

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5685610号
(P5685610)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月23日(2015.1.23)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02

請求項の数 45 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-22495 (P2013-22495)	(73) 特許権者	500117347
(22) 出願日	平成25年2月7日(2013.2.7)		シーマ・ラブス、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2006-547499 (P2006-547499) の分割		アメリカ合衆国55428ミネソタ州ブル ックリン・パーク、アスペン・レイン73 25番
原出願日	平成16年12月30日(2004.12.30)	(74) 代理人	100099623
(65) 公開番号	特開2013-100347 (P2013-100347A)		弁理士 奥山 尚一
(43) 公開日	平成25年5月23日(2013.5.23)	(74) 代理人	100096769
審査請求日	平成25年3月8日(2013.3.8)		弁理士 有原 幸一
(31) 優先権主張番号	60/533, 619	(74) 代理人	100107319
(32) 優先日	平成15年12月31日(2003.12.31)		弁理士 松島 鉄男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114591
(31) 優先権主張番号	60/615, 665		弁理士 河村 英文
(32) 優先日	平成16年10月4日(2004.10.4)	(74) 代理人	100125380
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 中村 綾子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 概して線状の発泡性経口フェンタニル投薬形態および投与方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

フェンタニル遊離塩基として計算して100 μ g~800 μ gのフェンタニルまたは同量のその塩と、投薬形態の5重量%~85重量%の量の発泡性物質と、投薬形態の0.5重量%~25重量%の量のpH調整物質と、マンニトールと、投薬形態の0.25重量%~20重量%の量のグリコール酸デンプンを含む投薬形態であって、前記投薬形態が、頬側投与、歯肉投与または舌下投与による患者の口腔粘膜を介した前記フェンタニル送達に適しており、フェンタニルまたはその塩の用量とCmaxとが直線関係にある、投薬形態。

【請求項2】

前記pH調整物質が、局所pHを少なくとも0.5pH単位変化させることができる量で選択されて供される、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項3】

前記pH調整物質が、炭酸塩または重炭酸塩である、請求項2に記載の投薬形態。

【請求項4】

前記マンニトールが、10%w/wから80%w/wの間の量で存在する、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項5】

圧縮錠である、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項6】

80%を超えるフェンタニルを有するACTIQ（商標）投薬形態に匹敵するCmaxを有する、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項7】

80%を超えるフェンタニルを有するACTIQ（商標）投薬形態に高度に匹敵するCmaxを有する、請求項6に記載の投薬形態。

【請求項8】

80%を超えるフェンタニルを有するACTIQ（商標）投薬形態に非常に高度に匹敵するCmaxを有する、請求項7に記載の投薬形態。

【請求項9】

フェンタニルまたはその塩の初回量が、フェンタニル遊離塩基として計算して100μgであり、フェンタニルまたはその塩の量が、副作用を最小にしながらか適切に沈痛されるように漸増させられる、請求項1～8のいずれかに記載の投薬形態。

10

【請求項10】

用量に対するCmaxの比が、2.0pg/mL/μgから4.0pg/mL/μgの間である、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項11】

用量に対するCmaxの比が、2.5pg/mL/μgから3.5pg/mL/μgの間である、請求項10に記載の投薬形態。

【請求項12】

用量に対するCmaxの比が、2.7pg/mL/μgから3.5pg/mL/μgの間である、請求項11に記載の投薬形態。

20

【請求項13】

フェンタニル遊離塩基として計算して100μg～800μgのフェンタニルまたは同量のその塩と、発泡性物質と、局所pHを少なくとも0.5pH単位変化させることができる量で選択されて供されるpH調整物質と、マンニトールと、グリコール酸デンプンを含む投薬形態であって、前記投薬形態が、頬側投与、歯肉投与または舌下投与による患者の口腔粘膜を介した前記フェンタニルの送達に適しており、フェンタニルまたはその塩の用量とCmaxとが直線関係にあり、用量に対するCmaxの比が2.0pg/mL/μgから4.0pg/mL/μgの間であるか、またはCmaxが80%を超えるフェンタニルを有するACTIQ（商標）投薬形態に匹敵する、投薬形態。

30

【請求項14】

用量に対するCmaxの比が、2.7pg/mL/μgから3.5pg/mL/μgの間である、請求項13に記載の投薬形態。

【請求項15】

フェンタニルまたはその塩の初回量が、フェンタニル遊離塩基として計算して100μgであり、フェンタニルまたはその塩の量が、副作用を最小にしながらか適切に沈痛されるように漸増させられる、請求項13または14に記載の投薬形態。

【請求項16】

Cmaxが80%を超えるフェンタニルを有するACTIQ（商標）投薬形態に匹敵する、請求項15に記載の投薬形態。

40

【請求項17】

前記発泡性物質が投薬形態の5重量%～85重量%の量で存在し、前記pH調整物質が投薬形態の0.5重量%～25重量%の量で存在し、前記グリコール酸デンプンが投薬形態の0.25重量%～20重量%の量で存在する、請求項13または15に記載の投薬形態。

【請求項18】

前記発泡性物質が投薬形態の15重量%～60重量%の量で存在し、前記pH調整物質が投薬形態の2重量%～20重量%の量で存在し、前記グリコール酸デンプンが投薬形態の0.5重量%～15重量%の量で存在する、請求項17に記載の投薬形態。

【請求項19】

50

前記マンニトールが、10% w/w から 80% w/w の間の量で存在する、請求項 17 に記載の投薬形態。

【請求項 20】

F 1 包装に包装された、請求項 1 または 13 に記載の投薬形態。

【請求項 21】

必要とする患者の痛みの治療のための投薬形態であって、フェンタニル遊離塩基として計算して $100\ \mu\text{g} \sim 800\ \mu\text{g}$ のフェンタニルまたは同量のその塩と、マンニトールと、発泡性物質と、局所 pH を少なくとも 0.5 pH 単位変化させることができる量で選択されて供される pH 調整物質と、グリコール酸デンプンとを含む、必要とする患者の痛みの治療のための投薬形態であって、前記投薬形態が、頬側投与、歯肉投与または舌下投与による患者の口腔粘膜を介した前記フェンタニル送達に適しており、フェンタニルまたはその塩の用量と C_{max} とが直線関係にあり、用量に対する C_{max} の比が、 $2.0\ \text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から $4.0\ \text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間であるか、または C_{max} が 80% を超えるフェンタニルを有する ACTIQ (商標) 投薬形態に匹敵し、患者の口腔粘膜を介して治療有効量の前記フェンタニルを送達するのに十分な時間前記口腔粘膜に密接に接触させた状態に維持して用いるための投薬形態。

10

【請求項 22】

前記口腔粘膜に接触した状態に維持される時間が 10 分間から 30 分間の間である、請求項 21 に記載の投薬形態。

【請求項 23】

前記口腔粘膜に接触した状態に維持される時間が、前記患者の血流に前記フェンタニル用量の少なくとも 75% が吸収されるのに十分な時間である、請求項 21 に記載の投薬形態。

20

【請求項 24】

前記痛みが、癌の突出痛、背痛、神経障害性の痛み、手術痛、または術後の痛みからなる群から選択される、請求項 21 に記載の投薬形態。

【請求項 25】

癌の突出痛の発現の治療のための投薬形態であって、フェンタニル遊離塩基として計算して $100\ \mu\text{g} \sim 800\ \mu\text{g}$ のフェンタニルまたは同量のその塩を、投薬形態の 5 重量% ~ 85 重量% の量の発泡性物質と、投薬形態の 0.5 重量% ~ 25 重量% の量の pH 調整物質と、投薬形態の 0.25 重量% ~ 20 重量% の量のグリコール酸デンプンと、マンニトールとを含む、癌の突出痛の発現の治療のための投薬形態であって、前記投薬形態が、患者の口腔粘膜を介した前記フェンタニルの送達に適しており、フェンタニルまたはその塩の用量と C_{max} とが直線関係にあり、フェンタニルまたはその塩の初回量が、フェンタニル遊離塩基として計算して $100\ \mu\text{g}$ であり、フェンタニルまたはその塩の量が、副作用を最小にしながらか適切に沈痛されるように漸増させられる、前記口腔粘膜を介して治療有効量の前記フェンタニルを送達するのに十分な時間前記患者の口内の頬と上歯肉または下歯肉との間に置いて用いるための投薬形態。

30

【請求項 26】

フェンタニルの頬側投与、歯肉投与または舌下投与のための錠剤の作製方法であって、フェンタニル塩基として測定して用量あたり $100\ \mu\text{g}$ から $800\ \mu\text{g}$ の間の量のフェンタニルもしくはその塩または同量のその塩を供するステップと、投薬形態の 5 重量% ~ 85 重量% の量の発泡性物質、投薬形態の 0.5 重量% ~ 25 重量% の量の pH 調整物質、マンニトールと、および投薬形態の 0.25 重量% ~ 20 重量% の量のグリコール酸デンプンを供するステップと、前記フェンタニル、発泡性物質、pH 調整物質およびグリコール酸デンプンをブレンドするステップと、得られたブレンドを少なくとも 1 つの錠剤に圧縮するステップとを含み、前記錠剤が、フェンタニルまたはその塩の用量と C_{max} とが直線関係をもたらす、方法。

40

【請求項 27】

前記錠剤を F 1 包装に包装するステップをさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

50

【請求項 28】

前記投薬形態の10重量%から80重量%の間の量のマンニトールを供するステップと、前記得られたブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記マンニトールを、前記フェンタニル、発泡性物質、pH調整物質およびグリコール酸デンプンとブレンドするステップとをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

前記マンニトールが噴霧乾燥マンニトールである、請求項27に記載の方法。

【請求項 30】

前記ブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記ブレンドに潤滑剤を添加するステップをさらに含む、請求項28に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記得られたブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記潤滑剤を前記フェンタニル、発泡性物質、pH調整物質、グリコール酸デンプンおよびマンニトールとブレンドするステップをさらに含む、請求項30に記載の方法。

【請求項 32】

前記錠剤が、5ニュートンから100ニュートンの間の硬さに圧縮される、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

前記錠剤をF1包装に包装するステップをさらに含む、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

前記錠剤が、5ニュートンから100ニュートンの間の硬さに圧縮される、請求項26に記載の方法。

20

【請求項 35】

前記錠剤をF1包装に包装するステップをさらに含む、請求項34に記載の方法。

【請求項 36】

フェンタニルの頬側投与、歯肉投与または舌下投与のための錠剤の作製方法であって、フェンタニル遊離塩基として計算して100 μ g~800 μ gのフェンタニルまたは同量のその塩を供するステップと、発泡性物質、局所pHを少なくとも0.5pH単位変化させることができる量で選択されて供されるpH調整物質、マンニトール、およびグリコール酸デンプンを供するステップと、前記フェンタニル、発泡性物質、pH調整物質およびグリコール酸デンプンをブレンドするステップと、得られたブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップであって、前記投薬形態が、頬側投与、歯肉投与または舌下投与による患者の口腔粘膜を介した前記フェンタニルの送達に適しているステップとを含み、前記錠剤が、フェンタニルまたはその塩の用量とC_{max}とが直線関係をもたらす、方法。

30

【請求項 37】

前記錠剤をF1包装に包装するステップをさらに含む、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記投薬形態の10重量%から80重量%の間の量のマンニトールを供するステップと、前記得られたブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記マンニトールを、前記フェンタニル、発泡性物質、pH調整物質およびグリコール酸デンプンとブレンドするステップとをさらに含む、請求項36に記載の方法。

40

【請求項 39】

前記マンニトールが噴霧乾燥マンニトールである、請求項38に記載の方法。

【請求項 40】

前記ブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記ブレンドに潤滑剤を添加するステップをさらに含む、請求項38に記載の方法。

【請求項 41】

前記得られたブレンドを少なくとも1つの錠剤に圧縮するステップの前に、前記潤滑剤

50

を前記フェンタニル、発泡性物質、pH調整物質、グリコール酸デンプンおよびマンニトールとブレンドするステップをさらに含む、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記錠剤が、5ニュートンから100ニュートンの間の硬さに圧縮される、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記錠剤をF1包装に包装するステップをさらに含む、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記錠剤が、5ニュートンから100ニュートンの間の硬さに圧縮される、請求項36に記載の方法。

【請求項45】

前記錠剤をF1包装に包装するステップをさらに含む、請求項44に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

フェンタニル(CAS登録番号437-38-7)N-フェニル-N-[1-(2-フェニル-エチル)-4-ピペリジニル]プロパンアミドおよびその塩、特に、そのクエン酸塩(CAS登録番号990-73-8)は、アヘン薬であり、規制物質であり、且つ非常に強力な麻薬性鎮痛薬である。フェンタニルおよびそのクエン酸塩は、現在、多数の企業から多数の送達形態で市販されている。例えば、フェンタニルは、注射用およびスティック上の経口ロゼンジとして利用可能であり、後者は、商標名ACTIQで販売されている。ACTIQに関してFDA publication Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations(以後、「オレンジブック」)で3つの特許が特定されている:米国特許第4,671,953号、同第4,863,737号、および同第5,785,989号。第2のACTIQ形態も利用可能である。この形態は、スティック上に圧縮された錠剤であり得る。元のACTIQロゼンジと同様に、この第2の形態は、元のロゼンジと同一の崩壊速度(T_{max})、 C_{max} 、およびAUCを示すと考えられている。したがって、これらは、他に明確に記載するか状況を述べる場合以外は、集合的に考察される。

【0002】

Physician's Desk Reference, 57th ed. 2003 at page 1184に記載のCephalon, Inc., 145 Brandy Wine Parkway West, Chester, PA 19380により販売されているACTIQの添付文書の情報の検討により、ACTIQを投与された患者の苦痛の重症度に関する簡単な見通しが得られる。そのラベルによると、ACTIQは、「潜在的な癌の持続痛のためのアヘン薬療法を既に受けており、且つそれに耐性を示す悪性腫瘍患者の癌の突出痛の管理のためだけに適用する」(同上、原文を強調)。ACTIQラベルのテキストは、本明細書中で参照することにより組み込まれる。

【0003】

ACTIQの臨床試験では、癌の突出痛を、癌の持続痛を経験しているか、持続量のアヘン薬(少なくとも60mgのモルヒネ/日、50 μ gの経皮フェンタニル/時間、または等鎮痛薬用量の別のアヘン薬の1週間以上の投与が含まれる)で制御されている癌患者で起こる中等度から重度の痛みの一過性の再燃と定義していた。したがって、ACTIQを投与された患者は、慢性鎮痛薬治療を行っているにもかかわらず再燃する突然の耐えられない痛みのある患者である。このような突出痛からの痛みの緩和は、無情にも、患者の生活の質に直接影響を与える。このような患者のために、突出痛の緩和は、医学ができることができる唯一の行為であり得る。

【0004】

薬物における多くの事項と同様に、これには改善の余地がある。フェンタニルは、高価な薬物であり、製造コストは100ドル/g以上にも及ぶ。コストは最も重大な問題では決していないが、薬物のコストは、考慮すべき問題である。フェンタニル量を減少可能な処方物により、患者の全治療費を軽減することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

はるかに重要には、癌患者の突出痛をさらに有利に管理しながらこのような強力なアヘン薬の用量が軽減されることは、患者の治療全体に関して広範囲にわたり望ましい影響を与える。アヘン薬 μ 受容体アゴニスト（フェンタニルが含まれる）は、用量依存性の呼吸抑制を引き起こす。脆弱な個体では、推奨用量でさえも重篤または致命的な呼吸抑制が起こり得る。他の強力なアヘン薬と同様に、フェンタニルは、アヘン薬非耐性個体における重篤および致命的な呼吸抑制に関連している。従って、癌患者の突出痛エピソードの治療に使用される A C T I Q の初回量は 2 0 0 μ g でなければならず、各患者の副作用を最小にしながら適切に沈痛されるように個別に漸増しなければならない。副作用は、生命を脅かさないにしても、顕著であり得る。

10

【 0 0 0 6 】

さらに、 μ - アヘン薬アゴニストとしてのフェンタニルは、薬物依存性および耐性を起こし得る。薬物依存性自体が単独でこれらの癌患者型に必ずしも問題を引き起こすわけではない。しかし、フェンタニルを、他の型の痛みの治療に使用することもできる。このような治療プロトコルでは、依存性および耐性は、有意な問題であり得る。さらに、癌患者は、一般に、大量に投薬されている。より少ない用量でより長い期間投与することができることがより望ましい。

【 0 0 0 7 】

2001年3月13日発行のCIMA LABS INC., 10000 Valley View Road, Eden Prairie, MN 55344 に付与された米国特許第6,200,604号は、それぞれ36%の発泡物(effervescence)および1.57mgのフェンタニル塩を含む2つのフェンタニル処方物を例示している。その実施例Iの第5段落60行目から第6段落30行目までを参照のこと。その他のことでは米国特許第6,200,604号は、特に、経口薬の吸収に影響を与えるための透過増強剤の発泡物の使用を記載している。米国特許第6,759,059号および同第6,680,071号も参照のこと。Brendenberg, S., 2003 New Concepts in Administration of Drugs in Tablet Form: Formulation and Evaluation of a Sublingual Tablet for Rapid Absorption, and Presentation of an Individualized Dose Administration System, Acta Universitatis Upsalensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, 287, 83 pp. Uppsala ISBN 91 554 5600 6も参照のこと。

20

【 0 0 0 8 】

より低い用量のフェンタニルにもかかわらず類似の痛みの緩和を達成することができる場合、患者は、それほど多くない薬物を使用した場合に匹敵する利点を得ることができ、それにより、よりコストが安く、且つ副作用のリスクが軽減される。したがって、フェンタニル投与の改良は依然として望ましい。

30

【 発明の開示 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、痛みを治療するための経口崩壊 / 溶解性投薬形態 (dosage form)、この投薬形態の作製方法、このような投薬形態の使用法、および薬物の作製方法に関し、フェンタニルまたは1つまたは複数のその薬学的に許容可能な塩（本明細書中で「フェンタニル」を引用する場合、文脈上で別に示唆されない限り、全ての薬学的に許容可能な塩が含まれるとみなすべきである）を、現在利用可能な非発泡性ロリポップ (lollipop) 処方物（ロゼンジおよび打錠した錠剤の両方）と比較して少なくとも約45%少ないフェンタニルを含む用量で経口投与する。より低い用量にもかかわらず、本発明のこれらの経口崩壊性投薬形態の C_{max} は、はるかに多い（例えば、約2倍もの）薬物を含む他の投薬形態に匹敵するはずである。この文脈中の「匹敵する」は、本発明の投薬形態の C_{max} が、約2倍ものフェンタニルを有する A C T I Q の C_{max} の少なくとも約75%であることを意味する。したがって、本発明の400 μ g の錠剤を400 μ g の A C T I Q ロリポップと比較した場合、および両者を800 μ g の A C T I Q ロリポップと比較した場合、本発明の錠剤の C_{max} は、800 μ g の A C T I Q 処方物の C_{max} の少なくとも約75% ~ 約125%である。400 μ g の A C T I Q 処方物の C_{max} ははるかに低い。これは、遊離形態のフェン

40

50

タニルの重量に基づいて、約 800 μ g までの用量に当てはまる。この文脈（用量）中の「約」は、 $\pm 10\%$ を意味することに留意のこと。したがって、約 100 ~ 約 800 μ g は、90 ~ 880 μ g である。より好ましくは、本発明の文脈中の「匹敵する」はまた、本発明の投薬形態の C_{max} が、約 2 倍もの重量のフェンタニルを有する ACTIQ の C_{max} の約 80% から約 120% の間であることを意味し得る。これを、「高度に匹敵する」ということもできる。さらにより好ましくは、本発明の文脈中の「匹敵する」はまた、本発明の投薬形態の C_{max} が、約 2 倍もの重量のフェンタニルを有する ACTIQ の C_{max} の約 85% から約 115% の間であることを意味し得る。これを、「非常に高度に匹敵する」ということもできる。

【0010】

本発明の文脈中の「経口投薬形態」は、好ましくは、ACTIQ（商標）のようなロリポップ様ロゼンジが排除され、代わりに、経口崩壊性溶解性錠剤、カプセル、カプレット、ゲル、クリーム、およびフィルムなどが含まれる。好ましくは、これらの投薬形態は、発泡性錠剤 (effervescent tablet) である。さらに、これらは、pH 調整物質および崩壊剤を含んでもよい。一般に、これらの投薬形態は、口腔中の特定の位置に投与されるか置かれ、これらが崩壊および/または溶解する間（一般に、約 10 分 ~ 30 分）そこに留まる。

【0011】

本発明の別の好ましい態様では、嚥下 (being swallowed) よりもむしろ頬側 (buccal) 投与経路、歯内 (gingival) 投与経路、または舌下 (sublingual) 投与経路などによる口腔を介したフェンタニルおよび/または薬学的許容可能なその塩の投与のためにデザインされた経口崩壊性発泡性投薬形態を提供する。この処方物には、好ましくは、患者の手で容易に保持され、一旦投薬形態が口内で湿ると口内から取り出されるようなスティックまたは他のデバイスが含まれない。さらに、投薬形態は、対応する ACTIQ（商標）製品と比較した場合、少なくとも約 45% 少ないフェンタニル（遊離塩基物質として計算したその重量に基づいて）、より好ましくは約 45% から約 55% の間で少ないフェンタニルを含む。さらに、投薬形態は、 C_{max} に関して匹敵し、好ましくは高度に匹敵し、さらにより好ましくは非常に高度に匹敵し、一般に、同等に発泡性を示す。

【0012】

したがって、ACTIQ（商標）処方物中に 1600 μ g のフェンタニルが存在する場合、本発明の対応する投薬形態は、約 880 μ g 以下のフェンタニルを含むであろう。より好ましくは、約 800 μ g のフェンタニルを含むであろう。さらに、このような薬物量の劇的な減少にもかかわらず、種々の薬物について測定した少なくとも 1 つまたは複数の伝統的な薬物動態学的性質 (C_{max} など) は、優れていないにしても類似しているである。例えば、本発明によれば、処方物は、少なくとも 80 重量% を超えるフェンタニルを含む対応する ACTIQ（商標）製品と比較した場合、より短い T_{max} （最大濃度が達成される時間）および/または、優れていないにしても匹敵する C_{max} （投与後の患者で認められる最も高い血中濃度）を示し得る。AUC（または、曲線下面積）は、一般に、意図する投薬量範囲にわたって、より多いフェンタニル含有量の投薬形態について線形である。

【0013】

本発明の特に好ましい態様では、詳細には、約 100 ~ 800 μ g / 投与の用量範囲でのフェンタニル用量（遊離塩基として重量によって測定）と C_{max} との間がほぼ直線関係にある処方物を製造することができることが発見された。「直線」は、90 μ g から 880 μ g の間の種々のフェンタニル用量を含む少なくとも 3 つの一連の投薬形態の一部として処方した場合、0.15 以内の p 値 (0.15 以下の p 値) の ANOVA を使用して、90 ~ 880 μ g (より好ましくは、100 ~ 810 μ g) の用量での用量正規化 C_{max} に有意差がないことを意味すると理解すべきである。これは、本発明の好ましい直線性の決定方法である。別の言い方をすれば、 $\ln(C_{max}) - \ln(\text{用量})$ 勾配は、 $1 \pm 15\%$ (0.85 ~ 1.15) のはずである。本明細書中で考察されている研究に記載するよ

10

20

30

40

50

うに、200、500、および810 μg の用量は、本発明では、「直線」であった。1080 μg の用量は、先行技術よりも非常に優れているが、他の用量と比較した用量に対する C_{max} に関して、本明細書中で定義される「直線」ではなかった。

【0014】

この用量範囲において、用量に対する C_{max} の比が、約2.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約4.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間である。これは、用量(μg)あたりに正規化した、1 mLの血清あたりのフェンタニル塩基の pg 、または血液または他の流動体中で測定した場合の対応する量である。本発明の「~の間」には、終点が含まれる。より好ましくは、比は、約2.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ ~約3.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ 、さらにより好ましくは約2.7 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約3.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間である。これらの範囲は、適切な臨床試験における少なくとも10人の患者について計算した平均データに基づく。対照的に、試験により、ACTIQは約1.4 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の比が得られることが立証された。したがって、同量のフェンタニルを含む投薬形態について、本発明は、本発明を使用して、少なくとも880 μg までの用量(例えば、約800 μg)で約2倍の C_{max} を得ることができる。別の実施形態では、これらの投薬形態はまた、約100~約800 μg のフェンタニル(遊離塩基)または対応量の塩の範囲にわたって処方した場合、用量と C_{max} との間に直線関係が得られるである。勿論、単回投与の強度(strength)について、これは、この用量についての用量と C_{max} との比が、記載の範囲にわたり種々の量のフェンタニルを含むように同一の処方物を単に変化させることによって製造された系列と直線関係を示すことを意味する。

【0015】

遊離塩基物質の重量に基づいて800 μg 以下のフェンタニルを含み、約1.5時間未満、最も好ましくは約1時間未満の T_{max} を有する、頬側、歯内または舌下に投与するようにデザインしたフェンタニルの発泡性投薬形態も本発明の1つの態様として好ましい。さらに、上記で考察するように、これらの投薬形態の望ましい C_{max} は、約2.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約4.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間である。痛みを治療するためのこれらの投薬形態の投与方法も意図される。

【0016】

本発明の特に好ましい実施形態では、これらの処方物は、pH調整物質を添加するか添加しないで(好ましくは、添加する)透過増強剤として作用するための発泡物を含む。より好ましくは、pH調整物質は、発泡物を生成するために使用される成分、化合物、または分子の1つ以外の物質である。特に好ましい投薬形態はまた、用量を減少させ、直線性、および/または C_{max} と本明細書に記載された用量との比が得られる崩壊剤を含む。崩壊剤の1つの特に好ましい例は、グリコール酸デンプン(starch glycolate)である。先ほど記載した崩壊剤と同一の性能を促進する充填剤(filler)を含む投薬形態も好ましい。最も好ましくは、充填剤はマンニトールである。

【0017】

本発明の特に好ましい実施形態では、1 mgまで、より好ましくは、遊離塩基としてその重量について測定した100、200、300、400、600、または800 μg のフェンタニルを含み、少なくとも1つの発泡性物質(effervescent couple)、少なくとも1つのpH調整物質、および適切な賦形剤をさらに含む頬側投与、歯内投与または舌下投与に適した経口投薬形態を提供する。好ましくは、このような処方物は、1.5時間以下の T_{max} および/または約2.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約4.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間の C_{max} を得ることができる。別の言い方をすれば、本発明の投薬形態の C_{max} は、少なくとも約80重量%を超えるフェンタニルを含むACTIQ(商標)投薬形態の C_{max} に匹敵する。別の好ましい実施形態では、これらの投与形態は、少なくとも約80重量%を超えるフェンタニル遊離塩基を有するACTIQ(商標)の約25%以内、好ましくは20%以内、さらにより好ましくは約15%以内の C_{max} を有する。

【0018】

本発明の別の特に好ましい実施形態では、遊離塩基として測定した約100、200、

10

20

30

40

50

300、400、600、または800 μg のフェンタニル、少なくとも1つの発泡性物質、および少なくとも1つのpH調整物質、ならびに適切な賦形剤を含む頬側投与、舌下投与または歯内投与に適した経口崩壊性錠剤であって、前記投薬形態が、1.5時間以下の T_{max} および/または約2.7 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約3.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間の C_{max} を得ることができる、経口崩壊性錠剤を提供する。

【0019】

本発明のさらに別の実施形態では、本明細書中に前述した任意の処方物は、本質的に、好ましくは約800 μg 以下(すなわち、880 μg まで)のフェンタニル、発泡性物質、少なくとも1つのpH調整物質、および約2.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約4.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間、より好ましくは約2.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約3.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間、最も好ましくは約2.7 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約3.5 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間の C_{max} を得ることができる適切な賦形剤からなることができ、且つ匹敵する C_{max} が得られるACTIQ(商標)投薬形態よりも少なくとも約45%少ないフェンタニルを含む。この文脈では、「本質的に~からなる」は、本発明の基本的および新規の特徴を変化させてしまう任意の賦形剤または賦形剤の組み合わせ、必要に応じて、任意の量の任意の賦形剤または賦形剤の組み合わせ、ならびに任意のpH調整物質または任意の量のpH調整物質を排除することを意味する。したがって、 T_{max} を2.5時間以上に増加させ得る特定の賦形剤または賦形剤の混合物は排除されるであろう。同様に、また一方では例示のみを目的として、 C_{max} を意図しないレベルに変化させてしまう特定の量で提供される賦形剤の組み合わせは排除されるであろう。一般に望ましくないが、本発明の投薬形態の T_{max} または C_{max} を有意に変化させない少量の架橋PVPおよび/またはラクトース水和物を、依然として使用することができる。しかし、それぞれ5%および20%のレベルで共に使用した場合、これらは、性質に悪影響を及ぼし得る。したがって、これらの賦形剤の量の組み合わせは排除されるであろう。

【0020】

本発明のこの態様の特に好ましい実施形態では、本質的に以下からなる投薬形態を提供する：フェンタニル遊離塩基として計算した90 μg から880 μg の間のフェンタニルまたはその塩、グリコール酸デンプンナトリウム、マンニトール、少なくとも1つのpH調整物質、および少なくとも1つの発泡性物質。好ましくは、これらの投薬形態の T_{max} は約1.5時間以下であり、用量に対する C_{max} の比は約2.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ から約4.0 $\text{pg/mL}/\mu\text{g}$ の間であり、 C_{max} と用量は直線関係にあり、および/または C_{max} は本明細書中に定義の C_{max} に匹敵し、投薬形態は、頬側投与、舌下投与、または歯内投与に適している。より好ましくは、遊離塩基として測定したフェンタニルの量は、100~800 μg である。

【0021】

痛み(一般に、背痛(back pain)、腰痛(lower back pain)、関節痛、任意の形態の関節痛、外傷または事故由来の痛み、神経障害性の痛み、手術痛もしくは術後の痛み、癌以外の疾患または容態由来の痛み、および癌性の痛み(特に、癌の結果としての突出痛)が含まれるが、これらに限定されない)を経験した患者へのフェンタニルの投与方法も本発明の別の態様として意図する。好ましい方法は、約100~800 μg の間の用量のフェンタニル(遊離塩基として測定)を含む頬側投与、歯内投与、または舌下投与のための本明細書中に開示の任意の経口崩壊性発泡性錠剤を、必要とする患者に投与する工程と、前記用量(またはその治療に有意なおよび/または有効な部分)を口腔から血流に輸送するのに十分な時間患者の口内に投薬形態を保持する工程とを含む。好ましくは、患者は、投与物(the dose)を、嚥下せず、その代わりに、実施可能な範囲内で、口内または口腔内の1つまたは複数の表面を介して体内にフェンタニルを確実に侵入させるように指導されているか、訓練されているか、見張られている。本方法はまた、好ましくは、実質的に投薬形態を口内で移動させることなく投薬形態を口内に保持する工程を含む。別の好ましい態様では、投与物は溶解/崩壊するか、平均滞留時間が5分から30分の間である。

【0022】

10

20

30

40

50

1つのこのような方法は、フェンタニル遊離塩基として計算した初回量が約100 μ gのフェンタニルまたは同量のその塩を、投薬形態の約5重量%~約85重量%の量の発泡性物質、投薬形態の約0.5重量%~約25重量%の量のpH調整物質、および投薬形態の0.25重量%~約20重量%の量のグリコール酸デンプンを含む投薬形態で供する工程を含む、癌の突出痛の出現の治療方法である。投薬形態は、患者の口腔粘膜を介したフェンタニルの送達に適している。「供する」は、包装から投薬形態を取り出すことまたはこのような投薬形態を誰かに分配させるか投薬させることが含まれると理解される。本方法はまた、投薬形態を、口腔粘膜を介して治療有効量のフェンタニルを送達するのに十分な時間患者の口内の頬と上歯肉または下歯肉との間に置く工程を含む。この方法を、他の型の痛み（背痛、手術痛もしくは術後の痛み、および神経障害性の痛みの任意の型が含まれる）の治療のために使用することができる。

10

【0023】

望ましい C_{max} を有することが好ましい、遊離塩基として計算した880 μ g以下のフェンタニルを含む1.5時間以下の T_{max} を得ることができる口腔内へのフェンタニルの投与のためにデザインされた経口崩壊性錠剤を製造することができることは予想されなかったであろう。ACTIQロゼンジについての特定の文献では約45分の T_{max} が示唆されているが、試験によりむしろ2時間に近いことが示されている。

【0024】

頬側投与経路、舌下投与経路または歯内投与経路を介した口腔へのフェンタニルの投与のためにデザインされた経口崩壊性投薬形態であって、ACTIQ（商標）投薬形態よりも少なくとも約45%少ないフェンタニルを含み、匹敵する C_{max} データが得られるものを製造することができることは予想されなかった。

20

【0025】

治療有効量（痛みをいくらか緩和することができる量）、一般に、75%超、より好ましくは80%超、特に好ましくは90%以上のフェンタニル用量が口腔粘膜を介して口腔から血流に吸収される、経口崩壊性投薬形態を製造し、これを痛み、特に、癌患者が経験する突出痛を治療するために使用することができることも予想されなかった。

【0026】

現在市販されている製品と比較してはるかに少量の活性薬(active drug)を有する投薬形態の C_{max} が、投薬量に対する C_{max} に関して直線関係にあり得る（例えば、約100 μ gから約800 μ gの間（90~880 μ g）の範囲において信頼区間は $\pm 15\%$ ）ことも予想されなかった。

30

【0027】

本発明の別の態様によれば、約100 μ g~約800 μ gの範囲にわたる用量と C_{max} との間の直線関係、同用量のACTIQなどの非発泡性処方物と比較した場合に少なくとも約45%少ないフェンタニル用量で匹敵する C_{max} 、用量に対する C_{max} の比が2.0pg/mL/ μ g~4.0pg/mL/ μ gの1つまたは複数を得ることができる、頬側、歯内、または舌下用発泡性フェンタニル投薬形態の作製方法を提供する。上記のように、投薬形態あたり約100 μ g~約800 μ gの量のフェンタニル（遊離塩基の重量に基づく）、有効量の発泡性物質、pH調整物質を含まない同一処方物と比較した場合に、本明細書中に記載のように測定したところ、患者の口内（「局所pH」）に一旦置かれると、経口粘膜および投薬形態の表面接触領域の微環境における局所pHを少なくとも0.5pH単位変化させることができる有効量のpH調整物質、および用量を減少させ、直線性および C_{max} と用量との比が得られる崩壊剤との混合によってこれを達成する。これらを、従来技術を使用して、錠剤に圧縮するか、別の投薬形態に形成する。使用した各材料を混合前に顆粒化することができるが、このプロセスを顆粒化することなく行うことが好ましい。したがって、湿式造粒した糖を、充填剤として使用することができるが、乾燥圧縮法および直接圧縮法を行うことができる。

40

【0028】

より好ましくは、本方法を使用して、約100 μ g~約800 μ gの範囲にわたって、

50

用量と C_{max} との間の直線関係、同一用量の ACTIQ と比較した場合に少なくとも約 50% 少ないフェンタニルの用量で高度に匹敵する C_{max} 、および / または約 2.7 pg/mL / μ g から約 3.5 pg/mL / μ g の間の用量に対する C_{max} の比が得られる投薬形態、好ましくは錠剤を作製する。各々が約 100 μ g から約 800 μ g の間のフェンタニルを有する所定の投薬形態数を得るのに適切な量のフェンタニルまたはその塩、最終投薬形態の約 5 重量% ~ 約 85 重量% の量 (w/w) の発泡性物質、約 0.5% w/w ~ 約 25% w/w の量の pH 調整物質、約 0.25% w/w から約 20% w/w の間の量のグリコール酸デンプン (マンニトールを含むか含まない) の混合およびこれらの乾燥状態の錠剤への圧縮によってこれを達成する。好ましくは、pH 調整物質により、局所 pH が、pH 調整物質を含まない同一の処方物と比較した場合に、少なくとも約 1 pH 単位変化する。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

特許請求の範囲を含む明細書全体にわたり、用語「comprise」およびこの用語のバリエーション (「comprising」および「comprises」など) ならびに「have」、「having」、「includes」、「include」、および「including」およびこれらの変化形は、言及する指定された工程、要素、または材料が不可欠であるが、他の工程、要素、または材料を付加し、特許請求の範囲または開示の範囲内で構築物をさらに形成することができることを意味する。発明の説明および特許請求の範囲で引用される場合、本発明および特許請求の範囲が、付随する事象が存在し、且つ追加可能であると見なされることを意味する。これら

20

【0030】

本発明の目的のために、特定の性質、特徴、または可変物 (variable) に関して他で定義しない限り、用語「実質的に」は、任意の基準 (性質、特徴、または可変物など) に適用され、達成すべき利点または望ましい条件もしくは性質の値 (property value) を満たすと当業者に理解されるような手段で、記載の基準を満たすことを意味する。

【0031】

本発明は、1つの態様では、頬側投与、舌下投与、または歯内投与に適した、フェンタニル遊離塩基として計算した約 100 μ g から約 800 μ g (マイクログラム) の間のフェンタニルまたはその塩を含む投薬形態を含む。投薬形態は、十分な時間口腔粘膜に投薬形態を接触させることによって適切に投与した場合、1.5 時間以下の T_{max} を得ることができる。さらにまたはその代わりに、用量に対する C_{max} の比は、約 2.0 pg/mL / μ g から約 4.0 pg/mL / μ g の間、より好ましくは約 2.3 pg/mL / μ g から約 3.5 pg/mL / μ g の間、最も好ましくは約 2.7 pg/mL / μ g から約 3.5 pg/mL / μ g の間と理解される。最も好ましくは、同一の方法で処方した他の用量と比較して、約 100 μ g から約 800 μ g の間の用量では、用量と C_{max} との間は直線関係にある。

30

【0032】

投薬形態は、好ましくは、少なくとも 1つの pH 調整物質および少なくとも 1つの発泡性物質をさらに含む。これらは、それぞれ、所望の T_{max} および / または C_{max} を得るのに十分な量で供される。投薬形態はまた、好ましくは、少なくとも 1つの pH 調整物質および少なくとも 1つの発泡性物質と組み合わせて所望の T_{max} および / または C_{max} が得られる量で選択して供される少なくとも 1つの賦形剤を含む。

40

【0033】

痛みを経験した患者へのフェンタニルの投与方法は、本発明の別の態様である。この方法は、経口崩壊性投薬形態を必要とする患者の口腔粘膜に接触させる工程を含み得る。投薬形態は、投薬形態あたり約 100 ~ 800 (90 ~ 880) μ g (遊離塩基として測定) の用量のフェンタニルまたはその塩を含む。投薬形態は、好ましくは、商業的に公知の送達形態を使用して処方した投薬形態より少なくとも 45% 少ないフェンタニルを含む投

50

薬形態について、1.5時間以下の T_{max} 、および/または約2.0 pg/mL/μgから約4.0 pg/mL/μgの間、より好ましくは約2.3 pg/mL/μgから約3.5 pg/mL/μgの間、最も好ましくは約2.7 pg/mL/μgから約3.5 pg/mL/μgの間の用量に対する C_{max} の比、 C_{max} と用量との間の直線関係を得ることができる。投薬形態は、治療に有意であるか有効なフェンタニル部分（好ましくは、75%超、より好ましくは80%超、最も好ましくは、90%以上の用量）が口腔粘膜を介して口腔から血流に送達されるのに十分な時間患者の口腔粘膜に接触した状態に維持する。

【0034】

本発明の別の態様は、投薬形態あたりフェンタニル遊離塩基として計算した約100 μgから約800 μgの間のフェンタニルを含む投薬形態を提供する。使用する場合、フェンタニル塩を、重量として同量のフェンタニル遊離塩基が得られる量で使用する。投薬形態は、頬側投与、舌下投与、または歯内投与に適したものである。投薬形態は、十分な時間口腔粘膜に投薬形態を接触させることによって適切に投与した場合、ACTIQ（商標）処方物（後者は、少なくとも80重量%を超えるフェンタニルを含む。）の C_{max} の少なくとも約75%～約125%、より好ましくは約80%から約120%の間、最も好ましくは約85%～約115%の C_{max} を得ることができる。好ましくは、この投薬形態はまた、記載の C_{max} を得るのに十分な量で少なくとも1つのpH調整物質および少なくとも1つの発泡性物質を含む。さらにより好ましくは、投薬形態は、少なくとも1つのpH調整物質および/または少なくとも1つの発泡性物質と組み合わせて、所望の C_{max} を得るのに十分な量で少なくとも1つの賦形剤をさらにも含む。

【0035】

投薬形態あたり約100～800 μg（遊離塩基として測定）の用量のフェンタニルまたは同量のその塩を含む経口崩壊性投薬形態を必要とする患者の口腔粘膜に接触させる工程を含む、痛みを経験した患者へのフェンタニルの投与方法も意図する。投薬形態は、少なくとも80重量%を超えるフェンタニルを含むACTIQ（商標）の C_{max} の少なくとも約75%～約125%、より好ましくは約80%から約120%の間、最も好ましくは約85%～約115%の C_{max} を示す。投薬形態は、治療に有意であるか有効なフェンタニル部分（好ましくは、75%超、より好ましくは80%超、最も好ましくは、90%またはそれを超える用量）が口腔粘膜を介して口腔から血流に送達されるのに十分な時間患者の口腔粘膜に接触した状態に維持する。

【0036】

発泡性物質およびpH調整物質の使用により、特にグリコール酸デンプンと組み合わせた場合、特に投与に必要なフェンタニル量に関して有意な利点を得ることができることを発見した。発泡性物質およびpH調整物質と組合わせた一定の賦形剤により、さらにより良好且つ非常に予想外の結果を得ることができることも見出された。

【0037】

特定の処方物が本明細書中に記載の結果を達成することができるかどうかの決定には、少なくとも10人の患者における処方物の日常的なヒト臨床研究に着手する必要がある。適切な臨床研究は、任意の伝統的モデルを使用するである。適切な研究例を以下に示す。

【0038】

[臨床研究のデザインおよび実施]

本研究およびインフォームドコンセントフォーム（ICF）は、治験審査委員会（IRB）から承認を受けた。全ての被験体は、研究前にIRB承認ICFを読み、署名した。署名したICFをファイルする。

【0039】

最初の2つの試験期間の研究では、指定した試験生成物および基準生成物の単回用量の任意抽出した非盲検の二重交差デザインを使用し、被験体を、試験期間3の間に3つのさらなる試験処方物のうちの1つを投与するために任意抽出した。全被験体を任意抽出し、10時間の一晚の絶食後の断食状態であった。3回の投与の間の洗い出し間隔は7日間であった。被験体を、フェンタニル投与から36時間クリニックに収容した。

【 0 0 4 0 】

被験体を、研究参加前の21日以内にスクリーニングした。スクリーニング手順は、病歴、身体検査（身長、体重、ブレイムサイズ、生命徴候、およびECG）、および臨床検査（血液学、血清化学、尿検査、HIV抗体スクリーニング、B型肝炎表面抗原スクリーニング、C型肝炎抗体スクリーニング、血清妊娠試験（女性のみ））、ならびにカンナビノイドおよびオピオイドのスクリーニングを含んでいた。

【 0 0 4 1 】

研究に参加した全被験体は、プロトコルに列挙した包含(inclusion) / 排除基準を満たした。42人の全被験体（男性17人および女性25人）が研究に参加し、そのうち39人の被験体（男性17人および女性22人）が研究を完了した。

10

【 0 0 4 2 】

被験体は、各投与前の朝にクリニックに報告し、投与の19時間前に昼食をとり、投与の14時間前に夕食をとり、投与の11時間前に軽食をとった。次いで、被験体は、10時間の一晚の絶食を行った。1日目に、標準化した食事計画を、投与から4.5時間後の昼食、投与から9.5時間後の夕食、および投与から13時間後の軽食より開始した。2日目に、投与から24.5時間後に朝食をとり、投与から28.5時間後に昼食をとり、投与から33時間後に夕食をとった。

【 0 0 4 3 】

被験体は、各収容の48時間前およびその間にいかなるアルコール、ブロッコリー、柑橘類、カフェイン、またはキサンチンを含有する食品または飲料も消費しなかった。被験体は、研究参加の少なくとも6ヶ月間はニコチンおよびタバコを使用しなかった。さらに、投与7日前および研究中は、市販の薬物を禁止した。投与14日前および研究中は、処方箋薬の使用を許可しなかった（女性のホルモン避妊薬を除く）。

20

【 0 0 4 4 】

研究中、被験体を、クエン酸フェンタニル投与から4時間着席したままにした。投与から0から4時間は水の摂取を制限した。投与前の10時間から投与後4時間まで食事を制限した。研究中、被験体に、いかなる激しい運動に関与することも許可しなかった。

【 0 0 4 5 】

以下に詳述するように、被験体に各時間でナルトレキソンを投与した。

A d m 1 : R e V i a (商 標) 5 0 m g (塩 化 ナ ル ト レ キ ソ ン 錠 剤)
Bristol Myers Squibb Company製

30

ロット番号：5C269A

使用期限：2004年4月

ロット番号：TB1798

使用期限：2005年3月

【 0 0 4 6 】

治療A、B、C、およびDに割り当てた被験体に、フェンタニル投与の15時間前および3時間前ならびに12時間後に240mLの水と共に1錠の50mgのナルトレキソン錠剤を経口投与した。

【 0 0 4 7 】

治療Eに割り当てた被験体に、フェンタニル投与の15時間前および3時間前に240mLの水と共に1錠の50mgのナルトレキソン錠剤を経口投与した。

40

【 0 0 4 8 】

各3つの期間に被験体に以下のフェンタニル治療の1つを行った。

【 0 0 4 9 】

A : O r a V e s c e n t (商 標) ク エ ン 酸 フェ ン タ ニ ル 錠 1 0 8 0 μ g (フェ ン タ ニ ル 塩 基 と し て)

CIMA LABS INC製

ロット番号：930502

治療Aに任意抽出した被験体に、上歯肉と大白歯錠の頬との間に配置した1錠の108

50

0 μ g のフェンタニル錠を経口に単回投与し、10 分間崩壊させた。「OraVescent (商標)」は、本発明の処方物および投薬形態を示すことに留意のこと。

【0050】

B : Actiq (商標) (経口経粘膜クエン酸フェンタニル) 1600 μ g に相当
Cephalon, Inc. or Anesta 製

ロット番号 : 02 689 W3

治療 B に任意抽出した被験体に、頬と下歯肉との間に配置した 1 単位の 1600 μ g の Actiq (商標) を経口に単回投与した。この単位を、ハンドルを使用して左右に移動させ、15 分間溶解させた。

【0051】

C : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル錠 1300 μ g (フェンタニル塩基として)

CIMA LABS INC 製

ロット番号 : 930503

治療 C に任意抽出した被験体に、上歯肉と大臼歯錠の頬との間に配置した 1 錠の 1300 μ g のフェンタニル錠を経口に単回投与し、10 分間崩壊させた。

【0052】

D : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル錠 810 μ g (フェンタニル塩基として)

CIMA LABS INC 製

ロット番号 : 930501

治療 D に任意抽出した被験体に、上歯肉と大臼歯錠の頬との間に配置した 1 錠の 810 μ g のフェンタニル錠を経口に単回投与し、10 分間崩壊させた。

【0053】

E : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル錠 270 μ g (フェンタニル塩基として)

CIMA LABS INC 製

ロット番号 : 930500

治療 E に任意抽出した被験体に、上歯肉と大臼歯錠の頬との間に配置した 1 錠の 270 μ g のフェンタニル錠を経口に単回投与し、10 分間崩壊させた。

【0054】

これらの各クエン酸フェンタニル錠の組成を、実施例 1 ~ 4 に記載する。

【0055】

着席時の生命徴候 (血圧、脈拍、および呼吸) を、投与前の朝 (0 時間) ならびに、投与から 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、5、6、8、10、24、および 36 時間後にそれぞれ評価した。投与から最初の 8 時間後に連続パルス酸素測定を行った。12 誘導心電図、臨床試験の評価 (血液学、血清化学、および尿検査)、および全生命徴候を含む身体検査を、研究終了時に行った。投与から 4 時間後に口内の刺激を評価した。被験体に、医師および / または看護師に研究中に起こった全ての有害事象を伝えるように指導した。

【0056】

以下の時間に治療 A ~ D に割り当てた被験体の血液サンプル (7 mL) を採血した : 投与前 (0 時間)、ならびに投与から 10、20、30、および 45 分後 ; ならびに 1、2、4、6、8、10、12、16、20、24、28、32、および 36 時間後。以下の時間に治療 E に割り当てた被験体の血液サンプル (7 mL) を採血した : 投与前 (0 時間)、ならびに投与から 10、20、30、および 45 分後 ; ならびに 1、2、4、6、8、9、10、11、12、14、16、20、および 24 時間後。薬物分析研究に全部で 54 個の血液サンプル (378 mL) を採血した。サンプルを回収し、蛍光照明下にて室温で処理した。血清サンプルを凝固させ、遠心分離で分離し、-20 で凍結し、アッ

10

20

30

40

50

セイまで凍結状態を保持した。

【0057】

[分析方法]

ヒト血清中のフェンタニルの LC - MS / MS (液体クロマトグラフィ - 質量分析 / 質量分析)

【0058】

[薬物動態学的方法および統計学的方法]

薬物動態学的分析および統計学的分析は、2001年1月発行の食品医薬品局の医薬品評価研究センター (CDER) の業界向けガイダンス (Guidance for Industry) (「生物学的等価性の確立への統計的アプローチ (statistical Approaches to Establishing Bioequivalence)」) および2003年3月発行の業界向けガイダンス (「経口投与製剤の生物学的利用能および生物学的等価性の研究 - 概論 (Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Consideration)」) に基づく。

10

【0059】

以下の包括的 (noncompartmental) 薬物動態パラメータを、WinNonlin Standard Edition version 2.1を使用した各処置についてのフェンタニル濃度 - 時間データから計算した。(名目上よりもむしろ) 実際のサンプリング時間を、分析で使用した。

【0060】

AUC (0 - t)

時間0から時間tまでの線形台形の和を使用して計算したフェンタニル濃度 - 時間曲線下面積 (式中、tは最後の測定可能な濃度の時間 (Ct) である)。

20

AUC (0 - inf)

時間0から無限時間までのフェンタニル濃度 - 時間曲線下面積 (AUC (0 - inf) = AUC (0 - t) + Ct / Kel) (式中、Kelは、末端消失速度定数である)。

AUC (0 - t) / AUC (0 - inf)

AUC (0 - inf) に対する AUC (0 - t) の比。AUCRともいう。

AUC (0 - tmax)

線形台形の和を使用して計算した基準処方物の時間0から T_{max} 中央値までの部分領域。

Kel

30

Log濃度 - 時間曲線の末端線形部分の末端線形部分の線形回帰によって計算した末端消失速度定数 (Kel = -勾配)。末端線形部分を目視検査によって決定した。

T1/2

Ln (2) / Kelとして計算した消失半減期。

C_{max}

最高測定フェンタニル濃度。

T_{max}

最高フェンタニル濃度に達するまでの時間 (内挿せずに得た)。

【0061】

この研究は、指定した試験生成物および基準生成物の単回用量の任意抽出した二重非盲検交差であった。(治療Aおよび治療B、第1期間および第2期間)の被験体を任意抽出して、第3期間中に3つのさらなる試験処方物(治療C、治療D、または治療E)の1つを投与した。被験体数が多いので、2群に分けて研究を行った。本研究の主な構成は、治療A - 治療Bであった。これら2つの治療を比較する分散分析のために、2つの順序 (AB、BA)、2つの期間 (1、2)、および2つの治療 (A、B) を考慮した。

40

【0062】

パラメトリック (正規理論) 一般線形モデルを、治療AおよびB由来の対数変換 AUC (0 - inf)、AUC (0 - t)、および C_{max} 値に適用した⁵⁻⁷。完全な分散分析 (ANOVA) モデルをモデル内の群で考慮し、以下の要因を含んでいた: 群、群内の期間、治療、順序、群による順序、群による順序内の被験体、および群による治療。群の相互

50

作用による治療が有意でなかったため、モデルの順序、順序内の被験体、期間、および治療に減少させた。順序の効果を、順序平均平方内の被験体を使用して試験し、全ての他の主な効果を残差を使用して試験した（平均平方誤差）。2つの一方的仮説を、試験および基準平均の比（治療A - 治療B）についての90%信頼区間の構築によって、AUC（0 - t）、AUC（0 - inf）、および C_{max} の5%レベルで試験した。

【0063】

治療Aおよび治療Bの T_{max} の相違を、ウィルコクソンの符号付順位検定（ $\alpha = 0.05$ ）を使用して評価した。

【0064】

血清フェンタニル濃度および薬物動態パラメータも、治療C、治療D、および治療E（それぞれ、1300 μ g、810 μ g、および270 μ gのOraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠）後に決定した。OraVescent（商標）クエン酸フェンタニル処方物の用量比例性を評価するために、混合線形モデルを、治療A、C、D、およびE由来の用量正規化 C_{max} およびAUCパラメータに適用した⁵⁻⁷。全モデルが群として考慮され、以下の項目を含んでいた：群、群内の期間、治療、順序、群による順序、群による順序内の被験体、および群による治療。3つのパラメータのうち2つ（ C_{max} およびAUC（0 - t））について群の相互作用による治療が有意でなかったため、治療要因を使用した一元配置分散分析に減少させた。全治療効果が見出された場合、基準として治療Aを使用して2つ1組の比較を行った。

【0065】

滞留時間値（処方物の口腔内に存在する時間の長さ）を、処方物の認められた消失時間および報告された消失時間から治療投与時間を引くことによって計算した。これらの値を集計し、要約統計量を示した。

【0066】

[結果]

[被験体の人口統計および性質]

全員で42人の被験体（男性17人および女性25人）が研究に参加し、そのうち39人の被験体（男性17人および女性22人）が研究を完了した。

【0067】

3人の被験体は、研究を継続しなかった/中止した。第1の被験体は、研究を続けることを望まなかったため、第2期前に断念した。第2の被験体は、研究を続けることを望まなかったため、第3期前に断念した。第3の被験体は、抗生物質を摂取したため第2期前に断念した。

【0068】

被験体の平均年齢は27歳（19～55歳の範囲）であり、被験体の平均身長は68インチ（62～74インチの範囲）であり、被験体の平均体重は152.1ポンド（109.0～197.0ポンドの範囲）であった。

【0069】

[プロトコルからの逸脱および有害事象]

研究実施中に以下のプロトコルからの逸脱があった。

【0070】

プロトコルによれば、被験体は、3.5時間の生命徴候の測定点で呼吸を測定する予定であった。第2期の1人の被験体は、3.5時間の測定点で呼吸を測定しなかった。2人の被験体については、第2期の3時間の測定点で生命徴候を再チェックしなかった。1人の被験体については、第3期の2.25時間の測定点で生命徴候を再チェックしなかった。これら2人の被験体の血液サンプルを、第1期（治療A）の0.33時間の測定点で適切にラベルしなかった。これらのサンプルを分析しなかった。プロトコルによれば、被験体は、3.5時間の生命徴候の測定点で脈拍を測定する予定であった。第1期の1人の被験体は、3.5時間の測定点で脈拍を測定しなかった。1つを超える上記逸脱がある被験体は存在しなかった。重篤な有害事象も報告されなかった。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

本研究由来の臨床サンプルを処理するために、全部で15バッチが必要であった。15バッチのうち、14バッチが許容可能であった。本研究で使用した許容可能な14バッチの逆算した標準濃度は、50.0～5000.0 pg/mL (ピコグラム/mL) の範囲を対象とし、濃度限度は50.0 pg/mLであった。許容可能な各バッチを使用して分析した品質管理サンプルの変動係数は7.89%以下であった。

【 0 0 7 2 】

〔 滞留時間 〕

滞留時間データを以下の表にまとめる。

【 表 1 】

10

錠剤/ロゼンジ滞留時間のまとめ

	治療 A	治療 B	治療 C	治療 D	治療 E
被験体番号	時間(分)	時間(分)	時間(分)	時間(分)	時間(分)
平均	21	34	19	25	22
SD	12	15	11	14	17
CV	58	44	56	57	75
SEM	2	2	3	4	4
N	40	42	12	13	14
最小	3	9	4	4	4
最大	48	77	33	50	62

治療 A = 1×1080 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠：試験

治療 B = 1×1600 mcg 経口経粘膜クエン酸フェンタニール (Actiq):基準

治療 C = 1×1300 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠：試験

治療 D = 1×810 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠：試験

治療 E = 1×270 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠：試験

SD = 標準偏差; CV = 変動係数; SEM = 平均の標準誤差; N = (実測) 数

20

【 0 0 7 3 】

1人の被験体は、治療C後に軽い口内の刺激(1～10のスケールの2)を生じたと報告した。刺激は、第3期間中の試験生成物の投与後に口内の右側で起こった。研究員の領域の目視検査によって治療E後に発赤が起こったとの報告が1例あった。発赤は、第3期間中の試験生成物投与後の右側の頬で起こった。

【 0 0 7 4 】

30

参加した42人の被験体のうち、40人の被験体が第1期および第2期を終了し、治療AおよびBについての要約統計量、ANOVA分析、および平均数中に含まれた。39人の被験体が、第1期、第2期、および第3期を終了し、用量比例性についての統計分析中に含まれた。

【 0 0 7 5 】

治療Aおよび治療B後の血清フェンタニール薬物動態パラメータの相加平均および標準偏差ならびに統計的比較を、以下の表にまとめる。

【表 2】

治療AおよびBについての血清フェンタニールの薬物動態パラメータのまとめ

薬物動態パラメータ	N	治療 A		N	治療 B		90% CI*	%平均比
		相加平均	SD		相加平均	SD		
Cmax(pg/mL)	40	2704.3	877.6	40	2191.6	693.5	. - .	.
AUC(0-tmax) (pg*時間/mL)	40	3840.1	1266.2	40	2566.2	911.82	. - .	.
AUC(0-t)(pg*時間/mL)	40	16537	5464.6	40	16701	6530.1	. - .	.
AUC(0-inf) (pg*時間/mL)	35	17736	5424.3	39	18319	7118.5	. - .	.
T1/2(時間)	35	11.7	5.04	39	11.2	4.37	. - .	.
Kel(1/時間)	35	0.0701	0.0310	39	0.0695	0.0227	. - .	.
AUCR	35	0.918	0.0458	39	0.917	0.0335	. - .	.
ln(Cmax)	40	7.854	0.3132	40	7.640	0.3349	111.82-136.20	123.4
ln[AUC(0-t)]	40	9.662	0.3226	40	9.649	0.3945	94.42-108.86	101.4
ln[AUC(0-inf)]	35	9.739	0.3027	39	9.742	0.3941	93.60-109.23	101.1

* = 表 1 3 の L S 平均に基づく。

治療 A = 1×1080 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠：試験

治療 B = 1×1600 mcg 経口経粘膜クエン酸フェンタニール (Actiq): 基準

10

【 0 0 7 6 】

ウィルコクソンの符号付順位検定の結果は、治療 A の T_{max} の中央値 (0 . 9 9 8 時間) が、治療 B (1 . 9 9 9 時間) と比較して有意に (p < 0 . 0 0 0 1) 早いことを示した。

20

【 0 0 7 7 】

治療 C、治療 D、および治療 E の各々および平均血清フェンタニール薬物動態パラメータを計算した。治療 E で K e l を計算できなかった被験体が 5 人存在した。したがって、これらの症例で A U C (0 - i n f)、A U C R、および T 1 / 2 を計算することができなかった。

【 0 0 7 8 】

治療 C、D、および E 後の血清フェンタニールの薬物動態パラメータの相加平均および標準偏差を、以下の表にまとめる。

【表 3】

治療 C、D、および E についての血清フェンタニールの薬物動態パラメータのまとめ

薬物動態パラメータ	N	治療 C		N	治療 D		治療 E		
		相加平均	SD		相加平均	SD	N	相加平均	SD
Cmax(pg/mL)	12	2791.4	874.3	13	2646.9	778.7	14	797.9	312.9
AUC(0-tmax)(pg*時間/mL)	12	4008.3	1259.1	13	3694.8	971.89	14	1095.6	433.92
AUC(0-t)(pg*時間/mL)	12	18921	6470.2	13	15339	4260.4	14	4333.5	1597.9
AUC(0-inf)(pg*時間/mL)	12	21033	7346.3	13	16831	4449.8	9	4221.9	1747.8
T1/2(Hr)	12	13.2	7.67	13	11.7	4.66	9	6.62	3.17
Kel(1/時間)	12	0.0687	0.0354	13	0.0703	0.0352	9	0.126	0.0538
AUCR	12	0.907	0.0683	13	0.909	0.0376	9	0.865	0.0381

治療 C = 1×1300 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

治療 D = 1×810 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

治療 E = 1×270 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

AUCR は、AUC_{0-t}/AUC_{0-∞}比である。

40

【 0 0 7 9 】

治療 A、C、D、および E についての p 値を含む用量比例性の評価を、以下の表にまとめる。

【表 4】

治療 A、C、D、および E についての血清フェンタニールの用量正規化パラメータのまとめ

		-----血清フェンタニール-----							
		治療 A		治療 C		治療 D		治療 E	
薬物動態パラメータ	P 値	相加平均	SD	相加平均	SD	相加平均	SD	相加平均	SD
C _{max} /用量 (pg/mL/mcg)	.	2.5	0.8	2.1	0.7	3.3	1.0	3.0	1.2
AUC(0-t)/用量 (pg*時間/mL/mcg)	.	15.474	5.01901	14.555	4.9771	18.937	5.2597	16.050	5.9180
AUC(0-inf)/用量 (pg*時間/mL/mcg)	.	16.585	5.00318	16.179	5.6510	20.779	5.4935	15.637	6.4732
ln(C _{max} /用量)	0.0127	0.8788	0.3115	0.7190	0.3151	1.137	0.3356	1.011	0.3974
ln[AUC(0-t)/用量]	0.1727	2.690	0.3170	2.625	0.3409	2.901	0.3032	2.706	0.4002
ln[AUC(0-inf)/用量]	0.0783	2.765	0.3003	2.725	0.3633	2.998	0.2894	2.691	0.3892

治療 A = 1 × 1080 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠
 治療 C = 1 × 1300 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠
 治療 D = 1 × 810 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠
 治療 E = 1 × 270 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

10

【 0 0 8 0 】

Ke1 値の時間間隔を決定した。

【 0 0 8 1 】

本研究の主な目的は、絶食条件下での市販の 1600 μg の経口経粘膜クエン酸フェンタニール Actiq (商標) (治療 B、基準) と比較した 1080 μg の用量の CIMA LABS INC OraVescent (商標) クエン酸フェンタニール錠 (治療 A、試験) の生物学的等価性を評価することであった。研究は、第 1 期間および第 2 期間のための単回用量の任意抽出した二重非盲検交差デザインであった。以下の 3 つの OraVescent (商標) クエン酸フェンタニール錠試験処方物の 1 つの投与のために、全被験体を第 3 期に戻した: 1300 μg (治療 C)、810 μg (治療 D)、または 270 μg (治療 E)。OraVescent (商標) クエン酸フェンタニール錠剤の用量比例性 (治療 A、C、D、および E) を評価した。

20

【 0 0 8 2 】

全員で 42 人の健常な被験体が最初に研究に酸化した。39 人の被験体が 3 つ全ての研究期間に参加し、40 人の被験体が治療 A および B (第 1 期間および第 2 期間) の両方を終了した。治療 A および B を終了した 40 人の被験体由来のデータは、薬物動態パラメータおよび統計分析に含まれた。

30

【 0 0 8 3 】

治療 A および B のフェンタニール C_{max}、AUC(0-t)、および AUC(0-inf) についての幾何最小二乗平均の比 (試験 / 基準) は、それぞれ、123.4%、101.4%、および 101.1% であった。これらのデータは、平均フェンタニール曝露は類似しているが、ピーク曝露は治療 B と比較して治療 A で高いことを示す。治療 A の T_{max} (0.998 時間) は、治療 B (2.00 時間) よりも早く、C_{max} は 23% 高く、これらは、フェンタニールの吸収速度が治療 B よりも治療 A で有意に、より早いことを示した。

40

【 0 0 8 4 】

90% 信頼区間での 111.82% ~ 136.20% の C_{max}、94.42% ~ 108.86% の AUC(0-t)、および 93.60% ~ 109.23% の AUC(0-inf) は、治療 A および B が AUC に関して生物学的等価性の要求を満たすが、C_{max} に関しては満たさないことを示した。実際、治療 A の C_{max} は、実施例 1 で例示した OraVescent (商標) 処方物を使用して投与した約 30 ~ 35 重量% 少ないフェンタニール用量で、1600 μg の Actiq (商標) 処方物と比較して統計的に有意に高い C_{max} が得られることを示す。C_{max} に関して生物学的に等価な結果を得るために、実際、匹敵する結果を得るために、比較物である Actiq (商標) 錠で見出されるフェンタニールよりも少なくとも約 45%、より好ましくは約 47.5%、さらにより好ましくは約 50% 少ないフェ

50

ンタニル（遊離フェンタニル重量として計算）を使用すべきである。この例では、約 800 ~ 880 μg が 1600 μg の ACTIQ に匹敵した。

【0085】

したがって、本発明および 1 mg 以下の投薬形態を使用して、最初に予想したよりもはるかに少ないフェンタニルを使用して匹敵する C_{max} を得ることができることを発見した。急速な T_{max} が実現された。これにより、有効性を低下させずに用量が減少する本明細書中に記載の利点を使用して意図される用量をさらに減少させることが可能である。

【0086】

フェンタニル AUC は、OraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠剤の投与後に用量が 270 ~ 1300 μg の範囲に比例的に（本明細書中に定義のように直線的に）増加した。4つのOraVescent（商標）用量の間で用量正規化 AUC（0 - t）または AUC（0 - inf）の有意差は認められなかった。用量正規化 C_{max} の比較のための有意な全治療効果が認められた。全被験体が治療 A を受けたので、基準として治療 A を使用して 2 つ 1 組の比較を行った。2 つ 1 組の比較を使用して、パターンは認められなかった。治療 D（810 μg ）と治療 A（1800 μg ）との間の有意差が見出された。

【0087】

1080 μg のOraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠の平均滞留時間（21分）は、Actiq（商標）（34分）よりも13分短かった。他の3つの用量のOraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠剤の平均滞留時間（19分、25分、および22分）は、1080 μg のOraVescent（商標）処方物に類似していた。

【0088】

OraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠の投与後に1人の被験体で口腔粘膜の軽度の刺激が報告され、1人の被験体が発赤を経験した。Actiq（商標）の投与後に刺激や発赤は認められなかった。

【0089】

1080 μg のOraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠および1600 μg の経口経粘膜クエン酸フェンタニル（Actiq（商標））の投与後の血清フェンタニルの薬物動態の比較により、2つの生成物間の平均フェンタニル曝露は類似しているが吸収速度は異なることが示された。AUC（0 - t）およびAUC（0 - inf）についての幾何最小二乗（「LS」）平均の比はほぼ100%であり、90%信頼区間は、80% ~ 125%の範囲内であった。幾何平均 C_{max} は、1080 μg のOraVescent（商標）クエン酸フェンタニルより23%高く、治療/基準比の90%信頼区間の上限は125%を超え、このパラメータの生物学的等価性基準を満たさなかったことを示した。したがって、さらなる用量の減少を実現することができる。OraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠の T_{max} は、有意に早くなった（1時間早い）。

【0090】

フェンタニル AUC は、用量に対して比例的に増加したが、OraVescent（商標）クエン酸フェンタニル処方物については270 ~ 1300 μg の全範囲にわたって完全に線形ではなかった。

【0091】

1080 μg のOraVescent（商標）クエン酸フェンタニル錠の平均滞留時間（21分）は、Actiq（商標）（34分）よりも13分短かった。本発明の「滞留時間」は、投薬形態の使用開始（口内への挿入）と実質的に全ての識別可能な投薬形態の消失との間の時間である。

【0092】

研究中に重篤または予期せぬ有害事象は存在しなかった。両処方物は、経口粘膜に十分に許容された。

【0093】

[引例]

1. Physician's Desk Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.;

10

20

30

40

50

2002.Actiq(商標);p.405-409。

2.Fentanyl.Micromedex [online] Vol.107:Health Series Integrated Index;2002 [Date Accessed:2003/Jun/371.http://www.tomescps.com。

3.Streisand YB,et al.Dose Proportionality and Pharmacokinetics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate.Anesthesiology 88:305 309,1998。

4.Naltrexone.Micromedex [online] Vol.107:Health Series Integrated Index;2002 [Date Accessed:2003/Jun16].http://www.tomescps.com。

5.SAS Institute,Inc.,SAS(商標)/STAT User's guide,Ver.6.4th ed.Vol.1.Cary,NC:SAS Institute;1989。

6.SAS Institute,Inc.,SAS(商標)/STAT User's guide,Ver.6,4th ed.Vol.2.Cary,NC:SAS Institute;1989。

7.SAS Institute,Inc.,SAS(商標)Procedures guide,Ver.6,3rd ed.Cary,NC:SAS Institute;1990。

【 0 0 9 4 】

第2の研究を同様に行った。本研究により、100～800 μ gの範囲の用量にわたる用量と C_{max} との間の一般的な直線関係が証明された。

【 0 0 9 5 】

本発明にかかる錠剤に処方されたクエン酸フェンタニル(本明細書中でOraVescent(商標)錠という)の用量比例性(AUCおよび C_{max})を治療に使用することができる範囲において評価し、ここで考察した研究の C_{max} の所見を確認するために本研究を行った。

【 0 0 9 6 】

プロトコルおよびインフォームドコンセントフォーム(ICF)は、治験審査委員会(IRB)から承認を受けた。全ての被験体は、研究開始前にIRB承認ICFを読み、署名した。本研究は、単回用量の任意抽出した4つの治療および4つの期間を使用した非盲検交差デザインであった。

【 0 0 9 7 】

被験体を、研究参加前の21日以内にスクリーニングした。スクリーニング手順は、病歴、身体検査(身長、体重、フレームサイズ、生命徴候、および心電図(ECG))、および臨床検査(血液学、血清化学、尿検査、HIV抗体スクリーニング、A型肝炎抗原スクリーニング、B型肝炎表面抗原スクリーニング、C型肝炎抗体スクリーニング、血清妊娠試験(女性のみ))、ならびにカンナビノイドおよびアヘン薬のスクリーニングを含んでいた。

【 0 0 9 8 】

研究に参加した全被験体は、プロトコルに列挙した包含/排除基準、代表研究者が再検討した病歴、および臨床検査による評価を満たし、被験体が研究に参加する前に身体検査を行った。全員で28人の被験体(男性16人および女性12人)が研究に参加し、そのうち25人の被験体(男性14人および女性11人)が研究を終了した。

【 0 0 9 9 】

被験体は、各投与前の午後にクリニックに報告し、14時に昼食をとり、19時に夕食をとり、22時に軽食をとった。次いで、被験体は、10時間の一晚の絶食を行った。1日目に、標準化した食事計画を、投与から13時30分の昼食、18時30分の夕食、および22時の軽食より開始した。2日目に、標準化した食事計画(朝食を含む)を開始した。

【 0 1 0 0 】

被験体は、各収容の48時間前およびその間にいかなるアルコール、ブロッコリー、カフェイン、またはキサントインを含有する食品または飲料も消費しなかった。投与10日前および研究を通してグレープフルーツを制限した。被験体は、研究の少なくとも6ヶ月前および研究完了までニコチンおよびタバコを使用しなかった。さらに、投与7日前および研究中は、市販の薬物(ハーブ系サプリメントが含まれる)を禁止した。投与14日前および研究中は、処方箋薬(MAOインヒビターが含まれる)を許可しなかった。

【 0 1 0 1 】

研究中、被験体を、クエン酸フェンタニル投与から4時間立位で着席したままにした。投与4時間までは水の摂取を制限した。投与前の10時間から投与後4時間まで食事を制限した。研究中、被験体に、いかなる激しい運動に関与することも許可しなかった。

【 0 1 0 2 】

以下の治療を受けさせるために、被験体を任意抽出した。

A d m l : ReVia (商標) (塩化ナルトレキソン錠剤) 5 0 m g

Duramed Pharmaceuticals, Inc. 製

ロット番号 : 402753001T

使用期限 : 2 0 0 6 年 6 月

10

【 0 1 0 3 】

被験体に、治療Aの投与の15時間前および3時間前に240mLの水と共に1錠の50mgのRevia(商標)錠を経口投与した。

【 0 1 0 4 】

被験体に、治療B、C、およびDの投与の15時間前および3時間前ならびに投与から12時間後および17時間後に240mLの水と共に1錠の50mgのRevia(商標)錠を経口投与した。

【 0 1 0 5 】

A : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル (2 0 0 μ g) 錠

CIMA LABS INC製

ロット番号 : 930859

治療Aに任意抽出した被験体に、上歯肉と大白歯上の頬との間に配置した1錠のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル(200μg)錠を経口に単回投与し、10分間崩壊させた。

20

【 0 1 0 6 】

B : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル (5 0 0 μ g) 錠

CIMA LABS INC製

ロット番号 : 930860

治療Bに任意抽出した被験体に、上歯肉と大白歯上の頬との間に配置した1錠のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル(500μg)錠を経口に単回投与し、10分間崩壊させた。

30

【 0 1 0 7 】

C : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル (8 1 0 μ g) 錠

CIMA LABS INC製

ロット番号 : 930501

治療Cに任意抽出した被験体に、上歯肉と大白歯上の頬との間に配置した1錠のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル(810μg)錠を経口に単回投与し、10分間崩壊させた。

【 0 1 0 8 】

D : OraVescent (商標) クエン酸フェンタニル (1 0 8 0 μ g) 錠

CIMA LABS INC製

ロット番号 : 930502

治療Dに任意抽出した被験体に、上歯肉と大白歯上の頬との間に配置した1錠のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル(1080μg)錠を経口に単回投与し、10分間崩壊させた。

40

【 0 1 0 9 】

着席時の生命徴候(血圧、心拍数、および呼吸数)を、投与前の朝ならびに、投与から0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、5、6、8、10、24、および36時間後にそれぞれ評価した。投与から最初の8時間後に連続パルス酸素測定を行い、投

50

与から最初の12時間はいつでも被験体は眠るよう試みた。12誘導ECG、臨床試験の評価（血液学、血清化学、および尿検査）、および全生命徴候を含む簡潔な身体検査を、研究終了時に行った。投与から4時間後に口内の刺激を評価した。各チェックイン時に、被験体が薬物適用領域で口角糜爛を生じていないことを裏付けるために口腔を試験した。被験体に、医師または看護師に研究中に起こった全ての有害事象を伝えるように指導した。

【0110】

以下の時間に治療Aに割り当てた被験体の血液サンプル（7mL）を採血した：投与前（0時間）、ならびに投与から10、20、30、および45分後；ならびに1、2、4、6、8、9、10、11、12、16、20、および24時間後。以下の時間に治療B、C、およびDに割り当てた被験体の血液サンプル（7mL）を採血した：投与前（0時間）、ならびに投与から10、20、30、および45分後；ならびに1、2、4、6、8、10、12、16、20、24、28、32、および36時間後。

10

【0111】

ヒト血清サンプルを、高感度および特異的なLC-MS/MS手順によってフェンタニル濃度について分析した。

【0112】

以下の包括的薬物動態パラメータを、WinNonlin Standard Edition version 2.1を使用した各処置についてのフェンタニル濃度-時間データから計算した。（名目上よりもむしろ）実際のサンプリング時間を、分析で使用した。

20

【0113】

AUC(0-t)

時間0から時間tまでの線形台形の和を使用して計算したフェンタニル濃度-時間曲線下面積（式中、tは最後の測定可能な濃度の時間（Ct）である）。

AUC(0-inf)

時間0から無限時間までのフェンタニル濃度-時間曲線下面積（AUC(0-inf) = AUC(0-t) + Ct / Kel）（式中、Kelは、末端消失速度定数である）。

AUC(0-t) / AUC(0-inf)

AUC(0-inf)に対するAUC(0-t)の比。AUCRともいう。Kel L log濃度-時間曲線の末端線形部分の末端線形部分の線形回帰によって計算した末端消失速度定数（Kel = -勾配）。末端線形部分を目視検査によって決定した。

30

T1/2

Ln(2) / Kelとして計算した消失半減期。

Cmax

最高測定フェンタニル濃度。

Tmax

最高フェンタニル濃度に達するまでの時間（内挿せずに得た）。

【0114】

フェンタニルの血漿濃度値を、記述統計学を使用して、治療および測定点によって列挙し、まとめた（平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、平均値の標準偏差（SEM）、サンプルサイズ、最小、最大、および中央値）⁹⁻¹¹。定量下限（LOQ）未満の値を、ゼロに設定した。平均および各濃度-時間プロットを示した。フェンタニルの薬物動態パラメータおよび用量正規化薬物動態パラメータを、治療によって集計し、要約統計量を計算した。

40

【0115】

200 μgから1080 μgまでの用量比例性を、Smithらによって記載された方法を使用して評価した⁸。第1に、対数変換パラメータを、混合効果モデル（用量の対数変換が含まれる）ならびに切片についての固定効果および変量効果を使用して分析した。このモデルを、SAS Proc Mixedを使用して適合させた⁹⁻¹¹。

【0116】

50

勾配についての固定効果 (β_1) に関する 90% 信頼区間 (CI) を計算し、範囲 (0.8677、1.1323) (本研究で調査した用量範囲を前提とした適切な棄却範囲である) と比較した。

【0117】

結論は、以下に基づいていた。

1) β_1 の 90% CI が全て範囲 (0.8677、1.1323) 内に含まれる場合、用量に比例すると結論づけることとした。

2) β_1 の 90% CI が完全にこの範囲の外側である場合、用量比例性を欠くと結論づけることとした。

3) β_1 の 90% CI の一部がこの範囲に含まれ、且つ一部がこの範囲の外側である場合、結果は、「決定的でない」と見なされるであろう。この場合、理想的な比例性からの逸脱の最良の推定値としての β_1 値ならびに 90% CI の下界および上界を、薬物の安全性、有効性、または薬理効果データの文脈で考慮することができる。

10

【0118】

決定的でない結果が認められた事象では、 β_1 の 90% CI が全て棄却範囲に含まれるような最大用量比および β_1 の 90% CI が全て棄却範囲外にあるような用量比を計算した。これらの用量比は、Smithらによって、それぞれ λ_1 および λ_2 と呼ばれている。

$\lambda_1 = \frac{1}{H} \left[\frac{1}{\max(L - l, U - l)} \right]$ (式中、 $H = 1.25$)、
 $L = 90\% \text{ CI の下限}$ 、
 $U = 90\% \text{ CI の上限}$ 。

20

$\lambda_2 = \frac{1}{H} \left[\frac{1}{\max(L - l, 1 - U)} \right]$ (H 、 L 、および U を上記のように定義する)。

【0119】

3つの最も低い用量レベル (200 μg 、500 μg 、および 810 μg) の間の用量正規化 C_{\max} の相違を試験するための二次分析を行った。パラメトリック (正規理論) GLM を、対数変換後の治療 A、B、および C 由来の用量正規化 C_{\max} 値に適用した。分散分析 (ANOVA) モデルは、以下の要因を含んでいた: 治療、順序、順序内の被験体、および期間。0.05未満の p 値を、統計的に有意と見なした。

【0120】

滞留時間値 (処方物の口腔内に存在する時間の長さ) を、処方物の認められた消失時間および報告された消失時間から治療投与時間を引くことによって計算した。これらの値を集計し、要約統計量を示した。

30

【0121】

3人の被験体は、研究を継続しなかった/中止した。2人の被験体は、研究を続けることを望まなかったため、第3期前に断念した。1人の被験体は、有害事象により、第2期の投与後に断念した。被験体の平均年齢は33歳 (19~55歳の範囲) であり、被験体の平均身長は68.6インチ (60~76インチの範囲) であり、被験体の平均体重は160.9ポンド (110~215ポンドの範囲) であった。

【0122】

研究実施中に以下のプロトコルからの逸脱が起こった。1人の被験体は、第2期の0.5時間で生命徴候を再チェックしなかった。1人の被験体は、第3期の2.5時間で生命徴候を再チェックしなかった。1人の被験体は、第3期のナルトレキソン投与の15時間前に利用可能な血清妊娠試験の結果を持っていなかった。結果は、ナルトレキソン投与の3時間前に利用可能になった。1人の患者の第4期の36時間のECGが見当違いであった。1人の患者は、期限前終了手続きを完了していなかった。この被験体は、追跡不能と見なす。第3期の全被験体について、経口刺激評価を、投与から3.83時間後に行うこととした。事象を担った看護師は実施した評価を思い出したが、口内刺激評価形態を事象時に完了していなかったと述べた。したがって、評価情報を検証することができず、実施していないと見なすべきである。

40

【0123】

50

滞留時間データを以下の表にまとめる。

【表 5】

	治療 A	治療 B	治療 C	治療 D
被験体番号	時間(分)	時間(分)	時間(分)	時間(分)
MEAN	14	14	17	15
SD	8	6	10	11
CV	59	45	57	72
SEM	2	1	2	2
N	25	26	27	27
最小	4	6	5	4
最大	37	33	41	60

治療 A = 200 µg
 治療 B = 500 µg
 治療 C = 810 µg
 治療 D = 1080 µg

10

【 0 1 2 4 】

チェックイン口腔評価中に、1人の被験体が第4期のはじめに頬の内側の右下に口角糜爛を生じたが、第3期の試験生成物の投与で頬の右上に口角糜爛を生じたことに留意した。代表研究者は、この口角糜爛をアフタ性潰瘍と同定せず、被験体の第4期における投与を許可した。

20

【 0 1 2 5 】

2人の被験体は、治療A後に軽い口内の刺激（1～10のスケールの2および3）を生じたと報告した。両被験体について、刺激は、第2期間中の試験生成物の投与後に口内の左側で起こった；これらの被験体のうちの1人は、研究員による領域の目視検査時の際に発赤も示した。1人のさらなる被験体は、治療Cの11分後に歯肉線の頬領域の左上に痛みを報告した。重篤または予期せぬ有害事象は報告されなかった。

【 0 1 2 6 】

参加した28人の被験体のうち、25人の被験体が治療Aを終了し、26人の被験体が治療Bを終了し、27人の被験体が治療CおよびDを終了した。全被験体の薬物動態データに対して統計分析を行った。末期の測定点が制限されたので、治療Aの1人の被験体における消失速度定数を計算することができなかった。したがって、この被験体については、AUC(0 - inf)、AUCR、およびT_{1/2}を計算することができなかった。

30

【 0 1 2 7 】

全治療後の血清フェンタニル薬物動態パラメータの相加平均および標準偏差を、以下の表にまとめる。

【表 6】

血清フェンタニールの薬物動態パラメータのまとめ

-----血清フェンタニール-----						
薬物動態パラメータ	治療 A			治療 B		
	N	相加平均	SD	N	相加平均	N
C _{max} (pg/mL)	25	617.8	236.7	26	1546.2	621.4
*T _{max} (時間)	25	0.76	0.33-4.0	26	0.75	0.33-4.0
AUC(0-t)(pg*時間/mL)	25	2876.3	1107.7	26	8501.2	3346.2
AUC(0-inf)(pg*時間/mL)	24	3543.9	1304.5	26	9701.9	2651.5
T1/2(時間)	24	6.48	3.69	26	12.0	8.18
Kel(1/時間)	24	0.143	0.0802	26	0.0746	0.0377
AUCR	24	0.843	0.0604	26	0.875	0.0929
C _{max} /用量(pg/mL/mcg)	25	3.09	1.18	26	3.09	1.24
AUC(0-t)(pg*時間/mL/mcg)	25	14.4	5.54	26	17.0	6.69
AUC(0-inf)(pg*時間/mL/mcg)	24	17.7	6.52	26	19.4	7.30
ln(C _{max} /用量)	25	1.06	0.383	26	1.05	0.426
ln[AUC(0-t)/用量]	25	2.59	0.424	26	2.75	0.441
ln[AUC(0-inf)/用量]	24	2.81	0.369	26	2.89	0.413

薬物動態パラメータ	治療 C			治療 D		
	N	相加平均	SD	N	相加平均	SD
C _{max} (pg/mL)	27	2280.1	968.9	27	2682.3	1106.0
*T _{max} (時間)	27	0.99	0.33-4.0	27	0.75	0.33-4.0
AUC(0-t)(pg*時間/mL)	27	13301	4069.1	27	16813	5232.2
AUC(0-inf)(pg*時間/mL)	27	14962	4709.6	27	18664	6266.0
T1/2(時間)	27	12.8	4.08	27	11.4	4.34
Kel(1/時間)	27	0.0592	0.0167	27	0.0679	0.0216
AUCR	27	0.893	0.0589	27	0.909	0.0602
C _{max} /用量(pg/mL/mcg)	27	2.81	1.20	27	2.48	1.02
AUC(0-t)(pg*時間/mL/mcg)	27	16.4	5.02	27	15.6	4.84
AUC(0-inf)(pg*時間/mL/mcg)	27	18.5	5.81	27	17.3	5.80
ln(C _{max} /用量)	27	0.945	0.439	27	0.836	0.386
ln[AUC(0-t)/用量]	27	2.75	0.324	27	2.69	0.356
ln[AUC(0-inf)/用量]	27	2.87	0.329	27	2.79	0.372

*Tmax についての中央値および最小-最大を報告する。

治療 A = 1 × 200 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

治療 B = 1 × 500 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

治療 C = 1 × 810 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

治療 D = 1 × 1080 mcg OraVescent クエン酸フェンタニール錠

【 0 1 2 8 】

それぞれ 1 . 0 5 7 4 および 0 . 9 9 8 3 の $\ln [AUC (0 - t)] - \ln (用量)$ の勾配および $\ln [AUC (0 - inf)] - \ln (用量)$ の勾配、1、および各パラメータの 90% CI は、200 μg から 1080 μg までの用量比例性に必要な棄却範囲内に完全に含まれていた。 $\ln (C_{max}) - \ln (用量) (0 . 8 7 4 6)$ は 1 未満であり、90% CI (0 . 8 1 4 5 ~ 0 . 9 3 4 7) は、用量比例性の決定に必要な棄却範囲内に完全に含まれなかった。 $\ln (C_{max}) - \ln (用量)$ の 90% CI の全体が棄却範囲内に含まれるような最大用量比は、3 . 3 3 であった。 $\ln (C_{max}) - \ln (用量)$ の 90% CI の全体が棄却範囲外であるような最大用量比は、3 0 . 4 8 であった。治療 A、B、および C についての用量正規化 C_{max} の ANOVA の結果は、200 μg ~ 810 μg の用量範囲では用量正規化 C_{max} に統計的な有意差は存在しなかったことを示す。

【 0 1 2 9 】

本研究の主な目的は、OraVescent (商標) クエン酸フェンタニール錠としての 200 μg (治療 A)、500 μg (治療 B)、810 μg (治療 C)、および 1080 μg (治療 D) のフェンタニール投与後のフェンタニールの AUC および C_{max} について用量比例性が存在する範囲を評価することであった。さらに、810 μg および 1080 μg の用量の OraVescent (商標) クエン酸フェンタニール錠の投与後の C_{max} に関する前の所見を確認するために本研究を行った。本研究は、単回用量の任意抽出した 4 つの期間を使用した非盲検

10

20

30

40

50

交差デザインであった。

【0130】

参加した28人の被験体のうち、25人の被験体が治療Aを終了し、26人の被験体が治療Bを終了し、27人の被験体が治療CおよびDを終了した。全被験体の薬物動態データに対して統計分析を行った。

【0131】

それぞれ1.0574および0.9983の $\ln[AUC(0-t)] - \ln(\text{用量})$ の勾配および $\ln[AUC(0-inf)] - \ln(\text{用量})$ の勾配はほぼ1であり、各パラメータの90%CIは、用量比例性に必要な棄却範囲内に完全に含まれていた。これらの結果は、フェンタニルAUCが、200 μg ~1080 μg の研究用量の間でOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル錠の用量レベルのそれぞれの増加に伴って比例的に増加することを示す($p=0.13$)。 10

【0132】

$\ln(C_{max}) - \ln(\text{用量})$ の勾配(0.8746)は1未満であり、フェンタニルの C_{max} が用量に対する比例未満で増加したことを示す。90%CI(0.8145~0.9347)は、全体が棄却範囲内に含まれなかった。最高用量(1080 μg)では比例的増加未満であり、2番目に高い用量(810 μg)では範囲がより狭かった($\pm 11\%$ 信頼区間)。200 μg と500 μg の用量の間では C_{max} は比例的に増加した。1値(C_{1} の90%CIが全て棄却範囲に含まれるような最大用量比)は3.33であったのに対し、810 μg :200 μg の比は4.05である。これは、本発明の処方物が約800 μg までの用量で直線関係にあることを示す。 20

【0133】

200 μg 、500 μg 、および810 μg の用量の用量正規化 C_{max} を比較するためにANOVAを使用した二次分析は、これらの用量レベル間で統計的有意差を示さなかった($p=0.13$)。 $\ln(C_{max}/\text{用量})$ についてのLS平均は、1.06(200 μg)、1.06(500 μg)、および0.94(810 μg)であり、200 μg と500 μg との間で差は認められず、810 μg の用量ではより低い用量と比較して差は最小であった(15%未満)。810 μg の用量とより低い2つの用量との間の差が小さいことと併せたANOVAの有意差の欠如は、200 μg から810 μg までの C_{max} における用量比例性の逸脱が臨床的に重要でないことを示す。したがって、これらは、本明細書中で定義するように、「直線関係」である。 30

【0134】

200 μg 、500 μg 、810 μg 、および1080 μg のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル錠の平均滞留時間は類似しており、それぞれ、14分、14分、17分、および15分であった。

【0135】

OraVescent(商標)クエン酸フェンタニル錠後に口腔粘膜中に軽度の刺激を報告した被験体が2人存在し、発赤を経験した患者が1人存在した。

【0136】

フェンタニルAUCは、200 μg ~1080 μg の範囲の用量の増加につれて比例的に増加した。フェンタニル C_{max} は、2つの最も高い用量レベルで比例よりも増加が少なかった。しかし、1mgを超える用量以外は、増加は本明細書中で定義するように直線関係である。810 μg の用量の平均 $\ln(C_{max}/\text{用量})$ は、200 μg および500 μg の用量よりも10~11%低かった。1080 μg の用量の平均 $\ln(C_{max}/\text{用量})$ は、200 μg および500 μg の用量よりも20~21%低かった。200 μg から800 μg までの C_{max} における用量比例性の逸脱は臨床的に重要ではなかった。200 μg 、500 μg 、810 μg 、および1080 μg のOraVescent(商標)クエン酸フェンタニル錠の平均滞留時間は類似しており、それぞれ、14分、14分、17分、および15分であった。 40

【0137】

研究中に重篤または予期せぬ有害事象は存在しなかった。各OraVescent(商標)処方物は、経口粘膜に十分に許容された。

【0138】

[引例]

8. Smith BP, et al. Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. *Pharmaceutical Research* 17:1278-1283, 2000.
9. SAS Institute, Inc., SAS(商標)/STAT User's guide, Ver. 6.4th ed. Vol. 1. Cary, NC: SAS Institute; 1989.
10. SAS Institute, Inc., SAS(商標)/STAT Users guide, Ver. 6, 4th ed. Vol. 2. Cary, NC: SAS Institute; 1989.
11. SAS Institute, Inc., SAS(商標) Procedures guide, Ver. 6, 3rd ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.
12. Summary Basis of Approval NDA 20-747(Actiq(商標)). Approval date November 4, 1998, *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review* pp 6.

【0139】

本明細書中で意図される用量レベルでフェンタニルの頬側投与、歯内投与、または舌下投与に有用な投薬形態を得ることができ、且つ本明細書中に開示の用量を減少し、および/または C_{max} に対する用量の関係を減らすことができる発泡性材料(effervescent material)および pH 調整物質を好ましくは適切な崩壊剤と共に含む任意の処方物を使用することができる。最も好ましくは、約 100 ~ 800 μg のフェンタニル(遊離塩基として計算)を含む投薬形態について、1.5 時間以下の T_{max} および/または約 2.0 pg/mL / μg から約 4.0 pg/mL / μg の間、より好ましくは約 2.5 pg/mL / μg から約 3.5 pg/mL / μg の間、さらにより好ましくは約 2.7 pg/mL / μg から約 3.5 pg/mL / μg の間の用量に対する C_{max} を有する投薬形態を生成することができる量で準備することができる任意の発泡性物質および/または pH 調整物質を使用することができる。好ましくは、投薬形態は、本明細書中に記載のように、 C_{max} と用量との間に直線関係を示す。これは、用量に対する C_{max} の比が、フェンタニル量以外は同一組成を有する本発明の 100 μg と 800 μg との間の一連の少なくとも 3 つの異なるフェンタニル用量によって生成したラインに沿って減少する ($p = 0.15$) ことを意味する。

【0140】

同様に、少なくとも約 80% を超えるフェンタニルを有する ACTIQ 処方物と比較した場合に匹敵する C_{max} を有する投薬形態が得られる任意の量の発泡性物質および pH 調整物質を意図する。すなわち、これは、少なくとも 45% 少ないフェンタニル(遊離塩基として計算)にもかかわらず、このような ACTIQ 処方物の C_{max} の少なくとも 75% ~ 125%、より好ましくは約 80% から約 125% の間 ($p = 0.15$ 以下の p)、最も好ましくは ACTIQ 処方物の約 85% から約 115% の間の C_{max} を有する。特に好ましい実施形態では、これらの処方物は、このような性能特性を妨害する有意な量のいかなる崩壊剤、賦形剤、または賦形剤の組み合わせを含まない。噴霧乾燥マンニトールは好ましい充填剤である。別の好ましい充填剤は、グリコール酸デンプン、とくにグリコール酸デンプンナトリウムである崩壊剤である。前者は、典型的には、充填剤として特徴づけられており、後者は、崩壊剤として特徴づけられている。しかし、特徴は制御されない。

【0141】

20% を超える量のラクトース水和物および/または少なくとも 20% の量の微結晶性セルロースおよび 5% またはそれを超える量の架橋 PVP を含む米国特許第 6,200,604 号の処方物は、pH 調整物質および発泡性物質が存在するにもかかわらず、本明細書中で考察したレベルの用量および C_{max} の所望の直線状の挙動を有する処方物を提供することができないと考えられる。米国特許第 6,200,604 号の処方物も 880 μg を超えるフェンタニルを有する。

【0142】

本発明の好ましい発泡性の経口崩壊性投薬形態は、遊離塩基物質の重量に基づいて、約 100 μ g から 800 μ g の間のフェンタニル (90 ~ 880) または比例重量のその薬学的に許容可能な塩の 1 つを含むものである。さらに、これらの数は、含量均一性などの通常の処理可変物を含むことを意味する。特に好ましい用量は、それぞれ、約 100 μ g、約 200 μ g、約 300 μ g、約 400 μ g、約 600 μ g、および約 800 μ g である。

【0143】

本発明の処方物で使用されるフェンタニルのレーザー回折技術によって決定される平均粒子サイズは、好ましくは約 0.5 ~ 約 150 ミクロン、より好ましくは約 0.5 ~ 約 100 ミクロン、最も好ましくは約 1 ~ 約 20 ミクロンの範囲であることが好ましい。

10

【0144】

発泡剤または発泡性物質として、任意の公知の組み合わせを使用することができる。これらには、米国特許第 5,178,878 号および米国特許第 5,503,846 号 (そのテキストが、種々の発泡性物質およびその構築物を考察する範囲で本明細書中で参照することにより組み込まれる) に記載のものが含まれる。発泡性物質は、一般に、通常は水をほとんどまたは全く吸収していない無水状態か安定な水和形態で保持されている水または唾液活性化材料である。典型的には、これらは、少なくとも 1 つの酸供給源および少なくとも 1 つの反応性塩基の供給源 (通常、炭酸塩 (carbonate) または重炭酸塩 (bicarbonate)) を含む。発泡性物質の各成分は、ヒトが消費して安全な任意の成分であり得る。

【0145】

20

酸には、一般に、食品の酸、酸無水物、および酸性塩が含まれる。食品の酸には、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、アスコルビン酸、およびコハク酸が含まれる。酸無水物またはこれらの酸の塩を使用することができる。この文脈の塩には、公知の塩が含まれるが、特に、ナトリウム、二水素リン酸塩、リン酸二水素二ナトリウム、クエン酸塩、および硫酸水素ナトリウムが含まれる。本発明で有用な塩基には、典型的には、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムなどが含まれる。炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸マグネシウムなどを、発泡性物質の一部として使用する範囲で使用することもできる。しかし、これらを、pH 調整物質として使用することが好ましい。好ましくは、化学量論的に同量の酸、酸無水物、または酸性塩および塩基を使用する。しかし、いくらかの過剰な酸または塩基を使用することが可能である。しかし、特に、もしあればこのような組成物の全体の pH 調整効果を考慮してこのように処方物を処方する場合、配慮しなければならない。過剰量は、吸収に影響を与え得る。

30

【0146】

本発明で有用な発泡性物質の量は有効量であり、口内で錠剤が崩壊するのに必要な性質以外の性質に基づいて決定する。代わりに、発泡物を、口腔内での頬側投与、歯内投与、または舌下投与を介した粘膜を通過するフェンタニル伝達の増強のための主薬として使用する。したがって、発泡性物質の量は、処方物の総重量に基づいて、約 5% ~ 約 85%、より好ましくは約 15% ~ 60%、さらにより好ましくは約 30% から 40% の間、最も好ましくは約 35% ~ 約 40% の範囲であるべきである。勿論、酸塩基の相対的比率は、特定の成分 (例えば、一塩基酸、二塩基酸、または三塩基酸)、相対的な分子量などに依存する。しかし、好ましくは、化学量論量の各々が準備されるが、勿論、過剰量が許容される。

40

【0147】

好ましくは、本発明の処方物は、少なくとも 1 つの pH 調整物質を含む。いかなる特定の理論に拘束されることも望まないが、これにより、イオン化状態の変化に影響を受けやすい薬物を、その溶解および口腔粘膜などを通過する口腔内の 1 つまたは複数の膜または組織を介した伝達のための適切な条件の確保によって投与することができる。特定の薬物の伝達に理想的な条件が塩基性である場合、発泡性物質製造の一部または pH 調整物質として、十分に過剰な適切な強酸を添加することができない。別の pH 調整物質 (例えば、発泡剤と離れて別に作用する無水炭酸ナトリウムなど) を選択することが好ましい。

50

【0148】

本発明のpH調整物質を使用して、透過をさらに増強することができる。適切なpH調整物質の選択は、投与される薬物（特に、イオン化されるかイオン化されないpH）およびイオン化形態または非イオン化形態が口腔粘膜を通過する伝達を促進するかどうかに依存する。フェンタニルおよびその塩に関して、塩基性物質は、フェンタニルの送達に好ましい。本発明のpH調整物質には、pHが一般に約3～10の範囲、好ましくは約4～約9の範囲となる量で口腔中の膜を通過する輸送を促進するために局所pHを調整することができる任意の物質が含まれ得るが、これらに限定されない。pHは、経口粘膜および投薬形態またはその任意の一部の表面接触領域（崩壊する場合など）における患者の口内の微環境での「局所pH」である。本発明の目的のために、局所pHを以下のように決定することができる：目的の錠剤によって示される動的なpHの変化を特徴づけるために、インビトロでpHを測定した。この方法は、0.5～10mLのリン酸緩衝化生理食塩水を含む適切なサイズの試験管または類似の容器の使用からなる。媒体の量は、錠剤のサイズおよび投薬量に依存する。例えば、フェンタニル錠のpHプロフィールを測定する場合、100mgの錠剤のために1mLを使用した。錠剤が媒体と接触した直後に、溶液のpHプロフィールを、微小組み合わせ(micro-combination)pH電極を使用して時間の関数としてモニタリングする。好ましくは、本発明のpH調整物質として使用することができる材料には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸カルシウムなどの炭酸塩またはリン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなどのリン酸塩が含まれる。炭酸ナトリウムが最も好ましい。本発明で有用なpH調整物質の量は、使用したpH調整物質の型、発泡性物質由来の任意の過剰量の酸または塩基、残存成分の性質、および、勿論薬物（この場合、フェンタニルである）によって変化し得る。

10

20

【0149】

最も好ましくは、pH調整物質の量は、処方物の総重量に基づいて、約0.5重量%～約25重量%、より好ましくは約2重量%～約20重量%、さらにより好ましくは約5重量%～約15重量%、最も好ましくは約7重量%～約12重量%の範囲である。最も好ましいpH調整物質は、炭酸塩、重炭酸塩、またはリン酸塩である。pH調整物質を含まない他の同一の処方物と比較した場合、適切な量で提供した場合に局所pHを少なくとも約0.5pH単位、より好ましくは約1.0pH単位、さらにより好ましくは約2.0pH単位変化させることができるpH調整物質も好ましい。

30

【0150】

投薬形態が本明細書中に記載の結果を達成することができる限り、任意の充填剤または任意の量の充填剤を使用することができる。最も好ましい充填剤は、糖および糖アルコールであり、これらには、非直接圧縮充填剤および直接圧縮充填剤が含まれ得る。非直接圧縮充填剤は、一般に、少なくとも処方された場合、増強または調整しない高速打錠過程の使用が実行不可能になる流動性および/または圧縮特性を有する。例えば、処方物は、十分に流動することができないので、流動促進剤（例えば、二酸化ケイ素）を添加する必要がある。

【0151】

それに対して、直接圧縮充填剤では類似の割り当て(allowance)は必要ない。これらは、一般に、直接利用可能な圧縮性および流動性を有する。処方物が作製される方法に依存して、非直接圧縮充填剤に直接圧縮充填剤の性質を付与することができることに留意する。その逆も真である。一般事項として、非直接圧縮充填剤は、直接圧縮充填剤と比較した場合、比較的小さな粒子サイズを有する傾向がある。しかし、噴霧乾燥マンニトールなどの一定の充填剤は、比較的小さな粒子サイズを有し、どのようにしてさらに処理されるかに依存して、しばしばさらに直接圧縮可能である。比較的大きな非直接圧縮充填剤も同様に存在する。

40

【0152】

本発明で好ましい充填剤には、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストロース、スクロース、キシリトール、およびグルコースが含まれ、その使用範囲で、本明細

50

書中に記載の結果を得ることができる。より好ましくは、本発明によれば、充填剤は、処方物の重量に基づいて20%またはそれを超える量で使用されるラクトース水和物ではなく、さらにより好ましくはラクトース水和物を使用しないことが好ましい。本発明によれば、噴霧乾燥マンニトールを使用することが最も好ましい。充填剤の量は、処方物の10~約80重量%、より好ましくは約25重量%~約80重量%、最も好ましくは35~約60重量%の範囲であり得る。

【0153】

崩壊剤が本明細書中に記載の用量の減少および C_{max} と用量の直線性および/または比が得られるかさらに促進する限り、本発明の崩壊剤を使用することもできる。これらには、崩壊特異性を有する結合剤が含まれ得る。本発明の崩壊剤には、微結晶性セルロース、架橋ポリビニルピロリドン(PVP-XL)、グリコール酸デンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、および架橋ヒドロキシプロピルセルロースが含まれ得る。勿論、崩壊剤の選択は、所与の系で本明細書中に記載の結果を得ることができるかどうか依存する。より好ましくは、処方物は、特に、さらに20%のラクトース水和物中に含む処方物中に、約20%を超える微結晶性セルロースおよび約5%またはそれを超える量の架橋ポリビニルピロリドンを含まない。グリコール酸デンプン、特に、グリコール酸デンプンナトリウムを崩壊剤として使用することが特に好ましい。実際、本発明の処方物中のグリコール酸デンプンナトリウムの使用により、pH調整物質および他の崩壊剤を含む発泡性処方物と比較した場合、用量の減少の度合いを有意に改善することができる一方で、依然として匹敵する C_{max} が得られることが見出されている。特に有用なグリコール酸デンプンナトリウムは、Roquette of Lestrem Franceから市販されているGLYCOLYS(商標)(標準グレード)である。実際、処方物が微結晶性セルロースや架橋PVPを含まないことがさらにより好ましい。

【0154】

崩壊剤の量は、投薬形態のサイズおよび他の使用成分の性質および量などの公知の要因によって変化する。しかし、一般に、量は、最終処方物の約0.25重量%~約20重量%、より好ましくは約0.5%w/w~約15%w/w、さらにより好ましくは0.5%w/w~約10%w/w、さらにより好ましくは約1重量%から約8重量%の間の範囲であるべきである。これは、さらに、最終処方物の重量に基づく。

【0155】

打錠または射出潤滑剤も本発明で一般的な有用である。最も一般に公知の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムであり、ステアリン酸マグネシウムの使用が好ましい。一般に、打錠潤滑剤における従来からの知識は、少ないほど良いということである。約1%未満の打錠潤滑剤を使用することがほとんどの環境で好ましい。典型的には、量は、0.5%以下であるべきである。しかし、ステアリン酸マグネシウムの使用量は、1.0%を超えてもよい。実際、約1.5%を超えることが好ましく、約1.5%から約3%の間が最も好ましい。約2%のステアリン酸マグネシウムの使用が最も好ましい。他の従来からの打錠潤滑剤(ステアリン酸およびステアリン酸カルシウムなど)を、ステアリン酸マグネシウムのいくつかまたは全部の代わりに使用することもできる。

【0156】

本発明の発泡性錠剤は、比較的軟らかいか堅固であり得る。これらを、例えば、米国特許第5,178,878号に記載の方法にしたがって製造することができ、一般に、約15ニュートン未満の硬さを有する。米国特許第5,178,878号に記載の処方物と異なり、有効成分は、必ずしも保護物質でコーティングされない。実際、優先的に、フェタニル有効成分はコーティングされない。錠剤が製造時と同様に軟質および柔軟な/脆い場合、これらを、米国特許第6,155,423号などで見出されるプリスター包装に有利に包装することができる。これらは、米国特許第6,024,981号に記載の手順にしたがって製造され、約15ニュートンより高い硬さを有し、堅固であり得る。好ましい実施形態では、本発明のフェタニルの投薬形態を、小児用安全プリスター包装で提供する。例えば、2000年12月5日発行のKatznerらに付与され、CIMA LABS INC.に譲渡された米国特許第6,155,423号(そのテキス

10

20

30

40

50

トが本明細書中で参照することにより組み込まれる)を参照のこと。より好ましくは、包装は、16U.S.C. § 1700.15および.20(2003)に記載の標準を満たす。好ましい包装には、一般に業界でいわゆる「F1」および「F2」包装と呼ばれる包装も含まれる。「F1」包装がもっとも好ましい。

【0157】

本発明の錠剤を、頬側投与、歯内投与、または舌下投与のために僅かに異なってデザインすることができる。しかし、各例では、処方物が達成する口内崩壊時間/溶解(滞留時間)は、好ましくは約30分未満、最も好ましくは約20分以下である。通常は5分超、ほとんどの場合10分以上である。これは、患者の応答に基づいた主観的決定要因である。

10

【0158】

本発明の特に好ましい実施形態によれば、約100 μ gから約800 μ gの間のフェンタニル(遊離塩基の重量に基づく)、有効量の発泡性物質、および有効量のpH調整物質、およびグリコール酸デンプンを含む、フェンタニルまたはその薬学的に許容可能な塩の頬側投与、舌下投与、または歯内投与のためにデザインされた発泡性の経口崩壊性錠剤を提供する。処方物は、マンニトールをさらに含み得る。

【0159】

本発明のこの実施形態の特に好ましい態様では、上記の処方物は、ACTIQ(商標)と比較して少なくとも約45重量%のフェンタニル用量を減少させることを不可能にする量のラクトース水和物および/または架橋PVPを含まない。特に、処方物の約10重量%しかラクトース水和物または微結晶性セルロースでなく、約4%しか架橋PVPでないことが好ましい。より好ましくは、処方物は、偶発的な量を除いた全てのこれらの賦形剤を含まない。崩壊剤としてグリコール酸デンプンナトリウムを使用し、充填剤としてマンニトールを使用することが本発明で最も好ましい。最も好まし充填剤には、噴霧乾燥マンニトールが含まれる。

20

【0160】

本発明の処方物は、本明細書中に記載の利点が損なわれない範囲の一般的に公知の量で他の従来の賦形剤を含み得る。これらには、結合剤、甘味料、着色料、香味物質、流動促進剤、潤滑剤、防腐剤、および崩壊剤などが含まれるが、これらに限定されない。

【0161】

錠剤(本発明の好ましい投薬形態)を、任意の公知の打錠技術によって作製することができる。しかし、好ましくは、使用材料を、環式混合し、直接圧縮する。錠剤が顆粒化に由来することができるが、これは好ましくない。勿論、本発明の処方物で使用される特定の賦形剤および材料は、湿式造粒または乾式造粒することができる。例えば、顆粒化マンニトールを、充填剤として使用することができる。最終的なブレンドおよび圧縮前に処方物のいくつかの部分の顆粒化するか予混合することも望ましいかもしれない。問題の材料を、本明細書中に記載の正確な用量および含量均一性ならびに用量の減少、 C_{max} /用量比および/または用量直線性を得るために予め選択する。したがって、適量の発泡性物質、適量且つ適切なpH調整物質、および適切な崩壊剤を選択し、所定の量で準備し、投薬形態(好ましくは、錠剤)に処方する。

30

40

【0162】

好ましいpH調整物質は、炭酸塩、重炭酸塩、またはリン酸塩であり、好ましい崩壊剤はグリコール酸デンプンである。各使用量は、本明細書中に記載されている。しかし、好ましくは、崩壊剤を、崩壊剤を含まないで発泡性物質およびpH調整物質を含む他の同一の処方物と比較した場合にフェンタニルの使用用量をさらに減少させることができる量で選択し、準備する。pH調整物質を、好ましくは、局所pHを少なくとも0.5pH単位、より好ましくは1.0pH単位、最も好ましくは約2.0pH単位以上変化させることができるのに十分な量を選択し、準備する。錠剤を任意の硬さおよび/または脆さに圧縮することができ、滞留時間および薬物放出ならびに口腔粘膜を通過する伝達に悪影響を与えることなくこれを行わなければならない。可能であれば、約5ニュートンから約10ニ

50

ニュートンの間、より好ましくは約10ニュートンから約50ニュートンの間の硬さを有する圧縮錠剤としてとしてのフェンタニル投薬形態を提供することが望ましい。

【0163】

本発明の投薬形態を使用して、任意の型の痛み、特に、一般にアヘン薬が処方される痛みを治療することができる。全てのアヘン薬と同様に、フェンタニル生成物、特に本発明の生成物は、常に医師と相談し、医師による厳格な配慮および監督の下で実施すべきである。Physician's Desk Referenceならびにこれに記載の注意事項および禁忌に見出され前に記載のラベル中に見出されるACTIQ製品の一般的使用説明書は、本発明の投与形態の使用に広く適用可能である。これには、一般に、より低い用量を患者に投与し、その後用量を増加させることが含まれる。

10

【0164】

本発明の投薬形態を、患者の口内（好ましくは、舌下または頬と歯肉との間）に置き、そこで溶解／崩壊が実質的に完了し、投薬形態として認識できなくなるまで保持されることによって投与する。好ましくは、隣接する口腔粘膜を通過するフェンタニルの最大移動の促進を補助するために、嚥下を最小にする。

【0165】

必要に応じて、さらなる用量を投与する。前に記載の用に、単回用量（例えば、800 μg のフェンタニルなど）を、本発明の単回投薬形態で投与することができるか、複数の投薬形態（例えば、それぞれ400 μg のフェンタニルを含む本発明の2つの投薬形態またはそれぞれ約200 μg のフェンタニルを含む本発明の4つの投薬形態など）で投与

20

【0166】

特に、頬側投与、歯内投与、または舌下投に有用な本発明の錠剤の1つの作製方法は、約100 μg /用量から約800 μg /用量の間の量（フェンタニル塩基として測定）または同量のその塩の量でフェンタニルまたはその塩を供する工程を含む。投薬形態の5重量%～約85重量%の量の発泡性物質、投薬形態の約0.5重量%から約25重量%の間の量の少なくとも1つのpH調整物質、投薬形態の約0.25重量%～約20重量%の量で準備される少なくとも1つの崩壊剤（好ましくは、グリコール酸デンプン）も供する。これらをブレンドし、打錠する好ましい実施形態では、充填剤も使用する。特に好まし

30

【0167】

さらに、本発明でしばしば使用される賦形剤の1つは、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤である。一般に、ブレンド終了時にこれを添加する。ブレンドを、しばしば、中断し、ステアリン酸マグネシウムを添加し、その後、さらに数分間ブレンドする。

【0168】

好ましい実施形態では、本発明からの、および本発明に係る投薬形態を含むブリスター包装を、生成物の使用直前に開封すべきである。患者の口内、好ましくは、頬と上歯肉または下歯肉との間に投薬形態を置くべきである。投薬形態を、吸い込んだり咀嚼したりすべきではない。フェンタニルは、多くのアヘン薬と同様に、好ましくは、比較的低用量の初期用量から漸増させる。特に、癌の突出痛の出現の治療のために使用される本発明のフェンタニル処方物の処方形態の初期用量は、100 μg であるべきである。被験体は、100 μg の投薬形態の初期漸増供給(initial titration supply)を制限すべきであるので、漸増時の自宅での単位数を制限する。その後、医師の管理の下で用量を増加させることができる。

40

【実施例】

【0169】

[製造方法]

実施例1～7および9～11のそれぞれの場合、材料を使用前にスクリーニングし、V

50

ブレンダーに入れるか、任意の他の適切な低剪断ブレンダーでブレンドし、適切な時間ブレンドすることができる。各実施例に記載のように、ブレンダーから取り出した後、材料を標準的なローターリー式打錠機で13ニュートンの標的の硬さおよび100mgまたは200mgの標的重量に圧縮した。

【0170】

[実施例1：形態A]

【表7】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、1080mcg、5/16"錠剤、赤色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	1.688
マンニトール、USP*	95.312
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、USP/NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
赤色酸化鉄、NF	1.000
合計	200.000

10

20

*噴霧乾燥(SPI Pharma の Mannogem EX)

【0171】

[実施例2：形態C]

【表8】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、1300mcg、5/16"錠剤、赤色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	2.042
マンニトール、USP*	94.958
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、USP/NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
赤色酸化鉄、NF	1.000
合計	200.000

30

40

*噴霧乾燥

【0172】

[実施例3：形態D]

50

【表 9】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、810 mcg、5/16" 錠剤、黄色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	1.266
マンニトール、USP*	95.734
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、USP/NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
黄色酸化鉄、NF	1.000
合計	200.000

*噴霧乾燥

10

【 0 1 7 3 】

20

[実施例 4 : 形態 E]

【表 1 0】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、270mcg、5/16"錠剤、白色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.422
マンニトール、USP*	97.578
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、USP/NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
合計	200.000

*噴霧乾燥

30

40

【 0 1 7 4 】

[実施例 5]

【表 1 1】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、500 mcg、5/16"錠剤、橙色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.786
マンニトール、USP*	96.214
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
黄色酸化鉄、NF	0.600
赤色酸化鉄、NF	0.400
合計	200.000

*噴霧乾燥

10

【 0 1 7 5 】

20

[実施例 6]

【表 1 2】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、200mcg、5/16"錠剤、白色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.315
マンニトール、USP*	97.685
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
合計	200.000

*噴霧乾燥

30

40

【 0 1 7 6 】

[実施例 7]

【表 1 3】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、100mcg、1/4"錠剤、白色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.157
マンニトール、USP*	48.843
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	21.000
クエン酸、USP/EP/JP	15.000
炭酸ナトリウム、NF	10.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	3.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	2.000
合計	100.000

*噴霧乾燥

10

【 0 1 7 7 】

20

[実施例 7]

材料を使用前にスクリーニングし、Vブレンダーまたは任意の他の適切な低剪断ブレンダーに入れ、適切な時間ブレンドすることができる。ブレンダーから取り出した後、材料を標準的なローターリー式打錠機で13ニュートンの標的の硬さおよび200mg/錠剤の標的重量に圧縮した。

【表 1 4】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、300mcg、5/16"錠剤、淡黄色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.472
マンニトール、USP*	97.328
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
黄色酸化鉄、NF	0.200
合計	200.000

*噴霧乾燥

30

40

【 0 1 7 8 】

[実施例 9]

【表 1 5】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、400mcg、5/16"錠剤、桃色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.629
マンニトール、USP*	97.171
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
赤色酸化鉄、NF	0.200
合計	200.000

*噴霧乾燥

10

【 0 1 7 9 】

20

[実施例 1 0]

【表 1 6】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、600 mcg、5/16"錠剤、橙色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	0.943
マンニトール、USP*	96.057
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
黄色酸化鉄、NF	0.600
赤色酸化鉄、NF	0.400
合計	200.000

*噴霧乾燥

30

40

【 0 1 8 0 】

[実施例 1 1]

【表 17】

OraVescent(登録商標)フェンタニール、800mcg、5/16" 錠剤、黄色

成分名	量 (mg/錠剤)
クエン酸フェンタニール、USP	1.257
マンニトール、USP*	95.743
重炭酸ナトリウム、USP/EP/JP	42.000
クエン酸、USP/EP/JP	30.000
炭酸ナトリウム、NF	20.000
グリコール酸デンプンナトリウム、NF/EP	6.000
ステアリン酸マグネシウム、NF/EP/JP	4.000
黄色酸化鉄、NF	1.000
合計	200.000

*噴霧乾燥

10

【0181】

20

[実施例12]

以下の材料を秤量し、スクリーニングした。

【表 18】

#	内容	Qty./錠剤(%w/w)	Qty./バッチ(kg)
1	クエン酸フェンタニール	0.6285	502.8 g*
2a.	マンニトール EZ	23.875	19.1
2b.	マンニトール EZ	24.014	19.2
3.	重炭酸ナトリウム、No. 1	21.0000	16.8
4.	クエン酸 (無水物、細粒)	15.0000	12.0
5.	炭酸ナトリウム (無水物)	10.0000	8.000
6.	グリコール酸デンプンナトリウム	3.0000	2.400
7.	黄色 10 酸化鉄	0.5000	0.400
8.	ステアリン酸マグネシウム、非ウシ	2.0000	1.600
	合計	100.0000	80.0

30

【0182】

マンニトールEZ(2a.)および黄色10酸化鉄をVブレンダーに移し、30分間ブレンドした。取り出し、プレブレンドを粉碎した。全量のプレブレンド、クエン酸フェン
 タニール、重炭酸ナトリウム、クエン酸、炭酸ナトリウム、およびグリコール酸デンプンナ
 トリウムをVブレンダーに添加し、30分間ブレンドした。マンニトール(2b)をVブ
 レンダーに入れ、13分間ブレンドした。Vブレンダーにステアリン酸マグネシウムを入
 れ、5分間ブレンドした。この最終ブレンドから打錠した。これらの錠剤は、1/4イン
 チの丸形の面取りされた表面が平らな白色の錠剤である。これらを、完全にツーリングし
 た(fully tooled)36ステーションFette打錠機にて平均硬度13ニュートンに圧縮
 した。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04

- (72)発明者 モー, デレク
 アメリカ合衆国ミネソタ州55311, メイプル・グローヴ, ウェストン・レイン・ノース 72
 84
- (72)発明者 アガルワル, ヴィカス
 アメリカ合衆国ミネソタ州55446, プリマス, フィフティ・シックス・アヴェニュー・ノース
 13305
- (72)発明者 ハビブ, ワリッド
 アメリカ合衆国ミネソタ州55369, メイプル・グローヴ, ヘムロック・ウェイ・ノース 99
 45

審査官 澤田 浩平

- (56)参考文献 特許第5244318(JP, B2)
 特開2013-121983(JP, A)
 米国特許第6200604(US, B1)
 国際公開第01/80822(WO, A1)
 国際公開第00/59423(WO, A1)
 米国特許第5387420(US, A)
 米国特許第5458879(US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0 ,
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

PubMed