

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-526719

(P2017-526719A)

(43) 公表日 平成29年9月14日 (2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	4 C 2 0 6
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-513760 (P2017-513760)	(71) 出願人	508150854
(86) (22) 出願日	平成27年9月14日 (2015.9.14)		パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月27日 (2017.3.27)		アメリカ合衆国, コネチカット州 06901-3431, スタンフォード, トレッサー ブーラバード 201, ワン スタンフォード フォーラム
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/049948	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02016/040934		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成28年3月17日 (2016.3.17)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	62/065, 393		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成26年10月17日 (2014.10.17)	(74) 代理人	100110663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 杉山 共永
(31) 優先権主張番号	62/049, 989	(74) 代理人	100104282
(32) 優先日	平成26年9月12日 (2014.9.12)		弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オピオイド誘発性多幸症を減弱するためのシステム及び方法

(57) 【要約】

あるある特定の実施形態において開示されるものは、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、それを必要とする患者にブプレノルフィンの有効量を投与することを含む方法である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ブプレノルフィン以外のオピオイドによって誘発される多幸症の防止または減弱方法であって、それを必要とする患者にブプレノルフィンの有効量を投与して、前記他のオピオイドの前記投与によって誘発される前記多幸症を防止または減弱することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記他のオピオイドが、鎮痛有効性を提供する有効量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者が、前記他のオピオイドと同時に前記ブプレノルフィンを投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記他のオピオイドの前記投与が、前記ブプレノルフィンの投与より前に開始される、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が、前記ブプレノルフィンの投与より前に前記他のオピオイドの慢性的な投与を開始する、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が、前記ブプレノルフィンの投与より前に前記オピオイド誘発性多幸症を示す、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記ブプレノルフィンの前記投与が、前記他のオピオイドによって誘発される前記オピオイド誘発性多幸症を減弱する、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記他のオピオイドの前記投与が、前記ブプレノルフィンの前記投与と同時に開始される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記患者が、オピオイド未投与である、請求項 1、2、または 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記患者が、前記他のオピオイドを慢性的に投与される、請求項 1、2、または 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記ブプレノルフィンの前記投与が、前記他のオピオイドの前記投与を開始するより前に開始される、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記他のオピオイドが、約 25% よりも大きい E_{max} を有する、請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

前記ブプレノルフィンが、ブプレノルフィン塩基、その薬学的に許容される塩、その溶媒和化合物、その多形体、及びその混合物からなる群から選択される、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

前記ブプレノルフィンが、ブプレノルフィン塩基、ブプレノルフィン塩酸塩、またはレブリン酸ブプレノルフィンである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記ブプレノルフィンが、経皮投与される、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記ブプレノルフィンが、約 24 時間の投与間隔で経皮投与される、請求項 15 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 17】

前記ブプレノルフィンが、約 3 日の投与間隔で経皮投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ブプレノルフィンが、約 7 日の投与間隔で経皮投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記ブプレノルフィンが、約 5 m c g / 時の速度で経皮投与される、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記ブプレノルフィンが、5 m c g / 時未満の速度で経皮投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

前記ブプレノルフィンが、前記他のオピオイドと同じ経路によって投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、経口、経皮、舌下、頬側、歯肉、直腸、皮下、筋肉内、静脈内、及び非経口からなる群から選択される経路によって、それぞれ投与される、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、両方経口投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、2 つの別々の剤形で経口投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、単一の剤形で一緒に経口投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記単一の剤形が、固形経口剤形である、請求項 25 に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記固形経口剤形が、錠剤である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記固形経口剤形が、カプセルである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、制御放出用に両方製剤化される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記他のオピオイド及び前記ブプレノルフィンが、即時放出用に両方製剤化される、請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記他のオピオイドが、制御放出用に製剤化され、前記ブプレノルフィンが、即時放出用に製剤化される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

前記他のオピオイドが、即時放出用に製剤化され、前記ブプレノルフィンが、制御放出用に製剤化される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 33】

前記ブプレノルフィンが、前記他のオピオイドとは異なる経路によって投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 34】

前記ブプレノルフィン及び前記他のオピオイドが、経口、経皮、舌下、頬側、歯肉、直腸、皮下、筋肉内、静脈内、及び非経口からなる群から独立して選択される異なる経路によって投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記他のオピオイドが、経口投与される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記他のオピオイドが、制御放出用に製剤化される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記他のオピオイドが、即時放出用に製剤化される、請求項 35 に記載の方法。

10

【請求項 38】

前記ブプレノルフィンが、経皮投与される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

前記ブプレノルフィンが、口腔粘膜経路によって投与される、請求項 35 に記載の方法。

。

【請求項 40】

前記ブプレノルフィンが、約 1 mg / kg 未満を提供する量で投与される、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 41】

前記ブプレノルフィンが、約 0.5 mg / kg 未満を提供する量で投与される、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 42】

前記ブプレノルフィンが、約 0.1 mg / kg 未満を提供する量で投与される、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 43】

ブプレノルフィン対前記他のオピオイドの日用量の比率が、約 1 : 5 (w / w) 以下である、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 44】

ブプレノルフィン対前記他のオピオイドの日用量の比率が、約 1 : 10 (w / w) 以下である、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 45】

ブプレノルフィン対前記他のオピオイドの日用量の比率が、約 1 : 50 (w / w) 以下である、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 46】

ブプレノルフィン対前記他のオピオイドの日用量の比率が、約 1 : 100 (w / w) 以下である、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 47】

前記他のオピオイドが、オキシコドン、メサドン、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、トラマドール、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 46 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 48】

前記他のオピオイドが、末梢限定オピオイドである、請求項 1 ~ 46 のいずれかに記載の方法。

【請求項 49】

前記末梢限定オピオイドが、ロペラミド、フラケファミド (frakefamide)、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記他のオピオイドが、約 8 時間、または約 12 時間、または約 36 時間の投与間隔で投与される、請求項 1 ~ 49 のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 5 1】

前記他のオピオイドが、オキシコドン遊離塩基またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 2】

前記他のオピオイドが、オキシコドン塩酸塩またはオキシコドンミリスチン酸塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 3】

前記制御放出剤形が、約 1 0 m g～約 1 6 0 m g のオキシコドン塩酸塩を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記他のオピオイドが、オキシコドン遊離塩基である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記他のオピオイドが、オキシコドン塩酸塩である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記他のオピオイドが、オキシコドンミリスチン酸塩である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記他のオピオイドが、トラマドール塩酸塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 8】

前記トラマドール塩酸塩が、約 1 0 0 m g～約 3 0 0 m g の量で存在する、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記他のオピオイドが、オキシモルホン塩酸塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 0】

前記オキシモルホン塩酸塩が、約 5 m g～約 4 0 m g のオキシモルホン塩酸塩の量で存在する、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記他のオピオイドが、ヒドロコドン酒石酸水素塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 2】

前記ヒドロコドン酒石酸水素塩が、約 2 m g～約 2 0 0 m g の量で存在する、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記他のオピオイドが、ヒドロモルホン塩酸塩である、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 4】

前記ヒドロモルホン塩酸塩が、約 2 m g～約 2 0 0 m g のヒドロモルホン塩酸塩の量で存在する、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記他のオピオイドが、約 4 0 % よりも大きい E_{max} を有する、請求項 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 6】

前記ブプレノルフィンが、オピオイド誘発性多幸症を引き起こさないか、または増加させない量で投与される、請求項 1～6 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 7】

前記ブプレノルフィンが、前記他のオピオイドの鎮痛有効性の減少を引き起こさない量で投与される、請求項 1～6 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 8】

10

20

30

40

50

前記ブプレノルフィンが、前記他のオピオイドの鎮痛有効性の実質的減少を引き起こさない量で投与される、請求項 1～65 のいずれかに記載の方法。

【請求項 69】

前記ブプレノルフィンが、前記他のオピオイド単独で提供される鎮痛を超えて、鎮痛の増加を提供する量で投与される、請求項 1～65 のいずれかに記載の方法。

【請求項 70】

前記他のオピオイドが、疼痛、下痢、咳、または不安を治療する有効量で投与される、請求項 1～69 のいずれかに記載の方法。

【請求項 71】

前記ブプレノルフィンが、約 0.001 mcg/時～約 5 mcg/時の速度で経皮投与される、請求項 1～70 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 72】

前記ブプレノルフィンが、粘膜に投与される、請求項 1～70 のいずれかに記載の方法。

【請求項 73】

前記ブプレノルフィンが、約 5 mcg/時以下の量で、かつ約 10 mg～約 160 mg の単位用量の経口制御放出オキシコドン塩酸塩と同時に経皮投与される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 74】

前記ブプレノルフィンの投与間隔が、約 3 日または約 7 日であり、前記オキシコドンの投与間隔が、約 12 時間である、請求項 73 に記載の方法。

20

【請求項 75】

前記ブプレノルフィンが、約 5 mcg/時以下の量で、かつ約 5 mg～約 40 mg の単位用量の経口制御放出オキシモルホン塩酸塩と同時に経皮投与される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 76】

前記ブプレノルフィンの投与間隔が、約 3 日または約 7 日であり、前記オキシモルホンの投与間隔が、約 12 時間である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

前記ブプレノルフィンが、約 5 mcg/時以下の量で、かつ約 12.5 mcg/時～約 100 mcg/時の量で経皮投与されるフェンタニルと同時に経皮投与される、請求項 47 に記載の方法。

30

【請求項 78】

前記ブプレノルフィンの投与間隔が、約 3 日または約 7 日であり、前記フェンタニルの投与間隔が、約 3 または 7 日である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記同時に投与されるオピオイドの鎮痛有効性に悪影響を及ぼすブプレノルフィンの濃度が、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィンの濃度の約 90 倍、約 80 倍、約 70 倍、約 60 倍、約 50 倍、約 40 倍、約 30 倍、約 20 倍、約 10 倍、約 5 倍、または約 2 倍である、請求項 1～78 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 80】

別のオピオイドによって誘発される多幸症を防止または減少させるブプレノルフィンの有効量と、前記他のオピオイドの治療有効量とを含む、薬学的単位剤形。

【請求項 81】

経口投与に適合された固形剤形である、請求項 80 に記載の薬学的単位用量。

【請求項 82】

錠剤またはカプセルである、請求項 81 に記載の薬学的単位用量。

【請求項 83】

前記他のオピオイドが、オキシコドン、メサドン、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、トラマドール、及びそれらの薬学的

50

に許容される塩からなる群から選択される、請求項 80～82 のいずれかに記載の薬学的単位用量。

【請求項 84】

(i) 別のオピオイドによって誘発されるオピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィンの有効量の単位用量と、(ii) 疼痛、下痢、咳、または不安を治療する有効量の前記他のオピオイドの単位用量とを含む、キット。

【請求項 85】

オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するための前記ブプレノルフィンの使用に関するラベルまたは印刷された説明書をさらに備える、請求項 84 に記載のキット。

【請求項 86】

ブプレノルフィンの経皮パッチと、オキシコドン塩酸塩の制御放出経口固形剤形とを含む、請求項 84 または 85 に記載のキット。

【請求項 87】

前記ブプレノルフィン及びオキシコドンが、約 3 または 7 日間治療を提供するための量である、請求項 86 に記載のキット。

【請求項 88】

ブプレノルフィンの経皮パッチと、オキシモルホン塩酸塩の制御放出経口固形剤形とを含む、請求項 84 または 85 に記載のキット。

【請求項 89】

前記ブプレノルフィン及びオキシモルホンが、約 3 または 7 日間治療を提供するための量である、請求項 88 に記載のキット。

【請求項 90】

ブプレノルフィンの経皮パッチと、ヒドロコドン酒石酸水素塩の制御放出経口固形剤形とを含む、請求項 84 または 85 に記載のキット。

【請求項 91】

前記ブプレノルフィン及びヒドロコドンが、約 3 または 7 日間治療を提供するための量である、請求項 88 に記載のキット。

【請求項 92】

ブプレノルフィンの経皮パッチと、ヒドロモルホン塩酸塩の制御放出経口固形剤形とを含む、請求項 84 または 85 に記載のキット。

【請求項 93】

前記ブプレノルフィン及びヒドロモルホンが、約 3 または 7 日間治療を提供するための量である、請求項 88 に記載のキット。

【請求項 94】

ブプレノルフィンの経口固形剤形と、オキシコドン、メサドン、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、トラマドール、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される別のオピオイドの経口固形剤形とを含む、請求項 84 または 85 に記載のキット。

【請求項 95】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、ブプレノルフィンを含む薬学的組成物。

【請求項 96】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、ブプレノルフィン及び別のオピオイドを含む薬学的組成物。

【請求項 97】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、ブプレノルフィンを含むキット。

【請求項 98】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、ブプレノルフィン及び別のオピオイドを含むキット。

10

20

30

40

50

【請求項 99】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、薬品の調製におけるブプレノルフィンの使用。

【請求項 100】

請求項 1～79 に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、薬品の調製におけるブプレノルフィン及び別のオピオイドの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するためのシステム及び方法を対象とする。 10

【背景技術】

【0002】

内因性オピオイドは身体全体にわたって見出され、様々な恒常性維持機能及び運動制御に関与する。内因性オピオイドによって調節される受容体は、デルタ (δ) 受容体、カップパー (κ) 受容体、及びミュー (μ) 受容体を含み、それらすべては、脳及び末梢神経系に位置し、鎮痛において役割を果たす。これらの受容体の中でも、ミュー (μ) 受容体は、筋層間及び粘膜下の神経細胞上、及び粘膜固有層の免疫細胞上のヒトの胃腸管に位置し、胃腸機能において役割を果たす。

【0003】

20

モルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、及びフェンタニルなどの外因性オピオイドは、オピオイド受容体に対するそれらの作用が効果的な鎮痛を提供し得るので、急性及び慢性疼痛両方を治療するために通常処方される。しかしながら、ミュー (μ) 受容体に関して、外因性オピオイドがこれらの受容体に及ぼす刺激効果はまた、多幸症を引き起こす場合がある。

【0004】

オピオイド誘発性多幸症は、オピオイドによって生み出される多幸症が誤用を引き起こす可能性があるので、特に厄介である。

【0005】

当技術分野において、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するための組成物及び方法の必要性が残っている。 30

【0006】

本明細書に引用されるすべての参考文献は、参照によりその全体がすべての目的のために組み込まれる。

【発明の概要】

【0007】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0008】

慢性オピオイド療法中の患者において、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。 40

【0009】

オピオイド未投与の患者において、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0010】

オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止することによって、オピオイドの誤用及び乱用の防止または低減方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0011】

約 25% よりも大きい E_{max} を有するオピオイドの投与に起因するオピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的であ 50

る。

【0012】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、それを必要とする患者にブプレノルフィンを投与することを含む該方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0013】

オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するための薬学的組成物を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0014】

慢性オピオイド療法中の患者において、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するための薬学的組成物を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

10

【0015】

オピオイド未投与の患者において、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するための薬学的組成物を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0016】

約25%よりも大きい E_{max} を有するオピオイドの投与に起因するオピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するための薬学的組成物を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0017】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止を、それを必要とする患者において行うための、ブプレノルフィンを含む薬学的組成物を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

20

【0018】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止を、それを必要とする患者において行うための、本明細書において開示される薬学的組成物の調製方法を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0019】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止を、それを必要とする患者において行うためのキットを提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0020】

オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止を、それを必要とする患者において行うための薬品の調製におけるブプレノルフィンの使用を提供することが、本発明のある特定の実施形態の目的である。

30

【0021】

上記及び他の目的は、本発明によって達成することができ、本発明は、特定の実施形態において、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、それを必要とする患者にブプレノルフィンの有効量を投与して、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止することを含む該方法を対象とする。

【0022】

いくつかの実施形態において、本発明は、オピオイド誘発性多幸症の防止または治療方法であって、それを必要とする患者にブプレノルフィンの有効量を投与して、例えば、オキシコドン、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、トラマドール、タペンタドール、メサドン、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物からなる群から選択される別のオピオイドの治療（例えば、鎮痛）有効量の投与によって誘発される多幸症を防止、最小化、または治療することを含む該方法を対象とする。ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、オピオイドの治療有効性（例えば、鎮痛有効性）の実質的減少、減少または増加を引き起こさない。他の実施形態において、ブプレノルフィンは、オピオイドの治療有効性（例えば、鎮痛有効性）を維持する。いくつかの実施形態において、ブプレノルフィンは、例えば、単独で投与されるとき鎮痛を引き起こさないであろう量などのサブ鎮痛的な量で投与される。ある特定

40

50

の実施形態において、鎮痛は減少するが、患者に提供される鎮痛に悪影響を及ぼす量ではなく、例えば、患者は、突発痛を経験しないことが理解される。鎮痛の実質的減少は、患者に提供される鎮痛に悪影響を及ぼし得、例えば、患者は、突発痛を経験する。

【0023】

ある特定の実施形態において、本発明は、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、約25%より大きい E_{max} を有するオピオイド（ブプレノルフィン以外）の慢性投与中の患者にブプレノルフィンの有効量を投与して、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止することを含む該方法を対象とする。

【0024】

ある特定の実施形態において、本発明は、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、オピオイド未投与の患者に約25%より大きい E_{max} を有するオピオイド（ブプレノルフィン以外）及びブプレノルフィンの有効量を投与して、オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止することを含む該方法を対象とする。

10

【0025】

ある特定の実施形態において、本発明は、オピオイド誘発性多幸症の減弱または防止方法であって、それを必要とする患者に（i）オピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するブプレノルフィンの有効量、及び（ii）別のオピオイドを同時に投与することを含む該方法を対象とする。

【0026】

ある特定の実施形態において、本発明は、（i）別のオピオイドによって誘発されるオピオイド誘発性多幸症を減弱または防止するブプレノルフィンの有効量の単位用量、及び（ii）疼痛、下痢、咳、または不安を治療する有効量の別のオピオイドの単位用量を含むキットを対象とする。

20

【0027】

本発明を説明するに当たって、以下の用語が、以下に示されるように使用される。本明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に別途指示しない限り、複数形の言及を含む。したがって、例えば、「オピオイド」への言及は、単一のオピオイドならびに2つ以上の異なるオピオイドの混合物を含むということである。

【0028】

本明細書において使用される場合、「治療上有効な」という用語は、所望の治療的結果を生み出すのに必要とされる薬物の量または薬物投与の速度を指す。

30

【0029】

本明細書において使用される場合、「予防上有効な」という用語は、所望の防止結果を生み出すのに必要とされる薬物の量または薬物投与の速度を指す。

【0030】

「患者」という用語は、病態について防止的または予防的に治療されているか、または治療されるべき病態と診断されている、治療の必要性を示唆する特定の症状または複数の症状の臨床兆候を提示している対象、特にヒトを意味する。「対象」という用語は、「患者」という用語の定義を包括するものであり、かつ、あらゆる点で、または特定の病態に関して全く正常である個人を除外しない。

40

【0031】

本明細書において使用される場合、「それを必要とする患者」という用語は、オピオイド誘発性多幸症を経験しているか、またはオピオイド誘発性多幸症になりやすい患者（例えば、オピオイドの過去、現在、または意図される投与が原因）を指す。

【0032】

「薬学的に許容される塩」としては、無機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、有機酸塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など、スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など、アミノ酸塩、例えばアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、

50

グルタミン酸塩など、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など、アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など、及び有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられるが、これらに限定されない。「ブプレノルフィン」という用語は、ブプレノルフィン遊離塩基、及び薬学的に許容される塩、複合体、結晶形態、共結晶、水和物、溶媒和化合物、ならびにそれらの混合物すべてを意味する。ある特定の実施形態において、本発明において利用されるブプレノルフィンは、ブプレノルフィン塩基またはその薬学的に許容される塩（例えば、ブプレノルフィン塩酸塩またはレプリン酸ブプレノルフィン）である。「C_{max}」という用語は、投与間隔中に得られた最大血漿中濃度を意味する。

10

【0033】

「生物学的利用能」という用語は、薬物（例えば、オキシコドン）が剤形から吸収される適切な程度として、本発明の目的のために定義される。生物学的利用能はまた、AUC（即ち、血漿中濃度／時間曲線下面積）と称される。

【0034】

「オピオイド鎮痛剤」という用語は、その目的のために政府機関によって認可されているか否かを問わず、オピオイド受容体の調節を通して鎮痛有効性を生み出す任意の物質を意味する。その用語には、形態が薬学的に活性である、薬剤の遊離塩基形態、及び薬学的に許容される塩、複合体、結晶形態、共結晶、水和物、溶媒和化合物、ならびにそれらの混合物すべてを含むオピオイド鎮痛剤の薬学的に活性な形態すべてが含まれる。

20

【0035】

「オピオイド誘発性多幸症」という用語は、意図される治療効果のためにオピオイド療法を受ける対象によるか、またはオピオイドの誤用中の対象によって経験される生物学的報酬（例えば、幸福、爽快、満足、恍惚、興奮、及び／または喜びの強烈な感情）を意味する。典型的に、意図される影響は鎮痛である。意図される効果はまた、下痢、咳、不安（例えば、息切れが原因）、及びオピオイド依存の治療であり得る。オピオイドに関連している生物学的報酬は、薬物探索行動、薬物乱用、習慣化、及び／またはオピオイド製剤（例えば、制御放出オキシコドン塩酸塩組成物）の違法使用に対する動機を提供する要因であり得る。

【0036】

「末梢限定オピオイド鎮痛剤」という用語は、（その目的のために政府機関によって認可されているか否かを問わず）末梢オピオイド受容体の調節を通して鎮痛有効性を生み出し、血液脳関門を通過しないか、または著しく通過しない任意の物質を意味する。その用語には、形態が薬学的に活性である、薬剤の遊離塩基形態、及び薬学的に許容される塩、複合体、結晶形態、共結晶、水和物、溶媒和化合物、ならびにそれらの混合物すべてを含む末梢限定オピオイド鎮痛剤の薬学的に活性な形態すべてが含まれる。

30

【0037】

「同時に」という用語は、1つの薬剤の用量が、別の薬剤の投与間隔の終わりより前に投与されることを意味する。例えば、12時間の投与間隔でのオピオイド鎮痛剤の用量は、その別のオピオイド鎮痛剤の投与の12時間以内に投与されるブプレノルフィンの用量と同時に投与され得る。

40

【0038】

「E_{max}」という用語は、μのアゴニスト標準である[D-Ala²、N-メチル-Phe⁴、Gly-o¹]-エンケファリン（別名DAMGO）によって誘発される効果に対する（%として表される）、化合物によって誘発される最大のμGTP効果を意味する。一般に、E_{max}値は、疼痛または下痢を治療または防止するために、化合物の効力を測定する。

【0039】

「オピオイド未投与」という用語は、毎日オピオイド鎮痛剤投与を受けていない患者を指す。

50

【0040】

「オピオイド耐性」という用語は、毎日オピオイド鎮痛剤投与を慢性的に受けている患者を意味する。

【0041】

「第1の投与」という用語は、個々の対象、患者、若しくは健康な対象、または対象集団、患者集団、若しくは健康な対象集団に対する療法の開始での単一の用量を意味する。

【0042】

「定常状態」という用語は、器官に達する薬物の量が、器官を出る薬物の量とほぼ同じであることを意味する。したがって、「定常状態」で、患者の身体は、薬物が血流中への吸収を通して患者の器官に対して有効になる速度とほぼ同じ速度で薬物を排出する。

10

【0043】

「鎮痛未満」という用語は、単独で投与されるとき、投与時に患者に鎮痛を提供しない薬物（例えば、ブプレノルフィン）の用量を意味する。鎮痛未満用量は、用量が他の治療効果、予防効果、または薬力学的効果を有し得ることを妨げない。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】実施例1の結果のグラフ表示である。

【発明を実施するための形態】

【0045】

ブプレノルフィンは、その鎮痛特性のために通常使用し、例えば、経皮パッチ（Butrans（登録商標）のブプレノルフィン経皮システム）で製剤化して5mcg/時、10mcg/時、または20mcg/時のブプレノルフィンを提供する。Butrans（登録商標）は、長期間、継続的で、持続的なオピオイド鎮痛剤を必要とする患者における中程度から重度である慢性疼痛の対応のために適応される。処方情報は、オピオイド治療を用いて生じることで既知の多幸気分が、臨床試験において患者によって報告された有害事象（1%未満）であることを述べる。本発明のおかげで、ブプレノルフィンは、さもなければ別のオピオイドによって誘発される多幸症を減弱または防止するであろう用量で患者に投与され得る。

20

【0046】

ある特定の実施形態において、オピオイド誘発性多幸症は、典型的に、患者に対して内因性である単離されたオピオイドまたは合成オピオイド（例えば、エンドルフィンまたはエンケファリン）の投与によって引き起こされ得る。他の実施形態において、オピオイド誘発性多幸症は、患者に対して外因性である別のオピオイド（例えば、オキシコドン、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、トラマドール、タペンタドール、メサドン、またはそれらの薬学的に許容される塩）の患者への投与によって誘発され得る。

30

【0047】

ある特定の実施形態において、オピオイド誘発性多幸症は、末梢限定オピオイドによって、例えば、任意の好適な経路（例えば、非経口的に、皮下に、または筋肉内に）によって患者に対して外因性である末梢限定オピオイドの投与によって誘発され得る。

40

【0048】

本発明において利用される末梢限定オピオイド鎮痛剤は、（i）血液脳を通過しないか、または（ii）血液脳関門を著しく通過しない（即ち、薬学的効果を提供するのに十分な量で血液脳関門を通過する）。本発明において利用されるオピオイド鎮痛剤は、例えば、（i）イオン電荷（陰イオン性または陽イオン性）を有するか、（ii）第4級アミンを含有するか、（iii）分子サイズ（例えば、タンパク質及びペプチド類）か、または（iv）p-糖タンパク質基質であることが原因で、周辺制限され得る。

【0049】

ある特定の実施形態において、末梢限定オピオイド鎮痛剤は、ロペラミド、若しくはその薬学的に許容される塩、またはフラケファミド（frakefamide）、若しくはは

50

その薬学的に許容される塩である。

【0050】

末梢限定オピオイド鎮痛剤がロペラミドであるとき、薬剤は、例えば、約0.1 mg/kg～約10 mg/kg、約0.5 mg/kg～約5 mg/kgの量、または約1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、または4 mg/kgの量で皮下投与され得る。

【0051】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィン、別のオピオイドと同時に投与され、ブプレノルフィンは、さもなければその別のオピオイドに関連しているか、またはそのオピオイドによって引き起こされ得るオピオイド誘発性多幸症を低減、減弱、防止、最小化、抑制、寛解するか、または元に戻すのに役立つ。典型的に、その別のオピオイドを有効量で投与して鎮痛有効性を提供する。他の実施形態において、その別のオピオイドを有効量で投与して下痢、咳、不安（例えば、息切れが原因）、またはオピオイド依存を治療する。ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンを、鎮痛未満の用量で、さらにやはり有効量で投与して、さもなければその別のオピオイドに関連しているか、またはそのオピオイドによって引き起こされ得るオピオイド誘発性多幸症を低減、減弱、防止、最小化、抑制、寛解するか、または元に戻す。

10

【0052】

本発明のブプレノルフィン療法を受ける患者は、オピオイド未投与であり得る。オピオイド未投与の患者は、ブプレノルフィン療法の開始より前にその別のオピオイドを用いて療法を開始した可能性があるか、または彼らは、ブプレノルフィン療法の開始と同時にその別のオピオイドを用いて療法を開始した可能性がある。他の実施形態において、ブプレノルフィン療法は、予防効果を提供するように、その別のオピオイドを用いる療法の開始より前に開始されて良い。

20

【0053】

代わりに、本発明のブプレノルフィン療法を受ける患者は、以前に別のオピオイドを慢性的に投与された可能性があり、そのため、彼または彼女は、現在オピオイド耐性がある。

【0054】

本発明のブプレノルフィン療法は、患者がオピオイド誘発性多幸症の症状を示し始めた後に施行されて良い。代わりに、本発明のブプレノルフィン療法は、さもなければその別のオピオイド単独の投与が原因で生じ得る多幸症を低減または回避するために、患者がその別のオピオイドを用いて治療を開始するより前か、または同時に施行され得る。

30

【0055】

ある特定の実施形態において、本発明のブプレノルフィン療法の前、その療法と同時、またはその療法の後に投与されたその別のオピオイドは、約25%より大きい、約40%より大きい、約50%より大きい、約60%より大きい、約70%より大きい、約80%より大きい、または約90%より大きい E_{max} を有する。ある特定の実施形態において、 E_{max} は、約25%～約100%、約25%～約99%、約25%～約95%、約25%～約90%、約40%～約100%、約40%～約99%、約40%～約95%、約40%～約90%、約50%～約100%、約50%～約99%、約50%～約95%、約50%～約90%、約60%～約100%、約60%～約99%、約60%～約95%、約60%～約90%、約70%～約100%、約70%～約99%、約70%～約95%、約70%～約90%、約80%～約100%、約80%～約99%、約80%～約95%、または約80%～約90%である。

40

【0056】

本発明において投与されるブプレノルフィンは、ブプレノルフィン塩基、薬学的に許容される塩、溶媒和化合物、多形体、及びそれらの混合物から選択され得る。一実施形態において、ブプレノルフィンは、ブプレノルフィン塩酸塩として投与される。別の実施形態において、ブプレノルフィンは、レプリン酸ブプレノルフィンとして投与される。

【0057】

50

本発明に従って使用されるブプレノルフィン、他方のオピオイドと同じ経路によって投与されて良い。例えば、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドは両方、経口、経皮、舌下、頬側、鼻腔内、直腸、皮下、筋肉内、静脈内、及び非経口からなる群から選択される同じ経路によって投与され得る。

【0058】

代替の実施形態において、本発明に従って使用されるブプレノルフィン、他方のオピオイドとは異なる経路によって投与されて良い。例えば、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドは独立して、経口、経皮、舌下、頬側、鼻腔内、直腸、皮下、筋肉内、静脈内、及び非経口からなる群から選択される異なる経路によって投与され得る。

【0059】

本発明のための投与の経路の非限定的例には、経口投与される他方のオピオイドを伴う経皮ブプレノルフィン、非経口投与される他方のオピオイドを伴う経皮ブプレノルフィン、鼻腔内投与される他方のオピオイドを伴う経皮ブプレノルフィン、舌下投与される他方のオピオイドを伴う経皮ブプレノルフィン、及び経皮投与される他方のオピオイドを有する経皮ブプレノルフィンが含まれる。

【0060】

本発明の投与の他の経路には、経口投与される他方のオピオイドを伴う舌下ブプレノルフィン、非経口投与される他方のオピオイドを伴う舌下ブプレノルフィン、鼻腔内投与される他方のオピオイドを伴う舌下ブプレノルフィン、舌下投与される他方のオピオイドを伴う舌下ブプレノルフィン、及び経皮投与される他方のオピオイドを伴う舌下ブプレノルフィンが含まれる。

【0061】

本発明の投与の他の経路には、経口投与される他方のオピオイドを伴う経口ブプレノルフィン、非経口投与される他方のオピオイドを伴う経口ブプレノルフィン、鼻腔内投与される他方のオピオイドを伴う経口ブプレノルフィン、舌下投与される他方のオピオイドを伴う経口ブプレノルフィン、及び経皮投与される他方のオピオイドを伴う経口ブプレノルフィンが含まれる。

【0062】

本発明の投与の他の経路には、経口投与される他方のオピオイドを伴う非経口ブプレノルフィン、非経口投与される他方のオピオイドを伴う非経口ブプレノルフィン、鼻腔内投与される他方のオピオイドを伴う非経口ブプレノルフィン、舌下投与される他方のオピオイドを伴う非経口ブプレノルフィン、及び経皮投与される他方のオピオイドを伴う非経口ブプレノルフィンが含まれる。

【0063】

一実施形態において、ブプレノルフィンを、経皮システムにおいて投与して、例えば、約24時間の投与間隔、約3日の投与間隔、または約7日の投与間隔を提供する。

【0064】

経皮ブプレノルフィンシステムを製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約0.001mcg/時～約50mcg/時、約0.01mcg/時～約40mcg/時、約0.05mcg/時～約30mcg/時、約0.1mcg/時～約20mcg/時、または約0.5mcg/時～約10mcg/時の速度で投与し得る。速度はまた、例えば、約0.0001mcg/時～約50mcg/時、約0.001mcg/時～約40mcg/時、約0.001mcg/時～約30mcg/時、約0.001mcg/時～約20mcg/時、または約0.001mcg/時～約10mcg/時であって良い。速度はまた、例えば、約0.001mcg/時～約50mcg/時、約0.01mcg/時～約40mcg/時、約0.01mcg/時～約30mcg/時、約0.01mcg/時～約20mcg/時、または約0.01mcg/時～約10mcg/時であって良い。

【0065】

他の実施形態において、経皮ブプレノルフィンシステムを製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約0.001mcg/時～約5mcg/時、約0.01mcg/時～約4

10

20

30

40

50

mcg/時、約0.05mcg/時～約3mcg/時、約0.1mcg/時～約2mcg/時、または約0.5mcg/時～約1mcg/時の速度で投与し得る。速度はまた、例えば、約0.0001mcg/時～約5mcg/時、約0.001mcg/時～約4mcg/時、約0.001mcg/時～約3mcg/時、約0.001mcg/時～約2mcg/時、または約0.001mcg/時～約1mcg/時であって良い。速度はまた、例えば、約0.001mcg/時～約5mcg/時、約0.01mcg/時～約4mcg/時、約0.01mcg/時～約3mcg/時、約0.01mcg/時～約2mcg/時、または約0.01mcg/時～約1mcg/時であって良い。

【0066】

他の実施形態において、経皮ブプレノルフィンシステムを製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約50mcg/時、約40mcg/時、約30mcg/時、約20mcg/時、約10mcg/時、約5mcg/時、約4mcg/時、約3mcg/時、約2mcg/時、約1mcg/時、約0.5mcg/時、約0.1mcg/時、約0.05mcg/時、約0.01mcg/時、約0.001mcg/時、または約0.0001mcg/時の速度で投与し得る。

【0067】

一実施形態において、ブプレノルフィンは舌下投与される。ブプレノルフィンを舌下製剤で製剤化して、例えば、約0.25時間の投与間隔、約0.5時間の投与間隔、約1時間の投与間隔、約2時間の投与間隔、約3時間の投与間隔、約4時間の投与間隔、約6時間の投与間隔、約8時間の投与間隔、約12時間の投与間隔、または約24時間の投与間隔を提供し得る。

【0068】

舌下ブプレノルフィン製剤を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約0.0001mg～約20mg、約0.001mg～約10mg、約0.01mg～約8mg、約0.05mg～約6mg、約0.1mg～約5mg、約0.5mg～約4mg、または約1mg～約2mgの用量で投与し得る。舌下製剤はまた、例えば、約0.0001mg～約12mg、約0.0001mg～約16mg、約0.001mg～約8mg、約0.001mg～約6mg、約0.001mg～約5mg、または約0.001mg～約4mg、または約0.001mg～約2mgの用量を投与して良い。

【0069】

一実施形態において、ブプレノルフィンを、経口剤形において投与して、例えば、約4時間、約6時間、約8時間、約12時間、または約24時間の投与間隔を提供する。

【0070】

経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約500mg未満、約400mg未満、約350mg未満、約300mg未満、約250mg未満、約200mg未満、約150mg未満、約100mg未満、約90mg未満、約80mg未満、約70mg未満、約60mg未満、約50mg未満、約40mg未満、約30mg未満、約20mg未満、約10mg未満、約9mg未満、約8mg未満、約7mg未満、約6mg未満、約5mg未満、約4mg未満、約3mg未満、約2mg未満、約1mg未満、約0.9mg未満、約0.8mg未満、約0.7mg未満、約0.6mg未満、約0.5mg未満、約0.4mg未満、約0.3mg未満、約0.2mg未満、約0.1mg未満、または約0.01mg未満の用量で投与し得る。ある特定の実施形態において、経口剤形は、ブプレノルフィンを、少なくとも約0.0001mg、少なくとも約0.001mg、少なくとも約0.01mg、または少なくとも約0.1mgの用量で投与し得る。

【0071】

他の実施形態において、経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約1mg～約500mg、約1mg～約400mg、約1mg～約350mg、約1mg～約300mg、約1mg～約250mg、約1mg～約200mg、約1mg～約150mg、約1mg～約100mg、約1mg～約90mg、約1mg～約80mg、約1mg～約70mg、約1mg～約60mg、約1mg～約50mg、約1mg

～約40mg、または約1mg～約30mgの用量で投与し得る。

【0072】

他の実施形態において、経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約30mg～約500mg、約30mg～約400mg、約30mg～約350mg、約30mg～約300mg、約30mg～約250mg、約30mg～約200mg、約30mg～約150mg、約30mg～約100mg、約30mg～約90mg、約30mg～約80mg、約30mg～約70mg、約30mg～約60mg、約30mg～約50mg、または約30mg～約40mgの用量で投与し得る。

【0073】

他の実施形態において、経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約0.0001mg～約30mg、約0.001mg～約30mg、約0.01mg～約30mg、約0.1mg～約30mg、約0.2mg～約30mg、約0.3mg～約30mg、約0.4mg～約30mg、約0.5mg～約30mg、約0.6mg～約30mg、約0.7mg～約30mg、約0.8mg～約30mg、約0.9mg～約30mg、約2mg～約30mg、約3mg～約30mg、約4mg～約30mg、約5mg～約30mg、約6mg～約30mg、約7mg～約30mg、約8mg～約30mg、約9mg～約30mg、または約10mg～約30mgの用量で投与し得る。

【0074】

他の実施形態において、経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約3mg～約500mg、約3mg～約400mg、約3mg～約350mg、約3mg～約300mg、約3mg～約250mg、約3mg～約200mg、約3mg～約150mg、約3mg～約100mg、約3mg～約90mg、約3mg～約80mg、約3mg～約70mg、約3mg～約60mg、約3mg～約50mg、約3mg～約40mg、約3mg～約30mg、約3mg～約20mg、または約3mg～約10mgの用量で投与し得る。

【0075】

他の実施形態において、経口ブプレノルフィン剤形を製剤化して、ブプレノルフィンを、例えば、約0.0001mg～約3mg、約0.001mg～約3mg、約0.01mg～約3mg、約0.1mg～約3mg、約0.2mg～約3mg、約0.3mg～約3mg、約0.4mg～約3mg、約0.5mg～約3mg、約0.6mg～約3mg、約0.7mg～約3mg、約0.8mg～約3mg、約0.9mg～約3mg、約1mg～約3mg、または約2mg～約3mgの用量で投与し得る。

【0076】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約0.0001mg～約500mg、約0.001mg～約500mg、約0.01mg～約500mg、約0.1mg～約500mg、約0.1mg～約400mg、約0.1mg～約300mg、約0.1mg～約200mg、約0.1mg～約100mg、約0.1mg～約90mg、約0.1mg～約80mg、約0.1mg～約70mg、約0.1mg～約60mg、約0.1mg～約50mg、約0.1mg～約40mg、約0.1mg～約30mg、約0.1mg～約20mg、約0.1mg～約10mg、または約0.1mg～約5mgの量で経口投与される。

【0077】

本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口若しくは経皮または皮下）によって投与されて、定常状態で、例えば、約0.0001mg/kg～約1mg/kg、約0.001mg/kg～約1mg/kg、約0.005mg/kg～約0.5mg/kg、または約0.05mg/kg～約0.1mg/kgを提供して良い。他の実施形態において、本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口）によって投与されて、例えば、約1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.1mg/kg、約0.05mg/kg、約0.005mg/kg、約0.001mg/kg、または約0.0001mg/kgの定常状態で提供して良い。ブプレノルフィンは、任意の好適な時間、例えば、他

10

20

30

40

50

方のオピオイドを用いる療法の全持続時間、または他方のオピオイドを用いる療法の全持続時間の一部分の間投与され得る。

【0078】

本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口若しくは経皮または皮下）によって投与されて、第1の投与後に、または定常状態で、例えば、約0.0001ng/ml～約15ng/ml、約0.001ng/ml～約15ng/ml、約0.005ng/ml～約12ng/ml、約0.05ng/ml～約10ng/ml、約0.05ng/ml～約1ng/ml、約0.05ng/ml～約0.5ng/ml、約0.5ng/ml～約8ng/ml、約1.0ng/ml～約5ng/ml、または約2ng/ml～約4ng/mlの C_{max} を提供して良い。

10

【0079】

他の実施形態において、本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口若しくは経皮または皮下）によって投与されて、第1の投与後に、または定常状態で、例えば、約0.0001ng/ml、約0.001ng/ml、約0.01ng/ml、約0.1ng/ml、約1ng/ml、約2ng/ml、約3ng/ml、約4ng/ml、または約5ng/mlの C_{max} を提供して良い。

【0080】

他の実施形態において、本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口若しくは経皮または皮下）によって投与されて、第1の投与後に、または定常状態で、例えば、約5ng/ml未満、約4ng/ml未満、約3ng/ml未満、約2ng/ml未満、約1ng/ml未満、約0.1ng/ml未満、約0.01ng/ml未満、約0.001ng/ml未満、または約0.0001ng/ml未満の C_{max} を提供して良い。ある特定の実施形態において、 C_{max} は、例えば、少なくとも約0.0001ng/ml、少なくとも約0.001ng/ml、少なくとも約0.01ng/ml、または少なくとも約0.1ng/mlである。他の実施形態において、 C_{max} は、例えば、少なくとも約0.0001ng/ml～約5ng/ml、少なくとも約0.001ng/ml～約4ng/ml、少なくとも約0.01ng/ml～約3ng/ml、または少なくとも約0.1ng/ml～約2ng/mlである。別の実施形態において、

20

【0081】

他の実施形態において、本発明のブプレノルフィンは、任意の経路（例えば、経口若しくは経皮または皮下）によって投与されて、第1の投与後に、または定常状態で、例えば、約0.001ng/ml*時～約100ng/ml*時、約0.01ng/ml*時～約100ng/ml*時、約0.1ng/ml*時～約75ng/ml*時、約1.0ng/ml*時～約50ng/ml*時、約5.0ng/ml*時～約40ng/ml*時、約10ng/ml*時～約30ng/ml*時のAUCを提供して良い。

30

【0082】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、経口投与され、循環する血漿中濃度を有しないか、または検出可能な限度より低い血漿中濃度を有するオピオイド誘発性多幸症の減弱または防止を提供する。

【0083】

本明細書において開示される定常状態または第1の投与のAUC及び C_{max} 値は、経皮、舌下、頬側、経口、皮下、筋肉内などの投与の任意の好適な経路によるか、または非経口蓄積注射によって得られても良い。ブプレノルフィンの蓄積注射は、注入（例えば、皮下にまたは筋肉内に）によるか、または筋肉注射によって投与されても良い。そのような製剤において、ブプレノルフィンの放出は、好適なポリマーまたは疎水性材料（例えば、ポリ乳酸グリコール酸）、イオン交換樹脂を有するか、または難溶性誘導体（例えば、難溶性塩）としての製剤によって制御される。好ましくは、蓄積注射は、約1日～約3カ月、または約3日、約7日、約10日、約14日、約21日、約1カ月、約6週間、または約2カ月の投与間隔を提供する。

40

【0084】

50

他方のオピオイドは、アルフェンタニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、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、ジアムプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、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、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、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、メサドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメサドン、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、オキシモルホン、パパベレタム、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、タペンタドール、チリジン、トラマドール、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。

10

【0085】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドアゴニストは、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、メサドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

20

【0086】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、オキシコドンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0087】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0088】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、ヒドロモルホンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0089】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、オキシモルホンまたはその薬学的に許容される塩である。

30

【0090】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、モルヒネまたはその薬学的に許容される塩である。

【0091】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、フェンタニルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0092】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、メサドンまたはその薬学的に許容される塩である。

40

【0093】

ある特定の実施形態において、他方のオピオイドは、タペンタドールまたはその薬学的に許容される塩である。

【0094】

他方のオピオイドは、遊離塩基形態で、またはその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、または酒石酸水素塩）として製剤化されて良い。

【0095】

他方のオピオイドは、即時放出形態または制御放出形態のいずれかで、経皮パッチ、液体経口剤形として、または固形経口剤形として投与され得る。

50

【0096】

他方のオピオイドは、制御放出形態で、例えば、約8時間、約12時間、または約24時間の投与間隔で投与され得る。他方のオピオイドは、代わりに、即時放出形態で、例えば、約2時間、約4時間、約6時間、または約8時間の投与間隔で投与され得る。他方のオピオイドは、制御放出形態または即時放出形態のいずれかで、単独でまたは非ステロイド系抗炎症剤（「NSAID」）（例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、またはCOX-2抑制剤）などの非オピオイド鎮痛剤と併せて、本発明において利用され得る。ある特定の併用製品は、他方のオピオイドに加えて、約200mg～約800mgのアセトアミノフェン（例えば、約325mg、約500mg、または約650mg）、約200mg～約800mgのアスピリン（例えば、約325mgまたは約500mg）、または約200mg～約1000mgのイブプロフェン（例えば、約200mg、約400mg、約600mg、または約800mg）を含有して良い。

10

【0097】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約10mg～約160mgの量であるオキシコドン塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約100mg、約120mg、または約160mgのオキシコドン塩酸塩の量を提供し得る。本発明において利用される制御放出オキシコドン塩酸塩は、Purdue Pharmaから市販されているOxycontin（登録商標）（オキシコドン塩酸塩徐放錠）であっても良い。即時放出形態でのオキシコドン塩酸塩は、約2.5mg～約50mg、約2.5mg、約4.5mg、約4.8355mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、または約30mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出オキシコドン塩酸塩は、Tylox（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、Roxiclox（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、Percocet（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、Oxycet（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、Roxicet（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、Percodan（登録商標）（アスピリン、オキシコドン塩酸塩）、Oxaydo（登録商標）（アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩）、またはRoxicodone（登録商標）（オキシコドン塩酸塩）であっても良い。

20

30

【0098】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約100mg～約300mgの量であるトラマドール塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、または約300mgのトラマドール塩酸塩の量を提供し得る。本発明において利用されるトラマドール塩酸塩は、Conzip（登録商標）（トラマドール塩酸塩徐放カプセル）、Ryzolt（登録商標）（トラマドール塩酸塩徐放錠）、またはUltram ER（登録商標）（トラマドール塩酸塩徐放カプセル）であっても良い。即時放出形態でのトラマドール塩酸塩は、約2.5mg～約100mg、約25mg、約37.5mg、または約50mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出トラマドール塩酸塩は、Ultracet（登録商標）（アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩）、またはRybix ODT（登録商標）（トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠）であっても良い。

40

【0099】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約5mg～約40mgの量であるオキシモルホン塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、または約40mgのオキシモルホン塩酸塩の量を提供し得る。本発明において利用されるオキシモルホン塩酸塩は、Opana ER（登録商標）（オキシモルホン塩酸塩徐放錠）であっても良い。即時放出形態でのオキシモルホン塩酸塩は、約2.5mg～約50

50

mg、約2.5mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、または約30mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出オキシモルホン塩酸塩は、Opana（登録商標）（オキシモルホン塩酸塩）であっても良い。

【0100】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約2mg～約200mgの量である酒石酸水素ヒドロコドンであり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約10mg、約150mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、または約120mgの酒石酸水素ヒドロコドンの量を提供し得る。本発明において利用される制御放出酒石酸水素ヒドロコドンは、Purdue Pharmaから市販されるHysingla（登録商標）（酒石酸水素ヒドロコドン徐放錠）10、またはZohydro ER（登録商標）（酒石酸水素ヒドロコドン徐放カプセル）であっても良い。即時放出形態での酒石酸水素ヒドロコドンは、約2.5mg～約20mg、約2.5mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約12.5mg、または約15mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出酒石酸水素ヒドロコドンは、Vicodin（登録商標）（アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン）、Zyd20one（登録商標）（アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン）、Anexsia（登録商標）（アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン）、Lortab（登録商標）（アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン）、またはVicoprofen（登録商標）（イブプロフェン、酒石酸水素ヒドロコドン）であっても良い。

【0101】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約2mg～約200mgの量であるモルヒネ硫酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約45mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約120mg、約130mg、約150mg、または約200mgのモルヒネ硫酸塩の量を提供し得る。本発明において利用されるモルヒネ硫酸塩は、Avinza（登録商標）（モルヒネ硫酸塩徐放カプセル）、Kadian（登録商標）（モルヒネ硫酸塩徐放カプセル）、またはMS Contin（登録商標）（モルヒネ硫酸塩徐放錠）20であっても良い。

【0102】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約2mg～約200mgの量であるヒドロモルホン塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約8mg、約12mg、約16mg、約32mg、約64mg、約128mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、または約120mgのヒドロモルホン塩酸塩の量を提供し得る。本発明において利用されるヒドロモルホン塩酸塩は、Exalgol（登録商標）（ヒドロモルホン塩酸塩徐放錠）、またはPalladone（登録商標）（ヒドロモルホン塩酸塩徐放カプセル）30であっても良い。即時放出形態でのヒドロモルホン塩酸塩は、約1mg～約10mg、約2mg、約4mg、または約8mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出ヒドロモルホン塩酸塩は、Dilaudid（登録商標）（ヒドロモルホン塩酸塩経口錠剤）40であっても良い。

【0103】

制御放出形態での他方のオピオイドは、例えば、単位用量当たり約2mg～約400mgの量であるタペントドール塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約50mg、約100mg、約150mg、または約250mgのタペントドール塩酸塩の量を提供し得る。本発明において利用されるタペントドールは、Nucynta ER（登録商標）（タペントドール徐放経口錠剤）50であっても良い。即時放出形態でのタペントドール塩酸塩は、約2mg～約150mg、約50mg、約75mg、または約100mgの量であり得る。本発明において利用される即時放出タペントドール塩酸塩は、Nucynta（登録商標）（タペントドール経口錠剤）であっても良い。

【0104】

10

20

30

40

50

他方のオピオイドは、例えば、約 12.5 mg/時、約 25 mg/時、約 50 mg/時、約 75 mg/時、または約 100 mg/時の量でフェンタニルを送達する経皮システム内に配置されるフェンタニルであり得る。本発明において利用されるフェンタニルは、Duragesic（登録商標）（フェンタニルフィルム、徐放）であり得る。

【0105】

他方のオピオイドは、メサドン、例えば、単位用量当たり約 2.5 mg～約 100 mg の量である、例えば、メサドン塩酸塩であり得る。特定の実施形態において、各単位用量は、約 2.5 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 40 mg、または約 50 mg のメサドン塩酸塩の量を提供し得る。剤形は、経口固形剤形（例えば、錠剤またはカプセル）、溶液、懸濁液、または非経口であって良い。本発明において利用されるメサドンは、Dolophine（登録商標）（メサドン塩酸塩錠）、Methadose（登録商標）（メサドン塩酸塩錠）、またはDiskets（登録商標）（メサドン塩酸塩錠）であっても良い。メサドンは、経口使用のための原液（例えば、10 mg/mL）、注射可能溶液（例えば、10 mg/mL）、経口溶液（例えば、10 mg/5 mLまたは5 mg/5 mL）、経口懸濁液用の錠剤（例えば、40 mg）、または経口錠剤（例えば、5 mgまたは10 mg）であり得る。

【0106】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィン対他方のオピオイドの日用量の比率は、例えば、約 1:5 (w/w) 未満、約 1:10 (w/w) 未満、約 1:25 (w/w) 未満、約 1:50 (w/w) 未満、約 1:75 (w/w) 未満、約 1:100 (w/w) 未満、約 1:150 (w/w) 未満、約 1:200 (w/w) 未満、約 1:250 (w/w) 未満、約 1:500 (w/w) 未満、約 1:600 (w/w) 未満、約 1:700 (w/w) 未満、約 1:850 (w/w) 未満、約 1:1000 (w/w) 未満、または約 1:10,000 (w/w) 未満である。他の実施形態において、ブプレノルフィン対他方のオピオイドの日用量の比率は、例えば、少なくとも 1:10,000 (w/w)、少なくとも約 1:1000 (w/w)、少なくとも約 1:850 (w/w)、少なくとも 1:700 (w/w)、少なくとも約 1:600 (w/w)、または少なくとも約 1:500 (w/w) である。代替の実施形態において、ブプレノルフィン対他方のオピオイドの日用量の比率は、例えば、約 1:5 (w/w)～約 1:10,000 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:8,000 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:5,000 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:2,000 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:1000 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:850 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:700 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:600 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:500 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:400 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:200 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:100 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:80 (w/w)、約 1:5 (w/w)～約 1:50 (w/w)、または約 1:5 (w/w)～約 1:25 (w/w) である。

【0107】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約 5 mg/時以下の速度（例えば、約 0.0001 mg/時～約 5 mg/時、例えば、約 0.001 mg/時～約 4 mg/時、約 0.01 mg/時～約 3 mg/時、または約 0.1 mg/時～約 2 mg/時）で、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 100 mg、約 120 mg、または約 160 mg の単位用量である経口制御放出オキシコドン塩酸塩と同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約 3 日または約 7 日であり、オキシコドンの投与間隔は、約 12 時間である。

【0108】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約 5 mg/時以下の速度（例えば、約 0.0001 mg/時～約 5 mg/時）で、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、または約 40 mg の単位用量で

ある経口制御放出オキシモルホン塩酸塩と同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約3日または約7日であり、オキシモルホンの投与間隔は、約12時間である。

【0109】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mcg/時以下の速度（例えば、約0.0001mcg/時～約5mcg/時）で、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、または約120mgの単位用量である経口制御放出酒石酸水素ヒドロコドンと同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約3日または約7日であり、ヒドロコドンの投与間隔は、約12時間または約24時間である。

10

【0110】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mcg/時以下の速度（例えば、約0.0001mcg/時～約5mcg/時）で、約15mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、または約200mgの単位用量である経口制御放出モルヒネ硫酸塩と同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約3日または約7日であり、モルヒネの投与間隔は、約12時間または約24時間である。

【0111】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mcg/時以下の速度（例えば、約0.0001mcg/時～約5mcg/時）で、約8mg、約12mg、約16mg、約32mg、約64mg、または約128mgの単位用量である経口制御放出ヒドロモルホン塩酸塩と同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約3日または約7日であり、ヒドロモルホンの投与間隔は、約12時間である。

20

【0112】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mcg/時以下の速度（例えば、約0.0001mcg/時～約5mcg/時）で、約12.5mcg/時、約25mcg/時、約50mcg/時、約75mcg/時、または約100mcg/時の速度で経皮投与されるフェンタニルと同時に経皮投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約3または7日であり、フェンタニルの投与間隔は、約3または7日である。

【0113】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、他方のオピオイドの経口投与と同時に経口投与される。ブプレノルフィンは、他方のオピオイドと同じ経口剤形であり得るか、または他方のオピオイドと別々の経口剤形であり得る。

30

【0114】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下（例えば、約0.0001mg～約5mg）、約4mg以下（例えば、約0.0001mg～約4mg）、約2mg以下（例えば、約0.0001mg～約2mg）、約1mg以下（例えば、約0.0001mg～約1mg）、約0.5mg以下（例えば、約0.0001mg～約0.5mg）、約0.25mg以下（例えば、約0.0001mg～約0.25mg）、または約0.1mg以下（例えば、約0.0001mg～約0.01mg）の量で、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約100mg、約120mg、または約160mgの単位用量である経口制御放出オキシコドン塩酸塩と同時に経口投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、オキシコドンの投与間隔は、約12時間である。

40

【0115】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下（例えば、約0.0001mg～約5mg）、約4mg以下（例えば、約0.0001mg～約4mg）、約2mg以下（例えば、約0.0001mg～約2mg）、約1mg以下（例えば、約0.0001mg～約1mg）、約0.5mg以下（例えば、約0.0001mg～約0.5

50

mg)、約0.25mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.25mg)、または約0.1mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.01mg)の量で、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、または約40mgの単位用量である経口制御放出オキシモルホン塩酸塩と同時に経口投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、オキシモルホンの投与間隔は、約12時間である。

【0116】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下(例えば、約0.0001mg~約5mg)、約4mg以下(例えば、約0.0001mg~約4mg)、約2mg以下(例えば、約0.0001mg~約2mg)、約1mg以下(例えば、約0.0001mg~約1mg)、約0.5mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.5mg)、約0.25mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.25mg)、約0.1mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.01mg)の量で、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、または約120mgの単位用量である経口制御放出酒石酸水素ヒドロコドンと同時に経口投与する。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、ヒドロコドンの投与間隔は、約12時間または24時間である。

【0117】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下(例えば、約0.0001mg~約5mg)、約4mg以下(例えば、約0.0001mg~約4mg)、約2mg以下(例えば、約0.0001mg~約2mg)、約1mg以下(例えば、約0.0001mg~約1mg)、約0.5mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.5mg)、約0.25mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.25mg)、または約0.1mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.01mg)の量で、約15mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、または約200mgの単位用量である経口制御放出モルヒネ硫酸塩と同時に経口投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、モルヒネの投与間隔は、約12時間または約24時間である。

【0118】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下(例えば、約0.0001mg~約5mg)、約4mg以下(例えば、約0.0001mg~約4mg)、約2mg以下(例えば、約0.0001mg~約2mg)、約1mg以下(例えば、約0.0001mg~約1mg)、約0.5mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.5mg)、約0.25mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.25mg)、または約0.1mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.01mg)の量で、約8mg、約12mg、約16mg、約32mg、約64mg、または約128mgの単位用量である経口制御放出ヒドロモルホン塩酸塩と同時に経口投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、ヒドロモルホンの投与間隔は、約12時間である。

【0119】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、約5mg以下(例えば、約0.0001mg~約5mg)、約4mg以下(例えば、約0.0001mg~約4mg)、約2mg以下(例えば、約0.0001mg~約2mg)、約1mg以下(例えば、約0.0001mg~約1mg)、約0.5mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.5mg)、約0.25mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.25mg)、または約0.1mg以下(例えば、約0.0001mg~約0.01mg)の量で、約12.5mcg/時、約25mcg/時、約50mcg/時、約75mcg/時、または約100mcg/時の量で経皮投与されるフェンタニルと同時に経口投与される。好ましくは、ブプレノルフィンの投与間隔は、約12時間または約24時間であり、フェンタニルの投与間隔は、約3または7日である。

【0120】

ブプレノルフィン及び他方のオピオイドは両方、製剤化されて、(i) 同じまたは異なる経口剤形からの即時放出、または(ii) 同じまたは異なる剤形からの制御放出を提供し得る。

【0121】

代替実施形態において、ブプレノルフィンは、同じまたは異なる経口剤形からの即時放出用に製剤化され得、他方のオピオイドは、制御放出用に製剤化され得る。

【0122】

さらなる実施形態において、ブプレノルフィンは、同じまたは異なる経口剤形からの制御放出用に製剤化され得、他方のオピオイドは、即時放出用に製剤化され得る。

10

【0123】

好ましくは、ブプレノルフィン、他方のオピオイド、または両方の薬剤のいずれかを含む経口剤形は、錠剤またはカプセルの形態である。

【0124】

両方の薬剤を含む製剤において、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドは、錠剤またはカプセルと一緒に混載、混合、または混在され得る。

【0125】

錠剤製剤において、コアは、他方のオピオイドのコーティングと共に層にされるブプレノルフィンを含む。代わりに、コアは、ブプレノルフィンのコーティングと共に層にされる他方のオピオイドを含む。他の実施形態において、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドが、少なくとも二層錠剤で層にされるように、製剤は、層状構成であり得る。

20

【0126】

カプセル製剤において、薬剤は、薬学的に許容されるカプセル(例えば、ゼラチンカプセル)内に含まれる同じ多粒子製剤または別々の多粒子製剤であり得る。多粒子製剤の構成要素は、他方のオピオイドのコーティングと共に層にされるブプレノルフィンを含むコアの形態であり得る。代わりに、多粒子製剤の構成要素は、ブプレノルフィンのコーティングと共に層にされる他方のオピオイドを含むコアの形態であり得る。他の実施形態において、カプセルは、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドの両方を含む造粒若しくは粉体混合物、またはそれぞれブプレノルフィンまたは他方のオピオイドを含む別々の造粒若しくは粉体を含む。得る。

30

【0127】

経口製剤において、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、胃腸管内の特定の部位(例えば、腸または結腸)での放出を標的とするために、製剤化されて遅延放出を提供し得る。遅延放出は、必要に応じて錠剤、多粒子、カプセル、または任意の他の剤形若しくは剤形の構成要素上の腸溶コーティングを用いて得られ得る。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの遅延放出を提供するために利用され得る腸溶材料には、例えば、セラック、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリ酢酸ビニルフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸エステルコポリマー、及びゼインが含まれる。

40

【0128】

本発明は、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するために、別のオピオイドと同時のブプレノルフィンの投与を単純化し得るキットをさらに包含する。本発明の典型的なキットは、ブプレノルフィンの単位剤形及び別のオピオイドの単位剤形を含む。

【0129】

一実施形態において、キットは、少なくとも1つの単位用量のブプレノルフィンを保持する1つの容器、及び少なくとも1つの単位用量の別のオピオイドを保持する別の容器を備える。キットは、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するために、ブプレノルフィンの使用を指示するラベルまたは印刷された説明書をさらに備える。

【0130】

50

本発明のキットは、単位剤形を投与するのに有用であるデバイスをさらに備え得る。そのようなデバイスの例には、注射器、ドリップバッグ、パッチ、吸入器、及び注腸バッグが含まれるが、これらに限定されない。

【0131】

一実施形態において、ブプレノルフィン¹は、例えば、同等の期間のための制御または即時放出オピオイド（例えば、オキシコドン塩酸塩、酒石酸水素ヒドロコドン、またはオキシモルホン塩酸塩）の単位用量の量と共に、3または7日毎の投与に好適な経皮パッチとしてキット内に含まれる。例えば、本発明のキットは、7日分の経皮ブプレノルフィンパッチ及び14個の（12時間毎に投与される）制御放出オキシコドン塩酸塩錠を含み得る。本発明のキットは、本明細書において開示される他方のオピオイドの製剤とブプレノルフィン製剤の任意の組み合わせを含み得る。経口固形剤形がキット内に含まれる場合、製剤は、ブリスター包装内に含有され得る。

10

【0132】

ブプレノルフィン¹は、（i）他方のオピオイドの鎮痛有効性の減少を引き起こさないか、または（i i）他方のオピオイドの鎮痛有効性の実質的減少を引き起こさず、（i i i）他方のオピオイド単独の投与と比較したとき、鎮痛の増加を提供するか、または他方のオピオイドの治療有効性（例えば、鎮痛有効性）を維持する量であり得る。ブプレノルフィン¹はまた、（i）他方のオピオイドの鎮痛有効性の減少を引き起こすか、若しくは（i i）他方のオピオイドの鎮痛有効性の実質的減少を引き起こすか、または（i i i）他方のオピオイド単独の投与と比較したとき、鎮痛の増加を提供しない量であり得る。他方のオピオイドが鎮痛有効性のために利用されるとき、ブプレノルフィン¹が、他方のオピオイドの鎮痛有効性に対する悪影響を維持するか、または有しないことが好まれる。

20

【0133】

オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィン¹の濃度と比較したとき、同時に投与される他のオピオイドの鎮痛効力に悪影響を及ぼすブプレノルフィン¹の濃度は、同時に投与されている他方のオピオイドが何であるかによる。好ましくは、ブプレノルフィン¹が、他方のオピオイドの鎮痛効力に悪影響を及ぼすことなく、または他方のオピオイドの鎮痛効力に悪影響を及ぼす濃度を非意図的に得るリスクを最小限にして、オピオイド誘発性多幸症を効果的に防止または減弱するように、濃度の間の分離のウィンドウは十分である。例えば、オキシコドンは、その鎮痛有効性を損なわせるオキシコドンの低減された可能性を有するブプレノルフィン¹を用いて、オピオイド誘発性多幸症の防止または減弱を可能にする十分なウィンドウを有し得る。

30

【0134】

好ましい実施形態において、同時に投与される他のオピオイドの鎮痛効力に影響を及ぼすブプレノルフィン¹の最小の濃度は、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィン¹の濃度の約1000倍、約750倍、約500倍、約250倍、または約100倍である。他の実施形態において、同時に投与される他のオピオイドの鎮痛有効性¹に影響を及ぼすブプレノルフィン¹の最小の濃度は、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィン¹の最小の濃度の約90倍、約80倍、約70倍、約60倍、約50倍、約40倍、約30倍、約20倍、約10倍、約5倍、または約2倍である。いくつかの実施形態において、同時に投与される他のオピオイドの鎮痛効力に影響を及ぼすブプレノルフィン¹の最小の濃度は、オピオイド誘発性多幸症を防止または減弱するブプレノルフィン¹の最小の濃度の約2～約250倍、約10～約175倍、約25～約150倍、約50～約125倍、または約75～約100倍である。

40

【0135】

ブプレノルフィン¹及び他方のオピオイドの製剤

ブプレノルフィン¹及び／または他方のオピオイドは、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む薬学的組成物の構成要素として投与され得る。ブプレノルフィン¹及び／または他方のオピオイドは、（i）投与の異なる経路が対象とされる別々の製剤、（i i）投与の同じ経路が対象とされる別々の製剤として、または（i i i）投与の同じ経路によって

50

一緒に投与されるべき同じ製剤で製剤化され得る。薬学的組成物は、医師によって決定される通り、任意の適切な経路によって投与され得る。投与の方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、頬側、脳内、腔内、経皮、経粘膜、直腸、吸引によって、または外用（特に、皮膚を通して）が含まれても良い。

【0136】

本発明の薬学的組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、丸剤、ペレット、多粒子、カプセル、液体を含有するカプセル、粉体を含有するカプセル、多粒子を含有するカプセル、トロッチ剤、持続放出製剤、坐剤、エアロゾル、噴霧剤、または使用に好適な任意の他の形態の形態を取って良い。一実施形態において、組成物は、カプセルの形態である（例えば、米国特許第5,698,155号を参照）。組成物において利用される好適な薬学的組成物及び薬学的賦形剤の他の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)において記載され、参照することにより本明細書に組み込まれる。

10

【0137】

本発明の薬学的組成物は、好ましくは、患者に適切な投与のための形態を提供するように、薬学的に許容される賦形剤の好適な量を含む。そのような薬学的賦形剤は、希釈剤、懸濁化剤、可溶化剤、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、流動促進剤、保存剤、着色剤、滑沢剤、及び類似物であって良い。薬学的賦形剤は、水、または、またはピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油、及び類似物などの石油、動物、野菜、または合成起源の液体を含む油などの液体であって良い。薬学的賦形剤は、食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素、及び類似物であって良い。加えて、助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤、及び着色剤が使用されて良い。一実施形態において、患者に投与されるとき、薬学的に許容される賦形剤は滅菌である。薬学的組成物が静脈内投与されるとき、水は特に有用な賦形剤である。生理食塩水及び水性デキストロース、ならびにグリセロール溶液はまた、特に注射可能な溶液のために液体賦形剤として用いられ得る。好適な薬学的賦形剤にはまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、及び類似物が含まれる。本発明の組成物はまた、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含有しても良い。経口剤形を製剤化するために使用され得る薬学的に許容される担体及び賦形剤の特定の実施例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)において記載される。

20

30

【0138】

ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、経口投与用に製剤化される。経口送達される本発明の薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル、ゲルキャップ、カプレット、トロッチ剤、水性または油性溶液、懸濁液、顆粒剤、粉体、乳濁液、シロップ、またはエリキシル剤の形態であり得る。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドが、経口錠剤の中に組み込まれるとき、そのような錠剤は、圧縮、粉薬錠剤、腸溶コーティング、糖コーティング、フィルムコーティング、多重に圧縮、または多重に層にされ得る。

40

【0139】

経口投与される薬学的組成物は、安定性があり、薬学的に美味な剤形を提供するために、例えば、果糖、アスパルテーム、またはサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーンの油、またはサクランボなどの香味剤；着色剤；及び保存剤、ならびに安定剤などの1つ以上の追加の薬剤を含有し得る。固形経口剤形を作製するための技術及び組成物は、Marcel Dekker, Inc.によって発行されたPharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz編、第2版)において記載される。錠剤（圧縮

50

及び成型される)、カプセル(硬ゼラチン及び軟ゼラチン)、及び丸剤を作製するための技術及び組成物はまた、Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol編、第16版付録、MacK Publishing, Easton, Pa. 1980)において記載される。液体経口剤形には、水性及び非水性溶液、乳濁液、懸濁液、ならびに非発泡剤から再構成された溶液及び／または懸濁液が含まれ、1つ以上の好適な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、着色剤、香味剤、及び類似物を任意で含有する。液体経口剤形を作製するための技術及び組成物は、Marcel Dekker, Inc.によって発行されたPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker編)において記載される。 10

【0140】

ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドが、注射(例えば、継続的点滴またはボーラス注射)による非経口投与用に製剤化されるとき、製剤は、油性または水性賦形剤内で懸濁液、溶液、または乳濁液の形態であり得、そのような製剤は、1つ以上の安定剤、懸濁化剤、分散剤、及び類似物などの薬学的に必要な添加剤をさらに含み得る。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、非経口注射されるとき、例えば、等張滅菌溶液の形態であり得る。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドはまた、注射可能な製剤として再構成のための粉体の形態であり得る。

【0141】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、静脈内投与用の薬学的組成物に製剤化される。典型的に、そのような組成物は、滅菌等張水性緩衝液を含む。必要である場合、組成物はまた、可溶化剤を含んでも良い。静脈内投与用の薬学的組成物は、注射の部位での疼痛を和らげるために、ベンゾカインまたはプリロカインなどの局所麻酔を任意で含み得る。一般に、成分は、活性薬剤の含量を指示するアンプルまたは小袋などの密封容器内で、例えば、凍結乾燥粉体または無水濃縮物として単位剤形で別々に供給されるか、または一緒に混合されるかのいずれかである。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、点滴によって投与される場合、例えば、滅菌製薬等級純水または食塩水を含有する点滴ボトルを用いて調剤され得る。ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドが、注射によって投与されるとき、注射用の滅菌水または食塩水のアンプルが提供されても良く、そのため、成分は、投与より前に混合され得る。 30

【0142】

ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドが、吸引によって投与されるとき、乾燥エアロゾル、または水性若しくは部分的な水性溶液に製剤化され得る。

【0143】

別の実施形態において、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、小胞、特にリポソームで送達され得る(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); ならびにTreatら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989)を参照)。 40

【0144】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、即時放出形態で送達され得る。他の実施形態において、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、制御放出システムまたは持続放出システムで送達され得る。制御または持続放出薬学的組成物は、それらの非制御または非持続放出対応物によって達成された結果に関して薬物療法を改善するという共通の目的を有し得る。制御または持続放出薬学的組成物の利点には、薬物の長期間の活量、低減された投与頻度、及び増加された服薬率が含まれる。加えて、制御または持続放出薬学的組成物は、作用の開始の時間、またはブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの血中濃度などの他の特徴に有利に影響を及ぼし得、したがって、有害な副作用の発生を低減し得る。 50

【0145】

制御または持続放出薬学的組成物は、所望の治療または予防効果を迅速に生み出すブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの量を最初に放出し、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの他の量を徐々に、かつ連続的に放出して、長期間にわたって治療または予防効果のレベルを維持し得る。身体内のブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの一定のレベルを維持するために、薬学的組成物は、身体から代謝され、排出されている活性物質（複数可）の量を置換するであろう速度で剤形から活性物質（複数可）を放出し得る。活性成分の制御または持続放出は、pHにおける変化、温度における変化、酵素の濃度若しくは利用能、水の濃度若しくは利用能、または他の生理的条件若しくは化合物を含むがこれらに限定されない、様々な条件のいずれかによって引き起こされ得る。 10

【0146】

本発明に従う使用のための制御放出及び持続放出手段は、当該技術分野において既知のものから修正することができる。実施例には、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号において記載されるものが含まれるが、これらに限定されず、それぞれが参照することにより本明細書に組み込まれる。そのような剤形を使用して、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、多粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせを使用する活性成分のうちの1つ若しくは両方の制御または持続放出を提供して、様々な割合で所望の放出プロファイルを提供し得る。本明細書において記載されたものを含む、当該技術分野において既知の好適な制御または持続放出製剤は、本開示を考慮して、本発明の活性成分と共に使用するために容易に選択され得る。Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138), Medical Applications of Controlled Release, 第2巻、Applications and Evaluation, R. S. Langer and D. L. Wise編、CRC Press (1984) もまた参照されたい。LangerのScience 249:1527~1533 (1990) による総説において考察される他の制御または持続放出システムは、本発明に従って使用するために選択され得る。一実施形態において、ポンプが使用され得る (Langer, Science 249:1527-1533 (1990)、Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201 (1987)、Buchwaldら、Surgery 88:507 (1980)、及びSaudekら、N. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。別の実施形態において、ポリマー材料が使用され得る (Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise編、1974)、Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball編、1984)、Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983)、Levyら、Science 228:190 (1985)、Duringら、Ann. Neurol. 25:351 (1989)、及びHowardら、J. Neurosurg. 71:105 (1989) を参照)。 20 30 40

【0147】

錠剤または丸剤の形態であるとき、本発明の薬学的組成物は、コーティングされて、胃腸管内の崩壊及び吸収を遅延させ得、それにより、長期間にわたってGI管の特定の部分に標的放出を提供するか、または持続作用を提供する。選択的に、浸透活性駆動化合物を包囲する透過性膜はまた、経口投与された組成物に好適である。これらの後者のプラット 50

フォームにおいて、カプセルを包囲する環境からの流体は、駆動化合物によって吸水され、その化合物は、膨張して開口部を通して薬剤または薬剤組成物を置換する。これらの送達プラットフォームは、即時放出製剤のスパイクプロファイルとは対照的に、本質的にゼロ次の送達プロファイルを提供し得る。グリセロールモノステアレートまたはグリセロールステアリン酸などの時間遅延材料もまた使用され得る。経口組成物は、好ましくは例えば、数ある中でもマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、及び炭酸マグネシウムから選択される薬学的等級の標準賦形剤を含む。

【0148】

本発明に従った制御放出経口剤形はまた、浸透圧剤形として調製されても良い。浸透圧剤形は、好ましくは（ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドを含有する）薬物層及び送達または押出層を含む二層コアを含み、二層コアは、半透壁によって包囲され、その中に配置される少なくとも1つの通路を任意で有する。

【0149】

本発明の目的で使用される「通路」という表現は、開口部、オリフィス、口径、細孔、多孔性要素、繊維、毛細管、多孔性オーバーレイ、多孔質インサート、微孔性メンバー、または多孔性組成物を含み、それらのうちのいずれかを通して、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドは、拡散、移動、またはポンピングし得る。通路はまた、少なくとも1つの通路を生み出すように、使用流体環境において、壁を侵蝕するか、または壁から浸出される化合物を含み得る。通路を形成するための代表的な化合物は、壁内の腐食可能なポリ（グリコール）酸またはポリ（乳）酸；ゼラチン状フィラメント；水除去可能なポリ（ビニルアルコール）；及び流体除去可能な細孔形成多糖体、酸、塩、または酸化物などの浸出可能化合物を含む。浸出可能化合物の例には、ソルビトール、スクロース、ラクトース、マルトース、またはフルクトースが含まれる。通路は、剤形からのブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの制御放出を補助するために、円形、三角形、正方形、及び楕円形などの任意の形状を有し得る。剤形は、剤形の1つ以上の表面上に間隔において、1つ以上の通路と共に製造され得る。通路及び通路を形成するための機器は、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第4,063,064号、及び第4,088,864号において記載される。浸出することによって調製された通路は、米国特許第4,200,098号及び第4,285,987号において記載される。

【0150】

ある特定の実施形態において、薬物層は、少なくとも1つのポリマーヒドロゲルを含んで良い。ポリマーヒドロゲルの例には、マルトデキストリンポリマー；ポリ（エチレン酸化物）及びポリ（プロピレン酸化物）などのポリ（アルキレン酸化物）；アルカリカルボキシアルキルセルロースであって、アルカリがナトリウムまたはカリウムであり、アルキルがメチル、エチル、プロピル、またはブチルである、アルカリカルボキシアルキルセルロース；ならびにメタクリル酸及びエタクリル酸を含むエチレン-アクリル酸のコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

【0151】

本発明のあるある特定の実施形態において、送達または押出層は、オスモポリマーを含む。オスモポリマーの例には、ポリアルキレンオキシド及びカルボキシアルキルセルロースからなる群から選択される成員が含まれるが、これらに限定されない。ポリアルキレンオキシドは、ポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、及びポリプロピレンオキシドからなる群から選択される成員であっても良い。カルボキシアルキルセルロースは、アルカリカルカルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースリチウム、カルボキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシアルキルヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルヒドロキシエチルセルロース、及びカルボキシメチルヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される成員であっても良い。変位層のために使用されるオ

スモポリマーは、半透壁にわたって浸透圧勾配を示す。オスモポリマーは、流体を剤形中に吸水することにより膨張し、浸透性ヒドロゲルとして広がり、それによって、薬物層の内容物を浸透圧剤形から押出する。

【0152】

押出層はまた、例えば胃腸管からの環境流体を剤形中に吸水して、変位層の送達動力学に寄与する1つ以上の浸透圧的に効果的な化合物を含んで良い。浸透圧的に効果的な化合物の例は、浸透塩及び浸透炭水化物からなる群から選択される成員を含む。特定のオスマゲントの例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、リン酸リチウム、塩化リチウム、リン酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、リン酸カリウム、グルコース、フルクトース、及びマルトースが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0153】

押出層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルイソプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロース、及びヒドロキシプロピルペンチルセルロースなどのヒドロキシプロピルアルキルセルロースを任意で有しても良い。

【0154】

ある特定の代替の実施形態において、剤形は、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイド、薬学的に許容されるポリマー（例えば、ポリエチレンオキシド）、ならびに崩壊剤及び吸収促進剤などの任意の賦形剤を含む実質的に均質なコアを含む。実質的に均質なコアは、ブプレノルフィン及び／または他方のオピオイドの放出のための通路（上記で定義した通り）を有する半透壁によって包囲される。そのような実施形態は、押出層を必要としないであろう。

20

【0155】

ある特定の実施形態において、半透壁は、セルロースエステルポリマー、セルロースエーテルポリマー、及びセルロースエステルエーテルポリマーからなる群から選択される成員を含む。代表的な壁ポリマーは、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、モノー、ジー及びトリセルロースアルケニレート、ならびにモノー、ジー及びトリセルロースアルキニレートからなる群から選択される成員を含む。

【0156】

浸透性システムを用いて、例えば、半透壁上にコーティングすることによって、ブプレノルフィンまたは他方のオピオイドは、制御放出用に製剤化され得、他方の薬剤は、即時放出用に製剤化され得る。

30

【0157】

本発明の薬学的組成物には、制御または即時放出に適合しても良い錠剤、カプセル、ゲルキャップ、及びカプレットなどの経口投与に好適な単一の単位剤形が含まれるが、これらに限定されない。

【0158】

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドの両方が、同じ剤形で含まれ得る。例えば、各薬剤が所望の速度に従って投与されるように、ブプレノルフィン及び他方のオピオイドは両方、経皮剤形で含まれ得る。ある特定の実施形態において、2つの薬剤は、デュアルレザバースシステムにおいて互いから隔離されていて良い。

40

【0159】

経皮剤形

ブプレノルフィンが経皮デバイス内で投与されるある特定の実施形態において、製剤は、例えば、経皮パッチ、経皮硬膏剤、経皮ディスク、またはイオントフォレーシス経皮デバイスであって良い。

【0160】

ある特定の実施形態において、本発明において利用され得るブプレノルフィンの経皮剤形は、WO 2008/061625、WO 2012/163655、WO 2013/08

50

8254、WO2014/090921、WO2014/105480、WO2014/195352、及び米国再発行特許第41,571号において記載される。

【0161】

本発明に従って使用される経皮剤形は、ブプレノルフィンに不透過性である薬学的に許容される材料からなるバックング層を含み得る。バックング層は、ブプレノルフィンのための保護カバーとして役立ち得、また、支持機能を提供しても良い。バックング層を作製するのに好適な材料の例は、高及び低密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリ（エチレンフタレート）などのポリエステルフィルム、金属箔、好適なポリマーフィルムの金属箔積層板、織物、及び類似物である。バックング層は、所望の保護及び支持機能を提供する任意の適切な厚さであって良い。好適な厚さは、例えば、約10ミクロン～約200ミクロンであって良い。

10

【0162】

ある特定の実施形態において、本発明に従って使用される経皮剤形は、生物学的に許容されるポリマーマトリックス層を含有する。一般に、ポリマーマトリックス層を形成するために使用されるポリマーは、ブプレノルフィンを制御された速度で通過させることができる。ポリマーマトリックスへの包含用の例示的な材料の非限定的なリストは、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、エチレン酢酸ビニルコポリマー、シリコン、天然または合成ゴム、ポリアクリル酸エステル及びそのコポリマー、ポリウレタン、ポリイソブチレン、塩素付加ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニル酢酸ビニルコポリマー、ポリメタクリレート、ポリ塩化ビニリデン、ポリ（エチレンテレフタレート）、エチレンービニルアルコールコポリマー、エチレンービニルオキシエタノールコポリマー、シリコン、ポリシロキサンーポリメタクリレートコポリマーなどのシリコンコポリマー、セルロースポリマー（例えば、エチルセルロース及びセルロースエステル）、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、及びそれらの混合物を含む。

20

【0163】

ポリマーマトリックス層は、例えば、テトラプロポキシシランなどの薬学的に許容される架橋剤を任意で含んでも良い。

【0164】

ある特定の実施形態において、本発明の方法に従って使用される経皮送達システムは、所望の投与期間、例えば、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、または約7日にわたって、患者の皮膚に剤形を貼るための接着剤層を含む。剤形の接着剤層が所望の期間にわたって接着を提供できない場合、例えば、粘着テープを用いて患者の皮膚に剤形を貼ることによって、剤形と皮膚との間の接触を維持することが可能である。

30

【0165】

接着剤層は、ポリアクリル酸接着性ポリマー、アクリレートコポリマー（例えば、ポリアクリレート）、及びポリイソブチレン接着性ポリマーなどの接着剤を含んで良い。

【0166】

本発明に従って使用され得る経皮剤形は、透過促進剤を任意で含んでも良い。透過促進剤は、患者の血流中へのブプレノルフィンの透過及び／または吸収を促進する化合物である。透過促進剤の非限定的なリストは、ポリエチレングリコール、界面活性剤、及び類似物を含む。

40

【0167】

一実施形態において、本発明に従って使用されても良い経皮剤形は、例えば、ポリエステルを含む非透過性バックング層；例えば、ポリアクリレートを含む接着剤層；ならびにブプレノルフィン、及び軟化剤、浸透性促進剤、粘性剤、及び類似物などの他の賦形剤を含有するマトリックスを含む。

【0168】

ブプレノルフィンは、薬物レザバー、薬物マトリックス、または薬物／接着剤層内のデバイス内に含まれても良い。好ましくは、活性薬剤は、ブプレノルフィンまたはその薬学

50

的に許容される塩である。

【0169】

ある特定の好ましい経皮送達システムはまた、軟化剤を含む。好適な軟化剤は、ドデカノール、ウンデカノール、オクタノール、カルボン酸のエステル、ジカルボン酸のジエステル、及びトリグリセリドなどの高級アルコールを含む。好適な軟化剤のさらなる例は、レブリン酸、カプリル酸、グリセロール、及び1, 2-プロパンジオールなどの多価アルコールであり、これはまた、ポリエチレングリコールによってエーテル化されても良い。

【0170】

ブプレノルフィン溶媒もまた、本発明の経皮送達システムに含まれて良い。好適な溶媒の非限定的なリストは、ジカルボン酸のモノエステル（例えば、グルタル酸モノメチル及びアジピン酸モノメチル）などの少なくとも1つの酸性基を有するものを含む。

10

【0171】

ある特定の実施形態において、経皮剤形は、除去可能な保護層を含む。除去可能な保護層は、適用より前に除去され、上記で開示したバッキング層の生成のために使用される材料を含んでも良いが、ただし、これらは例えば、シリコーン処理によって除去可能にされることを条件とする。他の除去可能な保護層には、ポリテトラフルオロエチレン、処理紙、アロフェン、ポリ塩化ビニル、及び類似物が含まれる。一般に、除去可能な保護層は、接着剤層と接触しており、所望の適用時まで接着剤層の完全性を維持する便利な手段を提供する。

【0172】

本発明において利用される経皮システムは、経皮システムを患者の真皮表面に接着することによって使用される。真皮表面は、清浄かつ無傷であるべきである。ある特定の実施形態において、経皮システムは、通常の日常活動中及び妥当な期間、患者の皮膚に接着したままであるのに十分接着性となる。他の実施形態において、例えば、経皮システムが適用されたエリアの周囲にテープまたは医療包帯を巻き付けることによって、経皮システムを患者にさらに固定することが必要となり得る。

20

【0173】

いくつかの実施形態において、経皮システムを、2つ以上の別々の片に切断またはさなければ分離して、患者に送達されるブプレノルフィンの量を調整し得る。例えば、経皮システムは、ミシン目または線を含んで良く、経皮システムを複数の用量に分割するために、それに沿って切断する。

30

【0174】

粘膜錠剤及びフィルム

ある特定の実施形態において、ブプレノルフィンは、粘膜組織への適用のために製剤化され得る。そのような製剤は、舌側（即ち、舌の上に置く）、舌下（即ち、舌の下に置く）、頬側（即ち、頬に適用する）、または歯肉内（即ち、歯茎に適用する）投与に適合される錠剤、フィルム、またはスプレー剤であり得る。そのような投与の1つの利点は、経口投与に関連している初回通過代謝の回避または低減である。

【0175】

舌下、舌側、頬側、及び歯肉内錠剤、ならびにフィルムは、比較的短期間で、口腔におけるブプレノルフィンの吸収を提供するために、口内で急速に崩壊するように製剤化される。そのような形態は、ラクトース、マンニトール、デキストロース、スクロース、またはそれらの混合物などの可溶性賦形剤を含有しても良い。そのような形態はまた、デンプン、二酸化ケイ、またはデンプングリコール酸ナトリウムなどの造粒及び崩壊剤、ポビドンまたはヒドロキシプロピルーメチルセルロースなどの結合剤、ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含有しても良い。そのような形態はまた、任意で剤形を舌下、舌側、頬側、または歯肉粘膜に接着するのにも役立ち得る生体内分解性ポリマー性担体を含んでも良い。

40

【0176】

いくつかの実施形態において、ブプレノルフィンは、フィルムまたは切片の形態である

50

ゲル剤として製剤化され得る。フィルムは、例えば、口腔内の表面との接触から約 0.5 秒～120 秒後に、すぐに崩壊することができるべきである。ある特定の実施形態において、フィルムは、約 0.5 秒～約 60 秒以内、または約 5 秒未満後、または約 10 秒未満後、または約 15 秒未満後、または約 20 秒未満後、または約 30 秒未満後、または約 45 秒未満後に、崩壊することができる。

【0177】

フィルムは、口腔内の湿潤表面に接着する親水性（水溶性及び水膨潤性）ポリマーを含んでも良い。ポリマー性担体は、数ある中でも、アクリル酸ポリマー、加水分解ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリアクリレート、ビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、デキストラン、グァーガム、ペクチン、デンプン、及びセルロース性ポリマーから選択されて良い。

10

【0178】

粘膜錠剤またはフィルムはまた、ブプレノルフィンが、それが適用される粘膜組織、例えば、頬側、舌側、歯肉、または舌下粘膜を透過する速度を増大させるための透過促進剤を含み得る。透過促進剤は、数ある中でも、ジメチルスルホキシド（「DMSO」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、N, N-ジメチルアセトアミド（「DMA」）、デシルメチルスルホキシド（「C₁₀MSO」）、ポリエチレングリコールモノラウレート（「PEGML」）、グリセロールモノラウレート、レシチン、1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、アルコール、及び界面活性剤から選択されて良い。

【0179】

以下の実施例は、本発明の理解を補助するために記載されるものであり、本明細書において記載及び特許請求される本発明を具体的に限定するものとして解釈すべきではない。当業者の技量内であろう、現在公知であるかまたは後に開発されるすべての均等物の置換、及び製剤における変更または実験計画における小さな変更を含む本発明のそのような変形形態は、本明細書に組み込まれている発明の範囲内に含まれるものとして解釈されたい。

20

【実施例】

【0180】

実施例 1

ブプレノルフィンの用量を、ラットを使用する動物モデルで、オピオイド誘発性多幸症の減弱について試験し、これは、「Hummel M, Lu P, Cummons TA, Whiteside GT. The persistence of a long-term negative affective state following the induction of either acute or chronic pain. Pain 140:436-445, 2008」において記載される技術の修正物であった。修正された技術を以下に詳述する。

30

【0181】

装置—すべての条件付け及び試験は、Med Associates Inc. (St. Albans, Vermont; Med-CPP-RS) から購入された Plexiglas チャンバ内で生じた。各チャンバは、中性灰色の区画 (6×8.25×8.4) によって分離された 2 つの等しいサイズの区画 (11×8.25×8.4) からなった。区画は、取り外し可能な分割ギロチン様のドアによって分離され、このドアは限定及び非限定アクセスの両方を可能にした。中央区画の左及び右に対する位置を占める 2 つの大きい区画は、異なる着色された壁及び別個の床を有した。中央エリアの左に対する区画は、白色の壁及び格子床を有し、一方で、右にある区画は、黒色の壁及び網目状の床を有した。

40

【0182】

材料—使用されたビヒクルは、25%のHPBCD (2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン; Sigma-Aldrich) であった。この材料は、2ml/kg の量で投与された。ブプレノルフィンは、塩基形態で投与され、25%のHPBCDで製剤化された。オキシコドンは、塩酸塩形態として投与され、食塩水内で溶解された。そ

50

れぞれの皮下量は、2 ml / kgであった。

【0183】

この実施例に関して、6日間の不偏均衡パラダイムが用いられた。生得的嗜好性が1日目に試験された（前条件付け日または基線）。この日、未処理動物（ラット）は、30分間すべての3つの区画へ自由にアクセスした。各チャンバ内で過ごした時間が、自動的に記録された。条件付けのセッションの間（2～7日目）、動物は、30分間区画対合に無作為に割り当てられた。最初の条件付けセッション中（2日目）、動物は無作為に分割された。動物の半数は、ビヒクルとビヒクル、ブプレノルフィンとオキシコドン、ブプレノルフィンまたはオキシコドン注射のいずれかと対にされた白色の区画に局限され、一方で、もう半数は、代替の黒色のチャンバに局限され、同様に対にされた。対照動物は、各対合中にビヒクルとビヒクルを受けた。この条件付けの手順は、さらに5日にわたって反復された（30分のセッションを合計で6条件付け日）。8日目に、嗜好性が評価された。各動物を、30分間すべての3つの区画の中で自由に歩き回らせた。取り外し可能なドアは、開放されたままにした。各区画内で過ごした時間は、自動的に記録された。条件付け場所嗜好性（「CPP」）（秒）は、試験日に薬物対合及びビヒクル対合チャンバ内で過ごした時間の間の相違として表され、試験された化合物（複数可）に関連している報酬特性を意味している。

10

【0184】

結果に示されるように、（i）ビヒクルにより処置された対照と比較したとき、オキシコドンが、単独で統計学的に有意なCPPを生み出し、（ii）ビヒクルにより処置された対照と比較したとき、オキシコドンと同時投与されたブプレノルフィンが、統計学的に有意なCPPを引き起こさず、かつ（iii）（ii）の低減が、ブプレノルフィン単独によって生み出されたものと同程度であり、ビヒクルにより処置された対照と比較すると統計学的に有意なレベルではないため、ブプレノルフィンは、オキシコドン誘発性報酬を低減する。

20

【0185】

実施例2（予測的）

ヒトにおけるオピオイド誘発性多幸症を評価するための実例研究計画

低量のブプレノルフィンの存在または非存在下での、ヒトにおけるオキシコドン誘発性多幸症を評価するための試験計画は、FDAの2013年1月のGuidance For Industry, Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labelingに従って適合され得る。

30

【0186】

分類3の臨床乱用可能性試験が、オキシコドン誘発性多幸症を評価するために実施される。試験計画は、無作為、二重盲検、プラセボ対照、及び正比較器対照クロスオーバー研究となる。試験は、オキシコドンの経験がある乱用者集団において実行される。共通の強化戦略として、活性薬物をプラセボから再現性よく区別することができる対象を特定するための事前資格審査段階を使用して、研究の能力を改善して、処理の間の相違を区別する。以下の処置が、本試験に含まれる。

40

- ・ プラセボ
- ・ 正の対照（ブプレノルフィンを伴わないオキシコドンのみの固定用量）
- ・ 活性処置（固定用量のオキシコドン＋ブプレノルフィンの用量1）
- ・ 活性処置（オキシコドンの固定用量＋ブプレノルフィンの用量2）
- ・ 活性処置（固定用量のオキシコドン＋ブプレノルフィンの用量3）

注釈：「オキシコドンの固定用量」は、事前資格審査段階のオキシコドンの経験がある乱用者母集団から選択される。

薬物動態学的及び薬力学的評価は、投与後24時間までの間、各処理後に本研究に含まれる。

多幸症を評価するための主要な薬力学的測定は、

- （1）両極尺度を使用する「現段階」の薬物嗜好性のための視覚的評価尺度（VAS）、

50

及び

(2) 単極尺度を使用する「恍惚感」のための視覚的評価尺度 (V A S) となる。

第2の薬力学的測定：

(1) 「全薬物嗜好性」のための V A S

(2) 「再度の薬物摂取」のための V A S

目的の追加の評価には、

「全薬物嗜好性」及び「覚醒」を含む対象査定評価が含まれるが、これに限定されない。

データ解釈

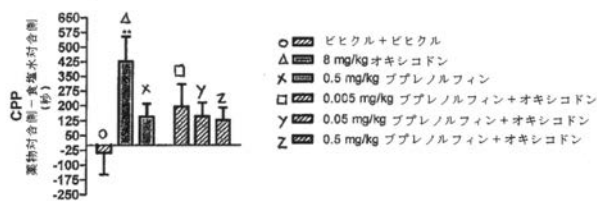
主要な分析は、「現段階」の薬物嗜好性の E_{max} 及び「恍惚感」の E_{max} の手段における相違となり、 E_{max} は、最大薬力学的反応である。

10

【0187】

本発明は、本発明のいくつかの態様の例証として意図される実施例において開示される特定の実施形態によって、範囲を限定されず、機能上等しいあらゆる実施形態も、本発明の範囲内である。実際、本明細書において示され、記載されるものに加えて、本発明の様々な改良は、当業者にとって明らかとなり、添付される特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/49948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42 (2015.01) CPC - A61K 31/485; C07D 489/08; A61K 45/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)- A01N 43/42 (2015.01) CPC-A61K 31/485; C07D 489/08; A61K 45/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC-514/282 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar (without Patents) Keywords: buprenorphine attenuate euphoria inducing opioid reduce mitigate transdermal oral		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/109743 A2 (Rand) 9 September 2011 (09.09.2011) Abstract, para [0002], para [0022], para [0026], para [0007], para [0013], para [00117], para [00115], para [0055], para [0057], para [00138], para [00148], para [00128], para [00133], para [0068] and entire document	1-3, 8, 84-85, 94
Y	US 2009/0246265 A1 (Stinchcomb et al.) 1 October 2009 (01.10.2009) Abstract, para[0029], para [0151], para [0116], Table 8	86-93
Y		86-83
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November 2015 (24.11.2015)		Date of mailing of the international search report 07 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSF: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/49948

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-7; 9-83; 95-100
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 1
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(72)発明者 ヒューメル, ミシエル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08053, マールトン, ローズ ウェイ 37

(72)発明者 カイル, ドナルド, ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19067, ヤードリー, エヌ. メイン ストリート 173

(72)発明者 ホワイトサイド, ガース

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19067, ヤードリー, アッシュ レーン 1217

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA53 AA72 BB01 BB31 CC01 FF31

4C084 AA02 AA03 BA01 BA09 BA16 CA59 MA02 NA06 ZA051 ZA081

ZA621 ZA731 ZC391 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC21 CB23 GA13 GA14 MA01 MA02 MA04 MA34

MA35 MA37 MA52 MA55 MA57 MA60 MA63 MA66 NA06 ZA05

ZA08 ZA62 ZA73 ZC39 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 FA27 KA01 KA14 MA02 MA04 NA06 ZA05

ZA08 ZA62 ZA73 ZC39 ZC75