

(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2008-534564  
(P2008-534564A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>A61K 45/06</b> (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 076	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1	4 C 084
<b>A61P 25/04</b> (2006.01)	A 61 P 25/04	4 C 086	
<b>A61K 9/20</b> (2006.01)	A 61 K 9/20		
<b>A61K 31/4535</b> (2006.01)	A 61 K 31/4535		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-503582 (P2008-503582)	(71) 出願人	505141945 オレクソ・アクチエボラゲット スウェーデン・S-751・05・ウプサラ・ビー・オー・ボックス・303
(86) (22) 出願日	平成18年3月28日 (2006.3.28)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月5日 (2007.11.5)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(86) 國際出願番号	PCT/GB2006/001133	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87) 國際公開番号	W02006/103418	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(87) 國際公開日	平成18年10月5日 (2006.10.5)		
(31) 優先権主張番号	60/665,377		
(32) 優先日	平成17年3月28日 (2005.3.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痛みの治療に有用な新しい製薬組成物

## (57) 【要約】

薬理学的に有効な量のオピオイド鎮痛剤、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；薬理学的に有効な量の抗嘔吐作用化合物、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；生体付着及び／または粘膜付着促進剤；並びにキャリア粒子；を含み、ここでは、前記活性成分は、前記キャリア粒子の表面上に粒子状形態で提供され、前記キャリア粒子は前記活性成分の粒子より大きいサイズであり；並びに前記生体付着及び／または粘膜付着促進剤は、少なくとも部分的に、前記キャリア粒子の表面上に提供される、痛みの治療のための製薬組成物を提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

- (a) 薬理学的に有効な量のオピオイド鎮痛剤、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；  
(b) 薬理学的に有効な量の抗嘔吐作用化合物、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；  
(c) 生体付着及び／または粘膜付着促進剤；並びに  
(d) キャリア粒子；

[ここでは、

(1) 活性成分(a)及び(b)は、前記キャリア粒子の表面上に粒子状形態で提供され、前記キャリア粒子は前記活性成分の粒子より大きいサイズであり；並びに

(2) 前記生体付着及び／または粘膜付着促進剤は、少なくとも部分的に、前記キャリア粒子の表面上に提供される]

を含む、痛みの治療のための製薬組成物。

**【請求項 2】**

前記オピオイド鎮痛剤が、天然に生じるアヘン由来の化合物、アヘン化合物の半合成誘導体、あるいはオピオイドまたはモルヒネ様特性を備えた合成化合物である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記合成化合物が、モルヒナン誘導体、ベンゾモルファン誘導体、フェニルピペリジン、フェニルヘプタミン、開鎖化合物、ジフェニルプロピルアミン誘導体、混合アゴニスト／アンタゴニスト、または他の合成オピオイドである、請求項2に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記オピオイド鎮痛剤が、モルヒネ、コデイン、テバイン、またはそれらのディールス-アルダー付加物、ダイアモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、エトルフィン、ニコモルヒネ、ヒドロコデイン、ジヒドロコデイン、メトポン、ノルモルヒネ、N-(2-フェニルエチル)ノルモルヒネ、ラセモルファン、レボルファノール、デキストロメトルファン、レバロルファン、シクロールファン、ブトルファノール、ナルブフィン、シクラゾシン、ペンタゾシン、フェナゾシン、ペチジン(メペリジン)、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、ケトベミドン、カーフェンタニル、アニレリジン、ピミノジン、エトヘブタジン、アルファプロジン、ベータプロジン、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ジフェノキシレート、ロペラミド、メタドン、イソメタドン、プロポキシフェン、塩酸レボメタジルアセテート、デキストロモルアミド、ピリトラミド、ベジトラミド、デキストロプロポキシフェン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、オキシロールファン、チリジン、トラマドール、及びデゾシンから選択される、請求項2または3に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記オピオイド鎮痛剤がフェンタニルである、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記オピオイド鎮痛剤がブプレノルフィンである、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記抗嘔吐作用化合物が、フェノサイアジン、5-HT<sub>3</sub>アンタゴニスト、ドーパミン受容体アンタゴニスト、抗ヒスタミン剤、ピペラジン誘導体、ブチロフェノン、カンナビノイド、抗コリン作用薬、シウ酸セリウム、及びショウガから選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記抗嘔吐作用化合物が、フェノサイアジン、抗ヒスタミン剤、または5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである、請求項7に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記抗嘔吐作用化合物が、オンダンセトロンまたはグラニセトロンである、請求項7または8に記載の組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 10】**

前記抗嘔吐作用化合物がオンダンセトロンである、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記活性成分 (a) 及び (b) が微粒子の形態をとる、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記微粒子が約15  $\mu\text{m}$ 未満の重量ベースの平均粒径を有する、請求項 11 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

存在する活性成分 (a) 及び (b) の総量が、当該組成物の総重量に基づき、約0.1-20 10 重量%の範囲にある、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記生体付着及び / または粘膜付着促進剤が、5,000を超える重量平均分子量を有するポリマー性物質である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記生体付着及び / または粘膜付着促進剤が、セルロース誘導体、デンプン誘導体、アクリル系ポリマー、ポリビニルピロリドン、酸化ポリエチレン、キトサン、天然ポリマー、スクレログルカン、キサンタンガム、グーゴム、ポリコ - (メチルビニルエーテル / 無水マレイン酸)、及びクロスカルメロース、またはそれらの混合物から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

20

**【請求項 16】**

前記生体付着及び / または粘膜付着促進剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、変性セルロースガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、適度に架橋されたデンプン、変性デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、カルボマーまたはその誘導体、架橋されたポリビニルピロリドン、酸化ポリエチレン、キトサン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、スクレログルカン、キサンタンガム、グーゴム、ポリコ - (メチルビニルエーテル / 無水マレイン酸)、及びクロスカルメロースナトリウム、あるいはそれらの混合物から選択される、請求項 15 に記載の組成物。

30

**【請求項 17】**

前記生体付着及び / または粘膜付着促進剤が、クロスカルメロースナトリウムまたは架橋されたポリビニルピロリドンである、請求項 16 に記載の組成物。

**【請求項 18】**

存在する生体付着及び / または粘膜付着促進剤の量が、当該組成物の総重量に基づき、約0.1-25 重量%の範囲にある、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記範囲が約1-15 重量%である、請求項 18 に記載の組成物。

**【請求項 20】**

前記キャリア粒子のサイズが約50-750  $\mu\text{m}$ である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

40

**【請求項 21】**

前記粒子サイズが約100-600  $\mu\text{m}$ である、請求項 20 に記載の組成物。

**【請求項 22】**

前記キャリア粒子が、炭水化物、製薬上許容し得る無機塩、またはポリマーを含む、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 23】**

前記粒子が、糖、マンニトール、ラクトース、塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二カルシウム脱水物、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸バリウム、マイクロクリスタリンセルロース、セルロース、架橋されたポリビ

50

ニルピロリドン、またはそれらの混合物を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記粒子が、マンニトール及び／またはラクトースを含む、請求項 2 3 に記載の組成物。  
。

【請求項 2 5】

前記生体付着及び／または粘膜付着促進剤が、約1-100  $\mu\text{m}$ の範囲にある粒子サイズを有する、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

使用される活性成分の粒子及び前記キャリア粒子の相対サイズ及び量が、前記キャリア粒子が前記活性成分によって少なくとも約90%被覆され得ることを保証するのに十分である、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。  
10

【請求項 2 7】

舌下投与に適した錠剤の形態をとる、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。  
。

【請求項 2 8】

前記組成物が崩壊剤をさらに含む、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記崩壊剤が、架橋されたポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプン、天然デンプン、及びそれらの混合物から選択される、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記崩壊剤の量が、当該組成物の総重量に基づき、約2-7重量%である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の組成物。  
20

【請求項 3 1】

(i) 前記活性成分 (a) 及び (b) を有するキャリア粒子を乾燥混合する工程；並びに

(ii) 前記生体付着及び／または粘膜付着促進剤を前記キャリア粒子と混合する工程；を含む、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物の調製方法。

【請求項 3 2】

請求項 2 7 から 3 0 のいずれか一項に規定の舌下錠剤の調製方法であって、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物を直接に押し固めるまたは圧縮する工程を含む方法。  
30

【請求項 3 3】

痛みの治療用の医薬の製造のための、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 3 4】

痛みの症状に悩む、または影響を受けやすい患者への、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物の投与を含む、痛みの治療方法。

【請求項 3 5】

前記痛みが重度の痛み、激痛、及び／または突出痛である、請求項 3 3 に記載の使用または請求項 3 4 に記載の方法。  
40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

この発明は、痛みの治療に有用な、新しい、迅速に作用する製薬組成物であって、前記組成物は経粘膜的に、また部分的に舌下に投与され得る。

【背景技術】

【0 0 0 2】

オピオイドは、鎮痛剤として薬剤に広く使用される。実際、より重度の痛みの緩和において、現在、より効果的な治療薬は存在しないと考えられている。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50

用語「オピオイド」は、典型的に、脳、脊髄、及び消化管で見つかっているオピオイド受容体を活性化する薬剤を表すのに用いられる。3つのクラスのオピオイドが存在している。

(a) 天然に生じるアヘンアルカロイド。これらは、モルヒネ及びコデインを含む。；  
(b) それらの化学構造において、前記天然に生じるアヘンアルカロイドと類似している化合物。これらのいわゆる半合成物は、後者の化学的修飾によって作製され、ダイアモルヒネ(ヘロイン)、オキシコドン、及びヒドロコドンを含む。；並びに、  
(c) フェンタニル及びメサドン等の全くの合成化合物。そのような化合物は、それらの化学構造の点において、前記天然に生じる化合物とは完全に異なるかもしれない。

#### 【0004】

オピオイド受容体(μ、δ、及びκ)の3つの主要なクラスのうち、オピオイドの鎮痛性及び鎮静性は、前記μ受容体における闘争性(agonism)に由来する。

#### 【0005】

オピオイド鎮痛剤は、しばしば非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)と組み合わせて、末期ガンの重度の慢性的痛み、並びに激痛(例えば、手術からの回復期間中)を治療するために用いられる。さらに、それらの使用は、慢性的、悪性でない痛みの管理において増加しつつある。

#### 【0006】

オピオイドを必要とするガン患者は、通常、緩効性アヘン製剤(緩効性モルヒネまたはケトベミドン、あるいは経皮的フェンタニル)を与えられる。そのような治療の特徴的性質は、不十分な無痛の期間である(いわゆる、「突出痛(breakthrough pain)」)。そのような期間は、当該患者の身体的活動の増加に起因すると考えられている。しかし、長時間作用する鎮痛製剤の、増加した時間を条件とする用量の投与による突出痛の治療は、過剰な鎮静作用、吐き気、及び便秘を含む副作用を引き起こすことが知られている。

#### 【0007】

現在利用可能な経口の、直腸の、及び舌下のオピオイド鎮痛製剤は、比較的長い発現期間及び/または随伴性の吸収特性を有し、それにより、激しい及び/または突出の痛みの制御に全く適さなくなる。

#### 【0008】

手術中の痛み、手術後の痛み、外傷性の痛み、外傷後の痛み、及び重度の疾患、例えば、心筋梗塞、腎結石等によってもたらされる痛みを含む激痛の他のタイプの治療における、鎮痛剤の迅速な発現を得るために、オピオイド鎮痛剤はしばしば非経口的に(例えば、静脈内または筋肉内注射によって)投与される。しかし、注射は投与の不人気な形態であり、しばしば、不快且つ痛みを伴うものと見なされる。

#### 【特許文献1】WO 00/16750

#### 【特許文献2】WO 2004/067004

【非特許文献1】Lachmanら、「The Theory and Practice of Industrial Pharmacy」, Lea & Febiger, 3rd edition, 1986

【非特許文献2】Lachmanら、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Gennaro(ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19th edition, 1995

【非特許文献3】Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1, 2nd Edition, Liebermanら(eds.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1989, p. 354-356

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

前記の内容のために、オピオイド鎮痛剤を含む、迅速に作用し、経口的に送達される薬剤組成物に対する、現実的且つ増大する臨床的必要性がある。特に、便利な経路、例えば、経粘膜的に投与され得る、オピオイド鎮痛剤を含むさらなるまたはより迅速に作用する製剤に対する必要性があり、特に、そのような活性成分が不足した及び/または変わりやすい生物学的利用性のために経口的に送達され得ない場合、通常当てはまる。

10

20

30

40

50

## 【0010】

国際特許出願WO 00/16750及びWO 2004/067004は、急性疾患の治療のための薬剤デリバリーシステム、例えば舌下投与を開示しており、そこでは、活性成分は微粒子の形態をとり、生体付着性及び/または粘膜付着性促進剤の存在下で、より大きいキャリア粒子の表面に付着している。オピオイド鎮痛剤と抗嘔吐薬の特定の組合せについて、これらの文献のいずれにおいても言及も示唆もされていない。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明の第一の特徴点によれば、：

- (a) 薬理学的に有効な量のオピオイド鎮痛剤、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；  
 (b) 薬理学的に有効な量の抗嘔吐作用化合物、あるいは製薬上許容し得るそれらの塩；  
 (c) 生体付着及び/または粘膜付着促進剤；並びに  
 (d) キャリア粒子；

[ここでは、

- (1) 活性成分(a)及び(b)は、前記キャリア粒子の表面上に粒子状形態で提供され、前記キャリア粒子は前記活性成分の粒子より大きいサイズであり；並びに  
 (2) 前記生体付着及び/または粘膜付着促進剤は、少なくとも部分的に、前記キャリア粒子の表面上に提供される]

を含む、痛みの治療のための粒子状製薬組成物を提供し、前記組成物は、以下で「本発明の組成物」として本明細書に示される。

10

20

30

## 【0012】

本発明の組成物は、相互作用的混合物である。用語「相互作用的」混合物は、粒子が一単位としてではなく乱雑な混合物として見え、むしろより小さな粒子（例えば、活性成分、あるいは生体付着及び/または粘膜付着促進剤の）がより大きなキャリア粒子の表面に付加している（すなわち、付着または結合している）混合物を表す、と当業者は解するであろう。そのような混合物は、キャリアと表面結合粒子との間の相互作用力（例えば、ファンデルワールス力、静電的またはクーロン力、並びに/あるいは水素結合）を特徴とする（例えば、Staniforth, Power Technol., 45, 73, 1985を参照）。最終的な混合物において、均質な混合物を作製するために、当該相互作用力は、当該キャリア表面に当該付着性粒子を維持するのに十分に強力である必要がある。

## 【0013】

用語「薬理学的に有効な量」は、単独でまたは他の活性成分と組み合わせて投与されるのいずれにしても、治療される患者に所望の治療効果を提供し得る活性成分の量を表す。そのような効果は、客観的（すなわち、ある試験またはマークによって測定可能な）または主観的（すなわち、主体が効果の指標または感触を与える）であってよい。

## 【0014】

用語「オピオイド鎮痛剤」は、当業者によって、オピオイドまたはモルヒネ様特性を備え及び/またはオピオイド受容体、特に $\mu$ オピオイド受容体に結合し、少なくとも部分的なアゴニスト活性を有し、それによって鎮痛作用を生じ得る、天然に生じるまたは合成のいずれかの任意の物質を含む、と解されるであろう。

40

## 【0015】

挙げができるオピオイド鎮痛剤は、アヘン中に天然に生じるフェナントレンを含むアヘン誘導体及びアヘン製剤（例えば、モルヒネ、コデイン、テバイン、及びそれらのディールス-アルダー付加物等）、並びにアヘン化合物の半合成誘導体（例えば、ダイアモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、エトルフィン、ニコモルヒネ、ヒドロコデイン、ジヒドロコデイン、メトポン、ノルモルヒネ、及びN-(2-フェニルエチル)ノルモルヒネ等）を含む。挙げができる他のオピオイド鎮痛剤は、モルヒナン誘導体（例えば、ラセモルファン、レボルファン、デキストロメトルファン、レバロルファン、シクロールファン(cyclorphan)、ブトルファン、及びナルブフィン等）；ベンゾモルファン誘導体（例えば、シクラゾシン、ペンタゾシ

50

ン、及びフェナゾシン等) ; フェニルピペリジン(ペチジン(メペリジン)、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、ケトベミドン、カーフェンタニル、アニレリジン、ピミノジン、エトヘプタジン、アルファプロジン、ベータプロジン、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)、ジフェノキシレート、及びロペラミド等)、フェニルヘプタミン(phenylheptamine)、または「開鎖」化合物(例えば、メタドン、イソメタドン、プロポキシフェン、及び塩酸レボメタジルアセテート(LAAM)等) ; ジフェニルプロピルアミン誘導体(例えば、デキストロモルアミド、ピリトラミド、ベジトラミド、及びデキストロプロポキシフェン等) ; 混合アゴニスト/アンタゴニスト(例えば、ブプレノルフィン、ナロルフィン、及びオキシロールファン(oxilorphan)等)、並びに他のオピオイド(例えば、チリジン、トラマドール、及びデゾシン等)を含む、オピオイドまたはモルヒネ様特性を備えた完全に合成の化合物を含む。より好ましいオピオイド鎮痛剤は、ブプレノルフィン及びフェンタニルを含む。

10

## 【0016】

好ましい抗嘔吐薬は、フェノサイアジン、例えば、プロクロルペラジン、メトピマジン、チエチルペラジン、アリメナジン(alimenazine)、プロメタジン、及びクロルプロマジン等；5-HT<sub>3</sub>アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、アザセトロン、ドラセトロン、及びラモセトロン等；ドーパミン受容体アンタゴニスト、例えば、メトクロプラミド、クレボブリド、アリザブリド、ブロモブリド(bromopride)、イトブリド、及びドンペリドン等；抗ヒスタミン剤、例えば、ジメンヒドリナート、ドキシラミン、ジフェンヒドラミン、ブクリジン、及びシクリジン等；ピペラジン誘導体、例えば、セテラジン(ceterazine)及びメクリジン等；ブチロフェノン、例えば、ハロペリドール及びドロペリドール等；カンナビノイド、例えば、ドロナビノール、レボナントラドール、及びナビロン等；抗コリン作用薬、例えば、ジフェニドール等；並びに他の薬剤、例えば、シュウ酸セリウム及びショウガ等；を含む。より好ましい抗嘔吐薬は、フェノサイアジン及び5-HT3受容体アンタゴニスト、特にオンダンセトロン及びグラニセトロンを含む。

20

## 【0017】

前記グループ分けで挙げられた活性成分のいずれかを、必要に応じて組み合わせて使用することができる。さらに、前記活性成分を、遊離した形態で、あるいは塩を形成し得る場合には、適切な酸または塩基を有する塩の形態で使用することができる。当該薬剤がカルボキシル基を有する場合、それらのエステルを使用することができる。ラセミ混合物または単一鏡像異性体として、活性成分を用いることができる。

30

## 【0018】

本発明の組成物中の活性成分は、好ましくは微粒子の形態であり、好ましくは約1-10μm等の約0.5-15μmの重量ベースの平均粒径を有する。用語「重量ベースの平均粒径」は、平均粒子サイズが重量による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスに存在する画分(相対量)が、例えばふるい分けによって得られるような重量画分として定義される分布から特徴づけされ、且つ定義されることを含むと、当業者によって解されるであろう。

## 【0019】

活性成分の微粒子を、標準的な微粉化技術、例えば、研削、乾式粉碎、湿式粉碎、及び沈殿法等によって調製することができる。

40

## 【0020】

本発明の組成物中に使用され得る活性成分の量は、個々の患者に最適であるものに関連して、医師または当業者によって決定され得る。これは、投与の経路、治療されるべき状態の種類及び重篤度、並びに治療されるべき特定の患者の年齢、体重、性別、腎機能、肝機能、及び感度によって変化する可能性がある。

## 【0021】

本発明の組成物中に使用され得る活性成分(a)及び(b)の総量は、当該組成物の総重量に基づき、0.1(例えば1、例えば2等)-20重量%の範囲であってよい。より好ましくは、本発明の組成物は、4-17重量%、とりわけ約5-15%の活性成分を含んでよい。活性成分

50

の量を、単位投薬形態（例えば、錠剤）中の活性成分の量として表してもよい。そのような場合、存在し得る活性成分の量は、全体で活性成分の約5 μg-20mgの範囲にある、単位投薬形態あたりの投薬量を提供するのに十分であってよい。

【0022】

前述の投薬量は平均的ケースの例であり、当然、より多いまたはより少ない投与量範囲が正当である個々のケースもあり、そのようなものも本発明の範囲内である。

【0023】

使用される活性成分の粒子及びキャリア粒子の相対サイズ及び量は、前記キャリア粒子が前記活性成分によって少なくとも約90%被覆され、例えば、少なくとも100%、さらには約200%まで（例えば、約130-180%）被覆され得ることを保証するのに十分であることが、ある活性成分に対して可能である。当業者であれば、この文脈において、活性成分によるキャリア粒子の「100%被覆」とは、使用される関連粒子の相対的粒子サイズ及び量が、他の成分（例えば、粘膜付着促進剤）も組成物中に存在し得るにもかかわらず、各キャリア粒子の全表面が活性成分の粒子によって被覆されることを保証するのに十分であることを意味すると解するであろう。明らかに、他のそのような成分が使用される場合、活性成分によるキャリア粒子の被覆の実際の程度は、前記に特定した量より少なくなり得る。200%被覆とは、他の成分の存在にもかかわらず、キャリア粒子の表面を2回以上被覆するのに十分な活性成分の粒子があることを意味する。

10

【0024】

90%を超える理論被覆率を有する組成物が有効であるということは驚きである。現在の知識に基づき、当業者であれば、迅速な分解を保証するために、活性成分／キャリア粒子の相対サイズ／量は、後者の表面の70%以下が前者によって被覆され得ることを保証するのに十分であることを保証することが重要であると解するであろう。

20

【0025】

本発明の組成物は、1つ以上の生体付着及び／または粘膜付着促進剤を含み、従って、活性成分の粘膜等の生体表面への部分的または完全な付着を容易にし得る。

【0026】

用語「粘膜付着性」及び「粘膜付着」とは、物質の身体内の粘膜への付着または接着を表し、その膜の表面に粘液が存在する（例えば、膜は実質的に（例えば、>95%）粘液によって被覆されている）。用語「生体付着性」及び「生体付着」とは、より一般的な意味において、物質の生体表面への付着または接着を表す。そのような生体表面は、その表面に粘液が存在しない粘膜、及び／または実質的に（例えば、<95%）粘液によって被覆されている表面を含んでよい。当業者であれば、例えば、「粘膜付着」及び「生体付着」という表現は、しばしば互換的に用いられ得ると解するであろう。本発明の文脈において、前記の関連用語は、本発明の組成物を生体表面に付着させるのを可能にするために、その表面に接触させた場合にその表面に付着し得る物質を表すことを意図する。そのような物質を、以下で、「生体／粘膜付着性」または「生体／粘膜付着促進剤」として一緒に表し、そのような性質を「生体／粘膜付着」または「生体／粘膜付着性」として表す。

30

【0027】

当該技術分野において既知の種々のポリマーを、生体／粘膜付着促進剤、例えば、好ましくは5,000を超える平均分子量（重量平均）を有するポリマー性物質として、使用することができる。そのような物質は、水及び／またはより好ましくは粘液と接触させた場合に迅速に膨潤し得、室温及び大気圧で水に実質的に不溶性であることが好ましい。

40

【0028】

生体／粘膜付着性の性質を、例えば、G. Salaら, Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat., 16, 420, 1989に記載されるように、一般的な意味において、in vitroにおいて日常的に測定することができる。適切な生体／粘膜付着促進剤の例としては、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、変性セルロースガム、

50

及びカルボキシメチルセルロースナトリウム (NaCMC) 等；デンプン誘導体、例えば、適度に架橋されたデンプン、変性デンプン、及びデンブングリコール酸ナトリウム等；アクリル系ポリマー、例えば、カルボマー及びその誘導体 (ポリカルボフィル、カルボポール (登録商標) 等) 等；ポリビニルピロリドン；酸化ポリエチレン (PEO)；キトサン (ポリ - (D-グルコサミン) )；天然ポリマー、例えば、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、及びペクチン等；スクレログルカン；キサンタンガム；グーゴム；ポリコ - (メチルビニルエーテル / 無水マレイン酸)；並びにクロスカルメロース (例えば、クロスカルメロースナトリウム)；を含む。そのようなポリマーを架橋することができる。また、2つ以上の生体 / 粘膜付着性ポリマーの組合せを使用することもできる。

## 【0029】

10

代表的な生体 / 粘膜付着性ポリマーの適切な商業的供給元は、カルボポール (登録商標) アクリル系ポリマー (BF Goodrich Chemical社, Cleveland, OH, USA)；HPMC (Dow Chemical社, Midland, MI, USA)；NEC (ナトロゾール (Natrosol), Hercules社, Wilmington, DE, USA)；HPC (Klucel (登録商標), Dow Chemical社, Midland, MI, USA)；NaCMC (Hercules社, Wilmington, DE, USA)；PEO (Aldrich Chemicals社, USA)；アルギン酸ナトリウム (Edward Mandell社, Carmel, NY, USA)；ペクチン (BF Goodrich Chemical社, Cleveland, OH, USA)；架橋されたポリビニルピロリドン (Kollidon CL (登録商標), BASF社, Germany)；ポリクラスドンXL (登録商標)、ポリクラスドンXL-10 (登録商標)、及びポリクラスドンINF-10 (登録商標), ISP社, US)；Ac-Di-Sol (登録商標) (高い膨潤能を有する変性セルロースガム, FMC社, USA)；アクチガム (Actigum) (Mero-Rousselot-Satia社, Baupt, France)；Satiaxana (Sanofi BioIndustries社, Paris, France)；Grantrez (登録商標) (ISP社, Milan, Italy)；キトサン (Sigma社, St. Louis, MS, USA)；並びにデンブングリコール酸ナトリウム (Primojel (登録商標) DMV International BV社, Netherlands)；Vivastar (登録商標), J. Rettenmaier & Sohne GmbH & Co., Germany；Explotab (登録商標), Roquette America社, US)；を含む。

20

## 【0030】

本発明の組成物に使用され得る好ましい生体 / 粘膜付着促進剤は、内部に架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム、例えば、クロスカルメロースナトリウムNF (例えば、Ac-Di-Sol (登録商標), FMC社, USA) 及び特に、架橋されたポリビニルピロリドン (例えば、Kollidon CL (登録商標), BASF社, Germany) を含む。

30

## 【0031】

用いられる生体 / 粘膜付着促進剤の種類に依存して、生体 / 粘膜付着の比率及び強度は変化し得る。

## 【0032】

適切には、本発明の組成物中に存在する生体 / 粘膜付着促進剤の量は、当該組成物の総重量に基づき、約0.1-25重量%の範囲であってよい。好ましい範囲は約0.5-15重量%、例えば約1-10重量% (例えば、約2-8重量%) である。

## 【0033】

生体 / 粘膜付着促進剤は、本発明の組成物中のキャリア粒子の表面に、少なくとも部分的に存在し及び / または付着している。

40

## 【0034】

好ましくは、本発明の組成物における使用のためのキャリア粒子は、約50-750  $\mu\text{m}$ 、好ましくは約100-600  $\mu\text{m}$ のサイズのものである。

## 【0035】

用いられ得る適切なキャリア粒子材料は、製薬上許容し得る物質、例えば、糖、マンニトール、及びラクトース等の炭水化物等；製薬上許容し得る無機塩、例えば、塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二カルシウム脱水物、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、及び硫酸バリウム等；ポリマー、例えば、マイクロクリスタリンセルロース、セルロース、及び架橋されたポリビニルピロリドン；あるいはそれらの混合物；を含む。

50

## 【0036】

本発明の組成物は、いったん調製されると、哺乳類（例えば、ヒト）患者への投与用の単位投薬形態（例えば、錠剤）中に、以下に記載されるように、好ましくは直接に押し固められる／圧縮される。

## 【0037】

崩壊剤または「崩壊物」、特に例えば、舌下投与用の錠剤の形態のものも、本発明の組成物中に含んでよい。そのような薬剤を、本発明の組成物、特に本明細書に記載のキャリア粒子の崩壊／分散を、測定可能な程度に促進し得る任意の原料として定義することができる。これは、例えば、水及び／または粘液（例えば、唾液）に接触させた場合に膨潤及び／または膨張し得、それによって、湿潤させた場合に錠剤製剤／キャリア粒子を崩壊させ得る原料によって達成され得る。適切な崩壊物は、架橋されたポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプン、及び天然デンプン、並びにそれらの混合物を含む。

10

## 【0038】

存在する場合、崩壊剤は、好ましくは、当該組成物の総重量に基づき、0.5-10重量%の量で使用される。好ましい範囲は1-8%、例えば、約2-7重量%（例えば、約5重量%）である。

## 【0039】

前記に提供される可能性のある崩壊物の一覧から、ある原料は、本発明の組成物中で、生体／粘膜付着促進剤及び崩壊剤の両方として、錠剤の形態で作用し得ることが明らかであろう。従って、これらの作用は両方とも、異なる物質によって、または同じ物質によって提供されてよい。

20

## 【0040】

前記「同じ」原料を生体／粘膜付着性促進剤及び崩壊物として使用した場合、前記原料は、2つの別々の画分（生体／粘膜付着性画分及び崩壊物画分）中にあると言うことができる。そのような場合において、前記崩壊物画分中の粒子は、前記生体／粘膜付着性画分中のものよりも、より粗い（すなわち、相対的に言うと、より大きな粒子サイズである）ことが好ましい（下記を参照）。

20

## 【0041】

任意の場合において、当業者であれば、錠剤の形態をとる本発明の組成物中に、任意の崩壊物（または崩壊物画分）は、当該キャリア粒子の表面に大量に提供される（すなわち、付加する、付着する、及び／または結合する）のではなく、むしろ各粒子間に大量に提供される（すなわち、少なくとも約60重量%、例えば、約70重量%、約80重量%、とりわけ約90重量%提供される）と解するであろう。反対に、生体／粘膜付着性（または生体／粘膜付着性画分）は、通常、当該キャリア粒子に大量に結合し（すなわち、少なくとも約60重量%、例えば、約70重量%、約80重量%、とりわけ約90重量%結合し）、従って、当該キャリア粒子の表面に提供され（すなわち、付加し、付着し、及び／または結合し）、またはそのような粒子の中に、あるいは両方に提供される（下記を参照）。

30

## 【0042】

例えば、舌下投与用に錠剤の形態をとる本発明の組成物はさらに、接着剤を含む。接着剤を、結合形成促進剤として作用し得る、粉末塊の凝集性圧粉体への圧縮を容易にし得る原料として定義することができる。適切な接着剤は、セルロースガム及びマイクロクリスタリンセルロースを含む。存在する場合、セルロースは、好ましくは、当該錠剤製剤の総重量に基づき、0.5-20重量%の量で使用される。好ましい範囲は1-15重量%、例えば、約2.0-12重量%（例えば、約10重量%）である。

40

## 【0043】

本発明の組成物は、活性成分とキャリア粒子の水和反応を促進し得、生体／粘膜付着と分解の両方のより迅速な開始をもたらす、製薬上許容し得る界面活性剤または湿潤剤を含んでよい。存在する場合、当該界面活性剤は微細に分散した形態で提供され、当該活性成分と密接に混合されるべきである。適切な界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ポリソルベート、胆汁酸塩、及びそれらの混合物を含む。存在する場合

50

、当該界面活性剤は、当該組成物の総重量に基づき、約0.3-5重量%、好ましくは約0.5-3重量%で含んでよい。

【0044】

特に、例えば、舌下投与用に錠剤の形態をとる、本発明の組成物中に使用され得る適切なさらなる添加物及び／または賦形剤は、：

(a) 潤滑剤(例えば、ステアリルフル酸ナトリウム、または好ましくは、ステアリン酸マグネシウム等)。潤滑剤が使用される場合、それはごく少量で使用されなければならない(当該錠剤製剤の総重量に基づき、例えば、約3重量%まで、好ましくは2重量%まで)；

(b) 着香剤(例えば、レモン、メントール、または好ましくはペパーミント粉末)、甘味剤(例えば、ネオヘスペリジン)、及び色素；

(c) 天然にまたは他の方法で生じる抗酸化剤(例えば、ビタミンC、ビタミンE、-カロテン、尿酸、ユビキノン、SOD、グルタチオンペルオキシダーゼ、またはペルオキシダーゼカタラーゼ)；並びに／あるいは

(d) 他の成分、例えば、キャリア剤、保存剤、及び滑剤；  
を含んでよい。

【0045】

本発明の組成物を、当業者に既知の標準的な技術によって、及び標準的な装置を用いることによって調製することができる。

【0046】

例えば、生体／粘膜付着促進剤を、いくつかの方法でキャリア粒子と混合することができる。一実施態様において、微細粒子の形態の生体／粘膜付着促進剤を、粗いキャリアとともに十分な時間混合し、規則正しいまたは相互作用的混合物を作製する。これにより、当該キャリア粒子の表面に提供されている及び／または付着している生体／粘膜付着促進剤の離散性粒子が生じる。当業者であれば、相互作用的混合物の形態の乾燥粉末製剤を得るために、より大きいキャリア粒子は、より小さな粒子の凝集物を分解するのに十分な力を発揮できなければならないと解するであろう。この能力は、粒子密度、表面粗度、形状、流動性、及び特に相対的粒子サイズによって主に測定される。

【0047】

前記生体／粘膜付着促進剤は、適切には、約0.1-100  $\mu\text{m}$ (例えば、約1-50  $\mu\text{m}$ )の重量ベースの平均粒径の粒子サイズを有する。

【0048】

適切な量の活性成分が当該キャリア粒子の表面に付着し得るのに十分に長い時間の期間、活性成分の粒子を前記キャリア粒子と乾燥混合してよい(生体／粘膜付着促進剤の存在で、または存在なしで)。この点において、標準的な混合装置を用いることができる。前記混合期間は、使用される装置に応じて変化する可能性があり、当業者であれば、日常的な実験法によって、活性成分、生体／粘膜付着促進剤、及びキャリア粒子材料の一定の混合に対する、適切な混合時間を決定することに困難はないであろう。

【0049】

他の成分(例えば、崩壊物及び界面活性剤)を、前記のような標準的な混合によって、活性成分の封入のために包含させることができる。

【0050】

本発明の組成物を、経粘膜的に、例えば、頬側に、直腸に、経鼻的に、または好ましくは舌下に、当業者に既知の適切な投薬手段によって投与することができる。舌下錠剤が舌の下に置かれ、当該活性成分が周辺の粘膜を通して吸収され得る。

【0051】

この点において、本発明の組成物を、標準的な技術をもちいることによって、経粘膜的(例えば、舌下の)投与を意図した様々な種類の製薬製剤中に包含させることができる(例えば、Lachmanら、「The Theory and Practice of Industrial Pharmacy」, Lea & Febiger, 3<sup>rd</sup> edition, 1986; Lachmanら、「Remington: The Science and Practice of Pharm

10

20

30

40

50

acy」, Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19<sup>th</sup> edition, 1995を参照)。

#### 【0052】

舌下投与用の製薬製剤は、本発明の組成物とそのような製剤のために当該技術分野において使用される従来の製薬添加物及び/または賦形剤とを組み合わせることによって得られ、その後、好ましくは単位投与形態(例えば、錠剤)中に直接に押し固められ/圧縮されてよい(例えば、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition, Liebermanら(ed.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1989, p. 354-356、及びここに引用された文献を参照)。適切な圧縮装置は、標準的な錠剤成形機器、例えば、Kilian SP300またはKorsch EKO等を含む。

10

#### 【0053】

適切な最終的な舌下錠剤の重量は30-400mgの範囲、例えば50-200mg、60-180mg、より好ましくは約70-160mgである。適切な最終的錠剤粒径は4-10mmの範囲、例えば5-9mm、より好ましくは約6-8mmである。

#### 【0054】

前述のものと関係なく、本発明の組成物は、本質的に水を含まないべきである(例えば、当該製剤の総重量に基づき、約20重量%未満)。「未熟な」水和反応が、錠剤製剤の粘膜付着を促進する性質を劇的に減少させ、且つ当該活性成分の早すぎる分解をもたらす可能性があることは、当業者に明らかであろう。

20

#### 【0055】

用語「約」が、大きさ(例えば、錠剤のサイズ及び重量、粒子サイズ等)、表面被覆(例えば、活性成分によるキャリア粒子の)、量(例えば、組成物中の個々の構成成分または組成物の成分の相対量、及び活性成分の絶対投与量)の文脈において本明細書中で使用される場合、そのような計量値は近似的であり、そのようなものとして、本明細書中で特定された数字から±10%、例えば±5%、好ましくは±2%(例えば、±1%)で変化し得ると解されるであろう。

#### 【0056】

本発明の組成物を、当業者に既知の適切な投薬手段によって投与することができる。例えば、舌下錠剤が舌の下に置かれ、当該活性成分が周辺の粘膜を通して吸収され得る。

30

#### 【0057】

本発明の組成物は、痛みの治療、例えば、痛み、特に重度の痛み、激痛、及び/または突出痛の対症治療に有用である。本発明のさらなる特徴点によれば、そのような症状に悩む、または影響を受けやすい人への、本発明の組成物の投与を含む、痛みの治療の方法を提供する。

#### 【0058】

「治療」による疑問を回避するために、我々は、治療的処置、及び対症治療、当該症状の予防または診断を含む。

#### 【0059】

本発明の組成物は、製造するのに容易且つ安価であり、且つ、例えば口腔粘膜等の粘膜を介した、使用される活性成分の迅速な放出及び/または迅速な吸収を可能にし、それによって前述のような痛みの症状の迅速な緩和を可能にする単位投薬形態の製造を可能にする。

40

#### 【0060】

本発明の組成物はさらに、それらが、飲み込んだ唾液を介した活性成分の吸収の程度を実質的に低下させ、且つ使用される活性成分の「低下した」量の投与を可能にし、それによって、副作用のリスク、並びに治療的対応の患者内及び患者間のばらつきを実質的に低下させるという利点を有する。

#### 【0061】

本発明の組成物はさらに、それらが、確立した製薬処理方法を用いることによって調製され得、且つ食料または製薬における使用、あるいは規制状況等の使用を認められた原料

50

を使用し得るという利点を有する。

【0062】

本発明の組成物はさらに、痛みの治療における使用またはその他の点のいずれかに対し、それらが、当該技術分野において既知の製薬組成物よりも、より効果的であり、より毒性が低く、より長く作用し、より強力であり、より少ない副作用を生じ、より容易に吸収され、及び／またはより優れた薬物動態学的プロファイルを有し、並びに／あるいは他の有用な薬理学的、物理学的、または化学的特性を有するという利点を有する。

【0063】

本発明を、以下の実施例によって例証する。

【実施例】

【0064】

<実施例1>

フェンタニル及びオンドンセトロンをまず微粉化し、次いで、下記の種々の成分の絶対量を有する錠剤の製造を可能にする適切な比率で、他の賦形剤とともに正確に量り分ける。

【0065】

次いで、あらかじめ測量した量の活性成分とマンニトール (Parteck M200, Merck社, Germany) をTubulaミキサー内で96時間混合する。次いで、あらかじめ測量した量のケイ化マイクロクリスタリンセルロース (ProSolv (登録商標), JRS Pharma社, Germany) とカルボキシメチルセルロースナトリウム (クロスカルメロースナトリウムNF, Ac-Di-Sol (登録商標), FMC社, USA) を添加し、30分間混合を続ける。最後に、あらかじめ測量した量のステアリン酸マグネシウム (Peter Greven社, Netherlands) を添加し、もう2分間混合を続ける。

【0066】

次いで、当該粉末混合物を、6mmの平斜面の尖った穿孔を備えるシングルパンチプレス (Korsch EKO) を用いることによって圧縮し、総重量約85mgの錠剤を作製する。

【0067】

個々の成分の絶対量は、下記の表に示すとおりである。

【0068】

当該錠剤成形の処理の間中、試験サンプルを回収し、処理中のコントロールを使用する(錠剤重量、粉碎強度、脆破性、及び崩壊時間)。錠剤を包装し、ラベルをつける。

【0069】

【表1】

成分	量 (mg)
フェンタニル	0.005
オンドンセトロン	5.000
マンニトール	65.000
ケイ化マイクロクリスタリンセルロース	10.000
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.000
ステアリン酸マグネシウム	1.000
総錠剤重量	85.005

【0070】

<実施例2>

ブトルファノール錠剤組成物を、前記の実施例1に記載の手順に従って調製する。個々の成分の絶対量を、下記の表に示す。

【0071】

10

20

30

40

【表2】

成分	量 (mg)
ブトルファノール	1.00
オンダンセトロン	5.00
マンニトール	20.00
ケイ化マイクロクリスタリンセルロース	18.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	35.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00
総錠剤重量	80.00

10

【0072】

&lt;実施例3&gt;

ナルブフィン錠剤組成物を、前記の実施例1に記載の手順に従って調製する。個々の成分の絶対量を、下記の表に示す。

【0073】

【表3】

成分	量 (mg)
ナルブフィン	10.00
オンダンセトロン	5.00
マンニトール	35.00
ケイ化マイクロクリスタリンセルロース	9.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	40.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00
総錠剤重量	100.00

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/001133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC
---

B. FIELDS SEARCHED
--------------------

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
---

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data
------------------------

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/067004 A (OREXO AB; NYSTROEM, CHRISTER; BREDBERG, SUSANNE) 12 August 2004 (2004-08-12) cited in the application example 2	1-35
Y	US 6 761 910 B1 (PETTERSSON ANDERS ET AL) 13 July 2004 (2004-07-13) example 1	1-35
Y	BROOME I J ET AL: "The use of tramadol following day--case oral surgery" ANAESTHESIA, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 54, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 289-292, XP002343975 ISSN: 0003-2409 the whole document	1-35
-/-		

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search
---

Date of mailing of the International search report
--

28 June 2006
--------------

21/07/2006
------------

Name and mailing address of the ISA/
--------------------------------------

Authorized officer
--------------------

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016
---

Giménez Miralles, J
---------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2006/001133

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/16751 A (DIABACT AB; PETTERSSON, ANDERS; NYSTROEM, CHRISTER; LENNERNAES, HANS;) 30 March 2000 (2000-03-30) examples	1-35
Y	BREDENBERG S ET AL: "In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 3, November 2003 (2003-11), pages 327-334, XP002980244 ISSN: 0928-0987 the whole document	1-35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2006/001133

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 34, 35  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 34 and 35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/001133

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004067004	A	12-08-2004	AU 2004208644 A1 CA 2512559 A1 CN 1744898 A EP 1587514 A1 MX PA05008140 A	12-08-2004 12-08-2004 08-03-2006 26-10-2005 30-09-2005
US 6761910	B1	13-07-2004	AU 764346 B2 AU 6492799 A BG 105379 A BR 9913945 A CA 2345121 A1 CN 1326340 A CZ 20011029 A3 EE 200100182 A EP 1115383 A1 HU 0103856 A2 JP 3381220 B2 JP 2002526439 T MX PA01003068 A NO 20011473 A NZ 510284 A PL 347126 A1 RU 2193879 C1 WO 0016750 A1 SK 4022001 A3 TR 200100855 T2	14-08-2003 10-04-2000 31-12-2001 12-06-2001 30-03-2000 12-12-2001 15-08-2001 15-08-2002 18-07-2001 28-02-2002 24-02-2003 20-08-2002 13-09-2004 23-05-2001 30-05-2003 25-03-2002 10-12-2002 30-03-2000 06-11-2001 22-10-2001
WO 0016751	A	30-03-2000	AT 247950 T AU 764473 B2 AU 6492899 A BG 105380 A BR 9913948 A CA 2345064 A1 CN 1328448 A CZ 20011030 A3 DE 69910803 D1 DE 69910803 T2 DK 1115384 T3 EE 200100176 A EP 1115384 A1 ES 2207295 T3 HU 0103621 A2 JP 2002526440 T JP 2004269545 A NO 20011502 A NZ 510646 A PL 347467 A1 PT 1115384 T RU 2232580 C2 SK 4012001 A3 TR 200100812 T2 US 6759059 B1	15-09-2003 21-08-2003 10-04-2000 31-12-2001 12-06-2001 30-03-2000 26-12-2001 12-09-2001 02-10-2003 17-06-2004 22-12-2003 15-08-2002 18-07-2001 16-05-2004 28-02-2002 20-08-2002 30-09-2004 23-03-2001 30-04-2004 08-04-2002 30-01-2004 20-07-2004 08-10-2001 23-07-2001 06-07-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	

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

(72)発明者 アンデルス・ペッターソン

スウェーデン・S-751・05・ウプサラ・ピー・オー・ボックス・303・オレクソ・アクチ  
エボラゲット内

(72)発明者 トーマス・ルンドクヴィスト

スウェーデン・S-751・05・ウプサラ・ピー・オー・ボックス・303・オレクソ・アクチ  
エボラゲット内

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB02 CC01 DD38 DD41 EE33 FF70

4C084 AA20 MA02 MA35 MA57 NA10 NA20 ZA081 ZA082 ZA712 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC21 BC38 GA02 GA07 MA03 MA05 MA35 MA57

NA10 NA20 ZA08 ZA71 ZC75