

(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2016-502989

(P2016-502989A)

(43) 公表日 平成28年2月1日(2016.2.1)

(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 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-547016 (P2015-547016)	(71) 出願人	300005035
(86) (22) 出願日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		エルテーエス ローマン テラピー・ジス
(85) 翻訳文提出日	平成27年7月30日 (2015.7.30)		テーマ アーゲー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/076325		ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ
(87) 国際公開番号	W02014/090921		ハ、ローマンシュトラッセ 2
(87) 国際公開日	平成26年6月19日 (2014.6.19)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	61/736, 342		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成24年12月12日 (2012.12.12)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹林 則幸
		(72) 発明者	ガブリエル・ウォアー
			ドイツ連邦共和国 5 3 4 7 4 パートノイエ
			ンアールーアールヴァイラー、アルベルト
			ーフェーダーレーシュトラッセ 8
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経皮送達システム

(57) 【要約】

本発明は、患者の皮膚にブプレノルフィンを7日間経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、該経皮治療システムが、A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、a) ポリマーベース、b) ブプレノルフィン、およびc) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸を含むマトリックス層と、C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層とを含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の皮膚にブプレノルフィンを 7 日間経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、該経皮治療システムが、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する方法。

【請求項 2】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量

の範囲である、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 3】

前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、

4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 まで、または

9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 まで、または

19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 まで、または

28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 まで、または

38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 まで

の範囲の放出面積を提供する、請求項 1 または 2 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 4】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 5】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC_tを提供する、請求項 4 に記載の疼痛を治療する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

前記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 $5 \mu\text{g} / \text{時の公称平均放出速度}$ を提供する、請求項 4 または 5 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 7】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 8】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、請求項 7 に記載の疼痛を治療する方法。

10

【請求項 9】

前記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 $10 \mu\text{g} / \text{時の公称平均放出速度}$ を提供する、請求項 7 または 8 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 10】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

20

【請求項 11】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、請求項 10 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 12】

前記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 $20 \mu\text{g} / \text{時の公称平均放出速度}$ を提供する、請求項 10 または 11 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 13】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

30

【請求項 14】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、請求項 13 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 15】

前記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 $30 \mu\text{g} / \text{時の公称平均放出速度}$ を提供する、請求項 13 または 14 に記載の疼痛を治療する方法。

40

【請求項 16】

経皮治療システムに含有される前記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして前記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、請求項 1 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 17】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、請求項 16 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 18】

50

前記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 40 μg / 時の公称平均放出速度を提供する、請求項 16 または 17 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 19】

前記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 72 時間から約 132 時間までの算術平均 t_{max} を提供する、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 20】

前記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 21】

前記カルボン酸がレブリン酸である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 22】

前記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして前記カルボン酸がレブリン酸である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 23】

前記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン塩基の % 量に基づいて同じ % 量のブプレノルフィン塩基およびレブリン酸を含有する、請求項 22 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 24】

前記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン塩基の % 量に基づいて、レブリン酸の % 量より少ない % 量のブプレノルフィン塩基を含有する、請求項 22 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 25】

前記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、8 mg / cm^2 未満の乾燥質量でコーティングされている、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 26】

前記ポリマーベースがポリマーベースの感圧接着剤である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 27】

前記ポリマーベースが、ポリシロキサンまたはポリイソブチレンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 28】

前記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、前記カルボン酸がレブリン酸であり、そして前記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 29】

前記皮膚接触層が、ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 30】

前記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、前記カルボン酸がレブリン酸であり、前記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤であり、そして前記皮膚接触層が、ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 31】

経皮治療システム全体の接着性を増強するため、前記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、より大きな活性物質非含有自己粘着層構造体に取り付けられている、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 32】

前記活性物質を含まない自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層お

10

20

30

40

50

よびポリアクリレートを含む感圧接着剤の活性物質非含有感圧接着剤層を含む、請求項 3 1 に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 3 3】

ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして前記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフランチ拡散細胞で測定して、168 時間の試験にわたって $1.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 3 4】

ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして前記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフランチ拡散セルで測定して、168 時間の期間にわたって $185 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 3 5】

ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして前記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフランチ拡散セルで測定して、最初の 8 時間で $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

8 時間目から 24 時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

24 時間目から 32 時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

32 時間目から 48 時間目まで $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

48 時間目から 72 時間目まで $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

72 時間目から 144 時間目まで $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、および

144 時間目から 168 時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の疼痛を治療する方法。

【請求項 3 6】

患者の皮膚にブプレノルフィンを 7 日間経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、該経皮治療システムが、

A) ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン塩基含有マトリックス層であって、

a) ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤、

b) ブプレノルフィン塩基、および

c) 該ブプレノルフィン塩基がその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてレブリン酸ブプレノルフィン塩基混合物が、該感圧接着剤中に分散された沈着物を形成するような十分な量のレブリン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、該ブプレノルフィン塩基含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、該ブプレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィン塩基を $0.8 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 未満の量で含有する方法。

【請求項 3 7】

以下から選択されるブプレノルフィンを経皮投与するためのブプレノルフィンを含む経皮治療システム：

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える平均 AUC_t を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許

10

20

30

40

50

容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する第 5 の経皮治療システム。

【請求項 38】

以下から選択されるブプレノルフィンを経皮投与するためのブプレノルフィンを含む経皮治療システム：

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $5 \mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $10 \mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $20 \mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $30 \mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $40 \mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 5 の経皮治療システム。

【請求項 39】

放出面積中のブプレノルフィンを、ブプレノルフィン塩基 $0.8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する、請求項 37 または 38 に記載の経皮治療システム。

【請求項 40】

請求項 37 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムから選択される少なくとも 2 つの経皮治療システムを含む経皮治療システムのセット。

10

20

30

40

50

【請求項 4 1】

1. 前記患者に対して、請求項 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムから適当な経皮治療システムを選択すること；および
2. 前記選択された経皮治療システムを、前記患者の皮膚に 7 日間適用すること
によって患者の疼痛を治療する方法。

【請求項 4 2】

患者の皮膚に経皮治療システムを 7 日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する、ブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システム。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載のブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムを製造する方法であって、

1. a) ポリマー

b) ブプレノルフィン塩基またはその薬学的に許容しうる塩

c) カルボン酸、および

d) 溶媒

を含むブプレノルフィン含有組成物を提供するステップと、

2. 該ブプレノルフィン含有組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム上にコーティングするステップと、

3. 該コーティングされたブプレノルフィン含有組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有するブプレノルフィン含有マトリックス層を提供するステップと、

4. 該ブプレノルフィン含有マトリックス層を裏打ち層に積層するステップと、

5. ポリマーベースの感圧接着剤を含む接着剤組成物を提供するステップと、

6. 該接着剤組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム上にコーティングするステップと、

7. 該コーティングされた接着剤組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有する皮膚接触層を提供するステップと、

8. ステップ 4 のブプレノルフィン含有マトリックス層から該フィルムを除去し、そして該ブプレノルフィン含有マトリックス層をステップ 7 の該皮膚接触層に積層してブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を提供するステップと、

9. 所望の放出面積を有するブプレノルフィン含有自己粘着層構造体から個々のシステムを打抜くステップと、

10. 場合により、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体の個々のシステムよりも大きな活性物質非含有感圧接着剤層および裏打ち層をも含む活性物質非含有自己粘着層構造体を、個々のシステムに接着するステップと

10

20

30

40

50

を含む方法。

【請求項 4 4】

5 つの異なる経皮治療システム、第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムから選択される、ブプレノルフィンを経皮投与するための 2 つから 5 つの異なる経皮治療システムのセットであって、5 つの異なる経皮治療システムのそれぞれが、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含み、

そしてここで、

第 1 の経皮治療システムが、 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 2 の経皮治療システムが、 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 3 の経皮治療システムが、 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 4 の経皮治療システムが、 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 5 の経皮治療システムが、 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、

ここで、5 つの異なる経皮治療システムは、第 1 から第 5 の経皮治療システムまで放出面積が増加しているセット。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載のセットであって、

第 1 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し；そして

第 2 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し；そして

第 3 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し；そして

第 4 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し；そして

第 5 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、

ここで、5 つの異なる経皮治療システムは、第 1 から第 5 の経皮治療システムまでブプレノル

10

20

30

40

50

レノルフィンの量が増加しているセット。

【請求項 4 6】

患者の疼痛を治療する方法であって、

1. 該患者に対して請求項 4 4 または 4 5 に記載のセットから適当な経皮治療システムを選択すること；および

2. 該患者の皮膚に該選択された経皮治療システムを 7 日間適用することによる方法。

【請求項 4 7】

前記選択された経皮治療システムを患者の皮膚に 7 日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための、請求項 4 0、4 4 および 4 5 のいずれか 1 項に記載のセットから選択された経皮治療システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システム (TTS)、該 TTS を用いる疼痛を治療する方法、および該 TTS を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

活性成分ブプレノルフィン (5R, 6R, 7R, 9R, 13S, 14S) - 17 - シクロプロピルメチル - 7 - [(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] - 6 - メトキシ - 4, 5 - エポキシ - 6, 14 - エタンモルフィナン - 3 - オール) は、高い効力を有する部分合成オピエートである。がん患者は、約 1 mg の日用量で治療されることもある。467.64 ダルトンというそのかなり高い分子量にもかかわらず、それは、現在、経皮投与に用いられる。市販の TTS 製品 Norspan^(R) は、BuTrans^(R) としても知られており、疼痛患者を治療するために十分なブプレノルフィンを 7 日 (約 168 時間) の期間、皮膚に送達し、そのため 7 日の期間にわたって TTS の使用が可能となり、週に 1 回の TTS 交換という固定された投与計画が可能となる。これは、利便性および患者のコンプライアンスに関して特に有益である。したがって、疼痛剤の全体的な有効性が増強される。しかし、長い投与期間は、皮膚刺激の問題が生じることがあり、これを大きなサイズ (すなわち、放出面積) の TTS と組み合わせると、問題となることがある。また、長期間にわたって適当な薬物送達を持続させる十分な推進力を持続するのに必要な TTS における大量の過剰な薬物は、費用がかかり、不正使用となる可能性がある。

【0003】

したがって、TTS の全体のサイズ (すなわち、放出面積) を低減すること、ならびに投与前の TTS 中のブプレノルフィンの総量および適正使用後に TTS 中に残存する量 (残留量) を低減することが望ましい。それによって、不正使用に利用されうる薬物の量 (適正使用の前および後)、および適正使用の後に無駄になる量の両方が低減される。特許文献 1 には、ある種の TTS のサイズおよび最大 4 日の投与計画に関して承認された市販 TTS 製品 Transtec^(R) との比較における薬物量の低減が記載されている。したがって、この TTS は、遅くとも 4 日後には交換する必要がある。週に 2 回、常に同じ日の特定の時間に、例えば月曜日の朝および木曜日の夕方に Transtec^(R) を取り換えることが推奨されている。

【0004】

しかし、利便性に関して、例えば、Transtec^(R) によって提供されるような 3 ~ 4 日毎の交換方式の代わりに、例えば、市販製品 Norspan^(R) によって提供されるような週 1 回の交換方式 (7 日の投薬計画) を維持することが望ましい。

【0005】

本明細書に引用されたすべての参考文献および刊行物は、すべての目的についてそれらの全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願第2010/0119585号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の特定の実施態様の目的は、ブプレノルフィン（例えば、ブプレノルフィン塩基）を経皮投与するための経皮治療システムを使用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、比較的少量のブプレノルフィン（例えば、ブプレノルフィン塩基）を、その中に含有することを必要とする方法を提供することである。

10

【0008】

本発明の特定の実施態様の目的は、ブプレノルフィン（例えば、ブプレノルフィン塩基）を経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、比較的小さな放出面積を必要とする方法を提供することである。

【0009】

本発明の特定の実施態様の目的は、ブプレノルフィン（例えば、ブプレノルフィン塩基）を経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、その中に含有される比較的少量のブプレノルフィン（例えば、ブプレノルフィン塩基）、および場合により比較的小さな放出面積を必要とし、そして7日間（約168時間または1週間に相当する）の疼痛緩和をもたらすのに適した放出を提供する方法を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

これらの目的およびその他は、本発明によって達成され、本発明は、一態様によれば、患者の皮膚にブプレノルフィンを7日間経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、該経皮治療システムが、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物 (deposits) を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着 (self-adhesive) 層構造体を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する方法に関する。

30

40

【0011】

一態様によれば、本発明は、患者の皮膚にブプレノルフィン塩基を7日間経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法であって、該経皮治療システムが、

A) ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン塩基含有マトリックス層であって、

a) ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤、

50

b) ブブレノルフィン塩基、および

c) 該ブブレノルフィン塩基がその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてレブリン酸ブブレノルフィン塩基混合物が、該感圧接着剤中に分散された沈着物を形成するような十分な量のレブリン酸を含むマトリックス層と、

C) ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、該ブブレノルフィン塩基含有マトリックス層上の皮膚接触層とを含むブブレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体を含み、そして場合により、ここで、該ブブレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体が、該ブブレノルフィン塩基を 0.8 mg/cm^2 未満の量で含有する方法に関する。

10

【0012】

一態様によれば、本発明は、ブブレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムであって、

A) ブブレノルフィン不透過性の裏打ち層と

B) 該ブブレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブブレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブブレノルフィン、および

c) 該ブブレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブブレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸を含むマトリックス層と、

20

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブブレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブブレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、そして場合により、ここでブブレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブブレノルフィンを、ブブレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有し、特に患者の皮膚に経皮治療システムを7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関する。

30

【0013】

一態様によれば、本発明は、ブブレノルフィン塩基を経皮投与するための経皮治療システムであって、

A) ブブレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブブレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層上のブブレノルフィン塩基含有マトリックス層であって、

a) ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤、

b) ブブレノルフィン塩基、および

c) 該ブブレノルフィン塩基がその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてレブリン酸ブブレノルフィン塩基混合物が該感圧接着剤中に分散された沈着物を形成するような十分な量のレブリン酸を含むマトリックス層と、

40

C) ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブブレノルフィン塩基含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブブレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体を含み、そして場合により、ここで該ブブレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体が、該ブブレノルフィン塩基を 0.8 mg/cm^2 未満の量で含有し、

特に患者の皮膚に経皮治療システムを7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関する。

【0014】

50

一態様によれば、本発明は、ブプレノルフィンを経皮投与するためのブプレノルフィンを含む経皮治療システムであって、ブプレノルフィン塩基約1 mgから約4 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして4.8 cm²を超えて約8 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって7,000 pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する第1の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約3.5 mgから約8 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして9.5 cm²を超えて約15 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって14,000 pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約16 mgから約6.5 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして19 cm²を超えて約30 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって28,000 pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約11.5 mgから約24 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして28.5 cm²を超えて約45 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって42,000 pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約15 mgから約32 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして38 cm²を超えて約60 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって62,000 pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する第5の経皮治療システムから選択され、

特に放出面積中のブプレノルフィンを、ブプレノルフィン塩基0.8 mg/cm²未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する、経皮治療システムに関する。

【0015】

一態様によれば、本発明は、ブプレノルフィンを経皮投与するためのブプレノルフィンを含む経皮治療システムであって、

ブプレノルフィン塩基約1 mgから約4 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして4.8 cm²を超えて約8 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約168時間の投与にわたって約5 μg/時の公称平均放出速度を提供する第1の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約3.5 mgから約8 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして9.5 cm²を超えて約15 cm²の範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約168時間の投与にわたって約10 μg/時の公称平均放出速度を提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約6.5 mgから約16 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして19 cm²を超えて約30 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約168時間の投与にわたって約20 μg/時の公称平均放出速度を提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約11.5 mgから約24 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして28.5 cm²を超えて約45 cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約168時間の投与にわたって約30 μg/時の公称平均放出速度を提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約15 mgから約32 mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして38 cm²を超えて約60

10

20

30

40

50

cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 168 時間の投与にわたって約 $40 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供する第 5 の経皮治療システムから選択され、

特に放出面積中のブプレノルフィン、ブプレノルフィン塩基 $0.8 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有する、経皮治療システムに関する。

【0016】

一態様によれば、本発明は、前の段落に記載されたような第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムから選択される少なくとも 2 つの経皮治療システムを含む経皮治療システムのセットに関する。

【0017】

一態様によれば、本発明は、該患者に関して、前の段落に記載された第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムからの適当な経皮治療システムを選択し、そしてその後、該患者の皮膚に該選択された経皮治療システムを 7 日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に関する。

【0018】

一態様によれば、本発明は、5 つの異なる経皮治療システム、第 1、第 2、第 3、第 4 および第 5 の経皮治療システムから選択される、ブプレノルフィンを経皮投与するための 2 つから 5 つの異なる経皮治療システムのセットであって、5 つの異なる経皮治療システムのそれぞれは、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマー塩基中で分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、そして場合により、ここで、該ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンを、ブプレノルフィン塩基 $0.8 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含有し、そして、ここで

第 1 の経皮治療システムが 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 2 の経皮治療システムが 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 3 の経皮治療システムが 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 4 の経皮治療システムが 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第 5 の経皮治療システムが 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲で放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、ここで 5 つの異なる経皮治療システムは、第 1 から第 5 の経皮治療システムまで放出面積が増加している、セットに関する。

【0019】

一態様によれば、本発明は、該患者に関して、前の段落に記載された異なる経皮治療システムのセットからの適当な経皮治療システムを選択し、そしてその後、該患者の皮膚に

10

20

30

40

50

該選択された経皮治療システムを7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に関する。

【0020】

一態様によれば、本発明は、患者の皮膚に選択された経皮治療システムを7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための前の段落に記載されたセットから選択された経皮治療システムに関する。

【0021】

本発明の意味の範囲内で、「経皮治療システム」(または、TTS)という用語は、患者の皮膚に適用され、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体および場合により、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体の上にさらなるより大きな活性物質非含有(active agent-free)自己粘着層構造体を含む、全体的な個別単位(entire individual unit)のことであり、このTTSは、患者に活性ブプレノルフィンの経皮的な送達を提供する。貯蔵中、このようなTTSは、通常、患者の皮膚の表面に適用する直前に取り外される再脱着可能な保護層上にある。このように保護されたTTSは、プリスターバックまたはサイドシールバッグ中に保存してもよい。

10

【0022】

本発明の意味の範囲内で、「ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体」という用語は、活性物質含有構造体のことをいう。

【0023】

本発明の意味の範囲内で、「さらなるより大きな活性物質非含有自己粘着層構造体」という用語は、活性物質を含まず、そして活性物質含有構造体より大きく、そして皮膚に付着するさらなる面積を提供するが、活性物質の放出面積ではなく、それによってTTSの全体的な接着性を増強する自己粘着層構造体のことをいう。

20

【0024】

本発明の意味の範囲内で、「ブプレノルフィン含有マトリックス層」という用語は、ポリマーまたはポリマーベースの接着剤中の活性物質のマトリックス-タイプ構造体中に活性物質を含有し、そして活性物質の放出面積を提供する層のことをいう。TTSの貯蔵中、活性ブプレノルフィンの一部またはカルボン酸の一部は、ブプレノルフィン含有マトリックス層から皮膚接触層に移動することがある。したがってブプレノルフィン含有マトリックス層の組成は、貯蔵中に変化することがある。「最初の組成」とは、貯蔵前、従って移動前の組成のことをいう。

30

【0025】

本発明の意味の範囲内で、「ポリマーベース」という用語は、組成物の乾燥質量に基づいてポリマー75%から100%までを含有する組成物のことをいう。ポリマーベースは、1つまたはそれ以上のポリマー75%~100%を含有してもよい。特定の実施態様によれば、ポリマーベースは、ポリマーベースの感圧接着剤である。

【0026】

本発明の意味の範囲内で、「ポリマーベースの感圧接着剤」は、感圧接着剤の乾燥質量に基づいて該ポリマー75%から100%までを含有する感圧接着剤のことをいう。特定の実施態様によれば、感圧接着剤は、感圧接着剤の乾燥質量に基づいて、ポリマー(例えば、ポリシロキサン)80%から100%まで、または85%から100%まで、または90%から100%まで、または95%から100%までを含有する。感圧接着剤は、特に指圧で付着し、永久に粘着性であり、強い保持力を発揮し、そして残留物を残すことなくめらかな表面から取り外し可能でなければならない物質である。このようなポリマーベースの感圧接着剤としては、例えば、ポリシロキサン、ポリアクリレートまたはポリイソブチレンを挙げることができる。ポリシロキサンまたはポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤が好ましい。商業的に入手可能であるポリシロキサンを含む有用な感圧接着剤の例としては、Dow Corningによって製造されたスタンダードBio-PSAシリーズ(7-4400、7-4500および7-4600 series)、アミン適合型(エンドキャップ型)Bio-PSAシリーズ(7-4100、7-4200および7-4300シリーズ)、Soft Skin Adhesivesシリーズ(7-980

40

50

0) およびBio-PSA Hot Melt Adhesiveが挙げられる。ポリシロキサンを含む好ましい感圧接着剤は、BIO- PSA 7-4201、BIO-PSA 7-4301を含むヘプタン溶媒和型感圧接着剤である。市販の入手可能なポリアクリレートを含む有用な感圧接着剤は、HenkelからのDuro Tak^(R)387 2051である。

【0027】

本発明の意味の範囲内で、「沈着物」という用語は、ポリマーベース、例えば、ポリマーベースの感圧接着剤内の識別可能な、例えば、視覚的に識別可能な面積のことをいう。このような沈着物は、例えば、液滴である。視覚的に識別可能である沈着物は、顕微鏡の使用によって確認してもよい。

【0028】

本発明の意味の範囲内で、「皮膚接触層」という用語は、投与中に患者の皮膚と直接接触しており、そしてブプレノルフィン含有マトリックス層の上部のブプレノルフィン含有自己粘着層構造体中にあるTTSの部分のことをいう。皮膚接触層、ブプレノルフィン含有マトリックス層およびブプレノルフィン含有自己粘着層構造体のサイズは、同一の広がりを持ち、そして放出面積に相当する。

【0029】

本発明の意味の範囲内で、「平均累積皮膚透過速度」というパラメータは、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ で提供され、そして総放出期間、例えば168時間にわたってフランツ拡散セルで実施したin vitro実験によって測定した $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ での累積放出を、該総放出期間に相当する時間、例えば168時間で割って算出される。

【0030】

本発明の意味の範囲内で、「平均非累積皮膚透過速度」というパラメータは、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ で提供され、そしてフランツ拡散セルで測定した特定のサンプル間隔の $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ での非累積放出を、該サンプル間隔の時間で割って算出される。

【0031】

本発明の意味の範囲内で、「累積放出」というパラメータは、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で提供され、そしてフランツ拡散セルで測定して、総放出期間、例えば168時間にわたって放出された総量のことをいう。値は、少なくとも3回の実験の平均値である。

【0032】

本発明の意味の範囲内で、「非累積放出」というパラメータは、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で提供され、そしてフランツ拡散セルで測定して、総放出期間内の特定の経過時間、例えば総放出期間の168時間内の放出8時間目から16時間目までの8時間のサンプル間隔に対応する放出の16時間目でサンプル間隔中に放出された量のことをいう。値は、少なくとも3回の実験の平均値である。

【0033】

本発明の意味の範囲内で、「平均放出速度」というパラメータは、活性物質がヒト皮膚を通して血液系に透過する投与期間（例えば、7日）にわたる $\mu\text{g}/\text{時}$ での平均放出速度のことであり、そして臨床研究の該投与期間にわたって得られたAUCに基づく。

【0034】

本発明の意味の範囲内で、「公称平均放出速度(nominal mean release rate)」というパラメータは、対象の皮膚に7日間適用され、そしてその平均放出速度が添付文書から公的に入手可能である市販参照製品BuTrans^(R)と比較して決定された指定平均放出速度(assigned mean release rate)のことをいう。ブプレノルフィン20mgを含有する放出面積25cm²のBuTrans^(R)参照TTSの対応する知られている公称平均放出速度は、20 $\mu\text{g}/\text{時}$ である。平均放出速度はTTSのサイズの放出面積に比例し、そしてTTSを有効性成分含量によって区別するために用いてもよい。半分のサイズ(すなわち放出面積12.5cm²)を有し、かつブプレノルフィン10mgを含有するBuTrans^(R)TTSは、10 $\mu\text{g}/\text{時}$ の知られている公称平均放出速度を提供する。放出面積6.25cm²のサイズを有し、かつブプレノルフィン5mgを含有するBuTrans^(R)TTSは、5 $\mu\text{g}/\text{時}$ の知られている公称平均放出速度を提供する。したがって、放出面積50cm²のサイズ

10

20

30

40

50

を有し、かつブプレノルフィン 40 mg を含有する対応する TTS は、40 μ g / 時の公称平均放出速度を提供し、そして放出面積 37.5 cm² のサイズを有し、かつブプレノルフィン 30 mg を含有する対応する TTS は、30 μ g / 時の公称平均放出速度を提供するとみなすことができる。公称平均放出速度は、参照 TTS BuTrans^(R) の平均 AUC_t を、同じ臨床研究で得られた本発明による TTS の平均 AUC_t と少なくとも比較することによって、生物学的同等性要件に基づいて、本発明に従って TTS に割り当てられる。

【0035】

本発明の意味の範囲内で、「該患者の皮膚に TTS を 7 日間適用することによって」の意味は、「該患者の皮膚に TTS を約 168 時間適用することによって」に相当し、そして週に 1 回の交換方式または投与計画のことをいう。同様に、4 日は約 96 時間に相当し、5 日は約 120 時間に相当し、そして 6 日は約 144 時間に相当する。「患者の皮膚に一定期間適用する」という用語は、「一定期間の投与」と同じ意味を有する。

10

【0036】

本発明の意味の範囲内で、「患者」という用語は、治療の必要性を示唆する特定の症状もしくは症状の臨床的な発現を示している対象、ある状態に対して予防上もしくは予防的に治療される対象、または治療すべき状態と診断されている対象のことをいう。

【0037】

特に明記しない限り、「%」は質量 % のことをいう。

【0038】

本発明の意味の範囲内で、「活性」、「活性物質」および同様の用語、ならびに「ブプレノルフィン」という用語は、ブプレノルフィン塩基またはその薬学的に許容しうる塩のことをいう。特に明記しない限り、TTS のブプレノルフィンの量は、TTS の投与前のブプレノルフィンの量のことをいう。投与後の TTS 中のブプレノルフィンの量は、残留量と呼ぶ。

20

【0039】

本発明の意味の範囲内で、経皮治療システムに含有される放出面積およびブプレノルフィンの量を明記する値および範囲は、少なくとも 3 回の測定の前平均値である。

【0040】

本発明の意味の範囲内で、「薬物動態パラメータ」という用語は、例えば活性物質 TTS、例えばブプレノルフィン塩基 TTS の健康なヒト対象への単回投与によって臨床研究で得られる血漿曲線を記載するパラメータ、例えば C_{max}、AUC_t および AUC_{INF} のことをいう。個々の対象の薬物動態パラメータは、算術的および幾何学的手段、例えば平均 C_{max}、平均 AUC_t および平均 AUC_{INF}、ならびにさらなる統計値、例えばそれぞれの標準偏差および標準誤差、最小値、最大値、および値のリストをランク付けしたときの中間値（中央値）を用いてまとめる。本発明の文脈において、薬物動態パラメータ、例えば平均 C_{max}、平均 AUC_t および平均 AUC_{INF} は、特に明記しない限り、幾何学的平均値のことをいう。臨床研究で特定の TTS に関して得られた絶対平均値は、研究ごとにある程度変化することは排除することができない。研究間での絶対平均値の比較を可能にするには、参照製剤、例えば市販参照製品 BuTrans^(R) または将来は、本発明に基づく任意の製品を内部標準として用いてもよい。放出面積当たり AUC の比較、例えばより初期のおよび最近の研究ではそれぞれの参照製品の放出面積当たりの平均 AUC_t を用いて研究ごとの違いを考慮する補正因子を得ることができる。

30

40

【0041】

本発明による臨床研究は、International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH) ならびにすべての適用できる現地の Good Clinical Practices (GCP) および規則に完全にのっとって実施された研究のことをいう。

【0042】

本発明の意味の範囲内で、「健康なヒト対象」という用語は、55 kg ~ 100 kg の範囲の体重および 18 ~ 29 の範囲のボディマス指数 (BMI) ならびに正常な生理学的パラメータ、例えば血圧、などを有する男性または女性の対象のことをいう。本発明の目

50

的のための健康なヒト対象は、I C Hの推奨に基づいており、それに従った組み入れ基準および除外基準により選択される。

【0043】

本発明の意味の範囲内で、「対象集団」という用語は、少なくとも10人の個々の健康なヒト対象のことをいう。

【0044】

本発明の意味の範囲内で、「幾何平均」という用語は、元のスケールに逆変換された (backtransformed) 対数変換データの平均のことをいう。

【0045】

本発明の意味の範囲内で、「算術平均」という用語は、すべての観測値の合計を総観測数で割ったもののことをいう。

【0046】

本発明の意味の範囲内で、パラメータ「AUC」は、血漿中濃度 - 時間曲線下面積に相当する。AUC値は、全体で血液循環に吸収された活性物質の量に比例し、したがって、生物学的利用能の尺度となる。

【0047】

本発明の意味の範囲内で、パラメータ「AUC_t」は、pg・時/mlで提供され、そして0時間目から最後の測定可能な血漿中濃度までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積のことであり、そして線形台形法 (linear trapezoidal method) によって算出される。

【0048】

本発明の意味の範囲内で、パラメータ「放出面積当たりの平均AUC_t」は、pg・時/ml・cm²で提供され、そして特定のTTSに関して決定されたpg・時/mlでの幾何平均AUC_tを該TTSの放出面積によって割って算出される。

【0049】

本発明の意味の範囲内で、「AUC_{INF}」というパラメータは、pg・時/mlで提供され、そして無限大まで外挿された血漿中濃度 - 時間曲線下面積のことであり、そして式：

【数1】

$$AUC_{INF} = AUC_t + \frac{C_{last}}{\lambda_Z}$$

を用いて算出され、ここで、C_{last}は、最後の測定可能な血漿中濃度であり、そしてλ_Zは、見かけの終末期速度定数 (apparent terminal phase rate constant) である。

【0050】

本発明の意味の範囲内で、「C_{max}」というパラメータは、pg/mlで提供され、そして活性物質の観測された最大血漿濃度のことをいう。

【0051】

本発明の意味の範囲内で、「t_{max}」というパラメータは、時間で提供され、そしてC_{max}値に達する時点のことをいう。換言すれば、t_{max}は観測された最大血漿中濃度の時点である。

【0052】

本発明の意味の範囲内で、「λ_Z」というパラメータは、1/時間で提供され、そして見かけの終末期速度定数 (apparent terminal phase rate constant) のことであり、ここで、λ_Zは、終末期中の時間プロファイルに対する対数濃度の線形回帰の勾配の大きさである。

【0053】

本発明の意味の範囲内で、「t_{1/2Z}」というパラメータは、時間で提供され、そして見かけの血漿終末期半減期のことであり、そして一般に $t_{1/2Z} = (\ln 2) / \lambda_Z$ として決定される。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

本発明の意味の範囲内で、「平均血漿中濃度」という用語は、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で提供され、そして各時点での活性物質、例えばブプレノルフィン塩基の個々の血漿中濃度の平均である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 5 】

【図 1】実施例 1 ~ 3 およびNorspan^(R)の平均非累積皮膚透過速度を示す。

【図 2】経皮治療システムの平均非累積皮膚透過速度を示す。実施例 1 ~ 3 の経皮治療システムの放出面積は 15 cm^2 であり、そしてNorspan^(R)の放出面積は 25 cm^2 である。実施例 1 ~ 3 のブプレノルフィン塩基の量は 6.75 mg であり、そしてNorspan^(R)のブプレノルフィン塩基の量は 20 mg である。

【図 3】実施例 1 およびBuTrans^(R)の平均血漿中濃度を示す。実施例 1 の放出面積は 15 cm^2 であり、そしてBuTrans^(R)の放出面積は 25 cm^2 である。実施例 1 のブプレノルフィン塩基の量は 6.75 mg であり、そしてBuTrans^(R)のブプレノルフィン塩基の量は 20 mg である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 6 】

詳細な説明

T T S 構造体

構造体が関与する本発明によれば、ブプレノルフィンを経皮投与するための T T S は、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含む。

【 0 0 5 7 】

本発明の態様によれば、ブプレノルフィン塩基を経皮投与するための T T S は、

A) ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン塩基含有マトリックス層であって、

a) ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤、

b) ブプレノルフィン塩基、および

c) 該ブプレノルフィン塩基がその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてレブリン酸ブプレノルフィン塩基混合物が、該感圧接着剤中に分散された沈着物を形成するような十分な量のレブリン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、該ブプレノルフィン塩基含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体を含む。

【 0 0 5 8 】

本発明の特定の実施態様によれば、T T S は、それに取り付けられたブプレノルフィン含有自己粘着層構造体に加えて、経皮治療システム全体の接着性を増強するための、より

大きな活性物質非含有自己粘着層構造体、例えば周辺の接着剤または上に重なる接着剤を含む。上記第2の活性物質非含有自己粘着層構造体の面積によってTTSの全体のサイズが増すが、しかし放出面積が増すわけではない。また、上記の活性物質非含有自己粘着層構造体は、例えばベージュ色の裏打ち層、および、例えばポリアクリレート、ポリイソブチレンまたはポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤の活性物質非含有感圧接着剤層を含む。活性物質非含有感圧接着剤層、特に、例えば商品名Duro Tak^(R)の下でHenkelから入手可能なもの、例えばDuro Tak^(R) 387 2051のようなアクリレート - ビニルアセテートポリマーを含む感圧接着剤については、ポリアクリレートベースの感圧接着剤が好ましい。このような感圧接着剤は、酢酸エチルおよびヘプタンまたはこれらの溶媒の1つのみの有機溶液中に提供される。このような感圧接着剤は、20分で少なくとも約20 N / 25 mmの、そして24分で少なくとも約25 N / 25 cmの、そして1週間で少なくとも約30 N / 25 mの180°剥離を提供し、そして少なくとも15 N / 25 mm²、または少なくとも20 N / 25 mm²、または少なくとも22 N / 25 mm²のルーブタックを提供する。

【0059】

活性物質

本発明のTTSは、ブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含む。薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩および乳酸塩のような当分野で知られているものから選択されうる。本発明の好ましい実施態様によれば、活性物質は、ブプレノルフィン塩基である。

【0060】

TTS中に含有されるブプレノルフィンの量は、約1 mgから約32 mgまでのブプレノルフィン塩基、または等モル量のその薬学的に許容しうる塩で変化してもよい。特定の実施態様によれば、TTSは、5つの異なる有効成分含量に従って、約1 mgから約4 mgまで、または約2.5 mg、または約3.5 mgから約8 mgまで、または約5 mg、または約6.5 mgから約16 mgまで、または約10 mg、または約11.5 mgから約24 mgまで、または約15 mg、または約15 mgから約32 mgまで、または約20 mgのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する。

【0061】

ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体中に含有されるブプレノルフィンの量は、0.8 mg / cm²未満であってもよく、または約0.2 mg / cm²から0.8 mg / cm²未満までのブプレノルフィン塩基、または等モル量のその薬学的に許容しうる塩で変化してもよい。特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、0.7 mg / cm²未満、または0.6 mg / cm²未満、または0.55 mg / cm²未満、または0.5 mg / cm²未満を含有し、または約0.2 mg / cm²から約0.7 mg / cm²まで、または約0.2 mg / cm²から約0.6 mg / cm²まで、または約0.2 mg / cm²から0.55 mg / cm²未満まで、または約0.2 mg / cm²から約0.5 mg / cm²まで、または約0.3 mg / cm²から約0.5 mg / cm²まで、または約0.4 mg / cm²から約0.5 mg / cm²まで、または約0.45 mg / cm²のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する。ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、4%を超える、または5%を超える、または6%を超える、または7%を超える、または約5%から約20%まで、または約6%から約20%まで、または約7%から約15%まで、または約7.5%のブプレノルフィン塩基または等モル量の薬学的に許容しうる塩がブプレノルフィン含有自己粘着層構造体中に含有される。

【0062】

ポリマーベース / 感圧接着剤

本発明によれば、ポリマーベースを用いて活性ブプレノルフィンを含有するマトリックスを形成する。ポリマーベースは、ポリマー75%から100%までを含有する。ポリマーベースは、1つまたはそれ以上のポリマー75% ~ 100%を含有してもよい。

【0063】

特定の好ましい実施態様によれば、ポリマーベースは感圧接着剤である。このようなポリマーベースの感圧接着剤は、例えばポリシロキサンまたはポリイソブチレンを含んでもよい。本発明では、ブプレノルフィン含有マトリックス層に関して、ポリシロキサンベースの感圧接着剤が好ましい。このようなポリシロキサン接着剤は、他の有機感圧接着剤と異なり、抗酸化剤、安定剤、可塑剤、触媒または他の潜在的に抽出可能な成分のような添加剤を必要としない。これらの感圧接着剤は、濡れた皮膚を含むさまざまな皮膚タイプに迅速に付着するのに適した粘着性、適した接着性および密着性、最長7日の長く持続する皮膚への接着、高い柔軟度、水分に対する透過性、ならびに多くの活性物質およびフィルム基材に対する適合性を提供する。十分なアミン抵抗性を有し、そのためアミンの存在下で増強された安定性を有するものを提供することが可能である。このような感圧接着剤は、レジン・イン・ポリマー (resin-in-polymer) の概念に基づいており、ここで、シラノールエンドブロックポリジメチルシロキサンと、シリカ樹脂との縮合反応によってポリシロキサンが製造され、これは、アミン安定性に関して残基シラノール官能基がトリメチルシロキシ基でさらにキャップされている。ジメチコノール含量は、粘弾性的挙動の粘性成分に関与し、そして接着剤の湿潤性および展延性に影響を与える。樹脂は、粘着付与剤および補強剤として作用し、そして弾性成分に関与する。ジメチコノールと樹脂との間の適当なバランスにより適当な接着性が提供される。

10

【0064】

本発明によるポリシロキサンを含む好ましい感圧接着剤は、25 およびヘプタン中固形分60%で約150 mPa秒を超える、または約200 mPa秒から約700 mPa秒まで、特に約350 mPa秒から約600 mPa秒まで、より好ましくは、約480 mPa秒から約550 mPa秒まで、または最も好ましくは約500 mPa秒、または代わりに約400 mPa秒から約480 mPa秒まで、または最も好ましくは約450 mPa秒の溶液粘度を特徴とする。また、これらは、30 で、0.01 rad/秒で約 1×10^9 ポアズ未満、または約 1×10^5 ポアズから約 9×10^8 ポアズ、またはより好ましくは、約 1×10^5 ポアズから約 1×10^7 ポアズ、または最も好ましくは、約 5×10^6 ポアズ、または代わりに、より好ましくは、約 2×10^7 ポアズから約 9×10^8 ポアズ、または最も好ましくは約 1×10^8 ポアズの複素粘度 (complex viscosity) を特徴としてもよい。

20

30

【0065】

また、ブプレノルフィン含有マトリックス層の上記の接着剤を皮膚接触層に用いてもよく、この場合、ポリシロキサンベースの感圧接着剤が好ましい。ポリシロキサンの接着強度は、所望の皮膚接触にとって十分となりうる。本発明の特定の実施態様では、可塑剤または粘着付与剤を製剤に組み込んで皮膚接触層中の感圧接着剤の接着特性を改善する。個々の場合、ポリテルペン、ロジン誘導体またはシリコーン油のような粘着付与剤を少量加えることによって粘着性を改善することは好都合でありうる。好ましい実施態様において、粘着付与剤は、シリコーン油 (例えば、360 Medical Fluid、Dow Corning Corporation、ミッドランド、ミシガンから入手可能) である。

【0066】

特定の他の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層の接着剤と皮膚接触層中の接着剤とは異なり、そして皮膚接触層中の接着剤は、ポリアクリレートに基づく感圧接着剤、特に2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテートおよび2-ヒドロキシエチルアクリレートから製造されたアクリレート-ビニルアセテートポリマーに基づく感圧接着剤である。

40

【0067】

感圧接着剤は、ヘプタン、酢酸エチルまたは他の揮発性シリコーン油のような溶媒中で供給され、そして用いられる。ポリシロキサンを含む感圧接着剤に関して、ヘプタンが好ましく、そして固形分は、通常60~80%である。ポリアクリレートを含む感圧接着剤に関して、酢酸エチルが好ましく、そして固形分は、通常40~80%である。

50

【0068】

ポリシロキサンを含む適した感圧接着剤は、Dow Corning^(R) BIO-PSA Standard Silicone Adhesivesから得てもよい。BIO-PSA 7 4301およびBIO-PSA 7 4201 Silicone Adhesivesが、好ましい。特定の実施態様によれば、BIO-PSA 7 4301が好ましく、そして他の特定の実施態様によれば、BIO-PSA 7 4201が好ましい。BIO-PSA 4201は、25 およびヘプタン中固形分約60%で450 mPa秒の溶液粘度、および30 で0.01 rad/秒で 1×10^8 ポアズの複素粘度を有する。BIO-PSA 4301は、25 およびヘプタン中固形分約60%で500 mPa秒の溶液粘度および30 で0.01 rad/秒で 5×10^6 ポアズの複素粘度を有する。

【0069】

ポリアクリレートを含む適した感圧接着剤は、商品名Duro Tak^(R)、例えばDuro Tak^(R) 387 2051の下でHenkelから得てもよい。このような感圧接着剤は、酢酸エチルおよびヘプタンまたはこれらの溶媒の1つのみ中の有機溶液中に提供される。このような感圧接着剤は、20分で少なくとも約20 N/25 mm、そして24分で少なくとも約25 N/25 cm、そして1週間で少なくとも約30 N/25 mmの180°剥離および少なくとも15 N/25 mm²、または少なくとも20 N/25 mm²、または少なくとも22 N/25 mm²のループタックを提供する。

【0070】

活性物質非含有感圧接着剤層の接着剤は、ポリシロキサン、ポリアクリレートまたはポリイソブチレンを含む感圧接着剤であってもよく、そしてポリアクリレートベースの感圧接着剤、特に2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテートおよび2-ヒドロキシエチルアクリレートから製造されたアクリレート-ビニルアセテートポリマーに基づく感圧接着剤が好ましい。

【0071】

本発明によるTTSのブプレノルフィン含有マトリックス層は、上記の成分a)、b) およびc)、すなわちポリマーベース、ブプレノルフィンおよび本明細書に記載されたオレイン酸、リノール酸、リノレン酸およびレプリン酸の群から選択されるカルボン酸に加えて、例えば可溶化剤、賦形剤、粘着付与剤、活性物質の透過性を高める意味において角質層の障壁性に影響を与える物質、pH調節剤および防腐剤の群からの他のさまざまな賦形剤または添加剤をさらに含んでもよい。

【0072】

活性物質の透過性を高める意味において角質層の障壁性に影響を与える物質は、当業者に知られおり、そしてそれぞれの活性物質にとって適当な物質を、必要に応じて、透過研究によって見いださなければならない。いくつかの例は、多価アルコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール；油、例えばオリーブ油、スクアレンおよびラノリン；脂肪性エーテル、例えばセチルエーテルおよびオレイルエーテル；脂肪酸エステル、例えばミリスチン酸イソプロピル；尿素および尿素誘導体、例えばアラントイン；極性溶媒、例えばジメチルデシルホスホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチラウリルアミン、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシドおよびジメチルホルムアミド；サリチル酸；アミノ酸；ベンジルニコチン酸；およびより高分子量の脂肪族界面活性剤、例えばラウリル硫酸塩である。他の物質としては、油およびリノール酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、オレイン酸プロピルおよびパルミチン酸イソプロピルが挙げられる。本発明のTTSは、ブプレノルフィン含有マトリックス層がa) ポリマーベースの感圧接着剤、b) ブプレノルフィンおよびc) 本明細書に記載されたカルボン酸としてレプリン酸またはリノレン酸または両方の混合物を含む特定の実施態様によれば、活性物質の透過性を高める意味において角質層の障壁性に影響を与えている物質としてオレイン酸およびリノール酸をさらに含んでもよい。

【0073】

【 0 0 7 4 】

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

【 0 0 7 7 】

【 0 0 7 8 】

【 0 0 7 9 】

【 0 0 8 0 】

皮膚接触層は、任意の乾燥質量でコーティングされうるが、しかし、好ましくは6 mg / cm²未満(60 g / m²未満)、または5 mg / cm²未満(50 g / m²未満)、または4 mg / cm²未満(40 g / m²未満)、または約1 mg / cm²(約10 g / m²)から6 mg / cm²未満(約60 g / m²)、または約1 mg / cm²(約10 g / m²)から約5 mg / cm²(約50 g / m²)まで、または約1 mg / cm²(約1

0 g / m²) から約 4 m g / c m² (約 4 0 g / m²) まで、または約 1 m g / c m² (約 1 0 g / m²) から約 3 m g / c m² (約 3 0 g / m²) まで、または約 1 . 5 m g / c m² (約 1 5 g / m²) から約 2 . 5 m g / c m² (約 2 5 g / m²) までの範囲の、または特に約 2 m g / c m² (約 2 0 g / m²) である乾燥質量でコーティングされる。
【 0 0 8 1 】

ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン塩基を好ましくは含有するが、しかし、等モル量の薬学的に許容しうる塩を含有してもよい。本発明によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、好ましくは 4 % を超える、または 5 % を超える、または 6 % を超える、または 7 % を超える、または約 5 % から約 2 0 % まで、または約 6 % から約 2 0 % まで、または約 7 % から約 1 5 % までのブプレノルフィン塩基、または等モル量の薬学的に許容しうる塩が、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体中に含有される。特定の実施態様において、約 7 . 5 % のブプレノルフィン塩基が、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体中に含有される。

【 0 0 8 2 】

ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、特に 0 . 8 m g / c m² 未満、または 0 . 7 m g / c m² 未満、または 0 . 6 m g / c m² 未満、または 0 . 5 5 m g / c m² 未満、または 0 . 5 m g / c m² 未満、または約 0 . 2 m g / c m² から 0 . 8 m g / c m² 未満まで、または約 0 . 2 m g / c m² から約 0 . 7 m g / c m² まで、または約 0 . 2 m g / c m² から約 0 . 6 m g / c m² まで、または約 0 . 2 m g / c m² から 0 . 5 5 m g / c m² 未満まで、または約 0 . 2 m g / c m² から約 0 . 5 m g / c m² まで、または約 0 . 3 m g / c m² から約 0 . 5 m g / c m² まで、または約 0 . 4 m g / c m² から約 0 . 5 m g / c m² までのブプレノルフィン塩基を含有し、または約 0 . 4 5 m g / c m² のブプレノルフィン塩基を含有する。TTS は、等モル量の薬学的に許容しうる塩を含有してもよい。

【 0 0 8 3 】

ブプレノルフィンの所望の送達速度を提供するために、カルボン酸が存在する。カルボン酸は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびその混合物からなる群から選択してもよく、ここでは、レプリン酸が好ましい。ブプレノルフィンは、カルボン酸、例えばレプリン酸との混合物中にあり、例えばその中に溶解されており、そしてこの混合物、例えば溶液は、小さな沈着物、例えば液滴の形態でマトリックス層中に分散されている。ブプレノルフィンは、その知られている物理化学的性質、すなわち、その低い溶解度、その比較的高い融点 2 1 6 °C、およびその高い分子量を有しており、容易に結晶化する傾向がある。このため、医薬形態で貯蔵中にブプレノルフィンの結晶化を防ぐために、少なくとも 1 つの酸性基を有する可溶化剤を用いる。ブプレノルフィンおよびレプリン酸は、ポリシロキサン中で極めて低い溶解度を有する。この結果、レプリン酸中でブプレノルフィンを可溶化し、そして本明細書に記載されたポリシロキサンに基づいて製造されたマトリックス層中に、この混合物を小さな沈着物の形態で分散させることが可能である。

【 0 0 8 4 】

レプリン酸は、接着剤の有機溶媒中にやや難溶である。その結果、ブプレノルフィンおよびレプリン酸の液体混合物は、接着剤の溶液中に分散することができ、溶媒を除去した後、分散が保持されている。この種のマトリックス層では、ブプレノルフィンの溶解度は、実質的にレプリン酸の量によってのみ決まる。

【 0 0 8 5 】

ブプレノルフィン、例えばブプレノルフィン塩基およびカルボン酸、例えばレプリン酸の分散混合物の量は、最大約 4 0 質量 % であることができ、約 2 5 % または約 2 0 質量 % を超えないことが好ましく、そして約 1 5 % から約 2 5 % まで、または約 1 5 % から約 2 0 % まで、または約 1 7 % から約 2 0 % までの範囲である。沈着物、例えば液滴のサイズ (直径) 自体は、好ましくは約 1 5 0 μ m を超えない必要があり、または約 1 μ m から約 1 5 0 μ m まで、好ましくは約 1 μ m から約 5 0 μ m まで、または約 5 μ m から約 5 0 μ

mまで、または約1 μm から約25 μm まで、または約5 μm から約25 μm までの範囲である。さらに、好ましいサイズは、マトリックス層の厚さによって決まる。

【0086】

カルボン酸、例えばレブリン酸、皮膚を通して同様に吸収されうるため、適用時間が経過するにつれ、TTS中の量がより少なくなり、そしてブプレノルフィンの溶解度が低下することになる。結果として、減損によるブプレノルフィンの熱力学的活性の低下は、ブプレノルフィン/レブリン酸沈着物中の薬物溶解度の低下によって補われる。

【0087】

本発明によれば、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、4%を超える、または5%を超える、または6%を超える、または7%を超える、または8%を超える、または9%、またはそれを超える、または9%を超える、または約5%から約20%まで、または約6%から約20%まで、または約7%から約15%まで、または約8%から約15%まで、または約9%から約15%までのカルボン酸、または約9%、または約10%のカルボン酸、例えばレブリン酸を含有する。特定の実施態様において、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約5%から約20%までのレブリン酸、または約6%から約20%まで、または約7%から約15%まで、または約8%から約15%まで、または約9%から約15%までのレブリン酸、または約9%、または約10%のレブリン酸を含有する。特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、同じ%量のレブリン酸およびブプレノルフィン塩基または等モル量の薬学的に許容しうる塩を含有する。別の特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、それが含有するレブリン酸の%量よりも少ない%量のブプレノルフィン塩基または等モル量の薬学的に許容しうる塩を含有する。

10

20

【0088】

特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約5%から約20%までのブプレノルフィン塩基および約5%から約20%までのレブリン酸を含有し、またはブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約7%から約15%までのブプレノルフィン塩基および約9%から約15%までのレブリン酸を含有する。

30

【0089】

特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層は、約5 mg/cm^2 (約50 g/m^2) から約7 mg/cm^2 (約70 g/m^2) まで、または約5.5 mg/cm^2 (約55 g/m^2) から約6.5 mg/cm^2 (約65 g/m^2) まで、または約6 mg/cm^2 (約60 g/m^2) である乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約6%から約20%まで、または約7%から約15%まで、または約7.5%のブプレノルフィン塩基および約7%から約15%まで、または約8%から約15%まで、または約9%のレブリン酸を含有する。特定の実施態様において、ブプレノルフィン含有マトリックス層は、約6 mg/cm^2 の乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約7.5%のブプレノルフィン塩基および約9%のレブリン酸を含有する。

40

【0090】

特定の他の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層は、約5 mg/cm^2 (約50 g/m^2) から約7 mg/cm^2 (約70 g/m^2) まで、または約5.5 mg/cm^2 (約55 g/m^2) から約6.5 mg/cm^2 (約65 g/m^2) まで、または約6 mg/cm^2 (約60 g/m^2) である乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の

50

組成物の乾燥質量に基づいて、約 6 % から約 20 % まで、または約 7 % から約 15 % まで、または約 7.5 % のブプレノルフィン塩基および約 8 % から約 15 % まで、または約 9 % から約 15 % まで、または約 10 % のレプリン酸を含有する。特定の実施態様において、ブプレノルフィン含有マトリックス層は、約 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約 7.5 % のブプレノルフィン塩基および約 10 % のレプリン酸を含有する。

【0091】

本発明の特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層中のポリマーベースは、ポリシロキサンまたはポリイソブチレンを含むポリマーベースの感圧接着剤である。特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層中の接着剤は、ポリシロキサンを含むアミン抵抗性の感圧接着剤であり、ここで、該ポリシロキサンは、シラノールエンドキャップトポリジメチルシロキサンと、シリカ樹脂との縮合反応の生成物であり、そして残基シラノール官能基はトリメチルシロキシ基でキャップされており、そして 25 およびヘプタン中固形分約 60 % で約 500 mPa 秒または約 450 mPa 秒の溶液粘度を特徴とし、そしてブプレノルフィン含有マトリックス層は、約 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約 7.5 % のブプレノルフィン塩基および約 9 % または 10 % のレプリン酸を含有する。ブプレノルフィン含有マトリックス層および皮膚接触層は、同じまたは異なる感圧接着剤を含有してもよい。

【0092】

本発明の特定の実施態様によれば、ブプレノルフィン含有マトリックス層中の接着剤と、皮膚接触層中の接着剤とは異なり、そして皮膚接触層中の接着剤は、ポリアクリレートを含む感圧接着剤である。特定の実施態様によれば、皮膚接触層中の接着剤は、ポリアクリレートを含む感圧接着剤であり、そしてブプレノルフィン含有マトリックス層は、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤であり、そして約 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされ、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、好ましくは約 7.5 % のブプレノルフィン塩基および約 9 % または 10 % のレプリン酸を含有する。

【0093】

特定の実施態様によれば、TTS は、約 1 mg から約 32 mg までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する。増加する 5 つの異なる有効成分含量を考えて、特定の場合の TTS は、好ましくは

a) 約 1 mg から約 4 mg まで、好ましくは約 1 mg から約 3.5 mg まで、より好ましくは約 1 mg から約 3 mg まで、もしくは約 2.5 mg のブプレノルフィン塩基もしくは等モル量のその薬学的に許容しうる塩、または

b) 約 3.5 mg から約 8 mg まで、好ましくは約 3.5 mg から約 7 mg まで、より好ましくは約 3.5 mg から約 6 mg まで、もしくは約 5 mg のブプレノルフィン塩基もしくは等モル量のその薬学的に許容しうる塩、または

c) 約 6.5 mg から約 16 mg まで、好ましくは約 6.5 mg から約 14 mg まで、より好ましくは約 6.5 mg から約 12 mg まで、もしくは約 10 mg のブプレノルフィン塩基もしくは等モル量のその薬学的に許容しうる塩、または

d) 約 11.5 mg から約 24 mg まで、好ましくは約 11.5 mg から約 21 mg まで、より好ましくは約 12.5 mg から約 18 mg まで、もしくは約 15 mg のブプレノルフィン塩基もしくは等モル量のその薬学的に許容しうる塩、または

e) 約 15 mg から約 32 mg まで、好ましくは約 15 mg から約 28 mg まで、より好ましくは約 18.5 mg から約 24 mg まで、もしくは約 20 mg のブプレノルフィン塩基もしくは等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する。

【0094】

それに対応して、放出面積は、 4.8 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲であり、そして5つの具体的な好ましい有効性成分含量a)～e)に関して

a) 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 まで、好ましくは約 5 cm^2 から約 7 cm^2 まで、より好ましくは約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲であり、もしくは約 5.5 cm^2 であり、または

b) 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 まで、好ましくは約 10 cm^2 から約 13 cm^2 まで、より好ましくは約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲であり、もしくは約 11.25 cm^2 であり、または

c) 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 まで、好ましくは約 20 cm^2 から約 26 cm^2 まで、より好ましくは約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲であり、もしくは約 22.5 cm^2 であり、または

d) 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 まで、好ましくは約 30 cm^2 から約 39 cm^2 まで、より好ましくは約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲であり、もしくは約 33.75 cm^2 であり、または

e) 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 まで、好ましくはもしくは約 40 cm^2 から約 52 cm^2 まで、より好ましくは約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲であり、または約 45 cm^2 である。

【0095】

このような実施態様において、ブプレノルフィン含有マトリックス層は、好ましくは、ポリシロキサンを含む感圧接着剤を含み、そして好ましくは約 6 mg/cm^2 の乾燥質量でコーティングされており、皮膚接触層は、好ましくは、ポリアクリレートを含む感圧接着剤を含み、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体は、好ましくは、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約7.5%のブプレノルフィン塩基を含有する。

【0096】

特定の好ましい実施態様によれば、TTSは、5つの有効性成分含量a)～e)に関して、以下の量のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有し、そして以下の対応する放出範囲の面積を提供する：

10

20

【表 1】

a)

a)	4.8 cm ² を超えて 約 8 cm ² まで	約 5 cm ² ～ 約 7 cm ²	約 5 cm ² ～ 約 6 cm ²
約 1 mg ～ 約 4 mg	x	x	x
約 1 mg ～ 約 3.5 mg	x	x	x
約 1 mg ～ 約 3 mg	x	x	x

10

b)

b)	9.5 cm ² を超えて 約 15 cm ² まで	約 10 cm ² ～ 約 13 cm ²	約 10 cm ² ～ 約 12 cm ²
約 3.5 mg ～ 約 8 mg	x	x	x
約 3.5 mg ～ 約 7 mg	x	x	x
約 3.5 mg ～ 約 6 mg	x	x	x

20

c)

c)	19 cm ² を超えて 約 30 cm ² まで	約 20 cm ² ～ 約 26 cm ²	約 20 cm ² ～ 約 24 cm ²
約 6.5 mg ～ 約 16 mg	x	x	x
約 6.5 mg ～ 約 14 mg	x	x	x
約 6.5 mg ～ 約 12 mg	x	x	x

30

【表 2】

d)

d)	28.5 cm ² を超えて 約 45 cm ² まで	約 30 cm ² ～ 約 39 cm ²	約 30 cm ² ～ 約 36 cm ²
約 11.5 mg ～ 約 24 mg	x	x	x
約 11.5 mg ～ 約 21 mg	x	x	x
約 12.5 mg ～ 約 18 mg	x	x	x

10

e)

e)	38 cm ² を超えて 約 60 cm ² まで	約 40 cm ² ～ 約 52 cm ²	約 40 cm ² ～ 約 48 cm ²
約 15 mg ～ 約 32 mg	x	x	x
約 15 mg ～ 約 28 mg	x	x	x
約 18.5 mg ～ 約 24 mg	x	x	x

20

【0098】

経皮治療システムのセット

疼痛の治療に関して、患者は、適切に疼痛をコントロールするためブプレノルフィンの個々の投与量を漸増する必要がある。個々の必要を満たすために、本発明に従って5つ異なる有効性成分含量が提供される。

30

【0099】

一態様によれば、本発明は、ブプレノルフィンを7日間経皮投与するための、本発明による、2つ（第1および第2、または第2および第3、または第3および第4、または第4および第5のTTS、または5つの異なる有効性成分含量のうちの2つの他のいずれかの組合せ）、3つ（第1～第3、または第2～第4、または第3～第5のTTS、または5つ異なる有効性成分含量のうちの3つの他のいずれかの組合せ）、4つ（第1～第4、または第2～第5のTTS、または5つの異なる有効性成分含量のうちの4つの他のいずれかの組合せ）または5つ（第1～第5のTTS）の異なる経皮治療システムのセットであって、

40

4. 8 cm² を超えて約 8 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

9. 5 cm² を超えて約 15 cm² までの範囲の放出面積を提供する第2の経皮治療システム；および

19 cm² を超えて約 30 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

28.5 cm² を超えて約 45 cm² までの範囲の放出面積を提供する第4の経皮治療システム；および

38 cm² を超えて約 60 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システム

50

から選択され、ここで、5つの異なる経皮治療システムが、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積が増加している、セットに関する。

【0100】

本発明の特定の実施態様によれば、前の段落に記載された異なる経皮治療システムのセットは、

ブプレノルフィン塩基約1mgから約4mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして4.8cm²を超えて約8cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約8mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして9.5cm²を超えて約15cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約16mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして19cm²を超えて約30cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約11.5mgから約24mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして28.5cm²を超えて約45cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約15mgから約32mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして38cm²を超えて約60cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システムを含み、ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで、放出面積が増加しており、そしてブプレノルフィンの量が増加している。

【0101】

本発明の特定の実施態様によれば、前の段落に記載された異なる経皮治療システムのセットは、

約5cm²から約7cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

約10cm²から約13cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第2の経皮治療システム；および

約20cm²から約26cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

約30cm²から約39cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第4の経皮治療システム；および

約40cm²から約52cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システムを含み、

ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積が増加している。

【0102】

本発明の特定の実施態様によれば、前の段落に記載された異なる経皮治療システムのセットは、

ブプレノルフィン塩基約1mgから約3.5mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約5cm²から約7cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約7mgまでの範囲の量またはその薬学的に許

容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 10 cm^2 から約 13 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システムを含み、

ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積が増加しており、そしてブプレノルフィンの量が増加している。

【0103】

本発明の特定の実施態様によれば、異なる経皮治療システムのセットは、

約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第2の経皮治療システム；および

約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第4の経皮治療システム；および

約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システムを含み、

ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積が増加している。

【0104】

本発明の特定の実施態様によれば、異なる経皮治療システムのセットは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第1の経皮治療システム；

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的

に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、

そして約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する第5の経皮治療システムを含み、

ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積が増加しており、そしてブプレノルフィンの量が増加している。

【0105】

本発明によれば、前の段落に記載されたセットは、第1から第5の経皮治療システムまで、ブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩の量が増加しており、そして放出面積を提供している該ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが増加している。

10

【0106】

一態様によれば、本発明は、疼痛を治療する方法に使用するための前の段落に記載されたセットに関する。

治療方法

【0107】

本発明によれば、上に詳述されたブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムを適用することによって疼痛を治療する方法は、特に、週1回の交換方式または投与計画に相当する、患者の皮膚に約7日間（約168時間に相当する）のTTSの適用を含む。本発明による他の方法によれば、96時間を超える時間に相当する4日を超える間、または約120時間に相当する約5日間、そして約144時間に相当する約6日間、TTSを適用することができる。約168時間の適用が好ましい。

20

【0108】

一態様によれば、本発明は、患者の疼痛を治療する方法に関し、ここで、該患者は、異なる有効性成分含量ならびに約168時間の投与にわたる対応する異なる公称平均放出速度および/または平均放出速度に相当する、2つ（第1および第2、または第2および第3、または第3および第4、または第4および第5のTTS、または5つの異なる有効性成分含量のうちの2つの他のいずれかの組合せ）、3つ（第1～第3、または第2～第4、または第3～第5のTTS、または5つ異なる有効性成分含量のうちの3つの他のいずれかの組合せ）、4つ（第1～第4、または第2～第5のTTS、または5つの異なる有効性成分含量のうちの4つの他のいずれかの組合せ）または5つ（第1～第5のTTS）の異なる経皮治療システムのセットから1つの適当に選択された適当な1つのTTSで治療され、ここで、

30

第1の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約1mgから約4mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

少なくとも約 $2\text{ }\mu\text{g/時}$ 、または約 $2.5\text{ }\mu\text{g/時}$ から約 $7.5\text{ }\mu\text{g/時}$ まで、または約 $4\text{ }\mu\text{g/時}$ から約 $6\text{ }\mu\text{g/時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約 $5\text{ }\mu\text{g/時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

40

第2の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約8mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $6\text{ }\mu\text{g/時}$ 、または約 $8\text{ }\mu\text{g/時}$ から約 $12\text{ }\mu\text{g/時}$ まで、または約 $9\text{ }\mu\text{g/時}$ から約 $11\text{ }\mu\text{g/時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約 $10\text{ }\mu\text{g/時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第3の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約16mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そ

50

して 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $11\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $15\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $25\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $17\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $22\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第4の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg まで範囲の量の該ブプレノルフィンまたは等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有し、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $21\text{ }\mu\text{g}/\text{時間}$ 、または約 $26\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $35\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $27\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $32\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $30\text{ }\mu\text{g}/\text{時間}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第5の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を含有し、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $31\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $36\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $45\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $38\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $42\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $40\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する。

【0109】

また、本発明は、前の段落による疼痛を治療する方法に関し、ここで、5つ異なる経皮治療システムのセットは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を含有し、そして約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $2\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $2.5\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $7.5\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $4\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $6\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第1の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を含有し、そして約 10 cm^2 から約 13 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $6\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $8\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $12\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $9\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $11\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を含有し、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $11\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または $15\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $25\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $17\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $22\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有マトリックス層を含有し、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $21\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $26\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $35\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $27\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $32\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $30\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第4の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 40 cm² から約 52 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 31 μg / 時、または約 36 μg / 時から約 45 μg / 時まで、または約 38 μg / 時から約 42 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 40 μg / 時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 5 の経皮治療システムを含む。

【0110】

また、本発明は、前の段落による治療方法に関し、ここで、5 つ異なる経皮治療システムのセットは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 5 cm² から約 6 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 2 μg / 時、または約 2.5 μg / 時から約 7.5 μg / 時まで、または約 4 μg / 時から約 6 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 5 μg / 時間のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 1 の経皮治療システム；

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 10 cm² から約 12 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 6 μg / 時、または約 8 μg / 時から約 12 μg / 時まで、または約 9 μg / 時から約 11 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 10 μg / 時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 20 cm² から約 24 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 11 μg / 時、または 15 μg / 時から約 25 μg / 時まで、または約 17 μg / 時から約 22 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 20 μg / 時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 30 cm² から約 36 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 21 μg / 時、または約 26 μg / 時から約 35 μg / 時まで、または約 27 μg / 時から約 32 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 30 μg / 時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィン含有し、そして約 40 cm² から約 48 cm² までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 31 μg / 時、または約 36 μg / 時から約 45 μg / 時まで、または約 38 μg / 時から約 42 μg / 時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ / または約 168 時間の投与にわたって約 40 μg / 時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する第 5 の経皮治療システムを含む。

【0111】

また、本発明は、患者の皮膚にブプレノルフィンを 7 日間経皮投与するためブプレノルフィンを含む経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法に関し、ここで、該経皮治療システムは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容し

10

20

30

40

50

うる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $5 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $10 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの、または $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $20 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $30 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $48,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $48,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $40 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの、または $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 5 の経皮治療システムから選択される。

【0112】

また、本発明は、患者の皮膚にブプレノルフィンを 7 日間経皮投与するためブプレノルフィンを含む経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法に関し、ここで、該経皮治療システムは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg の範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含むし、そして約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $5 \mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 1 の経皮

10

20

30

40

50

治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 10 cm^2 から約 13 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $10 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの、または $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $20 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $32,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $30 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $48,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $48,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $40 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $64,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 5 の経皮治療システムから選択される。

【0113】

また、本発明は、患者の皮膚にブプレノルフィンを 7 日間経皮投与するためブプレノルフィンを含む経皮治療システムを適用することによって患者の疼痛を治療する方法に関し、ここで、該経皮治療システムは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $5 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、または $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ まで、または $8,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $10 \mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $16,000 \text{ pg} \cdot \text{時}/\text{ml}$ を超える、ま

10

20

30

40

50

たは 14,000 pg・時/ml を超えて約 32,000 pg・時/ml まで、または 16,000 pg・時/ml を超えて約 32,000 pg・時/ml までの平均 AUC t を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約 20 cm² から約 24 cm² までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 20 μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって 28,000 pg・時/ml を超える、好ましくは 32,000 pg・時/ml を超える、または 28,000 pg・時/ml を超えて約 64,000 pg・時/ml まで、または 32,000 pg・時/ml を超えて約 64,000 pg・時/ml までの平均 AUC t を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約 30 cm² から約 36 cm² までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 30 μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって 42,000 pg・時/ml を超える、好ましくは 48,000 pg・時/ml を超える、または 42,000 pg・時/ml を超えて約 96,000 pg・時/ml まで、または 48,000 pg・時/ml を超えて約 96,000 pg・時/ml までの平均 AUC t を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約 40 cm² から約 48 cm² までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 40 μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって 62,000 pg・時/ml を超える、好ましくは 64,000 pg・時/ml を超える、または 62,000 pg・時/ml を超えて約 128,000 pg・時/ml まで、または 64,000 pg・時/ml を超えて 128,000 pg・時/ml までの平均 AUC t を提供する第 5 の経皮治療システムから選択される。

【0114】

一態様によれば、本発明は、前の段落に記載された治療方法に関し、ここで、経皮治療システムは、対象集団に単回投与した後、約 72 時間から約 132 時間まで、好ましくは約 78 時間から約 126 時間まで、または約 84 時間から約 120 時間までの算術平均 t_{max} を提供する。

【0115】

医学的使用

本発明によれば、上に詳述された経皮治療システムは、特に、週に 1 回の交換方式または投与計画に相当する、患者の皮膚に約 7 日間（約 168 時間に相当する）の TTS の適用を含む疼痛を治療する方法に使用するためにある。本発明による他の方法によれば、96 時間を超える時間に相当する 4 日を超える間、または約 120 時間に相当する約 5 日間、そして約 144 時間に相当する約 6 日間、TTS を適用することができる。約 168 時間の適用が好ましい。

【0116】

一態様によれば、本発明は、患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、該患者は、異なる有効性成分含量ならびに約 168 時間の投与にわたる対応する異なる公称平均放出速度および/または平均放出速度に相当する、2 つ（第 1 および第 2、または第 2 および第 3、または第 3 および第 4、または第 4 および第 5 の TTS、または 5 つの異なる有効性成分含量のうちの 2 つの他のいずれかの組合せ）、3 つ（第 1 ~ 第 3、または第 2 ~ 第 4、または第 3 ~ 第 5 の TTS、または 5 つ異なる有効性成分含量のうちの 3 つの他のいずれかの組合せ）、4 つ（第 1 ~ 第 4、または第 2 ~ 第 5 の TTS、または 5 つの異なる有効性成分含量のうちの 4 つの他のいずれかの組合せ）または 5 つ（第 1 ~ 第 5 の TTS）の異なる経皮治療システムのセットから 1 つの適当に

選択された適当な1つのTTSで治療され、ここで、

第1の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約1mgから約4mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして4.8cm²を超えて約8cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

少なくとも約2μg/時、または約2.5μg/時から約7.5μg/時まで、または約4μg/時から約6μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約5μg/時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第2の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約8mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして9.5cm²を超えて約15cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約6μg/時、または約8μg/時から約12μg/時まで、または約9μg/時から約11μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約10μg/時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第3の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約16mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして19cm²を超えて約30cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約11μg/時、または約15μg/時から約25μg/時まで、または約17μg/時から約22μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約20μg/時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第4の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約11.5mgから約24mgまでの範囲の量の該ブプレノルフィンまたは等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含出し、そして28.5cm²を超えて約45cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約21μg/時間、または約26μg/時から約35μg/時まで、または約27μg/時から約32μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約30μg/時間のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第5の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約15mgから約32mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして38cm²を超えて約60cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約31μg/時、または約36μg/時から約45μg/時まで、または約38μg/時から約42μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約40μg/時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する。

【0117】

また、本発明は、前の段落による疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、

第1の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約1mgから約3.5mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約5cm²から約7cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約2μg/時、または約2.5μg/時から約7.5μg/時まで、または約4μg/時から約6μg/時までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約168時間の投与にわたって約5μg/時のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第2の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約7mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約10cm²から約13cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノル

10

20

30

40

50

フィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $6 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $8 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $12 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $9 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $11 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $10 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 3 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $11 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または $15 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $25 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $17 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $22 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $20 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 4 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $21 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $26 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $35 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $27 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $32 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $30 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 5 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $31 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $36 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $45 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $38 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $42 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $40 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する。

【0118】

また、本発明は、前の段落による疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、

第 1 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $2 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $2.5 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $7.5 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $4 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $6 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $5 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；

第 2 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $6 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $8 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $12 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $9 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $11 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $10 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 3 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $11 \mu\text{g}/\text{時}$ 、または $15 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $25 \mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $17 \mu\text{g}/\text{時}$ から約 $22 \mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $20 \mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 4 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg まで

の範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $21\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $26\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $35\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $27\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $32\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $30\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供し；そして

第 5 の経皮治療システムは、ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、そして少なくとも約 $31\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ 、または約 $36\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $45\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ まで、または約 $38\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ から約 $42\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までのブプレノルフィンの平均放出速度を提供し、かつ/または約 168 時間の投与にわたって約 $40\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ のブプレノルフィンの公称平均放出速度を提供する。

【0119】

また、本発明は、1つの適当に選択された、ブプレノルフィンを含む経皮治療システムを患者の皮膚に 7 日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、該 TTS は、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $8,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $7,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $8,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $14,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの、または $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $28,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $30\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $42,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許

容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $40\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $62,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $62,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの、または $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第5の経皮治療システムから選択される。

【0120】

また、本発明は、1つの適当に選択された、ブプレノルフィンを含む経皮治療システムを患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、該TTSは、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg の範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $7,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $8,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $7,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $8,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第1の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして約 10 cm^2 から約 13 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $14,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $14,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの、または $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $28,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $28,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $30\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $42,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $42,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ まで、または $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $96,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第4の経皮治療システム；および

該経皮治療システムの1つを患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するため、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約 $40\text{ }\mu\text{g}/\text{時の公称平均放出速度}$ を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $62,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、好ましくは $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える、または $62,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均AUCtを提供する第5の経皮治療システム；および

10

20

30

40

50

g・時/mlまで、または64,000pg・時/mlを超えて128,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第5の経皮治療システムから選択される。

【0121】

また、本発明は、1つの適当に選択された、ブプレノルフィンを含む経皮治療システムを患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、該TTSは、

ブプレノルフィン塩基約1mgから約3mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約5cm²から約6cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約5μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって7,000pg・時/mlを超える、好ましくは8,000pg・時/mlを超える、または7,000pg・時/mlを超えて約16,000pg・時/mlまで、または8,000pg・時/mlを超えて約16,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第1の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約6mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約10cm²から約12cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約10μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって14,000pg・時/mlを超える、好ましくは16,000pg・時/mlを超える、または14,000pg・時/mlを超えて約32,000pg・時/mlまで、または16,000pg・時/mlを超えて約32,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第2の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約12mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約20cm²から約24cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約20μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって28,000pg・時/mlを超える、好ましくは32,000pg・時/mlを超える、または28,000pg・時/mlを超えて約64,000pg・時/mlまで、または32,000pg・時/mlを超えて約64,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第3の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約12.5mgから約18mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約30cm²から約36cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約30μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって42,000pg・時/mlを超える、好ましくは48,000pg・時/mlを超える、または42,000pg・時/mlを超えて約96,000pg・時/mlまで、または48,000pg・時/mlを超えて約96,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第4の経皮治療システム；および

該経皮治療システムの1つを患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための、ブプレノルフィン塩基約18.5mgから約24mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含み、そして約40cm²から約48cm²までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして約40μg/時の公称平均放出速度を提供し、かつ/または対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって62,000pg・時/mlを超える、好ましくは64,000pg・時/mlを超える、または62,000pg・時/mlを超えて約128,000pg・時/mlまで、または64,000pg・時/mlを超えて約128,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する第5の経皮治療システムから選択される。

【0122】

一態様によれば、本発明は、前の段落に記載された疼痛を治療する方法に使用するための経皮治療システムに関し、ここで、経皮治療システムは、対象集団に単回投与した後、

約 72 時間から約 132 時間まで、好ましくは約 48 時間から約 132 時間まで、またはより好ましくは約 60 時間から約 120 時間までの算術平均 t_{max} を提供する。

【0123】

放出特性

本発明によれば、TTS は、ヒト分層皮膚を用いてフランチ拡散セル（例えば、9 ml のフランチ拡散セル）で実施された *in vitro* 実験によって決定した皮膚透過速度をさらに特徴とする。美容手術からの皮膚（女性乳房、誕生日 1989 年）を用いることができる。OECD ガイドライン（2004 年 4 月 13 日に採択された）に従って無傷の表皮を用い、皮膚採取器を用いて皮膚を 800 μm の厚さに調製する。長期試験（168 時間）のため、推奨された 200 ~ 400 μm の皮膚の代わりに 800 μm の皮膚を用いる。使用したレセプター媒体は、抗菌剤（antibacteriological agent）として 0.1% アジド塩類を含むリン酸緩衝溶液 pH 5.5 であり、 32 ± 1 の温度で用いる。1.163 cm^2 の面積を有する実施例の製剤を積層物から打抜き、そして本実施例では、それぞれを市販製品 Norspan^(R) の 1.163 cm^2 のサンプルに対して試験する。フランチセルのレセプター媒体中のブプレノルフィンの濃度を測定する。

10

【0124】

本発明による TTS は、168 時間の試験にわたって 1.1 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ を超える、もしくは 1.2 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ を超える、もしくは 1.3 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ を超える、または 168 時間の試験にわたって 1.4 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ を超える、またはさらに 168 時間の試験にわたって 1.5 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ を超える、または 168 時間の試験にわたって約 1.2 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ から約 4 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ まで、もしくは約 1.3 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ から約 4 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ まで、もしくは約 1.4 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ から約 4 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ まで、もしくは約 1.5 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ から約 2 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ までの平均累積皮膚透過速度を提供する。市販製品 Norspan^(R) は、上記試験の 168 時間の試験にわたって約 1 $\mu g / cm^2 \cdot 時$ の平均累積皮膚透過速度を提供する。

20

【0125】

特定の実施態様によれば、TTS は、上記のようにフランチ拡散セルで測定して、168 時間の期間にわたって 185 $\mu g / cm^2$ を超える、もしくは 200 $\mu g / cm^2$ を超える、もしくは 220 $\mu g / cm^2$ を超える、または 168 時間の期間にわたって 235 $\mu g / cm^2$ を超える、もしくは 250 $\mu g / cm^2$ を超える、または 168 時間の期間にわたって約 200 $\mu g / cm^2$ から約 400 $\mu g / cm^2$ まで、または 168 時間の期間にわたって約 220 $\mu g / cm^2$ から約 350 $\mu g / cm^2$ まで、もしくは約 235 $\mu g / cm^2$ から約 300 $\mu g / cm^2$ まで、もしくは約 250 $\mu g / cm^2$ から約 300 $\mu g / cm^2$ までの累積放出を提供する。市販製品 Norspan^(R) は、上記試験において約 175 $\mu g / cm^2$ の累積放出を提供する。図 2 から分かるように、ブプレノルフィン塩基 20 mg を含む 25 cm^2 の Norspan^(R) TTS および 15 cm^2 の放出面積を有し、そしてブプレノルフィン塩基 6.75 mg を含む本発明による TTS 実施例 1 ~ 3 を用いて同等の皮膚透過速度が測定されている。これは、40% のサイズ低下および使用したブプレノルフィン塩基の量における約 66% の低下に相当する。

30

【0126】

特定の実施態様によれば、TTS は、フランチ拡散セルで測定して、最初の 8 時間で 1 $\mu g / cm^2 \sim 10 \mu g / cm^2$ 、
8 時間目から 24 時間目まで 10 $\mu g / cm^2 \sim 60 \mu g / cm^2$ 、
24 時間目から 32 時間目まで 10 $\mu g / cm^2 \sim 60 \mu g / cm^2$ 、
32 時間目から 48 時間目まで 30 $\mu g / cm^2 \sim 100 \mu g / cm^2$ 、
48 時間目から 72 時間目まで 40 $\mu g / cm^2 \sim 120 \mu g / cm^2$ 、
72 時間目から 144 時間目まで 50 $\mu g / cm^2 \sim 150 \mu g / cm^2$ 、および
144 時間目から 168 時間目まで 10 $\mu g / cm^2 \sim 50 \mu g / cm^2$
のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する。

40

【0127】

50

特定の実施態様によれば、TTSは、フランチ拡散セルで測定して、最初の8時間で $1\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 6\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、8時間目から24時間目まで $15\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、24時間目から32時間目まで $15\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、32時間目から48時間目まで $40\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 80\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、48時間目72時間目まで $50\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、72時間目から144時間目まで $60\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 120\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、および144時間目から168時間目まで $15\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 40\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する。

【0128】

10

特定の実施態様によれば、TTSは、フランチ拡散セルで測定して、最初の8時間で $1\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、8時間目から24時間目まで $20\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 40\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、24時間目から32時間目まで $20\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 40\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、32時間目から48時間目まで $40\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 60\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、48時間目から72時間目まで $50\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 80\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、72時間目から144時間目まで $60\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、および144時間目から168時間目まで $15\mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 30\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する。

【0129】

20

市販製品Norspan^(R)は、同じ設定のフランチ拡散セルで測定して、最初の8時間で $3.19\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、8時間目から24時間目まで $22.40\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、24時間目から32時間目まで $13.83\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、32時間目から48時間目まで $26.17\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、48時間目から72時間目まで $32.43\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、72時間目から144時間目まで $60.10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、そして144時間目から168時間目まで $17.17\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する。

【0130】

30

製造の方法

さらなる一態様によれば、本発明は、ブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムを製造する方法であって、

1. a) ポリマー（例えば、ポリシロキサン）
- b) ブプレノルフィン塩基またはその薬学的に許容しうる塩
- c) カルボン酸（例えば、レブリン酸）、および
- d) 溶媒（例えば、ヘプタンおよびエタノール）

を含むブプレノルフィン含有組成物を提供するステップと、

2. 該ブプレノルフィン含有組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム（例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルム）上にコーティングするステップと、

40

3. 該コーティングされたブプレノルフィン含有組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有するブプレノルフィン含有マトリックス層を提供するステップと、

4. 該ブプレノルフィン含有マトリックス層を裏打ち層（例えば3MからのScotchpak 1220）に積層するステップと、

5. ポリマーベースの感圧接着剤を含む接着剤組成物を提供するステップと、

6. 該接着剤組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム上にコーティングするステップと、

7. 該コーティングされた接着剤組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有する皮膚接触層を提供するステップと、

50

8．ステップ4のブプレノルフィン含有マトリックス層から該フィルムを除去し、そして該ブプレノルフィン含有マトリックス層をステップ7の該皮膚接触層に積層してブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を提供するステップと、

9．所望の放出面積を有するブプレノルフィン含有自己粘着層構造体から個々のシステムを打抜くステップと、

10．場合により、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体の個々のシステムよりも大きな活性物質非含有感圧接着剤層および裏打ち層をも含む活性物質非含有自己粘着層構造体を、個々のシステムに接着するステップとを含む方法に関する。

【0131】

上記製造方法のステップ1では、好ましくは、ブプレノルフィン塩基およびレブリン酸を用い、そしてエタノール中で懸濁し、そしてその後、ポリマー、好ましくはヘプタン中のポリシロキサンと組み合わせてブプレノルフィン含有組成物を提供する。

【実施例】

【0132】

ここで、添付の実施例に関して、本発明をより詳細に説明することにする。しかし、以下の説明は単なる具体例であって、どのような形であれ本発明を制限するものとして扱うべきではないことを理解しなければならない。

【0133】

実施例1

ブプレノルフィン塩基含有接着剤溶液の組成を下の表1aにまとめ、そして活性物質非含有皮膚接触層の組成を下の表1bにまとめる。

【0134】

【表3】

表1a

成分 (商品名)	量/単位 (kg)
ブプレノルフィン塩基	0.42
レブリン酸	0.56
エタノール	0.28
n-ヘプタン中のポリシロキサン接着剤 固形分 74 質量% (Dow Corning Healthcare からの BIO-PSA 7-4201)	6.25
n-ヘプタン	0.49
合計	8.00

【0135】

【表 4】

表 1 b

成分 (商品名)	量/単位 (kg)
酢酸エチル中の 2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸 ビニルおよび 2-ヒドロキシエチルアクリレートから 製造したポリアクリレート接着剤 固形分 50.5 %	3.69
酢酸エチル	1.64
合計	5.33

10

【0136】

ステンレス鋼管中で、ブプレノルフィン 0.42 kg を、レブリン酸 0.56 kg およ
びエタノール 0.28 kg 中に懸濁した。攪拌しながら、固形分 74 質量%を有する n -
ヘプタン中の溶液の形態のポリシロキサン接着剤 6.25 kg およびヘプタン 0.49 k
g を加えた。ブプレノルフィン塩基が完全に溶解するまで混合物を攪拌し、固形分 70 %
でブプレノルフィン 5.25 % を有するブプレノルフィン含有接着剤溶液 (ブプレノルフ
イン塩基含有接着剤溶液) 8.00 kg を得た。

20

【0137】

皮膚接触層については、2 - エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニルおよび 2 - ヒド
ロキシエチルアクリレートから製造したポリアクリレート接着剤を用いた。固形分 50 .
5 質量%を有する、この接着剤の溶液 3.69 kg を、酢酸エチル 1.64 kg と混合し
、続いて均質化して固形分 35 % を有する、活性物質非含有ポリアクリレート溶液 (ブ
プレノルフィン塩基を含まない接着剤溶液) 5.33 kg を得た。

【0138】

Erichsen 塗工機を用いてブプレノルフィン塩基含有接着剤溶液を、接着性ポリエチレン
テレフタレートフィルム (例えば 3 M からの Scotchpak) 上にコーティングし、そして約
50 で約 10 分間乾燥することによって溶媒を除去してブプレノルフィンに塩基含有マ
トリックス層を得た。コーティング厚は、溶媒を除去した結果、ブプレノルフィン塩基含
有マトリックス層のコーティング質量が 60 g/m^2 となるように選択した。これにより
、このブプレノルフィン塩基含有マトリックス層中にブプレノルフィン塩基 7.5 質量%
およびレブリン酸 10 質量% が得られた。乾燥フィルムを、裏打ち層 (例えば 3 M からの
Scotchpak) と積層した。

30

【0139】

活性物質非含有ポリアクリレート接着剤溶液を、接着処理されたフィルム (システムを
使用する前に除去することになる後の保護フィルム) 上に同様にコーティングし、そして
有機溶媒を除去して皮膚接触層を製造した。生成した皮膚接触層のコーティング厚は、溶
媒を除去した後、約 20 g/m^2 でなければならない。次いで、接着処理されたフィルム
を、最初に製造したブプレノルフィン塩基含有マトリックス層から除去し、そしてブプレ
ノルフィン塩基含有マトリックス層を皮膚接触層上へ積層した。

40

【0140】

次いで、個々のシステム (TTS) をブプレノルフィン含有自己粘着層構造体から打抜
いた。特定の実施態様では、好ましくは丸い角を有し、活性成分を含まず、そして好まし
くは肌色の裏打ち層を有する感圧接着剤マトリックス層を含む、より大きな表面の面積の
さらなる自己粘着層を有する上記のような TTS を提供することができる。これは、TTS
が、その物理的性質に基づくだけでは皮膚に十分に付着しないとき、および/またはブ
プレノルフィン含有マトリックス層が、廃棄物を回避するために、明確な角を有する (四

50

角または長方形の形状)ときに利点となる。次いで、プラスターを打抜き、そして主要パッケージング材料の袋に密閉した。

【0141】

実施例 2

ブプレノルフィン塩基含有接着剤溶液の組成を下の表 2 a にまとめ、そして活性物質非含有皮膚接触層の組成を下の表 2 b にまとめる。

【0142】

【表 5】

表 2 a

成分 (商品名)	量/単位 (g)
ブプレノルフィン塩基	1.88
レブリン酸	2.50
エタノール	2.00
n-ヘプタン中のポリシロキサン接着剤 固形分 73 質量% (Dow Corning Healthcare からの BIO-PSA 7-4301)	27.87
n-ヘプタン	1.00
合計	35.25

10

20

【0143】

【表 6】

表 2 b

成分 (商品名)	量/単位 (g)
酢酸エチル中の 2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニルおよび 2-ヒドロキシエチルアクリレートから製造したポリアクリレート接着剤 固形分 50.5%	69.3
酢酸エチル	30.7
合計	100.0

30

40

【0144】

製造方法は、実施例 1 に記載されたとおりであった。また、コーティング厚は、溶媒を除去した結果、マトリックス層のコーティング質量が 60 g/m^2 となり、したがって、このブプレノルフィン塩基含有マトリックス層中でブプレノルフィン塩基 7.5 質量%およびレブリン酸 10 質量%となるように選択した。

【0145】

実施例 3

ブプレノルフィン塩基含有接着剤溶液の組成を下の表 3 a にまとめ、そして活性物質非含有皮膚接触層の組成を下の表 3 b にまとめる。

【0146】

50

【表 7】

表 3 a

成分 (商品名)	量/単位 (g)
ブプレノルフィン塩基	3.00
レブリン酸	3.60
エタノール	2.00
n-ヘプタン中のポリシロキサン接着剤 固形分 73 質量% (Dow Corning Healthcare からの BIO-PSA 7-4301)	45.14
n-ヘプタン	4.50
合計	58.24

10

【 0 1 4 7 】

【表 8】

表 3 b

成分 (商品名)	量/単位 (g)
酢酸エチル中の 2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸 ビニルおよび 2-ヒドロキシエチルアクリレートから製 造したポリアクリレート接着剤 固形分 50.5%	69.3
酢酸エチル	30.7
合計	100.0

20

30

【 0 1 4 8 】

製造方法は、実施例 1 に記載されたとおりであった。コーティング厚は、溶媒を除去した結果、マトリックス層のコーティング質量が 60 g/m^2 となり、したがって、このブプレノルフィン塩基含有マトリックス層中でブプレノルフィン塩基 7.5 質量%およびレブリン酸 9 質量%となるように選択した。

【 0 1 4 9 】

実施例 4

実施例 4 では、実施例 1 ~ 3 および Norspan^(R) の in vitro 放出および対応する皮膚透過速度は、OECD ガイドライン (2004 年 4 月 13 日に採択された) に従って 9 ml フランツ拡散セルで実施された in vitro 実験によって決定した。美容手術からの分層ヒト皮膚 (女性乳房、誕生日 1989 年) を用いた。すべての実施例 1 ~ 3 および市販製品 Norspan^(R) に関して無傷の表皮を用い、皮膚採取器を用いて皮膚を $800 \mu\text{m}$ の厚さに調製した。面積 1.163 cm^2 を有するダイカットを実施例 1 ~ 3 から打抜き、そしてそれぞれを市販製品 Norspan^(R) のダイカットに対して試験した。フランツセルのレセプター媒体 (抗菌剤として 0.1% アジド塩類を含むリン酸緩衝溶液 pH 5.5) 中のブプレノルフィンの濃度を 32 ± 1 の温度で測定した。結果を表 4.1 ~ 4.5 ならびに図 1 および 2 に示す。

40

【 0 1 5 0 】

50

【表 9】

表 4. 1

非累積放出 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (SD)				
経過 時間 (時間)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	Norspan®
0	0	0	0	0
8	2.12 (1.44)	3.23 (0.75)	2.60 (1.98)	3.19 (0.77)
24	28.60 (10.19)	31.33 (7.71)	22.23 (7.95)	22.40 (3.76)
32	26.37 (6.47)	24.80 (4.76)	18.33 (5.54)	13.83 (2.32)
48	53.03 (5.80)	49.17 (5.89)	42.40 (9.69)	26.17 (2.46)
72	58.47 (2.42)	58.87 (1.36)	60.70 (6.84)	32.43 (2.23)
144	73.27 (4.63)	83.23 (3.09)	84.50 (1.76)	60.10 (2.02)
168	17.87 (1.35)	21.00 (0.96)	20.67 (0.74)	17.17 (1.72)

10

20

【 0 1 5 1 】

30

【表 10】

表 4. 2

平均非累積皮膚投下速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$] n = 3 (SD)					
経過 時間 (時間)	サンプル 間隔 (時間)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	Norspan®
0	0	0	0	0	0
8	8	0.27 (0.18)	0.40 (0.09)	0.33 (0.25)	0.40 (0.10)
24	16	1.79 (0.64)	1.96 (0.48)	1.39 (0.50)	1.40 (0.24)
32	8	3.30 (0.81)	3.10 (0.60)	2.29 (0.69)	1.73 (0.29)
48	16	3.31 (0.36)	3.07 (0.37)	2.65 (0.61)	1.64 (0.15)
72	24	2.44 (0.10)	2.45 (0.06)	2.53 (0.29)	1.35 (0.09)
144	72	1.02 (0.06)	1.16 (0.04)	1.17 (0.02)	0.83 (0.03)
168	24	0.74 (0.06)	0.88 (0.04)	0.86 (0.03)	0.72 (0.07)

10

20

【0152】

30

【表 1 1】

表 4. 3

平均非累積皮膚透過速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$] n = 3 (SD) および 放出面積当たり[$\mu\text{g}/\text{時}$]						
経過 時間 (時間)	サンプ ル間隔 (時間)	放出 面積 (cm^2)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	Norspan® 放出面積 (25 cm^2)
0	0		0	0	0	0
8	8		0.27 (0.18)	0.40 (0.09)	0.33 (0.25)	0.40 (0.10)
		10	2.65	4.04	3.25	9.97
		15	3.98	6.06	4.88	9.97
		18.75	4.98	7.58	6.09	9.97
24	16		1.79 (0.64)	1.96 (0.48)	1.39 (0.50)	1.40 (0.24)
		10	17.88	19.58	13.90	35.00
		15	26.81	29.38	20.84	35.00
		18.75	33.52	36.72	26.05	35.00
32	8		3.30 (0.81)	3.10 (0.60)	2.29 (0.69)	1.73 (0.29)
		10	32.96	31.00	22.92	43.23
		15	49.44	46.50	34.38	43.23
		18.75	61.80	58.13	42.97	43.23
48	16		3.31 (0.36)	3.07 (0.37)	2.65 (0.61)	1.64 (0.15)
		10	33.15	30.73	26.50	40.89
		15	49.72	46.09	39.75	40.89
		18.75	62.15	57.62	49.69	40.89
72	24		2.44 (0.10)	2.45 (0.06)	2.53 (0.29)	1.35 (0.09)
		10	24.36	24.53	25.29	33.78
		15	36.54	36.79	37.94	33.78
		18.75	45.68	45.99	47.42	33.78
144	72		1.02 (0.06)	1.16 (0.04)	1.17 (0.02)	0.83 (0.03)
		10	10.18	11.56	11.74	20.87
		15	15.26	17.34	17.60	20.87
		18.75	19.08	21.68	22.01	20.87

【表 1 2】

168	24		0.74 (0.06)	0.88 (0.04)	0.86 (0.03)	0.72 (0.07)
		10	7.44	8.75	8.61	17.88
		15	11.17	13.13	12.92	17.88
		18.75	13.96	16.41	16.15	17.88

【 0 1 5 4 】

10

【表 1 3】

表 4. 4

放出 168 時間後の累積放出[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3			
実施例 1	実施例 2	実施例 3	Norspan®
259.72	271.63	251.43	175.29

20

【 0 1 5 5 】

【表 1 4】

表 4. 5

168 時間にわたる平均累積皮膚透過速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$]			
実施例 1	実施例 2	実施例 3	Norspan®
1.55	1.62	1.50	1.04

30

【 0 1 5 6 】

実施例 5

実施例 5 では、健康な成人男性および女性対象における薬物動態研究を、Norspan^(R)としても知られている既存の市販製剤 BuTrans^(R) に対する同等性について実施例 1 の T T S 製剤の薬物動態および可能性を評価するための 2 段階無作為化非盲検単回投与 4 パートクロスオーバーデザイン薬物動態研究の一部として実施した。

【 0 1 5 7 】

研究処置は次の通りであった。

試験処置：実施例 1 の T T S（ブプレノルフィン塩基の量は 6 . 7 5 m g であり；放出面積は 1 5 c m ² である） - 連続 7 日間適用した。

参照処置：BuTrans^(R) 2 0 μ g / 時（ブプレノルフィン塩基の量は 2 0 m g であり；放出面積は 2 5 c m ² である） - 連続 7 日間適用した。

【 0 1 5 8 】

さらなる研究処置を、2 段階研究で実施したが、本明細書には記載されていない。

【 0 1 5 9 】

7 日の期間にわたって処置をそれぞれ施した。対象を順序、および研究期間にわたって送達すべき処置の T T S 部位の両方で無作為化した。

【 0 1 6 0 】

本研究は、健康なヒト対象で実施したので、オピオイド関連の有害事象を低減するため

50

、オピオイド拮抗薬ナルトレキソンを併用投与した。ナルトレキソン 50 mg を 12 時間毎に水 100 ml と共に投与することを、TTS 適用の 13 時間前に開始し、そして TTS 適用の 215 時間後まで継続した。

【0161】

対象選択

対象の数

約 32 人の対象を、本研究の段階 1 で無作為化し、達成目標となる 26 人の対象が本研究の段階 1 を完了することが期待された。処置前の時期、すなわち、このサンプルサイズを達成する処置期より前の 21 日以内に、適当な数の対象をスクリーニングした。

【0162】

スクリーニング手順

治療期前の 21 日以内、すなわち研究期間 1 の 1 日目の前に行われたスクリーニング通院時に可能性があるすべての対象について、スクリーニング手順を実施した。対象が本研究に特定の同意書に署名した後、以下の評価を実施した：

- ・組み入れ / 除外基準
- ・人口統計学（性別、出生日、人種）およびボディマス指数（BMI）
- ・病歴（対象の一次診療医による適格性の確定を含む）
- ・身長、体重およびボディマス指数を含む身体検査
- ・血液学（ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、血小板、白色血球数、および分類（好中球、リンパ球、単球、好酸球および好塩基球））
- ・血液化学（ナトリウム、カルシウム、カリウム、重炭酸塩、クロリド、尿素、クレアチニン、尿酸、アルブミン、総タンパク質、アルカリホスファターゼ、グロブリン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ガンマグルタミル - トランスフェラーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、グルコース、無機リン酸、乳酸脱水素酵素、トリグリセリドおよびコレステロール）
- ・尿検査（比重、pH、タンパク質、ケトン、潜血、グルコース；そして赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、キャスト（casts）および結晶に関する分析に対してなんらかの異常が検出された場合、さらなる顕微鏡検査分析が行われることとなる）
- ・薬物乱用尿検査（オピエート、コカイン代謝物、バルビツレート、アンフェタミン、メサドン、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジン、メタンフェタミン、三環式抗うつ薬およびカンナビノイド）およびアルコール試験（尿または呼吸）
- ・血清学的検査（ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎抗体）
- ・12 誘導心電図（ECG）
- ・妊娠の可能性のある女性に対する血清妊娠試験
- ・閉経後の女性に対する血清 FSH
- ・バイタルサイン（パルスオキシメトリー / 酸素飽和度（SpO₂）、仰臥呼吸数、仰臥血圧、仰臥脈拍数および口腔温）
- ・薬歴および併用薬も記録されることになる。

【0163】

組み入れ基準

本研究には、以下の基準を満たした対象が含まれた。

1. 書面でのインフォームドコンセントの提出。
2. 18 ~ 55 歳を含む健康な男性または女性対象。
3. 性的に活発であるか、または性的に活発になる女性対象は、本研究を通じて高度に有効な避妊方法を用いる意志がなければならない。高度に有効な産児制限の方法とは、避妊手術、インプラント、注射剤、併用の経口避妊薬、いくつかの IUD（子宮内避妊器具）または精管切除を行なったパートナーといったような、一貫して、かつ正しく用いたときに失敗率の低いもの（すなわち年当たり 1 % 未満）として定義される。
4. 閉経後 1 年までの対象を含む女性対象は、血清妊娠試験で陰性でなければならない

10

20

30

40

50

。

5. 閉経後 > 1 年であり、かつ血清卵胞刺激ホルモン (F S H) が上昇しているか、またはホルモン補充療法 (H R T) で治療されている女性対象。

6. 本研究を通じて、および本研究の終了後 10 日間パートナーと避妊する意志があり、そしてこの間にパートナーが妊娠中になった場合、研究者に知らせることに同意する男性対象。

7. 体重 55 ~ 100 k g の範囲および B M I 18 かつ 29。

8. 健康であり、かつ病歴、身体検査、バイタルサイン、臨床検査および E C G の決定によりなんら異常な所見がない。

9. 本研究を通じて供給されるすべての食物をとる意志がある。

10. 対象の一次診察医が、対象の病歴に過去 12 ヶ月以内に臨床研究への対象の登録を妨げるものがないことを認めている。

11. 研究全体の間、激しい運動を控える意志がある。新たな運動プログラムを開始することもなく、異常に激しい身体運動にはなんら参加しない。

【 0 1 6 4 】

除外基準

以下の基準により、可能性のある対象を本研究から除外した。

1. 妊娠中または授乳中である女性対象。

2. 薬物またはアルコール乱用の任意の病歴。

3. 薬物の吸収、分布、代謝または排泄を妨げるであろう状態の任意の病歴。

4. 過去 30 日でのオピオイドまたはオピオイド拮抗薬含有薬剤の使用。

5. 病因に関係のない頻繁な悪心または嘔吐の任意の病歴。

6. 痙攣または症候性頭部外傷の任意の病歴。

7. 本研究の初回投与前の 90 日間に臨床薬研究への参加、または本研究中の他の任意の研究への参加。

8. 本研究への参加前 4 週間の任意の重大な疾病。

9. トルサード・ド・ポアンツに対するさらなる危険因子の病歴 (例えば心不全、低カリウム血、QT 延長症候群の既往歴または家族歴、失神または突然死の家族歴)。

10. 以下のいずれかを含む異常な心臓状態：

・スクリーニング時または初回投与前のチェックイン時に 450 ミリ秒より大きい Q T c 間隔。

・各研究期間の投与前値より上の 60 ミリ秒を超える Q T c の増加。

11. 研究処置の初回投与前および本研究中、処方薬に関して半減期の 5 倍もしくは最小 14 日以内、または店頭販売製剤 (ビタミン、ハーブのおよび / またはミネラルサプリメントを含む) に関して 7 日以内のいずれか長い方の薬剤の使用 (H R T および避妊薬の継続的な使用を除く)。注：ゲストデンのような C Y P 3 A 4 阻害物質を含有する経口避妊薬を服用している対象は、これにより高血漿中濃度になることがありうるため、除外しなければならない。

12. 最後の研究 P K サンプルを摂取するまで、カフェインまたはキサンチン含有飲料を完全に断つことに対する拒否。

13. 女性に関して 14 単位 / 週、そして男性に関して 21 単位 / 週に相当する量を超える毎週のアルコール摂取。

14. 研究薬物投与前の 48 時間以内のアルコール飲料の消費、ならびに研究収容期間および最後のナルトレキソン投与後の少なくとも 72 時間の禁酒に対する拒否。

15. 研究薬物投与 45 日以内の喫煙歴および本研究中の禁煙に対する拒否。

16. 本プロトコルによって必要な場合を除いて、研究薬物投与前の 90 日以内または本研究中の任意の時間に供与された血液または血液製剤。

17. 尿薬物スクリーニング、アルコール試験、妊娠試験、H B s A g、C 型肝炎抗体または H I V 試験の陽性結果。

18. ブプレノルフィン、ナルトレキソンもしくは関連化合物、もしくは任意の賦形剤

10

20

30

40

50

に対する知られている過敏症もしくは感受性、または生成物の特性の概要に詳述したような任意の禁忌。

19．創傷被覆材またはエラストブラストに対するアレルギー反応の臨床的に重大な病歴。

20．TTS適用の提案された部位に入れ墨もしくはなんからの皮膚科学的障害を有する、または湿疹／皮膚萎縮の病歴を有する対象。

21．提案されたTTS適用部位で除毛させずに、TTSの適当な配置を妨げることになりうる対象。

22．一次診療医に知らせることに対する拒否。

すべての組み入れ基準を満たしており、かついずれの除外基準もない対象を本研究に無作為化した。

【0165】

処置期の手順

無作為化

すべての組み入れおよび除外基準を検証して、無作為化を完了した。無作為化の順序は、部位で保持された主要な無作為化リスト（部位毎に1つのリスト）において決定した。

【0166】

対象を、処置および皮膚TTS適用部位の順序に無作為化した。4つの可能なTTS適用部位がある：

- ・ 利き腕でない三角筋部
- ・ 利き腕の三角筋部
- ・ 右上背部
- ・ 左上背部。

【0167】

チェックイン手順

処置前の各日（例えば1日目または17日目）に、対象は研究ユニットにチェックインした。以下の手順を行った：

- ・ 同意および適格性の審査
- ・ 尿妊娠試験（出産可能性のある女性対象のみ）
- ・ アルコールスクリーニング（呼気検査による）および
- ・ スクリーニング通院による尿薬物スクリーニング
- ・ ナルトレキソンHC1投与
- ・ 有害事象
- ・ 併用薬が記録されることになる。

研究の1日目に無作為化を1回行った。

【0168】

研究手順

処置期は、単回投与適用による研究期間を含んだ。以下の手順を、各期間に行った：

- ・ スクリーニングによる投与前の生化学（空腹時）
- ・ TTS適用
- ・ バイタルサイン（仰臥呼吸数、仰臥血圧、仰臥脈拍数）
- ・ SpO₂

各対象について投与前および本研究期間を通して予め指定された時間に薬物濃度測定用の血液サンプルを得た；TTS適用の168時間後にTTSを除去した；採血は、TTS除去の直前に実施しなければならない。

・ 12誘導心電図（各TTS適用前、各研究期間の各TTS適用72、120および168時間後、ならびに研究後の身体検査時に取った）

・ 本研究を通じて規定時間に口腔温を記録した。

・ 有害事象；研究ユニットに限定されるが、継続的に本研究を通じて、そして開かれた質問を通して記録した。記録された任意の皮膚反応も有害事象として記録されることにな

10

20

30

40

50

る。

- ・併用薬；スクリーニング時および本研究を通じて記録した。

- ・TTS部位の皮膚の評価および期間および観察評価；TTS装着評価の期間は、適用直後、次いでそれぞれTTS装着日の同じ時間に評価した。TTS観察評価は、TTS除去の直前に実施した。皮膚部位反応は、TTS除去の30分後に評価することになる。

【0169】

複数の手順を同じ時点で予定している場合、理想的には、以下の手順の順序に従った：

- ・投与後の予定のサンプリング時間の ± 5 分以内にBTD血液サンプルの採取。投与前のサンプルは、研究薬物投与前の1時間以内に取らなければならない。

- ・バイタルサインおよびECG（予定時間の ± 15 分以内）

10

- ・パルスオキシメトリー（予定時間の ± 15 分以内）

- ・適用部位の皮膚反応評価（予定時間の ± 5 分以内）

- ・TTS装着観察の期間（予定時間の ± 30 分以内）

- ・除去時のTTSの観察（予定時間の ± 30 分以内）

- ・食物および液体（予定時間の ± 30 分以内に開始時間）。

【0170】

研究期間を通じて、対象が適用されたTTSを有するときは、対象にシャワーを浴びさせた（入浴ではない）が、TTS適用部位を洗浄すること、またはこすることは控えなければならなかった。また、TTS適用後の日までは、対象はシャワーを浴びることを控えなければならぬ。TTS適用の168時間後に採血した後、研究期間の8日目にTTSを除去した。

20

【0171】

休薬期間

1つのTTSの除去ともう1つの適用との間には、最小10日の休薬期間があった。

【0172】

研究ユニットへの拘束

研究薬物投与の前日にチェックインしてからTTS適用手順後192時間の時間が終了するまで研究ユニットに対象を拘束した。研究手順の後、216、240、264および288時間および研究後の身体検査では、対象はユニットに戻った。ユニットでの拘束中、対象は標準食を与えられることになる。

30

【0173】

薬物動態測定

薬物動態評価のための血液サンプルは、各対象について、投与前、ならびにTTS適用2、4、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、120、で、144、168、169、172、176、180、192、216、240、264および288時間後に得た。

【0174】

各サンプルについて、抗凝固剤、K2EDTA溶液を含有する4mlのチューブに血液4mlを抜き取った。採取30分以内にサンプルを遠心分離した。遠心分離（1500G、4、15分）後、ピペットを介して血漿を2本のラベル付き3mlポリプロピレンチューブに移し、そして採取1時間以内に -20°C で保存した。

40

【0175】

以前に検証されたアッセイを用いて、液体クロマトグラフィー - タンデム型質量分光計の方法論（LC-MS/MS）によって検体の血漿中濃度を定量化した。

【0176】

各対象について、ブプレノルフィンの血漿中濃度に基づいて以下の薬物動態パラメータを算出した：

- ・AUC_t（pg・時/ml） - 線形台形法によって算出された、0時間目から最後の測定可能な血漿中濃度までの血漿中濃度 - 時間曲線下の面積；

- ・AUC_{INF}（pg・時/ml） - 無限大まで外挿された血漿中濃度 - 時間曲線下の

50

面積、式

【数 2】

$$AUC_{INF} = AUC_t + \frac{C_{Last}}{\lambda_Z}$$

を用いて算出され、ここで、 C_{Last} は、最後の測定可能な血漿中濃度であり、そして λ_Z は、見かけの終末期速度定数である。

- ・ C_{max} (pg/ml) - 観測された最大血漿中濃度；
 - ・ t_{max} (時間) - 最大血漿中濃度までの時間；
 - ・ λ_Z (1/時間) - 見かけの終末期速度定数、ここで、 λ_Z は 10
- 、終末期中の時間プロファイルに対する対数濃度の線形回帰の勾配の大きさである；
- ・ $t_{1/2Z}$ (時間) - 見かけの血漿終末期半減期（可能な場合はいつでも）、ここで
- 、 $t_{1/2Z} = (\ln 2) / \lambda_Z$ 。

【0177】

分析に関して、定量化レベルより下の血漿中濃度値は、0に等しいと設定した。

【0178】

AUC値は、線形台形法を用いて算出した。BTD Sを除去した後、可能ならば、終末対数線形期にあるべきと決定されたそれらの地点を用いて λ_Z 値を推定した。

$t_{1/2Z}$ は、 λ_Z に対する $\ln 2$ の比率から決定した。

【0179】

個々の対象の停止基準

以下の停止基準の1つまたはそれ以上を満たした対象は、本研究を中止した：

- ・ 肝機能検査またはクレアチニン試験の顕著な異常
 - ・ O_2 飽和度 85%またはそれ未満
 - ・ 各研究期間の投与前の値より上の60ミリ秒を超えるQTcにおける増加または50
- 0ミリ秒より大きいQTc
- ・ 重篤な薬物有害反応
 - ・ 重度の悪心および嘔吐
 - ・ TTS部位の重度の反応またはTTSの除去もしくは注入の中止を必要とする局所反
- 応
- ・ 収縮期血圧 (血圧) 180 mmHg
 - ・ 心拍数 (HR) 140 bpm
 - ・ 他のBPおよびHR値ならびに心血管の欠陥と関連する場合、ベースラインからの変
- 化。

【0180】

研究制限

組み入れ/除外基準のとおり、対象は、本研究を通じて供給されるすべての食物を食べる意志を有していなければならなかった。対象が研究ユニットにいる間、メニューは標準化されていた。メニューは、各研究期間で同じであった。しかし、毎日のメニューが同一である必要はなかった。ユニットにいる間、対象は与えられた食物しか消費してはなら

なかった。食物および水は、以下のように制限されることになる：

- ・ 投与の>8時間前に消費されるべく、投与の前日に研究ユニットにチェックインした後、対象に夕食および軽食を与えた。
- ・ 処置開始の1時間前に対象に軽朝食を与えた。バイタルサイン測定または処置開始前の30分以内を除いて、飲料水は、一日中、自由に摂らせた。TTS適用4、10および14時間後に、低脂肪の昼食 (<30%脂肪)、夕食、および晩の軽食を提供した。カフェイン抜きティーまたはカフェイン抜きのコーヒーの飲料を食事と共に供給した。
- ・ 食事は、毎日同じ時間に(1日目のように)提供した。バイタルサイン測定前の30分以内を除いて、飲料水およびカフェイン抜きの飲料は、一日中、自由に摂らせた。
- ・ すべての研究手順が終了した後、朝食は任意選択になる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 1 】

研究薬物投与の45日以内および全研究中、対象は禁煙しなければならなかった。初回研究薬物投与の48時間前から、最後の研究期間の最後のナルトレキソン投与の72時間後まで、対象は禁酒しなければならなかった。カフェインまたはキサンチンを含む食物または飲料は、本研究中、処置前のチェックインから、最後の研究薬物動態サンプルを採取した後まで容認されなかった。

【 0 1 8 2 】

フォローアップ期間

処置期を完了した、または早期に処置を中止した対象を対象の最後の通院 / 研究薬の投与後、7～10日以内に追跡調査した。

10

【 0 1 8 3 】

研究終了手順

治療期を完了した対象に、以下の終了 / 中止通院手順を実施した：

・対象の最後のTTSの除去が、本研究からの終了 / 中止の場合に受けた最後の処置ならば、対象の最後のTTSを除去した7～10日後、対象は、研究後の医学的通院に参加した。

・安全性を監視し、そして以下を含む研究後の医学的手順を実施した：

- 体重測定を含む身体検査
- 血液学（スクリーニング通院に関して）
- 血液化学（スクリーニング通院に関して）
- 尿検査（スクリーニング通院に関して）
- 妊娠している可能性がある女性に対する血清妊娠試験
- 12誘導心電図
- バイタルサイン（仰臥呼吸数、仰臥血圧、仰臥脈拍数）
- パルスオキシメトリー
- 口腔温
- 有害事象の審査
- 併用療法の審査。

20

【 0 1 8 4 】

本研究の結果は、図3および下の表5.1～5.5に示す。

30

【 0 1 8 5 】

【表 15】

表 5. 1

薬物動態パラメータに関する統計的結果（完全解析集団）： BuTrans® (20 mg)と比較した実施例 1 TTS (6.75 mg)				
	Cmax (pg/ml)		AUCt (pg・時/ml)	
	実施例 1 TTS	BuTrans®	実施例 1 TTS	BuTrans®
n ^a	28	28	28	28
Mean ^b	288.29	383.63	27709.30	44323.44
SD ^c	137.67	176.63	13213.42	19273.58
SE ^d	26.02	33.38	2497.10	3642.36
GeoMean ^e	258.05	346.47	25025.91	40613.23
log SD ^f	0.484	0.467	0.456	0.428
log SE ^g	0.091	0.088	0.086	0.081
Min ^h	111.98	120.03	11539.6	14312.1
Median ⁱ	254.25	376.74	24401.87	40866.71
Max ^k	595.80	872.38	57931.7	100315.6
	AUCINF (pg・時/ml)		tmax (時間)	
	実施例 1 TTS	BuTrans®	実施例 1 TTS	BuTrans®
n ^a	26	25	28	28
Mean ^b	28850.38	45108.89	108.21	81.93
SD ^c	13805.37	19782.01	38.02	37.56
SE ^d	2707.46	3956.40	7.19	7.10
GeoMean ^e	26019.04	41273.54	NA ^l	NA ^l
log SD ^f	0.461	0.434	NA ^l	NA ^l
log SE ^g	0.090	0.087	NA ^l	NA ^l
Min ^h	11702.00	14619.5	48.00	24.00
Median ⁱ	25186.06	43282.61	96.00	72.00
Max ^k	60731.70	101394.2	169.00	169.00
	LambdaZ (1/時間)		t1/2Z (時間)	
	実施例 1 TTS	BuTrans®	実施例 1 TTS	BuTrans®
n ^a	26	25	26	25
Mean ^b	0.0172	0.0175	50.38	44.73

【表 16】

SD ^c	0.0090	0.0068	27.38	16.82
SE ^d	0.0018	0.0014	5.37	3.36
Min ^h	0.004	0.0070	13.80	16.75
Median ⁱ	0.0157	0.0164	44.14	42.22
Max ^k	0.050	0.041	154.54	98.27

^a n = 入手可能なデータを有する対象の数（ゼロ以外の値）。

^b Mean = 算術平均；すべての観測値の合計を観測の総数によって割ったもの。

^c SD = 標準偏差。

^d SE = 標準誤差。

^e GeoMean = 幾何平均；元のスケールに逆変換された対数変換データの平均。

^f log SD = 対数変換データの標準偏差。

^g log SE = 対数変換データの標準誤差。

^h Min = 最小値。

ⁱ Median = 値のリストをランク付けしたときの中央値。

^k Max = 最大値。

^l NA = 適用不可。

10

20

【0187】

【表 17】

表 5. 2

薬物動態パラメータ Cmax、AUCt、および AUCINF に関する混合モデル ^a の概要(完全解析集団)：BuTrans® (20 mg)と比較した実施例 1 の TTS (6.75 mg)					
		LS Mean ^b		LS Mean ^c	
	n ^d	実施例 1 TTS	BuTrans®	Ratio Exampel 1 TTS/ BuTrans® (%)	90% Confidence Interval (%)
Cmax	26	274.03	348.94	78.53 ^e	[65.43, 94.26]
AUCt	26	26037.56	41121.81	63.32 ^f	[52.64, 76.16]
AUCINF	21	26782.27	41460.21	64.60 ^f	[51.62, 80.84]
^a 固定効果として処置、実際の順序および期間ならびに変量効果として順序内の対象による混合効果の線形モデルを用いて解析したデータ。解析では、それぞれの処置比較の両方の期間を完了した対象のみを検討した。 ^b 最小二乗平均；対数スケールから線形スケールまで逆変換した。 ^c 最小二乗平均；対数スケール上の差分から線形スケール上の比率に逆変換した。 ^d 実施例 1 の T T S および入手可能な BuTrans®の両方のデータを有する対象の数。 ^e 相対 C m a x 比率に等しい。 ^f 相対生物学的利用能に等しい。					

【 0 1 8 8 】

【表 18】

表 5. 3

薬物動態パラメータ t1/2Z の混合モデルの概要 (完全解析集団)： BuTrans® (20 mg)と比較した実施例 1 TTS (6.75 mg)					
		LS Mean ^b			
	n ^c	実施例 1 TTS	BuTrans®	実施例 1 TTS - BuTrans®	90%信頼区間
t1/2Z	21	52.64	42.59	10.05	[0.32, 19.78]
^a 固定効果として処置、実際の順序および期間ならびに変量効果として順序内の対象による混合効果線形モデルを用いて分析したデータ。解析では、それぞれの処置比較の両方の期間を完了した対象のみを検討した。 ^b 最小二乗平均。 ^c 両方の実施例 1 の TTS および入手可能な BuTrans®の両方のデータを有する対象の数。					

【 0 1 8 9 】

【表 19】

表 5. 4

放出の面積当たりの平均 AUCt (pg・時/ml・cm ²)	
実施例 1 TTS	BuTrans®
1668.39	1624.53

【0190】

【表 20】

10

表 5. 5

実施例 1 の TTS の血漿中濃度における 50%増加に関する BuTrans®と 比較した生物学的同等性評価		
	実施例 1 TTS/ BuTrans® の比率(%)	90%信頼区間(%)
ln(Cmax)	119.77	[102.53; 139.91]
ln(AUCt)	97.43	[83.70; 113.41]
ln(AUCINF)	101.14	[85.04; 120.29]
* 実施例 1 の TTS(6.75mg)の個々の対象データに基づいた計算値。		

20

【0191】

本発明は、特に以下のさらなる項目に関する：

1. ブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムであって、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

30

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レプリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含み、そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩を等モル量で含有する、経皮治療システム。

40

【0192】

2. 上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が 0.7 mg/cm^2 未満のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 1 に記載の経皮治療システム。

【0193】

3. 上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が 0.6 mg/cm^2 未満のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 2 に記載の経皮治療システム。

50

【 0 1 9 4 】

4．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が 0.5 mg/cm^2 未満のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 2 に記載の経皮治療システム。

【 0 1 9 5 】

5．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が 0.5 mg/cm^2 未満のブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 2 に記載の経皮治療システム。

【 0 1 9 6 】

6．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.2 mg/cm^2 から 0.8 mg/cm^2 未満までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 1 に記載の経皮治療システム。

10

【 0 1 9 7 】

7．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.2 mg/cm^2 から 0.7 mg/cm^2 未満までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

【 0 1 9 8 】

8．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.2 mg/cm^2 から 0.6 mg/cm^2 未満までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

20

【 0 1 9 9 】

9．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.2 mg/cm^2 から 0.55 mg/cm^2 未満までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 0 0 】

10．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.2 mg/cm^2 から約 0.5 mg/cm^2 までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 0 1 】

11．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.3 mg/cm^2 から約 0.5 mg/cm^2 までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

30

【 0 2 0 2 】

12．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が約 0.4 mg/cm^2 から約 0.5 mg/cm^2 までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 6 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 0 3 】

13．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、
ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

40

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg まで、もしくはその薬学的に許容しうる塩の等モル量

の範囲である、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 0 4 】

50

14. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量

の範囲である、項目 13 に記載の経皮治療システム。

【0205】

15. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 28 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量、または

ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg まで、もしくはその薬学的に許容する塩の等モル量

の範囲である、項目 13 に記載の経皮治療システム。

【0206】

16. 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、

4.8 cm² を超えて約 8 cm² まで、または

9.5 cm² を超えて約 15 cm² まで、または

19 cm² を超えて約 30 cm² まで、または

28.5 cm² を超えて約 45 cm² まで、または

38 cm² を超えて約 60 cm² まで

の範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0207】

17. 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、

約 5 cm² から約 7 cm² まで、または

約 10 cm² から約 13 cm² まで、または

約 20 cm² から約 26 cm² まで、または

約 30 cm² から約 39 cm² まで、または

約 40 cm² から約 52 cm² まで

の範囲の放出面積を提供する、項目 16 に記載の経皮治療システム。

【0208】

18. 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、

約 5 cm² から約 6 cm² まで、または

約 10 cm² から約 12 cm² まで、または

約 20 cm² から約 24 cm² まで、または

約 30 cm² から約 36 cm² まで、または

約 40 cm² から約 48 cm² まで

の範囲の放出面積を提供する、項目 16 に記載の経皮治療システム。

【0209】

19. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0210】

20. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

10

【0211】

21. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0212】

22. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

20

【0213】

23. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0214】

24. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

30

【0215】

25. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

40

【0216】

26. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0217】

27. 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範

50

囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0218】

28．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0219】

29．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0220】

30．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0221】

31．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0222】

32．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0223】

33．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0224】

34．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0225】

35．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 34 に記載の経皮治療システム。

【0226】

36．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である

10

20

30

40

50

、項目 34 に記載の経皮治療システム。

【0227】

37．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 34 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0228】

38．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 4 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 37 に記載の経皮治療システム。

【0229】

39．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 37 に記載の経皮治療システム。

10

【0230】

40．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000\text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、項目 19、24、29 または 34 ~ 39 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0231】

41．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $8,000\text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUCt を提供する、項目 40 に記載の経皮治療システム。

20

【0232】

42．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $8,000\text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超えて約 $16,000\text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ までの平均 AUCt を提供する、項目 40 に記載の経皮治療システム。

【0233】

43．上記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 2.5 から約 $7.5\text{ }\mu\text{g} / \text{時}$ までの範囲の平均放出速度、および / または約 $5\text{ }\mu\text{g} / \text{時}$ の公称平均放出速度を提供する、項目 19、24、29 または 34 ~ 42 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0234】

44．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

30

【0235】

45．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 44 に記載の経皮治療システム。

【0236】

46．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 44 に記載の経皮治療システム。

40

【0237】

47．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 44 ~ 46 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0238】

48．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 10 cm^2 から約 13 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 47 に記載の経皮治療システム。

【0239】

49．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 47 に記載の経皮治療システム。

50

【0240】

50．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって14,000pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する、項目20、25、30または44～49のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0241】

51．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって16,000pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する、項目50に記載の経皮治療システム。

【0242】

52．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって16,000pg・時/mlを超えて約32,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する、項目50に記載の経皮治療システム。

10

【0243】

53．上記経皮治療システムが、約168時間の投与にわたって約8から約12μg/時までの範囲の平均放出速度、および/または約10μg/時の公称平均放出速度を提供する、項目20、25、30または44～52のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0244】

54．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約16mgまで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目1～12のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

20

【0245】

55．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約14mgまで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目54に記載の経皮治療システム。

【0246】

56．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約12mgまで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目54に記載の経皮治療システム。

【0247】

57．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、19cm²を超えて約30cm²までの範囲の放出面積を提供する、項目54～56のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

30

【0248】

58．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約20cm²から約26cm²までの範囲の放出面積を提供する、項目57に記載の経皮治療システム。

【0249】

59．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約20cm²から約24cm²までの範囲の放出面積を提供する、項目57に記載の経皮治療システム。

【0250】

60．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって28,000pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する、項目21、26、31または54～59のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

40

【0251】

61．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって32,000pg・時/mlを超える平均AUCtを提供する、項目60に記載の経皮治療システム。

【0252】

62．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって32,000pg・時/mlを超えて約64,000pg・時/mlまでの平均AUCtを提供する、項目60に記載の経皮治療システム。

50

【 0 2 5 3 】

6 3 . 上記経皮治療システムが、約 1 6 8 時間の投与にわたって約 1 5 から約 2 5 μ g / 時までの範囲の平均放出速度、および / または約 2 0 μ g / 時の公称平均放出速度を提供する、項目 2 1、2 6、3 1 または 5 4 ~ 6 2 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 4 】

6 4 . 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 1 . 5 m g から約 2 4 m g まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 5 】

6 5 . 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 1 . 5 m g から約 2 1 m g まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 6 4 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 6 】

6 6 . 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 2 . 5 m g から約 1 8 m g まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 6 4 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 7 】

6 7 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、2 8 . 5 c m ² を超えて約 4 5 c m ² までの範囲の放出面積を提供する、項目 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 8 】

6 8 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 3 0 c m ² から約 3 9 c m ² までの範囲の放出面積を提供する、項目 6 7 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 5 9 】

6 9 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 3 0 c m ² から約 3 6 c m ² までの範囲の放出面積を提供する、項目 6 7 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 0 】

7 0 . 上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 1 6 8 時間の投与にわたって 4 2 , 0 0 0 p g ・時 / m l を超える平均 A U C t を提供する、項目 2 2、2 7、3 2 または 6 4 ~ 6 9 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 1 】

7 1 . 上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 1 6 8 時間の投与にわたって 4 8 , 0 0 0 p g ・時 / m l を超える平均 A U C t を提供する、項目 6 0 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 2 】

7 2 . 上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 1 6 8 時間の投与にわたって 4 8 , 0 0 0 p g ・時 / m l を超えて約 9 6 , 0 0 0 p g ・時 / m l までの平均 A U C t を提供する、項目 7 0 に記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 3 】

7 3 . 上記経皮治療システムが、約 1 6 8 時間の投与にわたって約 2 6 から約 3 5 μ g / 時までの範囲の平均放出速度、および / または約 3 0 μ g / 時の公称平均放出速度を提供する、項目 2 2、2 7、3 2 または 6 4 ~ 7 2 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 4 】

7 4 . 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 1 5 m g から約 3 2 m g まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 2 6 5 】

7 5 . 経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩

10

20

30

40

50

基約 15 mg から約 28 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 74 に記載の経皮治療システム。

【0266】

76．経皮治療システムに含有される上記ブプレノルフィンの量が、ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg まで、またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の範囲である、項目 74 に記載の経皮治療システム。

【0267】

77．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 74 ~ 76 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0268】

78．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 77 に記載の経皮治療システム。

【0269】

79．上記ブプレノルフィン含有マトリックス層のサイズが、約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積を提供する、項目 77 に記載の経皮治療システム。

【0270】

80．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する、項目 23、28、33 または 74 ~ 79 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0271】

81．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する、項目 80 に記載の経皮治療システム。

【0272】

82．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超えて約 $128,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ までの平均 AUC t を提供する、項目 80 に記載の経皮治療システム。

【0273】

83．上記経皮治療システムが、約 168 時間の投与にわたって約 36 から約 $45\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ までの範囲の平均放出速度、および / または約 $40\text{ }\mu\text{g}/\text{時}$ の公称平均放出速度を提供する、項目 23、28、33 または 74 ~ 82 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0274】

84．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 72 時間から約 132 時間までの算術平均 tmax を提供する、項目 1 ~ 83 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【0275】

85．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 78 時間から約 126 時間までの算術平均 tmax を提供する、項目 85 に記載の経皮治療システム。

【0276】

86．上記経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約 84 時間から約 120 時間までの算術平均 tmax を提供する、項目 85 に記載の経皮治療システム。

【0277】

87．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、4 % を超えるブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目 1 ~ 87 のいずれかの 1 つに記載の経皮治療システム。

【0278】

88．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリック

10

20

30

40

50

ス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、5%を超えるブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目87に記載の経皮治療システム。

【0279】

89．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、6%を超えるブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目87に記載の経皮治療システム。

【0280】

90．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、7%を超えるブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目87に記載の経皮治療システム。

10

【0281】

91．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約5%から約20%までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目1～90のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0282】

92．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約6%から約20%までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目91に記載の経皮治療システム。

20

【0283】

93．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約7%から約15%までのブプレノルフィン塩基または等モル量のその薬学的に許容しうる塩を含有する、項目91に記載の経皮治療システム。

【0284】

94．上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在する、項目1～93のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0285】

95．上記カルボン酸がレブリン酸である、項目1～94のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

30

【0286】

96．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて4%を超えるレブリン酸を含有する、項目95に記載の経皮治療システム。

【0287】

97．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて5%を超えるレブリン酸を含有する、項目96に記載の経皮治療システム。

【0288】

98．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて6%を超えるレブリン酸を含有する、項目96に記載の経皮治療システム。

40

【0289】

99．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて7%を超えるレブリン酸を含有する、項目96に記載の経皮治療システム。

【0290】

100．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて8%を超えるレブリン酸を含有する、項目9

50

6 に記載の経皮治療システム。

【0291】

101．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて9%またはそれを超えるレプリン酸を含有する、項目96に記載の経皮治療システム。

【0292】

102．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて9%を超えるレプリン酸を含有する、項目96に記載の経皮治療システム。

【0293】

103．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約5%から約20%までのレプリン酸を含有する、項目95に記載の経皮治療システム。

【0294】

104．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約6%から約20%までのレプリン酸を含有する、項目103に記載の経皮治療システム。

【0295】

105．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約7%から約15%までのレプリン酸を含有する、項目103に記載の経皮治療システム。

【0296】

106．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約8%から約15%までのレプリン酸を含有する、項目103に記載の経皮治療システム。

【0297】

107．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約9%から約15%までのレプリン酸を含有する、項目103に記載の経皮治療システム。

【0298】

108．上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記カルボン酸がレプリン酸である、項目1～107のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0299】

109．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン塩基の%量に基づいて同じ%量のブプレノルフィン塩基およびレプリン酸を含有する、項目108に記載の経皮治療システム。

【0300】

110．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン塩基の%量に基づいて、レプリン酸の%量よりも少ない%量のブプレノルフィン塩基を含有する、項目108に記載の経皮治療システム。

【0301】

111．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約5%から約20%までのブプレノルフィン塩基および約5%から約20%までのレプリン酸を含有する、項目108に記載の経皮治療システム。

【0302】

112．上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて、約7%から約15%までのブプレノルフィン塩基および約9%から約15%までのレプリン酸を含有する、項目108に記載の経皮治療システム。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 3 】

1 1 3 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、 $8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の乾燥質量でコーティングされている、項目 1 ~ 1 1 2 のいずれかの 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 4 】

1 1 4 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、 $7 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 3 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 5 】

1 1 5 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、最大 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 3 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 6 】

1 1 6 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 3 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 7 】

1 1 7 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $3 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から約 $8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満までの乾燥質量でコーティングされている、項目 1 ~ 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 8 】

1 1 8 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $4 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から約 $8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満までの乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 7 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 0 9 】

1 1 9 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $5 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から約 $7 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満までの乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 7 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 1 0 】

1 2 0 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $5.5 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から約 $6.5 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満までの乾燥質量でコーティングされている、項目 1 1 7 に記載の経皮治療システム。

【 0 3 1 1 】

1 2 1 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされており、そしてここで上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約 7.5 % のブプレノルフィン塩基を含有し、そしてここでカルボン酸がレブリン酸であり、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約 9 % のレブリン酸を含有する、項目 1 ~ 1 2 0 のいずれかの 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 3 1 2 】

1 2 2 . 上記ブプレノルフィン含有マトリックス層が、約 $6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の乾燥質量でコーティングされており、そしてここで上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そしてブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約 7.5 % のブプレノルフィン塩基を含有し、そしてここでカルボン酸がレブリン酸であり、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて約 10 % のレブリン酸を含有する、項目 1 ~ 1 2 0 のいずれかの 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 3 1 3 】

1 2 3 . 上記ポリマーベースがポリマーベースの感圧接着剤である、項目 1 ~ 1 2 2 のいずれかの 1 つに記載の経皮治療システム。

【 0 3 1 4 】

10

20

30

40

50

124. 上記ポリマーベースが、ポリシロキサンまたはポリイソブチレンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、項目1～123のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0315】

125. 上記ポリマーベースがポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、項目1～124のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0316】

126. 上記ポリマーベースが、アミン抵抗性のポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、項目1～125のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0317】

127. 上記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤であり、そしてポリシロキサンが、アミン抵抗性である、シラノールエンドブロックトポリジメチルシロキサンとシリカ樹脂との縮合反応の生成物であり、そして残存シラノール官能基がトリメチルシロキシ基でキャップされている、項目1～126のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0318】

128. 上記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤であり、そして上記ブプレノルフィン含有マトリックス層の製造のため、ヘプタン中のポリシロキサンを含む感圧接着剤の接着性組成物が用いられる、項目1～127のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0319】

129. 上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、上記カルボン酸がレブリン酸であり、そして上記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤である、項目1～128のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0320】

130. 上記皮膚接触層が、ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～129のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0321】

131. 上記皮膚接触層が、2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテートおよび2-ヒドロキシエチルアクリレートから製造されたポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～130のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0322】

132. 上記皮膚接触層が、ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含み、そして皮膚接触層の製造のため、酢酸エチル中のポリアクリレートを含む感圧接着剤の接着性組成物が用いられる、項目1～131のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0323】

133. 上記ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、上記カルボン酸がレブリン酸であり、上記ポリマーベースが、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤であり、そして上記皮膚接触層が、ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～132のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0324】

134. 上記皮膚接触層が、ポリシロキサンまたはポリイソブチレンを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～133のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0325】

135. 上記皮膚接触層が、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～134のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0326】

136. 上記皮膚接触層が、アミン抵抗性であるポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、項目1～135のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

10

20

30

40

50

【0327】

137. 上記皮膚接触層が、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤を含み、そしてポリシロキサンが、アミン抵抗性である、シラノールエンドブロックトポリジメチルシロキサンとシリカ樹脂との縮合反応の生成物であり、そして残存シラノール官能基がトリメチルシロキシ基でキャップされている、項目1～136のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0328】

138. 上記皮膚接触層が、ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤を含み、そして皮膚接触層の製造のため、ヘプタン中のポリシロキサンを含む感圧接着剤の接着性組成物が用いられる、項目1～137のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

10

【0329】

139. 上記皮膚接触層が、 6 mg/cm^2 未満の乾燥質量でコーティングされる、項目1～138のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

【0330】

140. 上記皮膚接触層が、 5 mg/cm^2 未満の乾燥質量でコーティングされる、項目139に記載の経皮治療システム。

【0331】

141. 上記皮膚接触層が、 4 mg/cm^2 未満の乾燥質量でコーティングされる、項目139に記載の経皮治療システム。

【0332】

142. 上記皮膚接触層が、約 1 mg/cm^2 から 6 mg/cm^2 未満までの乾燥質量でコーティングされる、項目1～138のいずれかの1つに記載の経皮治療システム。

20

【0333】

143. 上記皮膚接触層が、約 1 mg/cm^2 から約 5 mg/cm^2 までの乾燥質量でコーティングされる、項目142に記載の経皮治療システム。

【0334】

144. 上記皮膚接触層が、約 1 mg/cm^2 から約 4 mg/cm^2 までの乾燥質量でコーティングされる、項目142に記載の経皮治療システム。

【0335】

145. 上記皮膚接触層が、約 1 mg/cm^2 から約 3 mg/cm^2 までの乾燥質量でコーティングされる、項目142に記載の経皮治療システム。

30

【0336】

146. 上記皮膚接触層が、約 1.5 mg/cm^2 から約 2.5 mg/cm^2 までの乾燥質量でコーティングされる、項目142に記載の経皮治療システム。

【0337】

147. 経皮治療システム全体の接着性を増強するため、上記ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、より大きな活性物質非含有自己粘着層構造体に取り付けられている、項目1～146のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0338】

148. 上記活性物質非含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層、およびポリアクリレートを含む感圧接着剤の、活性物質非含有感圧接着剤層を含む、項目147に記載の経皮治療システム。

40

【0339】

149. 上記感圧接着剤が、2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテートおよび2-ヒドロキシエチルアクリレートから製造されたポリアクリレートを含む、項目148に記載の経皮治療システム。

【0340】

150. 上記感圧接着剤がポリアクリレートを含み、そして活性物質非含有自己粘着層の製造のため、酢酸エチル中にポリアクリレートを含む感圧接着剤の接着性組成物が用いられる、項目148に記載の経皮治療システム。

50

【0341】

151. 上記活性物質非含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層、およびポリシロキサンを含む感圧接着剤の、活性物質非含有感圧接着剤層を含む、項目147に記載の経皮治療システム。

【0342】

152. 上記感圧接着剤が、アミン抵抗性であるポリシロキサンを含む、項目151に記載の経皮治療システム。

【0343】

153. 上記感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そしてポリシロキサンが、アミン抵抗性である、シラノールエンドブロックトリジメチルシロキサンとシリカ樹脂との縮合反応の生成物であり、そして残存シラノール官能基がトリメチルシロキシ基でキャップされている、項目151に記載の経皮治療システム。

10

【0344】

154. 上記感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして活性物質非含有自己粘着層の製造のため、ヘプタン中のポリシロキサンを含む感圧接着剤の接着性組成物が用いられる、項目151に記載の経皮治療システム。

【0345】

155. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして25 およびヘプタン中固形分60%で約150 mPa秒を超える溶液粘度を特徴とする、項目1~154のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

20

【0346】

156. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして25 およびヘプタン中固形分60%で約200 mPa秒から約700 mPa秒までの溶液粘度を特徴とする、項目155に記載の経皮治療システム。

【0347】

157. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして25 およびヘプタン中固形分60%で約350 mPa秒から約600 mPa秒までの溶液粘度を特徴とする、項目155に記載の経皮治療システム。

【0348】

158. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして25 およびヘプタン中固形分60%で約480 mPa秒から約550 mPa秒まで、または代わりに約400から480 mPa秒未満の溶液粘度を特徴とする、項目155に記載の経皮治療システム。

30

【0349】

159. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリシロキサンを含み、そして25 およびヘプタン中固形分60%で約500 mPa秒または代わりに約450 mPa秒の溶液粘度を特徴とする、項目155に記載の経皮治療システム。

【0350】

160. 上記ポリマーベースの感圧接着剤がポリアクリレートを含み、そして20分で少なくとも約20 N/25 mmの、24分で少なくとも約25 N/25 cmの、1週間で少なくとも約30 N/25 mmの180°剥離、および少なくとも15 N/25 mm²の、または少なくとも20 N/25 mm²の、または少なくとも22 N/25 mm²のループタックを提供することを特徴とする、項目1~150のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

40

【0351】

161. ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記経皮治療システムが、皮膚採取処理した(dermatomed)ヒト皮膚を用いてフランツ拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって1.1 μg/cm²・時を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、項目1~160のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0352】

50

162. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって $1.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、項目161に記載の経皮治療システム。

【0353】

163. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって $1.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、項目161に記載の経皮治療システム。

【0354】

164. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって $1.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、項目161に記載の経皮治療システム。

10

【0355】

165. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ を超える平均累積皮膚透過速度を提供する、項目161に記載の経皮治療システム。

【0356】

166. ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $1.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ から約 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ までの平均累積皮膚透過速度を提供する、項目1～160のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

20

【0357】

167. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $1.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ から約 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ までの平均累積皮膚透過速度を提供する、項目166に記載の経皮治療システム。

【0358】

168. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $1.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ から約 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ までの平均累積皮膚透過速度を提供する、項目166に記載の経皮治療システム。

【0359】

169. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ から約 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ までの平均累積皮膚透過速度を提供する、項目166に記載の経皮治療システム。

30

【0360】

170. ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $185 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目1～169のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0361】

171. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目170に記載の経皮治療システム。

40

【0362】

172. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目170に記載の経皮治療システム。

【0363】

173. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $235 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目170に記載の経皮治療システム。

【0364】

50

174. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $250 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目170に記載の経皮治療システム。

【0365】

175. ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ から約 $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ までのブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目1～169のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0366】

176. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ から約 $350 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ までのブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目175に記載の経皮治療システム。

【0367】

177. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $235 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ から約 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ までのブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目175に記載の経皮治療システム。

【0368】

178. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、168時間の試験にわたって約 $250 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ から約 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ までのブプレノルフィン塩基の累積放出を提供する、項目175に記載の経皮治療システム。

【0369】

179. ブプレノルフィンがブプレノルフィン塩基の形態で存在し、そして上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、

最初の8時間で $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

8時間目から24時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

24時間目から32時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

32時間目から48時間目まで $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

48時間目から72時間目まで $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

72時間目から144時間目まで $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、および

144時間目から168時間目まで $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する、項目1～178のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

【0370】

180. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セルで測定して、

最初の8時間で $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

8時間目から24時間目まで $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

24時間目から32時間目まで $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

32時間目から48時間目まで $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

48時間目72時間目まで $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

72時間目から144時間目まで $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、および

144時間目から168時間目まで $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する、項目179に記載の経皮治療システム。

【0371】

181. 上記経皮治療システムが、皮膚採取処理したヒト皮膚を用いてフラント拡散セル

で測定して、

最初の 8 時間で $1 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 4 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、
 8 時間目から 24 時間目まで $20 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 40 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、
 24 時間目から 32 時間目まで $20 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 40 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、
 32 時間目から 48 時間目まで $40 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 60 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、
 48 時間目から 72 時間目まで $50 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 80 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、
 72 時間目から 144 時間目まで $60 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 100 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 、および
 144 時間目から 168 時間目まで $15 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2$

のブプレノルフィン塩基の非累積皮膚透過速度を提供する、項目 179 に記載の経皮治療システム。

10

【0372】

182．経皮治療システムであって、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

20

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 $0.8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含み、

そしてここで該ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、ブプレノルフィン含有マトリックス層の最初の組成物の乾燥質量に基づいて 9 % を超えるレブリン酸を含有する、経皮治療システム。

30

【0373】

183．経皮治療システムであって、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、

A) ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン塩基不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン塩基含有マトリックス層であって、

a) ポリシロキサンを含むポリマーベースの感圧接着剤、

b) ブプレノルフィン塩基、および

c) 該ブプレノルフィン塩基がその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてレブリン酸ブプレノルフィン塩基混合物が、該感圧接着剤中に分散された沈着物を形成するような十分な量のレブリン酸を含むマトリックス層と、

40

C) ポリアクリレートを含むポリマーベースの感圧接着剤を含む、該ブプレノルフィン塩基含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、ここで該ブプレノルフィン塩基含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィン塩基を $0.8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 未満の量で含有する、経皮治療システム。

【0374】

184．以下から選択されるブプレノルフィンを経皮投与するためのブプレノルフィンを含む経皮治療システム：

50

ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含含有し、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $7,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する第 1 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含含有し、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $14,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する第 2 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含含有し、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $28,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する第 3 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含含有し、そして 28.5 cm^2 を超えて約 45 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $42,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する第 4 の経皮治療システム；および

ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 32 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含含有し、そして 38 cm^2 を超えて約 60 cm^2 までの範囲のサイズの放出面積を提供し、そして対象集団に単回投与した後、約 168 時間の投与にわたって $62,000 \text{ pg} \cdot \text{時} / \text{ml}$ を超える平均 AUC t を提供する第 5 の経皮治療システム。

【0375】

185. 項目 184 に記載の経皮治療システムであって、

第 1 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3.5 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第 2 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 7 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 5 cm^2 から約 7 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第 3 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 14 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 20 cm^2 から約 26 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第 4 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 11.5 mg から約 21 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 30 cm^2 から約 39 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第 5 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 15 mg から約 28 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 40 cm^2 から約 52 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供する、経皮治療システム。

【0376】

186. 項目 184 に記載の経皮治療システムであって、

第 1 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 3 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そして約 5 cm^2 から約 6 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第 2 の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 6 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含含有し、そ

10

20

30

40

50

して約 10 cm^2 から約 12 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第3の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 12 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィン含有し、そして約 20 cm^2 から約 24 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第4の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 12.5 mg から約 18 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィン含有し、そして約 30 cm^2 から約 36 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供し；そして

第5の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 18.5 mg から約 24 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィン含有し、そして約 40 cm^2 から約 48 cm^2 までの範囲の放出面積のサイズを提供する、経皮治療システム。

10

【0377】

187. 項目184～186のいずれかの1つに記載の経皮治療システムであって、

第1の経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $8,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均AUCtを提供し；そして

第2の経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $16,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均AUCtを提供し；そして

第3の経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $32,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均AUCtを提供し；そして

第4の経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $48,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均AUCtを提供し；そして

20

第5の経皮治療システムが、対象集団に単回投与した後、約168時間の投与にわたって $64,000\text{ pg}\cdot\text{時}/\text{ml}$ を超える平均AUCtを提供する、経皮治療システム。

【0378】

188. 項目184～187のいずれか1つに記載の、第1、第2、第3、第4および第5の経皮治療システムから選択される少なくとも2つの経皮治療システムを含む経皮治療システムのセット。

【0379】

189. 患者の皮膚に上記経皮治療システムを7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための項目1～188のいずれか1つに記載の経皮治療システム。

30

【0380】

190. 患者の皮膚に上記経皮治療システムを168時間適用することによる、項目189に記載の経皮治療システム。

【0381】

191. 項目1～188のいずれか1つに記載の経皮治療システムを、患者の皮膚に7日間適用することによる患者の疼痛を治療する方法。

【0382】

192. 項目1～188のいずれか1つに記載の経皮治療システムを、患者の皮膚に7日間適用することによる患者の疼痛を治療する方法。

40

【0383】

193. 項目1～190のいずれか1つに記載のブプレノルフィンを経皮投与するための経皮治療システムを製造する方法であって、

1. a) ポリマー

b) ブプレノルフィン塩基またはその薬学的に許容しうる塩

c) カルボン酸、および

d) 溶媒

を含むブプレノルフィン含有組成物を提供するステップと、

2. 該ブプレノルフィン含有組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム上にコーティングするステップと、

50

3. 該コーティングされたブプレノルフィン含有組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有するブプレノルフィン含有マトリックス層を提供するステップと、

4. 該ブプレノルフィン含有マトリックス層を裏打ち層に積層するステップと、

5. ポリマーベースの感圧接着剤を含む接着剤組成物を提供するステップと、

6. 該接着剤組成物を、所望のコーティング乾燥質量を提供する量でフィルム上にコーティングするステップと、

7. 該コーティングされた接着剤組成物を乾燥して所望のコーティング乾燥質量を有する皮膚接触層を提供するステップと、

8. ステップ4のブプレノルフィン含有マトリックス層から該フィルムを除去し、そして該ブプレノルフィン含有マトリックス層をステップ7の該皮膚接触層に積層してブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を提供するステップと、

9. 所望の放出面積を有するブプレノルフィン含有自己粘着層構造体から個々のシステムを打抜くステップと、

10. 場合により、ブプレノルフィン含有自己粘着層構造体の個々のシステムよりも大きな活性物質非含有感圧接着剤層および裏打ち層をも含む活性物質非含有自己粘着層構造体を、個々のシステムに接着するステップとを含む方法。

【0384】

194. 5つの異なる経皮治療システム、第1、第2、第3、第4および第5の経皮治療システムから選択される、ブプレノルフィンを経皮投与するための2つから5つの異なる経皮治療システムのセットであって、5つの異なる経皮治療システムのそれぞれが、

A) ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層と、

B) 該ブプレノルフィン不透過性の裏打ち層上のブプレノルフィン含有マトリックス層であって、

a) ポリマーベース、

b) ブプレノルフィン、および

c) 該ブプレノルフィンがその中に可溶化されて混合物を形成し、そしてカルボン酸ブプレノルフィン混合物がポリマーベース中に分散された沈着物を形成するような十分な量の、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されるカルボン酸

を含むマトリックス層と、

C) ポリマーベースの感圧接着剤を含む該ブプレノルフィン含有マトリックス層上の皮膚接触層と

を含むブプレノルフィン含有自己粘着層構造体を含み、

そして場合により、ここでブプレノルフィン含有自己粘着層構造体が、該ブプレノルフィンをブプレノルフィン塩基 0.8 mg/cm^2 未満の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量で含み、

そしてここで、

第1の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 1 mg から約 4 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして 4.8 cm^2 を超えて約 8 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第2の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 3.5 mg から約 8 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして 9.5 cm^2 を超えて約 15 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第3の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約 6.5 mg から約 16 mg までの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含有し、そして 19 cm^2 を超えて約 30 cm^2 までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第4の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約11.5mgから約24mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして28.5cm²を超えて約45cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第5の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約15mgから約32mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の該ブプレノルフィンを含出し、そして38cm²を超えて約60cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの該ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し、ここで、5つの異なる経皮治療システムは、第1から第5の経皮治療システムまで放出面積およびブプレノルフィンの量が増加しているセット。

【0385】

195. 項目194に記載のセットであって、

第1の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約1mgから約3.5mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約5cm²から約7cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第2の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約7mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約5cm²から約7cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第3の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約14mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約20cm²から約26cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第4の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約11.5mgから約21mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約30cm²から約39cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第5の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約15mgから約28mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約40cm²から約52cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供する、セット。

【0386】

196. 項目194に記載のセットであって、

第1の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約1mgから約3mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約5cm²から約6cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第2の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約3.5mgから約6mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約10cm²から約12cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第3の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約6.5mgから約12mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約20cm²から約24cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

第4の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約12.5mgから約18mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約30cm²から約36cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供し；そして

10

20

30

40

50

第5の経皮治療システムが、ブプレノルフィン塩基約18.5mgから約24mgまでの範囲の量またはその薬学的に許容しうる塩の等モル量の上記ブプレノルフィンを含出し、そして約40cm²から約48cm²までの範囲の放出面積を提供するサイズの上記ブプレノルフィン含有マトリックス層を提供するセット。

【0387】

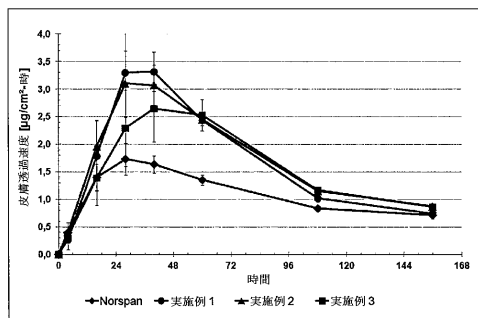
197. 上記選択された経皮治療システムを、患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法に使用するための、項目194～196のいずれか1つに記載のセットから選択された経皮治療システム。

【0388】

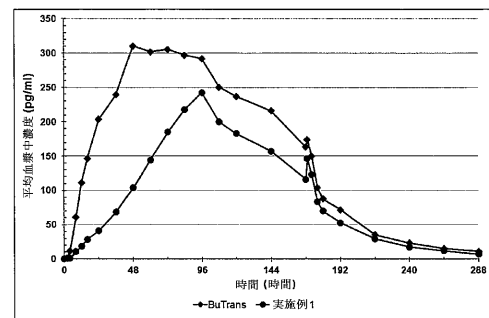
198. 項目194～196のいずれか1つに記載のセットから選択された経皮治療システムを、患者の皮膚に7日間適用することによって患者の疼痛を治療する方法。

10

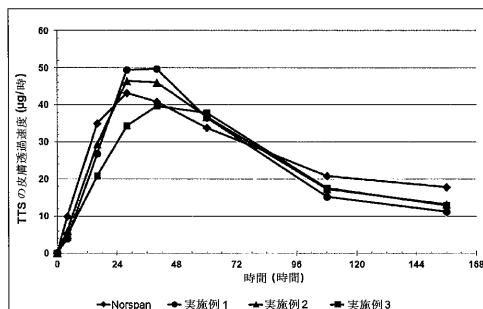
【図1】



【図3】



【図2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/076325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61K31/485 A61P25/04
ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2010/119585 A1 (HILLE THOMAS [DE] ET AL) 13 May 2010 (2010-05-13) cited in the application paragraph [0005] - paragraph [0006]; paragraph [0021] - paragraph [0022]; figure 2 paragraph [0024] - paragraph [0025] paragraph [0027] examples claims</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-47

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2014

Date of mailing of the international search report

13/05/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/076325

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Anonymous: "Butrans (buprenorphine) Transdermal System prescribing information", drugs@FDA</p> <p>June 2010 (2010-06), XP002723714, Retrieved from the Internet: URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021306s0001b1.pdf [retrieved on 2014-04-23] page 1 paragraph [0011]; figure 1 paragraph [12.3]; table 6</p>	1-47
A	<p>PLOSKER GREG L: "Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h Transdermal Patch: A Review of its Use in the Management of Chronic Non-Malignant Pain", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 71, no. 18, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 2491-2509, XP008168985, ISSN: 0012-6667, DOI: 10.2165/11208250-000000000-00000 abstract paragraph [03.1]</p>	1-47
A	<p>WO 2004/054553 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]; REIDENBERG BRUCE E [US]; SPYKER DANIEL A [US]) 1 July 2004 (2004-07-01) page 5, line 13 - page 7, line 4 examples claims</p>	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/076325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010119585	A1	13-05-2010	AR 064268 A1 25-03-2009
		AU 2007323387 A1 29-05-2008	
		BR P10719115 A2 10-12-2013	
		CA 2670290 A1 29-05-2008	
		CN 101528207 A 09-09-2009	
		DE 102006054731 A1 29-05-2008	
		EP 2094249 A2 02-09-2009	
		HK 1132921 A1 19-09-2013	
		JP 2010510259 A 02-04-2010	
		JP 2014028844 A 13-02-2014	
		KR 20090082410 A 30-07-2009	
		NZ 575500 A 22-12-2011	
		RU 2009123368 A 27-12-2010	
		TW 200836776 A 16-09-2008	
		US 2010119585 A1 13-05-2010	
		WO 2008061625 A2 29-05-2008	
		ZA 200901695 A 27-01-2010	

WO 2004054553	A1	01-07-2004	AT 400258 T 15-07-2008
		AU 2003297073 A1 09-07-2004	
		AU 2010201479 A1 06-05-2010	
		CA 2510223 A1 01-07-2004	
		DK 1572167 T3 13-10-2008	
		EP 1572167 A1 14-09-2005	
		ES 2310262 T3 01-01-2009	
		IL 169056 A 31-01-2012	
		JP 5054893 B2 24-10-2012	
		JP 2006513184 A 20-04-2006	
		JP 2010285457 A 24-12-2010	
		MX PA05006334 A 26-08-2005	
		NZ 539936 A 29-06-2007	
		PT 1572167 E 03-10-2008	
		SI 1572167 T1 31-12-2008	
		US 2004126416 A1 01-07-2004	
		WO 2004054553 A1 01-07-2004	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, LT, 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 ケヴィン・ジョン・スミス
 イギリス国ケンブリッジシャー シービー 4 0 ジーダブル・ケンブリッジ・ミルトンロード・ケンブリッジサイエンスパーク 1 9 1 . ムンディファーマリサーチリミテッド

(72) 発明者 ジリアン・エリザベス・マンディン
 イギリス国ケンブリッジシャー シービー 4 0 ジーダブル・ケンブリッジ・ミルトンロード・ケンブリッジサイエンスパーク 1 9 1 . ムンディファーマリサーチリミテッド

(72) 発明者 ヘレン・エリザベス・ジョンソン
 イギリス国ケンブリッジシャー シービー 4 0 ジーダブル・ケンブリッジ・ミルトンロード・ケンブリッジサイエンスパーク 1 9 1 . ムンディファーマリサーチリミテッド

(72) 発明者 トーマス・ヒレ
 ドイツ連邦共和国 5 6 5 6 7 ノイヴィート・シュタインシュトラッセ 3 9

F ターム (参考) 4C076 AA71 AA74 AA94 BB31 CC01 DD41 EE04 EE09 EE27 FF31
 FF68
 4C086 AA01 CB23 MA03 MA05 MA63 NA05 NA10 NA12 ZA08