

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5714910号
(P5714910)

(45) 発行日 平成27年5月7日(2015.5.7)

(24) 登録日 平成27年3月20日(2015.3.20)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 26 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542386 (P2010-542386)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月9日(2009.1.9)
 (65) 公表番号 特表2011-509310 (P2011-509310A)
 (43) 公表日 平成23年3月24日(2011.3.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/030662
 (87) 国際公開番号 W02009/089494
 (87) 国際公開日 平成21年7月16日(2009.7.16)
 審査請求日 平成24年1月10日(2012.1.10)
 (31) 優先権主張番号 61/020, 139
 (32) 優先日 平成20年1月9日(2008.1.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/043, 037
 (32) 優先日 平成20年4月7日(2008.4.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509098582
 チャールストン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国フロリダ州33477, ジュピター, ノース・ユーエス・ハイウェイ 11001, スイート 500
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 下記(i)および(ii)を含む即放層：
 (i) プロメタジンまたは薬学的に許容可能なその塩である制吐剤、および
 (ii) ケイ化微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムを含有する、薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクル；ならびに
 (b) 下記(i)～(iii)を含む制御放出層：
 (i) ヒドロコドン、オキシコドン、フェンタニル、トラマドール、または薬学的に許容可能なその塩である、オピオイド鎮痛剤、
 (ii) 非オピオイド鎮痛剤、および
 (iii) ケイ化微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を含有する、薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクル
 を含んでなる二層錠剤であって、

即放層が、(A)約75mg～約150mgのケイ化微結晶性セルロース、(B)約10mg～約20mgのクロスカルメロースナトリウム、および(C)約0.5mg～約2mgのステアリン酸マグネシウムを含有し、

制御放出層が、(a)約75mg～約250mgのケイ化微結晶性セルロース、(b)約10mg～約40mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、(c)約0.5mg～約5mgのステアリン酸マグネシウム、および(d)約0.5mg～約5mgステアリン

酸を含有し、

約 90% の制吐剤が投与後約 1 分～約 20 分で放出されるか、約 100% の制吐剤が投与後約 40 分で放出され；投与後約 5 分～約 10 分以内に約 30%～約 60% のオピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤が放出されるか、または投与後約 60 分以内に約 90%～約 100% のオピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤が放出される、二層錠剤。

【請求項 2】

非オピオイド鎮痛剤が、アセトアミノフェン、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブプロフェン、フルピプロフェン、ケタプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、スプロフェン、アスピリン、またはその薬学的に許容可能な塩である請求項 1 に記載の二層錠剤。

10

【請求項 3】

前記オピオイド鎮痛剤がヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 または 2 に記載の二層錠剤。

【請求項 4】

前記オピオイド鎮痛剤が重酒石酸ヒドロコドンである、請求項 3 に記載の二層錠剤。

【請求項 5】

前記オピオイド鎮痛剤がオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 または 2 に記載の二層錠剤。

【請求項 6】

前記オピオイド鎮痛剤が塩酸オキシコドンである、請求項 5 に記載の二層錠剤。

20

【請求項 7】

前記制吐剤が塩酸プロメタジンである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤

【請求項 8】

前記非オピオイド鎮痛剤がアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 9】

前記非オピオイド鎮痛剤がイブプロフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 10】

前記オピオイド鎮痛剤が約 5 mg または約 10 mg のオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 5 に記載の二層錠剤。

30

【請求項 11】

プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、およびオピオイド鎮痛薬が、約 (1～2) : (40～45) : (1～2) の質量比である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 12】

プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、およびヒドロコドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩が、約 (1.67) : (43.33) : (1) の質量比である、請求項 11 に記載の二層錠剤。

40

【請求項 13】

即放層が約 11 mg～約 14 mg のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、制御放出層が約 6.5 mg～約 8.5 mg のヒドロコドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩、および約 290 mg～360 mg のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1～8、および 10～12 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 14】

(a) 即放層が約 12.5 mg のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み；(b) 制御放出層が約 325 mg のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な

50

塩、および約 7.5 mg のヒドロコドン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1 ~ 4、7、8、および 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 15】

(a) 即放層が約 12.5 mg の塩酸プロメタジンを含み；(b) 制御放出層が約 32.5 mg のアセトアミノフェン、および約 7.5 mg の重酒石酸ヒドロコドンを含む、請求項 14に記載の二層錠剤。

【請求項 16】

さらにオピオイドアンタゴニストを含む、請求項 1 ~ 15のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 17】

オピオイドアンタゴニストが、ナルメフェン、ナロキソン、ナルトレキソン、シクラザシン、レバロルファン、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 16に記載の二層錠剤。

【請求項 18】

乱用抑止剤をさらに含む、請求項 1 ~ 17のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 19】

乱用抑止剤が、ナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩、硫酸亜鉛、またはラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 18に記載の組成物。

【請求項 20】

さらに刺激薬を含む、請求項 1 ~ 19のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 21】

刺激薬が、アミノフィリン、カフェイン、ジフィリン、オキシトリフィリン、テオフィリン、アンフェタミン、ベンズフェタミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、マジンドール、メタンフェタミン、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、ペモリン、シブトラミン、モダフィニル、アトモセチン、フェンジメトリジン、フェンテラミン、アドラフィニル、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、シネフリン、アンフェタミニル、フルフェノレックス、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 20に記載の二層錠剤。

【請求項 22】

対象における疼痛を治療するために使用される、請求項 1 ~ 21のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 23】

対象における(1)頭痛、または(2)羞明を治療するために使用される、請求項 1 ~ 21のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 24】

(1)前記頭痛が、片頭痛、群発性頭痛、持続性片側性頭痛、または慢性頭痛、緊張性頭痛、または慢性緊張性頭痛であり、そして、

(2)前記羞明が片頭痛に関連する、請求項 23に記載の二層錠剤。

【請求項 25】

対象におけるオピオイド鎮痛剤の使用に関連する有害作用の軽減に使用される、請求項 1 ~ 21のいずれか 1 項に記載の二層錠剤。

【請求項 26】

有害作用が、嘔気、または嘔吐である、請求項 25に記載の二層錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2008年1月9日に出願された米国仮特許出願第61/020,139号、2008年4月7日に出願された同第61/043,037号、2008年6月11日に出願された同第61/060,758号の利益を主張し、これらの各々は、その全体を

10

20

30

40

50

本明細書中において参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

利用可能な疼痛投薬法は、嘔気、嘔吐、発疹、および鎮静などの有害作用を有し得る。かかる有害作用の結果として、多数の被験体は有害作用に起因する疼痛のために有効な緩和に必要な推奨投薬量に耐えることができない。したがって、有害作用の軽減に有効な治療薬が依然として必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0003】

発明の概要

1つの実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛薬(opioid analgesic)、(b)刺激薬(stimulant)、(c)制吐薬(antiemetic)、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

【0004】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オキシコドン(oxycodone)またはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロメタジン(promethazine)またはその薬学的に許容可能な塩、(c)モダフィニル(modafinil)またはその薬学的に許容可能な塩、および(d)ナルトレキソン(naltrexone)またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

20

【0005】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)モルヒネ(morphine)またはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および(c)モダフィニルまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

【0006】

別の実施形態では、本発明は、有効量のブタルビタール(butalbital)またはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェン(acetaminophen)、およびプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

30

【0007】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤(opioid analgesic agent)、(b)制吐剤(anti-emetic agent)、および(c)遮断剤(beta blocker)、セロトニン受容体アゴニスト(serotonin receptor agonist)、血管収縮薬(vasoconstrictor)、抗血小板剤(anti-platelet agent)、抗痙攣薬(anti-convulsant)、トリプタン(triptan)、麦角(ergot)、またはカルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体アンタゴニスト(calcitonin-gene-related peptide receptor antagonist)、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

40

【0008】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤および(b)スマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

【0009】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)スマトリプタンまたはその薬学的

50

に許容可能な塩および(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物を提供する。

【0010】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)Cox-2阻害剤(Cox-2 inhibitor agent)、抗鬱剤(anti-depressant agent)、抗痙攣剤、抗コリン作用剤(anti-cholinergic agent)、NMDA受容体アンタゴニスト剤(NMDA receptor antagonist agent)、麻酔剤(anesthetic agent)、または₂-アドレナリン受容体アゴニスト剤(₂-adrenoreceptor agonist agent)、(c)オピオイドアンタゴニスト剤(opioid antagonist agent)、(d)オピオイド剤(opioid agent)の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

10

【0011】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)非オピオイド鎮痛剤、(c)シクラザシン(cyclazacine)またはレバロルファン(levallorphan)、(d)オピオイド鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および(2)薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0012】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)非オピオイド鎮痛剤、(c)制吐薬、(d)乱用抑止剤(abuse deterrent agent)、および(2)薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物を提供する。1つの実施形態では、乱用抑止剤は、ナイアシン(niacin)またはその薬学的に許容可能な塩、硫酸亜鉛(zinc sulfate)、またはラウリル硫酸ナトリウム(sodium lauryl sulfate)である。

20

【0013】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)非オピオイド鎮痛剤、(c)オピオイドアンタゴニスト剤、(d)アプレピタント(aprepitant)、ペルフェナジン(perphenazine)、アセチルロイシンモノエタノールアミン(acetylleucine monoethanolamine)、アザセトロン(azasetron)、ベンズキナミド(benzquinamide)、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド(bromopride)、クレボプリド(clebopride)、ジフェニドール(diphenidol)、メタラタル(methallatal)、メトピマジン(metopimazine)、オキシペルンドシル(oxyperndyl)、ピパマジン(pipamazine)、スルピリド(sulpiride)、チエチルペラジン(thiethylperazine)、チオプロペラジン(thioproperazine)、またはその薬学的に許容可能な塩、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

30

【0014】

別の実施形態では、本発明は、(1)約6.5mg~約8.5mgのヒドロコドン(hydrocodone)またはその薬学的に許容可能な塩および約290~約360mgのアセトアミノフェンまたは薬学的に許容可能な塩(pharmaceutically salt)を含む制御放出層、および(2)約11mg~約14mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩(pharmaceutically salt)を含む即放層を含む二層錠剤を提供する。別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩および(b)1つまたは複数の制吐薬またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む二層錠剤を提供する。

40

【0015】

50

別の実施形態では、本発明は、(1)(a)約6.5mg~約8.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)約290~約360mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)約135mg~約170mgのケイ化微結晶性セルロース(silicified microcrystalline cellulose)、(d)約17mg~約23mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース(hydroxy methyl propyl cellulose)、(e)約1mg~約4mgのステアリン酸マグネシウム(magnesium stearate)、および(f)約1mg~約4mgのステアリン酸(stearic acid)を含む制御放出層、ならびに(2)(a)約11mg~約14mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)約100mg~約140mgのケイ化微結晶性セルロース、(c)約12mg~約18mgのクロスカルメロスナトリウム(croscarmellose sodium)、および(d)約0.8mg~約1.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む即放層を含む二層錠剤を提供する。

10

【0016】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)ヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩あるいはオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および(d)約0.75mgのナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物を提供する。

20

【0017】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および(c)ナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物を提供する。

【0018】

別の実施形態では、本発明は、(1)有効量の(a)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロポキシフェン(propoxyphene)またはその薬学的に許容可能な塩、(c)ナプロキセン(naproxen)またはその薬学的に許容可能な塩、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物を提供する。

30

【0019】

別の実施形態では、本発明は、有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)制吐剤または抗ヒスタミン(antihistamine)、および(c)刺激剤(stimulant agent)を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)制吐剤、および(c)刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、片頭痛を治療または防止する方法を提供する。

40

【0021】

別の実施形態では、本発明は、有効量の(a)オピオイド鎮痛剤および(b)制吐剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、頭痛を治療または防止する方法を提供する。1つの実施形態では、頭痛は、片頭痛、群発性頭痛、または持続性片側性頭痛である。別の実施形態では、頭痛は、慢性頭痛、緊張性頭痛、または慢性緊張性頭痛である。

【0022】

別の実施形態では、本発明は、有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)制吐剤、および(c)非オピオイド鎮痛剤を、必要とする被験体に投与する工程を含み、被験体が約65歳以上である、疼痛の治療方法を提供する。

【0023】

50

別の実施形態では、本発明は、有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、および (b) 制吐剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、羞明を治療または防止する方法を提供する。1つの実施形態では、羞明は片頭痛に関連する。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、本発明は、(1) 有効量の (a) トリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩および (b) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを、必要とする被験体に投与する工程を含む、頭痛を治療または防止する方法を提供する。1つの実施形態では、トリプタンはスマトリプタンである。別の実施形態では、頭痛は片頭痛である。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、本発明は、(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、(b) C o x - 2 阻害剤、抗鬱剤、抗痙攣剤、抗コリン作用剤、N M D A 受容体アンタゴニスト剤、麻酔剤、または α_2 - アドレナリン受容体アゴニスト剤、(c) オピオイドアンタゴニスト剤、(d) オピオイド剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、本発明は、(1) 約 6 . 5 m g ~ 約 8 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および約 2 9 0 ~ 約 3 6 0 m g のアセトアミノフェンまたは薬学的に許容可能な塩 (p h a r m a c e u t i c a l l y s a l t) を含む制御放出層、ならびに (2) 約 1 1 m g ~ 約 1 4 m g のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩 (p h a r m a c e u t i c a l l y s a l t) を含む即放層を含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本発明は、(1) 有効量の (a) オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および (b) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、本発明は、(1) (a) 約 6 . 5 m g ~ 約 8 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) 約 2 9 0 ~ 約 3 6 0 m g のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c) 約 1 3 5 m g ~ 約 1 7 0 m g のケイ化微結晶性セルロース、(d) 約 1 7 m g ~ 約 2 3 m g のヒドロキシメチルプロピルセルロース、(e) 約 1 m g ~ 約 4 m g のステアリン酸マグネシウム、および (f) 約 1 m g ~ 約 4 m g のステアリン酸を含む制御放出層、ならびに (2) (a) 約 1 1 m g ~ 約 1 4 m g のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) 約 1 0 0 m g ~ 約 1 4 0 m g のケイ化微結晶性セルロース、(c) 約 1 2 m g ~ 約 1 8 m g のクロスカルメロースナトリウム、および (d) 約 0 . 8 m g ~ 約 1 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む即放層を含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、本発明は、(1) 有効量の (a) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) プロボキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c) ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の1つの実施形態では、組成物は二層錠剤の形態であり、二層錠剤は即放層および制御放出層を含み、各層は1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

本発明のさらに別の実施形態では、二層錠剤は有効量の制吐薬を含み、制吐薬は経口投与の約 5 ~ 約 10 分後の被験体の胃内で約 70 % ~ 約 80 % 溶出することができる。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の実施形態では、二層錠剤は有効量のオピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬を含み、オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬は経口投与の約 5 ~ 約 10 分後の被験体の胃内で約 30 % ~ 約 60 % 溶出することができる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛薬、 (b) 刺激薬、 (c) 制吐薬、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

10

(項目 2)

前記組成物が即放層および制御放出層を含む経口投薬形態であり、前記即放層が制吐薬および刺激薬を含み、前記制御放出層がオピオイド鎮痛薬を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロコドン、オキシコドン、モルヒネ、ジアモルヒネ、コデイン、ペチジン、アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、酢酸レボメタジル、レボルファノール、メペリジン、メタドン、硫酸モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スフェンタニル、またはトラマドール、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、

20

前記制吐薬が、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメチオベンザミド、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビス、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、またはプロボフォル、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、

30

前記刺激薬が、アミノフィリン、カフェイン、ジフィリン、オキシトリフィリン、テオフィリン (theophylline)、アンフェタミン、ベンズフェタミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、マジンドール、メタンフェタミン、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、ペモリン、シブトラミン、モダフィニル、アトモキセチン、フェンジメトリジン、フェンテラミン、アドラフィニル、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン (pseudoephedrine)、シネフリン、アンフェタミニル、またはフルフェノレックス、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の組成物。

40

(項目 4)

前記オピオイド鎮痛薬がヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 2 に記載の組成物。

(項目 5)

前記制吐薬がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 6)

前記刺激薬がモダフィニルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 7)

50

前記刺激薬がカフェインまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 8)

前記組成物が、オキシカム、Cox-2 阻害薬、NSAID 鎮痛薬、NMDA 受容体アンタゴニスト、または β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

(項目 9)

組成物が、アセトアミノフェン、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブプロフェン、フルビプロフェン、ケタプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、またはスプロフェン、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

10

(項目 10)

組成物が、バルデコキシブ、セレコキシブ、またはロフェコキシブ、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

(項目 11)

組成物が、リドカイン、またはメキシレチン、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

(項目 12)

組成物が、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ガバペンチン、またはプレガバリン、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

20

(項目 13)

組成物が、オルフェナドリン、シクロベンザプリン、スコポラミン、アトロピン、またはガバペンチン、あるいはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

。

(項目 14)

組成物が、NMDA 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

(項目 15)

前記 NMDA 受容体アンタゴニストがケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 14 に記載の組成物。

30

(項目 16)

組成物が β_2 -アドレナリン受容体アゴニストまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 2 に記載の組成物。

(項目 17)

前記 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストがクロニジンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 16 に記載の組成物。

(項目 18)

オピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 19)

前記オピオイドアンタゴニスト剤が、ナルメフェン、ナロキソン、ナルトレキソン、シクラザシン、またはレパロルファン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目 18 に記載の組成物。

40

(項目 20)

前記乱用抑止剤が、ナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩、硫酸亜鉛、またはラウリル硫酸ナトリウムである、項目 18 に記載の組成物。

(項目 21)

前記オピオイドアンタゴニスト剤がナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 18 に記載の組成物。

(項目 22)

前記乱用抑止剤がナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 18 に記載の

50

組成物。

(項目23)

前記オピオイド鎮痛薬の有効量が、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目1に記載の組成物。

(項目24)

(1)有効量の(a)オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)モダフィニルまたはその薬学的に許容可能な塩、および(d)ナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはピヒクルを含む組成物。

(項目25)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目24に記載の組成物。

(項目26)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目24に記載の組成物。

(項目27)

前記制御放出層がオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目26に記載の組成物。

(項目28)

前記オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量が、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目24に記載の組成物。

(項目29)

(1)有効量の(a)モルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および(c)モダフィニルまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはピヒクルを含む組成物。

(項目30)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目29に記載の組成物。

(項目31)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目30に記載の組成物。

(項目32)

前記制御放出層がモダフィニルまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目31に記載の組成物。

(項目33)

前記モルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量が、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目32に記載の組成物。

(項目34)

有効量のナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目29に記載の組成物。

(項目35)

組成物が二層錠剤の形態である、項目34に記載の組成物。

(項目36)

前記モルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量が、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目35に記載の組成物。

(項目37)

(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)非オピオイド鎮痛剤、および(c)バルピツール酸系薬剤、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはピヒクルを含む組成物。

(項目38)

有効量の刺激剤またはオピオイドもしくは非オピオイド鎮痛薬の有害作用を軽減または消失させる薬剤をさらに含む、項目37に記載の組成物。

(項目39)

前記バルピツール酸系薬剤が、アロバルピタール、アルフェナール、アモバルピタール、

10

20

30

40

50

アプロバルピタール、バルベキサクロン、バルピタール、ブラロバルピタール、ブタバルピタール、ブタルピタール、プトバルピタール、プタリロナール、クロチルバルピタール、シクロバルピタール、シクロパール、エタロバルピタール、フェバルバマート、ヘプタバルピタール、ヘキセタール、ヘキソバルピタール、メフォバルピタール、メタルピタール、メトヘキシタール、メチルフェノバルピタール、ナルコバルピタール、ネアルバルピタール、ペントバルピタール、プリミドン、プロバルピタール、プロパリロナール、プロキシバルバル、プロキシバルピタール、レボサール、セクブタバルピタール、セコバルピタール、シグモダール、タルブタール、チアルバルピタール、チアミラール、チオバルピタール、チオブタバルピタール、チオペンタール、パロファン、ピンバルピタール、ピニルピタール、1,3-ジメトキシメチル5,5-ジフェニル-バルピツール酸、1-モノメトキシメチル5,5-ジフェニルバルピツール酸 ジフェニル-バルピツール酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、項目37に記載の組成物。

10

(項目40)

前記有害作用を軽減または消失させる薬剤が制吐薬である、項目38に記載の組成物。

(項目41)

有効量のオピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む、項目37に記載の組成物。

(項目42)

前記オピオイドアンタゴニストが、ナルメフェン、ナロキソン、ナルトレキソン、シクラザシン、またはレバロルファン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目41に記載の組成物。

20

(項目43)

前記乱用抑止剤が、ナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩、硫酸亜鉛、またはラウリル硫酸ナトリウムである、項目41に記載の組成物。

(項目44)

前記オピオイドアンタゴニスト剤がナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目41に記載の組成物。

(項目45)

前記乱用抑止剤がナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目41に記載の組成物。

30

(項目46)

(1)有効量の(a)ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)アセトアミノフェン、および(c)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

(項目47)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目46に記載の組成物。

(項目48)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目46に記載の組成物。

(項目49)

前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目48に記載の組成物。

40

(項目50)

(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)制吐剤、および(c)遮断剤、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリブタン、麦角、またはカルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体アンタゴニスト、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

(項目51)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目50に記載の組成物。

(項目52)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目51に記載の組成物。

50

(項目53)前記制御放出層がオピオイド鎮痛剤を含む、項目52に記載の組成物。(項目54)(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、および(b)スマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。(項目55)(1)有効量の(a)スマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩および(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物。

10

(項目56)前記組成物が二層錠剤の形態である、項目54に記載の組成物。(項目57)前記組成物が二層錠剤の形態である、項目55に記載の組成物。(項目58)前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目56に記載の組成物。(項目59)前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目57に記載の組成物。(項目60)前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目59に記載の組成物。

20

(項目61)前記オピオイド鎮痛薬が塩酸オキシコドンであり、前記塩酸オキシコドンが制御放出層中に存在する、項目58に記載の組成物。(項目62)(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)Cox-2阻害剤、抗鬱剤、抗痙攣剤、抗コリン作用剤、NMDA受容体アンタゴニスト剤、麻酔剤、または β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト剤、(c)オピオイドアンタゴニスト剤、(d)前記オピオイド剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

30

(項目63)前記組成物が二層錠剤の形態である、項目62に記載の組成物。(項目64)前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目63に記載の組成物。(項目65)前記制御放出層がオピオイド鎮痛剤を含む、項目64に記載の組成物。(項目66)前記Cox-2阻害剤がバルデコキシブ、セレコキシブ、またはロフェコキシブ、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目62に記載の組成物。(項目67)前記麻酔剤がリドカイン、またはメキシレチン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目62に記載の組成物。

40

(項目68)前記抗鬱剤がアミトリプチリン、またはシクロベンザプリン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目62に記載の組成物。(項目69)前記抗痙攣剤が、カルバマゼピン、ガバペンチン、またはプレガバリン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目62に記載の組成物。(項目70)前記抗コリン作用剤が、スコボラミン、またはアトロピン、あるいはその薬学的に許容可

50

能な塩である、項目 6 2 に記載の組成物。

(項目 7 1)

前記 N M D A 受容体アンタゴニストが、ケタミン、またはオルフェナドリン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である、項目 6 2 に記載の組成物。

(項目 7 2)

(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、(b) 非オピオイド鎮痛剤、(c) シクラザンまたはレバロルファン、(d) 前記オピオイド鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。

(項目 7 3)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 7 2 に記載の組成物。

10

(項目 7 4)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 7 3 に記載の組成物。

(項目 7 5)

前記制御放出層がオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤を含む、項目 7 4 に記載の組成物。

(項目 7 6)

(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、(b) 非オピオイド鎮痛剤、(c) 制吐薬、(d) 乱用抑止剤、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。

(項目 7 7)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 7 6 に記載の組成物。

20

(項目 7 8)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 7 7 に記載の組成物。

(項目 7 9)

前記制御放出層がオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤を含み、前記即放層が前記制吐薬を含む、項目 7 8 に記載の組成物。

(項目 8 0)

前記乱用抑止剤が、ナイアシンまたはその薬学的に許容可能な塩、硫酸亜鉛、またはラウリル硫酸ナトリウムである、項目 7 6 に記載の組成物。

(項目 8 1)

(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、(b) 非オピオイド鎮痛剤、(c) オピオイドアンタゴニスト剤、(d) アプレピタント、ベルフェナジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、クレボプリド、ジフェニドール、メタラタール、メトピマジン、オキシベルンジル、ピパマジン、スルピリド、チエチルペラジン、チオプロペラジン、またはその薬学的に許容可能な塩、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

30

(項目 8 2)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 8 1 に記載の組成物。

(項目 8 3)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 8 2 に記載の組成物。

(項目 8 4)

前記制御放出層がオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤を含む、項目 8 3 に記載の組成物。

40

(項目 8 5)

(1) 約 6 . 5 m g ~ 約 8 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む制御放出層、および (2) 約 1 1 m g ~ 約 1 4 m g のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩 (p h a r m a c e u t i c a l l y s a l t) を含む即放層を含む二層錠剤。

(項目 8 6)

前記制御放出層が約 2 9 0 ~ 約 3 6 0 m g のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩 (p h a r m a c e u t i c a l l y s a l t) をさらに含む、項目 8 5 に記

50

載の二層錠剤。

(項目 87)

前記制御放出層が約 7.5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層が約 12 mg のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 85 に記載の二層錠剤。

(項目 88)

前記制御放出層が約 325 mg のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 87 に記載の二層錠剤。

(項目 89)

前記制御放出層が、1つまたは複数の、ケイ化微結晶性セルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸をさらに含む、項目 88 に記載の二層錠剤。

(項目 90)

前記即放層が、1つまたは複数の、ケイ化微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含む、項目 86 に記載の二層錠剤。

(項目 91)

前記錠剤の硬度が約 9.5 キロポンドであり、厚さが約 6.9 ~ 約 7.0 mm である、項目 86 に記載の二層錠剤。

(項目 92)

前記ヒドロコドン塩が重酒石酸ヒドロコドンである、項目 86 に記載の二層錠剤。

(項目 93)

前記プロメタジン塩が塩酸プロメタジンである、項目 86 に記載の二層錠剤。

(項目 94)

(1) 有効量の (a) オピオイド鎮痛薬および (b) 制吐薬、ならびに (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む二層錠剤。

(項目 95)

前記オピオイド鎮痛薬がオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、1つまたは複数の制吐薬がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 94 に記載の二層錠剤。

(項目 96)

前記有効量が、被験体への投与直後から約 12 時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目 94 に記載の二層錠剤。

(項目 97)

前記二層錠剤が即放層および制御放出層を含む、項目 94 に記載の二層錠剤。

(項目 98)

前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記制御放出層がオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 94 に記載の二層錠剤。

(項目 99)

約 70% のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩が溶出液中で前記溶液との接触の約 5 分後に溶出することができ、約 30% のオキシコドンまたは薬学的に許容可能な塩が溶出液中で前記溶液との接触の約 10 分後に溶出することができる、項目 95 に記載の二層錠剤。

(項目 100)

前記制御放出層が制吐剤をさらに含む、項目 99 に記載の二層錠剤。

(項目 101)

(1) (a) 約 6.5 mg ~ 約 8.5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) 約 135 mg ~ 約 170 mg のケイ化微結晶性セルロース、(c) 約 17 mg ~ 約 23 mg のヒドロキシメチルプロピルセルロース、(d) 約 1 mg ~ 約 4 mg のステアリン酸マグネシウム、および (e) 約 1 mg ~ 約 4 mg のステアリン酸を含む制御放出層、ならびに

10

20

30

40

50

(2) (a) 約 1 1 m g ~ 約 1 4 m g のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、
(b) 約 1 0 0 m g ~ 約 1 4 0 m g のケイ化微結晶性セルロース、(c) 約 1 2 m g ~ 約
1 8 m g のクロスカルメロースナトリウム、および (d) 約 0 . 8 m g ~ 約 1 . 5 m g の
ステアリン酸マグネシウムを含む即放層、を含む二層錠剤。

(項目 1 0 2)

前記制御放出層が、(f) 約 2 9 0 ~ 約 3 6 0 m g のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 1 0 1 に記載の二層錠剤。

(項目 1 0 3)

前記有効量のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩が、被験体への投与直後から約 1 2 時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目 1 0 1 に記載の二層錠剤

10

(項目 1 0 4)

前記制御放出層が、約 7 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、約 1 5 2 m g のケイ化微結晶性セルロース、約 2 0 m g のヒドロキシメチルプロピルセルロース、約 2 . 7 m g のステアリン酸マグネシウム、および約 2 . 7 m g のステアリン酸を含み、前記即放層が、約 1 2 . 5 m g のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、約 1 2 1 . 5 m g のケイ化微結晶性セルロース、約 1 5 m g のクロスカルメロースナトリウム、および約 1 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 1 0 1 に記載の二層錠剤。

(項目 1 0 5)

前記制御放出層が、約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目 1 0 1 に記載の二層錠剤。

20

(項目 1 0 6)

(1) 有効量の (a) ヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、あるいはオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および (d) 約 0 . 7 5 m g のナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む組成物。

(項目 1 0 7)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 1 0 6 に記載の組成物。

(項目 1 0 8)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 1 0 7 に記載の組成物。

30

(項目 1 0 9)

前記制御放出層が、(a) ヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、あるいはオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および (b) アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 1 0 8 に記載の組成物。

(項目 1 1 0)

有効量が、被験体への投与直後から約 1 2 時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目 1 0 6 に記載の組成物。

(項目 1 1 1)

(1) 有効量の (a) オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、および (c) ナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物。

40

(項目 1 1 2)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 1 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 1 3)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 1 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 1 4)

前記制御放出層がオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 1 1 3 に記載の組成物。

50

(項目 1 1 5)

前記オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量が、被験体への投与直後から約 1 2 時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目 1 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 1 6)

(1) 有効量の (a) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、 (b) プロポキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、 (c) ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩、および (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物。

(項目 1 1 7)

前記組成物が二層錠剤の形態である、項目 1 1 6 に記載の組成物。

(項目 1 1 8)

前記二層錠剤が制御放出層および即放層を含む、項目 1 1 7 に記載の組成物。

(項目 1 1 9)

前記制御放出層がプロポキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 1 1 8 に記載の組成物。

(項目 1 2 0)

有効量が、被験体への投与直後から約 1 2 時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である、項目 1 1 6 に記載の組成物。

(項目 1 2 1)

有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、 (b) 制吐剤または抗ヒスタミン、および (c) 刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

(項目 1 2 2)

有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、 (b) 制吐剤、および (c) 刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、片頭痛を治療または防止する方法。

(項目 1 2 3)

有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、および (b) 制吐剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、頭痛を治療または防止する方法。

(項目 1 2 4)

前記頭痛が、片頭痛、群発性頭痛、または持続性片側性頭痛である、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記頭痛が、慢性頭痛、緊張性頭痛、または慢性緊張性頭痛である、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

有効量の (a) オピオイド鎮痛剤、 (b) 制吐剤、および (c) 非オピオイド鎮痛剤を、必要とする被験体に投与する工程を含み、前記被験体が約 6 5 歳以上である、疼痛の治療方法。

(項目 1 2 7)

有効量の (a) オピオイド鎮痛剤および (b) 制吐剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、羞明を治療または防止する方法。

(項目 1 2 8)

前記羞明が片頭痛に関連する、項目 1 2 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

(1) 有効量の (a) トリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩および (b) プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに (2) 薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを、必要とする被験体に投与する工程を含む、頭痛を治療または防止する方法。

(項目 1 3 0)

前記トリプタンがスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記スマトリプタンがスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 3 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

前記頭痛が片頭痛である、項目129に記載の方法。

(項目132)

(1)有効量の(a)オピオイド鎮痛剤、(b)Cox-2阻害剤、抗鬱剤、抗痙攣剤、抗コリン作用剤、NMDA受容体アンタゴニスト剤、麻酔剤、または β -アドレナリン受容体アゴニスト剤、(c)オピオイドアンタゴニスト剤、(d)前記オピオイド剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

(項目133)

(1)約6.5mg~約8.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および約290~約360mgのアセトアミノフェンまたは薬学的に許容可能な塩(pharmaceutically salt)を含む制御放出層および(2)約11mg~約14mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩(pharmaceutically salt)を含む即放層を含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

10

(項目134)

(1)有効量の(a)オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および(b)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ならびに(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルを含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

(項目135)

(1)(a)約6.5mg~約8.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)約290~約360mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)約135mg~約170mgのケイ化微結晶性セルロース、(d)約17mg~約23mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、(e)約1mg~約4mgのステアリン酸マグネシウム、および(f)約1mg~約4mgのステアリン酸を含む制御放出層、および

20

(2)(a)約11mg~約14mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)約100mg~約140mgのケイ化微結晶性セルロース、(c)約12mg~約18mgのクロスカルメロースナトリウム、および(d)約0.8mg~約1.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む即放層

30

を含む二層錠剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

(項目136)

(1)有効量の(a)プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)プロポキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩、および(2)薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルからなる組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法。

(項目137)

(1)(a)約7.5mgの重酒石酸ヒドロコドン、(b)約150mgのケイ化微結晶性セルロース、(c)約20mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、(d)約3mgのステアリン酸マグネシウム、および(e)約3mgのステアリン酸を含む制御放出層、および

40

(2)(a)約12.5mgの塩酸プロメタジン、(b)約120mgのケイ化微結晶性セルロース、(c)約15mgのクロスカルメロースナトリウム、および(d)約1.0mgのステアリン酸マグネシウムを含む即放層を含む二層錠剤。

(項目138)

前記制御放出層が約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む、項目137に記載の二層錠剤。

50

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】図1は、例としての標準液のクロマトグラフを示す。

【図2】図2は、本発明の錠剤の1つの実施形態を示す。A．錠剤の上面図を示す（角括弧中の数字は単位がmmの測定値を示し、角括弧中にない数字の単位はインチである）、B．錠剤の側面図を示す（角括弧中の数字は単位がmmの測定値を示し、角括弧中にない数字の単位はインチである）。

【図3】図3は、希釈ブランクおよび標準液のクロマトグラフの例を示す。

【図4】図4は、本発明の組成物の溶出クロマトグラフの例を示す。

【図5】図5は、本発明の組成物の溶出放出プロフィールの例を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0034】

発明の詳細な説明

全ての特許、刊行物、および本明細書中で言及した文献はその全体が参考として援用される。

【0035】

本発明は、一般に、以下にさらに記載するように、必要とする被験体の1つまたは複数の容態を緩和、寛解、または除去する治療薬として有用な複数の薬学的に活性な薬剤を含む組成物に関する。

【0036】

20

本発明の組成物と併せて使用する場合、「有効量」は、必要とする被験体で治療結果を得るのに十分な量である。例えば、治療結果には、被験体による疼痛、嘔気、または嘔吐の治療または防止が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0037】

オピオイド鎮痛剤のみまたは組み合わせと併せて使用する場合、「有効量」は、アンタゴニスト剤が1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤と組み合わせで提供される、疼痛の治療または防止に有効な量である。1つの実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤は制吐薬である。

【0038】

制吐剤と併せて使用する場合、「有効量」は、1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤に関連する1つまたは複数の有害作用の防止、軽減、または消失に有効な量である。種々の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤には、オピオイド鎮痛薬および/または非オピオイド鎮痛薬が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0039】

さらなる実施形態では、軽減、防止、または消失されるかかる有害作用には、嘔気または嘔吐の発生が含まれるが、これらに限定されない。さらに、抗ヒスタミンと併せて使用する場合、「有効量」は、嘔気または嘔吐の発生の防止または軽減、またはオピオイド鎮痛薬に関連する有害作用（例えば、オピオイド誘導性の嘔気および嘔吐）の防止または軽減に有効な量である。

【0040】

40

刺激剤と併せて使用する場合、「有効量」は、刺激剤が投薬処方物のみまたは1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤との組み合わせ中に存在する、覚醒を増加させ、またはオピオイド剤の催眠効果を低減するのに有効な量である。種々の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤には、制吐剤およびバルビツール酸塩（barbiturate）が含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

バルビツール酸系薬剤（barbiturate agent）と併せて使用する場合、「有効量」は、単独または1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤と組み合わせで提供した場合に疼痛を治療または防止するか、鎮静作用、麻酔効果、または沈静効果を得るのに有効な量である。種々の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活

50

性な薬剤には、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、制吐薬、またはその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0042】

オピオイドアンタゴニスト剤と併せて使用する場合、「有効量」は、アンタゴニスト剤が1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて提供される、オピオイド鎮痛剤を含む投薬形態の乱用の防止または抑制に有効な量である。種々の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤には、オピオイド剤、非オピオイド鎮痛薬、刺激薬、バルビツール酸塩、またはその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0043】

1つまたは複数の本明細書中に開示の薬剤と併せて使用する場合、「有効量」は、疼痛治療に有用な1つまたは複数の薬剤の総量である。

【0044】

用語「約」は、表示の基準数値±表示の基準数値の10%を意味する。

【0045】

本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤は、本発明の組成物中で使用することができる。薬学的に活性な薬剤（オピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、鎮咳薬（antitussive agent）、制吐剤、抗ヒスタミン、刺激薬、またはバルビツール酸塩（barbiturate）など）は、その薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。

【0046】

本発明のいくつかの実施形態では、組成物は、鎮痛剤（例えば、1つの鎮痛薬または2つ、3つ、もしくはそれを超える鎮痛薬）および鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤（例えば、1つ、2つ、またはそれを超える抗ヒスタミンまたは制吐薬）を含む。種々の実施形態では、本発明の組成物は、表1または表2に提供した1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0047】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤、有効量の非オピオイド鎮痛剤、および有効量の鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤を含む。

【0048】

本発明の別の実施形態では、組成物は制吐薬を含み、約70～約80%の制吐薬が経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、約100%の制吐薬は、経口投与の約40分後、約50分後、または約60分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。

【0049】

本発明の別の実施形態では、組成物はオピオイド鎮痛薬を含み、約30%～約40%のオピオイド鎮痛薬が経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、約100%のオピオイド鎮痛薬は、経口投与の約40分後、約50分後、または約60分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬はヒドロコドン、オキシコドン（oxycodone）、またはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、ヒドロコドン塩は重酒石酸ヒドロコドンであるか、オキシコドン塩は塩酸オキシコドンである。

【0050】

1つの実施形態では、本発明の組成物を、約4～約6時間毎、約12時間毎、または約24時間毎に被験体に投与する。1つの実施形態では、本発明の組成物を1日1回投与する。

【0051】

1つの実施形態では、有害作用を軽減または消失させる薬剤は制吐剤または抗ヒスタミンである。さらなる実施形態では、有害作用の軽減または消失は、オピオイド鎮痛薬に関連する。さらなる実施形態では、有害作用は非オピオイド鎮痛薬に関連する。

10

20

30

40

50

【0052】

種々の実施形態では、オピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤には、プロメタジン、ドラセトロン(dolasetron)、グラニセトロン(granisetron)、オンダンセトロン(ondansetron)、トロピセトロン(tropisetron)、パロノセトロン(palonosetron)、ドンペリドン(domperidone)、ドロペリドール(dropetidol)、ハロペリドール(haloperidol)、クロルプロマジン(chlorpromazine)、プロクロペラジン(prochlorperazine)、メトクロプラミド(metoclopramide)、アリザプリド(alizapride)、シクリジン(cyclizine)、ジフェンヒドラミン(diphenhydramine)、ジメンヒドリナート(dimenhydrinate)、メクリジン(mecizine)、ヒドロキシジン(hydroxyzine)、カンナビス(cannabis)、ドロナビノール(dronabinol)、ナビロン(nabilone)、ミダゾラム(midazolam)、ロラゼパム(lorazepam)、ヒヨスチン(hyoscine)、デキサメタゾン(dexamethasone)、トリメトベンズアミド(trimethobenzamide)、エメトロール(emetrol)、およびプロポフォル(propofol)またはその薬学的に許容可能な塩が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0053】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、アセトアミノフェン、イブプロフェン(ibuprofen)、ナプロキセン、またはフルビプロフェン(flubiprofen)、あるいはその薬学的に許容可能な塩である非オピオイド鎮痛剤を含む。1つの実施形態では、薬剤はナプロキセンナトリウム(naproxen sodium)またはナプロキセンマグネシウム(naproxen magnesium)である。

20

【0054】

1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩であるチオセミカルバゾン(thiosemicarbazone)、p-ニトロフェニルヒドラゾン(p-nitrophenylhydrazone)、o-メチルオキシム(o-methyl oxime)、セミカルバゾン(semicarbazone)、またはビス(メチルカルバマート)誘導体(bis(methylcarbamate) derivative)(上記はそれぞれオピオイド鎮痛剤または誘導体である)である。さらなる実施形態では、オピオイド鎮痛剤は重酒石酸ヒドロコドンまたは塩酸オキシコドンである。

30

【0055】

別の実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、天然に存在するアヘン薬(opiate)(アヘンケシ中に存在するアルカロイド(alkaloid)など)である。1つの実施形態では、天然に存在するアヘン薬は、モルヒネ、コデイン(codeine)、ナルコチン(narcotine)、パパベリン(papaverine)、ナルセイン(narceine)、テバイン(thebaine)、またはその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0056】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、および制吐薬(antiemetic)または抗ヒスタミンをそれぞれ含み、組成物は、経口投与後、オピオイドおよび非オピオイド鎮痛薬の有効血漿濃度を得る前に抗ヒスタミンの有効血漿濃度を得ることができる。例えば、有効量のオピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、および抗ヒスタミンまたは制吐薬をそれぞれ含む組成物は、後者の抗ヒスタミンまたは制吐薬が約1~約20分後に有効血漿濃度が得られ、これは、約20分後~約12時間後であり得る鎮痛薬の有効血漿濃度より実質的に早い。本発明の1つの実施形態では、組成物は、有効量の1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、組成物は、制御放出層および即放層を含む二層錠剤である。

50

【 0 0 5 7 】

1つの実施形態では、約70%～約80%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約5～約10分後に即放層から溶出することができる。別の実施形態では、約70%～約80%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約5～約10分後に即放層から溶出することができる。

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、約100%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約40分後に即放層から溶出することができる。別の実施形態では、約100%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約40分後に即放層から溶出することができる。

10

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、約30%～約40%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約5～約10分後に制御放出層から溶出することができる。別の実施形態では、約30%～約40%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約5～約10分後に制御放出層から溶出することができる。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態では、約90%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約60分後に制御放出層から溶出することができる。別の実施形態では、約90%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約60分後に制御放出層から溶出することができる。

20

【 0 0 6 1 】

さらに別の実施形態では、約90～約100%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約40分後、約50分後、または約60分後に即放層から溶出することができる。さらに別の実施形態では、約90～約100%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約40分後、約50分後、または約60分後に即放層から溶出することができる。

【 0 0 6 2 】

さらに別の実施形態では、約90～約100%の薬学的に活性な薬剤は、経口投与の約40分後、約50分後、または約60分後に制御放出層から溶出することができる。さらに別の実施形態では、約90～約100%の薬学的に活性な薬剤は、溶出液（実施例15に記載の溶出液など）との接触の約40分後、約50分後、または約60分後に制御放出層から溶出することができる。本発明の組成物の例示的な溶出プロフィールを、図5に示す。

30

【 0 0 6 3 】

種々の実施形態では、組成物は、本明細書中に開示の任意の経口投薬形態の形態であり、丸薬、錠剤、またはカプセルが含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を有する二層錠剤の形態であり、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤が即放層中に存在し、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤が制御放出層中に存在する。別の実施形態では、即放層は1つまたは複数の制吐薬を含み、制御放出層は1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤（しかし、制吐薬または抗ヒスタミンではない）を含む。さらなる実施形態では、制吐薬または抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層の両方に存在する。別の実施形態では、即放層はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。別の実施形態では、制御放出層はオピオイド鎮痛薬を含む。さらなる実施形態では、オピオイド鎮痛薬は、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、ヒドロコドン塩は重酒石酸ヒドロコドンである。別の実施形態では、オキシコドン塩は塩酸オキシコドンである。さらなる実施形態では、制御放出層は、1つまたは複数の非オピオイド鎮痛薬をさらに含む。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、組成物は、約5～約15キロポンド（kilapond）

40

50

の硬度を達成し、厚さは約5、約5.5、約6、約6.5、約7、約7.5、約8、約8.5、約9、約9.5、または10mmである。1つの実施形態では、錠剤の硬度は約9.5キロポンド(kilapond)である。別の実施形態では、錠剤の硬度は約12.5キロポンド(kilapond)である。キロポンド(kilapond)および厚さの測定値に関して、0.1小数点の増加は本発明の範囲内であると理解されるであろう。

【0064】

1つの実施形態では、組成物は、被験体への投与の約1分後～約20分後に制吐薬の有効血漿濃度を得ることができる。別の実施形態では、制吐薬は、プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。さらなる実施形態では、塩は塩酸プロメタジンである。

10

【0065】

種々の実施形態では、組成物は、約1重量%～約20重量%の抗ヒスタミン、約10重量%～約80重量%の非オピオイド鎮痛薬、および約1重量%～約20重量%のオピオイド鎮痛薬を含む。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミンは、プロメタジン、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロペラジン、メトクロプラミド、アリザプリド、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、ヒドロキシジン、カンナビス、ドロナビノール、ナビロン、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、トリメトベンズアミド、エメトロール、またはプロポフォール、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0066】

1つの実施形態では、組成物は、被験体への投与の約1分後～約20分後にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩の有効血漿濃度を得ることができる。

【0067】

1つの実施形態では、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、および鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤をそれぞれ含む組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる方法を提供する。

【0068】

1つの実施形態では、有効量のオピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩、非オピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩、およびオピオイドまたは非オピオイド(non-opioid)鎮痛剤に関連する有害作用を軽減する薬剤をそれぞれ含む有効量の組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。1つの実施形態では、有害作用を軽減する薬剤は制吐薬または抗ヒスタミンである。

30

【0069】

別の実施形態では、疼痛は、癌、慢性または急性の疼痛、頭痛、慢性頭痛、片頭痛、外科的処置、急性または慢性の物理的傷害、骨折または挫傷、脊髄損傷、炎症性疾患(例えば、肺炎)、非炎症性の神経障害性または機能障害性疼痛、あるいはその組み合わせに関連する。1つの実施形態では、被験体は、哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、または非ヒト霊長類(サル、チンパンジー、またはヒビなど))である。1つの実施形態では、被験体はヒトである。1つの実施形態では、刺激薬は抗鎮静性を有し、いくつかのオピオイド鎮痛薬処方物に共通の鎮静作用が軽減するとともに被験体の疼痛を緩和することができる。

40

【0070】

いくつかの実施形態では、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛剤の投与に関連する有害作用の軽減または消失に有用な薬剤は、プロメタジン、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロペラジン、メトクロプラミド、アリザプリド、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、ヒドロキシジン、カンナビス、ドロナビノール、ナビロン、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デ

50

キサメタゾン、トリメトベンズアミド、エメトロール、またはプロポフォール、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【0071】

組成物は、本明細書中に開示の任意の形態（多層錠剤（例えば、二層錠剤）など）であり得る。1つの実施形態では、多層錠剤は、（a）オピオイド鎮痛薬の有害作用を軽減または消失する有効量の薬剤を含む即放層および（b）有効量のオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤をそれぞれ含む制御放出層を含む二層錠剤である。

【0072】

1つの実施形態では、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛剤の投与に関連する有害作用を軽減または消失させる薬剤は、本発明の組成物中のオピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬よりも実質的に速い速度で被験体に放出される。例えば、1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬の有害作用を軽減または消失させる薬剤の血漿濃度は、経口投与の約30分後～約8時間後に達成することができる鎮痛剤の血漿中濃度と比較した場合に経口投与の約1分後～約20分後に達成される。種々の実施形態では、本発明の組成物は、オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬の投与に関連する有害作用を軽減または消失させる薬剤を含み、この薬剤は、経口投与の約1分後～約20分後に有効血漿濃度が得られる。

【0073】

1つの実施形態では、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬に関連する有害作用を軽減または消失させる薬剤は、抗ヒスタミンまたは制吐薬である。種々の実施形態では、上記のように、組成物は、制吐剤（例えば、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメチオベンザミド、メトクロプロミド（metoclopramide）、ドンペリドン、プロクロラペラジン（prochlorperazine）、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オングンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン（scopolamine）、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール（tetrahydrocannabinol）、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビス、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、およびその薬学的に許容可能な塩または混合物が含まれる）を含むことができる。

【0074】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、およびオピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬の投与に関連する有害作用を軽減または消失させる薬剤を含む。オピオイドまたは非オピオイド鎮痛剤の有害作用には、嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制が含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態では、軽減または消失される有害作用は、嘔気、嘔吐、便秘、またはその組み合わせである。

【0075】

さらなる実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、例えば、ヒドロコドン、オキシコドン、プロポキシフェン、またはフェンタニル、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、非オピオイド鎮痛剤は、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ケタプロフェン（ketaprofen）、ナプロキセン、またはアスピリン、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、有害作用の防止および/または抑制に有用な薬剤は、例えば、抗ヒスタミン（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）である。本発明の1つの実施形態では、ナプロキセンの薬学的に許容可能な塩はナプロキセンナトリウムである。

【0076】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、および有害作用を軽減または消失させる薬剤を、二層錠剤に処方する。

【0077】

1つの実施形態では、二層錠剤は、即放層および制御放出層を含む。別の実施形態では、即放層は表1または表2に開示の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を含み、制御放出層は表1または表2に開示の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を含む。さらなる実施形態では、即放層は制吐薬または抗ヒスタミンを含み、制御放出層はオピオイド鎮痛薬、バルビツール酸塩、刺激薬、トリプタン、またはその組み合わせを含む。例示的な二層錠剤を図2に示す。1つの実施形態では、本発明の二層錠剤は、図2に示す寸法を有する。

10

【0078】

別の実施形態では、組成物は、有効量の鎮痛剤、鎮咳剤、および鎮痛剤または鎮咳剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤をそれぞれ含む。いくつかの実施形態の下、鎮咳薬も鎮痛薬である。

【0079】

いくつかの実施形態では、組成物は、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および鎮咳剤（ドラセトロン、ドンペリドン、メクリジン、ドロナピノール、ベンゾジアゼピン（benzodiazepine）、抗コリン作用薬（anticholinergic）、ヒドロコドン、またはオキシコドンなど）、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。

20

【0080】

本発明の1つのさらなる実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、例えば、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、非オピオイド鎮痛剤は、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン（ketoprofen）、ナプロキセン、リドカイン（lidocaine）、またはアスピリン（aspirin）、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、制吐剤は、例えば、5-HT₃受容体アンタゴニスト（5-HT₃ receptor antagonist）、ドーパミンアンタゴニスト（dopamine antagonist）、抗ヒスタミン、カンナビノイド（cannabinoid）、ベンゾジアゼピン、抗コリン作用薬であり、ここで、総制吐剤量のうちの総量以下を即放のために処方する。

30

【0081】

本発明の別の実施形態は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、およびオピオイド鎮痛剤の有害作用を軽減または消失させる薬剤のそれぞれを、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛の治療方法に関する。

【0082】

本方法により、有害作用（嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など）のリスクのある集団において鎮痛薬を使用することが可能である。

【0083】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、制吐薬、およびオピオイドアンタゴニスト（opioid antagonist）のそれぞれを含み、組成物は、特にオピオイド鎮痛薬に関連する有害作用を引き起こす傾向のある被験体における嘔吐（特に、重症嘔吐）の代謝結果から防御することができる。嘔吐の代謝結果の例は脱水症である。さらなる実施形態では、本発明の組成物を投与される被験体は、約55歳以上、約60歳以上、約65歳以上、または約70歳以上である。1つの実施形態では、かかる被験体に投与する組成物は、オピオイド鎮痛薬および1つまたは複数の制吐剤を含む。1つの実施形態では、組成物は、オキシコドン、プロメタジン、およびナルトレキソン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

40

【0084】

種々の実施形態では、本発明の投薬形態は、投与の約1～約20分後（約1分後、2分

50

後、3分後、4分後、5分後、6分後、7分後、8分後、9分後、10分後、11分後、12分後、13分後、14分後、15分後、16分後、17分後、18分後、19分後、20分後、21分後、22分後、23分後、24分後、25分後など)に制吐薬または抗ヒスタミンの有効血漿濃度が得られる。いくつかの実施形態では、放出速度は、鎮痛剤の放出速度と比較して実質的に速い。したがって、1つの実施形態では、被験体への投与後、抗ヒスタミン(例えば、プロメタジン、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロペラジン、メトクロプラミド、アリザプリド、シクリジン、ジフェンヒドรามミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、ヒドロキシジン、カンナビス、ドロナビノール、ナビロン、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、トリメトベンズアミド、エメトロール、またはプロポフォール、あるいはその薬学的に許容可能な塩)が放出されるか、抗ヒスタミンまたは制吐薬の有効血漿濃度がオピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬の放出前に達成される。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明の投薬形態は、投与の約20分後~約24時間後(投与の約20分後、30分後、40分後、50分後、1時間後、1.2時間後、1.4時間後、1.6時間後、1.8時間後、2時間後、2.2時間後、2.4時間後、2.6時間後、2.8時間後、3時間後、3.2時間後、3.4時間後、3.6時間後、3.8時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、8時間後、9時間後、10時間後、11時間後、12時間後、13時間後、14時間後、15時間後、16時間後、17時間後、18時間後、19時間後、20時間後、21時間後、22時間後、23時間後、または24時間後など)に前述のオピオイド鎮痛薬または前述の非オピオイド鎮痛薬の有効血漿濃度が得られる。

20

【0086】

さらなる実施形態では、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬は、約1時間~24時間または1~30日間(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30日間が含まれるが、これらに限定されない)被験体中に有効血漿濃度で存在する。さらに、投薬組成物を、当該分野で公知のパッチ送達系によって投与することができる。

30

【0087】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛剤、抗ヒスタミン、抗精神病剤(anti-psychotic)、抗不安剤(anti-anxiety agent)、または他のCNS抑制薬(CNS depressant)をそれぞれ軽減された投薬量または有害作用(例えば、CNS抑制)を低減する投薬量で含む。別の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤の投薬量を、疼痛の重症度および被験体の応答にしがって調整する。

【0088】

死に至る疾患または慢性容態を有する被験体では、疼痛管理は、被験体の生活の質にかかわる一番の関心事であり得る。

40

【0089】

これらの被験体によっては、連続使用によってオピオイド鎮痛薬耐性が生じ得る。1つの実施形態では、組成物(有効量のオピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、および抗ヒスタミンをそれぞれ含む組成物など)の成分の量または持続放出特性に合わせて調整する。この実施形態では、オピオイド鎮痛薬耐性を示す被験体の疼痛が緩和されるように調整することができる。1つの実施形態では、組成物中のオピオイド鎮痛薬量を増加させることができる。別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬の持続放出特性を、即放性オピオイド鎮痛薬の制御放出オピオイド鎮痛薬に対する比が変化するように調整することができる。

【0090】

1つの実施形態では、組成物は、約1.0mg~約200mgの投薬量範囲のヒドロコ

50

ドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩、約200mg～約1000mgの投薬量範囲のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、および約0.5mg～約100mgの投薬量範囲のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0091】

別の実施形態では、組成物は、約10mg～約80mgの投薬量範囲のオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、約0.5mg～約0.75mgの投薬量範囲のナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩、および約12.5mg～約50mgの投薬量範囲のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0092】

さらに別の実施形態では、組成物は、約10mg～約80mgの投薬量範囲のオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および約12.5mg～約50mgの投薬量範囲のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。これらの組成物を、従来の技術を使用して、所望の投薬間隔（4時間、6時間、9時間、12時間、または24時間など）にわたって長期放出するように処方することができる。別の実施形態では、組成物は、約7.5mgのヒドロコドン、約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、および約12.5mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

10

【0093】

別の実施形態では、組成物は、約7.5mgのオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、および約12.5mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

20

【0094】

別の実施形態では、組成物は、単一の経口丸薬、錠剤、またはロリポップ、激痛に対処するために安全に倍増することができる投薬レベルを有する形態中で組み合わせて有効量のヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、有効量のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、および有効量のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0095】

さらなる実施形態では、総量以下のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を、被験体の血流への即放のために処方する。

30

【0096】

さらなる実施形態では、総量以下のヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、被験体の血流への制御放出のために処方する。

【0097】

種々の実施形態では、被験体を治療するための投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、ゲル、ロリポップ、非経口、脊髄内注入、吸入、鼻内噴霧、経皮貼布、イオン導入、吸収ゲル、液体、液体タンニン酸塩、座剤、注射、I.V.点滴、他の処方物、またはその組み合わせ）として薬剤を処方する。

【0098】

別の実施形態では、単回経口投薬形態（錠剤、カプセル、カシエ、軟ゼラチンカプセル、硬ゼラチンカプセル、長期放出カプセル、タンニン酸塩錠、口腔内崩壊錠、多層錠剤、発泡錠、ビーズ、液体、経口懸濁液、咀嚼ロゼンジ、経口液剤、ロゼンジ、ロリポップ、経口シロップ、滅菌包装された粉末（薬学的に許容可能な賦形剤が含まれる）、他の経口投薬形態、またはその組み合わせなど）として薬剤を処方する。

40

【0099】

別の実施形態では、本発明の組成物は、即放、速放、制御放出、長期放出、他の放出剤形またはパターン、あるいはその組み合わせ中に薬剤を含む。

【0100】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、3つの活性薬剤（鬱血除去薬（decongestant）、鎮咳薬、去痰薬（expectorant）、粘液希釈剤（mucus

50

- thinning drug)、鎮痛薬、または抗ヒスタミンなど)を含む。例えば、1つの実施形態では、一方の薬剤は鎮咳薬(例えば、コデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロコドン、デキストロメトルファン(dextromethorphan)、デキストロルファン(dextrophan)、またはその薬学的に許容可能な塩など)であり、他方の薬剤は鬱血除去薬(例えば、フェニレフリン(phenylephrine)、プソイドエフェドリン(pseudoephedrine)、またはその薬学的に許容可能な塩など)であり、さらに他方の薬剤は去痰薬である。活性薬剤は1つを超えるカテゴリーに適合し得ると認識されるであろう(例えば、ヒドロコドンは鎮咳薬およびオピオイド鎮痛薬である)。

【0101】

本明細書中に開示の任意の実施形態では、本発明の組成物を、本明細書中にさらに記載した1つまたは複数の異なる投薬形態を使用して投与することができる。例えば、複数の活性薬剤を含む組成物を、固体、半固体、マイクロエマルジョン、ゲル、パッチ、または液体の形態で投与することができる。かかる投薬形態を、本明細書中にさらに記載する。かかる投薬形態の例は公知である(米国特許第3048526号、同第3108046号、同第4786505号、同第4919939号、同第4950484号に開示の錠剤形態、米国特許第4904479号、同第6482435号、同第6572871号、同第5013726号に開示のゲル形態、薬学的組成物送達のためのパッチ(米国特許第5741510号、同第4624665号、同第4626539号、同第4834978号、同第6469227号、同第5919479号、同第6261595号、同第6303142号、同第6341387号、同第6465006号、同第6613350号、同第6780426号、同第7094228号、同第6756053号に開示のものなど)、米国特許第4800083号、同第4532126号、同第4935243号、同第6258380号に開示のカプセル形態、米国特許第4625494号、同第4478822号、同第5610184号に開示の液体形態、または米国特許第4871353号、同第4925444号、同第5484406号に開示のI.V.形態(それぞれ、その全体が本明細書中で参考として援用される)など)。

【0102】

即放は、実質的に投与直後の活性薬剤の放出をいう。1つの実施形態では、即放により、胃への侵入後1~20分以内に薬剤が溶出する。全量以下の活性薬剤が溶出し得る。例えば、規定時間内に100%の薬剤(抗ヒスタミンまたは制吐薬)が溶出し得る。あるいは、約1分間~約20分間に全量未満の薬剤が溶出し得る(例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%、または99.9%の薬剤が溶出する)。

【0103】

1つの実施形態では、組成物は、経口投与後約1~約6時間のTmaxで約0.2ng/mL~約1ng/mLの血漿レベルのCmaxを達成することができる量で制吐薬を含む。1つの実施形態では、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は塩酸プロメタジンである。さらなる実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を有する二層錠剤である。なおさらなる実施形態では、制御放出層はオピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤を含む。さらなる実施形態では、即放層がプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0104】

別の実施形態では、組成物は、経口投与後約2~約3時間のTmaxで約0.46ng/mLの血漿レベルのCmaxを達成することができる量でプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。1つの実施形態では、組成物中の重量基準のプロメタジンまたは薬学的に許容可能な塩の用量は、約10mg~約15mgである。別の実施形態では、プロメタジンまたは薬学的に許容可能な塩の用量(組成物中の重量基準)は約12.5mgである。さらなる実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を有する二層錠剤

10

20

30

40

50

の形態である。さらに別の実施形態では、プロメタジンまたは薬学的に許容可能な塩は、本発明の二層錠剤の即放層中の唯一の薬学的に活性な薬剤である。1つの実施形態では、プロメタジンは塩酸プロメタジンである。なおさらなる実施形態では、制御放出層はオピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤を含む。さらなる実施形態では、オピオイド鎮痛薬は、二層錠剤の制御放出層中の唯一の薬学的に活性な薬剤であるか、非オピオイド鎮痛薬は、二層錠剤の制御放出層中の唯一の薬学的に活性な薬剤であるか、オピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬の両方は組成物の唯一の薬学的に活性な薬剤である。

【0105】

別の実施形態では、経口投与の1～20分以内に薬剤が溶出する場合に即放が起こる。別の実施形態では、即放により、経口投与の約1時間後以内に実質的に完全に溶出する。1つの実施形態では、本発明の組成物は、約5分間で制吐薬の約80%が溶出し得る。(例えば、図5)。

10

【0106】

種々の実施形態では、投与の1～20分以内に薬剤が溶出する場合に即放が起こる。被験体の胃内および/または腸内で溶出し得る。別の実施形態では、即放により、被験体への投与の約1時間後以内に完全またはそれ未満で溶出する。別の実施形態では、即放により、直腸投与の約1時間後以内に完全またはそれ未満で溶出する。本明細書中で考察した溶出プロフィールに関して使用する場合、用語「即放」は、全量以下の投薬形態が溶出することをいう。

【0107】

いくつかの実施形態では、本明細書中にさらに記載するように、即放は吸入によるものであり、その結果、被験体の肺内で溶出する。全量未満の活性薬剤の溶出には、約50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.35%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.99%の活性薬剤の溶出が含まれるが、これらに限定されない。溶出プロフィールの測定方法は公知である(例えば、以下の実施例15)。

20

【0108】

本発明の組成物に関して、「制御放出」は、投薬形態が被験体に投与された後の特定の所望の時点での投薬形態からの少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤の放出をいう。一般に、制御放出には、徐放、そうでなければ完全な放出が含まれる。所望の時点および指定された時点での胃内の突発性の放出および総放出または腸溶コーティングなどを使用した腸内の放出の両方が制御放出と見なされる。所定の時間または消化管内の所定の場所で制御放出が起こり得る。通常錠剤の嚥下などの場合の受動的な無制御の過程であることを意味しない。例には、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号、同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号、同第5,733,556号、同第5,871,776号、同第5,902,632号、および同第5,837,284号(それぞれ、その全体が本明細書中で参考として援用される)に記載のものが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0109】

制御放出投薬形態は、その放出を開始し、長期間にわたって放出し続ける。放出はほぼすぐに開始され得るか、持続し得る。放出は、一定であり得るか、経時的に増減し得るか、律動的であり得るか、連続的であり得るか、断続的であり得る。しかし、一般に、制御放出投薬形態からの少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤の放出は、通常受動放出錠剤として摂取した薬物の放出時間を超えるであろう。したがって、例えば、非コーティングアスピリン錠の少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤の全てが、例えば、4時間以内に放出されるべきである一方で、制御放出投薬形態はより少量のアスピリンを6時間、12時間、またはそれより長い時間にわたって放出することができる。本明細書中に記載の組成物および方法による制御放出は、一般に、6時間以上(12時間以上など)放出すること

50

を意味する。

【0110】

長期放出（すなわち、徐放）は、所望のプロフィールにしたがって長期間にわたって薬剤が放出される、組成物または投薬形態からの薬剤の放出をいう。1つの実施形態では、制御放出により、胃への侵入後20～720分以内に薬剤が溶出する。別の実施形態では、嚥下後20～720分以内に薬剤が溶出する場合に制御放出が起こる。別の実施形態では、腸への侵入後20～720分以内に薬剤が溶出する場合に制御放出が起こる。別の実施形態では、制御放出により、投与の少なくとも1時間後に実質的に完全に溶出する。別の実施形態では、制御放出により、経口投与の少なくとも1時間後に実質的に完全に溶出する。別の実施形態では、制御放出により、直腸投与の少なくとも1時間後に実質的に完全に溶出する。例えば、制御放出組成物は、所定のプロフィールにしたがって、長期間にわたって被験体に薬剤を送達させることが可能である。かかる放出速度により、長期間にわたって治療的に有効な薬剤レベルを得ることができ、それにより、従来急速放出投薬形態と比較して薬理的または診断的応答期間がより長くなる。かかるより長い応答期間により、即放投薬量を使用して達成されない多数の固有の利点を得られる。慢性疼痛治療のための鎮痛薬の使用では、従来短期間作用性処方物の代わりに制御放出処方物を使用することができる。本明細書中で考察した溶出プロフィールと併せて使用する場合、用語「制御放出」は、本明細書中に記載の方法および組成物にしたがって作製した全量以下の投薬形態が1時間を越えた期間にわたって活性薬剤を送達させることを意味する。

10

【0111】

1つの実施形態では、制御放出は、ある期間後に放出が起こる所望のプロフィールに従って薬剤が放出される、組成物または投薬形態からの薬剤の遅延放出をいう。

20

【0112】

制御放出経口投薬形態中に存在する場合、本明細書中に記載の組成物を、即放形態よりも実質的に低い1日投薬量で投与することができる。類似の1日投薬量レベルで、制御放出性の経口固体投薬形態は、即放形態よりも疼痛を緩和することができる。

【0113】

二層錠剤

本発明の1つの実施形態では、本発明は、二層錠剤などの多層錠剤に関する。1つの実施形態では、二層錠剤は、(a)即放層および(b)制御放出層を含む。種々の実施形態では、即放層または制御放出層は1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を含む。1つの実施形態では、本発明の二層錠剤の硬度は約7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、または15キロポンド(kilapond)(kp)である。1つの実施形態では、二層錠剤の硬度は約9.5kpである。さらなる実施形態では、本発明の二層錠剤の厚さは約5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mmである。キロポンド(kilapond)および厚さの測定に関して、0.1小数点の増加が本発明の範囲内であると理解されるであろう。本発明の二層錠剤の限定されない例を図2に示す。種々の実施形態では、錠剤は、四角形、管状、長方形(例えば、図2)、円形、卵形、またはカプセル形態であり得る。

30

40

【0114】

種々の実施形態では、本発明の二層錠剤により、有効量の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤が、経口投与後約4～約6時間、経口投与後約12時間、経口投与後約24時間、または投与後48時間にわたって得られる。種々の実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤は、4～6時間、12時間、24時間、または48時間の投与間隔で得られた。したがって、本発明の二層錠剤は、任意の1つまたは複数の本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤を上記投与間隔で得ることができる。

【0115】

1つの実施形態では、組成物はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、約70～約80%のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩は経口投与の約5～約

50

10分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、プロメタジンは塩酸プロメタジンである。

【0116】

1つの実施形態では、組成物はヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、約30～約60%のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩は経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で溶出する。

【0117】

1つの実施形態では、ヒドロコドン塩は重酒石酸ヒドロコドンである。1つの実施形態では、組成物はアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、50%～約70%のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩は経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で溶出する。

10

【0118】

1つの実施形態では、組成物はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、およびアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、組成物中の少なくとも90%の薬学的に活性な薬剤は経口投与の約45分後の被験体の胃内で溶出する。1つの実施形態では、組成物は即放層および制御放出層を含む二層錠剤である。

【0119】

1つの実施形態では、即放層は、唯一の薬学的に活性な薬剤としてプロメタジンまたは薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、制御放出層は、唯一の薬学的成分としてヒドロコドンまたは薬学的に許容可能な塩およびアセトアミノフェンまたは薬学的に許容可能な塩を含む。

20

【0120】

さらに別の実施形態では、制御放出層は、唯一の薬学的に活性な薬剤としてオピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬を含む。別の実施形態では、制御放出層は、唯一の薬学的に活性な薬剤としてオピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬を含む。別の実施形態では、即放層は、唯一の薬学的に活性な薬剤として制吐薬または刺激薬を含む。別の実施形態では、即放層は、唯一の薬学的に活性な薬剤として制吐薬および刺激薬を含む。

【0121】

即放層

30

1つの実施形態では、即放層は、即放層中に含まれる約70～約80%の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で放出することができる。1つの実施形態では、即放層は、即放層中に含まれる約90～約100%の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を約40分後の被験体の胃内で放出することができる。

【0122】

1つの実施形態では、即放層中の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤は制吐薬である。1つの実施形態では、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、制吐薬は塩酸プロメタジンである。

【0123】

1つの実施形態では、即放層は2つ以上の薬剤（制吐薬および刺激薬が含まれる）を含む。

40

【0124】

いくつかの実施形態では、即放層は、1つまたは複数の賦形剤（ケイ化微結晶性セルロース（例えば、HD90）、クロスカルメロースナトリウム（AC-Di-Sol）、ステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない）を含む。1つの実施形態では、即放層の総層重量は、約100～約300mg（約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、または約300mgなど）である。

50

【 0 1 2 5 】

1つの実施形態では、即放層は、約75mg～約150mgのケイ化微結晶性セルロース、約10mg～約20mgのクロスカルメロースナトリウム、約0.5mg～2mgのステアリン酸マグネシウムを含む。なおさらなる実施形態では、即放層は、約10～約15mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、即放層は、約12.5mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は塩酸プロメタジンである。

【 0 1 2 6 】

1つの実施形態では、即放層は、約12.5mgの塩酸プロメタジン、約121.5mgのケイ化微結晶性セルロース、約15mgのクロスカルメロースナトリウム、および約1mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【 0 1 2 7 】

1つの実施形態では、有効量の重酒石酸ヒドロコドン、アセトアミノフェン、および塩酸プロメタジンをそれぞれ含む組成物は、有効血漿濃度の各薬学的に活性な成分が約5分間～約30分間被験体中に存在するように被験体の胃内で溶出することができる。

【 0 1 2 8 】

制御放出層

1つの実施形態では、制御放出層は、制御放出層中に含まれる約30～約40%の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を経口投与の約5～約10分後の被験体の胃内で放出することができる。別の実施形態では、制御放出層は、約90%の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を経口投与の約40分後に放出することができる。

20

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、制御放出層は、1つまたは複数の賦形剤（ケイ化微結晶性セルロース（例えば、HD90）、クロスカルメロースナトリウム（AC-Di-Sol）、ステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない）を含む。1つの実施形態では、制御放出層の総層重量は、約100～約300mg（約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、または約300mgなど）である。

30

【 0 1 3 0 】

1つの実施形態では、制御放出層は、約75mg～約250mgのケイ化微結晶性セルロース、約10mg～約40mgのヒドロキシルメチルプロピルセルロース、約0.5mg～5mgのステアリン酸マグネシウム、および約0.5mg～約5mgのステアリン酸を含む。

【 0 1 3 1 】

1つの実施形態では、制御放出層は、約152mgのケイ化微結晶性セルロース、約20mgのヒドロキシルメチルプロピルセルロース、約2.75mgのステアリン酸マグネシウム、約2.75mgのステアリン酸、約7.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、および約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。なおさらなる実施形態では、制御放出層は、約5mg～約12.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。1つの実施形態では、制御放出層は、約7.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬はオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は塩酸オキシコドンである。別の実施形態では、ヒドロコドンの薬学的に許容可能な塩は重酒石酸ヒドロコドンである。

40

【 0 1 3 2 】

なおさらなる実施形態では、制御放出層は、約290mg～約360mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む。1つの実施形態では、制御放出層は、約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

50

【0133】

1つの実施形態では、即放層は塩酸プロメタジンを含み、制御放出層は重酒石酸ヒドロコドンを含む。別の実施形態では、制御放出層は、非オピオイド鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）をさらに含む。

【0134】

1つの実施形態では、制御放出層の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤はオピオイド鎮痛薬である。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬は、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、即放層は全層重量の約150mgであり、制御放出層は全重量の約550mgである。

【0135】

さらに、1つの実施形態では、制御放出層は、約325mgのアセトアミノフェン、約7.5mgの重酒石酸ヒドロコドン、約152mgのケイ化微結晶性セルロース、約20mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース（HPMC）、約2.75mgのステアリン酸マグネシウム、および約2.75mgステアリン酸を含み、即放層は、約12.5mgの塩酸プロメタジン、約121mgのケイ化微結晶性セルロース、約15mgのクロスカルメロースナトリウム、および約1mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

【0136】

種々の実施形態では、本発明の二層錠剤は、表1または表2中の薬学的に活性な薬剤の組み合わせを含むことができ、ここで、制御放出層は、1つまたは複数のオピオイド鎮痛剤、トリプタン剤、非鎮痛剤、バルビツール酸塩、または刺激薬を含み、即放層は1つまたは複数の刺激薬を含む。

【0137】

1つの実施形態では、刺激薬は、即放層中、制御放出層中、または両方に存在し、即放層は1つまたは複数の制吐薬または抗ヒスタミンを含み、制御放出層は1つまたは複数の非オピオイド鎮痛薬を含む。さらに、二層化錠剤のいずれかの層は、1つまたは複数の本明細書中に開示の抗乱用剤（anti-abuse agent）を含むことができる。

【0138】

1つの実施形態では、本発明の二層錠剤は、制御放出層中の唯一の薬学的に活性な薬剤として1つまたは複数の鎮痛剤を含む制御放出層を含む。別の実施形態では、本発明の二層錠剤は、即放層中の唯一の薬学的に活性な薬剤として制吐剤を含む即放層を含む。

【0139】

別の実施形態では、制御放出層は、1つまたは複数の、ケイ化微結晶性セルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸をさらに含む。別の実施形態では、即放層は、1つまたは複数の、ケイ化微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含む。別の実施形態では、錠剤の硬度は約9.5キロポンドであり、厚さは約6.9~約7.0mmである。別の実施形態では、ヒドロコドン塩は重酒石酸ヒドロコドンである。別の実施形態では、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。別の実施形態では、制御放出層は内層であり、即放層は外層である。

【0140】

1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬はオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、1つまたは複数の制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、有効量は、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である。別の実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。別の実施形態では、即放層はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、制御放出層はオキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、約70%のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩は溶液との接触の約5分後に溶液中に溶出することができ、約30%のオキシコドンまたは薬学的に許容可能な塩は溶液との接触の約10分後に溶液中に溶出することができる。別の実施形態では、制御放出層は制吐剤をさらに含む。

10

20

30

40

50

【0141】

1つの実施形態では、有効量のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩は、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である。別の実施形態では、制御放出層は、約7.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、約152mgのケイ化微結晶性セルロース、約20mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、約2.7mgのステアリン酸マグネシウム、および約2.7mgのステアリン酸を含み、即放層は、約12.5mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、約121.5mgのケイ化微結晶性セルロース、約15mgのクロスカルメロースナトリウム、および約1mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0142】

別の実施形態では、組成物は、有効量のナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含む。別の実施形態では、組成物は二層錠剤の形態である。別の実施形態では、モルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量は、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である。

【0143】

1つの実施形態では、制御放出層は、約7.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩および約325mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、さらに、即放層は約12mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

20

【0144】

1つの実施形態では、有効量は、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である。

【0145】

1つの実施形態では、オキシコドンまたはその薬学的に許容可能な塩の有効量は、被験体への投与直後から約12時間疼痛を治療または防止するのに有効な量である。

【0146】

組み合わせ処方物

本発明の種々の実施形態は、かかる1つまたは複数のオピオイド鎮痛薬または1つまたは複数の非オピオイド鎮痛薬に関連する有害作用の軽減に有用な有効量の鎮痛薬および活性薬剤をそれぞれ含む組成物に関する。本発明の組成物についての種々の実施形態を、表1または表2に示す。

30

【0147】

かかるさらなる活性薬剤には、制吐薬および抗ヒスタミンが含まれる。いくつかの実施形態では、鎮痛薬は、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩およびアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩）である。さらなる実施形態では、かかる鎮痛薬の有害作用を軽減させる活性薬剤は、プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【0148】

1つの実施形態では、本発明の組成物により、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬に関連する有害作用の軽減によって組成物中の鎮痛薬の投薬量をさらに高めることが可能である。例えば、特定の投薬量のオピオイド鎮痛薬に耐えることができない被験体では、有効量のオピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、およびプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩をそれぞれ含む本発明の組成物がオピオイド鎮痛薬に関連する有害作用（例えば、嘔気または嘔吐）を軽減させ、それにより、投与すべき投薬量を増加させることが可能であると考えられる。さらに、単一組成物によって投与することができる。

40

【0149】

種々の実施形態では、組成物の鎮痛剤は、オピオイド鎮痛剤（ヒドロコドン、オキシコドン、アセチルジヒドロコデイン（*acetyldihydrocodeine*））、ジアモルヒネ、コデイン、ペチジン（*pethidine*）、アルフェンタニル（*al*

50

fentanyl)、ブプレノルフィン(buprenorphine)、ブトルファノール(butorphanol)、コデイン、デゾシン(dezocine)、フェンタニル(fentanyl)、ヒドロモルフォン(hydromorphone)、酢酸レボメタジル(levomethadyl acetate)、レボルファノール(levorphanol)、メペリジン(meperidine)、メタドン(methadone)、硫酸モルヒネ、ナルブフィン(nalbuphine)、オキシモルホン(oxymorphone)、ペンタゾシン(pentazocine)、プロポキシフェン、レミフェンタニル(remifentanyl)、スフェンタニル(sufentanyl)、トラマドール(tramadol)、またはその薬学的に許容可能な塩など)である。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、ヒドロコドン、オキシコドン、プロポキシフェン、またはフェンタニルあるいはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0150】

別の実施形態では、投薬形態は、オピオイド鎮痛薬および1つまたは複数の制吐薬を含む。別の実施形態では、投薬形態は、本明細書中に開示のヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩および1つまたは複数の制吐薬を含む。

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、オピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤(ナルメフェン(nalmefene)、ナロキソン(naloxone)、ナイアシン、ナルトレキソンまたはその薬学的に許容可能な塩など)を含む。組成物は、鎮咳薬(コデイン、またはデキストロメトルファン(dextromethorphan)、デキストロルファン(dextrorphan)、あるいはその薬学的に許容可能な塩など)をさらに含むことができる。

20

【0152】

上記のように、薬学的に活性な薬剤は、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。本明細書中に開示の各薬剤を、その遊離塩基、その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、アナログ、および複合体として本発明の組成物中で使用することができる。本発明の種々の実施形態では、組成物中の薬学的に活性な薬剤に関して、薬学的に許容可能な塩には、金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩、およびリチウム塩など)、アルカリ土類金属(カルシウム塩およびマグネシウム塩など)、有機アミン塩(トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)、無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、およびリン酸塩など)、有機酸塩(ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、および酒石酸塩など)、スルホン酸塩(メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩など)、およびアミノ酸塩(アルギン酸塩(arginate salt)、アスパラギン酸塩(asparaginate salt)、およびグルタミン酸塩など)が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0153】

さらに、薬学的に許容可能な塩には、重酒石酸塩、重酒石酸塩水和物、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、重酒石酸ヘミペンタヒドレート、ペンタフルオロプロピオン酸塩、臭化水素酸塩、粘液酸塩、オレイン酸塩、リン酸塩(二塩基性)、リン酸塩(一塩基性)、酢酸塩三水和物、ビス(ヘプタフルオロ酪酸塩(heptafluorobutyrate))、ビス(ペンタフルオロプロピオン酸塩(pentafluoropropionate))、ビス(ピリジンカルボン酸塩)、ビス(トリフルオロ酢酸塩)、塩酸塩、および硫酸塩五水和物が含まれる。1つの実施形態では、薬剤は、ヒドロコドン、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバゾン、p-ニトロフェニルヒドラゾン、o-メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバミン酸塩)である。別の実施形態では、薬剤は、オキシコドン、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバゾン、p-ニトロフェニルヒドラゾン、o-メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバミン酸塩)である。さらなる実施形態では、薬剤は、アセトアミノフェン、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバ

40

50

ゾン、p-ニトロフェニルヒドラゾン、o-メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバミン酸塩)である。別の実施形態では、薬剤は、プロメタジン、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバゾン、p-ニトロフェニルヒドラゾン、o-メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバミン酸塩)である。他の代表的な薬学的に許容可能な塩には、例えば、水溶性および水不溶性の塩(酢酸塩、アムソナート(4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ジスルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩(benzonate)、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、クラブラリアート、ジヒドロ塩化物、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシラート、フィウナラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサルニル酸、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレソルシナート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトアート、ヨウ化物、イソチオナート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナブシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩(1,1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸、エインボナート)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリクラート、スラマート、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエチオジド、および吉草酸塩など)が含まれる。水和物は、薬学的に許容可能な塩の別の例である。

10

20

【0154】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤をそれぞれ含み、オピオイド鎮痛剤/非オピオイド鎮痛剤は、コデイン/アセトアミノフェン、コデイン/アスピリン、コデイン/ナプロキセン、コデイン/イブプロフェン、ヒドロコドン/アセトアミノフェン、ヒドロコドン/イブプロフェン、ヒドロコドン/ナプロキセン、ヒドロコドン/アスピリン、オキシコドン/アセトアミノフェン、オキシコドン/アスピリン、オキシコドン/ナプロキセン、オキシコドン/イブプロフェン、プロボキシフェン/アスピリン、プロボキシフェン/イブプロフェン、プロボキシフェン/アセトアミノフェン、またはプロボキシフェン/ナプロキセンであり、ここで、オピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤は、任意選択的に、その薬学的に許容可能な塩の形態である。1つの実施形態では、ヒドロコドン塩(hydrocodone salt)は重酒石酸ヒドロコドンであり、オキシコドン塩は塩酸オキシコドンであり、ナプロキセン塩はナプロキセンNaまたはMgである。

30

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の組成物は、1つまたは複数のオピオイドアンタゴニスト剤、乱用抑止剤、バルビツール酸系薬剤、刺激剤、または制吐剤をさらに含むことができる。

【0156】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書中に記載のように、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤(ヒドロコドンまたはオキシコドンあるいはその薬学的に許容可能な塩など)、非オピオイド鎮痛剤(アセトアミノフェンまたはナプロキセンあるいはその薬学的に許容可能な塩など)、および有害作用の軽減または消失に有用な活性薬剤(抗ヒスタミン(例えば、プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩)または制吐薬など)を含む。1つの実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態である。さらなる実施形態では、即放層は、1つまたは複数のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、および有害作用の軽減または消失に有用な活性薬剤を含む。さらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、およびオピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤の投与に関連する有害作用の軽減または消失に有用な活性薬剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイドア

40

50

ンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、ヒドロコドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、あるいはナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩、およびプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0157】

本発明の組成物中で有用な非オピオイド鎮痛剤の例には、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) (non-steroidal anti-inflammatory drug) (サリチル酸塩 (例えば、アモキシブリン (amoxicillin)、ベノリラート (benorilate)、サリチル酸コリンマグネシウム (choline magnesium salicylate)、ジフルニサル (diflunisal)、ファイスラミン (faislamine)、サリチル酸メチル (methyl salicylate)、サリチル酸マグネシウム (magnesium salicylate) が含まれる)、アリアルカン酸 (arylalkanoic acid) (例えば、ジクロフェナック (diclofenac)、アセクロフェナク (aceclofenac)、アセメタシン (acemetacin)、ブロムフェナク (bromfenac)、エトドラク (etodolac)、インドメタシン (indometacin)、ナブメトン (nabumetone)、スリンダク (sulindac)、トルメチン (tolmetin) が含まれる)、プロフェン (profen) (例えば、イブプロフェン、カルプロフェン (carprofen)、フェンブプロフェン (fenbuprofen)、フルビプロフェン、ケタプロフェン、ケトロラック (ketorolac)、ロキソプロフェン (loxoprofen)、ナプロキセン、スプロフェン (suprofen) が含まれる)、フェナム酸 (fenamic acid) (例えば、メフェナム酸 (mefenamic acid)、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid) が含まれる)、オキシカム (oxicam) (例えば、ピロキシカム (piroxicam)、ロモキシカム (lomoxicam)、メロキシカム (meloxicam)、テノキシカム (tenoxicam) が含まれる)、ピラゾリジン誘導体 (pyrazolidine derivative) (例えば、フェニルブタゾン (phenylbutazon)、アザプロパゾン (azapropazone)、メタミゾール (metamizole)、オキシフェンブタゾン (oxyphenbutazone)、スルフィンプラゾン (sulfiprazone) が含まれる) またはその薬学的に許容可能な塩など)、Cox-2 阻害薬 (Cox-2 inhibitor) (バルデコキシブ (valdecoxib)、セレコキシブ (celecoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib) またはその薬学的に許容可能な塩など)、局所鎮痛薬 (local analgesic) (リドカイン、メキシレチン (mexiletin) またはその薬学的に許容可能な塩など)、抗うつ薬 (anti-depressant) (アミトリプチリン (amitriptyline)、カルバマゼピン (carbamazepine)、ガバペンチン (gabapentin)、プレガバリン (pregabalin)、アモキサピン (amoxapine)、クロミプラミン (clomipramine)、デシプラミン (desipramine)、ドスレピン (dosulepin)、ドキシセピン (doxepin)、イミプラミン (imipramine)、イプリンドール (iprindole)、ロフェプラミン (lofepramine)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、オピプラモール (opipramol)、プロトリプチリン (protryptiline)、トリミプラミン (trimipramine) またはその薬学的に許容可能な塩など)、非定型の鎮痛薬 (オルフェナドリン (orphenadrine)、シクロベンザプリン (cyclobenzaprine)、スコボラミン、アトロピン (atropine)、ガバペンチン (gabapentin) またはその薬学的に許容可能な塩など)、抗精神薬 (psychotropic agent) (テトラヒドロカンナビノールまたはその薬学的に許容可能な塩など)、NMDA 受容体アンタゴニスト (NMDA receptor antagonist) (ケタミン (ketamine)、アマンタジン (amantadine)、デキスト

10

20

30

40

50

ロメトルファン (dextromethorphan)、デキストロルファン (dextroproporphan)、イボガイン (ibogaine)、フェンシクリジン、リルゾール (riluzole)、チレタミン (tiletamine)、メマンチン (memantine)、ジゾシルピン (dizocilpine)、パチガネル (patiganel)、レマシミド (remacimide)、またはその薬学的に許容可能な塩など)、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト (α_2 -adrenoreceptor agonist) (クロニジン (clonidine) またはその薬学的に許容可能な塩など)、および麻酔性を有する合成薬 (トラマドールなど) が含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛剤は、アセトアミノフェン、ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0158】

オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬の投与に関連する有害作用の防止または緩和に有用な薬剤 (トリパン (tripan)、バルビツール酸塩、またはモルヒネ麻酔薬) には、例えば、抗ヒスタミン (受容体サブタイプに従って分類されるヒスタミンアゴニストおよびアンタゴニストが含まれる) が含まれる。

【0159】

かかる抗ヒスタミンには、H₁アゴニストおよびH₁アンタゴニストが含まれる。H₁アゴニストまたは部分的アゴニストには2-(m-フルオロフェニル)-ヒスタミン (2-(m-fluorophenyl)-histamine) が含まれ、H₁アンタゴニストには、クロルフェニラミン (chlorpheniramine)、スコポラミン、メピラミン (mepyramine)、テルフェナジン (terfenadine)、アステミゾール (astemizole)、およびトリプロリジン (triprolidine) が含まれる。さらなるアンタゴニスト (その化学構造によってさらに分類することができる) には、エタノールアミン (ethanolamine) (カルビノキサミン (carbinoxamine)、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、およびドキシラミン (doxylamine))、エチルアミンジアミン (ethylaminediamine) (ピリラミン (pyrilamine) およびトリペレンナミン (tripelennamine))、ピペラジン誘導体 (piperazine derivative) (ジドロキシジン (dydroxyzine)、シクリジン、フェキソフェナジン (fexofenadine)、およびメクリジン)、アルキルアミン (alkylamine) (ブロムフェニラミン (brompheniramine) およびクロルフェニラミン (chlorpheniramine))、および種々のアンタゴニスト (シプロヘプタジン (cypheptadine)、ロラタジン (loratadine)、セトリジン (cetirizine)) が含まれる。H₂アゴニストには、ジマプリット (dimaprit)、インプロミジン (impromidine)、およびアムタミン (amthamine) が含まれ、H₂アンタゴニスト (胃酸分泌の治療で有用) にはシメチジン (cimetidine)、ラニチジン (ranitidine)、ニザチジン (nizatidine)、およびファモチジン (famotidine) が含まれ、H₃アゴニストにはR- α -メチルヒスタミン (R- α -methylhistamine)、イメチット (imetit)、およびインメピップ (immepip) が含まれ、H₃アンタゴニストにはチオペラミド (thioperamide)、ヨードフェンプロピット (iodophenpropit)、およびクロベンプロピット (clobenpropit) が含まれ、H₄アゴニストにはクロベンプロピット、イメチット、およびクロザピン (clozapine) が含まれ、H₄アンタゴニストにはチオペラミドが含まれる。

20

30

40

【0160】

有害作用の防止または抑制に有用な薬剤には、H₁遮断薬 (アゼラスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン (buclicline)、カルビノキサミン、セトリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスロラチジン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、エメダスチン (emedastine)、フェキソ

50

フェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン (ketotifen)、レボカバスチン (levocabastine)、ロラタジン、メクリジン、オロパタジン (olopatadine)、フェニндаミン (phenindamine)、およびプロモアタジン (promethazine) など) も含まれる。

【0161】

種々の実施形態では、組成物は、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれを超える活性薬剤を含む。1つの実施形態では、少なくとも1つの活性薬剤は、制吐薬または抗ヒスタミンである。他の実施形態では、組成物は、プロメタジンまたは薬学的に許容可能な塩を含まない。本明細書中に示すように、組成物は、表1または表2に示す組み合わせで薬学的に活性な薬剤を含むことができる。

10

【0162】

上記のように、組成物は、制吐剤 (例えば、アプレピタント、ドロナビノール、ベルフェナジン、パロセトロン、トリメチオベンザミド (trimethyobenzamide)、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビス、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォル、および薬学的に許容可能な塩、またはその混合物が含まれる) を含むことができる。

20

【0163】

別の実施形態では、組成物は、鎮咳剤 (例えば、デキストロメトルファン、デキストロルファン、ノスカピン、エチルモルヒネ (ethyl morphine)、コデイン、カンフル (camphor)、メントール (menthol)、テオブロミン (theobromine)、またはグアイフェネシン (guaifenesin) など) が含まれる) を含むことができる。

30

【0164】

本発明の種々の実施形態では、組成物は、少なくとも2つの鎮痛薬および表1または表2に開示の1つまたは複数のさらなる薬学的に活性な薬剤を含む。1つの実施形態では、組成物は、1つの抗ヒスタミンまたは制吐薬をさらに含む。

【0165】

いくつかの実施形態では、組成物は刺激剤を含む。本発明の方法および組成物で有用な刺激剤には、アミノフィリン (aminophylline)、カフェイン (caffeine)、ジフィリン (diphylline)、オキシトリフィリン (oxitriphylline)、テオフィリン (theophylline)、アンフェタミン (amphetamine)、ベンズフェタミン (benzphetamine)、デキストロアンフェタミン (dextroamphetamine)、ジエチルプロピオン (diethylpropion)、マジンドール (mazindol)、メタンフェタミン (methamphetamine)、メチルフェニデート (methylphenidate)、デクスメチルフェニデート (dexmethylphenidate)、ペモリン (pemoline)、シブトラミン (sibutramine)、モダフィニル、アトモキセチン (atomoxetine)、フェンジメトリジン (phendimetrazine)、フェンテラミン (phenteramine)、アドラフィニル (adrafenil)、フェニルプロパノールアミン (phenylpropanolamine)、プソイドエフェドリン (pseudoephedrine)、シネフリン (synephrine)、アンフェタミニル (amphetaminil)、フルフェノレックス

40

50

(f u r f e n o r e x)、またはその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、組成物は、抗鎮静作用を提供する刺激剤を含む。

【 0 1 6 6 】

刺激剤はアンフェタミンであり得る。その例には、メタンフェタミン、レボアンフェタミン (l e v o a m p h e t a m i n e)、デキストロアンフェタミン、3, 5 - メチルオキシアンフェタミン (3 , 5 - m e t h y l o x y a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルチオアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - m e t h y l t h i o a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - エチルチオアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - e t h y l t h i o a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - (i) - プロピルチオアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - (i) - p r o p y l t h i o a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - フェニルチオアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - p h e n y l t h i o a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - (n) - プロピルチオアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - (n) - p r o p y l t h i o a m p h e t a m i n e)、プロランフェタミン (B r o l a m f e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - ヨードアンフェタミン (2 , 5 - d i m e t h o x y - 4 - i o d o a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルアンフェタミン (2 , 5 - D i m e t h o x y - 4 - m e t h y l a m p h e t a m i n e)、2, 5 - ジメトキシ - 4 - ブチル - アンフェタミン (2 , 5 - D i m e t h o x y - 4 - b u t y l - a m p h e t a m i n e)、3, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジメトキシアンフェタミン (3 , 4 - D i m e t h y l - 2 , 5 - d i m e t h o x y a m p h e t a m i n e)、2 - フェニルエチルアミン (2 - P h e n y l e t h y l a m i n e)、プロピルアンフェタミン (p r o p y l a m p h e t a m i n e)、メチルフェニデート、リスデキサアンフェタミン (l i s d e x a m f e t a m i n e)、エチルアンフェタミン (e t h y l a m p h e t a m i n e)、MDMA (3 , 4 - メチレンジオキシ - N - メチルアンフェタミン (3 , 4 - m e t h y l e n e d i o x y - N - m e t h y l a m p h e t a m i n e))、MDEA (3 , 4 - メチレンジオキシ - N - エチルアンフェタミン (3 , 4 - m e t h y l e n e d i o x y - N - e t h y l a m p h e t a m i n e))、PMA (p - メトキシアンフェタミン (p - m e t h o x y a m p h e t a m i n e))、DMA (2 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - メチル - エチルアミン (2 - (2 , 4 - D i m e t h o x y - p h e n y l) - 1 - m e t h y l - e t h y l a m i n e))、ベンズフェタミン、4 - FMP (パラ - フルオロアンフェタミン (p a r a - f l u o r o a m p h e t a m i n e))、または 4 - MTA (4 - メチルチオアンフェタミン (4 - M e t h y l t h i o a m p h e t a m i n e))、またはその薬学的に許容可能な塩が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 7 】

1つの実施形態では、有効量のオピオイド (ヒドロコドン、プロボキシフェン、フェンタニル、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など) および刺激薬 (モダフィニル、またはカフェイン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など) を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は制吐薬をさらに含む。1つの実施形態では、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、組成物は本明細書中に開示の非鎮痛剤をさらに含む。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛薬は、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、あるいはナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 6 8 】

さらなる実施形態では (I n a f u r t h e r)、組成物は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態であり、ここで、即放層は・・・を含み、そして / または慢性放出層は刺激剤を含む。1つの実施形態では、制御放出層はオピオイド剤を含む。なおさらなる実施形態では、制御放出層は、即放層と比較して、有効量の第2のまたは同一の刺激剤をさらに含む。さらに別の実施形態では、即放層および / または制御放出層は制吐剤

10

20

30

40

50

をさらに含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、刺激剤、および制吐剤を含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、刺激剤、および制吐剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む。

【0169】

特定の実施形態では、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、モダフィニル、またはカフェインあるいはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態では、組成物はバルピツール酸系活性薬剤を含む。方法および組成物で有用なバルピツール酸系薬剤には、アロバルピタール (Allobarbit al)、アルフェナール (Alphenal)、アモバルピタール (Amobarbit al)、アプロバルピタール (Aprobarbit al)、バルベキサクロン (Barbexaclone)、バルピタール (Barbit al)、ブラロバルピタール (Brallobarbit al)、ブタバルピタール (Butabarbit al)、ブタルピタール、ブトバルピタール (Butobarbit al)、ブタリロナル (Butallylonal)、クロチルバルピタール (Crotylbarbit al)、シクロバルピタール (Cyclobarbit al)、シクロパール (Cyclopal)、エタロバルピタール (Ethallobarbit al)、フェバルバマート (Febarbamate)、ヘプタバルピタール (Heptabarbit al)、ヘキセタール (Hexethal)、ヘキソバルピタール (Hexobarbit al)、メフォバルピタール (Mephobarbit al)、メタルピタール (Metharbit al)、メトヘキシタール (Methohexital)、メチルフェノバルピタール (Methylphenobarbit al)、ナルコバルピタール (Narcobarbit al)、Nealバルピタール (Nealbarbit al)、ペントバルピタール (Pentobarbit al)、プリミドン (Primidone)、プロバルピタール (Probarbit al)、プロパリロナル (Propallylonal)、プロキシバルバル (Proxibarbal)、プロキシバルピタール (Proxibarbit al)、レポサル (Reposal)、セクブタバルピタール (Secbutabarbit al)、セコバルピタール (Secobarbit al)、シグモダール (Sigmodal)、タルブタール (Talbutal)、チアルバルピタール (Thialbarbit al)、チアミラール (Thiamylal)、チオバルピタール (Thiobarbit al)、チオブタバルピタール (Thiobutabarbit al)、チオペンタール (Thiopental)、バロファン (Valofane)、ビンバルピタール (Vinbarbit al)、ビニルピタール (Vinylbit al)、1,3-ジメトキシメチル5,5-ジフェニル-バルピツール酸 (1,3-dimethoxymethyl 5,5-diphenyl-barbituric acid) (DMMDPB)、1-モノメトキシメチル5,5-ジフェニルバルピツール酸 (1-monomethoxymethyl 5,5-diphenylbarbituric acid) (MMMDPB)、ジフェニル-バルピツール酸 (diphenyl-barbituric acid) (DPB)、およびその前駆体、誘導体、およびアナログ、またはその組み合わせおよびその薬学的に許容可能な塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0171】

別の実施形態では、有効量のオピオイド剤 (ヒドロコドン、プロボキシフェン、フェンタニル、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など)、非オピオイド剤 (アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など)、バルピツール酸系薬剤 (ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など)、および任意選択的に制吐薬 (プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など) を含む組成物を提供する。

【0172】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、および制吐剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、および制吐剤を含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、バルピツール酸系薬剤、非オピオイド鎮痛剤、および制吐剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

10

【0173】

別の実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド剤（ヒドロコドン、プロボキシフェン、フェンタニル、またはオキシコドンあるいはその薬学的に許容可能な塩など）、バルピツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など）、刺激剤（モダフィニル、またはカフェイン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）、および任意選択的に非オピオイド剤（アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）をそれぞれ含む。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）をさらに含む。

20

【0174】

1つの実施形態では、かかる組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、および任意選択的に制吐剤を含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、および制吐剤を含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、および制吐剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、ヒドロコドン、プロボキシフェン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、ブタルピタール、ナプロキセン、カフェイン、またはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

30

【0175】

別の実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド剤（ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩）およびバルピツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など）を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）をさらに含む。さらなる実施形態では（In a further）、組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、および任意選択的に制吐剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、または制吐剤をそれぞれ含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のオピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、または制吐剤をそれぞれ含む。いくつかの実施形態では（In some）、組成物は、有効量のオピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止剤をさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、ブタルピタール、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

40

【0176】

別の実施形態では、組成物は、有効量の非オピオイド剤（アセトアミノフェン、ナプロキセン、またはイブプロフェン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）、バルピツ

50

ル酸系薬剤（ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など）、および制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）を含む。1つの実施形態では、組成物は、約50mgのブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩、約325mgのN-アセチル-p-アミノフェノールまたはその薬学的に許容可能な塩、および約12.5mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。1つの実施形態では、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。

【0177】

別の実施形態では、組成物は、有効量の非オピオイド剤（アセトアミノフェン、ナプロキセン、またはイブプロフェン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）、バルピツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など）、および刺激剤（モダフィニル、またはカフェイン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）をそれぞれ含む。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）をさらに含む。さらなる実施形態では、有効量の組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量の非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、および任意選択的に制吐剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数の非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、または制吐剤を含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、1つまたは複数の非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、刺激剤、または制吐剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、ブタルピタール、ナプロキセン、カフェイン、またはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0178】

別の実施形態では、組成物は、有効量のバルピツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩など）、および刺激剤（モダフィニル、またはカフェイン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）をさらに含む。別の実施形態では、組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量のバルピツール酸系薬剤、刺激剤、および任意選択的に制吐剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数のバルピツール酸系薬剤、刺激剤、または制吐剤をそれぞれ含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数のバルピツール酸系薬剤、刺激剤、または制吐剤をそれぞれ含む。特定の実施形態では、組成物は、ブタルピタールまたはその薬学的に許容可能な塩、カフェインまたはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0179】

別の実施形態では、組成物は、有効量の非オピオイド剤（イブプロフェン、またはナプロキセン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）および刺激剤（モダフィニル、またはカフェイン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬（プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩など）をさらに含む。1つの実施形態では、組成物は二層錠剤の形態であり、ここで、組成物は、有効量の非オピオイド剤、刺激剤、および任意選択的に制吐剤をそれぞれ含む。1つの実施形態では、二層錠剤は即放層および制御放出層を含む。さらなる実施形態では、即放層は、有効量の1つまたは複数の非オピオイド剤、刺激剤、または制吐剤をそれぞれ含む。別のさらなる実施形態では、制御放出層は、有効量の1つまたは複数の非オピオイド剤、刺激剤、または制吐剤をそれぞれ含む。特定の実施形態では、組成物は、ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩、カフェインまたはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的にプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0180】

本発明の組成物は、1つまたは複数の遮断薬、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリプタン、麦角、またはカルシトニン遺伝子関連ペプチ

ド(CGRP)受容体アンタゴニスト(calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist)を含むことができる。

【0181】

遮断薬の非限定的な例は、アセプトロール(acebutolol)、アロチノール(arotinolol)、アテノール(atenolol)、ベタキソロール(betaxolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ブトキサミン(butoxamine)、カルベジロール(carvedilol)、カルテオロール(carteolol)、エスモール(esmolol)、カルテオロール、カルベジロール、ラベタロール(labetalol)、レボブノール(levobunolol)、メ
10
ピンドロール(mepindolol)、メトプロロール(metoprolol)、ネビボール(nebivolol)、ナドール(nadolol)、オクスプレノール(oxprenolol)、ペンブトロール(penbutolol)、プロプラノール(propranolol)、ピンドロール(pindolol)、ソタロール(sotalol)、およびチモール(timolol)である。1つの実施形態では、遮断薬はプロパノールである。

【0182】

セロトニン受容体アゴニストの非限定的な例は、ブスピロン(buspirone)、メスカリン(mescaline)、プシロシビン(psilocybin)、シサプリド(cisapride)、トリプタン、またはリセルグ酸ジエチルアミド(lysergic acid diethylamide)である。血管収縮薬の非限定的な例は、ムチン酸イソメテプテン(isometheptene mucate)、アンフェタミン、抗ヒスタミン、コカイン(cocaine)、カフェイン、プソイドエフェドリン、エルギン(ergine)、メチルフェニデート、プシロシビン、または刺激薬(アムフ
20
アカイン(amphakines)(例えば、グルタミン酸作動性(glutagatergic)AMPA受容体およびベンゾイルペリジン誘導体(benzoyl piperidine derivative)に有効な薬物)など)である。アンフェタミンおよび抗ヒスタミンの非限定的な例は、上記に開示している。

【0183】

抗血小板剤の非限定的な例は、アセチルサリチル酸(acetylsalicylic acid)、クロピドグレル(clopidogrel)、チクロピジン(ticlopidine)、シロスタゾール(cilostazol)、アブキシマブ(abciximab)、エプチフィバチド(eptifibatide)、チロフィバン(tirofiban)、デフィブロチド(defibrotide)、およびジピリダモール(dipyridamole)である。
30

【0184】

抗痙攣薬の非限定的な例は、トピラメート(topiramate)、ディバプレックス(divaprex)、フェノバルビタール(pehno-barbital)、メチルフェノバルビタール(methylphenobarbital)、メタルビタール、バルベキサクロン、スチリペンツール(stiripentol)、クロバザム(clobazam)、クロナゼパム(clonazepam)、クロラゼパム(clorazepate)、ジアゼパム(diazepam)、ミダゾラム、ロラゼパム、ニトラゼパム(nitrazepam)、テマゼパム(temazepam)、ニメタゼパム(nimetazepam)、臭化カリウム(potassium bromide)、フェルバマート(felbamate)、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン(oxcarbazepine)、ビガバトリン(vigabatrin)、プロガビド(progabide)、チアギャピン(tiagabine)、ガバペンチン、プレガバリン(prgabalin)、エトトイン(ethotoin)、フェニトイン(phenytoin)、メフェニトイン(mephenytoin)、フォスフェニトイン(fosphenytoin)、パラメタジオン(paramethadione)、トリメタジオン(tr
40
50

imethadione)、エタジオン(ethadione)、ベクラミンド(bec laminde)、ブリドン、ブリバラセタム(brivaracetam)、レベチラセタム(levetiracetam)、セレトラセタム(seletracetam)、エトスクシミド(ethsuximide)、フェンスクシミド(phesuximide)、メスクシミド(mesuximide)、アセタゾールアミド(acetazolamide)、スルチアム(sulthiame)、メタゾラミド(methazolamide)、ゾニサミド(zonisamide)、ラモトリジン(lamotrigine)、フェネツリド(pheneturide)、フェナセミド(phenacetamide)、バルプロミド(valpromide)、バルノクタミド(valnoctamide)、およびその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0185】

カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニストの非限定的な例は、MK-0974、CGRP8-37、BIBN 4096 BS、キニーネ(quinine)、ニトロベンズアミド(nitrobenzamide)、4-オキソブタンアミド(4-oxobutanamide)、シクロプロパン誘導体(cyclopropane derivative)、およびベンズイミダゾリニルピペリジン(benzimidazoliny l piperidine)である。

【0186】

トリプタンの非限定的な例は、ナラトリプタン、アルモトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エリトリプタン、フロバトリプタン、またはリザトリプタン、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のトリプタンおよび1つまたは複数の制吐薬を含む経口投薬形態(例えば、二層錠剤)を提供する。1つの実施形態では、トリプタンはスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、および制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。さらなる実施形態では、組成物は制御放出層および即放層を含む二層錠剤であって、ここで、制御放出層は有効量のスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、即放層は有効量のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。1つの実施形態では、スマトリプタン塩はコハク酸スマトリプタンである。

20

【0187】

麦角の非限定的な例は、エルゴタミン、メチセルジド、ゾニサミド、およびその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、組成物は、投薬量が約25mg~約100mgのスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩および投薬量が約12.5mg~約50mgのプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

30

【0188】

種々の実施形態では、本発明の組成物を、表1または表2に開示の活性薬剤および1つまたは複数の遮断薬、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリプタン、麦角アルカロイド、およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニストを含む単一投薬形態で投与する。

【0189】

いくつかの実施形態では、単一投薬形態は、1つまたは複数の遮断薬、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリプタン、麦角アルカロイド、またはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニストを含む1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を含む多層化錠剤である。1つの実施形態では、多層錠剤は少なくとも1つの即放層および少なくとも1つの制御放出層を含む。本発明の組成物を、本明細書中に開示の他の投薬形態を使用して投与することができる。

40

【0190】

さらに他の実施形態では、本発明の本明細書中に開示の1つまたは複数の活性薬剤(例えば、表1または表2)を含む組成物を、1つまたは複数の遮断薬、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリプタン、麦角アルカロイド、またはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニストの投与前、同時、

50

投与後に投与する。いくつかの実施形態では、本発明の疼痛を治療または防止する方法は、有効量の1つまたは複数の遮断薬、セロトニン受容体アゴニスト、血管収縮薬、抗血小板剤、抗痙攣薬、トリプタン、麦角、またはCGRP受容体アンタゴニストを投与する工程をさらに含む。

【0191】

投薬量

種々の実施形態では、本発明の組成物は、同一または異なる投薬量の複数の活性薬剤を含む。いくつかの実施形態では、鎮痛薬成分は、本明細書中にさらに記載のように投薬量を変化させることができ、抗ヒスタミンまたは制吐薬の投薬量を、使用した特定の鎮痛薬に応じて調整することができる。

10

【0192】

例えば、種々の実施形態では、約1.0mg～約100mgの用量（

【0193】

【化1】

1.0 mg, 1.5 mg, 2.5

mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, または100 mg.

20

が含まれるが、これらに限定されない)で存在するオピオイド鎮痛剤を含む組成物を提供する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、ヒドロコドン、オキシコドン、またはその塩である。別の実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

【0194】

別の実施形態では、約200mg～約1000mgの用量（

【0195】

30

【化2】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg,
 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg,
 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328
 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334
 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340
 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346
 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352
 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358
 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364
 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371
 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377
 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383
 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389
 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395
 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410
 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475
 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540
 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605
 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675
 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740
 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805
 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870
 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935
 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または
 1000 mg.

10

20

30

が含まれるが、これらに限定されない)で存在する非オピオイド鎮痛薬を含む組成物を提供
 する。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛剤は、即放層および制御放出層を含む二
 層錠剤中に存在する。

【0196】

別の実施形態では、組成物は、約0.5mg~約200mgの用量(

【0197】

【化3】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg,
 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg,
 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18
 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg,
 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg,
 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49
 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg,
 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg,
 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

40

が含まれるが、これらに限定されない)でプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩
 が存在する制吐薬または抗ヒスタミン剤(例えば、プロメタジン)を含む。1つの実施形
 態では、制吐薬または抗ヒスタミン剤は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存

50

在する。

【 0 1 9 8 】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、オピオイド鎮痛剤（ヒドロコドンなど）、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバゾン、p - ニトロフェニルヒドラゾン、o - メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス（メチルカルバマート）（上記はそれぞれヒドロコドン剤または誘導体である）、アセトアミノフェン、およびプロメタジン、またはその塩を含む。さらに、オピオイド鎮痛剤は、約 1 . 0 m g ~ 約 1 0 0 m g の範囲（

【 0 1 9 9 】

【 化 4 】

1 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0

mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, または100 mg.

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。

【 0 2 0 0 】

さらに、種々の実施形態では、本発明の組成物は、約 2 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の範囲（

【 0 2 0 1 】

10

20

【化5】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または 1000 mg.

10

20

が含まれるが、これらに限定されない)で組成物中に存在するアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。さらに、プロメタジンまたはその塩は、約 0.5 mg ~ 約 200 mg の用量 (

30

【0202】

【化6】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

40

が含まれるが、これらに限定されない)で組成物中に存在する。1つの実施形態では、ヒドロコドンまたはその塩、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。別の実施形態では、即放層はプロメタジンまたはその塩を含み、制御放出層はヒドロコドンまたはその塩およびアセトアミノフェンまたはその塩を含む。

【0203】

種々の実施形態では、本発明の組成物は、オピオイド鎮痛剤(ヒドロコドン、オキシコ

50

ドン、またはその薬学的に許容可能な塩など)、アセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩およびプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、組成物は、各薬剤(オピオイド鎮痛剤:アセトアミノフェンまたはその塩:プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩)を、約(1~2):(40~45):(1~2)の重量比(約

【0204】

【化7】

1:40:1, 1:40:1.1, 1:40:1.2, 1:40:1.3, 1:40:1.4, 1:40:1.5, 1:40:1.6, 1:40:1.7, 1:40:1.8, 1:40:1.9, 1:40:2, 1.1:40:1, 1.2:40:1, 1.3:40:1, 1.4:40:1, 1.5:40:1, 1.6:40:1, 1.7:40:1, 1.8:40:1, 1.9:40:1, 2:40:1, 1:41:1, 1:41:1.1, 1:41:1.2, 1:41:1.3, 1:41:1.4, 1:41:1.5, 1:41:1.6, 1:41:1.7, 1:41:1.8, 1:41:1.9, 1:41:2, 1.1:41:1, 1.2:41:1, 1.3:41:1, 1.4:41:1, 1.5:41:1, 1.6:41:1, 1.7:41:1, 1.8:41:1, 1.9:41:1, 2:41:1, 1:42:1, 1:42:1.1, 1:42:1.2, 1:42:1.3, 1:42:1.4, 1:42:1.5, 1:42:1.6, 1:42:1.7, 1:42:1.8, 1:42:1.9, 1:42:2, 1.1:42:1, 1.2:42:1, 1.3:42:1, 1.4:42:1, 1.5:42:1, 1.6:42:1, 1.7:42:1, 1.8:42:1, 1.9:42:1, 2:42:1, 1:43:1, 1:43:1.1, 1:43:1.2, 1:43:1.3, 1:43:1.4, 1:43:1.5, 1:43:1.6, 1:43:1.7, 1:43:1.8, 1:43:1.9, 1:43:2, 1.1:43:1, 1.2:43:1, 1.3:43:1, 1.4:43:1, 1.5:43:1, 1.6:43:1, 1.7:43:1, 1.8:43:1, 1.9:43:1, 2:43:1, 1:43.1:1, 1:43.1:1.1, 1:43.1:1.2, 1:43.1:1.3, 1:43.1:1.4, 1:43.1:1.5, 1:43.1:1.6, 1:43.1:1.7, 1:43.1:1.8, 1:43.1:1.9, 1:43.1:2, 1.1:43.1:1, 1.2:43.1:1, 1.3:43.1:1, 1.4:43.1:1, 1.5:43.1:1, 1.6:43.1:1, 1.7:43.1:1, 1.8:43.1:1, 1.9:43.1:1, 2:43.1:1, 1:43.2:1, 1:43.2:1.1, 1:43.2:1.2, 1:43.2:1.3, 1:43.2:1.4, 1:43.2:1.5, 1:43.2:1.6, 1:43.2:1.7, 1:43.2:1.8, 1:43.2:1.9, 1:43.2:2, 1.1:43.2:1, 1.2:43.2:1, 1.3:43.2:1, 1.4:43.2:1, 1.5:43.2:1, 1.6:43.2:1, 1.7:43.2:1, 1.8:43.2:1, 1.9:43.2:1, 2:43.2:1, 1:43.3:1, 1:43.3:1.1, 1:43.3:1.2, 1:43.3:1.3, 1:43.3:1.4, 1:43.3:1.5, 1:43.3:1.6, 1:43.3:1.7, 1:43.3:1.8, 1:43.3:1.9, 1:43.3:2, 1.1:43.3:1, 1.2:43.3:1, 1.3:43.3:1, 1.4:43.3:1, 1.5:43.3:1, 1.6:43.3:1, 1.7:43.3:1, 1.8:43.3:1, 1.9:43.3:1, 2:43.3:1, 1:43.4:1, 1:43.4:1.1, 1:43.4:1.2, 1:43.4:1.3, 1:43.4:1.4, 1:43.4:1.5, 1:43.4:1.6, 1:43.4:1.7, 1:43.4:1.8, 1:43.4:1.9, 1:43.4:2, 1.1:43.4:1, 1.2:43.4:1, 1.3:43.4:1, 1.4:43.4:1, 1.5:43.4:1, 1.6:43.4:1, 1.7:43.4:1, 1.8:43.4:1, 1.9:43.4:1, 2:43.4:1, 1:43.5:1, 1:43.5:1.1, 1:43.5:1.2, 1:43.5:1.3, 1:43.5:1.4, 1:43.5:1.5, 1:43.5:1.6, 1:43.5:1.7, 1:43.5:1.8, 1:43.5:1.9, 1:43.5:2, 1.1:43.5:1, 1.2:43.5:1, 1.3:43.5:1, 1.4:43.5:1, 1.5:43.5:1, 1.6:43.5:1, 1.7:43.5:1, 1.8:43.5:1, 1.9:43.5:1, 2:43.5:1, 1:43.6:1, 1:43.6:1.1, 1:43.6:1.2, 1:43.6:1.3, 1:43.6:1.4, 1:43.6:1.5, 1:43.6:1.6, 1:43.6:1.7, 1:43.6:1.8, 1:43.6:1.9, 1:43.6:2, 1.1:43.6:1, 1.2:43.6:1, 1.3:43.6:1, 1.4:43.6:1, 1.5:43.6:1, 1.6:43.6:1, 1.7:43.6:1, 1.8:43.6:1, 1.9:43.6:1, 2:43.6:1, 1:43.7:1, 1:43.7:1.1, 1:43.7:1.2, 1:43.7:1.3, 1:43.7:1.4, 1:43.7:1.5, 1:43.7:1.6, 1:43.7:1.7, 1:43.7:1.8, 1:43.7:1.9, 1:43.7:2, 1.1:43.7:1, 1.2:43.7:1, 1.3:43.7:1, 1.4:43.7:1, 1.5:43.7:1, 1.6:43.7:1, 1.7:43.7:1, 1.8:43.7:1, 1.9:43.7:1, 2:43.7:1, 1:43.8:1, 1:43.8:1.1, 1:43.8:1.2, 1:43.8:1.3, 1:43.8:1.4, 1:43.8:1.5, 1:43.8:1.6, 1:43.8:1.7, 1:43.8:1.8, 1:43.8:1.9, 1:43.8:2, 1.1:43.8:1, 1.2:43.8:1, 1.3:43.8:1, 1.4:43.8:1, 1.5:43.8:1, 1.6:43.8:1, 1.7:43.8:1, 1.8:43.8:1, 1.9:43.8:1, 2:43.8:1, 1:43.9:1, 1:43.9:1.1, 1:43.9:1.2, 1:43.9:1.3, 1:43.9:1.4, 1:43.9:1.5, 1:43.9:1.6, 1:43.9:1.7, 1:43.9:1.8, 1:43.9:1.9, 1:43.9:2, 1.1:43.9:1, 1.2:43.9:1, 1.3:43.9:1, 1.4:43.9:1, 1.5:43.9:1, 1.6:43.9:1, 1.7:43.9:1, 1.8:43.9:1, 1.9:43.9:1, 2:43.9:1, 1:44:1, 1:44:1.1, 1:44:1.2, 1:44:1.3, 1:44:1.4, 1:44:1.5, 1:44:1.6, 1:44:1.7, 1:44:1.8, 1:44:1.9, 1:44:2, 1.1:44:1, 1.2:44:1, 1.3:44:1, 1.4:44:1, 1.5:44:1, 1.6:44:1, 1.7:44:1, 1.8:44:1, 1.9:44:1, 2:44:1, 1:45:1, 1:45:1.1, 1:45:1.2, 1:45:1.3, 1:45:1.4, 1:45:1.5, 1:45:1.6, 1:45:1.7, 1:45:1.8, 1:45:1.9, 1:45:2, 1.1:45:1, 1.2:45:1, 1.3:45:1, 1.4:45:1, 1.5:45:1, 1.6:45:1, 1.7:45:1, 1.8:45:1, 1.9:45:1, または 2:45:1.

など)で含む。例えば、1つの実施形態では、ヒドロコドンまたはその塩:アセトアミノフェンまたはその塩:プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩についての各活性薬剤量の比は、それぞれ、約(1):(43.33):(1.67)である。1つの実施形態では、ヒドロコドン、アセトアミノフェン、またはプロメタジンの薬学的に許容可能な塩を提供する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤(ヒドロコドンまたはオキシコドンまたはその塩など)、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

【0205】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、組成物は、オキシコドン、薬学的に許容可能な塩またはそのチオセミカルバゾン、p - ニトロフェニルヒドラゾン、o - メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバマート)(上記はそれぞれヒドロコドン剤または誘導体である)、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩を含む。さらに、オキシコドンまたはその塩は、約 1 mg ~ 約 200 mg の範囲(

【 0 2 0 6 】

【 化 8 】

1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg or 20mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 130 mg, 160, 190 mg, 200 mg.

10

が含まれるが、これらに限定されない)で存在する。さらに、アセトアミノフェンまたはその塩は、約 200 mg ~ 約 1000 mg の範囲(

【 0 2 0 7 】

【 化 9 】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または 1000 mg.

20

30

40

が含まれるが、これらに限定されない)である。組成物は、約 0.5 mg ~ 約 200 mg の抗ヒスタミン(例えば、プロメタジンまたはその塩)(

【 0 2 0 8 】

【化10】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

10

が含まれるが、これらに限定されない)をさらに含むことができる。1つの実施形態では、オキシコドンまたはその塩、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

【0209】

1つの実施形態では、組成物は、プロメタジンまたはその塩を12.5 mg含む。1つの実施形態では、本発明の組成物は、オキシコドンまたはその塩、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩を含み、ここで、組成物は、それぞれ、約(1~2):(40~45):(1~2)の重量比で薬剤を含む。1つの実施形態では、オキシコドン、アセトアミノフェン、またはプロメタジンの薬学的に許容可能な塩を提供する。例えば、1つの実施形態では、オキシコドンまたはその塩、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩についての各活性薬剤の重量比は、それぞれ、約(1):(43.33):(1.67)である。1つの実施形態では、本発明の組成物は、抗ヒスタミンの単独投与よりも低い投薬量で抗ヒスタミン(例えば、プロメタジンまたはその塩)を含む。1つの実施形態では、比較的高い投薬量のプロメタジンまたはその塩の使用で認められ得る鎮静を防止する投薬量で組成物中に抗ヒスタミンを準備する。したがって、いくつかの実施形態では、プロメタジンを、

20

【0210】

【化11】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

30

40

で準備する。したがって、抗ヒスタミンまたは制吐薬(例えば、プロメタジンまたはその塩)を、オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬に関連する有害作用の軽減に有効な投薬量であるが、抗ヒスタミンまたは制吐薬に関連する鎮静を防止するのに相対的に低い十分な投薬量(例えば、被験体の重量を考慮して)で準備することができる。有害作用の例には、急性肝臓毒性、アレルギー反応(腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、嘔気、異常出血、または紫斑など)が含まれる。1つの実施形態では、オキシコドンまたはその塩、アセトアミノフェンまたはその塩、およびプロメタジンまたはその塩は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

【0211】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、6~8 mgのヒドロコドンまたはその塩(約

50

6.0 mg、6.1 mg、6.2 mg、6.3 mg、6.4 mg、6.5 mg、6.6 mg、6.7 mg、6.8 mg、6.9 mg、7.0 mg、7.1 mg、7.2 mg、7.3 mg、7.4 mg、7.5 mg、7.6 mg、7.7 mg、7.8 mg、7.9 mg、または8.0 mgなど)、310~330 mgのアセトアミノフェン(約310 mg、315 mg、320 mg、または325 mgなど)、および5~13 mgのプロメタジンまたはその塩(約10 mg、10.5 mg、11.0 mg、11.5 mg、12.0 mg、12.5 mg、13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5 mg、15 mgなど)を含む。さらなる実施形態では、ヒドロコドン、アセトアミノフェン、またはプロメタジンの薬学的に許容可能な塩を提供する。ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを、所望の投薬間隔にわたって長期放出するための従来の技術を使用して処方することができる。全てまたはいくつかのプロメタジンを、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンに関連する一般的な有害作用(嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応(腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など)、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制が含まれる)の寛解を補助するための即放のために処方することができる。1つの実施形態では、ヒドロコドン、アセトアミノフェン、およびプロメタジンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

10

【0212】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、1重量%~20重量%(1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%、20.5%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、25.5%、26%、26.5%、27%、27.5%、28%、28.5%、29%、29.5%、30%、30.5%、31%、31.5%、32%、32.5%、33%、33.5%、34%、34.5%、35%、35.5%、36%、36.5%、37%、37.5%、38%、38.5%、39%、39.5%、40%、40.5%、41%、41.5%、42%、42.5%、43%、43.5%、44%、44.5%、45%、45.5%、46%、46.5%、47%、47.5%、48%、48.5%、49%、49.5%、50%、50.5%、51%、51.5%、52%、52.5%、53%、53.5%、54%、54.5%、55%、55.5%、56%、56.5%、57%、57.5%、58%、58.5%、59%、59.5%、60%、60.5%、61%、61.5%、62%、62.5%、63%、63.5%、64%、64.5%、65%、65.5%、66%、66.5%、67%、67.5%、68%、68.5%、69%、69.5%、70%、70.5%、71%、71.5%、72%、72.5%、73%、73.5%、74%、74.5%、75%、75.5%、76%、76.5%、77%、77.5%、78%、78.5%、79%、79.5%、80%など)の抗ヒスタミン、10重量%~80重量%(

20

【0213】

【化12】

10%, 10.5%, 11%,

11.5%, 12%, 12.5%, 13%, 13.5%, 14%, 14.5%, 15%, 15.5%, 16%, 16.5%, 17%, 17.5%, 18%, 18.5%, 19%, 19.5%, 20%, 20.5%, 21%, 21.5%, 22%, 22.5%, 23%, 23.5%, 24%, 24.5%, 25%, 25.5%, 26%, 26.5%, 27%, 27.5%, 28%, 28.5%, 29%, 29.5%, 30%, 30.5%, 31%, 31.5%, 32%, 32.5%, 33%, 33.5%, 34%, 34.5%, 35%, 35.5%, 36%, 36.5%, 37%, 37.5%, 38%, 38.5%, 39%, 39.5%, 40%, 40.5%, 41%, 41.5%, 42%, 42.5%, 43%, 43.5%, 44%, 44.5%, 45%, 45.5%, 46%, 46.5%, 47%, 47.5%, 48%, 48.5%, 49%, 49.5%, 50%, 50.5%, 51%, 51.5%, 52%, 52.5%, 53%, 53.5%, 54%, 54.5%, 55%, 55.5%, 56%, 56.5%, 57%, 57.5%, 58%, 58.5%, 59%, 59.5%, 60%, 60.5%, 61%, 61.5%, 62%, 62.5%, 63%, 63.5%, 64%, 64.5%, 65%, 65.5%, 66%, 66.5%, 67%, 67.5%, 68%, 68.5%, 69%, 69.5%, 70%, 70.5%, 71%, 71.5%, 72%, 72.5%, 73%, 73.5%, 74%, 74.5%, 75%, 75.5%, 76%, 76.5%, 77%, 77.5%, 78%, 78.5%, 79%, 79.5%, 80%

30

など)の非オピオイド鎮痛薬、および1重量%~20重量%(1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、または20%など)のオピオイド鎮痛薬を含む。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。

40

【0214】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、6~8 mgの塩酸オキシコドン(約7.5 mgなど)、310~330 mgのアセトアミノフェン(約325 mgなど)、および6~15 mgの塩酸プロメタジン(約12.5 mgなど)を含む。塩酸オキシコドンおよびアセトアミノフェンを、所望の投薬間隔にわたって長期放出するための従来のテクノロジー

50

を使用して処方することができる。全てまたはいくつかのプロメタジンを即放のために処方することができる。1つの実施形態では、組成物は、塩酸プロメタジンを含む即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態であり、制御放出層はアセトアミノフェンおよびオキシコドンまたはその塩を含む。

【0215】

1つの実施形態では、制吐剤（プロメタジンまたはその塩など）を含む本明細書中に開示の組成物の投与により、被験体において転帰（オピオイド剤または非オピオイド剤（塩酸オキシコドン、重酒石酸ヒドロコドン、およびアセトアミノフェンなど）の投与に関連する有害作用の軽減、寛解、または消失など）が得られる。有害作用の軽減、寛解、または消失には、嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、鎮静、CNS抑制、呼吸抑制、またはその任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0216】

組成物中の活性薬剤の投薬量および濃度を、本明細書中にさらに記載されるように、必要に応じて変化させることができる。被験体および/または治療される容態、および投与経路に応じて、組成物中の活性薬剤を、一般に、0.01mg~500mg/kg体重/日の投薬量（例えば、平均的な個体については約20mg/日）で投与することができる。投薬量を、投与様式に基づいて調整することができる。典型的な投薬量を、1日1回投与するか、1日複数回投与することができる。

20

【0217】

勿論、制御放出投薬形態について、規定期間にわたる投与のための単位用量をデザインすることができる。いくつかの実施形態では、単一薬剤または薬剤の組み合わせの投薬量は、約0.01~5mg、1~10mg、5~20mg、10~50mg、20~100mg、50~150mg、100~250mg、150~300mg、250~500mg、300~600mg、または500~1000mgV/kg体重であり得る。服用レベルを、特定の化合物、症状の重症度、および被験体の有害作用に対する感受性の関数として変化させることができる。

30

【0218】

別の実施形態では、組成物は同一または異なる投薬量の複数の活性薬剤を含み、この組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、制吐薬または抗ヒスタミン、および刺激薬を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、バルビツール酸塩、非オピオイド活性薬剤、または両方をさらに含むことができる。投薬量を、選択した特定の活性薬剤にしたがって調整することができる。

【0219】

1つの実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、制吐薬または抗ヒスタミン、および刺激薬を含む。この実施形態では、制吐薬または抗ヒスタミン（例えば、プロメタジンまたはその塩）は、約0.5mg~約60mg（約

40

【0220】

【化13】

0.5 mg, 1.0 mg,

1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg.

の用量が含まれるが、これらに限定されない)で存在する。1つの実施形態では、制吐薬または抗ヒスタミンはプロメタジンまたはその塩である。種々の他の実施形態では、抗ヒスタミンまたは制吐薬は上記のものである。本明細書中に記載するように、いくつかの実

50

施形態では、抗ヒスタミンまたは制吐薬は、即放処方物の成分である。例えば、さらなる実施形態では、即放は、カプセル、錠剤、経皮手段内にあるか、注射、筋肉内投与、または本明細書中に開示の他の手段によって達成される。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、刺激薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤は制御放出層中に存在する。別の実施形態では、オピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛薬、刺激薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛薬は制御放出層中に存在する。

【0221】

さらなる実施形態では、本発明の組成物は、有効量のオピオイド鎮痛剤、制吐薬または抗ヒスタミン剤、および刺激剤または非オピオイド剤、または両方を含む。1つの実施形態では、各薬剤は、約0.5mg~約20mg、5mg~30mg、10mg~100mgの用量(約

【0222】

【化14】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, または 50 mg.

が含まれるが、これらに限定されない)で存在する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、刺激薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤は制御放出層中に存在する。

【0223】

なおさらなる実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド鎮痛薬、刺激薬、および任意選択的に制吐薬または抗ヒスタミンを含む。1つの実施形態では、組成物は、約1mg~約350mg、5mg~25mg、10mg~50mg、25~100mg、50~150mg、100mg~250mg、75mg~350mgの用量(約

【0224】

【化15】

1.0 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, または 350 mg.

が含まれるが、これらに限定されない)で刺激薬を含む。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、刺激薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤は制御放出層中に存在する。

【0225】

種々の実施形態では、本発明の組成物は、オピオイド鎮痛薬、刺激薬、および制吐薬または抗ヒスタミンを含み、ここで、各オピオイド：刺激薬：制吐薬または抗ヒスタミンの相対重量比は、約(1~2)：(40~45)：(1~2)(約

【0226】

10

20

30

40

【化 1 6】

1:40:1, 1:40:1.1, 1:40:1.2, 1:40:1.3, 1:40:1.4,
 1:40:1.5, 1:40:1.6, 1:40:1.7, 1:40:1.8, 1:40:1.9, 1:40:2, 1.1:40:1, 1.2:40:1, 1.3:40:1, 1.4:40:1, 1.5:40:1, 1.6:40:1,
 1.7:40:1, 1.8:40:1, 1.9:40:1, 2:40:1, 1:41:1, 1:41:1.1, 1:41:1.2, 1:41:1.3, 1:41:1.4, 1:41:1.5, 1:41:1.6, 1:41:1.7,
 1:41:1.8, 1:41:1.9, 1:41:2, 1.1:41:1, 1.2:41:1, 1.3:41:1, 1.4:41:1, 1.5:41:1, 1.6:41:1, 1.7:41:1, 1.8:41:1, 1.9:41:1,
 2:41:1, 1:42:1, 1:42:1.1, 1:42:1.2, 1:42:1.3, 1:42:1.4, 1:42:1.5, 1:42:1.6, 1:42:1.7, 1:42:1.8, 1:42:1.9, 1:42:2,
 1.1:42:1, 1.2:42:1, 1.3:42:1, 1.4:42:1, 1.5:42:1, 1.6:42:1, 1.7:42:1, 1.8:42:1, 1.9:42:1, 2:42:1, 1:43:1, 1:43:1.1,
 1:43:1.2, 1:43:1.3, 1:43:1.4, 1:43:1.5, 1:43:1.6, 1:43:1.7, 1:43:1.8, 1:43:1.9, 1:43:2, 1.1:43:1, 1.2:43:1, 1.3:43:1,
 1.4:43:1, 1.5:43:1, 1.6:43:1, 1.7:43:1, 1.8:43:1, 1.9:43:1, 2:43:1, 1:43.1:1, 1:43.1:1.1, 1:43.1:1.2, 1:43.1:1.3,
 1:43.1:1.4, 1:43.1:1.5, 1:43.1:1.6, 1:43.1:1.7, 1:43.1:1.8, 1:43.1:1.9, 1:43.1:2, 1.1:43.1:1, 1.2:43.1:1, 1.3:43.1:1,
 1.4:43.1:1, 1.5:43.1:1, 1.6:43.1:1, 1.7:43.1:1, 1.8:43.1:1, 1.9:43.1:1, 2:43.1:1, 1:43.2:1, 1:43.2:1.1, 1:43.2:1.2,
 1:43.2:1.3, 1:43.2:1.4, 1:43.2:1.5, 1:43.2:1.6, 1:43.2:1.7, 1:43.2:1.8, 1:43.2:1.9, 1:43.2:2, 1.1:43.2:1, 1.2:43.2:1,
 1.3:43.2:1, 1.4:43.2:1, 1.5:43.2:1, 1.6:43.2:1, 1.7:43.2:1, 1.8:43.2:1, 1.9:43.2:1, 2:43.2:1, 1:43.3:1, 1:43.3:1.1,
 1:43.3:1.2, 1:43.3:1.3, 1:43.3:1.4, 1:43.3:1.5, 1:43.3:1.6, 1:43.3:1.7, 1:43.3:1.8, 1:43.3:1.9, 1:43.3:2, 1.1:43.3:1,
 1.2:43.3:1, 1.3:43.3:1, 1.4:43.3:1, 1.5:43.3:1, 1.6:43.3:1, 1.7:43.3:1, 1.8:43.3:1, 1.9:43.3:1, 2:43.3:1, 1:43.4:1,
 1:43.4:1.1, 1:43.4:1.2, 1:43.4:1.3, 1:43.4:1.4, 1:43.4:1.5, 1:43.4:1.6, 1:43.4:1.7, 1:43.4:1.8, 1:43.4:1.9, 1:43.4:2,
 1.1:43.4:1, 1.2:43.4:1, 1.3:43.4:1, 1.4:43.4:1, 1.5:43.4:1, 1.6:43.4:1, 1.7:43.4:1, 1.8:43.4:1, 1.9:43.4:1, 2:43.4:1,
 1:43.5:1, 1:43.5:1.1, 1:43.5:1.2, 1:43.5:1.3, 1:43.5:1.4, 1:43.5:1.5, 1:43.5:1.6, 1:43.5:1.7, 1:43.5:1.8, 1:43.5:1.9,
 1:43.5:2, 1.1:43.5:1, 1.2:43.5:1, 1.3:43.5:1, 1.4:43.5:1, 1.5:43.5:1, 1.6:43.5:1, 1.7:43.5:1, 1.8:43.5:1, 1.9:43.5:1,
 2:43.5:1, 1:43.6:1, 1:43.6:1.1, 1:43.6:1.2, 1:43.6:1.3, 1:43.6:1.4, 1:43.6:1.5, 1:43.6:1.6, 1:43.6:1.7, 1:43.6:1.8,
 1:43.6:1.9, 1:43.6:2, 1.1:43.6:1, 1.2:43.6:1, 1.3:43.6:1, 1.4:43.6:1, 1.5:43.6:1, 1.6:43.6:1, 1.7:43.6:1, 1.8:43.6:1,
 1.9:43.6:1, 2:43.6:1, 1:43.7:1, 1:43.7:1.1, 1:43.7:1.2, 1:43.7:1.3, 1:43.7:1.4, 1:43.7:1.5, 1:43.7:1.6, 1:43.7:1.7,
 1:43.7:1.8, 1:43.7:1.9, 1:43.7:2, 1.1:43.7:1, 1.2:43.7:1, 1.3:43.7:1, 1.4:43.7:1, 1.5:43.7:1, 1.6:43.7:1, 1.7:43.7:1,
 1.8:43.7:1, 1.9:43.7:1, 2:43.7:1, 1:43.8:1, 1:43.8:1.1, 1:43.8:1.2, 1:43.8:1.3, 1:43.8:1.4, 1:43.8:1.5, 1:43.8:1.6,
 1:43.8:1.7, 1:43.8:1.8, 1:43.8:1.9, 1:43.8:2, 1.1:43.8:1, 1.2:43.8:1, 1.3:43.8:1, 1.4:43.8:1, 1.5:43.8:1, 1.6:43.8:1,
 1.7:43.8:1, 1.8:43.8:1, 1.9:43.8:1, 2:43.8:1, 1:43.9:1, 1:43.9:1.1, 1:43.9:1.2, 1:43.9:1.3, 1:43.9:1.4, 1:43.9:1.5,
 1:43.9:1.6, 1:43.9:1.7, 1:43.9:1.8, 1:43.9:1.9, 1:43.9:2, 1.1:43.9:1, 1.2:43.9:1, 1.3:43.9:1, 1.4:43.9:1, 1.5:43.9:1,
 1.6:43.9:1, 1.7:43.9:1, 1.8:43.9:1, 1.9:43.9:1, 2:43.9:1, 1:44:1, 1:44:1.1, 1:44:1.2, 1:44:1.3, 1:44:1.4, 1:44:1.5,
 1:44:1.6, 1:44:1.7, 1:44:1.8, 1:44:1.9, 1:44:2, 1.1:44:1, 1.2:44:1, 1.3:44:1, 1.4:44:1, 1.5:44:1, 1.6:44:1, 1.7:44:1,
 1.8:44:1, 1.9:44:1, 2:44:1, 1:45:1, 1:45:1.1, 1:45:1.2, 1:45:1.3, 1:45:1.4, 1:45:1.5, 1:45:1.6, 1:45:1.7, 1:45:1.8,
 1:45:1.9, 1:45:2, 1.1:45:1, 1.2:45:1, 1.3:45:1, 1.4:45:1, 1.5:45:1, 1.6:45:1, 1.7:45:1, 1.8:45:1, 1.9:45:1, または 2:45:1

10

20

30

など)である。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、刺激薬、および抗ヒスタミンは、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤は制御放出層中に存在する。

【0 2 2 7】

別の実施形態では、有効量のオピオイド(ヒドロコドン、フェンタニル、またはオキシコドン、あるいはその塩など)、非オピオイド(アセトアミノフェンまたはそのナプロキセン塩など)、およびバルピツール酸塩(ブタルピツールまたはその塩など)を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、制吐薬(プロメタジンまたはその塩など)をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は刺激剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、バルピツール酸塩は、1mg~約350mg、5mg~25mg、10mg~50mg、25~100mg、50~150mg、100mg~250mg、75mg~350mgの用量(約

40

【0 2 2 8】

【化 1 7】

1.0 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, または 350 mg.

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。

【 0 2 2 9】

別の実施形態では、組成物は、有効量のオピオイド(ヒドロコドン、フェンタニル、またはオキシコドン、あるいはその塩など)、非オピオイド剤(アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその塩など)、およびバルビツール酸塩(ブタルビタールまたはその塩など)を含む。1つの実施形態では、オピオイド剤(ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその塩など)は、約 1 mg ~ 約 200 mg の範囲(

【 0 2 3 0】

【化 1 8】

1.0
mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg or 20mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 130 mg, 160, 190 mg, 200 mg.

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。さらに、非オピオイド剤(アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその塩など)は、約 200 mg ~ 約 1000 mg の範囲(

【 0 2 3 1】

10

20

【化 1 9】

200 mg, 205

mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または 1000 mg.

10

20

30

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。さらに、バルピツール酸塩 (例えば、ブタルピタルまたはその塩) は、約 0.5 mg ~ 約 200 mg の用量 (

【 0 2 3 2】

【化 2 0】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0

mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

40

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛剤、非オピオイド剤、およびバルピツール酸系薬剤は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。さらなる実施形態では、二層錠剤は制吐剤 (抗ヒスタミンなど) を含む。1つの実施形態では、抗ヒスタミンは即放層中に存在し、オピオイド鎮痛剤、非オピオイド剤、およびバルピツール酸系薬剤は制御放出層中に存在する。

【 0 2 3 3】

50

別の実施形態では、有効量のバルビツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその塩など）、非オピオイド剤（アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその塩など）、および刺激剤（カフェインまたはその塩など）を含む組成物を提供する。1つの実施形態では、バルビツール酸系薬剤（ブタルピタールまたはその塩など）は、約0.5mg～約200mgの範囲（

【0234】

【化21】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5

mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

10

が含まれるが、これらに限定されない）で存在する。さらに、非オピオイド剤（アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその塩など）は、約200mg～約1000mgの範囲（

【0235】

20

【化 2 2】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または1000 mg.

10

20

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。さらに、刺激剤(例えば、カフェイン)は、約0.5 mg ~ 約200 mgの用量(

30

【0 2 3 6】

【化 2 3】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または200 mg.

40

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。1つの実施形態では、刺激剤、非オピオイド剤、およびバルピツール酸系薬剤は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。1つの実施形態では、刺激剤は即放層中に存在し、非オピオイド鎮痛剤およびバルピツール酸塩は制御放出層中に存在する。さらなる実施形態では、二層錠剤は、制吐剤(抗ヒスタミン(例えば、プロメタジン)など)を含む。1つの実施形態では、刺激剤および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、非オピオイド鎮痛剤およびバルピツール酸塩は制御放出層中に存在する。

【0 2 3 7】

50

別の実施形態では、有効量のバルビツール酸塩および刺激薬を含む組成物を提供する。1つの実施形態では、組成物は、約1mg～約350mg(5mg～25mg、10mg～50mg、25～100mg、50～150mg、100mg～250mg、75mg～350mgなど)の用量(約

【0238】

【化24】

1.0 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, または 350 mg.

10

が含まれるが、これらに限定されない)で刺激薬を含む。さらに、バルビツール酸系薬剤(ブタルビタルまたはその塩など)は、約0.5mg～約200mgの範囲(

【0239】

【化25】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, または 200 mg.

20

が含まれるが、これらに限定されない)で存在する。1つの実施形態では、バルビツール酸系薬剤および刺激薬は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤中に存在する。さらなる実施形態では、二層錠剤は、制吐剤(抗ヒスタミン(例えば、プロメタジンまたはその塩)など)をさらに含む。1つの実施形態では、刺激薬および抗ヒスタミンは即放層中に存在し、バルビツール酸系薬剤は制御放出層中に存在する。

30

【0240】

別の実施形態では、組成物は、有効量の非オピオイド剤(ナプロキセン、またはイブプロフェン、あるいはその塩など)および刺激薬(カフェインまたはその塩など)を含む。いくつかの実施形態では、非オピオイド剤(ナプロキセン、またはイブプロフェン、あるいはその塩など)は、約200mg～約1000mgの範囲(

【0241】

【化26】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg,
 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg,
 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg,
 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg,
 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg,
 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg,
 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg,
 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg,
 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg,
 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg,
 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg,
 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg,
 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg,
 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg,
 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg,
 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg,
 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg,
 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg,
 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg,
 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg,
 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg,
 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg,
 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg,
 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または1000 mg.

10

20

が含まれるが、これらに限定されない)で存在する。これらの実施形態では、組成物は、
 約1mg～約350mg(5mg～25mg、10mg～50mg、25～100mg、
 50～150mg、100mg～250mg、または75mg～350mgなど)の用量
 (約

30

【0242】

【化27】

1.0 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg,
 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg,
 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50
 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg,
 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg,
 320 mg, 330 mg, 340 mg, または350 mg.

40

が含まれるが、これらに限定されない)で刺激薬を含む。1つの実施形態では、非オピオ
 イド剤および刺激薬を、即放層および制御放出層を含む二層錠剤として処方する。1つの
 例では、ナプロキセンおよびカフェインを二層錠剤中に処方する。1つの実施形態では、
 カフェインは即放層中に存在し、ナプロキセンは制御放出層中に存在する。

【0243】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、有効量のプロポキシフェンまたはその塩およ
 び非オピオイド剤(ナプロキセンまたはその塩など)を含む。いくつかの実施形態では、
 組成物は制吐薬(プロメタジンまたはその塩など)をさらに含む。いくつかの実施形態で
 は、組成物は刺激剤をさらに含む。1つの実施形態では、プロポキシフェンまたはその塩

50

は、約 1 . 0 m g ~ 約 1 0 0 m g の範囲 (

【 0 2 4 4 】

【 化 2 8 】

11.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, または100 mg.

10

が含まれるが、これらに限定されない) で存在する。さらに、非オピオイド剤は、約 2 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の範囲 (

【 0 2 4 5 】

【 化 2 9 】

200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, または1000 mg.

20

30

40

が含まれるが、これらに限定されない) である。1つの実施形態では、プロポキシフェンまたはその塩およびナプロキセン(ナプロキセンナトリウムまたはナプロキセンマグネシウムなど)は二層錠剤中に存在する。さらなる実施形態では、組成物は、制吐薬または抗ヒスタミン(例えば、プロメタジンまたはその塩)を含む。1つの実施形態では、抗ヒス

50

タミンは即放層中に存在し、プロポキシフェンおよびナプロキセンは制御放出層中に存在する。

【 0 2 4 6 】

別の実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、約 0 . 5 m g ~ 約 6 0 m g の範囲（約

【 0 2 4 7 】

【 化 3 0 】

0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg,
4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg,
11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13 mg, 13.5 mg, 14 mg, 14.5 mg, 15 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18
mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg,
25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg,
34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49
mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg.

の用量が含まれるが、これらに限定されない）で存在する有効量の制吐薬または抗ヒスタミン（例えば、プロメタジンまたはその塩）を含む。1つの実施形態では、制吐薬または抗ヒスタミンはプロメタジンまたはその塩である。種々の他の実施形態では、抗ヒスタミンまたは制吐薬は、上記の別のものである。本明細書中に記載するように、いくつかの実施形態では、抗ヒスタミンまたは制吐薬は、即放処方物の成分である。例えば、さらなる実施形態では、即放は、ロリポップ、カプセル、錠剤、経皮手段において達成されるか、注射、筋肉内投与、または本明細書中に開示の他の手段によって達成される。

【 0 2 4 8 】

投薬形態

経口投薬形態

1つの実施形態では、本発明は、必要な被験体への経口送達のために処方された方法および組成物に関する。1つの実施形態では、口腔または食道中の粘膜層を介して1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤が被験体に送達されるように組成物を処方する。別の実施形態では、胃および/または腸内の粘膜層を介して1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤が被験体に送達されるように組成物を処方する。

【 0 2 4 9 】

1つの実施形態では、有効量のオピオイド鎮痛薬（オキシコドン、またはヒドロコドン、あるいはその塩など）、非オピオイド鎮痛薬（アセトアミノフェン、ナプロキセン、またはイブプロフェン、あるいはその塩など）、抗ヒスタミン（プロメタジンまたはその塩など）、および1つまたは複数の本明細書中に記載の放出制御賦形剤を含む調整放出投薬形態（即放、制御放出、または両方など）の組成物を提供する。適切な調整放出投薬ビヒクルには、親水性または疎水性のマトリックスデバイス、水溶性分離層コーティング、腸溶コーティング、浸透圧デバイス、多粒子デバイス、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。組成物は非放出制御賦形剤も含むことができる。

【 0 2 5 0 】

別の実施形態では、腸溶コーティングした投薬形態の組成物を提供する。組成物はまた、非放出制御賦形剤も含むことができる。

【 0 2 5 1 】

別の実施形態では、発泡投薬形態の組成物を提供する。組成物は非放出制御賦形剤も含むことができる。

【 0 2 5 2 】

別の実施形態では、活性薬剤の即放を容易にすることができる少なくとも1つの成分および活性薬剤の制御放出を容易にすることができる少なくとも1つの成分を有する投薬形態の組成物を提供することができる。さらなる実施形態では、投薬形態は、0 . 1 時間から2 4 時間までに分離する少なくとも2つの連続するパルスの形態で化合物を不連続に放

10

20

30

40

50

出すことができる。組成物は、1つまたは複数の放出制御賦形剤および非放出制御賦形剤（破壊性半透膜および膨潤性物質に適切な賦形剤など）を含むことができる。

【0253】

別の実施形態では、アルカリによって部分的に中和された胃液耐性高分子層状材料を含み、陽イオン交換能および胃液耐性外層を有する反応性中間層中に封入された1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリアを含む、被験体への経口投与用の投薬形態の組成物を提供する。

【0254】

1つの実施形態では、組成物は、経口投与のための制御放出カプセルとしての腸溶コーティングした顆粒の形態である。組成物は、セルロース (cellulose)、リン酸水素二ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース (hydroxypropyl cellulose)、ヒプロメロース (hypromellose)、ラクトース (lactose)、マンニトール (mannitol)、およびラウリル硫酸ナトリウムをさらに含むことができる。

10

【0255】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための制御放出カプセルとしての腸溶コーティングしたペレットの形態である。組成物は、モノステアリン酸グリセリル40-50 (glyceryl monostearate 40-50)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマータイプC (methacrylic acid copolymer type C)、ポリソルベート80 (polysorbate 80)、シュガースフィア (sugar sphere)、タルク (talc)、およびクエン酸トリエチル (triethyl citrate) をさらに含むことができる。

20

【0256】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための腸溶コーティングした制御放出錠剤である。組成物は、カルナウバ蠟 (carnauba wax)、クロスポビドン (crospovidone)、ジアセチル化モノグリセリド (diacetylated monoglyceride)、エチルセルロース (ethylcellulose)、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒプロメロース (hypromellose phthalate)、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、水酸化ナトリウム (sodium hydroxide)、ナトリウムステアリルフマレート (sodium stearyl fumarate)、タルク、二酸化チタン (titanium dioxide)、および黄色酸化第二鉄 (yellow ferric oxide) をさらに含むことができる。

30

【0257】

別の実施形態では、組成物は、ステアリン酸カルシウム (calcium stearate)、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (hydroxypropyl methylcellulose)、酸化鉄 (iron oxide)、マンニトール、メタクリル酸コポリマー (methacrylic acid copolymer)、ポリソルベート80、ポビドン (povidone)、プロピレングリコール (propylene glycol)、炭酸ナトリウム (sodium carbonate)、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化チタン、およびクエン酸トリエチルをさらに含むことができる。

40

【0258】

本明細書中に提供した組成物は、単回投薬形態または複数回投薬形態であり得る。本明細書中で使用する場合、単回投薬形態は、ヒトまたは非ヒト動物被験体への投与に適切な物理的に個別の単位をいい、個包装されている。各単位用量は、必要な薬学的キャリアまたは賦形剤と合わせて所望の治療効果を得るのに十分な所定量の有効成分を含むことができる。単回投薬形態の例には、アンプル、シリンジ、ならびに個包装された錠剤およびカプセルが含まれるが、これらに限定されない。単回投薬形態を、分割するかその複数を投

50

与することができる。複数回投薬形態は、単一の容器中に包装された複数の同一の単回投薬形態であり、単回投薬形態を個別に投与することができる。複数回投薬形態の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトル、またはポイントボトルもしくはガロンボトルが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態では、複数回投薬形態は異なる薬学的に活性な薬剤を含む。例えば、即放形態（液体形態など）の抗ヒスタミンを含む第1の投薬要素および調整放出形態（即放、制御放出、または長期放出の形態など）であり得るオピオイドおよび/または非オピオイド鎮痛薬を含む第2の投薬要素を含む複数回投薬形態を提供することができる。

【0259】

この例では、一对の投薬要素を単一の単位投薬量にすることができる。1つの実施形態では、複数の単位投薬量を含むキットを提供する。この複数の単位投薬量は、各単位が即放形態（液体形態など）の抗ヒスタミンを含む第1の投薬要素および調整放出形態（即放、制御放出、または両方など）であり得るオピオイド、非オピオイド鎮痛薬、または両方を含む第2の投薬要素を含む。別の実施形態では、キットは説明書一式をさらに含む。なおさらなる実施形態では、抗ヒスタミンはプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、オピオイド鎮痛薬はオキシコドン、またはヒドロコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩であり、非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0260】

1つの実施形態では、組成物を、経口投与、非経口投与、および局所投与のための種々の投薬形態で処方することができる。組成物を、調整放出投薬形態（即放、遅延放出、長期放出、延長放出、徐放、拍動放出、制御放出、長期放出、加速放出、即時放出、標的化放出、プログラム化放出、および胃貯留投薬形態が含まれる）として処方することもできる。これらの投薬形態を、公知の方法および技術（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126（その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）にしたがって調製することができる。

20

30

【0261】

本発明の種々の実施形態では、組成物は、1つまたは複数の投薬形態で存在する。例えば、組成物を、固体形態または液体形態で投与することができる。固体投薬形態の例には、粉末または顆粒としてカプセルまたは錠剤中に存在するか、圧縮成形によって従来法で形成された錠剤中に存在する個別の単位が含まれるが、これらに限定されない。かかる圧縮錠を、適切な機械における3つ以上の薬剤および薬学的に許容可能なキャリアの圧縮によって調製することができる。成形された錠剤を、任意選択的にコーティングするか溝をつけて錠剤上に刻まれた印を有することができる、オピオイド鎮痛薬（オキシコドンまたはヒドロコドンなど）および/または非オピオイド鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）および/または抗ヒスタミン（プロメタジンなど）を即放、実質的な即放、遅滞放出、制御放出、または長期放出させるように処方することができる。さらに、本発明の投薬形態は、当該分野で公知の許容可能なキャリアまたは塩を含むことができる（Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載のものなど）。

40

【0262】

1つの実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を薬学的賦形剤と混合して、本明細書中に記載の化合物の均一な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成する。これらの組成物を「均一」という場合、組成物を錠剤またはカプセルなどの単位投薬形態に再分割することができるように組成物全体に薬物が均一に分散することを意味する。次い

50

で、この固体予備処方組成物を、例えば、約 1.0 mg ~ 約 15 mg のオピオイド（ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその薬学的に許容可能な塩など）を含む上記の単位投薬形態型に再分割することができる。

【 0 2 6 3 】

組成物を、カプセルまたは錠剤の場合、例えば、水で全体が嚥下させるように処方することができる。嘔気および嘔吐の一般的症状を寛解するための副作用軽減薬（抗ヒスタミンまたは制吐薬など）を含有することは、プロメタジンまたはその塩などが不快感を消失または最小にするという点で有益と考えられる。軽減または消失される有害作用には、嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、CNS 抑圧、および呼吸抑圧が含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 2 6 4 】

頻繁に、オピオイドを摂取した被験体は、最初またはその後の用量の摂取直後に起こり得る有害作用（嘔吐が含まれる）を有する。結果として、オピオイド用量の一部がその後に喪失し、被験体および病院または診療所外の被験体の補充投薬量を正確に測定するのが困難になり、任意の代替的な疼痛剤形態を容易に利用できないかもしれない。結果として、嘔吐などの上腹部不快感を経験した被験体はオピオイド鎮痛薬の有利な効果を欠き、嘔吐に関連するさらなる不快感および疼痛が増強される。この問題は、副作用を軽減するプロメタジンまたはその塩の投与によっても解決される。

【 0 2 6 5 】

20

本明細書中に記載の投薬形態を、当業者に周知の過程を使用して製造することができる。例えば、二層化錠剤の製造のために、薬剤を、例えば、高剪断造粒、低剪断造粒、流動層造粒を使用するか、直接打錠のためのブレンドによって1つまたは複数の賦形剤中に均一に分散させることができる。賦形剤には、希釈剤（diluent）、結合剤（binder）、崩壊剤（disintegrant）、分散剤（dispersant）、潤滑剤（lubricant）、流動促進剤（glidant）、安定剤（stabilizer）、界面活性剤（surfactant）、および着色剤（colorant）が含まれる。「充填剤（filler）」とも呼ばれる希釈剤を使用して、打錠のための実用的サイズが得られるように錠剤の高を増大させることができる。希釈剤の非限定的な例には、ラクトース、セルロース、微結晶性セルロース（microcrystalline cellulose）、マンニトール、乾燥デンプン（dry starch）、加水分解デンプン（hydrolyzed starch）、粉糖（powdered sugar）、タルク、塩化ナトリウム（sodium chloride）、二酸化ケイ素（silicon dioxide）、酸化チタン（titanium oxide）、第二リン酸カルシウム二水和物（dicalcium phosphate dihydrate）、硫酸カルシウム（calcium sulfate）、炭酸カルシウム（calcium carbonate）、アルミナ（alumina）、およびカオリン（kaolin）が含まれる。結合剤は錠剤処方物に粘着性を付与することができ、結合剤を使用して打錠後に錠剤が無傷のままになる手助けをすることができる。適切な結合剤の非限定的な例には、デンプン（starch）（トウモロコシデンプン（corn starch）およびアルファ化デンプン（pregelatinized starch）が含まれる）、ゼラチン（gelatin）、糖（sugars）（例えば、グルコース（glucose）、デキストロース（dextrose）、スクロース（sucrose）、ラクトース、およびソルビトール（sorbitol））、セルロース、ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）、ワックス（wax）、天然ゴムおよび合成ゴム（natural and synthetic gum）（例えば、アカシア（acacia）、トラガカント（tragacanth）、アルギン酸ナトリウム（sodium alginate））、および合成高分子（ポリメタクリレート（polymethacrylate）およびポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone）など）が含まれる。潤滑剤もまた錠剤製造を容易にする

30

40

50

ことができ、その非限定的な例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘナート (glyceryl behenate)、およびポリエチレングリコールが含まれる。崩壊剤は投与後の錠剤崩壊を容易にすることができ、その非限定的な例には、デンプン、アルギン酸 (alginic acid)、架橋ポリマー (例えば、架橋ポリビニルピロリドンなど)、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンカリウム (potassium starch glycolate) またはグリコール酸デンプンナトリウム (sodium starch glycolate)、クレイ (clay)、セルロース、およびデンプン、ゴム (gum) などが含まれる。適切な流動促進剤の非限定的な例には、二酸化ケイ素およびタルクなどが含まれる。安定剤は、薬物分解反応 (酸化反応が含まれる) を阻害または遅延させることができる。界面活性剤には、陰イオン性、陽イオン性、両性、または非イオン性の界面活性剤も含まれ得、且つこれらであり得る。必要に応じて、錠剤はまた、非毒性補助剤 (pH 緩衝剤 (pH buffering agent)、防腐剤 (preservative) (例えば、抗酸化剤 (antioxidant))、湿潤剤 (wetting agent) または乳化剤 (emulsifying agent)、溶解補助剤 (solubilizing agent)、コーティング剤 (coating agent)、および香味物質 (flavoring agent) など) を含むことができる。

10

【0266】

制御放出処方物は、活性薬剤のコーティングもしくは一過性の結合またはその溶解性の減少によって薬剤の放出を遅延させる賦形剤の1つまたは複数の組み合わせを含むことができる。これらの賦形剤の例には、セルロースエーテル (cellulose ether) (ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えば、Methocel K4M) またはケイ化微結晶性セルロースなど)、ポリ酢酸ビニルベースの賦形剤 (例えば、Kollidon SR など)、ならびにメタクリレート (methacrylate) およびメタクリル酸 (methacrylic acid) ベースのポリマーおよびコポリマー (例えば、Eudragit NE 30D など) が含まれる。本発明の1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬または非オピオイド剤 (例えば、ヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその塩およびアセトアミノフェンまたはその塩) を長期放出または制御放出のために処方する一方で、プロメタジンまたはその塩を即放のために処方する。別の実施形態では、全薬剤を長期放出または制御放出のために処方する。

20

30

【0267】

即放処方物は、薬学的に活性な薬剤 (制吐薬または抗ヒスタミンなど) の急速放出 (投与の1分後 ~ 1時間後など) が可能な賦形剤の1つまたは複数の組み合わせを含むことができる。1つの実施形態では、即放賦形剤は、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム (sodium carboxymethyl cellulose)、グリコール酸デンプンナトリウム、トウモロコシデンプン、コロイド状シリカ (colloidal silica)、ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium Laurel Sulphate)、ステアリン酸マグネシウム、Prosolve SMCC (HD90)、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンNF、Avicel PH200、およびかかる賦形剤の組み合わせであり得る。

40

【0268】

本明細書中に提供した化合物の投与に適切な薬学的キャリアまたはビヒクルには、特定の投与様式に適切であることが当業者に公知の全てのかかるキャリアが含まれる。さらに、組成物は、所望の作用を付与しない1つまたは複数の成分または所望の作用を補足するか別の作用を有する成分を含むことができる。上記のように、組成物は、さらなる (例えば、第4の、第5の、第6のなど) 活性薬剤を含むことができる。

【0269】

1つの実施形態では、組成物は、3つ以上の薬学的に活性な薬剤を含み、ここで、少なくとも1つの活性薬剤を即放形態で処方する。この実施形態では、即放形態を、その最高血中濃度に到達する時間を短縮するのに有用な量で含めることができる。例として、一定

50

の即放性薬学的調製物は、発明の名称が「Powder Compaction and Enrobing」である米国特許出願公開第2005/0147710A1号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に教示されている。

【0270】

さらなる実施形態では、即放形態または即放層の成分は、1つまたは複数のオピオイド鎮痛薬に関連する有害作用を軽減、寛解、または消失、および/または抑制する成分である。

【0271】

例えば、即放活性は、本明細書中に記載のオピオイドおよび/または非オピオイド鎮痛薬に関連する有害作用を軽減、寛解、または消失する抗ヒスタミンまたは制吐薬であり得る。

10

【0272】

さらなる実施形態では、本明細書中に記載のように、総量以下の制吐薬または抗ヒスタミン剤を即放形態に処方する。

【0273】

種々の公知の方法および材料を使用して即放させることができる。例えば、錠剤外面に沿った薬剤の配置(例えば、薬剤での外面のコーティングまたは外層の処方)および/または低緻密化を使用した粉末の圧縮による錠剤形成との組み合わせにより、組成物から薬剤を即放することができる。

【0274】

20

特定の実施形態では、即放形態の有効量のプロメタジンまたはその塩を、基質にコーティングすることができる。例えば、処方物からの1つまたは複数の鎮痛薬の長期放出が制御放出コーティングに起因する場合、プロメタジンまたはその塩を含む即放層を、制御放出コーティングにオーバーコーティングすることができる。別の例では、即放層を基質表面上にコーティングすることができ、ここで、オピオイド、非オピオイド剤、バルビツール酸塩、または刺激薬を制御放出マトリックス中に組み込む。複数の制御放出基質(例えば、多粒子系(ペレット、スフィア、およびビーズなどが含まれる))を硬ゼラチンカプセルに組み込む場合、副作用軽減化合物をカプセル内の粉末または顆粒としての一定量の即放プロメタジンまたはその塩の含有によってゼラチンカプセルに組み込むことができる。あるいは、ゼラチンカプセル自体を、プロメタジンの即放層でコーティングすることができる。当業者は、単位用量への即放性の副作用軽減化合物のさらに他の代替的組み込み手段を認識している。有効量の即放性の副作用軽減化合物を単位用量に含めることにより、被験体が有害作用(嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応(腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など)、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制が含まれる)を経験するのを有意に軽減することができる。

30

【0275】

1つの実施形態では、組成物は、3つ以上の活性薬剤を含み、ここで、少なくとも1つの活性薬剤は制御放出形態である。制御放出形態は、薬剤が身体から急速に消失するのを防御するのに有効な量で存在し得る。医薬品の制御放出に関する一定の調製物は、発明の名称が「Powder Compaction and Enrobing」である米国特許出願公開第2005/0147710A1号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に教示されている。持続放出コーティングしたビーズの例は、米国特許出願公開第20080131517号に開示されている。

40

【0276】

さらなる実施形態では、制御放出形態中の少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤はオピオイド鎮痛剤である。本発明の1つの実施形態では、組成物は、薬剤が身体から急速に消失するのを防御する1つまたは複数のキャリア(持続放出处方物またはコーティングなど)を含む。かかるキャリアには、制御放出处方物(例えば、マイクロカプセル化送達系が含まれる)が含まれる。活性薬剤を、被験体の疼痛を治療して有害作用を減少させるのに十分な量で薬学的に許容可能なキャリア中に含めることができる。

50

【 0 2 7 7 】

一定の実施形態では、組成物は経口投薬形態であり、例えば、制御放出物質およびオピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬を含むマトリックスを含む。一定の実施形態では、マトリックスは打錠可能であり、任意選択的に、組成物からのオピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬の放出を調節することができるコーティングでオーバーコーティングすることができる。この実施形態では、鎮痛薬の血中レベルを、長期間にわたって治療範囲内に維持する。一定の別の実施形態では、マトリックスをカプセル化する。

【 0 2 7 8 】

本明細書中に記載の組成物を含む錠剤またはカプセルにコーティングするか、そうでなければ配合して、長期作用の利点が付与された投薬形態を得ることができる。例えば、錠剤またはカプセルは、内部投薬成分および外部投薬成分を含むことができ、後者は前者の被膜の形態である。2つの成分を、胃内での崩壊に耐性を示すのに役立ち、内部成分を無傷で十二指腸を通過させるか、放出を制御する腸溶層によって分離することができる。長期放出の制御のために、カプセルはまた、マイクロドリルホールを有することができる。

10

【 0 2 7 9 】

即放形態の副作用軽減化合物を含むコーティングを制御放出錠剤コアの外側に添加して、最終投薬形態を生成することができる。かかるコーティングを、プロメタジンのような化合物とポリビニルピロリドン (PVP) 29/32 またはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) および水/イソプロピルアルコールおよび酢酸トリエチルとの混合によって調製することができる。かかる即放コーティングを、錠剤コア上に噴霧コーティングすることができる。即放コーティングを、80重量%プロメタジンおよび20重量%のラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ2910からなるブレンドでのプレスコーティング過程を使用して適用することができる。プレスコーティング技術は当該分野で公知であり、米国特許第6,372,254号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。

20

【 0 2 8 0 】

本明細書中に記載の即放性または制御放出性投薬形態は、第1の層および第2の層を含む二層化錠剤の形態を取ることもできる。第1の層は、鎮痛薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン、および制吐薬である第1の薬物を含む。第2の層は、鎮痛薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン、および制吐薬である第2の薬物を含む。第2の薬物は、第2の薬物と同一であるか異なる。二層化錠剤は、少なくとも約70%の期間と同一の広がりを持つ期間(例えば、12時間)にわたって第2の薬物の治療範囲内の血漿濃度を得ることができ、該期間において二層化錠剤によって第1の薬物の治療範囲内の血漿濃度が得られる。

30

【 0 2 8 1 】

二層化錠剤のさらなる実施形態では、一方の層が即放層であり、他方の層が制御放出層である。1つの例では、二層化を、米国特許第4,820,522号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に開示の方法を使用して処方する。

【 0 2 8 2 】

本明細書中に記載の二層化錠剤の1つの実施形態では、両層は、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、および有害作用を軽減または抑制する化合物を含むことができる。

40

【 0 2 8 3 】

本明細書中に記載の二層化錠剤のさらなる実施形態では、即放層はプロメタジンまたはその塩を含み、制御放出層はヒドロコドンまたはオキシコドンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。1つの実施形態では、即放層または制御放出層は、アセトアミノフェン、またはナプロキセン、あるいはその塩をさらに含むことができる。

【 0 2 8 4 】

多層化錠剤の1つの実施形態では、第2の薬物は、第1の薬物の血漿中半減期と少なくとも約2時間異なる血漿中半減期を有することができる。

【 0 2 8 5 】

別の実施形態では、即放形態中の有効量の制吐剤または抗ヒスタミンを、基質上にコー

50

ティングすることができる。例えば、1つまたは複数のオピオイド鎮痛薬および1つまたは複数の刺激薬が制御放出処方物の成分である場合、制吐剤または抗ヒスタミンを含む即放層を、制御放出処方物にオーバーコーティングすることができる。

【0286】

別の実施形態では、即放層を、制御放出マトリックスを有する基質の表面上にコーティングすることができる。有効単位用量の薬学的に活性な薬剤を含む複数の制御放出基質（例えば、多粒子系（ペレット、スフィア、およびビーズなどが含まれる））を硬ゼラチンカプセルに組み込む場合、カプセル内の粉末または顆粒としての一定量の即放剤の含有によって別の薬剤をゼラチンカプセルに組み込むことができる。あるいは、ゼラチンカプセル自体を即放層でコーティングすることができる。当業者は、単位用量への即放性の副作用軽減化合物のさらに他の代替的組み込み手段を認識している。したがって、1つの実施形態では、単位用量中に有効量の制吐剤または抗ヒスタミンを含める（任意選択的に刺激薬を含める）ことにより、制御放出層中の1つまたは複数のオピオイド鎮痛薬の最終およびその後の放出のための被験体を準備し、ここで、制吐剤または抗ヒスタミンは、被験体におけるオピオイド剤に関連する有害作用（嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制が含まれるが、これらに限定されない）の発生または強度を有意に軽減することができる。

10

【0287】

本明細書中に記載の即放性または制御放出性投薬形態は、即放層および制御放出層を含むことができる二層化錠剤の形態を取ることもできる。1つの実施形態では、即放層は、制吐剤または抗ヒスタミンおよび任意選択的に刺激薬または非オピオイド鎮痛薬、またはその両方を含む。1つの実施形態では、第1の層は、1、2、3、またはそれを超える活性薬剤を含むことができる。制御放出層は、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、または刺激薬を含むことができる。かかる活性薬剤のクラスは、上に記載されている。

20

【0288】

本明細書中に記載の即放性または制御放出性投薬形態は、種々の方法（高圧均一化、湿式または乾式ボールミル粉碎、または小粒子沈殿（ナノスプレー））が含まれるが、これらに限定されない）によって製造された薬学的粒子の形態を取ることもできる。適切な粉末処方物の他の作製方法は、有効成分および賦形剤を含む溶液の調製、その後の沈殿、濾過、および微粉化、またはその後の凍結乾燥による溶液の除去、その後の所望の粒径への粉末の微粉化である。

30

【0289】

1つの実施形態では、粒子の最終サイズは3~1000 μ m（せいぜい3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000 μ mなど）である。別の実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは10~500 μ mである。1つの実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは50~600 μ mである。別の実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは100~800 μ mである。これらの投薬形態は、所望の投薬量の活性薬剤の送達に十分に有用な比で制御放出粒子と組み合わせた即放粒子を含むことができる。別の実施形態では、投薬単位を、即放粒子および制御放出粒子の両方に分割するか、排他的に含めることができる。

40

【0290】

さらなる実施形態では、投薬形態は発泡投薬形態であり得る。発泡性は、投薬形態を液体（水および唾液が含まれる）と混合した場合に気体を放出することを意味する。いくつかの発泡剤（または発泡性カップル）は、発泡性崩壊剤の水および/または口内の唾液への曝露の際に起こる化学反応によって気体を発生する。この反応は、可溶性酸供給源およびアルカリ性のモノカーボナートまたは炭酸塩の供給源の反応の結果であり得る。これら2つの一般的な化合物の反応により、水または唾液との接触の際に二酸化炭素ガスを発生

50

する。発泡性カップル（または個別の酸および塩基）を溶媒防御コーティングまたは腸溶コーティングでコーティングして、早発性の反応を防止することができる。かかるカップルを、予め凍結乾燥させた粒子（溶媒防御コーティングまたは腸溶コーティングでコーティングした1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤など）と混合することもできる。酸供給源は、ヒトが消費するのに安全である任意の酸供給源であり得る。これには、一般に、食品の酸、酸およびハイドライトの制酸薬（例えば、クエン酸（c i t r i c）、酒石酸（t a r t a r i c）、アマリン酸（a m a l i c）、フマル酸（f u m e r i c）、アジピン酸（a d i p i c）、およびコハク酸（s u c c i n i c）など）が含まれ得る。炭酸塩供給源には、乾燥固体炭酸塩および重炭酸塩（例えば、重炭酸ナトリウム（s o d i u m b i c a r b o n a t e）、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム（p o t a s s i u m b i c a r b o n a t e）、炭酸カリウム（p o t a s s i u m c a r b o n a t e）、および炭酸マグネシウム（m a g n e s i u m c a r b o n a t e）など）が含まれる。ヒトが消費しても安全な酸素または他の気体を発生する反応物も含まれる。1つの実施形態では、クエン酸および重炭酸ナトリウムを使用する。

10

【0291】

別の実施形態では、投薬形態は、キャンディ形態（例えば、マトリックス）（ロリポップまたはロゼンジなど）であり得る。1つの実施形態では、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を、キャンディマトリックス内に分散させる。1つの実施形態では、キャンディマトリックスは、1つまたは複数の糖（デキストロースまたはスクロースなど）を含む。別の実施形態では、キャンディマトリックスは、糖を含まないマトリックスである。特定のキャンディマトリックスの選択は、広範に変動する。従来の甘味料（スクロースなど）を使用することができるか、糖尿病患者の使用に適切な糖アルコール（ソルビトールまたはマンニトールなど）を使用することができる。他の甘味料（アスパルテム（a s p a r t a n e）など）を、本明細書中に記載の組成物に合わせて組成物に容易に組み込むこともできる。キャンディ基剤は、非常に軟らかく且つ迅速に溶出し得るか、硬く且つよりゆっくり溶出し得る。種々の形態は、異なる状況で有利であろう。

20

【0292】

少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤を含む含有キャンディマス、キャンディマスが溶出するにつれて被験体の口内に薬剤が放出されるように必要な被験体に経口投与することができる。薬物は被験体の血流に迅速に侵入し、重要には、口腔ならびに咽頭および食道領域から排出される静脈血が、肝臓（薬物を不活化することができる）を通過する前に身体の大部分を通過する（それにより、薬物を吸収することができる）。必要とする被験体には、疼痛を有する成人または小児（鎌状赤血球発作を起こした小児、骨髄移植または腰椎穿刺手順を受けた小児、癌（例えば、転移癌（m e t a s t a s i c c a n c e r））、白血病、またはリンパ腫）の小児など）が含まれ得る。

30

【0293】

本発明のいくつかの実施形態では、キャンディマトリックス（ロリポップまたはロゼンジ）は、刺激薬を欠く組成物を含む。1つの実施形態では、前述の処方物は、必要とする被験体に対する疼痛緩和に加えて鎮静作用を有し得る。いくつかの他の実施形態では、キャンディマトリックス（ロリポップまたはロゼンジ）は、刺激薬を含む組成物を含む。これらの実施形態では、組成物は、必要とする被験体に対する疼痛緩和に加えて抗鎮静作用を提供する。

40

【0294】

1つの実施形態では、異なる薬学的に活性な薬剤または溶出速度を有し得る1つまたは複数の層を含むキャンディマスを調製する。1つの実施形態では、多層キャンディマス（ロリポップなど）は、1つまたは複数の内層と異なる濃度の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を有する外層を含む。かかる薬物送達系は、多様に適用される。例として、所望の効果を得るために血流に所定用量の第1の薬学的に活性な薬剤が迅速に侵入し、次いで、1つまたは複数の他の薬剤を送達させるための異なる内層を使用することが望ましいかもしれない。

50

【0295】

マトリックスおよびマトリックス中の薬物濃度の選択は、薬物の取り込み率に関する重要な要因であり得る。迅速に溶出するマトリックスは、ゆっくり溶出するマトリックスよりも迅速に吸収させるために患者の口内に薬物を送達させることができる。同様に、高濃度の1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を含むキャンディマトリックスは、所与の期間内に低濃度のキャンディよりも多くの1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤を放出することができる。1つの実施形態では、キャンディマトリックス（米国特許第4671953号または米国特許出願公開第2004/0213828号（その全体が本明細書中で参考として援用される））に開示のものなど）を使用して、本明細書中に開示の薬学的に活性な薬剤を送達させる。

10

【0296】

本明細書中に記載の即放性または長期放出性投薬形態は、種々の方法（高圧均一化、湿式または乾式ボールミル粉碎、または小粒子沈殿（例えば、nGimat ナノスプレー））が含まれるが、これらに限定されない）によって製造された薬学的粒子の形態を取ることにもできる。適切な粉末処方物の作製に有用な他の方法は、有効成分および賦形剤を含む溶液の調製、その後の沈殿、濾過、および微粉化、またはその後の凍結乾燥による溶液の除去、その後の所望の粒径への粉末の微粉化である。1つの実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは3～1000 μ m（せいぜい3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000 μ mなど）である。別の実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは10～500 μ mである。別の実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは50～600 μ mである。別の実施形態では、薬学的粒子の最終サイズは100～800 μ mである。これらの投薬形態は、所望の投薬量の活性薬剤の送達に十分に有用な比で制御放出粒子と組み合わせた即放粒子を含むことができる。例えば、即放粒子は約12.5mgのプロメタジンまたはその塩を含むことができ、制御放出粒子は約7.5mgのヒドロコドン、またはオキシコドン、あるいはその塩、および約325mgのアセトアミノフェンまたはその塩を含むことができる。

20

【0297】

別の実施形態では、薬物を、少なくとも1つの第1の層、第2の層、および第3の層を含む多層化錠剤から放出させる。ここで、薬学的に活性な薬剤を含む層を、1つまたは複数の不活性材料の層によって任意選択的に分離することができる。1つの実施形態では、薬学的に活性な薬剤を含む層は、類似の放出速度を有する（例えば、全てが即放性であるか、全てが制御放出性である）。別の実施形態では、層は異なる放出速度を有する。この実施形態では、少なくとも1つの層は即放層であり、少なくとも1つの層は制御放出層である。例えば、1つの実施形態では、多層錠剤は少なくとも3つの層を含み、そのそれぞれは、異なる薬剤を含む（第1の層はプロメタジンまたはその塩を含み、第2の層はヒドロコドン、オキシコドン、またはその塩を含み、第3の層はアセトアミノフェンまたはその塩を含むなど）。この実施形態では、プロメタジン層は即放であり得る一方で、他の2つの層は制御放出であり得る。

30

40

【0298】

経皮投薬形態

別の実施形態では、本発明は、1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤の被験体への経皮送達のための使用方法および系に関する。1つの実施形態では、被験体の皮膚の一部を基剤物質の薄いフィルム層で密封し、それにより、皮膚を閉塞し、薄層と接触した律速系に由来し得る層を横切って所望の投薬量の少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤を輸送する。律速系は、1つまたは複数の薬剤と薄層との間に介在する薄い律速膜であり得る。別の実施形態では、リザーバは少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤を被験体への送達用の層に送達する。いくつかの実施形態では、送達すべき薬学的に活性な薬剤は、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、および抗ヒスタミン、またはその薬学的に許容可能な塩、溶

50

媒和物、またはプロドラッグ、1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリアである。

【0299】

1つの実施形態では、律速系またはリザーバは、少なくとも1つの送達すべき薬学的に活性な薬剤を含み、基剤物質中に分散され、コンテナシステム内に含まれる。1つの実施形態では、少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤は、基剤物質中に溶解している。別の実施形態では、少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤は、基剤物質中に均一に分散されている。別の実施形態では、律速系またはリザーバは基剤物質中に懸濁された送達すべき少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤の微粒子を含み、これがコンテナシステム内に含まれる。1つの実施形態では、基剤物質は粘着性物質である。コンテナシステムは、不浸透性バックリングを有するマクロ多孔性の非律速表面膜を含むことができ、このコンテナシステムは、皮膚上の薄く閉塞した粘着性の層の上部またはこの層に接触して配置された膜表面を有する所望の表面の膜のプールまたはパッチ様システムを形成する。粘着性薄層をコーティングして皮膚上に繰り返し配置することができ、パッチシステムを、パッチまたはプールシステムが皮膚上に配置された場合の膜表面を介した滲出によってそのままの位置に形成される粘着性薄層または粘着性層の上部に配置する。1つの実施形態では、パッチまたはプールコンテナシステムは、一般に、パッチまたはプール周囲の周辺接着層の使用によって経皮中に保持される。1つの実施形態では、膜の表面または輸送領域は、除去可能なカバー（不浸透性のシート物質の剥離性ストリップなど）によって使用前に覆われている。別の実施形態では、送達用薬物を含むマイクロカプセルを、粘着性基剤物質中に懸濁し、次いで、被覆物質を使用するか使用しないで使用者の皮膚上に層として組成物を広げることができる。

10

20

【0300】

他の実施形態では、米国特許第4,906,463号、同第4,588,580号、同第4,685,911号、同第4,626,539号、同第4,834,978号、および同第5,635,204号は、本明細書中に記載の方法および組成物の実施のために使用することができる有用な経皮貼布を開示しており、これらの米国特許は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0301】

1つの実施形態では、組成物を、経皮貼布を介して被験体に投与する。

30

【0302】

座剤投薬形態

別の実施形態では、組成物は座剤の形態である。1つの実施形態では、座剤は膣または直腸への投与に有用である。いくつかの実施形態では、座剤は発泡性である。

【0303】

いくつかの実施形態では、座剤用基剤物質は、疎水性または親水性の媒質を含み、それぞれ、体温で融解し得る。1つの実施形態では、使用される座剤用基剤物質は、カカオバター(cocoa butter)または類似の物質であり得る。別の実施形態では、座剤用基剤物質は湿性のポリマーであり得る。次いで、これを1つまたは複数の薬学的に活性な薬剤と混合し、所望の形態に圧縮する。1つの実施形態では、少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤を座剤用基剤物質に溶解する。別の実施形態では、少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤を座剤用基剤物質に均一に溶解する。別の実施形態では、座剤用基剤物質は、座剤用基剤物質に懸濁した少なくとも1つの送達すべき薬学的に活性な薬剤の微粒子を含む。いくつかの実施形態(膣用座剤など)では、座剤は発泡性である。いくつかの実施形態では、発泡性は、座剤の迅速な崩壊性を増強するために付与される。

40

【0304】

他の実施形態では、米国特許第4,265,875号および同第4,853,211号は、本明細書中に記載の方法および組成物の実施のために使用することができる有用な座剤を開示しており、これらの米国特許は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0305】

50

乱用予防投薬形態

有害作用剤

1つの実施形態では、本組成物は、オピオイド鎮痛剤の乱用を予防することができる。例えば、本明細書中に開示の組成物は、1つまたは複数の以下を軽減または消失する有効量の有害作用剤またはアンタゴニスト剤をさらに含むことができる：(1) 退薬によって薬物探索行動を引き起こすのに十分な苦痛を引き起こす身体依存の類を生じるオピオイド鎮痛剤の能力、(2) オピオイド鎮痛剤の退薬によって生じる退薬症状を抑制する能力、および(3) 多幸症の誘導。有用な有害作用剤には、オピオイドアンタゴニストが含まれるが、これに限定されない。過量投与の可能性がある場合、オピオイド鎮痛剤の解毒薬を有害作用剤として使用することができる。

10

【0306】

句「有害作用剤」は、有害作用剤の全ての薬学的に許容可能な塩を含むことも意味する。

【0307】

有害作用剤として使用することができるオピオイドアンタゴニストには、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、シクラザシン、レバロルファン、またはその塩、およびその混合物が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0308】

いくつかの実施形態では、オピオイド剤およびオピオイドアンタゴニストは、組み合わせを経口投与する場合に鎮痛的に有効であるが、身体依存性の被験体に有害であるオピオイドアンタゴニストのオピオイド剤(鎮痛薬)に対する比で存在する。この様式では、組み合わせ生成物(アンタゴニスト/アゴニスト)は、本質的に、通常処方される投薬量と同一の用量またはより高い用量(例えば、通常処方される用量のオピオイドの約2~3倍)で経口投与した場合、一方の集団(疼痛患者)に対しては治療効果があり得る一方で、異なる集団(例えば、身体依存性の被験体)では許容できない(有害)。したがって、経口投薬形態は、非経口乱用および経口乱用の可能性が低いであろう。1つの実施形態では、オピオイドがヒドロコドン、オキシコドン、またはその塩であり、アンタゴニストがナルトレキソンまたはその塩である場合、ナルトレキソンまたはその塩のヒドロコドンまたはその塩に対する比は、重量基準で約0.02~0.35:1であり、いくつかの他の実施形態では、重量基準で約0.05~0.2:1である。1つの実施形態では、ナルトレキソンまたはその塩の比は、15mgのヒドロコドンまたはその塩あたり約0.5~約4mgの量である。別の実施形態では、ナルトレキソンまたはその塩の比は、15mgのヒドロコドンまたはその塩あたり約0.75mg~約3mgの量である。別の例では、オピオイドアンタゴニストがナルトレキソンまたはその塩であり、オピオイド剤がヒドロモルフォンまたはその塩である場合、ナルトレキソンまたはその塩のヒドロモルフォンまたはその塩に対する比は、約0.14:1~約1.19:1または約0.222:1~約0.889:1であり得る。別の例では、オピオイドアンタゴニストがナルトレキソンまたはその塩であり、オピオイド剤がオキシコドンまたはその塩である場合、ナルトレキソンまたはその塩のオキシコドンまたはその塩に対する比は、約0.03:1~約0.3:1または約0.056:1~約0.222:1である。

20

30

40

【0309】

1つの実施形態では、オピオイドは、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニル、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0310】

いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストが存在しない類似の用量のオピオイドと比較して、通常処方される1回用量を少なくとも2回(しばしば、その用量以上を2~3回)摂取することを被験体が意図する場合、オピオイドアンタゴニストを、(i) 経口投与の際に投薬形態から誘発される痛覚脱失レベルが非治療レベルに軽減されない量および(ii) 身体依存性の被験体が少なくとも軽度に負の「有害な」経験(例えば、急

50

激な禁断症候群)を引き起こす量で投与する。一定の実施形態では、一定量のナルトレキソンまたはその塩を経口投薬形態中に含め、これは、アンタゴニストを含まない類似の経口投薬形態よりも身体非依存性のオピオイド常用者に対して正への強化が低い(例えば、「関連が低い」)。1つの実施形態では、組成物は、経口投与した場合に痛覚脱失に有効である。

【0311】

いくつかの実施形態では、経口投薬形態を、1日2回または1日1回を基本として投与することができる。

【0312】

組成物を、当業者に公知の任意の適切な錠剤、コーティングされた錠剤、または多粒子処方物中に制御経口処方物として処方することができる。制御放出性投薬形態には、任意選択的に、マトリックス中に組み込まれるか、制御放出コーティングとして適用することができるキャリアが含まれ得る。

10

【0313】

オピオイド鎮痛薬がヒドロコドン(またはその薬学的に許容可能な塩)である実施形態では、長期放出性経口投薬形態は、投薬単位あたり約4mg~約60mgの鎮痛薬用量でヒドロコドンまたはその塩を含むことができる。ヒドロモルフォンまたはその塩が治療活性オピオイドである制御放出性経口投薬形態では、約2mg~約64mgの塩酸ヒドロモルフォンを含むことができる。さらに別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬はオキシコドンであり、制御放出性経口投薬形態は約2.5mg~約800mgの塩酸オキシコドンを含む。あるいは、投薬形態は、本明細書中に記載の組成物中で有用なモル当量のオピオイドの他の塩を含むことができる。

20

【0314】

他の実施形態では、米国特許第6,228,863号、同第6,475,494号、同第7,201,920号、同第7,172,767号、および同第7,201,920号は、本明細書中に記載の方法および組成物に有用であり得る有用なオピオイド剤/オピオイドアンタゴニスト処方物を開示しており、これらの米国特許は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0315】

別の実施形態では、オピオイドアンタゴニストに加えて、1つまたは複数の非オピオイド鎮痛剤を投薬形態中に含めることができる。かかる非オピオイド薬によりさらなる痛覚脱失が起こり得る。非オピオイド薬には、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(「NSAIDS」)(例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェンなど)、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体アンタゴニスト(例えば、モルフィナン(デキストロメトルファンまたはデキストロルファンなど)またはケタミン)、シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase)-II阻害薬(「COX-II阻害薬」)、および/またはグリシン受容体アンタゴニストが含まれる。

30

【0316】

乱用抑止剤

別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬を含む組成物は、1つまたは複数の乱用抑止剤をさらに含めることによって乱用を防止する。組成物中に含める乱用抑止剤の選択は、投与経路および意図する治療方法に応じて変化し得る。例えば、異なる乱用抑止剤を、経口投薬形態または経皮投薬形態として処方されるかどうかに応じて同一の薬学的に活性な薬剤と併せて使用することができる。同様に、被験体の癌関連疼痛の治療を意図する組成物は、被験体の頭痛関連疼痛の治療を意図する組成物と異なる乱用抑止剤を含むことができる。

40

【0317】

1つの実施形態では、乱用抑止剤をゲル形成剤として処方し、任意選択的に、1つまたは複数の粘膜刺激物または鼻通路組織の刺激物を含む。別の実施形態では、本明細書中に

50

記載の組成物には、本明細書中に記載の鎮痛薬、1つまたは複数のゲル形成剤、および1つまたは複数の催吐薬を含む組成物が含まれる。別の実施形態では、組成物は、本明細書中に記載のオピオイド鎮痛薬、1つまたは複数の粘膜刺激物、または鼻通路組織の刺激物、および1つまたは複数の催吐薬を含む。1つの特定の実施形態では、組成物は、鎮痛薬、1つまたは複数のゲル形成剤、1つまたは複数の粘膜刺激物および/または鼻通路組織の刺激物、ならびに1つまたは複数の催吐薬を含む。

【0318】

適切なゲル形成剤には、溶媒（例えば、水）との接触の際に溶媒を吸収して膨潤し、それにより、一定量の可溶化薬物を含むことができ、シリンジに吸い込むことができる遊離溶媒の量を有意に軽減および/または最小にする粘着性または半粘着性の物質が形成される化合物が含まれる。ゲルはまた、ゲルマトリックス中への薬物の捕捉によって溶媒を使用して抽出可能な薬物の総量を軽減することができる。1つの実施形態では、典型的なゲル形成剤には、薬学的に許容可能なポリマー、典型的には親水性ポリマー（ヒドロゲルなど）が含まれる。

10

【0319】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、適切な溶媒との接触の際に高い粘度を示す。高粘度により、乱用者が破砕して水性ビヒクル中に投薬形態の内容物を溶解し、静脈内注射しようとした場合に高粘着性ゲルの形成を増強することができる。

【0320】

より具体的には、一定の実施形態では、本明細書中に記載のポリマー材料は、不正に変更された場合に投薬形態に粘性が得られる。かかる実施形態では、乱用者が投薬形態を破砕して溶媒（例えば、水または生理食塩水）に溶解する場合、粘着性または半粘着性ゲルが形成される。溶液の粘性の増加により、一旦注射した場合に所望の「ハイ」になるのに十分な量の溶液を乱用者がシリンジに移すのを防止することによって乱用者がゲルを静脈内または筋肉内に注射する意欲をなくさせる。

20

【0321】

適切なポリマーには、溶媒との接触の際に粘性が増加する任意の薬学的ポリマーから選択される1つまたは複数の薬学的に許容可能なポリマーが含まれる。ポリマーには、ポリエチレンオキシド (polyethylene oxide)、ポリビニルアルコール (polyvinyl alcohol)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボマーが含まれ得る。

30

【0322】

別の実施形態では、組成物は、粘膜刺激物、鼻通路組織の刺激物、または両方である乱用抑止剤を含む。これらの刺激物を、オピオイドを含む投薬形態の不適切な投与（例えば、破砕および吸引）による乱用が阻止されるようにデザインする。1つの実施形態では、適切な粘膜刺激物または鼻通路組織の刺激物には、一般的に薬学的に不活性であると考えられるが、刺激を誘導し得る化合物が含まれる。かかる化合物には、界面活性剤が含まれるが、これに限定されない。1つの実施形態では、適切な界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー (poloxamer)、ソルビタンモノエステル (sorbitan monoester)、およびグリセリルモノオレート (glyceryl monooleate) が含まれる。他の適切な化合物は、関連分野の当業者の知識の範囲内であると考えられ、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Ed. (2003) (その内容全体が本明細書中で参考として援用される) 中に見出すことができる。

40

【0323】

1つの実施形態では、刺激物は、固体ベースで1~10重量%（固体ベースで約1~5重量%など）の量で存在し得る。別の実施形態では、刺激物の量は、1~3重量%の量で存在し得る。

【0324】

別の実施形態では、刺激物は、潜在的な乱用者が本明細書中に記載の投薬形態を不正に

50

変更した場合の投薬形態の乱用を阻止することができる。具体的には、かかる実施形態では、乱用者が投薬形態を破砕する場合、刺激物が曝露される。刺激物は、乱用者の粘膜および/または鼻通路組織の疼痛および/または刺激の誘導によって破砕した投薬形態を吸引する意欲を無くす。1つの実施形態では、刺激物は、乱用者の鼻通路組織の疼痛および/または刺激の誘導によって吸引(例えば、鼻での吸入による)する意欲をなくさせる。

【0325】

1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、体表または体内の任意の位置(口腔、眼、および腸管の膜が含まれる)に存在する粘膜を刺激する1つまたは複数の粘膜刺激物を含む。かかる組成物は、経口経路、眼内経路、直腸経路、または膣経路を介した乱用を阻止することができる。

10

【0326】

別の実施形態では、組成物は、催吐または嘔吐を誘導する薬剤である乱用抑止剤を含む。1つの実施形態では、催吐薬は、一定の閾値の摂取後に限って嘔吐を誘導する薬学的に許容可能な不活性賦形剤であり得る。別の実施形態では、催吐薬は、薬学的に活性な催吐薬であり得る。

【0327】

1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物中の催吐薬の存在量は、組成物中の薬物の量に直接関連し得る。したがって、組成物中の催吐化合物の量の調節により、通常の処方指導に従った場合に嘔吐を回避することができる。しかし、処方した量を超える薬物を含む本明細書中に記載の組成物の摂取によって過量投与が起こった場合、催吐薬の摂取量は、嘔吐の誘導に必要な閾値を超え得る。

20

【0328】

いくつかの実施形態では、嘔吐誘導のための催吐薬の閾値は、正常な処方指導が2、3、4、5、6、7、8倍、またはそれを超えて不適切に増加した場合に到達し得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物中の催吐薬の存在量は、被験体が薬物の通常の処方量の2、3、4、5、6、7、8倍、またはそれを超えて摂取するまで催吐薬の摂取量が嘔吐の誘導に必要な閾値を超えないような量である。いくつかの実施形態では、嘔吐により、被験体の死亡または重病を防止することができる。

【0329】

1つの実施形態では、催吐薬は硫酸亜鉛である。硫酸亜鉛は、約0.6~2.0 gm超、典型的には約0.6 gm超(すなわち、固体ベースで約5~25重量%)、より典型的には約5~10重量%を摂取した場合に嘔吐を誘導することができる賦形剤である。したがって、本明細書中に記載の組成物を、処方された投薬量を超え、そして/または本明細書中に記載の組成物を含む投薬形態についての処方指導に従わなかった場合に嘔吐を誘導するように容易にデザインすることができる。典型的には、適切な実施形態は、約0.6~2.0 gm未満の硫酸亜鉛を含む。

30

【0330】

例えば、投薬形態は、所定数(4、5、6、またはそれを超えるなど)の投薬形態を摂取した後に限り嘔吐を誘導することができ、この場合、投薬形態中の硫酸亜鉛の量は約0.19 gmを超えるべきではない。したがって、3つの投薬形態を摂取する場合、催吐薬の量は0.57 gmであり得る。この量は、特定の催吐薬の典型的な閾値未満である。しかし、0.19 gmの硫酸亜鉛を有する第4の投薬形態を摂取する場合、催吐薬の量は閾値を超え、嘔吐が誘導される。

40

【0331】

別の実施形態では、組成物は、閾値または閾値を超えて投与した場合に潮紅、(すなわち、皮膚の発赤(1つまたは複数の顔、首、胸、背中および体幹、および脚の皮膚の発赤が含まれる))および/または掻痒および/または不快感および/または一時的な疼痛(潮紅/疼痛誘導剤(flushing/pain inducing agent)または潮紅誘導剤(flushing inducing agent))、および/または全身性掻痒症、および/または強い温感、および/または悪寒を誘導する有効量の乱用抑

50

止剤を含む。

【0332】

潮紅誘導剤、不快感誘導剤 (discomfort inducing agent)、および疼痛誘導剤に関して、閾値は、1つまたは複数の有害作用が存在しない量未満または被験体が有利な効果を経験し得る量未満の量である。

【0333】

1つの実施形態では、潮紅剤 (flushing agent)、掻痒剤 (itching agent)、または疼痛誘導剤は薬物である。一定の実施形態では、薬物は入手可能な「大衆薬」であり、一定の実施形態では、「大衆薬」はビタミン (vitamin) である。さらに別の実施形態では、ビタミンはナイアシンである。別の実施形態では、本発明は、ビタミンを含む。

10

【0334】

したがって、1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物中の潮紅誘導剤、掻痒誘導剤 (itching inducing agent)、または疼痛誘導剤の存在量は、組成物中の薬物の量に直接関連し得る。したがって、組成物中の潮紅誘導剤、掻痒誘導剤、または疼痛誘導剤の量の調節により、通常の処方指導に従った場合に潮紅、掻痒、または疼痛を回避することができる。しかし、処方した量を超える薬物を含む本明細書中に記載の組成物の摂取 (例えば、処方された用量を超える摂取) によって過量投与が起こった場合、潮紅誘導剤、掻痒誘導剤、または疼痛誘導剤の総量は、一定の実施形態では、潮紅、掻痒、または疼痛を誘導し、それにより、潮紅、掻痒、または疼痛を誘導するのに必要な閾値を超え得る。

20

【0335】

1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物および方法は、約10mg～約500mgの潮紅誘導剤、掻痒誘導剤、または疼痛誘導剤を含む。さらに別の実施形態では、組成物は、約15mg～約150mgの潮紅剤、掻痒剤、または疼痛剤 (pain agent) を含む。別の実施形態では、組成物は、15、30、45、60、75、90、または105mgの潮紅誘導剤、掻痒誘導剤、または疼痛誘導剤を含む。1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物および方法は、約1重量%～25重量%、典型的には約3重量%～15重量%、より典型的には約1重量%、3重量%、6重量%、9重量%、12重量%、15重量%、または20重量% (任意の鎮痛薬および/または乱用の影響を受けやすい他の薬物の重量を含むか除外する) の潮紅誘導剤、掻痒誘導剤、または疼痛誘導剤を含む。

30

【0336】

制御放出層または処方物を有する投薬形態のいくつかの他の実施形態では、潮紅誘導剤の量 (他の実施形態では、本明細書中に記載の任意の乱用抑止成分またはオピオイドアンタゴニストの量) は、即放形態中に存在する閾値を超え得る。これは、制御放出处方物の乱用に影響を受けやすい薬物の量が典型的には即放処方物中よりも高く、潮紅誘導剤 (または他の乱用抑止成分) が即放形態よりも遅い速度で生物学的に利用可能になるからである。したがって、生物学的に利用可能な乱用抑止成分の量はまた、典型的には、乱用抑止効果を得るのに十分な量未満のままである。しかし、投薬形態が (例えば、粉砕、咀嚼、または粉砕) によって不正に変更される場合、大部分の乱用抑止成分は直ちに生物学的に利用可能になり、それにより、1つまたは複数の乱用抑止効果が誘導される。

40

【0337】

本明細書中に記載の組成物中で使用することができる乱用抑止剤の例は、米国特許出願公開第20060177380A1号、同第20060110327A1号、および同第US20070231268A1号 (その全体が本明細書中で参考として援用される) に開示されている。

【0338】

活性薬剤の化学修飾による乱用抑止

別の実施形態では、組成物は、化学的部分に抱合されたオピオイド剤を含む。化学的部

50

分は、薬理的に不活性にする様式でオピオイド剤に付着することができる任意の化学物質であり得る。鎮痛薬および刺激薬により、特異的受容体への結合またはタンパク質の取り込みによってその薬理的効果が得られる。したがって、一定の化学的部分の付着により、活性物質のその受容体またはその取り込みタンパク質上の認識部位への結合を防止することができる。さらに、理論に拘束されないが、共有結合修飾は、薬物の血液脳関門通過の防止によって薬理的効果を防止すると考えられる。化学的部分のオピオイド剤への付着により、特に化合物が経口投与以外の経路によって送達される場合に化合物の吸収を防止するか、実質的に遅延させることもできる。

【0339】

本発明の1つの実施形態では、口腔中（唾液）、鼻腔内、肺表面、または血清中に見出される条件によって容易に放出されない様式で化学的部分をオピオイド剤に付着する。胃内で遭遇する極端な酸性条件は、ヒトの他の場所に存在しない。したがって、任意の酸性依存性放出機構は、経口投与後のみで起こるであろう。にもかかわらず、分解酵素は上記環境中に存在し、一般に腸管中に高濃度で存在しない。したがって、新規の化合物を経口送達以外の経路によって投与する場合、酵素的切断によるオピオイド剤の放出は急速に起こらないであろう。

10

【0340】

本発明の別の実施形態では、側鎖ヒドロキシル基を介して、オピオイド剤をセリン（serine）（またはヒドロキシル側鎖を含む他のアミノ酸（例えば、トレオニン（threonine）、チロシン（tyrosine）））のポリマーに付着させる。あるいは、グルタミン酸（glutamic acid）の炭素のカルボキシル基を介してグルタミン酸のポリマーに付着させる。得られたエステル（カーボナート）結合を、小腸で遭遇したリパーゼ（lipases）（エステラーゼ（esterase））によって加水分解することができる。エステラーゼは、唾液中または鼻腔、肺、または口腔の粘膜面上に高レベルで存在しない。したがって、この方法によってポリグルタミン酸に付着したオピオイド剤は、唾液によるか、鼻腔内送達された場合、または吸入によって迅速に放出されないであろう。

20

【0341】

本発明の別の実施形態では、1つと5つの間のアミノ酸からなり得るオリゴペプチドにオピオイド剤を付着させる。本発明のさらなる実施形態では、アミノ酸は、天然に存在する20種のアミノ酸の不均一な混合物である。親水性アミノ酸は、鼻粘膜を介した鎮痛薬ペプチド抱合体の受動的吸収を防止する傾向があるであろう。本発明の1つの実施形態では、親水性アミノ酸がオリゴペプチドに含まれる。本発明の別の実施形態では、安定性を最適にするために親油性アミノ酸を鎮痛薬のより近くに付着させる。親油性および親水性の両方（すなわち、両親媒性）を、3つと5つの間のアミノ酸で満たすことができる。本発明のさらなる実施形態では、鎮痛薬に付着するオリゴペプチドは、両親媒性トリペプチドであり得る。

30

【0342】

両親媒性アミノ酸/オリゴペプチドは、(i)安定性増大のために活性薬剤の隣に配置された疎水性アミノ酸、(ii)生物学的利用能を増大させるために腸内酵素（例えば、ペプシン（pepsin）、トリプシン（trypsin）、キモトリプシン（chymotrypsin）、エラスターゼ（elastase）、カルボキシペプチダーゼ（carboxypeptidase）AおよびBなど）によって切断されるようにデザインされたアミノ酸配列、(iii)安定性の増加、抗乱用の増加（例えば、膜透過性の低下）、および潜在的により有効な腸内消化（例えば、主な腸内酵素標的タンパク質およびポリペプチド）のための3アミノ酸より長いペプチド、または(iv)その混合物を含むことができる。1つの実施形態では、抱合体のキャリア部分を、腸内切断のためにデザインする。

40

【0343】

別の実施形態では、切断特異性は、ペプシンおよび/またはキモトリプシンに向けられ

50

る。キャリアの例には、XXXAAまたはXAXAA（式中、XはArg、Lys、His、Pro、およびMetを除く任意のアミノ酸から選択され、AはTyr、Phe、Trp、またはLeuから選択される）が含まれる。他のキャリアの例は、XXXPheLeu（式中、XはGluである）、XXXPheLeu（式中、XはGlyである）、XXPheLeuLeu（式中、XはGluである）、およびXXPheLeuLeu（式中、XはGlyである）から選択される。

【0344】

別の実施形態では、切断特異性はトリプシンに向けられる。より多数のキャリアの例には、XXXAAまたはXAXAA（式中、XはProおよびCysを除く任意のアミノ酸であり、AはArgまたはLysである）が含まれる。さらなるより多数のキャリアの例は、XXXArgLeu（式中、XはGluである）、XXXArgLeu（式中、XはGlyである）、XXArgLeuLeu（式中、XはGlyである）、XXXArgLeuLeu（式中、XはGlyである）から選択される。

10

【0345】

本明細書中に記載の組成物中使用することができるオピオイド剤に対する化学修飾の例は、米国特許出願公開第20050080012号（その全体が本明細書中で参考として援用される）中に開示されている。

【0346】

別の実施形態では、オピオイドアンタゴニスト剤または乱用抑止成分に加えて、1つまたは複数の有害作用軽減活性薬剤を、投薬形態中に含めることができる。有害作用軽減活性薬剤には、プロメタジン、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロペラジン、メトクロプラミド、アリザプリド、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、ヒドロキシジン、カンナビス、ドロナビノール、ナビロン、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、トリメトベンズアミド、エメトロール、およびプロポフォルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0347】

添加物

本発明の組成物は、適切な添加物（希釈剤、結合剤、界面活性剤、潤滑剤、流動促進剤、コーティング物質（coating material）、可塑剤（plasticizer）、着色剤、香味物質、または薬学的に不活性な物質が含まれるが、これらに限定されない）をさらに含むことができる。希釈剤の例には、例えば、セルロース、セルロース誘導体（微結晶性セルロースなど）、デンプン、デンプン誘導体（トウモロコシデンプンおよびシクロデキストリン（cyclodextrin）など）、糖、糖アルコール（ラクトースおよびD-マンニトールなど）、無機希釈剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル（dried aluminum hydroxide gel）、沈殿炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（magnesium aluminometasilicate）、およびリン酸二カルシウム（dibasic calcium phosphate）など）が含まれる。

30

40

【0348】

結合剤の例には、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース（methylcellulose）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、デキストリン（dextrin）、プルラン（pullulane）、ヒドロキシプロピルデンプン（hydroxypropyl starch）、ポリビニルアルコール、スカシア（scacia）、寒天（agar）、ゼラチン、トラガカント、およびマクロゴール（macroglol）など）が含まれる。

【0349】

界面活性剤の例には、例えば、脂肪酸のスクロースエステル、ステアリン酸ポリオキシル（polyoxyl stearate）、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油（po

50

lyoxyethylene hydrogenated castor oil)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール (polyoxyethylene polyoxypropylene glycol)、セスキオレイン酸ソルビタン (sorbitan sesquioleate)、ソルビタントリオレート (sorbitan trioleate)、ソルビタンモノステアレート (sorbitan monostearate)、ソルビタンモノパルミタート (sorbitan monopalmitate)、ソルビタンモノラウレート (sorbitan monolaurate)、ポリソルベート (polysorbate)、モノステアリン酸グリセリル (glyceryl monostearate)、ラウリル硫酸ナトリウム、およびラウロマクロゴール (lauromacrogol) などが含まれる。

10

【0350】

潤滑剤の例には、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクなどが含まれる。

【0351】

流動促進剤の例には、例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲル、およびケイ酸マグネシウム (magnesium silicate) などが含まれる。

【0352】

コーティング物質の例には、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E (aminoalkyl methacrylate copolymer E)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセタート (polyvinylacetal diethylaminoacetate)、マクロゴール 6000、および酸化チタンなどが含まれる。可塑剤の例には、例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン (triacetin)、およびマクロゴール 6000 などが含まれる。

20

【0353】

投与

オピオイド鎮痛薬療法を受けているか必要とする被験体における有害作用 (嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、掻痒、アレルギー反応 (腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など)、発疹、鎮静、CNS 抑制、または呼吸抑制など) の防止方法を本明細書中に記載する。選択された鎮痛剤との有効量のプロメタジンまたは他の抗ヒスタミンの投与によって有害作用を防止することができる。1つの実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛の治療方法を提供する。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛剤はアセトアミノフェンである。別の実施形態では、有害作用を軽減する薬剤はプロメタジンである。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、バルビツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛の治療方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、バルビツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛の治療方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、疼痛の治療方法を提供する。

30

40

【0354】

オピオイド療法を必要とする急性容態の場合は比較的短期間のみまたはオピオイド鎮痛薬の慢性使用を必要とする容態の場合は長期間の投与を継続することができる。鎮痛薬の投与は、治療される容態、被験体の疼痛の各知覚、疼痛発症を防止するための予防薬とし

50

ての設定時間スケジュールにおけるオピオイドの使用、または感知された痛みに応答して必要な場合に依存し得る。適量のプロメタジンを含む組成物の投薬量の選択は、被験体における有害作用（嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、腹痛、異常出血、または紫斑など）、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制が含まれる）の範囲および重症度、被験体における副作用軽減化合物（プロメタジンなど）に対する感受性、嘔吐によって被験体が薬剤を失った可能性、および/または感知された有害作用に応答して必要な場合に依存し得る。被験体、治療を受ける容態、使用すべき鎮痛薬、食事、および予想される治療持続時間を評価する担当者によって投薬量を評価することができる。

【0355】

1つの実施形態では、本明細書中に記載の組成物および方法は、非オピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩である有効量の第1の成分、非オピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩である有効量の第2の成分、および抗ヒスタミンである有効量の第3の成分を含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を含む、疼痛を罹患しているか感受性を示す被験体の治療方法を提供する。

【0356】

別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬、またはその薬学的に許容可能な塩である有効量の第1の薬学的に活性な薬剤、非オピオイド鎮痛薬またはその薬学的に許容可能な塩である有効量の第2の薬学的に活性な薬剤、および抗ヒスタミンまたは抗催吐薬である有効量の第3の薬学的に活性な薬剤を含む有効量の組成物を投与する工程を含む被験体の治療方法を提供する。1つの実施形態では、少なくとも1つの有害作用は、嘔気、嘔吐、他の急性胃蠕動、発疹、アレルギー反応（腫脹、呼吸困難、咽頭閉塞、掻痒、腹痛、異常出血または紫斑など）、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制である。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンまたはそのアナログである。1つの実施形態では、抗ヒスタミンはプロメタジンである。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬はヒドロコドンである。別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬はオキシコドンである。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛薬の投与に関連する有害作用を防止または改善する方法を提供する。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛剤はアセトアミノフェンである。別の実施形態では、有害作用を軽減する薬剤はプロメタジンである。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛薬の投与に関連する有害作用を防止または改善する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛薬の投与に関連する有害作用を防止または改善する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量の非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛薬の投与に関連する有害作用を防止または改善する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量のオピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を、必要とする被験体に投与する工程を含む、鎮痛薬の投与に関連する有害作用を防止または改善する方法を提供する。

【0357】

別の実施形態では、本明細書中に記載の組成物および方法は、有効量のアセトアミノフェンまたはそのアナログおよびプロメタジンとオピオイド鎮痛剤との投与によってオピオイド療法を受けているか必要とする被験体における有害作用（嘔気、嘔吐、および発疹など）を防止する方法を提供する。1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬はヒドロコドンである。別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬はオキシコドンである。1つの実施形態では、非オピオイド鎮痛薬および抗ヒスタミンを含む組成物の投与により、オピオイド鎮痛

10

20

30

40

50

薬に関連する有害作用の軽減または消失が増強される。例えば、プロメタジンおよびアセトアミノフェン/イブプロフェンの添加により、相乗様式でオピオイド鎮痛薬に関連する有害作用が軽減または消失する。

【0358】

本発明の組成物の投与によって被験体が治療されると考えられる。この治療には、鎮痛薬（例えば、オピオイド）に関連する有害作用の消失または軽減、およびかかる鎮痛薬の有利な使用の増強が含まれる。かかる有害作用は、そうでなければ、例えば、嘔吐、嘔気、および発疹によって一定の鎮痛薬の投与を耐えられなくすることができる。したがって、本発明の方法の種々の実施形態は、かかる有害作用に感受性を示す被験体の標的集団に関し、したがって、かかる被験体は鎮痛薬ベースの疼痛緩和の疼痛軽減効果から利益を得ることが可能になり、そうでなければ、その投与によって耐えられないであろう。

10

【0359】

例えば、嘔吐リスクの軽減により、嘔吐による被験体の鎮痛薬喪失リスク（および鎮痛薬の有利な疼痛緩和効果の喪失リスク）が最小になる。さらに、医療専門家によって個別に介入することなく被験体の鎮痛薬の摂取に適合するような副作用軽減化合物の用量が得られるように投与を調整することができる。本発明の組成物への1つまたは複数のさらなる活性薬剤（プロメタジンなど）の添加により、乱用および転用の可能性が減少した組成物が得られると考えられる。

【0360】

投与経路

種々の実施形態では、被験体治療のために経口投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、ゲル、ロリポップ）、吸入、鼻内噴霧、パッチ、吸収ゲル、液体、液体タンニン酸塩、座剤、注射、I.V.点滴、他の送達方法、またはその組み合わせによって投与されるように活性薬剤を処方する。種々の方法（経口、皮下、静脈内、鼻腔内、耳内、経皮、局所（例えば、ゲル、蝟膏、ローション、クリームなど）、腹腔内、筋肉内、肺内（例えば、Aradigmから購入可能なAERx.RTM.吸入テクノロジーまたはInhance（Inhale Therapeuticsから購入可能な肺到達系））、膣、非経口、直腸、または眼内が含まれるが、これらに限定されない）で投与することができる。

20

【0361】

本発明の組成物を調製するために、有効量の活性薬剤を、適切な薬学的に許容可能なキャリアと混合することができる。化合物の混合の際、得られた組成物は、固体、半固体、溶液、懸濁液、または乳濁液であり得る。かかる組成物を、当業者に公知の方法にしたがって調製することができる。得られた組成物の形態は、種々の要因（意図する投与様式および選択されたキャリアまたはビヒクル中の化合物の溶解性が含まれる）に依存し得る。鎮痛薬の有効濃度は、疼痛の低減または緩和に十分である。本発明の1つの実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤（例えば、ヒドロコドン/オキシコドン）、1つの非オピオイド鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェン）、および1つの抗ヒスタミン剤（例えば、プロメタジン）である。他の実施形態では、投与は、本明細書中に記載の鎮痛薬処方物（例えば、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む）の投与と個別、投与前、または投与中の抗ヒスタミン（例えば、プロメタジン）の投与を含む。別の実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および刺激剤である。別の実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤である。別の実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤である。別の実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つの非オピオイド鎮痛剤、バルピツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤である。別の実施形態では、本発明の組成物の成分は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽

30

40

50

減する薬剤、および任意選択的に刺激剤である。

【0362】

本明細書中に記載の組成物および方法の薬剤を、有害作用が軽減された都合の良い疼痛緩和を得るための従来の噴霧器を使用した鼻腔吸入経路または酸素エアゾール投与によって投与することができる。薬剤を、薬学的に許容可能な吸入キャリアに懸濁または溶解することができる。かかるキャリアの例は、蒸留水、水/エタノール (ethanol) 混合物、および生理食塩水である。従来の添加物 (塩化ナトリウム、グルコース、およびクエン酸などが含まれる) をこれらの投薬形態中で使用して、等張媒質を安定化させるかこれを得ることができる。本発明の1つの実施形態では、酸素エアゾール投与による鼻腔吸入に適切な組成物は、ヒドロコドンまたはオキシコドン、アセトアミノフェン、およびプロメタジンを含む。他の実施形態では、抗ヒスタミン (例えば、プロメタジン) を、本明細書中に記載の組成物 (例えば、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む組成物) の投与と個別、投与前、または投与中に投与することができる。

10

【0363】

本明細書中に記載の薬剤を、吸入療法に適切なエアゾール形態の自動推進式投薬単位として投与することもできる。エアゾール吸入治療技術の適切な使用手段は、例えば、Couchらの米国特許第6,913,768号 (その全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。薬剤を、不活性噴射剤 (propellant) (ジクロロジフルオロメタン (dichlorodifluoromethane) およびジクロロテトラフルオロエタン (dichlorotetrafluoroethane) と、共溶媒 (エタノールなど) と、香味物質および安定剤との混合物など) に懸濁することができる。本発明の1つの実施形態では、エアゾール形態の投与における自動推進式投薬単位に有用な薬剤は、ヒドロコドンまたはオキシコドン、アセトアミノフェン、およびプロメタジンである。さらなる実施形態では、投薬単位は、気管支拡張薬 (bronchodilator) (例えば、アルブテロール (albuterol)) などの薬剤をさらに含むことができる。

20

【0364】

本明細書中に記載の組成物および方法の薬剤を、有害作用を軽減して疼痛を有効に治療するために被験体に便利且つ安全に適用することができる鼻内噴霧/点滴組成物として投与することもできる。組成物は、水溶性ポリマー (ポリビニルピロリドンなど) を、他の薬物 (スマトリプタンなど)、生体接着物質と共にさらに含むことができる。本発明の1つの実施形態では、鼻内噴霧または点滴投与のための組成物の成分は、ヒドロコドンまたはオキシコドン剤、アセトアミノフェン、およびプロメタジン、またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0365】

本明細書中に記載の組成物を、被験体の皮膚に局所投与することもできる。薬剤を、皮膚への局所適用に適切な薬学的に許容可能なキャリアまたは基剤と混合して、皮膚科学的組成物を形成することができる。キャリアまたは基剤の適切な例には、水、グリコール、アルコール、ローション、クリーム、ゲル、乳濁液、およびスプレーが含まれるが、これらに限定されない。鎮痛剤を含む皮膚科学的組成物を、局所包帯剤、薬用テープ、皮膚パッチ吸収ゲル、化粧用ティッシュペーパーに組み込むことができる。本発明の1つの実施形態では、皮膚科学的組成物は、ヒドロコドンまたはオキシコドン、アセトアミノフェン、およびプロメタジンを含む。

40

【0366】

本明細書中に記載の組成物は、液体形態または液体タンニン酸塩形態でもあり得る。液体処方物は、例えば、水溶液および/または水性懸濁液形態の薬剤、ならびにポリエトキシ化ヒマシ油 (polyethoxylated castor oil)、アルコールおよび/またはポリオキシエチル化ソルビタンモノオレート (polyoxyethylated sorbitan mono-oleate) を含む (香味物質を含むか含まない) ビヒクルを含むことができる。各投薬形態は有効量の活性薬剤を含み、薬学的

50

に不活性な薬剤（従来の賦形剤、ビヒクル、充填剤、結合剤、崩壊剤、pH調整物質（pH adjusting substance）、緩衝液、溶媒、溶解補助剤、甘味料（sweetener）、着色剤、および経口投与のために薬学的投薬形態中に含むことができる任意の他の不活性薬剤など）を任意選択的に含むことができる。かかるビヒクルおよび添加物の例を、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition (1985) 中に見出すことができる。したがって、1つの実施形態では、本発明の液体組成物は、オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドンまたはオキシコドン）、非オピオイド鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）、および抗ヒスタミン（例えば、プロメタジン）を含む。別の実施形態では、本発明の液体組成物は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および刺激剤を含む。別の実施形態では、本発明の液体組成物は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、非オピオイド鎮痛剤、バルビツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を含む。別の実施形態では、本発明の液体組成物は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、バルビツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を含む。別の実施形態では、本発明の液体組成物は、少なくとも1つの非オピオイド鎮痛剤、バルビツール酸系薬剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を含む。別の実施形態では、本発明の液体組成物は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減する薬剤、および任意選択的に刺激剤を含む。

10

【0367】

20

本明細書中に記載の組成物を、座剤用基剤中に組成物を含む外層を含む座剤形態で投与することもできる。座剤用基剤は、例えば、任意の従来の座剤用基剤物質（グリコゼラチン（glycogelatin）、ポリエチレングリコール、分留パーム核油（fractionated palm kernel oil）、または1つまたは複数の天然、合成、または半合成の固い脂肪（カカオバターなど）など）であり得る。したがって、本発明の1つの実施形態では、基剤物質を、オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドン/オキシコドン）、非オピオイド鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）、および抗ヒスタミン（例えば、プロメタジン）と混合する。

【0368】

本明細書中に記載の組成物を、注射またはI.V.点滴のための注射用の安定な液体中に投与することもできる。例えば、生理食塩水または他の注射用液体を、オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドンまたはオキシコドン）、非オピオイド鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）、および抗ヒスタミン（例えば、プロメタジン）と混合することができる。1つの実施形態では、本明細書中に開示の組成物を、被験体が投与する注射によって投与する。例えば、被験体は、ペンタイプの注入装置などのハンドヘルドの注射デバイスによって組成物を投与することができる。1つの例では、被験体は、米国特許第6,146,361号、同第5,536,249号、または同第5,954,700号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示された本明細書中に開示の薬学的組成物を投与するためのデバイスまたは成分を使用することができる。

30

【0369】

40

疼痛の治療または防止

本発明の組成物および方法は、疼痛の治療または防止に有用である。したがって、本発明は、本発明の組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む疼痛を治療または防止する方法を含む。治療可能または防止可能な疼痛には、癌、慢性または急性の疼痛、頭痛、片頭痛、慢性頭痛、外科的処置、急性または慢性の物理的傷害、骨折または挫傷、脊髄損傷、炎症性疾患（例えば、肺炎）、非炎症性の神経障害性または機能障害性疼痛容態、またはその組み合わせに関連する疼痛が含まれるが、これらに限定されない。

【0370】

当該分野で公知であるか、本明細書中に開示の種々の薬物投与方法を使用して、本発明の組成物を、必要とする被験体に送達させる。

50

【0371】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物の投与を含む治療または防止方法は、疼痛の治療または疼痛の防止のための方法である。いくつかの実施形態では、本発明の組成物の投与によって治療可能または防止可能な疼痛には、以下にさらに記載の頭痛および/または頭痛関連症状が含まれるが、これらに限定されない。

【0372】

頭痛の治療または防止

本発明の組成物および方法は、頭痛の治療または防止に有用である。防止可能または治療可能な頭痛には、片頭痛（前兆ありまたはなし）、群発性頭痛、慢性頭痛、緊張型頭痛、持続性片側性頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、慢性緊張型頭痛、またはその任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態では、頭痛を治療または防止する方法は、本発明の組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む。それぞれのかかる組成物を本明細書中に完全に記載している。

10

【0373】

片頭痛および群発性頭痛は共に重要且つ周知の広範に研究されている医学上の問題である。多くの場合、頭痛の持続期間中、患者は完全に無能になる。その生理学的実施形態、原因要因および悪化要因、および最新の治療法は、多数の化学論文およびHeadache in Clinical Practice (edited by S. Silberstein et al., Oxford Univ. Press, 1998); The Headaches, by J. Olesen; およびHeadache Disorders: A Management Guide for Practitioners, by A. Rapoport and F. Sheftell (W. B. Saunders, Philadelphia, 1996) (その全体が本明細書中で参考として援用される)などの省略していない医学教本で詳細に考察されている。さらに、種々の定義、カテゴリー、および診断基準は、International Headache Society (IHS)によって承認および公表された標準化された判断基準によって定義される。この判断基準は、学術誌Cephalalgiaの追補(Cephalalgia, 2004; 24 Suppl 1: 9-160)として発表され、その全体が本明細書中で参考として援用される。

20

【0374】

1つの実施形態では、本発明の組成物を、少なくとも1つの頭痛の症状を治療、消失、または防止するために被験体に投与する。有効量は、頭痛に関連する少なくとも1つの症状を軽減するのに十分な投薬量である。頭痛の症状には、以下が含まれる：(1)一定期間にわたって評価することができる頻度(1週間、1ヶ月、または1年あたりのかかる頭痛の回数など)、(2)持続時間(片頭痛または群発性頭痛を発症し始めてから解決するまでの頭痛の持続期間を評価する(通常、時間単位))、および(3)重症度(強度ともいう)(かかる頭痛中に患者が苦しめられる疼痛または他の症状(嘔気など)の重症度または強度の主観的評価に基づく)。1つの実施形態では、組成物を方法で使用して、防止可能または治療可能な頭痛の頻度、持続時間、または重症度を軽減する。

30

【0375】

羞明の治療または防止

1つの実施形態では、本発明は、本発明の組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、羞明を治療または防止する方法を提供する。1つの実施形態では、組成物は、有効量の上記で開示のオピオイド鎮痛薬および制吐薬をそれぞれ含む。1つの実施形態では、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、オピオイド鎮痛薬はヒドロコドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩である。さらなる実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態である。別の実施形態では、即放層は、プロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、制御放出層はヒドロコドン、オキシコドン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。さらなる実施形態では、羞明は片頭痛に関連する。

40

50

【0376】

別の実施形態では、本発明は、有効量のトリプタンおよび有効量の制吐薬を含む組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、羞明を治療または防止する方法を提供する。さらなる実施形態では、トリプタンはスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩であり、制吐薬はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩である。1つの実施形態では、スマトリプタン塩はコハク酸スマトリプタンである。

【0377】

なおさらなる実施形態では、組成物は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態である。本発明の別の実施形態では、制御放出層はスマトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、即放層はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

10

【実施例】

【0378】

(実施例1)

重酒石酸ヒドロコドン、アセトアミノフェン、および塩酸プロメタジンを含む鎮痛組成物の例

鎮痛組成物A

薬剤	mg / 錠剤
重酒石酸ヒドロコドン	7.5 mg
アセトアミノフェン	325 mg
塩酸プロメタジン	12.5 mg

20

(実施例2)

1つの例では、実施例1の組成物を、12.5 mgの塩酸プロメタジンを含む即放層および7.5 mgの重酒石酸ヒドロコドンおよび325 mgのアセトアミノフェンを含む制御放出層を有する二層錠剤の形態で処方する。

【0379】

(実施例3)

実施例1の組成物を、オピオイド投与の有害作用(急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など)を示す傾向のある被験体に水で経口投与する。かかる被験体に、実施例1に記載の組成物の摂取の際、その血流中に有効量のプロメタジンを投与する。プロメタジンは、かかる標的集団が別の方法で示す有害作用を減少させるであろう。

30

【0380】

(実施例4)

塩酸オキシコドン、アセトアミノフェン、および塩酸プロメタジンを含む鎮痛組成物の例

鎮痛組成物B

薬剤	mg / 錠剤
塩酸オキシコドン	5 mg または 7.5 mg
アセトアミノフェン	325 mg
塩酸プロメタジン	12.5 mg

40

(実施例5)

1つの例では、実施例4の組成物は、12.5 mgの塩酸プロメタジンを含む即放層および5 mgまたは7.5 mgの塩酸オキシコドンおよび325 mgのアセトアミノフェンを含む制御放出層を有する二層錠剤の形態である。

【0381】

(実施例6)

実施例5の組成物を、オピオイド投与の有害作用(急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など)を示す傾向のある被験体に水で経口投与する。かかる被験体に、実施例5に記載の組成物の摂取の際、かかる標的集団が別の方法で示す有害作用を減少させる有効量のプロメタジンを投与する。

50

【 0 3 8 2 】

(実施例 7)

重酒石酸ヒドロコドン、アセトアミノフェン、および塩酸プロメタジンを含む乱用予防薬処方物の例
鎮痛組成物 C

薬剤	mg / 錠剤
重酒石酸ヒドロコドン	7 . 5 mg
アセトアミノフェン	3 2 5 mg
塩酸プロメタジン	1 2 . 5 mg
ナルトレキソン	0 . 7 5 mg

10

(実施例 8)

1つの例では、実施例7の組成物は、12.5mgの塩酸プロメタジンを含む即放層および7.5mgの重酒石酸ヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む制御放出層を有する二層化錠剤の形態である。

【 0 3 8 3 】

(実施例 9)

実施例7の組成物を、オピオイド投与の有害作用（急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など）を示す傾向のある被験体に水で経口投与する。かかる被験体に、実施例7に記載の組成物の摂取の際、その血流中に有効量のプロメタジンを投与する。プロメタジンは、かかる標的集団が別の方法で示す有害作用を減少させるであらう。

20

【 0 3 8 4 】

(実施例 1 0)

塩酸オキシコドン、アセトアミノフェン、および塩酸プロメタジンを含む乱用予防薬処方物の例
鎮痛組成物 D

薬剤	mg / 錠剤
塩酸オキシコドン	5 mg または 7 . 5 mg
アセトアミノフェン	3 2 5 mg
塩酸プロメタジン	1 2 . 5 mg
ナルトレキソン	0 . 5 mg または 0 . 7 5 mg

30

(実施例 1 1)

1つの例では、実施例10の組成物は、12.5mgの塩酸プロメタジンを含む即放層および5mgまたは7.5mgの塩酸オキシコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む制御放出層を有する二層錠剤の形態である。

【 0 3 8 5 】

(実施例 1 2)

実施例10の組成物を、オピオイド投与の有害作用（急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など）を示す傾向のある被験体に水で経口投与する。かかる被験体に、実施例10に記載の組成物の摂取の際、その血流中に有効量のプロメタジンを投与する。プロメタジンは、かかる標的集団が別の方法で示す有害作用を減少させるであらう。

40

【 0 3 8 6 】

(実施例 1 3)

ヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、アセトアミノフェンおよびプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む二層錠剤の鎮痛組成物の例。1つの例では、二層錠剤は、以下を含む：(1)(a)約6.5mg～約8.5mgのヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b)約290～約360mgのアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、(c)約135mg～約170mgのケイ化微結晶性セルロース、(d)約17mg～約23mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、(e)約

50

1 mg ~ 約 4 mg のステアリン酸マグネシウム、および (f) 約 1 mg ~ 約 4 mg のステアリン酸を含む制御放出層；ならびに (2) (a) 約 1 1 mg ~ 約 1 4 mg のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、(b) 約 1 0 0 mg ~ 約 1 4 0 mg のケイ化微結晶性セルロース、(c) 約 1 2 mg ~ 約 1 8 mg のクロスカルメロースナトリウム、および (d) 約 0 . 8 mg ~ 約 1 . 5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む即放層。別の例では、二層錠剤の制御放出層は、約 7 . 5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容可能な塩、約 3 2 5 mg のアセトアミノフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、約 1 5 2 mg のケイ化微結晶性セルロース、約 2 0 mg のヒドロキシメチルプロピルセルロース、約 2 . 7 mg のステアリン酸マグネシウム、および約 2 . 7 mg のステアリン酸を含み、錠剤の即放層は、約 1 2 . 5 mg のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩、約 1 2 1 . 5 mg のケイ化微結晶性セルロース、約 1 5 mg のクロスカルメロースナトリウム、および約 1 mg のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【 0 3 8 7 】

鎮痛組成物 F . 1

上層 - 即放層

【 0 3 8 8 】

【 数 1 】

成分	量/錠剤(mg)
塩酸プロメタジン	12.5 mg
Prosolve SMCC (HD90)	121.5 mg
クロスカルメロースナトリウム	15 mg
クロスポビドンNF	15 mg
Avicel PH200	21.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
総上層重量	186.5 mg

20

下層 - 制御放出層

【 0 3 8 9 】

【 数 2 】

成分	量/錠剤(mg)
アセトアミノフェン89.5%	360.5 mg
重酒石酸ヒドロコドン	7.5 mg
ケイ化微結晶性セルロース	150 mg
ヒドロキシメチルプロピルセルロース	10 mg
クロスカルメロースナトリウム	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	15 mg
総下層重量	566 mg

30

鎮痛組成物 F . 2

上層 - 即放層

【 0 3 9 0 】

【 数 3 】

成分	量/錠剤(mg)
塩酸プロメタジン	12.5 mg
ケイ化微結晶性セルロース	121.5 mg
クロスカルメロースナトリウム	15 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
総上層重量	150.0 mg

40

下層 - 制御放出層

【 0 3 9 1 】

【数4】

成分	量/錠剤(mg)
アセトアミノフェン89.05%	364.96 mg
重酒石酸ヒドロコドン	7.5 mg
ケイ化微結晶性セルロース	152.04 mg
ヒドロキシメチルプロピルセルロース	20 mg
ステアリン酸	2.75 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.75 mg
総下層重量	566 mg

(実施例14)

実施例13の組成物を、オピオイド投与の有害作用(急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など)を示す傾向のある被験体に水で経口投与する。かかる被験体に、実施例13に記載の組成物の摂取の際、その血流中に有効量のプロメタジンを投与する。プロメタジンは、かかる標的集団が別の方法で示す有害作用を減少させるであろう。

【0392】

(実施例15)

溶出データ

溶出装置は、自動化サンプリングステーション(例えば、VK-8000または等価物)を備えたUSP Rotating Paddle Apparatus 2であった。溶出液は、溶出手順の間37.0 +/- 0.5に保持した900mLの脱気した0.01N HClであった。5mLの濃塩酸を6000mLの脱気水で希釈し、混合することによって溶出液を調製した。ピークを測定するために、二波長検出器(例えば、Hitachi L-2420)を使用したか、2つの個別のクロマトグラフィシステムを使用して、2つの異なる波長のピークを測定することができる。

【0393】

標準液の調製: 各成分(例えば、21mgの重酒石酸ヒドロコドン(hydrocodone bitartrate))を50mLのメスフラスコに秤量し、溶出媒体で希釈した。得られた溶液を混合して保存溶液を形成させた。異なる成分を同様に調製して保存溶液を得た(例えば、塩酸プロメタジン、アセトアミノフェン)。2mLの各保存標準溶液を溶出液で希釈し、混合して最終標準溶液を生成した。例えば、重酒石酸ヒドロコドン濃度は約0.0084mg/mLであり、塩酸プロメタジン濃度は約0.014mg/mLであり、アセトアミノフェン濃度は約0.36mg/mLであった。

【0394】

溶出試験液を、USP Rotating Paddle Apparatusを50WMで使用して900mLの0.01N HClにて調製した。溶出液のアリコートを通り、50µLアリコートを、50mm x 4.6mm(内径)Waters sunFire(商標)C₁₈、粒径3.5µmカラムで勾配HPLC法を使用してクロマトグラフィを行った。移動相Aは水/アセトニトリル/TFA(950/50/2(v/v/v))からなり、移動相Bは水/アセトニトリル/TFA(50/950/1.5(v/v/v))からなる。流速は2.0mL/分であった。例えば、アセトアミノフェンの放出量を、溶出試験液のクロマトグラムにおけるアセトアミノフェンに起因するピークについて得た領域と標準液のクロマトグラムにおける対応するピークについて得た領域との比較によって300nmで決定した。重酒石酸ヒドロコドンの放出量を、溶出試験液のクロマトグラムにおける重酒石酸ヒドロコドンに起因するピークについて得た領域と標準液のクロマトグラムにおける対応するピークについて得た領域との比較によって230nmで決定した。塩酸プロメタジンの放出量を、溶出試験液のクロマトグラムにおける塩酸プロメタジンに起因するピークについて得た領域と標準液のクロマトグラムにおける対応するピークについて得た領域との比較によって230nmで決定した。

【0395】

10

20

30

40

50

パドルスピードは50rpmであった。引き抜き体積は10mL(置換なし)であった。引き抜き点は5、10、15、20、25、30、45、および60分であった。各成分の溶出媒体中の溶出量を、HPLCによって決定した。本方法は、高純度の結合型C18固定相ならびに適切な緩衝液および有機修飾因子からなる二成分移動相を使用することができる。

【0396】

溶出手順。37に予熱した900mLの溶出液を各容器に入れた。上記の鎮痛組成物F.2の錠剤を秤量し、容器にそれぞれ入れた。規定の時間間隔で、5mLアリコートの溶出液を、サンプリングプローブに接続した35μmフルフローフィルターを備えた自動化サンプリングステーションを使用して引き抜いた。濾液を室温に冷却し、最終サンプル液を作製した。引き抜いた流動物を置換しなかった。ベースラインを確立した後、サンプルを分析用HPLCに注入した。以下の各成分についてのピーク反応領域を測定した：約1.5分までで溶離されたアセトアミノフェンピーク、約3.3分で溶離された重酒石酸ヒドロコドン、および約4.8分で溶離された塩酸プロメタジン。各ピーク間の分解能を計算し、テーリングファクターも計算した。アセトアミノフェンピーク領域の平均値および%RSD値を300nmで測定し、塩酸プロメタジンおよび重酒石酸ヒドロコドンについては230nmで測定した。5回の注入のRSDはせいぜい2.0%であった。50μLアリコートの標準サンプル液を液体クロマトグラフィに供した。標準液の典型的なクロマトグラムを図1に示す。

【0397】

錠剤中の薬学的に活性な薬剤の量を、溶出試験液のクロマトグラムにおける薬剤に起因するピークについて得た領域と標準液のクロマトグラムにおける対応するピークについて得た領域との比較によって決定する。例えば、標準ピークを図3に示し、試験液を図4に示す。

【0398】

(実施例16)

表1または表2の組成物を、被験体を治療するための種々の投薬形態(例えば、錠剤、カプセル、ゲル(gel)、ロリポップ)、非経口、脊髄内注入、吸入、鼻内噴霧、経皮貼布、イオン導入、吸収ゲル、液体、液体タンニン酸塩、座剤、注射液、I.V.点滴、他の送達方法、またはその組み合わせ)中で処方することができる。いくつかの実施形態では、表1または表2に開示の各薬剤は、その薬学的に許容可能な塩として組成物中に存在し得る。1つの実施形態では、表1の組成物のヒドロコドンは重酒石酸ヒドロコドンの形態である。別の実施形態では、表1の組成物のオキシコドンは塩酸オキシコドンの形態である。別の実施形態では、表1の組成物のイブプロフェンはイブプロフェンナトリウム(ibuprofen sodium)の形態である。別の実施形態では、表1の組成物のナプロキセンはナプロキセンナトリウムの形態である。別の実施形態では、表1または表2の組成物のプロメタジンは塩酸プロメタジンの形態である。別の実施形態では、表1の組成物のナルトレキソンは塩酸ナルトレキシソンの形態である。いくつかの実施形態では、有効量のプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む投薬形態を、オピオイド投与にตอบสนองしてオピオイド投与の1つまたは複数の有害作用(急性胃蠕動、嘔気、嘔吐、発疹、鎮静、CNS抑制、または呼吸抑制など)を示す傾向のある被験体に経口投与するであろう。1つの実施形態では、1つまたは複数の表1または表2の組成物は、即放層および制御放出層を含む二層錠剤の形態である。1つの実施形態では、制御放出層はヒドロコドン、オキシコドン、プロボキシフェン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ナプロキセンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、即放層はプロメタジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0399】

10

20

30

40

【表 1 - 1】

表 1: 多剤組成物

組成物番号	オピオイド剤	非オピオイド剤	制吐剤	バルビツール酸系薬剤	刺激剤	オピオイドアンタゴニスト剤	乱用抑制剤
1	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	-----
2	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
3	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
4	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
5	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
6	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
7	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
8	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
9	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
10	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
11	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	-----

【 0 4 0 0 】

【表 1 - 2】

12	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
13	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	Niacin
14	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
15	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
16	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
17	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
18	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
19	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
20	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
21	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
22	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
23	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
24	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
25	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
26	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
27	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
28	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
29	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
30	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
31	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
32	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
33	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
34	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
35	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
36	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
37	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
38	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
39	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
40	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
41	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
42	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
43	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
44	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
45	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
46	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
47	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
48	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
49	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
50	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
51	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
52	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----

10

20

30

40

【 0 4 0 1 】

【表 1 - 3】

53	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
54	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
55	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
56	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
57	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
58	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
59	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
60	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
61	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
62	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
63	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
64	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
65	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
66	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
67	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
68	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
69	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
70	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
71	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
72	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
73	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
74	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
75	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
76	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
77	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
78	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
79	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
80	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
81	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
82	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
83	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
84	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
85	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
86	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
87	Hydrocodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
88	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
89	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
90	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
91	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
92	Hydrocodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
93	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	-----	-----	-----

10

20

30

40

【 0 4 0 2 】

【表 1 - 4】

94	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
95	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
96	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
97	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
98	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
99	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
100	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
101	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
102	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
103	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
104	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
105	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	-----	-----	Niacin
106	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
107	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
108	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
109	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
110	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
111	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
112	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
113	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
114	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
115	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
116	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
117	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
118	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
119	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
120	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
121	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
122	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
123	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
124	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
125	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
126	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
127	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
128	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
129	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
130	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
131	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
132	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
133	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
134	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 5】

135	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
136	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
137	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
138	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
139	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
140	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
141	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
142	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
143	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
144	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
145	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
146	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
147	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
148	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
149	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
150	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
151	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
152	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
153	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
154	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
155	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
156	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
157	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
158	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
159	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
160	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
161	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
162	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
163	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
164	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
165	Hydrocodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
166	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
167	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
168	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
169	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
170	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
171	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
172	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
173	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
174	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
175	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin

【 0 4 0 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 6】

176	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
177	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
178	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
179	Hydrocodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
180	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
181	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
182	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
183	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
184	Hydrocodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
185	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	-----
186	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
187	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
188	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
189	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
190	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
191	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
192	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
193	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
194	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
195	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
196	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
197	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	Niacin
198	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
199	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
200	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
201	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
202	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
203	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
204	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
205	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
206	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
207	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
208	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
209	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
210	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
211	Hydrocodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
212	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
213	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
214	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
215	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
216	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 0 5 】

【表 1 - 7】

217	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
218	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
219	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
220	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
221	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
222	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
223	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
224	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
225	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
226	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
227	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
228	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
229	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
230	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
231	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
232	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
233	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
234	Hydrocodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
235	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
236	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
237	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
238	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
239	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
240	Hydrocodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
241	Hydrocodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
242	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
243	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
244	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
245	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
246	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
247	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
248	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
249	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
250	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
251	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
252	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
253	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
254	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
255	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
256	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
257	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

【表 1 - 8】

258	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
259	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
260	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
261	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
262	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
263	Hydrocodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
264	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
265	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
266	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
267	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
268	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
269	Hydrocodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
270	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
271	Hydrocodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
272	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
273	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
274	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
275	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
276	Hydrocodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
277	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	-----
278	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
279	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
280	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
281	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
282	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
283	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
284	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
285	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
286	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
287	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
288	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
289	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	Niacin
290	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
291	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
292	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
293	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
294	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
295	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
296	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
297	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
298	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 0 7 】

【表 1 - 9】

299	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
300	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
301	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
302	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
303	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
304	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
305	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
306	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
307	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
308	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
309	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
310	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
311	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
312	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
313	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
314	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
315	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
316	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
317	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
318	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
319	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
320	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
321	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
322	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
323	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
324	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
325	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
326	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
327	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
328	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
329	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
330	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
331	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
332	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
333	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
334	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
335	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
336	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
337	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
338	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
339	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----

10

20

30

40

【 0 4 0 8 】

【表 1 - 10】

340	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
341	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
342	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
343	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
344	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
345	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
346	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
347	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
348	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
349	Oxycodone	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
350	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
351	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
352	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
353	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
354	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
355	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
356	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
357	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
358	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
359	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
360	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
361	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
362	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
363	Oxycodone	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
364	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
365	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
366	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
367	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
368	Oxycodone	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
369	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	-----	-----	-----
370	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
371	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
372	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
373	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
374	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
375	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
376	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
377	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
378	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
379	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
380	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----

10

20

30

40

【 0 4 0 9 】

【表 1 - 1 1】

381	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	-----	-----	Niacin
382	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
383	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
384	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
385	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
386	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
387	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
388	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
389	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
390	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
391	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
392	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
393	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
394	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
395	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
396	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
397	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
398	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
399	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
400	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
401	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
402	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
403	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
404	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
405	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
406	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
407	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
408	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
409	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
410	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
411	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
412	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
413	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
414	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
415	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
416	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
417	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
418	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
419	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
420	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
421	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

【表 1 - 1 2】

422	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
423	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
424	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
425	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
426	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
427	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
428	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
429	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
430	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
431	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
432	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
433	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
434	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
435	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
436	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
437	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
438	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
439	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
440	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
441	Oxycodone	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
442	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
443	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
444	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
445	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
446	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
447	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
448	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
449	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
450	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
451	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
452	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
453	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
454	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
455	Oxycodone	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
456	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
457	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
458	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
459	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
460	Oxycodone	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
461	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	-----
462	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----

10

20

30

40

【 0 4 1 1 】

【表 1 - 1 3】

463	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
464	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
465	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
466	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
467	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
468	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
469	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
470	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
471	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
472	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
473	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	Niacin
474	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
475	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
476	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
477	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
478	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
479	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
480	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
481	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
482	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
483	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
484	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
485	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
486	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
487	Oxycodone	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
488	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
489	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
490	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
491	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
492	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
493	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
494	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
495	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
496	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
497	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
498	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
499	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
500	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
501	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
502	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
503	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----

10

20

30

40

【 0 4 1 2 】

【表 1 - 1 4】

504	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
505	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
506	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
507	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
508	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
509	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
510	Oxycodone	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
511	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
512	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
513	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
514	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
515	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
516	Oxycodone	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
517	Oxycodone	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
518	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
519	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
520	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
521	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
522	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
523	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
524	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
525	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
526	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
527	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
528	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
529	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
530	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
531	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
532	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
533	Oxycodone	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
534	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
535	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
536	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
537	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
538	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
539	Oxycodone	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
540	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
541	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
542	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
543	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
544	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 1 3 】

【表 1 - 1 5】

545	Oxycodone	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
546	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
547	Oxycodone	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
548	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
549	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
550	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
551	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
552	Oxycodone	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
553	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	-----
554	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
555	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
556	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
557	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
558	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
559	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
560	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
561	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
562	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
563	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
564	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
565	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	-----	-----	Niacin
566	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
567	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
568	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
569	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
570	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
571	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
572	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
573	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
574	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
575	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
576	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
577	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
578	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
579	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
580	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
581	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
582	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
583	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
584	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
585	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

【表 1 - 1 6】

586	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
587	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
588	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
589	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
590	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
591	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
592	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
593	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
594	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
595	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
596	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
597	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
598	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
599	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
600	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
601	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
602	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
603	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
604	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
605	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
606	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
607	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
608	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
609	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
610	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
611	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
612	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
613	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
614	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
615	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
616	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
617	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
618	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
619	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
620	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
621	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
622	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
623	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
624	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
625	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
626	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----

10

20

30

40

【 0 4 1 5 】

【表 1 - 17】

627	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
628	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
629	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
630	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
631	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
632	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
633	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
634	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
635	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
636	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
637	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
638	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
639	Propoxyphene	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
640	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
641	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
642	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
643	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
644	Propoxyphene	Acetaminophen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
645	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	-----	-----	-----
646	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
647	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
648	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
649	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
650	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
651	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
652	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
653	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
654	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
655	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
656	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
657	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	-----	-----	Niacin
658	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
659	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
660	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
661	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
662	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
663	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
664	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
665	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
666	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
667	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----

【 0 4 1 6 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

668	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
669	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
670	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
671	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
672	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
673	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
674	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
675	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
676	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
677	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
678	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
679	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
680	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
681	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
682	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
683	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
684	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
685	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
686	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
687	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
688	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
689	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
690	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
691	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
692	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
693	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
694	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
695	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
696	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
697	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
698	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
699	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
700	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
701	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
702	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
703	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
704	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
705	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
706	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
707	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
708	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 1 7 】

【表 1 - 19】

709	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
710	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
711	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
712	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
713	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
714	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
715	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
716	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
717	Propoxyphene	Naproxen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
718	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
719	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
720	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
721	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
722	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
723	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
724	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
725	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
726	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
727	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
728	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
729	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
730	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
731	Propoxyphene	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
732	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
733	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
734	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
735	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
736	Propoxyphene	Naproxen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
737	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	-----
738	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	-----
739	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
740	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	-----
741	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	-----
742	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
743	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	-----	Niacin
744	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	-----
745	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	-----
746	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
747	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
748	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	-----
749	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	Niacin

10

20

30

40

【 0 4 1 8 】

【表 1 - 2 0】

750	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
751	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
752	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
753	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
754	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
755	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
756	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
757	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
758	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
759	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
760	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
761	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
762	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
763	Propoxyphene	-----	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
764	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	-----
765	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	-----
766	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	-----
767	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	-----
768	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	-----	Niacin
769	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
770	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
771	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
772	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	-----	Niacin
773	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
774	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	Niacin
775	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
776	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	Niacin
777	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	-----	Naltrexone	Niacin
778	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
779	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
780	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
781	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
782	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
783	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
784	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
785	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
786	Propoxyphene	-----	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
787	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
788	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
789	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
790	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin

【 0 4 1 9】

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

791	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
792	Propoxyphene	-----	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
793	Propoxyphene	-----	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
794	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	-----
795	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	-----
796	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	-----
797	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	-----	Niacin
798	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	-----
799	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	-----
800	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	-----	Niacin
801	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	-----	Niacin
802	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	-----	Naltrexone	Niacin
803	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
804	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
805	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
806	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
807	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
808	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
809	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
810	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
811	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
812	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
813	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
814	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
815	Propoxyphene	-----	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
816	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	-----
817	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	-----
818	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	-----	Niacin
819	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	-----	Niacin
820	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
821	Propoxyphene	-----	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
822	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
823	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
824	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Modafinil	Naltrexone	Niacin
825	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	-----	Caffeine	Naltrexone	Niacin
826	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	-----	Naltrexone	Niacin
827	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Modafinil	Naltrexone	Niacin
828	Propoxyphene	Ibuprofen	Promethazine	Butalbital	Caffeine	Naltrexone	Niacin
829	Propoxyphene	Ibuprofen	-----	-----	-----	-----	-----
830	-----	Acetaminophen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
831	-----	Acetaminophen	-----	-----	Caffeine	-----	-----

10

20

30

40

【 0 4 2 0 】

【表 1 - 2 2】

832	-----	Ibuprofen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
833	-----	Ibuprofen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
834	-----	Naproxen	-----	-----	Modafinil	-----	-----
835	-----	Naproxen	-----	-----	Caffeine	-----	-----
836	-----	Acetaminophen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
837	-----	Acetaminophen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
838	-----	Ibuprofen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
839	-----	Ibuprofen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----
840	-----	Naproxen	-----	Butalbital	Modafinil	-----	-----
841	-----	Naproxen	-----	Butalbital	Caffeine	-----	-----

注釈：----- は、各薬剤が特定の組成物を欠くことを示す。

【 0 4 2 1 】

【表 2 - 1】

表2:多剤組成物

組成物番号	トリプタン	制吐剤
842	naratriptan	promethazine
843	naratriptan	aprepitant
844	naratriptan	dronabinol
845	naratriptan	perphenazine
846	naratriptan	palonosetron
847	naratriptan	trimethyobenzamide
848	naratriptan	metoclopramide
849	naratriptan	domperidone
850	naratriptan	prochlorperazine
851	naratriptan	promethazine
852	naratriptan	chlorpromazine
853	naratriptan	trimethobenzamide
854	naratriptan	ondansetron
855	naratriptan	granisetron
856	naratriptan	hydroxyzine
857	naratriptan	acetylleucine
858	naratriptan	monoethanolamine
859	naratriptan	alizapride
860	naratriptan	azasetron
861	naratriptan	benzquinamide
862	naratriptan	bietanautine
863	naratriptan	bromopride
864	naratriptan	buclicine
865	naratriptan	clebopride
866	naratriptan	cyclizine
867	naratriptan	dimenhydrinate

【 0 4 2 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

868	naratriptan	diphenidol	
869	naratriptan	dolasetron	
870	naratriptan	meclizine	
871	naratriptan	methallatal	
872	naratriptan	metopimazine	
873	naratriptan	nabilone	
874	naratriptan	oxyperndyl	
875	naratriptan	pipamazine	10
876	naratriptan	scopolamine	
877	naratriptan	sulpiride	
878	naratriptan	tetrahydrocannabinol	
879	naratriptan	thiethylperazine	
880	naratriptan	thiopropazine	
881	naratriptan	tropisetron	
882	naratriptan	droperidol	
883	naratriptan	haloperidol	
884	naratriptan	prochlorperazine	
885	naratriptan	metoclopramide	20
886	naratriptan	diphenhydramine	
887	naratriptan	cannabis	
888	naratriptan	midazolam	
889	naratriptan	lorazepam	
890	naratriptan	hyoscine	
891	naratriptan	dexamethasone	
892	naratriptan	emetrol	
893	naratriptan	propofol	
894	almotriptan	promethazine	
895	almotriptan	aprepitant	30
896	almotriptan	dronabinol	
897	almotriptan	perphenazine	
898	almotriptan	palonosetron	
899	almotriptan	trimethybenzamide	
900	almotriptan	metoclopramide	
901	almotriptan	domperidone	
902	almotriptan	prochlorperazine	
903	almotriptan	promethazine	
904	almotriptan	chlorpromazine	40
905	almotriptan	trimethobenzamide	
906	almotriptan	ondansetron	
907	almotriptan	granisetron	
908	almotriptan	hydroxyzine	

【 0 4 2 3 】

【表 2 - 3】

909	almotriptan	acetylleucine	
910	almotriptan	monoethanolamine	
911	almotriptan	alizapride	
912	almotriptan	azasetron	
913	almotriptan	benzquinamide	
914	almotriptan	bietanautine	
915	almotriptan	bromopride	
916	almotriptan	bucizine	10
917	almotriptan	clebopride	
918	almotriptan	cyclizine	
919	almotriptan	dimenhydrinate	
920	almotriptan	diphenidol	
921	almotriptan	dolasetron	
922	almotriptan	meclizine	
923	almotriptan	methallatal	
924	almotriptan	metopimazine	
925	almotriptan	nabilone	
926	almotriptan	oxyperndyl	20
927	almotriptan	pipamazine	
928	almotriptan	scopolamine	
929	almotriptan	sulpiride	
930	almotriptan	tetrahydrocannabinol	
931	almotriptan	thiethylperazine	
932	almotriptan	thiopropazine	
933	almotriptan	tropisetron	
934	almotriptan	droperidol	
935	almotriptan	haloperidol	
936	almotriptan	prochlorperazine	30
937	almotriptan	metoclopramide	
938	almotriptan	diphenhydramine	
939	almotriptan	cannabis	
940	almotriptan	midazolam	
941	almotriptan	lorazepam	
942	almotriptan	hyoscine	
943	almotriptan	dexamethasone	
944	almotriptan	emetrol	
945	almotriptan	propofol	40
946	sumatriptan	promethazine	
947	sumatriptan	aprepitant	
948	sumatriptan	dronabinol	
949	sumatriptan	perphenazine	

【 0 4 2 4 】

【表 2 - 4】

950	sumatriptan	palonosetron	
951	sumatriptan	trimethyobenzamide	
952	sumatriptan	metoclopramide	
953	sumatriptan	domperidone	
954	sumatriptan	prochlorperazine	
955	sumatriptan	promethazine	
956	sumatriptan	chlorpromazine	
957	sumatriptan	trimethobenzamide	10
958	sumatriptan	ondansetron	
959	sumatriptan	granisetron	
960	sumatriptan	hydroxyzine	
961	sumatriptan	acetylleucine	
962	sumatriptan	monoethanolamine	
963	sumatriptan	alizapride	
964	sumatriptan	azasetron	
965	sumatriptan	benzquinamide	
966	sumatriptan	bietanautine	
967	sumatriptan	bromopride	20
968	sumatriptan	buclizine	
969	sumatriptan	clebopride	
970	sumatriptan	cyclizine	
971	sumatriptan	dimenhydrinate	
972	sumatriptan	diphenidol	
973	sumatriptan	dolasetron	
974	sumatriptan	meclizine	
975	sumatriptan	methallatal	
976	sumatriptan	metopimazine	
977	sumatriptan	nabilone	30
978	sumatriptan	oxyperndyl	
979	sumatriptan	pipamazine	
980	sumatriptan	scopolamine	
981	sumatriptan	sulpiride	
982	sumatriptan	tetrahydrocannabinol	
983	sumatriptan	thiethylperazine	
984	sumatriptan	thiopropazine	
985	sumatriptan	tropisetron	
986	sumatriptan	droperidol	40
987	sumatriptan	haloperidol	
988	sumatriptan	prochlorperazine	
989	sumatriptan	metoclopramide	
990	sumatriptan	diphenhydramine	

【 0 4 2 5 】

【表 2 - 5】

991	sumatriptan	cannabis	
992	sumatriptan	midazolam	
993	sumatriptan	lorazepam	
994	sumatriptan	hyoscine	
995	sumatriptan	dexamethasone	
996	sumatriptan	emetrol	
997	sumatriptan	propofol	
998	zolmitriptan	promethazine	10
999	zolmitriptan	aprepitant	
1000	zolmitriptan	dronabinol	
1001	zolmitriptan	perphenazine	
1002	zolmitriptan	palonosetron	
1003	zolmitriptan	trimethyobenzamide	
1004	zolmitriptan	metoclopramide	
1005	zolmitriptan	domperidone	
1006	zolmitriptan	prochlorperazine	
1007	zolmitriptan	promethazine	
1008	zolmitriptan	chlorpromazine	20
1009	zolmitriptan	trimethobenzamide	
1010	zolmitriptan	ondansetron	
1011	zolmitriptan	granisetron	
1012	zolmitriptan	hydroxyzine	
1013	zolmitriptan	acetylleucine	
1014	zolmitriptan	monoethanolamine	
1015	zolmitriptan	alizapride	
1016	zolmitriptan	azasetron	
1017	zolmitriptan	benzquinamide	
1018	zolmitriptan	bietanautine	30
1019	zolmitriptan	bromopride	
1020	zolmitriptan	buclizine	
1021	zolmitriptan	clebopride	
1022	zolmitriptan	cyclizine	
1023	zolmitriptan	dimenhydrinate	
1024	zolmitriptan	diphenidol	
1025	zolmitriptan	dolasetron	
1026	zolmitriptan	meclizine	
1027	zolmitriptan	methallatal	40
1028	zolmitriptan	metopimazine	
1029	zolmitriptan	nabilone	
1030	zolmitriptan	oxyperndyl	
1031	zolmitriptan	pipamazine	

【 0 4 2 6 】

【表 2 - 6】

1032	zolmitriptan	scopolamine	
1033	zolmitriptan	sulpiride	
1034	zolmitriptan	tetrahydrocannabinol	
1035	zolmitriptan	thiethylperazine	
1036	zolmitriptan	thiopropazine	
1037	zolmitriptan	tropisetron	
1038	zolmitriptan	droperidol	
1039	zolmitriptan	haloperidol	10
1040	zolmitriptan	prochlorperazine	
1041	zolmitriptan	metoclopramide	
1042	zolmitriptan	diphenhydramine	
1043	zolmitriptan	cannabis	
1044	zolmitriptan	midazolam	
1045	zolmitriptan	lorazepam	
1046	zolmitriptan	hyoscine	
1047	zolmitriptan	dexamethasone	
1048	zolmitriptan	emetrol	
1049	zolmitriptan	propofol	20
1050	eletriptan	promethazine	
1051	eletriptan	aprepitant	
1052	eletriptan	dronabinol	
1053	eletriptan	perphenazine	
1054	eletriptan	palonosetron	
1055	eletriptan	trimethobenzamide	
1056	eletriptan	metoclopramide	
1057	eletriptan	domperidone	
1058	eletriptan	prochlorperazine	
1059	eletriptan	promethazine	30
1060	eletriptan	chlorpromazine	
1061	eletriptan	trimethobenzamide	
1062	eletriptan	ondansetron	
1063	eletriptan	granisetron	
1064	eletriptan	hydroxyzine	
1065	eletriptan	acetylucine	
1066	eletriptan	monoethanolamine	
1067	eletriptan	alizapride	
1068	eletriptan	azasetron	40
1069	eletriptan	benzquinamide	
1070	eletriptan	bietanautine	
1071	eletriptan	bromopride	
1072	eletriptan	buclizine	

【 0 4 2 7 】

【表 2 - 7】

1073	eletriptan	clebopride	
1074	eletriptan	cyclizine	
1075	eletriptan	dimenhydrinate	
1076	eletriptan	diphenidol	
1077	eletriptan	dolasetron	
1078	eletriptan	meclizine	
1079	eletriptan	methallatal	
1080	eletriptan	metopinazine	
1081	eletriptan	nabilone	10
1082	eletriptan	oxyperndyl	
1083	eletriptan	pipamazine	
1084	eletriptan	scopolamine	
1085	eletriptan	sulpiride	
1086	eletriptan	tetrahydrocannabinol	
1087	eletriptan	thiethylperazine	
1088	eletriptan	thiopropazine	
1089	eletriptan	tropisetron	
1090	eletriptan	droperidol	20
1091	eletriptan	haloperidol	
1092	eletriptan	prochlorperazine	
1093	eletriptan	metoclopramide	
1094	eletriptan	diphenhydramine	
1095	eletriptan	cannabis	
1096	eletriptan	midazolam	
1097	eletriptan	lorazepam	
1098	eletriptan	hyoscine	
1099	eletriptan	dexamethasone	
1100	eletriptan	emetrol	30
1101	eletriptan	propofol	
1102	frovatriptan	promethazine	
1103	frovatriptan	aprepitant	
1104	frovatriptan	dronabinol	
1105	frovatriptan	perphenazine	
1106	frovatriptan	palonosetron	
1107	frovatriptan	trimethyobenzamide	
1108	frovatriptan	metoclopramide	
1109	frovatriptan	domperidone	40
1110	frovatriptan	prochlorperazine	
1111	frovatriptan	promethazine	
1112	frovatriptan	chlorpromazine	
1113	frovatriptan	trimethobenzamide	

【 0 4 2 8 】

【表 2 - 8】

1114	frovatriptan	ondansetron	
1115	frovatriptan	granisetron	
1116	frovatriptan	hydroxyzine	
1117	frovatriptan	acetylleucine	
1118	frovatriptan	monoethanolamine	
1119	frovatriptan	alizapride	
1120	frovatriptan	azasetron	
1121	frovatriptan	benzquinamide	
1122	frovatriptan	bietanautine	10
1123	frovatriptan	bromopride	
1124	frovatriptan	buclizine	
1125	frovatriptan	clebopride	
1126	frovatriptan	cyclizine	
1127	frovatriptan	dimenhydrinate	
1128	frovatriptan	diphenidol	
1129	frovatriptan	dolasetron	
1130	frovatriptan	meclizine	
1131	frovatriptan	methallatal	20
1132	frovatriptan	metopinazine	
1133	frovatriptan	nabilone	
1134	frovatriptan	oxyperndyl	
1135	frovatriptan	pipamazine	
1136	frovatriptan	scopolamine	
1137	frovatriptan	sulpiride	
1138	frovatriptan	tetrahydrocannabinol	
1139	frovatriptan	thiethylperazine	
1140	frovatriptan	thiopropazine	
1141	frovatriptan	tropisetron	30
1142	frovatriptan	droperidol	
1143	frovatriptan	haloperidol	
1144	frovatriptan	prochlorperazine	
1145	frovatriptan	metoclopramide	
1146	frovatriptan	diphenhydramine	
1147	frovatriptan	cannabis	
1148	frovatriptan	midazolam	
1149	frovatriptan	lorazepam	
1150	frovatriptan	hyoscine	40
1151	frovatriptan	dexamethasone	
1152	frovatriptan	emetrol	
1153	frovatriptan	propofol	
1154	rizatriptan	promethazine	

【 0 4 2 9 】

【表 2 - 9】

1155	rizatriptan	aprepitant	
1156	rizatriptan	dronabinol	
1157	rizatriptan	perphenazine	
1158	rizatriptan	palonosetron	
1159	rizatriptan	trimethyobenzamide	
1160	rizatriptan	metoclopramide	
1161	rizatriptan	domperidone	
1162	rizatriptan	prochlorperazine	10
1163	rizatriptan	promethazine	
1164	rizatriptan	chlorpromazine	
1165	rizatriptan	trimethobenzamide	
1166	rizatriptan	ondansetron	
1167	rizatriptan	granisetron	
1168	rizatriptan	hydroxyzine	
1169	rizatriptan	acetylleucine	
1170	rizatriptan	monoethanolamine	
1171	rizatriptan	alizapride	
1172	rizatriptan	azasetron	20
1173	rizatriptan	benzquinamide	
1174	rizatriptan	bietanautine	
1175	rizatriptan	bromopride	
1176	rizatriptan	buclizine	
1177	rizatriptan	clebopride	
1178	rizatriptan	cyclizine	
1179	rizatriptan	dimenhydrinate	
1180	rizatriptan	diphenidol	
1181	rizatriptan	dolasetron	
1182	rizatriptan	meclizine	30
1183	rizatriptan	methallatal	
1184	rizatriptan	metopimazine	
1185	rizatriptan	nabilone	
1186	rizatriptan	oxyperndyl	
1187	rizatriptan	pipamazine	
1188	rizatriptan	scopolamine	
1189	rizatriptan	sulpiride	
1190	rizatriptan	tetrahydrocannabinol	
1191	rizatriptan	thiethylperazine	40
1192	rizatriptan	thiopropazine	
1193	rizatriptan	tropisetron	
1194	rizatriptan	droperidol	
1195	rizatriptan	haloperidol	

【 0 4 3 0 】

【表 2 - 1 0】

1196	rizatriptan	prochlorperazine
1197	rizatriptan	metoclopramide
1198	rizatriptan	diphenhydramine
1199	rizatriptan	cannabis
1200	rizatriptan	midazolam
1201	rizatriptan	lorazepam
1202	rizatriptan	hyoscine
1203	rizatriptan	dexamethasone
1204	rizatriptan	emetrol
1205	rizatriptan	propofol

10

上記表 1 または表 2 に開示した任意の薬学的に活性な薬剤に関して、薬学的に活性な薬剤の任意の薬学的に許容可能な塩は本発明の種々の実施形態の範囲内であることに留意すべきである。さらに、かかる薬学的に許容可能な塩の非限定的な例を本明細書中に開示している。

【 0 4 3 1】

本明細書中に記載の特定の実施形態を示し、本明細書中で説明しているが、かかる実施形態は例示のみを目的として示している。当業者は、本発明から逸脱することなく多数の変形形態、変更形態、および置換形態を即座に得ることができるであろう。本明細書中に記載の本発明の実施形態の種々の代替形態を本発明の実施において使用することができる。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにその等価物が特許請求の範囲によって対象とされることが意図される。

20

【 図 1】

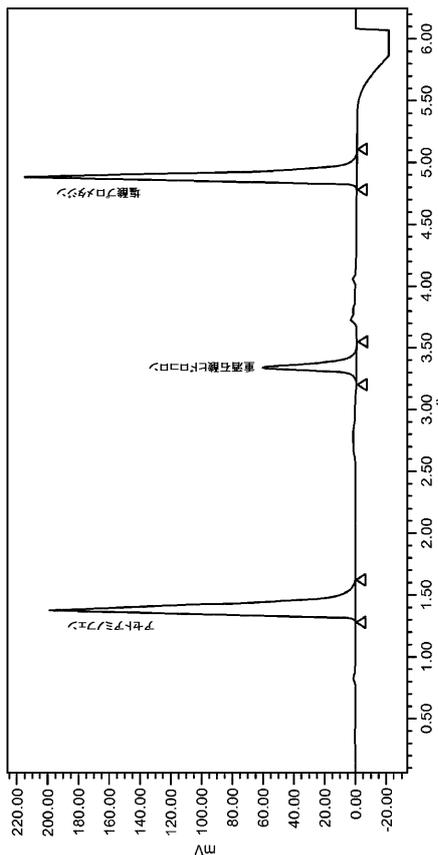


FIG. 1

【 図 2】

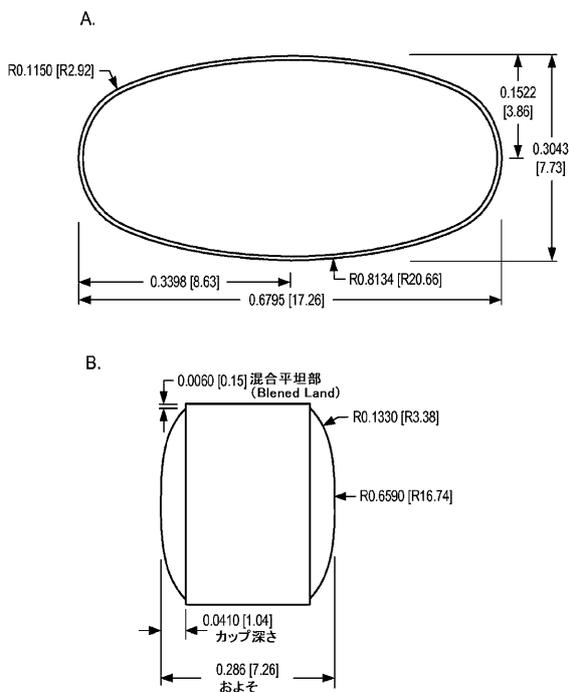


FIG. 2

【 図 3 】

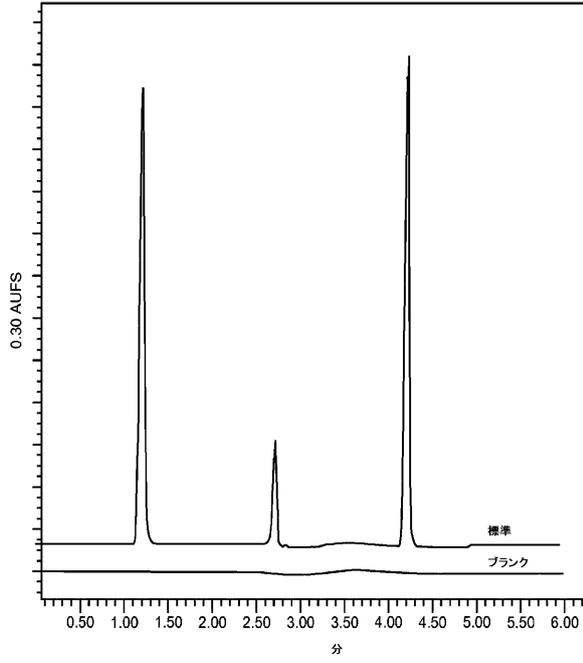


FIG. 3

【 図 4 】

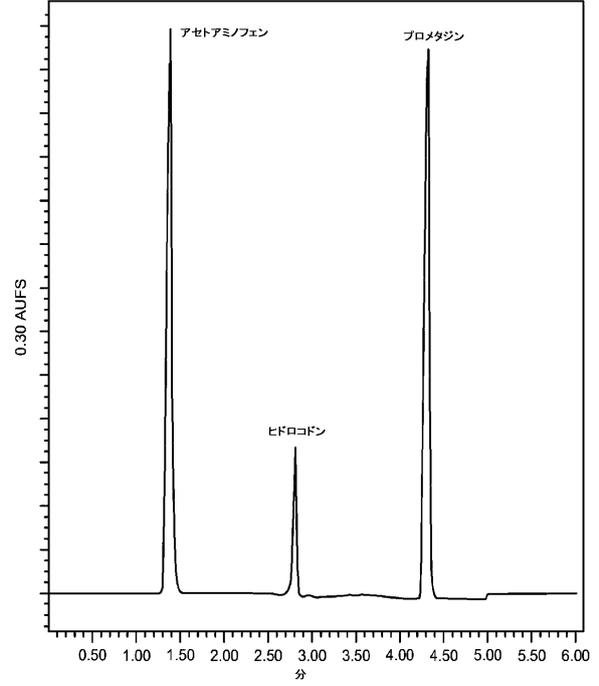


FIG. 4

【 図 5 】

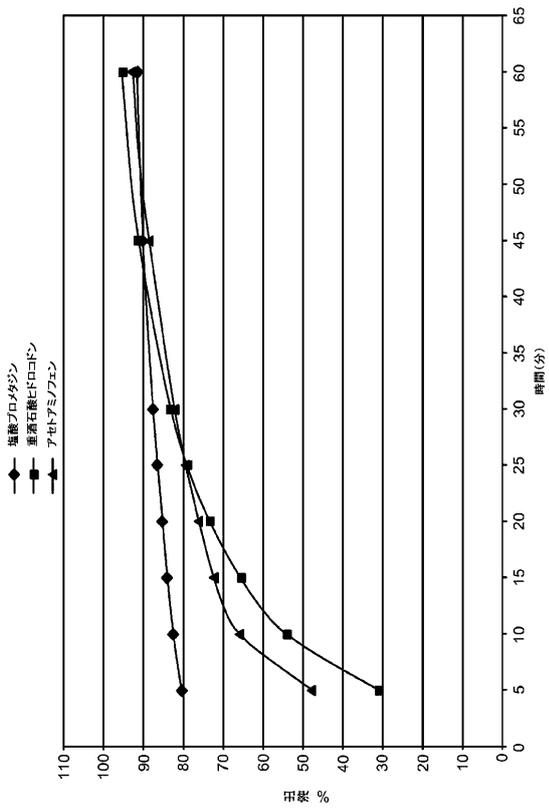


FIG. 5

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K	31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/435
A 6 1 K	31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K	33/30 (2006.01)	A 6 1 K 33/30
A 6 1 K	33/04 (2006.01)	A 6 1 K 33/04
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08

- (31)優先権主張番号 61/060,758
(32)優先日 平成20年6月11日(2008.6.11)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己
- (72)発明者 ボセ, ポール
アメリカ合衆国 サウスカロライナ 29412, チャールストン, クリアビュー ドライブ
548
- (72)発明者 アメリング, ジョン
アメリカ合衆国 オハイオ 45202, シンシナティー, ダブリュー. 7ティーエイチ
ストリート 151, アパートメント ナンバー503
- (72)発明者 シャクテル, バーナード
アメリカ合衆国 フロリダ 33477, ジュピター, クエイサイド ドライブ 109
- (72)発明者 タキギク, レイ
アメリカ合衆国 オハイオ 45140, ラブランド, ティンバーウッズ コート 3952

審査官 長岡 真

- (56)参考文献 国際公開第2007/035573(WO, A1)
国際公開第2006/022996(WO, A1)
国際公開第2006/103418(WO, A1)
特表2010-522135(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 9/24
A 6 1 K 31/165
A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/435
A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 3 1 / 4 8 5

A 6 1 K 3 3 / 0 4

A 6 1 K 3 3 / 3 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 1 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)