

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年6月25日(2015.6.25)

【公表番号】特表2013-545824(P2013-545824A)

【公表日】平成25年12月26日(2013.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2013-069

【出願番号】特願2013-544855(P2013-544855)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/70

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 31/48

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年5月8日(2015.5.8)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

1つの態様において、本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形はフィルムであり、1種以上の崩壊剤（例えば、水中の溶解度の故に崩壊または迅速溶解に好都合であり、可塑剤および崩壊剤としての二重の役割を果たしうる材料、例えば、加水分解されたデンプン、糖類、およびグリセリン）および可塑剤を含み、そのフィルムは塩酸アポモルフィンを含む第1の部分およびpH中和剤を含む第2の部分を含み、その単位投与剤形は0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含み、そしてpH中和剤はその単位投与剤形をpH 7の非緩衝化水中に置いたときにpH 3.0～6.0、好ましくは4.5～6.5のpH（例えば、2.5～4.5、3.0～6.0、3.5～6.5、4.5～6.5、または5.0～6.0のpH）のpH（例えば、そのpHは1、5、または10mLの非緩衝化水中に単位投与剤形を置いて5分間以内に観察される）を有する溶液を生成するのに十分な量だけ存在するものである前記医薬組成物を特徴とする。フィルムは1～50%（w/w）（例えば、1±0.75%、2±1.5%、3±0.5%、5±2%、7.5±2.5%、10±2%、14±3%、18±4%、22±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、または50±5%（w/w））の1種以上の崩壊剤を含んでもよい。ある特定の実施形態において、単位投与剤形はさらに、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含む。他の実施形態において、単位投与剤形はさらに、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマーを含む。pH中和剤は有機塩基（例えば、ピリドキシン、メグルミン、または本明細書に記載の有機塩基）または無機塩基（例えば、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、または本明細書に記載の無機塩基）であってもよい。特別な実施形態において、単位投与剤形は、35±5%（w/w）崩壊剤、0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンおよび単位投与剤形をpH7の非緩衝化水中に置いたときに4.5～6.5のpHを有する溶液を生成するのに十分な量だけ存在するピリドキシンを含む。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

関係する態様において、本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形はフィルムであり、(i)塩酸アポモルフィン；(ii)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、前記単位投与剤形が0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

本発明はさらに舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形は第1層および第2層を有する二層フィルムであり、第2層はpH中和剤を含みかつ第1層は(i)塩酸アポモルフィン；(ii)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、その単位投与剤形が0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含み、そしてその単位投与剤形をpH7の非緩衝化水中に置いたときにpH3.0～6.0、好ましくは4.5～6.5のpH（例えば、2.5～4.5、3.0～6.0、3.5～6.5、4.5～6.5、または5.0～6.0のpH）のpH（例えば、そのpHは1、5、または10mLの非緩衝化水中に単位投与剤形を置いて5分間以内に観察される）を有する溶液を生成するのに十分な量だけpH中和剤が存在するものである前記医薬組成物を特徴とする。pH中和剤は有機塩基（例えば、ピリドキシン、メグルミン、または本明細書に記載のいずれかの有機塩基）または無機塩基（例えば、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、または本明細書に記載の無機塩基）であってもよい。特別な実施形態において、単位投与剤形は、抗酸化剤、1±0.5%（w/w）モノステアリン酸グリセリン、35±5%（w/w）崩壊剤、0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンおよびその単位投与剤形をpH7の非緩衝化水中に置いたときにpH4.5～6.5を有する溶液を生成するのに十分な量だけpH中和剤が存在するピリドキシンを含む。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形はフィルムであり、(i)10～75%（w/w）（例えば、30～75%、10±5%、15±5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、65±5%、70±5%、または75±5%（w/w））のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩；(ii)0.5～16%（w/w）（例えば、0.5～10%、0.5±0.1%、1±0.5%、2±0.75%、3±1%、5±1%、6±2%、7±3%、8±3%、9±3%、12±3%、または16±3%（w/w））のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDa（例えば、5±3、8±3、10±3、15±5、18±5、22±6、28±6、34±8、44±8、または50±10KDa）の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii)4～35%（w/w）（例えば、4～20%、4±2%、5±2.5%、7.5±3%、10±3.5%、14±5%、18±5%、20±6%、25±6%、30±6%、または35±6%（w/w））のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える（例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDa）重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。ある特定の実施形態において、フィルムはpH中和剤（無機または有機塩基のコーティングまたはダスティング）で覆った表面を有する。さらに他の実施形態において、単位

投与剤形は1mLのpH7の非緩衝化水中に置いたときに、2.5～6.5、好ましくは4.5～6.5のpH（例えば、2.5～4.5、3.0～6.0、3.5～6.5、4.5～6.5、または5.0～6.0のpH）を有する溶液をもたらし、そして40%を超える舌下バイオアベイラビリティ（例えば、40～70%、45～85%、55～95%、65～100%、70～100%、70～99%、75～100%、75～99%、または80～99%の舌下バイオアベイラビリティ）を有する。特別な実施形態において、ドーパミンアゴニストはアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ペルゴリド、プラミペキソール、ロチゴチン、ロピニロール、およびそれらの酸付加塩から選択される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

関係する態様において、本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形は第1層および第2層を有する二層フィルムであり、第1層は(i) 10～75% (w/w)（例えば、30～75%、 $10 \pm 5\%$ 、 $15 \pm 5\%$ 、 $20 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、 $50 \pm 5\%$ 、 $55 \pm 5\%$ 、 $60 \pm 5\%$ 、 $65 \pm 5\%$ 、 $70 \pm 5\%$ 、または $75 \pm 5\%$ (w/w)）のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩；(ii) 0.5～16% (w/w)（例えば、0.5～10%、 $0.5 \pm 0.1\%$ 、 $1 \pm 0.5\%$ 、 $2 \pm 0.75\%$ 、 $3 \pm 1\%$ 、 $5 \pm 1\%$ 、 $6 \pm 2\%$ 、 $7 \pm 3\%$ 、 $8 \pm 3\%$ 、 $9 \pm 3\%$ 、 $12 \pm 3\%$ 、または $16 \pm 3\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDa（例えば、 5 ± 3 、 8 ± 3 、 10 ± 3 、 15 ± 5 、 18 ± 5 、 22 ± 6 、 28 ± 6 、 34 ± 8 、 44 ± 8 、または 50 ± 10 KDa）の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii) 4～35% (w/w)（例えば、4～20%、 $4 \pm 2\%$ 、 $5 \pm 2.5\%$ 、 $7.5 \pm 3\%$ 、 $10 \pm 3.5\%$ 、 $14 \pm 5\%$ 、 $18 \pm 5\%$ 、 $20 \pm 6\%$ 、 $25 \pm 6\%$ 、 $30 \pm 6\%$ 、または $35 \pm 6\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える（例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDaの）重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、そして第2層はpH中和剤および15～50% (w/w)（例えば、 $15 \pm 5\%$ 、 $20 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、または $50 \pm 5\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える（例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDaの）重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。ある特定の実施形態において、第2層は6～65% (w/w)（例えば、10～50%、 $6 \pm 2\%$ 、 $8 \pm 2\%$ 、 $10 \pm 2\%$ 、 $14 \pm 3\%$ 、 $18 \pm 4\%$ 、 $22 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、 $50 \pm 5\%$ 、 $55 \pm 5\%$ 、 $60 \pm 5\%$ 、または $65 \pm 5\%$ (w/w)）のpH中和剤を含む。特別な実施形態において、単位投与剤形は3層フィルムであり、2つの外側のドーパミンアゴニスト層および1つの内側のpH中和化層を含む。特別な実施形態において、ドーパミンアゴニストはアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ペルゴリド、プラミペキソール、ロチゴチン、ロピニロール、およびそれらの酸付加塩から選択される。特別な実施形態において、単位投与剤形は抗酸化剤、 $1 \pm 0.5\%$ モノステアリン酸グリセリン、 $35 \pm 5\%$ (w/w) デンプン加水分解物、および $4 \pm 2\%$ (w/w) ピリドキシンを含み、ここで第1層は $10 \pm 5\%$ (w/w) の塩酸アポモルフィン、 $2 \pm 0.75\%$ (w/w) の5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマーおよび $30 \pm 6\%$ (w/w) の60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含む。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0019

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0019】

本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形はフィルムであり、(i)10～75% (w/w) (例えば、30～75%、10±5%、15±5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、65±5%、70±5%、または75±5% (w/w)) のアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、またはそれらの酸付加塩；(ii)0.5～16% (w/w) (例えば、0.5～10%、0.5±0.1%、1±0.5%、2±0.75%、3±1%、5±1%、6±2%、7±3%、8±3%、9±3%、12±3%、または16±3% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDa (例えば、5±3、8±3、10±3、15±5、18±5、22±6、28±6、34±8、44±8、または50±10KDa) の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii)4～35% (w/w) (例えば、4～20%、4±2%、5±2.5%、7.5±3%、10±3.5%、14±5%、18±5%、20±6%、25±6%、30±6%、または35±6% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える (例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDaの) 重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。ある特定の実施形態において、フィルムはpH中和剤（無機または有機塩基のコーティングまたはダスティング）で覆った表面を有する。さらに他の実施形態において、単位投与剤形は1mLのpH7の非緩衝化水中に置いたときに、2.5～6.5、好ましくは4.5～6.5のpH (例えば、2.5～4.5、3.0～6.0、3.5～6.5、4.5～6.5、または5.0～6.0のpH) を有する溶液をもたらし、そして40%を超える舌下バイオアベイラビリティ (例えば、40～70%、45～85%、55～95%、65～100%、70～100%、70～99%、75～100%、75～99%、または80～99%の舌下バイオアベイラビリティ) を有する。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

関係する態様において、本発明は舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、その単位投与剤形は第1層と第2層を有する二層フィルムであり、第1層は(i)10～75% (w/w) (例えば、30～75%、10±5%、15±5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、65±5%、70±5%、または75±5% (w/w)) のアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグまたはそれらの酸付加塩；(ii)0.5～16% (w/w) (例えば、0.5～10%、0.5±0.1%、1±0.5%、2±0.75%、3±1%、5±1%、6±2%、7±3%、8±3%、9±3%、12±3%、または16±3% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDa (例えば、5±3、8±3、10±3、15±5、18±5、22±6、28±6、34±8、44±8、または50±10KDa) の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii)4～35% (w/w) (例えば、4～20%、4±2%、5±2.5%、7.5±3%、10±3.5%、14±5%、18±5%、20±6%、25±6%、30±6%、または35±6% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える (例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDa) の重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。ある特定の実施形態において、フィルムはpH中和剤（無機または有機塩基のコーティングまたはダスティング）で覆った表面を有する。さらに他の実施形態において、単位投与剤形は1mLのpH7の非緩衝化水中に置いたときに、2.5～6.5、好ましくは4.5～6.5のpH (例えば、2.5～4.5、3.0～6.0、3.5～6.5、4.5～6.5、または5.0～6.0のpH) を有する溶液をもたらし、そして40%を超える舌下バイオアベイラビリティ (例えば、40～70%、45～85%、55～95%、65～100%、70～100%、70～99%、75～100%、75～99%、または80～99%の舌下バイオアベイラビリティ) を有する。

Daの) 重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、そして第2層はpH中和剤および15~50% (w/w) (例えば、15±5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、または50±5% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える (例えば、60KDa~500KDa、60KDa~1,000KDa、80KDa~120KDa、100KDa~300KDa、220KDa~500KDa、または400KDa~800KDaの) 重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである前記医薬組成物を特徴とする。ある特定の実施形態において、第2層は6~65% (w/w) (例えば、10~50%、6±2%、8±2%、10±2%、14±3%、18±4%、22±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、または65±5% (w/w)) のpH中和剤を含む。特別な実施形態において、単位投与剤形は3層フィルムであり、2つの外側のアポモルフィン層および1つの内側のpH中和化層を含む。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

本発明のフィルムはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースから選択される高分子量ポリマーを含んでもよい。例えば、高分子量ポリマーは約20%~約35%メトキシル置換および約5%~約15%ヒドロキシプロピル置換を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであってもよい。高分子量ポリマーは60KDa~1,000KDa (例えば、60KDa~500KDa、60KDa~1,000KDa、80KDa~120KDa、100KDa~300KDa、220KDa~500KDa、または400KDa~800KDa) の重量平均分子量を有するヒドロキシエチルセルロースであってもよい。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0062

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0062】

本発明は第1層と第2層を有する二層フィルムを調製する方法であって、

(i)揮発性有機溶媒を含む水溶液を、(a)30~75% (w/w) (例えば、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、65±5%、70±5%、または75±5% (w/w)) のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩 (例えば、アポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ペルゴリド、プラミベキソール、ロチゴチン、ロピニロール、またはその酸付加塩) ; (b)0.5~16% (w/w) (例えば、0.5~10%、0.5±0.1%、1±0.5%、2±0.75%、3±1%、5±1%、6±2%、7±3%、8±3%、9±3%、12±3%、または16±3% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa~50KDa (例えば、5±3、8±3%、10±3、15±5、18±5、22±6、28±6、34±8、44±8、または50±10KDa) の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー ; (c)4~35% (w/w) (例えば、4~20%、4±2%、5±2.5%、7.5±3%、10±3.5%、14±5%、18±5%、20±6%、25±6%、30±6%、または35±6% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える (例えば、60KDa~500KDa、60KDa~1,000KDa、80KDa~120KDa、100KDa~300KDa、220KDa~500KDa、または400KDa~800KDaの) 重量平均分子量を有する高分子量ポリマー ; (d)3~18% (w/w) (例えば、3~12%、3±1%、5±2%、7.5±2.5%、10±3%、12±3%、15±3%、または18±3% (w/w))

）の可塑剤；および(e)1～50% (w/w)（例えば、 $1 \pm 0.75\%$ 、 $2 \pm 1.5\%$ 、 $3 \pm 0.5\%$ 、 $5 \pm 2\%$ 、 $7.5 \pm 2.5\%$ 、 $10 \pm 2\%$ 、 $14 \pm 3\%$ 、 $18 \pm 4\%$ 、 $22 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、または $50 \pm 5\%$ (w/w)）のデンプン加水分解物；と混合することにより第1の粘性の溶液を形成するステップ；

(ii)第1の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第1のフィルム層を形成するステップ；

(iii)揮発性有機溶媒を含む水溶液を(a)15～50% (w/w)（例えば、 $15 \pm 5\%$ 、 $20 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、または $50 \pm 5\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える（例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDa）の重量平均分子量を有する高分子量ポリマー；(b)6～65% (w/w)（例えば、10～50%、 $6 \pm 2\%$ 、 $8 \pm 2\%$ 、 $10 \pm 2\%$ 、 $14 \pm 3\%$ 、 $18 \pm 4\%$ 、 $22 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、 $50 \pm 5\%$ 、 $55 \pm 5\%$ 、 $60 \pm 5\%$ 、または $65 \pm 5\%$ (w/w)）のpH中和剤；(c)3～18% (w/w)（例えば、3～12%、 $3 \pm 1\%$ 、 $5 \pm 2\%$ 、 $7.5 \pm 2.5\%$ 、 $10 \pm 3\%$ 、 $12 \pm 3\%$ 、 $15 \pm 3\%$ 、または $18 \pm 3\%$ (w/w)）の可塑剤；および(d)1～50% (w/w)（例えば、 $1 \pm 0.75\%$ 、 $2 \pm 1.5\%$ 、 $3 \pm 0.5\%$ 、 $5 \pm 2\%$ 、 $7.5 \pm 2.5\%$ 、 $10 \pm 2\%$ 、 $14 \pm 3\%$ 、 $18 \pm 4\%$ 、 $22 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 5\%$ 、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、または $50 \pm 5\%$ (w/w)）のデンプン加水分解物；と混合することにより第2の粘性の溶液を形成するステップ；

(iv)第2の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第2のフィルム層を形成するステップ；

(v)第1のフィルム層と第2のフィルムの面を揮発性有機溶媒と接触させ、両方の面を併せてプレスし、その結果、揮発性有機溶媒を第1のフィルム層と第2のフィルム層の間に挟み込み、そして乾燥して二層フィルムを形成するステップ；を含むものである前記方法の特徴とする。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0063

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

本発明は第1層と第2層を有する二層フィルムを調製する方法であって、

(i)揮発性有機溶媒を含む水溶液を、(a)30～75% (w/w)（例えば、 $30 \pm 5\%$ 、 $35 \pm 5\%$ 、 $40 \pm 5\%$ 、 $45 \pm 5\%$ 、 $50 \pm 5\%$ 、 $55 \pm 5\%$ 、 $60 \pm 5\%$ 、 $65 \pm 5\%$ 、 $70 \pm 5\%$ 、または $75 \pm 5\%$ (w/w)）のアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、またはその酸付加塩）；(b)0.5～16% (w/w)（例えば、0.5～10%、 $0.5 \pm 0.1\%$ 、 $1 \pm 0.5\%$ 、 $2 \pm 0.75\%$ 、 $3 \pm 1\%$ 、 $5 \pm 1\%$ 、 $6 \pm 2\%$ 、 $7 \pm 3\%$ 、 $8 \pm 3\%$ 、 $9 \pm 3\%$ 、 $12 \pm 3\%$ 、または $16 \pm 3\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDa（例えば、 5 ± 3 、 $8 \pm 3\%$ 、 10 ± 3 、 15 ± 5 、 18 ± 5 、 22 ± 6 、 28 ± 6 、 34 ± 8 、 44 ± 8 、または 50 ± 10 KDa）の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；(c)4～35% (w/w)（例えば、4～20%、 $4 \pm 2\%$ 、 $5 \pm 2.5\%$ 、 $7.5 \pm 3\%$ 、 $10 \pm 3.5\%$ 、 $14 \pm 5\%$ 、 $18 \pm 5\%$ 、 $20 \pm 6\%$ 、 $25 \pm 6\%$ 、 $30 \pm 6\%$ 、または $35 \pm 6\%$ (w/w)）のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える（例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDa）の重量平均分子量を有する高分子量ポリマー；(d)3～18% (w/w)（例えば、3～12%、 $3 \pm 1\%$ 、 $5 \pm 2\%$ 、 $7.5 \pm 2.5\%$ 、 $10 \pm 3\%$ 、 $12 \pm 3\%$ 、 $15 \pm 3\%$ 、または $18 \pm 3\%$ (w/w)）の可塑剤；および(e)1～50% (w/w)（例えば、 $1 \pm 0.75\%$ 、 $2 \pm 1.5\%$ 、 $3 \pm 0.5\%$ 、 $5 \pm 2\%$ 、 $7.5 \pm 2.5\%$ 、 $10 \pm 2\%$ 、 14

±3%、18±4%、22±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、または50±5% (w/w) のデンプン加水分解物と混合することにより第1の粘性の溶液を形成するステップ；

(ii) 第1の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第1のフィルム層を形成するステップ；

(iii) 揮発性有機溶媒を含む水溶液を、(a) 15～50% (w/w) (例えば、15±5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、または50±5% (w/w)) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える (例えば、60KDa～500KDa、60KDa～1,000KDa、80KDa～120KDa、100KDa～300KDa、220KDa～500KDa、または400KDa～800KDa) の重量平均分子量を有する高分子量ポリマー；(b) 6～65% (w/w) (例えば、10～50%、6±2%、8±2%、10±2%、14±3%、18±4%、22±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、50±5%、55±5%、60±5%、または65±5% (w/w)) のpH中和剤；(c) 3～18% (w/w) (例えば、3～12%、3±1%、5±2%、7.5±2.5%、10±3%、12±3%、15±3%、または18±3% (w/w)) の可塑剤；および(d) 1～50% (w/w) (例えば、1±0.75%、2±1.5%、3±0.5%、5±2%、7.5±2.5%、10±2%、14±3%、18±4%、22±5%、25±5%、30±5%、35±5%、40±5%、45±5%、または50±5% (w/w)) のデンプン加水分解物；と混合することにより第2の粘性の溶液を形成するステップ；

(iv) 第2の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第2のフィルム層を形成するステップ；

(v) 第1のフィルム層と第2のフィルムの面を揮発性有機溶媒と接触させ、両方の面を併せてプレスし、その結果、揮発性有機溶媒を第1のフィルム層と第2のフィルム層の間に挟み込み、そして乾燥して二層フィルムを形成するステップ；

を含むものである前記方法の特徴とする。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 0】

他の実施形態は、特許請求の範囲内に入る。

いくつかの実施形態を以下に示す。

項 1

舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、前記単位投与剤形は30±5% (w/w) の1種以上の崩壊剤および可塑剤を含むフィルムであり、前記フィルムは塩酸アポモルフィンを含む第1の部分とpH中和剤を含む第2の部分有し、前記単位投与剤形は0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含み、かつ前記pH中和剤は、前記単位投与剤形をpH7の非緩衝化水中に置いたときにpH3.0～6.5のpHを有する溶液を生成するのに十分な量だけ存在するものである前記医薬組成物。

項 2

前記単位投与剤形がさらに、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含む、項 1 に記載の医薬組成物。

項 3

前記単位投与剤形がさらに、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマーを含むものである、項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

項 4

前記単位投与剤形が

(i) 塩酸アポモルフィン；

(ii) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および

(iii) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー

を含むフィルムであり、

ここで、前記単位投与剤形が0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含むものである、舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物。

項 5

前記単位投与剤形が第1層および第2層を有する二層フィルムであり、第2層はpH中和剤を含みかつ第1層は(i) 塩酸アポモルフィン；(ii) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および(iii) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、前記単位投与剤形が0.5～5mg、4～10mg、または8～20mgの塩酸アポモルフィンを含み、そして前記単位投与剤形をpH7の非緩衝化水中に置いたときにpH3.0～6.5のpHを有する溶液を生成するのに十分な量だけpH中和剤が存在するものである、舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物。

項 6

前記pH中和剤がメグルミン、ピリドキシン、または水酸化マグネシウムである、項1～3または項5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項 7

前記pH中和剤がピリドキシンである、項6に記載の医薬組成物。

項 8

さらに $1 \pm 0.5\%$ (w/w) の浸透促進剤を含む、項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項 9

前記浸透促進剤がモノステアリン酸グリセリンである、項8に記載の医薬組成物。

項 10

前記医薬組成物が3～15% (w/w) の可塑剤を含む、項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項 11

前記可塑剤がポリオール、オレイン酸、またはトリアセチンである、項1～3または項10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項 12

前記可塑剤がソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールから選択されるポリオールである、項11に記載の医薬組成物。

項 13

前記医薬組成物がさらに1～50% (w/w) デンプン加水分解物を含む、項4～9に記載の医薬組成物。

項 14

前記デンプン加水分解物がデキストリンである、項1～3または項13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項 1 5

前記デンプン加水分解物がマルトデキストリンである、項 1 4 に記載の医薬組成物。

項 1 6

前記医薬組成物がさらに抗酸化剤を含む、項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 1 7

前記医薬品組成物がさらに0.05～2.5% (w/w) のメタ重亜硫酸塩を含む、項 1 6 に記載の医薬組成物。

項 1 8

前記医薬品組成物が40%を超える舌下バイオアベイラビリティを有する、項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 1 9

前記医薬組成物が10～25分間の T_{max} を有する、項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 2 0

被験者への舌下投与後、前記単位投与剤形が5～15分間の期間内に少なくとも3ng/mLの平均循環中のアポモルフィン濃度を生じる、項 1 9 に記載の医薬組成物。

項 2 1

前記単位投与剤形を被験者に舌下投与したときに非刺激性である、項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 2 2

前記単位投与剤形がシールされたプラスチックライニングのアルミニウムフォイル中に包装された個々のフィルムであり、前記単位投与剤形は40℃にて少なくとも2か月間安定である、項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 2 3

前記単位投与剤形がドーパミンアゴニストの酸付加塩を含む第1の部分、およびpH中和剤を含む第2の部分をも有し、前記ドーパミンアゴニストがプロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ベルゴリド、プラミペキソール、ロチゴチン、ロピニロールから選択されるものである、舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物。

項 2 4

前記単位投与剤形がトローチ剤、丸薬、錠剤、フィルム、またはストリップである、項 2 3 に記載の医薬組成物。

項 2 5

単位投与剤形が

(i) 30～75% (w/w) のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩；

(ii) 0.5～10% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および

(iii) 4～20% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー

を含むフィルムである、舌下投与用に製剤された前記単位投与剤形の医薬組成物。

項 2 6

単位投与剤形が第1層および第2層を有する二層フィルムであって、

前記第1層は

(i) 30～75% (w/w) のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩；

(ii) 0.5～10% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される5KDa～50KDaの重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および

(iii)4～20% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含み、そして

前記第2層はpH中和剤および15～50% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される60KDaを超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマーを含むものである、舌下投与用に製剤された前記単位投与剤形の医薬組成物。

項 2 7

前記フィルムがさらに3～12% (w/w) の可塑剤を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 2 8

前記可塑剤がポリオール、オレイン酸、またはトリアセチンである、項 2 7 に記載の医薬組成物。

項 2 9

前記可塑剤がソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールから選択されるポリオールである、項 2 8 に記載の医薬組成物。

項 3 0

前記フィルムがさらに1～50% (w/w) のデンプン加水分解物を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 3 1

前記デンプン加水分解物がデキストリンである、項 3 0 に記載の医薬組成物。

項 3 2

前記デンプン加水分解物がマルトデキストリンである、項 3 0 に記載の医薬組成物。

項 3 3

前記フィルムがさらに抗酸化剤を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 3 4

前記フィルムがさらに0.05～2.5% (w/w) のメタ重亜硫酸塩を含む、項 3 3 に記載の医薬組成物。

項 3 5

前記フィルムがさらに0.2～5% (w/w) の浸透促進剤を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 3 6

前記浸透促進剤がイオン界面活性剤、非イオン界面活性剤、ポリソルベート、トコフェロールの誘導体、ポロキサマー、モノグリセリド、ジグリセリド、脂肪酸、および脂肪アルコールから選択される、項 3 5 に記載の医薬組成物。

項 3 7

前記低分子量ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロースである、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 3 8

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約20%～約35%メトキシル置換および約5%～約15%ヒドロキシプロピル置換を有する、項 3 7 に記載の医薬組成物。

項 3 9

前記高分子量ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースである、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 4 0

前記高分子量ポリマーが約20%～約35%メトキシル置換および約5%～約15%ヒドロキシプロピル置換を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースである、項 3 9 に記載の医

薬組成物。

項 4 1

前記高分子量ポリマーが60KDa～1,000KDaの重量平均分子量を有するヒドロキシエチルセルロースである、項 3 9 に記載の医薬組成物。

項 4 2

前記第1層がバリアーにより前記第2層から分離されている、項 2 5 に記載の医薬組成物。

項 4 3

前記バリアーが第3層である、項 4 2 に記載の医薬組成物。

項 4 4

前記フィルムがpH中和剤で覆われた表面を有する、項 2 5 に記載の医薬組成物。

項 4 5

前記第2層が10～50 % (w/w) のpH中和剤を含む、項 2 6 に記載の医薬組成物。

項 4 6

前記pH中和剤が無機塩基である、項 4 4 または 4 5 に記載の医薬組成物。

項 4 7

前記無機塩基が水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸鉄、炭酸マグネシウム、炭酸亜鉛、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、およびそれらの混合物から選択される、項 4 6 に記載の医薬組成物。

項 4 8

前記pH中和剤が有機塩基である、項 4 7 に記載の医薬組成物。

項 4 9

前記有機塩基がアミン類、酢酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、ガラクトロン酸塩、グルクロン塩、アルギン酸塩、ソルビン酸塩、カプリル酸塩、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、およびそれらの混合物から選択される、項 4 8 に記載の医薬組成物。

項 5 0

前記有機塩基がピリドキシン、メグルミン、リシン、Eudragit E、ジエタノールアミン、グリシン、クエン酸、酢酸塩、ヒスチジン、N-メチルグルカミン、およびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンから選択されるアミンである、項 4 9 に記載の医薬組成物。

項 5 1

前記ドーパミンアゴニストがアボモルフィン、アボモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ペルゴリド、プラミベキソール、ロチゴチン、ロピニロールから選択される、項 2 3 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 5 2

前記ドーパミンアゴニストがアボモルフィン、アボモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ペルゴリド、プラミベキソール、ロチゴチン、ロピニロールの酸付加塩から選択される、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 3

前記フィルムがロピニロールの酸付加塩の固溶体を含むものである、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 4

前記フィルムが前記ドーパミンアゴニストの酸付加塩の固溶体を含むものである、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 5

前記フィルムは20nm～10 μmの有効粒径を有するドーパミンアゴニスト粒子を含むものであり、前記ドーパミンアゴニスト粒子がアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ベルゴリド、プラミペキソール、ロチゴチン、ロピニロール、またはそれらの塩を含むものである、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 6

前記フィルムは20nm～10 μmの有効粒径を有するアポモルフィン粒子を含むものであり、前記アポモルフィン粒子がアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、またはそれらの塩を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 7

前記フィルムが塩酸アポモルフィンを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 8

前記フィルムが塩酸ロピニロールを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 5 9

前記単位投与剤形がアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、またはそれらの酸付加塩から選択される0.1～100mgのドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 0

前記単位投与剤形が0.1～100mgのロピニロール、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 1

前記単位投与剤形が0.1～100mgのプロモクリプチン、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 2

前記単位投与剤形が0.1～100mgのカベルゴリン、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 3

前記単位投与剤形が0.1～100mgのジヒドロエルゴクリプチン、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 4

前記単位投与剤形が0.1～100mgのリスリド、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 5

前記単位投与剤形が0.1～100mgのピリベジル、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 6

前記単位投与剤形が0.1～100mgのベルゴリド、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 7

前記単位投与剤形が0.1～100mgのプラミペキソール、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 8

前記単位投与剤形が0.1～100mgのロチゴチン、またはその酸付加塩から選択されるドーパミンアゴニストを含む、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 6 9

単位投与剤形を1mLのpH7の非緩衝化水中に置いたときに、2.5～8.0のpHを有する溶液をもたらす、項 2 6 に記載の医薬組成物。

項 7 0

前記単位投与剤形を被験者の舌下に投与したときに、非刺激性である、項 2 3 ～ 6 9 の

いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 7 1

前記ドーパミンアゴニストがアポモルフィン、アポモルフィンプロドラッグ、またはそれらの塩から選択され、前記単位投与剤形は被験者への舌下投与の後に、投与後5～15分間以内に少なくとも3ng/mLの平均循環濃度を生成する、項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

項 7 2

前記単位投与剤形中の前記ドーパミンアゴニストが40%を超える舌下バイオアベイラビリティを有する、項 2 3 ～ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 7 3

前記単位投与剤形はシールされたプラスチックライニングのアルミニウムフォイル中に包装された個々のフィルムであり、前記単位投与剤形は40℃にて少なくとも2か月間安定である、項 2 3 ～ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

項 7 4

(i) 項 2 5 に記載の第1フィルム；
(ii) pH中和剤；および
(iii) 前記第1のフィルムおよび前記pH中和剤を同時に被験者に投与するための取扱説明書を含むものであるキット。

項 7 5

前記pH中和剤がピリドキシンである、項 7 4 に記載のキット。

項 7 6

被験者のパーキンソン病を治療する方法であって、前記被験者を治療するために有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 7 7

被験者の振戦を治療する方法であって、前記被験者を治療するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 7 8

被験者の不穏な脚症候を治療する方法であって、前記被験者を治療するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 7 9

パーキンソン病に罹った被験者の運動障害を軽減する方法であって、前記被験者を治療するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 8 0

パーキンソン病に罹った被験者の無動症を軽減する方法であって、前記無動症を軽減するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 8 1

被験者の性機能障害を治療する方法であって、前記被験者を治療するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 8 2

被験者の抑うつ障害を治療する方法であって、前記被験者を治療するのに有効な量の項 2 3 ～ 7 3 のいずれか1項に記載の医薬組成物の舌下投与を含むものである前記方法。

項 8 3

さらに制吐剤の有効な量の投与を含むものである、項 7 6 ～ 8 2 のいずれかに記載の方法。

項 8 4

前記制吐剤がニコチン、硫酸ロベリン、ピパマジン、塩酸オキシペンジル、オンダンセトロン、塩酸ピペラジン、塩酸シクリジン、ジメンヒドリナート、スコボラミン、メトピ

マジン、塩酸ベンズアウイナミン (benzauinamine hydrochloride) 、および塩酸ジフェニドールから選択される、項 8 3 に記載の方法。

項 8 5

第1層と第2層を有する二層フィルムを調製する方法であって、

(i) 揮発性有機溶媒を含む水溶液を

(a) 30～75% (w/w) のドーパミンアゴニスト、またはその酸付加塩；(b) 0.5～10% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 5KDa～50KDa の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；(c) 4～20% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 60KDa を超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー；(d) 3～12% (w/w) の可塑剤；および (e) 1～50% (w/w) のデンプン加水分解物と混合することにより第1の粘性の溶液を形成するステップ；

(ii) 第1の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第1のフィルム層を形成するステップ；

(iii) 揮発性有機溶媒を含む水溶液を、(a) 15～50% (w/w) のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 60KDa を超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー；(b) 10～50% (w/w) の pH 中和剤；(c) 3～12% (w/w) の可塑剤；および (d) 1～50% (w/w) のデンプン加水分解物と混合することにより第2の粘性の溶液を形成するステップ；

(iv) 第2の粘性の溶液を不活性支持体上にキャストし、そしてその溶液を乾燥して第2のフィルム層を形成するステップ；

(v) 第1のフィルム層と前記第2のフィルムの面を揮発性有機溶媒と接触させ、両方の面を併せてプレスし、その結果、揮発性有機溶媒を第1のフィルム層と第2のフィルム層の間に挟み込み、そして乾燥して二層フィルムを形成するステップを含むものである前記方法。

項 8 6

前記可塑剤がポリオール、オレイン酸、またはトリアセチンである、項 8 5 に記載の方法。

項 8 7

前記可塑剤がソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールから選択されるポリオールである、項 8 6 に記載の方法。

項 8 8

前記デンプン加水分解物がデキストリンである、項 8 5 に記載の方法。

項 8 9

前記デンプン加水分解物がマルトデキストリンである、項 8 5 に記載の方法。

項 9 0

前記揮発性有機溶媒がアセトン、エタノール、イソプロピルアルコール、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ブタノール、プロパノール、酢酸エチル、またはそれらの組み合わせを含む、項 8 5～8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 9 1

前記ドーパミンアゴニストがアポモルフィンの酸付加塩、アポモルフィンプロドラッグ、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ピリベジル、ベルゴリド、プラミベキソール、ロチゴチン、ロビニロール、およびそれらの酸付加から選択される、項 8 5～9 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、該単位投与剤形が（A）第 1 層及び（B）第 2 層を含むフィルムであり、

該（A）第 1 層が

（i）10～75%（w/w）の塩酸アポモルフィン；

（ii）0.5～10%（w/w）の、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 5 KDa～50 KDa の重量平均分子量を有する低分子量ポリマー；および

（iii）4～35%（w/w）の、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 60 KDa を超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー

を含み、

該（B）第 2 層が

（iv）6～65%（w/w）の、 5 ± 2 の pKa を有する有機塩基である pH 中和剤；および

（v）15～50%（w/w）の、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびメチルセルロースから選択される 60 KDa を超える重量平均分子量を有する高分子量ポリマー

を含み、

ここで、該第 1 層が 2～60 mg の塩酸アポモルフィンを含むものであり、かつ、患者への舌下投与の後、該単位投与剤形が 7～20 分間以内に 3～6 ng/mL の平均循環中の濃度を生じ、かつ、該単位投与剤形を 1 mL の pH 7 の非緩衝化水中に置いたときに、4.5～6.5 の pH を有する溶液をもたらす、上記医薬組成物。

【請求項 2】

前記低分子量ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロースである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 20%～35% のメトキシル置換及び 5%～15% のヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記高分子量ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記高分子量ポリマーが 20%～35% のメトキシル置換及び 5%～15% のヒドロキシプロピル置換を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記高分子量ポリマーが 60 KDa～1,000 KDa の重量平均分子量を有するヒドロキシエチルセルロースである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記有機塩基がピリドキシン、クエン酸塩、酢酸塩、及びヒスチジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記有機塩基がピリドキシンである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

舌下投与用に製剤された単位投与剤形の医薬組成物であって、該単位投与剤形が第 1 層及び第 2 層を含むフィルムであって、該第 1 層が 2 ～ 60 mg の塩酸アポモルフィンを含み、かつ該第 2 層が $25 \pm 5\%$ (w/w) ～ $65 \pm 5\%$ (w/w) のピリドキシンを含む、上記医薬組成物。

【請求項 10】

前記フィルムがカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、又はメチルセルロースを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記単位投与剤形が 12 ± 3 mg の塩酸アポモルフィンを含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記単位投与剤形が 22 ± 4 mg の塩酸アポモルフィンを含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記単位投与剤形が 30 ± 5 mg の塩酸アポモルフィンを含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記単位投与剤形が 35 ± 5 mg の塩酸アポモルフィンを含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記フィルムがさらに 3 ～ 12% (w/w) の可塑剤を含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記可塑剤がポリオール、オレイン酸、又はトリアセチンである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記可塑剤がソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールから選択されるポリオールである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

さらに 1 ～ 50% (w/w) のデンプン加水分解物を含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記デンプン加水分解物がデキストリン又はマルトデキストリンである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記フィルムがさらに抗酸化剤を含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記フィルムがさらに 0.05 ～ 2.5% (w/w) のメタ重亜硫酸塩を含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

さらに 0.2 ～ 5% (w/w) の浸透促進剤を含む、請求項 1 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記浸透促進剤がモノステアリン酸グリセリンである、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記単位投与剤形は被験者への舌下投与の後に、5～15分間以内に少なくとも3 ng/mLの平均循環アポモルフィン濃度を生じる、請求項1又は9に記載の医薬組成物。

【請求項25】

舌下投与用に製剤された、被験者のパーキンソン病を治療するための、請求項1又は9に記載の医薬組成物。