

【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】令和 1 年 5 月 30 日 (2019.5.30)

【公表番号】特表 2018-515455 (P2018-515455A)

【公表日】平成 30 年 6 月 14 日 (2018.6.14)

【年通号数】公開・登録公報 2018-022

【出願番号】特願 2017-555513 (P2017-555513)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/485	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/26	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	47/10	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/485	
A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/26	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P	29/00	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月19日(2019.4.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0481

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0481】

上記の比較データから、所与の条件下で、比較的低い含有率の崩壊剤が、溶媒抽出に対する抵抗性の改善をもたらすことが明らかになっている。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. 向精神作用を有する薬理学的活性成分 a 及び薬理学的活性成分 b を含むタンパレジスタント医薬剤形であって；

前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 1 ポーション、及び前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 1 ポーションが、その中に前記薬理学的活性成分 a 及び前記薬理学的活性成分 b が包埋されるポリマーマトリックスを含む 1 個または複数個の粒子 A 中に含有され；

前記剤形が、*in vitro* 条件下で、30 分後に、

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 50 重量%；及び / または

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 50 重量%を放出する、前記タンパレジスタント医薬剤形。

2. 前記放出が、0.1 M HCl 600 ml、pH 1 で、かつ 75 rpm で、USP 装置 II を使用して測定される、上記 1 に記載の剤形。

3. 前記薬理学的活性成分 a が、乱用される可能性を有する活性成分である、上記 1 または 2 に記載の剤形。

4. 前記薬理学的活性成分 a が、オピエート、オピオイド、刺激薬、精神安定薬、及び他の麻薬からなる群から選択される、上記のいずれかに記載の剤形。

5. 前記薬理学的活性成分 a が、天然アヘンアルカロイド、フェニルペリジン誘導体、ジフェニルプロピルアミン誘導体、ベンゾモルファン誘導体、オリバピン誘導体、及びモルフィナン誘導体からなる群から選択されるオピオイドである、上記のいずれかに記載の剤形。

6. 前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ヒドロモルホン、モルヒネ、トラマドール、タベンタドール、セプラノバドール、及びそれらの生理学的に許容される塩からなる群から選択されるオピオイドである、上記のいずれかに記載の剤形。

7. 前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンの生理学的に許容される塩、好ましくは、酒石酸水素塩である、上記のいずれかに記載の剤形。

8. 前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記活性成分を投与してから前記活性成分の最大血漿中濃度 (C_{max}) に達するまでの時間的間隔 (t_{max}) が、 1.3 ± 1.2 時間の範囲内である、上記のいずれかに記載の剤形。

9. 前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンの生理学的に許容される塩、好ましくは、塩酸塩である、上記のいずれかに記載の剤形。

10. 前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記活性成分を投与してから前記活性成分の最大血漿中濃度 (C_{max}) に達するまでの時間的間隔 (t_{max}) が、 2.6 ± 2.5 時間の範囲内である、上記のいずれかに記載の剤形。

11. 前記薬理学的活性成分 b が、非オピオイド鎮痛薬である、上記のいずれかに記載の剤形。

12. 前記薬理学的活性成分 b が、WHO による ATC 分類 [M01A]、[M01C]

、[N 0 2 B]、及び[N 0 2 C] からなる群から選択される、上記のいずれかに記載の剤形。

1 3 . - W H O による A T C 分類 [M 0 1 A] が、ブチルピラゾリジン、酢酸誘導体、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナマート、コキシブ、ナブメトン、ニフルム酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリスルファート、プロカゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェブラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、硫酸コンドロイチン、アボカド及びダイズ油、不けん化物、ならびにフェブラゾンからなる群から選択され；

- W H O による A T C 分類 [M 0 1 C] が、キノリン、金製剤及びペニシラミン及びブシラミンからなる群から選択され；

- W H O による A T C 分類 [N 0 2 B] が、サリチル酸及びその誘導体、ピラゾロン、アニリド、リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ビミノール、ネホバム、フルピルチン、ジコノチド、メトキシフルラン、ならびにカンナビノイドからなる群から選択され；かつ

- W H O による A T C 分類 [N 0 2 C] が、バッカクアルカロイド、コルチコステロイド誘導体、選択的セロトニン (5 H T 1) アゴニスト、ピゾチフェン、クロニジン、イブラゾクロム、ジメトチアジン、オキセトロンからなる群から選択される、上記 1 2 に記載の剤形。

1 4 . 前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンである、上記のいずれかに記載の剤形。

1 5 . 前記薬理学的活性成分 b 対前記薬理学的活性成分 a の相対重量比が、1 0 : 1 ~ 1 5 0 : 1 の範囲内である、上記のいずれかに記載の剤形。

1 6 . 前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンである、上記のいずれかに記載の剤形。

1 7 . 前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンである、上記のいずれかに記載の剤形。

1 8 . 前記 1 個または複数個の粒子 A の合計数が、2 0 ~ 6 0 0 の範囲内である、上記のいずれかに記載の剤形。

1 9 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、成分の同じ混合物から作製されている、かつ / または実質的に、同じサイズ、形状、重量、及び組成である、上記のいずれかに記載の剤形。

2 0 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、0 . 1 m g ~ 5 m g の範囲内の平均個別重量を有する、上記のいずれかに記載の剤形。

2 1 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、1 0 m g ~ 5 0 0 m g の範囲内の全重量を有する、上記のいずれかに記載の剤形。

2 2 . 前記 1 個または複数個の粒子 A の全含有率が、前記剤形の全重量に基づいて合計 1 0 重量 % ~ 8 0 重量 % になる、上記のいずれかに記載の剤形。

2 3 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、前記剤形の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらしようなタンパレジスタントである、上記のいずれかに記載の剤形。

2 4 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、少なくとも 3 0 0 N の破壊強度を有する、上記のいずれかに記載の剤形。

2 5 . 前記 1 個または複数個の粒子 A が、前記剤形中に含有される前記薬理学的活性成分 a の全量を含む、上記のいずれかに記載の剤形。

2 6 . 粒子 A が、1 種のための薬理学的活性成分 a を含む、上記のいずれかに記載の剤形。

2 7 . 粒子 A が、2 種以上の薬理学的活性成分 a の組合せを含む、上記 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の剤形。

2 8 . 粒子 A が、崩壊剤、抗酸化剤、及び可塑剤からなる群から選択される追加の医薬品

添加剤を含む、上記のいずれかに記載の剤形。

29．前記1個または複数個の粒子Aが、熱溶融押出によって熱成形されている、上記のいずれかに記載の剤形。

30．前記粒子（複数可）Aが、30分後に、0.1M HCl 600ml、pH1で、かつ75rpmでのin vitro条件下で、USP装置IIを使用して、

粒子（複数可）A中に元々含有された前記薬理学的活性成分aの少なくとも80重量%、及び/または

粒子（複数可）A中に元々含有された前記薬理学的活性成分bの少なくとも80%を放出する、上記のいずれかに記載の剤形。

31．前記ポリマーマトリックスが、ポリアルキレンオキシドを含む、上記のいずれかに記載の剤形。

32．前記ポリマーマトリックスが、ポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、及びポリプロピレンオキシド、またはそれらのコポリマーから選択されるポリアルキレンオキシドを含む、上記のいずれかに記載の剤形。

33．前記ポリマーマトリックスが、ポリエチレンオキシドを含む、上記のいずれかに記載の剤形。

34．前記ポリマーマトリックスが、少なくとも200,000g/molの平均分子量を有するポリアルキレンオキシドを含む、上記のいずれかに記載の剤形。

35．前記ポリマーマトリックスが、1,000,000g/mol~15,000,000g/molの範囲の平均分子量を有するポリアルキレンオキシドを含む、上記のいずれかに記載の剤形。

36．前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記粒子（複数可）Aの全重量に基づいて少なくとも25重量%の範囲にある、上記のいずれかに記載の剤形。

37．前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記剤形の全重量に基づいて、かつ/または前記粒子（複数可）Aの全重量に基づいて25~80重量%の範囲内である、上記のいずれかに記載の剤形。

38．前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記剤形の全重量に基づいて、かつ/または前記粒子（複数可）Aの全重量に基づいて50±20重量%の範囲にある、上記のいずれかに記載の剤形。

39．前記薬理学的活性成分bの全量が、前記粒子A中に含有されている、上記のいずれかに記載の剤形。

40．前記薬理学的活性成分bのポーションb_Aが、前記粒子A中に含有されていて、前記薬理学的活性成分bのポーションb_Pが、前記粒子Aの外側に、粉末の形態で含有されている、上記のいずれかに記載の剤形。

41．前記薬理学的活性成分bのポーションb_Aが、前記粒子A中に含有されていて、前記薬理学的活性成分bのポーションb_Cが、粒子Aのコーティング中に含有されている、上記1~39のいずれかに記載の剤形。

42．前記薬理学的活性成分bのポーションb_Aが、前記粒子A中に含有されていて、前記薬理学的活性成分bのポーションb_Bが、粒子Aとは異なる1個または複数個の粒子B中に含有されている、上記1~39のいずれかに記載の剤形。

43．前記1個または複数個の粒子Bがそれぞれ、その中に前記薬理学的活性成分bのポーションb_Bが包埋されるポリマーマトリックスを含む、上記42に記載の剤形。

44．前記1個または複数個の粒子Bがそれぞれ、少なくとも300Nの破壊強度を有する、上記42または43に記載の剤形。

45．前記薬理学的活性成分bのポーションb_Aが、前記粒子A中に含有されていて、前記薬理学的活性成分bのポーションb_Gが、粒子Aの外側に、細粒の形態で含有されている、上記1~39のいずれかに記載の剤形。

46．ポーションb_A対ポーションb_P、ポーションb_A対ポーションb_B、ポーションb_A対ポーションb_C、及びポーションb_A対ポーションb_Gの相対重量比がそれぞれ、100:1~1:100の範囲内である、上記40~45のいずれかに記載の剤形。

47. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を含む、上記 42 ~ 46 のいずれかに記載の剤形。

48. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、多糖、デンプン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、アクリラート、ガス放出物質、及び上述のもののいずれかの混合物から選択される崩壊剤を含む、上記 42 ~ 47 のいずれかに記載の剤形。

49. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、クロスカルメロースを崩壊剤として含む、上記 42 ~ 48 のいずれかに記載の剤形。

50. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、クロスカルメロースナトリウム及び / または 化デンプン及び / またはデンプングリコール酸ナトリウムを崩壊剤として含む、上記 42 ~ 49 のいずれかに記載の剤形。

51. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて 10 重量 % ~ 20 重量 % の範囲内の含有率で含む、上記 42 ~ 50 のいずれかに記載の剤形。

52. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 12 重量 % の含有率で含む、上記 42 ~ 51 のいずれかに記載の剤形。

53. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 15 重量 % の含有率で含む、上記 42 ~ 52 のいずれかに記載の剤形。

54. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 20 重量 % の含有率で含む、上記 42 ~ 53 のいずれかに記載の剤形。

55. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて 20.00 ± 6.00 重量 % の範囲内の含有率で含む、上記 42 ~ 54 のいずれかに記載の剤形。

56. 前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて 15 ± 3.0 重量 % の範囲内の含有率で含む、上記 42 ~ 55 のいずれかに記載の剤形。

57. 前記剤形が、カプセル剤または錠剤である、上記のいずれかに記載の剤形。

58. 前記剤形が、増量剤または結合剤を含む外側マトリックス材料を含む、上記のいずれかに記載の剤形。

59. 前記外側マトリックス材料が、二酸化ケイ素、微結晶性セルロース；セルロースエーテル；マンニトール；デキストリン；デキストロース；リン酸水素カルシウム；リン酸三カルシウム、マルトデキストリン；ラクトース；ポリビニルピロリドン；サッカロース；マグネシウム塩；デンプン及び前処理デンプンからなる群から選択される増量剤または結合剤を含む、上記 58 に記載の剤形。

60. 前記外側マトリックス材料が、アルギナート及びキトサンからなる群から選択される増量剤または結合剤を含む、上記 58 または 59 に記載の剤形。

61. 前記増量剤または結合剤材料が、ラクトースである、上記 58 ~ 60 のいずれかに記載の剤形。

62. 前記増量剤または結合剤材料が、マンニトールである、上記 58 ~ 61 のいずれかに記載の剤形。

63. 前記増量剤または結合剤の含有率が、剤形の全重量に基づいて 35 ± 30 重量 % の範囲内である、上記 58 ~ 62 のいずれかに記載の剤形。

64. 前記増量剤または結合剤の前記含有率が、剤形の全重量に基づいて 65 ± 30 重量 % の範囲内である、上記 58 ~ 63 のいずれかに記載の剤形。

65. 疼痛の処置に使用するための、上記のいずれかに記載の剤形。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

向精神作用を有する薬理学的活性成分 a 及び非オピオイド鎮痛薬である薬理学的活性成分 b を含むタンパレジスタント医薬剤形であって；

前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 1 ポーション、及び前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 1 ポーションが、1 個または複数個の粒子 A であって、

- ポリアルキレンオキシドを含むポリマーマトリックスを含み、
- 前記薬理学的活性成分 a 及び前記薬理学的活性成分 b が包埋される、

1 個または複数個の粒子 A 中に含有され；

前記剤形が、0.1 M HCl 600 ml、pH 1 で、かつ 75 rpm で、USP 装置 II を使用して測定される *in vitro* 条件下で、30 分後に、

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 50 重量%；及び

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 50 重量%を放出する、前記タンパレジスタント医薬剤形。

【請求項 2】

前記薬理学的活性成分 a が、オピエート、オピオイド、刺激薬、精神安定薬、及び他の麻薬からなる群から選択される、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

前記薬理学的活性成分 b が、アセチルサリチル酸、アロキシブリン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サルサラート、エテンザミド、サリチル酸モルホリン、ジピロセチル、ベノリラート、ジフルニサル、サリチル酸カリウム、グアセチサル、カルバサラートカルシウム、サリチル酸イミダゾール、フェナゾン、メタミゾールナトリウム、アミノフェナゾン、プロピフェナゾン、ニフェナゾン、アセトアミノフェン（パラセタモール）、フェナセチン、ブセチン、プロバセタモール、リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ピミノール、ネホバム、フルピルチン、ジコノチド、メトキシフルラン、ナビキシモルス、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、メチセルギド、リスリド、フルメドロキソン、スマトリブタン、ナラトリブタン、ゾルミトリブタン、リザトリブタン、アルモトリブタン、エレトリブタン、フロバトリブタン、ビゾチフェン、クロニジン、イブラゾクロム、ジメトチアジン、オキセトロン、フェニルブタゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ケブゾン、インドメタシン、スリダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、アルクロフェナク、ブマジゾン、エトドラク、ロナゾラク、フェンチアザク、アセメタシン、ジフェンピラミド、オキサメタシン、プログルメタシン、ケトロラック、アセクロフェナク、ブフェキサマク、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ピルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、イブプロキサム、デクスイブプロフェン、フルノキサプロフェン、アルミノプロフェン、デクスケトプロフェン、ナプロキシノド、メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ナブメトン、ニフルミン酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリスルファート、プロカゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェブラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、硫酸コンドロイチン、オキシシンコフェン、金チオリンゴ酸ナトリウム、金チオ硫酸ナトリウム、アウラノフィン、オーロチオグルコース、オーロチオプロール、ペニシラミン、ブシラミン、それらの生理学的に許容される塩、ならびに、それらの混合物からなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4】

前記薬理学的活性成分 b 対前記薬理学的活性成分 a の相対重量比が、10 : 1 ~ 150 : 1 の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 5】

前記 1 個または複数個の粒子 A の合計数が、20 ~ 600 の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6】

前記 1 個または複数個の粒子 A が、0.1 mg ~ 5 mg の範囲内の平均個別重量を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 7】

前記 1 個または複数個の粒子 A が、10 mg ~ 500 mg の範囲内の全重量を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 8】

前記 1 個または複数個の粒子 A の全含有率が、前記剤形の全重量に基づいて合計 10 重量% ~ 80 重量%になる、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 9】

前記 1 個または複数個の粒子 A が、前記剤形の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらすようなタンパレジスタントである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 10】

前記 1 個または複数個の粒子 A が、少なくとも 300 N の破壊強度を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 11】

前記 1 個または複数個の粒子 A が、前記剤形中に含有される前記薬理学的活性成分 a の全量を含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 12】

前記ポリマーマトリックスが、少なくとも 200,000 g/mol の平均分子量を有するポリアルキレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 13】

前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記粒子（複数可）A の全重量に基づいて少なくとも 25 重量%の範囲にある、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 14】

前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記剤形の全重量に基づいて、かつ/または前記粒子（複数可）A の全重量に基づいて 25 ~ 80 重量%の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 15】

前記薬理学的活性成分 b の全量が、前記粒子 A 中に含有されている、先行請求項のいずれかに記載の剤形。