

【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25年6月20日(2013.6.20)

【公表番号】特表2012-526047(P2012-526047A)

【公表日】平成24年10月25日(2012.10.25)

【年通号数】公開・登録公報2012-044

【出願番号】特願2012-508819(P2012-508819)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/30	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	9/32	(2006.01)
A 6 1 K	9/34	(2006.01)
A 6 1 K	9/36	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/485	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/30
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	9/32
A 6 1 K	9/34
A 6 1 K	9/36
A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/485
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00

1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【手続補正1】

【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】

複数の非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を含む医薬組成物であって、ここで、前記薬物含有マイクロ粒子は：

(a) 非オピオイド鎮痛薬を含むコア：

(b) 前記コア上に配置され、オピオイド鎮痛薬を含む第一のコーティング；および、

(c) 前記コア上に配置され、水不溶性ポリマーを含む第二のコーティング、
を含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記医薬組成物中における非オピオイド鎮痛薬のオピオイド鎮痛薬に対する重量比が、

少なくとも約20:1である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記非オピオイド鎮痛薬含有コアが、非オピオイド鎮痛薬の粒子を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記オピオイド鎮痛薬コーティングが、さらにバインダーを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記バインダーが、薬理学的に許容される水溶性ポリマーである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記バインダーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポリサッカリド、およびこれらの混合物から成る群より選択される薬理学的に許容される水溶性ポリマーである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記第二のコーティングが、さらに可塑剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記可塑剤が、フタレートを含まないものである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記可塑剤が、グリセロール、グリセロールエステル、アセチル化モノ-またはジグリセリド、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリニアセテート、グリセリルトリプチレート、フタレート、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレート、シトレイト、アセチルクエン酸トリブチルエステル、アセチルクエン酸トリエチルエステル、トリブチルシトレイト、アセチルトリブチルシトレイト、トリエチルシトレイト、グリセロールトリブチレート、セバケート、ジエチルセバケート、ジブチルセバケート、アジペート、アゼレート、ベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマレート、ジエチルフマレート、マレート、ジエチルマレート、オキサレート、ジエチルオキサレート、スクシネート、ジブチルスクシネート、ブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート、ジエチルマロネート、ヒマシ油、およびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記第二のコーティングが、前記非オピオイド鎮痛薬および/または前記オピオイド鎮痛薬の味を実質的にマスキングし、および前記第一のコーティングの下に配置される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記第二のコーティングが、前記コア上に配置される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記第二のコーティングが、胃溶性ポリマーまたは胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記第二のコーティングが、胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；ならびに、前記胃溶性細孔形成剤が、マルトリン(maltrin)、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、Eudragit(登録商標)E100

、Eudragit(登録商標)EPO、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、AEA(登録商標)、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、およびメタクリル酸メチルを主体とするターポリマー、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カルシウムサッカリド(calcium saccharide)、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、酢酸第二鉄、水酸化第二鉄、リン酸第二鉄、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記第二のコーティングが、前記非オピオイド鎮痛薬の放出を実質的に調節する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第二のコーティングが、水溶性ポリマーまたは腸溶性ポリマーをさらに含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；前記水溶性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンギリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースから成る群より選択され；ならびに、前記腸溶性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ポリ酢酸ビニルフタレート、pH-応答性メタクリル酸/メタクリル酸メチルコポリマー、シェラック、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記第一のコーティング上に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記第二のコーティングの水不溶性ポリマーと同一または異なるものである水不溶性ポリマーを含む、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記第三のコーティングが、前記オピオイド鎮痛薬の味を実質的にマスキングする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記水不溶性ポリマーと同一または異なるものである水不溶性ポリマー、および第二のコーティングを含む、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記第三のコーティングが、前記非オピオイド鎮痛薬の味を実質的にマスキングする、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記第三のコーティングが、胃溶性ポリマーまたは胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記第一のコーティング上に配置される香味コーティングをさらに含み、ここで、前記香味コーティングは、甘味剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記甘味剤が、スクラロース、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、およびこ

れらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記第二のコーティングが、前記非オピオイド鎮痛薬の放出を実質的に調節する、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置され、前記第二のコーティングが、前記非オピオイド鎮痛薬の放出を実質的に調節する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記第一のコーティング上に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記第二のコーティングの水不溶性ポリマーと同一もしくは異なるものである水不溶性ポリマーを含むか、または前記第三のコーティングは、甘味を含む香味コーティングを含み；および、前記第三のコーティングは、前記オピオイド鎮痛薬の味を実質的にマスキングする、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記非オピオイド鎮痛薬が、非ステロイド系抗炎症薬であり、前記オピオイド鎮痛薬が、オピオイド鎮痛薬である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記非オピオイド鎮痛薬が、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ジクロフェナクカリウム、エトドラク、スリンダク、インドメタシン、およびセレコキシブから成る群より選択され：ならびに、前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロコドン、オキシモルフォン、ブブレノルフィン、フェンタニル、およびヒドロモルホンから成る群より選択される、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記非オピオイド鎮痛薬が、アセトアミノフェンを含み、前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロコドンを含む、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記第一のコーティング上に配置され、甘味剤を含む香味コーティングをさらに含み、ここで、前記第二のコーティングは、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記第二のコーティングが、エチルセルロースを含み、ならびに前記第三のコーティングが、スクロース、および所望される場合はバインダーを含む、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

非オピオイド鎮痛薬含有粒子の第二の群をさらに含み、ここで、前記非オピオイド鎮痛薬含有粒子の第二の群は：

(i) 前記非オピオイド鎮痛薬を含む第二のコア；および、

(i i) 前記第二のコア上に配置され、水不溶性ポリマーを含む第四のコーティングであって、ここで、前記第四のコーティングの前記水不溶性ポリマーは、前記第二のコーティングの水不溶性ポリマーと同一または異なるものである、第四のコーティング、を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記第四のコーティングが、水溶性ポリマーまたは腸溶性ポリマーをさらに含む、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記第四のコーティングの前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エ

チルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸 - メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；前記水溶性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースから成る群より選択され；ならびに、前記腸溶性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ポリ酢酸ビニルフタレート、pH - 応答性メタクリル酸 / メタクリル酸メチルコポリマー、シェラック、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記第四のコーティングが、胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸 - メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；ならびに、前記胃溶性細孔形成剤が、マルトリン、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、Eudragit (登録商標) E100、Eudragit (登録商標) EPO、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、AEA (登録商標)、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、およびメタクリル酸メチルを主体とするターポリマー、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カルシウムサッカリド、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、酢酸第二鉄、水酸化第二鉄、リン酸第二鉄、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

請求項1に記載の組成物、および1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤を含む、剤形。

【請求項41】

請求項30に記載の組成物、および1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤を含む、剤形。

【請求項42】

請求項35に記載の組成物、および1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤を含む、剤形。

【請求項43】

前記剤形が、崩壊剤、ならびに糖アルコールおよび / またはサッカリドを含む速分散性顆粒剤をさらに含む、請求項40～42のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項44】

速分散性顆粒剤の薬物含有マイクロ粒子に対する重量比が、約5 / 1から約1 / 1の範囲である、請求項43に記載の剤形。

【請求項45】

前記ODTが、USP<701>崩壊試験、に従って試験した場合に、約30秒以内で実質的に崩壊する、請求項43に記載の剤形。

【請求項46】

前記ODTが、USP装置1 (バスケット@、100 rpm) または装置2 (パドル@、50 rpm) を用いて、pH 1.2のバッファー 900 mL 中で溶解性試験を行った場合に、前記非オピオイド鎮痛薬の総量の少なくとも約75%、および前記オピオイド鎮痛薬の少なくとも約75%を30分以内に放出する、請求項43に記載の剤形。

【請求項47】

ODTの形態であり、500 mg のアセトアミノフェンおよび5 mg の酒石酸水素ヒドロコドンを含み、ここで、前記ODTは、アセトアミノフェンのC_{max}が80～125

%である 6115 ng / mL、酒石酸水素ヒドロコドンの C_{m a x} が 80 ~ 125 %である 20.14 ng / mL、アセトアミノフェンの AUC が 80 ~ 125 %である 19920 ng · 時間 / mL、および酒石酸水素ヒドロコドンの AUC が 80 ~ 125 %である 141 ng · 時間 / mL である、請求項 4 3 に記載の剤形。

【請求項 4 8】

ODT の形態であり、300 mg のアセトアミノフェンおよび 10 mg の酒石酸水素ヒドロコドンを含み、ここで、前記 ODT は、アセトアミノフェンの C_{m a x} が 80 ~ 125 % の 3915 ng / mL、酒石酸水素ヒドロコドンの C_{m a x} が 80 ~ 125 % の 40.53 ng / mL、アセトアミノフェンの AUC が 80 ~ 125 % の 12794 ng · 時間 / mL、および酒石酸水素ヒドロコドンの AUC が 80 ~ 125 % の 280 ng · 時間 / mL である、請求項 4 3 に記載の剤形。

【請求項 4 9】

前記崩壊剤が、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、およびこれらの混合物から成る群より選択され、ならびに前記糖アルコールまたはサッカリドが、マンニトール、キシリトール、マルトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、スクラロース、マルトース、およびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 4 3 に記載の剤形。

【請求項 5 0】

前記高用量 / オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子の平均粒子サイズが約 400 μm 未満であり、前記速分散性顆粒剤の平均粒子サイズが約 300 μm 未満であり、前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび / またはサッカリドの平均粒子サイズが約 30 μm 未満である、請求項 4 7 に記載の剤形。

【請求項 5 1】

請求項 1 に記載の医薬組成物を作製するための方法であつて：

(1) 非オピオイド鎮痛薬を含むコアを作製する工程：

(2) 工程 (1) の前記非オピオイド鎮痛薬含有コアをオピオイド鎮痛薬層でコーティングし、それによって非オピオイド / オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を形成させる工程；および、

(3) 工程 (1) の前記非オピオイド鎮痛薬含有コア、および / または工程 (2) の前記非オピオイド / オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーを含む第二のコーティングでコーティングする工程、

を含む、方法。

【請求項 5 2】

前記コーティング工程 (3) が、工程 (2) の非オピオイド / オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーを含む味マスキング層でコーティングすることを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記コーティング工程 (3) が、工程 (1) の非オピオイド鎮痛薬含有コアを、水不溶性ポリマーを含む持続放出コーティングでコーティングすることを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記工程 (1) が、前記非オピオイド鎮痛薬の粒子の粉碎、および所望される場合は行ってもよい篩い；前記非オピオイド鎮痛薬の粒子の、少なくとも 1 つの薬理学的に許容される賦形剤と共に進行造粒；不活性コア上への前記非オピオイド鎮痛薬の層形成；または、前記非オピオイド鎮痛薬および少なくとも 1 つの薬理学的に許容される賦形剤の押出し加工および球形成、を含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記コーティング工程 (2) が、オピオイド鎮痛薬、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、を含むオピオイド鎮痛薬溶液でコーティングすることを

含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記コーティング工程（2）が、流動床コーラーで行われる、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記コーティング工程（3）が、水不溶性ポリマーおよび薬理学的に許容される溶媒を含むポリマー溶液によるコーティングを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記コーティング工程（3）が、流動床コーラーまたはコアセルベーションで行われる、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

工程（1）の非オピオイド鎮痛薬含有コアおよび／または工程（2）の非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、シーラントコーティングでコーティングすることをさらに含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 6 0】

工程（1）の非オピオイド鎮痛薬含有コアを、水不溶性ポリマーを含む第二の味マスキング層でコーティングすることをさらに含み、ここで、各味マスキング層の前記水不溶性ポリマーは、同一または異なるものである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 1】

工程（2）の非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、甘味を含む香味コーティングでコーティングすることをさらに含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 2】

請求項 4 0 に記載の剤形を作製する方法であって：

（1）前記非オピオイド鎮痛薬を含むコアを作製する工程：

（2）工程（1）の非オピオイド鎮痛薬含有コアを、水不溶性ポリマー、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合は可塑剤、を含む持続放出コーティングでコーティングする工程；

（3）工程（2）の持続放出コーティングされた非オピオイド鎮痛薬含有コアを、オピオイド鎮痛薬、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、でコーティングし、それによって非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を形成させる工程；

（4）工程（3）の非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーおよび薬理学的に許容される溶媒を含む味マスキングコーティングで；または、甘味剤、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、を含む香味コーティングでコーティングする工程；

（5）工程（4）の味マスキングされたまたは香味コーティングされた高用量／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を、少なくとも 1 つの薬理学的に許容される賦形剤と混合する工程；および、

（6）錠剤またはカプセル剤を形成する工程、
を含む、方法。

【請求項 6 3】

（i）前記非オピオイド鎮痛薬を含むコアの第二の群を作製する工程であって、ここで、工程（1）および（i）の非オピオイド鎮痛薬含有コアは、同一または異なるものである、工程；

（ii）工程（i）の非オピオイド鎮痛薬含有コアの第二の群を、味マスキング層でコーティングし、それによって味マスキングされた非オピオイド鎮痛薬含有コアを形成する工程；

をさらに含み、
ここで：

工程（5）が、工程（4）の味マスキングされたまたは香味コーティングされた非オピ

オイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子、および工程（i i）の味マスキングされた非オピオイド鎮痛薬含有コアを混合することをさらに含む、

請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

(i) 各々の平均粒子サイズが約30μm未満である崩壊剤、ならびに糖アルコール、および／またはサッカリドを造粒し、それによって平均粒子サイズが約300μm未満である速分散性微粒剤を形成する工程；

をさらに含み、

ここで：

工程（5）が、工程（4）の味マスキングされた非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子、および工程（i）の速分散性微粒剤を混合することをさらに含み；ならびに、

工程（6）が、工程（5）の混合物を圧縮し、それによってODTを形成することを含む、

請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

(a) 前記非オピオイド鎮痛薬を含むコアの第二の群を作製する工程であって、ここで、工程（1）および工程（a）の非オピオイド鎮痛薬含有コアは、同一または異なるものである、工程；

(b) 工程（a）のコアの第二の群を、味マスキング層でコーティングし、それによって味マスキングされた非オピオイド鎮痛薬含有コアを形成する工程；

をさらに含み、

ここで：

工程（5）が、工程（4）の味マスキングされた非オピオイド／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子、および工程（a）の速分散性微粒剤を混合することを含み；ならびに、

工程（6）が、工程（5）の混合物を圧縮し、それによってODTを形成することを含む、

請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

請求項 3 1 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、疼痛の治療薬剤。