

【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、グリセリルトリアセテート、グリセリルトリブチレート、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、シトレート、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、トリブチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、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 (m a l t r i n)、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、E u d r a g i t (登録商標) E 1 0 0

、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ート、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

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、ブプレノルフィン、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ートスクシネート、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_{max} が $80\sim125\%$ である 20.14 ng/mL 、アセトアミノフェンのAUCが $80\sim125\%$ である $19920\text{ ng}\cdot\text{時間/mL}$ 、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが $80\sim125\%$ である $141\text{ ng}\cdot\text{時間/mL}$ である、請求項43に記載の剤形。

【請求項48】

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_{max} が $80\sim125\%$ の 3915 ng/mL 、酒石酸水素ヒドロコドンの C_{max} が $80\sim125\%$ の 40.53 ng/mL 、アセトアミノフェンのAUCが $80\sim125\%$ の $12794\text{ ng}\cdot\text{時間/mL}$ 、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが $80\sim125\%$ の $280\text{ ng}\cdot\text{時間/mL}$ である、請求項43に記載の剤形。

【請求項49】

前記崩壊剤が、クロスボビドン、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43に記載の剤形。

【請求項50】

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 $400\text{ }\mu\text{m}$ 未満であり、前記速分散性顆粒剤の平均粒子サイズが約 $300\text{ }\mu\text{m}$ 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 $30\text{ }\mu\text{m}$ 未満である、請求項47に記載の剤形。

【請求項51】

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って：

(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52】

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51に記載の方法。

【請求項53】

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51に記載の方法。

【請求項54】

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つの薬理的に許容される賦形剤と共に行う造粒；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つの薬理的に許容される賦形剤の押し出し加工および球形成、を含む、請求項51に記載の方法。

【請求項55】

前記コーティング工程(2)が、オピオイド鎮痛薬、薬理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、流動床コーターで行われる、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、流動床コータ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；

(i i) 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 3 0 μ m 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 3 0 0 μ m 未満である速分散性微粒剤を形成する工程；

をさらに含む、

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む；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 O D T 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；

をさらに含む、

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 O D T 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。