

【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 12 月 3 日 (2015.12.3)

【公表番号】特表 2014-532078 (P2014-532078A)

【公表日】平成 26 年 12 月 4 日 (2014.12.4)

【年通号数】公開・登録公報 2014-066

【出願番号】特願 2014-536347 (P2014-536347)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/135

A 6 1 P 25/04

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 10 月 15 日 (2015.10.15)

【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】

少なくとも以下のステップ：

a) 中性アクリルポリマーを含む分散液を乾燥し、精製中性アクリルポリマーを得るステップ、

b) 精製中性アクリルポリマーと少なくとも活性薬剤とを混合し、ブレンドを得るステップであり、かつ同時および / または続いて

c) ブレンドをさらに加工して、固形経口剤形を得るステップ、を含む、固形経口剤形を調製する方法。

【請求項 2】

乾燥が、真空乾燥、凍結乾燥、鍋乾燥、オープン乾燥、冷凍乾燥、および / または蒸発により行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ a) において得られた精製中性アクリルポリマーを続いてミル粉碎する、または続いてドライアイスの存在下でミル粉碎する、または続いてミル粉碎し、その後、スクリーンに通す、または続いてドライアイスの存在下でミル粉碎し、その後、スクリーンに通す、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記分散液が水性分散液である、及び / 又は、前記分散液が 20 % (w / w) ~ 50 % (w / w) の中性アクリルポリマーを含む水性分散液である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

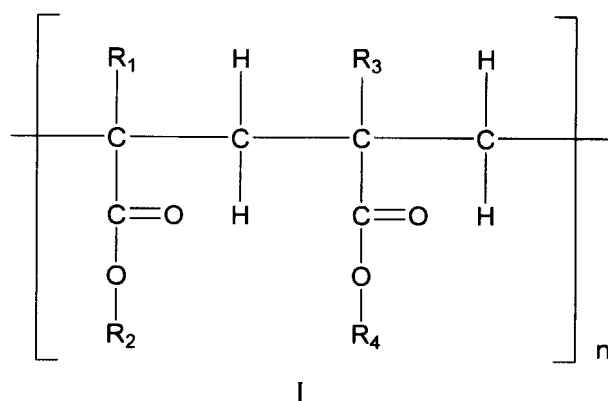
【請求項 5】

前記中性アクリルポリマーが、遊離酸基、遊離アミノ基、または四級アンモニウム基を含有しない、ポリ(メタ)アクリレートである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記中性アクリルポリマーが、構造式 I

【化 3】



(式中、 R_1 および R_3 は、H およびメチルから独立して選択され、 R_2 および R_4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチルから独立して選択され、 n は、コポリマーが少なくとも 100,000 の相対平均分子量を有するように選択される)

を有するコポリマーである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ a) において中性アクリルポリマーを含む分散液の乾燥により得られる精製中性アクリルポリマーが、20 % (w / w) 未満の水を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ c) において、ブレンドに、直接圧縮ステップ、押出ステップ、湿式造粒ステップ、乾式造粒ステップ、ホット成形ステップ、または熱圧縮ステップを施すことにより、さらに加工される、またはブレンドに直接圧縮ステップとその後硬化ステップとを施すことにより、さらに加工される、またはブレンドに溶融押出ステップを施すことにより、さらに加工される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ c) において、ブレンドに押出ステップを施して押出物を得ることにより、さらに加工され、ステップ c) において得られた前記押出物が、続いて、単一剤形に、または多粒子物に、または錠剤の形態の単一剤形に、またはペレットもしくは球の形態の多粒子物に分割される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

活性薬剤が、ACE阻害剤、腺下垂体ホルモン、アドレナリン作動性ニューロン遮断剤、副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイドの生合成阻害剤、アルファ・アドレナリン作動性作動薬、アルファ・アドレナリン作動性拮抗薬、選択的アルファ・2・アドレナリン作動性作動薬、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、男性ホルモン、局所および全身麻酔剤、抗眩溺剤、抗男性ホルモン、抗不整脈剤、抗喘息剤、抗コリン作動剤、抗コリンエステラーゼ剤、抗凝固剤、抗糖尿病剤、下痢止め剤、抗利尿薬、抗嘔吐剤、胃腸運動改善剤、抗てんかん薬、抗エストロゲン薬、抗真菌剤、抗高血圧剤、抗菌剤、抗片頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗新生物剤、抗寄生虫剤、抗パーキンソン病剤、抗血小板剤、抗黄体ホルモン、抗統合失調剤、抗甲状腺剤、鎮咳剤、抗ウイルス剤、非定型抗うつ剤、アザスピロデカンジオン、バルピツレート、ベンゾジアゼピン、ベンゾチアジアジド、ベータ・アドレナリン作動性作動薬、ベータ・アドレナリン作動性拮抗薬、選択的ベータ・1・アドレナリン作動性拮抗薬、選択的ベータ・2・アドレナリン作動性作動薬、胆汁酸塩、体液の体積および組成に影響を及ぼす作用剤、ブチロフェノン、石灰化に影響を及ぼす作用剤、カルシウムチャンネル遮断剤、心臓血管薬、カテコールアミンおよび交感神経作用薬、コリン作動性作動薬、コリンエステラーゼ再活性剤、避妊剤、皮膚用剤、ジフェニルブチルピペリジン、利尿薬、麦角アルカロイド、エストロゲン、神経節遮断剤、神経節刺激剤、ヒダントイン、胃酸制御剤および十二指腸潰瘍の治療剤、造血剤、ヒスタミン、ヒスタミン拮抗薬、ホルモン、5・ヒドロキシトリプタミン拮抗薬、高リポタンパク血症の治療薬、催眠薬、鎮静薬、免疫抑制剤、緩下剤、メチルキサンチン、モンカミン酸化酵素阻害剤、神経筋遮断剤、有機ニトレート、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、腓毒素、フェノチアジン、プロゲスチン、プロスタグランジン、精神障害を治療するための作用剤、レチノイド、ナトリウムチャンネル遮断剤、痙性および急性筋痙攣用の作用剤、スクシンイミド、テストステロン、チオキサンチン、血栓溶解剤、甲状腺剤、三環系抗うつ剤、有機化合物の気管輸送阻害剤、子宮運動に影響を及ぼす薬物、血管拡張剤、ビタミンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、または、

活性薬剤が、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、デゾシン、ジラムプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パバベレツム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それらの薬学的に許容できる塩およびそれらの混合物からなる群から選択されるオピオイド作動薬である、または、

活性薬剤が、アスピリン、セレコキシブ、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベンゾキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、薬学的に許容できるそれらの塩およびそれらの混合物からなる群か

ら選択される非ステロイド性抗炎症剤である、または、
活性薬剤が更にオピオイド拮抗薬を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法
 。

【請求項 1 1】

少なくとも以下のステップ：(i) 精製中性アクリルポリマーと活性薬剤とを押出成形器中で混合するステップ、または、精製中性アクリルポリマー、活性薬剤、およびポリエチレンオキシドを押出成形器中で混合するステップ、(i i) 混合物をストランドとして押出するステップ、(i i i) ストランドを冷却するステップ、および(i v) ストランドを単位用量に分割するステップを含む、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の固形経口剤を調製する方法。

【請求項 1 2】

精製中性アクリルポリマー、および予防または治療有効量の活性薬剤を含む固形経口剤形。

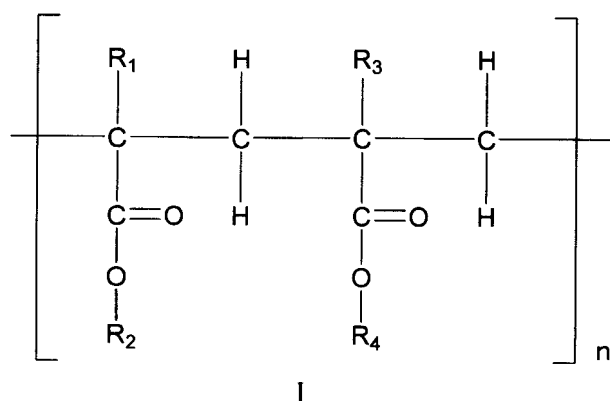
【請求項 1 3】

前記精製中性アクリルポリマーが中性アクリルポリマーを含む分散液を乾燥して得られ、前記中性アクリルポリマーが、遊離酸基、遊離アミノ基、または四級アンモニウム基を含有しない、ポリ(メタ)アクリレートである、請求項 1 2 に記載の固形経口剤形。

【請求項 1 4】

前記中性アクリルポリマーが、アクリル酸($C_1 \sim C_8$)アルキルエステルおよび/またはメタクリル酸($C_1 \sim C_8$)アルキルエステルのコポリマーまたはホモポリマー、またはアクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルのコポリマー、または構造式 I

【化 2】



(式中、 R_1 および R_3 は、H およびメチルから独立して選択され、
 R_2 および R_4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル
 またはオクチルから独立して選択され、
 n は、コポリマーが少なくとも 1 0 0 , 0 0 0 の相対平均分子量を有するように選択される)

を有するコポリマーである、請求項 1 2 または 1 3 に記載の固形経口剤形。

【請求項 1 5】

前記中性アクリルポリマーが、6 0 0 , 0 0 0 ~ 1 , 0 0 0 , 0 0 0 の相対平均分子量を有する、請求項 1 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項 1 6】

5 0 % (w / w) 超の精製中性アクリルポリマーを含む、請求項 1 2 から 1 5 のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項 1 7】

6 0 % (w / w) ~ 9 0 % (w / w) の精製中性アクリルポリマーを含む、及び/又は、1 % (w / w) ~ 5 0 % (w / w) の活性薬剤を含む、及び/又は、ポリマー、ポロキサマー、膨張剤、放出調節剤、可塑剤、安定剤、希釈剤、滑沢剤、結合剤、造粒助剤、着

色剤、香味剤、および流動促進剤からなる群から選択される少なくとも1種の賦形剤を含む、及び/又は、ポリエチレンオキシドを含む、請求項12から16のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項18】

- 50% (w/w) ~ 90% (w/w) の精製中性アクリルポリマー、
- 5% (w/w) ~ 50% (w/w) の活性薬剤、および
- 5% (w/w) ~ 40% (w/w) のポリエチレンオキシド、

を含む、

請求項12から17のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項19】

前記固形経口剤形が、精製中性アクリルポリマーおよび活性薬剤を含むマトリックス製剤を含む、請求項12から18のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項20】

前記マトリックス製剤が、更にポリエチレンオキシドを含む、及び/又は、制御放出マトリックス製剤である、請求項19に記載の固形経口剤形。

【請求項21】

前記マトリックス製剤が、単一剤形の形態にある、または錠剤の形態にある、または多粒子の形態にある、またはペレットもしくは球の形態である、請求項19または20に記載の固形経口剤形。

【請求項22】

活性薬剤が、ACE阻害剤、腺下垂体ホルモン、アドレナリン作動性ニューロン遮断剤、副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイドの生合成阻害剤、アルファ-アドレナリン作動性作動薬、アルファ-アドレナリン作動性拮抗薬、選択的アルファ-2-アドレナリン作動性作動薬、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、男性ホルモン、局所および全身麻酔剤、抗眩暈剤、抗男性ホルモン、抗不整脈剤、抗喘息剤、抗コリン作動剤、抗コリンエステラーゼ剤、抗凝固剤、抗糖尿病剤、下痢止め剤、抗利尿薬、抗嘔吐剤、胃腸運動改善剤、抗てんかん薬、抗エストロゲン薬、抗真菌剤、抗高血圧剤、抗菌剤、抗片頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗新生物剤、抗寄生虫剤、抗パーキンソン病剤、抗血小板剤、抗黄体ホルモン、抗統合失調剤、抗甲状腺剤、鎮咳剤、抗ウイルス剤、非定型抗うつ剤、アザスピロデカンジオン、バルピツレート、ベンゾジアゼピン、ベンゾチアジアジド、ベータ-アドレナリン作動性作動薬、ベータ-アドレナリン作動性拮抗薬、選択的ベータ-1-アドレナリン作動性拮抗薬、選択的ベータ-2-アドレナリン作動性作動薬、胆汁酸塩、体液の体積および組成に影響を及ぼす作用剤、ブチロフェノン、石灰化に影響を及ぼす作用剤、カルシウムチャンネル遮断剤、心臓血管薬、カテコールアミンおよび交感神経作用薬、コリン作動性作動薬、コリンエステラーゼ再活性剤、避妊剤、皮膚用剤、ジフェニルブチルピペリジン、利尿薬、麦角アルカロイド、エストロゲン、神経節遮断剤、神経節刺激剤、ヒダントイン、胃酸制御剤および十二指腸潰瘍の治療剤、造血剤、ヒスタミン、ヒスタミン拮抗薬、ホルモン、5-ヒドロキシトリプタミン拮抗薬、高リボタンバク血症の治療薬、催眠薬、鎮静薬、免疫抑制剤、緩下剤、メチルキサンチン、モンカミン酸化酵素阻害剤、神経筋遮断剤、有機ニトレート、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、非オピオイド鎮痛薬、膵酵素、フェノチアジン、プロゲスチン、プロスタグランジン、精神障害を治療するための作用剤、レチノイド、ナトリウムチャンネル遮断剤、痙攣および急性筋痙攣用の作用剤、スクシンイミド、テストステロン、チオキサンチン、血栓溶解剤、甲状腺剤、三環系抗うつ剤、有機化合物の気管輸送阻害剤、子宮運動に影響を及ぼす薬物、血管拡張剤、ビタミンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、または、

活性薬剤が、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン (diamorphone)、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピバノン、エブタゾ

シン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パバベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容できるそれらの塩およびそれらの混合物からなる群から選択されるオピオイド作動薬である、または、

活性薬剤が、アスピリン、セレコキシブ、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベンゾキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、薬学的に許容できるそれらの塩およびそれらの混合物からなる群から選択される非ステロイド性抗炎症剤である、または、

活性薬剤が更にオピオイド拮抗薬を含む、請求項 1 2 から 2 1 のいずれか一項に記載の固形経口剤形。

【請求項 2 3】

活性薬剤が、アミフェナゾール、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、ナロキソン、ナルブフィン、ナロルフィン、ジニコチン酸ナロルフィン、ナルメフェン、ナダイド、レバロルファン、シクロゾシン、薬学的に許容できるそれらの塩およびそれらの混合物からなる群から選択されるオピオイド拮抗薬をさらに含む、請求項 1 2 から 2 2 のいずれかに記載の固形経口剤形。

【請求項 2 4】

活性薬剤がオピオイド作動薬であり、前記剤形が、USP 装置 II を使用して、50 rpm で 40 % EtOH を含む 900 mL の 0.1 N HCl (pH 1.5) 中において、1 時間目に放出されるオピオイド作動薬の量が、USP 装置 II を使用して、50 rpm で EtOH を含まない 900 mL の 0.1 N HCl (pH 1.5) 中において、1 時間目に放出されるオピオイド作動薬の量の 25 % (w/w) 以内であるインビトロ溶出速度を提供する、請求項 1 2 から 2 3 のいずれかに記載の固形経口剤形。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法により得られる、固形経口剤形。

【請求項 2 6】

精製中性アクリルポリマー。

【請求項 2 7】

前記精製中性アクリルポリマーが中性アクリルポリマーを含む分散液を乾燥して得られ、前記中性アクリルポリマーが、遊離酸基、遊離アミノ基、または四級アンモニウム基を含有しない、ポリ(メタ)アクリレートである、請求項 2 6 に記載の精製中性アクリルポリマー。

【請求項 2 8】

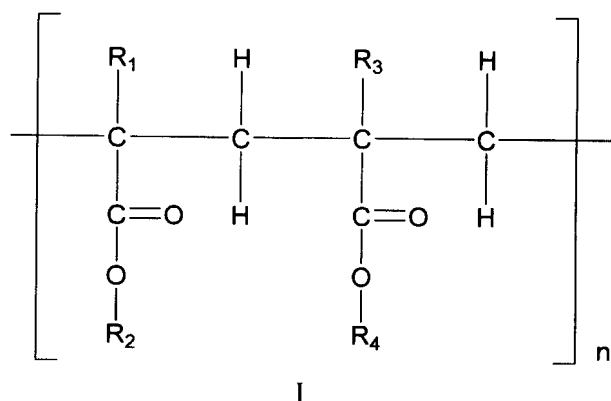
中性アクリルポリマーを含む水性分散液を真空乾燥、オープン乾燥、または冷凍乾燥することにより得られる、請求項 2 6 または 2 7 に記載の精製中性アクリルポリマー。

【請求項 2 9】

中性アクリルポリマーが、アクリル酸 (C₁ ~ C₈) アルキルエステルおよび / または

メタクリル酸 ($C_1 \sim C_8$) アルキルエステルのコポリマーまたはホモポリマー、または、構造式 I

【化 4】



(式中、 R_1 および R_3 は、H およびメチルから独立して選択され、
 R_2 および R_4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル
 またはオクチルから独立して選択され、
 n は、コポリマーが少なくとも 100,000 の相対平均分子量を有するように選択され
 る)
 を有するコポリマーである、請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の精製中性アクリ
 ルポリマー。

【請求項 30】

(i) 請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の精製中性アクリルポリマーおよび (i i) 活性薬剤を含む、バルク粉末。

【請求項 31】

固形経口剤形の調製における、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の精製中性アクリルポリマーの使用。

【請求項 32】

固形経口剤形の調製における、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の精製中性アクリルポリマーおよび活性薬剤を含むブレンド、または、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の精製中性アクリルポリマー、活性薬剤およびポリエチレンオキシドを含むブレンドの使用。

【請求項 33】

ブレンドが、バルク粉末の形態にある、または、
 ブレンドが、20% (w/w) 未満の水を含む、及び / 又は、
 ブレンドが、10% (w/w) 未満の有機溶媒を含む、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 34】

請求項 12 から 25 のいずれか一項に記載の固形経口剤形の調製における、請求項 31 から 33 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 35】

疼痛治療のための医薬の製造における、請求項 12 から 25 のいずれか一項に記載の固形経口剤形の使用であって、固形経口剤形がオピオイド作動薬を含む、使用。