

【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17日(2015.12.17)

【公表番号】特表2015-500273(P2015-500273A)

【公表日】平成27年1月5日(2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-545381(P2014-545381)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/485	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/44
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/02
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00
A 6 1 K	31/485
	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月22日(2015.10.22)

【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】

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であつて、前記混合物が、

(1) 10,000から200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも 1 つの活性剤と
を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2】

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 80,000 超の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ(-カプロラクトン)と、

(2) 少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも 1 つの活性剤と
を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3】

前記ポリ(-カプロラクトン)が、45,000 から 200,000、または 105,000 から 200,000 の概算数平均分子量を有する、請求項 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 4】

前記ポリ(-カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の 40 重量% から 85 重量%、または 50 重量% 未満の量で存在する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 5】

前記ポリエチレンオキシドが、40,000 から 1,000,000 未満、または 50,000 から 300,000、または 50,000 から 200,000 の概算重量平均分子量を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 6】

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも 10 重量%、少なくとも 13 重量%、少なくとも 15 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 25 重量%、または少なくとも 30 重量% の量で存在する、あるいは、ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の 10 ~ 40 重量%、13 ~ 40 重量%、15 ~ 40 重量%、20 ~ 40 重量%、25 ~ 40 重量%、30 ~ 40 重量%、または 15 ~ 35 重量% の量で存在する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 7】

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも 1 つのさらなる遅延剤を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 8】

前記遅延剤が、長鎖(C_8 ~ C_{50})置換または非置換炭化水素の群から選択される、請求項 7 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 9】

前記遅延剤が、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油および植物油、ならびにワックスからなる長鎖(C_8 ~ C_{50})置換または非置換炭化水素の群から選択される、請求項 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 10】

前記遅延剤がベヘン酸グリセリルである、請求項 9 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 11】

前記遅延剤が、前記徐放性マトリックス製剤の 0.1 重量% から 10 重量% の量で存在する、または、前記遅延剤が、ベヘン酸グリセリルであり、2 重量% から 7 重量% の量で存在する、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 12】

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも 10 重量%、少なくとも 12.5 重量%、または少なくとも 15 重量% の量で存在する、あるいは、前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の 10 ~ 30 重量%、10 ~ 25 重量%、または 12.5 ~ 25 重量% の量で存在する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形

。

【請求項 1 3】

活性剤が、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、ベンジルモルフィン、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、デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフィン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニルおよび誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、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、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルフィン、ノルピバノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペントゾシン、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、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、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、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択されるオピオイド鎮痛薬である、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 4】

前記オピオイド鎮痛薬が、コデイン、モルフィン、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 5】

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドン塩酸塩である、請求項 1 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 6】

前記オピオイド鎮痛薬がオキシコドン塩酸塩であり、剤形が 5 mg から 500 mg、または、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または 160 mg のオキシコドン塩酸塩を含む、請求項 1 5 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 7】

前記オキシコドン塩酸塩が、前記徐放性マトリックス製剤の 15 重量 % 超の量で存在する、請求項 1 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 8】

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォン塩酸塩である、請求項 1 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 9】

1 mg から 500 mg、または、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg 60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または 160 mg のオキシモルフォン塩酸塩を含む、請求項 1 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 0】

前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォン塩酸塩である、請求項 1 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 1】

1 m g から 1 0 0 m g、または、2 m g、4 m g、5 m g、8 m g、1 2 m g、1 5 m g、1 6 m g、2 4 m g、2 5 m g、3 2 m g、4 8 m g、5 0 m g、6 4 m g、または7 5 m g のヒドロモルフォン塩酸塩を含む、請求項 2 0 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 2】

前記活性剤がオピオイド拮抗薬である、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 3】

前記オピオイド拮抗薬が、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、および以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物溶媒和物、ならびに混合物からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 4】

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が 1 m g から 1 0 0 m g、または、2 . 5 m g、5 m g、1 0 m g、1 5 m g、2 0 m g、3 0 m g、4 0 m g、5 0 m g または 6 0 m g のナルトレキソン塩酸塩を含む、請求項 2 3 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 5】

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が 1 m g から 1 0 0 m g のナルトレキソン塩酸塩を含み、前記ナルトレキソン塩酸塩が前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも 1 0 重量 % の量で存在する、請求項 2 3 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 6】

前記徐放性マトリックス製剤が多粒子形態にある、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 7】

前記多粒子が、0 . 1 から 5 m m、または 0 . 1 から 2 m m、または 0 . 5 から 2 m m、または 2 から 5 m m の範囲の直径を有する、請求項 2 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 8】

前記多粒子がカプセル内に配置される、請求項 2 6 または 2 7 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 9】

前記徐放性マトリックス製剤が錠剤の形態である、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 0】

前記徐放性マトリックス製剤が熱処理されている、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 1】

前記徐放性マトリックス製剤が硬化している、請求項 3 0 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 2】

前記徐放性マトリックス製剤が溶融成形されている、請求項 3 0 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 3】

前記徐放性マトリックス製剤が溶融押出法、キャスティング法、射出成形法、または高温を同時に適用する直接圧縮により成形されている、請求項 3 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 4】

前記徐放性マトリックス製剤が直接圧縮により成形されている、請求項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 3 5】

U S P バスケット法により 1 0 0 r p m で 3 7 の人工胃液 9 0 0 m l 中で測定されたとき、1 2 . 5 % から 5 5 % (重量 %) の活性剤が 60 分後に放出され、2 5 % から 6 5

% (重量%)の活性剤が120分後に放出され、45%から85% (重量%)の活性剤が240分後に放出され、55%から95% (重量%)の活性剤が360分後に放出される、インビトロにおける前記活性剤の放出速度をもたらす、及び/又は、

U S P バスケット法により 100 rpm で 37 の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、10%から30% (重量%)の活性剤が30分後に放出され、20%から50% (重量%)の活性剤が60分後に放出され、30%から65% (重量%)の活性剤が120分後に放出され、45%から85% (重量%)の活性剤が240分後に放出され、60%から95% (重量%)の活性剤が360分後に放出される、前記活性剤のインビトロ溶出速度をもたらす、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 36】

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、またはオキシモルフォン塩酸塩である、請求項 35 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 37】

アルコール抽出に対して抵抗性である、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 38】

U S P 装置 1 (バスケット)において 100 rpm で 40% エタノールを含む 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット)において 100 rpm でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 20% ポイント、15 ポイント、10 ポイント、または 5 ポイントを超えて逸脱しない、30 分間、60 分間、120 分間、240 分間、または 360 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 39】

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、オキシモルフォン塩酸塩、またはナルトレキソン塩酸塩である、請求項 37 または 38 に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 40】

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも 1 つの遅延剤をさらに含む、請求項 37 から 39 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 41】

粉碎に対して抵抗性である、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 42】

コーヒーミル中で 10 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 85% の、少なくとも 90% の、または少なくとも 95% のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び/又は、

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 75% の、少なくとも 80% の、少なくとも 85% の、または少なくとも 90% のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び/又は、

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 65% の、少なくとも 70% の、少なくとも 80% の、または少なくとも 85% のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び/又は、

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 60% の、少なくとも 65% の、少なくとも 70% の、少なくとも 75% の、または少なくとも 80% のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び/又は、

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 55% の、少なくとも 60% の、少なくとも 70% の、または少なくとも 75% のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び/又は、

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 45 % の、少なくとも 55 % の、少なくとも 65 % の、少なくとも 70 % の、少なくとも 75 % の、少なくとも 80 % の、または少なくとも 85 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、請求項 1 から 41 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

【請求項 4 3】

請求項 1 から 42 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形を調製する方法であって、

1. 前記ポリ (- カプロラクトン)、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤、および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を組み合わせて配合物を形成するステップ、

2. ステップ 1 からの前記配合物を単軸容積測定ディスペンサーに供給するステップ、

3. 前記ディスペンサーから二軸押出機に前記配合物を計量して供給し、前記配合物を高温でストランドに加工するステップ、

4. ステップ 3 からの前記ストランドを前記押出機から引き出し、前記ストランドを冷却するステップ、ならびに

5. ステップ 4 からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ、またはステップ 4 からの前記冷却したストランドをブレードにより錠剤スライスに切断することによってスライスを提供するステップ

を含む、方法。

【請求項 4 4】

6. 二軸押出機にステップ 5 からの前記ペレットを計量して供給し、前記ペレットを高温でストランドに加工するステップ、

7. 前記ストランドを引き出し冷却するステップ、および

8. 前記冷却したストランドをペレットに切断することによりペレット化するステップをさらに含む、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記ポリ (- カプロラクトン) が、 $840 \mu\text{m}$ 以下の直径を有するフレークまたは粉碎材料の形態でステップ 1 において使用される、請求項 43 または 44 に記載の、徐放性固形医薬剤形を調製する方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 から 42 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形を調製する方法であって、

1. 前記ポリ (- カプロラクトン) を除いた、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を配合して、第 1 の組成物を形成するステップ、

2. ステップ 1 の前記第 1 の組成物を、第 1 の単軸アセンブリが取り付けられた第 1 の容積測定ディスペンサーの第 1 のホッパに供給するステップ、

3. ポリ (- カプロラクトン) を第 2 の組成物として、前記第 1 の軸アセンブリよりも大きい第 2 の軸アセンブリが取り付けられた第 2 の容積測定ディスペンサーの第 2 のホッパに供給するステップ、

4. 前記 2 つのディスペンサーの供給速度を、前記第 1 および第 2 の組成物の相対的比率により較正して、総供給速度を得るステップ、

5. 二軸押出機に前記第 1 および第 2 の組成物を計量して供給し、得られた押出物を高温でストランドに加工するステップ、

6. ステップ 5 からの前記ストランドを引き出し、冷却するステップ、ならびに

7. ステップ 6 からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ

を含む、方法。

【請求項 4 7】

疼痛の治療において使用するための請求項 1 から 42 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形であって、前記活性剤がオピオイド鎮痛薬である、徐放性固形医薬剤形。

【請求項 4 8】

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における10,000から1,000,
000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドの使用であって、前記
徐放性マトリックス製剤が活性剤およびポリ(-カプロラクトン)をさらに含む、徐放
性固体剤形にアルコール抽出に対する抵抗性を付与するための使用。

【請求項 4 9】

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における10,000から200,000の概算
数平均分子量を有するポリ(-カプロラクトン)の、前記徐放性固体剤形に
粉碎に対する抵抗性を付与するための使用であって、前記徐放性マトリックス製剤が活性
剤および10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエ
チレンオキシドをさらに含む、使用。