

【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 1 1 1

A 6 1 K 31/485

【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形医薬剤形であって、前記混合物が、

( 1 ) 1 0 , 0 0 0 から 2 0 0 , 0 0 0 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 ) 約 1 0 , 0 0 0 から 1 , 0 0 0 , 0 0 0 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、徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形であって、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、徐放性固形医薬剤形。

【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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【請求項8】

前記遅延剤が、長鎖( $C_8 \sim C_{50}$ )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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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( $C_8 \sim C_{50}$ )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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

。

## 【請求項 13】

活性剤が、アルフェentanil、ア ril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、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジビパノン、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、メトボン、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、ノルビパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、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、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、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、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 12 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 14】

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 13 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 15】

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 14 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 16】

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 m g から 5 0 0 m g、または、5 m g、7 . 5 m g、1 0 m g、1 5 m g、2 0 m g、3 0 m g、4 0 m g、4 5 m g、5 0 m g、6 0 m g、8 0 m g、9 0 m g、1 0 0 m g、1 2 0 m g または 1 6 0 m g のオキシコドン塩酸塩を含む、請求項 15 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 17】

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 16 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 18】

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 14 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 19】

1 m g から 5 0 0 m g、または、5 m g、7 . 5 m g、1 0 m g、1 5 m g、2 0 m g、3 0 m g、4 0 m g、4 5 m g、5 0 m g 6 0 m g、8 0 m g、9 0 m g、1 0 0 m g、1 2 0 m g または 1 6 0 m g のオキシモルフォン塩酸塩を含む、請求項 18 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 20】

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 14 に記載の徐放性固形医薬剤形。

## 【請求項 21】

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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【請求項 3 3】

前記徐放性マトリックス製剤が溶融押出法、キャストリング法、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 に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【請求項 3 5】

USP 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 6 0 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ず、及び／又は、

USPバスケット法により100rpmで37の人工胃液900ml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ず、請求項1から34のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【請求項38】

USP装置1（バスケット）において100rpmで40％エタノールを含む37の人工胃液（SGF）900ml中で測定されたとき、USP装置1（バスケット）において100rpmでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml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ず、請求項1から37のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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に記載の徐放性固形医薬剤形。

【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形医薬剤形。

【請求項41】

粉砕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形医薬剤形。

【請求項42】

コーヒーミル中で10秒間の粉砕後に、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ず、及び／又は、

コーヒーミル中で20秒間の粉砕後に、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ず、及び／又は、

コーヒーミル中で30秒間の粉砕後に、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ず、及び／又は、

コーヒーミル中で40秒間の粉砕後に、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ず、及び／又は、

コーヒーミル中で50秒間の粉砕後に、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ず、及び／又は、

コーヒーマル中で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43】

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る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44】

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45】

前記ポリ( - カプロラクトン)が、840 μm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46】

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校正して、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47】

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 48】

徐放性固形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(ε-カプロラクトン)をさらに含む、徐放性固形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 49】

徐放性固形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(ε-カプロラクトン)の、前記徐放性固形剤形に粉砕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。