

【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】令和2年4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-507181(P2019-507181A)

【公表日】平成31年3月14日(2019.3.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-010

【出願番号】特願2018-546615(P2018-546615)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/5415	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月3日(2020.3.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 7 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 7 2】

[00181]本明細書中に記載する特定の態様を本明細書に示し記載したが、そのような態様は例示のために提供されたにすぎない。当業者は、本発明から逸脱することなく、多数の変動、変更、および置き換えを行なうことができるであろう。本発明の実施に際し、本明細書中に記載する本発明の態様に代わるさまざまな態様を採用することができることを理解すべきである。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの同等物は、それらに包含されるものとする。

本願は以下の発明を包含する。

[項目1] 以下を含む医薬組成物：

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、

(i)コア；および

(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；  
を含む。

[項目2] 各第1の微粒子がさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む、項目1に記載の医薬組成物。

[項目3] 医薬的に許容しうる賦形剤が非医薬活性成分である、項目2に記載の医薬組成物。

[項目4] 非医薬活性成分が、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む、項目3に記載の医薬組成物。

[項目5] 少なくとも1つの要素が微結晶セルロースである、項目4に記載の医薬組成物。

[項目6] 各第1の微粒子が約60%の5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニスト(重量/重量)を含む、項目1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目7] 各第1の微粒子が約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む、項目1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目8] 各第1の微粒子が約100μm～約500μmの平均径を有する、項目1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目9] 各第2の微粒子中のコアを包囲する層が、コアに直接隣接している、項目1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目10] 各第2の微粒子中のコアが制吐薬を含まない、項目1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目11] 各第2の微粒子中のコアが糖球を含む、項目1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目12] 各第2の微粒子中のコアを包囲する層が、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む、項目1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目13] 1以上の医薬的に許容しうる賦形剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPG)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される、項目12に記載の医薬組成物。

[項目14] 各第2の微粒子が約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(重量/重量)を含む、項目12または13に記載の医薬組成物。

[項目15] 各第2の微粒子が約0.1%～約2%のタルク(重量/重量)を含む、項

目 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

[項目 1 6] 各第 2 の微粒子が約 1 % ~ 約 3 % の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) (重量 / 重量) を含む、項目 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

[項目 1 7] 各第 2 の微粒子が約 1 0 % ~ 約 4 0 % の制吐薬 (重量 / 重量) を含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 1 8] 各第 2 の微粒子が約 5 0 % ~ 約 7 0 % のコア (重量 / 重量) を含む、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 1 9] 各第 2 の微粒子が約 7 0 0  $\mu\text{m}$  ~ 約 1 2 0 0  $\mu\text{m}$  の平均径を有する、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 2 0] 各第 1 の微粒子がさらに、第 1 のコーティングを含む、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 2 1] 各第 2 の微粒子がさらに、第 2 のコーティングを含む、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 2 2] 各第 2 の微粒子が約 5 % ~ 約 1 5 % の第 2 のコーティング (重量 / 重量) を含む、項目 2 1 に記載の医薬組成物。

[項目 2 3] 第 1 または第 2 のコーティングが、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 2 4] コーティングがポリビニルアルコールを含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

[項目 2 5] コーティングがポリビニルアルコールである、項目 2 4 に記載の医薬組成物。

[項目 2 6] 5 H T<sub>1 B / 1 D</sub> 受容体アゴニストがトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 2 7] トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 2 6 に記載の医薬組成物。

[項目 2 8] トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

[項目 2 9] スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 7 0 m g ~ 約 1 1 0 m g のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目 2 8 に記載の医薬組成物。

[項目 3 0] スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 9 0 m g のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目 2 8 または 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 3 1] スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩がコハク酸スマトリプタンを含む、項目 2 8 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 3 2] コハク酸スマトリプタンが約 1 0 0 m g ~ 約 1 4 0 m g の量で存在する、項目 3 1 に記載の医薬組成物。

[項目 3 3] コハク酸スマトリプタンが約 1 2 6 m g の量で存在する、項目 3 1 または 3 2 に記載の医薬組成物。

[項目 3 4] 制吐薬が、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン、プロモブリド、ブクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メ

タラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む、項目1～33のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目35] 制吐薬がプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目1～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目36] プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目35に記載の医薬組成物。

[項目37] プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目35または36に記載の医薬組成物。

[項目38] プロメタジンの医薬的に許容しうる塩が塩酸プロメタジンを含む、項目34～37のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目39] 塩酸プロメタジンが約10mg～約60mgの量で存在する、項目38に記載の医薬組成物。

[項目40] 塩酸プロメタジンが、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する、項目38または39に記載の医薬組成物。

[項目41] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約1：2～約15：1である、項目1～40のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目42] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約3：2～約11：1である、項目41に記載の医薬組成物。

[項目43] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約3：1～約7：1または約1：1～約5：1である、項目41に記載の医薬組成物。

[項目44] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約9：2～約11：2または約4：2～約6：2である、項目41に記載の医薬組成物。

[項目45] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約5：1または2.5：1である、項目41に記載の医薬組成物。

[項目46] 制吐薬の少なくとも約85%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される、項目1～45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目47] 制吐薬の少なくとも約92%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される、項目1～45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目48] 制吐薬の少なくとも約94%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される、項目1～45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目49] 制吐薬の少なくとも約96%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される、項目1～45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目50] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約75%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される、項目1～49のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目51] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約87%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される、項目1~49のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目52] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約93%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される、項目1~49のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目53] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約98%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される、項目1~49のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[項目54] 項目1~53のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、経口剤形。

[項目55] 以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%~約65%の5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、

(i)コア；および

(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；  
を含む。

[項目56] 各第1の微粒子がさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む、項目55に記載のカプセル。

[項目57] 医薬的に許容しうる賦形剤が非医薬活性成分である、項目56に記載のカプセル。

[項目58] 非医薬活性成分が、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む、項目57に記載のカプセル。

[項目59] 少なくとも1つの要素が微結晶セルロースである、項目58に記載のカプセル。

[項目60] 各第1の微粒子が約60%の5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニスト(重量/重量)を含む、項目55~59のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目61] 各第1の微粒子が約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む、項目55~60のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目62] 各第1の微粒子が約100μm~約500μmの平均径を有する、項目55~61のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目63] 各第2の微粒子中のコアを包囲する層が、コアに直接隣接している、項目55~62のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目64] 各第2の微粒子中のコアが制吐薬を含まない、項目55~63のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目65] 各第2の微粒子中のコアが糖球を含む、項目55~64のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目66] 各第2の微粒子中のコアを包囲する層が、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む、項目55~65のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目67] 1以上の医薬的に許容しうる賦形剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される、項目66に記載のカプセル。

[項目68] 各第2の微粒子が約2%~約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロー

ス( HPMC ) (重量 / 重量)を含む、項目 66 または 67 に記載のカプセル。

[項目 69] 各第 2 の微粒子が約 0.1% ~ 約 2% のタルク (重量 / 重量) を含む、項目 66 または 67 に記載のカプセル。

[項目 70] 各第 2 の微粒子が約 1% ~ 約 3% の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) (重量 / 重量) を含む、項目 66 または 67 に記載のカプセル。

[項目 71] 各第 2 の微粒子が約 10% ~ 約 40% の制吐薬 (重量 / 重量) を含む、項目 55 ~ 70 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 72] 各第 2 の微粒子が約 50% ~ 約 70% のコア (重量 / 重量) を含む、項目 55 ~ 71 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 73] 各第 2 の微粒子が約 700 μm ~ 約 1200 μm の平均径を有する、項目 55 ~ 72 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 74] 各第 1 の微粒子がさらに、第 1 のコーティングを含む、項目 55 ~ 73 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 75] 各第 2 の微粒子がさらに、第 2 のコーティングを含む、項目 55 ~ 74 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 76] 第 2 の微粒子が約 5% ~ 約 15% の第 2 のコーティング (重量 / 重量) を含む、項目 75 に記載のカプセル。

[項目 77] 第 1 または第 2 のコーティングが、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 74 ~ 76 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 78] コーティングがポリビニルアルコールを含む、項目 77 に記載のカプセル。

[項目 79] コーティングがポリビニルアルコールである、項目 78 に記載のカプセル。

[項目 80] 5HT<sub>1B</sub>/1D 受容体アゴニストがトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 55 ~ 79 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 81] トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 80 に記載のカプセル。

[項目 82] トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目 80 または 81 に記載のカプセル。

[項目 83] スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 70 mg ~ 約 110 mg のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目 82 に記載のカプセル。

[項目 84] スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 90 mg のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目 82 または 83 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 85] スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩がコハク酸スマトリプタンを含む、項目 82 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 86] コハク酸スマトリプタンが約 100 mg ~ 約 140 mg の量で存在する、項目 85 に記載のカプセル。

[項目 87] コハク酸スマトリプタンが約 126 mg の量で存在する、項目 85 または 86 に記載のカプセル。

[項目 88] 制吐薬が、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、ア

ザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む、項目55～87のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目89] 制吐薬がプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、項目55～88のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目90] プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目89に記載のカプセル。

[項目91] プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、項目89または90に記載のカプセル。

[項目92] プロメタジンの医薬的に許容しうる塩が塩酸プロメタジンを含む、項目89～91のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目93] 塩酸プロメタジンが約10mg～約60mgの量で存在する、項目92に記載のカプセル。

[項目94] 塩酸プロメタジンが、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する、項目92または93に記載のカプセル。

[項目95] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約1：2～約15：1である、項目55～94のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目96] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約3：2～約11：1である、項目95に記載のカプセル。

[項目97] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約3：1～約7：1または約1：1～約5：1である、項目95に記載のカプセル。

[項目98] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約9：2～約11：2または約4：2～約6：2である、項目95に記載のカプセル。

[項目99] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約5：1または約2.5：1である、項目95に記載のカプセル。

[項目100] 制吐薬の少なくとも約32%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される、項目55～99のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目101] 制吐薬の少なくとも約63%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される、項目55～99のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目102] 制吐薬の少なくとも約79%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される、項目55～99のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目103] 制吐薬の少なくとも約88%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される、項目55～99のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目104] 5HT<sub>1B</sub>/1D受容体アゴニストの少なくとも約56%が、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分

以内に放出される、項目 55～103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 105] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 81% が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される、項目 55～103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 106] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 87% が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される、項目 55～103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 107] 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 92% が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される、項目 55～103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 108] 以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第 1 の微粒子、これに関し、各第 1 の微粒子は、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストを含み、(a) 各第 1 の微粒子は、約 500 μm 未満の平均径を有し；または (b) 各第 1 の微粒子は、約 55%～約 65% の 5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニスト (重量 / 重量) を含む；ならびに、

複数の第 2 の微粒子、これに関し、各第 2 の微粒子は、

(i) コア；および

(ii) コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；

を含む；

これに関し、40 で 1 カ月間保管したカプセルの溶出プロフィールは、

50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 47% が約 5 分以内に放出されるか、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 69% が約 15 分以内に放出されるか、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 80% が約 30 分以内に放出されるか、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 86% が約 60 分以内に放出され；そして、

50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、制吐薬の少なくとも約 35% が約 5 分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約 63% が約 15 分以内に放出されるか、制吐薬アゴニストの少なくとも約 74% が約 30 分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約 84% が約 60 分以内に放出される；である。

[項目 109] 40 で 1 カ月間保管した後、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 60% が約 5 分以内に放出される、項目 108 に記載のカプセル。

[項目 110] 40 で 1 カ月間保管した後、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 81% が約 15 分以内に放出される、項目 108 に記載のカプセル。

[項目 111] 40 で 1 カ月間保管した後、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約 88% が約 30 分以内に放出される、項目 108 に記載のカプセル。

[項目 112] 40 で 1 カ月間保管した後、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 ± 0.5においてカプセルを 500 mL の溶出流体 (

0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの少なくとも約93%が約60分以内に放出される、項目108に記載のカプセル。

[項目113] 40で1ヶ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約43%が約5分以内に放出される、項目108~112のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目114] 40で1ヶ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約73%が約15分以内に放出される、項目108~112のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目115] 40で1ヶ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約84%が約30分以内に放出される、項目108~112のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目116] 40で1ヶ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37±0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約92%が約60分以内に放出される、項目108~112のいずれか1項に記載のカプセル。

[項目117] 以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、

(i) 約100mg~約140mgのコハク酸スマトリプタン；および

(ii) 約50mg~約150mgの微結晶セルロース；

を含む；ならびに

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、

(i) 約10mg~約60mgの塩酸プロメタジン；

(ii) 約30mg~約150mgの糖球；

(iii) 約2.5mg~約15mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；

(iv) 約0.5mg~約10mgのタルク；

(v) 約0.5mg~約10mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および

(vi) 約5mg~約30mgのコーティング；

を含む。

[項目118] 各第1の微粒子が約500μm未満の平均径を有する、項目117に記載のカプセル。

[項目119] 以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

(i) 約126mgのコハク酸スマトリプタン；および

(ii) 約84mgの微結晶セルロース；

を含む複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに

(i) 約25mgの塩酸プロメタジン；

(ii) 約66.6mgの糖球；

(iii) 約6.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；

(iv) 約1.2mgのタルク；

(v) 約2.5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および

(vi) 約10.2mgのコーティング；

を含む複数の第2の微粒子。

[項目120] 以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

(i) 約126mgのコハク酸スマトリプタン；および

(ii) 約84mgの微結晶セルロース；

を含む複数の第1の微粒子、これに關し、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに

- (i) 約50mgの塩酸プロメタジン；
- (ii) 約133.2mgの糖球；
- (iii) 約13.2mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；
- (iv) 約2.4mgのタルク；
- (v) 約5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および
- (vi) 約20.4mgのコーティング；

を含む複数の第2の微粒子。

[項目121] 頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、項目1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物、項目54に記載の経口剤、または項目55～119のいずれか1項に記載のカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法。

[項目122] 頭痛の処置が急性または予防的である、項目120に記載の方法。

[項目123] 頭痛が片頭痛である、項目120または122に記載の方法。

[項目124] 頭痛が急性片頭痛または慢性片頭痛である、項目120～123のいずれか1項に記載の方法。

[項目125] 頭痛が、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である、項目123または124に記載の方法。

[項目126] 頭痛が群発頭痛である、項目120～125のいずれか1項に記載の方法。

[項目127] 医薬組成物、経口剤またはカプセルが、頭痛に関連する恶心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる、項目120～126のいずれか1項に記載の方法。

[項目128] 医薬組成物、経口剤またはカプセルが、1日1回、2回または3回の使用に適している、項目120～127のいずれか1項に記載の方法。

[項目129] 医薬組成物、経口剤またはカプセルが、約4時間毎～約6時間毎の使用に適している、項目120～127のいずれか1項に記載の方法。

[項目130] 医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量が、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる、項目120～129のいずれか1項に記載の方法。

[項目131] 医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量が、少なくとも2時間離して与えられる、項目120～130のいずれか1項に記載の方法。

[項目132] 24時間にわたる5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの最大用量が200mgを超えない、項目120～131のいずれか1項に記載の方法。

[項目133] 軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストの最大1回用量が50mgを超えない、項目132に記載の方法。

[項目134] 羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、項目1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物、または項目54に記載の経口剤、または項目55～119のいずれか1項に記載のカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法。

[項目135] 羞明の処置が急性または予防的である、項目134に記載の方法。

[項目136] 医薬組成物、経口剤またはカプセルが光過敏の処置に用いられる、項目134または135に記載の方法。

[項目137] 医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する恶心または頭痛に関連する嘔吐が処置される、項目134～136のいずれか1項に記載の方法。

[項目138] 医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する恶心および頭痛に関連する嘔吐が処置される、項目134～136のいずれか1項に記載の方法。

[項目139] 投与が1日1回、2回または3回である、項目134～138のいずれか1項に記載の方法。

[項目140] 投与が約8時間毎～約12時間毎である、項目134～138のいずれ

か1項に記載の方法。

【項目141】 医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量が、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される、項目134～140のいずれか1項に記載の方法。

【項目142】 医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量が、少なくとも2時間離して与えられる、項目134～140のいずれか1項に記載の方法。

【項目143】 24時間にわたる $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストの最大用量が200mgを超えない、項目134～142のいずれか1項に記載の方法。

【項目144】 軽度～中等度の肝障害を有する被験者における $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストの最大1回用量が50mgを超えない、項目143に記載の方法。

#### 【手続補正2】

【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】

複数の第1の微粒子及び複数の第2の微粒子を含む医薬組成物であって、

各第1の微粒子は、 $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子の平均径は約500μm未満であるか；又は(b)各第1の微粒子は約55～約65%（重量／重量）の $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストを含む；そして

各第2の微粒子は、

(i)コア；及び

(ii)制吐薬を含む、コアを包囲する層、  
を含む、前記医薬組成物。

#### 【請求項2】

各第1の微粒子が、医薬的に許容しうる賦形剤をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項3】

医薬的に許容しうる賦形剤が、非医薬活性成分である、請求項2に記載の医薬組成物。

#### 【請求項4】

非医薬活性成分が、微晶性セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、及びそれらの組合せからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

各第1の微粒子が、約60%（重量／重量）の $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

各第1の微粒子の平均径が、約100μm～約500μmである、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項7】

各第2の微粒子のコアが、糖球を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項8】

$5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストが、トリプタン又はその医薬的に許容しうる塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項9】

トリプタン又はその医薬的に許容しうる塩が、スマトリプタン又はその医薬的に許容しうる塩を含む、請求項8に記載の医薬組成物。

#### 【請求項10】

スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩が、コハク酸スマトリプタンである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

制吐薬が、プロメタジン又はその医薬的に許容しうる塩を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

プロメタジンの医薬的に許容しうる塩が、塩酸プロメタジンである、請求項1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

経口剤形である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

カプセルの形態である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

各第 1 の微粒子は：

( I ) 約 1 0 0 m g ~ 約 1 4 0 m g のコハク酸スマトリプタン；及び

( I I ) 約 5 0 m g ~ 約 1 5 0 m g の微晶性セルロース、

を含み、

各第 2 の微粒子は：

( i ) 約 1 0 m g ~ 約 6 0 m g の塩酸プロメタジン；

( i i ) 約 3 0 m g ~ 約 1 5 0 m g の糖球；

( i i i ) 約 2 . 5 m g ~ 約 1 5 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) ；

( i v ) 約 0 . 5 m g ~ 約 1 0 m g のタルク；

( v ) 約 0 . 5 m g ~ 約 1 0 m g の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ( L - H P C ) ；及び

( v i ) 約 5 m g ~ 約 3 0 m g のコーティング、

を含み、そして

医薬組成物は固体経口剤形である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

塩酸プロメタジン、H P M C 、タルク、及び L - H P C が、糖球を包囲する層に存在する、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。