

【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、 $5\text{HT}_{1\text{B}}/1\text{D}$ 受容体アゴニストを含み、(a) 各第 1 の微粒子は、約 $500\text{ }\mu\text{m}$ 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 $5\text{HT}_{1\text{B}}/1\text{D}$ 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

(i i) 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 $5\text{HT}_{1\text{B}}/1\text{D}$ 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 $100\text{ }\mu\text{m}$ ~ 約 $500\text{ }\mu\text{m}$ 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 - 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 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 μ m ~ 約 1 2 0 0 μ 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 _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストがトリブ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] トリブタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリブタン、アルモトリブタン、フロバトリブタン、エレトリブタン、リザトリブタン、ナラトリブタン、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] トリブタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリブ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] スマトリブ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 のスマトリブ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] スマトリブタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 9 0 m g のスマトリブ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] スマトリブタンの医薬的に許容しうる塩がコハク酸スマトリブタンを含む、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] コハク酸スマトリブタンが約 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] コハク酸スマトリブタンが約 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、アブレピタント、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、ピエタナウチン、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、ピバマジン、スコボラミン、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、プロボフォール、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 10 mg ~ 約 60 mg 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 11 mg、約 22 mg、または約 44 mg 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 10 mg ~ 約 60 mg 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 12.5 mg、約 25 mg、または約 50 mg 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_{1B/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 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 42] 5HT_{1B/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 41 に記載の医薬組成物。

[項目 43] 5HT_{1B/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 41 に記載の医薬組成物。

[項目 44] 5HT_{1B/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 41 に記載の医薬組成物。

[項目 45] 5HT_{1B/1D} 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、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 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N 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、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 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N 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、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 において微粒子を 500 mL の溶出流体 (0.1 N 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、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 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N 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_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 75 % 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 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N 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] $5HT_{1B/1D}$ 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、pH1.1)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] $5HT_{1B/1D}$ 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、pH1.1)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] $5HT_{1B/1D}$ 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、pH1.1)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、 $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500 μ m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 $5HT_{1B/1D}$ 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 $5HT_{1B/1D}$ 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100 μ m~約500 μ m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

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-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 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 μ m ～ 約 1200 μ m 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_{1B/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、アブレピタント、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、ピエタナウチン、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、ピバマジン、スコボラミン、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、メトクロブラミド、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、プロボフォール、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 10 mg ~ 約 60 mg 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 11 mg、約 22 mg、または約 44 mg 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 10 mg ~ 約 60 mg 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 12.5 mg、約 25 mg、または約 50 mg 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_{1B/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_{1B/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_{1B/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_{1B/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_{1B/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、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 (0.1 N 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、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 (0.1 N 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、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 (0.1 N 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、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 (0.1 N 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_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 56 % 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 (0.1 N 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] $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストの少なくとも約 81% 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 ~ 103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 106] $5HT_{1B/1D}$ 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 ~ 103 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

[項目 107] $5HT_{1B/1D}$ 受容体アゴニストの少なくとも約 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 ~ 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、 $5HT_{1B/1D}$ 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 $5HT_{1B/1D}$ 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ァイルは、

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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、

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 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、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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、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、 $5HT_{1B/1D}$ 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、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、5HT_{1B/1D}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カ月間保管した後、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カ月間保管した後、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カ月間保管した後、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カ月間保管した後、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ブタン；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ブタン；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ブタン；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 500 μm 未満の平均径を有する；ならびに

(i) 約 50 mg の塩酸プロメタジン；

(i i) 約 133.2 mg の糖球；

(i i i) 約 13.2 mg 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 2.4 mg のタルク；

(v) 約 5 mg の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) ；および

(v i) 約 20.4 mg 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、頭痛に関連する悪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 $5\text{HT}_{1\text{B}}/1\text{D}$ 受容体アゴニストの最大用量が 200 mg 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 $5\text{HT}_{1\text{B}}/1\text{D}$ 受容体アゴニストの最大 1 回用量が 50 mg 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、頭痛に関連する悪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、頭痛に関連する悪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 1 4 1】 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 1 3 4 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【項目 1 4 2】 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 1 3 4 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【項目 1 4 3】 2 4 時間にわたる 5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大用量が 2 0 0 m g を超えない、項目 1 3 4 ~ 1 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【項目 1 4 4】 軽度 ~ 中等度の肝障害を有する被験者における 5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大 1 回用量が 5 0 m g を超えない、項目 1 4 3 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、5 H T_{1 B / 1 D} 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 5 0 0 μ m 未満であるか；又は (b) 各第 1 の微粒子は約 5 5 ~ 約 6 5 % (重量 / 重量) の 5 H T_{1 B / 1 D} 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

(i i) 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、リン酸ニカルシウム、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成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 6 0 % (重量 / 重量) の 5 H T_{1 B / 1 D} 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 1 0 0 μ m ~ 約 5 0 0 μ m 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】

5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニストが、トリブ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】

トリブタン又はその医薬的に許容しうる塩が、スマトリブ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 1 0】

スマトリブタンの医薬的に許容しうる塩が、コハク酸スマトリブタンである、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ブタン；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。