

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-517867  
(P2016-517867A)

(43) 公表日 平成28年6月20日 (2016. 6. 20)

| (51) Int. Cl.             | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 9/16 (2006. 01)   | A 6 1 K 9/16   | 4 C 0 7 6   |
| A 6 1 K 31/045 (2006. 01) | A 6 1 K 31/045 | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 P 1/00 (2006. 01)   | A 6 1 P 1/00   | 4 C 0 8 8   |
| A 6 1 K 36/82 (2006. 01)  | A 6 1 K 36/82  | 4 C 2 0 6   |
| A 6 1 K 36/534 (2006. 01) | A 6 1 K 36/534 |             |

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-510666 (P2016-510666)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月23日 (2013. 9. 23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月22日 (2015. 10. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/061141  
 (87) 国際公開番号 W02014/175916  
 (87) 国際公開日 平成26年10月30日 (2014. 10. 30)  
 (31) 優先権主張番号 61/880, 294  
 (32) 優先日 平成25年9月20日 (2013. 9. 20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/815, 073  
 (32) 優先日 平成25年4月23日 (2013. 4. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513201583  
 ズィーエックス ファーマ, エルエルシー  
 アメリカ合衆国 33432 フロリダ州  
 , ボカレイトン, プラザ・リアル・サウス  
 101, スイート 205-エス  
 (74) 代理人 100107766  
 弁理士 伊東 忠重  
 (74) 代理人 100070150  
 弁理士 伊東 忠彦  
 (74) 代理人 100091214  
 弁理士 大貫 進介  
 (72) 発明者 ハサン, フレッド  
 アメリカ合衆国 33432 フロリダ州  
 , ボカレイトン, プラザ・リアル・サウス  
 101, スイート 205-エス  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質性サブコート有する腸溶性の多微粒子組成物

(57) 【要約】

多微粒子組成物が、複数の個々の腸溶性コアを含み、複数の個々の腸溶性コアは、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有し、さらに、連続的なタンパク質性サブコーティング層を有し、連続的なタンパク質性サブコーティング層は、個々のコアを覆い、さらに、個々のコアをそのそれぞれの腸溶コーティングから分離する。連続的なタンパク質性サブコーティング層は、コアが、室温を超えて処理の間に加熱されるか又は長期間保管される場合でさえも、揮発性のテルペンベースの活性成分がコアを離れるのを防ぐ。当該多微粒子組成物は、胃腸障害を治療するために使用することができる。

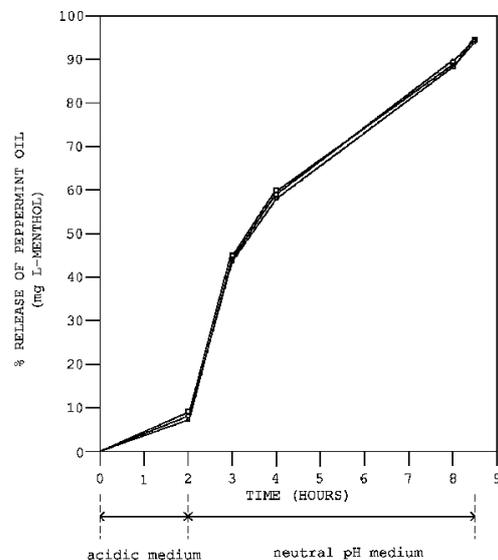


FIG. 2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

複数の個々の腸溶性コアを含む多微粒子組成物であって、前記複数の個々の腸溶性コアは、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有し、さらに、連続的なタンパク質性サブコーティング層を有し、該連続的なタンパク質性サブコーティング層は、前記個々のコアを覆い、さらに、前記個々のコアをそのそれぞれの腸溶コーティングから分離する、多微粒子組成物。

**【請求項 2】**

前記腸溶性コアは、プロトンポンプ阻害薬をさらに含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

10

**【請求項 3】**

前記腸溶性コアは、抗炎症薬をさらに含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 4】**

前記腸溶性コアは、免疫抑制因子をさらに含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 5】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、テルペン含有精油及び / 又は L - メントールを含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 6】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、ハッカ油及び / 又は L - メントールを含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

20

**【請求項 7】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、L - メントール及びカラウエー油を含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 8】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、L - メントール及びハッカ油を含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 9】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、ハッカ油及びカラウエー油を含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 10】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、L - メントール、及び、没食子酸エピガロカテキンを含有する緑茶抽出物を含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

30

**【請求項 11】**

前記 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、精油において溶解した少なくとも 80 % 純度の L - メントール源からの L - メントールを含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 12】**

前記腸溶性コアは、回転楕円体であり、さらに、直径は 3 mm 以下である、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 13】**

前記コアは、約 10 % w / w から約 35 % w / w の 1つ又は複数のテルペンベースの活性成分、約 40 % w / w から約 75 % w / w の結晶セルロース、約 2 % w / w から約 10 % w / w のメチルセルロース、及び、約 0.05 % w / w から約 20 % w / w のクロスカルメロスナトリウムを含み、前記サブコーティングは、前記腸溶性コアの約 3.5 % w / w から約 25 % w / w を含み、さらに、前記腸溶コーティングは、前記腸溶性コアの約 2 % から約 35 % w / w を含む、請求項 1 に記載の多微粒子組成物。

40

**【請求項 14】**

前記タンパク質性サブコーティングは、前記コアに付着した連続的なゼラチンフィルムを含む、請求項 13 に記載の多微粒子組成物。

**【請求項 15】**

50

前記タンパク質性サブコーティングは、乾燥したタンパク質性ゲルである、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 1 6】

前記コアを覆う前記連続的なタンパク質性サブコーティング層は、前記 1 つ又は複数のテルペンベースの活性成分が前記腸溶コーティングと混ざり合うのを防ぐように適応する、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 1 7】

前記腸溶性コアは、プロトンポンプ阻害薬をさらに含む、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 1 8】

前記腸溶性コアは、抗炎症薬をさらに含む、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 1 9】

前記腸溶性コアは、免疫抑制因子をさらに含む、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 2 0】

前記腸溶コーティングは、前記 1 つ又は複数のテルペンベースの活性成分の標準的な沸点又は昇華点よりも高いガラス転移温度を有する、請求項 1 3 に記載の多微粒子組成物。

【請求項 2 1】

腸溶性の多微粒子組成物を作製する方法であって、

1 つ又は複数の薬剤的に活性のテルペンベースの活性成分を含有するコアを、液体のタンパク質性材料で被覆するステップ、

前記コア上の前記液体のタンパク質性材料を乾燥して、サブコーティングが施されたコアを形成するステップ、及び、

前記サブコーティングが施されたコアを覆って腸溶コーティングを適用するステップ、を含む方法。

【請求項 2 2】

前記タンパク質性材料はゼラチンを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記液体のタンパク質性材料は、少なくとも約 3 5 %ゼラチンを含有する溶液である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記コアは、前記液体のタンパク質性材料を前記コアの上に噴霧することによって被覆される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記コアは、前記 1 つ又は複数の薬剤的に活性のテルペン含有物質を、水及び薬剤的に許容される賦形剤と混ぜて湿塊を形成すること、前記湿塊を押し出すこと、押し出された前記湿塊を球状化すること、及び、結果として生じる球状化された断片を乾燥することによって調製される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 1 つ又は複数の薬剤的に活性のテルペン含有物質は、ハッカ油、カラウエー油、L - メントール又はその組合せから選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記サブコーティングが施されたコアを覆って腸溶コーティングを適用するステップは、前記 1 つ又は複数のテルペンベースの活性成分を前記コアから放出することなく、少なくとも前記腸溶コーティングのガラス転移温度まで前記腸溶性コアを加熱することを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

テルペンベースの活性成分は、テルペン含有精油及び / 又は L - メントールを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記テルペンベースの活性成分は、ハッカ油及び / 又は L - メントールを含む、請求項

10

20

30

40

50

21に記載の方法。

【請求項30】

前記テルペンベースの活性成分は、L-メントール及びカラウエー油の混合物を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項31】

前記1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、L-メントール及びカラウエー油を含み、前記L-メントールは、少なくとも80%純度のL-メントール源からのL-メントールである、請求項21に記載の方法。

【請求項32】

前記腸溶性コアは、回転楕円体であり、さらに、直径は3mm以下である、請求項21に記載の方法。

【請求項33】

対象における胃腸障害を治療する方法であって、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有する複数の個々の腸溶性コアと、前記個々のコアを覆い且つ前記個々のコアをそのそれぞれの腸溶コーティングから分離する連続的なタンパク質性サブコーティング層とを有する多微粒子組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項34】

投与するステップは、経腸的に行われる、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記多微粒子組成物は、投与されるのに先立ち酸性の溶剤と混ぜられる、請求項33に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2013年4月23日出願の米国仮特許出願第61/815,073号、及び、2013年9月20日出願の米国仮特許出願第61/880,294号に基づく優先権を主張するものであり、参照により全内容を本願に援用する。

【0002】

本発明は、腸溶性の多微粒子(multiparticulate)組成物に関し、より具体的には、腸溶性の多微粒子組成物に対するサブコーティングに関する。

【背景技術】

【0003】

テルペンは、大規模クラスの有機化合物であり、植物によって自然に産生され、さらに、植物により得られる精油のよい香りを提供することが多くある。多くのテルペン及びその関連する精油が、薬剂的に活性であると広く知られている。このため、人々は、多くの異なる病気を治療するためにテルペンを投与する種々の方法を開発してきた。

【0004】

例として、ハッカ油は、胃腸管における平滑筋が収縮するのを抑制するために、過敏性腸症候群等の胃腸管系の問題に取り組むために広く使用されている。しかし、不運にも、ハッカ油は胃の中に放出される場合、迅速に吸収され、さらに、胃の調子を狂わせる恐れがある。この問題を克服するために、ハッカ油が放出される前に腸管内に進むのを可能にする経口の遅延放出ハッカ油製剤が開発されてきた。

【0005】

腸管までハッカ油を送達するための一般的な方法は、ハッカ油で空のカプセルを充填し、さらに、そのカプセルを腸溶コーティングで被覆することである。腸溶コーティングは、そのカプセルが胃の中で溶解する、及び、早過ぎるタイミングでハッカ油を放出するのを防ぐ。

【0006】

これらの単一ユニットの腸溶性カプセルは、(60分から570分の)極度に変わりや

10

20

30

40

50

すい胃排出時間、過量放出 (dose dumping)、及び、胃の中の食物の存在により、収縮した幽門部から出ることができないことを含むいくつかの欠点を有する。これらの問題は、テルペンベースの活性成分を含有する多微粒子組成物を開発することによって取り組むことができる。特許文献1、及び、対応するW I P Oにより公開された特許文献2において、高純度のL - メントールを含有している多微粒子製剤を記載した。それらの製剤における微粒子の一部は、L - メントールを含有しているコア、そのコアを覆うサブコーティング、及び、そのサブコーティングが施されたコアを覆う腸溶コーティングを含んだ。好ましいサブコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又は「H P M C」であった。その用途において記載された多微粒子製剤は、所望した放出特性を提供し、さらに、一部の用途に対してよく機能したが、全ての用途に対して最適化されていない。特許文献1及びW I P Oにより公開された特許文献2はどちらも、参照により全内容を本願に援用する。

10

**【0007】**

テルペンは非常に揮発性であるため、テルペンベースの活性成分を含有する多微粒子製剤を作製することは困難であるということを見出した。テルペンベースの活性成分を含有する多微粒子のコアが、室温をはるかに超える温度にて加熱されるか又は長期間保管される場合、テルペンは、浸透、蒸発又は昇華し、さらに、コアを離れることになる。これは、特に、上昇した温度にてコア上の腸溶コーティングを硬化させる段になると、コアを処理するのを非常に困難にする。本発明者等のL - メントール製剤に対しては、低い温度での処理技術に頼った。

20

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0008】****【特許文献1】** 米国特許出願公開第2012/0207842号**【特許文献2】** 国際公開第2012/109216号**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

広範な調査によって、コアと腸溶コーティングとの間にタンパク質性サブコーティングを使用することが、上昇した温度にて且つ長期間、コアにおけるテルペンベースの活性成分が浸透、蒸発又は昇華するのを防ぐということを見出した。従って、上昇した処理温度にて安定した、テルペンベースの活性成分を含有する新たな多微粒子組成物を発明した。

30

**【課題を解決するための手段】****【0010】**

本発明の原理を具体化する多微粒子組成物は複数の個々の腸溶性コアを含み、複数の個々の腸溶性コアは、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有し、さらに、連続的なタンパク質性サブコーティング層を有し、タンパク質性サブコーティング層は、個々のコアを覆い、さらに、個々のコアをそのそれぞれの腸溶コーティングから分離する。

**【0011】**

一部の好ましいテルペンベースの活性成分は、ハッカ油及びカラウエー油等のテルペン含有精油、並びに/又は、L - メントールを含む。これらの成分は、単独で又は互いに組み合わせ使用されてもよい。例えば、当該組成物は：(i)ハッカ油及びカラウエー油の混合物、又は、(ii)カラウエー油において溶解した少なくとも80%純度のL - メントール源からのL - メントールを含んでもよい。

40

**【0012】**

好ましくは、腸溶性コアは回転楕円体であり、さらに、直径は3mm以下であるが、必ずしもそうでなければいけないというわけではない。

**【0013】**

当該多微粒子組成物の特に好ましい例において、コアは、約10%w/wから約35%w/wの1つ又は複数のテルペンベースの活性成分、約40%w/wから約75%w/w

50

の結晶セルロース、及び、約 2 % w / w から約 10 % w / w のメチルセルロースを含み；サブコーティングは、腸溶性コアの約 3 . 5 % w / w から約 40 % w / w を含み；さらに、腸溶コーティングは、腸溶性コアの約 2 % から約 35 % w / w を含む。

【 0014】

タンパク質性サブコーティングは、コアに付着する連続的なゼラチン、カゼイン、乳清タンパク質又は単離された植物性タンパク質のフィルムを含んでもよく、及び/又は、乾燥したタンパク質性ゲルであってもよい。コアを覆う連続的なタンパク質性サブコーティング層は、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分が腸溶コーティングと混ざるのを防ぐように適応する。

【 0015】

腸溶コーティングは、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分の標準的な沸点又は昇華点よりも高いガラス転移温度を有してもよい。

【 0016】

本発明の別の態様は、腸溶性の多微粒子組成物を作製する方法である。一般に、当該方法は、1つ又は複数の薬剂的に活性のテルペンベースの活性成分を含有するコアを、液体のタンパク質性材料で被覆するステップ、コア上の液体のタンパク質性材料を乾燥して、サブコーティングが施されたコアを形成するステップ、及び、サブコーティングが施されたコアを覆って腸溶コーティングを適用するステップを含む。

【 0017】

タンパク質性サブコーティング材料はゼラチンであってもよく、さらに、液体のタンパク質性材料は、少なくとも約 35 % ゼラチンを含有する溶液であってもよい。

【 0018】

コアを被覆するための好ましい技術は、液体のタンパク質性材料をコアの上に噴霧することである。

【 0019】

コアは、1つ又は複数の薬剂的に活性のテルペン含有物質を、水及び薬剂的に許容される賦形剤と混ぜて湿塊 (wet mass) を形成すること、湿塊を押し出すこと、押し出された湿塊を球状化 (spheronize) すること、及び、結果として生じる球状化された断片を乾燥することによって調製されてもよい。

【 0020】

当該方法において、1つ又は複数の薬剂的に活性のテルペンベースの活性成分は、テルペン含有精油及び/又は L - メントールを含む。特に好ましいテルペンベースの活性成分は、ハッカ油、カラウエー油、L - メントール又はその組合せから選択される。一例において、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、ハッカ油及び/又は L - メントールを含む。別の例において、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、ハッカ油及びカラウエー油の混合物を含む。さらに別の例において、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分は、L - メントール及びカラウエー油を含み、L - メントールは、少なくとも 80 % 純度の L - メントール源からのものである。

【 0021】

サブコーティングが施されたコアを覆って腸溶コーティングを適用することは、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分をコアから放出することなく、少なくとも腸溶コーティングのガラス転移温度まで腸溶性コアを加熱することを含んでもよい。

【 0022】

当該方法は、好ましくは、回転楕円体であり、さらに、直径が 3 mm 以下である腸溶性コアを作製するために使用されるが、必ずしもそうでなければいけないというわけではない。

【 0023】

本発明のさらに別の態様は、対象における胃腸障害を治療する方法である。当該方法は、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有する複数の個々の腸溶性コアと、コアを覆い且つコアを腸溶コーティングから分離する連続的なタンパク質性サブコーティング

10

20

30

40

50

層とを有する多微粒子組成物を対象に投与するステップを含む。この方法において使用される多微粒子組成物は、本開示において記載される特徴及び成分のいずれも含んでよい。

【0024】

組成物を投与するための好ましい技術は、経腸投与を含む。所望される場合、多微粒子組成物は、投与されるのに先立ち、酸性の溶剤と混ぜられてもよい。

【0025】

本発明の上記及び他の態様、実施形態及び利点は、付随の図及び好ましい実施形態の詳細な説明を検討することによってより理解されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】40 及び75%の相対湿度にて4週間保管された、本発明の一実施形態による多微粒子組成物に対する加速安定性アッセイの結果を示したグラフである。

【図2】40 及び75%の相対湿度にて保管された後の、本発明の一実施形態による多微粒子組成物に対する二段溶解試験の結果を示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

要約及び好ましい実施形態の詳細な説明において、本発明の（方法のステップを含む）特定の特徴が参照される。本明細書における本発明の開示は、そのような特定の特徴の全ての可能な組合せを、それらの組合せが共に明確に開示されていないとしても、含むということが理解されることになる。例えば、特定の特徴が、本発明の特定の態様又は実施形態という面に関して開示されている場合、その特徴は、可能な範囲で、本発明の他の特定の態様及び実施形態と組み合わせて、及び/又は、本発明の他の特定の態様及び実施形態という面に関して、並びに、概して本発明において使用することもできる。

【0028】

「含む」という用語は、他の成分、ステップ等が任意で存在するというを意味するように本明細書において使用される。2つ以上の定められたステップを含む方法が本明細書において参照される場合、そのステップは、いかなる順においても又は同時に（その状況がその可能性を除外する場合を除いて）実行することができ、さらに、当該方法は、定められたステップのいずれの前に、定められたステップのうち2つのステップの間に、又は、定められたステップの全ての後に（その状況がその可能性を除外する場合を除いて）実行される1つ又は複数のステップを含み得る。

【0029】

この項において、本発明は、その好ましい実施形態を参考にしてより完全に記載されることになる。しかし、本発明は、多くの異なる形で具体化されてもよく、さらに、本明細書において明記の実施形態に限定されるとして解釈するべきではない。正しくは、これらの実施形態は、本開示が当業者に本発明の好ましい実施形態を伝えるように提供される。

【0030】

本発明の多微粒子組成物の態様が第一に記載される。多微粒子組成物は、生物学的に活性の成分を、腸管（十二指腸、小腸又は結腸）まで運ぶように適応し、さらに、好ましくは形状が回転楕円体であり、さらに、弛緩した状態である場合に幽門括約筋を何とか通り抜けるようにサイズが決められた複数の微粒子を含む。各微粒子の直径は、好ましくは、約0.1mmから約3mm若しくは約1mmから約2.5mmの範囲内にあるか、又は、約1.4mm未満である。

【0031】

微粒子は、好ましくは、サブコーティング及び腸溶コーティングを含むいくつかのコーティング層で被覆される回転楕円体のコアから形成される。サブコーティングは、コアを包含し、さらに、腸溶コーティングからコアを物理的に分離する。腸溶コーティングは、サブコーティングがコアと腸溶コーティングとの間に配置されるといった方法でサブコーティングの周囲に置かれる。微粒子は、腸溶コーティングの上の、シーラントコーティング、フィニッシュコーティング又はカラーコーティング等、1つ又は複数のさらなるコー

10

20

30

40

50

ティングも含んでよい。

【0032】

コアは、テルペン、テルペノイド、及び/又は、1つ又は複数の精油等のテルペンベースの物質である1つ又は複数の第一の活性成分を含有する。コアは、1つ又は複数の他のテルペン、テルペノイド及び/又は精油等の第二の活性成分も含有してよい。第二の活性成分として使用してもよいテルペンベースの物質は、数ある中でも、カラウエー油、オレンジ油、ジンジャー油、ウコン油、クルクミンオイル及びウイキョウ油を含むがそれらに限定されない。

【0033】

好ましいテルペンベースの活性成分のうちの1つは、液体、固体又は結晶L-メントール等、少なくとも約80%純度のL-メントールであるL-メントール源からのL-メントールである。L-メントールは、典型的には、室温にて結晶材料であり、約42~45の標準圧力にて融点を有し、さらに、室温よりもわずかに上の温度にて昇華を経験してもよい。80%純度のL-メントールは、許容される賦形剤及び水と混ぜ合わせてコアが形成されながら湿塊を作製する前に、カラウエー油等の精油において溶解されて、液体の混合物を形成してもよい。

10

【0034】

「固体のL-メントール」という用語は、その固体の形、好ましくはその結晶の形のL-メントールを意味する。結晶の形において、L-メントールは、実質的に、望ましくない不純物が無い。必ずしも常にそうであるというわけではないけれども、L-メントールに対する出発物質は、視覚的に感知できるL-メントールの結晶として現れ、その結晶は、次に、粉碎されて多結晶の粉末にすることが好ましい。L-メントールを微粒化することは、そうすることによってさらなるL-メントールの表面積が生成され、L-メントールの水溶解度を改善するため、有利であることが多い。しかし、L-メントール分子を分解する、L-メントールを溶解させる、又は、L-メントールを昇華させるのに十分な温度までL-メントールの温度を上げることなくL-メントールは微粒化されることが好ましい。微粒化されたL-メントール結晶を生成するための適した技術は、ジェットミリングを含む。

20

【0035】

ハッカ油、カラウエー油、オレンジ油、ウイキョウ油等の精油は室温にて液体であり、通常、カプセル内に液体として処方され、腸溶コーティングがそのカプセルを覆う。精油は、セルロース系充填剤及び結合剤と混ぜ合わせて、軟塊又は湿塊を作製することができるが、単にこれらの材料を共に混ぜ合わせることによって形成された軟塊は、サブコーティング及びさらなる処理に対して所望の強度を有するコアを生成しないということを開示した。湿塊に水を添加することによって、後の処理に対して十分頑強な、1つ又は複数のテルペンベースの活性成分を含有するコアを生成した。

30

【0036】

コアは、テルペンベースの活性成分の純度を維持することができる1つ又は複数の抗酸化物質も含有してよい。これは、利用されるテルペンベースの活性成分が酸化して望ましくない誘導体を形成する恐れがある場合に有用である。使用することができる抗酸化物質の例として、トコフェロール(ビタミンE)、BHT(ブチルヒドロキシトルエン)、BHA(ブチルヒドロキシアニソール)及びアスコルビン酸が挙げられるがそれらに限定されない。

40

【0037】

コアは、例えば緑茶抽出物、アロエベラを含む植物ベースのポリフェノール化合物等、他のテルペンではない活性成分も含有してよい。

【0038】

コアは、L-メントール等の特定のテルペンと相乗的に作用して胃腸障害を治療する他の活性成分も含んでよい。これらの他の活性成分は、プロトンポンプ阻害薬、抗炎症薬及び免疫抑制因子を含む、種々の胃腸管系問題を治療するために典型的に使用される薬物を

50

含む。L-メントールをこれらの他の活性成分と組合せることによって、L-メントールは腸管壁内へのその浸透力を高めるため、その有効性が改善される。

【0039】

PPIの例として、オメプラゾール、ランソプラゾール、デクスランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール及びイラプラゾールが挙げられるがそれらに限定されない。PPIを含むことは、コア中のL-メントールがカラウエー油において溶解される場合に好ましい。

【0040】

抗炎症薬の例として、5-アミノサリチル酸(5-ASA)を含むアミノサリチル酸が挙げられる。5-ASAの例は、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン及びバルサラジドである。これらは、胃腸管の裏層のレベルにて炎症を減らすことによって機能する。しかし、これらは、潰瘍性大腸炎又はクローン病に付随する痛み及び他の症状には取り組まない。5-ASAは、不十分に吸収される。5-ASAは、放出され且つ(クローン病に対して)回腸まで、又は、(潰瘍性大腸炎に対して)結腸まで局所的に送達される場合により効果的である。アミノサリチル酸(コア中)及びpH6.8から7.5の適切なpHでの送達に特異的な腸溶コーティングと組み合わせられたL-メントールは、胃腸障害を治療するのに有用である。この組合せは、上記の障害を有する患者のニーズに取り組むことにおいて相乗的であると予想される。これらのPPI含有製剤に適した腸溶コーティングは、AQOAT AS-HF、AQOAT AS-HG、EUDRAGIT FS 30D又はEUDRAGIT S-100を含む。

10

20

【0041】

免疫抑制因子の例として、プレドニゾン及びメチルプレドニゾン等のコルチコステロイドが挙げられる。コルチコステロイドは、免疫応答を非特異的に抑制する。これらの薬物は、著しい短期間及び長期間の副作用を有する。これらの薬物は、最大の有効性のために(クローン病に対して)回腸まで、又は、(潰瘍性大腸炎に対して)結腸まで送達される必要がある。pH6.8から7.5の適切なpHでの送達に特異的な腸溶コーティングと共に、コアにおいて調合されるプレドニゾン、プレドニゾン又はメチルプレドニゾンとのL-メントールの組合せは、潰瘍性大腸炎又はクローン病等の胃腸障害を治療するのに有用である。この相乗活性は、患者が、コルチコステロイド単独と比較して、より少ない用量のコルチコステロイドをL-メントールと組み合わせるのを可能にし得る。

30

【0042】

コアは、薬剂的に許容される充填剤、安定剤、結合剤、界面活性剤、加工助剤及び/又は崩壊剤も含んでよい。単に例として、これらの機能を行うための適した材料が提供される。

【0043】

好ましい充填剤は、結晶セルロース等のセルロース系充填剤の材料、リン酸水素カルシウム、及び/又は、別の薬剂的に許容される充填剤を含む。

40

【0044】

好ましい結合剤は、メチルセルロース等のセルロース系水溶性ポリマー、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン、グリコール、及び/又は、別の薬剂的に許容される結合剤を含む。

【0045】

L-メントール等の一部のテルペンベースの活性成分は、非常に水溶性であるというわけではないため、可溶化剤としての界面活性剤を含むことが有利であり得る。好ましい可溶化剤は、ポリソルベート80及び/又はラウリル硫酸ナトリウムを含むがそれらに限定されない。有利に、ポリソルベート80が使用される場合に、血漿内へのテルペンベース

50

の活性成分の吸収を高めることもできる。

【0046】

適した加工助剤は、処理中のコア材料の流動性を改善するための薬剂的に許容される加工助剤を含む。好ましい加工助剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン、及び/又は、別の薬剂的に許容される加工助剤を含むがそれらに限定されない。

【0047】

好ましい崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（クロスビドン）デンプングリコール酸ナトリウム、及び/又は、別の薬剂的に許容される加工助剤を含むがそれらに限定されない。好ましい量の崩壊剤は、腸溶性コアの約0.05%w/wから約20%w/wである。

10

【0048】

多微粒子組成物の特に好ましい実施形態において、コアは、約10%w/wから約35%w/wの1つ又は複数のテルペンベースの活性成分；約25%w/wから約75%w/wの充填剤；及び約1.5%w/wから約10%w/wの結合剤を含む。ここで、%w/wは、腸溶性の多微粒子の全重量に相対的な活性成分又は賦形剤の重量である。

【0049】

コアが形成されると、サブコーティングが、実質的に連続的な薄膜を形成するためにその外表面に沿って適用され、薄膜は、コアと、サブコーティング後に適用される腸溶コーティングとの間にバリアを形成する。本発明の特に有利な特徴のうちの1つは、サブコーティング材料としてのタンパク質性材料の使用である。使用することができるタンパク質性材料の例として、カゼイン、乳清タンパク質、大豆タンパク質及び種々のタイプのゼラチン（Aタイプ、Bタイプ又はゼラチンの誘導体）等のタンパク質、又は、タンパク質様構造を有するタンパク質性材料が挙げられるがそれらに限定されない。好ましい実施形態において、サブコーティングを形成するために使用される材料は、溶媒に分散された少なくとも約50%タンパク質性材料を含有する溶液である。溶媒は、好ましくは、水であるが、必ずしもそうでなければいけないというわけではない。特に好ましいタンパク質性材料は、Aタイプゼラチンである。

20

【0050】

タンパク質性サブコーティングは、好ましくは、液体の形でコアに適用され、後に、コア上で乾燥される。乾燥しているとき、サブコーティングはコアに付着する。液体の形のタンパク質性サブコーティング材料の例として、溶解物及びゲルが挙げられる。乾燥しているとき、サブコーティングは、コアを覆う連続的なフィルムを形成し、さらに、コアと腸溶コーティングとの間にバリアを提供する。

30

【0051】

テルペンベースの活性成分を含有する多微粒子組成物を開発しながら発見した問題のうちの1つは、温度が（25 ~ 50 に）上げられた場合、又は、組成物が長期間保管された場合に、テルペンが、時々、従来のサブコーティング材料に浸透し、さらに、腸溶コーティングと接触するということである。これは、腸溶コーティングの効果、及び、コア中の活性成分の量をいくらか減らした。タンパク質性サブコーティングを使用することによって、この問題を実質的に排除した。

40

【0052】

多微粒子組成物は、好ましくは、腸管に入ると、徐放特性を有するように適応する。特定の胃腸障害を治療するために、4を下回るpHを有する溶液における2時間かけての組成物中の全活性成分の20%を超える放出を回避することが非常に望ましく、4を下回るpHは、胃の中の液体環境をシミュレートしている。組成物が、存在する活性成分の20%を超えて放出する場合、胃におけるテルペンの薬理作用のため有害作用を引き起こす恐れがある。例えば、ハッカ油及びL-メントールに対しては、これは、消化不良、びらん性食道炎、呑酸又はGERD（胃食道逆流症）を引き起こす恐れがある。

【0053】

50

冷蔵設備のない輸送機関で製品を輸送する、及び、それらを長期間保管することができるということが望ましい場合が多くあるため、1日から30日間、さらにそれよりも長く、40及び75%の相対湿度にて保管される場合にも安定している多微粒子組成物を開発しようと試みた。タンパク質性サブコーティングを使用することが、この目的を達成するのを可能にした。

#### 【0054】

ゼラチンは、典型的に、約37の正常なヒトの体温よりも下である約35にて溶ける。これを考慮に入れると、ゼラチンサブコーティングを含む多微粒子組成物が35を超えて加熱される場合に、サブコーティングは溶けて、コアから活性成分を放出することになるということが予想されるかもしれない。しかし、本発明者等は、ゼラチンによってサブコーティングが施された多微粒子組成は、35を超えて加熱された場合でさえも、コアからテルペンベースの活性成分を放出しなかったということを観察した。これは、数多くの利点を提供する特に予想外の結果である。

10

#### 【0055】

タンパク質性サブコーティングは、そのタンパク質性材料の融点を超えて加熱される場合でさえも揮発性のテルペン成分がコアから放出されるのを防ぐため、タンパク質性サブコーティングを適用することによって、処理中にサブコーティングが施されたコアを加熱することを回避する必要はない。これが有利である1つの筋書は、腸溶コーティングが適用される場合である。腸溶コーティングのポリマーは、35を超えることが多くあるガラス転移温度( $T_g$ )を有する。コアに適用された後で、腸溶性の微粒子は、好ましくは、腸溶コーティングのポリマーが硬化することができるように $T_g$ を超えて加熱され、その結果、最適なコアの腸内保護を達成する。このように、コアと腸溶コーティングとの間にタンパク質性サブコーティングを使用することは、コアからテルペンベースの活性成分を放出することなく、最適な腸内保護を達成するのを可能にする。

20

#### 【0056】

多微粒子組成物の特定の好ましい実施形態において、サブコーティングが、ゼラチン含有サブコーティング溶液としてコアに適用される。溶媒は、水等、ゼラチンが可溶ないかなる溶媒であってもよい。好ましい実施形態において、サブコーティング溶液は、約5%から約30% w/wのゼラチン、及び、約70%から約95%の溶媒を含む。サブコーティング溶液が、コアの周囲で乾燥するのを可能にされる場合に、溶媒は蒸発し、コアに付着し且つコアと腸溶コーティングとの間でバリアを形成する薄いゼラチンフィルムを残す。

30

#### 【0057】

意外にも、本発明者等の実験において、約15から約25にて、精油及び水を含有するコアを乾燥することによって、流動層乾燥により水が除去されるに従いテルペンベースの活性成分を著しく減らすことはなかった。

#### 【0058】

腸溶コーティングは、サブコーティングを覆い適用される。好ましい実施形態において、腸溶コーティングは、腸溶性の微粒子の約2% w/wから約35% w/wである。好ましい腸溶コーティング材料は、メタクリル酸ベースのコポリマー等、メタクリル酸ベースの材料である。適したメタクリル酸ベースのコポリマーの例として、EUDRAGIT(登録商標)L30D-55(Evonik Rohm GmbH, Germany)又はKOLLICOAT(登録商標)MAE 30 DP(BASF SE, Germany)が挙げられる。これらの材料は、腸溶コーティング溶液を形成するために、可塑剤等の他の材料と組み合わせられてもよい。典型的な実施形態において、腸溶コーティング溶液は、約5% w/wから約35% w/wの水を含み、さらに、腸溶性の乾燥された多微粒子は、0.5% w/wから約5% w/wの可塑剤、約0.05% w/wから約5% w/wの付着防止剤、及び、約2% w/wから約35% w/wのメタクリル酸コポリマーを含有する。単に例として、適した可塑剤はクエン酸トリエチルであり、さらに、適した付着防止剤はPLASACRYL(登録商標)T20(Emerson Resources, In

40

50

c. , Norristown, PA) である。

【0059】

多微粒子組成物の特に好ましい実施形態において、多微粒子組成物中の微粒子は：(a) 約15% w/w から約35% w/w の1つ又は複数の活性成分、約40% w/w から約75% w/w の結晶セルロース、及び、約2% w/w から約10% w/w のメチルセルロースを含むコア；(b) コアを覆うゼラチンフィルムサブコーティング；並びに、(c) サブコーティングが施されたコアを覆う腸溶コーティング；を含む。ゼラチンフィルムサブコーティングは、好ましくは、腸溶性の微粒子の約3.5% w/w から約35% w/w である。腸溶コーティングは、好ましくは、腸溶性の微粒子の約3.5% w/w から約35% w/w である。

10

【0060】

腸溶性の微粒子は、上塗り層で被覆されてもよい。上塗り層は、例えば、処理、保管、又は、腸への直接注入のためのチューブを介した分配中に多微粒子を共にくっつかせる一部の腸溶コーティング材料の粘膜炎付着特性を克服するために使用される。上塗り層は、好ましくは、HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC (ヒドロキシプロピルセルロース)、CMC (カルボキシメチルセルロース) 等のセルロース誘導体、又は、別の薬剤的に許容されるフィニッシュコーティング材料である。使用される場合、上塗り層は、好ましくは、完成した多微粒子の約1% から10% w/w である。

【0061】

体内における活性成分放出特性は、異なる障害を治療するために異なり得る。例として、L-メントール及びハッカ油を使用して、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患及び機能性胃腸症等、過度の胃腸障害を治療することができるが、各障害を治療するために、胃腸管系において特定のポイントにて活性成分を放出することが最良である。

20

【0062】

過敏性腸症候群に付随する胃腸障害を治療するために、多微粒子組成物は、L-メントール又はハッカ油等の活性成分の量を最小限にするように処方され、活性成分のほとんどが小腸において放出されるように、胃及び結腸内に放出される。好ましくは、活性成分の20% 以下が胃の中へ放出され、さらに、活性成分の20% 以下が結腸内へ放出される。また、活性成分は、好ましくは、小腸において局所的に活性成分を送達するために、多微粒子が幽門括約筋を通過して小腸に入った後、約4 から約8 時間の過程を通じて徐々に放出される。この放出特性は、消化器系を安定化させること、及び、過敏性腸症候群等、障害に付随する症状を軽減することによって胃腸障害を治療する。

30

【0063】

機能性胃腸症 (胃十二指腸障害として分類される) 等の胃腸障害を治療するために、多微粒子組成物は、約0 から約2 時間の過程を通じて、多微粒子が胃及び幽門部を通過した後でテルペンベースの活性成分が迅速に放出されて、小腸のうち十二指腸の部分まで局所的に活性成分を送達し、消化器系を安定化する、及び/又は、機能性胃腸症に付随する症状を軽減することに寄与するように処方される。好ましくは、1つ又は複数の活性成分の20% 以下が胃の中で放出され、さらに、1つ又は複数の活性成分の20% 以下が、小腸のうち(十二指腸に続く) 空腸及び回腸の部分、並びに、結腸において放出される。

40

【0064】

潰瘍性大腸炎又はクローン病を含む炎症性腸疾患等の胃腸障害を治療するために、多微粒子組成物は、約4 から約6 時間の過程を通じて、多微粒子が胃及び小腸を通過した後でテルペンベースの活性成分が迅速に放出されて、結腸まで局所的に活性成分を送達し、炎症反応を減弱させる、及び/又は、炎症性腸疾患に付随する症状を軽減するように処方される。好ましくは、1つ又は複数の活性成分の30% 以下が胃及び小腸の中で放出され、1つ又は複数の活性成分の70% を超える量が、多微粒子が結腸のpH に達した後、最初の2 時間以内に放出される。

【0065】

機能性胃腸症を治療するために特に適合される多微粒子組成物は、L-メントール又は

50

ハッカ油とカラウエー油との組合せを含む。この実施形態において、コアは、崩壊剤を含有して、十二指腸における活性成分の迅速な放出を促進するように処方される。好ましい崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）及び/又はデンプングリコール酸ナトリウムを含むがそれらに限定されない。崩壊剤の量は、好ましくは、完成した多微粒子の約1% w/wから20% w/wである。1つ又は複数の活性成分の平均分布を確実にするために、コアの形成に先立ち、L-メントール及び/又はハッカ油は、賦形剤との混ぜ合わせに先立ち、カラウエー油において溶解される。

【0066】

有効量は、疾患又は体内における処理に影響を与えるのに十分な量である。L-メントールを含有する多微粒子組成物の一日量は、好ましくは、約10mgから約400mgのL-メントールであり、一日あたり2又は3回の用量に分けられる。各剤形は、1つのカプセルあたり5mgから140mgのL-メントール、より好ましくは、約80~100mgのL-メントールを含有してもよい。

10

【0067】

本開示が、胃腸障害を治療することを参照する場合、「治療する」、「治療すること」という用語、又は、いかなる他の「治療する」という用語の異形も、胃腸障害の予防又は管理を含むということが理解されるべきである。

【0068】

ハッカ油を含有する多微粒子組成物の一日量は、約20mgから約1200mgのハッカ油であり、一日あたり2又は3回の用量に分けられる。各剤形は、10mgから140mgのハッカ油、より好ましくは、約90~110mgのハッカ油を含有してもよい。

20

【0069】

L-メントール及びカラウエー油を含有する多微粒子組成物の一日量は、約15mgから約700mgのハッカ油と、15mgから500mgのカラウエー油とを含有し、一日あたり2又は3回の用量に分けられる。各剤形は、10mgから70mgのL-メントールと5mgから50mgのカラウエー油とを、より好ましくは、約40~50mgのL-メントールと20~30mgのカラウエー油とを含有してもよい。

【0070】

多微粒子組成物の用量は、胃腸管の急性炎症を治療するために必要とされた場合に、散発的に投与されてもよく、又は、過敏性腸症候群、機能性胃腸症、胃不全麻痺又は炎症性腸疾患等、GI障害を治療するために長期間の治療計画の一部として投与されてもよい。治療対象は、ヒト又は動物であってもよい。

30

【0071】

腸溶性の多微粒子は、カプセル、錠剤若しくはサシェ等、適した医薬品又は医療食の剤形内に調製されるか、又は、酸性食物の溶剤と混ぜ合わされ、さらに、栄養管を介して直接与えられる。典型的な剤形は、約400mgの微粒子を含有するが、所望の服用量に応じて、この量は調整されてもよい。酸性食物の溶剤は、柑橘類のジュース、及び、例えばリンゴソース及びリンゴジュース等の食物を含む。

【0072】

多微粒子組成物は、好ましくは、ヒト又は動物の対象まで経口的等、経腸的に、又は、栄養管を介して投与されて、消化後数時間の過程を通じて対象が有効量のテルペンベースの活性成分を受けるということを確実にするように処方される。

40

【0073】

次に、多微粒子組成物を作製する好ましい方法が記載される。コアは、典型的には、コア材料を湿式造粒して湿塊にすること、その湿塊を押し出して押出物を形成すること、その押出物を切って複数のコア断片にすること、さらに、そのコア断片を球状化することによって調製される。球状化されたコア断片は、次に、流動層乾燥機等の乾燥機において乾燥させられて、水のほとんどを除去する。所望される場合、乾燥した球状化されたコアは、次に、ふるいにかけて異なるサイズのコアを分離する。

【0074】

50

乾燥した球状化されたコアは、次に、タンパク質性サブコーティング材料で被覆される。サブコーティング材料をコアに適用する1つの方法は、サブコーティング溶液を調製し、さらに、そのサブコーティング溶液をコア上に噴霧することである。これを行うための種々の従来の方法があるが、好ましい方法は、Wursterコーティング又は流動層コーティング(トップスプレー又はボトムスプレー)である。サブコーティング溶液は、後に、コアを覆って乾燥するのが可能にされ、各コアを、薄い連続的なタンパク質性フィルムで被覆されたままにする。所望される場合、サブコーティングが施されたコアはふるいにかけて、コアを異なるサイズに分離する。

【0075】

腸溶コーティングが、次に、サブコーティングが施されたコアに適用される。腸溶コーティングを適用する1つの手段は、それをサブコーティングが施されたコア上に噴霧することである。これを行うための種々の従来の方法があるが、好ましい方法は、Wursterコーティング又は流動層コーティングである。腸溶性の微粒子は、後に乾燥させられる。腸溶コーティング処理の間、コアは、好ましくは、約20 から約50 である環境において加熱されて、そのT<sub>g</sub>を超えて腸溶コーティング材料を硬化させる。

10

【0076】

所望される場合、フィニッシュコーティングが、腸溶性の微粒子を覆って適用されてもよい。フィニッシュコーティングを適用する1つの方法は、それを腸溶性コア上に噴霧することである。これを行うための種々の従来の方法があるが、好ましい方法は、Wursterコーティング又は流動層コーティングである。

20

【0077】

本発明の別の方法の態様は、胃腸障害を治療する方法である。この方法は、コアと腸溶コーティングとの間にタンパク質性サブコーティングを含む多微粒子組成物を対象に投与するステップを含む。上記のように、使用することができる種々の投与の手段があり、経腸投与、栄養管を介した投与、及び、食物での投与を含む。

【0078】

多微粒子組成物は、数ある中でも錠剤、カプレット、カプセル又はサシェ等、従来の経口投与剤形の使用を介して経腸的に投与することができる。

【0079】

経口的に、又は、チューブを介して多微粒子組成物を投与するための別の経腸手段は、医療食製品としての手段である。医療食製品において、多微粒子組成物は、リンゴジュース等の酸性食物の溶剤、又は、活性成分の早期放出を防ぐ別の酸性の溶剤と混ぜられる。

30

【0080】

記載してきたより具体的な実施形態のうち多くが、ハッカ油、L-メントール及びノ又はカラウエー油を含むけれども、タンパク質性サブコーティングの使用は、概して、多くの他の薬剤的に活性のテルペンベースの活性成分に適用可能であり、それは、多くの他の薬剤的に活性のテルペンベースの活性成分が同じ困難を示すため、すなわち、多くの他の薬剤的に活性のテルペンベースの活性成分が揮発性であり、熱安定性の多微粒子剤形で調製するのが困難であるためであるということを当業者は理解することになる。

【0081】

実施例

この項は、本発明の多微粒子組成物及び方法の態様の具体的な例を提供する。これらの例は、本発明の特定の好ましい態様及び実施形態を例示するために提供されるが、本発明の範囲は、これらの実施例が教示するものに限定されない。

40

【実施例1】

【0082】

多微粒子組成物の調製

A V I C E L (登録商標) P H 1 0 2 ( F M C C o r p . , P h i l a d e l p h i a , P A ) という名で市販の結晶セルロース ( M C C )、M E T H O C E L (登録商標) A 1 5 L V ( D o w C h e m i c a l C o . , M i d l a n d , M I ) という名で

50

市販のメチルセルロース、蒸留されたハッカ油、及び、USP精製水を使用してコアを調製した。

【0083】

33.25 kgのMCC、1.75 kgのメチルセルロース及び15 kgのハッカ油を水と混ぜて湿塊を形成した。その湿塊を、高剪断造粒機において顆粒化した。次に、顆粒化された湿塊を押し出し、さらに、球状化した。球状化された粒子を、後に、流動層乾燥機において乾燥して、コーティングが施されていないコアを形成した。乾燥温度は約16であった。

【0084】

コーティングが施されていないコアに、約15%酸性の骨ゼラチン(acid bone gelatin)及び85%USP水を含む37 kgのサブコーティング組成物でWursterコーティングを施し、さらに、乾燥した。

10

【0085】

サブコーティングが施されたコアに、KOLLICOAT(登録商標)MAE 30 DP、PlasACRYL(登録商標)T20、クエン酸トリエチルUSP、及び、精製水USPを含む31 kgの20%w/w腸溶コーティング懸濁液でWursterコーティングを施した。KOLLICOAT(登録商標)MAE 30 DPの量の乾燥固形分重量は約5.4 kgであった。クエン酸トリエチルの乾燥固形分重量は約0.28 kgであった。PlasACRYL(登録商標)T20の乾燥固形分重量は約0.5 kgであった。腸溶性コアを、次に、約40にて乾燥した。

20

【0086】

腸溶性コアに、約10%w/wのヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、90%の水USPを含む26 kgの上塗り層溶液でWursterコーティングを施し、さらに、約40にて乾燥した。

【実施例2】

【0087】

実施例1の多微粒子組成物の安定性試験

ゼラチンサブコーティングは、長期間にわたって上昇した温度にて保管された場合にハッカ油が蒸発し、さらに、コアをそのままにするのを防ぐということを確実にするために、実施例1において記載した多微粒子組成物を後に試験した。

30

【0088】

第1の実験のセットにおいて、多微粒子組成物を含むカプセルを調製し、さらに、それらを40及び75%の相対湿度にて4週間保管した。毎週、カプセルの選択においてハッカ油の量を測定した。図1は、この試験の結果を、時間の関数としての1つのカプセルあたりのL-メントールのミリグラム数のグラフとして示している。この結果によって、カプセル内のL-メントールの量は、4週間の間、約34 mgにてほぼ変わらず残ったということが示されている。これは、ゼラチンサブコーティングが、コアの完全性を維持するということを証明している。

【0089】

第2の実験のセットにおいて、腸溶コーティングが機能したということ、及び、ハッカ油のうちほとんど全てが、約8.5時間以内にコアから放出されるということを確実にするために、胃腸管環境をシミュレートし、さらに、多微粒子組成物の溶解特性を測定した。これは、従来の二段溶解試験であり、サンプルを、約2時間、酸性の媒体(0.1N HCl)内に置き、後に、残りの時間の間、中性の媒体(pH=6.8)内に置いた。

40

【0090】

この実験の結果が、時間の経過に伴うL-メントールのmg数として報告したハッカ油の%放出として図2において示されている。酸性の媒体内で二時間後、試験したサンプルのそれぞれは、約10%以下のハッカ油のみを放出し、腸溶コーティングは無傷のままであり正常に機能したということを示した。続く中性の媒体内で6.5時間にわたって、ハッカ油は、コアから徐々に放出された。

50

【 0 0 9 1 】

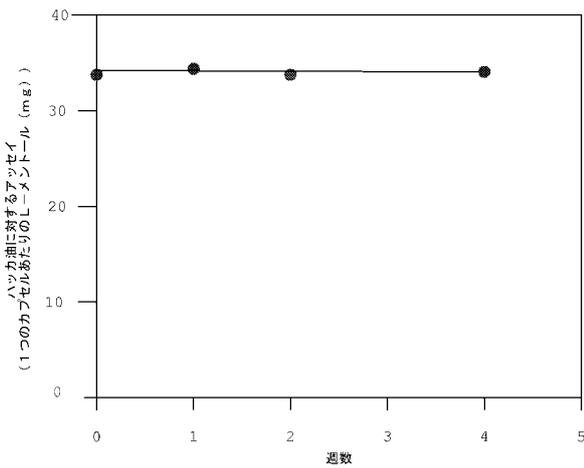
他に規定されない限り、本明細書において使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する当技術分野において及び出願時の一般的に理解されるものと同じ意味を有しているとして意図される。本明細書に記載されているものと類似又は同等の種々の方法及び材料を、本発明の実行又は試験において使用することができるけれども、適した方法及び材料が記載されている。当業者は、使用及び記載される方法及び材料は例であり、本発明における使用に適した唯一のものではない場合があるということを理解するはずである。

【 0 0 9 2 】

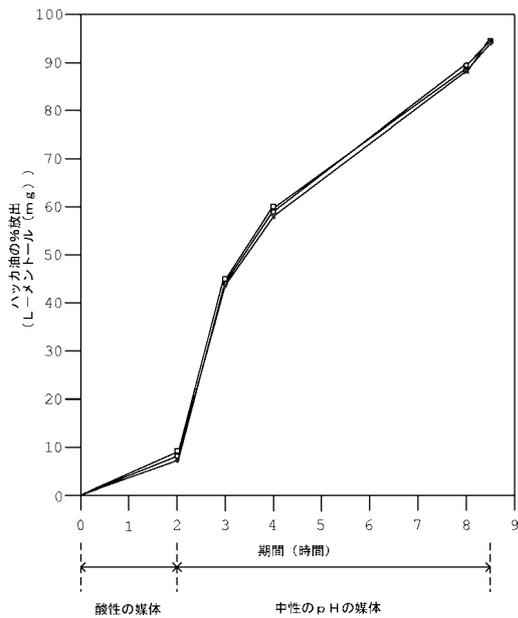
本明細書は、本発明の典型的な好ましい実施形態を開示しており、さらに、特定の用語が利用されているけれども、その用語は説明的意味でのみ使用され、限定を目的として使用されない。本発明は、若干詳細に記載されてきたが、本明細書において上記の、及び、特許請求の範囲において記載される本発明の真意及び範囲内で、種々の修正及び変更を行うことができるということが明らかになる。

10

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |   | International application No.<br>PCT/US13/61141  |
|--|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(B) - A61P 1/14, 1/04, 1/00 (2014.01)<br>USPC - 427/2.21, 2.14; 424/451<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC(B): A61P 1/14, 1/04, 1/00; A61K 9/48, 9/00; A61P 29/00 (2014.01)<br>USPC: 427/2.21, 2.14; 424/451, 465, 400, 494, 495<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; Google; ProQuest<br>Enteric coating, terpena-based, essential oil; active ingredient, bulk active, pharmakon, drug, medicinal product, proteinaceous, protein, core, layer, subcoating, shell, separate, split, proton pump inhibitor, Anti-inflammatory, immune suppressor, L-menthol, peppermint   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| Y  | WO 2012/109216 A1 (SHAH, SM et al.) 16 August 2012; paragraphs [0011]-[0014], [0020], [0022]-[0024], [0026]-[0028], [0030], [0033]-[0034], [0036], [0039], [0044]; claims 1, 8, 12, 16-17, 20-21, 23-24 | 1-35   |
| Y  | WO 2005/027878 A1 (BAICHWAL, AR et al.) 31 March 2005; paragraphs [0026], [0031], [0068], [0096], [0100], [0118], [0129], [0135], [0139]; claim 18  | 1-35   |
| Y  | WO 2008/057802 A2 (PHILLIPS, JO) 15 May 2008; paragraphs [0018]-[0022], [0051], [0061], [0108]-[0109], [00135], [00137]-[00141], [00274]-[00275], [00278], [00282]; claims 1, 3-6, 9-14                 | 2-3, 16-18   |
| Y  | US 2009/0238905 A1 (GURNEY, M et al.) 24 September 2009; paragraphs [0089]-[0090], [0095], [0108]; claim 8  | 7-11, 30-31  |
| Y  | WO 2009/077749 A1 (ATKIN, SL et al.) 25 June 2009; page 36, lines 5-7   | 23   |
| Y  | WO 2012/170488 A1 (SHAH, S et al.) 13 December 2012; paragraphs [0015], [0038]-[0039]; claims 14-15   | 35   |
| A  | US 2012/0301546 A1 (HASSAN, EM) 29 November 2012; entire document   | 1-35   |
| A  | US 6365185 B1 (RITSCHER, WA, et al.) 02 April 2002; entire document   | 1-35   |
| A  | WO 2007/012856 A1 (ATKIN, SL et al.) 01 February 2007; entire document  | 1-35   |
| A  | WO 2012/170611 A1 (SHAH, S et al.) 13 December 2012; entire document  | 1-35   |
| A  | US 2009/0246301 A1 (EHRENPREIS, BZ et al.) 01 October 2009; entire document   | 1-35   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>   |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"Z" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>21 January 2013 (21.01.2014)  |   | Date of mailing of the international search report<br><b>06 FEB 2014</b>                   |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201  |   | Authorized officer:<br>Shane Thomas<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 31/353 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/353 |             |
| <b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 47/38  |             |
| <b>A 6 1 K 47/42 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 47/42  |             |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

(72) 発明者 シャー, サイド

アメリカ合衆国 3 3 4 3 2 フロリダ州, ボカレイトン, プラザ・リアル・サウス 1 0 1, ス  
イト 2 0 5 - エス

F ターム(参考) 4C076 AA31 BB05 BB29 CC16 DD47 EE09 EE11 EE12 EE31 EE32  
EE42 EE47 EE48 FF25 GG12 GG17  
4C086 AA02 AA10 BA08 MA03 MA05 MA41 MA52 NA11 ZA66  
4C088 AB38 BA08 BA18 MA02 MA41 MA52 NA11 ZA66  
4C206 AA02 AA10 CA13 MA01 MA02 MA05 MA37 MA61 MA72 MA80  
NA03 NA04 ZA66