

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6294457号  
(P6294457)

(45) 発行日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(24) 登録日 平成30年2月23日(2018.2.23)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/606</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/606
<b>A 6 1 P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04
<b>A 6 1 K 9/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/32
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48

請求項の数 31 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2016-502411 (P2016-502411)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日(2014.3.14)  
 (65) 公表番号 特表2016-513693 (P2016-513693A)  
 (43) 公表日 平成28年5月16日(2016.5.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/027353  
 (87) 国際公開番号 W02014/152450  
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日(2014.9.25)  
 審査請求日 平成29年1月13日(2017.1.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/794,998  
 (32) 優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515246834  
 ワーナー チルコット カンパニー, エルエルシー  
 WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC  
 プエルトリコ米国自治連邦区 00738  
 , ファジャルド, ユニオン ストリート,  
 ケイエム 1. 1  
 Union Street, Km1. 1  
 , Fajardo, Puerto Rico 00738 U. S. A

(74) 代理人 100076428  
 弁理士 大塚 康德  
 (74) 代理人 100115071  
 弁理士 大塚 康弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低減した送達変動性のための複数の投薬要素を備えるメサラミン医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミンの送達のためのメサラミン医薬組成物であって、

前記組成物は ( i ) 第1のメサラミンドースと第1の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第1の投薬要素と、 ( i i ) 第2のメサラミンドースと第2の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第2の投薬要素と、を含むカプセルを備え、

前記第1の腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中でおよそ6.4からおよそ6.8の第1のpHにおいて可溶性であり、且つ前記第2の腸溶性被覆は前記第1の腸溶性被覆より0.2から1単位pHが高い第2のpHにおいて水性リン酸バッファー中で可溶性であり

10

水性リン酸バッファー中の前記第1と第2の腸溶性被覆の溶解度は、パドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸における前記組成物の最初の曝露の後であって、パドル速度100rpmで1時間pH6.0のリン酸バッファーに曝露した後に決定され、

前記第1の投薬要素の前記第1の腸溶性被覆、及び前記第2の投薬要素の前記第2の腸溶性被覆は、パドル速度100rpmのパドル機器2を用いた場合に60分後に前記メサラミンの少なくとも70%が前記投薬要素から放出されるように、水性リン酸バッファー中で前記第1及び第2のpHのそれぞれにおいて可溶性であり、

前記第1の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含み、前記第2の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50

20

重量%を含む

ことを特徴とする、メサラミン医薬組成物。

## 【請求項2】

前記少なくとも1つの第1の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ30重量%からおよそ50重量%を放出し、及び、

前記少なくとも1つの第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ7.2のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項1に記載のメサラミン医薬組成物。

10

## 【請求項3】

前記第1の投薬要素は、およそ6.6のpHで60分の間で、前記組成物中のおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項2に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項4】

前記第2の腸溶性被覆が可溶性である第2のpHは、前記第1の腸溶性被覆が可溶性である第1のpHより0.4から0.8高いことを特徴とする、請求項1に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項5】

前記第2の腸溶性被覆が可溶性である第2のpHは、前記第1の腸溶性被覆が可溶性である第1のpHより0.5から0.6高いことを特徴とする、請求項1に記載のメサラミン医薬組成物。

20

## 【請求項6】

前記カプセルは、2つの第1の投薬要素と2つの第2の投薬要素とを含むことを特徴とする、請求項2に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項7】

前記第1の投薬要素の前記腸溶性被覆は、前記第2の投薬要素の前記腸溶性被覆と異なることを特徴とする、請求項6に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項8】

前記第1の腸溶性被覆は、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2と、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1との混合であり、及び

30

前記第2の腸溶性被覆はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2とポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1とからなるグループから選択される

ことを特徴とする、請求項7に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項9】

前記第1の腸溶性被覆の混合重量比は9:1から1:9であることを特徴とする、請求項8に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項10】

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比は6:4から4:6であることを特徴とする、請求項9に記載のメサラミン医薬組成物。

40

## 【請求項11】

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比はおよそ5:5であることを特徴とする、請求項10に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項12】

低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミンの送達のためのメサラミン医薬組成物であって、

前記組成物は(i)第1のメサラミンドースと第1の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第1の投薬要素と、(ii)第2のメサラミンドースと第2の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第2の投薬要素と、を含むカプセルを備え、

前記第1の腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中およそ5.9からおよそ6.4未

50

満の第1のpHにおいて可溶性であり、且つ前記第2の腸溶性被覆は前記第1の腸溶性被覆より0.2から1.3単位pHが高い第2のpHにおいて水性リン酸バッファー中で可溶性であり、

水性リン酸バッファー中の前記第1と第2の腸溶性被覆の溶解度は、パドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸における前記組成物の最初の曝露の後であって、パドル速度100rpmで1時間pH5.5のリン酸バッファーに曝露した後に決定され、

前記第1の投薬要素の前記第1の腸溶性被覆、及び前記第2の投薬要素の前記第2の腸溶性被覆は、パドル速度100rpmのパドル機器2を用いた場合に60分後に前記メサラミンの少なくとも70%が前記投薬要素から放出されるように、水性リン酸バッファー中で前記第1及び第2のpHのそれぞれにおいて可溶性であり、

10

前記第1の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含み、前記第2の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含む

ことを特徴とする、メサラミン医薬組成物。

【請求項13】

前記少なくとも1つの第1の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ6.0のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ30重量%からおよそ50重量%を放出し、及び、

前記少なくとも1つの第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項12に記載のメサラミン医薬組成物。

20

【請求項14】

前記第1の投薬要素は、およそ6.0のpHで60分の間で、前記組成物中のおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項13に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項15】

前記第2の腸溶性被覆が可溶性である第2のpHは、前記第1の腸溶性被覆が可溶性である第1のpHより0.4から0.8高いことを特徴とする、請求項13に記載のメサラミン医薬組成物。

30

【請求項16】

前記第2の腸溶性被覆が可溶性である第2のpHは、前記第1の腸溶性被覆が可溶性である第1のpHより0.5から0.6高いことを特徴とする、請求項13に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項17】

前記カプセルは、2つの第1の投薬要素と2つの第2の投薬要素とを含むことを特徴とする、請求項13に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項18】

前記第1の投薬要素の前記腸溶性被覆は、前記第2の投薬要素の前記腸溶性被覆と異なることを特徴とする、請求項17に記載のメサラミン医薬組成物。

40

【請求項19】

前記第1の腸溶性被覆は、ポリ(メタクリル酸、コエチルアクリレート)1:1と、ポリ(メタクリル酸、コメチルメタクリレート)1:1との混合であり、及び

前記第2の腸溶性被覆はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2とポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1とからなるグループから選択される

ことを特徴とする、請求項18に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項20】

前記第1の腸溶性被覆の混合重量比は9:1から1:9であることを特徴とする、請求項19に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項21】

50

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比は6：4から4：6であることを特徴とする、請求項20に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項22】

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比はおよそ5：5であることを特徴とする、請求項21に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項23】

低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミンの送達のためのメサラミン医薬組成物であって、

前記組成物は(i)第1のメサラミンドースと第1の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第1の投薬要素と、(ii)第2のメサラミンドースと第2の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第2の投薬要素と、を含むカプセルを備え、

前記第1の腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中でおよそ6.0からおよそ6.4未満の第1のpHにおいて可溶性であり、且つ前記第2の腸溶性被覆は前記第1の腸溶性被覆より0.9から1.1単位pHが高い第2のpHにおいて水性リン酸バッファー中で可溶性であり、

水性リン酸バッファー中の前記第1と第2の腸溶性被覆の溶解度は、パドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸における前記組成物の最初の曝露の後であって、パドル速度100rpmで1時間pH5.5のリン酸バッファーに曝露した後に決定され、

前記第1の投薬要素の前記第1の腸溶性被覆、及び前記第2の投薬要素の前記第2の腸溶性被覆は、パドル速度100rpmのパドル機器2を用いた場合に60分後に前記メサラミンの少なくとも70%が前記投薬要素から放出されるように、水性リン酸バッファー中で前記第1及び第2のpHのそれぞれにおいて可溶性であり、

前記第1の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含み、前記第2の投薬要素をまとめたものは前記組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含む

ことを特徴とする、メサラミン医薬組成物。

【請求項24】

前記少なくとも1つの第1の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ6.0のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ30重量%からおよそ50重量%を放出し、及び、

前記少なくとも1つの第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ7.0のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、前記組成物中の総メサラミンの少なくともおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項23記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項25】

前記第1の投薬要素は、およそ6.0のpHで60分の間で、前記組成物中のおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出することを特徴とする、請求項24に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項26】

前記カプセルは、2つの第1の投薬要素と2つの第2の投薬要素とを含むことを特徴とする、請求項24に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項27】

前記第1の投薬要素の前記腸溶性被覆は、前記第2の投薬要素の前記腸溶性被覆と異なることを特徴とする、請求項26に記載のメサラミン医薬組成物。

【請求項28】

前記第1の腸溶性被覆は、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)2：1と、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1：1との混合であり、及び

前記第2の腸溶性被覆はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1：2とポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1：1とからなるグループから選択される

ことを特徴とする、請求項27に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項 29】

前記第1の腸溶性被覆の混合重量比は9：1から1：9であることを特徴とする、請求項28に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項 30】

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比は6：4から4：6であることを特徴とする、請求項29に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【請求項 31】

前記第1の腸溶性被覆の前記混合重量比はおよそ5：5であることを特徴とする、請求項30に記載のメサラミン医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、メサラミン医薬組成物に関する。特に、低減した送達変動性を有するメサラミン医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

<関連出願の相互参照>

本出願は、2013年5月15日に出願された米国仮特許出願第61/794,998号の利益を主張し、この仮出願の開示全体は参照として本明細書に組み込まれる。

## 【0003】

20

胃腸管の下部、特に大腸若しくは結腸への治療剤の送達の利益がよく知られている。いくつかの参考文献は、この送達の利益を達成する剤型(dosage form)を処方することの難しさを示している。米国特許第5,541,170号及び第5,541,171号(両方、Rhodes等)は、薬理的に活性である薬剤、特に5-アミノサリチル酸の、結腸又は直腸の疾患のための大腸への送達を議論している。米国特許第5,686,105号(Kelm等)は、剤型が少なくとも1つの内側被覆層と外側被覆層を有する被覆システムを備えることを特徴とする、治療剤の結腸への送達を教示する。内側被覆層はおよそ5とおよそ6.3との間のpHにおいて水性媒体に溶解することを始める腸溶性ポリマーであり、及び外側被覆層はおよそ6.8とおよそ7.2との間のpHにおいて水性媒体に溶解することを始める腸溶性ポリマーである。米国特許第5,171,580号(Iamartino等)は、異なる溶解度を有する3つの保護層で被覆される活性コアを含む活性成分であって、胃腸管の下部、大腸、及び特に結腸において放出される活性成分を含む医薬製剤を教示する。この参考文献は、結腸内での選択的効果を有する利益に加えて、3つの保護層で達成される胃腸管の下部、特に結腸へのより特異的で且つ信頼性の高い治療剤の放出を提供することに焦点を当てている。

30

## 【0004】

他の参考文献はまた、結腸に治療剤を送達することの利益に焦点を当てている。これらの参考文献は、米国特許第5,686,106号(Kelm等)、米国特許第5,914,132号(Kelm等)、米国特許第4,910,021号(Davis等)、米国特許第4,432,966号(Zeitoun等)、米国特許第5,654,004号(Okayama等)、米国特許第5,900,252号(Calcanchi等)、米国特許第5,482,718号(Shah等)、米国特許第5,316,772号(Jurgens等)、米国特許第5,401,512号(Rhodes等)、欧州特許第225,189号(Davies等)、欧州特許第1,315,481号(Lutolf等)、及びDrug Development and Industrial Pharmacy, 26(5), 549-554 (2000) Khan等を含む。

40

## 【0005】

米国特許第6,893,662号(Dittemar等)は、特により大きい又はより重い固形単位剤型のための被覆の割れ目の影響又は負の効果を最小限にする、経口投与のための固形単位剤型を教示する。

## 【0006】

50

消化管を無傷に通過するメサラミン錠剤及び他の同様の錠剤の問題が、Sinha等Pract. Gastroenterol., 27, 56-69 (2003)、Safdi, Am. J. Gastroenterol., S159 (2005)、Ibekwa等J. Pharm. Sci., 308, 52-60 (2006)、及びIbekwa等., Pharm. Res., 25, 1828-1835 (2008)に記載されている。McConnell等., Intl. J. Pharms., 364, 213-226 (2008)は、人による消化管の生理機能におけるばらつきに起因して、崩壊 (disintegration) の不足はいくつかの対象において標的 pH に到達しない、又は pH 応答性フィルム被覆が溶解するための長い時間の間標的 pH が十分に高くないためであろうことを発見している。このような分解することの不足は、メサラミン医薬組成物の送達変動性を生じる。

【0007】

したがって、崩壊の不足を最小限化することによって送達変動性を低減するメサラミン医薬組成物が必要とされる。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミンの送達のためのメサラミン医薬組成物に向けられる。組成物は、(i) 第1のメサラミンドース (dose) と第1の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第1の投薬要素と、(ii) 第2のメサラミンドースと第2の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第2の投薬要素と、を備え、第1の腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中で pH 6.4 から 6.8 において可溶性であり、且つ第2の腸溶性被覆は第1の腸溶性被覆より 0.2 から 1 単位 pH が高い水性リン酸バッファー中で可溶性であることを特徴とする。本明細書で使用される場合、パドル速度 100 rpm であるパドル機器 2 を使用して腸溶性被覆内のメサラミンの少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 85% が 60 分後に放出 (溶解) されている場合に、腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中の pH において可溶性である。腸溶性被覆の溶解度は投薬要素由来のメサラミンの放出に基づいて測定される。特に、本第1の実施形態においては、「水性リン酸バッファー中の pH における」腸溶性被覆の溶解度の全ての決定は、パドル速度 100 rpm で 2 時間 0.1 N 塩酸に組成物を第1曝露する最初の処理レジームの後であって、パドル速度 100 rpm で 1 時間 pH 6.0 のリン酸バッファーに曝露した後に行われる。

【0009】

第1の実施形態において、投薬要素の腸溶性被覆の溶解度は、投薬要素をパドル速度 100 rpm で 2 時間 0.1 N 塩酸に組成物を第1曝露する最初の処理レジームの下で処理した後に、パドル速度 100 rpm で 1 時間 pH 6.0 のリン酸バッファーに曝露すること、及び腸溶性被覆された投薬要素の中のメサラミンの少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 85% が放出される pH を決定することによって、本発明においては測定される。そして、測定される溶解度の目的のために、本発明の1つの実施形態において、組成物中の各投薬要素、例えば第1の投薬要素と第2の投薬要素は、別々に試験される。別々の試験は、すなわち、0.1 N 塩酸と pH 6.0 リン酸バッファーへの曝露の後、異なる pH を有する異なるリン酸バッファーを使用する。この実施形態において、試験は3つのステージ、すなわち、0.1 N 塩酸、pH 6.0 リン酸バッファー及び選択された pH のリン酸バッファー (例えば、pH 6.4、6.6、6.8、7.0、7.2 若しくは 7.4) を含む。本発明のさらに別の実施形態において、4つの連続するステージのセットを通して一度に全ての投薬要素に対する試験を導入することにより溶解度は決定されてもよい。4つの連続するステージは、すなわち、0.1 N 塩酸 (2 時間)、6.0 pH リン酸バッファー (1 時間)、第1の選択された pH リン酸バッファー (1 時間) 及び第2の選択された pH リン酸バッファー (1 時間) への連続する曝露である。第2の選択されたリン酸バッファーは常に第1の選択された pH バッファーより高い pH であり、例えばそれぞれは pH 7.2 及び pH 6.6 である。好ましい実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ 6.6 の pH でのメサラミン放出 (少なくとも 75%) に基づき第1の腸溶性被覆は可溶性であることが決定され、及び水性リン酸バッファー中およそ 7.2 の pH で

10

20

30

40

50

のメサラミン放出（少なくとも75%）に基づき第2の腸溶性被覆は可溶性であることが決定される。

【0010】

第1の実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、少なくとも1つの第1の投薬要素は、組成物中のメサラミンのおよそ30重量%からおよそ60重量%の量のメサラミンを放出し、及び水性リン酸バッファー中およそ7.2のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、少なくとも1つの第2の投薬要素は、組成物中のメサラミンの少なくともおよそ40重量%からおよそ70重量%の量のメサラミンを放出する。少なくとも第1と第2の投薬要素の腸溶性被覆（例えば第1と第2の腸溶性被覆）は、異なる。異なるとは、腸溶性被覆は同じ材料であってもよいが、厚さにおいて異なり、この厚さが所定のpHでの異なる放出時間を供すること、又は腸溶性被覆は異なる溶解度を有する異なる腸溶性組成物であってもよいことを意味する。異なる溶解度とは、例えば、水性リン酸バッファー中、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、所定のpHで70%放出するまでの時間である。

10

【0011】

本発明の第2の実施形態は、低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミン送達のためのメサラミン医薬組成物に向けられる。組成物は、(i)第1のメサラミンドースと第1の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第1の投薬要素と、(ii)第2のメサラミンドースと第2の腸溶性被覆とを含む少なくとも1つの第2の投薬要素と、を備え、第1の腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中でpH5.9から6.4未満において可溶性であり、且つ第2の腸溶性被覆は第1の腸溶性被覆より0.2から1.3単位pHが高い水性リン酸バッファー中で可溶性であることを特徴とする。本明細書で使用される場合、パドル速度100rpmであるパドル機器2を使用して腸溶性被覆内のメサラミンの少なくとも70%、好ましくは少なくとも85%が60分後に放出（溶解）されている場合に、腸溶性被覆は水性リン酸バッファー中のpHにおいて可溶性である。腸溶性被覆の溶解度は投薬要素由来のメサラミンの放出に基づいて測定される。特に、本第2の実施形態においては、「水性リン酸バッファー中のpHにおける」腸溶性被覆の溶解度の全ての決定は、パドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸に組成物を第1曝露する最初の処理レジームの後であって、パドル速度100rpmで1時間pH5.5のリン酸バッファーに曝露した後に行われる。

20

30

【0012】

第2の実施形態において、投薬要素の腸溶性被覆の溶解度は、投薬要素をパドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸に組成物を第1曝露する最初の処理レジームの下で処理した後に、パドル速度100rpmで1時間pH5.5のリン酸バッファーに曝露すること、及び腸溶性被覆された投薬要素の中のメサラミンの少なくとも70%、好ましくは少なくとも85%が放出されるpHを決定することによって、本発明においては測定される。本第2の実施形態においては、「水性リン酸バッファー中のpHにおける」腸溶性被覆の溶解度の全ての決定は、パドル速度100rpmで2時間0.1N塩酸に組成物を第1曝露する最初の処理レジームの後であって、パドル速度100rpmで1時間pH5.5のリン酸バッファーに曝露した後に行われる。そして、測定される溶解度の目的のために、本発明の1つの実施形態において、組成物中の各投薬要素、例えば第1の投薬要素と第2の投薬要素は、別々に試験される。別々の試験は、すなわち、0.1N塩酸とpH5.5リン酸バッファーへの曝露の後、異なるpHを有する異なるリン酸バッファーを使用する。本第2の実施形態において、試験は3つのステージ、すなわち、0.1N塩酸、pH5.5リン酸バッファー及び選択されたpHのリン酸バッファー（例えば、pH6.0、6.1、6.2、若しくは6.3）を含む。本発明のさらに別の実施形態において、4つの連続するステージのセットを通して一度に全ての投薬要素に対する試験を導入することにより溶解度は決定されてもよい。4つの連続するステージは、すなわち、0.1N塩酸（2時間）、5.5pHリン酸バッファー（1時間）、第1の選択されたpHリン酸バッ

40

50

ファー（１時間）及び第２の選択されたｐＨリン酸バッファー（１時間）への連続する曝露である。第２の選択されたリン酸バッファーは常に第１の選択されたｐＨバッファーより高いｐＨであり、例えばそれぞれはｐＨ７．０及びｐＨ６．０である。好ましい実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ６．０のｐＨでのメサラミン放出（少なくとも７５％）に基づき第１の腸溶性被覆は可溶性であることが決定され、及び水性リン酸バッファー中およそ６．６のｐＨでのメサラミン放出（少なくとも７５％）に基づき第２の腸溶性被覆は可溶性であることが決定される。第２の好ましい実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ６．０のｐＨでのメサラミン放出（少なくとも７５％）に基づき第１の腸溶性被覆は可溶性であることが決定され、及び水性リン酸バッファー中およそ７．０のｐＨでのメサラミン放出（少なくとも７５％）に基づき第２の腸溶性被覆は可溶性であることが決定される。

10

#### 【００１３】

第２の実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ６．０のｐＨで６０分の間で、パドル速度１００rpmのパドル機器２を使用した場合に、少なくとも１つの第１の投薬要素は、組成物中のメサラミンのおよそ３０重量％からおよそ６０重量％の量のメサラミンを放出し、及び水性リン酸バッファー中およそ６．６のｐＨで６０分の間で、パドル速度１００rpmのパドル機器２を使用した場合に、少なくとも１つの第２の投薬要素は、組成物中のメサラミンの少なくともおよそ４０重量％からおよそ７０重量％の量のメサラミンを放出する。本第２の実施形態においては、「水性リン酸バッファー中のｐＨにおける」腸溶性被覆の溶解度の全ての決定は、パドル速度１００rpmで２時間０．１N塩酸に組成物を第１曝露する最初の処理レジームの後であって、パドル速度１００rpmで１時間ｐＨ５．５のリン酸バッファーに曝露した後に行われる。少なくとも第１と第２の投薬要素の腸溶性被覆（例えば第１と第２の腸溶性被覆）は、異なる。異なるとは、厚さにおいて異なり、この厚さが所定のｐＨでの異なる放出時間を供すること、又は腸溶性被覆は異なる溶解度を有する異なる腸溶性組成物であってもよいことを意味する。異なる溶解度とは、例えば、水性リン酸バッファー中、パドル速度１００rpmのパドル機器２を使用した場合に、所定のｐＨで７０％放出するまでの時間である。

20

#### 【００１４】

本発明の１つの実施形態において、第２の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨは、第１の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨよりも０．４～０．８高い。本発明の別の実施形態において、第２の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨは、第１の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨよりも０．５～０．６高い。本発明のさらに別の実施形態において、第２の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨは、第１の腸溶性被覆が可溶性であるｐＨよりも０．９～１．１、好ましくは１．０、高い。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【００１５】

【図１】本発明の実施形態におけるメサラミン医薬組成物溶解プロファイルを示す図。

#### 【００１６】

【図２】本発明の別の実施形態におけるメサラミン医薬組成物の溶解プロファイルを示す図。

40

#### 【００１７】

【図３】本発明のさらに別の実施形態におけるメサラミン医薬組成物の溶解プロファイルを示す図。

#### 【００１８】

【図４】本発明のさらに別の実施形態におけるメサラミン医薬組成物の溶解プロファイルを示す図。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【００１９】

本発明の実施形態は、低減した送達変動性を伴う結腸へのメサラミンの送達のためのメサラミン医薬組成物に向けられる。組成物は少なくとも１つの第１の投薬単位と、少なく

50



とも1つの第2の投薬単位を備える。必要に応じて組成物は例えば3、4等の複数の異なる投薬要素を備えてもよく、それぞれの投薬要素はメサラミン及び異なる腸溶性被覆を含み、すなわち、これら複数の腸溶性被覆は、60分で少なくともメサラミンの70%、好ましくは少なくとも85%が、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用して腸溶性被覆により放出される水性バッファー溶液中のpHにより定義される異なる溶解度を有している。

#### 【0020】

少なくとも1つの第1の投薬要素は一般的に、組成物中の総メサラミンの30~70重量%を含み、及び少なくとも1つの第2の投薬要素は一般的に、組成物中の総メサラミンの30~70重量%を含有する。別の実施形態において、少なくとも1つの第1の投薬要素は一般的に、組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含み、及び少なくとも1つの第2の投薬要素は一般的に、組成物中の総メサラミンのおよそ50重量%を含有する。

10

#### 【0021】

結腸へのメサラミンの送達は、潰瘍性大腸炎及びIBDなどの結腸に関連する疾患を治療する場合に非常に重要である。消化管内の個人のpHのばらつきにより、剤型が開くこと及びメサラミンを開放することに失敗するような、医薬組成物の腸溶性被覆が溶解することに失敗した場合には、個人は疾患を有効に治療するために必要なメサラミンの送達を受け取らないであろう。本発明の発明者は、異なる溶解プロファイルを有する少なくとも2つの投薬要素を有する組成物を提供することによって、腸溶性被覆されたメサラミン医薬組成物送達の失敗の問題を最小化することが可能であることを発見した。

20

#### 【0022】

少なくとも2つの投薬要素のための異なる溶解プロファイルを達成する1つの方法は、投薬要素のそれぞれについての腸溶性被覆を変化させることである。これは、厚さ又は腸溶性被覆の他の特性若しくは特徴を変更することにより、又はさらに好ましくは組成において異なる腸溶性被覆を提供することにより、なされてもよい。

#### 【0023】

本発明の1つの実施形態において、メサラミン医薬組成物は2つの投薬要素を備え、すなわち第1と第2の投薬要素は、それぞれ第1と第2の腸溶性被覆を有する。本発明の医薬組成物において、複数の第1の投薬要素と第2の投薬要素が存在してもよいことは明らかであるはずであり、例えば、カプセルは2つの第1の投薬要素と2つの第2の投薬単位、又は3つの第1の投薬単位と3つの第2の投薬単位を含んでもよい。それぞれの少なくとも1つが存在する限り、第1と第2の投薬単位は同じ数存在するという要求はない。前述のように、本発明の医薬組成物は所望の2つ以上の異なる投薬要素を含んでもよい。本発明において使用される投薬要素は一般に、腸溶性被覆により包囲される、メサラミンと任意の所望の医薬的に許容可能な賦形剤とを含む。好ましくはこれらの投薬要素は、本発明の医薬組成物の送達のためにカプセルの中に配置されるが、好ましくは胃の中で可溶性である接着剤を用いて、サンドイッチ状にされている少なくとも2つの投薬要素を含む錠剤を送達することもまた可能である。

30

#### 【0024】

本発明の1つの実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆と第2の投薬要素の第2の腸溶性被覆は、それぞれ独立して単一の(single)腸溶性ポリマーの単一の腸溶性被覆であってよく、例えば、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2(Eudragit(登録商標)S)、若しくはポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1(Eudragit(登録商標)L)である。又は本発明の1つの実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆と第2の投薬要素の第2の腸溶性被覆は、独立して腸溶性ポリマーの組み合わせ若しくは異なる腸溶性ポリマーの層の組み合わせでさえも、含んでもよい。本発明のいくつかの実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2(Eudragit(登録商標)S)と、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1(Eudragit(登録商標)L)との混合であってよく、及び第2の投薬要素の第2の腸

40

50

溶性被覆はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2とポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1とからなるグループから選択されてもよい。本発明の好ましい実施形態において、第2の投薬要素の第2の腸溶性被覆はEudragit(登録商標)Sである。本発明のさらに別の実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆はEudragit(登録商標)S12.5とEudragit(登録商標)L12.5の混合物であり、及び第2の投薬要素の第2の腸溶性被覆はEudragit(登録商標)S12.5である。本発明の別の好ましい実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆はEudragit(登録商標)L100又はEudragit(登録商標)L12.5を備える。別の実施形態において、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆は、ポリ(メタクリル酸 コ メチルメタクリレート)1:2(例えば、Eudragit(登録商標)S100)又はポリ(メタクリル酸 コ メチルメタクリレート)1:1(1:1)(例えば、Eudragit(登録商標)L30 D-55若しくは100 55)のような、前述のメタクリレートコポリマーの1つとのポリ(メタクリル酸 コ エチルアクリレート)1:1(例えば、Eudragit(登録商標)L30 D-55若しくは100 55)の混合物を備える。当業者は、腸溶性ポリマーは腸溶性被覆を形成するために単独で使用され、若しくは組み合わせて使用されてもよいことを認識するであろう。このような典型的な腸溶性ポリマーはEvonik Industriesから入手可能であり、そして例えば、Eudragit(登録商標)L30 D-55とEudragit(登録商標)L-100-55(それぞれはpH5.5より上の溶解特性が報告される)、Eudragit(登録商標)L100とEudragit(登録商標)L12.5(それぞれはpH6.0より上での溶解特性が報告される)、及びEudragit(登録商標)S100とEudragit(登録商標)S12.5とEudragit(登録商標)FS 30D(それぞれはpH7.0より上での溶解特性が報告される)を、含む。前述のポリマーの1つ以上、若しくは当該技術分野で公知の他の腸溶性ポリマーの組み合わせは、本発明によって要求される所望のpHで溶解する腸溶性被覆を作るようにされてもよい。

#### 【0025】

本発明の実施形態において、メサラミン医薬組成物は2つの投薬要素を備え、そして第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆の混合重量比は9:1から1:9である。本発明の好ましい実施形態では、第1の投薬要素の第1の腸溶性被覆の混合重量比は6:4から4:6、さらに好ましくは5:5である。

#### 【0026】

本発明の実施形態において、メサラミン医薬組成物は異なる種類の腸溶性被覆を備える複数の錠剤を有するカプセルを含む。本発明の好ましい実施形態において、メサラミン医薬組成物は少なくとも2つの異なる種類の腸溶性被覆を備える複数の錠剤を有するカプセルを含む。

#### 【0027】

本発明の別の実施形態において、メサラミン医薬組成物は異なる種類の腸溶性被覆を備える複数の小型錠剤を有するカプセルを含む。本発明の好ましい実施形態において、組成物は少なくとも2つの異なる種類の腸溶性被覆を備える複数の小型錠剤を有するカプセルを含む。本発明の別の実施形態において、小型錠剤はおよそ2.0~およそ10.0mmの直径を有し、さらに好ましくは、およそ4.0~およそ6.0mmである。本発明の別の実施形態において、小型錠剤はおよそ6.0mmの直径を有する。本発明の投薬要素を保持するために使用されるカプセルは、投薬要素を保持するための適切な容量にサイジングされることのみを必要とする。市販のサイズ0e1(ヨーロッパ)、サイズ0又はサイズAAe1のカプセルが所望される場合に使用されてもよい。

#### 【0028】

本発明の第1の実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、第1の投薬要素は、組成物中のメサラミンの総量のおよそ30重量%からおよそ60重量%、好ましくはお

10

20

30

40

50

よそ35重量%からおよそ55重量%、さらに好ましくはおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出する。第2の投薬要素は、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、水性リン酸バッファー中およそ7.2のpHである間に、組成物中の残りのメサラミンを放出する。すなわち、前述の条件下で、60分間およそpH6.6の水性リン酸バッファーに、その後60分間およそpH7.2の水性リン酸バッファーにインビトロに組成物が曝露された後は、組成物中の総メサラミンの少なくとも95%は放出される。

**【0029】**

本発明の第1の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも0.4~0.8高い。本発明のさらに別の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも0.5~0.6高い。本発明の好ましい実施形態において、組成物は異なる腸溶性被覆を有する2つの投薬要素を備え、そしてパドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、第1の投薬要素は水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで組成物から第1のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出し、及び第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ7.2のpHで組成物から第2のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出する。

10

**【0030】**

本発明の第2の実施形態において、水性リン酸バッファー中およそ6.0のpHで60分の間で、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、第1の投薬要素は、組成物中のメサラミンの総量のおよそ30重量%からおよそ60重量%、好ましくはおよそ35重量%からおよそ55重量%、さらに好ましくはおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出する。第2の投薬要素は、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHである間に、組成物中の残りのメサラミンを放出する。すなわち、前述の条件下で、60分間およそpH6.0の水性リン酸バッファーに、その後60分間およそpH6.6の水性リン酸バッファーにインビトロに組成物が曝露された後は、組成物中の総メサラミンの少なくとも95%は放出される。

20

**【0031】**

本発明の第2の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも0.4~0.8高い。本発明のさらに別の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも0.5~0.6高い。本発明の好ましい実施形態において、組成物は異なる腸溶性被覆を有する2つの投薬要素を備え、そしてパドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、第1の投薬要素は水性リン酸バッファー中およそ6.0のpHで組成物から第1のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出し、及び第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ6.6のpHで組成物から第2のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出する。

30

**【0032】**

本発明の別の実施形態において、水性リン酸バッファー中、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、およそ6.0のpHで60分の間で、第1の投薬要素は、組成物中のメサラミンの総量のおよそ30重量%からおよそ60重量%、好ましくはおよそ35重量%からおよそ55重量%、さらに好ましくはおよそ40重量%からおよそ50重量%を放出する。第2の投薬要素は、パドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、水性リン酸バッファー中およそ7.0のpHである間に、組成物中の残りのメサラミンを放出する。すなわち、前述の条件下で、60分間およそpH6.0の水性リン酸バッファーに、その後60分間およそpH7.0の水性リン酸バッファーにインビトロに組成物が曝露された後は、組成物中の総メサラミンの少なくとも95%は放出される。

40

**【0033】**

50

本発明の第2の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも0.9~1.1高い。本発明のさらに別の実施形態において、第2の腸溶性被覆が可溶性であるpHは、第1の腸溶性被覆が可溶性であるpHよりも1.0高い。本発明の好ましい実施形態において、組成物は異なる腸溶性被覆を有する2つの投薬要素を備え、そしてパドル速度100rpmのパドル機器2を使用した場合に、第1の投薬要素は水性リン酸バッファー中およそ6.0のpHで組成物から第1のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出し、及び第2の投薬要素は、水性リン酸バッファー中およそ7.0のpHで組成物から第2のメサラミンドースのおよそ85%からおよそ100%までを放出する。

【0034】

様々なメサラミン医薬組成物の薬物放出速度又は溶解速度は、直接分光測光によるUSP溶解装置IIに従って決定されてもよい。監視（放出された薬物の量の定量）は、薬物物質最大吸光度と非吸収波長との間の差異を検出するUS/VIS-検出器を用いて達成されてもよい。一貫性のために、パドル機器2はパドル速度100rpmで使用されるべきである。

【0035】

以下の実施例において記載され及び試験されたサンプルは、容器ごとに1つのカプセルであった。各カプセルはメサラミン100mgの4つの錠剤を含んだ。以下に記載される試験（USP）において使用される溶解溶媒は、下記の表1に示されるように、0.1N塩酸を2時間、その後pH6.0に上昇され1時間、その後pH6.6に上昇され1時間、その後pH7.2に上昇され1時間であった。

【表1】

	酸ステージ	ステージ1	ステージ2	ステージ3
溶媒	0.1N 塩酸	pH 6.0	pH6.6	pH7.2
容積	500ml	900ml	900ml	900ml
パドル速度	100rpm	100rpm	100rpm	100rpm
波長	302nm	330nm	330nm	330nm

【0036】

溶液の温度は37 ± 0.5 に維持された。溶解は、1h、2h、2.25h、2.50h、2.75h、3h、3.25h、3.50h、3.75h、4h、4.25h、4.50h、5hにおいて測定された。酸ステージ及びステージ1には「メサラミン遅延放出錠剤」のためのUSPモノグラフの方法（USP29-NF24 1355頁）を用いて溶解が測定され、ステージ1の後、ステージ2及びステージ3には本明細書に記載される試験が行われた。

【0037】

本発明の特定の実施形態が、以下の実施例を参照することによって実証されるであろう。これらの実施例は本発明の例示により開示されており、本発明の範囲を限定するようないかなる方法においても解釈されるべきではないことを理解するべきである。

【0038】

<実施例>

本発明のメサラミン医薬調合物の放出又は溶解プロファイルを検討するために、メサラミン100mg小型錠剤は以下に記載されるように調製された。まずメサラミン錠剤コアは、Eudragit（登録商標）L12.5若しくはEudragit（登録商標）S12.5及び可塑剤を有する薄い有機系のプレアイソレーション層により保護された。次に、機能的被覆層が適用された。この層はまた有機系の層であり、及び滑剤としてタルク、色素として酸化鉄赤と酸化鉄黄、可塑剤としてセバシン酸ジブチル、及び膜形成品質を向上させるための水を含んだ。トリガーpHは、Eudragit（登録商標）L12.

10

20

30

40

50

5とEudragit(登録商標)S12.5の異なる混合物を用いて調整された。メサラミン100mg小型錠剤の調合物は表2-5に記載される。

【表2】

実施例1	プレアイソレーション層	機能層	単位
Eudragit(登録商標)S12.5		6.00	mg/cm <sup>2</sup>
Eudragit(登録商標)L12.5	0.19	-	mg/cm <sup>2</sup>
タルク薬品		27.45	ポリマーに対する%
酸化鉄赤		13.30	ポリマーに対する%
酸化鉄黄		2.42	ポリマーに対する%
セバシン酸ジブチル	16.87	17.0	ポリマーに対する%
アセトン/イソプロパノール	51:49	-	比率
アセトン/イソプロパノール/水		49:47:5	比率
固形分	6.78	13.01	%

10

【表3】

実施例2	プレアイソレーション層	機能層	単位
Eudragit(登録商標)S12.5		3.60	mg/cm <sup>2</sup>
Eudragit(登録商標)L12.5	0.19	2.40	mg/cm <sup>2</sup>
タルク薬品		27.45	ポリマーに対する%
酸化鉄赤		13.30	ポリマーに対する%
酸化鉄黄		2.42	ポリマーに対する%
セバシン酸ジブチル	16.87	17.0	ポリマーに対する%
アセトン/イソプロパノール	51:49	-	比率
アセトン/イソプロパノール/水		49:47:5	比率
固形分	6.78	13.01	%

20

30

【表4】

実施例3	プレアイソレーション層	機能層	単位
Eudragit(登録商標)S12.5		3.00	mg/cm <sup>2</sup>
Eudragit(登録商標)L12.5	0.19	3.00	mg/cm <sup>2</sup>
タルク薬品		27.45	ポリマーに対する%
酸化鉄赤		13.30	ポリマーに対する%
酸化鉄黄		2.42	ポリマーに対する%
セバシン酸ジブチル	16.87	17.0	ポリマーに対する%
アセトン/イソプロパノール	51.49	-	比率
アセトン/イソプロパノール/水		49:47:5	比率
固形分	6.78	13.01	%

40

50

【表 5】

実施例 4	プレアイソレーション層	機能層	単位
Eudragit(登録商標)S12.5		2.40	mg/cm <sup>2</sup>
Eudragit(登録商標)L12.5	0.19	3.60	mg/cm <sup>2</sup>
タルク薬品		27.45	ポリマーに対する%
酸化鉄赤		13.30	ポリマーに対する%
酸化鉄黄		2.42	ポリマーに対する%
セバシン酸ジブチル	16.87	17.0	ポリマーに対する%
アセトン/イソプロパノール	51:49	-	比率
アセトン/イソプロパノール/水		49:47:5	比率
固形分	6.78	13.01	%

10

## 【0039】

カプセル調合物はそして、HPMCカプセル(サイズ0e1若しくはサイズ0)内に4つの被覆されたメサラミン100mg小型錠剤を詰めることにより調整された。pH選択的プロファイル(すなわち、選択的pHにおいて放出を示すpH溶解プロファイル)を観察するため、異なる調合物とそして異なるトリガーpH値を有する錠剤が選ばれた。表6は、試験された様々なカプセル及びそれらカプセルのトリガーpHを記載する。溶解方法は、前述の段落0026-0028において記載されたとおりであった。

20

【表 6】

実施例の番号	比率(L:S)	トリガーpH	図番号
実施例1__6mg/cm <sup>2</sup> + 実施例4__6mg/cm <sup>2</sup>	0:10	pH7.0	1
	6:4	pH6.4	
実施例1__6mg/cm <sup>2</sup> + 実施例3__6mg/cm <sup>2</sup>	0:10	pH7.0	2
	5:5	pH6.5	
実施例1__6mg/cm <sup>2</sup> + 実施例3__5mg/cm <sup>2</sup>	0:10	pH7.0	3
	5:5	pH6.5	
実施例1__6mg/cm <sup>2</sup> + 実施例2__5mg/cm <sup>2</sup>	0:10	pH7.0	4
	4:6	pH6.6	

30

40

## 【0040】

表6において記載される調合物の溶解プロファイルは、図1-4にそれぞれ示される。図1-4に示されるように、溶解プロファイルは第1のバッファーステージpH6.0における腸溶性の特性と抵抗性を示した。pH選択的プロファイルは図1-4において明確に理解されることができる。図1-4に示されるように、各カプセルにおいて、低いトリ

50

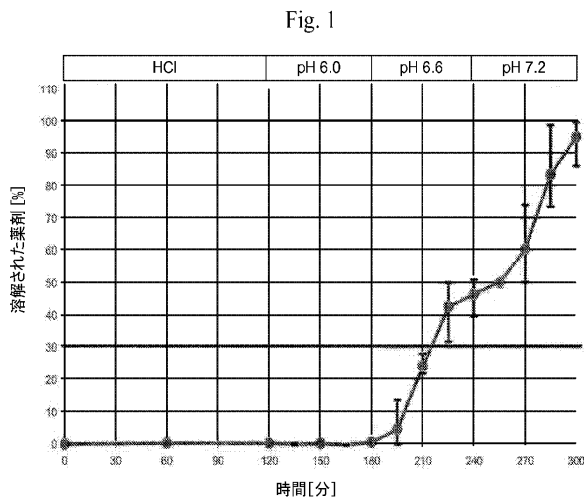
ガー pH (実施例 4 \_\_ 6 mg / cm<sup>2</sup>、実施例 3 \_\_ 6 mg / cm<sup>2</sup>、実施例 3 \_\_ 5 mg / cm<sup>2</sup>、実施例 2 \_\_ 5 mg / cm<sup>2</sup>) である調合物を有する 2 つの錠剤は、リン酸バッファー pH 6.6 において、各カプセルの低いトリガー錠剤から少なくとも 70% の薬物放出 (溶解された総薬物の 35%) を示した。図 1 - 4 にまた示されるように、各カプセルにおいて、高いトリガー pH である調合物 (実施例 1 \_\_ 6 mg / cm<sup>2</sup>) を有する残りの 2 つの錠剤は、リン酸バッファー pH 7.2 において、放出を示す。

【 0 0 4 1 】

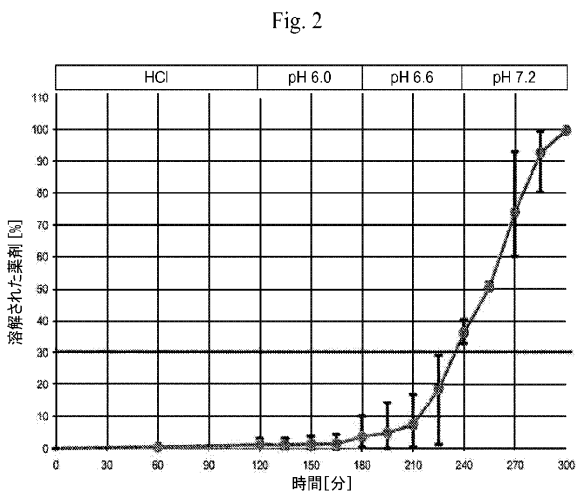
本発明は、本発明の特定の実施形態を参照して前述において説明をしてきたが、本明細書に開示される本発明の概念から逸脱することなく、多くの変更、修正及び変更がなされ得ることは明らかである。従って、添付の特許請求の幅広い範囲と趣旨の中に入るすべてのこのような変更、修正及び変更を包含することが意図されている。本明細書において引用した全ての特許出願、特許及びその他の刊行物は、その全体が参考として組み込まれる。

10

【 図 1 】

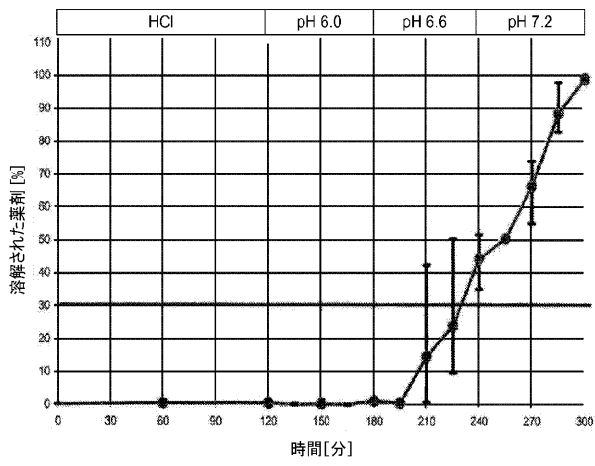


【 図 2 】



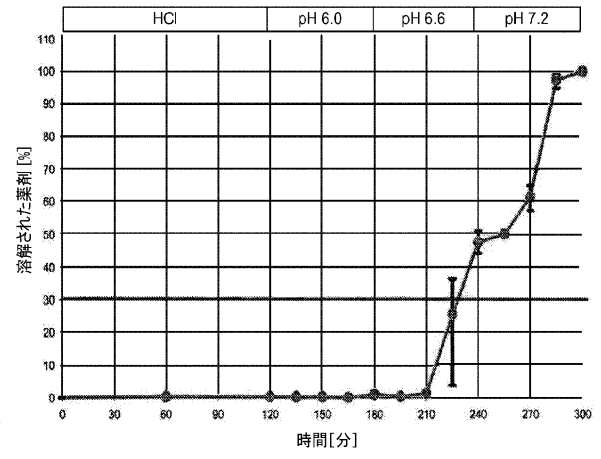
【 図 3 】

Fig. 3



【 図 4 】

Fig. 4





## フロントページの続き

- (74)代理人 100112508  
弁理士 高柳 司郎
- (74)代理人 100116894  
弁理士 木村 秀二
- (74)代理人 100130409  
弁理士 下山 治
- (72)発明者 ロックリン, ライアン ジェラルド  
アイルランド共和国 ビーティー-29 4ディーアール, クラムリン, バリードナギー ロード,  
バリードナギー ロッチ 1
- (72)発明者 マククラ, スティーブン  
アイルランド共和国 ビーティー-6 0エルエル, ベルファスト, ウィローバンク パーク  
14
- (72)発明者 ボワソンノルト, ロジャー  
アメリカ合衆国 エヌジェー07960, モリスタウン, 40 パーク ウェスト

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2002-080398(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/606

A61K 9/32

A61K 9/48

A61K 47/32

A61P 1/04

CAplus(STN)