

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6621661号
(P6621661)

(45) 発行日 令和1年12月18日(2019.12.18)

(24) 登録日 令和1年11月29日(2019.11.29)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14

請求項の数 29 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-509406 (P2015-509406)	(73) 特許権者	501279497
(86) (22) 出願日	平成25年4月29日(2013.4.29)		ティロツツ・ファルマ・アクチエンゲゼル シャフト
(65) 公表番号	特表2015-515964 (P2015-515964A)		T I L L O T T S P H A R M A A G
(43) 公表日	平成27年6月4日(2015.6.4)		スイス国、セーハー4310 ラインフ エルデン、バスラーシュトラッセ、15番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/058921	(74) 代理人	110000774
(87) 国際公開番号	W02013/164315		特許業務法人 もえぎ特許事務所
(87) 国際公開日	平成25年11月7日(2013.11.7)	(72) 発明者	ブラボー ゴンサーレス、ロベルト カル ロス
審査請求日	平成28年2月4日(2016.2.4)		スイス CH-4102 ビンニンゲン、 リンデンシュトラッセ 6
審判番号	不服2018-2929 (P2018-2929/J1)	(72) 発明者	ブーザー、トーマス
審判請求日	平成30年3月1日(2018.3.1)		スイス CH-4412 ヌグラー、ゲン ベンシュトラッセ 19
(31) 優先権主張番号	12166110.2		最終頁に続く
(32) 優先日	平成24年4月30日(2012.4.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 遅延放出性薬物製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物を患者の結腸に送達するための、経口投与用の遅延放出性薬物製剤であって、前記製剤は、

薬物を含むコアと、外部層及び内部層を含むコア用コーティングとを含み、

前記外部層は、結腸細菌による攻撃を受けやすい第1のポリマー材料と、約pH6以上にpH閾値を有する第2のポリマー材料との混合物を含み、

前記内部層は、腸液又は胃腸液に可溶である第3のポリマー材料を含み、前記第3のポリマー材料が、カルボン酸基の少なくとも90%がカルボキシレートアニオンの形態である少なくとも部分的に中和されたポリカルボン酸ポリマーである、遅延放出性薬物製剤。

【請求項2】

前記ポリカルボン酸ポリマーが完全に中和されている、請求項1に記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項3】

前記第2のポリマー材料が、前記第3のポリマー材料と同じポリカルボン酸ポリマーに基づくものであり、前記第3のポリマー材料が、第2のポリマー材料よりも高い中和度を有する、請求項1又は2に記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項4】

前記第3のポリマー材料の前記ポリカルボン酸ポリマーが、ポリメタクリレート類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート（HPMC-AS）、セルロースアセートトリメリテート（CAT）、キサンタンガム、アルギネート類、及びシェラックから選択される、請求項1～3のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項5】

前記第3のポリマー材料が、少なくとも部分的に中和された、（メタ）アクリル酸及び（メタ）アクリル酸C₁₋₄アルキルエステルのコポリマーである、請求項1～4のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項6】

前記第3のポリマー材料が、完全に中和された、（メタ）アクリル酸及び（メタ）アクリル酸メチルエステルのコポリマーである、請求項1～5のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

10

【請求項7】

前記内部層が、緩衝剤及び塩基から選択される少なくとも1種の添加剤を含む、請求項1～6のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項8】

前記内部層が、少なくとも1種の緩衝剤及び少なくとも1種の塩基を含む、請求項1～7のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項9】

前記外部層が、結腸細菌による攻撃を受けやすい第1のポリマー材料と、約pH6以上にpH閾値を有する第2のポリマー材料との混合物を含み、

20

前記内部層が、（i）腸液又は胃腸液に可溶である第3のポリマー材料と（ii）塩基を含み、前記第3のポリマー材料が完全に中和されたポリカルボン酸ポリマーである、請求項7又は8に記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項10】

前記緩衝剤が、1～16個の炭素原子を有するカルボン酸、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び可溶性金属塩からなる群から選択される、請求項7～9のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項11】

前記緩衝剤がリン酸塩である、請求項7～10のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

30

【請求項12】

前記緩衝剤がリン酸二水素カリウムである、請求項7～11のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項13】

前記緩衝剤が、第3のポリマー材料の乾燥重量に基づいて約0.1重量%～約20重量%の量で内部層中に存在する、請求項7～12のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項14】

前記塩基が、水酸化物塩基、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属クエン酸塩、又は生理学的に許容されるアミン類からなる群から選択される、請求項7～13のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

40

【請求項15】

前記塩基が水酸化物塩基である、請求項7～14のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項16】

前記塩基が水酸化ナトリウムである、請求項7～15のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項17】

前記第2のポリマー材料が、約pH6以上のpH閾値を有する少なくとも2つの異なるポリマーのブレンドである、請求項1～16のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

50

【請求項 18】

前記ブレンド中のポリマーが、異なるポリメタクリレートポリマーである、請求項 17 に記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項 19】

前記ブレンド中の 2 つの異なるポリマーが、約 40 : 60 ~ 約 60 : 40、好ましくは約 50 : 50 の比率で存在する、請求項 17 または 18 に記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項 20】

前記第 1 のポリマー材料及び第 2 のポリマー材料が、約 25 : 75 ~ 約 35 : 65、好ましくは約 30 : 70 の比率で外部層中に存在する、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

10

【請求項 21】

前記第 1 のポリマー材料及び第 2 のポリマー材料が、約 40 : 60 ~ 約 60 : 40、好ましくは約 50 : 50 の比率で外部層中に存在する、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の遅延放出性薬物製剤。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の結腸に薬物を送達するための経口投与用の遅延放出性薬物製剤の製造方法であって、前記方法は、

薬物を含むコアを形成し、

腸液又は胃腸液に可溶である第 3 のポリマー材料を溶媒系中に含む内部コーティング調製品を使用して前記コアを被覆し、内部被覆コアを形成し、

20

結腸細菌による攻撃を受けやすい第 1 のポリマー材料と約 pH 6 以上の pH 閾値を有する第 2 のポリマー材料とを溶媒系中に含む外部コーティング調製品で前記内部被覆コアを被覆し、外部被覆コアを形成する

ことを含み、

前記第 3 のポリマー材料が、カルボン酸基の少なくとも 90% がカルボキシレートアニオンの形態である少なくとも部分的に中和されたポリカルボン酸ポリマーである、方法。

【請求項 23】

前記内部コーティング調製品の溶媒系が水性である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記方法が、ポリカルボン酸ポリマーを、任意選択で緩衝剤とともに、溶媒中に分散し、塩基を添加して前記ポリカルボン酸ポリマーを少なくとも部分的に中和し、内部コーティング調製品を形成することを含み、請求項 22 又は請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 25】

添加される塩基の量が、前記ポリカルボン酸ポリマーを完全に中和するのに十分な量よりも多い、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記内部コーティング調製品の pH が、約 pH 7.5 ~ 約 pH 10、好ましくは約 pH 7.5 ~ 約 pH 8.5、より好ましくは約 pH 8 になるように調整される、請求項 22 ~ 25 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 27】

前記塩基が、水酸化物塩基、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属クエン酸塩、又は生理学的に許容されるアミン類からなる群から選択される、請求項 22 ~ 26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

前記塩基が水酸化物である、請求項 22 ~ 27 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

前記塩基が水酸化ナトリウムである、請求項 22 ~ 28 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、薬物を含むコアと遅延放出性コーティングとを有する遅延放出性製剤に関する。特に、結腸に薬物を送達するための遅延放出性製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

腸への薬物の標的化は周知されており、100年以上前から知られている。結腸は局所療法又は全身治療を達成する手段として利用することができるが、通常、薬物の標的は小腸である。薬物へのコーティングの要件は、その標的部位によって異なる。結腸に到達するためには、薬物が小腸を通過する必要がある、そのため結腸で薬物を放出するように意図された遅延放出性コーティングが小腸で薬物を放出しないことが要件である。

10

【0003】

小腸での放出のためのコーティング製品は通常、pH依存性の様式で溶解又は崩壊するポリマーコーティングを使用している。胃の低pH環境では、ポリマーコーティングは不溶である。しかしながら、小腸に到達すると、pHは5以上に上昇し、ポリマー性のコーティングは溶解又は崩壊する。通常使用されているコーティングはイオン化可能なカルボキシル基を含有するものである。より高いpHレベルでは、カルボキシル基はイオン化し、ポリマーコーティングを崩壊又は溶解可能にする。使用されているこの種類の一般的なポリマーとしては、Eudragit (登録商標) L及びEudragit (登録商標) Sが挙げられる。

【0004】

20

薬物のより早期の放出を確実にすることによって小腸での放出を改善するための種々の方法が知られている。特許文献1は、崩壊が起こるpHを低下させるためにカルボキシル基を部分的に中和することを開示している複数の参考文献のうちの1つである。特許文献2は、部分的に中和された材料の内部コート及び中和度がより低いか全く中和されていない外部コートを有する錠剤を開示している。これにより、胃から移送される際のより早い時点で崩壊がもたらされるとしている。

【0005】

結腸での薬物の放出は典型的には別のアプローチを必要とする。結腸は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、便秘、下痢、感染症及び癌腫を含む、多くの疾患状態になりやすい。かかる病態において、結腸を標的とする薬物は、その治療の治療有効性を最大限に発揮するであろう。結腸はまた、薬物を体循環へ移行する入口として利用することもできる。プロドラッグや製剤化剤形などの各種製剤が結腸薬物送達用に開発されてきており、一度証明されたコンセプトは他の薬物に適用することができることから、後者がより普及している。

30

【0006】

結腸薬物送達剤形の開発において、常在結腸細菌の多数の酵素に対する基質を構成する天然の多糖をキャリア材料として使用することを通じて、細菌集団が結腸内にはより多いこともまた活用されてきた。これらの材料は、上流の消化管領域をそのまま通過することができるが、結腸へ入ると消化される。今のところ検討されたものとしては、アミロース、ペクチン、キトサン、及びガラクトマンナンが挙げられる。

40

【0007】

アミロースは上流の消化管の酵素による消化に耐性を示す。しかしながら、結腸に常在する400細菌種の過半数によって産生される α -アミラーゼ酵素によって、結腸内で発酵する。

【0008】

結腸薬物送達に対するこの細菌酵素アプローチにおいて多糖を使用する1つの大きな魅力は、使用する材料が食品用であり、そのため、ヒトでの使用が安全なことである。それらは通常コーティングとして塗布されるか、又はマトリックスキャリアとしてコア材料に取り込まれ、結腸に入って結腸細菌酵素によって消化されることにより、薬物負荷の放出に至る。アミロースコーティングを採用するそのような製剤の例が、特許文献3に開示さ

50

れている。

【0009】

しかしながら、これらの天然材料に伴う大きな制約は、それらが水性媒体中で過度に膨潤する結果、上流の消化管領域で薬物負荷が浸出することである。この問題を回避するため、天然材料は種々の不透性材料との混合物として使用されてきた。

【0010】

特許文献4は、フィルム形成セルロース又はアクリレートポリマー材料、及び非晶質アミロースを含む外部コーティングを、活性化化合物を含む錠剤のために使用することを教示している。使用されるポリマー材料は、pH非依存放出性のポリマー材料である。

【0011】

非特許文献1の論文には、アミロースの膨潤を制御するために、様々な不溶性ポリマーをアミロースコーティングに組み込むことに関する調査結果が報告されている。或る範囲のセルロース及びアクリレート系コポリマーが評価され、市販のエチルセルロース(Ethocel(登録商標))が最も効果的に膨潤を制御することが見出されている。Eudragit(登録商標)L100のpH依存性の可溶性コーティングが、アミロースの内部コーティングで、次にEudragit(登録商標)L100の外部コーティングで被覆された生理活性物を含む多層系にのみ用いられている。

【0012】

さらなるアミロース系コーティング組成物が特許文献5に開示されている。コーティング組成物は、アミロースと、水に不溶なセルロース又はアクリレートポリマー材料から形成される水に不溶なpH非依存性フィルム形成ポリマーとの混合物を含む。

【0013】

特許文献6にも、アミロース、及び(好ましくは)エチルセルロース又は代替的には不溶性アクリレートポリマーを含む遅延放出性コーティングが開示されている。コーティング組成物はまた可塑剤も含み、この方法には、60℃を超える温度で不安定な活性材料を含む剤形の調製における特定の用途が見出されるが、それは60℃よりも低温で組成物が形成されるからである。

【0014】

特許文献7には、ガラス状アミロース、エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルを含む、生理活性メタスルホ安息香酸プレドニゾロンナトリウムのための特定の遅延放出性コーティングが開示されている。

【0015】

遅延放出性コーティングにおける非晶質アミロース以外の多糖の使用が特許文献8に開示されている。例としては、グアーガム、カラヤガム、トラガカントガム及びキサンタンガムが挙げられる。これらの多糖の微粒子は、例えばセルロース誘導体、アクリルポリマー又はリグニンから形成される、水に不溶なフィルム形成ポリマーマトリックス中に分散する。

【0016】

特許文献9には、薬物、及びその放出制御のためのキトサン(キチンから得られる多糖)を含有する経口医薬製剤が開示されている。薬物及びキトサンは、均質な機械的粉末混合物に混合され、これは造粒され、その後、所望により錠剤化される。造粒は、腸溶性ポリマー(メタクリル酸のコポリマー等)を用いて実施してもよく、又は、顆粒には、多孔性の腸溶性コーティングがもうけられてもよい。

【0017】

特許文献10には、pH感受性マイクロスフェアにカプセル化された、薬物を含む固形疎水性ナノスフェアの易流動性粉末である、pH依存性薬物放出系が開示されている。ナノスフェアは、ワックス材料と組み合わせた薬物から形成され、pH感受性マイクロスフェアは多糖等の水感受性材料と組み合わせたpH感受性ポリマー(Eudragit(登録商標)ポリマー等)から形成される。

【0018】

10

20

30

40

50

非特許文献2の論文には、とりわけイヌリンの膨張を制御するための、或る特定のポリメタクリレートポリマーの使用に関する調査結果が報告されている。試験されたポリメタクリレートポリマーはEudragit(登録商標)RS; Eudragit(登録商標)RL; Eudragit(登録商標)RSとEudragit(登録商標)RLとの1:1混合物; Eudragit(登録商標)FS; 及びEudragit(登録商標)RSとEudragit(登録商標)Sとの1:1混合物であった。

【0019】

特許文献11には、結腸で分解する多糖をフィルム形成ポリマーとの混合剤として含む外殻材料内に、少なくとも1つの活性成分を含有するコアを入れた経口剤形が開示されている。多糖とフィルム形成ポリマーとの重量比は、1:2~5:1であり、好ましくは1:1~4:1である。胃耐性の分離層を用いてコアからの活性成分の時期尚早な拡散を抑えることができる。この参考文献には特に、Eudragit(登録商標)L30Dの内部分離層を、Eudragit(登録商標)L30D及びグアーガムを含む外部層とともに有する錠剤が例示されている(実施例2)。

10

【0020】

特許文献12には、ピサコジルを含有するコアと、コア用の腸溶性ポリマーコーティングとを含み、該コーティングが少なくとも1層の内部コーティング層と外部コーティング層とを含む経口剤形が開示されている。(各)内部コーティング層は、約5~約6.3のpHで水性媒体に溶解し始める腸溶性ポリマーであり、外部コーティング層は、約6.8~約7.2のpHで水性媒体に溶解し始める腸溶性ポリマーである。内部層用の腸溶性ポリマーコーティング材料は、セルロースアセテートフタレート、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アセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル)1:1、ポリ(メタクリル酸、アクリル酸エチル)1:1及びそれらの適合性の混合物からなる群から選択される。

20

【0021】

特許文献13には、pH依存性フィルム形成ポリマー材料とデンプン等の多糖との混合物を使用した結腸薬物送達製剤が開示されている。この製剤は遅延放出性とそれに続く薬物の比較的速やかな放出を示すことが知られているが、薬物放出が結腸内においてより速やかであれば好ましいであろう。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】米国特許出願公開第2008/0200482号明細書

【特許文献2】国際公開第2008/135090号パンフレット

【特許文献3】欧州特許出願公開第0343993号(BTG International Limited)明細書

【特許文献4】欧州特許出願公開第0502032号(British Technology Group Ltd)明細書

【特許文献5】国際公開第99/21536号(BTG International Limited)パンフレット

40

【特許文献6】国際公開第99/25325号(BTG International Limited)パンフレット

【特許文献7】国際公開第03/068196号(Alizyme Therapeutics Ltd)パンフレット

【特許文献8】英国特許第2367002号(British Sugar PLC)明細書

【特許文献9】国際公開第01/76562号(Tampereen Patentti toimisto Oy)パンフレット

【特許文献10】国際公開第2004/052339号(Salvona LLC)パン

50

フレット

【特許文献11】米国特許第5422121号(Roehm GmbH)明細書

【特許文献12】国際公開第96/36321号パンフレット

【特許文献13】国際公開第2007/122374号パンフレット

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】Journal of Controlled Release (Milojevic他; 38; (1996); 75-84)

【非特許文献2】European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari他; 28; March 2006; 307-314)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明の第1の態様によれば、薬物を患者の結腸に送達するための、経口投与用の遅延放出性薬物製剤が提供され、前記製剤は、薬物を含むコアと、外部層及び内部層を含むコア用コーティングとを含み、外部層は、結腸細菌による攻撃を受けやすい第1のポリマー材料と、約pH5以上にpH閾値を有する第2のポリマー材料との混合物を含み、内部層は、腸液又は胃腸液に可溶である第3のポリマー材料を含み、前記第3のポリマー材料は、少なくとも部分的に中和されたポリカルボン酸ポリマー、及び非イオン性ポリマーからなる群から選択され、但し、前記第3のポリマー材料が非イオン性ポリマーである場合には、前記内部層は緩衝剤及び塩基から選択される少なくとも1つの添加剤を含む。

20

【0026】

本発明者らは、腸液又は胃腸液に可溶性ポリマー、例えば、部分的に又は完全に中和されたポリカルボン酸ポリマーを含む内部層、及び、結腸細菌による攻撃を受けやすい第1のポリマー材料、例えば多糖と、約pH5以上にpH閾値を有する第2のポリマー材料、例えば内部層のポリマーと同じ種類であるが中和されていないか第3のポリマー材料よりも少ない程度に部分的に中和されているポリカルボン酸ポリマーとの混合物の外部層、を有するコーティングが、結腸での部位特異的な放出のために設計された類似のコーティングを凌ぐ、優れた結腸放出特性を示すということを発見した。これに関連して、本発明による製剤からの薬物放出は、類似の結腸放出製剤に比べた場合、結腸において加速されるように思われる。特定の理論に拘束されるものではないが、本発明者らは、腸液又は胃腸液が一旦外部層に浸透すると、内部層が外部層の前に溶解し始め、コアと外部層との間に流動領域が形成されるものと考えている。流動領域は内側からの外部層の溶解及び/又は崩壊を促進するだけでなく、コアを軟化させ、破壊し始め、その結果、外部層が分解すると、薬物がコアからより速やかに放出される。

30

【0027】

第1のポリマー材料は、デンプン、アミロース、アミロペクチン、キトサン、硫酸コンドロイチン、シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、カードラン及びレバンからなる群から選択される少なくとも1つの多糖を含むことが好ましい。第1のポリマー材料はデンプンであることが特に好ましい。

40

【0028】

好ましい実施形態では、第2のポリマー材料はアニオン性ポリマー材料であり、より好ましくは(メタ)アクリル酸と(メタ)アクリル酸アルキルエステルとのアニオン性コポリマーである。

【0029】

第3のポリマー材料は、好ましくはアニオン性ポリマー材料であり、より好ましくは、少なくとも部分的に中和された、好ましくは完全に中和された、(メタ)アクリル酸と(

50

メタ)アクリル酸アルキルエステルとのコポリマーである。

【0030】

好ましい実施形態では、第2のポリマー材料は、中和前の第3のポリマー材料と同じ種類の、(メタ)アクリル酸と(メタ)アクリル酸アルキルエステルとのコポリマーである。

【0031】

特に好適な実施形態では、本発明は、薬物を含むコア及び外部層と内部層とを含むコア用コーティングを含む遅延放出性薬物製剤に関し、外部層はデンプンと(メタ)アクリル酸及び(メタ)アクリル酸C₁₋₄アルキルエステルのコポリマーとの混合物を含み、内部層は(メタ)アクリル酸及び(メタ)アクリル酸C₁₋₄アルキルエステルの完全に中和されたコポリマーを含む。

10

【0032】

結腸細菌による攻撃を受けやすいいくつかの材料、例えばアミロースは、水性流体、例えば胃腸液に曝露されると膨潤する。かかる膨潤は典型的に薬物の時期尚早な放出をもたらすため望ましくない。膨潤は、pH5以上のpH閾値を有するpH依存性の材料を含有させることにより制御される。

【0033】

本発明のさらなる技術的利点は、(例えば国際公開第01/76562号(特許文献9)に開示された製剤と比較して)薬物が長期間の間(即ちコーティングが損なわれない間及び溶解/崩壊している間)実質的に全く放出されず、その後、薬物は比較的速やかに放出されるということである。このことは、薬物放出プロファイルが、遅延した後に拍動的であるのではなくむしろ最初から段階的である均質錠剤とは対照的である。

20

【0034】

国際公開第2007/122374号(特許文献13)と比較した、本発明のさらに別の技術的利点は、製剤が一旦結腸環境の条件に曝露されると薬物の放出が加速されることである。

【0035】

第1のポリマー材料

第1のポリマー材料は典型的に、好ましくは複数のグルコース単位を含有する、多糖、例えばポリグルコシドを含む。好ましい実施形態では、多糖は、デンプン、アミロース、アミロペクチン、キトサン、硫酸コンドロイチン、シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、カードラン及びレバンからなる群から選択される少なくとも1種の多糖である。多糖はデンプン、アミロース又はアミロペクチンであることがさらに好ましく、最も好ましくはデンプンである。

30

【0036】

当業者は、普通の一般常識の一部である技術を用いて、ポリマー材料が結腸細菌による攻撃を受けやすいかどうかを判定することが可能である。例えば、規定量の所定の材料を結腸に見出される細菌由来の酵素を含有するアッセイにかけることができ、その材料の経時的な重量変化を測定すればよい。

【0037】

多糖は好ましくはデンプンである。デンプンは通常、穀物、豆類、及び芋類などの自然源から抽出される。本発明で使用するのに好適なデンプンは典型的には、食品用デンプンであり、米デンプン、小麦デンプン、コーン(又はトウモロコシ)デンプン、エンドウデンプン、ジャガイモデンプン、サツマイモデンプン、タピオカデンプン、ソルガムデンプン、サゴデンプン、及びクズウコンデンプンが挙げられる。トウモロコシデンプンの使用を下記で例示する。

40

【0038】

デンプンは典型的に、2つの異なる多糖、即ちアミロース及びアミロペクチンの混合物である。異なるデンプンは、これらの2つの多糖を異なる割合で有し得る。殆どの天然の(未変性)トウモロコシデンプンは、約20重量%~約30重量%のアミロースを有し、

50

残りは少なくとも実質的にアミロペクチンから構成される。本発明での使用に好適なデンプンは典型的には、少なくとも0.1重量%、例えば少なくとも10%又は15%、好ましくは少なくとも35重量%のアミロースを有する。

【0039】

「高アミロース」デンプン、即ち少なくとも50重量%のアミロースを有するデンプンが好適である。特に好適なデンプンは、約55重量%～約75重量%、例えば約60重量%又は約70重量%のアミロースを有する。特に、約50重量%～約60重量%のアミロースを有するデンプンも好適である。

【0040】

本発明で使用するのに好適なデンプンは、最大100%のアミロペクチン、より典型的に約0.1重量%～約99.9重量%のアミロペクチンを有し得る。「低アミロース」デンプン、即ち50重量%以下のアミロース及び少なくとも50重量%のアミロペクチン、例えば最大75重量%のアミロペクチン、及びさらには最大99重量%ものアミロペクチンを有するデンプンもなお好適である。デンプンは、例えば未変性のワキシコーンデンプンであってもよい。これは典型的には、約100%のアミロペクチンを含む。

10

【0041】

好ましいデンプンは50重量%以下のアミロペクチンを有する。上記で示したように、特に好適なデンプンは、約25重量%～約45重量%のアミロペクチン、例えば約30重量%又は約40重量%のアミロペクチンを有する「高アミロース」デンプンである。特に、約40重量%～約50重量%のアミロペクチンを有するデンプンもまた好適である。

20

【0042】

当業者は、どんなデンプンであっても、アミロース及びアミロペクチンの相対的な割合を求めることが可能である。例えば、近赤外(「NIR」)分光法を用い、デンプンのアミロース及びアミロペクチンの含有量を、既知量のこれらの2つの構成成分の、実験室で製造した混合物を用いてNIRにより得られる検量線を用いて、求めることができる。さらに、アミログルコシダーゼを用いてデンプンをグルコースへと加水分解することができる。酵素により触媒される一連のリン酸化及び酸化反応の結果、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(「NADPH」)が形成される。形成されるNADPHの量は、元のグルコース含量と化学量論関係にある。この手順に好適な試験キットは入手可能である(例えば、R-Biopharm社、ドイツ)。使用することができる別の方法は、コーティングを、細菌酵素、例えば - アミラーゼによる消化に付して、キャピラリーカラムを使用する気液クロマトグラフィーで定量することができる短鎖脂肪酸(「SCFA」)をつくることを包含する。

30

【0043】

好ましいデンプンは、アミロースをそのガラス状の形態で有するが、その非晶質形態でのアミロースもまた本発明に関して使用し得る。

【0044】

好ましいデンプンは、「既製の」デンプン、即ち、本発明との関連での使用の前に加工を全く必要としないデンプンである。特に好適な「高アミロース」デンプンの例としては、Hyilon(商標)VII(National Starch、ドイツ)、Eurylon(商標)6(若しくはVI)又はAmylonI-460若しくはAmylon-400(Roquette、仏国レストロン)、又はAmylogel103003(Cargill、米国ミネアポリス)が挙げられ、これらのすべてが約50重量%～約75重量%のアミロースを有するトウモロコシデンプンの例である。

40

【0045】

第2のポリマー材料

本発明は、pH依存性の様式で溶解する第2のポリマー材料の使用を伴う。第2の材料は、pH感受性のフィルム形成ポリマーであり、即ち、そのpH未満では水性媒体に不溶であり、そのpH以上では水性媒体に可溶である「pH閾値」を有する。したがって、周囲媒体のpHが第2のポリマー材料の溶解を誘発し、pH閾値未満では第2のポリマー材

50

料は全く（実質的に全く）溶解しない。周囲媒体のpHが一旦pH閾値に到達する（又はそれを越える）と、第2のポリマー材料は可溶となる。

【0046】

本明細書を通して、用語「不溶」は、1gのポリマー材料が所与のpHにおいて溶解するために10,000mlを超える溶媒又は「周囲媒体」を必要とすることを意味するために用いられる。さらに、用語「可溶」は、1gのポリマー材料が所与のpHにおいて溶解するために、10,000ml未満、好ましくは5,000ml未満、より好ましくは1000ml未満、さらにより好ましくは100ml又は10ml未満の溶媒又は周囲媒体を必要とするということを意味するために用いられる。

【0047】

「周囲媒体」によって、本発明者らは、胃液及び腸液、又は*in vitro*で胃液又は腸液を再現するように設計された水溶液を意味する。

【0048】

胃液の正常なpHは通常は、pH1~3の範囲である。第2のポリマー材料はpH5未満で不溶であり、約pH5以上では可溶であり、そのため、通常は胃液に不溶である。かかる材料は、胃耐性材料又は「腸溶性」材料と呼ばれることがある。

【0049】

第2のポリマー材料はpH5以上、例えば約pH5.5以上、好ましくは約pH6以上、及びより好ましくは約pH6.5以上のpH閾値を有する。第2のポリマー材料は典型的に、約pH8以下、例えば約pH7.5以下、及び好ましくは約pH7.2以下のpH閾値を有する。好ましくは、第2のポリマー材料は、腸液に見られるpH範囲内のpH閾値を有する。腸液のpHは、人によって様々であるが、健康なヒトでは一般に、十二指腸で約pH5~6、空腸で約6~8、回腸で約7~8、及び結腸で約6~8である。第2のポリマー材料は好ましくは、約6.5のpH閾値を有し、即ち、pH6.5未満で不溶であり、約pH6.5以上で可溶であり、より好ましくは約7のpH閾値を有し、即ち、pH7未満で不溶であり、約pH7以上で可溶である。

【0050】

材料が可溶になるpH閾値は、当業者には普通の一般常識の一部であろう、簡単な滴定技術により決定され得る。

【0051】

第2のポリマー材料は典型的に、ポリメタクリレートポリマー、セルロースポリマー又はポリビニル系ポリマーなどのフィルム形成ポリマー材料である。好適なセルロースポリマーの例としては、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMC-AS)が挙げられる。好適なポリビニル系ポリマーの例としては、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)が挙げられる。

【0052】

第2の材料は好ましくは、「アニオン性の」ポリマー材料、即ち水性媒体中でイオン化して陰イオンを形成することができる基（下記参照）を含有するポリマー材料、より好ましくは（メタ）アクリル酸と（メタ）アクリル酸C₁₋₄アルキルエステルとのコポリマー、例えば、メタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルとのコポリマーである。かかるポリマーは、ポリ（メタクリル酸/メタクリル酸メチル）コポリマーとして既知である。かかるコポリマーの好適な例は、通常アニオン性であって徐放性ではない、ポリメタクリレートである。これらのコポリマー中でのカルボン酸基とメチルエステル基との比率（「酸：エステル比」）によって、コポリマーが可溶であるpHが決定される。酸：エステル比は約2:1~約1:3、例えば約1:1、又は好ましくは約1:2であり得る。好ましいアニオン性コポリマーの分子量（「MW」）は通常、約120,000~150,000g/mol、好ましくは約125,000g/mol又は約135,000g/molである。

【0053】

好ましいアニオン性ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチル)コポリマーは、約125,000 g/molの分子量を有する。かかるポリマーの好適な例は、約1:1の酸:エステル比及び約pH6のpH閾値を有し、又は約1:2の酸:エステル比及び約pH7のpH閾値を有する。

【0054】

約125,000 g/molの分子量、約1:1の酸:エステル比、及び約pH6のpH閾値を有する好適なアニオン性ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチル)コポリマーの具体例は、商品名Eudragit(登録商標)Lで市販されている。このポリマーは粉末の形態(Eudragit(登録商標)L100)で、又は有機溶液(12.5%)として(Eudragit(登録商標)L12.5)、入手可能である。

10

【0055】

約125,000 g/molの分子量、約1:2の酸:エステル比、及び約pH7のpH閾値を有する好適なアニオン性ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチル)コポリマーの具体例は、商品名Eudragit(登録商標)Sで市販されている。このポリマーは粉末の形態(Eudragit(登録商標)S100)で、又は有機溶液(12.5%)として(Eudragit(登録商標)S12.5)、入手可能である。

【0056】

第2のポリマー材料は、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマーであってもよい。好ましいポリ(メタクリル酸/アクリル酸エチル)コポリマーは、約300,000~350,000 g/mol、例えば約320,000 g/molの分子量を有する。かかるコポリマーの好適な例は、約1:1の酸:エステル比及び約pH5.5のpH閾値を有する。

20

【0057】

好適なアニオン性ポリ(メタクリル酸/アクリル酸エチル)コポリマーの具体例は、粉末の形態で入手可能であり、商品名Eudragit(登録商標)L100-55で市販され、又は水性分散液の形態(30%)で入手可能であり、商品名Eudragit(登録商標)L30D-55で市販されている。

【0058】

第2のポリマー材料は、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル及びメタクリル酸のコポリマーであってもよい。好ましいポリ(アクリル酸メチル/メタクリル酸メチル/メタクリル酸)コポリマーは、約250,000~約300,000 g/mol、例えば約280,000 g/molの分子量を有する。かかるコポリマーの好適な例は、約7:3:1のアクリル酸メチル:メタクリル酸メチル:メタクリル酸の比率を有し、それによって約1:10の酸:エステル比と約pH7のpH閾値を提供する。

30

【0059】

好適なアニオン性ポリ(アクリル酸メチル/メタクリル酸メチル/アクリル酸エチル)コポリマーの具体例は、水性分散液(30%)の形態で入手可能であり、商品名Eudragit(登録商標)FS30Dで販売されている。

【0060】

Eudragit(登録商標)コポリマーは、Evonik社(独国ダルムシュタット)により製造及び/又は販売されている。

40

【0061】

フィルム形成ポリマー材料の混合物を適宜使用してもよい。例えば、第2のポリマー材料は、約pH5以上のpH閾値を有する少なくとも2つの異なるポリマーのブレンドであってもよい。好ましくは、該ブレンド中のポリマーは異なるポリメタクリレートポリマーである。第2のポリマー材料が約pH5以上のpH閾値を有する2つの異なるポリマーのブレンドである実施形態においては、ポリマーは約1:99~約99:1、例えば、約10:90~約90:10、又は25:75~約75:25、又は約40:60~約60:40、例えば約50:50のポリマー重量比で、ブレンド中に存在してよい。

【0062】

50

好適な混合物の一例として、Eudragit (登録商標) LとEudragit (登録商標) Sとの混合物、例えば1:1の混合物を挙げてよい。さらなる例として、Eudragit SとEudragit FSとのブレンド、例えば50:50ブレンドを挙げてよい。

【0063】

疑念を避けるために、用語「混合物」及び「ブレンド」は、第2のポリマー材料を形成するポリマーの混合物又はブレンドの文脈では、本明細書において交換可能に使用される。

【0064】

しかしながら、特定のフィルム形成ポリマー材料、例えばポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチル)コポリマー単独での使用が好ましい。第2のポリマー材料としてのEudragit (登録商標) S単独での使用が特に好ましい。

【0065】

外部層

第1のポリマー材料の第2のポリマー材料に対する割合は典型的に、少なくとも1:99、例えば少なくとも10:90、及び好ましくは少なくとも25:75である。この割合は典型的には99:1以下、例えば75:25以下、及び好ましくは60:40以下である。幾つかの実施形態では、この割合は35:65以下であり得る。幾つかの好ましい実施形態では、この割合は10:90~75:25、例えば10:90~60:40、及び好ましくは25:75~60:40である。幾つかの特に好ましい実施形態では、この割合は15:85~35:65、例えば25:75~35:65、及び好ましくは約30:70である。他の特に好ましい実施形態では、この割合は40:60~約60:40、例えば約50:50である。

【0066】

第1及び第2のポリマー材料の混合物は好ましくは実質的に均質である。

【0067】

所望により、フィルム形成のための可塑剤(例えば、クエン酸トリエチル)、粘着防止剤(モノステアリン酸グリセリル即ちGMS等)及び界面活性剤(ポリソルベート80等)から選択される添加剤のような、従来の添加剤を、外部コーティング調製品の最終組成の30重量%までの量で含有させてもよい。

【0068】

コアの外部コーティングの厚さは典型的に、約10 μm ~約150 μm である。しかしながら、具体的なコーティングの厚さは、そのコーティングの組成に左右されよう。例えば、コーティングの厚さはコーティング中の多糖の量にそのまま比例する。したがって、コーティングが高アミロースデンプンとEudragit (商標) Sとを約30:70の比率で含む実施形態では、コーティングの厚さは約70 μm ~約130 μm 、及び好ましくは約90 μm ~約110 μm であり得る。所与のコーティング組成物の厚さ(μm 単位)は、コアの大きさには無関係である。

【0069】

外部コーティングの厚さはコアの大きさには無関係であるが、典型的には、約 $5 \times 10^{-4} \text{ m}$ ~約25mmの直径を有するコアに対して、全ポリマー材料の乾燥重量に基づき、約2 mg/cm^2 ~約10 mg/cm^2 、好ましくは約2 mg/cm^2 ~約8 mg/cm^2 、及び最も好ましくは約4 mg/cm^2 ~約8 mg/cm^2 と等価である。

【0070】

第3のポリマー材料

本発明による製剤はさらに、コアと外部層との間に位置する内部層を有する。内部層は、胃液に不溶であり腸液に可溶であってよい、しかし好ましくは胃液及び腸液の両方(本明細書では胃腸液という)に可溶である、第3のポリマー材料を含む。

【0071】

「胃液」によって、本発明者らは哺乳類、特にヒトの胃の中の水性流体を意味する。こ

10

20

30

40

50

の流体は、最大約0.1Nの塩酸及び実質的な量の塩化カリウム及び塩化ナトリウムを含有し、消化酵素を活性化して摂取されたタンパク質を変性させることにより、消化において重要な役割を果たす。胃酸は、胃の内側を覆う細胞によって産生され、他の細胞が緩衝剤として作用する重炭酸塩を産生して胃液が過度に酸性となるのを防いでいる。

【0072】

「腸液」によって、本発明者らは、哺乳類、特にヒトの腸の内腔における流体を意味している。腸液は、腸の壁の内側を覆う腺から分泌される淡黄色の水性流体である。腸液には、小腸中に見られる流体、即ち、十二指腸中に見られる流体（又は「十二指腸液」）、空腸中に見られる流体（又は「空腸液」）及び回腸中に見られる流体（又は「回腸液」）、並びに大腸中に見られる流体、例えば「結腸液」が含まれる。

10

【0073】

当業者は容易にポリマーが胃液及び/又は腸液に可溶かどうか判定することが可能である。ポリマーが1~3のpHで水（又は水溶液）、例えば緩衝溶液）に可溶である場合には、そのポリマーは典型的に胃液に可溶であろう。同様にポリマーが5~8のpHで水（又は水溶液、例えば緩衝溶液）に可溶である場合には、そのポリマーは典型的に腸液に可溶であろう。あるいは、胃液及び腸液の組成は既知であり、*in vitro*で複製され得る。ポリマーが*in vitro*で人工的な胃液又は腸液に可溶である場合には、典型的に*in vivo*においてそれぞれ胃液又は腸液に可溶であろう。

【0074】

任意の薬理的に許容可能な水溶性フィルム形成ポリマーが、原則として、第3のポリマー材料として使用するのに好適である。水溶性ポリマーの溶解性は、pHに依存してもよく、即ち、第3のポリマー材料はpH閾値を有するpH感受性ポリマーであってよい。かかる実施形態においては、第3のポリマー材料のpH閾値は、第2のポリマー材料のpH閾値よりも低く、典型的には少なくとも0.5pH単位、及び好ましくは0.5~3.5pH単位だけ低い。第3のポリマー材料のpH閾値は典型的に、約pH4.5~約pH7.5である。

20

【0075】

第3のポリマー材料は、胃液、十二指腸液、空腸液、及び回腸液から選択される少なくとも1つの流体に可溶であり得る。しかしながら、好ましい実施形態では、第3のポリマー材料の水への溶解性はpHに依存せず、少なくとも腸内に見られるpHの範囲内ではpHに依存しない。好ましい実施形態では、第3のポリマー材料は胃及び腸内のあらゆる地点の流体に可溶、即ち胃腸液に可溶である。

30

【0076】

第3のポリマー材料としての使用に好適なポリマーは好ましくは、水性媒体中でイオン化されて陰イオンを形成し得る基を含有する。かかるポリマーは「アニオン性」ポリマーとして当分野で既知である。好適なアニオン性ポリマーとしては、ポリカルボン酸ポリマー、即ち腸液のような水性媒体中でイオン化されてカルボキシレートアニオンを形成し得る複数のカルボン酸官能基を含有するポリマー又はコポリマーが挙げられる。

【0077】

第3のポリマー材料がポリカルボン酸ポリマーである実施形態においては、第3のポリマー材料が少なくとも部分的に中和されている、即ちカルボン酸基の少なくとも一部、例えば少なくとも10%、好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも50%、及び最も好ましくは少なくとも90%が、カルボキシレートアニオンの形態であることが好ましい。特に好ましい実施形態では、第3のポリマー材料のカルボン酸基の全部がカルボキシレートアニオンの形態である。かかるポリマーについて、本明細書では「完全に中和された」と言う。

40

【0078】

好ましい実施形態では、第2の及び第3のポリマー材料は、同じポリカルボン酸ポリマーに基づき、第3のポリマー材料が第2のポリマー材料よりも高い中和度を有する。例えば、特定のポリカルボン酸ポリマーに関して、第2のポリマー材料は非中和形態であり、

50

第3のポリマー材料は部分的に又は完全に中和された形態であってよい。あるいは、第2のポリマー材料は部分的に中和された形態であり、第3のポリマー材料もまた部分的に中和された（但しより高度に部分的に中和された）形態、又は完全に中和された形態であってもよい。

【0079】

好適なポリカルボン酸ポリマーの例としては、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMC-AS）、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、キサントガム、アルギネート類及びシェラックが挙げられる。しかしながら、ポリカルボン酸ポリマーは好ましくは、（メタ）アクリル酸と（メタ）アクリル酸アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキルエステルとのコポリマーから選択され、メタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルとのコポリマーが特に好適である。かかるポリマーは、ポリ（メタクリル酸/メタクリル酸メチル）コポリマー又は「ポリメタクリレート」として既知である。これらのコポリマー中のカルボン酸基のメチルエステル基に対する比率（「酸：エステル比」）が、コポリマーが可溶となるpHを決定する。酸：エステル比は約2：1～約1：3、例えば約1：1、又は好ましくは、約1：2であってよい。好ましいアニオン性コポリマーの分子量（「MW」）は通常、約120,000～150,000、好ましくは約125,000又は約135,000である。

【0080】

第3のポリマー材料用の好ましいコポリマーについては、第2のポリマー材料に関する上記の項で詳述されており、Eudragit（登録商標）L、Eudragit（登録商標）S、Eudragit（登録商標）FS30D、Eudragit（登録商標）L30D-55、及びEudragit（登録商標）L100-55が挙げられる。

【0081】

例示のポリマーは、非中和形態で（但し、ポリマーのpH閾値は第2のポリマー材料のpH閾値未満である（上記参照））、第3のポリマー材料として使用してもよく、又は少なくとも部分的に、より好ましくは完全に中和された形態で使用されてもよい。

【0082】

第3のポリマー材料として使用するのに好適な部分的に中和されたポリマー、及びその製造方法は、例えば米国特許出願公開第2008/0200482号（特許文献1）及び国際公開第2008/135090号（特許文献2）により、当分野で公知である。これらのポリマーは、コーティング溶液にさらなる塩基を添加することによって完全に中和されてもよい。

【0083】

好ましい実施形態では、第3のポリマー材料は、少なくとも部分的に、好ましくは完全に中和された、（メタ）アクリル酸及び（メタ）アクリル酸 C_{1-4} アルキルエステルのコポリマーである。特に好ましい実施形態では、第3のポリマー材料は、完全に中和された、（メタ）アクリル酸及び（メタ）アクリル酸メチルエステルのコポリマー、特にEudragit（登録商標）Sである。

【0084】

本発明者らは、完全に中和されたEudragit（登録商標）Sがフィルムを形成することができ、少なくとも腸内に見出されるpH範囲、例えば約pH5～約pH8の範囲に無関係に、容易に且つ完全に水に可溶であるということを観察した。完全に中和されたEudragit（登録商標）Sは、本発明の第3のポリマー材料として使用するのに特に好ましい。

【0085】

第3のポリマー材料としての使用に好適な他のポリマーとしては、薬理的に許容可能な非イオン性ポリマー、即ち水性媒体中でイオン化しない薬理的に許容可能なポリマーが挙げられる。これらの実施形態では、内部層はさらに緩衝剤及び塩基から選択される少

10

20

30

40

50

なくとも一種の添加剤を含む。特に、これらの実施形態の内部層は好ましくは塩基を含み、所望により緩衝剤を含む。好ましい実施形態では、内部層は緩衝剤及び塩基の両方を含む。緩衝剤及び塩基の好適な例については下記で論ずる。

【0086】

好適な非イオン性ポリマーの例としては、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリ(エチレンオキシド)-グラフト-ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)及びポリビニルアルコール(PVA)が挙げられる。

【0087】

必要に応じてフィルム形成ポリマー材料の混合物を使用してもよい。かかる混合物中のポリマー成分はアニオン性ポリマー、非イオン性ポリマー、又はアニオン性ポリマーと非イオン性ポリマーとの混合物であってよい。好適な混合物の例としては、Eudragit(登録商標)LとEudragit(登録商標)Sとの混合物、例えば1:1混合物、及びEudragit(登録商標)SとHPMCとの混合物、例えば1:1混合物を挙げよう。しかしながら、特定のフィルム形成ポリマー材料、例えばポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチル)コポリマー、特にEudragit(登録商標)Sの、単独での使用が好ましい。

【0088】

塩基

好ましい実施形態では、内部層は少なくとも一種の塩基を含む。塩基の目的は、腸液が外部層に浸透し始めたときに、外部層の下側にアルカリ性環境を提供することである。特定の理論に拘束されるものではないが、本発明者らは、アルカリ性環境のpHが第2のポリマー材料のpH閾値よりも高いために、アルカリ性の環境が外部層の溶解、ひいては崩壊をも促進し、それによって、外部コーティングが一旦溶解及び/又は崩壊すると製剤からの薬物の放出が加速されるものと考えている。

【0089】

原則として、任意の薬理的に許容可能な塩基を使用してもよい。塩基は典型的には非ポリマー性化合物である。好適な塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化アンモニウム等の無機塩基、及びトリエタノールアミン、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三ナトリウム、クエン酸三ナトリウム又はトリエチルアミン等の生理学的に許容されているアミン等の有機塩基が挙げられる。一般には水酸化物塩基、特に水酸化ナトリウムが好ましい。

【0090】

第3のポリマー材料が完全に中和されたポリカルボン酸ポリマーである実施形態では、内部層内に取り込まれた塩基は通常、ポリマーを中和するため、及び内部コーティング調製品のpHを約pH7.5~約pH10のpHに調整するために使用された塩基である(下記参照)。

【0091】

第3のポリマー材料が非イオン性ポリマーである実施形態では、内部層は通常、塩基、又はより典型的には塩基と緩衝剤との組み合わせのいずれかを含んでいる。

【0092】

内部層中に存在する塩基の量は、少なくとも部分的に、所与のバッチのコアをコーティングする前の内部コーティング調製品の最終pH、そのバッチでコーティングすべきコアの数、そのバッチのコーティング過程に使用される内部コーティング調製品の量、及び廃棄されるコーティング調製品の量という点でのコーティング過程の効率に依存するであろう。

【0093】

緩衝剤

内部コーティングは好ましくは、少なくとも一種の緩衝剤を含む。緩衝剤の目的は、腸

10

20

30

40

50

液が外部層に浸透し始めたときに外部層の下側のpH緩衝容量を提供又は増大することである。特定の理論に拘束されるものではないが、本発明者らは、緩衝剤は、内部層を溶解する際の緩衝容量を高め、外部層中のポリマーのイオン化及び溶解を助けるものと考えている。所与のpHに対し、緩衝容量が高いほど、ポリマー溶解の速度が速いと考えられる。内部層内に塩基が存在する実施形態では、腸液が一旦外部層に浸透すると、緩衝剤が外部層下のアルカリ環境を維持するのを助ける。

【0094】

緩衝剤は、薬理的に許容可能な非ポリマー性カルボン酸、例えば1～16個、好ましくは1～3個の炭素原子を有するカルボン酸等の有機酸であってもよい。好適なカルボン酸が国際公開第2008/135090号(特許文献2)に開示されている。クエン酸はかかるカルボン酸の一例である。カルボン酸はカルボン酸塩の形態で使用されてもよく、カルボン酸類、カルボン酸塩類又はその両方の、混合物を使用してもよい。

10

【0095】

緩衝剤はまた、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び可溶性金属塩等の無機塩であってもよい。可溶性金属塩の金属としては、マンガン、鉄、銅、亜鉛及びモリブデンを挙げることができる。さらに好ましくは、無機塩は塩化物、フッ化物、臭素化物、ヨウ素化物、リン酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩及びホウ酸塩から選択される。リン酸二水素カリウム等のリン酸塩が、コーティング溶液のpH、例えばpH8におけるその高い緩衝容量に起因して、他の無機緩衝塩及び有機酸緩衝剤よりも好ましい。

【0096】

緩衝剤(複数可)は通常、内部層中に、第3のポリマー材料の乾燥重量を基準として、約0.1～約20重量%、例えば約0.1～約4重量%、好ましくは約0.1～約3重量%、及びより好ましくは約1重量%の量で存在する。

20

【0097】

内部層

緩衝剤及び/又は塩基に加えて、内部層は、可塑剤(クエン酸トリエチル等)、粘着防止剤(GMS等)、及び界面活性剤(ポリソルベート80等)から選択される添加剤を含む、従来のポリマーフィルム用添加剤を含んでもよい。

【0098】

コアの内部コーティングの厚さは典型的に約10 μ m～約150 μ mである。外部層と同様、内部層の厚さはコアの大きさに無関係であるが、典型的には、約0.2mm～約30mmの直径を有するコアに対しては、第3のポリマー材料の乾燥重量に基づいて、約2mg/cm²～約10mg/cm²、好ましくは約2mg/cm²～約8mg/cm²、及び最も好ましくは約3mg/cm²～約7mg/cm²と等価である。

30

【0099】

任意選択の追加層

本発明の製剤は、活性コアと、内部層、及び/又は外部層をコーティングする上部コーティング層との間に追加(又は分離)層を有していてもよい。

【0100】

本発明による製剤は、コアの組成が遅延放出性コーティングと非適合性である場合もある。こうした場合には、コアをコーティングから分離するための分離層を含むことが望ましい場合もある。例えば、本発明は、内部層が外部層の溶解及び崩壊を補助すると考えられるアルカリ環境を提供する実施形態を包含する。しかしながら、コアが酸性基を有する薬物を含有する場合には、内部層はコアと非適合性であり得る。酸性基を有する薬物の一例に5ASAがある。こうした場合には、典型的には分離層を含ませることが適切であろう。

40

【0101】

当業者に公知の任意の好適な分離層を使用してよい。1つの好ましい実施形態では、分離層は非イオン性ポリマーを含む。好適な非イオン性ポリマーとしては、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセル

50

ローズ（HPMC）、ポリ（エチレンオキシド）- グラフト - ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）、及びポリビニルアルコール（PVA）が挙げられる。非イオン性ポリマーの混合物もまた使用してよい。HPMC又はPVAが好ましい。分離層はさらにポリエチレングリコールを含んでいてもよい。

【0102】

製剤はまた、外部層と内部層との間に中間層を含んでいてもよいが、該中間層が製剤の放出特性に悪影響を及ぼさないことを条件とする。しかしながら、外部層は通常、内部層と接触するように提供され、言い換えれば、外部層は通常内部層に直接適用され、即ち、通常は内部層と外部層とを分離する中間層は存在しない。

10

【0103】

コア

「コア」は、内部層が適用される固形物である。コアは任意の好適な剤形、例えば、錠剤、ペレット、顆粒、微粒子、硬質若しくは軟質カプセル、又はマイクロカプセルであってよい。好ましい実施形態では、コアは錠剤又はカプセルである。

【0104】

コアは薬物（複数可）を含む。薬物（複数可）はコア本体内に、例えば錠剤若しくはペレットのマトリックス内に、又はカプセル内に封入された内容物内に、含有されてよい。あるいは、薬物は、例えばコアが砂糖などの可食性の物質のビーズである場合、例えばコアがノンパレイユビーズ又はドラジェの形態である場合には、コアに適用されるコーティング内にあってもよい。

20

【0105】

コアは薬物（複数可）のみから構成されてもよく、又はより普通には薬物（複数可）及び少なくとも1種の薬理的に許容可能な添加剤から構成されてもよい。これに関連して、コアは典型的には錠剤又はペレットであり、薬物（複数可）と、充填剤又は希釈剤、例えばラクトース又は微結晶セルロース等のセルロース材料；バインダー、例えばポリビニルピロリドン（「PVP」）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウム（例えばAc-Di-Sol（商標））及びデンプングリコール酸ナトリウム（例えばExploTab（商標））；及び/又は潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム及びタルクとの混合物から構成される。コアはこれらの物質の少なくとも幾つかを含む圧縮顆粒であってもよい。

30

【0106】

コアはコーティングされていなくてもよく、又は上述したように、コア自体が、その上に内部層が適用される分離層のような、コーティングを含んでいてもよい。

【0107】

各コアの最小直径は典型的に、少なくとも約 10^{-4} m、通常は少なくとも約 5×10^{-4} mであり、好ましくは、少なくとも約 10^{-3} mである。最大直径は通常は、30 mm以下、典型的には25 mm以下であり、好ましくは20 mm以下である。好ましい実施形態では、コアは約0.2 mm～約25 mm、及び好ましくは約0.2 mm～約4 mm（例えばペレット又はミニ錠剤用）又は約15 mm～約25 mm（例えば特定の錠剤又はカプセル用）の直径を有する。用語「直径」は、コアを貫く最も大きな直線寸法を指す。

40

【0108】

製剤は、特にコアが「小さい」、例えば、直径が5 mm未満である実施形態において、薬物（複数可）の一回量を提供するために複数のコーティングされたコア（被覆コア）を含んでもよい。直径3 mm未満の被覆コアを含むマルチプルユニット型の剤形が好ましい場合がある。

【0109】

本発明は、同一の剤形、例えばカプセル内に、被覆コア、例えば被覆ペレットの少なくとも2つの集団を含む多相性薬物放出製剤であって、1つの被覆コア集団が、もう一方の、又は他の各被覆コア集団から、そのコーティングによって区別される製剤における用途

50

を有する。コーティングは、コーティングの厚さ又は組成、例えば構成成分比及び/又は構成成分のアイデンティティの点で、その集団同士で異なっていてよい。多相性薬物放出製剤は、腸に沿って様々な領域が冒されているクローン病患者にとって特に好適であろう。

【0110】

本発明による製剤からの放出は典型的に、少なくとも遠位回腸まで、及び好ましくは、結腸まで遅延される。或る製剤からの放出は持続性であってもよい。しかしながら、好ましい製剤においては、放出は拍動的である。

【0111】

薬物放出に好適な条件への最初の曝露から薬物放出開始までの時間は「ラグタイム」として知られている。ラグタイムはコーティングの厚さ及び組成を含む多数の因子に依存し、患者によって異なり得る。本発明による製剤は通常、結腸条件では、少なくとも10分のラグタイムを示す。大多数の実施形態において、ラグタイムは約10分～約8時間である。例えば、pH6.8の糞便スラリー中ではラグタイムは約10分～約2時間、例えば約30分～約1.5時間であり得る。薬物の完全な放出は、これらの条件に曝露された後、5時間以内、例えば4時間以内に達成され得る。

【0112】

製剤は通常、酸性媒体中で2時間後の薬物放出が10重量%未満である場合、胃耐性であると定義される。本発明による製剤は典型的に、酸性媒体中で10重量%よりもはるかに少ない薬物放出を示し、胃耐性であるとみなしてよい。これらの製剤は通常、酸性媒体中で1重量%未満の薬物放出を示し、典型的には、酸性媒体中で実質的に薬物放出を示さない。デンプンをアクリレートフィルム形成材料と組み合わせてコア用コーティングの外部層を形成した場合、典型的には、胃及び小腸を模倣した条件下で、5時間かけて5%未満の薬物放出が起こる。

【0113】

一実施形態では、コアは、15～25mmの直径を有する錠剤である。外部層は好ましくは、高アミロースデンプン、例えばEurylon(商標)VII若しくはVIと、ポリメタクリレートポリマー、例えばEudragit(商標)Sとの30:70混合物を含み、内部層は好ましくは、約8のpHを有する内部コーティング調製品から適用された、完全に中和されたポリメタクリレートポリマー、例えばEudragit(商標)Sを含む。コアは好ましくは、内部層で厚さ約3～約7mg/cm²(ポリメタクリレートポリマーの乾燥重量基準)までコーティングされ、内部層被覆コアを形成し、この内部層被覆コアが次に外部層で厚さ約4～約8mg/cm²(ポリメタクリレートポリマーの乾燥重量基準)までコーティングされる。

【0114】

種々の態様

本発明の第2の態様によれば、治療によるヒト又は動物の身体の医学的処置の方法において使用するための、第1の態様による製剤が提供される。

【0115】

コアは少なくとも1種の薬物を含む。製剤は通常、単一の薬物を単独の治療活性成分として投与するために使用される。しかしながら、単一の製剤において2種以上の薬物を投与してもよい。

【0116】

本発明の製剤は、種々の薬物を投与するように設計される。好適な薬物としては、公知の遅延放出性経口製剤を使用して腸管投与されることが知られている薬物が挙げられる。本発明は、局所又は全身効果を有する薬物を投与するために使用され得る。

【0117】

本発明の製剤には、カルボン酸基等の少なくとも1種の酸性基を含む薬物の腸管投与における格別の用途がある。かかる薬物は酸性薬物又は双性イオン性薬物であってもよい。かかる薬物の一例は、5-アミノサリチル酸(5ASA又はメサラジン)である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 8 】

製剤中の薬物（複数可）のアイデンティティは、治療される病態に明らかに依存する。これに関連して、製剤には、IBD（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、IBS、便秘、下痢、感染症、及び癌腫、特に結腸又は大腸癌の治療における格別の用途がある。

【 0 1 1 9 】

IBDの治療又は予防のためには、製剤は、抗炎症剤（例えば5ASA（或いはメサラジン又はメサラミンとして知られている）、4ASA、スルファサラジン及びバルサラジド）；非ステロイド性抗炎症剤（例えばイブプロフェン及びジクロフェナク）；ステロイド（例えばプレドニゾロン、ブデソニド又はフルチカゾン）；免疫抑制剤（例えばアザチオプリン、シクロスポリン、及びメソトレキセート）；抗生物質；及びペプチド、タンパク質及び抗体フラグメントを含む生物学的薬剤、からなる群から選択される少なくとも1種の薬物を含んでよい。生物学的薬剤の好適な例としては、アルカリホスファターゼ及び抗TNF抗体、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ及びウスチキヌマブが挙げられる。

10

【 0 1 2 0 】

癌の治療又は予防のためには、製剤は少なくとも1種の抗腫瘍薬を含み得る。好適な抗腫瘍薬としては、フルオロウラシル、メトトレキサート、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、エトポシド、タキソール、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、シスプラチン、ダウノルビシン、VP-16、ラルチトレキセド、オキサリプラチン、及びそれらの薬理学的に許容可能な誘導体及び塩が挙げられる。主に大腸炎を患う患者における、結腸癌又は大腸癌の予防のためには、製剤は抗炎症剤5ASAを含んでよい。

20

【 0 1 2 1 】

IBS、便秘、下痢又は感染症の治療又は予防のためには、製剤はこれらの病態の治療又は予防に好適な少なくとも1種の活性剤を含んでよい。

【 0 1 2 2 】

薬物の薬理学的に許容可能な誘導体及び/又は塩もまた製剤中で使用されてよい。プレドニゾロンの好適な塩の一例は、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートである。さらなる例はフルチカゾンプロピオネートである。

【 0 1 2 3 】

本発明には、ともに5ASAを用いた、IBD（特に潰瘍性大腸炎）の治療、又は結腸癌若しくは大腸癌の（主に大腸炎患者での）予防、のいずれかにおいて格別の用途がある。本発明にはまた、結腸を介した薬物の体循環への移行の入り口としての用途もある。これは、上流の消化管で不安定であるペプチド及びタンパク質の薬物にとって特に有利である。本発明はまた、時間治療の目的で使用されてもよい。

30

【 0 1 2 4 】

本発明の第3の態様では、上述した製剤を患者に投与することを含む、薬物を結腸に標的化する方法が提供される。

【 0 1 2 5 】

本発明の第4の態様では、IBD（特に潰瘍性大腸炎）、IBS、便秘、下痢、感染症、及び癌の治療又は予防のための医薬品の製造における、上述した製剤の使用が提供される。

40

【 0 1 2 6 】

IBDの治療に使用するための上述した製剤を含む医薬品の製造における、抗炎症剤及びステロイドから選択される少なくとも1種の薬物の使用もまた提供される。加えて、癌腫の治療に使用するための上述した製剤を含む医薬品の製造における、少なくとも一種の抗腫瘍剤の使用もまた提供される。さらに、結腸癌又は大腸癌の予防に使用するための上述した製剤を含む医薬品の製造における、5ASAの使用もまた提供される。

【 0 1 2 7 】

本発明の第5の態様では、上述した製剤の治療量を患者に投与することを含む、IBD又は癌腫の医学的処置又は予防の方法もまた提供される。

50

【 0 1 2 8 】

製剤は典型的に、製剤の合計重量を基準として約 0 . 0 1 重量% ~ 約 9 9 重量%であり得る、治療有効量の薬物又は各薬物を含むことになる。実際の用量は当業者により、普通の一般常識を用いて決定されよう。しかしながら、例として、「低」用量の製剤は典型的に、約 2 0 重量%以下の薬物を含み、及び好ましくは約 1 重量% ~ 約 1 0 重量%、例えば約 5 重量%の薬物を含む。「高」用量の製剤は典型的に、少なくとも 4 0 重量%の薬物、及び好ましくは約 4 5 重量% ~ 約 8 5 重量%、例えば約 5 0 重量%又は約 8 0 重量%の薬物を含む。

【 0 1 2 9 】

方法

本発明の第 6 の態様によれば、第 1 の態様による結腸に薬物を送達するための経口投与用遅延放出性薬物製剤を製造するための方法が提供される。この方法は、薬物を含むコアを形成し、

上述した第 3 のポリマー材料を溶媒系中に含む内部コーティング調製品を使用して前記コアをコーティングし、内部被覆コアを形成し、

結腸細菌による攻撃を受けやすい第 1 のポリマー材料及び約 pH 5 以上の pH 閾値を有する第 2 のポリマー材料を溶媒系中に含む外部コーティング調製品で前記内部被覆コアをコーティングし、外部被覆コアを形成することを含み、

前記第 3 のポリマー材料は非イオン性ポリマーであり、前記内部コーティング調製品は緩衝剤及び塩基からなる群から選択される少なくとも 1 種の添加剤を含む。

【 0 1 3 0 】

内部コーティング調製品の溶媒系は好ましくは水性である。

【 0 1 3 1 】

第 3 のポリマー材料が少なくとも部分的に中和されたポリカルボン酸ポリマーである実施形態では、前記方法は典型的に、ポリカルボン酸ポリマーを、任意選択で緩衝剤とともに、溶媒中に分散させ、塩基を加えて前記ポリカルボン酸ポリマーを少なくとも部分的に中和し、内部コーティング調製品を形成することを含み。好ましい実施形態では、添加される塩基の量は少なくとも前記ポリカルボン酸ポリマーを完全に中和するのに十分な量である。

【 0 1 3 2 】

第 3 のポリマー材料が非イオン性ポリマーである実施形態では、内部コーティング調製品の pH は好ましくは、コーティングの前に、第 2 のポリマー材料の pH 閾値よりも少なくとも 0 . 5 pH 単位だけ高くなるように調整される。

【 0 1 3 3 】

内部コーティング調製品の pH は好ましくは、約 pH 7 . 5 ~ 約 pH 1 0、例えば約 pH 7 . 5 ~ 約 pH 8 . 5、好ましくは約 pH 7 . 8 ~ 約 pH 8 . 2、及びより好ましくは約 pH 8 に調整される。

【 0 1 3 4 】

外部コーティングは、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 2 3 7 4 号 (特許文献 1 3) に記載の方法を用いて適用され得る。

【 0 1 3 5 】

食事の影響

従来の遅延放出性剤形からの薬物放出プロファイルはしばしば、胃の状態、即ち胃が「摂食」状態か「絶食」状態かに依存する。簡単に言うと、「摂食状態」は $t_{1/2}$ 、即ち剤形からの薬物の初期放出までの時間に影響し得る胃滞留時間の増大につながる。加えて、胃を出た後の *in vivo* 溶解が速いと、 C_{max} 、即ち薬物のピーク血漿濃度の増大がもたらされ得る。

【 0 1 3 6 】

薬物放出の胃の状態への依存性は、口語表現的に「食事の影響」として知られており、

10

20

30

40

50

従来の剤形が、空腹、又は食物と一緒に若しくは食事のすぐ後で、のいずれかにおいて投与すべきとされることが多い所以である。明らかに、顕著な食事の影響は、経口剤形が投与され得る場合には原則としては好ましくなく、時期尚早な薬物放出に起因して患者のコンプライアンスに悪影響を与えかねない。

【0137】

絶食状態及び摂食状態は、剤形を最初に0.1NのHClに2時間(絶食状態)又はpH5の摂食状態模倣胃液(FeSSGF)に4時間曝露することによって、*in vitro*で模倣することができる。模倣絶食状態又は摂食状態の後、錠剤をさらに、小腸内の条件を模倣するpH6.8のハンクス(Hanks)緩衝液に少なくとも4時間曝露することにより、錠剤の「堅牢性」の指標が得られる。

10

【0138】

FeSSGFの一例は、Jantratic他、(2008)「*Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update.* (ヒトの近位胃腸管における条件を模倣する溶解媒体)」(Pharm. Res. 25(7):1663-1676)に記載されている。簡単に言うと、FeSSGFのこの例は、牛乳と酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液との混合物(50:50)及び塩化ナトリウムで構成される。

【0139】

一例として、本発明者らは、被覆された800mgの5ASA錠剤(Eudragit Sの単一コーティングで被覆)が、*in vitro*でこの模倣摂食状態の条件に曝露した場合に、模倣絶食状態条件の場合と比べて短い t_{lag} を示すことを観察した。5ASAのより早期の初期放出は、小腸での薬物吸収をもたらす場合があり、このことは全身性副作用の増大につながる恐れがある。同様の効果はまた、5ASAの部位特異的な結腸放出が企図されるCosmo Pharmaceuticals/Shire製のLialda(登録商標)/Mezavant(登録商標)の1200mgの5ASA錠剤製剤についても*in vitro*及び*in vivo*の両方で観察される。

20

【0140】

本発明者らは、外部層が「半有機性」コーティング調製品から適用される本発明による上述した製剤が、絶食及び摂食模倣胃条件の両方の後に類似した放出プロファイルを示すことを発見した。摂食状態における t_{lag} の増加は、望ましくない食事の影響を少なくとも減少させ、除去する場合もあり、このことはひいては、全身性副作用の発生の減少につながり、この剤形は食事と一緒に又は食事なしでいつ摂取してもよいので、患者コンプライアンスの向上につながる可能性がある。

30

【0141】

「半有機性」コーティング調製品は、第1のポリマー材料の水溶性分散液と第2のポリマー材料の有機(典型的にはエタノール系)溶液とから調製される。好ましい第1及び第2のポリマー材料、及びそれらの相対的な割合は上記に記載したとおりである。

【0142】

アルコールの影響

被覆された5ASA剤形について、アルコール誘導性の早期放出(用量のダンプング(dose dumping))が観察された(Fadda他、(2008)「*Impairment of drug release from modified release formulations in the presence of alcohol* (アルコールの存在下での放出改善製剤からの薬物放出の障害)」Int. J. Pharm. 360;171-176)。予備的な結果は、0.1NのHCl中40%エタノールに2時間曝露した場合、本発明による製剤は、胃の中でのアルコール誘導性の分解に対してより耐性があり、したがってアルコールの影響をあまり被らないということを示している。この予備的な結果を確かめるためにはさらなる研究が提案される。

40

50

【図面の簡単な説明】

【0143】

【図1】(a) Eudragit (登録商標) Sのみの単一層(比較例1)、(b) デンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の単一層(比較例2)、(c) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びEudragit (登録商標) Sの外部層(比較例3)、又は(d) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の外部層(実施例1)、でコーティングされた400mgの5ASA錠剤を0.1NのHClに2時間、次いでクレブス(Krebs)緩衝液(pH7.4)に8時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

10

【図2】(a) デンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の単一層(比較例2)、(b) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びEudragit (登録商標) Sの外部層(比較例3)、又は(c) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の外部層(実施例1)、でコーティングされた400mgの5ASA錠剤をpH6.8の糞便スラリーに24時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

【図3】(a) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びEudragit (登録商標) Sの外部層(比較例3)及び(b) 完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の外部層(実施例1)、でコーティングされた400mgの5ASA錠剤をpH6.5の糞便スラリーに24時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

20

【図4】完全中和Eudragit (登録商標) Sの内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の外部層(実施例1)でコーティングされた400mgの5ASA錠剤をpH6.8のハンクス(Hanks)緩衝液に曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を示すグラフである。

【図5】(a) 完全中和Eudragit (登録商標) L30D-55の内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70の混合物の外部層(実施例2)、及び(b) Eudragit (登録商標) L30D-55(非中和)の内部層及びデンブンとEudragit (登録商標) Sとの30:70混合物の外部層(比較例4)、でコーティングされた1200mgの5ASA錠剤を0.1NのHClに2時間、次いでクレブス緩衝液(pH7)に10時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

30

【図6】実施例2及び比較例4の錠剤をpH6.5の糞便スラリーに24時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

【図7】(a) 中和Eudragit (登録商標) L30D-55の内部層及びグアーガムとEudragit (登録商標) L30D-55との3:1混合物の外部層(実施例3)、及び(b) Eudragit (登録商標) L30D-55(非中和)の内部層及びグアーガムとEudragit (登録商標) L30D-55との3:1混合物の外部層(比較例5)、でコーティングされた1200mgの5ASA錠剤を0.1NのHClに2時間、次いでクレブス(Krebs)緩衝液(pH7.4)に10時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

40

【図8】実施例3及び比較例5の錠剤を0.1NのHClに2時間、次いでハンクス緩衝液(pH6.8)に10時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

【図9】実施例3及び比較例5の錠剤をpH6.5の糞便スラリーに24時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

【図10】(a) ポリビニルアルコール(Opadry II 85F)の分離層、pH8に調整されたポリビニルアルコール(Opadry II 85F)と20%緩衝塩との内部層

50

、及び Eudragit (登録商標) S / Eudragit (登録商標) FS のブレンドのデンプンとの 70 : 30 混合物の外部層 (実施例 4)、及び (b) ポリビニルアルコール (Opadry II 85 F) で作製された分離層及び Eudragit (登録商標) S / Eudragit (登録商標) FS のブレンドのデンプンとの 70 : 30 混合物で作製された外部層 (比較例 6)、でコーティングされた 1200 mg の 5ASA 錠剤を 0.1 N の HCl に 2 時間、次いでクレブス緩衝液 (pH 7.4) に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである。

【図 11】HPMC の分離層、中和 Eudragit (登録商標) S の内部層及び「半有機性」コーティング調製品から適用された 30 : 70 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (実施例 5) でコーティングされた 1200 mg の 5ASA 錠剤を pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態)、次いで pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

10

【図 12】HPMC の分離層及び「半有機性」コーティング調製品から適用された 30 : 70 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (比較例 7) でコーティングされた 1200 mg の 5ASA 錠剤を、(a) 0.1 N の HCl に 2 時間 (絶食状態)、又は (b) pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態) 曝露し、その後 pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

【図 13】HPMC の分離層及び水性コーティング調製品から適用された 30 : 70 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (比較例 8) でコーティングされた 1200 mg の 5ASA 錠剤を、(a) 0.1 N の HCl に 2 時間 (絶食状態)、又は (b) pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態) 曝露し、その後 pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

20

【図 14】HPMC の分離層、中和 Eudragit (登録商標) S の内部層及び「半有機性」コーティング調製品から適用された 50 : 50 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (実施例 6) でコーティングされた 1200 mg の 5ASA 錠剤を、(a) 0.1 N の HCl に 2 時間 (絶食状態)、又は (b) pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態) 曝露し、その後 pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

30

【図 15】HPMC の分離層、中和 Eudragit (登録商標) S の内部層及び「半有機性」コーティング調製品から適用された 30 : 70 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (実施例 7) でコーティングされた 400 mg の 5ASA 錠剤を、(a) 0.1 N の HCl に 2 時間 (絶食状態)、又は (b) pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態) 曝露し、その後 pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

【図 16】中和 Eudragit (登録商標) S の内部層及び「半有機性」コーティング調製品から適用された 30 : 70 のデンプン : Eudragit (登録商標) S の外部層 (実施例 1) でコーティングされた 400 mg の 5ASA 錠剤を、(a) 0.1 N の HCl に 2 時間 (絶食状態)、又は (b) pH 5 の FeSSGF に 4 時間 (摂食状態) 曝露し、その後 pH 6.8 のハンクス緩衝液に 10 時間曝露した際の、時間に対する錠剤からの薬物放出を比較したグラフである (ハンクス緩衝液の段階のみ提示した)。

40

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0144】

ここで、本発明の好ましい実施形態について図面を参照して説明する。

【0145】

50

材料

5 - アミノサリチル酸 (メサラジン EP) は、Cambrex Karlskoga 社 (スウェーデン・カールスコーガ) から購入した。ラクトース (Tabletose 80) は、Meggle (独国ハンプルク) から購入した。デンプングリコール酸ナトリウム (ExploTAB (商標)) は、JRS Pharma (独国ローゼンベルク) から購入した。タルクは、Luzenac Deutschland 社 (独国デュッセルドルフ) から購入した。ポリビニルピロリドン (PVP) は、ISP Global Technologies (独国ケルン) から購入した。ステアリン酸マグネシウムは、Peter Greven 社 (独国パート・ミュンスターアイフェル) から購入した。Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) L30D-55 及び Eudragit (登録商標) FS30D はすべて、Evonik 社 (独国ダルムシュタット) から購入した。トウモロコシデンプン (NI-460 及び Eurylon VI 若しくは 6) は、Roquette (仏国レストロン) から購入した。ポリソルベート 80、ブタン-1-オール及び水酸化ナトリウムはすべて、Sigma-Aldrich (スイス・ブックス) から購入した。リン酸二水素カリウム、グリセリルモノステアレート (GMS)、クエン酸トリエチル (TEC) 及びアンモニア溶液 (25%) はすべて、VWR International LTD (英国プール) から購入した。

10

【0146】

400mg の 5ASA 錠剤コアの調製

流動床造粒とそれに続くブレンディング及び圧縮によって寸法 14.5 × 5.7 mm の楕円形に成形した 400mg の 5ASA 錠剤コアを調製した。各錠剤は 76.9 重量% の 5ASA (400mg; 薬物); 14.7 重量% のラクトース (充填剤); 1.7 重量% の PVP (バインダー); 3.5 重量% のデンプングリコール酸ナトリウム (崩壊剤); 並びに 2 重量% のタルク及び 1.2 重量% のステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) を含有していた。

20

【0147】

得られた錠剤コアを、下記の実施例 1、8 及び 9、並びに比較例 1~3 及び 9 に記載するようにコーティングした。

【0148】

1200mg の 5ASA 錠剤コアの調製

湿式造粒によって楕円形に成形した 1200mg の 5ASA 錠剤コア (寸法 21 × 10 mm を有する) を調製した。各錠剤は 85.7 重量% の 5ASA (1200mg)、9.2 重量% の微結晶セルロース、1.7 重量% の HPMC、2.9 重量% のデンプングリコール酸ナトリウム、及び 0.5 重量% のステアリン酸マグネシウムを含有していた。

30

【0149】

得られた錠剤コアを、下記の実施例 2~7 及び 10、並びに比較例 4~7 に記載するようにコーティングした。

【0150】

実施例 1 (中和 Eudragit (登録商標) S の内部層 / Eudragit (登録商標) S とデンプンとの 70 : 30 混合物の外部層)

40

内部層

内部コーティング層は、pH を pH 8 に調整した Eudragit (登録商標) - S100 の水性調製品を用いて適用した。内部層の組成はまた、50% のクエン酸トリエチル (乾燥ポリマー重量基準)、10% のリン酸二水素カリウム (乾燥ポリマー重量基準)、10% グリセリルモノステアレート (GMS; 乾燥ポリマー重量基準) 及び 40% のポリソルベート 80 (GMS 重量基準) を含んでいた。pH 8 が得られるまで 1M の NaOH を用いて pH を調整した。リン酸二水素カリウム及びクエン酸トリエチルを蒸留水に溶解し、次いで機械攪拌下で Eudragit (登録商標) - S100 を分散させた。次にこの分散液の pH を 1M の NaOH を用いて pH 8 に調整し、1 時間混合を続けた。

【0151】

50

GMS分散液を10% w/wの濃度で調製した。ポリソルベート80(40%、GMS重量基準)を蒸留水に溶解し、次いでGMSを分散させた。次にこの分散液を75で15分間、強力な磁石式攪拌下で加熱し、エマルジョンを形成させた。このエマルジョンを室温で攪拌しながら冷却した。

【0152】

このGMS分散液を中和Eudragit(登録商標)-S100溶液に加え、最終調製品を、流動床スプレーコーティング機を使用し、コーティング量が5mgポリマー/cm²に達するまで、400mgの5ASA錠剤コアにコーティングした。コーティング溶液の全固形分は10%である。コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度20ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール及び給気温度40。

10

【0153】

外部層

外部コーティング層は、水性デンプン分散液と有機Eudragit(登録商標)-S100溶液との混合物から適用した。

【0154】

トウモロコシデンプンを、磁石式攪拌下でブタン-1-オールに、次いで水に分散させることによって、水性デンプン分散液を調製した。トウモロコシデンプン：ブタン-1-オール：水の比率は1：2：22とした。得られた分散液を加熱沸騰させ、次いで一晩攪拌しながら冷却した。冷却された調製品の固形分%は、分散液の最終重量を基準に計算した(加熱中の蒸発を考慮)。

20

【0155】

高速攪拌下でEudragit(登録商標)-S100を96%エタノール中に溶解することによって有機Eudragit(登録商標)-S100溶液を調製した。最終溶液は、約6%のポリマー固体を含有していた。デンプン分散液をEudragit(登録商標)-S100溶液に滴下して加え、30：70のデンプン：Eudragit(登録商標)-Sの比率を得た。この混合物を2時間混合し、20%クエン酸トリエチル(全ポリマー重量基準)及び5%グリセリルモノステアレート(GMS、全ポリマー重量基準)を加え、さらに2時間混合した。

【0156】

GMSは、5% w/wの濃度で調製した分散液の形態で添加した。ポリソルベート80(40%、GMS重量基準)を蒸留水に溶解し、次いでGMSを分散させた。次にこの分散液を75で15分間強力な磁石式攪拌下で加熱し、エマルジョンを形成させた。このエマルジョンを室温で攪拌しながら冷却した。

30

【0157】

最終調製品を、予め内部コーティング層で被覆された5ASA錠剤コアに、流動床スプレーコーティング機を用いて、7mgの全ポリマー/cm²を有するコーティングが得られるまでコーティングした。スプレーコーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度14ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール、及び給気温度40。

【0158】

実施例2(分離層/中和Eudragit(登録商標)L30D-55の内部層/Eudragit(登録商標)Sとデンプンとの70：30混合物の外部層)

40

分離層

HPMCと20%のポリエチレングリコール6000(PEG6000)(乾燥ポリマー重量基準)との混合物を含有する分離層を使用した。

【0159】

HPMCを磁石式攪拌下で水に溶解し、次いでPEG6000を加えてコーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いて1200mgの5ASAのコア上にスプレーして3mgのポリマー/cm²のコーティング量を達成し、分離層被覆錠剤を形成した。

【0160】

50

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 3.1 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.7 パール、給気量 $19 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 35 。

【0161】

内部層

内部層を、pHをpH8に調整したEudragit（登録商標）L30D-55の水性コーティング調製品から適用した。内部層の組成はまた、20%のTEC（乾燥ポリマー重量基準）、1%のリン酸二水素カリウム（乾燥ポリマー重量基準）及び50%のタルク（乾燥ポリマー重量基準）を含んでいた。pH8が得られるまで1MのNaOHを用いてpHを調整した。

10

【0162】

リン酸二水素カリウム及びTECを15分間蒸留水に溶解し、その後機械攪拌下でEudragit（登録商標）L30D-55分散液を添加し、15分間混合した。次いでpHを1MのNaOHを用いてpH8に調整し、溶液を1時間攪拌し続けた。次にこの溶液にタルクを添加し、さらに30分間混合を続け、内部コーティング調製品を形成した。この内部コーティング調製品を、パンコーティング機を用いてコーティング量が 5 mg/cm^2 のポリマーに達するまで、分離層被覆錠剤上にコーティングし、内部層被覆錠剤を得た。内部コーティング調製品の全固形分は10%（重量基準）であった。

【0163】

本明細書で使用するとき、懸濁液、分散液、又は他の調製品の「全固形分」とは、その調製品の全重量（固体及び溶媒）に対する割合としての、調製品の形成に使用された固体の全重量である。固体の一部の溶媒への溶解が調製品の全固形分に影響することはないということを、当業者は理解するであろう。

20

【0164】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 6.75 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.6 パール、給気量 $75 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 31 。

【0165】

外部層

外部層を、水性デンプン分散液と水性Eudragit（登録商標）S100溶液との混合物から適用した。

30

【0166】

トウモロコシデンプンを、磁石式攪拌下で、ブタン-1-オールに、続いて水中に分散させることによって、水性デンプン分散液を調製した。トウモロコシデンプン：ブタン-1-オール：水の比率は1：2：22とした。得られた分散液を還流下で加熱沸騰させ、その後一晩攪拌しながら冷却した。

【0167】

Eudragit（登録商標）S100を高速攪拌下で水に分散させることによって、水性Eudragit（登録商標）S100溶液を調製し、次いで1Nアンモニア溶液（25%アンモニア溶液の希釈により得た）を用いて部分的に（15～20%）中和した。

40

【0168】

水性Eudragit（登録商標）S100溶液をデンプン分散液に加えて30：70のデンプン：Eudragit（登録商標）Sの比率を得た。混合物を1時間攪拌し、60%のTEC（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）、50%のタルク（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）、13.18%のベンガラ（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）及び2.27%の黄色酸化鉄（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）を加えてさらに30分間混合した。

【0169】

最終調製品を、パンコーティング機によって 7.14 mg の全ポリマー $/\text{cm}^2$ が得られるまで内部層被覆錠剤上にスプレーし、実施例2の被覆錠剤を作製した。

50

【0170】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 6.175 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.4 バール、給気量 $100 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 35 。

【0171】

実施例3（分離層/中和 Eudragit（登録商標）L30D-55の内部層/Eudragit（登録商標）L30D-55とグアーガムとの1:3混合物の外部層）
分離層

分離層は、HPMCと20%のポリエチレングリコール6000（PEG6000）（乾燥ポリマー重量基準）との混合物によって形成する。

10

【0172】

HPMCポリマーを磁石式攪拌下で水に溶解し、次いでPEG6000を加えて分離層コーティング調製品を形成した。コーティング調製品を、パンコーティング機を用いて 1200 mg のASA錠剤コア上にスプレーし 3 mg/cm^2 のポリマー/コーティング量を達成して、分離層被覆錠剤を形成した。

【0173】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 2.7 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.7 バール、給気量 $16 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 35 。

【0174】

内部層

内部層は、pHをpH8に調整したEudragit L30D-55の水性調製品から適用する。内部層の組成はまた、20%のTEC（乾燥ポリマー重量基準）、1%のリン酸二水素カリウム（乾燥ポリマー重量基準）、及び50%のタルク（乾燥ポリマー重量基準）を含んでいる。pH8が得られるまで1MのNaOHを用いてpHを調整する。

20

【0175】

リン酸二水素カリウム及びTECを15分間攪拌しながら蒸留水に溶解し、その後、機械攪拌下でEudragit L30D-55分散液を加え、15分間混合した。次いで1MのNaOHを用いてpHをpH8に調整し、この溶液を1時間混合し続けた。次いでタルクを添加して、混合をさらに30分間続け、内部層コーティング調製品を形成した。内部層コーティング調製品を、パンコーティング機を用いてコーティング量が 5 mg/cm^2 に達するまで分離層被覆錠剤上にコーティングし、内部層被覆錠剤を形成した。最終調製品の全固形分は10%である。

30

【0176】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 2.7 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.6 バール、給気量 $30 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 31 。

【0177】

外部層

外部層は、Eudragit（登録商標）L30D-55とグアーガムとの混合物から適用する。

40

【0178】

Eudragit L30D-55をイソプロパノールに溶解した。グアーガムをタルクとともに水及びイソプロパノール（50:50）の混合物中に15分間分散させ、次いで5分間ホモジナイズした。次いでこのグアーガム分散液にEudragit L30D-55溶液を加え、得られた混合物を20分間攪拌して外部層コーティング調製品を形成した。コーティング調製品を、パンコーティング機でコーティング量が 9.71 の全ポリマー/ cm^2 （乾燥物質同士の重量比1:3）に達するまで内部層被覆錠剤上にスプレーした。この被覆錠剤を 40 で2時間乾燥して実施例3の錠剤を形成した。

【0179】

50

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 8.0 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.6 パール、給気量 $75 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 29 。

【0180】

実施例4（分離層/緩衝剤及び塩基を有するPVAの内部層/Eudragit（登録商標）S及びFSのブレンド（50：50）とデンプンとの70：30混合物の外部層）
分離層

分離層はポリビニルアルコール、即ちPVA（Opadry 85F）から構成される。

【0181】

ポリマーを磁石式攪拌下で水中に懸濁させ、分散物の最終重量の10%の固体濃度を達成するようにして、分離層コーティング調製品を形成した。

10

【0182】

コーティング調製品を、パンコーティング機を用いて、 1200 mg の5ASA錠剤コア上にスプレーして、未コーティング錠剤の重量基準で2%のコーティング量を達成し、分離層被覆錠剤を形成した。

【0183】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 6.45 g/min/kg 錠剤、噴霧圧力 0.6 パール、給気量 $62.5 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 40 。

【0184】

内部層

内部層は、ポリビニルアルコール（Opadry 85F）及び20%のリン酸二水素カリウム（Opadry 85F基準）から構成される。

20

【0185】

リン酸二水素カリウムを磁石式攪拌下で水中に溶解させ、次いでポリビニルアルコール（Opadry 85F）を加えて懸濁液を形成した。次いでこの懸濁液のpHを1MのNaOHを用いてpH8に調整し、混合物を1時間攪拌し続けて、内部層コーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いて、コーティング量が未コーティング錠剤の重量基準で2%に達するまで、分離層被覆錠剤上にスプレーし、内部層被覆錠剤を形成した。

30

【0186】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 8.2 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.7 パール、給気量 $62.5 \text{ m}^3/\text{h/kg}$ 錠剤コア、及び生成物温度 40 。

【0187】

外部層

外部層製剤は、水性デンプン分散液とEudragit（登録商標）S100及びEudragit（登録商標）FS30Dの50：50ブレンド（乾燥ポリマー基準）の水性分散液との混合物から適用する。

【0188】

磁石式攪拌下でトウモロコシデンプン（Eurylon 6）をブタン-1-オールに分散させることによって、水性デンプン分散液を調製した。攪拌を続けながら水を加えた。トウモロコシデンプン：ブタン-1-オール：水の比率は1：2：22とした。得られた分散液を還流下で加熱沸騰させ、その後一晩攪拌しながら冷却した。

40

【0189】

Eudragit（登録商標）S100を高速攪拌下で水に分散させることによって、Eudragit（登録商標）S100の水性分散液を調製し、次いで1Nアンモニア（25%アンモニア溶液を希釈することによって形成した）で部分的に（15～20%）中和した。この分散液にTECを加えて30分間混合した。Eudragit（登録商標）FS30Dを加えてEudragit（登録商標）S100との50：50ブレンドを形

50

成し、さらに30分間混合を続けた。

【0190】

このEudragit(登録商標)S100/Eudragit(登録商標)FS30Dブレンドの分散液にデンプン分散液を加えて、混合物をさらに30分間攪拌した。混合物は、30:70のデンプン:EudragitS100/EudragitFS30Dブレンドの比率を含有していた。

【0191】

50%のタルク(Eudragit(登録商標)ポリマー重量基準)、13.18%のベンガラ(Eudragit(登録商標)ポリマー重量基準)及び2.27%の黄色酸化鉄(Eudragit(登録商標)ポリマー重量基準)の水中懸濁液を、高せん断ホモジナイズ下で形成し、この懸濁液をデンプン/Eudragit(登録商標)ブレンド混合物に加えて、混合をさらに30分間続け、外部層コーティング調製品を形成した。

10

【0192】

このコーティング調製品を、パンコーティング機で、5.2mgのEudragit(登録商標)ポリマーブレンド/cm²が得られるまで、内部層被覆錠剤上にスプレーし、実施例4の錠剤を形成した。

【0193】

コーティングパラメータは以下の通りであった:吹付け速度8.5g/min/kg錠剤コア、噴霧圧力0.7バール、給気量62.5m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度41。

20

【0194】

実施例5(分離層/中和Eudragit(登録商標)Sの内部層/Eudragit(登録商標)Sとデンプンとの70:30混合物の外部層)

分離層

実施例3と同様に分離層を形成したが、コーティングパラメータは以下の通りであった:吹付け速度2.33g/min/kg錠剤コア、噴霧圧力0.7バール、給気量16.3m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度33。

【0195】

内部層

内部層の組成が(50%ではなく)70%のクエン酸トリエチル(乾燥ポリマー重量基準)及び(10%ではなく)1%のリン酸二水素カリウム(乾燥ポリマー重量基準)を含み、コーティング調製品を分離層被覆した1200mgの錠剤上に、有孔パンコーティング機を用いてコーティングし、コーティングパラメータが以下の通り:吹付け速度2.9g/min/kg錠剤、噴霧圧力0.6バール、給気量16.3m³/h/kg錠剤、及び生成物温度33であったことを除いて、実施例1と同様にして、内部コーティング層を形成した。

30

【0196】

外部層

13.18%のベンガラ(Eudragitポリマー重量基準)及び2.27%の黄色酸化鉄(Eudragitポリマー重量基準)を高せん断ホモジナイズ下でエタノール中に懸濁し、この懸濁液をデンプンとEudragitとの混合物に加え、これをさらに30分間混合してから、GMSを添加したことから、コーティング調製品を内部層被覆した1200mgの5ASA錠剤上に有孔パンコーティング機を用いてコーティングしたこと、及びスプレーコーティングパラメータが以下の通り:吹付け速度3.1g/min/kg錠剤、噴霧圧力0.4バール、給気量21.7m³/h/kg錠剤、及び生成物温度34であったことを除いて、実施例1と同様にして外部コーティング層を形成した。

40

【0197】

実施例6(分離層/中和Eudragit(登録商標)Sの内部層/Eudragit(登録商標)Sとデンプンとの50:50混合物の外部層)

分離層

50

実施例 3 に記載した通りに、分離層を 1 2 0 0 m g の 5 A S A 錠剤コア上に形成した。

【 0 1 9 8 】

内部層

実施例 5 に記載した通りに、内部層を分離層被覆した 1 2 0 0 m g の 5 A S A 錠剤コア上に形成した。

【 0 1 9 9 】

外部層

トウモロコシデンプン：ブタン - 1 - オール：水の比率を 1 : 1 : 約 9 . 5 としたこと、デンプン：E u d r a g i t S の比率を 5 0 : 5 0 としたこと、及びスプレーパラメータが以下の通り：吹付け速度 7 . 4 g / m i n / k g 錠剤、噴霧圧力 0 . 4 バール、給気量 4 0 m ³ / h / k g 錠剤、及び生成物温度 3 4 であつたことを除いて、実施例 5 に記載した通りに、外部コーティング層を、内部層被覆 5 A S A 錠剤コア上に形成した。

10

【 0 2 0 0 】

実施例 7 (分離層 / 中和 E u d r a g i t (登録商標) S の内部層 / E u d r a g i t (登録商標) S とデンプンとの 7 0 : 3 0 混合物の外部層)

分離層

流動床スプレーコーティング機を使用し、コーティングパラメータが以下の通り：吹付け速度 3 . 1 g / m i n / k g 錠剤、噴霧圧力 0 . 2 バール、及び給気温度 4 0 であつたことを除いて、実施例 3 に記載した手順を用いて、分離層を 4 0 0 m g の 5 A S A 錠剤コアに適用した。

20

【 0 2 0 1 】

内部層

内部層の組成が (5 0 % ではなく) 7 0 % のクエン酸トリエチル (乾燥ポリマー重量基準) 及び (1 0 % ではなく) 1 % のリン酸二水素カリウム (乾燥ポリマー重量基準) を含んでいたことを除いて、実施例 1 に記載したのと同様にして、内部コーティング層を適用した。さらに、内部コーティング層調製品を、分離層被覆した 4 0 0 m g の 5 A S A 錠剤コア上にコーティングした。

【 0 2 0 2 】

外部層

1 3 . 1 8 % のベンガラ (E u d r a g i t ポリマー重量基準) 及び 2 . 2 7 % の黄色酸化鉄 (E u d r a g i t ポリマー重量基準) を高せん断ホモジナイズ下でエタノール中に懸濁し、この懸濁液をデンプンと E u d r a g i t との混合物に加え、これをさらに 3 0 分間混合してから G M S を添加したこと、及び外部コーティング層調製品を内部層被覆した 4 0 0 m g の 5 A S A 錠剤コア上にコーティングしたことを除いて、実施例 1 と同様に、外部コーティング層を形成した。コーティングパラメータは以下の通りであつた：吹付け速度 1 1 m l / m i n / k g 錠剤、噴霧圧力 0 . 2 バール、及び給気温度 4 0 。

30

【 0 2 0 3 】

比較例 1 (E u d r a g i t (登録商標) S の単層コーティング)

E u d r a g i t (登録商標) - S 1 0 0 を含有するコーティング層を有機コーティング組成物として適用した。このコーティング組成物は、2 0 % のクエン酸トリエチル (乾燥ポリマー重量基準) 、1 0 % のグリセリルモノステアレート (乾燥ポリマー重量基準) 、及び 4 0 % のポリソルベート 8 0 (G M S 重量基準) を含有していた。簡単に言うと、クエン酸トリエチルを 9 6 % エタノールに溶解し、その後機械攪拌下で E u d r a g i t (登録商標) - S 1 0 0 を溶解し、混合を 1 時間続けた。

40

【 0 2 0 4 】

G M S は、1 0 % w / w の濃度で調製した分散液の形態で添加した。ポリソルベート 8 0 (4 0 % 、G M S 重量基準) を蒸留水に溶解し、次いで G M S を分散させた。この調製品を 7 5 度で 1 5 分間強力な磁石式攪拌下で加熱して、エマルジョンを形成させた。このエマルジョンを室温で攪拌しながら冷却した。

【 0 2 0 5 】

50

このGMS分散液を有機Eudragit（登録商標）-S溶液に加え、最終コーティング溶液を5ASA錠剤コア上に流動床スプレーコーティング機を用いてコーティングし、5mgのポリマー/cm²のコーティング量を得た。コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度16ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール、及び給気温度40。

【0206】

比較例2（Eudragit（登録商標）Sとデンプンとの70：30混合物の単層コーティング）

コーティング層組成物は、水性デンプン分散液と有機Eudragit（登録商標）-S100溶液との混合物を含有する。水性デンプン分散液は、トウモロコシデンプンを磁石式攪拌下で、ブタン-1-オール中に分散させ、次いで水中に分散させることによって調製した。トウモロコシデンプン：ブタン-1-オール：水の比率は1：2：22とした。得られた分散液を加熱沸騰させて、一晚攪拌下で冷却した。冷却した調製品の固形分率は、分散液の最終重量基準で計算した（加熱中の蒸発を考慮）。

10

【0207】

有機Eudragit（登録商標）-S溶液は、Eudragit（登録商標）-S100を96%エタノール中に高速攪拌下で溶解することによって調製した。最終溶液は、約6%のポリマー固体を含有していた。Eudragit（登録商標）-S100溶液にデンプン分散液を滴下して加え、30：70のデンプン：EudragitSの比率を得た。混合物を2時間混合し、20%のクエン酸トリエチル（全ポリマー重量基準）及び5%のグリセリルモノステアレート（全ポリマー重量基準）を添加し、この混合物をさらに2時間混合した。

20

【0208】

GMSは、5%w/wの濃度で調製した分散液の形態で加えた。ポリソルベート80（40%、GMS重量基準）を蒸留水に溶解し、次いでGMSを分散させた。次にこの調製品を75で15分間強力な磁石式攪拌下で加熱し、エマルションを形成させた。このエマルションを室温で攪拌しながら冷却した。

【0209】

最終調製品を流動床スプレーコーティング機で、7mgのEudragit（登録商標）-Sポリマー/cm²が得られるまで、5ASA錠剤コア上にコーティングした。スプレーコーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度14ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール及び給気温度40。

30

【0210】

比較例3（中和Eudragit（登録商標）Sの内部層/Eudragit（登録商標）Sの外部層）

内部層

内部コーティング層は、pHをpH8に調整されたEudragit（登録商標）-S100の水性調製品によって構成される。内部層の組成はまた、50%のクエン酸トリエチル（乾燥ポリマー重量基準）、10%のリン酸二水素カリウム（乾燥ポリマー重量基準）、10%のグリセリルモノステアレート（乾燥ポリマー重量基準）及び40%のポリソルベート80（GMS重量基準）を含む。1MのNaOHを用いてpH8が得られるまでpHを調整した。リン酸二水素カリウム及びクエン酸トリエチルを蒸留水に溶解し、次いで機械攪拌下でEudragit（登録商標）-S100を分散させた。1MのNaOHを用いてpHをpH8に調整し、1時間混合を続けた。

40

【0211】

GMS分散液は、10%w/wの濃度で調製した。ポリソルベート80（40%、GMS重量基準）を蒸留水に溶解し、次いでGMSを分散させた。次いでこの調製品を75で15分間強力な磁石式攪拌下で加熱して、エマルションを形成させた。このエマルションを室温で攪拌しながら冷却した。

【0212】

50

このGMS分散液を中和Eudragit(登録商標)-S溶液に添加し、最終調製品を、流動床スプレーコーティング機を用いて、コーティング量が5mgのポリマー/cm²に達するまで、5ASA錠剤コア上にコーティングした。コーティング溶液の全固形分は10%である。コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度20ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール、及び給気温度40。

【0213】

外部層

外部コーティング層はEudragit(登録商標)-S100で構成され、有機溶液として適用される。このコーティング溶液は、20%のクエン酸トリエチル(乾燥ポリマー重量基準)、10%のグリセリルモノステアレート(乾燥ポリマー重量基準)、及び40%のポリソルベート80(GMS重量基準)を含有する。簡単に言うと、クエン酸トリエチルを96%エタノールに溶解し、次いでEudragit(登録商標)-S100を機械攪拌下で溶解し、1時間混合を続けた。

10

【0214】

GMS分散液は10%w/wの濃度で調製した。ポリソルベート80(40%、GMS重量基準)を蒸留水に溶解して、次にGMSを分散させた。次いでこの分散液を75で15分間強力な磁石式攪拌下で加熱して、エマルションを形成させた。このエマルションを室温で攪拌しながら冷却した。

【0215】

このGMS調製品をEudragit(登録商標)S100溶液に加え、最終コーティング溶液を、流動床スプレーコーティング機を用いて、予め内部コーティング層でコーティングした5ASA錠剤コア上にコーティングして、5mgのEudragit(登録商標)-Sポリマー/cm²のコーティング量を得た。コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度16ml/min/kg錠剤、噴霧圧力0.2バール、及び給気温度40。

20

【0216】

比較例4(分離層/Eudragit(登録商標)L30D-55の内部層/Eudragit(登録商標)S/デンプンの70:30混合物の外部層)

分離層

分離層は、HPMCと20%のポリエチレングリコール6000(PEG6000)(乾燥ポリマー重量基準)との混合物から形成する。

30

【0217】

ポリマーを磁石式攪拌下で水に溶解し、次いでPEG6000を加えて、分離層コーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いて1200mgの5ASA錠剤コア上にスプレーし、3mgのポリマー/cm²のコーティング量を得て、分離層被覆錠剤を形成した。

【0218】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度2.7g/min/kg錠剤コア；噴霧圧力0.7バール；給気量16m³/h/kg錠剤コア；及び生成物温度35。

40

【0219】

内部層

内部層は、EudragitL30D-55の標準(非中和)の水性調製品から作製する。内部層の組成はまた、20%のTEC(乾燥ポリマー重量基準)及び50%のタルク(乾燥ポリマー重量基準)を含む。

【0220】

EudragitL30D-55を蒸留水で希釈し、次いでTEC及びタルク懸濁液を加えて1時間混合し、内部層コーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いてコーティング量が5mgのポリマー/cm²に達するまで分離層被覆錠剤上にコーティングし、内部層被覆錠剤を形成した。最終調製品の全固形分

50

は10%である。

【0221】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度6.125 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力0.6バール、給気量100 m³/h/kg 錠剤コア、及び生成物温度33。

【0222】

外部層

外部層は、水性デンプン分散液と水性Eudragit（登録商標）S100再分散液との混合物から作製する。

【0223】

トウモロコシデンプンを、磁石式攪拌下で、ブタン-1-オール中に、次いで水中に分散させることによって、水性デンプン分散液を調製した。トウモロコシデンプン：ブタン-1-オール：水の比率は1：2：22とした。得られた分散液を還流下で加熱沸騰させ、次いで一晩攪拌下で冷却した。

【0224】

Eudragit（登録商標）S100を高速攪拌下で水に分散させ、次いで1Nアンモニア（25%アンモニア溶液の希釈により得た）で部分的に（15～20%）中和することによって、水性Eudragit（登録商標）Sの再分散液を調製した。

【0225】

この水性Eudragit（登録商標）Sの再分散液をデンプン分散液に加えて、30：70のデンプン：Eudragit Sの比率を得た。混合物を1時間攪拌し、60%のTEC（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）、50%のタルク（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）、13.18%ベンガラ（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）、及び2.27%黄色酸化鉄（Eudragit（登録商標）Sポリマー重量基準）を加え、この混合物さらに30分間攪拌して、外部層コーティング調製品を形成した。外部層コーティング調製品を、パンコーティング機で7.14 mgの全ポリマー/cm²が得られるまで内部層被覆錠剤上にスプレーし、比較例4の錠剤を作製した。

【0226】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度10.0 g/min、噴霧圧力0.4バール、給気量100 m³/h/kg 錠剤コア、及び生成物温度35。

【0227】

比較例5（分離層/Eudragit L30D-55の内部層/Eudragit L30D-55/グアーガムの1：3混合物の外部層）

分離層

分離層を、HPMCと20%のポリエチレングリコール6000（PEG6000）（乾燥ポリマー重量基準）との混合物から適用する。

【0228】

HPMCポリマーは磁石式攪拌下で水中に溶解し、次いでPEG6000を加えて、分離層コーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いて、1200 mgの5ASA錠剤コア上にスプレーして、3 mgのポリマー/cm²のコーティング量を達成し、分離層被覆錠剤を形成した。

【0229】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度2.7 g/min/kg 錠剤コア、噴霧圧力0.7バール、給気量16 m³/h/kg 錠剤コア、及び生成物温度35。

【0230】

内部層

内部層を、Eudragit L30D-55の標準（非中和）の水性調製品から適用した。内部層の組成はまた、20%のTEC（乾燥ポリマー重量基準）及び50%のタルク

10

20

30

40

50

(乾燥ポリマー重量基準)を含んでいた。

【0231】

Eudragit L30D-55を蒸留水で希釈し、次いでTEC及びタルクを加えて混合物を形成し、これを1時間攪拌して内部層コーティング調製品を形成した。このコーティング調製品を、パンコーティング機を用いて、コーティング量が5 mgのポリマー/cm²に達するまで分離層被覆錠剤上にコーティングし、内部層被覆錠剤を形成した。最終調製品の全固形分は懸濁液の最終重量基準で10%である。

【0232】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度2.45 g/min/kg錠剤コア、噴霧圧力0.6バール、給気量25 m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度33。

10

【0233】

外部層

外部層はEudragit L30D-55とグアーガムとの混合物を含有する。

【0234】

Eudragit L30D-55をイソプロパノールに溶解し、グアーガムをタルクとともに水とイソプロパノール(50:50)との混合物中に15分間分散させ、次いで5分間ホモジナイズした。次いでこのグアーガム分散液にEudragit L30D-55溶液を添加し、20分間攪拌して外部層コーティング調製品を形成した。コーティング調製品をパンコーティング機で、9.71の全ポリマー/cm²(1:3の乾燥物質重量比)が得られるまで、内部層被覆錠剤上にスプレーした。この被覆錠剤を40で2時間乾燥して、比較例5の錠剤を形成した。

20

【0235】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度8.0 g/min/kg錠剤コア、噴霧圧力0.6バール、給気量75 m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度29。

【0236】

比較例6(分離層/Eudragit(登録商標)S及びFSのブレンド(50:50)とデンプンとの70:30混合物の外部層)

分離層

分離層はポリビニルアルコール(Opadry 85F)から構成された。

30

【0237】

ポリビニルアルコール(Opadry 85F)を磁石式攪拌下で水中に懸濁し、懸濁液の最終重量基準で10%の固体濃度を達成し、分離層コーティング調製品を形成した。

【0238】

コーティング調製品を、パンコーティング機を用いて1200 mgの5ASA錠剤コア上にスプレーし、未コーティング錠剤の重量基準で2%のコーティング量を達成し、分離層被覆錠剤を形成した。

【0239】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度6.45 g/min/kg錠剤、噴霧圧力0.6バール、給気量62.5 m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度40。

40

【0240】

外部層

外部層製剤は、水性デンプン分散液とEudragit(登録商標)S100及びEudragit(登録商標)FS30Dの50:50ブレンド(乾燥ポリマー基準)の水性分散液との混合物から適用する。

【0241】

磁石式攪拌下でトウモロコシデンプン(Eurylon 6)をブタン-1-オールに分散させることによって、水性デンプン分散液を調製した。攪拌を続けながら水を加えた。

50

トウモロコシデンブンを：ブタン - 1 - オール：水の比率は 1 : 2 : 22 とした。得られた分散液を還流下で加熱沸騰させ、次いで攪拌下で一晩冷却した。

【0242】

Eudragit (登録商標) S100 を高速攪拌下で水に分散し、次いで、1N のアンモニア (25% アンモニア溶液を希釈することにより形成) を用いて部分的に (15 ~ 20%) 中和することによって Eudragit (登録商標) S100 の水性分散液を調製した。この分散液に TEC を加え、30 分間混合した。Eudragit (登録商標) FS30D を添加して Eudragit (登録商標) S100 との 50 : 50 ブレンドを形成し、さらに 30 分間混合を続けた。

【0243】

この Eudragit (登録商標) S100 / Eudragit (登録商標) FS30D ブレンドの分散液にデンブンを分散液を加え、この混合物をさらに 30 分間攪拌した。混合物は、30 : 70 のデンブンを Eudragit S100 / Eudragit FS30D ブレンドの比率を含有していた。

【0244】

50% のタルク (Eudragit (登録商標) ポリマー重量基準)、13.18% のベンガラ (Eudragit (登録商標) ポリマー重量基準) 及び 2.27% の黄色酸化鉄 (Eudragit (登録商標) ポリマー重量基準) の水中懸濁液を高せん断ホモジナイズ下で形成し、この懸濁液をデンブンを Eudragit (登録商標) ブレンド混合物に添加し、さらに 30 分間混合を続け、外部層コーティング調製品を形成した。

【0245】

このコーティング調製品を、パンコーティング機で、5.2mg の Eudragit (登録商標) ポリマーブレンド / cm^2 が得られるまで、分離層被覆錠剤上にスプレーして、実施例 4 の錠剤を形成した。

【0246】

コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度 8.5 g / min / kg 錠剤コア、噴霧圧力 0.7 バール、給気量 62.5 m^3 / h / kg 錠剤コア、及び生成物温度 41 。

【0247】

比較例 7 (分離層 / デンブンを Eudragit S (30 : 70) の外部層)

分離層

分離層被覆した 1200mg の 5ASA 錠剤コアを、比較例 4 と同様に調製した。

【0248】

外部層

外部コーティング層は、水性デンブンを分散液と有機 Eudragit (登録商標) S100 溶液との混合物から、内部被覆錠剤コアに適用した。

【0249】

磁石式攪拌下で、トウモロコシデンブンをブタン - 1 - オールに分散させ、次いで水中に分散させることによって、水性デンブンを分散液を調製した。トウモロコシデンブンを：ブタン - 1 - オール：水の比率は 1 : 2 : 22 とした。得られた分散液を加熱沸騰させ、次いで一晩攪拌しながら冷却した。冷却した調製品の固形分 % は、分散液の最終重量基準で計算した (加熱中の蒸発を考慮)。

【0250】

Eudragit (登録商標) S100 を高速攪拌下で 96% エタノール中に溶解させることによって有機 Eudragit (登録商標) S100 溶液を調製した。最終溶液は、約 6% のポリマー固体を含有していた。この Eudragit (登録商標) S100 溶液にデンブンを分散液を滴下して加え、30 : 70 のデンブンを Eudragit (登録商標) S の比率を得た。

【0251】

混合物を 2 時間混合し、20% のクエン酸トリエチル (全ポリマー重量基準) 及び 5%

10

20

30

40

50

グリセリルモノステアレート（GMS、全ポリマー重量基準）を加えてさらに2時間混合した。13.18%のベンガラ（Eudragitポリマー重量基準）及び2.27%の黄色酸化鉄（Eudragitポリマー重量基準）を高せん断ホモジナイズ下でエタノール中に懸濁し、この懸濁液をデンプンとEudragitとの混合物に加え、さらに30分間混合した。

【0252】

GMSは、5%w/wの濃度で調製したエマルションの形態で加えた。ポリソルベート80（40%、GMS重量基準）を蒸留水に溶解し、次いでGMSを分散させた。次いでこの分散液を強力な磁石式攪拌下で75で15分間加熱し、エマルションを形成させた。このエマルションを室温で攪拌しながら冷却した。最終調製品を、有孔パンコーティング機を使用して、5mgのEudragit（登録商標）Sポリマー/cm²を有するコーティングが得られるまで、分離層被覆錠剤コア上にコーティングした。スプレーコーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度3.1g/min/kg錠剤、噴霧圧力0.4バール、給気量21.7m³/h/kg錠剤、及び生成物温度34。

10

【0253】

比較例8（分離層/デンプン：EudragitS（30：70）の外部層）

分離層被覆した1200mgの5ASA錠剤コアを、比較例4と同様に調製した。

【0254】

外部層

外部層は、水性デンプン分散液と水性EudragitS100再分散液との混合物から適用する。

20

【0255】

水性デンプン分散液を、実施例1に記載した通りに調製した。

【0256】

EudragitS100を高速攪拌下で水中に分散させ、次いで25%アンモニアの希釈によって得た1Nのアンモニアで部分的に中和することによって、水性EudragitS再分散液を調製した。

【0257】

この水性EudragitS再分散液をデンプン分散液に加えて、30：70のデンプンのEudragitSに対する比率を得た。これを1時間混合し、60%のTEC（EudragitSポリマー重量基準）、50%のタルク（EudragitSポリマー重量基準）、13.18%のベンガラ（EudragitSポリマー重量基準）及び2.27%の黄色酸化鉄（EudragitSポリマー重量基準）を添加して、さらに30分間混合し、外部層コーティング調製品を形成した。

30

【0258】

外部層コーティング調製品を、パンコーティング機で、7.14mgの全ポリマー/cm²が得られるまで、内部層被覆した1200mgの5ASA錠剤コア上にスプレーした。コーティングパラメータは以下の通りであった：吹付け速度6.175g/min.kg錠剤コア、噴霧圧力0.4バール、給気量100m³/h/kg錠剤コア、及び生成物温度35。

40

【0259】

薬物放出試験#1 - pHのみの影響

USPのII型装置により、50rpmのパドル速度及び37±0.5の媒体温度を用いて、in vitro溶解研究を行った。錠剤は、まず0.1MのHCl中で2時間、次いでクレブス緩衝液（pH7.4）中で8又は10時間試験した。緩衝液のpHは5%CO₂/95%O₂を連続注入することによって7.4±0.05で安定化させた。5分おきに、HCl中では吸光波長301nmで、及びクレブス緩衝液中では330nmで吸光度測定を行った。クレブス緩衝液1リットル当たりの組成は、0.16gのKH₂PO₄、6.9gのNaCl、0.35gのKCl、0.29gのMgSO₄・7H₂O、0.376gのCaCl₂・2H₂O、及び2.1gのNaHCO₃である。15分間隔

50

で取られた測定のみを図1に示す。

【0260】

薬物放出試験#2 - pH6.8の糞便スラリー

製剤を試験するのに用いた発酵アッセイは、Hughes他(「In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota (ヒト糞便微生物叢によるエンパク及びオムギ由来のβ-グルカンのin vitro発酵)」、FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); pp. 482-493)の方法を基本とした。

【0261】

細菌増殖を可能にするために使用した基本培地は、Hughesらに従い調製し、新鮮なヒトの大便(3人の異なるドナー)をリン酸緩衝生理食塩水(pH6.8)中40%w/wの濃度でホモジナイズすることによって調製した糞便スラリーと1:1の比率で混合した。調製した糞便スラリー(基本培地により希釈)の最終濃度は20%w/wであった。ドナーはスラリーを用いるこの研究を行う前少なくとも3ヶ月間は抗生物質治療を受けていなかった。

【0262】

所望されるpHに調整された連続攪拌下の210mlの糞便スラリーにおいて、錠剤を試験した。試験は、嫌気室(37及び70%RH)中で行った。UV検出器を有するHPLCによって、試料の5ASA含有量を分析した。

【0263】

薬物放出試験#3 - pH6.5の糞便スラリー

薬物放出試験#2と同様だが、糞便スラリーのpHをpH6.5に維持した。

【0264】

薬物放出試験#4 - ハンクス緩衝液pH6.8への溶解

USPのII型装置により、50rpmのパドル速度及び37±0.5の媒体温度を用いて、in vitro溶解研究を行った。錠剤は、まず0.1MのHCl中で2時間、次いでハンクス緩衝液(pH6.8)中で8又は10時間試験した。緩衝液のpHは、5%CO₂/95%O₂を連続注入することによって6.8±0.05で安定化させた。5分おきに、HCl中では吸光波長301nmで、及びハンクス緩衝液pH6.8中では330nmで吸光度測定を行った。ハンクス緩衝液1リットル当たりの組成は、0.06gのKH₂PO₄、0.06gのNa₂HPO₄・2H₂O、8.0gのNaCl、0.4gのKCl、0.2gのMgSO₄・7H₂O、0.139gのCaCl₂・2H₂O及び0.350gのNaHCO₃である。

【0265】

薬物放出試験#5 - 模倣摂食/絶食状態後のハンクス緩衝液pH6.8

USPのII型装置により、50rpmのパドル速度及び37±0.5の媒体温度を用いて、in vitro溶解研究を行った。「絶食」状態をシミュレーションする場合は、薬物放出試験#4で記載したやり方で研究を行った。

【0266】

「摂食」状態を模倣する場合は、錠剤はまず、摂食状態模倣胃液(FeSSGF)中pH5.0で4時間、次にハンクス緩衝液(pH6.8)中で10時間試験した。FeSSGFについては、前述のJantroid他(2008)に記載された通りである。

【0267】

薬物放出試験#5 - 0.1NのHCl中40%のエタノール(v/v)

被覆された錠剤を、崩壊装置において、0.1NのHClの水-アルコール溶液(40%エタノール)を用いて2時間試験した。2時間の終わりに、錠剤の形態を、亀裂及び/又は膨潤の存在について視覚的に評価した。

【0268】

結果

10

20

30

40

50

図1～4に示した結果により、本発明による被覆錠剤は、比較例の錠剤よりも有意に優れていることが実証される。これに関して、本発明による錠剤について、比較錠剤に対して、第2のポリマー材料のpH閾値（pH7）よりも高いpH（pH7.4）及び該pH閾値よりも低いpH（pH6.8又はpH6.5）の両方で薬物放出の加速が観察される。

【0269】

pH7.4の水性溶液（薬物放出試験#1；図1）では、いずれの試験錠剤からも、錠剤を模倣胃条件に曝露した2時間の間に5ASAが放出されることはなかった。しかしながら、錠剤が一度pH7.4に曝露されると、実施例1の錠剤からの5ASAの初期放出は、比較例1（これは従来の部位特異性結腸放出製剤である）から及び比較例2（これは国際公開第2007/122374号（特許文献13）に記載の部位特異性結腸放出製剤である）からの場合よりも有意に早い時期に起こったことに注目すべきである。実施例1からの5ASAの放出プロファイルは、比較例3のものに密接に従う。この類似の放出プロファイルは、製剤自体の類似性（実施例1は外部コーティング中にデンプンが存在することだけが異なっている）及び周囲媒体中にデンプンを消化する結腸酵素がないことによって説明され得る。

10

【0270】

pH6.8の糞便スラリー（薬物放出試験#2；図2）において、実施例1の錠剤からの5ASAの初期放出は約1時間後に起こり、完全放出は初期放出後約3時間で起こった。それに対して、比較例2及び3の錠剤からの初期放出は約2時間後に起こり、比較例3の錠剤からの実質的な放出が起こったのはようやく6時間後であった。さらに、比較例2の錠剤は約5時間後に完全な放出を示し、比較例3の錠剤は24時間かけて40%未満の放出を示した。これらの結果は、内部可溶層の存在が、デンプンとEudragit Sとの混合物を含む外部層を有する錠剤からの、結腸条件下での薬物放出を加速するということを示している。これらの結果はまた、外部層中に多糖が存在しない場合（比較例3）、結腸条件下での放出は完全ではないということも示している。

20

【0271】

pH6.5の糞便スラリー（薬物放出試験#3；図3）において、実施例1の錠剤からの5ASAの初期放出は約2時間後に起こり、一方比較錠剤からの初期放出が起こったのは約8時間後であった。さらに、周囲媒体のpHがEudragit SのpH閾値よりも著しく低くても、実施例1による錠剤は約8時間後に5ASAの約40%を放出した。それに対して、比較例3の錠剤が放出した5ASAは24時間後で10%未満であった。これらの結果は、周囲媒体のpHが第2のポリマー材料のpH閾値よりもかなり低くても、外部層中のデンプンの存在によって、結腸酵素に曝露された場合に有意な量の活性物質の放出が可能となるということを示している。

30

【0272】

当業者は、実施例1のコーティングの一体性が損なわれたにもかかわらず、8時間後に活性物質のすべてが放出されたわけではないことに気づくであろう。本発明者らは、これが、この試験が*in vitro*であるためであると考えている。錠剤は、*in vivo*においては、結腸の運動性の結果として加えられる機械的圧力に晒され、これが錠剤の完全な崩壊に寄与するはずである。

40

【0273】

本発明者らはまた、実施例1の錠剤をpH6.8の水性溶液に24時間曝露した場合に、この錠剤から10%未満の5ASAが放出されることを観察した（薬物放出試験#4；図4参照）。この結果は、本発明による錠剤からの活性物質の有意な放出を達成するためには、周囲媒体中に結腸酵素が存在することが必要であり、小腸の条件に対しては耐性があるため、時期尚早な薬物放出は効果的に防止されているということを実証している。

【0274】

結腸条件下での加速された薬物放出はまた、内部層が中和されていない同等の製剤と比較した場合に、内部層が中和Eudragit（登録商標）L30D-55を含み、外部

50

層がデンプン/Eudragit(登録商標)S100の30:70混合物を含む本発明の製剤でも観察される。図5に示されるように、0.1MのHClに2時間曝露した場合には、いずれの製剤からも放出は観察されない。しかしながら、pH7.4のクレブス緩衝液に曝露すると、本発明による製剤(実施例2)からの初期放出は30分後に観察され、一方比較製剤(比較製剤4)からの初期放出は約150分まで起こらない。これらの製剤をpH6.5の糞便スラリーに曝露した場合に、同様の初期放出の加速が観察され、非中和の内部層を有する錠剤(比較例4)からの初期放出は約4時間後に起こるのに対して、中和された内部層を有する錠剤(実施例2)からの初期放出は約2時間後に起こる(図6)。

【0275】

本発明による製剤はまた、米国特許第5422121号(特許文献11)に例示された製剤に対する明確な利点を実証する。これに関して、本発明者らは、錠剤コアがまずEudragit(登録商標)L30Dの内部層でコーティングされ、次いでEudragit(登録商標)L30Dとグアーガムとの1:3混合物の外部層でコーティングされた、米国特許第5422121号(特許文献11)の実施例2の製剤をできるかぎり忠実に再現し(比較例5)、異なる条件において、この製剤からの経時的な薬物放出を、本発明の一実施形態(実施例3)に従った内部層のEudragit(登録商標)L30Dが完全に中和された同等の製剤に対して比較した。試験した全ての結腸条件の下で、初期薬物放出は中和された内部層を有する製剤で加速された(図7~9参照)。

【0276】

非イオン性ポリマーと塩基と緩衝剤とを含む内部層を有する製剤もまた、内部層が塩基も緩衝剤も含有しない同等の製剤と比較した場合に、加速された初期薬物放出を示す。これに関して、本発明者らは、内部PVAポリマー層及びEudragit(登録商標)S/Eudragit(登録商標)FS(50:50)ブレンドとデンプンとの70:30混合物を含む外部層を有し、ただし内部層が塩基及び緩衝剤を含有する実施形態において、クレブス緩衝液に曝露された場合に、初期放出が4時間から3時間に減少し得ることを実証した(図10)。

【0277】

結腸条件における10時間後の試験実験の幾つかにおいて、不完全な薬物放出が観察された(特に図8及び9参照)。本発明者らは、この観察結果は、これらの実験において高用量(1200mg)錠剤が試験され、使用された緩衝液(クレブス及びハックス緩衝液)の容量が少なかった、又は使用された糞便スラリーの体積が限られていた(210mL)のために、シンク条件が達成されなかった可能性があるという事実によって説明され得ることを指摘しておく。

【0278】

それに対して、実施例5~7の錠剤は、試験期間にわたって模倣摂食状態条件に曝露された場合に、早期には有意な放出を示さない(図11、14及び15)。さらに、実施例7の錠剤は、試験期間にわたり模倣摂食及び絶食状態に曝露した場合に、有意な「食事の影響」を示さない(図15)。言い換えると、これらの錠剤が試験の終わりまでに示した薬物放出が10%未満であるだけでなく、模倣摂食及び絶食状態の双方における放出プロファイルは、非常に類似している(実施例7;図15)か又は殆ど同一である(実施例6;図14)。

【0279】

これらの結果は、本発明によるコーティングを有する錠剤を提供することによって、コーティングされたASA錠剤に関連する食事の影響は低減され得る、又は除去される場合さえあるという結論を支持するようと思われる。特に、これらの結果は、水性コーティング調製品よりもむしろ「半有機」コーティング調製品を含む外部コーティングを適用することによって、食事の影響を除去することができる(実施例1;図16)ということを示しているようである。

【0280】

10

20

30

40

50

したがって、本発明による遅延放出性製剤は類似の製剤よりも有意に優れているということが分かる。

【0281】

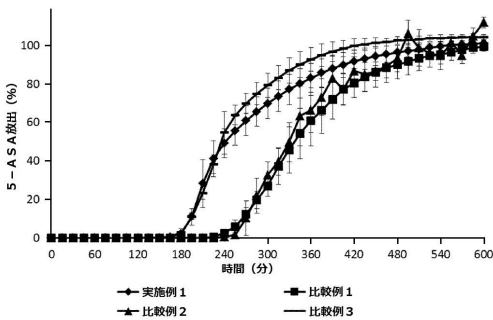
本発明を好ましい実施形態を参照して記載したが、以下の請求項に記載する本発明の趣旨又は範囲内において種々の変更が可能であることを理解されたい。

【0282】

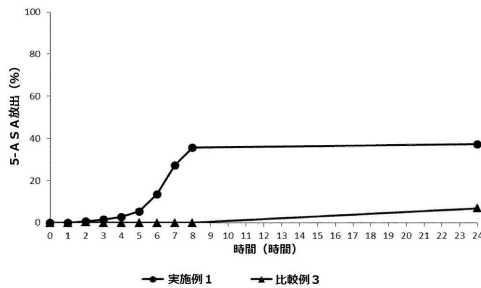
本明細書では、他に明示的に示さない限り、「又は(or)」との用語は、記載された条件のうちの1つのみが満たされることを要求する作用素「排他的論理和」に対して、それらの条件のいずれか又は両方が満たされる場合に真値を返す作用素の意味で使用される。用語「含む(comprising)」は、「からなる(consisting of)」を意味するのではなく、「含む(including)」の意味で使用される。すべての上述の先行技術の教示する知識は、参照することによって本明細書に援用される。本明細書におけるこれらの先行する公開文書の知識はいずれも、それらの教示が本明細書の出願の時点でオーストラリア内その他における普通の一般常識であったことを容認又は表明するものととらえるべきではない。

10

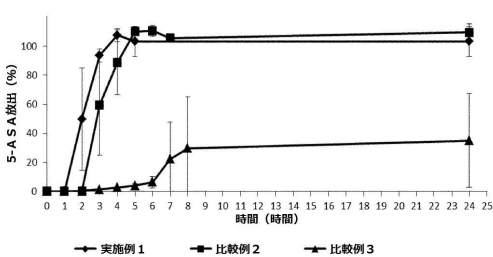
【図1】



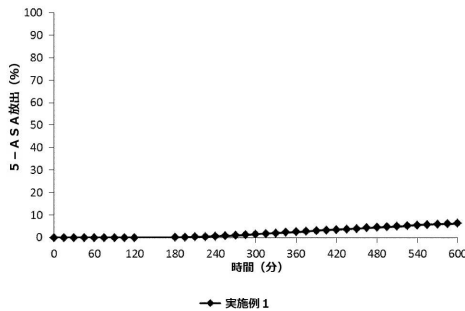
【図3】



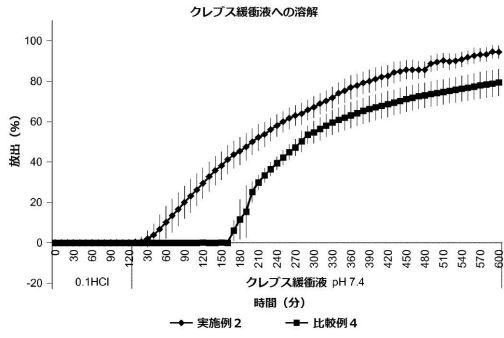
【図2】



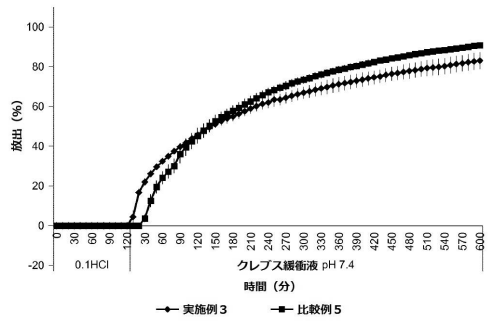
【図4】



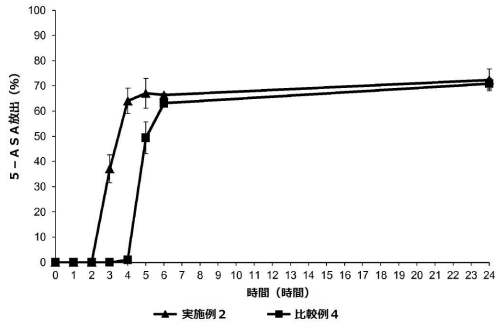
【 図 5 】



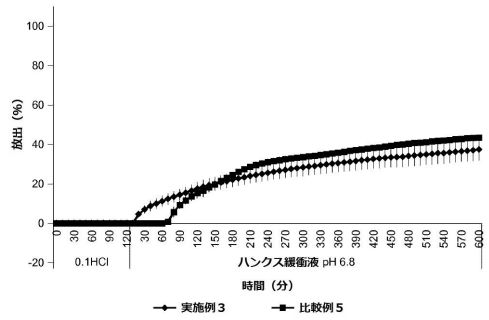
【 図 7 】



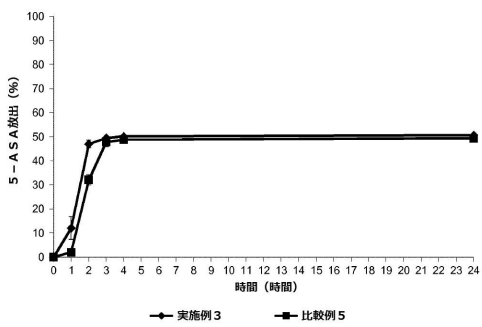
【 図 6 】



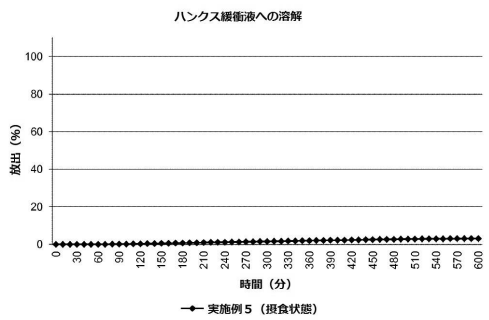
【 図 8 】



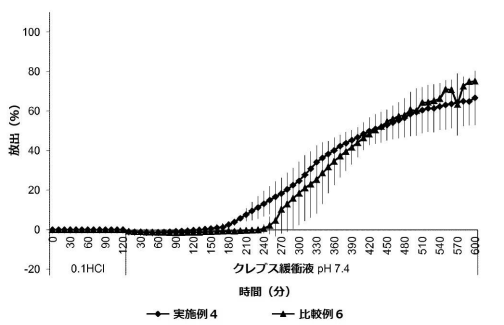
【 図 9 】



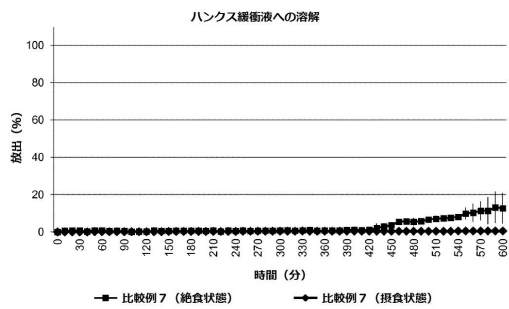
【 図 11 】



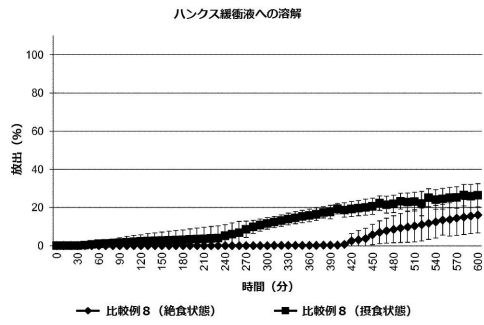
【 図 10 】



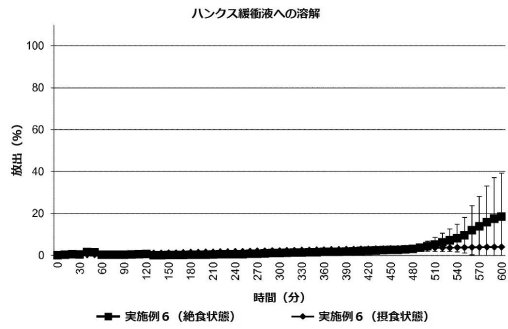
【 図 12 】



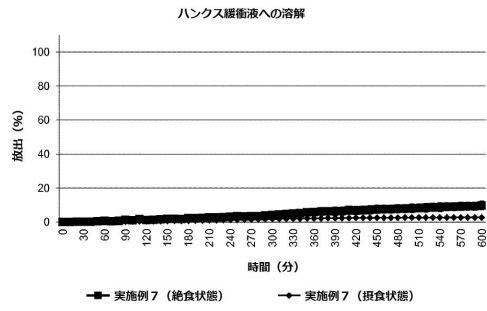
【 13 】



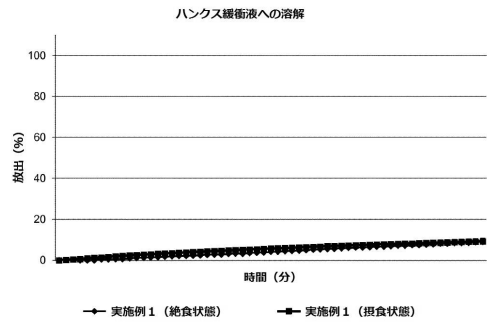
【 14 】



【 15 】



【 16 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K	31/606 (2006.01)	A 6 1 K 31/606
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(31)優先権主張番号 61/640,217

(32)優先日 平成24年4月30日(2012.4.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 グット, フレデリック ジャン - クロード
フランス 6 8 1 3 0 シュウオーベン, 4 リュー デュ リート

(72)発明者 バシット, アブドゥル, ワセー
イギリス ミドルセックス HA 3 8 J B, ハーロウ, 5 5 アリシア ガーデンズ

(72)発明者 バルーム, フェリベ, ホセ, オリヴェリーア
スイス CH - 4 0 5 7 パーゼル, エフリンガーシュトラーゼ 8 6

(72)発明者 フレイレ, アナ, クリスチーナ
イギリス ノーザンプトン NN4 8 B Y リバーサイド ワーフ, 9 2 ウエスト コットン
クローズ

合議体

審判長 光本 美奈子

審判官 穴吹 智子

審判官 井上 典之

(56)参考文献 特表2010-526110(JP,A)

特表2009-533408(JP,A)

特表平3-505448(JP,A)

米国特許第5422121(US,A)

Int. J. Miner. Process., 2007年, Vol. 83, pp. 19 - 27

Dan. Med. Bull., 1999年, Vol. 46 No. 3, pp. 183 - 196

J. Control. Release, 2009年, Vol. 133, pp. 119 - 124

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8

REGISTRY

CAPLUS

MEDLINE

BIOSIS
EMBASE
JSTPLUS
JMEDPLUS
JST7580