(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2009-506067
(P2009-506067A)
(43)公表日　平成21年2月12日(2009.2.12)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/655	(2006.01)	A61K	31/655	4C076
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04	4C086
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61K 9/48	(2006.01)	A61K	9/48	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 36 頁）

(21)出願番号　特願2008-528199 (P2008-528199)
(86)(22)出願日　平成18年8月24日 (2006.8.24)
(85)翻訳文提出日　平成20年3月24日 (2008.3.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/033255
(87)国際公開番号　WO2007/025146
(87)国際公開日　平成19年3月1日 (2007.3.1)
(31)優先権主張番号　60/711,300
(32)優先日　平成17年8月24日 (2005.8.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　506275586
サリックス　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　ノースカロライナ　２７５６０，　モリスビル，　ペリメーター　パーク　ドライブ　１７００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】バルサラジドの製剤ならびにその製造および使用

(57)【要約】
本発明は、バルサラジドの製剤および投薬スケジュールに関する。本発明は、さらに、バルサラジドの医薬製剤を製造する方法に関する。例えば、本発明により、約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤が提供される。本発明により、約６．６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤もまた提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤。
【請求項２】
約６．６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤。
【請求項３】
１日２回の投薬量が、それぞれ約３グラム～約３．３グラムを含む、請求項１または２に記載の医薬製剤。
【請求項４】
前記胃腸疾患が、胃腸細菌感染もしくは細菌過剰増殖、直腸炎、または結腸癌のうちの１以上である、請求項１または２に記載の医薬製剤。
【請求項５】
注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、錠剤、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である、請求項１または２に記載の医薬製剤。
【請求項６】
担体、滑沢剤または着色剤のうちの１以上をさらに含む、請求項１に記載の医薬製剤。
【請求項７】
前記担体が、ヒプロメロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロース、セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マチトール、マルトデキストリン、マルトース、ポリデキストロース、ソルビトール、スターチ、スクロース、糖、およびキシリトールである、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項８】
前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油、マクロゴール、酸化マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリル、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、トリアセチン、ステアリン酸亜鉛のうちの１以上である、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項９】
前記着色剤が、オパドリーＩＩイエロー、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、またはＦＤ＆Ｃイエロー＃６アルミニウムレーキのうちの１以上である、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項１０】
前記ヒプロメロースが、前記製剤の全重量の約１％～約５％である、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項１１】
前記ステアリン酸マグネシウムが、前記製剤の全重量の約０．５％～約２．５％である、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項１２】
二酸化チタン、ポリデキストロース、トリアセチン、マクロゴール、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、またはＦＤ＆Ｃイエロー＃６アルミニウムレーキのうちの１以上をさらに含む、請求項１に記載の医薬製剤。
【請求項１３】
被覆溶液をさらに含む、請求項１に記載の医薬製剤。

【請求項１４】
前記被覆溶液が、ヒプロメロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項１３に記載の医薬製剤。
【請求項１５】
約６グラム／日に相当するバルサラジドの１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤を含むパッケージ。
【請求項１６】
それぞれ約３．３グラムのバルサラジドの１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤を含むパッケージ。
【請求項１７】
胃腸疾患のうちの１以上を治療するための使用説明書をさらに含む、請求項１６に記載のパッケージ。
【請求項１８】
前記投薬量が、注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、錠剤、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である、請求項１６に記載のパッケージ。
【請求項１９】
１日２回の投薬量において約６グラム／日～約６．７グラム／日のバルサラジドを、治療を必要とする被験体に投与することを含む、胃腸疾患を治療する方法。
【請求項２０】
前記１日２回の投薬量が、それぞれ約３．３グラムである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記１日２回の投薬量が、それぞれ３錠を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記３錠が、それぞれ約１１００ｍｇのバルサラジドを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記投薬量が、注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、丸薬、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２４】
胃腸疾患または直腸炎のうちの１以上の治療を必要とする前記被験体を識別することをさらに含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記被験体が動物である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２６】
前記被験体がヒトである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２７】
カプセルを製造する方法であって、
　前記バルサラジド二ナトリウムおよび１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；
　該顆粒をサイズによって分別し；
　該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；
　該粉末混和物をカプセル化する
ことを含む製造方法。
【請求項２８】
前記１以上の賦形剤が、コロイド状二酸化ケイ素またはステアリン酸マグネシウムのうちの１以上を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記賦形剤が、顆粒のうちの約２重量％～約３重量％を構成する、請求項２７に記載の方法。
【請求項３０】
前記サイズによる分別が、１２メッシュスクリーンを用いてなされる、請求項２７に記載の方法。

【請求項３１】
前記混和が、ダブルコーンブレンダーを用いてなされる、請求項２７に記載の方法。
【請求項３２】
前記カプセル化した粉末混和物を研磨することをさらに含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項３３】
約７００ｍｇ～約１２００ｍｇの粉末混和物がカプセル化される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３４】
バルサラジドカプセルの溶解試験法であって、
請求項１９に従って調製されたバルサラジドカプセルを溶解媒体中で撹拌し；
該溶液を濾過して、濾液を形成し；
該濾液をサンプリングし；
該濾液を希釈する
ことを含む溶解試験法。
【請求項３５】
前記溶解媒体が、約ｐＨ６．８の５０ｍＭリン酸緩衝液を含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記濾液を希釈することが、２ｍＬを約９８ｍＬの溶解媒体中に希釈することを含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３７】
前記希釈した濾液を分析することをさらに含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３８】
前記撹拌が５０ｒｐｍにおいてである、請求項３４に記載の方法。
【請求項３９】
バルサラジド二ナトリウム供給粉末および１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；
該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；
該粉末混和物をカプセル化する
ことを含むプロセスによって製造されるバルサラジドの医薬製剤であって、
ここで、約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量が投与される、医薬製剤。
【請求項４０】
前記方法が、混和する前に前記顆粒をサイズによって分別することをさらに含む、請求項３９に記載の医薬製剤。
【請求項４１】
前記供給粉末が、約８～約３０μｍの平均粒子径を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４２】
前記粉末混和物が、約３００～約６７５μｍの平均粒子径を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４３】
前記粉末混和物が、約３５００～約８５００ｃｍ^2／ｍｌの比表面積を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４４】
前記粉末混和物が、約８５～約９０（６０メッシュ）の硬度（保持力）を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４５】
前記粉末混和物が、約０．６７～約０．６９ｇ／ｃｃのルーズ嵩密度（ＬＢＤ）を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４６】

前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約１．２８～約１．４７ｇ／ｃｃの圧縮２０Ｋを有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４７】
前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約０．５７～約０．６３ｇ／ｃｃのタップ嵩密度（ＴＢＤ）を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４８】
前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約０．１０％～約０．１５％の水分を有する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４９】
バルサラジド二ナトリウムおよび１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；
該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；
該粉末混和物をカプセル化する
ことを含むプロセスによって製造されるバルサラジドの医薬製剤であって、
ここで、該粉末混和物が、約３００～約６７５μｍの平均粒子径を有する医薬製剤。
【請求項５０】
前記方法が、混和する前に前記顆粒をサイズによって分別することをさらに含む、請求項４９に記載の医薬製剤。
【請求項５１】
前記方法が、混和する前に前記顆粒をサイズによって分別することをさらに含む、請求項４９に記載の医薬製剤。
【請求項５２】
前記供給粉末が、約８～約３０μｍの平均粒子径を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５３】
前記粉末混和物が、約３５００～約８５００ｃｍ^2／ｍｌの比表面積を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５４】
前記粉末混和物が、約８５～約９０（６０メッシュ）の硬度（保持力）を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５５】
前記粉末混和物が、約０．６７～約０．６９ｇ／ｃｃのルーズ嵩密度（ＬＢＤ）を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５６】
前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約１．２８～約１．４７ｇ／ｃｃの圧縮２０Ｋを有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５７】
前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約０．５７～約０．６３ｇ／ｃｃのタップ嵩密度（ＴＢＤ）を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５８】
前記バルサラジド二ナトリウム供給粉末が、約０．１０％～約０．１５％の水分を有する、請求項４９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
（背景）
バルサラジドは、胃腸疾患、例えば、能動的潰瘍性大腸炎、結腸癌、およびクローン病の治療に有用である非ステロイド性抗炎症性アミノサリチル酸塩誘導体である。例えば、参照により本明細書中に全体として援用される、ＷＯ９５／１８６２２、特許文献１および特許文献２を参照されたい。
【０００２】
バルサラジドの１つの欠点は、相対的に高い投薬量が必要であることであり、１回の投

薬として投与することを困難にしている。バルサラジドは、非常に着色性でもあり、したがって、溶液としての投与は、それによって口が染まるため不都合である。コンプライアンスの理由で、患者によって飲み込まれる１日当りのカプセル数は、できる限り少なくしなければならない。現在のところ、カプセルとして調合されるバルサラジドは大きく、場合によっては飲み込むのが困難である。

【０００３】

現在、バルサラジドは、１日に３回、３カプセルとして投与されている。したがって、被験体のコンプライアンスが問題となる。当該技術分野においては、より便利なバルサラジドの投薬を必要とし、１日当りの投薬回数も減らす必要がある。このようにして、より便利な投薬スケジュールを提供するようなバルサラジドを製造する新規な方法も当該技術分野において必要とされている。

【特許文献１】米国特許第６，１９７，３４１号明細書

【特許文献２】米国特許第６，３２６，３６４号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

（発明の要旨）

本明細書では、より便利な投薬のために現在の産業的な必要性を満たし、被験体を治療するのに必要なバルサラジドの量を減らす、バルサラジドを製造する新規な方法、およびその投薬スケジュールが記載されている。

【０００５】

本明細書では、一局面によれば、約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤が示されている。

【０００６】

別の局面によれば、約６．６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤が示される。

【０００７】

一態様では、１日２回の投薬量は、それぞれ約３．３グラムを含む。

【０００８】

別の態様では、胃腸疾患は、胃腸細菌感染もしくは細菌過剰増殖、直腸炎、または結腸癌のうちの１以上である。

【０００９】

別の態様によれば、医薬製剤は、注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、錠剤、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である。

【００１０】

本明細書に示される医薬製剤は、一態様によれば、賦形剤（例えば、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、オパドリー（Ｏｐａｄｒｙ）ＩＩイエロー）を含んでもよい。関連する態様では、製剤は、製剤の全重量の約１～約５％でヒプロメロースを含む。別の関連する態様では、製剤は、製剤の全重量の約０．５％～約２．５％でステアリン酸マグネシウムを含む。

【００１１】

本明細書に示される医薬製剤は、一態様によれば、二酸化チタン、ポリデキストロース、トリアセチン、マクロゴール、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、またはＦＤ＆Ｃイエロー＃６アルミニウムレーキのうちの１以上をさらに含んでもよい。

【００１２】

本明細書に示される医薬製剤は、別の態様によれば、被覆溶液をさらに含むことができる。関連する態様では、この被覆溶液は、ピプロメロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む。

【００１３】
約６グラム／日に相当するバルサラジドの１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤を含むパッケージ。
【００１４】
別の局面によれば、本明細書では、それぞれ約３．３グラムのバルサラジドの１日２回の投薬量を含む、胃腸疾患を治療するための医薬製剤を含むパッケージが示されている。関連する態様では、このパッケージは、胃腸疾患のうちの１以上を治療するための使用説明書をさらに含むことができる。
【００１５】
一態様によれば、投薬は、注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、錠剤、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である。
【００１６】
本明細書では、一局面によれば、１日２回の投薬量において約６グラム～約６．７グラム／日のバルサラジドを、治療を必要とする被験体に投与することを含む、胃腸疾患を治療する方法もまた示されている。
【００１７】
一態様では、１日２回の投薬量は、それぞれ約３．３グラムである。関連している態様では、１日２回の投薬量は、それぞれ３錠を含む。別の関連する態様では、３錠は、それぞれ約１１００ｍｇのバルサラジドを含む。関連する態様では、投薬は、注入可能な流体、エアゾール、クリーム、ゲル、丸薬、カプセル、シロップまたは経皮パッチの形態である。
【００１８】
治療方法は、一局面によれば、胃腸疾患または直腸炎のうちの１以上の治療を必要とする被験体を識別することをさらに含んでもよい。
【００１９】
本明細書では、別の局面によれば、カプセルを製造する方法であって、
バルサラジド二ナトリウムおよび１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；
該顆粒をサイズによって分別し；
該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；
該粉末混和物をカプセル化する
ことを含む製造方法が示されている。
【００２０】
一態様では、１以上の賦形剤は、バルサラジドと併用され、コロイド状二酸化ケイ素またはステアリン酸マグネシウムのうちの１以上を含むことができる。関連する態様では、賦形剤は、顆粒のうちの約２重量％～約３重量％を構成する。別の態様では、サイズによる分別が、１２メッシュスクリーンを用いてなされる。別の関連する態様では、混和は、ダブルコーンブレンダー（ｄｏｕｂｌｅ　ｃｏｎｅ　ｂｌｅｎｄｅｒ）を用いてなされる。
【００２１】
製造方法は、一態様によれば、カプセル化した粉末混和物を研磨することをさらに含んでもよい。
【００２２】
一態様では、約７００ｍｇ～約１２００ｍｇの粉末混和物がカプセル化される。別の態様では、各カプセルは、７７２ｍｇの最終混和物を含む。
【００２３】
さらに、本明細書では、一局面によれば、バルサラジドカプセルの溶解試験法であって、
バルサラジドカプセルを溶解媒体中で撹拌し；
該溶液を濾過して、濾液を形成し；
該濾液をサンプリングし；

該濾液を希釈する
ことを含む溶解試験法が示されている。
【００２４】
一態様では、溶解媒体が、約ｐＨ６．８の５０ｍＭリン酸緩衝液を含む。関連する態様では、濾液を希釈することは、２ｍＬを約９８ｍＬの溶解媒体中に希釈することを含む。別の関連する態様では、撹拌は５０ｒｐｍにおいてである。
【００２５】
方法は、別の態様によれば、希釈した濾液を分析することをさらに含んでもよい。
【００２６】
本明細書では、一局面によれば、バルサラジド二ナトリウム供給粉末および１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；該粉末混和物をカプセル化することを含むプロセスによって製造されるバルサラジドの医薬製剤であって、ここで、約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量が投与される。
【００２７】
本明細書では、一局面によれば、バルサラジド二ナトリウムおよび１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；該粉末ブレンドをカプセル化することを含むプロセスによって製造されるバルサラジドの医薬製剤であって、ここで、粉末混和物が、約３００～約６７５μｍの平均粒子径を有する。
【００２８】
一態様では、混和する前に顆粒をサイズによって分別することをさらに含む方法。
【００２９】
別の態様では、供給粉末は、約８～約３０μｍの平均粒子径を有する。
【００３０】
一態様では、粉末混和物は、約３００～約６７５μｍの平均粒子径を有する。
【００３１】
別の態様では、粉末混和物は、約３５００～約８５００ｃｍ^2／ｍｌの比表面積を有する。
【００３２】
一態様では、粉末混和物は、約８５～約９０（６０メッシュ）の硬度（保持力）を有する。
【００３３】
別の態様では、粉末混和物は、約０．６７～約０．６９ｇ／ｃｃのルーズ嵩密度（Ｌｏｏｓｅ　Ｂｕｌｋ　Ｄｅｎｓｉｔｙ：ＬＢＤ）を有する。
【００３４】
一態様では、バルサラジド二ナトリウム供給粉末は、約１．２８～約１．４７ｇ／ｃｃの圧縮２０Ｋを有する。
【００３５】
別の態様では、バルサラジド二ナトリウム供給粉末は、約０．５７～約０．６３ｇ／ｃｃのタップ嵩密度（Ｔａｐｐｅｄ　Ｂｕｌｋ　Ｄｅｎｓｉｔｙ：ＴＢＤ）を有する。
【００３６】
一態様では、バルサラジド二ナトリウム供給粉末は、約０．１０％～約０．１５％の水分を有する。
【００３７】
本発明の一態様は、下記に開示される。
【発明を実施するための最良の形態】
【００３８】
（詳細な説明）
本明細書に開示されるバルサラジドおよび製剤の投薬処方計画は、被験体に大きな意味

のある予期しない利益をもたらす。新規の投薬製剤は、従来知られている製剤よりも少ないバルサラジドを含み、より安全であり、その上、本発明の処方計画で得られる、腹痛、鼓腸および筋痙攣における症状緩和は、３回／日で与えられる処方計画に対する症状緩和と実質的に等しく、この場合、有効成分レベルがより高い。本発明は、より便利な投薬を提供し、有害事象の発生によって測定される患者のコンプライアンスの深刻な障害を減少させる。より頻繁であって、より高いレベルで与えられる利点を越えて、本発明の別の利点は、より低い薬物レベルのため、安全性の限界を広げることである。新規な投薬製剤は、バルサラジドをパッケージングする方法を再度考案することが必要となり、したがって、本明細書では、バルサラジドのカプセルおよび錠剤を製造する新規な方法が示されている。

【００３９】

バルサラジド製造物を生産する新規なプロセスは、様々な粒子サイズを有する２以上の製造物（例えば、ＡＰＩ）からの粉末混和物を利用することができ、意外にも同じ溶解プロフィールを有するようにブレンドすることができるために有利である。

【００４０】

バルサラジドは、結腸において酵素的に開裂されて、メサラミン（５－アミノサリチル酸）を生成するプロドラッグ、即ち抗炎症薬である。バルサラジド二ナトリウムは、化合物名：（Ｅ）－５－［［４－［［（２－カルボキシエチル）アミノ］カルボニル］フェニル］アゾ］－２－ヒドロキシ安息香酸、二ナトリウム塩、二水和物である。その構造式は、$C_{17}H_{13}N_3O_6Na_2 2H_2O$であり、分子量４３７．３２を有する。

【００４１】

バルサラジド二ナトリウムは、安定であり、無臭のオレンジから黄色の微結晶性粉末である。それは、水および等張食塩水に溶けやすく、メタノールおよびエタノールにやや溶けにくく、他の全ての有機溶媒に実質的に不溶である。

【００４２】

バルサラジド二ナトリウムは、結腸にそのまま送達され、それは、細菌のアゾ還元によって開裂され、この分子の治療的に活性な部分であるメサラミンと、４－アミノベンゾイル－β－アラニンの等モル量を放出する。能動的疾患の治療に対して、現在推奨されている投薬量６．７５グラム／日は、２．４グラムの遊離した５－アミノサリチル酸を結腸に供給する。本明細書に示されている製剤は、被験体に、より少ないバルサラジドの投与を好都合に提供する。ひとたび投与されると、４－アミノベンゾイル－β－アラニン担体部分は、バルサラジド二ナトリウムが開裂される場合に放出される。この担体は、最小量だけ吸収され、大部分は不活性である。５－アミノサリチル酸の作用機序は不明であるが、全身性というよりはむしろ局所性であるようである。アラキドン酸代謝産物の粘膜生成は、シクロオキシゲナーゼ経路、即ち、プロスタノイド、ならびにリポキシゲナーゼ経路、即ち、ロイコトリエンおよびヒドロキシエイコサテトラエン酸の両方を介して、慢性炎症性腸疾患の患者において増加し、５－アミノサリチル酸が、結腸におけるアラキドン酸代謝産物の生成を遮断することによって炎症を軽減する可能性はある。

【００４３】

結腸に到達すると、細菌のアゾレダクターゼは、この化合物を開裂して、その分子の治療的に活性な部分である５－アミノサリチル酸、および４－アミノベンゾイル－β－アラニンを放出する。

【００４４】

本明細書中で使用するとき、「胃腸疾患を治療し、予防しまたは軽減する」とは、本明細書に記載されている治療薬、例えば、バルサラジドの予防的使用、胃腸疾患であると診断された後の予防的使用をいう。

【００４５】

用語「被験体」には、胃腸疾患に苦しむ可能性のある生物、または本発明の組成物の投与により他の点で利益を得られる生物、例えば、ヒトおよびヒト以外の動物が含まれる。好ましいヒト動物には、本明細書に記載されている胃腸疾患または関連する状態に苦しん

でいるかまたは苦しむ傾向にあるヒト患者が挙げられる。本発明の「ヒト以外の動物」なる用語には、全ての脊椎動物、例えば哺乳動物、例えばげっ歯類、例えばマウス、ならびに非哺乳動物、例えばヒト以外の霊長類、例えばヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などが含まれる。本製剤は、獣医的目的にも有用である。本明細書に記載されている５－アミノサリチル酸を含む組成物は、限定されないが、野生動物、家畜または農場用動物を含むヒト以外の脊椎動物に投与することができる。

【００４６】

「予測するまたは診断する」方法は、本明細書中で使用するとき、観察、試験、または状況に基づく、被験体の状態の臨床的または他の評価を意味する。

【００４７】

「治療的に有効量」は、本明細書中で使用するとき、細胞または被験体に対する１回または複数回の投薬に応じて、このような治療を行わない場合に期待される生存性または快適性を上回って、このような障害の患者の生存性または快適性においてまたはその延長において効果的である薬物の量をいう。用語「有効量」は、被験体における胃腸疾患の症状を減少させ、軽減しもしくは改善するのに十分であるか、または本明細書に記載されている診断試験において測定されるように、所望の生物学的結果に到達するのに十分である投薬量または量をいう。

【００４８】

本明細書中で使用するとき、「胃腸障害」は、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、結腸癌、細菌感染、細菌過剰増殖、および／または直腸炎（例えば、放射線による直腸炎）を意味し、それらを含む。

【００４９】

本明細書中で使用するとき、用語「治療」は、症状を治す、治癒する、軽減する、取り除く、変更する、改良する、修復する、改善するまたは影響を与えることを目的として、胃腸障害を有するかまたはそれを有する危険にある患者への治療薬の適用もしくは投与、または患者から単離された組織もしくは患者由来の細胞への治療薬の適用もしくは投与をとして定義される。

【００５０】

（医薬製剤）

バルサラジドの医薬製剤は、本明細書に記載されている。調合物は、胃腸障害、例えば、細菌感染または細菌過剰増殖を治療するのに適しており、適した非全身性送達経路には、例えば、摂取送達経路または結腸送達経路が含まれる。好ましい送達経路は、摂取送達経路であり、それにより、バルサラジドは、口を通じて自発的または強制的な摂取の手段により、胃腸または消化管に入る。胃腸管の臓器には、食道、胃、大腸、小腸、および直腸が含まれる。当業者は、ヒト以外の脊椎動物において、消化管には、瘤胃、素嚢、咽喉（ｇｕｌｌｅｔ）、盲腸、または特定の脊椎動物種に関係のある他の特殊な臓器が挙げられてもよいことを承知する。

【００５１】

経口投与に適している剤形は、胃腸管内で有効成分の分解を減らすかまたは避けるために被覆することができる。

【００５２】

医薬製剤は、例えば、錠剤、カプレット、およびカプセルの形態で、医薬組成物の約１００ｍｇ～約１４００ｍｇ（即ち、バルサラジドおよび賦形剤（単数または複数））、より好ましくは組成物の約７００ｍｇ～約１２００ｍｇを含んでもよい。本発明の特定の単位ユニット剤形は、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、７５０、１０００、１１００、１２００、１３００、２０００、２５００、３０００、または３３００ｍｇの有効成分を含む。カプセルは、任意のサイズであってもよい。標準的なサイズの例には、＃０００、＃００、＃０、＃１、＃２、＃３、＃４、および＃５が挙げられる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｐａｇｅ １６５８－１６５９（Ａｌｆｏｎｓｏ Ｇｅｎｎ

ａｒｏ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ Ｐａ．，１８ｔｈ ｅｄ．，１９９０）を参照されたい。本発明の好ましいカプセルは、サイズが＃００、＃２、または＃４である。

【００５３】

本発明の医薬組成物または剤形は、好ましくは、全組成物または剤形の約７５重量パーセント未満の量で１以上の賦形剤を含む。約０．１重量パーセント～約６０重量パーセント、好ましくは約０．５重量パーセント～約１０重量パーセント、より好ましくは約３重量パーセントの量で賦形剤（単数または複数）を含む医薬組成物および剤形が、本発明によって包含される。

【００５４】

賦形剤には、担体、希釈剤、充填剤、滑沢剤、流動促進剤、湿潤剤、乳化剤、着色剤、およびｐＨ緩衝剤が含まれる。本発明の一態様は、バルサラジド、および担体、希釈剤または充填剤を含む医薬組成物を包含する。担体、希釈剤または充填剤は、好ましくは、約０．１重量パーセント～約３０重量パーセント、好ましくは約１重量パーセント～約５重量パーセントの量で存在する。好ましい医薬組成物は、約０．０１重量パーセント～約４重量パーセントの量で、より好ましくは約０．１パーセント～約１パーセントの量で滑沢剤または流動促進剤をさらに含む。さらに別の態様では、この組成物は、さらに、好ましくは約１重量パーセント～約８重量パーセント、より好ましくは約１重量パーセント～約３重量パーセントの量で崩壊剤を含む。

【００５５】

医薬組成物および剤形における使用に適している担体、希釈剤および充填剤には、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロース、セルロース（例えば、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、および酢酸セルロース）、デキストレート、デキストリン、デキストロース（グルコース）、フルクトース、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ヒプロメロース、マチトール（ｍａｔｉｔｏｌ）、マルトデキストリン、マルトース、ポリデキストロース、ソルビトール、スターチ（例えば、プレゼラチン化スターチ）、スクロース、糖、およびキシリトールが含まれる。プレゼラチン化スターチの一例には、ＳＰＲＥＳＳ Ｂ－８２０が挙げられる。微結晶性セルロースの適切な形態には、限定されないが、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３、ＡＶＩＣＥＬ ＲＣ－５８１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０５（ＦＭＣ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｖｉｓｃｏｓｅ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ、Ａｖｉｃｅｌ Ｓａｌｅｓ、Ｍａｒｃｕｓ Ｈｏｏｋ、Ｐａから市販されている）、ＰＲＯＳＯＬＶ ＳＭＣＣ ９０ＨＤ（Ｐｅｎｗｅｓｔ，Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ，Ｎ．Ｙ．）、およびそれらの混合物などの材料が含まれる。担体、希釈剤および充填剤はまた、予め混合した物で使用されてもよい。本発明の医薬組成物および剤形において使用することができる滑沢剤には、限定されないが、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油（例えば、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油、大豆油、およびヒマワリ油）、マクロゴール、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリル、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、トリアセチン、ステアリン酸亜鉛、およびそれらの混合物が含まれる。流動促進剤は、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、合成シリカコロイド状二酸化ケイ素の凝固エアゾール、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、発熱性二酸化ケイ素生産物（例えば、マサチューセッツ州ボストンのＣａｂｏｔ Ｃｏ．によって販売されているＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ）、スターチ、シロイドシリカゲル（例えば、メリーランド州ボルティモアのＷ．Ｒ．Ｇｒａｃｅ Ｃｏ．によって製造されているＡＥＲＯＳＩＬ ２００）、タルク、第三リン酸カルシウム、およびそれらの混合物を含む。必要に応じて、滑沢剤は、典型的には、導入される医薬組成物または剤形の約１重量パーセント未満の量で用いられる。

【００５６】
着色剤は、例えば、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、および／またはＦＤ＆Ｃイエロー＃６アルミニウムレーキを含むことができる。
【００５７】
水性環境に晒されると崩壊する錠剤を提供するように、崩壊剤を組成物において用いることができる。非常に多すぎる崩壊剤を含む錠剤は、保存状態で崩壊する場合があり、非常に少なすぎる崩壊剤を含む錠剤は、所望の速度または所望の条件下で崩壊しないこともある。したがって、多すぎずかつ少なすぎて、有効成分の放出を不利に変更するようにはしない十分量の崩壊剤が、本発明の組成物を形成するために用いられなければならない。使用される崩壊剤の量を製剤のタイプに基づいて変更させ、当業者は容易に認識する。本発明の医薬組成物および剤形に用いることができる崩壊剤には、限定されないが、寒天（ａｇａｒ－ａｇａｒ）、アルギン（例えば、アルギン酸）、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、およびケイ化微結晶性セルロース）、粘土、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ゴム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウムスターチ、スターチ（例えば、プレゼラチン化スターチ、ポテトスターチ、およびタピオカスターチ）、およびそれらの混合物が含まれる。
【００５８】
投与に適した本発明の医薬組成物は、別個の剤形、例えば、カプセル（例えば、ゲルカップ）、カプレット、錠剤、トローチ、ロゼンジ、分散剤、および坐剤として提供することができ、各々は、粉末として、または顆粒、溶液、または水性もしくは非水性液体、水中油型エマルジョン、もしくは油中水型液体エマルジョンの懸濁液中に所定量の有効成分を含む。それらの投与し易さのために、錠剤、カプレット、およびカプセルは、好ましい経口投薬単位形態を示す。
【００５９】
錠剤は、場合により１以上の副成分とともに圧搾または成形によって作成することができる。圧搾される錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムスターチまたは架橋化カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を用いて製造することができる。成形される錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。
【００６０】
本発明の錠剤、および医薬組成物の他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒は、場合により、被覆剤および殻除去剤（ｓｈｅｌｌ）、例えば、腸溶性被覆剤および医薬製剤分野において周知である他の被覆剤を用いて獲得するかまたは製造することができる。錠剤はまた、例えば、所望の放出プロフィールを提供するために特性を変化させるヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはマイクロスフェアを用いて、錠剤中の活性成分の徐放または放出制御を提供するように調合されてもよい。錠剤は、例えば、細菌保持フィルターを通過させる濾過によって、または滅菌水もしくは使用直前にある種の他の滅菌した注入可能な媒質に溶解可能な滅菌した固体組成物の形態で、滅菌している薬物を導入することによって滅菌してもよい。これらの組成物はまた、場合により、乳白剤を含んでもよく、有効成分（単数または複数）だけ、または選択的に、胃腸管のある種の部分で、場合により遅延されるように放出する組成物であってもよい。使用することができる埋め込み組成物の例には、重合物質およびワックスが含まれる。有効成分はまた、該当する場合には１以上の上述した賦形剤とともに、マイクロカプセル化形態でもあり得る。
【００６１】
本明細書中では、現在承認されている７５０ｍｇ／カプセルの投薬強度／形態と比較して、１．１ｇのバルサラジド二ナトリウム／錠剤を含むバルサラジド二ナトリウムのため

の代替の錠剤剤形が示されている。コラザール（Ｃｏｌａｚａｌ）（バルサラジド二ナトリウム）カプセル（ＮＤＡ　２０－６１０）に対するＮＤＡは、軽度～中程度の能動的潰瘍性大腸炎の治療のために、２０００年７月１８日にＦＤＡによって承認され、１日３回（６．７５ｇ／日）の３個の７５０ｍｇのコラザールカプセルを８週間という投薬量および投与処方計画が用いられる。本明細書では、１日２回（６．６ｇ／日）の３個のバルサラジド錠剤（１．１ｇ／錠剤）の投薬処方計画が提示される。治療期間は、１日～１５週間、１～９週間、または例えば６週間の範囲であってもよい。

【００６２】

例えば潰瘍性大腸炎に対する治療の有効性は、修正されたメイヨー疾患活性インデックス（ｔｈｅ　Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｍａｙｏ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＭＭＤＡＩ））の直腸出血サブスケールによって測定することができ、臨床改善は、ＭＭＤＡＩにおける基底から３ポイントの減少として定義される。さらに、単回投薬食物－効果試験もまた、有効性を実証するために用いることができる。

【００６３】

本発明に係る単位製剤は、好ましくは、被覆剤、好ましくは唾液に耐性であり、場合により腸溶性の被覆剤を用いて提供される。被覆剤は、好ましくは、単位調合物の４～８％、より好ましくは約６％を含む。被覆剤は、好ましくは、ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアクリル酸メチル（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｅ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＬもしくはＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｓまたはエチルセルロース）、可塑剤（例えば、ＰＥＧ、プロピレングリコール、グリセロールおよびそのエステルまたはフタル酸エステル）、および／または着色剤、例えば、水に不溶性の色素を含むフィルム被覆剤である。

【００６４】

好ましい医薬製剤は、約６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含む。さらに好ましい剤形は、約６．６グラム／日のバルサラジドまたはその医薬として許容され得るプロドラッグ、塩、溶媒和物、もしくは包接化合物の１日２回の投薬量を含み、ここで、１日２回の投薬量にはそれぞれ約３．３グラムが含まれる。この１日２回の投薬量は、例えば、３錠として提供されてもよい。

【００６５】

バルサラジドに加えて、本明細書で提供される製剤は、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、およびオパドリーＩＩイエローのうちの１以上を含むことができる。ヒプロメロースは、製剤の全重量の約１～約５％であってもよく、ステアリン酸マグネシウムは、製剤の全重量の約０．５％～約２．５％であってもよい。調合物は、二酸化チタン、ポリデキストロース、トリアセチン、マクロゴール、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、またはＦＤ＆Ｃイエロー＃６アルミニウムレーキのうちの１以上、ならびに被覆溶液（例えば、ヒプロメロースおよびヒドロキシプロピルセルロース）をさらに含んでもよい。

【００６６】

表１は、典型的なバルサラジド調合物を示す：

【００６７】

【表１】

成分	mg／錠
バルサラジド二ナトリウム、脱水物	1100
ヒプロメロース	36
ステアリン酸マグネシウム(植物源)	17
オパドリーIIイエロー (#Y-22-12553)	35
ヒプロメロース	
二酸化チタン	
ポリデキストロース	
トリアセチン	
マクロゴール	
D&Cイエロー＃10アルミニウムレーキ	
FD&Cイエロー＃6アルミニウムレーキ	
被覆用液	4.3
ヒプロメロース	
ヒドロキシプロピルセルロース	

本発明の医薬組成物および剤形はまた、１以上の第二有効成分を含んでもよく、または第二有効成分と同時投与されてもよい。第二有効成分の例には、限定されないが、抗癌剤、抗炎症剤（ステロイドまたは非ステロイド剤）、および／または制嘔吐剤が含まれる。

【００６８】

有用な非ステロイド性抗炎症剤には、限定されないが、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナック、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロフロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフリサール、フルフェニサール、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサルチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサール、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラ－アミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、およびエトドラクを含むインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含むヘテロアリール酢酸；メフェナム酸、およびメクロフェナム酸を含むアントラニル酸（フェナメート）；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）、およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン）を含むエノール酸；ナブメトンを含むアルカノン、およびそれらの医薬として許容され得る塩、ならびにそれらの混合物が挙げられる。ＮＳＡＩＤのより詳細な説明に関しては、本明細書中に参照により全体として援用される、Ｐａｕｌ Ａ．Ｉｎｓｅｌ，Ａｎａｌｇｅｓｉｃ－Ａｎｔｉｐｙｒｅｔｉｃ ａｎｄ Ａｎｔｉｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇｓ Ｅｍｐｌｏｙｅｄ ｉｎ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｇｏｕｔ，ｉｎ Ｇｏｏｄｍａｎ ＆ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ６１７－５７（Ｐｅｒｒｙ Ｂ．Ｍｏｌｉｎｈｏｆｆ ａｎｄ Ｒａｙｍｏｎｄ Ｗ．Ｒｕｄｄｏｎ ｅｄｓ．，９ｔｈ ｅｄ １９９６）、およびＧｌｅｎ Ｒ．Ｈａｎｓｏｎ，Ａｎａｌｇｅｓｉｃ，Ａｎｔｉｐｙｒｅｔｉｃ ａｎｄ Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌａｍａｔｏｒｙ Ｄｒｕｇｓ ｉｎ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ Ｖｏｌ ＩＩ １１９６－１２２１（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｄ．１

９ｔｈ　ｅｄ．１９９５）を参照されたい。

【００６９】

他の第二の有効成分には、限定されないが、免疫調節薬、抗炎症剤（例えば、アドレノコルチコイド、コルチコステロイド（例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニソロン、プレドニソロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン）、グルココルチコイド、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、およびＣＯＸ－２阻害剤）、およびロイコトリエンアンタゴニスト（例えば、モンテルカスト、メチルキサンチン、ザフィルルカスト、およびジレウトン）、ベータ２－アゴニスト（例えば、アルブテロール、ビテロール、フェノテロール、イソエタリー、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、テルブタリンホルモテロール、サルメテロール、およびサルブタモールテルブタリン）、抗コリン剤（例えば、臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウム）、スルファサラジン、ペニシラミン、ダプソーン、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキン）、抗ウイルス剤、および抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（従来のアクチノマイシン）、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、ミトラマイシン、アントラマイシン（ＡＭＣ））、および抗癌剤が含まれる。

【００７０】

抗癌剤の例には、例えば、アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アンスラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタト；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；ブレオマイシンスルフェート；ブレキナルナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチメル；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロフォスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ヅアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルブロゾール；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルビシン塩酸塩；イフォスファミド；イルモフォシン；インターロイキンＩＩ（組換えインターロイキンＩＩまたはｒＩＬ２を含む）、インターフェロンアルファ－２ａ；インターフェロンアルファ－２ｂ；インターフェロンアルファ－ｎ１；インターフェロンアルファ－ｎ３；インターフェロンベーター－Ｉａ；インターフェロンガンマ－Ｉｂ；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスペル；ポルフィメルナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；ウラシルムスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；ビンブラスチンスルフェート；ビンクリスチンスルフェート；ビンデシン；ビンデシンスルフェート；ビンピジンスルフェート；ビングリシネートスルフェート；ビンロイロシンスルフェート；ビノレルビンタルテート；ビンロシジンスルフェート；ビンゾリジンスルフェート；ボロゾール；

ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルビシン塩酸塩；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；スロンボポエチン；スロンボポエチン模倣薬；サイマルファシン；サイモポイエチン受容体アゴニスト；サイモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；錫エチルエチオプルプリン；チラパザミン；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンＢ；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラマルが含まれる。

【００７１】

併用療法治療において、本発明の化合物および他の薬剤（単数または複数）の両方が、慣習的な方法によって哺乳動物（例えば、ヒト、男性または女性）に投与される。この薬物は、単回投薬形態または別個の投薬形態で投与することができる。有効量の他の治療薬は、当業者に周知である。しかしながら、他の治療薬の最適な有効量範囲を決定することは、当業者の視野に十分に含まれる。別の治療薬が動物に投与される本発明の一態様では、有効量の本発明の化合物は、他の治療薬が投与されない場合の有効量に満たない。別の態様では、有効量の慣習的な薬物は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量に満たない。このようにして、いずれかの薬物の高い投薬量と関連した期待されていない副作用を最小限にすることができる。他の潜在的な利点（限定されないが、投薬処方計画の改良および／または薬物費用の低減を含む）は、当業者に明確となる。

【００７２】

本明細書に開示されている医薬組成物または剤形を含む医薬パックまたはキットはまた、本発明によって包含される。キットの例には、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定されたフォームでの注意書を含み、この注意書は、ヒトへの投与のために製造、使用または販売の政府機関による承認を反映している。

【００７３】

胃腸疾患を治療するための医薬製剤を含むパッケージは、例えば、約６グラム～約６．７グラム／日、好ましくは約６．６グラムに相当するバルサラジドの１日２回の投薬量を含むことができる。このパッケージは、例えば、それぞれ３．３グラムのバルサラジドの１日２回の投薬量を含んでもよい。

【００７４】

（治療方法）

本明細書に示されている胃腸疾患を治療する方法は、従来知られている方法と比較して有利である。この治療方法は、予防的にまたは診断後に用いることができる。診断（治療を必要とする被験体の同定）方法が下記に検討され、治療をモニターすることも検討されている。

【００７５】

本発明はまた、化学療法または放射線療法と関連した副作用を減らすかまたは予防する方法も包含し、このような治療または予防を必要とする患者に、化学療法または放射線療法と関連した副作用を減らすのに十分な量で本発明の医薬組成物または剤形を投与することが含まれる。この態様は、化学療法または放射線療法の使用と関連した副作用から保護するかまたは処置するための医薬組成物および剤形の使用を含み、化学療法または放射線療法に対する被験体の寛容の上昇が含まれる。

【００７６】

治療、診断、および治療のモニターリングの確認は、当業者に周知である方法、例えば、腸管における細菌増殖の測定によって判定することができる。胃腸管に見られる多くの発酵性細菌種は、ある種の糖類の存在下で水素またはメタンガスの検出可能な量を産生し、そのガスは、宿主の血流に入り、息として吐き出される。これは、限定されないが、ラクツロース、グルコース、またはラクトース呼気中水素試験（例えば、Ｐ．Ｋｅｒｌｉｎ およびＬ．Ｗｏｎｇ，Ｂｒｅａｔｈ ｈｙｄｒｏｇｅｎ ｔｅｓｔｉｎｇ ｉｎ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｏｖｅｒｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ｔｈｅ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ

, Gastroenterol. 95（4）：982－88［1988］；A. Strocchiら, Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate：accuracy of various breath H_2 criteria, Gastroenterol. 105（5）：1404－1410［1993］）などの腸内細菌増殖検出手段を基礎としている。

【0077】

あるいは、胃腸管における細菌増殖は、胃腸内の細菌によって代謝可能であるが、宿主によって消化できない同位体標識された糖、例えば、限定されないが、ヒトではキシロースまたはラクツロースを投与後、$^{13}CO_2$または$^{14}CO_2$の呼気放出の検出によって測定される。（例えば、G. R. SwartおよびJ. W. van den Berg, ^{13}C breath test in gastrointestinal practice, Scand. J. Gastroenterol.［Suppl.］225：13－18［1988］；C. E. KingおよびP. P. Toskes, Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth, Crit. Rev. Lab. Sci. 21（3）：269－81［1984］；C. S. Changら, Increased accuracy of the carbon－^{14}D－xylose breath test in detecting amall－intestinal bacterial overgrowth by correction with the gatric emptying rate, Eur. J. Nucl. Med. 22（10）：1118－22［1995］；A. Schneiderら, Value of the ^{14}C－D－xylose breath test in patients with intestinal bacterial overgrowth, Digestion 32（2）：86－91［1985］）。

【0078】

直接的な胃腸のサンプリングまたは任意の生体部位もしくは組織からの生検はまた、胃腸管または他の生体部位もしくは組織における細菌増殖の阻害を測定するために用いることもできる。当業者が承知しているように、時間間隔による直接的なサンプリングは、呼気試験が適切でない対象とする特定の細菌種の成長阻害に関する情報を提供する。サンプルを希釈し、細菌数は、限定されないが、コロニープレーティングもしくは最確数（Most Probable Number：MPN）技術、または細菌細胞の直接的なカウントなどの慣習的な微生物学的手法によって算定することができる。直接的な細菌細胞のカウントについては、細胞は、場合により、特定のマーカーで標識することができ、カウントは、手作業であるかまたは蛍光活性化細胞選別（fluorescence activated cell sorting：FACS）などの装置によって行うことができる。

【0079】

あるいは、細菌増殖の阻害の徴候は、ヒトまたはヒト以外の獣医的対象における細菌感染または腸内細菌過剰増殖を治療する医師によって、本発明の抗菌組成物の投与に応答して様々な感染または過剰増殖に関連した症状の観察により推察することができる。

【0080】

本発明の方法に従って阻害される細菌種の中には、限定されないが、Clostridium種などの偏性嫌気性菌がある。5－アミノサリチル酸は、多くの有益であるかまたは共生的である胃腸内細菌には影響を与えないが、潜在的に病原性のクロストリジウム種、例えば、限定されないが、C. perfringens、C. difficile、C. tetaniおよびC. botulinumを選択的に阻害する抗菌剤であることが本発明の特に有利な点である。

【0081】

被験体はまた、症状に基づいて、自分で識別するかまたは治療ヘルスケアの専門家によって識別することができる。

【００８２】
本明細書に提供される胃腸疾患を治療する方法は、約６グラム～約６．７グラム／日のバルサラジドを１日２回の投薬量を、それを必要とする被験体に投与することを含むことができる。１日２回の投薬量は、例えば、それぞれ約３．３グラムであり得る。１日２回の投薬量は、それぞれ３錠を含んでもよく、ここで、この３錠には、それぞれ約１１００ｍｇのバルサラジドが含まれる。１日２回の投薬量は、食物または液体の有無で摂取することができ、約１～約２３時間、好ましくは約４～約１２時間の間隔で摂取されてもよい。

【００８３】
（バルサラジド錠を製造する方法）
バルサラジド錠を製造する典型的な方法を下記に示す。

【００８４】
（初期計量）
適量のバルサラジド二ナトリウム、および任意の適切な賦形剤、例えば、ヒプロメロース、およびステアリン酸マグネシウムを調剤する。

【００８５】
（湿式造粒）
バルサラジド二ナトリウムおよびヒプロメロースは、低せん断（プラネタリー（Ｐｌａｎｅｔａｒｙ））ミキサーを用いて顆粒状にされる。湿式顆粒は、約２．０％以下の湿度レベルまでオーブン中でトレイ乾燥させる。

【００８６】
（製粉）
乾燥させた顆粒は、例えば、＃２ＡＡメッシュステンレススチールスクリーン、中速で前方にナイフを付けたフィッツパトリックミル（Ｆｉｔｚｐａｔｒｉｃｋ　ｍｉｌｌ）を通過させて製粉される。

【００８７】
（最終混和）
製粉後、圧縮された顆粒は、Ｖ－ブレンダーに満たされ、ステアリン酸マグネシウムとともに混和される。

【００８８】
（圧搾）
自動錠剤プレスを用いて、最終混合物は、１１００ｍｇの錠剤に圧搾される。

【００８９】
（錠剤の被覆）
圧搾された錠剤を被覆する。

【００９０】
（パッケージング）
バルサラジド錠は、ホイルブリスターユニットまたはＨＤＰＥボトルにパッケージングされる。

【００９１】
（バルサラジドカプセルを作製する方法）
バルサラジドカプセルを作製する典型的な方法が下記に示される。

【００９２】
７５０ｍｇのバルサラジド二ナトリウムカプセルは、即時放出薬剤である。バルサラジドカプセルの製造プロセスは、成分のローラ圧縮、振動および混和を含み、規定の充填重量範囲内でカプセル化することができる最終混和物を製造し、それにより、バルサラジド二ナトリウムの均一な分布を形成する。

【００９３】
本明細書に記載されているバルサラジドカプセルは、活性な医薬成分、バルサラジド二ナトリウム、および（２）賦形剤（複数）を含む。賦形剤（複数）は、調合物の約１％～

約５％、好ましくは約２．８４％を含む。コロイド状二酸化ケイ素は、粒子間接着を減少させ、流動性を改善させるために用いられる；ステアリン酸マグネシウムは、部分的に、カプセル化のための粉末フローにおいて、滑沢剤および補助剤として部分的に添加される。ひとたびバルサラジド二ナトリウムがローラ圧縮され、振動されると、調合プロセスを完了する最終混和物に賦形剤とともに組み合わされる。下記に記載される段階的なアプローチは、硬質ゼラチン００カプセルにカプセル化する前の最終混和物中に有効成分の適切であり、均一な分布を確保する。このプロセスは、バルサラジド二ナトリウムおよび１以上の賦形剤を顆粒状にして、顆粒を形成し；該顆粒をサイズによって分別し；該顆粒を約２０分間混和して、粉末混和物を形成し；該粉末混和物をカプセル化することを含む。カプセル化された粉末ブレンドは、場合により、カプセル化後に研磨されてもよい。適切なカプセル研磨機は、例えば、アクタ（Ａｃｔａ）カプセル研磨機を含む。

【００９４】

（分注）

バルサラジド二ナトリウムおよび賦形剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウム）を計量し、調合領域（単数または複数）に移す。

【００９５】

（造粒）

バルサラジド二ナトリウムは、ローラ圧縮を介して顆粒状にされる。バルサラジド二ナトリウムは、２つの水平対向型ローラドラムに、水平のらせん状の刃先を用いて強制供給される。この圧縮プロセスは、バルサラジド二ナトリウムの圧縮した顆粒のリボンに薬剤を変換する。造粒は、例えば、フィッツパトリックローラ圧縮機によって行うことができる。

【００９６】

（サイズによる分別）

バルサラジド二ナトリウムの圧縮した顆粒のリボンは、例えば、１２メッシュステンレススチールスクリーンを用いて、振動機を介してサイズを減少させ、均一なサイズの顆粒を与える。コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムも１２メッシュステンレススチールスクリーンによって選り分けられる。他の適したスクリーンは、１１メッシュスクリーンおよび１３メッシュスクリーンを含む。サイズによる分別に適した振動機は、例えば、＃１２メッシュスクリーンを有するコルトンオシレーター（Ｃｏｌｔｏｎ Ｏｓｃｉｌｌａｔｏｒ）＃１を含む。

【００９７】

（混和）

先に選り分けられたコロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、およびバルサラジド二ナトリウムの顆粒は、ダブルコーンブレンダーに移され、約１５分～約２０分間混和される。適したブレンダーは、例えば、ジェムコ（Ｇｅｍｃｏ）ダブルコーンブレンダーを含む。

【００９８】

（カプセル化）

粉末ブレンドは、半自動または全自動カプセル装置を用いて、硬質ゼラチン００カプセルにカプセル化される。次に、充填されたカプセルは、バルク容器に分配する前に研磨される。適した半自動カプセル装置は、例えば、パークデイビス（Ｐａｒｋｅ Ｄａｖｉｓ）８型を含む。適した全自動カプセル装置は、例えば、ボッシュ（Ｂｏｓｃｈ）１５００を含む。

【００９９】

本明細書に記載される製剤には、約７００ｍｇおよび約１２００ｍｇの粉末混和物がカプセル化されるまたは圧搾されている。好ましくは、錠剤および／またはカプセルに対して約７５０ｍｇ～約１１００ｍｇである。

【０１００】

下記の表２は、本明細書に記載される新規なプロセスによるバルサラジドカプセルの製

造のための典型的な操作条件を概要する。

【０１０１】

【表２】

操作条件

操作パラメータ	予め検証された操作範囲	現在の検証バッチに対する標的セッティング	現在の検証バッチに対する実際の範囲
空気圧	30 psi	30 psi	30 psi
ロール圧	800 kp	800 kp	800 kp
ロール速度	8–15 rpm	8 – 15 rpm	12.1 – 14.6 rpm
水平スクリュー速度	17—30 rpm	17—30 rpm	26—30 rpm
垂直スクリュー速度	300—400 rpm	300—400 rpm	365 – 375 rpm
ロールギャップ	セットアップ時には 0.02—0.03	モニター	0.070—0.203*
振動スクリーン	#12 メッシュ	#12 メッシュ	#12 メッシュ
混和時間	28-32 分	20 分	20 分
混和速度	12 rpm	12 rpm	12 rpm
カプセル装置リングサイズ	N/A	"00" リングサイズ	"00" リングサイズ
カプセル装置速度	10 rpm	10 rpm	10 rpm
研磨機速度	5-9 rpm	5-9 rpm	7 rpm

*ロールギャップ幅をバッチプロセッシング中にモニターした（30分毎のチェック）

下記の表３は、本明細書に記載されているプロセスに従って製造するカプセルの典型的なプロセス過程での混和物検証結果を概要する。

【０１０２】

【表３】

試験	詳細	試験結果	
嵩密度	記録情報	上部	0.57 g/ml
		中部	0.60 g/ml
		下部	0.60 g/ml
タップ密度	0.83—0.93 g/ml	上部	0.86 g/ml
		中部	0.86 g/ml
		下部	0.86 g/ml
混和物分析 **	95.0—105.0% RSD NMT 6.0	96—101%	RSD = 1.4

下記の表４は、本明細書に記載されているプロセスに従って製造するカプセルの典型的な最終産物の検証結果を概要する。

【０１０３】

【表４】

試験	詳細	試験結果	
カプセル重量	870mg—924mg	始め	892mg
		中間	891mg
		終り	875mg
アッセイ	95.0—105.0%	始め	100%
		中間	99%
		終り	97%
重量変動（10カプセルの範囲）	USPによる 85—115%	始め	98—103%
		中間	95—105%
		終り	95—104%
溶解（6カプセルの平均）	30分でNLTQ＋5%、この場合Q＝70%	始め	101%
		中間	100%
		終り	98%

（溶解試験）

本明細書では、バルサラジド製剤の溶解試験の新規な方法も示されている。この方法は、実施例で下記にさらに示される。

【０１０４】
バルサラジドカプセルの溶解試験の方法は、本明細書に記載されている方法に従って調製したバルサラジドカプセルを溶解媒体中で撹拌し；該溶液を濾過して、濾液を形成し；該濾液をサンプリングし；該濾液を希釈することを含む。
【０１０５】
溶解媒体は、約ｐＨ６．２～ｐＨ７の約４０～約６０ｍＭリン酸緩衝液を含んでもよい。好ましい溶解緩衝液は、ｐＨ６．８の５０ｍＭリン酸緩衝液である。
【０１０６】
濾液の希釈には、約２５ｍＬ～約１９８ｍＬの溶解媒体に約０．５ｍＬ～約４ｍＬを希釈することが含まれてもよい。
【０１０７】
希釈した濾液の分析には、カラム法、ＵＶ法、または当業者に知られている他の方法によってもよい。１つの好ましい方法は、３５２ｍｍでのＵＶ分光光度計による。
【０１０８】
バルサラジドの撹拌は、約２５～約７５ｒｐｍであり得る。好ましくは、撹拌は、約５０ｒｐｍである。
【０１０９】
これらの新規な溶解試験法は、より高い識別により有利である。
【実施例】
【０１１０】
本発明は、ここで記載されている実施例に限定するように解釈されるべきでないことは理解しなければならない；むしろ、本発明は、本明細書に提供されているいずれかおよび全部の用途、ならびに当業者の技術の範囲内にある全ての均等な変形を含むように解釈されなければならない。
【０１１１】
（実施例１）
（コラザールカプセル７５０ｍｇの溶解試験）
（材料）
高純度水（１８ＭΩ以上の抵抗率）
バルサラジド二ナトリウム参照標準
リン酸２水素カリウム、ＡＣＳ試薬等級
１０Ｎ水酸化ナトリウム
３１６型ステンレススチール製スパイラル線ケージ、クオリティーラボアクセサリーズ（Ｑｕａｌｉｔｙ　Ｌａｂ　Ａｃｃｅｓｓｏｒｉｅｓ）、カタログ番号：ＣＡＰＷＨＴ－４Ｓ
ゲルマン（Ｇｅｌｍａｎ）ナイロンフィルター、２５ｍｍ、０．２μｍ細孔サイズ、品番４４３６Ｔ
ヴァンケル（Ｖａｎｋｅｌ）１０－μｍフルフローフィルター（Ｆｕｌｌ　Ｆｌｏｗ　Ｆｉｌｔｅｒ）、品番１７－４００
（仕様（現在のＵＳＰ第＜７１１＞章を参照））
ステージ１　各投薬単位は、３０分後に７５％未満溶解されてはならない（Ｑ＝７０％）。
ステージ２　ステージ１およびステージ２からの１２投薬単位の平均は、３０分後に７０％未満溶解されてはならない。個々の投薬単位は、３０分後に５５％未満溶解されるべきではない。
ステージ３　ステージ１、２、および３からの２４投薬ユニットの平均は、３０分後に７０％未満溶解されてはならない。２未満の投薬ユニットは、３０分後に５５％未満溶解されなければならない。個々の投薬単位は、３０分後に４５％未満溶解させるべきではない。
【０１１２】

（溶解媒体調製（５０ｍＭ　リン酸緩衝液、ｐＨ６．８））
調製される溶解媒体の各１リットルに対しては、６．８グラムのリン酸２水素カリウムを１０００ｍＬの高純度水に溶解させ、十分に混合する。１０Ｎ水酸化ナトリウムを用いてｐＨを６．８±０．０５に調整する。調製される各６リットル媒体に対して、約１５分間、ヘリウム拡散を通じて溶解媒体を脱気する。

【０１１３】
（バルサラジド二ナトリウムのストック標準調製（０．１７５ｍｇ／ｍＬ））
ストック標準溶液を二重で調製する。各調製については、約３５ｍｇのバルサラジド二ナトリウム参照標準を正確に計量して、２００ｍＬ容量フラスコに移す。１５０ｍＬの溶解媒体を添加し、回転させ、短時間超音波処理して、フラスコ内容物を溶解させる。溶解媒体で希釈し、体積を合わせ、十分に混合する。ストック標準製剤Ａは、溶解試料の分析に用いられなければならない。製剤Ｂは、標準チェック製剤として用いられなければならない。ストック標準製剤は、室温で保存され、光から保護されない場合には、４日間安定である。

【０１１４】
（バルサラジド二ナトリウム実施標準調製（０．０１７５ｍｇ／ｍＬ））
ストック標準製剤のそれぞれについて、５０ｍＬの容量フラスコに５．０ｍＬのストック溶液をピペットで入れ、溶解媒体で希釈し、体積を合わせ、十分に混合する。実施標準製剤は、室温で保存され、光から保護されない場合には、４日間安定である。

【０１１５】
（試料調製）
下記に列挙される溶解条件を利用して、６個の個々のカプセルに関して、ＵＳＰ装置２溶解試験を行う。直に、０．２μｍのゲルマンナイロンフィルターまたは１０μｍのヴァンケルフルフローフィルターを用いて試料を濾過し、試料の最初の２ｍＬを捨てる。１００ｍＬの容量フラスコに２．０ｍＬの試料濾液をピペットで入れ、溶解媒体で希釈し、体積を合わせ、十分に混合する（名目上の濃度：０．０１７ｍｇバルサラジド二ナトリウム／ｍＬ）。試料製剤は、室温で保存され、光から保護されない場合には、４日間安定である。

【０１１６】
（溶解条件）
装置：　ＵＳＰ回転パドル（装置２）
試料サイズ：　錘（ｓｉｎｋｅｒ）を有する６個の単一のカプセル
温度：　３７℃±０．５℃
撹拌速度：　５０ＲＰＭ
媒体：　９００ｍＬ
引き上げ容積：　１０ｍＬ
サンプリング時間：　１０、２０、および３０分
（手法）
３５２ｎｍの適したＵＶ分光光度計および１．０ｃｍパス長さの石英セルを用いて、溶解媒体ブランク読取り、５回の反復標準読取り、および２回の反復標準チェック読取りを入手して、システム適合性を実施する（下記のシステム適合性要件を参照されたい）。試料ブラケットが６回毎の試料製剤読取り後に用いられるような順番で、標準および試料を分析する。試料は、一度読まれるだけでなけらばならない。下記に示されるように、溶解したバルサラジド二ナトリウムの割合（％ＬＣ）を計算する。個々の結果および全体数に対する平均を記録する。％ＲＳＤを小数点第１位まで記録する。

【０１１７】
（システム適合性試験）
分析中のバルサラジド二ナトリウム吸光度読取りの相対的標準偏差（ｒｅｌａｔｉｖｅ　ｓｔａｎｄａｒｄ　ｄｅｖｉａｔｉｏｎ：ＲＳＤ）は、２．０パーセントを超えてはならない。バルサラジド二ナトリウム標準および標準チェック製剤は、９８．０～１０２

．０％内で承認されなければならない。

【０１１８】

（計算）

各時間点（ｎ）でバルサラジド二ナトリウムの測定される試料濃度（Ｃ$_{i}$）を計算する：

【０１１９】

【数１】

$$Ci = \frac{Aspl}{Astd} \times \frac{Wstd \times Pstd}{Vstd} \times \frac{Dstd}{Dspl}$$

ここで：

Ａ$_{spl}$＝試料溶液の吸光度（ＡＵ）

Ａ$_{std}$＝分析中の全ての標準読取りの平均吸光度（ＡＵ）

Ｗ$_{std}$＝標準の重量（ｍｇ）

Ｐ$_{std}$＝分析の証明書で見られる標準の純度係数（少数）＼

Ｖ$_{std}$＝ストック標準溶液の体積（ｍＬ）

Ｄ$_{std}$＝実施標準溶液の希釈係数（ｍＬ／ｍＬ）

Ｄ$_{spl}$＝実施試料溶液の希釈係数（ｍＬ／ｍＬ）

各時間点で溶解したバルサラジド二ナトリウムの量を計算する。

【０１２０】

【数２】

$$\text{溶解\%} = \frac{\{C_1 \times [V - V_r(n-1)]\} + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_r}{LC} \times 100$$

時間点のナンバー(n)	時間点（分）	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_r$
1	10	0
2	20	$C_1 \times V_r$
3	30	$(C_1+C_2) \times V_r$

ここで、

Ｃ$_{i}$＝時間ｎでの試料の濃度（ｍｇ／ｍＬ）

Ｖ＝試験の開始での溶解容器中の溶解媒体の体積（ｍＬ）

Ｖ$_{r}$＝試料加工中の各時間点で取り出された溶解媒体の体積（ｍＬ）

ｎ＝時間点ナンバー

ＬＣ＝ラベルクレーム（ｌａｂｅｌ　ｃｌａｉｍ）

１００＝百分率に変換

注記：結果を計算する代替の手段は、計算が均等である限り可能である。

【０１２１】

（実施例２）

図２は、試料１に関して、１ロットの薬物原料（供給材料）の表面積、粒子サイズ、および累積体積を表す演算統計量を示し、下記のデータはそれらを一覧にする。このロットの粒子サイズ分布は、図２に示されている。

【０１２２】

（試料１：）

【０１２３】

【表５】

光学モデル: フラウンホーファー.rfz（Fraunhofer.rfz）
LS 200 少容量モジュール

0.375 μm～2000 μmの計算

体積: 100%
平均: 6.967 μm
中央値: 5.584 μm
比表面積: 19389 cm^2/mL

% <	10	25	50	75	100
μm	1.266	2.827	5.584	9.624	43.67

表5

粒子径（より低い）μm	累積＜体積%	体積の差%	粒子径（より低い）μm	累積＜体積	体積の差
0.375	0	2.66	33.01	99.97	0.030
0.656	2.66	6.09	57.77	100	0
1.149	8.74	8.50	101.1	100	0
2.011	17.2	14.4	176.9	100	0
3.519	31.6	22.8	309.6	100	0
6.158	54.5	25.3	541.9	100	0
10.78	79.8	15.8	948.3	100	0
18.86	95.6	4.34	1660	100	0

（実施例３）

図３は、試料２に関して、第２ロットの薬物原料（供給材料）の表面積、粒子サイズ、および累積体積を表す演算統計量を示し、下記のデータはそれらを一覧にする。このロットの粒子サイズ分布は、図３に示されている。

【０１２４】

（試料２：）

【０１２５】

【表６】

光学モデル: **フラウンホーファー.rfz**
LS 200 **少容量モジュール**

0.375 μm ～ 2000 μm **の計算**

体積:	100%
平均:	6.503 μm
中央値:	5.044 μm
比表面積:	20709 cm^2/mL

% <	10	25	50	75	100
μm	1.192	2.586	5.044	8.715	47.94

表6

粒子径 (より低い) μm	累積＜体積%	体積の差%	粒子径 (より低い) μm	累積＜体積	体積の差
0.375	0	2.91	33.01	99.8	0.23
0.656	2.91	6.59	57.77	100	0
1.149	9.50	9.37	101.1	100	0
2.011	18.9	16.1	176.9	100	0
3.519	35.0	24.3	309.6	100	0
6.158	59.3	24.1	541.9	100	0
10.78	83.4	12.6	948.3	100	0
18.86	96.0	3.78	1660	100	0

（実施例４）

図４は、試料３に関して、第３ロットの薬物原料（供給材料）の表面積、粒子サイズ、および累積体積を表す演算統計量を示し、下記のデータはそれらを一覧にする。このロットの粒子サイズ分布は、図４に示されている。

【０１２６】

（試料３：）

【０１２７】

【表７】

光学モデル: **フラウンホーファー.rfz**
LS 200 **少容量モジュール**

0.375 μm～2000 μmの計算

体積:	100%
平均:	8.399 μm
中央値:	6.679 μm
比表面積:	16802 cm^2/mL

%<	10	25	50	75	100
μm	1.498	3.385	6.679	11.50	63.41

表7

粒子径（より低い） μm	累積＜体積%	体積の差%	粒子径（より低い） μm	累積＜体積	体積の差
0.375	0	2.13	33.01	99.2	0.79
0.656	2.13	4.92	57.77	99.997	0.0029
1.149	7.05	6.97	101.1	100	0
2.011	14.0	12.1	176.9	100	0
3.519	26.1	20.4	309.6	100	0
6.158	46.4	25.7	541.9	100	0
10.78	72.2	19.8	948.3	100	0
18.86	92.0	7.20	1660	100	0

（実施例５）

図５は、試料４に関して、第４ロットの薬物原料（供給材料）の表面積、粒子サイズ、および累積体積を表す演算統計量を示し、下記のデータはそれらを一覧にする。このロットの粒子サイズ分布は、図５に示されている。

【０１２８】

（試料４：）

【０１２９】

【表８】

光学モデル: フラウンホーファー.rfz
LS 200 少容量モジュール

0.375 μm～2000 μmの計算

体積: 100%
平均: 22.93 μm
中央値: 17.82 μm
比表面積: 7553 cm^2/mL

<	10	25	50	75	100
μm	3.851	8.660	17.82	30.86	309.6

表8

粒子径（より低い） μm	累積＜体積%	体積の差%	粒子径（より低い） μm	累積＜体積	体積の差
0.375	0	0.61	33.01	78.0	17.2
0.656	0.61	1.55	57.77	95.3	3.43
1.149	2.17	2.46	101.1	98.7	1.08
2.011	4.62	4.37	176.9	99.8	0.24
3.519	8.99	8.23	309.6	100	0
6.158	17.2	14.1	541.9	100	0
10.78	31.3	21.2	948.3	100	0
18.86	52.5	25.5	1660	100	0

図６は、４ロットの薬物原料（供給材料）からの粒子サイズ分布の比較を示す。データは、６．５０３μｍ～２２．９３μｍの平均粒子サイズの範囲を有する薬剤のこれらの４ロットにおける明確な物理的相違を示す。

【０１３０】

表９は、３ロットの薬物原料（供給粉末試料）、およびこれらの同じロットの薬剤を用いた対応する薬物（カプセル化された顆粒試料）の物理的特性を示す。

【０１３１】

【表９】
表9:

供給粉末試料								
製造物	水分－L. O. D.	LBD g/cc	TBD g/cc	安息角	圧縮 20K	API 粒子サイズ（ミクロン） 100%<	中央値	平均
試料＿ (Omni Chem)	0.15%	0.46	0.6	45	1.28g/cc	373	19.1	28.1
試料＿ (Noveon 35)	0.10%	0.46	0.63	50	1.47g/cc	83.9	8.0	10.8
試料＿ (Noveon 53)	0.10%	0.43	0.57	60	1.32g/cc	69.6	6.9	8.7

カプセル化された顆粒試料						
製造物	粒子サイズ（ミクロン）			LBD glee	硬度（保持）	比表面積 cm^2/ml
	100% <	中央値	平均			
試料＿(Omni Chem)	2000	695.3	650.6	0.67	89.2＋60 メッシュ	3535
試料＿(Noveon 35)	1660	428.0	427.9	0.69	85.8＋60 メッシュ	5700
試料＿(Noveon 53)	1512	194.3	315.9	0.68	86.5＋60 メッシュ	8399

図７は、３ロットの薬剤（供給粉末試料）からの粒子サイズ分布の比較を示す。データは、８．７２１μｍ～２８．１０μｍの平均粒子サイズの範囲を有する薬剤のこれらの３ロットにおける明確な物理的相違を示す。

【０１３２】

データは、６．５０３μｍ～２２．９３μｍの平均粒子サイズの範囲を有する薬剤のこれらの４ロットにおける明確な物理的相違を示す。

【０１３３】

【表１０】
表10

ファイル名:	バルサラジドー供給ロット #35.$01
グループID:	バルサラジドー供給ロット #35
試料ID:	Salix – EL05 – 020105
試験番号:	1
光学モデル:	フラウンホーファー. rfz
LS 200	少容量モジュール
ファイル名:	バルサラジドー供給ロット #41.$02
グループID:	バルサラジドー供給ロット #41
試料ID:	Salix – EL05 – 020105
試験番号:	2
光学モデル:	フラウンホーファー. rfz
LS 200	少容量モジュール
ファイル名:	バルサラジドー供給ロット #53.$02
グループID:	バルサラジドー供給ロット #53
試料ID:	Salix Pharm EL05 – 020105
試験番号:	2
光学モデル:	フラウンホーファー. rfz
LS 200	少容量モジュール

表１１Ａ～Ｄは、３ロットの薬物原料（供給材料）に対する表面積、粒子サイズ、および累積体積特性を示す演算統計量を一覧にする。これらのロットに対する粒子サイズ分布を図７に示す。このデータは、より大きな表面積と関連したより小さな粒子サイズの逆相関を支持する。薬剤のこれらの３ロットのうち、１００％の粒子は、それぞれ８３．８９μｍ、３７３．１μｍ、および６９．６１μｍ未満である。

【０１３４】
【表１１－Ａ】
表11A

体積統計量(演算)		バルサラジド供給粉末試料A(＃35. $01)			
0. 375μm～2000μmからの計算					
体積:		100%			
平均:		10.85 μm			
中央値:		8.031 μm			
比表面積:		14230 cm^2/mL			
% c	10	25	50	75	100
μm	1.899	4.253	8.031	13.88	83.89

【０１３５】

【表１１－Ｂ】
表11B

体積統計量(演算)		バルサラジド－供給粉末試料B(＃41．＄02)			
0．375μm～2000μmからの計算					
体積:		100%			
平均:		28.10 μm			
中央値:		19.10 μm			
比表面積:		6894 cm^2/mL			
%＜	10	25	50	75	100
μm	4.638	9.736	19.10	35.30	373.1

【０１３６】
【表１１－Ｃ】
表11C

体積統計量(演算)		バルサラジド－供給粉末試料B(＃41．＄02)			
0．375μm～2000μmからの計算					
体積:		100%			
平均:		8.721 μm			
中央値:		6.993 μm			
比表面積:		15822 cm^2/mL			
%＜	10	25	50	75	100
μm	1.664	3.686	6.993	11.80	69.61

【０１３７】

【表１１－Ｄ】
表11D

	バルサラジド		バルサラジド		バルサラジド	
粒子	－供給粉末	差	－供給粉末	差	－供給粉末	差
直径	試料A（#35．$01）	体積	試料B（#41．$02）	体積	試料C（#53．$02）	体積
（より低い）	累積＜	%	累積＜	%	累積＜	%
μm	体積		体積		体積	
	%		%		%	
0.375	0	1.82	0	0.64	0	1.96
0.656	1.82	3.88	0.64	1.50	1.96	4.37
1.149	5.70	4.90	2.15	1.94	6.33	6.03
2.011	10.6	9.30	4.08	3.16	12.4	11.3
3.519	19.9	18.4	7.24	6.98	23.7	20.6
6.158	38.3	25.7	14.2	13.9	44.2	26.7
10.78	63.9	21.8	28.1	21.3	70.9	20.7
18.86	85.7	10.2	49.5	23.1	91:6	7.30
33.01	95.9	3.32	72.5	17.0	98.9	1.07
57.77	99.3	0.75	89.5	7.10	99.99	0.013
101.1	100	0	96.6	2.65	100	0
176.9	100	0	99.3	0.73	100	0
309.6	100	0	99.999	0.0011	100	0
541.9	100	0	100	0	100	0
948.3	100	0	100	0	100	0
1660	100	0	100	0	100	0

表１２は、図７に示される３ロットの薬物原料（供給材料）を用いて製造された３ロットの薬物（カプセル化された顆粒試料）に関する表面積、粒子サイズ、および累積体積特性を表す演算統計量を一覧にする。データは、これらの３ロットの薬物の顆粒が３１５．９μｍ～６５０．６μｍの平均粒子サイズの範囲を有することを示す。これらの３ロットの薬物のうち、１００％の顆粒は、それぞれ１６６０μｍ、２０００μｍ、および１５１２μｍ未満である。これらの３ロットに関する粒子サイズ分布は、図８に示される。薬剤における明確な物理的相違にもかかわらず、薬物に対する製造プロセスは、これらの相違が最小化されたようであり、薬物の溶解プロフィールがそれらの溶解の相対速度において同程度である。

【０１３８】

【表１２】

表12

カプセル化された試料1					
体積統計量(演算)		バルサラジド－製造物ロット#35．$04			
0．375μm～2000μmからの計算					
体積:		100%			
平均:		427.9 μm			
中央値:		318.7 μm			
比表面積:		5700 cm^2/mL			
% <	10	25	50	75	100
μm	3.890	13.86	318.7	770.6	1660

カプセル化された試料2					
体積統計量(演算)		バルサラジド－製造物ロット#41．$04			
0．375μm～2000μmからの計算					
体積: 平均:		100% 650.6 μm			
中央値:		695.3 μm			
比表面積:		3535 cm^2/ML			
% <	10	25	50	75	100
μm	6.747	33.83	695.3	1072	2000

カプセル化された試料3					
体積統計量(演算)		バルサラジド－製造物ロット#53．$05			
0．375μm～2000μmからの計算					
体積:		100%			
平均:		31 5.9 μm			
中央値:		194.3 μm			
比表面積:		8399 cm^2/mL			
% <	10	25	50	75	100
μm	2.574	7.214	194.3	554.2	1512

本明細書中に引用されたそれぞれおよび全ての特許、特許出願および刊行物の開示は、参照により全体として本明細書中に援用される。

【０１３９】

本発明は、特定の実施例を参照して開示されてはいるが、本発明の他の態様および変更は、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなしに当業者によって考案されることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのこのような態様および均等的変更を含むように解釈されるべきことが意図される。

【図面の簡単な説明】

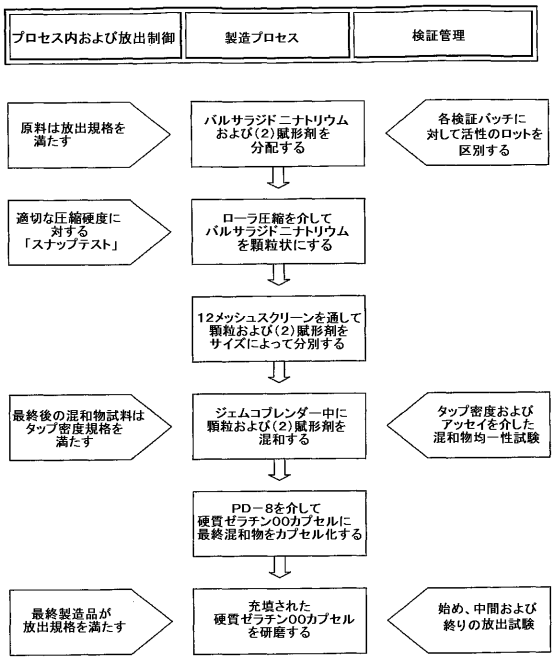
【０１４０】

【図１】バルサラジドカプセルの調製のためのプロセスフロー図を示す。

【図２】１ロットの薬物原料（供給材料）に関する粒子サイズ分布を示す。
【図３】第２ロットの薬物原料（供給材料）に関する粒子サイズ分布を示す。
【図４】第３ロットの薬物原料（供給材料）に関する粒子サイズ分布を示す。
【図５】第４ロットの薬物原料（供給材料）に関する粒子サイズ分布を示す。
【図６】４ロットの薬物原料（供給材料）の粒子サイズ分布の比較を示す。
【図７】３ロットの薬物原料（供給材料）の粒子サイズ分布の比較を示す。
【図８】図７に示された３ロットの薬物原料（供給材料）を用いた薬物製造物の３ロットの最終混和物の粒子サイズ分布の比較を示す。

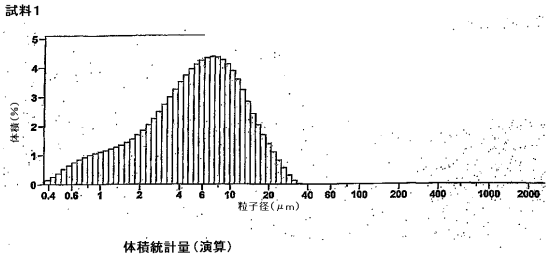
【図１】

Figure 1



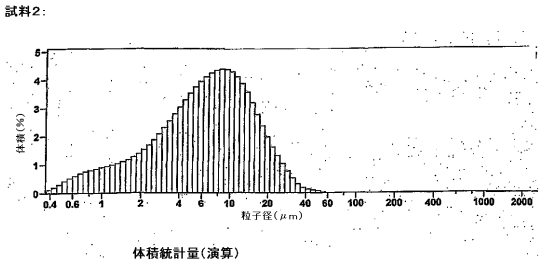
【図２】

Figure 2



【図３】

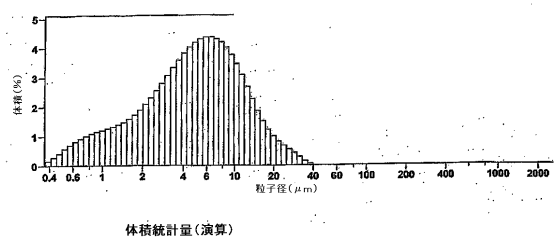
Figure 3



【図４】

Figure 4

試料3:

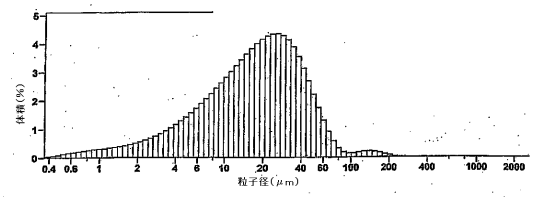


体積統計量(演算)

【図５】

Figure 5

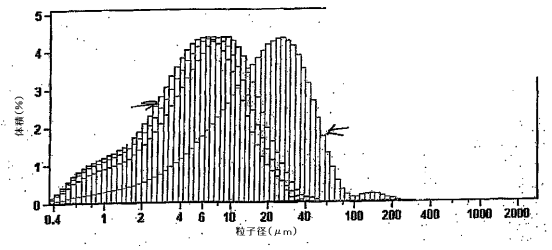
試料4:



体積統計量(演算)

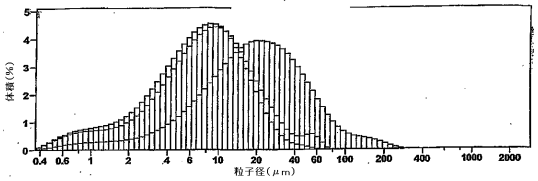
【図６】

Figure 6



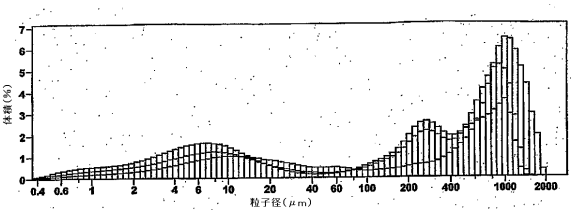
【図７】

Figure 7



【図８】

Figure 8



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/33255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **A61K 31/655**(2006.01)

USPC: 514/150
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/150

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0090473 A1 (DEVANE et al.) 28 April 2005 (28.04.2005), See the entire document especially paragraph [0003], [0028], [0037], [0044], [0062], [0070], 0094, 0095, 0011, 0119.	1-58
X	US 2005/0169996 A1 (DITTMAR et al.) 04 August 2005 (04.08.2005), see the entire document especially paragraph 0003, 0004, 0018, 0021, 0023, 0047, 0055 and 0065.	1-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 April 2007 (02.04.2007)

Date of mailing of the international search report
17 APR 2007

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Sabiha Qazi
Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

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

(72)発明者 ロックハート, ジョセフ
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７６１３, ローリー, ホワーラバウト ウェイ ２１０１
(72)発明者 スワンソン, ブロック
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７８５６, ナッシュビル, ウッドフィールド ドライブ ２１８
(72)発明者 ジョンソン, ローリン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４３０１, パロ アルト, ブライアント ストリート １９５－エー

Ｆターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC16 CC27 CC31 FF67 FF68 GG01
4C086 AA01 AA02 DA30 MA01 MA13 MA16 MA22 MA23 MA35 MA37
MA41 MA52 MA63 NA06 NA10 ZA66 ZB11 ZB26 ZB35