

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-551908

(P2022-551908A)

(43)公表日 令和4年12月14日(2022.12.14)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 8 F 20/52 (2006.01)	C 0 8 F 20/52	4 C 0 7 6
C 0 8 J 9/00 (2006.01)	C 0 8 J 9/00	C E R 4 F 0 7 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	C 0 8 J 9/00	C E Z 4 J 1 0 0
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
	A 6 1 K 47/32	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全35頁)		

(21)出願番号	特願2022-521632(P2022-521632)	(71)出願人	522142729
(86)(22)出願日	令和2年10月12日(2020.10.12)		オックスフォード・メディカル・プロダクツ・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年4月8日(2022.4.8)		英国 O X 2 9 7 D X ウィットニー ウィンラッシュ・パーク・ロード ウィットニー・ビジネス・アンド・イノベーションセンター
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/078654		
(87)国際公開番号	WO2021/069751	(74)代理人	100114797
(87)国際公開日	令和3年4月15日(2021.4.15)		弁理士 平野 竜男
(31)優先権主張番号	1914779.2	(72)発明者	ミン、シュエ
(32)優先日	令和1年10月11日(2019.10.11)		英国 O X 2 9 7 D X ウィットニー ウィンラッシュ・パーク・ロード ウィットニー・ビジネス・アンド・イノベーションセンター オックスフォード・メディカル・プロダクツ・リミテッド内
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		最終頁に続く
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ポリマー組成物

(57)【要約】

本発明は、初期ヒドロゲル材料を酸性溶液、任意の一価金属塩溶液で処理し、凍結乾燥し、可塑化することを含む、可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の調製方法を提供する。任意に、本発明の方法は、1つ以上の貫通孔が形成された成形可塑化超多孔性ヒドロゲル材料体を生産する。本発明の可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料は、食欲抑制薬として使用するため、およびヒトまたは動物の体内に医薬品および/または栄養補助食品を送出するために使用するための適切な経口投薬形態として処方され得る。

【選択図】図5

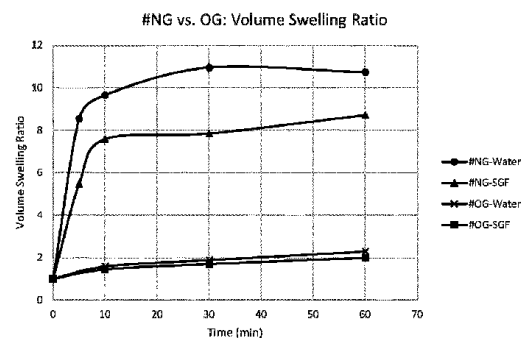


FIGURE 5

10

20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

可塑化超多孔性ヒドロゲルの調製方法であって、

- a) 任意の発泡剤または他の発泡手段の非存在下で初期ヒドロゲル材料を形成するステップであって、前記初期ヒドロゲル材料が、1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーを含む混合物を提供し、前記混合物を重合および/または架橋条件に供することによって形成される相互貫入網目構造、半相互貫入網目構造および単純架橋構造から選択される1つ以上を含むステップと、
- b) ステップa)で形成された得られた初期ヒドロゲル材料を回収し、1つ以上の酸を含み、1 ~ 3の範囲のpHを有する酸性溶液で処理するステップと、
- c) ステップa)で形成された初期ヒドロゲル材料を、処理ステップb)と同時に、または処理ステップb)の後に、1種以上の一価金属塩を含む 0 M ~ 0.5 M 溶液で処理するステップと、
- d) 凍結乾燥を使用して、得られた湿潤初期ヒドロゲル材料を乾燥させて、乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を生成するステップと、
- e) 得られた乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を処理して、その構造を可塑化するステップと、
- f) 得られた可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料を回収するステップを含む、方法。

10

【請求項 2】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を含む内部構造および外表面を有する本体を含む個々に分離した試料の形態であり、各試料が、本体の内部構造内で、ヒドロゲル材料本体の外表面の第1の部分の第1の開口部とヒドロゲル材料本体の外表面の第2の部分の第2の開口部との間に延在する通路を形成する1つ以上の貫通孔を含む、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 3】

前記混合物を重合および/または架橋条件に供する前に、1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーを含む反応混合物を適切な型に充填し、得られた初期ヒドロゲル材料の個々の試料を離型することによって、初期ヒドロゲル材料の個々の試料を調製する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記初期ヒドロゲル材料の個々の試料が、立方体、直方体、卵形、ペレット、ビーズ、ボール、シリンダー、ロッドまたは不規則な形状である、請求項3に記載の方法。

30

【請求項 5】

ステップe)が、前記超多孔性ヒドロゲルを 50%湿度条件に供することを含む、請求項1 ~ 4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記1種以上の一価金属塩が水溶性アルカリ金属塩である、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記1つ以上の酸が、無機酸および/または有機酸から選択される、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記酸性溶液が、胃液及び人工胃液から選択される1つ以上を含む、請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料に圧縮力を加えて、その中の細孔の少なくとも一部の体積を減少させるステップをさらに含む、請求項1 ~ 8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料をカプセル投与製剤シェルに挿入してカプセル投

50

与製剤を生産するさらなるステップを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、カプセル投与製剤シェルへの挿入の前に、圧力の印加、折り畳み、押し出し、2方向および/または三方向からの圧力の適用から選択される、得られたヒドロゲル体の全体サイズを減少させるための1つ以上の技術を使用し、カプセル投与製剤シェルに挿入される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、カプセル投与製剤シェルに挿入される前に中空テーパ管を通して押し出される、請求項11に記載の方法。

10

【請求項13】

前記初期多孔質ヒドロゲル材料が、アクリルアミドモノマーまたはアクリルアミド部分含有モノマーから少なくとも部分的に誘導された1つ以上の親水性ポリマーを含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

経口投与に適した製剤を調製するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法によって調製された1つ以上の可塑化超多孔性ヒドロゲルの使用。

【請求項15】

1つ以上の医薬品および/または栄養補助食品をさらに含む、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

請求項1～13のいずれか一項に記載の方法によって調製された1種または複数種の可塑化超多孔性ヒドロゲルを、任意選択で1種または複数種の医薬品および/または栄養補助食品と一緒に含む、経口投与製剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、より容易かつより確実に操作することができ、既知のヒドロゲル材料と比較して増大した膨潤体積および増大した膨潤速度を有するヒドロゲル材料の調整方法に関する。本発明の方法によって生産されるヒドロゲル材料は、経口投薬カプセルとして、または経口投薬カプセル中で、例えばヒトおよび動物の両方のための食欲抑制剤として使用するのに特に適している。さらに、本発明の方法によって生産されたヒドロゲル材料は、それ自体(製造されたまま)使用される場合および適切な投薬処方物の形態で使用される場合の両方で、ヒトまたは動物の体内で、または一般に任意の液体(好ましくは水性)媒体ベースの適用において、溶出または他の様式で送達される1つ以上の医薬品、栄養補助食品または異物を含むか、組み込むか、またはカプセル化し得る。

30

【背景技術】

【0002】

H.Omidianらによる「Recent developments in superporous hydrogels」、J. Pharm. & Pharmacol. 2007, 59:317-327に記載されているように、超多孔性ヒドロゲル(SPH)は、乾燥すると硬くて脆くなり、水に不溶性である多孔質親水性架橋構造である。しかしながら、水性媒体中に浸漬された場合、それらは、それら自体の重量の何倍もまで水性流体を吸収することができ、サイズが膨張し、柔らかく曲がりやすいゲル材料となる。SPHは、典型的には、親水性ポリマー材料からできている三次元網目を有し、100 μmより大きく約1または2mmまでの平均サイズを有する多数の孔を有する。これらの孔は、互いに接続されて開放チャネル構造を形成することにより、毛管作用を用いて水を非常に迅速に吸収する。最大膨潤は一般に1分の数分の1で達成され、SPHは平衡サイズまで膨潤する。

40

【0003】

最近公開された特許出願WO2019016560(A1)には、乾燥した超多孔性ヒドロゲル材料を膨潤させる必要なく軟化(可塑化または可鍛性化)させる方法が記載されている。この

50

方法はさらに、圧縮力を適用して、三次元網状構造を結び付ける結合を破壊することなくヒドロゲル細孔を平坦化/崩壊させることによって、可塑化超多孔性ヒドロゲル材料のシートを形成することを記載する。経口投薬製剤は、超多孔性ヒドロゲル材料のシートから試料を切断し、これらの試料を折り畳み/巻き、次いでそれらを経口投薬カプセル挿入することによって生産することができる。このような経口投薬処方物は、水性媒体(例えば、カプセルがヒトまたは動物によって嚥下される場合、胃液)と接触すると溶解または破裂し、次いで、内部に含まれる超多孔性ヒドロゲルは、その元のサイズの何倍も急速に膨潤する。これらの製剤は、優れた食欲抑制剤および肥満の治療における胃バルーンの有用な代替物を作製することが開示されている。

【発明の概要】

10

【0004】

本発明は、優れた物理的特性(膨潤体積、膨潤速度、および全体的強度を含む)を有し、重要なことには、例えば、直接成形または経口投与製剤のケーシングへの挿入を補助するために容易に操作することができる、超多孔性ヒドロゲル材料を作製するための迅速で費用効果が高く信頼性のある方法を提供しようとするものである。本発明の方法の目的は、可塑化された超多孔性ヒドロゲルのシートを形成する必要性を回避すること(例えば、可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料から作製されたままのものに高い圧縮力を適用することによる)、およびシートからヒドロゲルの試料を切断し、次いでこれらを経口投薬カプセルケーシングへの挿入の前に巻く必要性を回避することである。したがって、理想的には、本発明の方法によって製造された超多孔性ヒドロゲルは、型に流し込み、次いで直接、例えば経口投薬カプセルケーシング(シェル)に入れるよう操作することができる。あるいは、本発明の方法によって製造された超多孔性ヒドロゲルは、直接経口投与用のトローチ剤形(lozenge shaped)に直接成形または圧縮することができる。

20

【0005】

本発明はさらに、飲み込まれて膨潤すると、一方では、それから製造された生成物をヒトまたは動物の胃の中で分解および/または消化することなく限定された期間、例えば1~4週間保持することができる機械的堅牢性を有し、したがって、過体重/肥満の動物またはヒト患者における食欲抑制および食欲制御用途において、あるいは動物またはヒトの体内での医薬品または栄養補助食品の制御放出のための運搬手段として使用することができる、他方では、経時的に、例えば1~4週間後に自然に分解または崩壊し始め、体外に自然に排泄される超多孔性ヒドロゲル材料を提供する。適切な食欲抑制薬は、理想的には、自宅で、病院または医療環境を必要とせずに摂取されるように設計された錠剤または他の適切な経口投薬形式である。さらに理想的には、本発明の食欲抑制薬は、患者の体内に食欲抑制薬製剤を挿入し、適合させ、またはその配置を正確にチェックするために、手術、内視鏡検査または放射線を必要としない。有利なことに、そのような食欲抑制製剤は、自動的な分解によって、または承認された化学的もしくは天然の食物源の消費によって終了が誘発され、その後排泄される前に、一度に数日間または数週間有効である。さらに有利なことに、本発明の目的は、患者がより多いまたはより少ない用量の1つまたは複数の超多孔性ヒドロゲルを摂取することができるようにし、また摂取した食欲抑制製品の効果を随意に終了させることができるようにする食欲抑制薬を提供することである。したがって、本発明はまた、患者によって摂取された本発明の食欲抑制製剤を分解する方法を提供し、体重管理プロセスの必要な強度および期間に従ってカスタマイズされた食欲抑制製品を提供する。

30

40

【0006】

さらなる目的において、本発明は、例えばカプセルが体内の特定の位置(例えば胃または腸)にある場合に、ヒトまたは動物の体内に溶出または送達されるように設計された1つ以上の医薬品および/または栄養補助食品をさらに含み得る経口投薬製剤(例えば投薬カプセル)に使用するための可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を提供する。理想的には、医薬品/栄養補助食品は、長期間にわたって溶出/送達される。一実施形態では、1つまたは複数の医薬品および/または栄養補助食品が、可塑化ヒドロゲル材料に対する追加の別個の

50

成分として経口投薬製剤内に組み込まれることが想定される。この実施形態において、医薬品および/または栄養補助食品は、単独で、または1つ以上の添加剤と組み合わせて使用され得る。あるいは、医薬品および/または栄養補助食品は、リポソームなどの別個の薬物送達デバイスと結合させるか、またはその中に含有させることができる。別のさらなる実施形態では、医薬品および/または栄養補助食品は、ヒドロゲル材料の構造の一部であってもよく、例えば、医薬品および/または栄養補助食品は、ヒドロゲル材料を形成する親水性ポリマー鎖に結合していてもよい。本明細書では、用語「栄養補助食品」は、ヒトまたは動物によって摂取された場合に健康増進利益を与える任意の栄養補助食品、ミネラルまたはビタミンを含むと解釈されるべきである。

【0007】

10

好ましい実施形態において、本発明は、以下のステップを含む可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を調製する方法を提供する。

- a) 発泡剤または他の発泡手段を使用せずに初期ヒドロゲル材料を形成するステップであって、前記初期ヒドロゲル材料は、1つまたは複数の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーを含む混合物を提供し、前記混合物を重合および/または架橋条件に供することによって形成される相互貫入網目構造、半相互貫入網目構造および単純架橋構造から選択される1つまたは複数の含む、ステップと
- b) ステップa)で形成された得られた初期ヒドロゲル材料を回収し、1つ以上の酸を含み、1～3の範囲のpHを有する酸性溶液で処理するステップと、
- c) 処理ステップb)と同時に、または処理ステップb)の後に、ステップa)で形成された初期ヒドロゲル材料を、1種以上の一価金属塩を含む0M～0.5M溶液で処理するステップと、
- d) 凍結乾燥を使用して、得られた湿潤初期ヒドロゲル材料を乾燥させて、乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を生成するステップと、
- e) 得られた乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を処理してその構造を可塑化するステップと、
- f) 得られた可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料を回収するステップ。

20

【0008】

先行技術の重合/共重合および架橋プロセス中に発泡剤または他の発泡手段を使用することが知られている。これは「超多孔性」ヒドロゲルを生成するが、本出願人は、プロセスの効率ならびに最終的な超多孔性ヒドロゲルの品質が損なわれることを見出した。第一に、重合ステップ中に発泡剤または他の発泡手段を使用するには、超多孔性ヒドロゲル生成物材料をポリマー反応混合物から分離し、次いで乾燥する必要がある。乾燥を達成するための通常の方法は、空気乾燥またはオープン乾燥であるが、以下に説明されるように、本発明者らは、このようなプロセスが遅すぎて、全ての溶媒(代表的には、水)が十分に迅速に除去されて細孔が崩壊することを防止することを確実にしないことを見出した。第二に、細孔サイズは、発泡剤によって生成されるかまたは発泡手段によって提供されるガスの気泡のサイズによって決定され、これらの気泡のサイズを管理することが困難であるため、結果として細孔のサイズを制御することが困難である。第三に、発泡剤または他の発泡剤の使用およびその後の得られた超多孔性ヒドロゲルの分離/乾燥は2つのステップを構成するが、本発明は超多孔性および乾燥の両方を達成するために単一の凍結乾燥ステップのみを必要とする。最後に、第四に、発泡剤の使用は、一般に、孔形成ガスとして一般的な二酸化炭素に対して炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムを使用するが、これは、重合ステップが酸性条件下で行われることを必要とする。これは、アクリル酸系ポリマーを製造する系には好都合であり得るが、アクリルアミド系またはアミド系ポリマーを使用する場合にはそうではない。

30

40

【0009】

本発明の方法において使用される理想的な初期ヒドロゲルは、「共ヒドロゲル」、すなわち、1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーから形成される2つ以上の架橋相互貫入骨格を含むヒドロゲルである。得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の膨潤速度およびその後の分解速度は、ヒドロゲルが2つ以上の架橋相互貫入骨格を含む場合、単一

50

の架橋骨格を用いて作製されたヒドロゲルと比較して、有利にははるかに容易に制御される。

【 0 0 1 0 】

親水性ポリマーおよび/またはコポリマーは、天然に存在するポリマーおよびモノマーから、合成ポリマーおよびモノマーから、または天然に存在するポリマーおよびモノマーと合成ポリマーおよびモノマーとの混合物から誘導され得る。好ましくは、1つ以上の親水性ポリマーは、ヒドロキシ化ポリマーであり、さらに好ましくは、親水性ポリマーは、C1 - C6 - アルキルセルロース、ヒドロキシC1 - C6アルキルセルロース、ヒドロキシC1 - C6アルキルC1 - C6アルキルセルロースから選択される。さらに好ましくは、1つ以上の親水性ポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、n - プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシ - n - プロピルセルロース、ヒドロキシ - n - ブチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデンプン、キトサン、アルギン酸塩、陽イオン性デキストラン(例えば、硫酸デキストラン、リン酸デキストラン、ジメチルアミノデキストラン、ジエチルアミノデキストラン、陽イオン性デキストリン、ポリエーテルイミド、ヘパリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン、硫酸コンドロイチン、硫酸ヘパラン、ポリガラクトロン酸、ポリアラビロン酸、ポリガラクトロン酸、ポリアラビノン酸およびポリリシンから選択される。場合によっては、1つ以上の親水性ポリマーは、C1 - C6アルケニルアミド(例えば、ポリアクリルアミドを作製するため)およびC1 - C6アルケニル酸(例えば、アクリル酸を作製するため)から選択される1つ以上のモノマーの重合および/または共重合によって作製されてもよい。他の可能な好ましいポリマーとしては、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸)およびポリ(N - イソアクリルアミド)が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

本発明の方法で使用される1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーが、少なくとも部分的に、アミンモノマーおよび/またはアクリルアミドモノマーおよび/またはアミン部分含有モノマーおよび/またはアクリルアミド部分含有モノマーから、場合により複数のOH基および/または複数のOH基含有モノマーを含むポリマーと共に誘導されることが特に有利である。好適な多OH基含有材料としては、アルギン酸塩、キトサン、および他の糖または炭水化物含有材料が挙げられる。架橋剤がカルシウムを含むことが有利である。1つ以上の親水性ポリマーは、アクリル酸モノマーまたはアクリル酸部分含有モノマーから誘導されないことが好ましい。

【 0 0 1 2 】

初期ヒドロゲルは、好ましくは、上記のような1つ以上の親水性ポリマーおよび/または1つ以上のモノマーを使用して、必要に応じて、生体適合性ポリマーおよび機械的に強いヒドロゲルから選択される1つ以上のさらなる成分と組み合わせて調製される。

【 0 0 1 3 】

適切な生体適合性ポリマーとしては、ポリアリルアルコール、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコールおよびポリ(N - ビニル - 2 - ピロリドン)(PVP)から選択される1つ以上が挙げられ、これらは、1つ以上のさらなるポリマー(例えば、アクロレイン)と共重合され得る。

【 0 0 1 4 】

理想的には、初期ヒドロゲルが作製される1つ以上の親水性ポリマー(上記のような)は、最終生成物に適切な機械的特性または靱性を付与するように選択されるか、あるいは適切な機械的に強いヒドロゲルが、一旦形成された初期ヒドロゲル、または初期ヒドロゲルを調製するために使用される1つ以上のモノマーの混合物のいずれかに添加され得るかのいずれかである。このような強力な材料としては、非超多孔性でゆっくりと膨潤するヒドロゲル(超吸収性ポリマー(SAP)としても知られる)が挙げられ、これは、大量の水または水溶液を吸収および保持することができる親水性ネットワークである。好ましくは、それらは100,000%もの水を取り込むことができる。さらに好ましくは、1つ以上の機械的に

強くゆっくりと膨潤する非超多孔性ヒドロゲルは、ダブルネットワークヒドロゲル(DN)、ナノコンポジットヒドロゲル(NC)、トポロジカルヒドロゲル(TP)、高分子複合ヒドロゲル(MMC)から選択される。特に有用な低速膨潤非超多孔性ヒドロゲルとしては、ポリ(2-アクリルアミド、2-メチル、1-プロパンスルホン酸)(PAMPS)-ポリアクリルアミド(PAAm)ダブルネットワークヒドロゲル、アルガロース-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)ダブルネットワークヒドロゲル、アルギネート-PAAmダブルネットワークヒドロゲル、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)およびポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)-ラボナイトナノコンポジットヒドロゲルが挙げられるが、これらに限定されない。このようなゆっくりと膨潤する非超多孔性ヒドロゲルは、限定された膨潤速度を有するが、それにもかかわらず、キセロゲルから完全に膨潤した状態への体積増加に関して15~20倍までの妥当な膨潤能力を有し得る。非超多孔性ヒドロゲルは、それらの膨潤平衡に達すると、2~3MPa以上の最大工学圧縮強度を依然として保持することができるが、一般に、容積膨潤比は限られている。適切な非超多孔性ヒドロゲルは、高い全体的な膨潤能力を示し得るが、本発明の高体積膨潤超多孔性ヒドロゲルよりも遅い膨潤速度を示し得る。

10

20

30

【0015】

初期ヒドロゲル材料の試料は、好ましくは、適切な形状および大きさの型に、上記のようなポリマーおよび/またはモノマーの混合物(上記のような1つ以上の任意のさらなる成分とともに)を充填し、そしてこの混合物を、1つ以上の架橋剤の添加、および/または照射(例えば、高エネルギー電離放射線(例えば、電子ビーム(e-ビーム)、ガンマ線またはX線照射))、および/またはヒドロゲルの架橋した重合および/または共重合した相互貫入ネットワーク、または半相互貫入ネットワークまたは単純な架橋構造を生成するために適切な他の条件(例えば、硫黄加硫または他の適切な化学物質、必要に応じて加熱および/または増加した圧力と組み合わせる)に供する工程を包含し得るキャスト成形プロセスによって作製される。しかしながら、生成物の膨潤体積比を妨げないように、架橋度を制御することが重要である。理想的には、脱型された初期多孔性ヒドロゲルは、典型的な寸法が15mm×25mm~40mm×60mmの範囲である個々の小片である。最初の多孔性ヒドロゲルの個々の片(試料または本体)は、任意の適切な形状および/またはサイズであり、そして好ましくは、立方体、直方体、卵形、ベレット、ビーズ、ボール、シリンダー、ロッド、または不規則な形状物である。代替プロセスでは、初期ヒドロゲル材料は、例えば、予め設計された直径の、長い円筒または管に成形または押出され、次いで、硬化(架橋)後に必要な長さに切断される。

【0016】

個々に成形されたまたは切断されて押し出された試料の初期ヒドロゲル材料は、好ましくは、内側本体部分(中実または中空であり得る)と、金型または押出ダイの内側に対して形成される内側本体部分の外側境界である外面とを有する。

【0017】

あるいは、初期ヒドロゲル材料の試料は、成形されていなくてもよいが、好ましくは、可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を含む内部構造を有する内側本体部分と、内側本体部分の外側境界である外面とを有する。

40

【0018】

以下に記載される処理工程は、成形されていない、および成形された(キャスト成形および非キャスト成形を含む)(例えば、作製されたままの、またはシート形態の、または押出された、または他の方法で圧縮された)初期ヒドロゲル材料に等しく適用可能である。

【0019】

一旦調製されると、初期ヒドロゲル材料は、好ましくは、適切な溶媒(理想的には蒸留水)で洗浄されて、初期ヒドロゲルから任意の未反応の親水性ポリマーおよび/またはモノマーを除去する。次いで、最初のヒドロゲル材料を少なくとも1種の酸性材料で(好ましくは酸性溶液中に浸漬することにより)14日間まで、好ましくは7~14日間処理し、さらに好ましくは水(理想的には蒸留水)でフラッシュし、新鮮な酸性材料で再処理するか、また

50

は好ましくは新鮮な酸性溶液中に再浸漬するという日課に付す。典型的には、初期ヒドロゲル試料を浸漬するために使用される酸性溶液の体積は、初期ヒドロゲル試料あたり15～50mlであり、これは、初期ヒドロゲル材料の試料を膨潤させるであろう。特定の実施例において以下に記載されるように、酸処理は、有益には、i) 標的の可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の膨潤速度を改善し、ii) 膨潤体積の%変化の制御を可能にし、iii) 標的超多孔性ヒドロゲルにおける多孔性の程度の制御を可能にし、そしてiv) 標的超多孔性ヒドロゲルの展性(本明細書において「加工の容易さ」または「作業性」とも称される)に対する制御を可能にする。

【0020】

しかしながら、酸処理工程は、工程a)で形成された分離された初期ヒドロゲル材料を、1～3の範囲のpH、さらに好ましくは1～3の範囲のpH、非常に好ましくは1～3の範囲のpH、最も好ましくは1～2.8の範囲のpHの少なくとも1つの酸性材料で処理することを含むことが重要である。本出願人は、ヒドロゲルをプロトン化し、それによって凍結乾燥工程中により大きな孔径を達成するために、1～3の範囲のpHを使用することが有利であることを見出した。さらに、本発明者らは、本発明によって得られた最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲルが、低pH(例えば胃中)で必要な速度および膨張度を達成し、高pH(例えば十二指腸中)で(必要な場合)分解することを観察した。

【0021】

pHが3より大きい酸性溶液による初期ヒドロゲル材料の処理は、標的の可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料の構造的完全性を失わせる、すなわち、pH 3の酸性溶液で処理された初期ヒドロゲルから作製された標的超多孔性ヒドロゲル(SPH)材料の本体は、その規定された形状を失う(これは、キャスト成形されたヒドロゲル材料の場合に特に明白である)ことを見出された。さらに、標的超多孔性ヒドロゲルの多孔性も低下し、膨潤速度が低下する。具体的には、SPH体は、pHが3からpH9に上昇するにつれて、次第に歪みが大きくなり、多孔性が低くなり、pH10およびpH11で非常に歪み、pH12以上でゼラチン状の塊または高粘性流体になる。理想的には、初期ヒドロゲルを処理するために使用される酸溶液は、1つ以上の酸性材料の水溶液を含む。1つ以上の酸性材料は、無機酸および/または有機酸であってもよい。より強い酸は、弱い酸よりも有益であることが見出されており、-15～3.5の範囲のpKaを有する材料が好ましい。-15～3.0の範囲のpKaが特に好ましく、-15～2.5の範囲のpKaがさらに好ましく、-15～1の範囲のpKaが非常に好ましい。好適な無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸およびフッ化水素酸が挙げられる。適切な有機酸としては、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸およびトルエンスルホン酸が挙げられる。1～100mMの酸性水溶液が好ましく、80～90mMの酸性水溶液がさらに好ましい。

【0022】

1つ以上の酸性物質は、動物またはヒトの身体から得られるかまたは抽出される物質に由来してもよく、またはそのような物質を模倣する組成物から作製される酸性物質、例えば胃液および/または人口胃液を含む酸性溶液が特に好ましい。人工胃液は、好ましくはペプシンなしで調製され、好ましくは水1リットル当たり0.2%/wt塩化ナトリウムおよび0.7%/wt塩酸を含み、約1.2のpHを有する。

【0023】

上記のような少なくとも1つの酸性材料による初期ヒドロゲル材料の処理と同時に、または代替的に前記処理に続いて、初期ヒドロゲル材料は、好ましくはナトリウム、カリウムおよびリチウムの塩から選択される1つ以上の一価金属塩を含む溶液で任意にさらに処理される。本発明者らは、このような金属塩処理が可塑化工程の制御を可能にし、これが次にターゲット材料の加工性を決定し、最終的に製造コストに影響することを見出した。

【0024】

塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩および炭酸塩などの任意の水溶性一価金属塩を使用することができる。塩化ナトリウムおよび塩化カリウムが特に好適である。一価金属塩溶液の存在は、最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲルのプロセス可能性(すなわち、加

10

20

30

40

50

工性および操作性)に影響を与え、有利に制御することが見出されている。特に、最終的な超多孔性ヒドロゲルにおけるさらなる加工および操作の改善は、最大0.5 Mまでの一価金属塩濃度に比例することが見出され、0.5 Mを超える濃度では、最終的な可塑化された超多孔性ヒドロゲルは、妥当な時間枠(望ましくは1分~60分未満)内で容易に加工するには柔らかすぎるようになる。理想的には、一価金属塩溶液は、0 M ~ 0.5 M 溶液であり、好ましくは 0 M ~ 0.25 M 溶液であり、さらに好ましくは 0 M ~ 0.14 M 溶液である。

【0025】

本発明の特に有利な方法では、初期ヒドロゲル材料を、アルカリ金属塩(特に塩化物)の0.2 M 溶液(好ましくは0.13 M 溶液)で処理することに加えて、1~2の範囲のpHを有する酸性溶液で処理した後、凍結乾燥して構造体から溶媒を除去し、乾燥した超多孔性ヒドロゲル材料を生産する。 10

【0026】

初期ヒドロゲルは、ネットワーク/架橋構造によって画定される細孔を自然に含むが、これらの細孔は、初期ヒドロゲル材料を形成するための重合反応において使用される溶媒(例えば、水)で充填される。一般に、初期ヒドロゲルが作製されるモノマー/ポリマーの混合物が希釈されるほど、孔径は大きくなる。典型的には、初期ヒドロゲルは、約1.30 g/cm³の密度を有する。

【0027】

得られた処理された初期ヒドロゲルは、例えば室温以上で乾燥させないことが重要であり、これは、処理された初期ヒドロゲル材料の膨潤した細孔から処理液をあまりにもゆっくりと蒸発させ、構造中の水分が細孔を崩壊させるためであり、所望の細孔が失われると、膨潤速度が大幅に低下する。 20

【0028】

しかしながら、標的材料は可塑化「超多孔性」ヒドロゲル材料であり、したがって、典型的には70~90%の細孔容積および約0.7~0.8 g/cm³の典型的な濃度を有し、したがって、初期ヒドロゲルの構造中に最初に形成された細孔(100 μm~1000 μm、理想的には200 μm~500 μmの最大寸法の典型的な平均サイズを有する)を5 mmまで拡大/露出させる必要がある。孔のサイズを拡大する場合、必要とされる拡大された孔サイズを形成し、次いでこのサイズを可能な限り迅速かつ効率的に「固定」することが重要である。従って、初期ヒドロゲルは、上記のような酸性溶液で処理する工程の直後、または使用される場合、1つ以上の一価金属塩を含む溶液で処理する工程の直後のいずれかに、凍結乾燥プロセスに供される。有利なことに、凍結乾燥は、水、特に上述のように細孔内に保持された水を、細孔が崩壊する時間を有する前に迅速に除去する迅速かつ効率的な乾燥プロセスである。 30

【0029】

凍結乾燥工程は、好ましくは、酸(および任意の一価金属)溶液で処理された初期ヒドロゲルを、従来のフリーザー中で、または超低温フリーザー(-20 ~ -86)を使用して最初に初期凍結させることによって実施され、これは、細孔内の液体(好ましくは水)を結晶化および膨張させる(例えば、水素結合相互作用によって)。初期凍結プロセスで使用される凍結温度が低いほど、結晶は小さくなり、最終孔径は小さくなる。酸処理されたヒドロゲル試料は、好ましくは、最初の凍結プロセスを受ける前に、酸/金属塩前処理された初期のヒドロゲル試料の直径よりも1.5倍~2.5倍大きい型に配置される。次いで、凍結試料を、凍結乾燥装置を使用して(-50 ~ -80 で)、孔間溶液の全てが除去されるまで凍結乾燥して、所望の孔径(0.1 mm~5 mm、好ましくは0.5 mm~1.0 mm)を有する超多孔性ヒドロゲル材料を得る。本発明の方法によって製造される超多孔性ヒドロゲル材料は、好ましくは、それが製造される初期ヒドロゲルと同じ単位重量当たりの孔数を含むことが非常に好ましい。 40

【0030】

本発明の方法における任意のさらなる工程は、好ましくは直径1 mm~15 mm、さらに好 50

ましくは直径3～6mm、非常に好ましくは直径約4mmである1つまたは複数の貫通孔を形成することを含む(後述する可塑化工程の前に)。貫通孔の直径:超多孔性ヒドロゲル材料の試料の直径の比は、好ましくは0.75:1～1:30、さらに好ましくは0.5:1～1:10、非常に好ましくは0.3:1～1:10である。理想的には、1つ以上の貫通孔の各々は、超多孔性ヒドロゲルの試料の外側表面の第1の部分における第1の開口部から、超多孔性ヒドロゲルの試料の外側表面の(好ましくは対向する)第2の部分に形成された第2の開口部まで延在する超多孔性ヒドロゲルの試料の本体内のチャンネルまたは導管を含む。好ましくは、1つ以上の貫通孔は直線状である。疑義を避けるために、そのような「貫通孔」は、初期ヒドロゲルを形成する化学重合/架橋反応の結果として直接形成されず、すなわち、「貫通孔」は、初期ヒドロゲル材料の架橋相互貫入骨格間に形成される細孔ではなく、代わりに、そのような「貫通孔」は、物理的处理ステップの結果として形成される。

10

【0031】

超多孔性ヒドロゲル試料が円柱体である場合、1つ以上の貫通孔は、好ましくは、試料の長手方向軸に実質的に平行に整列するように形成される。超多孔性ヒドロゲルの非円柱状試料は、好ましくは、1つ以上の貫通孔を備え、この貫通孔は、以下に議論されるように、例えば、可塑化超多孔性ヒドロゲルを投薬カプセルに操作するためのさらなる処理工程の間に、圧縮力が最終的な可塑化された超多孔性ヒドロゲルに適用され得る方向に実質的に垂直に整列されるように形成される。貫通孔は、任意の適切な技術を使用して形成されてもよく、例えば、初期ヒドロゲル試料を形成するために使用される型は、マウンドの中心軸と平行になるように整列された1つ以上の細長い部材(例えば、細長い円柱形部材、ピンまたは針)に埋め込まれるか、またはそれを含むように成形されてもよい。あるいは、型の形状は、初期のヒドロゲル材料体が形成されるときに、適切な貫通孔が試料体に成型されることを可能にするようなものであり得る。さらに代替的に、1つ以上の貫通孔は、例えば3-15mmドリルを使用して、好ましくは室温で、超多孔性ヒドロゲル試料に穿孔されてもよい。なおさらに代替的に、1つ以上の貫通孔の各々は、マンドレル上に初期ヒドロゲルを押し出すことによって形成され得る。

20

【0032】

1つ以上の貫通孔の効果は、最終的な可塑化された超多孔性ヒドロゲル試料が、上述のように圧縮力の適用時により容易に圧縮され、折り畳まれることを可能にすることである。さらに、貫通孔の存在はまた、最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲル試料の表面積を増加させ、これは、1つ以上の貫通孔を有さない同様の試料と比較して、試料のより速い膨潤(膨張)を促進し;さらに、貫通孔を有する最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲル試料は、貫通孔を有さない同様の試料よりも大きな最終的な膨潤体積を達成することができることが見出され(それぞれが同等の乾燥体積を有すると仮定して)、これは、本発明の方法によって生産された最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が胃保持システムにおいて使用される場合に重要である。

30

【0033】

最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の靱性は、i)圧縮後に実質的に破壊されていない/損傷を受けていない/損なわれていない構造を達成するその能力(以下で論じる)、およびii)加えられた圧縮力が試料を効果的に圧縮することができることを確実にする能力に影響を及ぼす特に重要な特性であり、より高度に可塑化された超多孔性ヒドロゲルは、より展性があり、亀裂を生じることなく巻き/折り畳みなどの操作に耐えることができる。酸処理された初期ヒドロゲル材料を凍結乾燥することによって得られた乾燥された超多孔性ヒドロゲル材料は、典型的には、その可塑性を増加させるために改変される必要がある堅くて砕けやすい構造を有し、所望であれば、000サイズ投与カプセルへのヒドロゲル材料の挿入を可能にする。可塑剤(例えば、セバシン酸エステル、アジピン酸エステル、テレフタル酸エステル、二安息香酸エステル、グルタル酸エステル、フタル酸エステル、アゼライン酸エステル、およびそれらのブレンドなどのエステル)の使用は、(初期ヒドロゲルが形成される反応混合物にこのような薬剤を添加することによるか、または形成された初期ヒドロゲルにこのような薬剤を添加することによるかのいずれかで)この問題に対

40

50

する1つの解決策であり得るが、これは一般的に望ましくなく、特に、最小限の数の化学物質の使用が望ましくない副作用の危険性を減少させる場合には、胃食欲抑制薬として改善された圧縮ヒドロゲル最終生成物が使用される場合、これに限定されないが、望ましくない。したがって、非常に好ましくは、圧縮力を加える前に、超多孔性ヒドロゲルのガラス転移温度を低下させ、それによってその可塑性を増加させるために、代替手段が使用される。好ましい代替手段は、凍結乾燥された超多孔性ヒドロゲルを高湿度条件(典型的には 55% ~ 100%の湿度、好ましくは65% ~ 100%の範囲の湿度)に、例えば水蒸気(すなわち湿った環境)を用いて、室温で、または好ましくは高温で供することを含む。蒸気の使用は有益である。凍結乾燥された超多孔性ヒドロゲルが高湿度(水蒸気および上述のような)に曝される時間の長さは、得られる最終的な可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料の性能にとって重要であり、この持続時間は、初期ヒドロゲル材料の元のポリマー組成(具体的には、架橋密度、含水量、および開始剤の量)、乾燥された超多孔性ヒドロゲル試料/本体のサイズおよび形状、一価塩溶液のモル濃度、ならびに使用される処理方法(凍結温度および試料がどのように凍結されるか、すなわち、開放または密閉された型内で凍結されるか、型の材料などを含む)に依存する。水蒸気処理工程は、好ましくは、少量の水を含有する蓋付き容器内で実施され、50 ~ 65 (好ましくは60)に加熱されて、(上記のように)内部に必要な%レベルの湿度を発生させる。超多孔性ヒドロゲルの試料が可塑化中に水滴(または可視水蒸気)と接触すると、主に多孔質構造の崩壊により試料が不可逆的に変形し、これにより最終生成物が完全に膨張しなくなるため、例えば容器の壁または蓋の内面の水蒸気の凝縮を防止することが重要である。したがって、蓋付き容器の内壁の表面は、好ましくは、濡れた吸収性材料の被覆を含み、これは、容器内に均一なレベルの湿度を提供するのを助けるだけでなく、超多孔性ヒドロゲル試料上に形成され、落下/移動する凝縮水の滴下を軽減する。超多孔性ヒドロゲルの試料を容器に入れ、容器を蓋で密封する。そして試料は所望の期間にわたって容器内に保持され、次いで、直ちに容器から取り出され、以下に記載されるような機械的処理/操作に供される。超多孔性ヒドロゲルを水蒸気で処理する時間が長すぎると、非可逆的な変形(主に収縮)が生じ、一方、処理が不十分であると、超多孔性ヒドロゲルの試料の可塑化が不十分となる。前者の場合、圧縮力が解放されたときにヒドロゲルが弾性になり、その元の形状に跳ね戻る可能性があるため、ヒドロゲルをうまく圧縮できる可能性は低い。後者の場合、さらなる機械的処理は試料の構造を破壊する可能性がある。初期ヒドロゲルを酸性溶液で処理することの有用な利点の1つは、水蒸気処理に必要な時間が短縮されることである。例えば、60において、初期ヒドロゲルがpH1 ~ 3で酸処理された場合の典型的な蒸気処理時間は5 ~ 20分(好ましくは5 ~ 12分)であり、一方、酸性溶液で処理されていない他の点では同一の初期ヒドロゲルの試料は、匹敵する程度の可塑化を達成するために20分超 ~ 60分またはそれ以上の水蒸気処理を必要とする。一価金属塩溶液による初期ヒドロゲル材料の処理は、酸性溶液による処理と同時または後のいずれかで、水蒸気処理の持続時間をさらに制御することを可能にする。本出願人は、一価金属塩及び酸処理された材料は、高湿度条件(水蒸気)下、60で、1 ~ 5分間、非常に好ましくは3分間処理するだけでよいことを見出した。

10

20

30

40

【0034】

ヒドロゲルの初期試料を酸性溶液で処理することの別の有用な利点は、酸溶液で処理された初期ヒドロゲル材料が、酸処理されていない試料よりも大きくかつより良好に接続された細孔を有することであり;このような大きくかつより良好に接続された細孔は、より透過性があり、より効率的な水吸収を生じ、すなわち、このような材料は、以下の特定の実施例において実証されるように、より速い膨潤およびより高い膨潤体積を示す。さらに、酸処理工程の間、ゲルは全方向にわずかに膨潤させられ、この膨潤の結果として、より多くの水がポリマーネットワークに浸透することができ、材料の細孔が拡張される。このわずかに膨潤した(膨張した/水が混入した)材料が凍結され、次いで凍結乾燥されると、細孔は膨張したサイズのままである。

50

【0035】

超多孔性ヒドロゲルが十分に可塑化されたら、硬化を防ぐために適切な湿度および温度条件下で試料を取り扱う。次いで、本発明の方法は、好ましくは少なくとも半径方向の分力を有する圧縮力の適用を含む。場合によっては、可塑化された超多孔性ヒドロゲルの初期厚さを初期厚さの50%以下、好ましくは30%以下、非常に好ましくは15%以下に減少させることによって、可塑化された超多孔性ヒドロゲルの薄いシートを形成することが望ましい(すなわち、初期ヒドロゲルの厚さは、圧縮後、少なくとも50%、好ましくは少なくとも70%、非常に好ましくは少なくとも85%、それぞれ減少する)。

【0036】

圧縮力の印加は、可塑化された超多孔性ヒドロゲル中の細孔を圧潰/平坦化し、任意の好適な手段または装置を使用して、例えば、1つ以上の対のローラ間に圧縮力を印加することによって、および/または1つ以上のプレートを使用して圧力を印加することによって、および/または真空を使用して少なくとも部分的に半径方向の圧縮力を提供することを補助することによって達成される。WO2019016560(A1)に記載されているように、可塑化された超多孔性ヒドロゲルシートが形成されたら、それを経口投薬カプセルに挿入する前に、巻いて、折り畳んで、ひだを付けて、波形にして、巻き付けて、蛇腹状にして、切断して、押し出して、成形してもよい。

【0037】

成形された可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料の場合、本出願人は、成形された可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を、形成されたまま(すなわち、最初にシートを形成することなく直接)操作(例えば、折り畳む、および/または押しつぶす)、例えば、それを経口投薬カプセルに挿入することが有益であることを見出した。上述のように、初期ヒドロゲル材料は、任意の所望の形状に成形され得る。初期ヒドロゲル、したがって可塑化超多孔性ヒドロゲルが円柱状試料である場合、上述のように超多孔性ヒドロゲルの本体内に1つまたは複数の貫通孔またはチャンネルを形成することが望ましい。次いで、圧縮力を、可塑化超多孔性ヒドロゲルに、好ましくは成形された可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の長手方向軸に対して半径方向または半径方向および軸方向の組み合わせのいずれかで加えることができる。好ましい例では、圧縮力は、細長いロッド(例えば、外径3~15mm(好ましくは6~10mm))を使用して、成形された可塑化超多孔性ヒドロゲル材料に適用され得、その長手方向軸は、ヒドロゲル試料の中心長手方向軸と平行に(すなわち、存在する場合、1つ以上の貫通孔と平行に)配向され、可塑化超多孔性ヒドロゲル試料の外側表面の側面に線形陥凹または圧縮線を生成する。次に、円柱状試料は、この圧縮線に沿って折り畳まれて、「準」円柱を形成することができ、これは、三面圧縮を使用して押しつぶされ得る。そのような三方向圧縮(主に、第3の軸における力の小さな成分を有する対向する二軸力を伴う)は、例えば、折り畳まれた可塑化超多孔性ヒドロゲルの準円柱状試料を中空テーパ管に挿入し、次いで、管の内側に沿ってそれを押し、それを成形し、さらに圧縮し、その直径を所望のサイズ(例えば、カプセル直径)に縮小することによって行われてもよい。試料/カプセルは、好ましくは、形状を完全に固定するために2~10分間(好ましくは4~6分間)放置した後、テーパ管(好ましくは内径26mm)の開口端から押し出すことができる。あるいは、折り畳まれた試料は、2つの対向する開放端を有する円筒状管(例えば、8~13mm、好ましくは9~10mmの内径を有する)に押し込まれ得る。それぞれ凹状端部を有する2つのプッシュロッドを、円筒状管の2つの開放端部のそれぞれに1つずつ挿入することができ、それらの凹状端部は、折り畳まれた試料を対向する側で同時に圧搾するために使用され、それにより丸いドーム状端部を有するトローチ剤形の圧縮超多孔性ヒドロゲル含有カプセルを形成する。可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料をカプセル型に直接成形(押しつぶし)することも可能である。

【0038】

折り畳み工程は、特に高い直径膨潤比を示すので、1つ以上の貫通孔を含む試料に対して行われることが最も好ましい。

【0039】

上述したように、超多孔性ヒドロゲル材料の調製は、初期ヒドロゲルを酸性溶液で洗浄し

10

20

30

40

50

、続いて一価塩溶液で任意選択的に処理することを含み、これは、1つまたは複数の貫通孔を形成する必要がない場合があり、したがって、上述のように超多孔性ヒドロゲル材料の試料を圧縮線に沿って折り畳む必要がないことを意味する。理想的には、可塑性超多孔性ヒドロゲル試料は、例えば、カプセル型またはゼラチンカプセルシェルまたは上述したテーパ状または円筒状管のうちの1つに直接押し込むことによって、単純に三方圧縮することができる。

【0040】

材料は、そのガラス転移温度(T_g)を超える温度で外力によってより容易に変形されるので、圧縮力は高温で適用されることが好ましい。圧縮力の適用に続いて、上述のように、高温は、例えば、周囲温度まで低減され、圧縮された可塑性超多孔性ヒドロゲルの形状を「設定」し得る。さらに、機械的処理の後、圧縮された可塑性超多孔性ヒドロゲルカプセル中の残留水分を除去することが好ましく、したがって、生成物をさらに乾燥させて(例えば、デシケーター中で、または再凍結乾燥によって)、長期保存安定性を確実にすることが好ましい。

10

【0041】

上記組成物は、理想的には、本発明の方法によって調製された可塑性された超多孔性ヒドロゲル材料を、場合によっては圧縮形態で、場合によっては1つ以上のゆっくりと膨潤する非超多孔性ヒドロゲルと共に含む製品配合物を提供するのに適している。好ましくは、生成物製剤は、例えば、体重の増加を制御し、肥満を予防するため、または医薬品および/または栄養補助食品をヒトまたは動物の体内に送出するための食欲抑制薬としての使用に適している。

20

【0042】

製品製剤(カプセル、錠剤またはトローチ剤など)のサイズは、好ましくは標準的な000カプセルまたは他の形態のカプセルであり、本発明の方法によって調製される改良された超多孔性ヒドロゲルの挿入は、好ましくは上記のように達成される。

【0043】

多くの用途において、各可塑性超多孔性ヒドロゲル材料含有カプセルが、患者(ヒトまたは動物)の幽門の直径よりも大きいサイズに膨潤して、胃におけるその保持を確実にし得ることが重要である。

【0044】

本発明の製品製剤は食道または下部消化管を遮断しないように設計されているが、不測の事故が起こる可能性がある。また、外科的、内視鏡的または他の不快な医学的介入を必要とせずに、食欲抑制製剤を容易に終了させることができることが望ましい。本発明は、患者によって容易に排出される形態に製品製剤を分解するためのトリガーまたは緊急退出機構を使用して、これらの問題に対処する。「分解トリガー」は、分解プロセスにおいて有効かつ効率的であり、患者によって使用されるのに安全である限り、様々な形態を有することができる。好ましい分解トリガーとしては、電磁波(例えば、光、熱)、機械波(例えば、超音波)または化学物質が挙げられる。

30

【0045】

ヒドロゲルの性質に応じて、分解トリガーは、以下のうちの1つであり得るが、これに限定されない。

40

- (1) 架橋基を攻撃する特定の化学物質を含む溶液。
- (2) pH感受性ヒドロゲルの機械的強度を低下させるアルカリ溶液
- (3) ヒドロゲル含有組成物を標的とする高密度焦点式超音波(HIFU)装置;
- (4) 温度、光、電気に敏感なヒドロゲルの反応を引き起こす、内視鏡または別のカプセル様デバイスによって閉塞点に送達される熱、光、電気信号。

【0046】

例として、本発明のヒドロゲルは、特定の化学物質によって攻撃され得る可逆的架橋を有するように設計され得る。可逆的架橋は胃環境において安定であるが、化学的トリガーは、好ましくは、日常生活において通常は消費されないもの、または食物中に存在するがヒ

50

ドロゲルの即時分解を引き起こすには低すぎる量のものである。量および濃度は、確立された当局によって与えられた規制に見出すことができる許容範囲内で厳密に制御されるべきである。潜在的な可逆的架橋およびそれらの解毒剤(antidotes)は、表1中の以下の1つ以上を含み得る。

【0047】

【表1】

ヒドロゲルベース	架橋剤	可逆的結合	潜在的な破壊トリガー
アクリルアミド	N,N'-ビス(アクリロイル)シスタミン(BAC)	ジスルフェート結合(disulfate bond)	グルタチオン/ システイン-HCl/リコピン/ プロシアニジン
N-インプロピルアクリルアミド	N,N'-ビス(アクリロイル)シスチン(BISS)	ジスルフェート結合(disulfate bond)	グルタチオン/ システイン-HCl/リコピン/ プロシアニジン
アルギン酸塩	塩化カルシウム 硫酸カルシウム	カルシウム中心 アイロニカル (ironical)結合	エチレンジアミン四酢酸 及びその塩 ポルフィン/ヘム/クロロフィルまたは任意の強力な カルシウム結合/キレート 剤。
ポリ(ジ(カルボキシラトフェノキシ)ホスファゼン)	塩化カルシウム 硫酸カルシウム	カルシウム中心 アイロニカル (ironical)結合	エチレンジアミン四酢酸 及びその塩 ポルフィン/ヘム/クロロフィルなど。

10

20

30

40

【0048】

本発明の方法によって調製された改良された圧縮可塑化超多孔性ヒドロゲル材料は、肥満および糖尿病を含むことができるがこれらに限定されない1つまたは複数の医学的状態の治療および/または予防に使用することができる。非常に好ましくは、このようなヒドロ

50

ゲルは、食欲抑制薬として使用され得る。

【0049】

さらなる態様において、本発明は、例えば肥満および糖尿病から選択される1つまたは複数の医学的状态に罹患している患者に投与するための投薬レジメンを提供し、この投薬レジメンは、患者の胃の体積の80%まで、好ましくは60%まで、さらに好ましくは50%までを満たすように、摂取時に膨潤する試料の量または数で、本発明の高体積膨潤性ヒドロゲルを含む経口的に許容される製剤の第1の用量を患者に経口投与することを含む。

【0050】

肥満または糖尿病患者を処置するための好ましい投薬レジメンにおいて、本発明の1つ以上の高容量膨潤性ヒドロゲルを含む、好ましくは3個より多い、好ましくは少なくとも5個、そしてさらに好ましくは少なくとも20個の経口的に受容可能な錠剤またはカプセル(任意の他の適切な製品処方物もまた使用され得、好ましくは000サイズのカプセル)の初期の大きな第1の用量が、患者に投与される。次いで、これに、好ましくは1つまたは複数の高容量膨潤性ヒドロゲル(これらは、最初の高用量で取り込まれたものと同じであっても異なってもよい)を含む5個までの経口的に許容される錠剤またはカプセル剤(または任意の他の適切な製品製剤)を好ましくは含有する第2の用量、および任意にさらにその後の用量が、少なくとも約12時間、好ましくは少なくとも約24時間、非常に好ましくはより長い、例えば約48時間の時間間隔で、任意に続く。好ましくは、高容量膨潤性ヒドロゲル含有生成物製剤は、数日間(1~7日間)、さらに好ましくは数週間(1~30週間)またはさらに長く患者の胃内に保持される。任意選択の第2の用量および後続の用量は、互いに同じであっても異なってもよい。

【0051】

理想的には、上記の方法はまた、患者による第1、第2、またはさらなる後続の用量のうちの少なくとも1つの摂取の前および/または間および/または後に、約200mlの水(好ましくはぬるま湯、さらに好ましくは約37℃)の患者による摂取を含む。

【0052】

さらに別の独立した発明は、上述したような可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の本体を製造するための同様の方法を提供し、この方法は、貫通孔形成ステップを含み、任意選択で一価金属塩処理ステップを含むが、酸処理ステップを含まない。非酸性溶液で処理された材料は、一般に、それらの酸処理された対応物よりも収率が低く、貫通孔の使用により、成形されたまたは成形されていない最終的な可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を、000用量カプセルに挿入するための所望の形状に折り畳む/巻くことが可能になるため、貫通孔処理ステップは特に有用であることが見出されている。酸処理の欠如を除いて、上述した他の全ての工程、特徴および利点は、この別個の発明に適用される。

【図面の簡単な説明】

【0053】

本発明は、以下の図面における表現を参照して説明される。

【図1A】封止前の初期ヒドロゲル材料を含有する型の断面図を示す。

【図1B】封止後の図1Aに示された同じ型の同じ断面図を示す。

【図2A】中心長手方向軸に沿って貫通孔が穿孔された可塑化超多孔性ヒドロゲルの円柱状試料の円形端面と、ヒドロゲル試料を圧縮するために使用される前の円柱形圧縮ロッドの円形端面とを見た端面図を示す。

【図2B】図2Aに示された可塑化超多孔性ヒドロゲルの円柱状試料を圧縮するために使用される円柱形圧縮ロッドを示す。

【図2C】図2Bに示された可塑化超多孔性ヒドロゲルの円柱状試料が、円柱形圧縮ロッド(除去された)によってその表面に形成された圧縮折り目を用いて矢印の方向に折り畳まれようとしているところを示す。

【図2D】図2Cに示した可塑化超多孔性ヒドロゲルの円柱状試料を、その直径を減少させるために折り畳んだ後の状態を示す。

【図3】中空テーパ付き円柱状型およびプッシュロッドに挿入された可塑化超多孔性ヒド

10

20

30

40

50

ロゲルの2つの折り畳まれた円柱状試料の断面図を示す。

【図4A】2つのプッシュロッドを有する中空の開放端を有する円柱状型に挿入された可塑性超多孔性ヒドロゲルの折り畳まれた円柱状試料の断面図を示し、1つのプッシュロッドが金型の2つの開放端のそれぞれに挿入されている。

【図4B】図4Aに示されるような中空の開放端円筒状の型に挿入された可塑性超多孔性ヒドロゲルの折り畳まれた円柱状試料の断面図を示し、2つのプッシュロッドが試料を両側で圧縮する。

【図4C】図4Bに示された圧縮された折り畳まれた可塑性超多孔性ヒドロゲルの試料を、中空の開放端円柱状型からの離型後に示す。

【図5】対照実施例1(#OG)および実施例2(#NG)において本発明に従って生産された圧縮され折り畳まれた可塑性超多孔性材料について、膨潤媒体として水または人工胃液のいずれかを使用した、体積膨潤比対時間のグラフを示す。 10

【図6】対照実施例1(#OG)および本発明の実施例2(#NG)に従って生産された圧縮され折り畳まれた可塑性超多孔性材料について、膨潤媒体として水または人工胃液のいずれかを使用した、時間に対する膨潤直径プロファイルのグラフを示す。

【図7】対照例1(#OG)に従って生産された圧縮され折り畳まれた可塑性超多孔性材料について、膨潤媒体として水または人工胃液のいずれかを使用した、真応力対時間のグラフを示す。

【図8】対照例1(#OG)に従って生産された圧縮され折り畳まれた可塑性超多孔性材料について、膨潤媒体として水または人工胃液のいずれかを使用した、工学応力対時間のグラフを示す。 20

【図9】実施例2(#NG)において本発明に従って生産された圧縮され折り畳まれた可塑性超多孔性材料の人工胃液中での4日目の強度を示す棒グラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0054】

具体例

本明細書で使用される略語は以下のように定義される。

【0055】

30

40

50

【表 2】

略語	化学薬品
AAm	アクリルアミド
AL	アルギン酸ナトリウム塩
APS	過硫酸アンモニウム
BAC	N,N'ビス(アクリロイル)シスタミン
CaSO ₄	硫酸カルシウム二水和物
セルロース	セルロース
DW	蒸留水
TEMED	N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン
SGF	ペプシンを含まない模擬人工胃液(0.2%/wt 塩化ナトリウム および 0.7%/wt 塩酸溶液;pH=1.2)。

10

20

30

【0056】

実施例1:(対照)

実施例1:(対照)可塑化超多孔性ヒドロゲル材料(PSH)であって、その中に形成された1つ以上の貫通孔を有し、PSHの折り畳みを補助してそのサイズを減少させ、そして経口投薬処方物の調製を容易にする、PSHの調製。

40

【0057】

合成および重合化:

16.0g(+/-0.1g)のAAmおよび99.0~132.0mg(+/-1mg)のBACを秤量し、90~200mlのDWと混合した。一方、6.0g(+/-0.1g)のAL中に20.0g(+/-0.5g)のAAmを秤量し、160~290mlのDWと混合した。上記の2つの溶液を433.0~751.0mg(+/-1.0mg)のAPSと一緒に混合し、得られた溶液を8つのより小さいビーカー(グループAとしてマークされる)に均等に分配した。

【0058】

別の8個のビーカー(グループBと表示)のそれぞれに、150.0mg(+/-1.0mg)のCaSO₄粉末、6.2mlの水および47~82μlのTEMEDを秤量した。

50

【0059】

グループAの8個のピーカーの1個中の溶液を、グループBの8個のピーカーの1個中の懸濁液に注いだ。次いで、混合物(14)を10～50秒間攪拌し、4～8個の型(10)に注いだ。各型は、10～40mmの内径を有する円筒状ポリプロピレン(PP)管(12)と、同じ外径を有する上部および下部の適合する円錐形ゴムストッパー(16、18)とからなっていた。図1Aおよび図1Bに示されるように、金型(10)内のゴム栓(16、18)。

【0060】

同様の操作をグループAおよびグループBの8セット全ての溶液について繰り返し、PP型(10)中の全ての試料をインキュベーター(60 に予熱)中に1時間放置した。次いで、型(10)を湿潤チャンバーに移して、重合を完了させるために室温でさらに24～72時間硬化させた。得られたゲル化材料(初期ヒドロゲル材料)を、調製されたままのゲル(APG)として標識した。

10

【0061】

凍結および凍結乾燥：

それぞれの型(その両端をゴム栓で密封した)中のAPGゲルを-20 のフリーザー中に8～24時間放置し、次いで凍結乾燥機に移して凍結ゲルから水を48～72時間かけて除去した。これにより、凍結乾燥した超多孔性ゲル(凍結乾燥SPH)を得た。

【0062】

貫通孔の形成：

直径4～10mmの1つまたは複数の貫通孔またはチャネルを、凍結乾燥SPHの各円柱形試料の縦軸に沿って穿孔して、穿孔凍結乾燥SPHを形成した。切り屑は、例えばファンを用いて吹き飛ばされた。

20

【0063】

可塑化：

蓋をした容器の半分を水で満たし、容器内の水に浮くことができる試料ホルダーを含む蓋付き容器を60 のインキュベーター中に24時間置いた。次いで、穿孔した凍結乾燥SPHの試料を試料ホルダーに入れ、展性になるまで30～60分間容器内に置いた。

【0064】

圧縮：

展性(可塑化)穿孔凍結乾燥SPH(20、26)を容器から慎重に取り出し、ロッド(24)を用いて試料の側面から穴(22、25)に沿って圧縮し、圧縮線(28)に沿って折り畳んで、図2Dに示すような折り畳まれた可塑化穿孔凍結乾燥SPH(30)を形成し、次に、図3に示すように、開放端テーパ管を通して圧搾してそのサイズを経口投薬カプセルのサイズに縮小するか、または図4Aおよび4Bに示すように、円筒管内に圧搾し、各々が凹状端部(40a、40b)を有し、各々が円筒管(36)の対向する開放端内に挿入されるプッシュロッド(38aおよび38b)で圧縮するか、またはカプセル金型内で直接成形した。

30

【0065】

実施例2：酸性溶液を使用して前駆体初期ヒドロゲル材料を処理し、超多孔性ヒドロゲル(SH)段階にあるときに試料の本体に1つ以上の貫通孔を形成して、PSH材料をトローチ剤形状本体に加工することをさらに補助する、本発明のプロセスを使用する超多孔性ヒドロゲル材料の調製。

40

【0066】

初期ヒドロゲル材料を形成するために実施例2で使用した合成および重合工程は、実施例1で使用したものと全く同じであった。

【0067】

酸性溶液による処理：

ゴム栓(16、18)を図1Bに示す型(10)から取り外し、DWを使用してAPGとPP管(12)との間の界面を濡らし、次の洗浄プロセスのためにAPGが管から滑り出ることができるようにした。

【0068】

50

APGをSGF(pH約1.3)に7~14日間浸漬し、試料および容器をDWで洗い流すとともにSGFをリフレッシュする日常的な手順を行った。試料を浸漬するために使用したSGFの容量は、ゲル当たり15~50mlであった。

【0069】

凍結および凍結乾燥：

膨張させ、酸性溶液で洗浄した試料をSGFから排出し、各ヒドロゲルを、膨潤したゲルの直径と同様の直径を有するPP円筒管に直接入れた。次に、型の内側の膨潤したゲルを-20℃の冷凍庫に8~24時間入れ、次に凍結乾燥機に移して、凍結乾燥超多孔性ヒドロゲル(凍結乾燥SPH)を生成した。

【0070】

貫通孔の形成：

直径4~10mmの1つまたは複数の貫通孔またはチャネルを、凍結乾燥SPHの各円柱形試料の縦軸に沿って穿孔して、穿孔凍結乾燥SPHを形成した。切り屑は、例えばファンを用いて吹き飛ばされた。

【0071】

可塑化：

水で半分満たされ、容器内の水に浮かぶことができる試料ホルダーを含む蓋付き容器を、均一な温度を確保するために60℃のインキュベーター内に24時間置いた。次いで、穴を有する凍結乾燥したSPHを試料ホルダーに入れ、展性になるまで5~20分間容器内に置いた。

【0072】

圧縮：

展性(可塑化)凍結乾燥SPH試料を容器から慎重に取り出し、図2Aおよび2Bに示すように、ロッド(24)を用いて試料(20)の側面から穴(22)に沿って圧縮し、図2Cおよび2Dに示すように圧縮線に沿って折り畳み、得られた可塑化凍結乾燥超多孔性ヒドロゲルの折り畳まれた試料(30)を、図4Aに示すように、9~10mmの内径を有する円筒管(36)に圧搾した。一端(40aおよび40b)に特別に作製されたドーム凹面を有する2つのスタッド(38aおよび38b)(外径9~10mm)を、管(36)中の試料(30)のいずれかの側に置き、中心に向かって押して、丸い端部のヒドロゲルカプセル(42)を形成し、これを次に、図4Cに示すように、遊離カプセル(トローチ剤形本体)(44)として管から取り出した。

【0073】

結果：

膨潤度は、例えば以下のようないくつかの異なる方法で測定することができる。

【0074】

1)膨潤前後の試料を較正グリッド(1cm平方)上に置くことによりサイズの変化を記録する。

【0075】

2)エタノール置換法を用いて乾燥ゲルの初期体積を最初に測定する置換法を用いる。ゲルを純エタノールを充填したメスシリンダーに入れ、細い針で押し下げてエタノールを浸す。液面の変位を計算し、乾燥ゲルの初期体積とする。置換されたエタノールの量を測定する場合、ゲルをエタノールから取り出し、乾燥させ(例えば、清潔なティッシュを使用して)、ゲル試料を膨潤媒体(例えば、水またはSGF)に入れる前に、残留エタノールを蒸発させるためにドラフト内に1時間置く。膨潤が完了したら、膨潤ゲル体積を、直前に上述したのと同じ液体置換法を使用するが、液体としてエタノールの代わりに膨潤媒体を使用して決定する。置換されたエタノールの体積と置換された膨潤液の体積との差を用いて、ゲルの膨潤体積比を決定する。

【0076】

3)膨潤前および膨潤後のヒドロゲル試料の長さおよび直径をカリパスを用いて測定する。

【0077】

実施例1および2は両方とも、圧縮された可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を生産したが、

10

20

30

40

50

実施例2(#NG)で生産された材料は、同じ程度の膨潤を達成するのに60分超を必要とした実施例1(#OG)を用いて製造されたヒドロゲルと比較して、より速い膨潤結果を達成し、最大膨潤サイズは約20分で達成された(SGFおよび水中)。

【0078】

結果の概要：

【0079】

【表3】

	対照例1(#OG)を用いて製造した超多孔性ヒドロゲル。	実施例2(#NG)を用いて製造した超多孔性ヒドロゲル
膨潤速度	速膨潤性: 水中で60分以内に臨界サイズ(直径>20mm)まで膨潤する。	超高速膨潤: 水およびSGFの両方において、10分間で8~10×に膨潤した20分間で25mmに膨潤し得る。
体積膨潤率	水中18~20倍の体積膨潤比(14日間)。 SGF中8~12×(14日間)(図5参照)。	水およびSGF(1日)の両方において10~12倍の体積膨潤比(1日)(図5参照)。
pH感受性(膨潤比に対するpHの影響)	膨潤比は、SGF(pH1.2)よりも水(pH7)中で1.5~2.5倍大きい。 15%の体積増加を得るのに要する時間は、SGF溶液の時間と比較した場合、水中でより短い。	pHは膨潤速度にも膨潤比にも影響が小さい。
機械的特性	弾性柔軟性が低い水を絞り出すことができない。 破断点における工学応力(圧力単位で校正されたフォースメータを用いて測定)。 水中で1日目から14日目まで60N(168kPa)~>27N(94kPa)。 SGF中で1日目から14日目まで82N(229kPa)~>45N(154kPa)。 SGF中3日目に73N(180kPa)(図8参照)。 破断点最大真応力(フォースメータを用いて測定)。 水中で1日目から14日目まで7.7N(58kPa)~>1.4N(10kPa)。 SGF中9.6N(72kPa)~>3.3N(25kPa)。 SGF中3日目に7.7N(58kPa)(図7参照)。	スポンジ状、実施例1の材料と比較してより可撓性、より高い弾性率(フォースメータによって測定される)観察された圧縮の容易さによって決定される)圧縮時により変形する)水を絞り出すことができる。 破断点における工学応力(圧力単位で校正された力計を用いて測定)。 SGF中4日目に81N(182kPa)同様の結果が水中で観察される。 破断点最大真応力(フォースメータを用いて測定)。 SGF中4日目に48N(349kPa)(図9参照)。
処理	蒸気時間30分。 リードタイム27~30日。	蒸気処理時間5~15分。 リードタイム15日間。
電位	—	高速膨潤能力を損なうことなく、より少ない水を最初に使用することによって、よりスポンジ状でなくすることができる。凍結方法(シーリング)を変化させて結晶構造および細孔サイズを変化させ、初期膨潤速度を遅くすることができる。

10

20

30

40

【0080】

実施例3:本発明の方法によって製造された可塑化超多孔性ヒドロゲル材料の外観および膨潤性能に対するpHの影響を調べる実験。

50

【0081】

対照実施例1で使用した合成および重合工程を使用して、初期ヒドロゲル材料の13個の別個の試料を調製し、それぞれを型(10)に個別にキャストした。次いで、各成形試料を本発明に従って以下のように処理した。

【0082】

酸性溶液による処理：

ゴム栓(16、18)を図1Bに示す各型(10)から取り外し、DWを使用してAPGとPP管(12)との間の界面を湿らせ、APGが次の洗浄プロセスのために管から滑り出ることができるようにした。

APG試料のそれぞれを、それぞれ異なるpHを有し、pH1～12であるそれ自体の酸性溶液に浸漬し、13個のAPG試料をSGF(約1.3のpH)に7日間浸漬した。試料を浸漬するために使用した酸性溶液の容量は、ゲル当たり15～50mlであった。

10

【0083】

凍結および凍結乾燥：

膨張させ、酸性溶液で洗浄した試料を最終酸性溶液から排出し、酸処理した各ヒドロゲル試料を、ゲルの長さよりも長く、一端のみが開口している直径30mmの円筒形管の型に直接入れた。次に、型の内側の膨潤したゲルを-20℃の冷凍庫に8～24時間入れ、次に凍結乾燥機に移して、凍結乾燥超多孔性ヒドロゲル(凍結乾燥SPH)を生成した。

【0084】

可塑化：

凍結乾燥した超多孔性ヒドロゲルの各試料を、以下の方法を用いて可塑化した。吸湿材料(例えば、それぞれ1mlの水で湿らせた吸湿紙の小片)を含む内面を有する0.4Lの蓋付き容器。容器を60℃に5分間加熱する。次いで、凍結乾燥したSPH試料を容器に入れ(吸湿発散性材料から十分に離して)、試料が展性になるまで、容器を60℃のオーブンに1～5分間(理想的には3分間)入れ直した。

20

【0085】

圧縮：

各展性(可塑化)凍結乾燥SPH試料を容器から慎重に取り出し、図2Aおよび2Bに示すように、ロッド(24)を用いて試料(20)の側面から穴(22)に沿って圧縮し、図2Cおよび2Dに示すように圧縮線に沿って折り畳み、得られた可塑化凍結乾燥超多孔性ヒドロゲルの折り畳み試料(30)を、図4Aに示すように、9～10mmの内径を有する円筒状管(36)に圧搾した。これは、試料の長軸に沿って均一な半径方向圧縮を適用する圧着機を使用して達成された。37℃の蒸留水で膨潤させる前にSPH材料の各試料の重量を記録し、膨潤した各試料の長さおよび直径を記録し、経時的な膨張体積%を記録することによって、膨潤度を測定した。

30

【0086】

結果 以下の表4に示すように、SPH試料は、酸性処理溶液のpHが1から12に増加するにつれて%膨張の増加を示し、pH1から3の酸性溶液で処理した初期ヒドロゲル試料について最大の増加が記録された。pH4～11の酸性溶液で処理された初期ヒドロゲル試料は、%膨張において増加し続けるが、この増加の速度は停滞を迎えるSPH試料を生じ、pH12の処理溶液が使用される場合、それぞれのSPH試料は崩壊する。

40

【0087】

【表 4】

pH	外観	形状	膨張 %wt
1	半透明	規定円柱	16.8
SGF(pH1.3)。	半透明	規定円柱	17.0
2	濁り	規定円柱	22.6
3	わずかに濁っていた。	僅かに歪んだ円柱	30.2
4	透明	歪んだ円柱	32.5
5	透明	歪んだ円柱	33.9
6	透明	歪んだ円柱	35.4
7	透明	歪んだ円柱	28.7
8	透明	歪んだ円柱	31.7
9	透明	歪んだ円柱	32.8
10	透明	非常に歪んだ円柱	35.6
11	透明	非常に歪んだ円柱	42.5
12	透明	不定形	90.1

10

20

30

40

【0088】

この実験中になされた他の重要な観察には、以下が含まれる:i)初期ヒドロゲルを処理するために使用される酸性溶液のpHが増加するにつれて、標的SPHの機械的安定性が低下する。これは、SPH試料における構造的完全性の喪失によって観察される;SPH試料は、pH1~3の酸性処理溶液が使用される場合、規定された円柱形状を有するが、この形状は、pHがpH11に増加するにつれて次第により歪められ、処理溶液がpH12である場合、最終的に 不定形になる。ii)浸漬液として使用される酸性溶液のpHが増加するにつれて膨張は増加するが、標的SPH材料は次第に使用不能になる。iii)SPHにおける望ましい曇った/半透明の外観は、それぞれのSPH試料が形成される初期ヒドロゲルをpH1~3の酸

50

性溶液で処理した場合にのみ観察される。この曇り/半透明は、ヒドロゲル中の多孔性によって引き起こされることが理解される。

【0089】

各試料を高湿度条件で処理するのに必要な時間は、酸性溶液のpHに応じて著しく変化することが分かった。

結論:初期ヒドロゲル材料を処理するために使用される酸性溶液のpHは、良好な加工性を確実にするために特に重要であり、構造的完全性を維持しながら、所望の細孔サイズおよび所望の膨張率のための最適条件を提供するために、pH3以下でなければならない。

【0090】

実施例4:膨潤挙動に対するpHおよび塩化カリウムによる処理の効果を決定するための実験。

10

実施例1で使用した合成および重合工程を使用して、初期ヒドロゲル材料の20個の別個の試料を調製し、それぞれを鋳型(10)に個別にキャストした。次いで、初期ヒドロゲル材料の試料を4つのバッチに分割し、一つのバッチをpH1の酸性溶液で処理し、もう一つをpH1.3の溶液で処理し、さらにもう一つをpH2の溶液で処理し、残りをpH7の溶液で処理した。次いで、各バッチの5つの試料を、0M~1Mの塩化カリウム塩を含有する水溶液で処理した。これに続いて、実施例3で上述したように、各試料を凍結乾燥し、可塑化し、圧縮し、得られた成形SPH試料を37℃の蒸留水に浸漬し、各膨潤試料の長さmmおよび直径mmを記録し、経時的な膨張体積%を記録した。

【0091】

20

完全な実験を4回繰り返し、以下の表5に示す各%体積増加値は、実験の各繰り返しからの対応する試料について得られた4つの結果の平均である。結果は、塩化カリウムの濃度が、pH1~2の酸性溶液で処理された初期ヒドロゲル試料から生成された試料の場合、浸漬時の最終膨潤重量にほとんど影響を及ぼさないことを示すが、上記の実験3から予想されるように、処理溶液がpH7である場合、はるかに大きい重量%増加が観察される。しかしながら、非常に驚くべきことに、60分後の%体積変化は塩化カリウムの濃度によって影響され、具体的には、%体積膨張は、塩化カリウムの濃度が0Mから約0.134M(10g)に増加するにつれて増加し、次いで、濃度が約0.5Mに達すると膨張が減少する。

【0092】

結論: 0~0.134MのKClの添加が特に有用な範囲である。

30

【0093】

40

50

【表 5】

酸性処理 液の pH	塩処理液中の KCl 量	10 分後の体 積増加%(結 果は 4 回の 繰り返しの平 均である)。	60 分後の体 積増加%(結果 は 4 回の繰り 返しの平均で ある)。	Wt%
pH1	0	200	265	23.4
	0.067M	188	318	22.9
	0.134M	233	361	24.7
	0.5M	132	285	26.1
	1M	231	323	27.9
pH1.3	0	216	337	23.8
	0.067M	162	352	24.0
	0.134M	92	318	23.6
	0.5M	78	368	25.2
	1M	65	156	24.5
pH2	0	74	173	28.2
	0.067M	64	227	26.1
	0.134M	56	164	24.7
	0.5M	47	111	23.5
	1M			41.4
pH7	0	269	126	40.4
	0.067Mg	110	379	41.1
	0.134M	119	338	44.8
	0.5M	100	180	40.2
	1M	106	198	44.3
sgf		105	214	24.1

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

実施例 5: 標的 SPH 材料の加工性に対する一価金属塩濃度の効果を決定するための実験。
必要とされる可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料の重要な特性は、妥当な時間枠内で(望ましくは 1 分を超えるが 60 分未満)投薬カプセルシェル内に挿入されることを可能にするために、例えば折り畳み/巻き/圧縮による成形を受ける容易さであり、優れた加工特性を有する SPH 材料と軟らかくなり過ぎたものとの間には微妙なバランスがある。本研究は、驚くべきことに、SPH 試料を可塑化するために使用される所与の程度の水蒸気処理(水分への曝露: %湿度および持続時間)について、KCl 濃度が増加するにつれて SPH 試料の「加工性」(折り畳み/巻き/圧縮の容易さ)が増加し、SPH 材料がより「加工性」に

50

なることを確立した。しかし、KClが多すぎると、典型的には金属塩濃度が0.15 Mを超えると、標的SPHは軟らかくなりすぎて容易に加工できなくなる。

【 0 0 9 5 】

この観察の有用な結果は、KClの添加が、水分曝露量(持続時間および/または湿度%)を制御および最適化するのに役立ち、乾燥SPH材料の試料がそれを軟化させる必要があり、KCl塩の濃度が 0 Mから0.15 Mまでであり、KCl塩を使用しない場合と比較して、湿度の低減/水分曝露時間の短縮を可能にすることである。

【 0 0 9 6 】

結論: 0 M ~ 0.15 M の一価塩溶液が使用される場合、最適な水分曝露が得られる。

【 図 面 】

【 図 1 A 】

【 図 1 B 】

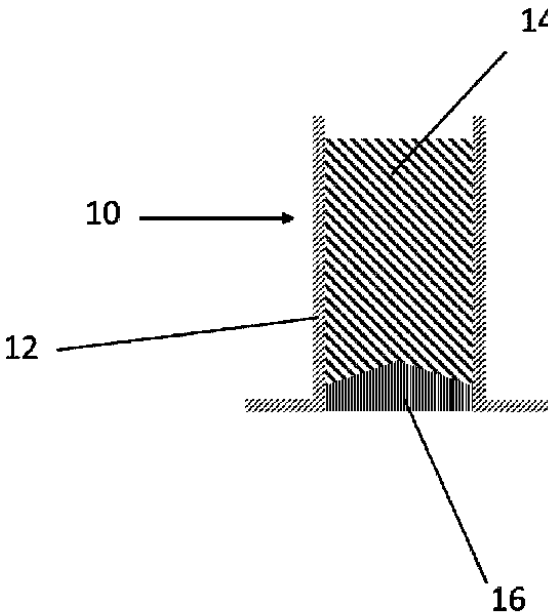


FIGURE 1A

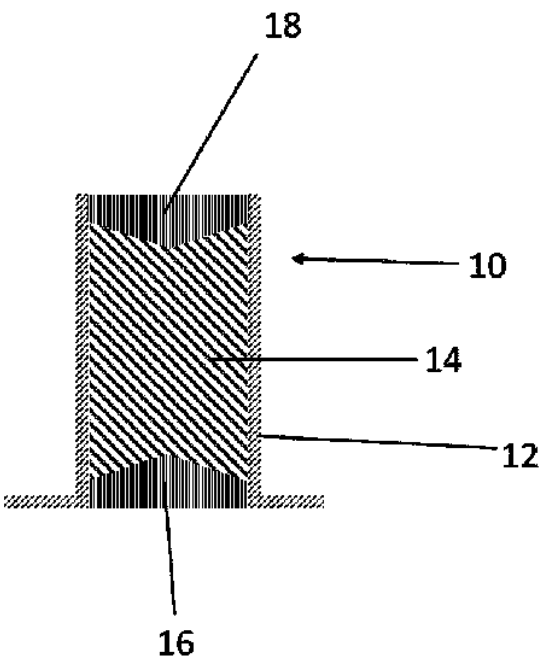


FIGURE 1B

【 図 2 A 】

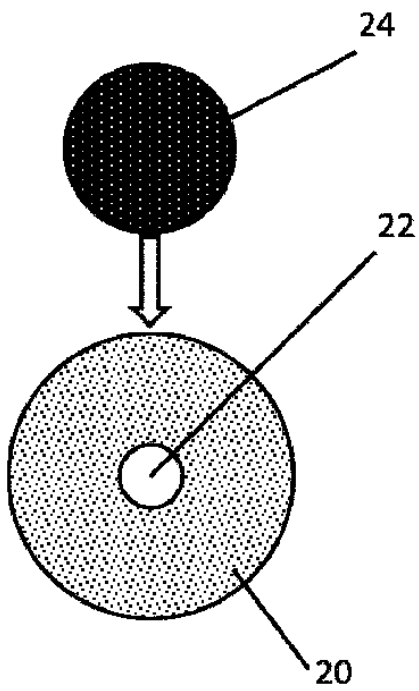


FIGURE 2A

【 図 2 B 】

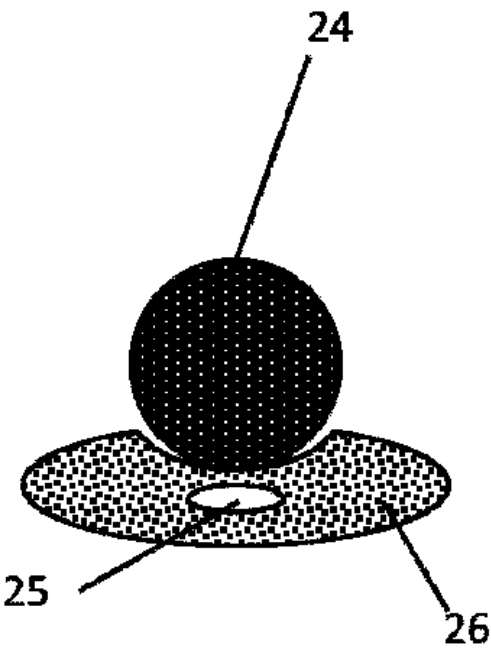


FIGURE 2B

【 図 2 C 】

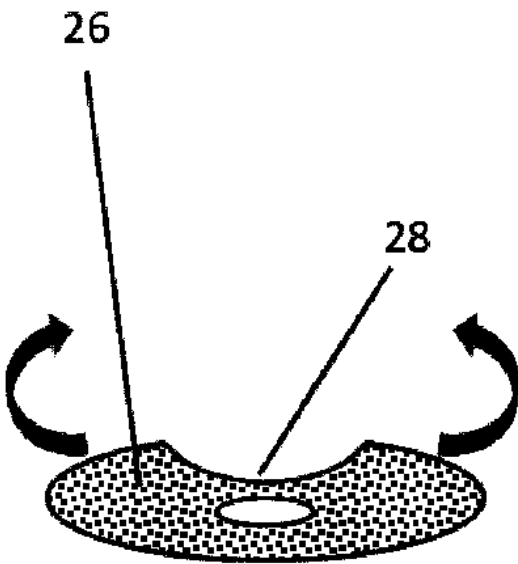


FIGURE 2C

【 図 2 D 】

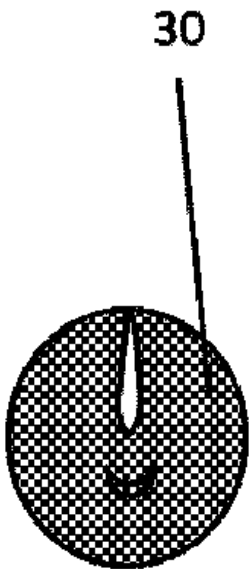


FIGURE 2D

10

20

30

40

50

【 図 3 】

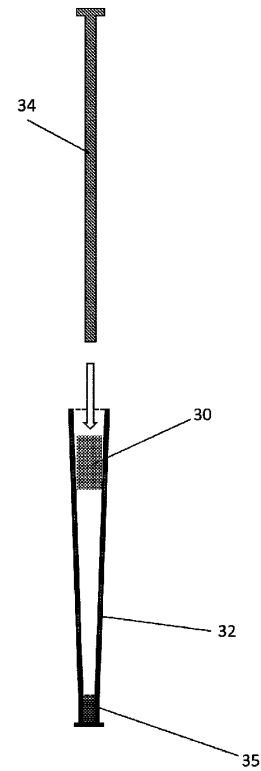


FIGURE 3

【 図 4 A 】

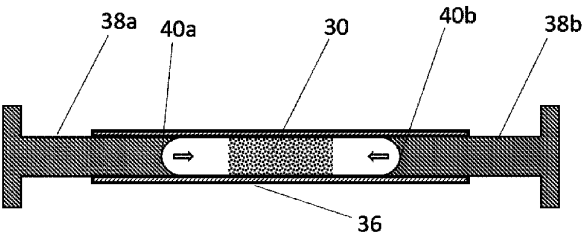


FIGURE 4A

【 図 4 B 】

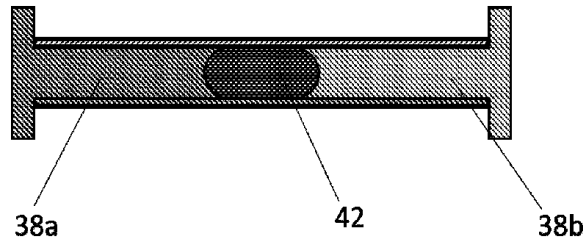


FIGURE 4B

【 図 4 C 】

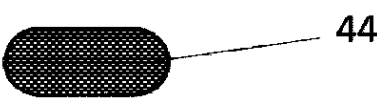


FIGURE 4C

10

20

30

40

50

【 図 5 】

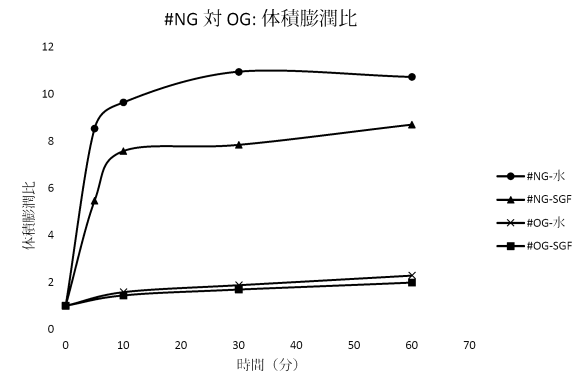


FIGURE 5

【 図 6 】

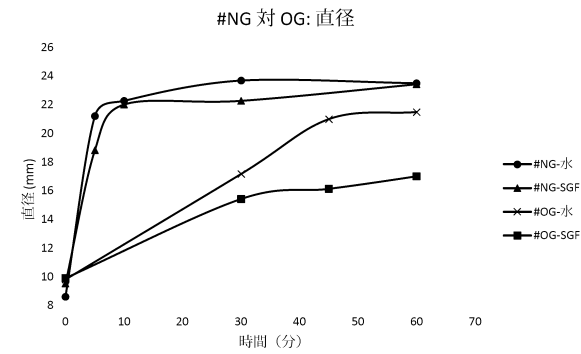


FIGURE 6

【 図 7 】

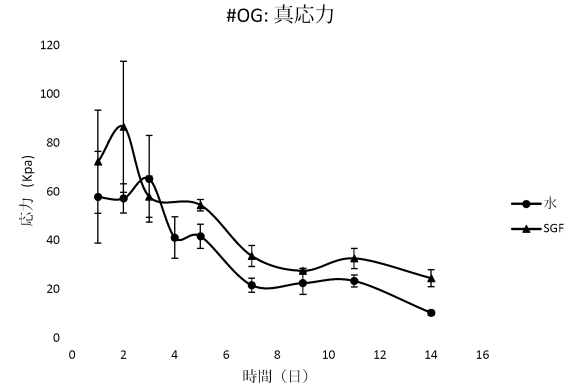


FIGURE 7

【 図 8 】

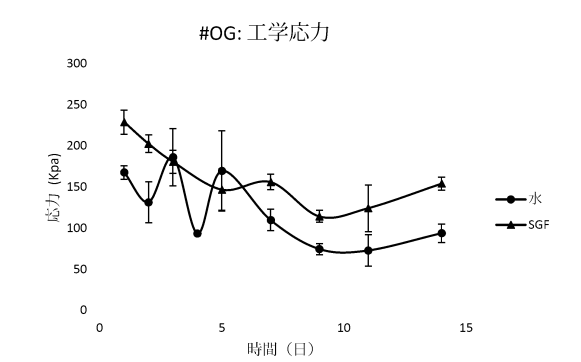


FIGURE 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

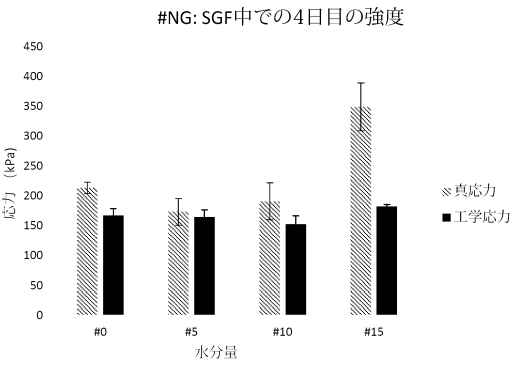


FIGURE 9

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月6日(2022.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

可塑化超多孔性ヒドロゲルの調製方法であって、

10

a)任意の発泡剤または他の発泡手段の非存在下で初期ヒドロゲル材料を形成するステップであって、前記初期ヒドロゲル材料が、1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーを含む混合物を提供し、前記混合物を重合および/または架橋条件に供することによって形成される相互貫入網目構造、半相互貫入網目構造および単純架橋構造から選択される1つ以上を含むステップと、

b)ステップa)で形成された得られた初期ヒドロゲル材料を回収し、1つ以上の酸を含み、3のpHを有する酸性溶液で処理するステップと、

c)ステップa)で形成された初期ヒドロゲル材料を、処理ステップb)と同時に、または処理ステップb)の後に、1種以上の一価金属塩を含む 0M ~ 0.5M 溶液で処理するステップと、

20

d)凍結乾燥を使用して、得られた湿潤初期ヒドロゲル材料を乾燥させて、乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を生成するステップと、

e)得られた乾燥超多孔性ヒドロゲル材料を処理して、その構造を可塑化するステップと、

f)得られた可塑化された超多孔性ヒドロゲル材料を回収するステップ

を含む、方法。

【請求項2】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、可塑化超多孔性ヒドロゲル材料を含む内部構造および外表面を有する本体を含む個々に分離した試料の形態であり、各試料が、本体の内部構造内で、ヒドロゲル材料本体の外表面の第1の部分の第1の開口部とヒドロゲル材料本体の外表面の第2の部分の第2の開口部との間に延在する通路を形成する1つ以上の貫通孔を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項3】

前記混合物を重合および/または架橋条件に供する前に、1つ以上の親水性ポリマーおよび/またはコポリマーを含む反応混合物を適切な型に充填し、得られた初期ヒドロゲル材料の個々の試料を離型することによって、初期ヒドロゲル材料の個々の試料を調製する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記初期ヒドロゲル材料の個々の試料が、立方体、直方体、卵形、ペレット、ビーズ、ボール、シリンダー、ロッドまたは不規則な形状である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

40

ステップe)が、前記超多孔性ヒドロゲルを 50%湿度条件に供することを含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記1種以上の一価金属塩が水溶性アルカリ金属塩である、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記1つ以上の酸が、無機酸および/または有機酸から選択される、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記酸性溶液が、胃液及び人工胃液から選択される1つ以上を含む、請求項1~7のいづ

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 9】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料に圧縮力を加えて、その中の細孔の少なくとも一部の体積を減少させるステップをさらに含む、請求項 1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料をカプセル投与製剤シェルに挿入してカプセル投与製剤を生産するさらなるステップを含む、請求項 1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、カプセル投与製剤シェルへの挿入の前に、圧力の印加、折り畳み、押し出し、2方向および/または三方向からの圧力の適用から選択される、得られたヒドロゲル体の全体サイズを減少させるための1つ以上の技術を使用して、カプセル投与製剤シェルに挿入される、請求項 10に記載の方法。

10

【請求項 12】

得られた可塑化超多孔性ヒドロゲル材料が、カプセル投与製剤シェルに挿入される前に中空テーパ管を通して押し出される、請求項 11に記載の方法。

【請求項 13】

前記初期多孔質ヒドロゲル材料が、アクリルアミドモノマーまたはアクリルアミド部分含有モノマーから少なくとも部分的に誘導された1つ以上の親水性ポリマーを含む、請求項 1～12のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 14】

経口投与に適した製剤を調製するための、請求項 1～13のいずれか一項に記載の方法によって調製された1つ以上の可塑化超多孔性ヒドロゲルの使用。

【請求項 15】

1つ以上の医薬品および/または栄養補助食品をさらに含む、請求項 14に記載の使用。

【請求項 16】

請求項 1～13のいずれか一項に記載の方法によって調製された1種または複数種の可塑化超多孔性ヒドロゲルを、任意選択で1種または複数種の医薬品および/または栄養補助食品と一緒に含む、経口投与製剤。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/078654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C08J3/075 A61K9/20 C08J3/24 ADD.		
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) C08J A61K		
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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/016560 A1 (SATIE8 LTD [GB]) 24 January 2019 (2019-01-24) cited in the application page 16, lines 12-15 page 26, lines 7-32 claims 1, 7-10, 18	1-16
A	US 2014/353248 A1 (OKA TATSUYA [JP] ET AL) 4 December 2014 (2014-12-04) paragraphs [0037], [0038] examples 1-6 claim 6	1-16
----- -/--		
☒ 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 but 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 12 January 2021		Date of mailing of the international search report 21/01/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vandoolaeghe, P

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/078654

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOSSEIN OMIDIAN ET AL: "Elastic, Superporous Hydrogel Hybrids of Polyacrylamide and Sodium Alginate", MACROMOLECULAR BIOSCIENCE, vol. 6, no. 9, 15 September 2006 (2006-09-15), pages 703-710, XP055054987, ISSN: 1616-5187, DOI: 10.1002/mabi.200600062 the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/078654

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019016560 A1	24-01-2019	CN 110945057 A EP 3655464 A1 GB 2578990 A US 2020165406 A1 WO 2019016560 A1	31-03-2020 27-05-2020 03-06-2020 28-05-2020 24-01-2019
US 2014353248 A1	04-12-2014	BR 112014013802 A2 CN 103998499 A EP 2799474 A1 JP 6172464 B2 JP W02013099968 A1 SG 11201402579V A TW 201332640 A US 2014353248 A1 WO 2013099968 A1	13-06-2017 20-08-2014 05-11-2014 02-08-2017 11-05-2015 30-10-2014 16-08-2013 04-12-2014 04-07-2013

10

20

30

40

フロントページの続き

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

(72)発明者 フィッツパトリック、アンソニー・ジョン

英国 O X 2 9 7 D X ウィットニー ウィンラッシュ・パーク・ロード ウィットニー・ビジネス
・アンド・イノベーションセンター オックスフォード・メディカル・プロダクツ・リミテッド内

(72)発明者 チェルンシュカ、ヤン・タデウス

英国 O X 2 9 7 D X ウィットニー ウィンラッシュ・パーク・ロード ウィットニー・ビジネス
・アンド・イノベーションセンター オックスフォード・メディカル・プロダクツ・リミテッド内

(72)発明者 イースター、カミラ

英国 O X 2 9 7 D X ウィットニー ウィンラッシュ・パーク・ロード ウィットニー・ビジネス
・アンド・イノベーションセンター オックスフォード・メディカル・プロダクツ・リミテッド内

F ターム (参考) 4C076 AA51 AA53 AA95 BB01 DD23 DD24 DD31 DD49 EE13 EE14

EE31 EE36 FF31

4F074 AA48 AA50 AC30 CC57Y DA53

4J100 AM15P AM25Q BA51Q CA04 EA03 FA03 FA21 JA50