

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7204743号

(P7204743)

(45)発行日 令和5年1月16日(2023.1.16)

(24)登録日 令和5年1月5日(2023.1.5)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

D

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/32

請求項の数 17 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-515749(P2020-515749)

(86)(22)出願日 平成30年9月11日(2018.9.11)

(65)公表番号 特表2020-534290(P2020-534290  
A)

(43)公表日 令和2年11月26日(2020.11.26)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/074520

(87)国際公開番号 WO2019/057562

(87)国際公開日 平成31年3月28日(2019.3.28)

審査請求日 令和3年7月5日(2021.7.5)

(31)優先権主張番号 17192260.2

(32)優先日 平成29年9月20日(2017.9.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 518330316

ティロット ファーマ アーゲー

TILLOTTS PHARMA AG

スイス連邦 4310 ラインフェルデン

, バスラーシュトラッセ 15

Baslerstrasse 15, 4

310 Rheinfelden Swi

tzerland

(74)代理人 100077012

弁理士 岩谷 龍

(72)発明者 バルム, フェリーベ

スイス連邦 4310 ラインフェルデン

, バスラーシュトラッセ 15 ティロッ

ツ ファーマ アーゲー内

(72)発明者 フォン ロハウ, レティシア

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 溶液 / 懸濁液層状化による抗体を含む固形剤形の調製

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

i) 不活性コアユニット、および ii) 薬物層状化により前記不活性コアユニット上に堆積される、活性剤としての少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および少なくとも1つのポリマーバインダーを含む薬物コーティングを含む固形剤形を調製するための方法であって、

a) 前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、前記緩衝液、および水溶液または懸濁液としての前記少なくとも1つのポリマーバインダーを含む活性剤コーティング液を調製することと、

b) スプレーコーティングを使用して、前記不活性コアユニットを前記活性剤コーティング液で層状化することと、

c) ステップb)と同時に、またはステップb)の完了後、前記湿潤薬物層状化不活性コアユニットを乾燥させ、乾燥固形剤形を生じさせることと、

ステップc)の後に、

d) スプレーコーティングを使用して、持続放出コーティング液でステップc)の固形剤形を層状化し、次いで、流動層またはオープンを使用して、前記湿潤層状化固形剤形を乾燥させることにより、前記持続放出コーティング液中の前記ポリマー固形分の総重量に対して、10～30重量%の可塑剤を含む持続放出コーティングの形態で少なくとも1つの追加のコーティングを塗布することと、

ステップd)の後に、

10

20

e) 遅延放出コーティングの形態の少なくとも1つの追加のコーティングを塗布することを含み、前記固形剤形は経口投与用である、方法。

【請求項2】

前記活性剤コーティング液が、1～50mg/mlの前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記活性剤コーティング液が、

i) 0.5～5重量%の抗体またはその機能的断片；

ii) 1～20重量%のポリマーバインダー；および

iii) 0～2重量%の粘着防止剤を含む、請求項1または2に記載の方法。

10

【請求項4】

前記スプレーコーティング中、スプレーノズルでの噴霧空気圧が200kPa未満である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

ステップa)およびステップc)中の任意の時点で、前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の温度が、前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の融解温度(T<sub>m</sub>)より低い、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記薬物コーティング中の前記ポリマーバインダーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、マクロゴールポリ(ビニルアルコール)グラフト共重合体、ポリビニルピロリドン(PVP)およびそれらの組み合わせから選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項7】

前記薬物コーティングが前記活性剤の即時放出に好適であり、前記湿潤薬物層状化不活性コアユニットが、流動層の入口空気流を使用してステップb)と同時に乾燥され、前記入口空気は、最大60の温度を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記薬物コーティング中の前記ポリマーバインダーが少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含み、前記湿潤薬物層状化不活性コアユニットが、ステップb)の完了後、65以下までの温度で乾燥される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項9】

前記少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダー(S)および前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片(A)が、S/A(w/w)比0.5対100で前記活性剤コーティング液中に存在する、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

d) スプレーコーティングが、流動層スプレーコーティングである、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記持続放出コーティング液は、前記持続放出コーティング液の総重量に対して、5～20重量%の持続放出ポリマーを含み、かつステップd)後の前記固形剤形は、ステップd)前の前記固形剤形に対して、2.5～25重量%のポリマー重量の増加を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項12】

前記少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーおよび/または前記持続放出ポリマーは、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1；ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1；ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1；ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2；エチルセルロース；ポリビニルアセテート；およびそれらの

50

組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記活性剤コーティング液および／または前記持続放出コーティング液が、粘着防止剤、界面活性剤、充填剤、可塑剤および／または合体促進剤をさらに含む、請求項 8 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記活性剤コーティング液および／または前記持続放出コーティング液が、前記活性剤コーティング液中の前記ポリマーバインダー固形分の総重量、および／または前記持続放出コーティング液中の前記ポリマー固形分の総重量に対して、5 ～ 50 重量%の粘着防止剤、10 ～ 30 重量%の可塑剤、および／または2 ～ 15 重量%の合体促進剤、かつ／または前記活性剤コーティング液および／または前記持続放出コーティング液の総重量に対して0.01 ～ 2 重量%の界面活性剤を含む、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、腫瘍壊死因子アルファ（TNF）に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、47 インテグリンに特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CD3、CD4またはCD20に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、インターロイキン6（IL-6）、インターロイキン12（IL-12）、インターロイキン13（IL-13）、インターロイキン23（IL-23）、またはそれらの受容体に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CXCL10/IP-10に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、ならびにp40タンパク質サブユニットに特異的な抗体およびそれらの機能的断片から選択される、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 16】

前記遅延放出コーティングが、ポリ酢酸ビニルフタレート、トリメリト酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースHP-50、HP-55、またはHP-55S、酢酸フタル酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート（HPMCAS）、ポリ（メタクリル酸、エチルアクリレート）1：1（Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L30D-55）、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：1（Eudragit（登録商標）L-100、Eudragit（登録商標）L12.5）、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2（Eudragit（登録商標）S-100、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）FS30D）、コンドロイチン硫酸、ペクチン、グアーガム、キトサン、イヌリン、ラクツロース、ラフィノース、スタキオース、アルギン酸塩、デキストラン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アラビノガラクトン、アミロース、シクロデキストリン、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、curdulan、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、アゾ結合分裂細菌によって分解されるアゾ化合物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの構成成分を含む、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 17】

前記固形剤形の経口投与時に、前記抗体またはその機能的断片の前記放出が、回腸終末部、回結腸領域、上行結腸、横行結腸または下行結腸で始まる、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、任意により遅延放出コーティングでコーティングされた溶液／懸濁液層状化による、抗体およびそれらの機能的断片を含む即時および持続放出固形剤形を調製するための方法、本方法により調製された固形剤形、ならびに患者の消化管の局所治療における固形剤形の使用に関する。

50

## 技術分野

## 【 0 0 0 2 】

様々な方法によって調製された異なる医薬組成物が提案されており、場合によっては、酵素またはホルモンなどの生物学的活性ポリペプチドを含んで実施される。こうした生物学的活性ポリペプチド、特に抗体およびそれらの機能的断片などの抗原結合活性を有する大きいポリペプチドは、それらの固有の性質により、これらの環境のあらゆる変化に対する感受性が高く、固有の不安定性を引き起こす。したがって、医薬組成物への組み込み時の安定性および活性、ならびに治療効果のある放出を確保することは非常に困難であり、患者への治療的適用が可能になる量でのこうした抗体の法外な費用のために最も重要である。一般に、抗体のこの固有の不安定性は、液体、ゼラチン状、半固体、固体または他のあらゆる形態の医薬組成物を調製するためにこれらの抗体が使用されるか否かとは無関係である。しかし、特に固形剤形の場合、調製における多くの処理ステップは、抗体またはその機能的断片の安定性および活性に不利益であり得る。

10

## 【 0 0 0 3 】

固形剤形の使用は、経腸投与を目的とした医薬組成物では非常に一般的である。生物学的活性ポリペプチドを含む固形剤形の経腸投与、特に経口投与は、全身治療に加えて、消化管疾患の症状（例えば、炎症性腸疾患（IBD）、結腸直腸癌、下痢または微生物感染など）の局所治療を可能にするため、近年ますます重要になっている。

## 【 0 0 0 4 】

多くの要因が化学的および物理的安定性に影響を及ぼし得、それにより、固形剤形に取り込まれている間の抗体およびそれらの機能的断片などの大きい生物学的活性ポリペプチドの活性に影響を及ぼし得る。例えば、断片化、酸化、脱アミノ化、異性化、ジスルフィド結合の形成または酸性/塩基性種の形成の形態での大きいポリペプチドの化学的不安定性は、固形剤形で使用される賦形剤、ならびに固形剤形の調製中およびその後の保管中のpH、物理的ストレスおよび温度によって直接影響を受ける。例えば、変性、凝集または吸着の形態での物理的な不安定性は、調製中およびその後の保管中のせん断応力、温度の変化、または高圧に起因し得る。例えば、55 を超える適度にすでに上昇している温度は、免疫グロブリンG（IgG）の変性のある程度引き起こし、それによりポリペプチドの完全性に影響を与えることが示されており、その抗原結合断片（Fab）は、高温に対して最も感受性の高いポリペプチドの一部である（Vermeerら、Biophys J., 2000年1月、78（1）：394 - 404）。例えば、タンパク質分解切断または翻訳後修飾の形態での生物学的不安定性は、プロテアーゼおよび他の酵素、ならびに大きいポリペプチドの完全性に影響を与え得る他の生物学的因子への曝露から生じ得る。したがって、抗体およびそれらの機能的断片などの大きい生物学的活性ポリペプチドを固形剤形に組み込むための処理は、特に個々の賦形剤の選択および処理パラメータに関して大きな課題を提起する。生物学的に活性な大きいポリペプチドの安定性および活性に直接影響を及ぼすことに加えて、固形剤形の調製方法の選択は、得られる固形剤形の特性、すなわちその安定性、完全性、品質および溶解挙動にも影響を及ぼす。

20

30

## 【 0 0 0 5 】

固形剤形は、薬物を層状化することによって調製され得る。例えば、粉末層状化を使用した薬物の層状化は、活性剤を含むコーティングをコアに塗布するために使用され得る。粉末層状化を使用した薬物の層状化には、バインダー液を使用して、粉末を含む（例えば、活性剤を含む）コアを、例えば、パンコーター内で層状化することを伴う。粉末層状化を用いる薬物の層状化方法は、当技術分野において公知であり、米国特許第9,107,804号、同第6,354,728号、または国際特許第2005/115340号に開示されている。しかし、粉末層状化プロセスは時間を要し、数多く繰り返す必要がある。粉末層状化は、コアの凝集が発生すること、その結果として層状コアの表面が不均一になること、および活性剤の添加量が少ないことなど、他の欠点を有する。さらに、粉末層状化では、タンパク質（抗体は事前に噴霧乾燥または凍結乾燥されている必要があり、これにより製造工程がさらに加わる。

40

50

## 【 0 0 0 6 】

一方、溶液 / 懸濁液の層状化を使用した薬物の層状化（またはコーティング）は、溶媒中に溶解または分散させた物質を基質の表面に堆積させることを含む。ある物質を基質上に堆積させる 1 つの様式は、例えばエアサスペンションコーティングまたは流動層スプレーコーティングによるスプレーコーティングを使用することである。流動層スプレーコーティングでは、1 つ以上の物質が溶媒の形態で液体担体中に溶解するかまたは分散する。次に、この溶液または分散液を、基質、例えば流動層スプレーコーターの流動層に懸濁させた不活性コア（スクロースまたは微結晶セルロース球体など）に噴霧する。流動層スプレーコーティングは、機能性コーティングをコアユニットに塗布する際に使用するために当技術分野において公知であり、コアユニットは任意により活性剤を含む。この文脈における機能性コーティングとは、例えばコアを機械的ストレスおよび化学的ストレスから保護するための密封コーティング、または例えばコアに含まれる活性剤の放出のタイミングまたは速度を変更するための改変放出コーティング（例えば、持続放出コーティングまたは遅延放出コーティング）を指し得る。流動層スプレーコーティングにより機能性コーティングを塗布するためのこうした方法は、例えば、国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 2 5 7 7 号、欧州特許出願公開第 1 6 8 4 7 2 9 号、国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 6 5 6 1 号または国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 5 3 4 0 号に開示されている。

10

## 【 0 0 0 7 】

溶液 / 懸濁液の層状化を使用した薬物の層状化により、均一なサイズ分布および滑らかな表面形態を有する固形剤形の調製が可能になる。粉末層状化など、固形剤形を調製するための他の方法と比較して、スプレーコーティングを使用した薬物層状化は、一貫した再現性のある薬物溶解が確実に行われる可能性がある。これは、持続放出固形剤形に特に望ましい。物理的ストレスおよび化学的ストレスに対して低い感受性を有する、より小さい分子の形態での活性剤の溶液 / 懸濁液の層状化を使用した薬物の層状化のための方法が、当技術分野において公知であり、例えば欧州特許出願公開第 1 6 4 3 9 7 7 号、国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 2 5 7 7 号、欧州特許出願公開第 1 0 3 7 9 6 8 号または同第 1 6 4 3 9 7 7 号に開示されているもの、および S p o r a n o x（登録商標）または E n t o c o r t（登録商標）などの市販製品が挙げられる。

20

## 【 0 0 0 8 】

当技術分野において公知である溶液 / 懸濁液の層状化を使用する薬物の層状化のこれらの方法は、抗体およびそれらの機能的断片と共に使用するには適さない傾向がある。特に、入口空気温度、攪拌、流量、噴霧圧力、乾燥温度などの処理パラメータは、使用する抗体またはその機能的断片の安定性および活性に影響を与え得る。さらに、抗体またはその機能的断片は、使用される特定の賦形剤と適合しない可能性がある。最後に、これらの方法においてコーティング溶液に使用される賦形剤に対する活性剤の質量比は、非常に低くてもよく、したがって、生物学的に活性である十分な量の大きいポリペプチド（抗体およびその機能的断片など）を、固形剤形を用いて、抗体およびその機能的断片の治療の有効量をヒト患者に経口または直腸投与するために、基質に堆積させないようにする。重要なことに、特に抗体およびそれらの機能的断片において、溶液または懸濁液中において高濃度であることは、抗体およびその機能的断片の安定性および活性にとって多くの場合不利

30

40

## 【 0 0 0 9 】

潰瘍性大腸炎またはクローン病などの I B D では、炎症が生じている結腸粘膜は、局所治療に有効な抗体濃度にさらされるため、抗体は、標的粘膜によって取り込まれるまで、十分な安定性および活性を保持している必要がある。結腸管腔液内での抗体の分解を最小限に抑えるために（Y a d a v ら、I n t e r n a t i o n a l J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c s、2 0 1 6 年、5 0 2（1 - 2）：p . 1 8 1 - 1 8 7）、固形剤形から抗体またはそれらの機能的断片の放出がゆっくりと制御されていることが望ましい。これにより、粘膜に効率よく取り込まれること、および数時間から最大で 1 日かけて、抗体またはその機能的断片を継続的に提供することが可能になる速度で、抗体また

50

はその機能的断片が固形剤形から確実に放出される。さらに、固形剤形は、消化管の内側に沿って移動しながら、抗体またはそれらの機能的断片を放出できるように、炎症粘膜のより大きい標的領域の治療が可能になる。しかし、抗体またはそれらの機能的断片の長期放出に好適であるポリマー（すなわち、持続放出ポリマーバインダー）の使用により、固形剤形からの抗体または機能的断片の回収はさらに減少する可能性がある。

#### 【0010】

固形剤形の消化管通過、特に、結腸通過は、個人間および個人内での幅広い変動を示す（Varumら、Int. J. Pharm.、2010年、395（1-2）：p. 26-36）。さらに、潰瘍性大腸炎またはクローン病などのIBDも通過時間に影響し得る。場合によっては、潰瘍性大腸炎、炎症粘膜の近位の領域で結腸通過が長くなることが示されている。したがって、剤形は、炎症粘膜に到達する前に、これらの領域内により長く留まる。抗体が安定した十分な形態で提供されていない場合、早期に抗体が分解していることを意味し得、遠位結腸粘膜に到達する抗体が少量となる。一方、場合によっては、炎症領域内の通過が加速され得、このため、回腸および大腸へ抗体を効率よく送達するための剤形設計がさらに複雑になる。

10

#### 【0011】

単一ユニットよりも結腸通過が長いことおよび複数の小ユニットでの用量がより広く広がるなど（Varumら、Int. J. Pharm.、2010年、395（1-2）：p. 26-36）、多粒子の生物医薬品の利点が単一ユニットの利点を超えるため、多粒子薬物送達システムが好ましい選択である。こうした多粒子薬物送達システムの単一ユニットは、抗体の持続放出を達成するように設計できる。

20

#### 【0012】

したがって、薬物層状化により、固形剤形の調製に使用される抗体またはその機能的断片の生物学的活性の損失を最小限に抑える抗体またはそれらの機能的断片を含む固形剤形を調製するための方法が必要である。特に、この方法は、固形剤形の処理時間を最小限に抑え、調製の個々のステップの間、抗体またはその機能的断片の安定性および活性を保持し、短期間または長期間にわたる放出を可能にし、かつ抗体またはその機能的断片と、抗体の回収を制限する固形剤形の他の成分との相互作用を減少させるものである。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

30

#### 【0013】

本発明者らは、種々の処理条件および賦形剤を試験した後、薬物層状化により、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む固形剤形を調製するための有利な方法を見出した。この方法では、確実に、固形剤形を迅速かつ簡易に調製し、調製に使用される抗体またはそれらの機能的断片の安定性および活性を保持し、かつ分解時に制御された方式で固形剤形から最適量の抗体またはその機能的断片を確実に回収できる。さらに、この方法では、規定された期間、例えば、1日を通して、固形剤形から確実に持続的な制御された放出を行う持続放出固形剤形を調製することができ、かつ患者の消化管内の標的部位の前で放出することを防ぐ遅延放出経口剤形を調製することができる。

#### 【0014】

40

したがって、本発明は、薬物層状化により調製される、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を活性剤として含む固形剤形を調製するための新規方法を提供する。本発明は、以下の項目1～161で定義される主題に関する：

[項目1] i) 不活性コアユニット、ii) 薬物層状化により不活性コアユニット上に堆積される、活性剤としての少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および少なくとも1つのポリマーバインダーを含む薬物コーティングを含む固形剤形を調製するための方法であって、本方法は、以下のステップを含む：

a) 少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および水溶液または懸濁液としての少なくとも1つのポリマーバインダーを含む活性剤コーティング液を調製すること、  
b) スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングを使用して、不活性

50

コアユニットを活性剤コーティング液で層状化すること；および

c) ステップ b) と同時に、またはステップ b) の完了後、湿潤薬物層状化不活性コアユニットを乾燥させ、乾燥固形剤形を生じさせること。

[項目 2] ステップ a) の間に、粉末の形態の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を、少なくとも 1 つのポリマーバインダーを加える前または後に水溶液または懸濁液に加える、項目 1 に記載の方法。

[項目 3] 少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片が、ステップ a) の活性剤コーティング液に溶解される、項目 1 または 2 に記載の方法。

[項目 4] 活性剤コーティング液が、使用される溶媒の 100% が水である水性懸濁液である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項目 5] ステップ b) の間に流動層スプレーコーティングまたはパンスプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングが使用される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 6] 活性剤コーティング液が、トップスプレーまたはボトムスプレー流動層スプレーコーターを使用して不活性コアユニットに噴霧される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 7] 活性剤コーティング液が、0.01 ~ 100 mg/ml、好ましくは 0.1 ~ 50 mg/ml、より好ましくは 0.5 ~ 50 mg/ml、さらにより好ましくは 1 ~ 50 mg/ml、さらにより好ましくは 1 ~ 30 mg/ml、さらにより好ましくは 1 ~ 25 mg/ml、さらにより好ましくは 5 ~ 25 mg/ml、最も好ましくは約 25 mg/ml、あるいは最も好ましくは約 15 mg/ml の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

20

[項目 8] 活性剤コーティング液が、活性剤コーティング液中のポリマーバインダー固形物の総重量に対して、5 ~ 300 重量%、好ましくは 20 ~ 200 重量%、より好ましくは 50 ~ 150 重量%、さらにより好ましくは 50 ~ 115 重量%、さらにより好ましくは 85 ~ 115 重量%、最も好ましくは約 90 ~ 105 重量%、あるいは最も好ましくは約 45 ~ 60 重量% の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 9] 活性剤コーティング液が以下を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法：

i) 0.001 ~ 10 重量%、好ましくは 0.01 ~ 7 重量%、より好ましくは 0.05 ~ 5 重量%、さらにより好ましくは 0.1 ~ 3.5 重量%、さらにより好ましくは 0.5 ~ 2.5 重量%、最も好ましくは約 1.4 重量%、あるいは最も好ましくは約 4.7 重量% の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片；

30

ii) 0.1 ~ 20 重量%、好ましくは 0.5 ~ 10 重量%、より好ましくは 1 ~ 5 重量%、さらにより好ましくは 1 ~ 3 重量%、さらにより好ましくは 2 ~ 3 重量%、最も好ましくは約 2.5 重量% のポリマーバインダー、あるいは最も好ましくは約 7 ~ 7.5 重量% のポリマーバインダー；および

iii) 0 ~ 5 重量%、好ましくは 0.01 ~ 3 重量%、より好ましくは 0.1 ~ 2 重量%、さらにより好ましくは 0.1 ~ 1 重量%、さらにより好ましくは 0.2 ~ 0.6 重量%、最も好ましくは約 0.25 重量% の粘着防止剤。

40

[項目 10] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i) 0.5 ~ 5 重量% の抗体またはその機能的断片；

ii) 1 ~ 5 重量% のポリマーバインダー；および

iii) 0 ~ 1.25 重量% の粘着防止剤。

[項目 11] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i) 0.5 ~ 2.5 重量% の抗体またはその機能的断片；

ii) 1 ~ 3 重量% のポリマーバインダー；および

iii) 0.2 ~ 0.6 重量% の粘着防止剤。

[項目 12] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i) 約 2.5 重量% の抗体またはその機能的断片；

50

i i ) 約 2.5 重量%のポリマーバインダー；および

i i i ) 約 0.25 重量%の粘着防止剤。

[ 項目 13 ] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i ) 約 1.5 重量%の抗体またはその機能的断片；

i i ) 約 2.5 重量%のポリマーバインダー；および

i i i ) 約 0.25 重量%の粘着防止剤。

[ 項目 14 ] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i ) 0.01 ~ 5 重量%の抗体またはその機能的断片；

i i ) 0.5 ~ 10 重量%のポリマーバインダー；および

i i i ) 0.01 ~ 5 重量%の粘着防止剤。

10

[ 項目 15 ] 活性剤コーティング液が以下を含む、項目 9 に記載の方法：

i ) 0.5 重量%の抗体またはその機能的断片；

i i ) 1 ~ 3 重量%のポリマーバインダー；および

i i i ) 0.2 ~ 0.6 重量%の粘着防止剤。

[ 項目 16 ] 活性剤コーティング液が、0.01 ~ 20 重量%、好ましくは 0.1 ~ 10 重量%、より好ましくは 0.5 ~ 5 重量%、さらにより好ましくは 1 ~ 5 重量%、最も好ましくは約 4.5 重量%、あるいは最も好ましくは約 15 重量%の緩衝液を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 17 ] スプレーコーティングの間、スプレーノズルでの噴霧空気圧は、200 kPa 未満、好ましくは 100 kPa、より好ましくは 10 ~ 100 kPa、さらにより好ましくは 10 ~ 50 kPa、さらにより好ましくは 25 ~ 50 kPa、さらにより好ましくは約 25 kPa である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 18 ] 流動層スプレーコーターが使用され、スプレーコーターでは入口空気温度が 65 未満、好ましくは 25 ~ 60、より好ましくは 35 ~ 55、さらにより好ましくは 40 ~ 50、さらにより好ましくは 42 ~ 50 である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 19 ] 活性剤コーティング液は、0.1 ~ 20 重量%、好ましくは 0.5 ~ 10 重量%、より好ましくは 0.5 ~ 5 重量%、さらにより好ましくは 1 ~ 5 重量%、さらにより好ましくは 1 ~ 3 重量%、さらにより好ましくは約 2.5 重量%、あるいは、最も好ましくは約 7 ~ 7.5 重量%のポリマーバインダーを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

30

[ 項目 20 ] 不活性コアユニットが、不活性ペレット、ミニ錠剤、錠剤、顆粒、コア、ビーズ、ミニ球体または球体である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 21 ] 不活性コアユニットが、主要構成成分として、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖類、シリカ、酒石酸、炭酸カルシウム、またはそれらの組み合わせを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 22 ] 不活性コアユニットは、少なくとも 0.6、好ましくは少なくとも 0.7、より好ましくは少なくとも 0.8、さらにより好ましくは少なくとも 0.9、さらにより好ましくは少なくとも 0.95 の球形度を有するペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

40

[ 項目 23 ] 不活性コアユニットは、中央粒子径が 50 ~ 10000  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 100 ~ 3000  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは 350 ~ 2000  $\mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは 500 ~ 1500  $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは 700 ~ 1200  $\mu\text{m}$  のペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 24 ] 不活性コアユニットは、ペレットの少なくとも 85% が、50 ~ 3000  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 100 ~ 1500  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは 350 ~ 1400  $\mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは 500 ~ 1200  $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは 700 ~ 1200  $\mu\text{m}$  の粒子径を有するような粒子径分布を有するペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 25 ] 不活性コアユニットは、微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖、またはそれらの組み合わせからなる球

50



体を含むペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 6 ] 不活性コアユニットが、微結晶セルロースからなる球体を含むペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 7 ] 不活性コアユニットが、薬理学的に不活性あり、主要構成成分として、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖類、シリカ、酒石酸またはそれらの組み合わせを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 8 ] 不活性コアユニットが、微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖、またはそれらの組み合わせからなる（好ましくは微結晶セルロース）球形の形態のペレットである、項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

[ 項目 2 9 ] 不活性コアユニットが薬学的に不活性である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 0 ] 不活性コアユニットが少なくとも 1 つの活性剤を含む、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 1 ] 少なくとも 1 つの活性剤が、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の形態である、項目 3 0 に記載の方法。

[ 項目 3 2 ] 少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片が、薬物コーティング中の少なくとも 1 つの抗体と同一であるか、または異なる、項目 3 1 に記載の方法。

[ 項目 3 3 ] 不活性コアユニットの少なくとも 1 つの活性剤が、水性環境での固形剤形の浸漬時に、薬物コーティング中の少なくとも 1 つの抗体と同時に放出される、項目 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 3 4 ] 不活性コアユニットの少なくとも 1 つの活性剤の放出が、水性環境での固形剤形の浸漬時に、薬物コーティング中の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片よりも遅く、かつ / またはより速い / 遅い放出速度で始まる、項目 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 5 ] ペレットが、球体上に堆積されたコーティング（例えば、密封コーティング）を含む、項目 2 0 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 6 ] 薬物コーティング中のポリマーバインダーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）；ポリビニルピロリドン（PVP）；ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）；マクロゴールポリ（ビニルアルコール）グラフト共重合体（例えば、Kollidon（登録商標）IR）；およびそれらの組み合わせ、好ましくは HPMC または MC ；より好ましくは HPMC から選択される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

30

[ 項目 3 7 ] 薬物コーティング中のポリマーバインダーが即時放出薬物コーティングに好適である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 8 ] 湿潤薬物層状化不活性コアユニットが、好ましくは流動層の入口空気流を使用して、ステップ b ) と同時に乾燥される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 9 ] 入口空気温度は、65 以下、好ましくは 60 以下、より好ましくは 55 以下、より好ましくは 40 ~ 50 、さらにより好ましくは約 45 である、項目 3 8 に記載の方法。

40

[ 項目 4 0 ] 薬物コーティング中のポリマーバインダーが、少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダーを含む、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 4 1 ] 薬物コーティング中のポリマーバインダーが、持続放出薬物コーティングに好適である、項目 4 0 に記載の方法。

[ 項目 4 2 ] 少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダーが、水性懸濁液（水性分散液）の形態で活性剤コーティング液に添加される、項目 4 0 または 4 1 に記載の方法。

[ 項目 4 3 ] 湿潤薬物層状化不活性コアユニットが、ステップ b ) が完了した後に乾燥される、項目 4 0 または 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 4 4 ] 乾燥温度が 65 以下、好ましくは 60 以下、より好ましくは 55 以下であり、乾燥が好ましくはオープンまたは流動層設備、より好ましくは大規模流動層設備

50

で実施される、項目 43 に記載の方法。

[ 項目 45 ] 湿潤薬物層状化不活性コアユニットを 30 分 ~ 30 時間、好ましくは約 30 分 ~ 24 時間乾燥させる、項目 43 または 44 に記載の方法。

[ 項目 46 ] 少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダーが、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート) 2 : 1 (例えば、Eudragit (登録商標) NM 30 D、Eudragit (登録商標) NE 30 D) ; ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0 . 1 (例えば、Eudragit (登録商標) RS 30 D) ; ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0 . 2 (例えば、Eudragit (登録商標) RL 30 D) ; エチルセルロース (例えば、Surelease (登録商標) または Aquacoat (登録商標) ECD)、ポリ酢酸ビニル (例えば、Kollicoat (登録商標) SR 30 D) ; およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 40 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 47 ] 少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダーと少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片との比 (w/w) によって、少なくとも 1 つの抗体または機能的断片の放出速度を変更させて、それにより、比率が高くなることで放出速度を遅くさせる、項目 40 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

10

[ 項目 48 ] 少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダー (S) および少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片 (A) が、0 . 5 ~ 100、好ましくは 10 ~ 30、より好ましくは 15 ~ 25 の S/A (w/w) の比で活性剤コーティング液中に存在する、項目 40 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 49 ] 活性剤コーティング液が粘着防止剤をさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 50 ] 粘着防止剤が、コロイド状二酸化ケイ素、メソポーラスシリカ、グリセロールモノステアレート (GMS)、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクから選択され、好ましくはメソポーラスシリカまたは GMS、より好ましくはメソポーラスシリカである、項目 49 に記載の方法。

[ 項目 51 ] 活性剤コーティング液が、ポリマーバインダー固形分の総重量に対して、0 . 1 ~ 50 重量%、好ましくは 1 ~ 30 重量%、より好ましくは 10 ~ 20 重量%、または 5 ~ 50 重量%の粘着防止剤を含む、項目 49 または 50 に記載の方法。

30

[ 項目 52 ] 活性剤コーティング液が可塑剤をさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 53 ] 可塑剤は、クエン酸トリエチル (TEC)、ポリエチレングリコール、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸ブチル、ポリソルベート、1, 2 - ポリプロピレングリコール、およびセバシン酸ジブチル (DBS) からなる群から選択される、項目 52 に記載の方法。

[ 項目 54 ] 活性剤コーティング液が、活性剤コーティング液中のポリマーバインダー固形分の総重量に対して、5 ~ 35 重量%、好ましくは 10 ~ 30 重量%、より好ましくは約 20 ~ 25 重量%の可塑剤を含む、項目 52 または 53 に記載の方法。

[ 項目 55 ] 活性剤コーティング液が、合体促進剤 (coalescence enhancer) を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

40

[ 項目 56 ] 合体促進剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 28、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、ポリソルベート 81、ポリソルベート 85、ポロキサマー 124、ポロキサマー 181、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 331、ポロキサマー 338 およびポロキサマー 407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、PEG - 40 硬化ヒマシ油、マクロゴール 15 ヒドロキシステアレート、ポリオキシリル 15 ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール - 8 グリセリド、D - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルピタンモノパルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アル

50

コール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ（エチレンオキシド）、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、プロピレングリコールモノラウレート（例えば、ラウログリコール 90）、およびこれらの組み合わせ、好ましくはポリソルベート、例えば、ポリソルベート 20、28、40、60、65、80、81 および 85；ポロキサマー、例えばポロキサマー 124、181、188、237、331、338 および 407；アルキルポリグルコシド（例えば、オクチルグルコシドおよびデシルマルトシド）；またはプロピレングリコールモノラウレート（例えば、ラウログリコール 90）からなる群から選択され、より好ましくは、プロピレングリコールモノラウレート（例えば、ラウログリコール 90）である、項目 55 に記載の方法。

10

[項目 57] 活性剤コーティング液が、活性剤コーティング液中の持続放出ポリマーバインダー固形分の総重量に対して、1～20 重量%、好ましくは 2～15 重量%、より好ましくは 5～10 重量%の合体促進剤を含む、項目 55 または 56 に記載の方法。

[項目 58] 緩衝液（緩衝液塩）が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、コハク酸緩衝液、リン酸緩衝液、ヒドロキシメチルアミノメタン（トリス）緩衝液、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片と適合する pH の緩衝液、あるいは、好ましくは生理学的 pH の緩衝液である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 59] 固形剤形が、ペレット、ビーズ、球体、ミニ球体、顆粒、錠剤またはミニ錠剤であり、好ましくはペレットである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

20

[項目 60] ステップ c) 後の薬物コーティングが、0.5～300  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 0.5～100  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは 1～50  $\mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは 1～30  $\mu\text{m}$  の平均厚さを有する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 61] ステップ c) 後の、薬物がコーティングされ、乾燥させた固形剤形が、0.01～25 重量%、好ましくは 0.05～15 重量%、より好ましくは 0.1～10 重量%、さらにより好ましくは 0.5～5 重量%、さらにより好ましくは 0.7～3 重量%、さらにより好ましくは 0.9～2.5 重量%の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目 62] 薬物コーティングが、乾燥薬物コーティングの総重量に対して、0.5～60 重量%の抗体またはその機能的断片、1～90 重量%バインダー、0.001～70 重量%の緩衝液および 0～20 重量%の粘着防止剤；好ましくは 5～50 重量%の抗体またはその機能的断片、10～90 重量%のバインダー、0.1～60 重量%の緩衝液および 0～15 重量%粘着防止剤；より好ましくは、10～50 重量%の抗体またはその機能的断片、20～85 重量%のバインダー、0.1～60 重量%の緩衝液および 0.5～10 重量%の粘着防止剤；最も好ましくは、20～50 重量%の抗体またはその機能的断片、30～80 重量%のバインダー、1～60 重量%の緩衝液および 0～8 重量%の粘着防止剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

30

[項目 63] ステップ c) 後に、次のステップをさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法：

d) ステップ c) の固形剤形を、スプレーコーティング（好ましくは流動層スプレーコーティング）を使用して持続放出コーティング液で層状化することにより、持続放出コーティングの形態で少なくとも 1 つの追加のコーティングを塗布すること、次いで、好ましくは、流動層またはオープンを使用して、湿潤層状化固形剤形を乾燥させること。

40

[項目 64] 持続放出コーティング液が、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）2：1（例えば、Eudragit（登録商標）NM 30D、Eudragit（登録商標）NE 30D）；ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.1（例えば、Eudragit（登録商標）RS 30D）；ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.2（例えば、Eudragit（登録商標）RL 30D）；エチルセルロース（例えば、Surelea

50

se (登録商標) または Aquacoat (登録商標) ECD)、ポリ酢酸ビニル (例えば、Kollicoat (登録商標) SR 30D); およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、少なくとも1つの持続放出ポリマーを含む、項目63に記載の方法。  
 [項目65] ステップd) 後の固形剤形が、ステップd) 前の固形剤形に対して、1~35重量%、好ましくは2.5~25重量%、例えば4.5~25重量%、5~20重量%、または10~20重量%のポリマー重量の増加を含む、項目63または64に記載の方法。

[項目66] 持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液の総重量に対して、0.1~20重量%、好ましくは1~15重量%、より好ましくは2~10重量%、さらにより好ましくは5~10重量%、さらにより好ましくは6~9重量%、例えば約7~9重量%、約6~8.5重量%、6.5~8重量%、約7~7.5重量%、または約8重量%の持続放出ポリマーを含む、項目63~65のいずれか一項に記載の方法。

10

[項目67] ステップd) において、乾燥中、流動層またはオープンの温度が40~65、好ましくは約40~60である、項目63~66のいずれか一項に記載の方法。

[項目68] 持続放出コーティング液が粘着防止剤をさらに含む、項目63~67のいずれか一項に記載の方法。

[項目69] 持続放出コーティング液が可塑剤をさらに含む、項目63~68のいずれか一項に記載の方法。

[項目70] 可塑剤は、クエン酸トリエチル (TEC)、ポリエチレングリコール、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸ブチル、ポリソルベート、1, 2 - ポリプロピレングリコール、およびセバシン酸ジブチル (DBS) からなる群から選択される、項目63~69のいずれか一項に記載の方法。

20

[項目71] 持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5~35重量%、好ましくは10~30重量%、より好ましくは約20~25重量%の可塑剤を含む、項目63~70のいずれか一項に記載の方法。

[項目72] 持続放出コーティング液が、合体促進剤を含む、項目63~71のいずれか一項に記載の方法。

[項目73] 合体促進剤が、ポリソルベート20、ポリソルベート28、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート81、ポリソルベート85、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー331、ポロキサマー338およびポロキサマー407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油、マクロゴール15ヒドロキシステアレート、ポリオキシ15ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド、D-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルピタンモノバルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ (エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、プロピレングリコールモノラウレート (例えば、ラウログリコール90)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくはポリソルベート、例えば、ポリソルベート20、28、40、60、65、80、81および85; ポロキサマー、例えばポロキサマー124、181、188、237、331、338および407; アルキルポリグルコシド (例えば、オクチルグルコシドおよびデシルマルトシド); またはプロピレングリコールモノラウレート (例えば、ラウログリコール (商標) 90) である、項目63~72のいずれか一項に記載の方法。

30

40

[項目74] 持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、1~20重量%、好ましくは2~15重量%、より好ましくは5~10重量%の合体促進剤を含む、項目63~73のいずれか一項に記載の方法。

50

〔項目 75〕ステップ d) の間スプレーコーター内では、入口空気温度が 65 以下、好ましくは 35 ~ 60 であり、ノズルでの噴霧圧力が 25 ~ 100 kPa である、項目 63 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 76〕少なくとも 1 つの持続放出ポリマーがポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0.1 (例えば、Eudragit (登録商標) RS 30D) ; またはポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0.2 (例えば、Eudragit (登録商標) RL 30D) またはそれらの混合物であり、湿潤層状化固形剤は、流動層またはオープン内で、35 ~ 45 、好ましくは約 40 で、30 分 ~ 30 時間、好ましくは 30 分 ~ 24 時間乾燥される、項目 63 ~ 75 のいずれか一項に記載の方法。

10

〔項目 77〕持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液の総質量に対して、約 6 ~ 8.5 重量%、好ましくは 6.5 ~ 8 重量%、より好ましくは約 7 ~ 7.5 重量%のポリマーを含む、項目 76 に記載の方法。

〔項目 78〕スプレーコーティングの間、入口空気温度が約 40 である、項目 76 または 77 に記載の方法。

〔項目 79〕スプレーコーティングの間、スプレーノズルでの噴霧空気圧が約 25 ~ 100 kPa、好ましくは 25 ~ 50 kPa である、項目 76 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 80〕ステップ d) 後の固形剤が、ステップ d) 前の固形剤に対して、16.5 ~ 20 重量%、好ましくは約 19 重量%のポリマー重量の増加を含み、かつ合体促進剤を含まない、項目 76 ~ 79 のいずれか一項に記載の方法。

20

〔項目 81〕持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5 ~ 10 重量%の合体促進剤を含む、項目 76 ~ 79 に記載の方法。

〔項目 82〕合体促進剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 28、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、ポリソルベート 81、ポリソルベート 85、ポロキサマー 124、ポロキサマー 181、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 331、ポロキサマー 338 およびポロキサマー 407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、PEG-40 硬化ヒマシ油、マクロゴール 15 ヒドロキシステアレート、ポリオキシ化ヒマシ油、カプリロカプロイルマクロゴール-8 グリセリド、D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンモノパルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、プロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標) 90)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくはポリソルベート、例えば、ポリソルベート 20、28、40、60、65、80、81 および 85 ; ポロキサマー、例えばポロキサマー 124、181、188、237、331、338 および 407 ; アルキルポリグルコシド(例えば、オクチルグルコシドおよびデシルマルトシド) ; またはプロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標) 90) ; より好ましくは、プロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標) 90) である、項目 81 に記載の方法。

30

40

〔項目 83〕ステップ d) 後の固形剤が、ステップ d) 前の固形剤に対して、3 ~ 10 重量%、好ましくは約 5 ~ 20 重量%の持続放出コーティングのポリマー重量の増加を含む、項目 81 または 82 に記載の方法。

〔項目 84〕湿潤固形剤が約 40 で乾燥される、項目 81 ~ 83 のいずれか一項に記載の方法。

50

[ 項目 8 5 ] 持続放出コーティングが粘着防止剤をさらに含む、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 8 6 ] 粘着防止剤がメソポーラスシリカである、項目 8 5 に記載の方法。

[ 項目 8 7 ] 持続放出コーティングが、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5 ~ 25 重量%、好ましくは約 10 重量%の粘着防止剤を含む、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

[ 項目 8 8 ] 持続放出コーティングが可塑剤をさらに含み、可塑剤が好ましくは D B S または T E C、より好ましくは T E C である、項目 7 6 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 8 9 ] 持続放出コーティングが、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5 ~ 35 重量%、好ましくは 15 ~ 25 重量%、より好ましくは約 20 重量%の可塑剤を含む、項目 8 8 に記載の方法。

10

[ 項目 9 0 ] 少なくとも 1 つの持続放出ポリマーがエチルセルロース水性分散液であり、湿潤層状化固形剤が 55 ~ 65、好ましくは約 60 で、最大で 30 時間、好ましくは 30 分 ~ 24 時間、より好ましくは約 30 分 ~ 24 時間乾燥させる、項目 6 3 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 9 1 ] 持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液の総質量に対して、6 ~ 9 重量% ( w / w )、好ましくは約 8 重量%のポリマーを含む、項目 9 0 に記載の方法。

[ 項目 9 2 ] スプレーコーティングの間、流動層コーターが使用され、入口空気温度が好ましくは約 55 ~ 60 である、項目 9 0 または 9 1 に記載の方法。

[ 項目 9 3 ] スプレーコーティングの間、スプレーノズルでの噴霧空気圧が 25 ~ 100 k P a、好ましくは約 25 ~ 50 k P a である、項目 9 0 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 9 4 ] ステップ d ) 後の固形剤形が、ステップ d ) 前の固形剤形に対して 3 ~ 30 重量%、好ましくは約 15 ~ 25 重量%の持続放出コーティングを含み、かつ合体促進剤を含まない、項目 9 0 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 9 5 ] 持続放出コーティング液が、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5 ~ 15 重量%、好ましくは約 10 重量%の合体促進剤を含む、項目 9 0 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 9 6 ] 合体促進剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 28、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、ポリソルベート 81、ポリソルベート 85、ポロキサマー 124、ポロキサマー 181、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 331、ポロキサマー 338 およびポロキサマー 407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、P E G - 40 硬化ヒマシ油、マクロゴール 15 ヒドロキシステアレート、ポリオキシ化ヒマシ油、カプリロカプロイルマクロゴール - 8 グリセリド、D - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンモノパルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、プロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくはポリソルベート、例えば、ポリソルベート 20、28、40、60、65、80、81 および 85 ; ポロキサマー、例えばポロキサマー 124、181、188、237、331、338 および 407 ; アルキルポリグルコシド(例えば、オクチルグルコシドおよびデシルマルトシド); またはプロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90); より好ましくは、プロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90)である、項目 9 5 に記載の方法。

30

40

[ 項目 9 7 ] ステップ d ) 後の固形剤形が、ステップ d ) 前の固形剤形に対して、3 ~ 20 重量%のポリマー重量の増加を含む、項目 9 5 または 9 6 に記載の方法。

50

[ 項目 9 8 ] 湿潤固形剤形を約 6 0 で 3 0 分 ~ 2 4 時間、好ましくは 3 0 分 ~ 1 0 時間乾燥させる、項目 9 5 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 9 9 ] 持続放出コーティングが可塑剤をさらに含む、項目 9 0 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 0 0 ] 可塑剤が、T E C または D B S、好ましくは D B S である、項目 9 9 に記載の方法。

[ 項目 1 0 1 ] 持続放出コーティングが、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5 ~ 3 5 重量%、好ましくは 1 0 ~ 2 5 重量%、より好ましくは約 2 5 重量%の可塑剤を含む、項目 9 0 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 0 2 ] 持続放出コーティングまたは薬物コーティング中の持続放出ポリマーバインダーが、少なくとも 1 つの抗体またはその断片の放出プロファイルを生じさせ、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させたときに、固形剤形中の少なくとも 1 つの抗体またはその断片の少なくとも 8 0 %、好ましくは少なくとも 9 0 % の実質的に一定の放出速度での持続放出が、4 ~ 3 0 時間、好ましくは 8 ~ 2 4 時間、より好ましくは 1 6 ~ 2 4 時間、さらにより好ましくは 2 4 時間にわたって達成される、項目 4 0 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

[ 項目 1 0 3 ] ステップ d ) 後の固形剤形の総重量に対する持続放出コーティングの量、または薬物コーティングの総重量に対する薬物コーティング中の持続放出ポリマーバインダーの量は、固形剤形からの少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の放出速度と直接相関し、これにより、薬物コーティング中のより多くの量の持続放出コーティングまたはより多くの量の持続放出ポリマーバインダーが、より遅い放出速度となる、項目 4 0 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 1 0 4 ] ステップ a ) の活性剤コーティング液および / またはステップ d ) の持続放出コーティング液が、少なくとも 1 つの界面活性剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 0 5 ] 活性剤コーティング液および / または持続放出コーティング液が、0 . 0 0 5 ~ 2 . 0 重量%、0 . 0 1 ~ 1 重量%、より好ましくは 0 . 0 5 ~ 0 . 8 重量%、さらにより好ましくは約 0 . 1 ~ 0 . 5 重量%の界面活性剤を含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

[ 項目 1 0 6 ] 界面活性剤が、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 2 8、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 6 5、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 8 1、ポリソルベート 8 5、ポロキサマー 1 2 4、ポロキサマー 1 8 1、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 2 3 7、ポロキサマー 3 3 1、ポロキサマー 3 3 8 およびポロキサマー 4 0 7、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、P E G - 4 0 硬化ヒマシ油、マクロゴール 1 5 ヒドロキシステアレート、ポリオキシド 1 5 ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール - 8 グリセリド、D - トコフェロール、ポリエチレングリコール 1 0 0 0 コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルピタンモノパルミテート、セチルアルコール、オレイルアルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 1 0 4 または 1 0 5 に記載の方法。

30

[ 項目 1 0 7 ] ステップ a ) の活性剤コーティング液および / またはステップ d ) の持続放出コーティング液が、酸化防止剤、保湿剤、保護コロイド、染料、充填剤、プロテアーゼ阻害剤、透過促進剤、およびそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つのさらなる賦形剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 0 8 ] 固形剤形が、治療有効用量の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を単一ユニット用量として投与することができるある量の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 0 9 ] 機能的抗体断片が、F a b 断片、F ( a b ' ) 2 断片、F a b ' 断片、s c

50

Fv、dsFv、VHH、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、Fc融合タンパク質またはミニボディである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目110] 少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、腫瘍壊死因子アルファ(TNF)に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、47インテグリンに特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CD3、CD4またはCD20に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン13(IL-13)、インターロイキン23(IL-23)、またはそれらの受容体に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CXCL10/IP-10に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、ならびにp40タンパク質サブユニットに特異的な抗体およびそれらの機能的断片から選択される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

10

[項目111] 抗体またはその機能的断片が、クローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患(IBD)の治療での使用に好適である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目112] 少なくとも1つの抗体またはその機能的断片が、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、ビシリズマブ、エルデルマブ、アブリルマブ、カナキヌマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、ナタリズマブ、エトロリズマブ、ブリリキシマブ、ベドリズマブ、およびそれらの機能的断片から、最初に出願されたPCT/EP2017/056218の請求項2、PCT/EP2017/056246の請求項2、PCT/EP2017/056237の請求項2、および/またはPCT/EP2017/056227の請求項2に開示されているアミノ酸配列を有する相補性決定領域(CDR)を含む軽鎖可変ドメインおよび/または重鎖可変ドメインを有する抗TNF抗体またはそれらの機能的断片から、最初に出願されたPCT/EP2017/056218の請求項4、PCT/EP2017/056246の請求項5および6、PCT/EP2017/056237の請求項5および6、および/またはPCT/EP2017/056227の請求項4による重鎖可変ドメインアミノ酸配列および/または軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む抗TNF抗体またはそれらの機能的断片から、およびこれらの組み合わせから選択される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

20

[項目113] 抗体またはその機能的断片が、TNFに特異的な抗体およびそれらの機能的断片から選択される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目114] TNFに特異的な抗体またはその機能的断片は、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブおよびその機能的断片；最初に出願されたPCT/EP2017/056218の請求項2、PCT/EP2017/056246の請求項2、PCT/EP2017/056237の請求項2、および/またはPCT/EP2017/056227の請求項2に開示されているアミノ酸配列を有する相補性決定領域(CDR)を含む軽鎖可変ドメインおよび/または重鎖可変ドメインを有する抗TNF抗体またはそれらの機能的断片；最初に出願されたPCT/EP2017/056218の請求項4、PCT/EP2017/056246の請求項5および6、PCT/EP2017/056237の請求項5および6、ならびに/またはPCT/EP2017/056227の請求項4の重鎖可変ドメインアミノ酸配列および/または軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む抗TNF抗体またはそれらの機能的断片、およびこれらの組み合わせから選択される、項目113に記載の方法。

30

40

[項目115] ステップa)およびステップc)中の任意の時点で、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の温度が、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の融解温度(Tm)より低い、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目116] ステップa)およびステップc)中の任意の時点で、抗体またはその機能的断片の温度が65未満、好ましくは60以下、より好ましくは55以下、より好ましくは約45~50である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目117] ステップd)が、65以下、好ましくは60以下の温度で実施される、項目63~116のいずれか一項に記載の方法。

[項目118] ステップd)が、固形剤形中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断

50



片の融解温度（ $T_m$ ）より低い温度で実施される、項目 63 ~ 117 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 119 ] ステップ a ) およびステップ d ) 中の任意の時点で、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の温度が、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の融解温度（ $T_m$ ）より低い、項目 63 ~ 116 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 120 ] ステップ d ) 中にエチルセルロース水性分散液が使用され、ステップ d ) が 65 より低い、好ましくは 60 以下の温度で実施される、項目 63 ~ 119 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 121 ] ステップ d ) 中にポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1 : 2 : 0 . 1（例えば、Eudragit（登録商標）RS 30D）；またはポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1 : 2 : 0 . 2（例えば、Eudragit（登録商標）RL 30D）、またはそれらの混合物の水性分散液が使用され、ステップ d ) は、55 より低い、好ましくは 50 以下、より好ましくは 45 以下の温度で実施される、項目 63 ~ 119 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 122 ] 固形剤形が、持続放出剤形であり、これにより、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させたときに、少なくとも 5 時間、好ましくは少なくとも 10 時間、より好ましくは少なくとも 12 時間、さらにより好ましくは少なくとも 15 時間、さらにより好ましくは少なくとも 20 時間、最も好ましくは少なくとも 24 時間の期間にわたって、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の持続放出が可能になる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 123 ] ステップ c ) の乾燥後、またはステップ d ) として持続放出コーティングの形態の少なくとも 1 つの追加のコーティングが塗布される場合ステップ d ) の後に、固形剤形の水分が、ステップ c ) 後またはステップ d ) 後の固形剤形の総重量に対して、それぞれ 10 重量%未満、好ましくは 8 重量%未満、より好ましくは 5 重量%未満、さらにより好ましくは 3 重量%未満、さらにより好ましくは 1 . 5 重量%未満、最も好ましくは 1 重量%未満である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 124 ] 固形剤形が経口投与用を目的としている、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 125 ] ステップ c ) の後、またはステップ d ) として持続放出コーティングの形態の少なくとも 1 つの追加のコーティングが塗布される場合ステップ d ) の後に、遅延放出コーティングの形態の少なくとも 1 つの追加のコーティングを塗布するステップをさらに含み、固形剤形は経口投与用である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 126 ] 遅延放出コーティングが、スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングによって塗布される、項目 125 に記載の方法。

[ 項目 127 ] 遅延放出コーティングが、pH 依存的に崩壊するコーティング材料、時間依存的に崩壊するコーティング材料、腸内環境内の酵素的トリガーにより崩壊するコーティング材料、およびそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの構成成分を含む、項目 125 または 126 に記載の方法。

[ 項目 128 ] pH 依存的に崩壊するコーティング材料は、ポリ酢酸ビニルフタレート、トリメリト酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース HP - 50、HP - 55、または HP - 55 S、酢酸フタル酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート（HPMCAS）、ポリ（メタクリル酸、エチルアクリレート）1 : 1（Eudragit（登録商標）L100 - 55、Eudragit（登録商標）L30D - 55）、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1 : 1（Eudragit（登録商標）L - 100、Eudragit（登録商標）L12 . 5）、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1 : 2（Eudragit（登録商標）S - 100、Eudragit（登録商標）S12 , 5、Eudragit（登録商標）FS30D）、およびこれらの組み合わせから選択され、時間依存的に崩壊するコーティング材料は、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）2 : 1（例えば、Eudr

10

20

30

40

50

a g i t (登録商標) N M 3 0 D ) ; ポリ (エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0 . 1 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) R S 3 0 D ) ; エチルセルロース (例えば、S u r e l e a s e (登録商標) または A q u a c o a t (登録商標) E C D ) ; ポリ (エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0 . 2 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) R L 3 0 D ) ; ポリ酢酸ビニル (K o l l i c o a t (登録商標) S R 3 0 D など) ; およびその組み合わせから選択され、腸内環境内の酵素的トリガーにより崩壊するコーティング材料は、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、ペクチン、グアーガム、キトサン、イヌリン、ラクツロース、ラフィノース、スタキオース、アルギン酸塩、デキストラン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、アゾ結合分裂細菌によって分解されるアゾ化合物、およびこれらの組み合わせから選択される、項目 1 2 7 に記載の方法。

10

[ 項目 1 2 9 ] 遅延放出コーティングが、p H 依存的に崩壊する少なくとも 1 つのコーティング材料と、腸内環境内での酵素的トリガーにより崩壊する少なくとも 1 つのコーティング材料との組み合わせを含む、項目 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 3 0 ] 遅延放出コーティングが、少なくとも 1 つの腸溶性ポリマー (好ましくはポリ (メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) S ) ) と、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、キトサン、デキストラン、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、およびこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの多糖類 (好ましくは難消化性デンプン) との組み合わせを含む、項目 1 2 5 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

[ 項目 1 3 1 ] 遅延放出コーティングが、i ) p H 8 に調整された部分的に中和された腸溶性ポリマー、例えば、p H 8 に調整され、部分的に中和されたポリ (メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (E u d r a g i t (登録商標) S )、および緩衝塩を含む、内部コーティング、および i i ) 少なくとも 1 つの腸溶性ポリマー (好ましくはポリ (メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) S ) ) と、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、キトサン、デキストラン、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、およびこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの多糖類 (好ましくは難消化性デンプン) との組み合わせを含む外側コーティング、を含む、項目 1 2 5 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

[ 項目 1 3 2 ] 少なくとも 1 つの構成成分、例えば、少なくとも 1 つの腸溶性ポリマー (好ましくはポリ (メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) S ) ) と、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、キトサン、デキストラン、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、およびこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの多糖類 (好ましくは難消化性デンプン) の組み合わせは、有機溶媒、有機溶媒の混合物、または少なくとも 1 つの有機溶媒と水の混合物に分散され、例えば、スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングにより固形剤形に塗布される、項目 1 3 0 または 1 3 1 に記載の方法。

40

[ 項目 1 3 3 ] この組み合わせが、有機溶媒に溶解された腸溶性ポリマーと少なくとも 1 つの多糖類の水性再分散物と混合することにより調製される、少なくとも 1 つの有機溶媒と水の混合物に分散される、項目 1 3 2 に記載の方法。

[ 項目 1 3 4 ] 遅延放出コーティングがスプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングによって塗布される、項目 1 2 5 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 項目 1 3 5 ] 回腸終末部、回結腸領域、上行結腸、横行結腸または下行結腸で始まる少

50

なくとも1つの抗体またはその機能的断片の標的放出のための遅延放出コーティングを含む、項目125～134のいずれか一項に記載の方法。

[項目136] 固形剤形中に二量体およびその他の凝集体として存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合は、抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に添加するときに、二量体および他の凝集体として存在する全抗体またはその機能的断片の割合の15%超、好ましくは12%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは8%、さらにより好ましくは7%、さらにより好ましくは5%、さらにより好ましくは3%、2%、または1.5%を超えない、上記項目のいずれ一項に記載の方法。

[項目137] 完全長抗体またはその機能的断片の断片として固形剤形中に存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合が、抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に添加するときと比較して、実質的に増加することのない、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

10

[項目138] 完全長抗体またはその機能的断片の断片として固形剤形中に存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合は、抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に添加するときに、全長抗体またはその機能的断片の断片として存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合の15%超、好ましくは12%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは8%、さらにより好ましくは7%、さらにより好ましくは5%、さらにより好ましくは3%、2%、または1.5%を超えないものとする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[項目139] 固形剤形が、即時放出薬物コーティングを含み、連続撹拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて1時間以内に、最も外側のコーティングである薬物コーティングからの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも99%の回収が可能になる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

20

[項目140] 薬物コーティング中のポリマーバインダーが、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含み、連続撹拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間など以内に、薬物コーティングから、少なくとも40%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、さらにより好ましくは少なくとも80%、さらにより好ましくは少なくとも85%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも93%、最も好ましくは少なくとも95%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

30

[項目141] 好ましくは、ヒト患者への経口投与に好適である少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の総量を含む、例えば、サシェ/スティックパック、ストロー装置(X S t r a w (登録商標))、錠剤/ミニ錠剤またはカプセルなどの、多粒子薬物送達システムを提供するさらなるステップを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

40

[項目142] 項目1～141のいずれか一項に記載の方法で得ることができる固形剤形。

[項目143] 胃腸疾患、好ましくはIBD、結腸直腸癌、小腸癌、セリアック病、胃腸感染症(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症)、より好ましくはIBDの局所治療において使用するための、項目142に記載の固形剤形。

[項目144] IBDがクローン病または潰瘍性大腸炎である、項目143に記載の使用のための固形剤形。

[項目145] 患者の回腸終末部、回腸結腸領域、上行結腸、横行結腸または下行結腸での局所治療に使用するための項目142～144のいずれか一項に記載の固形剤形。

[項目146] 複数の固体剤形を含む多粒子薬物送達システムであって、固体剤形の各々が、項目1～141のいずれか一項に記載の方法により得ることができ、多粒子薬物送達

50

システムは、好ましくは、サシェ/スティックパック、ストロー装置 (X S t r a w (登録商標))、カプセル、または錠剤/ミニ錠剤である、システム。

[項目147] 複数の固形剤形ユニットを含む多粒子薬物送達システムであって、各固形剤形ユニットは、i) 不活性コアユニット、およびii) 少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液および少なくとも1つのポリマーバインダー、ならびに任意により粘着防止剤および/または界面活性剤を含む薬物コーティングを含み、かつ好ましくは、所定の軸および同じ所定の断面プロファイルを有し、これらの固形剤形ユニットの数の少なくとも80%、好ましくは90%、より好ましくは95%は、0.7~1.7のアスペクト比中央値を有し、アスペクト比は、所定の軸に沿った固形剤形ユニットの長さを最小断面寸法で除したものと定義される固形剤形ユニットを含む、システム。

10

[項目148] アスペクト比中央値が、0.8超、好ましくは0.9超、1.6未満、好ましくは1.5未満、より好ましくは1.4、さらにより好ましくは1.3未満、さらにより好ましくは1.2未満、最も好ましくは約1である、項目147に記載の多粒子薬物送達システム。

[項目149] 固形剤形ユニットが、0.9未満、好ましくは0.8未満、より好ましくは0.7未満、さらにより好ましくは0.6未満、最も好ましくは0.5未満のアスペクト比の範囲を有する、項目147または148による多粒子薬物送達システム。

[項目150] 固形剤形ユニットから、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる、項目147~149のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

20

[項目151] 連続撹拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、30分以内、または1時間以内、または2時間以内に、固形剤形ユニットから少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の回収が可能になる(即時放出)、項目147~150のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

[項目152] 多粒子薬物送達システムに含まれる固形剤形ユニットが、持続放出固形剤形ユニットである、項目147~150のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

30

[項目153] 連続撹拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間、または32時間、または34時間、または36時間など以内に、固形剤形ユニットから、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる(持続放出)、項目150または152に記載の多粒子薬物送達システム。

[項目154] 固形剤形ユニットが、抗体またはその機能的断片、緩衝液、およびスプレーコーティングにより不活性コアユニットに塗布される薬物コーティング中の少なくとも1つのポリマーバインダーを含む、項目147~153のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

40

[項目155] 固形剤形ユニットが、持続放出コーティングの形態の少なくとも1つの追加のコーティングを含み、持続放出コーティングが、好ましくは、項目64~75のいずれか一項に定義される特性を有する、項目147または154のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

[項目156] 固形剤形ユニットが、項目1~141のいずれか一項に記載の方法に従って薬物層状化により調製される固体剤形である、項目147または155のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

50

【項目 1 5 7】圧縮、カプセル化によって複数の固形剤形ユニットから調製される、項目 1 4 7 ~ 1 5 6 のいずれか一項による多粒子薬物送達システム。

【項目 1 5 8】少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片は、項目 1 0 9 ~ 1 1 4 のいずれか一項で定義されたとおりであり、かつ / または、緩衝液は、項目 5 8 で定義されたとおりであり、かつ / または、少なくとも 1 つのポリマーバインダーは、項目 3 6 ~ 3 7、項目 4 6 ~ 4 8 のいずれか一項で定義されたとおりであり、かつ / または、任意の粘着防止剤および / または界面活性剤および / またはさらなる添加剤は、項目 4 9 ~ 5 0、5 2 ~ 5 3、5 5 ~ 5 6、および 1 0 6 のいずれか一項で定義されたとおりである、項目 1 4 7 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

【項目 1 5 9】単一剤形ユニットが項目 6 1、6 2、および 1 0 8 のいずれか一項で定義された特性を有する、項目 1 4 7 ~ 1 5 8 のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

10

【項目 1 6 0】多粒子薬物送達システムまたは個々の固形剤形ユニットが、さらなるコーティングとして塗布される遅延放出コーティングをさらに含み、遅延放出コーティングが、好ましくは、項目 1 2 6 ~ 1 3 5 のいずれか一項で定義されたとおりである、項目 1 4 7 ~ 1 5 9 のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システム。

【項目 1 6 1】項目 1 4 7 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の多粒子薬物送達システムに含まれる単一剤形ユニットからなる、固形剤形。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0 0 1 5】

20

【図 1】コーティング懸濁液の組成概要およびアダリムマブに対するプロセスの影響を示す図である。5 mg / mL アダリムマブを含む H P M C - S y l o i d (登録商標) 2 4 4 F P 懸濁液中のアダリムマブに対するいくつかのプロセス変数の影響を、総タンパク質含有量、凝集、および断片化の観点から調べた (図 1 A ~ C)。プロセス中に収集されたサンプルでは、陽性対照 (1 . 0 mg / mL 標準) と比較して、二量体含有量の有意な増加は観察されなかった (図 1 B)。同様に、陽性対照と比較して、断片の有意な増加は見られなかった (図 1 C)。

【図 2】クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中の H P M C 層状微結晶 (実施例 1) およびスクロースペレット (実施例 2) からのアダリムマブ放出を示す図である。クエン酸 - トリス pH 7 溶解緩衝液で回収されたタンパク質は、総タンパク質測定によって定量化した。いずれの場合にも、アダリムマブの完全な放出が非常に迅速に達成された。3 つの測定値の平均および標準偏差を示す。

30

【図 3】(A) には、H P L C - S E C によって測定された時間、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中で H P M C 層状化ペレットから放出されたアダリムマブのモノマー含有量に対する相対二量体を示す。アダリムマブ添加量および初期濃度とは関係なく、陽性対照と比較して、溶解時に、二量体含有量の有意な増加は観察されなかった (実施例 3、4 および 5)。コーティング懸濁液中のアダリムマブの濃度および標的添加量を変化させた。(B) クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中で経時的に放出されたアダリムマブの相対的な断片化プロファイルを示す図である。実施例 3、4 および 5 については、陽性対照と比較して、有意な断片化は観察されなかった。

40

【図 4】(A) は、アダリムマブ濃度を上げて調製したコーティング懸濁液の組成を示す表である。(B) は、異なるコーティング懸濁液 (実施例 1 4、実施例 1 5、実施例 1 6 および実施例 1 7) で層状化されたペレットからの、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中のコーティングされたペレットからのアダリムマブの放出を示す図である。(C) は、アダリムマブ標準と比較した、実施例 1 4 ペレットの溶解サンプルの相対的なアダリムマブ凝集および断片化プロファイルを示す図である。

【図 5】アダリムマブコーティングペレットの E u d r a g i t (登録商標) R S 3 0 D コーティングを示す図である。(A) パッチの要約を示す表である。(B) は、即時放出アダリムマブ層状化ペレット (比較例 1) と比較したクエン酸 - トリス pH 7 緩衝液中の E u d r a g i t (登録商標) R S 3 0 D コーティングペレット (実施例 6、7 および 8

50

）からのアダリムマブ放出を示す図である。結果は、対応する標準偏差を含む3回の繰り返し平均として表す。（C）は、アダリムマブ標準と比較した、実施例8ペレットの溶解サンプルの相対的アダリムマブ凝集および断片化プロファイルを示す図である。

【図6】（A）エチルセルロースコーティングアダリムマブペレットのバッチ概要を示す表である。（B）は、DBS（疎水性可塑剤）コーティングペレットおよびTEC（ポリマー固形分を基準として25重量%）コーティングペレットを示す。双方ともポリマー重量の増加が約17%になるまでコーティングされている。ペレットに塗布した同量のポリマーについて、可塑剤としてのTEC（実施例9）をDBS（実施例10）に置き換えることにより、クエン酸-トリス緩衝液pH7中でのアダリムマブの放出がはるかに遅くなる。（C）は、実施例9および実施例10のコーティングペレットの溶解サンプルの相対的アダリムマブ凝集および断片化プロファイルを示す図である。使用した可塑剤とは関係なく、アダリムマブ標準と比較して、溶解サンプルのアダリムマブでは凝集体および断片の有意な増加は見られない。

10

【図7】（A）合体促進剤を含むか、または含まないEudragit（登録商標）RS30Dコーティングペレットのバッチ概要を示す表である。（B）示すように、合体促進剤Lauroglycol（商標）90（実施例12）の添加により、アダリムマブの持続放出プロファイルは、合体促進剤非含有コーティングと比較して、ポリマー重量の増加が少ない場合であっても著しく改善した（実施例6、図7B）。

【図8】（A）クエン酸-トリス緩衝液pH7中において60で1時間、2.5時間、24時間乾燥/硬化させたラウログリコール（商標）90を含むエチルセルロースコーティングペレットからのアダリムマブの放出を示す図である。（B）アダリムマブ標準と比較した、実施例11のコーティングペレットの溶解サンプルの相対的アダリムマブ凝集および断片化プロファイルを示す図である。ラウログリコール（商標）のエチルセルロース配合物への添加、または最大24時間の硬化（乾燥）ステップを含む処理条件では、溶解後に収集されたサンプル中で形成された凝集体または断片の有意な増加を引き起こすことはなかった（図8B）。

20

【図9】（A）クエン酸-トリス緩衝液pH7中での実施例8（Eudragit（登録商標）RS30Dコーティングペレット）の溶解中に回収されたアダリムマブのELISA分析を示す図である。（B）クエン酸-トリス緩衝液pH7中での実施例13（21.67%ポリマーAquacoat（登録商標）ECD重量増加コーティングペレット）の溶解中に回収されたアダリムマブのELISA分析を示す図である。図9A～Bには、アダリムマブの完全性が維持され、アダリムマブがTNFに結合できることを示す。比較するために、総タンパク質定量（B）およびELISA（E）の結果を図9A～Bに示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、i)不活性コアユニット、ii)薬物層状化により不活性コアユニット上に堆積される、活性剤としての少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および少なくとも1つのポリマーバインダーを含む薬物コーティングを含む固形剤形を調製するための方法であって、以下のステップ：a)少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および少なくとも1つのポリマーバインダーを含む活性剤コーティング液を水溶液または懸濁液として調製すること、b)スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングを使用して、不活性コアユニットを活性剤コーティング液で層状化すること、およびc)ステップb)と同時に、またはステップb)の完了後、湿潤薬物層状化不活性コアユニットを乾燥させ、乾燥した固形剤形を生じさせることを含む方法に関する。

40

【0017】

本明細書で使用される「固形剤形」という用語は、「固形医薬剤形」または「固形剤形に配合された医薬組成物」と同等であると理解され得、例えば、ペレット、カプセル、顆粒、錠剤、ミニ錠剤などが挙げられる。本発明の一実施形態では、固形剤形は、ペレット、球体ミニ球体、ビーズ、顆粒、錠剤またはミニ錠剤である。本発明の好ましい実施形態

50

では、固形剤はペレットである。本発明の複数の固形剤は、組み合わせて、例えば、錠剤、硬ゼラチンカプセル、サシェ、カプレット、または丸薬の形態の単一ユニット配合物にすることができる。

【0018】

本明細書で使用される「不活性コアユニット」という用語は、特に限定されない。本明細書で使用される「不活性コアユニット」という用語は、不活性ペレット、ミニ錠剤、錠剤、顆粒、コア、ビーズ、ミニ球体または球体を意味すると理解され得、これは1つ以上の可溶性または不溶性の不活性物質などから構成され、これらはすべて薬理的に不活性である。あるいは、「不活性コアユニット」という用語は、少なくとも1つの活性剤をすでに含む不活性ペレット、ミニ錠剤、錠剤、顆粒、コア、ビーズ、ミニ球体、または球体を意味すると理解され得る。不活性コアユニットが少なくとも1つの活性剤を含む場合、少なくとも1つの活性剤は、好ましくは、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の形態である。不活性コアユニットに含まれるこの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、薬物コーティング中のものと同じであっても異なってもよい。不活性コアユニットは、処理中の機械的圧力に耐えるためにコアの強度を高めるために、任意により密封コーティングされてもよい。

10

【0019】

不活性コアユニットは、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片に関して「不活性」である。すなわち、本発明の方法による固形剤の調製、その保存、およびその後の投与および溶解の間に使用される条件下で、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性を低下させることはない。

20

【0020】

本明細書で使用される「約」という用語は、所与の量の値または範囲が、記載された値または範囲の10%以内、または任意により値または範囲の5%以内、またはいくつかの実施形態では、値または範囲の1%以内の範囲の量を挙げることができる。不活性コアユニットが少なくとも1つの活性剤を含む実施形態において、本発明の方法により調製される固形剤は、不活性コアユニット中の活性剤を薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片と同時に放出するように設計され得るか、または異なる速度および/または時間で放出するように設計され得る。本発明の一実施形態によれば、不活性コアユニット中の活性剤は、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片と同時に放出される。本発明の別の実施形態によれば、不活性コアユニット中の活性剤は、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片と同時に放出されない。例えば、不活性コアユニット中の活性剤が薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片と同時に放出されない場合、その放出は、薬物コーティング中の1つの抗体またはその機能的断片よりも、遅く開始し得る、かつ/または少なくともよりも速い/遅い放出速度で開始し得る。

30

【0021】

不活性コアユニットは、ペレット、ミニペレット、球体、ミニ球体、顆粒、ビーズ、ミニ錠剤または錠剤であり得、例えば賦形剤、および任意により活性剤の混合物から、圧縮、押出球形化またはカプセル化により調製されたものである。本発明の一実施形態では、不活性コアユニットは、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖類、シリカ、酒石酸、炭酸カルシウム、またはそれらの組み合わせを主要構成成分として含む。特定の実施形態では、不活性コアユニットは、主要構成成分として微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖、またはそれらの組み合わせを含む。本発明の別の実施形態では、不活性コアユニットは薬理的に不活性であり、主要構成成分として、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖類、シリカ、酒石酸、炭酸カルシウム、またはそれらの組み合わせを含み、好ましくは微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖、またはそれらの組み合わせを含む。この文脈における「主要構成成分」とは、少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも70重量%、より好ましくは少なくとも90重量%、さらにより好ましくは少なくとも95重

40

50

量%の上記構成成分を含む不活性コアユニットを指す。上記の不活性コアユニットの文脈で使用される「重量%」は、不活性コアユニットの重量に対する物質の重量パーセントを指す。

【0022】

一般に、特に明記しない限り、本明細書で使用される「重量%」は、全固形剤形の総重量に対する物質の重量パーセントを指す。いくつかの場合、「重量%」は、その調製において具体的に示されたステップ後の固形剤形の重量に対する物質の重量パーセントを指し得る。

【0023】

一実施形態では、不活性コアユニットはペレットである。ペレットは、50～1000 μm、好ましくは100～3000 μm、より好ましくは350～2000 μm、さらにより好ましくは500～1500 μm、最も好ましくは700～1200 μmの中央粒径を有し得る。別の実施形態では、不活性コアユニットは、ペレットの少なくとも85%が50～3000 μm、好ましくは100～1500 μm、より好ましくは350～1400 μm、さらにより好ましくは500～1200 μm、最も好ましくは700～1200 μmの粒径を有するような粒径分布を有するペレットである。

【0024】

ペレットの形状は、特に限定されない。一実施形態において、不活性コアユニットは、少なくとも0.6、好ましくは少なくとも0.7、より好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、さらにより好ましくは少なくとも0.95の球形度を有するペレットである。好ましい実施形態では、不活性コアユニットは、球体を含むペレットである。本明細書で使用される「球体」という用語は、少なくとも0.8の球形度を有する粒子を指す。球体は、球体上に堆積されたコーティングでコーティング（例えば、密封コーティング）されてもよい。球体は、微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖またはそれらの組み合わせから構成されてもよい。別の実施形態では、不活性コアユニットは、微結晶セルロース、スクロース、デンプン、マンニトール、炭酸カルシウム、シリカ、酒石酸、乳糖またはそれらの組み合わせ（好ましくは微結晶セルロース）からなる球体からなるペレットである。市販の不活性コアユニットの例としては、CELLULETS（登録商標）（Pharmatrans-Sanaq AG）およびSUGLETS（登録商標）糖球（Colorcon（登録商標）Ltd）が挙げられる。

【0025】

本明細書で使用される「薬物コーティング」という用語は、不活性コアユニット上に堆積させる、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の形態の少なくとも1つの活性剤を含むコーティングまたはコート指す。本明細書で使用される「コーティング」または「コート」という用語は、1つ以上の層を含む膜を指す。特定のコーティングは、その明確な物理化学的特性により、不活性コアユニット、または別個に塗布し得るさらなるコーティングから分離することができる。その結果、薬物コーティングは、その明確な物理化学的特性により、不活性コアユニットおよび薬物コーティングの後に別個に塗布され得るさらなるコーティングから分離され得る。

【0026】

本発明の文脈における「抗体」という用語は、クラスIgG、IgM、IgE、IgA、またはIgD（またはその任意のサブクラス）に属するタンパク質として定義される「免疫グロブリン」（Ig）を指し、従来公知であるすべての抗体およびそれらの機能的断片を含む。本発明に使用される少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は活性剤であり、すなわち、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、患者における抗体またはその機能的断片の薬理活性のために固形剤形に組み込まれる。

【0027】

本発明の文脈において、抗体/免疫グロブリンの「機能的断片」は、こうした親抗体の特性を本質的に維持する親抗体の抗原結合断片または他の誘導体として定義される。抗体

10

20

30

40

50



／免疫グロブリンの「抗原結合断片」は、抗原結合領域を保持する断片（例えば、IgGの可変領域）として定義される。抗体の「抗原結合領域」は、典型的には、抗体の1つ以上の超可変領域、すなわちCDR-1、CDR-2、および／またはCDR-3領域で発見される。本発明による「抗原結合断片」には、F(ab')<sub>2</sub>断片およびFab断片のドメインが含まれる。本発明の「機能的断片」としては、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fab'断片、scFv、dsFv、VHH、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、Fc融合タンパク質およびミニボディが挙げられる。F(ab')<sub>2</sub>またはFabドメインは、CH1ドメインとCLドメインとの間に発生する分子間ジスルフィド相互作用を最小化にするか、または完全に除去するように設計され得る。本発明に使用される抗体またはそれらの機能的断片は、二機能性または多機能性構築物の一部分であってもよい。

10

#### 【0028】

Fab断片は、パパイン（EC3.4.22.2）などのシステインプロテナーゼで抗体を切断した後、精製された切断産物として得ることができる。F(ab')<sub>2</sub>断片は、抗体をペプシン（EC3.4.23.1）またはIdeS（化膿レンサ球菌由来の免疫グロブリン分解酵素；EC3.4.22）で切断した後の精製切断産物として得ることができる。Fab'断片は、穏やかな還元条件下でF(ab')<sub>2</sub>断片から得ることができ、それにより各F(ab')<sub>2</sub>分子が、2つのFab'断片を生じる。scFvは、可変軽（「VL」）ドメインおよび可変重（「VH」）ドメインがペプチドブリッジによって連結されている単鎖Fv断片である。

#### 【0029】

20

「ダイアボディ」とは、各々がリンカーなどを介して共に結合した可変領域を有する2つの断片（以下、ダイアボディ形成断片と称する）からなる二量体であり、典型的には、通常2つのVLおよび2つのVHを含む。ダイアボディ形成断片としては、VLおよびVH、VLおよびVL、VHおよびVHなど、好ましくはVHおよびVLからなる断片が挙げられる。ダイアボディ形成断片では、可変領域を結合するリンカーは特に限定されないが、好ましくは、同じ断片内の可変領域間の非共有結合を回避するように十分短い。そのようなリンカーの長さは、当業者によって適切に決定され得るが、典型的には2～14のアミノ酸、好ましくは3～9のアミノ酸、特に4～6のアミノ酸が使用される。この場合、同じ断片上でコードされたVLおよびVHは、同じ鎖上のVLとVH間の非共有結合を回避し、かつ単鎖可変領域断片の形成を回避するのに十分に短いリンカーを介して結合され、これにより、別の断片を有する二量体が形成され得るようになる。二量体は、ダイアボディ形成断片間の共有結合または非共有結合のいずれか、またはその両方を介して形成され得る。

30

#### 【0030】

さらに、ダイアボディ形成断片は、リンカーなどを介して結合して、単鎖ダイアボディ（sc(Fv)<sub>2</sub>）を形成し得る。約15～20のアミノ酸の長いリンカーを使用してダイアボディ形成断片を結合することにより、同じ鎖上に存在するダイアボディ形成断片間に非共有結合を形成して二量体を形成し得る。ダイアボディを調製する場合と同じ原理に基づいて、三量体または四量体などの重合抗体も、3つ以上のダイアボディ形成断片を結合することにより調製され得る。

40

#### 【0031】

一実施形態では、本発明の方法によって調製される固形剤形中の機能的断片は、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fab'断片、scFv、dsFv、VHH、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、Fc融合タンパク質またはミニボディである。本発明で使用する好ましい機能的断片は、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fab'断片、scFvおよびダイアボディである。

#### 【0032】

固形剤形を調製するために本発明の方法で使用される抗体またはその機能的断片は、特に限定されない。一実施形態では、抗体またはその機能的断片は抗体である。本発明の別の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、上記で定義された機能的断片である。抗

50

体またはその機能的断片は、1つ以上の改変、例えば付加または置換された残基の形態で、安定性、特異性または標的性を改善する。これらには、当技術分野において公知であるこうしたあらゆる改変が含まれてもよい。

#### 【0033】

抗体または機能的断片が向けられるものに対する抗原、すなわち免疫原、ペプチド、タンパク質、または抗体もしくはその機能的断片が特異的に結合できる他の分子構造は制限されない。最も一般的な形態（および定義された参照が言及されていない場合）において、「特異的」または「特異的結合」は、例えば、当該分野で公知の特異性アッセイ方法に従って決定されるとおり、目的の標的と関係のない生体分子とを区別する抗体またはその機能的断片（例えば、ヒトTNF に特異的であり、ヒトTNF と関係のない生体分子とを区別する抗体）の能力を指す。こうした方法としては、ウエスタンブロットおよび酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）試験が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、標準的なELISAアッセイを実施することができる。典型的には、結合特異性の決定は、単一の参照生体分子ではなく、粉乳、BSA、トランスフェリンなどの約3～5個の関係のない生体分子のセットを使用して実施され得る。本発明の一実施形態では、抗体またはその機能的断片は、炎症性腸疾患（IBD、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎の治療に使用するために好適である。本発明の別の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、患者の消化管の回腸または大腸における局所治療での使用に好適である。

10

#### 【0034】

本発明のさらなる実施形態では、抗体またはその機能的断片は、腫瘍壊死因子アルファ（TNF）に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、47インテグリンに特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CD3、CD4またはCD20に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、インターロイキン6（IL-6）、インターロイキン12（IL-12）、インターロイキン13（IL-13）、インターロイキン23（IL-23）、またはそれらの受容体に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、CXCL10/IP-10に特異的な抗体およびそれらの機能的断片、ならびにp40タンパク質サブユニットに特異的な抗体およびそれらの機能的断片から選択される。本発明のさらに別の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、ビシリズマブ、エルデルマブ、アブリルマブ、カナキヌマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、ナタリズマブ、エトロリズマブ、プリリキシマブ、ベドリズマブ、およびそれらの機能的断片から選択される。

20

30

#### 【0035】

本発明の一実施形態では、本発明の方法によって調製された固形剤形中の抗体またはその機能的断片は、TNF に特異的に結合する。本明細書で使用される「抗TNF 抗体」、「TNF 抗体」および「TNF に特異的な抗体」という用語は同義的である。一実施形態では、特異的結合とは、抗体または断片がヒトTNF とヒトTNF とを区別する能力を指す。本発明の好ましい実施形態では、TNF 抗体またはその機能的断片は、TNF 抗体である。本発明の好ましい代替の実施形態では、TNF 抗体またはその機能的断片は、TNF 抗体の機能的断片である。

#### 【0036】

TNF に対するいくつかのモノクローナル抗体が先行技術に記載されている。Meagerら（Hybridoma、6、305-311、1987年）には、組換えTNF に対するマウスモノクローナル抗体について記載されている。Fendlyら（Hybridoma、6、359-370、1987年）には、TNF 上の中和エピトープを定義する際の組換えTNF に対するマウスモノクローナル抗体の使用について記載されている。さらに、国際特許出願第92/11383号には、TNF に特異的であるCDRグラフト重合抗体などの組換え抗体が開示されている。米国特許第5,919,452号では、TNF の存在に関連する病状の治療における抗TNF キメラ抗体およびそれらの使用を開示している。さらなる抗TNF 抗体は、Stephensら（Immunology、85、668-674、1995年）、英国特許出願公開第2246570号

40

50

(A)、英国特許出願公開第2297145号(A)、米国特許第8,673,310号、米国特許第2014/0193400号、欧州特許出願公開第2390267号(B1)、米国特許第8,293,235号、米国特許第8,697,074号、国際公開第2009/155723号(A2)および国際公開第2006/131013号(A2)に開示されている。

【0037】

現在承認されている抗TNF抗体としては、(i)インフリキシマブ、キメラIgG抗ヒトモノクローナル抗体(Remicade(登録商標))、(ii)エタネルセプト、IgG1Fcを有するTNFR2二量体融合タンパク質(Enbrel(登録商標))、(iii)アダリムマブ、完全ヒトモノクローナル抗体(mAb)(Humira(登録商標))、(iv)セルトリズマブ、PEG化Fab断片(Cimzia(登録商標))および(v)ゴリムマブ、ヒトIgG1Kモノクローナル抗体(Simponi(登録商標))が挙げられる。さらに、さまざまなバイオシミラーが開発されている。したがって、本発明の一実施形態では、抗体またはその機能的断片は、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴルおよびゴリムマブまたはそれらの機能的断片から選択される。本発明の別の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、最初に出願されたとおり、PCT出願PCT/EP2017/056218、PCT/EP2017/056246、PCT/EP2017/056237およびPCT/EP2017/056227に開示されている抗TNF抗体またはその機能的断片である。本発明のさらに別の実施形態では、最初に出願されたとおり、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、PCT出願PCT/EP2017/056218、PCT/EP2017/056246、PCT/EP2017/056237およびPCT/EP2017/056227に開示されているアミノ酸配列を有する相補性決定領域(CDR)を含む軽鎖可変ドメインおよび/または重鎖可変ドメインを有する抗TNF抗体またはその機能的断片である。

【0038】

本発明の好ましい実施形態では、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、PCT/EP2017/056218の配列番号7、9、12、14、24および25、PCT/EP2017/056246の配列番号7~11および6、PCT/EP2017/056237の配列番号7~12、PCT/EP2017/056227の配列番号1~4、7および6、ならびにこれらの組み合わせに開示されているアミノ酸配列を有する1つ以上のCDRを含む軽鎖可変ドメインおよび/または重鎖可変ドメインを有する抗TNF抗体またはその機能的断片である。本発明の別の好ましい実施形態では、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、最初に出願されたとおり、PCT/EP2017/056218の請求項2、PCT/EP2017/056246の請求項2、PCT/EP2017/056237の請求項2、および/またはPCT/EP2017/056227の請求項2のアミノ酸配列を有するCDRを含む軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインを有する抗TNF抗体またはその機能的断片である。本発明のさらに別の好ましい実施形態では、少なくとも1つの抗TNF抗体またはその機能的断片は、PCT/EP2017/056218の請求項4、PCT/EP2017/056246の請求項5および6、PCT/EP2017/056237の請求項5および6、PCT/EP2017/056227の請求項4による重鎖可変ドメインアミノ酸配列および/または軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、およびこれらの組み合わせを含む抗TNF抗体またはそれらの機能的断片からなる群から選択される。

【0039】

薬物コーティングは、緩衝液を含む。緩衝液の性質は特に限定されず、緩衝液としては、溶液中の抗体およびそれらの機能的断片の安定性および活性を確保するすべての緩衝液が挙げられる。本発明の一実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、コハク酸緩衝液、リン酸緩衝液、ヒドロキシメチルアミノメタン(トリス)緩衝液、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

## 【0040】

固形剤形を調製するために、本発明の方法で使用されるポリマーバインダーは特に限定されない。本発明に好適であるポリマーバインダーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴールポリ（ビニルアルコール）グラフト共重合体（例えば、Kollidon（登録商標）IR）、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）2：1（例えば、Eudragit（登録商標）NM 30D、またはEudragit（登録商標）NE 30D）；ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.1（例えば、Eudragit（登録商標）RS 30D）；ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.2（例えば、Eudragit（登録商標）RL 30D）；エチルセルロース（例えば、Surelease（登録商標）またはAquacoat（登録商標）ECD）、ポリ酢酸ビニル（例えば、Kollicoat（登録商標）SR 30D）；およびこれらの組み合わせである。ポリマーバインダーは、水溶液または懸濁液にポリマーバインダーを溶解または分散させ得る任意の形態で提供されてもよい。本発明の好ましい実施形態では、ポリマーバインダーは、水溶液または分散液（懸濁液）として提供される。

10

## 【0041】

本発明の一実施形態では、薬物コーティング中のポリマーバインダーは、即時放出薬物コーティングに好適である。したがって、即時放出コーティングに好適であるポリマーバインダーを使用して本発明の方法により調製される固形剤形の薬物コーティングは、本剤形からの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の即時放出となる。本明細書で使用される「即時放出」という用語は、抗体またはその機能的断片の60%超、好ましくは70%超、より好ましくは80%超、さらにより好ましくは90%超、最も好ましくは95%超が、水性環境に曝露して2時間後、好ましくは1時間後、さらにより好ましくは0.5時間後に薬物コーティングから放出される薬物コーティングを説明することを意味する。本発明の文脈で使用される「水性環境」という用語は、その大部分が水である溶液または懸濁液を指し得る。これには腸液を含む。

20

## 【0042】

固形剤形の最も外側のコーティングとして薬物コーティングから水溶液中に放出された抗体または機能的断片の量を測定するには、水溶液の連続攪拌下において規定された期間、不活性コアに堆積した薬物層を所定の容積の水溶液（好ましくは緩衝液）に浸漬し、水溶液中における少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の得られた濃度を、層状化プロセス中に塗布された初期量と比較して、プロセス効率および重量増加を考慮して、決定することができる。本明細書で使用される「水溶液」という用語は、その大部分が水である溶液または懸濁液を指し得る（例えば、30重量%超、好ましくは40重量%超、好ましくは50重量%超、好ましくは60重量%超、最も好ましくは70重量%超が水である）。溶解試験のために、水溶液は、好ましくは、緩衝液を含み得る。同様に、追加のコーティング（例えば、持続放出コーティングまたは遅延放出コーティング）が薬物コーティング上に堆積している固形剤形からの放出を決定することができる。水溶液中の抗体濃度を決定する手段は当技術分野において公知であり、例えば、280nmでの吸光度の測定、またはブラッドフォードアッセイなどの比色試薬ベースのタンパク質アッセイの使用、またはELISAによるものなどが挙げられる。

30

40

## 【0043】

本開示全体を通して、抗体またはそれらの機能的断片の溶解または固形剤形/多粒子薬物送達システムからのそれらの回収について言及している場合は（すぐ前のセクションおよび下記のセクションのように）、例えば、連続（一定）攪拌下で水性（緩衝）溶液に固形剤形/多粒子薬物送達システムを連続的に浸漬することにより、例えば、以下の標準試験設定、または当業者に公知である関連標準試験設定を利用できることが理解されよう。

50

少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の放出は、標準の溶解装置Ⅰ（バスケット）、ⅠⅠ（パドル）、ⅠⅠⅠ（往復シリンダー）または装置Ⅳ（セルを通るフロー）を使用して評価され得る。このときに、緩衝液（すなわち、水性緩衝液）は、37で平衡化される。溶解試験に使用される緩衝液の容積は、例えば、装置ⅠまたはⅠⅠ内において小型容器を使用するように適応させて、必要とされる容積を減少させて、より生体関連性を高めることができる。溶解中の抗体またはそれらの機能的断片の放出は、ELISA法によりオフラインで定量化できる。

【0044】

本発明の一実施形態では、薬物コーティングが、即時放出薬物コーティングであり、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中（例えば25以上の温度で（例えば25～40、好ましくは約37））に固形剤形を連続的に浸漬させて1時間以内に、最も外側のコーティングである薬物コーティングからの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも99%の回収が可能になる。

【0045】

即時放出コーティングに好適であるポリマーバインダーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴールポリ（ビニルアルコール）グラフト共重合体（例えば、Kollidon（登録商標）IR）が挙げられる。好ましくは、即時放出コーティングに好適であるポリマーバインダーは、HPMC、MC、およびそれらの組み合わせから選択され、好ましくはHPMCである。

【0046】

本発明の別の実施形態では、薬物コーティング中のポリマーバインダーは、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む。少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーは、薬物コーティングからの持続放出を確保している限り、および少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性、活性および溶解性に影響を与えない限り、特に限定されない。「持続放出」という用語は、当技術分野において公知である。本明細書で使用される「持続放出」という用語は、抗体またはその機能的断片の実質的な一部分が、長時間にわたって、例えば、少なくとも6時間、好ましくは少なくとも10時間、より好ましくは少なくとも14時間、さらにより好ましくは少なくとも18時間、最も好ましくは少なくとも24時間にわたって水性環境にさらされたときに、薬物コーティングまたは固形剤形から放出されるような、薬物コーティングまたは固形剤形からの活性剤の放出を説明するために使用され得る。

【0047】

本発明の一実施形態では、薬物コーティング中のポリマーバインダーが、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含み、これにより、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて（例えば、25またはそれ以上の温度（例えば、25～40、好ましくは約37で））、規定の時間内（例えば、4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間、または32時間など）に、薬物コーティングから、少なくとも40%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、さらにより好ましくは少なくとも80%、さらにより好ましくは少なくとも85%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも93%、最も好ましくは少なくとも95%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる。本発明の好ましい実施形態では、薬物コーティング中のポリマーバインダーは、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含み、これにより、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させたときに、少なくとも5時間、好ましくは少なくとも10時間、より好ましくは少なくとも15時

10

20

30

40

50

間、さらにより好ましくは少なくとも20時間、最も好ましくは少なくとも24時間にわたって少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の持続放出が可能になる。本発明の好ましい代替的实施形態では、薬物コーティング中のポリマーバインダーは、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含み、これにより、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させたときに、少なくとも8時間、少なくとも10時間、少なくとも12時間、少なくとも14時間、または少なくとも16時間にわたって、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の持続放出が可能になる。

【0048】

特に、クローン病および潰瘍性大腸炎などの回腸および大腸などの消化管の一部に影響を与える状態の場合、全身吸収の制限が示されている抗体またはその機能的断片の形態での活性生物剤の持続放出固形剤形が望ましい場合があり得る。

10

【0049】

持続放出コーティングの場合、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーをポリマーバインダーとして使用してもよい。複数の、例えば、2、3、または4つの持続放出ポリマーバインダーを活性剤コーティング液のポリマーバインダーとして使用することもできる。

【0050】

本発明に好適である持続放出ポリマーバインダーは、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1(例えば、Eudragit(登録商標)NM 30D、またはEudragit(登録商標)NM 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1(例えば、Eudragit(登録商標)RS 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2(例えば、Eudragit(登録商標)RL 30D);エチルセルロース(例えば、Surelease(登録商標)またはAquacoat(登録商標)ECD)、ポリ酢酸ビニル(例えば、Kollicoat(登録商標)SR 30D);およびこれらの組み合わせである。本発明の一実施形態では、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーは、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1(例えば、Eudragit(登録商標)NM 30D、またはEudragit(登録商標)NE 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1(例えば、Eudragit(登録商標)RS 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2(例えば、Eudragit(登録商標)RL 30D);エチルセルロース(例えば、Surelease(登録商標)またはAquacoat(登録商標)ECD)、ポリ酢酸ビニル(例えば、Kollicoat(登録商標)SR 30D);およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

30

【0051】

本発明の方法は、その最も一般的な形態において、第1のステップとして、ステップa)、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液および少なくとも1つのポリマーバインダーを含む活性剤コーティング液を水溶液または懸濁液として調製することを含む。活性剤コーティング液の個々の構成成分、すなわち、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液、および上記で定義した少なくとも1つのポリマーバインダーは、それらを水溶液または懸濁液にすることができる任意の形態で提供されてもよい。例えば、個々の構成成分は、粉末、顆粒として提供されるか、または溶媒に懸濁または溶解され、その後水溶液または懸濁液に溶解または分散され得る。

40

【0052】

本明細書で使用される「水溶液または懸濁液」という用語は、使用される溶媒の少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、97%、98%、99%、または99.5%、さらにより好ましくは少なくとも99.9%、最も好ま

50

しくは100%が水である溶液または懸濁液を指す。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、使用される溶媒の100%が水である水溶液または懸濁液である。

【0053】

少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に導入する方式は特に限定されない。例えば、抗体またはその機能的断片は、抗体またはそれらの機能的断片を含む粒子を含む粉末として、例えば、凍結乾燥、噴霧乾燥、空気乾燥または真空乾燥された粉末として添加され得、これにより活性剤コーティング液中で、抗体またはその機能的断片を直接再構成することができる。この文脈で使用される「粉末」という用語は、より広い意味で理解されるものとし、微細な粒子ならびにより大きな粒子および顆粒を含む。あるいは、抗体またはその機能的断片は、例えば、緩衝水溶液の一部として、溶液などに既に添加されていてもよい。

10

【0054】

本発明の一実施形態では、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、活性剤コーティング液に添加される粉末として提供される。少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を粉末として活性剤コーティング液に加えることにより、活性剤コーティング液中において、より高い濃度の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を得ることができ、これにより、薬物コーティング中において、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片が確実に高濃度となり、これにより、固形剤形の処理時間および外部ストレスへの曝露が最小限に抑えられることが判明している。好ましい実施形態では、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片は、ステップa)の活性剤コーティング液に溶解される。

20

【0055】

活性剤コーティング液中の抗体またはその機能的断片の濃度は、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の固形剤形への標的添加量に達することができる限り、かつ少なくとも1つの抗体またはその機能的断片に対して、安定性、活性、活性剤コーティング液の他の成分との最小限の不可逆的相互作用が確保される限り、特に限定されない。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、0.01~100mg/ml、好ましくは0.1~50mg/ml、より好ましくは0.5~50mg/ml、さらにより好ましくは1~50mg/ml、さらにより好ましくは1~30mg/ml、さらにより好ましくは1~25mg/ml、さらにより好ましくは5~25mg/ml、最も好ましくは約25mg/ml、あるいは最も好ましくは約15mg/mlの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む。本発明の別の実施形態では、活性剤コーティング液は、0.001~15重量%、好ましくは0.001~10重量%、より好ましくは0.01~7重量%、さらにより好ましくは0.05~5重量%、さらにより好ましくは0.1~3.5重量%、さらにより好ましくは約0.5~2.5重量%、最も好ましくは約1.4重量%、あるいは最も好ましくは約4.7重量%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む。本発明の代替的实施形態では、活性剤コーティング液は、活性剤コーティング液中のポリマーバインダー固形分の総重量に対して、5~300重量%、好ましくは20~200重量%、より好ましくは50~150重量%、さらにより好ましくは50~115重量%、さらにより好ましくは85~115重量%、最も好ましくは約90~105重量%、あるいは最も好ましくは約45~60重量%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む。

30

40

【0056】

本発明の代替的实施形態では、活性剤コーティング液中の抗体の濃度は、本発明の方法により調製される固形剤形中において、ある量の抗体またはその機能的断片をもたらすものであり、これにより、例えば、複数の固体剤形を含む錠剤またはカプセルの形態（例えば、複数のベレット、ビーズまたは顆粒の形態）において、治療有効用量の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を単一ユニット用量として投与することができるようになる。「投与」という用語は、組成物が患者の身体と最初に接触する方式および形態に関する。本発明の方法により調製される固形剤形は、経口投与、または意図された局所適用部位での固形剤形の蓄積および/もしくは身体組織への吸収をもたらす任意の他の方法で投

50

与することができる。好ましくは、本発明の固形剤形は、経口投与を目的としている。「治療有効用量」とは、所望の治療効果をもたらすのに必要な少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の量である。正確な量は、異なる抗体またはそれらの機能的断片および/または個々の患者によって異なり得るが、この量は、当業者によって決定され得る。

#### 【0057】

活性剤コーティング液は緩衝液を含む。緩衝液の性質は特に限定されず、緩衝液としては、溶液中の抗体およびそれらの機能的断片の安定性および活性を確保するすべての緩衝液が挙げられる。本発明の一実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、コハク酸緩衝液、リン酸緩衝液、ヒドロキシメチルアミノメタン（トリス）緩衝液、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは、所定の抗体が安定している特定のpHの緩衝液である。緩衝液は、溶液中の抗体およびそれらの機能的断片の安定性および活性を確保する任意の量で活性剤コーティング懸濁液中に存在してもよい。本発明の一実施形態では、緩衝剤は、活性剤コーティング懸濁液中に存在し、0.01～20重量%、好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%、さらにより好ましくは1～5重量%、最も好ましくは約4.5重量%、あるいは最も好ましくは約15重量%の緩衝液を含む。

#### 【0058】

上記で定義されたポリマーバインダーは、活性剤コーティング液への溶解または分散を可能にする任意の形態で使用され得る。本発明の一実施形態では、ポリマーバインダーは、固形分として、例えば、粉末または顆粒の形態で、水溶液または懸濁液に添加される。別の実施形態では、ポリマーバインダーは、好ましくは水溶液または懸濁液の一部として、すでに溶液または懸濁液中にあり、それ自体で活性剤コーティング液に添加される。ポリマーバインダーが即時放出に好適である場合、ポリマーバインダーは水性環境において高い溶解度を有する。その結果、溶解または分散に好適である形態のポリマーバインダーは、活性剤コーティング液に容易に溶解または分散する。ポリマーバインダーが少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む場合、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーは、活性剤コーティング液への溶解または分散を可能にする任意の形態で使用され得る。好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーは、水性懸濁液（水性分散液）の形態で活性剤コーティング液に添加される。

#### 【0059】

活性剤コーティング液中のポリマーバインダーの量は、活性剤コーティング液がスプレーコーティングによる処理に使用でき、同時に少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性、活性、および活性剤コーティング液の他の成分との最小限の不可逆的な相互作用が確保される限り、特に限定されない。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、チューブおよびスプレーノズルの目詰まりを最小限に抑えながら、処理速度（すなわち、噴霧速度）を最大にする濃度のポリマーバインダーを含む。本発明の別の実施形態では、活性剤コーティング液は、0.1～20重量%、好ましくは0.5～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%、さらにより好ましくは1～5重量%、さらにより好ましくは1～3重量%、最も好ましくは約2.5重量%（薬物コーティングが即時放出薬物コーティングである好ましい実施形態）、あるいは最も好ましくは約7～7.5重量%（薬物コーティングが持続放出薬物コーティングである好ましい実施形態）のポリマーバインダーを含む。

#### 【0060】

本発明の一実施形態によれば、ステップa)における活性剤コーティング液は、少なくとも1つの粘着防止剤を含む。粘着防止剤により、活性剤コーティング溶液の取り扱いが改善され得る。粘着防止剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）；ポリビニルピロリドン（PVP）；マクロゴールポリ（ビニルアルコール）グラフト共重合体（例えば、コリドン（登録商標）IR）、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）2：1（例えば、Eudragit（登録商標）NM 30D、またはEudragit（登録商

10

20

30

40

50



標)NE 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1(例えば、Eudragit(登録商標)RS 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2(例えば、Eudragit(登録商標)RL 30D)、エチルセルロース(例えば、Surelease(登録商標)またはAquacoat(登録商標)ECD)、ポリ酢酸ビニル(例えば、Kollidcoat(登録商標)SR 30D)などのポリマーバインダーに特に有益であり得る。活性剤コーティング液に使用される粘着防止剤は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、粘着防止剤は、コロイド状二酸化ケイ素、メソポーラスシリカ、グリセロールモノステアレート(GMS)、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクから選択され、好ましくはメソポーラスシリカまたはGMS、より好ましくはメソポーラスシリカである。活性剤コーティング液に使用される粘着防止剤の量は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、活性剤コーティング液中、ポリマーバインダー固形分の総重量に対して、0.1~50重量%、好ましくは1~30重量%、より好ましくは10~20重量%または5~50重量%の粘着防止剤を含む。

#### 【0061】

本発明の別の実施形態では、活性剤コーティング液は、i)0.001~10重量%、好ましくは0.01~7重量%、より好ましくは0.05~5重量%、さらにより好ましくは0.1~3.5重量%、さらにより好ましくは0.5~2.5重量%、最も好ましくは約1.4重量%、あるいは最も好ましくは約4.7重量%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、ii)0.1~20重量%、好ましくは0.5~10重量%、より好ましくは1~5重量%、さらにより好ましくは1~3重量%、さらにより好ましくは2~3重量%、最も好ましくは約2.5重量%(薬物コーティングが即時放出薬物コーティングである好ましい実施形態)、あるいは最も好ましくは約7~7.5重量%(薬物コーティングが持続放出薬物コーティングである好ましい実施形態)のポリマーバインダー、およびiii)0~5重量%、好ましくは0.01~3重量%、より好ましくは0.1~2重量%、さらにより好ましくは0.1~1重量%、さらにより好ましくは0.2~0.6重量%、最も好ましくは約0.25重量%の粘着防止剤を含む。さらなる実施形態では、活性剤コーティング液は、i)0.5~5重量%の抗体またはその機能的断片、ii)1~5重量%のポリマーバインダー、およびiii)0~1.25重量%の粘着防止剤を含む。

#### 【0062】

好ましい実施形態では、活性剤コーティング液は、i)0.5~2.5重量%の抗体またはその機能的断片、ii)1~3重量%のポリマーバインダー、およびiii)0.2~0.6重量%の粘着防止剤を含む。好ましい代替の実施形態では、活性剤コーティング液は、i)約2.5重量%の抗体またはその機能的断片、ii)約2.5重量%のポリマーバインダー、iii)約0.25重量%の粘着防止剤を含む。別の好ましい代替の実施形態では、活性剤コーティング液は、i)約1.5重量%の抗体またはその機能的断片、ii)約2.5重量%のポリマーバインダー、iii)約0.25重量%の粘着防止剤を含む。少なくとも1つのポリマーバインダーが即時放出に好適である場合、この段落の実施形態が特に好ましい。

#### 【0063】

代替の実施形態では、活性剤コーティング液は、i)0.01~5重量%の抗体またはその機能的断片、ii)0.5~20重量%のポリマーバインダー、およびiii)0~5重量%の粘着防止剤を含む。別の実施形態では、活性剤コーティング液は、i)0.1~2重量%の抗体またはその機能的断片、ii)2~15重量%のポリマーバインダー、およびiii)0~1重量%の粘着防止剤を含む。少なくとも1つのポリマーバインダーが少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む場合、この段落の実施形態が特に好ましい。

#### 【0064】

10

20

30

40

50

本発明者らは、薬物コーティングに少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダーを含むポリマーバインダーを使用することにより、持続放出プロファイルとするために、水性環境での薬物コーティングからの少なくとも１つの抗体またはその機能的断片の放出を改変できることを見出した。活性剤コーティング液中の少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダーと少なくとも１つの抗体またはその機能的断片との比（ $w/w$ ）を調整することにより、少なくとも１つの抗体またはその機能的断片の放出速度を変更させて、それにより、より高い比率にして、放出速度を遅くさせ得る。それにより、薬物コーティングからの少なくとも１つの抗体またはその機能的断片の放出速度は、使用される抗体またはその機能的断片の個々の要件、放出部位および固形剤形によって治療される状態に適合させることができる。したがって、本発明の一実施形態では、少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダー（ $S$ ）および少なくとも１つの抗体またはその機能的断片（ $A$ ）は、比  $S/A$ （ $w/w$ ） $0.5 \sim 100$ 、好ましくは  $0.5 \sim 50$ 、より好ましくは  $1 \sim 30$ 、さらにより好ましくは  $5 \sim 30$ 、さらにより好ましくは  $10 \sim 30$ 、さらにより好ましくは  $15 \sim 25$ 、あるいは  $0.5 \sim 200$  で活性剤コーティング液中に存在する。

#### 【0065】

本発明の別の実施形態によれば、ステップ a) の活性剤コーティング液は、少なくとも１つの可塑剤を含む。本発明者らは、可塑剤は、特にポリマーバインダーが少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダーを含む場合、得られる薬物コーティングの完全性および改善された持続放出プロファイルなど、得られる薬物コーティングの特性が大幅に改善され得ることを見出した。活性剤コーティング液に使用される可塑剤は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、可塑剤は、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸ブチル、ポリソルベート、 $1,2$ -ポリプロピレングリコール（ $TEC$ ）およびセバシン酸ジブチル（ $DBS$ ）からなる群から選択される。本発明の好ましい実施形態では、可塑剤は、クエン酸トリエチル（ $TEC$ ）およびセバシン酸ジブチル（ $DBS$ ）からなる群から選択される。活性剤コーティング液に使用される可塑剤の量は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、活性剤コーティング液中のポリマーバインダー固形分の総重量に対して、 $5 \sim 35$  重量%、好ましくは  $10 \sim 30$  重量%、より好ましくは約  $20 \sim 25$  重量%の可塑剤を含む。

#### 【0066】

さらに、本発明者らは、ゆっくりと一定の持続放出（例えば、 $20$  時間または  $24$  時間以上の時間にわたって）が望ましい固体剤形の場合、 $DBS$  などの疎水性可塑剤は、（より親水性の可塑剤と比較して）非常に有利な結果をもたらす、薬物層において、少なくとも１つの抗体またはその機能的断片のゆっくりであり、かつより一定の放出となることを見出した。したがって、ポリマーバインダーが少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダーを含む本発明の一実施形態によれば、活性剤コーティング液中の可塑剤は、 $DBS$  である。

#### 【0067】

本発明のさらに別の実施形態によれば、ステップ a) における活性剤コーティング液は、少なくとも１つの合体促進剤を含む。特にポリマーバインダーが少なくとも１つの持続放出ポリマーバインダーを含む場合、合体促進剤により、得られる薬物コーティングの完全性および改善された持続放出プロファイルなど、得られる薬物コーティングの特性が大幅に改善され得る。活性剤コーティング液に使用される合体促進剤は、特に限定されない。本発明の一実施形態によれば、持続放出コーティング液に使用される合体促進剤は、ポリソルベート  $20$ 、ポリソルベート  $28$ 、ポリソルベート  $40$ 、ポリソルベート  $60$ 、ポリソルベート  $65$ 、ポリソルベート  $80$ 、ポリソルベート  $81$ 、ポリソルベート  $85$ 、ポロキサマー  $124$ 、ポロキサマー  $181$ 、ポロキサマー  $188$ 、ポロキサマー  $237$ 、ポロキサマー  $331$ 、ポロキサマー  $338$  およびポロキサマー  $407$ 、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、 $PEG-40$  硬化ヒマシ油、マクロゴール  $15$  ヒドロキシステアレート、ポリオキシ  $15$  ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール- $8$  グリセリド、 $D$ - $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール  $1000$

コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンモノパルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、ポリプロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。本発明の好ましい実施形態では、合体促進剤は、ポリプロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90)である。活性剤コーティング液中に使用される合体促進剤の量は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、活性剤コーティング液中の持続放出ポリマーバインダー固形分の総重量に対して1~20重量%、好ましくは2~15重量%、より好ましくは5~10重量%の合体促進剤を含む。

10

#### 【0068】

一実施形態によれば、ステップa)の活性剤コーティング液および/またはステップd)の持続放出コーティング液は、少なくとも1つの界面活性剤を含む。界面活性剤は、0.005~2.0重量%、0.01~1重量%、より好ましくは0.05~0.8重量%、さらにより好ましくは約0.1~0.5重量%の界面活性剤の濃度で、活性剤コーティング液および/または持続放出コーティング液中に存在してもよい。ステップa)の活性剤コーティング液および/またはステップd)の持続放出コーティング液に好適である界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート28、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート81、ポリソルベート85、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー331、ポロキサマー338およびポロキサマー407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油、マクロゴール15ヒドロキシステアレート、ポリオキシリル15ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド、D-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンモノパルミテート、セチルアルコールもしくはオレイルアルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

30

#### 【0069】

本発明の方法のステップa)の活性剤コーティング液および/またはステップd)の持続放出コーティング液は、少なくとも1つのさらなる賦形剤を任意により含み得る。本明細書で使用される「賦形剤」という用語は、所望の粘稠度、粘度または安定化効果をもたらすために配合物に添加される非治療剤を指す。本発明の一実施形態によれば、少なくとも1つのさらなる賦形剤は、酸化防止剤、保湿剤、保護コロイド、染料、充填剤、プロテアーゼ阻害剤、透過促進剤、およびそれらの組み合わせなどの薬学的に許容される賦形剤から選択される。本発明の特定の実施形態によれば、ステップa)における活性剤コーティング液は、少なくとも1つの充填剤を含む。少なくとも1つの充填剤は、好ましくは、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、スクロースのほか、アルギニン、ヒスチジン、グリシン、アラニン、リジン、プロリン、ロイシン、グルタミン酸、セリンなどのアミノ酸、アスパラギン酸およびアスパラギン、およびそのそれぞれの塩からなる群から選択される。活性剤コーティング液は、例えば、活性剤コーティング液中の全固形分に対して、0.01~30重量%、0.1~20重量%、または0.5~10重量%の少なくとも1つの充填剤を含み得る。

40

#### 【0070】

ステップa)の個々の構成成分をブレンドして、従来の任意の混合装置により活性剤コーティング液を生じさせ得る。こうした混合装置は、当技術分野において公知であり、例

50

えば、パドルミキサー、磁気攪拌ミキサーが挙げられる。混合装置は、ステップ b ) に使用されるスプレーコーターの一部部分であってもよい。

【 0 0 7 1 】

本発明の方法のステップ b ) において、不活性コアユニットは、スプレーコーティングを使用して活性剤コーティング液で層状化される。このステップでは、例えば、流動層スプレーコーターまたはパンコーターを使用できる。本発明の好ましい実施形態によれば、流動層スプレーコーターが使用される。不活性コアユニットをスプレーコーティングするための流動層スプレーコーターの使用は、当技術分野において公知である。本発明者らは、スプレーコーティング中、活性剤コーティング液がさらされる温度および圧力、ならびに処理時間を制御することは、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の活性および安定性を保持するために重要であることを見出した。したがって、このことは、スプレーコーティング中に使用されるパラメータおよび条件が慎重に制御される場合、本発明の方法により調製される固形剤形の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片にとって有益である。

10

【 0 0 7 2 】

したがって、本発明の一実施形態によれば、ステップ b ) のスプレーコーティングの間、スプレーノズルでの噴霧空気圧は、200 kPa より低く、好ましくは 100 kPa より低く、より好ましくは 10 ~ 100 kPa、さらには好ましくは 10 ~ 50 kPa、さらにより好ましくは 25 ~ 50 kPa である。本発明の別の実施形態では、スプレーコーターは、少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の融解温度 (T<sub>m</sub>) よりも低い温度に設定される。上記は、複数の抗体または機能的断片が活性剤コーティング液に含まれる場合、温度は、最も低い T<sub>m</sub> を有する抗体またはその機能的断片の融解温度 (T<sub>m</sub>) よりも低くなることを意味すると理解される。本発明のさらに別の実施形態では、スプレーコーターは、65 より低い温度、好ましくは 25 ~ 60、より好ましくは 35 ~ 55、さらにより好ましくは 40 ~ 50、さらにより好ましくは 42 ~ 50 に設定される。本発明のさらに別の実施形態では、流動層スプレーコーターが使用され、流動層スプレーコーターでは、入口空気温度は 65 未満、好ましくは 25 ~ 60、より好ましくは 35 ~ 55、さらにより好ましくは 40 ~ 50、さらにより好ましくは 42 ~ 50 である。「入口空気温度」または「入口温度」は、層の流動化に使用される空気の温度である。その結果、噴霧速度と共に入口空気温度により、噴霧室内の温度が決定され、したがって、コーティング液中の抗体またはその機能的断片がスプレーコーティング中にさらされる温度が決定される。

20

30

【 0 0 7 3 】

本発明に用いられる流動層スプレーコーターは、特に限定されない。流動層スプレーコーターは、当技術分野において公知であり、例えば、GEA Group、Glat t G m b H、Freund - Vector Corporation および Inora P h a r m a c e u t i c a l M a c h i n e r y C o . によって開発および商品化された流動層装置が挙げられる。本発明の一実施形態では、活性剤コーティング液は、ボトムスプレー流動層スプレーコーターを使用して不活性コアユニットに噴霧される。本発明の別の実施形態では、活性剤コーティング液は、トップスプレー流動層スプレーコーターを使用して不活性コアユニットに噴霧される。本発明の方法の利益のために調整され得るトップスプレー流動層スプレーコーターの文脈における追加のパラメータとしては、容器の撹拌頻度、ノズル位置、ポンプ流量、噴霧速度、および入口空気速度が挙げられる。

40

【 0 0 7 4 】

本発明の方法のステップ c ) によれば、湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、ステップ b ) と同時に、またはステップ b ) の完了後のいずれかに乾燥され、乾燥固形剤形となる。「湿潤薬物層状化不活性コアユニット」という用語は、スプレーコーティングを使用して活性剤コーティング液で層状化されているが、塗布された薬物コーティングがまだ湿潤している活性剤コーティング液から十分な溶媒を保持する不活性コアユニットを指す。乾燥中に、湿潤薬物層状化不活性コアユニットの溶媒が取り除かれる。湿潤薬物層状化不

50

活性コアユニットを乾燥させる手段は当技術分野において公知であり、例えば流動層、乾燥キャビネットまたはオープンが挙げられる。

【0075】

「乾燥させた」または「乾燥」という用語は、固形剤形を指す場合（例えば、「乾燥させた固形剤形」など）、好ましくは10%未満、より好ましくは7%未満、さらにより好ましくは5%未満、さらにより好ましくは3%未満、さらにより好ましくは2%未満、最も好ましくは1.5%未満の残留溶媒含量を含む固形剤形を意味する。残留溶媒は、固形剤形の水分を測定することにより決定され得る。したがって、好ましくは、ステップc)の後、またはステップd)の後、本発明の固形剤形は、持続放出コーティングの形態の追加のコーティングがステップc)後に塗布される場合、10%未満の水分、好ましくは7%未満の水分、より好ましくは5%未満の水分、さらにより好ましくは3%未満の水分、最も好ましくは1.5%未満の水分を含む。任意の所与の固形剤形の水分を測定する1つの方法は、乾燥減量（LOD）技術である。例えば、固形剤形に含まれる水分量は、105で1時間LODを用いて重量測定することができる。

10

【0076】

本発明に使用される抗体およびそれらの機能的断片の活性および安定性は、温度変動などの外部ストレス、特に高温に非常に敏感である。したがって、本発明の方法によれば、乾燥中の温度は、抗体およびそれらの機能的断片の活性および安定性を保護し、それと同時に、湿潤薬物層状化不活性コアユニットの効率的な乾燥を可能にするような温度である。

【0077】

20

本発明の一実施形態によれば、湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、ステップb)と同時に乾燥される。湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、流動層の入口空気流を使用して、ステップb)と同時に乾燥され得る。本発明によれば、湿潤薬物層状化不活性コアユニットの同時乾燥は、即時放出薬物コーティング、すなわち、少なくとも1つのポリマーバインダーが上記の即時放出に好適である薬物コーティングにとって特に好適である。湿潤薬物層状化不活性コアユニットの同時乾燥は、スプレーコーティングと不活性コアユニットの乾燥を1ステップに組み合わせることにより、処理時間を短縮させる利点を有する。好ましくは流動層スプレーコーターが使用される本発明の一実施形態によれば、湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、ステップb)と同時に乾燥され、入口空気は、最高65、好ましくは60以下、より好ましくは55以下、より好ましくは40~50の温度を有する。

30

【0078】

本発明の別の実施形態によれば、湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、ステップb)の完了後に乾燥される。本発明者らは、水性環境での持続放出を目的とする少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む薬物コーティングでは、ステップb)の完了後の湿潤薬物層状化不活性コアユニットを乾燥させることにより、ポリマーコーティングが硬化するため、得られた薬物コーティングの持続放出プロファイルが改善されることを見出した。したがって、本発明の好ましい実施形態によれば、ステップb)の完了後に乾燥される湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む。

40

【0079】

さらに、驚くべきことに、本発明者らは、薬物コーティング中のポリマーバインダーが少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む場合、流動層装置または所定の温度に設定されたオープンでステップb)の後に湿潤薬物層状化不活性コアを乾燥させることにより、得られた薬物コーティングの溶解挙動が劇的に改善され、水性環境における薬物コーティングからの少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の改善された持続放出プロファイルとなることを見出した。本明細書で使用される「オープン」という用語は、その最も広い意味、すなわち加熱および乾燥に使用されるチャンバーで理解されるものであり、例えば「乾燥キャビネット」という用語も含まれる。本発明の方法の目的に好適であるオープンまたは乾燥キャビネットは、当技術分野において公知である。本発明の方法の

50

目的に好適である流動層設備は当技術分野において公知であり、例えば大規模な流動層設備が挙げられる。湿潤薬物層状化不活性コアユニットを乾燥される温度は、ステップb)の完了後に乾燥させる場合、薬物コーティングに含まれる少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性を保持する限り、特に限定されない。ステップb)の完了後の乾燥中の温度が65以下であると、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む湿潤薬物層状化不活性コアユニットを十分に乾燥させて、最適な持続放出プロファイルとし、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性を保持できることを見出した。したがって、本発明の一実施形態によれば、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む湿潤薬物層状化不活性コアユニットの乾燥中の温度は、65以下、好ましくは60以下、より好ましくは55以下である。本発明の別の実施形態では、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む湿潤薬物層状化不活性コアユニットの乾燥中、温度は、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の融解温度(T<sub>m</sub>)よりも低い。上記は、複数の抗体または機能的断片が湿潤薬物層状化不活性コアユニットに含まれる場合、温度は、T<sub>m</sub>が最も低い抗体またはその機能的断片の融解温度(T<sub>m</sub>)より低いことを意味することは理解されよう。湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、乾燥固形剤形が得られるまで乾燥させてもよい。活性剤コーティング液に使用されている溶媒の大部分が蒸発によって除去された場合、固形剤形は乾燥している。本発明の一実施形態では、固形剤形の残留溶媒含有量が、固形剤形の総重量に対して、好ましくは15%未満、より好ましくは10%未満、さらにより好ましくは7%未満、さらにより好ましくは5%未満、最も好ましくは3%、2%、1%または0.5%未満であるとき、固形剤形が乾燥していることが理解される。本発明の好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの持続放出ポリマーバインダーを含む湿潤薬物層状化不活性コアユニットは、最大30時間、より好ましくは約30分~24時間乾燥される。乾燥は、真空によってさらに支援されてもよい。

#### 【0080】

一実施形態によれば、本発明の方法は、ステップc)後に、スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングを使用して、持続放出コーティング液によりステップc)の固形剤形を層状化し、次いで、オープンまたは流動層設備を使用して湿潤層状化固形剤形を乾燥させることにより、持続放出コーティングの形態で少なくとも1つの追加のコーティングを塗布するステップd)をさらに含む。

#### 【0081】

ステップd)で使用される少なくとも1つの持続放出ポリマーは、固形剤形から少なくとも1つの抗体またはその機能的断片が確実に持続放出される限り、特に限定されない。持続放出コーティングの場合、少なくとも1つの持続放出ポリマーをポリマーとして使用してもよい。複数の、例えば、2、3、または4つの持続放出ポリマーを、持続放出コーティング液のポリマーとして使用できる。

#### 【0082】

本発明のステップd)の持続放出コーティングに好適である持続放出ポリマーは、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1(例えば、Eudragit(登録商標)NM 30D、Eudragit(登録商標)NE 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1(例えば、Eudragit(登録商標)RS 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2(例えば、Eudragit(登録商標)RL 30D)、エチルセルロース(例えば、Surelease(登録商標)またはAquacoat(登録商標)ECD)、ポリ酢酸ビニル(例えば、Kollicoat(登録商標)SR 30D)である。本発明の一実施形態では、少なくとも1つの持続放出ポリマーは、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)2:1(例えば、Eudragit(登録商標)NM 30D、Eudragit(登録商標)NE 30D);ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1

： 2 : 0 . 1 (例えば、Eudragit (登録商標) RS 30D) ; ポリ (エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0 . 2 (例えば、Eudragit (登録商標) RL 30D) ; エチルセルロース (例えば、Surelease (登録商標) または Aquacoat (登録商標) ECD) 、ポリ酢酸ビニル (例えば、Kollicoat (登録商標) SR 30D) ; およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。本発明の好ましい実施形態では、持続放出ポリマーは、水性分散液の形態で提供される。

【0083】

ステップ d) の持続放出コーティング液中の持続放出ポリマーの濃度は、スプレーコーティングを使用して薬物層状化不活性コアユニットに持続放出コーティング液を塗布できる限り、また、薬物コーティング上に堆積された持続放出コーティングを含む固形剤形が水性環境に曝露された時に、得られた持続放出コーティングにより、薬物コーティング中の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の持続放出プロファイルが得られる限り、特に限定されない。本発明の一実施形態では、持続放出コーティング液は、チューブおよびスプレーノズルの目詰まりを最小限に抑えながら、処理速度 (すなわち、噴霧速度) を最大にする、ある濃度のポリマーを含む。本発明の好ましい実施形態では、持続放出コーティング液は、持続放出コーティング液の総重量に対して、0 . 1 ~ 20 重量%、好ましくは 1 ~ 15 重量%、より好ましくは 2 ~ 10 重量%、さらにより好ましくは 5 ~ 10 重量%、さらにより好ましくは 6 ~ 9 重量%、例えば約 7 ~ 9 重量%、約 6 ~ 8 . 5 重量%、6 . 5 ~ 8 重量%、約 7 ~ 7 . 5 重量%、または約 8 重量%の持続放出ポリマーを含む。

【0084】

薬物がコーティングされた不活性コアユニットに堆積した持続放出コーティングの量は、持続放出プロファイルに影響を与えることが判明しているため、持続放出コーティングの量が多いほど、水性環境において、固形剤形からの少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の放出が遅くなる。本発明の一実施形態によれば、ステップ d) 後の固形剤形は、ステップ d) 前の固形剤形に対して、1 ~ 35 重量%、好ましくは 2 . 5 ~ 25 重量%、例えば、4 . 5 ~ 25 重量%、5 ~ 20 重量%、または 10 ~ 20 重量%のポリマー重量の増加を含む。

【0085】

持続放出コーティング液は、スプレーコーティング、好ましくは流動層スプレーコーティングを使用して、ステップ c) の乾燥固形剤形 (すなわち、薬物コーティングされた不活性コアユニット) に塗布される。一般にスプレーコーティング、特に流動層スプレーコーティングの一般的なパラメータに関しては、本発明の方法のステップ b) について上述したパラメータおよび設定が参照される。本発明の一実施形態では、流動層コーターを使用するステップ d) 中に、流動層コーターの入口空気温度は 65 以下、好ましくは 35 ~ 60 、より好ましくは 45 ~ 55 であり、かつ / またはノズルでの噴霧圧力は、10 ~ 100 kPa、好ましくは 10 ~ 100 kPa、より好ましくは 25 ~ 100 kPa である。

【0086】

湿潤層状化固形剤形がオープンまたは流動層で乾燥される温度は、薬物コーティングに含まれる少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性が保持され、かつその温度が、得られる剤形が乾燥するのに確実に十分である限り、特に限定されない。65 以下、好ましくは約 40 ~ 60 の温度では、少なくとも 1 つの持続放出ポリマーを含む湿潤層状化固形剤形を十分に乾燥させて、最適な持続放出プロファイルを得ながら、薬物コーティング中の少なくとも 1 つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性を保持することが判明している。したがって、本発明の一実施形態によれば、ステップ d) の少なくとも 1 つの持続放出ポリマーを含む湿潤層状化固形剤形の乾燥中、オープンまたは流動層の温度は 65 以下、好ましくは約 40 ~ 60 である。

【0087】

薬物コーティングを含み、薬物層上に持続放出コーティングを含む乾燥固形剤形が得ら

れるまで、湿潤層状化固形剤形を乾燥させてもよい。固形剤形の持続放出コーティングは、ステップc)の乾燥固形剤形に塗布された持続放出コーティング液に使用されている溶媒の大部分が蒸発によって除去されたときに乾燥する。本発明の一実施形態では、ステップd)の持続放出コーティングは、固形剤形の残留溶媒含量が、固形剤形の総重量に対して、好ましくは15%未満、より好ましくは10%未満、さらにより好ましくは7%未満、さらにより好ましくは5%未満、最も好ましくは3%、2%、1%または0.5%未満である場合、乾燥していると理解される。

#### 【0088】

本発明の一実施形態によれば、持続放出コーティング液は、粘着防止剤をさらに含む。粘着防止剤は、好ましくは、活性剤コーティング液について上記に列挙した群から選択されるものであり、ポリマー固形分の総量に対して、持続放出コーティング液中に0.5～50重量%、好ましくは1～30重量%、より好ましくは5～20重量%、さらにより好ましくは約10重量%の量で存在することが好ましい。特に、持続放出ポリマーが、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1(例えば、Eudragit(登録商標)RS 30D); ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.2(例えば、Eudragit(登録商標)RL 30D)、その組み合わせなどである場合、粘着防止剤は、例えばコーティング液中のポリマー固形分の総量に対して10重量%の量で、凝集を最小限に抑えることができる。

#### 【0089】

本発明の別の実施形態によれば、ステップd)の持続放出コーティング液は、少なくとも1つの可塑剤を含む。可塑剤の使用により、得られる持続放出コーティングの完全性および持続放出プロファイルなど、得られる持続放出コーティングの特性が大幅に改善される。持続放出コーティング液に含まれる可塑剤の種類は、水性環境での持続放出プロファイルに影響を与え得る。

#### 【0090】

持続放出コーティング液に使用される可塑剤は、特に限定されない。本発明の好ましい実施形態では、可塑剤は、クエン酸トリエチル(TEC)、ポリエチレングリコール、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸ブチル、ポリソルベート、1,2-ポリプロピレングリコールおよびセバシン酸ジブチル(DBS)からなる群から選択され、好ましくは、DBSである。持続放出コーティング液に使用される可塑剤の量は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、持続放出コーティング液は、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、5～35重量%、好ましくは10～30重量%、より好ましくは約20～25重量%の可塑剤を含む。

#### 【0091】

本発明者らは、ゆっくりと一定の持続放出(例えば、20時間または24時間の時間にわたって)が望ましい固体剤形の場合、DBSなどの疎水性可塑剤(より親水性の可塑剤と比較して)は、非常に有利な結果をもたらす、薬物層からの、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片のゆっくりであり、かつより一定の持続放出となることを見出した。したがって、本発明の一実施形態によれば、持続放出コーティング液中の可塑剤は、DBSである。

#### 【0092】

本発明のさらに別の実施形態によれば、ステップd)の持続放出コーティング液は、少なくとも1つの合体促進剤を含む。本発明者らは、持続放出コーティング液中のプロピレングリコールモノラウレートなどの合体促進剤が存在することにより、得られる持続放出コーティングの完全性および改善された持続放出コーティングなど、得られる持続放出コーティングの特性が大幅に改善されることを見出した。さらに、持続放出コーティング液中のプロピレングリコールモノラウレートなどの合体促進剤が存在することにより、固形剤形を生じさせるのに必要な乾燥時間を大幅に短縮し、それにより処理時間およびコストが削減される。合体促進剤が持続放出コーティング液に含まれる場合、得られる持続放



出コーティングは、例えば、水性環境において24時間かけて、薬物層中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片のはるかに一定した放出速度をもたらす可能性がある。最後に、持続放出コーティング液中に合体促進剤が存在することにより、いずれの合体促進剤も存在しないようなときと、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の比較可能な遅い放出および比較可能な放出プロファイルをもたらすのに必要な持続放出コーティングの量を大幅に減らすことができる。これは、ポリマー水性分散液を使用する場合、膜の乾燥にプラスの影響があるためである。

【0093】

持続放出コーティング液に使用される合体促進剤は、特に限定されない。本発明の一実施形態によれば、持続放出コーティング液に使用される合体促進剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート28、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート81、ポリソルベート85、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー331、ポロキサマー338およびポロキサマー407、モノステアリン酸グリセリル、ポリエトキシ化ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油、マクロゴール15ヒドロキシステアレート、ポリオキシ15ヒドロキシステアレート、カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド、D-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンモノパルミテート、セチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、グリコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、アルキルポリ(エチレンオキシド)、アルキルグリコシド、アルキルポリグルコシド、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、プロピレングリコールモノラウレート(例えば、ラウログリコール(商標)90)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。本発明の好ましい実施形態では、持続放出コーティング液で使用される合体促進剤は、モノラウリン酸プロピレングリコール(例えば、ラウログリコール(商標)90)である。持続放出コーティング液に使用される合体促進剤の量は、特に限定されない。本発明の一実施形態では、持続放出コーティング液は、持続放出コーティング液中の持続放出ポリマー固形分の総重量に対して、1~20重量%、好ましくは2~15重量%、より好ましくは5~10重量%の合体促進剤を含む。

【0094】

本発明の一実施形態では、ステップd)の持続放出コーティングにより、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、規定の期間内で(例えば、4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間、または32時間など)、持続放出において、固形剤形から少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%、さらにより好ましくは少なくとも99%、最も好ましくは少なくとも99.5%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる。本発明の別の実施形態では、ステップd)の持続放出コーティングにより、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、規定の期間内(例えば、4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間、または32時間など)で、少なくとも8時間、好ましくは少なくとも12時間、より好ましくは少なくとも16時間、さらにより好ましくは少なくとも20時間、最も好ましくは少なくとも24時間にわたって実質的に一定の放出速度での持続放出において、固形剤形から少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらに

10

20

30

40

50

より好ましくは少なくとも 98%、さらにより好ましくは少なくとも 99%、最も好ましくは少なくとも 99.5%の少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる。

#### 【0095】

本発明のさらに別の実施形態では、ステップ d) の持続放出コーティングにより、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬するときに、少なくとも 5 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは少なくとも 10 時間、さらにより好ましくは少なくとも 14 時間、さらにより好ましくは少なくとも 18 時間、さらにより好ましくは少なくとも 20 時間、最も好ましくは少なくとも 24 時間にわたって少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の持続放出が確実に行われる。本発明のさらに別の実施形態では、ステップ d) の持続放出コーティングにより、水溶液の連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬するときに、少なくとも 5 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは少なくとも 10 時間、さらにより好ましくは少なくとも 14 時間、さらにより好ましくは少なくとも 18 時間、さらにより好ましくは少なくとも 20 時間、最も好ましくは少なくとも 24 時間にわたって実質的に一定の放出速度で、少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の持続放出が確実に行われる。

10

#### 【0096】

本発明のための使用される抗体およびその機能的断片の活性および安定性を保持するために、本発明によれば、固形剤形の調製中の条件は、抗体およびそれらの機能的断片の活性および安定性に貢献するようなものである（例えば、高温、圧力、せん断力、酵素汚染などを回避することによる）。したがって、本発明の一実施形態では、ステップ a) およびステップ c) 中の任意の時点で、少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の温度は、少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の融解温度 ( $T_m$ ) よりも低い。上記は、複数の抗体または機能的断片が薬物コーティングに含まれる場合、温度は、最も低い  $T_m$  を有する抗体またはその機能的断片の融解温度 ( $T_m$ ) よりも低くなることを意味すると理解される。本発明の代替的实施形態では、ステップ a) およびステップ c) 中の任意の時点で、抗体またはその機能的断片の温度は 65 未満、好ましくは 60 以下、より好ましくは 55 以下である。本発明のさらに別の実施形態では、ステップ c) の後、ステップ d) として、持続放出コーティングの形態で少なくとも 1つの追加のコーティングが塗布され、ステップ d) 中の任意の時点での少なくとも 1つの抗体または機能的断片を含む固形剤形の温度は、少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の融解温度 ( $T_m$ ) よりも低い。本発明のさらに別の実施形態では、ステップ c) の後、ステップ d) として、持続放出コーティングの形態で少なくとも 1つの追加のコーティングが塗布され、ステップ d) 中の任意の時点での抗体または機能的断片を含む固形剤形の温度は、65 以下、好ましくは 60 以下である。

20

30

#### 【0097】

本発明の方法により調製される固形剤形中の抗体またはその機能的断片の量は、抗体または機能的断片の薬理活性、治療される適応症、標的投与レジメン、計画された投与方法、最終組成物の完全性、安定性および溶解挙動および他の同様の理由によって変化する。少なくとも 1つの抗体またはその機能的断片の量は、ステップ c) 後の、薬物がコーティングされ、乾燥させた固形剤形の総重量を基準として、好ましくは少なくとも 0.01 重量%、より好ましくは少なくとも 0.05 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 0.1 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 0.5 重量%、0.7 重量%または 0.9 重量%、最も好ましくは少なくとも 2 重量%である。抗体またはその機能的断片の量は、ステップ c) 後の、薬物がコーティングされ、乾燥させた固形剤形の総重量を基準として、好ましくは一般に 30 重量%以下、より好ましくは 25 重量%以下、さらにより好ましくは少なくとも 15 重量%、さらにより好ましくは 10 重量%以下である。

40

#### 【0098】

本発明の別の実施形態では、ステップ c) 後の、薬物がコーティングされ、乾燥させた固形剤形は、0.01 ~ 25 重量%、好ましくは 0.05 ~ 15 重量%、より好ましくは

50

0.1～10重量%、さらにより好ましくは、0.5～5重量%、さらにより好ましくは0.7～3重量%、さらにより好ましくは0.9～2.5重量%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む。本発明のさらに別の実施形態では、薬物コーティングが、乾燥薬物コーティングの総重量に対して、0.5～60重量%の抗体またはその機能的断片、1～90重量%バインダー、0.001～70重量%の緩衝液および0～20重量%の粘着防止剤；好ましくは5～50重量%の抗体またはその機能的断片、10～90重量%のバインダー、0.1～60重量%の緩衝液および0～15重量%粘着防止剤；より好ましくは、10～50重量%の抗体またはその機能的断片、20～85重量%のバインダー、0.1～60重量%の緩衝液および0.5～10重量%の粘着防止剤；最も好ましくは、20～50重量%の抗体またはその機能的断片、30～80重量%のバインダー、1～60重量%の緩衝液および0～8重量%の粘着防止剤を含む。

10

**【0099】**

一実施形態では、本発明の方法のステップc)後の薬物コーティングの厚さは、特に限定されない。ステップc)後の固形剤形の薬物コーティングの厚さにより、活性剤コーティング液中の抗体またはその機能的断片の所定の濃度および所定の配合物組成物において、本発明の方法によって調製された固形剤形中の抗体またはその機能的断片の量が決定する。

**【0100】**

本発明の方法では、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の活性および安定性が、本発明の方法に従って調製された固形剤形中で確実に保持される。抗体またはその断片の安定性および活性は、例えば、二量体および他の凝集体として存在する抗体またはその機能的断片の割合を求めることにより推定され得る。本発明の一実施形態によれば、抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に添加するときに、二量体および他の凝集体として固形剤形中に存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合は、二量体および他の凝集体として存在する総抗体またはその機能的断片の割合の15%超、好ましくは12%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは8%、さらにより好ましくは7%、さらにより好ましくは5%、さらにより好ましくは3%、2%、または1.5%を超えない。二量体および他の凝集体として存在するポリペプチドの割合を求める方法は、当技術分野において公知であり、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）が挙げられる。

20

30

**【0101】**

抗体またはその機能的断片の安定性および活性は、例えば、完全長抗体またはその機能的断片の断片として存在する抗体またはその機能的断片の割合を求めることにより推定することもできる。したがって、本発明の別の実施形態では、完全長抗体またはその機能的断片の断片として固形剤形中に存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合は、抗体またはその機能的断片を結合液に添加した時と比較して実質的に増えていない。本明細書で使用される「実質的に」という用語は、規定の状態から50%以下、好ましくは20%以下、より好ましくは15%以下、さらにより好ましくは10%以下、さらにより好ましくは7%以下、さらにより好ましくは5%、3%、2%、1.5%、または1%以下を指す。

40

**【0102】**

完全長抗体またはその断片の断片として固形剤形中に存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合は、抗体またはその機能的断片を活性剤コーティング液に添加するときに、全長抗体またはその機能的断片の断片として存在する抗体またはその機能的断片の総含有量の割合の15%超、好ましくは12%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは8%、さらにより好ましくは7%、さらにより好ましくは5%、さらにより好ましくは3%、2%、または1.5%を超えないものとする。完全長抗体またはその機能的断片の断片として存在する抗体またはその機能的断片の割合を求める方法は、当技術分野において公知であり、例えば、マイクロチップ電気泳動分析が挙げられる。

**【0103】**

50

本発明の一実施形態では、抗体またはその機能的断片は、患者の消化管での局所治療での使用に好適である。本発明の文脈における「局所治療」という用語は、抗体またはそれらの機能的断片を含む剤形の全身適用とは対照的に、例えば、輸液、注射または移植により、固形剤形の局所適用を説明するために使用される。本明細書で使用する「消化管」という用語は、口から肛門までのすべての構造を含み、連続的な通路を形成し、摂取された物質の消化、栄養素の吸収、および糞便の排出に關与するヒトの身体の器官系を説明するものである。本明細書で使用される「患者」という用語は、少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の投与によって治療または予防することができる状態に罹患しているかまたはその傾向がある生体を指す。好ましい実施形態では、患者はヒトである。

【0104】

10

1つまたは複数の固形剤形の形態の医薬組成物により、上記クラスの抗体およびそれらの機能的断片を1日1回送達できるようになる。消化管（例えば、回腸または大腸）の局所治療は、高局所濃度の抗体またはその機能的断片を提供することにより、回腸および大腸の疾患の治療を強化するために、胃腸壁の特定のターゲティングを確実に行う一方で、上部消化管における薬物の放出により生じる副作用、または不必要な全身吸収を最小限に抑える。

【0105】

したがって、本発明の別の実施形態では、本発明の方法によって調製された固形剤形は、消化管、好ましくは回腸および大腸内での疾患の治療に使用するためのものである。こうした疾患としては、例えば、IBD、癌（結腸直腸癌または小腸癌など）、セリアック病、小腸および結腸の感染症（クロストリジウム・ディフィシル感染症など）、および下痢が挙げられる。本発明の好ましい実施形態では、本発明の方法によって調製された固形剤形は、IBD、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎の治療に使用されるためのものである。

20

【0106】

本発明の一実施形態では、本発明の方法によって調製される固形剤形は、経口投与用である。本発明の文脈における「経口投与」は、口を介して、消化管へ固形剤形を導入することを意味する。

【0107】

本発明の一実施形態によれば、遅延放出コーティングの形態での少なくとも1つの追加コーティングは、ステップc)での乾燥後、またはステップd)として持続放出コーティングの形態の少なくとも1つの追加のコーティングが塗布される場合はステップd)の後に、固形剤形に塗布される。本発明の意味における遅延放出コーティングは、例えば化学的または酵素的トリガーの形態で、または溶液に浸漬された規定の経過時間において、特定の事象が発生するまで、固形剤形からの抗体またはその機能的断片の放出を防ぐコーティングである。

30

【0108】

好ましい実施形態では、本発明の方法により調製される固形剤形は、経口投与用であり、遅延放出コーティングでコーティングされたペレット、ビーズ、球体、ミニ球体、錠剤、ミニ錠剤、または顆粒の形態であり、このコーティングにより、消化管の回腸前、好ましくは回腸終末部前、より好ましくは回腸結腸領域前、あるいは上行結腸前、横行結腸前または下行結腸前の組成物の放出を防ぐ。回腸結腸領域は、小腸が大腸と合併する消化管の領域である。大腸は、消化管の最後から2番目の部分であり、盲腸、結腸、および直腸にさらに細分できる。結腸は、上行結腸、横行結腸、および下行結腸にさらに細分化される。回腸終末部は、小腸の最後から2番目の部分で、盲腸に直接隣接している。

40

【0109】

遅延放出コーティングを塗布するためのアプローチは、薬物コーティング中の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の安定性および活性に影響を与えない限り、特に限定されない。遅延放出コーティングを塗布する方法は、当技術分野において公知である。本発明の一実施形態では、遅延放出コーティングは、スプレーコーティング、好ましくは流

50

動層スプレーコーティングによって塗布される。

【0110】

経口投与時において、特に回腸または大腸において標的放出するために、固形剤形を遅延放出させるためのコーティング材料は、当技術分野において公知である。これらは、特定のpH以上で分解するコーティング材料、消化管で特定の滞留時間後に分解するコーティング材料、および腸の特定の領域の微生物叢に特異的である酵素的トリガーにより分解するコーティング材料に細分することができる。大腸を標的とするこれら3つの異なるカテゴリのコーティング材料は、例えば、Bansalら(Polym. Med. 2014年、44、2、109-118)の実施例で検討されている。こうしたコーティング材料の使用は、例えば、国際公開第2007/122374(A2)号、国際公開第0176562(A1)号、国際公開第03068196(A1)号および英国特許第2367002(A)号にも記載されている。本発明の一実施形態では、遅延放出コーティングは、pH依存的に崩壊するコーティング材料、時間依存的に崩壊するコーティング材料、腸内環境内の酵素トリガーにより崩壊するコーティング材料(好ましくは、回腸および大腸の腸環境において)、およびそれらの組み合わせから選択される少なくとも1つの構成成分を含む。

10

【0111】

pH依存的に崩壊するコーティング材料の中で好ましいコーティング材料は、ポリ酢酸ビニルフタレート、トリメリト酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースHP-50、HP-55、またはHP-55S、酢酸フタル酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート(HPMCAS)、ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート)1:1(Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L30D-55)、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:1(Eudragit(登録商標)L-100、Eudragit(登録商標)L12.5)、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート)1:2(Eudragit(登録商標)S-100、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)FS30D)、およびこれらの組み合わせから選択される。時間依存的に崩壊するコーティング材料の中で好ましいコーティング材料は、Eudragit(登録商標)RL、Eudragit(登録商標)RS、エチルセルロースおよびこれらの組み合わせから選択される。大腸環境内での酵素的トリガーにより崩壊するコーティング材料の中で好ましいコーティング材料は、コンドロイチン硫酸、ペクチン、グアーガム、キトサン、イヌリン、ラクツロース、ラフィノース、スタキオース、アルギン酸塩、デキストラン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アラビノガラクトン、シクロデキストリン、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、curdulan、レバン、アミロペクチン、デンプン、アミロース、難消化性デンプン、アゾ結合分裂細菌によって分解されるアゾ化合物、およびこれらの組み合わせから選択される。遅延放出コーティングは、例えば、上記の実施形態のうちの1つに列挙されている少なくとも1つのさらなる賦形剤を任意により含む。

20

30

【0112】

本発明の一実施形態では、遅延放出コーティングのためのコーティング材料は、上記のpH依存的に崩壊するコーティング材料、時間依存的に崩壊するコーティング材料、腸内環境内の酵素的トリガーにより崩壊するコーティング材料、およびこれらの組み合わせから選択される1つ、2つ、3つなどの構成成分を含む。本発明の別の実施形態では、遅延放出コーティングは、pH依存的に崩壊する少なくとも1つのコーティング材料と、大腸環境内での酵素的トリガーにより崩壊する少なくとも1つのコーティング材料との組み合わせを含む。

40

【0113】

例えば、遅延放出コーティングは、盲腸から始まり、続いて上行結腸、横行結腸、下行結腸を通して、S状結腸で終わる大腸内に完全に抗体またはその機能的断片の送達を集中させるように設計され得る。あるいは、例えば、空腸で抗体またはその機能的断片の送達

50

を開始し、横行結腸で放出を終了するように、遅延放出コーティングを設計することができる。可能性および組み合わせは多数ある。

【0114】

本発明の一実施形態では、遅延放出コーティングは、少なくとも1つのpH感受性（腸溶性）ポリマー、例えば、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2と、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、キトサン、デキストラン、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、およびそれらの組み合わせ、例えば、難消化性デンプンから選択される少なくとも1つの多糖類との組み合わせを含む。本発明の好ましい実施形態では、遅延放出コーティングは、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2（E u d r a g i t（登録商標）S）と難消化性デンプン（例えば、P h l o r a l（登録商標）技術）との組み合わせである。少なくとも1つの構成成分、例えば、少なくとも1つの腸溶性ポリマー（例えば、ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2と少なくとも1つの多糖類（例えば、難消化性デンプン）との組み合わせを含む遅延放出コーティングは、有機溶媒、有機溶媒の混合物、または少なくとも1つの有機溶媒と水との混合物に分散させ、その後、例えば、流動層スプレーコーティングにより、固形剤形に塗布することができる。

10

【0115】

別の実施形態では、遅延放出コーティングは、i）pH8に調整された部分的に中和されたpH感受性（腸溶性）ポリマー（例えば、pH8に調整された中和ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2）を含み、緩衝塩を含む内部コーティング、少なくとも1つの腸溶性ポリマー（好ましくはポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2）と、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、キトサン、デキストラン、アラビノガラクトン、アミロース、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、c u r d u l a n、レバン、アミロペクチン、デンプン、難消化性デンプン、およびそれらの組み合わせから選択され、好ましくは難消化性デンプン（例えばO P T I C O R E（商標））である少なくとも1つの多糖類との組み合わせを含む外部コーティングを含む。遅延放出コーティングの他の好ましい実施形態は、国際公開第2007122374（A2）号に開示された実施形態の中に見出すことができる。本発明のさらなる態様によれば、さらなるステップにおいて、サシェ/スティックパック、球状体/球体、錠剤、ストロー装置（すなわち、X - S t r a w（登録商標））またはカプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）が、上述の実施形態のうちの1つによる本発明の方法によって調製された複数の固形剤形ユニットを含んで（多粒子薬物送達システム）提供される。複数の固形剤形ユニットを含むサシェ/スティックパック、錠剤またはカプセルの調製方法は、当技術分野において公知である。サシェ/スティックパック、ストロー装置（X s t r a w（登録商標））、球状体/球体、錠剤またはカプセルは、ヒト患者への経口投与に好適である少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の総量を含んでもよい。別の実施形態では、サシェ/スティックパック、ストロー装置（X s t r a w（登録商標））、錠剤またはカプセルは、ヒト患者への経口投与に好適である、治療有効用量の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を含む。

20

30

40

【0116】

本発明の代替的实施形態では、上記の本発明の実施形態のうちの1つで説明した本発明の方法のステップa）からc）、または代替としてステップa）からd）によって調製された複数の固形剤形ユニットを組み合わせ、例えば、錠剤、球状体/球体、またはカプセルなどの多粒子薬物送達システムとすることができる。複数のユニットを含むこうした錠剤またはカプセルの調製方法は、当技術分野において公知である。このように調製された多粒子薬物送達システム（例えば、錠剤、球状体/球体またはカプセル）は、上記のように遅延放出コーティングでコーティングされてもよい。

【0117】

上記実施形態で説明した固形剤形を調製するための方法に加えて、本発明は、上記実施

50

形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の方法により得られる固形剤形にさらに関する。本発明の固形剤形は、ペレット、ビーズ、球体、ミニ球体、顆粒、錠剤またはミニ錠剤の形態であり得る。本発明はまた、上記の本発明の方法により調製される複数の固形剤形を含むサシェ/スティックパック、ストロー装置（X S t r a w（登録商標））、カプセル、球状体/球体または錠剤/ミニ錠剤の形態の多粒子薬物送達システムに関する。さらに、本発明は、例えば、胃腸疾患（例えば、I B D、結腸直腸癌、小腸癌、セリアック病、または胃腸感染症（例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症）、好ましくはI B D、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎など）の治療に使用するための固形剤形および多粒子薬物送達システムに関する。本発明はまた、患者の消化管での局所治療で使用するための上記の本発明の方法により調製される固形剤形および多粒子薬物送達システムに関する。最後に、本発明は、胃腸疾患、好ましくはI B D、結腸直腸癌、小腸癌、または胃腸感染症、より好ましくはI B Dに罹患している患者の治療に使用するための本発明の固形剤形および多粒子薬物送達システムに関する。

10

**【0118】**

さらなる態様では、本発明は、複数の固形剤形ユニット（すなわち、単一の固形剤形、例えば球状体/球体）を含む多粒子薬物送達システムに関し、各固形剤形ユニットは、i）不活性コアユニット、およびii）少なくとも1つの抗体またはその機能的断片、緩衝液および少なくとも1つのポリマーバインダー、ならびに任意により粘着防止剤および/または界面活性剤を含む薬物コーティングを含み、かつ好ましくは、所定の軸および同じ所定の断面プロファイルを有し、これらの固形剤形ユニットの数の少なくとも80%、好ましくは90%、より好ましくは95%は、0.7~1.7のアスペクト比の中央値を有し、アスペクト比は、所定の軸に沿った固形剤形ユニットの長さを最小断面寸法で除したものと定義される。

20

**【0119】**

本発明の多粒子薬物送達システムの一実施形態によれば、アスペクト比中央値は、0.8超、好ましくは0.9超、1.6未満、好ましくは1.5未満、より好ましくは1.4、さらにより好ましくは1.3未満、さらにより好ましくは1.2未満、最も好ましくは約1である。本発明の多粒子薬物送達システムの別の実施形態によれば、固形剤形ユニットは、0.9未満、好ましくは0.8未満、より好ましくは0.7未満、さらにより好ましくは0.6未満、最も好ましくは0.5未満のアスペクト比の範囲を有する。アスペクト比、所定の軸、所定の断面プロファイルおよび範囲（定義および実施形態など）に関するさらなる詳細は、欧州特許出願公開第2512453号の開示を参照されたい。固形剤形ユニットのアスペクト比および範囲に関する上記の定義および実施形態は、上記の実施形態のいずれか1つによる本発明の固形剤形、および上記の本発明の方法の実施形態のうちのいずれか1つにより調製された固形剤形に同等に適用されることは理解されたい。

30

**【0120】**

本発明のさらなる実施形態によれば、本発明の多粒子薬物送達システムにより、固形剤形ユニットから、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の回収が可能になる。

40

**【0121】**

本発明のさらに別の実施形態によれば、本発明の多粒子薬物送達システムにより、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、30分以内、または1時間以内、または2時間以内、または4時間以内に、即時放出において、固形剤形ユニットから少なくとも1つの抗体またはその機能的断片の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の回収が可能になる。

**【0122】**

50

本発明のさらに別の実施形態によれば、多粒子薬物送達システムに含まれる固形剤形ユニットは、持続放出固形剤形ユニットである。本発明のさらに別の実施形態によれば、本発明の多粒子薬物送達システムは、連続攪拌下において、水溶液中に固形剤形を連続的に浸漬させて、4時間または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または14時間、または16時間、または18時間、または20時間、または22時間、または24時間、または26時間、または28時間、または30時間、または32時間、または34時間、または36時間以内に、持続放出において、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも93%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも97%、さらにより好ましくは少なくとも98%の少なくとも1つの抗体またはその機能的断片を、固形剤形ユニットから回収することを可能にする。

10

【0123】

多粒子薬物送達システムの一実施形態では、固形剤形ユニットは、抗体またはその機能的断片、緩衝液、およびスプレーコーティングによって不活性コアユニットに塗布される薬物コーティング中の少なくとも1つのポリマーバインダーを含む。本発明の特定の実施形態によれば、多粒子薬物送達システムに含まれる固形剤形ユニットは、上記の実施形態のうちのいずれか1つの方法に従って薬物層状化により調製された固体剤形である。

【0124】

本発明のさらなる実施形態では、多粒子薬物送達システムまたは個々の固形剤形ユニットは、さらなるコーティングとして塗布される遅延放出コーティングを含む。多粒子薬物送達システムのさらなる実施形態は、欧州特許出願公開第2512453号に見出すことができ、これらの実施形態が球状化/非球状化固形剤形ユニットに関する欧州特許出願公開第2512453号に開示されているか否かに関係なく、本発明に適用可能である。別の態様によれば、本発明は、上記の実施形態のいずれかで定義された多剤薬物送達システムに含まれる単一剤形ユニットのうちの1つに対応する単一剤形ユニットからなる固形剤形に関する。

20

実施例

実施例で塗布される材料および方法

【表1】

30

Minicoater (Caleva) を使用したプロセス最適化ごとに異なる機器パラメータ

機器パラメータ	範囲
シリコーン管直径 (mm)	0.8 および 1.6
流量 (rpm)	2-4
入口温度 (°C)	40-55
ファン回転速度 (m/s)	12-15
容器の振動数 (Hz)	10-14
噴霧圧力 (kPa)	20-25
ノズル位置 (深さ), cm	10-15

40

クエン酸-トリス緩衝液 pH 7 の調製

【0125】

適切な量の 0.1 M クエン酸ナトリウム溶液を加えて、200 mL の 0.1 M クエン酸溶液の pH を 3.5 に調整することにより、pH 2.0 でクエン酸-トリス緩衝液を調製した。次いで、得られたクエン酸緩衝液の pH を、適切な量の 1 M トリス溶液を加えることにより 7.0 に調整した。

層状化

50



## 【0126】

流動層コーター（ミニコーター）を使用して、ペレット（Celllets（登録商標）/ Suglets（登録商標））への層状化を行った。10～20gの微結晶セルロースペレット（Celllets（登録商標））またはスクロースペレット（Suglets（登録商標））を容器に入れ、45 での10Hz 攪拌、およびファン速度12m/sで10分間予熱した。ノズルは、ペレット層の上にある規定の高さに置いた。次に、ファン、攪拌機、加熱器の電源を入れ、ポンプおよび噴霧空気をオンにして噴霧を開始した。表1には、層状化の最適化のためにさまざまな機器パラメータを示す。

マイクロチップ電気泳動分析

## 【0127】

マイクロチップ（ラボチップ）電気泳動分析は、標準的な条件および設定を使用して実施した。要するに、アダリムマブを含むサンプルの上清（2μl）を、非還元条件下でのマイクロチップゲル電気泳動によって断片の存在について試験を行った。すべての実験で、アダリムマブ1mg/ml含有クエン酸-トリス緩衝液pH7中の陽性対照を使用した。サンプルを希釈して、アダリムマブ濃度1mg/mlにした。

サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）

## 【0128】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）- SECは、標準的な条件および設定を使用して実施した。要するに、アダリムマブを含むサンプルの上清は、SECによって凝集体（二量体、オリゴマー）の存在について試験を行った。すべての実験で、アダリムマブ1mg/ml含有クエン酸-トリス緩衝液pH7中の陽性対照を使用した。

アダリムマブの安定性に対するプロセスパラメータの効果

## 【0129】

アダリムマブに対するプロセスパラメータの影響は、0.25重量% Syloid（登録商標）244FPおよび5mg/mlアダリムマブを含む2.5重量%HPMC溶液を処理することにより調べた。500μlのコーティング懸濁液をさまざまな中間処理ステップでサンプリングした。二量体および他の凝集体、断片の形成、および総タンパク質含量は、それぞれSEC、マイクロチップゲル電気泳動、およびブラッドフォード法によって測定した。クエン酸-トリス緩衝液pH7中の1mg/mlアダリムマブ溶液を陽性対照（標準）として使用した。

相対湿度の測定

## 【0130】

不活性コアおよび層状化微結晶セルロース/スクロースペレットおよびコーティングペレットに含まれる水分（水）の量は、105 で1時間の乾燥減量（LOD）を用いて重量測定した。

アダリムマブ添加量の算出

## 【0131】

アダリムマブの理論的添加量は、固体層状化物質の量および噴霧懸濁液中の既知のアダリムマブ濃度を基準として算出した。したがって、層状化および乾燥の前後にペレットの重量を測定した。初期の不活性コア、アダリムマブが層状化され、持続放出コーティングされたペレットに含まれる水分の正確な量を考慮する必要がある。

Eudragit（登録商標）RS 30Dによるアダリムマブ層状化ペレットのコーティング

## 【0132】

アダリムマブ層状化ペレット（HPMCベースの配合物）を、Eudragit（登録商標）RS 30Dの水性再分散液でさらにコーティングした。Eudragit（登録商標）RS 30Dの配合は、Evonikの標準的な推奨に準拠した。Eudragit（登録商標）RS 30Dコーティング懸濁液は、固形分30%の市販の分散液から固形分10%で調製した。

## 【0133】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、クエン酸トリエチル (TEC) を可塑剤として使用し、Syloid (登録商標) 244 FP を粘着防止剤として使用した。バッチサイズが小さいことによる噴霧損失のために、余剰なコーティング懸濁液を調製した。アダリムマブ層状化ペレットは、目標とするポリマーの重量増加 (5 ~ 25 %) に達するまでコーティングした。その後、コーティングペレットは、乾燥キャビネット (オープン) 内で、40 で最大 24 時間空気を循環させながら硬化させた。選択された配合では、プロピレングリコールモノラウレート (ラウログリコール (商標) 90) を合体促進剤として使用した。

Aquacoat (登録商標) ECD によるアダリムマブ層状化ペレットのコーティング  
【0134】

アダリムマブ層状化ペレット (HPMC ベースの配合物) を、エチルセルロースの水性再分散液 (Aquacoat (登録商標) ECD) でさらにコーティングした。Aquacoat (登録商標) ECD 配合物には、粘着防止剤は不要である。可塑剤としてクエン酸トリエチル (TEC) およびセバシン酸ジブチル (DBS) を使用した (ポリマー固形分を基準として 20 ~ 25 %)。さらに、選択した配合物には、合体促進剤 (ラウログリコール (登録商標) 90) も含めた。アダリムマブ層状化ペレットは、目標とするポリマーの重量増加 (5 ~ 20 %) に達するまでコーティングした。バッチサイズが小さいことによる噴霧損失のために、余剰なコーティング懸濁液を調製した。コーティングペレットは、中間のサンプルを取りながら、最大 24 時間空気循環させて、乾燥キャビネット (オープン) で、60 で硬化させた。

アダリムマブの放出

【0135】

コーティングペレット (Celllets (登録商標) / Suglets (登録商標)) の溶解は、コーティングペレットをクエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中で攪拌することにより実施した。アダリムマブの理論的添加量を考慮して、緩衝液中のアダリムマブの理論的濃度 1 または 1.5 mg/mL を得るために、チューブあたりの重量でのコーティングペレットの量を算出した。規定された時点で、200 µl の上清をエッペンドルフチューブにピペットで取り、必要に応じてクエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 で希釈した。次に、サンプルを 3000 rcf で 5 分間遠心分離し、その上清をさらなる分析に使用した。

総タンパク質測定

【0136】

総タンパク質の定量化は、クーマシープラスアッセイ (Thermo Scientific) を用いたブラッドフォード法に続く比色分析によって行った。簡潔に述べると、6.6 µl のサンプルをピペットで使い捨てキュベットの底に入れ、200 µl のクーマシープラス試薬を加え、500 rpm で 30 秒間攪拌することにより混合した。次いで、サンプルを室温で 10 分間インキュベートし、その後、分光光度計を使用して 595 nm の吸光度を記録し、ブランクを差し引いた。新たに作成した標準曲線を用いて定量化を行った。

ELISA 分析

【0137】

アダリムマブの TNF への結合を ELISA 法により調べた。簡潔に言えば、ウェルプレートは、100 µl / ウェルを使用して室温で 1 時間、ヒト TNF (0.5 mg/mL) を含む PBS でコーティングさせた。基質としてテトラメチルベンジジン (TMB) を使用して、0.05 µg/mL の HRP AffiniPure ロバ抗ヒト IgG (H + L) を使用して、アダリムマブの結合を調べた。サンプルを遠心分離し、1 % BSA を含む PBS を用いて、10 ng/mL の目標アダリムマブ濃度まで希釈した。

結果

10

20

30

40

【表 2】

コーティングペレットの組成概要

配合	不活性コア	放出プロファイル
実施例 1	微結晶セルロースペレット	即時放出
実施例 2	スクロースペレット	即時放出
実施例 3	微結晶セルロースペレット	即時放出
実施例 4	微結晶セルロースペレット	即時放出
実施例 5	微結晶セルロースペレット	即時放出
比較実施例 1	スクロースペレット	即時放出
実施例 6	スクロースペレット	持続放出
実施例 7	スクロースペレット	持続放出
実施例 8	スクロースペレット	持続放出
実施例 9	スクロースペレット	持続放出
実施例 10	スクロースペレット	持続放出
実施例 11	スクロースペレット	持続放出
実施例 12	スクロースペレット	持続放出
実施例 13	スクロースペレット	持続放出
実施例 14	スクロースペレット	即時放出
実施例 15	スクロースペレット	即時放出
実施例 16	スクロースペレット	即時放出
実施例 17	スクロースペレット	即時放出

10

20

## 実験 1 - 即時放出コーティングペレット

アダリムマブの安定性に対するプロセスパラメータの影響

30

## 【0138】

5 mg / ml アダリムマブを含む HPMC - Syloid (登録商標) 244 FP 懸濁液中のアダリムマブに対するいくつかのプロセス変数の影響を、総タンパク質含有量、凝集、および断片化の観点から調べた (図 1 A ~ C)。アダリムマブは、各処理ステップ後に噴霧液から完全に回収される。これは、懸濁液が輸送される場所を介してアダリムマブが表面に吸着しないことを示すものである。霧化後に液滴が急速に蒸発 (体積が減少) するために、100% を超えるアダリムマブの回収率が明らかに高くなることが観察される。プロセス中に収集されたサンプルでは、陽性対照 (1.0 mg / mL 標準) と比較して、二量体含有量の有意な増加は観察されなかった (図 1 B)。同様に、陽性対照と比較して、アダリムマブ断片の有意な増加は、認められなかった (図 1 C)。

40

不活性コアユニット (ペレット) でのアダリムマブの層状化

## 【0139】

予備のプラセボ試験から決定された最適化プロセスパラメータを使用して、ペレットを層状にした。

HPMC 層状微結晶 (Celllets (登録商標)) およびスクロース (Suglets (登録商標)) ペレットからのアダリムマブの放出

## 【0140】

図 2 には、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中での HPMC 層状化ペレットからのアダリムマブの放出を示す。クエン酸 - トリス pH 7 溶解緩衝液中で経時的に回収されたアダリムマブは、総タンパク質測定によって定量化した。いずれの場合にも、アダリムマブの完

50

全な放出が非常に迅速に達成された。予想どおり、層状化プロセスに使用される不活性コアは、層状抗体の放出には関係ない。同様に、不活性コアは、配合および溶解サンプルからの回収後のアダリムマブの二量体対単量体含有量および断片化プロファイルに対するいかなる影響も有さなかった（データは示さず）。

#### 【0141】

図3Aには、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中の HPMC 層状化ペレットから放出されたアダリムマブの単量体含有量に対する相対二量体を経時的に示す。実施例 3、4 および 5 において確認されるように、アダリムマブの添加量および初期濃度とは関係なく、アダリムマブ標準（陽性対照）と比較して、溶解時に、二量体含有量の有意な増加は観察されず、層状化懸濁液中のアダリムマブの初期濃度は、5 mg/ml ~ 14.2 mg/ml の間で変化し、ペレットへのアダリムマブの添加は、0.9 重量% ~ 2.7 重量% の間で変化した。図3Bには、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 で経時的に放出されたアダリムマブの相対的な断片化プロファイルを示す。陽性対照と比較して、有意な断片化はいずれも観察されなかった。酸性種および塩基性種の形成については、アダリムマブの品質は、保持された（タンパク質表面電荷に有意な差はなかった）（データは示さず）。層状化ペレットからの放出後の凝集、断片化、および酸性および塩基性種の形成に関する同様の結果が、メチルセルロース層状化ペレットで観察された（データは示さず）。

実験 2 - コーティング懸濁液中高濃度アダリムマブを使用した即時放出コーティング

#### 【0142】

初期コーティング懸濁液のアダリムマブ濃度は、14.2 mg/mL ~ 25 mg/mL または 50 mg/mL に増加させ、これにより、プロセス期間を短縮し、かつプロセスコストを削減できる可能性を有する（図4Aを参照）。得られたコーティングペレット（実施例 14、15、16 および 17）はすべて、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中で 30 分以内に完全に放出される急速放出プロファイルを示した（図4B）。したがって、放出プロファイルに対するコーティング懸濁液中のアダリムマブ濃度への影響はなかった。初期懸濁液で使用した抗体濃度の 50 mg/mL までの増加（実施例 14）では、1.0 mg/mL のアダリムマブ標準と比較したときに、凝集体が 1.5 % 以上、断片が 3 % 増加することはなかった（図4C）。

実験 3 - 薬物コーティングにおける持続放出ポリマーバインダー

#### 【0143】

持続放出ポリマーバインダーは、薬物コーティング中の含有について試験を行った。試験されたポリマーバインダーとしては、Eudragit（登録商標）NM 30D、Surelease（登録商標）（エチルセルロース水性分散液）、Eudragit（登録商標）RS 30D が挙げられる。実施例 1 の HPMC および MC について実施した適合性研究では、アダリムマブの凝集および断片化の有意な増加が明らかではなかった（データは示さず）。最適化層状化パラメータを使用して、少なくとも 1 つの持続放出ポリマーバインダーを含むコーティング懸濁液でペレットを層状化した。持続放出ポリマーバインダー対アダリムマブ濃度の比率は変化させた。ポリマーバインダー対抗体の比率を変更することにより、薬物コーティングからの抗体放出を改変できることがわかった。

実験 4 - アダリムマブ即時放出コーティングペレットの持続放出コーティング

持続放出コーティングの出発材料

#### 【0144】

最初のステップでは、アダリムマブを、前述のように 10 % Syloid（登録商標）244 FP（ポリマーバインダー固形分を基準として）を含む HPMC ベースの配合物を使用して、ペレット（Suglets（登録商標））上に層状化した。その後、アダリムマブ層状化ペレットを使用して、持続放出ポリマーとして Eudragit（登録商標）RS 30D または Aquacoat（登録商標）ECD のコーティングを試みた。Eudragit（登録商標）RS 30D コーティングペレット

#### 【0145】

図5Aには、持続放出ポリマーとして Eudragit（登録商標）RS 30D を使

用して製造されたバッチの概要を示す。塗布させる Eudragit (登録商標) RS 30D コーティングの量を増やすことで (6.89 重量% から 23.14 重量% に)、クエン酸 - トリス pH 7 緩衝液中のコーティングペレットからのアダリムマブ放出速度が大幅に低下した (図 5 B)。アダリムマブの放出を 8 時間維持するには、最小量のコーティング (実施例 6) で十分であった。コーティング量を 23.14 重量% まで増やすことで (実施例 8)、24 時間持続放出された (図 5 B)。配合物自体と、40、24 時間の乾燥ステップを含むプロセス条件および期間は、実施例 8 a ~ c に記載したように (三通り)、コーティングペレットから放出された後のアダリムマブの安定性に影響を及ぼさなかった。アダリムマブ標準溶液と比較した場合、アダリムマブの凝集プロファイルおよび断片化プロファイルの点で有意な差は認められなかった (図 5 C)。

エチルセルロース (Aquacoat ECD) コーティングペレットでの可塑剤としてのセバシン酸ジブチル (DBS) およびクエン酸トリエチル (TEC)

#### 【0146】

DBS (疎水性可塑剤) を TEC (ポリマー固形分を基準として 25 重量%) と同じ濃度で使用し、双方ともポリマー重量の増加が約 17% になるまでコーティングした (図 6 A)。可塑剤としての TEC (実施例 9) を DBS (実施例 10) に置き換えることは、コーティングペレットからのアダリムマブの放出に有意な影響を有し、これにより、ペレットに塗布されたポリマーとほぼ同量のアダリムマブの放出がはるかに遅くなった (図 6 B)。これは、持続放出の少ないポリマーで目標の薬物放出プロファイル (すなわち、24 時間の薬物放出) を達成できることを意味し、これにより、コーティングプロセスがより短く、より安価になる。TEC および DBS の両方については、24 時間硬化 (乾燥) したペレットは 2 時間硬化 (乾燥) したペレットと比較して、わずかに遅い薬物放出を示したことから、硬化時間は、膜形成においてある役割を果たす。使用した可塑剤とは関係なく、アダリムマブ標準と比較して、溶解サンプルからのアダリムマブでは凝集体プロファイルおよび断片プロファイルの有意な増加は認められない (図 6 C)。これは、これらの実施形態では、配合物組成またはプロセス (60 で 24 時間の硬化ステップを含む) はいずれも抗体の安定性に有益ではないことが示されている。

実験 5 - 合体促進剤を有するアダリムマブ即時放出コーティングペレットの持続放出コーティング

#### 【0147】

アダリムマブ層状化ペレットの Eudragit (登録商標) RS 30D コーティングを繰り返し、合体促進剤 Lauroglycol 90 を追加した (図 7 A ~ B を参照されたい)。図 7 B に示すように、合体促進剤 Lauroglycol 90 (実施例 12) を追加することで、24 時間硬化させたペレットでの合体促進剤非含有コーティング (実施例 6、図 7 B) と比較して (1、2、または 24 時間硬化したペレット)、持続放出プロファイルが著しく改善された。Lauroglycol 90 を Eudragit (登録商標) RS 30D コーティング配合物に添加することで、膜形成が改善され、目標の放出プロファイルを達成するために必要とされるコーティング量が著しく減少した。

#### 【0148】

Lauroglycol 90 非含有 Aquacoat (登録商標) ECD 持続放出コーティング (図 6 B) と比較して、Lauroglycol 90 と組み合わせた持続放出ポリマーとしてエチルセルロース水分散液 (Aquacoat ECD) を使用したとき (図 8 A)、同様の効果が観察された。Lauroglycol 90 を配合物に追加すると (ポリマー固形分を基準として 10 重量%)、膜形成が明らかに改善された。このことは、異なる時間 (1 ~ 24 時間) で硬化させたペレットについて得られた薬物放出プロファイルに有意な差がないことにより示されている。ラウログリコール (商標) 90 をエチルセルロース配合物へ追加すること、または乾燥キャビネット内で、60 で、最大 24 時間硬化 (乾燥) させるステップなどの処理条件はいずれも、クエン酸 - トリス緩衝液 pH 7 中に溶解した後に収集したサンプル中に形成された凝集体または断片の有意な増加をもたらすことはなかった (図 8 B)。

10

20

30

40

50

ペレットから放出後のアダリムマブのTNF- $\alpha$ への結合のELISA分析

【0149】

ELISA分析を使用して、クエン酸-トリス緩衝液pH7中でコーティングペレットから放出されたアダリムマブのTNF- $\alpha$ への結合を調べた(図9A~B)。図9Aの実施例8(Eudragit(登録商標)RS30Dコーティングペレット)および図9Bの実施例13(21.67%ポリマーAquacoat(登録商標)ECD重量増加コーティングペレット)の溶解中に回収されたアダリムマブのELISA分析により、アダリムマブの完全性が維持され、アダリムマブがTNF- $\alpha$ に結合し得ることが示された。比較するために、総タンパク質定量(B)およびELISA(E)の結果を図9A~Bに示す。

10

20

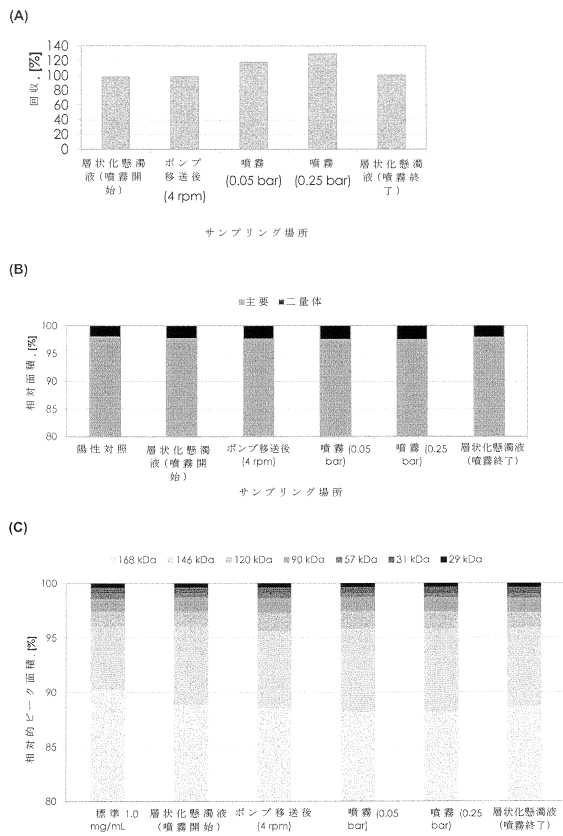
30

40

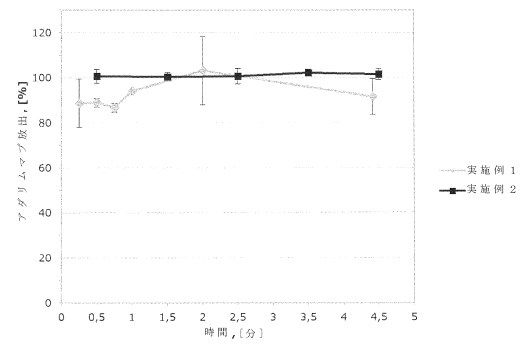
50

【図面】

【図 1】



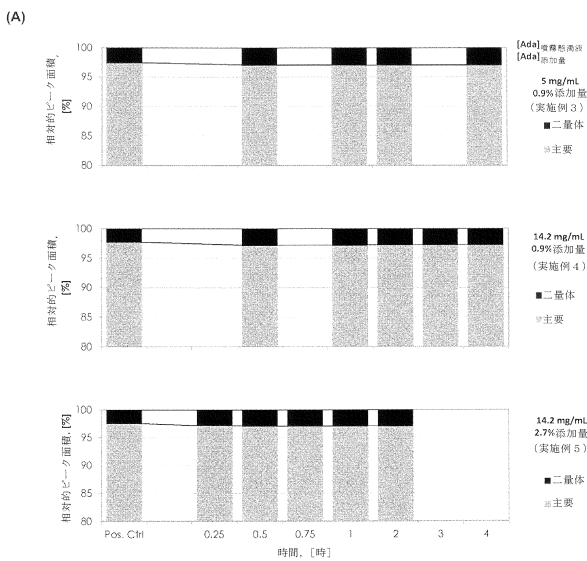
【図 2】



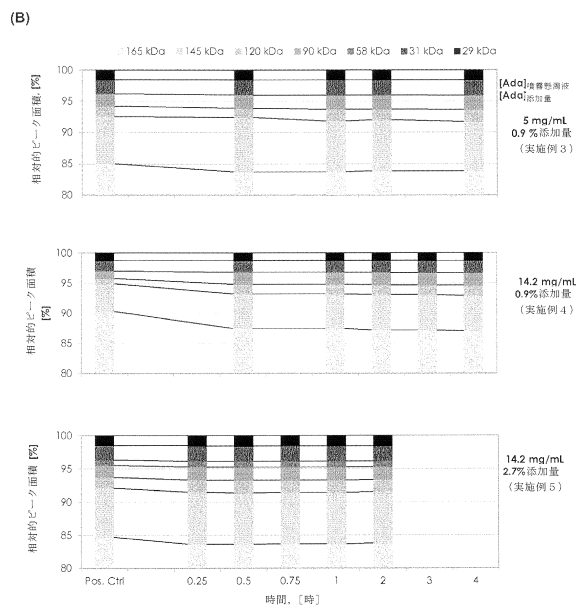
10

20

【図 3 - 1】



【図 3 - 2】



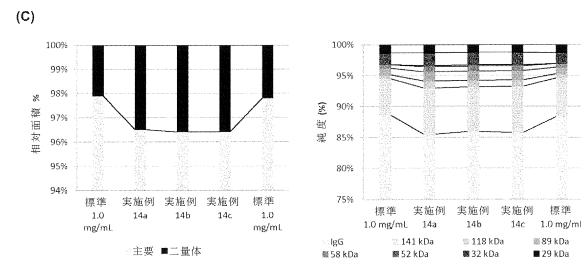
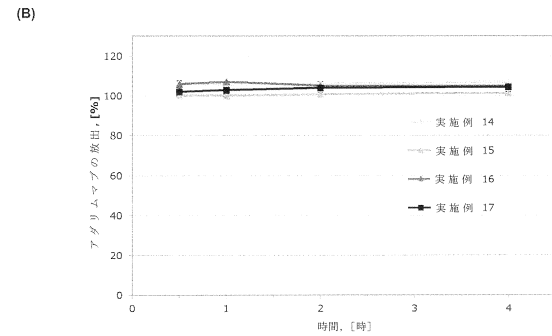
30

40

50

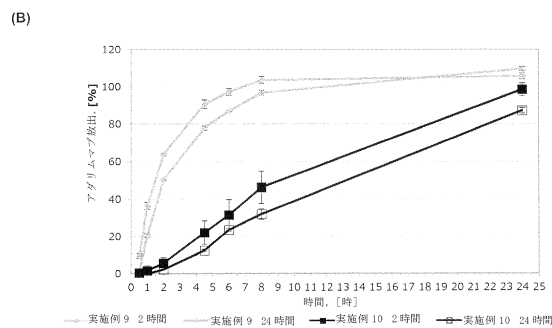
【図 4】

配合	懸濁液中の ADA 濃度 (mg/mL)	接着防止剤 (%)	到達添加量 (%)	乾燥
実施例 14	50	10% Syloid (登録商標) 244 FP	0.86	24 時間 / 40°C
実施例 15	25	10% Syloid (登録商標) 244 FP	1.40	24 時間 / 40°C
実施例 16	25	10% GMS	1.53	24 時間 / 40°C
実施例 17	25	20% Syloid (登録商標) 244 FP	1.24	24 時間 / 40°C



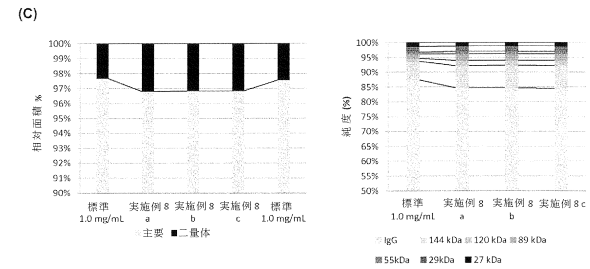
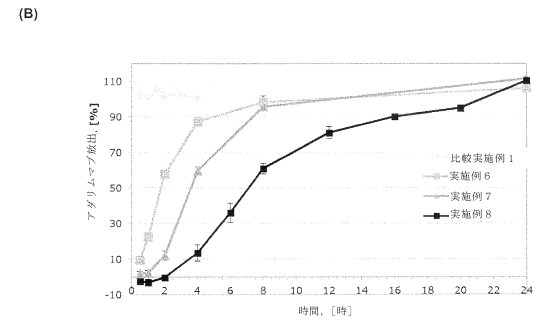
【図 6 - 1】

バッチ	可塑剤 <sup>1)</sup>	合剤促進剤 (Lauroglycol (商標) 90%) (%)	硬化条件	到達ポリマー重量 増加 (%)	最終アダリム マブ添加量 (%)
実施例 9	25% TEC	0	2 時間 / 60°C オブテイン 24 時間 / 60°C オブテイン	16.32 17.12	1.94 1.93
実施例 10	25% DBS	0	2 時間 / 60°C オブテイン 24 時間 / 60°C オブテイン	17.71 16.95	1.83 1.84
実施例 11	25% DBS	10	1 時間 / 60°C オブテイン 2.5 時間 / 60°C オブテイン 24 時間 / 60°C オブテイン	11.73 11.38 11.56	1.68 1.69 1.68

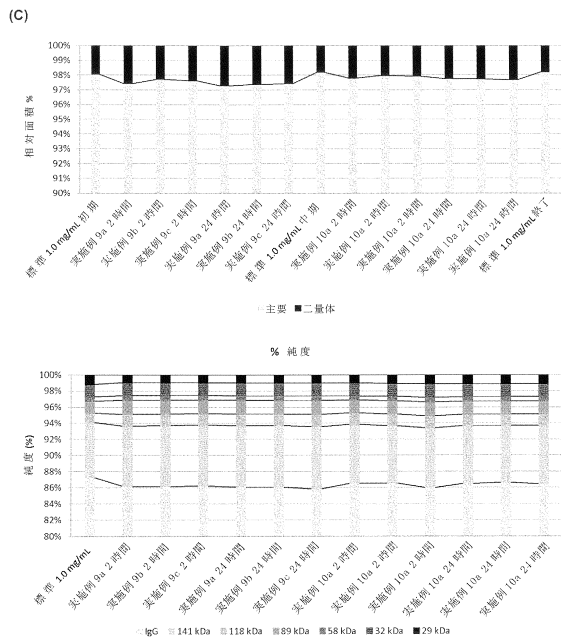


【図 5】

バッチ	コア	到達ポリマー重量増加 (%)	最終アダリムマブ添加量 (%)
比較実施例 1	Suglets	n.a	2.196
実施例 6	比較実施例 1	6.89	2.02
実施例 7	比較実施例 1	14.63	1.85
実施例 8	比較実施例 1	23.14	1.80



【図 6 - 2】



10

20

30

40

50

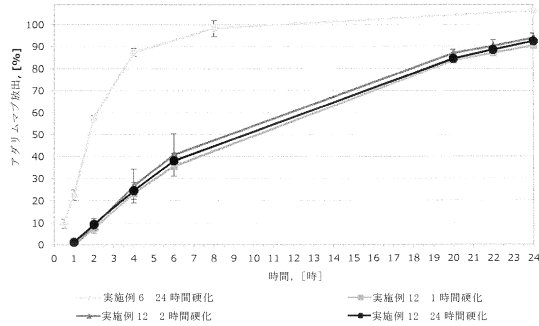


【図 7】

(A)

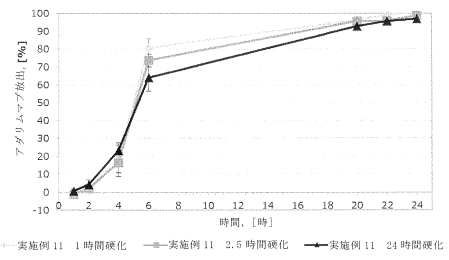
バッチ	Lauroglycol (商標) 90 (%, ポリマーを基準)	到達ポリマー重量増加 (%)	最終アタリムマブ添加量 (%)
実施例 6	0	6.89	1.61
実施例 12	5	5.35	1.81

(B)

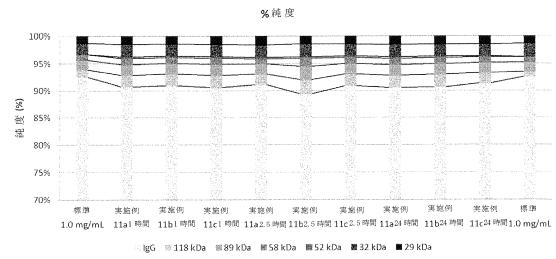
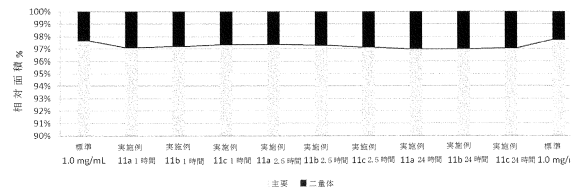


【図 8】

(A)

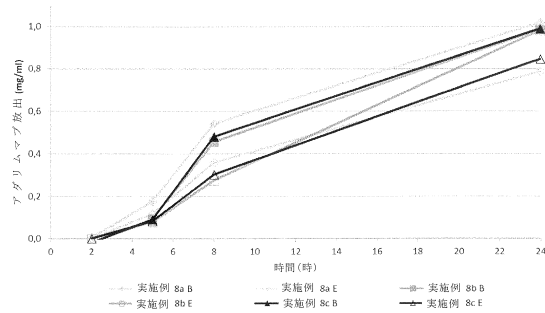


(B)

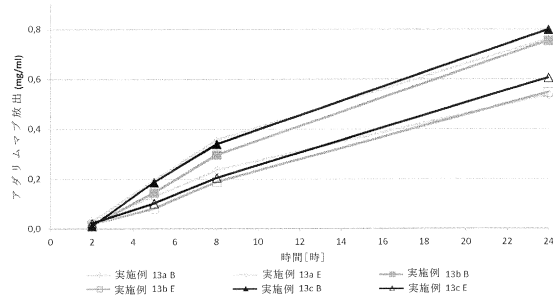


【図 9】

(A)



(B)



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00

スイス連邦 4 3 1 0 ラインフェルデン , バスラーシュトラッセ 1 5 ティロッツ ファーマ ア  
ーゲー内

## (72)発明者 ゲッツ , カルメン

スイス連邦 4 3 1 0 ラインフェルデン , バスラーシュトラッセ 1 5 ティロッツ ファーマ ア  
ーゲー内

## (72)発明者 ブラボー , ロベルト

スイス連邦 4 3 1 0 ラインフェルデン , バスラーシュトラッセ 1 5 ティロッツ ファーマ ア  
ーゲー内

審査官 伊藤 幸司

## (56)参考文献

国際公開第 2 0 1 2 / 1 3 0 8 7 2 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 7 8 1 4 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 8 - 5 3 4 5 3 0 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 0 6 0 1 8 ( J P , A )

特表平 0 5 - 5 0 6 2 1 7 ( J P , A )

特開平 0 7 - 0 6 9 9 2 7 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 3 9 6 8 2 ( U S , A 1 )

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )