(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-536609
(P2024-536609A)
(43)公表日　令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/58	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/32	
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	

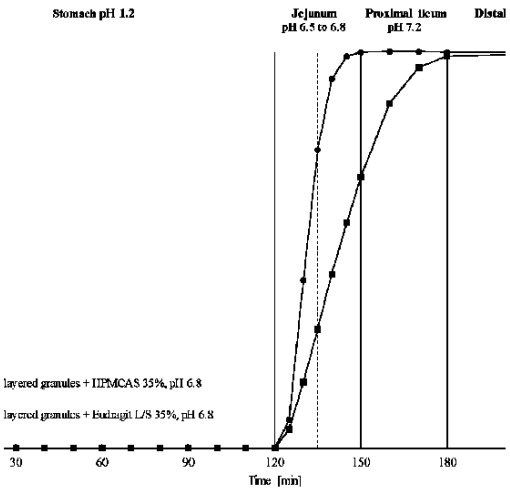
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-524678(P2024-524678)
(86)(22)出願日　令和4年10月24日(2022.10.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月24日(2024.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/079666
(87)国際公開番号　WO2023/072878
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2021/079584
(32)優先日　令和3年10月25日(2021.10.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

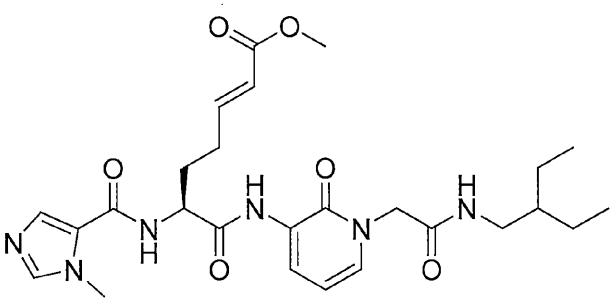
(71)出願人　500039681
ドクター・ファルク・ファルマ・ゲーエムベーハー
ドイツ国、デー－７９１０８　フライブルク、ライネンヴェーダーシュトラーセ、５番
(74)代理人　110000578
名古屋国際弁理士法人
(72)発明者　ヴィルヘルム　ルドルフ
ドイツ連邦共和国　７６４７６　ビシュヴァイアー　フォイヤカーシェンヴェーク　２アー
(72)発明者　テヴェス　ベルンハルト
ドイツ連邦共和国　７９２７９　フェルシュテッテン　ロイタッカーリング　２３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ピリジノン誘導体の経口製剤および腸線維症の予防および／または治療におけるその使用

(57)【要約】
本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤、前記経口製剤の調製方法、および腸線維症、特に線維狭窄性クローン病の予防または治療における前記経口製剤の医学的使用に関し、前記経口製剤は以下を含み、またはからなり：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は薬物として式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を含み、コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤であって、以下を含む、またはからなる経口製剤：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート：
【化１】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、前記腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。
【請求項２】
前記腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物、を含む、またはからなる群から選択される、請求項１に記載の経口製剤。
【請求項３】
前記酢酸コハク酸ヒプロメロースは、酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物からなる群から選択され、および／または
前記メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、ユードラジット（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物、からなる群から選択される、請求項２に記載の経口製剤。
【請求項４】
前記各粒子は、１つ以上の結合剤、緩衝剤、着色剤、可塑剤、流動化剤、崩壊剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、および／または充填剤を更に含む、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項５】
前記腸溶性被覆ポリマーは、前記コア材料を取り囲む前記被覆の前記外層に含まれる、または前記外層を形成する、請求項１～請求項４のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項６】
前記粒子が被覆されたミニ錠剤の形態である場合、前記コア材料は１つ以上の結合剤、

崩壊剤、流動化剤、ｐＨ調整剤、および／または充填剤を含む、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項７】
前記結合剤は、糖、スクロース、ポリサッカリド、キサンタンガム、グアーガム、カラギーナン、小麦、トウモロコシ、米およびジャガイモ由来のデンプン、小麦、トウモロコシ、米、およびジャガイモ由来の前凝集デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、天然ガム、アカシアガム、ゼラチン、トラガカント、海藻誘導体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウムカルシウム、セルロース、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、例えば、ポビドンＫ２５など、およびそれらの混合物、からなる群から選択される、請求項６に記載の経口製剤。
【請求項８】
前記結合剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはそれらの混合物であり、
前記崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムであり、
前記流動化剤は、タルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物であり、
前記ｐＨ調整剤は、アジピン酸であり、および／または
前記充填剤は、マンニトールである、請求項６または請求項７に記載の経口製剤。
【請求項９】
少なくとも１つの被覆層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む、請求項１～請求項８のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項１０】
前記緩衝剤は、炭酸水素アンモニウムであり、
前記可塑剤は、クエン酸トリエチルであり、および／または
前記流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物である、請求項９に記載の経口製剤。
【請求項１１】
請求項６～請求項１０のいずれか一項に記載の経口製剤であって、
被覆されたミニ錠剤の形態の各粒子は、以下を含む経口製剤、
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩、および
前記結合剤、前記崩壊剤、前記流動化剤、前記ｐＨ調整剤および／または前記充填剤を含む、またはからなる５０ｗｔ％から９０ｗｔ％のコア材料、および
１ｗｔ％～１０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー。
【請求項１２】
請求項６～請求項１１のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各粒子は以下を含む、またはからなる経口製剤：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
１ｗｔ％から１０ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、

０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
３ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物、および
任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸、
または
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
１ｗｔ％から１０ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
３ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物、および
任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸。

【請求項１３】

請求項６～請求項１２のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各粒子は以下からなる経口製剤：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３ｗｔ％から６ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、および
任意に、６ｗｔ％から１０ｗｔ％のアジピン酸
または
各粒子は以下からなる経口製剤：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３ｗｔ％から６ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
０．１ｗｔ％から１．５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、および
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、および
任意に、６ｗｔ％から１０ｗｔ％のアジピン酸。

【請求項１４】
前記粒子が被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセルの形態である場合、前記コア材料はコアペレットの形態で、酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロースからなる、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項１５】
前記コアペレットは、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を用いて、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に被覆される、請求項１４に記載の経口製剤。
【請求項１６】
前記コアペレットのサイズは、１００μｍから１４０００μｍの範囲である、請求項１４または請求項１５に記載の経口製剤。
【請求項１７】
前記コアペレットは微結晶セルロースからなり、および前記コアペレットのサイズは１００μｍから３５５μｍの範囲である、請求項１４～請求項１６のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項１８】
前記結合剤はポリビニルピロリドンであり、
前記界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
前記充填剤は、ラクトース一水和物である、請求項１５～請求項１７のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項１９】
前記腸溶性被覆ポリマーを含む前記層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む、請求項１４～請求項１７のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項２０】
前記緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
前記可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
前記流動化剤はタルクである、請求項１９に記載の経口製剤。
【請求項２１】
前記結合剤はポビドンＫ２５であり、
前記着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ，ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
前記充填剤はラクトース一水和物であり、
前記緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
前記可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
前記流動化剤はタルクである、請求項１３～請求項２０のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項２２】
各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される、請求項１４～請求項２１のいずれか一項に記載の経口製剤。
【請求項２３】
前記徐放性ポリマーは、ヒプロメロース、エチルセルロース、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、およびそれらの混合物から選択される、請求項２２に記載の経口製剤。
【請求項２４】
請求項１４～請求項２３のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各粒子は以下を含む経口製剤：

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
３０ｗｔ％から５５ｗｔ％のコア材料、および
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー。
【請求項２５】
請求項１４～請求項２３のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各粒子は以下を含む経口製剤：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
－３０ｗｔ％から５５ｗｔ％のコア材料、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー、および
０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％の徐放性ポリマー。
【請求項２６】
請求項１４～請求項２５のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各前記粒子は以下を含む経口製剤：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、、
３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア、、
１５ｗｔ％から２５ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、
１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および
任意に、０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、および／または
０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のＨＰＭＣ、
または
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００および０ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、
１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および／または
任意に、０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のエチルセルロースおよびＰＥＧ。
【請求項２７】
請求項１４～請求項２６のいずれか一項に記載の経口製剤であって、各前記粒子は以下からなる経口製剤：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルア

ミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、、
３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア、
１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
１４ｗｔ％から１８ｗｔ％のラクトース一水和物、
１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
または
前記粒子は以下からなる経口製剤：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア、
１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
１２ｗｔ％から１６ｗｔ％のラクトース一水和物、
１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％クエン酸トリエチル
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、および
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
または
前記粒子は以下からなる経口製剤：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア、
１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、
１３ｗｔ％から１７ｗｔ％のラクトース一水和物、
１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル：
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のＨＰＭＣ、
または
前記粒子は以下からなる経口製剤：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３３ｗｔ％から３７ｗｔ％の微結晶セルロースコア、
２０ｗｔ％から２４ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００および３ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
１２ｗｔ％から１６ｗｔ％のラクトース一水和物、
１２ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、および
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
または

前記粒子は以下からなる経口製剤：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３５ｗｔ％から３９ｗｔ％の微結晶セルロースコア、
２３ｗｔ％から２７ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
１０ｗｔ％から１４ｗｔ％のラクトース一水和物、
１２ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％のエチルセルロース、および
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％のマクロゴール（Ｍａｃｒｏｇｏｌ）（登録商標）６０００。

【請求項２８】
前記腸溶性被覆ポリマーは、ｐＨ値５．５から６．８の範囲で溶解する、請求項１～請求項２７のいずれか一項に記載の経口製剤。

【請求項２９】
各粒子のサイズは、０．５ｍｍから１．３ｍｍ、好ましくは０．６ｍｍから１．２ｍｍ、より好ましくは０．７ｍｍから１．１ｍｍ、より好ましくは０．８ｍｍから１．０ｍｍの範囲である、請求項１３～請求項２８のいずれか一項に記載の経口製剤。

【請求項３０】
前記複数の粒子は、カプセル、サシェ、またはスティックパックに含まれる、または錠剤として形成される、請求項１～請求項２９のいずれか一項に記載の経口製剤。

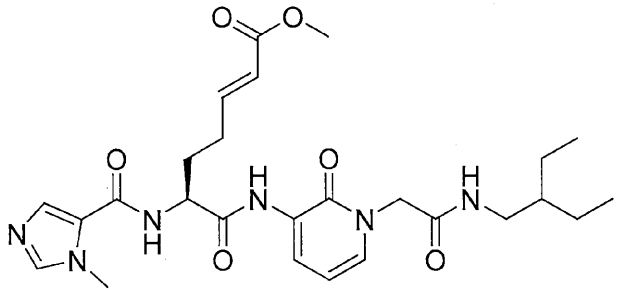
【請求項３１】
腸線維症の予防および／または治療における使用のための、請求項１～請求項３０のいずれか一項に記載の経口製剤。

【請求項３２】
前記経口製剤は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩の放出を、前記空腸内で開始する、および前記回腸内で放出を完了するように適合される、請求項３１に記載の使用のための経口製剤。

【請求項３３】
前記腸線維症は線維狭窄性クローン病である、請求項３１または請求項３２に記載の使用のための経口製剤。

【請求項３４】
請求項１～請求項３０のいずれか一項に記載の経口製剤の調製方法であって、以下のステップを含む方法、
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は以下を含む、
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

【化２】



(I)

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料、
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【請求項３５】
請求項３４に記載の方法であって、さらに以下のステップを含む方法：
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【請求項３６】
前記粒子が被覆されたミニ錠剤の形態である場合、前記コア材料は、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ調整剤、および／または充填剤を含む、請求項３４または請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記結合剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドンＫ２５、またはそれらの混合物であり、
前記崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムであり、
前記流動化剤、はタルクであり、
前記ｐＨ調整剤は、アジピン酸であり、および／または
前記充填剤は、マンニトール、ラクトース一水和物、またはそれらの混合物である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記コア材料はコアペレットの形態で、酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロースからなり、前記コアペレットは、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を用いて、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に被覆される、請求項３４または請求項３５に記載の方法。
【請求項３９】
前記結合剤は、ポビドンＫ２５であり、
前記着色剤は、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
前記界面活性剤は、ドデシル硫酸ナトリウムであり、
前記流動化剤は、タルクであり、および／または
前記充填剤は、ラクトース一水和物である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
ステップＢ）において、
前記１つ以上の被覆溶液は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む、請求項３４～請求項３９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４１】
前記緩衝剤は、炭酸水素アンモニウムであり、
前記可塑剤は、クエン酸トリエチルであり、および／または
前記流動化剤は、タルク、二酸化ケイ素、およびそれらの混合物である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
ステップＢ）において、前記腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物、からなる群から選択される、請求項３４～請求項４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記酢酸コハク酸ヒプロメロースは、酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物からなる群から選択され、および／または
前記メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物からなる群から選択される、
請求項４２に記載の経口製剤、
【請求項４４】
ステップＢ）において、水、または水とイソプロピルアルコールとの混合物を前記１つ以上の被覆溶液を調製するために使用する、請求項３４～請求項４３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤、前記経口製剤の調製方法、および腸線維症、特に線維狭窄性クローン病の予防または治療における前記経口製剤の医学的使用に関し、前記経口製剤は：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は薬物として式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を含み、コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含み、ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される、複数の粒子を含む、またはからなる。
［発明の背景］
【０００２】
腸線維症は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）における一般的な、および潜在的に重篤な合併症であり、慢性炎症によって生じた損傷に対する腸組織の反応から結果的に生じる。線維症はＩＢＤ患者において避けられない、または不可逆的であるという従来の見解は、線維症一般、特に腸線維症の病因の根底にある細胞機構および分子機構の理解が進歩したことを考慮して、徐々に変化している。
【０００３】
腸線維症はクローン病の一般的な合併症であるが、消耗性の合併症であり、現在、腸線維症のための治療法はない。クローン病（ＣＤ）は炎症性腸疾患の一種であり、胃腸管の

任意の場所に慢性炎症の場所を結果的にもたらす。特にクローン病は小腸および大腸に主に影響を与える。

【０００４】

多くの場合において、病気の診断時にすでに重大な線維症が存在しており、クローン病患者の４０％～７０％は、診断後１０年間のうちに手術を必要とし、線維化構造の発生が小腸疾患の手術の適応となっている。線維症は、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）、特に線維性コラーゲンの過剰な沈着、およびＥＣＭの代謝回転の調節不全によって発生する。

【０００５】

トランスグルタミナーゼ２（ＴＧ２）は、ＩＢＤ患者における炎症を起こした腸で活性化されており、クローン病の血清中において、重大に高レベルのＴＧ２自己抗体が検出されていることが知られている。式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエートは、トランスグルタミナーゼ２に対する有効な阻害剤である。

【０００６】

しかしながら、腸線維症、特に線維狭窄性クローン病を治療するための胃腸薬物送達、特に小腸への選択的局所薬物放出における経口経路用に適した医薬製剤を設計することは依然として問題である。

【０００７】

本発明の目的は、腸線維症、特に線維狭窄性クローン病の予防または治療のために、哺乳動物の小腸に選択的に送達するのに適した薬物として式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を含む経口製剤を提供することである。

【０００８】

本発明の目的は、独立請求項の教示によって解決される。本発明の更に有利な特徴、態様および詳細は、本出願の従属請求項、明細書、図面、および実施例から明らかである。

［発明の簡単な説明］

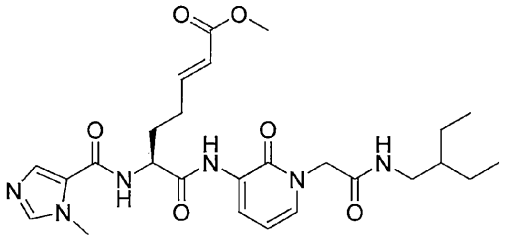
【０００９】

本発明の目的は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤によって解決され、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子、ここで、各粒子は、薬物として式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

【００１０】

【化１】



（Ｉ）

または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コ

ア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含み、ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【００１１】

本明細書において、式（Ｉ）の化合物は、化合物（Ｃｏｍｐｏｕｎｄ）１または化合物（Ｃｏｍｐ．）１とも呼ばれる。

【００１２】

好ましくは、本発明の経口製剤において、腸溶性被覆ポリマーは、平均分子量＞１００，０００ｇ／ｍｏｌを有し、およびメタクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸エステル－メタクリル酸エステル－メタクリル酸コポリマーから選択され、ここでエステルは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソ－プロピルエステル、またはブチルエステルであり、好ましくはメチルエステルまたはエチルエステル、および最も好ましくはメチルエステルである。

【００１３】

より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物から選択される。

【００１４】

更により好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、例えばユードラジット（Ｅｕｄｒａｇｉｔ）（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００－５５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

より好ましくは、酢酸コハク酸ヒプロメロースは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは以下からなる群から選択される：ユードラジット）（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【００１５】

コア材料は、好ましくはコアペレットの形態であり、および好ましくは以下を含む、またはからなる群から選択される：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、および好ましくは、微結晶セルロース。

【００１６】

さらに、本発明は、上記の経口製剤を指し、ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる腸溶性被覆に加えて、徐放性ポリマーを含む、またはからなる更な

る被覆層で被覆される。この徐放性層は、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、エチルセルロース、アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００およびユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５など、およびそれらの混合物から好ましくは選択される徐放性ポリマーを含む、またはからなる。

徐放性ポリマーがエチルセルロースの場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を、可塑剤として更に含み、好ましくはマクロゴール（Ｍａｃｒｏｇｏｌ）（登録商標）６０００である。

【００１７】

本発明の経口製剤は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容される塩を空腸で放出し始め、回腸で放出を完了することが明らかになった。

【００１８】

さらに、本発明の経口製剤は、腸線維症、特に線維狭窄性クローン病の予防および／または治療に有用である。

【００１９】

本発明の経口製剤は、以下を含む方法によって調製される、

ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および

コア材料、

を含み、

ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。

任意に、本発明は更に以下を含む：

ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。

［発明の説明］

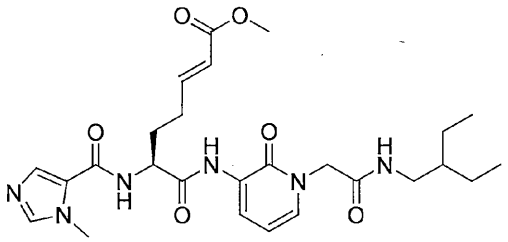
【００２０】

本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤に関し、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、ここで各粒子は、式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

【００２１】

【化２】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【００２２】

本明細書において使用される用語「経口製剤」は、口を通して投与される薬剤である製剤を指す。

本明細書において使用される場合、「小腸への薬物の選択的送達」は、製剤が胃耐性であり、および胃内の液体に抵抗し、および腸内で活性成分を放出することができることを意味する。

【００２３】

本明細書において使用される用語「哺乳動物」は、動物またはヒト、好ましくは腸線維症、特に線維狭窄性クローン病に罹患している患者を指す。

【００２４】

本明細書において使用される用語「薬学的に許容可能な塩」は、未修飾の化合物と同じ活性を有し、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない特定の成分の塩を指す。

薬学的に許容可能な塩は、例えば、有機酸または無機酸を用いて形成されることができる。適切な酸は、酢酸、アセチルサリチル酸、有機ジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アジピン酸、またはグルタミン酸など、および有機トリカルボン酸、例えば、クエン酸またはクエン酸水素ナトリウムなど、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、バイサルフィック（ｂｉｓｕｌｆｉｃ）酸、ホウ酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グリセリン酸、グリセロリン酸、グリシン、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリコール酸、ヘミスルホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフチランスルホン酸、ナフチル酸、ニコチン酸、亜硝酸、シュウ酸、ペラルゴン酸、リン酸、プロピオン酸、サッカリン、サリチル酸、ソルビン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、チオグリコール酸、チオ硫酸、トシル酸、ウンデシレン酸、並びに天然および合成由来のアミノ酸、を含む。

【００２５】

本明細書において使用される用語「溶媒和物」は、化合物、特に（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエートが溶媒分子との配位を介して錯体を形成する形態を指す。

【００２６】

本明細書において使用される用語「水和物」は、化合物、特に（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５

－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエートが水分子との配位を介して錯体を形成する形態を指す。

【００２７】

本明細書において使用される活性剤または医薬活性剤または薬物または医薬活性成分の「有効量」または「治療有効量」は、本明細書において同義であり、プラスの効果をもたらすのに十分な活性剤または医薬活性成分または薬物または医薬活性成分の量を指す。したがって、これらの量は、対象とする疾患を治療するのに十分であるが、それでも重篤な副作用を回避するには十分に低い量である。治療有効量の医薬活性剤は、経時的に繰り返し適用される場合、症状の実質的な軽減を引き起こすであろう。医薬活性剤の有効量は、治療される特定の状態または複数の状態、状態の重症度、治療期間、使用される組成物の特定の成分、および同様の要因によって変化するであろう。

【００２８】

本明細書において使用される用語「活性剤」、「医薬活性剤」、「薬物」または「医薬活性成分」は、本明細書において同義で使用され、哺乳動物、特にヒトに対して治療効果を示す化合物を指す。

【００２９】

本明細書において使用される用語「腸溶性被覆ポリマー」は、胃環境における当該溶解または崩壊を防止し、および胃の酸性度から薬物を、薬物の有害な影響から胃をそれぞれ保護することによって、胃の後に、通常、腸において、好ましくは小腸において薬物を放出することを助ける経口薬に適用されるポリマーを指す。顆粒、ペレット、ビーズ、ミニカプセルおよびミニ錠剤は、本発明において好ましい腸溶性ポリマーで被覆された剤形である。

【００３０】

好ましくは、本発明の経口製剤は、腸溶性被覆ポリマーを１ｗｔ％から４０ｗｔ％、好ましくは１ｗｔ％から３５ｗｔ％、より好ましくは１ｗｔ％から３０ｗｔ％、最も好ましくは１ｗｔ％から２６ｗｔ％の範囲で含む。

【００３１】

強酸性の胃環境（絶食状態でｐＨ１．５～２）は、十二指腸でｐＨ６まで急速に上昇し、小腸に沿って回腸末端でｐＨ７．４まで上昇する。したがって、経口製剤は、酸性の胃環境で保持されるべきであり、および小腸で溶解されることができる。

【００３２】

したがって、本発明の経口製剤は、腸溶性被覆ポリマーを含み、および腸溶性被覆ポリマーは、ｐＨ値が５．０から７．５、好ましくは５．０から７．０、より好ましくは５．５から７．０、最も好ましくは５．５から６．８の範囲で溶解する。

【００３３】

好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００３４】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象にし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、ここで、各粒子は、式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、また

は式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、および

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および

腸溶性被覆ポリマーは以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００３５】

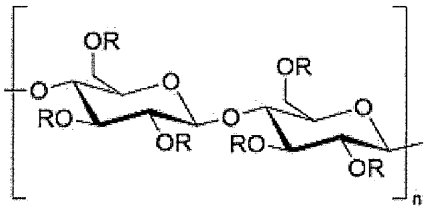
ヒプロメロースはヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）としても知られており、したがって、酢酸コハク酸ヒプロメロース（酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはＨＰＭＣＡＳ）は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの酢酸／コハク酸エステルである。

フタル酸ヒプロメロース（フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはＨＰＭＣＰ）は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのフタル酸エステルである。

ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、およびフタル酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＰ）は、それぞれ次の化学構造を有する：

【００３６】

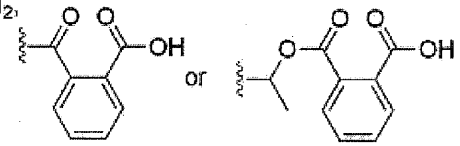
【化３】



HPMC: R = H, CH_3, $CH_3CH(OH)CH_2$

HPMCAS: R = H, CH_3, $CH_3CH(OH)CH_2$, CH_3CO, $COOHCH_2CH_2CO$

HPMCP: R = H, CH_3, $CH_3CH(OH)CH_2$,



【００３７】

ＨＰＭＣＡＳは、ヒドロキシルにおいて半ランダムに置換された４種類の置換基を有するセルロース系ポリマーである：１２ｗｔ％～２８ｗｔ％の質量含有量を有するメトキシ、４ｗｔ％～２３ｗｔ％の質量含有量を有するヒドロキシプロピル、２ｗｔ％～１６ｗｔ％の質量含有量を有するアセテート、４ｗｔ％～２８ｗｔ％の質量含有量を有するおよびスクシネート。ＨＰＭＣＡＳのスクシネート基は約５のｐＫａを有し、したがってポリマーは約４未満のｐＨ値では１０％未満イオン化され、および約５以上のｐＨ値では少なくとも５０％イオン化される。比較的疎水性のメトキシ置換基およびアセテート置換基の存在に起因して、ＨＰＭＣＡＳは、非イオン化（約ｐＨ＜５）されている場合では水不溶性であり、および腸内ｐＨ（つまり、ｐＨ６．０～７．５）では主にコロイドのままである。

【００３８】

最初のｐＨ範囲５．５～６．５の範囲を得るために、ＨＰＭＣＡＳの異なる粒子サイズ（細粒、中粒、顆粒）並びにアセチル基およびスクシノイル基の化学置換レベルを備えた

９つの等級を有する（シンエツ（Ｓｈｉｎ－Ｅｔｓｕ）ＡＱＯＡＴ（登録商標）腸溶性被覆剤、またはアシュランド（Ａｓｈｌａｎｄ）　アクアソルブ（ＡｑｕａＳｏｌｖｅ（商標））））。

【００３９】

【表１】

等級	メトキシ（%）	ヒドロキシプロポキシ	アセチル（%）	スクシニル（%）	粒子	ｐＨ溶解度
ＬＦ	２０～２４	５～９	５～９	１４～１８	細粒[a)]	≧５．５
ＬＭＰ	２０～２４	５～９	５～９	１４～１８	中粒[b)]	≧５．５
ＬＧ	２０～２４	５～９	５～９	１４～１８	顆粒	≧５．５
ＭＦ	２１～２５	５～９	７～１１	１０～１４	細粒[a)]	≧６．０
ＭＭＰ	２１～２５	５～９	７～１１	１０～１４	中粒[b)]	≧６．０
ＭＧ	２１～２５	５～９	７～１１	１０～１４	顆粒	≧６．０
ＨＦ	２２～２６	６～１０	１０～１４	４～８	細粒[a)]	≧６．５
ＨＭＰ	２２～２６	６～１０	１０～１４	４～８	中粒[b)]	≧６．５
ＨＧ	２２～２６	６～１０	１０～１４	４～８	顆粒	≧６．５

ａ）D_{50}；ＮＭＴ　１０μｍ，Ｄ９０：ＮＭＴ２０μｍ．；ｂ）D_{50}：７０～３００μｍ

【００４０】

いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に記載の経口製剤は、腸溶性被覆ポリマーが酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）であり、および前記ＨＰＭＣＡＳは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ。

したがって、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、および

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および

腸溶性被覆ポリマーが酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）であり、および前記ＨＰＭＣＡＳは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ。

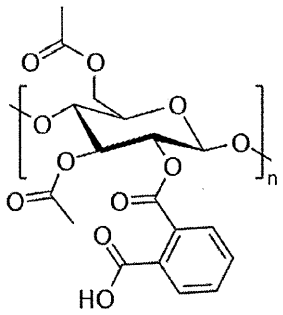
【００４１】

セルアセフェート（ＩＮＮ）としても知られる酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）は、ヒドロキシルの約半分がアセチルでエステル化され、４分の１が、フタル酸の１つ、または２つのカルボキシルでエステル化され、および残りは変化されていないセルロースポリ

マーである。ＣＡＰは、次の化学構造を有する：

【００４２】

【化４】

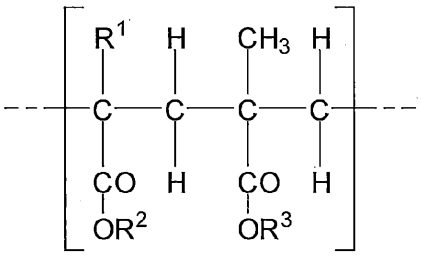


【００４３】

本明細書において使用される用語「（メタ）アクリル酸－（メタ）アクリレートコポリマー」は、アクリル酸またはアクリル酸エステルとメタクリル酸またはメタクリル酸エステルとのコポリマーを指す。当該コポリマーは、分子量（ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｍａｓｓ）（略称　Ｍｒ）、以前は分子量（ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｗｅｉｇｈｔ）とも呼ばれるＭｒ≧１００，０００を有し、次の一般式を有する：

【００４４】

【化５】



【００４５】

式中、

R^1は、最も好ましくは－Ｈまたは－CH_3であり、および

R^2およびR^3は、互いに独立して、－Ｈまたはエステル基、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチルエステルである。

【００４６】

好ましくは、ユードラジット（登録商標）コポリマーであり、例えばユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００－５５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ、およびこれらのユードラジット（登録商標）コポリマーの２つまたは３つの混合物であり、より好ましくは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物である。ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ（エボニック（Ｅｖｏｎｉｋ）社）は、メタクリル酸：メタクリル酸メチルの比＝１：２、および平均相対分子量が約１３５，０００を有する。カルボン酸基とエステル基との比は、約１：２である。ユードラジット（登録商標）Ｓコポリマーにおいて、残基R^2およ

びR^{3}の２５％～３５％は、－Ｈであり、このことは、カルボニルオキシ部分の２５％～３５％は、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）であることを意味する。ユードラジット（登録商標）Ｓコポリマーにおけるカルボキシル基の含有量は、好ましくは３０％±１％である。

【００４７】

ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ（エボニック（Ｅｖｏｎｉｋ）社）は、メタクリル酸：メタクリル酸メチルの比＝１：１、および平均相対分子量が約２５００００を有する。カルボン酸基とエステル基との比は、約１：１である。

【００４８】

ユードラジット登録商標）Ｌ１００－５５およびユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５（エボニック（Ｅｖｏｎｉｋ））は、メタクリル酸：エチルアクリレート＝１：１の比、および平均相対分子量が約２５００００を有する。カルボキシル基とエステル基の比は約１：１である。

【００４９】

ユードラジット（登録商標）Ｌコポリマーにおいて、残基R^{2}およびR^{3}の４５％～５５％は、－Ｈであり、このことは、カルボニルオキシ部分の４５％～５５％は、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）であることを意味する。ユードラジット（登録商標）Ｌコポリマーにおけるカルボキシル基の含有量は、好ましくは５０％±１％である。

【００５０】

ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ（エボニック（Ｅｖｏｎｉｋ）社）は、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、およびメタクリル酸の比が７：３：１、および平均分子量が２８０，０００ｇ／ｍｏｌを有する。遊離カルボキシル基とエステル基との比率は約１：１０である。

【００５１】

これらのポリマーは胃耐性および腸溶性ポリマーである。それらのポリマーフィルムは、純水および希酸に不溶である。それらのポリマーフィルムは、カルボン酸の含有量に応じて、より高いｐＨで溶解する。ユードラジット（登録商標）Ｓコポリマーおよびユードラジット（登録商標）Ｌコポリマーを、ポリマー被覆における単一成分として、または任意の比率で組み合わせて使用することができる。ポリマーの組み合わせを使用することにより、ポリマー材料は、ユードラジット（登録商標）Ｌコポリマーとユードラジット（登録商標）Ｓコポリマーとが別々に溶解するｐＨ間のｐＨで溶解性を示すことができる。

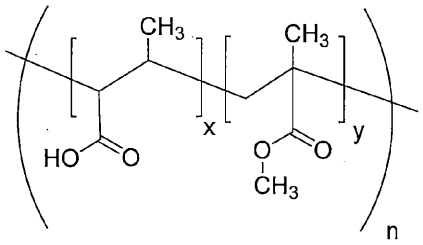
【００５２】

本明細書に記載の経口製剤の実施形態において、腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、およびより好ましくはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、更により好ましくは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００－５５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ、およびこれらのユードラジット（登録商標）コポリマーの２つまたは３つの混合物、および最も好ましくは、ユードラジット）（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、またはそれらの混合物である。

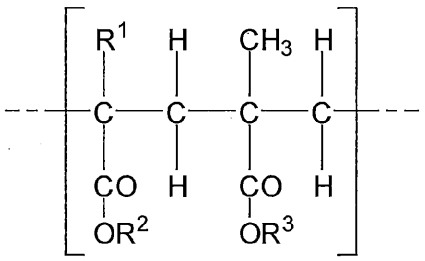
【００５３】

ユードラジット（登録商標）Ｌ１００－ｘ：ｙ＝１：１（メタクリル酸：メタクリル酸メチル単位の比）、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００－ｘ：ｙ＝１：２（メタクリル酸：メタクリル酸メチル単位の比）、

ｎ＝重合度。
【００５４】
【化６】



【００５５】
好ましくは、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物（すなわち、化合物１）の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：
薬物として（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料、および
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および
腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、セラック、またはこれらの腸溶性被覆ポリマーの１つ以上の混合物から選択され、または
平均分子量＞１００，０００ｇ／ｍｏｌ、好ましくは平均分子量１２０，０００ｇ／ｍｏｌから２７０，０００ｇ／ｍｏｌを有し、および以下の一般式によって表され：
【００５６】
【化７】



【００５７】
式中、
Ｒ^{1}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、および
Ｒ^{2}は、－Ｈであり、およびＲ^{3}は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、またはジメチルアミノエチルから選択され、または
Ｒ^{3}は、－Ｈであり、およびＲ^{2}は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、またはブチルから選択され、
より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エステ

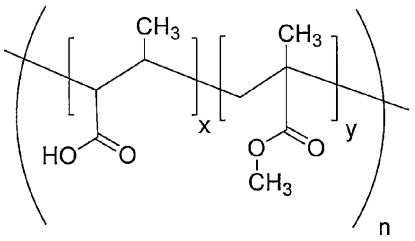
ルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸エステル－メタクリル酸エステル－メタクリル酸コポリマーであり、ここでエステルは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソ－プロピルエステル、またはブチルエステル、より好ましくはメチルエステル、またはエチルエステル、またはそれらの混合物であり、および最も好ましくはメチルエステルであり、

したがって、さらにより好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、またはこれらの腸溶性被覆ポリマーの１つ以上の混合物から選択され、

更により好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、平均分子量＞１００，０００ｇ／ｍｏｌ、好ましくは平均分子量１２０，０００ｇ／ｍｏｌから２７０，０００ｇ／ｍｏｌを有し、および以下の２つの一般式のうちの１つによって表され：

【００５８】

【化８】



【００５９】

式中、

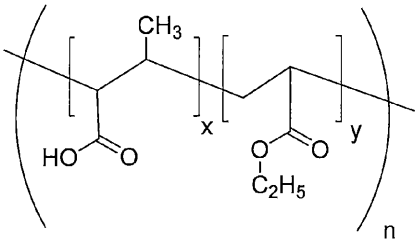
ｎ＝重合度

および、ｘ：ｙの比は、１：０．５から１：２．５、好ましくは１：０．８から１：２．２の範囲にあり、

または

【００６０】

【化９】



【００６１】

式中

ｎ＝重合度

およびｘ：ｙの比は、１：０．５から１：２．５、好ましくは１：０．８から１：２．２の範囲にあり、

更により好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含むまたはからなる群から選択される：

ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ユー

ドラジット（登録商標）Ｌ１００－５５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、およびこれらのユードラジット（登録商標）コポリマーの２つ、または３つの混合物。

【００６２】

メタクリレートコポリマーは、任意の所望の比率で組み合わせることができ、および比率を修正して薬物放出速度を修正することができる。ユードラジット（登録商標）Ｌ１００：ユードラジット（登録商標）Ｓ１００の比率は、１００：０から５０：５０、好ましくは１００：０から６０：４０、１００：０から７０：３０、より好ましくは１００：０から８０：２０の範囲、またはその間の任意の比であることができ、最も好ましくは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００：ユードラジット（登録商標）Ｓ１００の比率は、１００：０から８５：１５である。

【００６３】

本明細書に開示される全ての実施形態において、コア材料は、好ましくは、コアペレットまたは顆粒の形態であり、および好ましくは：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロースを含む、またはからなる群から選択され、および好ましくは微結晶セルロースである。

【００６４】

本明細書において使用される用語「コアペレットの形態におけるコア材料は、コア材料のみ、または前述のコア材料の混合物からなるコアペレットを調製することを意味する。これらのコアペレットは、薬物（すなわち、化合物１）を含まず、腸溶性被覆ポリマーまたは徐放性ポリマーを含まない。これらのコアペレットは、薬物含有層、腸溶性被覆層、および任意選択で徐放性層で被覆される。「層」という用語の代わりに、「被覆」という用語を代替として使用することができる。存在する場合、徐放性層は、腸溶性被覆層の上、または腸溶性被覆層の下にあることも可能である。

【００６５】

本明細書において使用される用語「顆粒の形態におけるコア材料」は、主成分としてコア材料または前述のコア材料の混合物を、薬物と、および任意に更なる成分と一緒に混合されて、顆粒が形成される組成物を得ることを意味する。これらの顆粒は、化合物１を、おそらく均一に分散された様式で含み、腸溶性被覆層および任意に徐放性層で被覆される。存在する場合、徐放性層は、腸溶性被覆層の上、または腸溶性被覆層の下にあることも可能である。

【００６６】

結果として、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物（すなわち、化合物１）の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：

薬物として（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および

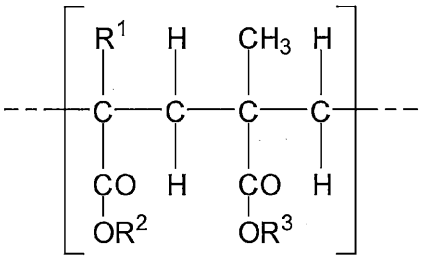
コア材料、および

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

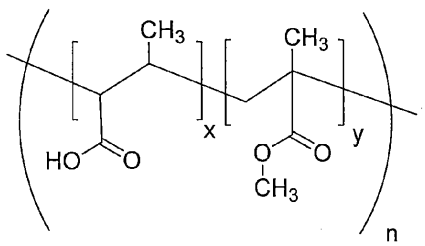
ここで、各コア材料は、酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロースから選択され、および好ましくは微結晶セルロースであり、および

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆

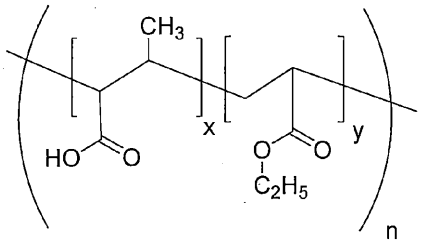
層で被覆され、および
腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、セラックまたはこれらの腸溶性被覆ポリマーの１つ以上の混合物から選択され、または
平均分子量＞１００，０００ｇ／ｍｏｌ、好ましくは平均分子量１２０，０００ｇ／ｍｏｌから２７０，０００ｇ／ｍｏｌを有し、および以下の一般式によって表され：
【００６７】
【化１０】



【００６８】
式中、
R^1は、－Ｈまたは－CH_3であり、および
R^2は、－Ｈであり、およびR^3は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、またはジメチルアミノエチルから選択され、または
R^3は、－Ｈであり、およびR^2は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、またはブチルから選択され、
より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸エステルコポリマー、アクリル酸エステル－メタクリル酸エステル－メタクリル酸コポリマーであり、ここでエステルは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソ－プロピルエステル、またはブチルエステル、より好ましくはメチルエステル、またはエチルエステル、またはそれらの混合物であり、および最も好ましくはメチルエステルであり、
したがって、さらにより好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、またはこれらの腸溶性被覆ポリマーの１つ以上の混合物から選択され、
更により好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、平均分子量＞１００，０００ｇ／ｍｏｌ、好ましくは平均分子量１２０，０００ｇ／ｍｏｌから２７０，０００ｇ／ｍｏｌを有し、および以下の２つの一般式のうちの１つによって表され：
【００６９】
【化１１】



【００７０】
式中、
ｎ＝重合度
および、ｘ：ｙの比は、１：０．５から１：２．５、好ましくは１：０．８から１：２．２の範囲であり、
または
【００７１】
【化１２】



【００７２】
式中
ｎ＝重合度
およびｘ：ｙの比率は、１：０．５から１：２．５、好ましくは１：０．８から１：２．２の範囲であり、
更により好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００－５５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５、ユードラジット（登録商標）Ｓ１２．５Ｐ、ユードラジット（登録商標）ＦＳ３０Ｄ、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、およびこれらのユードラジット（登録商標）コポリマーの２つ、または３つの混合物。
【００７３】
したがって、より好ましくは、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料、および
腸溶性被覆ポリマー、を含む、複数の粒子
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および
腸溶性被覆ポリマーは、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーであり、およびメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、またはそれらの混合物である。
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００の混合物は、１００：０から５０：５０、好ましくは９５：５から６０：４０、９０：１０から７

０：３０、より好ましくは９０：１０から８０：２０、またはその間の任意の比率の範囲内の比率を有してもよく、最も好ましくは、ユードラジットＬ１００：ユードラジットＳ１００の比率は８５：１５である。

【００７４】

本発明の経口製剤の投与後、投与された薬物用量は、迅速および完全に溶解しなければならない。経口投与後の胃内のｐＨ変化を、調整しなければならず、投与された薬物用量が溶解されることを確実にするべきである。小腸における粘膜放出と併せて全身利用可能性（ＡＵＣ）が大きいほど、より高い薬理効果が期待される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、上記の経口製剤において、各粒子は、１つ以上の結合剤、緩衝剤、着色剤、流動化剤、可塑剤、崩壊剤、ｐＨ－調整剤、界面活性剤および／または充填剤を更に含む。

【００７６】

本明細書に開示される全ての実施形態において、腸溶性被覆層は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる。

さらに、腸溶性被覆ポリマーは、本明細書に開示される経口製剤の外層に含まれる、または外層を形成することが好ましい。

【００７７】

さらに、化合物１は、追加の薬物（すなわち、化合物１）層無しでコア材料に含まれる、またはコア材料には含まれずコア材料を覆う薬物層のみに含まれることが好ましい。

腸溶性被覆層は、コア材料または薬物層を覆う。しかしながら、化合物１の放出を微調整するために、更なる徐放性層が、腸溶性被覆層上の最外層として、または腸溶性被覆層の下であるが薬物層もしくは薬物含有コアの上に存在してもよい。

【００７８】

いくつかの実施形態において、上記の経口製剤において、腸溶性被覆ポリマーは、コア材料を囲む被覆の外層に含まれる、または外層を形成する。

【００７９】

したがって、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

および、コア材料は、１つ以上の結合剤、緩衝剤、着色剤、可塑剤、流動化剤、崩壊剤、ｐＨ－調整剤、界面活性剤および／または充填剤を含み、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【００８０】

好ましくは、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、および、コア材料は、１つ以

上の結合剤、緩衝剤、着色剤、可塑剤、流動化剤、崩壊剤、ｐＨ－調整剤、界面活性剤および／または充填剤を含み、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラックおよび前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００８１】

より好ましくは、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料であって、１つ以上の結合剤、緩衝剤、着色剤、可塑剤、流動化剤、崩壊剤、ｐＨ－調整剤、界面活性剤および／または充填剤を含むコア材料、

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーは、以下からなる群から選択される酢酸コハク酸ヒプロメロースであり：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／または

メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【００８２】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を対象とし、ここで、腸溶性被覆ポリマーは、コア材料を囲む被覆の外層に含まれる、またはその外層を形成する。

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、コア材料、および腸溶性コーティングポリマーを含む、複数の粒子、

ここで各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーは、コア材料を囲む被覆の外層に含まれる、またはその外層を形成する。

【００８３】

顆粒／ペレット／ビーズに加えて、多粒子製剤は、典型的な直径が１～４ミリメートル

のミニ錠剤も含む。ミニ錠剤は球状粒子とは異なる製造操作によって得られるが、同じ利点を提供する。ミニ錠剤は、小児適用に特に好ましい。

【００８４】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を対象とし、ここで、粒子が被覆されたミニ錠剤の形態である場合、コア材料は、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含む。

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料であって、１つ以上の結合剤、緩衝剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含むコア材料、

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性コーティングポリマーの２つ以上の混合物、より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロースであり、および前記酢酸コハク酸ヒプロメロースは、以下からなる群から選択され：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【００８５】

好ましくは、結合剤は、以下からなる群から選択される：糖、スクロース、ポリサッカリド、キサンタンガム、グアーガム、カラギーナン、小麦、トウモロコシ、米およびジャガイモ由来のデンプン、小麦、トウモロコシ、米、およびジャガイモ由来の前凝集（加工）デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、天然ガム、アカシアガム、ゼラチン、トラガカント、海藻誘導体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウムカルシウム、セルロース、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドンＫ２５などのポリビニルピロリドン、およびそれらの混合物。

【００８６】

より好ましくは、結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、またはポビドンＫ２５などのポリビニルピロリドンである。最も好ましくは、結合剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはポビドンＫ２５である。

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を

含む、またはからなる：
被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は
（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料であって、１つ以上の結合剤、緩衝剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含む、コア材料、および結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、またはポビドンＫ２５などのポリビニルピロリドンである。最も好ましくは、結合剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはポビドンＫ２５であり、
および
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【００８７】

ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの部分的に置換されたポリ（ヒドロキシプロピル）エーテルである。ヒドロキシプロピルセルロースは、０．６％以下のシリカまたは他の適切な固結防止剤を含んでもよい。ヒドロキシプロピルセルロースは、様々な溶液粘度を有する多くの異なる等級で市販されている。分子量は５００００～１２５０００の範囲である。ヒドロキシプロピルセルロースは、部分的にＯ－（２－ヒドロキシプロピル化）セルロースである。ヒドロキシプロピルセルロースは、乾燥基質に関して５３．４％～８０．５％のヒドロキシプロポキシ基を含む。平均重合度は２００から３００の範囲である。置換モル度は約４である。

【００８８】

「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」（Ｌ－ＨＰＣまたはＬＨＰＣ）は、セルロースの低置換度ポリ（ヒドロキシプロピル）エーテルである。「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」（Ｌ－ＨＰＣまたはＬＨＰＣ）は、粒子サイズおよび置換レベルが異なる様々な等級で市販されている。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、乾燥基質に関して５％から１６％のヒドロキシプロポキシ基を含む。置換のモル等級は＜１である。特に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、乾燥ベースで計算されると、ヒドロキシプロキシ基（－ＯＣＨ$_2$ＣＨＯＨＣＨ$_3$）を５ｗｔ％から１６ｗｔ％、好ましくは７ｗｔ％から１３ｗｔ％の範囲で含む低置換度のＯ－（２－ヒドロキシプロピル化）セルロースである。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、１５μｍから６５μｍ、好ましくは２５μｍから６０μｍ、より好ましくは２５μｍから６０μｍの範囲である平均粒子サイズを有する。

【００８９】

「ポビドン」は、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）と同義的に使用される。ポリビニルピロリドンは、１－エテニルピロリジン－２－オンの線状ポリマーからなる。様々な種類のポリビニルピロリドンは、Ｋ値によって表される溶液の粘度によって特徴付けられる。ポリビニルピロリドンは、白色から黄白色の粉末またはフレークとして存在し、および水に容易に溶解する。Ｋ値は、プラスチック業界において一般的な分類であり、およびポリマーの平均モル質量に直接的に関連する。このことは、Ｋ値から間接的に重合度、したがって鎖長を推定することを可能にする。ポビドンＫ２５、ポビドンＫ３０、またはポビドンＫ９０は市販されている。好ましくは、ポビドンＫ２５は結合剤として使用される。ポビドンＫ２５のおよその平均分子量は、２８，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）から３４，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）の間の３０，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）である。

【００９０】

好ましくは、ｐＨ調整剤は、アスコルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アジピン酸、グルタミン酸、クエン酸

、およびクエン酸水素ナトリウムからなる群から選択され、より好ましくはアジピン酸である。

【００９１】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、経口製剤を対象とし、ここで、粒子が被覆されたミニ錠剤の形態である場合、コア材料は１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤および／または充填剤を含み、ここで

結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースであり、

崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、

流動化剤はタルクであり、

ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または

充填剤はマンニトールである。

【００９２】

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩

コア材料であって、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、界面活性剤および／または充填剤を含むコア材料、

ここで、結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースであり、

崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、

流動化剤はタルクであり、ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または

充填剤はマンニトールである、および

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択され：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物、好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００９３】

より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロースであり、および前記酢酸コハク酸ヒプロメロースは、以下からなる群から選択され：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタ

クリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を指し、ここで、少なくとも１つの被覆層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む。

【００９５】

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は、

（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料、および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

コア材料は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、またはからなり、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【００９６】

好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択され：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物、および

より好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００９７】

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【００９８】

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（

１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料であって、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、および／または充填剤を含むコア材料、
ここで、結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはそれらの混合物であり、
崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、
流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物であり、
ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または
充填剤はマンニトールである、並びに
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマー、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【００９９】

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【０１００】

好ましくは、緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または流動化剤はタルクである。
したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：
（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料であって、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、および／または充填剤を含むコア材料、
ここで、結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはそれらの混合物であり、
崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、
流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物であり、
ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または
充填剤はマンニトールである、並びに
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマー、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／

または流動化剤を含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【０１０１】

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択され：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【０１０２】

したがって、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した前記経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆されたミニ錠剤の形態の複数の粒子であって、各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料であって、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含むコア材料、

ここで、結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロースであり、

崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、

流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物であり、

ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または

充填剤はマンニトールである、並びに

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマー、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、

緩衝剤は、炭酸水素アンモニウムであり、

可塑剤は、クエン酸トリエチルであり、および／または

流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物であり、

好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【０１０３】

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択され：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、Ｈ

ＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【０１０４】

好ましくは、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、

ここで各粒子は以下を含む

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩、および

結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ調整剤および／または充填剤を含む、またはからなる５０ｗｔ％から９０ｗｔ％コア材料、および

１ｗｔ％～１０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、被覆されたミニ状態の形態の各粒子は、以下を含む

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩、および

結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ調整剤および／または充填剤を含む、またはからなる５０ｗｔ％から９０ｗｔ％のコア材料、および

１ｗｔ％～１０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー。

【０１０６】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は以下を含む、またはからなる：

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

１ｗｔ％から１０ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、

１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、

１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、

１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、

０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、

０ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および

５ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物、

任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸。

【０１０７】

好ましくは、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、被覆されたミニ錠剤の形態の各粒子は以下を含む、またはからなる：

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘ

プト－２－エノエート、
以下を含むコア材料
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、および
任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸、
以下を含む少なくとも１つの被覆層
１ｗｔ％から１０ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
０ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および
５ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物。

【０１０８】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は以下を含む、またはからなる：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
１ｗｔ％から１０ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００、好ましくは、１ｗｔ％から１０％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、および０ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
３ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物、および
任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸。

【０１０９】

好ましくは、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、被覆されたミニ錠剤の形態の各粒子は以下を含む、またはからなる：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
以下を含むコア材料
２０ｗｔ％から３０ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
１ｗｔ％から１０％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から３０ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から３０ｗｔ％のマンニトール、
任意に５．０ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸、
以下を含む少なくとも１つの被覆層
１５ｗｔ％から２５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００、好ましくは、１ｗｔ％から１０％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、および０ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
０．１ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および／または
３ｗｔ％から１０ｗｔ％のタルク、二酸化ケイ素、またはそれらの混合物。

【０１１０】

より好ましくは、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は

被覆されたミニ錠剤の形態であり、および各粒子は、以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３ｗｔ％から８ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、または３ｗｔ％から８ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、および
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、および
任意に５ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸。

【０１１１】

より好ましくは、前述されるような経口製剤であり、ここで、各粒子は被覆されたミニ錠剤の形態であり、および
各粒子は以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
以下を含むコア材料
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
任意に５ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸、
以下を含む少なくとも１つの被覆層
３ｗｔ％から８ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、または３ｗｔ％から８ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、および
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素。

【０１１２】

更により好ましくは、本発明は、前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は被覆されたミニ錠剤の形態であり、および
各粒子は、以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３ｗｔ％から６ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、

０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、および
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、および
任意に６ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸、
または
各粒子は以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３ｗｔ％から６ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
０．１ｗｔ％から１．５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、および
任意に６ｗｔ％から１０．０ｗｔ％のアジピン酸。

【０１１３】

更により好ましくは、本発明は前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は被覆されたミニ錠剤の形態であり、および
各粒子は以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
以下を含むコア材料
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
任意に６ｗｔ％から１０ｗｔ％のアジピン酸、および
以下を含む少なくとも１つの被覆層
３ｗｔ％から６ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、および
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素、
または
各粒子は以下からなる：
８ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
以下を含むコア材料
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２ｗｔ％から４ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、

２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２０ｗｔ％から２６ｗｔ％のマンニトール、
任意に６ｗｔ％から１０ｗｔ％のアジピン酸、および
以下を含む少なくとも１つの被覆層
３ｗｔ％から６ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
０．１ｗｔ％から１．５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
４ｗｔ％から８ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から１．５ｗｔ％の二酸化ケイ素。

【０１１４】

最も好ましくは、本発明は前述されるような経口製剤を対象とし、ここで、各粒子は被覆されたミニ錠剤の形態であり、および
各粒子は以下からなる：
９．２２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
４．０６ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
２２．１２ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２．７７ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２３．０４ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２３．０４ｗｔ％のマンニトール、
０．６４ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
８．３ｗｔ％のアジピン酸、
０．０７ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
５．８３ｗｔ％のタルク、および
０．９２ｗｔ％の二酸化ケイ素、
または
各粒子は以下からなる：
１０．０５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
４．４２ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
２４．１２ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
３．０２ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２５．１３ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２５．１３ｗｔ％のマンニトール、
０．６９ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０８ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
６．３５ｗｔ％のタルク、および
１．０１ｗｔ％の二酸化ケイ素、
または
各粒子は以下からなる：
９．２２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３．７４ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
０．６６ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、

２２．１２ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
２．７６ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２３．０４ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２３．０４ｗｔ％のマンニトール、
０．４３ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
８．２９ｗｔ％のアジピン酸、
５．７６ｗｔ％のタルク、および
０．９２ｗｔ％の二酸化ケイ素、
または
各粒子は以下からなる：
１０．０５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
４．０８ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
０．７２ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
２４．１２ｗｔ％の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
３．０２ｗｔ％のヒドロキシプロピルセルロース、
２５．１３ｗｔ％のクロスカルメロースナトリウム、
２３．１３ｗｔ％のマンニトール、
０．４７ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
６．２８ｗｔ％のタルク、および
１．０１ｗｔ％の二酸化ケイ素。

【０１１５】

他の態様において、本発明の経口製剤は、コアペレットの形態で以下からなるコア材料を含む：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶セルロース。

【０１１６】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセル、の形態の複数の粒子であって、各粒子は
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなる：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロースコア材料、および
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【０１１７】

好ましくは、コア材料は、コアペレットの形態で微結晶セルロースからなる。
好ましくは、腸溶性被覆ポリマーは、以下を含む、またはからなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シ

ェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

【０１１８】

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択され：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を指し、ここで、粒子が被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセルの形態である場合、コア材料は、コアペレットの形態で以下からなる：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を対象とし、ここで、粒子が被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセルの形態である場合、コア材料は、コアペレットの形態で以下からなる：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶、および

ここで、コアペレットは、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に用いて被覆される。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、前述される経口製剤において、腸溶性被覆ポリマーは、コア材料を囲む被覆の外層に含まれる、またはその外層を形成する。したがって、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセルの形態での複数の粒子であって、

各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなる群から選択されるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、および微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、および

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーは、コア材料を囲む被覆の外層に含まれる、またはその外層を形成する。

【０１２２】

本明細書において記載されるコアペレットの形態でのコア材料を含む経口製剤は、少な

くとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤を更に含んでもよい。

【０１２３】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は、

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を

少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、

および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【０１２４】

好ましくは、コア材料は、微結晶セルロース、より好ましくはセレット（Ｃｅｌｌｅｔｓ）からなるコアペレットの形態である。

セレットは、１００％微結晶セルロースからなる高度に球状のコアペレットである。微結晶セルロースコアペレットのサイズは、１００μｍから２００μｍ（セレット１００）、２００μｍから３５５μｍ（セレット２００）、３５０μｍから５００μｍ（セレット３５０）、５００μｍから７１０μｍ（セレット５００）、７００μｍから１０００μｍ（セレット７００）および１０００μｍから１４０００μｍ（セレット１０００）の範囲であることができる。より好ましくは、微結晶セルロースコアペレットの粒径は、２００μｍから７１０μｍ（セレット２００、３５０、５００）、さらにより好ましくは３５０μｍから７１０μｍ（セレット３５０、５００）、および最も好ましくは５００μｍから７１０μｍ（セレット（Ｃｅｌｌｅｔ）５００）の範囲である。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を指し、ここで、コア材料は前述されるコアペレットの形態であり、コアペレットのサイズは１００μｍから１４０００μｍの範囲である。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、本発明は、経口製剤を指し、ここで、コア材料は前述されるコアペレットの形態であり、コアペレットは微結晶セルロースからなり、およびコアペレットのサイズは５００μｍから７１０μｍ（セレット５００）の範囲である。

【０１２７】

本明細書において使用される場合、着色剤は、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択される。

【０１２８】

本明細書において使用される場合、界面活性剤は、好ましくはアニオン性界面活性剤であり、アニオン性官能基、例えば、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、およびカルボン酸塩などを含む。好ましくは、アニオン性界面活性剤は、ラウリル硫酸アンモニウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ラウリル硫酸ナトリウム）、ラウレス硫酸ナトリウム、およびミレス硫酸ナトリウムを含むがこれらに限定されず、好ましくはドデシル硫酸ナトリウムであ

る。
【０１２９】
好ましくは、経口製剤は、コア材料が前述のコアペレットの形態であり、および前記経口製剤は、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤を更に含み、
ここで
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である。
【０１３０】
したがって、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。
【０１３１】
ポビドンＫ２５、ポビドンＫ３０、またはポビドンＫ９０は市販されており、および好ましくは、ポビドンＫ２５は、結合剤として使用される。ポビドンＫ２５のおよその平均分子量は、２８，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）から３４，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）の間の３０，０００ｇ／ｍｏｌ（Ｄａ）である。
【０１３２】
本明細書において記述されるコアペレットの形態でコア材料を含む経口製剤において、腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含んでもよい。
【０１３３】
したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能

な塩を少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む。

【０１３４】

好ましくは、緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクである。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は、
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は、
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含み、
ここで
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、

着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含み、
ここで、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクである。

【０１３７】

好ましくは、経口製剤であり、ここで、コア材料は、前述されるコアペレットの形態であり、結合剤、着色剤、界面活性剤、充填剤、緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含み、および
結合剤はポビドンＫ２５であり、
着色剤は二酸化チタン、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
充填剤はラクトース一水和物であり、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクである。

【０１３８】

したがって、いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は、
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含み、
ここで
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤

、および／または流動化剤を更に含み、
ここで、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクである。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

および

腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、

少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

ここで、

結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、

着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、

界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または

充填剤はラクトース一水和物であり、

ここで、コア材料は少なくとも１つの層で被覆され、

腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、

少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、複数の粒子、

ここで、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクであり、
ここで各粒子は、少なくとも１つの被覆層で被覆される。

【０１４１】

他の態様において、本発明は、前述される経口製剤を指し、ここで、各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１４２】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を指し、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、および
腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。
徐放性ポリマーは、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層の下に最初に被覆されてもよく、または、徐放性ポリマーは、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層の上に後で被覆されてもよい。

【０１４３】

好ましくは、徐放性ポリマーは、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、エチルセルロース、アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５など、およびそれらの混合物から選択される。
徐放性ポリマーがエチルセルロースの場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、可塑剤として更に含み、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。

【０１４４】

ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層の下に最初に被覆されてもよい。エチルセルロース、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層の上に後で被覆されてもよい。
徐放性ポリマーがエチルセルロースの場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、可塑剤として更に含み、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。

【０１４５】

ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００およびユードラジット（登録商標）ＲＳ１００などのアンモニオメタクリレートコポリマーは、本発明の放出調節製剤における使用に適し得る。これらのポリマーは、生理学的ｐＨ範囲全体にわたって純水、希酸、緩衝液、または消化液に不溶である。ポリマーは、ｐＨに関係なく、水および消化液中で膨潤する。膨潤した状態において、ポリマーは、その後、水および溶解した活性剤に対して透過性になる。ポリマーの透過性は、ポリマー中のアクリル酸エチル（ＥＡ）、メタクリル酸メチ

ル（ＭＭＡ）、およびメタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル（ＴＡＭＣｌ）基の比率に依存する。ＥＡ：ＭＭＡ：ＴＡＭＣ１の比率が１：２：０．２を有するこれらのポリマー（ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００）は、１：２：０．１の比率を有するこれらのポリマー（ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００）よりも透過性が高い。ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００のポリマーは、透過性の高い不溶性ポリマーである。ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００のポリマーは、透過性が低い不溶性フィルムである。

【０１４６】

アンモニオメタクリレートコポリマーは、任意の所望の比率で組み合わせることができ、および比率を修正して薬物放出速度を修正することができる。例えば、９０：１０のユードラジット（登録商標）ＲＳ１００：ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００の比率を使用することができる。代替として、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００：ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００の比率は、約１００：０から約８０：２０、または約１００：０から約９０：１０、またはそれらの間の任意の比率であることができる。当該製剤において、透過性の低いポリマーであるユードラジット（登録商標）ＲＳ１００は、一般的に、ポリマー材料の大部分を構成し、透過性の高いＲＬを備え、透過性の高いＲＬは溶質がコアに入ることができ、および溶解した医薬活性成分が制御された方法で出ることができる隙間を可能にし、作り出すことになる。

【０１４７】

アンモニオメタクリレートコポリマーを、薬物の放出において所望の遅延を達成するために、ポリマー材料内でメタクリル酸コポリマーと組み合わせることができる。約９９：１から約２０：８０の範囲のアミノメタクリレートコポリマー（例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００）対メタクリル酸コポリマーの比率を使用することができる。２種類のポリマーを、同じポリマー材料に組み合わることもでき、またはコアに適用される別個の被覆として提供することもできる。

【０１４８】

ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５およびユードラジット（登録商標）ＲＬ１００は、平均相対分子量が約１５０，０００を有するアンモニオメタクリレートコポリマー（タイプＡ）＝ポリ［エチルプロパノエート－コ（ｃｏ）－メチル２－メチルプロプ－２－エノエート－コ（ｃｏ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル－２－［（２－メチルプロプ－２－エノイル）オキシ］エタン－１－アミニウムクロリド］である。アクリル酸エチル基対メタクリル酸メチル基対メタクリル酸アンモニオ基の比率は、約１：２：０．２である。

【０１４９】

ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５およびユードラジット（登録商標）ＲＳ１００は、平均相対分子量が約１５０，０００を有するアンモニオメタクリレートコポリマー（タイプＢ）＝ポリ［エチルプロパノエート－コ（ｃｏ）－メチル２－メチルプロプ－２－エノエート－コ（ｃｏ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル－２－［（２－メチルプロプ－２－エノイル）オキシ］エタン－１－アミニウムクロリド］である。アクリル酸エチル基対メタクリル酸メチル基対メタクリル酸アンモニオ基の比率は、約１：２：０．１である。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を

少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、

および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を

少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、

および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層、および

腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、

少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、少なくとも１つの層で被覆される。

ここで、各コア材料は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、その後、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含み、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、
以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含み、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層、および
腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、
少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１５５】

好ましくは、これらの経口製剤であり、ここで、各コア材料は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される、または

ここで、各コア材料は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で最初に被覆され、続いて、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で被覆される。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を

少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶セルロース、

および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含み、および各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、

各粒子は：

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶セルロース、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、

腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、

少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤、

徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層を含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１５８】

好ましくは、これらの経口製剤であり、ここで、各コア材料は、徐放性ポリマーを含む

、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆され、または
ここで、各コア材料は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で最初に被覆され、続いて、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で被覆される。
【０１５９】
いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含み、および各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。
【０１６０】
いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶セルロース、
以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、

着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、
少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤、
徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層を含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１６１】

好ましくは、これらの経口製剤であり、ここで、各コア材料は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆され、または
ここで、各コア材料は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で最初に被覆され、続いて、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で被覆される。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を
少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、
および腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および腸溶性被覆ポリマーを含む層は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含み、
ここで、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクであり、
および
各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆され、好ましくは、徐放性ポリマーは、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、エチルセルロース、アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット

（登録商標）ＲＳ１２．５、およびそれらの混合物などから選択される。
徐放性ポリマーがエチルセルロースの場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は可塑剤として更に含まれ、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。
【０１６３】
いくつかの実施形態において、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した経口製剤は、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは微結晶セルロース、
以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と共に含む、
ここで、
結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドン）であり、
着色剤は二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、
腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層、
少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤、
ここで、
緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルクである、
徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層を含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。
【０１６４】
好ましくは、これらの経口製剤であり、ここで、各コア材料は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆され、または
ここで、各コア材料は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で最初に被覆され、続いて、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で被覆される。
【０１６５】
好ましくは、本明細書において開示される経口製剤であり以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、ここで、
各粒子は以下を含む：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

３０ｗｔ％から５５ｗｔ％のコア材料、酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロースからなるコア材料、好ましくは微結晶セルロース、および
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への化合物１の選択的送達に適合した経口製剤を対象とし、以下を含む、またはからなる：
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子であって、
各粒子は：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー、
３０ｗｔ％から５５ｗｔ％のコア材料、以下からなるコア材料、酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、および好ましくは微結晶セルロースを含む、複数の粒子、
ここで、各粒子は、徐放性ポリマーを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１６７】

好ましくは、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、
ここで、
各粒子は以下を含む：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
３０ｗｔ％から５５ｗｔ％のコア材料、および
１５ｗｔ％から３０ｗｔ％の腸溶性被覆ポリマー、および
０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％の徐放性ポリマー。

【０１６８】

好ましくは更に、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、
ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、
各粒子は以下を含む：
５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロース、
１５ｗｔ％から２５ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、
１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および

任意に、０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、および／または
０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のＨＰＭＣ。

【０１６９】

好ましくは、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、

各粒子は以下を含む：

コア材料として３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア、

１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、

任意に、０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層

１５ｗｔ％から２５ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、

１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および

０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、

および／または

以下を含む、またはからなる被覆層

徐放性ポリマーとして０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のＨＰＭＣ、 ここで、各粒子は、ＨＰＭＣＡＳを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆され、および、ＨＰＭＣを含む、またはからなる被覆層で更に被覆される。

【０１７０】

好ましくは、各コア材料が、ＨＰＭＣを含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、ＨＰＭＣＡＳを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される場合である。

【０１７１】

好ましくは更に、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、

各粒子は以下を含む：

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア、

１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００および０ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、

１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、

１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、

０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、

１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および／または

任意に、０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のエチルセルロース、およびＰＥＧ、好ましくは、ＰＥＧは、マクロゴール（登録商標）６０００である。

【０１７２】

好ましくは、各コア材料が、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００およびユードラジット（登録商標）Ｓ１００を含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、エチルセルロースおよびＰＥＧを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される場合である。

【０１７３】

好ましくは更に、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、

ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、

各粒子は以下を含む：

コア材料として３０ｗｔ％から４５ｗｔ％の微結晶セルロースコア、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの層

５ｗｔ％から１５ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

１０ｗｔ％から２０ｗｔ％のラクトース一水和物、

０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、

以下を含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層

１５ｗｔ％から３０ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００および

０ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、

１０ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、

１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および／または

任意に、

０．１ｗｔ％から２．０ｗｔ％のエチルセルロース、およびＰＥＧを含む、またはからなる被覆層、好ましくは、ＰＥＧは、マクロゴール（登録商標）６０００である。

【０１７４】

好ましくは、各コア材料が、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００およびユードラジット（登録商標）Ｓ１００を含む、またはからなる被覆層で最初に被覆され、続いて、エチルセルロースおよびＰＥＧを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で更に被覆される場合であり、好ましくは、ＰＥＧは、マクロゴール（登録商標）６０００である。

【０１７５】

好ましくは更に、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、

ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、

前記各粒子は以下からなる：

７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、

１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１４ｗｔ％から１８ｗｔ％のラクトース一水和物、

１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、

０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、

１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および

０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、

または

前記粒子は以下からなる：

７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、
１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
１２ｗｔ％から１６ｗｔ％のラクトース一水和物、
１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、および
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、
または
前記粒子は以下からなる：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３７ｗｔ％から４１ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、
１５ｗｔ％から１９ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、
１３ｗｔ％から１７ｗｔ％のラクトース一水和物、
１１ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のポビドンＫ２５、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．１ｗｔ％から１．０ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および
０．５ｗｔ％から２．０ｗｔ％のＨＰＭＣ、
または
前記粒子は以下からなる：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３３ｗｔ％から３７ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、
２０ｗｔ％から２４ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、および３ｗｔ％から５ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
１２ｗｔ％から１６ｗｔ％のラクトース一水和物、
１２ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、および
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
または
前記粒子は以下からなる：
７ｗｔ％から１２ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３５ｗｔ％から３９ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット２００）、
２３ｗｔ％から２７ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
１０ｗｔ％から１４ｗｔ％のラクトース一水和物、
１２ｗｔ％から１５ｗｔ％のタルク、
１．０ｗｔ％から３．０ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％のエチルセルロース、および

０．０１ｗｔ％から０．５ｗｔ％のマクロゴール（登録商標）６０００。

【０１７６】

好ましくは更に、本明細書において記述される経口製剤であり、以下からなる：被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の複数の粒子、

ここで、コア材料は、コアペレットの形態であり、微結晶セルロースからなり、

前記粒子は以下からなる：

９．８０ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３９．１９ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、

１７．５７ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１５．５８ｗｔ％のラクトース一水和物、

１３．１１ｗｔ％のタルク、

１．６７ｗｔ％のポビドンＫ２５、

２．７６ｗｔ％のクエン酸トリエチル、および

０．３３ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、

または

前記粒子は以下からなる：

９．８０％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３９．１９ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、

１７．５７ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１４．４０ｗｔ％のラクトース一水和物、

１３．１１ｗｔ％のタルク、

１．４９ｗｔ％のポビドンＫ２５、

２．７６ｗｔ％のクエン酸トリエチル、

１．３５ｗｔ％のドデシル硫酸ナトリウム、および

０．３３ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、

または

前記粒子は以下からなる：

９．６８ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、

３８．７０ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、

１７．５７ｗｔ％のＨＰＭＣＡＳ、

１５．３８ｗｔ％のラクトース一水和物、

１３．０１ｗｔ％のタルク、

１．６４ｗｔ％のポビドンＫ２５、

２．７６ｗｔ％のクエン酸トリエチル、

０．３３ｗｔ％の炭酸水素アンモニウム、および

０．９２ｗｔ％のＨＰＭＣ、

または

前記粒子は以下からなる：

８．８９ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）

－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３４．７５ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、
２１．４４ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、および３．７８ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、
１３．８１ｗｔ％のラクトース一水和物、
１３．５５ｗｔ％のタルク、および
２．５５ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
または
前記粒子は以下からなる：
７．９３ｗｔ％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、
３７．５８ｗｔ％の微結晶セルロースコア（セレット５００）、
２４．８６ｗｔ％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、
１２．６１ｗｔ％のラクトース一水和物、
１３．０１ｗｔ％のタルク、
２．４８ｗｔ％のクエン酸トリエチル、
０．１２ｗｔ％のエチルセルロース、および
０．０６ｗｔ％のマクロゴール（登録商標）６０００。

【０１７７】

いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に記述される本発明の経口製剤のいずれかにおいて、腸溶性被覆ポリマーは、ｐＨ５．０から７．５、好ましくは５．０から７．０、より好ましくは５．５から７．０、最も好ましくは５．５から６．８の範囲のｐＨ値で溶解される。

【０１７８】

いくつかの好ましい実施形態では、本明細書に記述される本発明の経口製剤のいずれかにおいて、各粒子のサイズは０．５ｍｍから５ｍｍの範囲である。被覆されたミニ錠剤は、好ましくは１ｍｍから４ｍｍのサイズである。　被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態の経口製剤は、各粒子のサイズが０．５ｍｍから１．３ｍｍ、好ましくは０．６ｍｍから１．２ｍｍ、より好ましくは０．７ｍｍから１．１ｍｍ、より好ましくは０．８ｍｍから１．０ｍｍの範囲である。

【０１７９】

いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に記述される本発明の経口製剤のいずれかにおいて、複数の粒子は、カプセル、サシェ、またはスティックパックに含まれる、または錠剤として形成される。したがって、本発明の経口製剤は、カプセル、サシェ、またはスティックパック、または錠剤の形態である。

［指示］

【０１８０】

驚くべきことに、本発明の経口固体製剤は、胃耐性を示し、および（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物または薬学的に許容可能な塩を、胃と十二指腸を通る（ｐａｓｓ）または通過する（ｔｒａｎｓｉｔ）のに必要な一定の遅延時間の後に回腸で放出することを明らかにした。

【０１８１】

回腸での局所的利用可能性を確実にするために、薬物の放出は、すでに空腸で開始するべきである。記述された放出プロファイルを利用して胃耐性経口固体製剤も、遅延放出剤

形として分類されることが多い。遅延放出剤形は、薬物放出のための特定のトリガー、例えば、標的ｐＨ値または酵素などを必要とする。時間依存性の放出も、遅延を促進するための選択肢である。本発明に係る好ましい実施形態は、特定のｐＨ値に達した後に空腸および回腸内で薬物を放出する経口固体剤形を指す。放出を引き起こすｐＨ値は、６．２から６．８の範囲であるべきである。

【０１８２】

遅延放出に適した経口固体製剤は、錠剤などの単一ユニットの非崩壊性剤形、または複数ユニットのペレットシステムもしくはＭＵＰＳとしても知られる複数ユニットの顆粒／ペレット／ビーズを含む崩壊性剤形のいずれかを含むことができる。本発明に係る実施形態は、好ましくは、比較的高い粒子表面にわたって薬物の均一な分布、およびユニットをさまざまな異なる用量強度に柔軟に変える可能性によって、非崩壊性剤形に勝るいくつかの利点、例えば、用量ダンピングのリスクが低い絶食時および摂食時の胃内での予測可能な滞留時間、信頼できるロバストな放出パターンなどを提供する多粒子剤形である。本明細書において使用される用語、顆粒／ペレット／ビーズは、約０．２から約１．８ｍｍ、好ましくは約０．５から約１．５ｍｍの範囲の直径を有する比較的小さな球状粒子を指し、球状粒子は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはその鏡像異性体、溶媒和物、水和物または薬学的に許容可能な塩、および適切な賦形剤を含む。

【０１８３】

本発明に係る一実施形態は、線維狭窄性クローン病の予防および／または治療における使用のための全身性製剤に関し、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、全身性製剤は経腸製剤の形態である。

【０１８４】

経腸製剤は、薬物放出を調整する、すなわち、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、回腸の近位および遠位まで送達するための経口固体製剤であることが好ましい。回腸標的化は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩の小腸の所定の部分での局所利用可能性および局所作用を促進し、胃腸管の上部（すなわち、胃および十二指腸）での早期放出を回避するための経口製剤の特性を指す。

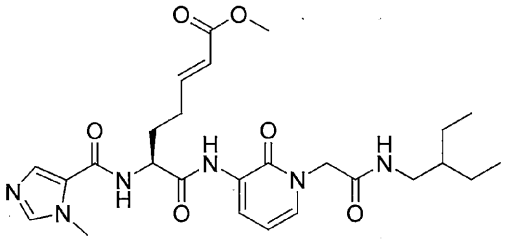
【０１８５】

いくつかの実施形態において、本発明は、腸線維症の予防および／または治療における使用のための本発明の経口製剤を対象とする。

【０１８６】

好ましくは、腸線維症の予防および／または治療における使用のために、経口製剤は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩の空腸内での放出を開始し、回腸内で放出が完了するように適合される。

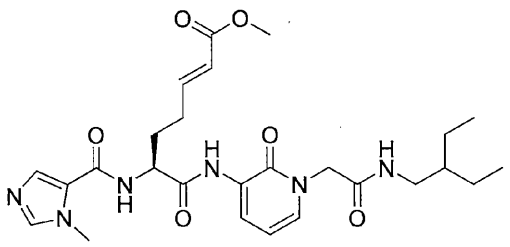
【０１８７】
好ましくは、経口製剤は、線維狭窄性クローン病の予防および／または治療に有用である。
［調製方法］
【０１８８】
他の態様において、本発明は、上述の経口製剤の調製方法を指し、以下を含む：
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、以下を含む
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート
【０１８９】
【化１３】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料、
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【０１９０】
任意に、調製方法は、ステップＣ）をさらに含む：
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【０１９１】
いくつかの実施形態において、ステップＡ）－ステップＢ）－ステップＣ）を実行する。代替として、ステップＡ）－ステップＣ）－ステップＢ）を実行することもできる。
したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、上述の経口製剤の調製方法を指し、以下を含む：
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、以下を含む
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート
【０１９２】

【化１４】



（Ｉ）

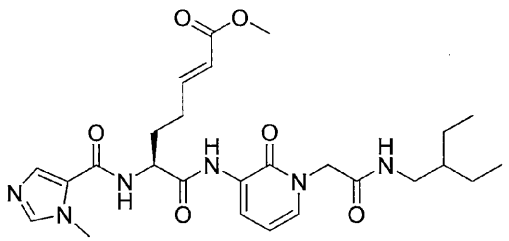
またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料、
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること、および
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０１９３】

代替として、上述の経口製剤の調製方法は、以下を含む
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、以下を含む
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

【０１９４】

【化１５】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料、
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること、および
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０１９５】

好ましくは、本発明に係る方法において、粒子が被覆されたミニ錠剤の形態である場合、コア材料は、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含む。ｐＨ調節剤は、任意に使用され得る。
より好ましくは、コア材料は、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含み、および
結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドンＫ２５、またはそれらの混合物であり、
崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、
流動化剤はタルクであり、および／または
充填剤はマンニトール、ラクトース一水和物、またはそれらの混合物である。

【０１９６】

更により好ましくは、コア材料は、１つ以上の結合剤、崩壊剤、流動化剤、ｐＨ－調整剤、および／または充填剤を含み、および

結合剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドンＫ２５、またはそれらの混合物であり、

崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、

流動化剤はタルクであり、

ｐＨ－調整剤はアジピン酸であり、および／または

充填剤はマンニトール、ラクトース一水和物、またはそれらの混合物である。

【０１９７】

他の態様において、本発明は、コアペレットの形態で以下からなるコア材料を含む経口製剤の調製方法を対象とする：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、好ましくは、微結晶性コルロース。

【０１９８】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物の小腸への薬物の選択的送達に適合した以下を含む、またはからなる経口製剤の調製方法を指し：

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、または被覆されたミニカプセル、の形態の複数の粒子であって、各粒子は：

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、または式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプン加水分解物、シリカ、または微結晶セルロース、および

腸溶性被覆ポリマーを含む、複数の粒子、

ここで、各粒子は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる少なくとも１つの被覆層で被覆される。

好ましくは、コア材料は、コアペレットの形態で微結晶セルロースからなる。

【０１９９】

したがって、本発明は、前記経口製剤の調製方法を指し、

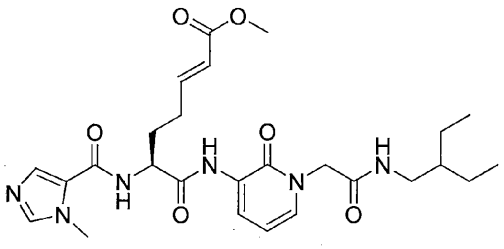
以下を含む：

ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は以下を含む

式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート

【０２００】

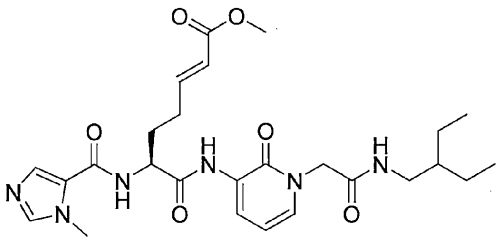
【化１６】



(I)

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および

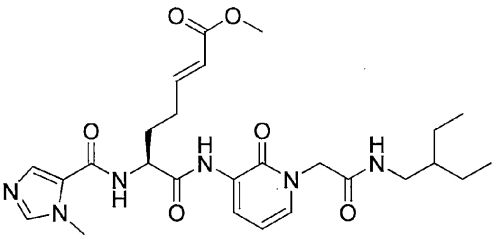
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、および、
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【０２０１】
任意に、調製方法は、ステップＣ）を更に含む：
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【０２０２】
いくつかの実施形態において、ステップＡ）－ステップＢ）－ステップＣ）を実行する。代替として、ステップＡ）－ステップＣ）－ステップＢ）を実行することもできる。
したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、上述の経口製剤の調製方法を指し、以下を含む：
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、以下を含む
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート
【０２０３】
【化１７】



(I)

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および
コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること、および
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。
【０２０４】
代替として、上述の経口製剤の調製方法は、以下を含む
ステップＡ）複数の粒子を、被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセル、または被覆されたミニ錠剤の形態で調製すること、ここで各粒子は、以下を含む
式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート
【０２０５】

【化１８】



(I)

またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、および

コア材料であって、コアペレットの形態で以下からなるコア材料：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、

ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること、および

ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０２０６】

好ましくは、コア材料は、コアペレットの形態で酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロースからなり、コア材料は（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、そのエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩で、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に被覆される。

【０２０７】

ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）は、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層の下に最初に被覆され得る。続いて、エチルセルロース、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５を、腸溶性被覆ポリマーを含む、またはからなる被覆層上に被覆してもよい。

徐放性ポリマーがエチルセルロースである場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を可塑剤として更に含み、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。

【０２０８】

したがって、ステップＡ）を、以下のステップＡ－１）およびＡ－２）で置き換えてもよく、および本発明の経口製剤を以下のように調製することができる、

ステップＡ－１）複数のコアペレットの形態で以下からなるコア材料を提供すること：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、

ステップＡ－２）式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に含む溶液で被覆し、

被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態で複数の粒子を得ること、

ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること、および任意に

ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０２０９】

代替として、本発明の経口製剤を以下のように調製することができる、

ステップＡ－１）複数のコアペレットの形態で以下からなるコア材料を提供すること：酒石酸、ラクトース、糖、コーンスターチ、デンプンヒドロキシレート、シリカ、または微結晶セルロース、
ステップＡ－２）式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に含む溶液で被覆し、
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態で複数の粒子を得ること、
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること、および
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０２１０】

好ましくは、ステップＡ－１）において、コア材料は、コアペレットの形態であり微結晶セルロースからなり、より好ましくは、微結晶セルロースコアペレットの粒径は、１００μｍから３５５μｍの範囲である（セレット１００、セレット２００）。

【０２１１】

したがって、ステップＡ）は、次のステップＡ－１）およびＡ－２）で置き換えられてもよく、本発明の経口製剤を、以下のように調製することができる、
ステップＡ－１）複数のコアペレットの形態で、微結晶セルロース、より好ましくはセレット１００、セレット２００、セレット３５０、またはセレット５００からなるコア材料を提供すること、
ステップＡ－２）式（Ｉ）の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、式（Ｉ）のエナンチオマー、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの結合剤、着色剤、流動化剤、界面活性剤および／または充填剤と一緒に含む溶液で被覆し、
被覆された顆粒、被覆されたペレット、被覆されたビーズ、被覆されたミニカプセルの形態で複数の粒子を得ること、
ステップＢ）腸溶性被覆ポリマーを含む少なくとも１つの被覆溶液で各粒子を被覆すること、および任意に
ステップＣ）徐放性ポリマーを含む被覆溶液で各粒子を被覆すること。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、上述の方法において、
結合剤はポビドンＫ２５であり、
着色剤は、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、カルナバワックス、およびそれらの混合物から選択され、
界面活性剤はドデシル硫酸ナトリウムである。
流動化剤はタルクであり、および／または
充填剤はラクトース一水和物である、

【０２１３】

いくつかの実施形態において、上述される方法のステップＢ）において、１つ以上の被覆溶液は、少なくとも１つの緩衝剤、可塑剤、および／または流動化剤を更に含む。
好ましくは、緩衝剤は炭酸水素アンモニウムであり、
可塑剤はクエン酸トリエチルであり、および／または
流動化剤はタルク、二酸化ケイ素、およびそれらの混合物である。

【０２１４】

いくつかの好ましい実施形態において、上述される方法のステップＢ）において、腸溶性被覆ポリマーは、以下からなる群から選択される：メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸－アクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、および前記腸溶性被覆ポリマーの２つ以上の混合物。

酢酸コハク酸ヒプロメロースは、好ましくは、以下からなる群から選択される：酢酸コハク酸ヒプロメロースＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、および／またはメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーは、以下からなる群から選択される：ユードラジット（登録商標）Ｌ１００、ユードラジット（登録商標）Ｓ１００、およびそれらの混合物。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、上述される方法のステップＢ）において、水、または水とイソプロピルアルコールとの混合物を、１つ以上の被覆溶液を調製するために使用する。

【０２１６】

いくつかの好ましい実施形態において、上述される方法のステップＣ）において、徐放性ポリマーは、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、エチルセルロース、アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５、またはそれらの混合物などから選択され、好ましくはヒプロメロース（ＨＰＭＣ）である。

【０２１７】

徐放性ポリマーがエチルセルロースである場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を、可塑剤としてさらに含み、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。

【０２１８】

ステップＣ）がステップＢ）の後に行われる場合、被覆溶液は、エチルセルロース、アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１００、ユードラジット（登録商標）ＲＬ１２．５、ユードラジット（登録商標）ＲＳ１２．５など、またはそれらの混合物から選択される徐放性ポリマーを含み、好ましくは、エチルセルロース、およびそれらの混合物である。徐放性ポリマーがエチルセルロースである場合、任意にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を、可塑剤として更に含み、好ましくはマクロゴール（登録商標）６０００である。

【０２１９】

ステップＣ）がステップＢ）の前に行われる場合、被覆溶液は徐放性ポリマーとしてヒプロメロース（ＨＰＭＣ）を含む。

【０２２０】

本発明に係る実施形態は、流動床システムにおける連続２ステップ被覆工程によって得られる遅延放出顆粒／ペレット／ビーズを指す。不活性スターター顆粒／ペレット／ビーズを、コーターの流動床に移動させ、および被覆溶液または供給溶液を用いてスプレーする。不活性スターター顆粒／ペレット／ビーズは、被覆用および積層用の中性の均一な球状物質である。球状物質は、様々なサイズであるが再現可能なサイズで入手可能である。不活性スターター顆粒／ペレット／ビーズは、酒石酸コアペレット、ラクトースコアペレット、糖コアペレット、シリカコアペレット、および微結晶セルロースコアペレットを含

む。好ましくは、コアペレットは微結晶セルロースペレットである。微結晶セルロースコアペレットのサイズは、１００μｍから２００μｍ（セレット１００）、２００μｍから３５５μｍ（セレット２００）、３５０μｍから５００μｍ（セレット３５０）、５００μｍから７１０μｍ（セレット５００）、７００μｍから１０００μｍ（セレット７００）、および１０００μｍから１４００μｍ（セレット１０００）の範囲であることができる。好ましくは、微結晶セルロースのコアペレットの粒径は５００μｍから７１０μｍ（セレット５００）の範囲である。より好ましくは、微結晶セルロースコアペレットの粒径は、２００μｍから７１０μｍ（セレット２００、３５０、５００）の範囲であり、更により好ましくは３５０μｍから７１０μｍ（セレット３５０、５００）の範囲であり、および最も好ましくは５００μｍから７１０μｍ（セレット５００）の範囲である。

【図面の簡単な説明】

【０２２１】

【図１】遅延放出顆粒からの化合物１（５０ｍｇ）のインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）溶解プロファイルを示す。３５％ＨＰＣＭＡＳを有する薬物層状顆粒は、ＨＰＣＭＡＳ－ＨＦを意味し、および３５％ユードラジット（登録商標）Ｌ／Ｓを有する薬物層状顆粒は、ユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００を指す。

【発明を実施するための形態】

【０２２２】

［実施例］

【０２２３】

調製手順

１．調製方法１

１．１．顆粒／ペレット／ビーズの調製：

１つ以上の被覆を、流動床内で中性コアペレット上に積層することができる。このプロセス中に、各被覆はペレットの表面に付着する薄いフィルムまたは層を形成する。各層は、顆粒／ペレット／ビーズに特定の機能、例えば、層状、密封、保護、放出制御、味マスキング、または飲み込みやすさの改善など、を提供することができる。好ましい実施形態において、不活性コアペレットは、薬物層状ペレットを得るために、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、結合剤、充填剤、および潤滑剤／流動化剤を用いて層状にされる。不活性コアペレットは、溶質２５％ｗ／ｗ対溶媒７５％ｗ／ｗの好ましい比率で溶質および溶媒からなる被覆溶液、または供給溶液を用いて噴霧される。溶質は、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、結合剤として使用されるポビドンＫ２５、充填剤として使用されるラクトース一水和物、および潤滑剤／流動化剤として使用されるタルクを、約２８％の（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、５％のポビドンＫ２５、４５％のラクトース一水和物、および２３％のタルクの好ましい比率で含む。

【０２２４】

噴霧溶液または供給溶液の溶媒は、イソプロピルアルコールと精製水を２０％ｗ／ｗ（イソプロピルアルコール）対８０％ｗ／ｗ（精製水）の二成分混合物である。被覆ステップの後、ペレットの質量は約９０％増加しており（重量増加）、および顆粒／ペレット／ビーズの薬物（化合物１）濃度は、約１３２ｍｇ／ｇ（すなわち、１３．２％）である。

薬物層状顆粒／ペレット／ビーズの定量的概要を以下に示す：

【０２２５】

【表２】

溶媒：			溶質：	
イソプロピルアルコール	２０．４％		化合物１	２８．１％
精製水	７９．６％		ポビドンＫ２５	４．８％
			タルク	２２．５％
			ラクトースー水和物	４４．７％
↓			↓	
被覆溶液：				
化合物１		７．０％		
ポビドンＫ２５		１．２％		
タルク		５．６％		
ラクトースー水和物		１１．１％		
イソプロピルアルコール		５８．８％		
精製水		１５．３％		
↓				
化合物１顆粒／ペレット／ビーズ：				
セレット５００		５２．９％		
化合物１		１３．２％		
ポビドンＫ２５		２．２％		
タルク		１０．６％		
ラクトースー水和物		２１．０％		
↓				
化合物１濃度：		１３．２％または１３２．２ｍｇ／ｇ		
重量増加：		９０％		

【０２２６】

薬物層状顆粒／ペレット／ビーズを、化学的または物理的ストレスの粒子の表面を保護するためのシール層、または味のマスキングまたはペレットの飲み込みやすさを改善する層で更に被覆することができる。通常、賦形剤、例えば、セルロースの誘導体、セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＭＰＣ）など、合成ポリマー、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、または他のポリサッカリド、およびアミノメタクリレートコポリマーなどを使用する。被覆は、着色剤、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）、または水和酸化第二鉄、ラクトースー水和物、および、またはカルナバワックスなどを更に含むことができる。当該層状顆粒／ペレット／ビーズを、必要な量のペレットをハードカプセルにカプセル化することによって、または必要な量のペレットをサシェまたはスティックパックに充填することによって、異なる用量強度で提供することができる。これらの製品は、速効型、従来型、または即時放出型の剤形である。

【０２２７】

好ましくは、薬物層状顆粒／ペレット／ビーズは、必要な遅延放出プロファイルを得るために、放出調節ポリマーの少なくとも１つで更に被覆され、放出調節ポリマーは、酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒプロメロース、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸

メチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、シェラック、またはそれらの混合物からなる群から選択される。被覆は、緩衝剤、可塑剤、流動化剤／潤滑剤、および着色剤、例えば、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）または水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、および、またはカルナバワックスなどを更に含むことができる。特に好ましくは、様々な等級で入手可能な酢酸コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）の腸溶性被覆ポリマーであり、例えば、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＧ、およびそれらの混合物など、好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＭＰ、より好ましくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、およびメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーを、単独で、または様々な濃度で組み合わせたものである。これらの被覆は、緩衝剤、可塑剤、流動化剤／潤滑剤、および着色剤、例えば、二酸化チタン、酸化鉄（ＩＩＩ）、酸化鉄（ＩＩ、ＩＩＩ）または水和酸化第二鉄、ラクトース一水和物、および、またはカルナバワックスなどを更に含むこともできる。

【０２２８】

１．２．腸溶性ポリマーで被覆された顆粒／ペレット／ビーズの調製：

【０２２９】

１．２．１ＨＰＭＣＡＳ被覆された顆粒／ペレット／ビーズの調製

薬物層状ペレットを、溶質１０％ｗ／ｗ対溶媒９０％ｗ／ｗの好ましい比率の溶質および溶媒からなる被覆溶液または供給溶液で被覆する。溶質は、腸溶性ポリマーとして使用されるＨＰＭＣＡＳ、緩衝剤として使用される炭酸水素アンモニウム（NH_4HCO_3）、可塑剤として使用されるクエン酸トリエチル、および流動化剤／潤滑剤として使用されるタルクの４成分混合物を、約６８％のＨＰＭＣＡＳ、２％の炭酸水素アンモニウム、１１％のクエン酸トリエチル、および２０％のタルクの好ましい比率で含む。噴霧溶液または供給溶液の溶媒は、精製水である。被覆ステップ後に、ペレットの質量は２５％から４０％（好ましくは３５％）増加しており、顆粒／ペレット／ビーズにおける薬物（化合物１）濃度は、約９８ｍｇ／ｇ（すなわち、９．８％）である。本実施形態で得られた粒子は、約０．９ｍｍの平均直径を有する。腸溶性層状薬物顆粒／ペレット／ビーズの定量的概要を以下に示す：

【０２３０】

【表３】

溶媒：		溶質：	
精製水	１００．０％	ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	６７．８％
		NH_4HCO_3	１．３％
		クエン酸トリエチル	１０．６％
		タルク	２０．３％
↓		↓	
被覆溶液：			
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	６．９％		
炭酸水素アンモニウム	０．１％		
クエン酸トリエチル	１．１％		
タルク	２．１％		
水	８９．９％		
↓			
腸溶性被覆、または遅延放出被覆された化合物１顆粒／ペレット　／ビーズ：			
化合物１ 顆粒／ペレット／ビーズ	７４．１％		
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	１７．６％		
NH_4HCO_3	０．３％		
クエン酸トリエチル	２．８％		
タルク	５．３％		
↓			
化合物１濃度：	９．８％または９７．９ｍｇ／ｇ		
重量増加：	３５％		

【０２３１】

驚くべきことに、ＨＰＭＣＡＳで被覆される化合物１層状ペレットの放出プロファイルは、被覆による潜在的な重量増加の変動に対して非常に頑丈であるだけでなく、腸内に存在する可能性のある潜在的なｐＨ変動に対しても非常に頑丈であることが示されている。ｐＨ６．０から６．８のｐＨ範囲内で、実施形態は、非常に再現可能な動態で一貫して薬物を放出する。５分から１０分の遅延時間（ｌａｇ　ｔｉｍｅ）または遅延の後、顆粒／ペレット／ビーズからの薬物放出は速く、さらに１０分後にプラトーに達する。したがって、回腸に入るとき、化合物１の１００％が局所作用に利用可能であるはずである。

【０２３２】

１．２．２ユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００被覆された顆粒／ペレット／ビーズの調製

薬物層状ペレットは、溶質および溶媒からなる被覆溶液、または供給溶液を用いて、１５％ｗ／ｗの溶質対８５％ｗ／ｗの溶媒の好ましい比率で被覆される。溶質は、腸溶性ポリマーとして使用されるユードラジット（登録商標）Ｌ１００およびユードラジット（登録商標）Ｓ１００、可塑剤として使用されるクエン酸トリエチル、および流動化剤／潤滑剤として使用されるタルクの４成分混合物を、６３％のユードラジット（登録商標）Ｌ１００、１１％のユードラジット（登録商標）Ｓ１００、７％のクエン酸トリエチル、および１９％のタルクの好ましい比率で含む。噴霧溶液または供給溶液の溶媒は、９２％ｗ／ｗ（イソプロピルアルコール）対８％ｗ／ｗ（精製水）の比率のイソプロピルアルコールと精製水との２成分混合物である。被覆ステップ後、ペレットの質量は、４５％増加しており（重量増加）、および顆粒／ペレット／ビーズの薬物濃度は約９１ｍｇ／ｇ（すなわ

ち９．１％）である。実施形態における得られた粒子は、約０．９の範囲の平均直径を有する。腸溶性層状薬物顆粒／ペレット／ビーズの定量的概要を以下に示す。

【０２３３】

【表４】

溶媒：			溶質：	
イソプロピルアルコール	９２．２％		ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	６２．５％
精製水	７．８％		ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	１１．０％
			クエン酸トリエチル	７．３％
			タルク	１９．２％
↓			↓	
被覆溶液：				
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	９．５％			
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	１．７％			
クエン酸トリエチル	１．１％			
タルク	２．９％			
イソプロピルアルコール	７８．２％			
水	６．６％			
↓				
腸溶性被覆、または遅延放出被覆された化合物１顆粒／ペレット／ビーズ				
化合物１ 顆粒／ペレット／ビーズ	６９．０％			
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	１９．４％			
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	３．４％			
クエン酸トリエチル	２．３％			
タルク	６．０％			
↓				
化合物１濃度：	９．１％または９１．２ｍｇ／ｇ			
重量増加：	４５％			

【０２３４】

ユードラジット（登録商標）Ｌ１００およびユードラジット（登録商標）Ｓ１００の使用は、粒子が化合物１を胃腸管の下部に送達できるようにする。体重の増加に応じて、遅延時間、または遅延は、１５分から３０分に増加する可能性がある。このことは、顆粒／ペレット／ビーズが空腸で薬物放出を開始し、回腸で放出を完了することを可能にする。必要な遅延時間を調整するための好ましい重量増加は、３５％から５５％の範囲である。

【０２３５】

当該腸溶性層状薬物顆粒／ペレット／ビーズは、必要な量のペレットをハードカプセルにカプセル化することによって、または必要な量のペレットをサシェまたはスティックパックに充填することによって、異なる用量強度で提供することができる。これらの製品は遅延放出剤形である。

【０２３６】

２．調製方法２

【０２３７】

２．１ミニ錠剤の調製

化合物１は、被覆されたミニ錠剤に製剤化される。被覆オプションは球状多粒子について説明されたものと同じであるが、ミニ錠剤の製造は、様々な操作、例えば、混合、造粒、および圧縮などを適用する。好ましい実施形態において、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩、結合剤として使用される低置換度のヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤として使用されるクロスカルメロースナトリウム、および充填剤として使用されるマンニトールは、ふるいにかけられ、および適切な造粒機で予混合される。粉末ブレンドは、エタノール９６％中にヒドロキシプロピルセルロースを有する溶液をゆっくりと添加することによって湿式造粒される。その後、湿った顆粒を、所望の顆粒構造に達するまで混合する。その後、湿った顆粒を湿式ふるい分けし（ｗｅｔ－ｓｉｅｖｅｄ）、続いて必要な乾燥減量に達するまで７０℃±５℃で乾燥する。乾燥した顆粒をふるいにかけ、ふるいにかけられたアジピン酸および二酸化ケイ素と混合する。タルクの添加後、最終ブレンドを、マルチチップ（ｍｕｌｔｉ－ｔｉｐ）ミニ錠剤パンチを使用してミニ錠剤に圧縮する。結果的に得られた錠剤の重量は、約１３ｍｇである。実施形態における定性的および定量的な組成を以下に示す：

【０２３８】

【表５】

粉末ブレンド：			造粒液：
化合物１	１１．２％		ヒドロキシプロピルセルロース	１４．６％
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	２８．６％		エタノール９６％	８５．４％
クロスカルメロースナトリウム	２９．８％		
マンニトール	２９．８％		
	↓		↓
造粒物：			
化合物１	１１．２％		
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	２７．０％		
クロスカルメロースナトリウム	２８．１％		
マンニトール	２８．１％		
ヒドロキシプロピルセルロース	５．６％		
↓			
最終ブレンド			
造粒物	８５．６％		
アジピン酸	８．７％		
タルク	４．８％		
二酸化ケイ素	１．０％		
↓			
ミニ錠剤			
ミニ錠剤質量：	１２．９　ｍｇ		
質量１２．８７ｍｇのミニ錠剤１個は、１．２５ｍｇの化合物１を含み、または１０ｍｇの用量の化合物１は、８個のミニ錠剤を必要とする			

【０２３９】

２．２腸溶性ポリマー被覆ミニ錠剤の調製

顆粒／ペレット／ビーズについて記述されたように、ミニ錠剤は、所望の遅延放出特性を達成するために、ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ、またはユードラジット（登録商標）Ｌ１００とユードラジット（登録商標）Ｓ１００との混合物で被覆することもできる。フィルム被覆されたミニ錠剤の定性的および定量的な組成を以下に示す。

ａ）ＨＰＭＣＡＳ

【０２４０】

【表６】

溶媒：			溶質：	
精製水	１００．０％		ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	６７．６％
			炭酸水素アンモニウム	１．５％
			クエン酸トリエチル	１０．６％
			タルク	２０．３％
↓			↓	
被覆溶液：				
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	６．９％			
炭酸水素アンモニウム	０．２％			
クエン酸トリエチル	１．１％			
タルク	２．１％			
水	８９．８％			
↓				
腸溶性または遅延放出被覆された化合物１ミニ錠剤：				
化合物１ミニ錠剤	６６．４％			
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	２２．７％			
炭酸水素アンモニウム	０．５％			
クエン酸トリエチル	３．６％			
タルク	６．８％			
↓				
化合物１濃度：	６．４％または６３．８ｍｇ／ｇ			
重量増加：	５０％			

【０２４１】

ｂ）ユードラジット（登録商標）Ｌ１００およびユードラジット（登録商標）Ｓ１００

【０２４２】

【表７】

溶媒：			溶質：	
イソプロピルアルコール	９２．２％		ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	６２．５％
精製水	７．８％		ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	１１．１％
			クエン酸トリエチル	７．２％
			タルク	１９．２％
↓			↓	
被覆溶液：				
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	９．５％			
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	１．７％			
クエン酸トリエチル	１．１％			
タルク	２．９％			
イソプロピルアルコール	７８．２％			
水	６．６％			
↓				
腸溶性被覆または遅延放出被覆された化合物１ミニ錠剤：				
化合物１ミニ錠剤	６６．４％			
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	２１．０％			
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	３．７％			
クエン酸トリエチル	２．４％			
タルク	６．５％			
↓				
化合物１濃度：	６．４％または６３．８ｍｇ／ｇ			
重量増加：	５０％			

【０２４３】

ミニ錠剤は、ホットメルト押し出しによって得ることもできる。好ましい実施形態において、（Ｓ，Ｅ）－メチル－７－（１－（２－（２－エチルブチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプト－２－エノエート、またはそのエナンチオマー、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を、コポビドン（１－ビニル－２－ピロリドンと酢酸ビニルとを質量比６：４で有するコポリマー）と混合し、およびホットメルト押し出し機で溶融する。溶融物を室温まで冷却し、およびハンマーミルを用いて粉砕する。粉砕された押し出し物を、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、および最後にステアリン酸マグネシウムと混ぜ合わせる。最終ブレンドを、マルチチップ錠剤パンチを使用してミニ錠剤に圧縮する。

【０２４４】

以下の実施例を、上述の方法のいずれかを使用することによって調製する。

【０２４５】

[実施例１]

コア材料としてペレットおよび腸溶性ポリマーとしてＨＰＭＣＡＳに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒の定性的および定量的な組成物

【０２４６】

【表８】

５１０．２８ｍｇの遅延放出顆粒を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
セレット５００	２００．００ｍｇ	３９．１９％	
化合物１	５０．００ｍｇ	９．８０％	
ポビドンＫ２５	８．５０ｍｇ	１．６７％	
ラクトース一水和物	７９．５０ｍｇ	１５．５８％	
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	８９．６４ｍｇ	１７．５７％	腸溶性被覆
炭酸水素アンモニウム	１．６７ｍｇ	０．３３％	
クエン酸トリエチル	１４．０８ｍｇ	２．７６％	
タルク	６６．８９ｍｇ	１３．１１％	
	５１０．２８ｍｇ	１００．００％	

【０２４７】

[実施例２]

コア材料としてペレットおよび腸溶性ポリマーとしてのＨＰＭＣＡＳおよび界面活性剤としてのドデシル硫酸ナトリウムに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒の定性的および定量的な組成物

【０２４８】

【表９】

５１０．２８ｍｇの遅延放出顆粒を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
セレット５００	２００．００ｍｇ	３９．１９％	
化合物１	５０．００ｍｇ	９．８０％	
ポビドンＫ２５	７．６０ｍｇ	１．４９％	
ラクトース一水和物	７３．５０ｍｇ	１４．４０％	
ドデシル硫酸ナトリウム	６．９０ｍｇ	１．３５％	
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	８９．６４ｍｇ	１７．５７％	腸溶性被覆
炭酸水素アンモニウム	１．６７ｍｇ	０．３３％	
クエン酸トリエチル	１４．０８ｍｇ	２．７６％	
タルク	６６．８９ｍｇ	１３．１１％	
	５１０．２８ｍｇ	１００．００％	

【０２４９】

[実施例３]

コア材料としてペレットおよび徐放性ポリマーとしてヒプロメロース（ＨＰＭＣ）および腸溶性ポリマーとしてＨＰＭＣＡＳに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒の定性的および定量的な組成物

【０２５０】

【表１０】

５１６．７４ｍｇの遅延放出顆粒を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
セレット５００	２００．００ｍｇ	３８．７０％	
化合物１	５０．００ｍｇ	９．６８％	
ポビドンＫ２５	８．５０ｍｇ	１．６４％	
ラクトースー水和物	７９．５０ｍｇ	１５．３８％	
ＨＰＭＣ	４．７６ｍｇ	０．９２％	徐放性被覆
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	９０．７８ｍｇ	１７．５７％	腸溶性被覆
炭酸水素アンモニウム	１．６９ｍｇ	０．３３％	
クエン酸トリエチル	１４．２７ｍｇ	２．７６％	
タルク	６７．２４ｍｇ	１３．０１％	
	５１６．７４ｍｇ	１００．００％	

【０２５１】

[実施例４]

コア材料としてペレットおよび腸溶性ポリマーとしてメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒の定性的および定量的な組成物

【０２５２】

【表１１】

５７５．５３ｍｇの遅延放出顆粒を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
セレット５００	２００．００ｍｇ	３４．７５％	
化合物１	５０．００ｍｇ	８．８９％	
ポビドンＫ２５	８．５０ｍｇ	１．４８％	
ラクトースー水和物	７９．５０ｍｇ	１３．８１％	
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	１２３．３７ｍｇ	２１．４４％	腸溶性被覆
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	２１．７７ｍｇ	３．７８％	
クエン酸トリエチル	１４．４２ｍｇ	２．５１％	
タルク	７７．９７ｍｇ	１３．５５％	
	５７５．５３ｍｇ	１００．００％	

【０２５３】

[実施例５]

コア材料としてペレット、および腸溶性ポリマーとしてメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、および徐放性ポリマーとしてエチルセルロースに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒の定性的および定量的な組成物

【０２５４】

【表１２】

５７５．５３ｍｇの遅延放出顆粒を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
セレット５００	２３７．００ｍｇ	３７．５８％	
化合物１	５０．００ｍｇ	７．９３％	
ポビドンＫ２５	８．５０ｍｇ	１．３５％	
ラクトースー水和物	７９．５０ｍｇ	１２．６１％	
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	１５６．７５ｍｇ	２４．８６％	腸溶性被覆
クエン酸トリエチル	１５．６７ｍｇ	２．４８％	
タルク	８２．０６ｍｇ	１３．０１％	
エチルセルロース	０．７４ｍｇ	０．１２％	徐放性被覆
マクロゴール６０００	０．４０ｍｇ	０．０６％	
	６３０．６２ｍｇ	１００．００％	

【０２５５】

[実施例６]

コア材料としてミニ錠剤、および腸溶性ポリマーとしてＨＰＭＣＡＳに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出ミニ錠剤の定性的および定量的な組成物

【０２５６】

【表１３】

５４２．４５ｍｇの遅延放出ミニ錠剤を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
化合物１	５０．００ｍｇ	９．２２％	
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	１２０．００ｍｇ	２２．１２％	
クロスカルメロースナトリウム	１２５．００ｍｇ	２３．０４％	
マンニトール	１２５．００ｍｇ	２３．０４％	
ヒドロキシプロピルセルロース	１５．００ｍｇ	２．７７％	
アジピン酸	４５．００ｍｇ	８．３０％	
タルク	３１．６０ｍｇ	５．８３％	
二酸化ケイ素	５．００ｍｇ	０．９２％	
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	２２．００ｍｇ	４．０６％	腸溶性被覆
炭酸水素アンモニウム	０．４０ｍｇ	０．０７％	
クエン酸トリエチル	３．４５ｍｇ	０．６４％	
	５４２．４５ｍｇ	１００．００％	

【０２５７】

[実施例７]

コア材料としてミニ錠剤および腸溶性ポリマーとしてＨＰＭＣＡＳに基づくスティック

パック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出ミニ錠剤の定性的および定量的な組成物

【０２５８】

【表１４】

５４２．４５ｍｇの遅延放出ミニ錠剤を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
化合物１	５０．００ｍｇ	１０．０５％	
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	１２０．００ｍｇ	２４．１２％	
クロスカルメロースナトリウム	１２５．００ｍｇ	２５．１３％	
マンニトール	１２５．００ｍｇ	２５．１３％	
ヒドロキシプロピルセルロース	１５．００ｍｇ	３．０２％	
タルク	３１．６０ｍｇ	６．３５％	
二酸化ケイ素	５．００ｍｇ	１．０１％	
ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ	２２．００ｍｇ	４．４２％	腸溶性被覆
炭酸水素アンモニウム	０．４０ｍｇ	０．０８％	
クエン酸トリエチル	３．４５ｍｇ	０．６９％	
	４９７．４５ｍｇ	１００．００％	

【０２５９】

[実施例８]

コア材料としてミニ錠剤および腸溶性ポリマーとしてメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出ミニ錠剤の定性的および定量的な組成物

【０２６０】

【表１５】

５４２．４５ｍｇの遅延放出ミニ錠剤を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
化合物１	５０．００ｍｇ	９．２２％	
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	１２０．００ｍｇ	２２．１２％	
クロスカルメロースナトリウム	１２５．００ｍｇ	２３．０４％	
マンニトール	１２５．００ｍｇ	２３．０４％	
ヒドロキシプロピルセルロース	１５．００ｍｇ	２．７６％	
アジピン酸	４５．００ｍｇ	８．２９％	
タルク	３１．２５ｍｇ	５．７６％	
二酸化ケイ素	５．００ｍｇ	０．９２％	
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	２０．３０ｍｇ	３．７４％	腸溶性被覆
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	３．６０ｍｇ	０．６６％	
クエン酸トリエチル	２．３５ｍｇ	０．４３％	
	５４２．５０ｍｇ	１００．００％	

【０２６１】

[実施例９]

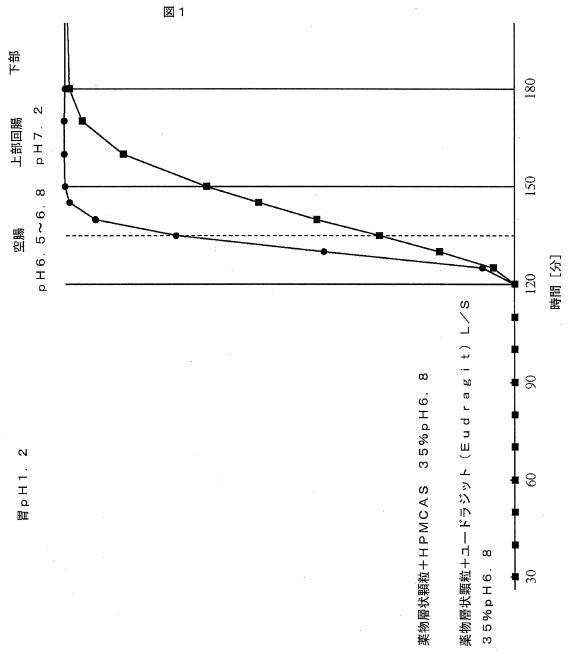
コア材料としてミニ錠剤および腸溶性ポリマーとしてメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーに基づくスティックパック中に提供される化合物１（５０ｍｇ）遅延放出ミニ錠剤の定性的および定量的な組成物

【０２６２】

【表１６】

５４２．４５ｍｇの遅延放出ミニ錠剤を有する１つのスティックパックは以下を含む：			
化合物１	５０．００ｍｇ	１０．０５％	
ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度	１２０．００ｍｇ	２４．１２％	
クロスカルメロースナトリウム	１２５．００ｍｇ	２５．１３％	
マンニトール	１２５．００ｍｇ	２５．１３％	
ヒドロキシプロピルセルロース	１５．００ｍｇ	３．０２％	
タルク	３１．２５ｍｇ	６．２８％	
二酸化ケイ素	５．００ｍｇ	１．０１％	
ユードラジット（登録商標）Ｌ１００	２０．３０ｍｇ	４．０８％	腸溶性被覆
ユードラジット（登録商標）Ｓ１００	３．６０ｍｇ	０．７２％	
クエン酸トリエチル	２．３５ｍｇ	０．４７％	
	４９７．４５ｍｇ	１００．００％	

【０２６３】
[実施例１０]
化合物１（５０ｍｇ）遅延放出顆粒のインビトロ溶解プロファイル
本発明の経口製剤を、必要な遅延放出を考慮した化合物１および経口固体製剤における物理化学的特性を反映する条件下での溶解試験法によってインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）で評価することができる。これらの特性に基づいて、並びにヨーロッパおよび米国薬局方の要件を考慮して、１００ｒｐｍの撹拌速度で作動するパドル装置（すなわち、装置ＩＩ）を使用する２段階のフルチェンジ（ｆｕｌｌ　ｃｈａｎｇｅ）溶解法を開発している。経口固体剤形の胃耐性を、５００ｍＬの疑似胃液（０．１Ｎ　ＨＣｌ、ｐＨ１．２）中で２時間検証することができる。薬物放出は、界面活性剤として０．５％のドデシル硫酸ナトリウムを含有する９００ｍＬの疑似腸液（ｐＨ値６．２、６．５または６．８のいずれかに調整された５０ｍＭリン酸緩衝液）に剤形を移した後に試験されることができる。溶解試験は、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）条件を反映するために、３７℃で、シンク条件下で実施される。検出波長３１６ｎｍを有するＨＰＬＣ／ＵＶ法を使用して、溶解媒体中での化合物１の放出量を定量することができる（図１）。
【０２６４】
・装置：ＵＳＰ装置ＩＩ
・撹拌速度：１００ｒｐｍ
・溶解媒体：
－酸性段階：媒体：０．１Ｎ　ＨＣｌ、ｐＨ１．２
　　容量：５００ｍＬ
－緩衝段階：媒体：０．５％ドデシル硫酸ナトリウムを含む５０ｍＭリン酸緩衝液ｐＨ６．８
　　容量：９００ｍＬ
・サンプルバッチ番号：２０９７０２ＣＷ１９　３５％ＨＰＣＭＡＳ－ＨＦを有する薬物層状顆粒、
　　２０９７０２ＣＷ０１７＿３　３５％ユードラジット（登録商標）Ｌ１００／Ｓ１００を有する薬物層状顆粒
・分析手順：ＨＰＬＣ／ＵＶ
・溶解プロファイル
【図面】
【図１】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/079666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K9/50 A61K31/4439 A61P13/12
A61P37/06 A61P1/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/203535 A1 (BUCHOLD CHRISTIAN [DE] ET AL) 23 July 2015 (2015-07-23) paragraph [0139] paragraph [0149] claims 22,23	1-44
A	WO 2008/055488 A1 (ZEDIRA GMBH [DE]; OERTEL KAI [DE]) 15 May 2008 (2008-05-15) page 1, line 7 - line 38 page 44, line 30 - page 45, line 19	1-44

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

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 January 2023	24/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sindel, Ulrike

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/079666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015203535 A1	23-07-2015	AU 2013292149 A1	05-02-2015
		CA 2878796 A1	23-01-2014
		CN 104603109 A	06-05-2015
		CY 1116775 T1	15-03-2017
		DK 2797892 T3	20-07-2015
		EP 2687511 A1	22-01-2014
		EP 2797892 A1	05-11-2014
		ES 2543956 T3	26-08-2015
		HR P20150829 T1	11-09-2015
		HU E027051 T2	29-08-2016
		JP 6236445 B2	22-11-2017
		JP 2015529645 A	08-10-2015
		PL 2797892 T3	30-10-2015
		PT 2797892 E	18-09-2015
		RU 2015104969 A	10-09-2016
		SI 2797892 T1	30-09-2015
		SM T201500208 B	30-10-2015
		US 2015203535 A1	23-07-2015
		WO 2014012858 A1	23-01-2014
WO 2008055488 A1	15-05-2008	AU 2007317045 A1	15-05-2008
		CA 2662876 A1	15-05-2008
		CN 101563359 A	21-10-2009
		CN 105218632 A	06-01-2016
		DE 102006052755 A1	15-05-2008
		DK 2086993 T3	20-04-2015
		EP 2086993 A1	12-08-2009
		ES 2538262 T3	18-06-2015
		HK 1219745 A1	13-04-2017
		IL 198588 A	31-03-2016
		JP 5528113 B2	25-06-2014
		JP 2010509195 A	25-03-2010
		PL 2086993 T3	31-07-2015
		PT 2086993 E	30-06-2015
		RU 2009121559 A	20-12-2010
		SI 2086993 T1	30-06-2015
		US 2011229568 A1	22-09-2011
		WO 2008055488 A1	15-05-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/44*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44	
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	

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

(72)発明者　グラインヴァルト ローランド
ドイツ連邦共和国 ７９３４１ ケンツィンゲン ヤコブ－オター－シュトラーセ ２

Ｆターム（参考）　4C076 AA45 AA64 AA95 BB05 CC16 DD04 DD28 DD29 DD29U DD31Z DD38 DD42Z DD47 DD66 DD67 EE09J EE10J EE11J EE12J EE16 EE31 EE32 EE33J EE38 EE57J FF25 GG16
4C086 AA01 AA02 BC38 GA07 GA08 GA16 MA05 MA35 MA36 MA37 MA41 MA52 NA13 ZA68 ZA73