

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6456830号
(P6456830)

(45) 発行日 平成31年1月23日 (2019. 1. 23)

(24) 登録日 平成30年12月28日 (2018. 12. 28)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 33/44	(2006. 01)	A 6 1 K 33/44
A 6 1 K 47/38	(2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/34	(2017. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 18 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-532423 (P2015-532423)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月20日 (2013. 9. 20)
 (65) 公表番号 特表2015-529233 (P2015-529233A)
 (43) 公表日 平成27年10月5日 (2015. 10. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/069570
 (87) 国際公開番号 W02014/044794
 (87) 国際公開日 平成26年3月27日 (2014. 3. 27)
 審査請求日 平成28年9月15日 (2016. 9. 15)
 (31) 優先権主張番号 12185339. 4
 (32) 優先日 平成24年9月21日 (2012. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 13160799. 6
 (32) 優先日 平成25年3月25日 (2013. 3. 25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500297535
 フェリング ベスローテン フェンノート
 シャップ
 オランダ エヌエルー 2 1 3 2 ジェイエ
 ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ
 ユー 1 4 4
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子
 (74) 代理人 100114465
 弁理士 北野 健
 (74) 代理人 100149076
 弁理士 梅田 慎介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 活性炭を含むコア、

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、前記コアを囲む第 1 の層、および

(c) 所定の pH で溶解する、前記第 1 の層を囲む第 2 の層

を含み、前記活性炭が、磨かれまたはデバリングされている、経口投与のための組成物。

【請求項 2】

(a) 活性炭を含むコア、

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、前記コアを囲む第 1 の層、および

(c) 胃腸管において所定の位置で溶解する、前記第 1 の層を囲む第 2 の層

を含み、前記活性炭が、磨かれまたはデバリングされている、経口投与のための組成物。

【請求項 3】

前記コアが、活性炭である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記活性炭が、粒径 0. 0 2 ~ 5. 0 mm、例えば、粒径 0. 6 ~ 1. 2 mm のものである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記不溶性で半透性の材料が、エチルセルロース、モノステアリン酸グリセリル、酢酸酪酸セルロース、ジポリ乳酸、ポリ塩化ビニル、およびポリ (メタ) アクリレートポリマーの 1 またはそれ以上を含む、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の組成物。

10

20

【請求項 6】

前記第 1 の層が、水溶性材料をさらに含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記第 1 の層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）を含む水溶性材料をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記水溶性材料を、前記不溶性で半透性の材料と混合する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記水溶性材料が、前記不溶性で半透性の材料の量の 0.1 ～ 30 重量%、例えば、前記不溶性で半透性の材料の量の 2 ～ 25 重量%を含む、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 10】

前記第 1 の層が、分子を、前記半透膜を通して前記コアに向かって徐々に拡散させ、前記活性炭と接触させる、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記第 2 の層が、pH 5 ～ pH 7 で溶解する材料を含む、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記第 2 の層が、pH 1 ～ 4.9 で実質的に未変化のままであるが、pH 5 ～ 7 で急速に崩壊する材料を含む腸溶層である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 13】

前記第 2 の層が、pH 感受性ポリマーを含む、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 2 の層が、ヒプロメロースアセテートスクシネート、酢酸トリメリット酸セルロース（C A T）、酢酸フタル酸セルロース（C A P）、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をベースとするアニオン性コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（H P M C P）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（H P M C A S）、メタクリル酸およびアクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸およびアクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルコポリマー（1：1 比）、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルコポリマー（1：2 比）、酢酸フタル酸ポリビニル（P V A P）およびセラック樹脂から選択される、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 15】

前記活性炭が、唯一の医薬活性成分である、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

（a）活性炭を含むコア；

（b）エチルセルロースの形態の不溶性で半透性の材料を含み、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）を含む水溶性材料を任意選択でさらに含む、前記コアを囲む第 1 の層；

40

（c）ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（H P M C A S）を含む、前記第 1 の層を囲む第 2 の層
を含み、前記活性炭が、磨かれまたはデバリングされている、経口投与のための組成物。

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれかに記載の 1 またはそれ以上の組成物を含む医薬製剤。

【請求項 18】

胃腸（G I）の機能障害、および／または G I 管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）〕、過

50

敏性腸疾患、I B D [潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群 (I B S)] の処置；中毒（例えば、アルコール中毒）の処置；あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物（例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物 S N 3 8 など）が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用を低減または除去するための処置における使用のための、あるいはこれらの処置のための医薬の製造における使用のための、請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の組成物または医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照により本明細書にその全体が組み込まれている 2012 年 9 月 21 日に
出願された欧州特許出願第 1 2 1 8 5 3 3 9 . 4 号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、活性炭粒子を含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、経口投与のためであり得る。医薬組成物は、胃腸 (G I) の機能障害、および／または G I 管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔 [例えば、胃腸管瘻 (例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻)]、過敏性腸疾患、I B D [潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群 (I B S)] の処置 (における使用) のため；あるいは中毒 (例えば、アルコール中毒) の処置における使用のため；あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物 (例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物 S N 3 8 など) が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用の低減または除去における使用のためであり得る。

20

【背景技術】

【0003】

瘻孔は、通常接続されていない身体の器官または血管の間の異常な導管または接続である。瘻孔は、体の多くの部分に形成され得る。肛門瘻および直腸瘻は、管が、病人の直腸および腸、もしくは他の内部器官の間、または病人の直腸および病人の肛門に近接する外表皮膚の間で形成される状態である。例えば、肛門の上部に位置する瘻孔 (上部肛門瘻) は、尿路と接続し得、肛門の下部に位置する瘻孔 (下部肛門瘻) は、女性において、腔中に到達し得る。相当な疼痛に加えて、直腸瘻および肛門瘻は一般に感染し、膿が蓄積する。さらに、このような瘻孔は、直腸からの糞便の漏れを許容し得る。

30

【0004】

瘻孔は、疾患または感染の結果として形成し得る。例えば、肛門瘻は、病人の肛門腺が遮断され、それによって直腸から肛門部における皮膚表面へ向かう膿瘍が形成される場合に生じ得る。瘻孔の成長は加速し得、瘻孔自体は、刺激作用をもたらす物質の局所蓄積によって (例えば、直腸において) 維持され得る。

【0005】

肛門瘻および直腸瘻は、外科的手順によって処置し得る。しかし、このような手順は、望ましくないかも知れない。医薬品と比較して外科的手順は一般に相対的に高額であり、一般により簡便でなく、患者にとってより好ましくない。さらに、瘻孔を処置する外科的手順の潜在的副作用は、手術後の数年に亘って患者が肛門失禁を起こす可能性が増加することである。

40

【0006】

活性炭は、直腸瘻および肛門瘻の処置における使用のために提案されてきた。しかし、この目的のための活性炭の使用に関連するいくつかの問題が存在する。活性炭は典型的には、大きな表面積を有する極度の微粉として供給される。粉末粒子の微細スケールは、活性炭が活性炭の微粉ダストでそのすぐ周辺を汚染する傾向があることを意味するため、このような粉末を取扱うことに関連する問題が存在する。

50

【0007】

取扱い問題のいくつかを軽減するために、活性炭は、経口投与のために従前調製されてきた。しかし、経口的に投与される活性炭は、患部に到達する前に患者の消化器系の部分を通り過ぎてはならず、こうすることで炭素の大部分（また、予測不可能な部分）の割合は、様々な化学物質を吸着し、その活性を失い、または様々な要因、例えば、腸における食物の量、患者間の差異および日による差異によってその活性を失う。経口的に投与する活性炭の用量を増加させることによって、活性化状態で腸に到達する炭素の割合を増加させることは可能であり得る。しかし、活性炭は、患者の消化器系を通りすると、多くの必要不可欠な化学物質および栄養素を吸収する。長期間に亘る大量の活性炭の経口用量の長期投与は、したがって望ましくない。

10

【0008】

活性炭はまた、経口的に摂取されたとき患者の消化器系の部分を通りできるように、コーティングまたはその他の方法で製剤されてきた。例えば、US 5,554,370は、活性炭の経口投与のためのカプセル剤を開示している。しかし、正確に溶解し、患部において活性炭を放出するコーティングを調製することは困難である。さらに、使用する材料によって、コーティングまたはカプセル化は、それ自体が炭素の活性を低減または除去し得（例えば、活性炭によるコーティング／製剤の構成要素の吸着によって、炭素はその活性を非常に急速に失い得る）、それによってこのようなコーティングされた粒子の有効性を低減し得る。

20

【0009】

欧州特許出願第EP 1 118 366 5、6号、およびその優先権を主張する出願は、活性炭を乾燥用量として投与するのに適した活性炭の製剤を記載している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本開示は、作用の部位（例えば、小腸または大腸、肛門または直腸）に到達するまで、経口投与に続く活性炭の吸着性（医薬）活性を保持し、および／または組成物が作用の部位へと患者の胃などを通り過ぎる間に、活性炭による必要不可欠な化学物質および栄養素の吸着を最小化または回避する、経口投与のための活性炭組成物を提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

このように、本発明によると、

(a) 活性炭（例えば、唯一の医薬活性成分として活性炭）を含むコア、

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む（例えば、取り囲んでいる）第1の（例えば、内側）層、および

(c) 所定のpHで急速に崩壊する（例えば、溶解する）、第1の層（例えば、pH 5～pH 7で急速に崩壊する（溶解する）層、例えば、pH 5で急速に崩壊する（例えば、溶解する）層、pH $\geq$ 5.5で急速に崩壊する（溶解する）層、pH 7で溶解する層など）を囲む（例えば、取り囲んでいる）第2の（例えば、外側）層を含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。所定のpHで急速に崩壊する（例えば、溶解する）、第1の層を囲む（例えば、取り囲んでいる）第2の（例えば、外側）層は、他のpH（例えば、GI管において遭遇する他のpH）で急速に崩壊しない（例えば、溶解しない）ことが理解されよう。

40

【0012】

本発明によると、さらなる態様において、

(a) 活性炭を含むコア、

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む第1の層、および

(c) 胃腸管（例えば、小腸の下部、結腸など）において所定の位置で溶解する、第1の層を囲む（例えば、取り囲んでいる）第2の（例えば、外側）層を含む組成物を提供する。

50

【0013】

別段の定義がない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様または同等な方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、適切な方法および材料を下記に記載する。全ての公開資料、特許出願、特許、および本明細書において記述した他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれている。矛盾がある場合、定義を含めた本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および実施例は、単に例示的なものであり、限定的なものではない。

【0014】

本発明の他の特徴および利点は、下記の詳細な説明から、および特許請求の範囲から明らかである。

【0015】

下記は、本明細書に記載されている新規な組成物の構成要素をより詳細に考察する。

【0016】

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む第1の層：

第1の（例えば、内側）層は、不溶性で半透性の膜を含み得る。

【0017】

本明細書において、「半透性」という用語は、材料（層）が、分子およびイオンを（例えば、徐々に）、半透性材料（層）を通してコアに向かって拡散させ、活性炭と接触させる、および／または選択した分子およびイオンを（例えば、徐々に）、半透性材料（層）を通してコアに向かって拡散させ、活性炭と接触させることを意味する。（例えば、選択した）分子およびイオンは、腸（例えば、結腸および／または直腸）における刺激作用を誘発する材料（例えば、毒素または局所刺激因子）であり得る。（例えば、選択した）分子／イオンは、体が産生する分子／イオンであり得る。（例えば、選択した）分子およびイオンは、瘻孔をもたらし、維持し、促進し、または悪化させる物質であり得る。第1の（例えば、内側）層は、分子およびイオンを（例えば、徐々に）、半透性材料（層）を通してコアに向かって拡散させ、活性炭と接触させる材料（半透膜）を含み得る。好ましくは、（不溶性で半透性の）材料は、活性炭を実質的に不活性化しない。

【0018】

第1の層の材料は、活性炭によって吸着される（したがって排泄によって除去される）分子および／またはイオン（例えば、瘻孔をもたらし、維持し、促進し、または悪化させる物質）に基づいて選択し得ることが理解されよう。

【0019】

第1の（例えば、内側）層は、不溶性で半透性の材料（例えば、半透膜）を含む。例において、不溶性で半透性の材料は、例えば、エチルセルロース；ポリ（メタ）アクリレートポリマー、例えば、全てEvonikから入手可能である、EUDRAGIT（登録商標）RL100、EUDRAGIT（登録商標）RL PO、EUDRAGIT（登録商標）RL30D、EUDRAGIT（登録商標）RL12.5、EUDRAGIT（登録商標）RS100、EUDRAGIT（登録商標）RS PO、EUDRAGIT（登録商標）RS30D、EUDRAGIT（登録商標）RS12.5、EUDRAGIT（登録商標）NE30D、EUDRAGIT（登録商標）NE40D、モノステアリン酸グリセリル、酢酸酪酸セルロース、ジポリ乳酸、ポリ塩化ビニルであり得る。第1の（例えば、内側）層は、水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー）をさらに含み得る。水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー）を、不溶性で半透性の材料と混合し（例えば、半透性材料／膜内に分散し）得る。例において、水溶性材料は、例えば、糖、PVA、PVP、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、塩、糖アルコールなどであり得る。水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー、例えば、HPMC）を、層（b）中の不溶性で半透性の材料（例えば、エチルセルロース）の量の0.1～30重量%の量で、例えば、層（b）中の不溶性で半透性の材料（例えば、エチルセルロース）の量の2～25重量%、例えば、層中の不溶性で

10

20

30

40

50

半透性の材料の5～15重量%、例えば、層中の不溶性で半透性の材料の量の10重量%の量で含み得る。

【0020】

水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー、例えば、HPMC）は、不溶性で半透性の材料（例えば、エチルセルロース）の透過性を増加し得る。第2の（例えば、腸溶）層の除去の後に、第1の層が曝露されたとき（下記を参照されたい）、例えば、水溶性材料、例えば、HPMCの溶解は、エチルセルロースコーティングにおいて欠陥またはチャンネルを形成し、それによって層内の活性炭の吸着能力を可能とし得る。理論に束縛されるものではないが、チャンネルは、材料（例えば、瘻孔などをもたらす、維持し、促進し、または悪化させる物質）を第1の層を横切って拡散させ、それにより材料が活性炭上に吸着し得ると考えられる。したがって、拡散の速度は、水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー、例えば、HPMC）の量、およびまたフィルムの厚さによって制御し得る。フィルムがより薄い場合、より速い拡散となる。

10

【0021】

コアを囲む第1の層の厚さは、1～20%、例えば、2～10%、例えば、3～7%の、例えば、4%の、層（フィルムコーティング）からの（コアの）理論的な重量増加に対応し得る。およそこの厚さのコーティングは、有効な吸着能力を実現することが見出されてきた。

【0022】

第1の（例えば、内側）層は、不溶性で半透性の材料（例えば、エチルセルロース）および水溶性材料（例えば、水溶性ポリマー、例えば、HPMC）から本質的になり得る。層（b）においていくつかの他の成分／添加剤の使用を回避することは、これらの添加剤への活性炭の吸着能力の喪失を防止する。

20

【0023】

他の例において、第1の（例えば、内側）層は、85～98重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸の C_1 ～ C_4 -アルキルエステル、および15～20重量%のアルキルラジカルに第四級アンモニウム基を有する（メタ）アクリレートモノマーからなるコポリマーの混合物を含み得る。アクリル酸またはメタクリル酸の C_1 ～ C_4 -アルキルエステルは、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチルである。好ましい第四級アンモニウム基を有する（メタ）アクリレートモノマーは、2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドである。

30

【0024】

第1の層は、65重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび5重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含むコポリマーであり得る。このようなコポリマーは市販されており、Evonik Industriesから入手可能なEUDRAGIT（登録商標）RSタイプのポリマー、例えば、EUDRAGIT（登録商標）RS100、EUDRAGIT（登録商標）RS PO、EUDRAGIT（登録商標）RS30D、EUDRAGIT（登録商標）RS12.5などとして公知である。好ましくは、第1の層は、Evonik Industriesから入手可能なEUDRAGIT（登録商標）RS30Dを含む。

40

【0025】

第1の（例えば、内側）層は、85重量%～93重量%未満のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸の C_1 ～ C_4 -アルキルエステル、および15重量%～70重量%超の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドからなるコポリマーの混合物を含み得る。第1の（例えば、内側）層は、50～70重量%のメタクリル酸メチル、および20～40重量%のアクリル酸エチルを含み得る。

【0026】

第1の層は、60重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび10重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含むコポリマ

50

ーであり得る。このようなコポリマーは市販されており、Evonik Industriesから入手可能であるEUDRAGIT（登録商標）RLタイプのポリマー、例えば、EUDRAGIT（登録商標）RL100、EUDRAGIT（登録商標）RL PO、EUDRAGIT（登録商標）RL30D、EUDRAGIT（登録商標）RL12.5などとして公知である。好ましくは、第1の層は、Evonik Industriesから入手可能であるEUDRAGIT（登録商標）RL30Dを含む。

【0027】

好ましくは、第1の（例えば、内側）層は、65重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび5重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第1のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）RS）、ならびに60重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび10重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第2のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）RL）の混合物を含む。

【0028】

第1の層は、Evonikから入手可能であるEUDRAGIT（登録商標）NE30DまたはEUDRAGIT（登録商標）NE40Dであり得る。

【0029】

第1の（例えば、内側）層の量は、活性炭を有するコアの重量に対して2～20重量%であり得る。

【0030】

(c) 所定のPHで溶解し、および／または胃腸管における所定の位置において溶解する、第1の層を囲む第2の層：

第2の（例えば、外側）層は、胃の後の消化器系における所定のポイントまで、消化器系環境への第1の層（および活性炭）の曝露を防止または低減させる。第2の（例えば、外側）層は、組成物が腸の下部、すなわち、回腸後部、盲腸および／または結腸に到達するまで、例えば、消化器系環境への第1の層（および活性炭）の曝露を防止または低減し得る。第2の層は、pH感受性、酸化還元感受性、または特定の酵素もしくは細菌に対して感受性であるコーティングから選択し得る。本発明の組成物の作用機序（内側膜／層内に活性炭を保持する）は、制御放出製剤と完全に反対であることが理解されよう。制御放出製剤では腸溶性コーティングは、（これが胃を経由して移行するにつれ）内側層を保護するために使用されるが、次いで腸において溶解し、内側層を曝露させ、これは下部消化管において活性な医薬を直ちに放出する。

【0031】

第2の層は、胃において見出される（例えば、高度に）酸性pH（例えば、pH1～3）で実質的に未変化のままである（例えば、高度に安定的であり、例えば、崩壊または溶解しない）が、より酸性でない（より塩基性の）pHで、例えば、pH5～7、例えば、 $pH \geq 5.5$ で急速に崩壊する（溶解する）材料であり得る。好ましくは、第2の（例えば、外側）層は、pH感受性ポリマーである。第2の（例えば、外側）層は、約5のpHで急速に崩壊する（溶解する）ポリマーであり得る。第2の（例えば、外側）層は、約7のpHで急速に崩壊する（溶解する）ポリマーであり得る。第2の（例えば、外側）層（例えば、腸溶層）の量は、総組成物の2～35%w/wまたはそれどころか50%w/wまでであり得、例えば、第2の（例えば、外側）層（例えば、腸溶層）の量は、総組成物の8～16%w/w、例えば、総組成物の10～14%w/w、例えば、総組成物の12%w/wであり得る。

【0032】

コアを囲む第2の（例えば、外側）層（例えば、腸溶層）の厚さは、4～16%、例えば、6%～14%、例えば、8%または12%の、フィルムコーティングからの（コアおよび第1の層の）理論的な重量増加に対応し得る。このようなコーティングは、第1の層の曝露の前の胃の通過を確実にするはずであることが見出された（下記の試験を参照されたい）。

【0033】

好ましくは、第2（例えば、外側）層は、腸溶層である。腸溶層（腸溶性コーティング層）は、組成物が小腸に到達するまで消化器系環境への第1の層（および活性炭）の曝露を防止または低減させる（組成物が小腸に達した後でさえ、半透膜は、活性炭による有益な物質、例えば、栄養素の吸着を最小化または防止し得る）。

【0034】

いくつかの好ましい例において、層（複数可）は、第1の（内側）層が、好ましくは結腸の近くで、小腸において曝露されるように選択される（有益な物質の吸着を最小化し、結腸に到達するまで吸着能力の大半を確保するため）。好ましくは、腸溶層は、胃において見出される（例えば、高度に）酸性pH（例えば、pH 1～3）で実質的に未変化のままである（高度に安定的である）が、より酸性でない（より塩基性の）pHで、例えば、pH 5～7、例えば、pH ≥ 5.5 、例えば、小腸において見出されるようなpH 7で急速に崩壊する（溶解する）材料である。好ましくは、腸溶層（腸溶性コーティング層）は、pH感受性ポリマーである。pH感受性ポリマーは、遊離酸基（カルボン酸基）を有してもよく、溶解は酸基の脱プロトン化によってもたらされる。腸溶層（腸溶性コーティング層）は、約5のpHで急速に崩壊する（溶解する）ポリマーであり得る。腸溶層（腸溶性コーティング層）は、約7のpHで急速に崩壊する（溶解する）ポリマーであり得る。腸溶層（腸溶性コーティング層）は、水溶性ポリマーであり得る。腸溶層は、アクリル酸メチルメタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）、メタクリル酸メチルメタクリル酸コポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびステアリン酸の1またはそれ以上を含み得る。腸溶層は、脂肪酸、ワックス、セラック、プラスチック材料などであり得る。腸溶層は、pH依存性腸溶性ポリマー、例えば、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、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をベースとするアニオン性コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、メタクリル酸およびアクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸およびアクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルコポリマー（1：1比）、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルコポリマー（1：2比）、酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）およびセラック樹脂であり得る。腸溶層は、EUDRAGIT（登録商標）E100、E12.5またはEPOであり得る。腸溶層は、例えば、EUDRAGIT（登録商標）L100、EUDRAGIT（登録商標）L30D、ならびにEUDRAGIT（登録商標）S100/FS30DおよびEUDRAGIT（登録商標）L100の混合物であり得る（下記を参照されたい）。これらのEUDRAGIT（登録商標）製品は、Evonik Industriesから入手可能である。

【0035】

腸溶層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、例えば、5.5～6.8のpHで溶解するHPMCASを含み得る。当技術分野において公知のように、HPMCASにおいてアセテートおよびスクシネートの含量を変化させ、pH > 5.5～pH > 6.8で溶解する腸溶性コーティングを実現することは可能である。腸溶層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、例えば、5.5～6.8のpHで溶解するHPMCASからなり得、またはこれから本質的になり得る。

【0036】

腸溶層の量は、総組成物の2～35%w/wまたはそれどころか50%w/wまででよく、例えば、腸溶層の量は、総組成物の8～16%w/w、例えば、総組成物の10～14%w/w、例えば、総組成物の12%w/wであり得る。

【0037】

コアを囲む第2の（例えば、外側）層（例えば、腸溶層）の厚さは、4～16%、例え

10

20

30

40

50

ば、6%～14%、例えば、8%または12%の、フィルムコーティングからの（コアおよび第1の層の）理論的な重量増加に対応し得る。下記の試験から、このようなコーティングは、第1の層の曝露の前の胃の通過を確実にするはずであることが見出された。

【0038】

腸溶層（腸溶性コーティング層）は、80～95重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル、および5～25重量%のアルキルラジカルにアニオン基を有する（メタ）アクリレートモノマーからなるコポリマーを含み得る。アクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルは、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチルである。

10

【0039】

アルキルラジカルにアニオン基を有する（メタ）アクリレートモノマーは、例えば、アクリル酸またはメタクリル酸であり得る。

【0040】

腸溶層は、10～30重量%のメタクリル酸メチル、50～70重量%のアクリル酸メチルおよび5～15重量%のメタクリル酸を含む（メタ）アクリレートコポリマーであり得る。このようなポリマーは、市販されており、EUDRAGIT（登録商標）FSタイプのポリマーとして公知である。好ましくは、腸溶層は、Evonik Industriesから入手可能なEUDRAGIT（登録商標）FS30Dを含む。

20

【0041】

腸溶層は、EUDRAGIT（登録商標）E100、E12.5またはEPOであり得る。腸溶層は、例えば、EUDRAGIT（登録商標）L100、EUDRAGIT（登録商標）L30D、ならびにEUDRAGIT（登録商標）S100/FS30DおよびEUDRAGIT（登録商標）L100の混合物であり得る（下記を参照されたい）。これらのEUDRAGIT（登録商標）製品は、Evonik Industriesから入手可能である。

【0042】

第2の（腸溶）層の量は、活性炭を有するコアおよび内側層の重量に対して5～15重量%であり得る。

【0043】

30

好ましくは、組成物または医薬組成物は、経口投与のためである（経口的に投与可能である）。（医薬）組成物は、胃腸（GI）の機能障害、および／またはGI管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）〕、過敏性腸疾患、IBD〔潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群（IBS）〕の処置（における使用）のため；あるいは中毒（例えば、アルコール中毒）の処置における使用のため；あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物（例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物SN38など）が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用の低減または除去における使用のためであり得る。

【0044】

40

好ましくは、組成物（例えば、医薬組成物）は、瘻孔、例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）の処置のため、あるいはこれらの処置における使用のためである。組成物（例えば、医薬組成物）は、瘻孔、例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）の処置のための医薬の製造における使用のためであり得る。

【0045】

いずれの理論にも制限されるものではないが、本発明の例は下記のように作用し得ることが理解されよう。組成物の外側（例えば、腸溶）層は、胃において見出される酸性pH（例えば、pH1～3）で実質的に未変化のままであり、医薬組成物はしたがって、経口投与に続いて胃までおよび胃を経由して移行するにつれ、実質的に未変化のままである。

50

しかし、外側（例えば、腸溶）層は、小腸において見出されるpH（例えば、小腸の上部において見出されるpH5、または小腸の下部において見出されるpH7）で崩壊および溶解し、それによって第1の（例えば、内側）層を曝露させる。組成物が小腸に到達した（および腸溶層が溶解した）後でさえ、（第1の層における）半透膜は、活性炭による有益な物質、例えば、栄養素の吸着を最小化し得ることに留意すべきである。いくつかの好ましい例において、層（複数可）は、第1の（内側）層が、好ましくは結腸の近くで、小腸の下部において曝露されるように選択される（有益な物質の吸着を最小化し、結腸のために吸着能力の大半を保存するため）。第1の層は、分子およびイオン（例えば、結腸または直腸を刺激する材料、瘻孔をもたらし、維持し、促進し、または悪化させる物質など）を、半透膜を通してコアに向かって徐々に拡散させ、それらが吸着される活性炭と接触させ得る材料（例えば、半透膜）を含む。いくつかの例において、第2の（例えば、腸溶）層の除去の後、第1の（例えば、内側）層が曝露されるとき、半透性材料（例えば、エチルセルロース）における水溶性材料（例えば、HPMC）の溶解は、半透性材料／層において欠陥またはチャンネルを形成し得、それによってゆっくりと層内の活性炭の吸着能力を有効にさせる。（不溶性で半透性の）材料は、活性炭を実質的に不活性化せず、そのため活性炭はこれらの分子／イオンを吸着するのに利用可能である。組成物（外側層を除く）が、消化器系を経由して（例えば、小腸の下部および結腸を経由して）移行するにつれ、活性炭の実質的に全ては、半透膜内に保持される（残存する）ことが理解されよう。活性炭は放出されず、したがって必要不可欠な化学物質、例えば、栄養素の除去（吸着）能力が減少する。

10

20

【0046】

半透膜（第1の内側層）を含むことにより、組成物が大腸全体を経由して移行するにつれ、活性炭の吸着能力が維持されることを可能とし得ることが理解されよう〔製剤は、製剤が直腸および肛門を通過するにも関わらず、それどころかいくらかの吸着能力を保持し得る（すなわち、本発明の組成物は、直腸または肛門中にある間、吸着能力をまだ有し得る）〕。半透膜／第1の層が存在しなかった場合、外側（腸溶）層の除去によって、（例えば、小腸の上部において）活性炭の吸着能力の全てがすぐさま利用可能となり、組成物が大腸に到達するときまでに利用可能であり続ける吸着性活性の量は、医学的狀態を処置するには不十分であり得る。

【0047】

理論に束縛されるものではないが、分子（例えば、毒素または刺激因子、例えば、瘻孔をもたらし、維持し、促進し、または悪化させる物質）は、半透膜を通して拡散することができると考えられており、ここで分子は活性炭によって吸着され、次いで炭素上に保持され、それに続いて排泄によって除去される。本発明の組成物の作用機序（内側膜／層内に活性炭を保持する）は、制御放出製剤と完全に反対であることが理解されよう。制御放出製剤では腸溶性コーティングは、（これが胃を経由して移行するにつれ）内側層を保護するために使用されるが、次いで腸において溶解し、内側層を曝露させ、これは下部消化管において活性な医薬を直ちに放出する。

30

【0048】

本発明の組成物が（腸溶層の除去後）腸を経由して進むにつれ、本発明の組成物がより一定な吸着を実現し得ることを出願人等は見出した。瘻孔の正確な位置は分かり得ないため、および／または瘻孔の正確な部位を標的とすることは困難であり得るため、（使用されるコーティングによって、それどころか直腸または肛門までの）腸を経由する活性炭の吸着能力の保持は重要である。

40

【0049】**（a）活性炭を含むコア**

コアは、活性炭を含む。好ましくは、コアは、活性炭からなり、または活性炭から本質的になる。言い換えると、コアは、100%活性炭（すなわち、他の添加剤または活性成分を伴わない活性炭単独）であることが好ましい。このように、好ましくは、コアは、カラギーナン（または顆粒化増強剤など）を含まない。顆粒化添加剤、例えば、カラギーナ

50

ンを必要とすることなしに、（例えば、特定のサイズおよび／または硬度の）活性炭の個々の顆粒を取り扱い、コーティングすることが可能であることを出願人等は驚いたことに見出した。

【0050】

活性炭は好ましくは、磨かれまたはデバリングされている。本明細書において、「デバリング」という用語は、未処置の「未加工」活性炭が、（表面から）チップ、ピークおよびエッジの数を低減または最小化させる仕上げの工程に供されることを意味する。活性炭は、下記に記載されている工程によってデバリングし得る。活性炭は、未処置の活性炭粒子を互いに高スピード（例えば、30～300 km/h、例えば、35～70 km/hのスピード）で衝突させることによって、デバリングまたは磨き得る。次いで、（特定のサイズの）デバリングされたまたは磨かれた活性炭は、コア（a）中での／コア（a）としての使用のために分離し得る。

10

【0051】

活性炭は、下記の顕微鏡およびデジタル画像分析技術を使用して測定するとき、粒子または顆粒毎に0.9個以下の高さ20～100 μmのチップ、ピークおよびエッジ、例えば、粒子／顆粒毎に0.8個以下のチップ、ピークおよびエッジ、例えば、粒子／顆粒毎に0.6個以下のチップ、ピークおよびエッジを含み得る。

【0052】

活性炭は、例えば、（そこから活性炭が作製される原料によって）粒径0.02～5 mmのものであり得る。活性炭は、例えば、粒径0.02～2.1 mm、例えば、0.05～2.1 mm、例えば、0.1～2 mm、例えば、0.2～2 mmのものであり得る。活性炭は、0.6～1.2 mmの粒径のものであり得る。この粒径の活性炭は、（例えば、活性炭が磨かれ／デバリングされた後）活性炭をふるい分けすることによって；1.2 mmのふるい（すなわち、開口サイズ1.2 mmを有するふるい）を通過するが、0.6 mmのふるいを通過しない粒子を含む活性炭を選択することによって選択し得る。好ましくは、活性炭は、0.6～1.0 mmの粒径である。この粒径の活性炭は、（例えば、これを磨いた／デバリングした後）活性炭をふるい分けすることによって選択し得る。好ましい活性炭は、1.0 mmのふるい（すなわち、開口サイズ1.0 mmを有するふるい）を通過するが、0.6 mmのふるいを通過しない粒子を含む。本明細書において、「粒径」という用語は、活性炭粒子または顆粒の最も狭いポイントにおける幅を意味する（例えば、球状または概ね球状の粒子についての直径）。

20

30

【0053】

活性炭は、ココナツ殻から作製し得る。

【0054】

活性炭（例えば、顆粒状活性炭）およびその製造方法は当技術分野で周知であり、例えば、Chemviron Carbonから入手可能である。

【0055】

0.6～1.2 mm（例えば、0.6～1.0 mm）の粒径の活性炭および／または磨かれもしくはデバリングされたものは、すぐに処理する（すなわち、第1の層でコーティングする）ことができることを出願人等は見出した。炭素を顆粒化し／処理し／押し出し／球状化し、または顆粒化剤、例えば、カラギーナンを加える必要はない。これは工程を単純化し、各コアが非常に高い吸収能力を有することを意味する（コアは全て活性炭であり、吸着能力を「希釈」するために存在する添加剤などは存在しない）。さらに、デバリングは、吸着速度を安定化させる効果を有する。未加工の活性炭を磨くまたはデバリングをすることは、活性炭の表面上のエッジの数（1グラム当たり）を低減させる。原料はそれ自体が非常に硬く、粗さのためにむらがなくコーティングすることができない。粒子が粗い場合、全体的な粒子の表面に亘るコーティング厚の変動が大きく、これはコーティングの均一性に影響し、その結果として吸着能力への早すぎる（例えば、結腸の前における）曝露に影響する。表面を磨くまたはデバリングをすることによって活性炭を滑らかにすることは、コーティング厚さがより安定していることを意味する。活性炭の吸着能力は、

40

50

適当な場所において（例えば、結腸において）実現される。

【0056】

活性炭は、顆粒状活性炭であり得る。好ましくは、コアは、活性炭の顆粒である。活性炭粒子／顆粒が、所望のサイズに炭素材料をすりつぶしまたは粉碎することによって形成されることが好ましい。すりつぶした活性炭は、不規則な粒子形状を有する。活性炭は、球状化粒子または球状粒子の形態であり得る。活性炭は、コーティングし得る。活性炭は、医薬または医学グレードの活性炭であり得る（例えば、粒径は別として、ヨーロッパ薬局方に適合した活性炭）。

【0057】

好ましくは、活性炭は、ココナツ殻から作製する。

10

【0058】

活性炭が唯一の医薬活性成分であることが好ましい。さらに、コアがカラギーナンを含まないことが好ましい。

【0059】

本発明の（例えば、医薬）組成物は、医薬製剤または調製物であり得、医薬製剤または調製物としての使用のためであり得、あるいは医薬製剤または調製物の製造における使用のためであり得る。医薬製剤または調製物は、例えば、胃腸（GI）の機能障害、および／またはGI管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）〕、過敏性腸疾患、IBD〔潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群（IBS）〕の処置のため、あるいはこれらの処置における使用のためであり得る。医薬製剤または調製物は、中毒（例えば、アルコール中毒）の処置のため、または中毒（例えば、アルコール中毒）の処置における使用のためであり得る。医薬製剤または調製物は、医薬組成物またはそれらの代謝物（例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物SN38など）が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用を低減または除去するため、あるいはこれらの低減または除去における使用のためであり得る。

20

【0060】

（例えば、医薬）組成物を使用して、直腸に投与される活性炭もまた投与されている患者を処置し得る。

【0061】

30

本発明によると、さらなる態様において、本発明の任意の態様による1またはそれ以上（例えば、多数）の組成物を含む医薬製剤または調製物を提供する。医薬製剤または調製物は、それぞれがコア（例えば、活性炭の顆粒）、内側層および外側層を含む、1または一般に非常により多くの本発明による組成物を含み得る。この例において、医薬製剤または調製物（数十または数百のこのような組成物を含み得る）は、散剤もしくは顆粒剤として、微粒子製剤として、または薬学的に許容される溶液に懸濁させて投与し得る。医薬製剤または調製物は、1またはそれ以上の組成物〔それぞれが、コア（例えば、活性炭の顆粒）、内側層および外側層を含む〕を含み得、例えば、これらは剤形、例えば、経口剤形、例えば、錠剤またはカプセル剤に製剤される。一例において、医薬製剤または調製物は、400mgの本発明の組成物（複数可）を含むカプセル剤の形態である。医薬製剤または調製物は、さらなる構成要素、例えば、乾燥剤（例えば、アルミナ、aerosilなど）、離型剤、安定剤、着色剤、抗酸化剤、湿潤剤、色素、光沢剤、可塑剤、崩壊剤などを含み得る。これらの薬剤の使用（および必要とされる量）は周知であり、当技術分野で通例である。

40

【0062】

本発明によると、組成物（例えば、医薬組成物）は、

（a）活性炭（例えば、唯一の医薬活性成分として活性炭、例えば、磨かれ／デバリングされた活性炭、例えば、粒径0.6～1.0mmの活性炭）を含むコア、

（b）エチルセルロースの形態の不溶性で半透性の材料を含み、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の形態の水溶性材料を任意選択でさらに含む、コアを囲む（例

50

えば、取り囲んでいる）第１の（例えば、内側）層、

（ｃ）ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート（ＨＰＭＣ ＡＳ）を含む第２の（例えば、外側）層を含む。

【００６３】

一例において、組成物（医薬組成物）は、

ａ）活性炭を含む（例えば、活性炭である）コア、

ｂ）８５～９８重量％のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のＣ_１～Ｃ_４-アルキルエステル、および１５～２５重量％のアルキルラジカルに第四級アンモニウム基を有する（メタ）アクリレートモノマーからなるコポリマーまたはコポリマーの混合物の内側層（コーティング）、ならびに

ｃ）８０～９５重量％のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のＣ_１～Ｃ_４-アルキルエステル、および５～２５重量％のアルキルラジカルにアニオン基を有する（メタ）アクリレートモノマーからなるコポリマーの外側層（コーティング）を含む。

【００６４】

組成物（医薬組成物）は、

ａ）活性炭を含む（例えば、活性炭である）コア、

（ｂ）６５重量％のメタクリル酸メチル、３０重量％のアクリル酸エチルおよび５重量％の２-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第１のコポリマー（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ３０Ｄ）、ならびに６０重量％のメタクリル酸メチル、３０重量％のアクリル酸エチルおよび１０重量％の２-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第２のコポリマー（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ３０Ｄ）の混合物を含む内側層（コーティング）、ならびに

（ｃ）１０～３０重量％のメタクリル酸メチル、５０～７０重量％のアクリル酸メチルおよび５～１５重量％のメタクリル酸を含む（メタ）アクリレートコポリマー（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＦＳ、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＦＳ３０Ｄ）を含む外側（腸溶）層（コーティング）

を含み得る。

【００６５】

好ましくは、コアは、活性炭である。言い換えると、コアが１００％活性炭である（すなわち、他の添加剤または活性成分を伴わない活性炭単独）であることが好ましい。コアは、活性炭の顆粒であり得る。本発明の組成物は、さらなる構成要素、例えば、乾燥剤（例えば、アルミナ、*aerosil* など）、離型剤、安定剤、着色剤、抗酸化剤、湿潤剤、色素、光沢剤、可塑剤などをさらに含み得る。これらの薬剤の使用（および必要とされる量）は周知であり、当技術分野で通例である。

【００６６】

本明細書に記載されている医薬組成物は、胃腸（ＧＩ）の機能障害、および／またはＧＩ管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）〕、過敏性腸疾患、ＩＢＤ〔潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）〕の処置のため；中毒（例えば、アルコール中毒）の処置のため；あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物（例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物ＳＮ３８など）が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用を低減または除去する処置のために使用し得る。処置の方法は、それを必要としている患者に、（医薬有効量の）本明細書に記載の組成物（例えば、医薬組成物）を（例えば、経口的に）投与することを含む。

【００６７】

本発明によると、さらなる態様において、胃腸（ＧＩ）の機能障害、および／またはＧＩ管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下

10

20

30

40

50

部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻)」、過敏性腸疾患、IBD[潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群(IBS)]の処置の方法;中毒(例えば、アルコール中毒)の処置の方法;あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物(例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物SN38など)が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積するときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用を低減または除去するための処置の方法を提供し、方法は、

それを必要としている患者に、

(a) 活性炭(例えば、唯一の医薬活性成分として活性炭)を含むコア、

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む(例えば、取り囲んでいる)第1の(例えば、内側)層、および

(c) 所定のpHで急速に崩壊し(例えば、急速に崩壊する(pH5~pH7で溶解する)層、例えば、pH5で急速に崩壊する(溶解する)層、 $pH \geq 5.5$ で急速に崩壊する(溶解する)層、pH7で溶解する層など)、および/または胃腸管における所定の位置で溶解する(溶解する)、第1の層を囲む(例えば、取り囲んでいる)第2の(例えば、外側)層

を含む(医薬有効量の)組成物(例えば、医薬組成物)を(例えば、経口的に)投与するステップを含む。

【0068】

好ましくは、コアは、活性炭である。言い換えると、コアは、100%活性炭(すなわち、他の添加剤または活性成分を伴わない活性炭単独)であることが好ましい。コアは、活性炭の顆粒であり得る。

【0069】

処置は、50mg~10gの活性炭、例えば、100mg~5gの活性炭、例えば、100mg~4gの活性炭の、有効用量の活性炭の投与を含み得る。処置は、1日当たり、50mg~10gの活性炭、例えば、100mg~5gの活性炭、例えば、100mg~4g(例えば、3.2g)の活性炭の、総用量の投与を含み得る。総用量は単回用量で投与し得、または1日当たり複数の用量に分割し得る。当業者は、組成物の重量およびその中の活性炭の重量に基づいて、これらの有効用量を達成するのに必要とされる組成物の量(当然ながら特定の量の他の構成要素を含む)を容易に理解するであろう。

【0070】

瘻孔は、例えば、胃腸管瘻(例えば、小腸の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻)であり得る。

【0071】

方法は、

a) 活性炭を含むコア、

b) 85~98重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステル、および15~2重量%のアルキルラジカルに第四級アンモニウム基を有する(メタ)アクリレートモノマーからなるコポリマーまたはコポリマーの混合物の内側層、ならびに

c) 80~95重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステル、および5~25重量%のアルキルラジカルにアニオン基を有する(メタ)アクリレートモノマーからなるコポリマーの外側層

を含む組成物(医薬組成物)を(例えば、経口的に)投与するステップを含み得る。

【0072】

方法は、

a) 活性炭を含むコア、

(b) 65重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび5重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第1のコポリマー(EUDRAGIT(登録商標)RS、例えば、EUDRAGIT(登録商標)RS30D)、ならびに60重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび1

10

20

30

40

50

0重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第2のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）RL、例えば、EUDRAGIT（登録商標）RL30D）の混合物を含む内側層、ならびに

（c）10～30重量%のメタクリル酸メチル、50～70重量%のアクリル酸メチルおよび5～15重量%のメタクリル酸を含む（メタ）アクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）FS、例えば、EUDRAGIT（登録商標）FS30D）を含む外側（腸溶）層

を含む組成物（医薬組成物）を（例えば、経口的に）投与するステップを含み得る。

【0073】

好ましくは、コアは、活性炭である。言い換えると、コアは、100%活性炭（すなわち、他の添加剤または活性成分を伴わない活性炭単独）であることが好ましい。コアは、活性炭の顆粒であり得る。組成物は、散剤、顆粒剤、懸濁剤、錠剤、カプセル剤などとして投与し得る。

【0074】

本発明によると、さらなる態様において、胃腸（GI）の機能障害、および／またはGI管などの疾患もしくは機能不全、例えば、瘻孔〔例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の下部の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）〕、過敏性腸疾患、IBD〔潰瘍性大腸炎またはクローン病、過敏性腸症候群（IBS）〕の処置の方法；中毒（例えば、アルコール中毒）の処置の方法；あるいは医薬組成物またはそれらの代謝物（例えば、抗生物質、イリノテカンまたはその代謝物SN38など）が下部回腸、結腸または盲腸中に存在または蓄積する

ときにもたらされる、これらの医薬組成物の副作用を低減または除去するための処置の方法を提供し、方法は、それを必要としている患者に、

（a）活性炭（例えば、唯一の医薬活性成分として活性炭、例えば、磨かれ／デバリングされた活性炭、例えば、粒径0.6～1.0mmの活性炭）を含むコア、

（b）エチルセルロースの形態の不溶性で半透性の材料を含み、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の形態の水溶性材料を任意選択でさらに含む、コアを囲む（例えば、取り囲んでいる）第1の（例えば、内側）層、

（c）ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）を含む第2の（例えば、外側）層

を含む組成物（例えば、医薬組成物）を（例えば、経口的に）投与するステップを含む。

【0075】

瘻孔は、例えば、胃腸管瘻（例えば、小腸の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）であり得る。処置は、50mg～10gの活性炭、例えば、100mg～5gの活性炭、例えば、100mg～4gの活性炭の、有効用量の活性炭の投与を含み得る。処置は、1日当たり、50mg～10gの活性炭、例えば、100mg～5gの活性炭、例えば、100mg～4g（例えば、3.2g）の活性炭の、総用量の投与を含み得る。総用量は単回用量で投与し得、または1日当たり複数の用量に分割し得る。当業者は、組成物の重量およびその中の活性炭の重量に基づいて、これらの有効用量を達成するのに必要とされる組成物の量（当然ながら特定の量の他の構成要素を含む）を容易に理解するであろう。

【0076】

本発明を、下記の実施例および添付の図面を参照してこれから例示する。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1】図1AおよびBは、本発明による製剤における使用のための、活性炭を事前処置（磨き／デバリング）するための装置の上面図および側面図を示す。

【図2】図2は、酸性条件においてフェナゾンで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図3】図3は、pH6.8にてフェナゾンで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

10

20

30

40

50

【図4】図4は、酸性条件においてインドールで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図5】図5は、 $pH = 6.8$ にてインドールで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図6】図6は、酸性条件において酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図7】図7は、 $pH = 6.8$ にて酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図8】図8は、酸性条件においてコール酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

10

【図9】図9は、 $pH = 6.8$ にてコール酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す。

【図10】図10は、下記の顕微鏡およびデジタル画像分析技術によって示される、下記のデバリング工程に供された、活性炭におけるチップ、ピークおよびエッジの数の低減を示す。未処置の活性炭について、ならびに下記の図1Aおよび図1Bの装置を5回、10回、15回、20回または25回通過させた活性炭について、上のライン（ダイヤモンド）は、粒子毎のチップの数を示し、下のライン（四角）は、チップの面積百分率を示す。

【発明を実施するための形態】

【0078】

A. 組成物の構成要素

20

本発明の組成物（例えば医薬組成物）は、

（a）活性炭（例えば、唯一の医薬活性成分として活性炭）を含むコア、

（b）不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む（例えば、取り囲んでいる）第1の（例えば、内側）層、および

（c）所定の pH で急速に崩壊し（溶解し）（例えば、 $pH 5 \sim pH 7$ で急速に崩壊する（溶解する）層）、または胃腸管において所定の位置で溶解する、第1の層を囲む（例えば、取り囲んでいる）第2の（例えば、外側）層を含む。

【0079】

下記で、各層を順番に論ずる。

30

【0080】

（a）活性炭を含むコア

活性炭およびその生成

最終的な均一な再現性のある生成物のための処理のための、出発材料である活性炭の適合性を保証するために、出発材料である活性炭を事前処置工程に供する。この事前処置の目的は、バリ、チップおよび鋭いエッジの数を低減させることである。これらは活性炭の表面に施される第1の（および第2の）層の質に対して悪影響を与えるためである。バリ、チップまたは鋭いエッジは、コーティング材料の均一な層で覆うことがより困難であり、したがって粒子を機械的侵食に供し、より均一な表面を形成させる。

【0081】

40

この例において、工程は、図1Aおよび図1Bにおいて示す器具が関与する。この工程の原理は、衝突チューブを経由して通過させるとき、炭素粒子を互いに高スピードで衝突させることによって、個々の炭素粒子上のバリ、チップまたはエッジを機械的に浸食することであり、それに続いて適切なサイズ分布の粒子を達成するためのふるい分け工程がある。

【0082】

出発材料である活性炭は、ココナツ殻（ $1.40\text{ mm} \sim 0.425\text{ mm}$ の粒径を有する、Chemviron Carbon、Lockett Road、Ash-ton-In-Makerfield、Lancashire WN48DE UK製品名AQUACARB607C14x40）から作製する。出発材料である活性炭のこの品質は、記載さ

50

れた機器のパラメーターによる下記の機器の設定に供したとき、所望の特性を有する最終のコーティングされた生成物へとさらに処理されるための適切な特性を有する生成物をもたらす。

【0083】

炭素粒子の機械的浸食は、図1Aおよび図1Bにおいて示す器具において行う。機器は全体が医薬品質のステンレス鋼316製である。

【0084】

機器上で、高圧（この場合、8バール）を、小さな内側のチュービング100に印加する。この内側のチュービングを、より大きな直径を有するより大きな外側のチュービング中に挿入する。小さな内側のチューブ中の、この場合、概ね $21\text{ m}^3/\text{h}$ の重い気流を、このように外側のチューブ102中に注入し、このチューブを経由するジェット気流を生じさせる。注入口104において、内側のチューブからの気流が外側のチューブ中に導かれる前に、真空が生じ、この場合、概ね $35\text{ m}^3/\text{h}$ の流れを生じさせる。外側のチューブの第1の部分は、衝突チューブとしての役割を果たし、より大きな直径106を有するチューブに接続する。機器をよりコンパクトなものとするために、チューブ106は、この場合、気流（ 180° ）の進路を変え、サイクロン108中に導く湾曲部を有する。出発材料である活性炭を、この場合、 $2\text{ kg}/\text{分}$ の速度で、注入口104においてチュービング中に徐々に供給する。炭素粒子はこの場合、衝突チューブの第1の部分においておよそ $70\text{ km}/\text{h}$ の速度となり、炭素粒子は互いに衝突し、鋭いエッジおよびバリが浸食される。外側のチューブの直径が、この場合、サイクロンへの注入口においておよそ $35\text{ km}/\text{h}$ に拡大するため、粒子の速度は低下する。抽出通気を110においてサイクロンの上部に当て、入ってくる空気のバランスを保つように調節し、そのため正味の気流は、サイクロンの底の出口112において殆どゼロである。小さな炭素粒子およびフラグメントは、サイクロン110の上部からの通気によって取り出され、一方、より大きな粒子はサイクロンの底における出口112において収集される。より大きな粒子の収集後に、炭素粒子がさらなる処理のために十分に浸食されるまで、収集した粒子を注入口104において系中に再び導入することによって工程を数回繰り返し得る。浸食工程を完了した後、収集した粒子をここで 200 g のポーションで振動ふるいに供し、 1.0 mm 、続いて 0.6 mm のふるいを通してふるい分けする。 1.0 mm のふるいを通過し、 0.6 mm のふるいを通過しない画分は、コーティング工程のための出発材料として使用されるための許容される粒径および形状を有する。

【0085】

現在の例において、 2125 g の活性炭を、工程中に導入した。浸食工程を25回繰り返した後、 2003 g の炭素を収集した。 6% のより小さな粒子およびフラグメントの喪失が注目された。ふるい分けに続いて、有用な生成物画分（ $0.6 < p < 1.0$ ）は、 924 g となった。事前処置工程は、サンプリングを補正した後、この例において概ね 48% の全収率を有した。

【0086】

有用な生成物画分を、下記に示すようにコーティングする。

【0087】

活性炭の表面の試験

マクロスコピーおよびデジタル画像分析を使用して、デバリング工程の効果をアセスメントし得る。デジタル画像分析を使用して、個々の粒子の形状を特性決定することは可能であり、粗さまたはチップの小さなポイントを同定することができる。技術は、（典型的には、概ね $20 \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の）非常に小さなチップでさえ検出することができることに基づく。測定は、低倍率（概ね $4\times$ ）を有するマクロスコープを利用し、デジタルカメラで画像を得る。デジタル画像分析ソフトウェア（Media Cybernetics Image Pro-Plusバージョン6.1.0.346）を使用して、画像を分析する。詳細な設定は、添付の付録Iにおいて特定する。

【0088】

手順は、粒子を黑白マスクに最初に変換することである。次いで、面積に関して粒子を測定する。この後、画像を 2×2 1スクエア、クローズ、6パスと称される関数で処置し、小さなチップのばらつきをなくす。処置された画像における粒子の面積を測定する。チップを得るために、処置された画像を、処置されていない画像から減算する。このように得られた画像は、チップおよびまたいくつかの残留ノイズを含有する。 2×2 スクエア、オープン、1パスと称される関数を使用して残留ノイズを除去する。このように得られた粒子は、チップである。

【0089】

分析手順によって、増加する回数で何回も処理されてきた石炭粒子を区別することができる場合、いくつかの試料を分析して評価した。(図1Aおよび図1Bの装置によって) 0回、5回、10回、15回、20回および25回処理されてきた粒子を分析した。チップの数およびチップの面積%に関して結果を評価した。図10は、上記の顕微鏡およびデジタル画像分析技術によって示される、デバリング工程に供された活性炭におけるチップ、ピークおよびエッジの数の低減を示す。未処置の活性炭について、ならびに図1Aおよび図1Bの装置を5回、10回、15回、20回または25回通過させた活性炭について、上のライン(ダイヤモンド)は、粒子毎のチップ/ポイントの数を示し、下のライン(四角)は、チップ/ポイントの面積百分率を示す。見て分かるように、未処置の活性炭は、粒子毎に1個のチップを有するが、これは装置を通る通過の数と共に減少する(例えば、装置を5回通過させた後に、粒子毎に0.77個のチップが存在し、装置を10回通過させた後に、粒子毎に0.73個のチップが存在し、装置を15回通過させた後に、粒子毎に0.63個のチップが存在し、装置を20回通過させた後に、粒子毎に0.63個のチップが存在し、装置を25回通過させた後に、粒子毎に0.47個のチップが存在するなど)。

【0090】

予想どおりに、チップの数は、処置の数の増加と共に減少する。この相関関係はまた、観察されてきたことと、すなわち、より多くの時間粒子が処置されると、コーティングはより完全となることと十分一致する。

【0091】

(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む第1の層:

(特に、内側フィルムについて) 最低限の添加物を伴うフィルム組成物を開発して、添加物による吸着能力を取り上げることを最小化することが標的であった。第1の(例えば、内側)層はしたがって、不溶性で半透性の材料(例えば、エチルセルロース)、および(任意選択で)水溶性材料(例えば、HPMC)から本質的になり得る。他の成分/添加剤を回避することは、これらの添加剤に対する活性炭の吸着能力の喪失を防止する。最も単純なフィルムは、エタノール溶液から施されるエチルセルロースフィルム(不溶性で半透性の材料単独)である。このフィルムは、望まれない物質を十分に/効率的に通過させないほど、非常に緊密であることが予想された。このように、活性炭の吸着能力が利用可能/アクセス可能となることを確実にするために、異なる水溶性材料(例えば、水溶性ポリマー)を、エチルセルロース中に混合し、エチルセルロース中に穴を作製し、またはエチルセルロースを溶解させた(下部腸/結腸におけるpHへの曝露によって)。ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒプロメロース(HPMC)およびポリビニルアルコール(PVA)を、水溶性ポリマーとして使用した。PVPは、水およびエタノールの両方において可溶性であり、HPMCは水においてのみ可溶性である。高度に粘稠性フィルム溶液によるコーティング工程に影響を与えないように、低粘度グレードのPVPおよびHPMCを選択した(それぞれ、Kollidon K30およびPharmacoat 603)。

【0092】

下記の実施例について、ウルスターチューブを設置したGEA Aeromatic Fielder Stream流動床において当技術分野で周知の方法によってフィルムコーティングを行った。液体を蠕動ポンプでポンピングした。ヒプロメロース(HPMC

）はエタノール中で可溶性でなく、エチルセルロースは水中で可溶性でないため、両方のポリマーが溶解することができるエタノール／水ミックスは、70：30～80：20であることが見出された。ヒプロメロースと合わせたエチルセルロースを有するフィルム（第1の層）製剤において、ミックス75：25を標準として選択した。

【0093】

第1の層を上記の方法によって加え、下記の表において示したような本発明による組成物を実現した。

【0094】

（c）所定のPHで溶解し、および／または胃腸管における所定の位置で溶解する、第1の層を囲む第2の層：

腸溶性コーティングのために、結腸にできるだけ近くで利用可能である活性炭を有することを目的として、より高いpHで放出するポリマーを選択した。他方、高すぎるpHで放出する腸溶性コーティングを選択することは、活性炭が全ての患者において利用可能ではないであろうことを意味し得る（腸のpHおよび経過時間は患者毎におよび日毎に著しく変化し得るため）。これに基づいて、例としてAqoat HG（HPMC-AS；ヒプロメロースアセテートスクシネート；pH6.5で放出）が選択された。代替物は、例えば、（他のpH値で放出する）他のAqoat製品、Eudragit S100／FS30D単独を使用することからもたらされるpH7.0からの放出を低減させるEudragit S100／FS30DおよびEudragit L100の混合物でよい。

【0095】

下記の実施例において、腸溶層の量は、総組成物の8～16%w/w、例えば、総組成物の10～14%w/w、例えば、総組成物の12%w/wである。

【0096】

下記の実施例について、ウルスターチューブを設置したGEA Aeromatic Fielder Streal流動床において当技術分野で周知の方法によってフィルムコーティングを行った。液体は、蠕動ポンプでポンピングした。

【0097】

第2の層を上記の方法によって加え、下記の表において示したような本発明による組成物を提供した。

【実施例】

【0098】

本発明を、下記の実施例においてさらに記載するが、これらは特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定しない。

【0099】

本発明の組成物の試験

分析方法

吸着能力

製剤の開発および試験は、モデル化学物質に基づいた。モデル化学吸着剤の選択は異なるタイプの化学構造を反映すべきであり、好ましくは、これらは、ヒトの消化管に関連すべきである。この作用のためのモデル吸着剤は、以下であった。

【0100】

フェナゾン：フェナゾンは、ヨーロッパ薬局方（2005：0313）において記載されているような活性炭の吸着能力を決定するために使用される水溶性（51.9g/L）鎮痛剤である。フェナゾンは、188.2g/molのモル質量、1.5のpKaおよび0.38のLogPを有する。これはしたがって、胃においてイオン化されない極性化学物質である。フェナゾンはGI管において通常見出されないが、吸着のための薬局方の方法において使用されるように使用した。

【0101】

インドール：インドールは、多くの医薬についての前駆体である芳香族複素環有機化合

10

20

30

40

50

物である。インドールは、アミノ酸であるトリプトファンの分解生成物として細菌によって生成することができる。これは概ね 100 mg/l のレベルでヒトの糞便中に天然に発生し、激烈な糞の匂いを有する。インドールは 116.14 g/mol のモル質量を有し、水中の溶解度は 3.56 mg/mL であり、 pK_a は 16.22 と報告されている。したがって、インドールは、フェナゾン ($\text{Log P} = 2.14$) と比較してより脂溶性化合物であり、GI管においてイオン化されない。

【0102】

酪酸：酪酸は、乳、バターおよびチーズにおいて見出される短鎖脂肪酸であり、例えば、結腸における嫌氣的発酵の生成物としてある。脂肪酸の含量は一般に、通常急速に吸収されるため、GIにおいて低い。しかし、脂肪酸のいくつかの塩、例えば、カルシウム塩は、大量に排泄されることが公知である。酪酸は 88.11 g/mol の分子量を有し、水と混和性であり、 4.82 の pK_a を有する。中性pHで、これはしたがって解離され、非常に可溶性となる。

10

【0103】

コール酸：コール酸は、水中で微溶性の白色の結晶性物質である胆汁酸である (175 mg/L)。コール酸は、肝臓によって生成される2種の主要な胆汁酸の1つであり、コレステロールから合成される。2種の主要な胆汁酸の内、コール酸誘導体は、全ての胆汁酸の概ね80パーセントを表す。これは 408.57 g/mol の分子量および 4.98 の pK_a を有し、これが中性pHにおいてイオン化されることを意味する。健康なヒトにおいて、概ね 500 mg が糞中に毎日排泄される。

20

【0104】

放出試験

下記の設定を使用して、上記のモデル化学物質の1またはそれ以上を使用して、異なるフィルムコーティング系を試験した。

【0105】

実験の試験は、USPパドル溶解装置において 37°C で行った。最小で 500 ml の液体が、適切な攪拌を確保するのに必要とされた。そのためこの容量を固定した。同時に、等張レベルでリン酸緩衝液系を加えることによって結腸の条件のために 6.8 に、または胃の条件をシミュレートするために 0.1 N のHClを使用することによって、pHを制御した。

30

【0106】

フェナゾンについて、フェナゾンの量、活性炭の量およびフェナゾンの濃度である3つのパラメーターの間の関係を固定することが重要であることが見出された。 500 ml の放出液体を使用するとき、各試験のために 6 g の活性炭を使用して、薬局方試験と比較することが必要であった。特定した間隔で、分光光度計で 238 nm にて試料を取り出し、希釈し、試験した。

【0107】

また酪酸を測定するとき、酪酸の量、活性炭の量および酪酸の濃度の間の関係を固定することが重要であった。フェナゾンに関して、 500 ml の放出液体を使用するとき、各試験のために 6 g の活性炭を使用することもまた必要であった。放出液体中の酪酸の2つの異なる濃度を使用した。 0.88 g/L または 10 g/L 。酪酸を、 220 nm で定量化した。

40

【0108】

インドールは同じ高濃度に溶解させることができず、したがって 100 mg/L を使用した。 500 ml の液体中の 1 g の活性炭を試験のために使用し、 6 g の活性炭の使用を比較する試験の分離力を改善した。インドールを、 215 nm で定量化した。

【0109】

コール酸は強力なUV吸収剤であることが見出されず、最も高い可能な濃度 (400 mg/L) においてでさえ、UV分光光度計で直接コール酸試料を測定することは可能でなかった。したがって、 220 nm でのUV検出によって試料をHPLCによって測定した

50

(移動相：15%リン酸、水中0.05M/85%メタノール；カラム：Kromasil C18；カラム温度：30℃；<注入量：100μL)。再び、6gの活性炭を500mlの試験溶液のために使用した。

【0110】

乾燥減量

恒量まで、典型的には、一晩オープン中で130℃にて貯蔵したとき、蒸発を測定することによって乾燥減量を決定した。値は最初の塊から蒸発する百分率として表現した。

【0111】

C 結果および考察

本発明の組成物の生成

本発明による組成物を、下記の表によって、300gのバッチ（すなわち、300gの活性炭）で作製した。

【0112】

【表1】

バッチ	コア	第1の層	第2の層
RD1202-19-C2	活性炭 磨かれ/デバリングされている	90%エチルセルロース、 10%HPMC 重量増加(厚さ)4%	Aqucoat HG 重量増加(厚さ)8%
RD1202-22-C2	活性炭 磨かれ/デバリングされている	90%エチルセルロース、 10%HPMC 重量増加(厚さ)6%	Aqucoat HG 重量増加(厚さ)8%
RD1202-23-C2	未加工の活性炭(磨かれていない)	90%エチルセルロース、 10%HPMC 重量増加(厚さ)4%	Aqucoat HG 重量増加(厚さ)8%

【0113】

RD1202-19-C2およびRD1202-22-C2は本発明の組成物であり、上記の方法によって生成した、磨かれ/デバリングされた活性炭に基づく。磨き工程の目的は、活性炭結晶の角を丸くして、層/フィルムが角を覆うことを可能とすることであった。磨かれていない活性炭は、非常に鋭く尖った角を有し、これはフィルムコーティングの間に均一に覆うことは困難であると考えられよう。RD1202-23-C2は、未加工のおよび磨かれていない活性炭を使用した。全てのバッチについて磨かれた活性炭を粒径によって分画し、画分0.6mm~1.2mmのみを使用した。しかし、画分0.6mm~1.0mmが好ましいことがそれに続いて決定された。

【0114】

表における実施例についての第1の層は、90%のエチルセルロース、10%のHPMCであり、上記のフィルムコーティング工程によってエタノール/水中で施した。フィルムコーティング工程は全て、可塑剤を加えることを必要とせずにSTREA流動床において良好に行った。エタノール：水フィルムについての注入口空気温度設定ポイントは、33℃であった。バッチを、4%（RD1202-19-C2、RD1202-23-C2）または6%（RD1202-19-C2）の理論的な重量増加の後に取り出した。

【0115】

第2の腸溶層を、また上記の方法によって第1の層に施した。腸溶性ポリマーは、pH6.5で溶解するヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMC-AS；Aqucoat HG）であった。Aqucoat HGは、有機コーティング（エタノール/水混合物

）のために設計されており、可塑剤または滑沢剤を添加せずに施すことができる。組成物は既に有機コーティングを使用してフィルムコーティングされていたため、有機コーティングを使用した。第2の層フィルムを、エタノール／水80：20中の6％溶液として製剤し、8％の重量増加まで施した。

【0116】

さらなる情報を、下記の表において示す。

【0117】

【表2】

内側フィルム	バッチ番号	RD1202-19	RD1202-22	RD1202-23	-
	エチルセルロース (Ethocel 7)	90%	90%	90%	-
	ヒプロメロース (HPMC;Pharmacoat 603)	10%	10%	10%	-
	活性炭	磨かれた	磨かれた	未加工	磨かれた
	重量の増加%	4%	6%	4%	0%
	エタノール96%	75%	75%	75%	-
	精製水	25%	25%	25%	-
腸溶性コート	バッチ番号	RD1202-19-C2	RD1202-22-C2	RD1202-23-C2	RD1202-24
	ヒプロメロース-AS (Aqoat HG)	100%	100%	100%	100%
	重量の増加%	8%	8%	8%	8%
	エタノール96%	80%	80%	80%	80%
	精製水	20%	20%	20%	20%

【0118】

上記の表からの試料を、酸性条件およびpH6.8の両方において本明細書で上記の放出系において試験した。Aqoat腸溶層のみで覆われている、磨かれた活性炭を含んだRD1202-24のような活性炭を対照として使用した。結果を下記の表および図面において提示する。全ての試料（対照を除く）は、第1の層の上に腸溶性コーティングされていることに留意されたい。

【0119】

フェナゾン吸着試験からのデータを、図2および図3において示す。

【0120】

両方の条件において、コーティングされていない活性炭は、5時間以内に42％超を吸着し、それによってヨーロッパ薬局方における限定を満足させる。

【0121】

腸溶性コーティングのみを有する試料、および磨かれていない活性炭を有するバッチは、0.1MのHCl中で1時間以内に存在するフェナゾンの5～10％を吸着し、その時点からさらに吸着しなかったことが見出された。本発明の組成物RD1202-19-C2およびRD1202-22-C2における活性炭の吸着能力は放出されなかった（図2）。

【0122】

pH6.8において試験したとき、腸溶性コートのみを有する対照〔エチルセルロースHPMC層を有さない（RD1202-24）〕は急速に溶解し、活性炭の吸着能力を低減させることは見出されなかった。

【0123】

本発明の組成物〔RD1202-19-C2、RD1202-22-C2、RD1202-23-C2〕は全て、バッチRD1202-24と比較して、リン酸緩衝液pH6.8における吸着能力の放出速度を低減させる（図3を参照されたい）。2つのバッチを同じ日に2回試験し、これらの両方について、試験における良好な再現性が示された（図3

を参照されたい)。放出速度は、磨かれたバッチ (RD 1 2 0 2 - 1 9 - C 2) と比較して、磨かれていないバッチ (RD 1 2 0 2 - 2 3 - C 2) についてより速いことが見出されたが、吸着能力をより急速に放出した、磨かれていない材料の尖部／ポイント／鋭いエッジ上のより薄いコーティングによる問題を示す。

【0 1 2 4】

吸着能力の放出はまた、フィルム厚さによって影響を受けることが見出された。6 %の重量増加試料は、吸着能力を4 %の重量増加試料よりもう少しゆっくりと放出した。磨かれた試料は、フェナゾンと共に試験したときに、2 4 時間以内に能力の1 0 0 %を放出しなかった (4 %の試料について約6 2 %、および6 %の試料について4 4 %) が、これは (例えば、これが腸を経由して通過するのにかかるであろう時間を示す時間尺度で) 長時間に亘る一定の吸着を示す。

10

【0 1 2 5】

上記の結果は、本発明の組成物が、経口投与に続いて結腸における活性炭の吸着能力を放出するための使用に適していることを示す。見て分かるように、活性炭は胃のpHで保護され (図2)、吸着能力は下部腸および結腸におけるpH値でゆっくりと放出される (図3)。

【0 1 2 6】

インドール吸着試験からのデータを、図4および図5において示す。

【0 1 2 7】

インドールの量はインドールの溶解性によって制限されたため、全ての加えられたインドールは、コーティングが存在しなかったかのように、酸性および中性条件の両方において3時間以内に吸着された (図4、5)。酸性条件において、腸溶性コーティングでコーティングされた試料はまた、このより小さなより親油性の化合物を吸着し、加えられたインドールの2 5 ~ 4 0 %、または活性炭の能力は2時間以内に消失した。

20

【0 1 2 8】

pHを6. 8に変化させて、腸溶性コート (RD 1 2 0 2 - 2 4) は急速に溶解し、活性炭の能力を低減させなかった。本発明の生成物とHPMCを含有する内側フィルムとを比較すると、磨かれた活性炭を含有する試料であるRD 1 2 0 2 - 1 9 - C 2およびRD 1 2 0 2 - 2 2 - C 2は、バッチRD 1 2 0 2 - 2 4と比較して、pH6. 8で吸着能力の放出を低減させる。一方、磨かれていないバッチは、内側コーティングが存在しなかったかのように吸着能力を放出する。同じ試験データからの磨かれた試料の2回の反復は、両方の製剤についての試験において良好な再現性を示したが、これらは両方とも酸において同じ速度で放出した。

30

【0 1 2 9】

このように、吸着能力の放出は、磨かれたバッチ (RD 1 2 0 2 - 1 9 - C 2) と比較して磨かれていないバッチ (RD 1 2 0 2 - 2 3 - C 2) についてより速いことが再び見出されたが、磨かれていない材料の尖部上のより薄いコーティングによる問題を示す。

【0 1 3 0】

6 %の重量増加試料は、4 %の重量増加試料より少しゆっくりと放出したため、放出速度は再びフィルム厚さによって影響を受けたことが見出された。

40

【0 1 3 1】

全ての試験した試料は、2 4 時間以内に吸着能力の1 0 0 %を放出した。

【0 1 3 2】

上記の結果は、本発明の組成物が、経口投与に続いて結腸において活性炭の吸着能力を放出するための使用に適していることを示す。見て分かるように、活性炭は、胃のpHで保護され (図4)、吸着能力は下部腸および結腸におけるpH値でゆっくりと放出される (図5)。

【0 1 3 3】

酪酸吸着試験からのデータを、図6および図7において示す。

【0 1 3 4】

50

酸性条件において、H P M Cを含有するフィルムによって、活性炭は酪酸の10～15%を2時間で吸着し、これは能力の50%に対応する(図6)。短鎖酸は胃において見出されない(短鎖酸は結腸においてインビボで細菌発酵によって生成される)ため、これは問題であると考えられない。

【0135】

pHを6.8に変化させると(図7)、腸溶性コート(RD1202-24)は3時間に亘り溶解し、活性炭の総能力は放出された。

【0136】

一般に、吸着能力の放出は、中性条件と比較して酸性条件においてより速かったが、生成物は腸溶性コーティングされており、酸性条件においてしっかりと保つことが想定されたため、これは驚くべきことであった。しかし、解離していない酪酸分子は中性pHでのイオンの形態より良好にフィルムに浸透すると結論付けられるはずである。本発明の生成物とH P M Cを含有する内側フィルムとを比較して、これらの全ては再びバッチRD1202-24と比較してpH6.8での吸着能力の放出を低減させた。再び、試料の2つを2回試験し、これらの1つについて試験における良好な再現性が実証された。いくつかのバリエーションが、他の試料について見出された。

【0137】

放出速度は再び、磨かれたバッチ(RD1202-19-C2)と比較して磨かれていないバッチ(RD1202-23-C2)についてより速いことが見出されたが、磨かれていない材料の尖部上のより薄いコーティングによる問題を示す。

【0138】

また、6%の重量増加試料は、4%の重量増加試料より少しゆっくりと放出したため、放出速度は再びフィルム厚さによって影響を受けることが見出された。

【0139】

上記の結果は、本発明の組成物が、経口投与に続いて結腸における活性炭の吸着能力を放出するための使用に適していることを示す。見て分かるように、本発明の組成物について、下部腸および結腸におけるpH値で吸着能力はゆっくりと放出される(図7)。

【0140】

コール酸吸着試験からのデータを、図8および図9において示す。

【0141】

酸性条件において、能力の小部分のみが2時間で放出された(約7%)が、試料の間に差異は殆ど存在しない。

【0142】

pHを6.8に変化させることは、コーティングしていない活性炭上の吸着速度を低減させたが、能力を低減させなかった。腸溶性フィルム(バッチRD1202-24)は時間と共に溶解し、能力は放出されたが、これは数時間かかった。

【0143】

腸溶性コーティングを有さない試料の試験を比較して(図示せず)、データは非常に類似していることが見出された。腸溶性コートは、吸着を低減または遅延させることが見出されなかった。6%フィルムコーティングされた試料(RD1202-22-C2)についてのみ、吸着能力の放出における僅かな遅延が観察されたが、これによってこの試料を4%フィルムコーティングされた試料(RD1202-19-C2)と区別する。

【0144】

上記の結果は、本発明の組成物が、経口投与に続いて結腸における活性炭の吸着能力を放出させるための使用に適していることを示す。見て分かるように、吸着能力は、下部腸および結腸におけるpH値においてゆっくりと放出される(図7)。

【0145】

結論

上記の結果は、本発明の組成物が、腸溶層の除去に続いて、結腸において見出されるpH値で活性炭による様々な構成要素の長引く吸着を実現するであろうことを示す。さらに

、本発明の組成物は、胃のpHで腸溶層によって保護されており、そのためGI管の上部で栄養素などを吸着しない。これは、本発明の組成物が、公知の経口製剤の問題を伴うことなく、（例えば、瘻孔または他の医学的状態を処置するための）活性炭による有効な吸着をインビボで実現することを示す。本発明の組成物は、GI管を経由して、直腸および肛門までの途中ずっと、いくらかの吸着能力を保持し得る（すなわち、いくらかの残留する吸着力を有する）ことをさらに示す。瘻孔の正確な位置は分かり得ず、および／または瘻孔の正確な部位を標的とすることは困難であり得るため、下部腸および結腸に亘る活性炭の吸着能力の保持は重要である。他の医学的状態は、下部腸、結腸などに亘り活性炭の吸着能力を効果的および着実に放出し得る本発明の製剤を使用してより効果的に処置し得る。

10

【0146】

本発明の組成物の性能（例えば、吸着能力が放出される場合、どのくらい長く吸着能力が維持されるかなど）は、第1および第2の層の組成物、厚さなどを調節することによって変化し得ることを、結果はまた示す。本発明の範囲内であるこの性質のバリエーションを、当業者は容易に理解するであろう。

【0147】

上記の組成物（例えば、RD1202-19-C2およびRD1202-22-C2）は、胃腸管瘻（例えば、小腸の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）を処置するため、例えば、散剤、顆粒剤または懸濁剤として経口投与に適している。別の例において、コーティングされた粒子（顆粒）は、錠剤として、またはカプセル剤において、または患者が（例えば、水と共に）嚥下するための（例えば、容器、例えば、サシェ中の）顆粒剤として製剤し得る。

20

【0148】

実施例A—インドールおよびインドールに関連する化合物の吸着

インドールは、芳香族複素環有機化合物である。インドールは、アミノ酸であるトリプトファンの分解生成物として細菌によって生成することができ、これは主に、結腸において起こる。したがって、インドールはヒトの糞便において天然に発生し、概ね100mg/lのレベルで存在する。インドールは、激しい糞の匂いを有する。

【0149】

男性のヒト対象は、1日当たり2回の用量（それぞれ、3～4g）の下記の製剤A、本発明による組成物を5日間摂取した。

30

【0150】

【表3】

バッチ	コア	第1の層	第2の層
製剤A	活性炭 磨かれ/デバリ ングされている	90%エチルセルロース、 10%HPMC 重量増加(厚さ)4%	Aquoat HG 重量増加(厚さ)8%

40

【0151】

製剤は正確に、上記のバッチRD1202-19-C2について記載された通りであった。

【0152】

本発明の製剤の投与に続き、患者の大便の臭いは非常に低減し、またはそれどころか完全に除去されたことが見出された。これは、大便からのインドールおよびインドール関連化合物の除去を示す。上記で示したように、インドールは主に結腸において生成される。この試験の結果は、活性炭が、大便からインドール（および関連する化合物）を除去（吸着）したことを示し、これは、インビボで本発明の製剤が少なくとも結腸まで吸着能力を保持したことを示す。

50

【0153】

実施例

経口製剤

ココナツ殻から作製した活性炭粒子を、粒径0.2mm～2.0mmの顆粒に粉碎する。これらの個々の粒子（顆粒）を、それぞれEudragit RS30DおよびEudragit RL30Dの混合物を含む内側コーティング（不溶性で半透性の膜）でコーティングし、これは当技術分野で周知の方法（例えば、US6,632,454B2の方法）によって施す。次いで、個々のコーティングされた活性炭粒子（顆粒）を、再び当技術分野で周知の方法（例えば、US6,632,454B2の方法）によって、Eudragit FS30Dを含む外側の腸溶性コーティングでそれぞれコーティングし、経口製剤を提供する。

10

【0154】

経口製剤は、胃腸管瘻（例えば、小腸の瘻孔、大腸の瘻孔、肛門直腸瘻）を処置するための、例えば、散剤または懸濁剤として、経口投与に適している。別の例において、コーティングされた粒子（顆粒）は、錠剤としてまたはカプセル剤中で製剤し得る。

【0155】

付録I—デジタル画像分析ソフトウェア（Media Cybernetics Image Pro-Plusバージョン6.1.0.346）についての詳細な設定。

Sub Corners1()

'<c>J

20

Dim m As Integer

Dim num As Integer

Dim fil As String * 255

ret = IpDocGet(GETNUMDOC, 0, num)

For m = 0 To num-1

ret = IpAppSelectDoc(m)

ret = IpBlbShow(1)

ret = IpSegSetRange(1, 0, 70)

ret = IpSegPreview(CURRENT_C_T)

ret = IpBlbSetRange(0, 70)

ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA, 1)

ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 75, 10000000)

ret = IpSegShow(0)

ret = IpBlbCount()

ret = IpBlbUpdate(0)

ret = IpDcSet(DC_AUTO, 0)

ret = IpDcUpdate(DC_FETCH)

30

Next

40

End Sub

Sub Corners2()

Dim fil As String * 255

Dim m As Integer

Dim num As Integer

Dim mask1 As Integer

Dim mask2 As Integer

Dim mask3 As Integer

50

```

ret = IpDocGet(GETNUMDOC, 0, num)
For m = 0 To num-1
    ret = IpAppSelectDoc(m)
    ret = IpDocGetStr(INF_FILENAME, DOCSEL_ACTIVE, fil)
    ret = IpBlbShow(1)
    ret = IpBlbSetAttr(BLOB_AUTORANGE, 0)
    ret = IpSegSetRange(1, 0, 70)
    ret = IpSegPreview(CURRENT_C_T)
    ret = IpBlbSetRange(0, 70)
    ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA, 1)
    ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 75, 1000000)
    ret = IpSegShow(0)
    ret = IpBlbCount()
    ret = IpBlbUpdate(0)
    ret = IpBlbCreateMask()
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask1)
    ret = IpAppSelectDoc(m)
    ret = IpFltClose(MORPHO_2x2SQUARE, 6)
    ret = IpBlbCount()
    ret = IpBlbUpdate(0)
    ret = IpBlbCreateMask()
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask2)
    ret = IpOpImageLogic(mask1, OPL_XOR, 1)
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask3)
    ret = IpFltOpen(MORPHO_2x2SQUARE, 1)
    fil = Replace$(fil, ".bmp", " corners.bmp")
    ret = IpWsSaveAs(fil, "bmp")
    ret = IpBlbSetAttr(BLOB_AUTORANGE, 1)
    ret = IpBlbSetAttr(BLOB_BRIGHTOBJ, 1)
    ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA, 1)
    ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 2, 250)
    ret = IpBlbCount()
    ret = IpBlbUpdate(0)
    ret = IpDcSet(DC_AUTO, 0)
    ret = IpDcUpdate(DC_FETCH)
    ret = IpDocClose()
    ret = IpAppSelectDoc(mask1)
    ret = IpDocClose()
    ret = IpAppSelectDoc(mask2)
    ret = IpDocClose()
    ret = IpAppSelectDoc(m)
    ret = IpDocClose()
    ret = IpAnShow(0)
    ret = IpCMMShow(CMM_W_CONVERT, 0)
    ret = IpBlbShow(0)
    ret = IpFltShow(0)
    ret = IpOpShow(0)
Next
End Sub

```

10

20

30

40

50

【0156】

番号を付けた記述

下記の番号を付けたパラグラフによって定義した組成物、使用および方法を以上に開示してきた。

1. (a) 活性炭を含むコア、
(b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む第1の層、および
(c) 所定のpHで溶解する、第1の層を囲む第2の層
を含む組成物。
2. コアが、活性炭である、パラグラフ1に記載の組成物。
3. 第1の層が、分子を、半透膜を通してコアに向かって徐々に拡散させ、活性炭と接触させる、パラグラフ1または2に記載の組成物。 10
4. 第1の層が、85～98重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル、および15～25重量%のアルキルラジカルに第四級アンモニウム基を有する(メタ)アクリレートモノマーからなるコポリマーの混合物を含む、パラグラフ1、2または3に記載の組成物。
5. 第1の層が、65重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび5重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含むコポリマーを含む、パラグラフ1から4のいずれかに記載の組成物。
6. 第1の層が、85重量%～93重量%未満のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル、および15重量%～7重量%超の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドからなるコポリマーの混合物を含む、パラグラフ1、2または3に記載の組成物。 20
7. 第1の層が、60重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび10重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含むコポリマーを含む、パラグラフ1、2または6のいずれかに記載の組成物。
8. 第1の層が、65重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび5重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第1のコポリマー、ならびに60重量%のメタクリル酸メチル、30重量%のアクリル酸エチルおよび10重量%の2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリドを含む第2のコポリマーの混合物を含む、パラグラフ1から7のいずれかに記載の組成物。 30
9. 第2の層が、pH5～pH7で溶解する材料を含む、パラグラフ1から8のいずれかに記載の組成物。
10. 第2の層が、pH1～4.9で実質的に未変化のままであるが、pH5～7で急速に崩壊する材料を含む腸溶層である、パラグラフ1から9のいずれかに記載の組成物。
11. 第2の層が、pH感受性ポリマーである、パラグラフ1から10のいずれかに記載の組成物。
12. 第2の層が、80～95重量%のフリーラジカル重合したアクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル、および5～25重量%のアルキルラジカルにアニオン基を有する(メタ)アクリレートモノマーからなるコポリマーを含む、パラグラフ1から11のいずれかに記載の組成物。 40
13. 第2の層が、10～30重量%のメタクリル酸メチル、50～70重量%のアクリル酸メチルおよび5～15重量%のメタクリル酸を含む(メタ)アクリレートコポリマーを含む、パラグラフ1から12のいずれかに記載の組成物。
14. 活性炭が、粒径0.05～2.1mmのものである、パラグラフ1から13のいずれかに記載の組成物。
15. 活性炭が、唯一の医薬活性成分である、パラグラフ1から14のいずれかに記載の組成物。
16. 瘻孔の処置における使用のための、または瘻孔の処置のための医薬の製造における使用のための、パラグラフ1から15のいずれかに記載の組成物。
17. それを必要としている患者に、 50

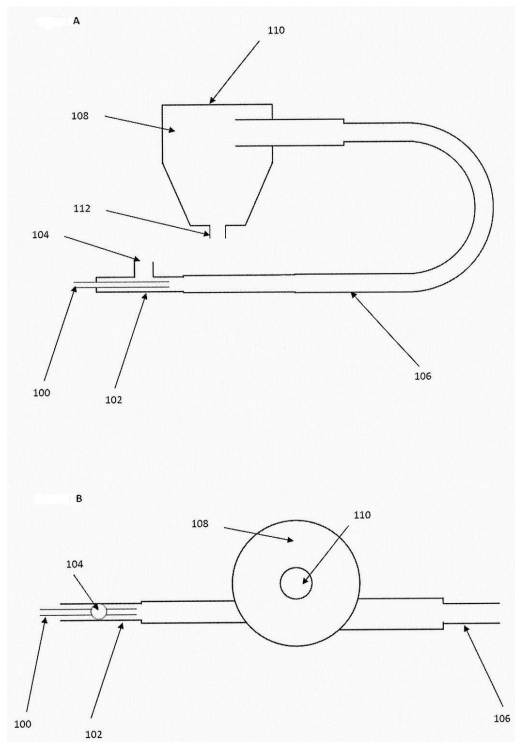
(a) 活性炭を含む（例えば、活性炭である）コア、
 (b) 不溶性で半透性の材料を含む、コアを囲む第１の層、および
 (c) 所定の pH で溶解する、第１の層を囲む第２の層
 を含む組成物を（例えば、経口的に）投与するステップを含む、瘻孔を処置する方法。
 【０１５７】

他の実施形態

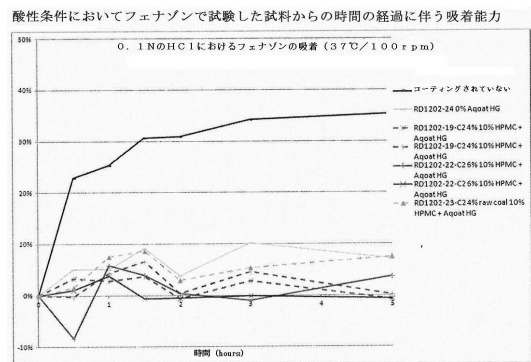
本発明をその詳細な記載と併せて記載してきた一方、上記の記載は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を例示することを意図し、制限することを意図しないことを理解すべきである。他の態様、利点、および修正は、下記の特許請求の範囲内である。

10

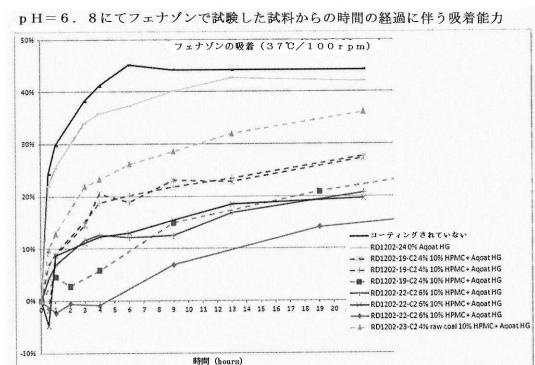
【図 1】



【図 2】

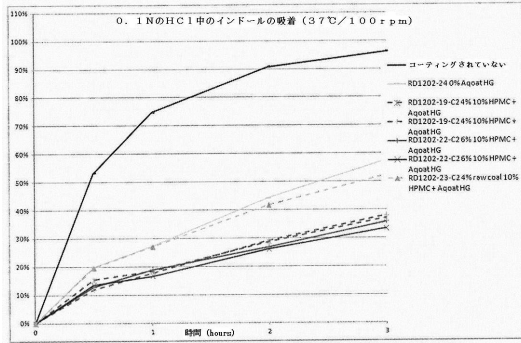


【図 3】



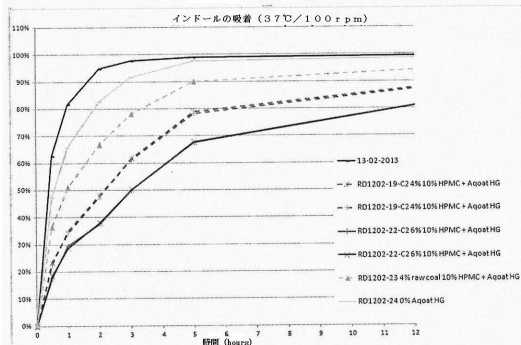
【図 4】

酸性条件においてインドールで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力



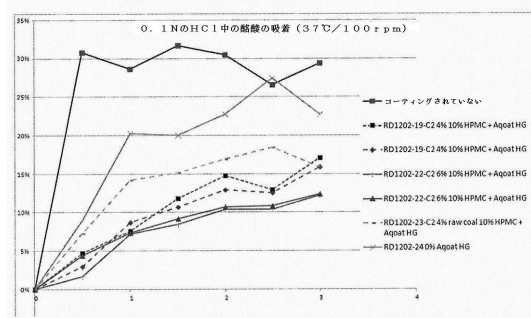
【図 5】

pH = 6.8にてインドールで試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力



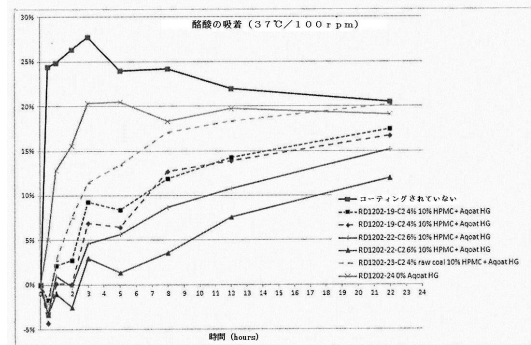
【図 6】

酸性条件において酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力



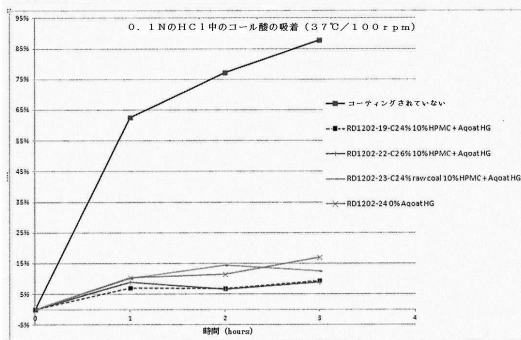
【図 7】

pH = 6.8にて酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力



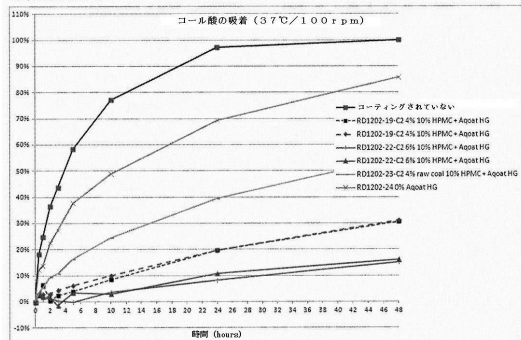
【図 8】

図8は、酸性条件において酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す

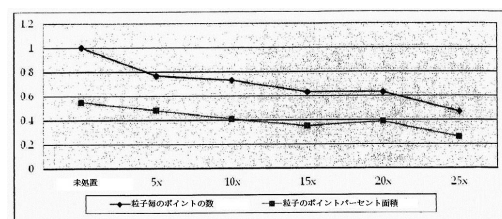


【図 9】

図9は、pH = 6.8にて酪酸で試験した試料からの時間の経過に伴う吸着能力を示す



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P 39/02

(74)代理人 100173185

弁理士 森田 裕

(72)発明者 ハルスコフ, ソレン

デンマーク王国 ディーケー-2830 ビールム, ビスコップ モンラッズヴェッヘ 7

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第2011/104275 (WO, A1)

米国特許出願公開第2001/0051150 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 33/44

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/46

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 39/02

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