

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-547062
(P2023-547062A)

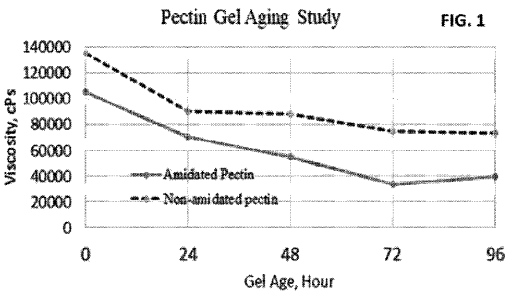
(43)公表日 令和5年11月9日(2023.11.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36		
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全70頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-523094(P2023-523094)				
(86)(22)出願日	令和3年10月15日(2021.10.15)				
(85)翻訳文提出日	令和5年5月22日(2023.5.22)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/071900				
(87)国際公開番号	WO2022/082222				
(87)国際公開日	令和4年4月21日(2022.4.21)				
(31)優先権主張番号	63/092,762				
(32)優先日	令和2年10月16日(2020.10.16)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(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	520355792 アール・ピー・シェラー テクノロジーズ, エルエルシー アメリカ合衆国 ネバダ州 89703, カーソン シティ, ノース カリー ストリート 112				
(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩				
(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄				
(74)代理人	100110663 弁理士 杉山 共永				
(72)発明者	スクル, カルナカー アメリカ合衆国 フロリダ州 33716, セント ピーターズバーグ, シェラー 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 改変放出ソフトゲルカプセル

(57)【要約】

制御放出充填組成物を封入したpH依存シェル組成物を含む改変放出ソフトゲルカプセル、その調製方法、およびその使用方法が記載されている。pH依存シェル組成物は、カプセルの遅延放出性が別のpH依存コーティングも添加される従来のpH依存ポリマーもなしに達成され得ることを特徴とし得る。ソフトゲルは、胃腸管における標的位置への活性剤の送達および胃腸管における前記標的位置での活性剤の制御放出プロファイルを容易にする二重制御放出プラットフォームを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) (i) 少なくとも 1 種の活性剤；および

(ii) 制御放出材料

を含む制御放出充填組成物と；

(b) 前記充填組成物を封入している pH 依存シェル組成物であって、ゼラチン、ペクチン、およびデキストロースを含む pH 依存シェル組成物とを含む、改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 2】

前記制御放出材料がポリエチレンオキシド、セルロース誘導体、ガム、またはそれらの組合せから選択される、請求項 1 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 3】

前記制御放出材料が、約 0.05 M ダルトン～約 15 M ダルトン、約 1 M ダルトン～約 10 M ダルトン、または約 2 M ダルトン～約 5 M ダルトンの数平均分子量を有するポリエチレンオキシドを含む、請求項 2 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 4】

前記制御放出材料が、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびそれらの組合せから選択されるセルロース誘導体を含む、請求項 2 または 3 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5】

前記制御放出材料が、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、またはそれらの組合せから選択されるガムを含む、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6】

前記制御放出材料が、前記制御放出充填組成物の総重量に対して少なくとも約 8 wt %、少なくとも約 10 wt %、少なくとも約 12 wt %、少なくとも約 14 wt %、少なくとも約 16 wt %、少なくとも約 18 wt %、もしくは少なくとも約 20 wt % から最大約 25 wt %、最大約 35 wt %、最大約 45 wt %、最大約 55 wt %、もしくは最大約 65 wt %、またはその中の任意の部分範囲の量で前記制御放出充填組成物中に存在する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 7】

前記制御放出充填組成物が、(iii) 約 200 ダルトン～約 5000 ダルトンの数平均分子量を有する親水性担体をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 8】

前記親水性担体がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水、またはそれらの組合せを含む、請求項 7 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 9】

前記親水性担体が、前記制御放出充填組成物の総重量に対して 0 wt % 超、少なくとも約 15 wt %、または少なくとも約 30 wt % から最大約 45 wt %、最大約 60 wt %、または最大約 70 wt % の量で前記制御放出充填組成物中に存在する、請求項 7 または 8 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 種の活性剤が、前記制御放出充填組成物の総重量に対して約 5 wt %～約 60 wt % の量で前記制御放出充填組成物中に存在する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 11】

37℃で必要に応じてパンクレアチンを含む pH 6.8 リン酸緩衝液中で 50 rpm のパドル速度を使用する Apparatus II を使用する光ファイバー溶解試験に基づ

10

20

30

40

50

いて、0.5時間後に前記活性剤の約85%未満、約70%未満、約50%未満、約30%未満が放出される、請求項1から10のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項12】

アニーリングされている、請求項1から11のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項13】

アニーリングされた改変放出ソフトゲルカプセルが、前記pH依存シェル組成物に封入された前記制御放出材料のマトリックスを含む、請求項12に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項14】

前記マトリックスが固体または液体である、請求項13に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項15】

前記pH依存シェル組成物が可塑剤をさらに含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項16】

前記ペクチンが低メトキシルペクチンである、請求項1から15のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項17】

前記ペクチンがアミド化ペクチン、非アミド化ペクチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項1から16のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項18】

前記pH依存シェル組成物が、乾燥pH依存シェル組成物の重量に対して約25wt%～約80wt%、約30wt%～約75wt%、約35wt%～約70wt%、約40wt%～約65wt%、または約45wt%～約60wt%のゼラチンを含む、請求項1から17のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項19】

前記pH依存シェル組成物が、乾燥pH依存シェル組成物の重量に対して約2wt%～約20wt%、約3wt%～約18wt%、約5wt%～約15wt%のペクチンを含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項20】

前記pH依存シェル組成物が、乾燥pH依存シェル組成物の重量に対して約0.005wt%～約4wt%、約0.01wt%～約2wt%、約0.05wt%～約0.5wt%、または約0.1wt%～約0.2wt%のデキストロースを含む、請求項1から19のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項21】

前記pH依存シェル組成物が、乾燥pH依存シェル組成物の重量に対して約10wt%～約40wt%、約15wt%～約35wt%、または約20wt%～約30wt%の可塑剤を含む、請求項15から20のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項22】

前記ゼラチンがタイプAゼラチン、タイプBゼラチン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1から21のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項23】

前記ゼラチンが魚ゼラチン、獣皮ゼラチン、骨ゼラチン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1から22のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項24】

10

20

30

40

50

前記ペクチンが非アミド化ペクチンである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の
改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 25】

前記可塑剤がグリセリン、ソルビトールおよびそれらの組合せから選択される、請求項
15 から 21 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 26】

前記可塑剤がグリセリンである、請求項 25 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 27】

前記 pH 依存シェル組成物が、必要に応じてパンクレアチンを含む pH 6.8 リン酸緩
衝液中で 50 rpm の速度のパドルを用いる USP Apparatus II において行われる溶解／崩壊試験に基づいて、腸環境において約 60 分未満、約 45 分未満、約 30 分未満、約 20 分未満、約 10 分未満、または約 5 分未満で溶解／崩壊する、請求項 1
から 26 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 28】

前記 pH 依存シェル組成物が、必要に応じてペプシンを含む 0.1N HCl 中で 50
rpm の速度のパドルを用いる USP Apparatus II において行われる溶解
／崩壊試験に基づいて、酸性媒体中で少なくとも約 15 分、少なくとも約 30 分、少なく
とも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、または
少なくとも約 5 時間で溶解／崩壊する、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の改変放
出ソフトゲルカプセル。

【請求項 29】

追加の pH 依存ポリマーを含まない、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の改変放
出ソフトゲルカプセル。

【請求項 30】

前記 pH 依存シェル組成物が約 110,000 cPs ～ 約 125,000 cPs の範囲
の粘度を有する、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル
。

【請求項 31】

前記 pH 依存シェル組成物が約 2 : 1 ～ 約 20 : 1 または約 6 : 1 ～ 約 18 : 1 の範囲
のゼラチン対ペクチン w : w 比を有する、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の改変
放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 32】

前記 pH 依存シェル組成物が約 5 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲の可塑剤対ゼラチン w : w 比を
有する、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 33】

前記制御放出充填組成物が約 10 : 1 ～ 約 1 : 10、約 8 : 1 ～ 約 1 : 8、約 5 : 1 ～
約 1 : 5、約 3 : 1 ～ 約 1 : 3、または約 1 : 1 の範囲の前記制御放出材料の前記少なく
とも 1 種の活性剤に対する w : w 比を有する、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の
改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 34】

前記少なくとも 1 種の活性剤が薬学的活性成分、栄養補助食品、およびそれらの組合せ
から選択される、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル
。

【請求項 35】

前記活性剤が、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、アセトアミノフェン、抗ヒスタ
ミン薬、およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 種の薬学的活性成分を含む、
請求項 34 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 36】

前記活性剤がビタミン、ミネラル、サプリメント、およびそれらの組合せを含む、請求
項 34 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

10

20

30

40

50

【請求項 37】

前記活性剤が魚油、ニンニク油、クリル油、またはそれらの組合せを含む、請求項 36 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 38】

請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセルを調製するプロセスであって、

(a) 前記制御放出充填組成物を調製するステップと；

(b) 前記制御放出充填組成物を前記 pH 依存シェル組成物で封入するステップとを含む、プロセス。

【請求項 39】

封入された改変放出ソフトゲルカプセルを乾燥させるステップをさらに含む、請求項 38 に記載のプロセス。

【請求項 40】

前記改変放出ソフトゲルカプセルをアニーリングするステップをさらに含む、請求項 38 または 39 に記載のプロセス。

【請求項 41】

アニーリングが約 25℃～約 80℃、約 30℃～約 70℃、または約 40℃～約 60℃ の範囲の温度で行われる、請求項 40 に記載のプロセス。

【請求項 42】

前記アニーリングが約 10 分～約 24 時間、約 30 分～約 12 時間、約 45 分～約 5 時間、または約 60 分～約 3 時間の範囲の時間にわたり行われる、請求項 40 または 41 に記載のプロセス。

【請求項 43】

(a) が前記少なくとも 1 種の活性剤を前記制御放出材料および必要に応じて親水性担体と混合することを含む、請求項 38 から 42 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 44】

前記 pH 依存シェル組成物を調製するステップをさらに含む、請求項 38 から 43 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 45】

前記調製するステップが、ゼラチン、デキストロース、ペクチンおよび必要に応じて可塑剤を混合し、pH 依存シェル組成物リボンを形成することを含む、請求項 44 に記載のプロセス。

【請求項 46】

前記 pH 依存シェル組成物リボンが、約 0.020 インチ～約 0.050 インチの範囲の厚みを有する、請求項 45 に記載のプロセス。

【請求項 47】

pH 依存シェル組成物に封入された制御放出充填組成物からなる改変放出ソフトゲルカプセルの溶解位置およびプロファイルを調節するための方法であって、

i) ～ i v) :

i) 前記 pH 依存シェル組成物中のペクチン、ゼラチン、デキストロース、および可塑剤の少なくとも 1 つの量；

i i) 前記改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング温度；

i i i) 前記改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング時間；または

i v) 前記 pH 依存シェル組成物のリボンの厚み

の少なくとも 1 つを調整し、対象の胃腸管に沿った前記 pH 依存シェル組成物の溶解位置を制御するステップと；

(v) ～ (v i i) :

v) 前記制御放出充填組成物中の制御放出材料の量、または

v i) 前記改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング温度；または

v i i) 前記改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング時間

10

20

30

40

50

の少なくとも1つを調整し、少なくとも1種の活性剤の標的溶解プロファイルを実現するステップとを含む、方法。

【請求項48】

請求項1から38のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセルを、それを必要とする対象に投与するステップを含む、状態を処置する方法。

【請求項49】

(a) (i) 少なくとも1種の活性剤；および

(ii) 約0.05 Mダルトン～約15 Mダルトンの数平均分子量を有するポリエチレンオキシド；および

(iii) 必要に応じて親水性担体を含む制御放出充填組成物と；

(b) 前記制御放出充填組成物を封入しているpH依存シェル組成物であって、ゼラチン、ペクチン、デキストロース、および必要に応じて可塑剤を含むpH依存シェル組成物とを含む、改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項50】

改変放出ソフトゲルカプセルを調製する方法であって、少なくとも1種の活性剤をポリエチレンオキシドおよび必要に応じて親水性担体と混合し、制御放出充填組成物を形成するステップと；

前記制御放出充填組成物を、ゼラチン、ペクチン、デキストロース、および必要に応じて可塑剤を含むpH依存シェル組成物に封入するステップと；

前記封入された制御放出充填組成物をアニーリングするステップとを含む、方法。

【請求項51】

遅延放出カプセルが約2時間～約24時間の時間にわたり前記活性剤の0次放出を示す、請求項49に記載の改変放出ソフトゲルカプセルまたは請求項50に記載の方法によって調製される改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項52】

前記pH依存シェル組成物が、必要に応じてパンクレアチンを含むpH6.8リン酸緩衝液中で50rpmの速度のパドルを用いるUSP Apparatus IIにおいて行われる溶解／崩壊試験に基づいて、腸環境において約60分未満、約45分未満、約30分未満、約20分未満、約10分未満、または約5分未満で溶解／崩壊し；

前記pH依存シェル組成物が、必要に応じてペプシンを含む0.1N HCl中で50rpmの速度のパドルを用いるUSP Apparatus IIにおいて行われる溶解／崩壊試験に基づいて、酸性媒体中で少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間で溶解／崩壊する、請求項49に記載の改変放出ソフトゲルカプセルまたは請求項50に記載の方法によって調製される改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項53】

50rpmのパドル速度を使用するUSP Apparatus IIを使用する2段階光ファイバー溶解試験の第2のpH6.8リン酸緩衝液段階において、0.5時間後、1時間後、3時間後、5時間後、8時間後、10時間後、または12時間後に前記活性剤の約85%未満、約70%未満、約50%未満、約30%未満が放出される、請求項52に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項54】

(a) (i) 少なくとも1種の活性剤；および

(ii) 制御放出材料

を含む制御放出充填組成物と；

(b) 前記制御放出充填組成物を封入しているpH依存シェル組成物と

10

20

30

40

50

を含む、改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5 5】

前記 pH 依存シェル組成物がゼラチンを含む、請求項 5 4 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5 6】

前記 pH 依存シェル組成物が pH 依存放出材料を含む、請求項 5 4 または 5 5 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5 7】

前記 pH 依存放出材料がペクチンを含む、請求項 5 6 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5 8】

前記 pH 依存シェル組成物がデキストロースを含む、請求項 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 5 9】

前記 pH 依存シェル組成物が可塑剤を含む、請求項 5 4 から 5 8 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 0】

アニーリングされている、請求項 5 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 1】

前記アニーリングされたソフトゲルカプセルが、前記 pH 依存シェル組成物に封入された前記制御放出材料のマトリックスの形態の前記制御放出充填組成物を含む、請求項 6 0 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 2】

前記少なくとも 1 種の活性剤が薬学的活性成分、栄養補助食品、およびそれらの組合せから選択される、請求項 5 4 から 6 1 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 3】

前記活性剤が、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 種の薬学的活性成分を含む、請求項 6 2 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 4】

前記活性剤がビタミン、ミネラル、サプリメント、およびそれらの組合せを含む、請求項 6 2 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 5】

前記活性剤が魚油、ニンニク油、クリル油、またはそれらの組合せを含む、請求項 6 4 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 6】

前記活性剤が乱用されにくい薬学的活性成分である、請求項 5 4 から 6 5 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 7】

前記制御放出材料がポリエチレンオキシドを含む、請求項 5 4 から 6 6 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 8】

前記ポリエチレンオキシドが約 0.05 M ダルトン～約 15 M ダルトンの数平均分子量を有する、請求項 6 7 に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 6 9】

前記制御放出材料が親水性担体をさらに含む、請求項 5 4 から 6 8 のいずれか一項に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項 7 0】

10

20

30

40

50

前記親水性担体が、約200ダルトン～約7000ダルトンの数平均分子量を有するポリエチレングリコールを含む、請求項69に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【請求項71】

前記制御放出材料の前記親水性担体に対する重量比が約10：1～約1：10の範囲である、請求項69または70に記載の改変放出ソフトゲルカプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、制御放出充填組成物を封入する改変放出ソフトゲルカプセルに関する。ゼラチンベースカプセルのpH依存シェル組成物は、別のpH依存コーティングも従来のpH依存合成ポリマーの添加も必要としない遅延放出特性を有する。制御放出充填組成物は制御放出特性を有する。合わせると、pH依存シェル組成物および制御放出充填組成物は、胃腸管内の標的位置への活性剤の送達を可能にし、前記標的位置における活性剤の放出プロファイルの調節を可能にする。

10

【背景技術】

【0002】

ソフトカプセル、特にソフトゼラチンカプセル（またはソフトゲルカプセル）は、飲み込みやすく、活性剤の任意の不快感をマスキングするために風味を付ける必要がないので、患者によってより容易に受け入れられる剤形を提供する。

【0003】

20

遅延放出剤形を作るために努力されてきた。遅延放出剤形は、剤形の中身を胃の条件から保護するように設計される。例えば、遅延放出剤形は、pH依存コーティングを錠剤またはカプセルなどの製造された剤形の表面に添加することによって生産され得る。そのようなコーティングは、剤形に噴霧し、続いて通常は高温で剤形を乾燥させることにより塗布され得る。カプセルをpH依存コーティングでコーティングする方法は、性能および外観に関する欠点をもたらし得る。例えば、カプセルは粗く見えることがあり、コーティングは不均一に塗布されることがある、および／またはコーティングはひび割れるもしくはは剤形から剥がれ落ちやすい可能性がある。加えて、pH依存コーティングを塗布するプロセスは非常に非効率的である。

【0004】

30

従来のpH依存ポリマー（すなわち酸不溶性ポリマー）がカプセルシェルに添加された他の遅延放出剤形が開発された。しかし、従来のpH依存ポリマーの添加は、不十分な密封ゆえに漏出しやすいカプセルをもたらし得る。

【0005】

したがって、別のpH依存コーティングの塗布もシェルへの従来のpH依存ポリマーの添加も必要としない改変放出ソフトゲルカプセルが現在必要とされている。

【0006】

ソフトゲルカプセルは、シェル組成物が破断／溶解／崩壊した後のソフトゲルカプセルの充填組成物からの活性剤の放出プロファイルを調節および／または制御する能力からも利益を得ることができる。

40

【発明の概要】

【0007】

本開示は、改変放出ソフトゲルカプセル、例えば二重制御放出ソフトゲルカプセルを対象とする。改変放出ソフトゲルカプセルは、（a）制御放出充填組成物および（2）制御放出充填組成物を封入するpH依存シェル組成物を含む。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物はゼラチンを含む。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物はpH依存放出材料（例えばペクチン）を含む。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物はデキストロースを含む。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物は可塑剤（例えば、グリセロール、ソルビトール、またはそれらの組合せ）を含む。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物は結合剤（例えばジェランガム）を含む。1つの実施形態では、pH依存

50

シェル組成物はゼラチン、ペクチン、デキストロース、可塑剤、および結合剤の2つ以上の組合せを含む。

【0008】

一部の実施形態では、改変放出ソフトゲルカプセルは別のpH依存コーティング（例えばpH依存シェル組成物上の）を必要としない。したがって、改変放出ソフトゲルカプセルに含まれるpH依存シェル組成物は、一部の実施形態では、別のpH依存コーティングを添加する必要を排除し、これはまたコーティングプロセス中にカプセルを損傷するリスクを最小にする。

【0009】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物は、（a）ゼラチン、（b）デキストロース、（c）低メトキシルペクチンなどのペクチンおよび必要に応じて（d）可塑剤を含む。pH依存シェル組成物（例えば、ペクチンの量、デキストロースの量、ゼラチン対ペクチン比）およびその調製プロセス（例えば、硬化時間、リボンの厚み）は、様々なpH環境でシェル組成物の標的pH溶解プロファイル（例えば、酸性媒体および緩衝媒体中での破断／溶解／崩壊時間）を実現するために調節／調整／改変され得る。

10

【0010】

制御放出充填組成物は少なくとも1種の活性剤および制御放出材料を含む。活性剤は薬学的活性成分または栄養補助食品であり得る。制御放出材料はポリエチレンオキシド、セルロース誘導体、ガム、またはそれらの組合せであり得る。ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は親水性担体、例えばポリオール（例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール）、または水をさらに含む。

20

【0011】

1つの実施形態では、制御放出充填組成物（例えば、活性剤のタイプおよび量、制御放出材料のタイプおよび量、ならびに必要に応じて親水性担体のタイプおよび量、ならびにこれらの材料間の比）およびその調製プロセス（例えばアニーリング時間）は、制御放出充填組成物からの活性剤の標的放出プロファイル（例えば0次放出）を実現するように調節／調整／改変され得る。ある特定の実施形態では、改変放出ソフトゲルカプセルはアニーリングされていてもよい。1つの実施形態では、アニーリングされた改変放出ソフトゲルカプセルは、pH依存シェル組成物に封入された制御放出材料のマトリックス（固体または液体）の形態の制御放出充填組成物を含む。

30

【0012】

ある特定の実施形態では、（i）少なくとも1種の活性剤、（ii）約0.05 Mダルトン～約15 Mダルトンの数平均分子量を有するポリエチレンオキシド；および（iii）必要に応じて親水性担体を含む制御放出充填組成物と；制御放出充填組成物を封入するpH依存シェル組成物であって、ゼラチン、ペクチン、デキストロース、および必要に応じて可塑剤を含むpH依存シェル組成物とを含む、改変放出ソフトゲルカプセルが開示される。

【0013】

本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルは、それらが有する制御放出の2つのレベルに起因して二重制御放出ソフトゲルカプセルとも称され得る。制御放出の第1のレベルはソフトゲルカプセルのpH依存シェル組成物に起因する。制御放出の第2のレベルはソフトゲルカプセルの制御放出充填組成物に起因する。

40

【0014】

本開示は、改変放出ソフトゲルカプセルを調製するプロセスも対象とする。ある特定の実施形態では、少なくとも1種の活性剤をポリエチレンオキシドおよび必要に応じて親水性担体と混合し、制御放出充填組成物を形成するステップと；制御放出充填組成物を、ゼラチン、ペクチン、デキストロース、および必要に応じて可塑剤を含むpH依存シェル組成物に封入するステップと；封入された制御放出充填組成物をアニーリングするステップとを含む、改変放出ソフトゲルカプセルを調製するプロセスが開示される。

【0015】

50

ある特定の実施形態では、本開示は、ソフトゲルカプセルの二重制御放出機構の各レベルを調節し、胃腸管内の特定の領域への活性剤の標的化放出と標的化された活性剤放出プロファイルを容易にする方法も対象とする。例えば、ある特定の実施形態では、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルは、活性剤を胃腸管の下部（例えば結腸の近く）に送達し、活性剤を制御された様式で（例えば約2時間～約24時間の時間にわたり0次放出で）放出する。

【0016】

本開示は、本明細書に記載の遅延放出ソフトゲル組成物のいずれかを対象に投与することによって状態を処置する方法も対象とする。

【0017】

本開示の上記および他の特色、それらの性質、ならびに様々な利点は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明を考慮することでより明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】老化時間に応じたアミド化ペクチンを含むおよび非アミド化ペクチンを含むシェル組成物の粘度を示すグラフである。

【図2】制御放出充填組成物中の制御放出材料の様々な濃度を有する本明細書に記載の実施形態による改変放出ソフトゲルカプセルからのイブプロフェンの放出プロファイルを示すグラフである。

【図3】1つの実施形態による改変放出ソフトゲルカプセルからのジフェンヒドラミンの放出プロファイルを示すグラフである。

【図4】1つの実施形態による改変放出ソフトゲルカプセルからのアセトアミノフェンの放出プロファイルを示すグラフである。

【図5】1つの実施形態による改変放出ソフトゲルカプセルを調製するための例示的なプロセスを表す図である。

【図6】100RPMで実行した500mlの水中で37℃で100RPMのパドル速度を使用するUSP Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解試験において得られた、複数の実施形態によるカプセルの溶解プロファイルを表すグラフである。

【図7】500mlの水中で37℃で50RPMのパドル速度を使用するUSP Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解試験において得られた、複数の実施形態によるカプセルの溶解プロファイルを表すグラフである。

【図8-1】図8A～8Dおよび9～10は、実施例13～18の溶解データの統計分析のための90%時間(h)についての残差プロットを示す。図8Aは、90%を放出するまでの時間(h)についての正規確率プロットである。図8Bは、90%を放出するまでの時間(h)についての対当てはめ値プロットである。

【図8-2】図8A～8Dおよび9～10は、実施例13～18の溶解データの統計分析のための90%時間(h)についての残差プロットを示す。図8Cは、90%を放出するまでの時間(h)についてのヒストグラムである。図8Dは、90%を放出するまでの時間(h)についての対順序プロットである。

【図9】図8A～8Dおよび9～10は、実施例13～18の溶解データの統計分析のための90%時間(h)についての残差プロットを示す。図9は、90%を放出するまでの時間(h)についての交互作用プロットである。

【図10】図8A～8Dおよび9～10は、実施例13～18の溶解データの統計分析のための90%時間(h)についての残差プロットを示す。図10は、90%を放出するまでの時間(h)についての主効果プロットである。

【図11】500mlの水中で37℃で100RPMのパドル速度を使用するUSP Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解試験において得られた、配合物13～15を充填した複数の実施形態によるカプセルの溶解プロファイルを表すグラフである。

【図12】500mlの水中で37℃で100RPMのパドル速度を使用するUSP A

10

20

30

40

50

p p a r a t u s I I を使用する光ファイバー溶解試験において得られた、複数の実施形態によるカプセルの溶解プロファイルを表すグラフである。

【図 13】500ml の水中で 37℃ で 50RPM のパドル速度を使用する U S P A p p a r a t u s I I を使用する光ファイバー溶解試験において得られた、複数の実施形態によるカプセルの溶解プロファイルを表すグラフである。

【図 14】900,000Da の数平均分子量を有するポリエチレンオキシドを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【図 15】M C 18-30 充填ミックスを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【図 16】5,000,000Da の数平均分子量を有するポリエチレンオキシドを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【図 17】M C 18-31 充填ミックスを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【図 18】7,000,000Da の数平均分子量を有するポリエチレンオキシドを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【図 19】M C 18-32 充填ミックスを含有するカプセル充填組成物についての熱流量対温度の D S C 曲線を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示は、二重制御放出経口剤形、特に制御放出の 2 つのレベルを有する改変放出ソフトゲルカプセルを開発することによって現況技術を前進させる。第 1 のレベルは、pH 依存コーティングを塗布することも、従来の pH 依存合成ポリマーをカプセルシェルに添加することも必要とせず従来遅延放出剤形に関連する利点を達成する、pH 依存シェル組成物に帰せられる。第 2 のレベルは制御放出充填組成物に帰せられる。

【0020】

本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルの pH 依存シェル組成物は、胃の胃環境において溶解せず、むしろ約 3.5 以上である pH において（例えば、十二指腸領域および／または腸において）溶解する。本明細書に記載の pH 依存シェル組成物の溶解プロファイルは、シェル組成物の構成成分および調製方法を改変することによって調節され得る。

【0021】

本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルの制御放出充填組成物は、充填組成物の構成成分および調製方法を改変することによって調節され得る。数ある要因の中でも、充填組成物の制御放出性は、制御放出材料（例えば、ポリエチレンオキシド、セルロース誘導体、ガム、またはそれらの 2 つ以上の組合せ）を組み込むことによって調節され得る。

【0022】

本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルの二重制御放出機構は、胃の刺激もしくは出血を引き起こし得る活性剤（N S A I D など）または胃の酸性環境に感受性である活性剤（ペプチドおよびタンパク質／酵素など）の送達に有益である。そのような機構は、おくびの一因となる傾向がある充填組成物（魚油、ニンニク油、またはクリル油など）を封入するカプセルを摂取した後のおくびを減少させるのにも有益である。例えば、おくびは、ビタミン、ミネラル、サプリメント、および／または腸に到達する前に胃でいくらかの漏出（非常に少量であっても）を示す剤形に製剤化された医薬製品を摂取すると発生することが多い。おくびが一般的にソフトゲルで送達される魚油およびニンニク油などの不快な臭いの知覚を有する物質と関連する場合、漏出は特に問題であり得る。本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルは、胃の胃環境において早期漏出（結果として、カプセルの充填物の早期放出）を最小にするおよび／または排除する様式で製剤化され得る。本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルは、活性剤（例えばペプチドおよびタンパク質）をある特定の活性剤がより良く吸収される胃腸管の下部および／または結腸領域の近くを送達するためにも利用され得る。

【0023】

定義

本明細書で使用される場合、用語「pH依存」は、例えば、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間の期間、胃の胃環境において溶解または崩壊が発生しないまたは実質的に発生しないような、物質の溶解または崩壊耐性を指すために使用される。ある特定の実施形態では、胃の胃環境はここでは、0.1N HClおよび必要に応じてペプシンの添加により模擬され得る。薬局方の方法はペプシンを含まないが、インビボ条件をより良く模擬／模倣するために、ペプシンが本明細書に記載のある特定の溶解／崩壊試験において添加されたことに留意されるべきである。したがって、限定され10と解釈されることなく、ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、ペプシンを含む0.1N HCl環境（ペプシンを含まない0.1N HClより攻撃的な環境であると推定される）でさえ上記の時間、溶解／崩壊に耐性がある。

【0024】

例えば、本明細書に記載の実施形態は、生体、人工または模擬胃液と比較して、約3.5以上のpH（例えば、生体、人工または模擬十二指腸環境および／もしくは腸液）において優先的に溶解するpH依存シェル組成物を含む。ある特定の実施形態では、腸環境はここでは、パンクレアチンを含むまたは含まないpH6.8リン酸緩衝液で模擬され得る。例えば、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、約60分未満、約45分未満、約30分未満、約20分未満、約10分未満、または約5分未満で、約3.5以上のpHに20において（例えば、必要に応じてパンクレアチンを含むpH6.8リン酸緩衝液などの生体、人工または模擬十二指腸環境および／または腸液において）溶解する。薬局方の方法はパンクレアチンを含まないが、インビボ条件をより良く模擬／模倣するために、パンクレアチンが本明細書に記載のある特定の溶解／崩壊試験において添加されたことに留意されるべきである。したがって、限定されると解釈されることなく、ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、パンクレアチンを含むpH6.8緩衝環境（パンクレアチンを含まないpH6.8緩衝環境より攻撃的な環境であると推定される）において同様の溶解／崩壊プロファイルを示す。

【0025】

本明細書で使用される場合、「薬学的活性成分」、「活性剤」は、状態の診断、治療、緩和、処置、または防止において使用され得る薬物または化合物を指す。ある特定の実施形態では、適切な「活性剤」は、ビタミン、ミネラル、およびサプリメント（VMS）などの栄養補助食品を含む。例示的な改変放出ソフトゲルカプセルは限定なしに、充填組成物中に、乳酸菌、プロバイオティクス、魚油、クリル油、バルプロ酸、ニンニク油、ハッカ油、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）（例えばイブプロフェン溶液または懸濁液）、プロトンポンプ阻害剤、アスピリン、抗ヒスタミン薬（例えばジフェンヒドラミン）、アセトアミノフェン、乱用されやすい薬物（例えばオピオイド）、乱用されにくい薬物、および同様の製品を含有するカプセルを含み得る。30

【0026】

用語「状態（condition）」または「状態（conditions）」は、有効量の活性剤の対象への投与によって処置または防止され得るそれらの医学的状态を指す。40

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「活性成分」は、その目的のために政府機関によって承認されているようがいまいが、治療、予防、または他の意図される効果をもたらすことが意図されている任意の物質を指す。特定の薬剤に関するこの用語は、薬学的活性剤、ならびにその全ての薬学的に許容される塩、溶媒和物および結晶形態を含み、塩、溶媒和物および結晶形態は薬学的に活性である。

【0028】

水溶性であるものおよび水難溶性であるものの両方を含む任意の薬学的活性成分が、本開示の目的のために使用され得る。適切な薬学的活性成分は限定なしに、鎮痛薬および抗50

炎症剤（例えば、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、アスピリン）、制酸薬、駆虫薬、抗不整脈剤、抗菌剤、抗凝固薬、抗鬱薬、抗糖尿病薬、止瀉薬、抗てんかん薬、抗真菌剤、抗痛風剤、抗高血圧剤、抗マラリア薬、抗偏頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗新生物剤および免疫抑制薬、抗原虫剤、抗リウマチ薬、抗甲状腺剤、抗ヒスタミン薬（例えば、ジフェンヒドラミン）、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬、睡眠薬および神経弛緩薬、ベータ遮断薬、心臓変力剤、コルチコステロイド、咳止め薬、細胞傷害薬、充血除去薬、利尿薬、酵素、抗パーキンソン病剤、胃腸剤、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、脂質制御剤、局所麻酔薬、神経筋作用剤、硝酸薬および抗狭心症剤、栄養剤、オピオイド鎮痛薬、抗痙攣剤（例えばバルプロ酸）、経口ワクチン、タンパク質、ペプチドおよび組換え薬物、性ホルモンおよび避妊薬、殺精子薬、刺激薬、ならびにそれらの組合せを含む。

10

【0029】

一部の実施形態では、活性医薬成分は限定なしに、ダビガトラン、ドロネダロン、チカグレロル、イロペリドン、イバカフトール、ミドスタウリン、アシマドリン、ベクロメタゾン、アプレミラスト、サパシタビン、リンシチニブ、アビラテロン、ビタミンD類似体（例えば、カルシフェジオール、カルシトリオール、パリカルシトール、ドキセルカルシフェロール）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ）、タクロリムス、テストステロン、ルビプロストン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組合せからなる群から選択され得る。

【0030】

一部の実施形態では、剤形中の脂質は限定なしに、アーモンド油、アルガン油、アボカド油、ルリジサ種子油、キャノーラ油、カシュー油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、カカオ脂、ヤシ油、ナタネ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、大麻油、水酸化レシチン、レシチン、アマニ油、マカダミア油、マンゴー脂、マニラ油、モンゴンゴナッツ油、オリーブ油、パーム核油、パーム油、ラッカセイ油、ペカン油、エゴマ油、パインナッツ油、ピスタチオ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、ハッカ油、コメぬか油、ベニバナ油、ゴマ油、シア脂、ダイズ油、ヒマワリ油、硬化植物油、クルミ油、およびメロン種子油からなる群から選択され得る。他の油および脂肪は、これらに限定されないが、魚油（オメガ-3）、クリル油、ニンニク油、例えばその硬化形態の動物性または植物性脂肪、遊離脂肪酸ならびにC8-、C10-、C12-、C14-、C16-、C18-、C20-およびC22-脂肪酸を含むモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、EPAおよびDHA3のような脂肪酸エステルならびにそれらの組合せを含み得る。

20

30

【0031】

ある特定の実施形態によると、活性剤は、これらに限定されないが、スタチン（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、およびピタバスタチン）、フィブラート（例えば、クロフィブラート、シプロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、およびゲムフィブロジル）、ナイアシン、胆汁酸封鎖剤、エゼチミブ、ロミタピド、フィトステロール、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ、前述のもののいずれかの混合物などを含む脂質低下剤を含み得る。

40

【0032】

適切な栄養補助食品活性剤は、これらに限定されないが、5-ヒドロキシトリプトファン、アセチルL-カルニチン、アルファリポ酸、アルファ-ケトグルタル酸、ミツバチ生成物、ベタイン塩酸塩、ウシ軟骨、カフェイン、ミリストレイン酸セチル、炭、キトサン、コリン、コンドロイチン硫酸、コエンザイムQ10、コラーゲン、初乳、クレアチン、シアノコバラミン（ビタミンB12）、ジメチルアミノエタノール、フマル酸、三二酸化ゲルマニウム、腺生成物、グルコサミンHCl、グルコサミン硫酸塩、ヒドロキシルメチルブチレート、免疫グロブリン、乳酸、L-カルニチン、肝臓生成物、リンゴ酸、無水マルトース、マンノース（D-マンノース）、メチルスルホニルメタン、フィトステロール、ピコリン酸、ピルビン酸、紅色酵母抽出物、S-アデノシルメチオニン、セレン酵母、

50

サメ軟骨、テオブロミン、硫酸バナジル、および酵母を含み得る。

【0033】

適切な栄養サプリメント活性剤は、ビタミン、ミネラル、繊維、脂肪酸、アミノ酸、ハーブサプリメントまたはそれらの組合せを含み得る。

【0034】

適切なビタミン活性剤は、これらに限定されないが以下を含み得る：アスコルビン酸（ビタミンC）、ビタミンB、ビオチン、脂溶性ビタミン、葉酸、ヒドロキシクエン酸、イノシトール、ミネラルアスコルビン酸塩、混合トコフェロール、ナイアシン（ビタミンB3）、オロト酸、パラアミノ安息香酸、パントテン酸塩、パントテン酸（ビタミンB5）、ピリドキシン塩酸塩（ビタミンB6）、リボフラビン（ビタミンB2）、合成ビタミン、チアミン（ビタミンB1）、トコトリエノール、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミン油および油溶性ビタミン。

10

【0035】

適切なハーブサプリメント活性剤は、これらに限定されないが以下を含み得る：アルニカ、ビルベリー、ブラックコホシュ、キャットクロー、カモミール、エキナセア、メマツヨイグサ油、コロハ、アマニン、ナツシロギク、ニンニク油、ショウガの根、イチヨウ（*ginkgo biloba*）、チョウセンニンジン、アキノキリンソウ、サンザシ、カバカバ、カンゾウ、オオアザミ、オオバコ、インドジャボク、センナ、ダイズ、セイヨウオトギリソウ、ノコギリパルメット、ウコン、カノコソウ。

20

【0036】

ミネラル活性剤は、これらに限定されないが以下を含み得る：ホウ素、カルシウム、キレート化ミネラル、塩化物、クロム、コーティングされたミネラル、コバルト、銅、ドロマイト、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、ミネラルプレミックス、ミネラル製品、モリブデン、リン、カリウム、セレン、ナトリウム、バナジウム、リンゴ酸、ピルビン酸塩、亜鉛、および他のミネラル。

【0037】

他の可能な活性剤の例は、これらに限定されないが、抗ヒスタミン薬（例えば、ラニジン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンおよびデクスクロルフェニラミンマレイン酸塩）、非ステロイド抗炎症剤（例えば、アスピリン、セレコキシブ、 COX-2 阻害剤、ジクロフェナク、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン（*flubufen*）、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、アセクロフェナク、アロキシピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン（*faislamine*）、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、メフェナム酸、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルメチン、それらの薬学的に許容される塩およびそれらの混合物）ならびにアセトアミノフェン、制吐薬（例えば、メトクロプラミド、メチルナルトレキソン）、抗てんかん薬（例えば、フェニロイン、メプロブメートおよびニトラゼパム）、血管拡張薬（例えば、ニフェジピン、パパベリン、ジルチアゼムおよびニカルジピン）、鎮咳剤および去痰薬（例えばコデインリン酸塩）、抗喘息薬（例えばテオフィリン）、制酸薬、鎮痙薬（例えば、アトロピン、スコポラミン）、抗糖尿病薬（例えばインスリン）、利尿薬（例えば、エタクリン酸、ベンドロフル

30

40

50

チアジド)、抗低血圧薬(例えば、プロプラノロール、クロニジン)、抗高血圧薬(例えば、クロニジン、メチルドパ)、気管支拡張薬(例えばアルブテロール)、ステロイド薬(例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、プレドニゾン)、抗菌薬(例えばテトラサイクリン)、抗痔薬、睡眠薬、向精神薬、止瀉薬、粘液溶解薬、鎮静薬、充血除去薬(例えばブソイドエフェドリン)、緩下薬、ビタミン、刺激薬(フェニルプロパノールアミンなどの食欲抑制薬を含む)およびカンナビノイド、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグを含む。

【0038】

活性剤はベンゾジアゼピン、バルビツレート、刺激薬、またはそれらの混合物でもあり得る。用語「ベンゾジアゼピン」は、中枢神経系を抑制することができる、ベンゾジアゼピンおよびベンゾジアゼピンの誘導体である薬物を指す。ベンゾジアゼピンは、これらに限定されないが、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロラゼプ酸、ジアゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロラゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグおよび混合物を含む。活性剤として使用され得るベンゾジアゼピンアンタゴニストは、これらに限定されないが、フルマゼニルならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および混合物を含む。

【0039】

用語「バルビツレート」は、バルビツール酸(2, 4, 6, -トリオキソヘキサヒドロピリミジン)から誘導された鎮静-睡眠薬を指す。バルビツレートは、これらに限定されないが、アモバルビタール、アプロバルボタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メトヘキシタール、メホバルビタール、メタルビタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタールならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、および混合物を含む。活性剤として使用され得るバルビツレートアンタゴニストは、これらに限定されないが、アンフェタミンならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および混合物を含む。

【0040】

用語「刺激薬」は、これらに限定されないが、アンフェタミン、例えば、デキストロアンフェタミン樹脂複合体、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、および溶媒和物および混合物を含む。活性剤として使用され得る刺激薬アンタゴニストは、これらに限定されないが、ベンゾジアゼピン、ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および混合物を含む。

【0041】

本発明の一実施形態では、活性医薬成分はイブuproフェンまたはオピオイドなどの鎮痛剤である。用語「オピオイド」は、オピオイド受容体に結合することによって作用する精神活性化合物を指す。オピオイドはそれらの鎮痛効果のために医療分野で一般的に使用される。オピオイドは乱用されやすいAPIであると考えられる。オピオイドの例は、コデイン、トラマドール、アニレリジン、プロジン、ペチジン、ヒドロコドン、モルヒネ、オキシコドン、メタドン、ジアモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、7-ヒドロキシミトラギニン、ブプレノルフィン、フェンタニル、スフェンタニル、レボルファノール、メペリジン、チリジン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0042】

活性医薬成分の追加の例は、N-{1-[2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)エチル]-4-メトキシメチル-4-ピペリジル}プロピオンアニリド;アルフェンタニル;5, 5-ジアリルバルビツール酸;アロバルビタール;アリルプロジン;アルファプロジン;8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]-ベンゾジアゼピン;アルプラゾラム;2-ジ

10

20

30

40

50

エチルアミノプロピオフェノン；アンフェブラモン、（±）-αメチルフェネチルアミン
 ；アンフェタミン；2-（α-メチルフェネチルアミノ）-2-フェニルアセトニトリル
 ；アンフェタミニル；5-エチル-5-イソペンチルバルビツール酸；アモバルビタール
 ；アニレリジン；アポコデイン；5，5-ジエチルバルビツール酸；バルビタール；ベン
 ジルモルヒネ；ベジトラミド；7-ブromo-5-（2-ピリジル）-1H-1，4-ベン
 ゾジアゼピン-2（3H）-オン；ブロマゼパム；2-ブromo-4-（2-クロロフェニ
 ル）-9-メチル-6H-チエノ〔3，2-f〕〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕
 〔1，4〕ジアゼピン；プロチゾラム、17-シクロプロピルメチル-4，5a-エポ
 キシ-7a〔（S）-1-ヒドロキシ-1，2，2-トリメチル-プロピル〕-6-メト
 キシ-6，14-endo-エタノモルフィナン-3-オール；ブプレノルフィン；5-
 ブチル-5-エチルバルビツール酸；ブトバルビタール；ブトルファノール；（7-クロ
 ロ-1，3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1，4-ベンゾ
 ジアゼピン-3-イル）ジメチルカルバメート；カマゼパム；（1S，2S）-2-アミ
 ノ-1-フェニル-1-プロパノール；カチン；d-ノルブソイドエフェドリン；7-ク
 ロロ-N-メチル-5-フェニル-3H-1，4-ベンゾジアゼピン-2-イル-アミン
 4-オキシド；クロルジアゼポキシド、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-
 1，5-ベンゾジアゼピン-2，4（3H，5H）-ジオン；クロバザム、5-（2-ク
 ロロフェニル）-7-ニトロ-1H-1，4-ベンゾジアゼピン-2（3H）-オン；ク
 ロナゼパム；クロニタゼン；7-クロロ-2，3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル
 -1H-1，4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸；クロラゼブ酸；5-（2-クロロ
 フェニル）-7-エチル-1-メチル-1H-チエノ〔2，3-e〕〔1，4〕ジアゼピ
 ン-2（3H）-オン；クロチアゼパム；10-クロロ-11b-（2-クロロフェニル）
 -2，3，7，11b-テトラヒドロオキサゾール-o〔3，2-d〕〔1，4〕ベン
 ゾジアゼピン-6（5H）-オン；クロキサゾラム；（-）-メチル-〔3β-ベンゾイ
 ルオキシ-2β（1αH，5αH）-トロパンカルボキシレート〕；コカイン；（5α，
 6α）-7，8-ジデヒドロ-4，5-エポキシ-3-メトキシ-17-メチルモルフィ
 ナン-6-オール；4，5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-7-モルフィナ
 ン-6α-オール；コデイン；5-（1-シクロヘキセニル）-5-エチルバルビツール
 酸；シクロバルビタール；シクロルフアン；シプレノルフィン；7-クロロ-5-（2-
 クロロフェニル）-1H-1，4-ベンゾジアゼピン-2（3H）-オン；デロラゼパム
 ；デソモルヒネ；デキストロモラミド；（+）-（1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-
 2-メチル-1-フェニルプロピル）プロピオネート；デキストロプロボキシフェン；デ
 ザシン；ジアンプロミド；ジアモルフォン；7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1
 H-1，4-ベンゾジアゼピン-2（3H）-オン；ジアゼパム；4，5α-エポキシ-
 3-メトキシ-17-メチル-6α-モルフィナノール；ジヒドロコデイン；4，5α-
 エポキシ-17-メチル-3，6a-モルフィナンジオール；ジヒドロモルヒネ；ジメノ
 キサドール；ジメフェタモール（dimephetamol）；ジメチルチアンブテン；ジオキサ
 フェチルブチレート；ジピパノン；（6aR，10aR）-6，6，9-トリメチル-3-
 ペンチル-6a，7，8，10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ〔c〕クロメン-1-
 オール；ドロナビノール；エプタゾシン；8-クロロ-6-フェニル-4H-〔1，2，
 4〕-トリアゾロ〔4，3-（a）〕〔1，4〕ベンゾジアゼピン；エスタゾラム；エト
 ヘプタジン；エチルメチルチアンブテン；エチル〔7-クロロ-5-（2-フルオロフェ
 ニル）-2，3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1，4-ベンゾジアゼピン-3-カルボ
 キシレート〕；ロフラゼブ酸エチル；4，5α-エポキシ-3-エトキシ-17-メチル
 -7-モルフィナン-6α-オール；エチルモルヒネ；エトニタゼン；4，5α-エポキ
 シ-7α-（1-ヒドロキシ-1-メチルブチル）-6-メトキシ-17-メチル-6，
 14-endo-エテノ-モルフィナン-3-オール；エトルフィン；N-エチル-3-
 フェニル-8，9，10-トリノルボルナン-2-イルアミン；フェンカンファミン；7-
 〔2-（α-メチルフェネチルアミノ）エチル〕-テオフィリン；フェネチリン；3-
 （α-メチルフェネチルアミノ）プロピオニトリル；フェンプロレックス；N-（1-

10

20

30

40

50

フェネチル-4-ピペリジル) プロピオンアニリド; フェンタニル; 7-クロロ-5-(
 2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-
 オン; フルジアゼパム; 5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-
 -1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; フルニトラゼパム; 7-クロロ-1-
 (2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1, 4-ベンゾ
 ジアゼピン-2(3H)-オン; フラゼパム; 7-クロロ-5-フェニル-1-(2,
 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン;
 ハラゼパム; 10-プロモ-11b-(2-フルオロフェニル)-2, 3, 7, 11b-
 テトラヒドロ[1, 3]オキサゾリル[3, 2-d][1, 4]ベンゾジアゼピン-6(
 5H)-オン; ハロキサゾラム; ヘロイン; 4, 5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-
 メチル-6-モルフィナノン; ヒドロコドン; 4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-1
 7-メチル-6-モルフィナノン; ヒドロモルフォン; ヒドロキシペチジン; イソメタド
 ン; ヒドロキシメチルモルフィナン; 11-クロロ-8, 12b-ジヒドロ-2, 8-ジ
 メチル-12b-フェニル-4H-[1, 3]オキサジノ[3, 2d][1, 4]ベンゾ
 ジアゼピン-4, 7(6H)-ジオン; ケタゾラム; 1-[4-(3-ヒドロキシフェニ
 ル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン; ケトベミドン; (3S, 6S)
 -6-ジメチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセテート; レバセチル
 メタドール; LAAM; (-)-6-ジメチルアミノ-4, 4-ジフェノール-3-ヘプ
 タノン; レボメタドン; (-)-17-メチル-3-モルフィナノール; レボルファノール
 ; レボフェナシルモルファン; ロフェンタニル; 6-(2-クロロフェニル)-2-(
 4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ[1, 2-a]
 [1, 4]-ベンゾジアゼピン-1(4H)-オン; ロプラゾラム; 7-クロロ-5-(
 2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-
 オン; ロラゼパム; 7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-
 メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; ロルメタゼパム; 5-(
 4-クロロフェニル)-2, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2, 1a]イソインドール
 -5-オール; マジンドール; 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニ
 ル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン; メダゼパム; N-(3-クロロプロピル)- α -
 メチルフェネチルアミン; メフェノレックス; メペリジン; 2-メチル-2-プロピルト
 リメチレンジカルバメート; メプロバメート; メプタジノール; メタゾシン; メチルモル
 ヒネ; N, α -ジメチルフェネチルアミン; メタンフェタミン; (±)-6-ジメチルア
 ミノ-4, 4-ジフェノール-3-ヘプタノン; メタドン; 2-メチル-3-オトリル
 -4(3H)-キナゾリノン; メタカロニ; メチル[2-フェニル-2-(2-ピペリジ
 ル)アセテート]; メチルフェニデート; 5-エチル-1-メチル-5-フェニルバルビ
 ツール酸; メチルフェノバルビタール; 3, 3-ジエチル-5-メチル-2, 4-ピペリ
 ジンジオン; メチプリロン; メトポン; 8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1
 -メチル-4H-イミダゾ[1, 5-a][1, 4]ベンゾジアゼピン; ミダゾラム; 2
 -(ベンズヒドリルスルフィニル)アセトアミド; モダフィニル; (5 α , 6 α)-7,
 8-ジデヒドロ-4, 5-エポキシ-17-メチル-7-メチルモルフィナン-3, 6-
 ジオール; モルヒネ; ミロフィン; (±)-trans-3-(1, 1-ジメチルヘプチ
 ル)-7, 8, 10, 10 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-6H
 -ジベンゾ-[b, d]ピラン-9(6 α H)オン; ナビロン; ナルブフェン(nalbup
 hene); ナロルフィン; ナルセイン; ニコモルヒネ; 1-メチル-7-ニトロ-5-フ
 エニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; ニメタゼパム; 7-ニト
 ロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; ニトラゼパム
 ; 7-クロロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(-3H)-オン;
 ノルダゼパム; ノルレボルファノール; 6-ジメチルアミノ-4, 4-ジフェニル-3-
 ヘキサノン; ノルメタドン; ノルモルヒネ; ノルピパノン; アヘン; 7-クロロ-3-ヒ
 ドロキシ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; オキサ
 ゼパム; (cis-/trans-)-10-クロロ-2, 3, 7, 11b-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-2-メチル-11b-フェニルオキサゾロ[3, 2-d][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-(5H)-オン; オキサゾラム; 4, 5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン; オキシコドン; オキシモルフォン; パパベレタム; 2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン; ペモリン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6, 11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2, 6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-8-オール; ペンタゾシン; 5-エチル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸; ペントバルビタール; エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピペリジンカルボキシレート); ペチジン; フェナドキソン; フェノモルファン; フェナゾシン; フェノペリジン; ピミノジン; ホルコデイン (pholcodeine); 3-メチル-2-フェニルモルホリン; フェンメトラジン; 5-エチル-5-フェニルバルビツール酸; フェノバルビタール; α , α -ジメチルフェネチルアミン; フェンテルミン; (R)-3-[-1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル]フェノール; フェニレフリン、7-クロロ-5-フェニル-1-(2-プロピニル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; ピナゼパム; α -(2-ピペリジル)ベンズヒドリルアルコール; ピプラドロール; 1'-[(3-シアノ-3, 3-ジフェニルプロピル)[1, 4'-ビペリジン]-4'-カルボキサミド; ピリトラミド; 7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; プラゼパム; プロファドール; プロヘプタジン; プロメドール; プロペリジン; プロボキシフェン; N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-ピリジル)プロピオンアミド; メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニルプロパンアミド)ピペリジノ]プロパノエート}; (S, S)-2-メチルアミノ-1-フェニルプロパン-1-オール; プソイドエフェドリン、レミフェンタニル; 5-sec-ブチル-5-エチルバルビツール酸; セクブタバルビタール; 5-アリル-5-(1-メチルブチル)-

10

20

バルビツール酸; セコバルビタール; N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド; スフェンタニル; 7-クロロ-2-ヒドロキシメチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; テマゼパム; 7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン; テトラゼパム; エチル(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート; cis-/trans-チリジン; ترامドール; 8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン; トリアゾラム; 5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸; ビニルビタール; (1R*, 2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチルプロピル)フェノール; (1R, 2R, 4S)-2-(ジメチルアミノ)メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノールを含み得る。

30

【0043】

上記の化合物に加えて、活性医薬成分はこれらの化合物のいずれかのプロドラッグも含む。用語「プロドラッグ」は、活性医薬成分の代謝前駆体である化合物を意味する。この前駆体はインビボで変換され、所望の治療効果を有する活性医薬成分を提供する。

40

【0044】

本開示による剤形は、様々な活性剤およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など; 有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など; スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など; アミノ酸塩、例えば、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など、および金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など; アルカリ土類金属、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など; 有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン

50

塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩などを含む。

【0045】

フレーズ「薬学的に許容される」は、一般に安全であり、非毒性であり、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものでない医薬組成物の調製において有用であり、かつヒトへの薬学的使用のために許容されるものを意味する。

【0046】

さらに、上記の化合物に加えて、活性医薬成分は上述の化合物のいずれかの溶媒和物も含む。用語「溶媒和物」は、活性医薬成分の1つまたは複数の分子を溶媒の1つまたは複数の分子と共に含む集合体を指す。溶媒は水であってもよく、この場合、溶媒和物は水和物であり得る。代替的に、溶媒は有機溶媒であり得る。一実施形態では、「溶媒和物」は、その溶解前の状態にある活性医薬成分を指す。代替的に、懸濁した活性医薬成分の固体粒子は共沈殿溶媒を含み得る。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効な」および「有効量」は、所望の治療結果をもたらすのに必要な、活性剤の量またはそれが投与される割合を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合、「シェル」または「シェル組成物」は、充填組成物を封入するソフトゲルカプセルのシェルまたは外側部分を指す。

【0049】

用語「充填材料」は、本明細書を通して用語「充填組成物」および「充填物」と互換的に使用され得る。これらの用語は、シェル組成物によって封入されるソフトゲルカプセルの内側部分を指す。

20

【0050】

本明細書で使用される場合、「従来のpH依存ポリマー」は、これらに限定されないが、商標名EUDRAGIT（登録商標）で入手可能であり得るアクリルおよびメタクリル酸ポリマーならびに他の従来の酸不溶性ポリマー、例えばアクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマーを指す。他の従来の酸不溶性ポリマーは限定なしに、酢酸コハク酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、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サクシネート（ヒプロメロースアセテートサクシネート）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸カリウムなどのアルギン酸塩、ステアリン酸、ならびにシェラックを含む。ペクチンおよびペクチン誘導体は従来のpH依存ポリマーとみなされない。ジェランガムおよびその誘導体もまた従来のpH依存ポリマーとみなされない。一部の実施形態では、本開示のpH依存シェル組成物は酸不溶性ポリマーを含まない。言い換えると、ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物およびpH依存ソフトゲルカプセルは、「従来のpH依存ポリマーを含まないまたは実質的に含まない」。

30

【0051】

本明細書で使用される場合、「含まないまたは実質的に含まない」は、約1wt%未満、約0.5wt%未満、約0.25wt%未満、約0.1wt%未満、約0.05wt%未満、約0.01wt%未満、または0wt%の前記成分を含む組成物を指す。

40

【0052】

本明細書における「分子量」への全ての言及は、特に指定されていない限り数平均分子量を指す。

【0053】

本明細書で使用される用語「周囲温度」は、約20～35℃の温度を指す。

【0054】

本明細書および特許請求の範囲を通してwt%への全ての言及は、特に明示的に示されていない限り、対象組成物全体の重量に関する成分の重量を指し、w/wとも表され得る。

50

【0055】

本明細書で使用される場合、「遅延放出カプセル」または「遅延放出ソフトゲルカプセル」または「pH依存カプセル」または「pH依存ソフトゲルカプセル」は、充填組成物がpH依存シェル組成物に封入され、カプセルが乾燥されると、遅延またはpH依存特性を有するカプセルを指す。ある特定の実施形態では、これらの用語は乾燥後に硬化もされたカプセルを指し得る。ある特定の実施形態では、乾燥後のさらなる加工ステップは必要ない。ある特定の実施形態では、硬化後のさらなる加工ステップは必要ない。用語「硬化する」およびその変化形は、用語「アニーリングする」およびその変化形と互換的に使用され得る。

【0056】

本明細書で使用される場合、「改変放出ソフトゲルカプセル」は、制御放出充填組成物がpH依存シェル組成物に封入されたカプセルを指す。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「制御放出」は、例えば1日1回または1日2回の剤形を提供するために、ある期間にわたり放出される活性剤を指す。

【0058】

本明細書で使用される場合、「約」は、±10%の変動内にある任意の値を指し、したがって「約10」は9~11を含む。本明細書で使用される場合、「1つの(a)」、「1つの(an)」、または「その(the)」は、特に指定されていない限り1つまたは複数を指す。したがって例えば、「1つの賦形剤」への言及は、単一の賦形剤および2つ以上の異なる賦形剤の混合物などを含む。

【0059】

本明細書に特に示されていない限り、本明細書における値の範囲の列挙は、範囲内にある各々別々の値に個々に言及する簡略方法として機能することが意図されているだけであり、各々別々の値は、本明細書で個々に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に特に示されていない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、本明細書に記載の全ての方法は、任意の適切な順序で行われ得る。

【0060】

本明細書で提供されるありとあらゆる例または例示的な言葉（例えば、「など」）の使用は、ある特定の材料および方法を単に明らかにすることが意図されており、範囲に制限を課さない。本明細書中の言葉は、任意の特許請求されない要素が開示された材料および方法の実践に必須であることを示すと解釈されるべきでない。

【0061】

制御放出充填組成物

複数の実施形態によると、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルの充填組成物は、少なくとも1種の活性剤および制御放出材料を含む制御放出充填組成物である。

【0062】

活性剤は、限定なしに、薬学的活性成分または栄養補助食品（例えば、ビタミン、ミネラル、もしくはサプリメント）などの上記の活性剤のいずれかであり得る。特に適切な活性剤は、1日1回または1日2回の投与のための長時間、例えば12時間または24時間にわたる制御放出から利益を得るものである。胃領域において不安定であるまたは胃液中の低pHからの保護から利益を得ることができる活性剤（例えば、ペプチド、タンパク質、酵素など）も、本明細書に記載のソフトゲルカプセルと共に有利に利用することができる。加えて、胃粘膜を刺激または損傷し得る活性剤（例えばNSAID）が、費用のかかる打錠およびコーティングプロセスを必要とせず本明細書に記載のソフトゲルカプセル中に組み込まれ得る。全般的に、胃腸管（GIT）内の特定の領域への活性剤の標的化放出を容易にするソフトゲルカプセルの能力およびGIT内の特定の領域での活性剤の放出を制御するソフトゲルカプセルの能力から利益を得ることができる任意の活性剤が本明細書に包含される。

【0063】

一実施形態では、活性剤は、魚油、ニンニク油、クリル油、または活性剤の早期放出、例えばおくびに起因して不快感を生じさせ得る他の任意の活性剤を含む。

【0064】

一実施形態では、活性剤は、NSAID、例えばイブプロフェン、またはGITにおけるより後の地点でではなく胃領域における活性剤の早期放出に起因して胃粘膜を刺激し得る他の任意の活性剤を含む。

【0065】

一実施形態では、活性剤は、ペプチド、タンパク質、酵素、または胃の酸性環境において不安定であり得るおよび／もしくは結腸領域のより近くでより良く吸収され得る他の任意の活性剤を含む。

【0066】

ある特定の実施形態では、活性剤は抗ヒスタミン薬（例えばジフェンヒドラミン）またはアセトアミノフェンを含む。

【0067】

一実施形態では、活性剤は乱用されやすい薬物を含む。代替的な実施形態では、活性剤は乱用されにくい薬物である。

【0068】

ある特定の活性剤について何らかの例が示されている限り、これらの例は、それらの活性剤だけに限定されると解釈されるべきでなく、多様な活性剤に適用可能であり得る概念実証とみなされ得る。

【0069】

ある特定の実施形態では、活性剤は、制御放出充填組成物の総重量に対して少なくとも約1wt%、少なくとも約5wt%、少なくとも約10wt%、少なくとも約15wt%、少なくとも約20wt%、少なくとも約25wt%、または少なくとも約30wt%かつ最大約35wt%、最大約40wt%、最大約45wt%、最大約50wt%、最大約55wt%、または最大約60wt%の量で制御放出充填組成物中に存在する。ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、制御放出充填組成物の総重量に対して約12wt%～約18wt%、約19wt%～約25wt%、約24wt%～約32wt%、約4wt%～約10wt%、または約25wt%～約42wt%の活性剤を含む。一実施形態では、活性剤は、制御放出充填組成物の総重量に対して約5wt%～約60wt%の量で制御放出充填組成物中に存在する。一実施形態では、活性剤は、制御放出充填組成物の総重量に対して約10wt%～約30wt%の量で制御放出充填組成物中に存在する。本明細書に記載の活性剤の濃度範囲は、単一の活性剤の濃度（充填組成物中の活性剤の数にかかわらず）または充填組成物中の全ての活性剤の累積濃度（2種以上の活性剤が充填組成物中に存在する場合）を指し得る。

【0070】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物中に組み込まれ得る制御放出材料は限定なしに、ポリエチレンオキシド、セルロース誘導体、ガム、またはそれらの組合せを含む。

【0071】

複数の実施形態では、利用され得るポリエチレンオキシドは、約0.05M、約0.5Mダルトン、約1Mダルトン、約2Mダルトン、約3Mダルトン、もしくは約4Mダルトンのいずれか1つから、約5M、約7Mダルトン、約10Mダルトン、約12Mダルトン、約15Mダルトン、もしくは約20Mダルトンのいずれかの範囲、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の数平均分子量を有する。一実施形態では、制御放出充填組成物中のポリエチレンオキシドの数平均分子量は約0.05Mダルトン～約15Mダルトンの範囲である。一実施形態では、制御放出充填組成物中のポリエチレンオキシドの数平均分子量は約1Mダルトン～約10Mダルトンの範囲である。一実施形態では、制御放出充填組成物中のポリエチレンオキシドの数平均分子量は約2Mダルトン～約5Mダルトンの範囲である。

10

20

30

40

50

【0072】

適切なポリエチレンオキシドは、典型的には、非イオン性の高分子量の水溶性ポリエチレンオキシド樹脂である。このタイプの例示的なPEO樹脂はDuPont Pharma Solutionsから入手可能なPolyox（商標）水溶性樹脂である。これらのPEO樹脂は、典型的には、増粘剤およびレオロジー制御剤として使用される。本開示では、これらの水溶性PEO樹脂は、充填組成物からの活性剤の放出を改変または制御するために用いられ得る。充填組成物中に含有されるAPIが乱用されやすい場合、PEO樹脂は、充填組成物においてAPIの乱用を防止するためにも用いられ得る。

【0073】

ポリエチレンオキシドを充填組成物の速度制御成分として使用することの大きな利点は、他の速度制御ポリマーほどタック性または粘着性を有する傾向がなく、それにより、封入プロセスを容易にし、より均質な充填組成物を確保することである。他の追加の速度制御ポリマーが用いられ得るが、そのような速度制御ポリマーの量は、この粘着性またはタック性が封入プロセス中に低品質の製品をもたらし得る問題を引き起こすことを予防するように慎重に選択されなければならない。

【0074】

複数の実施形態では、利用され得るセルロース誘導体は微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはそれらの組合せを含む。一実施形態では、セルロース誘導体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0075】

複数の実施形態では、利用され得るガムはトラガカントガム、アカシアガム、寒天、タラガム、カラヤ、ジェランガム、ウェランガム、ラムザンガム、グアーガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、またはそれらの組合せを含む。一実施形態では、ガムはキサンタンガム、ローカストビーンガム、またはそれらの組合せを含む。一実施形態では、ガムはキサンタンガムを含む。一実施形態では、ガムはローカストビーンガムを含む。

【0076】

必要に応じた追加の放出制御ポリマーはペクチン、デンプン、カルボマー、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、カゼイン、カラギーナン、コラーゲン、デキストラン、スクシノグルコン（succinoglucon）、ポリビニルアルコールクレイ、およびそれらの組合せを含み得る。

【0077】

ある特定の実施形態では、制御放出材料は本明細書に記載のポリエチレンオキシドのいずれかをそれ自体で含む。ある特定の実施形態では、制御放出材料は本明細書に記載のポリエチレンオキシドのいずれかを本明細書に記載のセルロース誘導体のいずれかと組み合わせて含む。ある特定の実施形態では、制御放出材料は本明細書に記載のポリエチレンオキシドのいずれかを本明細書に記載のガムのいずれかと組み合わせて含む。

【0078】

複数の実施形態では、制御放出材料は、制御放出充填組成物の総重量に対して少なくとも約8wt%、少なくとも約10wt%、少なくとも約12wt%、少なくとも約14wt%、少なくとも約16wt%、少なくとも約18wt%、もしくは少なくとも約20wt%から最大約25wt%、最大約35wt%、最大約45wt%、最大約55wt%、もしくは最大約65wt%、またはその中の任意の部分範囲の量で制御放出充填組成物中にある。ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、制御放出充填組成物の総重量に対して約8wt%～約15wt%、約16wt%～約20wt%、約22wt%～約28wt%、約15wt%～約30wt%、約20wt%～約42wt%、約10wt%～約35wt%、または約11wt%～約40.5wt%の制御放出材料を含む。

【0079】

一実施形態では、制御放出充填材料（例えばPEO）は、制御放出充填組成物の総重量

10

20

30

40

50

に対して少なくとも 21.5 wt % の量で制御放出充填組成物において用いられる。一実施形態では、制御放出充填材料（例えば PEO）は、制御放出充填組成物の総重量に対して約 10 wt % ～ 約 65 wt % の量で制御放出充填組成物中に存在する。一実施形態では、制御放出充填材料（例えば PEO）は、制御放出充填組成物の総重量に対して約 25 wt % ～ 約 40 wt % の量で制御放出充填組成物中に存在する。

【0080】

代替的な実施形態では、親水性担体が制御放出充填組成物の総重量に対して最大 65 wt % の量で存在する場合、PEO は任意の適切な量で制御放出充填組成物中に存在し得る。この実施形態では、親水性担体の最小量は、必要に応じて、制御放出充填組成物の総重量に対して少なくとも約 30 wt %、または少なくとも約 40 wt %、または少なくとも約 55 wt % であり得る。これらの代替的な実施形態では、制御放出充填組成物中の PEO の量は、制御放出充填組成物の総重量に対して約 5 wt % ～ 約 35 wt %、または約 20 wt % であり得る。

10

【0081】

本明細書に記載の制御放出材料の濃度範囲は、単一の制御放出材料の濃度（充填組成物中の制御放出材料の数にかかわらず）または充填組成物中の全ての制御放出材料の累積濃度（2 種以上の制御放出材料が充填組成物中に存在する場合）を指し得る。

【0082】

充填組成物中の制御放出材料の濃度は、活性剤の標的放出プロファイルを実現するように改変され得る。例えば、実施例 11 および図 2 に示される通り、ポリエチレンオキシドの量は、ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物中の活性剤の放出速度に影響を与える。4 M ダルトンの数平均分子量を有するポリエチレンオキシドは、充填組成物の総重量に対して約 12 wt % および約 18 wt % の濃度で充填組成物中に組み込まれた場合、活性剤の 12 時間の放出プロファイルを達成した。比較として、同じポリエチレンオキシドは、充填組成物の総重量に対して約 24 wt % の濃度で充填組成物中に組み込まれた場合、活性剤の 24 時間の 0 次放出プロファイルを達成した。

20

【0083】

同様に、制御放出材料の充填組成物の他の成分（例えば活性剤または存在する場合は親水性担体）に対する重量比は、活性剤の標的放出プロファイルを実現するように調整され得る。ある特定の実施形態では、制御放出の活性剤に対する wt : wt 比は、約 10 : 1 ～ 約 1 : 10、約 8 : 1 ～ 約 1 : 8、約 5 : 1 ～ 約 1 : 5、約 3 : 1 ～ 約 1 : 3、または約 1 : 1 の範囲であり得る。

30

【0084】

ある特定の実施形態では、制御放出材料（例えば PEO）ならびに水および／または親水性担体は、制御放出材料（例えば PEO）の水および／または親水性担体に対する重量比が（個々にまたは累積的に）約 10 : 1 ～ 約 1 : 10、約 8 : 1 ～ 約 1 : 8、約 5 : 1 ～ 約 1 : 5、約 3 : 1 ～ 約 1 : 3、約 2 : 1 ～ 約 1 : 2、約 10 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 8 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 5 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 3 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 2 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 1 : 1 ～ 最大 1 : 3、約 10 : 1 ～ 約 1 : 2、約 8 : 1 ～ 約 1 : 2、約 5 : 1 ～ 約 1 : 2、約 3 : 1 ～ 約 1 : 2、約 1 : 1 ～ 約 1 : 2 の範囲、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の重量比值であるような任意の適切な量で制御放出充填組成物中に存在し得る。一実施形態では、制御放出材料（例えば PEO）の水および／または親水性担体に対する重量比は（個々にまたは累積的に）約 2 : 1 ～ 約 1 : 2 の範囲である。一実施形態では、制御放出材料（例えば PEO）の水および／または親水性担体に対する重量比は（個々にまたは累積的に）約 3 : 1 ～ 最大 1 : 3 の範囲である。

40

【0085】

限定なしに、制御放出材料のタイプおよび制御放出材料の分子量などの他の要因も充填組成物中の活性剤の放出速度に影響を与え得る。

【0086】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は親水性担体をさらに含み得る。親水性

50

担体は低分子量ポリオール、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはそれらの組合せであり得る。親水性担体は水でもあり得る。追加の適切な親水性担体の例は、ソルビタンエステル、例えばソルビタンモノラウレート（ポリソルベート20）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリオキシエチレン20ソルビタントリオレート（ポリソルベート85）、酢酸、ギ酸、他の親水性界面活性剤およびそれらの混合物を含む親水性溶媒である。

【0087】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、約200ダルトン、約400ダルトン、約600ダルトン、約800ダルトン、もしくは約1000ダルトンのいずれかから、約2000ダルトン、約3000ダルトン、約4000ダルトン、約5000ダルトン、約6000Da、もしくは約7000Daのいずれか、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の数平均分子量を有する親水性担体を含む。制御放出充填組成物において利用され得る例示的な親水性担体はポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、水、またはそれらの組合せを含む。

10

【0088】

ある特定の実施形態では、充填組成物中の親水性担体は300ダルトン～約7000ダルトンの数平均分子量を有するポリエチレングリコールを含む。ある特定の実施形態では、充填組成物中の親水性担体は約200ダルトン～5000ダルトンの数平均分子量を有し、より好ましくは、親水性担体の数平均分子量は約300ダルトン～約3000ダルトンであり、最も好ましくは、親水性担体の数平均分子量は約400ダルトン～約1500ダルトンである。ある特定の実施形態では、親水性担体は200ダルトンを下回る数平均分子量を有する化合物を含み得る。

20

【0089】

ある特定の実施形態では、親水性担体は、制御放出充填組成物の総重量に対して0wt%超、少なくとも約15wt%、または少なくとも約30wt%から最大約45wt%、最大約60wt%、最大約70wt%、または最大約80wt%の量で制御放出充填組成物中に存在する。ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、制御放出充填組成物の総重量に対して約5wt%～約15wt%、約15wt%～約28wt%、約20wt%～約32wt%、約20wt%～約42wt%、約22wt%～約45wt%、約40wt%～約45wt%、約40wt%～約55wt%、約35wt%～約55wt%、約56wt%～約77wt%、約40wt%～約79wt%、または約29wt%～約66wt%の親水性担体を含む。

30

【0090】

一実施形態では、親水性担体は、制御放出充填組成物の総重量に対して最大65wt%の量で制御放出充填組成物に含まれる。別の実施形態では、親水性担体は、制御放出充填組成物の総重量に対して約10wt%～約75wt%、または30wt%～約70wt%の量で制御放出充填組成物に含まれる。好ましくは、親水性担体は、制御放出充填組成物の総重量に対して約40wt%～約60wt%の量で制御放出充填組成物に含まれる。

【0091】

別の実施形態では、親水性担体は、制御放出材料（例えばポリエチレンオキシド）が制御放出充填組成物の総重量に対して少なくとも21.5wt%の量で存在する限り、任意の量で制御放出充填組成物中に存在し得る。この実施形態では、親水性担体は、典型的には、制御放出充填組成物の総重量に対して最大65wt%、または10wt%～65wt%、または30wt%～60wt%、または30wt%～55wt%の量で存在する。親水性担体は、液体充填組成物の他の成分を液体に溶解、分散および／または懸濁させるために使用され、液体充填組成物の粘度を封入ステップのための所望の粘度に調整する機能も果たし得る。

40

【0092】

本明細書に記載の親水性担体の濃度範囲は、単一の親水性担体材料の濃度（充填組成物中の親水性担体材料の数にかかわらず）または充填組成物中の全ての親水性担体材料の累

50

積濃度（２種以上の親水性担体材料が充填組成物中に存在する場合）を指し得る。

【００９３】

ある特定の実施形態では、充填組成物は、カプセルシェル組成物への充填（またはカプセルシェル組成物内への封入）時点で１０００ｃＰ～１００，０００ｃＰ、または５，０００ｃＰ～８０，０００ｃＰ、または１０，０００ｃＰ～６０，０００ｃＰの範囲の粘度を有する液体である。４０mm平板ジオメトリを備えたＨＡＡＫＥ RheoS tress ６００レオメーターを使用して、液体充填組成物の粘度を２０℃で決定した。ジオメトリは２mmのギャップ設定で１Ｈｚで振動した。充填組成物が加工中に液体であることの大きな利点は、一般に削形を作製するプロセスを通して粉末の取扱いを必要とする錠削削形とは対照的に、削形を作製するためのプロセスにおいて、初期混合ステップを除き、粉末を取り扱う必要がなくなることである。さらに、本明細書に記載の液体充填組成物の加工は、加工を容易にするために流動性増強剤または加工性増強剤を含める必要を免れる。同様に、充填組成物が周囲温度で液体であり得ることを考慮すると、感熱性材料、例えばある特定のソフトゲルカプセルのシェル組成物において利用されるものに有害であり得る、封入の前にそれらを加熱することが必要ない。

10

【００９４】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、５０rpmのパドル速度でＵＳＰ Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解試験に基づいて、必要に応じてパンクレアチンを含むｐＨ６．８リン酸緩衝液中で約０．５時間、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、または約５時間後に約８５％未満、約８０％未満、約７５％未満、約

20

【００９５】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、各場合において、３７℃で、生体、人工、もしくは模擬胃液、例えば０．１Ｎ ＨＣｌおよび／または生体、人工、もしくは模擬腸液、例えばｐＨ６．８リン酸緩衝液および／または水（必要に応じてパンクレアチンを含む）中で５０rpmのＵＳＰ Apparatus II（パドル）を使用する光ファイバー溶解試験におけるインビトロ溶解によって測定して、１時間で約１０wt％～約３０wt％の活性剤、２時間で約１５wt％～約５０wt％の活性剤、４時間で約２０wt％～約８０wt％の活性剤、８時間で約４０wt％～約９５wt％の活性剤、１２時間

30

【００９６】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物からの活性剤放出速度は、５００mlの生体、人工、もしくは模擬胃液、例えば０．１Ｎ ＨＣｌおよび／または生体、人工、もしくは模擬腸液、例えばｐＨ６．８リン酸緩衝液および／または水中で３７℃で１００RPMのパドル速度を使用するＵＳＰ Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解試験において、約０．５時間、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、または約５時間後に８０％未満、約７５％未満、約７０％未満、約６５％未満、約６０％未満、約

40

【００９７】

以下にさらに詳細に記載される通り、改変放出ソフトゲルカプセルは、アニーリング温度でアニーリング時間にわたりアニーリングされ得る。ある特定の実施形態では、アニーリングは、改変放出ソフトゲルカプセルの内部のマトリックスの形成を容易にする。例えば、制御放出材料がポリエチレンオキシドである場合、アニーリングは、ポリエチレンオキシドの溶融を容易にし、ｐＨ依存シェル組成物の内部に封入されるマトリックス（液体または固体）を形成し得る。

【００９８】

別の実施形態は、ポリエチレンオキシド樹脂を含有する制御放出充填組成物を生産する

50

方法に関する。このプロセスは、カプセルシェル組成物の比較的低い融点に起因して高い封入温度と適合しないソフトゲルカプセルシェル組成物を収容するように設計される。例えば、ゼラチンベースソフトゲルは、ある程度封入時点におけるカプセルシェル材料の含水率に応じて、33～45℃の温度で溶融を開始し得る。そのようなより低い溶融温度のカプセルシェル材料のために、より低い温度でカプセルに液体充填組成物を充填する方法が考案された。この方法の大きな利点は、高粘性液体または半固体もしくは固体の充填組成物を最終的に封入するために使用され得ることである。この方法では、封入後に実施される加熱ステップの結果として、固溶体または半固体の充填物がカプセルの内部でインサイチュで形成される。

【0099】

この方法では、溶液ではなく懸濁液および分散液が用いられ得る。ソフトゲルカプセルシェルは、典型的には、封入ステップの完了時に、カプセルシェルの総重量に対して最大20wt%の量の水を含有する。封入および後続の乾燥ステップ中に、カプセルシェル中の水のかなりの部分、すなわち最大約70%が充填組成物中に移動し、充填組成物の懸濁液／分散液内の固体成分、例えばPEOをインサイチュで可溶化し、所望の溶液を形成する。この方法を用いれば、充填組成物内の固体成分（例えばPEO）の可溶化がインサイチュで起こる。封入前の充填組成物中の含水率は、封入および乾燥ステップの前の充填組成物の構成成分（例えばPEO）の少なくとも一部の可溶化を限定または回避するのに十分低い。充填組成物内の特定の構成成分の早期可溶化（すなわち封入および乾燥の前の）は、充填組成物の粘度を増加させ、加工性を妨げ得る。典型的には、初期充填組成物は、封入前の充填組成物のPEO成分の早期可溶化を回避するために、充填組成物の総重量に対して約2wt%～約10wt%の含水率を有する。充填組成物の封入後、ソフトゲルカプセルシェルからの水の一部が充填組成物中に移動し、典型的には、充填組成物の含水率を封入された充填組成物の総重量に対して約15wt%～約20wt%に上昇させ、それにより、封入された充填組成物中のPEOの可溶化を引き起こす。後続の乾燥中に、封入された充填組成物の含水率が封入および乾燥された充填組成物の総重量に対して10wt%を下回るまで水が徐々に除去される。最終加熱ステップ（アニーリングステップとも称される）の後、最終の封入された充填組成物の含水率は、最終の封入された充填組成物の総重量に対して約5wt%～約8wt%にさらに減少する。最終の封入された充填組成物は親水性担体中のPEOの固溶体を形成する。

【0100】

固溶体をインサイチュで形成するこのプロセスは、粉末充填カプセルまたは他の固体剤形と異なり、充填組成物中のAPIのより均一な分布を提供するので、重要である。APIの均一な分布は高力価および／または低用量のAPIの送達のための重要な特徴であり、その理由は、そのようなAPIは、過剰または過少投薬を回避するために、経時的に比較的一定の速度で送達されるべきであるからである。ある特定の形態では、充填組成物中のAPIの均一な分布は、制御放出充填組成物からのAPIの0次放出（APIが経時的に、例えば約2時間～約12時間、または約2時間～約24時間、比較的一定の速度で送達される）を可能にする。

【0101】

1つの実施形態では、制御放出充填組成物は、少なくとも1種の活性剤（例えば、薬学的活性成分、例えばNSAID（例えばイブプロフェン）、抗ヒスタミン薬（例えばジフェンヒドラミン）、アセトアミノフェン、栄養補助食品（例えば、ニンニク油、魚油、クリル油、または他のビタミン、ミネラル、もしくはサプリメント））、制御放出材料（例えば、必要に応じてセルロース誘導体（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）またはガム（例えばキサンタンガム）と組み合わせた、約0.05MDalton～約15MDaltonの数平均分子量を有するポリエチレンオキシド）、および親水性担体（例えば、必要に応じて水と組み合わせた、約200Dalton～約5000Daltonの数平均分子量を有するポリエチレングリコール）を含む、それらからなる、またはそれらから本質的になる。

【0102】

ある特定の実施形態では、制御放出充填組成物は、追加の充填成分、例えば、香味剤、甘味剤、着色剤および充填剤または他の薬学的に許容される賦形剤もしくは添加剤、例えば、合成色素および鉱物酸化物を含み得る。

【0103】

pH依存シェル組成物

1つの実施形態によると、pH依存シェル組成物はゼラチン、デキストロース、pH依存材料（例えば低メトキシルペクチン）および必要に応じて可塑剤を含む。好ましくは、pH依存シェル組成物は追加のpH依存ポリマーを含まない。

【0104】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物中のゼラチンは、単独でまたは組合せて使用されるタイプAゼラチン、タイプBゼラチン、獣皮もしくは皮ゼラチン（例えば、ウシの皮、ブタの皮）および／または骨ゼラチン（例えば、ウシの骨、ブタの骨）を含み得る。一実施形態では、ゼラチンは250ブルームゼラチンである。一実施形態では、ゼラチンは150ブルームゼラチンである。別の実施形態では、1つのタイプのゼラチンだけがある。さらに別の実施形態では、ゼラチンは少なくとも2つのタイプのゼラチンの組合せである。1つの実施形態では、pH依存シェル組成物中のゼラチンの量は、乾燥カプセルシェル組成物の総重量に対して約25wt%～約85wt%、約25wt%～約80wt%、約30wt%～約85wt%、約30wt%～約75wt%、約35wt%～約70wt%、約30wt%～約65wt%、約40wt%～約65wt%、約30wt%～約55wt%、約30wt%～約40wt%、約40wt%～約80wt%、約45wt%～約65wt%、約45wt%～約60wt%、約45wt%～約75wt%、もしくは約50wt%～約70wt%、またはその中の任意の単一の値もしくは部分範囲である。

【0105】

一実施形態では、pH依存カプセルシェル組成物はデキストロースを含む。1つの実施形態では、pH依存カプセルシェル組成物中のデキストロースの量は、乾燥カプセルシェル組成物の総重量に対して約0.001wt%～約1.0wt%、約0.002wt%～約0.008wt%、約0.005wt%もしくは約0.01wt%～約4wt%、約0.1wt%もしくは約0.15wt%～約3wt%、約0.1wt%～約1wt%、約0.1もしくは約0.15wt%もしくは約0.2wt%もしくは約0.25wt%～約2wt%、約0.1wt%～約0.2wt%、約0.1wt%～約0.4wt%、約0.05wt%～約0.5wt%、またはその中の任意の単一の値もしくは部分範囲である。デキストロースは、ゲル強度の潜在的な減少を緩和するためにpH依存カプセルシェル組成物に添加され得る。限定的と解釈されることなく、デキストロースはシェル組成物中でゼラチンと相互作用し、ゼラチンに架橋させると考えられる。シェル組成物の溶解特性に対するデキストロースの量の効果は、実施例においてさらに説明される。pH依存シェル組成物中のデキストロースの濃度は、ゲル強度を改善する有効量であり得るが、カプセルの密封または製造性または製品性能に干渉するほど高くなくてよい。

【0106】

一部の実施形態では、pH依存シェル組成物は、ペクチン、例えば低メトキシルペクチンを含み得る。1つの実施形態では、ペクチンは50未満のエステル化度を有する低メチルエステル（LM）ペクチンである。一部の実施形態では、ペクチンはアミド化ペクチンである。他の実施形態では、低メトキシル（LM）ペクチンは非アミド化ペクチンである。ある特定の実施形態では、ペクチンはアミド化ペクチンおよび非アミド化ペクチンの組合せである。ペクチンの添加は、シェル組成物のpH依存性に寄与する。

【0107】

剤形中の多すぎるペクチンはシェル組成物のゲル強度を減少させる可能性があり、これは次にソフトゲルカプセルの密封性に悪影響を及ぼし得る。pH依存シェル組成物中の多すぎるペクチンは、シェル組成物の粘度を増加させる可能性もあり、製造観点から加工を困難または不可能にする。

10

20

30

40

50

【0108】

したがって、ペクチンは、改変放出ソフトゲルカプセルを形成するのに十分高く、同時にゲル強度の減少を緩和し、製造性を妨げるレベルへの粘度増加を緩和するのに十分低い濃度で剤形に添加され得る。

【0109】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物中のペクチンの量は、乾燥カプセルシェル組成物の総重量に対して約2wt%～約20wt%、約3wt%～約15wt%、約3wt%～約18wt%、約5wt%～約15wt%、約3wt%～約5.5wt%、約3.5wt%～約6.5wt%、約2.5wt%～約7wt%、約4wt%～約11wt%、約7wt%～約12wt%、約8wt%～約13wt%、もしくは約5wt%～約10wt%、またはその中の任意の単一の値もしくは部分範囲である。

10

【0110】

pH依存シェル組成物中に組み込まれるペクチンのエステル化度は、約50%未満であり得るか、または約10%～約50%、約20%～約40%、もしくは約25%～約35%の範囲であり得る。またペクチンはアミド化または非アミド化であり得る。

【0111】

ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物は、ジェランガムを含む安定剤および／または結合剤を含む。ある特定の実施形態では、ペクチンの安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）に対するwt:wt比は、約1:10～約70:1；約1:10～約50:1；約1:5～約40:1；約1:1～約25:1；約1:1～約5:1；または約10:1～約24:1である。

20

【0112】

ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物中の安定剤および／または結合剤（例えば、ジェランガム）の量は、乾燥カプセルシェル組成物の総重量に対して約0.05wt%～約5wt%、約0.1wt%～約3wt%、約0.1wt%～約2wt%、もしくは約0.2wt%～約2wt%の安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）、あるいはその中の任意の単一の値もしくは部分範囲である。

【0113】

ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物は約20,000cPs、約30,000cPs、約40,000cPs、約50,000cPs、約60,000cPs、もしくは約70,000cPsのいずれかから、約80,000cPs、約90,000cPs、約100,000cPs、約110,000cPs、約120,000cPs、約130,000cPs、約140,000cPs、約150,000cPs、約160,000cPs、もしくは約170,000cPsのいずれかの範囲、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の粘度を有し得る。一実施形態では、pH依存シェル組成物は、約100,000cPs～約130,000cPs、または約110,000cPs～約125,000cPsの範囲、または約115,000cPs、もしくは約120,000cPsの粘度を有する。粘度は、図1に関連する実施例においてさらに詳細に記載される通り、レオメーターを60℃で使用し、測定される。ゲル塊試料（例えば、本明細書に記載のpH依存シェル組成物のいずれかの）を60℃に維持されたレオメーターの試料台に載せる。円盤がある特定の速度で回転し、一定のせん断速度をもたらす。粘度は、せん断応力およびせん断速度を測定することによって得られる。

30

40

【0114】

ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物は、最大約24時間、最大約48時間、最大約72時間、最大約96時間、または最大約1週間熱老化させた後でさえ製造性に適した粘度を維持し得る。ある特定の実施形態では、pH依存シェル組成物の粘度は、熱老化後（最大約24時間、最大約48時間、最大約72時間、最大約96時間、または最大約1週間）、（老化前の組成物の粘度値から）最大約80%、最大約70%、最大約60%、最大約50%、最大約40%、最大約35%、または最大約30%減少し得る。

【0115】

50

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物中の可塑剤は、グリセロール、ソルビトールおよびそれらの組合せを含み得る。他の適切な可塑剤は、これらに限定されないが、糖アルコール可塑剤、例えば、トリアセチン、イソマルト、マルチトール、キシリトール、エリスリトール、アドニトール、ズルシトール、ペンタエリスリトール、またはマンニトール；またはポリオール可塑剤、例えば、ジグリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ジプロピレングリコール、最大10,000 MWのポリエチレングリコール、ネオペンチルグリコール、プロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、2-メチル-1,3-プロパンジオール、トリメチロールプロパン、ポリエーテルポリオール、エタノールアミン；およびそれらの混合物を含み得る。他の例示的な可塑剤は限定なしに、低分子量ポリマー、オリゴマー、コポリマー、油、小有機分子、脂肪族ヒドロキシルを有する低分子量ポリオール、エステル系可塑剤、グリコールエーテル、ポリ（プロピレングリコール）、マルチブロックポリマー、シングルブロックポリマー、クエン酸エステル系可塑剤、およびトリアセチンも含み得る。そのような可塑剤は、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、乳酸ソルビトール、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、モノステアリン酸グリセリル、ポリソルベート80、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチルおよびグリコール酸アリル、ならびにそれらの混合物を含み得る。

10

20

【0116】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物中の可塑剤の量は、乾燥カプセルシェル組成物の総重量に対して約10wt%～約40wt%、約15wt%～約35wt%、約15wt%～約45wt%、約15wt%～約40wt%、約18wt%～約45wt%、約18wt%～約42wt%、約20wt%～約35wt%、約20wt%～約30wt%、約25wt%～約30wt%、またはその中の任意の単一の値もしくは部分範囲である。

【0117】

ある特定の実施形態では、様々な成分（例えば、ペクチン、デキストロース、ゼラチン、可塑剤）の量および様々な成分の比は、様々なpH範囲にわたるpH依存シェル組成物の溶解および／または崩壊特性を制御し、それに応じて、胃腸管内の特定の領域における活性剤の標的化放出を容易にするために調節される。

30

【0118】

例えば、pH依存シェル組成物中のゼラチン対ペクチンw:w比は、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、もしくは約9:1のいずれかから、約10:1、約11:1、約12:1、約13:1、約14:1、約15:1、約16:1、約17:1、約18:1、約19:1、もしくは約20:1のいずれかの範囲、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値であり得る。ある特定の実施形態では、より低いゼラチン対ペクチンw:w比は、酸性媒体（例えば、必要に応じてペプシンを含む0.1N HCl）中でより安定である（するとしてもよりゆっくり溶解する）pH依存シェル組成物を提供するが、より高いゼラチン対ペクチンw:w比は、酸性媒体（例えば、必要に応じてペプシンを含む0.1N HCl）中であまり安定でない（より速く溶解する）pH依存シェル組成物を提供する。ゼラチン対ペクチンw:w比は、酸性媒体中でのソフトゲルカプセルの特定の溶解時間を実現するように調節され得る（例えば、約10分、約15分、約30分、約45分、約60分、約90分など）。

40

【0119】

またpH依存シェル組成物中のゼラチン対可塑剤w:w比は、特定のカプセル硬度レベルを実現するように調節されてもよく、約5:1～約1:5、約5:1～約1:2、約4:1～約1:4、約4:1～約1:2、約3:1～約1:3、約3:1～約1:2、約2:1～約1:2の範囲、約1:1、またはその中の任意の単一の比の値もしくは部分範囲

50

であり得る。

【0120】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は約5N、約6N、約7N、約8N、約9N、または約10Nのいずれかから、約11N、約12N、約13N、約14N、または約15Nのいずれかの範囲の硬度を有し得る。カプセル硬度は硬度計を使用して決定される。カプセルの2.0mmの変形を引き起こすのに必要なニュートン単位の力がカプセル硬度と定義される。

【0121】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%のいずれかから、約11%、約12%、約13%、約14%、または約15%のいずれかの範囲のシェル水分を有し得る。シェル水分は乾燥減量法によって決定される。1~2グラムのpH依存カプセルシェル組成物試料を105℃のオーブンに17時間入れる。試料の初期重量を記録する。試料を105℃のオーブン内で17時間乾燥させた後、試料の最終重量を記録する。以下の式に従って計算される重量損失のパーセンテージが、シェル水分と定義される：

【0122】

【数1】

$$\% \text{重量損失} = \frac{(\text{初期重量}) - (\text{最終重量})}{(\text{初期重量})} \cdot 100\%$$

【0123】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、約25%、約28%、約30%、約32%、約34%、または約35%のいずれかから、約38%、約40%、約42%、約45%、または約50%のいずれかの範囲の平衡相対湿度を有し得る。平衡相対湿度(%)は、カプセルが一定の総重量を維持した湿度条件と定義される。それは、飽和塩溶液を使用して一定の湿度に維持された環境室を使用して決定される。

【0124】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、約50kg、約60kg、約70kg、約80kg、または約90kgのいずれかから、約100kg、約110kg、約120kg、約130kg、約140kg、または約150kgのいずれかの範囲の破裂強度を有し得る。破裂強度は、カプセルの頑強性の指標であり、テクスチャーアナライザーを使用して決定される。テクスチャーアナライザーは、カプセルが破裂するまでカプセルを加圧する。カプセルを破裂させるのに必要なキログラム単位の力が破裂強度と定義される。

【0125】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物およびpH依存ソフトゲルカプセルは、従来のpH依存ポリマーを含まなくてもよいもしくは実質的に含まなくてもよいおよび／またはソフトゲルシェル上のpH依存保護膜を含まなくてもよい。

【0126】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物およびpH依存ソフトゲルカプセルは、 Ca^{++} （例えば CaCl_2 ）または Mg^{++} （例えば MgCl_2 ）などの二価の陽イオン塩を含み得る。別の実施形態では、pH依存シェル組成物およびpH依存ソフトゲルカプセルは、 Ca^{++} （例えば CaCl_2 ）または Mg^{++} （例えば MgCl_2 ）などの二価の陽イオン塩を含まなくてもよいまたは実質的に含まなくてもよい。さらなる実施形態では、pH依存シェル組成物は、他の成分中に存在し得る二価の陽イオン塩の量以外の Ca^{++} （例えば CaCl_2 ）または Mg^{++} （例えば MgCl_2 ）などの二価の陽イオン塩の添加のステップを含まなくてもよい。

【0127】

1つの実施形態では、pH依存シェル組成物は、必要に応じて追加の薬剤、例えば、安定剤または結合剤（例えばジェランガム）、着色剤、香味剤、甘味剤、充填剤、抗酸化剤、希釈剤、pH調整剤または他の薬学的に許容される賦形剤もしくは添加剤、例えば、合成色素および鉱物酸化物を含み得る。

【0128】

充填組成物およびシェル組成物のための例示的な適切な着色剤は、これらに限定されないが、例えば、白色、黒色、黄色、青色、緑色、桃色、赤色、橙色、堇色、藍色、および茶色などの色を含み得る。特定の実施形態では、剤形の色はその中に含有されている中身（例えば1種または複数の活性成分）を示し得る。

【0129】

充填組成物およびシェル組成物のための例示的な適切な香味剤は、これらに限定されないが、しばしばエタノールまたは水などの溶媒を使用することによって原料、例えば、動物または植物材料の一部を抽出することによって得られる「香味抽出物」；花、果実、根など、または植物全体から精油を抽出することによって得られる天然エッセンスを含み得る。

【0130】

充填組成物およびシェル組成物のための追加の例示的な香味剤は、これらに限定されないが、メントール、スペアミント、およびシナモンのような口臭消臭化合物、コーヒー豆、特に口腔衛生のために使用されるものである、フルーツ香味料（例えば、サクランボ、オレンジ、ブドウなど）などの他の香味料または香料、ならびに第四級アンモニウム塩基などの歯および口腔洗浄で使用される活性物質を含み得る。香味料の効果は、酒石酸、クエン酸、バニリンなどの香味増強剤を使用して増強され得る。

【0131】

充填組成物およびシェル組成物のための例示的な甘味剤は、これらに限定されないが、1つもしくは複数の人工甘味料、1つもしくは複数の天然甘味料、またはそれらの組合せを含み得る。人工甘味料は、例えば、アセスルファムおよびその様々な塩、例えばカリウム塩（Sunett（登録商標）として入手可能）、アリテーム、アスパルテーム（NutraSweet（登録商標）およびEqual（登録商標）として入手可能）、アスパルテーム-アセスルファムの塩（Twinsweet（登録商標）として入手可能）、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ナリンギンジヒドロカルコン、ジヒドロカルコン化合物、ネオテーム、シクラミン酸ナトリウム、サッカリンおよびその様々な塩、例えばナトリウム塩（Sweet'N Low（登録商標）として入手可能）、ステビア、スクロースのクロロ誘導体、例えばスクラロース（Kaltame（登録商標）およびSplenda（登録商標）として入手可能）、ならびにモグロシドを含む。天然甘味料は、例えば、グルコース、デキストロース、転化糖、フルクトース、スクロース、グリチルリチン；グリチルリチン酸-アンモニウム（商標名MagnaSweet（登録商標）で販売されている）；ステビア（Stevia rebaudiana）（ステビオシド）、天然の強力甘味料、例えばラカンカ、ポリオール、例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトールなどを含む。

【0132】

一部の実施形態では、pH依存シェル組成物および／またはpH依存ソフトゲルカプセルは、0.1N HCl（必要に応じてペプシンを含むpH1.2）の酸性媒体、続いて緩衝媒体（必要に応じてパンクレアチンを含むpH6.8リン酸緩衝液）中で50rpmの速度のパドルを用いるUSP Apparatus IIにおいて行われる崩壊／溶解試験において試験され得る。この実施形態によるpH依存シェル組成物は、酸性媒体中で少なくとも約10分、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間無傷のままであり得、約60分以下、約45分以下、約30分以下、約20分以下、約15分以下、約10分以下、または約5分以下で緩衝媒体中で崩壊し得る。

【0133】

２段階溶解／崩壊試験の緩衝媒体は pH 6.8 を有するが、同様の溶解／崩壊プロファイルが約 3.5 以上の pH を有する緩衝媒体（必要に応じてパンクレアチンを含む）で実現され得ることに留意されるべきである。ペプシン（酸性媒体中）およびパンクレアチン（緩衝媒体中）の存在は、薬局方の方法に必要とされないが、インビゴ条件をより良く模倣するより攻撃的な環境を模擬するためにある特定の例において本明細書で 사용되는ことにも留意されるべきである。

【0134】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の pH 依存シェル組成物は、酸性環境（例えば、胃環境または模擬胃環境、例えば、模擬胃液、必要に応じてペプシンを含む 0.1 N HCl）において、少なくとも約 10 分、少なくとも約 15 分、少なくとも約 30 分、少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、または少なくとも約 5 時間無傷なままであるが、約 3.5 以上の pH において（例えば、十二指腸領域および／もしくは腸またはその模擬環境、例えば、必要に応じてパンクレアチンを含む pH 6.8 緩衝媒体中で）最大約 5 分、最大約 10 分、最大約 15 分、最大約 20 分、最大約 25 分、最大約 30 分、最大約 35 分、最大約 40 分、最大約 45 分、または最大約 60 分で破断／溶解／崩壊する。

10

【0135】

1 つの実施形態では、pH 依存シェル組成物は、（a）ゼラチン、（b）デキストロース、（c）pH 依存ポリマー（例えば、低メトキシシルペクチンなどのペクチン）、（d）可塑剤（例えば、グリセリン、ソルビトール、およびそれらの組合せ）、ならびに必要に応じて（e）安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）を含む。これらの成分の量および wt : wt 比は、上記の値または範囲のいずれかに従っていてもよい。

20

【0136】

1 つの実施形態では、pH 依存シェル組成物は、（a）ゼラチン、（b）デキストロース、（c）pH 依存ポリマー（例えば、低メトキシシルペクチンなどのペクチン）、（d）可塑剤（例えば、グリセリン、ソルビトール、ジェランガム、およびそれらの組合せ）、ならびに必要に応じて（e）安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）から本質的になる。これらの成分の量および wt : wt 比は、上記の値または範囲のいずれかに従っていてもよい。

30

【0137】

1 つの実施形態では、pH 依存シェル組成物は、（a）ゼラチン、（b）デキストロース、（c）pH 依存ポリマー（例えば、低メトキシシルペクチンなどのペクチン）、（d）可塑剤（例えば、グリセリン、ソルビトール、ジェランガム、およびそれらの組合せ）、ならびに必要に応じて（e）安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）からなる。これらの成分の量および wt : wt 比は、上記の値または範囲のいずれかに従っていてもよい。

30

【0138】

1 つの実施形態では、pH 依存シェル組成物は、（a）約 25 wt % ～ 約 85 wt %、約 25 wt % ～ 約 80 wt %、約 30 wt % ～ 約 85 wt %、約 30 wt % ～ 約 75 wt %、約 35 wt % ～ 約 70 wt %、約 30 wt % ～ 約 65 wt %、約 40 wt % ～ 約 65 wt %、約 30 wt % ～ 約 55 wt %、約 30 wt % ～ 約 40 wt %、約 40 wt % ～ 約 80 wt %、約 45 wt % ～ 約 65 wt %、約 45 wt % ～ 約 60 wt %、約 45 wt % ～ 約 75 wt %、または約 50 wt % ～ 約 70 wt % のゼラチン、（b）約 0.001 wt % ～ 約 1.0 wt %、約 0.002 wt % ～ 約 0.008 wt %、約 0.005 wt % または約 0.01 wt % ～ 約 4 wt %、約 0.1 wt % または約 0.15 wt % ～ 約 3 wt %、約 0.1 wt % ～ 約 1 wt %、約 0.1 または約 0.15 wt % または約 0.2 wt % または約 0.25 wt % ～ 約 2 wt %、約 0.1 wt % ～ 約 0.2 wt %、約 0.1 wt % ～ 約 0.4 wt %、約 0.05 wt % ～ 約 0.5 wt % のデキストロース、（c）約 2 wt % ～ 約 20 wt %、約 3 wt % ～ 約 15 wt %、約 3 wt % ～ 約 18 wt %、約 5 wt % ～ 約 15 wt %、約 3 wt % ～ 約 5.5 wt %、約 3.5 wt % ～ 約 6.5 wt

40

50

%、約 2.5 wt % ~ 約 7 wt %、約 4 wt % ~ 約 11 wt %、約 7 wt % ~ 約 12 wt %、約 8 wt % ~ 約 13 wt %、または約 5 wt % ~ 約 10 wt % の pH 依存ポリマー（例えば、低メトキシペクチンなどのペクチン）、（d）約 10 wt % ~ 約 40 wt %、約 15 wt % ~ 約 35 wt %、約 15 wt % ~ 約 45 wt %、約 15 wt % ~ 約 40 wt %、約 18 wt % ~ 約 45 wt %、約 18 wt % ~ 約 42 wt %、約 20 wt % ~ 約 35 wt %、約 20 wt % ~ 約 30 wt %、約 25 wt % ~ 約 30 wt % の可塑剤、ならびに必要に応じて（e）約 0.05 wt % ~ 約 5 wt %、約 0.1 wt % ~ 約 3 wt %、約 0.1 wt % ~ 約 2 wt %、または約 0.2 wt % ~ 約 2 wt % の安定剤および／または結合剤（例えばジェランガム）を含む／から本質的になる／からなる。全ての wt % は乾燥 pH 依存シェル組成物の総重量に基づく。

10

【0139】

改変放出ソフトゲルカプセルを調製するプロセス

ある特定の実施形態では、本開示は、図 5 に示される通り、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルのいずれかを調製するためのプロセスを包含する。プロセス 500 は、本明細書に記載の制御放出充填組成物のいずれかを本明細書に記載の pH 依存シェル組成物のいずれかの内部に封入するステップ（520）を含み得る。充填組成物の封入は、任意の従来の様式で成し遂げられ得る。例として、回転ダイ封入が使用され得る。

【0140】

ある特定の実施形態では、封入後、改変放出ソフトゲルカプセルを乾燥（530）させてもよい。その後、ソフトゲルカプセルをアニーリング（または硬化）温度でアニーリング（または硬化）時間にわたりアニーリング（硬化とも称され得る）（540）し、最終改変放出ソフトゲルカプセル（550）を調製してもよい。

20

【0141】

アニーリング温度は、約 25 °C ~ 約 80 °C、約 30 °C ~ 約 70 °C、または約 40 °C ~ 約 60 °C、約 25 °C ~ 約 55 °C、約 25 °C ~ 約 50 °C、約 30 °C ~ 約 60 °C、または約 35 °C ~ 約 50 °C の範囲であり得る。アニーリングが行われる場合、アニーリング温度は、pH 依存シェル組成物の遅延放出特性を増強し、pH 依存シェル組成物の内部のマトリックス形成を容易にするのに十分高いが、ソフトゲルカプセルまたは pH 依存シェル組成物もしくは制御放出充填組成物の任意の成分を溶融または分解するほど高くない温度であるべきである。

30

【0142】

アニーリング時間は、約 10 分 ~ 約 24 時間、約 30 分 ~ 約 12 時間、約 45 分 ~ 約 5 時間、または約 60 分 ~ 約 3 時間の範囲であり得る。一部の実施形態では、アニーリング時間は、約 12 時間 ~ 約 168 時間、約 18 時間 ~ 約 120 時間、約 24 時間 ~ 約 72 時間の範囲、約 24 時間、約 48 時間、約 72 時間、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値であり得る。

【0143】

1 つの実施形態では、ソフトゲルカプセルのアニーリングは約 40 °C の温度で約 24 時間行われ得る。1 つの実施形態では、ソフトゲルカプセルのアニーリングは約 40 °C の温度で約 48 時間行われ得る。1 つの実施形態では、ソフトゲルカプセルのアニーリングは約 40 °C の温度で約 72 時間行われ得る。1 つの実施形態では、ソフトゲルカプセルのアニーリングは約 60 °C の温度で約 1 ~ 3 時間行われ得る。1 つの実施形態では、ソフトゲルカプセルのアニーリングは約 65 °C の温度で約 90 分間行われ得る。

40

【0144】

ある特定の実施形態では、硬化は空気中で（窒素または酸素または湿度の含有量についての任意の特定の制御装置なしに）行われ得る。ある特定の実施形態では、アニーリングは不活性条件下（例えば窒素中）で行われ得る。

【0145】

ある特定の実施形態では、封入の前に、プロセス 500 は制御放出充填組成物の調製を含み得る。制御放出充填組成物は、少なくとも 1 種の活性剤を制御放出材料および必要に

50

応じて、親水性担体が存在する場合は親水性担体と組み合わせること、例えば混合することによって調製され得る。他の任意の成分、例えば薬学的に許容される賦形剤も、制御放出充填組成物を形成するために混合物中に混合され得る。例えば、図5におけるプロセス500では、活性剤（原薬512と称される）は、制御放出材料（ポリエチレンオキシド514と例示される）、親水性担体（ポリエチレングリコール516と例示される）、および他の成分（518）と混合される。

【0146】

ある特定の実施形態では、封入の前に、プロセス500はpH依存シェル組成物の調製（図5に示されず）を含み得る。pH依存ソフトゲルカプセルは、例えば、ゼラチン、デキストロース、ペクチン、必要に応じて可塑剤、必要に応じて結合剤（例えばジェランガム）、および必要に応じて他の任意の成分、例えば薬学的に許容される賦形剤を混合することによって調製され得る。好ましい実施形態では、pH依存シェル組成物は追加のpH依存ポリマー（例えば従来のpH依存合成ポリマー）を含まず、ある特定の実施形態によるpH依存シェル組成物を調製する場合、それらは混合物に添加されなくてもよい。

10

【0147】

pH依存シェル組成物のリボンの厚み（例えば回転ダイ封入中に使用されるような）も、最終のpH依存シェル組成物のpH依存溶解プロファイルを制御し、GIT内の特定の領域への充填組成物の標的化放出を容易にするために調節され得る。pH依存シェル組成物のリボンの厚みは限定なしに、約0.02インチ、約0.022インチ、約0.024インチ、約0.026インチ、約0.028インチ、もしくは約0.030インチのいずれかから、約0.032インチ、約0.034インチ、約0.036インチ、約0.038インチ、約0.04インチ、約0.042インチ、約0.044インチ、もしくは約0.050インチのいずれかの範囲、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値であり得る。

20

【0148】

1つの実施形態では、pH依存ソフトゲルカプセルを調製するためのプロセスは、a) 本明細書に記載の制御放出充填組成物のいずれかを調製するステップと；b) ステップa)からの制御放出充填組成物を本明細書に記載のpH依存シェル組成物のいずれかに（例えば回転ダイ封入により）封入するステップと；c) 封入されたpH依存ソフトゲルカプセルを（例えば、タンブル乾燥またはタンブリングなしのかごの中での通常乾燥によって）乾燥させるステップと；必要に応じてd) 本明細書に記載の硬化／アニーリング条件のいずれかに従ってpH依存ソフトゲルカプセルを硬化／アニーリングするステップとを含む、それらから本質的になる、またはそれらからなる。

30

【0149】

ある特定の実施形態では、乾燥は約10℃～約50℃、約15℃～約40℃、または約20℃～約35℃で、約5%～約40%、約10%～約30%、または約15%～約25%の相対湿度で行われる。

【0150】

ある特定の実施形態では、乾燥および硬化／アニーリングへの言及は、ここでは区別されるべきである。本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルを乾燥させる目的は、封入直後に改変放出ソフトゲルカプセルから余分な水を除去することである。したがって、カプセルは物理的に安定になる。本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルを硬化／アニーリングする目的は、改変放出ソフトゲルカプセルの遅延放出特性を増強することである。したがって、乾燥ステップの存在は硬化／アニーリングステップと同じではなく、同様に硬化／アニーリングステップの存在は乾燥ステップと同じではない。

40

【0151】

改変放出ソフトゲルカプセルの安定性

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、化学的および物理的に安定である。

【0152】

50

例えば、それらの化学的安定性は充填組成物中の活性剤の含有量（例えば、充填組成物が魚油を含む場合、魚油構成成分の含有量）によって証明され得る。ある特定の実施形態では、充填組成物構成成分の含有量は、最大12カ月、最大6カ月、最大3カ月、または最大1カ月間保存後（これらの期間のいずれかの間、周囲条件でまたは40℃および75%相対湿度のストレス条件で）、保存前の原組成物と比較して実質的に類似している（または規格内である）。

【0153】

ある特定の実施形態では、改変放出ソフトゲルカプセルおよびpH依存シェル組成物の物理的安定性は、酸性媒体および緩衝媒体中でのカプセルの溶解プロファイルによって証明され得る。例えば、酸性媒体および緩衝媒体中でのカプセルの溶解プロファイルは、最大12カ月、最大6カ月、最大3カ月、または最大1カ月間保存後（これらの期間のいずれかの間、周囲条件でまたは40℃および75%相対湿度のストレス条件で）、保存前のカプセルの溶解プロファイルと比較して実質的に類似している（または規格内である）。

10

【0154】

用語「実質的に類似している」は、対応する比較値の約30%以内、約25%以内、約20%以内、約15%以内、約10%以内、約5%以内、または約1%以内にある特定の値を指し得る。パーセンテージは比較値の額面值に基づいて計算されている。例えば、27分～33分の溶解時間範囲は、30分の比較溶解時間の10%以内とみなされ得る。

【0155】

ある特定の実施形態では、本開示は本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルのいずれかを安定化させる方法も対象とし得る。方法は、本明細書に記載の充填組成物のいずれか（少なくとも1種の活性剤を含む）を本明細書に記載のpH依存シェル組成物のいずれかに封入することによって、本明細書に記載の充填組成物のいずれかを保護するステップ（例えば、酸化または化学的分解の別の潜在的な原因から）を含み得る。

20

【0156】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のpH依存シェル組成物は、酸性環境（例えば胃環境）において充填組成物の早期放出をほとんどまたは全く有しない頑強な改変放出ソフトゲルカプセルを生産する。例えば、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルは、酸性環境への最大約150分、最大約120分、最大約105分、最大約90分、最大約75分、最大約60分、最大約45分、最大約30分、最大約15分、最大約10分、または最大約5分間の曝露後、酸性環境において充填組成物の総重量に対して充填組成物の最大約10wt%、最大約9wt%、最大約8wt%、最大約7wt%、最大約6wt%、最大約5wt%、最大約4wt%、最大約3wt%、最大約1wt%、または0wt%を放出し得る。充填組成物の放出時間は充填組成物中の活性剤の放出時間と混同されるべきでなく、その理由は、制御放出充填組成物の節において詳細に記載される通り、充填組成物からの活性剤の放出プロファイルは制御放出充填組成物の構成成分によって決定付けられるからである。

30

【0157】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセル（すなわちpH依存シェル組成物で封入されたもの）を硬化／アニーリングすることは、酸性環境において任意の量の早期放出を示すカプセルの数を減少させ得るまたは排除し得る。例えば、酸性環境において（酸性環境への最大約150分、最大約120分、最大約105分、最大約90分、最大約75分、最大約60分、最大約45分、最大約30分、最大約15分、最大約10分、または最大約5分間の曝露後）早期放出を示す硬化／アニーリングされたカプセルの数は、バッチ内のカプセルの総数の最大約30%、最大約25%、最大約20%、最大約15%、最大約10%、最大約5%、最大約3%、最大約2%、最大約1%、または0%であり得る。

40

【0158】

比較として硬化／アニーリングなしでは、酸性環境において（酸性環境への最大約150分、最大約120分、最大約105分、最大約90分、最大約75分、最大約60分、

50

最大約 45 分、最大約 30 分、最大約 15 分、最大約 10 分、または最大約 5 分間の曝露後) 早期放出を示すカプセル (同じ組成を有する) の数は、バッチ内のカプセルの総数の約 2 % 超、約 5 % 超、約 10 % 超、約 15 % 超、約 20 % 超、約 30 % 超、約 40 % 超、約 50 % 超、約 60 % 超、約 70 % 超、約 80 % 超、または約 90 % 超であり得る。

【0159】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセル (すなわち pH 依存シェル組成物で封入されたもの) を硬化 / アニーリングすることは、酸性環境において (例えば、酸性環境への最大約 150 分、最大約 120 分、最大約 105 分、最大約 90 分、最大約 75 分、最大約 60 分、最大約 45 分、最大約 30 分、最大約 15 分、最大約 10 分、または最大約 5 分間の曝露後) いくつかの早期放出を示すカプセルから放出される充填組成物の量を減少させ得るまたは排除し得る。

10

【0160】

例えば、酸性環境において (例えば、酸性環境への最大約 150 分、最大約 120 分、最大約 105 分、最大約 90 分、最大約 75 分、最大約 60 分、最大約 45 分、最大約 30 分、最大約 15 分、最大約 10 分、または最大約 5 分間の曝露後) いくつかの早期放出を示す硬化 / アニーリングされたカプセルから放出される充填組成物の量は、カプセル中の充填組成物の総重量の最大約 5 wt %、最大約 4 wt %、最大約 3 wt %、最大約 2 wt %、最大約 1 wt %、または 0 % であり得る。

【0161】

比較として硬化なしでは、酸性環境において (例えば、酸性環境への最大約 150 分、最大約 120 分、最大約 105 分、最大約 90 分、最大約 75 分、最大約 60 分、最大約 45 分、最大約 30 分、最大約 15 分、最大約 10 分、または最大約 5 分間の曝露後) 早期放出を示すカプセル (同じ組成を有する) から放出される充填組成物の量は、カプセル中の充填組成物の総重量の約 1 wt % 超、約 2 wt % 超、約 3 wt % 超、約 4 wt % 超、約 5 wt % 超、約 6 wt % 超、約 7 wt % 超、約 8 wt % 超、約 9 wt % 超、約 10 wt % 超、約 15 wt % 超、または約 20 wt % 超であり得る。

20

【0162】

二重制御放出ソフトゲルカプセル

本明細書に記載のソフトゲルカプセルは制御放出の 2 つのレベルを含む。第 1 のレベルは pH 依存シェル組成物によって決定付けられ、これは GIT 内の特定の領域における充填組成物の標的化放出を容易にする。第 2 のレベルは制御放出充填組成物によって決定付けられ、これは GIT 内の特定の領域での活性剤の制御放出プロファイルを容易にする。

30

【0163】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の (すなわち、pH 依存シェル組成物に封入された制御放出充填材料からなる) 遅延放出カプセルのいずれかの溶解位置および溶解プロファイルを調節 / モジュレート / 制御するための方法を対象とする。方法は、i) ~ iv) の少なくとも 1 つ: i) pH 依存シェル組成物中のペクチン、ゼラチン、デキストロース、および可塑剤の少なくとも 1 つの量; ii) 改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング温度; iii) 改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング時間; または iv) pH 依存シェル組成物のリボンの厚みを調整し、対象の胃腸管に沿った pH 依存シェル組成物の溶解位置を制御するステップを含む。方法は、(v) ~ (viii) の少なくとも 1 つ: v) 制御放出充填組成物中の制御放出材料の量、または vi) 改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング温度; または vii) 改変放出ソフトゲルカプセルのアニーリング時間を調整し、少なくとも 1 種の活性剤の標的溶解プロファイルを実現するステップをさらに含む。

40

【0164】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルのいずれかを、それを必要とする対象に投与することによって、本明細書に記載の改変放出ソフトゲルカプセルのいずれかによって処置可能な状態を処置する方法も包含する。

【実施例】

50

【0165】

本開示の特定の実施形態は、以下の実施例を参照することによって今から実証される。これらの実施例は本開示を説明するためだけに開示され、本開示の範囲を限定すると決して解釈されるべきでないことが理解されるべきである。

【0166】

[実施例1]

pH依存シェル組成物の製造に対するデキストロース濃度の効果

様々な濃度のデキストロースを含むpH依存シェル組成物を調製し、組成物の製造性に対するデキストロース濃度の効果を研究した。pH依存シェル組成物は表1に示されている。

【0167】

【表1】

表1－乾燥シェル組成物

成分	群番号1	群番号2	群番号3	群番号4	群番号5
	wt%	wt%	wt%	wt%	wt%
ペクチン	8-12	7-11	7-12	8-13	6-9
ゼラチン	45 - 65	38-58	38-58	38-58	38-58
グリセリン	28 - 45	25-35	25-35	25-35	25-35
水	8 - 15	6-15	6-15	6-15	6-15
デキストロース	0.02 - 0.10	0.01-0.06	0.10-0.20	0.10-0.30	なし
合計	100	100	100	100	100

【0168】

pH6.8での破断時間に対するpH依存シェル組成物中の様々な量のデキストロースの効果は表2にある。

【0169】

【表 2】

表 2

群番号	デキスト ロース (wt%)	T = 0 での溶解結果		T=6 カ月での溶解結果	
		酸段階 (0.1N HCl)	緩衝段階 (pH 6.8)	酸段階 (0.1N HCl)	緩衝段階 (pH 6.8)
1	0.01	通過 (2 時間無傷)	通過 (8 分で破断)	通過 (2 時間無傷)	25 分で破断
2	0.05	通過 (2 時間無傷)	通過 (4 分で破断)	通過 (2 時間無傷)	60 分間破断なし
3	0.1	通過 (2 時間無傷)	通過 (3 分で破断)	通過 (2 時間無傷)	60 分間破断なし
4	0.15	通過 (2 時間無傷)	通過 (11 分で破断)	通過 (2 時間無傷)	60 分間破断なし
5	なし	失敗 (90 分で破断)	--	通過 (2 時間無傷)	28 分で破断

10

20

【0170】

デキストロースは還元糖であり、ゼラチンに架橋させることによってゼラチンと相互作用すると考えられる。ゼラチンが架橋すると、その溶解度は減少する。デキストロースは、酸性媒体中でペクチンソフトゲルカプセルを安定化させる（すなわちその漏出を減少させる）ことが示された。

30

【0171】

[実施例 2]

カプセル放出特性に対する硬化の効果

pH 依存シェル組成物を調製し、全体としての充填組成物に関連するカプセルの放出特性に対する硬化の効果进行研究した（充填組成物からの活性剤の放出プロファイルは、この特定の実施例において例示されなかった制御放出の第 2 のレベルであることに留意されたい）。pH 依存シェル組成物は表 3 に示されている。

【0172】

40

50

【表 3】

表 3 - 乾燥カプセルシェルにおける wt% のゲル塊配合

成分	ロット 1	ロット 2	ロット 3
非アミド化ペクチン	7.0 - 12.0	8.0 - 12.0	8.0 - 12.0
デキストロース	0.02 - 0.10	0.10 - 1.0	0.10 - 1.0
グリセリン	28 - 45	28 - 45	28 - 45
ゼラチン	45 - 65	45 - 65	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15
合計	100	100	100
追加の特性			
非アミド化ペクチン重量対ゼラチン重量比	1:7	1:7.5	1:7.5
グリセリン重量対ゼラチン重量比	1:2	1:2	1:2
ゲル塊粘度(cPs)	115,000	121,000	121,000
硬化前に早期放出を有するカプセル%	67%	42%	50%

10

20

【0173】

既存の市販品は、多数のカプセルにおいて早期放出を示し、早期に放出された充填組成物の量が増え、一部の例では充填組成物のほぼ 100 wt % が酸性媒体中で 10 分間以内に放出される。

30

【0174】

コーティングされたソフトゲルカプセルを企図したが、それらは長時間（約 60 分より長く、一部の例では 120 分もの長い間）緩衝媒体中で溶解しなかった。緩衝媒体中での長い溶解は、コーティングされたソフトゲルカプセルが生体利用可能でないことを示唆すると考えられた。これは、2 ステップ製造プロセスの課題と共に、別のコーティングなしに改変放出ソフトゲルカプセルを形成するための pH 依存シェル組成物の探求を促した。

【0175】

表 3 に示されている pH 依存シェル組成物を使用して、早期放出の発生および早期に放出される充填組成物の量のある程度（既存の市販品と比較して）減少させるペクチンソフトゲルを形成した。

40

【0176】

しかし、表 3 において「硬化前に早期放出を有するカプセル%」でまとめられている通り、硬化前に各ロットにおけるソフトゲルカプセルのかなりの割合が酸性環境（例えば 0.1 N HCl）において充填組成物のいくつかの早期放出を依然として示し続けた。約 60 ～ 約 72 個のカプセルを各ロットから試験し、硬化前に早期放出を有するカプセル%を評価した。

【0177】

ある特定の実施形態では、充填組成物の約 10 wt % が、硬化前に早期放出を有するカプセルから放出された。ある特定の実施形態では、充填組成物の 10 wt % 超または充填組成物の 10 wt % 未満が、硬化前に早期放出を有するカプセルから放出された。

50

【0178】

後続の実施例において示されるように、硬化は早期放出の発生、早期放出の発生時に放出される充填組成物の量を減少させ、一部の例では早期放出を完全に排除した。

【0179】

ペクチンソフトゲルカプセルを硬化し、酸性環境（例えば0.1N HCl）におけるそれらの安定性を増強した。ペクチンソフトゲルをカートン（バルク用）または高密度ポリエチレン（HDPE）ビンに詰め、40℃に加熱したオープンに入れた。湿度制御装置は使用しなかった。試料間の唯一の変数は硬化時間であった。ロット1、2、および3の硬化研究結果を以下の表4にまとめる。

【0180】

【表4】

表4－硬化研究の結果

試料	硬化前	試験した カプセル の数	硬化後の溶解		
	早期放出を 有するカプ セル%		硬化 時間	0.1N HCl 早期放出を有する カプセルの数(試験 した合計カプセル に対する%)	pH 6.8 緩衝液 (破断時間)
ロット1	67%	12	24 時間	3 (25%)	8 分
		36	48 時間	なし	7 分
ロット2	42%	60	48 時間	1 (1.7%)	7 分
		72	72 時間	なし	9 分
ロット3	50%	60	48 時間	なし	7 分
		60	72 時間	なし	7 分

【0181】

コーティングされていない腸溶ソフトゲルに適用可能な2段階腸溶解試験のためのUSP腸溶試験法に従って、硬化後のpH依存シェル組成物の溶解を評価した。特に指定されていない限り、この出願全体の全ての溶解／崩壊／破断結果および／または特性についての酸性媒体、緩衝媒体、装置、および溶解試験条件は2段階腸溶解試験について本明細書に記載されている通りであった。

【0182】

パドルを用いるUSP Apparatus IIを、50rpmのパドル速度で、37℃で使用した。酸性段階媒体は0.1N HClであった。緩衝段階媒体はpH 6.8リン酸緩衝液であった。ビタミンミネラルサプリメントおよび／または栄養補助食品について、腸溶カプセルは、第1段階を通過するために酸性媒体中で少なくとも60分間無傷なままであり、第2段階を通過するために緩衝段階媒体中で45分以内に破断すべきである。医薬製品について、腸溶カプセルは、第1段階を通過するために酸性媒体中で少なくとも120分間無傷なままであり、第2段階を通過するために緩衝段階媒体中で45分以内に破断すべきである。

【0183】

ソフトゲルカプセルの硬化を24時間、48時間、72時間、120時間、168時間、および288時間で評価した。しかし72時間までのデータだけを本明細書で提示する。

【0184】

表5は、2時間の終了時のUSP腸溶試験基準に従う酸性媒体中での硬化前および硬化後のロット3のペクチンソフトゲルカプセルからの充填組成物の早期放出の量を表す。放出された充填組成物の最大量は5%であった。ロット3のペクチンソフトゲルカプセルは、充填組成物中に魚油（ドコサヘキサエン酸（DHA）およびエイコサペンタエン酸（EPA）を含む）を含んだ。

10

【0185】

【表5】

表5- ロット3-USP腸溶試験基準に従う酸性媒体(0.1N HCl)中で早期に放出された充填組成物の量

容器番号	2時間後に0.1N HCl中で溶解、硬化前		2時間後に0.1N HCl中で溶解、72時間の硬化後	
	% EPA	% DHA	% EPA	% DHA
V1	5	4	0	0
V2	3	3	0	0
V3	3	3	0	0
V4	3	3	0	0
V5	1	1	0	0
V6	3	3	0	0

20

30

【0186】

硬化データは、硬化が酸性媒体中でのペクチンカプセルからの充填組成物の早期放出を顕著に減少させるまたは排除し、頑強な腸溶特性を有するカプセルおよび高品質な腸溶製品をもたらすことを示した。

【0187】

表5における試験されたペクチンソフトゲルカプセルの全てがpH6.8緩衝液中で15分以内に溶解したことに留意されたい。

【0188】

[実施例3]

ペプシンを含む模擬胃液（SGF）における腸溶解データ

表6Aにまとめられているゲル塊配合を有する硬化されたペクチンカプセルを、2段階腸溶解研究のために、ペプシンを含むSGF（0.1N HCl）（ヒトのインビボ条件を模擬するため）を使用する腸内破断試験に供した。

40

【0189】

50

【表 6】

表 6A - 乾燥カプセルシェルにおける wt% のゲル塊配合

成分	ロット 4	ロット 5
非アミド化ペクチン	7.0 - 11.0	8.0 - 13.0
デキストロース	0.02 - 0.08	0.02 - 0.08
グリセリン	18 - 42	18 - 42
ゼラチン	45 - 65	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15
合計	100	100

10

【0190】

【表 7】

表 6B - ペプシンを含むおよび含まない酸性媒体中での表 6A のペクチンソフトゲルカプセルの溶解

20

ロット番号	0.1N HCl	ペプシンを含む 0.1N HCl
ロット 4	120 分間無傷	120 分間無傷
ロット 5	120 分間無傷	120 分間無傷

【0191】

適切なシェル組成、例えばゼラチン対ペクチン比を使用した場合、ペプシンは、0.1 N HCl 媒体中でペクチンシェルの溶解に影響を与えなかった。表 6 A および 6 B に示されているロット 4 および 5 において、ゼラチン対ペクチン w : w 比は 7 : 1 であった。限定と解釈されることなく、ペクチンソフトゲルは頑強であり、酵素を含まない薬局方の方法と異なり、生体関連媒体を表す、ペプシンの存在下での 0.1 N HCl 中でさえ 120 分間無傷なままであるペクチンソフトゲルカプセルによって証明される通り、ゼラチン-ペクチンネットワークはペプシンの効果に耐えるほど十分強いと考えられる。したがって、ペクチンソフトゲルカプセルはインビボでも十分に頑強であると考えられる。

30

【0192】

[実施例 4]

ゼラチン対ペクチン比を変えることによる腸内媒体中のペクチンカプセル破断時間のモジュレーション

40

ペクチンソフトゲルカプセルを様々なゼラチン対ペクチン比で調製した。様々なロットの組成を以下の表 7 B にまとめる。以下の表 7 A にまとめられている通り、ペプシンを含む SGF (0.1 N HCl) 中のペクチンカプセルの破断時間は、様々なゼラチン対ペクチン比と共に変化した。

【0193】

50

【表 8】

表 7A

ロット番号	ゼラチン-ペクチン比	ペプシンを含む 0.1N HCl
ロット 6	18:1	12 分で破断
ロット 7	12:1	36 分で破断
ロット 8	8:1	120 分間無傷
ロット 1	7:1	120 分間無傷

10

【0194】

【表 9】

表 7B - ゼラチン-ペクチン比研究のための乾燥シェル組成物に基づくゲル塊処方
(wt%)

成分	ロット 6	ロット 7	ロット 8	ロット 1
ペクチン	非アミド化 ペクチン 3.0 - 8.0	アミド化ペクチン 6.0 - 10.0	非アミド化 ペクチン 8.0 - 15.0	非アミド化 ペクチン 7.0 - 12.0
デキストロース	0	0	0.02 - 0.10	0.02-0.10
グリセリン	8 - 15	21 - 41	8 - 15	28 - 45
ソルビトール	21 - 32	0	21 - 32	0
ゼラチン	44 - 65	42 - 61	44 - 65	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

20

30

【0195】

表 7 A のペクチンソフトゲルカプセルの全ては pH 6 . 8 緩衝液中で 4 5 分以内に破断した。表 7 A は、酸性媒体中のペクチンソフトゲルカプセルの破断時間が、ゼラチン対ペクチン比を変えることによってモジュレートされ得ることを示す。

40

【0196】

[実施例 5]

ペクチンソフトゲルカプセルの腸溶性能に対するソフトゲルリボンの厚みの効果

ペクチンソフトゲルカプセルを様々なリボンの厚みで調製した。様々なリボンの厚みで製造されたロットの乾燥 pH 依存シェル組成物の組成を以下の表 8 A にまとめる。約 7 2 ~ 9 6 時間の硬化後の様々なリボンの厚みのペクチンカプセルの SGF (0 . 1 N H C l) および pH 6 . 8 緩衝液中の溶解を評価した。結果を以下の表 8 B にまとめる。

【0197】

50

【表 10】

表 8A－ リボンの厚み研究のための乾燥シェル組成物に基づくゲル塊処方(wt%)

成分	ロット 9	ロット 10	ロット 11	ロット 12	ロット 13	ロット 14
ペクチン	アミド化 ペクチン 6.5 - 10.0	非アミド化 ペクチン 8.0 - 12.0	アミド化 ペクチン 6.5 - 10.0	非アミド化 ペクチン 7.0 - 11.0	非アミド化 ペクチン 8.0 - 12.0	非アミド化 ペクチン 8.0 - 13.0
デキストロース	なし	0.020 - 0.15	なし	0.02 - 0.06	0.020 - 0.15	0.02 - 0.10
グリセリン	22 - 40	21 - 41	22 - 40	18 - 42	21 - 41	18 - 42
ゼラチン	42 - 58	44 - 61	42 - 58	45 - 65	44 - 61	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

10

20

【0198】

【表 11】

表 8B－ 様々なリボンの厚みを有する硬化されたソフトゲルペクチンカプセルの溶解

ロット 番号	リボンの厚み (インチ)	硬化されたペクチンソフトゲルカプセルの溶解	
		0.1N HCl (120 分)	pH 6.8 緩衝液 (破断時間、分)
ロット 9	0.028	無傷	7
ロット 10	0.030	無傷	1
ロット 11	0.032	無傷	8
ロット 12	0.034	無傷	5
ロット 13	0.036	無傷	3
ロット 14	0.038	無傷	7

30

40

【0199】

表 8 B に表されている溶解結果は、0.028 インチ～0.038 インチの範囲のリボンの厚みを有する硬化後のペクチンソフトゲルカプセルが、頑強であることが示され、医薬製品および VMS（ビタミン、ミネラル、サプリメント）製品の腸溶基準を満たすことが示されることを示す。この厚みの範囲は限定と解釈されるべきでない。ある特定の実施形態では、より厚いリボンまたはより薄いリボンも利用され得る。

【0200】

[実施例 6]

50

老化後の pH 依存シェル組成物粘度

ペクチンおよびゼラチンは互いに相互作用し、図 1 に示されるゲル塊粘度の顕著な増加に寄与するネットワークを形成する。ペクチンおよびゼラチンの相互作用は、カプセルシェル組成物の遅延放出特性に寄与すると考えられる。しかし図 1 に示される通り、pH 依存シェル組成物のゲル塊の粘度は経時的に低下する。粘度および減少%を以下の表 9 にまとめる。

【0201】

この実施例におけるおよび本明細書全体の粘度は、レオメーター（Thermo Fisher による Rheo stress 6000）を 60℃で使用し、測定した。試験は周囲条件で行った。ゲル塊試料を 60℃に維持したレオメーターの試料台に載せた。40 mm の円盤が 0.1 Hz の周波数で振動し、一定のせん断速度をもたらした。せん断応力およびせん断速度を測定することによって粘度を得た。

【0202】

【表 12】

表 9-老化させた pH 依存シェル組成物の粘度

	老化時間(時間)	粘度(cPs)	0 時間の老化時間からの粘度減少%
非アミド化 ペクチン	0	140,000	N/A
	60℃で 24 時間	90,000	約 36%
	60℃で 48 時間	90,000	約 36%
	60℃で 72 時間	75,000	約 46%
	60℃で 96 時間	75,000	約 46%
アミド化 ペクチン	0	105,000	N/A
	60℃で 24 時間	70,000	約 33%
	60℃で 48 時間	55,000	約 48%
	60℃で 72 時間	35,000	約 67%
	60℃で 96 時間	40,000	約 62%

【0203】

表 9 から分かる通り、60℃で 48 時間の老化、60℃で 72 時間の老化、および 60℃で 96 時間の老化後、非アミド化ペクチンの粘度は、アミド化ペクチンの粘度と比較してより小さいパーセンテージ低下する。

【0204】

粘度の低下は、ペクチンおよびゼラチンの分子鎖長の熱分解によって引き起こされ则认为られる。この粘度減少にもかかわらず、pH 依存シェル組成物のゲル塊は、組成物を 60℃の熱中に 4 日間保持した後でさえ製造性および切削性に適した粘度を維持する。さらに、老化したゲルで製造したソフトゲルカプセルは依然として十分な pH 依存遅延放出特性を有する。

【0205】

[実施例 7]

ペクチンソフトゲルカプセルの化学的安定性

以下の表 10 は、周囲条件ならびに 40℃および 75% 相対湿度 (RH) で 6 カ月間保存後の本明細書に記載の実施形態によるペクチン pH 依存シェル組成物に封入された魚油の化学的安定性を表す。許容されるカプセルは、EPA TG $\geq 160 \text{ mg/g}$ 、DHA TG $\geq 100 \text{ mg/g}$ 、過酸化値 $\leq 5 \text{ meq O}_2/\text{kg}$ 、p-アニシジン ≤ 20 、0.1N HCl (pH 1.2) 中 120 分超の溶解時間、および緩衝媒体 (pH 6.8 リン酸緩衝液) 中最大 45 分の溶解時間を有するべきである。これらのパラメーターについての値は、対照 (魚油原料)、周囲条件で 6 カ月間保存された遅延放出ソフトゲルペクチンカプセル、ならびに 40℃および 75% RH で 6 カ月間保存された遅延放出ペクチンソフトゲルカプセルについて表 10 にまとめる。

【0206】

【表 13】

10

表 10 - 改変放出ソフトゲルカプセルの化学的安定性

試料 ロット 10	EPA TG (≥ 160 mg/g)	DHA TG (≥ 100 mg/g)	過酸化値 ($\leq 5 \text{ meq O}_2/\text{kg}$)	p-アニシ ジン (≤ 20)	溶解	
					0.1N HCl pH 1.2	pH6.8 リン酸 緩衝液
魚油原料	172	124	0.9	11.0	N/A	N/A
T=6 カ月で 周囲	174	123	2.4	12.9	通過 (120 分間 無傷)	15 分
T=6 カ月で 40℃/75%RH	174	123	2.5	14.8	通過 (120 分間 無傷)	25 分

20

30

【0207】

加速安定性データ (表 10 にまとめられている) は、原料と比較して、6 カ月後 (周囲条件でならびに 40℃および 75% RH のストレス条件で) の過酸化値および p-アニシジン値ならびに EPA および DHA アッセイのわずかな / 実質的な類似性から明らかな通り、実施形態による pH 耐性ペクチンシェル組成物が充填組成物 (例えば魚油構成成分) を酸化から保護したことを実証する。

【0208】

[実施例 8]

バルプロ酸ペクチンソフトゲルカプセル

以下の表 11 A は、T = 0、40℃および 75% 相対湿度 (RH) で 3 カ月間の保存後 (T = 3 カ月)、ならびに 40℃および 75% RH で 6 カ月間の保存後 (T = 6 カ月) の本明細書に記載の実施形態による、ペクチン pH 依存シェル組成物 (乾燥シェル組成物のゲル処方表 11 B にまとめられている) に封入されたバルプロ酸の溶解プロファイルの安定性を表す。表 11 A において証明される通り、40℃および 75% RH で 3 カ月間の保存後ならびに 40℃および 75% RH で 6 カ月間の保存後の pH 依存シェル組成物の溶解プロファイルは、T = 0 の溶解プロファイルと実質的に類似したままである。

40

【0209】

50

【表 1 4】

表 11A - ペクチン pH 依存シェル組成物に封入されたバルプロ酸の溶解

ロット 番号	充填 組成物	T = 0		T = 3 カ月 40 ° C/75% RH		T = 6 カ月 40 ° C/75% RH	
		酸段階 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝段階 (pH 6.8 リン酸 緩衝液)	酸段階 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝段階 (pH 6.8 リン酸 緩衝液)	酸段階 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝段階 (pH 6.8 リン酸 緩衝液)
ロット 15	バルプ ロ酸	無傷 (120 分)	通過 (9 分)	無傷 (120 分)	通過 (12 分)	無傷 (120 分)	通過 (11 分)

10

【 0 2 1 0 】

【表 1 5】

20

表 11B - 乾燥カプセルシェルにおける wt% のゲル塊配合

成分	ロット 15
アミド化ペクチン	6.5 - 8.0
デキストロース	なし
グリセリン	20 - 45
ゼラチン	42 - 56
水	8 - 15
合計	100

30

【 0 2 1 1 】

[実施例 9]

ペクチンソフトゲルカプセルの物理的屬性

本明細書に記載の pH 依存シェル組成物を有する改変放出ソフトゲルカプセルは、以下の表 1 2 にまとめられている物理的屬性に基づいて証明される通り頑強である。

40

【 0 2 1 2 】

50

【表 16】

表 12 - 改変放出ソフトゲルカプセルの物理的属性

パラメーター	典型的な規格
シェル水分(%)	6 - 15
硬度(ニュートン)	7 - 14
平衡相対湿度(%)	30 - 45
破裂強度(kg)	60 - 120

10

【0213】

シェル水分は乾燥減量法によって決定した。1～2グラムのpH依存カプセルシェル組成物試料を105℃のオーブンに17時間入れた。試料の初期重量を記録した。試料を105℃のオーブン内で17時間乾燥させた後、試料の最終重量を記録した。以下の式に従って計算される重量損失のパーセンテージをシェル水分と定義した：

【0214】

【数2】

20

$$\% \text{重量損失} = \frac{(\text{初期重量}) - (\text{最終重量})}{(\text{初期重量})} \cdot 100\%$$

【0215】

カプセル硬度は硬度計を使用して決定した。カプセルの2.0mmの変形を引き起こすのに必要なニュートン単位の力をカプセル硬度と定義した。

【0216】

平衡相対湿度(%)は、カプセルが一定の総重量を維持した湿度条件と定義した。それは、飽和塩溶液を使用して一定の湿度に維持された環境室を使用して決定した。

30

【0217】

破裂強度はテクスチャーアナライザーを使用して決定した。テクスチャーアナライザーは、カプセルが破裂するまでカプセルを加圧する。カプセルを破裂させるのに必要なキログラム単位の力を破裂強度と定義した。

【0218】

[実施例10]

ペクチンおよびジェランガム改変放出ソフトゲルカプセルの例示的な組成

ペクチンおよびジェランガムの組合せを含む改変放出ソフトゲルカプセルを調製した。乾燥シェル組成物に基づく配合を以下の表13にまとめる。

40

【0219】

50

【表 17】

表 13 - 乾燥カプセルシェルにおける wt% のゲル塊配合

成分	ロット 15
ペクチン	7.0 - 10.5
デキストロース	0.02 - 0.5
グリセリン	15 - 25
ゼラチン	35 - 50
ソルビトール溶液	25 - 32
ジェランガム	0.1 - 2.0
水	6 - 15
合計	100

10

【0220】

実施例 1 ~ 10 は、本明細書に記載の二重制御放出ソフトゲルカプセルにおける制御放出の第 1 のレベルを例示する。第 1 のレベルは pH 依存シェル組成物である。実施例 11 ~ 12 は、制御放出の二重のレベルを例示し、第 1 のレベルは pH 依存シェル組成物に帰せられ得、第 2 のレベルは制御放出充填組成物に帰せられ得る。

20

【0221】

[実施例 11]

制御放出充填組成物を含むペクチンおよびジェランガム改変放出ソフトゲルカプセルの例示的な組成

表 14 に記載された pH 依存シェル組成物および表 15 に記載された制御放出充填組成物を含む二重制御放出ソフトゲルカプセルを調製した。

【0222】

【表 18】

表 14 - 乾燥カプセルシェルにおける wt% のゲル塊配合

30

成分	wt% 範囲
ゼラチン	28 - 50
ソルビトール溶液	15 - 35
ペクチン	2.5 - 7.0
ジェランガム	0.1 - 2.0
デキストロース	0.005 - 0.5
精製水	25 - 45
合計	100.0

40

【0223】

50

【表 19】

表 15 - Polyox(商標)を含有する制御放出充填組成物

成分	充填物-1 (%)	充填物-2 (%)	充填物-3 (%)
水	1.0 - 4.0	1.5 - 5.0	2.0 - 6.0
水酸化カリウム	1.0 - 3.0	1.5 - 4.0	2.0 - 5.0
ポリエチレングリコール 600	15.0 - 28.0	20.0 - 42.0	22.0 - 45.0
イブプロフェン	12.0 - 18.0	19.0 - 25.0	24.0 - 32.0
ポリエチレングリコール 400	40.0 - 45.0	20.0 - 32.0	5.0 - 15.0
ポリエチレンオキシド	8.0 - 15.0	16.0 - 20.0	22.0 - 28.0
合計	100.0	100.0	100.0

10

【0224】

表 15 にまとめられている制御放出充填組成物において使用されたポリエチレンオキシドポリマーのグレードは POLYOX (商標) WSR301 であった。POLYOX (商標) WSR301 は水溶性ポリマーである。これは長鎖非イオン性ポリエチレンオキシドポリマーをベースとする。POLYOX (商標) WSR301 は 4,000,000 ダルトンの高分子量と 1650 ~ 5500 cPs の粘度を有する。

20

【0225】

表 15 の制御放出充填組成物の各々を表 14 の pH 依存シェル組成物に封入することによって、改変放出ソフトゲルカプセルを調製した。封入後、改変放出ソフトゲルカプセルを乾燥させた。カプセルを乾燥させた後、カプセルを 60℃ で 1 ~ 3 時間アニーリングした。アニーリング後、カプセルを周囲条件に冷却させた。アニーリングは、ポリエチレンオキシドポリマーの溶融を容易にし、カプセルの内部で固体マトリックスを形成した。

30

【0226】

得られたカプセルに対して溶解試験を行った。50 rpm のパドルを用いる USP Apparatus II を使用した。最初の 120 分間、0.1N HCl を溶解媒体として使用した。次いで、リン酸緩衝液を添加し、pH を 6.8 に調整した。薬物放出プロファイルを、光ファイバプローブを使用して最大 24 時間モニタリングした。図 2 は、カプセルからのイブプロフェンの放出プロファイルを示す。

【0227】

図 2 に示される通り、0.1N HCl 媒体中で最初の 2 時間、イブプロフェンは放出されず、pH 依存シェル組成物の頑強な腸溶特性が示された。薬局方によると酸性媒体中で最大 10% の放出が認められることに留意すべきである。pH を pH 6.8 に調整すると、ポリエチレンオキシドポリマーマトリックスから (すなわち制御放出充填組成物から) イブプロフェンが徐々に放出された。

40

【0228】

ポリエチレンオキシドポリマーの量はイブプロフェン放出の速度に対する効果を有した。ポリエチレンオキシドポリマーの量が多いほど、イブプロフェン放出はよりゆっくりであった。24 wt% のポリエチレンオキシドポリマーを含有する配合物である充填物-3 は、24 時間の時間にわたる 0 次放出プロファイルを達成した。12 wt% および 18 wt% のポリエチレンオキシドポリマーをそれぞれ含有する配合物である充填物-1 および充填物-2 は、12 時間の放出プロファイルを達成した。

【0229】

50

このデータは、薬物放出プロファイルが、充填組成物を変えることによってモジュレートされ得ることを示した。

【0230】

[実施例12]

制御放出充填組成物を含むペクチン改変放出ソフトゲルカプセルの例示的な組成

表16に記載されたpH依存シェル組成物ならびに表17（ジフェンヒドラミン）および表18（アセトアミノフェン）に記載された制御放出充填組成物を含む二重制御放出ソフトゲルカプセルを調製した。制御放出充填組成物をpH依存シェル組成物に封入し、その後、カプセルを乾燥させた。

【0231】

【表20】

表16- 乾燥カプセルシェルにおけるwt%のゲル塊配合

成分	%, w/w	機能
アミド化ペクチン	3.5 - 6.5	腸溶ポリマー
グリセリン	12.0 - 21.0	可塑剤
デキストロース	0.005 - 0.4	増強剤
ゼラチン	28.0 - 45.0	皮膜形成剤
水	33.0 - 51.0	溶媒
合計	100.0	

10

20

【0232】

【表21】

表17- ジフェンヒドラミンを含有する制御放出充填組成物

成分	充填物-4 (%)
ポリエチレングリコール 400	40.0-55.0
ポリエチレンオキシド(POLYOX(商標) WSR 301)	15.0- 30.0
水	3.0-7.0
キサントガム	5.0-12.0
ジフェンヒドラミン	4.0 - 10.0
合計	100.0

30

40

【0233】

50

【表 2 2】

表 18- アセトアミノフェンを含むする制御放出充填組成物

成分	充填物-5 (%)
ポリエチレングリコール 400	35.0-55.0
ポリエチレンオキシド(POLYOX(商標) WSR 301)	10.0- 35.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0-5.5
アセトアミノフェン	25.0 - 42.0
合計	100.0

10

【0 2 3 4】

各ジフェンヒドラミンカプセルは 5 0 m g のジフェンヒドラミンを含有した。各アセトアミノフェンカプセルは 3 2 5 m g のアセトアミノフェンを含有した。

【0 2 3 5】

次いで、充填されたカプセルを 6 5 °C のオーブンに 9 0 分間入れ、カプセルをアニーリングした。アニーリング後、カプセルを 2 段階溶解試験に供した。パドル速度は 5 0 R P M に設定した。最初の 1 2 0 分間、0 . 1 N H C l を溶解媒体として使用した。次いで、リン酸緩衝液を添加し、p H を 6 . 8 に調整した。薬物放出プロファイルを、光ファイバプローブを使用して最大 1 2 時間モニタリングした。図 3 および 4 は、それぞれカプセルからのジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンの放出を示す。

20

【0 2 3 6】

要約すると、シェル組成物中のペクチンおよび充填組成物中の P o l y o x (商 標) ポリマーの組合せは、結腸薬物送達および他の薬物送達用途のために使用される可能性を有する新たな薬物送達プラットフォームをもたらした。

【0 2 3 7】

[実施例 1 3 ~ 1 8]

充填組成物の溶解プロファイル

以下の表 1 9 に示されている試料 1 ~ 1 2 において使用された 6 種の充填組成物の設計のために、2 連の 2 × 3 完全実施要因実験計画を利用した。組成変動の評価を可能にするために、組成物の各々を 2 回調製した。ジフェンヒドラミン H C l を充填組成物中の活性医薬成分のモデル薬物として使用した。「P E G 4 0 0」は 4 0 0 の数平均分子量を有するポリエチレングリコールの略語であり、「P E O」はポリエチレンオキシドの略語であり、「M」は「1 0 0 万」を表し、「H C l」は塩化水素の略語であり、「M n」は数平均分子量の略語である。試料 1 ~ 1 2 において使用された全ての P E O は非イオン性かつ水溶性であり、D u P o n t P h a r m a S o l u t i o n s から得ることが可能な P o l y o x (商 標) 製品であった。

40

【0 2 3 8】

50

【表 2 3】

表 19 充填組成物

試料	PEG 400 (g)	PEO Polyox(商 標) グレー ド	PEO (g)	水(g)	ジフェンヒ ドラミン HCl(g)
1	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
3	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
6	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
7	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
8	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
9	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
10	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
11	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
12	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

10

20

30

40

【0 2 3 9】

表 1 9 に示されている充填組成物を使用する試料 1 ～ 1 2 のジフェンヒドラミンカプセルは以下の通り調製した。最初に、ジフェンヒドラミン H C l (D H P) を 2 m l の水に可溶化し、P E G 4 0 0 を P E O と混合して 2 つの成分を形成することによって、充填組成物を作製した。次いで、D P H 水溶液を P E G / P E O 混合物に添加した。各 0 号カプセルに 0 . 5 5 g の充填組成物を充填し、1 カプセル当たり 5 0 m g のジフェンヒドラミンの用量を提供した。次いで、カプセルをオープン内で 6 0 ° C で 1 時間アニーリングした。

【0 2 4 0】

溶解媒体としての 5 0 0 m l の水中で 3 7 ° C で、5 0 r p m および 1 0 0 r p m のパド

50

ル速度を用いるUSP Apparatus IIを使用する光ファイバー溶解によって、充填組成物を含む充填済み0号ゼラチンハードシェルカプセルを使用して、溶解研究を実施した。溶解研究のために使用された充填組成物を表20に示す。

【0241】

【表24】

表20. 溶解研究のために使用された充填組成物

配合物	PEG 400 (g)	PEO Polyox(商標)グレード	PEO (g)	ジフェンヒドラミン (g)	水(g)
1 (実施例13)	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
2 (実施例14)	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
3 (実施例15)	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
4 (実施例16)	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
5 (実施例17)	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
6 (実施例18)	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

10

20

30

【0242】

100RPMのパドル速度での表20に掲げられた6種の充填組成物の溶解プロファイルを図6に示す。50RPMのパドル速度での表20に掲げられた6種の充填組成物の溶解プロファイルを図7に示す。

【0243】

溶解プロファイルは各充填組成物について50RPMおよび100RPMのパドル速度で類似しており、薬物放出機構が主に拡散によるものであることが示された。溶解結果は、より高い分子量のPEOおよびより高いPEO濃度が各々よりゆっくりとした薬物放出をもたらしたことを示す。図6～7に示される通り、0.1M PEOから調製した充填組成物5および6は即時放出プロファイルを有したが、他の全ての充填組成物は可変の薬物放出速度を示した。

40

【0244】

Minitab 16ソフトウェアパッケージを使用し、収集された溶解データセットを分析した。薬物放出が90%に到達するまでの時間を従属変数として使用した。Minitab 16ソフトウェアパッケージ内の一般線形モデルモジュールを使用して、従属変数に対するPEO含有量およびPEO分子量の効果を分析した。結果を以下の表21～22、24にまとめる。

50

【 0 2 4 5 】

【表 2 5】

表 21. 一般線形モデル: 90%の DHP を放出するまでの時間対 PEO %, PEO Mn (MDa)

要因	タイプ	水準	値		
PEO %	固定	2	18.182	36.364	
PEO Mn (MDa)	固定	3	0.1	0.9	5.0

10

【 0 2 4 6 】

【表 2 6】

表 22. 調整 SS を検定に使用する、90%時間(h)についての分散分析

ソース	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
PEO %	1	29.482	29.482	29.482	22.14	0.000
PEO Mn (MDa)	2	116.323	116.323	58.162	43.68	0.000
PEO %*PEO Mn (MDa)	2	22.703	22.703	11.352	8.52	0.002
誤差	18	23.970	23.970	1.332		
合計	23	192.478				
S=1.15398		R-Sq=87.55%		R-Sq(adj)=84.09%		

20

30

【 0 2 4 7 】

【表 2 7】

表 23. テューキー法および 95.0%の信頼度を使用する群分け情報

PEO%	N	平均値	群分け
36.364	12	4.1500	A
18.182	12	1.9333	B
共通の文字を有さない平均値は有意差がある。			

40

【 0 2 4 8 】

50

【表 2 8】

表 24. テューキー法および 95.0%の信頼度を使用する群分け情報

PEO Mn (MDa)	N	平均値	群分け
5.0	8	5.9500	A
0.9	8	2.5500	B
0.1	8	0.6250	C
共通の文字による群分けを有さない平均値は有意差がある。			

10

【0 2 4 9】

前述の表において、以下の略語を用いた：

D F－自由度

S e q S S－モデルの異なる成分についての変動の測度である逐次平方和。

A d j S S－項の調整平方和は、他の項だけを有するモデルと比較した回帰平方和の増加である

A d j M S－調整平均平方は、項またはモデルがどれだけの変動を説明するかを測定する F－F 値は、モデルが現在のモデルにおける予測変数を含む高次項を欠損しているか否かを決定するために使用される検定統計量である。

20

P－確率。P < 0. 0 5 は結果が有意であることを示し；そうでなければ、結果は有意でない。

N－データ点の数

【0 2 5 0】

図 8 A～8 D は、9 0 % 時間（h）についての残差プロットを示す。図 8 A は正規確率プロットであり、図 8 B は対当てはめ値であり、図 8 C はヒストグラムであり、図 8 D は対順序である。図 9 は、9 0 % を放出するまでの時間（h）についての交互作用プロットを示す。図 1 0 は、9 0 % を放出するまでの時間（h）についての主効果プロットを示すグラフである。

30

【0 2 5 1】

これらの統計分析に基づいて、放出までの時間と P E O 分子量および濃度との間には交互作用がある。P E O 分子量が高いほど、また P E O 濃度が高いほど、A P I 放出はよりゆっくりであった。

【0 2 5 2】

[実施例 1 9]

P E O ポリマー、高 M n ポリエチレングリコール、および H P M C ポリマー即時放出組成物

乱用防止ソフトゲルカプセルにおける潜在的な用途のために、P E O 樹脂、高分子量ポリエチレングリコール（1 0 0 0 ～5 0 0 0 ダルトン）および低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）をベースとする即時放出組成物を開発した。以下の表 2 5 に示される 3 種の配合物を調製した。配合物 1 3 は 1 0 0 , 0 0 0 D a の数平均分子量を有する P E O および P E G 3 3 5 0 を含有した。配合物 1 4 は P E O および H P M C を含有した。配合物 1 5 は P E O、P E G 3 3 5 0、および H P M C を含有した。

40

【0 2 5 3】

50

【表 2 9】

表 25. PEG 3350 および HPMC を含有する配合物

	配合物 13 (g)	wt%	配合物 14 (g)	wt%	配合物 15 (g)	wt%
PEO (Mn=100,000 Da)	6.0	30.0	6.0	30.0	4.0	20.0
PEG 400	10	50.0	10	50.0	10.0	50.0
PEG 3350	1.0	5.0	-	-	2.0	10.0
HPMC METHOCEL(商標) VLV	-	-	1.0	5	1.0	5.0
水	2.0	10.0	2.0	10.0	2.0	10.0
ジフェンヒドラミン	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0
合計(g)	20.0	100.0	20.0	100.0	20.0	100.0

10

20

【0254】

PEG 400 を PEO および PEG 3350 および／または HPMC と混合することによって、0 号ジフェンヒドラミン (DPH) カプセルを調製した。DPH を水に可溶化し、DPH 溶液を PEG／PEO 混合物、または HPMC／PEO 混合物、または PEO／PEO／HPMC 混合物に添加した。各カプセルに 0.5 g の充填混合物 (1 カプセル当たり 25 mg のジフェンヒドラミン) を充填した。最後に、カプセルをオーブン内で 60

30

【0255】

溶解研究のために、溶解媒体としての 500 ml の水中で 37℃ で 100 RPM のパドル速度を用いる USP Apparatus II を使用する光ファイバー溶解を実施した。配合物 13～15 の溶解プロファイルを図 11 に示す。

【0256】

配合物 13～15 は即時放出剤形であることが示された。これらの配合物からのジフェンヒドラミン放出はおよそ 1 時間で 100% に到達した。配合物 15 は 3 種の配合物の中で最も速い薬物放出速度を有した。理論に束縛されるべきではないが、これは、配合物 15 中の PEG 3350 の量がより多いことに起因していると考えられる。

40

【0257】

[実施例 20～22]

制御放出 PEO ソフトゲルカプセル

ソフトゲルカプセル封入機を使用して、様々な数平均分子量 (900, 000 Da、5, 000, 000 Da および 7, 000, 000 Da) を有する PEO 樹脂から作製された充填組成物を含有するソフトゲルカプセルの 3 つのバッチを製造した。バッチ製造のために使用された充填組成物を以下の表 26～28 に示す。

【0258】

50

【表 3 0】

表 26. 実施例 20 の充填配合物(18MC-30)

1 カプセル当たり の mg	品目説明
25.0	ジフェンヒドラミン HCl、USP
300.0	ポリエチレングリコール 400、NF
175.0	ポリエチレンオキシド - Mn 900,000 Da (Polyox(商標) WSR 1105)
合計	
500.0	

10

【 0 2 5 9】

【表 3 1】

20

表 27. 実施例 21 の充填配合物(18MC-31)

1 カプセル当たり の mg	品目説明
25.0	ジフェンヒドラミン HCl、USP
300.0	ポリエチレングリコール 400、NF
175.0	ポリエチレンオキシド - Mn 5,000,000 Da (Polyox(商標) WSR Coagulant)
合計	
500.0	

30

【 0 2 6 0】

40

50

【表 3 2】

表 28. 実施例 22 の充填配合物(18MC-32)

1 カプセル当たり の mg	品目説明
25.0	ジフェンヒドラミン HCl、USP
300.0	ポリエチレングリコール 400、NF
175.0	ポリエチレンオキシド - Mn 7,000,000 Da (Polyox(商標) WSR-303)
合計	
500.0	

10

【0 2 6 1】

封入後、ソフトゲルカプセルをアルミニウム袋に 5 日間密封し、湿潤カプセルシェルから充填物中への水分移動を可能にした。この水分移動を利用して充填組成物中の P E O を可溶化し、ゲルを形成して持続放出プロファイルを提供した。5 日後、カプセルの各々の充填物水分を試験し、結果を以下の表 2 9 に示す。

20

【0 2 6 2】

【表 3 3】

表 29. ソフトゲルカプセル充填物水分

実施例	充填物水分、水 wt%		
	試料 1	試料 2	平均
20 (18MC-30)	19.3	16.2	17.3
21 (18MC-31)	17.1	16.2	16.7
22 (18MC-32)	17.2	17.3	17.3

30

【0 2 6 3】

充填物水分は十分高かったが、結果は、ソフトゲルカプセルの内部の P E O 樹脂粒子が完全に可溶化しないことを示した。理論に束縛されることなく、P E G 4 0 0 が充填物水分に結合し、P E O 樹脂粒子を完全に可溶化することができなくなったようである。したがって、ソフトゲルカプセルをオープン内で 6 0 °C で 1 時間アニーリングし、P E O 樹脂粒子を溶融および可溶化した。次いで、アニーリングされたソフトゲルカプセルを溶解試験に供した。

40

【0 2 6 4】

5 0 0 m l の水溶解媒体中で 3 7 °C で 5 0 R P M および 1 0 0 R P M のパドル速度を用いる U S P A p p a r a t u s I I を使用する光ファイバー溶解を用い、インビトロでの薬物放出速度を評価した。様々な数平均分子量の 3 種の P E O 樹脂を用いて調製したカプセルの比較溶解結果を図 1 2 ~ 1 3 に示す。

【0 2 6 5】

1 0 0 R P M のパドル速度で、9 0 0 , 0 0 0 D a の数平均分子量を有する P E O を含

50

有するカプセルは、5,000,000または7,000,000Daの数平均分子量を有するPEOを用いて調製したカプセルと比較してより速い薬物放出速度を示した。5,000,000および7,000,000Daの数平均分子量を有するPEOを用いて調製したカプセルは類似した薬物放出速度を示した。50RPMで、溶解プロファイルは実施例20～22の3種全てのカプセルについて類似していた。

【0266】

図14～19に示される通り、ソフトゲル封入のために使用されたPEO樹脂および充填組成物に対して示差走査熱量測定(DSC)分析を行った。青色の曲線は10℃毎分での初期加熱を表す。緑色の曲線は10℃毎分での冷却を表す。赤色の曲線は10℃毎分での第2の加熱を表す。3種全てのPEO樹脂が、初期加熱サイクル時に60℃を下回る熔融温度を有した。理論に束縛されるべきではないが、充填組成物のこの低下した熔融温度は、PEO樹脂に対するPEG400の可塑化効果に起因すると考えられた。DSC分析は、特定の充填組成物の適正な加工温度およびアニーリング温度を選択するために用いられ得る。

【0267】

ポリエチレンオキシド樹脂をベースとする制御放出ソフトゲル充填組成物を実験計画に従って開発した。薬物放出速度に対するPEO濃度および分子量の効果を研究した。薬物放出速度はPEOの分子量およびPEOポリマー濃度の両方によって有意な影響を受けた。PEO分子量またはPEOポリマー濃度が高いほど、薬物放出速度はよりゆっくりであった。溶解プロファイルは同じ組成物について50rpmまたは100rpmのパドル速度で類似しており、薬物放出機構が主にポリマーマトリックスを介した拡散に起因することが示された。

【0268】

即時放出ソフトゲルカプセルのために、低分子量PEO、PEG3350および低粘度HPMCを含有する組成物も開発した。これらの組成物は溶解研究に供すると即時放出プロファイルを示した。

【0269】

様々なMnのPEO樹脂を含有するソフトゲルカプセルの3つのバッチを製造した。ソフトゲルカプセルを溶解試験に供した。ソフトゲルカプセルの3つ全てのバッチが長期放出プロファイルを示す。PEO樹脂および3種の組成物に対してDSC分析を行った。組成物中のPEG400は、PEO樹脂に対して可塑化剤として作用し、製品製造に有益であるPEO樹脂のより低い熔融温度(<60℃)をもたらすようである。

【0270】

[実施例23]

ポリエチレンオキシドを使用する充填組成物の粘度調整

ポリエチレンオキシド(Polyox(商標))およびポリエチレングリコール400だけを含有する3種の組成物を作製し、充填組成物中のポリエチレンオキシドおよびポリエチレングリコールの量を変動させることによって充填組成物の粘度をいかに制御することができるかを実証した。充填組成物およびそれらの粘度を以下の表30に示す。

【0271】

【表34】

表30 粘度調整

PEO (wt%)	PEG 400 wt%	粘度(cP)
10	90	229
30	70	2374
40	60	18190

10

20

30

40

50

【0272】

説明を簡潔にするために、この開示の方法の実施形態は、一連の行為として表され、記載されている。しかし、この開示による行為は、様々な順序でおよび／または同時に、本明細書に提示および記載されていない他の行為と共に行うことができる。さらに、全ての説明された行為が、開示された主題による方法を実行するのに必要とされ得るわけではない。加えて、方法は状態図または事象により、一連の相互に関連する状態として代替的に表され得ることを当業者は理解し、認識する。

【0273】

前述の記載において、本開示の完全な理解を提供するために、特定の材料、寸法、プロセスパラメーターなどの多数の特定の詳細が示されている。特定の特色、構造、材料、または特徴は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な様式で組み合わせられ得る。単語「例」または「例示的な」は、例、事例、または実例として機能することを意味するために本明細書で使われる。「例」または「例示的な」と本明細書に記載される任意の態様または設計は、他の態様または設計に対して好ましいまたは有利であると必ずしも解釈されるべきでない。むしろ、単語「例」または「例示的な」の使用は、具体的に概念を提示することが意図されている。この出願で使用される場合、用語「または」は、排他的な「または」ではなく包括的な「または」を意味することが意図されている。つまり特に指定されていない限り、または文脈から明らかでない限り、「XはAまたはBを含む」は、自然な包括的置換のいずれかを意味することが意図されている。つまりXがAを含む；XがBを含む；またはXがAおよびBの両方を含む場合、「XはAまたはBを含む」は前述の事例のいずれにおいても満たされる。「1つの実施形態」、「ある特定の実施形態」、または「一実施形態」へのこの明細書全体の言及は、その実施形態に関連して記載された特定の特色、構造、または特徴が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、この明細書全体の様々な場所でのフレーズ「1つの実施形態」、「ある特定の実施形態」、または「一実施形態」の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指しているわけではない。

【0274】

本開示は、その特定の例示的な実施形態を参照して記載されてきた。したがって本明細書および図面は、制限的な意味ではなく例示的な意味で考慮されるべきである。本明細書に示され、記載されたものに加えて、本開示の様々な改変は、当業者に明らかになり、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図されている。

【符号の説明】

【0275】

- 500 プロセス
- 510 混合
- 512 原薬
- 514 ポリエチレンオキシド
- 516 ポリエチレングリコール
- 518 他の成分
- 520 封入
- 530 乾燥
- 540 加熱／アニーリング、硬化
- 550 ソフトゲルカプセル、最終改変放出ソフトゲルカプセル

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

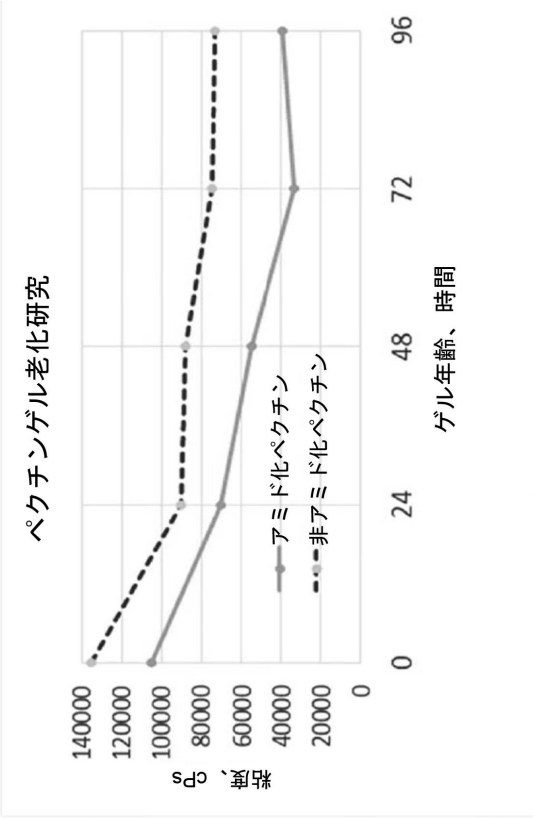


図 1

【図 2】

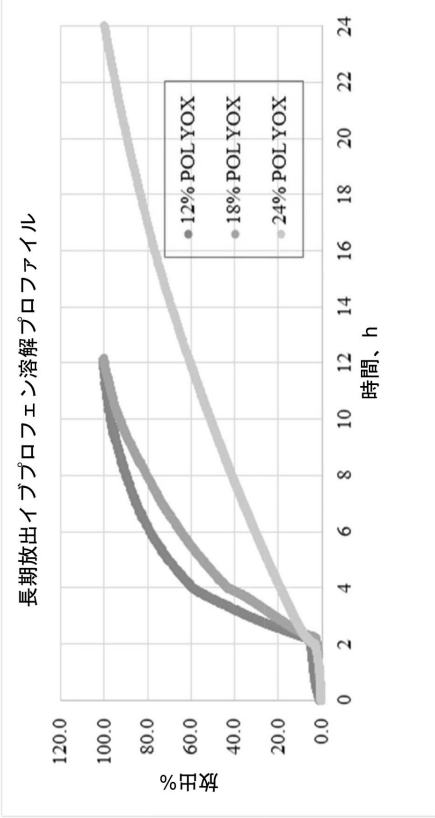


図 2

【図 3】

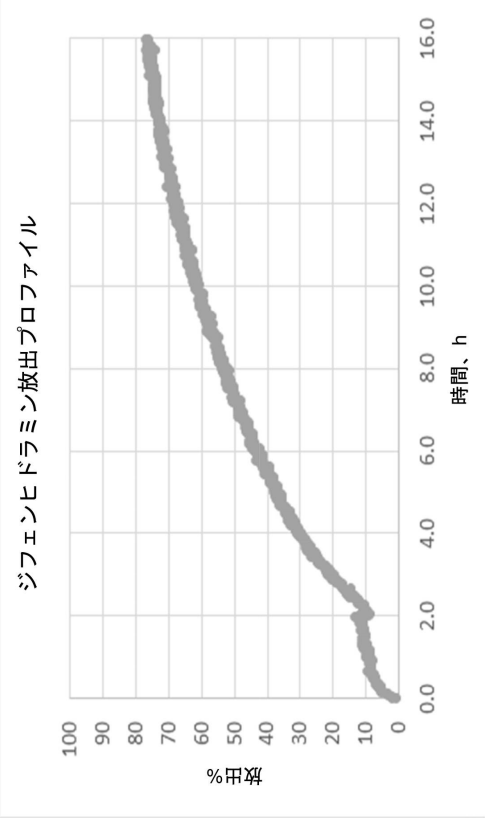


図 3

【図 4】

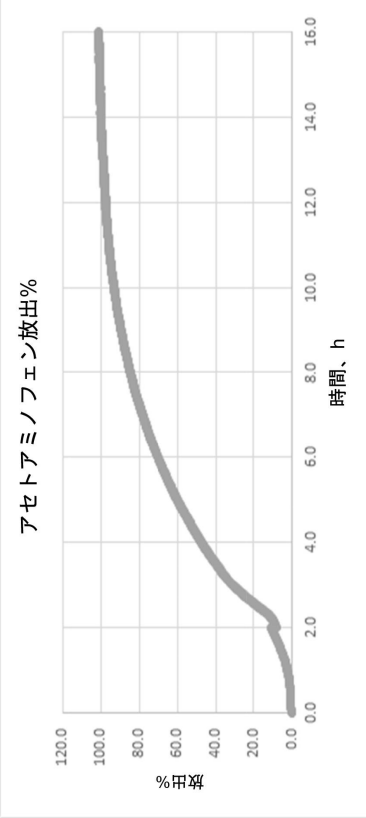


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

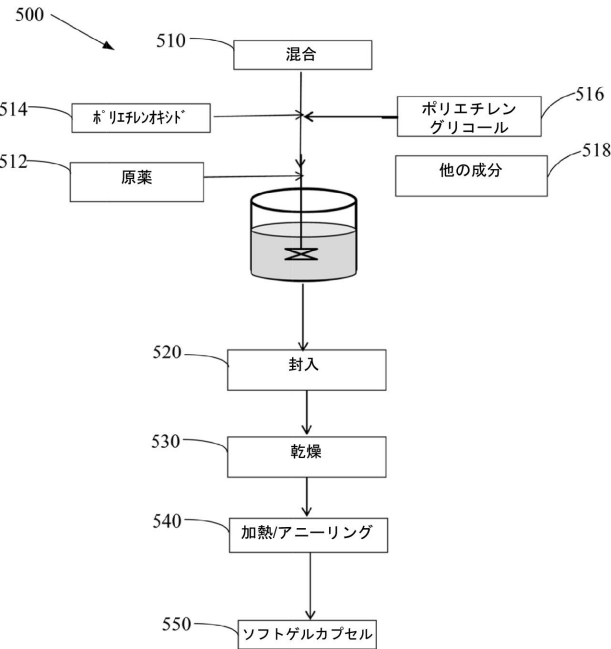


図 5

【図 6】

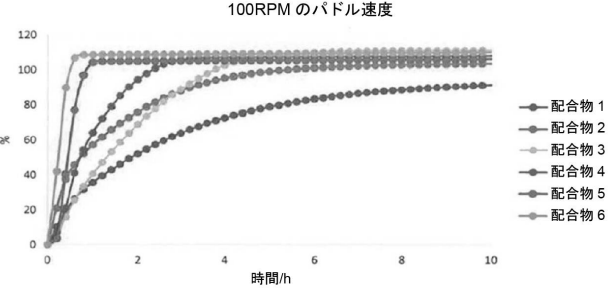


図 6

【図 7】

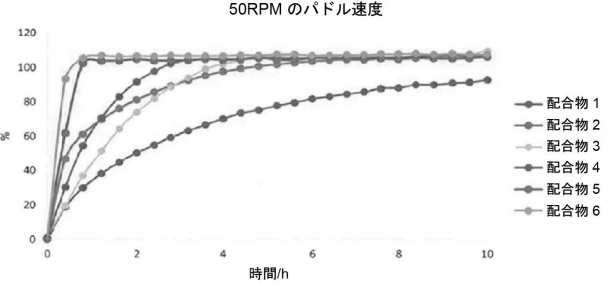


図 7

【図 8 - 1】

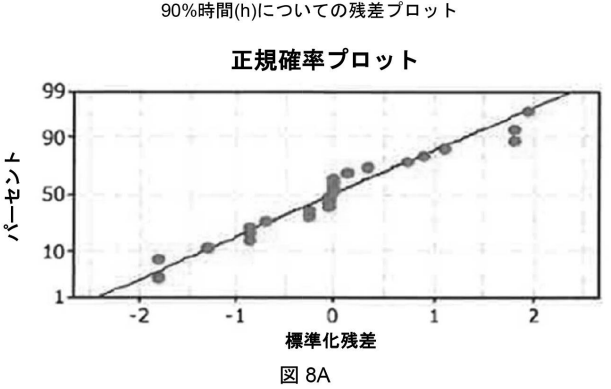


図 8A

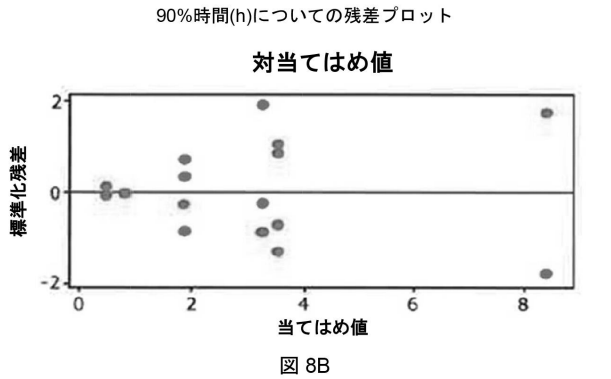


図 8B

10

20

30

40

50

【図 8 - 2】

90%時間(h)についての残差プロット

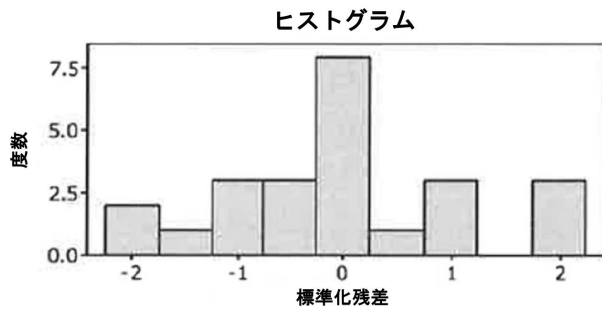


図 8C

90%時間(h)についての残差プロット

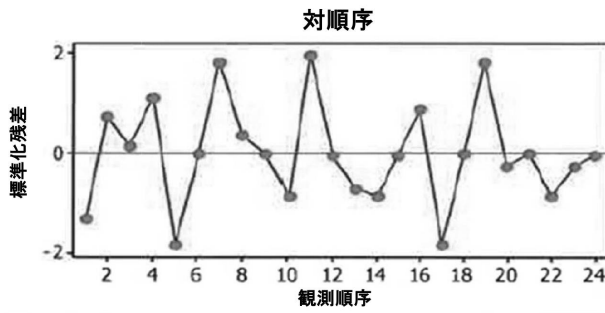


図 8D

【図 9】

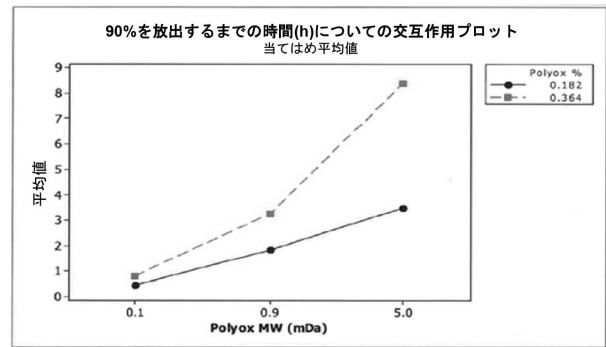


図 9

10

20

【図 10】

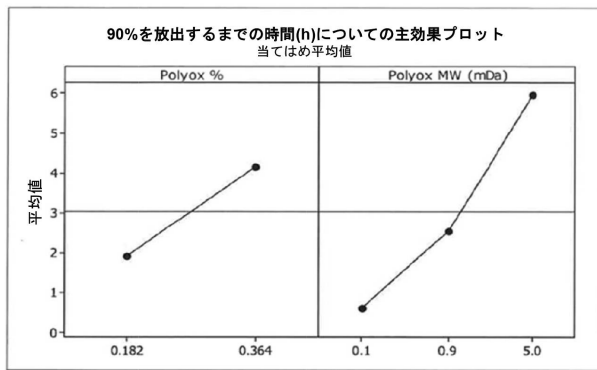
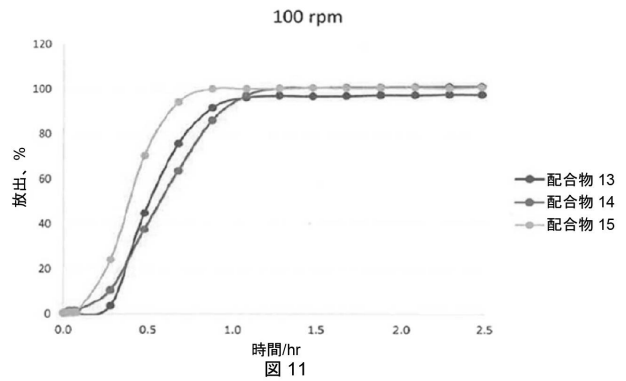


図 10

【図 11】



30

40

50

【 図 1 2 】

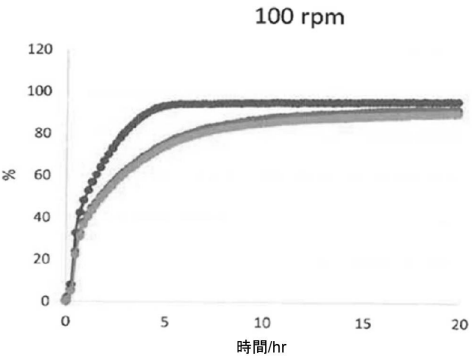


図 12

【 図 1 3 】

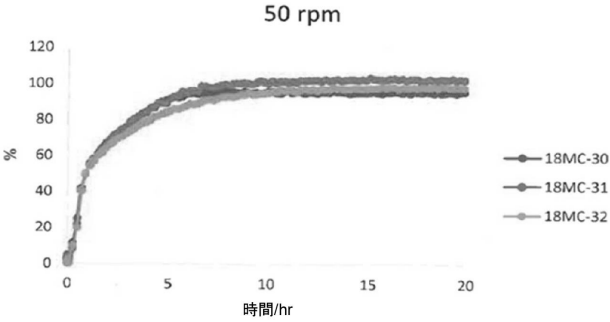


図 13

【 図 1 4 】

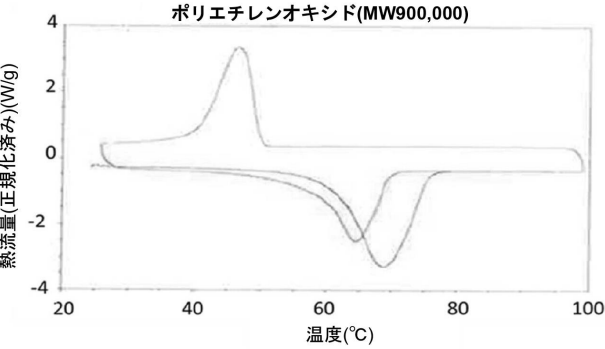


図 14

【 図 1 5 】

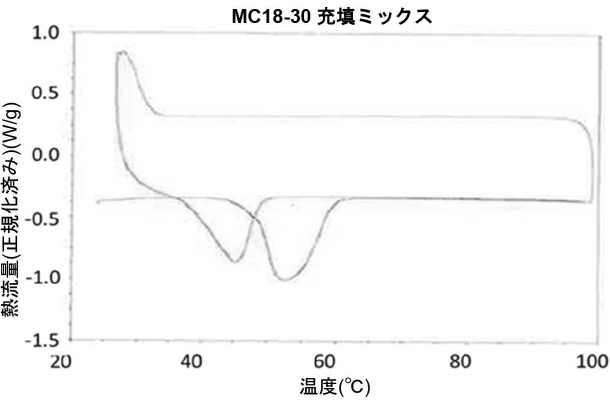


図 15

10

20

30

40

50

【図 1 6】

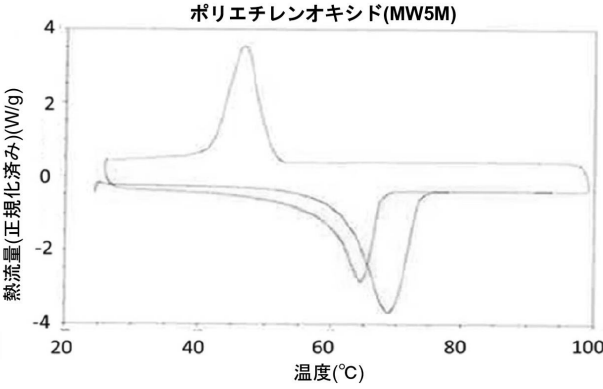


図 16

【図 1 7】

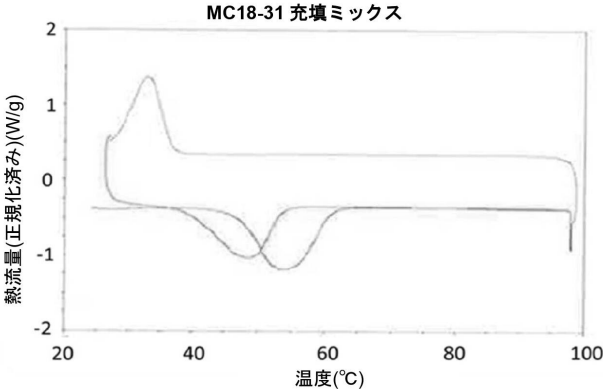


図 17

10

【図 1 8】

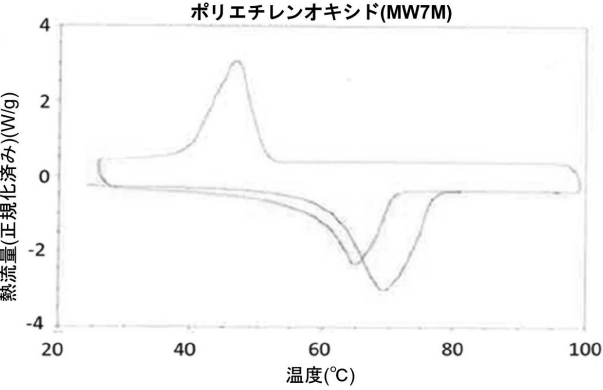


図 18

【図 1 9】

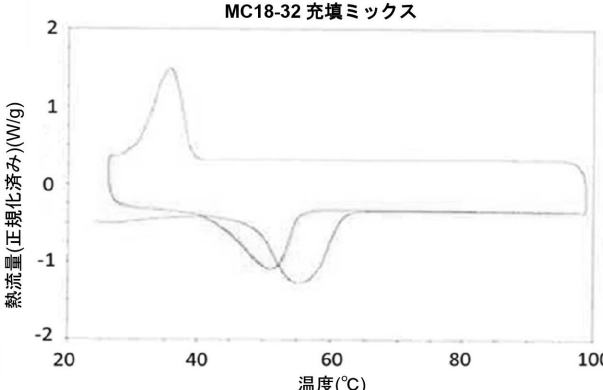


図 19

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/71900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 9/28 (2021.01)

CPC - A61K 9/4891; A61K 9/5078; A61K 9/4825; A61K 9/4833; A61K 9/5005; A61K 9/2873; A61K 9/2806; A61K 9/28

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)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 10,357,467 B2 (PATHEON SOFTGELS INC) 23 July 2019; abstract; column 3, lines 5-10, 26-33; column 4, lines 18-26; column 8, lines 50-52; column 9, lines 1-10; column 10, lines 54-55; column 12, table 1; column 15, table 2; column 21, table 6; column 27, lines 58-67; column 36, lines 1-20; column 48, table 10	47, 54-57 — 1-4
Y	US 2016/0213611 A1 (SIGMOID PHARMA LTD) 28 July 2016; abstract; paragraphs [0254], [0348], [0366], [0376], [0382]	1-4
Y	EP 0243930 A1 (PHARMACAPS INC) 04 November 1987; abstract; column 2, lines 18-21, 30-35, 43-48; column 3, lines 5-15, 20-25; column 5, lines 52-58; column 6, lines 1-9, 14-32; column 7, lines 43-45; column 8, lines 50-58; column 9, lines 1-5; figure 1	49-53
Y	US 2019/0192619 A1 (SUBLIMITY THERAPEUTICS LTD) 27 June 2019; paragraphs [0045], [0047], [0149], [0169], [0179], [0196], [0438]	49-53
Y	CHARDE, S ET AL. "Development and Evaluation of Buccoadhesive Controlled Release Tablets of Lercanidipine". AAPS PharmSciTech. 30 January 2008; abstract; page 183, column 1, first-second paragraphs; DOI: 10.1208/s12249-007-9031-7	49, 51/49, 52/49, 53/52/49
Y	US 2017/0119680 A1 (RP SCHERER TECHNOLOGY LLC) 04 May 2017; abstract; paragraph [0025], [0027], [0050]	51
Y	WO 2020/081649 A1 (BAYER HEALTHCARE LLC) 23 April 2020; abstract; page 3, lines 26-33; page 5, lines 2-8; column 34, lines 1-5; figure 4	52-53

☒ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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

13 December 2021 (13.12.2021)

Date of mailing of the international search report

JAN 25 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US21/71900

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E,X	WO 2021/086848 A1 (SCHERER TECHNOLOGY LLC) 06 May 2021; entire document	1-4, 47, 49-57

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US21/71900

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-46, 48, 58-71
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00

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

ドライブ ノース 2 7 2 5

(72)発明者

ファング, チー

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 7 1 6, セント ピーターズバーグ, シェーラー ドライブ ノー
ス 2 7 2 5

F ターム (参考)

4C076 AA56 BB01 DD26 DD38 EE23 EE30 EE31 EE32 EE38 EE42
FF31
4C084 AA17 MA37 MA52 NA12