

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6566638号
(P6566638)

(45) 発行日 令和1年8月28日(2019.8.28)

(24) 登録日 令和1年8月9日(2019.8.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/606	(2006.01)	A 61 K 31/606
A 61 K 9/36	(2006.01)	A 61 K 9/36
A 61 K 31/56	(2006.01)	A 61 K 31/56
A 61 K 47/14	(2006.01)	A 61 K 47/14
A 61 K 47/38	(2006.01)	A 61 K 47/38

請求項の数 16 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-561067 (P2014-561067)
(86) (22) 出願日	平成25年3月6日(2013.3.6)
(65) 公表番号	特表2015-509539 (P2015-509539A)
(43) 公表日	平成27年3月30日(2015.3.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/029291
(87) 國際公開番号	W02013/134348
(87) 國際公開日	平成25年9月12日(2013.9.12)
審査請求日	平成28年2月2日(2016.2.2)
審判番号	不服2017-16783 (P2017-16783/J1)
審判請求日	平成29年11月10日(2017.11.10)
(31) 優先権主張番号	61/607,726
(32) 優先日	平成24年3月7日(2012.3.7)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	514226475 サンタラス、 インコーポレイテッド SANTARUS, INC. アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7615, ローリー, コロネード セン ター ドライブ8510 8510 Colonnade Cen ter Drive, Raleigh, NC 27615, U. S. A.
(74) 代理人	100169904 弁理士 村井 康司
(74) 代理人	100117422 弁理士 堀川 かおり

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メサラミンの放出制御固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の小型錠剤を含む放出制御固形製剤であつて、前記固形製剤は、カプセルであり、前記カプセルは、複数の小型錠剤を含み、

前記各小型錠剤は、

(a) メサラミンを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤を含む単層のコーティング層とを含み、

前記コーティング層は、前記コアを囲み、前記小型錠剤の1~6重量%を占め、

該コアは、その全重量の40~90%でメサラミンを含み、

メサラミンは、前記固形製剤を、37、pH 7.5、0.05Mのリン酸緩衝液900mL中で、1000rpmで攪拌子を回転させたときに、1時間以内に5~25%、2時間以内に30~50%及び4時間以内に60~90%の割合で放出されることを特徴とする放出制御固形製剤。

【請求項 2】

前記コアは、希釈剤、結合剤、潤滑剤及び可塑剤の少なくとも1種をさらに含む請求項1の固形製剤。

【請求項 3】

前記小型錠剤の数は、30から100である請求項1又は2の固形製剤。

10

20

【請求項 4】

前記小型錠剤の直径は、1 mm から 5 mm である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 5】

前記低粘度エチルセルロースの粘度は、15 cP 未満である請求項 1 ~ 4 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 6】

前記低粘度エチルセルロース対細孔形成剤の比率は、7 : 3 から 4 : 6 である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 7】

ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度は、3 cP から 15 cP である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 8】

前記メサラミンの重量 % は、前記コアの重量に対して、75 % から 85 % である請求項 1 ~ 7 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 9】

前記メサラミンの重量 % は、前記小型錠剤の重量で 40 % から 90 % である請求項 1 ~ 8 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 10】

前記メサラミンの重量は、200 mg から 1000 mg である請求項 1 ~ 9 のいずれか一項の固形製剤。

【請求項 11】

(a) 前記コアの重量に対して 80 % のメサラミンと、前記コアの重量に対して 16 % のラクトースと、前記コアの重量に対して 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと、前記コアの重量に対して 1 % の潤滑油とを含むコアと、(b) 低粘度エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤及びクエン酸トリエチルを含むコーティングとを含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の 1 % から 6 % で含む請求項 1 ~ 10 のいずれか一項の放出制御固形製剤。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項の固形製剤の治療上の有効量を含む炎症性大腸炎の治療、寛解又は寛解を維持する医薬組成物。

【請求項 13】

前記炎症性大腸炎は、潰瘍性大腸炎又はクローン病である請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

メサラミンの一日常たりの総量は 1 g から 5 g である請求項 12 又は 13 の組成物。

【請求項 15】

さらに、ステロイドの治療上の有効量を含む請求項 12 ~ 14 のいずれか一項の組成物。

【請求項 16】

前記固形製剤は、500 mg のメサラミンを含み、2つの前記固形製剤の投与により、300 ng / mL から 7500 ng / mL の C_{max} 又は 5 時間から 8 時間の T_{max} をもたらす請求項 12 ~ 15 のいずれか一項の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願**

本出願は、2012年3月7日に出願された米国仮特許出願番号 61/607,726 の優先権の利益を主張し、参照によりその内容を本明細書に取り込む。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

潰瘍性大腸炎（U C）及びクローン病等の炎症性腸疾患（I B D）は、腹痛、血性下痢及び腸壁炎症によって特定される。約100万人のアメリカ人は、U C及びクローン病で苦しんでいる。西ヨーロッパ及びアメリカでは、U Cは100000人当たり70～150人に蔓延しており、クローン病は、100000人当たり4～100人に蔓延している。

【0003】

I B Dの原因は判明していないが、最近の試験的な臨床の研究によると、クローン病及びU Cの初期及び発病は、遺伝因子、環境因子及び免疫学的因子を含む多因子性であることが示唆されている。近年、I B Dは、遺伝的に感受性が強い個人の、環境的因子に対する異常応答によるものとされている。有効データによると、慢性胃腸炎は通常の腸管内菌叢の組成物への機能不全免疫反応に起因する可能性があることが示唆されている。人体のI B Dの進行に関与している特定のバクテリアはないけれども、ネズミやラットでのI B Dの遺伝モデルで、特定のバクテリアは病気を招くことを示されている。加えて、喫煙はU Cを改善するがクローン病を悪化させる観測で実証されるように、細菌以外の環境因子は、I B Dの発病の役割がある。

10

【0004】

患者の大多数が再発病を持つので、I B Dの治療の薬物療法はないし、クローン病の外科的な腸切除でさえ確実な治療法ではない。現在のI B Dの治療法は、1)副腎皮質ステロイド、2)アミノサリチル酸、3)免疫抑制剤、4)抗生素剤、5)生物製剤、6)共生細菌の6段階に分類される。

20

【0005】

メサラミン（5-アミノサリチル酸又は5-A S A）のようなアミノサリチル酸薬は、軽度の病気及び中程度の病気の治療の頼みの綱である。これらの化合物は、抗炎症薬としてメサラミンを放出する結腸細菌酵素によって活性化されるアゾプロドラッグ形で一般的に投与される。炎症性大腸炎の病状を治療するために用いるメサラミンを含むいくつかの市販の薬物がある。しかしながら、これらのいくつかの薬物の製造方法は、必要とされる精度及び確度で再生産することが難しく、特別で高価な製造設備を必要とするというジレンマに悩まされている。それ故、Pentasa（登録商標）の固形製剤と同様の生物学放出特性で、薬物ローディングが高水準で、正確かつ確実に製造し得るメサラミンの固形製剤のニーズが存在する。

30

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本明細書で提示されるのは、いくつかの実施形態において、複数の小型錠剤を含む多粒子剤形である。一局面において、本明細書で記述されるのは、複数のコーティングされた小型錠剤を含む小型多粒子剤形であり、各々のコーティングされた小型錠剤は、直径2から5mmの小型錠剤のコアを含み、活性薬剤及び任意の賦形剤を含む。また水溶性ポリマーを含む上述のコアを囲む任意の下塗りと、活性薬剤の放出を調整する、上述の任意の下塗りを囲む上塗りとを含み、上述のコーティングされた小型錠剤の約65%は、概ね同一の放出特性を示す。

40

【0007】

別の一局面において、本明細書で記述されるのは、活性薬剤及び任意の賦形剤の混合物又は粒状化混合物を含む、コーティングされた小型錠剤の製造方法であって、任意で残留の水量が0から5%になるまで混合物を乾燥させる工程と、前記混合物を直接圧縮して直径2から5mmの小型錠剤にする工程と、水溶性ポリマーを含む任意の下塗り成分によって任意で小型錠剤をコーティングする工程と、さらに活性薬剤の放出を調整するポリマーを含む上塗り成分を備えた上塗りによって小型錠剤をコーティングする工程とを含む。

【0008】

さらに別の一局面において、本明細書で記述されるのは、複数のコーティングされた多

50

粒子剤形であり、各々のコーティングされた小型錠剤は、直径 2 . 2 5 mm の小型錠剤のコアを含み、メサラミン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及び潤滑剤を含む。また水溶性ポリマーを含む上述のコアを囲む任意の下塗りと、活性剤の放出を調整する、上述の任意の下塗りを囲むエチルセルロースを含む上塗りと、上塗りにおける細孔形成剤とを含む。上述のコーティングされた小型錠剤の約 6 5 % は、概ね同一の放出特性を示す。

【 0 0 0 9 】

さらに別の一局面において、本明細書で記述されるのは、複数のコーティングされた多粒子剤形であり、各々のコーティングされた小型錠剤は、直径 2 . 2 5 mm の小型錠剤のコアを含み、メサラミン、ラクトースー水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、及び潤滑剤を含む。また水溶性ポリマーを含む上述のコアを囲む任意の下塗りと、活性剤の放出を調整する、上述の任意の下塗りを囲むエチルセルロースを含む上塗りと、上塗りにおける細孔形成剤とを含む。上述のコーティングされた小型錠剤の約 6 5 % は、概ね同一の放出特性を示す。10

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態において、本発明は、複数の小型錠剤を含む放出制御固形製剤に関連し、各々の固形製剤は、

(a) メサラミンを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤を含むコーティングと、を含み、前記コーティングは、前記コアを囲む。20

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、前記コアは、希釈剤をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、前記コアは、結合剤をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、前記コアは、潤滑油をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、前記コーティングは、可塑剤をさらに含む。30

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、当該固形製剤は、カプセルである。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 の固形製剤に関連し、当該固形製剤は、カプセルであり、当該カプセルは、複数の小型錠剤を含む。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 炎症性大腸炎を治療するために有効な量のメサラミンと、

(b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、
を含む放出制御固形製剤に関連する。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 炎症性大腸炎を寛解するために有効な量のメサラミンと、

(b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、
を含む放出制御固形製剤に関連する。40

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 炎症性大腸炎の寛解を維持するために有効な量のメサラミンと、

(b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、
を含む放出制御固形製剤に関連する。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は、複数の小型錠剤を含む放出制御固形製剤に関する、各々の固形製剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約80%のメサラミンと、前記コアの重量に対して約16%のラクトースと、前記コアの重量に対して約3%のヒドロキシプロピルセルロースと、前記コアの重量に対して約1%の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース、細孔形成剤、及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約1%から約6%で含む。

【0016】

10

いくつかの実施形態において、本発明は、炎症性大腸炎を治療する方法に関し、前述のいずれか1つの固形製剤の治療上有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。

【0017】

いくつかの実施形態において、本発明は、炎症性大腸炎の寛解を誘発する方法に関し、前述のいずれか1つの固形製剤の治療上有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。

【0018】

20

いくつかの実施形態において、本発明は、炎症性大腸炎の寛解を維持する方法に関し、前述のいずれか1つの固形製剤の治療上有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。

【0019】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの方法に関し、前記炎症性大腸炎は、潰瘍性大腸炎である。

【0020】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの方法に関し、前記炎症性大腸炎は、クローン病である。

【図面の簡単な説明】

【0021】

30

【図1】図1は、実施例20によるコーティングされていない小型錠剤のコアの溶解の分析結果を示している。

【図2】図2は、実施例20で作製されたコーティングされた小型錠剤を含むカプセルの溶解の分析結果を示している。図2中の2.6%、2.8%、3.0%、3.2%、及び3.4%のコーティングの重量増加は、各コーティングされた小型錠剤の理論的な増加である。実施例20によると、実際のコーティングの重量増加はそれぞれ、1.99%、2.20%、2.43%、2.77%、及び2.62%)である。

【図3】図3は、実施例21で作製された小型錠剤を含むカプセルの溶解の分析結果を示している。図3に示される3%コーティング重量増加は、各コーティングされた小型錠剤の理論的増加である。実施例21によると、実際のコーティングの重量増加は約2.6%である。

40

【図4】図4は、実施例22で作製された小型錠剤を含むカプセルの溶解の分析結果を示している。図4に示される3%コーティング重量増加は、各コーティングされた小型錠剤の理論的増加である。実施例22によると、“CTM”で表されるバッチの実際のコーティングの重量増加は約2.2%である。

【図5】図5は、平均血漿メサラミン濃度と処置A及び処置Bの投与後時間との対比を表す。(a)エラーバーなしの折れ線グラフ；(b)エラーバーありの折れ線グラフ；(c)エラーバーなしの片対数グラフ；(d)エラーバーありの片対数グラフ

【図6】図6は、平均血漿メサラミン濃度と処置A及び処置Bの投与後時間との対比を表す。

【図7】図7は、平均血漿メサラミン濃度と処置A及び処置Bの投与後時間との対比の折

50

れ線グラフを表す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

便宜的に、本発明の詳細を記す前に、本明細書、実施例及び添付の請求項で用いる用語の定義をここに集約する。これらの定義は、開示の通例の観点に即して読まれ、当業者によって理解されるべきである。定義されていない限り、本明細書で用いられるあらゆる技術用語及び化学的用語は、その分野の当業者によって一般的に理解されるのと同様の意味を有するものとする。

【0023】

冠詞“a”及び“an”は、冠詞の文法の対象の1又は1以上（つまり、少なくとも1つ）を表している。例として、“an element”は、1のelement又は1以上のelementを意味する。

【0024】

“含有する”及び“含まれる”の用語は、広がりのある意味を含めて使用され、追加の要素が含まれていてもよいことを意味している。

【0025】

“含む”の用語は、“限定されずに含む”ことを意味して使用され、“含む”及び“限定されることなく含む”は相互に交換可能に使用される。

【0026】

“患者”の用語は、特定の治療を必要とする哺乳動物を表す。いくつかの実施形態において、患者は、靈長類、イヌ、ネコ、又はウマである。いくつかの実施形態において、患者は人間である。

【0027】

“同時投与”及び“同時投与すること”は、複数の治療薬がある程度患者に同時に存在する限り、並列投与（2以上の治療薬の同時投与）及び、時間変化投与（追加の治療薬の投与と異なる時に1以上の治療薬の投与）の両方を表している。

【0028】

“溶媒和”の用語は、特定の化合物の生物学的效果を維持し、薬学的に許容される1以上の溶媒分子の形態を表している。溶媒和の例としては、例えば、（水和物を形成する）水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エタノールアミン又はアセトンのような、溶媒と結合した本発明の化合物が挙げられる。溶媒混合物の形態は、2以上の溶媒との結合した本発明の化合物も含む。

【0029】

いくつかの実施形態において、本発明は、薬学的に許容される組成物を提供するものであり、前記組成物は、治療上有効な量のメサラミンを含み、1以上の薬学的に許容されるキャリア（添加物）及び／又は希釈剤とともに形成される。以下に詳述されるように、本発明の医薬組成物は、経口投与に適用する形態を含み、固形で投与するために特別に調剤されていてもよい（例えば、錠剤及びカプセル化された錠剤）。

【0030】

本明細書で用いられる“治療上有効量”的用語は、本発明の組成物中の治療薬剤の量が、いかなる治療にも適用できる妥当な利益／リスクの比率で、動物にある細胞の少なくとも亜母集団に対して所望の治療効果を得る上で有効であることを意味する。

【0031】

“薬学的に許容される”的用語は、その化合物、材料、組成及び／又は投与形態が優れた医療判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、若しくはその他の問題又は合併症なく、人間及び動物の組織に関する上で適した使用を意図するものとして本明細書で用いられる。

【0032】

本明細書で用いられる“薬学的に許容されるキャリア”的用語は、液体又は固体フィラー、希釈剤、添加剤、製造助剤（例えば、潤滑油、タルク、ステアリン酸マグネシウム、

10

20

30

40

50

ステアリン酸カルシウム、若しくはステアリン酸亜鉛又は立体構造酸)、又は1つの組織から別の組織へと主要化合物を運搬又は移送することに専念する溶媒封入材料等のような、薬学的に許容され得る材料、化合物又は媒体を意味する。各々のキャリアは、患者に有害がなく、製剤の他の原料と相性よく、“受け入れられ”なければならない。薬学的に許容されるキャリアとして提供される材料の例としては、(1)ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖；(2)コーンスターク及びポテトスタークのようなでんぷん；(3)セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシルメチルセルロース；(4)トラガカント粉末；(5)モルト；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)ココアバター及び坐薬ワックスのような添加剤；(9)ピーナッツ油、綿の実油、ベニバナ油、ごま油、オリーブ油、コーン油及び大豆油のような油；(10)プロピレングリコールのようなグリコール；(11)グリシン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール；(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル；(13)かんてん；(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；(15)アルギン酸；(16)ピロゲンフリーの水；(17)生理食塩水；(18)リンガー溶液；(19)エチルアルコール；(20)pH緩衝溶液；(21)ポリエステル、ポリカーボネート及び/又はポリ無水物；及び(22)他の薬学的な製剤化に用いる無毒の相溶性のある材料が挙げられる。レシチン等のコーティング材料の作製によって、分散系で必要な粒子径を維持することによって、及び界面活性剤の作製によって、適した流動性を維持することができる。

【0033】

10

経口投薬形態を製剤化するために用いられる薬学的に許容されるキャリア及び添加剤の特定の例は、薬剤添加剤のハンドブック、アメリカ薬剤機構(1986)に記載されている。

【0034】

本明細書で用いられる“L S M”的用語は、“最小二乗平均”を意味する。

【0035】

本明細書で用いられる“処置A”的用語は、実施例21に記載される組成物との放出制御固形製剤を意味する。

【0036】

30

本明細書で用いられる“処置B”的用語は、米食品・医薬品管理局(FDA)によって新薬出願No.020049で承認されたPentasa(登録商標)、500mgのメサラミンを含むメサラミン放出制御カプセル、Shire U.S. Inc製造を意味する。

【0037】

メサラミンは、薬学的に許容される塩を調製することができる。この点で“薬学的に許容される塩”的用語は、比較的に毒性を示さない、メサラミンの無機酸及び有機酸添加塩を表している。これらの塩は、投与媒体若しくは製造工程の投与形態で作製され、又は適した有機化合物又は無機化合物と別々にメサラミンによって作製され、このようにして次の浄化中に形成される塩を単離する。

【0038】

40

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムのような、湿潤剤、乳化剤及び潤滑油と同様に、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料、芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤も組成物中に存在してもよい。

【0039】

薬学的許容される酸化防止剤の例としては、(1)アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、水溶性酸化防止剤、メタ中亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性酸化防止剤；(2)パルチミン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロール等の油溶性酸化防止剤；(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が挙げられる。

【0040】

いくつかの実施形態において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リ

50

ポソーム、ミセル形成剤（例えば胆汁酸）、高分子担体（例えばポリエステル及びポリアゼライン）からなる群より選択される添加剤を含む。いくつかの実施形態において、前述の製剤は、経口で本発明の組成物を体内に吸収され、利用されるものを提供する。

【0041】

抗菌性薬剤及び抗真菌性薬剤、例えば、パラベン、塩化ブタノール、ソルビン酸フェノール等を注入することによって、本化合物の微生物の活性の阻害を確保し得る。例えば、糖、食塩等の等張剤を化合物に含ませることも好ましいかもしれない。

【0042】

これらの製剤又は組成物を作製する方法は、会合メサラミンにキャリア及び任意で1以上の副成分を導入する工程を含む。一般に、製剤は、会合メサラミンに液体キャリア若しくは微粉化した固体キャリア又はそれらの両方を均一にそして親密に導入することによって作製され、そして、必要があれば製品を形成する。10

【0043】

いくつかの実施形態において、本発明の製剤は経口投与に適した製剤を含む。製剤は、便宜上单一の投薬形態で存在してもよいし、薬学の分野でよく知られた方法で作製されてもよい。単一の投薬形態を作製するキャリア成分と組み合わせる有効成分の量は、治療されるホスト及び特定の投与形態によって様々である。単一の投薬形態を作製するキャリア材料と組み合わせ得る有効成分の量は、一般的に治療効果を創出する化合物の量である。経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、錠剤、錠剤含有カプセル又は複数の小型錠剤を含むカプセルの形態であってもよい。一実施形態は、カプセル、複数の小型錠剤を含むカプセルを提供するものであり、各々の小型錠剤は薬用有効成分、例えばメサラミン及び1以上の薬学的に受容可能な添加剤を含むコアを含み、前記コアは疎水性ポリマー及び親水性ポリマーを含むコーティング材料でコートされている。20

【0044】

本明細書に開示されるような複合粒子薬用投与製剤は、活性医薬品及び任意の添加剤とともに小型錠剤のコアを含むコートした小型錠剤を含む。一実施形態において、小型錠剤のコアは、小型錠剤のコアは、圧縮混合を得るためにいずれかの任意の添加剤とともに活性医薬品を第一混合するか又は粒状化することによって作製される。いくつかの実施形態において、小型錠剤のコアは微結晶セルロースベースである。いくつかの実施形態において、小型錠剤のコアはラクトースベースである。混合又は粒状化は、いずれかの公知の方法によってなされ得るし、高せん断（羽根車及びチョッパー）攪拌を含み得る。採用する混合又は粒状化の方法は、活性医薬品と加える添加剤の種類次第である。混合又は粒状化に適した設備は、ボールバグメーター（Bohle Vagumators）、グラル グラニューラー（Gral Granulators）、キーインターナショナル KG - 5 グラニューラー（Key International KG-5 Granulators）等である。30

【0045】

いくつかの実施形態において、小型錠剤のコアは、コア1つあたり約0.01mgから約20mgの活性医薬剤を含む。いくつかの例で、小型錠剤のコアは、コア1つあたり、約1mgから約15mgの活性医薬剤を含み、他の例で、小型錠剤のコアは、コア1つあたり、約5mgから約10mg、約5mgから約9mg、約5mgから約8mgの活性医薬剤、約5mg、約6mg、約7mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg又は約20mgの活性医薬剤を含む。いくつかの実施形態において、小型錠剤のコアは、コア1つあたり、約7.8mgの活性医薬剤を含む。小型錠剤のコア及びそのコーティングされた製剤は、約1mgから約2000mgの活性医薬剤、約100mgから約800mgの活性医薬剤、約200mg、約250mg、約400mg、約500mg、約600mg、又は約800mgの活性医薬剤の投薬形態を提供するために合計で統合され得る。40

【0046】

湿式造粒化のために、湿式造粒は、流動層乾燥機、電子レンジ、窒素乾燥、蒸発、真空50

乾燥又は昇温可能血管壁被覆工程にさらされる。乾燥工程は、約 50 、約 60 、約 70 、約 80 、約 90 、約 100 又は活性治療薬及び / 又は添加剤を劣化させずに湿式造粒化乾燥するために有効な温度の熱で組み合わし得る。合成乾燥造粒は、約 0.5 % から約 10 % 又は約 1 % から約 10 % の水の残存量である。乾燥した造粒中の水残存量のコントロールは、水の減量を測定しながら、例えば約 80 から約 125 、例えば約 90 、約 95 、約 100 又は約 105 のオープン温度でサンプルを焼きなます。

【 0047 】

湿式造粒化及び乾式造粒化において、乾式造粒は例えば # 20 U S 、 # 25 U S 、 # 30 U S 、 # 35 U S 、 # 40 U S 、 # 45 U S 又は # 75 U S のサイズのメッシュスクリーンを通して、小型錠剤に圧縮して収集される。所望のメッシュサイズを通さない造粒は 10 、任意に振動子 (Erweka AMD) 若しくは追加のミリング、又は他の追加の 1 以上のメッシュスクリーンを通す経路にさらされる。

【 0048 】

顆粒粉末又は混合粉末は、約 1.5 mm から約 7 mm の直径、例えば、約 2 mm 、約 2.25 mm 、約 2.5 mm 、約 2.75 mm 、約 3 mm 、約 3.25 mm 、約 3.5 mm 、約 3.75 mm 、約 4 mm 、約 4.25 mm 、約 4.5 mm 、約 4.75 mm 、約 5 mm 、約 5.25 mm 、約 5.5 mm 、約 5.75 mm 、約 6 mm 、約 6.25 mm 、約 6.5 mm 、約 6.75 mm 、又は約 7 mm の直径の小型錠剤のコアに圧入される。いくつかの実施形態において、顆粒粉末又は混合粉末は、約 2.25 mm 又は約 2.5 mm の直径の小型錠剤のコアに圧入される。錠剤化の工程で錠剤が錠剤染料及び錠剤孔に結合することを阻止するために潤滑油を加える。潤滑油の濃度範囲は、錠剤の合計質量の 1 % から約 5 % であり、例えば約 0.5 % 、約 1 % 、約 2 % 、約 3 % 、約 4 % 又は約 5 % である。小型錠剤のコアは、球形状、平板状、カプセル状、凸状、凹状、多角形状等に限られず、いかなる形態に圧乳してもよい。適した錠剤化の設備は、ベクター - コルトン 2216 、ストークス / ペンワルト 555 - 2 又はマネスティベータプレスのような回転式錠剤化機が挙げられる。 20

【 0049 】

本発明の経口投与のための固形製剤（カプセル、複数の小型錠剤を含むカプセル、錠剤等）において、有効成分は、例えばクエン酸ナトリウム又は第二リン酸カルシウム等の 1 以上上の薬学上許容されるキャリア、及び / 又は、下記のいずれか：（ 1 ）でんぶん、微結晶セルロース、ラクトース、セルロース、グルコース、マンニトール、及び / 又はケイ酸等の、フィラー又は增量剤；（ 2 ）例えば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、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース及び / 又はアカシアのような結合剤；（ 3 ）グリセロールのような保湿材；（ 4 ）寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、じゃがいもでんぶん、タピオカでんぶん、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ソーダのような崩壊剤；（ 5 ）パラフィンのような溶解遅延剤；（ 6 ）第 4 級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、及びポロキサマー及びラウリルスルホン酸ナトリウムのような界面活性剤；（ 7 ）例えばセチルアルコール、グリセロールモノステアレート、及び非イオン性界面活性剤；（ 8 ）カオリン、ペントナイト粘度のような吸収剤；（ 9 ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、スルホンラウリル酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸及びそれらの混合物のような潤滑油；（ 10 ）着色剤；及び（ 11 ）クロスボビドン又はエチルセルロースのような放出制御薬剤と混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物は緩衝剤も含んでいてよい。ラクトース又は乳糖のような添加剤並びに高分子量ポリエチレングリコール等を用いた、軟膜ゼラチンカプセル及び硬膜ゼラチンカプセル中に、同様のタイプの固形組成物をフィラーとして適用してもよい。いくつかの実施形態において、錠剤、カプセル又は複数の小型錠剤を含むカプセルの製造は、他の粒子ベースの固形製剤の製造方法よりも確実で費用効率がよい。 30

【 0050 】

10

20

30

40

50

錠剤は、任意の 1 以上の付属構成要素とともに圧縮又は成形によって作製されてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えばゼラチン若しくはヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑油、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えばでんぶんグリコール酸ナトリウム又は架橋共重合カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤又は分散剤を用いて作製されてもよい。成形の錠剤は、不活性薬品希釈剤で湿った粉体化合物の混合物を適した機械内で成形することによって作製されてもよい。

【 0 0 5 1 】

本発明の医薬組成物の、薬剤、カプセル、丸薬及び造粒のような、錠剤、小型錠剤及び他の固形製剤は、任意で腸溶コーティング及び他のコーティングのようなコーティング及びシェルに収めて作製してもよい。それらは、所望の放出特性を得るために割合を変化させて、その中にある有効成分（例えば、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及びそれらの混合物）の放出遅延又は放出制御を提供するために他のポリマー構造を用いて製剤化してもよい。それらは例えば微生物保持フィルターを通じて濾過することによって滅菌してもよいし、又は殺菌水若しくは使用直前に他の滅菌注入溶媒に溶解し得る固形組成物の形式で殺菌剤を取り込むことによって滅菌してもよい。これらの組成物は、任意に乳白剤を含んでいてもよいし、任意に遅延させて消化管の特定の部位だけで有効成分を放出する組成物であってもよい。用いられる包含組成物の例は、重合物質が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

本明細書で用いられる“全身投与”、“全体投与される”、“末梢投与”、及び“末梢投与される”的表現は、化合物、薬剤又は直接的に中枢神経系以外で患者の系に取り込まれ、こうして代謝及び他のプロセスに依拠する他の原料を意味する。

【 0 0 5 3 】

本発明の医薬組成物におけるメサラミンの実投与量は、特定の患者、組成物、及び投与形態に対して、患者に毒性を与えることなく所望の治療効果を得るために効果的な有効成分量を得るために変更されてもよい。

【 0 0 5 4 】

選択される投与量は、多数の要因に基づいており、その要因としては、メサラミンの活性又はエステル、それらの塩又はそれらのアミド、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出割合又は代謝率、吸収率並びに吸収度、治療期間、他の薬剤、化合物及び／又は特定化合物との組合せで用いる材料、年齢、性別、体重、体調、一般的健康性、患者の以前の医療の治療歴、等の医療分野で公知の要因が挙げられる。

【 0 0 5 5 】

この分野で通常の技術を有する医師又は獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し規定することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を得るために、そして所望の効果を達成するまで投与量を次第に増やすために、必要とされるよりも少ない水準で、医薬組成物中に用いるメサラミンの投与量を開始することができる。

【 0 0 5 6 】

“治療”的用語は、予防、心理療法及び養生も含むものと意図される。

【 0 0 5 7 】

この治療を受ける患者は、必要とするあらゆる動物であり、靈長類、特に人類、及びウマ、ウシ及び羊のような他の哺乳動物；並びに、一般的に家畜やペットが挙げられる。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、細孔形成剤として本発明で用いる好適な親水性ポリマーは、容易に水に溶解し、毒性効果なく生体内で許容される（つまり生体適合性がある）。適したポリマーとしては、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、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ乳酸（ポリラクチドとも言う）、ポリグリコール酸（ポリグリコリドとも言う）、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、及びポリビニルアルコールが挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリマーは約100又は約120ダルトンから約5000から約10000ダルトンまでの分子量又は30

10

20

30

40

50

0ダルトンから約5000ダルトンまでの分子量を有する。いくつかの実施形態において、ポリマーは約100から約5000ダルトンの分子量を有するポリエチレングリコールであるか、又は約300ダルトンから約5000ダルトンの分子量を有するポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態において、ポリマーは750ダルトンのポリエチレングリコール(PEG750)である。ポリマーはその中のモノマーの数で定義されていてもよく、本発明のいくつかの実施形態において、少なくとも約3つのモノマーからなる、例えば3つのモノマーからなるPEGポリマー(約150ダルトン)のポリマーを用いる。

【0059】

いくつかの実施形態において、本発明に用いる好適な他の親水性ポリマーとして、ポリビニルピロリドン、ポリメトキシアゾリン、ポリエチルアゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、及びヒドロキシメチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体が挙げられる。

【0060】

いくつかの実施形態において、本発明の製剤は、ポリアミド、ポリカーボネット、ポリアルキレン、アクリルエステルポリマー及びメタクリルエステルポリマー、ポリビニルポリマー、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタン及びそれらの共重合体、セルロース、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン、乳酸及びグリコール酸ポリマー、ポリ酸無水物、ポリ(オルト)エステル、ポリ(ブチル酸)、ポリ(バレリアン酸)、ポリ(ラクチド-co-カプロラクトン)、多糖、たんぱく質、ポリヒアルロン、ポリシアノアクリレート、及びそれらの融合、混合物又は共重合体から選択される生体適合性ポリマーを含む。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明の製剤の放出特性は、カプセル化材料、カプセル化薬剤の濃度、及び放出調整因子の存在に依存している。例えば、放出はpH因子に操作され得、例えば低いpHだけで放出する感度の高いコーティングは、pHの低い腹部だけで、pHが高い腸内で放出する。腸のコーティングは、腹部を通った後まで放出することを避けるために用いられ得る。異なる材料の複数層コーティング又はカプセル化は、腹部で初めの放出を得るために用いられ得、続く腸内で後に放出される。放出は、塩又は細孔形成剤の注入によっても操作され得、その塩又は細孔形成剤はカプセルからの拡散による水分摂取を増加させ又は薬物放出をすることができる。薬物の溶解性を調整する添加剤は、放出率を制御するためにも用いられ得る。メサラミンの劣化又は放出を促進する薬剤を組み込んでよい。それらは、薬物に添加され得るし、分離相(つまり粒子)として添加され得る。その量は、あらゆる場合で、0.1から30%(w/wポリマー)であるべきである。劣化促進剤の種類は、スルホン酸アンモニウム及び塩化アンモニウムのような無機塩、クエン酸、安息香酸及びアスコルビン酸のような有機酸、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸亜鉛及び水酸化亜鉛のような無機塩基、硫酸プロタミン、スペルミン、クロリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びトリエタノールアミンのような有機塩基、並びに、Tween(登録商標)、Pluronic(登録商標)のような界面活性剤が挙げられる。母体に微細構造を加える細孔形成剤(つまり無機塩及び糖のような水溶性化合物)を微粒子として添加する。

【0062】

摂取は、消化管内での粒子の滞留時間を変更することによって操作されてもよい。これは、例えば、粘膜粘性ポリマーとともに粒子をコートすることで、又はカプセル化する材料として選択することで達成してもよい。例として、チトサン、セルロース、及び特にポリアクリレート(本明細書で用いる、ポリアクリレートはアクリレート基及び修飾アクリレート基を含む重合体、例えばシアノアクリレート及びメタアクリレートを含む重合体を言う)のような遊離型カルボキシル基とのほとんどの重合体が挙げられる。

【0063】

10

20

30

40

50

固形製剤は、放出持続製剤又は放出制御製剤であってもよい。これらの製剤は、従来の即時放出の薬と同等の一日服用量で、薬の副作用をより低減し、重度をより低減することとしばしば関係しているし；それらは治療活性を維持する間、従来の経口薬よりもより少ない一日投与量で投与されてもよい。

【0064】

いくつかの実施形態において、“放出制御”製剤は、即座に望ましい治療の効果を生む薬剤(有効成分)を最初に一定量放出し、長時間に渡ってこの水準の治療又は予防効果を保つために徐々にそして継続的に薬剤を放出するように設計される。体内でこの一定水準の薬剤を保つために、薬剤は代謝して体から排出される薬剤の量と交換する速度で錠剤形から放出されなければならない。有効成分の放出制御は、pH、温度、酵素、水、又は他の生理学的条件や化合物などを含む多様な条件によって促進され得るが、これらに限定されるものではない。10

【0065】

“放出持続”という用語は、約12時間以上に渡り、血液(例えば、血漿)濃度(水準)が治療域内(最小有効鎮痛濃度又は"MEAC"以上)に保たれるが有毒水準は下回るような速度で製剤から治療薬が放出されることとして、本発明の目的のために定義される。

【0066】

治療薬は、いかなる適した、錠剤、コートされた錠剤、複数の錠剤を含むカプセル、又はこの分野で通常の技術を有するものに公知のカプセル化した錠剤で、放出制御経口製剤又は放出持続経口製剤として製剤化されていてもよい。20

【0067】

錠剤は、水媒体中において持続又は制御された割合で有効成分を放出し得る材料で薄膜コートされる。薄膜コートはもう一方で述べた特性と組み合わせて、望ましい試験管内放出速度が得られるように選択される。本発明の放出持続又は放出制御されたコーティング製剤は、滑らかで美しく、着色及び他の被覆添加物の添加を可能にし、無毒性、不活性及び不粘着で強く長持ちする薄膜を作製することができる。

【0068】

小型錠剤のコアに使用される適切な任意の添加剤は、薬剤学で一般に用いる任意の添加剤を含み、有効薬剤及び望ましい剤形の放出挙動特性との適合性に基づいて選択される。賦形剤は、結合剤、充填剤、流助剤、崩壊剤、潤滑剤、ゲル化剤、可塑剤、安定剤、界面活性剤、及び同類のものを含むが、これらに限定されない。本発明で述べる添加剤の概要は、例えばRemingtonにおいて、The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; Pharmaceutical Dosage Forms、及びDrug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に記載されており、参照によりそれら全体を本発明に取り込む。

【0069】

結合剤は、粘着性を付与するものであり、例えばアルギン酸及びその塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース(例えばMethocel(登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(例えばKlucel(登録商標))、エチルセルロース(例えばEthocel(登録商標))及び微結晶セルロース(例えばAvicel(登録商標))等のセルロース誘導体；微結晶D型グルコース；アミロース；ケイ酸アルミニウム・マグネシウム；酸性多糖類；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体；クロスポビドン；ポビドン；でんぶん；化でんぶん；トラガント；デキストリン；スクロース(例えばDipac(登録商標))、グルコース、D型グルコース、モラス、マンニトール、ソルビトール、キシリトール(例えばXylitab(登録商標))及びラクトース、例えばアカシア、トラガカント、ガッティガム、外皮殻粘液、ポリビニルピロリドン(例えば、Polyvidone CL(登録商標)、K40
50

ollidon CL (登録商標)、Polyplasdone XL-10 (登録商標))、カラマツアラボガラクタン、Veegum (登録商標)、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウム等のような天然ゴム又は合成ゴムが挙げられる。

【0070】

フィラー又は希釈剤は、小型錠剤のコアの圧縮を促進するための体積を増加させる。このような化合物としては、例えばラクトース、でんぶん、マンニトール、ソルビトール、D型グルコース、Avicel (登録商標) のような微結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、第二リン酸カルシウム二水和物、リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム、無水ラクトース、スプレー乾燥ラクトース、アルファ化でんぶん、Di-Pac (登録商標) (Amstar) のような圧縮糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースベースの希釈剤、粉砂糖、一塩基スルホン酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物、D型グルコース、加水分解穀物固体、アミロース、粉末セルロース、炭酸カルシウム、グリシン、カオリン、塩化ナトリウム、イノシトール、ベントナイト等が挙げられる。
10

【0071】

流動補助剤又は流動促進剤は、粉末混合物の流れ特性を向上するものである。このような化合物としては、Cab-o-sil (登録商標) のようなコロイド状の二酸化ケイ素；第三リン酸カルシウム、タルク、コーンスターーチ、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、カオリン、及び微結晶アモルファス二酸化ケイ素 (Syloid (登録商標)) 等が挙げられる。
20

【0072】

崩壊剤は投与後にコートした小型錠剤の分解又は崩壊を促進する。崩壊剤の例としては、コーンスターーチ又はポテトスターーチのような天然でんぶん；National 1551又はAmijel (登録商標) のようなアルファ化でんぶん、又はPromogel (登録商標) 又はExplotab (登録商標) のようなでんぶんグリコール酸ナトリウム；木材製品のようなセルロース、例えばAvicel (登録商標) , Avicel PH101 (登録商標) 、Avicel PH102 (登録商標) 、Avicel PHI 05 (登録商標) 、Elcema PI 00 (登録商標) 、Emcocel (登録商標) 、Vivacel (登録商標) 、Ming Tia (登録商標) 、及びSolka-Floc (登録商標) のような微結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は、交差架橋カルボキシメチルセルロース (Ac-Di-Sol (登録商標)) 、交差架橋力口ボキシメチルセルロース若しくは交差架橋クロスカルメロースのような交差架橋セルロース；交差架橋でんぶんグリコール酸ナトリウムのような交差架橋でんぶん；クロスボビドンのような交差架橋ポリマー；交差架橋ポリビニルピロリドン；アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム等のアルギン酸の塩のようなアルギン酸塩；Veegum HV (登録商標) (マグネシウムアルミニウムシリケート) のような粘土、寒天、グアー、イナゴマメ、インドゴム、ペクチン又はトラガカントのようなゴム；でんぶんグリコール酸ナトリウム；ベントナイト；天然海綿；カチオン交換樹脂のような樹脂；かんきつ類のパルプ；ラウリルスルホン酸ナトリウム；でんぶんと組合せたラウリルスルホン酸ナトリウム等が挙げられる。
30

【0073】

潤滑油は、材料の接着又は摩擦を回避、減少又は抑止する化合物である。典型的な潤滑油としては、例えばステアリン酸；水酸化カルシウム、タルク；鉱油のような炭化水素、又は水素添加大豆油 (Sterotex (登録商標)) 、Lubritab (登録商標) 、Cutina (登録商標) のような硬化植物油；より高脂肪酸及びそのアルカリ金属、並びにアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛のようなアルカリ土類金属、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセロール、タルク、ワックス、Stearowet (登録商標) 、ホウ酸、酢酸ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール、又は、Carbowax (登録商標) のようなメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、グリセリルベヘン酸 (Compitrol 888 (登録商標)) 、グリセリルパルミトステアリン酸 (Precirol (登録商標)) 、Syloid (登録商標) 、Carb-O-Sil (登録商標) のようなコロイダルシリカ、コーンスターーチ、シリコンオイル、界面活性剤等のでんぶんが挙げられる。
40
50

親水性の潤滑油としては、例えばステアリンフル酸ナトリウム（現在 P R U V（登録商標）の慣用名称で販売されている）、ポリエチレングリコール（P E G）、マグネシウムラウリルスルホン酸、ラウリルスルホン酸ナトリウム（S L S）、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。

【0074】

ゲル化剤は、例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25又はポリビニルピロリドンK30のようなポリビニルピロリドン；ポリエチレングリコール、例えば約300から約6000、約3350から約4000、又は約7000から約5400の分子量を有し得るポリエチレングリコール；ポリソルベート-80；アルギン酸ナトリウム；例えばトラガカントゴム、ローカストビーンガム、アカシアゴム、カラギナンゴム、グアーガムのようなゴム；キサンタンゴムを含むキサンタン；糖；例えばカロボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、カロボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体；ポリソルベート80；アルギン酸ナトリウム；ポリエトキシレートソルビタンラウリン酸モノエステル；ポリエトキシレートソルビタンラウリン酸モノエステル；ポビドン等のような化合物が挙げられる。
10

【0075】

安定剤は、あらゆる抗酸化剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、アスコルビン酸ナトリウム及びトコフェロールのような化合物；緩衝材、酸等を含む。
20

【0076】

界面活性剤は、ラウリルスルホン酸ナトリウム、ソルビタンオレイン酸モノエステル、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドの共重合体、例えばPluronic（登録商標）(BASF)；等のような化合物が挙げられる。

【0077】

前述の添加剤は、あらゆる可能性のある選択を含むことを意図しておらず、実施例だけとして挙げたものである。他の適した添加剤の群としては、着色剤、造粒化剤、防腐剤、消泡剤、可塑剤等が挙げられる。さらに、多くの添加剤は、1以上の役割又は機能を有し得るか、又は1以上の群に分類し得る：分類は記述したものに限られ、特定の添加剤のいかなる使用に限定されることを意図しない。
30

【0078】

本明細書で用いられるコーティング層は、小型錠剤のコアを薬学的に許容されるコーティングで完全に包み込むか又はコートするものを言う。加えて、コーティング層は、コートされた小型錠剤を含むか又はカプセル化した錠剤又はカプセルのような単一の投与形態を完全に包み込むか又はコートするものも言う。下側コート、上方コート、内側コート、外側コートは、コーティング層の様々な種類である。

【0079】

コーティング層を塗布する工程は、流動床装置、有孔板、通常の薬剤学のパン、圧縮コーティング、継続スプレー法又は短期スプレー法を用いることによって、又は、高せん断攪拌若しくは投薬によって、等のようにいかなる公知の方法によって成し遂げられてもよい。例えば、コーティング重合体の流動化分散は、当分野で公知のいかなる適したスプレー装置を使用してスプレーすることで、活性薬剤を含む小型錠剤のコアに塗布されてもよい。コートされた小型錠剤のサンプルを回収することで、及びサンプルの放出率を決定することで、コーティング工程の結果を定期的に確認してもよい。もし所望の放出量が達成されなければ、コーティング工程は所望の結果を得られるまで繰り返してもよい。コートされた剤形を作製するための材料、設備及び工程に関する詳細情報は、錠剤eds. Lieberman et al. (New York: Marcel Dekker, Inc., 1989), 及びAnsel et al, Pharmaceutical Dosage Forms及びDrug Delivery Systems, 6.sup.th Ed. (Media, Pa.: Williams & Wilkins, 1995)の薬学的投薬形態で発見され得る。
40
50

【 0 0 8 0 】

コーティング層は、胃液の侵入を許容するような小孔及びクラックが形成されるのを防止するために任意に可塑剤を含んでいてもよい。適した可塑剤としては、クエン酸トリエチル、チリアセチン（グリセリルトリアセテート）、クエン酸アセチルトリエチル、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、PEG 800のようなポリエチレングリコール、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、ステアリン酸、オレイン酸、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルが挙げられるが、これらに限定されない。コーティング層は、コーティング材料を可溶化するか又は分散するために、そして、コートされた小型錠剤のコーティング性能を改善するために、粘着抑制剤、消泡剤、潤滑油（例えばステアリン酸マグネシウム）及び安定化剤（例えば酸性及び塩基性のヒドロキシプロピルセルロース）のような他のコーティング添加剤を含んでいてもよい。10

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態において、本発明の薬剤形態は、放出を調整するか又は製剤を保護するために好適な1以上の材料でコートされてもよい。一実施形態において、例えば胃腸液にさらされたときに、pH依存又はpH非依存の放出をさせるためにコーティングを作製する。pH依存コーティングは、胃腸（G I）の管、例えば胃腸又は小腸の所望の領域で、患者への治療効果を提供できる吸収特性が提供されるようにいずれかの活性薬剤を放出することができる。pH独立コーティングが望まれるとき、コーティングは環境流体中（例えばG I管中）のpH変化にかかわらず、最適の放出ができるように設計される。G I管の例えば腹部中の所望の一領域で投与の一部を放出し、G I管の例えば小腸中の別の領域で投与の残りを放出する組成物を製剤化することもできる。20

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、1以上の治療薬剤を含む基質（例えば小型錠剤のコア）は、(i)アルキルセルロース；(ii)アクリル重合体；及び(iii)それらの混合物からなる群より選択される疎水性材料でコートされる。当該コーティングは、有機溶媒又は水溶液又は分散の形式で塗布されてもよい。コーティングは、所望の放出保持特性又は放出制御特性を得るために基質の約1%から約25%の增量となるように塗布されてもよい。このような製剤は例えば、米国特許第5,273,760号及び米国特許5,286,49号に詳細に記載されており、両文献を参照により取り込む。放出制御製剤及び放出保持製剤並びに本発明にしたがって用いられてもよいコーティングの他の具体例としては、米国特許第5,324,351号；米国特許第5,356,467号、及び米国特許第5,472,712号が挙げられ、参照により全てを取り込む。30

【 0 0 8 3 】

アルキルセルロースを含むセルロース誘導体材料及び重合体は、本発明によれば、製剤をコートするために適した疎水性材料として提供される。実施例によって単純に、1つのアルキルセルロース誘導重合体はエチルセルロースであるが、当業者は他のセルロース又はアルキルセルロース重合体を、疎水性コーティングの全部又は一部として单一で又は組合せて容易に使用し得ると理解するだろう。40

【 0 0 8 4 】

本発明の実施形態において、コーティングは、エチルセルロースのような疎水性材料を含むものであり、可塑剤の有効量を、水中又は疎水性材料を分散した溶媒ベースの分散中に添加することで、コーティングの物理的特性がさらに改善される。可塑剤を分散され得る典型的な溶媒としては、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、及びイソプロピルアルコールのようなアルコールベースの溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、エチルセルロースは比較的高いガラス転移温度を有し、かつ通常のコーティング条件下で柔軟な塗膜を形成しないので、コーティング材料と同様のものを用いる前に、エチルセルロースコーティング混合物に可塑剤を添加してもよい。一般に、コーティング溶媒に含まれる可塑剤の量は、塗膜形成剤の濃度に基づいており50

、例えば、コーティング混合物の重量で約1から約50%が頻出である。しかしながら、可塑剤の濃度は特定のコーティング混合物及び塗布方法とともに注意深く実験された後で適切に決定されるべきものである。

【0085】

エチルセルロースに適した可塑剤の例としては、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル及びトリアセチルのような水不溶性可塑剤が挙げられるが、他の不溶性可塑剤（例えばアセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、キャスター油）を用いてもよい。本明細書に記載される実施形態によると、クエン酸トリエチルは、エチルセルロース及び細孔形成剤の混合物の可塑剤であり得る。

【0086】

いくつかの実施形態において、低粘度エチルセルロース、細孔形成剤及び可塑剤の混合物は、本発明の小型錠剤を被覆するために用いられる。いくつかの実施形態において、細孔形成剤は、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはそれらの混合物である。いくつかの実施形態において、細孔形成剤はヒドロキシプロピルセルロースである。いくつかの実施形態において、細孔形成剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。いくつかの実施形態において、複数のコーティングされた小型錠剤は、環境流体、つまり胃液又は溶解媒体に取り込まれて接触したとき、有効な投与量の放出制御を提供するために十分な量でゼラチンカプセル中に配置される。いくつかの実施形態において、可塑剤はクエン酸トリエチルである。

【0087】

いくつかの実施形態において、ゼラチンカプセルは、30個から100個の小型錠剤、32個から70個の小型錠剤、32個から68個の小型錠剤、32個から64個の小型錠剤、50個から100個の小型錠剤、60個から100個の小型錠剤、又は、70個から100個の小型錠剤を含む。いくつかの実施形態において、ゼラチンカプセルは、32個の小型錠剤、40個の小型錠剤、45個の小型錠剤、50個の小型錠剤、55個の小型錠剤、60個の小型錠剤、61個の小型錠剤、62個の小型錠剤、63個の小型錠剤、64個の小型錠剤、65個の小型錠剤、66個の小型錠剤、67個の小型錠剤、68個の小型錠剤、69個の小型錠剤、70個の小型錠剤、71個の小型錠剤、72個の小型錠剤、73個の小型錠剤、74個の小型錠剤、75個の小型錠剤、76個の小型錠剤、77個の小型錠剤、78個の小型錠剤、79個の小型錠剤、80個の小型錠剤、81個の小型錠剤、82個の小型錠剤、83個の小型錠剤、84個の小型錠剤、85個の小型錠剤、86個の小型錠剤、87個の小型錠剤、88個の小型錠剤、89個の小型錠剤、90個の小型錠剤、91個の小型錠剤、92個の小型錠剤、93個の小型錠剤、94個の小型錠剤、95個の小型錠剤、96個の小型錠剤、97個の小型錠剤、98個の小型錠剤、99個の小型錠剤、又は100個の小型錠剤を含む。

【0088】

いくつかの実施形態において、各々の小型錠剤は、メサラミンのような薬用有効成分を約2mgから約10mg、約3mgから約10mg、約3.5mgから約10mg、約3.5mgから約10mg、約3.5mgから約10mg、約3.5mgから約10mg、約3.5mgから約9mg、又は約3.5mgから約8mg含む。いくつかの実施形態において、各々の小型錠剤は、メサラミンのような薬用有効成分を約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約3.6mg、約3.7mg、約3.8mg、約3.9mg、約4mg、約4.25mg、約4.5mg、約4.75mg、約5mg、約5.25mg、約5.5mg、約5.75mg、約6mg、約6.25mg、約6.5mg、約6.75mg、約7mg、約7.25mg、約7.5mg、約7.75mg、約8mg、約8.25mg、約8.5mg、約8.75mg、約9mg、約9.25mg、約9.5mg、約9.75mg、又は約10mg含む。いくつかの実施形態において、各々の小型錠剤は、メサラミンのような薬用有効成分を約7.8mg含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、各々のコーティングされた小型錠剤は、小型錠剤の重量

10

20

30

40

50

に対して、約40重量%から約90重量%、約45重量%から約90重量%、約50重量%から約90重量%、約55重量%から約90重量%、約60重量%から約90重量%、約65重量%から約90重量%、約70重量%から約90重量%、約75重量%から約90重量%、約80重量%から約90重量%のメサラミンを含む。

【0090】

いくつかの実施形態において、各々の小型錠剤は、小型錠剤の重量に対して、約40重量%から約90重量%、約45重量%から約90重量%、約50重量%から約90重量%、約55重量%から約90重量%、約60重量%から約90重量%、約65重量%から約90重量%、約70重量%から約90重量%、約75重量%から約90重量%、約80重量%から約90重量%のメサラミンを含む。

10

【0091】

本発明の放出制御固形製剤は、例えば胃液そして腸液に取り込まれて接觸したとき、メサラミンのような治療活性剤をゆっくりと放出する。例えば、可塑剤をコーティング混合物に添加する方法を変えることによって、他のコーティング組成物に関連して可塑剤の量を変えることによって、追加の材料又は添加剤の添加によって、製造方法の変更によって、又は当分野における通常の知識を有するものに公知の他のプロセス変更によって、本発明の製剤の放出持続特性を変えることができる。最終生成物の溶解特性は、例えばコーティングの厚みを増やすか減らすことによって変更してもよい。

【0092】

本発明の製剤の放出制御特性は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロースのような1以上の疎水性ポリマーの量及び比率、並びに、例えば、コーティングを含むエチルセルロースのような1以上の疎水性ポリマーの量及び比率を変更することによって変えることができる。

20

【0093】

いくつかの実施形態において、本発明のコーティング混合物は、低粘度エチルセルロース、細孔形成剤及び可塑剤に加え、審美性と特性を付加するための着色剤を含んでいてよい。

【0094】

本分野で公知の適したいずれかのスプレー装置を用いてスプレーすることによって、1以上の治療活性薬剤（例えば錠剤コア）を含む基板上にコーティングを塗布してもよい。いくつかの実施形態において、ウルスター流動床システムは、下部から注入され、コーティング材料を流動化し、コーティングをスプレーされている間に乾燥する効果がある空気ジェットを用いる。

30

【0095】

いくつかの実施形態において、本発明の放出制御製剤からの治療活性薬剤の放出は、さらに影響を受けることもあり、つまり、1以上の放出調整剤を添加することによって、又はコーティングを通じた別の通路を提供することによって、所望の割合に調整されることもある。疎水性材料と細孔形成材料の比率は、他の因子、必要とされる放出率及び選ばれた材料の溶解特性の中で決定される。

【0096】

40

細孔形成剤として機能する放出調整剤は、有機材料であってもよいし、無機材料であってもよく、使用環境において、コーティングから溶解、抽出又は浸出され得る材料が挙げられる。細孔形成は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような1以上の親水性材料を含んでいてよい。

【0097】

本発明のコーティングは、でんぶん及びガムのような崩壊促進剤を含んでいてよい。

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明のコーティングは、ポリマー鎖で再発生する炭酸塩中で炭酸の線状ポリエステルを含むポリカーボネートのように、微小孔薄膜を作製するために有用な材料を含み得る。

50

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、放出調整剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸金属及び前述のいずれかの混合物から選択される。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態において、本発明のコーティングは、少なくとも1つの通路、穴等を含む出口手段を含んでいてもよい。前記通路は、参照によって取り込まれる米国特許第3,845,770号；米国特許第3,916,889号；米国特許第4,063,064号；及び米国特許第4,088,864号に開示された方法によって形成されていてもよい。通路は丸形、三角形、四角形、円形、橢円形又は不規則形のようないずれの形であってもよい。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、本発明の放出持続製剤又は放出制御製剤は、例えば胃液そして腸液に取り込まれて接触したとき、治療活性剤をゆっくりと放出してもよい。例えば、遅延剤、つまり疎水性材料の量を変えることによって、疎水性材料に対する可塑剤の量を変えることによって、追加の材料又は添加剤の封入によって、製造方法の変更によって、放出持続特性又は放出制御特性を変えてもよい。

【 0 1 0 2 】

一実施形態において、コーティングされた小型錠剤は、固体単位投薬形態に包含される。「固体単位投薬形態」の用語は、軟カプセル剤又は硬カプセル剤から選択される単一の単位として服用される投薬形態を意味する。一実施形態において、固体単位投薬形態は、あらゆるサイズ又は形状の軟カプセル剤又は硬カプセル剤から選択される。適したカプセルは、特に限定されないが、球形又は橢円形の弾性ゼラチンカプセル；V a p i l l（登録商標）のような、でんぶん、セルロース又はゼラチンの硬カプセル等が挙げられる。適したカプセルサイズは、包含されるコーティング小型錠剤の数及びサイズに基づいて選択され、カプセルサイズ000、00E L、00、0 E L、0、1、2、3、4又は5が挙げられる。いくつかの実施形態において、カプセルは、30個から100個の小型錠剤、32個から70個の小型錠剤、32個から約64個の小型錠剤、約50個から約100個の小型錠剤、約60個から約100個の小型錠剤、又は、約70個から約100個の小型錠剤を含む。いくつかの実施形態において、ゼラチンカプセルは、32個の小型錠剤、40個の小型錠剤、45個の小型錠剤、50個の小型錠剤、55個の小型錠剤、60個の小型錠剤、61個の小型錠剤、62個の小型錠剤、63個の小型錠剤、64個の小型錠剤、65個の小型錠剤、66個の小型錠剤、67個の小型錠剤、68個の小型錠剤、69個の小型錠剤、70個の小型錠剤、71個の小型錠剤、72個の小型錠剤、73個の小型錠剤、74個の小型錠剤、75個の小型錠剤、76個の小型錠剤、77個の小型錠剤、78個の小型錠剤、79個の小型錠剤、80個の小型錠剤、81個の小型錠剤、82個の小型錠剤、83個の小型錠剤、84個の小型錠剤、85個の小型錠剤、86個の小型錠剤、87個の小型錠剤、88個の小型錠剤、89個の小型錠剤、90個の小型錠剤、91個の小型錠剤、92個の小型錠剤、93個の小型錠剤、94個の小型錠剤、95個の小型錠剤、96個の小型錠剤、97個の小型錠剤、98個の小型錠剤、99個の小型錠剤、又は100個の小型錠剤を含む。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施例において、コーティングされた小型錠剤を含むカプセルは、それ自体が、本明細書に記述されるように、遅延放出でコーティングされるか、又は腸溶コーティングされる。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施例において、小型錠剤それ自体は、本明細書で記述されるように、腸溶コーティングをさらに含んでいてもよい。

【 0 1 0 5 】

本発明の一側面は、併用療法に関連する。有効成分の同時投与は、单一だけの治療薬の投与によって得られる治療効果よりも優れた治療効果を得ることができるので、この種の治療法は有効である。

10

20

30

40

50

【0106】

いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎又はクローン病のような炎症性大腸炎で苦しむ患者は、このような炎症性大腸炎を治療するため、又はその再発を避けるため、追加の治療薬剤と組合せて本発明によるメサラミンを含む固形製剤を投与されてもよい。いくつかの実施形態において、追加の治療薬剤は、メサラミン又はステロイド、例えばブデソニドを含む他の投薬形態を含む。追加の治療薬剤がメサラミンを含み、炎症性大腸炎の治療に用いることが、米国特許第6,551,620号、米国特許第6,773,720号、米国特許第5,541,170号、米国特許第5,541,171号及び米国特許第6,893,662号に記載されており、それら全てを参照により本明細書に取り込む。追加の治療薬剤はブデソニドのようなステロイドを含み、炎症性大腸炎の治療に用いることが、米国特許第6,551,620号、米国特許第6,773,720号、米国特許第6,423,340号、米国特許第5,643,602号、米国特許第7,431,943号、米国特許第7,410,651号及び米国特許第8,029,823号に記載されており、それら全てを参照により本明細書に取り込む。10

【0107】

いくつかの実施形態において、2以上の治療薬剤の併用投与は、単一の治療薬剤の投与によって得られる治療効果よりも優れた治療効果を得ることができる。この点において、併用療法は有効である。治療薬剤の治療効果は別の治療薬剤の投与によって増大する。

【0108】

いくつかの実施形態において、2以上の治療薬の同時投与は、各々単一の治療薬剤を投与して得られる治療効果の合計と概ね同じ治療効果を得る。これらの実施形態において、併用療法は、"加法的"と言われる。20

【0109】

いくつかの実施形態において、2以上の治療薬の同時投与は、相乗効果、つまり組合せの個々の組成物の治療効果の合計より優れた治療効果が得られる。

【0110】

治療薬を別々の組成物として投与してもよい。他の活性薬剤と同時に1以上の活性薬剤を投与してもよいし、複数の活性薬剤を間欠的に投与してもよい。治療薬の投与の間の長さは、所望の治療効果を得るために調整してもよい。いくつかの例で、他の治療薬の投与から僅か数分（例えば、約1分、2分、5分、10分、30分又は60分）後に、1以上の治療薬を投与してもよい。あるいは、他の治療薬の投与から数時間（例えば、約2時間、約4時間、約6時間、約10時間、約12時間、約24時間又は約36時間）後に、1以上の治療薬を投与してもよい。いくつかの実施形態において、残りの治療薬の投与の間に、1回以上の投薬量の1以上の治療薬を投与することは有効かもしれない。例えば、他の治療薬の投与後、1つの治療薬を2時間で投与し、その後、10時間で再び投与してもよい。重要なこととして、併用療法の全ての治療効果が、併用療法の複合作用又は相乗作用に部分的に起因するように、各々の有効成分の治療効果が、各々の治療薬剤の持続時間の少なくとも一部で重複する必要がある。30

【0111】

活性薬の投与量は、一般的に各々の薬剤の組合せの薬理学的特性、活性薬剤の投与形態及び投与経路、治療する患者の健康状態、望まれる治療の程度、併用療法のあり方及び種類、場合によっては、治療頻度及び所望の効果のあり方をも含む多数の因子に依存している。一般に活性薬剤の投与範囲は、1日あたり約0.001から約250mg/kgの母体の範囲である。約70kgの体重の正常な成人にとって、投薬量は約0.1から約25mg/kg体重の範囲であってもよい。しかし、この一般的な投与範囲での変動は、治療される対象の年齢及び体重、投与の意図する経路、投与される特定の薬剤等に依存している必要があつてもよい。併用療法では2以上の異なる活性薬剤を一緒に使用するので、各同時に用いて達成される薬剤の効能及び相互作用効果を考慮しなければならない。重要なこととして、特定の哺乳動物に対する投与範囲及び最適投与量の決定は、即時の開示の便益を有する当分野で通常の知識を有する人の能力の範囲でも適切になされるべきである。40

【0112】

いくつかの実施形態において、調剤の組合せは、第1組成物が第2組成物と比較して比較的多量であることが有利かもしれない。いくつかの実施例において、第1活性薬剤対第2活性薬剤の比率は、約200:1、190:1、180:1、170:1、160:1、150:1、140:1、130:1、120:1、110:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、又は5:1である。いくつかの実施形態において、より均一に医薬品を分配することが好ましいかもしれない。いくつかの実施例において、第1活性薬剤対第2活性薬剤の比率は、約4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3又は1:4である。いくつかの実施形態において、第2組成物が第1組成物と比較して比較的多量であることが有利かもしれない。いくつかの実施例において、10
第2活性薬剤対第1活性薬剤の比率は、約30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、又は5:1である。いくつかの実施例において、第2活性薬剤対第1活性薬剤の比率は、約100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1又は40:1である。いくつかの実施例において、第2活性薬剤対第1活性薬剤の比率は、約200:1、190:1、180:1、170:1、160:1、150:1、140:1、130:1、120:1又は110:1である。

【0113】

それぞれの調整因子又は最小の有効濃度（M E C）を維持するために十分な特定の活性部位の血漿レベルを提供する個々の基準又はグループ基準で、投与量及び間隔を調整してもよい。M E Cは各々の化合物及び個々で様々であるが、生体外データから見積もることもできる。M E Cを達成するために必要な投与量は、個々の特性及び投与経路次第である。しかしながら、H P L C検定又は生物検定が血漿濃度を決定するために用いることができる。20

【0114】

“相乗”の用語は、いずれか2以上の単独薬剤の付随効果よりも治療上により有効な組合せをいうものである。相乗効果は、個々の治療よりも少ない（投与）量で病気を有効に治療する。より少ない投与量により、効き目が減らず、毒性が少なくなる。結局、相乗作用はいかなる単独治療と比べても、効果を改善するか又は病気を減らすことになる。

【0115】

併用療法は、各薬剤を単独で使用した場合に通常必要とされるよりも、第一治療薬剤又は第二治療薬剤のいずれかがより少ない用量（本明細書で“明白な一方向相乗効果”と言う）の製品であってもよいし、第一治療薬剤又は第二治療薬剤の両方がより少ない用量（本明細書で“明らかな一方向相乗効果”と言う）の製品であってもよい。30

【0116】

併用療法は、いずれの薬剤を単独で使用した場合に通常必要とされるよりも、いずれか1つの薬剤がより少ない用量（本明細書で“明白な一方向相乗効果”と言う）の製品であってもよい。

【0117】

いくつかの実施形態において、1以上の治療薬剤及びそれ以外の治療薬剤の間で発現する相乗作用は、もし他の治療薬剤の投薬なく1以上の治療薬剤の用量が投与されるなら、その治療薬剤が代替治療薬剤となる。40

【0118】

“増強”又は“增加”は、1つの化合物が、患者に投与する別の化合物の治療効果を増強するか高める場合の組合せを言う。いくつかの例において、増強は、特定の治療における有効性、許容性、安全性又はこれらの組合せを改善する結果となる。

【0119】

いくつかの実施形態において、本発明は、1以上の治療薬剤の治療効果を増強する上で有効な別の治療薬剤の用量とともに、1以上の治療薬剤の治療効果のある用量を含む医薬組成物に関連する。他の実施形態において、本発明は、患者に別の治療薬剤を投与することによって、患者における1以上の治療薬剤の治療効果を増強する方法に関連する。50

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明は、残りの治療薬剤とともに治療効果を得るために十分な量で1以上の治療薬剤の相乗的な組合せに部分的に関連する。例えば、いくつかの実施形態において、治療効果は、1以上の治療薬剤の単独投与量で得られる効果より、少なくとも約2倍(又は少なくとも約4倍、6倍、8倍又は10倍)以上大きい効果である。いくつかの実施形態において、相乗的な組合せは1以上の治療薬剤の単独投与量で得られる効果より約20倍、約30倍又は約40倍以上優れた治療効果を得る。このような実施形態において、相乗的な組合せは、本明細書において“明らかな一方向相乗効果”と言うものであり、他の治療薬剤の投与が1以上の治療薬剤の作用を相乗的に増強するが、1以上の治療薬剤の投与が他の治療薬剤の作用を顕著に増強しないであろうことを意味する。

10

【0121】

いくつかの実施形態において、活性薬剤の組合せは、2つの相乗効果を表す。つまり第2治療薬剤が第1治療薬剤の効果を高めることと第1治療薬剤が第2治療薬剤の効果を高めることを意味する。このため、本発明の他の実施形態は、第2治療薬剤と第1治療薬剤の組合せに関連し、各医薬の投与量は医薬間の相乗のために減少されるし、減少した投与量でも各医薬の組合せによる治療効果は高められる。2つの相乗効果は、第1治療薬剤と第2治療薬剤の潜在的な比率によって実際の投与量は即座に明白であるとは限らない。例えばある治療薬剤が他の治療薬剤と比べて極めて優れた治療能力を表しているとき、2つの相乗を特定することは困難であり得る。

20

【0122】

治療の組合せの相乗効果は、生物学的活性検査によって評価されてもよい。例えば、EC₅₀値に基づく治療効果とおおよそ等しい治療効果を得るために治療薬剤を所定のモル比で混合する。そして、3つの異なるモル比が、相対的効能の予測で多様に許容される各組合せに使用される。これらのモル比は、希釈系を通じて維持される。関連する単独の治療効果も、基準の主要な試験フォーマットを用いて組合せ治療と並行して評価される。組合せの治療効果を、単独の治療効果と比較して、相乗効果を測定する。組合せ分析の設計のさらなる詳細は、B E Korba (1996) Antiviral Res. 29:49に記載されている。相乗的な、追加の、又は拮抗作用は、CalcuSyn(登録商標)プログラム(Biosoft, Inc.)を用いて前述のデータの分析で決定され得る。このプログラムは、モンテカルロ統計パッケージを用いた統計学的な評価と組合せたChou及びTalalayの広く認められている方法を用いて薬物相互作用を評価する。データは、メジアン硬化及び投与効果のグラフ、アイソボログラム、及び[CI]値グラフを標準偏差と組合せを含むいくつかの異なる形式で表示される。後者の分析において、1.0を超えるCIは対抗作用を示しており、1.0未満のCIは相乗作用を示す。

30

【0123】

本発明の組成物は、中程度の病気から深刻な病気までを軽減する機会がある。第1治療薬剤及び第2治療薬剤の発明の組合せによって得られる相乗効果又は追加効果又は増大効果によれば、各治療薬剤の投与量を減らし得る。第1治療薬剤、第2治療薬剤及び第3治療薬剤の発明の組合せによって得られる相乗効果又は追加効果又は増大効果によれば、各治療薬剤の投与量を減らし得る。薬剤をより少ない量にすることで、それぞれに関連する副作用の数及び程度を減少させることができる。さらに本発明の組合せは、患者にとって特に敏感である副作用を避けている。

40

【0124】

いくつかの実施形態において、本発明は、複数の小型錠剤を含む放出制御固形製剤であつて、各々の固形製剤は、

- (a) メサラミンを含むコアと、
- (b) 低粘度エチルセルロース、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤を含むコーティングと、を含み、

50

前記コーティングは、前記コアを囲む、放出制御固形製剤である。

【0125】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤であって、前記コアは希釈剤をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤であって、前記コアは結合剤をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤であって、前記コアは潤滑油をさらに含む。

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤であって、前記コーティングは可塑剤をさらに含む。 10

【0126】

いくつかの実施形態において、本発明は、複数の小型錠剤を含む放出制御固形製剤に関連し、各々の小型錠剤は、

(a) メサラミン；希釈剤；結合剤；及び潤滑油を含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース、可塑剤、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤を含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲む。

【0127】

いくつかの実施形態において、本発明は、基本的に複数の小型錠剤からなる放出制御固形製剤に関連し、各々の小型錠剤は、 20

(a) 基本的に、メサラミン；希釈剤；結合剤；及び潤滑油からなるコアと、

(b) 基本的に、低粘度エチルセルロース、可塑剤、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤からなるコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲む。

【0128】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記可塑剤は、クエン酸トリエチルである。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、小型錠剤の個数は、約30個から約100個である。 30

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、小型錠剤の個数は、約50個から約80個である。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、小型錠剤の個数は、約60個から約70個である。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、小型錠剤の個数は、約64個である。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、小型錠剤の直径は、約1mmから約5mmである。 40

【0129】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記小型錠剤の直径は、約1.5mm、約2.0mm、約2.5mm、約3.0mm、約3.5mm、約4.0mm、約4.5mm又は約5.0mmである。

【0130】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記複数の小型錠剤の全てが実質的に同一の直径である。

【0131】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、いずれかの組成物の粘度が特定の範囲内にある。特定の組成物の粘度は、当業者に公知の方法を用いて測定される。例えば、特定の組成物の粘度は、粘度を測定するための米国薬局 50

方(U S P)試験番号 911 に記載された方法を用いて測定し得る。

【 0132 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロースの粘度は、約 15 cP 未満である。

【 0133 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロースの粘度は、約 12 cP 未満である。

【 0134 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロースの粘度は、約 7 cP 未満である。 10

【 0135 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロースの粘度は、約 1 cP を超える。

【 0136 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロース対細孔形成剤の比率は、約 7 : 3 から約 4 : 6 である。

【 0137 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロース対細孔形成剤の比率は、約 6 : 4 から約 4 : 6 である。 20

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、低粘度エチルセルロース対細孔形成剤の比率は、約 1 : 1 である。

【 0138 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、細孔形成剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、細孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【 0139 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度は、約 3 cP から約 15 cP である。 30

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度は、約 15 cP である。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、アクリル重合体を含まない。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コーティングは、アニオン重合体を含まない。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コアは、脂肪親和性原料を含まない。

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コアは、ポリビニルピロリドンを含まない。 40

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記希釈剤をさらに含み、前記希釈剤は、ラクトース；微結晶セルロース；でんぷん；マンニトール；ソルビトール；D型グルコース；リン酸水素カルシウム；リン酸二カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム；リン酸カルシウム；無水ラクトース；スプレー乾燥ラクトース； 型でんぶん；圧縮砂糖；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；セルロースベースの希釈剤；粉砂糖；単一タイプの硫酸カルシウム一水和物；硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物；デキストレート；加水分解されたシリアル固形物；アミロース；粉末セルロース；炭酸カルシウム；グリシン；カオリン；塩化ナトリウム；イノシトール；及びベントナイトからなる群より選択される。 50

【0140】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、希釈剤をさらに含み、前記希釈剤は、ラクトース；微結晶セルロース；でんぶん；マンニトール；ソルビトール；D型グルコース；無水ラクトース；スプレー乾燥ラクトース；L型でんぶん；圧縮砂糖；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；セルロースベースの希釈剤；粉砂糖；乳酸カルシウム三水和物；デキストレート；加水分解されたシリアル固形物；アミロース；粉末セルロース；及びイノシトールからなる群より選択される。

【0141】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、希釈剤をさらに含み、前記希釈剤は、ラクトース；微結晶セルロース；D型グルコース；無水ラクトース；スプレー乾燥ラクトース；セルロースベースの希釈剤；粉砂糖；及びアミロースからなる群より選択される。 10

【0142】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、希釈剤をさらに含み、前記希釈剤は、ラクトース又は微結晶セルロースである。いくつかの実施形態において、固形製剤は、ラクトースを含む。いくつかの実施形態において、固形製剤は、微結晶セルロースを含む。

【0143】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、結合剤をさらに含み、前記結合剤は、アルギン酸及びその塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、エチルセルロース、及び微結晶セルロース等のセルロース誘導体；微結晶D型グルコース；アミロース；珪酸マグネシウム・アルミニウム；多糖酸；ペントナイト；ゼラチン；ポリビニルプロリドン／酢酸ビニル共重合体；クロスポビドン；ポビドン；でんぶん；アルファでんぶん；トラガント；デキストリン；セルロース、グルコース、D型グルコース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール及びラクトースのような糖；アカシア、トラガント、ギャッチガム、イザベル皮の樹液、ポリビニルピロリドン、ラーチアラボガラクタン、ポリエチレングリコール及びアルギン酸ナトリウム等の天然ガム又は合成ガムからなる群より選択される。 20

【0144】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、結合剤をさらに含み、前記結合剤は、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、エチルセルロース、及び微結晶セルロース等のセルロース誘導体；微結晶D型グルコース；アミロース；多糖酸；でんぶん；及びデキストリンからなる群より選択される。 30

【0145】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、結合剤をさらに含み、前記結合剤は、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、エチルセルロース、及び微結晶セルロース等のセルロース誘導体からなる群より選択される。 40

【0146】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は、結合剤をさらに含み、前記結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

【0147】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記潤滑油は、ステアリン酸；水酸化カルシウム；タルク；鉱油；水素添加大豆油等の硬化

植物油；高級脂肪酸及びそのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、又はステアリン酸亜鉛等；グリセロール；ホウ酸；酢酸ナトリウム；ロイシン；ポリエチレングリコール又はメタオキシポリエチレングリコール；オレイン酸ナトリウム；グリセリルベヘネット；グリセリルパルミトステアレート；コロイダルシリカ；コーンでんぶん等のでんぶん；シリコーン油；ステアリルフル酸ナトリウム；界面活性剤；ラウリル硫酸マグネシウム；ラウリル酸ナトリウム；安息香酸ナトリウム；及び塩化ナトリウムからなる群より選択される。

【0148】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記潤滑油は、ステアリン酸；高級脂肪酸及びそのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、又はステアリン酸亜鉛等；オレイン酸ナトリウム；ステアリルフル酸ナトリウム；ラウリル硫酸マグネシウム；及びラウリル酸ナトリウムからなる群より選択される。 10

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記潤滑油は、ステアリン酸；高級脂肪酸及びそのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、又はステアリン酸亜鉛等からなる群より選択される。 20

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、希釈剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0151】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、メサラミンの重量%は、前記コアの重量に基づいて約40%から約90%である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、メサラミンの重量%は、前記コアの重量をベースとして約75%から約85%である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、コアの重量をベースとして約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、又は約90%である。 30

【0152】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、メサラミンの重量%は、コアの重量をベースに約80%である。

【0153】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、メサラミンの重量%は、小型錠剤の重量に対して約40%から約90%である。

【0154】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、メサラミンの重量%は、小型錠剤の重量で、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%又は約90%である。 40

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は希釈剤を含み、前記希釈剤の重量%は、コアの重量をベースとして約10重量%から約40重量%である。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は希釈剤を含み、前記希釈剤の重量%は、コアの重量をベースとして約10重量%から約25重量%である。

【0157】

50

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は希釈剤を含み、前記希釈剤の重量%は、コアの重量をベースとして約10重量%から約20重量%である。

【0158】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は希釈剤を含み、前記希釈剤の重量%は、コアの重量をベースとして、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%又は約20重量%である。

【0159】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は結合剤を含み、前記結合剤の重量%は、コアの重量をベースとして、約1重量%から約10重量%である。

【0160】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は結合剤を含み、前記結合剤の重量%は、コアの重量をベースとして、約1重量%から約5重量%である。

【0161】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は結合剤を含み、前記結合剤の重量%は、コアの重量をベースとして、約1%、約2%、約3%、約4%又は約5%である。

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は潤滑油を含み、前記潤滑油の重量%は、コアの重量をベースとして、約0.5重量%から約5重量%である。

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は潤滑油を含み、前記潤滑油の重量%は、コアの重量をベースとして、約0.5重量%から約3重量%である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は潤滑油を含み、前記潤滑油の重量%は、コアの重量をベースとして、約0.5重量%から約1重量%である。

【0165】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は潤滑油を含み、前記潤滑油の重量%は、コアの重量をベースとして、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%である。

【0166】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コーティングの重量%は、小型錠剤の重量をベースとして、約1重量%から約10重量%である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コーティングの重量%は、小型錠剤の重量をベースとして、約9重量%、約8重量%、約7重量%、約6重量%、約5重量%、約4重量%、約3重量%、約2重量%又は約1重量%である。前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コーティングの重量%は、約3重量%である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記コーティングの重量%は、小型錠剤の重量をベースとして、約3重量%である。

【0168】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記

10

20

30

40

50

コーティングの重量 % は、小型錠剤の重量をベースとして、約 2 重量 % である。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、前記コーティングの重量 % は、小型錠剤の重量をベースとして、約 1 重量 % である。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、前記子固形製剤はカプセルである。

【 0 1 7 1 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、前記子固形製剤はカプセルであり、前記カプセルは複数の小型錠剤を含む。

10

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は約 2 0 0 m g から約 1 0 0 0 m g である。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は約 2 5 0 m g 、約 3 7 5 m g 、約 4 0 0 m g 、約 5 0 0 m g 又は約 8 0 0 m g である。

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計重は約 2 5 0 m g である。

20

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は、約 3 7 5 m g である。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は、約 4 0 0 m g である。

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は、約 5 0 0 m g である。

【 0 1 7 8 】

30

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、メサラミンの合計量は、約 8 0 0 m g である。

【 0 1 7 9 】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、小型錠剤は、ワックスを含まない。

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、前記コアは、約 2 0 から約 4 0 の温度において、p H 約 1 から約 1 4 、p H 約 1 から約 7 、及び、p H 約 1 から約 5 の液体に実質的に溶解する。

【 0 1 8 1 】

40

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、細孔形成剤は、約 2 0 から約 4 0 の温度において、p H 約 1 から約 5 の液体に実質的に溶解する。

【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、希釈剤は、約 2 0 から約 4 0 の温度において、p H 約 1 から約 5 の液体に実質的に溶解する。

【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、コーティングを含む 1 以上の細孔形成剤は、約 2 0 から約 4 0 の温度において、p H 約

50

1から約14、pH約1から約7、及びpH約1から約5の液体に実質的に溶解する。

【0184】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、コアは、実質的に胃液に溶解する。

【0185】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、細孔形成剤は、実質的に胃液に溶解する。

【0186】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、希釈剤は、実質的に胃液に溶解する。

10

【0187】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、コーティングを含む細孔形成剤は、実質的に胃液に溶解する。

【0188】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、胃液に接触すると、メサラミンが実質的に即時にコアから放出される。

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、小型錠剤からメサラミンの放出制御は、コーティングによって実質的に制御される。

20

【0190】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、約37、約pH7.5、約0.05Mのリン酸緩衝液約900mL中で、約100rpmで攪拌子を回転させたときのメサラミンの溶解特性は、約1時間で約5%と約25%の間；約2時間で約30%と約50%の間；約4時間で約60%と約90%の間；及び約8時間で約85%と約100%の間である。

【0191】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、約37、約pH6、約0.05Mのリン酸緩衝液約900mL中で、約100rpmで攪拌子を回転させたときのメサラミンの溶解特性は、約1時間で少なくとも約5%；約2時間で少なくとも約10%；約4時間で少なくとも20%；約8時間で少なくとも約50%である。

30

【0192】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、約37、約pH1.2、約0.05Mのリン酸緩衝液約900mL中で、約100rpmで攪拌子を回転させたときのメサラミンの溶解特性は、約1時間で少なくとも約5%；約2時間で少なくとも約25%；約4時間で少なくとも50%；約8時間で少なくとも約80%である。

【0193】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、小型錠剤のコーティングの不具合は、メサラミンの溶解度に実質的に影響しない。

40

【0194】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、

(a) 炎症性大腸炎を治療するために有効な量のメサラミンと、

(b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、を含む。

【0195】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、基本的に、

(a) 炎症性大腸炎を治療するために有効な量のメサラミンと、

(b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、からなる。

50

【0196】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、

- (a) 炎症性大腸炎の寛解を誘発するために有効な量のメサラミンと、
- (b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、を含む。

【0197】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、基本的に

- (a) 炎症性大腸炎の寛解を誘発するために有効な量のメサラミンと、
- (b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、からなる。

10

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、

- (a) 炎症性大腸炎の寛解を維持するために有効な量のメサラミンと、
- (b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、を含む。

【0199】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は、基本的に

- (a) 炎症性大腸炎の寛解を維持するために有効な量のメサラミンと、
- (b) メサラミンの有効量を消化管で局所に運搬する手段と、からなる。

20

【0200】

いくつかの実施形態において、放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約80%のメサラミンと；前記コアの重量に対して約16%のラクトースと；前記コアの重量に対して約3%のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約1%の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；細孔形成剤；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約1%から約6%で含む。

30

【0201】

いくつかの実施形態において、放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約80%のメサラミンと；前記コアの重量に対して約16%の微結晶セルロースと；前記コアの重量に対して約3%のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約1%の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；細孔形成剤；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約1%から約6%で含む。

40

【0202】

いくつかの実施形態において、放出制御固体製剤に関連し、前記放出制御固体製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約80%のメサラミンと；前記コアの重量に対して約16%のラクトースと；前記コアの重量に対して約3%のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約1%の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤；並びにクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約

50

1 % から約 6 % で含む。

【 0 2 0 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固形製剤に関連し、前記放出制御固形製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約 8 0 % のメサラミンと；前記コアの重量に対して約 1 6 % のラクトースと；前記コアの重量に対して約 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約 1 % の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約 10
1 % から約 6 % で含む。

【 0 2 0 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固形製剤に関連し、前記放出制御固形製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約 8 0 % のメサラミンと；前記コアの重量に対して約 1 6 % のラクトースと；前記コアの重量に対して約 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約 1 % の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約 20
1 % から約 6 % で含む。

【 0 2 0 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固形製剤に関連し、前記放出制御固形製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約 8 0 % のメサラミンと；前記コアの重量に対して約 1 6 % の微結晶セルロースと；前記コアの重量に対して約 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約 1 % の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される細孔形成剤；並びにクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約 30
1 % から約 6 % で含む。

【 0 2 0 6 】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固形製剤に関連し、前記放出制御固形製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約 8 0 % のメサラミンと；前記コアの重量に対して約 1 6 % の微結晶セルロースと；前記コアの重量に対して約 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約 1 % の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約 40
1 % から約 6 % で含む。

【 0 2 0 7 】

いくつかの実施形態において、本発明は放出制御固形製剤に関連し、前記放出制御固形製剤は複数の小型錠剤を含み、各々の小型錠剤は、

(a) 前記コアの重量に対して約 8 0 % のメサラミンと；前記コアの重量に対して約 1 6 % の微結晶セルロースと；前記コアの重量に対して約 3 % のヒドロキシプロピルセルロースと；前記コアの重量に対して約 1 % の潤滑油とを含むコアと、

(b) 低粘度エチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；及びクエン酸トリエチルを含むコーティングと、を含み、

10

20

30

40

50

前記コーティングは、前記コアを囲み、前記コーティングは、前記小型錠剤の重量の約1%から約6%で含む。

【0208】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は経口固形製剤である。

【0209】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は約500mgのメサラミンを含み；健康な成人への2つの固形製剤の経口投与が、約700(n g)(h)/m Lを超える、約800(n g)(h)/m Lを超える、約900(n g)(h)/m Lを超える、約1000(n g)(h)/m Lを超える、約1100(n g)(h)/m Lを超える、約1200(n g)(h)/m Lを超える、約1300(n g)(h)/m Lを超える、約1400(n g)(h)/m Lを超える、約1500(n g)(h)/m Lを超える、約1600(n g)(h)/m Lを超える、約1700(n g)(h)/m Lを超える、約1800(n g)(h)/m Lを超える、約1900(n g)(h)/m Lを超える、約2000(n g)(h)/m Lを超える、約2500(n g)(h)/m Lを超える、約3000(n g)(h)/m Lを超える、約3500(n g)(h)/m Lを超える、約4000(n g)(h)/m Lを超える、約4500(n g)(h)/m Lを超える、約5000(n g)(h)/m Lを超える、約5500(n g)(h)/m Lを超える、約6000(n g)(h)/m Lを超える、約6500(n g)(h)/m Lを超える、約7000(n g)(h)/m Lを超える、約7500(n g)(h)/m Lを超える、約8000(n g)(h)/m Lを超える、約8500(n g)(h)/m Lを超える、約9000(n g)(h)/m Lを超える、約9500(n g)(h)/m Lを超える、約10000(n g)(h)/m Lを超える、又は約11000(n g)(h)/m Lを超えるAUC_{0-t}をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は約500mgのメサラミンを含み；健康な成人への2つの固形製剤の経口投与が約700(n g)(h)/m Lから約1500(n g)(h)/m LのAUC_{0-t}をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は約500mgのメサラミンを含み；健康な成人への2つの固形製剤の経口投与が、約700(n g)(h)/m L、約800(n g)(h)/m L、約900(n g)(h)/m L、約1000(n g)(h)/m L、約1100(n g)(h)/m L、約1200(n g)(h)/m L、約1300(n g)(h)/m L、約1400(n g)(h)/m L、約1500(n g)(h)/m L、約1600(n g)(h)/m L、約1700(n g)(h)/m L、約1800(n g)(h)/m L、約1900(n g)(h)/m L、約2000(n g)(h)/m L、約2500(n g)(h)/m L、約3000(n g)(h)/m L、約3500(n g)(h)/m L、約4000(n g)(h)/m L、約4500(n g)(h)/m L、約5000(n g)(h)/m L、約5500(n g)(h)/m L、約6000(n g)(h)/m L、約6500(n g)(h)/m L、約7000(n g)(h)/m L、約7500(n g)(h)/m L、約8000(n g)(h)/m L、約8500(n g)(h)/m L、約9000(n g)(h)/m L、約9500(n g)(h)/m L、約10000(n g)(h)/m L、約10500(n g)(h)/m L、約11000(n g)(h)/m L、約11500(n g)(h)/m L、約12000(n g)(h)/m L、約12500(n g)(h)/m L、約13000(n g)(h)/m L、約13500(n g)(h)/m L、又は約14000(n g)(h)/m LのAUC_{0-t}をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与が約11132+139(n g)(h)/m LのAUC_{0-t}をもたらす。いくつかの実施形態において、AUC_{0-t}は実施例23に記載されるように算出される。いくつかの実施形態において、AUC_{0-t}は相乗平均である。

【0210】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約700(n g)(h)/m Lを超える、約800(n g)(h)/m Lを超える、約900(n

10

20

30

40

50

g)(h)/m L を超える、約 1 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 1 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 2 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 3 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 4 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 6 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 7 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 8 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 9 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 2 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 2 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 3 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 3 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 4 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 4 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 5 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 5 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 6 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 6 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 7 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 7 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 8 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 8 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 9 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 9 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 0 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 0 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 1 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 1 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 2 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 2 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える、約 1 3 0 0 0 (n g)(h)/m L を超える、又は約 1 3 5 0 0 (n g)(h)/m L を超える AUC_{0-inf} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 5 0 0 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 7 0 0 (n g)(h)/m L から約 1 8 0 0 0 (n g)(h)/m L の AUC_{0-inf} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 5 0 0 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 7 0 0 (n g)(h)/m L 、約 8 0 0 (n g)(h)/m L 、約 9 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 1 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 2 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 3 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 4 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 6 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 7 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 8 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 9 0 0 (n g)(h)/m L 、約 2 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 2 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 3 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 3 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 4 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 4 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 5 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 5 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 6 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 6 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 7 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 7 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 8 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 8 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 9 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 9 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 0 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 0 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 1 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 1 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 2 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 2 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 3 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 3 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 4 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 4 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 5 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 5 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 6 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 6 5 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 7 0 0 0 (n g)(h)/m L 、約 1 7 5 0 0 (n g)(h)/m L 、又は約 1 8 0 0 0 (n g)(h)/m L の AUC_{0-inf} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 5 0 0 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 1 3 7 4 1 + 1 1 8 (n g)(h)/m L の AUC_{0-inf} をもたらす。いくつかの実施形態において、AUC_{0-inf} は、実施例 2 3 で記載されたように算出される。いくつかの実施形態において、AUC_{0-inf} は、相乗平均である。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 5 0 0 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 2 0 0 n g / m L を超える、約 3 0 0 n g / m L を超える、約 4 0 0 n g / m L を超える、約 5 0 0 n g / m L を超える、約 6 0 0 n g / m L を超える、約 7 0 0 n g / m L を超える、約 8 0 0 n g / m L を超える、約 9 0 0 n g / m L を超える、約 1 0 0 0 n g / m L を超える、約 1 1 0 0 n g / m L を超える、約 1 2 0 0 n g / m L を超える、約 1 3 0 0 n g / m L を超える、約 1 4 0 0 n g / m L を超える、約 1 5 0 0 n g / m L を超える、約 1

600 ng/mL を超える、約 1700 ng/mL を超える、約 1800 ng/mL を超える、約 1900 ng/mL を超える、約 2000 ng/mL を超える、約 2500 ng/mL を超える、約 3000 ng/mL を超える、約 3500 ng/mL を超える、約 4000 ng/mL を超える、又は約 4500 ng/mL を超える、 C_{max} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 300 から約 7500 ng/mL の C_{max} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 300 ng/mL、約 400 ng/mL、約 500 ng/mL、約 600 ng/mL、約 700 ng/mL、約 800 ng/mL、約 900 ng/mL、約 1000 ng/mL、約 1100 ng/mL、約 1200 ng/mL、約 1300 ng/mL、約 1400 ng/mL、約 1500 ng/mL、約 1600 ng/mL、約 1700 ng/mL、約 1800 ng/mL、約 1900 ng/mL、約 2000 ng/mL、約 2500 ng/mL、約 3000 ng/mL、約 3500 ng/mL、約 4000 ng/mL、約 4500 ng/mL、約 5000 ng/mL、約 5500 ng/mL、約 6000 ng/mL、約 6500 ng/mL、約 7000 ng/mL、約 7500 ng/mL の C_{max} をもたらす。¹⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 4901 + 207 ng/mL の C_{max} をもたらす。²⁰ いくつかの実施形態において、 C_{max} は実施例 23 に記載されるように算出される。いくつかの実施形態において、 C_{max} は相乗平均である。

【0212】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 5 時間を超える、約 5.5 時間を超える、約 6 時間を超える、 t_{max} をもたらす。³⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 20 時間未満、約 19 時間未満、約 18 時間未満、約 17 時間未満、約 16 時間未満、約 15 時間未満、約 14 時間未満、約 13 時間未満、約 12 時間未満、約 11 時間未満、又は約 10 時間未満の t_{max} をもたらす。⁴⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 2 時間から約 9 時間の、約 3 時間から約 9 時間の、約 4 時間から約 9 時間の、約 5 時間から約 9 時間の、約 6 時間から約 9 時間の、約 7 時間から約 9 時間の、又は約 8 時間から約 9 時間の t_{max} をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 5 時間、約 5.5 時間、約 6 時間、約 6.5 時間、約 7 時間、約 7.5 時間、又は約 8 時間の t_{max} をもたらす。⁵⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 6 時間のメジアン t_{max} をもたらす。⁶⁰ いくつかの実施形態において、 t_{max} は実施例 23 に記載されるように算出される。いくつかの実施形態において、 t_{max} はメジアンである。

【0213】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 7.0 時間未満、約 6.0 時間未満、約 5.0 時間未満、又は約 4.0 時間未満の $t_{1/2}$ をもたらす。⁷⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤 2 つの経口投与は、約 0.5 から 7.0 時間の $t_{1/2}$ をもたらす。⁸⁰ いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか 1 つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約 500 mg のメサラミンを含み、⁹⁰

メサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約0.5時間、約1時間、約1.5時間、約2時間、約2.5時間、約3時間、約3.5時間、約4時間、約4.5時間、約5時間、約5.5時間、約6時間、約6.5時間又は約7時間の $t_{1/2}$ をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約3.60+3.44時間の $t_{1/2}$ をもたらす。いくつかの実施形態において、 $t_{1/2}$ は実施例23に記載のように算出される。いくつかの実施形態において、 $t_{1/2}$ は算術平均である。

【0214】

いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約98%を超えるか、又は約99%を超える AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約98.0%から約99.9%の AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、約98.0%、約98.2%、約98.4%、約98.6%、約98.8%、約99.0%、約99.2%、約99.4%、約99.6%又は約99.8%の AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率をもたらす。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への固形製剤2つの経口投与は、99.7+0.647%の AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率をもたらす。いくつかの実施形態において、 AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率は、実施例23に記載のように算出される。いくつかの実施形態において、 AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} の比率は算術平均である。

【0215】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約15から約25、約16から約25、約17から約25、約17から約20、約18から約20、約19から約20の AUC_{0-t} 値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、前記固形製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24又は約25の AUC_{0-t} 値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は、前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約19の AUC_{0-t} 値の比率となる。

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約20から約30、約22から約30、約23から約28、約23から約25又は約24から約25の AUC_{0-inf} 値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は、約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29又は約30の AUC_{0-inf} 値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固形製剤に関連し、固形製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固形製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約24.6又は約25の AUC_{0-inf} 値の比率となる。

10

20

30

40

50

。

【0217】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、固体製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固体製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約25から約35、約26から約35、約27から約35、約28から約35、約28から約34、約28から約33、約29から約34、約29から約33、約30から約33、約30から約32、約31から約32のC_{max}値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、固体製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固体製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約31、約32、約33、約34又は約35のC_{max}値の比率となる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの固体製剤に関連し、固体製剤は約500mgのメサラミンを含み、健康な成人への2つの固体製剤の経口投与は、処置Bの1000mgの投与と比較して、約31.6又は約32のC_{max}値の比率となる。10

【0218】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎を治療するために使用する前述のいずれか1つの固体製剤に関連する。

【0219】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を誘発するために使用する前述のいずれか1つの固体製剤に関連する。20

【0220】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持するために使用する前述のいずれか1つの固体製剤に関連する。

【0221】

いくつかの実施形態において、本発明は炎症性大腸炎を治療する方法に関連し、前記方法は、前述のいずれか1つの固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。

【0222】

いくつかの実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を誘発する方法に関連し、前記方法は、前述のいずれか1つの固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、(臨床的又は内視鏡的)寛解は、直腸出血及び排便回数の両方で0のスコアで、1以下の潰瘍性大腸炎活性度数(UCDAI)のスコアで、内視鏡検査で正常粘膜(摩損度なく)であり、内視鏡的度数(EI)のスコアで1ポイント以上の減少があることと定義される。UCDAIはSutherland et al. Gastroenterology 1987, 92, 1894-98及びWalmsley, et al. Gut 1998, 43, 29-32.により詳細に説明されている。あるいは、寛解は内視鏡的な終点の改善(例えば内視鏡的構成(粘膜血管のパターン、紅斑、粒度又はもろさ)の1つで“1”スコア、そして他の内視鏡的構成で“0”スコア)に加え、病状の完全な解決と定義される。代替又は追加の測定は、Sigmoidoscopic Index(SI)であり、粘膜血管パターン、紅斑、もろさ、粒度/潰瘍、及び基準値を超える改善として膿様粘液を含む15点範囲基準によって割り当てられた疾病活動性の客観的尺度である。寛解の表示でもある二次的有効パラメータは、本発明による経口固体製剤の投与前の測定値と対比して、トイレに行く頻度の減少、便の硬さ、直腸出血の減少、腹部痛/直腸痛の減少、及び切迫感の減少が挙げられるが、これらに限定されない。3040

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法に関連し、前記方法は、前述のいずれか1つの固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程を含む。

【0224】

いくつかの実施形態において、本発明は第一期間に、前述のいずれか1の固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程と；第二期間に、ステロイドの治療上の有効量及び前述のいずれか1の固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に同時経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を誘発する工程と；を含む方法に関連する。

【0225】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0226】

いくつかの実施形態において、本発明は第一期間に、前述のいずれか1の固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与する工程と；第二期間に、ステロイドの治療上の有効量及び前述のいずれか1の固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に同時経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を誘発する工程と；第三期間に、前述のいずれか1の固体製剤の治療上の有効量を、前記哺乳動物に経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を維持する工程とを含む方法に関連する。

【0227】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0228】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第一期間は約3週間から約9週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第一期間は約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間又は約9週間である。

【0229】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第二期間は、約4週間から約12週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第二期間は約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間又は約12週間である。

【0230】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第三期間は約3週間から約9週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、第三期間は約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間又は約9週間である。

【0231】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1の方法に関連し、前記ステロイド及び前記固体製剤は、第二期間に投与されるときに炎症性大腸炎の寛解を効果的に誘発する。

【0232】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0233】

いくつかの実施形態において、本発明は、
第四期間に、ステロイドの治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を誘導する工程と；
第五期間に、前述のいずれか1つの固体製剤の治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を維持する工程と；を含む方法に関連する。

10

20

30

40

50

【0234】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドの治療上の有効量は、第四期間で投与されたときに、炎症性大腸炎の寛解を効果的に誘導する。

【0235】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0236】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第四期間は、約4週間から約12週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第四期間は約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間又は約12週間である。10

【0237】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第五期間は、約3週間から約9週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第五期間は、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間又は約9週間である。

【0238】

いくつかの実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法に関連し、前記方法は、第六期間に、前述のいずれか1つの固形製剤の治療上の有効量及びステロイドの治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に同時投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を維持する工程と；を含む方法である。20

【0239】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第六期間は約4週間から約12週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第六期間は約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間又は約12週間である。

【0240】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。30

【0241】

いくつかの実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法に関連し、前記方法は、第七期間に、ステロイドの治療上の有効量を、それを必要とする哺乳動物に経口投与し、それによって炎症性大腸炎の寛解を維持する工程と；を含む方法である。

【0242】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれかの方法に関連し、前記第七期間は約4週間から約12週間である。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記第七期間は約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間又は約12週間である。40

【0243】

いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0244】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。

【0245】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、炎症性大50

腸炎はクローン病である。

【0246】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記方法は潰瘍性大腸炎を治療するか又は寛解を誘発する方法であり、前記潰瘍性大腸炎は穏やかに活性がある。

【0247】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記方法は、潰瘍性大腸炎を治療する方法又は寛解を誘発する方法であり、潰瘍性大腸炎は適度に活性がある。

【0248】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記方法は、潰瘍性大腸炎の寛解を維持する方法であり、潰瘍性大腸炎は、鎮静の前に穏やかに活性があった。

【0249】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記方法は、潰瘍性大腸炎の寛解を維持する方法であり、潰瘍性大腸炎は、鎮静の前に適度に活性があった。

【0250】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、哺乳動物は、靈長類、イヌ又はネコである。

10

【0251】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、哺乳動物はヒトである。

【0252】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固形製剤は、1日に1回、2回、3回又は4回投与される。

【0253】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固形製剤は、1日に1回投与される。

【0254】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固形製剤は、1日に2回投与される。

20

【0255】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固形製剤は、1日に3回投与される。

【0256】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固形製剤は、1日に4回投与される。

【0257】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約1gから約5gである。

30

【0258】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約1.5g、約1.6g、約2.4g又は約4gである。

【0259】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約1.5gである。

【0260】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約1.6gである。

40

50

【0261】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約2.4gである。

【0262】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、メサラミンの1日用量合計は約4gである。

【0263】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、固体製剤は1日に4回投与され、各々の固体製剤は約1gのメサラミンを含み、メサラミンの1日用量合計は約4gである。

10

【0264】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、小型錠剤は、胃の幽門括約筋を実質的に自由に通過する。

【0265】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、治療上有効な量のステロイドを、それを必要とする哺乳動物に同時投与する工程をさらに含む。

【0266】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドは、ブデソニド、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンからなる群より選択される。

20

【0267】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドは、ブデソニドである。

【0268】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ステロイドはブデソニドであり、ステロイドは経口投与される。

【0269】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約3mgから約12g、又は約6mgから約9mgである。

30

【0270】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約3mg、約6mg、約9mg、又は約12mgである。

【0271】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約6mgであり、前記方法は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法である。

【0272】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約6mgであり、前記方法は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法であり、ブデソニドは約1週間から約12ヶ月間投与される。

40

【0273】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約9mgである。

【0274】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約9mgであり、前記方法は炎症性大腸炎の寛解を維持する方法である。

【0275】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、ブデソニドの1日用量合計は約9mgであり、前記方法は炎症性大腸炎の寛解を誘発する方法であ

50

り、ブデソニドは約1週間から約8週間投与される。

【0276】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドである。

【0277】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは放出持続錠剤の形態をとる。いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは実施例24に記載のような放出持続錠剤の形態をとる。

【0278】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは、基本的に、ブデソニド、ステアリン酸、レシチン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトースー水和物、二酸化珪素、ステアリン酸マグネシウム、第一アクリレート/メタクリレート共重合体、第二アクリレート/メタクリレート共重合体、タルク、二酸化チタン、クエン酸トリエチル、及びアルコールからなる固体製剤の形態をとる。

【0279】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは、基本的に、錠剤コアとコーティングからなる固体製剤の形態をとる。いくつかの実施形態において、ブデソニド錠剤コアは、基本的に、ブデソニド、ステアリン酸、レシチン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトースー水和物、二酸化珪素、及びステアリン酸マグネシウムからなる。いくつかの実施形態において、ブデソニド錠剤コーティングは、基本的に、第一アクリレート/メタクリレート共重合体、第二アクリレート/メタクリレート共重合体、タルク、二酸化チタン、クエン酸トリエチル、及びアルコールからなる。

【0280】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは、基本的に、錠剤コアとコーティングからなる固体製剤の形態をとり、前記ブデソニド錠剤コアは、基本的に、ブデソニド、ステアリン酸、レシチン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトースー水和物、二酸化珪素、及びステアリン酸マグネシウムからなり、前記ブデソニド錠剤コーティングは、基本的に、第一アクリレート/メタクリレート共重合体、第二アクリレート/メタクリレート共重合体、タルク、二酸化チタン、クエン酸トリエチル、及びアルコールからなる。

【0281】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは錠剤コアとコーティングを含む固体製剤の形態をとり、ブデソニド錠剤コアは、約6mgのブデソニド、約10mgのステアリン酸、約10mgのレシチン、約15.6mgの微結晶セルロース、約6.0mgのヒドロキシプロピルセルロース、約5.3mgのラクトースー水和物、約2mgの二酸化珪素、及び約3mgのステアリン酸マグネシウムを含み、ブデソニド錠剤コーティングは、約8mgの第一アクリレート/メタクリレート共重合体、約8mgの第二アクリレート/メタクリレート共重合体、約1.6mgのクエン酸トリエチル及びアルコールを含む。

【0282】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは錠剤コアとコーティングを含む固体製剤の形態をとり、ブデソニド錠剤コアは、9gのブデソニド、約10mgのステアリン酸、約10mgのレシチン、約15.6mgの微結晶セルロース、約6.0mgのヒドロキシプロピルセルロース、約5.0gのラクトースー水和物、約2mgの二酸化珪素、及び約3mgのステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤コアは、約8mgの第一アクリレート/メタクリ

10

20

30

40

50

レート共重合体、約8mgの第二アクリレート/メタクリレート共重合体、約7.9mgのタルク、約4.5mgの二酸化チタン、約1.6mgのクエン酸トリエチル及びアルコールを含むコーティングで覆われている。

【0283】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは、基本的に錠剤コア及びコーティングからなる固体製剤の形態をとり、ブデソニド錠剤コアは、基本的に約6.0mgのブデソニド、約10.0mgのステアリン酸、約10.0mgのレシチン、約156mgの微結晶セルロース、約60.0mgのヒドロキシプロピルセルロース、約53.0gのラクトース一水和物、約2.0mgの二酸化珪素、及び約3.0mgのステアリン酸マグネシウムを含み；前記ブデソニド錠剤コーティングは、約8.0mgの第一アクリレート/メタクリレート共重合体、約8mgの第二アクリレート/メタクリレート共重合体、約7.9mgのタルク、約4.5mgの二酸化チタン、約1.6mgのクエン酸トリエチル及びアルコールを含む。10

【0284】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは、米国特許7,431,943号、米国特許7,410,651、米国特許RE43,799号、若しくは米国特許8,293,273号、又は米国特許出願2012/0021052 AI（それらの内容の全記載を参照によりここに取り込む）に記載された固体製剤の形態をとる。20

【0285】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記ステロイドはブデソニドであり、前記ブデソニドは固体製剤の形態をとり、ブデソニド固体製剤はUCERIS（登録商標）ブデソニド放出延長錠剤である。

【0286】

一実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記方法は治療期間に使用される。一実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記治療期間は約1週間から約36ヶ月である。一実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記治療期間は約1、2、3、4、5、6、7又は8週間である。一実施形態において、本発明は前述のいずれか1つの方法に関連し、前記治療期間は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35又は36ヶ月である。30

【0287】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の治療のための薬剤の製造にメサラミンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0288】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を誘発するための薬剤の製造にメサラミンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。40

【0289】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持するための薬剤の製造にメサラミンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0290】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の治療のための固体製剤の製造にメサラミ50

ンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0291】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を誘発するための固形製剤の製造にメサラミンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

【0292】

一実施形態において、本発明は炎症性大腸炎の寛解を維持するための固形製剤の製造にメサラミンを用いることに関連する。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎又はクローン病である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、炎症性大腸炎はクローン病である。

10

【0293】

以下の実施例は典型的な多層被覆薬の投与形態の有効性を作製及び試験する実例の方法を提供するものである。これらの実施例は本明細書に提供された特許請求の範囲に限定されるものではなく、例示的な目的として提供する。本明細書に開示され又はクレームされたあらゆる方法は、本開示に基づいて過度の試行錯誤なく為し得、かつ実行し得る。当技術分野における通常の知識を有する人は、特許請求の範囲の概念、趣旨及び範囲から離れることなく、本明細書に記載された方法の各工程又は工程のシーケンスで、その方法に変化を適用し得ることが明らかであろう。当分野の通常の知識を有する者に明白な、このような同様の置換及び改変は、付属のクレームの趣旨、範囲及び概念の範囲内で行い得る。

20

【0294】

本発明の好ましい実施形態は、本明細書に示され、記載されているが、このような実施形態は実施例のみによって提供され、当業者に自明になるだろう。多数のバリエーション、改変及び置換は、本発明から外れることなく当業者に起こり得るだろう。本明細書に記載された本発明の実施形態への様々な変更は、本発明を実施するときに採用されてもよい。以下の請求項は、これらの請求項の範囲内及びそれによってカバーされる均等物の範囲内の方法及び構造を定義するものと意図される。

30

【0295】

実施例1：無コートの小型錠剤のコアを調剤するための一般的な過程

本発明にしたがって無コートの小型錠剤のコアを調剤するための例となる一般的な過程を以下に提供する。本実施例は実例の目的だけのために提供され、ここで提供される諸々の主張の範囲を制限することは意図されていない。ここで開示及び説明される方法は全て、本開示に照らすと不適当な実験方法なしに為され、遂行され得る。この分野における通常の技術を有する人にとっては、これらの主張の構想、精神、及び範囲から外れることなしに、ここで記述される方法の諸工程又は一連の諸工程において、諸々のバリエーションがこれらの方に適用され得ることは明白であるだろう。この分野における通常の技術を有する人にとっては明白であるそのような類似の代用及び変更はすべて、付け加えられる主張の精神、範囲及び構想の内にあるとみなされる。

40

【0296】

メサラミンU S P、ヒドロキシプロピルセルロースN F (Klucel EXF)、及び結晶セルソースN F (P H I 0 2)又はラクトースがグラニュレーターの中で二分間混合されるが、その際インペラーの速度は毎分500回転であり、チョッパーの速度は毎分300回転である。浄水U S Pに溶解した7.5%のヒドロキシプロピルセルロースN F溶液が、混合中に混合物へとゆっくり添加される。次に添加の浄水U S Pが混合物へと添加される。続いて混合物は粒状化が完全になるまで混合される。

【0297】

グラニュールは粗目スクリーン (#8 or #10 US MESH) を通過し、流動層乾燥装置の中

50

で、最終的な乾燥減量 (LOD) が 1 % 以下から 2 % になるまで、約 60 ℃ で乾燥させる。乾燥したグラニュールは #30 US MESH スクリーンを通過して、最終混合物を形成するためにステアリン酸マグネシウム NF のような潤滑剤と混合される。

【 0 2 9 8 】

例となる小型錠剤のコアは、最終混合物を、先端のパンチを多数備えた Rimek の回転式錠剤成形機の中に入れて、直径 2.25 mm の小型錠剤のコアを作製することによって最終混合物から調剤される。その結果として生じる小型錠剤のコアは、およそ 11.3 mg の平均重量で 2.51 mm の厚さ及び 1.67 kp の平均硬度で圧縮され、摩損度は 0 である。

【 0 2 9 9 】

この分野における通常の技術を有する人は、異なるサイズの、異なる形の、及び異なる量のメサラミンを含む小型錠剤のコアが、この分野における通常の技術を有する人に知られている方法と同じく、ここで記述される方法に従って調剤されることを理解するだろう。

【 0 3 0 0 】

実施例 2：医薬製剤

無コートの小型錠剤のコアは実施例 1 に従って次の処方で製造された。

組成物	mg/小型錠剤	%
メサラミン、U S P	7.850	69.47
ヒトロキシプロピルセルロース、NF (Klucel EXF)	0.336	2.98
微結晶セルロース、NF (PH102)	3.028	26.80
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.085	0.75
コア重量	11.299	100.00

【 0 3 0 1 】

実施例 3：医薬製剤

無コートの小型錠剤のコアは実施例 1 に従って次の処方で製造された。

組成物	mg/小型錠剤	%
メサラミン、U S P	7.801	79.60
ヒトロキシプロピルセルロース、NF (Klucel EXF)	0.293	2.98
微結晶セルロース、NF (PH102)	1.658	16.92
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.049	0.50
コア重量	9.801	100.00

【 0 3 0 2 】

実施例 4：医薬製剤

無コートの小型錠剤のコアは実施例 1 に従って次の処方で製造された。

組成物	mg/小型錠剤	%
メサラミン、U S P	7.809	79.20
ヒトロキシプロピルセルロース、NF (Klucel EXF)	0.293	2.97
微結晶セルロース、NF (PH102)	1.659	16.83
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.099	1.00
コア重量	9.860	100.00

【 0 3 0 3 】

実施例 5 a：医薬製剤

無コートの小型錠剤のコアは実施例 1 に従って次の処方で製造された。

10

20

30

40

50

組成物	mg/小型錠剤	%
メサラミン、U S P	7.812	79.18
ヒドロキシプロピルセルロース, NF(Klucel EXF)	0.293	2.97
ラクトース一水和物, NF	1.663	16.86
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.098	0.99
コア重量	9.866	100.00

【0304】

10

実施例6：小型錠剤のコアをコーティングするための一般的な工程

以下において、実施例1から5において記述されたような、本発明に従って調剤された小型錠剤のコアをコーティングするための例となる過程を開示する。本実施例は実例の目的だけのために提供され、ここで提供される諸々の主張の範囲を制限することは意図されていない。ここで開示及び説明される方法は全て、本開示に照らすと不適当な実験方法なしに為され、遂行され得る。この分野における通常の技術を有する人にとっては、これらの主張の構想、精神、及び範囲から外れることなしに、ここで記述される方法の諸工程又は一連の諸工程において、諸々のバリエーションがこれら的方法に適用され得ることは明白であるだろう。この分野における通常の技術を有する人にとっては明白であるそのような類似の代用及び変更はすべて、付け加えられる主張の精神、範囲及び構想の内にあるとみなされる。

20

【0305】

例となるコーティング溶液は、約4.5%の固形物量を1%伴う2kgのバッチサイズに調剤される。表6-1は例となるコーティング溶液の製剤の成分を識別したものである。

表6-1：コーティング溶液製剤

材料	%w/w	重量(g)
エチルセルロース(ECN10)	約2	約40
HPMC(603)	約2	約40
クエン酸トリエチル	約0.4	約8
エタノール	約95	約1910
合計	100.00	2000.00

30

注：クエン酸トリエチルは全ポリマー量の10%である

【0306】

例となるコーティング過程は、40100抗ベアディングチップ・ノズルを備えた噴射システムのスプレーガンから1/4 JAUを使用する。例となるコーティング過程のための例となるパラメータは表6-2で特定される。

表6-2：コーティングの全パラメータ

40

パラメータ	定値
スプレー率	14-15g/min
製品温度	25-30°C
空気の体積	150cfm
パン速度	10rpm
噴霧空気	16psi

【0307】

小型錠剤のコアは25から30の範囲になるまで皿の上で予熱され、小型錠剤のコ

50

アにコーティング溶液を噴射する。望ましい溶解特性に適切な重量増加を識別するために、コーティング過程の間に特定の理論上の重量増加に応じて錠剤のサンプルを取り出す。例えば、約2.6%、約2.8%、約3.0%及び約3.2%の重量増加でサンプルを取り出す。指定された重量増加に達した後で、入り口温度を45まで上昇させ、皿の上で約30分間錠剤を乾燥させる。

【0308】

実施例7：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.836	94.52
エチルセルロース、ECN10	0.259	2.49
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EF, NF	0.259	2.49
クエン酸トリエチル	0.052	0.50
コート重量	10.406	100.00

10

【0309】

実施例8：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

20

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.836	93.77
エチルセルロース、ECN10	0.297	2.83
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EF, NF	0.297	2.83
クエン酸トリエチル	0.059	0.57
コート重量	10.489	100.00

【0310】

実施例9：医薬製剤

30

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	96.37
エチルセルロース、ECN10	0.166	1.65
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EF, NF	0.166	1.65
クエン酸トリエチル	0.033	0.33
コート重量	10.035	100.00

40

【0311】

実施例10：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	95.34
エチルセルロース、ECN10	0.215	2.12
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EF, NF	0.215	2.12
クエン酸トリエチル	0.043	0.42
コート重量	10.143	100.00

50

【0312】

実施例11：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	94.66
エチルセルロース、ECN10	0.248	2.43
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EF, NF	0.248	2.43
クエン酸トリエチル	0.049	0.48
コート重量	10.215	100.00

10

【0313】

実施例12：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	97.78
エチルセルロース、ECN10	0.100	1.01
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、NF	0.100	1.01
クエン酸トリエチル	0.020	0.20
コート重量	9.890	100.00

20

【0314】

実施例13：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	96.82
エチルセルロース、ECN10	0.144	1.44
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、NF	0.145	1.45
クエン酸トリエチル	0.029	0.29
コート重量	9.988	100.00

30

【0315】

実施例14：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.670	96.49
エチルセルロース、ECN10	0.159	1.59
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、NF	0.160	1.60
クエン酸トリエチル	0.032	0.32
コート重量	10.021	100.00

40

【0316】

実施例15：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	96.37
エチルセルロース、ECN10		1.65
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel, EF, NF		1.65
クエン酸トリエチル		0.33
コート重量	10.105	100.00

【0317】

実施例16：医薬製剤

10

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	95.34
エチルセルロース、ECN10		2.12
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel, EF, NF		2.12
クエン酸トリエチル		0.42
コート重量	10.177	100.00

【0318】

20

実施例17：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		2.43
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel, EF, NF		2.43
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.218	100.00

30

【0319】

実施例18a：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		2.43
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel, EF, NF		2.43
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.30	100.00

40

【0320】

実施例18b：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		2.92
ヒト ^{ロキシフ^{ロビ^ル}セルロース, Klucel, EF, NF}		1.94
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.30	100.00

【0321】

実施例18c：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		2.92
ヒト ^{ロキシフ^{ロビ^ル}セルロース, NF}		1.94
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.30	100.00

【0322】

実施例18d：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		1.94
ヒト ^{ロキシフ^{ロビ^ル}セルロース, Klucel, EF, NF}		2.92
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.30	100.00

【0323】

実施例18e：医薬製剤

コーティングされた小型錠剤は、実施例6に従って次の処方で製造される。

組成物	mg/小型錠剤	%
小型錠剤のコア	9.870	94.66
エチルセルロース、ECN10		1.94
ヒト ^{ロキシフ^{ロビ^ル}セルロース, NF}		2.92
クエン酸トリエチル		0.48
コート重量	10.30	100.00

【0324】

実施例19：医薬製剤

本発明に従った医薬製剤を以下の通りに調剤した。表19-1は、製剤の調剤に使用する機器の識別を示している。表19-2は、製剤を調剤するために使用される材料の供給源を示している。表19-3は、小型錠剤のコアを構成する成分を示している。本分野の技術を有する人は、表19-1及び表19-2に記載された特定の機器と材料の供給源が、この分野の通常の技術を有する人々によって本発明の実施形態を調剤するために使用され得る機器や供給源の代表的なものでしかなく、いかなる仕方でも本発明を制限することを意図していないことが理解される。

10

20

30

40

50

表 19 - 1

設備種類	作製/型番
高せん断グラニューラー	Collette 25liter
流動層乾燥機	Vector FLM3, 12liter
ミル	Comil
ミル	Vector rotary mill
V-ミキサー	PK 16 quart
錠剤プレス	Korsch XL100
コーティングパン	CompuLab, 15インチ パン

10

表 19 - 2

材料	出典
メサラミン	Farchemia
ラクトース	DMV Fonterra, Pharmatose 200M
ヒドロキシプロピルセルロース	Ashland, Klucel EXF
ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt
滅菌水	Fisher
エチルセルロース	Ashland, ECN10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	信越ファーマコート603
クエン酸トリエチル	Vertellus
エタノール	Spectrum, 190 proof
カプセルシェル	Capsugel, white 00el

20

表 19 - 3

材料	% w/w	重量(g)
メサラミン	80.0	4002.6
Pharmatose 200M(ラクトース))	17.0	849.5
Klucel(乾燥) (ヒドロキシプロピルセルロース)	2.0	100.3
Klucel(結合溶液)	1.0	約50
合計	100.0	約5002.4
結合溶液の水		769.3
追加のグラニュールの水		約400以上

30

【0325】

40

グラニュレーターに原料を適切に注入するために、20%を超える（約769.3gの水の中に約59.9gのKlucel）までヒドロキシプロピルセルロース溶液（水で割ったKlucel）を調剤した。ヒドロキシプロピルセルロース（Klucel）に水を添加し、浮遊物の原料がなくなるまで混合した。これは約1時間かかった。この1時間の間に、グラニュレーターの中で二分間メサラミンと、ラクトース（Pharmatose 200M）と、乾燥したヒドロキシプロピルセルロース（Klucel）とを混合し、最初の乾燥減量の測定を行なった。次に、グラニュレーターが運転している間に粒状化溶液を注入したが、その際インペラーの速度は毎分280回転であり、チョッパーの速度は毎分1500回転であった。添加は2.5分後に完了し、粒状化をさらに1分間続けた。粒状化は凝集性で評価され、さらに水が必要であると判定された。1分間の混合に加えて、水が三回添加された（各々の添加の後に粒

50

状化を評価した)。合計で378gの水を添加した。粒状化が凝集性のあるものであったために粒状化が完了しているように見えたが、まだ遊離してばらばらになっており、凝集体は小さく柔らかかった。粒状化されたものは排出され、500Q(正方形)のスクリーンを備えた製粉機を通過した。このスクリーンの穴はあまりに大きく、意義のある製粉作用ではなかった。これに近いサイズの使用可能なスクリーンが他になく、大きな凝集体がなかったので、この工程を乾燥に続けた。

【0326】

Vector FLM3の中で乾燥工程を実施した。入口温度は60に設定し、空気流を1分間50立方フィートに設定した。乾燥減量(LOD)がそれぞれ1%以下の値(0.57%)になるまで原料を乾燥させたが、この値は開始時のLODに類似していた。これはおよそ30分かかった。排出の際に、かなりの量の原料が乾燥機の側面及び上面に付着しているのが認められた。このことは、乾燥機の上面に付く原料の量を減少させるために、空気流を減少させることができたことを示唆している。また乾燥機の予熱は、側壁に付着した原料を最小限度にすることに役立つだろう。

【0327】

製粉工程を規定するのを助けるため、そして微粉の生成を最小限にするために、スクリーンのサイズを徐々に小さくすることで製粉を実施した。バッチ全体は、まず30メッシュを通じて手でふるいにかけられ、網の目を超える大きさの原料はすべて94R(丸型)スクリーンを備えた製粉機を通して送られた。製粉機の後、原料は30メッシュを通じて手でふるいにかけられた。大きさの超えたものは全て75Rスクリーンを備えた製粉機をとって送られた。すべての原料が再び手でふるいにかけられた。再び、大きさの超えたものは45Rスクリーンを備えた製粉機を通して送られた。原料は再び手でふるいにかけられ、大きさの超えたものは24Rスクリーンを備えた製粉機を通して送られた。原料はもう一度だけ手でふるいにかけられ、大きさの超えたものはすべて廃棄物と考えた。諸部分の全ては結合され混合された。次に結果として生じた原料は約40.3gのステアリン酸マグネシウムと混ぜ合わせ、最終混合物と考えられた。粒子のサイズ及び密度の試験を実施した。表19-4及び表19-5参照。

【0328】

表19-4：粒状化のための粒子サイズのデータ

メッシュ	残留%
30	9.55
60	27.25
80	9.77
100	7.06
120	8.03
200	21.82
パン	16.50

表19-5：粒状化のための密度データ

実施例19	
バルク密度	0.540mg/mL
タップ密度	0.765mg/mL
カ一指数*	29.4

$$\text{カ一指数} = (\text{TD}-\text{BD})/\text{TD} \times 100$$

【0329】

データが示すところによれば、混合物の内には多くの細かな原料(200及びすべて)があった。またコンテナ内の原料の理想的な流動よりも少ない流動を視覚的に観察する間

10

20

30

40

50

に、微粉の高レベルの衝突を見ることができた。原料の流動性についての一般的な見解を与えるカ一指數が20よりもかなり高い。製粉の間に多くの微粉の生成を最小限度にするために諸工程をとったにもかかわらず、微粉が生成された。回転式製粉機の使用が考えられてもよい。

【0330】

実施例20：医薬製剤

実施例10の手順にしたがって実施例20の医薬製剤を調剤したが、変更点は以下の通りである。空練りが2分間行われたが、その際インペラーの速度は毎分280回転であり、チョッパーの速度は毎分1500回転であった。粒状化溶液約697gの全部が、毎分280回転のインペラー及び毎分1500回転のチョッパーを合計で4分間使用することによって混合中に添加された。次にチョッパーの速度を毎分3000回転に上げ、混合をさらに1分間続けた。グラニュレーターの側面と底面は廃棄され、次に、毎分280回転のインペラー及び毎分1500回転のチョッパーを2分間使用して混合を続ける間に、約374mLの水を添加した。チョッパーの速度を上げることは必要ない可能性がある。また、粒状化が完了した後で、原料が少し過度に粒状化している（過度に凝集している）と判定された。この結果はおそらく、チョッパーの速度を上げたこと若しくは添加された水の量を増やしたこと、又はその両方の組み合わせが原因であった。しかしながら原料はなお受容可能であり、乾燥工程まで手順を続けた。

【0331】

原料を添加する前に乾燥機を約60まで予熱し、空気流を1分間約50立方フィートから1分間約35立方フィートまで減らした。1%以下の乾燥減量に達するために必要とされる乾燥時間は一貫しており、約30分であった。次に、結果として生じたグラニュールは30メッシュを通って手でふるいにかけた。大きさの超えたものは30メッシュ(585g)又は20メッシュ(2604g)スクリーンを備えた回転式製粉機を通って送られた。製粉されたグラニュールと一緒に混合し、次に約47.6gのステアリン酸マグネシウムと混ぜ合わせた。混合物の粒子サイズと密度が分析された。

【0332】

表20-1：粒子サイズの分布

メッシュ	残留%
30	22.41
60	43.26
80	7.67
100	4.28
120	5.08
200	8.67
パン	9.06

【0333】

表20-2：粒状化のための密度データ

	実施例20
バルク密度	0.535mg/mL
タップ密度	0.685mg/mL
カ一指數	21.9

【0334】

コンテナ内を視覚的に評価する間に、当該バッチがかなり流動し、錠剤圧縮工程において使用された。Korsch XL 100錠剤成形機に、各々の2.25mmの先端が6つ付いた多先端パンチを6セット取り付けた。各々の小型錠剤のコアの標的薬物負荷は約7.8mg

10

20

30

40

50

のメサラミンである。プレスの速度を毎分 70 回転に設定し、重量と硬度が規格値になるまで設定を調整した。このセットアップ期間は短い運転時間、おおよそ 10 分かかり、次に使用可能な原料が集められた。5 kg のバッチ全体を完了するために 2 時間必要とした。運転中、設定には何も変更を加えず、錠剤は規格値内にとどまった。次に製造工程はコーティングを続けた。

【 0 3 3 5 】

約 4 . 5 % の固体物量を 1 % 伴う 2 kg のバッチサイズにコーティング溶液を調剤した。表 20 - 3 はコーティング溶液の製剤成分を表記したものである。

【 0 3 3 6 】

表 20 - 3 : コーティング溶液の製剤

10

原料	% w/w	重量(g)
エチルセルロース(ECN10)	2.05	40.91
HPMC(603)	2.05	40.92
クエン酸トリエチル	0.41	8.23
エタノール	95.50	1910.0
合計	100.00	2000.06

注：クエン酸トリエチルは全ポリマー量の 10 % である

【 0 3 3 7 】

20

コーティング過程は 40100 抗ペアディングチップ・ノズルを備えた噴射システムのスプレーガンから 1 / 4 JAU を使用した。コーティング過程のパラメータを表 20 - 4 に表示している。

【 0 3 3 8 】

表 20 - 4 : コーティングの全パラメータ

30

パラメータ	定値
スプレー率	約 13.7 から 約 14.5 g/min
製品温度	約 25°C から 約 30°C
空気体積	約 147 から 約 151 cfm
パン速度	約 10 rpm
噴霧空気	約 16 から 約 17 psi

【 0 3 3 9 】

約 25 から 約 30 の温度になるまで小型錠剤のコアを皿の上で予熱し、小型錠剤のコアにコーティング溶液を噴射した。固着した錠剤はなく、スプレーの先端にペアディングはなかった。望ましい溶解特性に適切な重量増加を識別するために、コーティング工程の間に特定の理論上の重量増加に応じて錠剤のサンプルを取り出した。約 2 . 6 %、約 2 . 8 %、約 3 . 0 % 及び 約 3 . 2 % の重量増加でサンプルを取り出した。重量増加が約 3 . 4 % になった後で、その工程は完了したと考えた。その時点で、入口温度は 45 まで上げられ、皿の上で約 30 分間錠剤を乾燥した。表 20 - 5 は、理論上の重量増加と、それに続いて算出した実際の重量増加を記載している。コーティング実行中の全体の効率は 77 % と算出された。

40

【 0 3 4 0 】

表 20 - 5 : 理論上及び実際のコーティング重量増加

理論重量増加 (%)	実際の重量増加 (%)
2.6	1.99
2.8	2.20
3.0	2.43
3.2	2.77
3.4	2.62*

* この重量は、このサンプルが曝された乾燥工程が原因で、前の値より低くなっている。
この値も全体効率を算出するために使用した。

10

【0341】

これらの重量増加サンプル全てと無コートの小型錠剤のコアを溶解試験した。各々のサンプルにつき 64錠の錠剤でサイズ 00LL のカプセルシェルを満たした。メサラミンのカプセルの放出を拡張するために U S P のモノグラフに従って、コーティングされた小型錠剤で満たされたカプセルを 8 時間試験した (37°, pH 7.5、リン酸塩媒体、パドル装置、毎分 100 回転) が、同じ方法を使用して無コートコアを 1 時間だけ試験した。作成された溶解特性は図 1 に示されている。溶解データが示すところによれば、無コートのコアは自然状態では即時放出である。

【0342】

実施例 19 に従って種々のコーティングされた小型錠剤で構成されるカプセルを調剤したが、各々のカプセルは 64錠の小型錠剤（つまり全部で約 500mg のメサラミン）を含んでいた。これらのカプセルは、サンプルがメサラミンのカプセルの放出を拡張するために U S P のモノグラフに従って 8 時間受けた溶解試験を受けた (37°, pH 7.5、リン酸塩媒体、パドル装置、毎分 100 回転)。作成した溶解特性を図 2 に示している。これらのデータが証明するところによれば、取り上げられた重量増加のサンプルは全て U S P の要求（黒い点線の内側）に合致している。またデータが示すところでは、さらなるコーティングの重量が加わるにつれて、想定通り溶解特性の割合が減少した。結果に依拠すれば、3.0% という標的の理論上の重量増加が優れた実施形態であることが示された。

20

【0343】

30

実施例 21：医薬製剤

実施例 20 の順序に従って実施例 21 の医薬製剤を調剤したが、以下のような変更点があった。粒状化工程は毎分 1500 回転という速度のチョッパーを用い、およそ 350mL の追加の水を粒状化混合物に添加し、湿性粒状化の製粉のために回転式製粉機を使用し、約 3.0% という理論上の重量増加になるまで無コートの小型錠剤をコーティングした。粒状化されたものの成分は下記の表 21-1 に示している。

【0344】

表 21-1

原料	%w/w	重量(g)
メサラミン	80.0	4001
Pharmatose 200M (ラクトース)	17.0	850.9
Klucel (乾燥) (ヒトロキシプロピルセルロース)	2.0	100.3
Klucel (結合溶液)	1.0	約 50
合計	100.0	約 5002.2

40

【0345】

実施例 19 に従って、本バッチのための粒状化手順を実施したが、以下のような変更点があった。乾燥混合工程は、毎分 280 回転の速度のインペラー及び毎分 1500 回転の

50

速度のチョッパーを使って約2分間行われ、毎分280回転の速度のインペラーより及び毎分1500回転の速度のチョッパーを使って合計5分間混合が行なわれる間におおよそ68.9gの粒状化溶液を添加した。グラニュレーターの側面は廃棄され、次に、毎分280回転の速度のインペラーより及び毎分1500回転の速度のチョッパーで5分間混合を続ける間に約350mLの水を添加した。グラニュレーターの側面と底面を廃棄し、次に粒状化されたものをさらに1分間混合した。結果として生じた湿性の原料は、8メッシュスクリーンを備えた回転式製粉機を通過した。スクリーンを通過しなかった原料は全て、次に8メッシュスクリーンを通して手でふるいにかけた。乾燥過程は実施例19と同じ方法で行なった。約60まで乾燥器を予熱し、1分間に約35立方フィートの空気量であった。1%以下の乾燥減量に達するために必要な時間は約30分であった。結果として生じた乾燥グラニュールは、30メッシュを通って手でふるいにかけられた。大きさの超えたものは全て20メッシュスクリーンを備えた回転式製粉機を通って送られた。次にグラニュールを全て約47.9gのステアリン酸マグネシウムと結合させて混ぜ合わせた。結果として生じた混合物の粒子サイズと密度を分析し、それぞれ表21-2及び表21-3に示している。

【0346】

表21-2：粒子サイズ

メッシュ	残留%
30	15.60
60	37.51
80	9.38
100	7.85
120	4.59
200	14.58
パン	10.5

10

20

【0347】

表21-3：密度データ

	実施例21
バルク密度	0.561mg/mL
タップ密度	0.728mg/mL
カ一指数	22.9

30

【0348】

サンプル21の粒子サイズ特性は実施例19及び実施例20の粒子サイズ特性の中間であり、コンテナ内を視覚的に評価する間にかなりの流動特性を示した。本実施例に従って調剤された粒状化されたものは、実施例20で使用されたのと同じ手順に従って小型錠剤に圧縮された。各々の小型錠剤のコアの標的薬物負荷は、約7.8mgのメサラミンである。

40

【0349】

結果として、約3%の重量増加を示すコーティングされた小型錠剤を作製するために、実施例20で記述した工程を用いて生じた小型錠剤をコーティングした。標的重量増加が約3.0%に達するとすぐに、入り口温度を45に上げ、結果として生じた小型錠剤を約30分乾燥する。乾燥するとすぐに、コーティングされた小型錠剤の実際の重量増加が約2.6%であり、コーティング効率は約87%と測定された。次に小型錠剤のサンプルをカプセル封入し（各々のカプセルは64錠の小型錠剤（全部で約500mgのメサラミン）を含む）、実施例20で記述された方法に従って溶解試験した。作成した溶解特性は図3に示される。

50

【0350】

実施例22：医薬製剤

以下の変更点を除いて、実施例20の手順に従って実施例22の医薬製剤を調剤した。粒状化されたものの混合物は、毎分約290回転の速度のインペラーより及び毎分約1760回転の速度のチョッパーを使用することによって2分間乾燥混合し、毎分約280回転の速度のインペラーより及び毎分約1760回転の速度のチョッパーを使用することによって合計約5分間混合を続ける間、約690gの粒状化溶液を混合物に添加した。グラニュレーターの側面及び底面は廃棄され、毎分約290回転の速度のインペラーより及び毎分約1760回転の速度のチョッパーを使用することによって約2分間混合を続ける間に、約390.7gの水を添加した。次に結果として生じた湿性の粒状化素材は、8メッシュスクリーンを備えた回転式製粉機を通過した。乾燥過程を実施する前に、60まで乾燥機を予熱し、1分間約35立方フィートに空気流を設定し、約1%以下の乾燥減量になるまで原料を乾燥した。

【0351】

結果として生じた乾燥粒状化原料を、30メッシュを通り手でふるいにかけた。大きさの超えたものは全て20メッシュスクリーンを備えた回転式製粉機を通り送られ、次に20メッシュを通り手でふるいにかけた。手でふるいにかけたものよりも大きなサイズのものは全て、製粉機を通り送り返され、この工程は全ての原料が20メッシュを通過するまで繰り返された。結果として生じたグラニュールは、ステアリン酸マグネシウムと結合され混ぜ合わせられた。結果として生じた混合物の粒子サイズと密度が分析され、そのデータはそれぞれ表22-1及び表22-2に示されている。

【0352】

表22-1：粒子サイズ

メッシュ	残留%
30	約29
60	約40
80	約8
100	約5
120	約5
200	約10
パン	約4

【0353】

表22-2：密度データ

	実施例22
バルク密度	0.543
タップ密度	0.692
カ一指数	21.5

【0354】

実施例20における手順に従って、グラニュールを圧縮して小型錠剤にすることを実施した。各々の小型錠剤のコアの標的薬物負荷は約7.8gのメサラミンである。

【0355】

実施例20における手順に従って、小型錠剤のコーティングを実施した。コーティング時の小型錠剤の実際の重量は約2.2%であり、約73%のコーティング効率であった。コーティングされた小型錠剤はカプセル封入され（各々のカプセルは64錠の小型錠剤（全部で約500mgのメサラミン）を含む）、実施例20で記述された手順に従って溶解を試験し、作成された溶解特性は図4に示される。

10

20

30

40

50

【0356】

64個のタブレットをホワイト00ELカプセルシェルの中に配置することによって、残りのコーティングされた小型錠剤をカプセル封入した。次に、詰められた50個のカプセルは100立法センチメートルの高密度ポリエチレンボトルの中に配置されて熱溶着され、全部で61本のボトルを包装した。

【0357】実施例23：薬物動態のトップライン結果概要

満腹時の健康な成人ボランティアへの1000mgの服用量に続く処置A及び処置Bに関する、比較の、無作為化された、一回投与の、二方向クロスオーバー生物学的利用能の研究

10

【0358】目的

第一の目的は、満腹時の1000mgの服用量に続く処置A及び処置Bに関する、一回投与の相対的な生物学的利用能を評価することであった。

【0359】処置の詳細試験処置

処置A = 実施例21で記述された成分を有する、500mgのメサラミンの放出が制御されたカプセル

20

参照処置

処置B = Shire US Manufacturing, Inc., (Pentasa(登録商標)) 500mgのメサラミンの放出が制御されたカプセル

Pentasa(登録商標) (メサラミン) 500mgの放出が制御されたカプセル

Shire US, Incによる製造

区分番号: A74595A

有効期日: 03/2015

【0360】研究の概要及び方法

これは、非盲検の無作為化された、二方向クロスオーバーの、2連続の、比較の、満腹時における生物学的利用能の研究であった。処置と処置の間の洗い出し期間は7日であった。

30

【0361】

24人の非喫煙の健康な成人の男性及び女性の被験者を登録した。

【0362】

薬物投与の少なくとも10時間前から36時間後の採血まで被験者を室内に入れた。被験者は48、60、72時間後の採血のために戻ることになった。

【0363】

被験者は無作為化スケジュールに従って各々の処置に一度、薬物投与された。標準的な高脂肪の朝食を摂取してから30分後の朝時間0に、単一の1000mgの経口服用量($2 \times 500\text{mg}$ のカプセル)を240mgの水とともに投与した。

40

【0364】

表23-1：処置の順序

処置の順序	期間1	期間2
1 (n=12)	処置A	処置B
2 (n=12)	処置B	処置A

【0365】

メサラミンの血漿濃度を評価するための連続的な血液サンプル($1 \times 3\text{ml}$)を、投与前(0時)及び次の時間: 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3

50

.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、12、14、16、20、24、36、48、60、及び72時間の投与後に、K2EDTAを含む採血管に採血した。

【0366】

正確さ、精密さ、直線性、鋭敏性及び特殊性に関して確証されたLC/MS/MS方法を使用することによって、メサラミンの血漿濃度をCelerion (Lincoln, NE)で測定した。メサラミンの分析に使用された分析範囲は、3.00-1000 ng/mLであった。

【0367】

PhAST (登録商標) 2.3-001を使用することによって、以下の表に上げられている薬物動態(PK)のパラメータを個々の血漿濃度-時間のデータから計算した。

【0368】

各種の略記は下記のように定義される。

AUC _{0-t} (ng · h/mL)	時間0から最終の測定可能濃度 (C_{last})までの、血漿濃度対時間曲線下で、線形台形法によって算出される領域
AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	時間0から無限までの、血漿濃度対時間曲線下の領域。AUC _{0-t} と、消失速度定数に対する最終測定可能血漿濃度の割合 (C_{last}/k_{el})を加える。
AUC _{t1-t2} (ng · h/mL)	投与後時間 t_1 から時間 t_2 までの、血漿濃度対時間曲線下で、線形台形法によって算出される領域で、 t_1 及び t_2 は計算される期間の開始点及び終点である。
AUC _{0-t} /AUC _{0-inf}	AUC _{0-inf} に対するAUC _{0-t} の割合
C _{max} (ng · h/mL)	特定の時間に測定された最大血漿濃度
t _{max} (h)	測定した最大血漿濃度の時間。もし1時点を超えて最大値があるときは、t _{max} は第1の時点として定義される。
k _{el} (h ⁻¹)	血漿濃度対時間曲線の片対数グラフから算出される明白な
t _{1/2} (h)	0.693/k _{el} として算出された明白な第一次終点の半減期
MTT (h)	AUMC _{0-inf} /AUC _{0-inf} で算出される、区画に入る時間が出る時間までの分子の平均移送時間。AUMC _{0-inf} は、推定0から無限までの濃度-時間曲線の第一時間における領域とした。

【0369】

C_{max}の後で3以上のデータ点を使用することによってK_{el}の測定の線形回帰を実施した。K_{el}は、最終排出相が明白でない場合、又はR²の値が0.8以下の場合、与えられなかった。K_{el}の区間が与えられなかった場合では、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}、及びt_{1/2}の値は与えられなかった。

【0370】

統計計画

分散の分析

自然対数化したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及びC_{max}並びに部分的AUCsに基づいて、分散の分析(ANOVA)を実施する。ANOVAのモデルは、順序、処方及び期間を固定因子として含み、順序内にある被験者をランダム因子として含む。10%の有意性のレベルで、順序内にある被験者を使用することによって誤差項として順序を試験した。各々のANOVAは最小二乗平均(LSM)の計算、製剤LSM間の差異、及びこの差異と関係付けられた標準誤差を含む。上述の統計分析は、SAS(登録商標)Version 6.12においてPROC GLMの手順を使用することによってなされた。

10

20

30

40

50

【0371】

比率及び信頼区間

自然対数化した AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} 並びに部分的 $AUCs$ に基づく分析から、製剤 L S M 間の差異の幕乗を使用することによって、L S M の比率を計算した。これらの比率は、参照製剤に相関的なパーセンテージとして表示した。

【0372】

生物学的同等性に関する二つの片側試験と一致して、比率の 90 % の信頼区間 (CIs) は、自然対数化した AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} 並びに部分的 $AUCs$ に基づく分析から結果する製剤 L S M 間の差異のために得られた CIs の幕乗から導出された。CIs は参照製剤に相関的なパーセンテージとして表示した。

10

【0373】

主要終点は、自然対数化した PK パラメータである AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} に基づく、参照製剤への試験分析から導出された L S M の比率の 90 % の CIs であった。探査終点は、自然対数化された部分的な $AUCs$ に基づく、参照製剤への試験分析から導出された L S M の比率の 90 % の CIs であった。

【0374】

結果

24人の非喫煙の健康な成人の被験者が薬物投与され、23人の被験者が研究を完了させ、各々の処置に対してメサラミンの評価可能なPKデータをもった。被験者20は個人的な理由のために期間1と期間2の間に研究を離脱した。

20

【0375】

処置 A 及び B に従った血漿メサラミンの平均濃度-時間の詳細は、図 5 に提示されている。

【0376】

単一の 1000 mg の経口服用量 ($2 \times 500 \text{ mg}$ のカプセル) に続いて、メサラミンの血漿濃度の露出の平均ピーク及び範囲に関しては、500 mg のメサラミンの放出が制御されたカプセルによる処置 B と比較すると、処置 A は比較することができなかった。

【0377】

薬物投与の後、迅速にメサラミンを吸収した。中央ピーク血漿濃度には、処置 A 及び処置 B の投与後、それぞれおおよそ 6 及び 4 時間で達した。平均メサラミン濃度は他指數関数的な仕方で低下し、ほとんどの被験者において投与後 14 時間まで定量下限 (LLQ) より上にとどまった。

30

【0378】

各々の処置におけるメサラミンの PK パラメータはすべて表 23-2 及び表 23-3 に要約されている。

【0379】

表 23-2：処置 A 及び B の投与に続く血漿メサラミンの薬物動態パラメータの要約

薬物動態 パラメータ	処置 A (N=23)	処置 B (N=23)
相乗平均(相乗CV%)		
$AUC_{0-t}(\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL})$	11132 (139)	578 (118)
$AUC_{0-inf}(\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL})$	13741 (118) (N = 15)	557 (193) (N = 8)
$C_{max}(\text{ng}/\text{mL})$	4901 (207)	155 (130)
メディアン(最小-最大)		
$t_{max}(\text{hr})$	6.00 (2.00 - 9.00)	4.00 (2.00 - 20.00)
算術平均±SD		
$t_{1/2}(\text{hr})$	3.60 ± 3.44 (N = 15)	8.61 ± 8.53 (N = 8)
$AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}(\%)$	99.7 ± 0.647 (N = 15)	93.2 ± 3.49 (N = 8)

40

50

【0380】

表23-3：処置A及びBの投与に続く血漿メサラミンの薬物動態パラメータの要約

薬物動態 パラメータ	処置A (N=23)	処置B (N=23)
相乗平均(相乗CV%)		
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	0.118 (243)*	0.228 (199)*
AUC ₀₋₂ (ng·h/mL) (N = 17)	9.34 (904)	10.2 (169) (N = 21)
AUC ₀₋₄ (ng·h/mL) (N = 22)	411 (2916)	94.0 (153)
AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	4321 (400)	197 (140)
AUC ₀₋₇ (ng·h/mL)	7081 (272)	221 (133)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	11089 (140)	487 (104)
AUC ₁₋₅ (ng·h/mL)	4321 (400)	197 (141)
AUC ₂₋₄ (ng·h/mL) (N = 22)	390 (3058)	81.4 (164)
AUC ₄₋₁₁ (ng·h/mL)	8550 (131)	346 (222)
AUC ₆₋₇ (ng·h/mL)	1632 (275)	16.6 (127) (N = 22)
AUC ₆₋₁₂ (ng·h/mL)	3635 (176)	84.1 (234) (N = 22)
AUC ₆₋₂₄ (ng·h/mL)	3957 (147)	151 (310) (N = 22)
AUC ₁₂₋₂₄ (ng·h/mL) (N = 19)	68.4 (145)	74.8 (325)
算術平均 ± SD		
MTT	6.28 ± 2.31 (N = 15)	11.6 ± 7.18 (N = 8)

*算術平均及びCV

【0381】

全体的にみれば、分析評価のLLQ (3.00 ng/mL) は2%以下のメサラミン平均C_{max}を示した。一般的に、血漿中のメサラミンを特徴づけるために使用されたサンプリングスケジュールは、両方の製剤にわたるAUC_{0-t}からAUC_{0-inf}の平均比率が93%より大きなものであったため、健全なものであるようである。メサラミン濃度-時間のデータの視覚的精査に基づくと、処置Aを投与された8人の被験者及び処置Bを投与された15人の被験者はそれらのデータの終わりに排出相の内にあるように見えなかった。従って、PKパラメータであるAUC_{0-inf}、AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}、t_{1/2}及びK_eを評価することができず、これらの被験者の欠損を被った。それゆえこれらの結果は、多くの被験者の排出特性はうまく特徴づけられなかつたと考えて、慎重に解釈されるべきである。

【0382】

単一の1000mgの経口服用量(2×500mgのカプセル)のメサラミンの、放出制御されたカプセルの後、メサラミンへの幾何平均ピークの露出に関して、処置Aは処置Bに対しかなりの程度高く、C_{max}の値はそれぞれ4901及び155ng/mLであった。メサラミンへの露出の相乗平均範囲は、ピーク露出とともに、また11132及び578(n g)(h)/mL(AUC_{0-t})、並びに13741及び557(n g)(h)/mL(AUC_{0-inf})という観察された値とともに見られる傾向と類似の傾向を示した。患者間の変動性は極めて高く、その範囲は118から207%であった。

【0383】

メサラミンの見かけ上の平均排出半減期(t_{1/2})は、両方の製剤の投与の後では同等であるようには見えず、その範囲は健康な被験者において3.60時間と8.61時間との間である。処置Bの半減期は一般に、処置Aの半減期よりも長いように見えた。排出半減期が多くの被験者で評価されることができなかつたということは注視すべきである。それゆえ結果は慎重に解釈されるべきである。この研究において観察されたt_{1/2}は、おそら

10

20

30

40

50

く適正な排出 $t_{1/2}$ を表さない。処置 B の経口投与に続くメサラミンの適正な排出は、消化管の至るところでメサラミンが連続的に放出され吸収されるので、測定されることができない。

【 0 3 8 4 】

メサラミンの AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び部分的 $AUCs$ の統計的比較の結果を表 23-4 及び表 23-5 に示す。

【 0 3 8 5 】

表 23-4：血漿メサラミンの薬物動態パラメーターである AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} の統計的比較の要約：処置 B と対比した処置 A（主要分析）

<u>血漿中のメサラミン</u> (N = 23)					
PK パラメータ	LSM (A)	LSM (B)	LSM 比率	90% CI	被験者間 CV (%)
AUC_{0-t}	11014.369	577.075	1908.7	1144.1 – 3184.2	132.7
$AUC_{0-\infty}$	14127.747 (N = 15)	315.238 (N = 8)	4481.6	1851.0 – 10850.9	76.3
C_{max}	4836.6456	154.4538	3131.5	1615.3 – 6070.6	211.3

最終排出相を多くの被験者で評価することができなかった ($AUC_{0-\infty}$ を計算することができなかった)、それゆえ AUC の結果に大きな差異が生じた。

【 0 3 8 6 】

表 23-5：血漿メサラミンの薬物動態パラメータ-部分的 $AUCs$ の統計的比較の要約：処置 B と対比した処置 A（探査分析）

<u>血漿中のメサラミン</u> (N = 23)					
PK パラメータ	LSM (A)	LSM (B)	LSM 比率	90% CI	被験者間 CV (%)
AUC_{0-2}	8.34193 (N = 17)	10.30732 (N = 21)	80.9	24.2 – 270.8	740.2
AUC_{0-4}	375.6703 (N = 22)	94.3423	398.2	123.3 – 1285.5	1263.6
AUC_{0-6}	4244.513	198.608	2137.1	914.2 – 4996.1	392.0
AUC_{0-7}	6954.390	222.327	3128.0	1467.2 – 6669.0	286.8
AUC_{0-24}	10972.770	486.738	2254.3	1368.7 – 3713.0	127.5
AUC_{1-6}	4244.461	198.315	2140.3	915.3 – 5004.4	392.3
AUC_{2-4}	358.7940 (N = 22)	81.8174	438.5	133.6 – 1439.1	1357.8
AUC_{4-6}	8415.6907	346.8177	2426.5	1367.2 – 4306.5	160.7
AUC_{6-7}	1585.4435	17.4055 (N = 22)	9108.9	4544.2 – 18258.9	223.1
AUC_{6-12}	3560.1871	86.4223 (N = 22)	4119.5	2121.5 – 7999.3	202.4
AUC_{6-24}	3888.5610	155.0560 (N = 22)	2507.8	1261.4 – 4985.9	217.6
AUC_{12-24}	68.7374	68.7947 (N = 19)	99.9	39.7 – 251.4	365.7

【 0 3 8 7 】

血漿中のメサラミンの参照製剤への試験の、自然対数化された PK パラメータである A

10

20

30

40

50

AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 及び部分的AUCsの分析から導出されたLSMの比率の90%CIは、80-125%の内にはなかった。これらの結果に基づくと、処置A及び処置Bは満腹時で生物学的同等ではない。

【0388】

安全性

有害事象

研究の間中ずっと解決まで有害事象(AEs)を監視した。重大さ、深刻さ、結果、作用、頻度、処置との関係等の点から有害事象を記述した。

【0389】

全体的にみれば、全部で18のAEsが6人の被験者(研究対象集団の25%を超える)によって経験された。PIによって判断されたように、4つのAEsは処置Aに関連している可能性があると考えられ(期間1における被験者2及び23、並びに期間2における被験者8)、4つのAEsは処置Bに関連している可能性があると考えられた(期間2における被験者6及び23、並びに期間1における被験者8)。研究の処置に関連している可能性があると考えら得たAEsは全て重大さにおいて軽度であった。

10

【0390】

議論及び結論

- ・処置Aへの露出のピークと全範囲は処置Aで観察されたよりもかなり高かった。

- ・両方のメサラミン製剤の露出のピークと全範囲は互いに比較できず、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び部分的AUCsのLSMsの90%CIsは、80-125%の範囲内に含まれなかつた。

20

- ・メサラミン濃度のピークには、処置A及び処置Bの薬物投与の後で、それぞれ3.60及び8.61時間の半減期とともに、6及び4時間後に達した。

- ・メサラミン濃度-時間データの視覚的精査に基づくと、処置Aを投与された8人の被験者及び処置Bを投与された15人の被験者は、データの最後で排出相にあるようには見えなかつた。従って、PKパラメータである AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t}/AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$ 及び K_{el} を評価することはできず、これらの被験者の欠損を被つた。それゆえ、これらの結果は、多くの被験者の排出特性はうまく特徴づけられなかつたと考えて、慎重に解釈されるべきである。

【0391】

30

実施例24：併用処置

概要及びプロトコール

現行の経口メサラミン療法に加えられたときにブデソニドMMXの増分利益を確立するために、ブデソニドMMX 9mg錠剤(「ブデソニドの放出が拡張された錠剤(9mg)」はUceri(登録商標)としても知られている)の、無作為化された、二重盲検の、プラセボ対照のフェーズ3b臨床研究は、軽度又は中等の活発な潰瘍性大腸炎(UC)を持ち、ここで記述される固形剤(たとえば処置B)のような背景経口メサラミン(5-ASA)治療に関して適切に制御されていない患者において行われる。

【0392】

40

このフェーズ3bの研究は、ここで記述されるような(たとえば処置B)現行の5-ASA処置レジメンを使用し続けており、8週間にわたりて一日に一度ブデソニドMMX 9mg又は偽薬投与を加える、軽度又は中等の活発な潰瘍性大腸炎を持った患者を評価する。およそ500人の患者が登録されるが、各処置の部門に250人である。患者は、無作為化前の最低6週間、経口の5-ASAの治療量(この研究では、一日2.4g以上のメサラミン、又はもう一つの承認された5-ASAと定義される)(「背景治療」)を受けてきており、背景治療にもかかわらず、活発な軽度から中等のUC(1以上の粘膜外見スコアを伴い、UCDAIスコアが4以上10以下)の兆候及び症状を提示している。研究は56日(8週間)にわたって二つの処置集団を比較する。患者は、研究の間中ずっと、経口5-ASAの同一の調剤薬及び薬量強度を受け続ける。適格な患者が、次の二つの処置の部門の内の一つに無作為化される。一つ目はブデソニドMMX 9g(一錠)

50

で、二つ目はプラセボ（ブデソニドMMX 9 mg 錠剤とは区別がつかない錠剤）である。割り当てられた研究薬物は毎朝朝食後に摂取される。診療センターへの6度の訪問が予定される。1度は検診で、4度は二重盲検処置期間（1日目、14日目、28日目、及び56日目）で、1度は56日目の訪問後28日（4週間）の安全追跡訪問である。検診及び5度目の訪問の際に、患者は、内視検査法手順の間に視覚化された、最も激しく冒された結腸の（複数）患部から撮られた1枚の写真及び3枚の粘膜生検とともに、軟性S状結腸鏡検査（臨床的に示せば、又は大腸内視鏡検査）を受けることが要求される。第56日目以前に研究から早期に離脱する患者は、最終評価が行われるために、可能な限り早く研究センターを訪問することが要求される。

【0393】

10

研究の主要終点は8週間目の緩解期であり、1以下又は1に等しい潰瘍性大腸炎指数（U C D A I）スコア、また0スコア直腸出血、排便回数及び粘膜外見して定義される。9 mg のブデソニドMMXと、ここで記述されたような（例えば処置B）メサラミンを含む固形剤との組み合わせを受けた患者は、プラセボを受けた患者よりも高い確率でUCの緩解期を経験するだろう。

【0394】

9 mg のブデソニドを含み次のような成分を有する錠剤が調剤された。各々の錠剤の重量は約330 mg であり、米国特許出願公開第2012-0021052A1で記述されている手順を使用することによって調剤されることができ、これは参照によって全趣旨が組み込まれる。

20

【0395】

錠剤

組成物	mg／錠剤
ブデソニド	9.0
ステアリン酸（親油性基質形成剤）	10.0
レシチン（両親和性基質形成剤）	10.0
微結晶セルロース	156.0
ヒドロキシプロピルセルロース	60.0
ラクトース一水和物	50.0
水和したコロイダルシリカ	2.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0

コーティング材料

Eudragit L100（メタクリル共重合体、タイプA）	8.0
Eudragit S100（メタクリル共重合体、タイプB）	8.0
タルク	7.9
二酸化チタン	4.5
クエン酸トリエチル	1.6
アルコール	q.s.

30

40

それぞれ約330mgのコーティングされた錠剤が得られた。

【0396】

放出が拡張されたブデソニド錠剤の成分（6 mg）

6 mg のブデソニドを含み次のような成分を有する錠剤を、それぞれ約330 mg の重量をもつように調剤した。

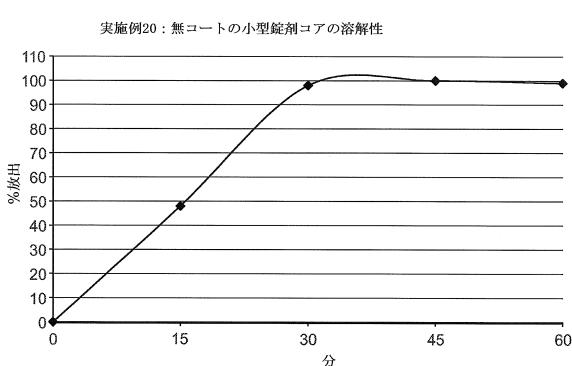
【0397】

錠剤
コーティング 材料

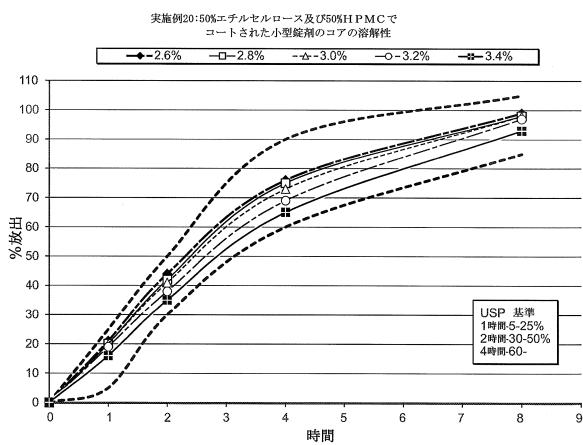
組成物	mg／錠剤
ブデソニド	6.0
ステアリン酸（親油性基質形成剤）	10.0
レシチン（両親和性基質形成剤）	10.0
微結晶セルロース	156.0
ヒドロキシプロピルセルロース	60.0
ラクトース一水和物	53.0
二酸化ケイ素	2.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0

組成物	mg／錠剤
Eudragit L100(アクリル及びメタクリル共重合体)	8.0
Eudragit S100(アクリル及びメタクリル共重合体)	8.0
タルク	7.9
二酸化チタン	4.5
クエン酸トリエチル	1.6
アルコール	q.s.

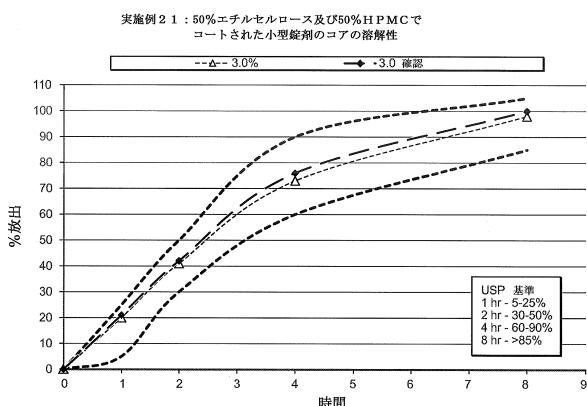
【図1】



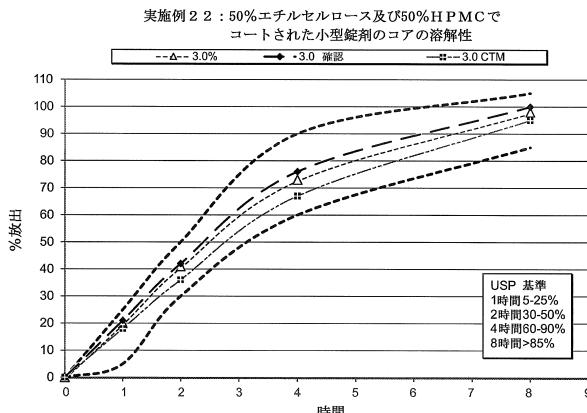
【図2】



【図3】



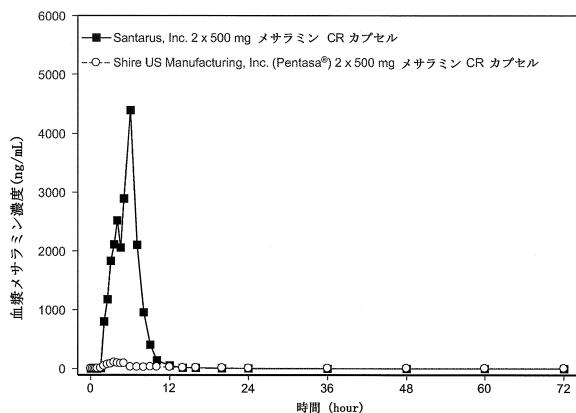
【図4】



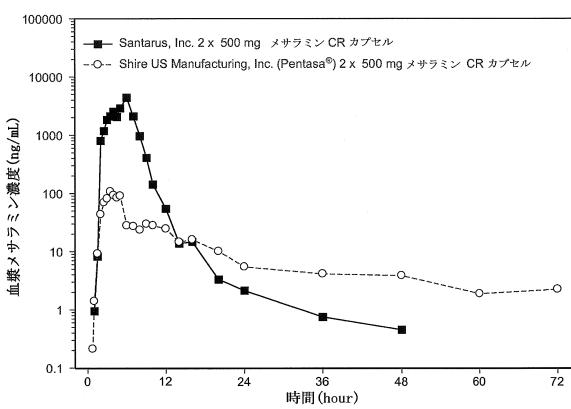
10

20

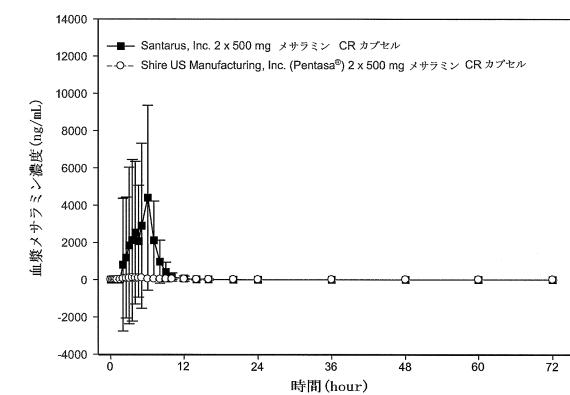
【図5a】



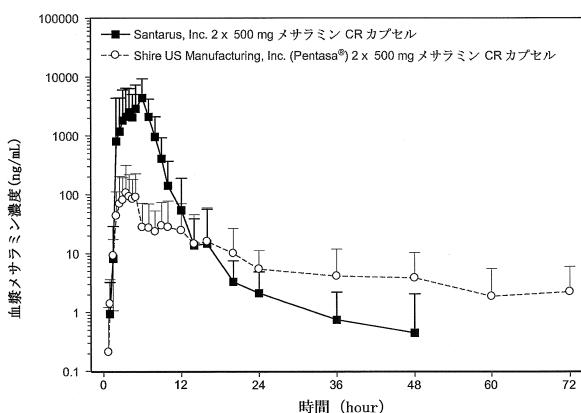
【図5c】



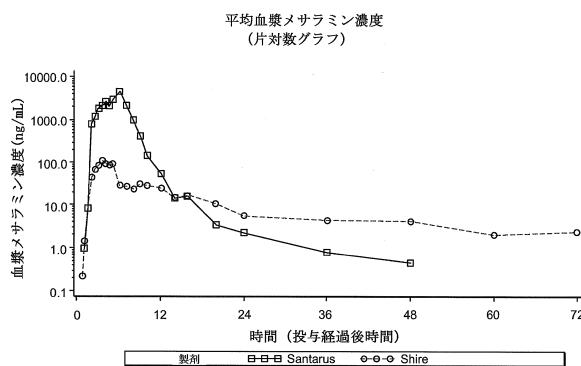
【図5b】



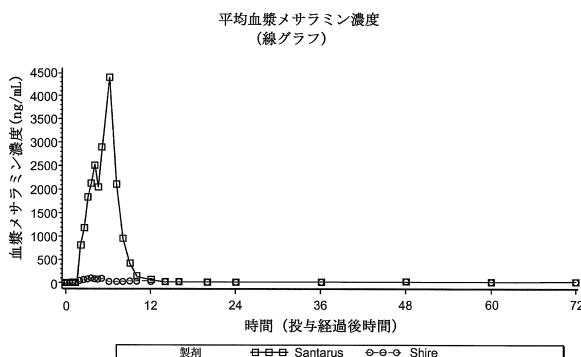
【図5d】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 121

- (72)発明者 クレッグ マイケル ボウ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024, エンシニータス, サマーヒル コート 809
- (72)発明者 ジョーン クリストファー カーター
カナダ オンタリオ エル4ピー 3シー8, ケスウィック, ザ クイーンズウェイ エヌ. アールアール1 262
- (72)発明者 ダナ エレーン モーゼソン
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19401, ヘイバータウン, イースト パーク ロード 4, アパートメント 2
- (72)発明者 ステファン ポール レヴィン
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19403, ノリストウン, ジョセフ ストリート 432

合議体

審判長 村上 駒見高
審判官 前田 佳与子
審判官 浅野 美奈

- (56)参考文献 特開平4-224517(JP, A)
特表2005-504052(JP, A)
特表2005-503399(JP, A)
特表2012-504658(JP, A)
特表2010-529197(JP, A)
米国特許出願公開第2009/17110(US, A1)
特表2007-515456(JP, A)
特表2007-504212(JP, A)
特表2009-524698(JP, A)
国際公開第2010/96814(WO, A1)
国際公開第2011/140106(WO, A1)
特表2011-516611(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/33/44, 9/00-9/72, 47/00-47/48
BIOSIS / WPIIDS / MEDLINE / EMBASE / CAPplus (STN)
JMEDPlus / JST7580 / JSTPlus (JDream3)