(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5966202号
(P5966202)

(45)発行日　平成28年8月10日(2016.8.10)　(24)登録日　平成28年7月15日(2016.7.15)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 38/46	(2006.01)	A61K	37/54
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 9/48	(2006.01)	A61K	9/48
A61K 38/48	(2006.01)	A61K	37/547
A61K 47/04	(2006.01)	A61K	47/04

請求項の数 46　(全 42 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2009-549868(P2009-549868)
(86)(22)出願日	平成20年2月20日(2008.2.20)
(65)公表番号	特表2010-519217(P2010-519217A)
(43)公表日	平成22年6月3日(2010.6.3)
(86)国際出願番号	PCT/IB2008/000770
(87)国際公開番号	WO2008/102264
(87)国際公開日	平成20年8月28日(2008.8.28)
審査請求日	平成23年2月14日(2011.2.14)
審判番号	不服2014-26423(P2014-26423/J1)
審判請求日	平成26年12月25日(2014.12.25)
(31)優先権主張番号	60/902,091
(32)優先日	平成19年2月20日(2007.2.20)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/902,092
(32)優先日	平成19年2月20日(2007.2.20)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　502288078
アラガン　ファーマシューティカルズ　インターナショナル　リミテッド
アイルランド　カウンティー　ウィックロー　ブレー　サウザーン　クロス　ロード　キルルデリー　エステート　ザ　ヤード　ハウス
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫　敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口　昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤　和彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】安定な消化酵素組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

複数のコーティングされた粒子を含む組成物であって、前記粒子の各々は腸溶性コーティングでコーティングされたコアを含み、前記コアはパンクレリパーゼを含み、

前記腸溶性コーティングが、前記粒子の総重量に基づいて、１０～２０重量％の少なくとも１種の腸溶性ポリマーおよび４～１０重量％のタルクを含み、前記組成物の含水率が３％以下である、組成物。

【請求項２】

前記組成物の水分活性が０．６以下である、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記腸溶性コーティングが、前記粒子の総重量に基づいて１～２％の少なくとも１種の可塑剤をさらに含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項４】

前記含水率が２％以下である、請求項１に記載の組成物。

【請求項５】

前記コーティングが、少なくとも１種の可塑剤をさらに含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項６】

前記コーティングが、前記コーティング粒子の総重量に基づいて１～２重量％の少なくとも１種の可塑剤をさらに含む、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】
前記可塑剤が、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリｎ－ブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、およびそれらの混合物から成る群より選択される、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
前記可塑剤が、クエン酸トリエチルである、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記コアが、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、希釈剤、およびそれらの混合物から成る群より選択される少なくとも１種の医薬的に許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１０】
前記結合剤が、デンプン、糖、ラクトース、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、セルロース、微結晶性セルロース、変性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸、およびポリビニルピロリドンから成る群より選択され、
前記崩壊剤が、２塩基性リン酸カルシウム、２塩基性リン酸カルシウム２水和物、３塩基性リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、膨潤性イオン交換樹脂、アルギナート、ホルムアルデヒドカゼイン、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、ナトリウムカルボキシメチルデンプン、ナトリウムデンプングリコラート、デンプン、および米デンプンから成る群より選択され、
前記潤滑剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムステアリルフマラート、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、タルク、および蝋から成る群より選択され、
前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素およびタルクから成る群より選択され、
前記希釈剤が、マンニトール、スクロース、無水２塩基性リン酸カルシウム、無水２塩基性リン酸カルシウム２水和物、３塩基性リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、炭酸マグネシウム、および微結晶性セルロースから成る群より選択される、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記コアが、前記コーティング粒子の総重量に基づいて、
１～４重量％の少なくとも１種の崩壊剤；
０．２～０．６重量％の少なくとも１種の流動促進剤；
２～６重量％の少なくとも１種の結合剤；及び
０．２～０．６重量％の少なくとも１種の潤滑剤
をさらに含む、請求項９に記載の組成物。
【請求項１２】
前記少なくとも１種の崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、前記少なくとも１種の流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素であり、前記少なくとも１種の結合剤が微結晶性セルロースであり、前記少なくとも１種の潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記コアが、前記コーティング粒子の総重量に基づいて０．５～１．０重量％の少なくとも１種の可塑剤をさらに含む、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記少なくとも１種の可塑剤が、硬化ヒマシ油である、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記コアが、６８～９０重量％のパンクレリパーゼを含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項１６】
前記パンクレリパーゼが、ブタ由来である、請求項１に記載の組成物。
【請求項１７】
前記腸溶性ポリマーが、セルロースアセタートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート、ポリビニルアセタートフタラート、メタクリル酸－メチルメタクリラートコポリマーおよびシェラックから成る群より選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項１８】
前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラートである、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
前記パンクレリパーゼが、１．８～６．２のプロテアーゼ／リパーゼ活性比を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記パンクレリパーゼが、２．０～６．１のプロテアーゼ／リパーゼ活性比を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記パンクレリパーゼが、１．８～８．２のアミラーゼ／リパーゼ活性比を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記パンクレリパーゼが、２．０～８．２アミラーゼ／リパーゼ活性比を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記パンクレリパーゼが、１：１０：１０～１０：１：１の範囲のリパーゼ：プロテアーゼ：アミラーゼ活性比を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記パンクレリパーゼが、
４，５００～５，５００ＩＵのリパーゼ活性、８，０００～３４，０００ＩＵのプロテアーゼ活性、及び８，０００～４５，０００ＩＵのアミラーゼ活性；
９，０００～１１，０００ＩＵのリパーゼ活性、１７，０００～６７，０００ＩＵのプロテアーゼ活性、及び１７，０００～９０，０００ＩＵのアミラーゼ活性；
１３，５００～１６，５００ＩＵのリパーゼ活性、２６，０００～１００，０００ＩＵのプロテアーゼ活性、及び２６，０００～１３５，０００ＩＵのアミラーゼ活性；または
１８，０００～２２，０００ＩＵのリパーゼ活性、３５，０００～１３４，０００ＩＵのプロテアーゼ活性、及び３５，０００～１８０，０００ＩＵのアミラーゼ活性のリパーゼ、プロテアーゼ、およびアミラーゼ活性の組み合わせを含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記コーティング粒子のコアは２～５ｍｍの範囲の公称粒径を有し、前記コーティング粒子のコーティング重量は前記コーティング粒子の総重量の１５％である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記コーティング粒子のコアが１～２ｍｍの範囲の公称粒径を有し、前記コーティング粒子のコーティング重量が前記コーティング粒子の総重量の２２％である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２７】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物を含む製剤。
【請求項２８】
前記組成物で充填されたカプセルである、請求項２７に記載の製剤。
【請求項２９】

前記カプセルが、セルロース系ポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、多糖、プルラン、およびゼラチンから成る群より選択される材料で構成されている、請求項２８に記載の製剤。
【請求項３０】
前記カプセルが、６％以下の含水率のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、請求項２９に記載の製剤。
【請求項３１】
前記カプセルが、２％以下の含水率のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、請求項３０に記載の製剤。
【請求項３２】
実質的にゼロ過剰充填である、請求項２７に記載の製剤。
【請求項３３】
防湿材料で構成されたシール容器と、乾燥剤と、請求項２７に記載の少なくとも１種の製剤とを含むパッケージであって、前記組成物の含水率が３％以下であり、前記乾燥剤と少なくとも１種の剤形が前記シール容器内にある、パッケージ。
【請求項３４】
前記防湿材料が、金属、ガラス、プラスチック、および金属コーティングプラスチックから成る群より選択される、請求項３３に記載のパッケージ。
【請求項３５】
前記乾燥剤が、分子ふるい、クレイ、シリカゲル、活性炭、およびそれらの組合せから成る群より選択される、請求項３３に記載のパッケージ。
【請求項３６】
前記乾燥剤が分子ふるいである、請求項３５に記載のパッケージ。
【請求項３７】
前記製剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるカプセルである、請求項３３に記載のパッケージ。
【請求項３８】
治療または予防を必要とする哺乳動物において消化酵素欠乏症に付随する障害を治療または予防するための薬物を調製するための請求項１に記載の組成物の使用。
【請求項３９】
ＧＩ管ｐＨを高める薬物の使用をさらに含み、前記パンクレリパーゼ組成物及び前記ＧＩ管ｐＨを高める薬物が同じ組成物または異なる組成物中にある、請求項３８に記載の使用。
【請求項４０】
前記薬物が、プロトンポンプインヒビターおよび制酸剤から成る群より選択される、請求項３９に記載の使用。
【請求項４１】
前記障害が、嚢胞性線維症である、請求項３８に記載の使用。
【請求項４２】
前記障害が、前記哺乳動物の脂肪吸収不良である、請求項３８に記載の使用。
【請求項４３】
前記薬物が、前記哺乳動物の脂肪吸収係数を高める、請求項３８に記載の使用。
【請求項４４】
含水率が１ｍ^{3}当たり３．６ｇ以下の水の雰囲気内で、パンクレリパーゼの粒子を、腸溶性ポリマーとタルクとを含むコーティングでコーティングすることによって、粒子の総重量に基づいて４～１０重量％の前記タルクを含む複数の遅延放出粒子を形成することを含み、前記複数の遅延放出粒子が、３％以下の含水率を有する、パンクレリパーゼ組成物の調製方法。
【請求項４５】
前記粒子を、アセトンに溶解した腸溶性ポリマーとタルクとの混合物でコーティングす

る、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記複数の遅延放出粒子が、０．６以下の水分活性を有する、請求項４４に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願に対する相互参照
本出願は、２００７年2月２０日出願の米国仮特許出願第６０／９０２，０９１号、２００７年2月２０日出願の米国仮特許出願第６０／９０２，０９３号および２００７年2月２０日出願の米国仮特許出願第６０／９０２，０９２号に対する優先権を主張する。これらの開示内容全体をすべての目的のため参照によってそれぞれ本明細書に組み込んだものとする。
【背景技術】
【０００２】
膵臓機能不全の場合、パンクレリパーゼおよび他の膵臓酵素産物（PEP）を投与して、膵臓炎、膵切除、嚢胞性線維症などの膵臓に影響を及ぼす種々の疾患によって起こる酵素欠乏症を少なくとも部分的に改善することができる。膵臓機能不全の治療における膵臓酵素の使用は、嚢胞性線維症で苦しむ患者の療法の不可欠な部分である。これらを補充しないと、患者は重い栄養障害になってしまう。この栄養障害を特に乳児の場合に治療せずに放置すると命を脅かすことがある。
【０００３】
薬物パンクレリパーゼは主に３種の酵素分類、リパーゼ、プロテアーゼおよびアミラーゼと、それらの種々の補足因子および補酵素との組合せである。これらの酵素は、膵臓内で自然に産生され、脂肪、タンパク質および炭水化物の消化で重要である。パンクレリパーゼは、典型的にブタの膵腺から調製されるが、他の起源、例えばそれぞれ参照によって本明細書に組み込んだものとするＵ．Ｓ．６，０５１，２２０、Ｕ．Ｓ．２００４／００５７９４４、２００１／００４６４９３、およびＷＯ２００６０４４５２９に記載されているものも使用することができる。該酵素は脂肪のグリセロールと脂肪酸への加水分解、デンプンのデキストリンと糖への加水分解、およびタンパク質のアミノ酸と誘導物質への加水分解を触媒する。
【０００４】
膵臓酵素は、中性に近い条件およびわずかにアルカリ性の条件下で最適な活性を示す。胃の条件下では、膵臓酵素は不活化され、結果として生物学的活性を失うことがある。したがって、外部から投与する酵素は、一般的に胃による不活化に対して保護され、それらが胃を通って十二指腸内に通過する間、無傷のままである。膵臓酵素をコーティングすることが望ましいが、未コーティング製剤も市販されている。膵臓リパーゼは胃による不活化に最も敏感であり、吸収不良の治療で最も重要な単一酵素である。典型的にはリパーゼ活性をモニターして、リパーゼを含む酵素組成物の安定性を決定する。
【０００５】
膵臓酵素による消化および代謝物の吸収はＧＩ通過の間じゅうに起こりうるが、該消化および吸収は主に腸の上部で起こるので、胃の通過後、酵素は５～３０分以内で十二指腸内にて放出されるべきである。膵臓酵素は典型的に、胃の酸性環境に対して酵素組成物を保護し、ひいては腸内で酵素を放出させる腸溶性コーティングポリマーでコーティングされている。
【０００６】
従来の膵臓酵素製剤は本質的に不安定であり、経口用に認可された医薬製品に典型的に付随する貯蔵寿命を持たない。膵臓酵素製剤の活性は典型的に、貯蔵中に酵素活性を失うことに最も敏感な酵素の１つであるリパーゼの活性に基づいて決定される。市販されてい

る消化酵素組成物は、経時的に約３５％以上までのリパーゼ活性の損失を示す。貯蔵中の酵素活性の損失を補償するため、および表示で主張している効力を貯蔵寿命の最後に製品が確実に提供するようにするため、製造業者は典型的に５％～６０％剤形に過剰充填し、パンクレリパーゼ遅延放出カプセル剤用の現在のＵＳＰ規定は、表示されるリパーゼ活性の９０％以上および１６５％以下に相当するパンクレリパーゼを許容している。

【０００７】

実際には、これは患者および処方者が薬用量強度を正確に判断できないことを意味し、実際的にはそれぞれ新たな処方箋について経験によって適切な薬用量を決定する必要があるということになる。外分泌性膵臓機能不全障害の患者はこれらの薬物に頼って、食物を適切に消化するのに必要な酵素を供給する。表示が特定製品の効力について不正確なステートメントを含む場合、患者は、多過ぎるかまたは少な過ぎる薬物を受ける危険がある。

【０００８】

したがって、剤形を過剰充填することに依存せずに、酵素製剤の予想される貯蔵寿命に必要な活性を維持することができる安定な消化酵素組成物を提供することが望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本発明は、安定な消化酵素組成物および剤形ならびに安定な酵素組成物および剤形の製造方法に関する。より特定すれば、本発明は、典型的な貯蔵条件下で最小の活性の損失を示す腸溶性コーティング酵素組成物および剤形に関する。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

一実施形態では、本発明は、少なくとも１種の消化酵素を含む組成物であって、その含水率が約３％以下である組成物を提供する。

【００１１】

別の実施形態では、本発明の組成物は少なくとも１種の消化酵素を含み、その水分活性が約０．６以下である。

【００１２】

別の実施形態では、本発明の組成物は少なくとも１種の安定化消化酵素を含み、この少なくとも１種の安定化消化酵素は、６カ月の加速安定性試験後に約１５％以下の活性の損失を示す。

【００１３】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の組成物で充填した錠剤またはカプセル剤などの剤形を提供する。

【００１４】

さらに別の実施形態では、本発明の組成物は、コーティングでコーティングされた少なくとも１種の消化酵素をさらに含み、コーティングは腸溶性ポリマーを含み、必要に応じて少なくとも１種の無機材料を含む。

【００１５】

さらに別の実施形態では、本発明は、耐湿性材料製の密封容器と、乾燥剤と、本発明の少なくとも１種の剤形とを含むパッケージであって、乾燥剤と少なくとも１種の剤形が密封容器の中にあるパッケージを提供する。

【００１６】

さらに別の実施形態では、本発明は、消化酵素欠乏症に付随する障害を治療または予防する方法であって、該治療または予防が必要な哺乳動物に本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【００１７】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の組成物を調製する方法を提供する。一実施形態では、本方法は、含水率が１m^3当たり約３．６ｇ以下の水である雰囲気内で、少なくとも１種の消化酵素の粒子を、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料とを含む

コーティングでコーティングすることによって、複数の遅延放出粒子を形成することを含む。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

本発明の一態様は、安定化消化酵素組成物に関する。用語「安定化消化酵素」は、長期貯蔵後に実質的な酵素活性を維持している消化酵素を意味する。用語「消化酵素」は、食物の成分を分解して、生物がそれらを摂取または吸収できるようにする、栄養管内の酵素を表す。

【００１９】

本発明で使うのに適した消化酵素の非限定分類として、リパーゼ、アミラーゼおよびプロテアーゼが挙げられる。消化酵素の非限定例として、パンクレリパーゼ（パンクレアチンとも呼ばれる）、リパーゼ、コリパーゼ、トリプシン、キモトリプシン、キモトリプシンＢ、パンクレアトペプチダーゼ、カルボキシペプチダーゼＡ、カルボキシペプチダーゼＢ、グリセロールエステルヒドロラーゼ、ホスホリパーゼ、ステロールエステルヒドロラーゼ、エラスターゼ、キニノゲナーゼ、リボヌクレアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ、α－アミラーゼ、パパイン、キモパパイン、グルテナーゼ、ブロメライン、フィシン、β－アミラーゼ、セルラーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ラクターゼ、スクラーゼ、イソマルターゼ、およびそれらの混合物が挙げられる。

【００２０】

本発明の一実施形態では、安定化消化酵素は膵臓酵素である。本明細書で使用する場合、用語「膵臓酵素」は膵臓の分泌で存在する酵素タイプのいずれか１つ、例えばアミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ、もしくはそれらの混合物、または酵素活性を有する膵臓起源のいずれの抽出物、例えばパンクレアチンをも表す。膵臓酵素は、膵臓からの抽出によって得られ、人工的に製造され、または膵臓以外の起源、例えば微生物、植物または他の動物組織から得られうる。

【００２１】

本発明の別の実施形態では、安定化消化酵素はパンクレリパーゼである。用語「パンクレリパーゼ」または「パンクレアチン」は、アミラーゼ、リパーゼ、およびプロテアーゼ酵素を含めた数タイプの酵素の混合物を表す。パンクレリパーゼは、例えばＮｏｒｄｍａｒｋ　Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌ　ＧｍｂＨ、またはＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　ＬＬＣから市販されている。

【００２２】

本発明の組成物の一実施形態では、安定化消化酵素はリパーゼを含む。用語「リパーゼ」は、脂質のグリセロールと簡単な脂肪酸への加水分解を触媒する酵素を表す。

【００２３】

本発明に適したリパーゼの例として、限定するものではないが、動物リパーゼ（例えば、ブタリパーゼ）、細菌リパーゼ（例えば、シュードモナス（Pseudomonas）リパーゼおよび／またはバークホルデリア（Burkholderia）リパーゼ）、真菌リパーゼ、植物リパーゼ、組換えリパーゼ（例えば、細菌、酵母菌、真菌、植物、昆虫または哺乳動物宿主細胞のいずれか１つから選択された適切な宿主細胞による組換えＤＮＡ技術によって培養内で生成されたか、または天然に存在する配列と相同性または実質的に同一であるアミノ酸配列を含む組換えリパーゼ、天然に存在するリパーゼコード化核酸と相同性または実質的に同一である核酸によってコードされたリパーゼなど）、化学修飾リパーゼ、またはそれらの混合物が挙げられる。

【００２４】

本発明の組成物の別の実施形態では、安定化消化酵素はアミラーゼを含む。用語「アミラーゼ」は、デンプンを分解するグリコシドヒドロラーゼ酵素、例えばα－アミラーゼ、β－アミラーゼ、γ－アミラーゼ、酸α－グルコシダーゼ、唾液アミラーゼ、例えばプチアリンなどを表す。

【００２５】

本発明の組成物で使うのに適したアミラーゼとして、限定するものではないが、動物アミラーゼ、細菌アミラーゼ、真菌アミラーゼ（例えば、アスペルギルス（Aspergillus）アミラーゼ、好ましくはコウジカビ（Aspergillus oryzae）アミラーゼである）、植物アミラーゼ、組換えアミラーゼ（例えば、細菌、酵母菌、真菌、植物、昆虫または哺乳動物宿主細胞のいずれか１つから選択された適切な宿主細胞による組換えＤＮＡ技術によって培養内で生成されたか、または天然に存在する配列と相同性または実質的に同一であるアミノ酸配列を含む組換えアミラーゼ、天然に存在するアミラーゼコード化核酸と相同性または実質的に同一である核酸によってコードされたアミラーゼなど）、化学修飾アミラーゼ、またはそれらの混合物が挙げられる。

【００２６】

本発明の組成物の別の実施形態では、安定化消化酵素はプロテアーゼを含む。用語「プロテアーゼ」は一般的にタンパク質のアミノ酸間のペプチド結合を切断する酵素（例えば、プロテイナーゼ、ペプチダーゼ、またはタンパク質分解酵素）を表す。プロテアーゼは、一般的にその触媒タイプによって同定され、例えばアスパラギン酸ペプチダーゼ、システイン（チオール）ペプチダーゼ、メタロペプチダーゼ、セリンペプチダーゼ、スレオニンペプチダーゼ、アルカリ性または半アルカリ性プロテアーゼ、中性および未知の触媒機序のペプチダーゼがある。

【００２７】

本発明の組成物または経口剤形で使うのに適したプロテアーゼの非限定例として、セリンプロテアーゼ、スレオニンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ（例えば、プラスメプシン）メタロプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼなどが挙げられる。さらに、本発明の組成物または経口剤形で使うのに適したプロテアーゼとして、限定するものではないが、動物プロテアーゼ、細菌プロテアーゼ、真菌プロテアーゼ（例えば、アスペルギルス・メレウス（Aspergillus melleus）プロテアーゼ）、植物プロテアーゼ、組換えプロテアーゼ（例えば、細菌、酵母菌、真菌、植物、昆虫または哺乳動物宿主細胞のいずれか１つから選択された適切な宿主細胞による組換えＤＮＡ技術によって培養内で生成されたか、または天然に存在する配列と相同性または実質的に同一であるアミノ酸配列を含む組換えプロテアーゼ、天然に存在するプロテアーゼコード化核酸と相同性または実質的に同一である核酸によってコードされたプロテアーゼなど）、化学修飾プロテアーゼ、またはそれらの混合物が挙げられる。

【００２８】

本発明の組成物または経口剤形は、１種または複数のリパーゼ（すなわち、１種のリパーゼ、または２種以上のリパーゼ）、１種または複数のアミラーゼ（すなわち、１種のアミラーゼ、または２種以上のアミラーゼ）、１種または複数のプロテアーゼ（すなわち、１種のプロテアーゼ、または２種以上のプロテアーゼ）、１種または複数のリパーゼと１種または複数のアミラーゼとの混合物、１種または複数のリパーゼと１種または複数のプロテアーゼとの混合物、１種または複数のアミラーゼと１種または複数のプロテアーゼとの混合物、あるいは１種または複数のリパーゼと１種または複数のアミラーゼおよび１種または複数のプロテアーゼとの混合物を含むことができる。

【００２９】

一実施形態では、消化酵素は、種々のリパーゼ（例えば、リパーゼ、コリパーゼ、ホスホリパーゼＡ２、コレステロールエステラーゼ）、プロテアーゼ（例えば、トリプシン、キモトリプシン、カルボキシペプチダーゼＡおよびＢ、エラスターゼ、キニノゲナーゼ、トリプシンインヒビター）、アミラーゼ、および必要に応じてヌクレアーゼ（リボヌクレアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ）を含むブタ膵臓抽出物である。別の実施形態では、消化酵素はヒト膵液と実質的に同様である。さらに別の実施形態では、消化酵素はパンクレリパーゼＵＳＰである。なお別の実施形態では、消化酵素は、リパーゼ活性が６９～１２０Ｕ ＵＳＰ／ｍｇ、アミラーゼ活性が２１６Ｕ ＵＳＰ／ｍｇ以上、プロテアーゼ活性が２６４Ｕ ＵＳＰ／ｍｇ以上、および全プロテアーゼ活性が２６４Ｕ ＵＳＰ／ｍｇ以上であるパンクレリパーゼＥＳＰである。

【００３０】
本発明の組成物または経口剤形中のリパーゼ活性は、約４５００～２５，０００ＩＵ、例えば約４５００～５５００ＩＵ、約９０００～１１，０００ＩＵ、約１３，５００～１６，５００ＩＵ、および約１８，０００～２２，０００ＩＵであってよい。本発明の組成物または経口剤形中のアミラーゼ活性は、約８１００～１８０，０００ＩＵ、例えば約８０００～４５，０００ＩＵ、約１７，０００～９０，０００ＩＵ、約２６，０００～１３５，０００ＩＵ、約３５，０００～１８０，０００ＩＵであってよい。本発明の組成物または経口剤形中のプロテアーゼ活性は、約８０００～１３４，０００ＩＵ、例えば約８０００～３４，０００ＩＵ、１７，０００～６７，０００ＩＵ、２６，０００～１００，０００ＩＵ、３５，０００～１３４，０００ＩＵであってよい。一実施形態では、リパーゼ活性が約４５００～５５００ＩＵの範囲であり、アミラーゼ活性が約８０００～４５，０００ＩＵの範囲であり、プロテアーゼ活性が約８０００～３４，０００ＩＵの範囲である。別の実施形態では、リパーゼ活性が約９０００～１１，０００ＩＵの範囲であり、アミラーゼ活性が約１７，０００～９０，０００ＩＵの範囲であり、プロテアーゼ活性が約１７，０００～６７，０００ＩＵの範囲である。さらに別の実施形態では、リパーゼ活性が約１３，５００～１６，５００ＩＵの範囲であり、アミラーゼ活性が約２６，０００～１３５，０００ＩＵの範囲であり、プロテアーゼ活性が約２６，０００～１００，０００ＩＵの範囲である。なお別の実施形態では、リパーゼ活性が約１８，０００～２２，０００ＩＵの範囲であり、アミラーゼ活性が約３５，０００～１８０，０００ＩＵの範囲であり、プロテアーゼ活性が約３５，０００～１３４，０００ＩＵの範囲である。

【００３１】
本発明の組成物または経口剤形中のリパーゼ：プロテアーゼ：アミラーゼの比は約１：１０：１０～約１０：１：１の範囲、または約１．０：１．０：０．１５（酵素活性に基づいて）であってよい。本発明の組成物または経口剤形中のアミラーゼ／リパーゼの比は約１．８～８．２、例えば約１．９～８．２、約２．０～８．２の範囲であってよい。本発明の組成物または経口剤形中のプロテアーゼ／リパーゼの比は約１．８～６．２、例えば約１．９～６．１、約２．０～６．１の範囲であってよい。

【００３２】
別の実施形態では、リパーゼ、プロテアーゼ、およびアミラーゼの活性は下表Ａに示す活性であってよい。

【００３３】
【表１】

表Ａ

製剤	1		2		3		4	
活性 (IU)	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大
リパーゼ	4500	5500	9000	11000	13500	16500	18000	22000
アミラーゼ	8100	45000	17100	90000	26100	135000	35100	180000
プロテアーゼ	8100	34000	17100	67000	26100	100000	35100	134000
比	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大
アミラーゼ/リパーゼ	1.8	8.2	1.9	8.2	1.9	8.2	2.0	8.2
プロテアーゼ/リパーゼ	1.8	6.2	1.9	6.1	1.9	6.1	2.0	6.1

【００３４】
本発明の組成物または経口剤形中の消化酵素の総量（重量で）は、約２０～１００％、２０～９０％、２０～８０％、２０～７０％、２０～６０％、２０～５０％、２０～４０％、２０～３０％、または約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０

％、約８０％、約９０％、または約１００％であってよい。一実施形態では、消化酵素の総量が６０～９０％である。別の実施形態では、消化酵素（例えば、パンクレリパーゼ）の総量が約６８～７２％である。

【００３５】

一実施形態では、少なくとも１種の消化酵素を含む本発明の組成物または経口剤形の含水率は約３％以下、約２．５％以下、約２％以下、約１．５％以下、または約１％以下であり、全範囲およびその間の部分範囲（すなわち、約２．５％～３％、２％～３％、１．５％～３％、１％～３％、２％～２．５％、１．５％～２．５％、１％～２．５％、１．５％～２％、１％～２％、１％～１．５％などのいずれも）を含む。低い含水率で維持した本発明の組成物または経口剤形は、より高い含水率、例えば約３％以上で維持した従来の組成物に比べて安定性がかなり高いことが分かった。

【００３６】

「含水量」とも呼ばれる用語「含水率」は、組成物が含む水の量を意味する。含水率を変えても体積を変えない組成物では、その材料の乾燥体積に対する水分の質量の比として体積測定によって（すなわち、体積で）含水率を表すことができる。含水率を変えると体積を変える組成物では、その試料の単位乾燥質量当たりの、乾燥すると除去される水の質量として重量測定によって（すなわち、重量で）含水率を表すことができる。当技術分野で既知のいずれの従来の方法によっても含水率の決定を達成できる。例えば、試料を電気化学滴定セルに溶解するカール・フィッシャー滴定などの化学的滴定で含水率を決定できる。試料由来の水は電気化学的反応で消費され、この反応の終点は電位差によって測定され、それによって試料中の水の量を直接測定することができる。あるいは、制御された乾燥の前後に試料の質量を測定する「乾燥減量」（LoD）など比較的簡単な熱重量測定法を使用しうる。乾燥後の質量の損失が水分の損失に帰する。市販の水分分析器（例えば、Mettler Toledo、Sartorius AGなどから入手可能）を用いて含水率を決定することもできる。当技術分野で既知のいずれの適切な方法、例えばＬｏＤによっても本発明の組成物または経口剤形の含水率を測定することができる。

【００３７】

別の実施形態では、少なくとも１種の消化酵素を含む本発明の組成物または経口剤形の水分活性が約０．６以下、約０．５以下、約０．４以下、約０．３以下、約０．２以下、または約０．１以下であり、全範囲およびその間の部分範囲（すなわち、約０．５～０．６、０．４～０．６、０．３～０．６、０．２～０．６、０．１～０．６、０．４～０．５、０．３～０．５、０．２～０．５、０．１～０．５、０．３～０．４、０．２～０．４、０．１～０．４、０．２～０．３、０．１～０．３、０．１～０．２などのいずれも）を含む。低い水分活性で維持した本発明の組成物または経口剤形は、より高い水分活性レベルで維持した従来の消化酵素組成物に比べて安定性がかなり高いことが分かった。

【００３８】

「ａｗ」とも称する水分活性は、ある物質中の水の相対的有効性である。本明細書で使用する場合、同一温度における純水の蒸気圧で除した試料中の水の蒸気圧として、用語「水分活性」を定義する。純粋な蒸留水の水分活性はちょうど１である。水分活性は温度依存性である。すなわち、温度が変化するにつれて水分活性が変化する。本発明では、約０℃～約５０℃、好ましくは約１０℃～約４０℃の範囲の温度で水分活性を測定する。

【００３９】

平衡時に試料周囲の空気の相対湿度を測定することによって、生成物の水分活性を決定することができる。したがって、試料中の水分活性の測定は典型的に、この平衡が起こりうる閉じた（通常は絶縁した）空間内で実施される。平衡時には、試料の水分活性と空気の相対湿度が等しく、そのためチャンバー内の空気の平衡相対湿度（ERH）の測度が試料の水分活性の測度を与える。少なくとも２つの異なるタイプの水分活性計器が市販されている。１つのタイプの水分活性計器は冷却反射鏡露点技術（例えば、Decagon Devices, Inc.から入手可能なAquaLab（商標）水分活性計）を使用し、他のタイプは電気抵抗または静電容量を変えるセンサーで相対湿度を測定する（例えば、Rotronicから入手可能な水分

活性計）。当技術分野で既知のいずれの適切な方法によっても本発明の組成物または経口剤形の水分活性を測定することができる。

【００４０】

別の実施形態では、少なくとも１種の安定化消化酵素を含む本発明の組成物または経口剤形は、６カ月の加速安定性試験後に、約２５％以下、約２０％以下、約１５％以下、約１２％以下、約１０％以下、約８％以下、または約５％以下の酵素活性の損失を示す。

【００４１】

用語「加速安定性試験」または「加速貯蔵試験」は、酵素活性に及ぼす相対的に長期の貯蔵条件の効果をシミュレートするために使用する試験方法を指し、相対的に短時間で実施できる。加速安定性試験法は、リアルタイムの安定性試験に代わる信頼できるものと当技術分野で知られており、生物学的製品の貯蔵寿命を正確に予測することができる。このような「加速安定性試験」の条件は当技術分野で知られており、その内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする「ヒト用医薬品の登録のための技術的要件の規制調和国際会議：安定性試験ガイドラインＱ１Ａ（International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A）」に準拠する。

【００４２】

加速安定性試験の１つの方法は、消化酵素組成物の試料を、シールしたナイアレン（Nialene）（ナイロン、アルミニウム、ポリエチレンラミネート；GOGLIO SpA、Milan）バッグ内で４０℃／相対湿度７５％にて６カ月間貯蔵することを含む。

【００４３】

貯蔵後（または貯蔵中に定期的に）、消化酵素活性をアッセイするための従来法を用いて試料の酵素活性を試験することができる（例えば、その内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする「米国薬局方、パンクレリパーゼ：リパーゼ活性のアッセイ（United States Pharmacopoeia, Pancrelipase: Assay for lipase activity）」）。

【００４４】

本発明の組成物または経口剤形は、本発明の組成物または経口剤形の安定性を向上させるかまたは改善する１種または複数の安定剤をさらに含むこともできる。好適な安定剤の非限定例として、プロリン、トレハロース、デキストラン、マルトース、スクロース、マンニトール、ポリオール、シリカゲル、アミノグアニジン、ピリドキサミン、無水金属塩、例えば炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウムおよびそれらの混合物が挙げられる。１種または複数の安定剤の含水率が約３％以下および／または水分活性が０．６以下であってよい。

【００４５】

本発明の組成物または経口剤形で使用できるトレハロースの適切な形態の非限定例としてトレハロース２水和物（TD）、非晶質トレハロース（AT）、無水トレハロース（例えば無水非晶質トレハロース（AAT）、無水結晶性トレハロース（ACT））が挙げられる。粉末無水トレハロースはいずれのＡＡＴおよび／またはＡＣＴを含んでいてもよい。本明細書で使用する場合、用語「トレハロース」は、無水、部分的水和、完全水和ならびにそれらの混合物および溶液を含めたいずれの物理的形態のトレハロースをも表す。用語「無水トレハロース」は、２％未満の水を含むいずれの物理的形態のトレハロースをも表す。無水形態のトレハロースは０～２％の水を含んでよい。非晶質トレハロースは約２～９％の水を含み、トレハロース２水和物は約９～１０％の水を含む。その内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとするＰＣＴ／ＧＢ９７／００３６７に記載されるとおりに無水トレハロースを調製することができる。一実施形態では、本発明の組成物または経口剤形は１種または複数の安定化消化酵素および無水トレハロースを含む。

【００４６】

本発明の組成物中の無水トレハロース（AATまたはACT）の量は、約５～５０％、５～４０％、５～３０％、５～２０％、５～１５％、５～１０％、７～１５％の範囲、または約５％、約７％、約１０％、約１５％、または約２０％であってよい。

【００４７】
本発明の組成物または経口剤形中に粉末として無水トレハロースを組み込むことができる。無水トレハロース粉末の粒径は約２～２０００μｍの範囲であってよい。
【００４８】
１種または複数の安定化消化酵素と無水トレハロースとを含む本発明の組成物または経口剤形は、酵素安定性が改善される。無水トレハロースは、周囲の湿気からの水分、または製造由来もしくは製剤自体内の残存水分を吸収または封鎖することによって、本発明の組成物または経口剤形を安定化すると考えられる。
【００４９】
組成物の意図した用途および要件によって、安定化消化酵素と安定剤の重量比は約９９：１～８０：２０の範囲である。少なくとも１種の安定化消化酵素を少なくとも１種の安定剤と湿式または乾式ブレンドすることによって本発明の組成物または経口剤形中に安定剤を組み込むことができる。一実施形態では、１種または複数の安定化消化酵素を１種または複数の安定剤と乾式ブレンドする。別の実施形態では、１種または複数の安定化消化酵素を１種または複数の安定剤と湿式ブレンドする。
【００５０】
安定化消化酵素および／または安定剤に加えて、本発明の組成物または経口剤形は、１種または複数の医薬的に許容可能な賦形剤をさらに含むことができる。用語「賦形剤」は、加工性、安定性、嗜好性などを改善するために組成物の活性成分（例えば、安定化消化酵素）に添加する他の医薬的に許容可能な成分を包含する。適切な賦形剤の非限定例として、医薬的に許容可能な結合剤、安定剤、崩壊剤、潤沢剤、流動促進剤（glidant）、希釈剤、およびそれらの混合物などが挙げられる。医薬製剤の技術分野の当業者には、特定の賦形剤が組成物内で複数の機能を果たしうることが分かるであろう。したがって、例えば結合剤は希釈剤としても機能しうるなどである。賦形剤の含水率は約３％以下であってよく、および／またはその水分活性は約０．６以下であってよい。
【００５１】
適切な結合剤の非限定例として、デンプン、糖（例えばラクトース）、糖アルコール（例えばキシリトール、ソルビトール、マルチトール）、セルロース（例えば微結晶性セルロース）、変性セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、アルギン酸、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な崩壊剤の非限定例として、２塩基性リン酸カルシウム、２塩基性リン酸カルシウム２水和物、３塩基性リン酸カルシウム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、膨潤性イオン交換樹脂、アルギナート、ホルムアルデヒドカゼイン、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（例えば、架橋ポリビニルピロリドン）、微結晶性セルロース、ナトリウムカルボキシメチルデンプン、ナトリウムデンプングリコラート、デンプン（トウモロコシデンプン、米デンプン）、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な潤沢剤の非限定例として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムステアリルフマラート、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、タルク、蝋、Ｓｔｅｒｏｔｅｘ（登録商標）、Ｓｔｅａｒｏｗｅｔ（登録商標）、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な流動促進剤の非限定例として、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な希釈剤の非限定例として、マンニトール、スクロース、無水２塩基性リン酸カルシウム、無水２塩基性リン酸カルシウム２水和物、３塩基性リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、炭酸マグネシウム、微結晶性セルロース、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な安定剤の非限定例として、トレハロース、プロリン、デキストラン、マルトース、スクロース、マンニトール、ポリオール、シリカゲル、アミノグアニジン、ピリドキサミン、およびそれらの混合物が挙げられる。
【００５２】
一実施形態では、崩壊剤がクロスポビドン（例えば、POLYPLASDONE XL、POLYPLASDONE

XL-10）である。別の実施形態では、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム（例えば、AC-DI-SOL）である。別の実施形態では、崩壊剤がナトリウムデンプングリコラート（例えば、EXPLOTAB、EXPLOTAB CV）である。別の実施形態では、本発明の組成物または経口剤形が崩壊剤の組合せ、例えば微結晶性セルロースとナトリウムデンプングリコラートまたはクロスカルメロースナトリウムとクロスポビドンを含むことができる。

【００５３】

崩壊剤の量は、約０．１～３０％、１％～３０％、１％～２５％、１％～２０％、１％～１５％、１％～１０％、１％～５％、５％～１０％、５％～１５％、５％～２０％、５％～２５％、または５％～３０％のいずれの範囲であってもよい。一実施形態では、崩壊剤の量が約２％～４％、または約２％～３％、または約２．５％である。

【００５４】

適切な希釈剤の非限定例として、微結晶性セルロース、デンプン、リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、およびそれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、希釈剤が微結晶性セルロース（例えばAvicel）である。別の実施形態では、希釈剤がデンプンである。別の実施形態では、希釈剤がラクトース（例えば、Pharmatol）である。別の実施形態では、本発明の組成物または経口剤形が希釈剤の組合せ、例えば微結晶性セルロース、デンプンおよびラクトースを含むことができる。

【００５５】

希釈剤の量は、約０．１～９９％、１％～３０％、１％～２５％、１％～２０％、１％～１５％、１％～１０％、１％～５％、５％～１０％、５％～１５％、５％～２０％、５％～２５％、または５％～３０％のいずれの範囲であってもよい。一実施形態では、希釈剤の量が約２％～５％、３％～５％、または約４％である。

【００５６】

本発明の組成物または経口剤形の賦形剤の１種または複数が乾燥剤として機能してさらに組成物を安定化することができる。乾燥剤として役立つ適切な賦形剤には、水と堅く結合するか、または組成物の水分活性を減少させるいずれの医薬的に許容可能な賦形剤も含まれる。例えば、本発明の組成物は約１～４％のシリカゲル、または約２．５％のシリカゲルを含むことができる。

【００５７】

いずれの適切な経口剤形でも本発明の組成物を調製することができる。適切な剤形の非限定例として、錠剤、カプセル剤またはサシェ剤が挙げられる。膵臓リパーゼなどの一定の消化酵素は十二指腸内で放出される前に胃による不活化に対して保護する必要がある可能性があるので、本発明の安定化消化酵素組成物または経口剤形を制御または遅延放出製剤として提供することが望ましいことがある。このような制御または遅延放出製剤は、胃による不活化からｐＨ感受性消化酵素を保護するために働き、しかし十二指腸内で消化酵素を放出する腸溶性コーティングでコーティングされた錠剤または粒子を含むことができる。あるいは、制御放出製剤は、本発明の安定化消化酵素組成物または経口剤形で充填されたカプセルを含むことができ、それによってカプセルがその中身を胃による不活化から保護し、しかし十二指腸内で消化酵素を放出する。しかし、本発明の安定化消化酵素組成物または経口剤形は、胃による不活化に敏感な消化酵素、例えば、胃リパーゼなどの胃環境内で生来安定である一定の消化酵素、膵臓起源のものを含めたある範囲のプロテアーゼ、およびアミラーゼ、に限定されない。本質的に安定性であるか、または架橋によって化学修飾、微生物から誘導または抽出された一定の消化酵素であってよい。

【００５８】

本発明の組成物を錠剤として製剤化する場合、当技術分野で既知の方法を用いて、安定化消化酵素を「錠剤化」（すなわち、成形して錠剤にする）し、引き続き、この場合もやはり当技術分野で既知の方法を用いて、腸溶性コーティングでコーティングすることができる。

【００５９】

本発明の組成物をカプセル剤として製剤化する場合、当技術分野で既知の方法を用いて

、カプセルの中身を製剤化することができる。例えば、カプセルに組み込むのに適合した粒子または錠剤の形態で安定化消化酵素組成物を提供することができる。

【００６０】

本明細書で使用する場合、用語「粒子」は、微細粉末（粒径が約１μｍの範囲）から直径が約５ｍｍのペレットまでを包含する。

【００６１】

安定化消化酵素組成物をコーティングでコーティングされた粒子に形成することもでき、このコーティングは腸溶性ポリマーを含む。用語「腸溶性ポリマー」は、胃の中身から消化酵素を保護するポリマー、例えば酸性ｐＨでは安定であるが、より高いｐＨでは迅速に分解しうるポリマー、または胃腸管の残部とは対照的に、胃内にありながら、その水和または浸食の速度が、胃の中身と消化酵素の接触が確実に比較的少なくなるように十分遅いポリマーを意味する。腸溶性ポリマーの非限定例として、当技術分野で既知のもの、例えば変性または未変性天然ポリマー、例えばセルロースアセタートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート、およびシェラック；または合成ポリマー、例えばアクリルポリマーまたはコポリマー、メタクリル酸ポリマーおよびコポリマー、メチルメタクリラートコポリマー、ならびにメタクリル酸／メチルメタクリラートコポリマーが挙げられる。

【００６２】

腸溶性ポリマーコーティングは合成ポリマーであってよく、必要に応じてアルカリ化剤などの無機材料を含んでよい。結果のコーティングされた粒子は、安定化消化酵素を含むコアと、このコアを封入する腸溶性コーティングとを含む遅延放出ビーズを与える。コーティングされた安定化消化酵素粒子を次に錠剤またはカプセル剤に製剤化することができる。

【００６３】

腸溶性ポリマーおよび少なくとも１種の無機材料が本発明のコーティングに腸溶特性を与える。すなわち、薬物として使用すると、コーティングは薬物を胃の酸性環境から保護するバリアとして作用し、薬物が小腸に到達する前の薬物の放出を実質的に阻止する（すなわち、胃内における酵素の放出は、組成物中の酵素の総量の約１０～２０％未満である）。

【００６４】

無機材料は、例えば、アルカリ化剤を含むことができる。アルカリ化剤の非限定例として、二酸化ケイ素、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、タルク、およびそれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、アルカリ化剤がタルクである。

【００６５】

組成物の意図した用途によって、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比は、重量で約１０：１～約１：６０の範囲であってよい。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約８：１～約１：５０の範囲である。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約６：１～約１：４０の範囲である。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約５：１～約１：３０の範囲である。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約４：１～約１：２５の範囲である。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約４：１～約１：９の範囲である。別の実施形態では、腸溶性ポリマーと少なくとも１種の無機材料の比が重量で約１０：４～約１０：７の範囲である。

【００６６】

一実施形態では、本発明の組成物または経口剤形は、腸溶性ポリマーとタルクなどの無機材料とを含む腸溶性コーティングでコーティングされた安定化消化酵素粒子を含む。特定の実施形態では、腸溶性コーティングの無機材料が粒子の総重量の約１～１０重量％を構成する。別の実施形態では、無機材料が粒子の約３、約５、約７、または約１０重量％

を構成する。さらに他の実施形態では、無機材料がアルカリ化剤であり、乾燥コーティング重量の約２０～６０％を構成する。さらに他の実施形態では、アルカリ化剤が乾燥コーティング重量の約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、または約５５％である（全範囲、部分範囲、およびそれらの間の値を含む）。特定の実施形態では、アルカリ化剤がタルクである。さらに別の特定の実施形態では、粒子の乾燥コーティングが約３５％のタルクを含む。

【００６７】

本発明の別の実施形態では、コーティングが可塑剤をさらに含む。適切な可塑剤の例として、限定するものではないが、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリｎ－ブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、およびそれらの混合物が挙げられる。

【００６８】

本発明の剤形は、本発明の組成物（例えば、腸溶性ポリマーとアルカリ化剤でコーティングされた安定化消化酵素組成物の制御放出粒子）を含むカプセル剤であってよい。カプセル自体は、当技術分野で既知のいずれの従来の生分解性材料、例えば、ゼラチン、多糖、例えばプルラン、または変性セルロース系材料、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースなどで構成されていてもよい。安定化消化酵素の安定性を改善するため、カプセルを充填前に乾燥させるか、または低含水率の材料で構成されるカプセルを選択することができる。本発明の剤形の一実施形態では、カプセルがヒドロキシプロピルメチルセルロースで構成されている。本発明の剤形の別の実施形態では、カプセルが約６％以下、例えば約４％以下、２％以下、または２～６％、または４～６％のいずれかの含水量であるヒドロキシプロピルメチルセルロースで構成されている。別の実施形態では、カプセルが約２％未満の含水量であるヒドロキシプロピルメチルセルロースで構成されている。

【００６９】

本発明の剤形は単一の消化酵素、または消化酵素の混合物を含むことができる。安定化消化酵素組成物を腸溶性コーティングでコーティングされた粒子に形成する場合、コーティングされた粒子は、単一の消化酵素または消化酵素の混合物を含むコアをそれぞれ含有しうる。剤形が名目上それぞれ同一組成であるコーティングされた粒子を含むこともでき、または剤形が異なる種類のコーティングされた粒子の混合物を含むことができる。例えば、剤形は、コーティングされた各粒子がパンクレリパーゼを含むコアを有するコーティングされた粒子で充填されたカプセル剤であってよい。あるいは、剤形は、コーティングされた一部の粒子がパンクレリパーゼを含むコアを有する一方、コーティングされた他の粒子が異なるリパーゼ、またはプロテアーゼもしくはアミラーゼを含むコアを有するコーティングされた粒子で充填されたカプセル剤であってよい。異なる組成のコーティングされた粒子のいずれの適切な組合せを用いても所望の治療効果を提供することができる。

【００７０】

さらに、本発明の剤形が安定化消化酵素のコーティングされた粒子で構成される場合、個々の粒子がそれぞれ同一のコーティング組成であってよく、または一部の粒子が異なるコーティング組成である粒子の混合物を含むことができる。コーティング組成のいずれの適切な組合せを用いても所望のタイプの制御放出または治療効果を提供することができる。

【００７１】

コーティングされた粒子のコアは、いずれの適切な粒径または形状を有してもよい。例えば、コーティングされた粒子は、粒径が約５０～５０００μｍの範囲であるコーティングされた粉末の形態であってよく、または公称粒径が約２～５ｍｍの範囲である「ミニタブ（minitab）」の形態であってよい。他の適用では、コーティングされた粒子のコアは、公称粒径が約２ｍｍ未満、例えば約１～２ｍｍである「マイクロタブ（microtab）」であってよい。

【００７２】

一実施形態では、本発明の組成物または経口剤形はコーティングされた複数の消化酵素粒子（例えば、パンクレリパーゼ）を含むことができる。消化酵素粒子は、消化酵素、少なくとも１種の崩壊剤、少なくとも１種のポリマー結合剤または希釈剤、ならびに必要に応じて少なくとも１種の可塑剤、必要に応じて少なくとも１種の流動促進剤、および必要に応じて少なくとも１種の潤沢剤を含むことができる。一実施形態では、消化酵素粒子が約６０～９０％の消化酵素、約１～４％の少なくとも１種の崩壊剤、約２～６％の少なくとも１種のポリマー結合剤または希釈剤、ならびに必要に応じて約０．５～１．０％の少なくとも１種の可塑剤、必要に応じて約０．２～０．６％の少なくとも１種の流動促進剤、および必要に応じて約０．２～０．６％の少なくとも１種の潤沢剤を含むことができる。例えば、消化酵素粒子が約６０～９０％のパンクレリパーゼ、約１～４％のクロスカルメロースナトリウム、約０．５～１．０％の硬化ヒマシ油、約０．２～０．６％のコロイド状二酸化ケイ素、約２～６％の微結晶性セルロース、および約０．２～０．６％のステアリン酸マグネシウムを含むことができる。コーティングが少なくとも１種の腸溶性ポリマー、約４～１０％の少なくとも１種のアルカリ化剤（粒子の総重量に基づいて）、および必要に応じて少なくとも１種の可塑剤を含むことができる。一実施形態では、コーティングが約１０～２０％の少なくとも１種の腸溶性ポリマー、約４～１０％の少なくとも１種のアルカリ化剤、および約１～２％の少なくとも１種の可塑剤（粒子の総重量に基づいて）を含むことができる。例えば、コーティングが約１０～２０％のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、約４～１０％のタルク、および約１～２％のクエン酸トリエチル（粒子の総重量に基づいて）を含むことができる。次に、コーティングされた複数の消化酵素粒子を成形して錠剤にし、またはカプセルに充填することができる。一実施形態では、カプセルがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【００７３】

本発明の組成物、および本発明の組成物を含む剤形は、従来の消化酵素（例えば、パンクレリパーゼ）組成物および剤形に比べて安定性が向上している。その結果、本発明の剤形は、臨床的に有用な量の消化酵素をそれが必要な患者に送達するために従来の消化酵素剤形が行っているように、「過剰充填」する必要がない（すなわち、ゼロ過剰充填（zero-overfill））。従来の消化酵素組成物および剤形は、６５％ものレベルで（すなわち、消化酵素の必要な用量の１６５％）過剰充填して、不十分な酵素安定性を補う必要がある。結果として、従来の消化酵素組成物で送達される用量については不確定である。したがって、従来の「過剰充填された」剤形は、製造直後には意図した用量より多い消化酵素を送達できるが、経時的に、酵素活性が意図した用量未満に低下しうる。

【００７４】

一実施形態では、本発明の組成物を含む剤形は実質的にゼロ過剰充填である。用語「実質的にゼロ過剰充填」とは、追加の消化酵素活性の量（すなわち、意図した用量を超える追加の酵素活性の量）が約１０％以下、すなわち、約１０％、約１０％未満、約９％以下、約８％以下、約７％以下、約６％以下、約５％以下、約４％以下、約３％以下、約２％以下、約１％以下、または約０％である、本発明の組成物を意味する。したがって、例えば、意図した用量が約４５００ＩＵリパーゼの場合、本発明の実質的にゼロ過剰充填剤形は約４９５０ＩＵリパーゼ以下（すなわち、４５００ＩＵリパーゼの１１０％以下）を含みうる。別の実施形態では、ゼロ過剰充填剤形が４５００ＩＵリパーゼを含む。

【００７５】

いずれの適切なパッケージ内でも本発明の組成物または剤形（例えば、錠剤またはカプセル剤）を貯蔵することができる。例えば、パッケージはネジ蓋または圧入蓋を備えたガラスまたはプラスチックジャーであってよい。あるいは、単位剤形として「ブリスターパック」内に本発明の組成物または剤形を詰めることができる。出願人らは、防湿シールおよび／または防湿パッケージを与えることによって、消化酵素組成物または剤形の安定性を改善できることを見出した。適切な防湿パッケージの非限定例として、ガラスジャー、水分バリア樹脂またはコーティングを組み込んだプラスチックジャー、アルミニウムめっきプラスチック（例えば、Mylar）パッケージングなどが挙げられる。用語「防湿」は、

水に対する透過性が１年当たり容器の容積１ｃｍ^{3}当たり約０．５ｍｇ未満の水であるパッケージを指す。

【００７６】

容器（例えば、瓶）をいずれの適切な蓋で閉じてもよく、特に貯蔵中の水分の進入を最小限にする蓋であってよい。例えば、本発明の組成物または剤形をシールライナーと印刷されたＨＳ０３５　Ｈｅａｔ　Ｓｅａｌ／２０Ｆ（SANCAP Liner Technology, Inc.）を含むＳａｆ－Ｃａｐ　ＩＩＩ－Ａ（Van Blarcom Closures, Inc.）などの蓋で閉じることができる。

【００７７】

パッケージの完全性を保証し、貯蔵中の水分の進入を最小限にするため、本発明の組成物または剤形を調剤してパッケージをシールした後に、本発明の組成物または剤形を含むシールパッケージの漏れ試験を行うことができる。例えば、蓋に制御真空を施して、経時的に真空の減少を検出することによって、シールパッケージを試験することができる。適切な漏れ試験設備として、Ｂｏｎｆｉｇｌｉｏｌｉ製のもの（例えば、モデルLF-01-PKVまたはモデルPKV 516）が挙げられる。

【００７８】

本発明の組成物または剤形を含むパッケージは、パッケージ内部の湿気を減少させうる乾燥剤（すなわち、水を吸収し、水と反応し、または水を吸着する物質）、例えば、パッケージ内にシールされた雰囲気から水分を「捕捉する」ことができる乾燥剤カプセルを含むこともできる。このようなパッケージ内部に置くことができる適切な乾燥剤の非限定例として、ゼオライト（例えば、分子ふるい、例えば４Å分子ふるい）、クレイ（例えば、モンモリロナイトクレイ）、シリカゲル、活性炭、またはそれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、乾燥剤が分子ふるいを含む。

【００７９】

さらに、経口医薬品単位用量を包装するときには、綿などのセルロース系材料の「詰め物」を容器の上部内に加えて、容器の上部の空きスペースを満たすことによって、中身の移動を最小限にすることが慣例となっている。セルロース系材料はいくらか吸湿性であり、パッケージ内部の水分の「レザバー」として作用しうる。したがって、本発明のパッケージの一実施形態では、パッケージ内にセルロースまたは綿の「詰め物」が存在しない。本発明のパッケージの別の実施形態では、パッケージがセルロースまたは綿の詰め物を欠き、乾燥剤を含む。

【００８０】

約３％以下の含水率、約０．６以下の水分活性を提供するため、または３カ月の加速安定性試験後に約１５％以下の活性の損失を示す安定化消化酵素組成物を提供するために本明細書で指摘したように改変したことを除き、従来技術を用いて本発明の組成物を調製することができる。例えば、脱湿器を備えた流動床コーティング装置で消化酵素（例えば、パンクレリパーゼ）の粒子をコーティングすることができる。一実施形態では、含水量が約４ｇ／ｍ^{3}以下、約３．５ｇ／ｍ^{3}以下、約３ｇ／ｍ^{3}以下、約２．５ｇ／ｍ^{3}以下、約２．０ｇ／ｍ^{3}以下、約１．５ｇ／ｍ^{3}以下、約１．０ｇ／ｍ^{3}以下、または約０．５ｇ／ｍ^{3}以下（全範囲およびそれらの間の部分範囲を含む）の雰囲気内でコーティング装置を操作する。コーティングを行う雰囲気は、除湿空気、除湿窒素、または別の除湿不活性ガスを含んでよい。

【００８１】

アルコール（例えばエタノール）、ケトン（例えばアセトン）、塩化メチレン、またはそれらの混合物（例えばアセトンエタノールの混合物）などの有機溶媒中の腸溶性ポリマー（および必要に応じて懸濁した無機材料）の溶液としてコーティングを適用することができる。

【００８２】

本発明の組成物は、消化酵素欠乏症に付随する状態または障害に苦しむ患者における脂肪、タンパク質、および炭水化物の吸収を向上させる。一実施形態では、本発明の組成物

、特にパンクレリパーゼまたはパンクレアチン組成物を用いて、種々の疾患に付随する外分泌性膵臓機能不全（EPI）を治療できる。このような疾患として、限定するものではないが、嚢胞性線維症（CF）が挙げられる。いくつかの実施形態では、該組成物は、嚢胞性線維症患者および小児患者を含めた他の患者におけるＥＰＩに付随する吸収不良（例えば脂肪の）を実質的に軽減することができる。いくつかの実施形態では、該組成物は、嚢胞性線維症患者の脂肪吸収係数（CFA）を少なくとも約８５％以上に高めることができる。他の薬剤または組成物と併用投与した場合にこのような結果を達成することができ、または他の薬剤と併用投与しなくても達成しうる。一実施形態では、このようなＣＦＡの結果がプロトンポンプインヒビター、例えばＰｒｉｌｏｓｅｃ（登録商標）、Ｎｅｘｉｕｍ（登録商標）などを併用投与せずに達成される。

【００８３】

ＧＩｐＨレベルが低い（例えば、GIpHレベル＜約４）と認定されている患者では、プロトンポンプインヒビター、制酸剤、およびＧＩ管のｐＨを高める他の薬物と共に本発明の組成物または剤形を投与することによって、改善された結果を得ることができる。例えば、本発明の組成物または剤形をプロトンポンプインヒビター、制酸剤、または他の薬物と別々（プロトンポンプインヒビター、制酸剤などの投与の前、同時、または後）に投与することができる。あるいは、単一剤形として、プロトンポンプインヒビター、制酸剤、または他の薬物を本発明のパンクレアチン組成物と併用することができる。

【００８４】

さらに別の実施形態では、本発明は、消化酵素欠乏症に付随する障害を治療または予防する方法であって、該治療または予防が必要な哺乳動物に本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、哺乳動物がヒトである。

【００８５】

さらに別の実施形態では、本発明は、消化酵素欠乏症に付随する障害を治療または予防する方法であって、該治療または予防が必要な哺乳動物に本発明の組成物または剤形を投与することを含み、本発明の組成物または剤形が、少なくとも１種の消化酵素に加えて、プロトンポンプインヒビター、制酸剤、またはＧＩｐＨを高める他の薬物を含む方法を提供する。さらに別の実施形態では、本発明は、消化酵素欠乏症に付随する障害を治療または予防する方法であって、プロトンポンプインヒビター、制酸剤、またはＧＩｐＨを高める他の薬物を含む剤形と共に、本発明の組成物または剤形を投与することを含む方法を提供する。

【００８６】

本発明の組成物または剤形で治療できる障害には、患者の消化酵素がないかまたはレベルが低い状態、または患者が消化酵素の補充を必要とする状態が含まれる。例えば、このような状態として、嚢胞性線維症、慢性膵臓炎、他の膵臓疾患（例えば、遺伝性、外傷後および同種移植片膵臓炎、ヘモクロマトーシス、シュバックマン症候群、リポマトーシス、または副甲状腺機能亢進症）、癌または癌治療の副作用、外科術の副作用（例えば、胃腸バイパス手術、ウィップル手順、膵全摘出術など）または膵臓酵素が腸に到達できない他の状態、不十分なミキシング（例えば、ビルロートII胃摘出術、他のタイプの胃のバイパス手術、ガストリノーマなど）、薬物治療、例えば膵臓が損なわれうるメトホルミンまたはＨＩＶおよび自己免疫性疾患、例えば糖尿病などの症状を治療するために使用する当該薬物による治療の副作用、閉塞（例えば、膵管および胆管の結石症、膵臓および十二指腸の新生物、管狭窄症）、小児脂肪便症、食物アレルギーおよび加齢に付随する吸収不良が挙げられる。

【００８７】

毎日哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される本発明の組成物または剤形の量は、意図した結果によって決まる。熟練医師は、治療すべき状態の自分の診断に基づいて必要な用量を処方できるであろう。

【００８８】

例えば、ヒトの消化酵素欠乏症（例えば、嚢胞性線維症に関連する）の治療では、開始

用量が５００～１０００リパーゼ単位／ｋｇ／食事であり、総用量はＵＳ　ＦＤＡの勧告に従って２５００リパーゼ単位／ｋｇ／食事または４０００リパーゼ単位／ｇ脂肪／食事を超えるべきでない。典型的に、患者は１日に少なくとも４つの、好ましくは食物と一緒に投与される剤形を受けるべきである。

【実施例】

【００８９】

（実施例１）

パンクレリパーゼＭＴ（ミニタブレット）は、面取りを施した円形の２ｍｍ径のパンチを用いて錠剤化したパンクレリパーゼ原材料（例えば、Nordmarkから得た）と賦形剤とのブレンドである。パンクレリパーゼＭＴのコーティング前の物理的特性を下表１に示す。

【００９０】

【表２】

表1	
直径	2.0 mm
重量 (10 MT の)	0.074～0.086 g
厚さ (10 MT の平均値)	2.2±0.2 mm
硬さ	0.5～2.0 Kp
もろさ* (20 g の MT-25 rpm で 30 分)	0.0～2.5%

*ＵＳＰ法

【００９１】

プロセスエアフロー内でＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いてパンクレリパーゼＭＴをコーティング製剤（表２）でコーティングした。３種の異なる含水率のプロセスエアでコーティングプロセスを行った（表３）。各バッチについて、コーティング重量はコーティングされた粒子の総重量の約１５％だった。各セットのプロセス条件についてコーティングされた粒子の組成はほぼ同一であり（表４）、顕微鏡検査後、むらがなく、滑らかかつ均質に見えた。

【００９２】

【表３】

表2	
材料	% (w/w)
ヒプロメロースフタラート (HP55)	10.19
クエン酸トリエチル (TEC)	1.02
タルク	1.02
エタノール 96%	79.78
アセトン	7.99
	100.00

【００９３】

【表４】

表３	
ロット	プロセスエア含水量 (g/m^3)
P9A165	8.8
P9A167	0.4
P9A170	3.6

【００９４】

【表５】

表４	
材料	コーティング 組成% (w/w)
パンクレリパーゼ MT	85.00
ヒプロメロースフタラート (HP55)	12.50
クエン酸トリエチル (TEC)	1.25
タルク	1.25
	100.00

【００９５】

３セットの試料（すなわち、P9A165、P9A167、およびP9A170）は、プロセスエアフローの含水率に対応する残存含水率を示した（表５）。

【００９６】

【表６】

表５	
ロット	乾燥減量 (%)
P9A165	2.8
P9A167	1.1
P9A170	1.7

【００９７】
経時的な活性の損失に及ぼす残存水分の影響を、以下のように加速安定性条件下で評価した。
【００９８】
硬ゼラチンカプセル（薬用量２０，０００ＩＵリパーゼ）を、上述した３つのロットのコーティングされたパンクレリパーゼＭＴミニタブレットで充填し、シールしたナイアレンバッグ内で４０℃にて相対湿度７５％で貯蔵した。
【００９９】
１５日および４カ月の貯蔵後にリパーゼ活性を評価した。結果を表６に示す。
【０１００】
【表７】

表６				
		時間ゼロ	15 日	4 カ月
バッチ	LoD	リパーゼ (IU/mg)		
P9A165	(2.8%)	62.5	46 (-26%活性)	33.6 (-46%活性)
P9A167	(1.1%)	64.5	53 (-18%活性)	46.2 (-28%活性)
P9A170	(1.7%)	63.8	53 (-17%活性)	44.8 (-30%活性)

【０１０１】
表６の結果は、約２％未満の含水率の組成物で安定性が改善されることを示している。あるいは、３．６ｇ／ｍ^3～０．４ｇ／ｍ^{3}未満の含水率の雰囲気下でコーティングすることによって安定性が改善される。
【０１０２】
（実施例２）
異なる量のタルクを含む２種のコーティング組成物でパンクレリパーゼＭＴ粒子をコーティングした（表７）。
【０１０３】

【表８】

表７		
	組成% (w/w)	
材料	低タルク含量	高タルク含量
ヒプロメロースフタラート (HP55)	10.190	5.825
クエン酸トリエチル (TEC)	1.020	0.580
タルク	1.020	5.825
エタノール 96%	79.780	79.780
アセトン	7.990	7.990
	100.000	100.000
HP:TEC:タルク比	10:1:1	10:1:10
総固形分	12.23%	12.23%

【０１０４】

低含水率（すなわち、１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いてコーティング試験を行った。コーティング重量は約１５％だった。２つのバッチの理論組成を表８に示す。顕微鏡検査は、すべての試料上のコーティングが滑らかかつ均質であることを明らかにした。乾燥減量によって残存含水率を測定した（表９）。

【０１０５】

【表９】

表８		
バッチ	P9A230	P9A240
材料	低タルク含量	高タルク含量
	組成% (w/w)	
パンクレリパーゼ MT	85.000	85.000
ヒプロメロースフタラート (HP55)	12.500	7.143
クエン酸トリエチル (TEC)	1.250	0.714
タルク	1.250	7.143
	100.000	100.000

【０１０６】

【表１０】

表９

ロット	乾燥減量 (%)
P9A230	0.9
P9A240	0.9

【０１０７】
異なるコーティング組成が経時的な活性の損失に及ぼす効果を以下のように加速安定性条件下で評価した。
【０１０８】
硬ゼラチンカプセル（薬用量２０，０００ＩＵリパーゼ）を上述した２つのロットのコーティングされたパンクレリパーゼＭＴで充填し、シールしたナイアレンバッグ内で４０℃および相対湿度７５％で貯蔵した。
【０１０９】
表９に示すように、１、２および３カ月の貯蔵後にリパーゼ活性を調べた。
【０１１０】
【表１１】

表１０

	時間ゼロ	1カ月	2カ月	3カ月
バッチ	リパーゼ (IU/mg)			
P9A230 低タルク含量	64.5	57.6 (-11%活性)	49.6 (-23%活性)	52.3 (-19%活性)
P9A240 高タルク含量	65.3	58.2 (-11%活性)	60.62 (-7%活性)	59.6 (-9%活性)

【０１１１】
この結果は、加速安定性条件下で３カ月の貯蔵後の活性の損失は高タルク含量コーティング（ロットP9A240）でコーティングした試料で有意に低いことを明らかにした。したがって、タルク濃度を約１％から約７％に増やすと、酵素安定性が有意に向上することとなる。
【０１１２】
（実施例３）
エタノール（９６％のエタノール、４％の水）／アセトン溶媒を１００％のアセトンで置き換えること以外、表６に記載のものと同様の「高タルク」および「低タルク」コーティング組成物を調製することによって、コーティング組成物の溶媒の効果を評価した（表１１）。
【０１１３】

【表１２】

表１１

	組成% (w/w)	
材料	低タルク含量	高タルク含量
ヒプロメロースフタラート (HP55)	10.190	5.825
クエン酸トリエチル (TEC)	1.020	0.580
タルク	1.020	5.825
アセトン	87.770	87.770
	100.000	100.000
HP:TEC:タルク比	10:1:1	10:1:10
総固形分	12.23%	12.23%

【０１１４】

低含水率（１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いてコーティング試験を行った。コーティング重量は約１５％だった。２つのバッチの理論組成を表１２に示す。

【０１１５】

【表１３】

表１２

バッチ	P9A318 低タルク含量	P9A352 高タルク含量
材料	組成% (w/w)	
パンクレリパーゼ MT	85.000	85.000
ヒプロメロースフタラート (HP55)	12.500	7.143
クエン酸トリエチル (TEC)	1.250	0.714
タルク	1.250	7.143
	100.000	100.000

【０１１６】

ロットＰ９Ａ３１８は市販の製品仕様に準拠したが、ロットＰ９Ａ３５２は胃耐性試験に合格しなかった。顕微鏡検査は、ロットＰ９Ａ３５２のフィルムコーティングは他のコーティングされた試料ほど滑らかかつ均質でないことを明らかにした。これは、おそらく前の試料で使用したエタノール／アセトン混合物と比較してアセトンの蒸発率が高く、コーティング中のタルク濃度が高いためであろう。

【０１１７】

次に、ロットＰ９Ａ３１８を以下のように加速安定性条件下で評価した。

【０１１８】

硬ゼラチンカプセル（薬用量２０，０００ＩＵリパーゼ）を調製し、シールしたナイアレンバッグ内で４０℃および相対湿度７５％にて貯蔵した。表１３に示すように、１、２および３カ月の貯蔵後にリパーゼ活性を測定した。

【０１１９】

【表１４】

表１３				
	時間ゼロ	1カ月	2カ月	3カ月
バッチ	リパーゼ (IU/mg)			
P9A318 低タルク含量	63.6	59. 5 (-6%活性)	60.4 (-5%活性)	55.4 (-13%活性)

【０１２０】

ロットＰ９Ａ３１８の安定性は、同様のコーティング条件下にて同様のコーティングで調製したロットＰ９Ａ２３０の安定性に比べて有意に向上している（表14）。したがって、コーティング製剤中の９６％エタノールをアセトンと交換すると、経時的な酵素活性の損失を有意に減少させるようである。

【０１２１】

【表１５】

表１４						
40℃ ＋75%R.H.での加速安定性				1カ月	2カ月	3カ月
ロット	HP:TEC:タルク	タルク含量	溶媒	リパーゼ (活性の損失)		
P9A230	10:1:1	低	エタノール/アセトン	-11%	-23%	-19%
P9A240	10:1:10	高	エタノール/アセトン	-11%	-7%	-9%
P9A318	10:1:1	低	アセトン	-6%	-5%	-13%

【０１２２】

（実施例４）

ＣＰＳゼラチンおよびＨＰＭＣ（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセルを同一のコーティングされたリパーゼ組成物で充填した。ゼラチンカプセルの含水量は約１４％であり、ＨＰＭＣカプセルの含水量は約４％である。さらに１セットのＨＰＭＣカプセルを２％未満の水分レベルまで乾燥させた。すべての試料を加速安定性条件に供し（４０℃および相対湿度７５％；試料をナイアレンバッグでヒートシールした）、１５、３０および９０日後にリパーゼ活性を試験した。結果を下表１５～１７に示す。

【０１２３】

１）ＨＰＭＣ　ＣＰＳ対ゼラチンＣＰＳ

【０１２４】

【表１６】

表１５		
	ロット P200450287	
	リパーゼ活性の損失%	
時間	CPS ゼラチン	CPS HPMC (乾燥せず)
15 日	-12%	-3%
30 日	-21%	-13%

【０１２５】
【表１７】

表１６		
	ロット P200450614	
	リパーゼの損失%	
時間	ゼラチン CPS	HPMC CPS (乾燥した)
30 日	-11	-1

【０１２６】
【表１８】

表１７		
	ロット P200450653	
	リパーゼの損失%	
時間	ゼラチン CPS	HPMC CPS (乾燥せず)
30 日	-14	-8
90 日	-32	-18

【０１２７】
表１５～１７に示すように、ＨＰＭＣカプセル内のリパーゼ組成物は、加速安定性条件下で１５、３０、および９０日間の貯蔵後に有意に高いリパーゼ活性を示し、乾燥したＨＰＭＣカプセルは平衡水分レベルを含むものより良い安定性を提供する。
【０１２８】
（実施例５）

ゼラチンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルをコーティングされたリパーゼ組成物ミニタブレット形で充填した。ゼラチンカプセル（P200050）の組成物用コーティングは約１０％のタルクを含み、一方ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル（P200550）の組成物用コーティングは約３３％のタルクを含んでいた。コーティング組成物はその他の点では同一だった。下表１８は、加速安定性条件下で貯蔵後に観察された分解レベルを組成物の含水率と比較する。表１８に示すように、リパーゼ活性レベルが高いほど、組成物中の水分レベルが低いという関係がある。さらに、ＨＰＭＣカプセルに充填した組成物はゼラチンカプセルに充填した組成物より安定である。

【０１２９】

【表１９】

表１８

HPMC		%活性				LOD %			
		月数 40℃/75% RH				月数 40℃/75% RH			
バッチ		0	1	3	6	0	1	3	6
P200550	503	100	100	105	101	1.6	1.7	1.6	1.5
P200550	865	100	96	101	102	1.7	2.1	1.6	1.8
P200550	500	100	102	101	98	0.8	1.9	1.7	2
P200550	861	100	97	103	99	1.5	1.7	2.0	1.4
P200550	502	100	100	99	98	0.4	1.4	2.3	2.0
P200550	859	100	103	103	97	1.1	0.7	1.9	1.3
平均		100	100	102	99	1.2	1.6	1.9	1.7
ゼラチン		%活性				LOD %			
		月数 40℃/75% RH				月数 40℃/75% RH			
バッチ		0	1	3	6	0	1	3	6
P200050	981	100	90	92	81	2.9	3.0	3.0	2.8
P200050	975	100	89	79	66	2.7	3.2	3.1	2.8
P200050	977	100	96	93	87	3.2	3.4	3.2	2.9
平均		100	92.5	86	77	3.0	3.3	3.2	2.9

【０１３０】

（実施例６）

リパーゼ組成物を含有するカプセルを乾燥剤を含むパッケージ内で貯蔵することの効果を加速安定性条件下（４０℃および相対湿度７５％；試料をナイアレンバッグにヒートシールした）での３０日および９０日の貯蔵後に試料のリパーゼ活性を測定することによって評価した。表１９および２０に示すように、乾燥剤を含むパッケージ内および平衡含水率未満に乾燥しているカプセル内ではリパーゼ活性が有意に高い。

【０１３１】

２）乾燥剤

乾燥剤１：Ｔｙｖｅｋ（登録商標）バッグ内のシリカゲル

乾燥剤２：Ｔｙｖｅｋ（登録商標）バッグ内の分子ふるい

【０１３２】

【表２０】

表１９

時間	リパーゼの損失%		
	HPMC cps (乾燥した) 内の P200450614 乾燥剤なし	HPMC cps (乾燥した) 内の P200450614 乾燥剤 1	HPMC cps (乾燥した) 内の P200450614 乾燥剤 2
30 日	-1	+4	+1
90 日	-10	+2	0

【０１３３】

【表２１】

表２０

時間	リパーゼの損失%		
	HPMC cps 内の P200450653 乾燥剤なし	HPMC cps 内の P200450653 乾燥剤 1	HPMC cps 内の P200450653 乾燥剤 2
30 日	-8	-8	-5
90 日	-18	-14	-10

【０１３４】

（実施例７）

上記実施例で用いた「低」レベルと「高」レベルの間の中間レベルのタルクを有する２種のコーティング組成物（ＨＰ５５：ＴＥＣ：タルク＝１０：１：５）で、コーティング溶媒としてアセトンまたはエタノール／アセトンの混合物のどちらかを用いてパンクレリパーゼＭＴ粒子をコーティングした。２種のコーティング懸濁液の理論組成を下表２１に示す。

【０１３５】

【表２２】

表２１		
	組成% (w/w)	
材料	中間タルク含量	
ヒプロメロースフタラート (HP55)	7.644	7.644
クエン酸トリエチル (TEC)	0.764	0.764
タルク	3.822	3.822
エタノール	79.780	
アセトン	7.990	87.770
	100.000	100.000
HP:TEC:タルク比	10:1:5	10:1:5
総固形分	12.23%	12.23%

【０１３６】

低含水率（１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いてコーティング試験を行った。

【０１３７】

パンクレリパーゼＭＴを約１５％のコーティング重量でコーティングすることによって各バッチを調製した。３つのバッチをエタノール／アセトンコーティング溶媒で調製し、３つのバッチをアセトンコーティング溶媒で調製した。全６バッチで同一である理論組成を下表２２に示す。

【０１３８】

【表２３】

表２２		
バッチ	P9A483 - P9A485 - P9A486 溶媒として エタノール/アセトン	P9A405 - P9A476 - P9A477 溶媒としてアセトン
材料	組成% (w/w)	
パンクレリパーゼ MT	85.00	85.00
ヒプロメロースフタラート (HP55)	9.37	9.37
クエン酸トリエチル (TEC)	0.94	0.94
タルク	4.69	4.69
	100.00	100.00

【０１３９】

全６試料についてコーティングの顕微鏡検査は滑らかでかつ均質に見えた。次に、コーティングされたパンクレリパーゼＭＴ粒子をＨＰＭＣカプセル中に充填し、乾燥剤（分子ふるい）を含むガラス瓶に詰めた。次に瓶をシールし、加速安定性条件下で貯蔵し、下表２３に示すように種々の時間でリパーゼ活性を評価した。

【０１４０】

各試料のパッケージング条件は以下のとおりだった。１２個のＨＰＭＣカプセル剤（薬

用量２０，０００ＩＵリパーゼ）および乾燥剤として１ｇの分子ふるい（Minipax吸着剤-Multisorb）を３０ｍＬ容量のガラス瓶に入れた。シールライナーと印刷されたＨＳ０３５Ｈｅａｔ　Ｓｅａｌ／２０Ｆを含むＳａｆ－ＣａｐＩＩＩ－Ａで瓶を閉じ、４０℃／７５％ＲＨで貯蔵した。

【０１４１】

【表２４】

表２３

40℃ ＋75%R.H.で加速安定性			0日	20日	30日	40日	60日	90日	120日	180日
ロット	溶媒									
P9A483	エタノール/アセトン	リパーゼU USP/mg	69.0	67.0	72.4	62.6	64.7	nd	nd	nd
		%LOD	1.0	0.5	0.2	0.2	0.6	nd	nd	nd
		リパーゼ(活性の損失)		-3%	5%	-9%	-6%	nd	nd	nd
P9A485	エタノール/アセトン	リパーゼU USP/mg	70.0	73.2	65.7	69.8	66.9	nd	nd	nd
		%LOD	1.1	0.6	0.3	0.6	0.6	nd	nd	nd
		リパーゼ(活性の損失)		5%	-6%	0%	-4%	nd	nd	nd
P9A486	エタノール/アセトン	リパーゼU USP/mg	63.0	61.4	59.7	62	61.5	nd	nd	nd
		%LOD	1.6	0.2%	0.6%	0.5%	0.4%	nd	nd	nd
		リパーゼ(活性の損失)		-3%	-5%	-2%	-2%	nd	nd	nd
P9A405	アセトン	リパーゼU USP/mg	64.0	63.2	62.9	65.1	65.5	64.7	66.7	63.1
		%LOD	1.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.04	0.6	0.2
		リパーゼ(活性の損失)		-1%	-2%	2%	2%	1%	4%	-1%
P9A476	アセトン	リパーゼU USP/mg	64.9	65.3	62.1	62.4	62.6	58.7	67.0	61.4
		%LOD	1.2	0.4	1.0	1.3	0.5	1.0	1.0	0.6
		リパーゼ(活性の損失)		1%	-4%	-4%	-4%	-10%	3%	-5%
P9A477	アセトン	リパーゼU USP/mg	68.7	71.7	68.0	67.2	69.7	64.4	73.4	66.2
		%LOD	1.1	0.2	0.3	1.0	0.0	0.6	0.7	4.4
		リパーゼ(活性の損失)		4%	-1%	-2%	1%	-6%	7%	-4%

【０１４２】

表２３に示すように、エタノール／アセトンコーティング溶媒で調製した３つの試料は、リパーゼ活性の同様の損失を示した。２カ月の貯蔵後、アセトンコーティング溶媒で調製した試料の２つは活性の損失を何も示さず、３つ目は４％の活性の減少を示した。このことは、アセトンコーティング溶媒で調製した試料がエタノール／アセトンコーティング溶媒で調製した試料より安定であることを示唆している。

【０１４３】
（実施例８）
マイクロタブレット
薬用量についてさらに選択肢を与えるため、錠剤の寸法を有意に減少させた製剤を作製した。円形の１．５ｍｍ径で、曲率半径が１．２ｍｍのパンチでパンクレリパーゼブレンドを錠剤化した。
【０１４４】
２．５％未満のもろさ（USP法）のマイクロタブレット（「μＴ」）を得るように圧縮パラメーターを設定した。ロット９Ａ４０２の特性を表２４に示す。
【０１４５】
【表２５】

表２４	
ロット P9A402	値
直径	1.5 mm
重量 (20 μT の)	0.071 g (0.070～0.073)
厚さ (20 μT の平均値として)	1.73 mm (1.70～1.77)
硬さ (20 μT の平均値として)	4 ニュートン (3～5)
もろさ (20 g のμT-25 rpm で 30 分)	1.80%

【０１４６】
低含水率（１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置で、表２に示す組成を有する懸濁液でロットＰ９Ａ４０２をコーティングした。２２％のコーティング重量を得た。フィルムコーティングの顕微鏡検査はすべての試料が滑らかかつ均質に見えることを示した。
【０１４７】
バッチロットＰ９Ａ４２２の理論組成を表２５に示す。
【０１４８】
【表２６】

表２５	
ロット P9A422	標準的コーティング組成% (w/w)
パンクレリパーゼ MT	78.00
ヒプロメロースフタラート (HP55)	18.34
クエン酸トリエチル (TEC)	1.83
タルク	1.83
	100.000

【０１４９】
上述したようにマイクロタブレットの２つの他のバッチを調製した。それらの特性を下表２６に示す。
【０１５０】

【表２７】

表２６		
特性	ロットP9A457	ロットP9A459
直径	1.5 mm	1.5 mm
重量 (20 μTの)	0.072 g (0.070～0.073)	0.071 g (0.070～0.074)
厚さ (20 μTの平均値として)	1.73 mm (1.67～1.83)	1.74 mm (1.69～1.82)
硬さ (20 μTの平均値として)	5ニュートン (3～6)	5ニュートン (4～6)
もろさ (20 gのμT-25 rpmで30分)	1.99%	2.02%

【０１５１】
上述した「高」レベルと「低」レベルとの間の中間レベルのタルクを有する２種の懸濁液の１つ（ＨＰ５５：ＴＥＣ：タルク＝１０：１：５）で、コーティング溶媒としてアセトンまたはアセトン中のエタノールの混合物のどちらかを用いてパンクレリパーゼマイクロタブレットをコーティングした（表２７）。
【０１５２】
低含水率（１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いて６つの試験を行った。コーティング重量は約２２％であり、顕微鏡検査はコーティングが滑らかかつ均質であることを示した。
【０１５３】
【表２８】

表２７		
コーティングされたμT	溶媒	コーティングされていないμT
ロットP9A460	アセトン	ロットP9A402
ロットP9A458	アセトン	ロットP9A457
ロットP9A463	アセトン	ロットP9A459
ロットP9A473	エタノール/アセトン	ロットP9A402
ロットP9A466	エタノール/アセトン	ロットP9A457
ロットP9A468	エタノール/アセトン	ロットP9A459

【０１５４】
これらのバッチの理論組成を表２８にまとめる。
【０１５５】

【表２９】

表２８

バッチ	P9A466 - P9A468 - P9A473 溶媒として エタノール/アセトン	P9A458 - P9A460 -P9A463 溶媒としてアセトン
材料	組成% (w/w)	
パンクレリパーゼ MT	78.00	78.00
ヒプロメロースフタラート (HP55)	13.75	13.75
クエン酸トリエチル (TEC)	1.37	1.37
タルク	6.88	6.88
	100.00	100.00

【０１５６】

上記コーティングされたマイクロタブレットでＨＰＭＣｃｐｓカプセルを充填し、乾燥剤（分子ふるい）を含むガラス瓶に詰めた。次に、シールライナーと印刷されたＨＳ０３５Ｈｅａｔ　Ｓｅａｌ／２０Ｆを含むＳａｆ－ＣａｐＩＩＩ－Ａで瓶を閉じ、加速安定性条件（４０℃および相対湿度７５％）下で貯蔵した。１２個のＭＰＭＣカプセル剤（薬用量５，０００ＩＵリパーゼ）および乾燥剤として１ｇの分子ふるい（Minipax吸着剤-Multisorb）を３０ｍＬ容量のガラス瓶に入れた。表２９および３０に示すように２０、３０、４０、および６０日の貯蔵時点でリパーゼ活性を測定した。

【０１５７】

【表３０】

表２９

40℃ ＋75%R.H.で加速安定性			0 日	20 日	30 日	40 日	60 日	90 日	120 日	180 日
ロット	溶媒									
P9A466	エタノール/アセトン	リパーゼ U USP/mg	64.7	67.0	64.6	63.6	62.3	nd	nd	nd
		%LOD	1.7	2.2	0.4	0.0	0.0	nd	nd	nd
		リパーゼ (活性の損失)		4%	0%	-2%	-4%	nd	nd	nd
P9A468	エタノール/アセトン	リパーゼ U USP/mg	61.2	59.6	57.7	58.6	58.9	nd	nd	nd
		%LOD	1.7	0.5	0.4	0.0	0.0	nd	nd	nd
		リパーゼ (活性の損失)		4%	0%	-2%	-4%	nd	nd	nd
P9A473	エタノール/アセトン	リパーゼ U USP/mg	59.8	58.9	57.7	59.4	58.4	nd	nd	nd
		%LOD	1.8	0.7	0.9	0.0	0.0	nd	nd	nd
		リパーゼ (活性の損失)		-2%	-4%	-1%	-2%	nd	nd	nd
P9A458	アセトン	リパーゼ U USP/mg	62.4	65.4	64.3	62.9	65.0	62.3	65.5	62.6
		%LOD	3.0	0.1	0.5	0.0	0.0	0.6	1.3	0.3
		リパーゼ (活性の損失)		5%	3%	1%	4%	0%	5%	0%
P9A460	アセトン	リパーゼ U USP/mg	56.9	58.2	59.2	58.3	60.0	57.6	62.2	56.8
		%LOD	1.7	0.07	0.3	0.0	0.0	0.0	0.6	0.2
		リパーゼ (活性の損失)		2%	4%	2%	5%	1%	9%	0%
P9A463	アセトン	リパーゼ U USP/mg	62.7	63.8	62.2	61.5	59.8	54.5	62.6	58.6
		%LOD	1.6	2.3	0.5	0.0	0.0	0.4	0.6	0.5
		リパーゼ (活性の損失)		2%	-1%	-2%	-5%	-13%	0%	-7%

【０１５８】

【表３１】

表３０

40℃ ＋75% R.H. で加速安定性		20 日	30 日	40 日	60 日
ロット	溶媒	リパーゼ (活性の損失)			
P9A466	エタノール/アセトン	+4%	0%	-2%	-4%
P9A468	エタノール/アセトン	-3	-4%	-4	-4%
P9A473	エタノール/アセトン	-2%	-4%	-1%	-2%
P9A458	アセトン	+5%	+3%	+1%	+4%
P9A460	アセトン	+2	+4%	+2%	+5%
P9A463	アセトン	+2%	-1%	-2%	-5%

【０１５９】

エタノール／アセトンコーティング溶媒を用いて調製した全３試料は同様の挙動を示し、２カ月の貯蔵後に、リパーゼ活性の損失が２％～４％だった。２カ月の貯蔵後、アセトンコーティング溶媒を用いて調製した試料の２つの活性の損失はリパーゼ活性の損失の証拠を何も示さなかったが、３番目の試料はリパーゼ活性の５％の減少を示した。したがって、コーティング溶媒としてアセトンを用いて調製した組成物は、エタノール／アセトンコーティング溶媒で調製した試料より安定だった。これはおそらく使用したエタノールの含水量に関係するであろう。

【０１６０】

上記で調製したマイクロタブレットはわずかに楕円形であり（表２４および２６参照）；マイクロタブレットの厚さと直径との間の比は１．２２：１～１．１５：１だった。

【０１６１】

マイクロタブレットの寸法をさらに減少させるため、厚さと直径の比がほぼ１：１の新しい試料を調製した（ロットQ9A006）。これを下表３１に示す。

【０１６２】

【表３２】

表３１

特性	ロット Q9A006
直径	1.5 mm
重量 (20 μT の)	0.060 g (0.058～0.062)
厚さ (20 μT の平均値として)	1.50 mm (1.45～1.58)
硬さ (20 μT の平均値として)	5 ニュートン (4～6)
もろさ (20 g のμT-25 rpm で 30 分)	1.63%

【０１６３】

表３２に示す組成物で２２％のコーティング重量にてロットＱ９Ａ００６をコーティングした。低含水率（１ｇ／ｍ^{3}未満）のプロセスエアフローを保証するためＭｕｎｔｅｒｓＭＬ１３５０除湿器を備えた流動床Ｇｌａｔｔ－ＧＰＣＧ１装置を用いてコーティング

試験を行った。

【０１６４】

コーティングされたマイクロタブレットロットＱ９Ａ０１９の理論組成は表２８に示す理論組成と同一だった。顕微鏡検査は、コーティングが滑らかかつ均質であることを示した。

【０１６５】

【表３３】

表３２

	組成% (w/v)
材料	中間タルク含量
ヒプロメロースフタラート (HP55)	7.644
クエン酸トリエチル (TEC)	0.764
タルク	3.822
アセトン	87.770
	100.000
HP:TEC:タルク比	10:1:5
総固形分	12.23%

【０１６６】

上記実施例は、組成物の成分中の含水率および水分活性を低く維持することによって、例えば水性エタノール／アセトンコーティング溶媒をアセトンと交換し、除湿されたプロセスエアフロー（例えば、含水率が０．４ｇ／ｍ^3～３．６ｇ／ｍ^3）内でミニタブレットおよびマイクロタブレットをコーティングすることによって、安定性が向上した消化酵素組成物を調製できることを示している。さらに、コーティング中の高レベルの無機材料（例えば、ＨＰ５５：ＴＥＣ：タルク比が１０：１：１～１０：１：５の範囲）、吸湿性が低いカプセル材料（例えば、HPMCまたは乾燥したHPMC）の選択、および改良されたパッケージング技術（例えば、乾燥剤を含む良くシールされたガラス瓶内での貯蔵）は、安定性が向上した消化酵素組成物および剤形をもたらす。

【０１６７】

（実施例９）

下表３３は、Ｅｕｄｒａｇｉｔコーティングされたパンクレリパーゼミニタブの加速安定性試験（瓶内；４０℃および相対湿度７５％）を示す。

【０１６８】

【表３４】

表３３

バッチ	1		2		3		4		5	
時間 (月)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
リパーゼ IU	23030	15510	24180	15810	23550	16014	23000	16100	23613	17594
% (時間 0 に対する)	100	67	100	65	100	68	100	70	100	74
L.o.D. % (最大 5.0)	4.0	4.9	3.9	4.6	4.2	4.2	3.9	4.3	3.3	3.7

【０１６９】

結果は、Ｅｕｄｒａｇｉｔなどの従来の腸溶性コーティングは安定化パンクレリパーゼ組成物をもたらさないことを示している。

【０１７０】

（実施例１０）

前述の実施例で述べたようにコーティングされた、１カプセル当たりの薬用量を変えたＥＲコーティングビーズを含む剤形の例を下表３４に示す。

【０１７１】

【表３５】

表３４

成分	各薬用量強度の中身 (mg/カプセル) 組成物 1	組成物 2	組成物 3	組成物 4
パンクレリパーゼ	55.7 (5,000 USP 単位)	108.9 (10,000 USP 単位)	163.4 (15,000 USP 単位)	217.8 (20,000 USP 単位)
クロスカルメロースナトリウム	1.9	3,6	5.5	7.3
硬化ヒマシ油	0.6	1.2	1.8	2.4
コロイド状二酸化ケイ素	0.3	0.6	0.9	1.2
微結晶性セルロース	3.1	6.1	9.1	12.1
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.6	0.9	1.2
ヒプロメロースフタラート	12.2	18.9	28.4	37.8
タルク	6.1	9.5	14.2	18.9
クエン酸トリエチル	1.2	1.92	2.8	3.8
アセトン[b]	微量	微量	微量	微量
カラギーナン	0.1	0.2	0.3	0.3
塩化カリウム	0.2	0.3	0.4	0.4
二酸化チタン	2.3	3.5	5.1	5.2
ヒプロメロース	33.5	52.9	79.4	79.2
カルナウバ蝋	微量	微量	微量	微量
水	0.38	0.60	0.9	0.90
黄色酸化鉄	-	0.1	-	0.2
赤色酸化鉄	-	-	0.3	-
FDCブルー2	-	-	-	0.1

【０１７２】

（実施例１１）

下表３５は本発明の組成物を含むカプセルを含む種々の大きさの容器の含水量を示す。含水量はカプセルからのすべての水、および２年の貯蔵時間にわたって容器内に浸透する水を包含する。「等価分子ふるい重量」は、容器内に存在する水を吸収するのに必要な分子ふるいの最小量である。

【０１７３】

【表３６】

表３５

瓶の大きさ (cc)	Cps n°	Cps 重量	Cps.水分 (%)	cps からのすべての水 (mg/瓶)	浸透による水 (mg/2 年/瓶)	等価分子ふるい重量 (g)
30	12	95	3%	34	111	0.96
200	100	95	3%	285	401	4.58
750	500	95	3%	1425	474	12.66
30	20	95	3%	57	111	1.12

【０１７４】

（実施例１２）

７歳以上の年齢のＥＰＩを伴う３４人のＣＦ患者について第３相無作為化二重盲検プラセボ対照交差研究を行って、表３４のパンクレリパーゼ組成物による治療の効果をプラセボによる治療の効果と比較した。ＵＳ全体の１４のＣＦセンターで研究を行った。研究の主要エンドポイントは、１カプセル当たり５，０００、１０，０００、１５，０００または２０，０００リパーゼ単位と組み合わせて体重１ｋｇ当たり１０，０００リパーゼ単位以下の１日の用量でパンクレリパーゼ組成物を経口投与した後の脂肪吸収係数をプラセボと比較した。この試験の二次エンドポイントは、タンパク質吸収、コレステロール、脂肪可溶性ビタミン、体重、体格指数およびＥＰＩ症状の決定要素として窒素吸収係数の変化を評価した。

【０１７５】

これらの組成物で治療した患者は、プラセボを受けた患者に比べて脂肪吸収係数および窒素吸収係数の統計的に有意な増加を示し、吸収不良に付随する症状、例えば腹部膨満、鼓腸、疼痛および大便中の脂肪の形跡が減少した。プラセボに対してこれらのパンクレリパーゼ組成物を摂取した患者では、コレステロールおよびビタミンの平均レベルの増加も観察された。１日当たりの大便の頻度が統計的に有意に減少した。患者はこれらの組成物に良く耐え、研究中に薬物に関連する重篤な有害事象は観察されなかった。

【０１７６】

これらの組成物を受けた患者の脂肪吸収の平均百分率は、プラセボを受けた患者の６２．７６％に対して８８．２８％だった。窒素吸収の平均百分率は、プラセボを摂取した患者の６５．７％に対して８７．２％であり、１日当たりの大便の平均回数はそれぞれの患者群で２．６６回から１．７７回に減少した。

【０１７７】

（実施例１３）

ＵＳ内の１１のＣＦ治療センターで７歳未満の１９人のＣＦ患者についての非盲検研究で小児科の第３相臨床試験を行って、表３４の組成物による治療の効果を評価した。外分泌性膵臓機能不全の若年小児および幼児について、この規模の最初の膵臓補充療法試験を行った。研究デザインは７日の用量安定化期間後に７日の治療期間を含み、患者は、毎日１カプセル当たり５，０００リパーゼ単位を受け、必要に応じて食物の上に振り掛ける製品を用いた。この研究の主要エンドポイントは、「レスポンダー」、つまり１および２週間の治療後に大便中に過剰の脂肪がない患者および吸収不良の徴候と症状のない患者の割合だった。二次エンドポイントは、体重の変化、栄養状態、大便の頻度と堅さ、腹部膨満、疼痛および鼓腸の発生ならびに臨床症状改善の医師および親または保護者の判断を包含した。製品の安全性も評価した。

【０１７８】

検診時（患者が以前の膵臓酵素補充療法中であり、かつ治療前の安定化期間の最初）には、研究プロトコルで定義されたとおりに、レスポンダーの平均百分率は５２．６％だった。安定化期間の最後および治療期間の最後には、レスポンダーの平均百分率はそれぞれ６６．４％および５７．９％だった。この研究における子供に共通して、吸収不良症状が検診時よりも治療期間の最後で有意に減少した。これは、上記実施例１２で述べた第３相試験で見られた吸収不良症状の制御に関する観察と一致している。本発明のパンクレリパーゼ組成物はこれらの患者によっても良く耐えられ、試験中に薬物に関連する重篤な有害事象が観察されなかった。

【０１７９】

この結果は、本発明の組成物が吸収不良の徴候および症状を効果的に制御することを示し、また実施例１２で述べた極めて重要な第３相試験で得られた結果を支持している。有意な割合の医師および患者が、本発明の組成物による症状の制御は以前の療法に対して向上していると感じた。

【０１８０】

（実施例１４）

第３相非盲検無作為化単一センター単一治療交差研究を行って表３４のパンクレリパーゼ組成物による治療の効果を比較して、外分泌性膵臓機能障害を伴う１０人の慢性膵臓炎患者の食物供給条件における該パンクレリパーゼ組成物の胃腸バイオアベイラビリティを決定した。研究に入る７日前に、排他性薬物（プロトンポンプインヒビター（PPI））、制酸剤、およびＧＩ移動性を変えうる薬物を中断した。患者を無作為化して、１手順当たり、Ｅｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）（Abbottから入手可能なビタミン強化栄養補助食品）のみかまたは７５，０００ＵＳＰリパーゼ単位（それぞれ２０，０００単位を含む３個のカプセルとそれぞれ５０００単位を含む３個のカプセル）と組み合わせたＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）のどちらかを受けさせた。投与直前にカプセルを開いてその中身を４８０mLのＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）と混合した。１日の洗い出し期間後、以前にＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）のみを受けた患者は７５，０００ＵＳＰリパーゼ単位と組み合わせたＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）を受け、以前にＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）とリパーゼの組合せを受けた患者はＥｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）のみを受けること以外、この手順を繰返した。次の日、患者は身体検査を受け、血液および尿の試料を収集した。Ｅｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）の存在下の組成物の投与後に十二指腸内で放出および回収されたそれぞれの酵素（すなわち、リパーゼ、アミラーゼ、およびキモトリプシン）の量から本発明の組成物のバイオアベイラビリティを推定した。コレシストキニンの血中レベルの測定を行い、胃および十二指腸のｐＨをも測定した。Ｃａｒｒｉｅｒｅ，Ｆ，；Ｂａｒｒｏｗｍａｎ，Ｊ．Ａ．；Ｖｅｒｇｅｒ，Ｒ．；Ｌａｕｇｉｅｒ，Ｒ．「ヒトにおける試験食事中の胃および膵臓のリパーゼの分泌と脂肪分解に対する寄与（Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans）」、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１９９３、１０５、８７６～８８頁の方法に従ってリパーゼ活性を測定した。Ｃａｒｒｉｅｒｅ，Ｆ．；Ｇｒａｎｄｖａｌ，Ｐ．；Ｒｅｎｏｕ，Ｃ．;Ｐａｌｏｍｂａ，Ａ．；Ｐｒｉｅｒｉ，Ｆ．;Ｇｉａｌｌｏ，Ｊ;Ｈｅｎｎｉｇｅｓ，Ｆ．;Ｓａｎｄｅｒ-Ｓｔｒｕｃｋｍｅｉｅｒ，Ｓ．；Ｌａｕｇｉｅｒ，Ｒ．「慢性膵臓炎における消化酵素の分泌および胃腸の脂肪分解の定量研究（Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis）」、Ｃｌｉｎ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ．２００５、３、２８～３８頁に記載の方法に従ってアミラーゼおよびキモトリプシンを測定した。

【０１８１】

本発明のパンクレリパーゼ組成物による治療により、Ｅｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）のみを受けた患者に比し、Ｅｎｓｕｒｅ　Ｐｌｕｓ（商標）とパンクレリパーゼの組合せを受けた患者の十二指腸内で統計的に有意に多量のアミラーゼ、リパーゼおよびキモトリプシンの放出がもたらされることが分かった（交絡因子としてｐＨを補正した後）。

【０１８２】
このプロトコルに従って研究を完了した８人の患者についてのリパーゼ、アミラーゼおよびキモトリプシンの平均バイオアベイラビリティはそれぞれ２７．５％、２１．６％および４０．１％だった。患者は、２つの異なるＧＩｐＨ亜集団（「正常pH」および「低pH」）に分類されることが分かった。「正常ｐＨ」値を有する患者（すなわち、十二指腸の平均pHが４より高い患者）では、リパーゼ、アミラーゼおよびキモトリプシンの平均バイオアベイラビリティが研究群全体より高く、それぞれ４５．６％、２６．９％および４７．７％だった。２つの治療間でコレシストキニン値には差異が観察されなかった。
【０１８３】
「正常ｐＨ」および「低ｐＨ」患者では、リパーゼ、アミラーゼ、およびキモトリプシンについて（特にリパーゼについて）のバイオアベイラビリティが異なることから、例えば、「低ｐＨ」患者では、ＧＩｐＨを高める薬物、例えばＰＰＩおよび制酸剤の併用投与によって、本発明のパンクレリパーゼ組成物または剤形の効力を向上させることができる。しかしながら、本発明の組成物または剤形を例えば、ＰＰＩの併用投与なしで投与してもよい。
【０１８４】
本発明の前述の記載は、例示および説明の目的のために提示したものである。排他的または開示した明確な形態に本発明を限定するつもりはない。上記教示に照らして修正および変更が可能である。実施形態の記載は、本発明の原理および本発明の実際の適用を説明および記載するために選択されたものであり、特許請求の範囲に関する限定であることを意味しない。
【０１８５】
本明細書で引用したすべての刊行物および特許または特許出願は、それぞれ個々の刊行物、特許、または特許出願が参照によって具体的かつ個々に指示され、組み込まれたような程度に、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10
A61K 47/12	***(2006.01)***	A61K	47/12
A61K 47/18	***(2006.01)***	A61K	47/18
A61K 47/22	***(2006.01)***	A61K	47/22
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K	47/26
A61K 47/32	***(2006.01)***	A61K	47/32
A61K 47/36	***(2006.01)***	A61K	47/36
A61K 47/38	***(2006.01)***	A61K	47/38
A61K 47/44	***(2006.01)***	A61K	47/44
A61P 1/14	***(2006.01)***	A61P	1/14
A61P 1/18	***(2006.01)***	A61P	1/18

(31)優先権主張番号 60/902,093
(32)優先日 平成19年2月20日(2007.2.20)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 オルテンツィ，ジョヴァンニ
イタリア国，アイ－２００５２ モンツァ，ヴィア ティジィアノ ベチェリオ ６
(72)発明者 マルコーニ，マルコ
イタリア国，アイ－２００９２ シニセッロ バルサモ，ヴィア アブラモ リンコリン ２２
(72)発明者 マペッリ，ルイージ
イタリア国，アイ－２０１２５ ミラノ，ヴィア ベッティーノ ダ トレッゾ １４

合議体
審判長 内藤 伸一
審判官 齋藤 恵
審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 特表２００４－５１３６４５（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第５７６９３８（ＥＰ，Ａ１）
特開昭５２－３８１９（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５２８２８８（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－３１５０３２（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第２８３４４２（ＥＰ，Ａ１）
特公平５－７６９２８（ＪＰ，Ｂ２）
特公平５－３８７３１（ＪＰ，Ｂ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K47