

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 4 月 20 日 (2017.4.20)

【公表番号】特表 2016-517425 (P2016-517425A)

【公表日】平成 28 年 6 月 16 日 (2016.6.16)

【年通号数】公開・登録公報 2016-036

【出願番号】特願 2016-502376 (P2016-502376)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/58 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 35/747 (2015.01)

A 6 1 K 35/745 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/58

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 35/747

A 6 1 K 35/745

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 1/04

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 3 月 14 日 (2017.3.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の回腸及び近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤を送達するための経口デリバリーシステムであって、

前記プロバイオティクス製剤を含有する第 1 のカプセルをカプセル化する逆腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 1 のカプセルの中に包含される近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤を含み、前記逆腸溶性コーティングが約 6.2 ~ 約 6.5 の pH で可溶化する、コアと、

前記コーティングされた第 1 のカプセルと回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤を包含し、約 7 ~ 8 の pH で可溶化する第 2 の腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 2 のカプセルと、を含むシステムにおいて、前記第 2 のカプセルが前記第 1 のカプセルと前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤を回腸で放出し、放出後、

前記第 1 のカプセルが近位結腸において約 6 . 2 ~ 約 6 . 5 の pH で可溶化されて、前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤が放出される、システム。

【請求項 2】

前記第 2 の腸溶性コーティングが約 7 . 0 ~ 約 8 . 0 の範囲未満の pH で実質的に不溶性であり、且つ前記約 7 . 0 ~ 約 8 . 0 の pH 範囲で可溶性であり、前記第 2 の腸溶性コーティングが、メタクリル酸共重合体、及びメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体からなる群から各々選択される 1 つ以上の高分子を含む、請求項 1 に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 3】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤と前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤が、対象の胃腸管内の所定の部位に常在する細菌の少なくとも 1 ~ 約 30 の種又は異なる株を含む、請求項 1 又は 2 に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 4】

前記所定の部位が回腸又は結腸である、請求項 3 に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 5】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤と前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤が、正常ヒトの回腸に由来する株の混合物を反映する細菌属の混合物を含み、及び放出される細菌生物の数が 10^5 個より多く且つ 10^{12} 個より少ない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 6】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤と前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤の前記放出が、対象の、各々、回腸及び結腸を含む胃腸管の遠位端の少なくとも 2 つの部位であり、それによりクロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) の不均衡を患う対象においてかかる不均衡を改善するためである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 7】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤と前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤が、ラクトバチルス属 (*Lactobacillus*) 及びビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*) から選択される生菌懸濁液を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 8】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクス製剤と前記回腸に標的化されたプロバイオティクス製剤が、生物フィーカリバクテリウム・ブラウスニッツィイ (*Faecalibacterium prausnitzii*) 及び / 又はバクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) をさらに含む、請求項 7 に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 9】

前記生分解性の第 1 及び第 2 のカプセルがヒドロキシプロピルメチルセルロースで作製される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の経口デリバリーシステム。

【請求項 10】

プロバイオティクスを回腸及び / 又は近位結腸に送達するカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステムであって、

近位結腸に標的化されたプロバイオティクスを含有し、約 6 . 2 ~ 約 6 . 5 の pH で可溶化する逆腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 1 のカプセルと、

前記コーティングされた第 1 のカプセルと回腸に標的化されたプロバイオティクスを包含し、約 7 ~ 8 の pH で可溶化する第 2 の腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 2 のカプセルと、を含むカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステムにおいて、前記第 2 のカプセルが前記第 1 のカプセルと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスを回腸で放出し、放出後、前記第 1 のカプセルが近位結腸において約 6 . 2 ~ 約 6 . 5 の pH で可溶化されて前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスが放出される、カプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 1】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスが、回腸及び近位結腸より前に位置する胃腸管の近位領域で各々のプロバイオティクスが漏出することなしに、各々、回腸及び近位結腸に送達される、請求項 1 0 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 2】

前記第 2 の腸溶性コーティングが、メタクリル酸共重合体、及びメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される 1 つ以上の高分子を含む、請求項 1 0 又は 1 1 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 3】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスが、細菌の少なくとも 1 ～ 約 3 0 の異なる種又は株を含む、請求項 1 0 ～ 1 2 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 4】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスが、正常ヒトの回腸に由来する株の混合物を反映する細菌属の混合物を含み、放出される前記生物の数が 10^5 個より多く且つ 10^{12} 個より少ない、請求項 1 0 ～ 1 3 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 5】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスの前記放出が、対象の、各々、回腸及び結腸を含む胃腸管の遠位区間であり、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) の不均衡を患う対象においてかかる不均衡を改善するためである、請求項 1 0 ～ 1 4 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 6】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスが、ラクトバチルス属 (*Lactobacillus*) 及びビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*) から選択される生菌懸濁液を含む、請求項 1 0 ～ 1 5 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 7】

前記近位結腸に標的化されたプロバイオティクスと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスが、生物フィーカリバクテリウム・ブラウスニッツィイ (*Faecalibacterium prausnitzii*) を含む、請求項 1 0 ～ 1 6 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 8】

前記逆腸溶性コーティングが、 $5 \text{ mg} / \text{cm}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の dimethylaminoethyl methacrylate-butyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer (2:1:1) を含み、前記第 2 の腸溶性コーティングが、 $5 \text{ mg} / \text{cm}^2 \sim 10 \text{ mg} / \text{cm}^2$ の poly(methacrylic acid-co-methyl-methacrylate) 1:1 copolymer と poly(methacrylic acid-co-methyl-methacrylate) 1:2 copolymer を 75 / 25 の割合で含む、請求項 1 0 ～ 1 7 のいずれか一項に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 1 9】

胃腸障害の発症の治療に用いられる経口製剤であって、

近位結腸に標的化されたプロバイオティクスを含有し、約 6.2 ～ 約 6.5 の pH で可溶化する逆腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 1 のカプセルと、

前記コーティングされた第 1 のカプセルと回腸に標的化されたプロバイオティクスを包含し、約 7 ～ 8 の pH で可溶化する第 2 の腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 2 のカプセルと、を含み、前記第 2 のカプセルが前記第 1 のカプセルと前記回腸に標的化されたプロバイオティクスを回腸で放出し、放出後、前記第 1 のカプセルが近位結腸において約 6.2 ～ 約 6.5 の pH で可溶化されて前記近位結腸に標的化されたプロ

バイオティクスが放出される、経口製剤。

【請求項 20】

前記胃腸障害がクロストリジウム・ディフィシル (Clostridium difficile) 障害である、請求項 19 に記載の 経口製剤。

【請求項 21】

前記クロストリジウム・ディフィシル (Clostridium difficile) 障害が、クロストリジウム・ディフィシル (Clostridium difficile) 感染症、前記対象の回腸又は結腸におけるクロストリジウム・ディフィシル (Clostridium difficile) の不均衡、下痢、炎症、大腸炎熱又はディスバイオシスのうちの 1 つ以上に関連する、請求項 20 に記載の 経口製剤。

【請求項 22】

前記経口製剤が、ラクトバチルス属 (Lactobacillus) 及びビフィドバクテリウム属 (Bifidobacterium) から選択される生菌懸濁液を含む、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の 経口製剤。

【請求項 23】

前記胃腸障害が、ディスバイオシスに関連する過敏性腸疾患である、請求項 19 に記載の 経口製剤。

【請求項 24】

胃腸障害の治療用医薬を調製するための経口製剤の使用において、前記経口製剤が、近位結腸に標的化された前記胃腸障害に対して有効な細菌を含有し、約 6.2 ~ 約 6.5 の pH で可溶化する逆腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 1 のカプセルと、

前記コーティングされた第 1 のカプセルと回腸に標的化された胃腸障害に対して有効な細菌を包含し、約 7 ~ 8 の pH で可溶化する第 2 の腸溶性コーティングでコーティングされた生分解性の第 2 のカプセルと、を含み、前記第 2 のカプセルが前記第 1 のカプセルと回腸に標的化された胃腸障害に対して有効な細菌を回腸で放出し、放出後、前記第 1 のカプセルが近位結腸において約 6.2 ~ 約 6.5 の pH で可溶化されて前記近位結腸に標的化された細菌が放出される、使用。

【請求項 25】

前記第 2 の腸溶性コーティングが、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、及び重合中にアクリル酸メチル単量体が付加されたメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体からなる群から選択される 1 つ以上の高分子を含む、請求項 24 に記載の経口製剤。

【請求項 26】

前記第 1 の腸溶性コーティングが、60 ~ 180 μ m の厚さを有する、請求項 10 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 27】

前記第 2 の腸溶性コーティングが、60 ~ 180 μ m の厚さを有する、請求項 10 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 28】

前記第 1 のカプセルが、no. 3 サイズのヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである、請求項 10 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。

【請求項 29】

前記第 2 のカプセルが、no. 0 サイズのヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである、請求項 10 に記載のカプセル・イン・カプセル経口デリバリーシステム。