

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-531912

(P2016-531912A)

(43) 公表日 平成28年10月13日 (2016. 10. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/225 (2006. 01)	A 6 1 K 31/225	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/06 (2006. 01)	A 6 1 P 17/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/30 (2006. 01)	A 6 1 K 9/30	
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/26 (2006. 01)	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-537270 (P2016-537270)	(71) 出願人	510333553
(86) (22) 出願日	平成26年8月26日 (2014. 8. 26)		フォーワード・ファルマ・アクティーゼルス
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月5日 (2016. 4. 5)		スカブ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/068095		Forward Pharma A/S
(87) 国際公開番号	W02015/028473		デンマーク、デーコー 1100 コペンハーゲン・コー、エスターギャーゼ 24アー、1番
(87) 国際公開日	平成27年3月5日 (2015. 3. 5)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	13181735.5		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成25年8月26日 (2013. 8. 26)	(74) 代理人	100138900
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 新田 昌宏
(31) 優先権主張番号	61/870, 096	(72) 発明者	クリスティン・ガレツカ
(32) 優先日	平成25年8月26日 (2013. 8. 26)		ドイツ 01187 ドレスデン、ヴェステン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		トシュトラーセ 24番
(31) 優先権主張番号	13190304.9		
(32) 優先日	平成25年10月25日 (2013. 10. 25)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低1日用量で投与するためのフマル酸ジメチルを含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、フマル酸ジメチル (DMF) を含む医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、 $375\text{ mg} \pm 5\%$ の範囲の低1日用量のフマル酸ジメチルを投与することにより、乾癬を経口治療するための医薬組成物であり、医薬製剤が浸食マトリックス錠の形態をとる、医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

乾癬の経口治療用の医薬組成物であって、該組成物が、錠剤コア、および、1またはそれ以上のコーティングを含む浸食マトリックス錠の形態をとり、該錠剤コアが、

- i) 活性物質として 10 ~ 80 重量%のフマル酸ジメチル、および
 - ii) 1 ~ 50 重量%の1またはそれ以上の律速物質
- を含み、前記1またはそれ以上のコーティングの少なくとも1つが該コアの1.5 ~ 3.5 重量%のレベルで施される腸溶コーティングであり、投与するフマル酸ジメチルの用量が1日当たり 375 mg ± 5%である、医薬組成物。

【請求項 2】

投与する用量が1日当たり 375 mgである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

該錠剤コアが、

- i) 30 ~ 60 重量%のフマル酸ジメチル、および
 - ii) 3 ~ 40 重量%の1またはそれ以上の律速物質
- を含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

該律速物質が水溶性ポリマーである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

該律速物質が、セルロースポリマー、もしくはセルロース誘導体、またはその混合物である、請求項1 ~ 4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

該律速物質が、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 (HPMC)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびその混合物を含む群から選ばれる、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

該律速物質がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

該錠剤コアがさらに結合剤を含む、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

該結合剤がラクトースである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

該錠剤コアが、

- i) 35 ~ 55 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 12 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
 - iii) 40 ~ 60 重量%のラクトース
- を含む、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

該錠剤コアが、

- i) 40 ~ 50 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 12 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
 - iii) 45 ~ 55 重量%のラクトース
- を含む、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

該錠剤コアが、

- i) 42 ~ 48 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 10 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
 - iii) 45 ~ 52 重量%のラクトース
- を含む、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記ヒドロキシプロピルセルロースの量が 3 ~ 6 重量 % である、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

該錠剤コアがさらに、0.15 ~ 0.7 重量 % のステアリン酸マグネシウムを含み、適宜 0.05 ~ 0.25 重量 % の二酸化ケイ素を含んでいてもよい、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

1 日に 1 回、2 回または 3 回投与するための、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

軽度 ~ 中程度、中程度 ~ 重度、または重度の尋常性乾癬の治療用の、前請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フマル酸ジメチル (DMF) を含む医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、 $375\text{ mg} \pm 5\%$ の範囲の低 1 日用量のフマル酸ジメチルを投与することにより、乾癬 (中程度 ~ 重度の尋常性乾癬を含む) を経口治療するための医薬組成物であり、医薬製剤が浸食マトリックス錠の形態をとる、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

フマル酸エステル、すなわちフマル酸ジメチルは、フマル酸水素エチル塩と併用して、長年乾癬の治療に用いられてきた。該併用は、Fumaderm (登録商標) の登録商標で販売されている。該併用は、経口用の腸溶コート錠の形態をとる。

【0003】

Fumaderm (登録商標) は、2 つの異なる有効成分含量 (Fumaderm (登録商標) initial (イニシャル) および Fumaderm (登録商標)) で市販されている：

【表 1】

	Fumaderm (登録商標) initial (イニシャル)	Fumaderm (登録商標)
フマル酸ジメチル	30 mg	120 mg
フマル酸水素エチル, カルシウム塩	67 mg	87 mg
フマル酸水素エチル, マグネシウム塩	5 mg	5 mg
フマル酸水素エチル, 亜鉛塩	3 mg	3 mg

【0004】

前記 2 つの有効成分含量は、個々の投与法に適用され、Fumaderm (登録商標) initial (イニシャル) から始め、用量を漸増させながら、その後例えば 3 週間の治療の後に、Fumaderm (登録商標) に切り替えることを目的としている。しかし、副作用の頻度が高いため、治療初期で中止する患者がいる。消化管の副作用および紅潮の少なくとも一部は、腸粘膜上の高い局所薬物濃度、および続く薬物代謝物の高い血漿中濃度をもたらす処方製剤の放出特性により、説明できると考えられる。

【0005】

副作用を軽減するため、特許文献 1、特許文献 2 および特許文献 3 は、DMF および /

10

20

30

40

50

またはMMFを含むマイクロタブレットを製造することを提言している。

【0006】

望ましくない副作用を軽減する別の方法は、特許文献4に開示されている制御放出製剤を製造することである。

【0007】

さらに、具体的な制御放出製剤は、特許文献5に開示されている。該制御放出製剤は、浸食マトリックス錠中に1またはそれ以上のフマル酸エステルを含み、該浸食マトリックス錠は、当技術分野における一般的な腸溶コーティングより薄い腸溶コーティングを有する。特許文献6に開示されている医薬製剤は、優れた薬物動態パラメーターを示す。

【0008】

臨床試験において試行されたDMF製剤および投与法は、消化管(GI)の副作用、例えば、紅潮、下痢、腹痛(stomach ache、stomach pain、abdominal pain)、腹部痙攣、悪心、鼓腸、しびり、膨満(meteorism)、排便回数の増加、膨満感、および/または上腹部痙攣と関連づけられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】欧州特許第EP-A-1 131 065号公報

【特許文献2】欧州特許第EP-A-1 059 920号公報

【特許文献3】欧州特許第EP-A-1 123 092号公報

【特許文献4】国際公開公報WO 2006/037342 A2

【特許文献5】国際公開公報WO 2010/079222 A1

【特許文献6】国際公開公報WO 2010/079222

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

上記を考慮すると、本発明が解決しようとする課題は、乾癬(中程度~重度の尋常性乾癬を含む)の治療に用いられる有効な経口製剤中のフマル酸ジメチルの1日用量を下げることである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

驚くべきことに、上記の課題を解決するための手段に、単一の活性成分としてフマル酸ジメチルを1日当たり375mg±5%の用量で含む、浸食マトリックス錠が使用できることが明らかとなった。

【発明の効果】

【0012】

浸食マトリックス製剤は、活性成分DMFが、腸管腔内で、ゆっくりと、制御されて放出されることを可能にするであろう。このゆっくりとした放出により、腸内免疫系を、体循環への吸収の前や吸収過程の間でさえ、長時間にわたって活性成分に暴露することが可能となる。この局所的な暴露は、全身性の薬理作用に加え、局所的に免疫調節を誘導する。これらの局所的に調節された免疫細胞は、可能な全身性の効果に加え、この全身性の薬理作用を調節する。このゆっくりとした制御された放出により、局所免疫系における細胞上のDMFの活性は向上し、1日当たり375mg±5%という予想外に低い用量レベルでの、薬剤の薬理活性が可能となる。

【0013】

より具体的には、本発明は以下の態様に関する：

【0014】

第1の態様によれば、本発明は、乾癬の経口治療用の医薬組成物であり、該組成物が、錠剤コア、および、1またはそれ以上のコーティングを含む浸食マトリックス錠の形態をとり、該錠剤コアが、

10

20

30

40

50

i) 活性物質として 10 ~ 80 重量% のフマル酸ジメチル、および
ii) 1 ~ 50 重量% の 1 またはそれ以上の律速物質
を含み、前記 1 またはそれ以上のコーティングの少なくとも 1 つが該コアの 1 . 5 ~ 3 .
5 重量% のレベルで施される腸溶コーティングであり、投与するフマル酸ジメチルの用量
が 1 日当たり 375 mg \pm 5 % である、医薬組成物を対象としている。

【0015】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記の態様の医薬組成物の錠剤コアは、

i) 30 ~ 60 重量% のフマル酸ジメチル、および
ii) 3 ~ 40 重量% の 1 またはそれ以上の律速物質
を含む。

10

【0016】

律速物質が水溶性ポリマーであることは好ましい。律速物質が、セルロースポリマー、
もしくはセルロース誘導体、またはその混合物であることは、さらにより好ましい。

【0017】

本発明の別の好ましい態様によれば、律速物質は、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 (HMP C)、メチルセルロース、カルボキシメチル
セルロース、およびその混合物を含む群から選択される。最も好ましくは、律速物質はヒ
ドロキシプロピルセルロースである。

【0018】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記の態様のいずれか 1 つの医薬組成物の錠剤コ
アは、結合剤を含む。好ましい態様によれば、該結合剤はラクトースである。

20

【0019】

本発明のより具体的な態様によれば、上記の態様のいずれか 1 つの医薬組成物の錠剤コ
アは、

i) 35 ~ 55 重量% のフマル酸ジメチル、
ii) 3 ~ 12 重量% のヒドロキシプロピルセルロース、および
iii) 40 ~ 60 重量% のラクトース
を含む。

【0020】

より好ましくは、該錠剤コアは、

30

i) 40 ~ 50 重量% のフマル酸ジメチル、
ii) 3 ~ 12 重量% のヒドロキシプロピルセルロース、および
iii) 45 ~ 55 重量% のラクトース
を含む。

【0021】

該錠剤コアが、

i) 42 ~ 48 重量% のフマル酸ジメチル、
ii) 3 ~ 10 重量% のヒドロキシプロピルセルロース、および
iii) 45 ~ 52 重量% のラクトース
を含むことは、さらにより好ましい。

40

【0022】

本発明の別の態様において、上に定義した錠剤コア中のヒドロキシプロピルセルロース
の量は、3 ~ 6 重量% である。

【0023】

本発明のさらに好ましい態様によれば、上記の態様のいずれか 1 つの該医薬組成物の該
錠剤コアはさらに、0 . 15 ~ 0 . 7 重量% のステアリン酸マグネシウムを含み、適宜 0
. 05 ~ 0 . 25 重量% の二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

【0024】

本発明のある態様において、該医薬組成物は 1 日に 1 回、2 回または 3 回投与するた
めのものである。

50

【 0 0 2 5 】

上記の態様のいずれか 1 つの医薬組成物は、乾癬（中程度～重度の尋常性乾癬を含む）の治療用である。

【 0 0 2 6 】

さらに、本発明は以下の態様に関する：

【 0 0 2 7 】

1．錠剤コア、および、1またはそれ以上のコーティングを含む浸食マトリックス錠の形態をとる医薬組成物であり、該錠剤コアが、

i) 活性物質として 10～80 重量%のフマル酸ジメチル、および

ii) 1～50 重量%の 1 またはそれ以上の律速物質

を含み、前記 1 またはそれ以上のコーティングの少なくとも 1 つが該コアの 1.5～3.5 重量%のレベルで施される腸溶コーティングであり、該浸食マトリックス錠が 375 mg ± 5% のフマル酸ジメチルを含む、医薬組成物。

10

【 0 0 2 8 】

2．該錠剤コアが、

i) 30～60 重量%のフマル酸ジメチル、および

ii) 3～40 重量%の 1 またはそれ以上の律速物質

を含む、上記の項 1 に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 9 】

3．該律速物質が水溶性ポリマーである、項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

20

【 0 0 3 0 】

4．該律速物質が、セルロースポリマー、もしくはセルロース誘導体、またはその混合物である、項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 1 】

5．該律速物質が、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（HPMC）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびその混合物を含む群から選択される、項 4 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 2 】

6．該律速物質がヒドロキシプロピルセルロースである、項 5 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 3 】

7．該錠剤コアがさらに結合剤を含む、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【 0 0 3 4 】

8．該結合剤がラクトースである、項 7 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 5 】

9．該錠剤コアが、

i) 35～55 重量%のフマル酸ジメチル、

ii) 3～12 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および

iii) 40～60 重量%のラクトース

を含む、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 6 】

10．該錠剤コアが、

i) 40～50 重量%のフマル酸ジメチル、

ii) 3～12 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および

iii) 45～55 重量%のラクトース

を含む、項 9 に記載の医薬組成物。

40

【 0 0 3 7 】

11．該錠剤コアが、

i) 42～48 重量%のフマル酸ジメチル、

ii) 3～10 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および

iii) 45～52 重量%のラクトース

50

を含む、項 10 に記載の医薬組成物。

【0038】

12. 該錠剤コアが、

- i) 35 ~ 55 重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
- iii) 40 ~ 60 重量%のラクトース

を含む、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0039】

13. 該錠剤コアが、

- i) 40 ~ 50 重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
- iii) 45 ~ 55 重量%のラクトース

を含む、項 12 に記載の医薬組成物。

【0040】

14. 該錠剤コアが、

- i) 42 ~ 48 重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 5.5 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および
- iii) 45 ~ 52 重量%のラクトース

を含む、項 13 に記載の医薬組成物。

【0041】

15. 該錠剤コアがさらに、0.15 ~ 0.7 重量%のステアリン酸マグネシウムを含み、適宜 0.05 ~ 0.25 重量%の二酸化ケイ素を含んでいてもよい、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0042】

16. 該浸食マトリックス錠が約 375 mg のフマル酸ジメチルを含む、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0043】

17. フマル酸ジメチルが結晶性粉末の形態をとる、前項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0044】

18. 治療が必要な対象における乾癬の治療方法であって、該方法が、該対象に、錠剤コア、および、1またはそれ以上のコーティングを含む浸食マトリックス錠の形態をとる医薬製剤を投与することの特徴とし、該錠剤コアが、

- i) 活性物質として 10 ~ 80 重量%のフマル酸ジメチル、および
- ii) 1 ~ 50 重量%の 1 またはそれ以上の律速物質

を含み、前記 1 またはそれ以上のコーティングの少なくとも 1 つが該コアの 1.5 ~ 3.5 重量%のレベルで施される腸溶コーティングであり、投与するフマル酸ジメチルの用量が 1 日当たり 375 mg \pm 5 % からである、治療方法。

【0045】

19. 該錠剤コアが、

- i) 30 ~ 60 重量%のフマル酸ジメチル、および
- ii) 3 ~ 40 重量%の 1 またはそれ以上の律速物質

を含む、項 18 に記載の方法。

【0046】

20. 該律速物質が水溶性ポリマーである、項 18 または 19 に記載の方法。

【0047】

21. 該律速物質が、セルロースポリマー、もしくはセルロース誘導体、またはその混合物である、項 18 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【0048】

22. 該律速物質が、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

10

20

30

40

50

ローズ（HPMC）、メチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、およびその混合物を含む群から選択される、項 21 に記載の方法。

【0049】

23. 該律速物質がヒドロキシプロピルセルローズである、項 22 に記載の方法。

【0050】

24. 該錠剤コアがさらに結合剤を含む、項 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【0051】

25. 該結合剤がラクトースである、項 24 に記載の方法。

【0052】

26. 該錠剤コアが、

- i) 35 ~ 55 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 12 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 40 ~ 60 重量%のラクトース
- を含む、項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【0053】

27. 該錠剤コアが、

- i) 40 ~ 50 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 12 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 45 ~ 55 重量%のラクトース
- を含む、項 26 に記載の医薬組成物。

20

【0054】

28. 該錠剤コアが、

- i) 42 ~ 48 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 10 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 45 ~ 52 重量%のラクトース
- を含む、項 27 に記載の医薬組成物。

【0055】

29. 該錠剤コアが、

- i) 35 ~ 55 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 6 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 40 ~ 60 重量%のラクトース
- を含む、項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

30

【0056】

30. 該錠剤コアが、

- i) 40 ~ 50 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 6 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 45 ~ 55 重量%のラクトース
- を含む、項 29 に記載の方法。

【0057】

31. 該錠剤コアが、

- i) 42 ~ 48 重量%のフマル酸ジメチル、
 - ii) 3 ~ 5.5 重量%のヒドロキシプロピルセルローズ、および
 - iii) 45 ~ 52 重量%のラクトース
- を含む、項 30 に記載の方法。

40

【0058】

32. 該錠剤コアがさらに、0.15 ~ 0.7 重量%のステアリン酸マグネシウムを含み、適宜 0.05 ~ 0.25 重量%の二酸化ケイ素を含んでいてもよい、項 18 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【0059】

33. 投与するフマル酸ジメチルの用量が 1 日当たり約 375 mg のフマル酸ジメチル

50

である、項 18 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【0060】

34．フマル酸ジメチルが結晶性粉末の形態をとる、項 18 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【0061】

35．該組成物を 1 日に 1 回、2 回または 3 回投与する、項 18 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【0062】

36．該浸食マトリックス錠が $375 \text{ mg} \pm 5\%$ のフマル酸ジメチルからなり、該浸食マトリックス錠を 1 日に 1 回投与する、項 35 に記載の方法。

【0063】

37．該浸食マトリックス錠が約 375 mg のフマル酸ジメチルを含む、項 36 に記載の方法。

【0064】

38．項 18 に記載の方法であって、該方法が、上記の項 1 に記載の浸食マトリックス錠を治療が必要な対象に投与することを特徴とし、該浸食マトリックス錠を絶食状態で経口投与した後、フマル酸ジメチルが加水分解すると、フマル酸モノメチルが該対象の血漿中に出現し、該対象の血漿中のフマル酸モノメチルの C_{max} が約 0.3 mg/L ~ 約 2 mg/L の間である方法。

【0065】

39．項 18 に記載の方法であって、該方法が、項 1 に記載の浸食マトリックス錠を治療が必要な対象に投与することを特徴とし、該浸食マトリックス錠を絶食状態で経口投与した後、フマル酸ジメチルが加水分解すると、フマル酸モノメチルが該対象の血漿中に出現し、該対象の血漿中のフマル酸モノメチルの T_{max} が約 1.5 時間 ~ 約 4.5 時間の間である方法。

【0066】

40．項 18 に記載の方法であって、該方法が、項 1 に記載の浸食マトリックス錠を治療が必要な対象に投与することを特徴とし、該浸食マトリックス錠を絶食状態で経口投与した後、フマル酸ジメチルが加水分解すると、フマル酸モノメチルが該対象の血漿中に出現し、該対象の血漿中のフマル酸モノメチルの循環血漿中濃度が、投与後 1 時間以内に開始し、約 1 時間 ~ 4.5 時間にわたって得られた C_{max} の少なくとも 50% を有し、全体で約 5 時間 ~ 8 時間にわたって測定し得る方法。

【0067】

41．治療が必要な対象が軽度 ~ 中程度の尋常性乾癬、中程度 ~ 重度の尋常性乾癬、または重度の尋常性乾癬に罹患している、項 40 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0068】

(発明の詳細な説明)

本願のマトリックス錠の形態をとる医薬組成物は、活性成分、すなわちフマル酸ジメチルを持続的に放出する制御放出製剤である。より具体的には、浸食マトリックスは、37

およびパドル速度 100 rpm で、試験の最初の 2 時間は溶出試験溶媒として 0.1 N 塩酸を、その後溶出試験溶媒として 0.05 M リン酸緩衝液 $\text{pH} 6.8$ を用いて、インビトロ溶出試験を実施すると、以下の通り、フマル酸ジメチルの放出を好ましくはもたらす：

試験開始後最初の 2 時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約 $0\% \text{ w/w}$ ~ 約 $10\% \text{ w/w}$ 、好ましくは $0\% \text{ w/w}$ ~ 約 $5\% \text{ w/w}$ 、より好ましくは $0\% \text{ w/w}$ ~ $< 2\% \text{ w/w}$ が放出され、

試験開始後最初の 2.5 時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約 $2\% \text{ w/w}$ ~ 約 $20\% \text{ w/w}$ が放出され、

試験開始後最初の 3.5 時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約

10

20

30

40

50

35% w/w ~ 約65% w/w が放出され、試験開始後最初の6時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の > 85% w/w が放出される。

【0069】

本発明の文脈において、用語「API」（「活性医薬成分」の略語）および用語「活性物質」は、互換的に用いられ、本発明の医薬製剤から放出されるフマル酸エステルを指す。

【0070】

インビトロ法については、十分確立された方法、特に、例えば米国薬局方（USP）または欧州薬局方のような公式モノグラフにより記載された方法が利用可能である。当業者は、インビトロ試験を実施するために、どの方法を選択し、どのように具体的条件を選択するか理解するであろう。例えば、USPは、インビトロ試験を 37 ± 1.0 、例えば 37 ± 0.5 で実施するよう規定している。ある態様において、適切な溶出試験は、米国薬局方に記載のように、溶出プロフィールを、 37 で、パドル溶出装置を 100 rpm で用いて、試験の最初の2時間は溶出試験溶媒として 0.1 N 塩酸を、その後残りの試験時間は溶出試験溶媒として 0.05 M リン酸緩衝液 $\text{pH } 6.8$ を用いて測定する。当業者は、適用条件、例えば、温度、 pH 、パドル速度、継続時間などを調整する方法を理解するであろう。さらなる態様において、インビトロ溶出試験は以下の通り実施する：1リットル容器付きのUSP装置II（パドル）を用いる。浴温を 37 ± 0.5 に、パドル速度を 100 rpm に設定する。1錠を、 750 ml の 0.1 N HCl ($\text{pH } 1.2$) を入れた1つの容器に2時間入れる。次いで、 $220 \sim 250 \text{ ml}$ の 0.2 M リン酸ナトリウム緩衝液を加えることにより、 pH を 6.8 に変更する。少なくとも2時間、2.5時間、3.5時間、および6時間後に、 2.5 ml の試料を採取し、ただちに2~8で保存し、DMFをHPLCで分析する。HPLCパラメーターは以下の通り設定する：カラム：Phenomenex Luna C18、 $50 \times 4.6 \text{ mm}$ 、 $3 \mu\text{m}$ ；カラムオープン温度 30 、移動相：メタノール： 20 mM リン酸緩衝液 $\text{pH } 3.0$ ($35:65 \text{ V/V}$)、注入容量： $5 \mu\text{l}$ 、流速： 0.8 ml/分 、検出器の波長： 210 nm 、操作時間5分、DMF保持時間3.5分。

【0071】

インビボ放出は、フマル酸ジメチル、または関連があればその代謝物について、所定の時間に血漿中濃度を測定し、それによって血漿中濃度対時間プロフィールを得ることにより、試験することができる。さらに、代謝は、消化管内で、または消化管粘膜の通過中に、すでに生じていると考えられる。従って、フマル酸ジメチルを投与する際に調べる血漿中の関連成分は、フマル酸のジメチルエステルでなくモノメチルエステルであり得る。

【0072】

別の試験を用いて、インビボにおける活性物質の放出を決定または測定することもできる。従って、動物（例えば、ミニプタ、イヌ、サルなど）をモデルとして用いることができる。動物に試験中の組成物を投与し、一定時間後に血液試料を採取して、血漿または特定臓器中の活性成分（または関連があればその代謝物）の含有量を測定するか、該活性成分を腸内容物から抽出する。

【0073】

別の試験は、動物またはヒト腸の特定の断片の使用を伴う。断片を適切な装置に設置し、その装置はその断片で分離した2つのコンパートメント（ドナーおよびレシーバー）を有しており、その一方のコンパートメント（ドナーコンパートメント）中の適切な媒質中に、試験中の組成物を入れる。組成物は活性物質を放出し、次いで該活性物質は腸断片を透過する。従って、適切な時間間隔で、レシーバーコンパートメントにおける活性物質（または関連があれば代謝物）の濃度を測定する。

【0074】

当業者は、上記方法を具体的な組成物に適応させることができるであろう。

【0075】

10

20

30

40

50

本発明の文脈において、用語「相対的バイオアベイラビリティ」は、2つの異なる製剤または参考製品を投与した後に、インビボで吸収された薬剤の量（曲線下面積（AUC）で表す）の比較を指す。本発明の文脈において、吸収された薬剤の量（AUCで表す）は、投与した実際の薬剤、またはその代謝物の形態で検出することができる。相対的バイオアベイラビリティは、基準AUCのパーセンテージ、すなわちAUC%として表すことができる。

【0076】

本発明の文脈において、用語「変動性」は、医薬製剤または参考製剤を投与した後の、PKパラメーター（例えばCmaxおよびAUC）の変動性を指す。変動性は、PKパラメーターの変動係数（CV）、すなわち平均に対する標準偏差の比として表すことができる。ここで、PKパラメーター値、例えばCmaxおよびTmaxは、食事をした、または絶食した対象におけるヒト臨床試験から得られる平均値を指す。

10

【0077】

本発明の文脈において、用語「耐容性」は、対象および／または患者が許容できる薬剤の潜在的可能性を指す。ある態様において、「耐容性」は、治療の初期段階、例えば治療開始後最初の3ヶ月以内、例えば治療開始後最初の1ヶ月以内、例えば治療開始後最初の2週間以内、例えば治療開始後最初の1週間以内、例えば治療開始後最初の3日以内、例えば治療開始後最初の1日以内、例えば治療の最初の用量分の投与後に、対象および／または患者が許容できる、薬剤の潜在的可能性として決定される。耐容性の高い薬剤は、耐容性の低い薬剤に比べ、対象および／または患者に、より少ない副作用をもたらす。

20

【0078】

本発明の文脈において、用語「の実質的な欠如」は、約1%未満のレベル、例えば約0.5%未満、例えば約0.3%未満、例えば約0.0%を指す。

【0079】

本発明の文脈において、用語「律速物質」および「ポリマーマトリックス材料の形態をとる律速物質」は、互換的に用いられ、活性物質のインビボおよび／またはインビトロ放出を、持続および／または延長させることができる物質を指す。

【0080】

上記のように、活性物質のインビボおよび／またはインビトロ放出は「制御される」、すなわち市販のFumaderm（登録商標）組成物に比べ、長期にわたり、および／またはゆっくりである。本発明の文脈において、用語「制御された」は、活性成分が、Fumaderm（登録商標）より長時間、例えばFumaderm（登録商標）より少なくとも1.2倍長い時間、例えば、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍長い時間、放出される旨を示すことを意図している。従って、例えば、100%のフマル酸ジメチルが、適切な試験開始3時間後にFumaderm（登録商標）錠から放出される場合、本発明の組成物中の100%のフマル酸ジメチルが、適切な試験の開始の少なくとも3.6時間後には放出されることになる。

30

【0081】

本発明の製剤は、改善された耐容性、例えば消化管（GI）の副作用の減少および／または重症度の低下、例えば発赤発現の減少および／または重症度の低下、例えば紅潮発現の減少および／または重症度の低下をもたらすと考えられる。

40

【0082】

本発明の使用において、消化管（GI）の副作用には、限定されるものではないが、下痢、嘔吐、腹痛（stomach ache、stomach pain、abdominal pain）、腹部痙攣、悪心、鼓腸、しぶり、膨満（meteorism）、排便回数の増加、膨満感、および上腹部痙攣が含まれ得る。

【0083】

本発明の文脈において、GI関連副作用の減少は、所定の治療患者集団間で、本発明の製剤を投与した後に見られるGI副作用を、Fumaderm（登録商標）を投与した後に見られるGI副作用と比較することで、重症度および／または発生率が減少する旨を示

50

すことを意図している。従って、この定義による G I 関連副作用の減少は、上記の G I 副作用のいずれかの発生率の実質的な減少、例えば、発生率の少なくとも 10 % の減少、より好ましくは発生率の少なくとも 20 % の減少、または、さらにより好ましくは発生率の少なくとも 30 % より大きい減少と解釈される。G I 関連副作用の減少は、上記の G I 副作用のいずれかの重症度の実質的な減少、例えば、下痢、嘔吐、腹痛 (stomach ache、stomach pain、abdominal pain)、腹部痙攣、悪心、鼓腸、しぶり、膨満 (meteorism)、排便回数の増加、膨満感、または上腹部痙攣の、重症度および / または頻度の減少として表すこともできる。上記のように、G I 関連副作用の減少は、臨床試験の場で、本発明の製剤を、Fumaderm (登録商標) またはプラセボの投与と直接比較することにより、モニターすることができる。プラセボ対照臨床試験の場合は、プラセボ群と比較した、本発明の製剤を投与した患者における G I 関連副作用の発生率を、Fumaderm (登録商標) とプラセボを比較するヒストリカル試験と比べることができる (Altmeyer et al., J. Am. Acad. Dermatol. 1994; full reference: Altmeyer PJ et al., Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30:977-81を参照)。

10

【0084】

さらなる態様において、本発明の製剤を経口投与すると、同用量の Fumaderm (登録商標) 錠を経口投与した後にもたらされる結果と比較して、(G I) 副作用 (頻度および / または重症度) が減少する。

20

【0085】

国際公開公報 WO 2010/079222 A1 は、浸食マトリックス製剤を経口投与すると、同用量の Fumaderm (登録商標) 錠を経口投与した後にもたらされる結果と比較して、望ましくない副作用、特に紅潮 (頻度および / または重症度) が減少することを開示している。これらの、および別の副作用の頻度および程度は、 $375\text{ mg} \pm 5\%$ という低 1 日用量を考慮すると、さらに減少する。

【0086】

本発明の文脈において、用語「紅潮」は、顔面および / または頸部、ならびに頻度は少ないが、上幹および上腹部、または全身の温熱感覚またはしゃく熱感を伴う、皮膚の突発的な発赤発作を表す。紅潮は、発作が一過性である点で、光線過敏症または急性接触反応の持続性紅斑と区別される。長期間にわたる反復性紅潮は、毛細血管拡張症、および時として顔面の古典的酒さをもたらし得る (Greaves MW. Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis. In: Champion RH, et al, eds. Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology, 6th ed., Vol. 3. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1998: 2099-2104)。

30

【0087】

本発明の文脈において、紅潮の減少は、所定の治療患者集団間で、本発明の製剤を投与した後に見られる紅潮を、Fumaderm (登録商標) を投与した後に見られる紅潮と比較して、重症度および / または発生率 / 頻度が減少する旨を示すことを意図しており、例えば、O'Toole et al. Cancer 2000, 88(4): p. 770-776 に記載のように測定することができる。従って、この定義による紅潮の減少は、紅潮の発生率および / または重症度の減少と解釈することができよう。本発明のある態様において紅潮の発生率は少なくとも約 $1/4$ 減少し、本発明の別の態様において発生率は少なくとも約 $1/3$ 減少し、本発明の別の態様において発生率は少なくとも約 $1/2$ 減少し、本発明のさらなる態様において紅潮発生率は約 $2/3$ またはそれ以上減少する。同様に、本発明のある態様において重症度は少なくとも約 $1/4$ 減少し、本発明の別の態様において少なくとも約 $1/3$ 、本発明の別の態様において少なくとも $1/2$ 、本発明のさらなる態様において少なくとも約 $2/3$ 減少する。紅潮の発生率および重症度が 100 % 減少することが最も好ましいが、必要ではない。上記のように、紅潮の減少は、臨床試験の場で、例えば本発明の化合物の投与を、例えば Fumaderm (登録商標) の投与と比較することにより、モニターすること

40

50

ができる。Fumaderm（登録商標）を対照とする臨床試験の場合は、Fumaderm（登録商標）群と比較した、本発明の化合物を投与された患者における、軽度、中等度、または重度で定義した紅潮の発生率および重症度を比べることができる。

【0088】

ある態様において、紅潮の重症度は、罹患した体表面積として決定する。ある態様において、そのような臨床試験は、上記「患者における臨床試験」の項に記載のように実施することができる。別の態様において、そのような臨床試験は、上記「健常人における臨床試験」の項に記載のように実施することができる。

【0089】

さらなる態様において、本発明の製剤を経口投与すると、同用量のFumaderm（登録商標）錠を経口投与した後にもたらされる結果と比較して、発赤（頻度および／または重症度）が減少する。

10

【0090】

本発明の文脈において、用語「発赤」は、皮膚の突発的な発赤発作を表す。ある態様において、発赤は、顔面、頸部、ならびに頻度は少ないが、上幹および上腹部に生じる。

【0091】

本発明の文脈において、発赤の減少は、所定の治療患者集団間で、本発明の製剤を投与した後に見られる発赤を、Fumaderm（登録商標）を投与した後に見られる発赤と比較して、重症度および／または発生率／頻度が減少する旨を示すことを意図しており、例えば、医師や看護師が評価することができる。

20

【0092】

従って、この定義による発赤の減少は、発赤の発生率および／または重症度の減少と解釈することができよう。本発明のある態様において発赤の発生率は少なくとも約1/4減少し、本発明の別の態様において発生率は少なくとも約1/3減少し、本発明の別の態様において発生率は少なくとも約1/2減少し、本発明のさらなる態様において発赤発生率は約2/3またはそれ以上減少する。同様に、本発明のある態様において重症度は少なくとも約1/4減少し、本発明の別の態様において少なくとも約1/3、本発明の別の態様において少なくとも1/2、本発明のさらなる態様において少なくとも約2/3減少する。発赤の発生率および重症度が100%減少することが最も好ましいが、必要ではない。上記のように、発赤の減少は、臨床試験の場で、例えば本発明の化合物の投与を、例えばFumaderm（登録商標）の投与と比較することにより、モニターすることができる。Fumaderm（登録商標）を対照とする臨床試験の場合は、Fumaderm（登録商標）群と比較した、本発明の化合物を投与された患者における、軽度、中等度、または重度で定義した発赤の発生率および重症度を比べることができる。

30

【0093】

ある態様において、発赤の重症度は、罹患した体表面積として決定する。

【0094】

ある態様において、そのような臨床試験は、上記「患者における臨床試験」の項に記載のように実施することができる。

【0095】

別の態様において、そのような臨床試験は、上記「健常人における臨床試験」の項に記載のように実施することができる。

40

【0096】

ある態様において、Fumaderm（登録商標）と比較した、本発明の製剤の相対的バイオアベイラビリティは、少なくとも約75%、例えば少なくとも約80%、例えば少なくとも約85%、例えば少なくとも約90%、例えば少なくとも約95%、例えば約100%である。

【0097】

本発明の文脈において、用語「浸食マトリックス」は、APIを、固有の拡散プロセスによらず、むしろマトリックスの浸食速度の結果として放出させるようなマトリックスを

50

指す。浸食され得るマトリックス層をよく制御された方法で除去することにより、所定の量のAPIが得られ、APIの放出は、マトリックスの膨潤および溶出または浸食速度、ならびにAPIの溶出速度、可溶性、および拡散速度に依存する。

【0098】

本発明のある態様において、律速物質は水溶性ポリマーである。本明細書で用いている用語「水溶性ポリマー」は、水に10mg/mlより大きい溶解度を有する、慣用の医薬用ポリマーを指す。適切な水溶性ポリマーには、限定されるものではないが、例えば、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、メチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースが含まれる。ある好ましい態様によれば、水溶性ポリマーはヒドロキシプロピルセルロースである。

10

【0099】

本明細書で用いている用語「水に不溶性のポリマー」は、水に10mg/mlより小さい溶解度を有する、慣用の医薬用ポリマーを指す。

【0100】

本発明のさらなる態様において、浸食マトリックスは水に不溶性のポリマーを実質的に含まない。さらなる態様において、浸食マトリックスは水に不溶性のポリマーを含まない。

【0101】

本発明の文脈において、用語「実質的に無い（含まない）」は、約1%未満、例えば約0.5%未満、例えば約0.3%未満、例えば約0.0%のレベルを指す。

20

【0102】

本発明のある態様において、律速物質は水溶性ポリマーであり、浸食マトリックスは水に不溶性のポリマーを実質的に含まない。

【0103】

本発明の好ましい態様において、律速物質は水溶性ポリマーであり、浸食マトリックスは水に不溶性のポリマーを含まない。

【0104】

本発明のある態様において、律速物質は、セルロースポリマー、もしくはセルロース誘導体、またはその混合物である。セルロースポリマー、セルロース誘導体、またはその混合物の非限定的例として、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（HPMC）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびその混合物があげられる。

30

【0105】

本発明の最も好ましい態様において、律速物質はヒドロキシプロピルセルロースである。

【0106】

例えば、その分子量、エーテル化度、粘度などに応じて、多くの異なるグレードのヒドロキシプロピルセルロースが存在する。市販のヒドロキシプロピルセルロースの非限定的な典型的態様は、例えばAqualonまたはNippon Sodaから、Klucel（登録商標）HPC-L、HPC-SL、HPC-SSL、HPC-M、HPC-Hなどの登録商標で入手できる。本発明のある態様において、律速物質は、20で、2重量%の乾燥HPCを含む水性溶液中で測定すると、3.0~5.9の粘度（mPa・s）を有する、ヒドロキシプロピルセルロースである。本発明のある態様において、律速物質はHPC-SLである。

40

【0107】

本発明によれば、律速物質は、1~50重量%、1~40重量%、例えば3~35重量%、例えば約4~15重量%、例えば約4~10重量%、例えば3~15重量%、例えば3~12重量%、例えば3~10重量%、例えば3~6重量%、例えば3~5.5重量%、例えば4~6重量%の量で存在する。

【0108】

50

ある態様において、本発明は、浸食マトリックスを含む医薬製剤であり、該浸食マトリックスが、

i) 活性物質として10%~80%、例えば20%~70%、例えば20%~60%、例えば30%~60%、例えば35%~60%、例えば35%~55%、例えば40%~55%、例えば40%~50%、例えば44%~55%、例えば42%~48%の重量%のフマル酸ジメチル、および

ii) 1%~50%、例えば1%~40%、例えば3%~40%、例えば3%~20%の重量%の1またはそれ以上の律速物質

を含み、該浸食マトリックスの浸食が該活性物質の制御された放出を可能にする、医薬製剤に関する。

10

【0109】

律速物質の量は、具体的に用いる律速物質、目的とする放出プロファイル、コア錠中に存在するあらゆる賦形剤、ならびに添加物のレベルおよび性質などに応じて異なる。

【0110】

本発明の好ましい態様によれば、医薬組成物はさらに結合剤を含む。

【0111】

結合剤の非限定的例には、水溶性糖および糖アルコール、例えば、ラクトース、スクロース、グルコース、ソルビトール、マンニトールなどが含まれる。特に好ましい態様において、該結合剤はラクトースである。ラクトースは、すなわち製造方法により、幅広い粒子径、粒子径分布などがあり、多くの異なるグレードで市販されている。ラクトースの例には、限定されるものではないが、無水ラクトース、アルファ-ラクトースー水和物から作られるラクトース、凝集ラクトース、粒状ラクトース、結晶ラクトース、結晶篩過ラクトース、篩過ラクトース（例えば、PrismaLac（登録商標）40などのPrismaLac（登録商標））、結晶研磨ラクトース（例えば、GranuLac（登録商標）70、GranuLac（登録商標）140、GranuLac（登録商標）200、GranuLac（登録商標）230、およびGranuLac（登録商標）400などのGranuLac（登録商標））、改良ラクトース、凝集ラクトース（例えば、TabletTose（登録商標）70、TabletTose（登録商標）80、およびTabletTose（登録商標）100などのTabletTose（登録商標））、改良ラクトース、噴霧乾燥ラクトース（FlowLac（登録商標）90およびFlowLac（登録商標）100などのFlowLac（登録商標））が含まれる。ラクトースは、例えばMeggle Pharmaから、PrismaLac（登録商標）、CapsuLac（登録商標）60などのCapsuLac（登録商標）、SacheLac（登録商標）、SpheroLac（登録商標）、InhalaLac（登録商標）、GranuLac（登録商標）70、GranuLac（登録商標）140、GranuLac（登録商標）200、GranuLac（登録商標）230、およびGranuLac（登録商標）400などのGranuLac（登録商標）、SorboLac（登録商標）、TabletTose（登録商標）70、TabletTose（登録商標）80、およびTabletTose（登録商標）100などのTabletTose（登録商標）、FlowLac（登録商標）90およびFlowLac（登録商標）100などの25 FlowLac（登録商標）の登録商標で入手できる。

20

30

40

【0112】

ある態様において、ラクトースは凝集ラクトースである。別の態様において、ラクトースは噴霧乾燥ラクトースである。別の態様において、ラクトースは研磨ラクトースである。

【0113】

本発明のある態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

i) 活性物質として40~60重量%のフマル酸ジメチル、および

ii) 40~60重量%、好ましくは45~55重量%の結合剤、好ましくはラクトースを含む。

50

【0114】

本発明のある好ましい態様によれば、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として35～55重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～12重量%の律速物質、
- iii) 40～60重量%の結合剤

を含む。

【0115】

さらにより好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として40～50重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～12重量%、特に3～6重量%のヒドロキシプロピルセルロース、
- iii) 45～55重量%のラクトース

を含む。

【0116】

本発明の別の好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 42～48重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～10重量%、特に3～6重量%のヒドロキシプロピルセルロース、
- iii) 45～52重量%のラクトース

を含む。

【0117】

ある態様において、本発明の組成物はさらに、1またはそれ以上の滑沢剤を含む。

【0118】

ある好ましい態様において、本発明の医薬組成物はさらに、1またはそれ以上の滑沢剤、および/または、1またはそれ以上の流量調節剤を含む。

【0119】

より具体的には、本発明のある態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として35～55重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～12重量%の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
- iii) 40～60重量%の結合剤、例えばラクトース、
- iv) 0.15～0.7重量%の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム

を含み、適宜0.05～0.25重量%の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

【0120】

本発明のさらにより好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として40～50重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～12重量%の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
- iii) 45～55重量%の結合剤、例えばラクトース、
- iv) 0.15～0.7重量%の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム

を含み、適宜0.05～0.25重量%の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

【0121】

本発明のさらにより好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として42～48重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 3～10重量%の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
- v) 45～52重量%の結合剤、例えばラクトース、
- vi) 0.15～0.7重量%の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム

を含み、適宜0.05～0.25重量%の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

【0122】

本発明の別の好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、

- i) 活性物質として35～55重量%のフマル酸ジメチル、

i i) 3 ~ 6 重量 % の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
i i i) 40 ~ 60 重量 % の結合剤、例えばラクトース、
i v) 0.2 ~ 0.5 重量 % の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム
を含み、
v) 適宜 0.05 ~ 0.2 重量 % の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

【0123】

本発明のさらにより好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、
i) 活性物質として 35 ~ 55 重量 % のフマル酸ジメチル、
i i) 3 ~ 6 重量 % の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
i i i) 45 ~ 55 重量 % の結合剤、例えばラクトース、
i v) 0.2 ~ 0.5 重量 % の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム
を含み、
v) 適宜 0.05 ~ 0.2 重量 % の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

10

【0124】

本発明の最も好ましい態様において、本発明の医薬組成物の錠剤コアは、
i) 活性物質として 35 ~ 55 重量 % のフマル酸ジメチル、
i i) 3 ~ 5.5 重量 % の律速物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
i i i) 45 ~ 52 重量 % の結合剤、例えばラクトース、
i v) 0.2 ~ 0.5 重量 % の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム
を含み、
v) 適宜 0.05 ~ 0.2 重量 % の流量調節剤、例えば二酸化ケイ素を含んでいてもよい。

20

【0125】

本発明によれば、当技術分野において一般的な医薬的に許容されるあらゆる滑沢剤は、
本発明の医薬組成物に用いることができる。ステアリン酸マグネシウムは、滑沢剤として
好ましく用いることができる。

【0126】

本発明によれば、当技術分野において一般的な医薬的に許容されるあらゆる流量調節剤
は、本発明の医薬組成物に用いることができる。二酸化ケイ素は、流量調節剤として好ま
しく用いることができる。

30

【0127】

ある態様において、本発明の製剤はさらに、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、流量調節剤
、可溶化剤、pH調整剤、界面活性剤、および乳化剤を含む群から選択される、医薬的に
許容される賦形剤および添加物を含んでいてもよい。該賦形剤および該添加物の量は、医
薬組成物の性質が損なわれないように調節することができる。

【0128】

ある態様において、本発明の製剤は崩壊剤を用いずに製造される、すなわち、本発明の
医薬組成物はいかなる崩壊剤も含まないことが好ましい。しかし、崩壊剤の存在が浸食マ
トリックス錠を崩壊させない限り、少量の崩壊剤は許容される。

40

【0129】

本発明によれば、1またはそれ以上のコーティングの少なくとも1つは、腸溶コーティ
ングである。

【0130】

腸溶コーティング物質は、市販されている多くの30コーティング物質のいずれかから
選択することができる。その非限定的例には、E u d r a g i t (登録商標) E、L、S
、L30 D-55、K o l l i c o a t (登録商標) 30 D、セルロースアセテートフ
タレート、ポリビニルアセテートフタレート、およびヒドロキシプロピルメチルセルロー
スフタレートが含まれる。好ましい態様によれば、基本的な腸溶コーティングを製造する

50

ためのコーティング溶液として用いられる溶液は、Eudragit（登録商標）L30 D-55、クエン酸トリエチル、グリセロールモノステアレート、およびPolysorbate 80を含む。

【0131】

本発明によれば、この基本的な腸溶コーティングは、錠剤コアの1.5～3.5重量%、例えば錠剤コアの2.0～3.5重量%、例えば錠剤コアの2～3重量%のレベルで施される。ある特に好ましい態様によれば、コーティングは、典型的には、コア錠の約2.0 mg/cm²～約3.5 mg/cm²、例えばコア錠の約2.5 mg/cm²～約3.5 mg/cm²、例えばコア錠の約2.8 mg/cm²～約3.3 mg/cm²のレベルで施される、という条件をさらに満たす。

10

【0132】

腸溶コーティングは、胃で薬剤の放出を防ぐまたは最小限にし、小腸で放出させるための、よく確立されたアプローチである。該腸溶ポリマーコーティングは、pH依存性の溶解度の原理に基づいて機能する。すなわち、胃の低pH条件では不溶性だが、pHが5～6の範囲にある、隣接する小腸の中性に近いpH環境では可溶性である。

【0133】

このことは、小腸で吸収を必要とする薬剤としては、例えば約6時間、例えば約5時間、例えば約4時間、例えば約3時間で、腸溶コーティングが溶出し製剤からAPIが放出される間の数時間に、わずかな放出の機会を残しておくことだけのこととなる。腸溶コーティングの素早い溶出は、比較的薄いコーティング、すなわち錠剤コアに対して1.5～3.5重量%の量の腸溶コーティングを施すことにより可能であることが見出されている一方、驚くべきことに、この比較的薄いコーティングは、依然として、胃の酸性環境に対して必要とされる防御を獲得しており、例えば、溶出試験溶媒として0.1N塩酸を用いて2時間インビトロ溶出試験を実施すると、製剤に含まれているフマル酸エステルが、10%未満、例えば5%未満、例えば2%未満、例えば約0%の放出にとどまっている。

20

【0134】

本発明のある態様において、本発明の製剤は腸溶コーティングを含み、フマル酸ジメチルのインビボ放出は、先行技術製剤Fumaderm（登録商標）より早く、例えば、絶食状態で、Fumaderm（登録商標）より、少なくとも20分、少なくとも30分、少なくとも40分、少なくとも50分、少なくとも60分、少なくとも70分、少なくとも80分、少なくとも90分、少なくとも100分、少なくとも110分、または少なくとも120分早く放出の開始を示す。

30

【0135】

本発明のある態様において、本発明の製剤は腸溶コーティングを含み、フマル酸ジメチルのインビボ放出は、絶食状態で、15分～2時間の遅延時間、例えば、絶食状態で、最大で120分、最大で110分、最大で100分、最大で90分、最大で80分、最大で70分、最大で60分、最大で50分、最大で40分、最大で30分、最大で20分、または最大で15分の遅延時間を示す。

【0136】

本発明の好ましい態様によれば、フマル酸ジメチルの放出は、試験の最初の2時間は溶出試験溶媒として0.1N塩酸を、その後溶出試験溶媒として0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を用いて、インビトロ溶出試験を実施すると、以下の通りになる：

40

試験開始後最初の2時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約0% w/w～約10% w/w、好ましくは0% w/w～約5% w/w、より好ましくは0% w/w～<2% w/wが放出され、

試験開始後最初の2.5時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約2% w/w～約20% w/wが放出され、

試験開始後最初の3.5時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約35% w/w～約65% w/wが放出され、

試験開始後最初の5時間以内に医薬組成物中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の>85

50

% w / w が放出される。

【 0 1 3 7 】

ある態様において、本発明の医薬組成物は 1 日に 1 回、2 回または 3 回投与するためのものである。

【 0 1 3 8 】

ある好ましい態様によれば、医薬組成物は 1 日に 1 回投与するためのものである。この場合、本発明の医薬組成物は、好ましくは、活性物質として、 $375\text{ mg} \pm 5\%$ 、好ましくは約 375 mg の総量のフマル酸ジメチルを含んでいてもよい。

【 0 1 3 9 】

本発明の別の好ましい態様によれば、医薬組成物は 1 日に 3 回投与するためのものである。この場合、医薬組成物は、好ましくは 125 mg の総量のフマル酸ジメチルを含む。

【 0 1 4 0 】

患者を治療するために投与する本発明の制御放出医薬組成物の 1 日用量は、多くの因子に依存し、そのうちのいくつかは、限定されるものではないが、体重および年齢、ならびに病状の根本原因または治療する疾患であり、該 1 日用量を決定するのは医師の技能の範囲内である。

【 0 1 4 1 】

本発明によれば、フマル酸ジメチルの 1 日用量は $375\text{ mg} \pm 5\%$ 、すなわち $356.25 \sim 393.75\text{ mg}$ の範囲である。1 日用量は、例えば 1 ~ 3 回分に分けて投与することができる。

【 0 1 4 2 】

本発明の浸食マトリックス錠は、造粒、続く錠剤化、腸溶コーティングにより製造することができ、適宜得られたコア錠をフィルムコーティングしてもよい。コアは、例えば慣用の湿式造粒または連続造粒、例えば押し出し成形、次いで造粒物を圧縮して錠剤とすることにより、製造することができる。次いで、コアを適切な技術、好ましくは空気サスペンションを用いてコーティングすることができる。

【 0 1 4 3 】

本発明のある態様は、以下の工程を含み、下記の工程のいずれかまたはすべてを、製品温度が 45°C 以下となるような温度で実施する、本発明の製剤の製造方法である：

- a) フマル酸エステル、および適宜ポリマーマトリックス物質の形態をとる律速物質の一方または両方を水に溶解（または懸濁）し、その水性懸濁液を得る
- b) 該水性懸濁液を、フマル酸エステルおよび / または結合剤の造粒物上に均一なコーティングを施すのに十分な時間スプレーする
- c) 得られた造粒物を乾燥させる
- d) 適宜、該造粒物を篩過または粉碎してもよい
- e) 医薬的に許容されるあらゆる賦形剤および添加剤を、それ自体公知の方法で混合し、錠剤製剤を得る
- f) 該錠剤製剤を、それ自体公知の方法で腸溶コーティングし、適宜フィルムコーティングしてもよい。

【 0 1 4 4 】

本発明のある態様において、上記の工程のいずれかまたはすべては、製品温度が 40°C 以下、例えば 35°C 以下、例えば 30°C 以下となるような温度で実施する。従って、驚くべきことに、本発明の製剤は、溶媒として水のみを使用することにより製造し得ることが示されており、よっていかなる有機溶媒も必要としない。さらに、すべての工程はさらに低い温度で実施することができる。従って、活性医薬成分のあらゆる昇華は最小限になる、または減少し、エネルギー効率の良い工程がもたらされ、API の損失が軽減することから、コストが削減されると共に、環境および作業者の安全性が改善する。

【 0 1 4 5 】

本発明の文脈において、粒子径は、当業者に知られている慣用のふるい分析により測定する。

10

20

30

40

50

【0146】

活性医薬成分（フマル酸ジメチル）の平均粒子径を、例えば篩過または粉碎により、上記の工程 a）の前に、少なくとも 50% の粒子が、800 μm 未満、例えば 600 μm 未満、例えば 500 μm 未満、例えば 400 μm 未満、例えば 300 μm 未満、例えば 200 μm 未満の粒子径となるように、小さくすることは好ましい。

【0147】

別の好ましい態様において、活性医薬成分（フマル酸ジメチル）の平均粒子径を、例えば篩過または粉碎により、上記の工程 a）の前に、少なくとも 80% の粒子が、800 μm 未満、例えば 600 μm 未満、例えば 500 μm 未満、例えば 400 μm 未満、例えば 200 μm 未満の粒子径となるように、小さくする。

10

【0148】

好ましい態様によれば、結晶性の活性医薬成分フマル酸ジメチルの平均粒子径を、例えば篩過または粉碎により、上記の工程 a）の前に、少なくとも 90% の粒子が、800 μm 未満、例えば 600 μm 未満、例えば 500 μm 未満、例えば 400 μm 未満、例えば 200 μm 未満の粒子径となるように、小さくする。

【0149】

本発明のある態様において、結晶性の活性医薬成分フマル酸ジメチルの平均粒子径は、例えば篩過または粉碎により小さくすることができ、該篩過または該粉碎は、最小量の熱の発生に抑えて行われる。従って、活性医薬成分のあらゆる昇華は最小限になる、または減少し、エネルギー効率の良い工程がもたらされ、API の損失が軽減することから、コストが削減されると共に、環境および作業者の安全性が改善する。篩過または粉碎は、1 段階の篩過もしくは粉碎工程として実施することができ、または適宜、必要とされる粒子分布を得るために数回繰り返してもよい。

20

【0150】

本発明のある態様において、篩過または粉碎は、2 段階工程として実施することができる。

【0151】

篩過または粉碎を複数段階として実施する、本発明のある態様において、工程の間に、凝集を減少させる物質が加えられる。

【0152】

ある態様において、より少ない量の律速物質は、薬物含有量の多い、例えば総錠剤重量に基づいて、少なくとも 35%、40%、45%、50%、55%、または 60% のフマル酸ジメチルを含む錠剤の製造を可能にする。

30

【0153】

本発明のある態様において、工程 b）は流動層造粒機中で行われる。

【0154】

本発明の別の態様は、以下の工程を含み、下記の工程のいずれかまたはすべてを、製品温度が 45 以下となるような温度で実施する、本発明の製剤の製造方法である：

a) ポリマーマトリックス物質の形態をとる律速物質を水に溶解（または懸濁）し、その水性懸濁液を得る

40

b) 該水性懸濁液を、フマル酸エステルの造粒物上に均一なコーティングを施すのに十分な時間スプレーする

c) 得られた造粒物を乾燥させる

d) 適宜、該造粒物を篩過または粉碎してもよい

e) 医薬的に許容されるあらゆる賦形剤および添加剤を、それ自体公知の方法で混合し、錠剤製剤を得る

f) 該錠剤製剤を、それ自体公知の方法で腸溶コーティングし、適宜フィルムコーティングしてもよい。本発明のある態様において、上記の工程のいずれかまたはすべては、製品温度が 40 以下、例えば 35 以下、例えば 30 以下となるような温度で実施する。従って、活性医薬成分のあらゆる昇華は最小限になる、または減少し、エネルギー効率の

50

良い工程がもたらされ、A P I の損失が軽減することから、コストが削減されると共に、環境および作業者の安全性が改善する。

【 0 1 5 5 】

本発明のある態様において、工程 b) は流動層造粒機中で行われる。

【 0 1 5 6 】

本発明の別の態様は、以下の工程を含み、下記の工程のいずれかまたはすべてを、製品温度が 4 5 以下となるような温度で実施する、本発明の製剤の製造方法である：

- a) フマル酸エステルの結晶を篩過および / または粉碎する
- b) フマル酸エステルの該結晶、適宜ポリマーマトリックス物質の形態をとる律速物質、ならびに、医薬的に許容されるあらゆる賦形剤および添加剤を直接圧縮することにより、錠剤製剤を得る
- c) 該錠剤製剤を、それ自体公知の方法で腸溶コーティングし、適宜フィルムコーティングしてもよい。

10

本発明のある態様において、上記の工程のいずれかまたはすべては、製品温度が 4 0 以下、例えば 3 5 以下、例えば 3 0 以下となるような温度で実施する。従って、活性医薬成分のあらゆる昇華は最小限になる、または減少し、エネルギー効率の良い工程がもたらされ、A P I の損失が軽減することから、コストが削減されると共に、環境および作業者の安全性が改善する。

【 0 1 5 7 】

本発明の別の態様は、以下の工程を含み、下記の工程のいずれかまたはすべてを、製品温度が 4 5 以下となるような温度で実施する、本発明の製剤の製造方法である：

- a) フマル酸エステルの結晶、適宜ポリマーマトリックス物質の形態をとる律速物質、ならびに、医薬的に許容されるあらゆる賦形剤および添加剤を混合する
- b) 混合物を粉碎し、追加の添加剤を加え、直接圧縮することにより、錠剤製剤を得る
- c) 該錠剤製剤を、それ自体公知の方法で腸溶コーティングし、適宜フィルムコーティングしてもよい。

20

本発明のある態様において、上記の工程のいずれかまたはすべては、製品温度が 4 0 以下、例えば 3 5 以下、例えば 3 0 以下となるような温度で実施する。従って、活性医薬成分のあらゆる昇華は最小限になる、または減少し、エネルギー効率の良い工程がもたらされ、A P I の損失が軽減することから、コストが削減されると共に、環境および作業者の安全性が改善する。

30

【 0 1 5 8 】

本発明の別の態様は、以下の工程を含む、本発明の製剤の製造方法である：

- a) 適宜、フマル酸エステルの結晶を篩過または粉碎してもよい
- b) フマル酸エステルの該結晶を、医薬的に許容されるあらゆる追加の賦形剤、および適宜ポリマーマトリックス物質の形態をとる律速物質と、それ自体公知の方法で混合し、錠剤製剤を得る
- c) 該混合物をローラー圧縮し、造粒物を得るためにそれを篩過 / 粉碎する
- d) 医薬的に許容されるあらゆる追加の賦形剤を、造粒物に混合し、打錠に供する最終混合物を得る
- e) 圧縮して錠剤とする
- f) 該錠剤を腸溶コーティングし、適宜フィルムコーティングしてもよい。

40

【 0 1 5 9 】

本発明のある態様において、上記の工程 a) の前に、フマル酸エステルを、1 またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤と予備混合する。

【 0 1 6 0 】

本発明の製剤の安定性は、錠剤の初期のインビトロ溶出プロフィール、および様々な期間保存した後のインビトロ溶出プロフィールを測定し、得られたインビトロ溶出プロフィールを比較することにより、決定することができる。本発明のある態様において、錠剤は、少なくとも 6 ヶ月間、例えば少なくとも 9 ヶ月、例えば少なくとも 1 2 ヶ月、例えば少

50

なくとも 18 ヶ月、例えば少なくとも 24 ヶ月、例えば 36 ヶ月、安定である。

【0161】

本発明の製剤の安定性は、例えば分析、色または分解生成物のあらゆる変化を測定するための標準化法により、決定することもできる。

【0162】

本発明のある態様において、製剤の安定性は、客観的基準、例えば初期の試験時点と後の試験時点と比較するとき、標準化されたインビトロ溶出試験中の所定の時点に放出される、API の一定の最大変化量などにより、定義することができる。本発明のある態様において、試験の最初の 2 時間は溶出試験溶媒として 0.1 N 塩酸を、その後溶出試験溶媒として 0.05 M リン酸緩衝液 pH 6.8 を用いて、インビトロ溶出試験を実施すると、一定期間（例えば少なくとも 1 ヶ月、例えば少なくとも 3 ヶ月、例えば少なくとも 6 ヶ月、例えば少なくとも 9 ヶ月、例えば少なくとも 12 ヶ月、例えば少なくとも 18 ヶ月、例えば少なくとも 24 ヶ月、例えば少なくとも 36 ヶ月）、ICH 条件（例えば 60 % RH、例えば 30 / 65 % RH、例えば 40 / 75 % RH）で保存された製剤から放出される API の量は、初期時点（時刻 = 0、安定性試験の開始時点）に比べ、以下の通りである：

試験開始 1 時間後に、製剤から放出される活性医薬成分の量に、10 パーセント点未満、例えば 9 パーセント点未満、例えば 8 パーセント点未満、例えば 6 パーセント点未満、例えば 4 パーセント点未満、例えば 2 パーセント点未満、例えば 1 パーセント点未満の差が観察され、および / または、

試験開始 2 時間後に、製剤から放出される活性医薬成分の量に、10 パーセント点未満、例えば 9 パーセント点未満、例えば 8 パーセント点未満、例えば 6 パーセント点未満、例えば 4 パーセント点未満、例えば 2 パーセント点未満、例えば 1 パーセント点未満の差が観察され、および / または、

試験開始 3 時間後に、製剤から放出される活性医薬成分の量に、10 パーセント点未満、例えば 9 パーセント点未満、例えば 8 パーセント点未満、例えば 6 パーセント点未満、例えば 4 パーセント点未満、例えば 2 パーセント点未満、例えば 1 パーセント点未満の差が観察され、および / または、

試験開始 4 時間後に、製剤から放出される活性医薬成分の量に、10 パーセント点未満、例えば 9 パーセント点未満、例えば 8 パーセント点未満、例えば 6 パーセント点未満、例えば 4 パーセント点未満、例えば 2 パーセント点未満、例えば 1 パーセント点未満の差が観察され、および / または、

試験開始 5 時間後に、製剤から放出される活性医薬成分の量に、10 パーセント点未満、例えば 9 パーセント点未満、例えば 8 パーセント点未満、例えば 6 パーセント点未満、例えば 4 パーセント点未満、例えば 2 パーセント点未満、例えば 1 パーセント点未満の差が観察される。

【0163】

本発明の医薬製剤は、軽度～中程度、中程度～重度、または重度の尋常性乾癬を含む乾癬の治療用である。

【0164】

本発明は、記載された特定の態様に限定されるものではなく、それ自体はもちろん変わり得ることを理解すべきである。本発明の範囲は添付の請求項のみによって限定されることから、本明細書で用いている専門用語は、特定の態様を記載する目的のみのものであり、限定を意図するものではないことも理解すべきである。値の範囲が与えられている場合、その記載の上限値および下限値の間の各介在値（文脈上別段明確な指示がない限り、下限値の単位の 10 分の 1 まで）、ならびに、その記載された範囲内にある別のいかなる規定値または介在値も、本発明に含まれるものと理解される。これらのより狭い範囲の上限値および下限値は独立して、より狭い範囲に含まれてよく、これらも本発明に包含され、記載された範囲内で明確に除外されたいかなる境界値にも従う。記載された範囲が、境界値の一方または両方を含む場合、これらが含まれる境界値の一方または両方を除外する範

10

20

30

40

50

囲も、本発明に包含される。別段定義しない限り、本明細書で用いているすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の通常の技能を有する者により一般に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同等のあらゆる方法および材料は、本発明の実施または試験にも用い得るが、好ましい方法および材料は記載されている。本明細書に記載されたすべての刊行物は、該刊行物が引用されていることに関連して、方法および/または材料を開示および記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書および添付の請求項で用いているように、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈上別段明確な指示がない限り、複数形の指示対象を含むことに留意する必要がある。

【0165】

上述の発明は、明確な理解のために、図および例により少し詳しく記載しているが、本発明の教示に鑑みれば、添付の請求項の主旨や要旨を逸脱しない範囲で、それに何らかの変更および改良を加え得ることは、当技術分野の通常の技能を有する者に明白である。

【0166】

実施例中の以下のすべての工程を実施している間は、必要な予防措置を講じる（外気導入式防護服、二重手袋、腕カバー、呼吸マスクなど、および/または封じ込め装置を使用しなければならない）。

【実施例】

【0167】

実施例1.

1.2kgのフマル酸ジメチルを、700μmふるいにかけて篩過し、流動層造粒機のバスケットに設置した。70.6gのポリマーヒドロキシプロピルセルロース HPC-SLを、2753gの精製水中で攪拌することにより溶解し、2.5~3時間にわたって、DMF上にスプレーした。造粒物を29で3分間乾燥させた。数バッチを混合し、800μmふるいにかけて篩過した。

バレルブレンダー (barrel blender) を20rpmで15分間にわたって用いて、1730.7gの、乾燥させ、さらに500μmふるいにかけて篩過した造粒物を、25781.3gの粒状ラクトース (Tabletose (登録商標) 100)、66.7gのHPC-SL、ならびに、Aerosil (登録商標) およびTabletose (登録商標) の予備混合物と混合した。予備混合物は、4gのコロイド状ケイ酸 (Aerosil (登録商標))、および390.6gのTabletose (登録商標) を、ポリエチレン袋中調製し、500μmふるいにかけて篩過した。最後に、26.7gのステアリン酸マグネシウムを加えた。最終混合物を、直径8mm、重量225mgの両凸錠に圧縮した。

【0168】

実施例2. 実施例1のコア錠のフィルムおよび腸溶コーティング

フィルムコーティング

800gのコア錠をフィルムコーティングするため、18gのオパドライを102gの精製水に加えることにより、オパドライの15%懸濁液を調製した。流動層チャンバー中で、20分間にわたって、該懸濁液の約66%を、コア錠上にスプレーした。製品温度は決して40を超えなかった。コーティング過程の後に、30で9分間の乾燥期間を続けた。得られたコーティングは、コア錠重量に比べ、0.7%未満の重量増加であった。

【0169】

腸溶コーティング

350mlの精製水を70~80に加熱し、9.5gのクエン酸トリエチル、1.9gのモノステアリン酸グリセリン (Cutina GMS V)、および0.7gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、1kgの胃酸耐性コーティング液を調製した。427.8gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、210gのEudragit L30 D 55分散物

10

20

30

40

50

に徐々に加えた。流動層チャンバー中で、得られた胃酸耐性コーティング液の約 66% を、780 g のフィルムコート錠上にスプレーした。この過程での損失が大きいため、実質的に施されたコーティングレベルは、コア錠に比べ、約 2.2% の重量増加であった。

【0170】

実施例 3 .

1.2 kg のフマル酸ジメチルを、700 μ m ふるいにかけて篩過し、流動層造粒機のバスケットに設置した。70.6 g のヒドロキシプロピルセルロース HPC-SL を、2753 g の精製水中で攪拌することにより溶解し、2.5 ~ 3 時間にわたって、DMF 上にスプレーした。造粒物を 29 で 3 分間乾燥させ、500 μ m ふるいにかけて篩過した。

10

バレルブレンダーを 20 rpm で 15 分間にわたって用いて、964 g の、乾燥させ、篩過した造粒物を、565.5 g の粒状ラクトース (Tabletose (登録商標) 100)、37.4 g の HPC-SL、ならびに、Aerosil (登録商標) および Tabletose (登録商標) の予備混合物と混合した。予備混合物は、2.3 g のコロイド状ケイ酸 (Aerosil (登録商標))、および 282.7 g の Tabletose (登録商標) を、ポリエチレン袋中調製し、さらに 500 μ m ふるいにかけて篩過した。最後に、14.9 g のステアリン酸マグネシウムを加えた。最終混合物を、直径 8 mm、重量 250 mg の 30 両凸錠に圧縮した。

【0171】

実施例 4 .

20

実施例 3 のコア錠のフィルムおよび腸溶コーティング
フィルムコーティング

800 g のコア錠のフィルムコーティングは、実施例 2 に開示のように、オパドライの 15% 懸濁液を調製し施す。

【0172】

腸溶コーティング

350 ml の精製水を 70 ~ 80 に加熱し、9.5 g のクエン酸トリエチル、1.9 g のモノステアリン酸グリセリン (Cutina GMS V)、および 0.7 g の Tween 80 を加え、UltraTurrax を用いて 10 分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、1 kg の胃酸耐性コーティング液を調製した。427.8 g の精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、210 g の Eudragit L30 D 55 分散物に徐々に加えた。流動層チャンバー中で、30 で約 2.5 時間にわたって、得られた胃酸耐性コーティング液の約 66% を、780 g のフィルムコート錠上にスプレーした。30 で 30 分間の乾燥期間、および 35 でさらに 30 分間の 15 硬化期間を続けた。この過程での損失が大きいため、実質的に施されたコーティングレベルは、コア錠に比べ、約 2.2% の重量増加であった。

30

【0173】

実施例 5 .

1.2 kg のフマル酸ジメチルを、700 μ m ふるいにかけて篩過し、流動層造粒機のバスケットに設置した。70.6 g のヒドロキシプロピルセルロース HPC-SL を、2753 g の精製水中で攪拌することにより溶解し、2.5 ~ 3 時間にわたって、DMF 上にスプレーした。造粒物を 29 で 3 分間乾燥させた。数バッチを混合し、800 μ m ふるいにかけて篩過した。

40

バレルブレンダーを 20 rpm で 15 分間にわたって用いて、1416 g の、乾燥させ、さらに 500 μ m ふるいにかけて篩過した造粒物を、1002.9 g の粒状ラクトース (Tabletose (登録商標) 100)、54.6 g の HPC-SL、ならびに、Aerosil (登録商標) および Tabletose (登録商標) の予備混合物と混合した。予備混合物は、3.3 g のコロイド状ケイ酸 (Aerosil (登録商標))、および 501.4 g の Tabletose (登録商標) を、ポリエチレン袋中調製し、

50

500 μm ふるいにかけて篩過した。最後に、21.8 gのステアリン酸マグネシウムを加えた。最終混合物を、直径8 mm、重量275 mgの両凸錠に圧縮した。

【0174】

実施例6.

実施例5のコア錠のフィルムおよび腸溶コーティング
フィルムコーティング

800 gのコア錠のフィルムコーティングは、実施例2に開示のように、オパドライの15%懸濁液を調製し施した。

【0175】

腸溶コーティング

350 mlの精製水を70~80 に加熱し、9.5 gのクエン酸トリエチル、1.9 gのモノステアリン酸グリセリン(Cutina GMS V)、および0.7 gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、1 kgの胃酸耐性コーティング液を調製した。427.8 gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、210 gのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。流動層チャンバー中で、30 で約2.5時間にわたって、得られた胃酸耐性コーティング液の約66%を、780 gのフィルムコート錠上にスプレーした。30 で30分間の乾燥期間、および35 でさらに30分間の硬化期間を続けた。この過程での損失が大きいため、実質的に施されたコーティングレベルは、コア錠に比べ、約2.2%の重量増加であった。

10

20

【0176】

実施例7.

実施例2のコア錠のフィルムコーティング
フィルムコーティング

800 gのコア錠をフィルムコーティングするため、36 gのオパドライを204 gの精製水に加えることにより、オパドライの15%懸濁液を調製した。流動層チャンバー中で、35分間にわたって、該懸濁液の約66%を、コア錠上にスプレーした。製品温度は決して40 を超えなかった。コーティング過程の後に、30 で16分間の乾燥期間を続けた。得られたコーティングは、コア錠重量に比べ、2%未満の重量増加であった。

30

【0177】

実施例8.

18 gのピュアなDMF(粒子径250-500 μm)を、6.3 gのHPC-SL、9.1 gの噴霧乾燥ラクトース(FlowLac(登録商標)100)、および0.045 gのAerosilと混合した。最後に、0.3 gのステアリン酸マグネシウムを加え混合した。最終混合物を、直径8 mm、重量225 mgの両凸錠に圧縮した。

【0178】

実施例9.

本試験は単一施設研究であり、参考とした市販製剤Fumaderm(登録商標)に比べ、本発明の医薬製剤の血漿中濃度、薬物動態、安全性および耐容性を調べるための、無作為化非盲検交差デザインに従った。20人の健常白人男性対象に対する無作為化に従って、各処置期間に、240 mg(各120 mgを含む2錠)の1回経口用量として、錠剤を投与した。試験を、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間で隔てられた、4つの処置期間(処置期間1、2、3、および4)に分けた。最初の投与の少なくとも21~2日前に、以下のものを含む適格性について、対象をスクリーニングした：組み入れ基準/除外基準のチェック、人口統計データ(年齢、身長、体重、肥満度指数(BMI)、および種族的出身を含む)、健康診断、全病歴、12誘導心電図、生命兆候(血圧(BP)、脈拍数(PR)、および体温(BT))、臨床検査パラメーター(血液学、20の血清生化学、および尿検査)、併発疾患および併用薬の文書化。

40

【0179】

50

4つの処置期間ごとに、対象に、1日目の夜に試験施設を訪れさせ、PK解析用の24時間血液試料を採取し、すべての安全性検査を行う(=2日目の朝)まで、該試験施設に滞在させた。

対象を、一夜絶食させた。本発明の製剤(実施例2、4、もしくは6)の1つの、(2錠の)1回経口用量、または、各120mgのフマル酸ジメチルを含む、2錠の、参考薬剤Fumaderm(登録商標)の腸溶コート錠(総容量240mgのフマル酸ジメチル)を、(無作為化に従って)1日目に投与した。絶食状態の対象に、240mlの水道水と共に投与した。各投与の間に、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を維持した。

【0180】

以下の評価/測定を行った：

血漿中濃度およびPKパラメーターの測定用に、投与前および予め計画した投与後の時間に、血液採取を行った

試験中を通じて、副作用を詳細に記録した

投与前および予め計画した投与後の時間に、尿を採取した

【0181】

最後の投与(処置期間4)の少なくとも7日後に、以下のものを含む追跡検査を行った：健康診断、生命兆候(BP、PR、およびBT)、体重、12誘導ECG、臨床検査パラメーター(血液学、血清生化学、および尿検査)、併用薬および副作用の文書化。

【0182】

実施例10.

コア錠の製造

フマル酸ジメチルを、500μmの手ふるいにかけて篩過した。29.3gの篩過したフマル酸ジメチル、2.93gのHPC-SL、22.17gの粒状ラクトース(Tablet to se(登録商標)100)、および0.07gのAerosil(登録商標)を、0.49gのステアリン酸マグネシウムと共に、10分間混合した。混合物を、直径8mm、重量225mgの両凸錠に圧縮した。

【0183】

実施例11.

コア錠の製造

フマル酸ジメチルを、500μmの手ふるいにかけて篩過した。

バレルブレンダーを20rpmで15分間用いて、500gの篩過したフマル酸ジメチル、48gのHPC-SL、447gの噴霧乾燥ラクトース(Flow Lac(登録商標)100)、および1.2gのAerosil(登録商標)を混合した。最後に、4gのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を、20rpmで10分間、再び混合した。混合物を、直径8mm、重量250mgの両凸錠に圧縮した。

【0184】

腸溶コーティング

247gの精製水を70~80に加熱し、次いで9gのクエン酸トリエチル、1.8gのモノステアリン酸グリセリン(Cutina GMS V)、および0.72gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。495gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、200gのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。錠剤上にスプレーする溶液の量は2.5%固体w/wであり、コア錠に比べ、1.8%の、コート錠の重量増加をもたらした。

【0185】

実施例12.

コア錠の製造

フマル酸ジメチルを、500μmの手ふるいにかけて篩過した。

バレルブレンダーを20rpmで15分間用いて、500gの篩過したフマル酸ジメチル、48gのHPC-SL、447gの粒状ラクトース(Tablet tose(登録商標)100)、および1.2gのAerosil(登録商標)を混合した。最後に、4gのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を、20rpmで10分間、再び混合した。混合物を、直径8mm、重量250mgの両凸錠に圧縮した。

【0186】

腸溶コーティング

99gの精製水を70~80 に加熱し、次いで10.1gのクエン酸トリエチル、2.0gのモノステアリン酸グリセリン(Cutina GMS V)、および0.8gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。198gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、224gのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。コア錠の3%の重量増加となるように、溶液をスプレーした。

10

【0187】

実施例13a.

コア錠の製造

フマル酸ジメチルを、1143μmおよび610μmふるいにかけて粉碎した。

バレルブレンダーを20rpmで15分間用いて、500gの篩過したフマル酸ジメチル、48gのHPC-SL、447gの粒状ラクトース(Tablet tose(登録商標)100)、および1.2gのAerosil(登録商標)を混合した。最後に、4gのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を、20rpmで10分間、再び混合した。混合物を、直径8mm、重量250mgの両凸錠に圧縮した。

20

【0188】

腸溶コーティング

247gの精製水を70~80 に加熱し、次いで9gのクエン酸トリエチル、1.8gのモノステアリン酸グリセリン(Cutina GMS V)、および0.72gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。495gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、200gのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。錠剤上にスプレーする固体の量は2.5%固体w/wであり、コア錠に比べ、1.5%の、コート錠の重量増加をもたらした。

30

【0189】

実施例13b.

コア錠の製造は、実施例13aに記載のように実施した。

腸溶コーティング

247gの精製水を70~80 に加熱し、次いで9gのクエン酸トリエチル、1.8gのモノステアリン酸グリセリン(Cutina GMS V)、および0.72gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。495gの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、200gのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。錠剤上にスプレーする固体の量は3.5%固体w/wであり、コア錠に比べ、2%の、コート錠の重量増加をもたらした。

40

【0190】

実施例14.

50

コア錠の製造

2500 g のフマル酸ジメチルを、1575 μm および 813 μm ふるいにかけて粉碎した。2 回目の粉碎工程の前に、6 g の Aerossil (登録商標) を加えた。得られた粒子径分布は、 $> 500 \mu\text{m}$ が約 3 %、 $> 250 \mu\text{m}$ が約 65 %、および $< 100 \mu\text{m}$ が約 6 %であった。平均粒子径は 290 μm であった。

バレルブレンダーを 20 rpm で 15 分間用いて、粉碎した物質をさらに、240 g の HPC-SL および 2714 g の粒状ラクトース (Tabletose (登録商標) 100) と混合した。最後に、20 g のステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を 20 rpm で 10 分間、再び混合した。混合物を、直径 8 mm、重量 275 mg の両凸錠に圧縮した。コア錠を、実施例 16 a または b に記載のように、腸溶コーティングしてもよい。

【0191】

実施例 15 .

コア錠の製造

2500 g のフマル酸ジメチルを、1575 μm および 813 μm ふるいにかけて粉碎した。2 回目の粉碎工程の前に、6 g の Aerossil (登録商標) を加えた。得られた粒子径分布は、 $> 500 \mu\text{m}$ が約 3 %、 $> 250 \mu\text{m}$ が約 50 %、および $< 100 \mu\text{m}$ が約 10 %であった。平均粒子径は 250 μm であった。

バレルブレンダーを 20 rpm で 15 分間用いて、粉碎した物質をさらに、240 g の HPC-SL および 2714 g の粒状ラクトース (Tabletose (登録商標) 100) と混合する。最後に、20 g のステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を 20 rpm で 10 分間、再び混合する。混合物を、直径 8 mm、重量 275 mg の両凸錠に圧縮した。コア錠を、実施例 16 b に記載のように、適宜、腸溶コーティングした。

【0192】

実施例 16 a .

腸溶コーティング

1193 g の精製水を 70 ~ 80 に加熱し、次いで 45 g のクエン酸トリエチル、13.5 g のモノステアリン酸グリセリン (Cutina GMS V)、および 5.4 g の Tween 80 を加え、UltraTurrax を用いて 10 分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。2385 g の精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、1500 g の Eudragit L30 D 55 分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。錠剤上にスプレーする固体の量は 3.0 % w/w であり、コア錠に比べ、2.5 % の、コート錠の重量増加をもたらした。

【0193】

実施例 16 b .

腸溶コーティング

1193 g の精製水を 70 ~ 80 に加熱し、次いで 45 g のクエン酸トリエチル、13.5 g のモノステアリン酸グリセリン (Cutina GMS V)、および 5.4 g の Tween 80 を加え、UltraTurrax を用いて 10 分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。2385 g の精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、1500 g の Eudragit L30 D 55 分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。錠剤上にスプレーする固体の量は 3.5 % であり、コア錠に比べ、3 % の、コート錠の重量増加をもたらした。

【0194】

実施例 17 .

コア錠の製造

2500 g のフマル酸ジメチルを、1575 μm および 813 μm ふるいにかけて粉碎

した。2回目の粉碎工程の前に、6 gのAer os i l（登録商標）を加えた。得られた粒子径分布は、 $> 500 \mu\text{m}$ が約3%、 $> 250 \mu\text{m}$ が約63%、および $< 100 \mu\text{m}$ が約6%であった。平均粒子径は $290 \mu\text{m}$ であった。

バレルブレンダーを20rpmで15分間用いて、粉碎した物質をさらに、240 gのHPC-SLおよび2234 gの粒状ラクトース（Tablet to se（登録商標）100）と混合した。最後に、20 gのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を20rpmで10分間、再び混合した。混合物を、直径8 mm、重量250 mgの両凸錠に圧縮した。コア錠を、実施例16 aまたはbに記載のように、腸溶コーティングしてもよい。

【0195】

実施例18.

10

コア錠の製造

2500 gのフマル酸ジメチルを、 $1575 \mu\text{m}$ および $813 \mu\text{m}$ ふるいにかけて粉碎する。2回目の粉碎工程の前に、6 gのAer os i l（登録商標）を加える。

バレルブレンダーを20rpmで15分間用いて、粉碎した物質をさらに、240 gのHPC-SLおよび1714 gの粒状ラクトース（Tablet to se（登録商標）100）と混合する。最後に、20 gのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を20rpmで10分間、再び混合する。混合物を、直径8 mm、重量225 mgの両凸錠に圧縮する。コア錠を、実施例16 aまたはbに記載のように、腸溶コーティングしてもよい。

【0196】

実施例19.

20

2500 gのDMFを、 $1575 \mu\text{m}$ および $813 \mu\text{m}$ ふるいにかけて粉碎した。240 gのHPC-SL、2.734 gのTablet to se（登録商標）100、および6 gのAer os i lを加え、DMFと混合する。混合物をローラー圧縮し、1 mmふるいを通して造粒物を得る。20 gのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠に供する最終混合物を得る。該混合物を、錠剤重量が275 mgである錠剤へ圧縮する。コア錠を、実施例16 aまたはbに記載のように、腸溶コーティングしてもよい。

【0197】

実施例20.

2500 gのDMFを、6 gのAer os i lと混合し、続いて $1575 \mu\text{m}$ および $813 \mu\text{m}$ ふるいにかけて粉碎する。240 gのHPC-SL、および2.734 gのTablet to se（登録商標）100を加え、DMFおよびAer os i lと混合する。混合物をローラー圧縮し、1 mmふるいを通して造粒物を得る。20 gのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠に供する最終混合物を得る。該混合物を、錠剤重量が275 mgである錠剤へ圧縮する。コア錠を、実施例16 aまたはbに記載のように、腸溶コーティングしてもよい。

30

【0198】

実施例21.

実施例25に開示されているもののよう、実施例18および22に開示の錠剤について試験を行い、先行技術製剤Fumaderm（登録商標）の対応するデータと比較した。研究結果を、以下の表Iおよび表IIに示す。

40

【表2】

表I

変動係数% (CV)

	実施例2	実施例6	Fumaderm (登録商標)
AUC	22%	18%	38%
Cmax	34%	26%	49%

【表 3】

表 I I

要約表：Fumaderm（登録商標）の投与と比較した、それぞれ、実施例 2 および 6 の製剤の投与後に有害作用／副作用を伴った対象の割合

有害作用／副作用	実施例 2 の製剤の投与後と、Fumaderm（登録商標）の投与後との比較	実施例 6 の製剤の投与後と、Fumaderm（登録商標）の投与後との比較
紅潮	35%	65%
G I 関連副作用	50%	73%
何らかの有害作用	50%	77%

10

臨床試験の以上の結果は、Fumaderm（登録商標）に比べ、試験製剤が、より小さい変動性（表 I 参照）と共に、顕著に少ない有害作用の頻度を有することを示している（表 I I）。従って、この例は、先行技術 Fumaderm（登録商標）製剤に対して、浸食マトリックス錠が、AUC および Cmax の変動性の大きな減少を有することを示している。

【0199】

実施例 22.

20

コア錠の製造

13.4 kg のフマル酸ジメチルを、1575 μ m および 813 μ m ふるいにかけて粉碎した。2 回目の粉碎工程の前に、32 g の Aerosil（登録商標）を加えた。得られた粒子径分布は、>500 μ m が約 3%、>250 μ m が約 52%、および <100 μ m が約 6% であった。平均粒子径は 255 μ m であった。12.8 kg の粉碎した物質をさらに、1.2 kg の HPC-SL および 13.9 kg の粒状ラクトース（Tabletose（登録商標）100）と混合した。最後に、0.1 kg のステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合した。混合物を、直径 8 mm、重量 275 mg の両凸錠に圧縮した。コア錠を、下記のように、腸溶コーティングした。

【0200】

30

腸溶コーティング

7.2 kg の精製水を 70～80 に加熱し、次いで 138 g のクエン酸トリエチル、41 g のモノステアリン酸グリセリン（Cutina GMS V）、および 17 g の Tween 80 を加え、UltraTurrax を用いて 10 分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。8.9 kg の精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、4.58 kg の Eudragit L30 D 55 分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。その後、40 で 2 時間にわたって、錠剤を硬化させた。錠剤上にスプレーする固体の量は、2.75% の重量増加に相当し、コア錠に比べ、約 2.2% の、コート錠の実質的な重量増加をもたらした。錠剤の形状に基づくと、これは 2.6 mg/cm² の腸溶コートに相当した。

40

【0201】

実施例 23.

コア錠の製造

1136 g のフマル酸ジメチルを、2.73 g の Aerosil（登録商標）、109 g の HPC-SL、および 1242.7 g の粒状ラクトース（Tabletose（登録商標）100）と混合した。その後、該混合物を 613 μ m ふるいにかけて粉碎した。最後に、9.1 g のステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合した。混合物を、直径 8 mm、重量 275 mg の両凸錠に圧縮した。前述の実施例の記載に基づいて、適

50

宜、コア錠を腸溶コーティングした。

【0202】

実施例24．

コア錠の製造

14.7kgのフマル酸ジメチルを、36gのAerossil（登録商標）と混合し、613 μ mふるいにかけて粉碎することにより解凝集させた。>500 μ mが約3%、>250 μ mが約20%、および<100 μ mが約25%であった。平均粒子径は165 μ mであった。

13.7kgの粉碎した物質をさらに、1.3kgのHPC-SLおよび14.9kgの粒状ラクトース（Tablet to se（登録商標）100）と混合した。最後に、0.11kgのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合した。混合物を、直径8mm、重量275mgの両凸錠に圧縮した。コア錠を、下記のように、腸溶コーティングした。

【0203】

腸溶コーティング

8.7kgの精製水を70～80 に加熱し、次いで166gのクエン酸トリエチル、49gのモノステアリン酸グリセリン（Cutina GMS V）、および20gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。10.7kgの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、5.5kgのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。その後、40 で2時間にわたって、錠剤を硬化させた。錠剤上にスプレーする固体の量は、2.75%の重量増加に相当し、コア錠に比べ、約2.4%の、コート錠の実質的な重量増加をもたらした。錠剤の形状に基づく、これは2.9mg/cm²の腸溶コートに相当する。

【0204】

実施例25．

コア錠の製造

13.3kgのフマル酸ジメチルを、32gのAerossil（登録商標）と混合し、613 μ mふるいにかけて粉碎することにより解凝集させた。>500 μ mが約3%、>250 μ mが約20%、および<100 μ mが約25%であった。平均粒子径は165 μ mであった。12.53kgの粉碎した物質をさらに、1.2kgのHPC-SLおよび16.17kgの粒状ラクトース（Tablet to se（登録商標）100）と混合した。最後に、0.10kgのステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合した。混合物を、直径11.5mm、重量600mgの両凸錠に圧縮した。コア錠を、下記のように、腸溶コーティングした。

【0205】

腸溶コーティング

8.7kgの精製水を70～80 に加熱し、次いで166gのクエン酸トリエチル、49gのモノステアリン酸グリセリン（Cutina GMS V）、および20gのTween 80を加え、UltraTurraxを用いて10分間攪拌し均一な混合物を得ることにより、胃酸耐性コーティング液を調製した。10.7kgの精製水を加え、エマルジョンが室温に達するまで、プロペラスターラーを用いて、混合物を攪拌した。続いて、このエマルジョンを、5.5kgのEudragit L30 D 55分散物に徐々に加えた。得られた胃酸耐性コーティング液を、穿孔ドラム塗工機中で、コア錠上に直接スプレーした。その後、40 で2時間にわたって、錠剤を硬化させた。錠剤上にスプレーする固体の量は、2.3%の重量増加に相当し、コア錠に比べ、約2%の、コート錠の実質的な重量増加をもたらした。錠剤の形状に基づく、これは2.8mg/cm²の腸溶コートに相当した。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 6 】

実施例 2 6 .

例えば、実施例 4、6、7、10、12、13 a、13 b、16 a、16 b、20、および 24 に記載の方法を用いて、 $375\text{ mg} \pm 5\%$ 、 $250\text{ mg} \pm 5\%$ 、 $187.5\text{ mg} \pm 5\%$ 、または $125\text{ mg} \pm 5\%$ のフマル酸ジメチルを本質的に含み、腸溶コート浸食マトリックス錠として製剤化された単位剤型を製造する。ある態様において、 375 mg 用量のフマル酸ジメチルを 1 日に 1 回投与する。別の態様において、 187.5 mg 用量を 1 日に 2 回投与する。さらに別の態様において、 125 mg 用量を 1 日に 3 回投与する。そのような低量投与法は、フマル酸ジメチル治療に伴う副作用を軽減するのに、特に都合がよい。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/068095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/28 A61K31/225
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/079222 A1 (FORWARD PHARMA AS [DK]; NILSSON HENRIK [CH]; RUPP ROLAND [DE]) 15 July 2010 (2010-07-15) page 29, line 1 - page 67, line 6 claims 1-51; examples 1-43; tables I-II -----	1-16
X	WO 2010/079221 A1 (FORWARD PHARMA AS [DK]; NILSSON HENRIK [CH]; RUPP ROLAND [DE]) 15 July 2010 (2010-07-15) page 24, line 5 - page 27, line 10; examples 1,3; tables I-II -----	1-16
X	US 2008/299196 A1 (NILSSON HENRIK [DK] ET AL) 4 December 2008 (2008-12-04) claims 1-32; examples 1-6 ----- -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2014

Date of mailing of the international search report

04/11/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/068095

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FOR THE BG-12 PHASE IIB STUDY INVESTIGATORS ET AL: "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase Iib study", THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 372, no. 9648, 25 October 2008 (2008-10-25), pages 1463-1472, XP025584415, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0 [retrieved on 2008-10-23] abstract page 1470, left-hand column, last paragraph - page 1471, right-hand column, last paragraph; figures 1-3; tables 1,2 -----</p>	1-16
X	<p>GOLD RALF ET AL: "Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 367, no. 12, September 2012 (2012-09) , pages 1098-1107, XP002713752, abstract page 1101, left-hand column, last paragraph - page 1107, right-hand column, last paragraph; figure 1; tables 1-3 -----</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/068095

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010079222 A1	15-07-2010	CN 102369001 A DK 2379063 T3 EA 201290596 A1 EP 2379063 A1 EP 2564839 A2 ES 2411972 T3 HR P20130480 T1 JP 2012514624 A KR 20110116027 A PT 2379063 E RU 2011128785 A SI 2379063 T1 SM T201300065 B US 2012034303 A1 WO 2010079222 A1	07-03-2012 22-04-2013 30-01-2013 26-10-2011 06-03-2013 09-07-2013 30-06-2013 28-06-2012 24-10-2011 03-05-2013 20-02-2013 30-04-2013 06-09-2013 09-02-2012 15-07-2010
WO 2010079221 A1	15-07-2010	CN 102369000 A EP 2379062 A1 JP 2012514623 A US 2012034274 A1 US 2013259906 A1 WO 2010079221 A1	07-03-2012 26-10-2011 28-06-2012 09-02-2012 03-10-2013 15-07-2010
US 2008299196 A1	04-12-2008	EP 1951206 A1 JP 2009510137 A US 2008299196 A1 WO 2007042034 A1	06-08-2008 12-03-2009 04-12-2008 19-04-2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12		
A 6 1 K 47/04 (2006.01)		A 6 1 K 47/04		

(31)優先権主張番号 61/895,740
 (32)優先日 平成25年10月25日(2013.10.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 14180569.7
 (32)優先日 平成26年8月11日(2014.8.11)
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
 (31)優先権主張番号 62/035,898
 (32)優先日 平成26年8月11日(2014.8.11)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 クリス・ルントフェルト
 ドイツ 0 1 6 4 0 コスヴィヒ、メランヒトンシュトラッセ 1 1 番
 (72)発明者 ローラント・ルップ
 ドイツ 5 1 4 6 7 ベルギッシュ・グラートバッハ、ツェントヴェーク 5 番
 (72)発明者 ビーザ・エム・アナスン
 デンマーク、デーコー - 1 5 6 1 コペンハーゲン・ヴェー、ハウネホルメン 6 6 番、4 チル・ヘイレ

F ターム(参考) 4C076 AA45 AA94 BB01 CC18 DD29 DD41 DD67A EE32H FF05 FF25
 FF31
 4C206 AA01 AA02 DB29 MA02 MA05 MA55 MA72 NA12 ZA89