

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3553883号  
(P3553883)

(45) 発行日 平成16年8月11日(2004.8.11)

(24) 登録日 平成16年5月14日(2004.5.14)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/225  
A 6 1 K 9/16  
A 6 1 K 9/26  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 31/225  
A 6 1 K 9/16  
A 6 1 K 9/26  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 45/00

請求項の数 16 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-571022(P2000-571022)  
(86) (22) 出願日 平成11年8月20日(1999.8.20)  
(65) 公表番号 特表2002-525276(P2002-525276A)  
(43) 公表日 平成14年8月13日(2002.8.13)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP1999/006110  
(87) 国際公開番号 W02000/012072  
(87) 国際公開日 平成12年3月9日(2000.3.9)  
審査請求日 平成12年8月29日(2000.8.29)  
(31) 優先権主張番号 198 39 566.3  
(32) 優先日 平成10年8月31日(1998.8.31)  
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 500295405  
フーマファーム アーゲー  
スイス国 6000 ルーツェルン ハル  
デンストラーセ 24 a  
Haldenstrasse 24 a 6  
006 Luzern SWITZERL  
AND  
(74) 代理人 100078994  
弁理士 小松 秀岳  
(74) 代理人 100089299  
弁理士 旭 宏  
(74) 代理人 100094709  
弁理士 加々美 紀雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フマル酸誘導体を含有する移植医療における治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

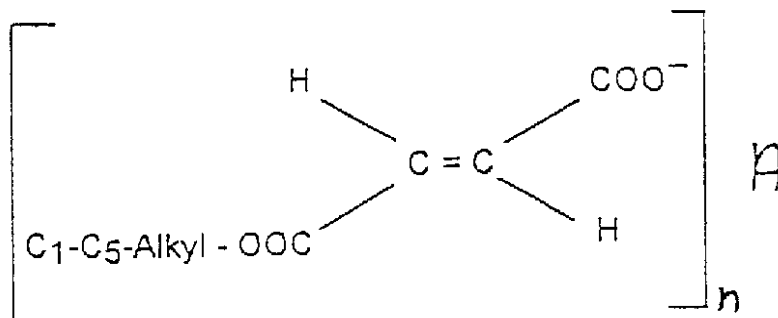
【請求項1】

一価または二価のカチオンによる塩の形態、または遊離酸の形態の1種類以上のフマル酸 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> - モノアルキルエステルまたはこれとジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキルフマレートとを含む器官および細胞移植における宿主対移植片反応の治療剤。

【請求項2】

一般式

【化1】





特徴とする請求項 5 記載の治療剤。

【請求項 8】

フマル酸モノアルキルエステルのカルシウム塩 10 ~ 250 重量部、ジメチルフマレート 1 ~ 50 重量部およびフマル酸モノアルキルエステルの亜鉛塩 1 ~ 50 重量部を用い、前記活性成分の総重量が 20 ~ 300 mg であることを特徴とする請求項 5 記載の治療剤。

【請求項 9】

フマル酸モノアルキルエステルのカルシウム塩 10 ~ 250 重量部、ジメチルフマレート 250 ~ 10 重量部、フマル酸モノアルキルエステルのマグネシウム塩 1 ~ 50 重量部およびフマル酸モノアルキルエステルの亜鉛塩 1 ~ 50 重量部を用い、前記活性成分の総重量が 30 ~ 300 mg であることを特徴とする請求項 5 記載の治療剤。

10

【請求項 10】

治療が免疫抑制剤と組み合わせて行われることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれか一項記載の治療剤。

【請求項 11】

サイクロスポリンがフマル酸化合物の適用に続いてまたは交互に適用されることを特徴とする請求項 10 記載の治療剤。

【請求項 12】

治療が移植医療において用いられる 1 種類以上の製剤と組み合わせて行われることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれか一項記載の治療剤。

【請求項 13】

ペレットまたはマイクロタブレットのサイズまたは平均粒径が  $300 \sim 2000 \mu\text{m}$  の範囲であることを特徴とする請求項 5 乃至 12 のいずれか一項記載の治療剤。

20

【請求項 14】

薬剤が、軟または硬ゼラチンカプセルの形態であることを特徴とする請求項 5 記載の治療剤。

【請求項 15】

薬剤の投与単位に腸溶皮が与えられていることを特徴とする請求項 1 乃至 14 のいずれか一項記載の治療剤。

【請求項 16】

前記薬剤が、皮膚および経皮投与のための製剤、非経口投与のための製剤および直腸投与のための製剤の形態であることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか一項記載の治療剤。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、移植医療に用いる製薬組成物を調製するために、塩または遊離酸の形態のいずれかで特定のフマル酸モノアルキルエステルを単独で、またはジアルキルフマレートと共に用いることに関する。特に、受容体による移植拒絶、すなわち、宿主対移植片反応、を治癒、緩和または抑制するために、フマル酸アルキルエステルを含有する前記製薬製剤を用いることに関する。

【0002】

移植は組織または器官の移植であり、例えば、角膜、皮膚、骨（骨細片）、血管または筋膜のような組織、腎臓、心臓、肝臓、肺、すい臓または腸のような器官、または脾臓細胞、  
- 細胞および肝臓細胞のような個々の細胞の移植があり、移植器官としては腎臓が最も重要である。

40

【0003】

ドナーと受容体間の関係の程度によって、自家移植（同一個体の身体の他の部分への移植）、同種組織移植（遺伝的に同質の個体への移植）または同種異系移植（同種族の他の個体への移植）に区別される。起源および移植の部位に応じて、同位置移植（同一部位への移植）と異所移植（異なる部位への移植）とにさらに区別される。上述の移植は、最新医療において重要な役割を演じている。

50

## 【0004】

移植医療における主な問題は、組織、器官または細胞の移植後の受容体の免疫防御反応による移植片拒絶である。かかる移植片拒絶はまた宿主対移植片反応とも呼ばれている。異種蛋白質に対する生物の免疫防御反応によりしばしば移植片拒絶または溶解が生じる。最新の免疫抑制剤、中でも最も重要な代表例であるサイクロスポリン、特にサイクロスポリンAを用いることによって、ここ数年にわたって移植結果が大きく改善された。現在のところ、1年生存率は、肝臓移植については約60%、心臓移植については約80%、腎臓移植については90%を超えている。

## 【0005】

宿主対移植片反応は、異なる段階に分けられる。受容体とドナーの差異の程度に応じて、この反応は異なる速度で生じ、急性、亜急性または慢性反応と呼ばれる。急性拒絶プロセスは、48時間以内の動脈炎(arteritis)または細動脈炎の結果としての移植の非可逆的損失(壊死性炎)を伴うものであり、薬を投与しても効き目がない。亜急性の拒絶反応は、移植脈管障害の結果として、12日~4ヶ月の可逆的機能不全による拒絶発症として発現する。最後に、数週間または数年にわたって進行し、薬は実際に効き目がない、閉塞性動脈症のような血管の変化の結果としての移植の機能喪失は、慢性的な拒絶反応とされる。

## 【0006】

かかる拒絶反応、すなわち宿主対移植片反応を排除するために、移植医療では、本質的に免疫抑制、すなわち通常の免疫反応を弱めることを利用している。この目的で、抗リンパ球血清を、核酸や蛋白質合成に影響して、細胞分裂や増殖を防ぐコルチコステロイドやいわゆる代謝拮抗物質である、6-メルカプトプリンやチオグアニンのようなプリン類似体と組み合わせて用いられることが多い。これによって、抗体の生成や細胞免疫反応が抑制される。治療に用いられる免疫抑制剤は、身体の免疫反応を特異的または非特異的に抑制または弱める物質である。非特異的免疫抑制剤は、例えば、アルキル化剤や代謝拮抗物質のような細胞増殖抑制剤である。さらに、コルチコステロイド、抗血清、抗体FK-506、タクロリムス、マイコフェノレートモフェチル(mycophenolatemoetil)およびサイクロスポリンAのような主たるサイクロスポリンのような活性成分は、少なくとも部分的に特異的な免疫抑制を生じさせるものとして知られている。

## 【0007】

免疫抑制剤を用いる危険は、伝染病に対する身体の防御を弱めたり、悪性腫瘍疾患の危険性を増大させることである。従って、本発明の目的は、宿主対移植片反応を治療、特に抑制し、これを弱め、かつ/または緩和するのに用いることができ、上述の欠点を持たない移植医療用の製薬製剤を提供することである。

## 【0008】

本発明の目的は、移植医療に用いる製薬組成物を調製するために、一価または二価のカチオンによる塩または遊離酸の形態のいずれかで特定のフマル酸モノアルキルエステルを単独で、またはジアルキルフマレートと共に用いることにより達成される。本発明の構成要件は請求項にその詳細な特徴が記されている。本発明による組成物にはフマル酸それ自体は含まれていない。

## 【0009】

製薬製剤は、投与後の生物分解の際に、クエン酸サイクルに入るか、または、特に大量投与のときは、潜伏性疾患を緩和したり治癒することができるため、その製剤の一部が治療上非常に重要となることが分かっている。

## 【0010】

フマル酸は、例えば、マウスのエーリッヒ腹水腫瘍の成長を抑制し、マイトマイシンCおよびアフラトキシンの毒性を減じ[K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839-2844 (1980年)/Gann. 72, 777-782 (1981年)/Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976年)]、抗乾癬および抗微生物活性を示す[C. N. Huhtanen, J.

10

20

30

40

50

Food Sci. 48, 1574 (1983年) / M. N. Islam、米国特許 (US - A) 第4, 346, 118号、1982年8月24日 / C. A. 97、161317b (1982年) ]。

【0011】

高投与量のフマル酸またはジヒドロキシルフマル酸のようなその誘導体を非経口、経皮、特に経口で投与すると、フマルアミドおよびフマロニトリルは許容されない重症な副作用および高毒性をもっており [ P. Holland、R. G. White、Brit. Dermatol. 85、259 - 263 (1971年)、M. Hagedorn、K. W. Kalkoff、G. Kiefer、D. Baron. J. Hug、J. Petres、Arch. Derm. Res. 254、67 - 73 (1975年) ]、た

10

【0012】

欧州特許出願第0 188 749号には、フマル酸誘導体および乾癬の治療のためのそれを含有する製薬組成物が既に記載されている。フマル酸およびその他フマル酸誘導体の混合物を含有する乾癬治療用製薬組成物は、DE - A - 25 30 372号から公知である。遊離フマル酸が含有されていることがこれらの薬剤にとって必須である。

【0013】

DE - A - 26 21 214号には、乾癬の治療のための活性成分としてフマル酸モノエチルエステルおよびその鉱物塩を含有する薬剤が記載されている。刊行物である「Hautarzt (皮膚科医)」(1987年) 279 - 285」では、フマル酸モノエチル

20

【0014】

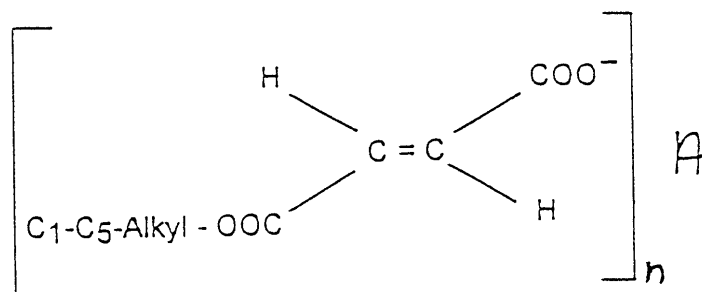
意外にも、フマル酸  $C_1 \sim C_5$  - モノアルキルエステルは一価または二価のカチオンによる塩の形態、好ましくはカルシウム、マグネシウム、亜鉛または鉄の塩、およびリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、または遊離酸の形態で単独またはジ -  $C_1 \sim C_5$  - アルキルフマレートと組み合わせると、移植医療に用いる製薬組成物を調製するのに有利であることを見出した。かかるフマル酸  $C_1 \sim C_5$  - モノアルキルエステルを含有する組成物は、意外なことに、宿主対移植片反応における免疫系の正変調を可能にする。

30

【0015】

本発明は、好ましくは、一般式

【化5】



40

【0016】

(式中、AはCa、Mg、ZnまたはFeからなる群の二価のカチオン、あるいはLi、NaまたはKからなる群 (series) の一価のカチオンであり、nはカチオンの種類によって1または2の数を表す) のフマル酸モノアルキルエステルのカルシウム、マグネシウム、亜鉛および鉄の塩またはリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩からなる群からの1種類以上の化合物を含有し、任意で、式

【0017】

50



このとき、活性成分の総重量は30～300mgである。

【0024】

本発明による好ましい組成物はまた、メチル水素フマレートを10～300mgの量で含有している。

【0025】

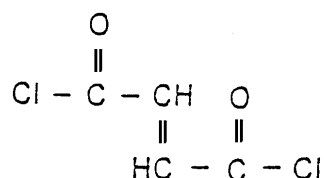
経皮(percutaneous、transdermal)投与のための組成物および直腸投与のための組成物の形態で薬剤を使用することもできる。

【0026】

本発明による組成物中に含有されるフマル酸誘導体は、例えば、

a) 式

【化9】



10

20

【0027】

の化合物を、2モルのジアルキルアルコール(ROH)と公知の方法により縮合させてジエステルを得た後、制御された加水分解によりモノエステルを得る、

b) 1モルの関連のアルキルアルコールと通常の方法により縮合させた後、一酸塩化物の加水分解により酸を得る、

c) フマル酸を2モルのアルキルアルコール(ROH)と公知の方法により直接縮合させて関連のジエステルを得た後、制御された加水分解によりモノエステルを得る、または

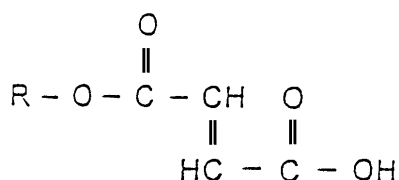
d) マレイン酸または無水マレイン酸を1～2モルの関連のアルキルアルコール(ROH)と公知の方法により直接縮合させてモノ-またはジエステルを得た後、触媒異性化によりそれぞれのフマル酸誘導体を得ることにより得られる。

30

【0028】

フマル酸モノアルキルエステルの塩はまた、一般式

【化10】



40

【0029】

(式中、RはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基)の化合物を等モル量のNa、K、Fe、Ca、MgまたはZn水酸化物または酸化物とトルエン中で反応させて、反応中に生成された水を除去することによっても得られる。

【0030】

特に好ましい用途については、以下に記載した投与量および比率の活性成分を含有する組成物を用いる。

1) フマル酸モノメチルエステルのカルシウム塩を10～300mgの量で含有し、活性成分の総重量が10～300mgであることを特徴とするカプセル内包タブレット、マイ

50

クロタブレットまたはペレット、またはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物、

2) フマル酸モノメチルエステルのカルシウム塩を10～290重量部およびジメチルフマレートを290～10重量部含有し、活性成分の総重量が20～300mgであることを特徴とするカプセル内包タブレット、マイクロタブレットまたはペレット、またはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物、

3) フマル酸モノメチルエステルのカルシウム塩を10～250重量部、ジメチルフマレートを1～50重量部およびフマル酸モノメチルエステルの亜鉛塩1～50重量部含有し、活性成分の総重量が20～300mgであることを特徴とするカプセル内包タブレット、マイクロタブレットまたはペレット、またはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物、

4) フマル酸モノメチルエステルのカルシウム塩を10～250重量部、ジメチルフマレートを250～10重量部、フマル酸モノメチルエステルのマグネシウム塩を1～50重量部およびフマル酸モノメチルエステルの亜鉛塩を1～50重量部含有し、活性成分の総重量が30～300mgであることを特徴とするタブレットまたはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物。

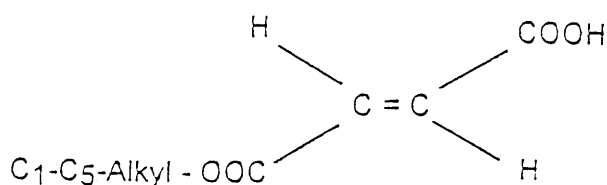
10

【0031】

以下の薬剤の形態、投与量および比率が好ましい。

5) 一般式

【化11】

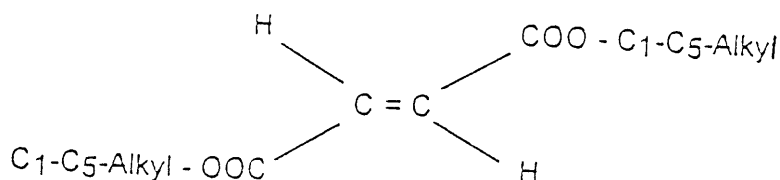


20

のフマル酸モノアルキルエステルの遊離酸の群からの1種類以上の化合物を含有し、任意で、式

【0032】

【化12】



30

【0033】

のジアルキルフマレートおよび展色剤と混合されていて、フマル酸を遊離形態で含有していない経口投与の製薬組成物、

40

6) アルキル水素フマレート、好ましくはメチル水素フマレートを、10～30mgの量で含有し、活性成分の総重量が10～300mgであることを特徴とするカプセル内包タブレット、マイクロタブレットまたはペレット、またはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物、

7) アルキル水素フマレート、好ましくはメチル水素フマレートを10～290重量部およびジアルキルフマレートを290～10重量部を含有し、活性成分の総重量が20～300mgであることを特徴とするカプセル内包タブレット、マイクロタブレットまたはペレット、またはカプセルの形態の経口投与の製薬組成物。

【0034】

50

経口組成物は、腸溶皮により覆われていてもよい。前記組成物は、カプセル中に含有されているマイクロタブレット、ペレットまたは顆粒の形態で提供されてもよい。かかるカプセルは軟または硬ゼラチンカプセルであってもよい。

【0035】

好ましい実施形態によれば、ペレットまたはマイクロタブレットのサイズまたは平均粒径は、300～2000 μmの範囲、特に500～1000 μmの範囲である。

【0036】

本発明によれば、フマル酸モノアルキルエステルまたはその塩による治療はまた、器官の移植に一般的に用いられる三重薬剤治療の1種類以上の組成物、または、特に宿主対移植片反応の治療、緩和または抑制のためにサイクロスポリンAと組み合わせて行うこともできる。

10

【0037】

この目的で、投与された組成物は、既知の投与量または量で活性成分の組み合わせを含有していてもよい。同様に、組み合わせ治療は、同一または異なる経路の適用による個別の組成物の並列投与からなってもよい。任意で、本発明に従って投与されたフマル酸誘導体投与量に加えて含有される活性成分の投与量を減らすと有利な結果が得られる。

【0038】

本発明による使用の他の実施形態は、薬剤治療を上述のフマル酸誘導体の適用に続いて、サイクロスポリンのような免疫抑制剤を交互に行うことである。これは、上記に定義されたフマル酸誘導体を1週間以上にわたって適用した後、サイクロスポリン治療を1週間以上続けることを意味している。これによりサイクロスポリンAの投与量を減らすことができ、長期治療における副作用の頻度がかなり減じられる。

20

【0039】

本発明による使用を例証するために、以下の実施例により好ましい薬剤の組成物について記載する。

【0040】

生成物の実施例

実施例1

モノメチルフマル酸Ca塩100.0mg(フマル酸71mgに相当)を含有する腸溶皮膜タブレットの作成

30

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノエチルフマル酸Ca塩10.000kgを破碎し、激しく混合して、800シーブによりホモジナイズする。以下の組成により付形剤混合物を調製する。デンブン誘導体(STA-RX1500<sup>登録商標</sup>)21.000kg、微結晶セルロース(Avicel PH 101<sup>登録商標</sup>)2.000kg、ポリビニルピロリドン(PVP、Kollidon<sup>登録商標</sup>25)0.600kg、Primogel<sup>登録商標</sup>4.000kg、コロイドケイ酸(Aerosil<sup>登録商標</sup>)0.300kg。

【0041】

活性成分を粉末混合物全体に加え、混合し、シーブ200によりホモジナイズして、通常の方法でポリビニルピロリドン(PVP、Kollidon<sup>登録商標</sup>25)の2%水溶液により処理してバインダー顆粒とし、乾燥状態にある外部相と混合する。後者は、タルク80%、ケイ酸10%およびステアリン酸マグネシウム10%を含有するいわゆるFST錯体2.000kgからなる。

40

【0042】

この後、通常の方法により、混合物を重さ400mg、直径10.0mmの凸状タブレットに圧縮する。これらの標準的な圧縮方法の代わりに、直接圧縮または溶融およびスプレー乾燥方法による固体分散のような他の方法を用いてタブレットを作成してもよい。

【0043】

腸溶：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP、Pharmacoat

50

HP登録商標50) 2.250kgの溶液を、脱塩水2.50リットル、アセトン(Ph. Helv. VII) 13.00リットルおよびエタノール(94重量%) 13.00リットルからなる溶剤混合物中で溶解し、ひまし油(Ph. Eur. II) 0.240kgをこの溶液に加える。この溶液の一部を、通常の方法で被覆皿においてタブレットコアに注ぐか、スプレーする、あるいは、適切な構造の流動床装置により適用する。

【0044】

乾燥後、皮膜を形成する。前記皮膜は、2-プロパノール(Ph. Helv. VII) 8.200kg、グリセリントリアセテート(Triacetin登録商標)および脱塩水0.200kgの溶剤混合物中のEudragit E12.5%登録商標4.800kg、タルク(Ph. Eur. II) 0.340kg、酸化チタン(VI) Cronus RN 56登録商標0.520kg、着色ラッカー-ZLT-2青色(Siegle) 0.210kgおよびポリエチレングリコール6000(Ph. Helv. VII) 0.120kgの溶液からなる。被覆皿または流動床における均一分配後、通常の方法でこの混合物を乾燥し研磨する。

10

【0045】

実施例2

モノエチル fumarate Ca塩86.5mgおよびジメチル fumarate 110.0mg(フマル酸計150mgに相当)を含有する腸溶皮膜カプセルの作成  
必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノエチル fumarate Ca塩8.650kgおよびジメチル fumarate 11.000kgを、デンプン15.000kg  
、乳糖(Ph. Helv. VII) 6.000kg、微結晶セルロース(Avicel登録商標) 2.000kg、ポリビニルピロリドン(Kollidon登録商標25) 1.000kgおよびPrimogel登録商標4.000kgからなる混合物と激しく混合して、シープ800によりホモジナイズする。

20

【0046】

ポリビニルピロリドン(Kollidon登録商標25)の2%水溶液と共に、粉末混合物全体を通常の方法で処理して、パウダー顆粒とし、乾燥状態にある外部相と混合する。前記外部相は、コロイドケイ酸(Aerosil登録商標) 0.350kg、ステアリン酸Mg 0.500kgおよびタルク(Ph. Helv. VII) 1.500kgからなる。均一な混合物の一部である500.0mgを適切なカプセルに充填し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアレートおよび軟化剤としてひまし油からなる腸溶皮(耐胃酸性)膜を公知の方法により与える。硬ゼラチンカプセルの代わりに、混合物を、セルロースアセテートフタレート(CAP)およびヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート(HPMCP)の混合物からなる適切な耐胃酸性のカプセルに充填してもよい。

30

【0047】

実施例3

モノエチル fumarate Ca塩203.0mg、モノエチル fumarate - Mg塩5.0mgおよびモノエチル fumarate - Zn塩3.0mg(フマル酸計150mgに相当)を含有する腸溶皮膜カプセルの作成  
必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノエチル fumarate Ca塩20.300kg、モノエチル fumarate - Mg塩0.500kgおよびモノエチル fumarate - Zn塩0.300kgを破碎し、激しく混合して、シープ800によりホモジナイズする。以下の組成による均一な粉末混合物を混合して、この活性成分混合物とする。スプレー乾燥乳糖12.900kg、コロイドケイ酸1.000kg、微結晶セルロース(Avicel登録商標) 2.000kg、ステアリン酸マグネシウム(Ph. Helv. VII) 1.000kgおよびタルク(Ph. Helv. VII) 2.000kg。粉末混合物全体をシープ200により再びホモジナイズし、正味重量400mgで硬ゼラチンカプセルに充填し封止する。耐胃酸性皮膜を実施例2に従って適用する。

40

【0048】

実施例4

50

モノエチルフマル酸Ca塩87.0mg、ジメチルフマレート120.0mg、モノエチル  
フマル酸-Mg塩5.0mgおよびモノエチルフマル酸-Zn塩3.0mg(フマル酸  
計164mgに相当)を含有するカプセル内包腸溶皮膜マイクロタブレット(「強力(f  
o r t e)」タブレット)の作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノエチルフマル酸Ca塩8  
.700kg、ジメチルフマレート12.000kg、モノエチルフマル酸-Mg塩0.  
500kgおよびモノエチルフマル酸-Zn塩0.30kgを破碎し、激しく混合して、  
シープ800によりホモジナイズする。以下の組成による付形剤混合物を調製する。デン  
ブンプン誘導体(STA-RX 1500)18.00kg、微結晶セルロース(Avicel  
l PH 101)0.30kg、PVP(Kollidon 120)0.75kg、P  
rimogel 4.00kg、コロイダルケイ酸(Aerosil)0.25kg。粉末  
混合物全体を活性成分混合物に加え、200シープによりホモジナイズして、通常の方法  
でポリビニルピロリドン(Kollidon K25)の2%水溶液により処理してバイ  
ンダー顆粒を得た後、ステアリン酸マグネシウム0.50kgおよびタルク1.50kg  
からなる外部相と乾燥状態で混合する。次に、通常の方法により、粉末混合物を総重量1  
0.0mg、直径2.0mmの凸状マイクロタブレットに圧縮する。この標準的な成形方法  
の代わりに、直接成形または溶融方法およびスプレー乾燥方法による固体分散のような  
他の方法を用いてタブレットを作成してもよい。

#### 【0049】

耐胃酸性皮膜は、標準的な被覆皿において注ぐか、スプレーする、あるいは、流動床装置  
において適用してよい。胃酸に対する抵抗性を得るために、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロースフタレート(HPMCP、Pharmaccoat HP 50)2.250kgの溶  
液の一部を、アセトン13.00l、2%のケトン13.50lで変性させたエタノール  
94重量%および脱塩水2.50lの溶剤混合物に溶解させた。ひまし油0.240kg  
を軟化剤として最終溶液に加え、一部を通常の方法でタブレットコアに適用する。

#### 【0050】

塗膜：完全に乾燥した後、以下の組成の懸濁液を同じ装置で塗膜として適用する。2-ブ  
ロパノール8.170kg、脱塩水0.200kgおよびグリセリントリアセテート(T  
riacetin)0.600kgの溶剤混合物中、タルク0.340kg、酸化チタン  
(VI) Cronus RN 56を0.400kg、着色ラッカーL赤色ラッカー868  
37を0.324kg、Eudragit E 12.5%を4.800kgおよびポリエ  
チレングリコール6000 pH 11 XIを0.120kg。

#### 【0051】

耐胃酸性マイクロタブレットを、正味重量500.0mgで硬ゼラチンカプセルに充填し  
封止する。

#### 【0052】

##### 実施例 5

モノエチルフマル酸Ca塩67.0mg、ジメチルフマレート30.0mg、モノエチル  
フマル酸-Mg塩5.0mgおよびモノエチルフマル酸-Zn塩3.0mg(フマル酸計  
75mgに相当)を含有する腸溶皮膜マイクロタブレット(「小(mite)」タブレッ  
ト)の作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、ジメチルフマレート3.00  
0kg、モノエチルフマル酸Ca塩6.700kg、モノエチルフマル酸-Mg塩0.5  
00kgおよびモノエチルフマル酸-Zn塩0.300kgをシープ800によりホモジ  
ナイズする。以下の組成の付形剤混合物を実施例4と同様の方法で調製する。すなわち、  
デンブンプン誘導体(STA-RX 1500<sup>登録商標</sup>)30.000kg、微結晶セルロー  
ス(Avicel PH 101<sup>登録商標</sup>)3.000kg、ポリビニルピロリドン(PV  
P、Kollidon<sup>登録商標</sup> 25)0.750kg、Primogel 4.000kg  
、コロイダルケイ酸(Aerosil<sup>登録商標</sup>)0.250kg。付形剤および活性成分  
の混合物をよく混合し、200シープによりホモジナイズする。ポリビニルピロリドン(

10

20

30

40

50

PVP、Kollidon<sup>登録商標</sup> 25) の2%水溶液を用いて、この塊を通常の方法で処理してバインダー顆粒を得る。ステアリン酸Mg (Ph. Eur.) 0.500kg およびタルク (Ph. Eur. II) 0.800kg の付形剤の粉末混合物を、外部相として乾燥顆粒に加える。

【0053】

均一な顆粒混合物を、通常の方法で圧縮して、重さ500.0mg、直径11.5mmの凸状タブレットコアを得る。バインダー方法に加えて、実施例1および4による他の成形方法を用いてもよい。耐胃酸性膜および塗膜を、実施例1および2に記載したのと同様にタブレットコアへ適用する。

【0054】

本発明の組成物は、タブレットまたはカプセルの形態で経口投与するのが好ましい。これらの固体の一回投与薬剤には耐胃酸性膜があるのが好ましい。これは胃を通過すると、小腸の分泌液により数分のうちに溶解して薬剤から活性成分を放出するものである。全身治療の最初および最後には、低量投与(小)が必要であるが、初期段階後の投薬計画には大量投与(強力)が好適である。

【0055】

実施例6

モノメチル fumarate Ca 塩 100.0mg (fumaric acid 78mg に相当) を含有する腸溶皮膜タブレットの作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノメチル fumarate calcium salt 10.000kg を破碎し、混合して、シープ800によりホモジナイズする。以下の組成により付形剤混合物を調製する。Dextrin (STA-RX 1500<sup>登録商標</sup>) 21.000kg、microcrystalline cellulose (Avicel PH101<sup>登録商標</sup>) 2.000kg、polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon<sup>登録商標</sup> 25) 0.600kg、Primogel 4.000kg、コロイドケイ酸 (Aerosil<sup>登録商標</sup>) 0.300kg。活性成分を混合物に加え、混合し、シープ200によりホモジナイズして、通常の方法でポリビニルピロリドン (Kollidon<sup>登録商標</sup> K30) の2%水溶液により処理してバインダー顆粒を得た後、乾燥状態にある外部相と混合する。前記外部相は、タルク80%、ケイ酸10%およびステアリン酸マグネシウム10%を含有するいわゆるFST錯体2.000kgからなる。この後、この混合物を通常の方法により圧縮して、重さ400mg、直径10mmの凸状タブレットを得る。これらの標準的な成形方法の代わりに、直接成形や、溶融およびスプレー乾燥方法による固体分散のような他の方法を用いてタブレットを作成してもよい。耐胃酸性膜および塗膜を、実施例1および4に記載したのと同様にタブレットコアへ適用する。

【0056】

実施例7

モノメチル fumarate Ca 塩 50.0mg、ジメチル fumarate 50.0mg、モノメチル fumarate - Mg salt 5.0mg およびモノメチル fumarate - Zn salt 3.0mg (fumaric acid 85mg に相当) を含有する腸溶皮膜タブレットの作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、ジメチル fumarate 5.000kg、モノメチル fumarate Ca salt 5.000kg、モノメチル fumarate - Mg salt 0.500kg およびモノメチル fumarate - Zn salt 0.300kg を粉碎して、混合し、シープ800によりホモジナイズする。以下の組成の付形剤混合物を実施例4と同様の方法で調製する。Dextrin (STA-RX 1500<sup>登録商標</sup>) 19.000kg、microcrystalline cellulose (Avicel PH101<sup>登録商標</sup>) 3.000kg、polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon<sup>登録商標</sup> 120) 0.750kg、Primogel 4.000kg、コロイドケイ酸 (Aerosil<sup>登録商標</sup>) 0.250kg。

【0057】

付形剤および活性成分を激しく混合し、シープ200によりホモジナイズし、通常の方法でポリビニルピロリドン (PVP, Kollidon<sup>登録商標</sup> 25) の2%水溶液により

10

20

30

40

50

処理して、バインダー顆粒を得た後、乾燥状態にある外部相と混合する。前記外部相は、ステアリン酸マグネシウム (Ph. Eur.) 0.500 kg およびタルク (Ph. Eur. II) 1.500 kg からなる。

【0058】

顆粒全体を、通常の方法で圧縮して、重さ400.0 mg、直径10 mmの凸状タブレットを得る。これらの標準的な成形方法の代わりに、直接成形や、溶融およびスプレー乾燥方法による固体分散を用いてタブレットを作成してもよい。

【0059】

耐胃酸性膜および塗膜を、実施例1および4に記載したのと同様にタブレットコアへ適用する。

10

【0060】

実施例8

モノ-n-プロピル fumarate Ca salt 50.0 mg (fumaric acid 32.8 mg に相当) を含有する腸溶皮膜タブレットの作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノプロピル fumarate Ca salt 5.000 kg を破砕し、混合して、シープ800によりホモジナイズする。以下の組成による付形剤混合物を調製する。デンプン誘導体 (STA-RX 1500 登録商標) 25.000 kg、微結晶セルロース (Avicel PH 101 登録商標) 3.000 kg、ポリビニルピロリドン (PVP, Kollidon 登録商標 25) 0.600 kg、Primogel 4.000 kg、コロイダルケイ酸 (Aerosil) 0.300 kg。活性成分を、粉末混合物全体に加え、混合し、シープ200によりホモジナイズして、通常の方法でポリビニルピロリドン (Kollidon 登録商標 K30) の2%水溶液により処理してバインダー顆粒を得た後、乾燥状態にある外部相と混合する。前記外部相は、タルク80%、ケイ酸10%およびステアリン酸マグネシウム10%を含有するいわゆるFST錯体2.000 kg からなる。この後、顆粒全体を通常の方法により圧縮して、重さ400 mg、直径10 mmの凸状タブレットを得る。これらの標準的な成形方法の代わりに、直接成形や、溶融およびスプレー乾燥方法による固体分散のような他の方法を用いてタブレットを作成してもよい。耐胃酸性膜および塗膜を、実施例1および4に記載したのと同様にタブレットコアへ適用する。

20

【0061】

実施例9

モノメチル fumarate Ca salt 50.0 mg、モノメチル fumarate - Mg salt 5.0 mg およびモノメチル fumarate - Zn salt 3.0 mg (fumaric acid 45 mg に相当) を含有する耐胃酸性ペレットの作成

必要な予防措置を講じて(呼吸マスク、手袋、保護服等)、モノメチル fumarate Ca salt 5.000 kg、モノメチル fumarate - Mg salt 0.500 kg およびモノメチル fumarate - Zn salt 0.300 kg を破砕し、激しく混合して、シープ400によりホモジナイズする。同時に、エタノール中20% (m/V) のポリビニルピロリドン (Kollidon K30) 溶液2 l を調製する。非パレイル (non-pareilles) ペレット7.250 kg を被覆皿に置き、やや湿るまで Kollidon K30 溶液の一部をスプレーする。次に、ペレットが乾燥するまで、活性成分混合物を一部添加する。すべての活性成分混合物を添加するまで、この湿潤/乾燥手順を続ける。PVP 溶液の残りを Eudragit E12.5% 溶液0.720 kg と混合し、ペレット全体にスプレーする。最後に、完全に乾燥するまでペレットを動かす。この方法の代わりに、流動床皮膜または押し球状化 (spherosination) 方法のような他の方法を用いてペレットを作成してもよい。さらに、個々の活性成分を含有するペレットを調製し、塗膜を与えた後適切な比率で添加してもよい(下記参照)。

30

40

【0062】

ペレットに Eudragit S12.5% 溶液をスプレーし、タルクで乾燥する。各スプレー/乾燥サイクル後、活性成分の放出を測定し、放出値が仕様と適合するまで Eud

50

r a g i t S 1 2 . 5 % 溶液 / タルクの添加を続ける。

【 0 0 6 3 】

次に、腸溶ペレットをカプセルに充填する ( 1 4 6 m g ペレット / カプセル ) 。

【 0 0 6 4 】

実施例 1 0

モノ - イソ - プロピル fumarate Ca 塩 5 0 . 0 m g 、 ジ - イソ - プロピル fumarate 5 0 . 0 m g 、 モノ - イソプロピル fumarate - Mg 塩 5 . 0 m g およびモノ - イソ - プロピル fumarate - Zn 塩 3 . 0 m g ( fumarate 6 7 m g に相当 ) を含有する耐胃酸性カプセルの作成

必要な予防措置を講じて ( 呼吸マスク、手袋、保護服等 ) 、モノ - イソ - プロピル fumarate Ca 塩 5 . 0 0 0 k g 、 ジ - イソ - プロピル fumarate 5 . 0 0 0 k g 、モノ - イソ - プロピル fumarate - Mg 塩 0 . 5 0 0 k g およびモノ - イソ - プロピル fumarate - Zn 塩 0 . 3 0 0 k g を破碎し、激しく混合して、シープ 8 0 0 によりホモジナイズする。次に、以下の組成による粉末混合物を混合して、この活性成分混合物とする。スプレー乾燥乳糖 3 2 . 2 0 0 k g 、微結晶セルロース ( A v i c e l ) 2 . 0 0 0 k g およびコロイドケイ酸 ( A e r o s i l 登録商標 ) 1 . 0 0 0 k g 、ステアリン酸マグネシウム 1 . 0 0 0 k g およびタルク 2 . 0 0 0 k g 。粉末混合物全体を 2 0 0 シープによりもう一度ホモジナイズし、正味重量 5 0 0 m g で硬ゼラチンカプセルに充填し封止する。

【 0 0 6 5 】

これらのカプセルに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート ( H P M C P ) および軟化剤としてひまし油からなる腸溶皮膜を通常与える。硬ゼラチンカプセルの代わりに、活性成分を、セルロースアセテートフタレート ( C A P ) およびヒドロキシプロピルエチルセルロースアセテートフタレート ( H P M C P ) の混合物からなる他の耐胃酸性のカプセルに充填してもよい。

【 0 0 6 6 】

実施例 1 1

メチル水素 fumarate 5 0 . 0 m g ( fumarate 計 4 4 . 6 m g に相当 ) を含有するカプセル内包のマイクロペレットの作成

必要な予防措置を講じて ( 呼吸マスク、手袋、保護服等 ) 、メチル水素 fumarate 5 . 0 0 0 k g を破碎し、シープ 4 0 0 によりホモジナイズする。さらに、エタノール中 2 0 % ( m / V ) のポリビニルピロリドン ( K o l l i d o n K 3 0 ) 溶液 2 l を調製する。非パレイルペレット 7 . 2 5 0 k g を被覆皿に置き、やや湿るまで K o l l i d o n K 3 0 溶液の一部をスプレーする。次に、ペレットが乾燥するまで、活性成分混合物を一部添加する。すべての活性成分混合物を添加するまで、この湿潤 / 乾燥サイクルを続ける。最後に、完全に乾燥するまでペレットを動かす。この方法の代わりに、流動床皮膜または押出し / 球状化方法のような他の方法を用いてペレットを作成してもよい。さらに、個々の活性成分によりペレットを調製し、塗膜を与えた後適切な比率で添加してもよい。

【 0 0 6 7 】

次に、ペレットをカプセルに充填する ( 1 2 6 . 5 m g ペレット / カプセル ) 。

【 0 0 6 8 】

適用の実施例

急性および慢性拒絶事例の両方における宿主対移植片反応を緩和するメチル fumarate カルシウムの影響をラットの腎臓移植事例により調査した。

【 0 0 6 9 】

急性拒絶の事例

移植片の急性拒絶に対するメチル fumarate カルシウムの影響を調査するために、動物実験を行った ( ラットにより ) 。この目的のために、2 つのグループのラットをメチル fumarate カルシウム ( C a M F 、投与量 : 3 3 . 3 m g / k g / 日 ) または擬薬により合計で 5 6 日間 [ 腎臓移植の 2 8 日前 ( - 2 8 ) ~ 移植後 2 8 日 ( + 2 8 ) ] 治療した。評価の目的に適った動物の数は、擬薬グループで n = 9 、 v e r u m グループで n = 1 2 であった

10

20

30

40

50

。その後、移植後の動物の生存時間を日数で評価した。表 1 に実験結果を示す。

【 0 0 7 0 】

メチルフマル酸カルシウムの投与後の平均生存日数の大幅な増加は、この薬剤が拒絶を抑えることができる、すなわち、宿主対移植片反応に対するその影響が移植薬剤に対して確かであるということを示している。

【 0 0 7 1 】

【表 1】

	移植後の日数												平均生存時間 (日数)		
	6	7	8	9	10	12	13	14	16	17	26	27		>100	
	生存している動物の数														
擬薬グループ (Methocel) (日・28～+28)	9	9	8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	>28.3±38.3
Verum グループ (CaMF) (日・28～+28)	12	12	12	11	10	9	8	7	6	5	4	4	4	4	>42.3±41.0

10

20

30

40

慢性拒絶に対するメチルフマル酸カルシウムの影響を調査するために、動物実験において3つのグループのラットに移植（腎臓）を行った。グループ1と2に、移植の28日前から28日後まで活性成分として擬薬（グループ1）またはメチルフマル酸カルシウム（CaMF）（グループ2）を与えた。第3のグループには、腎臓移植後30～60日までCaMFを与えた。すべての動物に移植後0～9日までサイクロスポリンを与えた。投与量はサイクロスポリン1.5mg/kg/日（皮下）、CaMF33.3mg/kg/日（経口）であった。

【0073】

まず0、1、3、5および10日の、その後は1週間に一度、血清中のクレアチニンレベルを測定し、1週間に一度測定した尿蛋白を観察することにより、治療の影響を確認した。グループ1および2ではn=10の動物が評価に適した結果を与え、グループ3ではn=9であった。移植後10週間の治療の結果を表2に示す。

10

【0074】

10週間の追跡後、擬薬治療の動物は、血清クレアチニンレベルの大幅な増大を示し、2つのverumグループに比較して蛋白尿が増大しており、予備治療グループ2では、後治療のグループ3よりも良い結果が得られた。これらの結果によれば、メチルフマル酸カルシウムにより腎臓が受けるダメージを大幅に抑制することが示される。

【0075】

【表2】

慢性拒絶の事例

20

	クレアチニン( $\mu$ モル/l)	蛋白尿(mg/24時間)
グループ1: Methocel (日-28~+28)	92, 2 $\pm$ 60.8	76.1 $\pm$ 40.6
グループ2: CaMF (日-28~+28)	55.7 $\pm$ 9.6	31.8 $\pm$ 18.4
グループ3: CaMF (日+30~+60)	88.0 $\pm$ 42.4	52.5 $\pm$ 31.6

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> F I  
A 6 1 K 45/00 A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 37/06 A 6 1 K 37/02

(72)発明者 ヨシ, ライエンドラ クマー  
スイス国 8048 チューリッヒ アルトステッタストラッセ 224  
(72)発明者 ストレベル, ハンス - ペーター  
スイス国 5630 ムリ マッテンヴェーク 7

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2000-513023(JP, A)  
国際公開第98/04290(WO, A1)  
国際公開第96/27369(WO, A1)  
国際公開第98/27970(WO, A1)  
J. SURG. RES., 1998, Vol.77, No.1, 75-79

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61K 31/225  
CAPLUS(STN)  
REGISTRY(STN)