

【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25年1月17日(2013.1.17)

【公表番号】特表2012-514624(P2012-514624A)

【公表日】平成24年6月28日(2012.6.28)

【年通号数】公開・登録公報2012-025

【出願番号】特願2011-544876(P2011-544876)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/225	(2006.01)
A 6 1 K	9/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/30	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	5/16	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/225
A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	5/16
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06

A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/02	1 0 3
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5

【手続補正書】**【提出日】**平成24年11月19日(2012.11.19)**【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】**

以下のものを含む浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、10～80重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 1～50重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングは該コアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、

該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【請求項2】

以下のものを含む浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 3～40重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングは該コアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、

該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【請求項3】

以下のものを含むモノリシック浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、10～80重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 1～50重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングは該コアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、

該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【請求項 4】

以下のものを含むモノリシック浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 3～40重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングは該コアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、

該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【請求項 5】

該律速物質が水溶性ポリマーである先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項 6】

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先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項 7】

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、およびその混合物からなる群から選ばれる請求項6記載の製剤。

【請求項 8】

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7記載の製剤。

【請求項 9】

該律速物質が、1～40重量%、例えば3～35重量%、例えば4～15重量%、例えば4～10重量%、例えば3～15重量%、例えば3～10重量%、例えば4～6重量%、例えば3～6重量%、例えば3～5.5重量%の量で存在する先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項 10】

さらに結合剤を含む先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項 11】

該結合剤がラクトースである請求項10記載の製剤。

【請求項 12】

以下のものを含む先の請求項のいずれかに記載の製剤：

- i) 活性物質として、40～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 4～6重量%の律速物質、
- iii) 35～55重量%の結合剤。

【請求項 13】

以下のものを含む請求項1～11のいずれかに記載の製剤：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 35～65重量%の結合剤。

【請求項 14】

さらに、潤滑剤、流動促進剤、崩壊剤、流量調節剤、可溶化剤、pH調節剤、界面活性剤、および乳化剤からなる群から選ばれる1またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤および添加剤を含む先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項 15】

フマル酸エステルの放出が、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.0

5Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと以下のごとくである先の請求項のいずれかに記載の製剤：

試験開始後の最初の2時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約0%w/w～約50%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の3時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの総量の約20%w/w～約75%w/wが放出される。

【請求項16】

フマル酸エステルの放出が、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと以下のごとくである先の請求項のいずれかに記載の製剤：

試験開始後の最初の3.5時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの総量の約95%w/w以上が放出される。

【請求項17】

フマル酸エステルの放出が、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと以下のごとくである先の請求項のいずれかに記載の製剤：

試験開始後の最初の4時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの総量の約98%w/w以上が放出される。

【請求項18】

フマル酸エステルが、フマル酸ジメチル、フマル酸ジエチル、フマル酸ジプロピル、フマル酸ジブチル、フマル酸ジペンチル、メチルエチルフマレート、メチルプロピルフマレート、メチルブチルフマレート、メチルペンチルフマレート、フマル酸モノメチル、フマル酸モノエチル、フマル酸モノプロピル、フマル酸モノブチル、およびフマル酸モノペンチル(それらの医薬的に許容される塩を含む)からなる群から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項19】

フマル酸エステルが医薬的に許容される塩の形で存在するフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルである先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項20】

フマル酸ジメチルを活性物質として含む先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項21】

フマル酸モノメチルまたはその医薬的に許容される塩を活性物質として含む請求項1～2のいずれかに記載の製剤。

【請求項22】

以下のものを含む請求項1～21のいずれかに記載の製剤：

- i) 40%～55重量%のフマル酸ジメチル、
- ii) 4～6重量%のヒドロキシプロピルセルロース、
- iii) 35～55重量%のラクトース。

【請求項23】

以下のものを含む請求項1～21のいずれかに記載の製剤：

- i) 30%～60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、
- iii) 35～65重量%のラクトース。

【請求項24】

該律速物質が、20～2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先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項25】

1日に1回、2回、または3回投与するための先の請求項のいずれかに記載の製剤。

【請求項26】

以下のものを含む浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 35～65重量%の結合剤、

B) 該コアの約1.5～3.5重量%の量の腸溶コーティング；

ここで、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと、該浸食マトリックスの浸食は以下のごとくフマル酸エステルの放出をもたらす：

試験開始後の最初の2時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約0%w/w～約10%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の3時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約20%w/w～約75%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の4時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約50%w/w～約98%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の5時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの総量の約70%w/w～約100%w/wが放出される。

【請求項27】

以下のものを含むモノリシック浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 35～65重量%の結合剤、

B) 該コアの約1.5～3.5重量%の量の腸溶コーティング、

ここで、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと、該浸食マトリックスの浸食は以下のごとくフマル酸エステルの放出をもたらす：

試験開始後の最初の2時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約0%w/w～約10%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の3時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約20%w/w～約75%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の4時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約50%w/w～約98%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の5時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの総量の約70%w/w～約100%w/wが放出される。

【請求項28】

該律速物質が、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請求項26または27に記載の製剤。

【請求項29】

以下のものを含む浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 30～60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、
- iii) 35～65重量%のラクトース、

B) 該コアの約1.5～3.5重量%の量の腸溶コーティング；

ここで、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと以下のように該浸食マトリックスの

浸食はフマル酸ジメチルの放出をもたらす：

試験開始後の最初の2時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの約0%w/w～約10%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の3時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの約20%w/w～約75%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の4時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約50%w/w～約98%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の5時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約70%w/w～約100%w/wが放出される。

【請求項30】

以下のものを含むモノリシック浸食マトリックス錠の形の医薬製剤：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 30～60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、
- iii) 35～65重量%のラクトース、

B) 該コアの約1.5～3.5重量%の量の腸溶コーティング、

ここで、0.1N塩酸を試験の最初の2時間溶解媒質として、次いで0.05Mリン酸緩衝液pH6.8を溶解媒質として用いるin vitro溶解試験を行うと以下のように該浸食マトリックスの浸食はフマル酸ジメチルの放出をもたらす：

試験開始後の最初の2時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの約0%w/w～約10%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の3時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの約20%w/w～約75%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の4時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸エステルの約50%w/w～約98%w/wが放出され、および/または

試験開始後の最初の5時間以内に該製剤中に含まれるフマル酸ジメチルの総量の約70%w/w～約100%w/wが放出される。

【請求項31】

ヒドロキシプロピルセルロースが、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請求項25～30のいずれかに記載の製剤。

【請求項32】

以下の工程を含む請求項1～31のいずれかに記載の製剤の製造方法：

a) フマル酸エステルおよび重合マトリックス物質の形の律速物質の1つまたは両方を水に溶解もしくは懸濁させて、その水性懸濁液を得、

b) フマル酸エステルの顆粒に該水性懸濁液および/または結合剤をその上に均質なコーティングが得られるのに充分な時間スプレーし、

c) 得られた顆粒を乾燥し、

d) 所望により該顆粒を篩過または粉碎し、

e) 既知の方法に従ってあらゆる医薬的に許容される賦形剤および添加剤を混合して錠剤を得、

f) 既知の方法により該錠剤を腸溶コーティングする、

ここで、上記工程は、生成物の温度が45を超えないような温度で行われる。

【請求項33】

以下の工程を含む請求項1～31のいずれかに記載の製剤の製造方法：

a) 重合マトリックス物質の形の律速物質を水に溶解または懸濁してその水性懸濁液を得、

b) フマル酸エステルの顆粒上に均一なコーティングが得られるのに充分な時間該顆粒に該水性懸濁液をスプレーし、

c) 得られた顆粒を乾燥し、

- d) 所望により該顆粒を篩過または粉碎し、
- e) 既知の方法に従つてあらゆる医薬的に許容される賦形剤および添加剤を混合して錠剤を得、

f) 既知の方法により該錠剤を腸溶コーティングする

ここで、上記工程は、生成物の温度が45℃を超えないような温度で行われる。

【請求項34】

以下の工程を含む請求項1～31のいずれかに記載の製剤の製造方法：

- a) 所望によりフマル酸エステルの結晶を篩過または粉碎し、
- b) フマル酸エステルの結晶、重合マトリックス物質の形の律速物質、および医薬的に許容される賦形剤および添加剤を直接圧縮法により混合して錠剤を得、
- c) 既知の方法により該錠剤を腸溶コーティングする

ここで、上記工程は、生成物の温度が45℃を超えないような温度で行われる。

【請求項35】

フマル酸エステルの結晶を、粒子の90%が、5～1000μmの範囲、例えば10～900μmの範囲、例えば20～800μmの範囲、例えば30～750μmの範囲、例えば40～600μmの範囲、または例えば50～500μmの範囲の粒子サイズを有するように篩過または粉碎する請求項34記載の方法。

【請求項36】

乾癬、乾癬性関節炎、神経皮膚炎、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、多発性関節炎、多発性硬化症(MS)、若年発症糖尿病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、SLE(全身性エリテマトーデス)、シェーグレン症候群、悪性貧血、慢性活動性(狼瘡)肝炎、関節リウマチ(RA)、ループス腎炎、重症筋無力症、ブドウ膜炎、難治性ブドウ膜炎、春期カタル、尋常性天疱瘡、強皮症、視神経炎、痛み、例えば神経根痛、神経根障害関連痛、ニューロパシー痛、または坐骨神経痛/坐骨神経痛の痛み、臓器移植(拒絶の予防)、サルコイドーシス、リポイド類壞死症、または環状肉芽腫を治療するために用いるための請求項1～31のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項37】

乾癬、乾癬性関節炎、神経皮膚炎、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、多発性関節炎、多発性硬化症(MS)、若年発症糖尿病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、SLE(全身性エリテマトーデス)、シェーグレン症候群、悪性貧血、慢性活動性(狼瘡)肝炎、関節リウマチ(RA)、ループス腎炎、重症筋無力症、ブドウ膜炎、難治性ブドウ膜炎、春期カタル、尋常性天疱瘡、強皮症、視神経炎、痛み、例えば神経根痛、神経根障害関連痛、ニューロパシー痛、または坐骨神経痛/坐骨神経痛の痛み、臓器移植(拒絶の予防)、サルコイドーシス、リポイド類壞死症、または環状肉芽腫を治療するための医薬を製造するための請求項1～31のいずれかに記載の医薬製剤の使用。

【請求項38】

乾癬を治療するための請求項37記載の使用。

【請求項39】

乾癬性関節炎を治療するための請求項37記載の使用。

【請求項40】

多発性硬化症を治療するための請求項37記載の使用。

【請求項41】

リウマチ性関節炎を治療するための請求項37記載の使用。

【請求項42】

乾癬、乾癬性関節炎、神経皮膚炎、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、多発性関節炎、多発性硬化症(MS)、若年発症糖尿病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、SLE(全身性エリテマトーデス)、シェーグレン症候群、悪性貧血、慢性活動性(狼瘡)肝炎、関節リウマチ(RA)、ループス腎炎、重症筋無力症、ブドウ膜炎、難治性ブドウ膜炎、春期カタル、尋常性天疱瘡、強皮症、視神経炎、痛み、例えば神経根痛、神経根障害関連痛、ニューロパシー痛、または坐骨神経痛/坐骨神経痛の痛み、臓器移植(拒絶の予防)、サル

コイドーシス、リポイド類壞死症、または環状肉芽腫の治療方法であって、有効量の請求項1～31のいずれかに記載の医薬製剤をそれを必要とする患者に経口投与することを含む方法。

【請求項43】

乾癬を治療するための請求項42記載の方法。

【請求項44】

乾癬性関節炎を治療するための請求項42記載の方法。

【請求項45】

多発性硬化症を治療するための請求項42記載の方法。

【請求項46】

リウマチ性関節炎を治療するための請求項42記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

第一の局面において、本発明は、以下のものを含む浸食マトリックスの形の医薬製剤に関する：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

i) 活性物質として、10%～80重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および

ii) 1～50重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングはコアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

ある局面において、本発明は、以下のものを含む浸食マトリックスの形の医薬製剤に関する：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および

ii) 3～40重量%の1またはそれ以上の律速物質；および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングはコアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

ある局面において、本発明は、以下のものを含むモノリシック浸食マトリックスの形の

医薬製剤に関する：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、10～80重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 1～50重量%の1またはそれ以上の律速物質、および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングはコアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

ある局面において、本発明は、以下のものを含むモノリシック浸食マトリックスの形の医薬製剤に関する：

A) 以下のものを含む錠剤コア：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、および
- ii) 3～40重量%の1またはそれ以上の律速物質；および

B) 腸溶コーティング、

ここで、該腸溶コーティングはコアの1.5～3.5重量%のレベルで適用され、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

別の局面において、本発明は以下の工程を含む本発明製剤の製造方法に関する：

- a) フマル酸エステルおよび重合マトリックス物質の形の律速物質の1つまたは両方を水に溶解もしくは懸濁させて、その水性懸濁液を得、
- b) フマル酸エステルの顆粒に該水性懸濁液および/または結合剤をその上に均質なコーティングが得られるのに充分な時間スプレーし、
- c) 得られた顆粒を乾燥し、
- d) 所望により該顆粒を篩過または粉碎し、
- e) 既知の方法に従ってあらゆる医薬的に許容される賦形剤および添加剤を混合して錠剤を得、
- f) 既知の方法に従って該錠剤を腸溶コーティングする；

ここで、上記のあらゆるもしくはすべての工程は、生成物の温度が45以下となる温度で行う。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

別の局面において、本発明は以下の工程を含む本発明製剤の製造方法に関する：

- a) 重合マトリックス物質の形の律速物質を水に溶解または懸濁してその水性懸濁液を得、
- b) フマル酸エステルの顆粒上に均一なコーティングが得られるのに充分な時間該顆粒に該水性懸濁液をスプレーし、
- c) 得られた顆粒を乾燥し、
- d) 所望により該顆粒を篩過または粉碎し、
- e) 既知の方法に従ってあらゆる医薬的に許容される賦形剤および添加剤を混合して錠剤を得、
- f) 既知の方法に従って該錠剤を腸溶コーティングする；

ここで、上記のあらゆるもしくはすべての工程は、生成物の温度が45℃以下となる温度で行う。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

別の局面において、本発明は以下の工程を含む本発明製剤の製造方法に関する：

- a) 所望によりフマル酸エステルの結晶を篩過または粉碎し、
- b) フマル酸エステルの結晶、重合マトリックス物質の形の律速物質、および医薬的に許容される賦形剤および添加剤を直接圧縮法により混合して錠剤を得、
- c) 既知の方法により該錠剤を腸溶コーティングする；

ここで、上記のあらゆるもしくはすべての工程は、生成物の温度が45℃以下となる温度で行う。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

ある局面において、本発明は、以下のものを含む浸食マトリックス含有医薬製剤に関する：

- i) 活性成分として、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44%～55%、例えば40%～50%、例えば42%～48重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 1%～50重量%の1またはそれ以上の律速物質；および

前記腸溶コーティング、

ここで、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0075

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0075】

ある局面において、本発明は、以下のものを含む浸食マトリックス含有医薬製剤に関する：

- i) 活性成分として、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重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステル

C_1-C_5)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C_1-C_5)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、

ii) 3% ~ 40重量%の1またはそれ以上の律速物質；および

前記腸溶コーティング、

ここで、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御または持続放出を可能にする。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

ある局面において、本発明は、以下のものを含む浸食マトリックスを含む医薬製剤に関する：

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%(重量)の、フマル酸のジ-(C_1-C_5)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C_1-C_5)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、

ii) 0% ~ 40%、例えば0% ~ 20%、例えば0% ~ 10%、例えば0% ~ 5%、例えば0% ~ 1%(重量)の、1またはそれ以上の律速物質；および

前記腸溶コーティング、

ここで、該浸食マトリックスの浸食は該活性物質の制御放出を可能にする。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

i) 活性物質として、40~60重量%の、フマル酸のジ-(C_1-C_5)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C_1-C_5)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、

ii) 4~6重量%の律速物質、

iii) 35~55重量%の結合剤、および

前記腸溶コーティング。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

i) 活性物質として、40~60重量%の、フマル酸のジ-(C_1-C_5)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C_1-C_5)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、

ii) 15~50重量%の律速物質、

iii) 5~30重量%の結合剤、および

前記腸溶コーティング。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、30%～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 35～65重量%の結合剤、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、35%～55重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 40～60重量%の結合剤、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、40%～50重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 45～55重量%の結合剤、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、42%～48重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～5.5重量%の律速物質、
- iii) 45～52重量%の結合剤、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正18】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0102****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0102】**

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、30～60重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 35～65重量%の結合剤、
- iv) 0.15～0.7重量%の潤滑剤、

前記腸溶コーティング、および

所望により0.05～0.25重量%の流量調節剤。

【手続補正19】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0103****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0103】**

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、35%～55重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 40～60重量%の結合剤、
- iv) 0.15～0.7重量%の潤滑剤、

前記腸溶コーティング、および

所望により0.05～0.25重量%の流量調節剤。

【手続補正20】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0104****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0104】**

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、40%～50重量%の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3～6重量%の律速物質、
- iii) 45～55重量%の結合剤、
- iv) 0.15～0.7重量%の潤滑剤、

前記腸溶コーティング、および

所望により0.05～0.25重量%の流量調節剤。

【手続補正21】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0105****【補正方法】変更****【補正の内容】**

【 0 1 0 5 】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 活性物質として、42% ~ 48重量% の、フマル酸のジ-(C₁-C₅)アルキルエステルおよびフマル酸のモノ-(C₁-C₅)アルキルエステルから選ばれる1またはそれ以上のフマル酸エステル、またはその医薬的に許容される塩、
- ii) 3 ~ 5.5重量% の律速物質、
- iii) 45 ~ 52重量% の結合剤、
- iv) 0.2 ~ 0.5重量% の潤滑剤、

前記腸溶コーティング、および

所望により0.05 ~ 0.2重量% の流量調節剤。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 6 】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 30% ~ 60重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 35 ~ 65重量% のラクトース、および

前記腸溶コーティング。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 7 】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 35% ~ 55重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 40 ~ 60重量% のラクトース、および

前記腸溶コーティング。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 8 】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 40% ~ 50重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 45 ~ 55重量% のラクトース、および

前記腸溶コーティング。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 9 】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 42% ~ 48重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 5.5重量% のHPC、
- iii) 45 ~ 52重量% のラクトース、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 30% ~ 60重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 35 ~ 65重量% のラクトース、
- iv) 0.15 ~ 0.7重量% のステアリン酸マグネシウム、
所望により0.05 ~ 0.25重量% の二酸化ケイ素、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 35% ~ 55重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 40 ~ 60重量% のラクトース、
- iv) 0.15 ~ 0.7重量% のステアリン酸マグネシウム、
所望により0.05 ~ 0.25重量% の二酸化ケイ素、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 40% ~ 50重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 6重量% のHPC、
- iii) 45 ~ 55重量% のラクトース、
- iv) 0.15 ~ 0.7重量% のステアリン酸マグネシウム、
所望により0.05 ~ 0.25重量% の二酸化ケイ素、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

本発明のある態様において、本発明の製剤は以下のものを含む：

- i) 42% ~ 48重量% のフマル酸ジメチル、
- ii) 3 ~ 5.5重量% のHPC、
- iii) 45 ~ 52重量% のラクトース、
- iv) 0.2 ~ 0.5重量% のステアリン酸マグネシウム、
所望により0.05 ~ 0.2重量% の二酸化ケイ素、および
前記腸溶コーティング。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

ある態様において、本発明の製剤は、さらに1またはそれ以上のコーティング剤を含む。本発明のある態様において、該1またはそれ以上のコーティング剤は、該錠剤の安定性および燕下特性を改善するか、またはAPIの放出を遅延させるために添加する。そのある態様において、該コーティング剤は、腸溶コーティング剤および所望によりフィルムコーティング剤である。該フィルムコーティング剤は、燕下特性と安定性を改善し、活性医薬成分の昇華のリスクを軽減することができる。さらに、フィルムコーティング剤は、錠剤の取り扱いでの安全面を改善しうる。腸溶コートを重層するかまたはそれ自身が腸溶コートであるフィルムコートは、フィルムコーティング剤について上記したものと同様の利点があるかもしれない。しかし、さらに、活性医薬成分は、胃の酸環境に放出されず、APIが胃粘膜に対して潜在的に刺激性である場合は胃粘膜を刺激から保護しうる。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

本発明において、該コーティング剤は腸溶コーティング剤である。

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0139】

本発明において、該腸溶コーティング剤は、コアの約1.5 ~ 3.5重量%、例えばコアの約2.0 ~ 3.5重量%、例えばコアの約2 ~ 3重量% のレベルで適用される。

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0140

【補正方法】削除

【補正の内容】