

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-177404

(P2013-177404A)

(43) 公開日 平成25年9月9日(2013.9.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

審査請求 有 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-90602 (P2013-90602)	(71) 出願人	000002956
(22) 出願日	平成25年4月23日 (2013.4.23)		田辺三菱製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2010-188835 (P2010-188835) の分割		大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
原出願日	平成16年4月6日 (2004.4.6)	(71) 出願人	504389991
(31) 優先権主張番号	60/461215		ノバルティス アーゲー
(32) 優先日	平成15年4月8日 (2003.4.8)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080791
			弁理士 高島 一
		(72) 発明者	大村 朋幸
			大分県中津市牛神1丁目11番9号
		(72) 発明者	マデュスダーン プーディベッディ
			アメリカ合衆国、08826、ニュージャ ージー、エジソン、カルバート アベニュー ー イースト、51番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 スフィンゴシン - 1リン酸 (S 1 P) 受容体アゴニストからなる医薬組成物の提供。

【解決手段】 (a) S 1 P 受容体アゴニストおよび (b) 糖アルコール類を含有する経口投与に適した固形医薬組成物。 S 1 P 受容体アゴニスト (が 2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオールもしくは 2 - アミノ - 2 - { 2 - [4 - (1 - オキソ - 5 - フェニルペンチル) フェニル] エチル } プロパン - 1 , 3 - ジオールであり) 、 またはそれらの医薬上許容される塩と、糖アルコール類がマンニトールと、さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムと、を含有する錠剤またはカプセル剤の形態である医薬組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) S 1 P 受容体アゴニストおよび (b) 糖アルコール類を含有する経口投与に適した固形医薬組成物。

【請求項 2】

S 1 P 受容体アゴニストが 2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオールもしくは 2 - アミノ - 2 - { 2 - [4 - (1 - オキソ - 5 - フェニルペンチル) フェニル] エチル } プロパン - 1 , 3 - ジオールまたはそれらの医薬上許容される塩である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

糖アルコール類がマンニトールである請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

さらに滑沢剤を含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】

0 . 5 から 5 重量 % の S 1 P 受容体アゴニストを含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

9 0 から 9 9 . 5 重量 % の糖アルコール類を含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

1 . 5 から 2 . 5 重量 % の滑沢剤を含有する請求項 4 から 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

錠剤の形態である上記請求項いずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

カプセル剤の形態である請求項 1 から 9 のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スフィンゴシン - 1 リン酸受容体アゴニストからなる医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン - 1 リン酸 (以下、「S 1 P」という) は、天然の血清脂質である。現在 8 個の S 1 P 受容体、すなわち S 1 P 1 から S 1 P 8 が知られている。S 1 P 受容体アゴニストはリンパ球ホーミング促進作用を有している。S 1 P 受容体アゴニストは、体内循環しているリンパ球の第 2 次リンパ組織への可逆的な再分布によりリンパ球減少を引き起こし、一般的な免疫抑制を惹起する免疫機能調節化合物である。未成熟細胞が隔離され、血液からの CD 4 および CD 8 T 細胞および B 細胞が刺激され、リンパ節およびパイエル板に遊走し、その結果、移植された組織への細胞の浸透が妨げられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

多くの公知の S 1 P 受容体アゴニストは構造的に類似性を有し、その結果適切な製剤を提供する場合に同類の問題を起こす。特に、たとえば錠剤やカプセルなどの経口投与用に適した S 1 P 受容体アゴニスト含有固形製剤の必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

したがって、本発明は S 1 P 受容体アゴニストと糖アルコールからなる、経口投与に適した固形医薬組成物を提供する。

驚くべきことに、糖アルコールを含む固形組成物は S 1 P 受容体アゴニストの経口投与に特によく適合した製剤を提供する。当該組成物は S 1 P 受容体アゴニストの全身投与に

10

20

30

40

50

都合のよい手段を提供し、注射剤または経口用途用の液剤製剤の不便さを回避し、かつ、物理化学的にも、貯蔵性においてもよい性質を有している。特に、本発明組成物は高度な安定性を示すとともにS1P受容体アゴニストが組成物全体を通して高いレベルで均一な分布を示す。本発明組成物は高速な自動機器によって製造され、そのことにより手詰めのカプセル化は必要でない。

【0005】

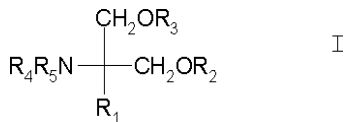
S1P受容体アゴニストは代表的には2-置換 2-アミノプロパン-1,3-ジオールまたは2-アミノ-プロパノール誘導体のようなスフィンゴシン類似体である。適切なS1P受容体アゴニストの例として、たとえば以下の化合物が挙げられる。

【0006】

欧州公開特許第627406A1に開示された化合物、たとえば、式I：

【0007】

【化1】



【0008】

式中、R₁は直鎖または分枝鎖状の炭素数12~22の炭素鎖であって、鎖中に二重結合、三重結合、O、S、NR₆（ここで、R₆は水素、アルキル、アラルキル、アシルまたはアルコシカルボニルである）、およびカルボニルから選ばれる結合またはヘテロ原子を有していてもよく；および/または置換基としてアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシル、アルキルアミノ、アルキルチオ、アシルアミノ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシイミノ、ヒドロキシまたはカルボキシを有していてもよい；または

R₁はアルキル部が直鎖または分枝鎖状の炭素数6~20の炭素鎖であるフェニルアルキル；またはアルキル部が直鎖または分枝鎖状の炭素数1~30の炭素鎖であり、フェニルアルキル部が、ハロゲンによって置換されていてもよい直鎖または分枝鎖状の炭素数6~20の炭素鎖、ハロゲンによって置換されていてもよい直鎖または分枝鎖状の炭素数6~20個のアルコキシ鎖、直鎖または分枝鎖状の炭素数6~20のアルケニルオキシ、フェニルアルコキシ、ハロフェニルアルコキシ、フェニルアルコシアルキル、フェノキシアルコキシ、フェノシアルキルにより置換されたフェニルアルキル；アルキル部が炭素数6~20の直鎖または分枝鎖状の炭素鎖であるシクロアルキルアルキル；アルキル部が炭素数6~20の直鎖または分枝鎖状の炭素鎖であり、炭素数6~20のアルキルによって置換されたシクロアルキルアルキル；アルキル部が直鎖または分枝鎖状の炭素数6~20の炭素鎖であるヘテロアリアルキル；アルキル部が炭素数6~20の直鎖または分枝鎖状の炭素鎖であり、炭素数6~20のアルキルによって置換されたヘテロアリアルキル；ヘテロサイクリック-炭素数6~20のアルキル；または炭素数6~20のアルキルによって置換されたヘテロサイクリック-炭素数6~20のアルキルであり、当該アルキル部は炭素鎖中に二重結合、三重結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル、スルホニルまたはNR₆（ここで、R₆は上記定義通りである）から選ばれる結合またはヘテロ原子を有していてもよく、また置換基としてアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシル、アルキルアミノ、アルキルチオ、アシルアミノ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロゲン、アミノ、水酸基またはカルボキシを有していてもよい。

【0009】

R₂、R₃、R₄およびR₅はそれぞれ独立して水素、炭素数1~4のアルキルまたはアシルである。

の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【0010】

10

20

30

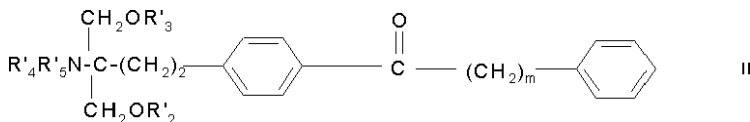
40

50

欧州公開特許第 1 0 0 2 7 9 2 A 1 に記載された化合物、たとえば、一般式 I I :

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



【 0 0 1 2 】

式中、mは1から9を、R'2、R'3、R'4およびR'5のそれぞれは独立して水素、アルキルまたはアシルを示す。

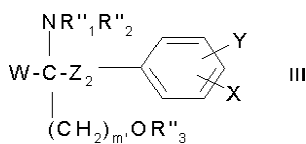
の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 1 3 】

欧州公開特許第 7 7 8 2 6 3 A 1 号に記載の化合物、たとえば、一般式 I I I :

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



【 0 0 1 5 】

式中、Wは水素；直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル；無置換または水酸基によって置換されたフェニル；R''4 O (C H 2) n ；またはハロゲン、炭素数3～8のシクロアルキル、フェニルまたは水酸基によって置換されたフェニルからなる群から選ばれる1～3の置換基によって置換された炭素数1～6のアルキルを示し；

Xは水素、無置換または置換された直鎖の炭素数pを有するアルキルあるいは無置換または置換された直鎖の炭素数p-1を有するアルコキシであり、置換されている場合は、炭素数1～6のアルキル、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ、アシルオキシ、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、アシルアミノ、オキシ、炭素数1～6のハロアルキル、ハロゲン、無置換フェニルまたは炭素数1～6のアルキル、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素数1～6のハロアルキルおよびハロゲンからなる群から選ばれる1～3の置換基によって置換されたフェニルからなる群から選ばれる1～3の置換基があげられ；Yは水素、炭素数1～6のアルキル、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素数1～6のハロアルキルまたはハロゲンを、Z2は単結合または炭素数qを有する直鎖のアルキレンを示し；

pおよびqは、それぞれ独立して1～20の整数を示すが、ただし6 ≤ p + q ≤ 23であり；

m'は、1、2または3であり；nは、2または3であり；

R''1、R''2、R''3およびR''4は、それぞれ独立して水素、炭素数1～4のアルキルまたはアシルを示す；

の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 1 6 】

WO 0 2 / 1 8 3 9 5 に記載された化合物、たとえば、式 I V a または I V b :

【 0 0 1 7 】

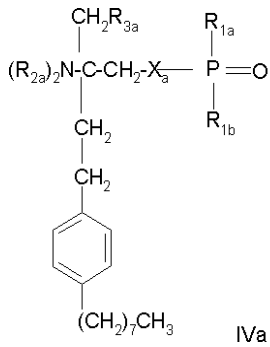
10

20

30

40

【化 4】



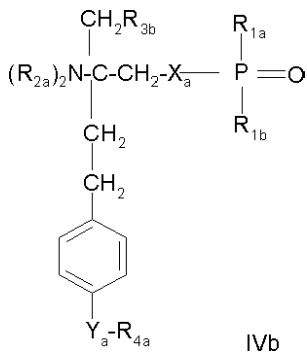
10

【 0 0 1 8 】

または

【 0 0 1 9 】

【化 5】



20

【 0 0 2 0 】

式中、 X_a は酸素原子、硫黄原子、 NR_{1s} または $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$ により表される基を示し、ここで当該基は無置換または 1 ~ 4 のハロゲンで置換され、 n_a は 1 または 2 を、 R_{1s} は水素または炭素数 1 ~ 4 のアルキルであり、当該アルキルは無置換もしくはハロゲンで置換されている。 R_{1a} は水素、水酸基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルキルオキシであり、ここで、アルキルは無置換または 1 ~ 3 のハロゲンによって置換されている。 R_{1b} は水素、水酸基または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示し、当該アルキルは無置換またはハロゲンによって置換されている。 R_{2a} のそれぞれは独立して水素およびアルキル部が無置換またはハロゲンによって置換されている炭素数 1 ~ 4 のアルキルから選ばれ、 R_{3a} は水素、水酸基、ハロゲンまたはアルキル部は無置換またはハロゲンで置換されている炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを示し、 R_{3b} は水素、水酸基、ハロゲン、アルキル部が無置換であるか、水酸基によって置換されている炭素数 1 ~ 4 のアルキル、またはアルキル部が無置換またはハロゲンで置換されている炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを示し； Y_a は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ 、酸素原子または硫黄原子を示し； R_{4a} は炭素数 4 ~ 14 のアルキルまたは炭素数 4 ~ 14 のアルケニルを示す。

30

の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

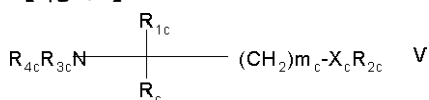
40

【 0 0 2 1 】

W O 0 2 / 7 6 9 9 5 に記載された化合物、たとえば、式 V :

【 0 0 2 2 】

【化 6】



【 0 0 2 3 】

式中、 m_c は 1、2、または 3 を示し；

X_c は酸素原子または直接結合を示す。

50

R_{2x} は水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはアシルを示し、

R_{3x} および R_{4x} はそれぞれ独立して水素、ハロゲンにより置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはアシルを示し、

R_{5x} は水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを示し、

R_{6x} はシクロアルキルによって置換された炭素数 1 ~ 20 のアルカノイル；シクロアルキル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 4 のアルキルおよび / または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシによって置換されていてもよいシクロアルキル - 炭素数 1 ~ 14 アルコキシ；フェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 4 のアルキルおよび / または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシによって置換されていてもよいフェニル - 炭素数 1 ~ 14 アルコキシを示し、

R_{6x} はまた R_{1x} が水酸基によって置換された炭素数 2 ~ 4 のアルキルであるとき、炭素数 4 ~ 14 のアルコキシであるか、 R_{1x} が炭素数 1 ~ 4 のアルキルであるとき、ペンチルオキシまたはヘキシルオキシを示す。

ただし、 R_{5x} が水素か、 R_{1x} がメチルであるいずれかの場合、 R_{6x} はフェニルブチレンオキシ以外を示す。

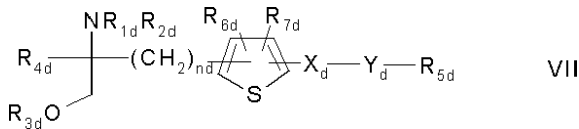
の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【0030】

WO 02 / 06268 A I に記載の化合物、たとえば、式 VII :

【0031】

【化10】



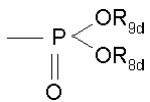
VII

【0032】

式中、 R_{1d} および R_{2d} のそれぞれは独立して水素またはアミノ保護基を示し、 R_{3d} は水素、水酸基保護基または式

【0033】

【化11】



【0034】

によって表される基を示し、

R_{4d} は低級アルキルを示し、

n_d は 1 ~ 6 の整数を示し、

X_d はエチレン、ビニレン、エチニレン、式 - D - CH₂ - (ここで、D はカルボニル、- CH(OH) -、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を示す。) を有する基、アリール、

下記置換基群 a から選ばれる 3 個までの置換基によって置換されたアリールを示し、
 Y_d は、単結合、炭素数 1 ~ 10 のアルキレン、置換基群 a および b から選ばれる 3 個までの置換基によって置換された炭素数 1 ~ 10 のアルキレン、炭素鎖の鎖中または鎖端に酸素原子または硫黄原子を有する炭素数 1 ~ 10 のアルキレンまたは置換基群 a および b から選ばれる 3 個までの置換基によって置換された炭素鎖の鎖中または鎖端に酸素原子または硫黄原子を有する炭素数 1 ~ 10 のアルキレンを示し、

R_{5d} は水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクル、置換基群 a および b から選ばれる 3 個までの置換基によって置換されたシクロアルキル、置換基群 a および b から選ばれる 3 個までの置換基によって置換されたアリール、置換基群 a および b から選ばれる 3 個までの置換基によって置換されたヘテロサイクルを示し、

R_{6d} および R_{7d} はそれぞれ独立して水素または置換基群 a から選ばれる置換基を示し、

R_{8d} および R_{9d} はそれぞれ独立して水素またはハロゲンによって置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示す。

<置換基群 a> : ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、水酸基、低級脂肪族アシル、アミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級脂肪族アシルアミノ、シアノまたはニトロを示し、

<置換基群 b> はシクロアルキル、アリールまたはヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ置換基群 a から選ばれる 3 個までの置換基によって置換されていてもよい。

ただし、 R_{5d} が水素の場合、 Y_d は単結合および炭素数 1 ~ 10 の直鎖状アルキレン以外の基を示す。

の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはエステル。

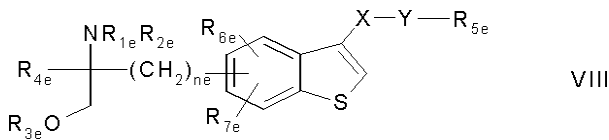
10

【0035】

特開 2002 - 316985 号公報に開示された化合物、たとえば、式 VII I :

【0036】

【化 1 2】



【0037】

式中、 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} 、 R_{4e} 、 R_{5e} 、 R_{6e} 、 R_{7e} 、 n_e 、 X_e 、 Y_e は特開 2002 - 316985 公報に開示されたとおりである。

20

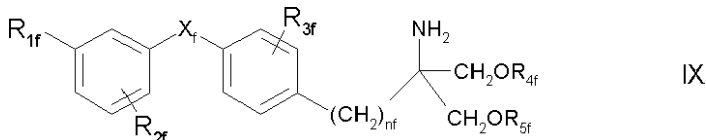
の化合物または薬理的に許容される塩もしくはエステル。

【0038】

WO 03 / 29184 および WO 03 / 29205 に開示された化合物、たとえば、式 I X :

【0039】

【化 1 3】



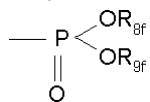
30

【0040】

式中、 X_f は酸素原子または硫黄原子を示し、 R_{1f} 、 R_{2f} 、 R_{3f} および n_f は、WO 03 / 29184 および WO 03 / 29205 に開示されたとおりであり、 R_{4f} および R_{5f} のそれぞれは、独立して水素原子または式 :

【0041】

【化 1 4】



40

【0042】

(ここで、 R_{8f} および R_{9f} はそれぞれ独立して、水素またはハロゲンによって置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示す。) により表される基を示す。

の化合物、たとえば、2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] プロピル - 1 , 3 - プロパンジオールまたは 2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] プロピル - 1 , 3 - プロパンジオール、またはその薬理的に許容される塩。

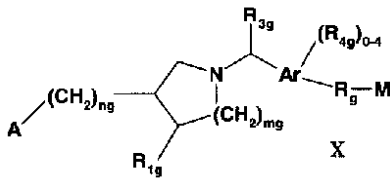
【0043】

WO 03 / 062252 A 1 に開示された化合物、たとえば式 X :

【0044】

50

【化 1 5】



【 0 0 4 5】

式中、Ar はフェニルまたはナフチルを示し、 m_g および n_g はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、A はカルボン酸基、ホスホン酸基、ホスフィン酸基、スルホン酸基、O - 炭素数 1 ~ 3 のアルキルホスフィン酸基 [P O (炭素数 1 ~ 3 のアルキル) O H] および 1 H - テトラゾール - 5 - イルを示す。R_{1g} および R_{2g} のそれぞれは水素、ハロゲン、水酸基、カルボン酸基またはハロゲンによって置換されているもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルを、R_{3g} は水素またはハロゲンもしくは水酸基で置換されているもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルを、R_{4g} のそれぞれは独立してハロゲンまたはハロゲンによって置換されているもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルもしくは炭素数 1 ~ 3 のアルコキシを示し、R_g および M はそれぞれ独立して、W O 0 3 / 0 6 2 2 5 2 A 1 にて B および C として示された意味の一つを有する。

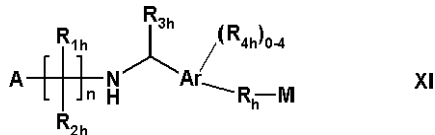
の化合物。

【 0 0 4 6】

W O 0 3 / 0 6 2 2 4 8 A 2 に開示された化合物、たとえば、式 X I :

【 0 0 4 7】

【化 1 6】



【 0 0 4 8】

式中、Ar はフェニルまたはナフチルを、n は 2、3 または 4 を、A はカルボン酸基、1 H - テトラゾール - 5 - イル、ホスホン酸基、ホスフィン酸基、スルホン酸基または P O (R_{5h}) O H (ここで、R_{5h} は炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のヒドロキシアルキル、フェニル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ - カルボニル および - C H (O H) - フェニル (ここで、当該フェニルまたはフェニル部は置換されているもよい) から選ばれる) を、R_{1h} および R_{2h} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、水酸基、カルボキシまたはハロゲンで置換されているもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルもしくはフェニルを、R_{3h} は水素またはハロゲンおよび / または水酸基によって置換されているもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示し、R_{4h} はそれぞれ独立してハロゲン、水酸基、カルボキシ、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、S (O)_{0、1} または 2 - 炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、炭素数 3 ~ 6 のシクロアルコキシ、アリールまたはアラルコキシ (ここで、アルキル部は 1 ~ 3 のハロゲンによって置換しているもよい) を示し、R_h および M はそれぞれ独立して、W O 0 3 / 0 6 2 2 4 8 A 2 にて B および C として示された意味の一つを有する。

の化合物。

【 0 0 4 9】

本発明のさらなる実施態様によると、本発明の使用のための S 1 P 受容体アゴニストは、また、選択的な S 1 P 1 受容体アゴニストでもある。たとえば、S 1 P 1 受容体に対する選択性を有する化合物は、S 1 P 3 受容体よりも S 1 P 1 受容体に対して少なくとも 2 0 倍、たとえば 1 0 0 倍、5 0 0 倍、1 0 0 0 倍または 2 0 0 0 倍の選択性を有する化合物である。これは、3 5 S - G T P S 結合分析で評価したように S 1 P 1 受容体に対する E C₅₀ と S 1 P 3 受容体に対する E C₅₀ との比によって測定した。本発明化合物は

10

20

30

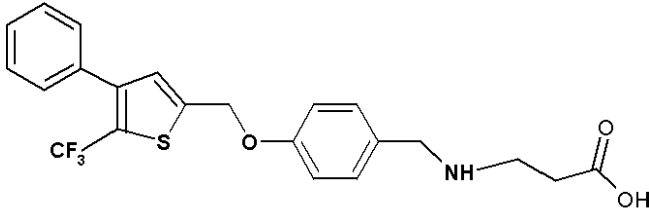
40

50

35S-GTP S結合分析において評価すると、S1P1受容体に対してEC₅₀が100nMまたはそれ以下である。代表的なS1P1受容体アゴニストは、たとえば、WO03/061567（その内容は引用表示することにより本発明に組み入れられる）に挙げられている化合物、たとえば、式：

【0050】

【化17】



XII

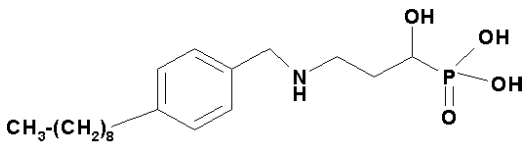
10

【0051】

または

【0052】

【化18】



XIII

20

【0053】

の化合物である。特許出願の引用がされている場合には、化合物に関する主題は出典を表示することによって本特許出願に包含される。

【0054】

アシルは、R_y-CO-基であり、ここで、R_yは炭素数1~6のアルキル、炭素数3~6のシクロアルキル、フェニルまたはフェニル-炭素数1~4のアルキルである。特段他に述べない限り、アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは、直鎖または分枝鎖であってよい。

30

【0055】

式Iの化合物において、R₁としての炭素鎖が置換している場合は、好ましくは、ハロゲン、ニトロ、アミノ、水酸基またはカルボキシによって置換されている。炭素鎖中に置換されていてもよいフェニルが含まれる場合には、当該炭素鎖は無置換が好ましい。フェニル部が置換している場合には、ハロゲン、ニトロ、アミノ、メトキシ、水酸基またはカルボキシによって置換されているのが好ましい。

【0056】

好ましい式Iの化合物は、R₁がニトロ、ハロゲン、アミノ、水酸基またはカルボキシによって置換されていてもよい炭素数13~20のアルキルであり、より好ましくは、R₁がハロゲンで置換されていてもよい炭素数6~14のアルキル鎖によって置換され、またアルキル部が水酸基によって置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルであるフェニルアルキルを示す化合物である。より好ましくは、R₁はフェニル上が直鎖または分枝鎖、好ましくは直鎖の炭素数6~14のアルキル鎖によって置換されたフェニル-炭素数1~6のアルキルである。炭素数6~14のアルキル鎖は、オルト位、メタ位またはパラ位、好ましくはパラ位にある。

40

【0057】

R₂からR₅のそれぞれは、好ましくは水素である。

【0058】

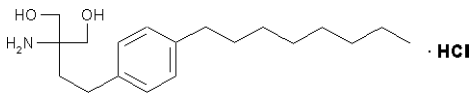
式Iの好ましい化合物は、2-アミノ-テトラデシル-1,3-プロパンジオールである。特に、好ましい式IのS1P受容体アゴニストはFTY720、すなわち、2-アミ

50

ノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオールの遊離体であるか、または、以下の式のような塩酸塩 (以下、化合物 A という) である医薬的に許容される塩の形態である。

【 0 0 5 9 】

【 化 1 9 】



【 0 0 6 0 】

好ましい式 I I の化合物は、 R'_{2} から R'_{5} のそれぞれが水素であり、 m が 4 である化合物、すなわち、2 - アミノ - 2 - { 2 - [4 - (1 - オキシ - 5 - フェニルペンチル) フェニル] エチル } プロパン - 1 , 3 - ジオールの遊離体であるか、塩酸塩のような医薬上許容される塩の形態 (以下、化合物 B という) である。

10

【 0 0 6 1 】

好ましい式 I I I の化合物は、 W がメチルで、 R''_{1} から R''_{3} のそれぞれが水素であり、 Z_{2} がエチレンであり、 X がヘプチルオキシであり、 Y が水素である化合物、すなわち、2 - アミノ - 4 - (ヘプチルオキシフェニル) - 2 - メチルブタノールの遊離の形態であるか、塩酸塩のような医薬上許容される塩の形態 (以下、化合物 C という) である。特に好ましくは、 R エナンチオマーである。

【 0 0 6 2 】

式 I V a の好ましい化合物は、F T Y 7 2 0 - リン酸エステル (R_{2a} は水素を、 R_{3a} は水酸基を、 X_a は酸素原子を、 R_{1a} および R_{1b} は水酸基を示す。) である。式 I V b の好ましい化合物は、化合物 C のリン酸エステル (R_{2a} は水素を、 R_{3b} は水酸基を、 X_a は酸素原子を、 R_{1a} および R_{1b} は水酸基を、 Y_a は酸素原子を、 R_{4a} はヘプチルを示す。) である。式 V の好ましい化合物は、化合物 B のリン酸エステルである。

20

【 0 0 6 3 】

式 V の好ましい化合物は、リン酸 モノ - [(R) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4 - (4 - ペンチルオキシフェニル) プチル] エステルである。

【 0 0 6 4 】

好ましい V I I I の化合物は、(2 R) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - シクロヘキシルオキシプチル) ベンゾ [b] チエン - 6 - イル] - 2 - メチルブタン - 1 - オールである。

30

【 0 0 6 5 】

式 I から X I I I の化合物が分子中に 1 またはそれ以上の不斉中心を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオマーおよびその混合物ばかりでなく各種光学異性体も包含される。

【 0 0 6 6 】

式 I から X I I I の化合物の医薬上許容される塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩および硫酸塩などの無機酸との塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などの有機酸との塩、または適宜、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアルミニウムなどの金属との塩、トリエチルアミンなどのアミンとの塩、およびリジンなどの二塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。本発明の化合物およびその塩は、水和物および溶媒和物の形態をも包含する。

40

【 0 0 6 7 】

S 1 P 受容体への結合は、次の評価法により決定される。

A . 個々のヒト S 1 P 受容体に対する S 1 P 受容体アゴニストの結合親和性

ヒト S 1 P 受容体の HEK 2 9 3 細胞への一過性移入

S 1 P 受容体および G_i 蛋白質をクローニングし、E D G 受容体、 G_{i-} 、 G_{i-} 、および G_{i-} に対する 4 つの c D N A の等量を混合し、リン酸カルシウム沈降法 (M

50

Wigler et al., Cell. 1977; 11; 223 および DS. IM et al., Mol. Pharmacol., 2000; 57; 753u) を用いて HEK293 細胞の単層へ移入するために用いた。すなわち、DNA 25 μ g および 0.25 M 塩化カルシウムを含む DNA 混合物を HEPES で緩衝化された 2 mM リン酸水素 2 ナトリウムに加えた。HEK293 の集密的細胞単層の下層 (Subconfluent monolayers) を 25 mM クロロキンで汚染させ、ついで DNA 沈降物を当該細胞に注入した。4 時間後、単層をリン酸塩で緩衝化された生理食塩水および栄養 (refed) 培地 (90% 1:1 ダルベッコの改変必須培地 (DMEM): F-12 + 10% 牛胎児血清) にて洗浄した。DNA を 10% ショ糖含有 HME 緩衝液 (20 mM HEPES、5 mM 塩化マグネシウム、1 mM EDTA; pH 7.4) 中で氷で冷却しながら断片化して添加し、48 ~ 72 時間後に細胞を取得し、ダウンス (Dounce) ホモジナイザーを用いて破碎した。800 \times g で遠心分離後、上清をショ糖を含有しない HME で希釈し、100,000 \times g にて 1 時間遠心分離した。得られたペレットを再度ホモジナイザーに付し、100,000 \times g にてさらに 1 時間遠心分離した。この粗膜ペレットをショ糖を添加した HME 中に再懸濁し、等分割し、液体窒素中に漬けて素早く凍結させた。膜を 70 $^{\circ}$ C で保存した。蛋白質濃度はブラッドフォード (Bradford) 蛋白質アッセイ法により分光学的に測定した。

10

S1P 受容体 / HEK293 膜調製物を用いた GTP S 結合評価法

GTP S 結合試験は、DS. Im et al., Mol. Pharmacol., 2000; 57; 753 に記載されたように行う。G 蛋白質へのリガンド介在 GTP S 結合は一過的に移入された HEK293 細胞からの膜調製物 25 μ g を用いて GTP 結合緩衝液 (50 mM HEPES、100 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化マグネシウム; pH 7.5) 中にて測定する。リガンドを 10 μ M GDP および 0.1 nM [³⁵S]GTP S (1200 Ci/mmol) の存在下に膜に添加し、30 $^{\circ}$ C にて 30 分培養する。結合した GTP S をブランドル (Brandel) ハーベスター (ガイタースバーク、メリーランド) を用いて非結合物から分離し、液体シンチレーション計数管にて計数する。

20

【0068】

本発明の組成物は、組成物全重量に対して、S1P 受容体アゴニストが好ましくは 0.01 から 20 重量%、より好ましくは、0.1 から 10 重量%、たとえば、0.5 から 5 重量% 含有している。

30

【0069】

糖アルコール類は、希釈剤、担体、賦形剤または嵩高剤として作用し、好適にはマンニトール、マルチトール、イノシトール、キシリトールまたはラクチトールであり、好ましくは、たとえば、マンニトール (D-マンニトール) などの実質的に非吸湿性の糖アルコール類が挙げられる。単一の糖アルコール類が使用できるが、たとえば、マンニトールとキシリトールの混合物であって、たとえば、その混合比が 1:1 から 4:1 であるような 2 またはそれ以上の糖アルコール類の混合物も使用できる。

【0070】

特に好ましい実施態様としては、糖アルコール類は大きな比表面積を有する噴霧乾燥した組成物 (たとえば、マンニトール組成物) から選ばれる。この種のマンニトール組成物の使用は、組成物中のマンニトールへの S1P 受容体アゴニストの均一な分散を促進する。より大きな比表面積はより小さい平均径および / または各粒子上のよりラフな表面を有する粒子からなる糖アルコール (たとえば、マンニトール) 組成物を提供することにより達成される。300 μ m またはそれ以下の平均粒子径を有する噴霧乾燥された糖アルコール (たとえば、マンニトール) を使用すると、本発明組成物から調製される錠剤は圧縮性や硬度が改良されていることが見出された。

40

【0071】

好ましくは、糖アルコール組成物 (たとえば、マンニトール) の単点表面積 (single point surface area) は 1 から 7 m² / g、たとえば、2 から

50

6 m² / g、または、3 から 5 m² / g である。マンニトールは好適には平均粒子径が 100 から 300 μm、たとえば、150 から 250 μm であり、嵩比重が 0.4 から 0.6 g / mL、たとえば、0.45 から 0.55 g / mL である。好ましい比表面積の大きいマンニトールはエー・メルク社から市販されているパーテック (Parteck) M200 である。

【0072】

本発明の組成物は、組成物全量に対して、好ましくは75から99.99重量%、より好ましくは、85から99.9重量%、たとえば、90から99.5重量%の糖アルコール類を含有する。

【0073】

本発明の組成物はさらに好ましくは滑沢剤を含有している。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、パルミトステアリン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、キャノーラ油、硬化ヒマシ油（登録商標：CutinaまたはLubrifax101）等の硬化植物油、鉱物油、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリエチレングリコール、流動シリコン、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、タルク、ポロクサマー等、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。好ましい滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油または鉱物油からなる。軽質無水ケイ酸およびポリエチレングリコールは、滑沢剤としてはやや好ましくない。

【0074】

本発明組成物は、組成物の全量に対して好ましくは0.01から5重量%の滑沢剤、より好ましくは1から3重量%（たとえば、約2重量%）含有する。

【0075】

本発明の組成物は、担体、結合剤または希釈剤等の1つまたはそれ以上の添加剤を含むことができる。特に、本発明の組成物は微結晶性セルロース（たとえば、アビセル（登録商標））、メチルセルロース、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、デンプン（たとえば、トウモロコシデンプン）またはリン酸2カルシウムを好ましくは組成全量に対して、0.1から90重量%、たとえば、1から30重量%の量含有する。たとえば、微結晶セルロース、メチルセルロース、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などの結合剤を用いる場合には、組成全量に対して、好ましくは1から8重量%、たとえば、3から6重量%の量で含有するのがよい。結合剤を用いると、製剤の顆粒強度が増大する。このことは、細粒剤を調製する際に特に重要である。微結晶セルロースおよびメチルセルロースは、高い錠剤硬度および/またはより長い崩壊時間が必要な場合に特に好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースは、より速い崩壊が必要な場合に好ましい。場合により、キシリトールを追加の結合剤として追加できる。例として、微結晶セルロースに、たとえば、20重量%までの量の糖アルコール類（たとえば、キシリトール）を追加することができる。

【0076】

実施形態の一つとして、本発明組成物は、さらに安定化剤、好ましくは塩酸グリシンまたは炭酸水素ナトリウムを含有していてもよい。安定化剤は、0.1から30重量%、好ましくは1から20重量%の量を添加する。

【0077】

本発明の組成物は、粉末、顆粒もしくはペレットの形態、または、たとえば、錠剤、カプセル剤のような単位剤形となり得る。本発明の組成物は、経口的に投与され得るカプセル、特に、硬ゼラチンカプセル中に充填することに十分適合している。

【0078】

または、本発明の組成物は、錠剤とすることもできる。錠剤は、たとえば、タルク、多糖類（たとえば、セルロース）またはヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティング剤によって被覆されていてもよい。

【0079】

医薬カプセルが単位剤形である場合、各単位剤形は、好適には0.5から10mgのS1P受容体アゴニストを含有する。

【0080】

本発明の組成物は、標準的な安定性試験条件でよい安定性を示す。たとえば、1年、2年、3年、またはそれ以上の期間の安定性を有している。安定性は、たとえば、20、40または60などの特定温度で、特定の期間保存した後、HPLC分析によって分解物を測定することによって決定できる。

【0081】

本発明の医薬組成物は、標準的な方法、たとえば、通常の混合、造粒、糖衣コーティング、溶解または凍結乾燥方法によって調製される。手順は、当該技術分野でよく知られており、たとえば、L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971)およびRemington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co. 1970)またはその後の版に記載されている。

本発明は、さらに医薬組成物の製造方法に関しており、それは、(a) S1P受容体アゴニストを糖アルコール類と混合し、(b) (a)で得られた混合物を粉碎および/または造粒し、(c) (b)で得られた粉碎および/または造粒混合物と滑沢剤とを混合することからなる。

【0082】

この方法を用いることによって、十分なレベルの含量および混合均一性(すなわち、組成物中にS1P受容体アゴニストが実質的に均一に分散していること)、溶出時間および安定性を有する製剤が得られる。

【0083】

S1P受容体アゴニスト、たとえば、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩は塊を除くために工程(a)の前に適宜微粉化し、および/または400から500μmメッシュの篩を用いて事前に篩過するのがよい。混合工程(a)は、S1P受容体アゴニストと、たとえばマンニトールなどの糖アルコール類とを任意の混和機または混合機にて、たとえば100から400回転にて混和することからなる。本発明の方法は、成分を乾式混合することによって行われる。

【0084】

本発明の実施形態において、粉碎工程(b)は、好適には工程(a)で得られた混合物を好ましくは、400から500μmメッシュサイズを有する篩に通すことで行う。製造工程(a)は、プレミックスを調製するために、最初S1P受容体アゴニスト全量と少量、たとえば、全量の5から25重量%の糖アルコール類とを混合する工程からなる。続いて、糖アルコールの残量をプレミックスに添加する。工程(a)は、また、その混合物に結合剤溶液、たとえば、メチルセルロースおよび/またはキシリトールの、たとえば水溶液を加える工程からなる。または、結合剤を乾燥混合物に加え、水を造粒工程にて加えることもできる。

【0085】

工程(b)で得られた粉碎された混合物は、滑沢剤と混合する前にもう一度混和してもよい。この滑沢剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウムは、混合する前にたとえば800から900μm篩を用いて篩過を行っておくことが好ましい。

【0086】

あるいは、湿式造粒方法も用いることができる。この実施形態では、S1P受容体アゴニストを好ましくは最初にたとえばマンニトールなどの所望の糖アルコール類と乾式混合し、得られた糖アルコール類とS1P受容体アゴニストとの混合物をヒドロキシプロピル

セルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤と乾式混合する。ついで、水を加えて、混合物を自動化造粒機を用いて造粒する。得られた造粒物を乾燥し、粉砕する。

【0087】

所望により、工程(c)にて結合剤を工程(b)にて得た混合物に追加してもよい。

【0088】

本発明の方法は、さらに工程(c)で得られた混合物を錠剤化するか、自動カプセル充填装置を用いて、たとえば、硬ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする工程からなる。カプセルは個々の外観を知らせ、また、直ちにそれと分かるように着色されているか、印が付けられていてもよい。色素の使用は、カプセルの同定のみならず外観の区別を高めることに役立つことができる。製剤上代表的に用いられる好ましい色素として、カロチノイド、酸化鉄、およびクロロフィルが挙げられる。好ましくは、本発明のカプセル剤はコードにて印が付けられる。

10

【0089】

本発明の方法は、さらに工程(c)で得られた混合物を錠剤化するか、自動化カプセル装置を用いて、たとえば、硬ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする工程からなる。カプセルは個々の外観を見分けるため、また、直ちに認識させるために着色されているか、印が付けられていてもよい。染料の使用は、カプセルの同定のみならず外観の区別を高めることに役立つことができる。製剤学にて用いられる好ましい染料として、代表的にはカロチノイド、酸化鉄、およびクロロフィルが挙げられる。好ましくは、本発明のカプセル剤はコードにてマークが付けられる。

20

【0090】

本発明の医薬組成物は、単独または他の薬剤との組合せにより、たとえば米国特許第5,604,229号、WO97/24112、WO01/01978号、米国特許第6,004,565号、米国特許第6,274,629号および特開2002-316985号(これら内容は引用表示することによって本明細書に加える)などに記載の症状の治療または予防に有用である。

【0091】

特に、本発明の医薬組成物は、たとえば、

a) 臓器または組織の移植における拒絶反応の治療および予防、たとえば、心臓、肺、心臓と肺の組合せ、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚または角膜移植を受けた患者の治療、および骨髄移植後にしばしば生じる移植組織対宿主病(graft-versus-host disease)の予防;特に、急性または慢性の同種または異種移植における拒絶反応の治療または膵臓小島細胞(pancreatic islet cell)等のインスリン産生細胞の移植等。

30

b) 自己免疫疾患または炎症症状の治療および予防、たとえば、多発性硬化症、関節炎(たとえば、関節リウマチ)、炎症性腸疾患、肝炎等。

c) ウイルス性心筋炎およびウイルス性心筋炎により惹起される肝炎やAIDS等のウイルス性疾患の治療および予防に有用である。

【0092】

したがって、本発明は、

1. 上記に定義したような疾患または症状を治療または予防するのに有用な上記に定義した組成物。

40

【0093】

2. 上記に定義した組成物の有効量を患者に投与することからなる免疫調整を必要とする患者の治療方法。

【0094】

3. 上記に定義した組成物を患者に投与することからなる上記に定義した疾患または症状の予防または治療方法。

【0095】

50

4. 上記に定義した疾患または症状の予防または治療用薬剤を調製するための上記に定義した組成物の使用。

を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0096】

本発明は、以下の特定の実施例を参照して説明される。

実施例 1

微粉化した化合物 A、すなわち 2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオール塩酸塩 (F T Y 7 2 0) を篩過し、篩過した化合物 1 1 6 . 7 g をマンニトール (エー・メルク社製 P a r t e c k M 2 0 0) 9 6 9 3 . 3 g と混合する。ついで、混合物を 3 0 メッシュ篩を用いて F r e w i t t M G I 装置 (米国キー・インターナショナル社製) にて粉碎する。ステアリン酸マグネシウムを 2 0 メッシュのスクリーンを用いて篩過し、篩過したステアリン酸マグネシウム 2 0 0 g を F T Y 7 2 0 およびマンニトール混合物と混和して組成物を調製する。

10

【0097】

この組成物を 7 mm の杵を用いて打錠機で圧縮成型し、以下の組成からなる 1 2 0 m g の錠剤とする。

【0098】

【表 1】

化合物 A、すなわち F T Y 7 2 0 *	1. 4 m g
マンニトール M 2 0 0	1 1 6. 2 m g
ステアリン酸マグネシウム	2. 4 m g
全量	1 2 0 m g

20

*フリー体である化合物 A 1 m g が F T Y 7 2 0 の 1. 1 2 m g に相当する。

【0099】

実施例 2

ステアリン酸マグネシウムの代わりに C u t i n a (登録商標 : 硬化ヒマシ油) を用いる以外は実施例 1 の工程を行う。

30

【0100】

実施例 3

化合物 A、すなわち、F T Y 7 2 0 およびマンニトール (エー・メルク社製 P a r t e c k M 2 0 0) をそれぞれ別に 1 8 メッシュスクリーンを用いて篩過する。篩過した F T Y 7 2 0 1 . 9 g と篩過したマンニトール 4 0 g とを 3 2 r p m で混和機中にて 1 2 0 回転させて混合する。ついで、F T Y 7 2 0 およびマンニトールの混合物を 3 5 メッシュスクリーンを通して篩過する。

40

【0101】

篩い分けられた F T Y 7 2 0 およびマンニトール混合物をさらにマンニトール 3 4 0 . 1 g およびヒドロキシプロピルセルロース 1 2 g とともに造粒機に入れる。混合物を 3 分間混合する。水を 1 0 0 m l / 分の速度で加え、混合物を 2 分間造粒する。得られた造粒物を棚式乾燥機に移し、5 0 で 1 5 0 分間乾燥する。

【0102】

その後、混合物を 3 5 メッシュスクリーンを用いた F r e w i t t M G I 装置にて粉碎する。ステアリン酸マグネシウムを篩過し、篩過した化合物 6 g を F T Y 7 2 0 およびマンニトール混合物と 3 2 r p m で 9 0 回転させて混和して、混和物内で S 1 P 受容体アゴニストがマンニトール中に実質的に均一に分散している目的組成物を得る。

50

【0103】

得られた組成物をHofl inger & Karg 400カプセル充填機にて第3号の硬ゼラチンカプセルに充填する。組成物120mgを各カプセルに詰める。したがって、各カプセルは、

【0104】

【表2】

FTY720*	0.56mg	
マンニトール M200	114.04mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	3.6mg	10
ステアリン酸マグネシウム	1.8mg	
全量	120mg	

【0105】

を含有する。

【0106】

実施例4

ステアリン酸マグネシウムの代わりにCutina(登録商標:硬化ヒマシ油)を用いる以外は実施例3の工程を行う。

20

【0107】

実施例5

ヒドロキシプロピルセルロースの代わりにヒドロキシメチルプロピルセルロースを用いる以外は実施例3の工程を行う。

【0108】

実施例6a

微粉化された化合物A、すなわちFTY720を400 μ m(40メッシュ)スクリーンを用いて篩過する。篩過した化合物58.35gをマンニトール(エー・メルク社製Parteck M200)4841.65gと25Lボア(Bohre)容器混合機にて240回転させて混合する。ついで、混合物を400 μ mのスクリーンを用いたFrewwitt MGI装置にて粉碎し、粉碎された混合物をもう一度混和する。ステアリン酸マグネシウムを篩過し、篩過した化合物100gをFTY720およびマンニトールの混合物に混和することにより、混和物内でSP受容体アゴニストがマンニトール中に実質的に均一に分散している目的とする組成物を得る。

30

【0109】

得られた組成物はHofl inger & Karg 400カプセル充填機にて3号の硬ゼラチンカプセルに充填する。組成物120mgが各カプセルに詰められる。したがって、各カプセルは、

【0110】

【表3】

FTY720*	1.4mg	
マンニトール M200	116.2mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.4mg	
全量	120mg	

40

【0111】

を含有する。

【0112】

50

実施例 6 b

別の実施例では、実施例 6 a に記載した成分および量を用いて、ただし、FTY720 は最初（篩過前）にマンニトール 14 mg と混合してカプセルが製造される。ついで、この混合物を上記のとおり篩過する。篩過した混合物は残りのマンニトールと混和し、ステアリン酸マグネシウムを添加し、その後、追加の混和を行い、カプセルに充填する。

【0113】

実施例 7 および 8

実施例 6 に記載されたようにカプセル剤を製造する。ただし、各カプセル剤は以下の量での各成分を含有している。

【0114】

10

【表 4】

	<u>実施例 7</u>	<u>実施例 8</u>
FTY720*	2.8 mg	5.6 mg
マンニトール M200	114.8 mg	112 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.4 mg	2.4 mg
全量	120 mg	120 mg

【0115】

20

実施例 9 から 11

実施例 6 から 8 に記載されたようにカプセル剤を製造する。ただし、各実施例でのステアリン酸マグネシウムの代わりに Cutina（登録商標：硬化ヒマシ油）を用いる。

【0116】

実施例 12 から 22

実施例 1 から 11 に記載されたようにカプセル剤または錠剤が調製される。ただし、各実施例での FTY720 の代わりに 2 - アミノ - 2 - { 2 - [4 - (1 - オキソ - 5 - フェニルペンチル) フェニル] エチル } プロパン - 1 , 3 - ジオール塩酸塩を用いる。

【0117】

実施例 23 および 24

30

各成分を秤量し、乳鉢で混合し、ついでカプセルに充填することによって以下の成分を含有するカプセル剤が得られる。

【0118】

【表 5】

	<u>実施例 23</u>	<u>実施例 24</u>
FTY720	5 mg	1 mg
D-マンニトール	83.7 mg	117 mg
トウモロコシデンプン	24 mg	—
アビセル（登録商標）PH101	12 mg	—
ヒドロキシプロピルセルロース	0.3 mg	7 mg
タルク	3 mg	3 mg
ルブリ・ワックス（登録商標）101	2 mg	2 mg
全量	130 mg	130 mg

40

【0119】

実施例 25 から 27

50

以下の成分を含有する医薬組成物が調製される。

【0120】

【表6】

	実施例25	実施例26	実施例27
FTY720	5 g	10 g	100 g
D-マンニトール	991 g	986 g	897 g
メチルセルロースSM-25	4 g	4 g	3 g
全量	1000 g	1000 g	1000 g

10

【0121】

FTY720およびFTY720の重量の2倍量に等しいD-マンニトールをマイクロスピードミキサーMS-5型(米国パルマー社製)にて1200rpmで2分間混合する。残りのD-マンニトールを混合物に加え、さらに2分間混合する。5%メチルセルロースSM-25溶液80mLまたは60mLをホッパーから供給し、同一条件下で造粒する。混合物を押し出造粒機RG-5型を用いて0.4mm口径のスクリーンを用いて押し出す。押し出された粒を流動層造粒機STREA-1型(カナダ国パテオン社製)にて65で乾燥し、その後24メッシュスクリーンを用いて篩過する。60メッシュ篩を通過する細粒は取り除く。得られた細粒を1カプセルあたり100mgとしてZumaカプセル充填機を用いてカプセルに充填する。

20

【0122】

実施例28から31

以下の成分(含量はmg単位)を含有する錠剤が調製される。

【0123】

【表7】

	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31
FTY720	1	1	1	1
D-マンニトール	62.3	62.3	62.0	62.0
キシリトール*	26.7 (5.4)	26.7 (5.4)	26.6	26.6
メチルセルロース	-	-	0.4	0.4
微結晶セルロース	24.0	-	24.0	-
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	-	24.0	-	24.0
水素化油	6.0	6.0	6.0	6.0
全量	120.0	120.0	120.0	120.0

30

40

*括弧で示したキシリトールの量は、結合剤として使用した。

【0124】

FTY720、D-マンニトールおよびキシリトールを流動床造粒機(MP-01型、パウレック社製)に入れ、5分間混合し、結合剤溶液を噴霧しながら造粒し、次いで、排気温度が40に達するまで乾燥する。造粒条件は、以下に示すとおりである。乾燥粉末を24メッシュスクリーンで篩過し、所定量の賦形剤および滑沢剤を加え、混合機(ターブラ混合機、WAB)にて3分間混合し、錠剤用粉末を調製する。

【0125】

50

得られた粉末を9800Nの圧縮力で7mm×7.5mm Rの杵を用いて打錠機（クリーンプレス コレクト 12HUK、菊水製作所製）にて打錠して、錠剤を製造する。

【0126】

造粒条件は以下のとおりである。

【0127】

項目	設定
仕込み量	1170g
給気風量	50m ³ /分
給気温度	75
噴霧速度	15mL/分
噴霧空気圧	1.5N/cm ²
噴霧空気量	30L/分
結合剤溶液の量	351mL

10

【0128】

実施例32から39

以下の成分（含量はmg単位）を含有する錠剤が調製される。

【0129】

【表8】

実施例番号	32	33	34	35	36	37	38	39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-マンニトール	116.6	114.2	104.6	114.2	104.6	116.6	115.4	113
ステアリン酸 マグネシウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	-	-	-
塩酸グリシン	-	2.4	12	-	-	-	-	-
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	2.4	12	-	-	-
ステアリン酸 亜鉛	-	-	-	-	-	2.4	-	-
流動シリコン	-	-	-	-	-	-	3.6	-
鉱物油	-	-	-	-	-	-	-	6
全量	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0

20

30

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 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 アラン エドワード ロイス

アメリカ合衆国、1 8 3 5 3、セイラーズバーグ、アールアール4ボックス 9エルイー

(72)発明者 コリーン ルーガー

アメリカ合衆国、0 7 9 5 0、ニュージャージー、モリス ブレインズ、ポップラー ドライブ、8 9 番地

(72)発明者 佐々木 正喜

大分県中津市諸町1 8 5 2 番地

(72)発明者 田村 徳裕

福岡県築上郡吉富町大字幸子6 3 2 番地の4

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 AA54 BB01 DD38 DD41C DD51 EE27 EE31 EE32
 EE52 FF09 FF36 FF63 FF68
 4C206 AA01 AA02 FA08 KA01 MA02 MA03 MA05 MA55 MA57 MA72
 NA14 ZB02 ZB08 ZC41

【外国語明細書】

2013177404000001.pdf

2013177404000002.pdf

2013177404000003.pdf