

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6679495号
(P6679495)

(45) 発行日 令和2年4月15日 (2020.4.15)

(24) 登録日 令和2年3月23日 (2020.3.23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/397	(2006.01)	A 6 1 K	31/397
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00

請求項の数 14 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-561629 (P2016-561629)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月8日 (2015.4.8)
 (65) 公表番号 特表2017-510602 (P2017-510602A)
 (43) 公表日 平成29年4月13日 (2017.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/052552
 (87) 国際公開番号 W02015/155711
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日 (2015.10.15)
 審査請求日 平成30年3月26日 (2018.3.26)
 (31) 優先権主張番号 61/977,806
 (32) 優先日 平成26年4月10日 (2014.4.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100176094
 弁理士 箱田 満
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫抑制製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経口投与用の錠剤またはカプセルである製剤であって、

i) シボニモドを用意するステップと、

ii) ステップ i) の化合物を防湿剤と予備ブレンドするステップであって、前記防湿剤がベヘン酸グリセリルである、ステップと、

iii) ステップ ii) の混合物を医薬品添加物とブレンドするステップと、

iv) ステップ iii) の混合物を製剤に加工するステップと、

v) 前記製剤を場合によってフィルムコーティングするステップと

を含むプロセスによって得ることができる製剤。

10

【請求項 2】

0.2 ~ 1.2 % (w/w) のシボニモド、1 ~ 8 % (w/w) の防湿剤および 80 ~ 98.8 % (w/w) の医薬品添加物を含有する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

シボニモドが遊離塩基の形のシボニモドの量に基づいて、0.2 ~ 10 mg の量で存在している、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

シボニモドのインビトロ放出が 30 分後に 80 % 以上である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】

20

シポニモド粒子径 $\times 90 / \times 50$ の比が 2 ~ 5 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】

前記防湿剤が 0.1 ~ 20 の n -オクタノール/水分配係数 ($\log P$) を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記医薬品添加物が、滑沢剤、結合剤、流動化剤、崩壊剤および賦形剤から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

前記滑沢剤および前記防湿剤が同じ化合物であり、滑沢剤と防湿剤の合計量が 1 ~ 16 % (w/w) である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製剤。 10

【請求項 9】

前記製剤の全重量に対して 0.2 ~ 12 重量%のシポニモド、
1 ~ 8 重量%の防湿剤、
0 ~ 8 重量%の滑沢剤、
0 ~ 10 重量%の結合剤、
0 ~ 3 重量%の流動化剤、
0 ~ 10 重量%の崩壊剤、および
49 ~ 98.7 重量%の賦形剤
を含有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の製剤。 20

【請求項 10】

0.2 ~ 10 mg のシポニモド、
0.5 ~ 8 mg の防湿剤、
0 ~ 8 mg の滑沢剤、
0 ~ 20 mg の結合剤、
0 ~ 6 mg の流動化剤、
0 ~ 15 mg の崩壊剤、および
17.8 ~ 84.3 mg の賦形剤
を含有する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】 30

前記製剤が、90 ~ 110 % の含量均一性を有する錠剤である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

0 ~ 4 重量%のシポニモドが 25、湿度 60 % で 6 か月後に分解される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 13】

経口投与用の錠剤またはカプセルである製剤を生成するプロセスであって、
i) シポニモドを用意するステップと、
ii) ステップ i) の化合物を防湿剤である ベヘン酸グリセリルと予備ブレンドするステップと、 40
iii) ステップ ii) の混合物を医薬品添加物とブレンドするステップと、
iv) ステップ iii) の混合物を製剤に加工するステップと、
v) 前記製剤を場合によってフィルムコーティングするステップと
を含むプロセス。

【請求項 14】

少なくとも 2 年の 25 貯蔵寿命を有する固体経口製剤を生成するための、シポニモドおよび 防湿剤であるベヘン酸グリセリル からなる凝集体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はシボニモド（BAF312）およびその薬学的に許容される塩の剤形であって、好ましくは、特定のブレンドプロセスによって得ることができる、または特定の量の化合物を含む剤形に関する。さらに、本発明は、剤形を生成する方法、ならびに貯蔵安定な剤形を生成するための、シボニモドおよび防湿剤を含む凝集体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

シボニモド（BAF312）は、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体モジュレータである。S1P受容体は、密接に関連している脂質活性化Gタンパク質共役受容体ファミリーに属している。S1P1、S1P3、S1P2、S1P4、およびS1P5（それぞれ、EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6、およびEDG-8とも称する）は、S1Pに特異的な受容体であると同定されている。いくつかのS1P受容体は、リンパ球相互作用によって介在される疾患、例えば移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症性疾患、感染症およびがんに関連している。

10

【0003】

国際公開第2012/093161号パンフレットには、1- { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸（BAF312、シボニモド）またはその薬理的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物を含む固相薬学的組成物であって、APIが塩基性化合物に曝露されていない組成物が開示されている。塩基性化合物に曝露されていないので、組成物中のシボニモドの安定性を高めることができる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、薬学的適用においてシボニモドの安定性をさらに高める必要性が依然として存在する。

【0005】

したがって、本発明の目的は、含有されているシボニモドを安定化し、したがって貯蔵期間延長後でさえ薬理的有効成分が提供される剤形、好ましくは錠剤を提供することである。さらに、有利な含量均一性を有する剤形が提供されるべきである。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明によれば、上記の目的は予想外なことに、本発明に記載されているステップを含むプロセスによって得られる剤形によって克服される。さらに、上記の欠点は、薬理的有効成分と防湿剤を予備ブレンドすることによりシボニモドを含む剤形を調製する特定のプロセスによって克服することができる。

【0007】

したがって、本発明の主題は、
i) シボニモドを用意するステップと、
ii) ステップi)の化合物を防湿剤および場合によって医薬品添加物と予備ブレンドするステップと、
iii) ステップii)の混合物を医薬品添加物（複数可）とブレンドするステップと、
iv) ステップiii)の混合物を剤形に加工するステップと、
v) 剤形を場合によってフィルムコーティングするステップと
を含むプロセスによって得ることができる剤形である。

40

【0008】

予想外なことに、本発明の剤形において、シボニモドが安定化されていることが明らかになった。同時に、剤形形成のプロセスは、シボニモドと防湿剤の予備ブレンドのために

50

混合物の圧縮性が驚くほど高められるので促進される。

【0009】

さらに、本発明は、0.2～12% (w/w) のシボニモド、1～8% (w/w) の防湿剤および80～98.8% (w/w) の医薬品添加物（複数可）を含む剤形に関する。

【0010】

さらに、本発明は、剤形を生成するプロセスであって、

i) シボニモドを用意するステップと、

ii) ステップ i) の化合物を防湿剤および場合によって医薬品添加物と予備ブレンドするステップと、

iii) ステップ ii) の混合物を医薬品添加物（複数可）とブレンドするステップと、

iv) ステップ iii) の混合物を剤形に加工するステップと、

v) 剤形を場合によってフィルムコーティングするステップとを含むプロセスに関する。

【0011】

さらに、本発明は、少なくとも2年の室温（すなわち25℃）貯蔵寿命を有する固体経口剤形を生成するための、シボニモドおよび防湿剤を含む凝集体の使用に関する。好ましくは、凝集体は、後述のように、例えばシボニモドと防湿剤をブレンドすることによって調製することができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明による剤形を形成するプロセスの一部であるブレンドプロセスの一実施形態を示す流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

誤解を避けるために、本明細書において「背景技術」の見出しで先に開示された情報は本発明にとって重要性があり、本発明の開示の一部として解釈されるべきであるということとをここに記述する。

【0014】

本明細書の説明および特許請求の範囲の全体にわたって、「含む (comprise)」および「含む (contain)」という用語ならびにそれらの変形は「～を含むが～に限定されない」という意味であり、他の部分、添加剤、成分、整数またはステップを排除することを意図したものではなく、それらを排除しない。

【0015】

本明細書の説明および特許請求の範囲の全体にわたって、文脈上、別の意味に解釈されない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、本明細書（その用語は説明と特許請求の範囲とを包含する）では、文脈上、別の意味に解釈されない限り、複数および単数を考慮するものと理解されたい。

【0016】

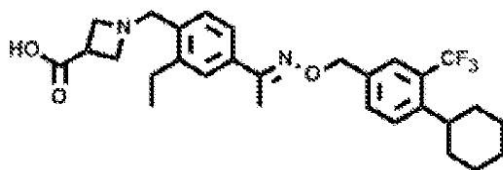
本発明の特定の態様、実施形態、または実施例に関連して記載された特徴、整数、特性、化合物、化学部分または基は、本明細書に記載された他のいかなる態様、実施形態、または実施例と不適合でない限り、それらに適用可能であると理解されたい。本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む）で開示された特徴のすべて、ならびに／または同じように開示された任意の方法もしくはプロセスのステップのすべては、そのような特徴および／またはステップの少なくとも一部が相容れない組合せを除いて、いずれの組合せで組み合わせてもよい。本発明は、前述のどの実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む）で開示された任意の新規な特徴または任意の新規な特徴の組合せ、あるいは同じように開示された任意の方法またはプロセスの任意の新規なステップまたは任意の新規なステップの組合せにまで及ぶ。

【0017】

本明細書において使用される「シポニモド」は、式（Ⅰ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物および／または水和物を含むと理解される。

【 0 0 1 8 】

【 化 1 】



(I)

10

本明細書において使用されるシポニモドは、IUPAC名で1 - { 4 - [1 - ((E) - 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸 (B A F 3 1 2) と称する。

【 0 0 1 9 】

本発明の好ましい実施形態において、シポニモドは結晶質シポニモドまたはシポニモド塩の形で存在する。本発明の最も好ましい実施形態において、シポニモドは結晶質シポニモドヘミフマル酸塩として存在する。

【 0 0 2 0 】

20

本発明の文脈において、「結晶質」という用語は、構成原子、分子、またはイオンが3つの空間次元すべてにおいて広がる秩序だったパターンで配置されている固体物質の状態を記述するのに使用することができる。

【 0 0 2 1 】

本発明の薬学的組成物の形におけるシポニモドは純粋に結晶質のシポニモドからなりうる。あるいは、少量の非晶質シポニモド成分を含有してもよい。本発明の実施形態において、本発明の剤形に含まれたシポニモドは、85 ~ 99.999重量%、より好ましくは90 ~ 99.999重量%、最も好ましくは95 ~ 99.9重量%の結晶質シポニモドとすることができる。

【 0 0 2 2 】

30

好ましい実施形態において、本発明の剤形は固体経口剤形、好ましくはカプセル剤または錠剤、特に錠剤である。

【 0 0 2 3 】

特に好ましい実施形態において、本発明の剤形は、シポニモドを唯一の薬学的に活性な薬剤として含む。

【 0 0 2 4 】

本発明によるステップ i) において、シポニモドが用意される。上述のように、シポニモドを遊離塩基、その薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物または水和物として用意することができる。好ましい実施形態において、シポニモドヘミフマル酸塩として用意される。さらに、シポニモドは微粒子の形で用意されることが好ましい。シポニモドは好ましくは、剤形の全重量に対して0.2 ~ 12重量%、好ましくは1.3 ~ 12重量%、より好ましくは1.3 ~ 3.0重量%、特に2.0 ~ 2.7重量%の量のシポニモドとして用意される。

40

【 0 0 2 5 】

一般に、本発明の剤形の成分について重量%で表されている量は、好ましくはフィルムコーティングを含まない剤形に対する量である。

【 0 0 2 6 】

さらに、シポニモドは好ましくは、遊離塩基の形のシポニモドの量に基づくと0.1 ~ 10mg、好ましくは0.2 ~ 5mg、特に1または2mgの量で用意される。特に、本発明の剤形は2mgのシポニモドを含む。活性剤は塩の形で存在していてよいので、それ

50

に応じた量の酸をそれぞれ添加しなければならない。

【0027】

本発明の剤形に含まれるシボニモドは、好ましくは $5 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $15 \sim 80 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $30 \sim 70 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $40 \sim 50 \mu\text{m}$ の平均粒子径 X_{90} を有することができる。

【0028】

体積分分布の X_{90} 値とも表される粒子径 X_{90} は本発明の文脈において、粒子の90体積パーセントが、 X_{90} 値に相当する直径より小さい直径を有する粒子径と定義される。同様に、粒子の10体積パーセントは、 X_{90} 値より大きい直径を有する。 X_{10} 値および X_{50} 値も同様に定義される。

10

【0029】

さらに、本発明の剤形に含まれるシボニモドは、好ましくは $1 \sim 25 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $2 \sim 22 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $4 \sim 20 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $5 \sim 17 \mu\text{m}$ の平均粒子径 X_{50} を有することができる。

【0030】

さらに、本発明の剤形に含まれるシボニモドは、好ましくは $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 4 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $1.2 \sim 3 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $1.5 \sim 2.7 \mu\text{m}$ の粒子径 X_{10} を有することができる。

【0031】

好ましい実施形態において、 X_{90}/X_{50} 比は $1.0 \sim 100$ 、好ましくは $1.2 \sim 10$ 、より好ましくは $2.0 \sim 5.0$ 、最も好ましくは $2.5 \sim 4.0$ とすることができる。好ましい実施形態において、 X_{50}/X_{10} 比は $1.1 \sim 10$ 、好ましくは $1.2 \sim 5$ 、より好ましくは $2.5 \sim 4.0$ とすることができる。

20

【0032】

体積基準の粒子径分布は、レーザー回折法を用いて測定することができる。特に、キューベット分散装置を使用したSympatec Helios装置(Sympatec GmbH社、Germany)を用いて測定することができる。測定を実施するために、ボルトックスを使用して、原薬と分散助剤(Octastat(登録商標) 5000(Octel corp社))を、滑らかで均質なペーストが形成されるまで混合することによって、ストック分散系を調製した。次いで、ホワイトスピリットを使用して、ペーストを最終体積 $3 \sim 6 \text{ml}$ まで希釈し、混合した。最終溶液の光学濃度を5%未満に維持した。百分率値は、Sympatec機器のソフトウェアによって累積体積平均径曲線から算出した。

30

【0033】

粒状体シボニモドは、湿式ジェットミル処理、ピンミル処理、湿式ボールミル処理などのミル処理によって得ることができる。シボニモド粒子がシボニモド粒子粗結晶に由来する場合、粗結晶は例えば国際公開第2010/071794号パンフレット、国際公開第2010/08045号パンフレットまたは国際公開第2010/080409号パンフレットに記載されている方法によって得ることができる。

【0034】

本発明のステップii)において、シボニモドを防湿剤および場合によって医薬品添加物、例えば賦形剤(filler)と予備ブレンドする。「予備ブレンド」という特徴は、固体および/または粒状体のシボニモドを、固体および/または粒状体の防湿剤と、例えば後述の装置中で混合することを指すことがある。好ましくは、予備ブレンドすることによって、シボニモドおよび防湿剤を含む凝集体が得られる。予想外なことに、これらの凝集体は好都合な貯蔵性をもたらす、すなわち、これらの凝集体を使用して、シボニモドの貯蔵安定な剤形を形成できることがわかった。一実施形態において、防湿剤と予備ブレンドすると、放出制御型のシボニモド製剤は得られない。

40

【0035】

一般に、防湿剤は、シボニモド粒子に付着し、それらをその後のプロセス段階において

50

水分から保護することができる医薬品添加物である。本明細書において使用される「付着すること」は広い意味で理解されるべきである。この用語は粒子の吸着または凝集を包含することができる。また、異なる径の粒子の凝集、すなわちより小さい粒子のシボニドを含む、より大きい粒子の防湿剤および／または賦形剤の凝集体も包含することができる。

【0036】

本発明の一実施形態において、防湿剤は疎水性化合物または疎水性残基を含む化合物である。好ましい実施形態において、防湿剤は0.1～20、好ましくは1～15、より好ましくは5～13、特に6～12、特に7～11のn-オクタノール/水分配係数(log P)を有する化合物、好ましくは医薬品添加物である。

10

【0037】

好ましいlog P測定方法は、防湿剤1gを10mlの体積のn-オクタノールおよび蒸留水10mlにそれぞれ25で添加することからなるフラスコ振盪法である。続いて、溶質が各溶媒に溶解している濃度をUV/VIS分光法で測定する。

【0038】

分配係数は、イオン化していない溶質(防湿剤)濃度の2つの溶液間の比である。濃度の溶媒間の比の対数は、log Pと称する。

【0039】

【数1】

20

$$\log P_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{\left[\begin{array}{c} \text{溶質} \\ \text{オクタノール} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{溶質} \\ \text{イオン化していない水} \end{array} \right]} \right)$$

【0040】

さらに、防湿剤はロウ質化合物とすることができる。ロウ質化合物は、例えば分子量が100～2000g/molの有機材料とすることができる。ロウ質化合物は、室温、すなわち25で固体であることが好ましく、より好ましいのは、35～120、より好ましくは45～80の融点を有することである。

30

【0041】

さらに、本明細書において使用されるロウ質化合物は、好ましくは、25において展性を示す疎水性化合物からなるまたはそれを含む。ロウ質化合物は、パルミチン酸ミリスルまたはパルミチン酸セチルなどの脂肪酸とC₆～C₃₀、好ましくはC₈～C₁₈アルコールのエステルを含むことができる。ロウ質化合物の例は、蜜ロウ、ラノリン、セロチン酸ミリスルを含有するカルナウバロウ、カスターワックス、カンデリラロウ、オークリーロウ、サトウキビロウ、レタモワックス(retamo wax)や獣脂などの天然ロウである。ロウ質化合物は、グリセリンとベヘン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、アラキジン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸やリシノール酸などの脂肪酸とのモノエステル、ジエステルおよびトリエステル、ならびにリン脂質も含むことができる。グリセリンと脂肪酸のジエステルおよびトリエステルは、異なる2種および3種までの脂肪酸をそれぞれ含むことができる。

40

【0042】

好ましい実施形態において、防湿剤は10～250、好ましくは50～220、より好ましくは100～200、さらにより好ましくは125～185のケン化価を有する。ケン化価はASTM D5558に従って測定することができる。

【0043】

好ましい実施形態において、防湿剤は、水素化植物油、ヒマシ油、パルミトールステア

50

ラート (palmitol stearate)、パルミトステアリン酸グリセリルおよびベヘン酸グリセリルからなる群から選択される。

【0044】

最も好ましい実施形態において、防湿剤はベヘン酸グリセリルである。

【0045】

「ベヘン酸グリセリル」は通常、グリセリンとベヘン酸から生成された、ベヘン酸のグリセリルエステルの混合物である。本発明で使用されるベヘン酸グリセリルは、10～20%のモノグリセリド、47～59%のジグリセリド、26～38%のトリグリセリド、および2.5%以下の遊離ベヘン酸を含むことが好ましい。さらに、本発明で使用されるベヘン酸グリセリルは、ASTM D 974に従って測定して4以下の酸価を有することが好ましい。本発明で使用されるベヘン酸グリセリルは、ASTM D 5558に従って測定して145～165のケン化価を有することが好ましい。本発明で使用されるベヘン酸グリセリルは、ASTM D 5554に従って測定して3以下のヨウ素価を有することが好ましい。

10

【0046】

好ましい実施形態において、ステアリン酸マグネシウムは防湿剤として使用されない。

【0047】

本発明の剤形に含まれる防湿剤は、好ましくは70～130 μm 、より好ましくは80～120 μm 、最も好ましくは90～110 μm の平均粒子径X90を有することができる。

20

【0048】

本発明の剤形に含まれる防湿剤は、好ましくは30～80 μm 、より好ましくは40～70 μm 、最も好ましくは50～60 μm の平均粒子径X50を有することができる。

【0049】

本発明の剤形に含まれる防湿剤は、好ましくは5～30 μm 、より好ましくは10～25 μm 、最も好ましくは15～20 μm の平均粒子径X10を有することができる。

【0050】

本発明の剤形に含まれる防湿剤は、好ましくは0.10～0.25、より好ましくは0.14～0.20、最も好ましくは0.15～0.18のX10/X90比を有することができる。

30

【0051】

防湿剤は好ましくは、剤形の全重量に対して1～8重量%、好ましくは1.5～6重量%、より好ましくは1.5～4重量%、特に1.3～3重量%の量で用いられている。

【0052】

さらに、防湿剤は好ましくは、剤形中に0.5～8 mg、好ましくは0.75～5.0 mg、より好ましくは1.0～3.0 mg、特に1.25～2.6 mgの量で用いられている。

【0053】

好ましい一実施形態において、防湿剤はベヘン酸グリセリルであり、剤形中に0.5～8 mg、好ましくは0.75～5.0 mg、より好ましくは1.0～3.0 mg、特に1.25～2.6 mgの量で用いられている。

40

【0054】

本発明の一実施形態において、予備ブレンドするステップii)におけるシボニモドの防湿剤に対する比(w/w)は1:8～3:1、好ましくは1:3.5～2:1、最も好ましくは1:2～1.4:1である。

【0055】

本発明の一実施形態において、シボニモドはステップii)において防湿剤および賦形剤と予備ブレンドされる。

【0056】

「増量剤」または「希釈剤」と称することもある賦形剤は、原薬に体積および/または

50

質量を加え、それによって剤形の調製における精密な計量および取扱いが容易になる。賦形剤は典型的には錠剤またはカプセル剤のサイズも膨らませ、それを生成するのが実行可能になり、消費者が使用するのに都合がよくなる。

【0057】

良好な賦形剤は典型的には不活性であり、製剤の他の成分と相溶性があり、非吸湿性であり、比較的安価であり、圧縮可能であるべきであり、好ましくは無味または心地よい味を有するべきである。

【0058】

好ましい実施形態において、賦形剤は単一賦形剤として、またはいくつかの賦形剤の混合物として言及される。

10

【0059】

賦形剤の例は、植物セルロース（純粋な植物賦形剤）、ヒドロキシプロピルセルロース、第二リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウムである。

【0060】

実施形態において、賦形剤は、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、マンニトール、マルチトール、イソマルト、ソルビトール、キシリトール、トレイトールやエリスリトールなどの糖アルコール、水素化植物油などのトリグリセリド、カラギーナン、寒天やペクチンなどの粘液、アラビノース、キシロース、グルコース、マンノース、ガラクトースなどの単糖、イソマルトース、マルトース、ラクトース、スクロースなどの二糖、ラフィノース、オリゴフルクトース、シクロデキストリン、マルトデキストリンなどのオリゴ糖、トウモロコシデンプンなどの澱粉、グリコーゲンおよび結晶セルロースなどのセルロースなどの多糖、ならびにそれらの混合物から選択される。

20

【0061】

好ましくは、賦形剤は、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、マンニトール、キシロース、グルコース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、スクロース、マルトデキストリン、澱粉、結晶セルロース、およびそれらの混合物から選択される。

【0062】

さらに好ましい実施形態において、賦形剤は、結晶セルロース、グルコース、ラクトース、マンニトールおよび澱粉、ならびにそれらの混合物から選択できることが好ましい。より好ましくは、賦形剤はラクトース、結晶セルロースまたはそれらの混合物である。

30

【0063】

一実施形態において、ラクトースが賦形剤として使用される。好ましくは、賦形剤として使用されるラクトースは70～130 μm、好ましくは80～120 μm、より好ましくは90～110 μmの範囲のX50値を有する。

【0064】

賦形剤がステップii)において存在している場合、賦形剤はステップii)で剤形の全重量に対して1～20重量%、好ましくは2～17重量%、より好ましくは3～12重量%の量で用いられていることが好ましい。

40

【0065】

本発明の一実施形態において、ステップii)における賦形剤/シボニモドの防湿剤に対する比(w/w)は5:1～2:1、好ましくは4.5:1～2.5:1、最も好ましくは4:1～3:1である。

【0066】

予備ブレンドは、混合装置を用いて、例えばTurbula（登録商標）T10B（Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、Muttens, Switzerland）もしくはBohle PM400S（L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany）のような拡散ミキサーまたは高せん断ミキサー中で実施する

50

ことができる。ブレンドは、例えば1～30分間、好ましくは2～10分間実施することができる。拡散ミキサーを使用する場合、ブレンドは、例えば15～50rpm、好ましくは15～30rpmで実施することができる。

【0067】

予備ブレンドは典型的には室温、すなわち25℃で実施される。

【0068】

代替実施形態において、予備ブレンドは、ステップi i)におけるシボニモドが、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたは拡散ミキサー中で、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の第1の部分と混合されるように実施することができる。この第1の混合するステップの後に、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の第2の部分を添加することができ、続いて第2の混合するステップが行われる。この手順は、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の最後の部分が使用されるまで、好ましくは1～5回繰り返すことができる。

10

【0069】

ステップi i)において予備ブレンドした後、シボニモドおよび防湿剤の凝集体を含む得られた混合物を、ステップi i i)において1種または複数の医薬品添加物とブレンドする前に好ましくは篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100～1000μm、好ましくは200～800μmである。

【0070】

ステップi i i)において、ステップi i)の混合物を1種または複数の医薬品添加物とブレンドする。1種または複数の医薬品添加物は、賦形剤、流動化剤、崩壊剤、結合剤および滑沢剤からなる群から選択されることが好ましい。

20

【0071】

賦形剤は上記に定義する通りである。

【0072】

実施形態において、賦形剤は、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、マンニトール、マルチトール、イソマルト、ソルビトール、キシリトール、トレイトールやエリスリトールなどの糖アルコール、水素化植物油などのトリグリセリド、カラギーナン、寒天やペクチンなどの粘液、アラビノース、キシロース、グルコース、マンノース、ガラクトースなどの単糖、イソマルトース、マルトース、ラクトース、スクロースなどの二糖、ラフィノース、オリゴフルクトース、シクロデキストリン、マルトデキストリンなどのオリゴ糖、トウモロコシデンプンなどの澱粉、グリコーゲンおよび結晶セルロースなどのセルロースなどの多糖、ならびにそれらの混合物から選択される。

30

【0073】

好ましくは、賦形剤は、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、マンニトール、キシロース、グルコース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、スクロース、マルトデキストリン、澱粉、結晶セルロースから選択される。

【0074】

さらに好ましい実施形態において、賦形剤は、結晶セルロース、グルコース、ラクトース、マンニトールおよび澱粉、ならびにそれらの混合物から選択されることが好ましい。

40

【0075】

より好ましくは、賦形剤はラクトース、結晶セルロースまたはそれらの混合物である。

【0076】

特に好ましい実施形態において、賦形剤は結晶セルロースとラクトースの混合物である。

【0077】

流動化剤を使用して、流動性を改善することができる。好ましい流動化剤は、Pharm. Eur 6.0, 2.9.26に従って気体吸着により測定して、80～250m²/gの比表面積を有するコロイダルシリカであることが好ましい。好ましくは、流動化剤は、剤形の全重量に

50

対して0～3重量%、より好ましくは0.1～2.7重量%、特に0.3～2.5重量%の量で存在していてよい。一実施形態において、流動化剤は、剤形中に0～6mg、好ましくは0.1～5.0mg、より好ましくは0.2～4.0mg、特に0.5～3.0mgの量で存在していてよい。

【0078】

崩壊剤は、液体、好ましくは水と接触すると、中間体がより小さい断片に崩壊する能力を向上させることができる物質である。好ましい崩壊剤は、グアーガラクトマンナン、カルボキシメチルスターチナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、カルボキシメチルグリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムまたはそれらの混合物であり、最も好ましいのは架橋ポリビニルピロリドンである。崩壊剤は好ましくは、剤形の全重量に対して0～10重量%、好ましくは0.1～8重量%、特に0.2～6重量%の量で存在していてよい。一実施形態において、崩壊剤を剤形中に0～15mg、好ましくは0.5～12mg、より好ましくは1～8.5mg、特に1.5～6.5mgの量で用いることができる。

10

【0079】

結合剤は、必要とされる機械的強度を有する顆粒または錠剤を形成できることを確実にする物質である。結合剤は、例えばサッカロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース誘導体とすることができる。結合剤は好ましくは、剤形の全重量に対して0～10重量%まで、好ましくは2～8重量%、特に2.5～6.5重量%の量で存在していてよい。本発明の別の実施形態において、結合剤は、剤形中に0～20mg、好ましくは0.5～15mg、より好ましくは1～10mg、特に1.5～8.5mgの量で用いられている。

20

【0080】

好ましい実施形態において、特に結晶セルロースが賦形剤またはその一部として使用されているとき、結合剤は使用されない。

【0081】

滑り摩擦を低減するために、滑沢剤を使用するのが一般的である。特に、その意図は、打錠時において、一方ではダイの中を上下に動くポンチとダイ壁の間、および他方では錠剤の縁部とダイ壁の間にみられる滑り摩擦を低減することにある。適切な滑沢剤は、例えばステアリン酸、アジピン酸、フマル酸ステアрилナトリウムおよび/またはベヘン酸グリセリルであり、好ましくはベヘン酸グリセリルである。滑沢剤は、剤形の全重量に対して好ましくは0～8重量%まで、より好ましくは0.5～6重量%、特に1～4.5重量%の量で存在していてよい。本発明の別の実施形態において、滑沢剤は、剤形中に0～8mg、好ましくは0.1～6mg、より好ましくは0.2～4.5mg、特に0.3～4.0mgの量で用いられている。

30

【0082】

滑沢剤はステップiii)において添加されないことが好ましい。

【0083】

好ましい実施形態において、ステップii)の混合物をステップiii)において賦形剤、崩壊剤および流動化剤とブレンドする。

40

【0084】

ステップii)において、シボニモドを防湿剤および医薬品添加物、例えば賦形剤と予備ブレンドする場合、ステップiii)において、ステップii)と同じ添加物をステップii)によって生じた混合物に再び添加することができる。あるいは、少なくとも1種の医薬品添加物、例えば賦形剤が第1の化合物と第2の化合物の混合物、例えばラクトースと結晶セルロースの混合物から構成される場合、混合物の第1の化合物をステップii)において添加することができ、第2の化合物をステップiii)において場合によって他の医薬品添加物と共に添加することができる。さらに、少なくとも1種の医薬品添加物、例えば賦形剤が第1の化合物と第2の化合物の混合物、例えばラクトースと結晶セルロ

50

ースの混合物から構成される場合、混合物の第1の化合物の第1の部分をステップ i i) において添加することができ、第1の化合物および第2の化合物の第2の部分をステップ i i i) において場合によって他の医薬品添加物と共に添加することができる。

【0085】

賦形剤は、ステップ i i i) において剤形の全重量に対して29～97.7重量%、好ましくは40.3～92.5重量%、より好ましくは62.8～90.5重量%の量で用いられていることが好ましい。

【0086】

一実施形態において、剤形中の賦形剤の全量は17.8mg～84.3mg、好ましくは31.8mg～82.05mg、より好ましくは52.4mg～80.6mg、特に58.1mg～78.25mgである。

【0087】

医薬品添加物の性質上、ある種の化合物が、以上に開示された1種超の医薬品添加物の要件を満足することを排除できないことに留意すべきである。

【0088】

本発明の文脈において、明確にするために、好ましくは、特定の添加物として使用される物質が同時にさらなる医薬品添加物としても使用されることはない。例えば、結晶セルロースが賦形剤として使用されている場合には、結晶セルロースが例えばある種の崩壊効果も示したとしても、さらに崩壊剤としても使用されることはない。この一般規則に対して、1つの例外が適用される。防湿剤として使用される添加物を（好ましくはステップ i i i a) において）滑沢剤としても使用することができる。下記を参照のこと。

【0089】

1種または複数の医薬品添加物とステップ i i) の後の混合物とのブレンドは、通常の混合装置を用いて、例えばTurbula（登録商標）T10B（Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、Muttlenz, Switzerland）またはBohle PM400S（L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany）のような拡散ミキサー中で実施することができる。ブレンドは、例えば1～40分間、好ましくは5～25分間、例えば3～30rpm、好ましくは5～15rpmで実施することができる。

【0090】

ブレンドは典型的には室温、すなわち25℃で実施される。

【0091】

ステップ i i i) においてブレンドした後、得られた混合物を篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100～1000μm、好ましくは200～800μmである。

【0092】

本発明のさらなる実施形態において、ステップ i i i) の後に得られた混合物をステップ i i i a) において少なくとも1種のさらなる医薬品添加物とブレンドする。少なくとも1種の医薬品添加物は、好ましくは滑沢剤、結合剤、流動化剤、崩壊剤および賦形剤からなる群から選択され、それらは、ステップ i i i) に関する上記の記述に従って定義される。最も好ましい実施形態において、ステップ i i i a) においてブレンドされる少なくとも1種の医薬品添加物は滑沢剤である。

【0093】

本発明の一実施形態において、ステップ i i i a) において使用される滑沢剤は、ステアリン酸、アジピン酸、フマル酸ステアリルナトリウムおよびベヘン酸グリセリルを含む群から選択される。好ましい実施形態において、滑沢剤はベヘン酸グリセリルである。

【0094】

好ましくは、滑沢剤は、剤形の全重量に対して0～8重量%まで、より好ましくは0.5～6重量%、特に1～4.5重量%の量で存在していてよい。本発明の別の実施形態に

において、滑沢剤は、剤形中に0～8mg、好ましくは0.1～6mg、より好ましくは0.2～4.5mg、特に0.3～4.0mgの量で用いられている。

【0095】

好ましい実施形態において、オプションのステップiii a)からの少なくとも1種の医薬品添加物は、ステップiii)から得られた混合物とブレンドする前に、篩分けミル(screening mill)を使用することによって篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100～1000μm、好ましくは200～800μmである。

【0096】

オプションのステップiii a)における少なくとも1種の医薬品添加物とステップiii)の後に得られた混合物のブレンドは、通常の混合装置を用いて、例えばTurbula(登録商標) T10B(Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、Muttlenz, Switzerland)またはBohle PM400S(L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany)のような拡散ミキサー中で実施することができる。ブレンドは、例えば1～30分間、好ましくは2～10分間、例えば3～30rpm、好ましくは5～15rpmで実施することができる。

【0097】

本発明の実施形態において、ステップiii a)においてブレンドした後、得られた混合物を篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100～1000μm、好ましくは200～800μmである。

【0098】

ステップiv)において、ステップiii)またはiii a)からの混合物をさらに剤形に加工することができる。好ましい実施形態において、ステップiii)またはiii a)からの混合物を剤形に加工するステップiv)は、各混合物を錠剤に圧縮することを含むことができる。ステップiii)またはiii a)からの混合物の圧縮は、好ましくは直接圧縮とすることができる。この直接圧縮ステップは、好ましくはロータリープレス、例えばFette(登録商標) 102i(Fette GmbH社、Germany)またはRiva(登録商標) piccola(Riva社、Argentina)で実施することができる。より好ましくは、錠剤はKorsch PH250またはKorsch XL400(Korsch AG社、Germany)で形成される。圧縮力は1～60kN、好ましくは2～30kN、より好ましくは3～15kNに及ぶことができる。

【0099】

オプションのステップv)において、剤形、好ましくは錠剤はフィルムコーティングされる。しかし、シボニモド、防湿剤および添加物の上記の量はコーティングされていない剤形に関するものである。

【0100】

フィルムコーティングには、変性セルロース、ポリメタクリラート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタートフタラートおよび/またはシェラックなどの高分子物質が好ましくは使用される。好ましい実施形態において、コーティングは2～80μm、より好ましくは5～50μmの厚さを有することができる。

【0101】

前述のように、好ましい実施形態において、防湿剤および滑沢剤は、異なる2つの機能をもちながらも同じ化合物とすることができる。ステップii)においてシボニモドに添加される化合物は防湿剤として機能する、すなわちシボニモド粒子に付着することができ、ステップiii)および/またはiii a)においてさらに添加される同じ化合物は滑沢剤として機能することができる。防湿剤および滑沢剤が同じ化合物であるとき、剤形中の滑沢剤と防湿剤を合わせた量は剤形の全重量に対して1～16重量%、好ましくは2～12重量%、より好ましくは3.0～6.0重量%である。好ましい実施形態において、

10

20

30

40

50

ベヘン酸グリセリルはステップ i i) において防湿剤として使用され、ステップ i i i) および / または i i i a) において滑沢剤として使用される。好ましい実施形態において、ベヘン酸グリセリルが防湿剤および滑沢剤として使用されるとき、本発明の剤形は 0 . 5 ~ 1 6 m g 、好ましくは 1 ~ 1 2 m g 、より好ましくは 2 ~ 8 m g 、特に 2 . 5 ~ 6 m g のベヘン酸グリセリルを含む。

【 0 1 0 2 】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 0 . 2 ~ 1 2 重量%、好ましくは 1 . 3 ~ 1 2 重量%、より好ましくは 1 . 3 ~ 3 . 0 重量%、特に 2 . 0 ~ 2 . 7 重量%のシポニモド、
- 1 ~ 8 重量%、好ましくは 1 . 5 ~ 6 重量%、より好ましくは 1 . 5 ~ 4 重量%、特に 1 . 5 ~ 3 重量%の防湿剤、
- 0 ~ 8 重量%、好ましくは 0 . 5 ~ 6 重量%、特に 1 ~ 4 . 5 重量%の滑沢剤、
- 0 ~ 1 0 重量%、好ましくは 2 ~ 8 重量%、特に 2 . 5 ~ 6 . 5 重量%の結合剤、
- 0 ~ 3 重量%、好ましくは 0 . 1 ~ 2 . 7 重量%、特に 0 . 3 ~ 2 . 5 重量%の流動化剤、
- 0 ~ 1 0 重量%、より好ましくは 0 . 1 ~ 8 重量%、特に 0 . 2 ~ 6 重量%の崩壊剤、

- 4 9 ~ 9 8 . 7 重量%、より好ましくは 5 7 . 3 ~ 9 4 . 5 重量%、特に 7 4 . 8 ~ 9 3 . 5 重量%の賦形剤、

ここで、重量%は剤形の全重量に対するものである。

【 0 1 0 3 】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 1 . 0 ~ 2 . 7 重量%のシポニモド、
- 1 . 0 ~ 2 . 5 重量%の防湿剤、
- 2 . 5 ~ 3 . 5 重量%の滑沢剤、
- 0 重量%の結合剤、
- 0 . 3 ~ 0 . 6 重量%の流動化剤、
- 5 . 2 ~ 6 . 2 重量%の崩壊剤、
- 8 4 . 5 ~ 9 0 . 0 重量%の賦形剤、

ここで、重量%は剤形の全重量に対するものである。

【 0 1 0 4 】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 0 . 2 ~ 1 0 m g 、好ましくは 1 . 0 ~ 1 0 m g 、より好ましくは 1 . 0 ~ 2 . 6 m g 、特に 1 . 7 ~ 2 . 3 m g のシポニモド、
- 0 . 5 ~ 8 m g 、好ましくは 0 . 7 5 ~ 5 . 0 m g 、より好ましくは 1 . 0 ~ 3 . 0 m g 、特に 1 . 2 5 ~ 2 . 6 m g の防湿剤、
- 0 ~ 8 m g 、好ましくは 0 . 1 ~ 6 . 0 m g 、より好ましくは 0 . 2 ~ 4 . 5 m g 、特に 0 . 3 ~ 4 . 0 m g の滑沢剤、
- 0 ~ 2 0 m g 、好ましくは 0 . 5 ~ 1 5 m g 、より好ましくは 1 ~ 1 0 m g 、特に 1 . 5 ~ 8 . 5 m g の結合剤、
- 0 ~ 6 m g 、好ましくは 0 . 1 ~ 5 . 0 m g 、より好ましくは 0 . 2 ~ 4 . 0 m g 、特に 0 . 5 ~ 3 . 0 m g の流動化剤、
- 0 ~ 1 5 m g 、好ましくは 0 . 5 ~ 1 2 m g 、より好ましくは 1 ~ 8 . 5 m g 、特に 1 . 5 ~ 6 . 5 m g の崩壊剤、
- 1 7 . 8 ~ 8 4 . 3 m g 、好ましくは 3 1 . 8 ~ 8 2 . 0 5 m g 、より好ましくは 5 2 . 4 ~ 8 0 . 6 m g 、特に 5 8 . 1 ~ 7 8 . 2 5 m g の賦形剤。

【 0 1 0 5 】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 1.7 ~ 2.3 mg のシボニモド、
- 0.8 ~ 5.0 mg の防湿剤、
- 2.0 ~ 2.7 mg の滑沢剤、
- 0 mg の結合剤、
- 0.25 ~ 0.55 mg の流動化剤、
- 4.5 ~ 5.9 mg の崩壊剤、
- 68.55 ~ 75.75 mg の賦形剤。

【0106】

さらなる実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 0.2 ~ 1.0 mg のシボニモド、
- 0.5 ~ 8 mg の防湿剤、
- 0 ~ 8 mg の滑沢剤、
- 0 ~ 2.0 mg の結合剤、
- 0 ~ 6 mg の流動化剤、
- 0 ~ 1.5 mg の崩壊剤、および
- 17.8 ~ 84.3 mg の賦形剤。

【0107】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は好ましくは以下の量の成分を含むことができる。

- 1.7 ~ 2.3 mg のシボニモド、
- 好ましくは防湿剤として、0.8 ~ 5.0 mg のベヘン酸グリセリル、
- 好ましくは滑沢剤として、2.0 ~ 2.7 mg のベヘン酸グリセリル、
- 0 mg の結合剤、
- 好ましくは流動化剤として、0.25 ~ 0.55 mg の A e r o s i l (登録商標) 200、
- 好ましくは崩壊剤として、4.5 ~ 5.9 mg のクロスボドン、
- 好ましくは賦形剤として、68.55 ~ 75.75 mg のラクトースおよび結晶セルロース (= M C C)、ここでラクトースおよび M C C は、好ましくは 1 : 1 ~ 10 : 1、より好ましくは 4 : 1 ~ 5 : 1 のラクトース / M C C の比を有する混合物中に存在している。

【0108】

好ましい実施形態において、本発明の剤形は、0.1 ~ 8 重量%未満、好ましくは 1 ~ 7 重量%、より好ましくは 3 ~ 6 重量%の残存水分量を有する。残存水分量は、Ph. Eur. 6th edition, section 2.5.12に記載されているようにカールフィッシャー法に従って測定することができる。測定は、電量計、好ましくは隔膜なしの滴定セルを含む M e t r o h m 831 K F 電量計が 105 で使用される電量分析によって行われる。通常、剤形の 350 mg の試料が分析される。水分量は、適切な成分の選択および/または乾燥によって達成することができる。

【0109】

好ましい実施形態において、剤形は錠剤である。

【0110】

好ましくは、錠剤は平均含量の 90 ~ 110 %、好ましくは 95 ~ 105 %、より好ましくは 96 ~ 104 %、特に 97 ~ 103 %の含量均一性を有する。含量均一性は Ph. Eur., 7.0に従って測定される。これは、剤形の 20 の個別試料がそれぞれ、それら 20 の個別試料の平均含量の 90 %から 110 %の間、好ましくは 95 % ~ 105 %、さらにより好ましくは 98 % ~ 102 %のシボニモド含量を有することを意味する。

【0111】

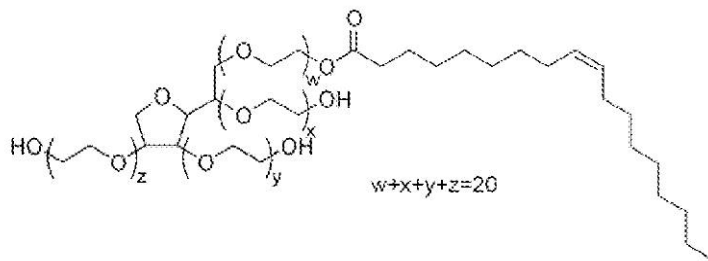
さらなる実施形態において、本発明による剤形のシポニモドのインビトロ放出は30分後に80%以上である（即放性、IR）。これは、本発明の剤形のUSP app. II（パドル、有効性成分含量（dosage strength）0.25mgでは500ml、有効性成分含量>0.25mgでは900ml、リン酸緩衝液+0.1%（m/v）Tween（登録商標）80、60rpm、37℃、HPLC検出による測定）に従った30分後の放出プロファイルは好ましくは、80%以上、好ましくは90%超、好ましくは最高95%、またはより好ましくは最高100%の内容物放出を示すことを意味する。

【0112】

Tween（登録商標）80はオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンという名称の次式を有し、

【0113】

【化2】



25における密度が約1.06～1.09g/mLであり、25における粘度が300～500mPa・sであり、グリフィン法によって測定されたHLB値（親水性-親油性バランス値）が15.0である。

【0114】

本発明の剤形の実施形態において、25℃、湿度60%で6か月後に、0～4重量%のシポニモドが分解される。

【0115】

本発明のさらなる主題は、剤形を生成するプロセスであって、

- i) シポニモドを用意するステップと、
 - ii) ステップi)の化合物を防湿剤および場合によって医薬品添加物と予備ブレンドするステップと、
 - iii) ステップii)の混合物を医薬品添加物（複数可）とブレンドするステップと、
 - iv) ステップiii)の混合物を剤形に加工するステップと、
 - v) 剤形を場合によってフィルムコーティングするステップと
- を含むプロセスである。

【0116】

一般に、本発明の剤形の好ましい実施形態に関する説明、例えば成分であるシポニモド、防湿剤およびさらなる医薬品添加物ならびにそれらの量などに関連する説明はすべて、本発明のプロセスにも適用される。完全を期すために、プロセスのいくつかの好ましい実施形態を再度以下に記述する。

【0117】

本発明によるステップi)において、シポニモドが用意される。上述のように、シポニモドを遊離塩基、その薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、水和物またはプロドラッグとして用意することができる。好ましい実施形態において、シポニモドヘミフマル酸塩として用意される。

【0118】

本発明のステップii)において、シポニモドを防湿剤と予備ブレンドする。防湿剤の目的は、シポニモド粒子をコーティングし、それらを剤形形成プロセス時において水分から保護することである。

【0119】

別の実施形態において、シボニモドをステップ i i) において防湿剤および以上に開示された医薬品添加物、好ましくは賦形剤と予備ブレンドする。

【0120】

好ましくは、予備ブレンドするステップ i i) は室温、すなわち 25 °C で実施される。

【0121】

予備ブレンドは、通常の混合装置を用いて、例えば Turbula (登録商標) T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、MuttENZ, Switzerland) または Bohle PM400S (L. B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany) のような拡散ミキサー中で実施することができる。ブレンドは、例えば 1 ~ 30 分間、好ましくは 2 ~ 10 分未満、例えば 15 ~ 50 rpm、好ましくは 15 ~ 30 rpm で実施することができる。

10

【0122】

代替実施形態において、混合は、ステップ i i) におけるシボニモドが、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたはタンブラーミキサー中で、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の第 1 の部分と混合されるように実施することができる。この第 1 の混合するステップの後に、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の第 2 の部分を添加することができ、続いて第 2 の混合するステップが行われる。この手順は、防湿剤、または防湿剤と医薬品添加物の混合物の最後の部分が使用されるまで、好ましくは 1 ~ 5 回繰り返すことができる。

20

【0123】

ステップ i i) において予備ブレンドした後、得られた混合物をステップ i i i) において 1 種または複数の医薬品添加物とブレンドする前に篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは 100 ~ 1000 µm、好ましくは 200 ~ 800 µm である。

【0124】

ステップ i i i) において、ステップ i i) の混合物を 1 種または複数の医薬品添加物とブレンドする。1 種または複数の医薬品添加物は、好ましくは滑沢剤、結合剤、流動化剤、崩壊剤および賦形剤からなる群から選択される。

30

【0125】

好ましくは、ステップ i i i) は室温、すなわち 25 °C で実施される。

【0126】

1 種または複数の医薬品添加物とステップ i i) の後の混合物とのブレンドは、通常の混合装置を用いて、例えば Turbula (登録商標) T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、MuttENZ, Switzerland) または Bohle PM400S (L. B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany) のような拡散ミキサー中で実施することができる。

40

【0127】

ブレンドは、例えば 1 ~ 40 分間、好ましくは 5 ~ 25 分間、例えば 3 ~ 30 rpm、好ましくは 5 ~ 15 rpm で実施することができる。

【0128】

代替実施形態において、混合は、ステップ i i) の混合物が、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたはタンブラーミキサー中で、少なくとも 1 種の医薬品添加物の第 1 の部分と混合されるように実施することができる。この第 1 の混合するステップの後に、少なくとも 1 種の医薬品添加物の第 2 の部分を添加することができ、続いて第 2 の混合するステップが行われる。この手順は、少なくとも 1 種の医薬品添加物の最後の部分が使用されるまで、好ましくは 1 ~ 5 回繰り返すことができる。

【0129】

50

別の代替実施形態において、混合は、ステップ i i) の混合物が、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたはタンブラーミキサー中で、少なくとも1種の医薬品添加物の第1の医薬品添加物と混合されるように実施することができる。この第1の混合するステップの後に、少なくとも1種の医薬品添加物の第2の医薬品添加物を添加し、続いて第2の混合するステップが行われる。したがって、混合するステップの数はステップ i i i) の医薬品添加物の数に相当する。

【0130】

ステップ i i) において、シボニモドを防湿剤および医薬品添加物と予備ブレンドする場合、ステップ i i i) において、ステップ i i) と同じ添加物をステップ i i) によって生じた混合物に再び添加することができる。あるいは、少なくとも1種の医薬品添加物、例えば賦形剤が第1の化合物と第2の化合物の混合物、例えばラクトースと結晶セルロースの混合物から構成される場合、混合物の第1の化合物をステップ i i) において添加することができ、第2の化合物をステップ i i i) において最終的に他の医薬品添加物と共に添加することができる。さらに、少なくとも1種の医薬品添加物、例えば賦形剤が第1の化合物と第2の化合物の混合物、例えばラクトースと結晶セルロースの混合物から構成される場合、混合物の第1の化合物の第1の部分をステップ i i) において添加することができ、第1の化合物および第2の化合物の第2の部分をステップ i i i) において場合によって他の医薬品添加物と共に添加することができる。

10

【0131】

ステップ i i i) においてブレンドした後、得られた混合物を篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100~1000 μm、好ましくは200~800 μmである。

20

【0132】

本発明の実施形態において、ステップ i i i) の後に得られた混合物をオプションのステップ i i i a) において少なくとも1種のさらなる医薬品添加物とブレンドする。少なくとも1種の医薬品添加物は、好ましくは滑沢剤、結合剤、流動化剤、崩壊剤および賦形剤からなる群から選択され、それらは、ステップ i i i) に関する上記の記述に従って定義される。

【0133】

好ましい実施形態において、オプションのステップ i i i a) からの少なくとも1種の医薬品添加物は、ステップ i i i) から得られた混合物とブレンドする前に、篩分けミルを使用することによって篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは100~1000 μm、好ましくは200~800 μmである。

30

【0134】

オプションのステップ i i i a) における少なくとも1種の医薬品添加物とステップ i i i) の後に得られた混合物のブレンドは、通常の混合装置を用いて、例えば Turbula (登録商標) T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik社、MuttENZ, Switzerland) または Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH社、Ennigerloh, Germany) のような拡散ミキサー中で実施することができる。ブレンドは、例えば1~30分間、好ましくは2~10分間、例えば3~30 rpm、好ましくは5~15 rpmで実施することができる。

40

【0135】

代替実施形態において、混合は、ステップ i i i) の混合物が、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたはタンブラーミキサー中で、少なくとも1種の医薬品添加物の第1の部分と混合されるように実施することができる。この第1の混合するステップの後に、少なくとも1種の医薬品添加物の第2の部分を添加することができ、続いて第2の混合するステップが行われる。この手順は、少なくとも1種の医薬品添加物の最後の部分を使用されるまで、好ましくは1~5回繰り返すことができる。

【0136】

50

さらなる代替実施形態において、混合は、ステップ i i i) の混合物が、混合装置、例えば高せん断ミキサーまたはタンブラーミキサー中で、少なくとも 1 種の医薬品添加物の第 1 の医薬品添加物と混合されるように実施することができる。この第 1 の混合するステップの後に、少なくとも 1 種の医薬品添加物の第 2 の医薬品添加物を添加し、続いて第 2 の混合するステップが行われる。したがって、混合するステップの数はステップ i i i a) の医薬品添加物の数に相当する。

【 0 1 3 7 】

好ましい実施形態において、1 種の医薬品添加物をステップ i i i a) において混合する。

【 0 1 3 8 】

本発明の実施形態において、ステップ i i i a) においてブレンドした後、得られた混合物を篩過することができる。好ましい実施形態において、篩のメッシュサイズは 1 0 0 ~ 1 0 0 0 μm 、好ましくは 2 0 0 ~ 8 0 0 μm である。

【 0 1 3 9 】

ステップ i v) において、ステップ i i i) または i i i a) からの混合物をさらに剤形に加工することができる。好ましい実施形態において、ステップ i i i) または i i i a) からの混合物を剤形に加工するステップ i v) は、各混合物を錠剤に圧縮することを含むことができる。

【 0 1 4 0 】

ステップ i i i) または i i i a) からの混合物の圧縮は、好ましくは直接圧縮とすることができる。この直接圧縮ステップは、好ましくはロータリープレス、例えば F e t t e (登録商標) 1 0 2 i (F e t t e G m b H 社、G e r m a n y) または R i v a (登録商標) p i c c o l l a (R i v a 社、A r g e n t i n a) で実施することができる。より好ましくは、錠剤は K o r s c h P H 2 5 0 または K o r s c h X L 4 0 0 で形成される。

【 0 1 4 1 】

ロータリープレスをかけた場合、主要な圧縮力は 1 ~ 6 0 k N、好ましくは 2 ~ 3 0 k N、より好ましくは 3 ~ 1 5 k N に及ぶことができる。

【 0 1 4 2 】

オプションのステップ v) において、剤形、好ましくは錠剤はフィルムコーティングされる。このために、錠剤をフィルムコーティングする標準方法を用いることができる。しかし、シボニモド、防湿剤および添加物の上記の量はコーティングされていない錠剤に関するものである。

【 0 1 4 3 】

フィルムコーティングには、変性セルロース、ポリメタクリラート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタートフタラートおよび / またはシェラックなどの高分子物質が好ましくは使用される。

【実施例】

【 0 1 4 4 】

[実施例 1]

ブレンドプロセス (Process Blending)

剤形、例えば錠剤にすぐに加工することができる最終混合物を得るために、1 8 μm の X 9 0 値を有するシボニモドヘミフマル酸塩を図 1 の流れ図に従って様々な添加物とブレンドする。したがって、ステップ 1 において、シボニモドヘミフマル酸塩を防湿剤としてのベヘン酸グリセリルと賦形剤としての噴霧乾燥ラクトースとの混合物と予備ブレンドする。予備ブレンドは、拡散ミキサー B o h l e P M 4 0 0 S (L . B . B o h l e M a s c h i n e n + V e r f a h r e n G m b H 社、E n n i g e r l o h , G e r m a n y) 中で 1 0 分間、1 0 r p m で実施される。次いで、ステップ 2 において、メッシュサイズ 8 0 0 μm の篩分けミルを使用して、ステップ 1 の混合物を篩過する。次いで、ステップ 3 において、篩過された混合物を拡散ミキサー B o h l e P M 4 0 0 S

10

20

30

40

50

中で賦形剤としてのさらなる噴霧乾燥ラクトース、流動化剤としてのA e r o s i l、崩壊剤としてのポリビニルポリピロリドンXL（クロスポピドン）および賦形剤としての結晶セルロースGRと5分間、10rpmでブレンドする。ステップ4において、メッシュサイズ800μmの揺動篩分けミルF r e w i t t G L A O R Vを使用して、得られた混合物を再び篩過し、ステップ5において、拡散ミキサーB o h l e P M 4 0 0 S中で25分間10rpmで混合する。ステップ6において、メッシュサイズ800μmの揺動篩分けミルF r e w i t t G L A O R Vを使用して、篩過しておいた滑沢剤としてのベヘン酸グリセリルをステップ5の混合物に添加し、ステップ7において、拡散ミキサーB o h l e P M 4 0 0 S中で10分間、10rpmで混合すると、最終剤形混合物が得られる。

10

【0145】

次いで、ブレンドプロセスから得られた最終剤形混合物（final dosage mixture）を剤形、好ましくは錠剤に加工する。錠剤は、圧縮力6kNのロータリー式打錠機K o r s c h P H 250またはK o r s c h X L 400を使用して形成される。次いで、錠剤をK r a m e r除塵装置（K r a m e r A G社、S w i t z e r l a n d）で除塵し、最後に多孔パンコーティング装置G l a t t C o a t e r G C 750（G l a t t G m b H社、G e r m a n y）によりコーティングする。

【0146】

[実施例2]

シポニモドフィルムコーティング錠の製造プロセス

20

実施例1のプロセスに続いて、表1～4による1錠当たりの組成を含むフィルムコーティング錠を調製することができる。

【0147】

【表1】

表1:

成分	単位当たりの組成 [%]	単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモドヘミフマル酸塩* (X90=18μm)	0.33	0.278
ラクトース-予備ブレンドするステップ1	7.32	6.220
ラクトース-ステップ3	65.85	55.977
全ラクトース	73.17	62.197
結晶セルロース	15.0	12.750
ポリビニルポリピロリドンXL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
ベヘン酸グリセリル-ステップ1	2.0	1.7
ベヘン酸グリセリル-ステップ6	3.0	2.55
全ベヘン酸グリセリル	5.0	4.250
全核錠	100%	85.000mg
コーティングプレミックス	5.134	4.6
全フィルムコーティング錠	100%	89.600mg

30

* 塩分要因は1.112である。

40

【0148】

【表 2】

表 2:

成分	単位当たりの組成 [%]	単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモードヘミフマル酸塩* (X90=18μm)	0.65	0.556
ラクトース-予備ブレンドするステップ 1	7.29	6.192
ラクトース-ステップ 3	65.56	55.727
全ラクトース	72.85	61.919
結晶セルロース	15.0	12.750
ポリビニルポリピロリドン XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
ベヘン酸グリセリル-ステップ 1	2.0	1.7
ベヘン酸グリセリル-ステップ 6	3.0	2.55
全ベヘン酸グリセリル	5.0	4.250
全核錠	100%	85.000 mg
コーティングプレミックス	5.134	4.6
全フィルムコーティング錠	100%	89.600mg

* 塩分要因は 1.112 である。

10

20

【 0 1 4 9 】

【表 3】

表 3:

成分	単位当たりの組成 [%]	単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモードヘミフマル酸塩* (X90=18μm)	1.31	1.112
ラクトース-予備ブレンドするステップ 1	7.22	6.136
ラクトース-ステップ 3	64.97	55.227
全ラクトース	72.19	61.363
結晶セルロース	15.0	12.750
ポリビニルポリピロリドン XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
ベヘン酸グリセリル-ステップ 1	2.0	1.7
ベヘン酸グリセリル-ステップ 6	3.0	2.55
全ベヘン酸グリセリル	5.0	4.250
全核錠	100%	85.000mg
コーティングプレミックス	5.134	4.6
全フィルムコーティング錠	100%	89.600mg

* 塩分要因は 1.112 である。

30

40

【 0 1 5 0 】

【表 4】

表 4 :

成分	単位当たりの組成 [%]	単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモドヘミフマル酸塩*(X90=18μm)	2.62	2.224
ラクトース-予備ブレンドするステップ 1	7.09	6.025
ラクトース-ステップ 3	63.79	54.226
全ラクトース	70.88	60.251
結晶セルロース	15.0	12.750
ポリビニルポリピロリドン XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
ベヘン酸グリセリル-ステップ 1	2.0	1.7
ベヘン酸グリセリル-ステップ 6	3.0	2.55
全ベヘン酸グリセリル	5.0	4.250
全核錠	100%	85.000mg
コーティングプレミックス	5.134	4.6
全フィルムコーティング錠	100%	89.600mg

* 塩分要因は 1.112 である。

10

20

【 0 1 5 1 】

[実施例 3]

ブレンドプロセス (Process Blending)

実施例 1 によるプロセスを実施した。ただし、ラクトースおよびポリビニルポリピロリドン XL (クロスポビドン) はそれぞれマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムで置き換えた。

【 0 1 5 2 】

[実施例 4]

シポニモド 2 mg フィルムコーティング錠の製造プロセス

実施例 3 のプロセスに続いて、表 5 による 1 錠当たりの組成を含むフィルムコーティング錠を調製することができる。

30

【 0 1 5 3 】

【表 5】

表 5:

成分	単位当たりの組成 [%]	単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモドヘミフマル酸塩* (X90=1.8 μ m)	2.62	2.224
マンニトール-予備ブレンドするステップ 1	7.09	6.025
マンニトール-ステップ 3	63.79	54.226
全マンニトール	70.88	60.251
結晶セルロース	15.0	12.750
クロスカルメロース-Na	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
ベヘン酸グリセリル-ステップ 1	2.0	1.7
ベヘン酸グリセリル-ステップ 6	3.0	2.55
全ベヘン酸グリセリル	5.0	4.250
全核錠	100%	85.000mg
コーティングプレミックス	5.134	4.6
全フィルムコーティング錠	100%	89.600mg

* 塩分要因は 1.112 である。

【0154】

[実施例 5]

安定性試験

表 6 による組成を有する異なる 2 つの錠剤を生成した。実施例 5 - 1 の錠剤は実施例 1 (すなわち、防湿剤としてのベヘン酸グリセリルと予備ブレンドするステップを含む) に従って生成し、比較例 5 - 2 の錠剤は実施例 1 に従って生成したが、予備ブレンドするステップを実施しなかった。それは、比較例 5 - 2 の錠剤の生成では、ステップ 6 においてのみ、ベヘン酸グリセリルを滑沢剤として、シポニモドと添加物の混合物に添加したという意味である。錠剤形成プロセスに使用されるシポニモドヘミフマル酸塩粒子は X 90 値が 6 μ m であった。

【0155】

【表 6】

表 6:

成分	実施例 5-1 単位当たりの組成 [mg/単位]	比較例 5-2 単位当たりの組成 [mg/単位]
シポニモドヘミフマル酸塩* (X90=6 μ m)	0.278	0.278
ラクトース	58.797	58.797
結晶セルロース	17.0	17.0
ポリビニルピロリドン XL	2.55	2.55
Aerosil 200	0.425	0.425
ベヘン酸グリセリル	5.95	5.95
全核錠	85.000mg	85.000mg
ベヘン酸グリセリルとの予備ブレンド	予備ブレンドする	予備ブレンドしない

* 塩分要因は 1.112 である。

【0156】

こうして得られた錠剤を形成直後（T0）にシポニモド含量／純度の点から分析した。次いで、錠剤を40℃および湿度75%で4週間貯蔵した。貯蔵後に錠剤の分析を行った（T4w）。結果を以下の表7に要約する。

【0157】

【表7】

表7：

	アッセイ(%) T0～T4w
実施例 5-1	-2.3
比較例 5-2	-4.6

10

【0158】

結果から、防湿剤とシポニモドの凝集を含む錠剤の方が分解は少なく、したがって4週間後の安定性が高くなることがはっきりとわかる。

【0159】

シポニモドと防湿剤を含む凝集体を使用すると、有利な貯蔵寿命を有する剤形の生成が可能になる。

【0160】

[実施例6]

安定性試験

表8による組成を有する錠剤を生成した。実施例6の錠剤は、実施例1に従って、すなわち、防湿剤としてのベヘン酸グリセリルと予備ブレンドするステップを含む方法で生成した。錠剤形成プロセスに使用されるシポニモドヘミフマル酸塩粒子はX90値が49μmであった。

【0161】

【表8】

表8：

実施例6	
成分	単位当たりの組成[mg/単位]
シポニモドヘミフマル酸塩* (X90=49μm)	0.278
ラクトース	62.197
結晶セルロース	12.75
ポリビニルポリピロリドンXL	5.1
Aerosil 200	0.425
ベヘン酸グリセリル	4.25
全核錠	85.000mg
ベヘン酸グリセリルとの予備ブレンド	予備ブレンドする

30

* 塩分要因は1.112である。

40

【0162】

こうして得られた錠剤をコーティングした。フィルムコーティング錠をシポニモド含量／純度の点から直ちに分析した（T0）。次いで、錠剤をHDPEボトル中で乾燥剤と共に、40℃および湿度75%で6週間貯蔵した。貯蔵後に錠剤の分析を行った（T4w）。結果を以下の表9に要約する。

【0163】

【表 9】

表 9：

	アッセイ(%) T0~T6w
実施例 6	-1.6

【 0 1 6 4 】

[実施例 7]

溶解試験

溶解試験では、U S P 溶解装置 2 (パドル) を使用した。

【 0 1 6 5 】

溶解条件を以下の表 1 0 に要約する。溶解試験は U S P < 7 1 1 > 「溶解」に従って実施した。

【 0 1 6 6 】

【表 1 0】

表 10：

回転速度	60±2rpm
試験媒体	リン酸緩衝液 pH6.8+0.1%(m/v) Tween 80
試験媒体の体積	有効性成分含量 0.25mg では 500mL 有効性成分含量 0.5、1 および 2mg では 900mL
温度	37±0.5℃

【 0 1 6 7 】

実施例 2 のシポニモド錠剤の溶解率を以下の表 1 1 に要約する。

【 0 1 6 8 】

【表 1 1】

表 11：

有効性 成分含量	経過時間後の溶解率[%]					
	5 分	15 分	30 分	45 分	60 分	75 分
0.25mg	34%	92%	99%	100%	100%	100%
0.5mg	36%	91%	98%	99%	99%	99%
1mg	37%	87%	97%	99%	100%	100%
2mg	50%	87%	96%	98%	99%	100%

【 0 1 6 9 】

表 1 1 の結果によれば、シポニモドのインビトロ放出は即放性である。

【 0 1 7 0 】

[実施例 8]

含量均一性

実施例 2 の錠剤の含量均一性を Ph. Eur. 7.0 に従って測定した。結果を以下の表 1 2 に要約する。

【 0 1 7 1 】

【表 12】

表 12:

有効性成分含量	含量均一性[%]
0.25mg	94.7-103.8
0.5mg	97.0-101.6
1mg	97.8-102.7
2mg	95.3-100.4

10

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

i) シボニモドを用意するステップと、

ii) ステップ i) の化合物を防湿剤および場合によって医薬品添加物と予備ブレンドするステップと、

iii) ステップ ii) の混合物を医薬品添加物とブレンドするステップと、

iv) ステップ iii) の混合物を剤形に加工するステップと、

v) 前記剤形を場合によってフィルムコーティングするステップとを含むプロセスによって得ることができる剤形。

[2]

0.2 ~ 12 % (w/w) のシボニモド、1 ~ 8 % (w/w) の防湿剤および 80 ~ 98.8 % (w/w) の医薬品添加物を含有する剤形。

20

[3]

シボニモドが遊離塩基の形のシボニモドの量に基づいて、0.2 ~ 10 mg の量で存在している、[1] または [2] に記載の剤形。

[4]

シボニモドのインビトロ放出が30分後に80%以上である、[1] から [3] のいずれかに記載の剤形。

[5]

シボニモド粒子径 X90 / X50 の比が2 ~ 5 である、[1] から [4] のいずれかに記載の剤形。

30

[6]

前記防湿剤が0.1 ~ 20、好ましくは1 ~ 15 の n - オクタノール / 水分配係数 (log P) を有する、[1] から [5] のいずれかに記載の剤形。

[7]

前記防湿剤が、水素化植物油、ヒマシ油、パルミトールステアラート、パルミトステアリン酸グリセリルおよびベヘン酸グリセリルから選択される、[1] から [6] のいずれかに記載の剤形。

[8]

前記医薬品添加物が、滑沢剤、結合剤、流動化剤、崩壊剤および賦形剤から選択される、[1] から [7] のいずれかに記載の剤形。

40

[9]

前記滑沢剤および前記防湿剤が同じ化合物であり、滑沢剤と防湿剤の合計量が1 ~ 16 % (w/w) である、[1] から [8] のいずれかに記載の剤形。

[10]

前記剤形の全重量に対して0.2 ~ 12 重量%のシボニモド、
1 ~ 8 重量%の防湿剤、
0 ~ 8 重量%の滑沢剤、
0 ~ 10 重量%の結合剤、
0 ~ 3 重量%の流動化剤、

50

0 ~ 10 重量 % の崩壊剤、および
49 ~ 98.7 重量 % の賦形剤
を含有する、[1] から [9] のいずれかに記載の剤形。

[11]

0.2 ~ 10 mg のシポニモド、

0.5 ~ 8 mg の防湿剤、

0 ~ 8 mg の滑沢剤、

0 ~ 20 mg の結合剤、

0 ~ 6 mg の流動化剤、

0 ~ 15 mg の崩壊剤、および

17.8 ~ 84.3 mg の賦形剤

を含有する、[1] から [10] のいずれかに記載の剤形。

[12]

前記剤形が、90 ~ 110 % の含量均一性を有する錠剤である、[1] から [12] の
いずれかに記載の剤形。

[13]

0 ~ 4 重量 % のシポニモドが 25 、湿度 60 % で 6 か月後に分解される、[1] から
[13] のいずれかに記載の剤形。

[14]

剤形を生成するプロセスであって、

i) シポニモドを用意するステップと、

i i) ステップ i) の化合物を防湿剤および場合によって医薬品添加物と予備ブレンドす
るステップと、

i i i) ステップ i i) の混合物を医薬品添加物とブレンドするステップと、

i v) ステップ i i i) の混合物を剤形に加工するステップと、

v) 前記剤形を場合によってフィルムコーティングするステップと
を含むプロセス。

[15]

少なくとも 2 年の 25 貯蔵寿命を有する固体経口剤形を生成するための、シポニモド
および防湿剤を含む凝集体の使用。

10

20

30

【図 1】

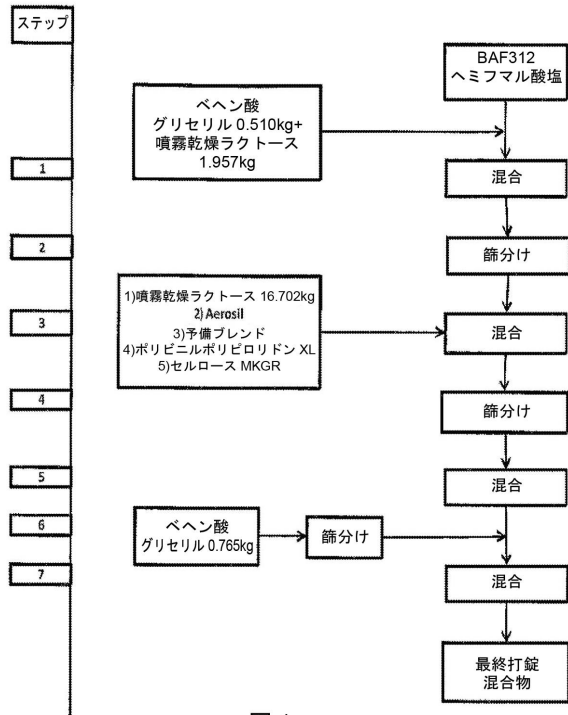


図 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06

(72)発明者 ボウイロット, フィリップ マイケル レーン
 スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルテス ファーマ アーゲー内
 (72)発明者 レイナウド, エメリック
 スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルテス ファーマ アーゲー内

審査官 平井 裕彰

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 9 3 1 6 1 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 9 5 8 5 3 (WO, A 1)
 特表 2 0 1 2 - 5 1 3 3 7 8 (JP, A)
 国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 2 7 0 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 ~ 3 3 / 4 4
 9 / 0 0 ~ 9 / 7 2
 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 6 9
 A 6 1 P 1 / 0 0 ~ 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)