

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502168

(P2018-502168A)

(43) 公表日 平成30年1月25日(2018.1.25)

(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 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願2017-556787 (P2017-556787)	(71) 出願人	517252831
(86) (22) 出願日	平成28年1月19日 (2016.1.19)		ハンダ ファーマシューティカルズ エル
(85) 翻訳文提出日	平成29年9月15日 (2017.9.15)		エルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/013938		アメリカ合衆国 94538 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02016/118515		ニア州 フレモント スイート2600
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		パセオパークウェイ39465
(31) 優先権主張番号	62/105,603	(74) 代理人	100095407
(32) 優先日	平成27年1月20日 (2015.1.20)		弁理士 木村 満
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100109449
(31) 優先権主張番号	62/216,100		弁理士 毛受 隆典
(32) 優先日	平成27年9月9日 (2015.9.9)	(74) 代理人	100132883
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森川 泰司
		(74) 代理人	100148633
			弁理士 桜田 圭

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な固体フィンゴリモド剤形

(57) 【要約】

本発明は、固体医薬剤形およびフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体を含む固体医薬剤形の調製方法に関する。固体医薬剤形は、患者の口腔内で迅速に崩壊し得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a. フィンゴリモドまたは薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex)、

b. 結晶形態から非晶形態に容易に変換する糖アルコール、または、薬学的に許容される賦形剤であって、当該賦形剤を開放容器に入れ 30%、75% の相対湿度で 5 時間保存した場合、当該賦形剤の全乾燥重量に基づいて少なくとも 10 重量% の水を吸収する賦形剤、である水分促進化合物、

c. 結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、ならびに、

d. 任意に、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH 調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、

を含む固体医薬剤形であって、

当該固体剤形は、2.5 分未満で患者の口腔内で溶解する、

固体医薬剤形。

10

【請求項 2】

USP 崩壊装置を使用して試験すると 2.5 分未満で崩壊する、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 3】

前記水分促進化合物が、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルト、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される結晶形態から非晶形態へ容易に変換する糖アルコールを含む、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

20

【請求項 4】

前記結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコールが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 5】

破砕性が 2% 未満である錠剤である、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 6】

フィンゴリモドが塩酸フィンゴリモドを含む、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

30

【請求項 7】

フィンゴリモドが、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体を含む、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 8】

絶食条件下での当該固体医薬剤形の単回用量投与後、最大のフィンゴリモド濃度 (T_{max}) までの時間は約 8 ~ 約 40 時間であり、用量調整された最大のフィンゴリモド濃度 ($C_{max} / \text{用量}$) は約 0.50 ~ 約 2.0 ng/ml/mg であり、用量調整された血漿濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty} / \text{用量}$) は約 100 ~ 約 300 ng·hr/ml/mg である、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

40

【請求項 9】

固体医薬剤形を調製する方法であって、

i. フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex)、

ii. 結晶形態から非晶形態に容易に変換する糖アルコール、または、薬学的に許容される賦形剤であって、当該賦形剤を開放容器に入れ 30%、75% の相対湿度で 5 時間保存した場合、当該賦形剤の全乾燥重量に基づいて少なくとも 10 重量% の水を吸収する賦形剤、である水分促進化合物、

iii. 薬学的に許容される溶媒、

50

i v . 任意に、結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、ならびに、
 v . 任意に、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、

を含む溶液または懸濁液を調製する工程(a)と、

少なくともフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体および前記水分促進化合物を含むマトリックスを得るために、前記工程(a)で調製された前記溶液または懸濁液を乾燥させる工程(b)と、

前記乾燥工程(b)から前記固体剤形を直接調製する工程、または、糖アルコール、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて前記乾燥工程(b)から前記マトリックスを含む前記固体剤形を調製する工程(c)と、

を含み、

前記固体剤形は、2.5分未満で患者の口腔内で溶解する、
 方法。

【請求項10】

前記乾燥工程は噴霧乾燥である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記乾燥工程は流動床造粒機を用いて行われる、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記乾燥工程は凍結乾燥である、請求項9に記載の方法。

【請求項13】

前記乾燥工程は真空乾燥である、請求項9に記載の方法。

【請求項14】

前記乾燥工程はオープン乾燥である、請求項9に記載の方法。

【請求項15】

USP崩壊装置を使用して試験すると前記固体剤形は2.5分未満で崩壊する、請求項9に記載の方法。

【請求項16】

前記水分促進化合物が、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルト、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される結晶形態から非晶形態へ容易に変換する糖アルコールを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項17】

前記結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコールが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項18】

前記固体剤形が2%未満の破砕性を有する錠剤である、請求項9に記載の方法。

【請求項19】

前記錠剤が加湿およびその後の乾燥にさらに供される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

フィンゴリモドが塩酸フィンゴリモドを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項21】

フィンゴリモドが、フィンゴリモドと陰イオン性C₁₀-C₃₀カルボン酸、陰イオン性C₁₀-C₃₀アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体を含む、請求項9に記載の方法。

【請求項22】

0.1mg~1.0mgのフィンゴリモド、その薬学的に許容される塩、コンジュゲー

10

20

30

40

50

トまたは複合体と、少なくとも1つの糖アルコールとを含み、2%未満の破砕性を呈し、USP崩壊装置を使用して試験すると2.5分未満で崩壊する、口腔内崩壊錠剤。

【請求項23】

0.1mg~1.0mgのフィンゴリモド、その薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体と、少なくとも1つの糖アルコールとを含み、2%未満の破砕性を呈し、USP崩壊装置を使用して試験すると2.5分未満で崩壊し、錠剤を実質的に2つの同等の部分に分けるのを容易にするために前記錠剤の少なくとも1つの表面に分割線を入れられ(scor ed)、分割点線を入れられ(indent ed)、または分解され(demass ed)、各部分がフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩の全錠剤用量のほぼ半分を含有する、口腔内崩壊錠剤。

10

【請求項24】

フィンゴリモドと、陰イオン性C₁₀-C₃₀カルボン酸、陰イオン性C₁₀-C₃₀アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成される、フィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体。

【請求項25】

フィンゴリモドを有機硫酸塩化合物と反応させることによって形成される、請求項24に記載のフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体。

【請求項26】

請求項24に記載のフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、固体経口医薬剤形。

20

【請求項27】

絶食条件下での当該固体医薬剤形の単回用量投与後、最大のフィンゴリモド濃度(T_{max})までの時間は約8~約40時間であり、用量調整された最大のフィンゴリモド濃度(C_{max}/用量)は約0.50~約2.0ng/ml/mgであり、用量調整された血漿濃度曲線下面積(AUC₀₋/用量)は約100~約300ng·hr/ml/mgである、請求項26に記載の固体経口医薬剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2015年1月20に出願された米国仮特許出願第62/105,603号明細書および2015年9月9日出願された米国仮特許出願第62/216,100号明細書の利益を主張する。

30

【0002】

(技術分野)

本発明は、フィンゴリモドおよび例えば塩酸塩のようなその薬学的に許容される塩、コンジュゲート、または複合体を含有する医薬剤形ならびに医薬剤形を調製する方法に関する。本発明の医薬剤形は保存時に安定である。本発明の実施形態は、患者の口腔内ですぐに崩壊しまたは溶解する。本発明はまた、医薬剤形に組み込まれ得る新規フィンゴリモド塩、コンジュゲートまたは複合体に関する。

【背景技術】

40

【0003】

医薬活性剤は、投与の安定性、経済性、単純さおよび利便性の理由により経口投与用の固体錠剤として一般的に製剤化される。しかしながら、多くの患者は錠剤投与を受け入れられないまたは受け入れないだろう。幼児、子供、特定の傷害または病気にかかっている個体、ならびに多くの高齢者および身体障害者は、固形錠剤を用いて薬学的活性剤を有効に投与するのに十分に嚥下または咀嚼できない。これらの個体への薬学的活性剤の経口投与のための効果的な手段は非常に有益であろう。液体製剤は、場合によってはこの必要性に対処することができるが、液体製剤の技術的複雑さならびに患者のコンプライアンスおよび投与の容易さの困難性により、液体製剤は最適ではないアプローチである。したがって、この患者集団に投与することができる固体経口錠剤を開発する大きな必要性が存在す

50

る。これらの個体において、固体錠剤を用いて薬学的活性剤を投与する場合、舌、口腔 (buccal cavity) または口の舌下領域のような口腔と接触する際に迅速に崩壊し、薬剤の治療的有効用量を送達する調製物の能力が利点となろう。さらに、多くの状況において、医薬的活性成分ができるだけ迅速に吸収されるように速く崩壊する錠剤を有することが重要である。

【0004】

多くの異なる迅速に崩壊する経口剤形が当該分野において記載されている。いくつかの迅速に崩壊する経口剤形は、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献10、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21、特許文献22、特許文献23、特許文献24、および特許文献25に開示され、これらは参照をもって本願明細書に組み込まれる。これらの従来技術の迅速に崩壊する経口剤形は、剤形の迅速な崩壊を促進するための様々な技術を使用する。例えば、特許文献1および特許文献22は薄膜の調製を記載し、特許文献2および特許文献15は、凍結乾燥工程を使用する剤形の調製を記載し、特許文献19および特許文献23は、発泡性カップルの使用を記載し、特許文献6および特許文献26は、多量の高い水溶性の糖アルコールの使用を記載し、特許文献9および特許文献21は、高および低成形可能な糖の混合物の使用を記載し、特許文献24および特許文献25は、薬剤粒子およびキャリア粒子の配向した混合物を用いた崩壊剤の使用を記載し、特許文献7は、真空乾燥の使用を記載し、ならびに特許文献10は、支持マトリックスを作製するための噴霧乾燥の使用を記載している。

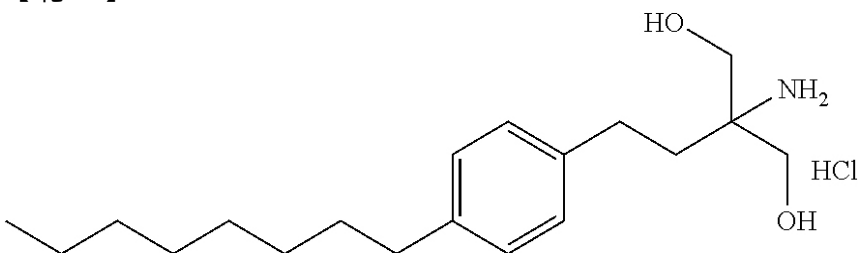
10

20

【0005】

フィンゴリモドは、免疫抑制活性を有するスフィンゴシン-1ホスフェート (SIP) レセプターアゴニストまたはモジュレータである。その塩酸塩の形態のフィンゴリモドは、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩としても知られており、以下の構造を有する。

【化1】



30

【0006】

フィンゴリモドは2010年に承認され、現在、多発性硬化症の治療のための即時放出カプセルとして商品名GILENYAで米国において販売されている。この製剤は、0.5mg当量のフィンゴリモド塩基を塩酸塩の形態で含有する。フィンゴリモド化合物ならびにその合成および使用方法は、特許文献27に記載されている。

【0007】

フィンゴリモドは、第1級アミンを含み、還元糖の存在下でメイラード (Maillard) 反応を受けやすいことが知られている。この分解反応を防止し、フィンゴリモドの安定な製剤を調製する努力は、特許文献28および特許文献29、特許文献30および特許文献31に記載されている。前述の特許および特許公報は、メイラード反応を防止するための糖アルコールの使用を教示し、潜在的なフィンゴリモド剤形の1つが、患者の口腔内で迅速に崩壊するように設計された錠剤であり得ることを示唆する。

40

【0008】

今日まで、患者の口腔で迅速に溶解し、貯蔵時に安定であり、製造が容易であり、かつ破砕性が低い、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体を含有する剤形を提供するために特別に設計された技術はない。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許第4,136,145号

【特許文献2】米国特許第4,371,516号

【特許文献3】米国特許第4,760,093号

【特許文献4】米国特許第4,767,789号

【特許文献5】米国特許第4,855,326号

【特許文献6】米国特許第5,178,878号

【特許文献7】米国特許第5,298,261号

10

【特許文献8】米国特許第5,464,632号

【特許文献9】米国特許第5,576,014号

【特許文献10】米国特許第5,587,180号

【特許文献11】米国特許第5,720,974号

【特許文献12】米国特許第5,807,576号

【特許文献13】米国特許第5,866,163号

【特許文献14】米国特許第5,869,098号

【特許文献15】米国特許第6,010,719号

【特許文献16】米国特許第6,024,981号

【特許文献17】米国特許第6,048,541号

20

【特許文献18】米国特許第6,149,938号

【特許文献19】米国特許第6,200,604号

【特許文献20】米国特許第6,316,029号

【特許文献21】米国特許第6,465,009号

【特許文献22】米国特許第8,017,150号

【特許文献23】米国特許第8,119,158号

【特許文献24】米国特許第8,454,996号

【特許文献25】米国特許第8,470,361号

【特許文献26】米国特許第6,264,981号

【特許文献27】米国特許第5,604,229号

30

【特許文献28】米国特許第8,673,918号

【特許文献29】米国特許出願公開第2006/0275357号明細書

【特許文献30】米国特許出願公開第2010/0040678号明細書

【特許文献31】米国特許出願公開第2013/0034603号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

これらおよび他の目的は、本発明によって満たされる。

【課題を解決するための手段】

【0011】

40

本発明は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex) を含む安定した薬学的に許容される固体経口剤形である。本発明の実施形態には、患者の口腔内に置かれたときに迅速に溶解する、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体を含有する薬学的に許容される固体剤形が含まれるが、これに限定されない。本発明はまた、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex) を含有する薬学的に許容される固体経口剤形を製造する方法を含む。

【0012】

本発明の薬学的に許容される固体剤形は、フィンゴリモドまたは薬学的に許容されるその塩、コンジュゲートもしくは複合体および少なくとも1つの糖アルコールを含む。特定

50

の実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲート、もしくは複合体、ならびに少なくとも1つの糖アルコールおよび水分促進化合物（以下、「MFC」）の組み合わせを含む。糖アルコールは、一般に知られている任意の糖アルコール、好ましくは結晶形態から非晶形態に容易に変換しない結晶糖アルコール（以下、「NCF糖アルコール」）であってもよい。MFCは、周囲の空気から容易に親和しおよび/または水分を吸収する吸湿性化合物であるか、または非晶形態に容易に変換する糖アルコール（以下、「CAF糖アルコール」）である。好ましい実施形態では、固形剤形中に存在する場合のCAF糖アルコールは、好ましくは固体剤形の非晶形態であり、固体剤形中に存在する場合のNCF糖アルコールは、好ましくは固体剤形の結晶形態である。

10

【0013】

本発明の薬学的に許容される固体剤形は、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、またはこれらの混合物のような従来の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。

【0014】

本発明の薬学的に許容される固体剤形は、薬学分野で公知の任意の方法、例えば、フィンゴリモドの選択された賦形剤との湿式造粒、フィンゴリモドの選択された賦形剤とのスラッグおよび/またはフィンゴリモドの選択された賦形剤との乾式混合、ならびに当該顆粒、凝集体または混合物の錠剤への形成などによって調製され得る。

20

【0015】

本発明の特定の実施形態では、本発明の薬学的固体剤形は、錠剤、ペレットまたは顆粒の形態であり、2%未満、好ましくは1.5%未満、および最も好ましくは1.0%の破砕性を呈する。

【0016】

本発明の特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、患者の口腔または米国薬局方（USP）崩壊試験において、2.5分未満、好ましくは2.0分未満、最も好ましくは1.5分未満で溶解する。

【0017】

本発明の特定の実施形態では、薬学的に許容される固体剤形は、それぞれ分けられた用量を患者に投与し得る、錠剤を半分、3分の1または4分の1などの部分に分けることを可能にする1つ以上の分割線を入れられ（scored）、分割点線を入れられ（indented）、または分解された（demassed）領域を含む錠剤である。

30

【0018】

本発明の特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、少なくとも1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに、適切な溶媒中にフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩を溶解または懸濁させることによって調製され得る。特定の実施形態では、フィンゴリモドは、少なくとも1つの可溶化剤、好ましくは陰イオン性界面活性剤と共に溶解される。得られたフィンゴリモド溶液または懸濁液を、さらなる薬学的に許容される賦形剤、例えば糖アルコールに噴霧またはさらなる薬学的に許容される賦形剤、例えば糖アルコールと混合して、さらに錠剤またはペレットに加工することができるフィンゴリモド顆粒を調製する。または当該顆粒を患者に投与するための単位用量に包装することができる。

40

【0019】

本発明の別の実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、フィンゴリモドを少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、例えば糖アルコールと乾式混合することによって調製され得る。特定の実施形態では、フィンゴリモドは、少なくとも1つの糖アルコールおよび少なくとも1つの抗酸化剤と乾式混合される。乾燥混合物は、適切な溶媒および場合により少なくとも1つのさらなる薬学的に許容される溶媒を含む顆粒化溶液または懸濁液の助けを借りて顆粒に形成される。得られた顆粒をさらに錠剤もしくはペレットに加工してもよく、または患者に投与するために顆粒を単位用量に分けて包装してもよ

50

い。

【0020】

代替の実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、MFCの少なくとも一部、好ましくはCAF糖アルコールおよび場合により1つの可溶化剤とともに、適切な溶媒中にフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩を溶解または懸濁させることにより調製して、薬剤/MFC液体組成物を形成し、得られた薬剤/MFC液体組成物を乾燥して、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体およびMFCを含むマトリックスを作製し得る。乾燥は、噴霧乾燥、凍結乾燥（凍結乾燥（lyophilization）と呼ばれることもある）、真空乾燥または従来のオーブン乾燥を含むがこれらに限定されない医薬分野で公知の任意の方法によって行われ得る。乾燥前に、糖アルコール、好ましくはNCF糖アルコール、またはその一部を薬剤/MFC液体組成物に添加することができる。代わりに、糖アルコール、好ましくはNCF糖アルコールまたはその一部は、乾燥プロセスの間、すなわち噴霧乾燥の間の基質として薬剤/MFC液体組成物と組み合わせられ得、あるいは糖アルコールまたはその一部は、フィンゴリモドまたは薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体およびMFCを含む乾燥マトリックスと組み合わせられ得る。同様に、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、またはこれらの組み合わせのような1つ以上のさらなる薬学的に許容される賦形剤（1または複数）はまた、乾燥前に薬剤/糖アルコール液体組成物に追加され得る。さらなる薬学的に許容される賦形剤（1または複数）は、噴霧乾燥中の基質のような乾燥工程の間に追加され得、および/あるいはフィンゴリモドまたは薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体およびMFCを含む乾燥マトリックスに追加され得る。マトリックスは、潤滑剤とさらに混合され、錠剤、ペレットまたは顆粒に形成されてもよい。

10

20

【0021】

本発明の特定実施形態では、本発明の薬学的に許容される固体剤形は、フィンゴリモドを1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と乾式混合し、混合物を錠剤に圧縮することにより調製され得る。あるいは、フィンゴリモドは、好ましくは抗酸化剤を含む1つ以上の薬学的に許容される賦形剤およびローラー圧縮機または錠剤圧縮機のような適切な装置で圧縮された乾燥混合物と乾燥混合され得、得られた圧縮材料は粉碎され、所望のサイズのフィンゴリモド凝集体を作製するためにサイズ決めされる。フィンゴリモド凝集体は、潤滑剤のようなさらなる薬学的に許容される賦形剤と混合され、次いで錠剤に圧縮され得る。

30

【0022】

本発明の薬学的に許容される固体剤形、すなわち、錠剤、ペレットまたは顆粒が上記の方法のいずれかによって形成されると、それらは、その剤形を少なくとも約50%～約100%の相対湿度、好ましくは約55%～約95%の相対湿度、最も好ましくは約60%～約90%の相対湿度の環境に曝すことにより一定期間加湿され得る。剤形を加湿した後、それは約10ニュートン～約350ニュートン、好ましくは約15ニュートン～約250ニュートン、最も好ましくは約20ニュートン～約150ニュートンの硬度が得られるまで乾燥される。

40

【0023】

加湿工程の時間は、約15分～約40時間、好ましくは約1時間～約24時間、最も好ましくは約1時間～約12時間である。時間は、加湿工程の相対湿度および温度に依存して変化する。乾燥工程の時間は、乾燥装置の温度および相対湿度に依存して、約0.5時間～約40時間で変化し得る。本発明のこの実施形態は、得られる錠剤、ペレットまたは顆粒を、ポリエチレン袋および/またはドラムのようなバルク容器に、著しい分解または破壊を伴わずに一定期間保存することを可能にする。バルク保存の後、固体剤形は、著しい破壊または崩壊なしに、ボトルまたは従来のプリスターパックに包装され得る。

【0024】

本発明の特定の実施形態の薬学的に許容される固体剤形を患者に投与した後、その剤形は、溶解するまで患者の口または口腔内に保持されなければならない。患者は、溶解した

50

剤形の残留物を飲み込むことがある。絶食条件下で本発明の薬学的に許容される固体剤形を健康な対象に単回投与した後、対象は、約8時間～約40時間、好ましくは約10時間～約35時間、最も好ましくは約12時間～約30時間の最大フィンゴリモド濃度までの時間 (T_{max})、約0.50 ng/ml/mg～約2.0 ng/ml/mg、好ましくは約0.55 ng/ml/mg～約1.5 ng/ml/mg、最も好ましくは約0.60 ng/ml/mg～約1.25 ng/ml/mgの用量調整された最大フィンゴリモド濃度 ($C_{max}/\text{用量}$)、および約100 ng·hr/ml/mg～約300 ng·hr/ml/mg、好ましくは約125 ng·hr/ml/mg～約275 ng·hr/ml/mg、最も好ましくは約150 ng·hr/ml/mg～約250 ng·hr/ml/mgの用量調整された血漿濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}/\text{用量}$)を呈しなければならない。

【0025】

本発明のさらなる実施形態は、フィンゴリモドまたは薬学的に許容されるその塩、コンジュゲートもしくは複合体、およびMFC、糖アルコール、好ましくはNCF糖アルコール、可溶化剤またはそれらの組み合わせなどの薬学的に許容される賦形剤を含む液体組成物である。液体組成物は、個々の鑄型に充填され、液体は凍結乾燥によって除去され、経口投与のための固体剤形または経口投与のための固体剤形に組み込まれ得る凍結乾燥粒子を生成する。

【0026】

本発明のさらに別の実施形態は、フィンゴリモドまたは薬学的に許容されるその塩、コンジュゲートもしくは複合体、およびMFC、糖アルコール、好ましくはNCF糖アルコール、可溶化剤またはそれらの組み合わせなどの薬学的に許容される賦形剤を含む液体組成物である。液体組成物は個々の鑄型に充填され、液体は真空乾燥によって除去され、経口投与のための固体剤形または経口投与のための固体剤形に組み込まれ得る真空乾燥された粒子を生成する。

【0027】

本発明の別の実施形態は、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10}-C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10}-C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモド塩、コンジュゲートまたは複合体であり、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10}-C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10}-C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモド塩、コンジュゲートまたは複合体を含有する固体剤形である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明をさらに説明する前に、本発明は説明した特定の実施形態に限定されないことを理解されたい。本明細書で使用する用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0029】

本明細書で使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。

【0030】

ある範囲の値が提供される場合、各介在値は、その範囲の上限と下限との間およびその記載された範囲の他に記載されたまたは介在する値の明確な指示がない限り、下限の単位の10分の1まで本発明に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、独立してより小さい範囲に含まれてもよく、記載された範囲内の任意の具体的に除外された限界を条件として、本発明に包含される。記載された範囲が限界の一方または両方を含む場合、含まれる限界の一方または両方を除く範囲も本発明に含まれる。

【0031】

本明細書中で使用される場合、用語「患者の口腔内で迅速に崩壊する」とは、2.5分

未満、好ましくは2.0分未満、最も好ましくは1.5分未満で試験対象の口腔内で溶解または崩壊する治療的有効量のフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体を含む固体剤形を指すことを意図する。特定の実施形態では、固体剤形は、舌の上もしくは下、または対象の頬と歯茎との間のような患者の口腔内に配置されたときに、約5秒～約60秒、好ましくは約7秒～約45秒、最も好ましくは約10秒～約30秒の間に溶解または崩壊しなければならない。固体剤形が試験対象の口内で完全に崩壊または溶解するのに必要な時間量を測定する場合、固形剤形を試験対象の舌の上に置き、ストップウォッチのようなクロノメーターは、固体剤形が舌に接触するとすぐに開始される。試験対象は、固体剤形を噛んだり (bite)、噛んだり (chewing)、または吸ったりすることなく、口腔の周りで静かに錠剤を動かすよう指示される。最後の目立つ粒子が崩壊された後に、試験対象はクロノメーターを直ちに停止するように指示される。この試験を同じ対象で少なくとも3回繰り返し、時間を平均する。

10

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「迅速に崩壊する」は、<701>崩壊に記載されたUSP手順および装置に従って試験したときに崩壊する、治療的有効量のフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体を含む固体剤形を指すことを意図する。崩壊時間は2.5分以下、好ましくは2.0分以下、さらに好ましくは1.5分以下である。

【0033】

本明細書で使用する「破砕性」という用語は、錠剤のような固体剤形の物理的強度測定を指し、磨耗および摩損に耐える固体剤形の能力として定義される。これは、典型的には、回転容器内で錠剤を回転させ、重量減少を決定することによって測定される。これらの回転装置は「破砕化装置」と呼ばれている。破砕化装置は、サンプルに摩擦摩耗を与え、サンプルの摩耗または摩損に対する耐性を測定するために使用される。重量損失は、制御された速度で回転するドラムの一定の回転回数の後に測定される。

20

【0034】

破砕化装置は、典型的には、研磨された内面を有する透明な合成ポリマーの285mmドラムを使用する。ドラムの片側は取り外し可能である。サンプルは、ドラムの中央から外壁まで延びる湾曲した突起によって、ドラムの各ターンで転がる。ドラムは、約25rpm～約30rpmで回転する装置の水平軸に取り付けられる。従って、各ターンにおいて、サンプルは回転するかまたはスライドし、ドラムの壁または互いに落ちる。そのような装置の多くは一般に入手可能である。例えば、ロシュ型破砕化装置 (Van Kell Industries, Inc., Edison, N.J.); エルウェカ破砕化装置 (Erweka Instruments, Milford, Conn.) (Bi (1996) supra, Chowhan (1982) J. of Pharm. Sci. 71:1371-1375) 等である。

30

【0035】

1つの例示的なプロトコルでは、破砕性を測定するためのセクション<1216>に記載されている標準USPプロトコルが使用される。簡単に述べると、予め定められた数のサンプルを、透明合成ポリマーの約285mmドラム(深さ約39mm)である破砕化装置に入れる。サンプルは、ドラムの中央から延びる湾曲した突起によって、ドラムの各ターンで「転がる」。ドラムは約25rpmで約4分間回転し、合計100回転する。サンプルが650mgを超えないかぎり、どの試験でも最低約20個のサンプルが使用されるが、サンプルが650mgを超える場合には10個のサンプルしか使用されない。割り当てられた時間の後、サンプルは破砕化装置から除かれ、空気圧またはブラシを用いて、付着した粒子および粉塵が除去され、残りのサンプルが正確に秤量され、重量損失パーセントが計算される。

40

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「硬度」は、錠剤などの固体剤形の物理的強度測定値を指す。使用前の、保存、輸送、取り扱いの条件下でのチップング、摩耗または破損に対

50

する固体剤形の耐性は、その硬度または「破砕強度」に依存する。固体剤形の「破砕」または「引張り」強度は、半径方向の圧縮によって固体剤形を破壊するのに必要な力として定義される。これは、典型的には、一般的に入手可能な多くの錠剤硬度試験機の1つを使用して測定される。例えば、「ストークス (Stokes) 」および「モンサント (Monsanto) 」硬度試験機は、コイルバネによって発生する力が錠剤に直径方向に加えられたときに錠剤を破壊するのに必要な力を測定する。「強コブ」硬度試験機は、錠剤を破壊するのに必要な直径方向に加えられる力を測定し、該力は、アンビルの上に置かれた錠剤に対してプランジャーを押しつけるエアポンプによって加えられる力である。Schleuniger装置(「Heberlein」としても知られている)のような電氣的に操作される硬度試験機を使用することができる。

10

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「通常の保存条件」は、室温、約25 および約60%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間、好ましくは少なくとも6ヶ月間、最も好ましくは少なくとも1年間にわたる保存を指す。本発明による固体剤形は、乾燥剤の有無にかかわらず、ガラス瓶、プラスチックボトル、金属箔ポーチ、またはプリスター包装などの薬学的に許容される容器に貯蔵されるべきである。

【0038】

本明細書で使用される場合、用語「加速された保存条件」は、約40 および約75%で少なくとも2週間以上、1ヶ月以上、2ヶ月以上、3ヶ月以上、4ヶ月間以上、5カ月以上、または6カ月以上保存することを指す。本発明による固体剤形は、乾燥剤の有無にかかわらず、ガラス瓶、プラスチックボトル、金属箔ポーチ、またはプリスター包装などの薬学的に許容される容器に貯蔵されるべきである。

20

【0039】

本明細書で使用する「非晶」という用語は、材料、より詳細には固体剤形中の糖アルコールが画定された結晶格子構造を欠いていることを示す。材料が非晶状態にあるか否かは、既知の分析技術のいずれかによって決定することができる。糖アルコールが非晶状態にあるかどうかを決定するために使用される1つの方法は、粉末X線回折試験を行うことである。

【0040】

本明細書中で使用される場合、例えば、フィンゴリモードおよびCAF糖アルコールの乾燥マトリックス中に存在する非晶糖アルコールの量を記載するために使用される「実質的に」という用語は、少なくとも5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上のCAF糖アルコールが非晶形態で存在することを意味する。

30

【0041】

本明細書で使用される場合、水分促進化合物(「MFC」)は、吸湿性である医薬賦形剤およびCAF糖アルコールを指す。より具体的には、MFCは、以下に詳細に記載されるようなCAF糖アルコール、および賦形剤が開放容器に置かれ、25、75%の相対湿度、好ましくは25、85%の相対湿度で、一定の重量増加が得られるまで、つまり、平衡が得られるまで、または少なくとも24時間、好ましくは少なくとも12時間、最も好ましくは少なくとも6時間保存されたとき、賦形剤の全乾燥重量に基づいて少なくとも10重量%、好ましくは15重量%および最も好ましくは20重量%の水を吸収する薬学的に許容される賦形剤、好ましくは固体水溶性賦形剤を含む。MFC材料の例は、クエン酸、ポビドン、ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースを含むが、これらに限定されない。

40

【0042】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載された方法および材料と類似または等価な任意の方法および材料もまた、本発明の

50

実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物は、刊行物が引用される方法および/または材料を開示および記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。

【0043】

本明細書中で使用される場合、他に指示がない限り、フィンゴリモードへの参照は、遊離塩基形態のフィンゴリモード、または薬学的に許容される塩、コンジュゲート、複合体、溶媒和物、もしくは遊離塩基の水和物もしくは塩形態、またはその誘導体としてのフィンゴリモードを含む。好ましくは、フィンゴリモードは、薬学的に許容される酸付加塩の形態であり、より好ましくは、フィンゴリモードは、その塩酸塩の形態である。代わりに、フィンゴリモードは、フィンゴリモード、好ましくはフィンゴリモードHClのようなフィンゴリモード陰イオン性塩と、陰イオン性C₁₀-C₃₀カルボン酸、陰イオン性C₁₀-C₃₀アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成された塩、コンジュゲートまたは複合体である。

10

【0044】

本発明の特定の実施形態では、フィンゴリモードは、結晶形態のフィンゴリモードHClであり、好ましくは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,530,522号に記載される結晶形態の1つである。1つの特定の結晶形態は、約5.2~約10.6の含水量を有し、約2.9、約8.6、約17.2、約24.4、約25.9、約28.2および約30.6にピークを有する粉末X線回折パターンを呈する水和物結晶である。代替の実施形態、特に乾燥ブレンドによって調製される実施形態では、フィンゴリモードHClは、先に記載された水和物結晶であってもよく、またはそれは米国特許第8,530,522号に記載の約3.55、約7.12、約10.71、約12.48、約15.42および約20.59にピークを有するX線粉末回折パターンを呈するフィンゴリモードHCl形態Iであってもよく、米国特許第8,530,522号に記載の約3.47、約6.92、約10.38、約14.58、約19.20、約20.34および約20.86にピークを有するX線粉末回折パターンを呈するフィンゴリモードHCl形態IIであってもよく、米国特許第8,530,522号に記載の約3.46、約6.88、約10.32、約14.41、約18.94、約20.26、約20.73および約24.23にピークを有するX線粉末回折パターンを呈するフィンゴリモードHCl形態IIIであってもよくその混合物であってもよい。本発明の最終剤形中のフィンゴリモードHClは、上記の結晶形態の1つ以上を含むことができ、または非晶形態を含むこともできる。最終剤形におけるフィンゴリモードHClの特定の形態、すなわち結晶、非晶またはその混合物は、剤形を調製するために使用される製造方法および保存条件に依存するだろう。

20

30

【0045】

本発明の剤形の調製に用いられるフィンゴリモードHClは、ある範囲の粒径を有することができる。特定の実施形態では、フィンゴリモードは、微粉化され、50ミクロン未満、好ましくは35ミクロン未満、最も好ましくは20ミクロン未満の平均粒子サイズ(d₅₀)を呈する。平均粒子サイズは、製薬分野で一般的に使用される任意の方法によって決定することができ、そのいくつかは、Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st ed. (2005) pp. 706-711に記載され、それは本明細書に参照をもって組み込まれる。

40

【0046】

代わりに、本発明の特定の実施形態では、フィンゴリモードは、フィンゴリモードと陰イオン性C₁₀-C₃₀カルボン酸、陰イオン性C₁₀-C₃₀アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモード塩、コンジュゲートまたは複合体を含む。本発明の特定のさらなる実施形態では、フィンゴリモードは、フィンゴリモードと陰イオン性C₁₀-C₃₀カルボン酸、陰イオン性C₁₀-C₃₀アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモードHClおよびフィンゴリモード塩、コンジュゲート、または複合体の混合物を含む。

50

【0047】

本明細書中で使用される場合、特に定義しない限り、「薬学的に許容される塩」という語句は、フィンゴリモドの生物学的有効性を保持する任意のフィンゴリモドの任意の塩を指す。薬学的に許容される塩の例は、限定されないが、アセテート、スルフェート（硫酸塩）、ピロスルフェート、ビスルフェート、スルファイト（亜硫酸塩）、ビスルファイト、ホスフェート、モノヒドロジェンホスフェート、ジヒドロジェンホスフェート、メタホスフェート、ピロホスフェート、クロリド、プロミド、アイオダイド、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルメート、イソブチレート、カプロエート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フィラセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、ガンマ - ヒドロキシブチレート、グリコレート (glycolate)、テトラレート、アルカンスルホネート（例えば、メタン - スルホネート、またはメシレート）、プロパンスルホネート、ナフタレン - 1 - スルホネート、フタレン - 2 - スルホネート、およびマンデレートを含む。公式に認められた塩のいくつかは、Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st ed. (2005) に挙げられている。

10

20

【0048】

本発明の薬学的に許容される固体剤形は、治療的有效量のフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体を含むべきである。治療的有效量は、入手可能な文献の総説から容易に決定することができ、約 0.1 mg ~ 約 50 mg、好ましくは約 0.15 mg ~ 約 25 mg、最も好ましくは約 0.2 mg ~ 約 5 mg の範囲であり得る。

【0049】

フィンゴリモドおよびその薬学的に許容される塩、コンジュゲートおよび複合体に加えて、本発明の固体剤形は、1つ以上の糖アルコールを含み得る。2つ以上の糖アルコールを使用する場合には、一方の糖アルコールは結晶形態から非晶形態に容易に変換する糖アルコール、すなわちCAF糖アルコールであり、他方の糖アルコールは結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、すなわちNCF糖アルコールであることが好ましい。本発明で用いることができる糖アルコールの例には、アラビトール、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、デキストリン、スクロース、マルトース、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルトおよびこれらの混合物が含まれる。結晶形態から非晶形態に容易に変換することができる糖アルコール、すなわちCAF糖アルコールは、一定重量に乾燥された後、約 15 以上のガラス転移温度、好ましくは一定重量に乾燥された後、約 20 以上のガラス転移温度、最も好ましくは一定重量に乾燥された後、約 25 以上のガラス転移温度を呈すると考えられる。結晶形態から非晶形態に容易に変換し得る糖アルコールの例には、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、およびイソマルトが含まれる。ラクチトールは、好ましいCAF糖アルコールである。

30

40

【0050】

また、結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、すなわちNCF糖アルコールは、一定重量に乾燥した後、約 10 以下のガラス転移温度、好ましくは一定重量に乾燥した後、約 5 以下のガラス転移温度、最も好ましくは一定重量に乾燥した後、約 0 以下のガラス転移温度を呈すると考えられる。結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、すなわちNCF糖アルコールの例には、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、およびマルトースが含まれる。マンニトール、キシリトール、およびスクロースが好ましいNCF糖アルコールである。

50

【0051】

本発明の特定の実施形態では、固体剤形は、フィンゴリモドならびにその薬学的に許容される塩、コンジュゲートおよび複合体、先に記載したような1つ以上のNCF糖アルコールおよびMFC賦形剤を含む。

【0052】

本発明の固体剤形は、約10重量%~約99重量%の1つ以上の糖アルコール、好ましくは約15重量%~約97重量%、最も好ましくは約20重量%~約95重量%を含み得る。CAF糖アルコールおよびNCF糖アルコールなどの1つ以上のMFC賦形剤の混合物が使用される実施形態では、MFC、好ましくはCAF糖アルコールの量は、固体剤形の総重量の約0.5重量%~約70重量%、好ましくは固体剤形の総重量の約1重量%~約50重量%、最も好ましくは固形剤形の総重量の約5重量%~約25重量%を構成する。

10

【0053】

CAF糖アルコールとNCF糖アルコールの混合物が使用される本発明の特定の実施形態では、本発明の固体剤形中に存在するCAF糖アルコール対NCF糖アルコールの比は、約1(CAF):1(NCF)~約1(CAF):20(NCF)、好ましくは約1(CAF):1(NCF)~約1(CAF):15(NCF)、最も好ましくは約1(CAF):1(NCF)~約1(CAF):10(NCF)の範囲である。

【0054】

本発明の薬学的に許容される固体剤形は、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH調整剤、抗酸化剤、またはこれらの混合物のような従来の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。固体剤形中に存在するこれらの賦形剤の量は、固体剤形の特定のおよび所望の特性に依存して変化する。これらの賦形剤の範囲および量は公知であり、文献に報告されている。

20

【0055】

本発明の固体剤形で使用され得る潤滑剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール(好ましくはポリエチレングリコールが6000以上の分子量を有する)、ポリオキシエチレンステアレート、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、およびそれらの混合物が挙げられる。潤滑剤は、剤形の総重量に基づいて約0.1重量%~約10重量%、好ましくは約0.2重量%~約7重量%、最も好ましくは約0.5重量%~約5重量%の範囲の量で存在し得る。

30

【0056】

本発明の固体剤形で使用され得る充填剤の例は、二塩基性リン酸カルシウム、微結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、粉末セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、スターチ、およびそれらの混合物を含む。

【0057】

本発明の固体剤形で使用され得る結合剤の例には、アカシア、ポビドン、ヒプロメロース、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、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、メチルセルロース、エチルセルロース、アルファ化デンプン、ゼラチン、トラガカント、ゼイン、またはそれらの混合物を含む。好ましくは、結合剤は、ポビドン、ヒプロメロース、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、ポリメタクリレート、メチルセルロース、ゼラチンおよびエチルセルロース、またはそれらの混合物から選択される。特に好ましい結合剤には、水溶性結合剤、例えばポビドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンおよびそれらの混合物が含まれる。結合剤がポリマー結合剤である場合、結合剤は低分子量であり、および/または20、2%(w/v)水性調製物の濃度で試験した場合、200mPa s未満、好ましくは100mPa s未満、最も好ましくは50mPa s未満の粘度を呈することが好ましい。

40

50

【 0 0 5 8 】

結合剤は固体剤形に凝集性を付与し、固体剤形、特に圧縮後の錠剤の強度を保証する。水溶性結合剤の使用はまた、加湿工程を含む本発明の実施形態では重要である。なぜなら、水溶性結合剤は水の吸収時に膨潤し、製剤の他の成分のより完全な水和および固体剤形への水のより深い浸透を可能にするからである。これらの水溶性結合剤は、MFCとしても機能し得る。非糖質の水溶性ポリマー結合剤はまた、固体剤形の迅速な崩壊特性に寄与する崩壊剤として作用し得る。非糖質の水溶性ポリマー結合剤はまた、固体剤形が患者の口腔内で溶解するときに固体剤形の「滑らかな感触」に寄与し、それを増強する。

【 0 0 5 9 】

ポビドンは、本発明で使用することができる好ましい非糖質の水溶性ポリマー結合剤の例である。ポビドンは、KOLLIDON（登録商標）またはPLASDONE（登録商標）のような商品名で、様々な商業的供給源から得ることができる。ポビドンは、おおよそその分子量を表す種々の「K値」で市販されている。市販のKグレードのいずれも本発明で使用することができるが、30以下のK値を有するものが好ましい。別の実施形態では、非糖質の水溶性ポリマー結合剤は、N-ビニルピロリドンと酢酸ビニル（コポビドンとしても知られている）のコポリマー、3-メチルN-ビニルピロリドン、N-ビニルアミドピロリドン等のポビドンの誘導体、またはそれらの混合物であり得る。

【 0 0 6 0 】

本発明で使用することができる別の好ましい結合剤は、水に溶解したときに低粘度を呈し、ヒドロキシプロポキシ基を5%以上16%以下有する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのいくつかのより詳細な説明は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,399,485号に見出すことができる。

【 0 0 6 1 】

本発明で使用し得るさらに別の好ましい結合剤は、米国特許第4,305,502号および第4,371,516号に記載されているようなゼラチンであり、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 6 2 】

本発明の固体剤形で使用し得る崩壊剤の例は、クロスカルメロースナトリウム、スターチ、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、粉末セルロース、キトサン、グアーガム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、およびそれらの混合物を含む。

【 0 0 6 3 】

本発明の固体剤形で使用することができる流動促進剤の例には、コロイド状二酸化ケイ素、コーンスターチ、タルクおよびそれらの混合物が含まれる。

【 0 0 6 4 】

1つ以上の可溶化剤を本発明の剤形に使用することができる。可溶化剤は、剤形の患者への投与後のフィンゴリモドの溶解を助けよう。本発明の様々な実施形態で使用され得る可溶化剤の例には、シクロデキストリン、界面活性剤（湿潤剤と呼ばれることもある）およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 5 】

シクロデキストリンは、親油性中心空洞および親水性外表面を有する - 1, 4 - 結合 - D - グルコピラノース単位からなる環状オリゴ糖である。水溶液中では、シクロデキストリンは、中央空洞に位置する水分子が薬物分子の全部または一部で置き換えられるプロセスを介して、フィンゴリモドなどの薬物と包接複合体を形成する。シクロデキストリンは、アルファ、ベータ、またはガンマ型シクロデキストリン、アルファ、ベータ、またはガンマ型シクロデキストリン誘導体あるいはそれらの組み合わせであり得る。シクロデキストリン誘導体には、アルキル化シクロデキストリン、ヒドロキシルアルキルシクロデキストリン、スルホアルキルエーテルシクロデキストリンおよび分枝シクロデキストリン（

10

20

30

40

50

例えば、グルコシル - およびマルトシル - シクロデキストリン) が含まれるが、これらに限定されない。アルキル化シクロデキストリンの例としては、メチル - 、エチル - 、プロピル - 、ブチル - およびペンチル - シクロデキストリンが挙げられる。ヒドロキシアルキルシクロデキストリンの例としては、ヒドロキシエチル - 、ヒドロキシプロピル - 、ヒドロキシブチル - およびヒドロキシペンチル - シクロデキストリンが挙げられる。本発明で使用することができる他の可能なシクロデキストリンは、国際公開第 2008/015695 号明細書に見いだされ、本願明細書に参照をもって組み込まれる。シクロデキストリンは、剤形の総重量に基づいて約 0.1 重量% ~ 約 30 重量%、好ましくは約 0.5 重量% ~ 約 20 重量%、最も好ましくは約 1 重量% ~ 約 15 重量% の範囲の量で本発明の剤形に存在し得る。

10

【0066】

本発明で使用される界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤またはそれらの組み合わせであってもよい。非イオン性界面活性剤の例としては、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリグリコール化グリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、脂肪酸ポリグリセリド、脂肪酸アルコールポリグリコールエーテル、アセチレングリコール、アセチレンアルコール、オキシアルキレンブロックポリマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル (polyoxyethylene styryl aryl ether)、ポリオキシエチレングリコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、またはこれらの混合物である。可能な非イオン性界面活性剤のさらなるリストは、Martindale の 1243 - 1249 頁、The Extra Pharmacopoeia 29th edに見出され得、これは本願明細書に参照をもって組み込まれる。

20

【0067】

特定の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、脂肪アルコール酸またはアミドエトキシレート、モノグリセリドエトキシレート、ソルビタンエステルエトキシレートアルキルポリグリコシド、それらの混合物などを含み得る。特定の非イオン性界面活性剤には、ポリソルベート 20 (TWEEN 20 (登録商標))、ポリソルベート 40 (TWEEN 40 (登録商標))、ポリソルベート 60 (TWEEN 60 (登録商標))、およびポリソルベート 80 (TWEEN 80 (登録商標)) などのポリオールエステルのポリオキシエチレン誘導体が挙げられる。

30

【0068】

特定の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、d - トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (TPGS)、ノノキシノール、ポロキサマー、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、チロキサポールおよびこれらの混合物をも含み得る。

40

【0069】

種々のイオン性界面活性剤のいずれも本発明の組成物の固体剤形に組み込むことができる。適切なイオン性界面活性剤には、カルボキシレート例えば石鹸、アシルラクチレート、アミノ酸のアシルアミド、硫酸のエステル例えばアルキルスルフェートおよびエトキシル化アルキルスルフェート、スルホネート例えばアルキルベンゼンスルホネート、アシルイセチオネート、アシルタウレートおよびスルホスクシネート、ホスフェート、第 4 級アンモニウム塩、エトキシル化アミンが挙げられる。本発明の特定の実施形態は、モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、硫酸化ヒマシ油、セトステアリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウムおよびその混合物などの陰イオン性界面活性剤を使用するだろう。より好ましい陰イオン性界面活性剤は水

50

溶性であり、溶解したフィンゴモド塩を含有する水溶液に溶解したとき、フィンゴリモドの複合体または誘導体であり得る。好ましい陰イオン性界面活性剤の例は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

【0070】

界面活性剤は、剤形の総重量に基づいて約0.01重量%～約10重量%、好ましくは約0.1重量%～約7重量%、最も好ましくは約0.5重量%～約5重量%の範囲の量で本発明の剤形に存在し得る。陰イオン性界面活性剤が使用される場合、陰イオン性界面活性剤対フィンゴリモドのモル比は、剤形中に存在するフィンゴリモド1モル当たり約0.5モルの陰イオン性界面活性剤～約3モルの陰イオン性界面活性剤、好ましくは剤形中に存在するフィンゴリモド1モル当たり約0.75モルの陰イオン性界面活性剤～約2モルの陰イオン性界面活性剤、最も好ましくは剤形中に存在するフィンゴリモド1モル当たり約0.85モルの陰イオン性界面活性剤～約1.5モルの陰イオン性界面活性剤の範囲である。

10

【0071】

本発明の固形剤形で使用され得る香味剤の例には、アスパルテーム、サッカリン、グリチルリジン酸ジカリウム、ステビア、タウマチンなどの人工甘味料、クエン酸、ペパーミント油、ウィンターグリーン油、メントール、レモン、ライム、オレンジ、ブドウ、チェリー、およびバニラ抽出物などのフラボラントが含まれる。さらなる味増大剤は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,027,746号に記載されている。

20

【0072】

時には発泡剤と呼ばれるガス発生剤の例は、本発明の固形剤形で使用することができ、水または唾液に暴露されたときに化学反応によってガスを発生させる任意の化合物を含む。ガス発生剤は、典型的には、酸源および二酸化炭素源を含む。酸源は、以下に記載する薬学的に許容される酸のいずれかであり得る。二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウムおよびこれらの混合物などの炭酸塩および重炭酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の固形剤形に使用し得るpH調整剤の例としては、最終固形剤形に至る中間組成物のpHを調整し、かつ最終固形剤形の薬物環境のpHを所望のまたは最適なpH範囲へと調整するために存在し得る薬学的に許容される酸または塩基が挙げられる。使用し得る薬学的に許容される酸の代表的な例には、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、リンゴ酸、硝酸、リン酸、プロピオン酸、硫酸、酒石酸、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。使用され得る薬学的に許容される塩基の代表的な例には、アンモニウム、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トコラミン、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0074】

本発明の固形剤形に使用され得る抗酸化剤の例は、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、メタ重硫酸カリウム、没食子酸プロピル、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化ナトリウム、トコフェロール、およびそれらの混合物を含む。抗酸化剤は、剤形の総重量に基づいて約0.01重量%～約20重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、最も好ましくは約0.5重量%～約5重量%の範囲の量で本発明の剤形に存在し得る。

40

【0075】

本明細書で使用される「キレート剤」という用語は、単一の金属イオンとの配位結合を形成することができる2つ以上の電子供与体原子を含む分子を意味する。用語「キレート剤」は、キレート剤およびその薬学的に許容される塩を含むと理解される。例えば、用語「キレート剤」は、クエン酸ならびにその塩形態を含む。本発明において使用され得るキ

50

レート剤の例は、ポリリン酸塩（例えば、トリポリリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム）；アミノカルボン酸（例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、1,2-ビス（2-アミノフェノキシ）エタン-N,N,N',N'-四酢酸（EGTA）、エチレンビス（オキシエチレンニトリロ）四酢酸（BAPTA）、N-（ヒドロキシエチル）-エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、N-ジヒドロキシエチルグリシン（2-HxG）、エチレンビス（ヒドロキシフェニルグリシン）（EHPG）、グルタミン酸、アスパラギン酸、グリシン、リジン）；1,3-ジケトン（例えば、アセチルアセトン、トリフルオロアセチルアセトン、テノイルトリフルオロアセトン、アスコルビン酸）；ヒドロキシカルボン酸（例えば、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、フェルラ酸、乳酸、グルクロン酸）；ポリアミン（例えば、ジエチレントリアミン、トリエチレントリアミン）；アミノアルコール（例えば、トリエタノールアミン、N-ヒドロキシエチルエチレンジアミン、アミノエチルエタノールアミン（AEEA））；フェノール（例えば、ジスルホピロピコカテコール、クロモトロピン酸）；アミノフェノール（例えば、オキシンスルホン酸）；シッフ塩基（例えば、ジサリチルアルデヒド1,2-プロピレンジイミン）；テトラピロール（例えば、テトラフェニルポルフィン、フタロシアニン）；シリケート（ケイ酸アルミニウムカルシウム、ケイ酸カルシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム（水和物）、ケイ酸三カルシウム）；硫黄化合物（例えば、エチルザン酸カリウム、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム、ジエチルジチオリン酸、チオ尿素、硫酸マグネシウム）；合成大環状化合物（例えば、ヘキサメチル-[14]-4,11-ジエンN.sub.4,2.2.2-クリプテート）；ポリマー（例えば、ポリエチレンイミン、ポリメタクリロイルアセトン、ポリ（p-ビニルベンジルイミノ二酢酸））、ホスホン酸（例えば、ニトリロトリメチレンホスホン酸、エチレンジアミンテトラ-（メチレンホスホン酸）、ヒドロキシエチリデンホスホン酸）またはこれらの組み合わせを含む。

10

20

30

40

50

【0076】

本発明の経口剤形中に存在するキレート剤の量は、選択された特定のキレート剤または複数のキレート剤（すなわち、キレート剤の混合物）に依存する。概して、量は、剤形の総重量に基づいて約0.5重量%～約15重量%、好ましくは約0.75重量%～約10重量%、最も好ましくは約1重量%～約5重量%の範囲である。

【0077】

本発明の固体剤形は、薬学分野で一般的に公知の任意の方法、例えば、選択された賦形剤とのフィンゴリモドの湿式造粒、スラッグングおよび/または乾式混合、ならびに顆粒、凝集体または混合物の錠剤への形成などによって調製され得る。フィンゴリモドの経口用量は5mg以下、典型的には約0.25mg～約1.0mgの範囲であるため、均一に一貫したフィンゴリモドの分布すなわち内容物の均一性を有する錠剤のような固形剤形を調製することは困難であり得る。本発明の剤形は、剤形全体にわたるフィンゴリモドの一貫した分布を呈し、より重要なことは、組成物ブレンドを錠剤に押し込む前に錠剤の金型を満たすのに使用される組成物ブレンド全体にわたるフィンゴリモド一貫した分布を呈する。組成物ブレンドにおけるこの一貫した分布は、同じ組成物ブレンドから採取されたサンプルがフィンゴリモドの量の5%を超えて逸脱しないこと、好ましくは3%を超えて逸脱しないこと、最も好ましくは2%を超えて逸脱しないことを意味する。さらに、本発明の剤形が錠剤である場合、錠剤中のフィンゴリモドの含有量は、錠剤の理論量の約90%～約110%でなければならず、錠剤の小分けまたは分割可能な部分も錠剤の小分けの理論量の90%～約110%、好ましくは約93%～約107%、最も好ましくは約95%～約105%を含まなければならない。例として、本発明に従って調製された錠剤が1mgのフィンゴリモドの目標量または理論量を含む場合、錠剤の許容可能なサンプルは、約0.9mg～約1.1mgを含むし得る。1mgの錠剤が半分分割される場合、各半分は目標量または理論量の0.5mgのフィンゴリモドを含むべきであり、半分の錠剤の

許容可能なサンプルは、約 0.45 mg ~ 約 0.55 mg のフィンゴリモドを含み得る。

【0078】

発明の剤形が錠剤である場合、それは、錠剤を小分けまたは部分に分け、それにより患者に分けられたものまたはサブ用量を投与するようにする分割線を入れられ、分割点線を入れられ、または分解された領域を含み得る。例えば、本発明の錠剤が 1 mg のフィンゴリモドの目標量または理論量を含む場合、錠剤を 2 つのほぼ同等の半分に分割して、医師の指示に従って患者に 0.5 mg の単一用量を投与させることができる。同様に、0.5 mg の錠剤は 2 つの 0.25 mg の半分に分割することができた。正確な分割は、錠剤の所定の分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域に沿って錠剤を破壊することにより可能となる。所定の分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域は、錠剤の 1 つ以上の表面にあり得る。例えば、所定の分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域は、錠剤の上面、底面、側面、上面および底面、または上面および底面および側面にあり得る。分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域は、分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域を作る金型形状を用いて圧縮工程中に錠剤へと形成され得る。分割線、分割点線を入れられ、または分解された領域は、錠剤が例えば錠剤材料の一部を除くためのレーザーの使用により形成された後に形成され得る。

10

【0079】

本発明の特定の実施形態では、本発明の固体剤形は、適切な溶媒（例えば水、有機溶媒（例えば C₁ - C₆ 分枝または直鎖アルコール、エーテル、エステル、もしくはケトンまたはその混合物）に、さらなる医薬賦形剤（例えば、結合剤、可溶化剤、抗酸化剤、キレート剤、およびその組み合わせ）とともにフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩（例えば HCl 塩）を溶解または懸濁し、ならびに少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤（例えば、糖アルコール、充填剤またはそれらの混合物）を含む基質上に得られたフィンゴリモド溶液を噴霧して、フィンゴリモド顆粒を作製することにより調製され得る。フィンゴリモド顆粒は、乾燥させ、必要に応じてサイズ決めされ得る。乾燥しサイズ決めされたフィンゴリモド顆粒は、潤滑剤などのさらなる医薬賦形剤とブレンドされて、錠剤に圧縮され得る。

20

【0080】

特定の実施形態では、本発明の固体剤形は、適切な溶媒（例えば水、有機溶媒（例えば C₁ - C₆ 分枝または直鎖アルコール、エーテル、エステル、もしくはケトンまたはその混合物）に、少なくとも 1 つの可溶化剤およびさらなる医薬賦形剤（例えば、MFC、充填剤（糖アルコールを含む）、結合剤、抗酸化剤、キレート剤、およびその組み合わせ）とともにフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩（例えば HCl 塩）を溶解し、ならびに少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤（例えば、MFC、糖アルコール、充填剤またはそれらの混合物）を含む基質上に得られたフィンゴリモド溶液を噴霧して、フィンゴリモド顆粒を作製することにより調製される。フィンゴリモド顆粒は、乾燥させ、必要に応じてサイズ決めされ得る。乾燥しサイズ決めされたフィンゴリモド顆粒は、潤滑剤などのさらなる医薬賦形剤とブレンドされて、錠剤に圧縮され得る。特定の実施形態では、この方法で使用される可溶化剤はシクロデキストリンであり、フィンゴリモドを完全に複合体化する量で使用されるべきである。好ましくは、フィンゴリモド対シクロデキストリンの重量比は、少なくとも約 1 : 5 ~ 約 1 : 40 またはそれより高い比、好ましくは少なくとも約 1 : 7.5 ~ 約 1 : 30、最も好ましくは少なくとも約 1 : 10 ~ 約 1 : 20 であるべきである。他の実施形態では、この方法で使用される可溶化剤は、界面活性剤、好ましくはイオン性界面活性剤であり、最も好ましくは陰イオン性界面活性剤である。イオン性界面活性剤が使用される場合、それは、少なくとも約 1 : 0.5 ~ 約 1 : 10 またはそれより高い比、好ましくは少なくとも約 1 : 0.75 ~ 約 1 : 8、最も好ましくは少なくとも約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 のフィンゴリモド対イオン性界面活性剤の重量比で存在すべきである。この実施形態で使用される陰イオン性可溶化剤は、製造プロセス中、すなわち造粒液の調製中または噴霧乾燥工程中に、フィンゴリモドとの塩、コンジュゲート、複合体または共沈殿を形成し得る。陰イオン性界面活性剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム

30

40

50

) が使用される特定の実施形態では、陰イオン性界面活性剤対フィンゴリモドのモル比は、剤形中に存在するフィンゴリモド 1 モル当たり約 0.5 モルの陰イオン性界面活性剤 ~ 約 3 モルの陰イオン性界面活性剤、好ましくは剤形中に存在するフィンゴリモド 1 モル当たり約 0.75 モルの陰イオン性界面活性剤 ~ 約 2 モルの陰イオン性界面活性剤、最も好ましくは剤形中に存在するフィンゴリモド 1 モル当たり約 0.85 モルの陰イオン性界面活性剤 ~ 約 1.5 モルの陰イオン性界面活性剤の範囲である。

【0081】

本発明の特定の実施形態では、本発明の固体剤形は、フィンゴリモドを少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、例えば、MFC、糖アルコール、抗酸化剤、充填剤またはそれらの組み合わせと乾式混合することによって調製され得る。次いで、乾燥混合物を、水、有機溶媒、例えば C₁ - C₆ 分枝または直鎖アルコール、エーテル、エステルもしくはケトンまたは混合物などの適切な溶媒で造粒する。適切な溶媒を含む造粒液はまた、結合剤、可溶化剤、抗酸化剤、キレート剤およびそれらの混合物などの 1 つ以上の医薬賦形剤を含んでもよい。フィンゴリモド顆粒は、乾燥させ、必要に応じてサイズ決めされ得る。乾燥しサイズ決めされたフィンゴリモド顆粒は、潤滑剤などのさらなる医薬賦形剤とブレンドされて、錠剤に圧縮され得る。

10

【0082】

一実施形態では、本発明の固体剤形は、最初に薬物 / MFC、好ましくは CAF 糖アルコール、液体組成物を調製することによって調製される。薬物 / MFC 液体組成物は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、好ましくは少なくとも 1 つの CAF 糖アルコールである少なくとも 1 つの MFC、薬学的に許容される溶媒、任意に少なくとも 1 つの可溶化剤、および任意に少なくとも 1 つの抗酸化剤を含む。薬学的に許容される溶媒は、水、有機溶媒、またはそれらの組み合わせであり得る。有機溶媒は、アルコール、エーテルおよびエステルのような医薬品の製造に一般に使用される任意の有機溶媒であり得る。好ましい有機溶媒のいくつかは、アセトンおよびメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどの C₁ から C₆ アルコール、ならびにそれらの組み合わせである。

20

【0083】

フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩は、薬物 / MFC 液体組成物に溶解または懸濁されてもよい。フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩が、薬物 / MFC 液体組成物に溶解され、MFC が少なくとも 1 つの CAF 糖アルコールを含むことが好ましい。

30

【0084】

CAF 糖アルコールを使用する実施形態では、CAF 糖アルコールは、薬物 / CAF 糖アルコール液体組成物中に溶解されるべきである。CAF 糖アルコールを薬剤 / CAF 糖アルコール液体組成物の薬学的に許容される溶媒に溶解することにより、CAF 糖アルコールが非晶形態に変換することを可能とし、それにより CAF 糖アルコールが一部または実質的に非晶形態の本発明の固体剤形中に存在すると考えられる。

【0085】

特定の実施形態では、NCF 糖アルコールを薬物 / MFC 液体組成物に溶解または懸濁させることもできる。さらなる医薬賦形剤はまた、薬物 / MFC 液体組成物に溶解または懸濁されてもよい。

40

【0086】

NCF 糖アルコールならびに可溶化剤および抗酸化剤などのさらなる医薬賦形剤を含むまたは含まない薬物 / MFC 液体組成物を乾燥させて薬物 / MFC マトリックスを作製することができる。乾燥工程は、噴霧乾燥、凍結乾燥、真空乾燥、オープン乾燥、またはそれらの組み合わせによって行うことができる。

【0087】

噴霧乾燥工程が使用される場合、NCF 糖アルコールおよびさらなる薬学的賦形剤を含むまたは含まない薬物 / MFC 液体組成物は、公知の従来の噴霧乾燥装置を用いて乾燥さ

50

れ、例えば、そのような装置は米国特許第 5, 587, 180 号および Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. (2013), pp. 791-792 に記載され、これらはいずれも参照をもって本願明細書に組み込まれる。薬物/MFC 液体組成物の噴霧乾燥によって生成された粉末は、NCF 糖アルコールのようなさらなる糖アルコールおよび薬学的に許容される賦形剤と混合されてもよく、本発明による固体剤形にさらに加工されてもよい。噴霧乾燥工程によって生成される粉末は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩および MFC 賦形剤を含むマトリックスを含むと考えられる。MFC 賦形剤が少なくとも 1 つの CAF 糖アルコールを含む場合、CAF 糖アルコールは、完全にまたは実質的に部分的に、非晶形態の粉末またはマトリックス中に存在する。

10

【0088】

あるいは、NCF 糖アルコールおよび可溶化剤および抗酸化剤のようなさらなる医薬賦形剤を含むまたは含まない薬物/MFC 液体組成物は、本願明細書に参照をもって組み込まれる、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. (2013), pp. 956-957 に一般的に記載されているような従来の流動床造粒機を用いて噴霧乾燥され得る。この実施形態では、薬物/MFC 液体組成物が噴霧される流動床内の基質は、糖アルコール、前述の薬学的に許容される賦形剤の 1 つまたはそれらの組み合わせであってもよい。好ましい実施形態において、流動床中の基質は、固体剤形中に存在する NCF 糖アルコールの全部または一部を含む。薬物/MFC 液体組成物のこの噴霧乾燥によって生成された被覆された基質は、NCF 糖アルコールのようなさらなる糖アルコールおよび薬学的に許容される賦形剤と混合されてもよく、本発明による固体剤形にさらに加工されてもよい。基質の被覆物は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩および MFC 賦形剤を含むマトリックスを含むと考えられる。MFC 賦形剤が少なくとも 1 つの CAF 糖アルコールを含む場合、CAF 糖アルコールは、完全にまたは実質的に部分的に、非晶形態でマトリックス中に存在し得る。可溶化剤が液体組成物中に存在する場合、被覆物はまた、全体的にまたは部分的に、塩、コンジュゲート、複合体またはフィンゴリモドと可溶化剤との共沈殿物を含み得る。

20

【0089】

別の実施形態では、フィンゴリモドは、糖アルコール、可溶化剤および抗酸化剤のようなさらなる医薬賦形剤と共に適当な溶媒中に溶解、懸濁または分散され得、得られたフィンゴリモド溶液、懸濁液または分散液は、本願明細書に参照をもって組み込まれる、米国特許第 4, 371, 516 号および同第 4, 767, 789 号、ならびに Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. (2013), pp. 891-894 に記載されているような従来の凍結乾燥または凍結乾燥装置およびプロセスを用いて凍結乾燥され得る。この実施形態では、フィンゴリモド溶液、懸濁液または分散液を予め作られた金型に充填し、その後凍結乾燥して、本発明の固体剤形をその場で形成し、金型を密封して配送用に包装することができる。固体剤形がこの方法によってその場で調製される場合、CAF および/または NCF 糖アルコールなどの少なくとも 1 つの糖アルコールおよび結合剤のような任意のさらなる薬学的に許容される賦形剤が、凍結乾燥または凍結乾燥 (lyophilization) の前に、フィンゴリモド溶液、懸濁液、または分散液に含まれることが好ましい。CAF 糖アルコールがフィンゴリモド溶液、懸濁液または分散液に含まれる場合、その場で形成されて得られた固体剤形は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体および CAF 糖アルコールを含むマトリックスを含み、ここで、CAF 糖アルコールは完全にまたは実質的に部分的に非晶形態で存在する。さらなる実施形態では、凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物を NCF 糖アルコールおよび潤滑剤のようなさらなる薬学的に許容される賦形剤と一緒に押しつぶし (sized) および/または混合することによってさらに加工され、そして、さらに本発明に従って固体剤形に加工され得る。また、得られた混合物は、フィンゴリモドまたはその薬学的に許容

30

40

50

される塩、コンジュゲート、もしくは複合体およびCAF糖アルコールを含むマトリックスを含む凍結乾燥粒子を含有し、ここで、CAF糖アルコールは、完全または実質的に部分的に非晶形態で存在すると考えられる。また、フィンゴリモードおよび可溶化剤が液体組成物中に含まれる場合、フィンゴリモードおよび可溶化剤は、固体マトリックス中に、全体または一部に、フィンゴリモードの塩、コンジュゲート、または複合体および可溶化剤として存在すると考えられる。

【0090】

さらなる実施形態では、フィンゴリモードは、CAF糖アルコール、NCF糖アルコール、可溶化剤および抗酸化剤のようなさらなる医薬賦形剤の有無にかかわらず、適切な溶媒に溶解、懸濁または分散してもよく、得られたフィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液を、本願明細書に参照をもって組み込まれる米国特許第5,298,261号に記載されているような装置および方法を用いて真空乾燥させることができる。この実施形態では、凍結法と同様に、フィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液を予め作られた金型に充填し、その後真空乾燥して、本発明の固体剤形をその場で形成し、金型を密封して配送用に包装することができる。固体剤形がこの方法によってその場で調製される場合、糖アルコール、および結合剤のような任意のさらなる薬学的に許容される賦形剤が、フィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液中に存在すべきである。フィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液中にCAF糖アルコールも含有する実施形態で調製されたその場で形成された固体剤形は、フィンゴリモードまたはその薬学的に許容される塩およびCAF糖アルコールを含むマトリックスを生成し、ここで、CAF糖アルコールは、完全にまたは実質的に部分的に、非晶形態で存在すると考えられる。さらなる実施形態では、真空乾燥組成物は、真空乾燥組成物をNCF糖アルコールおよび潤滑剤のようなさらなる薬学的に許容される賦形剤と一緒に押しつし(s e i z e d)および/または混合することによってさらの加工し、そしてさらに本発明に従って固体剤形に加工され得る。また、得られた混合物は、フィンゴリモードまたはその薬学的に許容される塩およびCAF糖アルコールを含むマトリックスを含む真空乾燥粒子を含有し、ここで、CAF糖アルコールは、完全または実質的に部分的に非晶形態で存在すると考えられる。また、フィンゴリモードおよび可溶化剤が液体組成物中に含まれる場合、フィンゴリモードおよび可溶化剤は、固体マトリックス中に、全体または一部に、フィンゴリモードの塩、コンジュゲート、または複合体および可溶化剤として存在し得ると考えられる。

【0091】

本発明の特定の実施形態では、上記の実施形態の乾燥工程から得られたフィンゴリモードマトリックスは、さらなる薬学的に許容される賦形剤と組み合わせられ、患者への投与のための錠剤、顆粒またはペレットに形成され得る。

【0092】

シクロデキストリンが本発明で使用される場合、これは、フィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液が基質上に適用される前に、上記のフィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液に組み込まれるべきである。シクロデキストリンおよびフィンゴリモードが、MFC、結合剤または抗酸化剤などの任意のさらなる所望の賦形剤とともに溶液、懸濁液または分散液に添加される順序は重要ではないが、シクロデキストリンを含むフィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液は、フィンゴリモードをシクロデキストリンと複合体化させるのに十分な時間攪拌されるべきである。

【0093】

陰イオン性界面活性剤が本発明で使用される場合、これは、フィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液を基質上に適用する前に、上記のフィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液に組み込むべきである。陰イオン性界面活性剤およびフィンゴリモードが、MFC、結合剤または抗酸化剤などの任意のさらなる所望の賦形剤とともに溶液、懸濁液または分散液に添加される順序は重要ではないが、陰イオン性界面活性剤を含むフィンゴリモード溶液、懸濁液または分散液は、陰イオン性界面活性剤との反応が望まれる場合には、フィンゴリモードを陰イオン性界面活性剤と反応させるのに十分な時間攪拌されるべきである。

【0094】

本発明の固体剤形は、フィンゴリモドを、少なくとも1つの糖アルコールおよび少なくとも1つのさらなる医薬賦形剤、例えば潤滑剤および場合により抗酸化剤と乾燥ブレンドし、当該乾燥ブレンドを錠剤に直接圧縮することによっても調製され得る。あるいは、フィンゴリモドは、少なくとも1つの糖アルコールおよび少なくとも1つのさらなる医薬賦形剤と乾燥ブレンドされ、ローラー圧縮機または錠剤金型を使用して圧縮され得る。得られた圧縮材料をミルまたは粉碎して、最終剤形、すなわち錠剤、ペレットまたは顆粒に成形する前に、潤滑剤とブレンドするなど、さらに処理され得るフィンゴリモド凝集体を作製する。

【0095】

最終的な錠剤、顆粒またはペレットが調製されると、それは、本願明細書に参照をもって組み込まれる米国特許第6,465,009号に記載されているように加湿工程および乾燥工程にかけられ得る。より具体的には、迅速に崩壊し、且つ比較的大きな強度（硬度の増加）を有する錠剤、顆粒またはペレットを提供するために、本発明のこの実施形態の方法は、加湿工程および乾燥工程を含む2工程処理を提供する。両方の処理は、温度と湿度の両方を正確に制御できる単一の環境チャンパー内で行われ得る。これらの工程を実行するための多くの手段が利用可能であり、本発明は特定のいかなる装置の使用によっても制限されない。

【0096】

加湿工程の処理条件は、乾燥工程よりも低温かつ高湿度（相対湿度がより高い）に設定する必要がある。所望の最終製品特性は、個々の製剤に依存する処理条件の慣例的な試験および最適化によって達成し得る。

【0097】

加湿工程では、水が錠剤、顆粒またはペレットに吸収される。この吸収は、MFCとしても機能し得る水溶性ポリマー結合剤が、錠剤、顆粒またはペレット中に存在する場合に増強される。なぜなら、結合剤は、ならびに錠剤、顆粒またはペレットと同様に、水の吸収時に膨潤し、製剤の他の成分のより完全な湿潤（水和）および湿潤剤（水）の錠剤内部へのより深い浸透を可能にする。乾燥工程では、水を錠剤、顆粒またはペレットから除去する。乾燥工程におけるこの水の損失は、より硬い錠剤をもたらす。他は、乾燥前の短い加湿工程（10秒～30分）が、（圧縮工程における力の量によって決定される）比較的柔らかい内部および比較的硬い外側（外部）の表面層を有する錠剤をもたらすことを示した。その結果、さらなる包装、出荷および取り扱いをするのに十分な硬度を有していても、口腔内に置かれたときにも迅速に崩壊することができる錠剤が得られる。

【0098】

異なる実施形態では、加湿工程における相対湿度（RH）は約50%～100%、好ましくは約60%～約85%、最も好ましくは約65%～約80%であり；加湿工程は約5分～約12時間、好ましくは約15分～約6時間、最も好ましくは約30分～約3時間続き；加湿工程が行われる温度は、約20～約50、好ましくは約25～約45であり得る。

【0099】

異なる乾燥条件を使用して、剤形が乾燥した後に測定される所望の剤形硬度を達成することができる。この乾燥工程は、典型的には、オープン中で、30～75の温度で行われる。温度は錠剤、顆粒またはペレット中の成分の融点より低いが室温より高く設定すべきである。乾燥時間は、剤形および乾燥条件に依存して変化し得る。一般に、カールフィッシャーのような標準的な薬学的測定によって決定されるように、5%未満、好ましくは4%未満、最も好ましくは3%未満の水分含量を有するまで、剤形は乾燥されるべきである。

【0100】

本発明に従って調製された固体剤形が錠剤、顆粒またはペレットである場合、それは約5ニュートン（N）～約350.0N、好ましくは約10N～約250N、最も好ましく

10

20

30

40

50

は約 15 N ~ 約 150 N の範囲の硬度を呈すべきである。

【0101】

本発明に従って調製された固体剤形が、錠剤、顆粒またはペレット、特に加湿および乾燥に供された固体剤形である場合、それは、2%未満、好ましくは1.5%未満、最も好ましくは1.0%未満の破碎性を呈すべきである。

【0102】

本発明の固体剤形の実施形態は、2.5分未満、好ましくは2.0分未満、最も好ましくは1.5分未満で患者の口腔内で溶解し得る。

【0103】

本発明の固体剤形の実施形態は、USP崩壊装置および方法を用いて試験した場合、2.5分未満、好ましくは2.0分未満、最も好ましくは1.5分未満で崩壊し得る。

10

【0104】

本発明の固体剤形は安定でなければならない。より具体的には、固体剤形が、密封ボトル、好ましくは高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤の有無にかかわらず）のような密封プラスチックボトルまたは密封アルミ箔ポーチ（乾燥剤の有無にかかわらず）に、約25で約60%の相対湿度で、少なくとも3ヶ月、好ましくは少なくとも6ヶ月、および最も好ましくは少なくとも1年ならびに/または約40で約75%の相対湿度で1ヶ月、2ヶ月、または3ヶ月の間保存される場合、本発明の固体剤形は、約2.0%以下の任意の個々のフィンゴリモド分解生成物、好ましくは約1.5%以下の任意の個々のフィンゴリモド分解生成物、および最も好ましくは約1.0%以下の任意の個々のフィンゴリモド分解生成物を含むだろう。

20

【0105】

本発明の固体剤形はまた、固体剤形が、密封ボトル、好ましくは高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤の有無にかかわらず）のような密封プラスチックボトルまたは密封アルミ箔ポーチ（乾燥剤の有無にかかわらず）に、約25で約60%の相対湿度で、少なくとも3ヶ月、好ましくは少なくとも6ヶ月、および最も好ましくは少なくとも1年ならびに/または約40で約約75%の相対湿度で1ヶ月、2ヶ月、または3ヶ月の間保存される場合、約2.5%以下、好ましくは約2.0%以下、および最も好ましくは1.5%以下の総量のフィンゴリモド分解生成物を含むべきである。

【0106】

本発明の固体経口剤形は、市販のGILENYA（登録商標）カプセル製品と生物学的に同等である薬物動態プロファイルを呈さなければならない。本明細書で使用される「生物学的同等物」は、米国食品医薬品局（「FDA」）の定義に従って使用される。FDAの生物学的同等性判定のより詳細な記述は、経口投与医薬品の業界バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性試験のFDAのガイダンス - General Considerations March 2003, and the FDA's Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence January 2001に見出され、これは本願明細書に参照をもって組み込まれる。FDAは、市販のGILENYA（登録商標）カプセル製品と生物学的同等性を確立するための2つの薬物動態学的研究を行うために、2011年8月にフィンゴリモドに関するガイドラインドラフトを提言する。第1の研究は、絶食条件下で健康な男性および非妊娠女性に1.5mgのフィンゴリモドおよび類似の1.5mg用量の試験生成物の合計用量の3つの0.5mgのGILENYA（登録商標）カプセルを投与する単一用量、2ウェイクロスオーバー試験である。第2の研究は、摂食（非絶食）条件下で投与を行うことを除いて、第1の研究と同様である。本発明の目的のために、GILENYA（登録商標）カプセル（1または複数）（参照製品）と比較した、本発明の固体経口剤形（試験製品）の C_{max} およびAUCの対数変換比が、90%信頼性区間を用いて80~125%以内を示すならば、本発明の固体経口剤形は、市販のGILENYA（登録商標）カプセル製品と生物学的に同等であると考えられる。 C_{max} およびAUCの対数変換比は、摂食条件、絶食条件、または

30

40

50

摂食条件および絶食条件の両方において、単一用量または複数用量の無作為化クロスオーバー試験から得られ得る。

【0107】

本発明の特定の実施形態では、絶食状態の健康な男性および非妊娠の女性の対象に本発明の剤形を単回用量投与した後、対象は、約8～約40時間、好ましくは約10～約35時間、最も好ましくは約12時間～約30時間の最大フィンゴリモド濃度までの時間 (T_{max})、約0.50 ng/ml/mg～約2.0 ng/ml/mg、好ましくは約0.55 ng/ml/mg～約1.50 ng/ml/mg、最も好ましくは約0.60 ng/ml/mg～約1.25 ng/ml/mgの用量調整された最大フィンゴリモド濃度 ($C_{max}/\text{用量}$)、および約100 ng·hr/ml/mg～約300 ng·hr/ml/mg、好ましくは約125 ng·hr/ml/mg～約275 ng·hr/ml/mg、最も好ましくは約150 ng·hr/ml/mg～約250 ng·hr/ml/mgの用量調整された血漿濃度曲線下面積 ($AUC_0 - /\text{用量}$) を呈しなければならない。

10

【0108】

本発明の別の実施形態は、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモド塩、コンジュゲートまたは複合体であり、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモド塩、コンジュゲートまたは複合体を含有する固体剤形である。フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、コンジュゲートまたは複合体は、水、有機溶媒（例えば、 $C_1 - C_6$ 分枝もしくは直鎖アルコール、エーテル、エステルまたはケトン）またはこれらの組み合わせのような適切な溶媒にフィンゴリモドHClのようなフィンゴリモド塩を溶解し、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはこれらの混合物をフィンゴリモド溶液に添加し、ならびに得られた反応生成物塊を混合することにより形成され得る。あるいは、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはこれらの組み合わせを、適切な溶媒に溶解させ、加えられたフィンゴリモドHClを陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはこれらの混合溶液に添加し、ならびに得られた反応生成物塊を混合し得る。フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、コンジュゲートまたは複合体はまた、適切な溶媒にフィンゴリモドHClを溶解させ、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはこれらの混合物を適切な溶媒に溶解させ、フィンゴリモド溶液と陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはこれらの混合物の溶液とを合わせて、得られた反応生成物を混合することにより形成され得る。溶媒は、例えばエバポレーションまたは濾過などの従来の技術で得られた反応生成物から除去され、フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、もしくはその塩の混合物、コンジュゲートまたは複合体を単離する。単離された、フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、もしくはそれらの混合物、塩、コンジュゲートまたは複合体は、本発明の固体剤形において使用され得る。単離された、フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、もしくはそれらの混合物、塩、コンジュゲートまたは複合体は、糖アルコールを含有しない固体剤形において使用され得る。

20

30

40

【0109】

50

反応生成物における陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）対フィンゴリモドのモル比は、反応生成物に存在するフィンゴリモドの1モル当たり、約0.5モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）～約3モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）の範囲であり、好ましくは反応生成物に存在するフィンゴリモドの1モル当たり、約0.75モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）～約2モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）の範囲であり、および最も好ましくは反応生成物に存在するフィンゴリモドの1モル当たり、約0.85モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）～約1.5モルの陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物（1または複数）の範囲であるべきである。好ましい実施形態では、反応生成物に用いられる陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、もしくはその混合物は、陰イオン性硫酸塩または陰イオン性亜硫酸塩化合物、例えばメタ重硫酸ナトリウム、または陰イオン性有機硫酸塩または陰イオン性有機亜硫酸塩化合物、例えば陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸硫酸塩または陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール硫酸塩またはそれらの組合せである。用いられ得る陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩化合物の例は、限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、またはテトラデシル硫酸ナトリウムである。

【0110】

フィンゴリモド/陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩、コンジュゲートまたは複合体はまた、本発明の剤形の製造の間にまたは一部として形成され得る。

【0111】

本発明の一実施形態では、

(a) 0.1m ~ 1.0mgのフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、および、

(b) 少なくとも1つの糖アルコール、

を含む口腔内崩壊錠剤が提供され、

前記錠剤は、2%未満の破碎性を呈し、USP崩壊装置を用いて試験した場合、2.5分未満で崩壊する。

【0112】

本発明の一実施形態では、

(a) 0.1m ~ 1.0mgのフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、および、

(b) 少なくとも1つの糖アルコール、

(c) 可溶化剤、

を含む安定した口腔内崩壊錠剤が提供され、

前記錠剤は、2%未満の破碎性を呈し、USP崩壊装置を用いて試験した場合、2.5分未満で崩壊し、かつ前記錠剤は、約40%、約75%の相対湿度で1ヶ月間、固体医薬剤形が密封ボトルまたはアルミニウム箔ポーチに保存されている場合、約2.0%以下のいずれかの個々のフィンゴリモド分解生成物および約2.5%以下の総量のフィンゴリモド分解生成物を含有する。

【0113】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態では、

(a) 0.5 mのフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、および、

(b) 少なくとも1つの糖アルコール、

(c) 可溶化剤、

を含む、0.5 mgのGILENYA（登録商標）カプセルと生物学的に同等である安定した口腔内崩壊錠剤が提供され、

前記錠剤は、2%未満の破碎性を呈し、USP崩壊装置を用いて試験した場合、2.5分未満で崩壊し、

固体医薬剤形を約40%、約75%の相対湿度で密封ボトルまたはアルミニウム箔ポーチ中に1ヶ月間保存する場合、前記錠剤は、約2.0%以下の任意の個々のフィンゴリモド分解生成物および約2.5%以下の総量のフィンゴリモド分解生成物を含有し、前記錠剤対前記GILENYA（登録商標）カプセルの対数変換された C_{max} および AUC_{0-4} の割合は、90%信頼区間を用いて80-125%以内である。

【0114】

本発明の一実施形態では、

(a) 0.5 mのフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、および、

(b) 少なくとも1つの糖アルコール、

(c) 可溶化剤、

を含む、0.5 mgのGILENYA（登録商標）カプセルと生物学的に同等である安定した口腔内崩壊錠剤が提供され、

前記錠剤は、2%未満の破碎性を呈し、USP崩壊装置を用いて試験した場合、2.5分未満で崩壊し、

約40%、約75%の相対湿度で1ヶ月間、固体医薬剤形が密封ボトルまたはアルミニウム箔ポーチに保存された場合、前記錠剤は、約2.0%以下のいずれかの個々のフィンゴリモド分解生成物および約2.5%以下の総量のフィンゴリモド分解生成物を含有し、

絶食条件下での固体医薬剤形の単回用量投与後、最大のフィンゴリモド濃度（ T_{max} ）までの時間は約8~約40時間であり、用量調整された最大のフィンゴリモド濃度（ $C_{max}/用量$ ）は約0.50~約2.0 ng/ml/mgであり、用量調整された血漿濃度曲線下面積（ $AUC_{0-4}/用量$ ）は約100~約300 ng·hr/ml/mgである。

【0115】

特に好ましい実施形態として、本発明は、錠剤の総重量に基づき、

(a) 0.1~1.0重量%のフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、好ましくはフィンゴリモドHCl、

(b) 0.1~2.0重量%の界面活性剤、好ましくはイオン性界面活性剤、より好ましくはラウリル硫酸ナトリウム、

(c) 70~95重量%のNCF糖アルコール、好ましくはマンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、より好ましくはマンニトール、

(d) 1~10重量%のCAF糖アルコール、好ましくはマルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルトおよびこれらの組み合わせからなる群から選択され、より好ましくはラクチトール、

(e) 0.5~5重量%の結合剤、好ましくはポビドン、より好ましくはポビドンK30、ならびに、

(f) 0.1~3重量%の潤滑剤、好ましくはステアリルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウム、より好ましくはステアリン酸マグネシウム、

を含む、口腔内崩壊錠剤を提供する。

【0116】

10

20

30

40

50

特に好ましい実施形態として、本発明は、錠剤の総重量に基づき、

(a) 0.1 ~ 1.0 重量%のフィンゴモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体、好ましくはフィンゴモドHCl、

(b) 1.0 ~ 10.0 重量%の可溶化剤、好ましくはシクロデキストリンまたはその誘導体、より好ましくはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、

(c) 60 ~ 95 重量%のNCF糖アルコール、好ましくはマンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、より好ましくはマンニトール、

(d) 1 ~ 10 重量%のCAF糖アルコール、好ましくはマルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルトおよびこれらの組み合わせからなる群から選択され、より好ましくはラクチトール、

(e) 0.5 ~ 5 重量%の結合剤、好ましくはポビドン、より好ましくはポビドンK30、ならびに、

(f) 0.1 ~ 3 重量%の潤滑剤、好ましくはステアリルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウム、より好ましくはステアリン酸マグネシウム、

を含む、口腔内崩壊錠剤を提供する。

【0117】

本発明によれば、本明細書に記載の組成物または錠剤の形態の有効量のフィンゴリモドまたは任意のその薬学的に許容される形態を投与することを含む、多発性硬化症の治療を必要とする患者における多発性硬化症の治療方法も提供される。

【0118】

本発明によれば、多発性硬化症の治療における使用のための本明細書に記載の組成物または錠剤も提供される。

【0119】

本発明によれば、多発性硬化症の治療のための薬の製造のための本明細書に記載の組成物または錠剤の使用も提供される。

【0120】

本発明によれば、本明細書に記載の組成物または錠剤を含む多発性硬化症の治療のための薬も提供される。

【0121】

本明細書における多発性硬化症(MS)という用語はまた、MSのサブタイプ、例えば、再発寛解型MS(RRMS)、一次進行型MS(PPMS)および進行性再発型MS(PRMS)をサブタイプとして含む慢性進行型MS(CPMS)、ならびに二次進行型MS(SPMS)を包含する。

【0122】

他に定義されない限り、本明細書で言及される試験方法は、参照により本明細書に組み込まれる米国薬局方(USP)38(2015)の一般的な章に従って実施される。

【0123】

硬度試験は、n=4でUSP 38 General Chapter <1217>に記載された方法および装置を用いて行われる。

【0124】

崩壊試験は、n=3でUSP 38 General Chapter <701>バスケットラックアセンブリに記載された方法および装置を用いて行われる。

【0125】

破砕性試験は、USP General Chapter <1216>に記載された方法および装置を用いて、約1グラムの錠剤を用いて行われる。

【実施例】

【0126】

(好ましい実施形態の説明)

以下は、単なる例示であり、決して限定することを意図したものではない。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

実施例 1

迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤は、ラクチトールの水溶液にフィンゴリモドを溶解することによって調製することができる。溶液をマンニトールに噴霧し、次いで乾燥させる。得られた生成物を篩分けし、錠剤に圧縮する前に他の賦形剤とブレンドする。錠剤は以下の組成物を有する。

【表 1】

フィンゴリモド HCl	0.56 mg*
ラクチトール	20 mg
マンニトール	177.44 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

*0.5mg フィンゴリモドに相当

10

【 0 1 2 8 】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 85%、25 ~ 30 で約 6 時間暴露する。加湿後、錠剤を約 40 ~ 45、相対湿度 30% で約 6 時間乾燥させる。

20

【 0 1 2 9 】

実施例 2

迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤は、ラクチトールおよびマンニトールの水溶液にフィンゴリモドを溶解することによって調製することができる。この溶液を噴霧乾燥して固体粉末を得る。得られた生成物を潤滑剤と混合し、錠剤に圧縮する。錠剤は以下の組成物を有する。

【表 2】

フィンゴリモド HCl	0.56 mg*
ラクチトール	20 mg
マンニトール	177.44 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

*0.5mg フィンゴリモドに相当

30

40

【 0 1 3 0 】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 85%、25 ~ 30 で約 6 時間暴露する。加湿後、錠剤を約 40 ~ 45、相対湿度 30% で約 6 時間乾燥させる。

【 0 1 3 1 】

加湿乾燥した錠剤は、USP 崩壊装置中に置かれた場合、2.5 キロポンド超の硬度、2% 未満の破碎性を呈し、60 秒未満で崩壊するはずである。

【 0 1 3 2 】

実施例 3

迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤は、ゼラチン、ラクチトールおよびマンニトールの

50

水溶液を凍結乾燥することによって調製することができる。溶液を熱成形されたプリスタートレイに移し、凍結乾燥して錠剤を形成する。錠剤は以下の組成物を有する。

【表 3】

フィンゴリモード HCl	0.1-5%
ラクチトール	5-25%
マンニトール	50-95%
ゼラチン	0.5-5%
可溶化剤	0-10%

10

【0133】

プリスタートレイは、-45 の棚温度で凍結乾燥される。次いで、得られた生成物を 50 ~ 55 の棚温度で 4 時間加熱乾燥させる。

【0134】

実施例 4

迅速に崩壊するフィンゴリモード錠剤は、錠剤が以下の組成を有する実施例 1 に記載の方法によって調製することができる。

20

【表 4】

フィンゴリモード HCl	0.1-5%
MFC 賦形剤	2.5-25%
NCF 糖アルコール	50-95%
結合剤	0-5%
潤滑剤	0-2.5%
香味剤	0-2%
充填剤	0-20%
可溶化剤	0-10%

30

【0135】

実施例 5

迅速に崩壊するフィンゴリモード錠剤は、錠剤が以下の組成を有する実施例 2 に記載の方法によって調製することができる。

40

【表 5】

フィンゴリモド HCl	0.1-5%
MFC 賦形剤	2.5-25%
NCF 糖アルコール	50-95%
結合剤	0-5%
潤滑剤	0-2.5%
香味剤	0-2%
充填剤	0-20%
可溶化剤	0-10%

10

【 0 1 3 6 】

実施例 6

迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤は、錠剤が以下の組成を有する実施例 3 に記載の方法によって調製することができる。

20

【表 6】

フィンゴリモド HCl	0.1-5%
MFC 賦形剤	2.5-25%
NCF 糖アルコール	50-95%
結合剤	0.1-10%
香味剤	0-2%
充填剤	0-20%
可溶化剤	0-10%

30

【 0 1 3 7 】

実施例 7

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

40

【表 7】

	7A Mg/錠剤 [% (w/w)]	7B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	188.3 (92.55)	188.3 (92.55)
フィンゴリモド HCl	0.6 (0.28)	0.6 (0.28)
ラウリル硫酸ナトリウム	0.6 (0.28)	0.6 (0.28)
ラクチトール	6.0 (2.94)	6.0 (2.94)
ポビドン K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.96)
ステアシルフマル酸 ナトリウム	4.1 (2.0)	
ステアリン酸マグネシウム		0.602 (0.3)
合計	203.5 (100)	200.1 (100)

10

20

【0138】

上記錠剤は、ラウリル硫酸ナトリウムを水に溶解することによって調製した。その後、フィンゴリモド HCl、ポビドンおよびラクチトールを攪拌しながら添加して顆粒化溶液を作製した。

【0139】

マンニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm 丸錠剤に圧縮した。

30

【0140】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 75%、30 で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【0141】

実施例 8

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【表 8】

	8A Mg/錠剤 [% (w/w)]	8B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	184.43 (90.38)	184.43 (91.94)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.27)	0.56* (0.28)
ヒドロキシプロピル- β-シクロデキストリン	5.0 (2.45)	5.0 (2.49)
ラクチトール	6.0 (2.94)	6.0 (2.99)
ポビドン K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.99)
ステアシルフマル酸 ナトリウム	4.08 (2.0)	
ステアリン酸マグネシ ウム		0.60 (0.3)
合計	204.07 (100)	200.59 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

【0142】

上記錠剤は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解することによって調製した。その後、フィンゴリモド HCl、ポビドンおよびラクチトールを攪拌しながら添加して顆粒化溶液を作製した。

【0143】

マンニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm 丸錠剤に圧縮した。

【0144】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 75%、30℃ で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30℃、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【0145】

実施例 9

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

10

20

30

40

【表 9】

	9A Mg/錠剤 [% (w/w)]	9B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	188.84 (94.01)	188.91 (95.63)
フィンゴリモド HCl	0.56 (0.28)	0.56 (0.28)
ヒドロキシプロピル セルロース E5LV	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
ラクチトール	4.14 (2.06)	4.14 (2.10)
ポビドン K30	2.76 (1.37)	2.76 (1.40)
ステアシルフマル酸 ナトリウム	4.02 (2.0)	
ステアリン酸マグネ シウム		0.60 (0.31)
合計	200.89 (100)	197.54 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

10

20

【0146】

上記錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースE5LVを水に溶解することによって調製した。その後、フィンゴリモドHCl、ポビドンおよびラクチトールを攪拌しながら添加して顆粒化溶液を作製した。

【0147】

マンニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9mm丸錠剤に圧縮した。

30

【0148】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度75%、30℃で約0.5時間暴露させた。加湿後、錠剤を約30℃、相対湿度30%で約2時間乾燥させた。

【0149】

実施例10

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【表 1 0】

	10A Mg/錠剤 [% (w/w)]	10B Mg/錠剤 [% (w/w)]	10C Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	185.7 (92.82)	185.7 (94.43)	189.9 (94.94)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
ラクチトール	5.88 (2.94)	5.88 (2.99)	5.37 (2.68)
ポビドン K30	3.92 (1.96)	3.92 (1.99)	3.58 (1.79)
ステアシルフマル酸 ナトリウム	4.00 (2.0)		
ステアリン酸マグ ネシウム		0.59 (0.3)	0.60 (0.3)
合計	200.06 (100)	196.65 (100)	200.01 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

10

【 0 1 5 0】

上記錠剤は、ラクチトールおよびポビドンを水に溶解することによって調製した。その後、フィンゴリモド HCl を攪拌しながら添加して顆粒化溶液を作製した。

【 0 1 5 1】

マンニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm 丸錠剤に圧縮した。

20

【 0 1 5 2】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 75%、30℃ で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30℃、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【 0 1 5 3】

錠剤を試験し、以下の特性を呈した。

【表 1 1】

	10A Mg/錠剤 [% (w/w)]	10B Mg/錠剤 [% (w/w)]	10C Mg/錠剤 [% (w/w)]
硬度	8.3 N	7.7 N	38.3 N
崩壊時間	21 秒	18 秒	19 秒
破砕性	5.05%	12.54%	0.0%

30

【 0 1 5 4】

硬度試験は、n = 4 で米国薬局方 38 (2015) (USP) General Chapter <1217> に記載の方法および装置を用いて行った。

40

【 0 1 5 5】

崩壊試験は、n = 3 で USP 38 General Chapter <701> バスケットラックアセンブリに記載された方法および装置を用いて行った。

【 0 1 5 6】

破砕性試験は、USP 38 General Chapter <1216> に記載された方法および装置を用いて、約 1 グラムの錠剤を用いて行った。

【 0 1 5 7】

実施例 1 1

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【表 1 2】

	11A Mg/錠剤 [% (w/w)]	11B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	179.45 (87.93)	179.45 (89.45)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.27)	0.56* (0.28)
ヒドロキシプロピル -β-シクロデキス トリン	10.00 (4.90)	10.00 (4.99)
ラクチトール	6.0 (2.94)	6.0 (2.99)
ポビドン K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.99)
ステアシルフマル酸 ナトリウム	4.08 (2.0)	
ステアリン酸マグネ シウム		0.60 (0.3)
合計	204.09 (100)	200.61 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

【0158】

上記錠剤は、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンを水に溶解することによって調製した。その後、フィンゴリモド HCl、ポビドンおよびラクチトールを攪拌しながら添加して顆粒化溶液を作製した。

【0159】

マンニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm 丸錠剤に圧縮した。

【0160】

錠剤を湿度チャンパーに入れ、相対湿度 75%、30℃ で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30℃、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【0161】

錠剤を実施例 10 に概説した手順に従って試験し、以下の特性を呈した。

【表 1 3】

	11A Mg/錠剤 [% (w/w)]	11B Mg/錠剤 [% (w/w)]
硬度	67.1 N	69.0 N
崩壊時間	27 秒	19 秒
破碎性	0.85%	0.65%

【0162】

実施例 12

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

10

20

30

40

【表 1 4】

	12A Mg/錠剤 [% (w/w)]	12B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	186.12 (93.07)	186.12 (93.07)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
二亜硫酸ナトリウム (Sodium Metabisulfate)	0.56 (0.28)	0.56 (0.28)
ラクチトール	5.25 (2.62)	5.25 (2.62)
ポビドン K30	3.50 (1.75)	3.5 (1.75)
ステアрилフマル酸ナトリウム	4.00 (2.0)	
ステアリン酸マグネシウム		0.60 (0.3)
合計	200 (100)	197 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

10

【 0 1 6 3 】

上記錠剤は、マンニトール、フィンゴリモド HCl およびピロ亜硫酸ナトリウムを幾何学的技術を用いて乾燥ブレンドして、規則正しく配列した乾燥混合物 (ordered dry mixture) を形成することによって調製した。規則正しく配列した乾燥混合物をトップスプレー流動床造粒機に加え、ポビドンおよびラクチトールの水溶液と共に造粒した。得られた薬物顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアрилフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm 丸錠剤に圧縮した。

20

【 0 1 6 4 】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 75%、30 で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【 0 1 6 5 】

実施例 1 3

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

30

【表 1 5】

	13A Mg/錠剤 [% (w/w)]	13B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	186.57 (93.29)	189.9 (94.9)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10 (0.05)	0.10 (0.05)
ラクチトール	5.26 (2.63)	5.36 (2.68)
ポビドン K30	3.51 (1.75)	3.57 (1.79)
ステアрилフマル酸ナトリウム	4.00 (2.0)	
ステアリン酸マグネシウム		0.60 (0.3)
合計	200 (100)	200 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

40

【 0 1 6 6 】

上記錠剤は、マンニトール、フィンゴリモド HCl およびブチル化ヒドロキシトルエンを幾何学的技術を用いて乾燥ブレンドして、規則正しく配列した乾燥混合物を形成することによって調製した。規則正しく配列した乾燥混合物をトップスプレー流動床造粒機に加

50

え、ポビドンおよびラクチールの水溶液と共に造粒した。得られた薬物顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアシルフマル酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムのいずれかとブレンドし、9 mm丸錠剤に圧縮した。

【0167】

錠剤を湿度チャンパーに入れ、相対湿度75%、30℃で約0.5時間暴露させた。加湿後、錠剤を約30℃、相対湿度30%で約2時間乾燥させた。

【0168】

錠剤を実施例10に概説した手順に従って試験し、以下の特性を呈した。

【表16】

	13A Mg/錠剤 [% (w/w)]	13B Mg/錠剤 [% (w/w)]
硬度	45.4 N	40.7 N
崩壊時間	35 秒	15 秒
破砕性	1.65%	0.97%

10

【0169】

実施例14

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【表17】

	14A Mg/錠剤 [% (w/w)]	14B Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	186.6 (94.9)	189.9 (94.9)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10 (0.05)	0.10 (0.05)
二ナトリウム EDTA	0.05 (0.03)	0.05 (0.03)
ラクチール	5.26 (2.67)	5.26 (2.67)
ポビドン K30	3.51 (1.78)	3.51 (1.78)
ステアリン酸マグネシウム	0.60 (0.31)	0.60 (0.31)
合計	196.6 (100)	196.6 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

20

30

【0170】

錠剤14Aは、マンニトール、フィンゴリモドHCl、ブチル化ヒドロキシトルエンおよび二ナトリウムEDTAを幾何学的技術を用いて乾燥ブレンドして、規則正しく配列した乾燥混合物を形成することによって調製した。規則正しく配列した乾燥混合物をトップスプレー流動床造粒機に加え、ポビドンおよびラクチールの水溶液と共に造粒した。得られた薬物顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いでステアリン酸マグネシウムとブレンドし、9 mm丸錠剤に圧縮した。

40

【0171】

錠剤14Bは、マンニトール、フィンゴリモドHClおよびブチル化ヒドロキシトルエンを幾何学的技術を用いて乾燥ブレンドして、規則正しく配列した乾燥混合物を形成することによって調製した。規則正しく配列した乾燥混合物をトップスプレー流動床造粒機に加え、ポビドンおよびラクチールの水溶液と共に造粒した。得られた薬物顆粒を乾燥させ、サイズ決めをした。二ナトリウムEDTAを水に溶解し、ステアリン酸マグネシウムと混合してステアリン酸マグネシウム顆粒を形成させた。ステアリン酸マグネシウム顆粒を105℃で10分間乾燥し、冷却し、次いでブレンドし、乾燥し、サイズ決めした薬物顆粒を9 mm丸型錠剤に圧縮した。

50

【 0 1 7 2 】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度 75%、30 で約 0.5 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 30、相対湿度 30% で約 2 時間乾燥させた。

【 0 1 7 3 】

実施例 1 5

実施例 7 ~ 1 4 で調製した迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤をアルミホイルポーチに包装し、ヒートシールした。シールされたポーチは、60 および相対湿度 60% で保存された。1 4 日後、錠剤を有効な H P L C 方法を用いて試験し、不純物を以下のように報告した。

【 表 1 8 】

実施例	開始		7 日		14 日	
	最大単一不純物	全不純物	最大単一不純物	全不純物	最大単一不純物	全不純物
7A	ND	0.0%	0.13%	0.19%	0.10%	0.17%
7B	ND	0.0%	0.06%	0.18%	0.16%	0.39%
8A	0.07%	0.07%	0.25%	1.51%	0.42%	2.78%
8B	0.08%	0.08%	0.20%	1.64%	0.39%	3.0%
9A	ND	0.0%	2.00%	7.18%		
9B	ND	0.0%	0.67%	5.74%		
10A	0.19%	0.38%	0.73%	3.08%	0.84%	3.05%
10B	0.18%	0.36%	0.65%	11.45%	4.54%	24.52%
10C	ND	0.0%	0.31%	2.23%	0.81%	4.29%
11A	ND	0.0%	0.25%	1.02%	0.45%	2.43%
11B	ND	0.0%	0.17%	0.64%	0.25%	1.20%
12A	ND	0.0%	0.11%	0.27%	0.31%	1.24%
12B	ND	0.0%	0.11%	0.17%	0.11%	0.54%
13A	ND	0.0%	0.55%	1.28%	0.91%	2.75%
13B	ND	0.0%	0.21%	0.71%	0.49%	1.34%
14A	ND	0.0%	0.27%	0.89%	0.33%	1.01%
14B	ND	0.0%	0.22%	0.65%	0.35%	1.76%

【 0 1 7 4 】

実施例 1 6

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【 表 1 9 】

	Mg/錠剤 [% (w/w)]
マンニトール 160C	178.84 (89.42)
フィンゴリモド HCl	0.56* (0.28)
ヒドロキシプロピル -β-シクロデキス トリン	10.00 (5.00)
ラクチトール	6.0 (3.00)
ポビドン K30	4.0 (2.00)
ステアリン酸マグネ シウム	0.60 (0.30)
合計	200.0 (100)

*0.50 mg フィンゴリモドに相当

10

20

30

40

50

【 0 1 7 5 】

上記錠剤は、75 gのヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを300 gの純水に溶解することにより調製した。続いて、4.2 gのフィンゴリモドHCl、30 gのポビドンおよび45 gのラクチトールをシクロデキストリン水溶液に添加し、攪拌しながら顆粒化溶液を作製した。

【 0 1 7 6 】

1,341 gのマニトールをトップスプレー流動床造粒機に添加した。顆粒化溶液をマニトールに噴霧した。得られた薬物層状マニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをし、次いで5 gのステアリン酸マグネシウムとブレンドし、9 mm丸錠剤に圧縮した。

【 0 1 7 7 】

錠剤を湿度チャンバーに入れ、相対湿度75%、30℃で約0.5時間暴露させた。加湿後、錠剤を約30℃、相対湿度30%で約2時間乾燥させた。

10

【 0 1 7 8 】

加湿乾燥した錠剤を実施例10に概説した手順に従って試験し、以下の特性を呈した。

【表 2 0】

硬度	69.8 N
崩壊時間	20-26 秒
破砕性	0.38%

20

【 0 1 7 9 】

加湿乾燥した錠剤はまた、37℃で、0.2%ラウリル硫酸ナトリウムを含む500 mLの0.1 N HClにおいて75 rpmでUSPタイプII（パドル）を使用して試験したとき、以下の平均（n = 3）の*in vitro*溶解プロファイルを呈した。

【表 2 1】

時間 (分)	5	10	15	20	30
%	85	98	99	99	100

30

【 0 1 8 0 】

加湿乾燥した錠剤を、アルミニウムブリスターカードに包装し、60℃および相対湿度60%で保存した。14日後、錠剤をHPLC法を用いて試験し、不純物プロファイルを以下のように報告した。

【表 2 2】

IMP RRT	開始	7 日	14 日
0.92	ND	0.34	0.72
1.05	ND	0.18	0.39
1.07	ND	0.09	0.14
1.14	ND	<0.05	0.15
1.18	ND	0.47	0.94
1.35	ND	ND	0.09
1.50	ND	0.17	0.25
合計	ND	1.25	2.68

ND=検出されない

10

【0181】

アルミニウムプリスターカードに包装した加湿乾燥した錠剤を、40 および相対湿度75%で保存した。1ヶ月後、錠剤をHPLC法を用いて試験し、不純物プロファイルを以下のように報告した。

【表 2 3】

IMP RRT	開始	1 月
0.92	ND	0.07
1.140	ND	0.05
合計	ND	0.12

ND=検出されない

20

【0182】

実施例 17

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤を調製した。

【表 2 4 - 1】

	Mg/錠剤 (% w/w)
顆粒化 1	
顆粒化溶液 A	
純水	N/A*
フィンゴリモード HCl	0.56 (0.28)
ラウリル硫酸ナトリウム	0.56 (0.28)
ポビドン (Plasdone K29/32)	0.56 (0.28)
顆粒化溶液 B	
純水	N/A*
ラクチトール水和物	3.00 (1.50)
ポビドン(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)
マンニトール(Pearlitol 160C)	93.00 (46.50)
顆粒化 2	
顆粒化溶液 C	
純水	N/A*
ラクチトール水和物	3.00 (1.50)
ポビドン(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)

10

20

30

40

【表 2 4 - 2】

マンニトール(Pearlitol 160C)	94.70 (47.35)
ブレンド	
ステアリン酸マグネシウム	0.60 (0.30)

10

【 0 1 8 3 】

上記錠剤は以下の通りであった。

【 0 1 8 4 】

顆粒 1 は以下によって調製された：

- 8 . 4 g のフィンゴリモド H C l を 1 6 0 g の純水に溶解し、フィンゴリモド溶液を生成する；
- 混合しながら 1 6 0 g の純水に 7 . 8 g のポビドンに溶解し、8 . 4 g のラウリル硫酸ナトリウムを添加して結合剤溶液を生成する；
- 結合剤溶液をゆっくりとフィンゴリモド溶液にポンプで注入し、合わさった溶液をホモジナイズし、1 8 0 g の純水をさらに加える。別の容器に 0 . 6 g のポビドンを 6 0 g の純水に溶解し、得られたポビドン溶液をホモジナイズしたフィンゴリモド / 結合剤溶液に添加して顆粒化溶液 A を作る；
- 4 5 g のラクチトールおよび 3 0 g のポビドンを 2 9 9 g の純水に溶解して顆粒化溶液 B を作る；
- 1 , 3 9 5 g のマンニトールをトップ噴霧流動床造粒機に添加し、顆粒化溶液 A および次いで顆粒化溶液 B をマンニトールに噴霧した。得られた薬物層状マンニトール顆粒を乾燥させ、サイズ決めをした。

20

【 0 1 8 5 】

顆粒 2 は以下によって調製された：

- ラクチトール 4 5 g およびポビドン 3 0 g を純水 6 0 0 g に溶解して顆粒化溶液 C を作る；
- 1 , 4 2 1 g のマンニトールをトップ噴霧流動床造粒機に添加し、顆粒化溶液 C をマンニトールに噴霧した。得られた顆粒を乾燥させ、サイズ決めをした。

30

【 0 1 8 6 】

顆粒 1 および顆粒 2 を合わせ、9 g のステアリン酸マグネシウムとブレンドし、得られた混合物を 9 m m 丸型錠剤に圧縮した。

【 0 1 8 7 】

錠剤を湿度チャンパーに入れ、相対湿度 7 5 %、3 0 で約 1 時間暴露させた。加湿後、錠剤を約 3 0 、相対湿度 3 0 % で約 2 時間乾燥させた。

40

【 0 1 8 8 】

加湿乾燥した錠剤を実施例 1 0 に概説した手順に従って試験し、以下の特性を呈した。

【表 2 5】

硬度	58.0 N
崩壊時間	55-65 秒
破砕性	0.03%

50

【0189】

加湿乾燥した錠剤はまた、37 で、0.2%ラウリル硫酸ナトリウムを含む500 mLの0.1N HClにおいて75 rpmでUSPタイプII（パドル）を使用して試験したとき、以下の平均（n=3）のin vitro溶解プロファイルを呈した。

【表26】

時間 (分)	5	10	15	20	30
%	82	90	91	91	91

10

【0190】

加湿乾燥した錠剤を、アルミニウムブリスターカードに包装し、60 および相対湿度60%で保存した。14日後、錠剤をHPLC法を用いて試験し、不純物プロファイルを以下のように報告した。

【表27】

IMP RRT	開始	7日	14日
0.91	ND	0.09	0.15
合計	ND	0.09	0.15

ND=検出されない

20

【0191】

アルミニウムブリスターカードに包装した加湿乾燥した錠剤を、40 および相対湿度75%で保存した。1ヶ月後、錠剤を有効なHPLC法を用いて試験し、不純物プロファイルを以下のように報告した。

【表28】

IMP RRT	開始	1月
0.91	ND	ND
合計	ND	ND

ND=検出されない

30

【0192】

実施例18

実施例16および17の錠剤を、健康な成人男性および非妊娠の人ボランティア対象に、単一中心、単回用量、無作為化、3回処理、並行試験で投与した。24人の対象が試験を完了した。各対象は、絶食条件下で以下の処理を単回用量受けた。

40

【0193】

処理1（試験生成物1）：8人の対象に、実施例16の3つの錠剤を投与し、3つの錠剤のうちの最初の錠剤を対象の舌に置いた。対象は、最初の錠剤を30秒間口腔内に残し、次に50 mLの水を飲むように指示された。この手順を2番目および3番目の錠剤について順次繰り返して、3つの錠剤すべてを約2分以内に投与した。

【0194】

処理2（試験生成物2）：8人の対象に、実施例17の3つの錠剤を投与し、3つの錠剤のうちの最初の錠剤を対象の舌に置いた。対象は、最初の錠剤を30秒間口腔内に残し、次に50 mLの水を飲むように指示された。この手順を2番目および3番目の錠剤について順次繰り返して、3つの錠剤すべてを約2分以内に投与した。

50

【 0 1 9 5 】

処理 3 (参照生成物) : 8 人の対象に、市販の 0 . 5 m g の G I L E N Y A (登録商標) カプセル 3 つを水 2 0 0 m L と共に投与した。

【 0 1 9 6 】

8 m l の血液サンプルを投与前に採取し、4 m l の血液サンプルを投与後 2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36、48、60、72、96 および 120 時間後に E D T A 試験管を用いて採取し、L C / M S / M S 法によりフィンゴリモド濃度分析を行った。この研究の結果は以下のとおりである。

【 表 2 9 】

処理 1 (試験生成物 1- 実施例 16)

	AUC _{0-t} (ng* ^h /mL)	AUC _{0-∞} (ng* ^h /mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _{1/2} (h)	RSQ
主題							
103	152.6	360.5	1.734	36.00	203.85	132.19	0.8385
106	105.1	162.2	1.368	30.00	113.79	97.14	0.9957
111	140.3	409.2	1.567	48.00	273.44	184.15	0.6093
114	151.7	305.5	1.932	12.00	165.05	105.72	0.8683
116	128.4	235.2	1.432	16.00	150.07	98.29	0.9838
117	102.5	197.4	1.385	30.00	158.19	102.89	0.8533
123	96.6	148.4	1.209	30.00	112.17	65.68	0.9999
126	140.1	229.3	1.612	30.00	123.69	74.93	0.9995
平均	127.2	255.9	1.530	29.00	162.53	103.87	0.8935
SD	22.7	93.9	0.230	11.16	54.26	39.51	0.1348
CV(%)	17.9	36.7	15.1	38.5	33.4	38.0	15.1
中央値	134.2	232.2	1.500	30.00	154.13	100.59	0.9260

10

20

【 表 3 0 】

処理 2 (試験生成物 2- 実施例 17)

	AUC _{0-t} (ng* ^h /mL)	AUC _{0-∞} (ng* ^h /mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _{1/2} (h)	RSQ
主題							
104	116.0	254.6	1.304	36.00	191.49	126.83	0.9313
107	120.7	235.1	1.355	30.00	163.42	107.51	0.8293
110	128.4	242.4	1.633	12.00	157.42	105.58	0.9268
113	169.7	428.2	1.828	14.00	224.82	148.29	0.8844
118	106.3	331.5	1.076	30.00	281.42	184.04	0.7840
119	119.3	224.0	1.571	12.00	160.97	112.50	0.7897
121	82.7	170.5	0.973	30.00	177.95	118.02	0.9034
124	144.5	655.4	1.574	6.00	474.73	327.21	0.622
平均	123.5	317.7	1.414	21.25	229.03	153.75	0.8339
SD	25.7	157.4	0.291	11.36	107.71	74.83	0.1034
CV(%)	20.9	49.5	20.6	53.5	47.0	48.7	12.4
中央値	120.0	248.5	1.463	22.00	184.72	122.43	0.8568

30

40

【表 3 1】

処理 3 (参照生成物)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _{1/2} (h)	RSQ
主題							
101	141.0	284.7	1.714	30.00	174.66	118.98	0.9825
102	151.7	323.5	2.015	14.00	170.23	103.65	0.5470
105	127.5	433.1	1.495	36.00	335.49	229.44	0.8827
108	111.1	193.1	1.449	30.00	136.37	88.30	0.9102
112	133.9	223.4	1.628	12.00	128.51	80.96	0.9858
115	111.9	252.8	1.281	30.00	193.22	125.18	0.8816
120	101.7	222.7	1.513	20.00	192.44	130.05	0.9111
122	123.7	616.5	1.501	30.00	541.99	376.49	0.9633
平均	125.3	318.7	1.575	25.25	234.11	156.63	0.8830
SD	16.8	142.1	0.218	8.75	139.79	99.97	0.1421
CV(%)	13.4	44.6	13.9	34.6	59.7	63.8	16.1
中央値	125.6	268.8	1.507	30.00	183.55	122.08	0.9106

10

【表 3 2】

ログ変換比率(試験生成物 1: 参照)

	推定値	90% 信頼性区間		P-値
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	1.0078	87.41	116.19	0.925
Ln (AUC _{0-∞})	0.8143	58.41	113.53	0.295
Ln (C _{max})	0.9699	85.65	109.85	0.672
MRT	0.6942	29.54	109.30	0.198
T _{1/2}	0.6632	23.59	109.04	0.187
T _{max}	1.1485			0.564

20

30

【表 3 3】

ログ変換比率(試験生成物 2: 参照)

	推定値	90% 信頼性区間		P-値
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	0.9740	83.34	113.84	0.771
Ln (AUC _{0-∞})	0.9818	68.52	140.69	0.930
Ln (C _{max})	0.8876	75.75	104.01	0.207
MRT	0.9783	50.90	144.76	0.936
T _{1/2}	0.9816	48.52	147.79	0.949
T _{max}	0.8416			0.495

40

【0197】

実施例 1 9

実施例 1 6 および 1 7 の錠剤を、健康な成人男性および非妊娠の人ボランティア対象に、単一中心、単回用量、無作為化、3 回処理、並行試験で投与した。2 4 人の対象が登録

50

された。各対象は、摂食条件下で以下の処理を単回用量受けた。

【0198】

処理1（試験生成物1）：8人の対象に、実施例16の3つの錠剤を投与し、3つの錠剤のうちの最初の錠剤を対象の舌に置いた。対象は、最初の錠剤を30秒間口腔内に残し、次に50mLの水を飲むように指示された。この手順を2番目および3番目の錠剤について順次繰り返して、3つの錠剤すべてを約2分以内に投与した。

【0199】

処理2（試験生成物2）：7人の対象に、実施例17の3つの錠剤を投与し、3つの錠剤のうちの最初の錠剤を対象の舌に置いた。対象は、最初の錠剤を30秒間口腔内に残し、次に50mLの水を飲むように指示された。この手順を2番目および3番目の錠剤について順次繰り返して、3つの錠剤すべてを約2分以内に投与した。

【0200】

処理3（参照生成物）：9人の対象に、市販の0.5mgのGILENYA（登録商標）カプセル3つを水200mLと共に投与した。

【0201】

8mLの血液サンプルを投与前に採取し、4mLの血液サンプルを投与後2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36、48、60、72、96および120時間後にEDTA試験管を用いて採取し、LC/MS/MS法によりフィンゴリモド濃度分析を行った。この研究の結果は以下のとおりである。

【表34】

処理1(試験生成物1-実施例16)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
主題							
101	154.5	347.0	1.723	30.00	193.25	125.72	0.9549
106	125.5	223.8	1.494	30.00	147.97	102.01	0.9237
110	132.9	294.2	1.411	16.00	190.10	124.10	0.9690
112	140.5	234.2	1.889	30.00	129.35	85.09	0.9762
113	146.8	280.0	1.670	8.00	152.03	94.10	0.9533
115	88.7	148.0	1.075	30.00	117.72	60.75	0.8783
120	167.8	361.8	2.109	30.00	193.56	134.07	0.9746
121	121.0	297.0	1.410	30.00	202.63	125.46	0.7138
平均	134.7	273.2	1.598	25.50	165.83	106.41	0.9180
SD	24.1	69.7	0.321	8.60	32.99	25.42	0.0887
CV(%)	17.9	25.5	20.1	33.7	19.9	23.9	9.7
中央値	136.7	287.1	1.582	30.00	171.07	113.06	0.9541

10

20

30

【表 3 5】

処理 2 (試験生成物 2- 実施例 17)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
主題							
102	116.6	181.0	1.286	36.00	113.71	69.84	0.9665
107	129.9	546.8	1.428	30.00	438.42	302.52	0.9511
109	140.3	231.0	1.752	30.00	126.49	80.28	0.9709
117	92.5	186.2	1.161	30.00	170.44	113.38	0.9904
118	127.8	234.8	1.492	36.00	148.75	98.43	0.9191
122	132.6	270.1	1.630	30.00	175.54	117.78	0.9852
123	142.9	259.5	1.591	30.00	146.18	91.64	0.8481
平均	126.1	272.8	1.477	31.71	188.50	124.84	0.9473
SD	17.2	125.4	0.205	2.93	112.37	80.17	0.0498
CV(%)	13.6	46.0	13.8	9.2	59.6	64.2	5.3
中央値	129.9	234.8	1.492	30.00	148.75	98.43	0.9665

10

【表 3 6】

処理 3 (参照生成物)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
主題							
103	134.7	211.9	1.507	30.00	117.55	71.42	0.9509
104	191.5	373.1	2.042	36.00	158.49	98.70	0.9903
105	131.0	334.8	1.482	30.00	233.16	155.72	0.9996
108	158.1	226.7	1.735	36.00	100.25	47.35	1.0000
111	134.4	201.3	1.416	36.00	105.87	52.60	1.0000
114	141.2	235.2	1.503	72.00	128.11	76.30	1.0000
119	135.3	340.6	1.662	30.00	209.01	129.63	1.0000
124	105.4	152.9	1.463	30.00	102.91	58.11	0.9958
125	139.2	289.4	1.640	30.00	171.41	107.68	0.9388
平均	141.2	262.9	1.606	36.67	147.42	88.61	0.9862
SD	23.3	74.7	0.195	13.56	48.79	37.13	0.0238
CV(%)	16.5	28.4	12.1	37.0	33.1	41.9	2.4
中央値	135.3	235.2	1.507	30.00	128.11	76.30	0.9996

20

30

40

【表 3 7】

ログ変換比率(試験生成物 1: 参照)

	推定値	90% 信頼性区間		P-値
		下限	上限	
Ln (AUC ₀₋₄)	0.9501	81.74	110.44	0.560
Ln (AUC _{0-∞})	1.0438	81.47	133.73	0.766
Ln (C _{max})	0.9828	85.42	113.08	0.831
MRT	1.1249561	88.13	136.84	0.383
T _{1/2}	1.2008	89.13	151.04	0.273
T _{max}	0.6955			0.049

10

【表 3 8】

ログ変換比率(試験生成物 2: 参照)

	推定値	90% 信頼性区間		P-値
		下限	上限	
Ln (AUC ₀₋₄)	0.8954	78.05	102.72	0.178
Ln (AUC _{0-∞})	1.0069	75.24	134.75	0.968
Ln (C _{max})	0.9177	81.97	102.74	0.202
MRT	1.2787	78.33	177.41	0.339
T _{1/2}	1.4088	81.28	200.48	0.247
T _{max}	0.8649			0.560

20

【0202】

断食および摂食試験の患者の約24%は、実施例16の錠剤を投与した場合にわずかな苦味を報告したが、実施例17の錠剤を投与した場合、試験の患者の100%は苦味を報告しなかった。

【0203】

実施例20

以下の組成を有する迅速に崩壊するフィンゴリモド錠剤は、実施例17に記載の方法によって調製することもできる。

30

【表 3 9 - 1】

	Mg/錠剤 (% w/w)	
顆粒化 1		
顆粒化溶液 A		
純水	N/A*	10
フィンゴリモド HCl	0.56 (0.28)	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.56 (0.28)	
ポビドン(Plasdone K29/32)	0.58 (0.29)	
顆粒化溶液 B		
純水	N/A*	20
ラクチトール一水和物	3.00 (1.50)	
ポビドン(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)	
マンニトール(Pearlitol 160C)	93.00 (46.50)	30
顆粒化 2		
顆粒化溶液 C		
純水	N/A*	
ラクチトール一水和物	3.00 (1.50)	40
ポビドン(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)	

【表 39 - 2】

マンニトール(Pearlitol 160C)	94.70 (47.35)
ブレンド	
ステアリン酸マグネシウム	0.60 (0.30)

10

【0204】

実施例 21

1.00 g のラウリル硫酸ナトリウムを 20 mL の水に溶解することにより、ラウリル硫酸ナトリウム溶液を調製した。1.00 g のフィンゴリモド HCl を 20 mL の水に溶解することにより、フィンゴリモド HCl 溶液を調製した。続いて、ラウリル硫酸ナトリウム溶液をフィンゴリモド HCl 溶液にゆっくり加え、得られた溶液を 30 分間攪拌した。白色分散体 / 沈殿物が形成されたことが観察された。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄して白色固体を単離した。白色固体を 35 ~ 38 の真空オープン中で 5 時間乾燥させた。

20

【0205】

白色固体の融点は 124 - 126 であった。

【0206】

異なる媒体中の白色固体の溶解度を HPLC 法によって試験し、結果を以下の表に要約した。

【表 40】

媒体	溶解度
水	0.82 µg/mL
0.1N HCl	1.75 µg/mL
pH 4.5 50mM アセテート緩 衝溶液	1.97 µg/mL
pH 6.8 50mM ホスフェート 緩衝溶液	1.11 µg/mL

30

40

【0207】

本明細書に例示的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていない要素または複数の要素、制限または複数の制限がない場合に、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細書の各例において、「含む」、「から本質的になる」および「からなる」のいずれかの用語は、他の 2 つの用語のいずれかと置き換えることができる。使用され

50

た用語および表現は、限定ではなく説明の用語として使用され、示され説明された特徴またはその一部の均等物を排除するような用語および表現の使用には意図されていないが、特許請求の範囲に記載された発明の範囲内で種々の変更が可能であることを理解されたい。したがって、本発明は、好ましい実施形態および任意の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示された概念の変更および変形が当業者によって採用されてもよく、そのような変更および変形は添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内であると考えられる。

【0208】

(付記)

(付記1)

a. フィンゴリモドまたは薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex)、

b. 結晶形態から非晶形態に容易に変換する糖アルコール、または、薬学的に許容される賦形剤であって、当該賦形剤を開放容器に入れ30、75%の相対湿度で5時間保存した場合、当該賦形剤の全乾燥重量に基づいて少なくとも10重量%の水を吸収する賦形剤、である水分促進化合物、

c. 結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、ならびに、

d. 任意に、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、

を含む固体医薬剤形であって、

当該固体剤形は、2.5分未満で患者の口腔内で溶解する、

固体医薬剤形。

【0209】

(付記2)

USP崩壊装置を使用して試験すると2.5分未満で崩壊する、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0210】

(付記3)

前記水分促進化合物が、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルト、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される結晶形態から非晶形態へ容易に変換する糖アルコールを含む、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0211】

(付記4)

前記結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコールが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0212】

(付記5)

破碎性が2%未満である錠剤である、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0213】

(付記6)

フィンゴリモドが塩酸フィンゴリモドを含む、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0214】

(付記7)

フィンゴリモドが、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体を含む、付記1に記載の固体医薬剤形。

【0215】

10

20

30

40

50

(付記 8)

絶食条件下での当該固体医薬剤形の単回用量投与後、最大のフィンゴリモド濃度 (T_{max}) までの時間は約 8 ~ 約 40 時間であり、用量調整された最大のフィンゴリモド濃度 ($C_{max}/\text{用量}$) は約 0.50 ~ 約 2.0 ng/ml/mg であり、用量調整された血漿濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}/\text{用量}$) は約 100 ~ 約 300 ng·hr/ml/mg である、付記 1 に記載の固体医薬剤形。

【0216】

(付記 9)

固体医薬剤形を調製する方法であって、

i. フィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体 (complex)、

ii. 結晶形態から非晶形態に容易に変換する糖アルコール、または、薬学的に許容される賦形剤であって、当該賦形剤を開放容器に入れ 30、75% の相対湿度で 5 時間保存した場合、当該賦形剤の全乾燥重量に基づいて少なくとも 10 重量% の水を吸収する賦形剤、である水分促進化合物、

iii. 薬学的に許容される溶媒、

iv. 任意に、結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコール、ならびに、

v. 任意に、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH 調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、

を含む溶液または懸濁液を調製する工程 (a) と、

少なくともフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩、コンジュゲートもしくは複合体および前記水分促進化合物を含むマトリックスを得るために、前記工程 (a) で調製された前記溶液または懸濁液を乾燥させる工程 (b) と、

前記乾燥工程 (b) から前記固体剤形を直接調製する工程、または、糖アルコール、潤滑剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、可溶化剤、香味剤、ガス発生剤、pH 調整剤、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて前記乾燥工程 (b) から前記マトリックスを含む前記固体剤形を調製する工程 (c) と、

を含み、

前記固体剤形は、2.5 分未満で患者の口腔内で溶解する方法。

【0217】

(付記 10)

前記乾燥工程は噴霧乾燥である、付記 9 に記載の方法。

【0218】

(付記 11)

前記乾燥工程は流動床造粒機を用いて行われる、付記 9 に記載の方法。

【0219】

(付記 12)

前記乾燥工程は凍結乾燥である、付記 9 に記載の方法。

【0220】

(付記 13)

前記乾燥工程は真空乾燥である、付記 9 に記載の方法。

【0221】

(付記 14)

前記乾燥工程はオープン乾燥である、付記 9 に記載の方法。

【0222】

(付記 15)

USP 崩壊装置を使用して試験すると前記固体剤形は 2.5 分未満で崩壊する、付記 9

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【0223】

(付記16)

前記水分促進化合物が、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、イソマルト、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される結晶形態から非晶形態へ容易に変換する糖アルコールを含む、付記9に記載の方法。

【0224】

(付記17)

前記結晶形態から非晶形態に容易に変換しない糖アルコールが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、マルトース、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、付記9に記載の方法。

10

【0225】

(付記18)

前記固体剤形が2%未満の破砕性を有する錠剤である、付記9に記載の方法。

【0226】

(付記19)

前記錠剤が加湿およびその後の乾燥にさらに供される、付記18に記載の方法。

【0227】

(付記20)

フィンゴリモドが塩酸フィンゴリモドを含む、付記9に記載の方法。

20

【0228】

(付記21)

フィンゴリモドが、フィンゴリモドと陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成されたフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体を含む、付記9に記載の方法。

【0229】

(付記22)

0.1mg ~ 1.0mgのフィンゴリモド、その薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体と、少なくとも1つの糖アルコールとを含み、2%未満の破砕性を呈し、USP崩壊装置を使用して試験すると2.5分未満で崩壊する、口腔内崩壊錠剤。

30

【0230】

(付記23)

0.1mg ~ 1.0mgのフィンゴリモド、その薬学的に許容される塩、コンジュゲートまたは複合体と、少なくとも1つの糖アルコールとを含み、2%未満の破砕性を呈し、USP崩壊装置を使用して試験すると2.5分未満で崩壊し、錠剤を実質的に2つの同等の部分に分けるのを容易にするために前記錠剤の少なくとも1つの表面に分割線を入れられ(scoring)、分割点線を入れられ(indentation)、または分解され(demassing)、各部分がフィンゴリモドまたはその薬学的に許容される塩の全錠剤用量のほぼ半分を含有する、口腔内崩壊錠剤。

40

【0231】

(付記24)

フィンゴリモドと、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ カルボン酸、陰イオン性 $C_{10} - C_{30}$ アルコール、陰イオン性硫酸塩、陰イオン性亜硫酸塩またはそれらの混合物とを反応させることによって形成される、フィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体。

【0232】

(付記25)

フィンゴリモドを有機硫酸塩化合物と反応させることによって形成される、付記24に記載のフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体。

【0233】

50

(付記 26)

付記 24 に記載のフィンゴリモドの塩、コンジュゲートまたは複合体および少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤を含む、固体経口医薬剤形。

【0234】

(付記 27)

絶食条件下での当該固体医薬剤形の単回用量投与後、最大のフィンゴリモド濃度 (T_{max}) までの時間は約 8 ~ 約 40 時間であり、用量調整された最大のフィンゴリモド濃度 ($C_{max}/\text{用量}$) は約 0.50 ~ 約 2.0 ng/ml/mg であり、用量調整された血漿濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}/\text{用量}$) は約 100 ~ 約 300 ng·hr/ml/mg である、付記 26 に記載の固体経口医薬剤形。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2016/013938
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/137 (2006.01)</i> <i>A61K 47/26 (2006.01)</i> <i>A61K 47/00 (2006.01)</i> <i>A61K 9/20 (2006.01)</i> <i>A61P 25/00 (2006.01)</i> <i>A61P 37/02 (2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/13, 31/14, 47/00-47/44, 9/00-9/48, A61P 25/00, 37/00-37/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Esp@cenet, PAJ, DWPI, PCT Online, USPTO, EAPO, RUPAT, RUPAT OLD, PatSearch		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089341 A1 (NOVARTIS PHARMA GMBH et al.) 21.10.2004, abstract, p.9, 10, 12 - 16	1-21
X	WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG et al.) 16.04.2009, p.10, line 34 - p.11, lines 3, 31 - p.12, line 7, p.13, lines 6-26, p.14, p.17, lines 5-6	22, 23
X	US 2014/0371323 A1 (NOVARTIS AG) 18.12.2014, abstract, p.2, col.1, paragraph [0020], claims	24-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 22 April 2016 (22.04.2016)		Date of mailing of the international search report 19 May 2016 (19.05.2016)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer N. Luzina Telephone No. 495 531 65 15

フロントページの続き

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

(74)代理人 100147924

弁理士 美恵 英樹

(72)発明者 リウ ファンユ

アメリカ合衆国 95070 カリフォルニア州 サラトガ ライブオークレーン14770

Fターム(参考) 4C076 CC07 DD38 DD41 DD57 FF04 FF05 FF06 FF09 FF33 FF61

4C206 AA01 AA02 FA10 KA01 MA03 MA05 MA55 MA72 NA20 ZB08