

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-528014
(P2023-528014A)

(43)公表日 令和5年7月3日(2023.7.3)

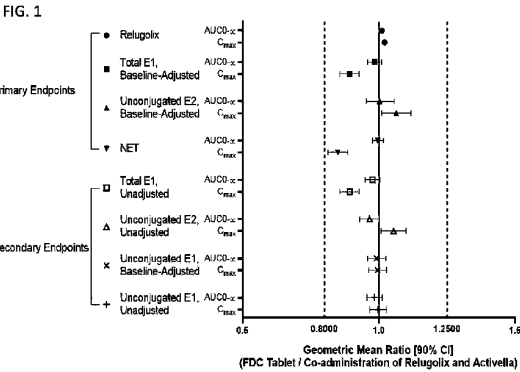
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/565	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/567 (2006.01)	A 6 1 K	31/567		
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全46頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-572798(P2022-572798)	(71)出願人	519112689	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和3年5月27日(2021.5.27)		ミオバント サイエンス ギーエムベー		
(85)翻訳文提出日	令和4年11月25日(2022.11.25)		ハー		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/064280		スイス国、4 0 5 1 パーゼル、アエツ		
(87)国際公開番号	WO2021/239917		シェングラーベン 2 7、フロア 2 2		
(87)国際公開日	令和3年12月2日(2021.12.2)	(74)代理人	100136629		
(31)優先権主張番号	63/032,469		弁理士 鎌田 光宣		
(32)優先日	令和2年5月29日(2020.5.29)	(74)代理人	100080791		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 高島 一		
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100125070		
			弁理士 土井 京子		
		(74)代理人	100121212		
			弁理士 田村 弥栄子		
		(74)代理人	100174296		
			弁理士 富麻 博文		

(54)【発明の名称】 ギナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストの組合せ固体経口製剤

(57)【要約】

本開示は、40mgのN-（4-（1-（2，6-ジフルオロベンジル）-5-（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロチエノ[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を有する組合せ固体経口製剤を含む。また、固体経口製剤を作製するおよび使用する方法も、提供される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 18% から 22% w/w の N - (4 - (1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - ピリダジニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - N ' - メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；

約 0.3% から 0.7% w/w のエストラジオール；

約 0.1% から 0.4% w/w の酢酸ノルエチンドロン；

約 24% から 28% w/w のマンニトール；

約 2% から 6% w/w の、デンプングリコール酸ナトリウム、α化デンプン、およびこれらの組合せからなる群から選択されるデンプン；

約 0.5% から 3% w/w のヒドロキシプロピルセルロース；

約 0.5% から 3% w/w のステアリン酸マグネシウム；

約 38% から 42% w/w のラクトース水和物；並びに

約 1% および 5% w/w のフィルムコーティング

を含む、組合せ固体経口製剤。

10

【請求項 2】

約 40 mg の N - (4 - (1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - ピリダジニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - N ' - メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；

約 1 mg のエストラジオール；

約 0.5 mg の酢酸ノルエチンドロン；

約 51 mg のマンニトール；

約 9 mg のデンプングリコール酸ナトリウム；

約 3 mg のヒドロキシプロピルセルロース；

約 2 mg のステアリン酸マグネシウム；

約 78 mg のラクトース水和物；および

約 7 mg のフィルムコーティング

を含む、請求項 1 の組合せ固体経口製剤。

20

30

【請求項 3】

デンプンがデンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

【請求項 4】

組合せ固体経口製剤が約 9 mg のデンプングリコール酸ナトリウムを含む、請求項 3 の組合せ固体経口製剤。

【請求項 5】

デンプンがα化デンプンである、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

【請求項 6】

デンプンがデンプングリコール酸ナトリウムおよびα化デンプンの組合せである、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

40

【請求項 7】

約 2% から 3% のデンプングリコール酸ナトリウムおよび約 2% から 3% のα化デンプンを含む、請求項 6 の固体経口製剤の組合せ。

【請求項 8】

前記組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在するレグルクス分解物の量が 0.5% w/w を超えない、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

【請求項 9】

前記組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在す

50

るエストラジオール分解物の量が 1.4 % w/w を超えない、請求項 1～8 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

【請求項 10】

前記組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6 ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が 1.4 % w/w を超えない、請求項 1～9 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか一項の組合せ固体経口製剤を調製する方法であって、前記方法が：

- a) 1 つまたは複数のサブバッチを含む第 1 の造粒物を調製すること（ここで、各サブバッチは、N-（4-（1-（2,6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第 1 の画分、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む）；
- b) エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第 2 の画分、およびラクトース水和物を含む第 2 の造粒物を調製すること；
- c) 該第 1 の造粒物および該第 2 の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムをブレンドして、最終ブレンドを形成すること；並びに
- d) 該最終ブレンドをフィルムコーティングでコーティングすること

を含む、方法。

【請求項 12】

- a) ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、N-（4-（1-（2,6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第 1 の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、サブバッチを製造し；1 つまたは複数のサブバッチをブレンドして、第 1 の造粒物を製造すること；
- b) エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース水和物の第 1 の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース水和物の第 2 の画分、およびデンプンの第 2 の画分とブレンドして、第 2 の造粒物を製造すること；
- c) 前記第 1 の造粒物を前記第 2 の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造し、ここで、該最終ブレンドを、圧縮すること；並びに
- d) 該最終ブレンドを水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、得られたコーティングされた最終ブレンドを乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成すること

を含む、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

第 2 の造粒物がマンニトールを含まない、請求項 11 または 12 のいずれかの方法。

【請求項 14】

第 1 の造粒物が 2 つのサブバッチを含む、請求項 10～13 のいずれかの方法。

【請求項 15】

N-（4-（1-（2,6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第 1 の画分を、400～500 cfm の入口空気流を有する流動床造粒機中で、75～80℃ の温度で流動化する、請求項 11～14 のいずれかの方法。

【請求項 16】

ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、250～350 g／分の速度および2.5～4.5バールの目標噴霧圧力で噴霧する、請求項12～15のいずれかの方法。

【請求項17】

最初のブレンドを、測定される排気温度が少なくとも37℃に達するまで乾燥し、3 mmスクリーンを備えたミルによって930±100 rpmのインペラー速度で製粉して、第1の造粒物を製造する、請求項12～16のいずれかの方法。

【請求項18】

ラクトース水和物の第1の画分を、750～1050 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、37～43℃の温度で流動化する、請求項12～17のいずれかの方法。

10

【請求項19】

エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、550～650 g／分の速度および5バールの目標噴霧圧力で噴霧する、請求項12～18のいずれかの方法。

【請求項20】

最初のラクトースブレンドを、測定される排気温度が少なくとも46℃に達するまで乾燥し、0.5 mmスクリーンを備えたミルによって2500±125 rpmのインペラー速度で製粉する、請求項12～19のいずれかの方法。

【請求項21】

最初のラクトースブレンドを、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分と、180±15回転でさらにブレンドする、請求項20の方法。

20

【請求項22】

第1の造粒物および第2の造粒物を、それぞれ約55% w／wおよび約45% w／wの比で、70～170回転でブレンドする、請求項11～21のいずれかの方法。

【請求項23】

第1のおよび第2の造粒物のブレンドを、ステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造する、請求項22の方法。

【請求項24】

請求項11～23のいずれか一項の方法によって製造される、組合せ固体経口製剤。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2020年5月29日付で出願された米国仮出願第63／032,469号の優先権を主張し、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本開示は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストおよび1つまたは複数のホルモン補充薬の組合せ固体経口製剤に関する。そのような製剤は、ホルモン感受性状態の非外科的治療を提供する一方で、骨ミネラル密度減少などの、通常GnRHアンタゴニストに関連する副作用を軽減または回避し得る。特に、本開示は、N-（4-（1-（2,6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素または対応する量のその薬学的に許容される塩、および1つまたは複数のホルモン補充薬の組合せ経口製剤に関する。特定の製剤においては、1つまたは複数のホルモン補充薬は、エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、または両方を含む。

40

【背景技術】

【0003】

背景

50

子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、多量の月経出血、または子宮筋腫、子宮内膜症、若しくは腺筋症に関連する疼痛などの、女性生殖器系のホルモン感受性疾患は、多くの女性にとっての生活の質に重大な影響を有し得る。これらの状態は、ホルモン感受性であるため、GnRHアゴニスト（GnRH受容体アゴニスト）またはGnRHアンタゴニスト（GnRH受容体アンタゴニスト）を使用して、エストロゲンまたはプロゲステロンなどの、1つまたは複数のホルモンを調節することを含む治療方法に関心がある。1つまたは複数の症状を緩和する一方でまた、ホルモン抑制の重篤な副作用を回避する、エストロゲンおよびプロゲステロンのバランスを達成することは、困難である。例えば、エストラジオールレベルが特定の閾値より下に落ちた場合、骨塩密度（BMD）減少が起こり得る。経時的な骨塩密度減少は、増加する骨折または骨粗しょう症などの重篤な悪影響に至り得る。同時のエストロゲン抑制なしにプロゲステロンを抑制することは、子宮内膜がんにとっての危険因子である、子宮内膜増殖症に至り得る。逆に、エストロゲンまたはプロゲステロンレベルが治療限界上限より上である場合、エストロゲンまたはプロゲステロン感受性の症状または障害が悪化し得る。これらのホルモン相互作用のバランスは、ホルモン応答性婦人科状態が同じレベルのエストロゲンまたはプロゲステロンに全て応答するわけではないため、状態自体の感受性によってさらに複雑である。

10

【0004】

本明細書においては化合物1とも呼ばれる、化合物N-（4-（1-（2，6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロチエノ[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩は、例えば、米国特許第7，300，935号、8，058，280号、および10，350，170号、並びに米国公開第2020-0000730号に記載されている。化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を使用する治療方法は、例えば、米国特許第8，735，401号、および第9，346，822号並びに米国公開第2019-0262346号に記載されている。

20

【発明の概要】

【0005】

要約

本開示は、化合物1とも呼ばれる、N-（4-（1-（2，6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロチエノ[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、またはその薬学的に許容される塩、および1つまたは複数のホルモン補充薬の、固定組合せ（固定用量処方、または組合せ固体経口製剤とも呼ばれる）の経口製剤を提供する。そのような薬剤の組合せの投与は、通常GnRHアンタゴニストに関連する有害な副作用を低下させ得る。ホルモン補充薬の例は、エストラジオール（E2）およびプロゲステン酢酸ノルエチンドロン（NETA）を含む。

30

【0006】

一つの態様においては、本明細書においては、約18%から22% w/wのN-（4-（1-（2，6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロチエノ[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；約0.3%から0.7% w/wのエストラジオール；約0.1%から0.4% w/wの酢酸ノルエチンドロン；約24%から28% w/wのマンニトール；約2%から6% w/wの、デンプングリコール酸ナトリウム、 α 化デンプン、およびこれらの組合せからなる群から選択されるデンプン；約0.5%から3% w/wのヒドロキシプロピルセルロース；約0.5%から3% w/wのステアリン酸マグネシウム；約38%から42% w/wのラクトース水和物；並びに約1%および5% w/wのフィルムコーティングを含む、組合せ固体経口製剤が、提供される。

40

【0007】

50

いくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤は、約 40 mg の N- (4- (1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -5- (ジメチルアミノ) メチル) -3- (6-メトキシ-3-ピリダジニル) -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；約 1 mg のエストラジオール；約 0.5 mg の酢酸ノルエチンドロン；約 51 mg のマンニトール；約 9 mg のデンプングリコール酸ナトリウム；約 3 mg のヒドロキシプロピルセルロース；約 2 mg のステアリン酸マグネシウム；約 78 mg のラクトース一水和物；および約 7 mg のフィルムコーティングを含む。

【0008】

いくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤は、デンプンを含み、ここで、該デンプンは、デンプングリコール酸ナトリウムである。他の変形においては、デンプンは、 α 化デンプンである。他の変形においては、デンプンは、デンプングリコール酸ナトリウムおよび α 化デンプンの組合せである。いくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤は、約 9 mg のデンプングリコール酸ナトリウムを含む。いくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤は、約 2% から 3% のデンプングリコール酸ナトリウムおよび約 2% から 3% の α 化デンプンを含む。

10

【0009】

組合せ固体経口製剤のいくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在するレルゴリクス分解物の量は、0.5% w/w を超えない。いくつかの変形においては、組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在するエストラジオール分解物の量は、1.4% w/w を超えない。特定の変形においては、組合せ固体経口製剤を 60℃ および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量は、1.4% w/w を超えない。

20

【0010】

一つの態様においては、組合せ固体経口製剤を調製する方法は、1つまたは複数のサブバッチを含む第1の造粒物を調製すること（ここで、各サブバッチは、N- (4- (1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -5- (ジメチルアミノ) メチル) -3- (6-メトキシ-3-ピリダジニル) -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第1の画分、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む）；エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第2の画分、およびラクトース一水和物を含む第2の造粒物を調製すること；該第1の造粒物および該第2の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムをブレンドして、最終ブレンドを形成すること；並びに該最終ブレンドをフィルムコーティングでコーティングすることを含む。

30

【0011】

いくつかの変形においては、組合せ経口製剤を調製する方法は、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、N- (4- (1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -5- (ジメチルアミノ) メチル) -3- (6-メトキシ-3-ピリダジニル) -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、サブバッチを製造し、1つまたは複数のサブバッチをブレンドして、第1の造粒物を製造すること；エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース一水和物の第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース一水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分とブレンドして、第2の造粒物を製造すること；前記第1の造粒物を前記第2の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造し、ここで、該最終

40

50

ブレンドを、圧縮すること；並びに該最終ブレンドを水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、得られたコーティングされた最終ブレンドを乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成することを含む。

【0012】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、第2の造粒物は、マンニトールを含まない。特定の変形においては、第1の造粒物は、2つのサブバッチを含む。

【0013】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分を、400~500 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、75~80℃の温度で流動化する。

【0014】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、250~350 g/分の速度および2.5~4.5バールの目標噴霧圧力で噴霧する。

【0015】

組合せ経口製剤を調製する方法の特定の変形においては、最初のブレンドを、測定される排気温度が少なくとも37℃に達するまで乾燥し、3mmスクリーンを備えたミルによって930±100 rpmのインペラー速度で製粉して、第1の造粒物を製造する。

【0016】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、ラクトース水和物の第1の画分を、750~1050 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、37~43℃の温度で流動化する。

【0017】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、550~650 g/分の速度および5バールの目標噴霧圧力で噴霧する。

【0018】

組合せ経口製剤を調製する方法の特定の変形においては、最初のラクトースブレンドを、測定される排気温度が少なくとも46℃に達するまで乾燥し、0.5mmスクリーンを備えたミルによって2500±125 rpmのインペラー速度で製粉する。

【0019】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、最初のラクトースブレンドを、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分と、180±15回転でさらにブレンドする。

【0020】

組合せ経口製剤を調製する方法のいくつかの変形においては、第1の造粒物および第2の造粒物を、それぞれ約55% w/wおよび約45% w/wの比で、70~170回転でブレンドする。いくつかの変形においては、第1のおよび第2の造粒物のブレンドを、ステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造する。

【0021】

いくつかの態様においては、組合せ固体経口製剤は、上記の方法のいずれかによって製造する。

【0022】

本開示の他の目的および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0023】

本開示の実施態様は、本開示の、全てではないがいくつかの実施態様を示す、添付の図

10

20

30

40

50

面を参照して、以下に、より十分に説明する。同様の番号は、全体を通して同様の要素を指す。

【0024】

【図1】図1は、FDAのガイドラインに従った、組合せ固体経口製剤と有効成分の同じ組合せの同時投与との間の生物学的同等性を示す。

【図2】図2は、EMAのガイドラインに従った、組合せ固体経口製剤と有効成分の同じ組合せの同時投与との間の生物学的同等性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

詳細な説明

上で簡単に記載したように、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、多量の月経出血、または子宮筋腫、子宮内膜症、若しくは腺筋症に関連する疼痛などの女性生殖器系のホルモン感受性疾患を治療するために使用するとき、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を、各投与時に組み合わせることが、治療にとって重要である。本明細書において記載する状態の効果的な治療は、困難である。条件のホルモン感受性を考慮すると、治療方法は、ホルモンレベル、特にエストロゲンおよびプロゲステロンレベルを抑制しようとする方法を含む。しかしながら、ホルモンレベルの抑制は、骨塩密度の減少並びにほてりおよび寝汗などの血管運動症状を含む、重篤な副作用を起こし得る。課題は、状態の、関連する症状を治療する一方で、同時にそのような副作用を最小限にするかまたは回避する方法を見出すことである。低エストロゲン状態の悪影響のないGnRHアンタゴニストの治療有効性は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬の両方の、単独でまたは不正確な比でのいずれかで不注意に摂取することのない、患者による一貫した正確な摂取を必要とする。すなわち、そのような最適な治療を確実にするために、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬の単一の組合せ処方の投与が、有益である。

【0026】

本開示は、各活性剤（化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬）について、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、および他の活性剤の別々に投与される処方との生物学的同等性を達成する組合せ固体経口製剤を提供する。例えば、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、エストラジオール、および酢酸ノルエチンドロンを含有する組合せ固体経口製剤は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、エストラジオール／酢酸ノルエチンドロンの別個の処方の投与との生物学的同等性を達成する。別個の製剤の代わりに、組合せ固体経口製剤の投与は、典型的には、患者の投薬計画の遵守、従って有効性および安全性の両方に関する結果を改善する（例えば、経時的な骨塩密度減少および他の副作用を最小化する）。

【0027】

さらに、本明細書において記載する組合せ固体経口製剤は、各有効成分の安定性を経時的に維持し、それによって適切な貯蔵寿命を提供する。当業者によって理解されるであろうように、薬学的処方における有効成分の経時安定性は、患者が各有効成分の正確な用量を受けることを確実にし、分解物の量を最小化するために重要である。これも当業者によって理解されるであろうように、活性剤を組み合わせるとき、一緒に処方したときに活性剤間の相互作用があるかどうか、また、ある活性剤との使用について許容される賦形剤が別の活性剤の安定性または生物学的利用能に悪影響を与え得るかどうかは、予測することができない。

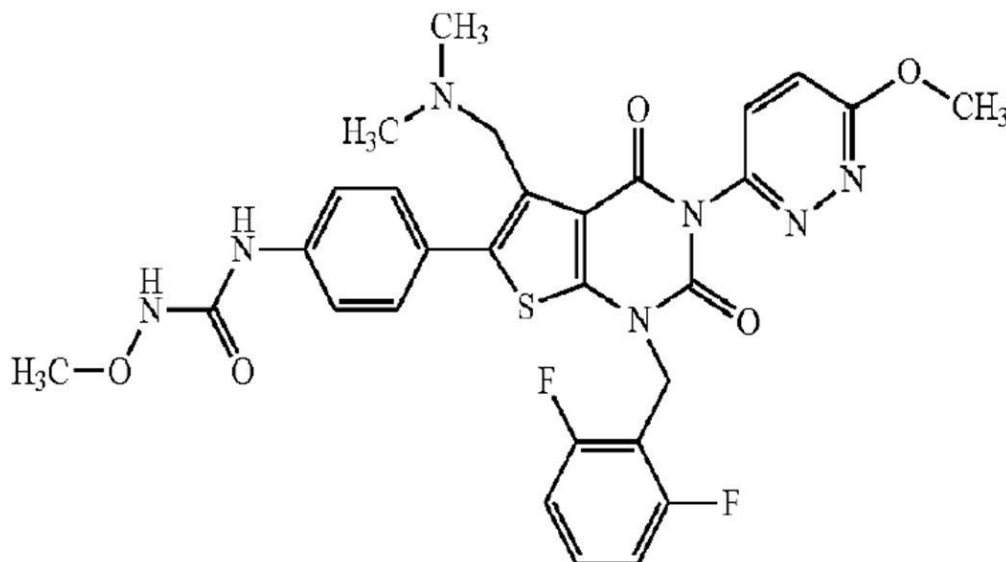
【0028】

本明細書において使用する化合物1は、N-（4-（1-（2，6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリイダジニル）-2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロチエノ[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素である。化合物1は、レルゴリクスとして

も知られている。化合物 1 は、以下に示す構造によって表される。

【 0 0 2 9 】

【 化 1 】



10

化合物 1

20

【 0 0 3 0 】

化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、および化合物 1 を含む医薬組成物は、米国特許第 7, 300, 935 号、米国特許第 8, 058, 280 号 9, 346, 822 号、9, 758, 528 号、10, 150, 778 号、10, 544, 160 号、10, 464, 945 号および 8, 735, 401 号並びに米国公開第 2020-0000730 号に記載されている方法によって製造することができる。

【 0 0 3 1 】

本開示を通して、開示する化合物 1 の量は、処方中に存在する化合物 1 の遊離形態の量を指す。本明細書において使用する用語「対応する量」は、処方または方法において列举する化合物 1 の遊離形態の量を得るために必要とされる、化合物 1 の薬学的に許容される塩の量を指す。化合物 1 の薬学的に許容される塩の対応する量などの、化合物の塩の「対応する量」を計算する方法は、化合物の遊離形と塩形との間の分子量における違いを考慮して、当業者に明らかであろう。例えば、約 40 mg の化合物 1 は、約 42.3 mg の、化合物 1 の塩酸塩に相当するであろう。

30

【 0 0 3 2 】

化合物 1 の塩は、薬学的に許容される酸付加塩であり得る。そのような塩は、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等）との塩、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、馬尿酸等）との塩を含む。

40

【 0 0 3 3 】

化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を組み合わせることは、成功裏に克服されなければ、製剤の実行可能性および有効性を軽減するであろう、いくつかの課題を提供する。例えば、処方要件は、該処方が、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を別々に投与するときと生物学的に同等であるように、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬の両方の薬物動態を達成すること、並びに有効成分のそれぞれの安定性を経時的に達成することを含む。

【 0 0 3 4 】

50

本開示の組合せ固体経口製剤を達成するいくつかの方法があり、それらが、本開示の主題である。これらの製剤およびそれらを作製する方法を、以下で論じる。

【0035】

組合せ固体経口製剤

錠剤の内容物均一性を確実にするために、賦形剤の組合せおよび処方タイプの慎重な選択が必要とされる。化合物1は、温度、および／または湿気に敏感であり、そのため、適切に処方しないと分解し得る。すなわち、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を、経口製剤の構造中で組み合わせて、安定性およびその中の内容物均一性を維持し、なお本明細書において論じる望ましいPKパラメーター、および貯蔵寿命を確実にするための適切な安定性を達成することが、必要である。一つの態様においては、約18%から22% w/wの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を含む、組合せ固体経口製剤が提供される。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約0.3%から0.7% w/wのエストラジオールを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約0.1%から0.4% w/wの酢酸ノルエチンドロンを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約24%から28% w/wのマニトールを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約2%から6% w/wのデンプンを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約0.5%から3% w/wのヒドロキシプロピルセルロースを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約0.5%から3% w/wのステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約38%から42% w/wのラクトース水和物を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約1%から5% w/wのフィルムコーティングを含む。

10

20

【0036】

賦形剤は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、エストラジオール、または酢酸ノルチンドロンではない、固体経口製剤の成分を指す。組合せ固体経口製剤は、錠剤であり得、該錠剤は、フィルムコーティングでコーティングし得る。

【0037】

個々の賦形剤の質量は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬の量、並びに他の賦形剤の数および量を含むいくつかの要因に依存して変化するであろう。いくつかの実施態様においては、賦形剤は、約70重量%から80重量%の量で存在するであろう。本明細書において記載する製剤中の賦形剤は、マニトール；デンプングリコール酸ナトリウムおよびα化デンプンから選択されるデンプン；ヒドロキシプロピルセルロース；ステアリン酸マグネシウム；およびラクトース水和物を含む。

30

【0038】

重量分率または重量パーセントは、混合物内の物質の、該混合物の総質量に対する比を指す。重量分率または重量パーセントは、例えば、w/w、% w/w、またはwt%によって表し得る。

【0039】

いくつかの実施態様においては、組成物において使用する賦形剤は、マニトールである。いくつかの実施態様においては、マニトールは、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を含有する第1の造粒物に加える。いくつかの実施態様においては、マニトールは、他の賦形剤とともに存在する。

40

【0040】

いくつかの実施態様においては、組成物において使用する賦形剤は、ラクトースである。本明細書において使用するラクトースは、無水ラクトース並びにラクトース水和物などの、ラクトース水和物を含む。いくつかの実施態様においては、ラクトースは、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンを含有する第2の造粒物に加える。いくつかの実施態様においては、ラクトースは、他の賦形剤とともに存在する。本開示のいくつかの製

50

剤においては、ラクトースを大部分の賦形剤として含有する製剤は、マンニトールを含有するものよりも、またはマンニトールが大部分の賦形剤である、ラクトースおよびマンニトールの混合物を含有するものよりも、熱および／または湿気に対してより安定である。

【0041】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約18%から22% w/wの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、約0.3%から0.7% w/wのエストラジオール、約0.1%から0.4% w/wの酢酸ノルエチンドロン、約24%から28% w/wのマンニトール、約2%から6% w/wのデンプン、約0.5%から3% w/wのヒドロキシプロピルセルロース、約0.5%から3% w/wのステアリン酸マグネシウム、約38%から42% w/wのラクトース一水和物、および約1%から5% w/wのフィルムコーティングを含む。

10

【0042】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約1mgのエストラジオールを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約51mgのマンニトールを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約9mgのデンプングリコール酸ナトリウムを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約3mgのヒドロキシプロピルセルロースを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約2mgのステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約78mgのラクトース一水和物を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約7mgのフィルムコーティングを含む。

20

【0043】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、約1mgのエストラジオール、約0.5mgの酢酸ノルエチンドロン、約51mgのマンニトール、約9mgのデンプングリコール酸ナトリウム、約3mgのヒドロキシプロピルセルロース、約2mgのステアリン酸マグネシウム、約78mgのラクトース一水和物、および約7mgのフィルムコーティングを含む。

30

【0044】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、デンプンを含む。いくつかの実施態様においては、デンプンは、デンプングリコール酸ナトリウムである。いくつかの実施態様においては、デンプンは、 α 化デンプンである。いくつかの実施態様においては、デンプンは、デンプングリコール酸ナトリウムおよび α 化デンプンの組合せである。

【0045】

いくつかの実施態様においては、固体経口製剤は、約9mgのデンプングリコール酸ナトリウムを含む。いくつかの実施態様においては、固体経口製剤は、デンプングリコール酸ナトリウムおよび α 化デンプンの組合せを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約2%から3%のデンプングリコール酸ナトリウムおよび約2%から3%の α 化デンプンを含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、約3~6mgのデンプングリコール酸ナトリウムおよび約3~6mgの α 化デンプンを含む。

40

【0046】

フィルムコーティングは、包装および保存中の物理的劣化を低下させ、飲み込みやすさを増加させ、製剤成分に関連するあらゆる不利な味を軽減し、錠剤に色を加えるのを助けるために使用し得る。フィルムコーティング成分は、1つまたは複数のフィルム形成剤、着色剤、顔料または酸化防止剤、風味マスキング剤または香味剤を含むが、これらに限定されない。

【0047】

50

フィルム形成剤の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。いくつかの実施態様においては、HPMCは、ヒプロメロース2910である。いくつかの実施態様においては、フィルムコーティングは、最終の組合せ固体経口製剤の5wt%未満の量で存在する。いくつかの実施態様においては、フィルムコーティングは、最終の組合せ固体経口製剤の1wt%と5wt%との間の量で存在する。いくつかの実施態様においては、フィルムコーティングは、最終の組合せ固体経口製剤の10mg未満の量で存在する。いくつかの実施態様においては、フィルムコーティングは、最終の組合せ固体経口製剤の1～10mgの間の量で存在する。いくつかの実施態様においては、フィルムコートは、Opadry II（登録商標）Yellowなどの市販のフィルムコーティングシステムである。

10

【0048】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、分解物を含む。いくつかの実施態様においては、分解物は、化合物1（レルゴリクス）分解物である。いくつかの実施態様においては、分解物は、エストラジオール分解物である。いくつかの実施態様においては、分解物は、酢酸ノルエチンドロン分解物である。

【0049】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、化合物1分解物を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する化合物1分解物の量が0.5%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する化合物1分解物の量が0.4%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。

20

【0050】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、エストラジオール分解物を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在するエストラジオール分解物の量が1.4%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在するエストラジオール分解物の量が1.3%w/wを超えない組合せ固体経口製剤である。

30

【0051】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、酢酸ノルエチンドロン分解物を含む。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が1.4%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が1.2%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が1.0%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤は、前記組合せ固体経口製剤を60℃および周囲相対湿度で、6ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が0.7%w/wを超えない、組合せ固体経口製剤である。

40

【0052】

上述のように、本開示のいくつかの製剤においては、ラクトースを大部分の賦形剤として含有する製剤は、大部分のマニトールを含有する同様の処方よりも、またはマニトールが大部分の賦形剤である、ラクトースおよびマニトールの混合物を含有する同様のものよりも、熱および／または湿気に対してより安定である。例えば、本開示の同様のラクトースおよびマニトール処方を比較すると、大部分のラクトースを含有する処方、

50

大部分のマニトールを含有するものよりも60℃および周囲相対湿度でより安定である。これらの条件下での薬物処方安定性を試験する方法は、当技術分野においてよく知られており、本開示の実施例において記載している。

【0053】

本開示の組合せ固体経口製剤は、上記で論じた全ての実施態様について、さまざまな他の有機または無機賦形剤を含み得ることが、理解されるべきである。また、他の医薬添加物を、本開示の組合せ固体経口製剤中に含めることができる。そのような添加物は、1つまたは複数の保存料、甘味料、および発泡性賦形剤を含むが、これらに限定されない。

【0054】

本開示の特定の実施態様は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、エストラジオールおよびNETA、並びに賦形剤を含む、圧縮フィルムコーティング錠剤を提供する。フィルムコーティング錠剤は、約5%から80%の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を含み得る。いくつかの実施態様においては、圧縮錠剤は、フィルムコーティング錠剤の総重量に基づいて、約20%から50%、の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を含み得る。いくつかの実施態様においては、圧縮錠剤は、フィルムコーティング錠剤の総重量に基づいて、約0.3~0.7%のエストラジオール、および0.1%~0.4%のNETAまたはその塩を含み得る。

【0055】

賦形剤の例は、マニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース水和物を含む。

【0056】

本開示の圧縮錠剤は、フィルムコーティングされている。フィルムコーティング濃度は、薬物量を補足するために約10%まで変化させることができる。いくつかの実施態様においては、フィルムコーティングは、約1%から5%である。

【0057】

甘味料は、苦味または金属味を包み隠すか、最小化するかまたは中和し得る。甘味料は、スクロースおよびソルビトールなどの天然甘味料を含むが、これらに限定されず、人工甘味料は、サッカリン、アスパルテム、スクラロースおよびアセスルファム-Kを含む。

【0058】

いくつかの実施態様においては、本明細書において記載する方法によって製造される組合せ固体経口製剤が提供される。

【0059】

薬物動態

いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩は、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩での治療のための有効な血漿レベルを達成するように処方する。いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬の単一の組合せ固体経口製剤として食前に投与する40mg処方、用量投与後1時間で少なくとも約7.56ng・時間/mlの血漿濃度を提供する。いくつかの実施態様においては、それは、用量投与後1時間で約16.2ng・時間/mlの血漿濃度を提供する。いくつかの実施態様においては、それは、用量投与後1時間で約28ng・時間/mlの血漿濃度を提供する。いくつかの実施態様においては、本明細書において記載する処方、対象において、別々に同時投与するときの、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬と同じ平均薬物曝露を達成する。

【0060】

いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩は、対象における薬物動態学および薬力学的効果の低い変動性を達成するように処方する。いくつかの実施態様においては、食前に経口摂取する、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の組合せ固体経口製剤は、対象における変動の影響をよ

10

20

30

40

50

り受けにくい薬物動態学および薬力学的効果を提供し、なお対象において本明細書において記載する他の実施態様と同じ平均薬物曝露を達成する。

【0061】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤の投与は、食物非依存性であり、別々の組合せよりも対象における変動の影響をより受けにくい所望の薬物動態学および薬力学的効果を提供する。

【0062】

バイオ医薬品分類システム（BCS）は、原薬をその溶解度および透過性に関して分類する。例えば、原薬は、最高用量強度が1～7のpH範囲にわたって $\leq 250\text{ mL}$ の水中に溶解するとき、溶解性が高いと見なされ、ヒトにおける吸収の程度が静脈内参照用量と比較して、投与用量の $> 90\%$ であると決定されるとき、透過性が高いと見なされる。BCS 1化合物は、溶解性および透過性が高く、一方で、BCS 4化合物は、溶解性および透過性が低い。BCS 4化合物については、生物学的利用能並びに経口投与後の平均最大血漿濃度（ C_{max} ）、最大血漿濃度までの平均時間（ T_{max} ）および血漿濃度対時間曲線下の平均面積（AUC）などの、薬物動態（PK）プロファイルまたはパラメーターは、処方、選択した賦形剤のタイプおよび特定の賦形剤によって、正または負に影響を受け得る。固定組合せ経口製品の安全性および有効性は、これらのPKパラメーターが適切な範囲中にあるかどうか依存する。化合物1は、BCS 4化合物であり、従って、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を有する固定組合せ経口製品については、目標の薬物動態パラメーターを達成するために、賦形剤のタイプおよび詳細を慎重に選択しなければならない。

10

20

【0063】

従って、 40 mg の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を有する組合せ固体経口製剤は、製剤の所望のPKプロファイルに悪影響を与えないであろう、胃腸管における可溶化の速度および透過性を達成するように処方すべきである。すなわち、本明細書において開示するように、本開示の組合せ固体経口製剤は、その所望のPKプロファイルを導き出すための、賦形剤、処方および製剤の選ばれた組合せを有するように設計し得る。

【0064】

例えば、本開示の組合せ固体経口製剤が、 40 mg の量の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有し、絶食状態で、例えば、食事の少なくとも2時間後および次の食事の少なくとも30分以上前に経口投与されるとき、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩についての平均最大血漿濃度、すなわち C_{max} は、 5 ng/mL から 35 ng/mL の範囲にある。いくつかの実施態様においては、平均 C_{max} は、 10 ng/mL から 30 ng/mL の範囲にある。いくつかの実施態様においては、平均 C_{max} は、 15 ng/mL から 25 ng/mL の範囲にある。

30

【0065】

さらに、本開示の組合せ固体経口製剤が、 40 mg の量の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有し、絶食状態で、例えば、食事の少なくとも2時間後および次の食事の30分以上前に経口投与されるとき、化合物1についての0から24時間の血漿対時間曲線下の平均濃度、すなわち AUC_{0-24} は、 50 から $200\text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の範囲に、または 75 から $150\text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の範囲にある。

40

【0066】

患者が食事の前または後に組合せ固体経口製剤を摂取し得ることは、有利であり、これは、食事を摂取することが絶食状態と比較して平均血漿AUCに最小限の影響を有することを意味する。いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の 40 mg の「食物非依存性処方」製剤を経口摂取し、絶食状態投与に対する摂食状態投与についての平均血漿AUCの比〔平均血漿AUC（摂食）／平均血漿

50

AUC（絶食）] は、0.9から1.1、0.95から1.05、または1である。いくつかの実施態様においては、平均血漿AUC（摂食）／平均血漿AUC（絶食）は、0.8から1.25である。

【0067】

いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩のPKプロファイルは、食物摂取によって影響を受けない。他の実施態様においては、即時放出处方中の、40mgの量の化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬の摂食および絶食投与についての平均C_{max}および平均血漿AUC値における差は、ヒト研究において、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の用量応答（暴露応答）および／または薬物動態学的－薬力学的関係に基づいて、臨床的に有意であることが示されている。

10

【0068】

特定量のエストラジオールおよびNETAを含有する、40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびホルモン補充薬を有する組合せ固体経口製剤は、製剤を絶食状態で投与するときに、実施例2において記載する処方を有する40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の第1の経口用量および同じ特定量のエストラジオールおよびNETAを含有する第2の別個のホルモン補充経口製剤の同時投与と生物学的に同等であるように、特別に処方する。

【0069】

40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を有する組合せ固体経口製剤は、摂食状態で投与するとき、絶食状態で投与した同じ用量と比較したとき、平均C_{max}における60%低下および平均血漿AUC_{0-inf}における45%低下を示す。さらに、40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、およびNETAを含有するホルモン補充薬を有する組合せ固体経口製剤は、製剤を摂食状態で投与するとき、実施例2において記載する処方を有する40mgの化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の第1の経口用量およびNETAを含有する第2の別個のホルモン補充経口製剤の同時投与と生物学的に同等であるように、特別に処方する。

20

【0070】

上記のように、食物摂取に関係なく投与することができる、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の組合せ固体経口製剤を有することは、有利であり得る。生物学的利用能に対する食物の影響の不在は、対数変換したデータに基づく、摂食治療と絶食治療との間の母集団幾何平均の比についての90パーセント信頼区間が、AUC_{0-inf}（適切なときはAUC_{0-t}）および平均C_{max}の両方について80から125パーセントの同等限界中に含有される場合、または食物の影響の臨床的意義が有意でないことが示されているときに、確立される。

30

【0071】

すなわち、いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩のAUC_{0-inf}またはAUC_{0-t}について70から135パーセント、または80から125パーセントの同等限界中に含有される、対数変換したデータに基づく、摂食治療と絶食治療との間の母集団幾何平均の比についての90パーセント信頼区間を有する、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の固体経口製剤が、提供される。

40

【0072】

いくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の平均C_{max}について70から135パーセント、およびまたは80から125パーセントの同等限界中に含有される、対数変換したデータに基づく、摂食治療と絶食治療との間の母集団幾何平均の比についての90パーセント信頼区間を有する、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の固体経口即時放出製剤が、提供される。

【0073】

いくつかの実施態様においては、即時放出处方中にエストラジオールおよびNETAを

50

含有する、40 mg の量の化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有する、組合せ固体経口製剤の実施態様は、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の AUC_{0-12h} または AUC_{0-24h} について 70 から 135 パーセント、または 80 から 125 パーセントの同等限界中に含有される、対数変換したデータに基づく、摂食治療と絶食治療との間の母集団幾何平均の比についての 90 % 信頼区間を有する。

【0074】

いくつかの実施態様においては、即時放出製剤中に単独であるかまたは NETA と組み合わせてであるかのエストラジオールを含有する、40 mg の量の化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有する、組合せ固体経口製剤の実施態様は、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の平均 C_{max} について 70 から 135 パーセント、または 80 から 125 パーセントの同等限界中に含有される、対数変換したデータに基づく、摂食治療と絶食治療との間の母集団幾何平均の比についての 90 % 信頼区間を有する。

10

【0075】

いくつかの実施態様においては、即時放出处方中に NETA を含有する、40 mg の量の化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有する、組合せ固体経口製剤の実施態様の摂食および絶食投与についての平均 C_{max} および平均 AUC における差は、ヒト研究において、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の用量応答（暴露応答）および／または薬物動態学的－薬力学的関係に基づいて、臨床的に有意ではないことが示されている。

20

【0076】

即時放出处方中に、40 mg の量の化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬を有し、絶食状態で、すなわち、食事の少なくとも 2 時間後および次の食事の 30 分以上前に経口投与する、本開示の組合せ固体経口製剤は、化合物 1、または対応する量のその薬学的に許容される塩について、約 37 時間と約 42 時間との間の平均血漿 $T_{1/2}$ を有する。

【0077】

組合せ固体経口製剤を調製する方法

別の態様においては：

30

a) $N-(4-(1-(2,6\text{-ジフルオロベンジル})-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6\text{-メトキシ}-3\text{-ピリダジニル})-2,4\text{-ジオキソ}-1,2,3,4\text{-テトラヒドロチエノ}[2,3-d]\text{ピリミジン}-6\text{-イル})\text{フェニル})-N'\text{-メトキシ尿素}$ 、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第 1 の画分、ヒドロキシプロピルセルロース、および、任意に、ステアリン酸マグネシウムの第 1 の画分を含む第 1 の造粒物を調製すること；

b) エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第 2 の画分、ラクトース水和物および、任意に、ステアリン酸マグネシウムを含む第 2 の造粒物を調製すること（ここで、ステアリン酸マグネシウムの第 1 の画分を工程（a）において加えるとき、ステアリン酸マグネシウムの第 2 の画分を工程（b）において加える）；並びに

40

c) 第 1 の造粒物および第 2 の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムを工程（a）または（b）のいずれにおいても加えないとき、任意に、ステアリン酸マグネシウムをブレンドして、最終ブレンドを形成すること；並びに

d) 最終ブレンドをフィルムコーティングでコーティングすることを含む、組合せ固体経口製剤を調製する方法が提供される。

【0078】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤を調製する方法は：

a) ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、 $N-(4-(1-(2,6\text{-ジフルオロベンジル})-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6\text{-メトキシ}-3\text{-ピリダジニル})-2,4\text{-ジオキソ}-1,2,3,4\text{-テトラヒドロチエノ}[2,3-d]\text{ピリミジ}$

50

ン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第1の画分、および、任意に、ステアリン酸マグネシウムの第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、第1の造粒物を製造すること；

b) エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース水和物の第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース水和物の第2の画分、デンプンの第2の画分、および、任意に、ステアリン酸マグネシウムとブレンドし、ここで、該ステアリン酸マグネシウムの第1の画分を工程(a)において加えるとき、ステアリン酸マグネシウムの第2の画分を工程(b)において加えて、第2の造粒物を製造すること；

10

c) 前記第1の造粒物を前記第2の造粒物、および工程(a)または(b)のいずれにおいてもステアリン酸マグネシウムを加えないとき、任意に、ステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造し、ここで、該最終ブレンドを圧縮すること；並びに
d) 該最終ブレンドを水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、得られたコーティングされた最終ブレンドを乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成することを含む。

【0079】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤を調製する方法は：

a) 1つまたは複数のサブバッチを含む第1の造粒物を調製すること（ここで、各サブバッチは、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第1の画分、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む)；

20

b) エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第2の画分、およびラクトース水和物を含む第2の造粒物を調製すること；並びに

c) 第1の造粒物および第2の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムをブレンドして、最終ブレンドを形成すること；並びに

d) 最終ブレンドをフィルムコーティングでコーティングすることを含む。

30

【0080】

いくつかの実施態様においては、組合せ固体経口製剤を調製する方法は：

a) ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、サブバッチを製造し；1つまたは複数のサブバッチをブレンドして、第1の造粒物を製造すること；

40

b) エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース水和物の第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分とブレンドして、第2の造粒物を製造すること；

c) 前記第1の造粒物を前記第2の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造し、ここで、該最終ブレンドを、圧縮すること；並びに

d) 該最終ブレンドを水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、得られたコーティングされた最終ブレンドを乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成することを含む。

【0081】

50

いくつかの実施態様においては、第1の造粒物および第2の造粒物を、ステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを形成する。いくつかの実施態様においては、最終ブレンドを、例えば、最終ブレンドを圧縮し、乾燥した後に、フィルムコーティングでコーティングする。

【0082】

いくつかの実施態様においては、第1の造粒物は、1つまたは複数のサブバッチを含み、ここで、各サブバッチは、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第1の画分、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む。上記実施態様のいくつかにおいては、第2の造粒物は、エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第2の画分、およびラクトースを含む。

10

【0083】

いくつかの実施態様において、第1の造粒物は、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、サブバッチを製造することによって製造する。いくつかの実施態様においては、1つまたは複数のサブバッチを、ブレンドして、第1の造粒物を製造する。いくつかの実施態様においては、第1の造粒物は、1つのサブバッチのみを含む。いくつかの実施態様においては、第1の造粒物は、2つのサブバッチを含む。

【0084】

いくつかの実施態様においては、第2の造粒物は、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース一水和物の第1の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース一水和物の第2の画分およびデンプンの第2の画分とブレンドすることによって製造する。

20

【0085】

いくつかの実施態様においては、第1の造粒物および第2の造粒物をステアリン酸マグネシウムとブレンドすることが、最終ブレンドを製造する。いくつかの実施態様においては、最終ブレンドを、圧縮する。いくつかの実施態様においては、最終ブレンドを、当業者に知られているものおよび本明細書において記載するものなどの、水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングする。いくつかの実施態様においては、コーティングされた最終ブレンドを、乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成する。

30

【0086】

いくつかの実施態様においては、第2の造粒物は、マンニトールを含まない。

【0087】

いくつかの実施態様において、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分を、流動化する。上記実施態様のいくつかにおいては、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分を、流動床造粒機中で流動化する。上記実施態様のいくつかにおいては、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分を、400~500 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、75~80℃の

40

50

温度で流動化する。

【0088】

いくつかの実施態様においては、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、噴霧する。上記実施態様のいくつかにおいては、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、250～350 g／分の速度および2.5～4.5バールの目標噴霧圧力で噴霧する。

【0089】

いくつかの実施態様においては、最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、最初の造粒物を製造する。上記実施態様のいくつかにおいては、最初のブレンドを、測定される排気温度が少なくとも37℃に達するまで乾燥し、3 mmスクリーンを備えたミルによって930±100 rpmのインペラー速度で製粉して、第1の造粒物を製造する。

10

【0090】

いくつかの実施態様においては、ラクトース水和物の第1の画分を、流動化する。上記実施態様のいくつかにおいては、ラクトース水和物の第1の画分を、流動床造粒機中で流動化する。上記実施態様のいくつかにおいては、ラクトース水和物の第1の画分を、750～1050 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、37～43℃の温度で、流動化する。

【0091】

いくつかの実施態様においては、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、噴霧する。上記実施態様のいくつかにおいては、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、550～650 g／分の速度および5バールの目標噴霧圧力で噴霧する。

20

【0092】

いくつかの実施態様においては、最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉する。上記実施態様のいくつかにおいては、最初のラクトースブレンドを、測定される排気温度が少なくとも46℃に達するまで乾燥し、0.5 mmスクリーンを備えたミルによって2500±125 rpmのインペラー速度で製粉する。

【0093】

いくつかの実施態様において、最初のラクトースブレンドを、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分と、さらにブレンドする。上記実施態様のいくつかにおいては、最初のラクトースブレンドを、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分と、180±15回転でさらにブレンドする。

30

【0094】

いくつかの実施態様においては、第1の造粒物および第2の造粒物を、ブレンドする。上記実施態様のいくつかにおいては、第1の造粒物および第2の造粒物を、それぞれ約5% w／wおよび約45% w／wの比で、70～170回転でブレンドする。

【0095】

造粒は、湿式造粒であり得る。湿式造粒は、例えば、F i e l d e r 10 L高剪断造粒機ミキサー、低剪断、ドラムまたはパン造粒機、および流動床造粒機などの造粒機ミキサーを使用して行うことができる。造粒はまた、ローラー圧縮法を使用する乾式造粒（液体のない）を行うことによって達成することができる。本開示に従って造粒および乾燥工程を行うための1つの技術は、G l a t t G P C G 2などの流動床造粒機／乾燥機を利用することである。サイジング（例えば、製粉）工程は、例えば、C o m i l またはF i t zミルなどのミルを使用して、行うことができる。ブレンディング工程は、Vブレンダーまたはピンブレンダー中で行うことができる。錠剤を形成するための圧縮工程は、例えば、ベータプレス、シングルステーションFプレス、または6ステーションK o r s hを含むさまざまなプレスを使用して、行うことができる。フィルムコーティングは、例えば、G l a t t C o l u m nコーターまたは小型のH i - c o a t e r（9” 12” パン）中で実施することができる。

40

【0096】

上記実施態様の全てについて、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される

50

塩を、その合成中に、結晶化工程中に意図的に制御して、より小さな化合物1粒子を製造することができる。そのような粒子は、固体経口製剤中の、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の溶解度および溶解速度を増強し得る。これらの同じ方針に沿って、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩を、ナノミリングまたは微粉化して、同様に表面積を増加させることができる。すなわち、これらの3つの方法のいずれか1つを、単独でまたは上記で論じた実施態様のいずれか1つと組み合わせて使用して、所望のPKプロファイルを達成することができる。化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩の結晶形は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国出願第62／913，560号、米国出願第62／913，606号、および米国特許第10，464，945号に記載されている。

10

【0097】

使用方法

本開示は、本明細書において記載する有効量の組合せ固体経口製剤、または該組合せ固体経口製剤を含む医薬組成物を投与して、それによってそれを必要とする対象における障害を治療することを含む、該障害を治療する方法を提供する。

【0098】

本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。ホルモン依存性状態は、性ホルモン依存性癌（例えば、子宮癌、乳癌、および卵巣癌）、性ホルモン依存性癌の骨転移、子宮筋腫（*hysteromyoma*）（子宮筋腫（*uterine fibroids*））、腺筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、無月経、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、にきび、不妊症、ほてり、子宮内膜症、腺筋症、多量の月経出血、およびこれらの状態に関連する症状を含み得る。そのような症状は、貧血、生理不順、斑点、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、失禁、便秘、不安、睡眠障害、生活の質における低下、日常生活活動での困難、女性の性機能障害、およびうつを含み得る。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮癌、乳癌、または卵巣癌である。化合物1が治療に有用である追加の障害は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許7，300，935号、米国特許第8，058，280号、米国特許第8，735，401号、米国特許第9，346，822号、WO2018060501、およびWO2018060463に記載されている。化合物1を特徴とする第3相臨床試験からの結果は、<https://investors.myovant.com/news-releases/news-release-details/myovant-sciences-announces-88-one-year-response-rate-positive>／および<https://investors.myovant.com/news-releases/news-release-details/myovant-sciences-announces-positive-result-phase-3-spirit-2>／で見出し得る。

20

30

【0099】

本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮癌である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、乳癌である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、卵巣癌である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮筋腫（*uterine fibroids*）である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮筋腫（*uterine fibroids*）に関連する多量の月経出血である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮筋腫（*uterine fibroids*）に関連する疼痛または他の症状である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮内膜症である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、子宮内膜症に関連する疼痛である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては

40

50

、ホルモン依存性状態は、腺筋症である。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、ホルモン依存性状態は、多量の月経出血である。

【0100】

「患者」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物の例は、ヒト；チンパンジー、サル、ヒヒ、およびアカゲザルなどの非ヒト霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、およびブタ；ウサギ、イヌ、およびネコ；並びにラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類を含む哺乳類綱の任意のメンバーを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施態様においては、患者または対象は、ヒトである。

【0101】

用語「有効量」または「治療有効量」は、本開示の1つまたは複数の結晶形若しくは医薬組成物に関連して使用するとき、所望の生物学的結果を提供するために十分な量の、該1つまたは複数の結晶形若しくは医薬組成物を指し得る。その結果は、障害の徴候、症状、若しくは原因の低下および／または軽減、あるいは生物学的システムの任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療的使用についての「有効量」は、障害における臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む医薬組成物の量であり得る。任意の個々の場合における適切な「有効量」は、日常的な実験を使用して当業者によって決定し得る。

【0102】

本明細書において使用する用語「治療する」または「治療」またはそれらの同族語は、障害の発症の延期；および／または発症するであろう若しくは発症すると予想されるそのような症状の重症度を低下させることを示すことを意図する。すなわち、これらの用語は、既存の障害症状を改善すること；追加の症状を予防すること；症状の根底にある原因を改善する若しくは予防すること；障害を阻害すること、例えば、障害の発症を阻止すること；障害を緩和すること；障害の退行を引き起こすこと；障害によって引き起こされる症状を緩和すること；または障害の症状を停止する若しくは緩和することを含み得る。

【0103】

この開示において使用する用語「投与される」、「投与」、または「投与する」は、本開示の1つまたは複数の組合せ固体経口製剤若しくは医薬組成物を対象に直接投与することのいずれかを指し得る。

【0104】

本開示は、有効量の組合せ固体経口製剤を投与し、それによって、それを必要とする対象における障害を治療することを含む、該障害を治療する方法を提供する。

【0105】

本開示は、有効量の本開示の1つまたは複数の医薬組成物を投与し、それによって、それを必要とする対象における障害を治療することを含む、該障害を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、有効量の、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む1つまたは複数の医薬組成物を投与して、それによって、それを必要とする対象における障害を治療することを含む、該障害を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

【0106】

本開示は、それを必要とする対象における障害を治療することにおける使用のための、本開示の1つ若しくは複数の組合せ固体経口製剤または本開示の1つ若しくは複数の医薬組成物を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示の1つ若しくは複数の医薬組成物は、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

【0107】

本開示は、それを必要とする対象における障害を治療するための、本開示の1つまたは複数の組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、それを必要とする対象における障害を治療するための組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

10

20

30

40

50

【0108】

本開示は、それを必要とする対象における障害を治療するための、本開示の1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、それを必要とする対象における障害を治療するための、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

【0109】

本開示は、障害を治療するための薬剤の製造における、本開示の1つまたは複数の組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤の製造における組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

10

【0110】

本開示は、障害を治療するための薬剤の製造における、本開示の1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤の製造における、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤の製造における、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

20

【0111】

本開示は、障害を治療するための薬剤としての、本開示の1つまたは複数の組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤としての組合せ固体経口製剤の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

【0112】

本開示は、障害を治療するための薬剤としての、本開示の1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤としての、本明細書において開示する1つまたは複数の組合せ固体経口製剤を含む1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、本開示は、障害を治療するための薬剤としての、組合せ固体経口製剤を含む、1つまたは複数の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は、ホルモン依存性状態である。

30

【0113】

本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、本開示の1つの医薬組成物のみを、該方法または使用において使用する。本開示の方法および使用のいくつかの実施態様においては、本開示の1つの組合せ固体経口製剤のみを、該方法または使用において使用する。

【0114】

本明細書において言及する治療的使用について、投与する用量は、もちろん、用いる1つまたは複数の組合せ固体経口製剤若しくは医薬組成物、投与の様式、所望の治療および示される障害で変化するであろう。例えば、1つまたは複数の組合せ固体経口製剤若しくは医薬組成物を経口投与する場合、そのときは、本開示の該1つ若しくは複数の組合せ固体経口製剤の1日投与量は、体重1キログラムあたり約1.0ミリグラム(mg/kg)から体重1キログラムあたり約10ミリグラム(mg/kg)の範囲であり得る。

40

【0115】

組合せ固体経口製剤のいくつかの実施態様においては、化合物1、または対応する量のその薬学的に許容される塩およびホルモン補充薬は、1日1回(1日2回も可能であるが)、上記の賦形剤などの薬学的に許容される賦形剤で処方して、経口投与する。投与の方法は、慢性療法を導き出すために、少なくとも14日、少なくとも28日、または少なく

50

とも48週間の治療期間である。さらに、組合せ固体経口製剤は、持続放出プロファイル成分を含み得ることが想像される。

【0116】

本開示の実施態様を、本明細書において記載し、その中で、本開示の実施態様の全てではないがいくつかを、論じる。実際、本開示は、多くの異なる形態で具現化し得、本明細書において記載する実施態様に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施態様は、この開示が、適用される法的要件を明確に満たすように、提供する。同様の番号は、全体を通して同様の要素を指す。

【0117】

列挙する実施態様

10

実施態様I-1.

約18%から22% w/wのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；

約0.3%から0.7% w/wのエストラジオール；

約0.1%から0.4% w/wの酢酸ノルエチンドロン；

約24%から28% w/wのマンニトール；

約2%から6% w/wの、デンプングリコール酸ナトリウム、α化デンプン、およびこれらの組合せからなる群から選択されるデンプン；

20

約0.5%から3% w/wのヒドロキシプロピルセルロース；

約0.5%から3% w/wのステアリン酸マグネシウム；

約38%から42% w/wのラクトース水和物；並びに

約1%および5% w/wのフィルムコーティング

を含む、組合せ固体経口製剤。

【0118】

実施態様I-2.

約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩；

30

約1mgのエストラジオール；

約0.5mgの酢酸ノルエチンドロン；

約51mgのマンニトール；

約9mgのデンプングリコール酸ナトリウム；

約3mgのヒドロキシプロピルセルロース；

約2mgのステアリン酸マグネシウム；

約78mgのラクトース水和物；および

約7mgのフィルムコーティング

を含む、実施態様I-1の組合せ固体経口製剤。

40

【0119】

実施態様I-3. デンプンがデンプングリコール酸ナトリウムである、実施態様I-1からI-2のいずれか1つの組合せ固体経口製剤。

【0120】

実施態様I-4. 組合せ固体経口製剤が約9mgのデンプングリコール酸ナトリウムを含む、実施態様I-3の組合せ固体経口製剤。

【0121】

実施態様I-5. デンプンがα化デンプンである、実施態様I-1からI-2のいずれか1つの組合せ固体経口製剤。

【0122】

50

実施態様 I-6. デンプンがデンプングリコール酸ナトリウムおよび α 化デンプンの組合せである、実施態様 I-1 から I-2 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤。

【0123】

実施態様 I-7. 約 2 % から 3 % のデンプングリコール酸ナトリウムおよび約 2 % から 3 % の α 化デンプンを含む、実施態様 I-6 の組合せ固体経口製剤。

【0124】

実施態様 I-8. 前記組合せ固体経口製剤を 60 °C および周囲相対湿度で、6 ヶ月間保存した後に存在するレルゴリクス分解物の量が 0.5 % w/w を超えない、実施態様 I-1 から I-7 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤。

【0125】

実施態様 I-9. 前記組合せ固体経口製剤を 60 °C および周囲相対湿度で、6 ヶ月間保存した後に存在するエストラジオール分解物の量が 1.4 % w/w を超えない、実施態様 I-1 から I-8 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤。

【0126】

実施態様 I-10. 前記組合せ固体経口製剤を 60 °C および周囲相対湿度で、6 ヶ月間保存した後に存在する酢酸ノルエチンドロン分解物の量が 1.4 % w/w を超えない、実施態様 I-1 から I-9 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤。

【0127】

実施態様 I-11. 実施態様 I-1 から I-10 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤を調製する方法であって、前記方法が：

a) 1 つまたは複数のサブバッチを含む第 1 の造粒物を調製すること（ここで、各サブバッチは、N-（4-（1-（2, 6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、デンプンの第 1 の画分、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む）；

b) エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、デンプンの第 2 の画分、およびラクトース水和物を含む第 2 の造粒物を調製すること；

c) 該第 1 の造粒物および該第 2 の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムをブレンドして、最終ブレンドを形成すること；並びに

d) 該最終ブレンドをフィルムコーティングでコーティングすることを含む、方法。

【0128】

実施態様 I-12.

a) ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、N-（4-（1-（2, 6-ジフルオロベンジル）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第 1 の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のブレンドを形成し、ここで、該最初のブレンドを、乾燥し、製粉して、サブバッチを製造し；1 つまたは複数のサブバッチをブレンドして、第 1 の造粒物を製造すること；

b) エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、ラクトース水和物の第 1 の画分の流動化混合物上に噴霧して、最初のラクトースブレンドを形成し、ここで、該最初のラクトースブレンドを、乾燥し、製粉し、ラクトース水和物の第 2 の画分、およびデンプンの第 2 の画分とブレンドして、第 2 の造粒物を製造すること；

c) 前記第 1 の造粒物を前記第 2 の造粒物、およびステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造し、ここで、該最終ブレンドを、圧縮すること；並びに

d) 該最終ブレンドを水性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、得られたコーティングされた最終ブレンドを乾燥して、組合せ固体経口製剤を形成することを含む、実施態様 I-11 の方法。

10

20

30

40

50

【0129】

実施態様 I-13. 第2の造粒物がマンニトールを含まない、実施態様 I-11 または I-12 のいずれかの方法。

【0130】

実施態様 I-14. 第1の造粒物が2つのサブバッチを含む、実施態様 I-10 から I-13 のいずれかの方法。

【0131】

実施態様 I-15. N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素、または対応する量のその薬学的に許容される塩、マンニトール、およびデンプンの第1の画分を、400~500 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、75~80℃の温度で流動化する、実施態様 I-11 から I-14 のいずれかの方法。

10

【0132】

実施態様 I-16. ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を、250~350 g/分の速度および2.5~4.5バールの目標噴霧圧力で噴霧する、実施態様 I-12 から I-15 のいずれかの方法。

【0133】

実施態様 I-17. 最初のブレンドを、測定される排気温度が少なくとも37℃に達するまで乾燥し、3mmスクリーンを備えたミルによって930±100 rpmのインペラー速度で製粉して、第1の造粒物を製造する、実施態様 I-12 から I-16 のいずれかの方法。

20

【0134】

実施態様 I-18. ラクトース水和物の第1の画分を、750~1050 cfmの入口空気流を有する流動床造粒機中で、37~43℃の温度で流動化する、実施態様 I-12 から I-17 のいずれかの方法。

【0135】

実施態様 I-19. エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンのメタノール溶液を、550~650 g/分の速度および5バールの目標噴霧圧力で噴霧する、実施態様 I-12 から I-18 のいずれかの方法。

30

【0136】

実施態様 I-20. 最初のラクトースブレンドを、測定される排気温度が少なくとも46℃に達するまで乾燥し、0.5mmスクリーンを備えたミルによって2500±125 rpmのインペラー速度で製粉する、実施態様 I-12 から I-19 のいずれかの方法。

【0137】

実施態様 I-21. 最初のラクトースブレンドを、ラクトース水和物の第2の画分、およびデンプンの第2の画分と、180±15回転でさらにブレンドする、実施態様 I-20 の方法。

【0138】

実施態様 I-22. 第1の造粒物および第2の造粒物を、それぞれ約55% w/wおよび約45% w/wの比で、70~170回転でブレンドする、実施態様 I-11 から I-21 のいずれかの方法。

40

【0139】

実施態様 I-22a. 第1のおよび第2の造粒物のブレンドを、ステアリン酸マグネシウムとブレンドして、最終ブレンドを製造する、実施態様 22 の方法。

【0140】

実施態様 I-23. 実施態様 I-11 から I-22a のいずれか1つの方法によって製造される、組合せ固体経口製剤。

【0141】

50

実施態様 I-24. 実施態様 I-1 から I-10、または I-23 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤を対象に投与することを含む、それを必要とする該対象における障害を治療する方法。

【0142】

実施態様 I-25. 障害がホルモン依存性状態である、実施態様 I-24 の方法。

【0143】

実施態様 I-26. ホルモン依存性状態が、性ホルモン依存性癌、子宮癌、乳癌、卵巣癌、性ホルモン依存性癌の骨転移、子宮筋腫 (h y s t e r o m y o m a)、腺筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、無月経、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症、ほてり、子宮内膜症、腺筋症、または多量の月経出血である、

10

実施態様 I-25 の方法。

【0144】

実施態様 I-27. ホルモン依存性状態が、子宮癌、乳癌、または卵巣癌である、実施態様 I-25 から I-26 のいずれか 1 つの方法。

【0145】

実施態様 I-28. ホルモン依存性状態が子宮癌である、実施態様 I-25 から I-27 のいずれか 1 つの方法。

【0146】

実施態様 I-29. ホルモン依存性状態が乳癌である、実施態様 I-25 から I-27 のいずれか 1 つの方法。

20

【0147】

実施態様 I-30. ホルモン依存性状態が卵巣癌である、実施態様 I-25 から I-27 のいずれか 1 つの方法。

【0148】

実施態様 I-31. ホルモン依存性状態が子宮筋腫 (u t e r i n e f i b r o i d s) である、実施態様 I-25 から I-26 のいずれか 1 つの方法。

【0149】

実施態様 I-32. ホルモン依存性状態が、子宮筋腫 (u t e r i n e f i b r o i d s) に関連する多量の月経出血である、実施態様 I-25 の方法。

【0150】

実施態様 I-33. ホルモン依存性状態が、子宮筋腫 (u t e r i n e f i b r o i d s) に関連する疼痛または他の症状である、実施態様 I-25 の方法。

30

【0151】

実施態様 I-34. ホルモン依存性状態が子宮内膜症である、実施態様 I-25 から I-26 のいずれか 1 つの方法。

【0152】

実施態様 I-35. ホルモン依存性状態が腺筋症である、実施態様 I-25 から I-26 のいずれか 1 つの方法。

【0153】

実施態様 I-36. ホルモン依存性状態が多量の月経出血である、実施態様 I-25 から I-26 のいずれか 1 つの方法。

40

【0154】

実施態様 I-37. それを必要とする対象における障害を治療することにおける使用のための、実施態様 I-1 から I-10、または I-23 のいずれか 1 つの組合せ固体経口製剤。

【0155】

実施態様 I-38. 障害がホルモン依存性状態である、実施態様 I-37 の使用のための組合せ固体経口製剤。

【0156】

実施態様 I-39. ホルモン依存性状態が、性ホルモン依存性癌、子宮癌、乳癌、卵巣

50

癌、性ホルモン依存性癌の骨転移、子宮筋腫（*h y s t e r o m y o m a*）、腺筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、無月経、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巢症候群、多嚢胞性卵巢症候群、にきび、不妊症、ほてり、子宮内膜症、腺筋症、または多量の月経出血である、実施態様Ⅰ－３８の使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１５７】

実施態様Ⅰ－４０．ホルモン依存性状態が、子宮癌、乳癌、または卵巢癌である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－３９のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１５８】

実施態様Ⅰ－４１．ホルモン依存性状態が子宮癌である、実施態様Ⅰ－３７からⅠ－３９のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

10

【０１５９】

実施態様Ⅰ－４２．ホルモン依存性状態が乳癌である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－４０のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６０】

実施態様Ⅰ－４３．ホルモン依存性状態が卵巢癌である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－４０のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６１】

実施態様Ⅰ－４４．ホルモン依存性状態が子宮筋腫（*u t e r i n e f i b r o i d s*）である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－３９のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

20

【０１６２】

実施態様Ⅰ－４５．ホルモン依存性状態が、子宮筋腫（*u t e r i n e f i b r o i d s*）に関連する多量の月経出血である、実施態様Ⅰ－３８の使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６３】

実施態様Ⅰ－４６．ホルモン依存性状態が、子宮筋腫（*u t e r i n e f i b r o i d s*）に関連する疼痛または他の症状である、実施態様Ⅰ－３８の使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６４】

実施態様Ⅰ－４７．ホルモン依存性状態が子宮内膜症である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－３９のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

30

【０１６５】

実施態様Ⅰ－４８．ホルモン依存性状態が腺筋症である、実施態様Ⅰ－３８～Ⅰ－３９のいずれか１つに記載の使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６６】

実施態様Ⅰ－４９．ホルモン依存性状態が多量の月経出血である、実施態様Ⅰ－３８からⅠ－３９のいずれか１つの使用のための組合せ固体経口製剤。

【０１６７】

実施態様Ⅰ－５０．障害を治療するための薬剤の製造における、実施態様Ⅰ－１からⅠ－１０、またはⅠ－２３のいずれか１つの組合せ固体経口製剤の使用。

40

【０１６８】

実施態様Ⅰ－５１．障害を治療するための薬剤としての、実施態様Ⅰ－１からⅠ－１０、またはⅠ－２３のいずれか１つの組合せ固体経口製剤の使用。

【０１６９】

実施態様Ⅰ－５２．障害がホルモン依存性状態である、実施態様Ⅰ－５０からⅠ－５１のいずれか１つの使用。

【０１７０】

実施態様Ⅰ－５３．ホルモン依存性状態が、性ホルモン依存性癌、子宮癌、乳癌、卵巢癌、性ホルモン依存性癌の骨転移、子宮筋腫（*h y s t e r o m y o m a*）、腺筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、無月経、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巢症候群、多嚢

50

胞性卵巣症候群、にきび、不妊症、ほてり、子宮内膜症、腺筋症、または多量の月経出血である、実施態様 I-53 の使用。

【0171】

実施態様 I-54 . ホルモン依存性状態が、子宮癌、乳癌、または卵巣癌である、実施態様 I-52 から I-53 のいずれか 1 つの使用。

【0172】

実施態様 I-55 . ホルモン依存性状態が子宮癌である、実施態様 I-52 から I-54 のいずれか 1 つの使用。

【0173】

実施態様 I-56 . ホルモン依存性状態が乳癌である、実施態様 I-52 から I-54 のいずれか 1 つの使用。

10

【0174】

実施態様 I-57 . ホルモン依存性状態が卵巣癌である、実施態様 I-52 から I-54 のいずれか 1 つの使用。

【0175】

実施態様 I-58 . ホルモン依存性状態が子宮筋腫 (uterine fibroids) である、実施態様 I-52 から I-53 のいずれか 1 つの使用。

【0176】

実施態様 I-59 . ホルモン依存性状態が、子宮筋腫 (uterine fibroids) に関連する多量の月経出血である、実施態様 I-52 の使用。

20

【0177】

実施態様 I-60 . ホルモン依存性状態が子宮筋腫 (uterine fibroids) に関連する疼痛または他の症状である、実施態様 I-52 の使用。

【0178】

実施態様 I-61 . ホルモン依存性状態が子宮内膜症である、実施態様 I-52 から I-53 のいずれか 1 つの使用。

【0179】

実施態様 I-62 . ホルモン依存性状態が腺筋症である、実施態様 I-52 から I-53 のいずれか 1 つの使用。

【0180】

実施態様 I-63 . ホルモン依存性状態が多量の月経出血である、実施態様 I-52 から I-53 のいずれか 1 つの使用。

30

【0181】

以下の非限定的な例は、本開示の態様を例示するために提供される。

【実施例】

【0182】

実施例 1

化合物 1、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンの錠剤を、流動層造粒、製粉、ブレンディングおよび滑沢化、並びにその後の錠剤圧縮およびフィルムコーティングを含む湿式造粒法を使用して作製した。錠剤を圧縮するために使用する最終ブレンドは、一方が化合物 1 を含有し (第 1 の造粒物)、他方が E2 および NETA を含有する (第 2 の造粒物)、2 つの流動床造粒物 (FBG)、並びに賦形剤で構成されていた。

40

【0183】

第 1 の造粒物 (化合物 1 造粒物ブレンド; レルゴリクス造粒ブレンド) を、表 1 の工程 R1 ~ R4 に従って調製した。脱気したヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 結合剤溶液を、工程 R1 に従って調製した。化合物 1、マンニトール、およびデンプングリコール酸ナトリウムを、次いで流動床造粒機中で流動化し、HPC 溶液を噴霧し、得られた化合物 1 造粒物を、次いで乾燥した。造粒物を、次いで 3 mm スクリーンを有する回転インペラスクリーニングミルを使用して製粉して (工程 R3)、サブバッチを製造した。化合物 1 造粒物の第 2 のサブバッチを、同じ方法で調製し、2 つのサブバッチを、次いで拡

50

散ブレンダー中でブレンドした（工程 R 4）。

【 0 1 8 4 】

【 表 1 】

表 1: 第 1 の造粒物を製造するための、化合物 1 (レルゴリクス) の造粒、製粉およびブレンド工程の説明

工程	説明
R1	- ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) を精製水中に溶解する。 - 工程 R2 に進む前に、HPC 溶液を脱気させる。
R2	- レルゴリクス (化合物 1)、マンニトールおよびデンプングリコール酸ナトリウムを流動床造粒機中に入れる。 400 – 500 cfm の目標入口空気流および 75 – 80 °C の目標温度で、粉末床を流動化する。工程 R1 からの HPC 結合溶液全体を、250 – 350 g/分の目標速度および 2.5 – 4.5 バールの目標噴霧圧力で噴霧する。 - 排気温度が $\geq 37^{\circ}\text{C}$ に達するまで化合物 1 造粒物を乾燥する。
R3	工程 R2 からの乾燥した化合物 1 造粒物を、3 mm スクリーンを備えたミルを通して 930 ± 100 rpm の目標インペラー速度で通過させる。
R4	- 工程 R1、R2 および R3 を繰り返して、第 2 のサブバッチを製造する。 2 つの化合物 1 造粒物のサブバッチを、目標の 120 ± 10 回転でブレンドする。

10

20

【 0 1 8 5 】

第 2 の造粒物ブレンド（エストラジオール／酢酸ノルエチンドロン造粒物ブレンド）を、表 2 の工程 E 1 ～ E 4 に従って調製した。最初に、エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロンを、メタノール中に溶解した（工程 E 1）。ラクトース水和物を、流動床造粒機中に入れた。粉末床を、流動床造粒機中で流動化し、工程 E 1 からのエストラジオール／酢酸ノルエチンドロン溶液を、該粉末上に噴霧し、得られた E 2 / N E T A 造粒物を、乾燥減量（L O D）が $< 2\% \text{ w/w}$ であるまで乾燥した。造粒物を、次いで 0.5 mm スクリーンを有するスクリーニングミルを使用して製粉し（工程 E 3）、ラクトース水和物およびデンプングリコール酸ナトリウムと、拡散ブレンダー中でブレンドした（工程 E 4）。

30

【 0 1 8 6 】

40

50

【表 2】

表 2: 第 2 の造粒物を製造するための、エストラジオール/酢酸ノルエチンドロンの造粒、製粉およびブレンディング工程の説明

工程	説明
E1	エストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロン (E2/NETA) をメタノール中に溶解する。
E2	- ラクトース一水和物を流動床造粒機中に入れる。 750 – 1050 cfm の目標入口空気流および 37 – 43 °C の目標入口温度で、粉末床を流動化する。工程 E1 からの E2/NETA 溶液全体を、550 – 650 g/分の目標噴霧速度および 5 バールの目標噴霧圧力で噴霧する。 - 排気温度が $\geq 46^{\circ}\text{C}$ に達するまで E2/NETA 造粒物を乾燥する。 - 造粒物の乾燥減量 (LOD) を測定する。LOD が $\leq 2.0\%$ w/w である場合、工程 E3 に進む。LOD が $> 2\%$ w/w である場合、LOD が $\leq 2\%$ w/w であるまで乾燥を続ける。
E3	工程 E2 からの乾燥した造粒物を、0.5 mm スクリーンを備えたミルを通して 2500 ± 125 rpm の目標インペラー速度で通過させる。
E4	工程 E3 からの製粉した造粒物を、ラクトース一水和物およびデンプン、グリコール酸ナトリウムと目標の 180 ± 15 回転でブレンドする。

10

20

【0187】

最終の組合せ固体経口製剤を、表 3 の工程 C 1 ~ C 5 に従って調製し、包装した。第 1 の造粒物 (工程 R 4) および第 2 の造粒物ブレンド (工程 E 4) を、拡散ブレンダー中で混ぜ合わせた (工程 C 1)。ステアリン酸マグネシウムを、次いで 1 % w/w で混合物に加え、滑沢化するようにブレンドして (工程 C 2)、最終ブレンドを製造した。この最終ブレンドを、次いで打錠機中で圧縮した (工程 C 3)。錠剤を、穴の開いたパンコーター中で予熱し、調製した精製水中の Opadry II Yellow の懸濁液を、4 % ($\pm 1\%$) w/w の錠剤重量増加が達成されるまで該錠剤上に噴霧し、その時点で該錠剤を乾燥して (工程 C 4)、最終の組合せ固体経口製剤を製造した。コーティングされた錠剤を、次いで充填剤を使用して包装し、誘導シールを使用して密封した。

30

【0188】

40

50

【表 3】

表 3: 組合せ固体経口製剤を製造するための、化合物 1/E2/NETA のブレンドिंग、滑沢圧縮、フィルムコーティングおよび包装方法の説明、

工程	説明
C1	- 第 1 の造粒物 (表 1 の工程 R4) および第 2 の造粒物 (表 2 の工程 E4) を、それぞれ約 53.5% w/w から 45.5% w/w の比で、ブレンダー中で混ぜ合わせる。 - 目標の 70 - 170 回転でブレンドする。
C2	1% w/w のステアリン酸マグネシウムを、工程 C1 からのブレンダー中に入れる。 - 目標の 36 ± 3 回転で、化合物 1/E2/NETA ブレンドを滑沢化する。
C3	工程 C2 からの最終ブレンドを、一方の側上に “MVT” および他方の側上に “415” とエンボス加工した 8 mm の丸型工具を備えた回転式打錠機を使用して、185 mg の目標重量および 10 kp の目標硬度を有するコア錠剤に圧縮する。
C4	- 精製水中で Opadry II Yellow を分散させることによって、フィルムコーティング懸濁液を調製する。 - コア錠剤を、穴の開いたパンコーター中に入れ、それらを予熱する。予熱が完了したら、280 – 320 g/分の目標噴霧速度および 45 – 51 °C の目標排気温度で Opadry 懸濁液の噴霧を開始する。入口空気温度は、目標排気温度を維持するように調整し、パン速度目標は、4 – 5 rpm である。 - フィルムコーティング溶液を噴霧することを、4% ($\pm 1\%$) w/w の目標錠剤重量増加が達成されるまで続ける。 - 目標の重量増加が達成されたら、錠剤を乾燥する。
C5	- 工程 C4 からのフィルムコーティングされた錠剤を、承認された容器栓システム中に包装する。 - 包装およびラベル付け作業は、製品の完全性、純度、および強度を保証するために、この製品タイプについて標準である文書化された手順に従って、自動、半自動、または手動の装置上で実施する。

10

20

30

【0189】

表 4 は、実施例 1 の工程に従って調製した、化合物 1 / E 2 / N E T A 組合せ固体経口製剤錠剤の処方を示し、各成分は mg / 錠剤で列記している。最終錠剤は、約 100 mg の化合物 1 (第 1 の) 造粒物 (工程 R 1 – R 4)、約 85 mg の E 2 / N E T A (第 2 の) 造粒物 (工程 E 1 – E 4)、および約 7.4 mg のフィルムコーティング (工程 C 4) から構成される。

40

【0190】

50

【表 4】

表 4: 化合物 1/E2/NETA 組合せ固体経口製剤錠剤の処方比較

化合物	品質基準	機能	組成	
			(%w/w)*	(mg/錠剤)
コア錠剤				
レルゴリクス	インハウス	有効成分	21.6	40.0
エステルジオール	インハウス	有効成分	0.5	1.0
酢酸ノルエチンドロン	インハウス	有効成分	0.3	0.5
マンニトール	USP-NF/Ph. Eur.	希釈剤	27.6	51.0
デンプングリコール酸ナトリウム	USP-NF/Ph. Eur.	崩壊剤	5.0	9.3
ヒドロキシプロピルセルロース	USP-NF/Ph. Eur.	結合剤	1.6	3.0
ラクトース一水和物	USP-NF/Ph. Eur.	希釈剤	42.4	78.4
ステアリン酸マグネシウム	USP-NF/Ph. Eur.	滑沢剤	1.0	1.9
精製水	USP-NF/Ph. Eur.	加工助剤	qs	qs
メタノール	USP-NF/Ph. Eur.	加工助剤	qs	qs
総コア			100	185
フィルムコーティング錠剤				
Opadry II Yellow	インハウス	フィルムコーティングシステム	4.0	7.4
精製水	USP-NF/Ph. Eur.	加工助剤	qs	qs
総フィルムコーティング錠剤			104	192

*この表中の %w/w は、フィルムコーティング前の処方である「総コア」の重量分率を指す。フィルムコーティング錠剤の総 %w/w は、従って 100% を超える。

【0191】

E2/NETA（第2の）造粒物混合物中に、さまざまな量の、ラクトースおよび微結晶性セルロース（MCC、pH101またはpH102）を含むがこれらに限定されない賦形剤を含有する代替の処方は、実施例1の方法または実施例1の方法と同様の方法によって調製し得る。これらの処方（実施例2～10）は、量をmg/最終錠剤で記載する、列記した成分を含有する。

【0192】

E2/NETA（第2の）造粒物混合物中に、さまざまな量の、マンニトールおよび微結晶性セルロース（MCC、pH101またはpH102）を含むがこれらに限定されない賦形剤を含有する代替の処方は、実施例1の方法または実施例1の方法と同様の方法によって調製し得る。これらの処方（実施例11～19）は、量をmg/最終錠剤で記載する、列記した成分を含有する。

【0193】

実施例2～19において示す代替の処方は、実施例1の方法中に含まれるものよりも追加の賦形剤を含有し得るであろう。

【0194】

実施例2

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg/錠剤）、およびヒドロキシプロピルセルロース（3mg/錠剤）から構成される。

【0195】

E2/NETA造粒物は、E2（1mg/錠剤）、NETA（0.5mg/錠剤）、ラクトース（78.4mg/錠剤）、およびα化デンプン（4.25mg/錠剤）から構成される。

【0196】

ステアリン酸マグネシウム（1.85mg/錠剤）を、最終ブレンド中に加える。

【0197】

実施例3

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg/錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg/錠剤）から構成される。

10

【0198】

E2/NETA造粒物は、E2（1mg/錠剤）、NETA（0.5mg/錠剤）、ラクトース（78.4mg/錠剤）、α化デンプン（4.25mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg/錠剤）から構成される。

【0199】

実施例4

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg/錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg/錠剤）から構成される。

20

【0200】

E2/NETA造粒物は、E2（1mg/錠剤）、NETA（0.5mg/錠剤）、ラクトース（78.4mg/錠剤）、α化デンプン（4.25mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg/錠剤）から構成される。

【0201】

実施例5

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg/錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg/錠剤）から構成される。

30

【0202】

E2/NETA造粒物は、E2（1mg/錠剤）、NETA（0.5mg/錠剤）、ラクトース（78.4mg/錠剤）、α化デンプン（4.25mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg/錠剤）から構成される。

【0203】

実施例6

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg/錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg/錠剤）から構成される。

40

【0204】

E2/NETA造粒物は、E2（1mg/錠剤）、NETA（0.5mg/錠剤）、ラクトース（78.4mg/錠剤）、α化デンプン（4.25mg/錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg/錠剤）から構成される。

【0205】

実施例7

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg/錠剤）、マンニトール（51mg/錠剤）、デンプ

50

ングリコール酸ナトリウム（5 mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg／錠剤）から構成される。

【0206】

E2／NETA造粒物は、E2（1 mg／錠剤）、NETA（0.5 mg／錠剤）、ラクトース（52.9 mg／錠剤）、MCC pH102（25.5 mg／錠剤）、α化デンプン（4.25 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85 mg／錠剤）から構成される。

【0207】

実施例 8

代替の錠剤処方は、実施例 1 と同様の方法によって調製し得る。化合物 1（レルゴリクス）造粒物は、化合物 1（40 mg／錠剤）、マンニトール（51 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg／錠剤）から構成される。

10

【0208】

E2／NETA造粒物は、E2（1 mg／錠剤）、NETA（0.5 mg／錠剤）、ラクトース（69.9 mg／錠剤）、MCC pH102（8.5 mg／錠剤）、α化デンプン（4.25 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85 mg／錠剤）から構成される。

【0209】

実施例 9

代替の錠剤処方は、実施例 1 と同様の方法によって調製し得る。化合物 1（レルゴリクス）造粒物は、化合物 1（40 mg／錠剤）、マンニトール（51 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg／錠剤）から構成される。

20

【0210】

E2／NETA造粒物は、E2（1 mg／錠剤）、NETA（0.5 mg／錠剤）、ラクトース（69.9 mg／錠剤）、MCC pH101（8.5 mg／錠剤）、α化デンプン（4.25 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85 mg／錠剤）から構成される。

【0211】

30

実施例 10

代替の錠剤処方は、実施例 1 と同様の方法によって調製し得る。化合物 1（レルゴリクス）造粒物は、化合物 1（40 mg／錠剤）、マンニトール（51 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg／錠剤）から構成される。

【0212】

E2／NETA造粒物は、E2（1 mg／錠剤）、NETA（0.5 mg／錠剤）、ラクトース（69.9 mg／錠剤）、MCC pH101（8.5 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85 mg／錠剤）から構成される。

40

【0213】

実施例 11

代替の錠剤処方は、実施例 1 と同様の方法によって調製し得る。化合物 1（レルゴリクス）造粒物は、化合物 1（40 mg／錠剤）、マンニトール（51 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg／錠剤）、およびヒドロキシプロピルセルロース（3 mg／錠剤）から構成される。

【0214】

E2／NETA造粒物は、E2（1 mg／錠剤）、NETA（0.5 mg／錠剤）、マンニトール 100SD（78.4 mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg／錠剤）から構成される。

50

【0215】

ステアリン酸マグネシウム（1.85mg／錠剤）を、最終ブレンド中に加える。

【0216】

実施例12

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg／錠剤）、マンニトール（51mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg／錠剤）から構成される。

【0217】

E2／NETA造粒物は、E2（1mg／錠剤）、NETA（0.5mg／錠剤）、マンニトール100SD（78.4mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg／錠剤）から構成される。

10

【0218】

実施例13

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg／錠剤）、マンニトール（51mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg／錠剤）から構成される。

【0219】

E2／NETA造粒物は、E2（1mg／錠剤）、NETA（0.5mg／錠剤）、マンニトール100SD（78.4mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg／錠剤）から構成される。

20

【0220】

実施例14

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg／錠剤）、マンニトール（51mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg／錠剤）から構成される。

30

【0221】

E2／NETA造粒物は、E2（1mg／錠剤）、NETA（0.5mg／錠剤）、マンニトール100SD（78.4mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85mg／錠剤）から構成される。

【0222】

実施例15

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg／錠剤）、マンニトール（51mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5mg／錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1mg／錠剤）から構成される。

40

【0223】

E2／NETA造粒物は、E2（1mg／錠剤）、NETA（0.5mg／錠剤）、マンニトール100SD（52.9mg／錠剤）、MCC pH102（24.57mg／錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25mg／錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1.78mg／錠剤）から構成される。

【0224】

実施例16

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40mg／錠剤）、マンニトール（51mg／錠剤）、デンプ

50

ングリコール酸ナトリウム（5 mg /錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg /錠剤）から構成される。

【0225】

E2 / NETA造粒物は、E2（1 mg /錠剤）、NETA（0.5 mg /錠剤）、マンニトール100SD（68.88 mg /錠剤）、MCC pH102（8.5 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1.78 mg /錠剤）から構成される。

【0226】

実施例17

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40 mg /錠剤）、マンニトール（51 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg /錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg /錠剤）から構成される。

【0227】

E2 / NETA造粒物は、E2（1 mg /錠剤）、NETA（0.5 mg /錠剤）、マンニトール100SD（68.88 mg /錠剤）、MCC pH101（8.5 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1.78 mg /錠剤）から構成される。

【0228】

実施例18

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40 mg /錠剤）、マンニトール（51 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg /錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg /錠剤）から構成される。

【0229】

E2 / NETA造粒物は、E2（1 mg /錠剤）、NETA（0.5 mg /錠剤）、マンニトール100SD（68.03 mg /錠剤）、MCC pH101（8.5 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（2.70 mg /錠剤）から構成される。

【0230】

実施例19

代替の錠剤処方は、実施例1と同様の方法によって調製し得る。化合物1（レルゴリクス）造粒物は、化合物1（40 mg /錠剤）、マンニトール（51 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（5 mg /錠剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（3 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（1 mg /錠剤）から構成される。

【0231】

E2 / NETA造粒物は、E2（1 mg /錠剤）、NETA（0.5 mg /錠剤）、ラクトース（8.5 mg /錠剤）、マンニトール100SD（68.03 mg /錠剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（4.25 mg /錠剤）、およびステアリン酸マグネシウム（0.85 mg /錠剤）から構成される。

【0232】

実施例20

この開示の処方は、さまざまな量のマンニトールおよび／またはラクトースを含み得る。表5は、2つのそのような処方を示す。処方ラクトースVXは、大量のラクトース（42.37 % w / w）とともに少量の総マンニトール（27.57 % w / w）を含有する。処方マンニトールVWは、マンニトール（69.94 % w / w）のみを含有し、ラクトースは何ら含有しない。

【0233】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5: サンプル処方ラクトース VX およびマンニトール VW の組成

バッチ	ラクトース VX		マンニトール VW	
成分	%w/w	mg/tb	%w/w	mg/tb
化合物 1 (レフルゴリクス)	21.62%	40	21.62%	40
マンニトール	27.57%	51	69.94%	129.4
デンプングリコール酸ナトリウム	2.70%	5	5.00%	9.25
ヒドロキシプロピルセルロース	1.62%	3	1.62%	3
エストラジオール半水和物	0.54%	1	0.54%	1
酢酸ノルエチンドロン	0.27%	0.5	0.27%	0.5
ラクトース	42.37%	78.4	-	-
α 化デンプン	2.30%	4.25	-	-
ステアリン酸マグネシウム FB	1.00%	1.85	1.00%	1.85

【0234】

ラクトースを含む処方、ラクトースおよびマンニトールの両方を含有するもの、またはマンニトールのみを含有するものよりも、該処方を2週間から6ヶ月の期間にわたって保存したとき、より安定であった。表6は、ラクトース VX およびマンニトール VW 処方を60℃および周囲相対湿度で、密封して保存した、1つの安定性研究を示す。化合物1、E2、およびNETAの分解を、さまざまな時点で分析し、各成分の標準作業溶液と対比した不純物% (w/w) として表6に記録した。例えば、化合物1の見出しの下で0.37の値は、分解物(不純物)の総量が、化合物1の標準作業溶液と比較して、化合物1の最初の質量の0.37% w/wであることを意味する。

【0235】

化合物1の分析用の処方のサンプル溶液を調製するために、12個の錠剤を、秤量し、50 mLのメスフラスコ中に移し、7 mLのD.I. 水を加えた。錠剤を、錠剤の全てが完全に崩壊するまで、機械的シェーカー上で振とうした。13 mLのエタノールおよび20 mLの希釈剤(65:35エタノール:水)を加え、溶液を20分間超音波処理し、その後、平衡化し、希釈剤で希釈した。溶液を、混合し、0.2 μ m PVDフイルターを通してろ過し、ろ液の最初の3 mLを捨てた。ろ液を、回収し、超高性能液体クロマトグラフィー(UPLC)によって分析した。

【0236】

調製したサンプルを、100%のpH2.4リン酸緩衝液：アセトニトリル：テトラヒドロフラン（21：2：2）で溶出する、UPLC上にかけた。化合物1は、290nmで、約26.1分の保持時間で検出した。

【0237】

E2およびNETAの分析用の処方のサンプル溶液を調製するために、10個の錠剤を、秤量し、250mLのメスフラスコ中に移し、希釈剤（0.05Mリン酸塩溶液：アセトニトリル、4：1）を約80%体積まで加えた。錠剤を、錠剤の全てが完全に崩壊するまで、機械的シェーカー上で振とうし、超音波処理した。溶液を0.45μm PVDFシリンジフィルターを通してろ過し、ろ液の最初の3mLを捨てた。ろ液を、回収し、6.0mLのろ液を20mLメスフラスコ中にピペットで移し、希釈剤で体積まで希釈することにより、さらに希釈した。混合サンプルを、次いで超高性能液体クロマトグラフィー（UPLC）によって分析した。調製したサンプルを、移動する溶液A（水中の0.2%トリフルオロ酢酸）およびB（アセトニトリル中の0.2%トリフルオロ酢酸）で溶出する、UPLC上にかけた。勾配は、時間＝0分で80%Aおよび20%Bから、時間＝30分で10%Aおよび90%Bまで傾斜をつけた。NETAは、240nmで、約23.2分の保持時間で検出し、E2は、280nmで、約18.5分の保持時間で検出した。

【0238】

【表6】

表6: 60℃および周囲相対湿度でのラクトースおよびマンニトール処方中の有効成分の分解比較

時点	総不純物(% w/w)－ラクトース VX			総不純物(% w/w)－マンニトール VW		
	レルゴリクス	E2	NETA	レルゴリクス	E2	NETA
最初	0.13	0.20	0.27	0.13	0.20	0.34
2週	0.23	0.22	0.44	0.31	0.24	1.25
1ヶ月	0.33	0.25	0.44	0.41	0.24	1.28
3ヶ月	0.34	0.24	0.41	0.53	0.35	1.63
6ヶ月	0.37	1.24	0.63	0.61	1.59	3.30

【0239】

表6に示すように、マンニトールVW中のNETA分解物の量は、60℃での2週間だけの保存後に1.25%に増加し、6ヶ月後に3.3%に達する。ラクトースVXにおいては、NETA分解物の量は、6ヶ月後に0.63%のみである。同様に、ラクトースVXおよびマンニトールVWについてのE2に対するE2分解物の相対量は、それぞれ1.24%および1.59%である。ラクトース処方の熱安定性は、従ってマンニトール処方のそれよりも好ましい。

【0240】

実施例21

生物学的同等性研究を、組合せ固体経口製剤（表4の）と化合物1およびアクチベラ（E2／NETA）の同時投与との間で行った。

【0241】

アクチベラは、1mgのエストラジオールおよび0.5mgの酢酸ノルエチンドロンブラス賦形剤、0.5mgのエストラジオールおよび0.1mgの酢酸ノルエチンドロンのいずれかを含有する経口投与用の錠剤である。

【0242】

組合せ固体経口製剤の生物学的同等性研究は、健康な閉経後の女性における、組合せ固体経口製剤と40mgのレルゴリクス錠剤（T4B処方）およびアクチベラ（1mg E2／0.5mg NETA）の同時投与との間の生物学的同等性を実証するための、非盲検、無作為化、2つの治療、3つのシーケンス、3期間クロスオーバーおよび部分複製の、単

回投与研究であった。研究デザインは、生物学的同等性研究に関するFDAガイダンス文書（FDA2019b）に従っており、またEMAの生物学的同等性調査に関するガイドラインにおける推奨事項を満たした。

【0243】

研究参加者は、治療期間の間に10日のウォッシュアウト間隔を有する3つの治療シーケンスの1つに無作為化した。各治療シーケンスは、各参加者が組合せ固体経口製剤錠剤を1回、並びにクロスオーバー方式でレルゴリクスおよびアクティベラの同時投与を2回受ける、部分複製デザインからなった。各治療期間の1日目に、研究参加者は、少なくとも10時間の絶食後に240mLの水とともに彼らの割り当てられた研究治療を受け、投与後約4時間絶食を続けた。水は、治験薬投与の前後1時間、制限した。血液サンプリングを、レルゴリクス血漿濃度の決定のために投与後168時間まで、並びにNET血漿濃度および非結合E2、非結合E1および総E1血清濃度の決定のために投与後72時間まで収集した。三重の血液サンプル（治験薬投与に対して-1.0、-0.5、および0時間時）を、ベースライン調整したPKパラメーターの計算を容易にするために、非結合E2並びに総および非結合E1血清濃度の決定のために、投与前に収集した。90人の参加者を、以前に行った組合せ固体経口製剤の生体適合性研究からの薬物動態変動の推定に基づいて計画し、無作為化し（各治療シーケンスにおいて $n=30$ ）、そのうち86人の参加者が研究を完了した。研究参加者の平均年齢は、55.9歳であった。

10

【0244】

組合せ固体経口製剤錠剤と、40mgの化合物1（レルゴリクス）錠剤およびアクチベラの同時投与との間の生物学的同等性評価について、化合物1（レルゴリクス）の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 、ベースライン調整非結合E2、ベースライン調整総E1、およびNETを、主要エンドポイントとして事前に指定した。非調整の非結合E2、非調整の総E1、および非結合E1（ベースライン調整ありおよびなし）の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を、完全のための副次的エンドポイントとして提供した。対数変換した薬物動態パラメーターを、そのパラメーターの参照内治療変動係数（ $CV_{WR}\%$ ）に依存して、ABE法またはRSABE法のいずれかによって分析した。ABE法を使用して、受入れ基準としての、GMR（組合せ固体経口製剤／化合物1（レルゴリクス）およびアクチベラの同時投与）についての90%CIについての（0.8000、1.2500）の限界で、非結合E2、総および非結合E1、並びにNETの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を含む、低い参照内治療変動（ $CV_{WR}\% < 30\%$ ）を有する薬物動態パラメーターの生物学的同等性を評価した。E2およびE1の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を、ベースライン調整の有無にかかわらず計算した。RSABE法を使用して、受入れ基準としての、GMR（組合せ固体経口製剤錠剤／化合物1（レルゴリクス）およびアクチベラの同時投与）についての（0.8000、1.2500）の限界、並びにゼロ以下の参照スケール差についての95%上限信頼限界で、化合物1（レルゴリクス）の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を含む、高い参照内治療変動（ $CV_{WR}\% \geq 30\%$ ）を有する薬物動態パラメーターの生物学的同等性を評価した。

20

30

【0245】

生物学的同等性研究の結果を、図1および表7に示す。「FDC」ラベルは、組合せ固体経口製剤に対応する。

40

【0246】

FDC錠剤と40mgのレルゴリクス錠剤およびE2／NETAの同時投与との間の生物学的同等性は、FDA（例えば、Guidance for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research [CDER], January 2001）およびEMA（例えば、生物学的同等性調査に関するガイドライン、2010年）の要件による、事前に指定した受入れ

50

基準に基づいて立証した。16個の主要および副次的エンドポイントの全てが、それぞれの統計的方法についての生物学的同等性受入れ基準を満たした。

【0247】

FDC錠剤の単回投与またはレルゴリクスおよびE2／NETAの同時投与は、一般に安全であり、十分に忍容性があった。18件の報告された有害事象（15人の参加者における）の全ては、重大度において軽度または中等度であり、性質において一過性であり、そのうち12件（9人の参加者における）は、治験薬に関連していると考えられた。この研究においては、死亡または重篤な有害事象は何もなかった。1人の参加者は、重篤でない有害事象（歯の膿瘍）のために研究を中止した。

【0248】

本明細書において使用する特定の略語の定義は： $AUC_{0-\infty}$ ＝時間ゼロから無限大に外挿した濃度－時間曲線下面積； C_{max} ＝最大観測濃度；CI＝信頼区間；CV＝変動係数；E1＝エストロン；E2＝エストラジオール；FDA＝食品医薬品局；FDC＝固定用量組合せ；GMR＝幾何平均比；NET＝ノルエチンドロン；RSABE＝参照スケール平均生物学的同等性（reference-scaled average bioequivalence）を含む。

【0249】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7: 生物学的同等性研究の結果

分析物	薬物動態パラメーター	n	CV _{WR} %	幾何平均または幾何LSM ^a	FDC 錠剤 / レルゴリクス + アクチベラの同時投与		
					GMR (SE)	90% CI	95% 上限信頼限界 ^b
主要エンドポイント							
レルゴリクス (化合物 1)	AUC _{0-∞} (ng*時間/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	37.6	171.5 169.6	1.0111 (0.0486)	-	-0.0826
	C _{max} (ng/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	59.2	20.59 20.17	1.0209 (0.0726)	-	-0.1875
ベースライン 調整非結合 E2	AUC _{0-∞} (pg*時間/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	62	22.3	788.2 785.7	1.0031 (0.0307)	0.9531, 1.0558	-
	C _{max} (pg/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	26.1	25.53 24.01	1.0634 (0.0320)	1.0115, 1.1180	-
ベースライン 調整総 E1	AUC _{0-∞} (pg*時間/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	79	13.8	172.7 175.4	0.9845 (0.0155)	0.9589, 1.0107	-
	C _{max} (pg/mL)						
	FDC 錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	15.0	19.97 22.40	0.8919 (0.0212)	0.8573, 0.9278	-
NETA	AUC _{0-∞} (ng*時間/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	8.5	15.74 15.81	0.9957 (0.0123)	0.9754, 1.0165	-
	C _{max} (ng/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	16.1	3.307 3.896	0.8488 (0.0216)	0.8137, 0.8854	-

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 8】

分析物	薬物動態パラメーター	n	CV _{WR} %	幾何平均または幾何LSM ^a	FDC 錠剤 / レルゴリクス + アクチベラの同時投与		
					GMR (SE)	90% CI	95% 上限信頼限界 ^b
副次的エンドポイント							
非調整非結合 E2	AUC _{0-∞} (pg*時間/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	65	16.0	1385 1435	0.9655 (0.0215)	0.9303, 1.0021	-
	C _{max} (pg/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 (レルゴリクス + アクチベラ)	85	23.3	32.26 30.62	1.0535 (0.0274)	1.0089, 1.1001	-
非調整総 E1	AUC _{0-∞} (ng*時間/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	78	13.6	195.9 200.7	0.9764 (0.0160)	0.9501, 1.0033	-
	C _{max} (ng/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	85	14.8	20.19 22.62	0.8925 (0.0211)	0.8581, 0.9283	-
ベースライン調整非結合 E1	AUC _{0-∞} (pg*時間/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	71	15.0	3985 4022	0.9909 (0.0203)	0.9576, 1.0253	-
	C _{max} (pg/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	85	14.8	180.7 181.6	0.9947 (0.0201)	0.9619, 1.0287	-
非調整非結合 E1	AUC _{0-∞} (pg*時間/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	68	13.3	6726 6843	0.9830 (0.0171)	0.9549, 1.0119	-
	C _{max} (pg/mL)						
	組合せ錠剤 同時投与 レルゴリクス + アクチベラ	85	13.1	203.0 203.7	0.9965 (0.0182)	0.9668, 1.0272	-

10

20

30

40

【0251】

実施例 2.2

エタノールを、第 2 の造粒物ブレンドにおいてメタノールの代わりに使用する、実施例 1 の方法と同様の方法によって代替の処方を作製する試みは、成功しなかった。表 2 を参照して、エタノールを、工程 E 1 におけるメタノールの代わりに使用した。また、NET A のみを、E 2 / NET A の組合せの代わりに使用した。粉末床を流動化し、NET A / エタノール溶液を該粉末上に噴霧した後、得られた造粒物は、容器の壁に付着した。造粒および排出後、収率は、88.3%であった。物質はまた、塊状の堅さを有していた。NET A 含有量を、HPLC によって測定した。結果は、11.4%の標準偏差で、造粒し

50

た物質全体を通してNET Aの量における高い変動性を示した。

【0252】

図1および図2において使用する略語：AUC_{0-∞}=時間ゼロから無限大に外挿した濃度-時間曲線下面積；C_{max}=最大観測濃度；CI=信頼区間；CV=変動係数；E1=エストロン；E2=エストラジオール；FDA=食品医薬品局；FDC=固定用量組合せ；GMR=幾何平均比；NET=ノルエチンドロン；RSABE=参照スケール平均生物学的同等性。

【0253】

図1および図2に関する注記：レルゴリクスのAUC_{0-∞}およびC_{max}は、受入れ基準としての、GMRについての(0.8000、1.2500)の限界、並びにゼロ以下の参照スケール差についての95%上限信頼限界で、RSABE法によって評価した。

【図面】

【図1】

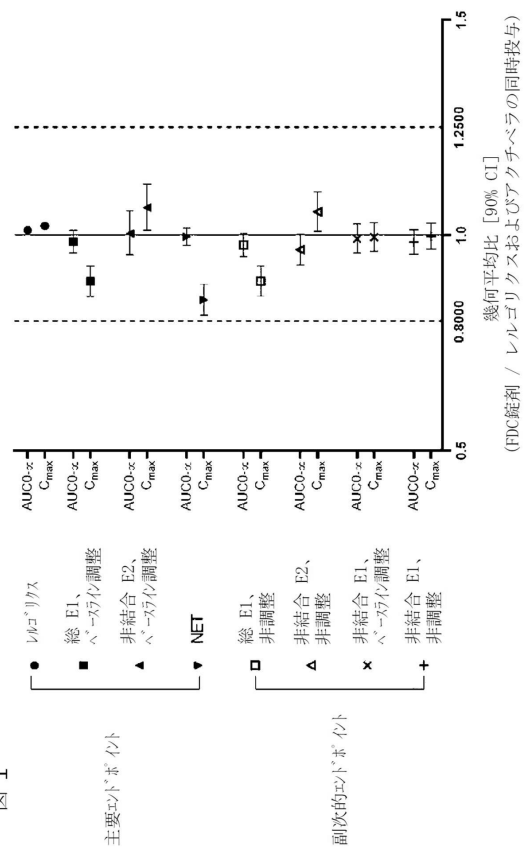


図 1

【図2】

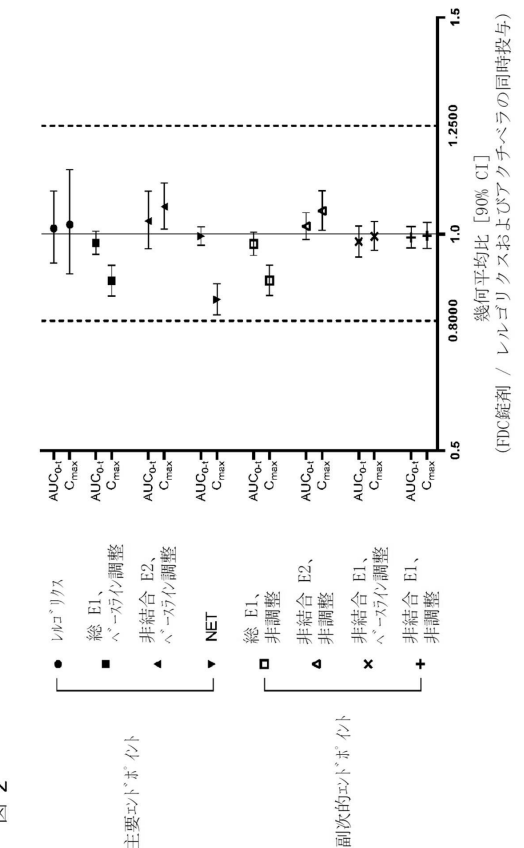


図 2

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/00 ADD.				
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				
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) EPO-Internal, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 2018/060501 A2 (MYOVANT SCIENCES GMBH [CH]; TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 5 April 2018 (2018-04-05) paragraphs [0586], [0595], [0594], [0605], [0299], [0377]; claims 1,7,37; example 3 -----	1-24		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 1 September 2021		Date of mailing of the international search report 09/09/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schwald, Claudia		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/064280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018060501 A2	05-04-2018	AU 2017336363 A1	16-05-2019
		BR 112019006227 A2	18-06-2019
		CA 3038879 A1	05-04-2018
		CN 110312512 A	08-10-2019
		EP 3518933 A2	07-08-2019
		JP 2019529575 A	17-10-2019
		US 2019262346 A1	29-08-2019
		WO 2018060501 A2	05-04-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 5/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 5/12	

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,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉

(74)代理人 100152308
弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558
弁理士 亀井 恵二郎

(72)発明者 アロンゾ、デイヴィッド イー。
スイス国、4 0 5 1 バーゼル、アエッシェングラーベン 2 7、フロア 2 2、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 ウルマー、キャサリン ディー。
スイス国、4 0 5 1 バーゼル、アエッシェングラーベン 2 7、フロア 2 2、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 シエ、ミンリ
スイス国、4 0 5 1 バーゼル、アエッシェングラーベン 2 7、フロア 2 2、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

F ターム (参考) 4C076 AA41 BB01 CC30 DD38 DD41 DD67 EE32 EE38 FF65 GG12
GG14 GG17

4C086 AA01 AA02 AA10 CB22 DA09 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03
ZC03 ZC42 ZC75