

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7696353号
(P7696353)

(45)発行日 令和7年6月20日(2025.6.20)

(24)登録日 令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	9/30 (2006.01)	A 6 1 K	9/30
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
請求項の数 60 (全56頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-548433(P2022-548433)	(73)特許権者	500203709
(86)(22)出願日	令和3年2月10日(2021.2.10)		アムジェン インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2023-513249(P2023-513249 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
(43)公表日	令和5年3月30日(2023.3.30)		2 0 , サウザンド オークス, ワン ア
(86)国際出願番号	PCT/US2021/017429	(74)代理人	ムジェン センター ドライブ
(87)国際公開番号	WO2021/163172		100078282
(87)国際公開日	令和3年8月19日(2021.8.19)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和6年1月31日(2024.1.31)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/972,506	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	令和2年2月10日(2020.2.10)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641
		(74)代理人	弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 オメカムチブメカルビル製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 ～ 3 m g のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

賦形剤；

結合剤；

流動化剤；及び

滑沢剤；

を含むコア、ならびに

前記コア上のコーティングフィルムであって、放出調節ポリマー及び細孔形成剤を含み、前記放出調節ポリマーと前記細孔形成剤との重量比は、6 0 ： 4 0 である、前記コーティングフィルム、

を含む錠剤であって、前記錠剤は、5 mm以下の直径を有する、錠剤。

【請求項2】

前記オメカムチブメカルビルは、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物として存在する、請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】

前記賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、またはこれらの組合せを含む、請求項1または2に記載の錠剤。

【請求項4】

前記賦形剤は、微結晶性セルロース及びラクトース水和物を含む、請求項 3 に記載の錠剤。

【請求項 5】

前記結合剤はヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 6】

前記流動化剤は二酸化ケイ素を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 7】

前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 8】

前記コアは、8 ～ 11 w t % のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

83 ～ 86 w t % の賦形剤；

2 ～ 5 w t % の結合剤；

0.2 ～ 0.8 w t % の流動化剤；及び

0.8 ～ 1.2 w t % の滑沢剤

を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 9】

前記コーティングフィルムは、さらに可塑剤を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 10】

前記細孔形成剤は可塑剤でもある、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 11】

前記コーティングフィルムの前記放出調節ポリマーは、エチルセルロース、ポリ（アクリル酸エチル-*c o -*メタクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸エチル-*c o -*メタクリル酸メチル-*c o -*メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、またはこれらの組合せを含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 12】

前記放出調節ポリマーは酢酸セルロースを含む、請求項 11 に記載の錠剤。

【請求項 13】

前記コーティングフィルムの前記細孔形成剤は、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せを含む、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 14】

前記細孔形成剤はポリエチレングリコールを含む、請求項 13 に記載の錠剤。

【請求項 15】

前記ポリエチレングリコールはポリエチレングリコール 3350 である、請求項 14 に記載の錠剤。

【請求項 16】

前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、またはこれらの組合せを含む、請求項 9 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 17】

前記コーティングフィルムは、60 w t % の放出調節ポリマーならびに 40 w t % の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）を含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 18】

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の 9 w t % で構成される、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の 13 wt % で構成される、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 20】

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の 23 wt % で構成される、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 21】

5 ～ 40 wt % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
10 ～ 45 wt % の微結晶性セルロース；
10 ～ 45 wt % のラクトース一水和物；
1 ～ 8 wt % のヒドロキシプロピルセルロース；
0.1 ～ 2 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；
0.25 ～ 3 wt % のステアリン酸マグネシウム；
3 ～ 20 wt % の酢酸セルロース；及び
2 ～ 15 wt % のポリエチレングリコール

を含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 22】

5 ～ 10 wt % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
30 ～ 45 wt % の微結晶性セルロース；
30 ～ 45 wt % のラクトース一水和物；
1 ～ 5 wt % のヒドロキシプロピルセルロース；
0.1 ～ 2 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；
0.5 ～ 3 wt % のステアリン酸マグネシウム；
3 ～ 20 wt % の酢酸セルロース；及び
2 ～ 15 wt % のポリエチレングリコール

を含む、請求項 21 に記載の錠剤。

【請求項 23】

9 wt % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
38.9 wt % の微結晶性セルロース；
38.9 wt % のラクトース一水和物；
2.7 wt % のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；
1 wt % のステアリン酸マグネシウム；
5.4 wt % の酢酸セルロース；及び
3.6 wt % のポリエチレングリコール

を含む、請求項 22 に記載の錠剤。

【請求項 24】

8.5 wt % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
37.3 wt % の微結晶性セルロース；
37.3 wt % のラクトース一水和物；
2.6 wt % のヒドロキシプロピルセルロース；
0.4 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；
0.9 wt % のステアリン酸マグネシウム；
7.8 wt % の酢酸セルロース；及び
5.2 wt % のポリエチレングリコール

を含む、請求項 22 に記載の錠剤。

【請求項 25】

7.5 wt % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
33 wt % の微結晶性セルロース；
33 wt % のラクトース一水和物；

10

20

30

40

50

2. 3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0. 4 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；
0. 8 w t % のステアリン酸マグネシウム；
1 3. 8 w t % の酢酸セルロース；及び
9. 2 w t % のポリエチレングリコール
を含む、請求項 2 2 に記載の錠剤。

【請求項 2 6】

前記コアは、

9. 8 w t % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
4 2. 8 w t % の微結晶性セルロース；
4 2. 8 w t % のラクトース一水和物；
3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0. 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1 w t % のステアリン酸マグネシウム

を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 1 0 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 2 7】

前記コアは、

9. 8 w t % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
4 2. 8 w t % の微結晶性セルロース；
4 2. 8 w t % のラクトース一水和物；
3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0. 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1 w t % のステアリン酸マグネシウム

を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 1 5 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 2 8】

前記コアは、

9. 8 w t % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
4 2. 8 w t % の微結晶性セルロース；
4 2. 8 w t % のラクトース一水和物；
3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0. 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1 w t % のステアリン酸マグネシウム

を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 3 0 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 2 9】

1 m g のオメカムチブメカルビルを含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3 0】

1 時間で 5 0 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2 時間で 6 0 ～ 7 0 % のオメカムチブメカルビルが放出される；

8 時間で 85 ～ 90 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16 時間で 90 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、請求項 1 ～ 23、26、及び 29 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 31】

1 時間で 25 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2 時間で 35 ～ 45 % のオメカムチブメカルビルが放出される；
8 時間で 75 ～ 80 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16 時間で 85 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、請求項 1 ～ 22、24、27、及び 29 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

【請求項 32】

1 時間で 10 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2 時間で 25 ～ 35 % のオメカムチブメカルビルが放出される；
8 時間で 70 ～ 75 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16 時間で 78 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、請求項 1 ～ 22、25、28、及び 29 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 33】

前記錠剤は、患者への投与時に、前記患者において 100 ～ 1000 ng/mL のオメカムチブメカルビルの最大血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 ～ 32 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

20

【請求項 34】

pH 調整剤を含まない（フリーである）、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 35】

最大 3 mm の直径を有する、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 36】

心不全の処置に使用するための、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 37】

前記心不全は急性または慢性である、請求項 36 に記載の錠剤。

30

【請求項 38】

前記心不全は駆出率が低下した心不全（HFrEF）である、請求項 36 に記載の錠剤。

【請求項 39】

前記錠剤は小児患者に投与されることを特徴とする、請求項 36 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 40】

前記小児患者は、1 日 2 回 3 ～ 25 mg のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与されることを特徴とする、請求項 39 に記載の錠剤。

【請求項 41】

前記錠剤は嚥下困難の成人患者に投与されることを特徴とする、請求項 36 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

【請求項 42】

前記成人患者は、1 日 2 回 25 mg または 50 mg のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与されることを特徴とする、請求項 41 に記載の錠剤。

【請求項 43】

心不全の処置に向けた医薬の調製における、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の錠剤の使用。

【請求項 44】

前記心不全は急性または慢性である、請求項 43 に記載の使用。

【請求項 45】

50

前記心不全は駆出率が低下した心不全（H F r E F）である、請求項 4 3 に記載の使用。
【請求項 4 6】

前記錠剤は小児患者に投与されるものである、請求項 4 3 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記小児患者は、1 日 2 回 3 ～ 2 5 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与されることを特徴とする、請求項 4 6 に記載の使用。

【請求項 4 8】

前記錠剤は嚥下困難の成人患者に投与されるものである、請求項 4 3 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 9】

前記成人患者は、1 日 2 回 2 5 m g または 5 0 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；

前記顆粒混合物及び造粒溶媒を混合し、造粒して湿潤顆粒を形成することと；

前記湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成することと；

前記乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記細孔形成剤、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【請求項 5 1】

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤の前記混合は、高剪断造粒機で行われる、請求項 5 0 に記載のプロセス。

【請求項 5 2】

前記造粒溶媒は水を含む、請求項 5 0 または 5 1 に記載のプロセス。

【請求項 5 3】

前記乾燥顆粒の前記粉碎は、衝撃式粉碎機を用いて行われる、請求項 5 0 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 5 4】

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤の前記混合は、前記粉碎顆粒と前記流動化剤を混合し、次いで、その得られた混合物を前記滑沢剤と混合するようにして、段階的に行われる、請求項 5 0 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 5 5】

前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン、水、またはこれらの混合物を含む、請求項 5 0 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 5 6】

前記フィルムコーティング溶媒はアセトン及び水を含む、請求項 5 5 に記載のプロセス。

【請求項 5 7】

前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン：水（9：1）で構成される、請求項 5 6 に記載のプロセス。

【請求項 5 8】

前記コア及び前記プレコーティングフィルム混合物の前記混合は、流動層コーティング

10

20

30

40

50

機で行われる、請求項 50～57 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 59】

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；

前記顆粒混合物を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記細孔形成剤、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【請求項 60】

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、前記結合剤、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記細孔形成剤、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

オメカムチブメカルビル（OM）は、心筋細胞の収縮機構を直接的に標的とする心筋ミオシン活性剤であり、心不全などの心血管系の病状を呈する患者における、心筋収縮力の増強を目的としている。OMは、現在、第3相臨床試験中にある。最大血漿中濃度（ C_{max} ）を低下させ、有効量のOMを患者へ安全に供給するために、 $14.4\text{ mm} \times 8.4\text{ mm}$ の大きさである経口投与用の放出調節（MR）錠剤（国際特許出願公開番号WO2014/152236A1を参照のこと）が成人患者向けに開発された。しかしながら、患者の服薬遵守を確実にするためには、嚥下及び投与が容易であり、小児患者（例えば、6～18歳）及び嚥下困難の成人患者などの特定の患者集団における使用に適したOM製剤が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

本明細書では、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；賦形剤；結合剤；流動化剤；及び滑沢剤；を含むコア、ならびにコア上のコーティングフィルムであって、放出調節ポリマー及び細孔形成剤を含む前記コーティングフィルム、を含む錠剤が提供される。

【0003】

また、本明細書では、心不全などの心血管系の病状を呈する患者を処置するための、開示される錠剤の製造及び開示される錠剤の使用についてのプロセスも提供される。

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】 pH 6.8 のリン酸緩衝液におけるオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物放出調節錠剤の溶出特性を示している。

【図2】 1mg オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物の即放性小型錠剤コアの製造フローチャートを示している。

10

20

30

40

50

【図3】オメカムチブメカルビル顆粒の ^{19}F 固体核磁気共鳴 (SSNMR) スペクトルを多重で示したものである。

【図4】オメカムチブメカルビル即放性小型錠剤コアの ^{19}F SSNMRスペクトルを多重で示したものである。

【図5】1mg オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物の即放性小型錠剤コアの放出調節コーティングに対する製造フローチャートを示している。

【図6】10%増加率のコーティング量でCA:PEG (70:30) によりコーティングされた、1mg オメカムチブメカルビル二塩酸一水和物の放出調節小型錠剤 ($n=3$) の、pH 6.8緩衝液中における溶出特性を示している。

【図7】15%増加率のコーティング量でCA:PEG (70:30) によりコーティングされた、1mg オメカムチブメカルビル二塩酸一水和物の放出調節小型錠剤 ($n=3$) の、pH 6.8緩衝液中における溶出特性を示している。

【図8】20%増加率のコーティング量でCA:PEG (70:30) によりコーティングされた、1mg オメカムチブメカルビル二塩酸一水和物の放出調節小型錠剤 ($n=3$) の、pH 6.8緩衝液中における溶出特性を示している。

【図9】10%増加率のコーティング量でCA:PEG (70:30) またはCA:PEG (50:50) によりコーティングされた、1mg オメカムチブメカルビル二塩酸一水和物の放出調節小型錠剤 ($n=3$) の、pH 6.8緩衝液中における溶出特性を示している。

【図10】1mg オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物の即放性小型錠剤コアの放出調節コーティングに対する製造フローチャートを示している。

【図11】1mg オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物放出調節小型錠剤 ($n=6$) の溶出特性をバッチ間で比較して示したものである (USP II、50mM pH 6.8リン酸緩衝液、500mL、75RPM、37℃)。

【図12】25℃/60%RHで1ヶ月間保存した1mg オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物放出調節小型錠剤 ($n=6$) の溶出特性を比較して示したものである (USP II、50mM pH 6.8リン酸緩衝液、500mL、75RPM、37℃)。

【図13】オメカムチブメカルビル二塩酸一水和物形態Aの粉末X線回折パターン (XRPD) を示している。

【図14】開示される錠剤のオメカムチブメカルビル放出特性を示している。

【図15A】オメカムチブメカルビル小型錠剤 (25×1mg) の168時間までの血漿中濃度特性 (算術平均) を示している (線形スケール)。

【図15B】オメカムチブメカルビル小型錠剤 (25×1mg) の168時間までの血漿中濃度特性 (算術平均) を示している (片対数スケール)。

【図16A】オメカムチブメカルビル小型錠剤 (25×1mg) の72時間までの血漿中濃度特性 (算術平均) を示している (線形スケール)。

【図16B】オメカムチブメカルビル小型錠剤 (25×1mg) の72時間までの血漿中濃度特性 (算術平均) を示している (片対数スケール)。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本明細書で開示される製剤に先立ち、小児患者 (例えば、6～18歳、もしくは6～12歳) または嚥下困難の成人患者に適したオメカムチブメカルビル製剤を得る試みの中で、多くの従来の製剤が検討された。例えば、サイズを小型化した錠剤が評価された。しかしながら、図1で示されているように、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物を含む放出調節 (MR) 錠剤の物理的サイズ及び用量を単に半分に減少させると、オメカムチブメカルビルの溶出速度が望ましくなく有意に増加し、それによって C_{max} が望ましくなく高くなり得る。 C_{max} がより高くなると、有害事象が増加する可能性がある。

【0006】

小児患者または嚥下困難の成人患者のための錠剤は、患者の服用遵守 (例えば、嚥下性) を促進するであろう物理的特性 (例えば、形状及びサイズ) を呈し、かつ、適切な薬物

10

20

30

40

50

動態学的性能（例えば、適切な C_{max} 及び再現性がある放出速度）を呈するべきである。錠剤の望ましい特質としては、以下：円形で両凸形状を有するコア；直径及び高さが 3 mm 未満；およそ 12.5 mg の重量；コアからの放出が pH に依存せず、100% のオメカムチブメカルビルが 60 分以内に放出される、1～3 mg のオメカムチブメカルビルの投与強度、のうちの 1 つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。MR コーティングにより、pH に非依存的であり、コーティングの性質に依存して調節可能な放出速度が得られる。

【0007】

本明細書では、コア上のコーティングフィルムであって、放出調節ポリマー及び細孔形成剤を含む前記コーティングフィルムを有するコア、を含む錠剤が提供される。コアは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を含み、コーティングされていないコアでは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物が即放出される。コアは、顆粒内成分及び顆粒外成分を含む。顆粒内成分は、有効成分としてのオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、1 種以上の賦形剤、及び 1 種以上の結合剤を含む。顆粒外成分は、1 種以上の流動化剤及び 1 種以上の滑沢剤を含む。顆粒内成分及び顆粒外成分は、本明細書に記載されるような適切な方法を用いると、コアを形成し得る。次いで、当該コアは、開示される錠剤を提供するために、好適な方法を用いてコーティングフィルムでコーティングされ得る。

【0008】

開示される錠剤のコアは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；賦形剤；結合剤；流動化剤；及び滑沢剤を含む。開示される錠剤のコア上のコーティングフィルムは、放出調節ポリマー（放出制御剤と呼ばれることもある）及び細孔形成剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される成分量のいずれかについて、成分の記載量または重量パーセントは ±5% 変動し得る。

【0009】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、意図される患者集団（例えば、小児患者）に適した形態または大きさ（複数可）を有する。したがって、本錠剤は、5 mm 以下、例えば、4.5 mm 以下、4 mm 以下、または 3.5 mm 以下の直径を有し得る。代替的に、または加えて、本錠剤は、0.5 mm 以上、例えば、1 mm 以上、1.5 mm 以上、2 mm 以上、2.5 mm 以上、または 3 mm 以上の直径を有し得る。このように、本錠剤は、上述のいずれかの端点を限度とした直径を有し得る。例えば、本錠剤は、0.5～5 mm、1～4.5 mm、1.5～4 mm、2～3.5 mm、または 2.5～3 mm の直径を有し得る。

【0010】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、最大 3 mm（例えば、0.5 mm、1 mm、1.5 mm、2 mm、2.5 mm、または 3 mm）の直径を有する。

【0011】

本明細書に開示される製剤は、オメカムチブメカルビルの望ましい放出特性を提供することができる。製剤の放出、または溶出特性は、任意の好適な方法を用いて測定され得る。例示的方法は、以下のパラメータ：装置は USP <711> Apparatus II（パドル）；ベッセルサイズ／タイプは 1000 mL の透明ガラス、丸底；回転速度は 75 rpm；媒体容量は 500 mL；試験温度は $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ；溶出媒体はリン酸緩衝液（pH 6.8）；及びサンプリング時点は 1、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間、を使用する米国薬局方（USP）II 法である。試験液は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、以下の条件：ポンプはアイソクラテック；逆相カラム（例えば、X-Bridge、150×3 mm (id)、C18、粒子径 3.5 μm 、Waters から市販）；UV 検出（235 nm）；注入量 75 μL ；流速 0.5 mL／分；

カラム温度は 30℃；オートサンプラー温度は周囲温度；及びランタイム 6 分、で分析される。

【0012】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で最大 50%、例えば、最大 45%、最大 40%、最大 35%、最大 30%、最大 25%、最大 20%、最大 15% のオメカムチブメカルビルを放出するか、または 1 時間で最大 10% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で 5～10% のオメカムチブメカルビル、例えば、1 時間で 7% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で 15～25% のオメカムチブメカルビル、例えば、1 時間で 20% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で 35～45% のオメカムチブメカルビル、例えば、1 時間で 41% のオメカムチブメカルビルを放出する。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、2 時間で最大 70%、例えば、最大 65%、最大 60%、最大 55%、最大 50%、最大 45%、最大 40%、最大 35% のオメカムチブメカルビルを放出するか、または 2 時間で最大 30% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、2 時間で 25～35% のオメカムチブメカルビル、例えば、2 時間で 28% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、2 時間で 35～45% のオメカムチブメカルビル、例えば、2 時間で 40% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、2 時間で 60～70% のオメカムチブメカルビル、例えば、2 時間で 66% のオメカムチブメカルビルを放出する。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、8 時間で最大 90%、例えば、最大 85%、最大 80% のオメカムチブメカルビルを放出するか、または 8 時間で最大 75% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、8 時間で 70～75% のオメカムチブメカルビル、例えば、8 時間で 72% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、8 時間で 75～80% のオメカムチブメカルビル、例えば、8 時間で 77% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、8 時間で 85～90% のオメカムチブメカルビル、例えば、8 時間で 87% のオメカムチブメカルビルを放出する。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、16 時間で最大 95%、例えば、最大 90%、最大 85% のオメカムチブメカルビルを放出するか、または 16 時間で最大 80% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、16 時間で 78～83% のオメカムチブメカルビル、例えば、16 時間で 81% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、16 時間で 85～90% のオメカムチブメカルビル、例えば、16 時間で 86% のオメカムチブメカルビルを放出する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、16 時間で 90～95% のオメカムチブメカルビル、例えば、16 時間で 93% のオメカムチブメカルビルを放出する。

40

【0016】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で 50% 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；2 時間で 60～70% のオメカムチブメカルビルが放出される；8 時間で 85～90% のオメカムチブメカルビルが放出される；及び 16 時間で 90% 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、というオメカムチブメカルビル放出特性を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 時間で 25% 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；2 時間で 35～45% のオメカムチブメカルビルが放出される；8 時間で 75～80% のオメカムチブメカルビルが放出される；及び 16 時間で 85% 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、というオメカムチブメカルビル放出特性を提供する。

50

【0018】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、1時間で10%以下のオメカムチブメカルビルが放出される；2時間で25～35%のオメカムチブメカルビルが放出される；8時間で70～75%のオメカムチブメカルビルが放出される；及び16時間で78%以上のオメカムチブメカルビルが放出される、というオメカムチブメカルビル放出特性を提供する。

【0019】

本錠剤は、患者への投与時に、オメカムチブメカルビルの好適な C_{max} を提供する。いくつかの実施形態では、本錠剤は、患者への投与時に、100 ng/mL以上のオメカムチブメカルビルの C_{max} 、例えば、患者への投与時に、125 ng/mL以上、150 ng/mL以上、175 ng/mL以上、200 ng/mL以上、225 ng/mL以上、250 ng/mL以上、275 ng/mL以上、300 ng/mL以上、325 ng/mL以上、350 ng/mL以上、375 ng/mL以上、400 ng/mL以上、425 ng/mL以上、450 ng/mL以上、475 ng/mL以上、または500 ng/mL以上のオメカムチブメカルビルの C_{max} を提供する。代替的に、または加えて、本錠剤は、患者への投与時に、1000 ng/mL以下のオメカムチブメカルビルの C_{max} 、例えば、患者への投与時に、975 ng/mL以下、950 ng/mL以下、925 ng/mL以下、900 ng/mL以下、875 ng/mL以下、850 ng/mL以下、825 ng/mL以下、800 ng/mL以下、775 ng/mL以下、750 ng/mL以下、725 ng/mL以下、700 ng/mL以下、675 ng/mL以下、650 ng/mL以下、625 ng/mL以下、600 ng/mL以下、575 ng/mL以下、550 ng/mL以下、または525 ng/mL以下のオメカムチブメカルビルの C_{max} を提供する。

【0020】

このように、本錠剤は、上述のいずれか2点の端点を限度とした、患者に対するオメカムチブメカルビルの C_{max} を提供し得る。例えば、本錠剤は、患者への投与時に、100～1000 ng/mL、125～975 ng/mL、150～950 ng/mL、175～925 ng/mL、200～900 ng/mL、225～875 ng/mL、250～850 ng/mL、275～825 ng/mL、300～800 ng/mL、325～775 ng/mL、350～750 ng/mL、375～725 ng/mL、400～700 ng/mL、425～675 ng/mL、450～650 ng/mL、475～625 ng/mL、500～600 ng/mL、または525～575 ng/mLのオメカムチブメカルビルの C_{max} を提供し得る。

【0021】

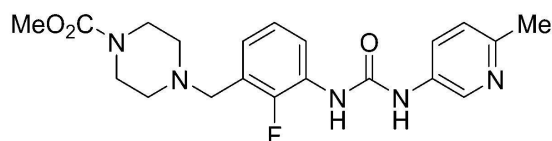
いくつかの実施形態では、本錠剤は、患者への投与時に、100～1000 ng/mLまたは300～1000 ng/mLのオメカムチブメカルビルの C_{max} を提供する。

【0022】

オメカムチブメカルビル

オメカムチブメカルビル (AMG 423、CK-1827452) は、以下の構造：

【化1】



を有する。

(例えば、国際特許出願公開番号WO2014/152236A1、段落【0005】を参照のこと)

【0023】

開示される製剤に使用されるオメカムチブメカルビルは、オメカムチブメカルビル遊離

塩基、またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される塩の水和物として存在し得る。

【0024】

「薬学的に許容される塩」としては、(1) 酸付加塩、(a) 塩酸塩（すなわち、ハイドロクロライド）、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩、及び同種の塩などの、無機酸を伴い形成される塩；または(b) リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、及びアルカン酸塩（例えば、酢酸塩、 n が0～4である $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ）ならびに同種の塩などの、有機酸を伴い形成される塩、及び(2) オメカムチブメカルビルの酸性プロトンが、薬学的に許容されるカチオン（ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない）により置換された場合に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために用いられ得る、種々の合成方法を認めるであろう。

【0025】

場合によっては、錠剤はオメカムチブメカルビルを含む。一実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩を含む。さらなる実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物を含む。さらに別の実施形態では、本錠剤は、国際特許出願公開番号WO2014/152270A1に開示されているようなオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物形態Aを含む。

【0026】

形態Aは、WO2014/152270A1に記載されているように得られる、Cu K α 照射で6.6、14.9、20.1、21.4、及び26.8 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けることができる。所望により、形態Aは、Cu K α 照射で8.4、24.2、26.0、33.3 $\pm$ 0.2°2 θ に追加のピークを有するXRPDパターンによって、さらに特徴付けることができる。所望により、形態Aは、Cu K α 照射で6.2、9.7、13.2、14.3、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.7、21.8、22.8、23.6、25.1、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5、及び39.7 $\pm$ 0.2°2 θ に追加のピークを有するXRPDパターンによって、いっそうさらに特徴付けることができる。種々の場合において、形態Aは、Cu K α 照射で6.2、6.6、8.4、9.7、13.2、14.3、14.9、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.1、20.7、21.4、21.8、22.8、23.6、24.3、25.1、26.0、26.8、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.3、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5、及び39.7 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態において、形態Aは、図13に示されているようなX線粉末回折パターンに実質的によって特徴付けることができ、ここで「実質的に」よるとは、報告されたピークが $\pm$ 0.2°で変動し得ることを意味する。XRPDの分野では、スペクトルの相対的なピークの高さが、サンプル調製及び装置の形状などの多くの要因に依存する一方で、ピーク位置は、比較的に実験上の細部に影響されないことが周知である。

【0027】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩形態Bを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩形態Cを含む。オメカムチブメカルビル形態B及び形態Cの多形は、準安定性無水二塩酸塩形態であり、WO2014/152270A1で記されているように、種々の条件及び温度下で形成され得る。

【0028】

WO2014/152270A1に記載されているように、形態Bは、Cu K α 照射で6.8、8.8、14.7、17.7、及び22.3 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けることができる。所望により、形態Bは、Cu K α 照射で9.6、13.5、19.2、26.2 $\pm$ 0.2°2 θ に追加のピークを有するXRPDパターンによって、さらに特徴付けることができる。形態Bは、Cu K α 照射で6.2、6.8、8.8、9.6、13.5、14.4、14.7、15.4、16.3、17.0、17.7、18.3、19.2、19.9、20.5、20.8、21.8、22.3、22.7、23.0、24.8、25.1、25.5、26.2、26.4、26.8、27.5、28.5、30.2、30.6、31.1、31.5、32.1、32.7、34.1、34.4、35.5、35.9、38.1、38.9 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態において、形態Bは、WO2014/152270A1に示されているようなXRPDパターンに実質的にによって特徴付けることができ、ここで「実質的に」よるとは、報告されたピークが $\pm$ 0.2°で変動し得ることを意味する。

10

【0029】

WO2014/152270A1に記載されているように、形態Cは、Cu K α 照射で6.7、14.8、17.4、20.6、及び26.2 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けることができる。所望により、形態Cは、Cu K α 照射で8.7、22.0、27.1、及び27.7 $\pm$ 0.2°2 θ に追加のピークを有するXRPDパターンによって、さらに特徴付けることができる。形態Cは、Cu K α 照射で6.2、6.7、8.7、9.6、13.5、14.5、14.8、15.4、16.4、17.1、17.4、18.4、19.3、19.5、19.9、20.6、20.8、21.8、22.0、22.5、22.8、24.3、24.7、25.1、25.6、26.2、26.5、27.1、27.3、27.7、28.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.2、32.8、34.1、35.2、36.0、36.9、及び38.8 $\pm$ 0.2°2 θ にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態において、形態Cは、WO2014/152270A1に示されているようなXRPDパターンに実質的にによって特徴付けることができ、ここで「実質的に」よるとは、報告されたピークが $\pm$ 0.2°で変動し得ることを意味する。

20

30

【0030】

本錠剤は、任意の好適な量のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を含む。本錠剤が含むオメカムチブメカルビルが過少である場合、患者への丸剤の負荷量が過度に増加する。対照的に、本錠剤が含むオメカムチブメカルビルが過多である場合、本錠剤は好ましくない特性（例えば、患者における投与時の好ましくないC_{max}、及び／または商業規模での製造不能性）を示す可能性がある。

【0031】

オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物の量に関する本明細書の記述は、活性成分の塩または水和物形態に関係することが理解されるであろう。本明細書に記載されるオメカムチブメカルビルの量は、オメカムチブメカルビル遊離塩基の量（または当量）を指す。例えば、錠剤が1mgのオメカムチブメカルビルを有すると指し示される場合、当該錠剤は、1mgのオメカムチブメカルビル（分子量（MW）401.43g/mol）を供給する、1.22mgのオメカムチブメカルビル二塩酸一水和物（MW492.37g/mol）を含む。

40

【0032】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を、本錠剤の総重量に基づいて、0.1wt%以上の量で、例えば、本錠剤中に存在するオメカムチブメカル

50

ビルのいずれかの形態（例えば、塩、塩水和物、または遊離塩基）におけるオメカムチブメカルビルを、0.5wt%以上、1wt%以上、2wt%以上、3wt%以上、4wt%以上、5wt%以上、6wt%以上、7wt%以上、8wt%以上、9wt%以上、10wt%以上、11wt%以上、12wt%以上、13wt%以上、14wt%以上、15wt%以上、16wt%以上、17wt%以上、18wt%以上、19wt%以上、20wt%以上、21wt%以上、22wt%以上、23wt%以上、24wt%以上、25wt%以上、26wt%以上、27wt%以上、28wt%以上、29wt%以上、30wt%以上、31wt%以上、32wt%以上、33wt%以上、34wt%以上、35wt%以上、36wt%以上、37wt%以上、38wt%以上、39wt%以上、または40wt%以上の量で含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を、本錠剤の総重量に基づいて、80wt%以下の量で、例えば、本錠剤中に存在するオメカムチブメカルビルのいずれかの形態（例えば、塩、塩水和物、または遊離塩基）におけるオメカムチブメカルビルを、79wt%以下、78wt%以下、77wt%以下、76wt%以下、75wt%以下、74wt%以下、73wt%以下、72wt%以下、71wt%以下、70wt%以下、69wt%以下、68wt%以下、67wt%以下、66wt%以下、65wt%以下、64wt%以下、63wt%以下、62wt%以下、61wt%以下、60wt%以下、59wt%以下、58wt%以下、57wt%以下、56wt%以下、55wt%以下、54wt%以下、53wt%以下、52wt%以下、51wt%以下、50wt%以下、49wt%以下、48wt%以下、47wt%以下、46wt%以下、45wt%以下、44wt%以下、43wt%以下、42wt%以下、または41wt%以下の量で含む。

【0033】

このように、本錠剤は、上述のいずれか2点の端点を限度とした量で、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を含む。例えば、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を、本錠剤の総重量に基づいて、0.1～80wt%の量で、例えば、本錠剤中に存在するオメカムチブメカルビルのいずれかの形態（例えば、塩、塩水和物、または遊離塩基）におけるオメカムチブメカルビルを、0.5～79wt%、1～78wt%、2～77wt%、3～76wt%、4～75wt%、5～74wt%、6～73wt%、7～72wt%、8～71wt%、9～70wt%、10～69wt%、11～68wt%、12～67wt%、13～66wt%、14～65wt%、15～64wt%、16～63wt%、17～62wt%、18～61wt%、19～60wt%、20～59wt%、21～58wt%、22～57wt%、23～56wt%、24～55wt%、25～54wt%、26～53wt%、27～52wt%、28～51wt%、29～50wt%、30～49wt%、31～48wt%、32～47wt%、33～46wt%、34～45wt%、35～44wt%、36～43wt%、37～42wt%、38～41wt%、または39～40wt%の量で含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を、本錠剤の総重量に基づいて、5～10wt%の量で、例えば、5.5wt%、6wt%、6.5wt%、7wt%、7.5wt%、8wt%、8.5wt%、9wt%、または9.5wt%の量で含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物を、コアの総重量に基づいて、8wt%の量で（オメカムチブメカルビル遊離塩基として）含む。

【0036】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物として存在し得る、1～3mgのオメカムチブメカルビル（遊離塩基）を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物として存在し得る、1mgのオメカムチブメカルビル（遊離塩基）を含む。

【0037】

錠剤コア

本明細書に開示される錠剤は、コーティングフィルムでコーティングされたコアを含む。コアは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物（上述した通り）、賦形剤、結合剤、流動化剤、及び滑沢剤を含む。

【0038】

本明細書に記載されるように、特に規定しない限り、本明細書に開示される錠剤の特定成分の重量パーセントは、当該錠剤の総重量（すなわち、錠剤全体）に基づく。場合によっては、本錠剤の一部（例えば、コアまたはコーティングフィルム）の総重量に基づいて、成分の量または濃度を論じることがより便宜的である。

【0039】

本錠剤は1種以上の賦形剤を含む。場合によっては、本錠剤は1種の賦形剤を含む。場合によっては、本錠剤は、2種以上の賦形剤（例えば、2種、3種、または4種の賦形剤）を含む。本錠剤は、任意の好適な量の賦形剤を含む。本錠剤が含む賦形剤が過少である場合、本錠剤は好ましくない特性（例えば、商業規模での製造不能性）を示す可能性がある。対照的に、本錠剤が含む賦形剤が過多である場合、本錠剤は好ましくない特性（例えば、患者への丸剤負荷量の増加）を示す可能性がある。

【0040】

本明細書で使用される場合、用語「賦形剤」は、所望の重量を実現するために、医薬製剤の成分に添加して、製剤化（例えば錠剤化）される原料のバルク重量を増加させることができる物質を指す。賦形剤としては、デンプン、ラクトース、セルロース誘導体、糖アルコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。各種グレードのデンプンとしては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、アルファ化デンプン（Signet Chemical CorporationからPCS PC10として市販されている）、及びColorconのStarch 1500、Starch 1500 LMグレード（低含水率グレード）、完全アルファ化デンプン（Essex Grain ProductsからNational 78-1551として市販されている）などが挙げられるが、これらに限定されない。各種グレードのラクトースとしては、ラクトース一水和物、ラクトースDT（直接打錠）、ラクトース無水物、Flowlac（商標）（Meggles製品から入手可）、Pharmatose（商標）（DMVから入手可）などが挙げられるが、これらに限定されない。使用することができる各種セルロース誘導体としては、微結晶性セルロースなどの結晶セルロース、及び粉末セルロースが挙げられる。使用することができる各種糖アルコールとしては、マンニトール（Pearlitol（商標）SD 200など）、ソルビトール、及びキシリトールが挙げられる。

【0041】

場合によっては、賦形剤は、50µmの粒径及び3～5%の含水率を有する微結晶セルロース（例えば、Avicel PH101）、もしくは100µmの粒径及び3～5%の含水率を有する微結晶セルロース（例えば、Avicel PH102）、もしくは180µmの粒径及び2～5%の含水率を有する微結晶セルロース（例えば、Avicel PH200）、またはラクトース一水和物、もしくは結晶性325メッシュ微粉ラクトース一水和物（例えば、Unisweet L-313もしくはPharmatose 110M）、もしくは結晶性200メッシュ微粉ラクトース一水和物（例えば、Uniswe

10

20

30

40

50

e t L-312)、もしくは60~120 μ mの粒径を有する結晶性及び非晶質ラクトース水和物の噴霧乾燥混合物(例えば、Fast Flo 316)、またはそれらの組合せを含む。

【0042】

本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、20wt%以上の賦形剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、21wt%以上、22wt%以上、23wt%以上、24wt%以上、25wt%以上、26wt%以上、27wt%以上、28wt%以上、29wt%以上、30wt%以上、31wt%以上、32wt%以上、33wt%以上、34wt%以上、35wt%以上、36wt%以上、37wt%以上、38wt%以上、39wt%以上、40wt%以上、41wt%以上、42wt%以上、43wt%以上、44wt%以上、45wt%以上、46wt%以上、47wt%以上、48wt%以上、49wt%以上、または50wt%以上の賦形剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、90wt%以下の賦形剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、89wt%以下、88wt%以下、87wt%以下、86wt%以下、85wt%以下、84wt%以下、83wt%以下、82wt%以下、81wt%以下、80wt%以下、79wt%以下、78wt%以下、77wt%以下、76wt%以下、75wt%以下、74wt%以下、73wt%以下、72wt%以下、71wt%以下、70wt%以下、69wt%以下、68wt%以下、67wt%以下、66wt%以下、65wt%以下、64wt%以下、63wt%以下、62wt%以下、61wt%以下、60wt%以下、59wt%以下、58wt%以下、57wt%以下、56wt%以下、55wt%以下、54wt%以下、53wt%以下、52wt%以下、または51wt%以下の賦形剤を含む。

【0043】

このように、本錠剤は、上述のいずれか2点の端点を限度とした量で賦形剤を含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、20~90wt%の賦形剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、21~89wt%、22~88wt%、23~87wt%、24~86wt%、25~85wt%、26~84wt%、27~83wt%、28~82wt%、29~81wt%、30~80wt%、31~79wt%、32~78wt%、33~77wt%、34~76wt%、35~75wt%、36~74wt%、37~73wt%、38~72wt%、39~71wt%、40~70wt%、41~69wt%、42~68wt%、43~67wt%、44~66wt%、45~65wt%、46~64wt%、47~63wt%、48~62wt%、49~61wt%、50~60wt%、51~59wt%、52~58wt%、53~57wt%、または54~56wt%の賦形剤を含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、60wt%~90wt%、77.9wt%、74.5wt%、または65.9wt%の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、85.6wt%の賦形剤を含む。

【0045】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース水和物、またはこれらの組合せを含む。2種以上の賦形剤(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上の賦形剤)が、本明細書に開示される錠剤中に存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、賦形剤は、微結晶性セルロース及びラクトース水和物を含む。本錠剤が2種以上の賦形剤を含む実施形態では、存在する賦形剤の総量は、本明細書に記載される量内に収まると理解される。

【0046】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、10~45wt%微結晶性セルロース及び10~45wt%ラクトース水和物、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、10~40wt%微結晶性セルロース及び10~40wt%ラクトース水和物、30~40wt%微結晶性セルロース及び30~40wt%ラクトース水和物、3

9 w t % 微結晶性セルロース及び 3 9 w t % ラクトースー水和物、3 8 w t % 微結晶性セルロース及び 3 8 w t % ラクトースー水和物、3 7 w t % 微結晶性セルロース及び 3 7 w t % ラクトースー水和物、3 6 w t % 微結晶性セルロース及び 3 6 w t % ラクトースー水和物、3 5 w t % 微結晶性セルロース及び 3 5 w t % ラクトースー水和物、3 4 w t % 微結晶性セルロース及び 3 4 w t % ラクトースー水和物、または 3 3 w t % 微結晶性セルロース及び 3 3 w t % ラクトースー水和物、3 2 w t % 微結晶性セルロース及び 3 2 w t % ラクトースー水和物、または 3 1 w t % 微結晶性セルロース及び 3 1 w t % ラクトースー水和物を賦形剤として含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、4 2 . 8 w t % の微結晶性セルロース及び 4 2 . 8 w t % のラクトースー水和物を含む。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は結合剤を含む。場合によっては、本錠剤は 1 種の結合剤を含む。場合によっては、本錠剤は、2 種以上の結合剤（例えば、2 種、3 種、または 4 種の結合剤）を含む。本錠剤は、任意の好適な量の結合剤を含む。本錠剤が含む結合剤が過少である場合、本錠剤は、例えば、安定性に欠けることがある。対照的に、本錠剤が含む結合剤が過多である場合、本錠剤は好ましくない薬物動態学的特性（例えば、遅い放出速度）を示す可能性がある。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「結合剤」は、医薬活性成分及び不活性成分を凝集性顆粒の状態と共に保持するために本錠剤で使用される物質を指す。好適な結合剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム USP、ヒプロメロース USP、ヒドロキシエチルセルロース NF、及びヒドロキシプロピルセルロース NF が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、他の結合剤としては、ポリビドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン NF、天然ゴム（アカシア、トラガカント、グアー、及びペクチンなど）、デンプンペースト、アルファ化デンプン NF、スクロース NF、コーンシロップ、ポリエチレングリコール、及びアルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。ある実施形態では、結合剤はヒドロキシプロピルセルロースを含む。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、結合剤は、3 0 0 ~ 6 0 0 m P a - s のブルックフィールド粘度（1 0 %）を有するヒドロキシプロピルセルロース（HPC）（例えば、K l u c e l E X F）を含む。

30

【0050】

各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0 . 5 w t % 以上の結合剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、1 w t % 以上、1 . 5 w t % 以上、2 w t % 以上、2 . 5 w t % 以上、3 w t % 以上、3 . 5 w t % 以上、4 w t % 以上、4 . 5 w t % 以上、5 w t % 以上、5 . 5 w t % 以上、6 w t % 以上、6 . 5 w t % 以上、7 w t % 以上、または 7 . 5 w t % 以上の結合剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、1 5 w t % 以下の結合剤、例えば、1 4 . 5 w t % 以下、1 4 w t % 以下、1 3 . 5 w t % 以下、1 3 w t % 以下、1 2 . 5 w t % 以下、1 2 w t % 以下、1 1 . 5 w t % 以下、1 1 w t % 以下、1 0 . 5 w t % 以下、1 0 w t % 以下、9 . 5 w t % 以下、9 w t % 以下、8 . 5 w t % 以下、または 8 w t % 以下の結合剤を含む。

40

【0051】

このように、本錠剤は、上述のいずれかの端点を限度とした量で結合剤を含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0 . 5 ~ 1 5 w t % の結合剤、例えば、1 ~ 1 4 . 5 w t %、1 . 5 ~ 1 4 w t %、2 ~ 1 3 . 5 w t %、2 . 5 ~ 1 3 w t %、3 ~ 1 2 . 5 w t %、3 . 5 ~ 1 2 w t %、4 ~ 1 1 . 5 w t %、4 . 5 ~ 1 1 w t %、5 ~ 1 0 . 5 w t %、5 . 5 ~ 1 0 w t %、6 ~ 9 . 5 w t %、6 . 5 ~ 9 w t %、7 ~ 8 . 5 w t %、または 7 . 5 ~ 8 w t % の結合剤を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、1 ~ 8 w t % の結合剤、例えば、2 ~ 5 w t %、または 2 ~ 4 w t % の結合剤を含む。い

50

くつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤の総重量に基づいて、2～5 wt %の結合剤を含む。上述の実施形態のいずれにおいても、結合剤はHPCであり得る。

【0052】

結合剤が、例えば、HPCを含む実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、1～8 wt %のHPC、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、1～5 wt %のHPCを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、3 wt %のHPCを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2.7 wt %のHPCを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2.6 wt %のHPCを含む。各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2.3 wt %のHPCを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、3 wt %のHPCを含む。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は流動化剤を含む。場合によっては、本錠剤は1種の流動化剤を含む。場合によっては、本錠剤は、2種以上の流動化剤（例えば、2種、3種、または4種の流動化剤）を含む。流動化剤は、組成物の流動性を向上させるために添加される、顆粒外成分である。本錠剤は、任意の好適な量の流動化剤を含む。組成物が含む流動化剤が過少である場合、本錠剤は流動性が不十分となり、本錠剤の製造時の加工が困難となり得る。対照的に、組成物が含む流動化剤が過多である場合、本錠剤のハンドリング特性は好ましくないものとなり、及び／または本錠剤の費用効率は低くなることがある。

20

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「流動化剤」は、粉末製剤配合物に添加して、その流動性を向上させる物質を指す。好適な流動化剤としては、例えば、シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、コロイド状無水シリカ（例えば、Aerোসил 200）、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルク、及びこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

本明細書に開示される錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.1 wt %以上の流動化剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.25 wt %以上、0.5 wt %以上、0.75 wt %以上、1 wt %以上、1.25 wt %以上、1.5 wt %以上、1.75 wt %以上、2 wt %以上、2.25 wt %以上、2.5 wt %以上、2.75 wt %以上、または3 wt %以上の流動化剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5 wt %以下の流動化剤、例えば、4.75 wt %以下、4.5 wt %以下、4.25 wt %以下、4 wt %以下、3.75 wt %以下、3.5 wt %以下、または3.25 wt %以下の流動化剤を含む。

30

【0056】

このように、本錠剤は、上述のいずれかの端点を限度とした量で流動化剤を含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.1～5 wt %の流動化剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.25～4.75 wt %、0.5～4.5 wt %、0.75～4.25 wt %、1～4 wt %、1.25～3.75 wt %、1.5～3.5 wt %、1.75～3.25 wt %、2～3 wt %、または2.25～2.75 wt %の流動化剤を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.1～5 wt %の流動化剤、例えば、0.1～2 wt %の流動化剤または0.2～1 wt %の流動化剤を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤の総重量に基づいて、0.2～0.8 wt %の流動化剤を含む。上述の実施形態のいずれにおいても、流動化剤はコロイド状二酸化ケイ素であり得る。

40

【0057】

流動化剤が、例えば、コロイド状二酸化ケイ素を含む実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.5 wt %のコロイド状二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.4 wt %のコロイド状二酸化ケイ素

50

を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、0.5 wt %のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は滑沢剤を含む。場合によっては、本錠剤は1種の滑沢剤を含む。場合によっては、本錠剤は、2種以上の滑沢剤（例えば、2種、3種、または4種の滑沢剤）を含む。滑沢剤は、組成物のハンドリングを向上させるために添加される、顆粒外成分である。本錠剤は、任意の好適な量の滑沢剤を含む。組成物が含む滑沢剤が過少である場合、本錠剤はハンドリング特性が不十分となり、本錠剤の製造時の加工が困難となる可能性がある。対照的に、組成物が含む滑沢剤が過多である場合、本錠剤は好ましくない特性を示し、及び／または本錠剤の費用効率は低くなること

10

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「滑沢剤」は、単位剤形の製造に用いられる装置に対する固形製剤のスティッキングを低減するために、本発明の錠剤成分に添加することができる物質を指す。滑沢剤としては、ステアリン酸、水素添加植物油、水素添加大豆油及び水素添加大豆油&硬化ヒマシ油、ステアリルアルコール、ロイシン、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸、ペヘン酸グリセリル、酸化エチレンポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ならびにd-ロイシン、ならびにこれらの混合物が挙げられる。場合によっては、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0060】

本明細書に開示される錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.2 wt %以上の滑沢剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.25 wt %以上、0.3 wt %以上、0.4 wt %以上、0.5 wt %以上、0.6 wt %以上、0.7 wt %以上、0.8 wt %以上、0.9 wt %以上、または1 wt %以上の滑沢剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2 wt %以下の滑沢剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、1.9 wt %以下、1.8 wt %以下、1.7 wt %以下、1.6 wt %以下、1.5 wt %以下、1.4 wt %以下、1.3 wt %以下、1.2 wt %以下、または1.1 wt %以下の滑沢剤を含む。

【0061】

このように、本明細書に開示される錠剤は、上述のいずれかの端点を限度とした量で滑沢剤を含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.2~2 wt %の滑沢剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.25~1.9 wt %、0.3~1.8 wt %、0.4~1.7 wt %、0.5~1.6 wt %、0.6~1.5 wt %、0.7~1.4 wt %、0.8~1.3 wt %、0.9~1.2 wt %、または1~1.1 wt %の滑沢剤を含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤の総重量に基づいて、0.8~1.2 wt %の滑沢剤（例えば、1 wt %の滑沢剤）を含む。上述の実施形態のいずれにおいても、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムであり得る。

30

【0062】

例えば、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムを含むいくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.25~3 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。滑沢剤がステアリン酸マグネシウムを含む各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.5~3 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、1 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.9 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.8 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、本錠剤のコアの総重量に基づいて、1.0 wt %のステアリン酸マグネシウムを含む。

40

【0063】

50

各種実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、pH調整剤を含有しないか、または実質的にpH調整剤フリーである。pH調整剤の例としては、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、硫酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、アスパラギン酸、アミノサリチル酸、マロン酸、グルタミン酸、またはこれらの組合せが挙げられる。場合によっては、pH調整剤はフマル酸である。

【0064】

出願人は、驚くべきことに、フマル酸を含有するコアでは、6.8緩衝液中において、オメカムチブメカルビルの放出が促進されないことを発見した。どの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、フマル酸は、中性pH6.8環境において、即放性小型錠剤コア内部に微小低pH環境を提供することによって、pH調整剤として作用すると考えられている。小型錠剤コア内部の低pHにより、オメカムチブメカルビルが可溶化し、その結果として、中性pH6.8でのオメカムチブメカルビルの放出が促進される。しかしながら、本明細書の図6～8のデータで示されるように、フマル酸は6.8緩衝液中においてオメカムチブメカルビルの放出を促進しなかった。どの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、この効果は、フマル酸が溶出の初期に緩衝液イオンによって中和され、その結果、pH6.8緩衝液中において小型錠剤内部を低pHにする機能が失われたことに起因し得ると考えられる。図6～8のデータは、驚くべきことに、フマル酸が中性pHにおいてオメカムチブメカルビルの放出を促進しなかったことを示しており、したがって、フマル酸は即放性小型錠剤に必要な成分ではないことが示唆される。

【0065】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、コアの総重量に基づいて、8～11wt%のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；83～86wt%の賦形剤；2～5wt%の結合剤；0.2～0.8wt%の流動化剤；及び0.8～1.2wt%の滑沢剤を含む。

【0066】

コーティングフィルム

本明細書に開示される錠剤は、コア上のコーティングフィルムを含む。コーティングフィルムは放出調節ポリマー（すなわち、放出制御剤）及び細孔形成剤を含む。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは可塑剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、細孔形成剤は可塑剤としても作用する。

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「放出調節ポリマー」（本明細書では代替的に「放出制御剤」と呼ばれることもある）は、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物の錠剤からの放出を、制御して促進する物質を指す。場合によっては、コーティングフィルムは1種の放出調節ポリマーを含む。場合によっては、コーティングフィルムは、2種以上の放出調節ポリマー（例えば、2種、3種、または4種の放出調節ポリマー）を含む。放出調節ポリマーは、水和時に半透過性フィルムを形成し得る。放出調節ポリマーの例としては、酢酸セルロース（CA）、アクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルのコポリマー（例えば、ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）1：2：0.1（Eudragit RS）；及びポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）1：2：0.2（Eudragit RL））、エチルセルロース、もしくはポリ酢酸ビニル、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

各種実施形態では、コーティングフィルムの放出調節ポリマーは、エチルセルロース、ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、放出調節ポリマーは酢酸セルロースを含む。

【0069】

本錠剤は、任意の好適な量の放出調節ポリマーを含む。本錠剤が含む放出調節ポリマーが過少である場合、本錠剤のオメカムチブメカルビルの放出速度が速くなり得る。対照的に、本錠剤が含む放出制御剤が過多である場合、本錠剤のオメカムチブメカルビルの放出速度が遅くなりすぎることがある。

【0070】

放出調節ポリマーが、例えば、酢酸セルロースを含む実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量の3wt%以上の酢酸セルロース、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、4wt%以上、5wt%以上、6wt%以上、7wt%以上、8wt%以上、9wt%以上、10wt%以上、11wt%以上、または12wt%以上の酢酸セルロースを含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量の20wt%以下の酢酸セルロース、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、19wt%以下、18wt%以下、17wt%以下、16wt%以下、15wt%以下、14wt%以下、または13wt%以下の酢酸セルロースを含む。

10

【0071】

このように、本錠剤は、上述の端点を限度とした任意の量で酢酸セルロースを含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量の3～20wt%の酢酸セルロース、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、4～19wt%、5～18wt%、6～17wt%、7～16wt%、8～15wt%、9～14wt%、10～13wt%、または11～12wt%の酢酸セルロースを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5.4wt%の酢酸セルロースを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、7.8wt%の酢酸セルロースを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、13.8wt%の酢酸セルロースを含む。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、40wt%以上の放出調節ポリマー、例えば、コーティングフィルムの総重量に基づいて、41wt%以上、42wt%以上、43wt%以上、44wt%以上、45wt%以上、46wt%以上、47wt%以上、48wt%以上、49wt%以上、50wt%以上、51wt%以上、52wt%以上、53wt%以上、54wt%以上、55wt%以上、56wt%以上、57wt%以上、58wt%以上、59wt%以上、60wt%以上、61wt%以上、62wt%以上、63wt%以上、64wt%以上、または65wt%以上の放出調節ポリマーを含む。代替的に、または加えて、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量の90wt%以下の放出調節ポリマー、例えば、コーティングフィルムの総重量に基づいて、89wt%以下、88wt%以下、87wt%以下、86wt%以下、85wt%以下、84wt%以下、83wt%以下、82wt%以下、81wt%以下、80wt%以下、79wt%以下、78wt%以下、77wt%以下、76wt%以下、75wt%以下、74wt%以下、73wt%以下、72wt%以下、71wt%以下、70wt%以下、69wt%以下、68wt%以下、67wt%以下、または66wt%以下の放出調節ポリマーを含む。

30

【0073】

このように、コーティングフィルムは、上述の2点の端点を限度とした任意の量で放出調節ポリマーの量を含む。例えば、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、40～90wt%の放出調節ポリマー、例えば、コーティングフィルムの総重量に基づいて、41～89wt%、42～88wt%、43～87wt%、44～86wt%、45～85wt%、46～84wt%、47～83wt%、48～82wt%、49～81wt%、50～80wt%、51～79wt%、52～78wt%、53～77wt%、54～76wt%、55～75wt%、56～74wt%、57～73wt%、58～72wt%、59～71wt%、60～70wt%、61～69wt%、62～68wt%、63～67wt%、または64～66wt%の放出調節ポリマーを含む。

40

【0074】

50

いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、40～90wt%の放出調節ポリマー、50～80wt%、60～70wt%、または55～65wt%の放出調節ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の放出調節ポリマーを含む。

【0075】

本明細書で使用される場合、用語「細孔形成剤」は、水不溶性フィルムの多孔度を高め、薬物の拡散を促進する物質を指す。水または体液に曝されると、細孔形成剤は溶解し、水不溶性フィルム壁に薬物放出チャンネルが形成される。場合によっては、コーティングフィルムは1種の細孔形成剤を含む。場合によっては、コーティングフィルムは、2種以上の細孔形成剤（例えば、2種、3種、または4種の細孔形成剤）を含む。コーティングフィルムの好適な細孔形成剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。好適な細孔形成剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（例えば、PEG3350）、ソルビトール、28～30%のメトキシ含量及び7～12%のヒドロキシプロピル含量を有し、20℃、水中2%における粘度が4～6cPのヒプロメロース（例えば、Methocel E5）、28～30%のメトキシ含量及び7～12%のヒドロキシプロピル含量を有し、20℃、水中2%における粘度が5～7cPのヒプロメロース（例えば、Methocel E6）、もしくは20%溶液として45kDaの分子量、209℃の融点及び115mPa・sの粘度を有するポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（例えば、Kollidone IR）、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

いくつかの実施形態では、細孔形成剤はポリエチレングリコール（PEG）を含む。例示的なポリエチレングリコールは、3350g/molの分子量（MW）及び56℃の融点を有するPEG 3350（CAS番号25322-68-3）である。

【0077】

本明細書で使用される場合、用語「可塑剤」は、可塑性を低下させるか、またはポリマー鎖をより柔軟にさせるためにポリマー鎖間の引力を低下させて、ポリマーフィルムの割れ形成または剥離を防ぐ物質を指す。場合によっては、コーティングフィルムは1種の可塑剤を含む。場合によっては、コーティングフィルムは、2種以上の可塑剤（例えば、2種、3種、または4種の可塑剤）を含む。好適な可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 3350）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、もしくはトリアセチン、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、細孔形成剤が可塑剤特性を示すこともあり得、ある成分は細孔形成剤と可塑剤の両方であり得る。好適な可塑剤としては、PEG、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、可塑剤はPEGを含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、細孔形成剤は可塑剤でもある。場合によっては、可塑剤でもある細孔形成剤は、PEG、例えば、PEG 3350を含む。

【0079】

本錠剤は、任意の好適な量の細孔形成剤を含む。本錠剤が含む細孔形成剤が過少である場合、本錠剤のオメカムチブメカルビルの放出速度が遅くなりすぎることがある。対照的に、本錠剤が含む細孔形成剤が過多である場合、本錠剤のオメカムチブメカルビルの放出速度が速くなりすぎることがある。

【0080】

本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2wt%以上の細孔形成剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、3wt%以上、4wt%以上、5wt%以上、6wt%以上、7wt

10

20

30

40

50

%以上、8wt%以上、9wt%以上、10wt%以上、11wt%以上、12wt%以上、13wt%以上、14wt%以上、15wt%以上、16wt%以上、17wt%以上、18wt%以上、19wt%以上、20wt%以上、21wt%以上、22wt%以上、23wt%以上、24wt%以上、25wt%以上、26wt%以上、27wt%以上、または28wt%以上の細孔形成剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、50wt%以下の細孔形成剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、49wt%以下、48wt%以下、47wt%以下、46wt%以下、45wt%以下、44wt%以下、43wt%以下、42wt%以下、41wt%以下、40wt%以下、39wt%以下、38wt%以下、37wt%以下、36wt%以下、35wt%以下、34wt%以下、33wt%以下、32wt%以下、31wt%以下、30wt%以下、または29wt%以下の細孔形成剤を含む。

10

【0081】

このように、本錠剤は、上述のいずれか2点の端点を限度とした量で細孔形成剤を含む。例えば、コーティングフィルムは、本錠剤の総重量に基づいて、2～50wt%の細孔形成剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、3～49wt%、4～48wt%、5～47wt%、6～46wt%、7～45wt%、8～44wt%、9～43wt%、10～42wt%、11～41wt%、12～40wt%、13～39wt%、14～38wt%、15～37wt%、16～36wt%、17～35wt%、18～34wt%、19～33wt%、20～32wt%、21～31wt%、22～30wt%、23～29wt%、24～28wt%、または25～27wt%の細孔形成剤を含む。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、本錠剤の総重量に基づいて、2～50wt%の細孔形成剤、または20～40wt%の細孔形成剤を含む。

20

【0082】

細孔形成剤が、例えば、PEGを含む実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、2～15wt%のPEG、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14wt%のPEGを含む。いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、3.6wt%のPEGを含む。各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5.2wt%のPEGを含む。さらなる各種実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、9.2wt%のPEGを含む。

30

【0083】

本錠剤は、任意の好適な量の可塑剤を含む。本錠剤が含む可塑剤が過少である場合、コーティングフィルムはもろくなり、割れやすくなり得る。対照的に、本錠剤が含む可塑剤が過多である場合、コーティングフィルムの粘着性は高いレベルを示し、コーティング加工が不十分になることがある。

【0084】

本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.25wt%以上の可塑剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.3wt%以上、0.4wt%以上、0.5wt%以上、0.6wt%以上、0.7wt%以上、0.8wt%以上、0.9wt%以上、1wt%以上、1.1wt%以上、1.2wt%以上、1.3wt%以上、1.4wt%以上、1.5wt%以上、1.6wt%以上、1.7wt%以上、1.8wt%以上、1.9wt%以上、2wt%以上、2.1wt%以上、2.2wt%以上、2.3wt%以上、2.4wt%以上、または2.5wt%以上の可塑剤を含む。代替的に、または加えて、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5wt%以下の可塑剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、4.9wt%以下、4.8wt%以下、4.7wt%以下、4.6wt%以下、4.5wt%以下、4.4wt%以下、4.3wt%以下、4.2wt%以下、4.1wt%以下、4.0wt%以下、3.9wt%以下、3.8wt%以下、3.7wt%以下、3.6wt%以下、3.5wt%以下、3.4wt%以下、3.3wt%以下、3.2wt%以下、3.1wt%以下、3wt%以下、2.9wt%以下、2.8wt%以下、2.7wt%以下、または2.6wt%以下の可塑剤を含む。

40

50

【0085】

このように、本錠剤は、上述のいずれか2点の端点を限度とした量で可塑剤を含む。例えば、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.25～5.0wt%の可塑剤、例えば、本錠剤の総重量に基づいて、0.3～4.9wt%、0.4～4.8wt%、0.5～4.7wt%、0.6～4.6wt%、0.7～4.5wt%、0.8～4.4wt%、0.9～4.3wt%、1.0～4.2wt%、1.1～4.1wt%、1.2～4.0wt%、1.3～3.9wt%、1.4～3.8wt%、1.5～3.7wt%、1.6～3.6wt%、1.7～3.5wt%、1.8～3.4wt%、1.9～3.2wt%、2.0～3.1wt%、2.1～3.0wt%、2.2～2.9wt%、2.3～2.8wt%、2.4～2.7wt%、または2.5～2.6wt%の可塑剤を含む。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、0.25～5.0wt%の可塑剤を含む。

【0087】

コーティングフィルム、ならびにコーティングフィルムの各成分は、望ましいオメカムチブメカルビル放出特性を提供する量で存在する。したがって、コーティングフィルム、ならびにコーティングフィルム成分の量は、オメカムチブメカルビルの放出を調節するように調整され得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、50～90wt%の放出調節ポリマーならびに10～50wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）、例えば、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の放出調節ポリマーならびに40wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）を含む。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の放出調節ポリマーならびに40wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）を含む。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、本錠剤の総重量の9wt%で構成される。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、本錠剤の総重量の13wt%で構成される。いくつかの実施形態では、コーティングフィルムは、本錠剤の総重量の23wt%で構成される。コーティングは、任意の好適なコーティング方法を用いてコアに適用することができる。非限定的なコーティング方法としては、例えば、パン式コーティング法及び流動層コーティング法が挙げられる。

20

30

【0089】

場合によっては、コーティングは、コーティング組成物を用いて適用される。コーティング組成物は、コーティング溶媒、放出調節ポリマー、細孔形成剤、及び可塑剤（存在する場合）を含む。コーティング組成物を調製するために、任意の好適なコーティング溶媒（複数可）が使用され得る。好適なコーティング溶媒としては、水、アセトン、及びこれらの任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。コーティング組成物は、5～10wt%の固形分及び90～95wt%の溶媒を有し得る。

【0090】

いくつかの実施形態では、コーティング溶媒は、アセトン及び水（例えば、重量比9：1）で構成される。

40

【0091】

錠剤

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5～40wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；10～45wt%の微結晶性セルロース；10～45wt%のラクトース一水和物；1～8wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；0.25～3wt%のステアリン酸マグネシウム；3～20wt%の酢酸セルロース；及び2～15wt%のポリエチレングリコールを含む。

【0092】

50

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、5～10wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；30～45wt%の微結晶性セルロース；30～45wt%のラクトース一水和物；1～5wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；0.5～3wt%のステアリン酸マグネシウム；3～20wt%の酢酸セルロース；及び2～15wt%のポリエチレングリコールを含む。

【0093】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、9wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；38.9wt%の微結晶性セルロース；38.9wt%のラクトース一水和物；2.7wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；1wt%のステアリン酸マグネシウム；5.4wt%の酢酸セルロース；及び3.6wt%のポリエチレングリコールを含む。

10

【0094】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、8.5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；37.3wt%の微結晶性セルロース；37.3wt%のラクトース一水和物；2.6wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；0.9wt%のステアリン酸マグネシウム；7.8wt%の酢酸セルロース；及び5.2wt%のポリエチレングリコールを含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、本錠剤は、本錠剤の総重量に基づいて、7.5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；33wt%の微結晶性セルロース；33wt%のラクトース一水和物；2.3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；0.8wt%のステアリン酸マグネシウム；13.8wt%の酢酸セルロース；及び9.2wt%のポリエチレングリコールを含む。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、コアの総重量に基づいて、9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；42.8wt%の微結晶性セルロース；42.8wt%のラクトース一水和物；3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び1wt%のステアリン酸マグネシウムを含み、コーティングフィルムのコーティングによって、錠剤の重量がコア総重量に基づいて10%増加し、ここで、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールを含む。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、コアの総重量に基づいて、9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；42.8wt%の微結晶性セルロース；42.8wt%のラクトース一水和物；3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び1wt%のステアリン酸マグネシウムを含み、コーティングフィルムのコーティングによって、錠剤の重量がコア総重量に基づいて15%増加し、ここで、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールを含む。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、本錠剤のコアは、コアの総重量に基づいて、9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；42.8wt%の微結晶性セルロース；42.8wt%のラクトース一水和物；3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び1wt%のステアリン酸マグネシウムを含み、コーティングフィルムのコーティングによって、錠剤の重量がコア総重量に基づいて30%増加し、ここで、コーティングフィルムは、コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールを含む。

【0099】

各種実施形態では、本錠剤のオメカムチブメカルビル放出特性はpHに依存しない。

50

【0100】

錠剤製造法

また、本明細書では、開示される錠剤を製造するためのプロセスも提供される。本明細書に記載されるように、錠剤コアを製造するためのプロセスは、1種以上の成分を含む顆粒を調製し、その後次いで、当該顆粒で錠剤コアを形成することを含む。任意の好適な造粒方法が使用され得る。当該方法は、乾式造粒、湿式造粒、またはこれらの組合せを含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、錠剤を製造するためのプロセスは、コア成分の直接打錠を含む。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、錠剤製造プロセスは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、賦形剤、及び結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；顆粒混合物及び造粒溶媒を混合し、造粒して湿潤顆粒を形成することと；湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成することと；乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；粉碎顆粒、流動化剤、及び滑沢剤を混合し、その混合物を打錠してコアを形成することと；コアを、放出調節ポリマー、可塑剤、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、コーティングフィルムでコアを覆うことと、コーティングしたコアを乾燥させて、錠剤を形成することと、を含む。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、オメカムチブメカルビル、賦形剤、及び結合剤の混合は、高剪断造粒機で行われる。

【0104】

錠剤調製プロセスでは、任意の好適な造粒溶媒（複数可）が使用され得る。種々の場合において、造粒溶媒は不活性であり、成分の適切な顆粒混合物を形成する性能がある。ある実施形態では、造粒溶媒は水を含む。

【0105】

乾燥顆粒の粉碎を含むプロセスの実施形態において、乾燥顆粒の粉碎は、衝撃式粉碎機を用いて行われ得る。

30

【0106】

プロセスのいくつかの実施形態において、粉碎顆粒、流動化剤、及び滑沢剤を混合するステップは、粉碎顆粒と流動化剤を混合し、次いで、その得られた混合物を滑沢剤と混合するようにして、段階的に行われる。

【0107】

いくつかの実施形態では、プロセスは、コア及びプレコーティングフィルム混合物を流動層コーティング機で混合することを含む。

【0108】

いくつかの実施形態では、錠剤製造プロセスは、オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、賦形剤、及び結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；顆粒混合物を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；粉碎顆粒、流動化剤、及び滑沢剤を混合し、その混合物を打錠してコアを形成することと；コアを、放出調節ポリマー、細孔形成剤、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、コーティングフィルムでコアを覆うことと、コーティングしたコアを乾燥させて、錠剤を形成することと、を含む。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、錠剤を製造するためのプロセスは、オメカムチブメカルビル、その塩、またはその塩の水和物、賦形剤、結合剤、流動化剤、及び滑沢剤を混合し、その混合物を打錠してコアを形成することと；コアを、放出調節ポリマー、細孔形成剤、及びフィ

50

ルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、コーティングフィルムでコアを覆うことと、コーティングしたコアを乾燥させて、錠剤を形成することと、を含む。

【0110】

本明細書で開示される錠剤コアは、コア粉末配合物の直接打錠、コア粉末配合物の湿式造粒、または乾燥造粒に続き、多先端の杵及び型を用いたロータリー式打錠で顆粒配合物をコアにすること、を含む方法で調製され得る。

【0111】

使用方法

また、本明細書では、急性（または非代償性）うっ血性心不全、慢性うっ血性心不全、及び駆出率が低下した心不全を含むがこれらに限定されない、心不全などの心血管系の病状；または心臓収縮機能不全に関連する心血管系の病状の処置に向けた、開示される錠剤の使用方法も提供される。特定の実施形態では、開示される錠剤は、駆出率が低下した心不全（HFrEF）の処置に使用され得る。特定の実施形態では、開示される錠剤は、心血管系の病状を呈する患者における、心臓収縮力の改善、またはHFrEFなどの心血管系の病状を呈する患者における、駆出率の増加のために使用され得る。

【0112】

さらなる実施形態において、開示される錠剤は、（1）心肺運動負荷検査（CPET）によって測定される運動能力の改善、（2）心肺運動負荷検査（CPET）中の換気量（VE）／二酸化炭素排出量（VCO₂）slopeの変化によって測定される換気効率の改善、または（3）慢性心不全及び駆出率が低下した心不全などの心血管系の病状を呈する患者における平均日常活動単位の改善のために使用され得る。

【0113】

開示される方法は、治療上有効量の錠剤を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、患者は小児患者である。いくつかの実施形態では、患者は嚥下困難の成人患者である。

【0114】

いくつかの実施形態では、患者は、オメカムチブメカルビル遊離塩基の重量に基づいて、1日2回3～50mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で錠剤が投与される。いくつかの実施形態では、患者は、オメカムチブメカルビル遊離塩基の重量に基づいて、1日2回3～25mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で錠剤が投与される。

【0115】

患者は小児患者、例えば6～12歳の子供であり得る。場合によっては、患者は嚥下困難の成人である。

【0116】

実施形態

1. オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

賦形剤；

結合剤；

流動化剤；及び

滑沢剤；

を含むコア、ならびに

前記コア上のコーティングフィルムであって、放出調節ポリマー及び細孔形成剤を含む前記コーティングフィルム、

を含む錠剤。

【0117】

2. 前記オメカムチブメカルビルは、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物として存在する、実施形態1に記載の錠剤。

【0118】

10

20

30

40

50

3. 前記賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース水和物、またはこれらの組合せを含む、実施形態1または2に記載の錠剤。

【0119】

4. 前記賦形剤は、微結晶性セルロース及びラクトース水和物を含む、実施形態3に記載の錠剤。

【0120】

5. 前記結合剤はヒドロキシプロピルセルロースを含む、実施形態1～4のいずれか1項に記載の錠剤。

【0121】

6. 前記流動化剤は二酸化ケイ素を含む、実施形態1～5のいずれか1項に記載の錠剤。

10

【0122】

7. 前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含む、実施形態1～6のいずれか1項に記載の錠剤。

【0123】

8. 前記コアは、

8～11wt%のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

83～86wt%の賦形剤；

2～5wt%の結合剤；

0.2～0.8wt%の流動化剤；及び

20

0.8～1.2wt%の滑沢剤

を含む、実施形態1～7のいずれか1項に記載の錠剤。

【0124】

9. 前記コーティングフィルムは、さらに可塑剤を含む、実施形態1～8のいずれか1項に記載の錠剤。

【0125】

10. 前記細孔形成剤は可塑剤でもある、実施形態1～9のいずれか1項に記載の錠剤。

【0126】

11. 前記コーティングフィルムの前記放出調節ポリマーは、エチルセルロース、ポリ（アクリル酸エチル-*c o o*-メタクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸エチル-*c o o*-メタクリル酸メチル-*c o o*-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、またはこれらの組合せを含む、実施形態1～10のいずれか1項に記載の錠剤。

30

【0127】

12. 前記放出調節ポリマーは酢酸セルロースを含む、実施形態11に記載の錠剤。

【0128】

13. 前記コーティングフィルムの前記細孔形成剤は、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せを含む、実施形態1～12のいずれか1項に記載の錠剤。

【0129】

40

14. 前記細孔形成剤はポリエチレングリコールを含む、実施形態13に記載の錠剤。

【0130】

15. 前記ポリエチレングリコールはポリエチレングリコール3350である、実施形態14に記載の錠剤。

【0131】

16. 前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、またはこれらの組合せを含む、実施形態9～15のいずれか1項に記載の錠剤。

【0132】

17. 前記コーティングフィルムは、

50

50～90wt%の放出調節ポリマー；ならびに
10～50wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）
を含む、実施形態11～16のいずれか1項に記載の錠剤。

【0133】

18．前記コーティングフィルムは、60wt%の放出調節ポリマーならびに40wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）を含む、実施形態17に記載の錠剤。

【0134】

19．前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の9wt%で構成される、実施形態1～18のいずれか1項に記載の錠剤。

【0135】

20．前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の13wt%で構成される、実施形態1～18のいずれか1項に記載の錠剤。

【0136】

21．前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の23wt%で構成される、実施形態1～18のいずれか1項に記載の錠剤。

【0137】

22．5～40wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
10～45wt%の微結晶性セルロース；
10～45wt%のラクトース一水和物；
1～8wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.25～3wt%のステアリン酸マグネシウム；
3～20wt%の酢酸セルロース；及び
2～15wt%のポリエチレングリコール
を含む、実施形態1に記載の錠剤。

【0138】

23．5～10wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
30～45wt%の微結晶性セルロース；
30～45wt%のラクトース一水和物；
1～5wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.5～3wt%のステアリン酸マグネシウム；
3～20wt%の酢酸セルロース；及び
2～15wt%のポリエチレングリコール
を含む、実施形態22に記載の錠剤。

【0139】

24．9wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
38．9wt%の微結晶性セルロース；
38．9wt%のラクトース一水和物；
2．7wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0．5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
1wt%のステアリン酸マグネシウム；
5．4wt%の酢酸セルロース；及び
3．6wt%のポリエチレングリコール
を含む、実施形態23に記載の錠剤。

【0140】

25．8．5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
37．3wt%の微結晶性セルロース；
37．3wt%のラクトース一水和物；
2．6wt%のヒドロキシプロピルセルロース；

10

20

30

40

50

0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.9wt%のステアリン酸マグネシウム；
7.8wt%の酢酸セルロース；及び
5.2wt%のポリエチレングリコール
を含む、実施形態23に記載の錠剤。

【0141】

26.7.5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
33wt%の微結晶性セルロース；
33wt%のラクトース一水和物；
2.3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.8wt%のステアリン酸マグネシウム；
13.8wt%の酢酸セルロース；及び
9.2wt%のポリエチレングリコール
を含む、実施形態23に記載の錠剤。

10

【0142】

27.前記コアは、
9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
42.8wt%の微結晶性セルロース；
42.8wt%のラクトース一水和物；
3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1wt%のステアリン酸マグネシウム

20

を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて10%増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールで構成される、実施形態1に記載の錠剤。

【0143】

28.前記コアは、
9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
42.8wt%の微結晶性セルロース；
42.8wt%のラクトース一水和物；
3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1wt%のステアリン酸マグネシウム

30

を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて15%増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールで構成される、実施形態1に記載の錠剤。

40

【0144】

29.前記コアは、
9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
42.8wt%の微結晶性セルロース；
42.8wt%のラクトース一水和物；
3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1wt%のステアリン酸マグネシウム

を含み、

50

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて30%増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、60wt%の酢酸セルロース及び40wt%のポリエチレングリコールで構成される、実施形態1に記載の錠剤。

【0145】

30. 1~3mgのオメカムチブメカルビルを含む、実施形態1~29のいずれか1項に記載の錠剤。

【0146】

31. 1mgのオメカムチブメカルビルを含む、実施形態30に記載の錠剤。

【0147】

32. 1時間で50%以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2時間で60~70%のオメカムチブメカルビルが放出される；
8時間で85~90%のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16時間で90%以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、実施形態1~24、27、30、及び31のいずれか1項に記載の錠剤。

【0148】

33. 1時間で25%以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2時間で35~45%のオメカムチブメカルビルが放出される；
8時間で75~80%のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16時間で85%以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、実施形態1~23、25、28、30、及び31のいずれか1項に記載の錠剤。

【0149】

34. 1時間で10%以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2時間で25~35%のオメカムチブメカルビルが放出される；
8時間で70~75%のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
16時間で78%以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、実施形態1~23、26、及び29~31のいずれか1項に記載の錠剤。

【0150】

35. 前記錠剤は、患者への投与時に、前記患者において100~1000ng/mLのオメカムチブメカルビルの最大血漿中濃度(C_{max})を提供する、実施形態1~34のいずれか1項に記載の錠剤。

【0151】

36. pH調整剤を含まない(フリーである)、実施形態1~35のいずれか1項に記載の錠剤。

【0152】

37. 最大3mmの直径を有する、実施形態1~36のいずれか1項に記載の錠剤。

【0153】

38. 心不全に罹患している患者における前記心不全を処置する方法であって、前記患者に実施形態1~37のいずれか1項に記載の錠剤を投与することを含む、前記方法。

【0154】

39. 前記心不全は急性または慢性である、実施形態38に記載の方法。

【0155】

40. 前記心不全は駆出率が低下した心不全(HFrEF)である、実施形態38に記載の方法。

【0156】

41. 前記患者は小児患者である、実施形態38~40のいずれか1項に記載の方法。

【0157】

10

20

30

40

50

42．前記小児患者は、1日2回3～25mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態41に記載の方法。

【0158】

43．前記患者は嚥下困難の成人患者である、実施形態38～40のいずれか1項に記載の方法。

【0159】

44．前記成人患者は、1日2回25mgまたは50mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態43に記載の方法。

【0160】

45．心不全の処置に使用するための、実施形態1～37のいずれか1項に記載の錠剤。

10

【0161】

46．前記心不全は急性または慢性である、実施形態45に記載の錠剤。

【0162】

47．前記心不全は駆出率が低下した心不全（HFrEF）である、実施形態45に記載の錠剤。

【0163】

48．前記錠剤は小児患者への投与に好適である、実施形態45～47のいずれか1項に記載の錠剤。

【0164】

49．前記小児患者は、1日2回3～25mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態48に記載の錠剤。

20

【0165】

50．前記錠剤は嚥下困難の成人患者への投与に好適である、実施形態45～47のいずれか1項に記載の錠剤。

【0166】

51．前記成人患者は、1日2回25mgまたは50mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態50に記載の錠剤。

【0167】

52．前記心不全の処置に向けた医薬の調製における、実施形態1～37のいずれか1項に記載の錠剤の使用。

30

【0168】

53．前記心不全は急性または慢性である、実施形態52に記載の使用。

【0169】

54．前記心不全は駆出率が低下した心不全（HFrEF）である、実施形態52に記載の使用。

【0170】

55．前記錠剤は小児患者への投与に好適である、実施形態52～54のいずれか1項に記載の使用。

【0171】

56．前記小児患者は、1日2回3～25mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態55に記載の使用。

40

【0172】

57．前記錠剤は嚥下困難の成人患者への投与に好適である、実施形態52～54のいずれか1項に記載の使用。

【0173】

58．前記成人患者は、1日2回25mgまたは50mgのオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、実施形態57に記載の使用。

【0174】

59．前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒

50

して顆粒混合物を形成することと；

前記顆粒混合物及び造粒溶媒を混合し、造粒して湿潤顆粒を形成することと；

前記湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成することと；

前記乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、
を含む、実施形態 1～37 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

10

【0175】

60．前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤の前記混合は、高剪断造粒機で行われる、実施形態 59 に記載のプロセス。

【0176】

61．前記造粒溶媒は水を含む、実施形態 59 または 60 に記載のプロセス。

【0177】

62．前記乾燥顆粒の前記粉碎は、衝撃式粉碎機を用いて行われる、実施形態 59～61 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

20

【0178】

63．前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤の前記混合は、前記粉碎顆粒と前記流動化剤を混合し、次いで、その得られた混合物を前記滑沢剤と混合するようにして、段階的に行われる、実施形態 59～62 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【0179】

64．前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン、水、またはこれらの混合物を含む、実施形態 59～63 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【0180】

65．前記フィルムコーティング溶媒はアセトン及び水を含む、実施形態 64 に記載のプロセス。

30

【0181】

66．前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン：水（9：1）で構成される、実施形態 65 に記載のプロセス。

【0182】

67．前記コア及び前記プレコーティングフィルム混合物の前記混合は、流動層コーティング機で行われる、実施形態 59～66 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【0183】

68．前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；

40

前記顆粒混合物を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、
を含む、実施形態 1～37 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【0184】

69．前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に

50

許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、前記結合剤、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、実施形態 1～37 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【実施例】

【0185】

以下の実施例は、開示される錠剤及びプロセスをさらに説明するものであるが、当然、いかなる点でもその範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0186】

実施例では、以下の略語を用いる：IR は即放性を指す；OM はオメカムチブメカルビルを指す；MCC は微結晶性セルロースを指す；HPC はヒドロキシプロピルセルロースを指す；CA は酢酸セルロースを指す；PEG はポリエチレングリコールを指す；SSNM R は固体核磁気共鳴を指す；AV は合格判定値を指す；PK は薬物動態を指す；GLSM は幾何最小二乗平均を指す；CI は信頼区間を指す；及び CV は変動係数を指す。

【0187】

即放性小型錠剤コアを製造するための例示的プロセスを図 2 に示す。例示的プロセスは、以下のステップ：1) 高剪断湿式造粒機におけるスクリーニングした顆粒内成分の混合；2) 精製水を加えながらの顆粒内成分の造粒；3) 予め規定した乾燥減量値 (LOD) までの湿潤物質の乾燥；4) 衝撃式粉碎機を用いた乾燥顆粒の粉碎；5) タンブラー混合機における粉碎顆粒と予めスクリーニングしたコロイド状二酸化ケイ素との配合；6) タンブラー混合機におけるステップ 5) の生成物と予めスクリーニングしたステアリン酸マグネシウムとの配合；及び 7) ロータリー式打錠機を用いた最終配合物の打錠（ここで、錠剤の外観、重量、厚さ、及び硬度を、打錠プロセス中にモニターする）、を含む。

【0188】

即放性小型錠剤コアをコーティングするための例示的プロセスを図 5 及び 10 に示す。例示的プロセスは、以下のステップ：1) 流動層コーティング機における小型錠剤コアの MR コーティングでのフィルムコーティング；2) 流動層乾燥機におけるコーティングした小型錠剤の乾燥；及び 3) 篩にかけての乾燥した小型錠剤のスクリーニング、を含む。例示的コーティングプロセスは、0.15 kg スケール（図 5）または 4 kg スケール（図 10）のいずれかで実施した。

【0189】

実施例 1

小型錠剤コア。本実施例は、開示される錠剤の一態様に従って、コアに含有されているオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物を説明するものである。特に、本実施例では、pH 調整剤を含まない（フリーである）小型錠剤コア、及び pH 調整剤を含む小型錠剤コアを説明する。

【0190】

上の一般実施例の段落で記載した手順を用いて、表 1 に列記した成分を含むように 3 種の錠剤コア（コア 1A～1C）を調製した。顆粒内成分は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物、微結晶性セルロース（MCC、Avicel PH 101）及びラクトース一水和物（微粉 313）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC、Klucel EXF）、ならびに所望によりフマル酸（コア 1B 及び 1C）で構成した。顆粒外成分は、コロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムで構成した。

【0191】

小型錠剤コアは、異なる量のフマル酸を pH 調整剤として用いて調製した。コア 1A ではフマル酸が実質的に含まれないが、コア 1B では、オメカムチブメカルビルに対するフマル酸の重量比を 1：1 とし、コア 1C では、オメカムチブメカルビルに対するフマル酸

10

20

30

40

50

の重量比を 2 : 1 とした。

【表 1】

表 1. 1 m g オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物 I R 小型錠剤コア

原料		コア 1A	コア 1B	コア 1C
		理論上 w/w%、1mg		
OM 二塩酸塩一水和物 ^a		9.812	9.812	9.812
フマル酸		0.000	9.812	19.625
MCC、Avicel PH 101		42.844	37.938	33.0315
ラクトース一水和物、微粉 313		42.844	37.938	33.0315
HPC、Klucel EXF		3.000	3.000	3.000
コロイド状二酸化ケイ素		0.500	0.500	0.500
ステアリン酸マグネシウム		1.000	1.000	1.000
錠剤コア合計		100.0	100.0	100.0
コア目標重量(mg)		12.5		
コア目標硬度(kp)		2.0		
認めた重量(mg)、n≥10		12.6±0.18	12.3±0.19	12.3±0.22
認めた硬度(kp)、n≥10		1.8±0.25	1.9±0.32	1.9±0.25
含量均一性		99.7 (92.2-105)	99.6 (96.7-103.2)	100.8 (98-104.3)
AV≤15		8.4	4.7	4.1

^a錠剤中の原薬は「理論上の遊離塩基当量」：81.53%に従って調整。

【0192】

コア 1 A ~ 1 C ならびに対応する顆粒について分析的特性評価を行った。結果を図 3 及び 4 に示す。

【0193】

図 3 及び 4 は、即放性顆粒及び即放性小型錠剤コアの¹⁹F 固体 NMR (SSNMR) スペクトルを示している。結果は、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物が、製造中に安定であり、製造プロセス中に物理的形態が変化しないことを実証している。

【0194】

実施例 2

放出調節コーティング。本実施例は、開示される錠剤の一態様に従って、放出調節コーティングを説明するものである。

【0195】

実施例 1 の錠剤コア (コア 1 A ~ 1 C) を、CA : PEG (70 : 30) で構成した放出調節 (MR) コーティング剤で、コーティングによる種々の重量増加目標値 (すなわち、10%、15%、または 20% の重量増加) までコーティングした。酢酸セルロース及びポリエチレングリコールを含有する MR コーティング剤は、アセトン : 水 (9 : 1) 中の 5 wt % 溶液として調製した。コアは流動層コーティング機を用いてコーティングした。

【0196】

MR コーティングした小型錠剤の溶出特性は、以下のパラメータ：装置は USP < 711 > Apparatus II (パドル)；ベッセルサイズ／タイプは 1000 mL の透明ガラス、丸底；回転速度は 75 rpm；媒体容量は 500 mL；試験温度は 37.0 ± 0.5 °C；溶出媒体はリン酸緩衝液 (pH 6.8)；及びサンプリング時点は 1、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間、を使用する米国薬局方 (USP) II 法で測定した。試験液は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて、以下の条件：ポンプ

はアイソクラテック；逆相カラム（例えば、X-Bridge、150×3mm（id）、C18、粒子径3.5μm、Watersから市販）；UV検出（235nm）；注入量75μL；流速0.5mL／分；カラム温度は30℃；オートサンプラー温度は周囲温度；及びランタイム6分、で分析する。

【0197】

結果を図6～8に示す。

【0198】

図6は、10%増加率のコーティング量でCA：PEG（70：30）によりコーティングされた、1mgオメカムチブメカルビル二塩酸一水和物を含有する即放性小型錠剤コアそれぞれの、pH6.8緩衝液中における溶出特性を示している。溶出特性は、即放性小型錠剤コア内のフマル酸が、pH6.8緩衝液中でオメカムチブメカルビルの放出を促進しなかったことを示している。

10

【0199】

図7は、15%増加率のコーティング量でCA：PEG（70：30）によりコーティングされた、1mgオメカムチブメカルビル二塩酸一水和物を含有する即放性小型錠剤コアそれぞれの、pH6.8緩衝液中における溶出特性を示している。溶出特性は、小型錠剤コア内のフマル酸が、pH6.8緩衝液中でオメカムチブメカルビルの放出を促進しなかったことを示している。

【0200】

図8は、20%増加率のコーティング量でCA：PEG（70：30）によりコーティングされた、1mgオメカムチブメカルビル二塩酸一水和物を含有する即放性小型錠剤コアそれぞれの、pH6.8緩衝液中における溶出特性を示している。溶出特性は、フマル酸がpH6.8緩衝液中でオメカムチブメカルビルの放出を促進しなかったことを示している。

20

【0201】

溶出試験の結果から、即放性小型錠剤コアにはフマル酸が必要ではないことが示唆される。

【0202】

実施例3

放出調節コーティング。本実施例は、開示される錠剤の一態様に従って、放出調節コーティングを説明するものである。

30

【0203】

実施例1の錠剤コア1Bを、酢酸セルロース及びPEGを含む、2種の異なるMRコーティング剤で、10%の重量増となるようにコーティングした。コーティング組成物は、70：30または50：50のいずれかのCA：PEG比とした。MRコーティングした小型錠剤の溶出特性は、実施例2に記載した方法を用いて測定した。溶出試験の結果を図9に示す。

【0204】

図9に示すように、溶出特性は、CA：PEG（70：30）で構成されるコーティング剤と比較して、10%の重量増となる、CA：PEG（50：50）で構成されるコーティング剤では、オメカムチブメカルビルの放出量が有意に増加しなかったことを示している。どの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、この結果は、コーティングによる重量増加がより大きい場合では認められないはずであると考えられている。コーティングによる重量増加が同等以上の場合では、オメカムチブメカルビルが、CA：PEG（70：30）コーティング剤よりもCA：PEG（50：50）コーティング剤でより速く放出することになり、したがって、オメカムチブメカルビルの放出速度は、CA：PEG（50：50）で構成されるコーティング剤では、コーティングによる重量増加に影響されにくいであろうと予想される。CA：PEG（50：50）で構成されるコーティング剤であれば、コーティングによる重量増加の影響を受けにくいために、放出速度は確かとなる。しかしながら、CA：PEG（50：50）コーティング剤を使用して放

40

50

出速度を遅くするには、コーティングによる重量増加をより大きくする必要がある。コーティングによる重量増加をより大きくすると、より多くのコーティング時間が必要になるため、製造効率が低下する。

【0205】

コーティングプロセスの効率性と放出速度の確かさとのバランスをとるため、また、図6～9に示した溶出特性を参考にして、目標とするオメカムチブメカルビル放出特性を達成するために、CA：PEG（60：40）で構成されるコーティング剤を選択して、コーティングによる各種重量増加率でオメカムチブメカルビル即放性小型錠剤をコーティングした。

【0206】

実施例4

錠剤。本実施例は、開示される錠剤の一実施形態を説明するものである。

【0207】

表2及び3は、即放性小型錠剤コア及びMRコーティング剤を含む錠剤について示している。錠剤コアは、図2に示したプロセスに従って調製し、コアは、図10に示したプロセスを用いてコーティングした。

【表2】

表2. オメカムチブメカルビル即放性小型錠剤コア

原料	IR 小型錠剤(1mg)	
	理論上 w/w%	理論上 mg/単位
OM 二塩酸塩一水和物 ^a	9.812	1.227
MCC、Avicel PH 101	42.848	5.356
ラクトース一水和物微粉 313	42.840	5.355
ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel EXF	3.000	0.375
コロイド状二酸化ケイ素	0.500	0.0625
ステアリン酸マグネシウム	1.000	0.125
錠剤コア合計	100.0	12.5

^a コア中の原薬は「理論上の遊離塩基当量」：81.53%に従って調整。

【表3】

表3. オメカムチブメカルビルIR小型錠剤コア用MRフィルムコーティング組成物

構成成分	パーセント (%w/w)
酢酸セルロース(CA) ポリエチレングリコール(PEG) 3350	60:40

注：コーティング溶媒としてアセトン及び水を90：10の重量比で使用。プレMRコーティング混合物には、5～10重量%の固形分及び90～95重量%の溶媒を含有させた。

【0208】

実施例5

In vitro放出速度。即放性小型錠剤コアを3種の異なる重量増加率でMRコーティング剤によりコーティングすることで、3種のin vitro放出速度を有する錠剤を開発した。図2に示したプロセスを用いて、2種のバッチ（10kg及び20kg）で即放性小型錠剤コアを調製した。表4A及び4Bに示すように、実施例4の即放性小型

錠剤コアを、図 10 に示したプロセスを用い、10%、15%、または30%の目標重量増加率までMRコーティング剤でコーティングして、それぞれ、オメカムチブメカルビルの速放、中程度放出及び徐放を実現させた。表 4 A では、コアの重量に対する重量百分率を列記している。表 4 B では、錠剤の総重量に対する重量百分率を列記している。

【表 4】

表 4 A. オメカムチブメカルビルを含むMR錠剤（コアに対する w t %）

構成成分	1mg (速放)		1mg (中程度放出)		1mg (徐放)	
	(%w/w)	(mg/錠剤)	(%w/w)	(mg/錠剤)	(%w/w)	(mg/錠剤)
	顆粒内					
OM 二塩酸塩一水和物 ^a (遊離塩基)	9.8 (8.0)	1.2 (1.0)	9.8 (8.0)	1.2 (1.0)	9.8 (8.0)	1.2 (1.0)
MCC、Avicel PH101	42.8	5.4	42.8	5.4	42.8	5.4
ラクトース一水和物、微粉 313	42.8	5.4	42.8	5.4	42.8	5.4
HPC、Klucel EXF	3.0	0.4	3.0	0.4	3.0	0.4
精製水 ^b	-	-	-	-	-	-
	顆粒外					
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	0.06	0.5	0.06	0.5	0.06
ステアリン酸マグネシウム	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1
小型錠剤コア合計	99.9	12.6	99.9	12.6	99.9	12.6
	MR コーティングフィルム					
酢酸セルロース(CA) 398-10	6.0	0.8	9.0	1.1	18.0	2.3
ポリエチレングリコール (PEG)3350	4.0	0.5	6.0	0.8	12.0	1.5
アセトン ^b	-	-	-	-	-	-
精製水 ^b	-	-	-	-	-	-

^a 二塩酸塩一水和物及び遊離塩基の分子量は、それぞれ、492.37 g/mol 及び 401.43 g/mol である。使用量は原薬バッチのアッセイにより調整され得る。

^b 製造プロセス中で蒸発。

【表 5】

表 4 B. オメカムチブメカルビルを含むMR錠剤（錠剤総重量に対する w t %）

構成成分	1mg (速放)		1mg (中程度放出)		1mg (徐放)	
	(%w/w)	(mg/錠剤)	(%w/w)	(mg/錠剤)	(%w/w)	(mg/錠剤)
	顆粒内					
OM 二塩酸塩一水和物 ^a (遊離塩基)	8.9 (7.2)	1.2 (1.0)	8.5 (6.9)	1.2 (1.0)	7.6 (6.1)	1.2 (1.0)
MCC、Avicel PH101	38.9	5.4	37.3	5.4	33.0	5.4
ラクトース一水和物、微粉 313	38.9	5.4	37.3	5.4	33.0	5.4
HPC、Klucel EXF	2.7	0.4	2.6	0.4	2.3	0.4
精製水 ^b	-	-	-	-	-	-
	顆粒外					
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	0.06	0.4	0.06	0.4	0.06
ステアリン酸マグネシウム	0.9	0.1	0.9	0.1	0.8	0.1
	MR コーティングフィルム					
酢酸セルロース(CA) 398-10	5.5	0.8	7.8	1.1	13.8	2.3
ポリエチレングリコール (PEG)3350	3.6	0.5	5.2	0.8	9.2	1.5
アセトン ^b	-	-	-	-	-	-
精製水 ^b	-	-	-	-	-	-

【 0 2 0 9 】

表 5 及び 6 に、両バッチの即放性小型錠剤コア及びMRコーティング小型錠剤の特性評価データを示す。データは、即放性小型錠剤コア及びMRコーティング小型錠剤の両方が、目標とする錠剤重量、錠剤硬度、含量、及び均一性値を満たしていることを示している。図 1 1 は、2 種のバッチによる 3 種の放出速度（速放、中程度、及び徐放）を比較して示したものである。これらの結果から、両バッチでの放出速度は一致していることが実証された。

【表 6】

表 5. 1 m g OM二塩酸塩一水和物 I R 小型錠剤コア

特性	(10kg)	(20kg)
目標重量(mg)	12.5	
平均錠剤重量(mg)	12.5±0.12(12.3-12.8, n=75)	12.6±0.20(12.1-13.2, n=305)
平均錠剤厚さ(mm)	2.4±0.02(2.3-2.4, n=75))	2.4±0.02(2.3-2.4, n=305)
錠剤硬度(kp)	3.2	
平均錠剤硬度(kp)	3.2±0.33(2.5-3.9, n=75)	3.1±0.26(2.6-4.1, n=305)

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6. 1 m g OM二塩酸塩一水和物MR 小型錠剤の特性評価

バッチ名	ロット番号	含量、%表示量 (目標:90%～110%)	含量均一性 (目標:AV≤15.0)
10kg	速放	97.6	平均:97.5%、 AV:5.5
	中程度		平均:97.8%、 AV:2.1
	徐放		平均:98.0%、 AV:4.7
20kg	速放	99.2	平均:98.5%、 AV:3.0
	中程度	100.2	平均 99.8%、 AV:3.8
	徐放	100.3	平均:98.6%、 AV:5.2

【0210】

実施例 6

安定性試験。実施例 5 で調製したMR 小型錠剤を、45 c c のH D P E 製ボトル（総数 150）内に入れ、ヒートインダクションシール及びポリプロピレン製C R C で包装した。製剤の安定性は、長期（5℃）及び加速（25℃／60% R H）条件下で24ヶ月間モニターした。1ヶ月までの安定性の結果は、表 7 及び図 12 にまとめている。

【0211】

不純物のアッセイは、H P L C を用いて、以下の条件：逆相カラム（例えば、X－B r i d g e、150×3mm（i d）、C18、粒子径3.5μm、W a t e r s から市販）；U V 検出（235nm）；注入量20μL；流速0.45mL／分；カラム温度は30℃；オートサンプラー温度は周囲温度；及びランタイム26分、で以下の勾配条件を用いて行った：

【表 8】

時間 (分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0	92	8
3.0	92	8
15.5	50	50
18.5	20	80
20.5	20	80
20.6	92	8
26.0	92	8

10

20

30

40

50

（ここで、移動相 A は、水中 0.2% の水酸化アンモニウム（例えば、2 mL の水酸化アンモニウムを 1000 mL の精製濾過水 Milli-Q で希釈）であり、移動相 B は、アセトニトリル中 0.2% の水酸化アンモニウム（例えば、2 mL の水酸化アンモニウムを 1000 mL のアセトニトリルで希釈）である）。

【0212】

結果は、当該保存条件下における 1 ヶ月後の外観、含量、含水量、及び溶出性に有意な変化がなかったことを示している。

【表 9 - 1】

表 7

試験	規格	25°C/60%RH					
		T=0	T=1M	T=0	T=1 M	T=0	T=1 M
		速放		中程度放出		徐放	
外観	明らかな物理的欠陥がない白色～オフホワイト色の円形凸型小型錠剤	適合	適合	適合	適合	適合	適合
HPLC による含量	90.0～110.0（%表示量）	99.2	99.2	100.2	99.0	100.3	99.2
HPLC による不純物		%(RRT)					
● 規格不純物	5-アミノ-2-メチルピリジン	≤0.5%	ND(0.29)	<0.05	ND (0.29)	<0.05	ND (0.29)
	4-(3-アミノ-2-フルオロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸メチル	≤0.5%	<0.05(0.90)	<0.05	<0.05 (0.90)	<0.05	<0.05 (0.90)
	1-(2-フルオロ-3-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)ウレイド)ベンジル-4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-オキシド	≤3.0%	ND(0.72)	ND(0.72)	ND (0.72)	ND (0.72)	ND (0.72)
	(1-(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)尿素アルデヒド	≤1.0%	ND(0.94)	ND(0.94)	ND (0.94)	ND (0.94)	ND (0.94)

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

● 非規格不純物	≤ 0.5 %	<0.05(0.69)	-	<0.05 (0.69)	-	<0.05 (0.69)	-
		0.06(0.81)	-	0.06 (0.81)	-	0.06 (0.81)	-
		<0.05(1.19)	-	<0.05 (1.19)	-	<0.05 (1.19)	-
		<0.05(1.21)	-	<0.05 (1.21)	-	<0.05 (1.21)	-
		<0.05(1.26)	-	<0.05 (1.26)	-	<0.05 (1.26)	-
		ND(1.24)	0.18(1.24)	ND (1.24)	0.20 (1.24)	ND (1.24)	0.18 (1.24)
総不純物	≤ 5.0 %	0.06	0.18	0.06	0.20	0.06	0.18
カールフィッシャー法による含水量	報告値 (%)	3.14	4.10	3.16	4.00	3.26	3.59

10

【0213】

実施例 7

In vivo 試験。本試験の主目的は、健康成人被験者において、以下：放出調節（MR）錠剤 25 mg（1 × 25 mg）、徐放性小型錠剤 25 mg（25 × 1 mg）、速放性小型錠剤 25 mg（25 × 1 mg）、徐放性小型錠剤 6 mg（6 × 1 mg）及び速放性小型錠剤 6 mg（6 × 1 mg）を単回投与した後の OM の薬物動態（PK）を評価することであった。

20

【0214】

本試験の副目的は、健康成人被験者に、6 mg（小型錠剤として投与）または 25 mg（MR 錠剤または小型錠剤として投与）の用量で OM を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価することであった。

30

【0215】

本試験は、健康成人男性及び健康成人女性被験者における、開示される錠剤及び従来の OM の MR 錠剤に関する薬物動態、安全性、及び忍容性を調査するための、第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、5 期、4 投与順序クロスオーバー試験とした。試験参加の適格性について評価するため、初回投与前 21 日以内に、被験者をスクリーニングした。被験者を Day 1 に臨床研究室に入院させ、第 1 期から第 5 期の間は臨床研究室に拘束し、試験終了時に退院させた。4 種の投与順序のうちの 1 種にランダム化した後、各投与期間の Day 1 において、被験者に 5 種の投与のうちの 1 種を投与し、すべての被験者に 5 種の投与すべてを投与した。OM の血漿中濃度を特性評価するため、所定の時点で血液を採取した。本試験を通じて、安全性及び忍容性をモニターした。

40

【0216】

試験デザイン

被験者最大 20 例（各投与順序当たり 5 例）を試験に組み入れた。試験に組み入れた被験者 20 例のすべてのデータを、PK 及び安全性解析に含めた。健康男性または女性被験者を、選択基準及び除外基準に従って選択した。被験者を以下 5 種の投与群（A ~ E）：

- 投与群 A：25 mg（1 × 25 mg）OM MR 錠剤；
- 投与群 B：25 mg（25 × 1 mg）OM 徐放性小型錠剤；
- 投与群 C：25 mg（25 × 1 mg）OM 速放性小型錠剤；
- 投与群 D：6 mg（6 × 1 mg）OM 徐放性小型錠剤；及び
- 投与群 E：6 mg（6 × 1 mg）OM 速放性小型錠剤

50

のうちの1群に割り当てた。

【0217】

投薬では、一晩少なくとも10時間絶食した後、約8オンス(240mL)の水と共に経口投与した。被験者には、錠剤を砕くかまたは噛まないこと、かつ、すべての小型錠剤の投与を5分未満で完了させることを指示した。各投与期間のDay 1に単回経口投与し、各投与間においては最低7日間のウォッシュアウト期間を設けた。すべての被験者に5種の投与それぞれを単回投与した。

【0218】

薬物動態

OMの血漿中濃度を解析するために血液サンプルを採取した。OMの血漿中濃度から求めたPKパラメータは以下の通りとした：最大血漿中濃度(C_{max})、時間ゼロから最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)(AUC_{last})、時間ゼロから無限時間までのAUC(AUC_{inf})、最大血漿中濃度到達時間(t_{max})、及び見かけの終末相消失半減期($t_{1/2}$)、最終濃度測定可能時点から無限時間までの外挿が AUC_{inf} に占める割合($\%AUC_{extrap}$)、消失速度定数(λ_z)、終末消失相の相関係数(R^2)、 λ_z の決定に含まれるデータ点数(点数)、 $t_{1/2}$ で除した指数関数的当てはまりの始点と終点との間の差(λ_z 間隔比)、終末相の下限(指数関数的当てはまりの始点)、終末相の上限(指数関数的当てはまりの終点)。

【0219】

安全性

安全性解析には、試験中の有害事象、臨床検査評価、12誘導心電図(ECG)、及びバイタルサインのモニタリングを含めた。

【0220】

本試験で健康被験者に投与した際、OMのMR錠剤25mg($1 \times 25\text{mg}$)、徐放性小型錠剤25mg($25 \times 1\text{mg}$)、速放性小型錠剤25mg($25 \times 1\text{mg}$)、徐放性小型錠剤6mg($6 \times 1\text{mg}$)、及び速放性小型錠剤6mg($6 \times 1\text{mg}$)としての単回投与は、健康成人被験者に安全かつ忍容性良好であった。すべての有害事象は、重症度が軽度であり、試験終了までには解消した。重篤な有害事象はなく、また、投与下で発現した有害事象により試験を途中で中断した被験者はいなかった。試験者によりOMに関連するとみなされた、投与下で発現した8件の有害事象(筋肉痛、めまい、肋軟骨炎、筋収縮、及び非心臓性胸痛を含む)が、被験者7例により報告された。試験中の臨床検査評価、バイタルサイン、または12誘導ECGにおいて、臨床的に重要な所見は認められなかった。

【0221】

統計解析

各種OM製剤のPKに基づくバイオアベイラビリティを検討するため、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} について、試験投与群と比較群とを比較することにより、統計解析を行った。投与の比較はそれぞれ以下の通りとし、どちらの場合においても投与群Aを基準としている。

1. OM、25×1mg経口徐放性小型錠剤(投与群B)対OM、1×25mg経口MR錠剤(投与群A)

2. OM、25×1mg経口速放性小型錠剤(投与群C)対OM、1×25mg経口MR錠剤(投与群A)

【0222】

自然対数(ln)変換したPKパラメータを混合モデルで解析した。当該モデルには、投与及び投与順序を固定効果として、投与順序内でネストした被験者をランダム効果として含めた。

【0223】

各PKパラメータについて個別に、各投与群の最小二乗平均値(LSM)、試験投与群と比較投与群のLSMの差、ならびに対応する90%信頼区間(CI)を算出し、次いで

10

20

30

40

50

、これらの値を逆変換して幾何LSM (GLSM)、GLSM比、及び対応する90%CIを得た。

【0224】

加えて、被験者内変動係数(CV)の(全投与群にわたる)統合推定値を算出し、適合モデル(複数可)の妥当性を評価するために残差プロットを作成した。

【0225】

安全性データをすべて一覧にした。投与下で発現した有害事象は、投与、重症度、及び試験薬との関係で要約した。投与下で発現した有害事象の頻度は、投与、器官別大分類、及びMedical Dictionary for Regulatory Activitiesの基本語で要約した。推測統計解析は計画しなかった。

【0226】

試験結果を表8及び9にまとめる。

【表10】

表8. OMの血漿中薬物動態パラメータ推定値の概要 (n=20)

パラメータ	群 A	群 B	群 C	群 D ¹	群 E
AUC _{last} (h*ng/mL)(SD)	2030(31.7)	2020(35.7)	2550(25.8)	430(30.9)	564(26.7)
AUC _{inf} (h*ng/mL)(SD)	2080(31.1)	2080(34.0)	2600(25.3)	478(27.6)	612(24.4)
C _{max} (ng/mL)(SD)	52.4(27.2)	67.4(39.5)	116(29.8)	16.1(36.2)	27.2(20.1)
t _{max} (h)(最小-最大)	4.0(1.5-12.0)	3.0(2.0-8.0)	2.0(1.5-4.0)	4.0(2.0-6.0)	2.0(1.0-4.1)
t _{last} (h)(最小-最大)	132(96.0-168)	144(72.0-168)	144(72.0-168)	72.0(48.0-96.0)	72.0(48.0-120)
t _{1/2} (h)(SD)	22.7(3.4)	24.5(4.2)	23.5(4.7)	23.0(3.4)	22.0(4.0)

¹ n = 17

【表11】

表9. OMの血漿中薬物動態パラメータ推定値の統計解析¹概要 (n=20)

パラメータ	GLSM 群 A	GLSM 群 B	B:A 比 (90%CI)	CV ¹
AUC _{last} (h*ng/mL)(SD)	2030(31.7)	2020(35.7)	1.0(0.93, 1.1)	12.5
AUC _{inf} (h*ng/mL)(SD)	2080(31.1)	2080(34.0)	1.0(0.94, 1.1)	11.9
C _{max} (ng/mL)(SD)	52.4(27.2)	67.4(39.5)	1.3(1.2, 1.4)	20.3

¹モデル: 1n (パラメータ) = 投与+投与順序+ランダム誤差; 比及びCIは、自然対数(1n)スケールでの対応する差及びCIを指数化することにより求めた。

²CVは「変動係数」を指す。

【0227】

表8及び9に示したように、25×1mgのOM徐放性小型錠剤を投与した後のOM t_{max}中央値は、25mgの単一OM MR錠剤の投与と比較して早くなったが、t_{max}値の範囲は同程度であった。幾何平均AUC_{last}及びAUC_{inf}値は、2種の投与群

間で同程度であったが、 C_{max} 値は、 25 mg の単一OM MR錠剤の投与と比較して、 $25 \times 1\text{ mg}$ のOM徐放性小型錠剤を投与した後の方がより高くなった。OMの算術平均 $t_{1/2}$ 値は、2種の投与群間で同程度であった（表8及び図15A～16B）。 $25 \times 1\text{ mg}$ のOM徐放性小型錠剤と 25 mg の単一OM MR錠剤とのGLSM比（試験群／比較群）は、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} に対してそれぞれ、 0.9980 、 0.9998 、及び 1.2858 であった（表9）。

【0228】

$25 \times 1\text{ mg}$ のOM速放性小型錠剤を投与した後のOM t_{max} 中央値は、 25 mg の単一OM MR錠剤の投与と比較して早くなった。幾何平均AUC及び C_{max} に基づく曝露量については、 25 mg の単一OM MR錠剤の投与と比較して、 25 mg のOM速放性小型錠剤を投与した後の方がより高くなった。OMの算術平均 $t_{1/2}$ 値は、2種の投与群間で同程度であった（表8及び図15A～16B）。 $25 \times 1\text{ mg}$ のOM速放性小型錠剤と 25 mg の単一OM MR錠剤とのGLSM比（試験／比較）は、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} に対してそれぞれ、 1.2560 、 1.2503 、及び 2.2136 であった（表9）。

【0229】

表8に示したように、 $6 \times 1\text{ mg}$ のOM徐放性小型錠剤を投与した後のOM t_{max} 中央値は、 $6 \times 1\text{ mg}$ のOM速放性小型錠剤の投与と比較して2時間遅くなった。幾何平均AUC及び C_{max} に基づく曝露量については、 6 mg のOM徐放性小型錠剤用量の投与と比較して、 6 mg のOM速放性小型錠剤用量を投与した後の方がより高くなった。OMの算術平均 $t_{1/2}$ 値は、2種の投与群間で同程度であった。

【0230】

表8及び9に示したデータにより実証されるように、OMを $25 \times 1\text{ mg}$ のOM徐放性小型錠剤として投与した場合、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} はそれぞれ、 25 mg の単一OM MR錠剤の場合の 0.9980 －、 0.9998 －、及び 1.2858 －倍であった。また、OMを $25 \times 1\text{ mg}$ のOM速放性小型錠剤として投与した場合、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} はそれぞれ、 25 mg の単一OM MR錠剤の場合の 1.2560 －、 1.2503 －、及び 2.2136 －倍であった。

【0231】

MR錠剤 25 mg （ $1 \times 25\text{ mg}$ ）、徐放性小型錠剤 25 mg （ $25 \times 1\text{ mg}$ ）、速放性小型錠剤 25 mg （ $25 \times 1\text{ mg}$ ）、徐放性小型錠剤 6 mg （ $6 \times 1\text{ mg}$ ）、及び速放性小型錠剤 6 mg （ $6 \times 1\text{ mg}$ ）として投与した場合、OMの単回経口投与は、健康成人被験者に安全かつ忍容性良好であった。

【0232】

投与下で発現したすべての有害事象は、重症度が軽度であり、試験終了までには解消した。重篤な有害事象はなく、すなわち、投与下で発現した有害事象により試験を中断することはなかった。

【0233】

本明細書で引用される公開物、特許出願、及び特許を含むすべての参考文献は、あたかもそれぞれの参考文献が参照によって組み込まれる、と個々にかつ具体的に指し示され、その全体が本明細書に記載されているのと同程度まで、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0234】

本発明の説明に関して（特に、特許請求の範囲に関して）、用語「a」及び「an」及び「the」及び「少なくとも1つ」ならびに同様の指示語の使用では、本明細書で別段指し示されない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方が網羅されると解釈されるべきである。1つ以上の項目の列举に先立つ用語「少なくとも1つ」の使用（例えば、「A及びBの少なくとも1つ」）は、本明細書で別段指し示されない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、列举された項目から選択される1つの項目（AまたはB）、または列举された項目の2つ以上の任意の組合せ（A及びB）を意味

すると解釈されるべきである。用語「含む (comprising)」、「有する」、「含む (including)」、及び「含有する」は、特記しない限り、非制限語（すなわち、「を含む (including) がこれらに限定されない」を意味する）として解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記述は、本明細書で別段指し示されない限り、その範囲中に含まれる各個別の値に個々に言及する簡略的方法として機能するようにのみ意図されており、各個別の値は、それが本明細書に個々に記述されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される方法のすべては、本明細書で別段指し示されない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書で提示される任意の及びすべての例、または例示的用語（例えば、「など (such as)」）の使用は、本発明の理解を容易にすることを単に意図するものであり、別段特許請求されない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書のいかなる語も、特許請求されていない任意の要素を本発明の実施に不可欠なものとして指し示していると解釈されるべきではない。

10

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

賦形剤；

結合剤；

流動化剤；及び

滑沢剤；

を含むコア、ならびに

前記コア上のコーティングフィルムであって、放出調節ポリマー及び細孔形成剤を含む前記コーティングフィルム、

を含む錠剤。

20

(項目 2)

前記オメカムチブメカルビルは、オメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物として存在する、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 3)

前記賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、またはこれらの組合せを含む、項目 1 または 2 に記載の錠剤。

30

(項目 4)

前記賦形剤は、微結晶性セルロース及びラクトース一水和物を含む、項目 3 に記載の錠剤。

(項目 5)

前記結合剤はヒドロキシプロピルセルロースを含む、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 6)

前記流動化剤は二酸化ケイ素を含む、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 7)

前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含む、項目 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

(項目 8)

前記コアは、8 ～ 11 w t % のオメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物；

83 ～ 86 w t % の賦形剤；

2 ～ 5 w t % の結合剤；

0.2 ～ 0.8 w t % の流動化剤；及び

0.8 ～ 1.2 w t % の滑沢剤

を含む、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

50

(項目 9)

前記コーティングフィルムは、さらに可塑剤を含む、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 10)

前記細孔形成剤は可塑剤でもある、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 11)

前記コーティングフィルムの前記放出調節ポリマーは、エチルセルロース、ポリ（アクリル酸エチル-*c o*-メタクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸エチル-*c o*-メタクリル酸メチル-*c o*-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル）、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、またはこれらの組合せを含む、項目 1～10 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

(項目 12)

前記放出調節ポリマーは酢酸セルロースを含む、項目 11 に記載の錠剤。

(項目 13)

前記コーティングフィルムの前記細孔形成剤は、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せを含む、項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 14)

前記細孔形成剤はポリエチレングリコールを含む、項目 13 に記載の錠剤。

(項目 15)

前記ポリエチレングリコールはポリエチレングリコール 3350 である、項目 14 に記載の錠剤。

20

(項目 16)

前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、またはこれらの組合せを含む、項目 9～15 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 17)

前記コーティングフィルムは、

50～90wt%の放出調節ポリマー；ならびに

10～50wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）

を含む、項目 11～16 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

30

(項目 18)

前記コーティングフィルムは、60wt%の放出調節ポリマーならびに40wt%の細孔形成剤及び可塑剤（存在する場合）を含む、項目 17 に記載の錠剤。

(項目 19)

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の9wt%で構成される、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 20)

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の13wt%で構成される、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

(項目 21)

前記コーティングフィルムは、前記錠剤の総重量の23wt%で構成される、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 22)

5～40wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；

10～45wt%の微結晶性セルロース；

10～45wt%のラクトース一水和物；

1～8wt%のヒドロキシプロピルセルロース；

0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；

0.25～3wt%のステアリン酸マグネシウム；

50

3～20wt%の酢酸セルロース；及び
2～15wt%のポリエチレングリコール
を含む、項目1に記載の錠剤。

(項目23)

5～10wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
30～45wt%の微結晶性セルロース；
30～45wt%のラクトース一水和物；
1～5wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.1～2wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.5～3wt%のステアリン酸マグネシウム；
3～20wt%の酢酸セルロース；及び
2～15wt%のポリエチレングリコール
を含む、項目22に記載の錠剤。

10

(項目24)

9wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
38.9wt%の微結晶性セルロース；
38.9wt%のラクトース一水和物；
2.7wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
1wt%のステアリン酸マグネシウム；
5.4wt%の酢酸セルロース；及び
3.6wt%のポリエチレングリコール
を含む、項目23に記載の錠剤。

20

(項目25)

8.5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
37.3wt%の微結晶性セルロース；
37.3wt%のラクトース一水和物；
2.6wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.9wt%のステアリン酸マグネシウム；
7.8wt%の酢酸セルロース；及び
5.2wt%のポリエチレングリコール
を含む、項目23に記載の錠剤。

30

(項目26)

7.5wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
33wt%の微結晶性セルロース；
33wt%のラクトース一水和物；
2.3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.4wt%のコロイド状二酸化ケイ素；
0.8wt%のステアリン酸マグネシウム；
13.8wt%の酢酸セルロース；及び
9.2wt%のポリエチレングリコール
を含む、項目23に記載の錠剤。

40

(項目27)

前記コアは、
9.8wt%のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
42.8wt%の微結晶性セルロース；
42.8wt%のラクトース一水和物；
3wt%のヒドロキシプロピルセルロース；
0.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；及び

50

1 w t % のステアリン酸マグネシウム
を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 1 0 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 2 8)

前記コアは、

9 . 8 w t % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
4 2 . 8 w t % の微結晶性セルロース；
4 2 . 8 w t % のラクトース一水和物；
3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0 . 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1 w t % のステアリン酸マグネシウム
を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 1 5 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 2 9)

前記コアは、

9 . 8 w t % のオメカムチブメカルビル二塩酸塩一水和物；
4 2 . 8 w t % の微結晶性セルロース；
4 2 . 8 w t % のラクトース一水和物；
3 w t % のヒドロキシプロピルセルロース；
0 . 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；及び
1 w t % のステアリン酸マグネシウム
を含み、

前記コーティングフィルムのコーティングによって、前記錠剤の重量がコア総重量に基づいて 3 0 % 増加し、ここで、前記コーティングフィルムは、前記コーティングフィルムの総重量に基づいて、6 0 w t % の酢酸セルロース及び 4 0 w t % のポリエチレングリコールで構成される、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 3 0)

1 ~ 3 m g のオメカムチブメカルビルを含む、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 1)

1 m g のオメカムチブメカルビルを含む、項目 3 0 に記載の錠剤。

(項目 3 2)

1 時間で 5 0 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2 時間で 6 0 ~ 7 0 % のオメカムチブメカルビルが放出される；
8 時間で 8 5 ~ 9 0 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
1 6 時間で 9 0 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、項目 1 ~ 2 4、2 7、3 0、及び 3 1
のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 3)

1 時間で 2 5 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；
2 時間で 3 5 ~ 4 5 % のオメカムチブメカルビルが放出される；
8 時間で 7 5 ~ 8 0 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び
1 6 時間で 8 5 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、
というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、項目 1 ~ 2 3、2 5、2 8、3 0、及

10

20

30

40

50

び 3 1 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 4)

1 時間で 1 0 % 以下のオメカムチブメカルビルが放出される；

2 時間で 2 5 ～ 3 5 % のオメカムチブメカルビルが放出される；

8 時間で 7 0 ～ 7 5 % のオメカムチブメカルビルが放出される；及び

1 6 時間で 7 8 % 以上のオメカムチブメカルビルが放出される、

というオメカムチブメカルビル放出特性を有する、項目 1 ～ 2 3、2 6、及び 2 9 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 5)

前記錠剤は、患者への投与時に、前記患者において 1 0 0 ～ 1 0 0 0 n g / m L のオメカムチブメカルビルの最大血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、項目 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 6)

p H 調整剤を含まない (フリーである)、項目 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 7)

最大 3 mm の直径を有する、項目 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 3 8)

心不全に罹患している患者における前記心不全を処置する方法であって、前記患者に項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤を投与することを含む、前記方法。

(項目 3 9)

前記心不全は急性または慢性である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記心不全は駆出率が低下した心不全 (H F r E F) である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記患者は小児患者である、項目 3 8 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記小児患者は、1 日 2 回 3 ～ 2 5 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記患者は嚥下困難の成人患者である、項目 3 8 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記成人患者は、1 日 2 回 2 5 m g または 5 0 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

心不全の処置に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 4 6)

前記心不全は急性または慢性である、項目 4 5 に記載の錠剤。

(項目 4 7)

前記心不全は駆出率が低下した心不全 (H F r E F) である、項目 4 5 に記載の錠剤。

(項目 4 8)

前記錠剤は小児患者への投与に好適である、項目 4 5 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 4 9)

前記小児患者は、1 日 2 回 3 ～ 2 5 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、項目 4 8 に記載の錠剤。

(項目 5 0)

前記錠剤は嚥下困難の成人患者への投与に好適である、項目 4 5 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

(項目 5 1)

前記成人患者は、1 日 2 回 2 5 m g または 5 0 m g のオメカムチブメカルビルを供給す

10

20

30

40

50

る量で前記錠剤が投与される、項目 5 0 に記載の錠剤。

(項目 5 2)

前記心不全の処置に向けた医薬の調製における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤の使用。

(項目 5 3)

前記心不全は急性または慢性である、項目 5 2 に記載の使用。

(項目 5 4)

前記心不全は駆出率が低下した心不全 (H F r E F) である、項目 5 2 に記載の使用。

(項目 5 5)

前記錠剤は小児患者への投与に好適である、項目 5 2 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 5 6)

前記小児患者は、1 日 2 回 3 ～ 2 5 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、項目 5 5 に記載の使用。

(項目 5 7)

前記錠剤は嚥下困難の成人患者への投与に好適である、項目 5 2 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 5 8)

前記成人患者は、1 日 2 回 2 5 m g または 5 0 m g のオメカムチブメカルビルを供給する量で前記錠剤が投与される、項目 5 7 に記載の使用。

(項目 5 9)

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；

前記顆粒混合物及び造粒溶媒を混合し、造粒して湿潤顆粒を形成することと；

前記湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成することと；

前記乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

(項目 6 0)

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤の前記混合は、高剪断造粒機で行われる、項目 5 9 に記載のプロセス。

(項目 6 1)

前記造粒溶媒は水を含む、項目 5 9 または 6 0 に記載のプロセス。

(項目 6 2)

前記乾燥顆粒の前記粉碎は、衝撃式粉碎機を用いて行われる、項目 5 9 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 6 3)

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤の前記混合は、前記粉碎顆粒と前記流動化剤を混合し、次いで、その得られた混合物を前記滑沢剤と混合するようにして、段階的に行われる、項目 5 9 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 6 4)

前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン、水、またはこれらの混合物を含む、項目 5 9 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

(項目 6 5)

前記フィルムコーティング溶媒はアセトン及び水を含む、項目 6 4 に記載のプロセス。

(項目 6 6)

前記フィルムコーティング溶媒は、アセトン：水（9：1）で構成される、項目 6 5 に記載のプロセス。

(項目 6 7)

前記コア及び前記プレコーティングフィルム混合物の前記混合は、流動層コーティング機で行われる、項目 5 9 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 6 8)

前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、及び前記結合剤を混合し、造粒して顆粒混合物を形成することと；

前記顆粒混合物を粉碎して粉碎顆粒を形成することと；

前記粉碎顆粒、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

(項目 6 9)

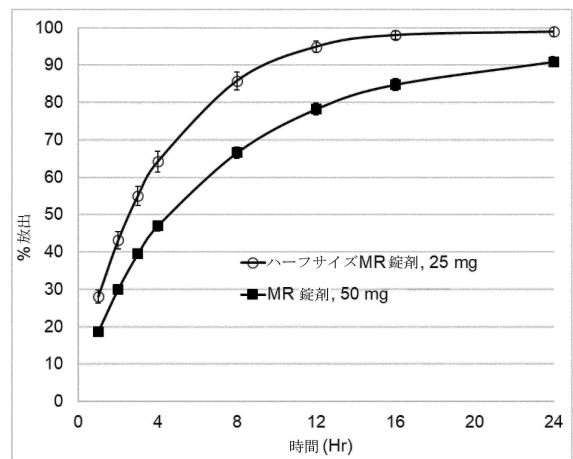
前記オメカムチブメカルビル、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩の薬学的に許容される水和物、前記賦形剤、前記結合剤、前記流動化剤、及び前記滑沢剤を混合し、その混合物を打錠して前記コアを形成することと；

前記コアを、前記放出調節ポリマー、前記可塑剤（存在する場合）、及びフィルムコーティング溶媒を含むプレコーティングフィルム混合物と混合して、前記コーティングフィルムで前記コアを覆うことと、

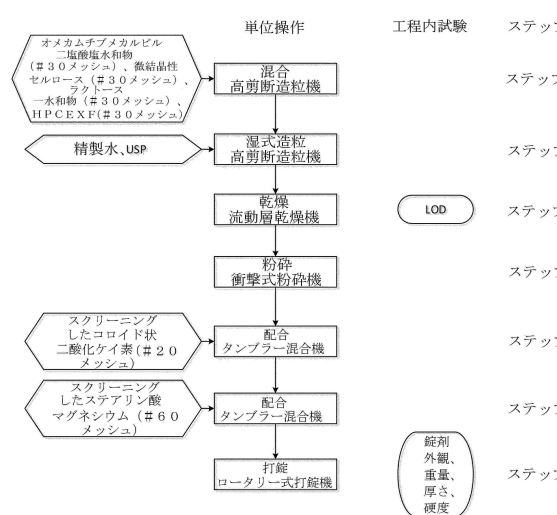
前記コーティングしたコアを乾燥させて、前記錠剤を形成することと、を含む、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤を製造するプロセス。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

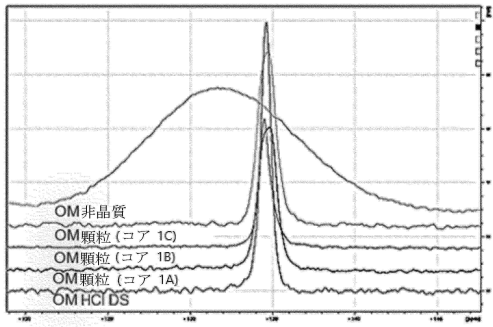
20

30

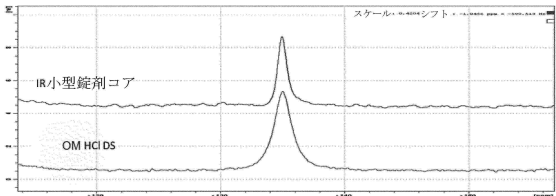
40

50

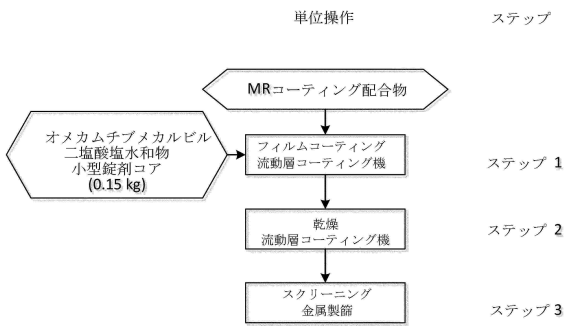
【図 3】



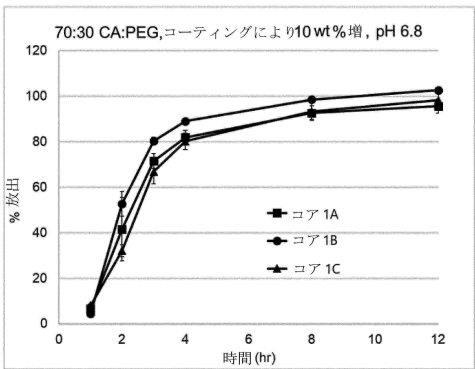
【図 4】



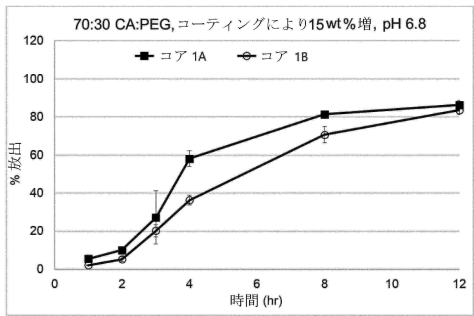
【図 5】



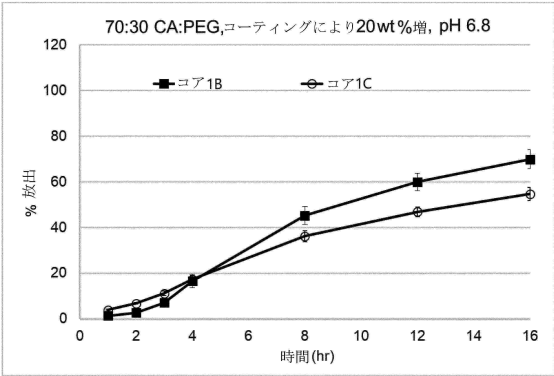
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

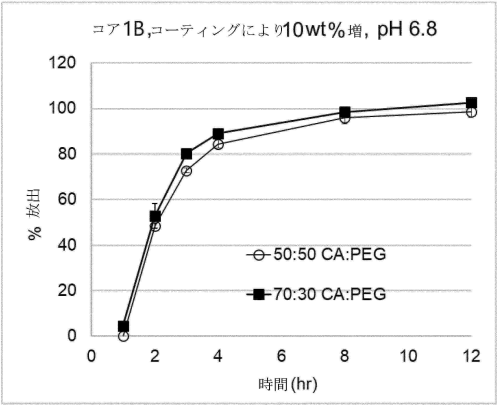
20

30

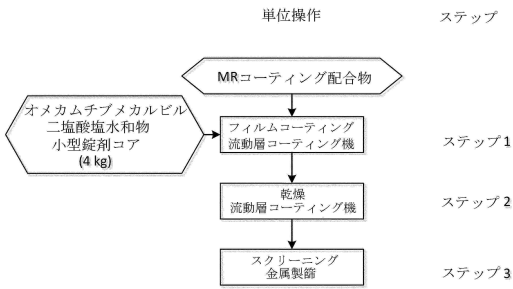
40

50

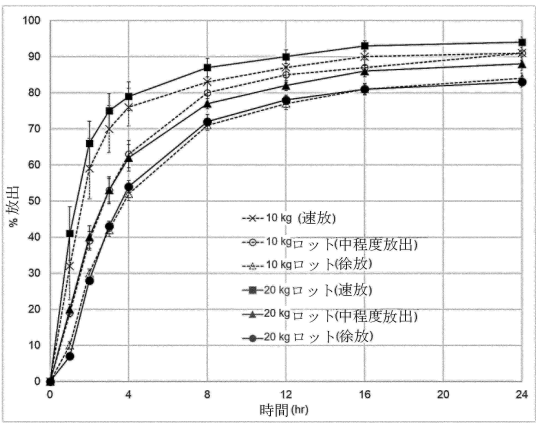
【図 9】



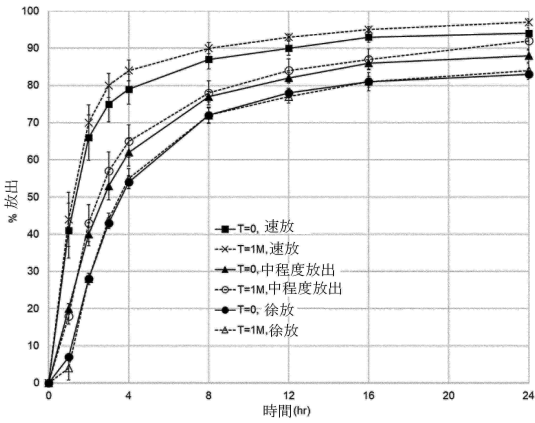
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

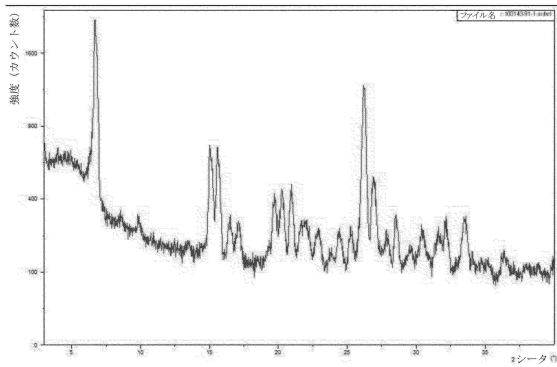
20

30

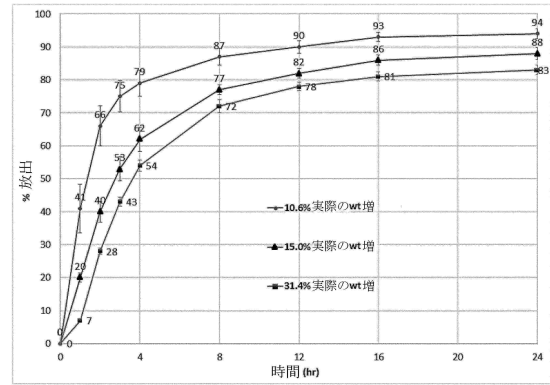
40

50

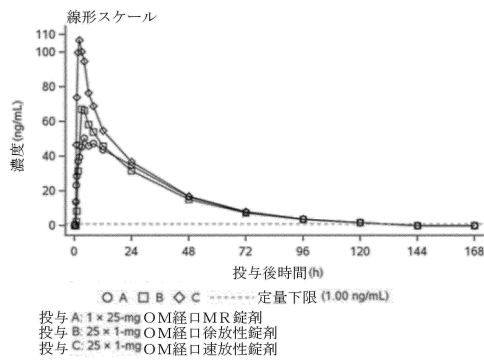
【図 1 3】



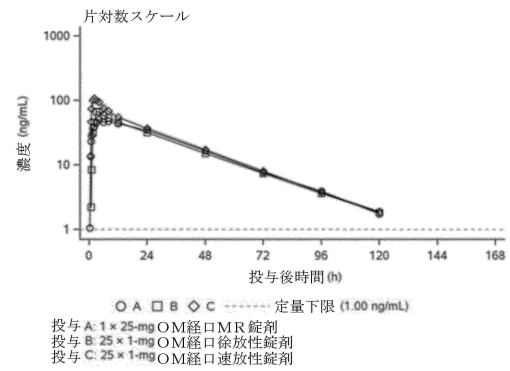
【図 1 4】



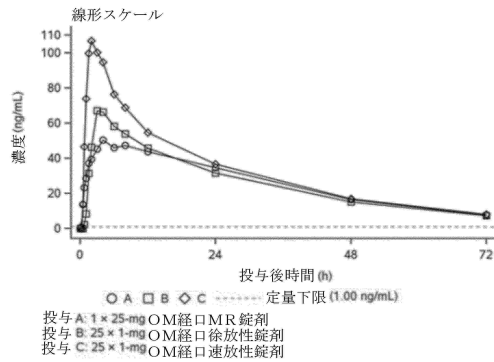
【図 1 5 A】



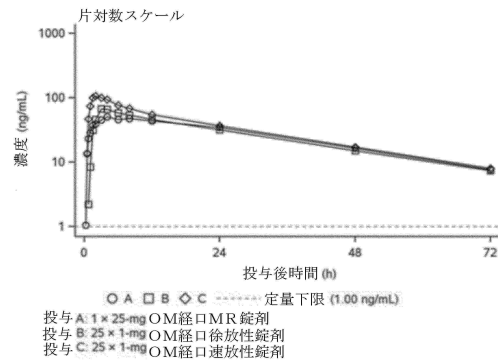
【図 1 5 B】



【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10

(72)発明者 ビー, ミンダ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, アムジェン
センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キアン, ユアン-ホン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, アムジェン
センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ロウ, ハオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, アムジェン
センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッド 気付

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表 2 0 1 6-5 1 3 6 7 8 (J P, A)

特表 2 0 1 6-5 1 3 6 8 3 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1/0 0-3 1/8 0

A 6 1 K 9/0 0-9/7 2

A 6 1 K 4 7/0 0-4 7/6 9

A 6 1 P 1/0 0-4 3/0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)