

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5149159号  
(P5149159)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.	F 1	
<b>A 6 1 K 31/536</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/536
<b>A 6 1 K 9/20</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/20
<b>A 6 1 K 47/38</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/38
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 K 47/26</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/26

請求項の数 33 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-509087 (P2008-509087)	(73) 特許権者	309040701
(86) (22) 出願日	平成18年4月26日 (2006. 4. 26)		ワイス・エルエルシー
(65) 公表番号	特表2008-539256 (P2008-539256A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州O
(43) 公表日	平成20年11月13日 (2008. 11. 13)		7940. マジソン, ファイブ ジラルダ
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/015837		ファームズ
(87) 国際公開番号	W02006/116514	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成18年11月2日 (2006. 11. 2)		弁理士 小林 浩
審査請求日	平成21年4月2日 (2009. 4. 2)	(74) 代理人	100095360
(31) 優先権主張番号	60/675, 550		弁理士 片山 英二
(32) 優先日	平成17年4月28日 (2005. 4. 28)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ミクロ化タナプロゲット、組成物およびその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

20 μm未満の粒子サイズを有するミクロ化タナプロゲットまたはその薬学的に許容可能な塩、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、無水ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、35 μm未満の粒子サイズを有するミクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、および31 μm未満の粒子サイズを有するミクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物を含む顆粒内在物を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

顆粒外在性のクロスカルメロースナトリウムおよび顆粒外在性のステアリン酸マグネシウムさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

温度 25 以上および相対湿度 60 % 以上において 1 ヶ月より長い期間にわたって分解するものが 3 % 未満である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記タナプロゲットが前記組成物の 0.15 % ~ 0.50 % (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記タナプロゲットが前記組成物の 0.15 % (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記タナプロゲットが前記組成物の0.23% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記タナプロゲットが前記組成物の0.31% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記タナプロゲットが前記組成物の0.5% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記顆粒内在性の結晶セルロースが前記組成物の4.0% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 10】

前記顆粒内在性のクロスカルメロースナトリウムが前記組成物の2% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記顆粒内在性のステアリン酸マグネシウムが前記組成物の0.19% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記顆粒内在性の無水ラクトースが前記組成物の5.4% ~ 5.5% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 13】

前記顆粒内在性のミクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物が前記組成物の0.10% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

前記顆粒内在性のミクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物が前記組成物の0.5% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

前記顆粒外在性のクロスカルメロースナトリウムが前記組成物の2% (wt/wt) を構成する、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

前記顆粒外在性のステアリン酸マグネシウムが前記組成物の0.19% を構成する、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 17】

前記組成物の粒子が 100 μm 未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

0.15% (wt/wt) の 20 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化タナプロゲットまたは薬学的に許容可能なその塩、4.0% (wt/wt) の結晶セルロース、4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、54.87% (wt/wt) の無水ラクトース、0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、0.1% (wt/wt) の 35 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、および 0.5% (wt/wt) の 31 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 19】

0.23% (wt/wt) の 20 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化タナプロゲットまたは薬学的に許容可能なその塩、4.0% (wt/wt) の結晶セルロース、4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、54.79% (wt/wt) の無水ラクトース、0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、0.1% (wt/wt) の 35 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、および 0.5% (wt/wt) の 31 μm 未満の粒子サイズを有する ミクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を含む、医薬組成物。

50

## 【請求項 2 0】

0.31% (wt/wt) の 20 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化タナプロゲットまたは薬学的に許容可能なその塩、4.0% (wt/wt) の結晶セルロース、4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、54.71% (wt/wt) の無水ラクトース、0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、0.1% (wt/wt) の 35 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、および 0.5% (wt/wt) の 31 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

0.46% (wt/wt) の 20 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化タナプロゲットまたは薬学的に許容可能なその塩、4.0% (wt/wt) の結晶セルロース、4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、54.56% (wt/wt) の無水ラクトース、0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、0.1% (wt/wt) の 35 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、および 0.5% (wt/wt) の 31 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を含む、医薬組成物。

10

## 【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2.1 のいずれかに記載の組成物を含む錠剤。

## 【請求項 2 3】

請求項 2.2 に記載の錠剤を含む 1 日投薬量単位を備える薬学的パック。

20

## 【請求項 2 4】

20 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化タナプロゲットまたは薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物を調製するためのプロセスであって、20 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化タナプロゲット、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、31 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物、無水ラクトース、35 μm 未満の粒子サイズを有するマイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、およびステアリン酸マグネシウムを混合する工程を含む、プロセス。

## 【請求項 2 5】

組成物を粉末形成する工程および粉砕する工程をさらに含む、請求項 2.4 に記載のプロセス。

30

## 【請求項 2 6】

前記組成物が錠剤へと圧縮される、請求項 2.4 または請求項 2.5 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 7】

前記タナプロゲットの 90% が前記錠剤から放出される、請求項 2.6 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 8】

前記錠剤が 100 mg 錠、150 mg 錠、200 mg 錠または 300 mg 錠である、請求項 2.4 ~ 2.7 のいずれかに記載のプロセス。

## 【請求項 2 9】

前記錠剤をコーティングする工程をさらに含む、請求項 2.4 ~ 2.8 のいずれかに記載のプロセス。

40

## 【請求項 3 0】

前記コーティングが Opadry<sup>TM</sup> II Blue コーティングおよび水を含む、請求項 2.9 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 1】

前記コーティングを乾燥させる工程をさらに含む、請求項 2.9 または請求項 3.0 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 2】

前記組成物をカプセルに加える工程をさらに含む、請求項 2.4 ~ 3.1 のいずれかに記載のプロセス。

## 【請求項 3 3】

50

前記タナプロゲットの90%が前記カプセルから放出される、請求項32に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(発明の背景)

細胞内レセプター (IR) は、「リガンド依存性転写因子」として公知の構造的に関連する遺伝子調節因子のクラスを形成する。ステロイドレセプターファミリーは IR ファミリーの一部集合であり、プロゲステロンレセプター (PR)、エストロゲンレセプター (ER)、アンドロゲンレセプター (AR)、グルココルチコイドレセプター (GR)、およびミネラルコルチコイドレセプター (MR) が挙げられる。

10

【0002】

PR に対する天然のホルモンまたはリガンドは、ステロイドのプロゲステロンであるが、合成化合物 (例えば、酢酸メドロキシプロゲステロンまたはレボノルゲストレル) が作製されており、これらもまたリガンドとして役立つ。一旦リガンドが細胞を囲む流体中に存在すると、このリガンドは受動拡散によって細胞膜を通過し、IR に結合してレセプター/リガンド複合体を形成する。この複合体は細胞の DNA に存在する特異的な遺伝子プロモーターに結合する。一旦 DNA に結合すると、この複合体はその遺伝子によってコードされる mRNA およびタンパク質の生産を調節する。

【0003】

IR に結合し、そして天然のホルモンの作用を模倣する化合物は、アゴニストと称され、一方、そのホルモンの効果を阻害する化合物はアンタゴニストである。

20

【0004】

PR アゴニスト (天然物および合成物) は、女性の健康に重要な役割を果たすことが公知である。PR アゴニストは、代表的に ER アゴニストの存在下で出生管理組成物 (birth control composition) において使用されるか、あるいはそれらアゴニストは PR アンタゴニストと組合せて使用され得る。ER アゴニストは、更年期症状を処置するために使用されるが、子宮に対する増殖効果を伴っており、この増殖効果は子宮癌のリスク増大を導き得る。PR アゴニストの同時投与は、このリスクを低減/除去する。

【0005】

タナプロゲット (tanaproget)、5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルは、プロゲステロンレセプター調節因子であり、避妊、ホルモン補充療法において、ならびに癌および腺癌、機能不全性出血、子宮平滑筋種 (uterine leiomyomata)、子宮内膜症、および多嚢胞性卵巣症候群を処置するのに効果的である。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

哺乳動物被験体への投与のためのタナプロゲット含有組成物が、当該分野で必要とされる。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

1 局面において、本発明は、マイクロ化タナプロゲットまたはその薬学的に許容可能な塩、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、無水ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、およびマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を含む組成物を提供する。

【0008】

さらなる局面において、本発明は、マイクロ化タナプロゲットを含む組成物を調製するためのプロセスを提供する。

50

## 【0009】

本発明の他の局面および利点は、以下の好ましい実施形態の詳細な説明にさらに記載される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

(発明の詳細な説明)

本発明は、マイクロ化タナプロゲットを含む有効な医薬組成物を提供する。マイクロ化タナプロゲットは、経口投薬単位に容易に処方することができ、そして直接圧縮可能な単位に特によく適合する。本発明者らは、本発明のマイクロ化タナプロゲット組成物を直接圧縮することにより調製される錠剤もしくはカプセル、または本発明のマイクロ化タナプロゲット組成物を含むカプセルが、非マイクロ化タナプロゲットと比較して、急速かつ完全な薬物放出を示すことを見出した。従って、本発明の組成物は、急速な薬物放出をもたらす。

10

## 【0011】

簡潔に述べると、タナプロゲットは窒素下で、従来のマイクロ化技術(例えば、Troscまたはジェットミルを用いる技術)を非マイクロ化タナプロゲットに適用してマイクロ化される。非マイクロ化タナプロゲットを調製する1つの方法は、米国特許第6,436,929号に記載され、そして一般的には2005年12月8日に公開された米国特許出願公開第2005/0272702号に記載されている。しかしながら、本発明は非マイクロ化タナプロゲットが製造される方法に限定されない。

## 【0012】

別の実施形態において、非マイクロ化タナプロゲットは再結晶により精製される。1実施形態において、非マイクロ化タナプロゲットはアセトンおよび水から再結晶される。さらなる実施形態において、タナプロゲットをアセトン中に溶解し、このアセトン溶液を加熱し、この加熱したアセトン溶液に水を加え、そしてこのアセトン/水溶液を冷却して、精製タナプロゲットを提供する。この精製は具体的には、アセトン中に粗製タナプロゲットを溶解する工程、および約45 ~ 約51 にこの溶液を加熱する工程を含む。カーボンフィルターに通してこの加熱した溶液を少なくとも約4時間循環させた後、当業者に公知の手順を使用してその濾液を濃縮した。1実施形態において還流中のアセトン溶液を冷やさない速度でこの濃縮溶液に水を添加した後、このアセトン/水溶液を約-6 ~ 約0 に冷却した。1実施形態において、このアセトン/水溶液を毎分約0.5 未満の速度で冷却した。このバッチを低温で少なくとも約3時間保持した後、沈殿し精製されたタナプロゲットを濾過を用いて収集する。収集した固体を水/アセトン混合物により洗浄する。1実施形態において、1:1の水/アセトン混合物で2回洗浄する。次いで、洗浄し精製したタナプロゲットを35 未満の温度で約4時間乾燥させる。約50 未満でのさらなる乾燥工程を実施して、分光学的方法により測定されるアセトン/水の残渣を除去した。

20

30

## 【0013】

1実施形態において、本発明に従って調製されるマイクロ化タナプロゲットは、約20 μm未満の粒子サイズ、約15 μm未満の粒子サイズ、または約10 μm未満の粒子サイズを有する。さらなる実施形態において、Malvern法(この方法は当業者に容易に理解される)により測定される場合、粒子の90%は20 μm以下であり、かつ50%が15 μm以下である。

40

## 【0014】

マイクロ化タナプロゲットは、タナプロゲットの互変異性体形態および薬学的または生理学的に許容可能な酸、塩基、アルカリ金属およびアルカリ土類金属から誘導される塩を包含する。本発明はまた、タナプロゲットの誘導体を含み、この誘導体としては、エステル、カルバメート、スルフェート、エーテル、オキシム、カルボネートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0015】

生理学的に許容可能な酸としては、無機酸および有機酸から誘導されるものが挙げられる。多くの無機酸が当該分野で公知であり、これら無機酸としてはとりわけ、塩酸、臭化

50

水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸が挙げられる。同様に、種々の有機酸が当該分野で公知であり、これら有機酸としては、非限定的に、とりわけ乳酸、ギ酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロ酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、酒石酸、マロン酸、リンゴ酸 (mallic acid)、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic acid)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸 (panthoic acid)、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、およびガラクトン酸が挙げられる。

【0016】

生理学的に許容可能な塩基としては、有機塩基および無機塩基から誘導されるものが挙げられる。多くの無機塩基が当該分野で公知であり、これら無機塩基としては、とりわけ、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の硫酸化合物またはリン酸化合物が挙げられる。多くの有機塩基が当該分野で公知であり、これら有機塩基としては、非限定的に、とりわけN, N - ジベンジルエチレンジアミン、クロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、およびプロカインが挙げられる。

10

【0017】

生理学的に許容可能なアルカリ塩およびアルカリ土類金属塩としては、非限定的に、エステル形態およびカルバメート形態のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。

20

【0018】

これらの塩ならびに非マイクロ化タナプロゲットおよびマイクロ化タナプロゲットは、エステル形態、カルバメート形態および他の従来の「プロドラッグ」形態であり得、このプロドラッグ形態は、その形態で投与される場合、インビボで活性部分へと変換する。1実施形態において、上記プロドラッグはエステルである。例えば、B.TestaおよびJ.Caldwell, 「Prodrugs Revisited:The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design」, Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241、版、John Wiley & Sons(1996)を参照のこと。

【0019】

本明細書中に考察されるマイクロ化タナプロゲットはまた、「代謝物」を含み、これは、細胞または患者によりタナプロゲットを処理することにより形成される固有の産物である。1実施形態において、代謝物はインビボで形成される。

30

【0020】

1実施形態において、本発明の組成物は、単位用量の総重量に基づき、マイクロ化タナプロゲットと組成物の他の成分とを乾燥混合する工程 (dry mixing) によって調製される。別の実施形態において、本発明の組成物は、単位用量の総重量に基づき、組成物の他の成分とマイクロ化タナプロゲットとを湿式混合する工程 (wet mixing) により調製される。

【0021】

本明細書中以下に示されるように、用語「wt/wt」は、その組成物中で利用される成分の総重量に基づく1成分の重量を指す。1実施形態において、wt/wtは、組成物の総重量の基づく1成分の重量を指す。別の実施形態において、wt/wtは、最終の錠剤またはカプレットの総重量に基づく1成分の重量を指す。1実施形態において、この比率は、利用される場合、カプセルの重量、カプセルに利用される任意の増量剤の重量、およびシールコーティングの重量を含まない。

40

【0022】

(A. 本発明の組成物)

本発明の組成物は、タナプロゲットの迅速な放出をもたらし、同時に保存条件下で安定であるように処方される。1実施形態において、組成物はマイクロ化タナプロゲット、または薬学的に許容可能なその塩、結晶セルロース (MCC)、クロスカルメロースナトリウム、無水ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリ

50

ウム水和物（EDTA）およびマイクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物を含む。さらなる実施形態において、タナプロゲットは顆粒内在性（intergranular）である。なおさらなる実施形態において、タナプロゲット、MCC、無水ラクトース、EDTAおよびナトリウムチオ硫酸5水和物は顆粒内在性である。

【0023】

1実施形態において、マイクロ化タナプロゲットは、本発明の組成物において、組成物の0.15%～約0.50%（wt/wt）の量で存在する。この量は、患者に送達されるべきマイクロ化タナプロゲットの量に依存して変動し得る。望ましい治療レジメンは、本発明の組成物を処方する場合に考慮に入れることができる。別の実施形態において、過量のタナプロゲット（例えば、5%過量）が利用される。例えば、マイクロ化タナプロゲットは、単位用量の総重量に基づき約0.15%（wt/wt）で処方物中に存在する。別の例において、マイクロ化タナプロゲットは、単位用量の総重量に基づき約0.23%（wt/wt）で組成物中に存在する。さらなる例において、マイクロ化タナプロゲットは、単位用量の総重量に基づき約0.31%（wt/wt）で組成物中に存在する。なお別の例において、マイクロ化タナプロゲットは、単位用量の総重量に基づき約0.5%（wt/wt）で組成物中に存在する。

10

【0024】

上記組成物はまた、結晶セルロース（MCC）を含み、1実施形態においてその組成物の約30～約50%（wt/wt）である。1例において、MCCは約30%（wt/wt）で組成物中に存在する。別の例において、MCCは約40%（wt/wt）で組成物中に存在する。さらなる例において、MCCは約50%（wt/wt）で組成物中に存在する。

20

【0025】

上記組成物はまた、顆粒外在性（extragranular）形態および/または顆粒内在性形態にてクロスカルメロースナトリウムを含み、1実施形態においてその組成物の約2～約6%（wt/wt）である。1例において、クロスカルメロースナトリウムは、組成物の約2%（wt/wt）で存在する。別の例において、クロスカルメロースナトリウムは、組成物の約4%（wt/wt）で存在する。さらなる例において、クロスカルメロースナトリウムは、組成物の約6%（wt/wt）で存在する。

【0026】

上記組成物はさらに1つ以上の「酸化防止剤」を含む。用語「酸化防止剤」は、本発明の組成物の分解を阻害または遅延できる化合物を意味する。1実施形態において、酸化防止剤は組成物中のタナプロゲットの分解を阻害または遅延する。本発明において有用な酸化防止剤の例としては、チオ硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、システイン、メチオニン、ビタミンE、およびエデト酸カルシウム二ナトリウム水和物（EDTA）が挙げられる。さらなる実施形態において、酸化防止剤は本発明における使用の前にマイクロ化される。

30

【0027】

1実施形態において、本発明の組成物は、EDTAを含み、これは組成物の約0.05%～0.15%（wt/wt）で存在するか、または組成物の約0.05%、約0.10%もしくは約0.15%（wt/wt）で存在する。1実施形態において、EDTAはマイクロ化され、Malvernの方法（この方法は当業者に容易に理解される）により決定する場合、粒子の90%が約35μm以下であり、粒子の50%が約11μm以下であり、そして粒子の10%が3μm以下である。

40

【0028】

1実施形態において、チオ硫酸ナトリウム5水和物は、約0.25%～約0.75%（wt/wt）、または約0.25%、約0.50%（すなわち約0.5%）、もしくは約0.75%（wt/wt）で組成物中に存在する。1実施形態において、チオ硫酸ナトリウム5水和物はマイクロ化され、Malvernの方法（この方法は当業者に容易に理解される）により決定する場合、粒子の90%が約31μm以下であり、粒子の50%が約13μm以下であり、そして粒子の10%が4μm以下である。

50

## 【0029】

1実施形態において、組成物は、EDTAを約0.25% (wt/wt) およびチオ硫酸ナトリウムを約0.25% (wt/wt) 含む。別の例において、組成物は、EDTAを約0.10% (wt/wt) およびチオ硫酸ナトリウムを約0.50% (wt/wt) 含む。さらなる例において、組成物は、EDTAを約0.15% (wt/wt) およびチオ硫酸ナトリウムを約0.75% (wt/wt) 含む。

## 【0030】

本発明の組成物はまた、無水ラクトースを含み、代表的には組成物の約54%~約55% (wt/wt) である。1例において、無水ラクトースは組成物の約54% (wt/wt) で存在する。さらなる例において、無水ラクトースは組成物の約55% (wt/wt) で存在する。別の例において、無水ラクトースは組成物の約54.8% (wt/wt) で存在する。さらなる例において、無水ラクトースは組成物の約54.79% (wt/wt) で存在する。なお別の例において、無水ラクトースは組成物の約54.71% (wt/wt) で存在する。なおさらなる例において、無水ラクトースは組成物の約54.56% (wt/wt) で存在する。

## 【0031】

本発明の組成物はさらにステアリン酸マグネシウムを含み、1実施形態において約0.25%~約0.5% (wt/wt) である。さらなる実施形態において、組成物は約0.25% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウムを含む。別の実施形態において、組成物は約0.375% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウムを含む。別の実施形態において、組成物は約0.5% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウムを含む。なお別の実施形態において、組成物は約0.37% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウムを含む。ステアリン酸マグネシウムは、顆粒外在性形態および/または顆粒内在性形態にて存在し得る。

## 【0032】

1実施形態において、本発明の組成物は、組成物の約40% (wt/wt) での結晶セルロース；組成物の約4% (wt/wt) でのクロスカルメロースナトリウム；組成物の約0.37% (wt/wt) での顆粒内在性のステアリン酸マグネシウム；組成物の約54%~約55% (wt/wt) での顆粒内在性の無水ラクトース；組成物の約0.10% (wt/wt) での顆粒内在性のミクロ化エドト酸カルシウム二ナトリウム水和物；および組成物の約0.5% (wt/wt) での顆粒内在性のミクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物を含む。

## 【0033】

別の実施形態において、さらに組成物は、組成物の約40% (wt/wt) の顆粒内在性の結晶セルロース；組成物の約2% (wt/wt) の顆粒内在性のクロスカルメロースナトリウム；組成物の約0.19% (wt/wt) の顆粒内在性のステアリン酸マグネシウム；組成物の約54%~約55% (wt/wt) の顆粒内在性の無水ラクトース；組成物の約0.10% (wt/wt) の顆粒内在性のミクロ化エドト酸カルシウム二ナトリウム水和物；および組成物の約0.5% (wt/wt) の顆粒内在性のミクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物を含み得る。組成物はさらに、組成物の約2% (wt/wt) の顆粒外在性のクロスカルメロースナトリウムおよび組成物の約0.19% (wt/wt) の顆粒外在性のステアリン酸マグネシウムを含み得る。

## 【0034】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、約0.15% (wt/wt) のミクロ化タナプロゲット、約40% (wt/wt) の結晶セルロース、約54.87% (wt/wt) の無水ラクトース、約4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、約0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、約0.1% (wt/wt) のミクロ化EDTA、および約0.5% (wt/wt) のミクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物を提供する。

## 【0035】

なお別の実施形態において、本発明の組成物は、約0.23% (wt/wt) のミクロ化タナプロゲット、約40% (wt/wt) の結晶セルロース、約54.79% (wt/wt) の無水ラクトース、約4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、約0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、約0.1% (wt/wt) のミクロ化EDTA、および約0.5

10

20

30

40

50

% (wt/wt) のマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を提供する。

【 0 0 3 6 】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、約 0.31% (wt/wt) のマイクロ化タナプロゲット、約 40% (wt/wt) の結晶セルロース、約 54.71% (wt/wt) の無水ラクトース、約 4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、約 0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、約 0.1% (wt/wt) のマイクロ化 EDTA、および約 0.5% (wt/wt) のマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を提供する。

【 0 0 3 7 】

なお別の実施形態において、本発明の組成物は、約 0.46% (wt/wt) のマイクロ化タナプロゲット、約 40% (wt/wt) の結晶セルロース、約 54.56% (wt/wt) の無水ラクトース、約 4% (wt/wt) のクロスカルメロースナトリウム、約 0.38% (wt/wt) のステアリン酸マグネシウム、約 0.1% (wt/wt) のマイクロ化 EDTA、および約 0.5% (wt/wt) のマイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明の組成物の調製方法に関する限定なしに、適切なマイクロ化タナプロゲット組成物の例が表 1 に提供される。

【表 1】

表 1

成分		% wt/wt
顆粒内在性	マイクロ化タナプロゲット	0.1546
	MCC	40.00
	無水ラクトース	54.8706
	EDTA	0.10
	マイクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物	0.5
	マイクロ化クロスカルメロースナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875
顆粒外在性	クロスカルメロースナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875

【 0 0 3 9 】

適切なマイクロ化タナプロゲット組成物のなおさらなる例が表 2 に提供される。

【表 2】

表 2

成分		% wt/wt
顆粒内在性	マイクロ化タナプロゲット	0.2316
	MCC	40.00
	無水ラクトース	54.7935
	EDTA	0.10
	マイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5水和物	0.5
	マイクロ化クロスカルメロース ナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875
顆粒外在性	クロスカルメロースナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875

【 0 0 4 0 】

適切なマイクロ化タナプロゲット組成物の別の例が表 3 に提供される。

【表 3】

表 3

成分		% wt/wt
顆粒内在性	マイクロ化タナプロゲット	0.3088
	MCC	40.00
	無水ラクトース	54.7163
	EDTA	0.10
	マイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5水和物	0.5
	マイクロ化クロスカルメロース ナトリウム	2.00
顆粒外在性	ステアリン酸マグネシウム	0.1875
	クロスカルメロースナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875

10

【0041】

適切なマイクロ化タナプロゲット組成物のなおさらなる例が表 4 に提供される。

【表 4】

表 4

成分		% wt/wt
顆粒内在性	マイクロ化タナプロゲット	0.4632
	MCC	40.00
	無水ラクトース	54.5619
	EDTA	0.10
	マイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5水和物	0.5
	マイクロ化クロスカルメロース ナトリウム	2.00
顆粒外在性	ステアリン酸マグネシウム	0.1875
	クロスカルメロースナトリウム	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.1875

20

30

【0042】

本発明の組成物は、マイクロ化タナプロゲット、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、マイクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物、無水ラクトース、マイクロ化エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、およびステアリン酸マグネシウムを混合することによって調製される。1実施形態において、組成物はそれら成分を水と湿式混合することによって調製される。組成物の成分はまた、当業者に測定される場合およびプロセスの必要要件として、顆粒外在性形態であっても顆粒内在性形態であってもよい。

40

【0043】

種々の装置を利用して本発明のプロセスを実施し得、それら装置としては、とりわけ小サイズ、中サイズおよび大サイズの袋、種々のサイズのスクリーン（篩）、およびブレンダーが挙げられる。

【0044】

プロセスはまた、組成物を粉末成形する（compact）工程および/または粉碎工程を含めることができ、代表的には当業者により選択されるコンパクターおよびミルを使用する。粉碎工程は代表的に種々のサイズの粒子（すなわち、巨大粒子、粉末および微細粉末）について実施され、より好ましくより均一な粒子サイズを得る。粉碎工程は、分離工程、

50

再利用工程 (recycling) および篩過工程をいくつか含み、所望の粒子サイズを達成し得る。乾燥工程は一般に当業者により選択される適切な乾燥器具 (例えば、流動床ドライヤー) を使用して実施される。

【0045】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、この組成物を賦形剤により希釈することによって調製され得る。希釈に有用な賦形剤としては以下に記載されるものが挙げられ、そしてMCC、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを挙げることができる。

【0046】

より少量のタナプロゲットを含む組成物は、本発明に従いより多量のタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製され得る。1実施形態において、0.01mgのタナプロゲットを含む組成物は、0.1mg、0.15mg、0.2mgまたは0.3mgのタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製され、望ましくは0.10mgのタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製される。別の実施形態において、0.1mgのタナプロゲットを含む組成物は、0.15mg、0.2mgまたは0.3mgのタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製される。なおさらなる実施形態において、0.15mgのタナプロゲットを含む組成物は、0.2mgまたは0.3mgのタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製される。さらに別の実施形態において、0.2mgのタナプロゲットを含む組成物は、0.3mgのタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製される。別の実施形態において、より多量のタナプロゲットを含む組成物を希釈することによって調製される本発明の組成物は、MCC、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトースを用いて希釈される。

【0047】

1実施形態において、本発明の組成物は、組成物の希釈を可能にするのに最適なサイズの粒子 (例えば、約100 $\mu$ m以下の粒子) を含む。組成物の粒子サイズは代表的に、種々のサイズのスクリーンに固形組成物を通過させることにより測定される。1実施形態において、約36%の粒子は約180 $\mu$ m以上である。別の実施形態において、約46%の粒子は約125 $\mu$ m以上である。さらなる実施形態において、約75%の粒子は約45 $\mu$ m以上である。さらに別の実施形態において、約25%の粒子は約45 $\mu$ m未満である。

【0048】

組成物の粒子が最適サイズより大きい場合、かつ同粒子が未だカプセル中にカプセル充填されていない場合、同粒子はとりわけ、さらなる粉碎工程および篩過工程に供されてその粒子サイズを低減させることができる。

【0049】

プロセスは代表的に、経口投与に適した形態へと組成物を圧縮する工程を含み、代表的には錠剤またはカプレットである。錠剤またはカプレットへと圧縮される場合、当業者は、本発明における使用に適した打錠機またはカプレット圧縮機を容易に選択することができる。そのような圧縮機の1例としては、とりわけStokes (登録商標) B2 Tablet Pressが挙げられる。

【0050】

本発明に従って調製される錠剤は、必要に応じてカプセルにカプセル充填され得る。1実施形態において、カプセルはヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース) カプセルである。このカプセルは必要に応じて錠剤をその中に入れてそのままシールすることができるか、または錠剤を含むカプセルに増量剤を添加することができる。1実施形態において、増量剤としては顆粒外在性のクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられる。さらなる実施形態において、増量剤を添加する前にカプセル中に錠剤が入れられる。

【0051】

必要に応じて、錠剤またはカプレットはフィルムコーティングされる。適切なフィルム

10

20

30

40

50

コーティングは当業者に公知である。例えば、フィルムコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコールおよびこれらの組み合わせなどの適切なポリマーの中から選択することができる。他の適切なフィルムコーティングは、当業者に容易に選択され得る。1実施形態において、錠剤またはカプレットは、Opadry™シールコートによりコーティングされる。さらなる実施形態において、錠剤またはカプレットは、Opadry™Blueシールコートによりコーティングされる。利用される場合、フィルムコートの重量パーセントは一般に、錠剤またはカプレットの2% (wt/wt) ~ 6% (wt/wt) の範囲にある。1実施形態において、フィルムコートの重量パーセントは錠剤またはカプレットの約3.5% (wt/wt) である。コーティングの乾燥工程は、従来の手段、例えば流動床ドライヤーを用いて達成される。

10

**【0052】**

本発明に従って調製される場合、組成物を含む錠剤、カプレット、カプセルまたは錠剤入りカプセルは、約90分後に約86% ~ 約99%のタナプロゲットを放出する。さらなる実施形態において、85%または約90%のタナプロゲットが約15分内に放出される。

**【0053】****(B. 本発明の組成物の安定性)**

本発明の組成物は、変動性の温度および湿度において保存したサンプルに関して、約1ヶ月の期間にわたって安定である。本明細書中で使用する場合、用語「安定である」とは、本発明の組成物の分解が約3%未満であることをいう。代表的に、タナプロゲットは組成物中で分解する。1実施形態において、組成物は約20% / 相対湿度50%から約45% / 相対湿度75%まで安定である。別の実施形態において、本発明の組成物は、温度約25℃以上かつ相対湿度約60%以上において1ヶ月超にわたって分解するのが約3%未満である。

20

**【0054】**

本発明の組成物は、低温で保存することができ、1実施形態においては約5℃の温度で保存され得る。組成物はまた、水、大気および湿度なしに保存され得る。しかしながら、室温における保存、とりわけ大気中の条件下での保存は、組成物の全体的な安定性に影響を与えない。

**【0055】****(C. 本発明の組成物の追加成分)**

他の適切な成分を本発明の組成物に添加することができる。但し、同成分は既に存在しているわけではなく、当業者に容易に明らかとなるであろう。代表的に、追加成分は不活性であり、組成物の必要成分の機能を妨害しない。従って、本発明の組成物はさらに、とりわけ、他のアジュバント、シロップ、エリキシル、希釈剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、顆粒化剤、分解剤 (disintegrating agent)、軟化剤、金属キレート剤、pH調整剤、界面活性剤、増量剤、崩壊剤 (disintegrant)、およびそれらの組み合わせを含み得る。

30

**【0056】**

アジュバントとしては、非限定的に、矯味矯臭剤、着色剤、保存剤および補充の酸化防止剤 (これらとしては、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT) およびブチル化ヒドロキシアニソール (BHA) が挙げられ得る) が挙げられ得る。

40

**【0057】**

結合剤としては、非限定的に、とりわけ以下が挙げられ得る：セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン (ポビドン、PVP)、ゼラチン、アラビアゴムおよびアカシアゴム、ポリエチレングリコール、デンプン、糖 (例えば、ショ糖、カオリン、デキストロースおよびラクトース)、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、ゼラチン、カゼイン、レシチ

50

ン（ホスファチド）、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルワックス、デキストレート、デキストリン、モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンステアリン酸、ポリビニルアルコール、ならびにゼラチン。1実施形態において、結合剤はポビドンである。

【0058】

滑沢剤としては、とりわけ、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリルフマル酸ナトリウム（sodium stearyl fumarate）が挙げられ得る。1実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

10

【0059】

顆粒化剤としては、非限定的に、とりわけ二酸化ケイ素、デンプン、炭酸カルシウム、ペクチン、クロスポビドン、およびポリプラスドンが挙げられ得る。

【0060】

分解剤または崩壊剤としては、とりわけ、デンプン、カルボキシメチルセルロース、置換ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルファー化デンプン、またはクロスポビドンが挙げられ得る。

【0061】

軟化剤としては、非限定的に、ステアリルアルコール、ミンクオイル、セチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリル酸イソプロピル、ポリエチレングリコール、オリーブ油、ワセリン、パルミチン酸、オレイン酸、およびミリスチン酸ミリスチルが挙げられ得る。

20

【0062】

界面活性剤としては、ポリソルビン酸、ソルビタンエステル、ポロキサマー（poloxamer）またはラウリル硫酸ナトリウムが挙げられ得る。1実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

【0063】

金属キレート剤としては、生理学的に許容可能なキレート剤を挙げることができ、エデト酸、リンゴ酸またはフマル酸が挙げられる。1実施形態において、金属キレート剤はエデト酸である。

30

【0064】

また、pH調整剤を利用して、タナプロゲットを含む溶液のpHを約4～約6に調節することができる。1実施形態において、タナプロゲットを含む溶液のpHは、約4.6のpHに調整される。pH調整剤としては生理学的に許容可能な薬剤を挙げることができ、クエン酸、アスコルビン酸、フマル酸、またはリンゴ酸、およびそれらの塩が挙げられる。1実施形態において、pH調整剤はクエン酸である。

【0065】

本発明の組成物に使用され得るさらなる増量剤としては、マンニトール、リン酸カルシウム、アルファー化デンプンおよびショ糖が挙げられる。

40

【0066】

（D. 組成物を使用する方法）

本発明はさらに、患者にタナプロゲットを送達する方法を提供し、ここでこの方法は、本発明に従ってマイクロ化タナプロゲットの投与単位を投与する工程を含む。

【0067】

タナプロゲットの投薬量要件は、提示される症状の重篤度および処置されている特定の被験体に基づき変動し得る。処置は最適用量のタナプロゲットよりも少ない小さな投薬量で開始され得る。その後、この投薬量は、その状況下で最適な効果に至るまで増加される。正確な投薬量は、処置される被験体個々が受ける体験に基づき、投薬する医者によって決定される。一般に、本発明の組成物は最も望ましくは、許容できない損害性の（harmfu

50

l) 副作用も有害な (deleterious) 副作用も引き起こすことなく有効な結果を概ねもたらず濃度にて投与される。例えば、ミクロ化タナプロゲットの有効量は、一般に、例えば約 1 mg、約 0.15 mg、約 0.2 mg または約 0.3 mg である。

【0068】

従って、ミクロ化タナプロゲットを含むこれらの組成物は、避妊およびホルモン補充療法に有効である。この組成物はまた、避妊、ならびに子宮筋層類線維腫 (uterine myometrial fibroid)、良性前立腺肥大、良性および悪性の新生物疾患、機能不全性出血、子宮平滑筋種、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、および下垂体、子宮内膜、腎臓、卵巣、乳房、結腸および前立腺の癌および腺癌ならびに他のホルモン依存性腫瘍の処置および/または予防に有用であり、それらに有用な医薬の調製に有用である。この組成物のさらなる使用としては、食物摂取の刺激が挙げられる。

10

【0069】

本発明の組成物は、患者に対する送達に適切な投薬単位に形成される。適切な投薬単位としては、経口投薬単位、例えば、直接圧縮錠、カプレット、カプセル、粉末、懸濁物、ミクロカプセル、分散性粉末、顆粒、懸濁物、シロップ、エリキシル、およびエアロゾルが挙げられる。1実施形態において、本発明の組成物は、錠剤またはカプレットに圧縮され、これは必要に応じてカプセルに加えられるか、または組成物は直接カプセルに加えられる。本発明の組成物はまた、他の適切な経路による送達のために処方することができる。これらの投与単位は、本明細書中に記載される方法および当業者に公知の方法を使用して容易に調製される。

20

【0070】

ミクロ化タナプロゲットを含む固体形態 (錠剤、カプレットおよびカプセルが挙げられる) は、上記の成分とタナプロゲットとを乾式混合することにより形成することができる。1実施形態において、本発明で利用されるカプセルとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース) カプセルまたはハードシェルのゼラチンカプセルが挙げられる。別の実施形態において、タナプロゲットを含む本発明の錠剤またはカプセルはフィルムコーティングされる。適切なフィルムコーティングは当業者に公知である。例えば、フィルムコーティングは、ポリマーの中から、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、およびこれらの組み合わせから選択することができる。より望ましい錠剤またはカプセルの重量としては、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg もしくは約 300 mg の錠剤またはカプセルが挙げられる。しかしながら、当業者に決定される場合、より小さな重量またはより大きな重量の錠剤またはカプセルを利用することができる。

30

【0071】

薬学的有効量のタナプロゲットは、組成物の成分、送達様式、処置される状態の重篤度、患者の年齢および体重、ならびにその組成物中に使用される他の任意の活性成分に依存して変動し得る。投薬量レジメンもまた、最適な治療応答をもたらすように調節することができる。いくつかの分割用量 (例えば、1日あたり2~4回の分割用量) が毎日送達され得るか、または単回用量が送達され得る。しかしながら、この用量は、治療状態の緊急性により必要性を示される場合、比率を低減しても増加してもよい。1実施形態において、送達は毎日ベース、1週間ベース、または1ヶ月ベースである。別の実施形態において、送達は、毎日の送達である。毎日の投薬量はまた、定期的な送達に基づき、低下されても上昇されてもよい。

40

【0072】

本発明の組成物が避妊またはホルモン補充療法において使用される場合、とりわけ、1つ以上の他のプロゲステロンレセプターアゴニスト、エストロゲンレセプターアゴニスト、プロゲステロンレセプターアンタゴニスト、および選択的エストロゲンレセプター調節因子と組合せて投与され得ることが企図される。

【0073】

新生物疾患、癌および腺癌を処置するために利用される場合、本発明の組成物は、当業

50

者により容易に選択され得る1つ以上の化学療法剤と組み合わせ投与することができる。

【0074】

(E. 本発明のキット)

本発明はまた、マイクロ化タナプロゲットを含むキットまたは包装物を提供する。本発明のキットは、上記で考察した哺乳動物被験体への投与に適したタナプロゲットおよびキャリアを備え得る。1実施形態において、錠剤、カプレットまたはカプセルはブリスターパックに包装され、さらなる実施形態においてはUltrix™ 2000ブリスターパックに包装される。

【0075】

本発明の組成物を収容するキットまたは包装物は、本明細書中に記載されるレジメンにおける使用のために設計される。1実施形態において、これらのキットは、とりわけ21日サイクル、28日サイクル、30日サイクルまたは31日サイクルにわたる毎日の経口送達のため、または1日あたり1回の経口送達のために設計される。この組成物が連続的に送達されるべき場合、包装物またはキットは、それぞれの錠剤またはカプレット中に組成物を含み得る。本発明の組成物が一定期間の間断で送達されるべき場合、包装物またはキットは、組成物が送達されない日におけるプラセボを備え得る。

【0076】

さらなる成分を本発明の組成物と同時投与することができ、それらとしては、妊娠誘発剤、エストロゲン、および選択的エストロゲンレセプター調節因子が挙げられる。

【0077】

1実施形態において、キットは、サイクルのそれぞれの日に服用されるべき単回の経口処方物または経口処方物の組み合わせを示すように構成され、さらなる実施形態では特定される各日に服用されるべき経口錠剤またはカプレットを備え、そしてさらなる実施形態では、1つの経口錠剤またはカプレットは指示される1日の各投薬量の組合せを含む。

【0078】

1実施形態において、キットは、21日サイクル、28日サイクル、30日サイクルまたは31日サイクルにわたる、本発明の組成物の1日投薬量について単一のフェーズ(phase)を含み得る。あるいは、キットは、28日サイクル、30日サイクルまたは31日サイクルのうちの最初の21日にわたる、本発明の組成物の1日投薬量について単一のフェーズを含み得る。キットはまた、30日サイクルまたは31日サイクルのうちの最初の28日にわたる、本発明の組成物の1日投薬量について単一のフェーズを含み得る。

【0079】

さらなる実施形態において、キットは、21日サイクル、28日サイクル、30日サイクルまたは31日サイクルにわたる、本発明の組成物および妊娠誘発剤の1日投薬量について単一の組合せのフェーズを含み得る。あるいは、キットは、28日サイクル、30日サイクルまたは31日サイクルの最初の21日にわたる、本発明の組成物および妊娠誘発剤の1日投薬量について単一の組合せのフェーズを含み得る。キットはまた、30日サイクルまたは31日サイクルの最初の28日にわたる、本発明の組成物および妊娠誘発剤の1日投薬量について単一の組合せのフェーズを含む。

【0080】

別の実施形態において、28日キットは、本発明の組成物の14~28回の1日投薬量単位の第一フェーズ；妊娠誘発剤の1~11回の1日投薬量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、このサイクルの残りの日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボの第三フェーズを含み得る。

【0081】

なおさらなる実施形態において、28日キットは、本発明の組成物の14~21回の1日投薬量単位の第一フェーズ；妊娠誘発剤の1~11回の1日投薬量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、そのサイクルの残りの日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボの第三フェーズを含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0082】

別の実施形態において、28日キットは、本発明の組成物の18～21回の1日投薬量単位の第一フェーズ；妊娠誘発剤の1～7回の1日用量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、その28日サイクルの残りの0～9日の各日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボを含み得る。

## 【0083】

なおさらなる実施形態において、28日キットは、本発明の組成物の21回の1日投薬量単位の第一フェーズ；妊娠誘発剤の22～24日目の間の3回の1日投薬量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、25～28日目の各日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボの4回の1日投薬量単位の第三フェーズを含み得る。

10

## 【0084】

別の実施形態において、28日キットは、約35 $\mu$ g～約150 $\mu$ gのレボノルゲストレルと妊娠誘発活性が等しい妊娠誘発剤についての14～21回の1日投薬量単位の第一フェーズ；本発明の組成物についての1～11回の1日投薬量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、抗プロゲステロンもプロゲステロンもエストロゲンも投与されないそのサイクルの残りの日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボの第三フェーズを含み得る。

## 【0085】

さらなる実施形態において、28日キットは、約35 $\mu$ g～約100 $\mu$ gのレボノルゲストレルと妊娠誘発活性が等しい妊娠誘発剤の14～21回の1日投薬量単位の第一フェーズ；本発明の組成物についての1～11回の1日投薬量単位の第二フェーズ；および必要に応じて、抗プロゲステロンもプロゲステロンもエストロゲンも投与されないそのサイクルの残りの日に対する経口の薬学的に許容可能なプラセボの第三フェーズを含み得る。

20

## 【0086】

1実施形態において、タナプロゲットの1日投薬量は、それが送達される特定の各フェーズの中で固定されたままである。さらなる実施形態において、記載の1日用量単位が記載の順番で送達され得、この第一フェーズは順に第二フェーズおよび第三フェーズへと続けられる。各々のレジメンを用いるコンプライアンスを容易にするのを助けるため、さらなる実施形態において、キットがサイクルの最終日のために記されるプラセボを備えることも、好ましい。

## 【0087】

経口使用のための医薬品を分配する使用のため、多くの包装物またはキットが当該分野で公知である。1実施形態において、包装物は28日のサイクルの各日に対する指標を有し、さらなる実施形態において包装物はラベルの付いたブリスター包装物であるか、ダイヤル式ディスペンサー包装物であるか、またはボトルである。

30

## 【0088】

キットはさらに、本発明のタナプロゲット組成物を投与するための指示書を備え得る。

## 【0089】

以下の実施例は、本発明を例示するために提供され、本発明の範囲を制限しない。当業者は、特定の試薬および条件が以下の実施例に概説されているが、改変がなされ得、これら改変が本発明の本質および範囲に包含されると意味されることを、理解する。

40

## 【実施例】

## 【0090】

(実施例1 - ミクロ化タナプロゲットの調製)

タナプロゲットを、米国特許出願公開第2005/0272702号(2005年12月8日公開)に従って調製し、U-10 Comilミルを使用して粉碎し、EZFH-1.4フィーダーを取付けたMC50 Jetpharma Micronizerを使用してミクロ化した。サンプル全体の50%にわたって分布する約15 $\mu$ m未満の粒子サイズ、望ましくは約10 $\mu$ m未満について、粒子サイズを定期的に試験した。このミクロ化タナプロゲットを三重にしたポリ袋を入れたファイバードラムに詰めた。最も外側の袋の間に乾燥剤を挿入し、この袋内の大気を窒素ガスで置換した。

50

## 【 0 0 9 1 】

( 実施例 2 - ミクロ化タナプロゲットを含む組成物および錠剤の調製 )

この例は、表 5 の成分を使用したミクロ化タナプロゲットを含む錠剤の調製を提供する。

## 【 表 5 】

表 5

成分	機能	仕様
ミクロ化タナプロゲット	活性成分	社内
結晶セルロース	増量剤、顆粒化助剤、崩壊剤	NF
無水ラクトース	増量剤	NF
チオ硫酸ナトリウム5水和物	酸化防止剤	USP
エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物	酸化防止剤	USP
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	NF
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	NF/EP
Opadry™ II Blue	着色料	社内

10

ミクロ化タナプロゲットを含む錠剤を、以下の造粒に従って調製した。表 6 を参照のこと。成分の総wt/wt%が100%を超える場合、組成物中の無水ラクトースの量を増減することによって無水ラクトースの量を調節した。

20

## 【 表 6 】

表 6

成分	錠剤強度 (mg)							
	100		150		200		300	
	量 (mg)	% wt/wt	量 (mg)	% wt/wt	量 (mg)	% wt/wt	量 (mg)	% wt/wt
<b>顆粒内在性</b>								
ミクロ化タナプロゲット	0.1051	0.1546	0.1575	0.2316	0.210	0.3088	0.315	0.4632
MCC	27.20	40.00	27.20	40.00	27.20	40.00	27.20	40.00
無水ラクトース	37.312	54.8706	37.260	54.7935	37.207	54.7163	37.102	54.5619
EDTA	0.068	0.10	0.068	0.10	0.068	0.10	0.068	0.10
ミクロ化チオ硫酸ナトリウム5水和物	0.34	0.5	0.34	0.5	0.34	0.5	0.34	0.5
ミクロ化クロスカルメロースナトリウム	1.36	2.00	1.36	2.00	1.36	2.00	1.36	2.00
ステアリン酸マグネシウム	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875
<b>顆粒外在性</b>								
クロスカルメロースナトリウム	1.36	2.00	1.36	2.00	1.36	2.00	1.36	2.00
ステアリン酸マグネシウム	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875	0.1275	0.1875
総量(コア錠重量)	68.00	100.00	68.00	100.00	68.00	100.00	68.00	100.00
Opadry II Blue	2.38	3.5	2.38	3.5	2.38	3.5	2.38	3.5
精製水*	-	適量	-	適量	-	適量	-	適量

\* 最終の投薬形態には存在しない

30

40

## 【 0 0 9 2 】

結晶セルロース (MCC) および無水ラクトースを、増強バーを取付けた適切なサイズのPK-ブレンダー中で増強バーを作動させずに1分間混合した。第二の分量の無水ラクトースをキャニスターに加え、このキャニスターを1分間回転させて、キャニスターの壁に無水ラクトースを振りかけた (dust)。ミクロ化タナプロゲット、チオ硫酸ナトリウムおよびEDTAをこのキャニスターに添加し、1分間混合した。次いでこのキャニスターの内容物をPK-ブレンダーに入れて空にした。無水ラクトースの1分量を使用して空にしたキャニスターを1分間リンスし、次いでPK-ブレンダーに移した。このPK-ブレンダーにクロスカルメロースナトリウムを加えた。残るMCCおよび無水ラクトースをこのPK-ブレンダーに加えた。このブレンダーを、増強バーの有無により、特定量の時間の

50

間、適切な混合速度（ブレンダーのサイズに依存する）で混合した（例えば、分速 20 回転（rpm）で増強バーを未作動にして 13 分間、その後、増強バーを作動させて 4 分、その後増強バーを未作動にして 1 分）。顆粒内在分のステアリン酸マグネシウムを PK - ブレンダーに加え、増強バーを作動させずに 2 分間混合した。工程 8 からのブレンドを PK ブレンダーから二重のポリ袋で内張りした（double poly-lined）コンテナの中に取り出した。次いでこのブレンドを、Alexanderwerk ローラーコンパクターを使用して、粉末成形して（compact）粉砕した。粉砕した材料を適切なサイズの PK - ブレンダーに移し、1 分間混合した。顆粒外在分のクロスカルメロースナトリウムを PK - ブレンダーに加え、そして増強バーを作動させずに 10 分間混合した。顆粒外在分のステアリン酸マグネシウムをそのブレンダーに加え、増強バーを作動させずに 2 分間混合した。このブレンドを PK - ブレンダーから取り出し、タールを塗った（tarred）二重のポリ袋で内張りした容器に入れた。このようにして、その最終ブレンドを、1 周 7/32''（0.2187''）改良型窪み器具を取付けた回転打錠圧縮機を使用して、68 mg 錠剤へと圧縮することにより錠剤を調製した。

10

## 【0093】

Opadry™II Blue を攪拌しながら水にゆっくりと加えることにより Opadry™II Blue 懸濁物を最初に調製することによるフィルムコーティング懸濁物を使用して、この錠剤をコーティングした。この錠剤をコーティング器の適切なサイズのパンに載せ、そして十分なフィルムコーティング懸濁物を適用して、錠剤あたり約 3.5% の平均乾燥コーティング重量をもたらした。

20

## 【0094】

（実施例 3 - タナプロゲット組成物中の MCC 濃度、クロスカルメロースナトリウム濃度およびステアリン酸マグネシウム濃度の変動）

この実施例において、タナプロゲット、EDTA、チオ硫酸ナトリウム、無水ラクトース、ならびに変動量の MCC、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む 10 種の組成物を、実施例 2 に記載の手順に従いそして表 7 および表 8 に記載の成分を使用して調製した。組成物の残分は、表 8 に記されるように、無水ラクトースを使用して総量 100%（wt/wt）を得るように調節した。

## 【表 7】

表 7

30

成分	% wt/wt
マイクロ化タナプロゲット	0.1546
EDTA	0.10
マイクロ化チオ硫酸ナトリウム 5水和物	0.5
精製水*	適量

\* 最終の投薬形態には存在しない

【表 8】

表 8

実施	% wt/wt			
	MCC	クロスカルメロース ナトリウム	ステアリン酸 マグネシウム	無水ラクトース
1	40	4	0.375	54.87
2	30	6	0.5	62.745
3	50	2	0.5	46.745
4	50	6	0.5	42.745
5	30	2	0.5	66.745
6	30	6	0.25	63.0
7	50	6	0.25	43.0
8	40	4	0.375	54.87
9	50	2	0.25	47.0
10	30	2	0.25	77.0

10

【 0 0 9 5 】

(実施例 4 - タナプロゲット組成物中の賦形剤の濃度の変動)

この実施例において、固定量のタナプロゲットおよび EDTA、ならびに変動量の MCC、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、チオ硫酸ナトリウム、無水ラクトースおよびシステインを含む 12 種の組成物を、表 9 に記載の成分および以下に記される手順を使用して調製した。

20

【 0 0 9 6 】

50% の MCC および 40% の無水ラクトースを 40 番メッシュのスクリーンに通し、PK-ブレンダーに移し、1 分間混合した。10% のラクトースを袋に加え、チオ硫酸ナトリウム、システイン、EDTA と混合し、40 番メッシュのスクリーンに通し、MCC を収容する PK ブレンダーに加えた。タナプロゲットを別の袋に加え、混合し、40 番メッシュのスクリーンに通して PK ブレンダーに加えた。10% のラクトースを 40 番のスクリーンに通し、これを使用してタナプロゲットを収容するバッグをリンスし、そして PK ブレンダーに加えた。クロスカルメロースナトリウムを 40 番のスクリーンに通してブレンダーに加えた。残りの MCC およびラクトースも 40 番スクリーンに通してブレンダーに加えた。

30

【 0 0 9 7 】

ブレンダー内の原料を、増強バーなしに 12 分間ブレンドし、その後増強バー付きで 3 分ブレンドし、次いで増強バーなしにさらに 1 分間撹拌した。ステアリン酸マグネシウムを 40 番スクリーンに通し、ブレンダーに加え、これを混合した。次いで、PK-ブレンダーからのブレンドを、Alexanderwerk ロールコンパクターおよびミルを稼働させて使用して、ロールコンパクターにかけ (roller compacted)、粉碎した。

【 0 0 9 8 】

粉末成形および粉碎された顆粒を PK-ブレンダーに移し、混合した。顆粒外在分のクロスカルメロースナトリウムを 40 番メッシュのスクリーンに通し、PK ブレンダーに加え、そして混合した。顆粒外在分のステアリン酸マグネシウムを 40 番メッシュのスクリーンに通し、PK-ブレンダーに加え、混合して最終ブレンドとした。

40

【 0 0 9 9 】

このブレンドを、7/32" 改良型窪み B 器具を取付けた Korsh XL100 打錠機を使用して 68 mg 錠に圧縮した。錠剤をまた、20% Opadry II blue の分散物によりコーティングした。

【表 9】

表 9

成分	実施 (%wt/wt)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
顆粒内在性												
マイクロ化 タナプロゲット	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545	0.1545
MCC	40.00	30.00	50.00	50.00	30.00	30.00	50.00	40.00	50.00	30.00	40.00	40.00
無水ラクトース	54.3705	62.2455	46.2455	42.2455	66.2455	62.4955	42.4955	54.3705	46.4955	66.4955	54.9205	53.8205
マイクロ化 L-システイン	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25	0.75
マイクロ化EDTA	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
チオ硫酸ナトリウム	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25	0.75
クロスカルメロース ナトリウム	2.00	3.00	1.00	3.00	1.00	3.00	3.00	2.00	1.0	1.00	2.00	2.00
ステアリン酸 マグネシウム	0.188	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.188	0.125	0.125	0.188	0.188
顆粒外在性												
クロスカルメロース ナトリウム	2.00	3.00	1.00	3.00	1.00	3.00	3.00	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00
ステアリン酸 マグネシウム	0.187	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.187	0.125	0.125	0.187	0.187
Opadry Blue	-	-	-	-	-	-	-	3.00	-	-	3.00	3.00

10

## 【0100】

(実施例 5 - タナプロゲット組成物における酸化防止剤濃度の変動)

本実施例において、マイクロ化タナプロゲット、MCC、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに変動量のチオ硫酸ナトリウムおよびEDTAを含む3種の組成物を、実施例 2 に記載の手順に従い、そして表 10 および表 11 に記載の成分を使用して調製した。この組成物の残分を、表 11 に示されるように無水ラクトースを使用して総量 100% (wt/wt) となるように調節した。

20

## 【表 10】

表 10

成分	% wt/wt
マイクロ化タナプロゲット	0.1546
MCC	40
ステアリン酸マグネシウム	0.375
クロスカルメロースナトリウム	4
精製水*	適量

\* 最終の投薬形態には存在しない

30

表 11

実施	% wt/wt		
	チオ硫酸ナトリウム	EDTA	無水ラクトース
1	0.25	0.05	55.17
2	0.5	0.1	54.87
3	0.75	0.15	54.57

40

## 【0101】

本明細書中に列挙した全ての文書は、本明細書中で参考として援用される。本発明は、特定の好ましい実施形態を参照して記載されているが、本発明の本質から逸脱することなく変更がなされ得ることが理解される。このような変更は、添付の特許請求の範囲に帰することが意図される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 P	5/36 (2006.01)	A 6 1 P 5/36
A 6 1 P	15/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/18
A 6 1 P	5/34 (2006.01)	A 6 1 P 5/34
A 6 1 P	15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04

- (72)発明者 ナギ,アーウィンダー  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 9 8 4 , シールズ, ローカスト ドライブ 9
- (72)発明者 チャトラパリ, ラマラオ  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 2 5 3 3 , ホープウェル ジュンクッション, ホスナー マウンテン ロード 1 2 3
- (72)発明者 ハサン, シャミム  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 3 7 0 , イースト エルムハースト, 7 8 ティーエイチ ストリート, 3 2 - 6 4
- (72)発明者 ゴーラブ, モハメッド  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 1 7 , エディソン, ターベルト コート 2 2
- (72)発明者 ガグラニ, ダハバル  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 0 8 8 3 7 , エディソン, パーソネイジ ロード 5 2 9

審査官 辰己 雅夫

- (56)参考文献 特表2002-543192(JP,A)  
特表2008-539264(JP,A)  
特表2008-539262(JP,A)  
特表2008-539258(JP,A)  
特表2008-539254(JP,A)  
特表2008-510722(JP,A)  
特表2008-509917(JP,A)  
特表2008-509217(JP,A)  
特表2008-509216(JP,A)  
特表2008-505909(JP,A)  
特表2007-534767(JP,A)  
特表2007-534760(JP,A)  
特表2005-535628(JP,A)  
特表2005-535624(JP,A)  
米国特許出願公開第2004/0265355(US,A1)  
橋田充編, 経口投与製剤の設計と評価, 日本, 株式会社薬業時報社, 1995年 2月10日,  
p. 81~85  
日本医薬品添加剤協会編, 医薬品添加物事典, 日本, 株式会社薬事日報社, 1994年 1月14日, p.17,46,49,72,82,124,133,144,214

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00- 9/72

A61K31/00-33/40

A61K47/00-47/48