

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520696

(P2008-520696A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/427 (2006.01)**  
**A61K 47/42 (2006.01)**  
**A61K 47/38 (2006.01)**  
**A61K 47/26 (2006.01)**  
**A61K 47/36 (2006.01)**

F 1

A 61 K 31/427  
A 61 K 47/42  
A 61 K 47/38  
A 61 K 47/26  
A 61 K 47/36

テーマコード(参考)

4C076  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-543252 (P2007-543252)  
(86) (22) 出願日 平成17年11月17日 (2005.11.17)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年5月16日 (2007.5.16)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2005/041736  
(87) 國際公開番号 WO2006/055740  
(87) 國際公開日 平成18年5月26日 (2006.5.26)  
(31) 優先権主張番号 60/628,970  
(32) 優先日 平成16年11月18日 (2004.11.18)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

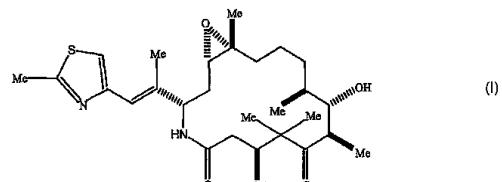
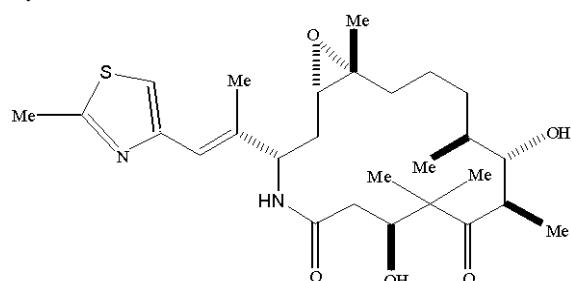
(71) 出願人 391015708  
ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン  
パニー  
B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B  
B C O M P A N Y  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101  
54 ニューヨーク パーク アベニュー  
345  
(74) 代理人 100068526  
弁理士 田村 恒生  
(74) 代理人 100100158  
弁理士 鮫島 瞳  
(74) 代理人 100087114  
弁理士 斎藤 みの里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズおよびその製造

(57) 【要約】

式:



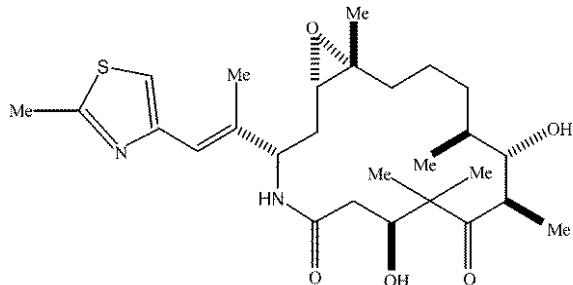
で示される構造を有する化合物イキサベピロンを含む腸  
溶性被覆ビーズを開示する。また、多くの腸溶性被覆ビ  
ーズを含むカプセルも開示する。さらに、腸溶性被覆ビ  
ーズを製造する方法および腸溶性被覆ビーズを用いた癌  
または他の増殖性疾患を治療する方法を開示する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- a) i) 基剤粒子；および  
 ii) 前記基剤粒子上に配置された有効成分層（ここに、該有効成分層は、1)式：

## 【化 1】



10

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグ；および2)少なくとも1つの結合剤を含む）  
 を含む被覆粒子；および

- b) 前記被覆粒子を封入する腸溶性コーティング  
 を含む腸溶性被覆ビーズ。

20

## 【請求項 2】

- 前記腸溶性被覆ビーズの重量を基準として、  
 a) 約10～約80重量%の前記基剤粒子；  
 b) 約0.1～約50重量%の前記有効成分層；および  
 c) 約5～約55重量%の前記腸溶性コーティング  
 を含む、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

## 【請求項 3】

- 前記腸溶性被覆ビーズが実質的に水分を含まない、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

30

## 【請求項 4】

- 前記少なくとも1つの結合剤がデンプン、ゼラチン、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、変性デキストリン、ラクトース、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、グーガム、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニルピロリドン-酢酸ビニル)コポリマーまたはその混合物である、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

## 【請求項 5】

- 前記腸溶性コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、セルロースアセタートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナートまたはメタクリル酸コポリマーを含む、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

40

## 【請求項 6】

- 前記有効成分層と前記腸溶性コーティングとの間に介在するサブコート層をさらに含む、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

## 【請求項 7】

- 前記腸溶性被覆ビーズの重量を基準として、約0.1～約10重量%の前記サブコート層を含む、請求項6に記載の腸溶性被覆ビーズ。

## 【請求項 8】

- 前記サブコート層がデンプン、ゼラチン、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、変性デキストリン、ラクトース、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、グーガム、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニルピロリドン-酢酸ビニル)コポリマーまたはその混合物である、請求項1に記載の腸溶性被覆ビーズ。

50

リウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、グアーガム、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニルピロリドン-酢酸ビニル)コポリマーまたはその混合物である、請求項6に記載の腸溶性被覆ビーズ。

【請求項9】

約0.5ミリメートルから約7ミリメートルまでの範囲の直径を有する、請求項1記載の腸溶性被覆ビーズ。

【請求項10】

請求項1記載の腸溶性被覆ビーズを含むカプセル。

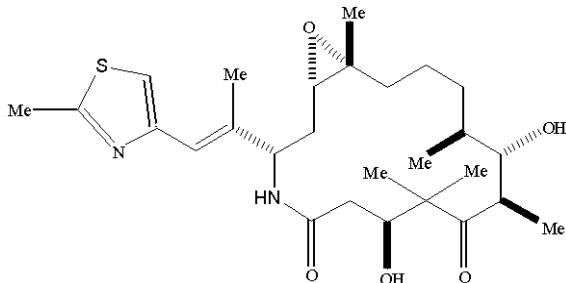
【請求項11】

タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、水素化綿実油、トリミリスチン、トリブラミタン、トリステアリンおよびヒュームド・シリカから選択される少なくとも一つの疎水性物質をさらに含む、請求項10記載のカプセル。

【請求項12】

- a) 基剤粒子を提供すること;
- b) 前記基剤粒子に有効成分混合物および結合剤を塗布すること(ここに、該有効成分混合物は、i)式:

【化2】



で示される構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグ、およびii)溶媒和物、水またはその混合物を含む);

- c) 前記有効成分混合物を塗布した前記基剤粒子を乾燥して、被覆粒子を提供すること;および

d) 腸溶性コーティングを前記被覆粒子に塗布して、前記腸溶性被覆ビーズを提供すること

を含む、腸溶性被覆ビーズを製造する方法。

【請求項13】

有効成分混合物が水中にて前記化合物の粒子を含む水性有効成分懸濁液である、請求項12記載の方法。

【請求項14】

水性有効成分懸濁液が約6から約9までの範囲のpHを有する、請求項13記載の方法。

【請求項15】

水性有効成分懸濁液が緩衝剤をさらに含む、請求項14記載の方法。

【請求項16】

水性有効成分懸濁液が工程b)において、流体床スプレー装置中にてスプレーされるこ<sup>40</sup>とにより前記基剤粒子に塗布される、請求項13記載の方法。

【請求項17】

前記水性有効成分懸濁液を塗布した前記基剤粒子を、工程c)において約25から約35までの範囲の温度下、前記流体床スプレー装置中にて乾燥する、請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記腸溶性被覆ビーズが実質的に水分を含まない、請求項12記載の方法。

【請求項19】

10

20

30

40

50

工程a)における前記基剤粒子が実質的に水分を含まない、請求項12記載の方法。

【請求項20】

請求項1記載の有効量の少なくとも一つの腸溶性被覆ビーズを経口投与することを特徴とする、哺乳動物における癌または他の増殖性疾患を治療する方法。

【請求項21】

哺乳動物がヒトであり、有効量が前記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグの約1から約500 mg/m<sup>2</sup>までの範囲である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

癌が乳癌または肺癌である、請求項20記載の方法。

10

【請求項23】

多数の前記被覆ビーズを含むカプセルを経口投与することを特徴とする、請求項20記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズに関する。腸溶性被覆ビーズを製造する方法を提供する。また、癌または腸溶性被覆ビーズを用いた他の増殖性疾患を治療する方法も提供する。

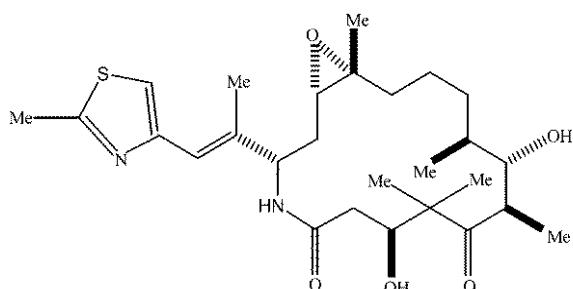
【背景技術】

20

【0002】

イキサベピロンは、式：

【化1】



30

で示される構造を有する大環状化合物である。イキサベピロンは、タキソール(TAXOL(登録商標))と同様の微小管安定効果を発揮し、従って、癌および他の過剰増殖性の細胞疾患で生じるような急速に増殖する細胞に対して細胞毒活性を示す( *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35巻、13/14号、1996年および *D. M. ボラグ(Bollaag)、Exp. Opin. Invest. Drugs*、6(7):867-873頁、1997年を参照)。

【0003】

40

しかしながら、イキサベピロンは、患者の疾患を治療するために使用する前に、患者に投与可能な医薬組成物；例えば、経口投与、粘膜(例えば、経鼻、舌下、膣、頬側、または直腸)投与、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注入法、筋肉内、または動脈内)投与、または経皮投与に適した剤形に製剤化しなければならない。経口投与用製剤は、他の製剤よりも便利におよび簡便に投与されるので、特に好ましい。また、投与の経口経路により、非経口投与の苦痛および不快が回避される。経口投与は、患者にとって好ましく、投与計画に従うより良い患者をもたらす。

【0004】

経口投与には、イキサベピロンが胃の中を通過して低pHの胃液にさらされ、次に小腸内を通り、イキサベピロンが血流に吸収されることが含まれる。胃の通過時間は、約2時

50

間である。胃のpHは、約1～3である。十二指腸、空腸、および回腸を含む小腸は、これらの領域では、約5～約7.2のpH値を有する。しかしながら、イキサベピロンは酸に不安定であり、7～8.5のpH範囲の水溶液中で最大の安定性を有する。従って、イキサベピロンは、胃において見られるような水溶液、特に酸性溶液中では、崩壊、分解、または非活性化を起こしやすい。経口投与では、イキサベピロンの生物学的利用能は、胃を通過する間に遭遇する酸性条件下でのイキサベピロンの損失を最小限にすることに依存する。

#### 【0005】

米国特許番号6,576,651は、イキサベピロンの経口投与方法を開示する。該方法は、イキサベピロンの経口投与および1以上の薬学的に許容される酸中和緩衝剤の経口投与を含む。酸中和緩衝剤は、イキサベピロン投与の前、同時またはその後に投与することができる。開示されている方法は、イキサベピロンを哺乳動物に送達することを可能とし、一方、胃腸系、特に胃液によるイキサベピロンの崩壊、分解または失活化を低減するか、または回避する。しかし、胃のpHの上昇には、腹痛および消化不良を引き起こしうる。さらに、癌患者は、他の医薬を必要とすることが多く、そのうちのいくつかは、アルカリ性胃条件が望ましくないことがある。所望なものは、経口剤形および胃酸の中和を必要としないイキサベピロンの経口投与方法である。

10

#### 【0006】

イキサベピロンを胃内容物との接触から保護する一つの方法は、イキサベピロン粒子を腸溶性コーティングにより覆うことである。イキサベピロンは、典型的に微粉末として製造され、腸溶性コーティングの塗布の前に、イキサベピロンの微粒子を顆粒化し、より大きな薬剤含有粒子を製造する必要がある。しかし、イキサベピロンは強力な薬剤であり、乾燥顆粒化工程などのイキサベピロンの関与するいずれの乾燥工程も、剤形の製造における特別な取扱いが必要であろう。例えば、乾燥工程操作中に形成されるダスティングを低減するためまたは修正するための特別な工学制御を有する格納容器設備および製造装置が必要であることがある。そのような設備および装置は、有意な計画および大きな資本投資を伴うだろう。所望なものは、乾燥イキサベピロンの取扱いを最小限にする方法により製造することができる剤形である。

20

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

30

#### 【0007】

イキサベピロンの腸溶性被覆ビーズを製造するための湿工程は、乾燥イキサベピロンのダスティングを低減または排除するだろう。しかし、イキサベピロンは、水および／または熱の存在下、崩壊、分解または失活化を起こしやすい。所望なものは、イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズを製造するための湿工程、特に水性工程である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明によると、腸溶性被覆ビーズの製造方法が提供され、本方法は、イキサベピロン粉末のダスティングを低減または排除する。更に、酸中和緩衝剤の同時投与を必要とせずにイキサベピロンの経口投与に適した腸溶性被覆ビーズが提供される。

40

#### 【0009】

本発明は、基剤粒子および基剤粒子上に配置された有効成分層を含む被覆粒子（ここに、有効成分層は、イキサベピロンまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグと、1以上の結合剤とを含む）と、被覆粒子を封入する腸溶性コーティングとを含む腸溶性被覆ビーズに関する。

#### 【0010】

また、腸溶性被覆ビーズの製造方法、腸溶性被覆ビーズを含むカプセル、および腸溶性被覆ビーズのそれを必要とする患者への経口投与を含む癌または他の増殖性疾患を治療する方法も提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

50

## 【0011】

## 定義

以下は、本発明を説明するために本明細書中で使用される様々な用語の定義である。

## 【0012】

用語「イキサベピロン」は、この説明全体を通して、イキサベピロンまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグを包含する。

## 【0013】

本明細書では、「実質的に水分を含まない」とは、組成物の重量を基準として約4重量%未満の水、好ましくは約3重量%未満の水、そしてより好ましくは約2重量%未満の水を含む組成物を意味する。「実質的に水分を含まない」として適切な範囲の例には、組成物の重量を基準として0～約4重量%未満、好ましくは0～約3重量%未満、そしてより好ましくは0～約2重量%未満が含まれる。

10

## 【0014】

イキサベピロンの製造、製剤化および使用は、米国特許第6,365,749B1号明細書；米国特許第6,518,421B1号明細書；米国特許第6,576,651B1号明細書；米国特許第6,605,599B1号明細書；米国特許第6,686,380B1号明細書；米国特許出願公開第20030073677A1号明細書；米国特許出願公開第20040024032A1号明細書；および米国特許出願公開第2004026254A1号明細書に記載されており、これらはそれぞれ、そのまま本明細書に引用される。

20

## 【0015】

本発明は、患者への経口投与に適した、イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズに関する。腸溶性被覆ビーズは、基剤粒子上に配置された有効成分層を含む被覆粒子と、被覆粒子を封入する腸溶性コーティングとを含む。有効成分層は、イキサベピロンと、少なくとも1つの結合剤とを含む。腸溶性コーティングは、胃から腸への通過の間に通常遭遇する低pHの胃液から、酸性条件にさらされる間に崩壊、分解、または失活化を起こしやすいイキサベピロンを保護することができる。腸溶性コーティングは、有効成分層が胃酸にさらされるのを最小限にするか、あるいは防止することができる。これによって、イキサベピロンが胃の中で放出されること、あるいは胃酸が有効成分層内に浸透することが防止される。腸溶性被覆ビーズが小腸を通過する際、腸溶性コーティングは、腸内で遭遇するより高いpH条件下において部分的または完全に溶解し、イキサベピロンの放出、およびイキサベピロンの患者の血流への通過をもたらす。

30

## 【0016】

腸溶性被覆ビーズは、腸溶性コーティングによって封入された被覆粒子を含む。被覆粒子は、有効成分層の塗布のためのシード粒子を提供する基剤粒子を含む。基剤粒子は、有効成分層を運ぶことができる薬学的に許容可能な材料を含む。一般に、基剤粒子は、例えば薬学的に不活性な材料、例えば、糖、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、またはこれらの組み合わせを含む。基剤粒子は適宜、さらに1以上の活性剤を含んでいてよい。基剤粒子の形状は、通常は球形または半球形であるが、他の形状も考えられる。基剤粒子の平均直径は、通常、例えば、約0.1ミリメートル～約5ミリメートルの範囲である。適切な基剤粒子の例としては、ヌ・パレイル(Nu-Pareil(登録商標))糖球NF(ウィスコンシン州のクリスチャン・ハンセン社(Chr. Hansen, Inc., WI))およびセルフィア(Celphere(登録商標))微結晶性セルロース球(日本の旭化成工業株式会社(Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha Corp., Japan))が挙げられる。通常、腸溶性被覆ビーズは、例えば、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として約10～約80重量%の基剤粒子、好ましくは約15～約70重量%の基剤粒子、そしてより好ましくは約20～約65重量%の基剤粒子を含む。好ましくは、基剤粒子は、実質的に水分を含まない。より好ましくは、基剤粒子は、基剤粒子の重量を基準として3重量%未満の水を含む。

40

## 【0017】

50

被覆粒子は、基剤粒子上に配置された有効成分層を含む。有効成分層は基剤粒子に塗布され、基剤粒子の表面に表面層を形成しても、基剤粒子内に吸収されても、あるいはその組み合わせでもよい。有効成分層は、基剤粒子表面の上、中、および／または下に完全にまたは部分的に分布することができる。好ましくは、基剤粒子の表面上に均一に配置された有効成分層である。

## 【0018】

有効成分層は、イキサベピロンまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグを含む。イキサベピロンに加えて、有効成分層は、適宜、抗癌薬などの少なくとも1つの追加の活性剤を含んでいてもよい。一つの具体的な態様では、有効成分層は、イキサベピロンと、イキサベピロンの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物、またはプロドラッグとの混合物を含むことができる。例えば、有効成分層は、イキサベピロンと、イキサベピロンの包接体との混合物を含むことができる。イキサベピロンの適切なレベルには、例えば、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として約0.1重量%～約10重量%、好ましくは約0.2重量%～約5重量%、そしてより好ましくは約0.5重量%～約4重量%の範囲のレベルが含まれる。

10

## 【0019】

有効成分層はまた、結合剤も含む。結合剤は、イキサベピロンの基剤粒子への接着を改善するため、および／または有効成分層の凝集力を提供するために使用することができる。結合剤として適切な材料としては、例えば、デンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、およびラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリドン／ポリ酢酸ビニル（PVP-PVA）コポリマーのようなポリビニルピロリドン（PVP）ポリマーおよびコポリマーなどの天然および合成ガム；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース；ポリエチレングリコール；およびワックスが挙げられる。例えば、適切な市販の材料としては、アビセル（Avicel（登録商標））PH101、アビセル（Avicel（登録商標））RC591、およびアビカル（Avical（登録商標））CL611セルロース結晶性材料（ペンシルベニア州のFMC社（FMC Corp., PA））が挙げられる。1以上の異なる結合剤は有効成分層中で使用することができる。有効成分層中に含まれ得る1以上の適宜の成分は、例えば、緩衝剤、消泡剤、および可塑剤である。腸溶性被覆ビーズは、例えば、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として、約2～約80重量%の有効成分層、好ましくは約10～約70重量%の有効成分層、そしてより好ましくは約20～約60重量%の有効成分層を含むことができる。好ましくは、有効成分層は、実質的に水分を含まない。

20

## 【0020】

腸溶性被覆ビーズは、被覆粒子を封入する腸溶性コーティングを有する。腸溶性コーティングは、約3未満のpH値のように、胃の中で遭遇する胃液の特徴である酸溶液中において不溶性であるか、あるいは低い溶解度を有する。小腸内で遭遇するより高いpH値では、腸溶性コーティングは溶解して、イキサベピロンの放出を可能にする。小腸内で遭遇するより高いpH値の例には、約4.5を超えるpH値、好ましくは約5を超えるpH値、そして最も好ましくは約5～約7.2の範囲のpH値が含まれる。

30

## 【0021】

腸溶性コーティングを形成するためには適切な材料としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、セルロースアセタートフタラート、アクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート、およびメタクリル酸コポリマーなどの腸溶性コーティングポリマーが挙げられる。適切なメタクリル酸コポリマーの一例は、オイドラギット（Eudragit（登録商標））L-30-D55水性コポリマー分散体であり、これは、メタクリル酸およびアクリル酸エチルから誘導され、エチルエステル基に対する遊離カルボキシル基の比が約1:1であり、平均分子量が約250,000であるアニオン性コポリマーを含み、3

40

50

0重量%の固体を含有する水性分散体として供給される。オイドラギット(Eudragit(登録商標))L-30-D55水性コポリマー分散体は、独國のローム・ファーマ社(Roehm-Pharma Co., Germany)によって供給される。

【0022】

腸溶性被覆ビーズは、例えば、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として約5～約55重量%の腸溶性コーティング、好ましくは約10～約45重量%の腸溶性コーティング、そしてより好ましくは約15～約40重量%の腸溶性コーティングを含むことができる。好ましくは、腸溶性コーティングは、実質的に水分を含まない。

【0023】

腸溶性コーティングは、適宜、可塑剤、着色剤、消泡剤、および接着防止剤などの他の材料を含んでいてもよい。

10

【0024】

腸溶性被覆ビーズは、適宜、基剤粒子と有効成分層との間、または有効成分層と腸溶性コーティングとの間に位置する1以上のサブコート層を含んでいてもよい。サブコート層を用いて、有効成分層に含有されるイキサベピロンと、メタクリル酸コポリマーなどの酸基を含む腸溶性コーティングとの間の接触を最小限にすることができます。例えば、腸溶性被覆ビーズは、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として約0.1～約10重量%のサブコート層、好ましくは約0.5～約5重量%のサブコート層、そしてより好ましくは約2～約4重量%のサブコート層を含むことができる。サブコート層を形成するために適切な材料としては、デンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、およびラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ならびにPVP-PVAコポリマーのようなポリビニルピロリドン(PVP)ポリマーおよびコポリマーなどの天然および合成ガム；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース；ポリエチレングリコール、およびワックスが挙げられる。サブコート層は、更に、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアシチン(triacycitin)、フタル酸ジエチル、トリブチルセベケート(tributyl sebacate)、またはこれらの組み合わせなどの1以上の可塑剤を含むことができる。

20

【0025】

一つの具体的な態様では、腸溶性被覆ビーズは、有効成分層と、腸溶性コーティングとの間に介在するサブコート層を含む。この具体的な態様では、腸溶性被覆ビーズは、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として約0.1～約10重量%のサブコート層、好ましくは約0.5～約5重量%のサブコート層、そしてより好ましくは約2～約4重量%のサブコート層を含むことができる。好ましくは、サブコート層は、実質的に水分を含まない。

30

【0026】

腸溶性被覆ビーズは、適宜、必要または所望される場合には、着色剤、防腐剤、または着色剤などの他の材料を含んでいてもよい。

【0027】

1つの非限定的な具体的な態様では、腸溶性被覆ビーズは、実質的に水分を含まない。好ましくは、腸溶性被覆ビーズは、腸溶性被覆ビーズの重量を基準として、約4重量%未満の水、好ましくは約3重量%未満の水、そしてより好ましくは、約2重量%未満の水を含む。

40

【0028】

腸溶性被覆ビーズは、タルク、ステアリン酸マグネシウム、またはヒュームド・シリカなどの疎水性材料と接触させて、腸溶性被覆ビーズの表面に疎水性層を形成することができます。疎水性層は、個々の腸溶性被覆ビーズの凝集を低減するため、および/または腸溶性被覆ビーズの取扱い中の静電気を低減するために有用である。

【0029】

本発明の一つの具体的な態様では、腸溶性被覆ビーズは、被覆粒子および該被覆粒子を封

50

入する腸溶性コーティングを含む。

【0030】

本発明の第2の具体的態様では、腸溶性被覆ビーズは、基剤粒子、基剤粒子上に配置されたサブコート、およびサブコート上に配置された有効成分層を含む被覆粒子；および該被覆粒子を封入する腸溶性コーティングを含む。

【0031】

本発明の第3の具体的態様では、腸溶性被覆ビーズは、被覆粒子；該被覆粒子上に配置されたサブコート；および該被覆粒子を封入する腸溶性コーティングを含む。

【0032】

本発明の第4の具体的態様では、腸溶性被覆ビーズは、基剤粒子、基剤粒子上に配置された第1のサブコート、およびサブコート上に配置された有効成分層を含む被覆粒子；該被覆粒子上に配置された第2のサブコート；および該被覆粒子を封入する腸溶性コーティングを含む。

10

【0033】

本発明の第5の具体的態様では、腸溶性被覆ビーズは、基剤粒子が第2の薬学的有効成分も含む被覆粒子；および該被覆粒子を封入する腸溶性コーティングを含む。この具体的態様の腸溶性被覆ビーズは、適宜、基剤粒子と有効成分層との間に位置する第1のサブコート；および／または被覆粒子と腸溶性コーティングとの間に位置する第2のサブコートを含んでいてもよい。第2の薬学的有効成分は、イキサベピロンまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグであることができる。あるいは、第2の薬学的有効成分は、第2の抗癌剤などの別の活性剤であることができる。

20

【0034】

本発明の腸溶性被覆ビーズは、イキサベピロンが水分、熱、または水分および熱の組合せにさらされるのを低減する方法によって製造することができる。イキサベピロンは、水、特に、水分および熱の組合せの存在下で崩壊または分解を起こしやすいので、このような方法は、有効医薬の高い効力および良好な均一性を保証する。

【0035】

本発明の一態様において、

- a) 基剤粒子を提供すること；
- b) 有効成分混合物および結合剤を基剤粒子に塗布すること（ここに、該有効成分混合物は、i) イキサベピロンまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、包接体、水和物もしくはプロドラッグ、およびii) 溶媒、水またはこれらの混合物を含む）；
- c) 有効成分混合物が塗布された基剤粒子を乾燥させて、被覆粒子を提供すること；および
- d) 腸溶性コーティングを該被覆粒子に塗布して、腸溶性被覆ビーズを提供することを含む、腸溶性被覆ビーズを製造する方法が提供される。

30

【0036】

本発明の腸溶性被覆ビーズを製造するための本発明の方法において、有効成分混合物はまた、結合剤も含むことができ、従って、単一混合物の同時塗布が可能になる。あるいは、有効成分混合物と、結合剤を含む溶液とは、塗布の直前に予め混合することができる。

40

【0037】

有効成分混合物は、溶媒、水、またはこれらの混合物中のイキサベピロンを含む。有効成分混合物は、溶媒、水、またはこれらの混合物に溶解されたイキサベピロンを含む溶液であることができる。あるいは、有効成分混合物は、溶媒、水、またはこれらの混合物中に分散されたイキサベピロン粒子を含む活性剤懸濁液であることができる。適切な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、およびイソプロパノールなどのアルコール；ならびにアセトンが挙げられる。有効成分混合物は、イキサベピロンを溶媒、水、またはこれらの混合物中に混合することによって製造することができる。適宜、結合剤が有効成分混合物中に含まれていてもよい。イキサベピロンおよび適宜の結合剤は、溶媒、水、またはこれらの混合物といずれの順序でも混合することができる。通常

50

、溶媒、水、またはこれらの混合物中のイキサベピロンまたは適宜の結合剤の局所的な濃縮を最小限にするために、混合が必要とされる。混合は、マグネティックスターラーまたはオーバーヘッドスターラーなどの機械装置によって提供することができる。

【0038】

一つの具体的な態様では、本発明の腸溶性被覆ビーズは、有効成分懸濁液および結合剤を基剤粒子に塗布することによって製造される。好ましくは、有効成分懸濁液は、水性媒体中に分散されたイキサベピロン粒子を含む水性の有効成分懸濁液である。水性媒体は、水性媒体の重量を基準として約50重量%を超える水と、適宜1以上の水混和性溶媒とを含む。好ましくは、水性媒体は、水性媒体の重量を基準として少なくとも約65重量%の水、より好ましくは少なくとも約75重量%の水、そして最も好ましくは少なくとも約85重量%の水を含む。イキサベピロン粒子の水性懸濁液は、イキサベピロンの溶液と比較して、水性媒体とイキサベピロンとの接触の低減を提供し、従って、イキサベピロンの崩壊または分解の速度を低下させる。水性有効成分懸濁液は、イキサベピロン粒子と、適宜結合剤とを、水と、適宜水混和性溶媒との中で混合することによって製造することができる。イキサベピロン粒子および適宜の結合剤は、水および/または適宜の水混和性溶媒といずれの順序でも混合することができる。通常、イキサベピロン粒子を分散させ、イキサベピロン粒子または適宜の結合剤の局所的な濃縮を最小限にするために、混合が必要とされる。イキサベピロン粒子の適切なサイズ範囲としては、例えば、約1000ミクロン未満から、好ましくは約500ミクロン未満、そしてより好ましくは約250ミクロン未満が挙げられる。イキサベピロン粒子は、非晶質または結晶性であることができる。好ましくは、イキサベピロン粒子は結晶性である。形態Aおよび形態Bなどのイキサベピロンの結晶形態の例は、米国特許第6,689,802号明細書に開示されている。有効成分懸濁液は、有効成分懸濁液の重量を基準として約1～約50重量%のイキサベピロン粒子、好ましくは約2～約30重量%のイキサベピロン粒子、そしてより好ましくは約3～約20重量%のイキサベピロン粒子を含むことができる。好ましくは、有効成分懸濁液は、約6～約9の範囲、より好ましくは約6.5～約8の範囲、そして最も好ましくは約6.5～約7.5の範囲のpHを有する。有効成分懸濁液は、適宜、緩衝剤；界面活性剤または低分子量ポリマーなどの分散剤；消泡剤、ならびに酸および塩基などのpH調節剤のような他の成分を含んでいてもよい。

【0039】

結合剤は、水中の溶液または分散体として提供することができる。

【0040】

一つの具体的な態様では、有効成分混合物は、例えば、有効成分混合物の重量を基準として約1～約30重量%の少なくとも1つの結合剤、好ましくは約2～約20重量%の少なくとも1つの結合剤、そしてより好ましくは約3～約10重量%の少なくとも1つの結合剤を含むことができる。

【0041】

有効成分混合物および結合剤溶液は、基剤粒子が動いている間に、スプレーまたはストリームとして基剤粒子に塗布することができる。条件は、好ましくは、基剤粒子の粒子凝集を最小限にするように制御される。続いて、塗布された有効成分混合物から溶媒および/または水が除去され、基剤粒子上に配置された有効成分層を有する被覆粒子が残される。

【0042】

腸溶性コーティングは、被覆粒子が動いている間に、腸溶性コーティングの混合物をスプレーまたはストリームとして塗布することによって、被覆粒子に塗布することができる。腸溶性コーティング混合物は、溶液または懸濁液であることができる。条件は、好ましくは、粒子凝集を最小限にするように制御される。腸溶性コーティング混合物は、水性または非水性の溶媒またはその混合物中の腸溶性コーティング材料を含む。適切な溶媒としては、例えば、メタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール；ならびにアセトンが挙げられる。溶媒の混合物、または水と1以上の水混和性溶媒との混合物を使用するこ

10

20

30

40

50

とができる。腸溶性コーティング材料は、溶媒に溶解されて溶液を提供することができ、あるいは、粒子の分散体であり、水性コポリマー分散体などの懸濁液を提供することができる。通常、腸溶性コーティング混合物は、例えば、腸溶性コーティング混合物の重量を基準として約5～約50重量%の腸溶性コーティング材料、好ましくは約10～約40重量%の腸溶性コーティング材料を含むことができる。

#### 【0043】

溶媒および/または水の乾燥除去は、腸溶性コーティング混合物の塗布中、および/または塗布後に適用することができる。一つの具体的な態様では、乾燥条件としては、約20～約70の範囲の入口乾燥空気温度、約50%未満の相対湿度の入口空気湿度、約20～約40の範囲の生成物ベッド温度、および遊離した水蒸気を除去するのに十分な空気流が挙げられる。

10

#### 【0044】

流体床スプレー装置、接線(tangential)スプレーコーラー、または回転皿型コーラーを使用して、活性剤の懸濁液を基剤粒子上にスプレーし、および/または腸溶性コーティング混合物を被覆粒子上にスプレーすることができる。

#### 【0045】

流体床コーラーは、ビーズなどの粒子を流動化すると同時に、フィルムコートにスプレーして乾燥させることができる装置である。流動化空気は所望の温度まで加熱し、空気流は適切な流動化および乾燥のための流速に調節する。皿型のコーラーは、フィルムコートをスプレーしながら、粒子を皿の中で転がす装置である。同時に、適切な温度および気流の空気が粒子ベッドを通過して、塗布されたフィルムコートを乾燥させる。

20

#### 【0046】

本発明の一態様では、イキサベピロンの経口投与に適した、多数の腸溶性被覆ビーズを含むカプセルが提供される。カプセルは、ゼラチンカプセル殻などのカプセル殻に腸溶性被覆ビーズを充填することにより製造する。カプセルは、腸溶性被覆ビーズの経口投与の間のより容易な嚥下を可能にする。適宜、カプセルは、少なくとも1つの疎水性材料を含み、カプセル内の個々の腸溶性被覆ビーズの凝集を低減し、および/または腸溶性被覆ビーズをカプセル内に充填する間の静電気を低減する。一般に、適宜の疎水性材料の量は、好ましくは、カプセル殻が溶解した後に粒子が粘着するのを防止するのにちょうど不足のないレベルであるが、溶解を遅延させるほどは多くないレベルに保持される。適切な疎水性材料の例としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、水素化綿実油、トリミリスチン、トリプラミタン(triplamitan)、トリステアリン、およびヒュームド・シリカが挙げられる。市販の疎水性材料の例としては、ルブリタル(Lubrital(登録商標))添加剤(ニュージャージー州のPenwest・ファーマシューティカル社(Penwest Pharmaceutical Co., NJ))；ダイナサン(Dynasan(登録商標))114、ダイナサン(Dynasan(登録商標))116、およびダイナサン(Dynasan(登録商標))118添加剤(テキサス州のサソル・ノース・アメリカ(Sasol North America, TX))；ならびにコンプリトル(Compritol(登録商標))888ATO添加剤(フランスのガトフォセ社(Gattefosse Co., France))が挙げられる。好ましい疎水性材料はタルクである。

30

#### 【0047】

##### 有用性

イキサベピロンは、微小管安定剤として有用である。イキサベピロンは、以下の疾患を含むがこれらに限定されない様々な癌および他の増殖性疾患の治療において有用である：

- 扁平上皮癌を含む、膀胱、胸部、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺および皮膚の癌腫などの癌腫；

- 白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫などのリンパ系統の造血器腫瘍；

40

50

- 急性および慢性の骨髓性白血病および前骨髓球性白血病などの骨髓系統の造血器腫瘍；
- メラノーマ、精上皮腫、奇形癌、神経芽細胞腫および神経膠腫などの他の腫瘍；
- 星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫などの中枢および末梢神経系の腫瘍；
- 線維肉腫、横紋筋肉腫 (rhabdomyoscaroma) および骨肉腫などの間葉に由来する腫瘍；および
- メラノーマ、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞性癌および奇形癌などの他の腫瘍。

## 【0048】

10

イキサベピロンは、以前に癌の治療を受けたことがある患者ならびに以前に癌の治療を受けたことがない患者の治療に有用である。腸溶性被覆ビーズを含む本発明の方法および組成物は、一次的および二次的な癌の治療において使用することができる。更に、腸溶性被覆ビーズは、難治性または抵抗性の癌の治療に有用である。

## 【0049】

20

イキサベピロンは血管新生を阻害し、それにより、腫瘍の成長に影響を与え、腫瘍および腫瘍関連障害の治療を提供するだろう。このような抗血管新生特性はまた、網膜血管新生に関連する盲目的特定の形態、関節炎、特に炎症性関節炎、多発性硬化症、再狭窄 (restinosis)、および乾癬を含むがこれらに限定されない、抗血管新生剤に応答する他の状態の治療においても有用であろう。

## 【0050】

20

イキサベピロンは、正常な発達および恒常性に重要なアポトーシス、生理的細胞死プロセスを誘発または阻害するだろう。アポトーシス経路の変更は、様々なヒトの疾患の発症の一因となる。対象化合物は、アポトーシスの調節因子として、癌および前癌性の病変、免疫応答関連疾患、ウィルス感染、腎臓疾患、ならびに筋骨格系の変性疾患を含むがこれらに限定されないアポトーシスの異常を有する様々なヒトの疾患の治療において有用であろう。

## 【0051】

30

腸溶性被覆ビーズはまた、上記の状態に関連する投与療法において、その特定の有用性のために選択される他の治療薬と共に製剤化または同時投与することもできる。腸溶性被覆ビーズは、制吐剤ならびにH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>抗ヒスタミン薬などの、恶心、過敏症、および胃過敏を防止するための薬剤と共に製剤化することができる。イキサベピロンと組み合わせて使用される場合、上記の治療薬は、米医薬品便覧 (PDR) に示される量で使用するか、あるいはそうでなければ当業者により決定することができる。

## 【0052】

40

更に、腸溶性被覆ビーズは、他の抗癌および細胞毒性剤、ならびに癌または他の増殖性疾患の治療において有用な治療と併用して投与することができる。腸溶性被覆ビーズの投与は、他の抗癌剤、細胞毒性剤の投与、および/または癌もしくは他の増殖性疾患の治療に有用な治療の前でも、最中でも、または後でもよい。特に有用なのは、選択される第2の薬物が、G<sub>2</sub>-M相でその効果を発揮するイキサベピロンとは異なる方法、または異なる細胞周期の相、例えばS相で作用する、抗癌剤および細胞毒性剤の併用である。抗癌剤および細胞毒性剤の種類の例としては、窒素マスターード、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、エチレンイミン、およびトリアゼンなどのアルキル化剤；フォレート拮抗薬、プリン類似体、およびピリミジン類似体などの代謝拮抗剤；アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、およびブリカマイシンなどの抗生物質；L-アスパラギナーゼなどの酵素；ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；糖質コルチコイド、エストロゲン/抗エストロゲン剤、アンドロゲン/抗アンドロゲン剤、プロゲスチン、および黄体形成ホルモン-放出性ホルモン拮抗薬 (anagonist)、酢酸オクトレオチドなどのホルモン剤；エクテナサイシンまたはその類似体および誘導体などの微小管破壊剤；パクリタキセル (タキソール (TAXOL) (登録商標

50

) ) 、ドセタキセル(タキソテール(TAXOTERE)(登録商標))などの微小管安定剤；ビンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、およびタキサンなどの植物由來の生成物；トポイソメラーゼ阻害剤；プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；およびヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、シスプラチןおよびカルボプラチןなどの白金配位錯体のような混合型薬剤；および生物学的応答調節物質、成長因子、免疫調節因子、およびモノクローナル抗体などの抗癌および細胞毒性剤として使用される他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性被覆ビーズはまた、放射線治療と併用することもできる。

## 【0053】

これらの種類の抗癌および細胞毒性剤の代表例としては、塩酸メクロレタミン、シクロホスファミド、クロランブシル、メルファラン、イホスファミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、チオテパ、ダカルバジン、メトトレキセート、チオグアニン、メルカブトプリン、フルダラビン、ペニタスタチン、クラドリビン、シタラビン、フルオロウラシル、ドキソルビシン(塩酸ドキソルビシンなどの塩を含む)、ダウノルビシン、イダルビシン、硫酸ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、サフラシン、サフラマイシン、キノカルシン、ディスコデルモライド、ビンクリスチン、ビンプラスチン、酒石酸ビノレルビン、エトポシド(リン酸エトポシドなどの塩を含む)、テニポシド、パクリタキセル、タモキシフェン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、フルタミド、ブセレリン、ロイプロリド、ブテリジン、ダイネーゼ(diynease)、レバミソール、アフラコン、インターフェロン、インターロイキン、アルデスロイキン、フィルグラスチム、サルグラモスチム、リツキシマブ、BCG、トレチノイン、塩酸イリノテカン、ベタメトゾン(betamethosone)、カペシタビン、塩酸ゲムシタビン、アルトレタミン、およびトポテカ(topotecan)、ならびにこれらの類似体または誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0054】

これらの種類の抗癌および細胞毒性剤の他の例としては、シスプラチן、カルボプラチナ、カルミノマイシン、アミノブテリン、メトトレキセート、メトブテリン、エクテナサイジン743、ポルフィロマイシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、6-メルカブトプリン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド、パクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、マイトマイシンC、ポドフィロトキシンまたはエトポシド、リン酸エトポシドもしくはテニポシドなどのポドフィロトキシン誘導体、メルファラン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ロイロシジン、ビンデシン、およびロイロシンが挙げられるが、これらに限定されない。イキサベピロンが、これらの種類の薬剤の範囲内にある特定の抗癌および細胞毒性剤と併用投与することができ、例えば、イキサベピロンが、カペシタビン(ゼローダ(XELODA)(登録商標))を限定することなく含む5-FU薬、および/またはそのプロドラッグと併用投与することができることは、理解されよう。

## 【0055】

抗癌および他の細胞毒性剤の更なる例としては、以下の、国際公開第99/24416号に見られるようなサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；および国際公開第97/30992号および国際公開第98/54966号に見られるようなプレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が挙げられる。

## 【0056】

いずれのメカニズムまたはモルホロジーにも束縛されることは望まないが、イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズは、癌または他の増殖性疾患以外の状態を治療するためにも使用され得ることが予期される。このような状態としては、ヘルペスウィルス、ポックスウィルス、エプスタイン-バーウィルス、シンドビスウィルス、およびアデノウィルスなどのウィルス感染；全身性エリテマトーデス、免疫介在性糸球体腎炎、関節リュウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性糖尿病などの自己免疫疾患；アルツハイマー病、AIDS関連の痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋

10

20

30

30

40

50

肉萎縮症、および小脳変性症などの神経変性疾患；AIDS；骨髄異形成症候群；再生不良性貧血；虚血性傷害関連の心筋梗塞；脳卒中および再灌流障害；再狭窄；不整脈；アテローム硬化症；毒物誘発性またはアルコール誘発性の肝臓疾患；慢性貧血および再生不良性貧血などの血液学的疾患；骨粗鬆症および関節炎などの筋骨格系変性疾患；アスピリン感受性鼻副鼻腔炎；嚢胞性線維症；多発性硬化症；腎臓疾患；および癌疼痛が挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0057】

イキサベピロンの有効量は、当業者によって決定することができ、癌または他の増殖性疾患の治療のためにヒトでは約1～500mg/m<sup>2</sup>の典型的な投薬量が含まれ、これは単一用量で投与することができ、あるいは1日あたり1～4回のように個々の分割された用量の形で投与することができる。例えば、転移性乳癌は、21日ごとに1日1回40mg/m<sup>2</sup>までの用量のイキサベピロンを投与することによって治療することができる。いずれの特定の対象のための投薬の特定の用量レベルおよび頻度も変更可能であり、イキサベピロンの代謝安定性および作用の長さ、対象の種属、年齢、体重、全般的健康、性別、および食餌、投与の方法および時間、排泄の速度、薬物の組み合わせならびに特定の状態の重症度などの様々な因子に依存し得ることは理解されるであろう。

10

## 【0058】

治療のための好ましい対象としては、上記の障害のある動物、最も好ましくはヒトなどの哺乳類種、およびイヌ、ネコなどの家畜が挙げられる。

20

## 【0059】

通常、イキサベピロンは、患者が応答、例えば腫瘍の大きさの減少を示すまで、あるいは用量制限毒性に達するまで投与される。当業者には、患者が応答を示すとき、または用量制限毒性に達したときが容易に分かるであろう。イキサベピロンに関する一般的な用量制限毒性としては、疲労、関節痛／筋肉痛、食欲不振、過敏症、好中球減少、血小板減少、または神経毒性が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

## 【0060】

当業者は、患者の身長およびまたは体重のいずれかまたは両方が与えられれば、用量をmg/kgからmg/m<sup>2</sup>にどのように変換するか、容易に分かるであろう（例えば、http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htmを参照）。

## 【0061】

上記で議論したように、腸溶性被覆ビーズは、経口投与される。本発明の方法は、毎日1回または2回のような投薬プロトコルを包含する。経口投与は、連続的な期間毎日でも、毎週でも、あるいは、投与の間が3～4週間ごとのように間欠的な期間でもよい。

30

## 【0062】

一つの具体的な態様では、約1～約50mg/m<sup>2</sup>の投薬量が毎日投与される。

## 【0063】

異なる具体的な態様では、腸溶性被覆ビーズを2日間は毎日投与し、続いて5日間は経口投与しないなど、約2～150mg/m<sup>2</sup>の投薬量が毎週投与される。

40

## 【0064】

更に異なる具体的な態様では、例えば、腸溶性被覆ビーズを1日間は毎日投与し、続いて20日間は投与しないなど、約10～300mg/m<sup>2</sup>の投薬量が約3～約4週間の期間にわたって投与される。

## 【実施例】

## 【0065】

以下の実施例は、限定を意図することなく、本発明を更に説明するために提供される。

## 【0066】

実施例1

有効成分懸濁液の製造

イキサベピロン、[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*]

50

，16S<sup>+</sup>] ] - 7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペントメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオンを含有する有効成分懸濁液を製造した。最初に、トリス粉末(トリス(ヒドロキシメチルアミノメタン))2.783g、水500ml、および1NのHClを混合して、pH8.1を有する0.046Mのトリス緩衝溶液を提供した。次に、トリス緩衝溶液(43.5g)43.5gと、結合剤としてのオパドライ(Opadry(登録商標))クリアーコートパウダー(ペンシルベニア州カラコン社(Colorcon, Inc., PA))2.5gとの混合物を製造した。この混合物に、結晶としてのイキサベピロン4gを添加し、約30分間攪拌して有効成分懸濁液を提供した。有効成分懸濁液を60メッシュのふるいに通過させ、凝集を除去した。

10

## 【0067】

## 被覆粒子の製造

有効成分懸濁液を基剤粒子上に塗布することによって被覆粒子を製造した。基剤粒子は、0.85mmを超える、1mm未満の粒子直径を有する18/20メッシュの糖ビーズ(糖球(Sugar Spheres)、NF粒子、(ウィスコンシン州のクリスチャン・ハンセン社(Christian Hansen, Inc., WI))であった。

## 【0068】

有効成分懸濁液は、ウスター(Wuster)スプレーコーティングシステムとして設定された流体床処理器を用いてスプレーすることによって基剤粒子に塗布した。スプレーコーティングシステムには、0.8mmのスプレーチップを備えたアエロマティック・フィールダー(Aeromatic Fielder)MP-MICRO(登録商標)流体床処理器(メリーランド州ニロ社(Niro Inc., Maryland))が含まれた。流体床処理器に糖ビーズ90gを入れた後、数分間約50に予熱した。以下の塗布および乾燥パラメータで有効成分懸濁液を基剤粒子に塗布した: 1.8バール(180キロパスカル)のスプレー噴霧圧力でスプレー速度1.1g/分、入口温度68、出口温度32、生成物ベッド温度32、およびファン速度4m<sup>3</sup>/時。塗布プロセスの間、有効成分懸濁液をゆっくりと攪拌した。

20

## 【0069】

有効成分懸濁液の塗布が完了した後、ベッド生成物温度が40に到達するまで、入口温度を最終入口温度に保持した。

30

## 【0070】

得られた被覆粒子は、被覆粒子の重量を基準として2.75重量%のイキサベピロンを含有した。

## 【0071】

## サブコート層の塗布

サブコートを被覆粒子に塗布した。サブコート溶液は、オパドライ(Opadry(登録商標))クリアーコートパウダー5gおよび水95gを合わせ、透明な溶液が得られるまで攪拌することによって製造した。

40

## 【0072】

サブコート手順では、被覆粒子を製造するために用いられる流体床処理器を使用した。被覆粒子80gを含有する流体床処理器を約50に数分間予熱した。被覆粒子の製造について上記で開示された塗布および乾燥パラメータを用いて、サブコート層を塗布した。塗布プロセスの間、サブコートされる溶液をゆっくりと攪拌した。サブコート溶液の塗布が完了した後、ベッド生成物温度が40に到達するまで、入口温度を最終入口温度にて保持した。サブコートを有する、得られた被覆粒子は、得られた被覆粒子の全重量を基準として約2重量%のサブコートを含有した。

## 【0073】

## 腸溶性コーティングの塗布

腸溶性コーティングを、サブコートを有する被覆粒子上に塗布した。腸溶性コートイン

50

グ溶液は、まず、オイドラギット (Eudragit (登録商標)) L 30D55 ポリマー分散体 (独国ダルムシュタットのローム社 (Roehm GmbH and Co., Darmstadt, Germany)) を 60 メッシュのふるいによりろ過することによって製造した。オイドラギット (Eudragit (登録商標)) L 30D55 ポリマー分散体は、メタクリル酸コポリマーを含有する水性懸濁液である。ろ過したオイドラギットポリマー分散体 200 g を水 89.5 g で希釈した。次に、フタル酸ジエチル 9 g を希釈オイドラギットポリマー分散体に添加し、その後、1 N の NaOH 溶液 9.5 g を添加した。得られた腸溶性コーティング溶液の pH は 5.0 ± 0.1 であった。

## 【0074】

腸溶性フィルムコーティング手順では、被覆粒子を製造するために用いられる流体床処理器を使用した。被覆粒子 70 g を含有する流体床処理器を約 50 ℃ に数分間予熱した。腸溶性コーティング溶液は、以下の塗布および乾燥パラメータを用いて塗布した: 0.8 mm のスプレーチップ、スプレー速度 1.1 g / 分、スプレー噴霧圧力 1.8 バール、入口温度 65 ℃ 、出口温度 30 ℃ 、生成物ベッド温度 30 ℃ 、およびファン速度 3.5 m<sup>3</sup> / 時。塗布プロセスの間、腸溶性コーティング溶液をゆっくりと搅拌した。腸溶性コーティング溶液の塗布が完了した後、ベッド生成物温度が 40 ℃ に到達するまで、入口温度を最終入口温度にて保持した。得られた腸溶性被覆ビーズは、1 mm の平均粒子直径を有した。

## 【0075】

第 1 表は、本実施例にて製造された腸溶性被覆ビーズの組成物を示す。該組成物は、腸溶性被覆ビーズの総重量に基づく各成分の重量 % として示される。

## 【表 1】

第 1 表	
成分	% w/w
A. 被覆粒子	
糖球	55.49
イキサベビロン	1.60
結合剤	1.00
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	0.10
B. サブコート層	
サブコート	1.80
C. 腸溶性コーティング	
メタクリル酸コポリマー	34.59
フタル酸ジエチル	5.19
NaOH	0.22
計	100.00

10

20

30

40

50

## 【0076】

## 実施例2

## 有効成分懸濁液の製造

イキサベピロン、[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタデカン-5,9-ジオンを含む有効成分懸濁液を製造した。まず、トリス(Tris)パウダー(トリス(ヒドロキシメチルアミノメタン))2.7832 g、水484.5 gおよび1 N HCl 12.7 gを混合し、pH8.1±0.1を有する0.046 Mトリス緩衝溶液を提供した。次に、トリス緩衝溶液33.6 gおよび結晶としてのイキサベピロン4 gの混合物を加え、攪拌した。この混合物に、Opadry(登録商標)クリアーコートパウダー(Colorcon, Inc., PA)2.4 gを結合剤として加え、約30分間攪拌し、有効成分懸濁液を提供した。有効成分懸濁液を60メッシュスクリーンに通して塊を除去した。

10

## 【0077】

## 薬物被覆粒子の製造

被覆粒子は、有効成分懸濁液を基剤粒子上に塗布することにより製造した。基剤粒子は、1 mmを超えており、1.4 mm未満の粒子直径を有する14/18メッシュ糖ビーズ(糖球, NF粒子, (Chr. Hansen, Inc., WI))であった。

## 【0078】

有効成分懸濁液は、Wusterスプレーコーティング系として据え付けられた流体床処理機を用いてスプレーすることにより基剤粒子に塗布した。スプレーコーティング系は、0.8 mmスプレーチップを備えたAeromatic-Fielder MP-MICRO(登録商標)流体床処理機(Niro Inc., Maryland)を含む。流体床処理機に、糖ビーズ70 gを充填した後、30-50まで予熱した。次の塗布および乾燥パラメータを用いて、有効成分懸濁液を基剤粒子に塗布した: 1.8 bar (180 kilopascals)のスプレー噴霧圧を有するスプレー速度1.0~1.2 g/分、入口温度65-70、出口温度28-32、生成物ベッド温度27-32およびファンスピード3.8~4.2 m<sup>3</sup>/時。塗布工程の間、有効成分懸濁液をゆっくり攪拌した。

20

## 【0079】

有効成分懸濁液の塗布完了後、ベッド生成物温度が38-42に達するまで入口温度を最終入口温度にて維持した。別法は、サブコートによるスプレーをすぐに続けて、その工程の終わりに乾燥することである。

30

## 【0080】

## サブコート層の塗布

サブコートを薬物被覆粒子に塗布した。サブコート溶液は、Opadry(登録商標)クリアーコートパウダー8 gおよび水92 gを混合し、透明溶液を得るまで攪拌することにより製造した。

## 【0081】

サブコーティング手順において、被覆粒子を製造するために用いられる流体床処理機を用いた。薬物被覆粒子65 gを流体床処理機中、約30-50まで予熱した。先に開示した塗布および乾燥パラメータを用いて、サブコート層を被覆粒子の製造に適用した。塗布工程の間、サブコーティングされた溶液をゆっくり攪拌した。サブコート溶液の塗布完了後、ベッド生成物温度が38-42に達するまで入口温度を最終入口温度にて維持した。

40

## 【0082】

## 腸溶性コーティングの塗布

サブコートを有する薬物被覆粒子上に腸溶性コーティングを塗布した。まず、Eudragit(登録商標)L30D55ポリマー分散体(Rohm GmbH and Co., Darmstadt, Germany)を60メッシュスクリーンに通してろ過することにより腸溶性コーティング溶液を製造した。Eudragit(登録商標)L30D55ポリマー分散体は、メタクリル酸コポリマーを含む水性懸濁液である。ろ過されたEudragitポリマー分散体133.34 gを水55.61 gで希釈した。次に、フタル酸ジエチル6 gを希釈Eudragitポリマー分散体に加えた後、1 N NaOH溶液5.05 gを加えた。得られた腸溶性コーティング溶液のpHは5.0±0.1であった。

50

## 【0083】

腸溶性フィルムコーティング手順にて、薬物被覆粒子を製造するために用いられる流体床処理機を用いた。サブコーティングされた粒子65 gを含む流体床処理機を30-50 まで予熱した。腸溶性コーティング溶液を次の塗布および乾燥パラメータを用いて塗布した：0.8 mmスプレーチップ、スプレー速度1.0~1.2 g/分、スプレー噴霧圧は1.8 barであり、入口温度65-70 、出口温度30-36 、生成物ベッド温度28-32 、およびファンスピード3.9-4.1 m<sup>3</sup>/時。塗布工程の間、腸溶性コーティング溶液をゆっくり攪拌した。腸溶性コーティング溶液の塗布完了後、ベッド生成物温度が38-42 に達するまで入口温度を最終入口温度にて維持した。得られた腸溶性被覆ビーズは、1.4 mmの推定平均粒子直径を有する。

10

## 【0084】

第2表は、本実施例にて製造された腸溶性被覆ビーズの組成物を示す。該組成物は、腸溶性被覆ビーズの総重量に基づく各成分の重量%として示される。

## 【表2】

第2表	
成分	% w/w
A. 被覆粒子	
糖球	71.0538
イキサベピロン	2.2220
Opadry Clear	1.3332
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(固体)	0.1039
1N HCl(固体)	0.0171
B. サブコート層	
Opadry Clear	3.1100
C. 腸溶性コーティング	
メタクリル酸コポリマー(Eudragit L30D55)	19.0017
フタル酸ジエチル	2.8501
1N NaOH(固体)	0.1082
D. タルク添加	
タルク	0.2000
計	100.00

## 【0085】

## 実施例3

イキサベピロンを含む腸溶性被覆ビーズを以下に記載のとおりに製造した。腸溶性被覆

20

30

40

40

50

ビーズ組成物の概要は第3表に示す。

【表3】

第3表				
実施例	プレコート層	有効成分層	サブコート層	腸溶性コーティング
3.1	有-緩衝	緩衝	有	有
3.2	無	緩衝	有	有
3.3	無	緩衝	無	有
3.4	無	非緩衝	有	有
3.5	無	非緩衝	無	有

【0086】

下部スプレーが内蔵されたAeromatic-FielderタイプMPマイクロ流体床ユニットにてすべてのコーティングを製造した。コーティング設定は次のとおりであった：充填50-90 g、カラム設定1 cm、スプレーノズル直径0.8 mm、噴霧圧1.8 bar、スプレー速度0.9-1.1 b/分、ファンスピード3.5-4.0 m<sup>3</sup>/時、入口温度58-72 、ベッド温度30-33 。各コーティング工程の終わりに、約40 のベッド温度に達するまでさらに生成物を乾燥した。

【0087】

糖ビーズのサイズは18/20メッシュであった。コーティング溶液および懸濁液は以下のとおりであった：

【0088】

緩衝Opadryプレコート：これは0.046 M Tris緩衝液 (pH 8.1±0.1) 中のOpadry (登録商標) Clear (YS-1-19025-A) の8% (w/w) 溶液からなる。塗布して~4%増量した。

【0089】

Opadryサブコート：これはMilliQ水中のOpadry (登録商標) Clearの8% (w/w) 溶液からなる。塗布して~4%増量した。

【0090】

緩衝薬物コート：これは12% (w/w) イキサベピロンを含む0.046 M Tris緩衝液 (pH 8.1±0.1) 中のOpadry (登録商標) Clearの5% (w/w) 溶液からなる。塗布して~3.7%増量した。

【0091】

非緩衝薬物コート：これは12% (w/w) イキサベピロンを含むMilliQ水中のOpadry (登録商標) Clearの5% (w/w) 溶液からなる。塗布して~3.7%増量した。

【0092】

腸溶性コート：これは66.67% (w/w) Eudragit (登録商標) L30D-55 (30%固体) 、MilliQ水中の3%フタル酸ジエチルからなり、1N NaOHにより懸濁液のpHを5.0±0.1に調節した。塗布して~35%増量した。

【0093】

実施例3.1-3.5の腸溶性被覆ビーズをシンチレーショングラスバイアル中に置き、8週間40 にて貯蔵した。以下のアッセイ手順を用いたHPLCにより腸溶性被覆ビーズをアッセイした：

カラム：YMC-Pack Pro C8, 150\*4.6 mm, 3mm. S/N

移動相A：水：アセトニトリル (90:10) 中10mM NH<sub>4</sub>OAc (NH<sub>4</sub>OAc, Sigma)

移動相B：水：アセトニトリル (30:70) 中10mM NH<sub>4</sub>OAc (ACN: EM Science)

流速: 1.5 mL/分

検出: 240 nmにおけるUV

注入量: 10mL

針洗浄溶媒: 水:アセトニトリル (50:50)

カラム温度: 常温

サンプル温度: 4

勾配: 移動% 移動%

時間(分)	相A	相B	
0-2	80	20	
2-36	80-69.5	20-30.5	10
36-51	69.5-20	30.5-80	
51-56	20-80	80-20	
56-71	80	20	

希釈剤: アセトニトリル (EM Science)

標準溶液: (0.2 mg/mL, イキサベピロン, 純度99.3%)

## 【0094】

標準溶液は、250 mL容量フラスコ中にイキサベピロン～50.0 mgを量りとった後、希釈剤100 mLを加えることにより製造した。混合物を約5分間または固体物質が溶解するまで超音波に当てた。溶液を4 にて7日間まで貯蔵した。

20

## 【0095】

錠剤処理ワークステーション (Caliper Lifescience, Hopkinton, MA) を用いたアッセイのために腸溶性被覆ビーズを製造した。サンプル製造: (0.2 mg/mL)。

20

## 【表4】

第4表: 40°Cにて8週間貯蔵後の実施例3.1-3.5のアッセイ

実施例	記載	残存イキサベピロン%	分解主生成物	全分解生成物および不純物
3.1	緩衝プレコート 緩衝薬物コート サブコート 腸溶性コート	95.2	2.16	2.54
3.2	緩衝薬物コート サブコート 腸溶性コート	98.4	1.29	1.75
3.3	緩衝薬物コート 腸溶性コート	94.5	2.44	2.93
3.4	非緩衝薬物コート サブコート 腸溶性コート	98.5	1.27	1.74
3.5	非緩衝薬物コート 腸溶性コート	97.1	2.75	3.26

30

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/041736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/220378 A1 (LEE FRANCIS Y. F) 27 November 2003 (2003-11-27) paragraph [0132] paragraph [0197]	1-23
A	US 2002/177615 A1 (BANDYOPADHYAY REBANTA ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) paragraph [0107] paragraph [0059]	1-23
A	WO 2004/012714 A (DSM IP ASSETS B.V; NAMBURI, RANGA, RAJU; KERR, JOHN, ELGIN; LAWSON, AL) 12 February 2004 (2004-02-12) page 3, line 19 - line 23 example 3 claims 1,12,22,36,37	1-23
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
*E* earlier document but published on or after the International filing date		
*L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  14 March 2006		Date of mailing of the International search report  28/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Sindel, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/041736

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/017210 A1 (DEBREGEAS PATRICE ET AL) 23 January 2003 (2003-01-23) examples 1,7 claims 1,4,15,16 _____	1-23
A	US 6 537 579 B1 (DESAI NEIL P ET AL) 25 March 2003 (2003-03-25) column 8, line 65 - column 9, line 35 claims 10,15 _____	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/041736

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 20-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2005/041736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003220378	A1	27-11-2003	NONE		
US 2002177615	A1	28-11-2002	NONE		
WO 2004012714	A	12-02-2004	AU 2003256157 A1 EP 1539111 A1	23-02-2004 15-06-2005	
US 2003017210	A1	23-01-2003	NONE		
US 6537579	B1	25-03-2003	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/52	(2006.01)	A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

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

(74) 代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72) 発明者 イスマット・ウラー

アメリカ合衆国 0 8 5 1 2 ニュージャージー州クランベリー、モッキングバード・コート 2 番

(72) 発明者 ゲイリー・ジェイムズ・ワイリー

アメリカ合衆国 0 8 5 2 7 ニュージャージー州ジャクソン、タスカニー・ドライブ 7 2 番

F ターム(参考) 4C076 AA32 AA53 AA94 BB01 CC41 DD67A DD67K EE11J EE16K EE30K

EE31A EE32K EE33J EE36K EE38A EE38K EE42K FF05 FF25 FF28

FF31 FF66 GG11 GG33

4C086 AA01 AA02 CB22 MA03 MA05 MA37 MA41 MA52 NA12 ZA02

ZA33 ZA36 ZA40 ZA89 ZA96 ZB11 ZB26