

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 8 月 26 日 (2021.8.26)

【公表番号】特表 2020-527575 (P2020-527575A)

【公表日】令和 2 年 9 月 10 日 (2020.9.10)

【年通号数】公開・登録公報 2020-037

【出願番号】特願 2020-502346 (P2020-502346)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/04

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 12 日 (2021.7.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド、酒石酸、およびラクトース、ヒプロメロース、クロスボビドン、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの 2 つ以上の任意の組み合わせを含む固体混合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドと酒石酸との間のモル比が、約 0 . 5 ~ 約 2 である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態である、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記薬学的組成物が、約 25 mg ~ 約 800 mg の前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記薬学的組成物が開放容器において 40 および 75 % 相対湿度で 3 ヶ月間保存された後、前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの約 2 % 未満が前記薬学的組成物において分解する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記薬学的組成物が、錠剤またはカプセルの形態であり、前記錠剤またはカプセルは、USP 装置タイプ I バスケット法において 50 rpm で 500 mL の酢酸ナトリウム緩衝液中、4.5 の pH で、および約 37 で試験した場合、前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの少なくとも約 30 % が約 60 分で前記錠剤またはカプセルから放出されている溶解プロファイルを有する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記薬学的組成物が、マンニトールまたはイソマルトをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記薬学的組成物が、デンプンをさらに含む、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記薬学的組成物中の前記マンニトールまたはイソマルト対前記デンプンの重量対重量比が、約 1 : 1 ~ 約 3 : 1 である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記薬学的組成物が、絶食状態の対象に投与された場合、前記対象における薬物動態プロファイルを提供し、前記対象の血漿中の前記 N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミドの T_{max} が、前記薬学的組成物の前記対象への前記投与後約 2 時間 ~ 6 時間である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記薬学的組成物が、対象に投与されたときに食物効果を示さない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

約 20 重量 / 重量 % ~ 約 60 重量 / 重量 % の N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド、約 5 重量 / 重量 % ~ 約 20 重量 / 重量 % の酒石酸、約 15 重量 / 重量 % ~ 約 35 重量 / 重量 % のラクトース、約 1 重量 / 重量 % ~ 約 10 重量 / 重量 % のヒプロメロース、約 1 重量 / 重量 % ~ 約 5 重量 / 重

量%の微結晶セルロース、約1重量/重量%～約10重量/重量%のクロスボビドン、約0.05重量/重量%～約5重量/重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.1重量/重量%～約5重量/重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

約40重量/重量%～約50重量/重量%のN-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、約10重量/重量%～約15重量/重量%の酒石酸、約25重量/重量%～約30重量/重量%のラクトース、約3重量/重量%～約5重量/重量%のヒプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、約2重量/重量%～約4重量/重量%の微結晶セルロース、約4重量/重量%～約7重量/重量%のクロスボビドン、約0.1重量/重量%～約1重量/重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および約0.5重量/重量%～約2重量/重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

ラクトースが、無水ラクトースである、請求項12または13に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

請求項14に記載の薬学的組成物を調製する方法であって、

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、無水ラクトース、ヒプロメロース、クロスボビドンの第1の部分、および酒石酸と一緒に添加し、ブレンドして、第1の混合物を形成することと、

前記第1の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第1の混合物を形成することと、
前記ふるい分けされた第1の混合物をブレンドして、第2の混合物を形成することと、
前記第2の混合物をふるい分けて、ふるい分けされた第2の混合物を形成することと、
前記ふるい分けされた第2の混合物をブレンドして、第3の混合物を形成することと、
ステアリン酸マグネシウムの第1の部分を前記第3の混合物に添加し、ブレンドして、第4の混合物を形成することと、

前記第4の混合物を圧縮および粉碎して、第5の混合物を形成することと、

微結晶セルロース、クロスボビドンの第2の部分、およびコロイド状二酸化ケイ素を前記第5の混合物に添加し、ブレンドして、第6の混合物を形成することと、

ステアリン酸マグネシウムの第2の部分を前記第6の混合物に添加し、ブレンドして、前記薬学的組成物を形成することと、を含む、方法。

【請求項16】

がんを有する対象を治療するための、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

ROS1、TrkA、TrkB、もしくはTrkC陽性がん、またはそれらの組み合わせを有する対象を治療するための、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。