

(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2011-522011

(P2011-522011A)

(43) 公表日 平成23年7月28日(2011.7.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 6 3
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-512146 (P2011-512146)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成21年6月5日 (2009.6.5)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月15日 (2010.12.15)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/056944		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02009/147238		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成21年12月10日 (2009.12.10)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	08157800.7		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成20年6月6日 (2008.6.6)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 辻居 幸一
(31) 優先権主張番号	09160297.9	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成21年5月14日 (2009.5.14)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 B I B W 2 9 9 2 を含有する固形医薬製剤

(57) 【要約】

本発明は、活性物質 B I B W 2 9 9 2 を二マレイン酸塩として含有し、該活性物質の即時放出プロフィールを提供する医薬剤形に関するものであり、さらに、本発明は、B I B W 2 9 9 2 二マレイン酸塩 (B I B W 2 9 9 2 M A₂) からローラー圧密と篩い分けとが連結されたステップを使用して調製される粉末形態の B I B W 2 9 9 2 二マレイン酸塩を含有する圧密化中間体；前記圧密化中間体から調製される中間ブレンド；ならびに前記圧密化中間体から、または前記中間ブレンドから作られ、活性物質の即時放出プロフィールを提供する即時使用／摂取のための固形経口製剤、例えば、カプセル、および直接圧縮によって調製される非被覆またはフィルムコート錠剤；ならびにこれらの製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性物質 B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) の医薬剤形であって、欧州薬局方 6 . 2 による下記 *i n v i t r o* 溶出条件 [装置 2 (パドル) ; 9 0 0 m L の p H 1 ~ 6 . 8 の溶出媒質または水 ; 5 0 ~ 1 5 0 r p m 、好ましくは 5 0 または 7 5 r p m の攪拌速度 ; 温度 3 7 ° C] 下で、生理学的に意味のある p H 1 ~ 6 . 8 の p H 領域にわたっておよび水中で、*i n v i t r o* で、8 5 % 以上 (Q = 8 0 %) が 6 0 分以内に溶出される即時放出溶出プロファイルを提供する医薬剤形。

【請求項 2】

i n v i t r o で、活性物質の 8 5 % 以上 (Q = 8 0 %) が、3 0 分以内に溶出される即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 に記載の医薬剤形。

10

【請求項 3】

i n v i t r o で、活性物質の 8 5 % 以上 (Q = 8 0 %) が、1 5 分以内に溶出される即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 に記載の医薬剤形。

【請求項 4】

定常状態での活性物質の血漿中最大濃度 (C_{max,ss}) が用量に比例して増加する即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項 5】

定常状態での血漿中の分析対象物 / 活性物質の投与間隔 τ にわたる血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (A U C _{τ ,ss}) が、用量に比例して増加する即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

20

【請求項 6】

癌患者の血漿において、単回投与後および定常状態で、好ましくは 1 ~ 6 時間の間のメディアン値で 0 . 7 5 ~ 7 時間の間に最大血漿中濃度に到達することを特徴とする即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項 7】

2 0 m g の B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) を含有する剤形を 1 日 1 回少なくとも 1 4 日間投与した場合に、癌患者の血漿において、定常状態での最大血漿中濃度が、1 5 ~ 3 5 n g / m l の間の幾何平均値で 5 n g / m l ~ 1 0 0 n g / m l の範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

30

【請求項 8】

3 0 m g の B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) を含有する剤形を 1 日 1 回少なくとも 1 4 日間投与した場合に、癌患者の血漿において、定常状態での最大血漿中濃度が、2 5 ~ 1 2 0 n g / m l の間の幾何平均値で 5 n g / m l ~ 3 0 n g / m l の範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項 9】

4 0 m g の B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) を含有する剤形を 1 日 1 回少なくとも 1 4 日間投与した場合に、癌患者の血漿において、定常状態での最大血漿中濃度が、2 5 ~ 1 2 0 n g / m l の間の幾何平均値で 5 n g / m l ~ 2 3 0 n g / m l の範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

40

【請求項 10】

5 0 m g の B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) を含有する剤形を 1 日 1 回少なくとも 1 4 日間投与した場合に、癌患者の血漿において、定常状態での最大血漿中濃度が、3 5 ~ 1 2 0 n g / m l の間の幾何平均値で 5 n g / m l ~ 2 3 0 n g / m l の範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項 11】

経口で送達できる剤形としての、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

50

【請求項 1 2】

錠剤、カプセル、ペレット、粉末または顆粒の形態にある、請求項 1 1 に記載の医薬剤形。

【請求項 1 3】

腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態を好ましくは治療するための抗増殖活性を有する医薬組成物として使用するための、請求項 1 1 または 1 2 に記載の医薬剤形。

【請求項 1 4】

有効量の請求項 1 から 1 3 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形を、その治療を必要とする患者に 1 日に 1 回または数回、経口で投与することの特徴とする、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態の治療方法。

10

【請求項 1 5】

1 ～ 1 6 0 m g の活性物質の用量範囲値を包含する、請求項 1 から 1 2 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項 1 6】

有効量の請求項 1 から 1 5 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形を、患者に 1 日に 1 回または数回、経口で投与することの特徴とする、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態の治療および／または予防方法。

【請求項 1 7】

圧密後の少なくとも 1 回の篩い分けステップと組み合わせた、ローラー圧密、ブリケットティングまたはスラッグングから選択される圧密ステップによって得ることができ、A P I 塩の量に基づいて計算して 0 ～ 2 . 0 質量%の滑沢剤との混合物の状態にあってもよい、粉末形態の B I B W 2 9 9 2 M A₂ (A P I 塩) を含有する圧密化中間体。

20

【請求項 1 8】

$x 1 0 < 2 0 0 \mu m$ 、 $1 \mu m < x 5 0 < 3 0 0 \mu m$ 、 $7 5 \mu m < x 9 0 < 6 0 0 \mu m$ の粒径分布を特徴とする、請求項 1 7 に記載の圧密化中間体。

【請求項 1 9】

$0 . 2 g / m L < \rho_p < 1 . 0 g / m L$ の範囲の注入密度 (ρ_p)、および／または $1 . 0 0 < H F < 1 . 3 0$ の範囲のハウスナー係数 (H F) を特徴とする、請求項 1 7 に記載の圧密化中間体。

【請求項 2 0】

請求項 1 7 から 1 9 までのいずれか 1 項に記載の圧密化中間体から調製される中間または最終ブレンド。

30

【請求項 2 1】

(a) ～ (g) の成分：

(a) 約 1 ～ 9 9 質量%の量の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体、

(b) 任意選択の約 1 0 ～ 9 9 質量%の量の 1 種または複数の担体、

(c) 約 0 ～ 9 9 質量%の量の 1 種または複数の結合剤、

(d) 約 0 ～ 1 0 質量%の量の 1 種または複数の流動促進剤、

(e) 約 0 ～ 1 0 質量%の量の 1 種または複数の崩壊剤、

(f) 約 0 ～ 1 0 質量%の量の 1 種または複数の滑沢剤、および

(g) 0 ～ 1 0 質量%のさらなる賦形剤および／または補助薬

40

から選択される含有物をさらに特徴とし、ここで、成分 (a) に加えて、成分 (b) ～ (g) の少なくとも 1 種の存在が必須であるが、任意選択の成分 (b) ～ (g) の 2 種から多くて 6 種全部までが、中間および最終ブレンド中に存在してもよく、すべての成分を加えた合計が 1 0 0 % である、請求項 2 0 に記載の中間および最終ブレンド。

【請求項 2 2】

請求項 1 7 から 1 9 までのいずれか 1 項に記載の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体から、あるいは請求項 2 0 または 2 1 に記載の中間ブレンドから調製される即時使用／摂取用の固形経口製剤。

【請求項 2 3】

50

粉末、顆粒、ペレット、錠剤、カプセル、咀嚼錠剤、分散性錠剤、トローチおよびロゼンジから選択される、請求項 22 に記載の固形経口製剤。

【請求項 24】

請求項 20 または 21 に記載の最終ブレンドの直接圧縮によって、あるいは請求項 20 または 21 に記載の中間ブレンドの通常の湿式、乾式またはホットメルト造粒で得られるペレットまたは顆粒の打錠によって得られる、請求項 22 に記載の固形経口錠剤。

【請求項 25】

非被覆であるか、あるいは被覆、例えばフィルムコートされている、請求項 24 に記載の錠剤。

【請求項 26】

10

B I B W 2 9 9 2 (遊離塩基) を基準にして 1 ~ 1 5 0 m g の A P I を含有する、請求項 24 または 25 に記載の錠剤。

【請求項 27】

1 ~ 1 5 0 m g の B I B W 2 9 9 2 、
5 0 ~ 5 0 0 m g の担体、結合剤、またはこれらの組合せ、
0 . 1 ~ 5 m g の流動促進剤、
1 ~ 1 5 m g の崩壊剤、および
1 ~ 1 5 m g の滑沢剤

を含む、請求項 24、25 または 26 に記載の錠剤。

【請求項 28】

20

袋を備えた P V C - ブリスター、P V D C - ブリスター、またはアルミ箔ブリスターパック、アルミ／アルミブリスター、透明または不透明ポリマーブリスター、ポリプロピレンチューブ、着色ブリスター材料、チューブ、褐色ガラス瓶、ガラス瓶、および H D P E 瓶などの防水性包装材料中に包装され、前記包装材料は子供にとって安全である特徴を含んでもよく、また、モレキュラーシーブまたはシリカゲルなどの乾燥剤を含めて包装されてもよい、請求項 22 から 27 までのいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 29】

少なくとも 1 回の篩い分けステップと組み合わせた、ローラー圧密、ブリケットティングまたはスラギングから選択される圧密ステップを含む、粉末形態の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体の製造方法。

30

【請求項 30】

ローラー圧密ステップが、
- B I B W 2 9 9 2 M A₂ だけで実施されるか、あるいは任意選択で、
- 圧密ロール上での重大な固着を防止するために、フリーフォールまたはタンブラーブレンダー中での B I B W 2 9 9 2 M A₂ と 0 ~ 1 . 0 % の滑沢剤との予備ブレンドで実施される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

ローラー圧密ステップが、
- 水平、垂直または 4 5 ° の角度に配置されていてもよく、
- その表面が平坦または形があってもよい、
圧密ロールを備えたローラーコンパクターを用い、
- 1 k N / c m ~ 2 0 k N / c m の間で変動する圧密力を使用し、
- 1 r p m ~ 3 0 r p m の圧密ロールの圧密速度で、かつ
- 1 m m ~ 1 0 m m の圧密ロール間隙幅で実施される、請求項 30 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、活性物質 B I B W 2 9 9 2 を二マレイン酸塩として含有し、薬物製剤の即時放出溶出プロフィールを提供する医薬剤形に対する一態様に関する。

第 2 の態様によれば、本発明は、圧密（ローラー圧密、ブリケットティング（briquetting）またはスラッグイング（slugging））とそれに続く 1 回または複数回の篩い分け段階とを組み合わせることで B I B W 2 9 9 2 M A₂ から得ることのできる、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤との混合物の状態でもよい、粉末形態での沈降性 B I B W 2 9 9 2 二マレイン酸塩（以後 B I B W 2 9 9 2 M A₂ と略記する）を含有する圧密化中間体（compacted intermediates）；前記圧密化中間体から調製される中間ブレンド；ならびに前記圧密化中間体からまたは前記中間体ブレンドから製造され、例えば、経口用粉末またはカプセル、および直接圧縮によって調製される非被覆のまたはフィルムコートされた錠剤などの錠剤製剤のような即時放出溶出プロフィールを提供する即時使用／摂取のための固形経口製剤に関する。本発明は、また、前述の圧密化中間体、中間ブレンド、および固形経口製剤の製造方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

活性成分が、医薬剤形から吸収され、作用部位で利用可能となる割合および程度が、バイオアベイラビリティと定義される（Chen, M. L. ら、「Bioavailability and bioequivalence」: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645～1648）。しかし、作用部位の薬物を測定することは、めったに実行できない。したがって、バイオアベイラビリティは、全身循環中の薬物濃度に基づいて評価される。全身暴露は、薬物投与に続く多数の時点での活性薬物の血中または血漿中濃度の測定、および濃度－時間曲線下面積（AUC）の計算によって判定される。血中／血漿中薬物濃度－時間のプロフィールは、溶出、溶解度、吸収、代謝、分配、および排泄の動力学によって影響される。

【0003】

原理的に、投与後の固形経口剤形からの薬物吸収は、一連の同時および逐次的過程に由来する固形剤形からの溶出、および胃腸管の消化管壁を横切る透過性に左右される可能性がある。原薬の生物薬剤学分類システム（BCS）に応じて、in vitroでの溶出は、in vivoでの血漿中濃度およびそれゆえにバイオアベイラビリティの予測に関連している可能性がある〔産業のための指針（Guidance for Industry）、「即時放出固形経口剤形の溶出試験」、米国保険福祉省、食品医薬品庁、医薬品評価・研究センター（CDER）1997年8月〕。

【0004】

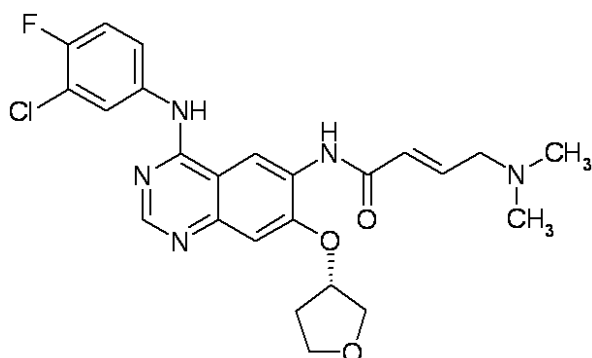
この一般的考察に基づき、錠剤およびカプセルなどの即時放出固形経口剤形のための in vitro 溶出試験を使用して薬物製剤の特質を評価する。即時放出製品は、薬物の溶出または吸収の遅延または延長を引き起こさないで、成分または活性部分が胃腸管中で溶出することを可能にする。即時放出製品の溶出試験に関する要件は、産業のための指針（Guidance for Industry）「即時放出固形経口剤形のための溶出試験」（CDER 1997）、「即時放出固形経口剤形－スケールアップおよび承認後変更」（CDER 1997）、ICH 指針 Q6A 「仕様：新規原薬および新規薬物製剤のための試験方法および容認基準」中で重点的に取り扱われている。欧州薬局方 6.3（第6版）に記載のような最も一般的に採用される溶出試験法は、バスケット法（装置1）およびパドル法（装置2）である。記載の方法は、簡単で確実に広く標準化され、世界的に使用される。それらの方法は、多様な薬物製剤の溶出試験を可能にするのに十分な順応性がある。溶出挙動に影響を及ぼす次のパラメーター：装置、攪拌速度、溶出媒質および温度は、例えば、即時放出固形経口製品に適切な in vitro 溶出試験条件の選択に関連している可能性がある。

【0005】

B I B W 2 9 9 2 は、化合物 4－〔（3－クロロ）－4－フルオロフェニル）アミノ〕

－6－{〔4－（N，N－ジメチルアミノ）－1－オキソ－2－ブテン－1－イル〕アミノ}－7－（（S）－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ）－キナゾリンとして公知である。

【化1】



10

【0006】

B I B W 2 9 9 2 は、e r b b 1 受容体（E G F R）および e r b B 2（H e r 2 / n e u）受容体チロシンキナーゼの強力で選択的な二重阻害薬である。さらに、B I B W 2 9 9 2 は、E G F R および H E R 2 に共有結合で結合し、それによって、それが結合した受容体分子を不可逆的に不活性化するように設計された。この化合物、二マレイン酸 B I B W 2 9 9 2 M A₂ などのその塩、およびその結晶改変体、それらの調製、ならびに B I B W 2 9 9 2 またはその塩を含有する医薬製剤が、国際公開第 0 2 / 5 0 0 4 3 号および国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 7 8 2 4 号に開示されている。これらの文献は、これらの態様に関して参照により援用される。以下で言及される B I B W 2 9 9 2 B S は、前記式によって特徴付けられた通りの B I B W 2 9 9 2 と同一である遊離塩基としての化合物を意味する。

20

【0007】

B I B W 2 9 9 2 は、肺および気道の腫瘍性疾患、過分泌疾患；胃腸管、総胆管および胆嚢の疾患の治療に適している。B I B W 2 9 9 2 で、および併用治療で治療できる適応症は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 4 5 5 0 号および国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 4 5 5 1 号に開示されている。

30

【0008】

（本発明の根底にある問題の一般的様相）

活性医薬成分（A P I）の薬理学的活性のほかにも、経口用の粉末、顆粒、ペレット、錠剤、カプセル、咀嚼錠剤、分散性錠剤、トローチまたはロゼンジのような固形経口剤形の調製に関連する活性物質の多様な物理的または物理化学的特性が存在する。薬物製剤の正確なアッセイ、含有物および質量の均一性、化学的および物理的安定性、ならびに適切な溶出速度のような妥当な製剤特性を達成するためには、製品中間体の特性も、確実に迅速かつ費用効果の高い加工に適していなければならない。

【0009】

限定するものではないが、活性薬剤（原薬）の加工に関連するこれらのパラメーターの例が、最終医薬製剤（薬物製剤）の安定性に強力に影響を及ぼす多様な環状条件下での原薬の安定性；ならびに嵩密度（すなわち、注入およびタップ密度）または得られるハウスナー係数（表 1）、粒子の組織形態、形状、針状結晶体に関する長さ対幅の比率、粒度分布、原薬の沈殿および乾燥条件により変化する可能性のある静電帯電および表面付着特性などの原薬の物理的特性である。これらの特性は、原薬の最終製剤への加工のための鍵となる特徴、例えば流動性および圧縮性にかなりの影響を及ぼす可能性がある。

40

表1: ハウスナー係数および対応する流動特性

【表 1】

ハウスナー係数	流動特性
1.05- 1.18	優れる
1.14- 1.19	良好
1.22- 1.27	許容できる
1.30- 1.54	劣る
1.49- 1.61	極めて劣る
> 1.67	流動しない

10

【0010】

ハウスナー係数は、嵩容積対圧密容積の比率であり、式（嵩密度／タップ密度）で計算される。嵩密度は、Ph. Eur 2. 9. 15（欧州薬局方、第4版）により注入密度として測定される。タップ密度は、Ph. Eur. 2. 9. 15により測定される（また、Voigt R. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [製薬技術の教科書]、Verlag Chemie、第5版、148頁参照）。ハウスナー係数は、粉末の流動性／圧縮性に関する尺度であり、理想的には1に近くあるべきである。

20

【0011】

これらの特性は、例えばパイプ、打錠機のホッパーおよびフィーダー中でのその移動の際に粉末混合物の内部でのAPIの分離を妨げるのに重要である。それらの特性は、特に低用量製剤または直接圧縮加工において、1つの薬物製剤バッチ内での再現性がありかつ均一なAPI含有量を保証する。さらに、これらの特性は、流動性、圧縮性、原薬またはその混合物の賦形剤との凝集性および滑沢性などのパラメーターに著しい影響を及ぼし、かくして自動化生産における加工性にとって決定的である可能性がある。

【0012】

錠剤を製造する場合、適切で再現性のある錠剤質量および錠剤硬度を保証するには、材料のダイ中への自由流動が必須である。材料は、また、取扱いの際の崩壊および散逸から圧密体を守るために、ある程度の凝集性を所持すべきである。最後に、材料は、打錠の際の材料、ポンチおよびダイの間での摩擦を最小にするため、および錠剤の移動を可能にするため、ある程度の滑沢性を有さなければならない。最終剤形として使用する予定の圧密体に関しても、それらは、適切な度合いの硬度、崩壊の能力および速度、ならびに均一性を所持すべきである。

30

結局、医薬組成物の特性は、それ自体、活性薬剤のバイオアベイラビリティ、それゆえ、意図した医療用途における薬剤の効力に決定的に貢献する。

活性化合物を、規制当局によって規定された基準／規、および治療標的のプロフィール（バイオアベイラビリティおよび薬物動態プロフィール）によって示される特定の要求に合致する固形経口製剤に作りあげることに関連のある原薬のこのような特性を改善するために、いくつかの物理的または物理化学的方法、例えば、再結晶、異なる多形態への変換、いくつかの賦形剤または補助材料との混合、粒径を適切なレベルへ縮小するための粉碎、あるいは原薬のさらなる加工処理の可能な中間的固体形態への変換（粉末の顆粒への転化など）を適用できる。

40

【0013】

その最も広い意味の粉碎は、粒子または凝集体の大きさを縮小する機械的処理であり、切断（cutting）、圧断（chopping）、摩砕（grinding）、圧碎（crushing）、製粉（milling）、ミクロ化および練砕（trituration）を含む広範な種類の操作を包含する。材料は、圧縮性を改善するために粉碎されることが多い。材料の圧縮性は、粒子の粒径または

50

表面積によってかなり影響される。

摩砕（またはミクロ化）の副作用としての薬学的活性物質の分解および／または非晶質化は、処理中に要求される厳しい条件にもかかわらず、できる限り回避しなければならない。活性物質が、摩砕処理中に高度に安定でなければならないことは、絶対的に必須である。このことが満たされるなら、常に再現性のある方式で指定量の活性物質を含有する均一な医薬製剤を製造することが可能である。

【0014】

また、粉碎処理は、形状または融点のような材料特性によって影響される。これらの側面で不適切な材料は、処理中に摩砕チャンバーを閉塞し、不経済なことに、処理を中断し、清掃操作を必要にする可能性がある。

粉末から顆粒（複数の粉末粒子から構成される小さな凝集体）への転換は、ブレンドの均一性を改善すること、粒径の均一性を改善すること、粉塵の危険性を低減すること、製品流動の改善を可能にすること、均一な嵩密度を改善すること、粒子の硬度を調節すること、および分散性を改善することを含む、いくつかの利点を提供することの多い、APIの不適切な物理化学的特性を補償するさらなる取組みである可能性がある。最も一般的に採用される造粒法は、湿式造粒、乾式造粒、およびホットメルト造粒である。

【0015】

湿式造粒では、液状結合剤溶液を、混合された粉末床と合わせ、粒子と一緒に集めて顆粒にする。次いで、湿った塊体を篩いにかけて、乾燥し、所望の大きさに製粉する。また、該塊体を、乾式で篩い、滑沢化し、穴の開いた網を通して圧縮または押し出し、次いで乾燥することができる。乾燥中は、水和状態を維持するため、および粒子上の静電帯電を低減するために、造粒中に残留水分量を維持することが多くの場合望ましい。造粒物の水分含有量は、均一であるべきである。湿式造粒は、いくつかの欠点を有する。主要な欠点は、別々の含まれるステップの数、ならびに方法を実施するのに必要な時間と労力である。さらに、水性溶媒の使用は、造粒すべき製品の安定性によって制約される。爆発の懸念および環境規制は、いくつかの有機溶媒の使用を制約する可能性がある。

【0016】

材料が、顆粒を形成するのに十分な固有の結合または凝集特性を有するなら、乾式造粒を使用できる。乾式造粒は、液体を使用することのない造粒方法を指す。材料が乾式で造粒されるためには、その構成要素の少なくとも1種、活性成分または希釈剤のどちらかが、凝集特性を有さなければならない。乾式造粒は、「スラッグイング（slugging）」として知られる方法によって実施できる。「スラッグイング」では、造粒される予定の材料を、まず、典型的には大きな平らな表面の型押しを使用する打錠機によって、大きな圧縮された大きな塊体または「スラグ」にする。（線形プレスの例が、米国特許第4880373号に図解されている）。圧密される予定の材料から空気が逃げるのに十分な時間を与えることによって、かなり緻密なスラグを形成することができる。次いで、圧密されたスラグを、用手的に、または例えば粉碎製粉機によるなどして自動的に、所望するメッシュの網を通して粉碎する。「スラッグイング」により顆粒の形成は、また、予備圧縮として知られる。錠剤を造粒されたスラグ化材料から作る場合、該方法は、「二重圧縮法」と呼ばれる。

【0017】

乾式造粒は、また、「ローラーコンパクター」を使用して実行できる。ローラーコンパクターでは、材料を2本の高圧ローラーの間を通過させることによって、材料粒子を固め、緻密にする。ローラーコンパクターからの緻密化された材料を、次いで、製粉することによって均一な顆粒の大きさに縮小する。次いで、均一な顆粒を、滑沢剤などのその他の物質と混合し、材料を打錠する（例えば、回転打錠機などによって）。医薬用途に加えて、ローラーコンパクターは、食品産業、動物飼料産業および肥料産業などの他の産業で利用される。

【0018】

APIの賦形剤、主に、糖などの結合剤、リン酸水素カルシウムのような無機材料、セルロースまたはその誘導体との乾式造粒は、効率的で有用な造粒方法である可能性がある

10

20

30

40

50

。特に、A P I が水分に敏感である場合には、最終製品の安定性が、湿式造粒技術によって影響される可能性がある。

【0019】

しかし、得られる顆粒の圧縮性が錠剤への二次圧密ステップに向けて低下するので、なお難題を抱える。乾式造粒粉末を錠剤に圧縮することの結果として、主として系の多孔性の低下によって錠剤硬度が低下し、かつ崩壊が遅延する。多孔性があまりに低いと、水は、錠剤の芯中に導かれず、崩壊を支援することができない。したがって、錠剤の適切な硬度および崩壊速度を確保するため、乾式造粒ステップでは、採用される賦形剤のほんの一部のみを添加することが多い。

【0020】

10

最も一般的な乾式造粒法としてのローラー圧密は、大量の材料を短時間で処理する能力がある。特殊な垂型として、ブリケッティング (briquetting) は、圧密化粉末を破片 (ブリケット) に分割する特別に設計された圧密ロールを利用する。「スラッシング (slugging)」による乾式造粒は、手間がかかり非効率的であり、かつ材料の流動を確保するには、多くの場合、好結果の製剤でのいくつかの試みを必要とする。乾式造粒の場合、最終製品の均一な硬度および崩壊性を保証するには、圧密力の程度および分布の均一性が、顆粒の多孔性の均一性に関して必須である。

【0021】

溶融造粒は、粉末を、結合剤の助けを借りて溶融状態または処理中に溶融する固体状態のどちらかで凝集させる方法である。選択される装置は、高剪断ミキサーであり、そこでは、粉末の温度を、加熱ジャケットまたはインペラブレードにより生じる摩擦力のどちらかによって、溶融可能な結合剤の融点を超えて上昇させることができる。温度に留意した造粒終点の決定が、溶融造粒にとって決定的に重要である。したがって、該方法は制御するのが困難である。さらに、造粒塊体が、造粒機のボウル壁に固着し、成分の分布、A P I 含有量の均一性、および粒度分布に関して均一でない塊体を生じる。

20

【0022】

欧州特許出願公開第 0 2 4 1 1 2 6 号には、イブプロフェン結晶の凝集体からなり、バルクの結晶性イブプロフェンに比べてより良好な流動特性を提供する顆粒を含有する医薬組成物が開示されている。結晶性イブプロフェンの圧密によって圧密体が製造され、賦形剤を含まない顆粒状凝集体を形成する。圧密に使用される方法には、ローラー間での圧密、押出しまたは造粒ボウル中での圧密が含まれる。

30

欧州特許出願公開第 0 1 7 2 0 1 4 号には、85～99 質量%のイブプロフェン 15～1 質量%のクロスカルメロースナトリウム、および任意選択で 0.4～1 質量%の賦形剤としてのコロイド状二酸化ケイ素を含有し、混合物をローラーコンパクターまたはスラッシング操作を通すこと、および圧密されたまたはスラグ化された組成物を振動篩いまたは一連の網を通して篩いにかけることによって調製される、さらなる加工処理に適した顆粒形態の医薬組成物が開示されている。

【0023】

(本発明の根底にある問題の具体的側面)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 7 8 2 4 号中に記載されているような B I B W 2 9 9 2 M A₂ は、固形経口剤形の調製において、加工性に関連する以下の困難な物理化学的特性を示す：

40

- ・ A P I の化学的安定性に影響を及ぼし、かつ活性成分の減少および加水分解生成物による汚染の増大に繋がる水分に対する感受性、
- ・ 針状結晶体のランダム配置および長さ起因する小さな注入密度の大きな変動；針状結晶体の流動方向への整列に対する抵抗性の増大に起因する不十分な流動特性；最終ブレンドの内部へのあまりにも多い空気の閉じ込めに起因する直接圧縮処理中の錠剤のキャッピングまたは積層化；これらの顆粒の崩壊に起因する打錠中の A P I の分離傾向を後に伴う乾式造粒法における機械的に弱い顆粒につながる、結合剤または充填剤などのさらなる賦形剤とも組み合わせた小さな圧縮性；ならびに加工中の粉末混合物中の B I B W 2 9 9 2

50

MA₂の選択的減少、およびそれゆえに不適切なアッセイ値を示す製造される錠剤中のAPIの不足に繋がる静電帯電の増大に起因する表面上へのAPIの付着特性をもたらす、沈降性活性成分の針状形状。

【0024】

沈殿性BIBW2992MA₂は、その注入密度のランダムな変動性を示す。それらの密度は、0.12～0.40 g/mLの範囲にわたり、針状結晶体の長さの相違に起因する(表2)。

表2: 非製粉BIBW2992MA₂の嵩密度のバッチ対バッチの変動

【表2】

バッチ#	注入密度 (ρ_P) [g/mL]	タップ密度 (ρ_T) [g/mL]	ハウスナー係数 (ρ_T / ρ_P)
0	0.23	0.28	1.20
1	0.12	0.16	1.33
2	0.40	0.43	1.08
3	0.31	0.39	1.26

10

【0025】

100%を超える変動は、確実な製造方法にとって許容できない。特に、10%を超える量のAPIを含む製剤において、直接圧縮の効果は、後で説明するように、BIBW2992MA₂の好ましくない物理化学的特性を平衡させるまたは補償する希釈が不足すると、顕著である。

20

得られるようなBIBW2992MA₂粉末は、直接打錠法で使用すると、流動性が不十分である。この打錠法は、ダイの不完全な充填のため、標準的な打錠速度のかかなりの減速を必要とし、圧密力および錠剤質量の大きな変動をもたらす。粉末は、極めてかさばっているため、目標の錠剤質量および許容できる錠剤硬度は達成できない。さらに、打錠処理で印加される大きな圧密力は、キャッピングに繋がり、一方、小さな圧密力は錠剤の固着に繋がる。

【0026】

したがって、本発明の目的は、経口投与用の固形医薬製剤へのさらなる加工に適し、医薬組成物に課せられる厳格な要件に合致する、固形粉末形態のBIBW2992MA₂を商業的規模で提供することである。このことは、前に考察したような当初の嵩密度とは関係なく達成されなければならない。

30

生産規模での加工性に関連するBIBW2992MA₂原薬の特性を改善するための、すなわち原薬を固形経口医薬組成物の製造に適した形態に変換するためのいくつかの取り組みは、失敗し、例えば、再結晶実験は、要求特性に合致するBIBW2992MA₂をもたらさなかった。

【0027】

表示した物理化学的特性を有する沈降性活性体の場合、通常的には、種々の造粒技術が適用される。湿式造粒は、APIが加水分解による分解、および加工中のさらなる分解反応を受けるので、適切でない。

40

沈降性APIを用い乾式造粒加工を使用する実験は、顆粒の物理的安定性が不十分で、注入密度を異にする製品をもたらした。結果として、APIは、他の賦形剤との持続的合一体を形成せず、さらなる加工中に分離した。それゆえ、BIBW2992MA₂の針状結晶性は、混合物中での移動中に上昇し、均一でないブレンドをもたらす。したがって、製造された最初の錠剤中の含有量は低く、一方、終末の錠剤は、過剰のAPIを含んでいた。全体的に、バッチ中でのAPI含有量の均一性が不適切であった。さらに、乾式造粒されたAPIから得られる錠剤の崩壊性および硬度は、混合物の二重の圧密のため、不満足なものであった。

【0028】

50

製粉したAPIを用い乾式造粒を適用する実験は、含有量の均一性に優れた安定な顆粒、および最終ブレンド中に針状形状の結晶を含まない製品をもたらしたが、得られた錠剤の崩壊は、溶性APIの表面積の増大のため十分に延長されなかった。さらなる欠点は、顆粒中の微細物の量が多く、圧縮力の変動をもたらすことである。

沈降性APIを用いたホットメルト造粒も、含有量の均一性に優れた安定な顆粒、および最終ブレンド中に針状形状の結晶を含まない製品をもたらしたが、それにもかかわらず、この取組みの欠点は、顆粒を打錠するのに必要とされる圧縮力の変動、生成物の注入密度が変動、およびミキサーの造粒ボウル内部に壁固着物を形成する傾向であった。

【0029】

上に要約した結果は、標準的な最新技術を定型の手順で単純に適用して、BI BW 2992 MA₂の変動する物理化学的特性に関して確実な処理および一定の薬物製剤品質を確保することは、実質上可能でないことを示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0030】

第1態様によれば、本発明の目的は、所望の目標とする投与量範囲にとって適切なバイオアベイラビリティ要件に合致し、かつ、活性成分の適切な血漿中濃度－時間プロフィールを提供する特定の即時放出プロフィール範囲によってさらに特徴付けられる、前記原薬のための医薬剤形を得ることである。このような特定の放出プロフィール特性は、この原薬に関する先行技術から公知ではない。

【課題を解決するための手段】

【0031】

本発明の第1の目的は、生理学的に意味のあるpH 1～6.8のpH領域のすべてにわたっておよび水中（900 mLの溶出媒質、50/70 rpmの攪拌速度、37℃の温度）で即時放出溶出プロフィールを提供する、活性物質BI BW 2992 MA₂の医薬剤形である。溶出特性は、60分以内で85%以上（Q=80%）が溶出するという即時放出固形経口剤形に関して推奨される容認基準に従う（産業のための指針（Guidance for Industry）、「即時放出固形経口剤形の溶出試験」、米国保健福祉省、食品医薬品庁、医薬品評価・研究センター（CDER）、1997年8月）。好ましくは、活性物質BI BW 2992 MA₂（API塩）の85%以上（Q=80%）が、30分以内に、より好ましくは15分以内に溶出される。

【0032】

本発明のさらなる目的は、前記条件下で、1～160 mgの活性物質の投与強度から独立に、好ましくは5～100 mgの投与強度範囲内、より好ましくは5～50 mgの投与強度範囲内で、類似のin vitroでの溶出プロフィールを示す前記の医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、定常状態での血漿中の分析対象物／活性物質の最大濃度（C_{max,ss}）が、好ましくは、活性物質の用量範囲が10～160 mg、好ましくは10～100 mgである場合に、用量に比例して増加する、即時放出プロフィールを提供する、活性物質BI BW 2992 MA₂の医薬剤形である。

本発明との関連で示されるいずれの範囲も、限界値を含むことを意味し、例えば、「10～160 mg」と定義される範囲は、10および160 mgである下限値および上限値を含む。

【0033】

本発明のさらなる目的は、定常状態での血漿中の分析対象物／活性物質の用量で正規化された最大濃度（C_{max,ss,norm}）が、好ましくは、活性物質の用量範囲が10～160 mg、好ましくは10～100 mgである場合に、異なる用量に対して類似している即時放出プロフィールを提供する、活性物質BI BW 2992 MA₂の医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、定常状態での血漿中の分析対象物／活性物質の投与間隔τにわたる血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ,ss}）が、好ましくは、活性物質の用量範

10

20

30

40

50

囲が10～160mg、好ましくは10～100mgである場合に、用量に比例して増加する即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

【0034】

本発明のさらなる目的は、定常状態での血漿中の分析対象物／活性物質の投与間隔 τ にわたる用量で正規化された血漿中濃度－時間曲線下面積($AUC_{\tau,ss,norm}$)が、好ましくは、活性物質の用量範囲が10～160mg、好ましくは10～100mgである場合に、異なる用量に対して類似している即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、癌患者の血漿において、定常状態で単回投与後好ましくは1～6時間の間のメディアン値で、0.75～7時間の間に最大血漿中濃度に到達することを特徴とする即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

【0035】

本発明のさらなる目的は、各種の進行性固形癌を有する癌患者の血漿において、20mgのBI BW 2992MA₂(API塩)を含む剤形を1日1回、少なくとも14日間投与すると、定常状態での最大血漿中濃度が、15～35ng/mlの間の幾何平均値で、少なくとも5ng/ml～100ng/mlの範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、各種の進行性固形癌を有する癌患者の血漿において、30mgのBI BW 2992MA₂(API塩)を含む剤形を1日1回、少なくとも14日間投与すると、定常状態での最大血漿中濃度が、25～120ng/mlの間の幾何平均値で、少なくとも5ng/ml～30ng/mlの範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

【0036】

本発明のさらなる目的は、各種の進行性固形癌を有する癌患者の血漿において、40mgのBI BW 2992MA₂(API塩)を含む剤形を1日1回、少なくとも14日間投与すると、定常状態での最大血漿中濃度が、25～120ng/mlの間の幾何平均値で、少なくとも5ng/ml～230ng/mlの範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、各種の進行性固形癌を有する癌患者の血漿において、50mgのBI BW 2992MA₂(API塩)を含む剤形を1日1回、少なくとも14日間投与すると、定常状態での最大血漿中濃度が、35～120ng/mlの間の幾何平均値で、少なくとも5ng/ml～230ng/mlの範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、活性物質BI BW 2992MA₂の医薬剤形である。

【0037】

本発明のさらなる目的は、経口で送達可能な剤形である上記医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、錠剤、カプセル、ペレット、粉末または顆粒の形態である上記剤形である。

本発明のさらなる目的は、薬剤として使用するための上記医薬剤形である。

本発明のさらなる目的は、抗増殖活性を有する医薬組成物として使用するための上記医薬組成物である。

本発明のさらなる目的は、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態を治療するための上記医薬剤形である。

【0038】

本発明のさらなる目的は、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態を治療するための薬剤を調製するための上記医薬剤形の使用である。

本発明のさらなる目的は、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態を治療および／または予防するための方法であって、有効量の上で規定した医薬剤形を患者に経口で1日に1回または数回投与することを特徴とする方法である。

10

20

30

40

50

第2態様によれば、本発明は、圧密（ローラー圧密、ブリケットティングまたはスラッシングのいずれか）とそれに続く圧密化活性体の篩い分けとを組み合わせ得ることのできる、任意選択でバルク特性を調節および平衡化し、それによって最終剤形へのさらなる加工に向けたその適合性を確実にするための滑沢剤との混合物の状態での、粉末形態のBI BW 2 9 9 2 M A₂を含有する圧密化中間体を対象とする。

【0039】

本発明のさらなる目的は、前記の圧密化中間体から調製され、固形経口剤形の調製におけるさらなる加工に適した中間および最終ブレンドを対象とする。

本発明のさらなる目的は、前記の圧密化中間体から、または前記の中間ブレンドから、または前記の最終ブレンドから作られる即時使用／摂取用の固形経口製剤、例えば、カプセル、および直接圧縮で調製される非被覆またはフィルムコートされた錠剤などの錠剤製剤を対象とする。

本発明のさらなる目的は、前述の圧密化中間体、中間ブレンド、および固形経口製剤の製造方法を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0040】

（溶出特性および薬物動態特性）

例に記載の4種の投与強度（20、30、40、50mg）のBI BW 2 9 9 2 M A₂フィルムコート錠剤の*in vitro*での比較を実行するための溶出試験（表4）は、欧州薬局方6.2による装置2（パドル）を使用し、以下で説明される：

装置：装置2（パドル）

パドル速度：50／75rpm

溶出媒質：0.05Mリン酸緩衝液（pH6.8）
McIlvaine緩衝液（pH4.0）
0.1M HCl（pH1）
水（50rpm）

容積：900ml

サンプリング時点：5、10、15、20、30分

錠剤数（n）：投与強度ごとに12錠

溶出容器中の濃度測定は、HPLC-UVを用いて実施した。

【0041】

投与強度が20、30、40、および50mgであるBI BW 2 9 9 2 M A₂の本発明によるフィルムコート錠剤のpH1.0、4.0、6.8および水で得られた溶出プロフィールを、それぞれ図6～9に示す。バッチ当たり12錠のフィルムコート錠剤のサンプルに関して得られた平均値およびy-エラーバーは、計算された95%信頼区間を表す。図6～8からわかるように、4種の投与強度は、すべて、15分後に85%超が溶出した。したがって、該製剤も4種の投与強度は、すべて、等価と考えられる。BI BW 2 9 9 2 M A₂のフィルムコート錠剤の4種の投与強度（20、30、40、50mg）の類似した急速な*in vitro*での溶出挙動に基づいて、*in vivo*での等価な性能が予想される。

【0042】

各種の進行性固形腫瘍を有する癌患者での4例の第I相研究において、BI BW 2 9 9 2の薬物動態（PK）特性が分析された。すべての研究およびすべての試験された投与群（10～100mg）の代表として、1例の試験からの40mg投与群についてより詳細に説明する。治療期間1（治療の最初の28日間）の27日目に40mg（1日1回の投与）を投与した後のBI BW 2 9 9 2の個別および幾何平均（gMean）血漿中濃度－時間プロフィールを図10に示す。BI BW 2 9 9 2の血漿中濃度は、経口投与後に増加し、血漿中濃度のピークは、主として投与のおよそ2～5時間後であった。血漿中濃度は、翌時間内に下降し（投与後9時間まで）、第1動態相を示す。第2動態相は、投与後9～24時間の時間間隔で観察された。これらのデータに基づいて、BI BW 2 9 9 2は、

少なくとも二重指数の動態速度を示した。

【0043】

図10は、40mg投与群の個々の患者（ $n=17$ ）の血漿中濃度の高い個体間変動性を示す。異なる時点での活性物質の血漿中濃度の変動性（ gCV =幾何変動係数）は、薬物投与の9時間後まで109～159%、もっと後の時点（薬物投与の24時間後）で66.9～72.9%であった。

【0044】

各種の進行性固形腫瘍を有する癌患者での、BI BW 2992の単剤療法を用いた4例の第I相試験、およびドセタキセルと併用したBI BW 2992療法の1例の試験において、単回投与後または1日1回投与の定常状態でのどちらにおいても、肉眼検査を介して観察される、活性物質のAUCおよび C_{max} の用量に比例した増加からの逸脱の徴候はなかった。結果として、癌患者において活性物質の幾何平均 $C_{max,ss}$ および $AUC_{\tau,ss}$ は、単回投与後および1日1回投与の定常状態において、用量に比例して増加した。4例の第I相単剤試験からのすべての C_{max} およびAUC値の代表として、定常状態でのそれぞれのPKパラメーターを図11および12に示す。ドセタキセルと併用したBI BW 2992の第I相併用試験からのすべての C_{max} およびAUC値の代表として、BI BW 2992のそれぞれのPKパラメーターを図13および14に示す。各種の臨床試験で癌患者における薬物投与前に定常状態で測定された血漿中薬物濃度について観察される、肉眼検査を介して見出される用量比例性からの逸脱はなかった（データは示さない）。

【0045】

（BI BW 2992 MA_2 を含有する固形製剤およびそれらの調製方法）

本発明の根底にある問題は、材料の緻密化のために活性成分BI BW 2992 MA_2 に圧密ステップ（ローラー圧密、ブリケッティングまたはスラッキング）を、ならびにそれ続いて、リボンの解体およびさらなる粒径の縮小、そしてすべての賦形剤との混合およびさらなる直接圧縮に先立つAPIの分散のための1回または複数回の篩い分けステップを適用することによって解決される。

【0046】

（BI BW 2992 MA_2 を含有する圧密化中間体）

本発明の1つの目的は、任意選択で滑沢剤との混合物の状態での圧密後のBI BW 2992 MA_2 からの少なくとも1回の篩い分けステップと組み合わせた、ローラー圧密、ブリケッティングまたはスラッキングから選択される圧密ステップによって得ることのできる、粉末形態のBI BW 2992 MA_2 を含有する圧密化中間体を対象とする。

本発明によるその最も広い実施形態における圧密化中間体は、API塩の量に基づいて計算して0～2.0%の滑沢剤を含む粉末形態のBI BW 2992 MA_2 である。

【0047】

それは、次のパラメーターで特徴付けられる：

粒度分布は、Ph. Eur. 2.9.35（欧州薬局方、6.02版）による範囲で指定できる。

「x10」は、10%の累積篩下分布に一致する粒径を意味する。

「x50」は、メディアン粒径、すなわち粒子の50%がx50よりも小さく、粒子の50%がx50よりも大きいことを意味する。

「x90」は、90%の累積篩下分布に一致する粒径を意味する。

・最も広い実施形態において、粒度分布は、範囲、 $x10 < 200 \mu m$ 、 $1 \mu m < x50 < 300 \mu m$ 、 $75 \mu m < x90 < 600 \mu m$ によって、好ましくは、範囲、 $x10 < 100 \mu m$ 、 $1 \mu m < x50 < 200 \mu m$ 、 $75 \mu m < x90 < 400 \mu m$ によって、最も好ましくは、かつ図4および図5に典型的に示されるように、範囲、 $x10 < 5 \mu m$ 、 $1 \mu m < x50 < 100 \mu m$ 、 $75 \mu m < x90 < 200 \mu m$ 、および $x100 < 1000 \mu m$ によって特徴付けられる。

・注入密度（ ρ_p ）は、範囲、 $0.2 g/mL < \rho_p < 1.0 g/mL$ で指定できる。

・ハウスナー係数（HF）は、範囲、 $1.00 < HF < 1.30$ で指定できる。

【0048】

(B I B W 2 9 9 2 M A₂の圧密化中間体から調製される中間ブレンド)

本発明のさらなる目的は、B I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する圧密化中間体から調製され、圧密化中間体に関して前に定義したような固形経口剤形の調製におけるさらなる加工に適した中間および最終ブレンドを対象とする。本発明によるその最も広い実施形態における中間および最終ブレンドは、成分(a)～(g)：

(a) 約1～99質量%の量の本発明の第1目的によるB I B W 2 9 9 2の圧密化中間体

、
(b) 任意選択で、約10～99質量%の量の1種または複数の担体、

(c) 約0～99質量%、好ましくは1～99質量%の量の1種または複数の結合剤、

(d) 約0～10質量%、好ましくは0.1～10質量%の量の1種または複数の流動促進剤、

(e) 約0～10質量%、好ましくは0.1～10質量%の量の1種または複数の崩壊剤

、
(f) 約0～10質量%、好ましくは0.1～10質量%の量の1種または複数の滑沢剤

、
(g) 0～10質量%のさらなる賦形剤および／または補助薬、

から選択される含有物によって特徴付けられ、

ここで、中間および最終ブレンド中には、成分(a)に加えて、成分(b)～(g)中の少なくとも1つの存在が必須であるが、任意選択の成分(b)～(g)中の2つから多くて6つすべてが存在することも許され、すべての成分を合わせて合計を100%にする。

【0049】

疑念を回避するため、流動促進剤の主要目的は、粉末の流動性を改善することであり、一方、滑沢剤は、成分と一緒に凝集すること、例えば錠剤ポンチまたはカプセル充填機に固着することを防止する。滑沢剤は、また、固体とダイ壁との間での錠剤形成を、低摩擦で行うことができることを保証する。

【0050】

当然、総称的にまたは具体的に言及される補助成分(a)～(g)のいずれも、食用に適し、かつ薬理学的に許容されるべきである。

【0051】

担体成分(b)は、

- ・糖類（沈殿、噴霧乾燥、ドラム乾燥、または微結晶セルロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、エリスリトール、ダルシトール、リビトール、エリスリトールのようなさらなる賦形剤と共処理された多様な結晶改変形態の、例えば、ブドウ糖のような単糖類、蔗糖のようなオリゴ糖類、または乳糖などの二糖類）

- ・セルロースおよびその誘導体（例えば、粉末化セルロースまたは微結晶セルロース）

- ・デンプンまたは修飾デンプン（例えば、α化、または部分加水分解された）のような固体有機物、あるいは

- ・リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、ヒドロキシルアパタイト、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム）のような固体無機物、あるいは

- ・脂質またはパラフィンのような半固体でよい。

【0052】

結合剤(c)は、

- ・セルロースおよび／またはその誘導体（微結晶セルロース、エチルセルロース、カルボ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、ヒドロキシアセチルセルロースのような）、

- ・デンプンまたは修飾デンプン（例えば、α化、または部分加水分解された）、

- ・ポリエチレングリコール、

- ・ポリビニルピロリドン（例えば、K o l l i d o n（登録商標）K 3 0）、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコールまたはこれらの共重合物（例えば、C o p o v i d o n e）

、
から選択できる。

【0053】

流動促進剤（d）は、コロイド状シリカ、軽質無水ケイ酸、結晶性セルロース、タルク、またはステアリン酸マグネシウムから選択できる。

崩壊剤（e）は、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスボビドン、クロスカルメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および乾燥コーンスターチから選択できる。

滑沢剤（f）は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、トリベヘン酸グリセロール、またはポリエチレングリコールから選択できる。

10

【0054】

さらなる賦形剤および／または補助薬は、成分（b）～（f）の定義に包含されない、または成分（b）～（f）について具体的に言及されていない任意のその他の成分から選択できる。単なる例として、染料および顔料（赤色または黄色酸化鉄、および二酸化チタンなど）をはじめとする着色剤は、この範疇に包含される。

【0055】

本発明による中間ブレンドの好ましい実施形態（1）および（2）は、次のように特徴付けられる（量は、中間ブレンドの総量に対する質量％で示す）：

- | | | |
|--|-----------|----|
| （1）（1. 1）B I B W 2 9 9 2 M A ₂ の圧密化中間体： | 5％～50％ | |
| （1. 2）担体／結合剤またはこれらの組合せ： | 55％～95％ | 20 |
| （1. 3）崩壊剤： | 0.5％～3.0％ | |
| （1. 4）流動促進剤： | 0.1％～2.0％ | |
| （1. 5）滑沢剤： | 0％～2.0％ | |
| （1. 6）さらなる賦形剤および／または補助薬： | 0％～5％ | |

（1. 1）ならびに（1. 2）、（1. 3）、（1. 4）、（1. 5）および（1. 6）の1つ、2つ、3つまたは4つを含む任意の二元、三元、四元または五元の組合せ（ここで、示した成分量は、不在成分のため補正される）は、中間ブレンドのさらなる好ましい実施形態であると解される。

- | | | |
|--|-----------|----|
| （2）（1. 1）B I B W 2 9 9 2 M A ₂ の圧密化中間体： | 15％～50％ | |
| （2. 2）担体／結合剤またはこれらの組合せ： | 75％～85％ | 30 |
| （2. 3）崩壊剤： | 1.5％～2.5％ | |
| （2. 4）流動促進剤： | 0.1％～1.0％ | |
| （2. 5）滑沢剤： | 0％～1.0％ | |
| （2. 6）さらなる賦形剤および／または補助薬： | 0％～3％ | |

（2. 1）ならびに（2. 2）、（2. 3）、（2. 4）、（2. 5）および（2. 6）の1つ、2つ、3つまたは4つを含む任意の二元、三元、四元または五元の組合せ（ここで、示した成分量は、不在成分のため補正される）は、中間ブレンドのさらなる好ましい実施形態であると解される。

【0056】

本発明による最終ブレンドの好ましい実施形態（3）、（4）および（5）は、次のように特徴付けられる（量は、最終ブレンドの総量に対する質量％で示す）：

40

- | | | |
|--|-----------|--|
| （3）（3. 1）B I B W 2 9 9 2 M A ₂ の圧密化中間体： | 5％～50％ | |
| （3. 2）担体／結合剤またはこれらの組合せ： | 55％～95％ | |
| （3. 3）崩壊剤： | 0.5％～3.0％ | |
| （3. 4）流動促進剤： | 0.1％～2.0％ | |
| （3. 5）滑沢剤： | 0.5％～3.0％ | |
| （3. 6）さらなる賦形剤および／または補助薬： | 0％～1％ | |

（3. 1）ならびに（3. 2）、（3. 3）、（3. 4）、（3. 5）および（3. 6）の1つ、2つ、3つまたは4つを含む任意の二元、三元、四元または五元の組合せ（ここで、示した成分量は、不在成分のため補正される）は、中間ブレンドのさらなる好ましい

50

実施形態であると解される。

【0057】

- | | |
|--|-------------------|
| (4) (4. 1) B I B W 2 9 9 2 M A ₂ の圧密化中間体： | 2 5 % ~ 3 5 % |
| (4. 2) 担体／結合剤またはこれらの組合せ： | 7 5 % ~ 8 5 % |
| (4. 3) 崩壊剤： | 0 . 5 % ~ 3 . 0 % |
| (4. 4) 流動促進剤： | 0 . 1 % ~ 2 . 0 % |
| (4. 5) 滑沢剤： | 0 . 5 % ~ 3 . 0 % |
| (4. 6) さらに賦形剤および／または補助薬： | 0 % ~ 1 % |

(4. 1)ならびに(4. 2)、(4. 3)、(4. 4)、(4. 5)および(4. 6)の1つ、2つ、3つまたは4つを含む任意の二元、三元、四元または五元の組合せ（ここで、示した成分量は、不在成分のため補正される）は、中間ブレンドのさらなる好ましい実施形態であると解される。

10

【0058】

- | | |
|--|-------------------|
| (5) (5. 1) B I B W 2 9 9 2 M A ₂ の圧密化中間体： | 1 0 % ~ 2 5 % |
| (5. 2) 担体／結合剤またはこれらの組合せ： | 7 5 % ~ 8 5 % |
| (5. 3) 崩壊剤： | 0 . 5 % ~ 3 . 0 % |
| (5. 4) 流動促進剤： | 0 . 1 % ~ 2 . 0 % |
| (5. 5) 滑沢剤： | 0 . 5 % ~ 3 . 0 % |
| (5. 6) さらに賦形剤および／または補助薬： | 0 % ~ 1 % |

(5. 1)ならびに(5. 2)、(5. 3)、(5. 4)、(5. 5)および(5. 6)の1つ、2つ、3つまたは4つを含む任意の二元、三元、四元または五元の組合せ（ここで、示した成分量は、不在成分のため補正される）は、中間ブレンドのさらなる好ましい実施形態であると解される。

20

【0059】

(即時使用／摂取用固形経口製剤)

B I B W 2 9 9 2 M A₂の圧密化中間体から、または中間ブレンドから作られる即時使用／摂取用固形経口製剤は、粉末、顆粒、ペレット、錠剤、カプセル、咀嚼錠剤、分散性錠剤、トローチ、およびロゼンジを包含する。

本発明によるカプセル製剤は、B I B W 2 9 9 2 M A₂の粉末状圧密化中間体；粉末状圧密化中間体を含む中間ブレンド；適切な中間ブレンドの通常の湿式、乾式またはホットメルト造粒によって得られるペレットまたは顆粒を含有し、通常のカプセル、例えば、硬質ゼラチンまたはH P M Cカプセル中に充填される。

30

【0060】

本発明による錠剤製剤は、適切な最終ブレンドの直接圧縮によって、あるいは適切な中間ブレンドの通常の湿式、乾式またはホットメルト造粒によって得られるペレットまたは顆粒の打錠によって得られるような錠剤を包含する。

本発明による錠剤製剤は、非被覆であるか、あるいは最終製剤の溶出特性に否定的影響を及ぼさないことが知られている適切な被覆を使用して、被覆、例えばフィルムコートすることができる。例えば、錠剤は、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの高分子量ポリマーを可塑剤、滑沢剤および任意選択の顔料およびテンスド（tenside）と一緒に水またはアセトンなどの有機溶媒中に溶解すること、およびこの混合物をパンコーターまたはウルスターインサート（Wurster insert）を備えた流動床コーターなどの被覆装置内で錠剤芯上に噴霧することによって、患者の環境および臨床スタッフを保護するための、ならびに水分防護のための封止被覆を備えて提供することができる。

40

【0061】

さらに、被覆が、剤形の崩壊／溶出に対して実質的影響を有さず、かつ被覆された剤形が、その安定性に関して影響を受けないとの条件で、蜜蝋、セラック、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、ゼイン（zein）、フィルム形成性ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースおよびポリマー性メタクリレートなど）などの

50

薬剤を、錠剤に塗布することができる。

剤形にフィルムコートした後、封止された医薬剤形上に糖衣を塗布することができる。糖衣は、蔗糖、デキストロース、ソルビトールなど、またはこれらの混合物を含むことができる。所望であれば、糖溶液に着色剤または不透明化剤を添加することができる。

【0062】

本発明による固形経口製剤は、好ましくは、BIBW2992を基準にして1～150 mg、より好ましくは5～100 mgのAPIを含む（この段落で、および以後の錠剤製剤の組成について示す量は、すべて、BIBW2992MA₂の量から遊離塩基BIBW2992の含有量を指すように再計算される）。目下、好ましい形態は、それぞれ、5、10、20、30、40、50、70または100 mgのBIBW2992を含む。

10

【0063】

例えば、本発明による錠剤製剤の組成は、すべて、中間ブレンドについて前に示した比例的組成に合致するとの条件で、次の範囲内で変えることができる：

- 1～150 mgのBIBW2992、
 - 50～500 mgの担体、結合剤またはこれらの組合せ、
 - 0.1～5 mgの流動促進剤、
 - 1～15 mgの崩壊剤、
 - 1～15 mgの滑沢剤、
- 好ましくは、
- 20～70 mgのBIBW2992、
 - 120～500 mgの担体、結合剤またはこれらの組合せ、
 - 0.5～5 mgの流動促進剤、
 - 2.5～15 mgの崩壊剤、
 - 2.5～15 mgの滑沢剤。

20

【0064】

本発明の固形製剤は、軽度の吸湿性である傾向がある。それらの製剤は、PVC-ブリスター、PVD-ブリスター、または防水包装材料（アルミ箔ブリスターパック、アルミ/アルミブリスター、袋を備えた透明または不透明ポリマーブリスターなど）、任意選択で子供にとって安全である特色を含むポリプロピレンチューブ、ガラス瓶、およびHDPE瓶を使用して包装することができるか、あるいはいたずらを明らかにできる。主な包装材料は、APIの化学的安定性を改善するためにモレキュラーシーブまたはシリカゲルなどの乾燥剤を含むことができる。着色ブリスター材料、チューブ、褐色ガラス瓶などの不透明包装を使用して光分解を低減することによってAPIの貯蔵寿命を延長することができる。

30

【0065】

（圧密化中間体、中間ブレンド、および固形経口製剤の調製方法）

本発明のもう1つの目的は、前に言及したBIBW2992MA₂の圧密化中間体、中間ブレンド、および固形経口製剤の製造方法を対象とする。

【0066】

（圧密化中間体の調製方法）

40

BIBW2992MA₂を含有する粉末形態の圧密化中間体は、リボンまたはブリケットの解体に付加される少なくとも1回の篩い分けステップと組み合わせられ、任意選択で滑沢剤との混合物の状態での、ローラー圧密、ブリケットティングまたはスラッシングから選択される圧密ステップによって得ることができる（図1）。

ローラー圧密ステップは、

- ・ 0.10～0.4 mg/mLの注入密度の変動性（表1参照）、および
- ・ 1.05～1.61のハウスナー係数（表1参照）

を有する可能性のある材料の緻密化のために導入された（表3参照）。

表3: ローラー圧密および篩い分けを導入する前と後でのBIBW2992MA₂の粉末および錠剤の特性

50

【表 3】

原薬バッチ	1	1	1	1	2	3
注入密度[g/mL]	0.12	0.12	0.12	0.12	0.31	0.40
ローラー圧密	なし	あり				
篩い分け1	なし	篩いA				
篩い分け2	なし	なし	篩いB	篩いC		
BIBW2992MA ₂ の圧密化 中間体の注入密度[g/mL]	--	0.33	0.29	0.24	0.41	0.36
最終ブレンドの注入密度 [g/mL]	0.40	0.56	0.53	0.53	0.60	0.60
RSD-錠剤内容物[%] (低用量)	--*	7.7	3.6	1.4	--**	--**
RSD-錠剤内容物[%] (高用量)	--*	3.4	1.4	1.0	0.8	1.7

RSD: 相対標準偏差

*ダイの不適切な充填、錠剤の固着、層化により打錠できない

**製造しない

【0067】

ローラー圧密は、APIであるBIBW2992MA₂を単独で用いて、あるいは任意選択で、圧密ロール上への重大な固着を防ぐために、APIと0～1.0%の滑沢剤とのフリーフォールまたはタンプルブレンダー中での予備ブレンドを用いて実施することができる。ローラーコンパクター上に負荷する場合に、攪拌された予備ブレンドを攪拌下に保持しながら使用すると、滑沢剤の添加を回避できる。

【0068】

APIまたはAPIの予備ブレンドを、水平、垂直または45°の角度に配置されたその表面が平坦または形があってもよい圧密ロールを備えた通常のローラーコンパクターで圧密する。

【0069】

圧密力は、1kN/cm～20kN/cm、好ましくは2kN/cm～10kN/cmの間で、

圧密ロールの圧密速度は、1rpm～30rpm、好ましくは1rpm～10rpmの間で、

圧密ロールの間隙幅は、1mm～10mm、好ましくは1mm～5mmの間で変えることができる。

【0070】

圧密化中間体から調製される錠剤の崩壊速度（図2）および溶出速度（図3）は、記載された限界内でローラーコンパクターの圧密力を増大させることによって速めることができる。

圧密化中間体は、圧密ロールからリボンの形状で収容され、該リボンは、0.5mm～1.6mmの網目を備えた造粒ユニットによって直接的に顆粒に解体される。かくして、本発明による圧密ステップは、顆粒形態の圧密化中間体をもたらす。

【0071】

後に続く第2ステップにおいて、顆粒を、例えば、0.5～2.0mm、好ましくは約1.0mmの網目を備えた振動またはコンカル篩い分け機またはハンマーミルのような篩い分け機によって篩い分け、粉末形態の圧密化中間体を得る。任意選択で、2回目の篩い分けステップを実施するが、この篩い分けは、0.3～0.5mm、好ましくは約0.5mmの網目で実施すべきである。

【0072】

(中間ブレンドおよび最終ブレンドの調製方法)

中間ブレンド：

A P Iである粉末形態のB I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する中間ブレンドは、A P Iを、担体、結合剤またはこれらの組合せ、流動促進剤、着色剤、および固体着香料とフリーフォールまたはタンブラーブレンダー中で混合することによって調製される。

最終ブレンド：

経口用粉末：

粉末形態のB I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する中間ブレンドを、担体、結合剤、流動促進剤、着色剤、および固体着香料とフリーフォールまたはタンブラーブレンダー中で混合する。

経口用顆粒：

粉末形態のB I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する中間ブレンドを、増量剤、担体、結合剤、固体状結合剤、着色剤、および固体着香料とフリーフォールまたはタンブラーブレンダー中で混合する。ブレンドを、ローラーコンパクターで圧密し、約2 mmの網目を備えた造粒ユニットで解体する。

カプセル内ペレット：

粉末形態のB I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する中間ブレンドを、固体ポリエチレングリコールおよび微結晶セルロースと混合し、加熱された押出し機を通して押し出す。ペレットを球状にする。球状化の後、生じたペレットを硬質ゼラチンカプセル内に充填する。

錠剤およびフィルムコート錠剤：

粉末形態のB I B W 2 9 9 2 M A₂を含有する中間ブレンドを、増量剤、担体、結合剤、流動促進剤、および崩壊剤とフリーフォールまたはタンブラーブレンダー中で混合する。最後に、主要ブレンドに滑沢剤を添加し、さらなる混合を実施する。

【0073】

(固形経口製剤の調製方法)

経口粉末剤：

最終粉末ブレンドを包装袋に詰める。

経口用顆粒剤：

顆粒を包装袋に詰める。

カプセル内ペレット剤：

球形化の後、得られたペレットを硬質ゼラチンカプセル内に充填する。

【0074】

錠剤およびフィルムコート錠剤：

最終ブレンドを、錠剤を製造するための適切な錠剤プレスで、破碎抵抗性、錠剤高さ、および崩壊に関して表5に示すような品質パラメーターを得るのに十分な圧縮力で圧縮する。

任意選択で、ドラムコーター中、例えば、G l a t t G C 5 5 0 / 7 5 0コーターを使用し、被覆用懸濁液で錠剤芯を被覆する。

【0075】

図面と関連付けて言及するB I B W 2 9 9 2 M A₂は、本発明による医薬剤形である。

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】B I B W 2 9 9 2 M A₂の圧密化中間体の調製方法を概略的に示す図である。該調製法は、(1)ローラー圧密、および圧密ロールから受け入れたリボンを顆粒に解体する造粒ユニットを使用する圧密ステップ、および(2)篩い分けステップを含む。

【図2】ローラー圧密力の増大による、20 mg B I B W 2 9 9 2 M A₂錠剤の崩壊時間の加速を示す図である。

【図3】ローラー圧密力の増大による、20 mg B I B W 2 9 9 2 M A₂錠剤の溶出速度の加速を示す図である。

【図4】沈降性B I B W 2 9 9 2 M A₂の乾式造粒ステップ後の圧密化中間体の光学的粒

10

20

30

40

50

径分析で測定される粒径の、圧密力の変化に伴う増大を示す図である。

【図5】圧密力の変化による、沈降性BIBW2992MA₂の乾式造粒ステップ後の圧密化中間体のレーザー回折分析で測定される粒径の、圧密力の変化に伴う増大を示す図である。

【図6】20mg、30mg、40mg、50mgの投与強度のBIBW2992MA₂フィルムコート錠剤（表4に記載した通り）の0.1M塩酸（pH1.0）中での溶出比較（パドル75rpm、n=12）を示す図である。

【図7】20mg、30mg、40mg、50mgの投与強度のBIBW2992MA₂フィルムコート錠剤（表4に記載した通り）のMcIlvaine緩衝液（pH4.0）中での溶出比較（パドル75rpm、n=12）を示す図である。

【図8】20mg、30mg、40mg、50mgの投与強度のBIBW2992MA₂フィルムコート錠剤の0.05Mリン酸緩衝液（pH6.8）中での溶出比較（パドル75rpm、n=12）を示す図である。

【図9】20mg、30mg、40mg、50mgの投与強度のBIBW2992MA₂フィルムコート錠剤の水中での溶出比較（パドル50rpm、n=12）を示す図である。

【図10】TP（治療期間）1中の27日間における1日40mgのBIBW2992MA₂錠剤の多回経口投与後のBIBW2992の個別および幾何平均血漿中薬物濃度－時間のプロフィールを示す図である（N=17）。血漿中濃度は、BIBW2992の遊離塩基を指す。

【図11】4例の第I相試験からのBIBW2992MA₂錠剤の多回経口投与後の定常状態でのBIBW2992BSの個別および幾何平均用量正規化最大血漿中濃度を示す図である。

【図12】4例の第I相試験からのBIBW2992MA₂錠剤の多回経口投与後の定常状態でのBIBW2992BSの定常状態での個別および幾何平均用量正規化AUC_{τ,s}値を示す図である。

【図13】1例の第I相試験からのBIBW2992MA₂錠剤の多回経口投与後の治療期間の1日目でのBIBW2992BSの個別および幾何平均用量正規化最大血漿中濃度を示す図である。

【図14】1例の第I相試験からのBIBW2992MA₂錠剤の多回経口投与後の治療期間の1日目でのBIBW2992BSの個別および幾何平均用量正規化AUC₀₋₂₄値を示す図である。

【実施例】

【0077】

（次の非限定的例は本発明を説明するのに役立つ）

表4は、本発明による固形医薬組成物を示す。

【0078】

表4: 固形BIBW2992MA₂錠剤の代表的組成

10

20

30

【表 4】

製剤	A	B	C	D	E
成分	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤
BIBW 2992 MA ₂ 、未製粉 (= BIBW 2992塩基)	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
乳糖一水和物	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
微結晶セルロース	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
クロスポビドン	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
コロイド状無水シリカ	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
ステアリン酸マグネシウム	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
合計	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

製剤 A、B、C、D および E は、表 6 によるフィルムコートで被覆できる錠剤である。

【0079】

表 5 は、固形 BIBW 2992 MA₂ 錠剤の代表的特性を示す。

【0080】

表5:適切な圧密硬度の打錠機で得ることのできる固形BIBW2992MA₂錠剤の代表的特性

【表 5】

製剤	錠剤特性	破砕抵抗性	高さ	崩壊性
A	目標	75 N	3.5mm	< 15分
	平均の限界	± 20 N	分析せず	分析せず
	単独の限界	> 45 N	3.2-3.8mm	< 20分
B	目標	90 N	4.1mm	< 15分
	平均の限界	± 20 N	分析せず	分析せず
	単独の限界	> 65 N	3.8-4.4mm	< 20分
C	目標	100 N	4.5mm	< 15分
	平均の限界	± 20 N	分析せず	分析せず
	単独の限界	> 80 N	4.2-4.8mm	< 20分
D	目標	110 N	5.1mm	< 15分
	平均の限界	± 20 N	分析せず	分析せず
	単独の限界	> 90 N	4.8-5.4mm	< 20分
E	目標	125 N	5.9mm	< 15分
	平均の限界	± 20 N	分析せず	分析せず
	単独の限界	> 95 N	5.6-6.2mm	< 20分

【0081】

表6:製剤A～Eのための代表的なフィルムコーティング組成物

10

20

30

40

【表 6】

製剤用コーティング	A	B	C	D	E
成分	mg／錠剤				
ヒプロメロース	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
ポリエチレングリコール400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
二酸化チタン	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
インジゴカルミン アルミニウムラッカー	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
タルカム	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
ポリソルベート80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
精製水(揮発性成分)	--	--	--	--	--
合計	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

10

【0082】

表7は、本発明による替わりの固形医薬組成物を示す。

【0083】

表7: 固形BIBW2992MA₂錠剤の代表的組成

20

【表 7】

製剤	F	G	H	I	J	K
成分	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤	mg／錠剤
BIBW 2992 MA ₂ 、 未製粉(= BIBW 2992塩基)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.0000)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.00)
乳糖一水和物	58.048	232.190	550.200	65.435	261.740	616.200
微結晶セルロース	7.500	30.000	80.000	--	--	--
クロスポビドン	0.750	3.000	8.000	0.750	3.000	16.000
コロイド状 無水シリカ	0.375	1.500	4.000	0.300	1.200	8.000
ステアリン酸 マグネシウム	0.937	3.750	10.000	1.125	4.500	12.000
合計	75.00	300.00	800.00	75.00	300.00	800.00

30

製剤 F、G および H は、表 8 によるフィルムコートで被覆できる錠剤である。

【0084】

表8: 製剤F～Hのための代表的フィルムコーティング組成

40

【表 8】

製剤用コーティング	F	G	H
成分	mg／錠剤		
ヒプロメロース	1.500	5.000	10.000
ポリエチレングリコール400	0.150	0.500	1.000
二酸化チタン	0.750	2.500	5.000
タルカム	0.600	2.000	4.000
精製水（揮発性成分）	--	--	--
合計	3.000	10.000	20.000

10

【0085】

表9は、本発明による替わりの医薬組成物を示す。L、MおよびNは錠剤であり、Oは、ホットメルト造粒の後に圧縮して錠剤を形成することができるか、あるいは経口顆粒剤として使用できる。別法として、それを押し出してペレットとし、硬質カプセル内に充填できる。

【0086】

表9: 固形BIBW2992MA₂製剤の代表的組成

【表 9】

製剤	L	M	N	O	P	Q
BIBW 2992 MA ₂ 、 圧密化中間体	60.0mg	30.0mg	30.0mg	30.0mg	30.0mg	30.0mg
乳糖一水和物	42.5mg	125.0mg	—	—	—	125.0mg
微結晶セルロース	—	20.0mg	125.0mg	70.0mg	—	20.0mg
リン酸カルシウム	40.5mg	—	20.0mg	—	—	—
ダイズ油	—	—	—	—	145.0mg	—
マクロゲル 6000	—	—	—	80.0mg	—	—
Copovidone	2.0mg	—	—	—	—	—
デンプングリコール酸 ナトリウム	5.0mg	—	—	—	—	—
クロスポビドン	—	5.0mg	5.0mg	—	—	5.0mg
コロイド状シリカ	1.0mg	1.0mg	1.0mg	—	10.0	1.0mg
固体着香料	—	—	—	5.0mg	—	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	4.0mg	4.0mg	4.0mg	—	—	—
合計	185.0mg	185.0mg	185.0mg	185.0mg	185.0mg	185.0mg

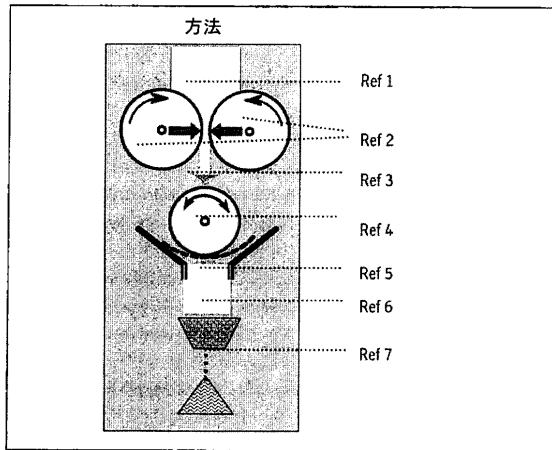
20

30

製剤Pは、BIBW2992MA₂の圧密化中間体を懸濁した液状フィルミックス (fillmix) として調製される。均一化の後、フィルミックスを硬質または軟質ゼラチンカプセル内に充填する。製剤Qは経口粉剤である。

40

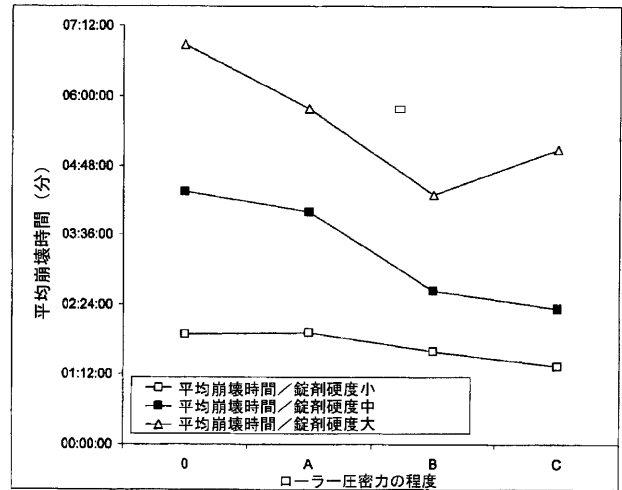
【図 1】

Figure 1: 「B I BW2992MA₂の圧密化中間体」のための圧密方法

Ref 1: 沈降性B I BW2992塩
 Ref 2: 圧密ロール
 Ref 3: リボン
 Ref 4: 造粒機ユニット
 Ref 5: 解体されたりボン
 Ref 6: 篩い分け機
 Ref 7: I B BW2992の圧密化中間体

【図 2】

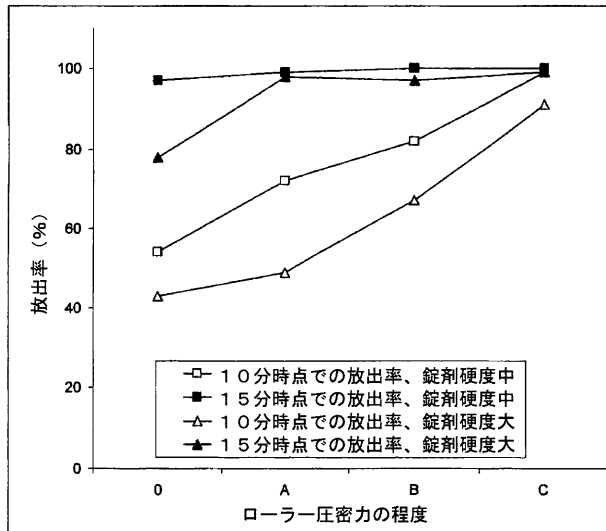
Figure 2: ローラー圧密力の増大による崩壊時間の加速 (20mg錠剤)



ローラー圧密の程度: 0 = APIの予備圧密なし
 A → C = 圧密力が増大

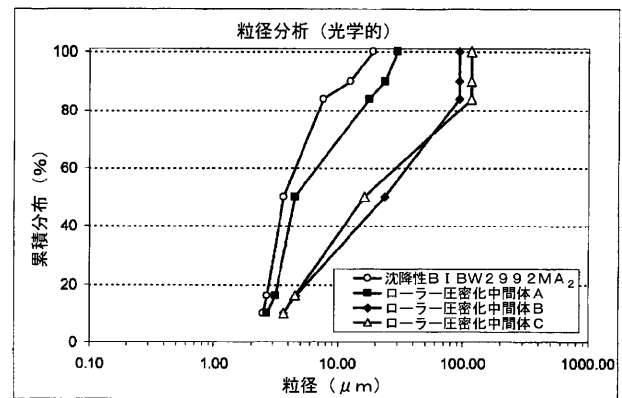
【図 3】

Figure 3: ローラー圧密力の増大による溶出速度の加速 (20mg錠剤)



ローラー圧密の程度: 0 = APIの予備圧密なし
 A → C = 圧密力が増大

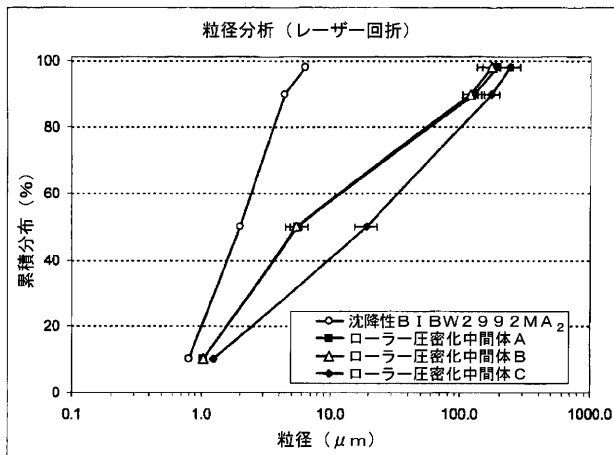
【図 4】

Figure 4: 沈降性B I BW2992MA₂、および圧密を変えて製造されたその圧密化中間体の光学粒径分析 (装置: Occhio 500 Pharma, Particle Matrix GmbH)

ローラー圧密の程度: A → C = 圧密力が増大

【図 5】

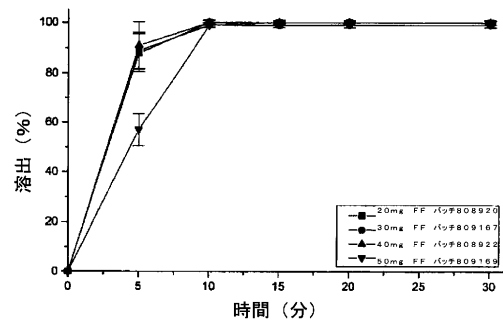
Figure 5: 沈降性BI BW2992MA₂、および圧密を変えて製造されたその圧密化中間体のレーザー回折粒径分析
(装置: RODOS分散を備えた Helios KF, Sympatec GmbH)



ローラー圧密の程度: A→C=圧密力が増大

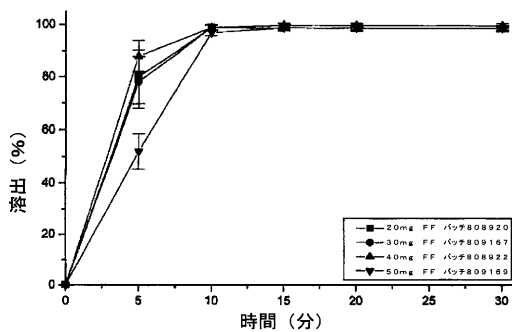
【図 6】

Figure 6: BI BW2992MA₂のフィルムコートされた20mg、30mg、40mg、50mg錠剤の0.1M塩酸(pH1.0)中での溶出比較(パドル75rpm, n=12)



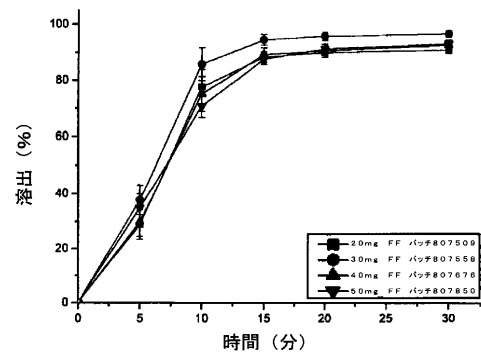
【図 7】

Figure 7: BI BW2992MA₂のフィルムコートされた20mg、30mg、40mg、50mg錠剤のMcIlvaine緩衝液(pH4.0)中での溶出比較(パドル75rpm, n=12)



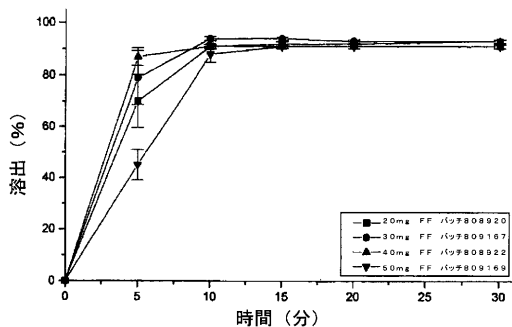
【図 9】

Figure 9: BI BW2992MA₂のフィルムコートされた20mg、30mg、40mg、50mg錠剤の水の中での溶出比較(パドル50rpm, n=12)



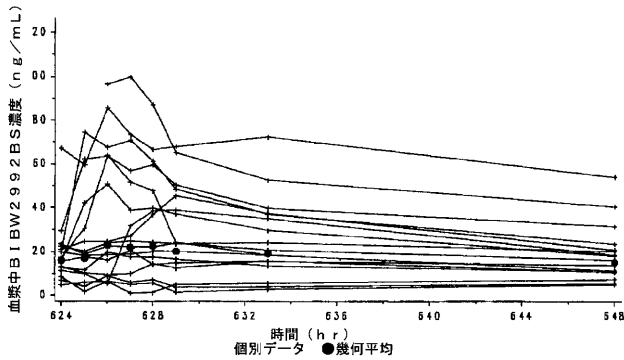
【図 8】

Figure 8: BI BW2992MA₂のフィルムコートされた20mg、30mg、40mg、50mg錠剤の0.05Mリン酸緩衝液(pH6.8)中での溶出比較(パドル75rpm, n=12)



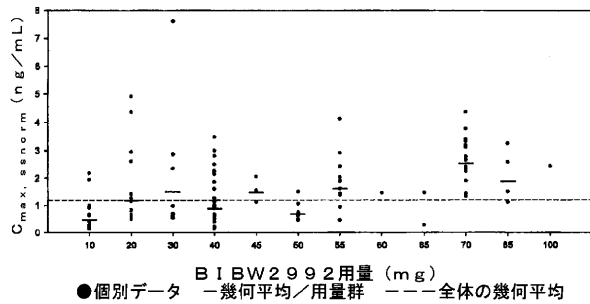
【図 10】

Figure 10: T P 1 中に B I B W 2 9 9 2 M A₂ の 4 0 m g 錠剤を 2 7 日間 毎日 多回 経口 投与 した 後の、B I B W 2 9 9 2 B S の 個別 および 幾何 平均 血漿 中 薬物 濃度-時間 プロフィール (N=17)



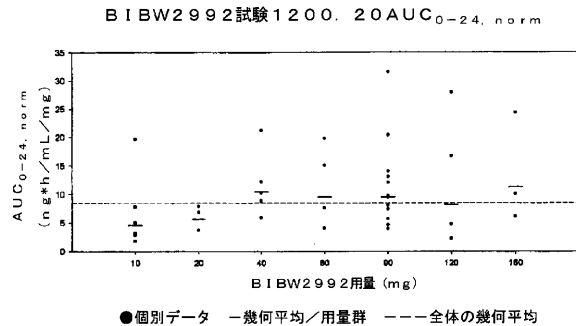
【図 11】

Figure 11: 4 例の第 I 相試験からの定常状態での B I B W 2 9 9 2 の 個別 および 幾何 平均 用量 正規化 血漿 中 最大 濃度



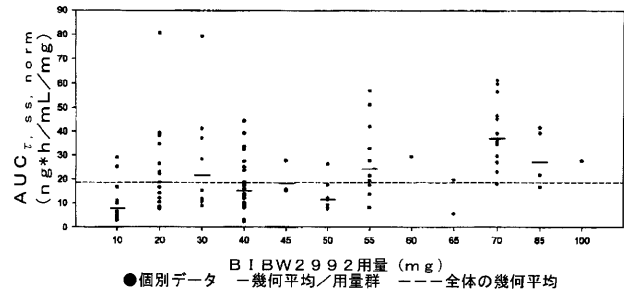
【図 14】

Figure 14: 1 例の第 I 相試験からの治療期間 1 の 1 日目での B I B W 2 9 9 2 の 個別 および 幾何 平均 用量 正規化 AUC_{0-24} 値



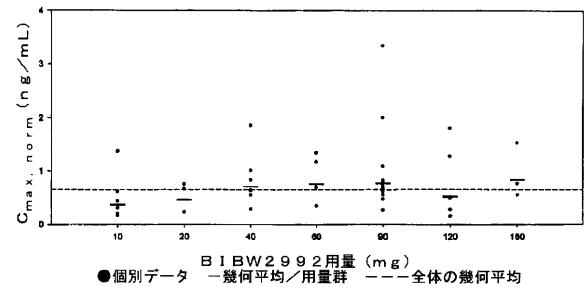
【図 12】

Figure 12: 4 例の第 I 相試験からの定常状態での B I B W 2 9 9 2 の 個別 および 幾何 平均 用量 正規化 $AUC_{T,ss}$ 値



【図 13】

Figure 13: 1 例の第 I 相試験からの治療期間 1 の 1 日目での 個別 および 幾何 平均 用量 正規化 最大 血漿 中 濃度



【手続補正書】

【提出日】平成23年2月23日(2011.2.23)

【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】

活性物質 $\text{BI BW 2 9 9 2 MA}_2$ (API 塩) の医薬剤形であって、欧州薬局方 6. 2 による下記 *in vitro* 溶出条件〔装置 2 (パドル) ; 900 mL の pH 1 ~ 6. 8 の溶出媒質または水 ; 50 ~ 150 rpm、好ましくは 50 または 75 rpm の攪拌速度 ; 温度 37 °C〕下で、生理学的に意味のある pH 1 ~ 6. 8 の pH 領域にわたっておよび水中で、*in vitro* で、85 % 以上 ($Q = 80 \%$) が 60 分以内に溶出される即時放出溶出プロファイルを提供する医薬剤形。

【請求項2】

定常状態での活性物質の血漿中最大濃度 ($C_{\text{max},ss}$) が用量に比例して増加する即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 に記載の医薬剤形。

【請求項3】

定常状態での血漿中の分析対象物 / 活性物質の投与間隔 τ にわたる血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{\tau,ss}$) が、用量に比例して増加する即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 または 2 に記載の医薬剤形。

【請求項4】

癌患者の血漿において、単回投与後および定常状態で、好ましくは 1 ~ 6 時間の間のメディアン値で 0. 75 ~ 7 時間の間に最大血漿中濃度に到達することを特徴とする即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項5】

20 mg の $\text{BI BW 2 9 9 2 MA}_2$ (API 塩) を含有する剤形を 1 日 1 回少なくとも 14 日間投与した場合に、癌患者の血漿において、定常状態での最大血漿中濃度が、15 ~ 35 ng/mL の間の幾何平均値で 5 ng/mL ~ 100 ng/mL の範囲内にある即時放出プロファイルを提供する、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項6】

錠剤、カプセル、ペレット、粉末または顆粒から選択される、経口で送達できる剤形としての、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項7】

患者に 1 日に 1 回または数回、経口で投与される、腫瘍学的疾患から選択される疾患または状態を治療するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項8】

1 ~ 160 mg の活性物質の用量範囲値を包含する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

【請求項9】

圧密後の少なくとも 1 回の篩い分けステップと組み合わせた、ローラー圧密、ブリケットティングまたはスラッグングから選択される圧密ステップによって得ることができ、API 塩の量に基づいて計算して 0 ~ 2. 0 質量 % の滑沢剤との混合物の状態にあってもよい、粉末形態の $\text{BI BW 2 9 9 2 MA}_2$ (API 塩) を含有する圧密化中間体。

【請求項10】

$x 10 < 200 \mu\text{m}$ 、 $1 \mu\text{m} < x 50 < 300 \mu\text{m}$ 、 $75 \mu\text{m} < x 90 < 600 \mu\text{m}$ の粒径分布を特徴とする、請求項 9 に記載の圧密化中間体。

【請求項11】

$0. 2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1. 0 \text{ g/mL}$ の範囲の注入密度 (ρ_p)、および / または 1 .

0.0 < HF < 1.30 の範囲のハウスナー係数 (HF) を特徴とする、請求項 9 に記載の圧密化中間体。

【請求項 12】

請求項 9 から 11 までのいずれか 1 項に記載の圧密化中間体から調製される中間または最終ブレンドであって、

(a) ~ (g) の成分：

(a) 約 1 ~ 99 質量%の量の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体、

(b) 任意選択の約 10 ~ 99 質量%の量の 1 種または複数の担体、

(c) 約 0 ~ 99 質量%の量の 1 種または複数の結合剤、

(d) 約 0 ~ 10 質量%の量の 1 種または複数の流動促進剤、

(e) 約 0 ~ 10 質量%の量の 1 種または複数の崩壊剤、

(f) 約 0 ~ 10 質量%の量の 1 種または複数の滑沢剤、および

(g) 0 ~ 10 質量%のさらなる賦形剤および／または補助薬

から選択される含有物をさらに特徴とし、ここで、成分 (a) に加えて、成分 (b) ~ (g) の少なくとも 1 種の存在が必須であるが、任意選択の成分 (b) ~ (g) の 2 種から多くて 6 種全部までが、中間および最終ブレンド中に存在してもよく、すべての成分を加えた合計が 100% である、中間および最終ブレンド。

【請求項 13】

請求項 9 から 11 までのいずれか 1 項に記載の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体から、あるいは請求項 12 に記載の中間ブレンドから調製される即時使用／摂取用の固形経口製剤。

【請求項 14】

B I B W 2 9 9 2 (遊離塩基) を基準にして 1 ~ 150 mg の A P I を含有し、請求項 12 に記載の最終ブレンドの直接圧縮によって、あるいは請求項 12 に記載の中間ブレンドの通常の湿式、乾式またはホットメルト造粒で得られるペレットまたは顆粒の打錠によって得られる、請求項 13 に記載の固形経口錠剤。

【請求項 15】

1 ~ 150 mg の B I B W 2 9 9 2、

50 ~ 500 mg の担体、結合剤、またはこれらの組合せ、

0.1 ~ 5 mg の流動促進剤、

1 ~ 15 mg の崩壊剤、および

1 ~ 15 mg の滑沢剤

を含む、請求項 14 に記載の錠剤。

【請求項 16】

少なくとも 1 回の篩い分けステップと組み合わせた、ローラー圧密、ブリACKETING またはスラギングから選択される圧密ステップを含む、粉末形態の B I B W 2 9 9 2 M A₂ の圧密化中間体の製造方法。

【請求項 17】

ローラー圧密ステップが、

— B I B W 2 9 9 2 M A₂ だけで実施されるか、あるいは任意選択で、

— 圧密ロール上での重大な固着を防止するために、フリーフォールまたはタンブラーブレンド中での B I B W 2 9 9 2 M A₂ と 0 ~ 1.0 % の滑沢剤との予備ブレンドで実施され、かつ、

ローラー圧密ステップが、

— 水平、垂直または 45° の角度に配置されていてもよく、

— その表面が平坦または形があってもよい、

圧密ロールを備えたローラーコンパクターを用い、

— 1 kN / cm ~ 20 kN / cm の間

で変動する圧密力を使用し、

— 1 rpm ~ 30 rpm

の圧密ロールの圧密速度で、かつ
－ 1 m m ～ 1 0 m m
の圧密ロール間隙幅で実施される、
請求項 1 6 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/056944

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/517 A61P35/00
ADD. A61K9/16 A61K9/20

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, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/054550 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SOLCA) 18 May 2007 (2007-05-18) cited in the application page 10, line 1 - line 9 page 17, line 18 - page 18, line 3 page 23, line 12 - line 20 page 30 - page 31; example 9 ----- -/-	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2009

Date of mailing of the international search report

07/09/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056944

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ESKENS FALM ET AL: "A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours" BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 98, 20 November 2007 (2007-11-20), pages 80-85, XP002542320 Nature Publishing Group	1-16
A	page 81, left-hand column	17-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

international application No

PCT/EP2009/056944

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007054550 A	18-05-2007	CA 2629244 A1 JP 2009515851 T	18-05-2007 16-04-2009

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 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100137626
弁理士 田代 玄

(72)発明者 メッサーシュミット ローマン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 フリートル トーマス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC73 DD31 EE01
4C076 AA30 AA32 AA36 AA51 AA53 BB01 CC27 DD09 DD27 DD29
DD41 DD67 EE16 EE23 EE31 EE32
4C086 AA01 AA10 BC45 GA02 GA07 MA03 MA05 MA35 MA36 MA37
MA41 MA43 MA52 NA02 ZA66 ZA75 ZB26 ZC20