

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6111202号
(P6111202)

(45) 発行日 平成29年4月5日(2017.4.5)

(24) 登録日 平成29年3月17日(2017.3.17)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K	31/397
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K 9/26	(2006.01)	A 6 1 K	9/26
A 6 1 K 9/30	(2006.01)	A 6 1 K	9/30
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06

請求項の数 10 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-547861 (P2013-547861)	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成24年1月5日(2012.1.5)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(65) 公表番号	特表2014-501770 (P2014-501770A)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(43) 公表日	平成26年1月23日(2014.1.23)	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/050151	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 国際公開番号	W02012/093161	(72) 発明者	ボウイロット, フィリペ スイス国 バーゼル ツェーハー 400 2, ポストファッチ, ノバルティス ファ ーマ アーゲー
(87) 国際公開日	平成24年7月12日(2012.7.12)		
審査請求日	平成26年12月26日(2014.12.26)		
(31) 優先権主張番号	11150431.2		
(32) 優先日	平成23年1月7日(2011.1.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫抑制製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および 1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または医薬的に許容可能な塩である医薬有効成分(「API」)を含み、前記APIが、塩基性化合物を含まない材料の混合物中にある、固相医薬組成物。

【請求項 2】

前記APIが、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸ヘミフマル酸塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記APIは、X90 直径が少なくとも 8 μm の粒子形態にある、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記粒子のX90 直径が 10 μm から 300 μm である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

単位剤形をしており、2011年1月1日施行の、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件を遵守する、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

前記APIが結晶化度80%以上である、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、またはその医薬的に許容可能な塩と、1つまたは複数の非塩基性添加物とからなる圧縮成形混合物を含む錠剤であって、前記1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸または医薬的に許容可能な塩は、X90直径が10 μmから200 μmの粒子形態にあり、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または医薬的に許容可能な塩は塩基性化合物を含む混合物中には存在しない、前記錠剤。

10

【請求項8】

前記医薬的に許容可能な塩がヘミフマル酸塩である、請求項7に記載の錠剤。

【請求項9】

前記粒子が、少なくとも80%の結晶性である、請求項7または8に記載の錠剤。

【請求項10】

前記圧縮成形混合物が、乾燥剤を含み、かつ防湿バリアで被覆されている、請求項7～9のいずれか一項に記載の錠剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫抑制化合物の製剤に関し、具体的には、S1P受容体調節薬の製剤に関する。より具体的には、本発明は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、医薬的に許容可能な塩、および関連化合物の製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

S1P受容体は、脂質に活性化されるGタンパク質共役受容体の密接に関連したファミリーに属する。S1P1、S1P3、S1P2、S1P4、およびS1P5（それぞれEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6、およびEDG-8とも呼ばれる）は、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）に対して特異的な受容体として確認されている。特定のS1P受容体は、例えば移植拒絶反応におけるリンパ球の相互作用によって媒介される疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、感染症、および癌に関連している。

30

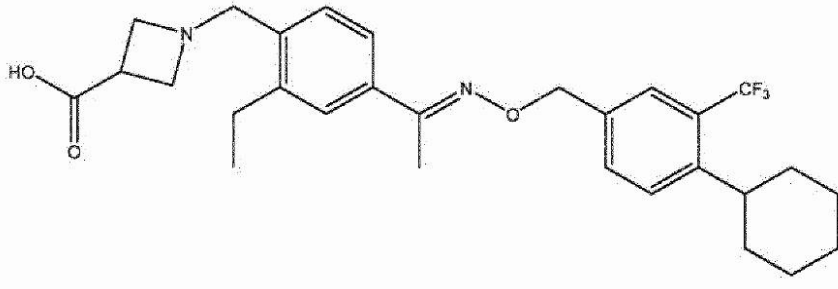
【0003】

WO2004/103306は、S1P受容体媒介シグナル伝達に関連している疾患の処置に有用な免疫抑制化合物について開示している。WO2004/103306で開示されている免疫抑制化合物は、S1P受容体の活性を改変することにより、このような疾患の病状および/または総体症状に影響を与える。具体的には、WO2004/103306およびUS2009/0036423が、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸：

40

【0004】

【化1】



およびこの化合物を作製する方法について開示している。該化合物は、リンパ球の相互作用によって媒介される疾患および障害、例えば、自己免疫疾患、とりわけ例えば関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎および多発性硬化症を処置および/または予防する上で有用であると開示されている。WO 2004 / 103306 および US 2009 / 0036423 は、非限定例として US 2009 / 0036423 の段落 [0041] ~ [0054] の全体およびその各例を含めて、任意の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0005】

WO 2010 / 020610 は、ギランバレー症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性多発根神経障害 (CIDP)、伝導遮断を伴う多巣性運動神経障害 (MMN)、および異常タンパク血症性脱髄性末梢神経障害 (PDN) などの末梢神経障害の処置において、S1P 受容体作用薬、例えば、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸の使用を開示している。

20

【0006】

WO 2007 / 021666 は、S1P 受容体作用薬、プロピレングリコール、および場合によりグリセリンを含む希釈用濃縮物について開示しており、濃縮物は長時間にわたって安定であると記載されている。S1P 受容体作用薬として挙げられている1つの化合物は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸である。WO 2007 / 021666 において開示されている希釈物は、液体形態で得られるので、固形薬剤の嚥下に苦勞する患者に対して特に適切である。

30

【0007】

WO 2009 / 048993 は、2 - 置換 2 - アミノ - プロパン - 1, 3 -ジオールまたは 2 - アミノ - プロパノール誘導体などの S1P 受容体調節薬を含む組成物を開示しているが、これらは経口剤形としての使用に適切である。組成物は、有効成分、および1つまたは複数の様々な特定された添加物を含むと開示されている。実施例 10 は、活性 (FTY720) が分解するようになるため、ふさわしくない添加物としてベヘン酸グリセリンを挙げている。挙げられている1つの S1P 調節薬は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸である。

40

【0008】

WO 2010 / 072703 は、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症の患者を処置する S1P 受容体調節薬の投与計画について開示している。投与計画は、処置開始の数日間、標準的な1日用量と比較して、S1P 受容体調節薬を低用量で投与することを含む。次いで、用量は、S1P 受容体調節薬の標準的な1日用量まで徐々に増加する。挙げられている1つの S1P 調節薬は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸である。

【発明の概要】

【0009】

50

本発明は、本明細書の後で記載されている医薬有効成分に関して、特定の添加物を有する医薬組成物が、同一の医薬有効成分の代替組成物と比較して、医薬有効成分の分解の減少を伴うという発見に、少なくとも部分的に基づいている。

【0010】

本発明は、比較的大きいサイズの粒子として医薬有効成分を得ると、含量均一性を十分均質に維持しながら安定性を改善できるという発見にも、少なくとも部分的に基づいている。

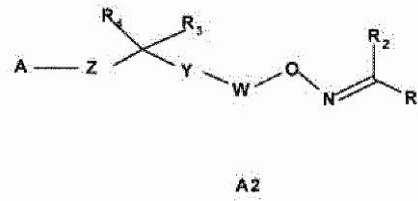
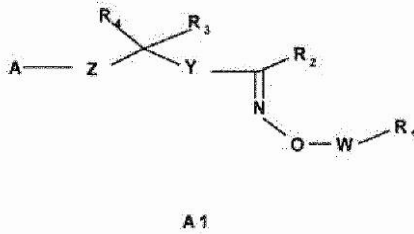
【0011】

本出願が関連する化合物は、WO 04 / 103306およびUS 2009 / 0036423で開示されている化合物であり、具体的には、式A1またはA2：

10

【0012】

【化2】



の化合物であって、
式中、

20

Aが、COOR₅、OPO(OR₅)₂、PO(OR₅)₂、SO₂OR₅、POR₅OR₅、または1H-テトラゾール-5-イルであって、R₅が、Hまたはエステル形成基、例えばC₁₋₆アルキルであり、本発明の一実施においてHであって、

Wが、結合、C₁₋₃アルキレンまたはC₂₋₃アルケニレンであり、

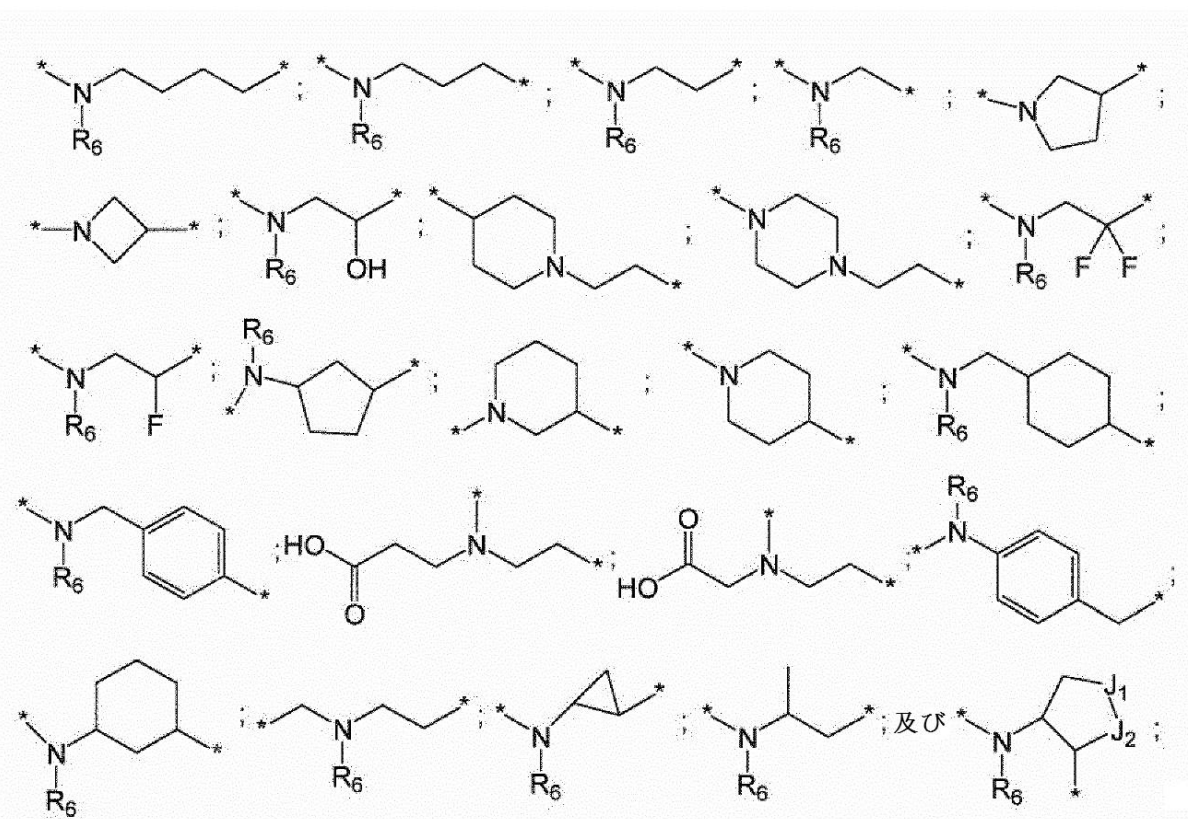
Yが、C₆₋₁₀アリアルまたはC₃₋₉ヘテロアリアルであって、場合により、ハロゲン、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキル、およびハロ置換C₁₋₆アルコキシから選択される1~3個のラジカルによって置換されており、

Zが、

30

【0013】

【化3】



10

20

から選択され、

式中Zのアスタリスクが、それぞれ式1aまたは1bの $-C(R_3)(R_4)-$ とAとの連結点を示し、 R_6 が、水素および C_{1-6} アルキルから選択され、 J_1 および J_2 が、独立して、メチレンまたはS、OおよびNR₅から選択されるヘテロ原子であって、 R_5 が、水素および C_{1-6} アルキルから選択され、Zの任意のアルキレンは、八口、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルから選択される1~3個のラジカルによってさらに置換されていてもよく、または R_6 は、Yの炭素原子に結合して5~7員環を形成してもよく、

30

R_1 が、 C_{6-10} アリールまたは C_{3-9} ヘテロアリールであって、場合により、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 C_{3-9} ヘテロアリール、 C_{3-9} ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、または C_{3-8} ヘテロシクロアルキル C_{1-4} アルキルによって置換され、 R_1 の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロ置換 C_{1-6} アルキルまたはハロ置換 C_{1-6} アルコキシから選択される1~5個の基によって置換されてもよく、

R_2 がH、 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

40

R_3 または R_4 がそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、またはハロ置換 C_{1-6} アルキルもしくはハロ置換 C_{1-6} アルコキシである

化合物、または薬理的に許容できるそれらの塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

【0014】

上式において、「 C_{1-6} 」という名称は、「1個、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を有すること」を意味し、「 C_{3-8} 」という名称は、「3個、4個、5個、6個、7個、または8個の炭素原子を有すること」を意味する。「 C_{1-4} 」という名称は、「1個、2個、3個、または4個の炭素原子を有すること」を意味する。「 C_{3-9} 」という名称は、「3個、4個、5個、6個、7個、8個、または9個の炭素原子を

50

有すること」を意味する。

【0015】

本発明は、特に、 R_5 はHであり、例えば部分Aが-COOHである(したがって、その塩としてではなく)酸の形態である式A1またはA2の化合物に関わるが、限定されない。

【0016】

式A1またはA2の例示的化合物は、1-{4-[1-(4-シクロヘキシル-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシイミノ)-エチル]-2-エチル-ベンジル}-アゼチジン-3-カルボン酸、および、そのヘミフマル酸塩など、医薬的に許容可能なその塩である。

10

【0017】

一態様において、本発明は、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)、および1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物を含む医薬組成物であって、APIが、塩基性化合物に曝露されていない医薬組成物を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)を含む医薬組成物であって、APIのX90直径が、少なくとも8 μ m、場合により少なくとも10 μ mの粒子形態である医薬組成物を提供する。

【0019】

本発明は、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)を含む医薬組成物であって、APIが、結晶化度80%以上の粒子形態である医薬組成物も提供する。

20

【0020】

本発明には、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)を含む医薬組成物であって、APIのX90直径が、少なくとも8 μ m、場合により少なくとも10 μ m、結晶化度80%以上の粒子形態である医薬組成物がさらに含まれる。

【0021】

本発明は、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)、ならびに1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物を含む医薬組成物であって、APIのX90直径が少なくとも8 μ m、場合により少なくとも10 μ mの粒子形態であり、塩基性化合物に曝露されていない医薬組成物を含む。ある実施形態において、組成物は塩基性化合物を含まない。

30

【0022】

本発明は、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)、および1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物を含む医薬組成物であって、APIが、結晶化度80%以上の粒子形態であり、塩基性化合物に曝露されていない医薬組成物を含む。

【0023】

さらに、式A1およびA2の化合物から選択される医薬有効成分(「API」)、および1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物を含む医薬組成物であって、APIのX90直径が、少なくとも8 μ m、場合により少なくとも10 μ m、結晶化度80%以上の粒子形態であり、塩基性化合物に曝露されていない医薬組成物が本発明によって提供されることが、言及される。

40

【0024】

具体的には、組成物は固相組成物、例えば、錠剤またはカプセル剤、特に錠剤である。組成物は防湿バリアで被覆でき、例示的組成物は、防湿バリアで被覆した錠剤である。

【0025】

したがって、医薬組成物は、少なくとも1つのAPI、および1つまたは複数の非塩基性添加物を含むか、またはそれらからなることができる。1つまたは複数の非塩基性添加物は、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、賦形剤、希釈剤、および/または吸収剤か

50

ら選択できる。錠剤は、1つまたは複数の錠剤滑沢剤を含むことができ、錠剤中の滑沢剤は、ステアリン酸、水素化植物油、ミネラル油、ポリエチレングリコール4000～6000、パルミトステアリン酸グリセリン、およびベヘン酸グリセリンからのみ選択される。

【0026】

一実施形態において、医薬組成物は非塩基性の徐放剤、例えばヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）などの非塩基性ハイドロゲル形成剤を含む。

【0027】

具体的な実施形態は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または、ヘミフマル酸塩などの医薬的に許容可能なその塩と、1つまたは複数の非塩基性添加物とからなる圧縮成形混合物を含む錠剤に存在する。具体的な実施において、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸または塩は、X90直径が10 μmから200 μmであり、かつ/または少なくとも80%結晶性の粒子形態である。圧縮成形混合物は、乾燥剤を含むことができ、かつ/または防湿バリアで被覆できる（例えば、乾燥剤も含み、かつ防湿バリア被覆も有するなど）。

【0028】

本発明の医薬組成物は、例えば、US2009/0036423の段落[0041]～[0042]など、WO2004/103306およびUS2009/0036423で開示されているように、自己免疫疾患、例えば、とりわけ関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、および多発性硬化症の処置に使用できる。本発明の医薬組成物は、ギランバレー症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性多発根神経障害（CIDP）、伝導遮断を伴う多発性運動神経障害（MMN）、または異常タンパク血症性脱髄性末梢神経障害（PDN）などの運動神経障害など、末梢神経障害の処置に使用できる。具体的な実施形態において、本発明の組成物は多発性硬化症の処置に使用する。したがって、本発明は、例えば、多発性硬化症などの前記疾患の1つに罹っているか、または罹っていることが疑われる、それを必要とする対象を処置する方法を含み、該方法は患者に本発明の組成物を投与することを含む。組成物は、望ましくは、有効量で投与される。多発性硬化症など、少なくとも1つの前記疾患の処置に本発明の組成物を使用することも開示される。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】錠剤の含量均一性について、薬物粒径の効果を証明する箱ひげ図であり、錠剤が、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩5 mg（塩基当量）を含む。

【図2】錠剤の含量均一性について、薬物粒径の効果を証明する箱ひげ図であり、錠剤が、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩0.25 mg（塩基当量）を含む。

【図3】4種の異なる組成物の分解生成物の合計を比較する線グラフであり、それぞれの組成物が、滑沢剤と混合された、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩0.25 mg（塩基当量）を含む。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本明細書の「背景技術」の見出しで先に開示されている情報は、本発明に関連しており、本発明の開示の一部として読むべきであるということを、誤解を避けるためにここに明記する。

【0031】

10

20

30

40

50

本明細書の記述および特許請求の範囲の全般にわたって、「含む」および「含有する」という単語、ならびにその変化形は、「含むが限定されない」ことを意味し、他の部分、追加物、要素、整数、またはステップを排除することを意図するものではない（および排除しない）。

【0032】

本明細書の記述および特許請求の範囲の全般にわたって、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単数形は複数形を包含する。具体的には、不定冠詞が使用される場合、本明細書（この用語は記述および特許請求の範囲の両方を包含する）は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、複数性および単一性を意図することを理解すべきである。

【0033】

本発明の具体的な態様、実施形態、または例と併せて記載されている特徴、整数、性質、化合物、化学部分、または基は、本明細書に記載の他の任意の態様、実施形態、または例に、それと適合しない場合を除き、適用できることを理解すべきである。本明細書で開示されている特徴（付随する任意の請求、要約、図を含む）のすべて、および/またはそのように開示されている任意の方法もしくはプロセスのステップのすべては、そのような特徴および/またはステップの少なくともいくつかは互いに限定的である組合せを除いて、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述の実施形態の詳細を制限しない。本発明は、本明細書（付随する任意の請求、要約、および図を含む）で開示されている特徴の、任意の新規なもの、もしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示されている任意の方法もしくはプロセスのステップの、任意の新規なもの、もしくは任意の新規な組合せに及ぶ。

【0034】

「処置する」という用語は、（１）状態、障害または病状に悩んでいるかまたは罹りやすくなっている可能性があるが、状態、障害または病状の臨床症状または無症候性症状をまだ経験または呈してはいない動物、特に哺乳類、とりわけヒトにおいて、状態、障害または病状が発症している臨床症状の出現を予防または遅延させること、（２）状態、障害または病状を阻害すること（例えば、疾患の発症、または維持処置の場合には疾患の再発、疾患の少なくとも１つの臨床症状もしくは無症候性症状を、止めること、抑えること、または遅らせること）、および/または（３）病状を寛解すること（すなわち、状態、障害もしくは病状、または少なくとも１つの臨床症状もしくは無症候性症状を退縮させること）を含む。処置される患者への利益は、統計的に有意であるか、または患者もしくは医者が少なくとも知覚可能である。しかし、疾患を処置するために患者に薬剤を投与する場合、結果は常に効果的な処置になるとは限らないことは理解されるであろう。

【0035】

「有効量」は、望ましい治療反応を引き起こすために十分なAPIまたは医薬組成物の量を意味する。治療反応は、使用者（例えば臨床家、または患者）が治療に有効な反応であると認識する、いずれの反応でもよい。

【0036】

本発明は、例えば、上で定義した式A1またはA2の化合物など、S1P受容体調節薬または作用薬をAPIとして含む経口医薬組成物に関する。本開示は、錠剤またはカプセル剤、特に錠剤にできる固相投与単位について記載する。例えば錠剤などの例示的組成物は、API 10 mg（塩基当量）以下、例えば、API 7.5 mg以下、例えば、API 5 mg以下を含有する。例えば錠剤など、一部の固相投与単位は、API 0.1 mg（塩基当量）以上、例えば、API 0.2 mg以上、例えば、API 0.25 mg以上を含有する。したがって、本発明には投与単位、例えば錠剤が含まれ、この錠剤はAPI 0.1 mgから10 mg（塩基当量）、例えばAPI 0.2 mg ~ 7.5 mgを含有する；例えば錠剤などの特定の投与単位は、API 0.25 mgから5 mg（塩基当量）、例えばAPI 2.5 mg ~ 5 mgを含有する。

【0037】

本発明の一実施において、投与単位（例えば錠剤）は、例えばAPI 0.2 mgまたは

10

20

30

40

50

0.25 mg から 4 mg など、API 4 mg (塩基当量) しか含有しない。一部の投与単位は API 2 mg または 2.5 mg から 4 mg (塩基当量) を含有する。

【0038】

一実施形態において、投与単位(例えば錠剤)は、API 4 mg を含有する。一実施形態においては、本段落で言及されている投与単位(例えば錠剤)は、API と、例えば微結晶性セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース、およびそれらの組合せなどから選択されるセルロース添加物を含む非塩基性添加物とからなる固相混合物を含むか、またはそれらからなる。別の実施形態において、本段落で言及されている投与単位(例えば錠剤)は、API と、例えば、ヒプロメロースなどの非塩基性ハイドロゲル形成剤など、徐放性材料を含む非塩基性添加物とからなる固相混合物を含むか、またはそれらからなる。固相混合物は少なくとも1種の被覆を有することができる。

10

【0039】

一実施形態においては、化合物は、式 A 1 のものである。この実施形態は、本明細書で言及されているすべての実施形態のように、本明細書に開示されている他のすべての実施形態を含め、以下の段落に開示されているものを含めて、本開示の全範囲にわたって適用できることを理解されるであろう。

【0040】

一実施形態において、 R_5 は H である。

【0041】

一実施形態において、A は $COOR_5$ であり、具体的には $COOH$ である。

20

【0042】

一実施形態において、Z は

【0043】

【化4】



である。

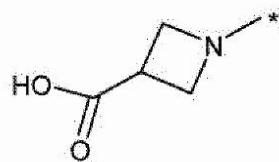
【0044】

一実施形態において、A - Z は

30

【0045】

【化5】



である。

40

【0046】

一実施形態において、Y は、ハロゲン、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、およびハロ置換 C_{1-6} アルコキシから選択される1、2、または3個のラジカルによって、場合により置換されるフェニルであり、具体的には、Y は、単一の前記ラジカル、例えば単一の C_{1-6} アルキルラジカルによって置換されるフェニルである。「 C_{1-6} 」という名称は、「1個、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を有すること」を意味し、例示的な C_{1-6} アルキルラジカルはエチルである。

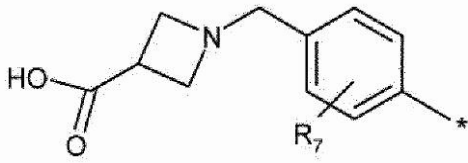
【0047】

一実施形態において、A - Z - C(R_4)(R_3) - Y - は、

50

【0048】

【化6】



であり、式中 R_7 はH、ハロゲン、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、およびハロ置換 C_{1-6} アルコキシであり、特に C_{1-6} アルキル、例えばエチルである。

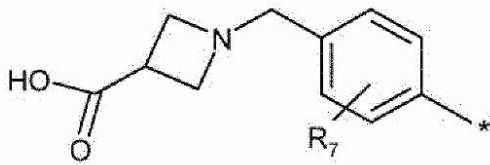
10

【0049】

一実施形態においては、 W は C_1 、 C_2 または C_3 アルキレン、特にメチレンである。本明細書で開示されているすべての実施形態は、本発明の開示全体に適用できるので、この場合(W が C_1 、 C_2 または C_3 アルキレン、特にメチレンである場合)、当該化合物は式A1を有してもよく、および/または Y が、本明細書で前記したように、特にA-Z-C(R_4)(R_3)-Y-が次式

【0050】

【化7】



20

となり得る場合に、置換されてもよいフェニル基でもよいことが理解されるであろう。

【0051】

一実施形態(例えば、直前の段落に挙げた実施形態に適用できる)において、 R_1 は、フェニルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えばシクロヘキシルによって置換されるフェニルであり、各フェニルおよびシクロヘキシルは、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される1個または2個の置換基によって、場合により置換される。したがって、 R_1 は、今述べたようにそれぞれが、場合により置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルによって置換されたフェニルでもよい。1つの部分実施形態において、 R_1 のフェニルは、単一の置換基、例えばフルオロ、特にトリフルオロメチルにより置換されており、 R_1 のシクロアルキル基は非置換シクロヘキシルである。当該化合物が式A1を有する実施形態において、フェニルは、 W およびシクロアルキル基(例えば、非置換シクロヘキシル基)によって1,4置換されている。「 $C_3 \sim C_8$ 」という名称は、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の炭素原子、例えば、5個または6個の炭素原子を有することを意味する。

30

【0052】

一実施形態において、該化合物は、式A1を有し、 W が C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンであり、 Y が、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、およびハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される1個、2個、または3個のラジカルによって、場合により置換されたフェニル基であり、 R_1 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基によって置換されたフェニルであって、フェニルおよびシクロヘキシルが、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される1個または2個の置換基によって、場合により置換されている。

40

【0053】

医薬組成物

50

本発明は、種々の態様において、先に開示した活性化合物、すなわち、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩が、特定の環境で安定性に乏しいこと、および以下の手段の1つ、2つ、または3つを採用することにより、医薬組成物中の化合物の安定性を改善できることという発見に、部分的に基づいている。

- ・活性化合物を塩基性化合物に曝露しないこと、例えば、塩基性化合物を組成物から排除すること（塩基形の場合、活性化合物自体以外）。

- ・結晶化度80%以上の粒子形態の活性化合物を有すること。

- ・X90直径が、例えば、少なくとも10 μmなど、少なくとも8 μmの粒子形態の、活性化合物を有すること。

10

【0054】

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩は、上記式A1またはA2の化合物の典型であり、したがって、先ほど言及した手段を、組成物の医薬有効成分（API）として、そのような任意の化合物に有益に適用できることは理解されるであろう。

【0055】

有利なことに、本組成物は、例えば、実質的に水分を含まない成分でできているなど、実質的に乾燥しており、水の進入に対するバリアとして防湿層を備え、かつ/または乾燥剤を含む。

20

【0056】

本発明の一実施において、組成物は、例えば錠剤形態で、乾燥剤を含む。本発明の別の実施では、組成物は、例えば錠剤形態で、防湿層を備える。具体的な実施においては、組成物は、例えば錠剤形態で、乾燥剤を含み、かつ防湿層を備える。

【0057】

上記手段の2つ以上を組み合わせることは有利である。例えば、本発明の実施形態は、カプセル剤または錠剤など、特に錠剤の、以下の性質(1)~(6)の1つを有する固相組成物にある。

(1) 例えば、塩基性化合物を組成物から排除するなど、APIを塩基性化合物に曝露せず、APIが結晶化度80%以上の粒子形態である。

30

(2) 例えば、塩基性化合物を組成物から排除するなど、APIを塩基性化合物に曝露せず、APIのX90直径が、少なくとも8 μm、例えば、少なくとも10 μmの粒子形態である。

(3) APIのX90直径が、少なくとも8 μm、例えば、少なくとも10 μmであり、結晶化度80%以上の粒子形態である。

(4) 例えば、塩基性化合物を組成物から排除するなど、APIを塩基性化合物に曝露せず、APIのX90直径が、少なくとも8 μm、例えば、少なくとも10 μmであり、結晶化度80%以上の粒子形態である。

(5) (1)、(2)、(3)、および(4)のいずれかと、組成物中に乾燥剤を包含することとを組み合わせたもの。

40

(6) (1)、(2)、(3)、(4)および(5)のいずれかと、防湿層または被覆を備えることとを組み合わせたもの。

【0058】

具体的には、上で言及したAPIは、1つまたは複数の以下の化合物との混合剤において安定性に乏しい。デンプングリコール酸ナトリウム（Primojel（登録商標）の商標で販売されている）、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、および重炭酸ナトリウム。上で言及したAPIは、ゼラチンとの混合剤においても安定性に乏しい。

50

【0059】

活性化合物を塩基性化合物に曝露しないことは、塩基性化合物との混合剤に活性化合物を入れないことによって達成できる。したがって、ある実施形態において、APIは、塩基性化合物を含まない材料の混合物中にある。したがって、好都合なことに、組成物は塩基性化合物を含まない。しかし、本発明は、例えば、2部分または複数部分の組成物を提供することを含み、その1部分が式A1またはA2の化合物を組み込むが、塩基性化合物をなにも含まず、第2の部分が式A1またはA2の化合物を組み込まないが、塩基性化合物を組み込んでいる。「塩基性化合物をなにも含まない」という表現、および類似表現は、組成物中に塩基が全く存在できないことを意味するわけではなく、微量の塩基は存在可能であるので、そのような量は実用目的でAPIの分解を促進しない濃度であることが理解されるであろう。例えば、塩基性化合物は、完全に、または検出できない程度まで除去することが、不可能または実際的ではない不純物でもよい。

10

【0060】

実施形態において、部分Aは塩の形態ではないが、R₅はHまたはエステル形成基として存在する。具体的には、R₅はHとして存在する（すなわち、部分Aは酸の形態であり塩としてではない）。

【0061】

一実施形態において、医薬組成物は、錠剤の形態にでき、1つまたは複数の非塩基性化合物との混合剤における式A1またはA2の化合物からなる固相混合物を含む。1つまたは複数の非塩基性化合物は、例えば結合剤、崩壊剤、流動促進材、滑沢剤、賦形剤、希釈剤、徐放剤、および吸収剤から選択される非塩基性添加物を含むか、またはそれらからなることができる。例えば、錠剤などの組成物は、1つまたは複数の被覆層を有することができる。かつ/または、バリアによって前記固相混合物から分けられている塩基性成分を有することができる。前記固相混合物は、式A1またはA2の1つまたは複数のAPIに加えて、1つまたは複数の非塩基性APIを含むことができる。例えば錠剤などの組成物は、例えばOpadry（登録商標）ambの商標で販売されているように、防湿バリアである被覆層を有することができる。WO1996/001874に記載されている防湿バリアフィルム組成物は、任意の目的のために参照により本明細書に含まれ、ポリビニルアルコール、大豆レシチン、および場合により流動補助剤、着色剤、および/または懸濁剤を含む。好都合なことに、組成物は、例えばコロイド状シリカなどの乾燥剤を含む。

20

30

【0062】

一実施形態において、医薬組成物は、固相混合物を含み、錠剤形態にでき、ラクトース（例えばラクトース水和物）、微結晶性セルロース、例えば架橋結合N-ビニル-2-ピロリドンのホモポリマー（クロスボピドン）、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、およびエチルセルロースなどの非塩基性ポリマー、ロウ、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸、水素化植物油、ミネラル油、ポリエチレングリコール（例えばポリエチレングリコール4000~6000）、パルミトステアリン酸グリセリン、およびベヘン酸グリセリンから選択される添加物との混合剤における式A1またはA2の化合物からなる。そのような製剤において、ラクトースは賦形剤として、微結晶性セルロースは結合剤として、クロスボピドンは崩壊剤として、ヒプロメロースおよびエチルセルロースは徐放剤として、コロイド状二酸化ケイ素は流動促進剤として、ならびに残りの材料は滑沢剤として、作用すると考えられている。実施形態において、例えばベヘン酸グリセリンなど、そのような滑沢剤は1つのみ組成物中に含まれる。コロイド状二酸化ケイ素も乾燥剤として作用する。水素化植物油は徐放剤として作用できる。

40

【0063】

一実施形態において、医薬組成物は、APIと、例えば微結晶性セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース、およびそれらの組合せなどから選択されるセルロース添加物を含む非塩基性添加物とからなる固相混合物を含むか、またはそれらからなる。別の実施形態において、医薬組成物は、APIと、例えば、ヒプロメロースなどの非塩基性ハイドロゲル形成剤などの徐放性材料を含む非塩基性添加物とからなる固相混合物を含むか、また

50

はそれからなる。固相混合物は少なくとも1つの被覆を有することができる。

【0064】

したがって、本発明のある実施形態は、固相混合物を含み、これは錠剤形態にでき、ラクトース（例えばラクトース-水和物として）、微結晶性セルロース；架橋結合N-ビニル-2-ピロリドンのホモポリマー（クロスポビドン）、ヒプロメロース、およびエチルセルロースから選択されるポリマー；ロウ、コロイド状二酸化ケイ素、ならびにステアリン酸、水素化植物油、ミネラル油、ポリエチレングリコール（例えばポリエチレングリコール4000~6000）、パルミトステアリン酸グリセリン、およびベヘン酸グリセリンから選択される滑沢剤、ならびに前述の滑沢剤化合物の組合せとの混合剤における、式A1またはA2の化合物からなる。例えば、そのような実施形態は、固相混合物を含むこと
10
ことができ、これは錠剤形態にでき、ラクトース（例えばラクトース-水和物として）、微結晶性セルロース；架橋結合N-ビニル-2-ピロリドンのホモポリマー（クロスポビドン）およびヒプロメロースから選択されるポリマー、コロイド状二酸化ケイ素、ならびに水素化植物油、ミネラル油、ポリエチレングリコール（例えばポリエチレングリコール4000~6000）、パルミトステアリン酸グリセリン、およびベヘン酸グリセリンから選択される滑沢剤、ならびに前述の滑沢剤化合物の組合せとの混合剤における式A1またはA2の化合物からなる。実施形態においては、単一の滑沢剤、具体的にはベヘン酸グリセリンが、固相混合物中に存在する。

【0065】

粒径

上で開示した活性化化合物、すなわち、1-〔4-〔1-（4-シクロヘキシル-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシミノ）-エチル〕-2-エチル-ベンジル〕-アゼチジン-3-カルボン酸のヘミフマル酸塩の固相組成物、具体的には錠剤における安定性は、比較的大きい粒径の活性化化合物によって改善できる（大抵の場合、粒径は、組成物が、例えば2011年1月1日施行の米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件を遵守できないほど大きくはない）ことの発見に、本発明の態様は部分的に基づいていることが思い出されるであろう。

【0066】

1-〔4-〔1-（4-シクロヘキシル-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシミノ）-エチル〕-2-エチル-ベンジル〕-アゼチジン-3-カルボン酸のヘミフマル酸塩が、上記式A1またはA2の化合物の典型であり、したがって、先ほど言及した粒径に関連する手段を、組成物の医薬有効成分（API）として、そのような任意の化合物に有益に適用できることが理解されるであろう。したがって、本発明は、例えば、X90直径が少なくとも8 μm、多くの場合は10 μm以上、例えば、20 μmまたは25 μm以上、場合により、100 μm以上、さらに場合により150 μm以上など、比較的大きい粒径で、式A1またはA2の化合物を含む固相製剤、具体的には錠剤を提供する。粒径（X90直径）は300 μmまで、例えば、250 μmまで、場合により200 μmまで（例えば195 μmまで）などにできる。いくつかの実施形態において、X90直径は10 μmから300 μm、例えば10 μm~250 μmまたは10 μm~200 μmである。粒径（X90直径）が25 μmから300 μm、例えば、25 μm~250 μmまたは25 μm~200 μmである実施形態も含まれる。さらに、X90直径が100 μmから300 μm、例えば、100 μm~250 μmまたは100 μm~200 μmである実施形態も含まれる。具体的な実施形態においては、X90粒子直径は少なくとも10 μmかつ191 μm未満、例えば180 μm未満、170 μm未満、160 μm未満、150 μm未満、140 μm未満または130 μm未満、例えば、121 μm以下などの125 μm以下である。下位実施形態において、X90粒子直径は少なくとも25 μmかつ191 μm未満、例えば180 μm未満、170 μm未満、160 μm未満、150 μm未満、140 μm未満または130 μm未満、例えば、121 μm以下などの125 μm以下である。いくつかの例では、X90粒子直径は少なくとも10 μmまたは25 μmであるが100 μm以下、例えば、90 μm以下、80 μm以下、70 μm以下、60 μm以下、5
30
40
50

0 μm 以下、40 μm 以下、例えば30 μm 以下である。他の実施形態において、X90粒子直径は121 μm から191 μm である。別の実施形態において、X90粒子直径は11 μm から29 μm である。

【0067】

本発明の態様は、式A1またはA2のAPIの場合、本明細書に記載の、少なくとも8 μm の大きさのAPI粒子を、具体的には2011年1月1日施行の、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件を満たす錠剤の含量均一性を有する錠剤中に配合できることの発見に部分的に基づいている。本発明の医薬組成物は、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件（欧州薬局方の投与単位の均一性2.9.40章を参照されたい）を満たすことができ、実際に満たすことが望ましい。実現可能な最大粒径は、投与単位の薬物含量によって変動するため、要件を満たせる最大粒径を規定できない。例えば、API0.25mg（塩基当量）を含有する錠剤の場合、X90直径が121 μm のAPI粒子は、一致した含量均一性の要件を遵守したが、一方X90直径が191 μm のAPI粒子は遵守できなかった。対照的に、API5mg（塩基当量）を含有する錠剤の場合、X90直径が191 μm までのAPI粒子は、一致した含量均一性の要件を遵守した。任意の具体的な錠剤組成物を一致した含量均一性の要件を満たせる最大粒径は、経験的に決定できる。

10

【0068】

粒径分布（体積による）は、例えば、Cuvetteという分散装置を使用するSympatec Helosという装置（ドイツのSympatec GmbHから入手できる）などのレーザー回折測定装置を使用して測定できる。X₉₀直径は、X₉₀体積に対応する球径である。

20

【0069】

測定を行うために、滑らかで一様なペーストが形成されるまでボルテックスを使用して、原体と分散補助剤（例えば、Octastat5000（Octel corp））とを混合することにより、原料分散液を調製できる。次いで、ホワイトスピリットを使用してペーストを希釈し、最終体積が3~6mlに至るまで混合することができる。最終溶液の光学濃度は5%未満にとどめるべきである。百分率値を、Sympatec instrumentのソフトウェアにより平均粒径加積曲線から計算する。X90は、粒径母集団の90%が体積の特定の値未満であることを意味する。

30

【0070】

SEM（走査型電子顕微鏡）を使用して、粒径のさらなる確認情報を得ることができる。

【0071】

含量均一性試験を使用して、製造後の個々の単位内で活性含量を試験する（圧縮後の個々の錠剤内における活性剤含量など）。

【0072】

含量均一性は原体の粒径により影響を受ける。平均粒径はX_mで表示され、mは粒径分布の百分率である。

【0073】

本発明は、以下の実施形態を（場合により、本明細書で開示されている他の実施形態の特徴と併せて）含む。

40

1) 1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、具体的には非塩基性添加物、および本明細書に記載されているAPIを含み、2011年1月1日施行の、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件を遵守する単位剤形である固相医薬組成物。

2) 1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、具体的には非塩基性添加物、および、API量4mgから6mg（塩基当量）で、本明細書に記載されているAPIを含み、APIのX90直径が少なくとも100 μm であるが300 μm 以下、例えば、100 μm から250 μm 、100 μm から200 μm 、100 μm から190 μm 、100 μm か

50

ら 180 μm、100 μm から 170 μm、100 μm から 160 μm、または 100 μm から 150 μm の粒子である錠剤。

3) 1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、具体的には非塩基性添加物、および、API量 0.2 mg から 1 mg (塩基当量) で、本明細書に記載されている API を含み、API の X90 直径が少なくとも 10 μm であるが 100 μm 以下、例えば、10 μm ~ 90 μm、10 μm ~ 80 μm、10 μm ~ 70 μm、10 μm ~ 60 μm、10 μm ~ 50 μm、10 μm ~ 40 μm、または 10 μm ~ 30 μm の粒子である錠剤。

【0074】

本発明の態様は、本明細書で開示されている X90 直径の微粒子形態である場合、式 A1 または A2 の化合物中、ならびにそのような微粒子化合物を含む物質の製品または組成物に存在する。

10

【0075】

結晶化度

本発明は、上で開示した活性化合物、すなわち、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩の固相製剤、具体的には錠剤における安定性を、例えば、結晶化度 80 % 以上、例えば 85 % 以上、場合により 90 % 以上など、比較的結晶化度が高い粒子に存在する活性化合物により増幅できることの発見にも部分的に基づいている。

【0076】

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸の上記塩は、上記式 A1 または A2 の化合物の典型であるため、先ほど言及した手段を、組成物の医薬有効成分 (API) として、そのような任意の化合物に有利に適用できることは、理解されるであろう。したがって、本発明は結晶化度 80 % 以上、例えば 85 % 以上、場合により 90 % 以上の式 A1 または A2 の化合物を含む固相製剤、具体的には錠剤を提供する。

20

【0077】

本発明の態様は、結晶化度が 80 % 以上、例えば 85 % 以上、場合により 90 % 以上である場合、式 A1 または A2 の化合物、ならびにそのような結晶化度である化合物を含む物質の製品または組成物に存在する。

30

【0078】

好都合なことに、X90 直径が 10 μm 以上、具体的には 11 μm 以上、例えば 20 μm または 25 μm 以上、場合により 100 μm 以上、さらに場合により 150 μm 以上の粒子である式 A1 または A2 の化合物により、結晶化度 80 % 以上を達成することができる。X90 直径は、「粒径」という見出しで、本明細書に先に説明され得る。

【0079】

任意の適切な方法の使用で、例えば、X線粉末回折 (XRPD) の使用、例えば、Bruker D8 という装置の使用などで、結晶化度を測定できる。

【0080】

固相組成物、例えば錠剤は、本明細書で開示されている粒径および/または結晶化度の特徴と、API を塩基性化合物に曝露しない特徴とを有利に組み合わせることができることが理解されるであろう。

40

【0081】

医薬組成物を作製する方法

本発明の組成物は、乾燥粉末として各成分を結合させることにより、適切に作製できる。例えば錠剤は、錠剤配合の成分を乾燥整粒すること、および場合により、例えば防湿バリアフィルムなどのフィルム被覆を圧縮した錠剤に適用することにより作製できる。

【0082】

例えば、湿式ジェットミル、ピンミル、湿式ボールミルなどの当業者によく知られた適切な粉碎技術により、API 粒子を調製できる。

50

【0083】

A P I 粒子が、A P I 粒子粗結晶に由来する場合、任意の適切な手法を使用して粗結晶を得ることができる。例えば、WO2010/071794、WO2010/080455、またはWO2010/080409で提示されている手法のいずれか。

【0084】

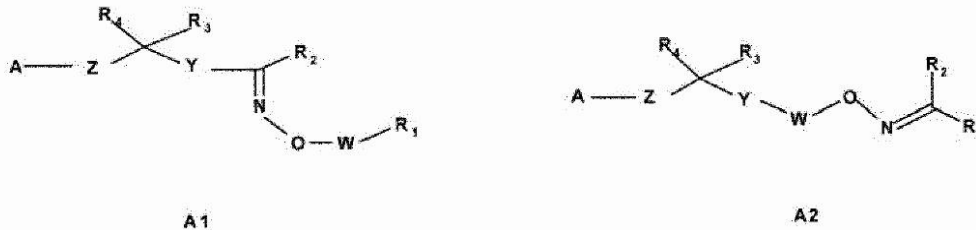
以下の番号付き段落が、本発明の関心である。

1. 1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および、式A1もしくはA2の化合物または薬理的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である医薬有効成分（「A P I」）を含み、A P I が塩基性化合物に曝露されていない固相医薬組成物。

【0085】

10

【化8】



[式中、

Aが、COOR₅、OPO(OR₅)₂、PO(OR₅)₂、SO₂OR₅、POR₅O R₅、または1H-テトラゾール-5-イルであって、R₅が、Hまたはエステル形成基であり、

20

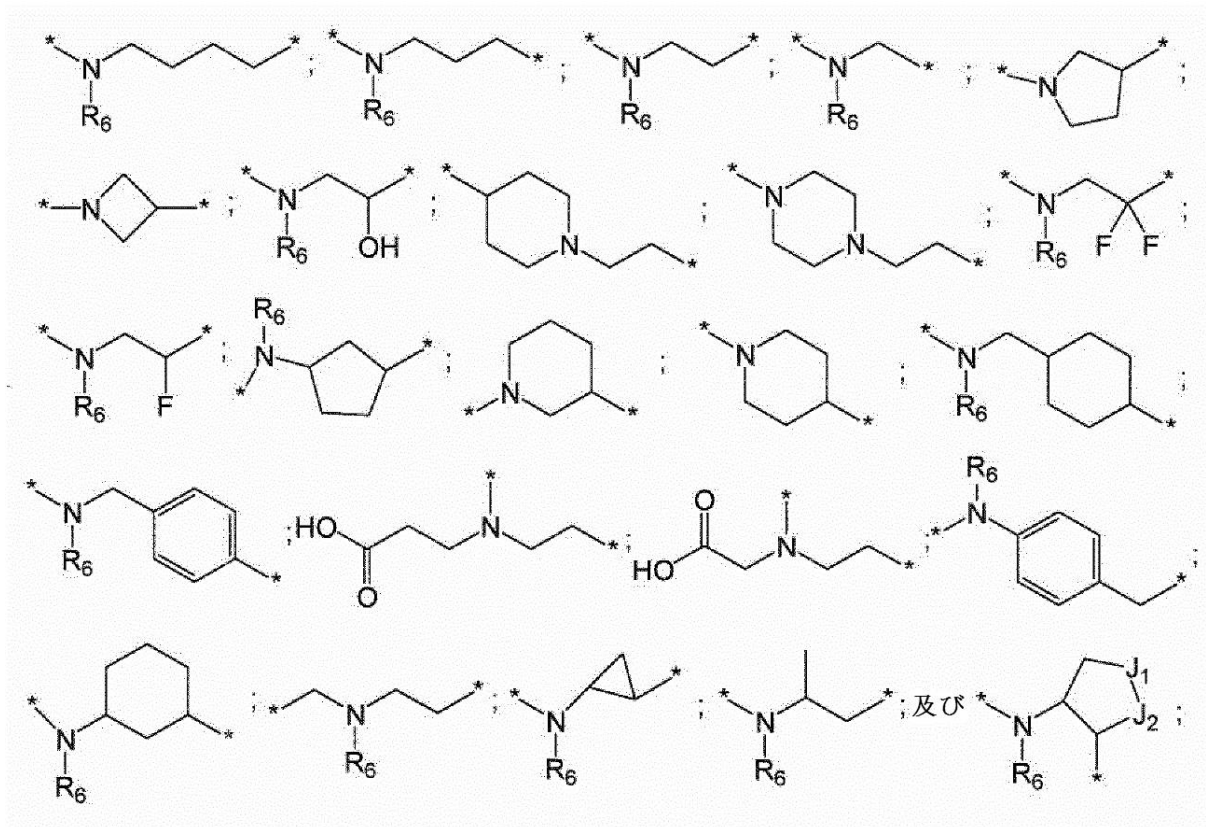
Wが、結合、C₁₋₃アルキレンまたはC₂₋₃アルケニレンであり、

Yが、C₆₋₁₀アリールまたはC₃₋₉ヘテロアリールであって、場合により、ハロゲン、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキル、およびハロ置換C₁₋₆アルコキシから選択される1~3個のラジカルによって置換され、

Zが、

【0086】

【化9】



10

20

から選択され、

式中Zのアスタリスクが、それぞれ式1aまたは1bの $-C(R_3)(R_4)-$ とAとの連結点を示し、それぞれ、R₆が、水素およびC₁~6アルキルから選択され、J₁およびJ₂が、独立して、メチレンまたはS、O、およびNR₅から選択されるヘテロ原子であって、R₅が水素およびC₁~6アルキルから選択され、Zの任意のアルキレンは、ハロ、ヒドロキシ、C₁~6アルキルから選択される1~3個のラジカルによってさらに置換されていてよく、またはR₆は、Yの炭素原子に結合して5~7員環を形成してもよく、

30

R₁がC₆~10アリールまたはC₃~9ヘテロアリールであって、場合により、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、C₆~10アリールC₁~4アルキル、C₃~9ヘテロアリール、C₃~9ヘテロアリールC₁~4アルキル、C₃~8シクロアルキル、C₃~8シクロアルキルC₁~4アルキル、C₃~8ヘテロシクロアルキル、またはC₃~8ヘテロシクロアルキルC₁~4アルキルによって置換され、R₁の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、およびハロ置換C₁~6アルキルまたはハロ置換C₁~6アルコキシから選択される1~5個の基によって置換されてもよく、

R₂がH、C₁~6アルキル、ハロ置換C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、またはC₂~6アルキニルであり、

40

R₃またはR₄がそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、またはハロ置換C₁~6アルキルもしくはハロ置換C₁~6アルコキシである]

2. AがCOOHである、番号付き段落1の組成物。

3. 化合物が式A1のものである、番号付き段落1または2の組成物。

4. WがC₁、C₂、またはC₃アルキレンであり、

Yが、ハロゲン、NO₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、ハロ置換C₁~6アルキル、およびハロ置換C₁~6アルコキシから選択される1個、2個、または3個のラジカルによって、場合により置換されるフェニル基であり、

50

R_1 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルによって置換されるフェニルであって、フェニルおよびシクロヘキシルが、場合により、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、および、ハロ置換 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロ置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基によって置換されている、番号付き段落 3 の組成物。

5. API が、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸または医薬的に許容可能な塩である、番号付き段落 1 の組成物。

6. API が、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸またはそのヘミフマル酸塩である、番号付き段落 1 の組成物。

7. API が、塩基化合物を含まない材料の混合物中にある、先行する任意の番号付き段落の組成物。

8. 錠剤である、先行する任意の番号付き段落の組成物。

8. 錠剤が防湿バリアで被覆されている、番号付き段落 8 の組成物。

10. 錠剤が、ラクトース、微結晶性セルロース、架橋結合 N - ビニル - 2 - ピロリドンのホモポリマー (クロスポビドン) およびヒプロメロースから選択されるポリマー、コロイド状二酸化ケイ素、ならびに水素化植物油、ミネラル油、ポリエチレングリコール、パルミトステアリン酸グリセリン、およびベヘン酸グリセリンから選択される滑沢剤との混合剤における API からなる固相混合物を含む、番号付き段落 8 または 9 の組成物。

11. 1 つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および、番号付き段落 1 ~ 6 のいずれかに定義されている化合物から選択される医薬有効成分 (「 API 」) を含む固相医薬組成物であって、API は、X90 直径が少なくとも $8 \mu\text{m}$ の粒子形態にある、固相医薬組成物。

12. 粒子の X90 直径が $10 \mu\text{m}$ から $300 \mu\text{m}$ である、番号付き段落 11 の組成物。

13. 粒子の X90 直径が少なくとも $10 \mu\text{m}$ 、 $100 \mu\text{m}$ 以下の、番号付き段落 12 の組成物。

14. 粒子の X90 直径が少なくとも $100 \mu\text{m}$ 、 $250 \mu\text{m}$ 以下の、番号付き段落 12 の組成物。

15. 単位剤形をしており、2011 年 1 月 1 日施行の、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件に適合する、番号付き段落 11 ~ 14 のいずれかの組成物。

16. API 4 mg から 6 mg (塩基当量) を含有する錠剤形態であり、X90 直径が少なくとも $100 \mu\text{m}$ 、 $200 \mu\text{m}$ 以下の粒径である、番号付き段落 15 の組成物。

17. API 0.2 mg から 1 mg (塩基当量) を含有する錠剤形態であり、X90 直径が少なくとも $10 \mu\text{m}$ 、 $50 \mu\text{m}$ 以下の粒径である、番号付き段落 15 の組成物。

18. 番号付き段落 1 ~ 10 のいずれか 1 つの特徴、またはそれらに従属することによって可能となる任意の組合せをさらに含む、番号付き段落 11 ~ 17 のいずれかの組成物。

19. 1 つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および、番号付き段落 1 ~ 6 のいずれかに定義された化合物から選択される医薬有効成分 (「 API 」) を含み、API が結晶化度 80% 以上である、固相医薬組成物。

20. API が結晶化度 85% 以上である、番号付き段落 19 の組成物。

21. 錠剤である、番号付き段落 19 または 20 の組成物。

22. 番号付き段落 1 ~ 10、および 11 ~ 17 のいずれか 1 つの特徴、またはそれらに従属することによって可能となる任意の組合せをさらに含む、番号付き段落 18 ~ 21 のいずれかの組成物。

23. 1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または医薬的に許容可能なその塩、および 1 つまたは複数の非塩基性添加物からなる圧縮成形混合物を含む錠剤であって、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または医薬的に許容可能な塩は、X90直径が10 μmから200 μmの粒子形態にある錠剤。

24. 医薬的に許容可能な塩がヘミフマル酸塩である、番号付き段落23の錠剤。

25. 前記粒子が少なくとも80%結晶性である、番号付き段落23または24の錠剤。

26. 圧縮成形混合物が乾燥剤を含み、かつ防湿バリアで被覆されている、番号付き段落23、24、または25の錠剤。

【実施例1】

【0087】

以下の実施例は、種々の化合物の存在下で、1 - {4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩の安定性を例示する。このAPIと種々の化合物との混合物を、密封したバイアル中で、温度50 °Cおよび相対湿度75%の条件に4週間曝露した。4週間後、APIの分解、および分解生成物の合計をアッセイした。結果を表1に示す。

10

アッセイ法：HPLCにはagilent 11000、およびPhenomenex Gemini C18というカラムを使用した。260 nmでUV検出を行った。使用した移動相は、0.2% (v/v)ギ酸および10% (v/v)トリエチルアミンを含有する、水 - アセトニトリルグラジエントであった。

【0088】

20

1 - {4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩は、表1で「NVS - A」として記載されている。

【0089】

【表 1】

表1 混合物	未知のピークの合計(%)*	アッセイ(%)*
NVS-Aのみ	1.86	100.2
NVS-A+ラクトース(1:1)	1.74	96.5
NVS-A+トウモロコシデンプン(1:1)	1.82	99.4
NVS-A+微結晶性セルロース(1:1)	1.80	99.0
NVS-A+マンニトール(1:1)	1.80	99.2
NVS-A+HPMC(1:1)	2.45	97.7
NVS-A+PVP K30(1:1)	2.07	99.6
NVS-A+Ac-Di-Sol(1:1)	1.89	99.7
NVS-A+Primojel(1:1)	4.08	100.9
NVS-A+クロスポビドン(1:1)	1.89	99.7
NVS-A+ステアリン酸 Mg(1:0.85)	0.31	98.2
NVS-A+ステアリン酸 Mg(1:0.85)*	3.68	90.0
NVS-A+ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)+ 微結晶性セルロース(2:1:1)	8.54	88.3
NVS-A+ゼラチン(1:1)	3.86	96.1
NVS-A+Aerosil+微結晶性セルロース (2:1:1)	1.89	99.9
NVS-A+ステアリン酸マグネシウム(Mg St)+微結晶性セルロース(2:1:1)	6.13	89.2
NVS-A+ステアリン酸マグネシウム+微 結晶性セルロース(2:1:1)	10.53	80.7
NVS-A+ステアリン酸マグネシウム+ラ クトース(2:1:1)	9.31	82.2
NVS-A+ステアリン酸カルシウム+微結 晶性セルロース(2:1:1)	4.55	89.8
NVS-A+ステアリン酸ナトリウム +微結晶性セルロース(2:1:1)	7.52	83.1
NVS-A+重炭酸ナトリウム+微結晶性セ ルロース(2:1:1)	8.48	61.8
NVS-A+Tween80+微結晶性セルロース (2:1:1)	2.07	100.1

*50°C/75%RH でバイアルを 4 週間開放
した。

10

20

30

【実施例 2】

【0090】

以下の実施例は、1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩 (NVS - A) に対するステアリン酸マグネシウムの有害作用を証明する。

40

【0091】

微粉化した原体、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含む NVS - A を含有する、フィルムコート錠を開発した。防湿 Opadry (登録商標) AMB というフィルム被覆を適用した。下記表 2 で示されているように、錠剤強度を 0.25 mg から 5 mg (遊離塩基当量) とした。

【0092】

【表 2】

表2 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する、0.25mgおよび5mg即放性錠剤の組成物

成分	0.25mg 錠剤当たりの量(mg)	5mg 錠剤当たりの量(mg)	役割	規格の参照
錠剤コア				
NVS-A	0.278 ¹	5.560 ²	原体	Novartis モノグラフ
ラクトース一水和物	63.897	58.615	希釈剤	欧州薬局方/NF
微結晶性セルロース/セルロース微結晶	17.000	17.000	希釈剤	欧州薬局方/NF
クロスポビドン	2.550	2.550	崩壊剤	欧州薬局方/NF
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化ケイ素	0.425	0.425	流動促進剤	欧州薬局方/NF
ステアリン酸マグネシウム	0.850	0.850	滑沢剤	欧州薬局方/NF
錠剤コア重量	85.000	85.000		
被覆				
コーティングプレミックスOpadry AMB white**	3.400	3.400	被覆剤	
精製水*	13.600	13.600	溶媒	欧州薬局方/米国薬局方
フィルムコート	88.400	88.400		
錠の総重量				
¹ NVS-A のそれぞれの塩基 0.25mg(例えば 0.294%w/w)に相当				
² NVS-A のそれぞれの塩基 5mg(例えば 5.88%w/w)に相当				
*加工中に除去される				
**コーティングプレミックスの定性組成物は以下の通りである:				
コーティングプレミックス成分		規格の参照		
ポリビニルアルコール	部分加水分解	欧州薬局方/米国薬局方		
二酸化チタン		欧州薬局方/米国薬局方		
タルク		欧州薬局方/米国薬局方		
レシチン(大豆)		NF		
キサントガム		欧州薬局方/ NF		

錠剤は、2 ~ 8 での延長期間のみ安定であった。25 で、0.25mg 含量の錠剤は6か月間のみ安定であり、5mg の錠剤では12か月間のみ安定であった。0.25mg および5mg 錠剤に対してそれぞれ、25 で、6か月間および12か月間を超えて、安定性データは、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の安定性ガイダンスを満たさなかった。

【実施例 3】

【0093】

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル

酸塩 (NVS - A) 5 mg (遊離塩基当量) を含む錠剤の含量均一性に対する薬物粒径の効果を調査した。

【0094】

Cuvette という分散装置を使用したレーザー回折測定装置 [Sympatec Helos という装置 (ドイツ、Sympactec GmbH から入手可能)] を使用して、 X_{90} 粒径分布 (体積で) を測定した。測定するため、滑らかで均一なペーストが形成されるまでボルテックスを使用し、原体と分散補助剤 (Octastat 5000 (Octel corp)) との混合により、原料分散液を調製した。次いで、ホワイトスピリットを使用してペーストを希釈し、最終体積が 3 ~ 6 ml に至るまで混合した。最終溶液の光学濃度は 5 % 未満に保持された。百分率値を、Sympatec instrument のソフトウェアにより平均粒径加積曲線から計算した。

10

【0095】

SEM (走査型電子顕微鏡) を使用して、粒径についてのさらなる確認情報を得た。

【0096】

2 から 5 bar の範囲の圧力を使用するジェットミル [Hosokawa Alpine AFG 100] を使用した微粉化により、より細かい API の材料 ($X_{90} < 10 \mu\text{m}$ ($4 \mu\text{m}$ および $7 \mu\text{m}$)) を得た。この場合、ピンミルを用いて、それぞれ $115 \text{ m/sec} \sim 75 \text{ m/sec}$ 、 $115 \text{ m/sec} \sim 40 \text{ m/sec}$ に調整した相対的先端速度で粉砕することにより、 X_{90} で $11 \mu\text{m}$ 、 $29 \mu\text{m}$ 、および $121 \mu\text{m}$ の材料を得た。最終的に、 $457 \mu\text{m}$ のふるいにかけることにより、 $X_{90} \mu\text{m}$ で $191 \mu\text{m}$ のより粗大な材料を得た。結果を図 1 に示す。

20

【0097】

検討された原体の粒径は、含量均一性の平均値、および 5 mg 錠剤に対する変動性への影響が低下していることを示した。

・ $X_{90} = 191 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 97.3 % から約 104.0 % の範囲であった。

・ $X_{90} = 121 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 92.8 % から約 99.7 % の範囲であった。

・ $X_{90} = 29 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 97.2 % から約 102.9 % の範囲であった。

30

・ $X_{90} = 11 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 97.3 % から 100.1 % の範囲であった。

・ $X_{90} = 7 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 94.1 % から 98.9 % の範囲であった。

・ $X_{90} = 4 \mu\text{m}$ である場合、含量均一性は約 93.3 % から 99.1 % の範囲であった。

【0098】

本調査は、錠剤強度の低さにもかかわらず、米国薬局方、欧州薬局方、日本薬局方の一致した含量均一性の要件を満たす上で微粉化した原体 ($X_{90} = 4 \mu\text{m} \sim 7 \mu\text{m}$) が不可欠ではなかったことを証明した。この要件は、粉砕した原体 ($X_{90} = 11 \mu\text{m} \sim 29 \mu\text{m}$) を使用した場合、および粗大な原体 ($X_{90} = 121 \mu\text{m} \sim 191 \mu\text{m}$) を使用した場合にも思いがけなく、達成できた。

40

【実施例 4】

【0099】

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチルベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩 (NVS - A) 0.25 mg (遊離塩基当量) を含む、錠剤の含量均一性に対する薬物粒径の効果を調査した。API の薬物粒子を得て、実施例 3 におけるように測定した。

【0100】

結果を図 2 に示す。

50

【 0 1 0 1 】

X 9 0 直径が 1 2 1 μm および 1 9 1 μm の粗大な原体が、含量均一性変動性の著しい上昇を引き起こした。

・ X 9 0 = 1 9 1 μm の場合、含量均一性は約 8 1 . 2 % ~ 約 1 1 3 . 9 % の範囲であった。

・ X 9 0 = 1 2 1 μm の場合、含量均一性は約 8 7 . 6 % ~ 約 1 0 6 . 5 % の範囲であった。

【 0 1 0 2 】

X 9 0 で 1 1 μm または 2 9 μm の粉碎した原体が、平均含量均一性の一層の中心化、および、微粉化した原体で観察したものよりも含量均一性変動のわずかな低下を引き起こした (X 9 0 = 4 および 7 μm) 。

・ X 9 0 = 2 9 μm の場合、含量均一性は約 9 8 . 5 % から約 1 0 1 . 6 % の範囲であった。

・ X 9 0 = 1 1 μm の場合、含量均一性は約 9 8 . 9 % から約 1 0 1 . 8 % の範囲であった。

・ X 9 0 = 7 μm の場合、含量均一性は約 9 5 . 9 % から約 1 0 2 . 2 % の範囲であった。

・ X 9 0 = 4 μm の場合、含量均一性は約 9 4 . 0 % から約 1 0 1 . 3 % の範囲であった。

【 0 1 0 3 】

この例は、錠剤強度の低さにもかかわらず、米国薬局方、欧州薬局方、日本薬局方の一致した含量均一性の要件を満たす上で微粉化した原体 (X 9 0 = 4 μm ~ 7 μm) が不可欠ではないことを証明する。この要件は、粉碎した原体 (X 9 0 = 1 1 μm ~ 2 9 μm) を使用した場合、達成できる。米国薬局方、欧州薬局方、日本薬局方の一致した含量均一性の要件を達成した上限は、X 9 0 = 1 2 1 μm を特徴とする粒径の 0 . 2 5 m g 錠剤であった。

【 実施例 5 】

【 0 1 0 4 】

以下の例は、それぞれ、滑沢剤と混合した 1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸のヘミフマル酸塩 (N V S - A) 0 . 2 5 m g (遊離塩基当量) を含む、4 種の異なる組成物の分解生成物の合計を比較する。A P I の薬物粒子を得て、実施例 3 におけるように測定した。各組成物の滑沢剤および粒径は、以下の通りである。以下の表は、ステアリン酸マグネシウムおよびベヘン酸グリセリンを滑沢剤として作製された錠剤間における組成物の差を要約する。ベヘン酸グリセリン、および異なる原体の粒径で作製されている錠剤は、o p a d r y A M B で被覆した防湿フィルムで被覆されていなかったことは、安定性の利益をさらによく証明するために、注意すべきである。A P I の薬物粒子を得て、

【 0 1 0 5 】

10

20

30

【表3】

表3: 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムおよびベヘン酸グリセリンを含有する、0.25mg即放性錠剤の組成物(遊離塩基当量)

成分	滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムを伴う 0.25mg 錠剤当たりの量(mg)	滑沢剤としてのベヘン酸グリセリンを伴う 0.25mg 錠剤当たりの量(mg)	役割	規格の参照	
錠剤コア					
NVS-A	0.278 ¹	0.278 ¹	原体	Novartis モノグラフ	10
ラクトース一水和物	63.897	58.797	希釈剤	欧州薬局方/NF	
微結晶性セルロース/セルロース微結晶	17.000	17.000	希釈剤	欧州薬局方/NF	
クロスポビドン	2.550	2.550	崩壊剤	欧州薬局方/NF	
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化ケイ素	0.425	0.425	流動促進剤	欧州薬局方/NF	20
ステアリン酸マグネシウム	0.850	0	滑沢剤	欧州薬局方/NF	
ベヘン酸グリセリン	0	5.950	滑沢剤		
錠剤コア重量	85.000	85.000			
被覆					
コーティングプレミックス Opadry AMB white**	3.400	0	被覆剤		
精製水*	13.600	0	溶媒	欧州薬局方/米国薬局方	30
フィルムコート錠の総重量	88.400	適用できず			
¹ NVS-Aのそれぞれの塩基 0.25mg(例えば 0.294%w/w)に相当					
*加工中に除去される					
**コーティングプレミックスの定性組成物は以下の通りである:					
コーティングプレミックス成分		規格の参照			
ポリビニルアルコール	部分加水分解	欧州薬局方/米国薬局方			
二酸化チタン		欧州薬局方/米国薬局方			
タルク		欧州薬局方/米国薬局方			
レシチン(大豆)		NF			
キサンタンガム		欧州薬局方/ NF			
1.ステアリン酸マグネシウム、微粉化した原体 X90<8 μm					
2.ベヘン酸グリセリン、微粉化した原体 X90<8 μm					
3.ベヘン酸グリセリン、粉碎した原体 X90=11 μm					
4.ベヘン酸グリセリン、粉碎した原体 X90=29 μm					

で測定した。

【 0 1 0 6 】

50

75%相対湿度で、4種の組成物をそれぞれ40で保存した。各組成物に対する分解生成物の展開を、6か月間にわたって追跡調査した。結果を図3に示す。

- ・保存から3か月後で、組成物1は16%前後の分解生成物を示した。
- ・保存から3か月後で、組成物2は4%前後の分解生成物を示した。
- ・保存から3か月後で、組成物3は2%前後の分解生成物を示した。
- ・保存から3か月後で、組成物4は1%前後の分解生成物を示した。

【0107】

これらの結果により、ステアリン酸マグネシウムをベヘン酸グリセリンと置き換えることで、分解生成物の合計が減少することを証明している。さらに、原体の品質が、微粉化（結晶化度80%未満）から粉碎（結晶化度80%超）まで変化することによっても、分解生成物の合計が減少する。

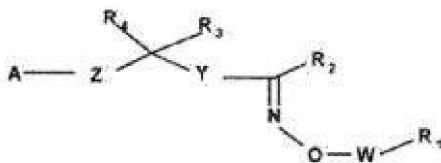
10

本発明は以下を提供する。

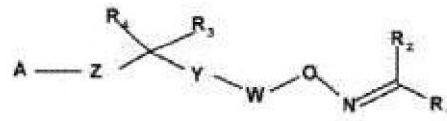
[1]

1つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および式A1もしくはA2の化合物または薬理的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である医薬有効成分（「API」）を含み、前記APIが塩基性化合物に曝露されていない、固相医薬組成物。

【化10】



A1



A2

20

[式中、

Aが、 COOR_5 、 $\text{OPO}(\text{OR}_5)_2$ 、 $\text{PO}(\text{OR}_5)_2$ 、 SO_2OR_5 、 POR_5O 、 R_5 、または1H-テトラゾール-5-イルであって、 R_5 が、Hまたはエステル形成基であり、

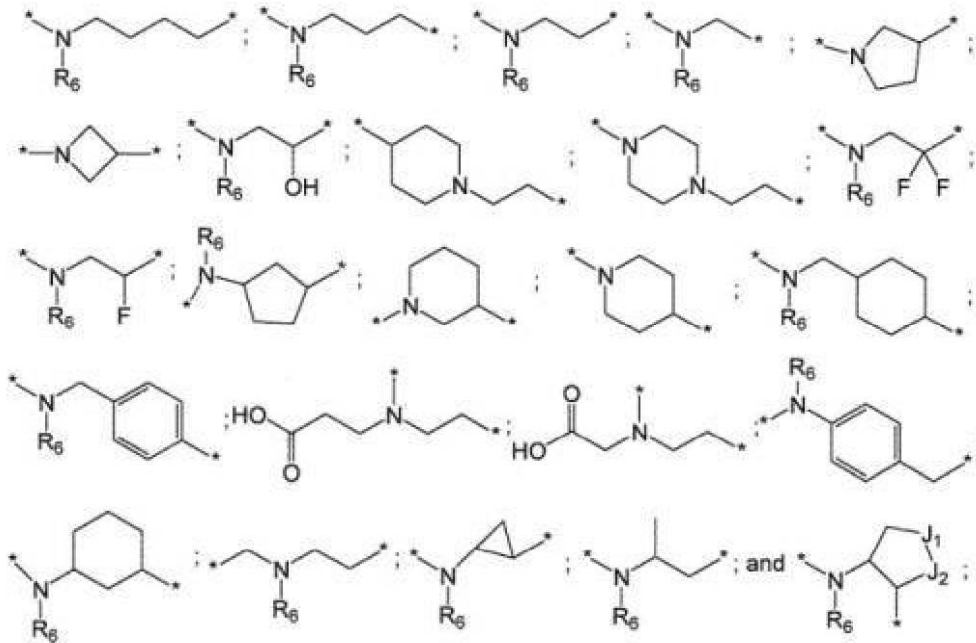
Wが、結合、 C_{1-3} アルキレンまたは C_{2-3} アルケニレンであり、

Yが、 C_{6-10} アリールまたは C_{3-9} ヘテロアリールであって、場合により、ハロゲン、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、およびハロ置換 C_{1-6} アルコキシから選択される1~3個のラジカルによって置換されており、

30

Zが

【化 1 1】



10

20

から選択され、

式中Zのアスタリスクが、それぞれ式1aまたは1bの-C(R₃)(R₄)-とAとの間の連結点を示し、R₆が、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され、J₁およびJ₂が、独立して、メチレンまたはS、O、NR₅から選択されるヘテロ原子であって、R₅が、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され、Zの任意のアルキレンは、八口、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルから選択される1~3個のラジカルによってさらに置換されていてもよく、またはR₆は、Yの炭素原子に結合して5~7員環を形成してもよく、

R₁が、C₆₋₁₀アリールまたはC₃₋₉ヘテロアリールであって、場合により、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、C₃₋₉ヘテロアリール、C₃₋₉ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₄アルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、またはC₃₋₈ヘテロシクロアルキルC₁₋₄アルキルによって置換され、R₁の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびハロ置換C₁₋₆アルキルまたはハロ置換C₁₋₆アルコキシから選択される1~5個の基によって置換されてもよく、

30

R₂が、H、C₁₋₆アルキル、ハロ置換C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルであり、

R₃またはR₄が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、またはハロ置換C₁₋₆アルキルもしくはハロ置換C₁₋₆アルコキシである。]

40

【 2 】

AがCOOHである、請求項1に記載の組成物。

【 3 】

前記APIが、1-{4-[1-(4-シクロヘキシル-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシイミノ)-エチル]-2-エチル-ベンジル}-アゼチジン-3-カルボン酸、または医薬的に許容可能な塩である、請求項1に記載の組成物。

【 4 】

前記APIが、1-{4-[1-(4-シクロヘキシル-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシイミノ)-エチル]-2-エチル-ベンジル}-アゼチジン-3-カルボン酸、またはそのヘミフマル酸塩である、請求項1に記載の組成物。

50

[5]

前記 A P I が、塩基性化合物を含まない材料の混合物中にある、請求項 1 から 4 までのいずれかに記載の組成物。

[6]

1 つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物から選択される医薬有効成分（「A P I」）を含み、前記 A P I は、X 9 0 直径が少なくとも 8 μ m の粒子形態にある、固相医薬組成物。

[7]

前記粒子の X 9 0 直径が 1 0 μ m から 3 0 0 μ m である、請求項 6 に記載の組成物。

[8]

単位剤形をしており、2 0 1 1 年 1 月 1 日施行の、米国薬局方、欧州薬局方、および日本薬局方で一致した含量均一性の要件を遵守する、請求項 6 または 7 のいずれかに記載の組成物。

[9]

1 つまたは複数の医薬的に許容可能な添加物、および請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物から選択される医薬有効成分（「A P I」）を含み、前記 A P I が結晶化度 8 0 % 以上である、固相医薬組成物。

[1 0]

1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、またはその医薬的に許容可能な塩と、1 つまたは複数の非塩基性添加物とからなる圧縮成形混合物を含み、前記 1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル } - アゼチジン - 3 - カルボン酸、または医薬的に許容可能な塩は、X 9 0 直径が 1 0 μ m から 2 0 0 μ m の粒子形態にある錠剤。

[1 1]

前記医薬的に許容可能な塩がヘミフマル酸塩である、請求項 1 0 に記載の錠剤。

[1 2]

前記粒子が、少なくとも 8 0 % の結晶性である、請求項 1 0 または 1 1 に記載の錠剤。

[1 3]

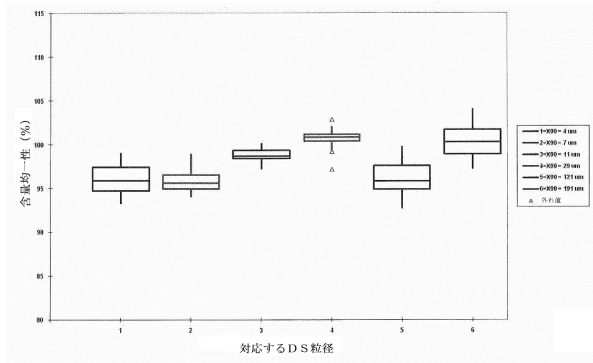
前記圧縮成形混合物が、乾燥剤を含み、かつ防湿バリアで被覆されている、請求項 1 0 、 1 1 または 1 2 に記載の錠剤。

10

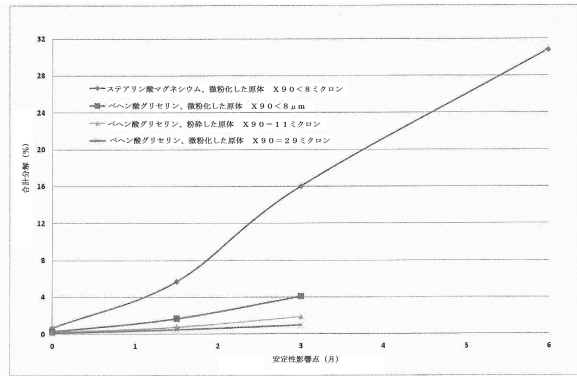
20

30

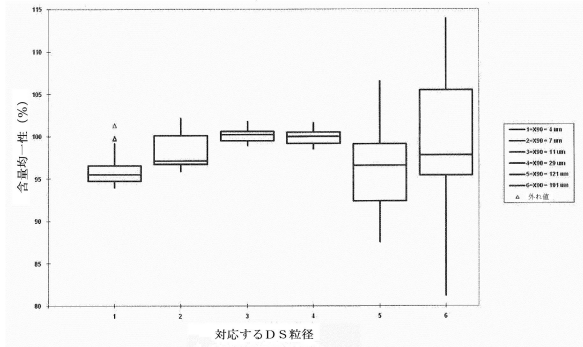
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
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

(72)発明者 レーノー, エメリック
 スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2, ノバルティス ファーマ アーゲー

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2010/020610(WO, A1)
 国際公開第2010/080409(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 3 9 7
 A 6 1 K 9 / 1 6
 A 6 1 K 9 / 2 6
 A 6 1 K 9 / 3 0

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