

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4740947号
(P4740947)

(45) 発行日 平成23年8月3日(2011.8.3)

(24) 登録日 平成23年5月13日(2011.5.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38

請求項の数 6 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-517415 (P2007-517415)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月18日 (2005.5.18)
 (65) 公表番号 特表2007-538060 (P2007-538060A)
 (43) 公表日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/001931
 (87) 国際公開番号 W02005/112934
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005.12.1)
 審査請求日 平成19年4月23日 (2007.4.23)
 (31) 優先権主張番号 0411378.3
 (32) 優先日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 300022641
 アストラゼネカ アクチボラダ
 スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Z D 6 4 7 4 を含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Z D 6 4 7 4 または薬剤的に受容できるその塩、脆性賦形剤、および水に事実上不溶性で延性圧縮特性を有する 2 つめの賦形剤を含有する、医薬組成物であって、

脆性賦形剤が無機カルシウム含有化合物または無機マグネシウム含有化合物であり、
2 つめの賦形剤が微結晶セルロース、デンプン、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースから選択される、医薬組成物。

【請求項 2】

脆性賦形剤が二塩基性リン酸カルシウムである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

水に事実上不溶性で延性圧縮を有する 2 つめの賦形剤が微結晶性セルロースである、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

以下のものを含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物：

(a) 1 ~ 7 0 の割合の Z D 6 4 7 4 または薬剤的に受容できるその塩；
 (b) 1 ~ 9 6 の割合の請求項 1 で定義された脆性賦形剤；および
 (c) 0 . 1 ~ 2 0 の割合の水に事実上不溶性で延性圧縮特性を有する請求項 1 で定義された 2 つめの賦形剤；

ここですべての割合は重量で表し、割合の合計は (a) + (b) + (c) = 1 0 0 である。

【請求項 5】

以下のものを含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物：

(a) 5 ～ 5 0 の割合の Z D 6 4 7 4 または薬剂的に受容できるその塩；

(b) 1 0 ～ 7 0 の割合の請求項 1 で定義された脆性賦形剤；および

(c) 1 ～ 1 5 の割合の水に事実上不溶性で延性圧縮特性を有する請求項 1 で定義された 2 つめの賦形剤；

ここですべての割合は重量で表し、割合の合計は (a) + (b) + (c) = 1 0 0 である。

【請求項 6】

脆性賦形剤が二塩基性リン酸カルシウムであり、水に事実上不溶性で延性圧縮を有する 2 つめの賦形剤が微結晶性セルロースである、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物、とりわけ Z D 6 4 7 4 または薬剂的に受容できるその塩、上記医薬組成物製造のための方法、ヒトのような温血動物における抗血管新生および / または血管透過性低下作用の提示における使用を目的とした上記医薬組成物、ヒトのような温血動物における抗血管新生および / または血管透過性低下作用の提示における使用を目的とした薬物製造における上記医薬組成物の使用、およびそのような医薬組成物の投与を含む、ヒトのような温血動物における抗血管新生および / または血管透過性低下作用の提示のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

通常の血管新生は、胚発生、創傷治癒および雌性生殖機能のいくつかの構成要素を含む多様な過程において重要な役割を果たす。望ましくない、または病的な血管新生は、糖尿病性網膜症、乾癬、癌、慢性関節リウマチ、粥腫、カポジ肉腫および血管腫を含む疾患状態に関連している (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管透過性の変化は通常の、および病的生理過程において役割を果たすと考えられている (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。酸性および塩基性線維芽細胞成長因子 (a F G F & b F G F) ならびに血管内皮成長因子 (V E G F) を含む、 i n v i t r o 内皮細胞成長促進活性を有するいくつかのポリペプチドが同定されている。 V E G F の成長因子活性は、その受容体の限定された発現のために、 F G F 類のそれに比較して比較的内皮細胞に特有である。最近の証拠は、 V E G F が通常および病的血管新生の両方 (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) ならびに血管透過性 (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024) の重要な刺激因子であることを示唆している。抗体で V E G F を隔離することにより V E G F 作用に拮抗すると、腫瘍増殖を阻害することができる (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844)。

【0003】

受容体チロシンキナーゼ (R T K) は細胞膜を横切る生化学的シグナルの伝達に重要である。これらの膜貫通分子は特徴として、細胞膜のある部分を貫いて細胞内チロシンキナーゼに連結する細胞外リガンド 結合ドメインからなる。リガンドが受容体に結合すると、受容体に結合したチロシンキナーゼ活性が刺激され、受容体と別の細胞内分子の両方のチロシン残基がリン酸化される。チロシンリン酸化におけるこれらの変化がシグナリングカスケードを開始し、多様な細胞反応を導く。これまで、アミノ酸配列相同性によって定義された、少なくとも 19 種の異なる R T K サブファミリーが同定されている。これらのサブファミリーの 1 種が、目下 f m s - 様チロシンキナーゼ受容体、 F l t - 1 (V E G F R - 1 と呼ばれる)、キナーゼ挿入ドメイン 含有受容体、 K D R (V E G F R - 2 または F l k - 1 と呼ばれる)、および別の f m s - 様チロシンキナーゼ受容体、 F l

10

20

30

40

50

t - 4 によって含有されている。これらの関連する R T K の 2 種、F l t - 1 および K D R は高親和性で V E G F に結合することが示されている (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586)。異種細胞に発現されたこれらの受容体への V E G F の結合は、細胞蛋白質のチロシンリン酸化状態およびカルシウムフラックスの変化に関連している。

【 0 0 0 4 】

V E G F は血管形成および血管新生において重要な刺激である。このサイトカインは、内皮細胞増殖、プロテアーゼ発現および移動、それに続く細胞の組織化を誘導して毛細管を形成することにより、血管の新芽表現型を誘導する (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hast, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.)。さらに、V E G F は著しい血管透過性を誘導し (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001)、病的血管新生に特有の、透過性が亢進した未熟な血管網の形成を促進する。

【 0 0 0 5 】

K D R 単独の活性化が、内皮細胞増殖、移動、および生存を含む、V E G F の主要な表現型反応のすべて、および血管透過性誘導を促進するために十分であることが示されている (Meyer, M., Clauss, M., Leppl-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Buttner, M., Rziha, H-J., and Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zionscheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001)。

【 0 0 0 6 】

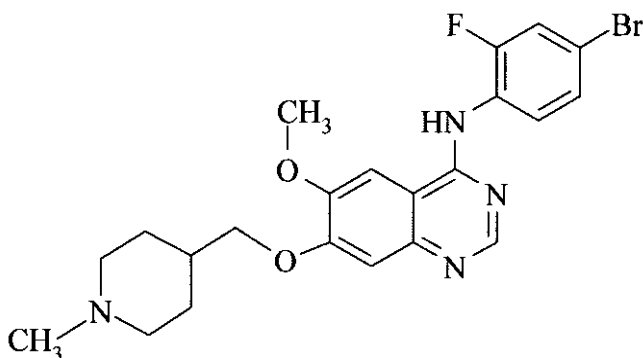
V E G F 受容体チロシンキナーゼの阻害剤であるキナゾリン誘導体は国際特許出願公開番号 W O 9 8 / 1 3 3 5 4 および W O 0 1 / 3 2 6 5 1 に記載される。W O 9 8 / 1 3 3 5 4 および W O 0 1 / 3 2 6 5 1 には、V E G F 受容体チロシンキナーゼ (V E G F R T K) に対抗する活性を有しながら、上皮成長因子 (E G F) 受容体チロシンキナーゼ (E G F R T K) に対抗する活性も一部有する化合物が記載される。

【 0 0 0 7 】

Z D 6 4 7 4 は 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キナゾリンである：

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



ZD6474

【 0 0 0 9 】

Z D 6 4 7 4 は W O 9 8 / 1 3 3 5 4 の広範な概括的な開示に包含され、そして W O 0 1 / 3 2 6 5 1 (その中の実施例 2) に例示される。Z D 6 4 7 4 は V E G F R T K の強力な阻害剤であり、そしてまた E G F R T K にも多少の活性を有する。Z D 6 4 7 4 はある範囲の 1 日 1 回経口投与後のモデルにおいて広域抗腫瘍活性を引き起こすことが示されている (Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: abstract 3126)。

【 0 0 1 0 】

W O 9 8 / 1 3 3 5 4 では、その中の実施例 7 7 が式 I の化合物のいくつかの医薬剤形を記載する。W O 0 1 / 3 2 6 5 1 では、その中の実施例 1 1 が式 I の化合物の類似の医薬剤形を記載する。また、W O 0 1 / 3 2 6 5 1 は、1 4 日間毒性試験においてラットに投与するために使用された化合物の製剤を記載する：「化合物は初め 4 で一晩（少なくとも 1 5 時間）、ボールミルで粉碎し、脱イオン水中のポリオキシエチレン（2 0）ソルビタンモノ オレエート 1 %（v / v）溶液中における懸濁により製剤した。化合物は攪拌により再懸濁し、その後直ちに投与した」。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

一般に、W O 0 1 / 3 2 6 5 1 中の式 I の化合物の医薬組成物は、慣用の添加剤を使用して慣用の方法で製造することができる。Z D 6 4 7 4 の経口剤形（たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ペレット剤、トローチ剤など）が、臨床試験および市販用途を目的として探求された。

【 0 0 1 2 】

経口剤形、とりわけ錠剤の開発では、活性な医薬成分およびいずれか提示された添加剤の機械的特性を考慮しなければならない。

粉末のような材料の機械的特性は以下の特徴に関して記載することができる：

(a) 強度、または変形への抵抗性：押込み硬さ試験によって測定することができる；
(b) 降伏圧 (P y で示され、降伏応力としても公知)：塑性変形が発生する点であり、圧密試験により測定することができる；

(c) ひずみ速度感受性 (S R S)：打ち抜き速度の増加に伴う降伏圧の増加割合であり、圧密試験によって測定することができる；および

(d) 弾性係数：伸長に対する応力の比 (ゆがみ) であり、製剤分野の当業者に公知である、多数の方法によって測定することができる。

【 0 0 1 3 】

一般に、材料はそれらが脆性破壊によるか、または塑性変形によるかのいずれかによる圧縮力下で変形する様式によって分類することができる。脆性材料に対する変形の程度は圧縮事象（すなわち適用される圧縮）の速度および持続期間に依存せず、そのような材料のひずみ速度感受性値は 0 %（ゼロ %）である。塑性材料の変形は圧縮事象の速度および持続期間に依存し、そしてそれはひずみ速度感受性によって表される。

【 0 0 1 4 】

経口剤形、とりわけ錠剤製剤を開発する場合、粉末の混合物（一部はひずみ速度感受性を最少化するために脆性特徴を有し、一部は圧縮中の結合形成に利用できる表面を増やすために、適度の塑性特徴を有する）を使用することが慣例である。

【 0 0 1 5 】

工業的製造に使用される錠剤圧縮機は、一般に研究および開発に使用されるものよりずっと速いスピードで稼働する。圧縮機のスピードが増加するに従って、圧縮事象の持続期間（すなわち、圧縮が適用される期間；ドエル時間としても公知）が減少する。このことは、およそ 0 % の S R S を有する脆性材料の圧縮には影響が全くないが、変形が圧縮速度および持続期間に依存する塑性材料の場合、一般により速い圧縮はより軟らかい錠剤を生み出すことになる。したがって、製剤中の過剰な塑性材料は、実物大の生産に使用される、より速い圧縮機へのスケールアップを困難にする可能性がある。

【 0 0 1 6 】

Z D 6 4 7 4 は、2 2 M P a の降伏圧および 1 9 7 % の非常に高いひずみ速度感受性を有するきわめて塑性の高い材料である。このことは、Z D 6 4 7 4 の固体経口剤形の製剤を困難にする。たとえば、とりわけ少数の錠剤の研究および開発に使用される、比較的遅い錠剤製造機（対応して長い圧縮事象を有する）から、実物大の工場生産に使用される、より速い圧縮機（短い圧縮事象を有する）にスケールアップする場合、これらの特性は、錠剤製造において適度な硬さの錠剤を得ることを困難にする可能性がある。

【 0 0 1 7 】

Z D 6 4 7 4 のような薬物の塑性を妨害するために、当業者は一般に、大量の補足的な添加剤（たとえば脆性添加剤）で材料を“希釈”することを試みることになる。しかし、このことは、製剤中に得られる薬物負荷、すなわちその中の活性成分の割合を限定する可能性があり、飲み込みにくい、非常に大きな錠剤を作り出す可能性がある。

【 0 0 1 8 】

Z D 6 4 7 4 の塑性および高いひずみ速度感受性を妨害するために、標準脆性増量剤である重炭酸マグネシウムが Z D 6 4 7 4 の初めの試験製剤に使用された。

試験製剤は以下のものを含有した：

【 0 0 1 9 】

【表 1】

ZD6474 100 mg錠剤コアの組成(炭酸マグネシウム製剤)

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	100.0	活性物質
重炭酸マグネシウム	262.8	賦形剤
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 606)	16.0	結合剤
クロスカルメロースナトリウム (Ac-di-sol)	16.0	崩壊剤
ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)	1.2	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	4.0	潤沢剤
全圧縮重量	400.0 mg	

【 0 0 2 0 】

残念なことに、炭酸マグネシウム製剤は錠剤を製剤するために必要な崩壊および溶解特性を持たなかった。なぜなら、高湿度（75%相対湿度）および高温（40℃）下でこの製剤を貯蔵した場合、錠剤は非常に長い崩壊時間（30分間以上）を有し、溶解試験に失敗することが見出されたためであった。

【 0 0 2 1 】

Z D 6 4 7 4 は非常に水に溶けにくく（25℃で0.033 mg/ml）、British Pharmacopoeia 2001-2002分類システムによれば（以後、表1を参照されたい）、それは‘事実上不溶’または‘不溶’化合物として記載することができる。一般に、事実上不溶な薬物を製剤する場合、溶解率を増すために可溶性賦形剤が含有される。Z D 6 4 7 4 の溶解を改善するために、十分に可溶な賦形剤ラクトース水和物を用いて別の製剤が調製された。ラクトース水和物は十分に可溶な充填剤であるだけでなく、それが19.4%の

比較的低いひずみ速度感受性を有するために選択され、それゆえ比較的脆性の充填剤でもある。この試験製剤は以下のものを含有した：

【 0 0 2 2 】

【表 2】

ZD6474 200 mg錠剤コアの組成(ラクトース一水和物製剤)

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	200.0	活性物質
ラクトース一水和物(450メッシュ)	356.2	賦形剤
クロスカルメロースナトリウム	24.0	崩壊剤
(Ac-di-sol)		
ポビドン	12.0	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	6.0	潤沢剤
合計	600.0	

10

20

【 0 0 2 3 】

ラクトース一水和物製剤の製造および安定性試験によって、適切な崩壊および溶解が達成可能であっても、錠剤は軟らかく、劣った外観を有し、そしてその後の加工処理および取り扱いによって損傷されることが認められた。これらの問題は、開発に比較的遅い圧縮機を使用した場合に見出され；それらはより速い圧縮機にスケールアップすることによって悪化するであろう。さらに、この製剤によって達成可能であり、なおかつ‘キャッピング’しない錠剤を製造する最大薬物負荷は33%であった。薬物負荷は個々の錠剤のサイズを最小にするためにできるだけ高いことが要求される。

30

【 0 0 2 4 】

単一製剤中の塑性および溶解の問題の解決を試みるために、圧縮特性を改善するための脆性充填剤、および崩壊および溶解特性を改善するための十分に可溶性充填剤を含有する別の製剤が製造された。

【 0 0 2 5 】

この製剤の場合、使用された脆性充填剤は二塩基性リン酸カルシウムであり、十分に可溶性充填剤はラクトース一水和物であった。この試験製剤は以下のものを含有した：

【 0 0 2 6 】

【表 3】

ZD6474 400 mg錠剤コアの組成(リン酸カルシウム/ラクトース一水和物製剤)

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	400.0	活性物質
二塩基性リン酸カルシウム	317	賦形剤
ラクトース一水和物	200	賦形剤
デンプングリコレートナトリウム	50	崩壊剤
ポビドン	20	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	3	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	10	潤沢剤
合計	1000.0mg	

【0027】

しかし、高湿度（75%相対湿度）および高温（70℃）で貯蔵すると、この製剤は長い崩壊および溶解時間を示した（図1を参照されたい）。

本発明の目的は、要求される優れた圧縮特性、必要な硬度、摩損への抵抗性を有し、そして高い薬物負荷を可能にし、そして錠剤に製剤された場合、キャッピングしない、ZD6474の医薬組成物を提供することである。

【0028】

好ましくは、ZD6474の医薬組成物はZD6474の固体経口剤形、とりわけZD6474の錠剤である。

【課題を解決するための手段】

【0029】

現在、驚くべきことに、本発明者らは主要な添加剤としての脆性充填剤、および事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの充填剤を含むZD6474の製剤がとりわけ有益な特性を有することを見出している。十分に可溶性充填剤（たとえばラクトース一水和物）に比較して、事実上不溶性充填剤は長い崩壊および溶解時間を示すことが予想され、ZD6474の製剤にさらに別の延性材料を添加することは圧縮特性に有害であると予想されるであろう。しかし、予想外に、そして驚くべきことに、本発明者らは脆性充填剤を含有するZD6474の製剤に、比較的高いSRFを有する2つめの延性充填剤を添加すると、硬度およびキャッピングへの抵抗性に関して改善された圧縮特性を生み出すことを見出したのである。

【0030】

図1は、70℃/75%相対湿度（RH）で、7日間貯蔵前後の、本発明の一例のZD6474錠剤（二塩基性リン酸カルシウムおよび微結晶セルロース（mcc）を含有）と先に記載のリン酸カルシウム/ラクトース一水和物製剤の溶解特性の比較を示す（示された実施例は100mg変形のものである）。

【0031】

データは、事実上不溶性微結晶セルロースを含有する製剤はより速やかに溶解し、そして高い温度および湿度で貯蔵後に、より安定であることを示唆する。

本発明に従って、ZD6474または薬剤的に受容できるその塩、脆性賦形剤および事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤を含有する医薬組成物が提供される。

【0032】

脆性賦形剤または充填剤は、好ましくは無機カルシウム またはマグネシウム含有化合物、たとえば二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウムまたは酸化マグネシウムである。

【0033】

本発明の一側面では、脆性賦形剤は二塩基性リン酸カルシウムである。

本発明の別の側面では、脆性賦形剤は三塩基性リン酸カルシウムである。

延性圧縮特性を有する事実上不溶な賦形剤または充填剤には、微結晶セルロース (mcc)、デンプン、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。

【0034】

本発明の一側面では、延性圧縮特性を有する、事実上不溶な賦形剤は微結晶セルロースである。

適切には、ZD6474または薬剂的に受容できるその塩と脆性賦形剤の重量比は1:0.5~1:7、たとえば、1:1~1:6、さらにとりわけ1:1~1:4、よりいっそうとりわけ1:1~1:2である。

【0035】

適切には、延性圧縮特性を有する、事実上不溶な充填剤の重量比は、1:3~1:12、たとえば、1:3.5~1:10、さらにとりわけ1:4~1:4.5である。

適切には、医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、脆性賦形剤を重量で20~80%、とりわけ30~55%、さらにとりわけ40~50%、特に40~45%含有する。

【0036】

適切には、医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、事実上不溶性で延性圧縮特性を有する賦形剤を重量で0.1~30%、好ましくは2~15%、とりわけ3~12%、さらにとりわけ4~11%、特に5~10%を含有する。

【0037】

本発明の医薬組成物は、好都合には単位剤形で提示される。ZD6474は、通常動物の体表面積1平方メートルにつき5~5000mgの範囲内の単位投与量、すなわち約0.1~100mg/kgで温血動物に投与されることになる。たとえば、1~100mg/kg、好ましくは1~50mg/kgのような範囲の単位投与量が予想され、そしてこれは通常治療の有効量を提供する。錠剤またはカプセル剤のような単位剤形は通常、たとえば活性成分を1~500mg、好ましくは40~400mg含有することになる。

【0038】

したがって、組成物は1mg~500mgのZD6474または薬剂的に受容できるその塩を含有することができる。ZD6474または薬剂的に受容できるその塩の適切な量としては、必要とされる量および医薬組成物の具体的な形状に依存して、たとえば、1、10、50、100、150、200、250、300、350、400、450または500mgが挙げられる。本発明の一側面では、医薬組成物はZD6474または薬剂的に受容できるその塩の50、100、150、200、300または400mgを含有する。

【0039】

典型的にはZD6474または薬剂的に受容できるその塩は、医薬組成物の重量で1~99%、そして適切には1~70%、たとえば5~65%、そして特に10~60%の範囲内の量で存在することになる。

【0040】

本発明の別の側面に従って、ZD6474または薬剂的に受容できるその塩、脆性賦形剤、事実上不溶性で、延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤および崩壊剤を含有する医薬組成物が提供される。

【0041】

適切な崩壊剤には、製剤技術分野で公知のもの、たとえばThe Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4版, Rowe, R. C. et al編, Pharmaceutical Press, 2003に載せられ

10

20

30

40

50

たものが挙げられる。好ましい崩壊剤には、デンプングリコレートナトリウム、クロスボピドン、クロスカルメロースナトリウムおよびデンプンが挙げられる。

【0042】

ZD6474または薬剂的に受容できるその塩と崩壊剤の適切な重量比は、2：1～20：1、とりわけ3：1～15：1、さらにとりわけ4：1～10：1、そしてさらにいっそうとりわけ6：1～9：1である。

【0043】

適切には、医薬組成物は崩壊剤を重量で0.01～10%、たとえば1～8%、とりわけ2～7%そしてさらにとりわけ3～6%含有することになる。

場合により、別の付加的な添加剤が本発明に記載の医薬組成物中に含有されてもよい。別の付加的な添加剤としては、例えば、結合剤、湿潤剤および潤沢剤が挙げられる。

10

【0044】

本発明の別の側面に従って、ZD6474または薬剂的に受容できるその塩、脆性賦形剤、事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤、崩壊剤、ならびに湿潤剤、結合剤および潤沢剤の1種以上を含有する医薬組成物が提供される。

【0045】

本発明の別の側面に従って、ZD6474または薬剂的に受容できるその塩、脆性賦形剤、事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤、崩壊剤、ならびに湿潤剤、結合剤および潤沢剤の1種以上を含有する、経口投与のための固体医薬組成物が提供される。

20

【0046】

適切には、1種以上の結合剤が重量で0.5～50%、たとえば重量で1～10%の量で存在することになる。

適切には、1種以上の湿潤剤が重量で0.01～10%、たとえば重量で0.01～1%の量で存在することになる。

【0047】

適切には、1種以上の潤沢剤が重量で0.1～10%、たとえば重量で0.5～1.5%の量で存在することになる。

添加してもよい更に付加的な添加剤には、保存剤、安定剤、酸化防止剤、シリカフローコンディショナー、接着防止剤または滑剤が挙げられる。

30

【0048】

本発明の具体的な医薬組成物は以下のものを含有する：

(a) 1～70（とりわけ5～50）の割合のZD6474または薬剂的に受容できるその塩；

(b) 1～96（とりわけ10～70）の割合の脆性賦形剤；および

(c) 0.1～20（とりわけ1～15）の割合の事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤；ここですべての割合（parts）は重量で表し、割合の合計は（a）+（b）+（c）=100である。

【0049】

本発明の別の具体的な医薬組成物は以下のものを含有する：

40

(a) 1～70（とりわけ5～50）の割合のZD6474または薬剂的に受容できるその塩；

(b) 1～96（とりわけ10～70）の割合の脆性賦形剤；

(c) 0.1～20（とりわけ1～15）の割合の事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤；

(d) 0.1～12（とりわけ1～10）の割合の崩壊剤；

(e) 0～5（とりわけ0～2）の割合の湿潤剤；

(f) 0.01～8（とりわけ0.05～5）の割合の結合剤；および

(g) 0.01～8（とりわけ0.05～5）の割合の潤沢剤；

ここですべての割合は重量で表し、割合の合計は（a）+（b）+（c）+（d）+（e）

50

) + (f) + (g) = 1 0 0 である。

【 0 0 5 0 】

本発明に記載の医薬組成物が錠剤、ペレット剤または顆粒剤のような固体剤形である場合、固体組成物は場合により適切なコーティング剤、たとえばフィルムコーティング剤をさらに含有する。コーティング剤は、たとえば湿気進入または光による分解から保護するため、製剤を着色するため、または製剤からの Z D 6 4 7 4 の放出を変化させるか、または制御するために使用することができる。

【 0 0 5 1 】

本発明の一側面に従って、Z D 6 4 7 4 または薬剂的に受容できるその塩を含有するコア、脆性賦形剤、および事実上不溶性で延性圧縮特性を有する 2 つめの賦形剤、崩壊剤ならびにコーティング剤を含有する医薬組成物が提供される。

10

【 0 0 5 2 】

‘優れた圧縮特性’という用語は、材料または粉末化成分混合物の機械的特性に関する。優れた圧縮特性を有する材料は、圧縮力を受けて固まり、“コンパクト (c o m p a c t) ” を形成することになり、そしてそれは必要な硬度を持ち、機械的攪拌中に損傷されにくく、キャッピングしにくく、そしてひずみ速度が高く、圧縮に利用される時間が短く、速い加工処理スピードで形成可能である。

【 0 0 5 3 】

‘必要な硬度’という用語は、十分な機械的強度を意味し、そしてそれはその後の加工処理または輸送中にコンパクトが損傷を受けることを防止する。これは錠剤のサイズに関連し、そしてキロポンド (k p) で測定される場合、一般に少なくとも 0 . 8 × 錠剤の直径 (m m) 、好ましくは少なくとも 1 × 錠剤の直径、より好ましくは少なくとも 1 . 1 × 錠剤の直径、とりわけ少なくとも 1 . 2 × 錠剤の直径、特に少なくとも 1 . 3 × 錠剤の直径である。硬度が高いほど錠剤は丈夫であるが、非常に高レベルの硬度の場合、崩壊時間が過度に長い可能性がある。

20

【 0 0 5 4 】

‘キャッピング’という用語は、錠剤を形成するための圧縮時間中、またはその後の処理加工および / または取り扱い中、錠剤の上部または底部からのソーサー型のディスクの完全な、または部分的な分離を意味する。キャッピングは Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena., Academic press, New York (1980) および Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. 1 巻. Liebermann and Lachmann 編, Marcel Dekker 発行, New York (1980) に記載される。

30

【 0 0 5 5 】

‘摩損度’という用語は、錠剤表面が機械的に攪拌された場合 (たとえば加工処理、取り扱いまたは輸送中) 錠剤表面が損傷されるか、または亀裂もしくは破損の証拠を示す現象を意味する。

【 0 0 5 6 】

“崩壊”という用語は、錠剤が流体と接触した場合、構成成分の粒子に碎ける過程を意味する。

“適切な崩壊時間”という用語は、12 分未満、有利には 10 分未満、好都合には 9 分未満、好ましくは 8 分未満、より好ましくは 7 分未満、とりわけ 6 分未満、さらにとりわけ 5 分未満、そして特に 4 分未満の崩壊時間を意味する。

40

【 0 0 5 7 】

“溶解”という用語は、薬物粒子が溶解する過程を意味する。薬物が吸収されるために、それは初めに吸収部位で流体に溶解しなければならない。

“高薬物負荷”という用語は、高い投薬量、たとえば 300 m g 以上の錠剤を、患者が飲み込めるサイズで作れることを意味する。たとえば、40 % Z D 6 4 7 4 の薬物負荷は圧縮重力により 200 m g 錠剤、すなわち、直径 11 m m 、総重量 500 m g の錠剤を生み出す。

【 0 0 5 8 】

50

‘脆性賦形剤’にあるような‘脆性’という用語は、材料が300MPa以上の降伏圧（Py）、および／または0～10%のひずみ速度感受性を有することを意味する。

“延性圧縮性”にあるような“延性”という用語は、材料が150MPa未満、好ましくは120MPa未満、特に100MPa未満の降伏圧、および／または10～150%、好ましくは10～100%、特に30～80%のひずみ速度感受性を有することを意味する。

【0059】

‘十分に可溶’および‘事実上不溶’という用語は、British Pharmacopoeia 2001-2002によって説明されたとおりであり、15～25の温度で水に可溶な溶質（材料）の量を表すために使用される。定義をすべて集めたものを表1に示す。

【0060】

【表4】

表1 水溶性の定義

記述用語	溶質1グラムごとの	mg/ml
	水の近似容量 (ml)	
非常に可溶	1未満	> 1000
十分に可溶	1～10	100～1000
可溶	10～30	33.3～100
やや可溶	30～100	10～33.3
わずかに可溶	100～1000	1～10
非常にわずかに可溶	1000～10000	0.1～1
事実上不溶または不溶	10000以上	< 0.1

【0061】

本発明は、ZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物に関する。

医薬組成物に使用されるZD6474の塩は薬剤的に受容できる塩であるが、別の塩がZD6474およびその薬剤的に受容できる塩の製造に有用であってもよい。そのような塩は無機または有機塩基と一緒に形成することができる。無機または有機塩基を持つそのような塩には、たとえばナトリウムまたはカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムまたはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはたとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミンを持つ塩が挙げられる。

【0062】

ZD6474はZD6474を製造するための公知の方法のいずれかに従って合成することができる。たとえば、ZD6474はWO01/32651に記載の方法のいずれか：たとえばWO01/32651の実施例2（a）、2（b）および2（c）に記載のものに従って製造することができる。

【0063】

好ましくは、ZD6474無水遊離塩基が本発明の医薬組成物を製造するために使用される。

本発明の医薬組成物は、慣用の湿式造粒、または乾式混合、圧縮、その上場合によりコ

10

20

30

40

50

ーティングが所望される場合、フィルムコーティング法によって製造することができる。

【0064】

本発明に従って、以下の工程を含む、ZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物の製造のための方法が提供される：

- (a) ZD6474、脆性賦形剤、事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤、および場合により別の添加剤を混合し、均質の混合物を製造すること；
- (b) 適切な湿性塊が得られるまで、混合しながら適切な流体を粉末に添加すること；
- (c) 混合物を乾燥すること。

【0065】

本発明に従って、以下の工程を含む、ZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物の製造のための方法が提供される：

- (a) ZD6474、二塩基性リン酸カルシウムのような脆性賦形剤、微結晶セルロースのような事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤、場合によりクロスボイドンおよびポビドンのような別の賦形剤を高剪断造粒機のような適切な装置中で一緒に混合し、均質の混合物を製造すること；
- (b) 適切な湿性塊が得られるまで、混合しながら適切な流体を粉末に添加すること；
- (c) 適切なスクリーンに湿性顆粒を通し、大きな粒子を除去すること；
- (d) 混合物を乾燥すること；
- (e) そのように形成された乾燥顆粒を別のスクリーンに通し、混合物をステアリン酸マグネシウムのような適切な潤沢剤と混合すること。

【0066】

得られた粉末は錠剤コアに圧縮してもよく、所望する場合、それを慣用のパンコーター (pan coater) を使用してコーティングしてもよい。フィルムコートは錠剤コアにコーティング成分の水懸濁液を噴霧することにより適用することができる。

【0067】

以下の工程を含む、ZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物の製造のための別の方法が提供される：ZD6474、二塩基性リン酸カルシウムのような脆性賦形剤、微結晶セルロースのような事実上不溶性で延性圧縮特性を有する2つめの賦形剤、場合によりクロスボイドンおよびポビドンのような別の賦形剤を適切な装置中で一緒に混合し、均質の混合物を製造すること。

【0068】

そのように形成された乾燥粉末は錠剤コアに圧縮することができる。

あるいは、粉末は乾式造粒技術、たとえばローラー圧縮により顆粒にし、そして得られた顆粒を錠剤コアに圧縮してもよい。

【0069】

製剤された医薬組成物は錠剤または顆粒剤またはカプセル剤にしてもよく、そして以下に詳述した方法を使用して試験してもよい。

【0070】

溶解試験法

ZD6474錠剤の溶解は、表2に記載された方法を使用して試験した。仮の評価基準、45分間での $Q = 75\%$ (Q は所定の時間に遊離されたZD6474の割合である) が適用された。

【0071】

10

20

30

40

【表 5】

表2

装置	: USP装置 – テフロンコートしたパドル、透明ガラス溶解ポット、最少6 ポジション、米国薬局方の方法II (パドル)
媒体容量	: 1000 ml
溶解媒体	: 0.5% ラウリル硫酸(SLS)溶液
攪拌スピード	: 100 rpm
温度	: 37.0°C ± 0.5°C
試料抽出容量	: 10 ml
試料抽出時間	: 15, 30, 45, 60 分*

*工程または製剤を変更した錠剤では、5、10 および 90 分の付加的な時点が使用されている。

【0072】

溶解媒質の調製

たとえば水 2 リットルにラウリル硫酸ナトリウム（別名ドデシル硫酸ナトリウム）100 g を溶解し、約 30 分間連続して攪拌することにより、2 リットルの 5 % S L S 媒質を調製した。次に、5 % S L S 媒質を 10 倍希釈することにより、適切な量の 0 . 5 % の S L S 媒質を調製した：たとえば 2 リットルの 5 % S L S を水で 20 リットルに希釈して、0 . 5 % の S L S 媒質 20 リットルを得た。

【0073】

崩壊試験法

欧州薬局方（Ph Eur 2002）の試験 A に記載のように、水を浸漬液として使用し、デスクを除外して、錠剤 6 個それぞれの崩壊時間を測定した。6 個の錠剤すべてが崩壊する時間（分）を記録した。

【0074】

崩壊は以下の場合に起こると考えられる：

- (i) スクリーンに残渣が残存しない、または
- (ii) 残渣がある場合、それは明白なフィルム、ぬれていないコアを持たない軟らかい塊から構成される、または
- (iii) コーティング剤のフラグメントだけが残存する。

【0075】

錠剤は、6 個すべてが 30 分間以内に崩壊した場合、試験に合格する。

錠剤のいずれかが 30 分間以内に崩壊しなかった場合、試験は、崩壊媒質として 0 . 1 M H C l を使用して別の 6 個の錠剤で反復される。

【0076】

降伏圧試験法

材料の降伏圧は、簡単な一軸鋸歯置換 / 時間特性を使用し、圧縮シミュレーター中でそれを圧縮し、対応する力を測定することにより測定することができる。圧縮シミュレーターは、10 mm の平らな表面のパンチを備え、特定の打ち抜き速度で、材料を間隙率ゼロに圧縮する。生成された力 / 置換データを処理して H e c k e l プロットを作成し、降伏圧

は H e c k e l プロットの直線部分の逆数に相当する。この試験は異なるパンチ速度で行われ、材料の変形特性に対するスケールアップの効果を判断することができる。

【 0 0 7 7 】

【 化 2 】

H e c k e l 方程式

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

式中、KおよびAは傾きから得られた定数であり、プロットDの切片は圧Pにおける相対密度である。

10

【 0 0 7 8 】

(参考文献: Roberts, R. J. and Rowe, R.C., The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37 (1985) 377-384)

【 0 0 7 9 】

ひずみ速度感受性 (S R S)

材料のひずみ速度感受性は、速い (3 0 0 m m s ⁻¹) および遅い (0 . 0 3 3 m m s ⁻¹) パンチ速度での材料に関して計算された平均降伏圧 (P y) を使用して計算することができる。

20

【 0 0 8 0 】

【 化 3 】

$$SRS = \frac{Py_{300} - Py_{0.033}}{Py_{0.033}} \times 100$$

【 0 0 8 1 】

(参考文献: Rowe, R. C., Roberts, R.J., Advances in Pharmaceutical Sciences. 第1章, pg 34 Ganderton, Jones編, McGinity. Vol. 7 1995)

【 0 0 8 2 】

硬度試験手順 (3 0 0 m g 錠剤)

無作為にバッチから選択した 1 5 個それぞれの錠剤の硬度を、S c h l e u n i g e r H a r d n e s s T e s t e r M o d e l 6 D または相当するものを使用して測定した。それぞれの錠剤の硬度はその直径に沿って測定した。平均 ' 硬度 ' はキロポンド (k p) で報告する。

30

【 0 0 8 3 】

摩損度試験法

2 0 個の錠剤について正確に重さを量り、回転ドラム (C o p l e y T A - 1 0 または相当するもの) に配置した。ドラムを 1 0 0 回回転させ、錠剤を除去した。錠剤からはがれた粉末を除去し、再度錠剤の重量を量った。摩損度は質量の損失として表し、それは初めの質量の百分率として計算する。

40

【 0 0 8 4 】

本発明の医薬組成物は好ましくは錠剤に製剤されるが、経口投与 (たとえばペレット剤、顆粒剤、トロッチ剤、硬または軟カプセル剤、分散性粉末剤または顆粒剤) ; または膣もしくは直腸投与 (たとえばペッサリーまたは坐剤として) に適切な、別の形状に製剤されてもよい。

【 0 0 8 5 】

前述のように、具体的な疾患状態の治療的または予防的処置に必要な Z D 6 4 7 4 の投与量サイズは、処置される受容者、投与経路、および処置される病気の重症度に依存して必然的に変化することになる。好ましくは、1 ~ 5 0 m g / k g の範囲の 1 日投与量が使用される。しかし、1 日投与量は処置される受容者、具体的な投与経路、および処置され

50

る病気の重症度に依存して必然的に変化することになる。したがって、最適投与量はいずれか特定の患者を処置している医師によって決定されてよい。

【0086】

本発明の別の側面に従って、治療によるヒトまたは動物体の処置の方法における使用を目的とした、先に述べたような本発明に記載のZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物が提供される。

【0087】

本発明の医薬組成物は、VEGF受容体チロシンキナーゼ活性を阻止するものであり、従って、それらの抗血管新生効果および/またはそれらの血管透過性低下を引き起こす能力に関して興味深い。

10

【0088】

本発明の別の態様は、薬物としての使用を目的とした、先に述べたような、本発明に記載のZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物、好都合には、ヒトのような温血動物に、抗血管新生および/または血管透過性低下作用を生み出すことを目的とした薬物としての使用を目的とした、先に述べたような、本発明に記載のZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物である。

【0089】

したがって、本発明の別の側面に従って、ヒトのような温血動物に、抗血管新生および/または血管透過性低下作用を生み出すための薬物としての使用を目的とした薬物の製造における、先に述べたような、本発明に記載のZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物の使用が提供される。

20

【0090】

本発明の別の態様に従って、抗血管新生および/または血管透過性低下作用による処置が必要なヒトのような温血動物に、そのような作用を生み出すための方法が提供され、かかる方法は、先に述べたような、本発明に記載のZD6474または薬剤的に受容できるその塩を含有する医薬組成物の有効量を上記動物に投与することを含む。

【0091】

前述のように、先に記載の本発明の医薬組成物は、それらの抗血管新生および/または血管透過性作用に関して興味深い。血管新生および/または血管透過性上昇は、癌（白血病、多発性骨髄腫およびリンパ腫を含む）、糖尿病、乾癬、慢性関節リウマチ、Kaposi肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、リンパ浮腫、子宮内膜症、機能障害性子宮出血および加齢性黄斑変性症を含む網膜血管増殖を伴う眼疾患を含む広範な疾患状態に存在する。本発明の医薬組成物は、癌およびKaposi肉腫のような疾患の予防および処置にとりわけ有用であることが期待される。とりわけ、本発明の医薬組成物は、たとえば結腸、脾臓、膀胱、乳房、前立腺、肺および皮膚の原発性および再発固形腫瘍の増殖を好都合には遅らせることが期待される。さらにとりわけ、本発明の医薬組成物は、大腸癌および肺癌、たとえば中皮腫および非小細胞肺癌（NSCLC）における腫瘍の増殖を好都合に遅らせることが期待される。より具体的には、本発明の医薬組成物は、白血病、多発性骨髄腫およびリンパ腫を含むVEGFに関連した癌のいずれかの形状を阻止すること、そしてさらにたとえば、VEGFに関連する原発性および再発固形腫瘍、とりわけ、たとえば、結腸（直腸を含む）、脾臓、膀胱、乳房、前立腺、肺、外陰部、皮膚、およびとりわけNSCLCのある種の腫瘍を含む、増殖および蔓延に関してVEGFに著しく依存する腫瘍の増殖を阻止することが期待される。

30

40

【0092】

本発明の別の側面では、本明細書に定義したような本発明の医薬組成物がVEGFに関連する原発性および再発固形腫瘍、とりわけ増殖および蔓延に関してVEGFに著しく依存する腫瘍の増殖を阻止することが期待される。

【0093】

本発明の別の側面では、本明細書に定義したような本発明の医薬組成物が、VEGFお

50

よび E G F の両方に関連する原発性および再発固形腫瘍、とりわけ増殖および蔓延に関して V E G F および E G F に著しく依存する腫瘍の増殖を阻止することが期待される。

【 0 0 9 4 】

本明細書に定義したような本発明の医薬組成物は、単独の治療として投与されるか、または本発明の組成物に加えて、1以上の他の物質および/または処置を含んでもよい。そのような共同処置は処置の個々の成分の同時、連続または別個の投与により行うことができる。医療腫瘍学の分野では、異なる形状の処置の組み合わせを使用して、それぞれの癌患者を処置することは常法である。医療腫瘍学では、先に定義した、抗血管新生および/または血管透過性低下処置に加えて、そのような共同処置の別の構成要素(複数の構成要素)が手術、放射線療法または化学療法であってもよい。

10

【 0 0 9 5 】

手術は、本明細書に定義したような医薬組成物の投与前、投与中、投与後に、部分的または完全な腫瘍切除の段階を含んでもよい。

本明細書に定義したような本発明の医薬組成物と一緒に、付加的な使用を目的とした別の化学療法剤としては、W O 0 1 / 3 2 6 5 1 に記載されたものが挙げられ、そしてそれは参照として本明細書に援用される。そのような化学療法は5種の主要な治療手段のカテゴリーを包含することができる：

- (i) 血管標的化剤を含む、別の抗血管新生剤；
- (i i) 細胞静止剤；
- (i i i) 生物学的反応修飾剤(たとえばインターフェロン)；
- (i v) 抗生物質(たとえばエドレコロマブ)；および
- (v) 医療腫瘍学に使用される抗増殖/抗新生物剤およびその組み合わせ；そしてその他のカテゴリーの手段は：
 - (v i) アンチセンス治療；
 - (v i i) 遺伝子治療法；および
 - (i x) 免疫療法である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 9 6 】

本発明は、次に述べる限定的でない実施例によって以下に説明される：

【実施例 1】

30

【 0 0 9 7 】

Z D 6 4 7 4 3 0 0 m g コーティング錠製剤(1 6 m m x 7 . 8 m m 枕型)

【 0 0 9 8 】

【表 6】

成分	mg/錠剤	機能	
錠剤コア			
ZD6474	300.0	活性物質	
二塩基性リン酸カルシウム ¹	315	賦形剤	
微結晶セルロース ²	75	賦形剤	10
クロスポビドン ³	37.5	崩壊剤	
ポビドン ⁴	15	結合剤	
ステアリン酸マグネシウム ⁵	7.5	潤沢剤	
合計	750.0mg		
錠剤コーティング			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース ⁶	14.7 mg	フィルムコーティング剤	20
ポリエチレングリコール 300 ⁷	3.0 mg	可塑剤	
二酸化チタン ⁸	4.8 mg	乳濁剤	

【0099】

脚注：以下に述べる添加剤が実施例 1 で使用された：

- [1] Calipharm (登録商標)：二塩基性リン酸カルシウム (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, France)
- [2] Avicel (登録商標)：微結晶セルロース (例：FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, USA)。 30
- [3] Polyplasdone (登録商標)：クロスポビドン (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。
- [4] Plasdone (登録商標)：ポビドン K29 - K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。
- [5] ステアリン酸マグネシウム：例) Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA。
- [6] HPMC 606 等級 2910、6cP 動粘度 (水中 2% w/v、20 で測定) 40
(例：Shin Etsu)。
- [7] ポリエチレングリコール 300：Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn UK)。
- [8] 二酸化チタンおよび HPMC 606 の一部は White Speedpaste 30001, Ansteads [所在地] または Opaspray White M-1-28813, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK で提供された。

【0100】

実施例 1 として記載された製剤は、慣用の湿式造粒、圧縮およびフィルムコーティング法によって製造された。ZD6474、二塩基性リン酸カルシウム、微結晶セルロース、 50

クロスボビドン、およびポビドンは5分間、高剪断造粒機中で一緒に混合し、均質な混合物を製造した。精製水34%w/wを全混合時間6分間で粉末に添加し、適切な湿性塊を製造した。湿性顆粒は適切なスクリーンに通して大きな粒子を除去し、その後乾燥した。次に乾燥顆粒は別のスクリーンに通し、2.5分間、1%w/wの予め粉碎したステアリン酸マグネシウムと混合した。得られた顆粒は錠剤コアに圧縮し、次に慣用のパンコーターを使用して、それをコーティングした。フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール300および二酸化チタンの水性懸濁液を錠剤コアに噴霧することにより適用した。

【0101】

実施例1の錠剤は高速ロータリープレス機を使用して圧縮し、先に記載の方法を使用して試験した。以下の結果が得られた。

10

圧縮錠剤の平均硬度は37.2kPaであり、20錠の平均摩損度は0.13%であった。これらの錠剤製造中に錠剤の欠陥（キャッピングを含む）は観察されなかった。

【0102】

錠剤の平均崩壊時間は6分間であった。高湿、高温で貯蔵（HDPEボトル）前後の、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム中の37におけるZD6474 300mgの白色フィルムコーティング（WFC）錠の溶解特性を、図2に示す。

【0103】

40/75%相対湿度（RH）で6か月間までHDPEボトル中で貯蔵後、錠剤の溶解特性に著しい変化は観察されなかった。

20

【実施例2】

【0104】

ZD6474 400mg錠剤コアの組成（二塩基性リン酸カルシウム/微結晶セルロース）（19mm×10mm 楕円形）

【0105】

【表7】

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	400.0	活性物質
二塩基性リン酸カルシウム	417	賦形剤
微結晶セルロース	100	賦形剤
デンプングリコレートナトリウム	50	崩壊剤
ポビドン	20	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	3	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	10	潤沢剤
合計	1000.0mg	

30

40

【0106】

実施例2に記載の製剤は、上記と同様の、慣用の湿式造粒、圧縮およびフィルムコーティング法によって製造された。148MPaで圧縮された錠剤の硬度は、29.9kPaであった。これらの錠剤の崩壊時間は5.4分間であった。これらの錠剤の製造中、錠剤の欠陥（キャッピングを含む）は観察されなかった。

【実施例3】

【0107】

50

ZD6474 400mg錠剤コアの組成（三塩基性リン酸カルシウム／微結晶セルロース）（19mm×10mm 楕円形）

【0108】

【表8】

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	400.0	活性物質
三塩基性リン酸カルシウム	417	賦形剤
微結晶セルロース	100	賦形剤
デンプングリコレートナトリウム	50	崩壊剤
ポビドン	20	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	3	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	10	潤沢剤
合計	1000.0mg	

10

20

【0109】

実施例3に記載の製剤は、慣用の湿式造粒、圧縮およびフィルムコーティング法によって製造された。錠剤は1時間につき100,000錠で作動する高速ロータリープレス機を使用して圧縮し、先に記載の方法を使用して試験した。

【0110】

133MPaの圧縮圧で圧縮された錠剤の平均硬度は、27.3kpであった。これらの錠剤の製造中に、錠剤の欠陥（キャッピングを含む）は観察されなかった。133MPaで圧縮した錠剤の平均崩壊時間は4.4分間であった。

【実施例4】

30

【0111】

ZD6474 400mg錠剤コアの組成（二塩基性リン酸カルシウム／プレゼラチン化デンプン）（19mm×10mm 楕円形）

【0112】

【表 9】

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	400.0	活性物質
二塩基性リン酸カルシウム	417	賦形剤
プレゼラチン化デンプン	100	賦形剤
デンプングリコレートナトリウム	50	崩壊剤
ポビドン	20	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	3	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	10	潤沢剤
合計	1000.0mg	

【0113】

実施例 4 に記載の製剤は、上記と同様の、慣用の湿式造粒、圧縮およびフィルムコーティング法によって製造された。142MPa で圧縮された錠剤の硬度は、24.5kp であった。これらの錠剤の崩壊時間は 4.9 分間であった。これらの錠剤の製造中、錠剤の欠陥（キャッピングを含む）は観察されなかった。

【実施例 5】

【0114】

ZD6474 200mg 錠剤コアの組成（二塩基性リン酸カルシウム / 微結晶セルロース）（11mm 円形）

【0115】

【表 10】

成分	mg/錠剤	機能
ZD6474	200.0	活性物質
二塩基性リン酸カルシウム	233.5	賦形剤
微結晶セルロース	25	賦形剤
デンプングリコレートナトリウム	25	崩壊剤
ポビドン	10	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	湿潤剤
ステアリン酸マグネシウム	5	潤沢剤
合計	500.0mg	

【0116】

実施例 5 に記載の製剤は、上記と同様の、慣用の湿式造粒、圧縮およびフィルムコーティング法によって製造された。150MPa で圧縮された錠剤の硬度は、17.4kp であった。これらの錠剤の崩壊時間は 4.0 分間であった。圧縮圧 150MPa においてこ

これらの錠剤の製造中に錠剤の欠陥（キャッピングを含む）は観察されなかった。高圧縮圧（200MPa以上）で、多少のキャッピングが観察された。

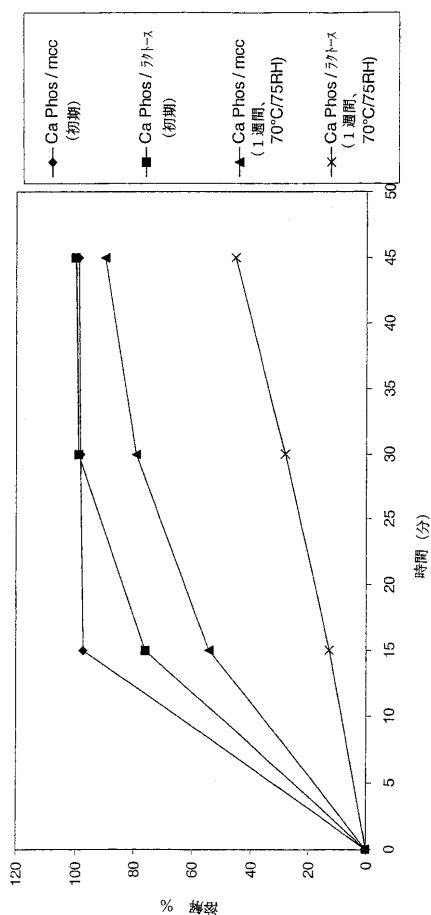
【図面の簡単な説明】

【0117】

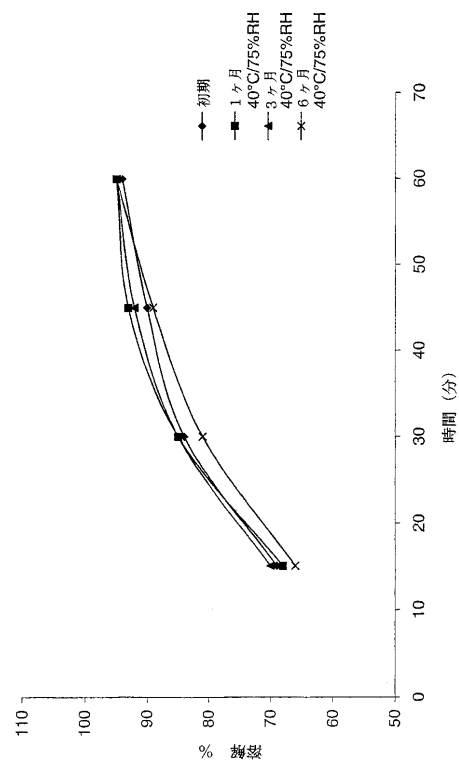
【図1】本発明の一例のZD6474錠剤（二塩基性リン酸カルシウムおよび微結晶セルロース（mcc）を含有）と先に記載のリン酸カルシウム／ラクトース水和物製剤の溶解特性の比較を示す。

【図2】ZD6474 300mgの白色フィルムコーティング（WFC）錠の溶解特性を示す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 401/12 (2006.01) C 0 7 D 401/12

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 ストット, ポール・ウィリアム

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 2 エヌエイ, マックルズフィールド, チャーター・ウェイ
, アストラゼネカ

審査官 安居 拓哉

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 0 0 8 9 1 (J P , A)

特表 2 0 0 3 - 5 3 4 8 0 2 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 2 0 6 8 7 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/517

A61K 9/20

A61K 47/36,38 CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)