

(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2013-501751

(P2013-501751A)

(43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)

| (51) Int.Cl. | F 1 | C O 7 D 417/04 | C S P | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----|----------------|-------|-------------|
| C07D 417/04 (2006.01) | | C O 7 D 417/04 | C S P | 4 C O 6 3 |
| A61P 35/00 (2006.01) | | A 6 1 P 35/00 | | 4 C O 7 6 |
| A61P 43/00 (2006.01) | | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 | 4 C O 8 6 |
| A61K 9/20 (2006.01) | | A 6 1 K 9/20 | | |
| A61K 31/427 (2006.01) | | A 6 1 K 31/427 | | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2012-524227 (P2012-524227) | (71) 出願人 | 504389991 ノバルティス アーゲー |
| (86) (22) 出願日 | 平成22年8月11日 (2010.8.11) | | スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成24年4月9日 (2012.4.9) | (74) 代理人 | 100092783 弁理士 小林 浩 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2010/061679 | (74) 代理人 | 100120134 弁理士 大森 規雄 |
| (87) 國際公開番号 | W02011/018474 | (74) 代理人 | 100104282 弁理士 鈴木 康仁 |
| (87) 國際公開日 | 平成23年2月17日 (2011.2.17) | (72) 発明者 | ターグル, ジーワン スイス国, バーゼル シーエイチ-400 2, ポストファッヂ, ノバルティス ファ ーマ アーゲー |
| (31) 優先権主張番号 | 61/274, 051 | | |
| (32) 優先日 | 平成21年8月12日 (2009.8.12) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口用固体製剤および結晶形態のアボトーシスタンパク質インヒビター

(57) 【要約】

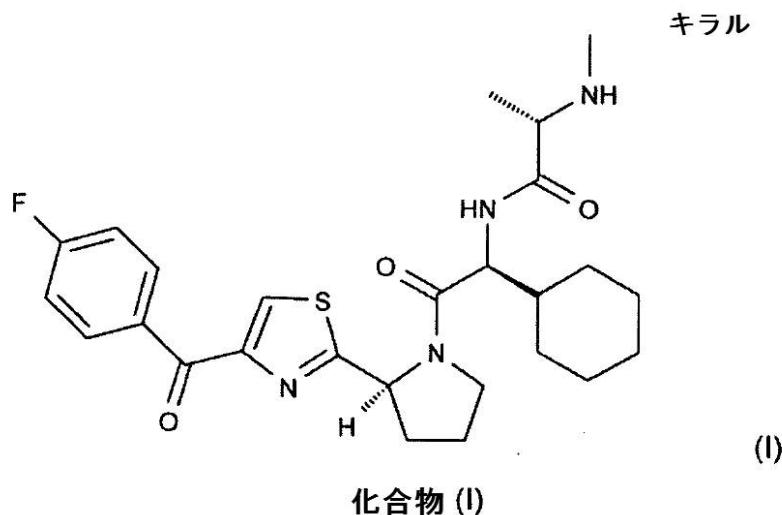
本開示は、結晶形態の (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド、その塩および水和物に関する。本開示は、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物(水和物を含む)の経口用固体製剤ならびにそれを用いた治療方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 6】



によって示される結晶性半水和物形態 H_A の (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド。

【請求項 2】

周囲温度において 8 . 3 ± 0 . 2 、 9 . 5 ± 0 . 2 、 13 . 5 ± 0 . 2 、 17 . 3 ± 0 . 2 、 18 . 5 ± 0 . 2 、 および 18 . 9 ± 0 . 2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶性半水和物形態 H_A の化合物 (I) 。

【請求項 3】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶性半水和物形態 H_A の化合物 (I) 。

【請求項 4】

実質的に図 2 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを特徴とする結晶性半水和物形態 H_A の化合物 (I) 。

【請求項 5】

実質的に図 2 に示されるものと一致する熱重量分析 (TGA) 図を特徴とする結晶性半水和物形態 H_A の化合物 (I) 。

【請求項 6】

周囲温度において 5 . 3 ± 0 . 2 、 6 . 7 ± 0 . 2 、 9 . 1 ± 0 . 2 、 13 . 4 ± 0 . 2 、 13 . 6 ± 0 . 2 、 15 . 0 ± 0 . 2 、 15 . 3 ± 0 . 2 、 17 . 4 ± 0 . 2 、 18 . 2 ± 0 . 2 、 18 . 7 ± 0 . 2 、 18 . 9 ± 0 . 2 、 20 . 2 ± 0 . 2 、 21 . 3 ± 0 . 2 、 21 . 8 ± 0 . 2 、 23 . 0 ± 0 . 2 、 23 . 5 ± 0 . 2 、 24 . 6 ± 0 . 2 、 および 27 . 6 ± 0 . 2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I) 。

【請求項 7】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I) 。

【請求項 8】

実質的に図 3 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I) 。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

実質的に図3に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図を特徴とする結晶形態Aの化合物(I)。

【請求項 10】

3 . 8 ± 0 . 2 、 7 . 7 ± 0 . 2 、 13 . 8 ± 0 . 2 、 14 . 6 ± 0 . 2 、 15 . 4 ± 0 . 2 、 17 . 6 ± 0 . 2 、 19 . 1 ± 0 . 2 、 19 . 2 ± 0 . 2 、 19 . 4 ± 0 . 2 、 20 . 0 ± 0 . 2 、 20 . 7 ± 0 . 2 、 20 . 9 ± 0 . 2 、 および 22 . 8 ± 0 . 2 からなる群から選択される3つ以上の2θ値を含む粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Bの化合物(I)。

【請求項 11】

周囲温度において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Bの化合物(I)。

【請求項 12】

実質的に図4に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを特徴とする結晶形態Bの化合物(I)。

【請求項 13】

実質的に図4に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図を特徴とする結晶形態Bの化合物(I)。

【請求項 14】

周囲温度において5 . 8 ± 0 . 2 、 7 . 7 ± 0 . 2 、 9 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 0 ± 0 . 2 、 14 . 3 ± 0 . 2 、 15 . 5 ± 0 . 2 、 17 . 5 ± 0 . 2 、 19 . 4 ± 0 . 2 、 20 . 0 ± 0 . 2 、 22 . 9 ± 0 . 2 、 および 24 . 3 ± 0 . 2 からなる群から選択される3つ以上の2θ値を含む粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Cの化合物(I)。

【請求項 15】

周囲温度(すなわち、約20から25の温度)において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Cの化合物(I)。

【請求項 16】

実質的に図5に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを特徴とする結晶形態Cの化合物(I)。

【請求項 17】

実質的に図5に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図を特徴とする結晶形態Cの化合物(I)。

【請求項 18】

周囲温度において6 . 5 ± 0 . 2 、 8 . 6 ± 0 . 2 、 11 . 3 ± 0 . 2 、 11 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 1 ± 0 . 2 、 14 . 2 ± 0 . 2 、 15 . 1 ± 0 . 2 、 17 . 4 ± 0 . 2 、 19 . 6 ± 0 . 2 、 19 . 9 ± 0 . 2 、 20 . 4 ± 0 . 2 、 21 . 7 ± 0 . 2 、 25 . 6 ± 0 . 2 、 および 31 . 7 ± 0 . 2 からなる群から選択される3つ以上の2θ値を含む粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Dの化合物(I)。

【請求項 19】

周囲温度において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンを特徴とする結晶形態Dの化合物(I)。

【請求項 20】

実質的に図6に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを特徴とする結晶形態Dの化合物(I)。

【請求項 21】

実質的に図6に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図を特徴とする結晶形態Dの化合物(I)。

【請求項 22】

100mgを超える量の活性成分(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドまたは薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるその賦形剤とを含む医薬製剤。

【請求項 2 3】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 125 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 200 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。 10

【請求項 2 5】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 250 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 6】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 300 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。 20

【請求項 2 7】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 400 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 8】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 500 mg を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。 30

【請求項 2 9】

湿式造粒によって作製される、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 0】

乾式造粒によって作製される、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 1】

界面活性剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 2】

酸をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。 40

【請求項 3 3】

酸化防止剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 4】

医薬製剤は、経口用固体剤形であり、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドまたはその塩は、約 10 nm から約 40 マイクロメートルの粒径中央値を有する小粒子の形態であってもよい、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 5】

崩壊剤またはスーパー崩壊剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。 50

【請求項 3 6】

流動促進剤、滑沢剤または流動促進剤および滑沢剤の両方をさらに含む、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 3 7】

活性成分は、製剤合計の 40 % を超える、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 3 8】

活性成分は、製剤合計の 50 % を超える、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 3 9】

活性成分は、製剤合計の 60 % を超える、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 0】

10

活性成分は、製剤合計の 70 % を超える、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 1】

活性成分は、製剤合計の 80 % を超える、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年8月12日に出願された米国特許仮出願第 61/274,051 号の優先権利益を主張するものであり、これを明白に参照によって本明細書に完全に引用したものとする。

20

【0 0 0 2】

本開示は、結晶形態の (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシリル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、その塩および水和物に関する。本開示は、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシリル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物（水和物を含む）の経口用固体製剤、ならびにそれを用いた治療方法にも関する。

30

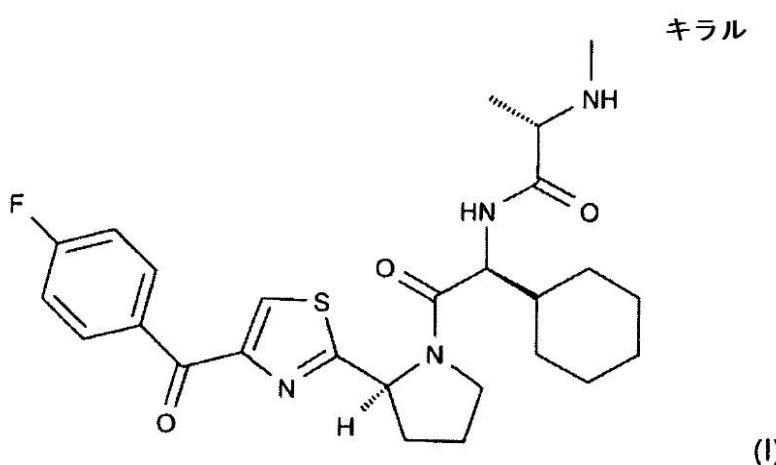
【背景技術】

【0 0 0 3】

化合物 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシリル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドは、式 (I) :

【0 0 0 4】

【化 1】



40

50

によって示され、これは、癌細胞のアポトーシス性の細胞死を防ぐアポトシスタンパク質インヒビター（IAP）である。

【 0 0 0 5 】

式(Ⅰ)の化合物(「化合物(Ⅰ)」)は、概しておよび／または具体的にWO05/097791およびWO08/016893に開示されており、これら両方の全体を参照によって本明細書に引用したものとする。

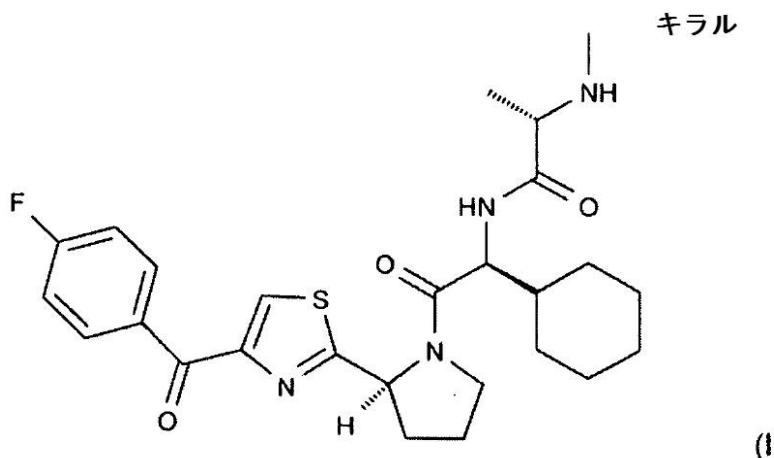
【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本開示は、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド、その(1つまたは複数の)塩および/または(1つまたは複数の)溶媒和物を含む経口用製剤を対象とする。本開示の好適な実施形態は、薬物含有量が高く、即時放出特性を有する(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドの錠剤の製剤を対象とする。化合物(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドは、式(I)によって示される。

[0 0 0 7]

【化 2】



[0 0 0 8]

本開示は、その（1つまたは複数の）塩および／または（1つまたは複数の）溶媒和物を含む結晶形態の（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシリ-2-{（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミドも提供する。第1の実施形態において、本開示は、結晶形態H_Aに関し、これは、半水和物遊離形態(hemihydrate free form)の式(I)の化合物である。第2、第3、第4および／または第5の実施形態において、本開示は、それぞれ結晶形態A、B、Cおよび／またはDに関し、これは、それぞれ無水物遊離形態(anhydrous free form)の式(I)の化合物である。

【 0 0 0 9 】

本発明は、以下に示される添付の図面を参照して例示される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図1】形態H_A、A、B、CおよびDの式(I)の化合物についての粉末X線回折(XRD)パターンを示すグラフである。

【図2】形態H_Aの式(I)の化合物についての示差走査熱量測定(DCS)パターン

および熱重量分析パターン（TGA）を示すグラフである。

【図3】形態Aの式（I）の化合物についての示差走査熱量測定（DSC）パターンおよび熱重量分析パターン（TGA）を示すグラフである。

【図4】形態Bの式（I）の化合物についての示差走査熱量測定（DSC）パターンおよび熱重量分析パターン（TGA）を示すグラフである。

【図5】形態Cの式（I）の化合物についての示差走査熱量測定（DSC）パターンおよび熱重量分析パターン（TGA）を示すグラフである。

【図6】形態Dの式（I）の化合物についての示差走査熱量測定（DSC）パターンおよび熱重量分析パターン（TGA）を示すグラフである。

【図7】50における初期の部分脱水による形態H_Aの式（I）の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図8】形態Aの式（I）の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図9】形態Bの式（I）の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図10】形態Cの式（I）の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図11】形態Dの式（I）の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図12】形態H_Aの式（I）の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図13】形態Aの式（I）の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図14】形態Bの式（I）の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図15】形態Cの式（I）の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図16】形態Dの式（I）の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図17】実施例1～3に従って作製された10mg錠剤の製剤、50mg錠剤の製剤および300mg錠剤の製剤についての溶解プロファイルを示すグラフである。

【図18】実施例4に従って作製された500mg錠剤の製剤についての溶解プロファイルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド（式（I）で表わされる構造）および（1つまたは複数の）その水和物は、さまざまな形態で存在する。本開示は、少なくとも部分的に、式（I）の化合物についてH_A、A、B、CおよびD結晶形態を提供する。

【0012】

結晶形態の化合物（I）、その塩および溶媒和物は、以下に限定されるものではないが粉末X線回折（PXRD）、シミュレーションによる粉末X線パターン（Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. およびGougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review, 2003年、6、2、80）、示差走査熱量測定（DSC）実験、固体C-13NMR測定法、（W. L. EarlおよびD. L. VanderHart, J. Magn. Reson. 、1982年、第48巻、35～54ページ）、ラマン分光法、赤外分光法、水分収着等温線（VTI - 可変温度等温線（variable temperature isotherms））および加熱ステージ技術（hot stage technique）などのいくつかの方法によって特徴づけることができる。

【0013】

各形態は、固定された分析温度における特定の形態の単結晶の単位胞測定に基づく単結晶X線回折を使用して特徴づけおよび識別がされてもよい。単位胞の詳細な説明については、Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968年)、第3章で提供されており、これを参照によって本明細書に引用したものとする。あるいは、結晶格子内の空間関係における原子の固有の配置は、観察される分率原子座標（fractional atomic coordinates）に従って特徴づけられてもよい。結晶構造を特徴づけるための別の手段は、粉末X線回折分析によるものであり、この場合の回折プロファイルは、純粋な粉末材料を表わすシミュレーションされたプロファイル（共に同じ分析温度において行われる）および一連の2値として特徴づけられる対象の

10

20

30

40

50

形態についての測定値と比較される。

【0014】

X線回折パターンは、利用される測定条件に左右される測定誤差を含んで得られる場合もあることを当業者は理解するだろう。特に、X線回折パターンの強度は、利用される測定条件により変動することもあることが一般に知られている。相対強度は、実験条件によっても変動することがあり、したがって、強度の程度が正確なものとしては、考慮されるべきでないことをさらに理解されるべきである。さらに、従来のX線回折パターンについての回折角度の測定誤差は、一般に約5%以下であり、そのような程度の測定誤差が上記の回折角度に付随するものとして考慮されるべきである。したがって、本発明の結晶形は、本明細書において開示される添付の図面に示されるX線回折パターンと完全に一致するX線回折パターンをもたらす結晶形に限定されるものではないことを理解されよう。添付の図面において開示されるものと実質的に一致するX線回折パターンをもたらすあらゆる結晶形態が本発明の範囲内にある。X線回折パターンの実質的な一致を見極める能力は、当業者の範囲内である。

10

【0015】

同様に、添付の図面において開示されるものと実質的に一致する示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および/または水分吸着等温線パターンをもたらすあらゆる結晶形態が本発明の範囲内にあることを理解されよう。こうしたパターンの実質的な一致を見極める能力は、当業者の範囲内である。

20

【0016】

形態H_A

形態H_Aは、スキームAに従って合成できる。出発物質B1およびB3は市販されている。

【0017】

形態H_Aは、含水量が約1.7%の結晶性半水和物である。この形態は、やや吸湿性である。その含水量は、10%相対湿度(RH)から70%RHの間ににおいて約1.7%に留まり、70%RHから95%RHにおいて約0.4%の追加の水分を吸収する。100超に加熱すると、形態H_Aは、水分を失い、形態Bに変わる。

30

【0018】

形態H_Aは、周囲温度(すなわち、約20から25の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される3つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0019】

形態H_Aは、周囲温度(すなわち、約20から25の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される4つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

40

【0020】

形態H_Aは、周囲温度(すなわち、約20から25の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される5つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0021】

形態H_Aは、周囲温度(すなわち、約20から25の温度)において実質的に図1に示される粉末X線回折パターンと一致する粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

50

【0022】

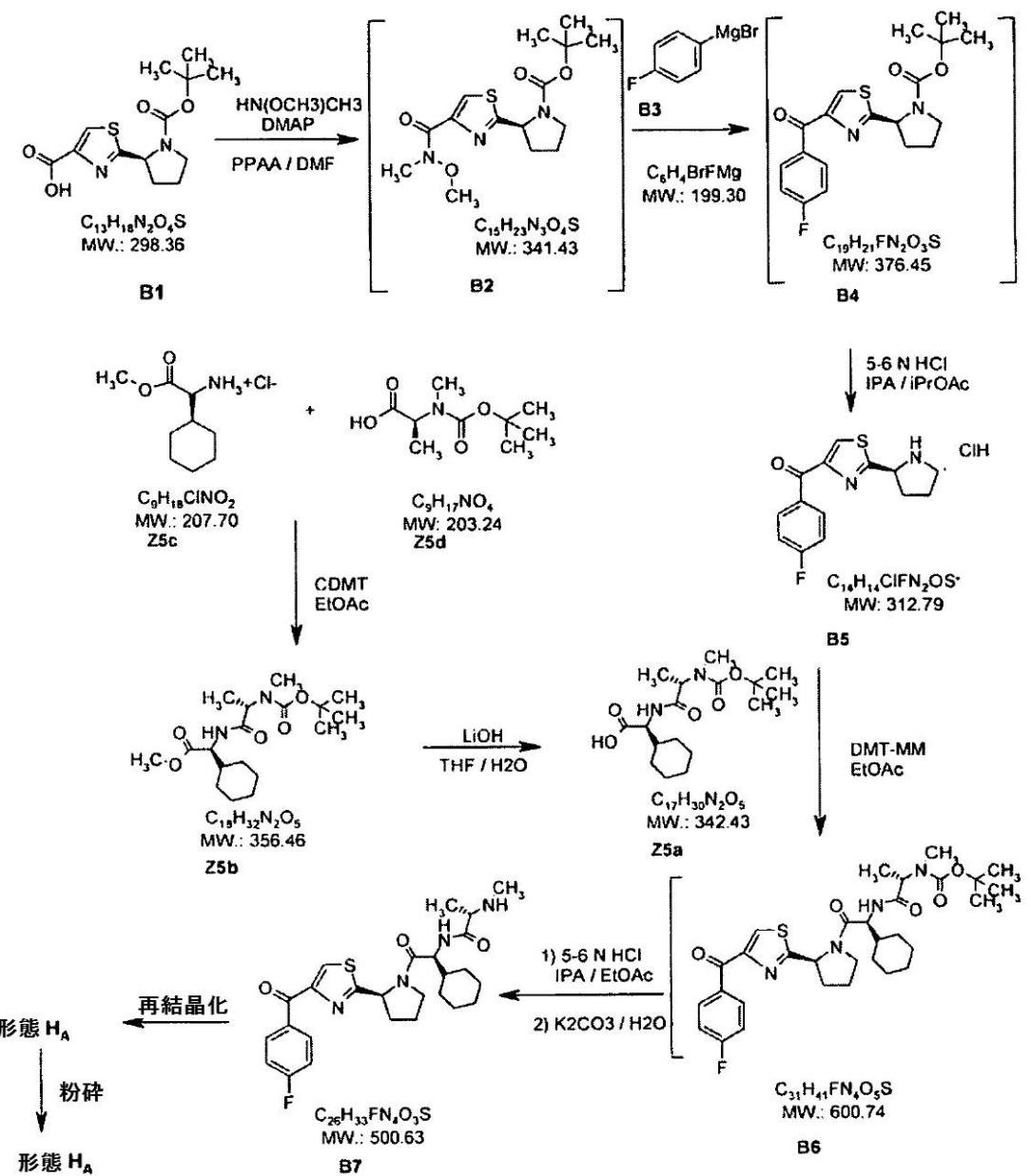
形態H_Aは、実質的に図2に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0023】

形態 H_A は、実質的に図 2 に示されるものと一致する熱重量分析 (TGA) 図によって特徴づけることができる。

【0024】

【化3】

スキーム A

【0025】

形態 A

形態 A は、さまざまな有機溶媒、例えば、アセトン、アセトニトリル、エタノールなどの中へ半水和物形態 H_A を平衡化することによって得ることができる。

【0026】

形態 A は、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。25% R H 以下における最大水分吸収率は約 0.8% である。示差走査熱量測定 (DSC) によって形態 A の融解が始まるのは約 149°C であり、約 155°C にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態 B になる。形態 A が小さな針状物の凝集体からなることを顕微鏡写真が示している。

【0027】

形態Aは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において5.3±0.2、6.7±0.2、9.1±0.2、13.4±0.2、13.6±0.2、15.0±0.2、15.3±0.2、17.4±0.2、18.2±0.2、18.7±0.2、18.9±0.2、20.2±0.2、21.3±0.2、21.8±0.2、23.0±0.2、23.5±0.2、24.6±0.2、および27.6±0.2からなる群から選択される3つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0028】

形態Aは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において5.3±0.2、6.7±0.2、9.1±0.2、13.4±0.2、13.6±0.2、15.0±0.2、15.3±0.2、17.4±0.2、18.2±0.2、18.7±0.2、18.9±0.2、20.2±0.2、21.3±0.2、21.8±0.2、23.0±0.2、23.5±0.2、24.6±0.2、および27.6±0.2からなる群から選択される4つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0029】

形態Aは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において5.3±0.2、6.7±0.2、9.1±0.2、13.4±0.2、13.6±0.2、15.0±0.2、15.3±0.2、17.4±0.2、18.2±0.2、18.7±0.2、18.9±0.2、20.2±0.2、21.3±0.2、21.8±0.2、23.0±0.2、23.5±0.2、24.6±0.2、および27.6±0.2からなる群から選択される5つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0030】

形態Aは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において5.3±0.2、6.7±0.2、9.1±0.2、13.4±0.2、13.6±0.2、15.0±0.2、15.3±0.2、17.4±0.2、18.2±0.2、18.7±0.2、18.9±0.2、20.2±0.2、21.3±0.2、21.8±0.2、23.0±0.2、23.5±0.2、24.6±0.2、および27.6±0.2からなる群から選択される6つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0031】

形態Aは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0032】

形態Aは、実質的に図3に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0033】

形態Aは、実質的に図3に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図によって特徴づけることができる。

【0034】

形態B

形態Bは、水分を完全に除去する期間にわたって半水和物形態H_Aを100超で加熱することによって、50においてヘプタン中で半水和物形態H_Aを平衡化することによって、またはメチルイソブチルケトンから冷却結晶化することによって得ることができる。

【0035】

形態Bは、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。25、95%RH以下における最大水分吸収率は約0.5%である。DSCによって形態Bの融解が始まるのは

10

20

30

40

50

約 153 である。形態 B は、長い棒状物からなる。

【0036】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において 3.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および 22.8 ± 0.2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0037】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において 3.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および 22.8 ± 0.2 からなる群から選択される 4 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0038】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において 3.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および 22.8 ± 0.2 からなる群から選択される 5 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0039】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において 3.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および 22.8 ± 0.2 からなる群から選択される 6 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0040】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0041】

形態 B は、実質的に図 4 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0042】

形態 B は、実質的に図 4 に示されるものと一致する熱重量分析 (TGA) 図によって特徴づけることができる。

【0043】

形態 C

形態 C は、アセトニトリルから冷却結晶化させ、次に、ろ過した後に溶媒を乾燥させることによって得ることができる。

【0044】

形態 C は、無水の結晶質である。これは、非吸湿性である。25%RH 以下における最大水分吸収率は、0.2%未満である。DSC によって形態 C の融解が始まるのは約 150 であり、約 155 にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態 B になる。形態 C は、長い棒状物からなる。

【0045】

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において 5.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 24.3 ± 0.2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0046】

10

20

30

40

50

形態Cは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 5.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 24.3 ± 0.2 からなる群から選択される4つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0047】

形態Cは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 5.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 24.3 ± 0.2 からなる群から選択される5つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。10

【0048】

形態Cは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 5.8 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 24.3 ± 0.2 からなる群から選択される6つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0049】

形態Cは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。20

【0050】

形態Cは、実質的に図5に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0051】

形態Cは、実質的に図5に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図によって特徴づけることができる。

【0052】

形態D

形態Dは、アセトンから冷却結晶化させ、次に、ろ過した後に溶媒を乾燥させることによって得ることができる。30

【0053】

形態Dは、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。 $25\%RH$ 以下における最大水分吸収率は、 0.5% 未満である。DSCによって形態Dの融解が始まるのは約144であり、約155にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態Bになる。形態Dは、細い棒状物の束からなる。

【0054】

形態Dは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 6.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、および 31.7 ± 0.2 からなる群から選択される3つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。40

【0055】

形態Dは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 6.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、および 31.7 ± 0.2 からなる群から選択される4つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0056】

10

20

30

40

50

形態Dは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 6.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、および 31.7 ± 0.2 からなる群から選択される5つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0057】

形態Dは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において 6.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、および 31.7 ± 0.2 からなる群から選択される6つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。
10

【0058】

形態Dは、周囲温度（すなわち、約20から25の温度）において実質的に図1に示されるものと一致する粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0059】

形態Dは、実質的に図6に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0060】

形態Dは、実質的に図6に示されるものと一致する熱重量分析(TGA)図によって特徴づけることができる。
20

【0061】

式(I)の化合物の製剤
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドは、かさ密度が低く、流動能力が乏しい。経口用製剤、特に、高有効成分含量、すなわち、原薬(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド(化合物(I))の重量が100mgを上回る経口用製剤を開発するのは困難である。一般に、高有効成分含量の原薬の量は、約100mg、125mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mgまたは600mgである。
30

【0062】

(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド、その(1つまたは複数の)塩および溶媒和物(水和物を含む)の量は、各経口用剤形において5~600mgで変動する。一実施形態において、これは10~100mgである。別の実施形態において、これは100から600mgである。さらに別の実施形態において、これは200~600mgである。さらに別の実施形態において、これは250~500mgである。具体的に、その量は、10、20、50、100、125、150、200、250、300、400、500および600mgであってもよい。
40

【0063】

10mgおよび最大50mgを含む低用量についての製造プロセスは、賦形剤および原薬を計量することからなる。これに続いて、原薬を微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウム、噴霧乾燥されたラクトース、ポリビニルピロリドン(pyrolidone)XL、デンプン、コロイド状の二酸化シリコーンおよびステアリン酸マグネシウムなどの賦形剤、好ましくは、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン(pyrolidone)XLおよびコロイド状の二酸化シリコーンと混
50

合して前混合物（pre-blended）を得る。前混合物は、ステアリン酸マグネシウムにより滑らかにされ、圧縮されてフィルムコーティングされたコアを得る。薬物含有量は、7%から最大36%に変動した。ただし、およそ10%からおよそ18%が好適である。

【0064】

250mg以上、好ましくは300mg以上、400mg以上、500mg以上などのさらに多くの原薬を含有する錠剤についての製造プロセスは、賦形剤および原薬を計量することから開始する。すべての賦形剤および原薬が計量されると、原薬が微結晶性セルロース、特にAvicel PH101と高剪断混合機中で乾式混合される。混合される材料は、好ましくは水溶液中のPVP-K30により湿らされる。この湿塊が練られて粒状体を得る。この粒状体は、好ましくは流動床乾燥機内で乾燥され、続いて選別される。スクリーン粒状体は、滑らかにされて最終混合物を得る。この最終混合物は、圧縮されてフィルムコーティングされたコアを得る。

10

【0065】

小粒子および非小粒子の形態の(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、結晶質または非晶質の形態、および水和物形態またはそれらの混合物として存在することができる。塩の形態の(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドとしては、HCl、トス酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、マレイン酸およびH₂SO₄の塩が挙げられる。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの、毒性のない酸またはアルカリ土類金属の塩を指す。こうした塩は、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの最後の単離および精製の過程においてその場で(in situ)、または塩基または酸官能基をそれぞれ適切な有機もしくは無機酸または塩基と別々に反応させることによって調製することができる。代表的な塩としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、胆汁酸塩(bile salt)、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナブタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロイオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物ならびにヨウ化物などのアルキルハロゲン化物；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩などのジアルキル硫酸塩、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物ならびにヨウ化物などの長鎖のハロゲン化物、ベンジルおよびフェネチルの臭化物などのアラルキルハロゲン化物ならびにその他のものなどの薬剤と塩基性窒素含有基が四級化されてもよい。これにより、水もしくは油溶性または分散性の生成物が得られる。

30

【0067】

薬学的に許容される酸付加塩を形成するために利用できる酸の例としては、塩酸、硫酸

40

50

およびリン酸などの無機酸ならびにシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。塩基性付加塩は、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの最後の単離および精製の過程においてその場で、あるいは別々にカルボン酸部分を薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適切な塩基と、またはアンモニアまたは一級、二級もしくは三級有機アミンと反応させることによって調製することができる。薬学的に許容される塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムの塩および同種のものなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属ベースのカチオンならびに；以下に限定されるものではないがアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンおよび同種のものなど、毒性のないアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンのカチオンが挙げられるが、それらに限定されるものではない。塩基付加塩を形成するのに有用な他の代表的な有機アミンとしては、ジエチルアアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ビペラジンおよび同種のものが挙げられる。

【0068】

本開示による製剤は、医薬製剤、特に経口投与用の医薬製剤に通常使用される薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。

【0069】

本開示による実施形態において、製剤は、経口投与用固体製剤の形態であってもよく、これは、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドまたはその塩を、任意で1つまたは複数の追加の賦形剤とともに含む。追加の賦形剤の例としては、崩壊剤もしくはスーパー崩壊剤、フィラー、流動促進剤または滑沢剤が挙げられる。(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、小粒子の形態であってもよい。

【0070】

任意に、本開示の製剤は、界面活性剤を含んでもよい。本開示に適した界面活性剤としては、ビタミンE TPGS、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキル硫酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデシル硫酸、n-テトラデシル硫酸、n-ヘキサデシル硫酸もしくはn-オクタデシル硫酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、アルキルエーテル硫酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデシルオキシエチル硫酸、n-テトラデシルオキシエチル硫酸、n-ヘキサデシルオキシエチル硫酸もしくはn-オクタデシルオキシエチル硫酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、またはアルカンスルホン酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデカンスルホン酸、n-テトラデカンスルホン酸、n-ヘキサデカンスルホン酸もしくはn-オクタデカンスルホン酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、あるいはポリヒドロキシアルコール脂肪酸エステル型の非イオン性の界面活性剤、例えば、モノラウリン酸、モノオレイン酸、モノステアリン酸もしくはモノパルミチン酸ソルビタン、トリステアリン酸もしくはトリオレイン酸ソルビタン、ポリヒドロキシアルコール脂肪酸エステルのポリオキシエチレン付加物、例えば、モノラウリン酸、モノオレイン酸、モノステアリン酸、モノパルミチン酸、トリステアリン酸もしくはトリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチル、ステアリン酸ポリエチレングリコール400、ステアリン酸ポリエチレングリコール2000、特にPLURONICS(BWC)またはSYNPERNIC(ICI)型のエチレンオキシド/プロピレンオキシドブロックポリマーが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0071】

ビタミンE TPGS (d - - トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル)は普通は、室温においてろう状の物質であり、処理するのが難しいが、凍結し、その後、粉碎することによって微粒子の形態にすることができる、これによりビタミンE TPGSを直接混合することができる。直接混合する処理は、ビタミンE TPGSなどの賦形剤および活性成分、この場合は(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの乾式処理を含むものである。乾式処理とは、賦形剤が乾燥状態で処理され、融解しておらず、さらに、固溶体または固体分散体を形成しないことを意味する。ビタミンE TPGSは、凍結および粉碎することによって直接混合することができ、処理がより容易に行え、組成物中に最大で約20%、約25%、または約35%、または約40%、または50%未満(w/w)の量で存在することができる。乾式処理されたビタミンE TPGSは、本開示では動力付き(powered)または微粒子の形態で存在する。

10

【0072】

本開示のための界面活性剤は、製剤中に組成物の約0.5%から約95%、約1%から約85%および約5%から約75%(w/w)として存在することができる。さらに、界面活性剤を約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%および約45%含む組成物が想定される。

20

【0073】

任意に、本開示の製剤は、酸を含んでもよい。本開示とともに用いる酸としては、コハク酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、フタル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナプタレンスルホン酸、カンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、酪酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、ソルビン酸、グリコール酸、グルコロニック酸、フマル酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、シュウ酸、フェニル酢酸、サリシクリック酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、吉草酸またはアスコルビン酸などの有機酸、およびメタクリル酸コポリマー、EUDRAGIT E PO、EUDRAGIT L100-55、EUDRAGIT L-30D-55、EUDRAGIT FS 30D、EUDRAGIT NE 30D、EUDRAGIT L100、EUDRAGIT S100などのポリマー酸、ポリアミノ酸(例えば、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸およびそれらの組合せ)、ポリ核酸、ポリアクリル酸、ポリガラクトロン酸、およびポリ硫酸ビニルまたはポリマーのポリグルタミン酸もしくはポリアスパラギン酸などのアニオン性アミノ酸を含めて、任意の薬学的に許容される酸が挙げられる。本開示を説明する目的のために、有機酸はポリマー酸を含むと理解される。酸は、塩酸、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、ボロン酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸またはスルホン酸などの無機酸も含むことができる。酸は、バッファーとして存在してもよい。

30

【0074】

本開示のための酸は、製剤中に組成物の約2%から約80%、約2%から約60%および約5%から約40%(w/w)として存在することができる。さらに、酸を約10%、約20%、約25%、約35%、約40%および約45%含む組成物が想定される。

40

【0075】

任意に、本開示の製剤は、酸化防止剤を含んでもよい。酸化防止剤の非限定例としては、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ニナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、チオグリセロール、チオソルビトール、チオカルバミド、チオ硫酸ナトリウム、チオ酢酸、システイン、メチオニン、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、パルミチン酸アスコルビル、ヒドロキノン、没食子酸プロピル、ノルジヒログアイアレチン酸、ビタミンE(アルファ-トコフェロール)およびレシチンが挙げられる。好適な酸化防止剤は、微粉化没食子酸プロピル、微

50

粉化 B H A、微粉化 B H T、ビタミン E、アスコルビン酸、チオ硫酸ナトリウムおよびシスティンである。酸化防止剤の濃度は、1～3% (w / w) である。

【0076】

本開示とともに用いる崩壊剤としては、デンプン、アルギン酸またはアンバーライト樹脂などの従来の崩壊剤を挙げることができ、クロスボビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよび大豆多糖類などのスーパー崩壊剤も含まれる。「スーパー崩壊剤」という用語は、当該分野において周知の用語であり、デンプンと比較してより低濃度、一般に2から4% w / w で有効な崩壊剤を意味する。

【0077】

本開示とともに用いる流動促進剤としては、コロイド状の二酸化ケイ素(ヒュームドシリカ)およびタルクなどの二酸化ケイ素が挙げられる。

【0078】

一実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物(I)および賦形剤を含む。

【0079】

【表1】

| 構成成分 | | 割合(%) |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 40-60 |
| | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101) | 15.0-37.4 |
| | 結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001) | 3.0-10.0 |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.0-22.4 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスボビドン.001) | 2.0-8.0 |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.5-1.0 |
| | 滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 |

【0080】

別の実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物(I)および賦形剤を含む。

【0081】

【表2】

| 構成成分 | | 割合(%) |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 50-70 |
| | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105) | 10.00-27.23 |
| | 結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001) | 3.0-10.0 |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.00-17.23 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 2.0-8.0 |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.5-1.0 |
| | 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 |

【0082】

別の実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物(I)および賦形剤を含む。

【0083】

【表3】

| 構成成分 | | 割合(%) |
|------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 60-80 |
| | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105) | 10.0-23.43 |
| | 結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001) | 3.0-10.0 |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.0-13.43 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 2.0-8.0 |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.50-1.0 |
| | 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 |

【0084】

フィラー：Avicel pH 101、102、105、201などを含むMCC；Cellous(登録商標)；ラクトース、マンニトール、デキストロース、デンプンなどの糖類；またはリン酸水素二カルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウムなどの他の無機フィラーを使用することができる。

【0085】

各種溶媒が湿式造粒プロセスに使用できる。溶媒の非限定例としては、水、アルコール(例えば、エチルアルコール、イソプロパノール)またはそれらの混合物、特に、水と(1つまたは複数の)アルコールの混合物が挙げられる。

【0086】

10

20

30

40

50

一実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（I）および賦形剤を含む。

【0087】

【表4】

| 構成成分 | | 割合(%) | |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------|----|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 40-60 | 10 |
| | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101) | 15.0-37.4 | |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン) | 1.0-5.0 | |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.0-22.4 | 20 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 2.0-5.0 | |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.5-1.0 | |
| | 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 | |

【0088】

別の実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（I）および賦形剤を含む。

【0089】

【表5】

| 構成成分 | | 割合(%) | |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------|----|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 50-70 | 30 |
| | フィラー/結合剤 (例えば、Avicel pH 101/105) | 10.00-27.23 | |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 1.0-5.0 | |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.0-17.23 | 40 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 2.0-5.0 | |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.5-1.0 | |
| | 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 | |

【0090】

別の実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（I）および賦形剤を含む。

【0091】

【表6】

| 構成成分 | | 割合(%) |
|------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 60-80 |
| | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105) | 10.0-23.43 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン) | 1.0-5.0 |
| 追加の顆粒 | 結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102) | 0.0-13.43 |
| | 崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001) | 2.0-5.0 |
| | 流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001) | 0.5-1.0 |
| | 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001) | 0.5-1.5 |

【0092】

フィラー : Avicel pH 101、102、105、201などのMCC ; Celous (登録商標) ; ラクトース、マンニトール、デキストロース、デンプンなどの糖類；またはリン酸水素二カルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウムなどの他の無機フィラーを使用できる。

【0093】

本開示の製剤を作製するために、以下に限定されるものではないが形態HA、A、B、CおよびD、もしくはそれらの混合物を含む任意の結晶形態の化合物(I)、その塩または溶媒和物(水和物を含む)が使用できる。化合物(I)は、製剤製造プロセス中において形態が変化しても、しなくてよい。

【0094】

本開示とともに用いることができる滑沢剤の例は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化植物油、グリセリルベヘネット、フマル酸ステアリルナトリウム、PEG 4000/6000、ラウリル硫酸ナトリウム、イソロイシン、安息香酸ナトリウムまたはヒュームドシリカである。

【0095】

本開示とともに以下のフィラーが使用できる：微結晶性セルロース(MCC)、例えば、AVICELタイプ(FMC Corp.)、このタイプの例として、Avicel PH 101、102、105、RC581もしくはRC591、EMCOCYLタイプ(Mendell Corp.)またはELCEMAタイプ(Degussa)、ケイ化MCC(Prosolv-JRS pharma)などの共沈MCC、ラクトースとKololidon 30およびKololidon CLからなるLudipress(BASF)などの同時処理されたもの；糖類、糖アルコール、デンプンまたはデンプン誘導体などの炭水化物、例えば、スクロース、ラクトース、デキストロース、サッカロース、グルコース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプン、小麦デンプンもしくはアミロペクチン、リン酸三カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、酸化マグネシウムあるいは三ケイ酸マグネシウム。

【0096】

本開示とともに用いることができる適切な結合剤としては、ゼラチン、トラガカント、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、セルロースエーテル、例えば

10

20

30

40

50

、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースポリエチレングリコールまたはエチレンオキシドホモポリマー、特におよそ 2.0×10^3 から 1.0×10^5 の重合度および約 1.0×10^5 から 5.0×10^6 の概算分子量を有し、例えば、名称POLYOX (Union Carbide)として知られている賦形剤、特におよそ1000の平均分子量およびおよそ500から2500の重合度を有するポリビニルピロリドンまたはポビドン、ならびにさらに寒天またはゼラチンも挙げられる。

【0097】

フィルムコーティングに使用できる適切なポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラートエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール系のもの、ポリ酢酸ビニル系のものまたはアクリル酸系のもの、例えば、Eudragit EPO、Eudragit RLおよびRS30、Eudragit L30D (Evonik)が可能である。

10

【0098】

本開示の製剤は、直接混合、直接圧縮、造粒、溶媒造粒 (solvent granulation)、湿式造粒、流動層造粒、(加熱) 溶融造粒、乾式造粒、ローラー圧縮、スラッグ打錠 (slug ging)、凍結乾燥打錠 (freeze dried tabletting)、湿式または乾式粒状化 (wet or dry aggregation)、ならびに押出球形化 (extrusion and spheroidization) などの一般的な処理を用いて製造することができる。

20

【0099】

一実施形態において、本開示は、硬ゼラチンカプセル剤または弾性のある軟カプセル剤などのカプセル剤として製剤化される。あるいは、本開示は、錠剤または丸剤の形態である。こうした経口用固体製剤では、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドの量は、1~900mg、2.5~600mg、2.5~300mgまたは2.5~100mgの範囲で存在してもよく、10mg、50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mgおよび600mgなどの好適な例が含まれる。

【0100】

本開示の経口用固体製剤は、アポトーシスタンパク質の阻害に関連する疾患を治療するために投与できる。アポトーシスタンパク質は、癌細胞のアポトーシス性の細胞死を防ぐ。

30

【0101】

本開示の製剤において、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドの正確な投与レジメンは、患者の状態および要件を考慮して当業者が決定することができる。例えば、本開示は、毎日、1日おき、または週1回の投与が考えられる。

【0102】

以下の実施例において本発明がさらに記載される。以下の非限定的実施例は、本発明を例示するものであり、添付の特許請求の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

40

【実施例1】

【0103】

以下の表1は、10mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドを含む錠剤を示す。

【0104】

【表7】

表1: 10mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

| 構成成分 | 単位あたりの コア組成物 [%] | 単位あたりの コア組成物 [mg/単位] | 機能 |
|---|------------------------|----------------------------|----------|
| (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド* | 3.57 | 10.177 | 活性成分 |
| リン酸二カルシウム | 42.11 | 120.0 | フィラー |
| 微結晶性セルロース | 49.54 | 141.193 | フィラー/結合剤 |
| ポリビニルポリロイドン XL | 2.28 | 6.5 | 崩壊剤 |
| Aerosil 200 | 1.0 | 2.85 | 流動促進剤 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5 | 4.28 | 滑沢剤 |
| コアの重量 | | 285 | |
| Opadry プレミックスホワイト | | 10 | フィルム形成剤 |
| 精製水 ¹ | 十分量 | 十分量 | 溶媒 |
| 製剤の重量 | | 295 | |

* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドは、1.77%の化学量的な水を含有する半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

¹ コーティング時に除去される

10

20

30

40

【0105】

平均溶解プロファイルが図17に示される。

【0106】

微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウムおよび噴霧乾燥されたラクトースなどの直接圧縮可能な賦形剤を、(ポリビニルピロロイドン(p v r o l l i d o n)e X L、デンプンなどの)崩壊剤、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)および流動促進剤(コロイド状の二酸化シリコーン)と組み合わせて使用した10mg錠剤の製造に直接圧縮法が利用される。薬物含有量は、7%から最大36%まで変化する。

【0107】

マンニトールを含有する製剤では高い排出力が認められる。この問題は、マンニトールをリン酸二カルシウムまたはラクトースに代えること、および薬物含有量を減らすことによって解決される。場合によって、通常潤滑が不十分で流動が悪いことに関連する付着および圧縮力の大きな変化が認められる。これは、薬物含有量を減らすことによって解決できる。

【実施例2】

【0108】

下の表2は、50mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドを含む錠剤を示す

50

【0109】

【表8】

表2: 50mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

| 構成成分 | 単位あたりのコア組成物[%] | 単位あたりのコア組成物[mg/単位] | 機能 |
|---|----------------|--------------------|----------|
| (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド* | 17.854 | 50.885 | 活性成分 |
| リン酸二カルシウム | 35.087 | 100.0 | フィラー |
| 微結晶性セルロース | 42.265 | 120.455 | フィラー/結合剤 |
| ポリビニルポリロイド XL | 2.281 | 6.50 | 崩壊剤 |
| Aerosil 200 | 1.004 | 2.86 | 流動促進剤 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.509 | 4.30 | 滑沢剤 |
| コアの重量 | | 285 | |
| Opadry プレミックスホワイト | | 10 | フィルム形成剤 |
| 精製水 ¹ | 十分量 | 十分量 | 溶媒 |
| 製剤の重量 | | 295 | |

* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドは、1.77%の化学量的な水を含有する半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

¹ コーティング時に除去される

【0110】

微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウムおよび噴霧乾燥されたラクトースなどの直接圧縮可能な賦形剤を、(ポリビニルピロロイド(p v r o l l i d o n)XL、デンプンなどの)崩壊剤、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)および流動促進剤(コロイド状の二酸化シリコーン)と組み合わせて使用した50mg錠剤の製造に直接圧縮法が利用される。薬物含有量は、7%から最大36%まで変化する。

【0111】

マンニトールを含有する製剤では高い排出力が認められる。この問題は、マンニトールをリン酸二カルシウムまたはラクトースに代えること、および薬物含有量を減らすことによって解決される。場合によって、通常潤滑が不十分で流動が悪いことに関連する付着および圧縮力の大きな変化が認められる。これは、薬物含有量を減らすことによって解決できる。

【0112】

平均溶解プロファイルが図17に示される。

【実施例3】

【0113】

表3は、300mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-

10

20

30

40

50

- [4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。

【0114】

【表9】

表3: 300mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

| 構成成分 | 単位あたりのコア組成物[%] | 単位あたりのコア組成物[mg/単位] | 機能 |
|---|----------------|--------------------|----------|
| (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド * | 50.87 | 305.2 | 活性成分 |
| Avicel PH101 | 36.55 | 219.3 | フィラー/結合剤 |
| ポリビニルポリリドンK30 PH | 5.50 | 33.00 | 結合剤 |
| 精製水 ¹ | 十分量 | 十分量 | 造粒溶媒 |
| ポリビニルポリピロリドンXL | 5.00 | 30.00 | 崩壊剤 |
| Aerosil 200 | 0.58 | 3.500 | 流動促進剤 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.50 | 9.000 | 滑沢剤 |
| コアの重量 | | 600 | |
| Opadry プレミックスホワイト | | 19 | フィルム形成剤 |
| 精製水 ² | 十分量 | 十分量 | 溶媒 |
| 製剤の重量 | | 619 | |

* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、1.77%の化学量的な水を含有する半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

¹ コーティング時に除去される

【0115】

平均溶解プロファイルが図17に示される。

【0116】

10および50mg製剤の開発の経験に基づいて、さらに高い含有量(strength)(例えば、250mg)を開発するために、ローラー圧縮プロセスをシミュレートすることによって単一の打錠機でいくつかの圧縮シミュレーション試験を行う。加工可能性を評価するために、フィラーとして微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、リン酸二カルシウムおよびマンニトールならびに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、Kollidon VA64などの賦形剤を組み合わせて使用していくつかの試験を行う。薬物含有量が約30%でも、流動が悪い、付着、圧縮が不十分というようないくつかの問題が認め

10

20

30

40

50

られる。こうした問題は、賦形剤の質的または量的な変動によっては解決できなかった。より大きな表面積（よって、より大きな接着領域）を有する粉碎された原薬は、粉碎すると加工可能な粒子を示すより堅固な圧縮体／粒状体をもたらすことになるであろうが、大幅な改善は見られない。こうした圧縮シミュレーション結果は予想外である。錠剤のサイズが大幅に増加されることになり、特に、臨床試験において複数の錠剤の摂取が計画される場合に被験者にとって不都合であろうことから、薬物含有量を30%未満に低下させる試みはなされなかった。

【0117】

製造の技術的課題は、首尾良く解決され、湿式造粒および／または乾式造粒プロセスを使用することによって、さらに高薬物含有量（40%w/w超、50%w/w超、60%w/w超、70%w/w超または80%w/w超）が得られる。湿式造粒法では、従来の賦形剤および造粒溶媒を特に選択および調節することにより高薬物含有量（例えば、50%w/w）で高有効成分含量が可能である。10

【実施例4】

【0118】

以下の表4は、500mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、フィルムコーティングされてもよいだろう。

【0119】

【表10】

表4 500mg錠剤の組成

| 構成成分 | 単位あたりの コア組成物 [%] | 単位あたりの コア組成物 [mg/単位] | 機能 |
|---|------------------------|----------------------------|----------|
| (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミド* | 50.89 | 508.9 | 活性成分 |
| Avicel PH101 | 36.53 | 365.27 | フィラー/結合剤 |
| ポリビニルポリリドンK30 PH | 5.50 | 55.0 | 結合剤 |
| 精製水 ¹ | 十分量 | 十分量 | 造粒溶媒 |
| ポリビニルポリピロリドンXL | 5.00 | 50.0 | 崩壊剤 |
| Aerosil 200 | 0.58 | 5.83 | 流動促進剤 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.50 | 15.0 | 滑沢剤 |
| コアの重量 | | 1000 | |

* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドは、1.77%の化学量的な水を含有する半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

¹ コーティング時に除去される

【0120】

平均溶解プロファイルが図18に示される。

【実施例5】

【0121】

下の表5は、300mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームBに示される湿式造粒によって作製される。

【0122】

10

20

30

40

【表11】

表5

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量(mg) |
|------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 50.0 | 300.0 |
| | Avicel pH 101 | 27.4 | 164.4 |
| | ポリビニルピロリドン (K30).001 | 5.50 | 33.0 |
| 追加の顆粒 ^{**} | Avicel pH 102 | 10.0 | 60.0 |
| | クロスポビドン.001 | 5.50 | 33.0 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.60 | 3.60 |
| | ステアリン酸マグネシウム PH.001 | 1.00 | 6.00 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 600.0 |

^{*} 注: コーティングされていない錠剤の割合^{**} 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された^{***} 合計の錠剤重量=600mg

【実施例6】

【0123】

下の表6は、400mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームBに示される湿式造粒によって作製される。

【0124】

10

20

30

【表12】

表6

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量 (mg) |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 61.54 | 400.0 |
| | Avicel pH 101/105 | 17.23 | 112.0 |
| | ポリビニルピロリドン (K30).001 | 5.08 | 33.02 |
| 追加の顆粒 ^{**} | Avicel pH 102 | 10.00 | 65.0 |
| | クロススポビドン.001 | 4.62 | 30.03 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.53 | 3.45 |
| | ステアリン酸マグネシウム PH.001 | 1.00 | 6.50 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 650.0 |

^{*} 注: コーティングされていない錠剤の割合^{**} 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された^{***} 合計の錠剤重量=650 mg

【実施例7】

【0125】

以下の表7は、500mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームBに示される湿式造粒によって作製される。

【0126】

10

20

30

【表13】

表7

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量 (mg) |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 66.67 | 500.0 |
| | Avicel pH 101/105 | 14.97 | 112.3 |
| | ポリビニルピロリドン (K30).001 | 4.40 | 33.0 |
| 追加の顆粒 ^{**} | Avicel pH 102 | 8.46 | 63.45 |
| | クロスボビドン.001 | 4.0 | 30.0 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.50 | 3.75 |
| | ステアリン酸マグネシウム PH.001 | 1.00 | 7.50 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 750.0 |

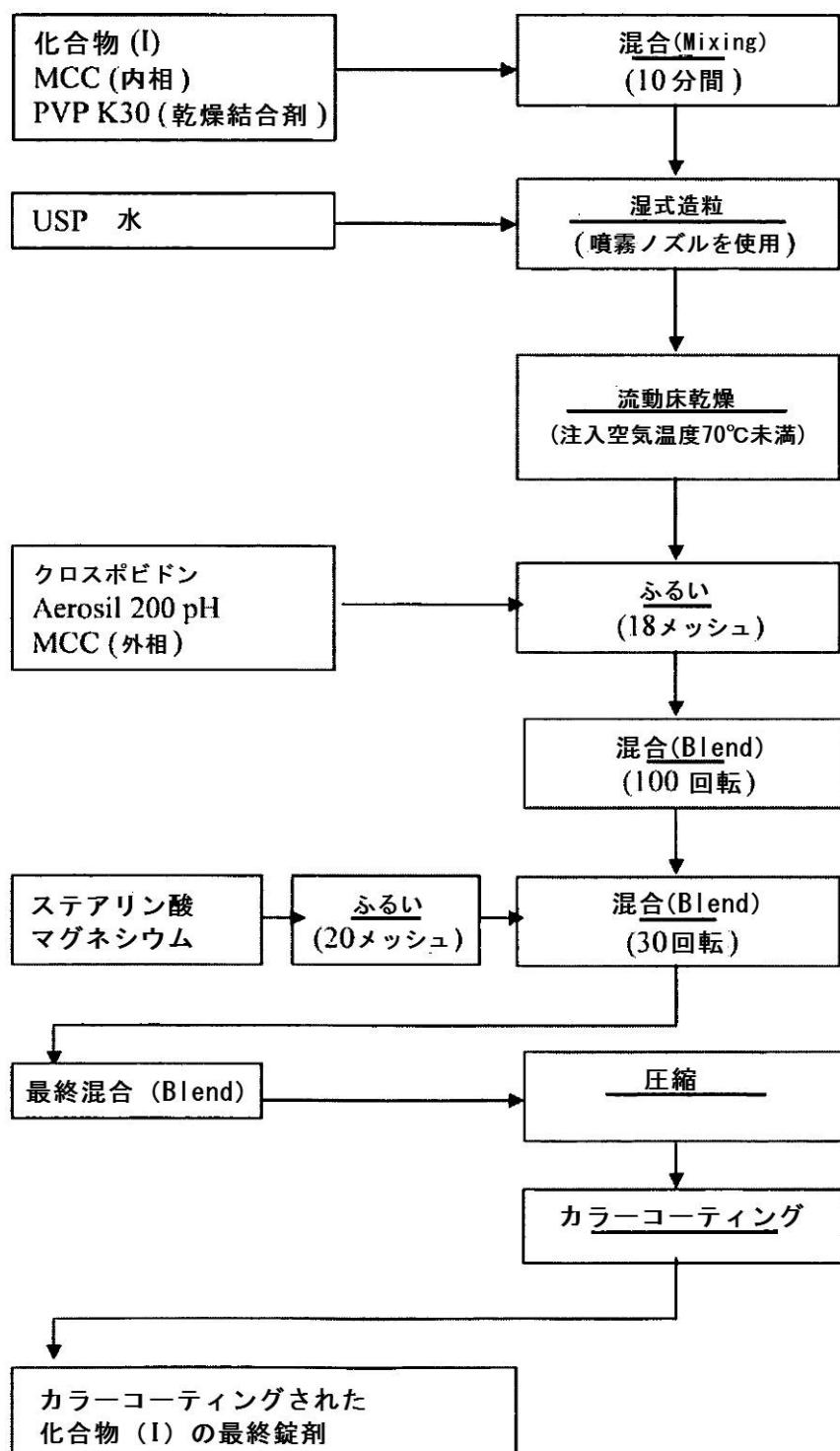
^{*} 注: コーティングされていない錠剤の割合^{**} 重量は固有の顆粒の収率に従って調節される^{***} 合計の錠剤重量=750 mg

【0127】

【化4】

スキームB

湿式造粒, 300mg, 400mg, 及び500mg 錠剤の製造



【実施例8】

【0128】

下の表8は、300mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオニアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームCに示す。

10

20

30

40

50

される乾式造粒によって作製される。

【0129】

【表14】

表8

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量 (mg) |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|
| 内側の顆粒 *** (Internal granular) | 化合物(I) | 50.0 | 300.0 |
| | Avicel pH 101 | 33.2 | 199.2 |
| | クロスポビドン | 2.2 | 13.2 |
| 追加の顆粒** | Avicel pH 102 | 10.0 | 60.0 |
| | クロスポビドン.001 | 3.0 | 18.0 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.60 | 3.60 |
| | ステアリン酸マグネシ ウム PH.001 | 1.00 | 6.00 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 600.0 |

* 注: コーティングされていない錠剤の割合

** 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

*** 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシ
ウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

10

20

30

【実施例9】

【0130】

下の表9は、400mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームCに示される乾式造粒によって作製される。

【0131】

【表15】

表9

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量 (mg) |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| 内側の顆粒 *** (Internal granular) | 化合物(I) | 61.54 | 400.0 |
| | Avicel pH 101/105 | 21.66 | 140.8 |
| | クロスボビドン.001 | 2.2 | 14.3 |
| 追加の顆粒** | Avicel pH 102 | 10.00 | 65.0 |
| | クロスボビドン.001 | 3.0 | 19.5 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.60 | 3.90 |
| | ステアリン酸マグネシウム PH.001 | 1.00 | 6.50 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 650.0 |

* 注: コーティングされていない錠剤の割合

** 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

*** 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

10

20

30

【実施例10】

【0132】

下の表10は、500mgの(S)-N-(S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームCに示される乾式造粒によって作製される。

【0133】

【表16】

表10

| 構成成分 | | 割合 [*] (%) | 錠剤あたりの量 (mg) |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| 内側の顆粒 (Internal granular) | 化合物(I) | 66.67 | 500.0 |
| | Avicel pH 101/105 | 18.07 | 135.5 |
| | クロスポビドン | 2.2 | 16.5 |
| 追加の顆粒 ^{**} | Avicel pH 102 | 8.46 | 63.5 |
| | クロスポビドン.001 | 3.0 | 22.5 |
| | Aerosil 200 PH.001 | 0.6 | 4.50 |
| | ステアリン酸マグネシウム PH.001 | 1.00 | 7.50 |
| Opadry 18296ホワイト.001 | | 任意 | 任意 |
| 合計 | | 100.0 | 750.0 |

^{*} 注: コーティングされていない錠剤の割合^{**} 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された^{***} 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

10

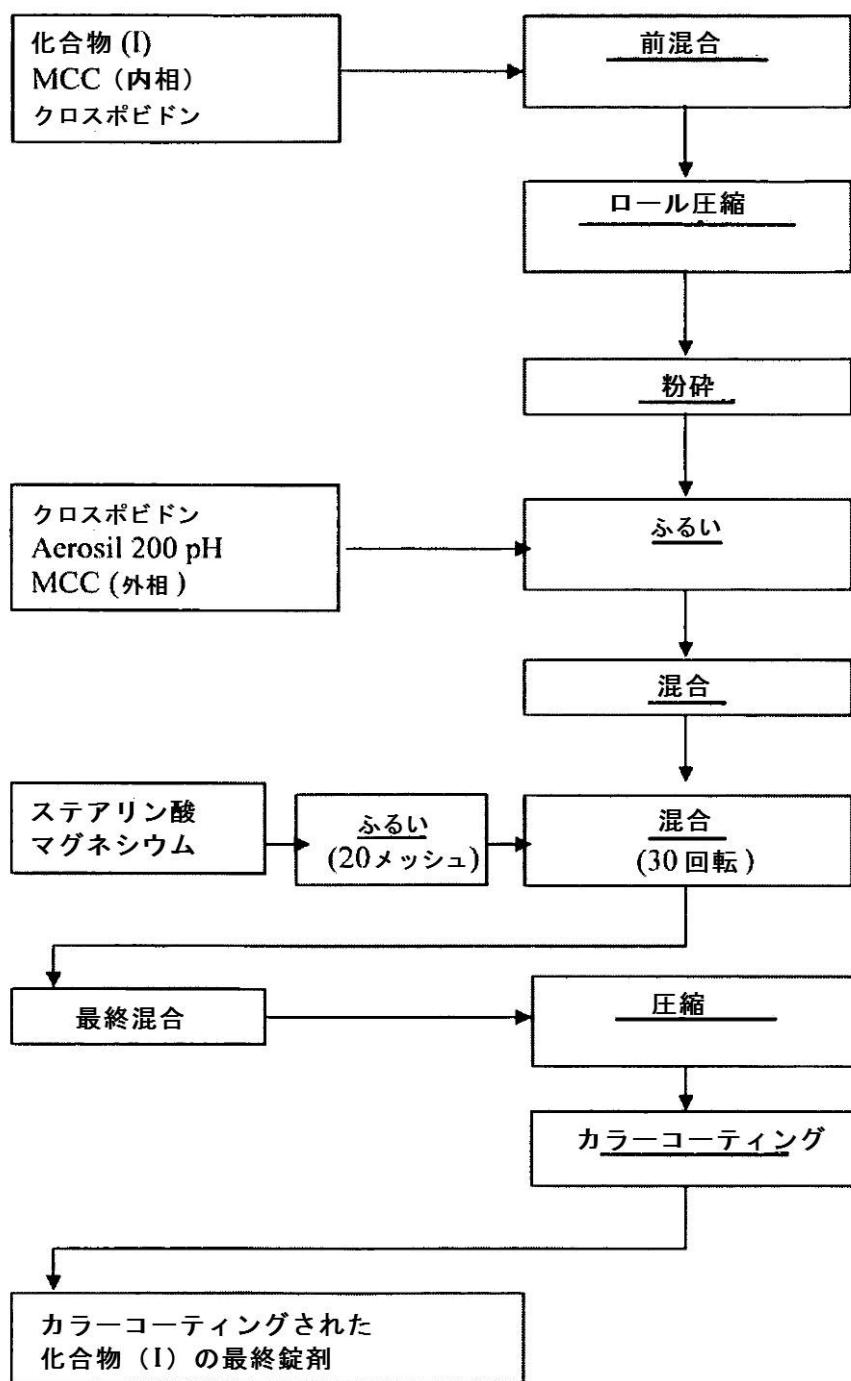
20

【0134】

【化5】

スキームC

乾式造粒、300mg、400mg、及び500mg錠剤の製造



【実施例11】

【0135】

化合物(I)および形態H_Aの化合物(I)は、一般スキームAに従って作製され、以下に詳述するとおりである。さまざまな化合物の表記は、スキームAにおいて見い出せる。

【0136】

B2からB4

27gの2-(S)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-

50

チアゾール - 4 - カルボン酸 (B 1)、9.7 g の N , O - ジメチルヒドロキシリアミン塩酸塩および 157 g の N , N - ジメチルホルムアミドを 1 - L の Argonaut 反応器に入れる。懸濁液を 24 ± 3 において 20 分間加温して均質の溶液を得る。内容物を 15 分かけて 20 ± 3 に冷やし、その後、35 g のトリエチルアミンを 20 ± 3 において 15 分かけて容器に加えて淡褐色の懸濁液を得る。69 g の 1 - プロピルリン酸環式無水物 / 酢酸エチル溶液 (50 重量 %) を 20 ± 3 において 30 分かけて容器に加える。スラリーを 20 ± 3 で 30 分間攪拌する。工程内管理 (Process Steering Control) # 1 に合格したら、200 g の水を 20 ± 3 において 20 分かけて容器にゆっくりと加えて均質の溶液を得る。360 g のトルエンを容器に加え、この混合物を 20 ± 3 において 15 分間攪拌する。下部水層およびくず層を捨てる。1 g 重炭酸ナトリウムの 100 g 水の溶液で上部有機層を洗浄する。下部水層を捨てる。総量 200 g の水で上部有機層を 2 回洗浄する。60 ± 3 (10 mbar) においてトルエン抽出物を濃縮して粘性のある油 (約 36 g) にする。60 ± 3 (10 mbar) において総量 66 g のトルエンで残留物を 2 回洗い流して、黄褐色の粘性のある油として 33.5 g の [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸の tert - ブチルエステル (B 2) を得る。90 g のトルエンを容器に加える。60 ± 5 (10 mbar) においてその内容物からトルエン (約 11.5 g) を蒸留して 112 g の B 2 / トルエン溶液 (約 25 重量 %) を得る。PSC # 2 および含水量 (KF, H₂O < 0.1%) が合格したら、その後の B 4 調製のために B 2 / トルエン溶液 (約 25 重量 %) を集める。

10

20

30

40

50

【0137】

B 2 から B 4

酢酸溶液の調製 :

窒素により不活性化された 500 mL の丸底のものに 156.9 g の水および 39.2 g の氷酢酸を入れる。この溶液を 5 分間攪拌し、必要とされるまで保管する。

【0138】

B 2 の B 3 との反応 :

窒素バージ、冷浴、上部攪拌および内部温度プローブを備えた 0.5 L の 4 口フラスコに予め生成された 109.8 g の B 2 の 329.3 g トルエンの溶液を入れる。この溶液を -10 ± 5 に冷やす。386 g の B 3 溶液 (1.0 M THF 溶液) を 2.0 時間かけて加えて -10 ± 5 に維持する。フラスコの内容物を -10 ± 5 において 1.0 時間攪拌する。119.6 g の 20 重量 % 酢酸水溶液を 0.5 時間かけて入れる。次に、176 g の 20 重量 % 酢酸水溶液を 1.5 時間かけて入れて -10 ± 5 に維持する。200 g の水を 0.5 時間かけて入れて -10 ± 5 の間の温度に維持する。この相を 1 時間攪拌する。このバッチを 0.5 時間かけて 25 ± 3 に加温する。攪拌を止め、相を分離させる。下部水層を除去する。200 g の水を入れる。この相を 5 分間攪拌する。攪拌を止め、相を分離させる。下部水層を除去する。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。435 g の酢酸イソプロピルを加える。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。435 g の酢酸イソプロピルを加える。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。得られた溶液を直接に以下の段階に使用する。

【0139】

B 4 から B 5

窒素により不活性化され、攪拌子および氷浴を備えた 0.5 L の丸底フラスコに 192.0 g のイソプロパノールを入れる。このバッチを 10 ± 3 に冷やし、減圧によって 48.4 g の HC 1 ガス (シリンドー重量の差によって計量される) を入れる。10 ± 3 においてこの溶液を 15 分間攪拌し、このバッチを 20 ± 3 に加温する。陰圧の場合は窒素により、大気圧より大きい場合は捕集管に溶液を出す。

【0140】

B 5 の生成

窒素バージ、冷浴、上部搅拌および内部温度プローブを備えた別の0.5 Lの4口フラスコに予め生成された55.0 gのB4の231.0 gトルエンおよび酢酸イソプロピルの溶液を入れ、内部温度を27 ± 3にまで上げる。予め生成された168 gの5.5 M HClイソプロパノール溶液を10分間かけて加えて27 ± 3に維持する。フラスコの内容物を27 ± 3において5.5時間搅拌する。反応混合物を20 ± 5に冷やし、100 ~ 120 mbar(ジャケット温度35 ~ 45)において全体積が250 mLになるように混合物を濃縮する。217.0 gの酢酸イソプロピルを加える。全体積が250 mLになるように有機層を濃縮する(100 ~ 120 mbar、ジャケット温度35 ~ 45)。217.0 gの酢酸イソプロピルを加える。得られた固体をろ過し、130.0 gの酢酸イソプロピルで洗浄する。この固体を80 ± 3の乾燥機に8時間入れて40.1 gのB5を得る。

10

【0141】

B5からB6

2 LのArgonaut反応器にトルエンおよびiPrOAc(合計の8.67重量%)を含有する67.98 g(200 mmol)のB5、水5.01%を含有する75.70 gのZ5a(210 mmol)、60.9 gのDMT-MM(220 mmol)、および700 mL(631.4 g)の酢酸エチルを入れる。この懸濁液を搅拌し、-1 ± 3に冷やし、温度を-1 ± 3に維持しながら50.6 g(0.5 mol)のN-メチルモルホリンを40分かけてゆっくりと加える。-1 ± 3において30分間搅拌し、保持し、その後、19 ± 3に加温し、3.5時間この温度において保持する(hod)。工程内管理用にサンプルを探る。PSCに合格したら、300 gの水および300 mL(270.6 g)の酢酸エチルを、温度を20 ± 3に維持しながらゆっくりと加える。20 ± 3において30分間搅拌し、その後、2層に分離させる。この有機相中にB6があるためこの上層をとておく。この有機層を250 mL(260 g)の1 N NaOH溶液で洗浄する。下層(水層)を分ける。250 mL(254.6 g)の2 N HCl溶液を上層に加え、15分間搅拌する。下層を分ける。250 mL(286.6 g)の鹹水を加える。上層において15分間搅拌する。下層を分け、フラスコに200 mL残るように30、735 mmの減圧下で有機層を蒸発させる。300 mL(270.6 g)の酢酸エチルを加え、フラスコに残る残留物が400 ~ 500 mLになるように30、735 mmの減圧下で有機層を蒸発させる。これは、次の段階で直接使用される。

20

30

【0142】

B6からB7(化合物(I))

2 LのArgonaut反応器に120 g(20 mmol)粗製B6の360.8 g(400 mL)酢酸エチルの溶液を入れる。この溶液を45 ± 3に加熱し、温度を45 ± 3に維持しながら109.1 g(120 mL)のHCl(5 ~ 6 N)のイソプロピルアルコール溶液を30分かけてゆっくりと加える。45 ± 3において2時間搅拌し、保持する。工程内管理用にサンプルを探る。PSCに合格したら、反応混合物を18 ± 3に冷やす。この溶液を、82.9 g炭酸カリウムの500 g水の溶液の入った2 LのArgonaut反応器に温度を5 ± 3に維持しながらゆっくりと加える。5 ± 3において30分間搅拌し、451 g(500 mL)の酢酸エチルを加える。この溶液を20 ± 3に加温し、この温度で1時間保持する。2層に分離させる。有機相中にB7があるためこの上層をとておく。有機層を286.6 g(250 mL)の鹹水で洗浄する。下層(水層)を分ける。上部有機層を500 mLになるように30の減圧下で濃縮する。温度を30 ± 3に維持しながら1368 g(2 L)のヘプタンをゆっくりと加える。この懸濁液を18 ± 3に冷やし、18 ± 3で1時間保持する。固体をろ過し、136 g(200 mL)のoctastatを含有するヘプタンで洗浄する。この固体を45の乾燥機内で16時間乾燥して80%の収率で80 gのB7を得る。

40

【0143】

B7から形態H_Aの化合物(I)

2 LのArgonaut反応器に78.0 gのB7および616.2 g(780 mL)

50

のエタノール(200 プルーフ)を入れる。この溶液を 30 ± 3 に加熱し、100 g の水を加える。この溶液をろ過し、その後、温度を 30 ± 3 に維持しながら 1750 g の水を 40 分かけてゆっくりと加える。この懸濁液を 18 ± 3 に冷やし、この温度で 2 時間保持する。固体をろ過し、この固体を 60 mL の 20% エタノール水溶液で洗浄する。この固体を 45、25 mbar の乾燥機内で 16 時間乾燥し、90% の収率で 72 g の形態 H_A の化合物(I)を得る。

【実施例 12】

【0144】

周囲温度における平衡(Equilibrium)

多くの異なる溶媒とともに選別が行われる。実施例 11 で生成される形態 H_A の化合物(I) 約 50 ~ 60 mg を周囲温度において少なくとも 24 時間、1 mL の各溶媒で平衡化する。固体が溶解する場合、スラリーが得られるまで、さらに形態 H_A の化合物(I)を加える。この平衡化したスラリーをろ過し、固体を 10 分間開放空气中で乾燥する。形態 A は、以下に詳述するとおり特定の溶媒を使用して生成する。

10

【0145】

【表 17】

| 溶媒 | XRD | 注釈 |
|-------------|-----|------|
| アセトン | + | 形態 A |
| アセトニトリル | + | 形態 A |
| 無水エタノール | + | 形態 A |
| 酢酸エチル | + | 形態 A |
| メタノール | + | 形態 A |
| メチルイソブチルケトン | + | 形態 A |

20

意味

「+」：変化が検出された

【実施例 13】

【0146】

30

50 における平衡

多くの異なる溶媒とともに選別を行う。実施例 11 で生成される形態 H_A の化合物(I) 約 50 ~ 60 mg を 50 において少なくとも 24 時間、1 mL の各溶媒で平衡化する。固体が溶解する場合、スラリーが得られるまで、さらに形態 H_A の化合物(I)を加える。この平衡化したスラリーをろ過し、固体を 10 分間開放空气中で乾燥する。形態 A および B は、以下に詳述するとおり特定の溶媒を使用して生成する。

【0147】

【表 18】

| 溶媒 | XRDP | DSC および/または TGA | 注釈 |
|------------------|------|--|------|
| アセトン | + | | 形態 A |
| アセトニトリル | + | | 形態 A |
| 無水エタノール | + | | 形態 A |
| 酢酸エチル | + | | 形態 A |
| ヘプタン | + | | 形態 B |
| プロパン-2-オール | + | | 形態 A |
| メタノール | + | | 形態 A |
| メチルイソブチルケトン | + | | 形態 A |
| 酢酸イソプロピル | + | | 形態 A |
| メチル tert-ブチルエーテル | + | 別のサンプルについて 1373-118-6_eq_MtBE: 147.45°C 150.8(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.24% | 形態 A |

10

20

30

意味

「+」： 変化が検出された

【実施例 14】

【0148】

周囲温度における蒸発による結晶化

実施例 12 の平衡化したスラリーをろ過し、ろ過された透明な溶液を周囲温度にそのまま置いて溶媒を蒸発させる。形態 A を酢酸エチルにより生成する。

【実施例 15】

【0149】

高温の飽和溶液からの結晶化

60において濃縮された ($> 50 \text{ mg / mL}$) または飽和した溶液をろ過し、その後、4まで冷やす。沈殿物をろ過し、空気乾燥し、調べる。形態 B、C または D を以下に詳述するとおりの特定の溶媒により生成する。

【0150】

【表19】

| 溶媒 | XRDP | DSC および/または TGA | 注釈 |
|-------------|------|--|----------------------------|
| アセトン | + | 空気乾燥後: 127.7°C(概数) 154.4°C / 0.04% | 溶媒和物、65°Cで減圧 乾燥するとDに変わる |
| アセトニトリル | + | 149.5°C 151.6°C(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.05% | 形態C |
| 酢酸エチル | + | 141.9°C 147.5°C(外部、ピーク頂点) 153.0°C / 0.8% | 溶媒和物、65°Cで減圧 乾燥するとDに変わる |
| メチルイソブチルケトン | + | 153.8°C / 0.2% | 形態B |

意味

「+」: 変化が検出された

10

20

30

【実施例16】

【0151】

貧溶媒を添加することによる沈殿

さまざまな溶媒の組合せを試験する。溶解度が高い媒体に形態H_Aの化合物(I)を溶解し、化合物(I)が極めて不溶性の溶媒を加える。それぞれの沈殿物をろ過し、その固体を開放空气中で10分間乾燥する。形態AまたはDを以下に詳述するとおりの特定の溶媒の組合せにより生成する。

【0152】

【表20】

| 溶媒 | 非溶媒 (溶媒に対する 体積比) | XRDP DSC および/または TGA | 注釈 |
|-----------|------------------------|----------------------|--|
| アセトン | ヘプタン(7) | + | 143.0°C 148.8°C(外部、ピーク頂点) 153.7°C / 0.3% |
| 酢酸エチル | ヘプタン(3) | + | 139.6°C 146.6°C(外部、ピーク頂点) 154.7°C / 0.07% |
| テトラヒドロフラン | ヘプタン(3) | + | 144.2°C 146.9°C(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.5% |

40

意味

「+」: 変化が検出された

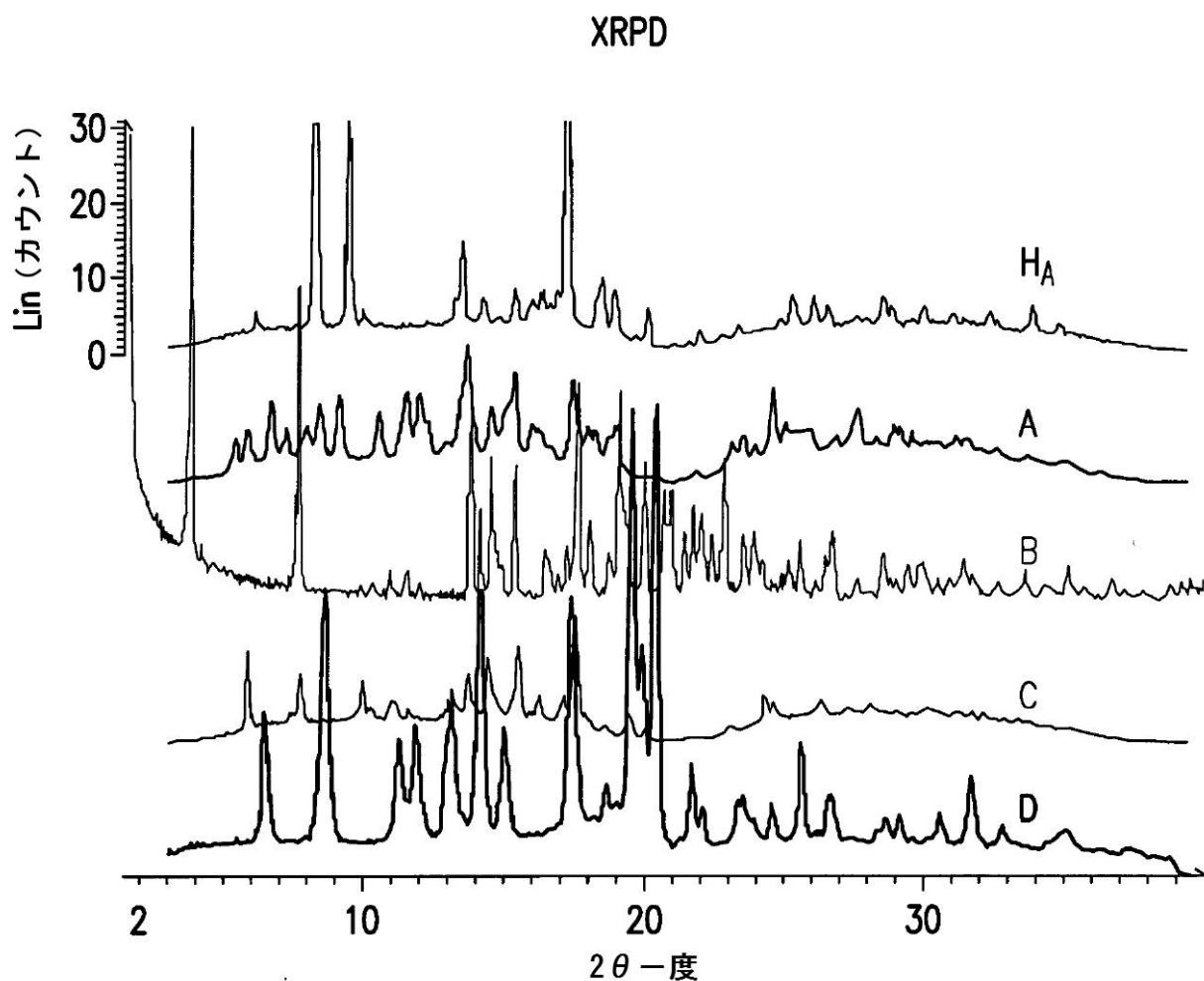
50

【実施例17】

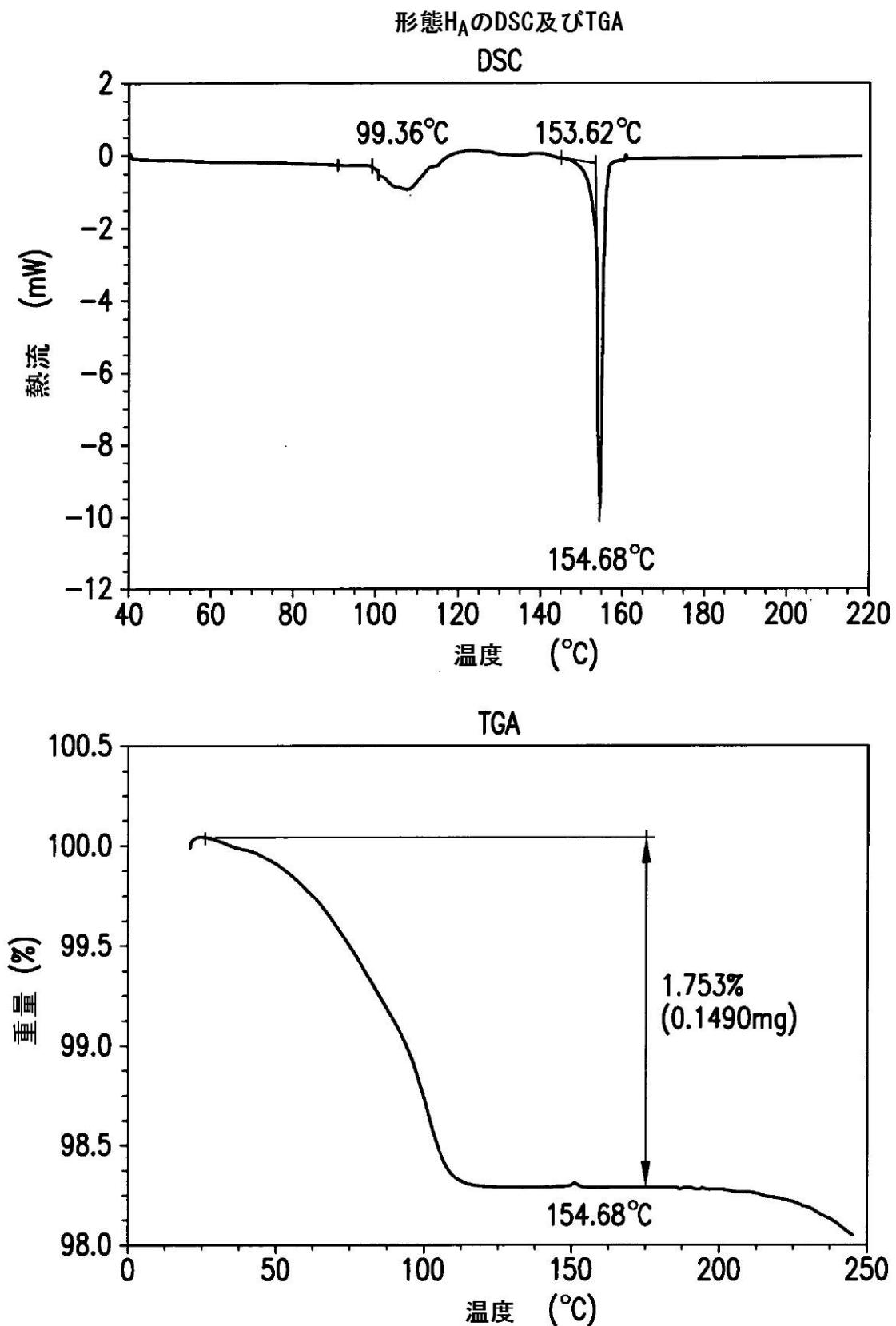
【 0 1 5 3 】

実施例 1 1 ~ 1 6 において得られる結晶形態 H A、A、B、C および D を以下のさまざまな標準的な方法により分析する：X P R D、D S C、T G A、顕微鏡法。水収着および脱離も調査する。その結果を図 1 ~ 1 6 に示す。

【図1】

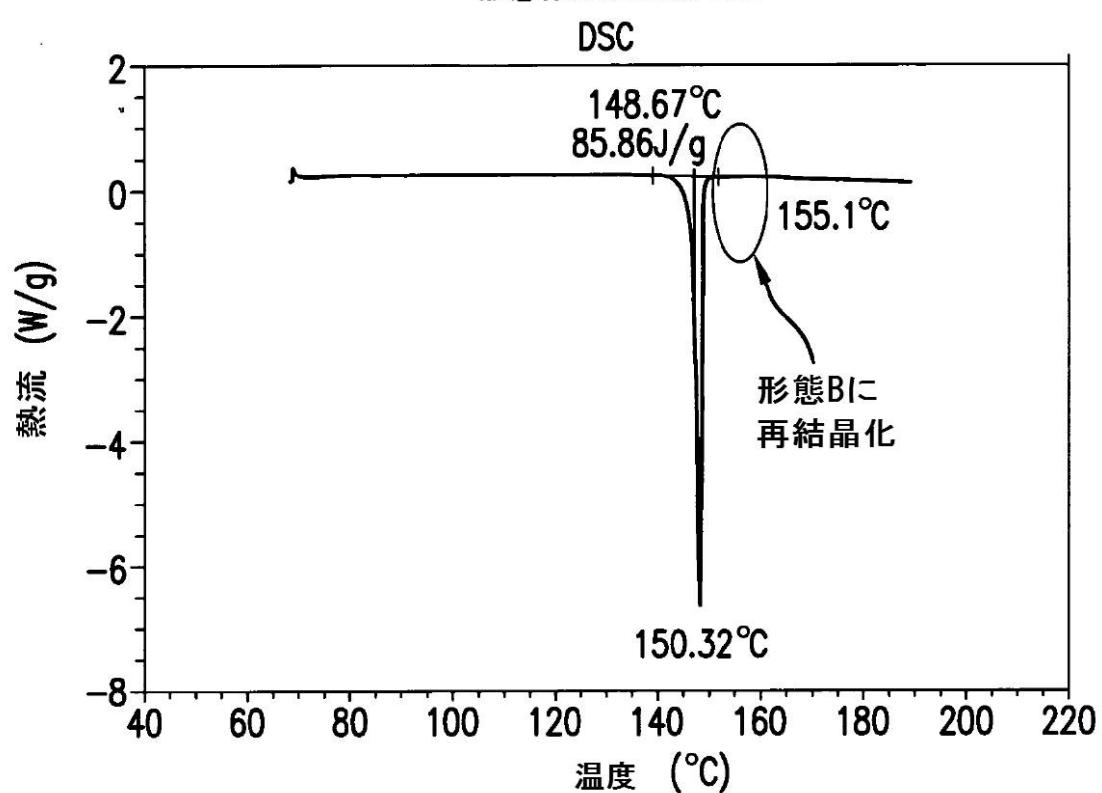


【図2】

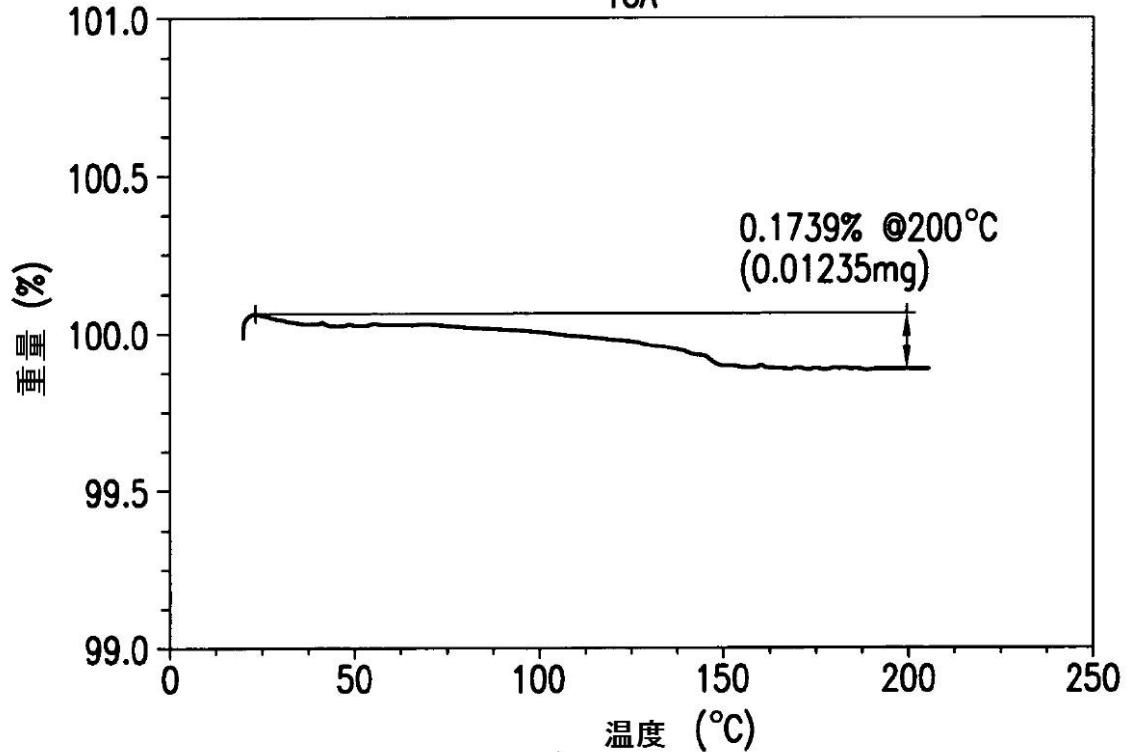


【図3】

形態AのDSC及びTGA

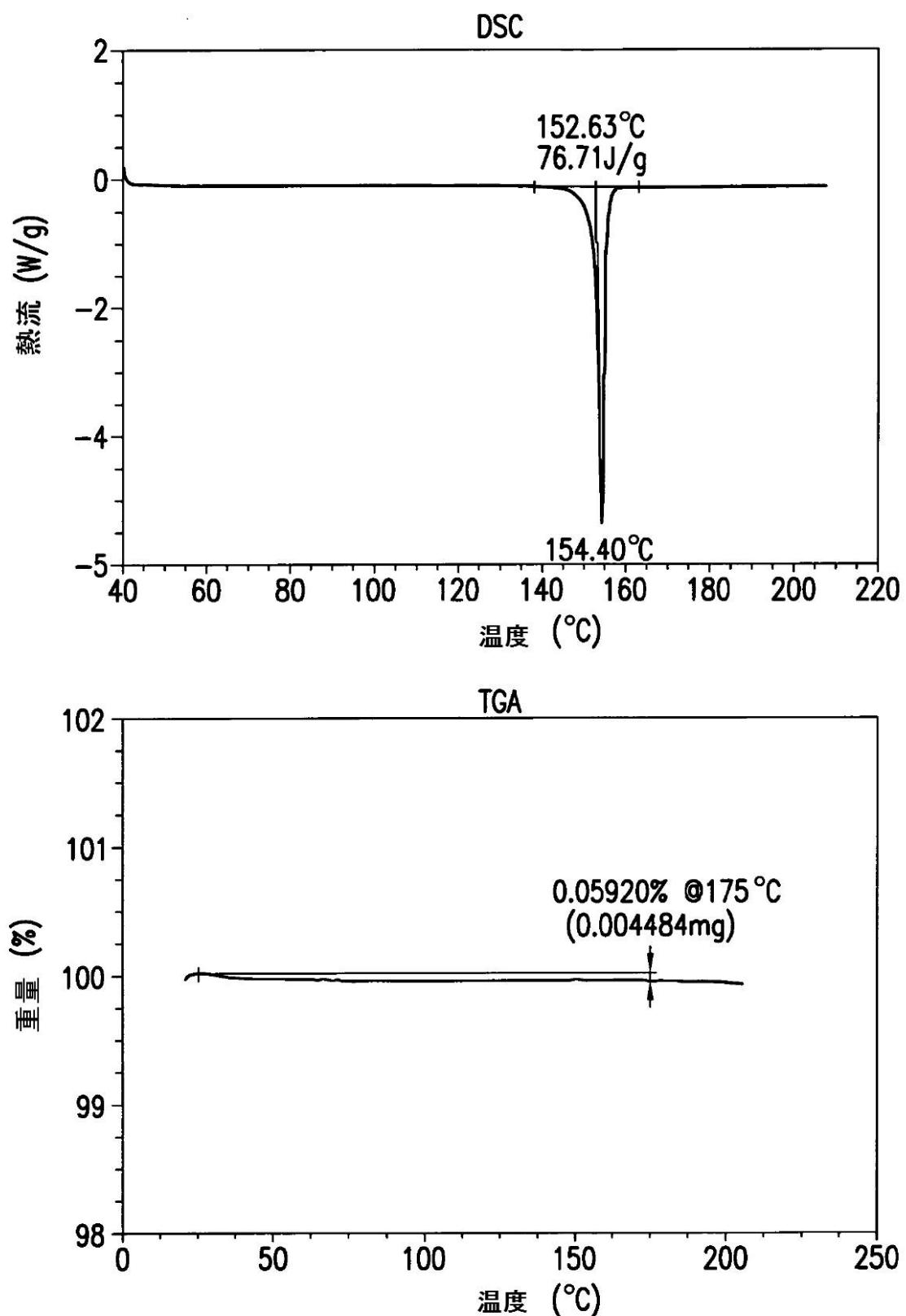


TGA



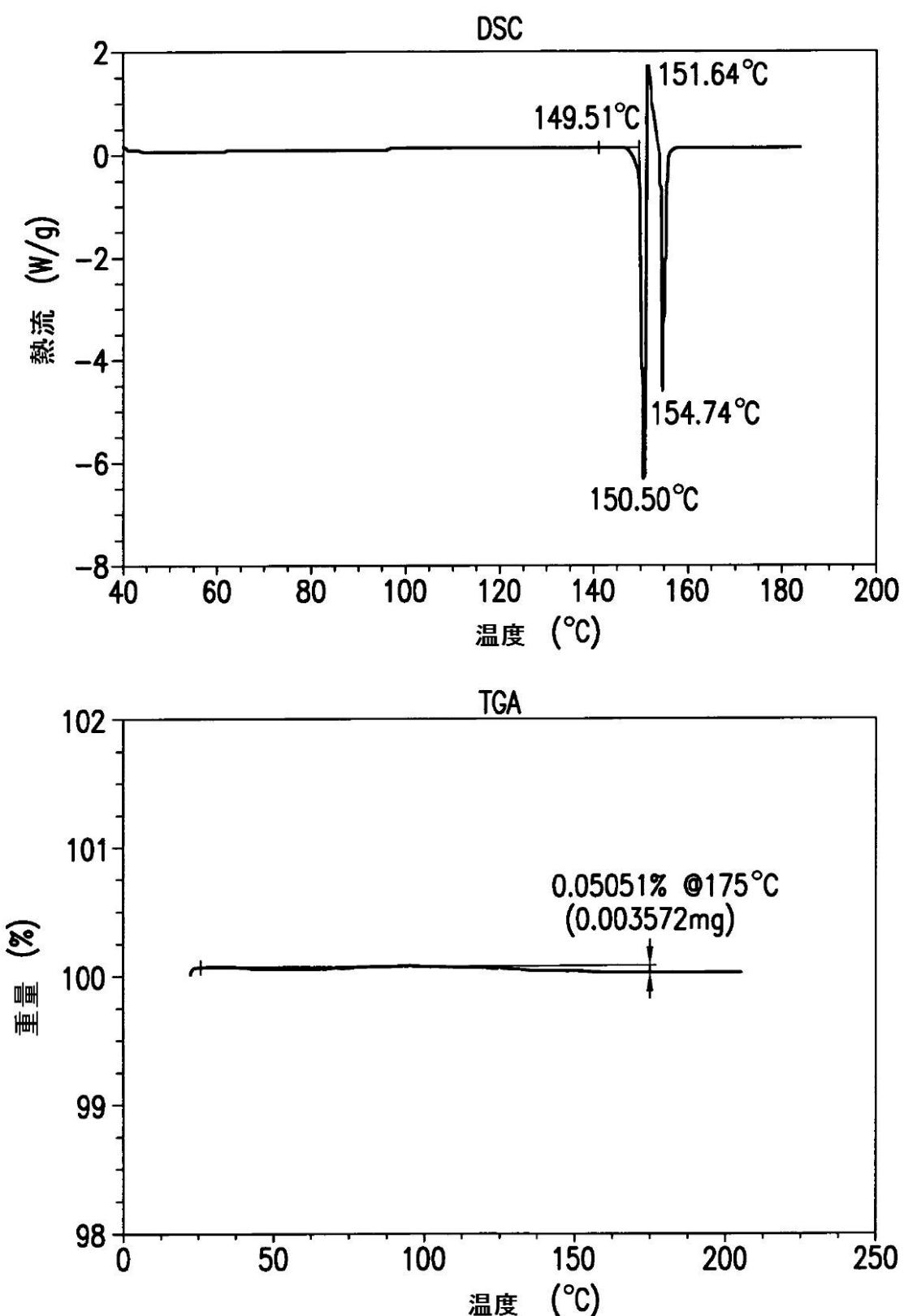
【図4】

形態BのDSC及びTGA



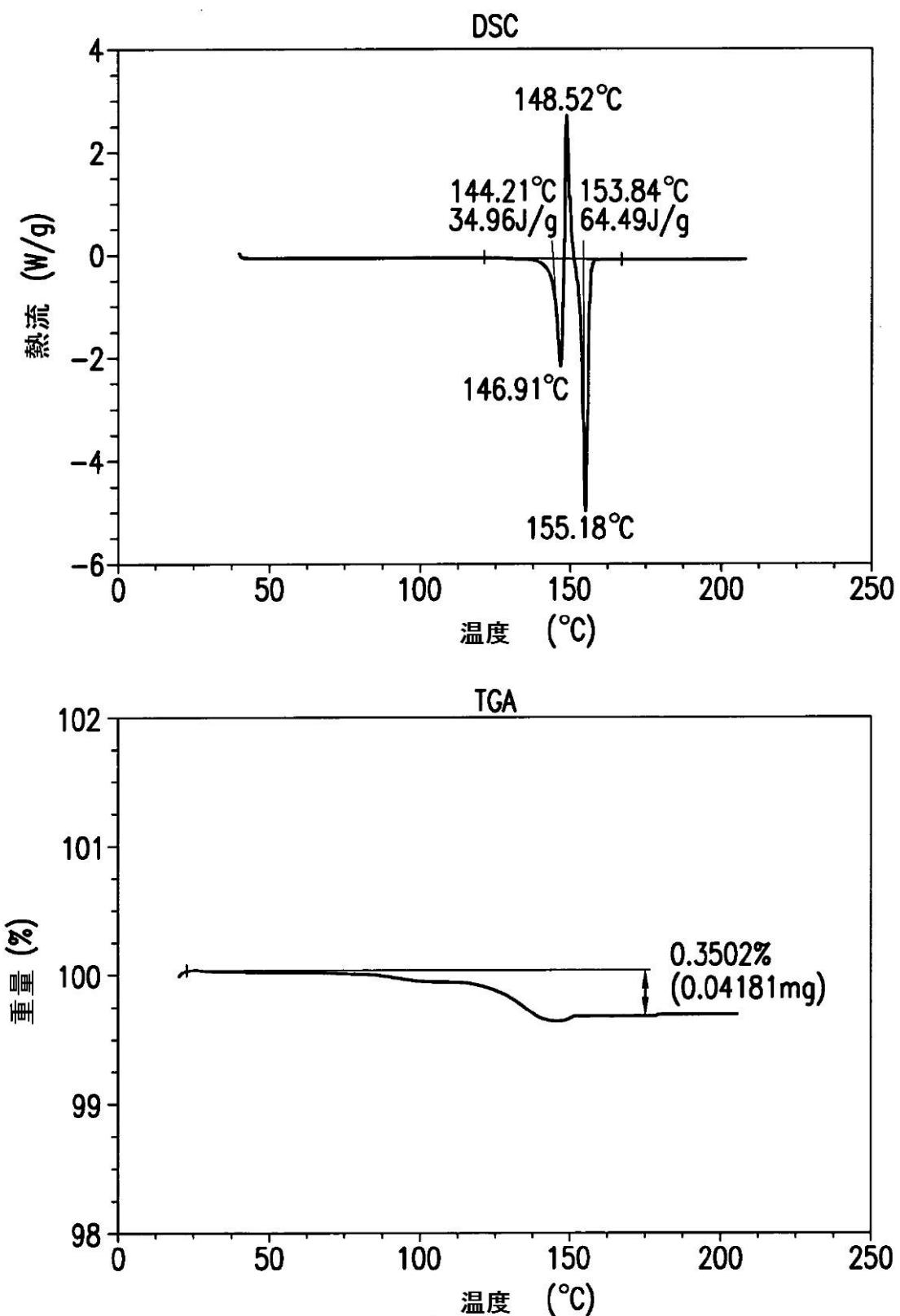
【図5】

形態CのDSC及びTGA



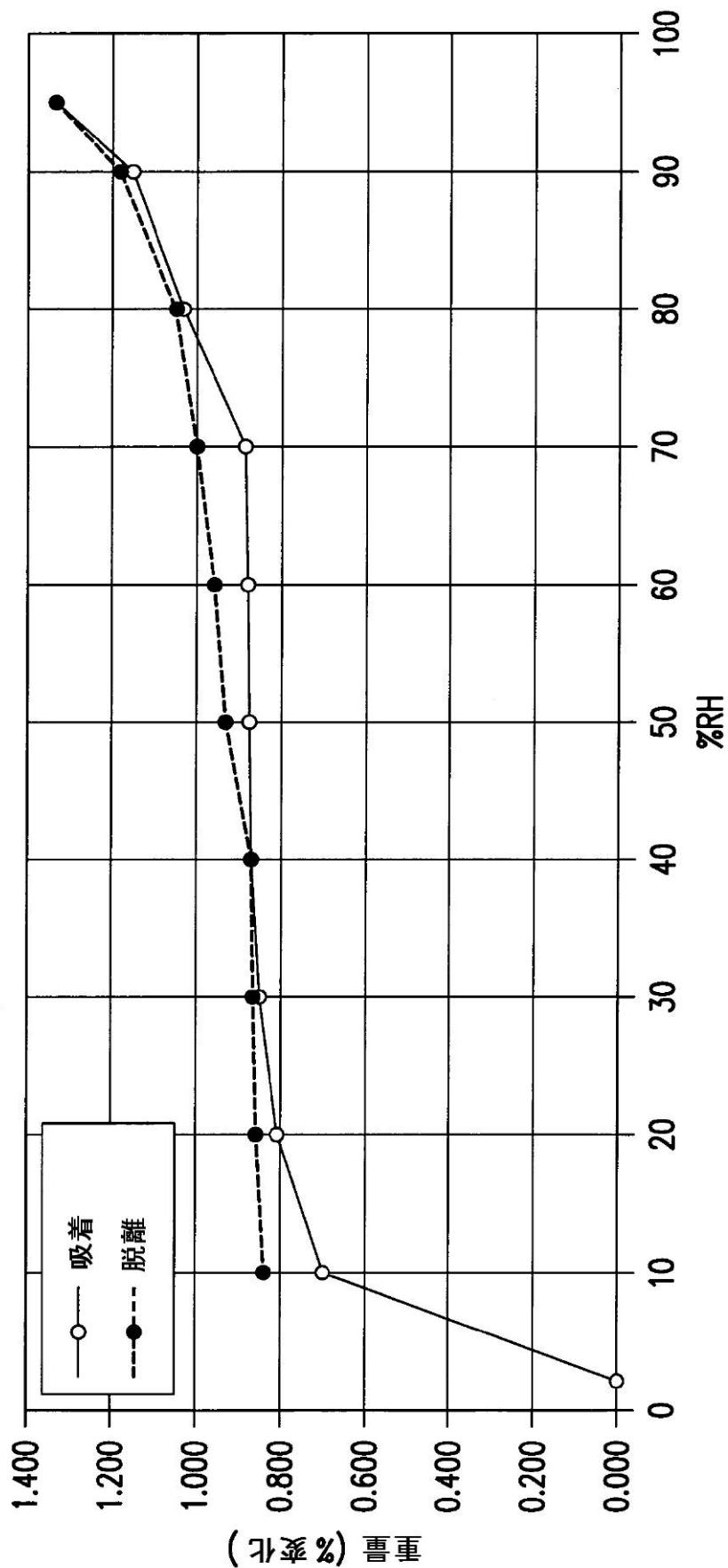
【図6】

形態DのDSC及びTGA



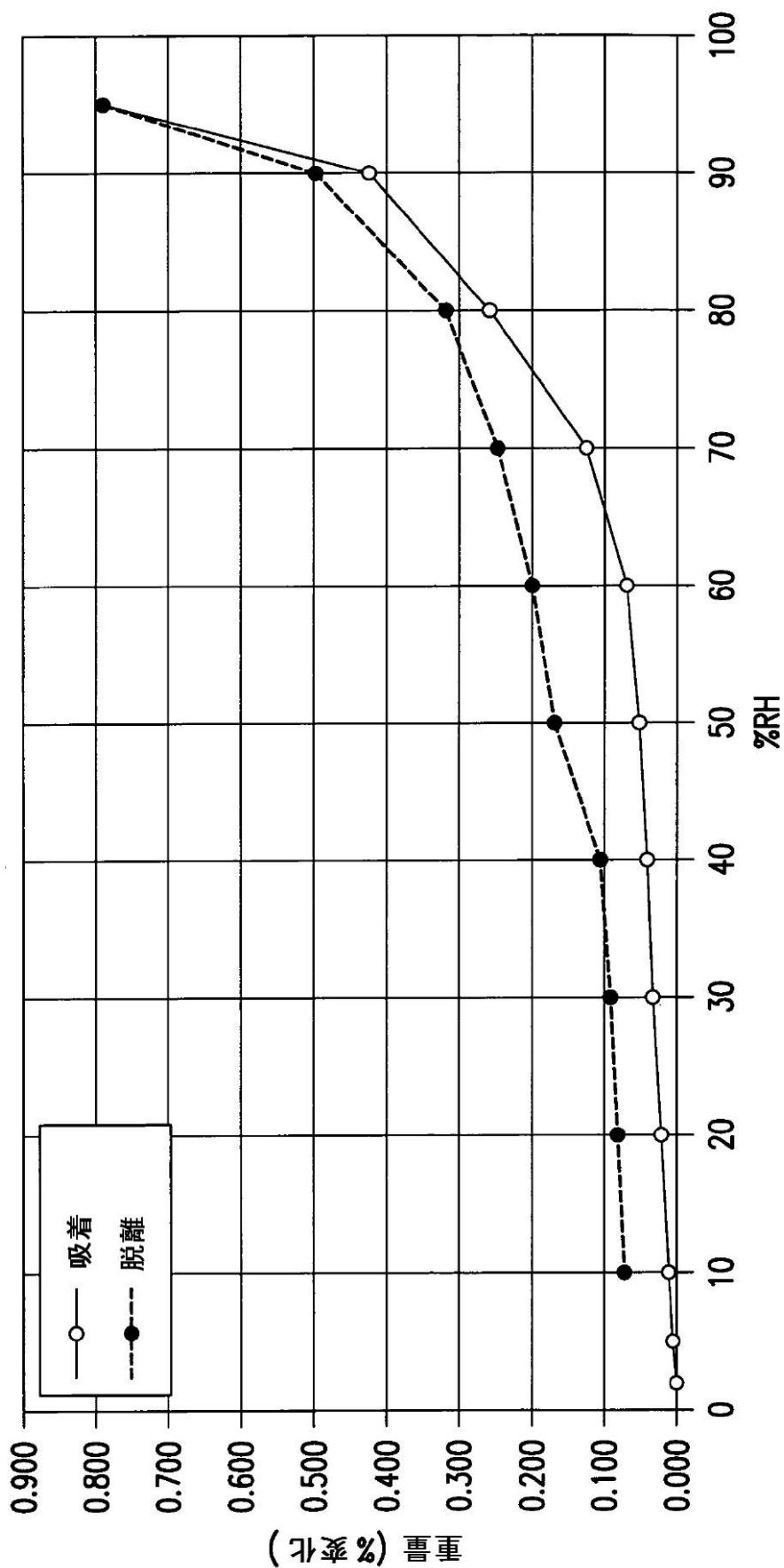
【図7】

50°Cにおける初期の部分脱水による形態H_Aの水吸着及び脱離
吸着／脱離等温線（初めに50°Cにおいて乾燥）



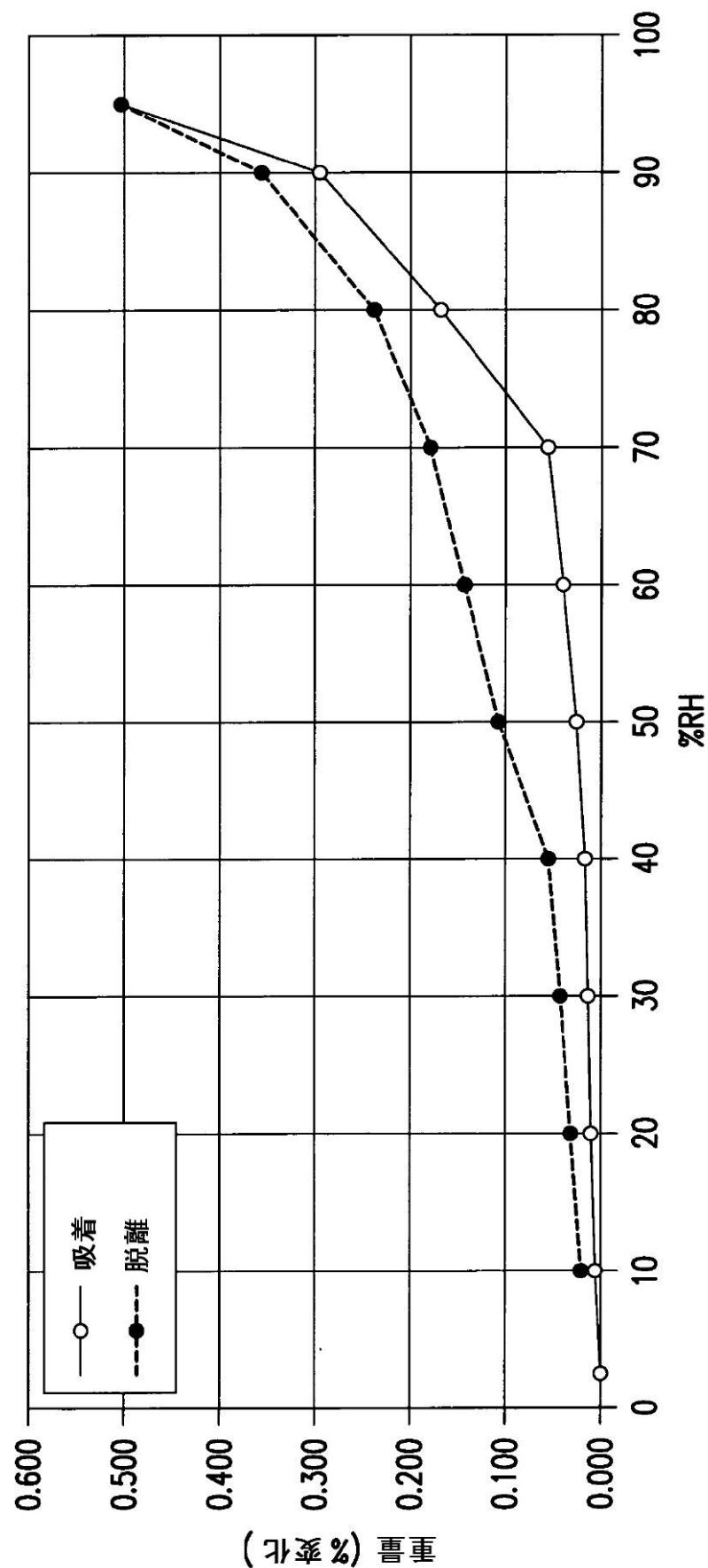
【図8】

形態Aの水吸着及び脱離
吸着／脱離等温線

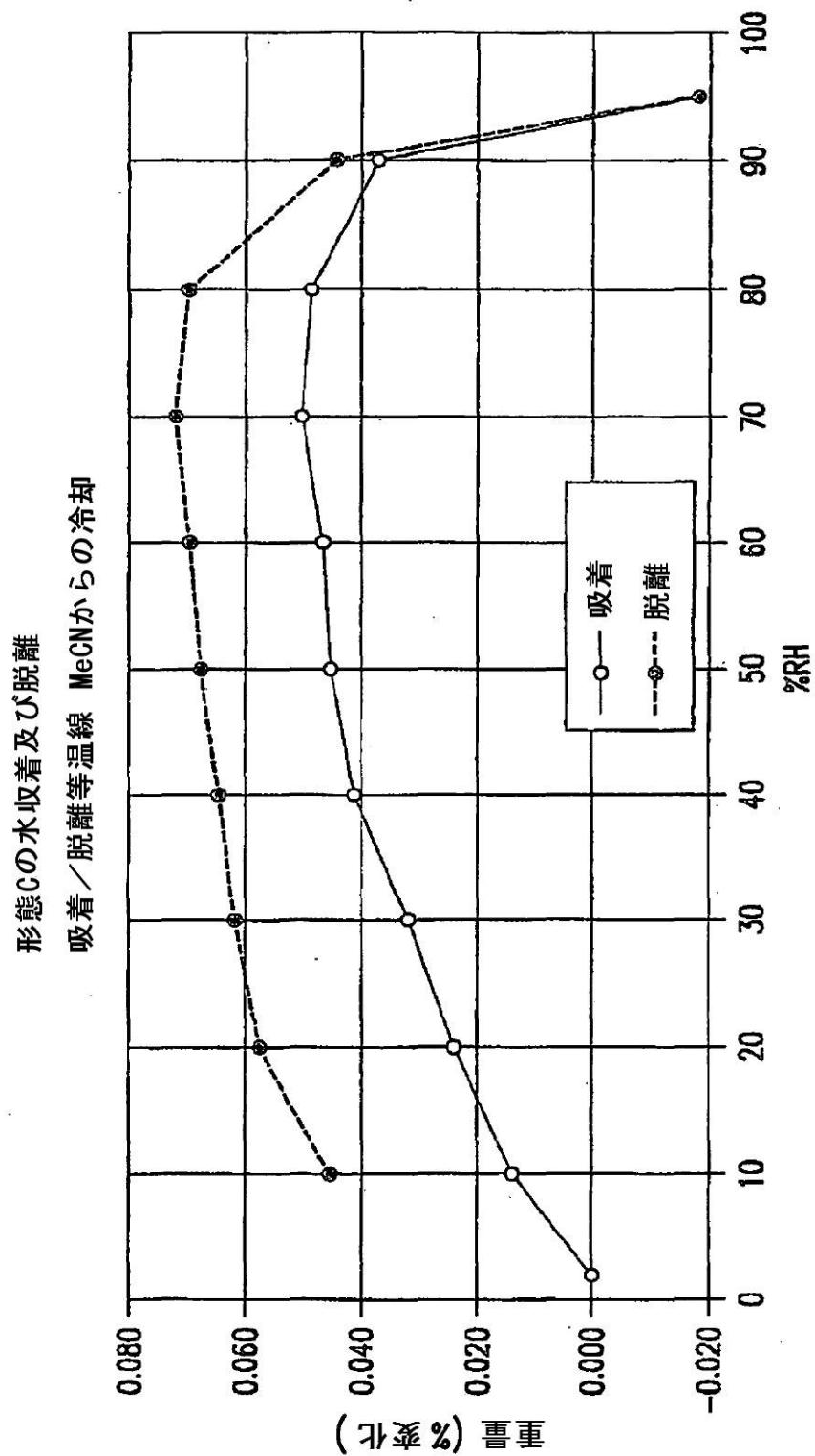


【図9】

形態Bの水吸着及び脱離
吸着／脱離等温線

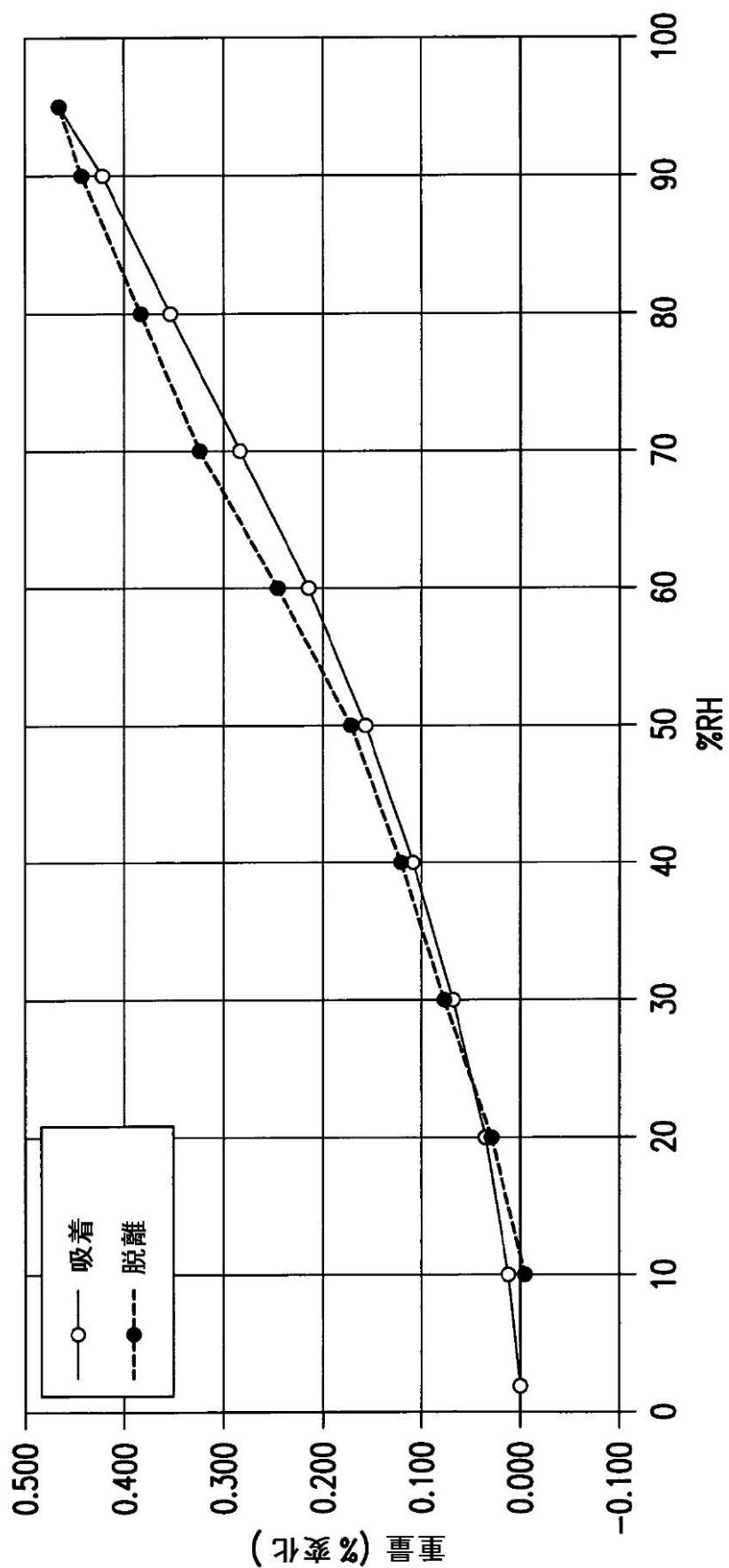


【図10】

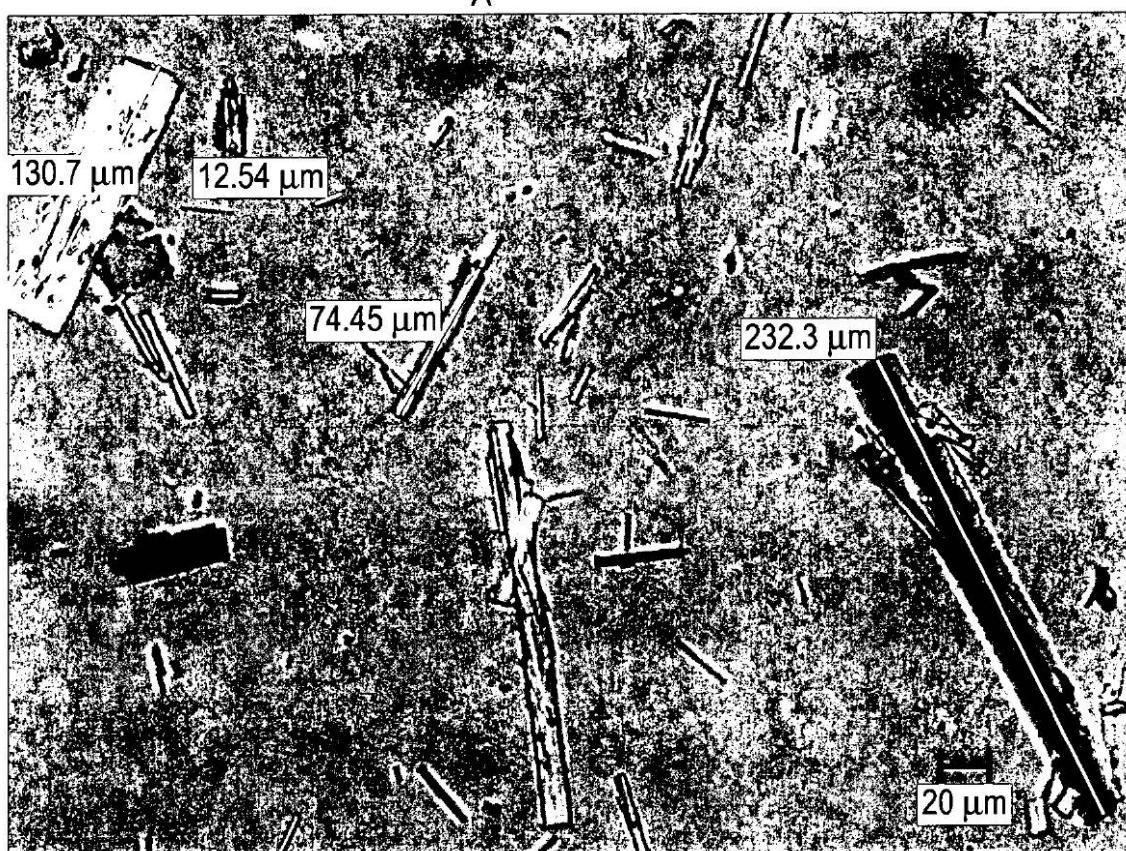


【図 11】

形態Dの水吸着及び脱離
吸着／脱離等温線



【図 1 2】

形態 H_Aの顕微鏡写真

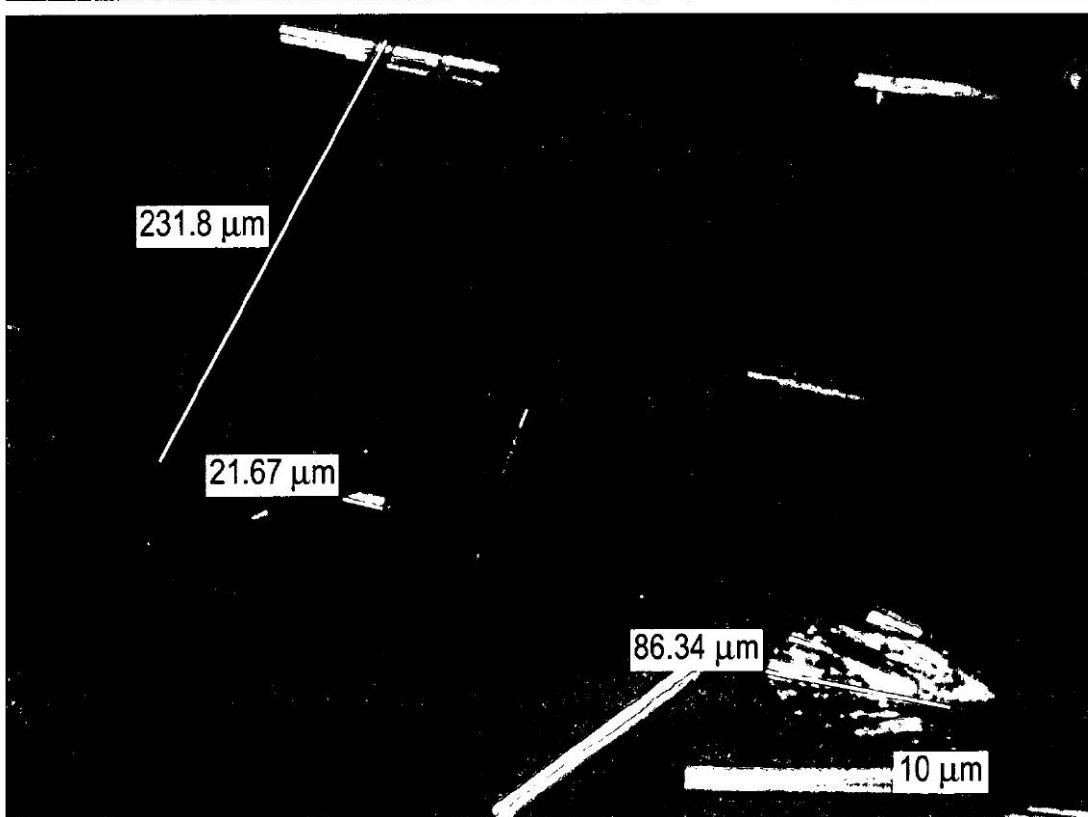
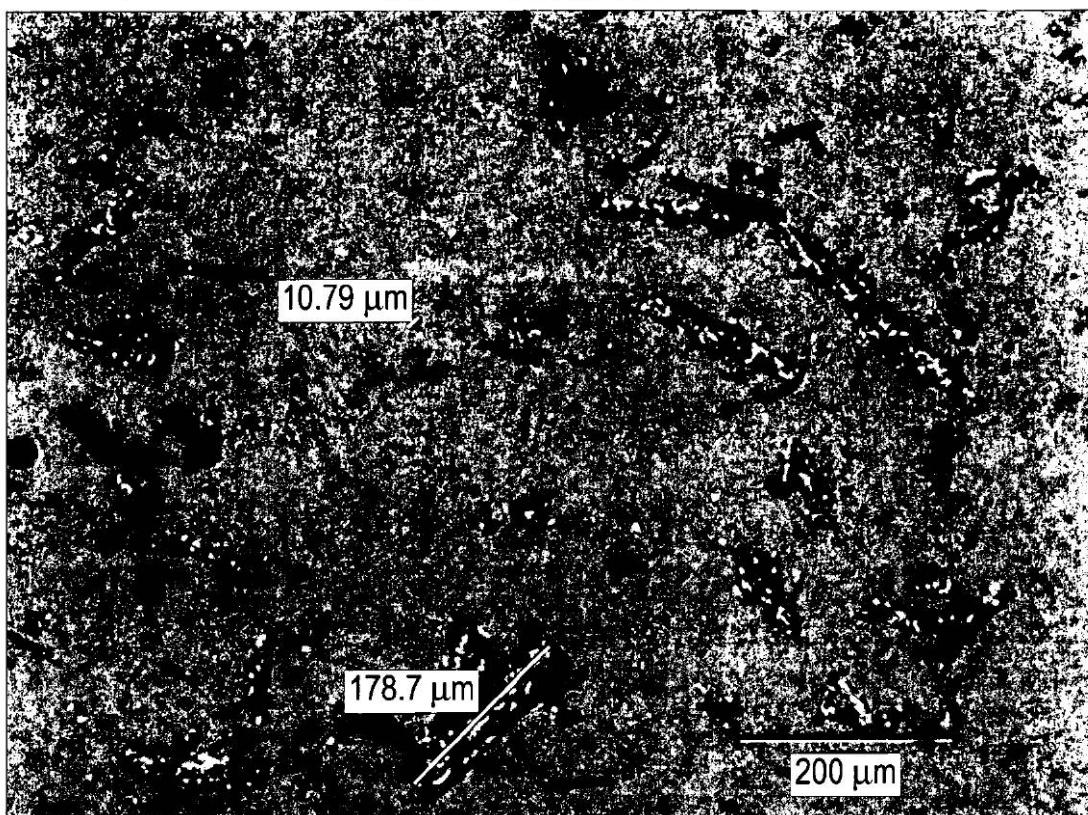
【図 1 3】

形態 A の顕微鏡写真



【図 14】

形態Bの顕微鏡写真



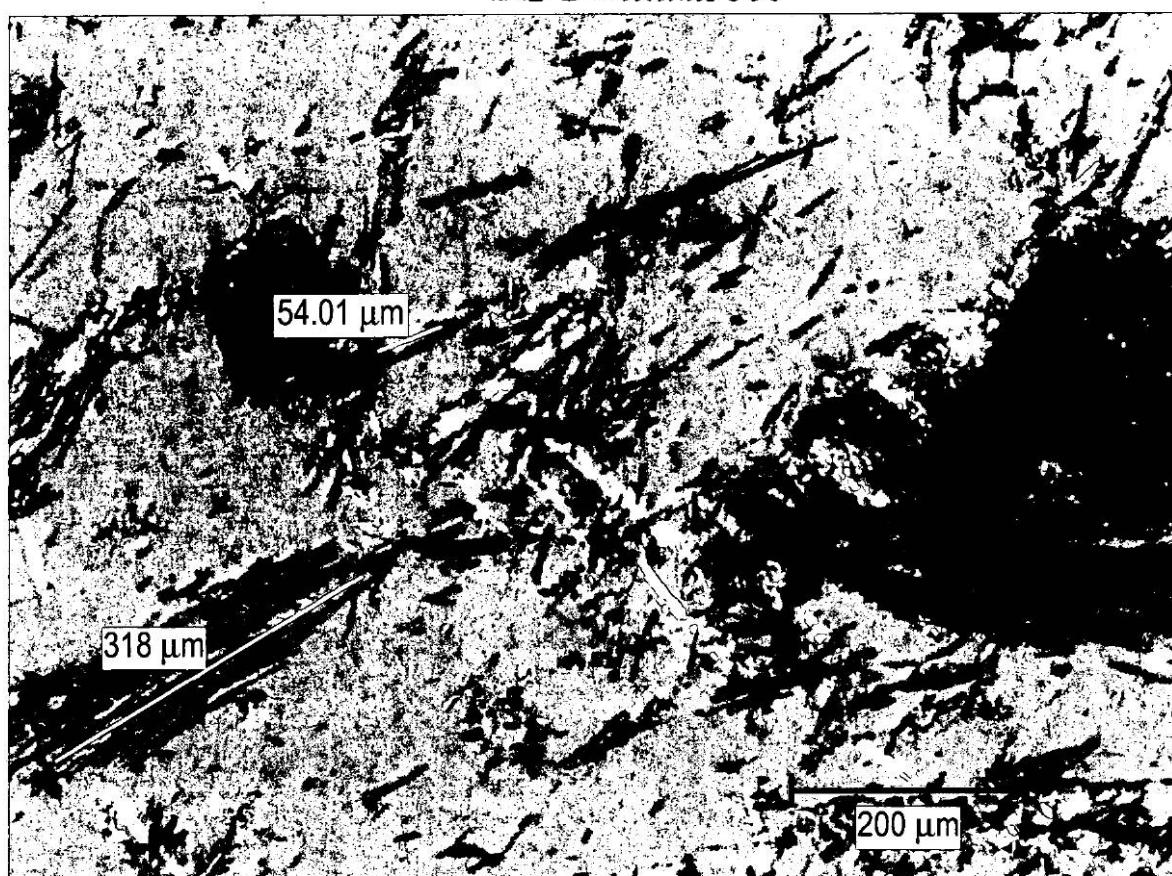
【図15】

形態Cの顕微鏡写真

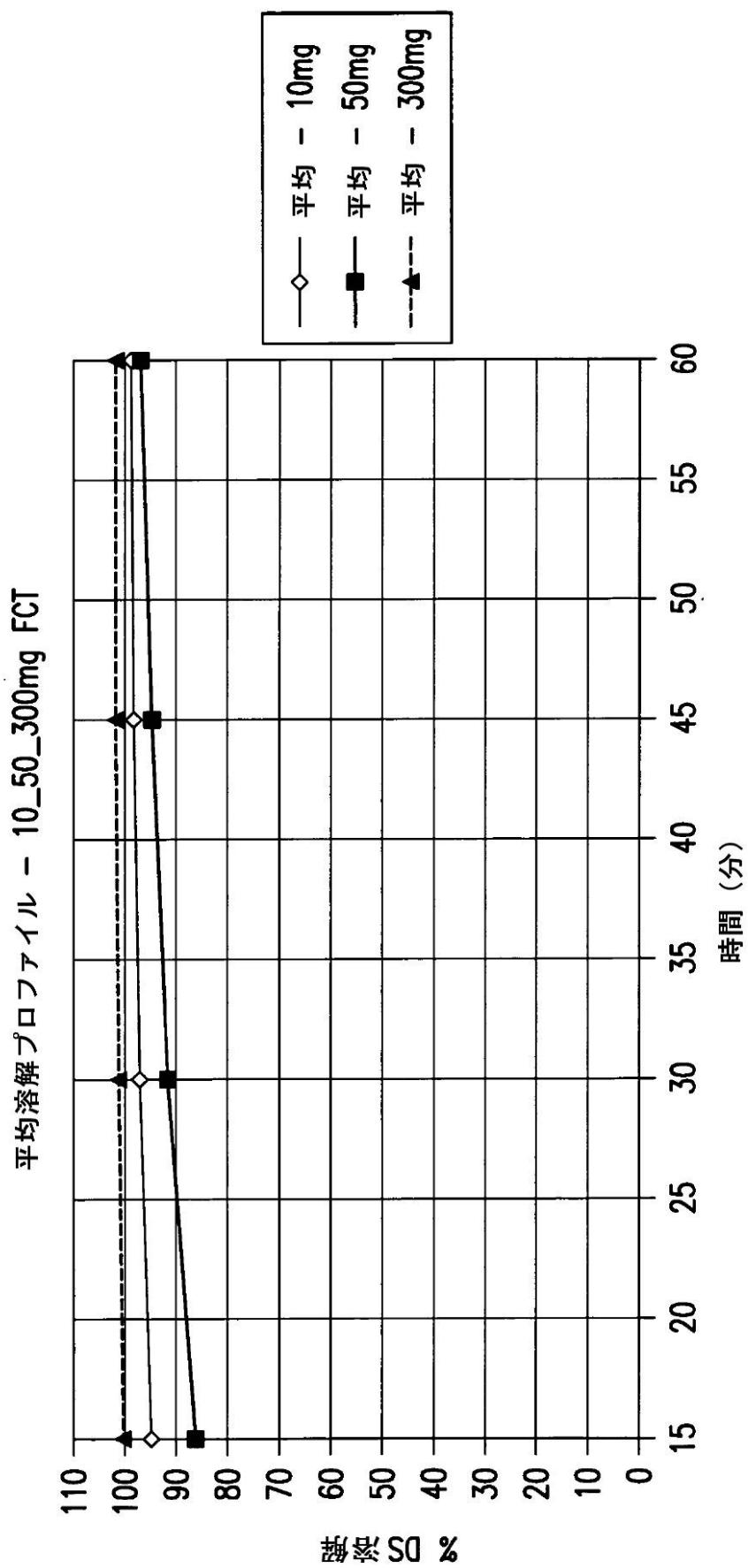


【図 16】

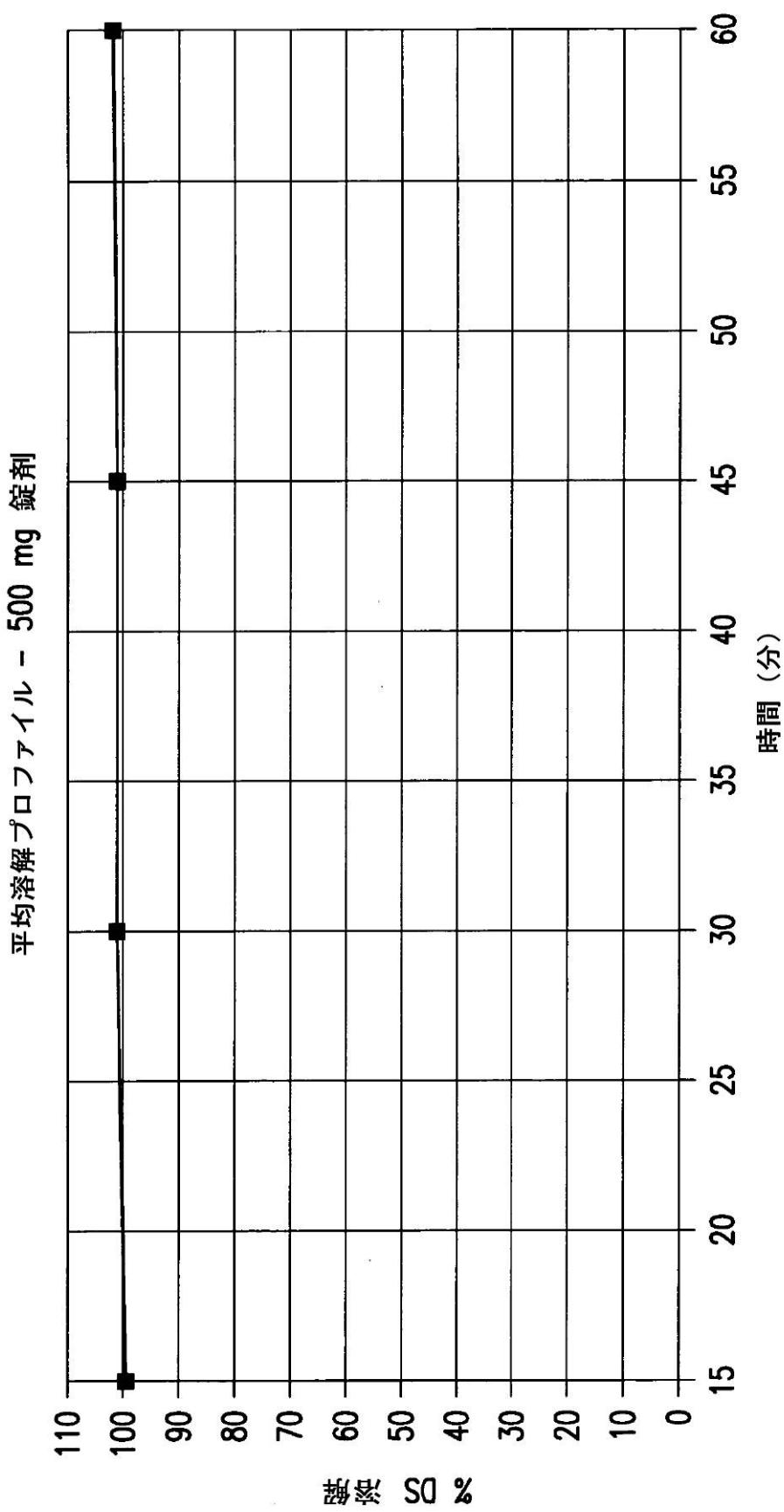
形態 D の顕微鏡写真



【図17】



【図18】



【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/EP2010/061679 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|-----------|--|-----------------------|---|---|-------|---|-------|------|---|---|------|--|-------|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/04 A61K9/20 A61K9/28 A61K31/427 ADD. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) C07D 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2008/016893 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CHAREST MARK G [US]; CHEN) 7 February 2008 (2008-02-07) cited in the application examples 1,34-36</td> <td style="padding: 2px;">22-41</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">-----</td> <td style="padding: 2px;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, the whole document</td> <td style="padding: 2px;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">-----</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | WO 2008/016893 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CHAREST MARK G [US]; CHEN) 7 February 2008 (2008-02-07) cited in the application examples 1,34-36 | 22-41 | Y | ----- | 1-21 | Y | CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, the whole document | 1-21 | | ----- | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2008/016893 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CHAREST MARK G [US]; CHEN) 7 February 2008 (2008-02-07) cited in the application examples 1,34-36 | 22-41 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | ----- | 1-21 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, the whole document | 1-21 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ----- | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 25 January 2011 | | Date of mailing of the international search report 01/02/2011 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 Matés Valdivielso, J | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/061679

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2010/061679

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21

Crystalline forms HA, A, B, C and D of
(S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-{(S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propion amide.

2. claims: 22-41

Pharmaceutical formulations comprising
(S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-{(S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propion amide in an amount higher than 100mg.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/061679

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2008016893 | A1 07-02-2008 | AR 062159 A1 | 22-10-2008 |
| | | AU 2007281230 A1 | 07-02-2008 |
| | | CA 2658525 A1 | 07-02-2008 |
| | | CL 22342007 A1 | 13-06-2008 |
| | | CN 101511860 A | 19-08-2009 |
| | | EA 200900227 A1 | 28-08-2009 |
| | | EP 2051990 A1 | 29-04-2009 |
| | | JP 2009545613 T | 24-12-2009 |
| | | KR 20090038479 A | 20-04-2009 |
| | | PA 8740901 A1 | 23-04-2009 |
| | | PE 09512008 A1 | 11-09-2008 |
| | | SM AP200900013 A | 11-05-2009 |
| | | SV 2009003160 A | 13-04-2010 |
| | | ZA 200900371 A | 27-01-2010 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,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,S,E,SI,SK,SM,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,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヤン , ドン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936-1080, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション

(72)発明者 フォン , リリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936-1080, イースト ハノーバー, ビルディング 436, ワン ヘルス プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC62 DD03 EE01

4C076 AA36 BB01 CC27 DD26 DD29 DD41C EE16A EE31A FF05 FF06
FF09 FF68

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA10 GA15 GA16 MA02 MA03
MA05 MA35 MA52 NA10 ZB21 ZB26