

(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2015-531365

(P2015-531365A)

(43) 公表日 平成27年11月2日 (2015.11.2)

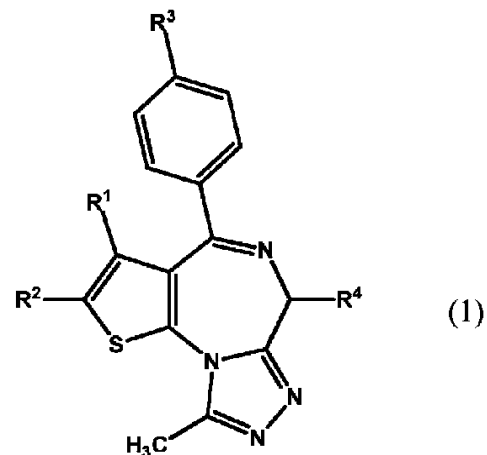
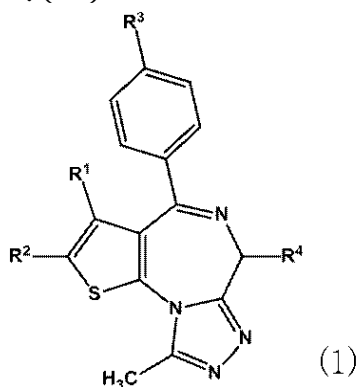
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-533717 (P2015-533717)	(71) 出願人	515080504
(86) (22) 出願日	平成25年9月27日 (2013. 9. 27)		オンコエシックス エスエー
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月25日 (2015. 5. 25)		スイス国、シーエイチー 1 0 0 6 ローザ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/003026		ンヌ、アヴェニュー ドゥ レリゼ 3 2
(87) 国際公開番号	W02014/068402	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開日	平成26年5月8日 (2014. 5. 8)		弁理士 高島 一
(31) 優先権主張番号	61/831, 811	(74) 代理人	100125070
(32) 優先日	平成25年6月6日 (2013. 6. 6)		弁理士 土井 京子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100136629
(31) 優先権主張番号	61/782, 882		弁理士 鎌田 光宜
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)	(74) 代理人	100121212
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田村 弥栄子
(31) 優先権主張番号	61/707, 465	(74) 代理人	100117743
(32) 優先日	平成24年9月28日 (2012. 9. 28)		弁理士 村田 美由紀
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 チェノトリアゾロジアゼピン化合物を含む医薬製剤

(57) 【要約】

式 (1)



(式中、Xはハロゲン、R¹はC₁ - C₄アルキル、R²はC₁ - C₄アルキル、aは1～4の整数、R³はC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄アルコキシ、置換基を有していてもよいフェニル、又は置換基を有していてもよいヘテロアリアルを表す)

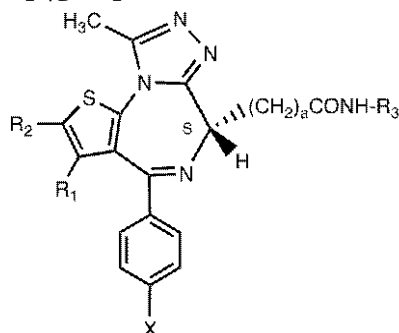
で表される、非晶性のチェノトリアゾロジアゼピン化合

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



10

(式中、Xはハロゲン、 R_1 は $C_1 - C_4$ アルキル、 R_2 は $C_1 - C_4$ アルキル、 a は1～4の整数、 R_3 は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、置換基を有していてもよいフェニル、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールを表す)

で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその水和物、及び薬学的に許容される高分子を含む、固体分散体。

【請求項 2】

20

式 (1) が、(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド、又はその二水和物、(i i) メチル (S) - { 4 - (3 ' - シアノピフェニル - 4 - イル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリ - アゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート、(i i i) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート；および (i v) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の固体分散体。

30

【請求項 3】

式 (1) が、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , - 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドである、請求項 1 に記載の固体分散体。

【請求項 4】

前記薬学的に許容される高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

40

【請求項 5】

チエノトリアゾロジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S) に対して 1 : 3 ～ 1 : 1 の重量比で有する、請求項 4 に記載の固体分散体。

【請求項 6】

前記薬学的に許容される高分子が P V P である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 7】

チエノトリアゾロジアゼピン化合物を P V P に対して 1 : 3 ～ 1 : 1 の重量比で有する、請求項 6 に記載の固体分散体。

50

【請求項 8】

噴霧乾燥によって得られる、請求項 1～7 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 9】

約 130 ～ 約 140 の範囲で、ガラス転移点 (T_g) の単一の変曲点を示す、請求項 4 及び 5 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 10】

相対湿度 75 % に 40 で少なくとも一カ月間暴露された、請求項 9 に記載の固体分散体。

【請求項 11】

相対湿度 75 % に 40 で少なくとも一カ月間暴露された後のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、暴露前の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度の少なくとも 90 % である、請求項 10 に記載の固体分散体。

10

【請求項 12】

約 175 ～ 約 185 の範囲で、ガラス転移点 (T_g) の単一の変曲点を示す、請求項 6 及び 7 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 13】

相対湿度 75 % に 40 で少なくとも一カ月間暴露された、請求項 12 に記載の固体分散体。

【請求項 14】

相対湿度 75 % に 40 で少なくとも一カ月間暴露された後のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、暴露前の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度の少なくとも 90 % である、請求項 13 に記載の固体分散体。

20

【請求項 15】

式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末 X 線回折パターンを示す、請求項 1～14 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 16】

曲線下面積 (AUC) 値が、等量の式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む静脈内投与された対照組成物が示す対応の AUC 値の、少なくとも 0.5 倍である、請求項 1～15 のいずれかに記載の固体分散体。

30

【請求項 17】

5.0～7.0 の間の pH のインビトロ試験水溶媒中における、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、5.0～7.0 の間の pH の対照インビトロ試験溶媒中における、高分子を除いた式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物濃度の少なくとも 5 倍以上である、請求項 1～15 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 18】

1.0～2.0 の pH のインビトロ試験水溶媒中における、固体分散体の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、5.0～7.0 の間の pH のインビトロ試験溶媒中における、高分子を除いた式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物濃度よりも少なくとも 50 % 以上高い、請求項 1～15 のいずれかに記載の固体分散体。

40

【請求項 19】

それぞれの固体分散体が、1.0～2.0 の pH のインビトロ試験水溶媒中に置かれた場合、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と、ヒプロメロースフタル酸エステル及びアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド共重合体からなる群から選択される薬学的に許容される高分子からなる固体分散体の、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度より、少なくとも 50 % 以上高い請求項 4 及び 5 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 20】

50

それぞれの固体分散体が、1.0～2.0のpHのインビトロ試験水溶媒中に置かれた場合、式(1)で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度が、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と、ヒプロメロースフタル酸エステルとオイドラギットからなる群から選択される薬学的に許容される高分子からなる固体分散体の、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度より、少なくとも50%以上高い、請求項6及び7のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項21】

請求項1～20のいずれかに記載の固体分散体、並びにラクトース水和物、微小結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ又はそれ以上の薬学的に許容される添加物を含む医薬製剤であって、0.55g/cc～0.60g/ccの嵩密度である、医薬製剤。

10

【請求項22】

請求項1～20のいずれかに記載の固形分散体を含有する医薬カプセル剤。

【請求項23】

請求項1～20のいずれかに記載の固形分散体を含有する医薬錠剤。

【請求項24】

10～15重量%の請求項1～20のいずれかに記載の固体分散体、45～50重量%のラクトース水和物、35～40重量%の微小結晶セルロース、4～6重量%のクロスカルメロースナトリウム、0.8～1.5重量%のコロイダル二酸化ケイ素、及び0.8～1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含有する医薬製剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は2012年9月28日に提出された米国特許仮出願第61/707,465号、2013年3月14日に提出された米国特許仮出願第61/782,882号、2013年6月6日に提出された米国特許仮出願第61/831,811号の利益を主張するものであり、該仮出願は全て、その全体が参考として本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本開示は、溶解性や生体利用効率が改善された、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の固体分散体について述べる。

【背景技術】

【0003】

下記の、式(1)で表される化合物は、BRD2、BRD3、BRD4を含む、BET(bromodomain and extra-terminal)タンパク質として知られる、タンデムプロモドメイン(BRD)を含有する転写制御因子のファミリーへの、アセチル化ヒストンH4の結合を阻害することが示されてきた。その全体が参考として本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開2010/0286127A1を参照のこと。BETタンパク質は増殖と分化をエピジェネティックに制御する主要な因子として出現し、また脂質異常症、又は脂肪生成の不適切な制御の素因と関連付けられてきており、その全体が参考として本明細書に組み込まれる「癌、肥満、2型糖尿病、炎症におけるプロモドメイン活性化補助因子」、Discov Med 2010; 10:489-499においてG. V. Denisが報告した様に、炎症性の特性と循環器疾患及び2型糖尿病へのリスクを高め、関節リウマチや全身性エリテマトーデス自己免疫疾患への罹患率を増加させた。その結果、式(II)で表される化合物は、様々な癌、循環器疾患、2型糖尿病、そして関節リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫異常の治療に有用である可能性がある。

40

【0004】

下記の、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、薬剤の生体利用効率や、患者間及び患者内の服用反応の違いの特殊な問題も含み、一般的に投与が非常に困

50

難であり、特にガレヌス製剤 (galenic composition) の調製は非常に困難である。従って、チエノトリアゾロジアゼピンが水にはほぼ不溶である点から、従来にない服用形態の開発が必要とされている。

【 0 0 0 5 】

その全体が参考として本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開 2 0 0 9 / 0 0 1 2 0 6 4 A 1 で報告されている様な、潰瘍性結腸炎やクローン病等の炎症性大腸炎の治療用に、腸管下部に優先的に医薬成分を放出する経口製剤を提供する為に、以前、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物を、担体としてアクリル酸エチル - メタクリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド共重合体(オイドラギット R S、ローム社製)を用いて製剤し得ることが明らかになっていた。動物試験を含む様々な試験によって、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の病変部分への放出とその炎症性病変に対する直接作用が、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の消化管からの循環に対する吸収と比較して、炎症性腸疾患に対してより重要であることがわかった。しかし、多くのその他の病状に対しては、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の消化管からの循環への高吸収が必要である。従って、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物を消化管からの循環への高吸収を実現できる、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の製剤への要求がある。

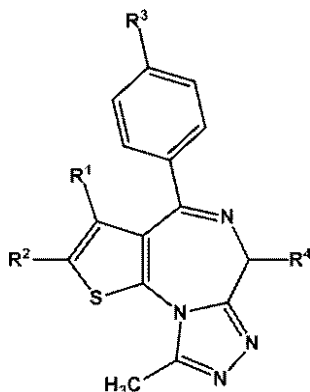
【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

一実施形態において、本開示は、式 (1) :

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



【 0 0 0 8 】

(式中、X はハロゲン、R¹ は C₁ - C₄ アルキル基、R² は C₁ - C₄ アルキル基、a は 1 ~ 4 の整数、R³ は C₁ - C₄ アルキル基、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基である。)

で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、薬学的に許容されるその塩、又はその水和物、及び薬学的に許容される高分子を含む固体分散体を提供する。

【 0 0 0 9 】

一実施形態において、式 (1) は、(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド、又はその二水和物、(i i) メチル (S) - { 4 - (3 ' - シアノビフェニル - 4 - イル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリ - アゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート、(i i i) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート ; 及び (i v) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [

4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート。その様な実施形態の一つにおいて、式 (1) は (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , - 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドからなる群から選ばれる。

【 0 0 1 0 】

幾つかの実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである。幾つかのその様な実施形態において、固体分散体は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S) に対して 1 : 3 から 1 : 1 の重量比で有する。その様な幾つかの実施形態において、固体分散体は約 1 3 0 から約 1 4 0 の範囲で、ガラス転移点 (T g) の単一の変曲点を示す。いくつかのその様な実施形態において、相対湿度 7 5 % に 4 0 で少なくとも 1 カ月間暴露した後に、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、暴露前の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の少なくとも 9 0 % である。

【 0 0 1 1 】

他の実施形態において、薬学的に許容される高分子は P V P である。幾つかのその様な実施形態において、固体分散体は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を P V P に対して 1 : 3 から 1 : 1 の重量比で有する。幾つかのその様な実施形態において、固体分散体は 1 7 5 から 1 8 5 の範囲で、ガラス転移点 (T g) の単一の変曲点を示す。いくつかのその様な実施形態において、相対湿度 7 5 % 、 4 0 で少なくとも 1 カ月間暴露した後に、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、暴露前の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の少なくとも 9 0 % である。

【 0 0 1 2 】

他の実施形態において、固体分散体は噴霧乾燥によって得られる。

【 0 0 1 3 】

他の実施形態において、固体分散体は、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折線が実質的に見られない粉末 X 線回折パターンを示す。

【 0 0 1 4 】

更に他の実施形態において、固体分散体は、曲線下面積 (A U C) 値が、静脈投与された対照組成物が示す対応の A U C 値の、少なくとも 0 . 5 倍である。その対照組成物は等量の式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む。

【 0 0 1 5 】

そして更に他の実施形態において、p H が 5 . 0 ~ 7 . 0 のインビトロ試験水溶媒中における、固体分散体中での、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、p H が 5 . 0 ~ 7 . 0 の対照インビトロ試験溶媒中における、固体分散体中での、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の、高分子を除く濃度の少なくとも 5 倍以上である。

【 0 0 1 6 】

更に他の実施形態において、p H が 1 . 0 ~ 2 . 0 のインビトロ試験水溶媒中における、固体分散体中からの、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、p H が 5 . 0 ~ 7 . 0 のインビトロ試験溶媒中における、式 (1) で表される結晶性チエノトリアゾロジアゼピン化合物の高分子を除く濃度より、少なくとも 5 0 % 以上高い。

【 0 0 1 7 】

一実施形態において、どの固体分散体も、p H が 1 . 0 ~ 2 . 0 のインビトロ試験水溶媒中に置かれた場合、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と、ヒプロメロースフタル酸エステル、及びアクリル酸エチル - メタクリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートク

10

20

30

40

50

ロライド共重合体からなる群から選択される薬学的に許容される高分子の固体分散体からの、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度より少なくとも50%以上高い。

【0018】

一実施形態において、どの固体分散体も、pHが1.0~2.0のインビトロ試験水溶液中に置かれた場合、式(1)で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と、ヒプロメロースフタル酸エステル、及びアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド共重合体からなる群から選択される薬学的に許容される高分子の固体分散体からの、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度より少なくとも50%以上高い。

10

【0019】

本開示は、更に、本明細書に記載された噴霧乾燥された固体分散体、及びラクトース水和物；微小結晶セルロース；クロスカルメロースナトリウム；コロイダル二酸化ケイ素；ステアリン酸マグネシウム；及びそれらの組み合わせからなる群から選択される一つ又は複数の薬学的に許容される添加物を含む医薬製剤を提供する。幾つかの実施形態において、医薬製剤は0.55g/cc~0.60g/ccの嵩密度である。幾つかの実施形態において、医薬形態は医薬カプセルでもよい。幾つかの実施形態において、医薬形態は医薬錠剤でもよい。

20

【0020】

本開示は、更に、本明細書に記載された10~15重量%の噴霧乾燥された固体分散体と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、45~50重量%のラクトース水和物；35~40重量%の微小結晶セルロース；4~6重量%のクロスカルメロースナトリウム；0.8~1.5重量%のコロイダル二酸化ケイ素；及び0.8~1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を提供する。そこでは、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、分散体中において非晶性であり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)に対して1:3~1:1の重量比で有する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

上述の要約は、チエノトリアゾロジアゼピンの製剤を含む医薬組成物と本発明の方法の実施形態に関する以下の詳細な記述同様、例となる実施形態の添付図面と併せて読むことでよりよく理解されるであろう。しかし、本発明は、図示された厳密な配置および手段に限定されるものではないことを理解されたい。

30

【0022】

図において：

【0023】

【図1A】図1Aは、25%の化合物(1-1)及びオイドラギットL100-55を含む、固体分散体からなる、比較製剤の溶解プロファイルを示す。

【図1B】図1Bは、50%の化合物(1-1)及びオイドラギットL100-55を含む、固体分散体からなる、比較製剤の溶解プロファイルを示す。

40

【図1C】図1Cは、25%の化合物(1-1)及びポリビニルピロリドン(PVP)を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロファイルを示す。

【図1D】図1Dは、50%の化合物(1-1)及びPVPを含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロファイルを示す。

【図1E】図1Eは、25%の化合物(1-1)及びPVP-酢酸ビニル(PVP-VA)を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロファイルを示す。

【図1F】図1Fは、50%の化合物(1-1)及びPVP-VAを含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロファイルを示す。

【図1G】図1Gは、25%の化合物(1-1)及びヒプロメロースアセテートスクシネ

50

ート (HPMCAS-M) を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロフィールを示す。

【図 1 H】図 1 H は、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロフィールを示す。

【図 1 I】図 1 I は、25% の化合物 (1-1) 及びヒプロメロースフタレート (HPMCAS-HP55) を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロフィールを示す。

【図 1 J】図 1 J は、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-HP55 を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤の溶解プロフィールを示す。

【図 2 A】図 2 A は、25% の化合物 (1-1) 及び PVP を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤のインビボスクリーニング結果を示す。

【図 2 B】図 2 B は、25% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤のインビボスクリーニング結果を示す。

【図 2 C】図 2 C は、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む、固体分散体からなる、例示的な製剤のインビボスクリーニング結果を示す。

【図 3】図 3 は、化合物 (1-1) の固体分散体の、粉末 X 線回折プロファイルを示す。

【図 4 A】図 4 A は、周囲条件で平衡状態にした、25% の化合物 (1-1) 及び PVP を含む、固体分散体の、改良型示差走査熱量計のトレースを示す。

【図 4 B】図 4 B は、周囲条件で平衡状態にした、25% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む、固体分散体の、改良型示差走査熱量計のトレースを示す。

【図 4 C】図 4 C は、周囲条件で平衡状態にした、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む、固体分散体の、改良型示差走査熱量計のトレースを示す。

【図 5】図 5 は、25% の化合物 (1-1) 及び PVP 若しくは HPMCAS-M を含む固体分散体、及び 50% の化合物 (1-1) 及び HPMCAS-M を含む固体分散体の、ガラス転移点温度 (Tg) の相対湿度 (RH) の関係をプロットしたものを示す。

【図 6】図 6 は、相対湿度 75% で平衡状態にした、25% の化合物 (1-1) 及び PVP を含む、固体分散体の、改良型示差走査熱量計のトレースを示す。

【図 7】図 7 は、1 mg/kg の静脈内投与後 (塗りつぶされた長方形)、並びに 25% 化合物 (1-1) : PVP (白丸)、25% 化合物 (1-1) : HPMCAS-MG (白三角)、50% 化合物 (1-1) : HPMCAS-MG (逆白三角) としての 3 mg/kg の経口投与後の化合物 (1-1) のプラズマ濃度と時間の関係のカーブを示す。挿入図は、片対数目盛にプロットされた同じデータを示す。

【図 8】図 8 は、25% 化合物 (1-1) : PVP (白丸)、25% 化合物 (1-1) : HPMCAS-MG (白三角)、50% 化合物 (1-1) : HPMCAS-MG (逆白三角) としての 3 mg/kg の経口投与後のプラズマ濃度と時間の関係のカーブを示す。挿入図は、片対数目盛にプロットされた同じデータを示す。

【図 9】図 9 は、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の固体分散体の、安定性試験のゼロ時間における、粉末 X 線回折プロファイルを示す。

【図 10】図 10 は、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の固体分散体の、40・相対湿度 75% で 1 カ月間暴露した後の、粉末 X 線回折プロファイルを示す。

【図 11】図 11 は、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の固体分散体の、40・相対湿度 75% で 2 カ月間暴露した後の、粉末 X 線回折プロファイルを示す。

【図 12】図 12 は、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の固体分散体の、40・相対湿度 75% で 3 カ月間暴露した後の、粉末 X 線回折プロファイルを示す。

【発明の詳細な説明】

【0024】

本主題は、以下、代表的な実施形態が示される添付図と実施例を参照する事によって、より十分に記述されるであろう。しかし、本主題は異なる形式で実施可能であり、本明細書に明記される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施事項を記述し、同業者が実施可能とするため提供される。別段の定義が無い場合、本明細

10

20

30

40

50

書で使用されるすべての技術・科学用語は、前記の主題の関連分野における当業者によって一般的に理解されているものと同様の意味を持つ。全ての公表文献、出願特許、特許、その他の参考図書は、その全体が参考として本明細書に組み込まれる。

(I. 定義)

【0025】

本明細書で使用される用語「アルキル基」は、直鎖又は分岐した飽和炭化水素を意味する。

【0026】

用語「置換アルキル基」は、炭化水素骨格の水素、又は一つ又はそれ以上の炭素が、置換基によって置換されたアルキル基を意味する。

10

【0027】

用語「アルケニル基」は、単独又は置換基の一部のいずれとして用いられるにも関わらず、例えば「 C_{1-4} アルケニル (アリール)」の様に、部分的に不飽和な分岐、又は一価の直鎖の、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する炭化水素基を意味する。その二重結合は、元のアルキル分子の二つの隣接する炭素原子からそれぞれ一つずつの水素原子を取り除くことで生成し、ラジカルは一つの炭素原子から一つの水素原子を取り除くことにより生成する。原子は二重結合の周りをシス (Z) 又はトランス (E) のいずれの配座にも配置されてもよい。典型的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル、アリル (2-プロペニル)、ブテニル、又はその類似物を含むが、それらに限定されない。例えば、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-4} アルケニル基等である。

20

【0028】

用語「 $C_{(j-k)}$ 」(j及びkは指定された炭素数を示す整数)は、jからkの炭素全体を含む、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル基、又は名称の最初又は末尾にアルキルが付く基のアルキル部分を意味する。例えば、 $C_{(1-4)}$ は1つ、2つ、3つ、又は4つの炭素原子を含む基を示す。

【0029】

本明細書で使用される用語「ハロ」又は「ハロゲン」はF、Cl、Br又はIを意味する。

【0030】

用語「薬学的に許容される塩」という用語は、当該技術分野において認識されており、比較的毒性が低く、無機又は有機酸付加塩、又は無機又は有機塩基付加塩で、例えば本発明の組成物に含まれるものである。

30

【0031】

本明細書で用いられる用語「固体分散体」は、少なくとも2種の成分、一般的に親水性の担体と疎水性の薬剤(有効成分)からなる、固体の生成物の群を意味する。

【0032】

用語「キラル」は、当該技術分野において認識されており、鏡像と重ね合わせることができない性質をもつ分子を意味する。一方、用語「アキラル」は、鏡像を重ね合わせることができる分子を意味する。「プロキラル分子」は特定のプロセスによってキラル分子となる可能性がある分子である。

40

【0033】

記号「

【0034】

【化2】

【0035】

」は単結合、二重結合、又は三重結合であってもよい結合を示すのに用いられる。

【0036】

本明細書で用いられる用語「エナンチオマー」という用語、そしてエナンチオマーを示

50

す構造式は、その光学異性体を含まない「純粋な」エナンチオマー、並びに、例えばエナンチオマーが少なくとも10%、25%、50%、75%、90%、95%、98%、又は99%の鏡像体過剰率で存在しているエナンチオマーとその光学異性体の混合物を示す。

【0037】

本明細書で用いられる用語「立体異性体」は、全ての幾何異性体、エナンチオマー、又はジアステレオマーからなる。本発明は、これらの化合物の様々な立体異性体及びその混合物を含む。開示された化合物の、配座異性体と回転異性体も考慮される。

【0038】

本明細書で用いられる用語「位置異性体合成」は、新たな立体中心が形成されたり、既存のものが変換されたりする間に、単独の反応物が不均衡な立体異性体の混合物を形成する化学反応、又は酵素反応を示し、当技術分野で周知である。立体選択的合成はエナンチオ選択的変換とジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

【0039】

用語「噴霧乾燥」は、供給された懸濁液や溶液を噴霧して小さい液滴にし、蒸発の強い促進力（例えば、高温乾燥空気、又は部分真空、及びそれらの組み合わせ）を備えた処理容器中で、その混合物から急速に溶媒を除去することを含む処理を示す。

【0040】

本明細書で用いられる用語「治療効果のある量」は、チエノトリアゾロジアゼピン、又は他の薬学的に活性な試薬がその量を投与されていない患者と比較して、症状、障害、副作用の改善、治癒、予防、若しくは向上、又は症状や障害の進行の減速をもたらす、本発明におけるチエノトリアゾロジアゼピン、又は他の薬学的に活性な試薬の量を意味する。

【0041】

用語「約」は±10%を意味する

【0042】

本出願及び後述する請求項は、文脈上他の意味に解釈すべき場合を除き、語句「含む（comprise）」又はその変形である「含む（comprises）」又は「含んでいる（を含む）（comprising）」は、定まった完全体（stated integer）又は完全体の集合（group of integers）を包含する意味であると理解されるべきであり、他のいかなる定まった完全体や完全体の集合をも排除するものではない。

【0043】

式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、後述の様に、薬学的に許容される高分子と共に固体分散体として製剤し、消化管からの循環に薬剤成分を高吸収させる経口製剤を提供することが可能である。一実施形態において、薬学的に許容される高分子は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（別名ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、又はHPMCAS）である。一実施形態において、薬学的に許容される高分子は、ポリビニルピロリドン（PVP）である。

【0044】

いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）は、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード（例：平均粒子径が5µmであるHPMCAS（即ち、微粉末グレードであるHPMCAS-MF）、平均粒子径が1mmであるHPMCAS（即ち粒状グレードであるHPMCAS-MG））、12%アセチル/6%スクシノイルを有するHグレード（例：平均粒子径が5µmであるHPMCAS（即ち微粉末グレードであるHPMCAS-HF）、平均粒子径が1mmであるHPMCAS（即ち粒状グレードであるHPMCAS-HG））、又は8%アセチル/15%スクシノイルを有するLグレード（例：平均粒子径が5µmであるHPMCAS（即ち微粉末グレードであるHPMCAS-LF）、平均粒子径が1mmで

ある H P M C A S (即ち粒状グレードである H P M C A S - L G)) を含んでもよい。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、ポリビニルピロリドンは、約 2 , 5 0 0 (コリドン (R) 1 2 P F 、 2 , 0 0 0 ~ 3 , 0 0 0 の間の重量平均分子量) 、約 9 , 0 0 0 (コリドン (R) 1 7 P F 、 7 , 0 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 の間の重量平均分子量) 、約 2 5 , 0 0 0 (コリドン (R) 2 5 、 2 8 , 0 0 0 ~ 3 4 , 0 0 0 の間の重量平均分子量) 、約 5 0 , 0 0 0 (コリドン (R) 3 0 、 4 4 , 0 0 0 ~ 5 4 , 0 0 0 の間の重量平均分子量) 、約 1 , 2 5 0 , 0 0 0 (コリドン (R) 9 0 又はコリドン (R) 9 0 F 、 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 1 , 5 0 0 , 0 0 0 の間の重量平均分子量) の分子量を有する。

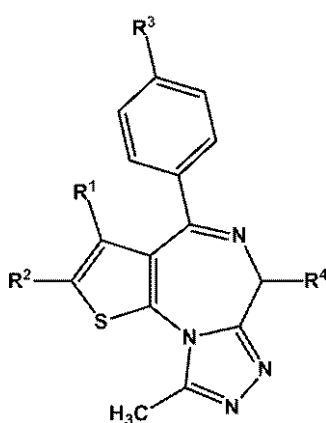
【 0 0 4 6 】

(I I . チエノトリアゾロジアゼピン化合物)

一実施形態において、本発明の製剤で用られるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は式 (1) :

【 0 0 4 7 】

【 化 3 】



【 0 0 4 8 】

(R ¹ は炭素数が 1 ~ 4 のアルキルである。 R ² は水素原子 ; ハロゲン原子 ; 又はハロゲン原子やヒドロキシル基によって置換されていてもよい炭素数が 1 ~ 4 のアルキルである。 R ³ はハロゲン原子 ; ハロゲン原子や炭素数が 1 ~ 4 のアルキル、炭素数が 1 ~ 4 のアルコキシ又はシアノで置換されてもよいフェニル基 ; - N R ⁵ - (C H ₂) _m - R ⁶ (R ⁵ は水素原子又は炭素数が 1 ~ 4 のアルキル、 m は 0 ~ 4 の整数、 R ⁶ はハロゲンで置換されてもよいフェニル又はピリジルである。) ; 又は - N R ⁷ - C O - (C H ₂) _n - R ⁸ (R ⁷ は水素原子又は炭素数が 1 ~ 4 のアルキル、 n は 0 ~ 2 の整数、 R ⁸ はハロゲンで置換されてもよいフェニル又はピリジルである。) である。 R ⁴ は - (C H ₂) _a - C O - N H - R ⁹ (a は 1 ~ 4 の整数、 R ⁹ は炭素数が 1 ~ 4 のアルキル ; 炭素数が 1 ~ 4 のヒドロキシルアルキル ; 炭素数が 1 ~ 4 のアルコキシ ; 又は炭素数が 1 ~ 4 のアルキル、炭素数が 1 ~ 4 のアルコキシ、アミノ基又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。) 又は - (C H ₂) _b - C O O R ¹⁰ (b は 1 ~ 4 の整数、 R ¹⁰ は炭素数が 1 ~ 4 のアルキルである。) である。) で表される。それらは、それらの塩、異性体、エナンチオマー、ラセミ体、水和物、溶媒和物、代謝産物、多形体も含む。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、適切なアルキル基は、直鎖又は分岐した 1 ~ 4 の炭素基を含むアルキル基を含む。一実施形態において、適切なアルキル基は、直鎖又は分岐した 1 ~ 3 の炭素基を含むアルキル基を含む。一実施形態において、適切なアルキル基は、直鎖又は分岐した 1 ~ 2 の炭素基を含むアルキル基を含む。一実施形態において、典型的なアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、 s e c - ブチル、 t e r t - ブチルを含むが、それらに限定されない。一実施形態において、典型的なアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 2 - メチル - 1 - プロピル及び 2 - メチル - 2 - プロピルを含むが、それらに限定されない。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、同位体標識体を提供する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピンの薬学的に許容される塩は無機酸から生成する酸付加塩を含む。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬学的に許容される無機酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、硝酸塩、硫酸塩を含む。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬学的に許容される塩は有機酸から生成する酸付加塩を含む。一実施形態において、薬学的に許容されるチエノトリアゾロジアゼピンの有機酸付加塩は酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、カンファースルホン酸塩、イソチオン酸塩、粘液酸塩、ゲンチジン酸塩、イソニコチン酸塩、糖酸塩、グルクロン酸塩、フロノ酸塩、グルタミン酸塩、アスコルビン酸塩、アントラニル酸塩、サリチル酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸、エンボン（パモ）酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、パントテン酸塩、ステアリン酸塩、スルフィニル酸塩、アルギニン酸塩、ガラクトン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩（例えばベンゼンスルホン酸塩、及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩）を含む。

10

【 0 0 5 1 】

本発明は、一つ又は複数の原子が、天然に通常存在する原子と、原子番号は同じだが質量又は質量数が異なる原子で置換された、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬学的に許容される同位体標識体を提供する。チエノトリアゾロジアゼピン化合物に含有されるのに適した同位体の例は、水素（例えば ^2H 及び ^3H ）、炭素（例えば ^{13}C 、 ^{14}C 及び ^{15}C ）、塩素（例えば ^{35}Cl ）、フッ素（例えば ^{18}F ）、ヨウ素（例えば ^{127}I 及び ^{131}I ）、窒素（例えば、 ^{14}N 及び ^{15}N ）、酸素（例えば ^{16}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O ）、及び硫黄（例えば、 ^{32}S ）である。チエノトリアゾロジアゼピン化合物の同位体標識体は一般的に、当業者によって知られた従来手法によって作成することができる。

20

【 0 0 5 2 】

式（1）で表される化合物の、ある種の同位体標識体、例えば放射性同位元素を組み込んだものは薬剤及び/又は基質の組織分散の研究に有用である。この目的に対して、放射性同位元素である三重水素（ ^3H ）と炭素 ^{14}C （ ^{14}C ）は、組み込みが容易で検出が迅速であることから、非常に有用である。重水素（ ^2H ）の様なより重い同位体との置換は、より高い代謝安定性に由来するある種の治療上の利点、例えばインビボの半減期の延長や必要服用量の低減を可能にするかもしれないので、状況次第では望ましい。 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{15}N の様な陽電子を放出する同位体との置換は、例えば、基質受容体占有率を測定する為のポジトロン断層法（PET）実験に用いることができる。

30

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、本発明に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、薬学的に許容される溶媒に不溶の状態、又は溶解状態のいずれにあってもよい。当業者によって、溶媒和物は様々な化学量論で溶質（この場合、本明細書に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物）と溶媒からなる複合体と理解される。その様な溶媒は、溶質（チエノトリアゾロジアゼピン化合物）の生物活性を阻害しないものが好まれる。溶媒和物の形成に適した溶媒として、例えば、水、メタノール、ジメチルスルホキシド、エタノール、及び酢酸を含むが、それらに限定されない。適切には、用いられる溶媒は薬学的に許容される溶媒である。適切には、用いられる溶媒は水である。一実施形態において、本明細書に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬学的に許容される溶媒和物は、エタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、ジオキシラン溶媒和物、テトラヒドロフラン溶媒和物、ジメチルスルホキシド溶媒和物、tert-ブタノール溶媒和物、2-ブタノール溶媒和物、ジオキシラン溶媒和物、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2（1H） - ピリミジノン（DMPU）溶媒和物、1, 3 - ジメチルイミ

40

50

ダゾリジノン (DMI) 溶媒和物、そして 1, 3 - ジメチルイミダゾリジノン (DMP) 溶媒和物、又はそれらの混合物である。

【0054】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は一つ若しくはそれ以上のキラル中心及び／又は二重結合を含んでいてもよく、従って、幾何異性体やエナンチオマー、又はジアステレオマーが存在してもよい。チエノトリアゾロジアゼピン化合物のエナンチオマーやジアステレオマーは、カーン - インゴールド - プレローグ則に従って、記述子「R」又は「S」をそれぞれの立体中心（時にはキラル中心も意味する）に、記述子 E 又は Z をそれぞれの炭素 - 炭素二重結合（幾何異性体を指定する）に、それぞれ割り当てることによって、その系統名と共に、分子全体の立体配置は一意に識別可能である。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は左手、又は右手型のキラル分子のエナンチオマーを等量含むラセミ混合物やラセミ体として存在してもよい。その様なラセミ混合物は、d e x t r o（右旋性）及び l e v o（左旋性）異性体の 1 : 1 の混合物を示し、(±) - 又は d l - の様な接頭辞をつけて表す。また、接頭辞 r a c -（もしくは r a c e m -）、又は記号 R S や S R はラセミ混合物を示すために使用される。

【0056】

炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基の配列、又はシクロアルキル又は複素環の置換基の配列により生成する幾何異性体は、本発明の化合物においても存在し得る。いくつかの実施形態において、記号「

20

【0057】

【化 4】

【0058】

「」は単結合、二重結合、又は三重結合である結合を示すのに用いられ得る。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」又は「E」の配置であると指定され、用語「Z」又は「E」を用いて I U P A C 基準に従って用いられる。特別の定めがない限り、二重結合で表される構造は「E」と「Z」の異性体の両方を含む。別法として、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は「シス」又は「トランス」と示すこともできる。「シス」は二重結合の同じ側に置換基があることを表し、「トランス」は二重結合の逆側に置換基があることを示す。炭素環の置換基の配列についても「シス」又は「トランス」で示すことができる。用語「シス」は環平面の同じ側の置換基があることを表し、用語「トランス」は環平面の逆側に置換基があることを示す。環平面の同じ側及び逆側の両方に置換基が配置されたものは「シス/トランス」又は「Z/E」で表される。

30

【0059】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は単一又は複数の結晶構造又は多形体で存在する可能性がある。一実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物はその非晶体を含む。一実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は単一の多形体を含む。その他の実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は多形体の混合物を含む。その他の実施形態において、化合物は結晶体である。

40

【0060】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は単一のエナンチオマー、又は鏡像異性的に富む形であってもよい。一実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は鏡像体過剰率が 80 % 以上で存在する。一実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は鏡像体過剰率が 90 % 以上で存在する。一実施形態において、本明細書で開示さ

50

れるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は鏡像体過剰率が 98% 以上で存在する。一実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は鏡像体過剰率が 99% 以上で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、鏡像体過剰率が以下の群、少なくとも 10%、少なくとも 25%、少なくとも 50%、少なくとも 75%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% からなる群から選択される。

【0061】

エナンチオマーの対に対して、エナンチオマー E2 に対するエナンチオマー E1 の鏡像体過剰率 (ee) は下記の式 (1) を用いて計算することができる。

【0062】

【数 1】

$$\% \text{鏡像体過剰率 } E1 = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)} \quad \text{式 (1)}$$

【0063】

E1 及び E2 の相対量は、キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、核磁気共鳴 (NMR) 又は他の適切な方法で決定することができる。いくつかの実施形態において、エナンチオマー化合物の純度は、他物質の量に対する、エナンチオマー E1 及び E2 の量で表され、それは、副生成物及び / 若しくは未反応の反応物、又は試薬をかなり含んでいてもよい。

【0064】

いくつかの実施形態において、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、以下の表 A 中に列記されているチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1-1) ~ (1-18) を含むが、それらに限定されない。

【0065】

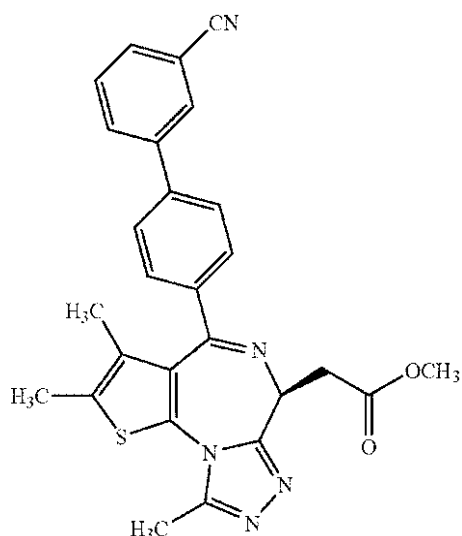
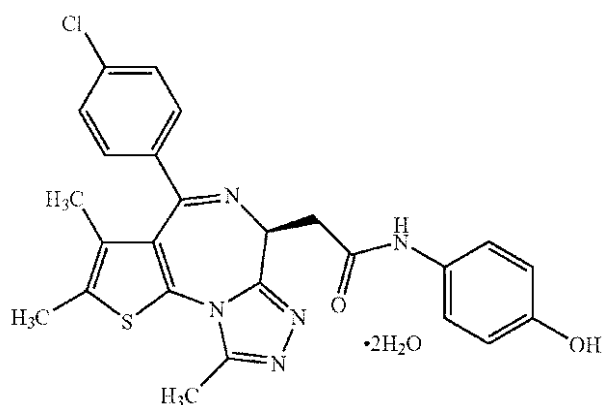
表 A : 本明細書に記載される製剤に使用してよい例示的な化合物

【0066】

【化 5】

(1-1)

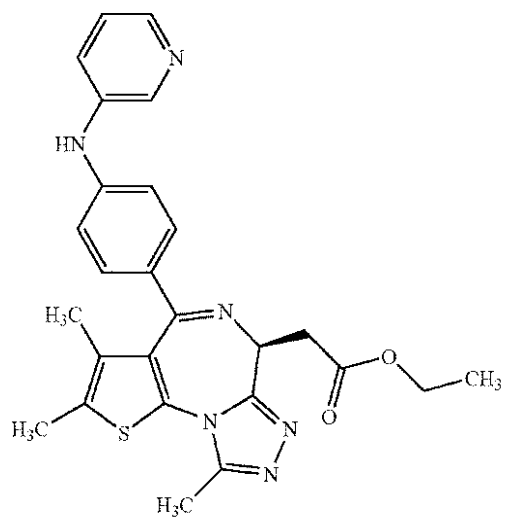
(1-2)



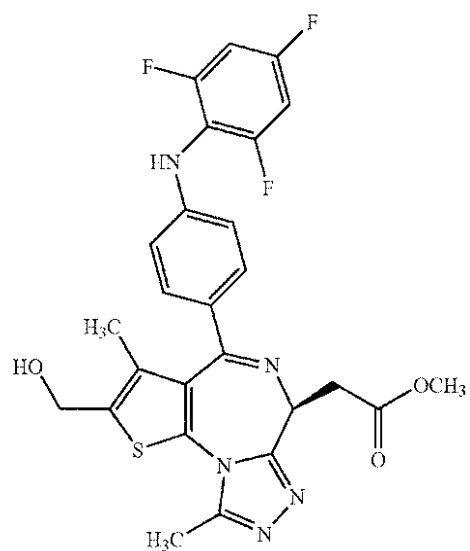
【0067】

【化 6】

(1-3)



(1-4)



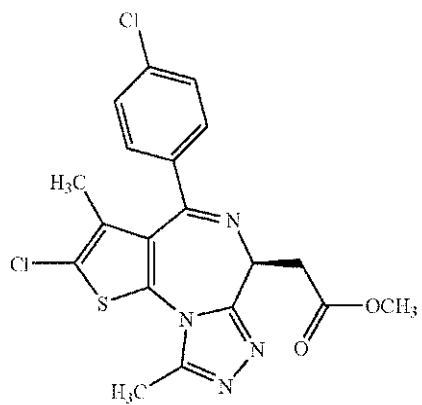
10

20

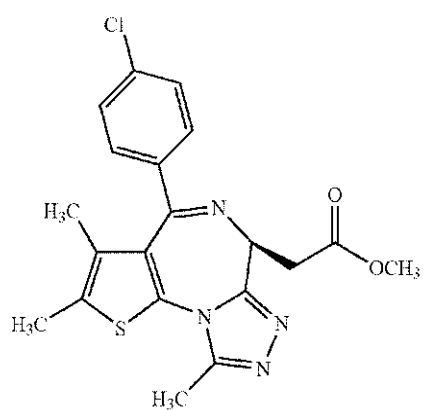
【 0 0 6 8 】

【化 7】

(1-5)



(1-6)



30

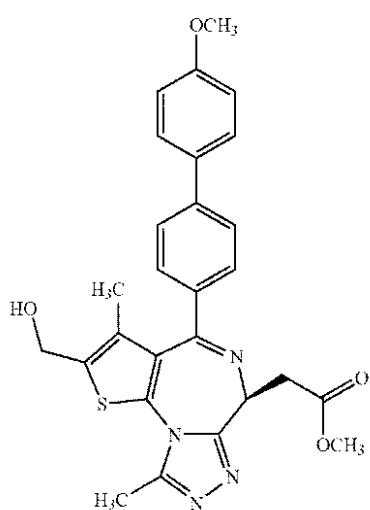
【 0 0 6 9 】

表 A (続 き)

【 0 0 7 0 】

【化 8】

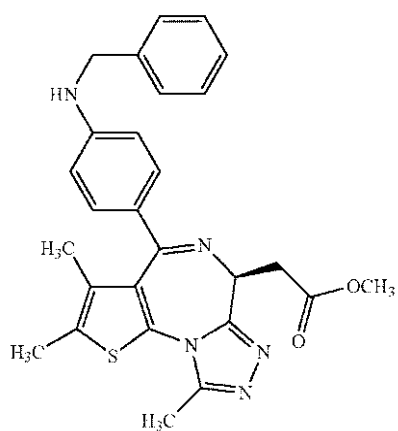
(1-7)



【 0 0 7 1 】

【化 9】

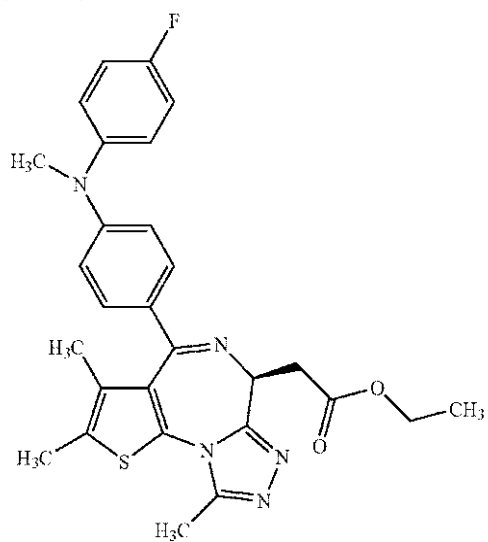
(1-9)



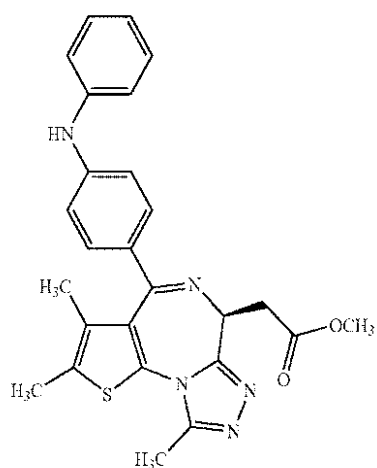
【 0 0 7 2 】

【化 1 0】

(1-11)

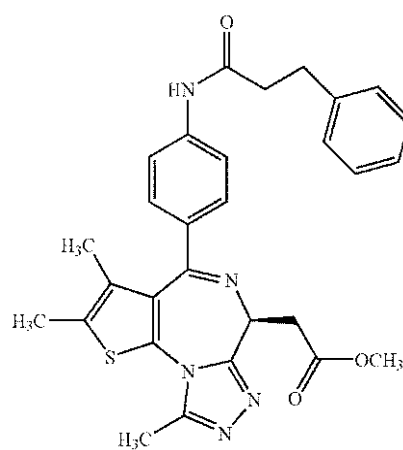


(1-8)



10

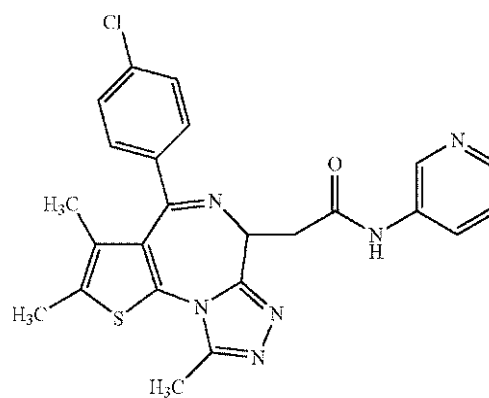
(1-10)



20

30

(1-12)



40

50

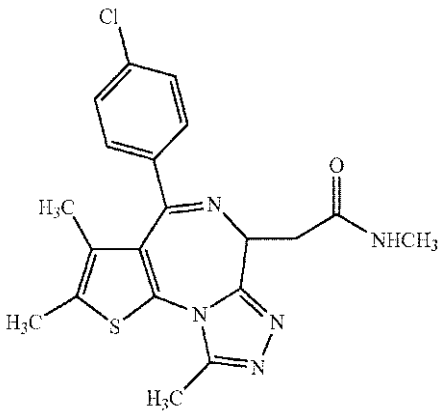
【 0 0 7 3 】

表 A (続き)

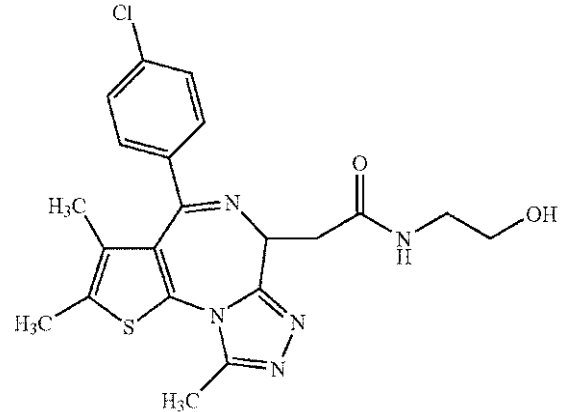
【 0 0 7 4 】

【 化 1 1 】

(1-13)



(1-15)

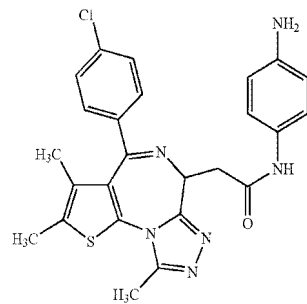


10

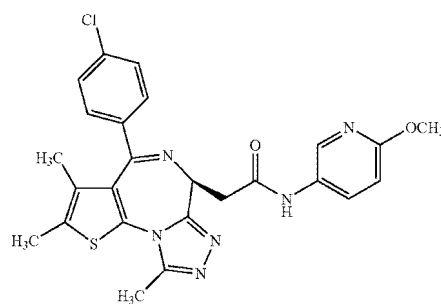
【 0 0 7 5 】

【 化 1 2 】

(1-15)



(1-16)

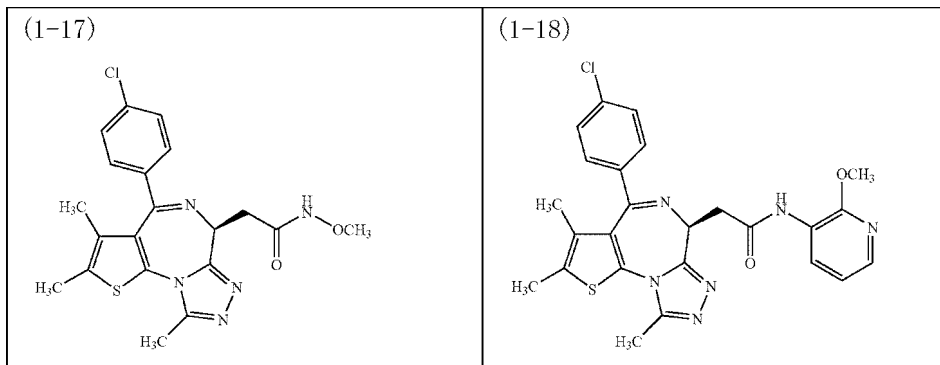


20

【 0 0 7 6 】

【 化 1 3 】

30



40

【 0 0 7 7 】

幾つかの実施形態において式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は(i)(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド、又はその二水和物、(ii)メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv)メチ

50

ル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ)
フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテートを含む。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドを含む。

【 0 0 7 9 】

(I I I . 製剤)

式 (1) で表される化合物は、薬剤の生態利用効率や、患者間及び患者内の服用反応の違いの特殊な問題も含み、一般的に投与が非常に困難であり、特にガレヌス製剤の調製は非常に困難である。従って、その化合物が水にはほぼ不溶である点から、従来にはない服用形態の開発が必要とされている。

【 0 0 8 0 】

これまでに、潰瘍性結腸炎やクローン病等の炎症性大腸炎の治療用に、腸管下部に優先的に医薬成分を放出する経口製剤を提供する為に、式 (1) で表される化合物を、担体であるアクリル酸エチル - メタクリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド共重合体 (オイドラギット R S 、 ローム社製) と共に固体分散体として製剤化することができるが見出されている (米国特許出願第 2 0 0 9 0 0 1 2 0 6 4 A 1 、公開日 2 0 0 9 年 1 月 8 日) 。動物実験を含む、様々な試験によって、炎症性大腸炎において、病変における薬剤放出と炎症性病変への直接的な作用が、消化管からの循環への薬品の吸収よりも重要であることがわかった。

【 0 0 8 1 】

今回、意外なことに、炎症性大腸炎以外の治療のための、薬品成分が消化管から速やかに吸収される経口製剤を提供するために、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物とその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、そして同位体標識体を、薬学的に許容される高分子と共に固体分散体として製剤化することができることがわかった。イヌとヒトの両方についての研究によって、過去に炎症性大腸炎の治療の為に開発された、オイドラギットの固体分散体と比較し、これらの固体分散体制剤は経口生体利用効率が高いことが確認された。

【 0 0 8 2 】

固体分散体は、水難溶性薬物の経口生体利用効率を向上させる方策である。

【 0 0 8 3 】

本明細書で用いられる用語「固体分散体」は少なくとも二種の異なった構成要素、一般的に親水性の担体と、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の様な疎水性の薬剤を含む、固体物質の群を意味する。分散体の中の薬剤分子の配列により、固体分散体は 6 つの異なる型に区分することができる。一般的に固体分散体は単一の共晶混合物、つまり固溶体、ガラス溶液、ガラス懸濁液、結晶性担体中の無定形沈殿物に分類される。更には、例えば同一試料において、ある分子は塊状で存在し、ある分子は分子レベルで分散している様な組み合わせがあり得る。

【 0 0 8 4 】

一実施形態において、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は非晶性の粒子 (クラスター) 中で分子的に分散し得る。他の実施形態において、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、結晶性の粒子として分散し得る。一実施形態において、担体は結晶性であり得る。他の実施形態において、担体は非晶性であり得る。

【 0 0 8 5 】

一実施形態において、本発明は、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体

10

20

30

40

50

を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネート(別名ヒドロキシメチルセルロースアセテートスクシネート、又はHPMCAS)である。一実施形態において、該分散体は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をヒドロキシメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)に対して1:3~1:1の重量比で有する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgは130 から140

の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgは約135 である。幾つかの実施形態において、固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、固体分散体は、式(1)で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式(1)で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する、2シータの21°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

【0086】

一実施形態において、本発明は式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体からなる、薬学的に許容される高分子中の固体分散体を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドン(別名ポビドン、又はPVP)である。一実施形態において、該分散体中は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をPVPに対して1:3~1:1の重量比で有する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgは175 から約185 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgは約179 である。幾つかのそのような実施形態において、該固体分散体は40 ・相対湿度75%で少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、固体分散体は、結晶性の式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、結晶性の式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

【0087】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式(1)の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネートである。一実施形態において、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシネートに対する重量比は1:3~1:1の範囲内である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgが130 から140 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgが約135 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、式(1)で表される結晶性のチエノト

10

20

30

40

50

リアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する 2 シータの 21° 近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

【0088】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式 (1) の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドンである。一実施形態において、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は 1 : 3 ~ 1 : 1 の範囲内である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点 (Tg) に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一の Tg が 175°C から 185°C の範囲である。他のそのような実施形態において、単一の Tg が 179°C である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は 40 で相対湿度 75 % に少なくとも 1 カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する 2 シータの 21° 近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

【0089】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式 (1) の結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネートである。一実施形態において、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシネートに対する重量比は 1 : 3 ~ 1 : 1 の範囲内である。

【0090】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式 (1) の結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドンである。一実施形態において、該分散体中の式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物とポリビニルピロリドンの重量比は 1 : 3 ~ 1 : 1 の範囲内である。

【0091】

いくつかの実施形態において、固体分散体を含む医薬組成物は噴霧乾燥によって調製される。

【0092】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネートである。一実施形態において、化合物 (1) のヒプロメロースアセテートスクシネートに対する重量比は 1 : 3 ~ 1 : 1 の範囲内である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジア

ゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点（ T_g ）に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一の T_g が130 から140 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一の T_g が約135 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、式（1）で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式（1）で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シートの 2θ 1°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

10

【0093】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドンである。一実施形態において、化合物（1）のポリビニルピロリドンに対する重量比は1：3～1：1の範囲内である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点（ T_g ）に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一の T_g が175 から185 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一の T_g が約179 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、式（1）で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式（1）で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シートの 2θ 1°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

20

【0094】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式（1）の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネートである。一実施形態において、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシネートに対する重量比は1：3～1：1である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点（ T_g ）に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一の T_g が130 から140 の範囲である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。他のそのような実施形態において、単一の T_g が約135 である。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、結晶性の式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、結晶性の式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シートの 2θ 1°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

30

40

【0095】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、式（1）の非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ

50

体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドンである。一実施形態において、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は1:3~1:1である。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点(T_g)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のT_gが175 から185 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のT_gが約179 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、結晶性の式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、式(1)で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

10

20

30

40

50

【0096】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は結晶性の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はヒプロメロースアセテートスクシネートである。一実施形態において、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシネートに対する重量比は1:3~1:1の範囲内である。

【0097】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、結晶性の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる、噴霧乾燥された固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はポリビニルピロリドンである。一実施形態において、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は1:3~1:1の範囲内である。

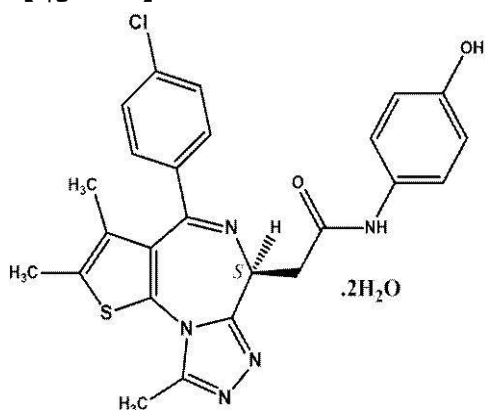
【0098】

好ましい一実施形態において、本発明は、化合物(1-1): 2-[(6S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノール][3,2-f]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物:

【0099】

【化14】

(1-1)



【0100】

又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はHPMCASである。一実施形態において、該分散体は、化合物(1-1)とHPMCASを1:3~1:1の重量比で有する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。一実施形態において、該固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgが130 から140 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgが約135 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シートの21°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

10

【0101】

他の実施形態において、医薬組成物は、化合物(1-1)、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はPVPである。一実施形態において、該分散体は、化合物(1)とPVPを1:3~1:1の重量比で有する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。一実施形態において、該固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgが175 から185 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgが約179 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連付けられる回折が実質的に見られない粉末X線回折パターンを示す。本出願において「実質的に見られない」とは、結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シートの21°近傍の非晶性のハローを越える回折線が見られないことを意味するものとする。

20

30

【0102】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、若しくは同位体標識体、並びに薬学的に許容される高分子からなる固体分散体を含む。一実施形態において、薬学的に許容される高分子はHPMCASである。一実施形態において、該分散体は、化合物(1)とHPMCASを1:3~1:1の重量比で有する。一実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は少なくともある程度の割合で、該固体分散体中に均一に存在している。他の実施形態において、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は該固体分散体中全体で均一に存在している。一実施形態において、該固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態において、該固体分散体はガラス転移点(Tg)に相当する単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態において、単一のTgが130 から140 の範囲である。他のそのような実施形態において、単一のTgが約135 である。幾つかのかかる実施形態において、該固体分散体は40 で相対湿度75%に少なくとも1カ月間暴露された。いくつかの実施形態において

40

50

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

【 0 1 0 6 】

本発明における固体分散体は、本明細書に記載した様に、経口投与の際に特に有利な性質を示す。固体分散体の有利な性質の例には、動物やヒトの、標準的な生体利用効率試験における投与の際の、一定の高い生体利用効率が含まれるが、それらに限定されない。本発明における固体分散体は、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物、高分子及び添加物を含む固体分散体を含み得る。いくつかの実施形態において、該固体分散体は、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬剤が水や大部分の水媒体にはほとんど溶けないために、単に(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と添加物を混合するだけでは成し遂げられない、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の血流への吸収を達成することができる。式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の生体利用効率は、様々なインビトロ及び/又はインビボ調査を用いて測定してもよい。インビボ調査は例えばラット、イヌ又はヒトを用いて行われてもよい。

【 0 1 0 7 】

生体利用効率は、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の、血清又はプラズマ濃度を縦座標 (Y 軸) に、横座標 (X 軸) の時間に対してプロットすることによって得られる、曲線下面積 (AUC) 値によって測定してもよい。固体分散体の式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の AUC 値は、高分子を除いた式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又は結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の相当濃度と比較される。いくつかの実施形態において、固体分散体は、それをイヌに経口投与した場合、0.4 倍、0.5 倍、0.6 倍、0.8 倍、1.0 倍から選ばれる曲線下面積 (AUC) 値を提供し、相当する AUC 値が、等量である結晶性の式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む対照組成物をイヌに静脈内投与した場合に提供される。

10

【 0 1 0 8 】

生体利用効率は、胃の環境や腸の環境の pH 値を模したインビトロ試験で測定してもよい。式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の固体分散体を、1.0 ~ 2.0 の pH のインビトロ試験水溶媒中に分散させ、それから対照インビトロ試験溶媒中で pH を 5.0 ~ 7.0 の pH に調整することによって試験を行ってもよい。式 (1) で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又は非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の濃度は、pH 調整に続く最初の二時間のいつでも測定してよい。いくつかの実施形態において、固体分散体は、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の高分子を除いた濃度と比較し、pH が 5.0 ~ 7.0 のインビトロ試験水溶媒中、以下から選ばれる式 (1) で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の固体中の濃度を提供する；少なくとも 5 倍大きい、少なくとも 6 倍大きい、少なくとも 7 倍大きい、少なくとも 8 倍大きい、少なくとも 9 倍大きい、又は少なくとも 10 倍大きい。

20

【 0 1 0 9 】

他の実施形態において、pH が 1.0 ~ 2.0 のインビトロ試験水溶媒中に置いた固体分散体の、式 (1) で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の濃度は、式 (1) で表される結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の高分子を除いた濃度と比較して、少なくとも 40 %、少なくとも 50 % 高い、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %；少なくとも 80 % である。その様な幾つかの実施形態において、固体分散体の高分子は HPMCAS である。その様な幾つかの実施形態において、固体分散体の高分子は PVP である。

30

【 0 1 1 0 】

その他の実施形態において、いずれの固体分散体も pH が 1.0 ~ 2.0 のインビトロ試験水溶媒中に置いた場合、固体分散体の式 (1) で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又は非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の濃度が、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び、ヒプロメロースフタル酸エステル、アクリル酸エチル - メタクリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド共重合体の群から選択される薬学的に許容される高分子の固体分散体における濃度と比較して、少なくとも 40 %、少なくとも 50 % 高い、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %；少なくとも 80 % である。その様な幾つかの実施形態において、固体分散体の高分子は HPMCAS である。その様な幾つかの実施形態において、固体分散体の高分子は PVP である。

40

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の本明細書に記載された固体分散体

50

は、再結晶に対して、湿度と温度に長期間曝されたときに、再結晶に対する安定性を示す。一実施形態において、非晶性のままである、式(1)で表される非晶性のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は以下から選ばれる：少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、そして少なくとも99%。

【0112】

(IV. 剤形)

本発明における固体分散体と用いるのに適切な剤形は、カプセル剤、錠剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、ビードレット剤、ペレット剤、顆粒剤、粒剤、散剤を含むが、それらに限定されない。好適な剤形はコートされてもよく、例えば腸溶性のコート剤を用いる。好適なコート剤は、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリメチルアクリル酸共重合体、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)を含んでもよいが、特に限定されない。いくつかの実施形態において、例えば、同一試料において、本発明におけるチエノトリアゾロジアゼピンの一部の分子が塊状で存在し、一部の分子が分子レベルで分散している様な特定の組み合わせがあり得る。

10

【0113】

いくつかの実施形態において、本発明における固体分散体は錠剤、カプレット剤、又はカプセル剤として製剤されてもよい。いくつかの実施例において、本発明における固体分散体は、ミニ錠剤、又は口腔内に流し入れる顆粒剤、又は構成用経口粉末剤として製剤しても構わない。いくつかの実施形態において、本発明における固体分散体は、他の添加剤(例えば、再結晶/沈殿抑制高分子や味覚抑止成分)と組み合わせて、好適な希釈量で、すぐに使える懸濁製剤を得ることができる。いくつかの実施形態において、本発明における固体分散体は、小児の治療用に用いることができる。

20

【0114】

一実施形態において、本発明における医薬組成物は、経口投与の為に製剤される。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に記載された様々な実施形態に従って、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、又は同位体標識体；及びその高分子担体を含む固体分散体を含む。一実施形態において、医薬組成物は、更に、一種又はそれ以上の崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、バインダー、フィラー等の添加剤を含む。

30

【0115】

医薬組成物と共に用いる、好適な薬学的に許容される潤滑剤及び薬学的に許容される流動促進剤は、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク、リン酸三カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末セルロース、グリセリルベヘナート、ステアリン酸、水添カストロールオイル、モノステアリン酸グリセリン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含むが、それらに限定されない。

40

【0116】

医薬組成物と共に用いる、好適な薬学的に許容されるバインダーは、デンプン、セルロースとその類縁体、例えば微小結晶セルロース(例えば、FMC社のAVICEL PH)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、例えば、ダウ・ケミカル社のMETHOCEL)、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、多糖類、並びにゼラチンを含むが、それらに限定されない。

【0117】

医薬組成物と共に用いる、好適な薬学的に許容されるフィラー及び薬学的に許容される希釈剤は、アイシング用の粉砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微小結晶セルロース(MCC)、粉末セルロース、ソ

50

ルビトール、スクロース及びタルクを含むが、それらに限定されない。

【0118】

いくつかの実施形態において、医薬組成物において、添加剤は一つ以上の機能を果たしてもよい。例えば、フィラー又はバインダーは、崩壊剤、流動促進剤、抗接着剤、流動促進剤、甘味料等であってもよい。

【0119】

いくつかの実施形態において、本発明における医薬組成物は、抗酸化剤（例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシルアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、 α -トコフェロール、没食子酸プロピル、フマル酸）、抗菌剤、酵素阻害剤、安定剤（例えば、マロン酸）及び/又は保存剤の様な添加剤又は成分を更に含んでもよい。

10

【0120】

一般的に、本発明における医薬組成物は、いずれの好適な固形の剤形に製剤してもよい。いくつかの実施形態において、本発明における固体分散体は、例えば、カプセル剤又は錠剤、又は顆粒剤若しくは粒剤若しくは散剤等の複粒子システムとして、投与の為の単位剤形に複合化される。

【0121】

一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に記載された固体分散体の様々な実施形態に基づく式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）の固体分散体を含み、ここで、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は固体分散体中で非晶性であり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）に対して1：3～1：1の重量比で有し、45～50重量%のラクトース一水和物；35～40重量%の微小結晶セルロース；4～6重量%のクロスカルメロースナトリウム；0.8～1.5重量%のコロイダル二酸化ケイ素；及び0.8～1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを有する。

20

【0122】

（V. 投薬）

一実施形態において、本発明は任意の適切な固体の剤形に製剤されていてもよい医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明に基づく医薬組成物は、服用量が約10mgから約100mgの範囲である、本明細書に記載された式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態のうちの1つ、又はそれ以上を含む。一実施形態において、本発明に基づく医薬組成物は、服用量が以下の群から選択される、式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの本明細書に記載された様々な実施形態のうちの1つ又はそれ以上を含む：約10mgから約100mg、約10mgから約90mg、約10mgから約80mg、約10mgから約70mg、約10mgから約60mg、約10mgから約50mg、約10mgから約40mg、約10mgから約30mg、そして約10mgから約20mgである。一実施形態において、本発明に基づく医薬組成物は、服用量が以下の群から選択される、式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの本明細書に記載された様々な実施形態のうちの1つ又はそれ以上を含む：約10mg、約50mg、約75mg、約100mg。

30

40

【0123】

その様な単位剤形は特定の治療目的、治療段階などに応じて、毎日1～5回の投与が好適である。一実施形態において、少なくとも1日1度を少なくとも2日以上連続して、その剤形を、それを必要とする対象に投与してもよい。一実施形態において、少なくとも1日おきに1日1度、その剤形を、それを必要とする対象に投与してもよい。一実施形態において、少なくとも週毎に、その剤形をそれを必要とする対象に投与してもよく、また投与を均等に、及び/又は不均等に分けてもよい。一実施形態において、3日おきに及び/又は週に6回として週毎に、その剤形をそれを必要とする対象に投与してもよい。一実施形態において、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎及び/又は1週間毎に分けて、

50

その剤形を、それを必要とする対象に投与してよい。一実施形態において、月毎に2又はそれ以上に均等又は不均等に分けて、その剤形を、それを必要とする対象に投与してもよい。

【0124】

使用される剤形（例えば、カプセル剤、錠剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、ビードレット剤、ペレット剤、顆粒剤、粒剤、又は散剤）は、例えば腸溶性のコート剤を用いてコートされていてもよい。好適なコート剤は、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリメチルアクリル酸共重合体、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）を含んでよいが、それらに限定されない。

10

【0125】

（VI．プロセス）

本明細書で開示されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、遊離塩基、又はその全体が参考として本明細書に組み込まれる、米国特許出願第2010/0286127号、若しくは本出願に記載の方法に基づいて得られる、酸添加塩として存在し得る。本発明におけるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の、個々のエナンチオマーやジアステレオマーは、不斉中心又は立体中心を有する市販の出発原料から合成的に調製するか、又はラセミ体混合物を準備し、続いて当業者によく知られている方法で分割することによって調製することができる。分割の方法は、例えば以下の方法である。（1）エナンチオマーの混合物をキラル補助基に結合させ、得られたジアステレオマーの混合物を再結晶又はクロマトグラフィーによって分離し、光学的に純粋な物質を補助基から開裂する。（2）光学活性な分割剤を用いて塩を形成する。（3）液体クロマトグラフィーのキラルカラム上で光学対掌体の混合物を直接分離する。又は、（4）立体選択的な化学又は酵素試薬を用いて速度論的分割を行う。また、ラセミ混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、若しくはキラル溶液中の化合物の結晶化等の周知の方法で、構成するエナンチオマーに分割することもできる。

20

【0126】

必要ならば、本明細書で開示される、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の特定のエナンチオマーは不斉合成によって、又はキラル補助基で誘導し、得られたジアステレオ異性の混合物を分離し、補助基を開裂することによって純粋な所望のエナンチオマーを得てもよい。代わりに、分子が、アミノ等の塩基性官能基、又はカルボキシル等の酸性基を含む場合、適切な光学活性を有する酸若しくは塩基とジアステレオ異性の塩を形成させ、続いて、例えば、当技術分野で周知の分別結晶やクロマトグラフィーにより生成したジアステレオマーを分割し、続けて純粋なエナンチオマーの回収を行う。当技術分野で周知の様々な手法が、一般的に80%以上の鏡像体過剰率の式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物を調製するのに用いることができる。好適には鏡像体過剰率は80%以上、より好適には90%以上、更に好適には95%以上、最も好適には99%以上である。

30

【0127】

本発明における固体分散体は溶融や溶媒蒸発を含む多くの方法で調製することができる。本発明における固体分散体は、下記の手順に沿って調製することができる。Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems", J. Pharm. Sci. 1971; 60:1281-1302; Serajuddin ATM: "solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", J. Pharm. Sci. 1999; 88:1058-1066; Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions", Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000; 50:47-60; 及び Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P: "solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", Drug Discovery Today 2007; 12:1068-1075。その全ては、全体が参考として本明細書に組み込まれる。

40

【0128】

一実施形態において、本発明における固体分散体は、溶融工程で調製される。一実施形

50

態において、溶融工程は、担体中の式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの1つ又はそれ以上の様々な実施形態のものを溶解することを含む。一実施形態において、溶融工程は、溶融した本発明における化合物と担体を冷却することを含む。一実施形態において、溶融工程は、溶融した化合物と担体の粉碎も含む。一実施形態において、溶融した本発明の化合物と担体は冷却工程に続いて粉碎される。

【0129】

式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン、又はその薬学的に許容される塩、水和物を含む溶媒和物、ラセミ体、エナンチオマー、異性体、又はその同位体標識体と担体が相溶性を有しない、いくつかの実施形態において、加熱した混合物中で二種の液相や懸濁液が生成しない様に、溶融工程で界面活性剤を加えてもよい。いくつかの実施形態において、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの1つ又はそれ以上の様々な実施形態のものを、溶融状態で薬剤と担体両方を用いる代わりに、前もって溶融した担体にけん濁させることによって、工程温度が低下する。一実施形態において、溶融した薬剤と担体の混合物は氷浴撈拌で冷却される。一実施形態において、溶融した薬剤と担体の混合物は、噴霧冷却(又は噴霧凍結)によって冷却及び固化される。

10

【0130】

一実施形態において、溶融した薬剤と担体の混合物は、溶融物を常温、又は冷却した低温空気が通っている冷却チャンバーに噴霧することにより溶融物を粒子状に成形することで冷却及び固化される。一実施形態において、溶融した薬剤と担体の混合物は、噴霧化、及び適切な流動床処理装置中における溶融物の再固化によって冷却及び固化される。一実施形態において、溶融した薬剤と担体の混合物は、加熱可能な高せん断ミキサー中で、溶融造粒によって冷却され、固化される。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、高温押出成形、又は溶融アグロメレーションが、薬剤の溶融制限を避ける為に用いられる。高温押出成形は、事前に混合した薬剤と担体の、高い回転速度での溶融温度における短時間の押出成形からなる。;生成物は室温で冷却した後、粉碎する。

【0132】

一実施形態において、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1つ又はそれ以上のものが、熱的に不安定な化合物の分解を避けるために低い処理温度で処理される。一実施形態において、低い処理温度は、高温押出成形を二酸化炭素の様な一時可塑剤と組み合わせることによって得られる。一実施形態において、溶融アグロメレーションが、従来型の高せん断ミキサー又は回転式処理装置中において、本発明に基づく固体分散体の調製に用いられる。一実施形態において、本発明に基づく固体分散体は、本発明のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む溶融した担体を、加熱した添加剤に加えることで調製される。一実施形態において、本発明に基づく固体分散体は、溶融した担体を、本発明に基づくチエノトリアゾロジアゼピンと、一種又はそれ以上の添加剤との加熱混合物に加えることによって調製される。一実施形態において、本発明に基づく固体分散体は、本発明に基づくチエノトリアゾロジアゼピン化合物、担体及び一種又はそれ以上の添加剤の混合物を、担体の溶融温度内、又はそれ以上の温度に加熱して調製する。

30

40

【0133】

いくつかの実施形態において、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピンの製剤の様々な実施形態のうちの一つ、又はそれ以上が、溶媒蒸発法で調製される。一実施形態において、その溶媒蒸発法は、揮発性の溶媒中に式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物と担体を溶解し、引き続きその溶媒を蒸発させることを含む。一実施形態において、その揮発性の溶媒は1種又はそれ以上の添加剤を含む。一実施形態において、1種又はそれ以上の添加剤は、固着防止剤、不活性のフィラー、界面活性剤の湿潤剤、pH調整剤及び添加物を含むが、それらに限定されない。一実施形態において、添加物は揮発性溶媒中で溶解しても、けん濁していても、膨潤していてもよい。

【0134】

50

一実施形態において、本発明に基づく固体分散体の調製は、1種又はそれ以上の添加物を、揮発性の溶媒中にけん濁することを含む。一実施形態において、乾燥は、真空乾燥、揮発性溶媒の低温での低速な蒸発、ロータリーエバポレータの使用、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、又は超臨界流体の利用を含む。

【0135】

一実施形態において、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン組成物の製剤の噴霧乾燥による調製は、構成物のけん濁液又は溶液を噴霧して小さな液滴にし、引き続き、製剤から溶媒を素早く除去することを含む。一実施形態において、本発明に基づく製剤の調製は、溶媒中の構成物の溶液又はけん濁液をラクトースやマンニトールの様な、適切な化学的及び/又は物理的に不活性なフィラーに対して噴霧する、噴霧造粒を含む。一実施形態において、構成物の溶液又はけん濁液の噴霧造粒は、2方向又は3方向ノズルで成し遂げられる。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、本発明に基づく固体分散体の調製は超臨界流体の使用を含む。用語「超臨界流体」はその臨界温度及び臨界圧以上の、単一の流体相として存在する物質を意味する。一実施形態において、本発明に基づく製剤の調製は、超臨界二酸化炭素流体の利用を含む。一実施形態において、本発明に基づく、超臨界流体技術を用いる製剤の調製は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物と担体を共通の溶媒に溶解したものを、ノズルによって粒子形成容器内に、二酸化炭素と同時に導入し、その溶液を、超臨界流体によって溶媒が容易に抽出される様に噴霧し、結果的に器壁に固体分散体の堆積物粒子を生成させることも含む。

20

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明に基づく固体分散体の調製は、共沈法の利用を含む。一実施形態において、非溶媒は一滴ずつ、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物と担体の、一定の速度で攪拌されている溶液に加えられる。一実施形態において、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び担体は、非溶媒を添加している間に、共沈によって微粒子となる。一実施形態において、生成した微小粒子はろ過、乾燥され、所期の固体分散体が得られる。

【0138】

式(1)で表される化合物と高分子担体の混合比率は、式(1)の化合物の生体利用率が向上する限り特に限定されず、高分子の種類によって変化する。

30

【0139】

本発明は、以下の非限定例において説明される。

【実施例】

【0140】

(VII. 実施例)

本発明は、以下の非限定例において説明される。

実施例1：化合物(1-1)の固体分散体のインビトロスクリーニング

【0141】

10種の固体分散体を、化合物(1-1)と、ヒプロメロースアセテートスクシネート(HPMCAS-M)、ヒプロメロースフタレート(HPMCP-HP55)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP-酢酸ビニル(PVP-VA)及びオイドラギットL100-55からなる5種の高分子のうちの1つを、それぞれの高分子中の化合物(1-1)の含有率が25%、及び50%になる様に用いて調製した。固体分散体を、噴霧乾燥、及びそれに続く低温の対流式オープンにおける補助的な乾燥を用いた溶媒蒸発法により調製した。それぞれの固体分散体の性能は、薬剤の総量と、長時間経過した後の溶液中のフリーの薬剤の量を測定する、非沈降溶出能力試験によって評価した。非沈降溶出が選択されたのは、溶解性が低い化合物のインビボ条件を最もよく表現することができるからである。この試験は、分散体を試験溶媒に導入してから、約30分から40分間、胃のpH(0.1N NaCl、pH 1.0)から腸のpH(FaFSSIF、pH 6.5)へ

40

50

のインビボ条件を模倣した「胃の移動」を含む。 [F a F S S I F は絶食状態の消化管内を模した溶液 (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) であり、タウロコール酸ナトリウム 3 m M、レシチン 0 . 7 5 m M、Na O H ペレット 0 . 1 7 4 g、Na H ₂ P O ₄ · H ₂ O 1 . 9 7 7 g、Na C l 3 . 0 9 3 g、蒸留水 5 0 0 m L からなる。] 薬剤の溶解量は高圧液体クロマトグラフィー (H P L C) 法及び Agilent 1100 シリーズの H P L C を用いて定量した。製剤の溶解プロファイル (図 1 A - 1 J) において、同じ溶媒中の製剤していない化合物と比較し、全ての分散体候補物の薬剤の溶解性が大きく低下した。固体分散体の中で、P V P 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 分散体、H P M C A S - M 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 分散体、H P M C A S - M 中化合物 (1 - 1) 5 0 % 分散体は、製剤していない化合物と比較し、腸の p H において放出されたフリーの薬剤のレベルが高まったという知見に基づき、経口吸収を高めることができた。

実施例 2 : インビボスクリーニング化合物 (1 - 1) の固体分散体

【 0 1 4 2 】

化合物 (1 - 1) の固体分散体、特に、P V P 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 分散体、H P M C A S - M G 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 分散体、及び H P M C A S - M 中化合物 (1 - 1) 5 0 % 分散体は、インビボ研究の為に、より大きなスケールで調製した。それぞれの製剤は実施例 1 に記載したインビトロ溶出試験で評価した。これらの分散が非晶性でかつ均一であることを確認する為に、それぞれの分散は粉末 X 線回折 (P X R D) と温度変調 D S C (m D S C) で評価した。X 線回折計は Bruker D-2 Phaser であった。更に、それぞれの分散体におけるガラス転移点 (T g) に対する水の効果を理解するために、予め設定相対湿度 (即ち、2 5 %、5 0 %、及び 7 5 % R H) で少なくとも 1 8 時間置き、平衡状態にした試料について m D S C を測定した。(水は固体分散体に対し可塑剤として作用し得る。また活性化合物又は高分子による、システムの吸湿性はこのシステムによる水の取り込み量に影響し得る。)

【 0 1 4 3 】

非沈降分解の結果 (図 2 A ~ 2 C) は実施例 1 の分散体について見られたものと比較することが出来た。P X R D の結果 (図 3) はいずれの分散体にも、結晶性の化合物の存在は示さなかった。そして m D S C の結果 (図 4 A - 4 C) はそれぞれの分散体について単一のガラス転移点 (T g) であり、それぞれの分散体が均一であることを示した。それぞれについて、T g と相対湿度との間に逆相関が見られた (図 5)。特に、7 5 % R H で平衡状態にした P V P 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 固体分散体 について、2 つの T g が存在し、相分離が起きていることを示唆した。そしてこの分散体はまた、7 5 % R H で溶融しており、結晶化が R H 平衡化の過程で起こっていることを示した。(図 6)。この発見は、P V P 中化合物 (1 - 1) 2 5 % 分散体が、H P M C A S - M 中の分散体より不安定であることを示している。

【 0 1 4 4 】

3 種の分散体の生体利用効率を評価する為に、オスのビーグル犬のグループ (グループ毎に 3 頭) に 3 m g / k g の化合物 (1 - 1) 固体分散体の水性懸濁液の経口強制投与、又は 1 m g / k g の化合物 (1 - 1) の水 : エタノール : ポリエチレングリコール (P E G) 4 0 0 (6 0 : 2 0 : 2 0) 溶液の橈側皮静脈静脈内大量投与を行った。血液サンプルは、それぞれの動物の頸静脈から、経口強制投与に続く 0 (投与前)、5、1 5、3 0 分、そして 1、2、4、8、1 2、2 4 時間に採取した。化合物 (1 - 1) の各試料における存在量は、定量下限が 0 . 5 n g / m L である適切な L C - M S / M S 法で測定を行った。プラズマ濃度 - 時間曲線下面積 (A U C) は、末端の排出相を無限大まですることなく、最後の測定可能な濃度までで直線台形法により決定した。消失半減期 (t _{1/2}) は、濃度 - 時間の対数曲線の末端直線部の最小二乗回帰分析により計算した。プラズマ最大濃度 (C _{m a x}) と、C _{m a x} への到達時間 (t _{m a x}) はプラズマ濃度のデータから直接得た。経口・生体利用効率 (F) は経口投与後の服用規格化 A U C を静脈内投与後の服用規格化 A U C で割って計算し、百分率 (%) で報告した。下に示した表 1 にまとめた結果から、P V P 中 2 5 % 化合物 (1 - 1) 固体分散体、H P M C A S - M 中 2 5 % 化

合物(1-1)固体分散体、そしてHPMCAS-M中50%化合物(1-1)固体分散体のそれぞれの平均経口生体利用効率は、それぞれ58%、49%、74%であった。

【0145】

表1: イヌへの経口(po)及び静脈内(iv)投与後の化合物(1-1)の薬物動態パラメータ(値は3頭のイヌの平均値)

【0146】

【表1】

化合物(1-1) 製剤	用量及び経路	C _{max} (ng/L)	t _{max} (時間)	AUC (ng・分/mL)	t _{1/2} (時間)	F (%)
水:エタノール: PEG400(60:20:20)の溶液	1 mg/kg IV	769	0.083	53、312	1.5	---
25%化合物(1-1)／PVP固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	487	1.0	93、271	1.6	58
25%化合物(1-1)／HPMCAS-M固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	228	0.5	78、595	2.0	49
25%化合物(1-1)／HPMCAS-M固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	371	1.0	118、174	1.5	74

10

20

【0147】

AUC: プラズマ濃度 時間曲線下面積; C_{max}: 最大プラズマ濃度; F: 生体利用効率; HPMCAS: ヒプロメロースアセートナトリウム; IV: 静脈内; PEG: ポリエチレングリコール; PO: per os、経口; PVP: ポリビニルピロリドン; t_{max}: C_{max}の時間; t_{1/2}: プラズマ消失半減期

30

実施例3: 化合物(1-1)の固体分散体含有カプセルの調製及び臨床用途

【0148】

強度10mgのゼラチンカプセルが血液系腫瘍患者の初期の臨床研究の為に調製された。化合物(1-1)のインビトロ及びインビボ試験結果に基づき、実施例1及び2に述べた様に、HPMCAS-M中50%化合物(1-1)固体分散体がカプセルの開発のために選択された。一方で医薬組成物を維持しながら、より大きいサイズのカプセルを充填することで、カプセル強度を増やすことができる様な設定に従って、サイズ3の硬質ゼラチンカプセルへの充填量190mgを目標にしてカプセル開発は開始された。経験に基づき、異なる量の崩壊剤と湿潤剤の有無の組み合わせからなる、4種のカプセル製剤が設計された。4種の製剤全てが分解試験と溶解試験の結果が同様であった為、最も簡単な製剤(湿潤剤は無し、最小限の崩壊剤)が製造のために選択された。製造プロセス開発とスケールアップ研究が、目標の嵩密度である約0.60g/ccとカプセル充填条件を達成するために、噴霧乾燥工程、固体分散体の乾燥後の放置時間、混合パラメータ、混合物の乾式圧縮と粉碎を確定するために行われた。

40

【0149】

結晶性の化合物(1-1)及び高分子ヒプロメロースアセートスクシネート(HPMCAS-M)をアセトンに溶解し、中間体(SDI)顆粒を含む化合物(1-1)50%固体分散体を得るために噴霧乾燥した。SDIは非晶性を示すPXRD分析、均一性(例: 環境条件における単一のTg)を示すmDSC分析によって示された。HPMCAS-

50

M中の化合物(1-1)50%固体分散体(1000g)と添加物である微小結晶セルロースフィラー・バインダー(4428g)、クロスカルメロースナトリウム崩壊剤(636g)、コロイダル二酸化ケイ素分散剤/潤滑剤156g)、ステアリン酸マグネシウム分散剤/潤滑剤(156g)、ラクトース水和物フィラー(5364g)がV-プレnder中で段階的に混合された。混合物はそれから嵩密度が約0.6g/mLになるように混合物は圧縮され、粉碎された。混合物は、自動充填装置を用いて、サイズ3の硬質ゼラチンカプセル(目標充填重量:190mg)に分配され、出来上がったカプセルはカプセル研磨機を用いて研磨された。

【0150】

HPMCAS中50%化合物(1-1)固体分散体を含む、10mgのカプセルの経口投与に引き続き、薬物動態の評価が行われた。結果は、化合物(1-1)のオイドラギット固体分散体を含む4×10mgのカプセルの、健康なボランティアにする経口投与に引き続き行われた薬物動態の評価と比較された。

10

【0151】

2種の医薬組成物の比較を下の表2A及び2Bに示す。オイドラギットの製剤以前に2009年1月8日に発行された米国特許出願2009/0012064A1の実施例5に記載された。明細書には、オイドラギット固体分散体制剤は、式(A)のチエノトリアゾロジアゼピン及びコート添加物であるアンモニオメタクリレート共重合体typeB(オイドラギットRS)、メタクリル酸共重合体typeC(オイドラギットL100-55)、タルク及びマグネシウムアルミノシリケートを水とエタノールの混合液中に溶解及び/又は分散させることにより調製すると記載されていた。この不均一混合物は更に微小結晶セルロース球(Nonpareil 101、Freund社)に遠心力を利用した、流動床造粒機を用いて添加され、得られた顆粒はサイズ2のヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填された。

20

【0152】

両方の臨床研究において、化合物(1-1)の血中濃度は、妥当性が確認されたLC-MS/MS法を用いて測定され、薬物動態の分析はカプセル投与後24時間以上の様々な時点において測定された化合物(1-1)のプラズマ濃度に基づいて行われた。下表3にまとめた結果から、AUC(924*4/1140、投与における差に対して調整)に基づくと、オイドラギット固体分散体制剤に対して、HPMCAS-M固体分散体制剤は人体における生体利用効率は3倍以上であった。更に、観察された T_{max} に基づくと、HPMCAS製剤はオイドラギット製剤と比較して更に吸収が速い(T_{max} が1時間対4~6時間)。HPMCAS-M固体分散体制剤による全身暴露における顕著な改善は、期待していなかったものであった。

30

【0153】

表2A:化合物(1-1)の固体分散体のカプセルの臨床用途・HPMCAS中の化合物(1-1)50%固体分散体を含む医薬組成物:10mg強度、サイズ3硬質ゼラチンカプセル

【0154】

【表 2 A】

成分	機能	カプセル内容物	
		mg	重量%
式 (II) の化合物	作用成分	10.0*	5.56
ヒプロメロースアセテートスクシネート (HPMCAS-M)	固体分散体の担体	10.0	5.56
ラクトース水和物	フィラー	85.0	47.22
微小結晶セルロース	フィラーバインダー	70.0	38.89
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	10.0	5.56
コロイダル二酸化ケイ素	分散剤／潤滑剤	2.5	1.39
ステアリン酸マグネシウム	分散剤／潤滑剤		
総計		190.0	100.0

10

【 0 1 5 5 】

表 2 B : 化合物 (1 - 1) のオイドラギット L 1 0 0 - 5 5 固体分散体含有医薬組成物 :
1 0 m g 強度、サイズ 2 硬質ゼラチンカプセル

【 0 1 5 6 】

20

【表 2 B】

成分	機能	カプセル内容物	
		m g	重量%
化合物 (1 - 1)	作用成分	10.0 *	3.8
中心部:			
微小結晶セルロース球 (Nonpareil 101、Freund社)	ビヒクル	100.0	38.5
化合物/高分子層:			
アンモニオメタクリレート共重合体、type B (NF PhEur) (オイドラギットRS、Evonik社)	コート剤	10.8	4.2
メタクリル酸共重合体、type C (NF) /メタクリル酸—エチルアクリレート共重合体 (1-1)、type A (PhEur) (オイドラギットL100-55、Evonik社)	コート剤	25.2	9.7
タルク	コート剤	88.2	33.9
マグネシウムアルミノメタシリケート (Neuslin、富士科学社)	コート剤	20.0	7.7
トリエチルシトレート	可塑剤	5.0	1.9
二酸化ケイ素	流動剤	0.8	0.3
		260.0	100.0

30

40

*水和物として

【 0 1 5 7 】

【表 3】

表 3:化合物 (1-1) の固体分散体の人に対する経口投与後の薬物動態パラメータ

化合物 (1-1) 製剤	# 患者	用量・経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-24h} (ng・時間/mL)
オイドラギット固体分散体制剤	7	40mg PO	83	4~6	1140
HPMCAS-M 中 50% 固体分散体制剤	7	10mg PO	286	1	925

10

【0158】

AUC_{0-24h}: OTX015 プラズマ対 24 時間以上の時間曲線の下面積C_{max}: プラズマ中の最大濃度

hr: 時間

HPMCAS: ヒプロメロースアセテートスクシネート

mL: ミリリットル

ng: ナノグラム

PO: per os、経口

T_{max}: C_{max} の時間

【0159】

実施例 4. ラットの経口暴露

20

【0160】

3 種の、化合物 (1-1) 固体分散体制剤の経口生体利用効率はラットで測定された。選択された 3 つの分散は PVP 中の化合物 (1-1) 25% 分散体、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) 25% 分散体、及び HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) 50% 分散体であった。研究に用いられた動物はフィンランドのトゥルク大学の中央動物実験室から入手した、特定の病原体を有していない (SPF) Hsd:Sprague Dawley Rat であった。ラットは元々、Harlan (オランダ) から購入された。ラットは雌で 10 週歳だった。12 匹のラットが本調査に用いられた。動物はポリカーボネート製の Makrolon II cages にケージ毎に 3 匹ずつ入れられた。動物室の温度は 21 ± 3 、動物室の相対湿度は $55 \pm 15\%$ であり、動物室の照明は人工的で、明暗は 12 時間サイクル (暗い時間は 18 時から 6 時) であった。Aspen chips (Tapvei Oy、Estonia) が寝床に使用され、寝床は少なくとも週一回交換された。食べ物と水は動物に投与する前に供給されたが、投与後の最初の 2 時間の間に除去された。

30

【0161】

PVP 中の化合物 (1-1) の 25% 分散体、HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の 25% 分散体、及び HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) の 50% 分散体を含む経口投与溶液は、化合物 (1-1) の濃度が 0.75 mg/mL となる様に適切な量を用いた分散体を入れた容器に、事前に計算した無菌水を加えて調製した。経口投与溶液は、投与毎に 20 秒前に渦流攪拌を行った。 0.25 mg/mL の化合物 (1-1) を含む静脈内投与用の服用溶液は化合物 (1-1) 5 mg を、平均分子量が 400 Da のポリエチレングリコール (PEG 400) 4 mL 、純度 96% のエタノール 4 mL 、無菌注射用水 12 mL の混合物に溶かして調製した。PVP 中の化合物 (1-1) 25% 分散体を含む服用溶液は水を加えた後、30 分以内に用いられた。HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) 25% 分散体 及び HPMCAS-MG 中の化合物 (1-1) 50% 分散体を含む服用溶液は水を加えた後、60 分以内に用いられた。 4 mL/kg の服用量は、化合物 (1-1) の 1 mg/kg の静脈内投与及び 3 mg/kg の経口投与の服用レベルを得るために用いられた。用量設定を表 4 に示す。

40

【0162】

【表 4】

表 4. ラット の経口暴露調査の用量設定

ラット	重量	投与量 (mL)	試料	経路
1	236.5	0.95	化合物 (1-1)	静脈内
2	221	0.88	化合物 (1-1)	静脈内
3	237.5	0.95	化合物 (1-1)	静脈内
4	255.5	1.02	PVP 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
5	224.2	0.90	PVP 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
6	219.2	0.88	PVP 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
9	238	0.95	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 25% 分散体	経口
10	226.6	0.91	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 50% 分散体	経口
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 50% 分散体	経口
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 50% 分散体	経口

10

20

【0163】

5 μ L の エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) 溶液を入れたエッペンドルフチューブに、投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間の各時点において約 50 μ L の血液試料を採取した。前述の時点から 5 分間以内の時間幅で、試料は採取した。それぞれの試料から 20 μ L のプラズマを得、分析の為にドライアイスの温度で保管した。それぞれの試料中の化合物 (1-1) の濃度測定は、妥当性が確認された、定量下限 0.5 ng/mL の液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計法で行った。

30

【0164】

薬物動態パラメータはPhoenix WinNonlin software package (version 6.2.1, Pharsight Corp., CA, USA) を用い、標準ノンコンパートメント法により計算した。排出相の半減期 ($t_{1/2}$) は、濃度 時間対数曲線の末端の直線部分の最小自乗法回帰分析で計算した。プラズマ濃度 時間曲線下面積 (AUC) の最後の測定可能濃度までの線形台形法を用い、その後、無限遠までの末端排出相の外挿を用いて決定した。区画や全身に化合物が留まっている時間を表す、平均滞留時間 (MRT) を、薬剤濃度のプロファイルを無限遠まで外挿する方法で計算した。最大プラズマ濃度 (C_{max}) 及び C_{max} の時間 (t_{max}) はプラズマ濃度のデータから直接導かれた。経口生体利用率 (F) の試算は、規格化した経口投与後の AUC を規格化した静脈内投与後の AUC で割る、例えば $F = (AUC(\text{経口}) / Dose(\text{経口})) / (AUC(\text{静脈内}) / Dose(\text{静脈内}))$ により計算され、百分率 (%) で表された。

40

【0165】

薬物動態パラメータを表 5 に示す。そしてプラズマ濃度と時間とのプロットは図 7 及び 8 に示す。

【0166】

50

【表 5】

表5 経口及び静脈内投与後の化合物(1-1)の薬物動態パラメータ

化合物	パラメータ	1 mg/kg 静脈内	3 mg/kg 経口	F(%)
化合物 (1-1) 水：エタノール ：PEG400 (60:20:20)	AUC (分*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (時間) t _{1/2} (時間) 8.5 CI/F(ml/分/kg) MRT (時間)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
PVP中化合物 (1-1) 2 5%分散体	AUC (分*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (時間) t _{1/2} (時間) 8.5 CI/F(ml/分/kg) MRT (時間)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MG中化合物 (1-1) 2 5%分散体	AUC (分*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (時間) t _{1/2} (時間) 8.5 CI/F(ml/分/kg) MRT (時間)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MG中化合物 (1-1) 5 0%分散体	AUC (分*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (時間) t _{1/2} (時間) 8.5 CI/F(ml/分/kg) MRT (時間)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

10

20

30

【0167】

実施例 5 噴霧乾燥した分散体の調製

【0168】

噴霧乾燥された化合物(1-1)分散体は、以下の5種の選択された高分子から調製された。; HPMCAS-MG (信越化学株式会社)、HPMCP-HP55 (信越化学株式会社)、PVP (Ashland Inc. の一部門であるISP)、PVP-VA (BASF Corp.) 及びオイドラギット L100-55 (Evonik Industries AG)。全ての噴霧乾燥された分散体は、それぞれの高分子に対して、重量比25%及び50%で調製された。エタノール中で調製されたPVP溶液を除き、全ての溶液はアセトン中で調製された。それぞれの溶液において、1.0gの固体(高分子と化合物(1-1))が10gの溶媒中で調製された。溶液は、1.5mmノズルとBuchi B-295、P-002濃縮装置を備えたBuchi B-290、PE-024スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥した。噴霧乾燥用ノズル圧は80psiに設定した。目標外側温度は40℃に、チラーの温度は-20℃に、ポンプスピードは100%に、そしてアスピレーターは100%に設定した。噴霧乾燥の後、固体分散体は回収され、低温の対流式オーブンで残留溶媒を除去する為に終夜乾燥した。

40

【0169】

実施例 6：湿度と温度の安定性

【0170】

【表 6】

試験	手順	合格基準	T=0 (初期)	T=1 ヶ月 (40°C/75%RH で保存)	T=2 ヶ月 (40°C/75%RH で保存)	T=3 ヶ月 (40°C/75%RH で保存)
外観	AM-0002	白色、又は オフホワイト	試験日/Ref: 2012 年 8 月 6 日 /02-41-2 白色粉末	試験日/Ref: 2012 年 9 月 24 日/02-41-59 白色粉末	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日 /02-37-106 白色粉末	試験日/Ref: 2012 年 12 月 17 日 /02-37-119 白色粉末
Potency (HPLC)	AM-0028	45.0~55.0 重 量%	試験日/Ref: 2012 年 7 月 25 日 /02-37-21 50.0	試験日/Ref: 2012 年 9 月 25 日/02-4H10 49.4	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日 /02-37-105 49.8	試験日/Ref: 2012 年 11 月 29 日 /02-34-107 49.2
個々の関係化 学物質の小計 (HPLC)	AM-0029	レポート結果	試験日/Ref: 2012 年 7 月 25 日 /02-34-49 RRT % 面積 報告できる化学物質はなし	試験日/Ref: 2012 年 9 月 26 日/02-41-64 RRT % 面積 報告できる化学物質は なし	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日 /02-37-105 RRT % 面積 0.68 0.06 0.77 0.06	試験日/Ref: 2012 年 11 月 29 日 /02-34-107 RRT % 面積 0.68 0.07 0.77 0.09
関連化学物質 の総計 (HPLC)	AM-0029	レポート結果	試験日/Ref: 2012 年 7 月 24 日 /02-34-49 報告できる化学物質はなし	試験日/Ref: 2012 年 9 月 26 日/02-41-64 報告できる化学物質は なし	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日 /02-37-105 0.12%	試験日/Ref: 2012 年 11 月 29 日 /02-34-107 0.16%
水分量 (KF)	AM-0030 USP <921>	レポート結果 (mg)	試験日/Ref: 2012 年 8 月 2 日 /02-41-1 1.52	試験日/Ref: 2012 年 9 月 27 日/02-37-99 2.53	試験日/Ref: 2012 年 10 月 25 日 /02-37-110 2.70	試験日/Ref: 2012 年 11 月 29 日 /02-37-116 3.43
粉末 X 線回折 (XRPD)	USP <941>	非晶性との一致	試験日/Ref: 2012 年 7 月 24 日 /02-24-131 非晶性の形状と一致。 図 9 を参照のこと。	試験日/Ref: 2012 年 10 月 1 日/02-41-73 非晶性の形状と一致。 図 10 を参照のこと。	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日 /02-37-107 非晶性の形状と一致。 図 11 を参照のこと。	試験日/Ref: 2012 年 12 月 17 日 /02-37-120 非晶性の形状と一致。 図 12 を参照のこと。
温度変調 DSC (mDSC)	USP <891> (n = 2 反復)	個々及び平均の ガラス転移温度 温度 (T g、°C)	試験日/Ref: 2012 年 7 月 24 日 /02-24-130 1 回目 = 134.30°C、2 回目 = 134.23°C、 3 回目 = 135.28°C、 平均 = 134.60°C	試験日/Ref: 2012 年 9 月 26 日/02-37-98 1 回目 = 134.65°C、 2 回目 = 134.43°C、 平均 = 134.54°C	試験日/Ref: 2012 年 10 月 24 日/02-37-108 1 回目 = 135.35°C、 2 回目 = 134.93°C、 平均 = 135.14°C	試験日/Ref: 2012 年 12 月 17 日 /02-37-121 1 回目 = 134.36°C 2 回目 = 137.16°C Average = 135.76°C

10

20

【0171】

噴霧乾燥した、HPMCAS-MG 中化合物 (1-1) 分散体の、昇温した際の湿気に対する安定性を評価した。相対湿度に応じたガラス転移点 (Tg) が、相対湿度 75% で 40 での 1、2、3 カ月後において測定された。噴霧乾燥した分散体は、量産品の包装を模して、HDPE 製のボトルに入れた LDPE 製の袋の中で保管された。結果は表 6 にまとめられた。0 時間において Tg は 134、1 カ月後に Tg は 134、2 カ月後に Tg は 135、3 カ月後に 134 であり、それぞれの測定において、単一の変曲点のみが観測された。X 線回折パターンもそれぞれの試料について得られた。図 9 に化合物 (1-1) の HPMCAS-MG 中の固体分散体の、安定性試験のゼロ時間における粉末 X 線回折プロフィールを示す。図 10、11、12 には化合物 (1-1) の固体分散体の粉末 X 線回折プロフィールを示す。

30

【0172】

40・相対湿度 75% での暴露後 1 カ月後、2 カ月後、3 カ月後の HPMCAS-MG。そのパターンは化合物 (1-1) に関連する回折線は示さなかった

40

【0173】

上で示され、記載された、例示的な実施形態をその広い発明的概念から逸脱することなく変更し得ることは、当業者なら理解するであろう。従って、本発明は示され、記載された、例示的な実施形態に制限されず、特許請求の範囲に定義される本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することない修正に及ぶことを意図することは、理解される。例えば、例示的な実施形態の特徴は、特許請求項の発明の一部であることも、そうでない可能性もあり、また、開示された実施形態の特徴は組み合わせられてもよい。本明細書で特に明らかにしない限り、用語「a」「an」「the」は一つの要素に限定されず、その代わりに「少なくとも一つ」と読み取られるべきである。

【0174】

少なくとも本発明に関する、幾つかの図や表現は、本発明の明確な理解の助けとなる

50

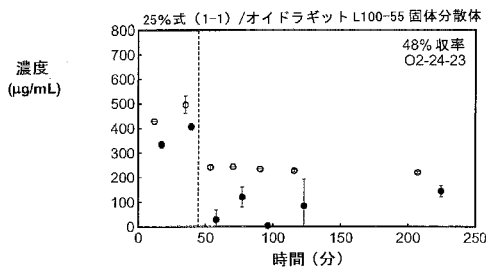
様な要素に焦点を当てるために簡潔になっており、一方、発明の一部に含まれることを当業者が容易に理解することであろう他の要素は、明瞭化の為に削除した。しかし、その様な要素は当業者によく知られており、必ずしも本発明を容易に理解することを促進するものではないので、その様な要素に関する記述は本明細書では提供されない。

【 0 1 7 5 】

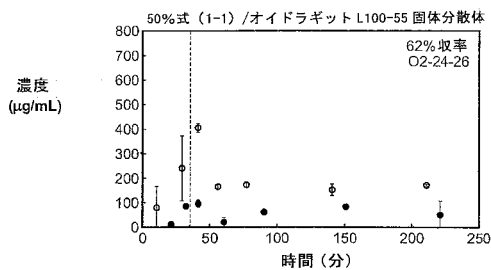
更に、方法が本明細書で明記された特定の手順の順序に依存しない限り、特定の順序の手順が請求項の限界として解釈されるべきではない。本発明の方法に繋がる請求項の範囲は、記載されている順序での手順の結果に限定されるべきではない。また、手順は変更される可能性があるが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することない範囲であり続けることを、当業者は容易に理解するであろう。

10

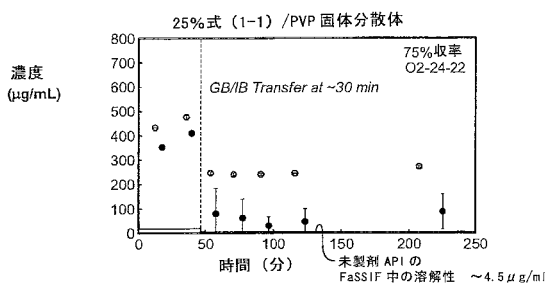
【 図 1 A 】



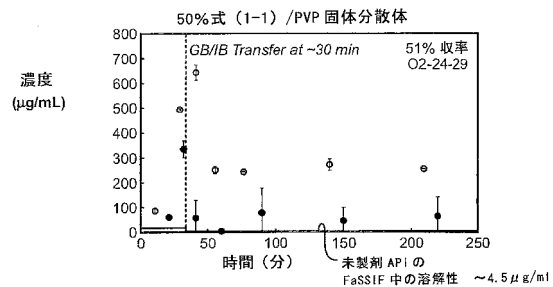
【 図 1 B 】



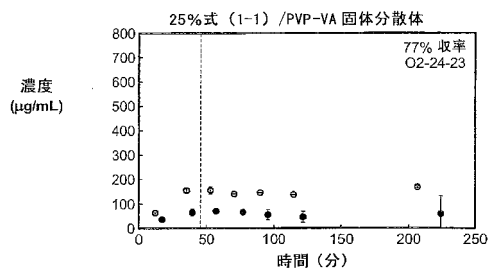
【 図 1 C 】



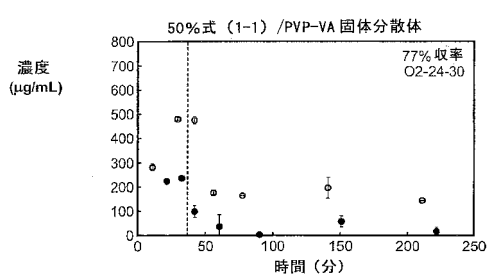
【 図 1 D 】



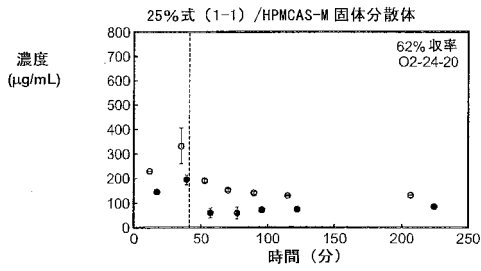
【 図 1 E 】



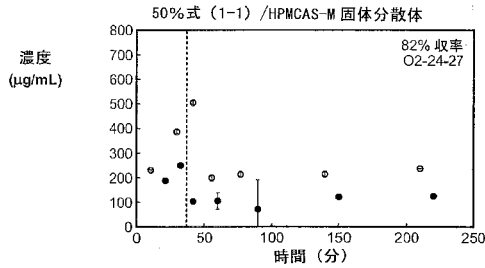
【 図 1 F 】



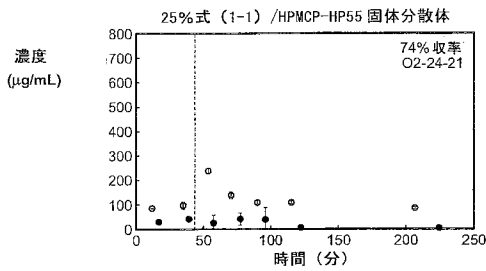
【 図 1 G 】



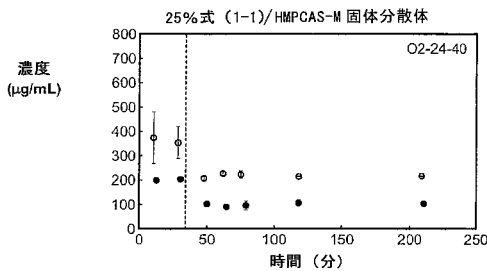
【 図 1 H 】



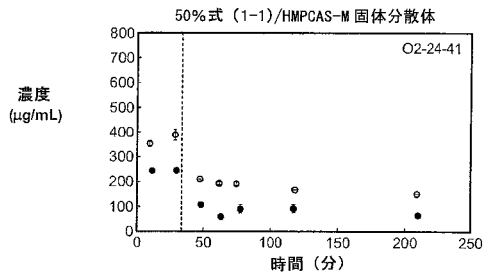
【 図 1 I 】



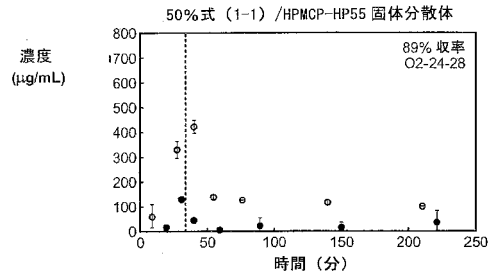
【 図 2 B 】



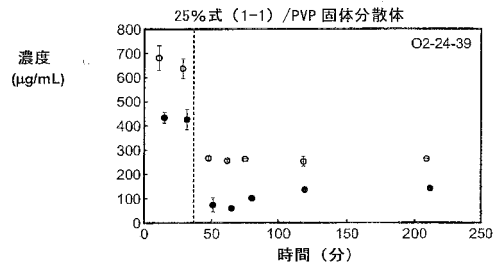
【 図 2 C 】



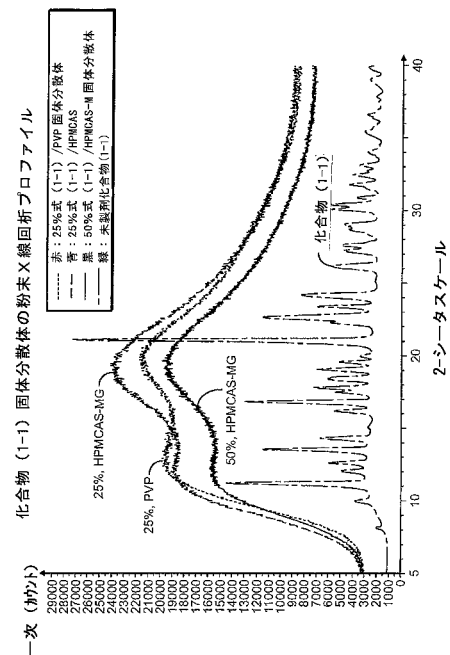
【 図 1 J 】



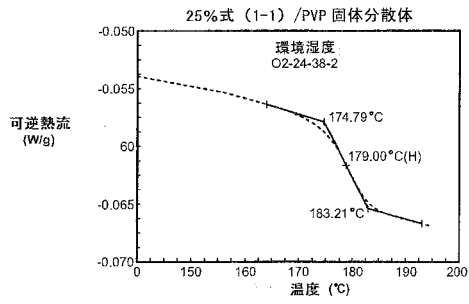
【 図 2 A 】



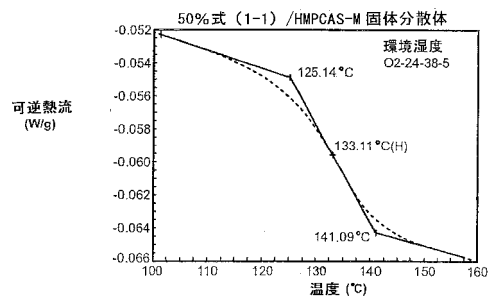
【圖 3】



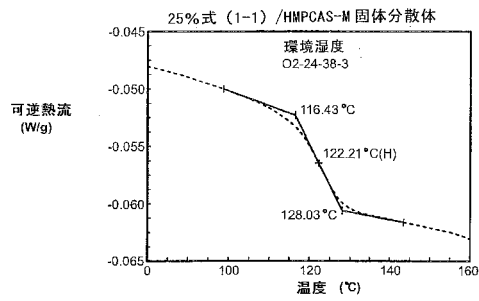
【図 4 A】



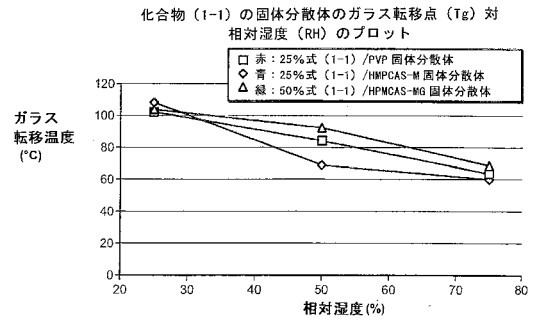
【図 4 C】



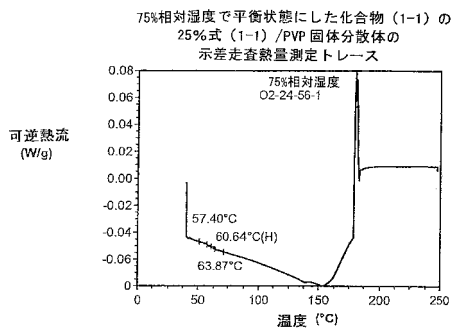
【図 4 B】



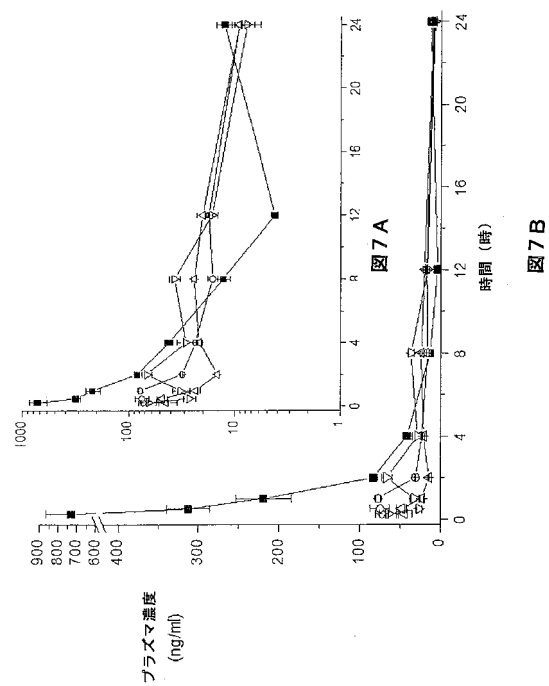
【図 5】



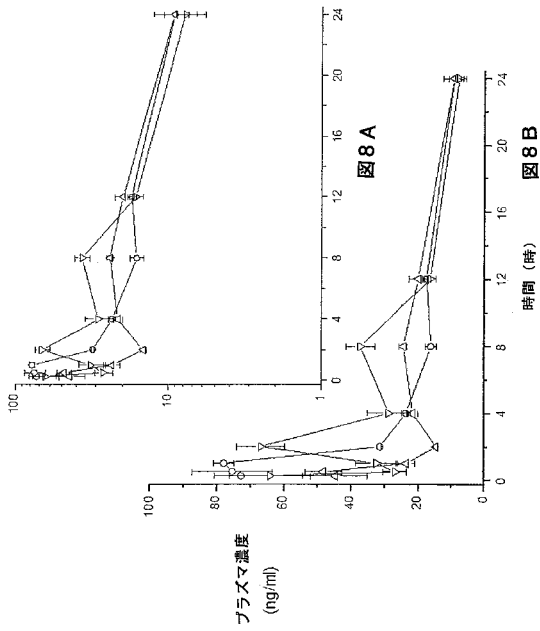
【図 6】



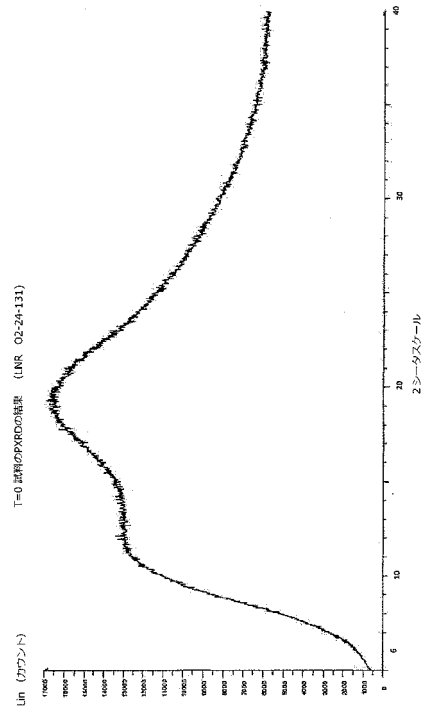
【図 7】



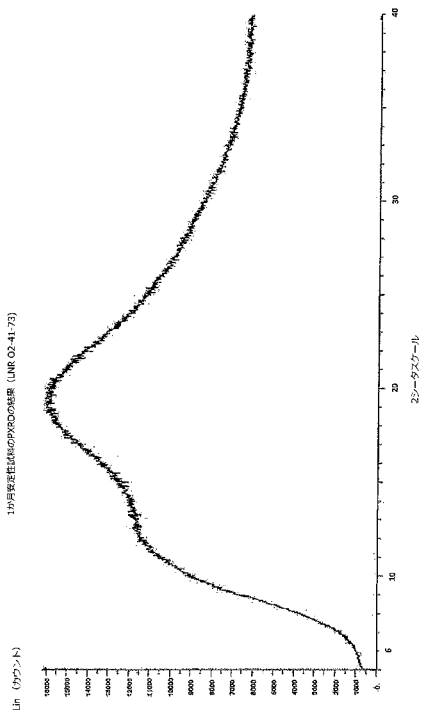
【図 8】



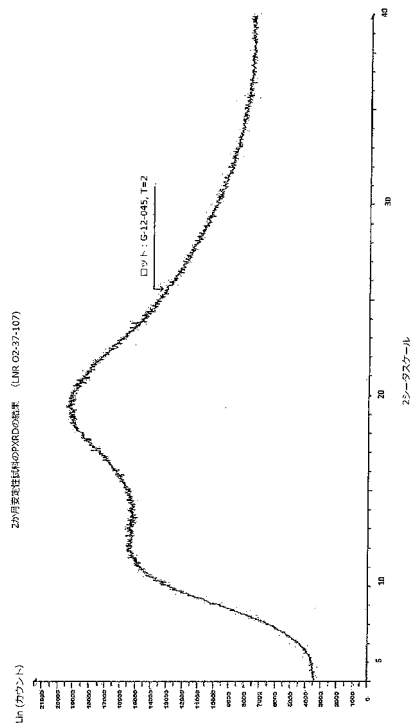
【図 9】



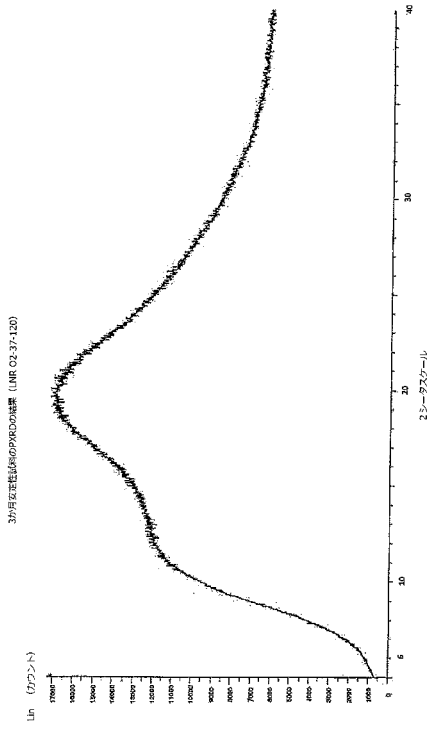
【図 10】



【図 11】



【図 12】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/003026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/48 A61K9/20 A61K9/14 A61K31/5517
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)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 1 297 836 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 2 April 2003 (2003-04-02) cited in the application page 3, paragraph 0007 - page 4, paragraph 0008 page 4, paragraph 0010 page 5, paragraph 0020 - page 6, paragraph 0031 page 7, paragraph 0041; example 1 page 7, paragraph 0044; example 4 claims</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2014

Date of mailing of the international search report

08/07/2014

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

Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/003026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1297836	A1	02-04-2003	
		AU 6430301 A	24-12-2001
		CA 2412776 A1	20-12-2001
		EP 1297836 A1	02-04-2003
		JP 4875277 B2	15-02-2012
		KR 20030010724 A	05-02-2003
		US 2003130268 A1	10-07-2003
		US 2009012064 A1	08-01-2009
		US 2012202798 A1	09-08-2012
		WO 0195912 A1	20-12-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/00		
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 9/14		
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/32		
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 47/38		
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/48		
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 9/20		
A 6 1 K 47/04 (2006.01)		A 6 1 K 47/26		
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/04		
		A 6 1 K 47/12		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 ゴーチ、ジェフ

アメリカ合衆国、オレゴン州 9 7 7 0 1、ベンド、2 番 ストリート ノース ウェスト 2 4 2 8

(72)発明者 ミニキス、ライアン

アメリカ合衆国、オレゴン州 9 7 7 0 2、ベンド、セスナ ドライヴ サウス イースト 1 4 2

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA53 DD27 DD28 DD29 DD41 DD47 DD67 EE10
 EE11 EE12 EE13 EE16 EE31 EE32B EE33 EE42 EE45B EE48
 FF02 FF05 FF06 FF07 FF70
 4C086 AA01 AA02 CB30 MA02 MA03 MA05 MA35 MA37 MA43 NA11
 NA20 ZA36 ZA66 ZA70 ZB05 ZB11 ZB15 ZB26 ZC35 ZC41

【要約の続き】

物、その薬学的に許容される塩、又はその水和物、及び薬学的に許容される高分子を含む、固体分散体である。一実施形態において、薬学的に許容される高分子は、H P M C A S である。固体分散体は噴霧乾燥で作成してよい。