

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6479800号
(P6479800)

(45) 発行日 平成31年3月6日 (2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日 (2019.2.15)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 18 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-534249 (P2016-534249)	(73) 特許権者	516058551 オブセヴァ エス. エー.
(86) (22) 出願日	平成26年12月15日 (2014.12.15)		スイス国、ブランレーウアット シーエ
(65) 公表番号	特表2016-540758 (P2016-540758A)		イチー1228 シュマン デ オー、1
(43) 公表日	平成28年12月28日 (2016.12.28)		2
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/077767	(74) 代理人	110000877 龍華国際特許業務法人
(87) 国際公開番号	W02015/091365	(72) 発明者	ショレ、アンドレ
(87) 国際公開日	平成27年6月25日 (2015.6.25)		スイス国、ブランレーウアット シーエ
審査請求日	平成29年7月24日 (2017.7.24)		イチー1228 シュマン デ オー、1
(31) 優先権主張番号	13197606.0		2 オブセヴァ エス. エー. 内
(32) 優先日	平成25年12月17日 (2013.12.17)	(72) 発明者	ポール、オリヴィエ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		スイス国、ブランレーウアット シーエ
			イチー1228 シュマン デ オー、1
			2 オブセヴァ エス. エー. 内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロリジン誘導体の経口製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物を含み、以下の組成を有する分散性錠剤：

20重量%の式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、

1 - 20重量%のケイ酸カルシウム、

0.1 - 20重量%のポリビニルピロリドン (PVP) 30K、

0.01 - 5重量%のポリキサマー188、

0.5 - 20重量%のクロスカルメロースナトリウム、

1 - 90重量%の微結晶性セルロース112、

1 - 90重量%のラクトース水和物、

0.01 - 0.5重量%のサッカリンナトリウム、及び

0.1 - 10重量%のジベヘン酸グリセロール含む。

【請求項 2】

前記分散性錠剤は、式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される前記化合物を約10mgから500mg含む、

10

20

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 3】

式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される前記化合物の血中濃度は、前記分散性錠剤の投与後 0. 5 時間から 2 時間の間の時点で最大に達する、

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 4】

式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される前記化合物の血中濃度は、前記分散性錠剤の投与後 0. 5 時間において C m a x の少なくとも 40 % である、

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 5】

前記分散性錠剤は、50 % から 100 % の間、好ましくは 80 % から 100 % の間に含まれる、式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される前記化合物のバイオアベイラビリティによって特徴付けられる、

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 6】

前記分散性錠剤は、カルシウムチャネル阻害剤、硫酸マグネシウム、選択的プロスタグランジンモジュレータ、ベータ - 2 - アドレナリンアゴニスト、ベータ - 3 - アドレナリンレセプターアゴニスト、及び、コルチコステロイドからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物と、併用して又は別々に投与されるために調合される、

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 7】

前記コルチコステロイドは、ベタメタゾン、デキサメタゾン、及びそれらの塩からなる群から選択される、

請求項 6 に記載の分散性錠剤。

【請求項 8】

前記分散性錠剤は、単位用量形態である、

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 9】

必須成分として、

20 重量%の式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、

5 重量%のケイ酸カルシウム、

1 重量%の P V P 30 K、

2 重量%のポロキサマー 188、

5 重量%のクロスカルメロースナトリウム、

15 重量%の微結晶性セルロース 112、

47. 8 重量%のラクトース一水和物、

0. 2 重量%のサッカリンナトリウム、及び

4 重量%のジベヘン酸グリセロールから成る

請求項 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 10】

前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の純度は少なくとも 85 % から 99. 9 % の範囲にある、

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 1】

前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の純度は少なくとも 90 % である、

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 2】

前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の純度は少なくとも 95 % である、

10

請求項 1 1 に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 3】

前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の純度は 90 % から 99.9 % の範囲にある、

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 4】

前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の純度は 95 % から 99.9 % の範囲にある、

20

請求項 1 3 に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 5】

早期陣痛、未熟児出産、胚着床不全、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、及び、心血管障害からなる群から選択される障害の治療及び予防の少なくとも一方に使用するための

請求項 1 から 1 4 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

【請求項 1 6】

胚移植治療がなされている人患者の胚着床不全の予防のために使用されるための

請求項 1 5 に記載の分散性錠剤。

30

【請求項 1 7】

請求項 1 に記載の分散性錠剤の調製のためのプロセスであって、

(i) 式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、ケイ酸カルシウム、ポリビニルピロリドン (PVP) 30 K、ポロキサマー 188、クロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース 112、ラクトース一水和物、及び、サッカリンナトリウムを混ぜ合わせ、混合物を形成する段階と；

(i i) 前記 (i) で形成された混合物を湿式造粒して顆粒を形成する段階と；

(i i i) 前記 (i i) で形成された前記顆粒をふるいにかける段階と；

(i v) 前記 (i i i) で得られた前記顆粒とジベヘン酸グリセロールと混合して混合物を形成する段階と；

40

(v) 前記 (i v) で形成された混合物を圧縮して分散性錠剤を形成する段階と、を備えるプロセス。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の分散性錠剤を含むキットであって、

前記キットは、当該キットの使用者に、前記式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物を、人患者に投与するように指示して、早期陣痛、未熟児出産、胚着床不全、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、

50

及び、心血管障害からなる群から選択される障害の治療又は予防するための添付文書を更に有するキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を含む固体経口製剤と、早期陣痛、未熟児出産、月経困難症、及び子宮収縮による胚着床不全の治療及び／又は予防における上記製剤の使用とに関する。本発明は更にこれらの調製のためのプロセスに関する。

10

【背景技術】

【0002】

オキシトシン(OT)は、アルギニンバソプレッシンレセプターに類似したGタンパク質共役レセプター類に属する細胞膜レセプターであるオキシトシンレセプター(OT-R)の活性化を介してその生理作用を媒介する環状ノナペプチドである。OTの重要な作用の1つは、分娩中に哺乳類の子宮の収縮を引き起こすことである。繰り返される協調した規則的な子宮の収縮は、子宮頸部の拡張、胎膜の破裂を引き起こし、胎児の排出の原因となる。早産とは、正規の妊娠期間の前にこれらの収縮が生じる場合をいう。子宮活動の早期の増加は、早期分娩の最も一般的な発現形態である。

【0003】

20

早産は、望ましくない未熟児出産や、依然として周産期死亡率、及び重大な罹患率、特に、満期産児よりも早産児においてはるかに多くみられる呼吸窮迫症候群、脳室内出血、気管支肺異形成症、壊死性腸炎の主な原因である深刻な健康問題につながる。脳性小児まひ、視力障害そして聴覚障害などの長期障害もまた、早産児により多くみられる。今日、早産は、先進国において相変わらず乳児の死亡及び罹患の主な原因であり、それらの国では、産科医療における著しい改善にもかかわらず、未熟児の新生児集中治療のための高いコストを引き起こしている。呼吸窮迫症候群、心臓病、脳性小児まひ、てんかん、及び重度の学習障害などの早産関連病のヘルスケア提供を考慮に入れると、実際のコストは社会にとってずっと高いものとなる。早期分娩の管理は、産科学分野における重要な課題を示す。

30

【0004】

OT/OT-Rシステムは、哺乳類、特にヒトにおいて陣痛の開始に重要な役割を果たしている。OT-Rの密度は、陣痛の開始の前とその最中に子宮筋層において著しく増加する。また、局所的なOTペプチドホルモン濃度も、ヒトにおいて分娩前に著しく増加すると考えられている。プロゲステロンの高い血中濃度が子宮静止化を引き起こす一方で、子宮は収縮能を得る。出産予定日直前に、血漿プロゲステロン濃度は落ち、子宮内のOT-R発現は著しく増加し、OTが放出されて子宮収縮活動が増加する。分娩日には、収縮は次第に強くなり、2つの相互作用するポジティブフィードバックループの結果として出産をもたらす。第1は、局所的な子宮ループである：子宮自体内で、OT及び子宮収縮に反応して、収縮性のプロスタグランジンが生成され放出される。これらのプロスタグランジンは、子宮頸部の成熟及び胎膜の弱化において更なる役割を果たし得る。第2のループは視床下部に関する：子宮収縮と膣及び子宮頸部の膨張とに反応して、視床下部内の巨細胞性オキシトシンニューロンはその活動を増加させ、脳下垂体後葉内のその軸索末端からのOTの放出を引き起こす。放出されたOTは子宮に作用して、プロスタグランジンの更なる生産を刺激するとともに、子宮の収縮に更に寄与する。

40

【0005】

従って、OT-Rに拮抗することによってOTの効果を阻害することは、OT-R活性、特に早期分娩、未熟児出産及び月経困難症に関連する複数の疾病の治療に対する魅力的な療法となるかもしれない。

【0006】

50

子宮収縮抑制薬、すなわち子宮弛緩剤は、早期分娩の医薬治療のための臨床研究において使用されてきた。これら薬剤の大半は、適応外で使用されている。それらは、長期在胎において、あったとしても非常に限定的な有効性しか示さず、新生児転帰の改善についての明白な証拠があるわけではない。現在の子宮収縮抑制薬は、非常に多くの場合、女性、胎児、又は新生児に対する望ましくない複数の副作用と関連している。そのような子宮収縮抑制薬は、ベーター2-アドレナリンアゴニスト、プロスタグランジン合成阻害剤、硫酸マグネシウム、一酸化窒素ドナー、及びカルシウムチャネル阻害剤を含む。リトドリン又はテルブタリンなどのベーター2-アドレナリンアゴニストは、母体頻脈、動悸、低血圧症、甲状腺機能の変化、並びに、胎児及び新生児の血糖低下、頻脈を含む多数の循環器系及び代謝系の副作用を引き起こす。リトドリンはもはやFDAに認可されていない。カルシウムチャネル阻害剤であるニフェジピンもまた、収縮を止める試みに使用される薬である。発生する可能性のある副作用の中には、顔面紅潮、頭痛、吐き気、動悸、及び立ちくらみが含まれる。総合的なプロスタグランジン合成阻害剤（NSAID）であるインドメタシンが使用されてきた。それは、胎児に対する、動脈管の収縮、肺高血圧、羊水過少を伴う腎機能低下、脳室内出血、高ビリルビン血症、壊死性腸炎といった深刻な影響を有する可能性もある。母体側の副作用には、母体においての、腹部不快感、吐き気、嘔吐、うつ、及びめまいの発作が含まれる。別のNSAIDはスリダクであるが、これはインドメタシンと同様の副作用プロファイルを持つ。硫酸マグネシウムについては、メタ分析はそれを子宮収縮抑制剤として支持しなかった。女性たちは、顔面紅潮、無気力、頭痛、筋力低下、肺水腫、及び心拍停止などの重大な副作用を報告した。硫酸マグネシウムにさらされた新生児は、無気力、低血圧症、呼吸抑制、骨の問題、骨減少症、及び骨折を示す可能性がある。最近、FDAはヘルスケアの専門家に、早期分娩を止めるべく、女性に5-7日より長期にわたって硫酸マグネシウム注射を使用することのないようにアドバイスしている。

10

20

【0007】

アトシバン、すなわちバソプレッシンV1aレセプター及びOT-Rの双方に対するアンタゴニストは、EUにおいて販売されており、収縮を止めて2、3日だけ早期出産を遅らせるために使用されている。アトシバンのようなペプチドアンタゴニストの使用の主な欠点は、腸内での分解による低い経口バイオアベイラビリティの問題である。その結果、それらは非経口的に投与されなければならない。

30

【0008】

OT-Rに対して選択的な経口活性の低分子アンタゴニストの開発は、これらの問題を克服すると予期される。ピロリジン誘導体がOT-Rアンタゴニストであることは、国際公開第01/72705号、国際公開第02/102799号、国際公開第2002/074741号、及び国際公開第2004/005249号において開示されている。

【0009】

故に、早期陣痛及び未熟児出産の管理においては、投与するのに便利であり、作用の速やかな発現をもたらすのに適しており、OT-Rアンタゴニストである化合物の良好なバイオアベイラビリティをもたらす経口製剤が必要である。

【発明の概要】

40

【0010】

本発明は、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む分散性錠剤を提供する。

【0011】

当該発明は、早期陣痛、未熟児出産、子宮収縮による胚着床不全、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、及び／又は、心血管障害を含む群から選択される複数の障害の治療及び／又は予防に使用するための上記分散性錠剤も提供する。

50

【0012】

また、湿式造粒の段階によって特徴付けられる上記分散性錠剤の調製のためのプロセスも提供される。

【0013】

本発明は、更に、上記分散性錠剤を含むキット、及びその使用に関する情報を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】犬における固体経口製剤の血漿濃度プロファイルであって、製剤1（10%顆粒）、製剤2（5.8%顆粒）、製剤3（分散性錠剤）、及び製剤4（普通錠）の0時間から72時間の期間にわたる血漿濃度（ng/ml）対時間プロファイルを示す。

10

【図1B】犬における固体経口製剤の血漿濃度プロファイルであって、0時間から12時間までの期間の図1Aの拡大図を示す。

【図2】犬における製剤3（分散性錠剤）の個々の血漿濃度プロファイルである。0時間から12時間までの期間において、式（3Z, 5S）で表される化合物の血漿濃度がそれぞれの犬（n=5）について測定されている（ng/ml）。

【図3】犬における製剤4（普通錠）の個々の血漿濃度プロファイルである。0時間から12時間までの期間において、式（3Z, 5S）で表される化合物の血漿濃度がそれぞれの犬（n=5）について測定されている（ng/ml）。

20

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は概して、式5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、その幾何異性体、光学異性体、ジアステレオ異性体、これらの混合物としてのその光学活性体、そのラセミ体及びその活性代謝物、並びに、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。

【0016】

好ましくは、本発明は、式（3Z/E, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物及び/又はその活性代謝物、並びに、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。

30

【0017】

より一層好ましくは、本発明は、式（3Z, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び/又はその活性代謝物、並びに、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。

【0018】

本明細書において（3Z, 5S）とも称される、式（3Z, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物は、例えば国際公開第2004/005249号及び国際公開第2005/082848号において開示されるものなどの方法によって生成される。

40

【0019】

通常、上記化合物は、（3Z, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムと、（3E, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムとを含む異性体混合物（3Z/E, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムにおいて合成され得られる。

50

【0020】

異性体Zが好ましい場合、次に、異性体混合物において合成され得られる、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物は、PCT/EP2014/066075において開示される複数の方法に従って精製される。

【0021】

こうして、上記異性体混合物中の化合物(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムの純度は、少なくとも85%から100%、好ましくは85%から99.9%、より好ましくは90%から99.9%、及びより一層好ましくは95%から99.9%である。

10

【0022】

或いは、本発明は、実質的に純粋な形態で与えられた、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、及び/又はその活性代謝物、並びに医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。

【0023】

本明細書において使用されるとき、「実質的に純粋な」という用語は、実質的に他の複数の化合物を含まない形態で与えられた化合物を指す。上記「他の複数の化合物」の例としては、(3E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシム、(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン、(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オンオキシム、(3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] - 3 - メトキシアミノ - ピロリジン、(3S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] - 3 - メトキシアミノ - ピロリジン、(3Z, 5S) - 5 - (O - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシム、及び、(3E, 5S) - 5 - (O - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムが含まれる。

20

30

【0024】

最も好ましくは、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、及び/又はその活性代謝物は、式(3E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物を実質的に含まない。

40

【0025】

より一層好ましくは、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される実質的に純粋な形態の化合物、及び/又はその活性代謝物の純度は、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、少なくとも99.9%、又は少なくとも100%であり、故に、式(3E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル -

50

1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物を実質的に含まない。

【0026】

より一層好ましくは、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される実質的に純粋な形態の化合物、及び／又はその活性代謝物の純度は、少なくとも85%から100%の範囲、好ましくは85%から99.9%、より好ましくは90%から99.9%、及び、より一層好ましくは95%から99.9%の範囲である。

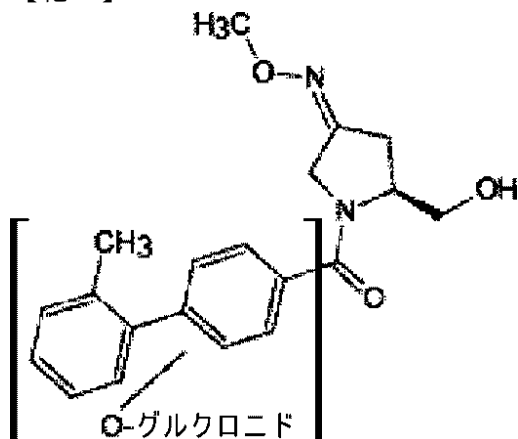
【0027】

本明細書において使用されるとき、「その活性代謝物」という用語は、特定の化合物、すなわちこの場合においては、(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの、体内での、又は*in vitro*での代謝を通じて生成される生成物を指し、それは、(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムと同じ生物学的活性を示す。

【0028】

(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの活性代謝物は、当技術分野において既知の複数のルーチン技術を使用して識別されてよく、それらの活性は本明細書で説明されるものなどの複数の試験を利用して決定されてよい。そのような代謝物は、例えば、投与されたZ形態の、酸化、グルクロン酸抱合又は他の結合、加水分解、還元等により生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間にわたって哺乳類に接触させることを備える工程によって生成される化合物を含む、(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの活性代謝物を含む。そのような代謝物は、対応する(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの酸化、還元、加水分解、グルクロン酸抱合又は他の結合変化により、*in vitro*で生成されてもよい。(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの活性代謝物の例は、以下に示される構造の化合物を含む：

【化1】



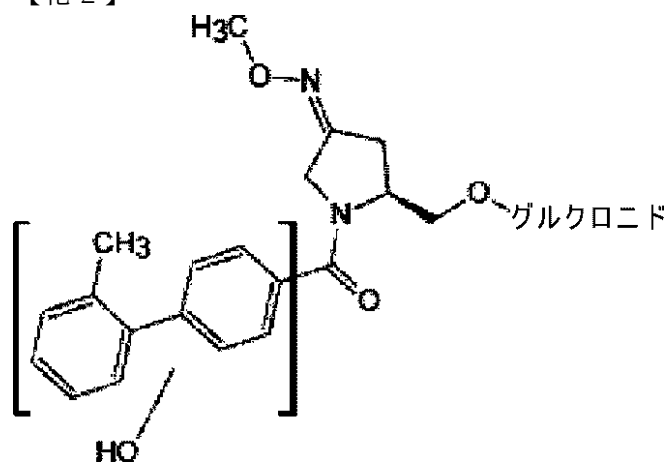
10

20

30

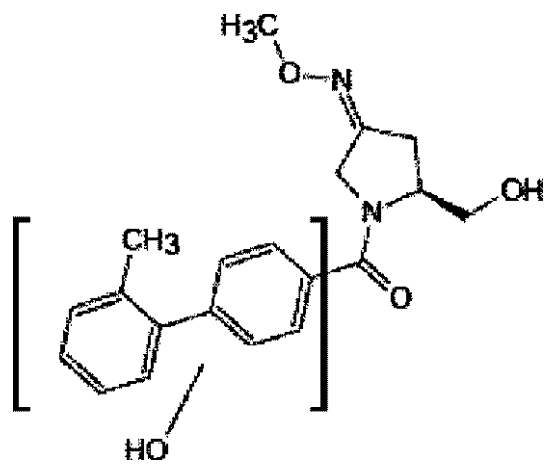
40

【化 2】



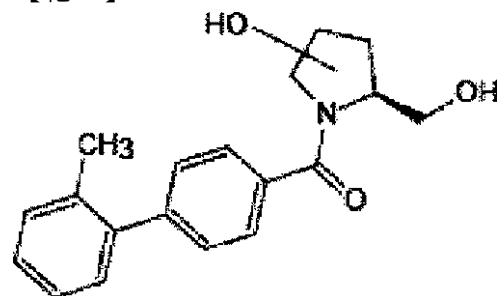
10

【化 3】



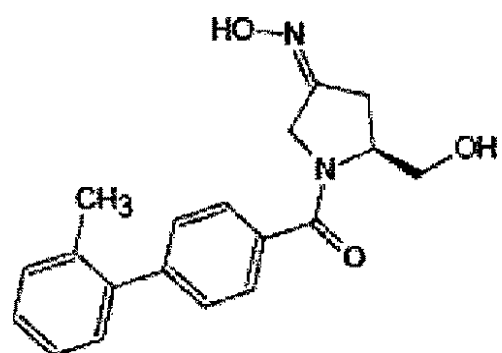
20

【化 4】



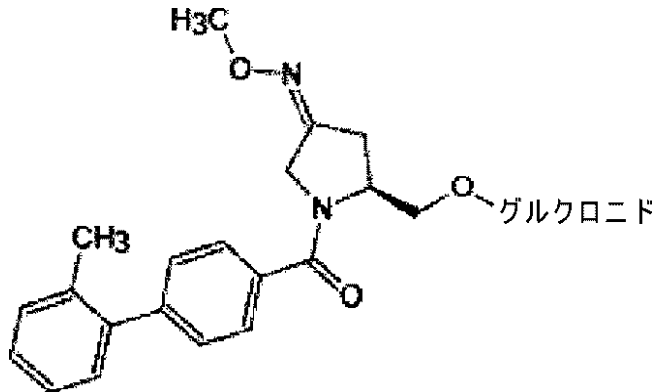
30

【化 5】



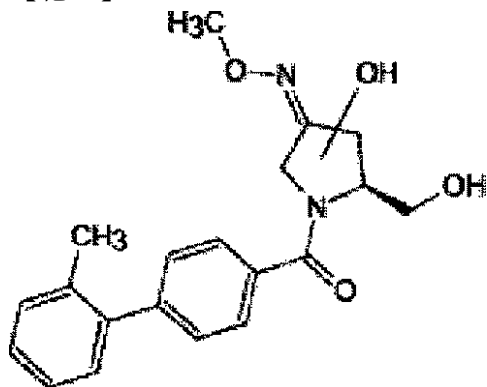
40

【化 6】



10

【化 7】



20

【0029】

受容者への投与にあたり、上述されたような(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物に変換可能な化合物は、"プロドラッグ"として知られている。例えば、プロドラッグは体内で、例えば血中での加水分解によって、医学的効果を有するその活性型に変換されてよい。医薬的に許容されるプロドラッグは、T. Higuchi及びV. StellaのProdrugs as Novel Delivery Systems、A. C. S. Symposium Series第14巻(1976)、「Design of Prodrugs」H. Bundgaard編集、Elsevier、1985、及び、Edward B. Roche編集、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987に記載されており、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0030】

本明細書において使用されるとき、「固体経口製剤」という用語は、錠剤、分散性錠剤(dispersible tablet)、速溶解性錠剤(fast dissolving tablet)、急速溶解性錠剤(quick dissolving tablet)、ファストメルト錠(fast melt tablet)、口腔溶解錠(mouth-dissolving tablet)、口腔内溶解錠(melt-in-mouth tablet)、口腔内崩壊錠(orodispersible tablet)、凍結乾燥ユニット(lyophilised unit)、多孔性錠剤、普通錠、コーティング錠、素錠、胃耐性錠剤(gastro-resistant tablet)、発泡錠、可溶性錠剤(soluble tablet)、チュアブル錠、経口用凍結乾燥物(oral lyophilisate)、散剤、経口用散剤、ペレット、カプセル、及び／又は顆粒剤を指す。好ましくは、固体経口製剤は錠剤であり、より好ましくは分散性錠剤である。

40

【0031】

50

本明細書において使用されるとき、「分散性錠剤」という用語は、飲み込まれる、又は、水中で迅速に崩壊し、飲み込まれるよう意図された崩壊性錠剤を含む。

【0032】

本明細書において使用されるとき、「医薬的に許容される賦形剤」とは、あらゆる担体 (carrier)、希釈剤、補助剤、賦形剤、保存剤、抗酸化剤、充填剤、増量剤、滑剤、緩衝剤、増粘剤、崩壊剤、潤滑剤、結合剤、湿潤剤、甘味料、香味料、味覚マスキング剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、分散媒体、被膜剤、抗菌剤、抗酸化剤、抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤等を含む。複数の医薬活性物質のためのそのような媒質及び薬剤の使用は当技術分野においては周知である。任意の従来の媒質又は薬剤が有効成分と混合できない場合を除き、固体経口製剤におけるその使用が考えられる。補足的な複数の有効成分がまた、適切な治療の組合せとして固体経口製剤の中に組み込まれ得る。

10

【0033】

好ましくは、本発明の分散性錠剤は、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物と、崩壊剤、湿潤剤、担体、潤滑剤、結合剤、希釈剤、甘味料、及び/又は味覚マスキング剤を含む群から選択される医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む。

【0034】

故に、本発明は、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物と崩壊剤とを含む分散性錠剤に関する。例えば、「崩壊剤」は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸ナトリウム、コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アクリル酸誘導体、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、加工セルロースガム、架橋ポビドン、アルギン酸及びアルギン酸塩、アルファ化デンプン、加工コーンスターチ、並びにそれらの組合せを含む群から選択される。好ましくは、「崩壊剤」はクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、及びそれらの組合せを含む群から選択される。より好ましくは、「崩壊剤」はクロスカルメロースナトリウムである。

20

【0035】

或いは、本発明は、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物と湿潤剤とを含む分散性錠剤に関する。例えば、「湿潤剤」は、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ソルビタン脂肪酸エステル、及びそれらの組合せを含む群から選択される。好ましくは、「湿潤剤」は、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組合せを含む群から選択される。より好ましくは、「湿潤剤」は、ポロキサマー188である。

30

【0036】

更に、本発明は、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物と、担体とを含む分散性錠剤に関する。例えば、「担体」は、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、加工デンプン、糖、セルロース、セルロース誘導体、ポリメタクリレート、キチン、キトサン、及びそれらの組合せを含む群から選択される。好ましくは、「担体」は、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、及びそれらの組合せを含む群から選択される。より好ましくは、担体はケイ酸カルシウムである。

40

【0037】

本発明はまた、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオ

50

キシムで表される化合物、及び／又は崩壊剤、及び／又は湿潤剤、及び／又は担体を含む分散性錠剤に関する。好ましくは、上記分散性錠剤は、式（3 Z，5 S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び／又はクロスカルメロースナトリウム、及び／又はポロキサマー 188、及び／又はケイ酸カルシウムを含む。

【0038】

本発明はまた、式（3 Z，5 S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物と、約90から100%の間の（3 Z，5 S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムを放出する錠剤を提供するのに有効な量の医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤とを含む分散性錠剤に関する。

10

【0039】

古典的な薬局方に準拠した溶解試験が行われた。実施例において示されるように、200 mgの分散性錠剤の迅速な溶解プロファイルが15分の時点で観察される。水中の（3 Z，5 S）の濃度は、初期の濃度値の90%から100%の間である（表30）。

【0040】

好ましくは、1又は複数の医薬的に許容される賦形剤は少なくとも1つの崩壊剤を含む。より好ましくは、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、及びそれらの組合せから成る群から選択される。より好ましくは、「崩壊剤」はクロスカルメロースナトリウムである。

20

【0041】

例えば、「結合剤」は、ポリビニルピロリドン、架橋PVP、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシエチルセルロースなどのセルロース又はセルロース誘導体、カルシウム、グァーガム、トラガカント、ポリビニルアセテート、ゼラチン、アルファ化デンプン、デンプン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、グルコース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デキストリン、ポリエチレングリコール、ポリメタクリレート、及びそれらの組合せを含む群から選択される。

30

【0042】

例えば、「希釈剤」は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ラクトース、圧縮糖、糖、ブドウ糖、マンニトール、デキストリン、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化マグネシウム、カオリン、粉末セルロース、アルファ化デンプン、デンプン、硫酸バリウム、三ケイ酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、及びそれらの組合せを含む群から選択される。

【0043】

例えば、「甘味料」は、サッカリンナトリウム、スクロース、スクラロース、アスパルテーム、ソルビトール、又はそれらの組合せである。

40

【0044】

例えば、「潤滑剤」は、ジベヘン酸グリセロール、トリベヘン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸ナトリウム、ステアリン酸、エチルアルコール、ポリオキシエチレングリコール、ロイシン、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸塩、タルク、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、流動パラフィン、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、水素化ひまし油、コロイド状二酸化ケイ素、パルミトステアリン酸、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、ステアリルアルコール、水素添加植物油、及びそれらの組合せを含む群から選択される。

50

【0045】

本発明はまた、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物、並びに医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。上記化合物及び／又はその活性代謝物の濃度は、約1%w/wと50%w/wとの間に含まれる。

【0046】

好ましくは、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の濃度は、10-40%w/w、20-30%w/w、約20%w/wである。

10

【0047】

本明細書において使用されるとき、「約」という用語は数値に用いられ、当業者ならば、記載された値と同等な値とみなすであろう様々な数を指す。例えば、「約20%w/w」は15%w/wから25%w/wの範囲を指す。

【0048】

本発明はまた、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物と、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤とを含む固体経口製剤に関する。上記製剤は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を約10mgから約500mg含む。

20

【0049】

好ましくは、上記製剤は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を約20-400mg又は40-200mg含む。好ましくは、分散性錠剤の形態の上記製剤は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物を約50mg又は200mg含む。

30

【0050】

本発明は、i)投与するのに便利であり、ii)作用の速やかな発現をもたらすのに適しており、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の良好なバイオアベイラビリティをもたらす固体経口製剤を有利に提供する。本明細書において使用されるとき、「Tmax」という用語は、投与後、薬剤の最大血漿濃度(Cmax)に達するまでにかかる時間を指す。当該濃度は、所与の血漿容量中の薬剤の量であり、複数の実施例においてng/mlで表される。

40

【0051】

本明細書において使用されるとき、「作用の発現」という用語は、薬剤の投与後効果が表れるまでに必要な時間を指す。

【0052】

複数の実施例において示されるように、本発明の固体経口製剤は、特に分散性錠剤の形態において、作用の迅速な発現をもたらすのに適しているという利点を有する。上記固体経口製剤の投与後、5時間未満、好ましくは4時間未満、より好ましくは3時間未満、2時間未満、1.5時間未満、より一層好ましくは1時間未満である時間Tmaxにおいて、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表され

50

る化合物、及び／又はその活性代謝物の血中濃度は最大に達する。

【0053】

また、上記固体経口製剤の投与後、0.5から4時間、0.5から2時間、好ましくは0.5から1.5時間の間の時間T_{max}において、より好ましくは0.5から1時間の間の時点で、式(3Z, 5S)－5－(ヒドロキシメチル)－1－[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の血中濃度は最大に達する。好ましくは、上記固体経口製剤は分散性錠剤である。

【0054】

注目すべきことに、固体経口製剤の投与後0.5時間の時点で、式(3Z, 5S)－5－(ヒドロキシメチル)－1－[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の血中濃度は、C_{max}の少なくとも25%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも55%、少なくとも65%、少なくとも75%、又は少なくとも85%である。好ましくは、上記固体経口製剤は分散性錠剤である。

【0055】

また、固体経口製剤の投与後0.5時間の時点において、式(3Z, 5S)－5－(ヒドロキシメチル)－1－[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の血中濃度は、C_{max}の35%から100%、45%から100%、55%から100%、優先的にはC_{max}の57%から92%の間に含まれ、当該固体経口製剤が作用の迅速な発現をもたらす上で適していることを示している。好ましくは、上記固体経口製剤は分散性錠剤である。

【0056】

複数の実施例において示されるように、当該分散性錠剤の投与後0.5時間の時点において、式(3Z, 5S)－5－(ヒドロキシメチル)－1－[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物の血中濃度は、動物中ではC_{max}の59%から100%の間(表17)、人間被験者においては優先的にはC_{max}の57%から92%の間(表22)に含まれる。

【0057】

故に、本発明は、早期分娩及び未熟児出産の管理にとって重要な、作用の迅速な発現をもたらすのに適した固体経口製剤、好ましくは、分散性錠剤を提供する。

【0058】

特に、活性物質(3Z, 5S)の最大濃度が、本発明の分散性錠剤の投与後、約4時間、2時間、1.5時間、又は1時間において迅速に検出されることが示されている。

【0059】

更に、本発明の固体経口製剤は、50-100%及び／又は50-99%の間に含まれる、式(3Z, 5S)－5－(ヒドロキシメチル)－1－[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物のバイオアベイラビリティによって特徴付けられる。好ましくは、上記バイオアベイラビリティは、75-100%又は75-99%の間、より好ましくは80-100%又は80-99%の間に含まれる。

【0060】

本明細書において使用されるとき、「バイオアベイラビリティ」(F%)という用語は、体循環に到達する製剤の投与量の割合を指す。定義により、製剤が静脈内に投与される場合、そのバイオアベイラビリティは100%となる。製剤が他の経路で投与される場合、そのバイオアベイラビリティは通常低下する。

【0061】

複数の実施例において示されるように、本発明の複数の固体経口製剤のバイオアベイラ

10

20

30

40

50

ビリティ（F％）は58％と90％との間に含まれる（表16）。特に、分散性錠剤の形態の固体経口製剤のバイオアベイラビリティは、80％と100％との間に含まれる（表18、表18の102％は標準偏差に基づいて100％として示される）。

【0062】

特に、活性物質（3Z，5S）のバイオアベイラビリティは、本発明の分散性錠剤の投与後、約89％であることが示されている（表16）。

【0063】

有利なことに、本発明の固体経口製剤の投与を受けた患者らは、作用の速やかな発現及び／又は良好なバイオアベイラビリティから恩恵を受けるであろう。

【0064】

また、本発明は以下を含む固体経口製剤を提供する：

20重量％の式（3Z，5S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物；

1－20重量％のケイ酸カルシウム；

0.1－20重量％のPVP30K；

0.01－5重量％のポロキサマー188；

0.5－20重量％のクロスカルメロースナトリウム；

1－90重量％の微結晶性セルロース112；

1－90重量％のラクトース－水和物；

0.01－0.5重量％サッカリンナトリウム；及び

0.1－10重量％のジベヘン酸グリセロール。

【0065】

或いは、本発明は、20重量％の式（3Z，5S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び、0.5－20重量％の崩壊剤を含む分散性錠剤を提供する。好ましくは、上記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0066】

或いはまた、20重量％の式（3Z，5S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び、1－20重量％の担体を含む分散性錠剤が提供される。好ましくは、上記担体はケイ酸カルシウムである。

【0067】

或いは、20重量％の式（3Z，5S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び、0.01－5重量％の湿潤剤を含む分散性錠剤が更に提供される。好ましくは、上記湿潤剤はポロキサマー188である。

【0068】

好ましくは、上記固体経口製剤は、以下から成る。

20％重量の式（3Z，5S）－5－（ヒドロキシメチル）－1－〔（2'－メチル－1，1'－ビフェニル－4－イル）カルボニル〕ピロリジン－3－オン－O－メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物；

5％重量のケイ酸カルシウム；

1重量％のPVP30K；

2重量％のポロキサマー188；

5重量％のクロスカルメロースナトリウム；

15重量％の微結晶性セルロース112；

47.8重量％のラクトース－水和物；

0.2重量％のサッカリンナトリウム；

4重量％のジベヘン酸グリセロール。

【0069】

化合物(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム、及び／又はその活性代謝物が当該固体経口製剤の唯一の有効成分として使用されてよい一方で、当該化合物は、少なくとも1種又は複数の更なる活性化合物との組合せで使用されることもまた可能である。そのような更なる活性化合物は、本発明に係る更なる化合物であってよく、又は、カルシウムチャネル阻害剤、硫酸マグネシウム、選択的プロスタグランジンモジュレータ、ベータ-2-アドレナリンアゴニスト、ベータ-3-アドレナリンレセプターアゴニスト、及び／又は、コルチコステロイドを含む群から選択される他の活性化合物であってよい。

10

【0070】

好ましくは、コルチコステロイドは、ベタメタゾン及びデキサメタゾン、並びに／又はそれらの塩を含む群から選択される。これらのコルチコステロイドは出産前に投与されて予定日前の胎児の肺の発育及び成熟を早め、未熟児出産後の呼吸窮迫症候群(RDS)及び他の関連した複数の合併症を防ぐ。

【0071】

或いは、本発明の固体経口製剤は、(ニフェジピンなどの)カルシウムチャネル阻害剤、硫酸マグネシウム、(EP1、EP2、EP3、EP4、若しくはFPレセプターの何れかのアゴニスト又はアンタゴニストなどの)プロスタグランジンレセプターモジュレータ、(インドメタシン、ニメスリド、スリンダク、ロフェコキシブ、セレコキシブなどの)プロスタグランジン合成阻害剤、(リトドリン、テルブタリン、サルブタモールなどの)ベータ-2-アドレナリンアゴニスト、ベータ-3-アドレナリンレセプターアゴニスト、(硝酸グリセリンなどの)一酸化窒素ドナー、及び／又は(デキサメタゾン、ベタメタゾンなどの)コルチコステロイドを含む群から選択される少なくとも1つの化合物と併用して、又は別々に投与され得る。

20

【0072】

本明細書において使用されるとき、「併用」という用語は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を含む固体経口製剤を投与し、その後直ちに続けて上記開示された群から選択される少なくとも1つの化合物を投与することを指す。

30

【0073】

本明細書において使用されるとき、「別々に」という用語は、連続的な又は引き続いての投与を包含し、当該用語は、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を含む、本発明の固体経口製剤を投与し、中断期間を挟んだ後、次に続けて上記開示された少なくとも1つの化合物を投与することを指す。

【0074】

式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物は、オキシトシンレセプターアンタゴニストである。

40

【0075】

本明細書において使用されるとき、「オキシトシンレセプターアンタゴニスト」という用語は、オキシトシンレセプター(OT-R)を(部分的に若しくは完全に)抑制し又は阻害して、これによりオキシトシンによるレセプターの活性化を妨げることによって機能を発揮する化合物を指す。

【0076】

通常、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1

50

「1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル」ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物は、バソプレッシンV1aレセプターアンタゴニストである。

【0077】

本明細書において使用されるとき、「バソプレッシンV1aレセプターアンタゴニスト」という用語は、バソプレッシンV1aレセプター（アルギニンバソプレッシンレセプター1Aとしても知られる）を（部分的に若しくは完全に）抑制し又は阻害して、これによりバソプレッシンによるレセプターの活性化を妨げることによって機能を発揮する化合物を指す。バソプレッシンV1aレセプターは、ペプチドホルモンであるアルギニンバソプレッシンの3つの主要なレセプター型のうちの1つであり、その他はV1bレセプター及びV2レセプターである。

10

【0078】

故に、本発明は、式（3Z，5S）-5-（ヒドロキシメチル）-1-〔（2'-メチル-1，1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル〕ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される、オキシトシンレセプターアンタゴニスト及び／又はバソプレッシンV1aレセプターアンタゴニストである化合物、及び／又はその活性代謝物、並びに医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤に関する。

【0079】

オキシトシンレセプター活性及び／又はバソプレッシンV1aレセプター活性に関連する複数の障害は、早期分娩、未熟児出産、子宮収縮による胚着床不全、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、及び／又は心血管障害を含む非限定的な群から選択される。

20

【0080】

「早産」も指す用語「早期分娩」という用語は、正常な妊娠期間の終了前に、子宮から生存する乳児を排出すること、又はより具体的には、妊娠第37週の前に子宮頸部の展延と拡張を伴う分娩が始まることを意味する。それは、膣からの出血又は破膜に関連してもよいし、しなくてもよい。

【0081】

「月経困難症」という用語は、排卵周期中の月経に関連する周期的疼痛によって特徴付けられる疾患を指す。その疼痛は、子宮収縮及び虚血から生ずると考えられている。

30

【0082】

「性的不全」という用語は、人間の性反応を特徴付ける4つの段階—興奮段階、平坦段階、オーガズム段階、及び消退段階における何れかの障害又は変異を指す。

【0083】

本明細書において使用されるとき「神経精神障害」という用語は、神経系の疾病、例えば、うつ病、強迫性障害等に起因する精神障害を指す。

【0084】

本明細書において使用されるとき、「社会的行動障害」という用語は、情緒障害、不適切な種類の行動又は感情、蔓延する不幸福感又はうつ状態、及び満足ゆく対人関係を築く又は維持することの知覚される様々な困難性を指す。

40

【0085】

本明細書において使用されるとき、「心理社会的ストレス」という用語は、社会的地位、社会的尊重、自尊心、集団内での敬意又は受け入れに対する知覚される脅威に起因し、体内におけるストレス応答の進行及び身体症状をもたらすコンディションを指す。

【0086】

生殖補助技術は、不妊治療のため人間に、及び、妊娠を引き起こすため動物に適用される方法である。世界中で約10%の人間の男女のペアに影響を与えている不妊は、体外受精と胚移植（IVF-E T）とによって、又は複雑な場合でなければ人工受精によって治療され得る。通常、胚移植が成功するか否かは、適切な着床と胚発達を司る最適条件を提供する子宮能力として定義されるものであるところの、子宮受容能にかかっている。子宮

50

受容能の基本的な構成要素は、子宮収縮活動及び子宮内膜のコンディションである。

【0087】

胚移植中に発生する子宮収縮は、子宮から膣又は卵管の方に向かって胚を排出するかもしれない、このことは、治療がうまくいかない原因となることもあり、又は、後者の場合には、重篤であって潜在的に生命を脅かす合併症である子宮外妊娠の原因となることもある。

【0088】

故に、本発明は、早期分娩、未熟児出産、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、子宮収縮による胚着床不全、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、及び／又は心血管障害を含む群から選択される複数の障害の治療及び／又は予防に使用するための固体経口製剤を提供する。好ましくは、上記固体経口製剤は分散性錠剤である。

10

【0089】

好ましくは、本発明は、早期分娩、未熟児出産、月経困難症、及び子宮収縮による胚着床不全の治療及び／又は予防に使用するための固体経口製剤を提供する。

【0090】

本発明はまた、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を含む固体経口製剤の調製のためのプロセスを提供する。当該プロセスは湿式造粒の段階によって特徴付けられる。

20

【0091】

湿式造粒では、粉末粒子に水、エタノール、及びイソプロパノールなどの液体を単独で又は組合せでの何れかで添加することによって顆粒が形成される。

【0092】

好ましくは、本発明は、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物を含む錠剤の調製のためのプロセスを提供する。当該プロセスは湿式造粒の段階によって特徴付けられる。より好ましくは、上記錠剤は分散性錠剤である。

【0093】

30

或いは、本発明は、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物、並びに医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤の調製のためのプロセスを提供する。当該プロセスは以下の複数の段階によって特徴付けられる。

(i) 式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物と、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤とを混ぜ合わせる；

(ii) 湿式造粒する；

40

(iii) 顆粒をふるいにかける；

(iv) ジベヘン酸グリセロールなどの潤滑剤と混合する；

(v) 段階(iv)において得られた混合物を圧縮して錠剤を形成する。

好ましくは、上記錠剤は分散性錠剤である。

【0094】

当該錠剤コアは形状が変わってよく、例えば、円形、長円形、楕円形、円筒形、又は任意の他の適切な形状であってよい。

【0095】

本発明はまた、式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオ

50

キシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物、並びに医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤を含む固体経口製剤を含むキットと、その使用に関する情報とを提供する。当該情報は、当該経口製剤を必要としている被験者へのその投与のための複数の指示を含む。

【0096】

通常、本発明において、当該経口製剤を必要としている被験者は、好ましくは哺乳類、最も好ましくは人間、より好ましくは女性である。

【0097】

実用的な理由から、本発明の固体経口製剤は単位用量で包装され得る。本明細書において使用されるとき、「単位用量」という用語は、すぐに患者へ投与できるパッケージで調剤される固体経口製剤を指す。各単位用量は、少なくとも1種又は複数の適切な医薬用賦形剤と共同して所望の治療効果を生むように計算された予め決定された量の活性生成物を含有する。

10

【0098】

実施例

例1：(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの精製

1. 1 (3Z/E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの合成

20

本発明において、式(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物は、(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムと、(3E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムを含む粗製の異性体混合物として得られた。

【0099】

本発明において使用される複数の化合物の合成経路は、例えば、国際公開第2004005249号及び国際公開第2005082848号に記載されているものである。

30

【0100】

本明細書において使用される化合物「(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム」は、使用される命名法によっては「(4Z, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-4-オン-O-メチルオキシム」としても定義される。

【0101】

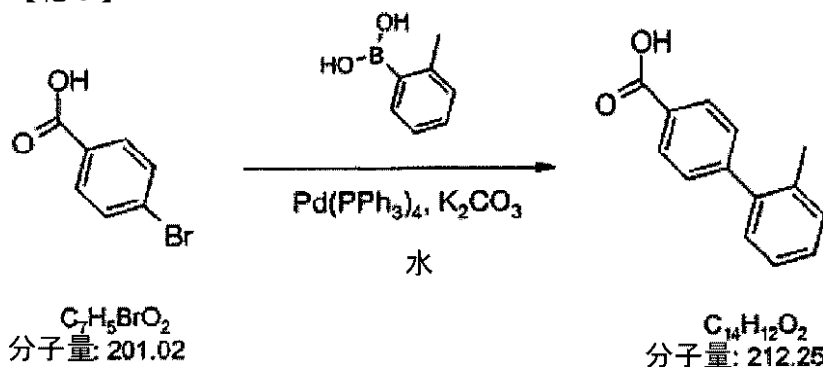
化合物(3Z/E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムはまた、下記に記載されるようなステージ1から6を踏んで調製され得る。

40

【0102】

ステージ1：4 - (2-メチルフェニル)安息香酸の調製

【化 8】



10

炭酸カリウム（0.908 Kg、6.57モル、2.06重量）の水溶液（2.20 L、5.0容積）が、15℃から25℃で4-ブロモ安息香酸（0.441 Kg、2.19モル、1.0重量）の水溶液（4.41 L、15.0容積）のスラリーに加えられた。結果として得られたスラリーは、15℃から25℃で攪拌され、真空-窒素パージサイクルを使用して3回脱気された。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.022 Kg、0.019モル、0.05重量）が加えられ、真空-窒素パージサイクルが繰り返された。o-トリルボロン酸（0.313 Kg、2.30モル、0.707重量）のメタノール溶液（3.53 L、8.0容積）が、真空-窒素パージサイクルを使用して3回脱気され、その後、15℃から25℃で4-ブロモ安息香酸のスラリーに加えられた。反応混合物は71℃から78℃まで加熱され、反応完了（95%の転化率で反応が完了したとみなされる）まで、その温度で加熱還流を維持された。反応完了は、 1H NMR分析（ d_6 -DMSO）で判断され、通常1.5から2.5時間である。反応混合物は、40℃から45℃の真空下で、15容積まで濃縮された。トルエン（4.41 L、10.0容積）及びテトラヒドロフラン（4.41 L、10.0容積）が残留物に加えられた。結果として得られた混合物は激しく攪拌され、塩酸（6M、2.00 L、4.5容積）でpH1まで酸性化された。その内容物は30分から60分間激しく攪拌され、複数の層が分離された。トルエン（2.20 L、5.0容積）とテトラヒドロフラン（2.20 L、5.0容積）が水相に加えられ、その混合物は5分から10分間攪拌された。複数の層が分離され、合一した有機相は濾過されて、35℃から40℃の真空下で10.0容積まで濃縮された。トルエン（4.41 L、10.0容積）がその残留物に加えられ、その反応生成物は35℃から40℃の真空下で濃縮された。結果として得られたスラリーのテトラヒドロフラン含有量は 1H NMR分析（ d_6 -DMSO）によって判断された（パスレベル：トルエンに対して1.0% w/w以下のテトラヒドロフラン）。スラリーは0℃から5℃まで冷却され、30分から60分間熟成され、固体は濾過によって収集され、濾過ケーキはトルエン（2.20 L、5.0容積）で洗浄された。その固体を35℃から40℃において真空オープン内で乾燥させて、淡黄色の固体である4-（2-メチルフェニル）安息香酸〔0.438 Kg、94.1% th、99.3% w/w、 1H NMR（ d_6 -DMSO）で構造と一致〕を得た。

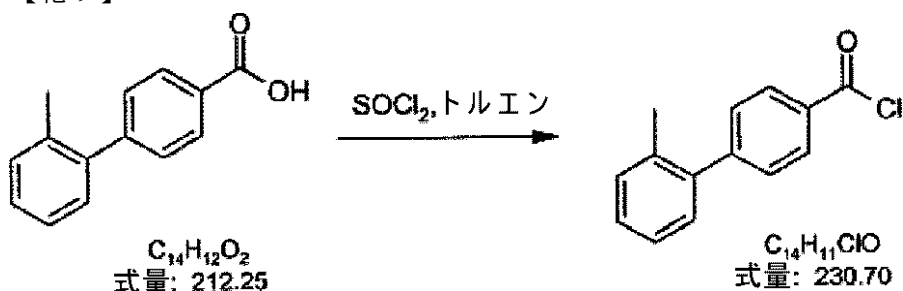
20

30

【0103】

ステージ2：4-（2-メチルフェニル）塩化ベンゾイルの調製

【化 9】



40

50

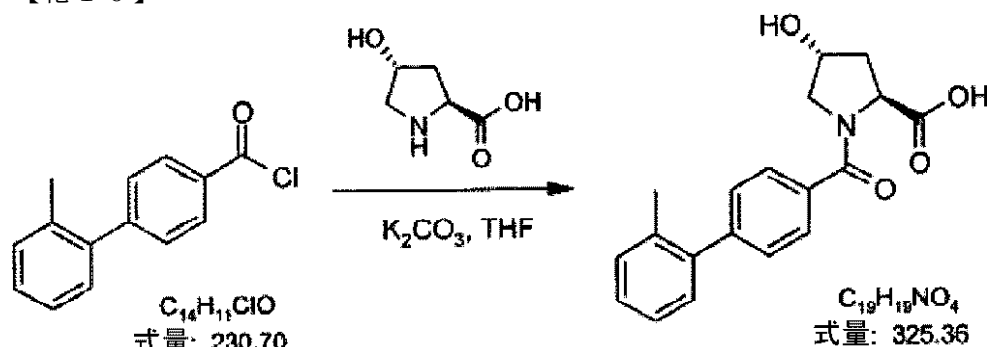
塩化チオニル（0.300 L、4.11モル、0.685容積）が、10℃から25℃で、4-（2-メチルフェニル）安息香酸（0.435 Kg、2.05モル、1.0重量）のトルエン溶液（4.35 L、10.0容積）のスラリーに加えられた。その混合物は75℃から80℃まで加熱され、¹H NMR分析（d6-ベンゼン）によって完了するまで、通常4時間から5時間、その温度で維持された。反応完了は、濁りのある溶液の形成を伴った。反応生成物は35℃から45℃での減圧下で、トルエンの除去により5.0容積まで濃縮された。トルエン（2.18 L、5.0容積）が濃縮物に加えられ、その混合物は35℃から45℃の減圧下で、トルエンの除去により4.0容積まで濃縮された。反応生成物はガラス繊維紙によって濾過され、濾過ケーキはトルエン（0.44 L、1.0容積）で洗浄された。4-（2-メチルフェニル）塩化ベンゾイル〔0.439 Kg、92.8% t h、100.9% w/w、¹H NMR（d6-ベンゼン）にて構造と一致〕のトルエン溶液が、ステージ3において直接使用された。

10

【0104】

ステージ3：（4R）-4-ヒドロキシ-1-〔（2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル）-カルボニル]-L-プロリンの調製

【化10】



20

炭酸カリウム（0.526 Kg、3.81モル、1.2重量）の水溶液（0.57 L、1.3容積）が、15℃から25℃で、テトラヒドロフラン（2.20 L、5.0容積）及び水（0.44 L、1.0容積）を溶媒とする、4-ヒドロキシ-L-プロリン（0.274 Kg、2.09モル、0.625重量）の溶液に加えられた後、水（0.44 L、1.0容積）でラインリンス（line rinse）が行われた。混合物は迅速に攪拌されつつ0℃から5℃まで冷却され、4-（2-メチルフェニル）塩化ベンゾイル（0.438 Kg、1.90モル、1.0重量）のトルエン（2.19 L、5.0容積）溶液がその温度で加えられた後、トルエン（0.44 L、1.0容積）でラインリンスが行われた。反応混合物は、15℃から25℃まで1時間から2時間にわたり温められ、TLC分析による完了の判定がなされるまでこの温度で攪拌された。15℃から25℃で水（2.20 L、5.0容積）が反応混合物に加えられ、複数の層が分離された。水相は、15℃から25℃で、塩酸（6M、0.66 L、1.5容積）でpH5から6にまで酸性化され、その後、塩酸（2M、0.88 L、2.0容積）でpH1まで酸性化された。混合物は0℃から5℃まで冷却されて、30分から60分間熟成された。沈殿した固体は濾過により収集され、濾過ケーキは水（2×1.75 L、2×4.0容積）とトルエン（0.88 L、2.0容積）で洗浄され、12時間から24時間フィルタ上で吸引乾燥された。収集された固体は40℃から45℃の真空下で、KFによる含水量が0.2% w/w以下になるまで乾燥され、わずかに灰色がかった白色の固体である（4R）-4-ヒドロキシ-1-〔（2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル]-L-プロリン〔0.599 Kg、97.0% t h、136.8% w/w、¹H NMR（d₆-DMSO）で構造と一致〕が得られた。

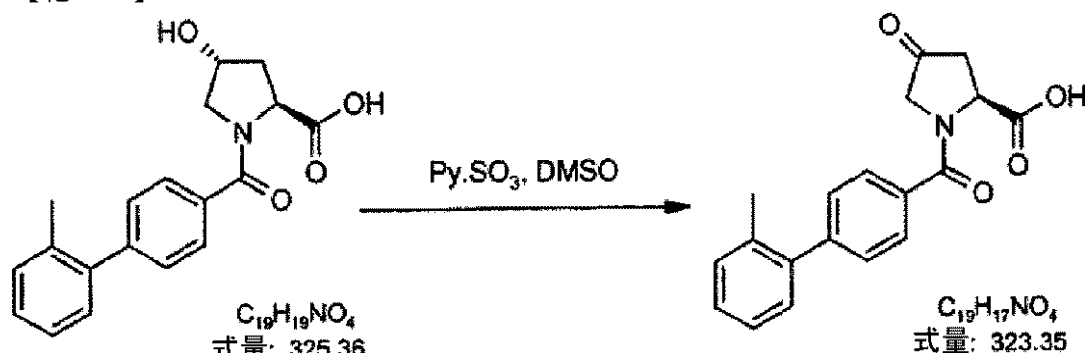
30

40

【0105】

ステージ4：1-（2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル）カルボニル-4-オキソ-L-プロリンの調製

【化 1 1】

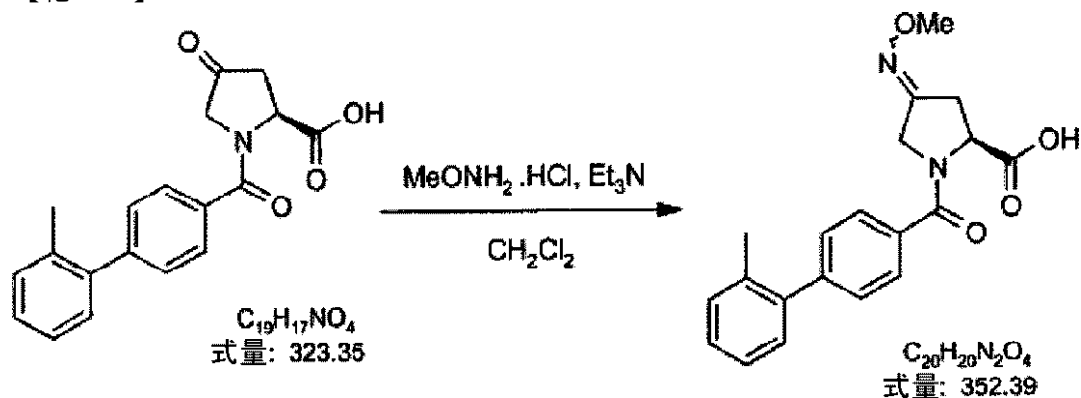


15℃から20℃で、(4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-プロリン(0.598Kg、1.84モル、1.0重量)のジメチルスルホキシド(4.42L、7.4容積)溶液にトリエチルアミン(1.80L、13.56モル、3.0容積)が加えられた。15℃及び25℃で三酸化硫黄ピリジン錯体(0.879Kg、5.52モル、1.47重量)が一部ずつ加えられ、反応混合物は反応完了までその温度で攪拌された。反応完了はTLC分析によって判断される(通常は1時間から3時間)。反応は0℃から30℃において塩酸(3M、4.80L、8.0容積)でクエンチされ、テトラヒドロフラン(3.00L、5.0容積)及びヘプタン(0.60L、1.0容積)が加えられ、複数の層が分離され、テトラヒドロフラン(2×3.00L、2×5.0容積)で水相が抽出された。合一した有機相は塩酸(1M、2×1.20L、2×2.0容積)及び飽和塩化ナトリウム溶液(2×1.20L、2×2.0容積)で洗浄され、当該水性の洗浄液は混ぜ合わされ、テトラヒドロフラン(2×0.60L、2×1.0容積)で逆抽出された。合一した有機物は、硫酸マグネシウム(1.794Kg、3.0重量)上で乾燥され、濾過され、濾過ケーキはテトラヒドロフラン(0.60L、1.0容積)で洗浄された。その濾液は40℃から45℃の真空下で濃縮されて、薄茶色の泡状物質が得られた。酢酸エチル(6.00L、10.0容積)がその泡状物質に加えられ、溶解に至るまでその内容物は5分から10分間攪拌され、40℃から45℃の真空下で溶媒が除去された。テトラヒドロフランが、¹H NMR分析(d₆-DMSO)で検出されなくなるまで、酢酸エチル(6.00L、5.0容積)を使用してこれが繰り返された。残留物は酢酸エチル(4.80L、8.0容積)内でスラリーにされ、活性炭(0.084Kg、0.14重量)が加えられた後、酢酸エチル(3.00L、5.0容積)でラインリンスされた。生じた結果物は70℃から80℃まで加熱され、その温度で20分から30分間維持され、40℃から55℃まで冷却され、ガラス繊維紙を通して濾過された。濾過ケーキは酢酸エチル(1.50L、2.5容積)で洗浄され、混ぜ合わされた濾液及び洗浄液は、40℃から45℃の真空下で2.5容積から3.5容積に濃縮された。濃縮中に結晶化が開始した。濃縮物は、酢酸エチル(0.30L、0.5容積)のラインリンスとともに適切な容器に移されて、70℃から80℃まで加熱された。溶解させるべく、必要に応じて追加の酢酸エチル(0.30L、0.5容積)が加えられた。ヘプタン(1.80L、3.0容積)が70℃から80℃で加えられ、その内容物は15℃と25℃との間になるまで1時間から2時間にわたり放冷された。そのスラリーは更に0℃から5℃まで冷却され、その温度で2時間から3時間熟成され、濾過された。濾過ケーキは、0℃から5℃で酢酸エチル：ヘプタン(1：1、0.60L、1.0容積)で洗浄され、引き続きヘプタン(3.0L、2.5容積)で洗浄された。収集された固体は40℃から45℃の真空下で乾燥され、わずかに灰色がかった白色の固体である1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-4-オキソ-L-プロリン[0.444Kg、74.7% t h、74.2% w/w、¹H NMR(d₆-DMSO)で構造と一致]が得られた。

【0106】

ステージ5：(4Z/E)-4-メトキシイミノ-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-プロリンの調製

【化 1 2】

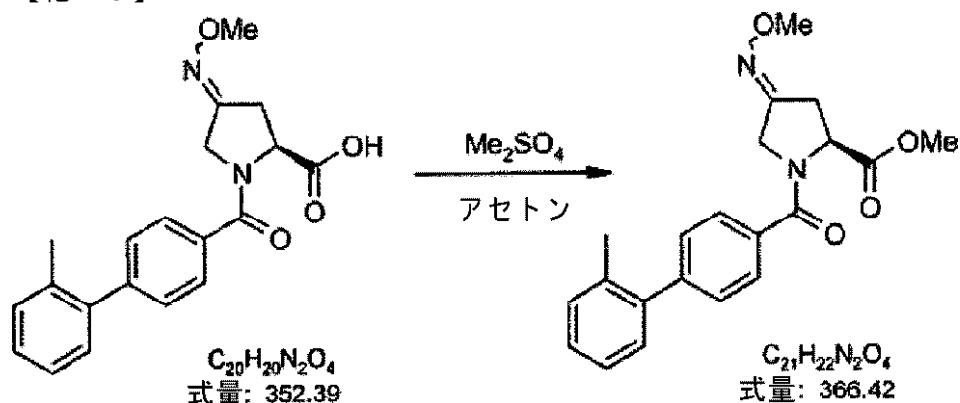


トリエチルアミン (0.40 L、2.85 モル、0.92 容積) が、10℃から25℃で、1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-4-オキソ-L-プロリン (0.434 Kg、1.34 モル、1.0 重量) のジクロロメタン (4.40 L、10.0 容積) 溶液に加えられた後、ジクロロメタン (0.43 L、1.0 容積) でラインリンスされた。メトキシルアミン塩酸塩 (0.130 Kg、1.56 モル、0.30 重量) が10℃から25℃で一部ずつ加えられた後、ジクロロメタン (0.43 L、1.0 容積) でラインリンスされ、その反応混合物は反応完了まで10℃から25℃で攪拌された。反応完了は、TLC分析 (通常3時間から5時間、TLC溶出液: ジクロロメタン: メタノール: 酢酸 (90:10:1); 紫外線による視覚化) によって判断される。溶媒は35℃から40℃の真空下で除去され、反応生成物は酢酸エチル (4.40 L、10.0 容積) 中で溶解され、塩酸 (1M、2×2.20 L、2×5.0 容積) で洗浄された。酸性の洗浄液は、酢酸エチル (2.20 L、5.0 容積) で逆抽出され、合一した有機相は飽和塩化ナトリウム水溶液 (3.10 L、7.0 容積) で洗浄され、硫酸マグネシウム (0.300 Kg、0.69 重量) 上で乾燥され、濾過され、濾過ケーキは酢酸エチル (2.20 L、5.0 容積) で洗浄された。濾液と洗浄液とは混ぜ合わされて、35℃から40℃の真空下で濃縮され、わずかに灰色がかった白色の固体である4-メトキシイミノ-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-プロリン [0.476 Kg、100.6% th、109.6% w/w、¹H NMR (CDCl₃) で構造と一致] が得られた。

【0107】

ステージ6: (4Z/E、2S)-メチル-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-カルボニル]-4-メトキシイミノピロリジン-2-カルボン酸塩の調製

【化 1 3】



炭酸カリウム (0.476 Kg、3.44 モル、1.0 重量) が、4-メトキシイミノ-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-プロリン (0.475 Kg、1.35 モル、1.0 重量) のアセトン (4.75 L、10.0 容積) 溶液に加えられ、その混合物は0℃から10℃まで冷却された。硫酸ジメチル (0.

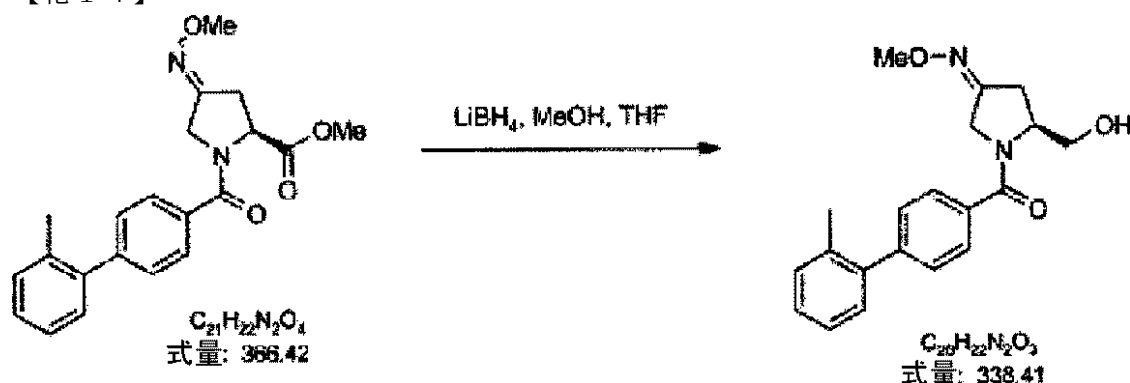
128 L、1.35 モル、0.27 容積) が 0℃ から 15℃ で加えられ、その混合物は、反応完了まで 15℃ から 25℃ で攪拌された。反応完了は、TLC 分析により判断され、通常 3 時間から 16 時間である。溶媒は 40℃ から 45℃ の真空下で除去され、反応生成物は酢酸エチル (3.80 L、8.0 容積) と水 (3.80 L、8.0 容積) との間で分離された。複数の層が分離されて、有機相は飽和塩化ナトリウム水溶液 (2.85 L、6.0 容積) で洗浄され、硫酸ナトリウム (0.953 Kg、2.0 重量) 上で乾燥され、濾過された。濾過ケーキは酢酸エチル (0.48 L、1.0 容積) で洗浄され、混ぜ合わされた濾液と洗浄液とは 40℃ から 45℃ の真空下で濃縮された。余分な酢酸エチルは、40℃ から 45℃ の真空下で、テトラヒドロフラン (2×0.95 L、2×2.0 容積) との共沸蒸留によって除去され、粘性のある褐色油である (4Z/E、2S) -メチルー1- [(2'-メチルー1, 1'-ビフェニル-4-イル) -カルボニル] -4-メトキシイミノピロリジン-2-カルボン酸塩 [0.492 Kg、99.6% t h、103.6% w/w、¹H NMR (CDCl₃) で構造と一致] が得られた。

10

【0108】

ステージ7: (3Z/E, 5S) -5-(ヒドロキシメチル) -1- [(2'-メチルー1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムの調製

【化14】



20

水素化ホウ素リチウム (0.049 Kg、2.26 モル、0.1 重量) が、0℃ から 30℃ の窒素下で一部ずつテトラヒドロフラン (2.31 L、4.7 容積) 及びメタノール (2.31 L、4.7 容積) 溶媒中の (4Z/E、2S) -メチルー1- [(2'-メチルー1, 1'-ビフェニル-4-イル) -カルボニル] -4-メトキシイミノピロリジン-2-カルボン酸塩 (0.492 Kg、1.34 モル、1.0 重量) の攪拌溶液に加えられた。その混合物は反応完了まで 15℃ から 25℃ で攪拌された。反応完了は、TLC 分析 (溶出液: 酢酸エチル; 発色試薬: ニンヒドリン) によって判断され、通常 2 時間から 6 時間である。反応混合物は、15~25℃ で水 (0.40 L、0.8 容積) によりクエンチされ、16 時間から 20 時間、15℃ から 25℃ で攪拌された。反応生成物は 40℃ から 45℃ の真空下で濃縮され、その残留物は水 (2.46 L、5.0 容積) と酢酸エチル (4.92 L、10.0 容積) との間で分離された。複数の層が分離されて、有機相は塩酸 (1M、2.46 L、5.0 容積)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.46 L、5.0 容積)、及び、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2.46 L、5.0 容積) で連続して洗浄された。有機相は硫酸マグネシウム (0.985 Kg、2.0 重量) 上で乾燥され、濾過され、その濾過ケーキは酢酸エチル (0.50 L、1.0 容積) で洗浄された。混ぜ合わされた濾液と洗浄液とは真空下で濃縮されて、粘性のある褐色油である (3Z, 5S) -5-(ヒドロキシメチル) -1- [(2'-メチルー1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムと、(3E, 5S) -5-(ヒドロキシメチル) -1- [(2'-メチルー1, 1'-ビフェニル-4-イル) カルボニル] ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム [0.395 Kg、86.9% t h、80.3% w/w、¹H NMR (CDCl₃) で構造と一致; HPLC による面積 82.0%、71.4:28.6 の Z/E 比] とを含む粗製の異性体混合物が得られた。そ

30

40

50

の油状物は、トルエン（生成物の重量に対して0.40L、1.0容積）で溶解されて、必要となるまで保存された。

【0109】

1. 2. 粗製の(3Z/E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オンO-メチルオキシムの乾式フラッシュクロマトグラフィー

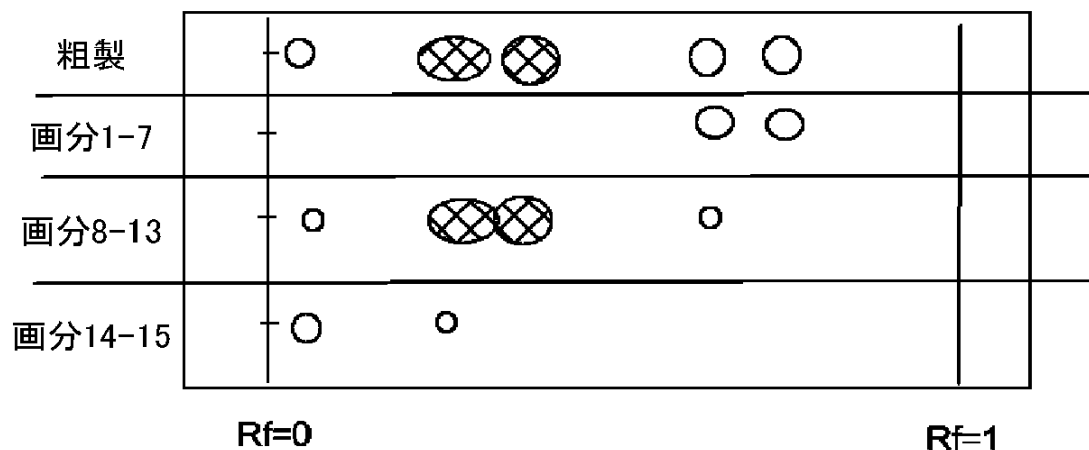
上述のプロトコルに従って得られた粗製の異性体混合物の乾式フラッシュクロマトグラフィー精製が、異なる複数の溶出条件を使用して試みられた。乾燥するまで濃縮された(3Z/E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オンO-メチルオキシムの粗製混合物は、2容積のトルエン中で再溶解され、SiO₂（5重量）のパッド上に装填された後、25画分容積の溶出液を使用して溶出された。

画分1-5：純トルエンでの溶出

画分6-10：トルエン/MeOH 1% vol/volでの溶出

画分10から15：トルエン/MeOH 2% vol/volでの溶出

収集された画分の概略的なTLCプロファイル



Z形態及びE形態は網掛けによって示されている。画分8から画分13までが混ぜ合わされ、乾燥するまで濃縮された。その結果は75%の回収率を示す。E/Z比の改善は見られなかった。異性体混合物（E+Z）の純度における約4%の領域のわずかな増加が、乾式フラッシュクロマトグラフィーの前後で観察された（表1）。

【表1】

表1：乾式フラッシュクロマトグラフィー前後の相対的な不純物プロファイル

	%面積			
	RRT 0.7における不純物	E+Z異性体	RRT 1.08における不純物	RRT 1.12 (Ar-Ar-CH ₂ OH)
乾式フラッシュ前	4.6	91.3	<0.5	4.1
乾式フラッシュ後	2.5	95.6	<0.5	0.7

RRT：相対保持時間

【0110】

粗製の異性体混合物の乾式フラッシュクロマトグラフィーでは、(3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの精製ができない。乾式フラッシュの前後での E/Z 比は、30/70 から 40/60 の範囲のままである。

【0111】

更に、そのような手法は、実施されなければならない作業の規模に基づいて検討されるべきである。20 L の規模では、この作業は時間を節約する手法とはならないだろう。

【0112】

1. 3 粗製の異性体混合物からの、純粋な Z の結晶化に対する評価

粗製混合物である (3Z/E, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムからの純粋な (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの結晶化に対する評価の最初の部分は、純粋な (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの溶解性条件及び可能な結晶化条件を調べることであった。15 mg 規模で実施された溶解性/結晶化試験の結果は下記の表 2 で報告される。

【表 2】

表 2 : (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの定性的溶解性データ

溶媒	～中に溶解	コメント
ヘプタン	- -	20 容積中に不溶
トルエン	冷 2 容積	
DIPE	温 40 容積	
THF	冷 4 容積	
t Bu OH	温 6 容積	
MIBK	温 4 容積	
IPA	温 4 容積	

【0113】

初期の溶解性スクリーニングは、純粋な (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシム異性体が、様々な溶媒において溶解することを示した。

【0114】

上記の結果に基づき、貧溶媒の添加による結晶化が調べられ、その結果は表 3 に報告されている。貧溶媒がおよそ 40 °C - 50 °C の温溶液に加えられて、室温で放冷された。

【0115】

特に、IPA 中の (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの温溶液 (40 °C - 50 °C) に、混濁するまで水 (貧溶媒) が加えられ、その混合物は室温まで放冷された。

【表 3】

表 3：貧溶媒の添加による結晶化

溶媒	貧溶媒	コメント
トルエン 20容積	ヘプタン 39容積	オイルアウト (o i l s o u t)
THF 10容積	ヘプタン 40容積	オイルアウト
t B u O H 10容積	水 20容積	オイルアウト
M I B K 10容積	ヘプタン 40容積	オイルアウト
I P A 20容積	水 160容積	極微細な固体、経時的にオイルアウト
I P A 8容積	水 18容積	極微細な固体、経時的にオイルアウト
DMSO 10容積	水 12容積	ゲル
NMP 10容積	水 28容積	オイルアウト
M e O H 10容積	水 10容積	オイルアウト
DMSO 20容積	水 16容積	オイルアウト
アセトン 10容積	水 10容積	オイルアウト
DCM 10容積	ヘプタン 50容積	オイルアウト

10

【0116】

I P A / 水の複数の結晶化条件が粗製の異性体混合物に適用された。トルエン溶液は、最初に、乾燥するまで濃縮された後、I P A (8容積) 中で溶解され、水 (18容積) が加えられた。残念ながら、これは油状の非混合物質という結果に終わった。

20

【0117】

別の実験において、粗製の (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの溶液 (90.4%面積純度、0.5% w / w トルエン及び 3.7% w / w T H F を含有) に、貧溶媒が室温で混濁するまで加えられ、その混合物は室温で放置された (表 4)。

【表 4】

表 4：18℃ - 22℃における水の添加による結晶化

溶媒	貧溶媒	コメント
M e O H 5容積	水 3容積	オイルアウト
DMSO 5容積	水 3容積	オイルアウト

30

【0118】

調査のこの時点において、純粋な (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの結晶化、又は、(3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムを含有する固体の単離を可能とする適切な条件は特定されなかった。

40

【0119】

(3 Z / E, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの粗製の異性体混合物を使用して、更なる結晶化の試みを実施された。全ての場合において、溶媒量は以前に使用されたものより少なく、単一溶媒にのみ基づくものであった。この結晶化に使用された粗製物質 (E / Z 比 33 : 67 及び純度 (E + Z) 面積 79.52%) は、泡状物質となるまで濃縮された (表 5)。

50

【表 5】

表 5：小容量の単一溶媒からの結晶化

原材料	溶媒	冷凍庫内での熟成	冷蔵庫内での熟成
「純 Z」	酢酸エチル 1. 8 容積	結晶化 温まると再融解	2 日後、結晶種の有り無し に関わらず溶液中にとど まる
粗製		結晶種の有り無しに関わ らず結晶化せず	n / a
「純 Z」	ジエチルエーテル 2. 3 容積	18 - 22℃でエーテル を添加すると溶解し始 め、その後再び沈殿 回収率 70 % 結晶種用に使用	n / a
粗製		油状物 温まると再融解	結晶化、回収率 41 %、E / Z 比 40 / 60、面積純 度 85.4 % (母液は E / Z 比 20 / 80、面積純度 62.1 %) 結晶種不使用
「純 Z」	TBME 2. 3 容積	油状物 温まると再融解	2 日後、結晶種の有り無し に関わらず溶液中にとど まる
粗製		油状物 温まると再融解	2 日後、結晶種の有り無し に関わらず溶液中にとど まる

【0120】

冷凍庫内での一晩かけた熟成を後に伴う酢酸エチルを使用した結晶化は、純粋な (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシム材を使用した結晶化をもたらし、サンプルが温められるとすぐに再融解された。複数の結晶種が加えられた場合でさえ、酢酸エチルにおける粗製物質を使用しての結晶は観察されなかった。

【0121】

冷蔵庫内での熟成を後に伴うジエチルエーテルを使用した結晶化は、粗製の (3 Z / E, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシム材を使用した結晶化をもたらし、固体は 41 % の回収率で収集された。残念ながら、収集された固体は、投入原材料よりもわずかに劣る E / Z 比と、わずかに高い化学純度とを有していた。

【0122】

純粋及び粗製の両方の Z に対する溶媒としての TBME は、冷凍庫内での熟成後にオイルリング (oiling) をもたらし、結晶種の有る無しにかかわらず冷蔵庫内での熟成後、溶液中にとどまった。

【0123】

Z / E 比及び異性体混合物 (E + Z) の純度の改善を可能とする、粗製の異性体混合物の複数の適切な結晶化条件は見出されなかった。

【0124】

1. 4 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの実質的に純粋な形態

1. 4. 1 小規模精製

(3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの実質的に純粋な形態における単離工程は、オキシムエステルの還元後に単離された粗製の異性体混合物（実施例 1 のステージ 7）の、B i o t a g e システム（B i o t a g e A B、S E - 7 5 1 0 3 ウプサラ、スウェーデン）を使用したクロマトグラフィーによって実施された。

10

【0125】

粗製の異性体混合物の 5 つの別個のバッチ（No. 020、180、062、068、076）が B i o t a g e クロマトグラフィーによって精製された。更に、異なる条件がバッチ No. 068 及び 076 に関して使用された。オキシムメチルエステルの 5 % w / w のスパイクが加えられ（No. 068）、B i o t a g e カラムに装填された（No. 076）状態で、精製は実施された。

【0126】

各クロマトグラフィーは、トルエンで事前に洗い流された B i o t a g e 40 M カートリッジ（40 g シリカ）を使用して実行された。次にトルエン：Me OH（99：1 v / v）が溶出されて 100 ml の画分（総容量 4 L）で収集され、続いてトルエン：Me OH（96：4 v / v）で洗い流された。

20

【0127】

画分は T L C（溶出液：酢酸エチル）で分析されて、どの画分を廃棄でき、どの画分が Z 異性体含有しているかが決定された。これらの Z 画分は、次に H P L C で分析された。画分に対する合格判定基準は、96 % 超の Z 異性体かつ 1.2 % 未満の E 異性体というものだった。

【0128】

驚くべきことに、B i o t a g e クロマトグラフィーによる様々なバッチの精製は非常に効率的であり、(3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン O - メチルオキシムの実質的に純粋な形態は、99.4 %（バッチ No. 020、No. 062、No. 068）及び 99.2 %（バッチ No. 180、No. 076）で精製される。特に、オキシムエステルの存在下での B i o t a g e クロマトグラフィーは、回収率又は質を低下させることなく 5 % w / w のオキシムエステルを除去し（バッチ No. 068）、B i o t a g e カラムの 25 % 過装填は、収率又は質の減少を引き起こさない（バッチ No. 076）。

30

【表 6】

表 6 : B i o t a g e クロマトグラフィーの効率

バッチNo.	インプット%E/Z	アウトプット%E/Z	Z 異性体の収率
020	3.0 g 85.7%面積純度 %E/Z : 30.5/69.5	純Z画分 : 1.0 g 98.8%面積純度 %E/Z : 0.6/99.4	33%
180	2.0 g 92.0%面積純度 %E/Z : 32.8/67.2	純Z画分 : 0.9 g 99.6%面積純度 %E/Z : 0.8/99.2	45%
062	3.0 g 83.5%面積純度 %E/Z : 32.7/67.3	純Z画分 : 1.3 g 99.8%面積純度 %E/Z : 0.6/99.4 混在 : 1.2 g 91.0%面積純度 %E/Z : 69.6/30.4	43% 11%
068	3.0 g ~5%エステルを添加 ~78%面積純度 %E/Z : 32.7/67.3	純Z画分 : 1.2 g 99.8%面積純度 %E/Z : 0.6/99.4 混在 : 0.6 g 98.8%面積純度 %E/Z : 27.9/72.1 純E画分 : 1.1 g 70.7%面積純度 %E/Z : 98.7/1.3 (19.3%エステル)	40% 14% N/A
076	3.8 g 83.5%面積純度 %E/Z : 32.7/67.3	純Z画分 : 1.4 g 99.8%面積純度 %E/Z : 0.8/99.2 混在 : 1.8 g 95.0%面積純度 %E/Z : 63.6/36.4	37% 17%

【0129】

1.4.2 大規模精製

粗製の(3Z/E, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム(0.392 kg、1.16モル、1.0重量)の様々なバッチが、およそ50%w/wのトルエン溶液としてBiotage 150 L SIMユニットに装填されて、1%メタノールのトルエン溶液(150 L)、次に2%メタノールのトルエン溶液(50 L)を使用して、分画サイズ5.0 Lにて精製された。収集された画分は、適宜TLC¹⁵分析及びHPLC分析によって分析された。不純物を含まない(3Z, 5S)-5-(ヒドロキ

シメチル) - 1 - [(2 ' - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシム (基準 : Z 異性体が面積 96.00% 以上、E 異性体が面積 1.20% 以下) を含むと考えられた画分は、混ぜ合わされて、40℃から45℃の真空下で濃縮された。無水エタノール (2 × 2 L) が残留物に加えられ、その溶液は、泡状の固体が処理され得るまで、40℃から45℃の真空下で濃縮された。所望の生成物 (3 Z , 5 S) - 1 - [(ビフェニル - 4 - イル - カルボニル) - 5 - ヒドロキシ - メチル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシム (0.089 Kg、22.7% w/w、¹H NMR (CDCl₃) で構造と一致、HPLC にて面積 99.3%、98.4 : 0.9 の Z/E 比) が、わずかに灰色がかった白色から薄茶色の固体として得られた。

【表 7】

表 7 : 実質的に純粋な形態の (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムの複数の異なるバッチの精製の一覧

バッチ No.	インプット (k g)	アウトプット (k g)	収率 (% w / w)	% Z 形態 (%面積)	% E 形態 (%面積)
12	0.392	0.089	22.8	98.65	0.85
116	0.392	0.114	29	98.34	0.89
120	0.441	0.081	18.4	97.90	1.81
122	0.380	0.094	24.3	98.52	1.14
124	0.387	0.096	25.3	98.89	0.73
126	0.390	0.132	33.8	98.40	0.95
128	0.526	0.010	2	98.20	0.83
130	0.453	0.086	19	98.46	1.23
132	0.440	0.082	19.3	98.86	0.85
134	0.39	0.144	36.9	98.73	0.96
138	0.273	0.098	35.9	98.92	0.66
140	0.463	0.059	13.1	98.52	1.13
142	0.462	0.084	18.4	99.37	0.48
144	0.442	0.126	29	99.1	0.68
146	0.409	0.135	33.5	99.21	0.46
148	0.460	0.107	23.8	99.13	0.65
150	0.409	0.071	18	98.92	0.66
152	0.392	0.054	14.3	98.82	0.76
156	0.445	0.039	8.8	98.64	0.87
158	0.392	0.06	15.3	98.73	0.63
162	0.435	0.150	34.5	98.94	0.79
164	0.434	0.192	44.2	99.21	0.58
166	0.415	0.074	17.8	98.79	0.73
174	0.518	0.108	20.8	99.11	0.64
176	0.342	0.072	21	98.88	0.77
178	0.415	0.074	17.8	99.07	0.71
180	0.353	0.174	49.3	99.03	0.82
182	0.270	0.178	65.9	99.10	0.53

【0130】

Biotage クロマトグラフィーによって分離された (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシム (2. 713 k g, 1. 0 重量) の複数の適切なバッチは混ぜ合わされ、15 °C から 25 °C の無水エタノール (5. 16 L, 2. 0 容積) 中で溶解され、ガラス繊維紙による濾過により浄化され、無水エタノール洗浄 (0. 50 L, 0. 2 容積) がそのフィルタに適用された。混ぜ合わされた濾液は、40 °C から

45℃の真空下で一部ずつ濃縮された。生じた結果物は乾燥トレイに移されて、30℃の真空下で24時間乾燥された。次にオープン温度が、80時間かけて30℃から40℃まで徐々に高められた。残留溶媒のレベルは¹H NMR分析(CDCI₃)で判断され、それが1.0%w/w未満であると判定された場合、その固体は目開きが500μmのふるいにかけてらる。当該固体はオープンに戻されて、溶媒レベルが0.40%w/w以下となって(3Z, 5S)-1-[(ビフェニル-4-イル-カルボニル)-5-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム(2.633Kg、97.1%w/w、¹H NMR(CDCI₃)で構造と一致、HPLCで面積98.65%)が得られるまで、40℃から42℃で乾燥された。組み合わせ工程は、下記に要約されている。

10

インプット：2.713kg

アウトプット：2.633kg

収量：97.1%w/w

【0131】

実施例2：カプセル経口製剤

2.1 バルク調製

賦形剤がビーカーの中に直接秤量され、60℃で全ての賦形剤が融解されるまで恒温水槽の中に移された。その後、常に温度管理の下で、小アリコートの(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムが、磁気攪拌、螺旋ミキサ、又はホモジナイザ下において、全ての薬剤が溶解又は分散するまで加えられた。

20

【0132】

2.2 液体充填カプセル

カプセルシェルの液体充填中、半固体のバルクは60℃に維持された。充填段階は、自動ラボスケールカプセル充填機械を用いて60℃(投与ポンプ及び供給機の両方)で実施された。当該機械は複数の充填済みカプセルを秤量することによって正しい投与量にセットされた。

アクティブカプセルの組成(表8)

【表8】

表8：

30

成分	mg/カプセル	
(3Z, 5S)	30.0	300.0
Gelucire 50/13TM	33.4	334.0
LabrasolTM	16.6	166.0
カプセル、ゼラチン	サイズ 00	サイズ 00

プラーシボカプセルの組成(表9)

【表9】

40

表9：

成分	mg/カプセル	
Gelucire 50/13TM	63.4	634.0
LabrasolTM	16.6	166.0
カプセル、ゼラチン	サイズ 00	サイズ 00

【0133】

50

実施例 3：顆粒経口製剤

顆粒 10% が熱溶融造粒によって調製された（表 10）。

熱溶融造粒は、バッチサイズに応じて異なるセットアップを使用して、高せん断造粒機 Mini Pro（Procept）において実施された。大まかな製造方法は、以下の段階によって特徴付けられる：

- i) ろう状の結合剤が溶融するまで造粒機のウォータージャケットを加熱する；
- ii) 粉末をふるいにかけて複数の加熱されたボールの中に入れ、軽く混ぜ合わせる。
- iii) ろう状の結合剤を加え、軽く混ぜ合わせる；ろう状物質を軟化させるのを可能にする；
- iv) 数分間造粒する；数分間その材料を静置し、必要であれば再び造粒する；
- v) 顆粒を冷却しふるいにかける。

10

【0134】

特に、Gelucire 50/13 が結合剤として使用された場合は、ジャケット付き容器は 65℃ で使用された。カバーの温度はジャケット付き容器の温度より 5 度低く設定された。複数の段階の持続時間は、所望の粒子サイズの分布及びバッチサイズに依存する。

【表 10】

表 10：

成分	量 w/w
(3Z, 5S)	10.0%
ショ糖	10.0%
アクジソル (Acdisol)	5.0%
Gelucire 50/13	15.0%
サッカリンナトリウム	0.2%
無水ラクトース	59.8%

20

【0135】

熱溶融造粒は造粒の一代替的技術である：従来のような、結合剤としての水性溶媒又は有機溶剤の使用とは異なり、このプロセスにおいては、凝集は、プロセス中に溶融して製剤の構成物質として残る融解された結合剤又は固体の結合剤の添加によって得られる。

30

【0136】

噴霧乾燥によって調製される顆粒 5.8% の組成（表 11）：

噴霧乾燥プロセスは、噴霧された材料の多孔性／中空粒子及び非結晶形態を生成する。この手法は、溶解速度の改善が必要とされる場合に使用される。噴霧乾燥プロセスは、噴霧カメラへの供給溶液の噴霧化、流れ及び混合を伴う噴霧－空気接触、複数の上昇温度における噴霧された液滴の乾燥、並びに、乾燥された生成物の大気からの分離の 4 つの段階から成る。

【0137】

40

顆粒 5.8% は、水性－エタノール溶液中の HP-β-CD（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）の存在下、(3Z, 5S) の噴霧乾燥によって調製された。(3Z, 5S) は、水中で粒子のかたまりを形成する非結晶材料であり、薬剤溶出速度を低下させる。故に、(3Z, 5S) と共に噴霧乾燥された親水性賦形剤は、水中での凝集を妨げることによって薬剤の溶解速度を改善するために使用された。HP-β-CD は、親水性賦形剤として選択された。

【0138】

HP-β-CD 噴霧乾燥生成物は、Mini Air Pro 装置及び Buchi 装置の両方を使用することによって含水アルコール溶液から得られた。供給溶液は、同容積の HP-β-CD（200 ml 中 100 g）水溶液及び (3Z, 5S)（200 ml 中 24 g

50

）エタノール溶液を混ぜ合わせ、室温での攪拌下で24時間放置されることによって調製された。流動層Mini Air Proにおける噴霧乾燥の条件は、ブロウ速度 $1\text{ m}^3/\text{分}$ 、ノズル圧力1バール、液体速度3、吸入口空気温度 70°C であった。

【0139】

噴霧乾燥された材料は、これらのサシェ充填のための使用を不可能にする非常に劣った流れ特性を示した。取扱いの容易な散剤を得るべく(3Z, 5S)-HP- β -CDの噴霧乾燥された材料に適用される複数のプロセスは、乾燥造粒法及びエタノール湿式造粒法(ethanolic wet granulation)である。HP- β -CDを噴霧乾燥した後の(3Z, 5S)の溶解速度はほぼ瞬時であり、15分間でほぼ全ての薬剤が溶解された。

10

【0140】

エタノール湿式造粒による造粒プロセスは、(3Z, 5S)-HP- β -CDの噴霧乾燥された材料上で実施された。当該プロセスは、(3Z, 5S)-HP- β -CDの噴霧乾燥された材料と比較して、薬剤の溶解速度を変化させなかった。

【0141】

当該プロセスは、薬剤のほぼ瞬時の溶解を示した材料を生成した(表11)。

【表11】

表11:

成分	量 w/w
(3Z, 5S)	5.8%
ショ糖	10.0%
アクジソル (Acdisol)	3.0%
サッカリンナトリウム	0.2%
HP- β -CD	24.2%
ポロキサマー188	2.0%
アビセル (Avicel) RC591	10.0%
アビセル (Avicel) PH112	10.0%
ラクトース一水和物	34.8%

20

30

【0142】

実施例4：普通錠経口製剤

ラブラゾル (Labrasol)：エタノール 3:1 v/v中に溶解された(3Z, 5S)を含有する溶液が、 45°C で加熱し、及び、必要量の薬剤を段階的に加えることによって調製された。Zeopharm600は 50°C の真空オーブン中で2時間乾燥された。Zeopharm600層上への当該溶液の添加は、 $5\text{ ml}/\text{分}$ で 1900 ml のボールの中へと行われた。造粒機は次のように設定された：インペラ 900 rpm 、チョッパ 3500 rpm 、及びカバー温度 80°C 。溶剤のほとんどを除去すべく、当該材料は室温で一晩、及び、 50°C の真空オーブンに3.5時間放置された。顆粒吸着質の粒子サイズはわずかに大きいので、当該材料は最初に 1.5 mm ふるいによって、次に 1 mm ふるいによって、ふるい、粉碎された。粉碎段階を含む生成収率は、 89.68% であった。次に顆粒吸着質(87.5%)は、タービュラー (Turbula) ミキサにおいて 22 r.p.m で20分間、AcDisol (4%)、コンプリトル (Compritol) 888 ATO (3.5%)、GL100 (0.2%)、及びZeopharm600 (4.8%)と混ぜ合わされた。打錠のための最終的な混合物は、(3Z, 5S)の良好な含量均一性を有した。普通錠が、偏心打錠機EK-0を使用して顆粒を圧縮することによって生成された。

40

【0143】

式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビ

50

フェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物の普通錠は、ケイ酸カルシウムの担体を使用して調製された(表12)。

【表12】

表12:

成分	量 w/w
(3Z, 5S)	35%
アクジソル (Acdisol)	4%
ケイ酸カルシウム (Zeopharm 600)	32.7%
コンプリトル (Compritol) ATO 888	3.5%
Labrasol	24.6%
Rx GL 100	0.2%

10

【0144】

実施例5:分散性錠剤経口製剤

850gのバッチの顆粒が生成され、次に錠剤へと圧縮された。この調製のために、5000mlの容器のセットアップが使用された。ケイ酸カルシウムは使用前に真空乾燥された。湿式造粒は、室温の高せん断造粒機に(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムと全ての賦形剤(潤滑剤は除く)とを入れ、造粒機のカバーのみ加熱(65℃)して実施された。

20

【0145】

軽く事前に混ぜ合わせる段階の後の造粒プロセスでは、数分間にわたる交互の液体の添加段階と混合段階がセットアップされた。

【0146】

適切な顆粒を得るために、合計で80mlのエタノールが必要であった。より良好な顆粒サイズ分布を得るために、最終的な粉碎及び／又はふるい段階が必要であった。結果として得られた顆粒は、圧縮前に潤滑剤と混合された。

30

【0147】

シングルパンチの偏心打錠機が使用された。

【0148】

式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物、及び／又はその活性代謝物は、活性薬剤物質を50又は200mg含有する分散性錠剤の形態である(表13)。

【表 1 3】

表 1 3 :

成分	量			働き
	m g	m g	% (w/w)	
(3 Z, 5 S)	50.0	200.00	20.0	活性薬剤物質
ケイ酸カルシウム	12.5	50.0	5.0	担体
PVP 3 0 K	2.5	10.0	1.0	結合剤
ポロキサマー 1 8 8	5.0	20.0	2.0	湿潤剤
クロスカルメロース ナトリウム	12.5	50.0	5.0	崩壊剤
微結晶性セルロース 1 1 2	37.5	150.0	15.0	希釈剤
ラクトース一水和物	119.5	478.0	47.8	希釈剤
サッカリンナトリウム	0.5	2.0	0.2	甘味料
ジベヘン酸グリセロール	10.0	40.0	4.0	潤滑剤
合計	250.0	1000.0		-

10

20

【0 1 4 9】

実施例 6 : 錠剤の寸法

錠剤の形状及び寸法は例えば以下のようなものである :

【表 1 4】

表 1 4 :

錠剤又は分散性錠剤	形状及び寸法
5 0 m g	カプセル状 ; 1 4 × 6 m m 又は 1 3 × 6 m m
2 0 0 m g	カプセル状 ; 2 2 × 9 m m 又は 1 9 × 9 m m

30

【0 1 5 0】

実施例 7 : 犬での薬物動態調査

式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の雌のビーグル犬への経口投与後の上記化合物の血漿濃度を測定すべく、薬物動態調査が実施された。プロトコル (表 1 5) に従い、5 匹の犬が液体充填カプセルから成る経口製剤 (「対照カプセル」) を投与され、5 匹の犬が顆粒 1 0 % から成る経口製剤 (製剤 1) を投与され、5 匹の犬が顆粒 5 . 8 % から成る経口製剤 (製剤 2) を投与され、5 匹の犬が、分散性錠剤 (製剤 3) を投与され、5 匹の犬が普通錠 (製剤 4) を投与され、5 匹の犬が、I V 投与経路 (「対照 I V」) によって、式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物の溶液を 1 5 m g / k g で投与された。血液のサンプリングは、0、0 . 2 5、0 . 5、1、2、4、6、8、2 4、4 8、及び 7 2 時間に行なわれた。

40

【表 15】

表 15 :

群	対照 I V	対照 カプセル	製剤 1	製剤 2	製剤 3	製剤 4
剤形	(3 Z, 5 S) の溶液	液体充填 カプセル	顆粒 10%	顆粒 5.8%	分散性錠剤 200mg	普通錠 200mg
単回投与量 mg/kg	15 mg/kg	300 mg/犬	20	20	23.4 (3.4) (200 mg/犬)	23.3 (3.2) (200 mg/犬)
投与容量		1カプセル サイズ00	5 ml/kg	5 ml/kg	50 ml/犬	50 ml/犬

10

【0151】

7. 1 犬における複数の固体経口製剤の血漿濃度プロファイル

図 1 A は、0 時間から 72 時間の期間にわたる異なる複数の製剤の血漿濃度対時間プロファイルを示す。図 1 B は、0 時間から 12 時間の期間の図 1 A の拡大図を示す。製剤 3 (分散性錠剤) に対応する曲線は、その投与後、活性物質の最大濃度が約 0.5 時間 - 1 時間において迅速に検出されることを示す。それと比較して、製剤 4 (普通錠) の投与後、活性物質の最大濃度は約 2 時間 - 4 時間において検出される。

20

【0152】

動物間でのばらつきを示すべく、それぞれの犬についての個々の血漿プロファイルが図 2 (製剤 3) 及び図 3 (製剤 4) において提示されている。

【0153】

7. 2 犬における固体経口製剤の薬物動態パラメータ

薬物動態において、生成物濃度対時間プロファイルの曲線下面積 (AUC) を計算することによってバイオアベイラビリティが測定される。絶対的バイオアベイラビリティは、経口投与後の体循環における生成物のバイオアベイラビリティを静脈投与後の生成物のバイオアベイラビリティと比較する。

30

【0154】

本明細書において使用される「D」は、投与された薬剂量である投与量を指す。

【0155】

本明細書において使用される「Cmax」は、投与後の薬剤の最大血漿濃度を指す。当該濃度は所与の血漿容量中の薬剂量である。

【0156】

本明細書において使用される「Tmax」は Cmax に達するまでにかかる時間を指す。

【0157】

本明細書において使用される「T_{1/2}」は、薬剤濃度がその元の値の半分に達するのに必要な時間としての排泄半減期を指す。

40

【0158】

本明細書において使用される「AUC」は、(一回投与後の、又は定常状態での) 濃度 - 時間曲線の積分である曲線下面積を指す。

【0159】

本明細書において使用される「F%」は、薬剤の全身的に利用可能な割合であるバイオアベイラビリティを指す。経口投与後のバイオアベイラビリティの指数は、i.v. 投与後に分かる AUC を使用して以下の式によって計算される：

$$F\% = (AUC_{OS} / AUC_{IV}) \times (Dose_{IV} / Dose_{OS}) \times 100$$

50

【表 1 6】

表 1 6 :

群	対照 I V	対照 カプセル	1	2	3	4
剤形	IV	カプセル	顆粒 10%	顆粒 5.8%	分散性錠剤	普通錠
投与経路	IV	OS	OS	OS	OS	OS
単回投与量 (mg/kg)	15	34.4 (±4.0)	20	20	25.7 (±2.3)	23.3 (±3.2)
C(0.25 時間) (ng/ml)	-	13 (±15)	3590 (±1450)	4523 (±2757)	5108 (±1955)	88 (±54)
Cmax (ng/ml)	17071 (±6162)	15243 (±3194)	7488 (±2236)	8722 (±2036)	13966 (±3217)	9245 (±2869)
Tmax (時)	-	4 (4-4)	1 (0.5-2)	0.5 (0.5-0.5)	1 (0.5-1)	2 (2-4)
AUC (時*ng/ml)	38684 (±2310)	80139 (±18793)	32775 (±9120)	29893 (±7483)	58952 (±5770)	53563 (±7570)
T _{1/2} (時)	9.5 (±4.4)	7.1 (±1.2)	5.9 (±3.9)	4.7 (±0.9)	6.6 (±0.6)	5.0 (±1.7)
F (%)	-	90 (±15)	64 (±18)	58 (±15)	89 (±9)	89 (±13)

括弧内の数字は標準偏差を表している。

【0 1 6 0】

製剤 1 及び 2 (顆粒) は、同等の反応を示し、好適で速やかな化合物の吸収によって特徴付けられた (表 1 6)。試験された他の複数の製剤より低いとはいえ、これらの絶対的バイオアベイラビリティは良好 (約 6 0 %) なものであった。しかし、動物間の中程度のばらつきを伴った。分散性錠剤である製剤 3 は、顆粒と同等な吸収速度を示し、引き続いて対照カプセル製剤と同等な減衰を示した。絶対的バイオアベイラビリティによって強調される非常に高い化合物暴露 (compound exposure) (顆粒の投与より高く、液体充填カプセルである対照製剤と同等) が観察された。普通錠である製剤 4 は、製剤 3 と比較して吸収の遅れをもたらした。バイオアベイラビリティはほぼ同様である。

【0 1 6 1】

製剤 3 は、全体的にみて、早期分娩の症状に最も適しているようである。対照カプセル製剤 (3 0 0 mg / 犬、液体充填カプセル) との比較により、当該結果は、より速やかな化合物吸収 (Cmax において見られる量の約 3 7 % が第 1 サンプルング時間である 0 . 2 5 時間において既に見られる) と、より早い時間において達する Cmax (中央値 Tmax = 1 時間)、同等な最終消失速度 (約 7 時間である T_{1/2})、及び動物間での全体的にみてより均一な反応を強調する。製剤 3 の暴露は、対照カプセル製剤と同等であり、また、絶対的バイオアベイラビリティは対照カプセル製剤のそれと同等であった (8 9 % 対 9 0 %)。

【0 1 6 2】

7. 3 犬における製剤 3 の個々の血漿濃度プロファイル

投与経路: 経口

(3 Z, 5 S) の投与量: 2 0 0 mg / 犬

製剤 3: 2 0 0 mg 分散性錠剤

投与方式: 1 回

【表 17】

表 17 :

サンプリング時間 (時)	動物No. ng/mL 単位での (3 Z, 5 S) 血漿濃度				
	6F	7F	8F	9F	10F
0 (投与前)	1.5	2.3	*	3.4	*
0.25	8122	3965	2937	4994	5522
0.5	14107	9206	6913	16555	9070
1	18285	11934	11575	9137	11479
2	8175	7289	8341	7476	7942
4	5151	5188	6589	5660	4924
6	2508	2807	3434	2849	3027
8	1343	1626	2456	1819	3389
24	70	166	422	355	36
48	5	8.7	12	22	12
72	3.7	2	2.1	2.3	3.4

*=定量下限 (1 ng/mL) に満たない。

【0163】

注目すべきことに、分散性錠剤の投与後0.5時間の時点において、式(3Z, 5S)で表される化合物の血中濃度はCmaxの59%から100%の間に含まれ、上記製剤が作用の迅速な発現をもたらすのに適していることを示している(表17)。

【0164】

7.4 犬における製剤3の個々の薬物動態パラメータ

10

20

30

【表 18】

表 18 :

PKパラメータ	動物No.				
	6F	7F	8F	9F	10F
C _{max} (ng/ml)	18285	11934	11575	16555	11479
T _{max} (時)	1	1	1	0.5	1
C (0.25時間) (ng/ml)	8122	3965	2937	4994	5522
AUC (時*ng/ml)	56242	52929	67865	61111	56615
T _{1/2} (時)	6	5.8	5.7	6.6	7.2
F (%)	85	80	102	92	85

10

20

式 (3Z, 5S) で表される化合物の血中濃度は、製剤 3 (分散性錠剤) の投与後 0.5 時間から 1 時間の間の時間 T_{max} において最大に達する。加えて、製剤 3 は 80 % から 100 % の間に含まれる、式 (3Z, 5S) で表される化合物のバイオアベイラビリティによって特徴付けられる (表 18)。

【0165】

7. 5 犬における製剤 4 の個々の血漿濃度プロファイル

【表 19】

表 19 :

サンプリング時間 (時)	動物No. n g / m L 単位での (3 Z, 5 S) 血漿濃度				
	1F	2F	3F	4F	5F
0 (投与前)	*	*	*	*	*
0.25	152	17	53	116	104
0.5	2217	2379	1680	2926	1945
1	3907	3031	3241	4339	4482
2	7759	5761	6671	9227	13492
4	5171	5646	9983	7085	7848
6	2806	4822	4307	3856	3185
8	1527	4195	3051	2713	2211
24	87	78	53	92	172
48	1.8	3.1	1.9	4.5	4.5
72	*	*	*	1.2	1.6

*=定量下限 (1 n g / m l) に満たない。

式 (3 Z, 5 S) で表される化合物の血中濃度は、製剤 4 (普通錠) の投与後 2 時間から 4 時間の間の時間 T m a x において最大に達する。

【0166】

製剤 4 (普通錠) の投与後 0.5 時間の時点において、式 (3 Z, 5 S) で表される化合物の血中濃度は、C m a x の 14 % から 41 % の間に含まれ (表 19)、その値は、C m a x の 59 % から 100 % の間に含まれる、式 (3 Z, 5 S) で表される化合物のより高い濃度によって特徴付けられる製剤 3 の場合 (表 17) より大幅に低い。

【0167】

7.6 犬における製剤 2 の個々の薬物動態パラメータ

10

20

30

【表 20】

表 20 :

P Kパラメータ	動物No.				
	11F	12F	13F	14F	15F
Cmax (ng/ml)	7029	9050	9897	6347	11287
Tmax (時)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C (0.25時間) (ng/ml)	3521	1275	4512	4445	8865
AUC (時.ng/ml)	21062	34881	39126	23931	30466
T _{1/2} (時)	3.3	5.3	4.5	5.1	5.4
F (%)	41	68	76	46	59

製剤 2 (顆粒 5.8%) は、80% から 100% の間に含まれる非常に高いバイオアベイラビリティによって特徴付けられる製剤 3 の場合 (表 18) より大幅に低い、41% - 76% の間に含まれる、式 (3Z, 5S) で表される化合物のバイオアベイラビリティによって特徴付けられる (表 20)。

【0168】

故に分散性錠剤である製剤 3 は、早期分娩の治療のための、作用の速やかな発現及び高いバイオアベイラビリティをもたらすのに適しているという特徴を示す。それとは対照的に、普通錠 (製剤 4) 又は顆粒 (製剤 2) は早期分娩を治療するための薬物動態的な複数の要件を満たさない。

【0169】

実施例 8 : ヒトでの薬物動態調査
調査プロトコル

年齢 54 - 62 歳 (平均 58.3 歳)、体重 51 - 67 kg (平均 60.6 kg ± 5.1)、及び、ボディ・マス・インデックスが 19.4 - 25.5 kg/m² (平均 23.12 kg/m² ± 2.05) の範囲である 12 人の健康な白人女性が登録した。被験者らは、2 回連続の (3Z, 5S) 600 mg/日の投与 (水 150 ml で 200 mg の分散性錠剤 3 つを使用して被験者らに投与された)、又は 2 度のベタメタゾン 12 mg/日の筋肉注射、又は両薬剤の組合せの何れかを、3 つの別個の一週間の治療期間で投与を受けた。

【0170】

ベタメタゾン (Célestène

(登録商標)、シェリング・プラウ社、フランス) が、大臀筋への 12 mg/3 ml の筋肉注射によって投与された。これは、新生児の呼吸窮迫症候群の予防のための、早期分娩における推奨される出産前ベタメタゾン投与量である。

【0171】

1 人の被験者 (被験者 S6) が、第 2 治療期間における投与前の高血圧のために第 1 治療期間の後調査から外れた。従って、(3Z, 5S) の分散性錠剤による治療の複数の薬

物動態パラメータが12人の被験者について計算された一方で、組合せ治療の複数の薬物動態パラメータは11人の参加者について評価された。

【0172】

一週間の各治療期間中、複数の血液サンプルは、1日目における第1の投与後、時点0（投与前）、並びに、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20、及び24時間において、（3Z，5S）及びベタメタゾンの分析のために収集された。血漿は調製され、 -20°C より低い温度で保存された。全てのサンプルは、有効性が認められたLC-MS/MS法を使用して分析された。（3Z，5S）の分析について、定量下限は 1.0 ng/ml であった。ベタメタゾン分析について、定量下限は 0.5 ng/ml であった。

10

【0173】

複数の薬物動態パラメータは、Phoenix（登録商標）WinNonLin（登録商標）バージョン6.3（Pharsight社）を使用して非コンパートメント（non-compartmental）法によって推定された。次の複数の薬物動態パラメータが、各治療期間中、（3Z，5S）について計算された：測定された最大濃度（C_{max}）、C_{max}までにかかる時間（T_{max}）、及び血漿濃度-時間曲線下面積（AUC）。

【0174】

8.1 ヒトにおける（3Z，5S）の分散性錠剤（製剤3）の個々の血漿濃度プロファイル

20

表21から表23は、（3Z，5S）の血漿濃度プロファイル及び（3Z，5S）に関する複数の薬物動態パラメータを示す。（3Z，5S）は水150mlで、200mgの分散性錠剤3つを使用して被験者らに投与された。

表 2 1 :

	被験者 S n g / m l 単位での (3 Z, 5 S) 血漿濃度											
時間	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	1190	270	335	867	574	234	481	407	1730	1610	409	1990
0.5	3020	1170	1310	3120	2020	860	1550	1510	2630	2640	2510	2690
0.75	3010	1450	1810	2760	2220	1400	2090	1440	2700	2120	2350	3070
1	3100	2410	1810	3160	1830	1560	1440	1450	2670	2180	1940	2900
1.5	3280	3380	1650	4070	1600	1770	1790	1370	2570	3190	2990	3600
2	3170	3150	1520	3820	1550	1940	2440	2100	3050	2980	4100	3630
3	3060	3360	1540	3070	1560	2060	2280	2060	2660	2980	3410	3570
4	2870	2600	2300	2940	1990	3060	2290	2160	2730	2770	3300	3460
6	2400	2200	1910	1910	1580	2000	1800	1670	2280	1780	1960	1980
8	1710	1870	1800	1940	1310	1670	1560	1290	1690	1550	1620	1760
10	1510	1700	1620	1560	1130	1490	1370	973	1570	1430	1490	1490
12	1420	1870	1720	1630	949	1380	1250	794	1510	1400	1650	1410
16	1000	1040	1030	1170	640	981	762	586	928	844	1020	866
20	804	868	718	978	554	812	654	444	698	818	827	699
24	765	680	567	843	385	792	501	327	555	560	759	612

【表 2 2】

表 2 2 :

	被験者 S C m a x に対する百分率%											
時間	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	36%	8%	15%	21%	26%	8%	20%	19%	57%	50%	10%	55%
0.5	92%	35%	57%	77%	91%	28%	64%	70%	86%	83%	61%	74%
0.75	92%	43%	79%	68%	100%	46%	86%	67%	89%	66%	57%	85%
1	95%	71%	79%	78%	82%	51%	59%	67%	88%	68%	47%	80%
1.5	100%	100%	72%	100%	72%	58%	73%	63%	84%	100%	73%	99%
2	97%	93%	66%	94%	70%	63%	100%	97%	100%	93%	100%	100%
3	93%	99%	67%	75%	70%	67%	93%	95%	87%	93%	83%	98%
4	88%	77%	100%	72%	90%	100%	94%	100%	90%	87%	80%	95%
6	73%	65%	83%	47%	71%	65%	74%	77%	75%	56%	48%	55%
8	52%	55%	78%	48%	59%	55%	64%	60%	55%	49%	40%	48%
10	46%	50%	70%	38%	51%	49%	56%	45%	51%	45%	36%	41%
12	43%	55%	75%	40%	43%	45%	51%	37%	50%	44%	40%	39%
16	30%	31%	45%	29%	29%	32%	31%	27%	30%	26%	25%	24%
20	25%	26%	31%	24%	25%	27%	27%	21%	23%	26%	20%	19%
24	23%	20%	25%	21%	17%	26%	21%	15%	18%	18%	19%	17%

【0 1 7 5】

本発明の分散性錠剤の投与後、0.5 時間から 4 時間の間の時間 T m a x において、式 (3 Z, 5 S) で表される化合物の血中濃度は最大濃度 C m a x に達する。特に、T m a x は、9 人の被験者については 0.5 時間から 2 時間の範囲にあり、5 人の被験者については 0.5 時間から 1.5 時間の範囲にある。

【0 1 7 6】

注目すべきことに、0.5 時間の時点において、式 (3 Z, 5 S) で表される化合物の血中濃度は、10 人の被験者について C m a x の 55% から 95% の間に含まれ、優先的には、C m a x の 57% から 92% の間に含まれる。このことは、当該固体経口製剤が迅速に吸収され、薬理作用の迅速な発現をもたらすのに適していることを示している。被験者 S 2 及び S 6 について、(3 Z, 5 S) の血漿濃度は 0.5 時間において 55% を下回っており、それぞれ C m a x の 35% 及び 28% であった。しかしながら、それは、分散性錠剤の投与後 1 時間においてはそれぞれ C m a x の 71% 及び 51% であり、濃度は早期分娩の管理に適している。

【0 1 7 7】

8. 2 ヒトにおける (3 Z, 5 S) の分散性錠剤 (製剤 3) の個々の薬物動態パラメータ

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 3 :

	被験者 S						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Cmax ng/ml	3280	3380	2300	4070	2220	3060	2440
Tmax 時	1.5	1.5	4	1.5	0.75	4	2
AUC ng.時/ml	38557	39042	32421	41209	24814	33388	29867

	被験者 S				
	S8	S9	S10	S11	S12
Cmax ng/ml	2160	3050	3190	4100	3630
Tmax 時	4	2	1.5	2	2
AUC ng.時/ml	24085	36317	34853	38944	38467

10

【0 1 7 8】

8. 3 (3 Z, 5 S) とベタメタゾンとの組合せについてのヒトにおける血漿濃度プロファイル

表 2 4 から表 2 6 は、(3 Z, 5 S) の血漿濃度プロファイル、及び、ベタメタゾンとの併用で投与された (3 Z, 5 S) に関する複数の薬物動態パラメータを示す。

20

【表 2 4】

表 2 4 : (3 Z , 5 S) の血漿濃度

時間	被験者 S n g / m l 単位での (3 Z , 5 S) 血漿濃度										
	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	41.8	597	322	486	264	536	359	396	1150	934	934
0.5	210	3240	978	1890	1250	2510	1100	2420	2590	2040	1980
0.75	407	5290	1130	2210	1780	2910	1610	2570	2490	2060	3010
1	593	5320	1100	2290	1580	2600	1730	2250	2350	1930	3020
1.5	1050	4940	1350	3550	2010	2620	1860	2300	3130	1920	3430
2	1050	4750	2180	4230	2080	3290	2400	2270	3520	4170	3550
3	1480	4480	3500	3620	2280	3540	2520	2340	3150	4440	3780
4	2040	4130	3500	3880	2350	3430	2540	2310	3340	4020	3550
6	1440	2510	1710	2290	2050	2710	1600	2910	2350	2690	2670
8	1470	1950	1530	2180	1680	2180	1250	2280	1820	2300	1970
10	1570	2090	1250	2120	1270	1960	981	2120	1620	1840	1750
12	1300	1870	1430	1930	1040	1750	1000	1970	1430	1630	2130
16	521	1140	1000	1330	693	935	550	959	869	951	1010
20	512	1100	943	1240	481	831	471	825	746	786	877
24	418	828	712	1020	353	569	383	605	533	650	657

10

20

30

【表 2 5】

表 2 5 : C m a x に対する百分率%

時間	被験者 S										
	C m a x に対する百分率%										
	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	2%	11%	9%	11%	11%	15%	14%	14%	33%	21%	25%
0.5	10%	61%	28%	45%	53%	71%	43%	83%	74%	46%	52%
0.75	20%	99%	32%	52%	76%	82%	63%	88%	71%	46%	80%
1	29%	100%	31%	54%	67%	73%	68%	77%	67%	43%	80%
1.5	51%	93%	39%	84%	86%	74%	73%	79%	89%	43%	91%
2	51%	89%	62%	100%	89%	93%	94%	78%	100%	94%	94%
3	73%	84%	100%	86%	97%	100%	99%	80%	89%	100%	100%
4	100%	78%	100%	92%	100%	97%	100%	79%	95%	91%	94%
6	71%	47%	49%	54%	87%	77%	63%	100%	67%	61%	71%
8	72%	37%	44%	52%	71%	62%	49%	78%	52%	52%	52%
10	77%	39%	36%	50%	54%	55%	39%	73%	46%	41%	46%
12	64%	35%	41%	46%	44%	49%	39%	68%	41%	37%	56%
16	26%	21%	29%	31%	29%	26%	22%	33%	25%	21%	27%
20	25%	21%	27%	29%	20%	23%	19%	28%	21%	18%	23%
24	20%	16%	20%	24%	15%	16%	15%	21%	15%	15%	17%

【 0 1 7 9 】

(3 Z , 5 S) の分散性錠剤とベタメタゾンとの組合せの投与後、1 時間から 6 時間の間の時間 T m a x において式 (3 Z , 5 S) で表される化合物の血中濃度は最大濃度 C m a x に達する。特に、T m a x は、9 人の被験者について 2 時間から 4 時間の範囲にあり、6 人の被験者について 2 時間から 3 時間の範囲にある。

【 0 1 8 0 】

0 . 5 時間の時点において、式 (3 Z , 5 S) で表される化合物の血中濃度は 1 0 人の被験者について C m a x の 4 3 % から 8 3 % の間に含まれる。このことは、ベタメタゾンとの併用で投与された固体経口製剤が迅速に吸収され、薬理作用の迅速な発現をもたらすのに適していることを示している。被験者 S 1 及び S 3 について、(3 Z , 5 S) の血漿濃度は 0 . 5 時間において 4 3 % を下回っており、それぞれ C m a x の 1 0 % 及び 2 8 % であった。しかしながら、それは、分散性錠剤の投与後 2 時間においてはそれぞれ C m a x の 5 1 % 及び 6 2 % であった。

【 0 1 8 1 】

8 . 4 (3 Z , 5 S) 製剤 3 及びベタメタゾンの組合せについてのヒトにおける複数の薬物動態パラメータ

【表 2 6】

表 2 6 :

被験者 S	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
Cmax											
ng/ml	2040	5320	3500	4230	2350	3540	2540	2910	3520	4440	3780
Tmax											
時	4	1	3	2	4.03	3	4	6	2	3	3
AUC											
ng.時/ml	24060	50306	34518	47627	28322	42044	25974	39688	38208	43314	44082

10

【0182】

実施例 9：分散性錠剤の製造プロセス

本発明の複数の分散性錠剤の製造プロセスは、以下の複数の段階を備える。

(i) 錠剤の総重量に対し、20重量%の(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシム、5重量%のケイ酸カルシウム、1重量%のPVP 30K、2重量%のポロキサマー188、5重量%のクロスカルメロースナトリウム、15重量%の微結晶性セルロース112、47.8重量%のラクトース水和物、0.2重量%のサッカリンナトリウムから成る混合物を調製する；

20

(ii) エタノール存在下で湿式造粒し、真空乾燥する；

(iii) 顆粒をふるいにかける；

(iv) 錠剤の総重量に対し4重量%のジベヘン酸グリセロールと顆粒とを混合する；

(v) 打錠する。

【0183】

湿式造粒が、好ましくは、(錠剤の総重量に対して)少なくとも7.4重量%に相当する最小量のエタノールがある状態で室温で高せん断造粒機において実施される。真空乾燥が室温で行われる。

30

【0184】

ふるい段階が、結果として得られた顆粒に適用される。ふるいかけられたジベヘン酸グリセロールが当該顆粒と混合される。最終的な混合物は、目標の分散性錠剤の強度になるように、偏心式又は回転式の錠剤プレス(tablet press)及び適合されたパンチで圧縮された。

【0185】

実施例 10：分散性錠剤(製剤3)の安定性調査

複数の分散性錠剤の溶解後の(3Z, 5S)の含有量の決定は、以下の複数のパラメータを使用してHPLCによって行なわれる。

40

装置：USP II パドル装置

溶解媒質：0.5%ラウリル硫酸ナトリウムの水溶液

溶解媒質容量：900ml

溶解媒質温度：37°C±0.5°C

回転速度：50rpm

サンプリング時間：15、30、45、60、及び120分

サンプリング容量：3ml

分離技術：PAL L社のアクロディスクPSF Gx F/ガラス1.0µm

【0186】

50

パドルアセンブリが、パドルの底部がフラスコの内側底部から $2.5\text{ cm} \pm 0.2\text{ cm}$ になるように配置される。適切な量の溶解媒質が、6つの溶解容器の1つ1つの中に注入される。媒質は $37.0^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ において平衡化する。(3Z, 5S)の分散性錠剤が各容器に挿入される。パドルの回転は 50 rpm に制御された。指定された時点に、溶解媒質の表面とパドルのブレードの最上部との中間の領域から媒質 3 ml が取り出される。その後、当該サンプルは、分析のためにPALL社のアクロディスクPSFGx F / グラス $1.0\text{ }\mu\text{m}$ を通って直接HPLCバイアルの中に濾過される。

【0187】

Alu / Alu ブリスターパックに包装された複数の(3Z, 5S)の分散性錠剤について、1か月、2か月、及び6か月の保管期間における安定性データが利用可能である。錠剤の外観、(3Z, 5S)の初期の含有量値と比較した%単位での含有量、崩壊時間、及び溶解などのパラメータが評価された(表28及び表29)。

10

【0188】

分散性錠剤を用いてHPLCによって測定された(3Z, 5S)の初期の濃度値は $90.0 - 110.0\%$ である。

【表 27】

表 28 : 50mg の分散性錠剤

保管条件	保管 期間 (月)	錠剤の外観	含水量 (%w/w)	(3Z, 5S) 含有量 (%初期値)	崩壊時間 (秒)	%60分後 の溶解率
初期	0	白色カプセル 形状	4.5	102.9	42	101
5°C	1	白色カプセル 形状	4.7	102.4	19	100
	2	白色カプセル 形状	4.6	102.2	17	100
	6	白色カプセル 形状	4.8	103.3	26	99
25°C/60% 相対湿度	1	白色カプセル 形状	4.6	102.2	16	97
	2	白色カプセル 形状	4.6	103.8	22	97
	6	わずかに灰色が かった白色のカ プセル形状	4.7	105.7	28	99
40°C/75% 相対湿度	1	白色カプセル 形状	np	np	np	np
	2	わずかに灰色が かった白色のカ プセル形状	4.5	99.9	50	95
	6	黄色がかった カプセル形状*	4.6	102.1	113	94

np = 未実施

10

20

30

【表 28】

表 29 : 200 mg の分散性錠剤

保管条件	保管 期間 (月)	錠剤の外観	含水量 (%w/w)	(3 Z, 5 S) 含有量 (%初期値)	崩壊時間 (秒)	% 60 分後 の溶解率
初期	0	白色カプセル 形状	4.5	98.1	102	93
5°C	1	白色カプセル 形状	4.0	97.7	26	99
	2	白色カプセル 形状	4.3	97.7	26	96
	6	白色カプセル 形状	4.1	99.7	28	99
25°C/60% 相対湿度	1	白色カプセル 形状	4.0	98.0	26	96
	2	白色カプセル 形状	4.2	98.9	28	100
	6	わずかに灰色が かった白色のカ プセル形状	4.1	99.5	40	98
40°C/75% 相対湿度	1	白色カプセル 形状	np	np	np	np
	2	わずかに灰色が かった白色のカ プセル形状	4.2	96.6	107	98
	6	黄色がかった カプセル形状*	4.1	98.3	170	96

np = 未実施

【0189】

25°C/60%RH（相対湿度）では、20秒から40秒の範囲のうちに、溶解に引き続いて錠剤の迅速な崩壊が観察される。

【0190】

分散性錠剤の崩壊特性は、その分散性錠剤の崩壊成分に起因すると思われる。崩壊成分は、例えば、含水環境に置かれた場合に錠剤の分解又は崩壊を促進し、速い溶解プロファイルを支援するクロスカルメロースナトリウムといったものである。加えて、例えば、ポロキサマー188といった湿潤剤は、崩壊中の水分吸収を促進し、薬剤の溶出を補助する。更に、例えば、ケイ酸カルシウムといった、大きい表面積を有する選択された担体物質はまた、錠剤の崩壊にとって潜在的利益があると特定された。

【表 29】

表 30 : 15、30、45、60、及び120分における200mgの分散性錠剤の溶解プロファイル及び(3Z, 5S)の含有量

保管条件	期間 (月)	15分 (3Z, 5S) 含有量%	30分 (3Z, 5S) 含有量%	45分 (3Z, 5S) 含有量%	60分 (3Z, 5S) 含有量%	120分 (3Z, 5S) 含有量%
初期	0	89	94	96	97	99
5°C/AmbH	1	91	95	96	97	99
	3	92	95	97	97	99
	6	95	98	98	100	101
25°C/60% 相対湿度	1	93	95	96	97	98
	3	94	97	98	98	100
	6	97	99	100	100	102
40°C/75% 相対湿度	1	96	98	99	99	100
	3	95	97	97	98	99
	6	95	97	98	98	99

【0191】

異なる複数の保管条件について、錠剤の迅速な溶解プロファイルが観察される。特に、25°C/60%RHでは、15分の時点で測定された(3Z, 5S)の含有量は初期値の90%から100%の間である。以下に本発明の実施形態の例を項目として示す。

[項目1]

式(3Z, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-[(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される化合物と、医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤とを含む分散性錠剤。

[項目2]

上記医薬的に許容される少なくとも1種又は複数の賦形剤は、崩壊剤、湿潤剤、担体、潤滑剤、結合剤、希釈剤、甘味料、及び/又は味覚マスキング剤を含む群から選択される、

項目1に記載の分散性錠剤。

[項目3]

上記担体は、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、加工デンプン、糖類、セルロース、セルロース誘導体、ポリメタクリレート、キチン、キトサン、及びそれらの組合せを含む群から選択される、

項目2に記載の分散性錠剤。

[項目4]

上記結合剤は、ポリビニルピロリドン、架橋PVP、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシエチルセルロースなどのセルロース又はセルロース誘導体、カルシウム、グァーガム、トラガカント、ポリビニルアセテート、ゼラチン、アルファ化デンプン、デンプン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、グルコース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デキストリン、ポリエチレングリコール、ポリメタクリレ

ート、及びそれらの組合せを含む群から選択される、

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 5]

上記湿潤剤は、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ソルビタン脂肪酸エステル、及びそれらの組合せを含む群から選択される、

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 6]

上記崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸ナトリウム、コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アクリル酸誘導体、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、加工セルロースガム、架橋ポビドン、アルギン酸及びアルギン酸塩、アルファ化デンプン、加工コーンスターチ、及びそれらの組合せを含む群から選択される、

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 7]

上記希釈剤は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ラクトース、圧縮糖、糖類、ブドウ糖、マンニトール、デキストリン、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化マグネシウム、カオリン、粉末セルロース、アルファ化デンプン、デンプン、硫酸バリウム、三ケイ酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、及びそれらの組合せを含む群から選択される、

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 8]

上記甘味料はサッカリンナトリウムである、

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 9]

上記潤滑剤は、ジベヘン酸グリセロール、トリベヘン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸ナトリウム、ステアリン酸、エチルアルコール、ポリオキシエチレングリコール、ロイシン、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸塩、タルク、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、流動パラフィン、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、水素化ひまし油、コロイド状二酸化ケイ素、パルミトステアリン酸、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、ステアリルアルコール、水素添加植物油、及びそれらの組合せを含む群から選択される

項目 2 に記載の分散性錠剤。

[項目 10]

式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される上記化合物の濃度は、約 1% w/w と 50% w/w との間に含まれる、

項目 1 から 9 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 11]

上記分散性錠剤は、式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される上記化合物を約 10 mg から 500 mg 含む、

項目 1 から 10 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 12]

式 (3Z, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]ピロリジン-3-オン-O-メチルオキシムで表される上記化合物の血中濃度は、投与後 0.5 時間から 2 時間の間の時点で最大に達する、

項目 1 から 1 1 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 3]

式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される上記化合物の血中濃度は、投与後 0. 5 時間において C m a x の少なくとも 4 0 % である、

項目 1 から 1 2 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 4]

上記分散性錠剤は、5 0 % から 1 0 0 % の間、好ましくは 8 0 % から 1 0 0 % の間に含まれる、式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される上記化合物のバイオアベイラビリティによって特徴付けられる、

項目 1 から 1 3 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 5]

上記分散性錠剤は、カルシウムチャネル阻害剤、硫酸マグネシウム、選択的プロスタグランジンモジュレータ、ベータ - 2 - アドレナリンアゴニスト、ベータ - 3 - アドレナリンレセプターアゴニスト、及び／又は、コルチコステロイドを含む群から選択される少なくとも 1 つの化合物と、併用して又は別々に投与される、

項目 1 から 1 4 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 6]

コルチコステロイドは、ベタメタゾン、デキサメタゾン、及び／又はそれらの塩を含む群から選択される、

項目 1 4 に記載の分散性錠剤。

[項目 1 7]

上記分散性錠剤は、単位用量形態である、

項目 1 から 1 6 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 8]

2 0 重量%の式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、

1 - 2 0 重量%のケイ酸カルシウム、

0. 1 - 2 0 重量%の P V P 3 0 K、

0. 0 1 - 5 重量%のポロキサマー 1 8 8、

0. 5 - 2 0 重量%のクロスカルメロースナトリウム、

1 - 9 0 重量%の微結晶性セルロース 1 1 2、

1 - 9 0 重量%のラクトース一水和物、

0. 0 1 - 0. 5 重量%のサッカリンナトリウム、及び

0. 1 - 1 0 重量%のジベヘン酸グリセロール含む

項目 1 から 1 7 の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目 1 9]

2 0 重量%の式 (3 Z, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(2' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 3 - オン - O - メチルオキシムで表される化合物、

5 重量%のケイ酸カルシウム、

1 重量%の P V P 3 0 K、

2 重量%のポロキサマー 1 8 8、

5 重量%のクロスカルメロースナトリウム、

1 5 重量%の微結晶性セルロース 1 1 2、

4 7. 8 重量%のラクトース一水和物、

0. 2 重量%のサッカリンナトリウム、及び

10

20

30

40

50

4重量%のジベヘン酸グリセロールから成る

項目18に記載の分散性錠剤。

[項目20]

早期陣痛、未熟児出産、子宮収縮による胚着床不全、月経困難症、早漏、性的不全、子宮内膜症、不妊、良性前立腺過形成、神経精神障害、自閉症、社会的行動障害、心理社会的ストレス、及び／又は、心血管障害を含む群から選択される複数の障害の治療及び／又は予防に使用するための

項目1から19の何れか一項に記載の分散性錠剤。

[項目21]

湿式造粒の段階を含む

項目1から20の何れか一項に記載の分散性錠剤の調製のためのプロセス。

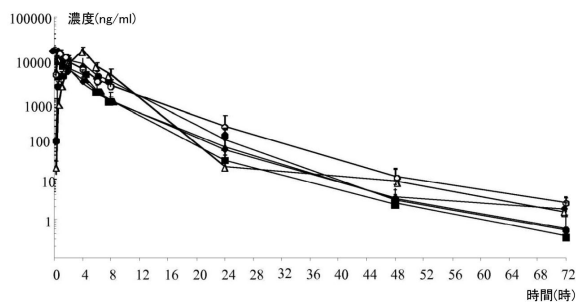
[項目22]

項目1から20の何れか一項に記載の分散性錠剤、及び使用に関する情報を含むキット

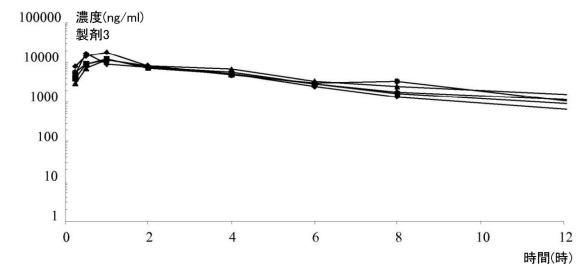
。

10

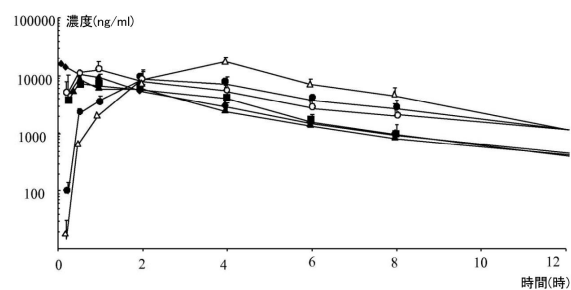
【図1A】



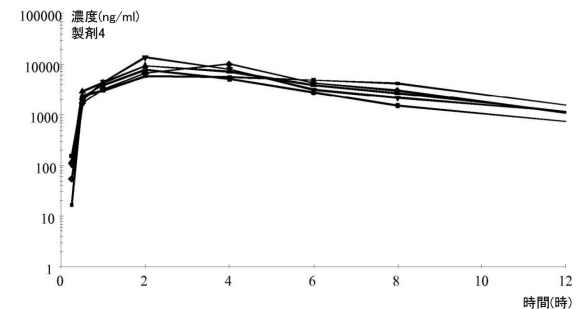
【図2】



【図1B】



【図3】



◆ 対照IV、15mg/kg
 ▲ 対照カプセル、300mg/犬
 ■ 製剤1、20mg/kg(10%顆粒)
 ▲ 製剤2、20mg/kg(5.8%顆粒)
 ○ 製剤3、200mg/犬(分散性錠剤)
 ● 製剤4、200mg/犬(普通錠)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573

審査官 常見 優

- (56)参考文献 特表2005-533828 (JP, A)
 特開2003-192582 (JP, A)
 特開2009-073847 (JP, A)
 特表2003-516341 (JP, A)
 特表2010-540588 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 31/573
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 47/14
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
 CPlus/REGISTRY
 /MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)