(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2021-515040
(P2021-515040A)
(43)公表日　令和3年6月17日(2021.6.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 231/14	(2006.01)	C07D	231/14	4C086
A61K 31/4155	(2006.01)	A61K	31/4155	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 13/08	(2006.01)	A61P	13/08	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 41 頁）

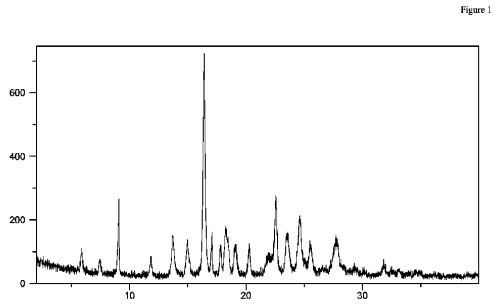
(21)出願番号　特願2020-567634 (P2020-567634)
(86)(22)出願日　平成31年2月25日 (2019.2.25)
(85)翻訳文提出日　令和2年10月15日 (2020.10.15)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/054638
(87)国際公開番号　WO2019/166385
(87)国際公開日　令和1年9月6日 (2019.9.6)
(31)優先権主張番号　18158915.1
(32)優先日　平成30年2月27日 (2018.2.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　18169249.2
(32)優先日　平成30年4月25日 (2018.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　305008042
サンド・アクチエンゲゼルシヤフト
スイス国、ツエー・ハー－４００２・バーゼル、リヒトシユトラーセ・３５
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　アダマー，ベレーナ
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲー・エム・ベー・ハー気付
(72)発明者　マーティン，ノルウェン
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲーエムベーハー気付

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ダロルタミドの結晶形態ＩＩ

(57)【要約】
本発明は、ダロルタミドの結晶形態及びその製造方法に関する。また、本発明は、前記ダロルタミドの結晶形態を、好ましくは所定及び／又は有効量で、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤と共に含む医薬組成物に関する。本発明はまた、ダロルタミドを高薬物負荷で含む医薬組成物にも関する。本発明の医薬組成物は医薬として、特に前立腺がんの治療のための医薬として使用することができる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（５．９±０．２）°、（９．１±０．２）°及び（１６．４±０．２）°の反射を含む粉末Ｘ線回折図（ｄｉｆｆｒａｃｔｏｇｒａｍ）を有することにより特徴付けられるＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの結晶形態（形態ＩＩ）。
【請求項２】
２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（７．５±０．２）°及び（１３．７±０．２）°の追加の反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することを特徴とする、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項３】
２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（８．５±０．２）°及び（１０．４±０．２）°の反射を含まない粉末Ｘ線回折図を有することを特徴とする、請求項１又は２に記載の結晶形態。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか１項に記載の結晶形態の製造方法であって、
（ｉ）メタノール、２－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、アセトン、酢酸メチル、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド及び酢酸からなる群から選択される溶媒又はこれらの混合物にダロルタミドを溶解させること、
（ｉｉ）ステップ（ｉ）で得られた溶液に、アルカン又は水から選択される逆溶媒を添加すること、又はその逆を含み、添加中に混合物の温度を２０～３０℃の範囲に維持することを特徴とする、方法。
【請求項５】
請求項１～３のいずれか１項に記載の結晶形態の、医薬組成物の製造のための使用。
【請求項６】
請求項１～３のいずれか１項に記載の結晶形態、及び少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。
【請求項７】
経口固体剤形が錠剤である、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
錠剤の総重量を基準にして重量でダロルタミドの含量の百分率として計算されるダロルタミドの量が、少なくとも５０パーセントである、請求項７に記載の錠剤。
【請求項９】
ダロルタミド含量が、錠剤の総重量を基準にして５５パーセント～９０パーセントである、請求項８に記載の錠剤。
【請求項１０】
前立腺がんの治療及び／又は予防に使用するための、請求項６～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
ダロルタミド形態ＩＩの一日当たりの総用量が３６０ｍｇ～１０８０ｍｇとなるように１８０ｍｇ～５４０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩが一日に二回投与される、請求項１０に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、ダロルタミドの結晶形態及びその製造方法に関する。また、本発明は、前記ダロルタミドの結晶形態を、好ましくは所定及び／又は有効量で、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤と共に含む医薬組成物に関する。本発明はまた、ダロルタミドを高薬物負荷で含む医薬組成物にも関する。本発明の医薬組成物は医薬として、特に前立腺がんの治療に使用することができる。

【背景技術】

【０００２】

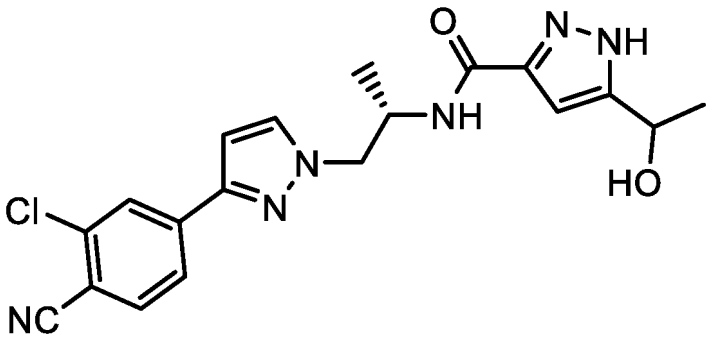
前立腺がんは最も一般的ながんであり、米国及びヨーロッパの人におけるがん死の３つの主因の１つである。アンドロゲン受容体シグナリングの活性化はあらゆる状態の病気の前立腺がん増殖にとって極めて重要である［Ｍｏｉｌａｎｅｎ，　Ａ．－Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　ＯＤＭ－２０１，　ａ　ｎｅｗ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ　ｔｏ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ　ｐｒｏｓｔａｔｅ　ｃａｎｃｅｒ　ｔｈｅｒａｐｉｅｓ．　Ｓｃｉ．　Ｒｅｐ．　５，　１２００７；　ｄｏｉ：　１０．１０３８／ｓｒｅｐ１２００７　（２０１５）］。

【０００３】

化学的にＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドともいわれるダロルタミド（Ｄａｒｏｕｔａｍｉｄｅ）は、目下非転移性去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）に対して第３相臨床試験で試験されている第二世代の経口活性な非ステロイド系アンドロゲン受容体アンタゴニストであり、次の式（１）

【０００４】

【化１】



式(1)

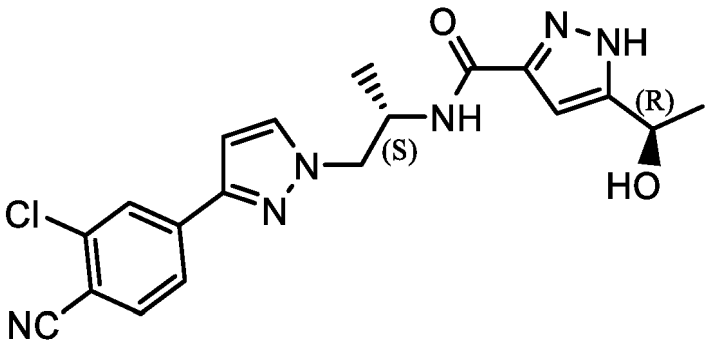
に描かれている化学構造により表すことができる。

【０００５】

ダロルタミドは、式（１ａ）

【０００６】

【化２】

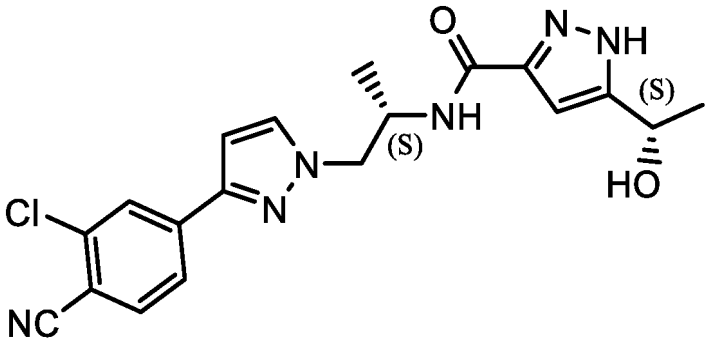


式 (1a)

に描かれている化学構造及び式（１ｂ）

【０００７】

【化３】



式 (1b)

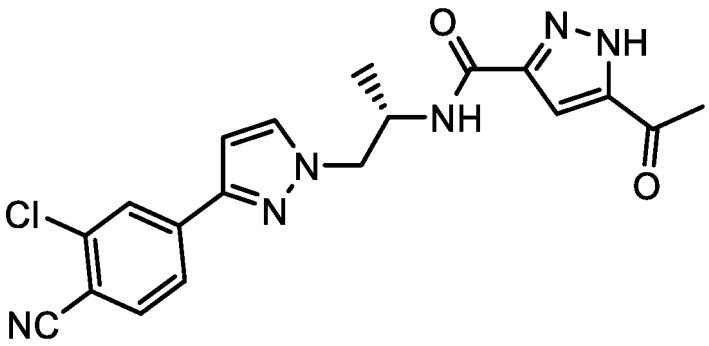
に描かれている化学構造により表される２つの薬理学的に活性なジアステレオマーの混合物を含む。

【０００８】

２つのジアステレオマーは、式（２）

【０００９】

【化４】



式 (2)

に描かれている化学構造により表されるダロルタミドの主要な薬理学的に活性な代謝産物を介して相互変換する。

【００１０】

ダロルタミド及びその調製は国際公開第２０１１／０５１５４０号に開示されている。ダロルタミドの結晶形態Ｉ並びにそのジアステレオマーの結晶形態Ｉ’及び結晶形態Ｉ’

’並びにそれらの製造方法は国際公開第２０１６／１２０５３０号に開示されている。中国特許出願公開第１０７６０２４７１号には、ダロルタミドの結晶形態Ｉの別の製造方法が開示されている。

【００１１】

医薬品有効成分の異なる固体形態は異なる特性を保有することが多い。固体形態の物理化学的性質の相違は医薬組成物の改良にとって重要である可能性があり、例えば、改良された溶解プロフィール又は改良された安定性若しくは貯蔵寿命を有する医薬製剤が医薬品有効成分の改良された固体形態によって利用可能になる可能性がある。また、製剤工程中の医薬品有効成分の処理又は取扱いも改良され得る。したがって、医薬品有効成分の新しい固体形態は望ましい加工処理特性を有する可能性がある。すなわち、既に知られている固体形態と比較して、取扱いがより容易であり、より貯蔵に適しており、及び／又はより良好な精製が可能になり得る。

【００１２】

国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉは、低い結晶化度及びかなりの非結晶質含量を保有することが判明し、これは製剤工程又は貯蔵中の固体形態変態に関して重要である。かかる物質はまた吸湿性で静電的に帯電していることも多く、したがって取り扱いが難しい。加えて、形態Ｉは不明確な形態学の不均一な粒子からなり、言い換えると、粉体特性が乏しく、特に流動性及び成形性が不十分である。それ故、形態Ｉを含む経口固体剤形の製剤化は、殊に標準的な製剤技術及び設備を使用するときに困難である。また、国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉは低い溶解度を改良したものであり、事実ダロルタミドのような溶解性の低い化合物の経口バイオアベイラビリティにとって殊に重要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１３】

【特許文献１】国際公開第２０１１／０５１５４０号

【特許文献２】国際公開第２０１６／１２０５３０号

【特許文献３】中国特許出願公開第１０７６０２４７１号明細書

【非特許文献】

【００１４】

【非特許文献１】Ｍｏｉｌａｎｅｎ，　Ａ．－Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　ＯＤＭ－２０１，　ａ　ｎｅｗ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ　ｔｏ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ　ｐｒｏｓｔａｔｅ　ｃａｎｃｅｒ　ｔｈｅｒａｐｉｅｓ．　Ｓｃｉ．　Ｒｅｐ．　５，　１２００７；　ｄｏｉ：　１０．１０３８／ｓｒｅｐ１２００７　（２０１５）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１５】

したがって、本発明の目的は、ダロルタミドの改良された多形体、特に医薬品製造中のダロルタミドの加工性を高める結晶化度、多形純度、吸湿性、流動性及び成形性のような改良された粉体特性を有するダロルタミドの多形体を提供することである。本発明の別の目的は、ダロルタミドの改良された多形体、例えばダロルタミドのバイオアベイラビリティを高める増大した溶解度を有する多形体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

本発明は、以後本明細書中で「形態ＩＩ」とも称されるダロルタミドの多形体を提供することによって上述の問題の１つ以上を解決する。本発明の形態ＩＩは純粋な多形形態で得られ、高い結晶化度を有し、経口固体剤形の製造にとって優れた粉体特性と言い換えられる一様な形態の明確な結晶からなる。加えて、本発明のダロルタミド形態ＩＩは、国際

公開第２０１６／１２０５３０号の形態Ｉと比較して、生理学的に適切な水性媒体に対して増大した溶解度を保有し、これはダロルタミドのような低い溶解度を有する薬剤物質が所望のインビボ血中レベルを達成するために極めて重要な利点である。本発明のダロルタミド形態ＩＩが優れた粉体特性を増大した溶解度と共に兼ね備えるという事実のため、この形態はダロルタミドを含む安全かつ有効な医薬品の製造のためのダロルタミドの好ましい改良体となる。

【００１７】

略語

ＰＸＲＤ　粉末Ｘ線回折図（ｄｉｆｆｒａｃｔｏｇｒａｍ）
ＦＴＩＲ　フーリエ変換赤外
ＡＴＲ　減衰全反射
ＤＳＣ　示差走査熱量測定
ＴＧＡ　熱重量分析
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＧＭＳ　重量分析吸湿

定義

用語「ダロルタミド」は、本明細書で使用されるとき、上に開示された式（１）のＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドを指す。用語「ダロルタミド」は、本明細書で使用されるとき、両方のエナンチオマー（ｅｎｔａｎｔｉｏｍｅｒ）、すなわち上に開示された式（１ａ）のＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド及び式（１ｂ）のＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドを包含する。用語「ダロルタミド」は、本明細書で使用されるとき、ダロルタミドの互変異性体も包含する。

【００１８】

本明細書で交換可能に使用される用語「ダロルタミドの結晶形態Ｉ」又は「ダロルタミドの形態Ｉ」又は「形態Ｉ」はダロルタミドの結晶形態を指し、国際公開第２０１６／１２０５３０号において開示され、同じく形態Ｉと指名されている。ダロルタミドの形態Ｉは、０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて２０～３０℃の範囲の温度で測定したとき、２シータ角に（８．５±０．２）°、（１０．４±０．２）°、（１６．６±０．２）°、（１６．９±０．２）°及び（２４．３±０．２）°の反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することによって特徴付けることができる。

【００１９】

本明細書で使用されるとき、用語「２０～３０℃の範囲の温度で測定する」とは、標準的な条件下での測定を意味する。通例、標準的な条件は２０～３０℃の範囲の温度、すなわち室温を意味する。標準的な条件は約２２℃の温度を意味することができる。

【００２０】

粉末Ｘ線回折に関連して用語「反射」とは、本明細書で使用されるとき、Ｘ線回折図におけるピークであって、長距離位置秩序で規則正しい繰り返しパターンで分布する固体物質内の原子の平行平面により散乱させられるＸ線の強め合う干渉により一定の回折角（Ｂｒａｇｇ角）で生じるピークを意味する。かかる固体物質は結晶物質として分類され、一方非晶質物質は長距離秩序を欠き、短距離秩序のみを示し、それ故広い散乱を生じることになる固体物質と定義される。文献によると、長距離秩序は例えばおよそ１００～１０００個の原子にわたって拡がるが、短距離秩序は数個の原子にわたるのみである（“Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌｓ ｏｆ Ｐｏｗｄｅｒ Ｄｉｆｆｒａｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ” ｂｙ

Ｖｉｔａｌｉｊ Ｋ. Ｐｅｃｈａｒｓｋｙ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｙ. Ｚａｖａｌｉｊ, Ｋｌｕｗｅｒ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ, ２００３, ｐａｇｅ ３参照）。

【００２１】

本明細書で使用されるとき、用語「非結晶質」は、結晶性でない化合物の固体形態を指す。非結晶質化合物は長距離秩序をもたず、反射による明確なＸ線回折パターンを示さない。

【００２２】

粉末Ｘ線回折に関連して用語「本質的に同一」とは、反射位置及び反射の相対強度における変動性が考慮されるべきであることを意味する。例えば、２シータ値の典型的な精度は±０．２°の２シータの範囲、好ましくは±０．１°の２シータの範囲である。したがって、例えば、通常１６．４°の２シータに現れる反射は標準的な条件下の殆どのＸ線回折計で１６．２°～１６．６°の２シータ、好ましくは１６．３～１６．５°の２シータに現れる可能性がある。また、当業者には理解されるように、相対的な反射強度は、装置間のばらつき並びに結晶化の程度、好ましい配向、試料調製及びその他当業者に公知の要因に起因するばらつきを示し、単に質測度（ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ ｍｅａｓｕｒｅ）として考えられる。

【００２３】

フーリエ変換赤外分光法に関連して用語「本質的に同一」とは、ピーク位置及びピークの相対強度における変動性が考慮されるべきであることを意味する。例えば、波数値の典型的な精度は±２ｃｍ$^{-1}$の範囲である。したがって、例えば、２２３３ｃｍ$^{-1}$のピークは標準的な条件下の殆どの赤外分光計で２２３１～２２３５ｃｍ$^{-1}$の範囲に現れる可能性がある。相対強度の差は通例、Ｘ線回折と比較してより小さい。しかしながら、当業者には理解されるように、結晶化の程度、試料調製及びその他の要因に起因するピーク強度の小さな差も赤外分光法で起こり得る。したがって、相対的なピーク強度は単に質測度として考えられる。

【００２４】

本明細書で使用されるとき、特定の物理的形態のダロルタミドを含む組成物に関連して用語「他の物理的形態を実質的に含まない」とは、その組成物が他の物理的形態のダロルタミドを組成物の重量に対して最大で２０％、好ましくは最大で１０％、より好ましくは最大で５％、更により好ましくは最大で２％、最も好ましくは最大で１重量％含むことを意味する。

【００２５】

用語「物理的形態」とは、本明細書で使用されるとき、ある化合物のあらゆる結晶質及び／又は非結晶質相を指す。

【００２６】

用語「無水」又は「無水物」とは、本明細書で使用されるとき、結晶構造内に水が協同されたり収容されたりしていない結晶性の固体を指す。それでも無水形態は、結晶構造の一部ではないが結晶の表面に吸着していたり無秩序領域内に吸収されていたりし得る残留水を含んでいてもよい。通例、無水形態は結晶形態の重量に対して２．０重量％より多く、好ましくは１．０重量％より多く、最も好ましくは０．５重量％より多くの水を含有しない。含水量はＫａｒｌ－Ｆｉｓｃｈｅｒ Ｃｏｕｌｏｍｅｔｒｙにより決定することができる。

【００２７】

本明細書で使用される用語「非溶媒和」とは、結晶性の固体に関して述べられるとき、有機溶媒が結晶構造内で協同していたり結晶構造により収容されていたりしないことを示す。それでも、非溶媒和形態は、結晶構造の一部ではないが結晶の表面に吸着していたり無秩序領域内に吸収されていたりし得る残留有機溶媒を含んでいてもよい。通例、非溶媒和形態は結晶形態の重量に対して２．０重量％より多く、好ましくは１．０重量％より多く、最も好ましくは０．５重量％より多くの有機溶媒を含有しない。有機溶媒含量は、熱

重量分析（ＴＧＡ）により、例えば２５℃からその固体形態の融点までの範囲での１０Ｋ／ｍｉｎの加熱速度における重量減少を決定することによって、及び／又はガスクロマトグラフィーにより決定することができる。

【００２８】

ダロルタミドの結晶形態は、図「に示されている」粉末Ｘ線回折図又はＦＴＩＲスペクトルにより特徴付けられるということができる。当業者には理解されるように、機器のタイプの変動、試料方向性における反応及び変動、試料濃度、試料純度、試料履歴並びに試料調製のような要因が、例えば厳密な反射及びピーク位置並びにそれらの強度に関する変動を生じ得る。しかしながら、本出願の図のグラフデータと未知の物理的形態に対して生じたグラフデータとの比較及び２組のグラフデータが同じ結晶形態に関することの確認は当業者の知識の範囲内である。

【００２９】

本明細書で使用されるとき、用語「母液」とは、溶液から固体を結晶化させた後に残る溶液を指す。

【００３０】

用語「逆溶媒」とは、本明細書で使用されるとき、ある溶媒中におけるダロルタミドの溶解性を低下させる液体を指す。

【００３１】

用語「ラス」又は「ラス形」とは、結晶形態学に関して本明細書で使用されるとき、細長く薄いブレード様の結晶を指す。

【００３２】

用語「針」又は「針状」とは、結晶形態学に関して本明細書で使用されるとき、同様な幅と拡がりを有する針状の細くて非常に長い結晶を指す。

【００３３】

用語「球状」とは、粒子形状に関して本明細書で使用されるとき、針又はラスが中心から放射状に広がっている球形状の粒子を指す。

【００３４】

「所定量」とは、ダロルタミドに関して本明細書で使用されるとき、ダロルタミドの所望の有効性成分含量（ｄｏｓａｇｅ　ｓｔｒｅｎｇｔｈ）を有する医薬組成物の調製に使用されるダロルタミドの最初の量をいう。

【００３５】

用語「有効量」は、ダロルタミドに関して本明細書で使用されるとき、所望の治療及び／又は予防効果を生じるダロルタミドの量を包含する。

【００３６】

本明細書で使用されるとき、用語「約」は、ある値の統計的に意味がある範囲内を意味する。かかる範囲は表示された値又は範囲の１桁以内、通例１０％以内、より典型的には５％以内、更により典型的には１％以内、最も典型的には０．１％以内であることができる。時には、かかる範囲はある所与の値又は範囲の測定及び／又は決定に使用される標準的な方法に特有の実験誤差内であることができる。

【００３７】

用語「薬学的に許容される添加剤」とは、本明細書で使用されるとき、医薬品有効成分に加えて医薬組成物に添加される、所与の用量で有意な薬理学的活性を示さない物質を指す。

【００３８】

本発明の目的で、粒径分布は各々の粒径で容積パーセントとして決定され、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ　３０００レーザー回折分析計を用いてレーザー回折法により測定される。

【００３９】

ｄ９０は、本明細書で使用されるとき、（容積に基づいて）粒子の９０％が表示された大きさ以下であることを意味する。ｄ５０は、本明細書で使用されるとき、（容積に基づ

いて）粒子の５０％が表示された大きさ以下であることを意味する。ｄ１０は、本明細書で使用されるとき、（容積に基づいて）粒子の１０％が表示された大きさ以下であることを意味する。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１】図１は、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＰＸＲＤを示す。ｘ－軸は散乱角を°２シータで示し、ｙ－軸は散乱Ｘ線ビームの強度を検出された光子のカウント数で示す。

【図２】図２は、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＦＴＩＲスペクトルを示す。ｘ－軸は波数をcm^{-1}で示し、ｙ－軸は相対強度を透過パーセントで示す。

【図３】図３は、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＤＳＣ曲線を示す。ｘ－軸は温度をセ氏（℃）で示し、ｙ－軸は熱流量をワット／グラム（Ｗ／ｇ）で示し、吸熱ピークが立ち上がっている。

【図４】図４は、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＴＧＡ曲線を示す。ｘ－軸は温度をセ氏（℃）で示し、ｙ－軸は試料の質量を重量パーセント（重量％）で示す。

【図５ａ】図５ａは、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの走査電子顕微鏡像を示す（倍率：×４００；スケールバー：２００マイクロメートル）。

【図５ｂ】図５ｂは、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの走査電子顕微鏡像を示す（倍率：×８００；スケールバー：１００マイクロメートル）。

【図６】図６は、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＰＸＲＤ（下）と国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉの代表的なＰＸＲＤ（上）との比較を示す。ｘ－軸は散乱角を°２シータで示し、ｙ－軸は散乱Ｘ線ビームの強度を検出された光子のカウント数で示す。形態ＩのＰＸＲＤは、明確にするために回折図を離すべくｙ－軸に沿って移動させた。

【図７】図７は、国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉの代表的なＤＳＣ曲線を示す。ｘ－軸は温度をセ氏（℃）で示し、ｙ－軸は熱流量をワット／グラム（Ｗ／ｇ）で示し、吸熱ピークが立ち上がっている。

【図８】図８は、国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉの代表的なＴＧＡ曲線を示す。ｘ－軸は温度をセ氏（℃）で示し、ｙ－軸は試料の質量を重量パーセント（重量％）で示す。

【図９ａ】図９ａは、国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉの走査電子顕微鏡像を示す（倍率：×４００；スケールバー：２００マイクロメートル）。

【図９ｂ】図９ｂは、国際公開第２０１６／１２０５３０号のダロルタミドの結晶形態Ｉの走査電子顕微鏡像を示す（倍率：×８００；スケールバー：１００マイクロメートル）。

【図１０】図１０は、ダロルタミド形態Ｉ及び形態ＩＩの水性塩酸（０．１Ｎ）に対する３７℃での時間依存性溶解度曲線である。ｘ－軸は時間を分（ｍｉｎ）で示し、ｙ－軸は溶液中のダロルタミドの濃度をマイクログラム／ミリリットル（μｇ／ｍＬ）で示す。

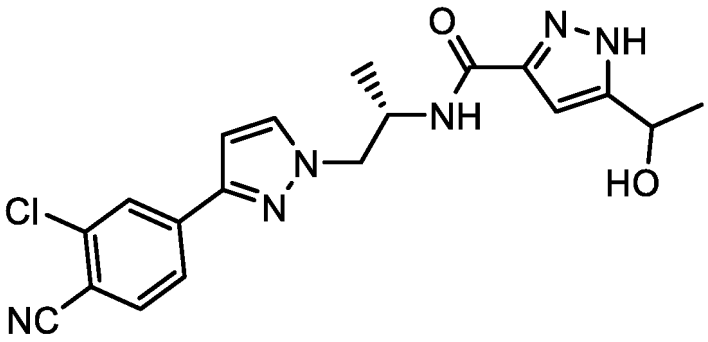
【図１１】図１１は、ダロルタミド形態Ｉ及び形態ＩＩのリン酸緩衝液（ｐＨ７．５）に対する３７℃での時間依存性溶解度曲線である。ｘ－軸は時間を分（ｍｉｎ）で示し、ｙ－軸は溶液中のダロルタミドの濃度をマイクログラム／ミリリットル（μｇ／ｍＬ）で示す。

【図１２】図１２は、ダロルタミドのＨＰＬＣによる溶解度測定のための較正曲線である。ｘ－軸は調製された溶液中のダロルタミドの濃度をマイクログラム／ミリリットル（μｇ／ｍＬ）で示し、ｙ－軸はＨＰＬＣにより決定されたピーク面積の値を任意単位（ａ．ｕ．）で示す。

【図１３】図１３は、ダロルタミド形態ＩのＧＭＳ平衡曲線である。ｘ－軸は相対湿度をパーセント（％）で示し、ｙ－軸はダロルタミド形態Ｉの相対含水量をパーセント（％）

で示す。
【図１４】図１４は、ダロルタミド形態ＩＩのＧＭＳ平衡曲線である。ｘ－軸は相対湿度をパーセント（％）で示し、ｙ－軸はダロルタミド形態ＩＩの相対含水量をパーセント（％）で示す。
【図１５】図１５は、異なる粒径のＡＰＩ（微細、粗大及び篩にかけてない；ＵＳＰ　ＩＩ、ＦｅＳＳＩＦ、ｐＨ５．０、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ）を含むダロルタミド形態Ｉ錠剤（３００ｍｇ）の溶解プロフィールである。ｘ－軸は時間を分で示し、ｙ－軸はダロルタミド形態Ｉの薬物放出をダロルタミド形態Ｉの最大溶解のパーセント（％）で示す。
【図１６】図１６は、異なる粒径のＡＰＩ（微細及び篩にかけてない）及び異なる薬物負荷（ＵＳＰ　ＩＩ、リン酸緩衝液ｐＨ７．０＋２．０ｗｔ％ＳＤＳ、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ）のダロルタミド形態Ｉ錠剤（６００ｍｇ）の溶解プロフィールである。ｘ－軸は時間を分で示し、ｙ－軸はダロルタミド形態Ｉの薬物放出をダロルタミド形態Ｉの最大溶解のパーセント（％）で示す。
【図１７】図１７は、結晶性ダロルタミド形態ＩＩ及び異なる薬物負荷（ＵＳＰ　ＩＩ、ＦｅＳＳＩＦ、ｐＨ５．０、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ）のダロルタミド形態ＩＩ錠剤（３００ｍｇ及び６００ｍｇ）の溶解プロフィールである。ｘ－軸は時間を分で示し、ｙ－軸はダロルタミドの薬物放出をミリグラム（ｍｇ）で示す。
【発明を実施するための形態】
【００４１】
本発明は、本明細書中で「形態ＩＩ」とも呼ばれるダロルタミドの多形体を提供する。
【００４２】
本発明のダロルタミドの形態ＩＩは経口固体剤形への使用が意図される薬剤物質として望ましい物理化学的性質を保有する。前記性質には、化学的安定性、物理的安定性、吸湿性、溶解度、溶解、形態学、結晶化度、流動性、成形性及び湿潤性が含まれる。特に、本発明の形態ＩＩは、製剤過程及び貯蔵中優れた物理化学的安定性を有するダロルタミドの相純粋な高度に結晶性の形態である。形態ＩＩは明確な形態学の結晶からなり、前記形態学は標準的な製造工程及び機器による形態ＩＩを含む医薬品の製剤化を可能にする優れた粉体特性及び加工性につながる。加えて、本発明の形態ＩＩは国際公開第２０１６／１２０５３０号の形態Ｉと比較してより高い溶解性を示し、これはより高いバイオアベイラビリティと言い換えることができ、ダロルタミドのような溶解性の低い薬剤物質にとって極めて重要な利点である。それ故、本発明の形態ＩＩは高い物理化学的安定性を優れた粉体特性及び高い溶解性と共に兼ね備えており、したがってダロルタミドを含む医薬組成物の標準的な製造のために優れたダロルタミドの固体形態であり、更には改良された医薬組成物、例えば増大したバイオアベイラビリティを有するダロルタミドを含む医薬組成物の調製を可能にする。
【００４３】
ダロルタミドは次の式(1)
【００４４】

【化５】



式 (1)

の化学構造により表すことができる。

【００４５】

本発明のダロルタミド形態ＩＩは、以下の実施形態のいずれか１つにより、又は以下の実施形態の２つ以上を組み合わせることにより特徴付けることができる。

【００４６】

したがって、第１の局面において本発明は、２０～３０℃の範囲の温度において０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線で測定したとき、２シータ角：

（５．９±０．２）°、（９．１±０．２）°及び（１６．４±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°及び（１６．４±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１３．７±０．２）°及び（１６．４±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°及び（１６．４±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°及び（１６．４±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°及び（２２．６±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（２０．３±０．２）°及び（２２．６±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（２０．３±０．２）°及び（２２．６±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°及び（２４．６±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°及び（２４．６±０．２）°；又は

（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°

、（１８．２±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°、（２４．６±０．２）°及び（２７．８±０．２）°；又は
（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°、（２４．６±０．２）°、（２５．５±０．２）°及び（２７．８±０．２）°；又は
（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（１９．１±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°、（２４．６±０．２）°、（２５．５±０．２）°及び（２７．８±０．２）°；又は
（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１７．１±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（１９．１±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°、（２４．６±０．２）°、（２５．５±０．２）°及び（２７．８±０．２）°；又は
（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°、（９．１±０．２）°、（１１．８±０．２）°、（１３．７±０．２）°、（１５．０±０．２）°、（１６．４±０．２）°、（１７．１±０．２）°、（１７．８±０．２）°、（１８．２±０．２）°、（１９．１±０．２）°、（２０．３±０．２）°、（２２．６±０．２）°、（２３．５±０．２）°、（２４．６±０．２）°、（２５．５±０．２）°及び（２７．８±０．２）°。

における反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することにより特徴付けることができるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００４７】

別の実施形態において、本発明は、２０～３０℃の範囲の温度において０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線で測定したとき、２シータ角：
（５．９±０．１）°、（９．１±０．１）°及び（１６．４±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°及び（１６．４±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１３．７±０．１）°及び（１６．４±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°及び（１６．４±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°及び（１６．４±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°及び（２２．６±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（２０．３±０．１）°及び（２２．６±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°及び（２

４．６±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°及び（２４．６±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°、（２４．６±０．１）°及び（２７．８±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°、（２４．６±０．１）°、（２５．５±０．１）°及び（２７．８±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（１９．１±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°、（２４．６±０．１）°、（２５．５±０．１）°及び（２７．８±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１７．１±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（１９．１±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°、（２４．６±０．１）°、（２５．５±０．１）°及び（２７．８±０．１）°；又は
（５．９±０．１）°、（７．５±０．１）°、（９．１±０．１）°、（１１．８±０．１）°、（１３．７±０．１）°、（１５．０±０．１）°、（１６．４±０．１）°、（１７．１±０．１）°、（１７．８±０．１）°、（１８．２±０．１）°、（１９．１±０．１）°、（２０．３±０．１）°、（２２．６±０．１）°、（２３．５±０．１）°、（２４．６±０．１）°、（２５．５±０．１）°及び（２７．８±０．１）°。

における反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することにより特徴付けることができるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００４８】

本発明のダロルタミドの形態ＩＩの粉末Ｘ線回折図は国際公開第２０１６／１２０５３０号の公知のダロルタミドの形態Ｉから容易に区別できる（本出願の図６に示されているＰＸＲＤオーバーレイも参照）。例えば形態ＩＩは（５．９±０．２）°、（７．５±０．２）°及び（９．１±０．２）°の２シータ角で反射を示すが、形態Ｉはこれらの範囲に反射を示さない。他方、形態ＩＩは（８．５±０．２）°及び（１０．４±０．２）°の２シータ角で反射を示さないが、形態Ｉはこれらの範囲に非常に特徴のある、すなわち最も強い反射を示す。したがって、別の局面において、本発明は、２０～３０℃の範囲の温度において０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、上記２シータ角における反射を含むが、（８．５±０．２）°及び（１０．４±０．２）°の２シータ角における反射を含まない粉末Ｘ線回折図を有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００４９】

更にもう１つ別の実施形態において、本発明は、２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、本発明の図１に示されているのと本質的に同一の粉末Ｘ線回折図を有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５０】

更なる実施形態において、本発明は、２０～３０℃の範囲の温度でダイヤモンドＡＴＲセルを用いて測定したとき、
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１及び（３１６５±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１及び（２２３３±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１及び（１６４７±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１、（１６４７±２）ｃｍ－１及び（１５３９±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１、（１６４７±２）ｃｍ－１、（１６０１±２）ｃｍ－１及び（１５３９±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２９８０±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１、（１６４７±２）ｃｍ－１、（１６０１±２）ｃｍ－１及び（１５３９±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２９８０±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１、（１６４７±２）ｃｍ－１、（１６０１±２）ｃｍ－１、（１５３９±２）ｃｍ－１及び（７６０±２）ｃｍ－１；又は
（３４０６±２）ｃｍ－１、（３２５２±２）ｃｍ－１、（３１６５±２）ｃｍ－１、（２９８０±２）ｃｍ－１、（２２３３±２）ｃｍ－１、（１６４７±２）ｃｍ－１、（１６０１±２）ｃｍ－１、（１５３９±２）ｃｍ－１、（７６０±２）ｃｍ－１及び（６９４±２）ｃｍ－１
の波数にピークを含むＦＴＩＲスペクトルを有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５１】

更に別の実施形態において、本発明は、２０～３０℃の範囲の温度でダイヤモンドＡＴＲセルを用いて測定したとき、本発明の図２に示されているのと本質的に同一のＦＴＩＲスペクトルを有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５２】

別の実施形態において、本発明は、１０Ｋ／ｍｉｎの加熱速度でＤＳＣにより測定したとき、（１６７±１）℃の開始温度を有する吸熱ピーク、好ましくは単一の吸熱ピークを含むＤＳＣ曲線を有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５３】

更なる実施形態において、本発明は、１０Ｋ／ｍｉｎの加熱速度でＤＳＣにより測定したとき、（１６９±１）℃のピーク温度を有する吸熱ピーク、好ましくは単一の吸熱ピークを含むＤＳＣ曲線を有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５４】

別の実施形態において、本発明は、１０Ｋ／ｍｉｎの速度において２５～１７０℃の範囲で測定したとき、結晶形態の重量に対して０．７重量％の質量損失を示すＴＧＡ曲線を有することにより特徴付けられるダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。

【００５５】

尚もう１つ別の実施形態において、本発明は、結晶形態が無水であることを特徴とするダロルタミドの結晶形態(形態ＩＩ)に関する。

【００５６】

更に別の実施形態において、本発明は、結晶形態が溶媒和されていないことを特徴とす

るダロルタミドの結晶形態(形態ＩＩ)に関する。
【００５７】
更なる実施形態において、本発明は、ラス形状及び／又は針状の結晶を含むダロルタミドの結晶形態（形態ＩＩ）に関する。好ましくは、ラス形及び／又は針状の結晶は球状粒子の形態で（ｉｆ　ｆｏｒｍ　ｏｆ）凝集する。
【００５８】
更なる局面において、本発明は、本明細書中上記実施形態のいずれか１つに定義された本発明のダロルタミドの形態ＩＩを含み、ダロルタミドの他の物理的形態を本質的に含まない組成物に関する。例えば、本発明のダロルタミドの形態ＩＩを含む組成物は組成物の重量に対して最大で２０重量％、好ましくは最大で１０重量％、より好ましくは最大で５重量％、更により好ましくは最大で２重量％、最も好ましくは最大で１重量％のダロルタミドの他の物理的形態を含む。好ましくは、ダロルタミドの他の物理的形態は国際公開第２０１６／１２０５３０号の形態Ｉ又は非結晶質である。更なる好ましい実施形態において、本発明は、本明細書中上記実施形態のいずれか１つに定義されている、２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、（８．５±０．２）°及び（１０．４±０．２）°の２シータ角における反射を含まないＰＸＲＤを有することにより特徴付けられるダロルタミドの形態ＩＩを含む組成物に関する。
【００５９】
別の局面において、本発明は、
（ａ）ダロルタミドを、メタノール、２－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、アセトン、酢酸メチル、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド及び酢酸からなる群から選択される溶媒又はこれらの任意の混合物に溶解させ；
（ｂ）任意に、ステップ（ａ）で得られた溶液をろ過し、
（ｃ）ステップ（ａ）若しくは（ｂ）で得られた溶液に、アルカン又は水から選択される逆溶媒を添加し、又はその逆を含み、混合物の温度は添加中２０～３０℃の範囲に維持し；
（ｄ）任意に、ステップ（ｃ）で得られた結晶の少なくとも一部をそれらの母液から分離し；
（ｅ）任意に、ステップ（ｄ）で得られた単離された結晶を洗浄し；
（ｆ）任意に、ステップ（ｃ）～（ｅ）のいずれか１つで得られた結晶を乾燥する；
ステップを含む、本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又は上記で定義されたダロルタミドの形態ＩＩを含む組成物の製造方法に関する。
【００６０】
ダロルタミドは国際公開第２０１１／０５１５４０号の教示に従って、特に実施例５６の教示に従って製造できる。上記方法のステップ（ａ）においてダロルタミドの少なくとも一部、好ましくは全部を溶媒に溶解させる。ここで、溶媒はメタノール、２－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、アセトン、酢酸メチル、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド及び酢酸又はこれらの任意の混合物からなる群から選択される。好ましくは、ｎ－ブタノールが溶媒として使用される。溶液は、室温で、又は、好ましくはダロルタミド及び使用する溶媒を含む混合物を、例えばその使用される溶媒の還流温度に加熱することにより調製される。例えば、ｎ－ブタノールが溶媒として使用される場合、混合物を溶解ステップ中約８０～１１８℃に加熱してもよい。溶解に必要とされる正確な温度はまた使用されるダロルタミドの濃度にも依存する。ステップ（ａ）において溶液のダロルタミド濃度は通常約２０～５０ｇ／Ｌ、好ましくは約３０～４０ｇ／Ｌの範囲であり、例えばｎ－ブタノールが溶媒として使用されるとき、その溶液のダロルタミド濃度は３０～３５ｇ／Ｌの範囲でよく、例えば３４ｇ／Ｌでよい。任意に、潜在的に存在し得る溶けてない粒子を除去し、透明な溶液を得るために溶液をろ過してもよい。
【００６１】
次いで、溶液の温度を約２０～３０℃の範囲の温度に低下させる。混合物が前記温度に

達した場合、結晶化を開始させるために逆溶媒を溶液に加えるが、逆溶媒の添加速度は重要ではない。１つの実施形態において、上記プロセスのステップ（ａ）又は（ｂ）で得られたダロルタミド溶液を逆溶媒に加えてもよい。使用できる適切な逆溶媒はアルカン又は水から選択され、適切なアルカンはｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン若しくはｎ－ヘプタン又はこれらの任意の混合物からなる群から選択され得、最も好ましくはｎ－ヘプタンが使用される。ダロルタミド溶液を逆溶媒と合わせるとき、本発明の結晶形態ＩＩの核生成及び結晶化を確実にするために混合物の温度を約２０～３０℃の範囲に保つことが重要である。使用される溶媒／逆溶媒の比は通常約１：３～１：４０、好ましくは約１：３～１：１０、より好ましくは約１：４～１：５の範囲である。任意に、結晶化を促進するため、及び／又は最終的に得られる物質の粒径分布を制御するために形態ＩＩの種晶を加えてもよい。種晶の量は溶液中に存在するダロルタミドの量に対して約１～１０重量％の範囲でよい。ステップ（ａ）又は（ｂ）で得られた溶液を逆溶媒と合わせた後、得られた混合物を、一様な懸濁の存在により示される十分な結晶化が起こるまで、約２０～３０℃の範囲の温度で更に撹拌するのが好ましい。通常、混合物を約１～４８時間、好ましくは約１～２４時間、最も好ましくは約１～１２時間、例えば４～６時間の範囲の期間更に撹拌する。

【００６２】

任意に、次のステップで、結晶の少なくとも一部をその母液から分離してもよい。好ましくは、結晶は、ろ過、遠心分離、溶媒蒸発又はデカンテーションのような慣用の方法によって、より好ましくはろ過又は遠心分離によって、最も好ましくはろ過によって、その母液から分離される。

【００６３】

更に任意のステップで、単離された結晶を適切な液体で洗浄してもよく、例えば、単離された結晶は結晶化を開始するのに使用したのと同じ逆溶媒で洗浄してもよい。

【００６４】

ステップ（ｃ）～（ｅ）のいずれか１つ、好ましくはステップ（ｄ）又は（ｅ）で得られた結晶を続いて乾燥する。乾燥は約２０～６０℃の範囲、好ましくは約２０～３０℃の範囲の温度及び約１～５０ｍｂａｒの範囲、例えば約１０～３０ｍｂａｒの範囲の真空で行う。通例、乾燥は約６～７２時間、好ましくは１０～４８時間、より好ましくは１２～２４時間の範囲の期間行う。

【００６５】

既に上述したように本発明のダロルタミド形態ＩＩは優れた粉体特性を高い溶解度と共に兼ね備えており、したがって医薬組成物の製造のためのダロルタミドの好ましい多形体である。

【００６６】

例えば、本出願の図６に示されている形態Ｉ及び形態ＩＩのＰＸＲＤオーバーレイは、本発明の形態ＩＩが国際公開第２０１６／１２０５３０号の形態Ｉより高い結晶化度を示すことを示している。このオーバーレイに使用された形態Ｉは国際公開第２０１６／１２０５３０号の実施例１の教示に従って調製され、双方の回折図は本明細書の実施例１に概要を述べるのと同じ測定条件及び機器を用いて収集された。図６から見ることができるように、本発明の形態ＩＩに属する下の回折図はシャープで明確な反射及び真っすぐなベースラインを示し、高い結晶化度及び非晶質物質の不存在を示唆している。その一方、形態Ｉに属する上の回折図は約１５°を超える２シータ角で非常に広く不明確な反射を示す。また、約１５°を超える２シータ領域で背景にハローも見える。いずれも低い結晶化度及び非晶質物質の存在を示す。国際公開第２０１６／１２０５３０号の図１及び中国特許出願公開第１０７６０２４７１号の図１の形態Ｉ回折図のハローは更に一層顕著であり、やはり非常に広い反射が存在する。国際公開第２０１６／１２０５３０号及び中国特許出願公開第１０７６０２４７１号は形態Ｉの調製で異なる結晶化プロセスを使用している。これは、結晶化方法に関係なく形態１の低い結晶化度が現れ、したがってこの特定の形態の固有の性質であることを示唆している。

【００６７】
形態Ｉの低い結晶化度はまた、本出願の図７に示されている形態ＩのＤＳＣ曲線の非常に広い融解ピークによっても示される。このＤＳＣ実験に使用された形態Ｉは国際公開第２０１６／１２０５３０号の実施例１の教示に従って調製され、ＤＳＣサーモグラムは本明細書中実施例１に概要を述べるのと同じ測定条件及び機器を用いて収集された。他方本発明の形態ＩＩは、形態ＩＩのより高い結晶化度の結果である顕著によりシャープな融解ピークを示す。
【００６８】
低い結晶化度の及び／又は非結晶質相で汚染された多形体は、製剤過程及び／又は貯蔵中相変化、例えば結晶化を起こししがちであり、それ故不均一な医薬品を生じ得るので、かかる物質は薬剤の開発に望ましくない。加えて、かかる物質は通常、帯電しているか、及び／又は吸湿性であることが多く、流動性、成形性及び／又は湿潤性が不十分であるので加工性が悪い。
【００６９】
形態Ｉの乏しい粉体特性はまた、本出願の図９ａ及び９ｂに示されている走査電子顕微鏡像で見ることができるようにランダムに凝集した形態Ｉ結晶の不明確で不均一な形態学にも由来する。他方、本発明の形態ＩＩの優れた流動特性は、球状に配置された（本出願の図５ａ及び５ｂ参照）形態ＩＩ結晶の明確な針状～ラス形状の形態学によって説明することができる。
【００７０】
また、本発明のダロルタミド形態ＩＩは国際公開第２０１６／１２０５３０号の形態Ｉと比較して生理学的に適切な水性媒体に対して増大した溶解度を保有し、これはダロルタミドのような溶解性の低い薬剤物質が所望の血中レベルに到達するのに極めて重要な利点である。本発明者はまた、本発明のダロルタミド形態ＩＩがダロルタミド形態Ｉと比較して食事の影響が顕著に低いことを示し、驚くべきことに本発明のダロルタミド形態ＩＩは空腹時に投与することができ、それでも治療上有効な血中レベルを達成することさえできるということも見出した。ダロルタミド形態ＩＩを食事と共に投与するとき（形態Ｉで一日二回２×３００ｍｇの錠剤の投与計画で治療上有効な血中レベルが達成されるための必要条件）、使用される量はダロルタミド形態Ｉと比較して１０％～７０％低減することができる。
【００７１】
要約すると、本発明のダロルタミドの形態ＩＩは形態Ｉと比較したとき改良された特性を示し、したがって、例えば、医薬品の製造中ダロルタミドの加工性を高め、医薬品のバイオアベイラビリティを高めるのに有用である。
【００７２】
更なる局面において、本発明は、がんの治療及び／又は予防に使用するための、特に前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）及び転移性ホルモン感受性前立腺がん（ＨＳＰＣ）のようなアンドロゲン依存性のがんの治療に使用するための、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物に関する。具体的な実施形態において、本発明は、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ、又はそれを含む組成物の、がん、特に前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）及び転移性ホルモン感受性前立腺がん（ＨＳＰＣ）のようなアンドロゲン依存性のがんの治療及び／又は予防における使用に関し、その特徴は、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物を、ダロルタミドとして計算して１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１０５０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１２５０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１４００ｍｇ、１４５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５５０ｍｇ、１６００ｍｇ、１６５０ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１８５０ｍｇ、１９００ｍｇ、１９５０ｍｇ及び２０

００ｍｇからなる群から選択される一日用量で、より好ましくは６００ｍｇ又は１２００ｍｇの一日用量でかかる治療又は予防を必要とする患者に投与することである。

【００７３】

更に別の局面において、本発明は、がん、特に前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）及び転移性ホルモン感受性前立腺がん（ＨＳＰＣ）のようなアンドロゲン依存性のがんを治療又は予防する（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃａｌｌｙ　ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）方法に関し、この方法は、それを必要とする患者に、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物を投与することを含む。好ましくは、上記で定義されたダロルタミドの結晶形態ＩＩ、又はそれを含む組成物を、ダロルタミドとして計算して１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１０５０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１２５０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１４００ｍｇ、１４５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５５０ｍｇ、１６００ｍｇ、１６５０ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１８５０ｍｇ、１９００ｍｇ、１９５０ｍｇ及び２０００ｍｇからなる群から選択される一日用量で、より好ましくは６００ｍｇ又は１２００ｍｇの一日用量でかかる治療又は予防を必要とする患者に投与する。

【００７４】

食事と共に投与される好ましい一日用量は５００ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば６００ｍｇ～９００ｍｇのような３６０ｍｇ～１０８０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩである。驚くべきことに、かかる一日用量のダロルタミド形態ＩＩは摂食条件下で一日用量１２００ｍｇのダロルタミド形態Ｉと等価なダロルタミドの血中レベルを提供することができるということが判明した。

【００７５】

絶食条件下のような空腹時での投与に好ましい一日用量もまた、５００ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば６００ｍｇ～９００ｍｇのような３６０ｍｇ～１０８０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩである。驚くべきことに、かかる一日用量のダロルタミド形態ＩＩは一日用量１２００ｍｇのダロルタミド形態Ｉと等価なダロルタミドの血中レベルを提供することができるということが判明した。

【００７６】

ダロルタミド形態ＩＩが絶食状態で投与したとき治療上有効な血中レベルを達成することもできるという事実は食事と共に投与する必要がある形態Ｉより優れた重要な改善である。例えば、絶食状態で投与する必要がある医薬を要する併存疾患を有する患者での治療計画が大いに容易になる。

【００７７】

好ましくは、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物は医薬組成物に調剤される。

【００７８】

それ故、更なる局面において、本発明は、上記で定義された本発明のダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物の医薬組成物の製造のための使用に関する。

【００７９】

更なる局面において、本発明は、上記で定義されたダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物を、好ましくは有効量及び／又は所定量で、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を共に含む医薬組成物に関する。最も好ましくは、本発明の医薬組成物は錠剤又はカプセルのような経口固体剤形である。好ましくは、本発明の医薬組成物は錠剤、最も好ましくはフィルムコート錠である。１つの実施形態において、錠剤はポリビニルアルコール（例えば部分的に加水分解された）、酸化鉄、タルク、及び二酸化チタンを含むコーティング材でフィルムコートされる。別の実施形態において、コーティング材は更にポリエチレングリコールを含む。

【００８０】
本発明の医薬組成物に含まれる少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤は、好ましくは、担体、充填剤、希釈剤、滑剤、甘味料、安定剤、可溶化剤、酸化防止剤及び保存料、香味剤、結合剤、着色剤、浸透剤、緩衝剤、界面活性剤、崩壊剤、造粒剤、コーティング材並びにこれらの組合せからなる群から選択される。より好ましくは、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤は充填剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤及びコーティング材からなる群から選択される。１つの実施形態において、後者の薬学的に許容される添加剤の全てが本発明の医薬組成物に含まれる。
【００８１】
好ましい実施形態において、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤は微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される。好ましい実施形態において、後者の薬学的に許容される添加剤の全てが本発明の医薬組成物に含まれる。
【００８２】
好ましくは、本発明は、上記で定義されたダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物の所定量及び／又は有効量がダロルタミドとして計算して１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１０５０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１５０ｍｇ及び１２００ｍｇ、好ましくは３００ｍｇ、６００ｍｇ及び１２００ｍｇ、最も好ましくは３００ｍｇ及び６００ｍｇからなる群から選択される上記医薬組成物に関する。単一の経口剤形当たりの上記で定義されたダロルタミドの結晶形態ＩＩ又はそれを含む組成物の好ましい所定量及び／又は有効量は２５０ｍｇ～５００ｍｇ、例えば３００ｍｇ～４５０ｍｇのような１８０ｍｇ～５４０ｍｇである。
【００８３】
好ましくは、本発明は、医薬組成物が一日一回又は一日二回投与される上記医薬組成物に関する。
【００８４】
更なる局面において、本発明は、医薬として使用される上記医薬組成物に関する。
【００８５】
更に別の局面において、本発明は、がん、特に前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）及び転移性ホルモン感受性前立腺がん（ＨＳＰＣ）のようなアンドロゲン依存性のがんの治療又は予防に使用される上記医薬組成物に関する。
【００８６】
別の実施形態において、本発明は、がん、特に前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）及び転移性ホルモン感受性前立腺がん（ＨＳＰＣ）のようなアンドロゲン依存性のがんを治療又は予防する方法であって、かかる治療及び／又は予防を必要とする患者に上記医薬組成物を投与することによる方法に関する。
【００８７】
第２の概念において、本発明者は、ダロルタミド形態Ｉを含む経口固体剤形に対する改善された投薬計画を見出した。臨床試験では、国際公開第２０１６／１２０５３０号から得ることができるダロルタミド形態Ｉを高薬物負荷で含む錠剤が貧弱な溶出挙動を有すると推定されるので、２×３００ｍｇの錠剤を使用した。国際公開第２０１８／１６２７９３号は、１０－１０００μｍの体積メジアン直径を有するダロルタミドの結晶性粒子が丸みを帯びた粒子形状を有し、単離するのが容易であり、自由流動性で、低下した粘性を示すことを開示している。
【００８８】
本発明は、１日当たり２×２の経口固体剤形の代わりに２×１の経口固体剤形のみを１日に投与し、結果として患者に対する丸剤の不快な負担（ｐｉｌｌ　ｂｕｒｄｅｎ）を低減するように高薬物負荷のダロルタミドを有する錠剤を提供する。本発明者は、ａ）結晶

性のダロルタミド形態ＩＩを医薬品有効成分として使用するか、又はｂ）特定の粒径分布を特徴とする結晶性のダロルタミド形態Ｉ粒子を医薬品有効成分として使用すると、薬学的に有効量のダロルタミドを錠剤の総重量を基準にして重量で５０％～８０％の量で含む速溶解性錠剤を得ることができるということを見出した。

【００８９】

したがって、本発明はまた、

ａ）錠剤の製造に適した少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤、及び

ｂ１）結晶性ダロルタミド形態ＩＩ、又は

ｂ２）ｄ（５０）＝２０－１５０μｍ及び／又はｄ（９０）＝１５０μｍ－３００μｍ、より好ましくはｄ（５０）＝３０－１５０μｍ及び／又はｄ（９０）＝１５０－２００μｍの粒径分布を有することにより特徴付けられる粒子の形態の結晶性ダロルタミド形態Ｉ

を含む錠剤にも関し、

ここで、錠剤の総重量を基準にしてダロルタミドの重量含量の百分率として計算されるダロルタミドの量は、５０パーセント～９０パーセント、例えば少なくとも約５５、６０又は６５パーセント～８０、８５又は９０パーセントであり、好ましくは６０パーセントより多い。特に、ダロルタミドの量は錠剤の総重量を基準にしてダロルタミドの重量で６０～９０パーセント、例えば６５～８５パーセントであり得る。

【００９０】

１種以上の薬学的に許容される添加剤、例えば慣用されているもの、例えば（ａ．１）少なくとも１種の結合剤、例えば微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（ａ．２）少なくとも１種の崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリジノン、例えばクロスポビドン（Ｃｒｏｓｐｏｖｉｄｏｎｅ）（Ｒ）、（ａ．３）少なくとも１種の滑剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素、（ａ．４）少なくとも１種の潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び／又は（ａ．５）ベーシックコーティングが第２の概念の錠剤中に存在してもよい。本発明による錠剤において、微結晶性セルロースは結合剤として使用される。

【００９１】

第２の概念による錠剤により、驚くべきことに、所与の単位用量のダロルタミドに対してこれまで可能であったよりも小さな大きさの錠剤でのダロルタミドの投与が可能になる。第２の概念による錠剤は高薬物負荷であるにも関わらず小さく、したがって投与するのに都合がよい。このため、患者のコンプライアンスがより良好になる。

【００９２】

好ましい実施形態において、本発明は、４００ｍｇ～９００ｍｇ、例えば５００ｍｇ～８００ｍｇ、例えば約６００ｍｇのダロルタミド形態Ｉを含む第２の概念に記載された高薬物負荷の錠剤を提供する。

【００９３】

或いは、本発明は、１８０ｍｇ～５４０ｍｇ、例えば２５０ｍｇ～５００ｍｇ、例えば３００ｍｇ～４５０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩを含む第２の概念に記載された高薬物負荷の錠剤を提供する。

【００９４】

所望の粒径分布を有するダロルタミド形態Ｉは、国際公開第２０１６／１２０５３０号から得ることができるダロルタミド形態Ｉを軽く圧縮した後の分別篩い分けにより得ることができる。ダロルタミド形態Ｉの大きさ低下中、ダロルタミド形態Ｉはその後非結晶質状態に変換し得るので、長期に及ぶボールミル粉砕中に遭遇するような過酷なミリング条件は避けるべきである。

【００９５】

次の実施形態並びに与えられた従属関係及びバックリファレンスの結果生じる実施形態の組合せにより、本発明を更に例示する：

１）２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ

１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（５．９±０．２）°、（９．１±０．２）°及び（１６．４±０．２）°の反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することを特徴とする、Ｎ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの結晶形態（形態ＩＩ）。

【００９６】

２）２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき（７．５±０．２）°及び（１３．７±０．２）°の２シータ角に追加の反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することを特徴とする、項目１の結晶形態。

【００９７】

３）２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（８．５±０．２）°及び（１０．４±０．２）°の反射を含まない粉末Ｘ線回折図を有することを特徴とする、項目１又は２の結晶形態。

【００９８】

４）２０～３０℃の範囲の温度でダイヤモンド減衰全反射セルを用いて測定したとき（３４０６±２）ｃｍ$^{-1}$、（３２５２±２）ｃｍ$^{-1}$及び（３１６５±２）ｃｍ$^{-1}$の波数におけるピークを含むフーリエ変換赤外スペクトルを有することを特徴とする、Ｎ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの結晶形態（形態ＩＩ）。

【００９９】

５）ＤＳＣにより１０Ｋ／ｍｉｎの加熱速度で測定したとき（１６７±１）℃の開始温度を有する吸熱ピーク、好ましくは単一の吸熱ピークを含むＤＳＣ曲線を有することを特徴とするダロルタミドの結晶形態。

【０１００】

６）２５～１７０℃の範囲で１０Ｋ／ｍｉｎの速度において測定したとき結晶形態の重量に対して０．７重量％の質量損失を示すＴＧＡ曲線を有することを特徴とするダロルタミドの結晶形態。

【０１０１】

７）項目４の特徴により更に特徴付けられる、項目１～３のいずれか１つによるダロルタミドの結晶形態。

【０１０２】

８）項目５の特徴により更に特徴付けられる、項目１～３のいずれか１つによるダロルタミドの結晶形態。

【０１０３】

９）項目６の特徴により更に特徴付けられる、項目１～３のいずれか１つによるダロルタミドの結晶形態。

【０１０４】

１０）項目４及び５の特徴により、又は項目４及び６の特徴により、又は項目５及び６の特徴により更に特徴付けられる、項目１～３のいずれか１つによるダロルタミドの結晶形態。

【０１０５】

１１）項目５及び６のいずれか１つの特徴により、好ましくは項目５及び６の両方の特徴により更に特徴付けられる、項目４によるダロルタミドの結晶形態。

【０１０６】

１２）結晶形態が、無水である、前記項目のいずれか１つによる結晶形態。

【０１０７】

１３）結晶形態が、非溶媒和である、前記項目のいずれか１つによる結晶形態。

【０１０８】
１４）結晶形態が、ラス形状及び／又は針状の結晶を含む、前記項目のいずれか１つによる結晶形態。
【０１０９】
１５）ラス形及び／又は針状の結晶が、球状粒子の形態に凝集している、項目１４による結晶形態。
【０１１０】
１６）前記項目のいずれか１つによる結晶形態及び組成物の重量に対して最大で５重量％の他の物理的形態のＮ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドを含む組成物。
【０１１１】
１７）Ｎ－｛（２Ｓ）－１－［３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－プロパン－２－イル｝－５－［（１ＲＳ）－１－ヒドロキシエチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの他の物理的形態が、２０～３０℃の範囲の温度で０．１５４１９ｎｍの波長を有するＣｕ－Ｋアルファ１，２放射線を用いて測定したとき、２シータ角に（８．５±０．２）°、（１０．４±０．２）°、（１６．６±０．２）°、（１６．９±０．２）°及び（２４．３±０．２）°の反射を含む粉末Ｘ線回折図を有することにより特徴付けられる形態Ｉである、項目１６による組成物。
【０１１２】
１８）項目１～１５のいずれか１つに定義された結晶形態又は項目１６若しくは１７に定義された組成物の製造方法であって：
（ｉ）メタノール、２－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、アセトン、酢酸メチル、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド及び酢酸からなる群から選択される溶媒又はこれらの混合物にダロルタミドを溶解させること；
（ｉｉ）ステップ（ｉ）で得られた溶液に、アルカン若しくは水から選択される逆溶媒を添加すること、又はその逆を含み、添加中に混合物の温度を２０～３０℃の範囲に維持することを特徴とする
ステップを含む、方法。
【０１１３】
１９）項目１～１５のいずれか１つに定義された結晶形態又は項目１６若しくは１７に定義された組成物の、医薬組成物の製造のための使用。
【０１１４】
２０）項目１～１５のいずれか１つに定義された結晶形態又は項目１６若しくは１７に定義された組成物、及び少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。
【０１１５】
２１）医薬組成物が経口固体剤形である、項目２０の医薬組成物。
【０１１６】
２２）経口固体剤形が、錠剤又はカプセルである、項目２１の医薬組成物。
【０１１７】
２３）フィルムコート錠である、項目２２の医薬組成物。
【０１１８】
２４）錠剤が、ポリビニルアルコール（例えば部分的に加水分解された）、酸化鉄、タルク、及び二酸化チタンを含むコーティング材でフィルムコートされている、項目２３の医薬組成物。
【０１１９】
２５）コーティング材が、更にポリエチレングリコールを含む、項目２４の医薬組成物。
【０１２０】
２６）少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤が、担体、充填剤、希釈剤、潤滑剤

、甘味料、安定剤、可溶化剤、酸化防止剤及び保存料、香味剤、結合剤、着色剤、浸透剤、緩衝剤、界面活性剤、崩壊剤、造粒剤、コーティング材並びにこれらの組合せからなる群から選択される、項目２０～２５のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２１】

２７）少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤が、充填剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤及びコーティング材からなる群から選択される、項目２０～２５のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２２】

２８）充填剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤及びコーティング材からなる群から選択される薬学的に許容される添加剤の全てを含む、項目２０～２５のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２３】

２９）医薬として使用するための、項目２０～２８のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２４】

３０）前立腺がんの治療及び／又は予防に使用するための、項目２０～２９のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２５】

３１）ダロルタミド形態ＩＩの一日当たりの総用量が３６０ｍｇ～１０８０ｍｇとなるように摂食条件下で一日二回１８０ｍｇ～５４０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩが投与される、項目２０～３０のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２６】

３２）ダロルタミド形態ＩＩの一日当たりの総用量が５００ｍｇ～１０００ｍｇとなるように摂食条件下で一日二回２５０ｍｇ～５００ｍｇのダロルタミド形態ＩＩが投与される、項目３１による医薬組成物。

【０１２７】

３３）ダロルタミド形態ＩＩの一日当たりの総用量が３６０ｍｇ～１０８０ｍｇとなるように絶食（ｆａｓｔｅｄ）条件下で一日二回１８０ｍｇ～５４０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩが投与される、項目２０～３０のいずれか１つによる医薬組成物。

【０１２８】

３４）ダロルタミド形態ＩＩの一日当たりの総用量が５００ｍｇ～１０００ｍｇとなるように摂食条件下で一日二回２５０ｍｇ～５００ｍｇのダロルタミド形態ＩＩが投与される、項目３３による医薬組成物。

【０１２９】

３５）ａ）錠剤の製造に適した少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤、及び
ｂ１）結晶性ダロルタミド形態ＩＩ、又は
ｂ２）ｄ（５０）＝２０－１５０μｍ及び／又はｄ（９０）＝１５０μｍ－３００μｍの粒径分布を有することにより特徴付けられる粒子の形態の結晶性ダロルタミド形態Ｉ
を含む錠剤であって、錠剤の総重量を基準にしてダロルタミドの重量含量の百分率として計算されるダロルタミドの量が、５０パーセント～９０パーセントである、錠剤。

【０１３０】

３６）粒径分布が、ｄ（５０）＝３０－１５０μｍ及び／又はｄ（９０）＝１５０－２００μｍにより特徴付けられる、項目３５ｂ２）による錠剤。

【０１３１】

３７）ダロルタミド含量が、錠剤の総重量を基準にして５５パーセント～９０パーセントである、項目３５又は３６による錠剤。

【０１３２】

３８）ダロルタミド含量が、少なくとも６０パーセントである、項目３７による錠剤。

【０１３３】

３９）ダロルタミド含量が、錠剤の総重量を基準にして６５～８５パーセントである、項目３８による錠剤。

【０１３４】
４０）少なくとも１種以上の薬学的に許容される添加剤ａ）が、（ａ．１）少なくとも１種の結合剤、例えば微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（ａ．２）少なくとも１種の崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリジノン、例えばクロスポビドン（Ｒ）、（ａ．３）少なくとも１種の滑剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素、（ａ．４）少なくとも１種の潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び／又は（ａ．５）ベーシックコーティングから選択される、項目３５～３９のいずれか１つによる錠剤。
【０１３５】
４１）ダロルタミドが、４００ｍｇ～９００ｍｇのダロルタミド形態Ｉの量で存在する、項目３５～４０のいずれか１つによる錠剤。
【０１３６】
４２）ダロルタミドの量が、５００ｍｇ～８００ｍｇのダロルタミド形態Ｉ、例えば６００ｍｇのダロルタミド形態Ｉである、項目４１による錠剤。
【０１３７】
４３）ダロルタミドの量が、１８０ｍｇ～５４０ｍｇのダロルタミド形態ＩＩである、項目３５～４０のいずれか１つによる錠剤。
【０１３８】
４４）ダロルタミドの量が、２５０ｍｇ～５００ｍｇ、例えば３００ｍｇ～４５０ｍｇである、項目４３による錠剤。
【実施例】
【０１３９】
以下の非限定実施例は本開示の実例であり、いかなる意味でも本発明の範囲を限定するとは解されない。
【０１４０】
［実施例１］
ダロルタミドの結晶形態ＩＩの結晶化
ダロルタミド（２７３ｍｇ、例えば国際公開第２０１１／０５１５４０号の実施例５６に従って調製）を還流温度に加熱してｎ－ブタノール（８．１ｍＬ）に溶かした。その後、溶液を約２５℃の温度に冷却した後ｎ－ヘプタン（４０ｍＬ）を加えた。混合物を約４時間撹拌して均質な懸濁液にした。結晶をろ過により集め、真空（３０ｍｂａｒ）下室温で１７．５時間乾燥させてダロルタミドの結晶形態ＩＩ（２５７ｍｇ）を得た。
【０１４１】
粉末Ｘ線回折
ＰＸＲＤは、集束ミラー及び半導体ＰＩＸｃｅｌ検出器と共に透過幾何、Ｃｕ－Ｋアルファ１，２放射線（波長０．１５４１９ｎｍ）のシータ／シータ結合ゴニオメーターを備えたＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ　ＰＲＯ回折計で行った。４５ｋＶの管電圧及び４０ｍＡの管電流において、２°～４０°の２シータの角度範囲において周囲条件でステップ当たり４０ｓ（２５５チャンネル）として０．０１３°の２シータのステップサイズを適用して回折図を記録した。２シータ値の典型的な精度は±０．２°の２シータ、好ましくは±０．１°の２シータの範囲である。したがって、例えば１６．４°の２シータに現れるダロルタミドの形態ＩＩの回折ピークは標準的な条件下の殆どのＸ線回折計で１６．２～１６．６°の２シータの範囲、好ましくは１６．３～１６．５°の２シータ範囲に見ることができる。
【０１４２】
ダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的な回折図を本出願の図１に示す。対応する反射リストを下記表１に掲げる。
【０１４３】

【表１】

反射位置 [° 2-シータ]	反射位置 [° 2-シータ]
5.9	18.2
7.5	19.1
9.1	20.3
11.8	22.0
13.7	22.6
15.0	23.5
16.4	24.6
17.1	25.5
17.8	27.8

表 1: 2～30° の 2-シータの範囲のダロルタミドの結晶形態 II の PXRD 反射; 2-シータ値の典型的な精度は±0.2° の 2-シータ、好ましくは±0.1° の 2-シータの範囲である。

【０１４４】

フーリエ変換赤外分光法

ＦＴＩＲスペクトルは、２０～３０℃の範囲の温度で分解能４ｃｍ$^{-1}$のＢｒｕｋｅｒ Ｔｅｎｓｏｒ ２７ ＦＴＩＲ分光計でＭＫＩＩ Ｇｏｌｄｅｎ Ｇａｔｅ^{TM} Ｓｉｎｇｌｅ Ｒｅｆｌｅｃｔｉｏｎ Ｄｉａｍｏｎｄ ＡＴＲセルに記録した（得た）。スペクトルを記録するために試料のヘラ先を粉末形態のダイヤモンドの表面に付けた。次いで試料をサファイアアンビルでダイヤモンドに押し付け、スペクトルを記録した。傷のないダイヤモンドのスペクトルを背景スペクトルとして使用した。波数値の典型的な精度は±２ｃｍ$^{-1}$の範囲である。したがって、例えば２２３３ｃｍ$^{-1}$に現れるダロルタミドの結晶形態ＩＩの赤外ピークは標準的な条件下の殆どの赤外分光計で２２３１～２２３５ｃｍ$^{-1}$に見ることができる。

【０１４５】

本発明によるダロルタミドの結晶形態ＩＩの代表的なＦＴＩＲスペクトルを図２に示し、対応するピークリストを下記表２に掲げる。

【０１４６】

【表２】

波数 [cm^{-1}]	波数 [cm^{-1}]	波数 [cm^{-1}]
3406	1499	1047
3252	1426	967
3165	1392	937
2979	1334	891
2948	1256	821
2233	1230	760
1647	1200	694
1601	1132	636
1539	1081	995

表 2: 本発明によるダロルタミドの結晶形態 II の FTIR ピークリスト; 波数の典型的な精度は±2cm^{-1}の範囲である。

【０１４７】

示差走査熱量測定

ＤＳＣはＭｅｔｔｌｅｒ　Ｐｏｌｙｍｅｒ　ＤＳＣ　Ｒ機器で行った。試料（３．７２ｍｇ）を、穴を開けたアルミニウム製の蓋付きの４０マイクロリットルのアルミニウム製の鍋で１０Ｋ／ｍｉｎの速度で２５から２２０℃に加熱した。窒素（パージ速度５０ｍＬ／ｍｉｎ）をパージガスとして使用した。

【０１４８】

ダロルタミドの形態ＩＩのＤＳＣ曲線は開始温度約１６７℃、ピーク温度約１６９℃及び融解熱約７４Ｊ／ｇの単一の吸熱ピークを示す（本出願の図３も参照）。このピークは形態ＩＩの融解に基づく。

【０１４９】

熱重量分析

ＴＧＡはＭｅｔｔｌｅｒ　ＴＧＡ／ＤＳＣ　１機器で行った。試料（９．４６ｍｇ）をアルミニウム製の蓋で閉じられた１００マイクロリットルのアルミニウム製の鍋で加熱した。蓋は測定の始めに自動的に穴が開いた。試料を１０Ｋ／ｍｉｎの速度で２５から２２０℃に加熱した。窒素（パージ速度５０ｍＬ／ｍｉｎ）をパージガスとして使用した。

【０１５０】

形態ＩＩは約１７０℃で融解するまで約０．７重量％だけの質量損失を示す（本出願の図４参照）。そのため、水も有機溶媒も結晶構造の一部ではないが、ゆるく結合した残留溶媒及び／又は水の放出により質量損失が生じると結論することができる。

【０１５１】

［実施例２］

ダロルタミドの結晶形態ＩＩの結晶化

ダロルタミド（５０ｍｇ、例えば国際公開第２０１１／０５１５４０号の実施例５６に従って調製）を還流温度に加熱して溶媒（表３）に溶かした。溶液を任意にろ過し、溶けてない粒子を除去した。その後、透明な溶液を約２５℃の温度に冷却した後、逆溶媒（表３）を加えた。混合物を一様な懸濁液が生じるまで撹拌した（表３）。結晶をろ過により集め、任意に真空（３０ｍｂａｒ）及び室温で１７．５時間乾燥させてダロルタミドの結晶形態ＩＩを得た。

【０１５２】

【表３】

実施例	溶媒	量 [mL]	逆溶媒	量 [mL]	逆溶媒添加後の撹拌時間 [h]
a	メタノール	1	H_2O	4	1
b	2-プロパノール	2.5	H_2O	10	1
c	アセトン	3	H_2O	40	1
d	酢酸	0.5	H_2O	2	18
e	1,4-ジオキサン	1	H_2O	40	1
f	DMF	0.25	H_2O	1	1
g	*tert*-アミルアルコール	2.5	*n*-ヘプタン	9	1
h	酢酸メチル	3	*n*-ヘプタン	9	1

表 3: 実施例 2 の使用した溶媒及び逆溶媒の量並びに逆溶媒の添加後の撹拌時間

【０１５３】
［実施例３］
形態Ｉと形態ＩＩの溶解度の比較
ａ）水性塩酸（０．１Ｎ）に対する溶解度
形態Ｉ
１０２．３９ｍｇのダロルタミド形態Ｉを３７℃で２０ｍＬ水性塩酸（０．１Ｎ）中スラリーにした。
【０１５４】
形態ＩＩ
９９．４１ｍｇのダロルタミド形態ＩＩを３７℃で２０ｍＬ水性塩酸（０．１Ｎ）中スラリーにした。
【０１５５】
ｂ）リン酸緩衝液（ｐＨ７．５）に対する溶解度
形態Ｉ
１０５．０２ｍｇのダロルタミド形態Ｉを３７℃で２０ｍＬ水性塩酸（０．１Ｎ）中スラリーにした。
【０１５６】
形態ＩＩ
１０３．４１ｍｇのダロルタミド形態ＩＩを３７℃で２０ｍＬ水性塩酸（０．１Ｎ）中スラリーにした。
【０１５７】
試料を５ｍｉｎ後、１５ｍｉｎ後及び６０ｍｉｎ後に採取した。懸濁液をろ過し、薄めないでＨＰＬＣにかけた。直線状の較正曲線（後述）を作成することにより絶対溶解度を計算した。結果を表４並びに図１０及び１１に示す。
【０１５８】

【表４】

表 4 塩酸及びリン酸緩衝液中 5、15 及び 60min のスラリー後溶液中濃度

	水性塩酸 (0.1 N)		リン酸緩衝液 (pH 7.5)	
スラリー時間 [min]	形態 I 溶解度 [μg/mL]	形態 II [μg/mL]	形態 I 溶解度 [μg/mL]	形態 II [μg/mL]
5	43	113	43	89
15	41	121	40	97
60	38	117	42	93

【０１５９】

ｃ）溶解度測定のための較正曲線

いろいろな濃度（表５）のダロルタミドの溶液を３７℃のアセトニトリル／水（７５％ｖ／ｖ）中で調製し、ＨＰＬＣ測定にかけた。得られた面積を濃度の関数として図示したところ、線形の依存性を観察することができた（図１２）。

【０１６０】

【表５】

表 5 標準溶液の濃度及びピーク面積の表

濃度 [μg/mL]	面積 [a.u.]	濃度 [μg/mL]	面積 [a.u.]
27	823	69	1750
27	826	69	1765
28	833	78	2377
28	734	78	2381
34	886	92	2714
34	895	92	2709
39	1239	93	2754
39	1232	93	2764
43	1257	105	3075
43	1255	105	3100
46	1361	121	3503
46	1368	121	3492
54	1638	143	4167
54	1629	143	4163
67	1955	196	5659
67	1951	196	5652

【０１６１】

線形のトレンドラインは関数ｙ＝２８．９３５ｘ＋１６．９５９（Ｒ２＝０．９９６２）を示し、ここでｙはピーク面積を表し、ｘは溶液の濃度を表す。したがって、平衡溶解度は次式で計算される：

【０１６２】

【数１】

$$x = \frac{y-16.959}{28.935}$$

ＨＰＬＣパラメーター：

カラム：ＹＭＣ－Ｐａｃｋ　Ｐｒｏ　Ｃ１８　ＲＳ；１５０ｍｍ＊４．６ｍｍ；３μｍ

溶離液Ａ：３．８８ｇスルファミン酸及び１０００ｇH_2O

溶離液Ｂ：３．８８ｇスルファミン酸及び３００ｇH_2O＋５８７ｇアセトニトリル

注入量：５μＬ、４０℃

流量：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

オーブン温度：４０℃

波長：２１０ｎｍ

勾配プログラム：

【０１６３】

【表６】

t [min]	% 溶離液 A	% 溶離液 B
0	90	10
10	0	100
15	0	100
16	90	10

保持時間：９．８ｍｉｎ

【０１６４】

［実施例４］

重量分析吸湿（ＧＭＳ）

吸湿等温線はＳＰＳｘ－１μ吸湿分析計（ＰｒｏＵｍｉｄ，　Ｕｌｍ）で記録した。測定サイクルは２５％の相対湿度（ｒ．ｈ．）で開始した。次いで相対湿度を５％ずつ５％ｒ．ｈ．に低下させ、続いて更に３％ｒ．ｈ．に、そして０％ｒ．ｈ．に下げた。その後ｒ．ｈ．を吸着サイクルで０％からおよそ９０％ｒ．ｈ．まで上昇させ、脱着サイクルで５％ずつ０％まで低下させた。最後にｒ．ｈ．を５％ずつ２５％ｒ．ｈ．まで上昇させた。

【０１６５】

ステップ毎の時間は最小２時間、最大６時間に設定した。検査したすべての試料で最大時間までに１時間の間±０．０１％の一定の質量という平衡条件に達した場合、引き続き湿度ステップを６時間の最大時間まで適用した。平衡に達しなかった場合、６時間の最大時間後連続した湿度ステップを適用した。温度は２５±０．１℃であった。

【０１６６】

ＧＭＳ実験中形態Ｉも形態ＩＩも相変化を起こさなかったが（図１３及び１４参照）、形態ＩＩは形態Ｉより吸湿性でなかった。

【０１６７】

【表７】

	0%から 90%RH までの吸水
形態 I	+ 1.7%
形態 II	+ 1.3%

【０１６８】

［実施例５］

錠剤溶解プロフィールに対するダロルタミド形態Ｉ粒径の影響

ａ）ダロルタミド形態Ｉの分別篩い分け

ダロルタミド形態Ｉを、以下のセットアップの機械式篩い振盪機（Ｒｅｔｓｃｈ　ＡＳ３００コントロール）を用いて篩い分けにより粒径に従って分画した。４つの異なるメッシュの篩いの入れ子式カラムを機械式振盪機に積み重ねた。（上から下の順に）８００μｍ、５００μｍ、１５０μｍ、１２５μｍのメッシュサイズを使用した。次いでＡＰＩを頂部の篩い（８００μｍ）に載せ、各々の篩いで一定の重量（＜２％の差）が達成されるまで異なる振幅で篩い分けを行った。

【０１６９】
ｂ）打錠
篩い分けしてない画分並びに２つの篩い分けした画分、粗大粒子（８００μｍ＞ｘ＞５００μｍ）及び微細粒子（２５０μｍ＞ｘ＞１２５μｍ）を、下に掲げる配合に従って別々に錠剤（３００ｍｇ）に圧縮した。錠剤混合物の全ての追加の成分は、最初に８００μｍメッシュの（ｍａｓｈｅｄ）篩いに通して個々に篩い分けした後、ＴＵＲＢＵＬＡ（Ｒ）Ｔ２Ｆ三次元シェーカー・ミキサー（ＷＡＢ）を用いて５分間（レベル３４）十分混合した。次いで錠剤を、１００バールの圧密圧力（保持時間：０ｓｅｃ；再帰時間：３ｓｅｃ）を用いて、９×１９ｍｍのダイ（下側パンチ高さ：９ｍｍ）を有するシングルパンチ錠プレスＦｌｅｘｉｔａｂ Ｓ（Ｒｏｅｌｔｇｅｎ Ｍａｒｋｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ）で圧縮した。
【０１７０】
【表８】

	[g]	*[%]*
ダロルタミド形態Ｉ	0.307	30 %
ラクトース一水和物	0.410	41 %
微結晶性セルロース (MCC)	0.220	22 %
クロスカルメロースナトリウム	0.030	3 %
SDS (ドデシル硫酸ナトリウム)	0.020	2 %
Aerosil (二酸化ケイ素(silicium dioxide))	0.005	0.5 %
ステアリン酸マグネシウム	0.0075	0.75 %
SUM:	1.000	

【０１７１】
ｃ）溶解分析
溶解は、パドル装置（Ａｇｉｌｅｎｔ）でＵＳＰ ＩＩに従って行った。次の条件を使用した：ＦｅＳＳＩＦ、ｐＨ５．０、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ。２８９ｎｍの波長で検出。
【０１７２】
ここで我々は、ダロルタミド（ｄａｒｏｌｕａｔｍｉｄｅ）形態Ｉの微細粒子から調製された錠剤が、篩い分けしてない材料に由来する錠剤より、またさらには粗大粒子から調製された錠剤よりも秀でた溶解動力学を示すことを観察した。図１５は、微細粒子から調製された錠剤が、摂食条件下（ＦｅＳＳＩＦ）で、より大きい粒子から調製された錠剤よりはるかに速く溶解することを示している。これは、Ｍａｓｓａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｕｒｏｌｏｇｙ ６９ （２０１６），８３４－８４０に鑑みると意外であった。Ｍａｓｓａｒｄの８３７頁の図２は異なる粒径薬剤物質から調製された製剤による薬物動態学的研究でせいぜいわずかな差しか示していなかったからである。
【０１７３】
［実施例６］
篩い分けしてない及び微細粒子のダロルタミド形態Ｉを用いた６００ｍｇの錠剤の比較
ａ）ダロルタミド形態Ｉの分別篩い分け
ダロルタミド（Ｄａｒｏｌｕａｔｍｉｄｅ）形態Ｉ粒子を篩い分けによって分離し、＜１５０μｍの画分（微細粒子）を集めた。
【０１７４】
ｂ）打錠

微細粒子及び篩い分けしてないＡＰＩを下に掲げる配合に従って別々に圧縮して錠剤（６００ｍｇ、それぞれ７０％又は８０％の薬物負荷に対応する）にした。錠剤混合物の全ての追加の成分は最初に８００μｍのメッシュの（ｍａｓｈｅｄ）篩いに通して個別に篩い分けした後、ＴＵＲＢＵＬＡ（Ｒ）Ｔ２Ｆ三次元シェーカー・ミキサー（ＷＡＢ）を用いて５分間（レベル３４）十分に混合した。次いで錠剤を、１００バールの圧密圧力（保持時間：０ｓｅｃ；再帰時間：３ｓｅｃ）を用いて、９×１９ｍｍのダイ（下側パンチ高さ：９ｍｍ）を有するシングルパンチ錠プレスＦｌｅｘｉｔａｂ　Ｓ（Ｒｏｅｌｔｇｅｎ　Ｍａｒｋｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）で圧縮した。

【０１７５】

【表９】

	70%		*80%*	
	[g]	*[%]*	*[g]*	*[%]*
ダロルタミド形態Ｉ	0.600	70	0.600	80
ラクトースー水和物	0.148	17	0.068	9
微結晶性セルロース（MCC）	0.050	6	0.020	3
クロスカルメロースナトリウム	0.030	3	0.030	4
SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）	0.020	2	0.020	3
Aerosil（二酸化ケイ素）	0.005	0.6	0.005	0.7
ステアリン酸マグネシウム	0.0075	0.9	0.0075	1
SUM [g]:	0.860		0.750	

【０１７６】

ｃ）溶解分析

溶解は、パドル装置（Ａｇｉｌｅｎｔ）でＵＳＰ　ＩＩに従って行った。次の条件を使用した：リン酸緩衝液ｐＨ７．０＋２．０ｗｔ％ＳＤＳ、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ、２５２ｎｍの波長で検出。図１６に示されているように、微細粒子のダロルタミドの使用により、錠剤の薬物負荷を６０％ｗ／ｗ超に増大してもなお薬剤物質に対する非常に速い放出プロフィールを示すことが可能であった。

【０１７７】

［実施例７］

ダロルタミド形態ＩＩを含有する２つの３００ｍｇの錠剤と１つの６００ｍｇの錠剤の溶解プロフィールの比較

ａ）３００及び６００ｍｇの錠剤の打錠

ダロルタミド形態ＩＩの粒子を篩い分けにより分離し、＜１５０μｍの画分（微細粒子）を集め、下に掲げる配合に従って錠剤（３００ｍｇ及び６００ｍｇ、それぞれ異なる薬物負荷を有する）に圧縮した。錠剤混合物の全ての追加の成分は、最初に８００μｍのメッシュの（ｍａｓｈｅｄ）篩いに通して個別に篩い分けした後、ＴＵＲＢＵＬＡ（Ｒ）Ｔ２Ｆ三次元シェーカー・ミキサー（ＷＡＢ）を用いて５分間（レベル３４）十分に混合した。次いで錠剤を、９×１９ｍｍのダイ（下側パンチ高さ：９ｍｍ）を有するシングルパンチ錠プレスＦｌｅｘｉｔａｂ　Ｓ（Ｒｏｅｌｔｇｅｎ　Ｍａｒｋｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）で、１００バールの圧密圧力（保持時間：０ｓｅｃ；再帰時間：３ｓｅｃ）を用いて圧縮した。

【０１７８】

【表１０】

	300 mg		*600 mg (60%)*		*600 mg (80%)*	
	[g]	*[%]*	*[g]*	*[%]*	*[g]*	*[%]*
ダロルタミド形態 II	0.300	30	0.600	60	0.600	80
ラクトース一水和物	0.403	40	0.220	22	0.068	9
微結晶性セルロース	0.220	22	0.118	12	0.020	3
クロスカルメロースナトリウム	0.030	3	0.030	3	0.030	4
SDS (ドデシル硫酸ナトリウム)	0.020	2	0.020	2	0.020	3
Aerosil (二酸化ケイ素)	0.005	0.5	0.005	0.5	0.005	0.7
ステアリン酸マグネシウム	0.0075	0.75	0.0075	0.75	0.0075	1
SUM [g]:	**1.000**		**1.000**		**0.750**	

【０１７９】

b)溶解

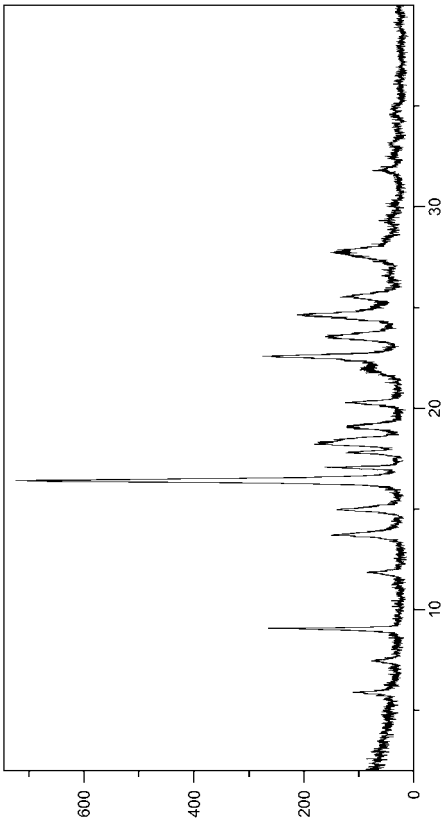
溶解はパドル装置（Ａｇｉｌｅｎｔ）でＵＳＰ　ＩＩに従って行った。次の条件を使用した：ＦｅＳＳＩＦ、ｐＨ５．０、９００ｍＬ、３７℃、７５ｒｐｍ、２８９ｎｍの波長で検出。

【０１８０】

図１７に示されているように、ダロルタミド形態ＩＩは高薬物負荷の錠剤の処方に殊に適している。我々は、８０％までの薬物負荷を有する６００ｍｇの錠剤がわずか３０％ｗ／ｗというはるかに低い薬物含量を有する２つの３００ｍｇの錠剤と本質的に同じ速い溶解プロフィールを示すということを示すことができた。

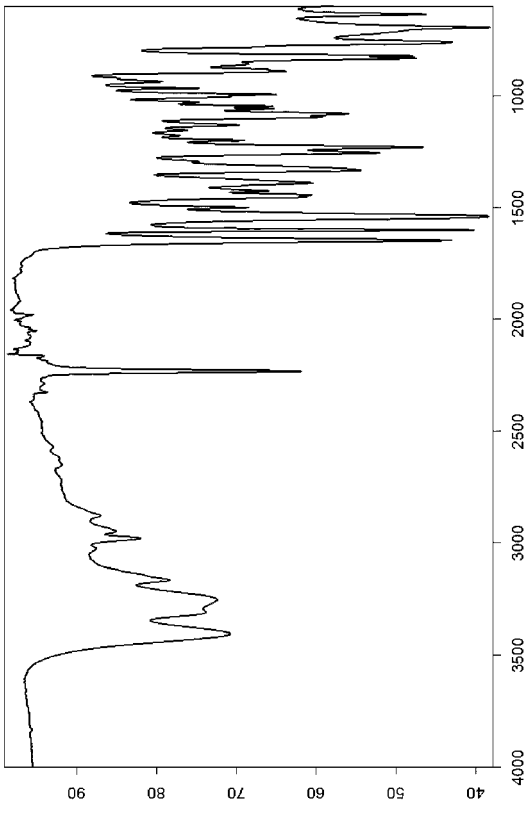
【図１】

Figure 1



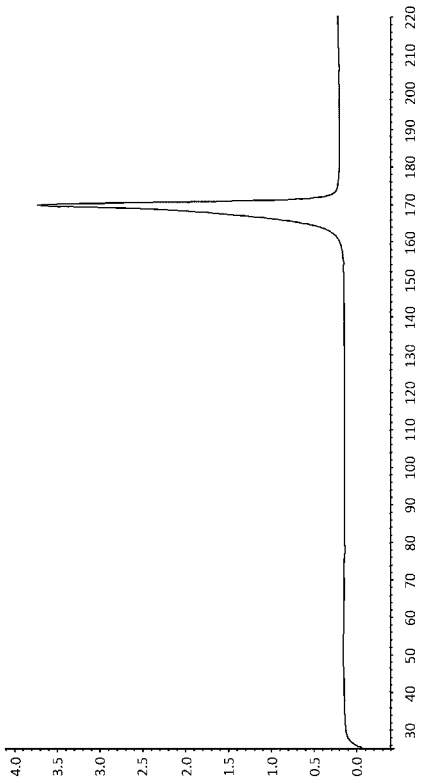
【図２】

Figure 2



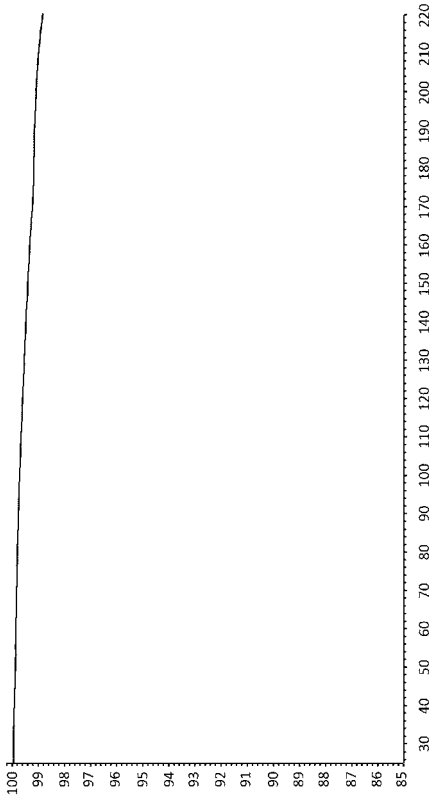
【図３】

Figure 3



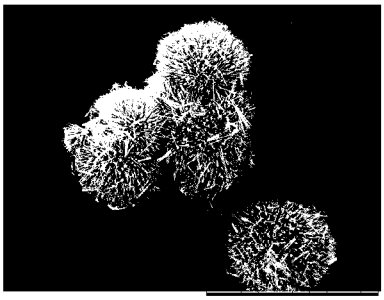
【図４】

Figure 4



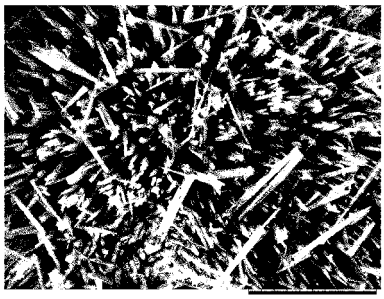
【図５ａ】

Figure 5a



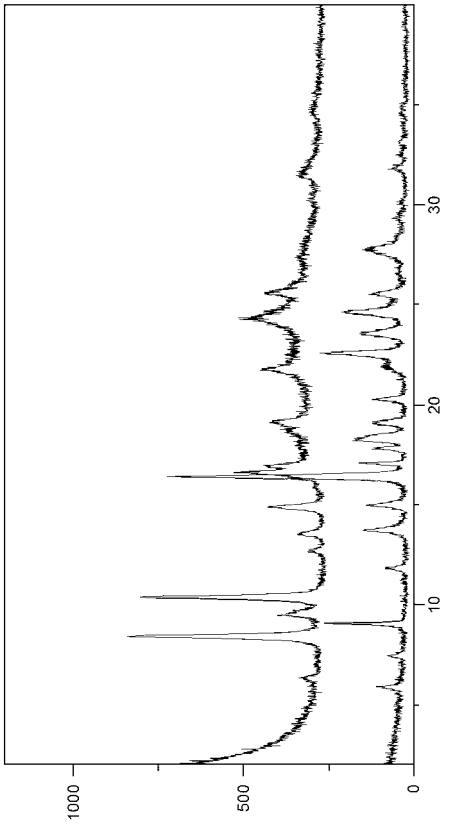
【図５ｂ】

Figure 5b



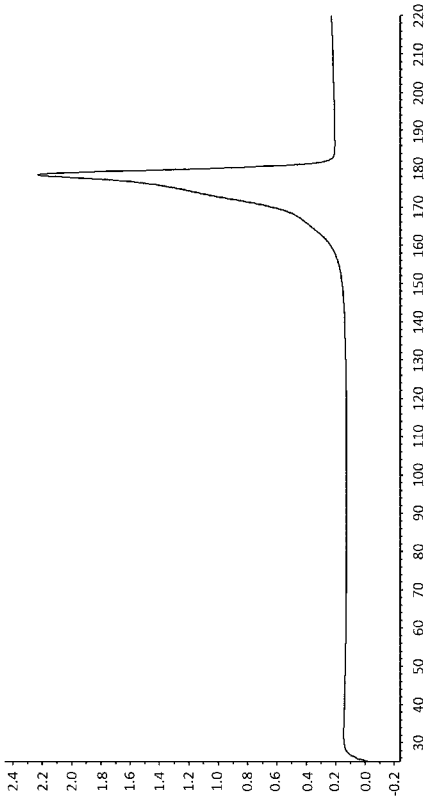
【図６】

Figure 6



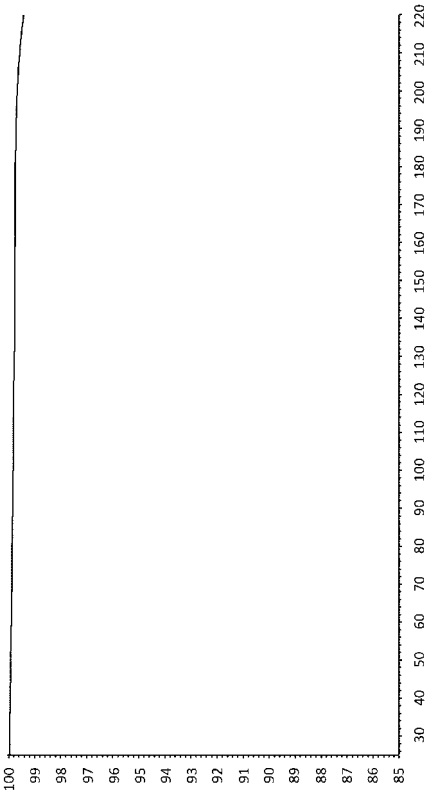
【図７】

Figure 7



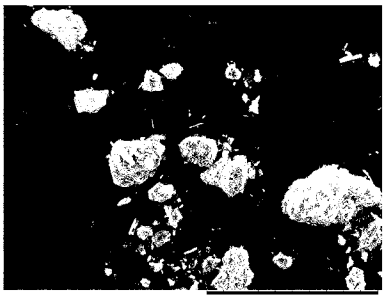
【図８】

Figure 8



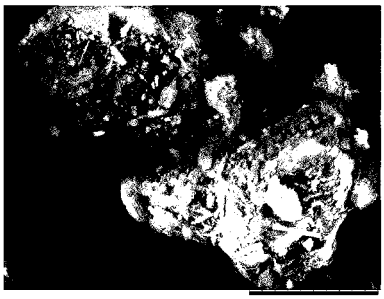
【図９ａ】

Figure 9a



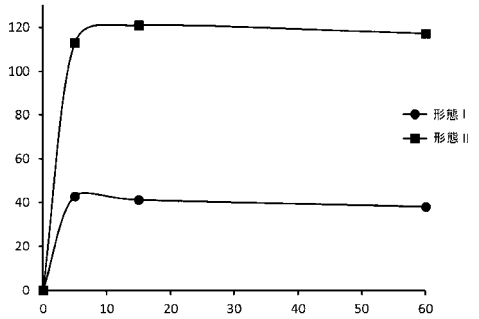
【図９ｂ】

Figure 9b



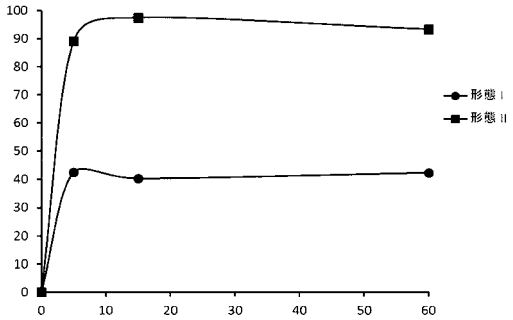
【図１０】

Figure 10



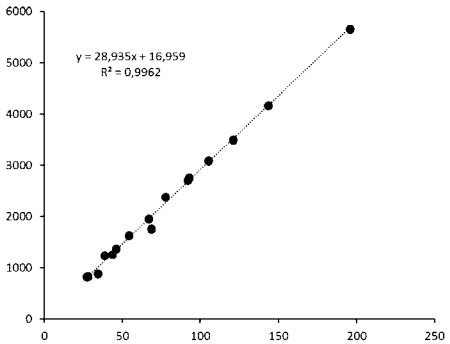
【図１１】

Figure 11



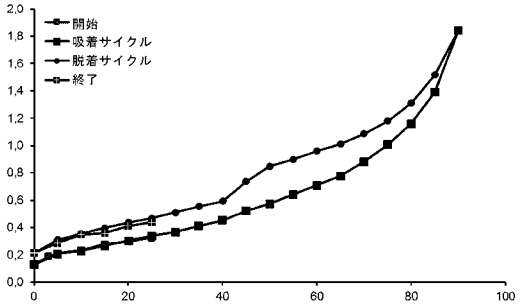
【図１２】

Figure 12



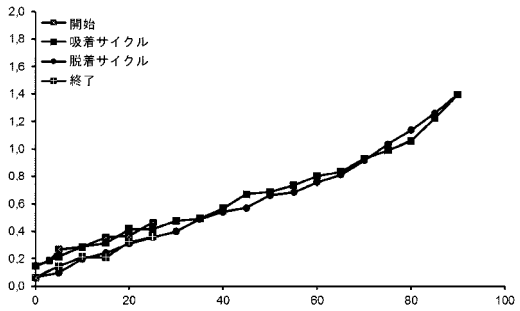
【図１３】

Figure 13



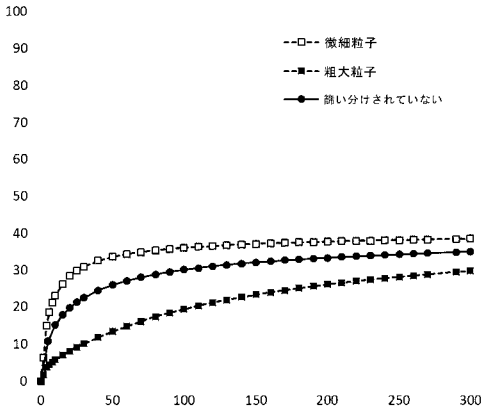
【図１４】

Figure 14



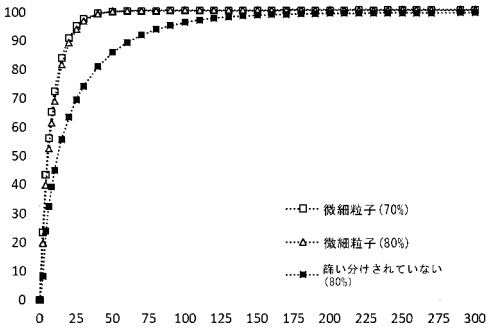
【図１５】

Figure 15



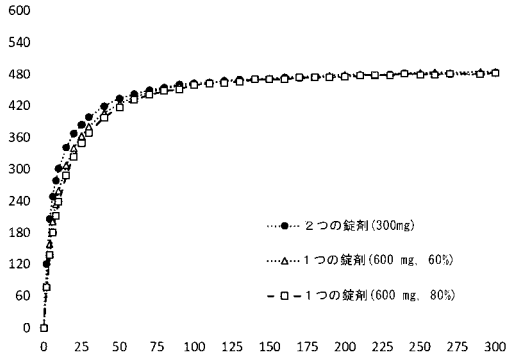
【図１６】

Figure 16



【図１７】

Figure 17



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/054638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/14 A61K31/03 A61K31/166 A61K31/277 A61K31/4155
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 201820 Thomson Scientific, London, GB; AN 2018-097822 XP002786362, -& CN 107 602 471 A (CHENGDU HENGHUI HUACHENG PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 19 January 2018 (2018-01-19)	1-3,5-11
Y	"abstract"; see also the original document at paragraphs [0004]-[0005]; [0015]-[0016]; Figure 1	4
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 March 2019	04/04/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sen, Alina

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/054638

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/120530 A1 (ORION CORP [FI]) 4 August 2016 (2016-08-04) cited in the application page 2, lines 12-14; page 2, lines 16-18; page 3, lines 19-21; page 4, line 4 - page 5, line 20; page 9, line 5 - page 10, line 4; pages 10-20, Examples 1, 4, 8; Figures 1-3; claims	1-11
Y	WO 2011/051540 A1 (ORION CORP [FI]; WOHLFAHRT GERD [FI]; TOERMAEKANGAS OLLI [FI]; SALO HA) 5 May 2011 (2011-05-05) cited in the application page 29, Table 1, compound of Example No. 56; pages 66-67, Example 56; claims, e.g. Claims 7-11	1-11

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/054638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 107602471 A	19-01-2018	NONE	
WO 2016120530 A1	04-08-2016	EP 3250554 A1	06-12-2017
		JP 2018503662 A	08-02-2018
		US 2018008577 A1	11-01-2018
		US 2018280354 A1	04-10-2018
		US 2018280355 A1	04-10-2018
		WO 2016120530 A1	04-08-2016
WO 2011051540 A1	05-05-2011	AR 078793 A1	07-12-2011
		AU 2010311299 A1	12-04-2012
		CA 2777896 A1	05-05-2011
		CN 102596910 A	18-07-2012
		CN 105061313 A	18-11-2015
		CO 6531494 A2	28-09-2012
		DK 2493858 T3	08-09-2014
		DK 3056485 T3	30-07-2018
		EA 201270597 A1	30-10-2012
		EP 2493858 A1	05-09-2012
		EP 2754656 A1	16-07-2014
		EP 3056485 A1	17-08-2016
		EP 3369732 A1	05-09-2018
		ES 2486263 T3	18-08-2014
		ES 2678073 T3	08-08-2018
		GE P20166472 B	10-05-2016
		HK 1173442 A1	23-12-2016
		HR P20140919 T1	21-11-2014
		HR P20181229 T1	05-10-2018
		HU E039390 T2	28-12-2018
		IL 218586 A	29-10-2015
		IL 238044 A	31-07-2016
		JP 5763083 B2	12-08-2015
		JP 2013508447 A	07-03-2013
		KR 20120102057 A	17-09-2012
		KR 20160105927 A	07-09-2016
		LT 3056485 T	25-07-2018
		MY 159924 A	15-02-2017
		NZ 598747 A	28-06-2013
		PE 10582012 A1	18-08-2012
		PL 3056485 T3	31-12-2018
		PT 2493858 E	03-09-2014
		RS 53469 B	31-12-2014
		SI 2493858 T1	30-10-2014
		SI 3056485 T1	31-08-2018
		SM T201400138 B	10-11-2014
		UA 109535 C2	10-09-2015
		US 2012225867 A1	06-09-2012
		US 2015203479 A1	23-07-2015
		US 2017260206 A1	14-09-2017
		WO 2011051540 A1	05-05-2011
		ZA 201202655 B	27-12-2012

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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

(72)発明者 ターラー，アンドレア
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲー・エム・ベー・ハー気付
(72)発明者 ベルナー，ベロニカ
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲー・エム・ベー・ハー気付
(72)発明者 ラネブルガー，ヨハンネス
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲーエムベーハー気付
(72)発明者 シュバルツ，フランツ・クサバー
オーストリア国、６２５０・クントル、ビオッヘミーシュトラーセ・１０・サンド・ゲーエムベーハー気付
(72)発明者 レジェン，イゴール
スロベニア国、１５２６・リュブリャナ、ベロブスコバ・５７・レック・ファーマシューティカルズ・デー・デー気付
(72)発明者 ジェレブ，レベカ
スロベニア国、１０００・リュブリャナ、ユニバーシティ・オブ・リュブリャナ気付

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 GA07 GA15 GA16 MA01 MA04
MA35 MA52 ZB26 ZC42