

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510860
(P2025-510860A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	9/28		
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22		
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全57頁) 最終頁に続く

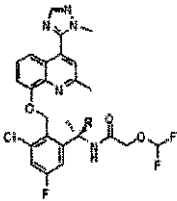
(21)出願番号	特願2024-556788(P2024-556788)	(71)出願人	523175823
(86)(22)出願日	令和5年3月27日(2023.3.27)		ファルバリス ゲーエムベーハー
(85)翻訳文提出日	令和6年11月25日(2024.11.25)		スイス国 6 3 0 0 ツーク グラーフェ
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057792		ナウヴェーク 8
(87)国際公開番号	WO2023/180576	(74)代理人	110002170
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		弁理士法人翔和国際特許事務所
(31)優先権主張番号	22164471.9	(72)発明者	ギブソン, クリストフ
(32)優先日	令和4年3月25日(2022.3.25)		スイス国 6 3 0 0 ツーク グラーフェ
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ナウヴェーク 8, ファルバリス ゲーエムベーハー内
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	F ターム (参考)	4C076 AA36 AA38 AA44 AA94 BB01 CC01 CC03 CC04 CC07 CC09 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC17 CC18 CC19 CC21 CC27
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ブラジキニンB 2 受容体アンタゴニストを含む固体徐放性組成物

(57)【要約】

本発明は、(S)－I V－(1－ジュウテロ－1－(3－クロロ－5－フルオロ－2－((2－メチル－4－(1－メチル－1－1／／－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル)キノリン－8－イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)－2－(ジフルオロメトキシ)アセトアミドなど、式(1)で表される化学構造を有するブラジキニンB 2 受容体アンタゴニスト、またはその塩もしくは溶媒和物〔式中、Rは、重水素または水素である〕を含む、経口投与用の医薬マトリックス錠に関する。マトリックス錠は、ブラジキニンB 2 受容体アンタゴニストの徐放を確実にもたらし、このことにより予防および／または慢性期治療に特に適したものとなる。マトリックス錠の治療的使用が提供される。

【化1】



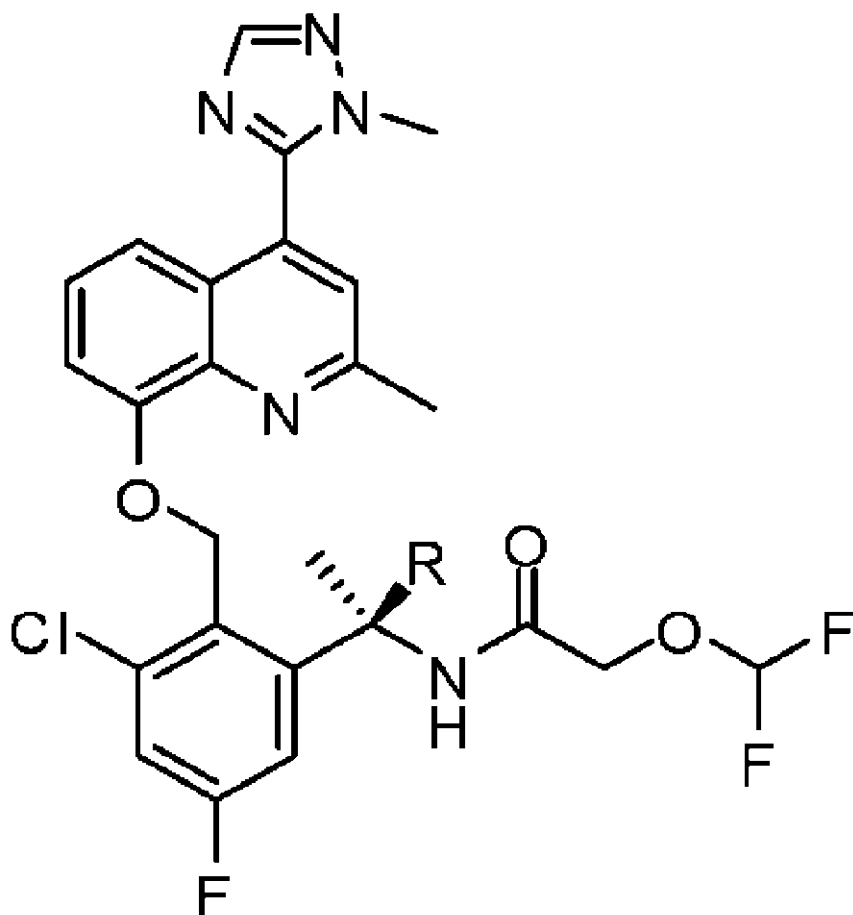
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式（１）で表される化学構造を有するブラジキニン（BK）B２受容体アンタゴニスト、またはその立体異性体、塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１種の親水性マトリックス形成ポリマーを含む医薬マトリックス錠：

【化 1】



式（１）

式中、R は、重水素または水素である。

【請求項 2】

BK B２受容体アンタゴニストが、式（１）で表される化合物またはその溶媒和物であり、R が重水素である、請求項 1 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 3】

任意選択でコーティングされた単層錠剤からなる、請求項 1 または 2 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 4】

マトリックス錠が徐放性マトリックス錠である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 5】

親水性マトリックス形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギナン、セルロース、コポリドン、ゼラチン、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸カリウム（またはカルシウムまたはナトリウム）、ポビドン、トラガカント、またはキサンタンガムか

ら選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 6】

親水性マトリックス形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびそれらの組合せから選択される、請求項 5 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 7】

親水性マトリックス形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ 2208 とヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ 2910 の組合せを含み、またはそれからなる、請求項 6 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 8】

20 重量%～40 重量%の、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは異なるグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースの組合せを含む、請求項 7 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 9】

結晶セルロースおよび／またはリン酸水素カルシウム二水和物から選択される錠剤充填剤をさらに含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 10】

結晶セルロースがケイ化されている、請求項 9 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 11】

BK B2 受容体アンタゴニストが、微粉化した形で組み込まれている、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 12】

BK B2 受容体アンタゴニストが、可溶化した形で組み込まれている、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 13】

BK B2 受容体アンタゴニストが、主に無定形で組み込まれている、請求項 12 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 14】

担体中に無定形 BK B2 受容体アンタゴニストの固体分散体を含み、担体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、コポビドン、およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む、請求項 12 または 13 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 15】

固体分散体が、250 μm 以下の平均粒径 D50 を有する粒子として組み込まれている、請求項 14 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 16】

固体分散体が、固体分散体の全重量に対して少なくとも 10 重量%の BK B2 受容体アンタゴニストを含む、請求項 14 または 15 に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 17】

マトリックス錠が、任意選択のコーティングを含まない錠剤の全重量に対して 15 重量%～40 重量%の固体分散体を含む、請求項 14～16 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 18】

固体分散体と親水性マトリックス形成ポリマーとの重量比が、2：1～1：2 の範囲である、請求項 14～17 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 19】

15 重量%～40 重量%の固体分散体、

20 重量%～40 重量%の親水性マトリックス形成ポリマー、および

30 重量%～50 重量%の充填剤

を含む、請求項 14～18 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

20重量%～40重量%の固体分散体、

20重量%～40重量%の、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは異なるグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースの組合せ、

30重量%～50重量%の結晶セルロース、リン酸水素カルシウム二水和物、またはそれらの組合せ、

最大で2重量%の流動化剤、特にコロイド状二酸化ケイ素、および

最大で2重量%の滑沢剤、特にステアリン酸マグネシウム

を含む、請求項19に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 21】

コーティングを含み、

前記コーティングが、水溶性フィルム形成ポリマーおよび可塑剤を含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 22】

前記コーティングの量が、素錠の重量に対して2重量%～8重量%である、請求項21に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 23】

マトリックス錠が、装置IIをpH 6.8およびパドル回転速度100rpmで使用して米国薬局方<711>章に準拠した溶解試験により決定して、少なくとも8時間にわたってBK B2受容体アンタゴニストを放出する、請求項1～22のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 24】

マトリックス錠が、BK B2受容体アンタゴニストを12～24時間にわたって放出する、請求項23に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 25】

請求項1～24のいずれか一項に記載のマトリックス錠を調製する方法であって、

(a) 粉末または顆粒形の固体分散体を用意するステップであって、固体分散体が、BK B2受容体アンタゴニストおよび少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む担体を含み、BK B2受容体アンタゴニストが無定形であり、担体中に分散されている、ステップ、

(b) 固体分散体を親水性マトリックス形成ポリマー、充填剤、および任意選択で別の賦形剤と組み合わせて、圧縮性粉末または顆粒混合物を形成するステップ、ならびに

(c) 粉末または顆粒混合物を圧縮して、マトリックス錠を得るステップを含む方法。

【請求項 26】

粉末または顆粒混合物を圧縮して、マトリックス錠を得るステップ(c)が、いずれの事前の集塊ステップなしに実施されることをさらに特徴とする、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

BK B2受容体調節に応答する疾患または状態を患っている対象の処置における使用のための、請求項1～24のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠。

【請求項 28】

BK B2受容体調節に応答する疾患または状態が、皮膚障害；眼疾患；耳疾患；口腔、咽喉および呼吸器疾患；胃腸疾患；肝、胆嚢および脾疾患；尿路および腎疾患；男性生殖器および女性生殖器の疾患；ホルモン系の疾患；代謝疾患；心血管疾患；血液疾患；リンパ系疾患；中枢神経系の障害；脳障害；筋骨格系疾患；アレルギー障害；痛み；感染症；炎症性障害；傷害；免疫障害；がん；遺伝性疾患；ならびに浮腫を含む群から選択される、請求項27に記載の使用のための医薬マトリックス錠。

【請求項 29】

BK B2受容体調節に応答する疾患または状態が、遺伝性血管性浮腫などの血管性浮

10

20

30

40

50

腫である、請求項 27 または 28 に記載の使用のための医薬マトリックス錠。

【請求項 30】

処置が、少なくとも 1 か月にわたる慢性期処置である、請求項 27～29 のいずれか一項に記載の使用のための医薬マトリックス錠。

【請求項 31】

対象において B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態を処置または予防する方法であって、B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態を有する対象に有効量の請求項 1～24 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠を経口投与し、それによって前記対象における前記状態または疾患を予防または処置するステップを含む方法。

【請求項 32】

B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態が、皮膚障害；眼疾患；耳疾患；口腔、咽頭および呼吸器疾患；胃腸疾患；肝、胆嚢および膵疾患；尿路および腎疾患；男性生殖器および女性生殖器の疾患；ホルモン系の疾患；代謝疾患；心血管疾患；血液疾患；リンパ系疾患；中枢神経系の障害；脳障害；筋骨格系疾患；アレルギー障害；痛み；感染症；炎症性障害；傷害；免疫障害；がん；遺伝性疾患；ならびに浮腫を含む群から選択される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態が、遺伝性血管性浮腫などの血管性浮腫である、請求項 31 または 32 に記載の方法。

【請求項 34】

慢性期処置のための長期間にわたる規則的な投与レジメンに従った医薬マトリックス錠の反復投与を含む、請求項 31～33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態を処置または予防するための医薬品の製造における、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の医薬マトリックス錠の使用。

【請求項 36】

B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態が、皮膚障害；眼疾患；耳疾患；口腔、咽頭および呼吸器疾患；胃腸疾患；肝、胆嚢および膵疾患；尿路および腎疾患；男性生殖器および女性生殖器の疾患；ホルモン系の疾患；代謝疾患；心血管疾患；血液疾患；リンパ系疾患；中枢神経系の障害；脳障害；筋骨格系疾患；アレルギー障害；痛み；感染症；炎症性障害；傷害；免疫障害；がん；遺伝性疾患；ならびに浮腫を含む群から選択される、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

B K B 2 受容体調節に応答する疾患または状態が、遺伝性血管性浮腫などの血管性浮腫である、請求項 35 または 36 に記載の使用。

【請求項 38】

医薬品が慢性期処置を対象とする、請求項 35～37 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式（1）で表される化学構造を有するブラジキニン（B K）B 2 受容体アンタゴニストを含む医薬組成物、そのような組成物を調製する方法、およびブラジキニン B 2 受容体アンタゴニストから利益を得ることができる対象の処置における医薬品としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ブラジキニン（B K）は、内皮細胞の活性化による炎症過程に関与するペプチドホルモンであり、血管拡張、血管透過性の亢進、一酸化窒素の生成、およびアラキドン酸の動員を引き起こす。B K は、感覚神経終末も刺激し、灼けつくような異常感覚を引き起こす。したがって、炎症の古典的パラメータ（例えば、発赤、熱、腫脹および痛み）はすべて、

10

20

30

40

50

BK形成によって生じ得る。BKは、カリクレインーキニン系の短寿命の構成要素である。循環BKの濃度は、正常な生理的条件下に低レベルで維持され、キニンノーゲンと呼ばれる循環糖タンパク質前駆体の酵素的分解によって病的状態で急速に上昇し得る。最も強力な2種のキニンノーゲン代謝酵素は、トリプシン様セリンプロテアーゼの血漿カリクレインおよび組織カリクレインである。これらの酵素の前駆体は、通常すべての組織中に存在し、生理的または病態生理的過程によって活性化される準備ができています。BK B2受容体は、大部分の細胞および組織型で構成的に発現され、血漿または組織において産生されるとBKの既知効果の大部分を媒介する。多数のインビボ研究は、BK B2受容体を封鎖する作用剤が、喘息、アレルギー性鼻炎、肺炎、変形性関節症、外傷性脳傷害、アルツハイマー病、および血管性浮腫など病的状態において治療上の利点を提供することを示した。

10

【0003】

BK B2受容体の多数のペプチドおよび非ペプチドアンタゴニストが、先行技術に記載されている。BK B2受容体アンタゴニストとして活性を有するキノリン誘導体が、例えばWO2014/159637、WO2010/031589、WO2008/116620、WO2006/40004、WO03/103671、WO03/87090、WO00/23439、WO00/50418、WO99/64039、WO97/41104、WO97/28153、WO97/07115、WO96/13485、EP0795547、EP0796848、EP0867432、およびEP1213289に開示されている。しかし、これらの化合物は、WO2014/159637に開示されているように低代謝安定性、低バイオアベイラビリティ、グルタチオン付加体の形成および生体内活性化（毒性）を含めて、薬物としてそれらの有用性を妨害するいくつかの欠陥を示した。

20

【0004】

さらに最近では、式(1)の化合物が、生物学的活性および高忍容性の新規BK B2受容体アンタゴニストとして提唱された（例えば、WO2019/101906を参照のこと）。これらの化合物は、魅力的な薬理学的特性を示すが、生理的媒体において非常に難水溶解性を含めてかなり挑戦的な物理的または物理化学的特性も示す。

【0005】

式(1)で表される化合物は、A. Lesageら、Frontiers in Pharmacology、11巻、2020年6月19日、doi:10.3389/fphar.2020.00916からも公知である。この刊行物には、化合物のインビトロ薬理プロファイルが記載されているが、化合物を組み込んでいる具体的な剤形または製剤はいずれも開示されていない。

30

【0006】

経口投与後に原薬の徐放をもたらしために、徐放性コーティングを有する錠剤もしくはカプセル剤、ペレットを徐放性コーティングと含む錠剤もしくはカプセル剤、またはマトリックス錠などさまざまな剤形設計および製剤技法が提唱された。徐放性コーティングは、例えば、薬物透過性フィルムをペレット、錠剤またはカプセル剤上に形成することが可能である、エチルセルロースまたはある種のメタクリレートコポリマーなど水不溶性ポリマーをベースとするものであり得る。徐放性製剤中のマトリックス形成材料としては、脂質、ワックス、または疎水性ポリマーなど疎水性賦形剤；および親水性ゲル形成ポリマーが挙げられる。

40

【0007】

L. - A. Tzivelekaら、Carbohydrate Polymers、218巻、2019年4月29日、355~370頁、doi:10.1016/j.carbpol.2019.04.074には、緑藻類に見られる硫酸化多糖であるウルバンの、マトリックス錠など医薬品用途のためのヒドロゲルにおける使用が記載されている。

【0008】

難溶解性など困難な物理的および薬物動態的特性を有する新しい薬物候補に適した徐放

50

性製剤を開発するのは依然として挑戦的なことであり、今日もなお、多くの開発プログラムが成功していない。

【0009】

したがって、ヒト対象において効果的な経口送達を可能にし、有意な全身曝露およびバイオアベイラビリティを達成するように、式(1)で表される化合物の挑戦的特性に起因する難点を克服する製剤設計および医薬組成物が必要とされている。信頼できる経口吸収量を達成するような、式(1)の化合物を組み込んでいる製剤または医薬組成物も必要とされている。式(1)の化合物を組み込んでいる製剤または医薬組成物であって、それらの性能が安定であり、十分に確立された医薬品製造技術によって製造することができる製剤または医薬組成物を提供することがさらに求められている。

10

【0010】

式(1)の化合物は、水溶性が非常に低い。これによって、十分に信頼できるバイオアベイラビリティの速度および量ならびに有効な血漿中レベルをもたらす経口製剤を開発するのが極めて挑戦的なことになる。式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの薬物動態プロファイルは、これらの化合物を急性期処置にも慢性期処置にも大いに魅力的なものとし、したがって難水溶解性を含めて課題を克服し、急性期治療環境でも慢性期治療環境でも実用可能なこれらの薬物の製剤を開発する必要がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

20

本発明の目的は、これらの必要性のいずれか1つまたは複数に対処することである。別の目的は、式(1)で表される化学構造を有する化合物などブラジキニンB2受容体アンタゴニストの経口送達に関して先行技術の欠陥、ギャップおよび限界を克服することである。別の目的は、以下の説明、実施例および特許請求の範囲に基づいて明らかになる。

【課題を解決するための手段】

【0012】

一態様において、本発明は、式(1)で表される化学構造を有するブラジキニンB2受容体アンタゴニスト、またはその塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の親水性マトリックス形成ポリマーとを含むことを特徴とする、経口投与用のマトリックス錠に関する。

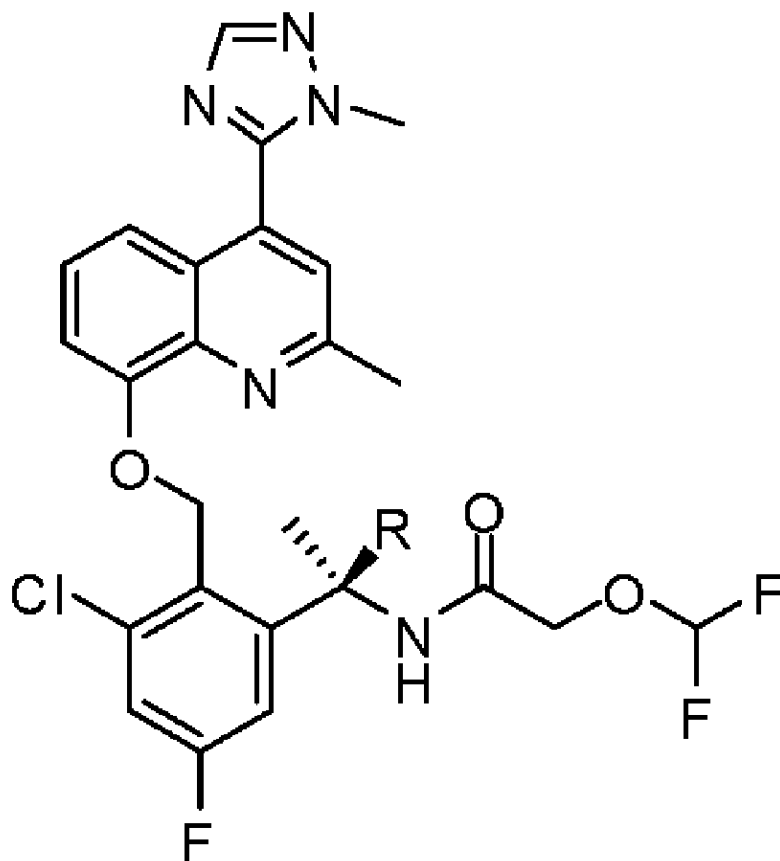
【0013】

30

40

50

【化 1】



(式(1))

【0014】

式中、Rは、重水素または水素である。

【0015】

以下にさらに詳細に記載されているように、マトリックス錠が、好ましくは、組み込まれているBK B2受容体アンタゴニストの徐放をもたらすように製剤化される。親水性マトリックス形成ポリマーは、活性成分を包埋し、その持続放出を起こすように機能する。例えば、マトリックス形成ポリマーは、錠剤に圧縮され、水または水性媒体と接触すると、BK B2受容体アンタゴニストの徐放を引き起こすように、膨潤またはゲル化し、続いて時間をかけてゆっくり浸食することが可能であり得る。親水性マトリックス形成ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、およびそれらの組合せから選択され得る。マトリックス錠は、1種または複数の錠剤充填剤、結合剤、流動化剤、および／または滑沢剤など別の賦形剤を含むことができる。任意選択で、マトリックス錠は、以下にさらに記載されるようにコーティングされ得る。

【0016】

いくつかの好ましい実施形態において、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストは、生理的媒体において非常に難溶解性を有するものであるが、具体的には水または水性媒体との接触時に原薬の溶解を促進するように適合された物理的形、例えば微粉化した形または既に可溶化した形で組み込まれている。いくつかの別の好ましい実施形態において、マトリックス錠は、担体中に無定形BK B2受容体アンタゴニストの固体分散体を含み、担体は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む。担体ポリマーは、例えば、HPMC、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HP

M C A S)、コポビドン、およびそれらの組合せから他の任意選択の賦形剤と共に選択され得る。固体分散体は、加熱溶融押出によって調製され、ミリングした押出物の形でマトリックス錠に組み込まれ得る。

【0017】

別の実施形態によれば、マトリックス錠は、以下にさらに詳細に記載されるインビトロ溶解方法により決定して、12～24時間にわたってBK B2受容体アンタゴニストを放出する徐放性錠剤である。

【0018】

別の態様において、本発明は、マトリックス錠のいくつかの治療的使用に関する。一般に、それは、ブラジキニンB2受容体調節に応答するどの疾患または状態の処置においても使用され得る。例えば、それらは、遺伝性血管性浮腫(HAE)、後天性血管性浮腫(AAE)、特発性非ヒスタミン作動性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫、薬剤誘発性血管性浮腫、および原因が明らかでない血管性浮腫を含めた血管性浮腫の処置、とりわけAE、特に遺伝性血管性浮腫の慢性期処置に有利である。HAEは、I型HAE、II型HAE、またはIII型HAE、好ましくはI型HAEまたはII型HAEを含めて、いずれの型のHAEでもあり得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】絶食条件下の健常志願者における、式(1)で表される化合物、具体的には(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミド(ここではPHA-022121と呼ぶ)の固体分散体制剤を含む異なる2種の徐放性マトリックス錠(製剤5.1および5.2、ここではXR1およびXR2と呼ぶ)の平均血漿中濃度-時間プロファイルを示す図である。

20

【図2】摂食および絶食条件下の健常志願者における、式(1)で表される化合物の固体分散体制剤を含む徐放性マトリックス錠(製剤5.1)の平均血漿中濃度-時間プロファイルを示す図である。

【図3】摂食および絶食条件下の健常志願者における、式(1)で表される化合物の固体分散体制剤を含む徐放性マトリックス錠(製剤5.2)の平均血漿中濃度-時間プロファイルを示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

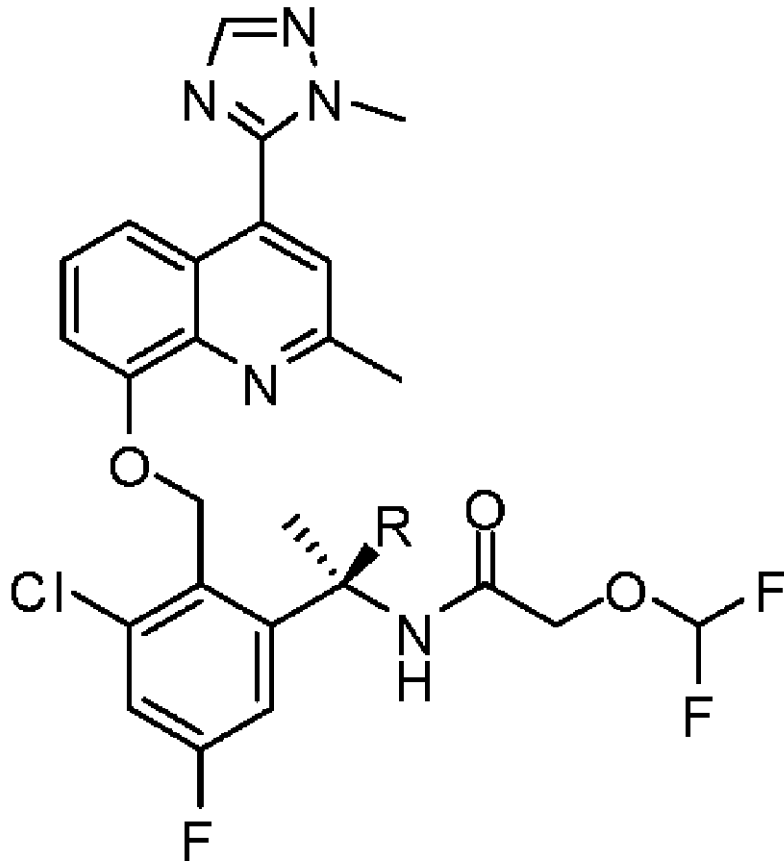
【0020】

第1の態様において、本発明は、式(1)で表される化学構造を有するブラジキニン(BK)B2受容体アンタゴニスト、またはその立体異性体、塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の親水性マトリックス形成ポリマーを含む医薬マトリックス錠を提供する。

40

50

【化 2】



(式(1))

【0021】

式中、Rは、重水素または水素である。

【0022】

本発明者らは、そのようなBK B2受容体アンタゴニストをマトリックス錠として製剤化することが、例えば、水性媒体において非常に難溶性である式(1)の化合物の好ましくない物理化学的特性にもかかわらず、信頼できるおよび完全な薬物放出をもたらすのに特に有用であることを見出した。さらに、マトリックス錠は、これらの原薬との相溶性が高く、それらを無定形などさまざまな形で組み込むことが可能であり、標準状態での長期の貯蔵にわたって化学安定性に関してだけでなく、安定なバイオ医薬品性能に関して驚くほど安定で頑強な生成物に至ることが見出された。さらに予想外の利点は、式(1)で表されるBK B2受容体アンタゴニストを組み込んでいるマトリックス錠が、以下にさらに詳細に記載されるように、12時間以上など長時間にわたって、さらには約18～24時間などの期間にわたってそのような活性成分の徐放をもたらすように設計され得ることである。さらに、マトリックス錠は、一般に利用可能な医薬品製造装置を使用して製造するのが容易であり、したがってほどほどのコストと関連付けられる。

【0023】

薬剤学の文脈の中で一般的に理解されるように、医薬マトリックス錠は、医薬活性成分またはそのプラセボバージョンを含み、医薬品として許容されるように製剤化および加工されたマトリックス錠である。したがって、本開示では、「マトリックス錠」および「医薬マトリックス錠」という表現は、同義に使用される。

【0024】

マトリックス錠は薬剤学の分野において一般に理解されているように、1種または複数

の好適な賦形剤に均一に分散された活性成分を含み、賦形剤が圧縮後に活性成分の放出を制御することが可能なマトリックスを形成することができる、圧縮錠の形をした経口投与用の組成物を表す。マトリックス錠のマトリックスは、ゲル化性であってよい。本開示で使用される場合、「マトリックス」という表現は、そのような錠剤について、多孔性マトリックスとも記載されることがある、製造および提供されたその本来の乾燥形においても、そのようなマトリックス錠と水との接触から生じるゲル化マトリックスにおいても使用される。

【0025】

マトリックス錠は、組み込まれた活性成分の徐放をもたらすように設計されていることが多い。この場合、そのような錠剤は、それぞれ徐放性錠剤または徐放性マトリックス錠とも呼ばれることがある。本明細書で使用される場合、徐放性は、経口投与後の活性成分の長期放出として理解され、または適切なインビトロモデルにおいて、特に実質的に30分以上にわたる、特に数時間にわたる漸進放出を特徴とする。この文脈では、徐放性、緩徐放出、長期放出および持続放出は、互換可能な表現として使用される。徐放性は、放出修飾型剤形の形でもあり、制御放出製剤と呼ばれることも多い。一般に好ましい実施形態の1つにおいて、本明細書に開示されるマトリックス錠は、徐放性マトリックス錠である。

10

【0026】

別の実施形態において、マトリックス錠は、シングルユニット型剤形としても設計され、製剤のシングルユニットが活性成分の単一用量を含むことを意味する。これは、薬物放出の前に水分との接触時に分散される複数の徐放性サブユニット、例えばペレットを組み込んでいる徐放性カプセル剤または錠剤などマルチプルユニット型設計とは対照的である。

20

【0027】

経口投与用の医薬品の文脈の中で薬物放出とも記載される活性成分の放出は、溶解した形の活性成分の放出、すなわち水性溶解媒体、例えば胃液、腸液、またはそれらの代用物バージョン、例えば希塩酸、緩衝液、人工胃液、人工腸液などに溶解した活性成分の放出を指す。したがって、実用の目的で、経口医薬組成物の放出プロファイルは、溶解プロファイルとしても記載することができ、逆も同様である。

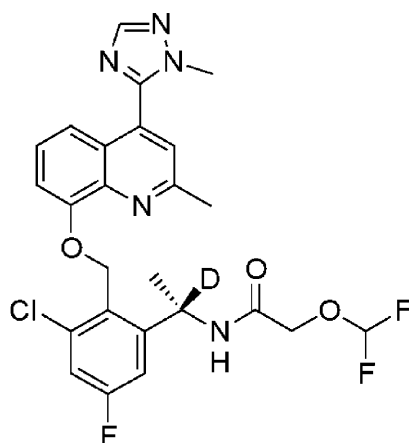
30

【0028】

本発明の文脈において活性成分、すなわち式(1)の化合物に関して、Rは、水素および重水素から選択される。好ましい一実施形態または実施形態群において、Rは、次式に示すように重水素である。

【0029】

【化3】



40

【0030】

50

(S) - N - (1 - ジュウテロ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) フェニル) エチル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) アセトアミド (CAS 2340111-58-0)、あるいはアセトアミド、N - [(1S) - 1 - [3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - [[2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - キノリニル] オキシ] メチル] フェニル] エチル - 1 - d] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - とも呼ばれることがあるこの化合物は、本発明の文脈において式(1)で表される化合物の特に有利な例である。この選好は、具体的に記載されていようといまいと本明細書で以下に開示されたすべての他の任意選択の特徴または選好と組み合わせても当てはまることを理解すべきである。

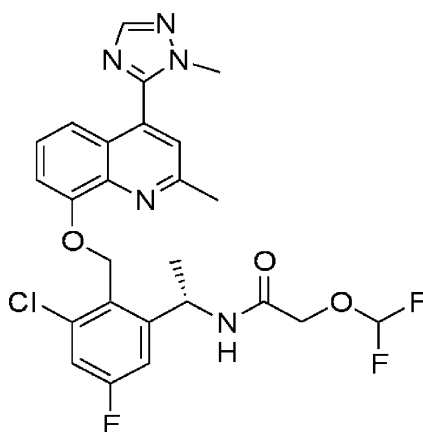
10

【0031】

あるいは、式(1)中、Rは、以下に示すように水素とすることができ、

【0032】

【化4】



20

【0033】

その化合物は、(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) フェニル) エチル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) アセトアミドとも呼ばれることがある。

30

【0034】

好ましい実施形態において、BK B2受容体アンタゴニストは、式(1)で表される化合物、その塩または溶媒和物、好ましくは式(1)で表される化合物またはその溶媒和物である。すなわち、式(1)の化合物は、本質的に非イオン化した形、またはイオン化した形、すなわち塩の形で存在することができる。さらに、それは、任意選択で溶媒和物の形をとり得る。例えば、化合物は、(S) - N - (1 - ジュウテロ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) フェニル) エチル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) アセトアミド - 水和物など水和物とすることができ、一般に好ましい実施形態の1つにおいて、式(1)の化合物は、非イオン化した形であり(すなわち、塩の形でなく)、Rが重水素であることによって定義される。

40

【0035】

一般に、マトリックス錠は、親水性、不活性、脂質、生分解性および樹脂マトリックスなどさまざまなタイプのマトリックス形成賦形剤をベースとして製剤化され得る。しかし、記載のように、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストのほかに、本発明の態様によるマトリックス錠の重要な構成要素は、親水性マトリックス形成賦形剤、より正確に親水性マトリックス形成ポリマーである。

50

【0036】

そのようなマトリックス錠は、例えばその徐放性機能が主に持続放出メムブランまたはコーティングによってもたらされる錠剤と異なる。徐放性マトリックス錠はコーティングを含むこともできるが、塗布される場合、このコーティングは典型的に薬物放出プロファイルにほとんど影響を及ぼさない。例えば、いわゆる非機能性コーティングをマトリックス錠に塗布することができ、そのようなコーティングは、主に錠剤の外観を改善し、その取扱いおよび嚥下を促進し、味をカバーし、または破砕性を低減するために使用される。

【0037】

いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に記載されているマトリックス錠は、任意選択でコーティングされた単層錠剤である。単層錠剤は二重層または多重層錠剤と異なり、単一の圧縮錠層からなる。単層錠剤の製造は、一般に2層以上を有する錠剤の製造より費用効果が高い。単層錠剤は、薬物放出プロファイルを作製するために使用されることもある追加の1層または複数層を有する錠剤より小さくもあり、したがって嚥下しやすい可能性もある。本発明者らは、式(1)で表される化合物が、12~24時間などの比較的長期間にわたってさえも長期薬物放出を示す単層徐放性マトリックス錠として非常に効果的に製剤化され得ることを見出した。任意選択のコーティングは、好ましくはフィルムコーティングである。例えば、コーティングは、水溶性フィルム形成ポリマーをベースにした水溶性pH非依存性フィルムコーティングとすることができる。

【0038】

徐放性マトリックス錠のための製剤技法は当業者に一般的に知られている。薬物放出の一次機構に応じて、「浸食性」マトリックス錠は、活性成分を主に拡散により膨潤しているものの損なわれていないマトリックスから放出する「不溶性」マトリックス錠と区別され得る。実際には、放出機構の組合せが同時に存在することが多いと思われ、拡散により起こる薬物放出もあれば、錠剤浸食の結果として放出される薬物の一部分もある。本明細書で使用される場合、浸食は、マトリックス材料の漸進的損失を、その損失が起こる機構にかかわらずいずれも含む。

【0039】

親水性マトリックス形成ポリマーの主要機能の1つは、活性成分を包埋し、その持続放出をもたらすことが可能なマトリックスを形成することである。典型的に、そのような親水性マトリックス形成ポリマーは、錠剤に圧縮され、水または水性媒体と接触すると、膨潤またはゲル化し、続いて時間をかけて、すなわち少なくとも数時間かけてゆっくり浸食することが可能である。

【0040】

さまざまな親水性ポリマーが、長期の薬物放出をもたらすことが可能な圧縮された多孔性マトリックスを作り出すために使用され得る。一実施態様によれば、親水性マトリックス形成ポリマーとして、例えば以下のポリマー賦形剤の1種または複数を使用することができる：ヒドロキシプロピルセルロース（HPCまたはヒプロロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCまたはヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCASまたはヒプロメロースアセテートスクシネート）、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギナン、セルロース、コポリドン、ゼラチン、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸カリウム（またはカルシウムまたはナトリウム）、ポリドン、トラガカント、またはキサンタンガム。

【0041】

好ましい実施形態の1つにおいて、親水性マトリックス形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、およびそれらの組合せから選択される。好ましい実施形態の1つにおいて、マトリックス錠中の親水性マトリックス形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロースであり、またはそ

10

20

30

40

50

れを含む。関連した実施形態において、マトリックス錠は、2種以上の親水性マトリックス形成ポリマーの組合せ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含めた組合せを含む。

【0042】

本発明者らは、これらのポリマーおよびポリマーの組合せが、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストを組み込むために特に好適なマトリックス形成賦形剤として挙げられることを見出した。

【0043】

異なるグレードのHPCおよび／またはHPMCの組合せ、特にさまざまなグレードのHPMCの組合せも使用され得る。例えば、それぞれ、ヒドロキシプロポキシ基の含有量が比較的低いHPMC（例えば、大半の薬局方によって分類されているタイプ2208のHPMC；現在、例えば「K」タイプMethocel（商標）グレードとして入手可能）を、ヒドロキシプロポキシ基の含有量が中位で、メトキシ基の含有量が比較的高いHPMCグレード（例えば、タイプ2910のHPMC；現在、例えば「E」タイプMethocel（商標）グレードとして入手可能）と組み合わせてもよく、または比較的低粘度のHPMC（例えば、Methocel（商標）の民間提供業者が分類しているE4M）を比較的高粘度のHPMC（例えば、Methocel（商標）K100M）と組み合わせてもよい。この文脈では、HPMCまたはHPCの粘度は、2%（w/v）のポリマー水性溶液の20℃で測定された典型的な粘度として理解される。粘度値の上昇は、それぞれのポリマーグレードの分子質量の上昇だけと関係付けられるわけではないが、ある程度関係付けられる。

【0044】

本明細書に記載されているマトリックス錠のいくつかの実施形態において、親水性マトリックス形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ2208とヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ2910の組合せを含むか、それからなることもある。いくつかの関連した実施形態において、高粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ2910は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースタイプ2208と組み合わせて使用される。

【0045】

この文脈では、マトリックス形成ポリマーとして十分に適格ではあり得ない可能性がある非常に低い見かけ粘度を有する高可溶性HPMCグレードがいくつか存在することに留意すべきである。本明細書で使用される場合、マトリックス形成HPMCポリマーは、好ましくは、20℃の2%水溶液を使用してヨーロッパ薬局方に準拠して決定して少なくとも約100cPの見掛け粘度を有するHPMCグレードである。

【0046】

親水性マトリックス形成ポリマーは、典型的に、医薬錠剤に組み込まれるのに適した粉末または粒状体の形で提供される。マトリックス錠中の親水性マトリックス形成ポリマーの量、または親水性マトリックス形成ポリマーの組合せが使用される場合には、本発明の態様によって提供されたマトリックス錠中の親水性マトリックス形成ポリマーの全量は、マトリックス錠の重量に対して、例えば約10重量%～約80重量%の範囲で選択され得る。好ましい実施形態の一部において、量は、それぞれ約15重量%～約60重量%、または約15重量%～約50重量%の範囲で選択される。

【0047】

別の好ましい実施形態において、親水性マトリックス形成ポリマーは、HPMC、または異なる2種以上のグレードのHPMCの組合せであり、マトリックス錠中のHPMCの全量は、マトリックス錠の重量に対して約15重量%～約50重量%、特に約20重量%～約40重量%の範囲、例えば約20重量%、25重量%、30重量%、35重量%または40重量%である。本発明者らは、これらの範囲が、以下にさらに詳細に記載されているように、活性成分が可溶化した形など特別な形、例えば固体分散体の形で組み込まれている場合でも、薬物負荷と約12～24時間の長期にわたってさえ薬物放出をもたらす徐

放性プロファイルを達成する点でマトリックス機能との間に優れたバランスをもたらすことを見出した。

【0048】

別の実施形態において、マトリックス錠は、圧縮時における粒子の結合挙動を改善することによって圧縮錠の機械的安定性を強化するための1種または複数の賦形剤をさらに含む。これらの賦形剤は、マトリックス形成ポリマーとは対照的に、マトリックス錠の放出制御特性への影響がほとんどまたは全くない。これらの任意選択の賦形剤の一部は、好ましいマトリックス形成ポリマーの一部と化学的に関係付けることができるが、当業者であれば、マトリックス錠中に存在する賦形剤の主要機能および効果を理解し、特定の賦形剤が、マトリックス錠に組み込まれている活性成分の放出を制御する際に重要な役割を果たすか否か理解する。例えば、Bonucel（登録商標）D 5 H（2%水性溶液の20℃における見掛け粘度が約4～6 cPにすぎない）など低分子量または粘度を有するいくつかの高水溶性HPMCグレードは、少なくともコーティングを施していないマトリックスの重量に対して5重量%などの低量で使用される場合、マトリックスによってもたらされる放出制御に寄与するマトリックス形成剤ではなく結合剤として作用すると思われる。それらは、基本的に錠剤の物理的安定性を高める。同様に、低量の他の賦形剤、例えばマクロゴール（ポリエチレングリコールとも呼ばれる。例えば、マクロゴール6000）またはHPMCASは、親水性マトリックス形成賦形剤によって達成される長期の薬物放出プロファイルに干渉することなく使用され得る。

10

【0049】

そのようなマトリックス修飾賦形剤またはマトリックス修飾賦形剤の組合せは存在する場合、好ましくは、マトリックス錠の（コーティングを含まない）全重量に対して、それぞれ例えば約20重量%以下、または約10重量%以下、例えば約2～8重量%、または約5重量%の比較的低いレベルで使用される。

20

【0050】

別の好ましい実施形態によれば、マトリックス錠は、錠剤充填剤をさらに含む。錠剤充填剤は、錠剤圧縮を考慮して、粉末または顆粒混合物の全体的加工性を向上させる医薬賦形剤として理解され得る。錠剤充填剤の機能としては、希釈剤または増量剤、圧縮助剤、および乾燥結合剤（単に結合剤と呼ばれることが多い）の機能を挙げることができる。錠剤充填剤は、錠剤充填剤－結合剤とも呼ばれる。そのような賦形剤は、化合物または化合物の組合せとすることができる。マトリックス錠において使用されるのに潜在的に好適な錠剤充填剤としては、結晶セルロース（MCC）、デンプン、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプンまたはα化デンプン；マンニトール、ラクトース、ソルビトール、セルロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、例えば無水リン酸水素カルシウムまたはリン酸水素カルシウム二水和物；エリトリトールおよび炭酸カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0051】

好ましい実施形態の1つにおいて、錠剤充填剤は、結晶セルロースおよび／またはリン酸水素カルシウム二水和物などリン酸カルシウムを含む。関連した実施形態において、錠剤充填剤は、結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物の組合せを含むか、それからなることもある。例えば、2種の賦形剤を約1：1の重量比で組み合わせることができる。そのような組合せは、MCCが水性環境において不溶であるが、水との接触時に膨潤し；リン酸カルシウムが不活性で非可溶性であり；両方の組合せが、マトリックス構造を長期間にわたって維持することにも寄与するので、マトリックス錠において特に有用であり得ると思われる。

40

【0052】

充填剤－結合剤とも呼ばれることがある錠剤充填剤として結晶セルロースは単独でまたは例えばリン酸水素カルシウム二水和物と組み合わせると、結晶セルロースがマトリックス形成剤の薬物放出制御機能に、後者がマトリックス錠の全重量に対して約20重量%～40重量%など比較的少量でのみマトリックス錠に組み込まれている場合でも干渉しない

50

ので、HPMCなどの好ましい親水性マトリックス形成剤の一部と特に相溶性があることも見出された。したがって、別の実施形態によれば、マトリックス錠は、約20重量%～40重量%のHPMC、および結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物の組合せを含むことができる。

【0053】

結晶セルロースまたはその一部分は、ケイ化結晶セルロースの形で組み込むこともできる。流動化剤としても機能するケイ化結晶セルロースは、錠剤充填剤として使用される場合、同時にコロイド状二酸化ケイ素とも呼ばれるコロイダルシリカなどの他のよく使用される流動化剤に置き換わることができる。さらに、ケイ化結晶セルロースは、非ケイ化結晶セルロースと比べて優れた結合特性を付与することができる。ケイ化結晶セルロースがマトリックス錠に組み込まれている場合、マトリックス錠中のその量は、例えば、マトリックス錠の全重量に対して約20重量%～22重量%など、マトリックス錠の全重量に対して約15重量%～約25重量%に及ぶ可能性がある。マトリックス錠中の錠剤充填剤の量は、例えば、マトリックス錠の全重量に対して約20重量%～約80重量%に及ぶ可能性がある。好ましい実施形態の1つにおいて、錠剤充填剤の量は、それぞれ約25重量%～約65重量%、または約30重量%～約50重量%の範囲である。これらの範囲は、1種より多い充填剤が使用されるマトリックス錠中の錠剤充填剤の全量にも当てはまる。

10

【0054】

結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物の組合せに関して、結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物との重量比は、例えば、約1：9～9：1、または約2：8～約8：2の範囲とすることができる。約4：6～6：4、例えば約5：5の重量比も好ましい。例えば、マトリックス錠は、マトリックス錠の全重量に対して約20重量%～40重量%のHPMC、および約30重量%～50重量%の結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物の組合せを含むことができ、結晶セルロースとリン酸水素カルシウム二水和物との重量比は、4：6～6：4の範囲である。

20

【0055】

別の好ましい実施形態によれば、マトリックス錠は、流動化剤および／または滑沢剤をさらに含む。マトリックス錠が親水性マトリックス形成ポリマー、錠剤充填剤、流動化剤および滑沢剤を含む関連した実施形態も好ましい。

【0056】

流動化剤は、粒子間摩擦および凝集を減少させることによって粉末または粒状体のフロー特性を改善する賦形剤である。潜在的に好適な流動化剤としては、二酸化ケイ素、特にコロイド状二酸化ケイ素、無水コロイダルシリカ、解膠シリカ、タルク、三ケイ酸マグネシウム、または粉末セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、流動化剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。流動化剤は、例えば、マトリックス錠中にマトリックス錠の全重量に対して約0.1重量%～約5重量%、特に約0.1重量%～約3重量%の量で存在することができる。2種以上の流動化剤がマトリックス錠中に存在する場合、これらの量は、流動化剤の全量を指す。別の好ましい実施形態によれば、マトリックス錠は、約0.2重量%～2重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

30

【0057】

医薬錠剤圧縮の文脈の中で、滑沢剤は、一方は粉末、粒状体または錠剤の表面と他方は錠剤プレスのダイおよび錠剤パンチの壁との間の摩擦を減少させる賦形剤として理解され得る。したがって、滑沢剤は、錠剤ダイおよびパンチの摩損および摩耗を低減する。潜在的に好適な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレングリコール、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ペヘン酸カルシウム、カスター種子油、タルク、安息香酸ナトリウム、グリセリルモノ脂肪酸、モノステアリン酸グリセリル、ジペヘン酸グリセリル、グリセリルパルミトステアリン酸エステル、水素添加綿実油、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、フマル酸、およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤は、例えば、マトリックス錠中にマトリックス錠の全重量に対して約0.1重量%～約5重量%、特に約0.1重量%～約

40

50

4重量%の量で存在することができる。2種以上の滑沢剤がマトリックス錠中に存在する場合、これらの量は、滑沢剤の全量を指す。別の好ましい実施形態において、マトリックス錠は、約0.2重量%～2重量%の滑沢剤、特にステアリン酸マグネシウムを含む。

【0058】

マトリックス錠は、不活性成分とも呼ばれる1種または複数の別の賦形剤、例えば界面活性剤などの湿潤剤、結合剤、造粒剤、固結防止剤、香料、甘味剤、染料、安定剤、ワックス、抗酸化剤、保存剤、およびpH調整剤から選択される1種または複数の賦形剤を含むことができる。

【0059】

記載のように、活性成分、すなわち式(1)で表されるBK B2受容体アンタゴニストは、したがって、例えば提供され、典型的にやはり粉末または顆粒の形で提供された不活性成分と、錠剤に圧縮され得る粉末または顆粒混合物を形成するように混合された粉末の形で、マトリックス錠に組み込まれ得る。あるいは、活性成分を、水または水性媒体との接触時に原薬の溶解を促進するように具体的に適合された物理的形、例えば微粉化または可溶化した形で組み込むことができる。そのような製剤技法は、難溶性活性成分の経口即放性組成物のために提唱されることもあるが、本発明者らが見出したように、マトリックス錠の設計によって、概して活性成分の徐放が成し遂げられ、微粉化または可溶化した形によって、pH、食品、および胃運動などの因子の影響は小さくまたは比較的中程度にすぎず、活性成分が確実にかつ完全に放出されることが保証されるので、式(1)の化合物の徐放性マトリックス錠にも驚くほど有利である。

【0060】

上記に鑑み、好ましい実施形態の1つにおいて、式(1)で表されるBK B2受容体アンタゴニストは、マトリックス錠に微粉化した形で組み込まれている。微粒子化は、広義には、平均粒子直径をマイクロメータの範囲に、たとえ、そのような範囲の正確で一般に許容される上方および下方の境界がないとしても、低減することを指す。本発明の文脈において、微粉化した形は、約0.1 μm ～約50 μm の範囲の平均粒径(D50)を有する粉末の形として理解されるべきである。いくつかの別の好ましい実施形態において、BK B2受容体アンタゴニストは、それぞれ約0.2 μm ～約40 μm 、約0.5 μm ～約10 μm の範囲の平均粒径(D50)を有する粉末としてマトリックス錠に組み込まれている。レーザー回折によって測定して、約1 μm ～約10 μm の範囲のD50値が特に好ましい。

【0061】

好ましい実施形態においても、粒径分布は狭く、粒子のごく一部分のみ、D50値より実質的に小さいまたは大きい。一実施形態において、微粉化したBK B2受容体アンタゴニストのD90値とD10値の比は、それぞれ約15以下、または約10以下である。D90値とD10値の比がそのように小さいことが、マトリックス錠内における活性剤の良好な分布に有利であり、上記の望ましい薬物放出特性を達成する助けとなると思われる。別の実施形態において、それぞれ、D50は約3 μm ～約7 μm の範囲であり、D90は約6 μm ～約14 μm の範囲であり、D10は約0.5 μm ～約2 μm の範囲である。当業者に公知のように、D10値およびD90値は、それぞれパーセンタイル値を指し、すべての粒子の10%または90%が認められる粒子サイズを下回る粒子サイズを指定する。レーザー回折によって測定される場合、百分率は、典型的に体積重み付け百分率である。

【0062】

式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの微粉化した形は、一般に公知の微粒子化技法によって生成され得る。例えば、微粉化した活性成分を生成するさまざまなミリング方法は利用可能であり、式(1)の化合物に適用され得る。任意選択で、BK B2受容体アンタゴニストを親水化剤および任意選択で1種または複数の別の賦形剤と共ミリングすることが使用され得る。ミリングまたは共ミリングは、ボールミル、クロスビーターミル、エアジェットミル、ピンミル、分級機ミル、ディスクミル、乳鉢式粉碎機、ローター

ミルなど通常のミリング装置で行うことができる。BK B2受容体アンタゴニストを微粉化するのに使用される好ましいミルのうちには、遊星ミルおよびエアジェットミルがある。

【0063】

好ましい実施形態において、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの結晶形が、微粉化した活性成分を調製するのに使用される。特に、結晶質の(S)-N-(1-ジユウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミド-水和物は、マトリックス錠内に組み込まれ得る。

10

【0064】

誤解を避けるために、特定の粒径分布を有する微粉化した活性成分の圧縮錠内への組込みは、組み込まれたときと同じ粒径分布を依然として有する活性成分の回収を可能にすることもあればしないこともある。錠剤圧縮方法は、粒子サイズを変えることができ、粒子サイズの測定を難しくすることもあり得る。本発明の文脈において、特定の粒子サイズ特性を有する材料を組み込んでいるマトリックス錠は、指定された特定の粒子サイズ特性が依然としてマトリックス錠において認められ得るか否かにかかわらず、そのような材料が提供され、残りの構成要素と混合され、マトリックス錠に圧縮される方法から得られるマトリックス錠を含むように解釈されるべきである。

【0065】

いくつかの代替ではあるがやはり好ましい実施形態において、BK B2受容体アンタゴニストは、マトリックス錠内に可溶化した形で組み込まれている。例えば、活性成分は、BK B2受容体アンタゴニストおよび1種または複数の賦形剤を含む、製剤化され、プレハブ式で作製された粒子の形で提供され、組み込まれ得る。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、可溶化した形は、活性成分が水性媒体中に、活性成分自体の特定の物理的形、1種もしくは複数の可溶化賦形剤の存在、または両方のために実質的に上昇した溶解速度で放出される形として理解されるべきである。経口使用のための医薬組成物で使用され得る可溶化技法は、たとえ、徐放性製剤が本質的にゆっくりとした薬物放出を必要とし、元来薬物溶解の加速を必要としないので典型的には徐放性製剤ではなく即放性製剤のために提唱されるものであるとしても、当業者に一般的に知られている。本発明のこれらの実施形態を実施するために使用され得る可溶化技法および可溶化した形の例としては、例えば、制限なく、シクロデキストリン包接複合体、塩基性の活性成分をより可溶性のイオン化形で維持するための酒石酸、クエン酸またはフマル酸などの酸の使用、酸性の活性成分をイオン化形で維持するためのメグルミンなどの塩基の使用；両親媒性脂質をベースにしたナノまたはマイクロ粒子、薬物とミセル形成性界面活性剤混合物、自己乳化性または自己マイクロ乳化性系、および固体分散体との会合が挙げられる。

30

【0067】

これらの系の一部では、原薬は、結晶形ではなく無定形で存在する。無定形活性成分を使用することは、加工性および安定性の課題のために決して簡単明瞭ではないが、無定形は、同様の粒子サイズを有する同じ化合物の結晶形よりはるかに急速に溶解することが可能である。本発明者らは、BK B2受容体アンタゴニストの無定形が実にマトリックス錠において有利に使用され得ると見出した。したがって、別の好ましい実施形態は、マトリックス錠がBK B2受容体アンタゴニストを主に無定形で、好ましくは無定形で含むことを提供する。無定形は、化合物が分子分散されているまたは化合物が担体中に非結晶質ドメインを形成する形などいかなる非結晶形も意味する。誤解を避けるために、無定形の存在は、いずれの結晶性の存在も除外しない。例えば、粒子は、活性成分を部分無定形および部分結晶形で含むことができる。いくつかの好ましい実施形態において、マトリックス錠は、BK B2受容体アンタゴニストを無定形単独で含む。

40

【0068】

50

いくつかの別の好ましい実施形態によれば、マトリックス錠は、担体中に無定形 B K B 2 受容体アンタゴニストの固体分散体を含み、担体は、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む。式 (1) の B K B 2 受容体アンタゴニストの固体分散体は、そのような固体分散体を組み込む即放性組成物を設計するのに一般に有用である生理的媒体へのこの薬理学的活性成分の急速で完全な放出をもたらすのに効果的であるだけでなく、式 (1) の化合物の徐放性製剤からの放出を実質的に改善することも可能であることが、全く予想外であったが、本発明者らによって見出された。特に、固体分散体は、活性成分の実質的に完全な放出をもたらし、活性化合物が徐放性組成物から放出される液体媒体の pH および組成など外的因子によって引き起こされる放出速度の変動性を、例えば、その液体媒体が、水、胃液、腸液、または人工胃液、空腹時人工腸液 (F a S S I F) もしくは摂食時人工腸液 (F e S S I F) などそれらの代用物であろうとなかろうと低減することができる。対照的に、通常の徐放性製剤技法が式 (1) の化合物に適用されると、信頼できない薬物放出、不満足な放出プロファイル、および予測不可能な吸収速度という結果になることが見出された。

10

【0069】

この文脈では、固体分散体は、好ましくは無定形ポリマーマトリックスに均質に分散されている原薬などの化合物を含む固体材料として理解され得る。典型的に、分散された化合物も無定形状態、すなわち非結晶質である。例えば、分散された化合物は、分子分散されていてよく、または非結晶質ドメインの形で分散されていてよい。

20

【0070】

一般に好ましい実施形態において、B K B 2 受容体アンタゴニストの無定形は、固体分散体で量的に優勢を占めている。言い換えれば、いくらかの量の結晶質 B K B 2 受容体アンタゴニストが固体分散体中に存在する場合でも、無定形の量は結晶形の量より多いか、実質的に多いこともある。別の一般に好ましい実施形態において、固体分散体に含まれている B K B 2 受容体アンタゴニストの少なくとも約 90%、または少なくとも 95% もしくは少なくとも 99% さえもが無定形である。さらに、好ましくは、B K B 2 受容体アンタゴニストのすべてまたは実質的にすべてが無定形である。この文脈では、百分率の基準は、固体分散体中の B K B 2 受容体アンタゴニストの全モル量である。

【0071】

別の実施形態において、固体分散体中の式 (1) の化合物の状態は、実質的に非イオン化されており、完全に非イオン化されていることもある。さらに、式 (1) の化合物がそのまま固体分散体中に存在している場合、普通は溶媒和物を示さない。しかし、誤解を避けるために、化合物は、本明細書に開示される固体分散体を形成するための担体ポリマーおよび他のいずれかの構成要素と組み合わせると溶媒和物の形をとることができる。例えば、任意選択で結晶形の化合物の水和物、例えば一水和物が、組成物を調製するのに使用され得る。しかし、それは固体分散体に組み込まれると、もはや結晶質材料も水合物も示さないと考えられる。さらに、別の好ましい実施形態の 1 つにおいて、式 (1) の化合物は、固体分散体に含まれている単独の原薬である。これは、本開示の文脈内で全般的に適用可能な選好である。

30

【0072】

記載のように、固体分散体は、B K B 2 受容体アンタゴニストが分散されている少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む担体を含む。この文脈では、担体は、典型的に、活性成分が分散されている賦形剤または賦形剤の組合せを意味する。担体は、ポリマーまたはポリマーの組合せからなり得る。他の場合では、担体は、1 種または複数の安定剤、可塑剤、非ポリマー界面活性剤など 1 種または複数の別の賦形剤を含むことができる。

40

【0073】

担体ポリマーは、経口投与に適しており、B K B 2 受容体アンタゴニストを固体分散体の形で組み込むことが可能なポリマーから選択され得る。この文脈では、固体分散体を形成するように活性成分が包埋または分散されているポリマーは、本明細書では担体ポリ

50

マーと呼ばれることがあり、その化学的性質ではなく、固体分散体におけるその担体機能を示す。誤解を避けるために、マトリックス錠における親水性マトリックス形成ポリマーとして使用されるのに潜在的に適しているHPMCなどのポリマーは、固体分散体のための担体ポリマーとして使用されるのに有用な候補でもあり得る。

【0074】

担体ポリマーは、例えば、親水性の中性およびアニオン化可能ポリマーからなる群から選択され得る。この文脈では、親水性とは、ポリマーが胃腸管のpH値、すなわちpH 1～pH 8の範囲のpHを有する水性媒体中で少なくともいくつかの中程度の溶解性または膨潤性を示すことを意味する。中性とは、ポリマーの水性溶液が少なくとも他の溶質の非存在下でほぼ中性の効果を有することを意味する。好ましくは、中性ポリマーは、非イオン性ポリマーでもある。アニオン化可能とは、ポリマーが、酸性pHを除いて水性媒体に溶解されたとき容易に脱プロトン化する部分を含むことを意味する。アニオン化可能な薬学的に許容される親水性ポリマーは、胃耐性または腸溶性ポリマーとしても使用されることがある。さらに、ポリマーは、任意選択で非架橋ポリマーである。

10

【0075】

別の好ましい実施形態によれば、BK B2受容体アンタゴニストが無定形および均質に分散されている薬学的に許容されるポリマーは、熱可塑性ポリマー、すなわち高温で柔軟または成形可能になり、例えば室温に冷却すると再び固体になるポリマーである。熱可塑性ポリマーは、熱が加えられたとき化学安定性を維持しながらガラス転移温度(T_g)を経験するポリマーとしても理解され得る。一実施形態において、ポリマーは、水溶性(任意選択でpH依存性)、中性(例えば、非イオン性か、非イオン化可能でもある)またはアニオン化可能ポリマー、および熱可塑性ポリマーである。

20

【0076】

選択され得る具体的な担体ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、ポビドン(PVP)、コポビドン(PVP/PA)、ポリエチレングリコール(PEG)、およびポリエチレンオキシド(PEO)が挙げられる。これらのポリマーのそれぞれは、BK B2受容体アンタゴニストを組み込む固体分散体を形成するために個別に使用され得る。あるいは、これらのポリマーの2種以上のいずれの組合せ、例えば、HPMCと組み合わせたHPC、HPMCASと組み合わせたHPMC、PVP/PAと組み合わせたPVP、または他のいずれかの組合せも使用され得る。いくつかの好ましい実施形態において、担体ポリマーは、HPMC、HPMCAS、コポビドン、およびそれらの組合せから選択される。

30

【0077】

好ましい実施形態の1つにおいて、固体分散体に含まれている薬学的に許容される担体ポリマーはHPMCASである。HPMCAS、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートは、酸性のpHで水に不溶であるが、中性またはアルカリ性のpHで可溶であるので、pH依存性溶解性を有する親水性アニオン化可能ポリマーの例である。HPMCASは、酢酸とコハク酸の混合物でエステル化されたヒドロキシプロピルメチルセルロースとして理解され得る。一般に、HPMCASは、乾燥量基準で計算して約12%～約28%のメトキシ基、約4%～約23%のヒドロキシプロピル基、約2%～約16%のアセチル基、および約4%～約28%のスクシノイル基を含む。HPMCASは、例示的な薬学的に許容される担体ポリマーであり、熱可塑性ポリマーでもあり、さらには親水性であり、アニオン化可能である。さまざまなグレードのHPMCASは、約5 μmの範囲の平均粒径および約3 mPa・sの範囲の粘度を特徴とするHPMCAS-LFを含めて入手可能である。

40

【0078】

本発明者らは、式(1)で表されるBK B2受容体アンタゴニストが、原薬とポリマーのさまざまな有用な重量比で固体分散体を形成するので、驚くべきことにHPMCASと相溶性があるだけでないことを見出した。それぞれの固体分散体が化学的にも物理的に

50

も高度に安定であるということも発見された。すなわち、化学分解をほとんど示さず、原薬が時間をかけて結晶を形成する傾向は非常に低いだけである。さらに、驚くべきことに、式(1)の化合物とHPMCASの固体分散体は、ポリマーのpH依存性溶解性にもかかわらず、非常に有用な薬物放出プロファイルを示す。

【0079】

あるいは、固体分散体は、コポリドン(PVP/PA)を含むことができる。この担体ポリマーも、式(1)の化合物を含んでいる有利な固体分散体の形成を可能にすることが見出された。これらの固体分散体も、化学的および物理的に安定である。それらの追加の利点の1つは、それらがBK B2受容体アンタゴニストに対して高薬物負荷を可能にすることである。

【0080】

コポリドン、PVP/VAコポリマー、またはポリビニルピロリドン-ビニルアセテートコポリマーとも呼ばれるコポリドンは、ビニルピロリドンとビニルアセテートのモル比約6:4のフリーラジカル重合によって得られる。典型的な分子量は、約45,000~70,000の範囲である。現在市販のコポリドン生成物の例としては、Kollidon VA 64およびLuviskol VAが挙げられる。異なる平均粒径を有するグレードも利用可能である。

【0081】

上記の担体ポリマーに加えて、1種または複数の別のポリマーが固体分散体中に存在することができる。さらに、本明細書でクレームされた固体分散体は、界面活性剤も含むことができる。一実施形態において、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、特にポロキサマーおよびポリソルベートの群から選択される非イオン性界面活性剤である。これらの界面活性剤は、ポリマーともみなされ得ると認められている。言い換えれば、それらは、原薬を含む固体分散体を形成するポリマー薬物担体の効果に寄与するものとしても機能することができる。それらは、水などの水性媒体との接触時に固体分散体の濡れを増強させるので界面活性剤としても機能する。

【0082】

ポリエチレン-プロピレングリコールコポリマーまたはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーとしても知られているポロキサマーは、ポリオールブロックコポリマーであり、それぞれが、ポリオキシエチレンの2ブロック間に挟まれたポリオキシプロピレンのブロックを含む。異なる分子量範囲およびポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンのブロック間の異なる分子比を有するさまざまなグレード、例えばポロキサマー124、188、237、338および407が利用可能である。

【0083】

本発明者らは、ポロキサマー188が特に有用であると見出した。それは、約7,680~9,510の範囲の平均分子量を有する固体材料であり、平均してポリオキシプロピレンオキシドブロックは、約27個の繰り返し単位を含み、平均してポリオキシエチレンブロックは約80個の繰り返し単位を含む。コポリドンと組み合わせたポロキサマー188が特に有利である。

【0084】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとも呼ばれるポリソルベートは、本明細書に開示される固体分散体の製剤における賦形剤として使用され得る非イオン性界面活性剤の別の一群である。潜在的に好適なポリソルベートの例としては、ポリソルベート20、40、60、65、および80、特にポリオキシエチレン20ソルビタンモノラウレートとしても知られ、1,128の平均分子量を有するポリソルベート20、および化学名がポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレエートであり、1,310の分子量を有するポリソルベート80が挙げられる。周知のブランドの製品シリーズはTweenである。

【0085】

典型的に、固体分散体中に非イオン性界面活性剤が存在する場合その量は、界面活性剤

10

20

30

40

50

を示さない担体ポリマー、例えば親水性の中性またはアニオン化可能なポリマーの量より実質的に低い。さらに、典型的に、固体分散体中の非イオン性界面活性剤の量は、活性成分の量より低い。1つの具体的な実施形態において、固体分散体中の非イオン性界面活性剤の量は、固体分散体の全重量に対して約0.5重量%～約10重量%、または約0.5重量%～約5重量%の範囲である。別の具体的な実施形態において、非イオン性界面活性剤とポリマーとの重量比、または2種以上のポリマーの組合せが存在する場合非イオン性界面活性剤とポリマーの組合せとの重量比は、それぞれ約1:100～約20:100、または約1:100～約10:100の範囲である。

【0086】

好ましい実施形態の1つにおいて、固体分散体は、BK B2受容体アンタゴニスト含有量が固体分散体の全重量に対して少なくとも約10重量%を示す。上記のように、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストが、固体分散体中の単独の原薬であることも、好ましい実施形態である。したがって、少なくとも約10重量%の範囲であれば、固体分散体の好ましい薬物負荷も示す。

【0087】

別の好ましい実施形態によれば、固体分散体は、式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト含有量が固体分散体の全重量に対して約10重量%～約50重量%、約15重量%～約50重量%、または約15重量%～約45重量%の範囲を示す。さらに、関連した実施形態において、固体分散体は、薬物含有量が約10重量%～約50重量%、約15重量%～約50重量%、または約15重量%～約45重量%の範囲を示し、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストが、固体分散体中に存在する単独の原薬を示す。式(1)の化合物では、そのような高薬物負荷が、本開示に記載されている指導に従うとき著しい化学的または物理的不安定性なしに達成され得ることは予想外であった。

【0088】

別の好ましい実施形態において、固体分散体は、式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト、および固体分散体の全重量に対して約55重量%～約85重量%、例えば約75重量%～85重量%のポリマーHPMCASを含む。関連した実施形態では、約15重量%～45重量%、例えば約15重量%～25重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニストおよび約55重量%～約85重量%、例えば約75重量%～85重量%のHPMCASから本質的になる固体分散体が提供される。例えば、固体分散体は、約20重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニストおよび約80重量%のHPMCASから本質的になり得る。上記の範囲および対応する原薬と担体ポリマーHPMCASとの重量比は、効果的で好都合な投与、高い製品安定性および貯蔵寿命、ならびに望ましい放出プロファイルを可能にするのに十分に高い薬物負荷を示す固体分散体をもたらすことが本発明者らによって見出された。

【0089】

代替の好ましい実施形態によれば、固体分散体は、固体分散体の全重量に対して約30重量%～50重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト、約50重量%～70重量%のコポリドン、および任意選択で最大で約5重量%のポロキサマー188などポロキサマーを含む。さらに、他の構成要素が固体分散体中に存在しない関連した実施形態において、約30重量%～50重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト、約50重量%～70重量%のコポリドン、および任意選択で最大で約5重量%のポロキサマー188などポロキサマーから本質的になる固体分散体が提供される。例えば、固体分散体は、約40重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト、約58.5重量%のコポリドン、および約1.5重量%のポロキサマー188から本質的になり得る。これらの実施形態は、特に高い薬物負荷を可能にし、同時に化学的および物理的に安定であり、有用な薬物放出特性をもたらすので有利である。

【0090】

記載のように、本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に開示される固体分散体が、BK B2受容体アンタゴニストを長期間にわたって放出する製剤、例えばそれらの好ま

10

20

30

40

50

しい実施形態の一部におけるマトリックス錠において特に有用であるということを見出した。固体分散体のマトリックス錠内における組み込みを促進するために、いくつかの好ましい実施形態によれば、固体分散体は、粉末または顆粒の形で提供される。粉末および顆粒は共に、固体分散体を多重粒子として、すなわちマルチパーティキュレートのフォーマットで提供する。この文脈では、「粉末」および「顆粒」という表現は、単におよその粒子サイズを指すものとして理解されるべきであり、これらの材料が得られた製造方法にかかわらず、粉末は比較的細かいマルチパーティキュレート材料を指し、顆粒は比較的粗い材料を指す。言い換えれば、「顆粒」という表現は、特定の造粒方法をそれぞれの粒子を生成するために使用したことを必要とするように狭義に解釈されるべきでない。

【0091】

マトリックス錠のための固体分散体は、当業者に一般的に知られているさまざまな方法によって調製され得る。例えば、固体分散体を調製する方法は、BK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマーならびに任意選択で他の賦形剤を含む粉末または顆粒混合物の加熱溶融押出ステップを含むことができる。あるいは、方法は、BK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマーならびに任意選択で他の賦形剤の有機溶液をスプレー乾燥するステップ、または活性成分およびポリマーの有機溶液を有機溶媒の蒸発を引き起こす条件下で薬学的に不活性な材料の粒子にスプレーするステップを含むことができる。この文脈では、さらに、BK B2受容体アンタゴニストは、式(1)で表される化合物、特に以上に開示された好ましい形の式(1)で表される化合物であり、担体ポリマーは、少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーであり、BK B2受容体アンタゴニストが均質に分散されている。

【0092】

加熱溶融押出は、薬剤学分野において一般的に知られている技法である。原理的に、技法が溶融押出物を生成するために使用され得ることも一般的に知られている。これは、加熱溶融押出および温度やスクリュウ押出機が使用される場合にはスクリュウの回転速度などの一般的なプロセスパラメータの一部のために潜在的に使用され得る装置を含む。本明細書に記載されている固体分散体の組成物に関連した技術指導に基づき、また後述する実施例を考慮して、当業者は、式(1)で表される活性成分を含む溶融押出固体分散体を難なく調製することが可能である。

【0093】

加熱溶融押出は、活性成分が担体ポリマーおよび任意選択で他の賦形剤に均質かつ無定形に分散されるので、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストおよび少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む粉末または顆粒混合物を固体分散体を示す押出物に変換するために使用され得る。加熱溶融押出は、混合物の加熱、軟化または溶融、混合または均質化、および押出を含む。ブレンドされた組成物を加熱および／または圧縮して、溶融（または軟化）状態にし、続いてオリフィスを通して押し出し、押し出された生成物（押出物）をその最終形状に形成し、冷却時に凝固する方法として記載されることもある。ブレンドされた組成物は、1つまたは複数の加熱帯に通して運ぶことができる。これは、典型的にスクリュウ機構によって達成される。スクリュウまたは一組のスクリュウは、円柱状胴部の内側にある変速電動機によって回転され得るが、スクリュウの外径と胴部の内径の間には小さな隙間にしか存在しない。この配置では、高せん断が、バレル壁でまたスクリュウフライト間で生じ、それによって粉末または顆粒ブレンドの成分が、押出機を通して輸送されながら徹底的に混合および脱凝集される。押出物は、加熱溶融押出によって形成された組成物を指す。

【0094】

一実施形態において、加熱溶融押出ステップは、以下のサブステップを含む。(i)式(1)の任意選択で結晶質のBK B2受容体アンタゴニスト（または、例えばその水和物）および担体ポリマー（および任意選択で他の賦形剤）を加熱溶融押出デバイスに添加するサブステップ；(ii)BK B2受容体アンタゴニストおよびポリマーを、BK B2受容体アンタゴニストの融点に近いまたはその融点を越え、かつその分解温度を実質

10

20

30

40

50

的に下回る温度で溶融するサブステップ；（i i i）BK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマーを混合して、均質なブレンドを形成するサブステップ；（i v）均質なブレンドを押し出して、押出物として造形された固体分散体を形成するサブステップ。ステップ（i i）および（i i i）は同時に行われることがあり、またはステップ（i i i）は、式（1）の任意選択で結晶質のBK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマーが溶融し始めるとすぐに始まることがある。さらに、ステップ（i）におけるBK B2受容体アンタゴニスト出発物質は結晶質であってよく、その後、加熱溶融押出プロセス中に無定形に変換することができる。

【0095】

好ましい実施形態の1つにおいて、加熱溶融押出ステップを含む方法は、粉末または顆粒混合物の全重量に対して約15重量%～約45重量%、または例えば約15重量%～25重量%のBK B2受容体アンタゴニストおよび約55重量%～約85重量%のHPMCAS、または例えば約75重量%～約85重量%のHPMCASを含む粉末または顆粒混合物を用いて行われる。関連した実施形態において、約15重量%～約45重量%、または約15重量%～25重量%、例えば約20重量%のBK B2受容体アンタゴニストおよび約55重量%～約85重量%、または約75重量%～85重量%、例えば約80重量%のHPMCASから本質的になる粉末または顆粒混合物を、固体分散体を示す溶融押出物が得られるように加熱溶融押出にかけられる。

【0096】

好ましい実施形態のもう1つにおいて、加熱溶融押出ステップは、粉末または顆粒混合物の全重量に対して約30重量%～50重量%のBK B2受容体アンタゴニスト、約50重量%～70重量%のコポビドン、および任意選択で最大で5重量%のポロキサマー、特にポロキサマー188を含む粉末または顆粒混合物を用いて行われる。関連した実施形態において、粉末または顆粒混合物は、約30重量%～50重量%（約40重量%など）のBK B2受容体アンタゴニスト、約50重量%～70重量%（約58.5重量%など）のコポビドン、および任意選択で最大で5重量%（約1～2重量%など）のポロキサマー、特にポロキサマー188からなる。誤解を避けるために、これらおよび先の実施形態において、重量百分率は、加熱溶融押出ステップにかけられる粉末または顆粒混合物の重量に基づく。

【0097】

押出温度は、いくつかの好ましい実施形態において、それぞれの担体ポリマーのガラス転移温度（ T_g ）を超え、または1種より多い担体ポリマーが使用される場合最高の T_g を有する担体ポリマーの T_g を超えるように選択される。関連した好ましい実施形態において、押出温度は、活性成分の溶融温度も超えて選択される。例えば、APIの融点より少なくとも約20℃高い温度での押出であれば、原薬の担体ポリマー中における可溶化を促進する。他の好ましい実施形態において、押出は、ポリマーの T_g より少なくとも約20℃高い温度で実施される。実際には、押出機は、異なる温度で設定され得るいくつかの温度帯を有することができる。この文脈では、押出温度は、最高の温度を有する押出機帯の温度として理解されるべきである。

【0098】

記載のように、本明細書に開示される固体分散体は、BK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマー（および任意選択で他の賦形剤）、すなわち式（1）で表されるBK B2受容体アンタゴニストが無定形におよび均質に分散されている少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーの有機溶液をスプレー乾燥するステップを含む方法を使用して調製することもできる。実際のスプレー乾燥ステップより前に、スプレー乾燥方法に薬学的に適しており、活性成分と担体ポリマーを共に完全に溶解することが可能である有機溶媒中の式（1）で表されるBK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマー（および任意選択で組み込まれ得る固体分散体の他のいずれかの構成要素）の有機溶液は調製しなければならない。これは、顆粒状または粉末状固形物を固形物の溶解を導く条件下（例えば、攪拌または高温）で有機溶媒に添加するいずれの常法によっても行うことができる

10

20

30

40

50

。

【0099】

この文脈において使用され得る有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、およびそれらの混合物が挙げられる。任意選択で、溶媒または溶媒混合物は、限定量の水を含有することができる。

【0100】

スプレー乾燥ステップ自体は、有機溶媒の蒸発を可能にする条件下での噴霧として記載され得る。例えば、噴霧は、ノズルによってまたは回転ディスクで実施することができる。残留溶媒を薬学的に許容されるレベルに低減するために、流動床乾燥、真空乾燥、トレイ乾燥、マイクロ波乾燥、ドラム乾燥または二重円錐真空乾燥など別の乾燥ステップが続いて使用され得る。一般的に、スプレー乾燥は、高分散液体懸濁液または溶液を十分な体積の空気と接触させ、小滴の蒸発および乾燥を引き起こすことを指す。任意選択で、式(1)で表されるBK B2受容体アンタゴニストおよび担体ポリマー（および担体に、または固体分散体がある場合それに組み込まれるべき他のいずれかの賦形剤）の有機溶液を温かい濾過空気または不活性ガスフローに注入して、溶媒を蒸発させる。乾燥した生成物粒子は、サイクロン型粒子収集器など蓄積器に運ばれ得る。

10

【0101】

典型的に、スプレー乾燥ステップは、使用される有機溶媒に応じて約40℃～150℃、または約50℃～150℃の範囲の温度（すなわち、入口温度）で行われる。いくつかの実施形態において、入口温度は約80℃～120℃である。スプレー乾燥の出口温度は典型的にはより低く、例えば約40℃～100℃または40℃～75℃である。例えば、流動床乾燥（およそ室温～約100℃など）、真空乾燥（およそ室温～約200℃など）、例えばおよそ室温～約65℃、例えば約45℃。

20

【0102】

加熱溶融押出またはスプレー乾燥に依拠する方法以外に、いくつかの他の技法または方法も、本明細書に開示されるマトリックス錠に組み込まれた固体分散体の調製に使用され得る。これらの方法としては、例えば、低温処理技法、凍結乾燥、流動床コーティング、マイクロ波照射、共沈、静電紡糸、超臨界貧溶媒沈殿、スプレー凝結、担体粒子のスプレーコーティング、溶融集塊などが挙げられる。

30

【0103】

前述のように、本明細書に開示されるマトリックス錠のための固体分散体は、粉末または顆粒の形で提供され得る。粉末および顆粒は共に、固体分散体を多重粒子として、すなわちマルチパーティクルのフォーマットで提供する。そのような粉末または顆粒は、固体分散体を調製するのに適用される技法によって直接得ることができる。例えば、スプレー乾燥またはスプレー乾燥ステップを含む方法が固体分散体を調製するのに使用される場合、そのような方法から得られた直接の生成物は、既に粉末または粒状体の形をしている。任意選択で、篩い分け、ミリング、または集塊など生成物の粒子サイズ（分布）を調整するその後のステップが実施され得る。加熱溶融押出ステップを含む方法が使用される場合、押出ステップから直接得られた生成物は、典型的に粉末または粒状体ではなく、円柱状棒などのより大きい単位または細長い断片の形をしており、その後により小さい単位に切断またはペレット化され得る。押出物を切断またはペレット化するための道具は、押出装置の下流のモジュールとして組み込まれ得る。所望の粒子サイズを考慮して、別の粉碎が必要とされる場合、独立したその後のミリングステップを使用することができ、任意選択で次に篩い分けなど分級ステップが行われる。

40

【0104】

別の好ましい実施形態において、固体分散体は、粉末または顆粒の形をとり、上記の加熱溶融押出ステップ、および押出物が粉末または粒状体に変換されるミリングステップを含み、ミリングより前に押出物を切断またはペレット化する中間ステップを任意選択で含む方法によって調製される。ミリングは、ほんの数例を挙げるとハンマーミル、遠心式衝

50

撃ミル、ジェットミル、ボールミル、円錐ミル、または振動および回転篩ミルなどいずれの薬学的に好適な装置を使用しても実施され得る。任意選択で、ミリングは、制御された温度でまたは冷却下で行われる。ミリングプロセスはそれ自体、ミリング方法および使用された装置のタイプに応じて、ミリングした粒子のスクリーニングまたは分級を含むことができる。あるいは、ミリング後に、別個のスクリーニングまたは分級ステップが行われ得る。押出物のミリングはその後のスクリーニングステップを任意選択で含めて、例えばそれぞれ約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ $800\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、または約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ～ $700\text{ }\mu\text{m}$ の別の好ましい範囲の平均粒径を達成するように実施され得る。この文脈では、平均粒径は、典型的にレーザー回折によって測定して粉末または粒状体のD50値を意味する。あるいは、粒径分布が篩分析によって特徴付けられる場合、より関連性のあるパラメータは、質量中央篩径であり、いくつかの好ましい実施形態によれば、やはり約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ $800\text{ }\mu\text{m}$ 、または約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ～ $700\text{ }\mu\text{m}$ 、または約 $150\text{ }\mu\text{m}$ ～ $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲である。

10

【0105】

別の好ましい実施形態において、固体分散体は、マトリックス錠に $250\text{ }\mu\text{m}$ 以下の平均粒径D50を有する粒子の形で組み込まれている。この文脈では、それぞれの平均粒径D50は、圧縮より前、すなわちマトリックス錠の形成より前の固体分散体粒子の粒径分布を特徴付けるものとして理解されるべきである。当業者であれば理解するように、平均粒径D50は圧縮によって影響されることがあり、圧縮後に、それらの粒径分布を決定するために再び固体分散体粒子を単離することも困難であり得る。

20

【0106】

いくつかの別の好ましい実施形態において、マトリックス錠に組み込まれると固体分散体の平均粒径D50は、重量測定による篩分析により決定してそれぞれ $125\sim250\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、または約 $63\sim125\text{ }\mu\text{m}$ の範囲である。好ましくはレーザー回折によって決定して、平均粒径D50が $100\text{ }\mu\text{m}$ を実質的に下回る、例えばそれぞれ約 $50\pm25\text{ }\mu\text{m}$ または $10\pm5\text{ }\mu\text{m}$ でさえある固体分散体粒子も有用である。

【0107】

いくつかの好ましい実施形態において、マトリックス錠に組み込まれている固体分散体は、固体分散体の全重量に対して少なくとも約10重量%のBK B2受容体アンタゴニストを含む。BK B2受容体アンタゴニスト、特に(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドの他の好ましい量は、固体分散体の全重量に対してそれぞれ約10重量%～約50重量%、約15重量%～約45重量%、または約20重量%～約40重量%の範囲である。

30

【0108】

約15重量%～約25重量%のBK B2受容体アンタゴニストの組み込み、例えば約20重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドを含む固体分散体粒子が80重量%のヒプロメロースアセテートサクシネートに無定形に分散されていることがさらに好ましい。別の好ましい実施形態において、それぞれ約25重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドが75重量%のヒプロメロースアセテートサクシネートに無定形に分散されて；または約30重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドが70重量%のヒプロメロースアセテートサクシネートに無定形に分散されて；または約35重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フ

40

50

ルオロ-2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドが65重量%のヒプロメロースアセテートサクシネートに無定形に分散されて含まれている固体分散体粒子が、マトリックス錠に組み込まれている。

【0109】

記載のように、本発明者らは、固体分散体のマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠内における組み込みは、固体分散体自体が薬物可溶化特性を有し、長期間にわたってゆっくりとした薬物放出をもたらすのに有用であるとは予想されないということにもかかわらず、予想外なことに有利であることを見出した。しかし、固体分散体は、ゆっくりとした薬物放出が、例えば約8~24時間にもわたって達成され得、固体分散体がより信頼できる放出プロファイルをもたらすので、本明細書で以上に開示された徐放性マトリックス錠の製剤技法と著しく適合することが見出された。さらに、固体分散体の徐放性製剤における使用は、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの徐放性組成物に対して、その溶解性および固有の放出挙動を考慮して通常予想されたものに反して、低または中等の食効に関連していることが見出された。好ましい一実施形態において、マトリックス錠は、マトリックス錠の全重量に対して約10重量%~約60重量%の固体分散体を含む。別の好ましい実施形態において、マトリックス錠中の固体分散体の含有量は、約15重量%~約50重量%の範囲、特に約15重量%~約40重量%の範囲である。別の好ましい実施形態において、マトリックス錠中の固体分散体の含有量は、それぞれ約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、または約40重量%など約20重量%~約40重量%の範囲である。さらに、百分率の基準は、任意選択のコーティングを含まないマトリックス錠の全重量である。

10

20

【0110】

いくつかの別の好ましい実施形態において、マトリックス錠は、固体分散体を親水性マトリックス形成ポリマーの量といくぶん同じ近似レベルである量で含むように製剤化される。例えば、固体分散体と親水性マトリックス形成ポリマーの重量比は、2:1~1:2の範囲とすることができる。1種より多い親水性マトリックス形成ポリマーが使用される場合、2:1~1:2の好ましい範囲は、マトリックス錠中の固体分散体と親水性マトリックス形成ポリマーの全重量の重量比に適用される。

【0111】

記載のように、マトリックス錠は、固体分散体を上記のミリングした押出物の形など粉末または顆粒の形で組み込むことができる。この文脈では、固体分散体以外に、マトリックス錠は、好ましくは、錠剤圧縮のためにではあるが、固体分散体粉末または顆粒が包埋されているマトリックスを形成するためにも必要または有用であり得るような別の賦形剤を含む。粉末または顆粒の圧縮錠への組み込みは、上記の固体分散体のある種の変性化させることができる。例えば、粉末または粒状体が圧縮錠内に組み込まれると、典型的に粉末または顆粒を特徴付けする流動性はもはや存在しない可能性がある。さらに、固体分散体を示す粒子が、いくらかの技術的困難を伴ってマトリックス錠から抽出され得る場合でも、粒子サイズに関連したパラメータは、固体分散体が錠剤に組み込まれる前ともはや同じでない可能性がある。この点に関して、固体分散体の文脈の中で記載されている任意選択のまたは好ましい特徴を有する固体分散体を含むマトリックス錠に関連する実施形態は、そのような固体分散体を組み込んでいる粉末または顆粒混合物から、これらの混合物を圧縮することによって得られ得るマトリックス錠をカバーするものとしても理解されるべきである。

30

40

【0112】

好ましい実施形態の1つにおいて、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストは、マトリックス錠中の唯一の活性成分である。これは、本発明の文脈において一般的な選好としても理解されるべきである。あるいは、医薬組成物は、1種または複数の別の活性成分を含むことができる。別のまたは追加の活性成分または医薬活性成分は、好ましくは、皮膚障害；眼疾患；耳疾患；口腔、咽頭および呼吸器疾患；胃腸疾患；肝、胆嚢および脾疾

50

患；尿路および腎疾患；男性生殖器および女性生殖器の疾患；ホルモン系の疾患；代謝疾患；心血管疾患；血液疾患；リンパ系疾患；中枢神経系の障害；脳障害；筋骨格系疾患；アレルギー障害；痛み；感染症；炎症性障害；傷害；免疫障害；がん；遺伝性疾患；ならびに浮腫を含む群から選択される状態を含めた、BK B2受容体調節に応答する1種または複数の状態の予防または処置において有用性を有する活性剤または医薬活性成分である。例えば、本発明の少なくとも1種の化合物または薬学的に許容される塩は、有利なことには、抗生物質、抗真菌薬、もしくは抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、細胞静止薬、平滑筋作用調節作用を有する薬物、抗体、または別のもしくは追加の活性剤もしくは医薬活性成分として上記のものの混合物を含む組合せ調製物に含まれ得る。

10

【0113】

マトリックス錠はさらに、用量単位、すなわちカプセル剤または錠剤1個あたりに組み込まれている式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの用量強度または量の点から記載され得る。いくつかの実施形態において、用量強度は、それぞれ約1mg～約100mg、または約5mg～約100mgの範囲である。別の好ましい実施形態において、用量強度は、約10mg～約80mgの範囲、例えばそれぞれ約10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、または80mgである。小児への使用では、約0.5mg～約5mgなどのより低い用量も有用であり得る。

【0114】

いくつかの好ましい実施形態において、マトリックス錠は、
約15重量%～40重量%の固体分散体、
約20重量%～40重量%の親水性マトリックス形成ポリマー、および
約30重量%～50重量%の充填剤
を含む。

20

【0115】

いくつかの別の好ましい実施形態によれば、メマトリックス錠は、
約20重量%～40重量%の固体分散体、
約20重量%～40重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、または異なるグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースの組合せ、
約30重量%～50重量%の結晶セルロース、リン酸水素カルシウム二水和物、またはそれらの組合せ、
最大で約2重量%の流動化剤、特にコロイド状二酸化ケイ素、および
最大で約2重量%の滑沢剤、特にステアリン酸マグネシウム
を含む。

30

【0116】

誤解を避けるために、この文脈では、すべての重量パーセント値は、マトリックス錠のその任意選択のコーティングを含まない全重量(100%)に基づいている。言い換えれば、本明細書に開示されるマトリックス錠に含まれているすべての成分の全重量%は100%を超えない。

【0117】

さらに、これらの実施形態においても、固体分散体は、上記の選好の一部による固体分散体を示すことができ、例えば、約15重量%～約45重量%、もしくは約15重量%～25重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニストおよび約55重量%～約85重量%、もしくは約75重量%～85重量%のHPMCASから本質的になり得る。または、約30重量%～50重量%の式(1)のBK B2受容体アンタゴニスト、約50重量%～70重量%のコポビドン、および任意選択で最大で約5重量%のポロキサマー188などポロキサマーから本質的になり得る。

40

【0118】

既に記述されたように、マトリックス錠は、例えば、錠剤の外観または嚥下可能性を改善するためにコーティングをさらに含むことができる。コーティングが存在する場合それ

50

は、好ましくは、例えば水溶性フィルム形成ポリマーおよび可塑剤を含むコーティングなどフィルムコーティングである。フィルムコーティングは、1種より多いポリマーおよび／または1種より多い可塑剤（例えば、グリセロール）も含むことができる。さらに、フィルムコーティングは、薬物の放出を改変することを意図したものではない、錠剤コーティングにおいてよく使用される別の構成要素、例えば1種または複数の染料、顔料（酸化鉄など）、香料、甘味剤、希釈剤（MCCなど）および乳白剤（炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウムなど）を含むことができる。

【0119】

いくつかの実施形態において、マトリックス錠に塗布されるコーティングの量は、約10重量%以下である。この文脈では、百分率は、素錠の重量に基づき、乾燥状態、すなわち溶媒除去後のフィルムコーティングの重量に使用される。別の実施形態において、コーティングの量は、素錠の重量に対して2重量%～8重量%である。

【0120】

別の態様において、本発明は、マトリックス錠、特に以上に開示された固体分散体を含む徐放性マトリックス錠を調製する方法であって、（a）粉末または顆粒形の固体分散体を用意するステップであって、固体分散体が、BK B2受容体アンタゴニストおよび少なくとも1種の薬学的に許容される担体ポリマーを含む担体を含み、BK B2受容体アンタゴニストが無定形であり、担体中に分散されている、ステップ、（b）固体分散体を親水性マトリックス形成ポリマー（または親水性マトリックス形成ポリマーの組合せ）、充填剤、および任意選択で別の賦形剤と組み合わせて、圧縮性粉末または顆粒混合物を形成するステップ、ならびに（c）粉末または顆粒混合物を圧縮して、マトリックス錠を得るステップを含む方法を提供する。ステップ（a）は、上記のように、例えば加熱溶融押出、任意選択で次にミリング、またはスプレー乾燥による固体分散体の調製を対象にした1つまたは複数のサブステップを含むことができる。

【0121】

例えば、好ましい実施形態の1つによれば、方法は、（a）粉末または顆粒形の固体分散体を用意するステップであって、固体分散体が、（1）約15重量%～約45重量%、例えば約15重量%～25重量%の式（1）のBK B2受容体アンタゴニストおよび約55重量%～約85重量%、例えば約75重量%～約85重量%のHPMCASを含むもしくはそれから本質的になる担体、または（ii）約30重量%～50重量%の式（1）のBK B2受容体アンタゴニストおよび約50重量%～70重量%のコポビドンを含むもしくはそれから本質的になる担体、ならびに任意選択で最大で約5重量%のポロキサマー、例えばポロキサマー188を含む、ミリングした押出物であり、BK B2受容体アンタゴニストが無定形であり、担体中に分散されている、ステップ、（b）固体分散体を約20重量%～40重量%のヒプロメロースである親水性マトリックス形成ポリマー、約30重量%～50重量%の結晶セルロース、リン酸水素カルシウム二水和物、またはそれらの組合せである錠剤充填剤、および任意選択で別の賦形剤と組み合わせて、圧縮性粉末または顆粒混合物を形成するステップ、ならびに（c）粉末または顆粒混合物を圧縮して、マトリックス錠を得るステップを含む。

【0122】

実施例によっても例示されているように、本明細書に記載されているマトリックス錠は、錠剤が圧縮される粉末または顆粒混合物の流動性または圧縮性を改善するいずれの集塊ステップも行わずに調製することができる。したがって、いくつかの関連した実施形態において、粉末または顆粒混合物を圧縮して、マトリックス錠を得るステップ（c）は、いずれの事前の乾式または湿式集塊ステップも行わずに実施される。この特定の文脈では、集塊は、小さい一次粉末粒子が集塊して、より大きい二次粒子を形成するいずれの粉末造粒プロセスも指す。調製方法の他の好ましい実施形態は、当業者によって、例えば、BK B2受容体アンタゴニストいくつかの好ましいバージョンの選択、固体分散体中の賦形剤およびそれらの量、固体分散体に関連する調製方法、ならびにマトリックス錠中の賦形剤およびそれらの量に関して本開示に記載されている指導に基づいて理解される

。

【0123】

既に記述されたように、本発明者らは、以上に開示された好ましい実施形態のいずれかによるマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠が、通常の製剤技法と比べて、例えば良好な堅牢性および信頼度、ならびに低減された食効を有する式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの臨床的に有利な徐放性プロファイルのオーダーメードを可能にすると見出した。この利点は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)を固体分散体の担体ポリマーとして、すなわち活性成分が無定形であり、均質に分散されている薬学的に許容される担体ポリマーとして使用する、固体分散体を含む徐放性マトリックス錠で特に明白である。特定の理論に拘泥することを望むものではないが、これらの放出特性は、HPMCASが酸性媒体(例えば、胃液)に不溶であって、そのような酸性環境において比較的ゆっくりとした薬物放出を引き起こすポリマーであるという事実に関連する可能性があるが、式(1)の化合物自体は、特に比較的中性の媒体(例えば、腸液)に難溶性であって、そのような環境において比較的ゆっくりとした薬物放出を引き起こし、その結果、薬物放出速度に及ぼすさまざまなpH依存性効果が部分補償され得る。言い換えれば、可溶化した無定形の薬物を組み込んでいる固体分散体を含む徐放性マトリックス錠の設計は、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストが徐放性剤形として製剤化されるとき、効果的な薬物放出および経口バイオアベイラビリティを確実にする。

10

【0124】

徐放性プロファイルは、関連した生物学的環境における組成物または製剤の挙動、すなわち組成物または製剤を対象に投与した後の臨床状況における組成物または製剤の挙動を記載する目的でも、詳細に明らかにされたインビトロモデルで典型的に測定される。本明細書で使用される場合、徐放性プロファイルは、徐放性組成物の溶解プロファイルを意味する。溶解プロファイルを決定するためのいくつかの広く受け入れられている溶解モデルの説明は、例えば米国薬局方(例えば、USP)、一般章<711> (「溶解」)に出ている。本明細書に開示されるマトリックス錠の溶解プロファイルを特徴付けするために、例えば、USPに記載されているApparatus II (パドル装置)が使用され得る。さらに、溶解媒体として、0.3% (w/v) のドデシル硫酸ナトリウムを含む1,000mLのUSPリン酸緩衝液(pH 6.8)を使用することが好ましい。徐放性組成物が溶解媒体に浮く場合(例えば、いくつかの徐放性マトリックス錠が浮く傾向があるので)、日本式重りなどの重りは、組成物が溶解試験中に沈んだままであることを確実にするために使用されるべきである。任意選択で、米国FDAなど著名な規制事務所によって発行された溶解試験に関する指導を考慮して、代替の試験条件が適切である場合使用され得る。

20

30

【0125】

いくつかの好ましい実施形態において、以上に開示された固体分散体を含むマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠は、コーティング付きであろうとなかろうと、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの放出を少なくとも約6時間にわたって、または少なくとも約8時間にわたって、例えば約8~24時間にわたって示す。別の好ましい実施形態において、徐放性組成物は、本明細書で以上に記載される好ましい方法および条件を使用して溶解試験により決定して、12~24時間にわたってBK B2受容体アンタゴニストを放出する。この文脈では、活性成分が放出される12~24時間は、組成物に組み込まれている活性成分の95%が放出された時点が、指定された時間内に入ることを意味する。例えば、徐放性組成物は、約12時間後、またはそれぞれ約13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間後に95%の薬物溶解に到達する溶解プロファイルによって特徴付けられ得る。

40

【0126】

徐放性プロファイル、または溶解プロファイルは、組み込まれた薬物の約50%が放出される、すなわち溶解するまでの時間に関しても記載され得る。好ましい実施形態の一部

50

において、徐放性組成物は、reach 50%溶解に約3～10時間以内、または約4～8時間以内に、例えばそれぞれ約4、5、6、7または8時間後に到達する。

【0127】

好ましい実施形態の一部において、以上に開示された固体分散体を含むマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠は、先に定義されたように、約10mg～80mgの範囲の用量強度を有し、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストを約12～24時間にわたって放出する。マトリックス錠がHPMCASをベースにしたまたは組み込んでいる固体分散体を含み、錠剤が約20mg～40mgの用量強度を有し、約12～24時間にわたって放出を示す、実施形態も好ましい。

【0128】

本発明の別の態様によれば、本明細書に開示されるマトリックス錠、特に固体分散体を含む徐放性マトリックス錠は、ブラジキニンB2受容体調節に応答するいずれかの疾患または状態を患っている対象の処置において使用され得る。そのような状態としては、皮膚障害；眼疾患；耳疾患；口腔、咽頭および呼吸器疾患；胃腸疾患；肝、胆嚢および脾疾患；尿路および腎疾患；男性生殖器および女性生殖器の疾患；ホルモン系の疾患；代謝疾患；心血管疾患；血液疾患；リンパ系疾患；中枢神経系の障害；脳障害；筋骨格系疾患；アレルギー障害；痛み；感染症；炎症性障害；傷害；免疫障害；がん；遺伝性疾患；ならびに浮腫を含む群から選択される状態が挙げられる。他の言葉で表現すると、本発明の一態様は、ブラジキニンB2受容体調節に応答するいずれかの疾患または状態を患っている対象を処置する方法であって、上記のマトリックス錠の投与を含む方法に関する。同様に、本発明は、ブラジキニンB2受容体調節に応答するいずれかの疾患または状態の処置のための医薬品の製造におけるマトリックス錠の使用を提供する。

【0129】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」などという表現は、予防的または治療的処置のいずれのタイプも含むように解釈されるべきである。したがって、それは、疾患もしくはその再発、またはそのような疾患もしくは状態に伴ういずれかの症状の予防、管理または治療を包含する。処置としては、急性期および慢性期処置が挙げられる。

【0130】

本発明の文脈において、慢性期処置は、規則的な投与レジメンに従った、少なくとも1か月にわたるまたは少なくとも3か月にわたるなど長期間にわたる医薬品の反復投与を含む、疾患または状態の連続的処置を指す。患者または対象の状態が改善しないいくつかの実施形態において、式(1)の化合物は、患者または対象における疾患または状態に伴う症状を軽減させるまたはその他の方法で制御または限定するために、慢性的に、すなわち患者または対象の人生の期間全体を含めて長期間投与される。例えば、慢性期処置は、そのような期間にわたって1日当たりの1、2または3つの用量単位の投与を含むことができる。好ましい実施形態の1つにおいて、本明細書に開示されるマトリックス錠、特に固体分散体を含む徐放性マトリックス錠は、BK B2受容体調節に応答する疾患または状態、例えばAEの少なくとも1か月にわたるなど、長期間にわたる慢性期処置または治療のために使用される。いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に開示される処置、特に血管性浮腫、特に遺伝性血管性浮腫の処置は、症状の重症度を予防、遅延または低減するために、予防的処置、すなわち症状の発症前の処置である。

【0131】

前述のように、好ましい実施形態の1つによれば、マトリックス錠、特に以上に開示された好ましい実施形態のいずれかによる徐放性マトリックス錠、例えば式(1)のBK B2受容体アンタゴニストの固体分散体を含む徐放性マトリックス錠が提供され、本発明者らは、それが有利な徐放性特性をもたらすと見出した。これらの特性は、そのような徐放性組成物を慢性または長期の処置に特に好適なものにもすると考えられる。これらの組成物によってもたらされる具体的な利益の1つは、1日当たり1または2回のみの投与というレジメンを用いて、効果的で容認できる血漿中レベルの持続をもたらすことである。

【0132】

誤解を避けるために、それぞれの処置期間は、同じ投与レジメンが処置全体にわたって使用されることを必要としない。例えば、1日1回の投与が特定の対象を処置するのに不十分になる場合、レジメンは、1日2回の投与に切り替えられ得る。あるいは、1回の投与事象当たりの用量は、慢性期処置内で増加され得る。

【0133】

以下の疾患または状態は、ブラジキニンB2受容体調節に応答する、または少なくとも潜在的に応答するとみなされ得る。

【0134】

皮膚障害としては、皮膚老化、褥瘡を含めた皮膚発疹、褥瘡性潰瘍、ヒリヒリした敏感で感覚異常の皮膚、紅斑、発疹、皮膚浮腫、乾癬、湿疹、苔癬、フルンケル、膿瘍、蜂巣織炎、丹毒、毛包炎および膿痂疹、シラミ、疥癬および単純疱疹を含めた細菌、ウイルス、真菌および寄生虫によって誘発される皮膚感染症、ざ瘡、皮疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、神経皮膚炎、放射線障害、サンバーン、掻痒症、そう痒、じんま疹、乾癬、真菌症、組織潰瘍形成、表皮水疱症を含めた皮膚炎、創傷治癒の異常を含めた創傷、熱傷、凍傷、毒液によって引き起こされた皮膚炎および浮腫、脱毛症、毛髪鱗片、魚の目、いぼならびにひょう疽などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0135】

眼疾患としては、強膜炎、結膜炎、結膜浮腫、虹彩炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、脈絡網膜炎などの炎症性障害、ならびに網脈絡膜循環障害、細菌性眼感染症、非特異的結膜炎および眼刺激、未熟児網膜症、増殖性硝子体網膜症、黄斑変性症（加齢黄斑変性症を含み、ウェット型もドライ型も含む）、角膜移植拒絶反応、角膜損傷、角膜瘢痕、角膜潰瘍、角膜混濁、円錐角膜を含めた角膜疾患、緑内障（好ましくは、開放隅角緑内障）、近視、高眼圧症、眼血管損傷、血管新生、眼線維化（例えば、前囊下線維化、後囊下混濁、後関節囊混濁、レーザー手術後の角膜混濁、緑内障手術後の結膜下瘢痕）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、麦粒腫を含めた細菌性眼感染症、および睫毛脱落などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

眼疾患は、メニエール病、中耳の炎症、外耳道の炎症、および急性難聴などの障害を包含するが、これらに限定されない。

【0136】

口腔、咽頭および呼吸器疾患は、アフタおよび口内炎を含めた口腔粘膜および歯肉の炎症、歯周炎、喉頭蓋炎、咽頭炎、喉頭気管炎、扁桃炎、感冒、アングナ、季節性アレルギー性鼻炎または通年性アレルギー性鼻炎を含めた鼻炎、鼻漏、あらゆるタイプ、病因もしくは発症機序の副鼻腔炎、または化膿性もしくは非化膿性副鼻腔炎、急性および慢性副鼻腔炎、ならびに篩骨、前頭、上顎もしくは蝶形骨副鼻腔炎からなる群から選択されるメンバーである副鼻腔炎、喀痰、例えばアルミニウム沈着症、炭粉症、石綿肺、石粉肺症、鉄沈着症、珪肺、タバコ症を含めたあらゆるタイプもしくは起源の塵肺症、特に綿肺症、気管支炎、咳、気管炎、うっ血、肺炎、好酸球性肺浸潤物、慢性好酸球性肺炎、特発性肺線維症および他の線維性肺疾患、処置関連線維性肺疾患、例えば放射線、メトトレキセート、化学療法、アミオダロンまたはニトロフアントインに関連した線維性肺疾患、サルコイドーシス、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、気管支収縮、あらゆるタイプ、病因、もしくは発症機序の喘息、またはアトピー型喘息、非アトピー型喘息、アレルギー性および非アレルギー性喘息、環境因子によって引き起こされる外因性喘息、病態生理学的障害によって引き起こされる内因性喘息、気管支喘息、IgE依存性喘息、本態性喘息および原因が不明もしくは明らかでない本態性喘息、真性喘息、肺気腫性喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原虫またはウイルス感染によって引き起こされる感染性喘息、初期喘息、喘鳴乳児症候群の群から選択されるメンバーである喘息、気管支過敏症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、不可逆的進行性気道閉塞によって特徴付けられるCOPD、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）および他の薬物治療の結果として起きる気道過敏症の悪化、呼吸困難、高酸素肺胞傷害、肺気腫、胸膜炎、結核、高所への曝露、すなわち急性高山病および好ましくは高所肺水腫（HAPE）、耐性咳、気管支反応性低下などの障害を含

むが、これらに限定されない。

【0137】

胃腸疾患としては、食道炎、胃炎、過敏性胃、胃および十二指腸潰瘍、イレウス、過敏性結腸、クローン病および潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患、腸炎、高血圧性胃および結腸疾患、大腸炎、腹膜炎、虫垂炎、直腸炎、門脈圧亢進、側副循環または充血によって引き起こされる胃腸出血、胃切除後ダンピング症候群、消化不良感、下痢、痔、蠕虫疾患、腹部疝痛および胃腸系部分の疝痛を含めた障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

肝、胆嚢および膵疾患は、肝炎、肝硬変、肝線維症（例えば、ウイルス（HBV／HCV）感染、毒素（アルコール）、脂肪肝、胆汁うっ滞、低酸素が原因）、門脈圧亢進、肝腎症候群、肝性浮腫、胆管炎、胆嚢炎、急性および慢性膵炎、ならびに胆石疝痛などの障害を包含するが、これらに限定されない。

【0139】

尿路および腎疾患としては、急性および慢性膀胱炎などの尿路感染症、間質性膀胱炎、過敏性膀胱、過活動膀胱、ストレス性、切迫性および反射性尿失禁が挙げられるがこれらに限定されない失禁、良性前立腺肥大症、慢性腎疾患、尿道炎、糸球体腎炎、腎臓の糸球体疾患、間質性腎炎、腎盂腎炎、多尿、タンパク尿、ナトリウム利尿、尿中Ca排泄、水分バランスの障害、電解質バランスの障害、酸-塩基バランスの障害および腎疝痛を含めた炎症性腎疾患、腎線維症、慢性同種移植腎機能障害、造影剤誘発腎症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

男性生殖器および女性生殖器の疾患としては、精子運動性変化、男性不妊症、精巣炎、前立腺炎、前立腺増強、乳腺炎、炎症性骨盤疾患、膣感染症および痛み、子宮付属器炎、膣炎、軟性潰瘍、梅毒、淋病および卵巣過剰刺激症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0141】

ホルモン系の疾患としては、月経障害および痛、更年期障害、嘔吐、早期子宮収縮、早期分娩、子宮内膜症、子宮内膜炎、筋腫、子癲前症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0142】

代謝疾患としては、インスリン非依存性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性腎症および糖尿病性ニューロパチー、インスリン抵抗性および糖尿病性潰瘍を含めた糖尿病、痛風などのタンパクおよびプリン代謝の疾患、ならびに脂質代謝の障害、低血糖などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

心血管疾患としては、血管透過性、血管拡張、末梢循環障害、大動脈瘤、腹部大動脈瘤、脳大動脈瘤を含めた動脈循環障害、敗血症に伴う高血圧および低血圧、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、アテローム動脈硬化性プラーク破裂を含めたアテローム性動脈硬化、血管腫、血管線維腫、血栓症、静脈瘤様腫脹、静脈炎、血栓性静脈炎、静脈血栓症などの静脈障害、心疾患、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、カルチノイド症候群、狭心症、心律動異常、心内膜炎、心外膜炎および収縮性心外膜炎を含めた炎症性心疾患、心筋炎、心筋梗塞、心筋梗塞後症候群、左心室拡張、虚血後再灌流傷害、敗血症性、アレルギー性、外傷後および血行力学的ショックを含めたショックと崩壊、羊水塞栓症、手術時に心肺バイパスによって引き起こされる全身性炎症反応症候群（SIRS）を含めた全身性炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、ならびに心肺バイパス手術時における内部および外部合併症（硫酸プロタミンのヘパリン無効化に続いて、有害な血行力学的効果を含むが、これらに限定されない）を含めた障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

血液疾患としては、凝固、播種性血管内凝固、出血、出血性素因、高コレステロール血

10

20

30

40

50

症および高脂血症、血液量減少性ショック、発作性夜間ヘモグロビン尿症などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0145】

リンパ系疾患としては、脾腫、リンパ管炎、リンパ節炎および肥大性アデノイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

中枢神経系の障害としては、脳炎、髄膜炎、脳脊髄炎、髄膜脳炎、水頭症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄外傷、脊髄浮腫、神経系の脱髄性疾患、多発性硬化症を含めた中枢神経系の炎症性疾患、老化、アルツハイマー病およびパーキンソン病、神経炎、ならびに末梢神経障害を含めた急性および慢性神経変性障害、うつ病、食欲不振、不安および統合失調症、睡眠障害などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0147】

脳障害としては、向知性または認識性亢進、脳アミロイド血管症、脳卒中、頭部および脳外傷、外傷性脳傷害、脳腫瘍、脳の熱損傷、脳虚血、脳出血、外傷後および虚血後脳浮腫、全般的脳浮腫、急性高山病および好ましくは高所脳浮腫（HACE）、細胞傷害性脳浮腫、血管原性脳浮腫、手術後脳浮腫、代謝疾患に伴う脳浮腫、血液脳関門または血液脳腫瘍関門の透過性の増加などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

筋骨格系疾患としては、炎症性筋骨格障害、関節症、骨関節症、変形性関節症、関節外傷後の軟骨粗鬆症あるいは半月板もしくは膝蓋骨傷害または靱帯損傷後の比較的長期の関節固定化、急性関節炎、急性痛風性関節炎、慢性炎症性関節炎、変性関節炎、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、椎骨関節炎、敗血症性関節炎、乾癬性関節炎、慢性多発性関節炎、リウマチ、シェーグレン症候群、腰痛、脊椎炎、脊椎関節炎、強直性脊椎炎、骨髄炎、捻挫、腱鞘炎、炎症誘発性骨吸収、骨折などを含めたあらゆるタイプ、病因、または発症機序の関節リウマチ、骨粗鬆症、筋骨格痛および硬化、脊髄円板症候群などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0149】

アレルギー障害としては、一般的アレルギー反応、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、アレルギー性接触過敏症、アレルギー性皮膚反応、アレルギー性喘息、春季カタルおよび季節性または通年性アレルギー性鼻炎などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0150】

痛みとしては、中枢および抹消媒介疼痛、血管痛、内臓痛、炎症媒介疼痛、神経痛性疼痛、関連痛、侵害受容性疼痛、反射性痛み、心因性疼痛、骨、筋肉、組織、軟部組織、器官の急性傷害、外傷または手術によって引き起こされるなどの急性痛、虫刺され後の痛み、脳卒中後疼痛症候群、手術後の痛み、進行性疾患に関連した痛み、神経障害性疼痛状態によって引き起こされるなどの慢性痛（複合性局所痛み症候群、灼熱痛、ズデック病、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、がん関連痛、関節リウマチに伴う痛み、変形性関節症、腱鞘炎、痛風、月経およびアンギナ、線維筋痛、眼痛、背痛、頭痛、群発頭痛、片頭痛、急性炎症または慢性炎症に伴う可能性がある炎症性疼痛が挙げられるがこれらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。炎症性疼痛としては、神経障害性疼痛、虚血性疼痛、関節炎によって誘発される痛み、急性または慢性炎症によって誘発される筋痛、急性または慢性炎症によって引き起こされる神経痛、痛覚過敏が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、化学療法誘発末梢神経障害、痛覚過敏、オピオイド誘発痛覚過敏および発熱も挙げられる。さらに、本発明の化合物は、全身および監視下麻酔中における使用のための鎮痛剤として有用である。

40

【0151】

感染症としては、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫、原虫、プリオンによって媒介された疾患、またはマイコバクテリア感染症を含む疾患が挙げられるが、これらに限定されない

50

。特に、本発明は、*Streptococcus*、*Escherichia*、*Salmonella*、*Staphylococcus*、*Klebsiella*、*Moraxella*、*Haemophilus*および*Yersinia*によって引き起こされる細菌感染症の処置にとって有用である。本発明の範囲内とする細菌感染症の例としては、ペスト、敗血症、発疹チフス、食中毒、破傷風、スカーレットレッド、百日咳、ジフテリアなどの疾患が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の範囲内とするウイルス感染症の例としては、水痘や帯状疱疹、AIDS、インフルエンザ、天然痘などの疾患、および風疹、ムンプス、急性脊髄前角炎などの小児疾患が挙げられるが、これらに限定されない。本発明は、*Schistosoma mansoni*、*Dermatofagoides farinae*によって引き起こされる原虫および寄生虫の感染症、ならびに*Plasmodium*誘発マラリアの処置に有用である。本発明の範囲内とするプリオン感染症の例としては、ウシ海綿状脳症（BSE）、クロイツフェルト・ヤコブ病、およびクール、デング熱、出血熱などの疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0152】

炎症性障害としては、急性期反応、局所および全身性炎症、ならびにあらゆるタイプ、病因または発症機序の他の疾患によって引き起こされる炎症および本出願内に明記された炎症性疾患によって引き起こされる炎症などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0153】

傷害：本出願内では、「傷害」という用語は、多発外傷、頭部外傷、肺傷害、外部、内部および手術創を包含するが、これらに限定されない。

20

【0154】

免疫障害としては、感覚過敏、自己免疫障害、移植における移植片拒絶、移植毒性、肉芽腫性炎症／組織再構築、重症筋無力症、免疫抑制、免疫複合体病、抗体の過剰産生および産生不足、血管炎、臓器移植後臓器機能障害、狼瘡などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0155】

がんとしては、乳がん、肺がん（非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、前立腺がん、口腔および咽頭（口唇、舌、口腔、咽頭）、食道、胃、小腸、大腸、結腸、直腸、胆嚢および胆汁道、膵臓、喉頭、肺、骨、骨肉腫、結合組織のがん、カポジ症候群、メラノーマおよび皮膚転移を含めた皮膚がん、類表皮がん、基底細胞癌、子宮頸部、子宮内膜体、卵巣、精巣、膀胱、尿管および尿道、腎臓、眼、脳および中枢神経系、偽脳腫瘍、肉腫、サルコイド、甲状腺および他の内分泌腺（カルチノイド腫瘍が挙げられるがこれに限定されない）のがんを含めた固形腫瘍がん、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病ならびにリンパ球性、顆粒球性および単球性リンパ腫を含めたリンパ腫を含めた造血系悪性腫瘍、腫瘍浸潤、転移、腹水、腫瘍増殖および血管新生などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0156】

遺伝性疾患としては、遺伝性血管性浮腫および血管神経性浮腫、軟骨石灰化症、ハンチントン病、腓線維症などの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0157】

本明細書で使用される場合、浮腫としては、全身性浮腫および炎症によって引き起こされる浮腫、第XII因子欠損誘発性浮腫、他の薬物、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤誘発血管性浮腫が挙げられるがこれに限定されない薬物誘発性血管性浮腫、感染症、熱傷、傷害、外傷、凍傷、手術、捻挫、骨折、高所への曝露（例えば、高地肺水腫（HAPPE）および高山病性脳浮腫（HACE））、遺伝性、自己免疫性および他の疾患および障害、具体的には、限定するものではないが本出願に明記された障害、腸のストレス誘発性浮腫（明白な腫脹）が挙げられるが、これらに限定されない。血管性浮腫（AE）の公知の形としては、遺伝性血管性浮腫（HAE）、後天性血管性浮腫（AAE）、ブラジキニン媒介特発性非ヒスタミン作動性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫、および薬物誘

50

発性の血管性浮腫が挙げられる。HAEは、I型HAE、II型HAE、またはIII型HAEを含めて、いずれの型のHAEでもあり得る。

【0158】

毛細血管漏出症候群としては、敗血症、熱傷、アレルギー、薬物／毒素誘発性状態、臓器移植およびIL-2サイトカイン治療における全身性毛細血管漏出症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0159】

別の好ましい実施形態において、本明細書に開示される好ましい実施形態のいずれかによるマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠は、HAE、AAE、ブラジキニン媒介非ヒスタミン作動性特発性AE、アレルギー性AE、および薬物誘発性AEを含めたAEの処置において使用される。AEは、皮膚および皮膚または粘膜の真下の組織の下層の腫脹の領域である。衰弱性およびしばしば有痛性の腫脹が、顔、口唇、舌、手足、生殖器、胃腸粘膜、尿生殖部および気道において発生することがある。上のほうの皮膚内における腫脹であるじんま疹に伴うことが多い。それは、反復的な腫脹エピソードによって特徴付けられ、発症は、典型的に何分から何時間かにわたる。血管性浮腫の次のエピソードが発生する場所と時間を予想することは不可能である。患者は、1か月当たり1エピソードを有することがあるが、週に1エピソードまたは1年当たり1もしくは2エピソードだけ有する患者もいる。

【0160】

いくつかの好ましい実施形態において、本明細書に開示される好ましい実施形態によるマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠は、I型HAE、II型HAEまたはIII型HAE、好ましくはI型HAEまたはII型HAEを含めて、いずれのタイプのHAEの処置においても使用される。HAEは、重度腫脹の再発性発作として現れる障害である。腫脹は、腕、脚、顔、腸管、さらに気道にも影響を及ぼすことが多い。腸管が影響を受ける場合、腹痛および嘔吐が発生し得る。気道の腫脹は、その気管支閉塞および呼吸困難という結果になり得る。急性の発作は、典型的に数日続き、HAE患者は、約2週間ごとの頻度で発作を発症する。

【0161】

マトリックス錠は、遺伝性血管性浮腫（HAE）および後天性血管性浮腫（AAE）、特にI型HAEまたはII型HAEを含めたAEの慢性期治療において特に有利である。記載のように、それは、1日1回の投与、あるいは1日2回の投与しか必要としないので患者に優しい。徐放性プロファイルがpHの変動および食物の存在に左右されないことを考慮して、これらの組成物は、何か月または何年かにもわたる長期治療に適している。上記に鑑み、好ましい実施形態の1つは、本明細書に開示される好ましい実施形態のいずれかによるマトリックス錠、特に徐放性マトリックス錠の遺伝性血管性浮腫の慢性期処置に対する使用であって、慢性期処置が好ましくは少なくとも1か月にわたって実施される、使用を対象にする。前述のように、慢性期処置は、それぞれ少なくとも3か月にわたっても、または少なくとも1年にわたっても実施され得る。マトリックス錠の1日1回または1日2回の投与を含む投与レジメンを使用する慢性期処置がさらに好ましい。

【0162】

言い換えれば、式(1)のBK B2受容体アンタゴニストに関して、本明細書に記載されるマトリックス錠の設計は、投与間隔を長くすることができる長期放出プロファイルを実現する。それによって、患者への優しさが増し、患者が所定の投与レジメンにさらに忠実になり、したがって治療成績が改善する。

【0163】

さらに、誤解を避けるために、それぞれの処置期間は、同じ投与レジメンが処置全体にわたって使用されることを必要としない。例えば、1日1回の投与が特定の対象を処置するのに不十分になる場合、レジメンは、1日2回の投与に切り替えられ得る。あるいは、1回の投与事象当たりのBK B2受容体アンタゴニストの用量は、慢性期処置内で増加され得る。

【0164】

本発明の別の態様、実施形態、任意選択の特徴および選好は、実施例および特許請求の範囲に基づいて明らかになる。

さらなる定義

【0165】

わかりやすくするために、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたって使用される、さらなる用語定義をいくつか記載する。定義は、文脈上異なる意味を必要としない限りそれぞれの表現の意味を決定するために使用されるべきである。

【0166】

「a」または「an」という用語は複数を除外しない。すなわち、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上からそうでないことがはっきりと指示または必要とされていない限り、複数の指示対象を含むようなものとして理解されるべきである。言い換えれば、本開示の単数の特性または限定への言及はすべて、そうでないことが明瞭に指定されていない限り、またはそれと反対のことが言及された文脈によってははっきりと示されていない限り、対応する複数の特性または限定を含むものとし、逆の場合も同様である。したがって、「a」、「an」および「the」という用語は別段の定義がない限り「少なくとも1つの」または「1つまたは複数の」と同じ意味をもつ。例えば、「成分 (an ingredient)」の言及は、成分の混合物などを含む。

10

【0167】

「約 (about)」または「約 (ca.)」という用語は、医薬産業で許容されており、医薬品に固有の変動性、例えば、製造上のばらつきおよび／または製品の経年劣化による含有量の違いなどを補償する。用語は、医薬品の慣例では、評価される製品が、対象において、特許請求された製品の記載された強度に生物学的に同等であるとみなされ得るいかなるばらつきも許容する。

20

【0168】

「活性剤」、「治療剤」、「医薬活性成分 (API)」、「活性成分」、「薬物」、「生物活性剤」という用語は、同義として使用され、望ましくない状態に対して薬学的に活性な化合物または化合物の組合せを指す。

【0169】

「組成物」という用語は、指定された成分が任意選択でいずれか別の構成要素と共に組み込まれ得るいずれのタイプの組成物も指す。

30

【0170】

「医薬組成物」は、本発明の文脈において、医薬品としてヒト患者など対象に投与されるのに技術的に適した組成物として理解されるべきである。その構成、製剤化および加工は、例えば、FDA、PMDAおよびEMAなどの規制機関によって発行された公的な薬局方または指導において定義され得るように、一般的な医薬品規格に従って行われる。好ましい実施形態の1つにおいて、組成物は、経口投与に適合させる。これは、例えば使用される賦形剤がそれらのグレードおよびそれらの量を含めて、安全であり、経口使用、特にヒト対象への経口投与に許容されることを暗示する。

【0171】

本明細書で使用される場合、「徐放性組成物」は、活性成分の徐放を示す、経口投与に適合させたいずれかの医薬組成物または製剤である。徐放性は、限定するものではないがほんのわずかな代替表現を記載するだけでも、緩徐放出、制御放出、または持続放出とも呼ばれることがある。

40

【0172】

「化合物」という用語は、本質的に同じ化学構造および特性を有する分子からなる材料である化学物質を指す。低分子化合物では、分子は、典型的にそれらの原子組成および構造配置に関して同一である。高分子またはポリマー化合物では、化合物の分子は、高度に類似しているが、必ずしもそれらのすべてが同一というわけではない。

【0173】

50

「含む (comprise)」、「含む (comprises)」および「含んでいる (comprising)」という用語および同様の表現は、「含むが、～に限定されない」のようにオープンで包括的な意味で解釈されるべきである。

【0174】

属性または値と関連させた「本質的に」、「約 (about)」、「およそ (approximately)」、「実質的に」などという用語は、正確な属性または厳密な値を含み、さらに典型的に当該技術分野において許容されている正常な範囲または変動性のうちに入るように判断されているいずれの属性または値も含む。例えば、「水の本質的に含まない」は、水が組成物中に故意には含まれていないことを意味するが、残留水分の存在を排除しない。

10

【0175】

「～から本質的になる」という用語は、列挙されたものを除く別の成分が添加されていない、組成物または剤形を指す。それにもかかわらず、非常に少量の他の材料、例えば材料に固有の不純物、または賦形剤提供業者によって添加された微量な添加剤が、潜在的に存在する可能性がある。さらに、例えば「A、B、Cおよび任意選択でDから本質的になる」と言及されている場合、これは、組成物または剤形に、A、B、CおよびDを除く別の成分は添加されておらず、Dは、前記組成物または剤形中で任意選択の成分（すなわち、必須ではない）であることを意味する。

【0176】

「本質的に含まない」という用語は、機能量未満、典型的に1重量%未満、好ましくは0.1%未満、またはさらには0.01%のそれぞれの成分、および0重量パーセントのそれぞれの成分を含む組成物を指す。

20

【実施例】

【0177】

本発明のいくつかの態様は、以下の実施例によってさらに例示されるが、それらの実施例は、本発明の範囲を限定するものと理解されるべきではない。

【0178】

式(1)の化合物を、WO2019/101906に記載のように、必要に応じて医薬品の製造管理および品質管理に関する基準(GMP)規制の下で調製した。

【0179】

実施例6に報告されている研究を、対応するプロトコル、医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)(ICH)の医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する現在のガイドライン、ならびに対象の保護および説明同意文書に関する規則、ならびに透明性要件を含めて、臨床試験を実施するために適用可能な規制および各国ごとの政府規則に従って実施した。すべての治験プロトコル、治験対象の説明同意文書を得て、文書化する際に使用されるべき治験責任医師、施設および方法および材料の適合性を、研究を始める前に施設内治験審査委員会(IRB)または独立倫理委員会(IEC)によって審査および承認した。この研究では、対象者は、Directive 2003/94/EC annex 13に従って治験薬、すなわち式(I)の化合物の最終放出を行い、試験薬標識は、適用可能な規制要件を満たす情報を含むものであった。治験医薬品の包装、標識付け、放出を、臨床現場の薬剤師の責任の下、GMP実施ガイドライン、医薬品規制調和国際会議(ICH)、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)および適用可能な地域法/規制に従って行った。

30

40

【0180】

〔実施例1〕

真空溶融圧縮によって調製した固体分散体

2種の固体分散体組成物を真空溶融圧縮によって調製した。HME1と命名した最初の組成物は、40重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオ

50

ロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミド、58.5重量%のコポリドン(Kollidon(登録商標)VA64)、および1.5重量%のポロキサマー188からなるものであった。HME2と命名した2番目の組成物は、20重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドおよび80重量%のヒプロメロースアセテートサクシネート(AQOAT(登録商標)AS-MMP)からなるものであった。

【0181】

活性成分の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドは、結晶質の一水和物として粉末の形で提供された。測定量の活性成分および担体を振盪ミキサー(Turbula(登録商標))で4分間混合した。

【0182】

続いて、測定量の粉末混合物を、ディスク成形ツール(Melt prep Disc Tool)を装備した実験室規模の真空圧縮成形装置(VCM、Melt prep社)に移し、-1.0バールの真空でディスクに成形した。HME1では、真空圧縮成形は、200℃の温度で、加熱時間5分、冷却時間2分、および冷却用空気圧2.5バールを用いて行われた。HME2では、真空圧縮成形は、180℃の温度で、加熱時間5分、冷却時間5分、および冷却用空気圧3.0バールを用いて行われた。両組成物を用いると、透明な黄色がかったディスクが得られた。

【0183】

乳鉢および乳棒を用いて、ディスクを粉砕し、別の評価を行った。最初に、HPLCアッセイによって、薬物含有量は理論量の90~110%の範囲内であることを確認した。さらに、原薬の結晶状態を示差走査熱量測定(DSC)および粉末X線回折(XRPD、粉末X線回折またはPXRDとも呼ばれる)によって評価した。DSCサーモグラムは、活性成分の融点(およそ111℃)を示さず、ポリマーのTgのみ観察可能であった。XRPD分析は、残留結晶性を示さなかった。したがって、試料は、活性成分を無定形で完全に溶解した状態でのみ含む固体分散体を示したというのが結論であった。

【0184】

〔実施例2〕

スプレー乾燥によって調製した固体分散体

SDD1~SDD4と命名した4種の固体分散体組成物をスプレー乾燥によって調製した。それぞれ、25重量%の(S)-N-(1-ジュウテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドおよび25重量%の担体ポリマーからなるものであった。担体ポリマーは、それぞれSDD1ではヒプロメロースアセテートサクシネート(AQOAT(登録商標)AS-MMP)、SDD2ではタイプ2910 USPのヒプロメロース(Methocel(商標)E3)、SDD3ではコポリドン(Kollidon(登録商標)VA64)、SDD4では、ポビドン K-30であった。

【0185】

各組成物について、測定量の活性成分およびそれぞれの担体ポリマーをジクロロメタン(DCM)とメタノール(4:1(w/w)の比)の混合物を溶解した。次いで、スプレー乾燥は、実験室規模のスプレー乾燥機(Buchi B290)を使用し、以下の表1に列挙したパラメータを用いて行った。

【0186】

10

20

30

40

50

【表 1】

パラメータ	値
ノズル	2流体ノズル、キャップ1.5mm、先端0.7mm
ガラス器具	高効率サイクロン
噴霧用空気流速	40L/分
溶液フィード	7-12g/分
入口温度	57-58℃
出口温度	35-36℃
送風機(アスピレーター)	100%
洗浄溶液	DCM/メタノール(4:1(v/v))

10

【0187】

スプレー乾燥プロセスによって、粉末が得られ、それを収集し、40℃および-26.5 mmHgの真空で20時間かけた真空乾燥を用いる第2の乾燥ステップにかけた。

【0188】

こうして得られた試料を、変調示差走査熱量測定(mDSC)、XRPD、および熱重量分析(熱重量分析もTGA)を用いて評価した。XRPDおよびmDSCの両データにより、4種のプロトタイプは無定形であり、検出可能なレベルの結晶質材料をいずれも含まないことが確認された。TGAサーモグラムは、SSD4プロトタイプの減量ステップの勾配における屈曲を示した。これは、少量の残留溶媒が試料中に残っていることを示唆している。全体的に、すべてのプロトタイプが、無定形で、担体ポリマーに完全に溶解した活性成分を含む均質の固体分散体を示すことを確認した。

20

スプレー乾燥した固体分散体SSD1~SSD4の試料を高温(40℃)で貯蔵し、3週間後にXRPDによって再試験した。結果的に、すべての試料は無定形で、結晶質内容物を含んでいなかった。

【0189】

〔実施例3〕

30

加熱溶融押出によって調製した固体分散体

20重量%の(S)-N-(1-ジユテロ-1-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((2-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)アセトアミドおよび80重量%のヒプロメロースアセテートサクシネート(AQOAT(登録商標)AS-MMP)から本質的になるHME2と同じ組成物(実施例1を参照のこと)を使用して、加熱溶融押出によって固体分散体を調製した。結晶質活性成分および担体ポリマーを含む粉末ブレンドを、アパーチャ幅500μmの篩に通して選別した。次いで、1.5mmのダイを装備した二軸押出機(Leistritz ZSE 12 HP-PH)を使用して、ブレンドを押し出した。ダイ帯を200℃に設定したことを除いて、捏和帯の最高温度は145~165℃の範囲内であった。若干茶色がかった透明な押出物が得られ、ペレット製造機でペレット化した。続いて、スクリーンサイズ1,000μmの第1の相、スクリーンサイズ400μmの第2の相の2相のハンマーミルをミル速度6,500rpmで使用して、ペレットをミリングした。次いで、粒径分布を、レーザー回折(Mastersizer(登録商標))によって特徴付けした。ミリングした2つのバッチは、平均粒径D50がそれぞれ262.3μmおよび249.1μmであった。篩分析では、ミリングした粒子のそれぞれ66.2重量%および61.7重量%が、180μm~355μmの篩画分にあることが見出された。

40

【0190】

HME2固体分散体の試料を加速温度(40℃)で貯蔵して、それらの化学的および物

50

理的安定性を試験した。薬物含有量および不純物を H P L C によって定量した。X R P D を使用して、結晶状態の変化が存在する場合それを検出した。試験結果を以下の表 2 に記載する。それらは、活性成分が固体分散体中において化学的に高度に安定であり、無定形のままであることを示している。

【 0 1 9 1 】

【表 2】

時間	開始	3か月	6か月	6か月
温度	–	40°C	25°C	40°C
アッセイ* (重量%)	98.5	99.5	98.4	98.3
全不純物(重量%)	0.85	0.89	0.94	0.93
結晶性	なし	なし	なし	なし

* 100%は、試料中のAPIの理論量を意味する。

【 0 1 9 2 】

〔実施例 4〕

微粉化した活性成分を含むマトリックス錠

約 2 . 9 k g の結晶質 (S) – N – (1 – ジュウテロ – 1 – (3 – クロロ – 5 – フロロ – 2 – ((2 – メチル – 4 – (1 – メチル – 1 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 5 – イル) キノリン – 8 – イルオキシ) メチル) フェニル) エチル) – 2 – (ジフルオロメトキシ) アセトアミド – 水和物を、ジェットミル中で、プロセス気体として窒素をミリングチャンバーにはガス供給圧約 3 0 p s i 、およびベンチュリ注入器には約 6 0 p s i で使用して微粉化した。レーザー回折による測定に基づいて 5 . 6 6 μ m の D 5 0 、 1 1 . 7 0 μ m の D 9 0 、および 1 . 4 0 μ m の D 1 0 によって特徴付けられる粒径分布を有する、微粉化した粉末が得られた。粉末の比表面積は 2 . 1 9 m ² / g であった。

【 0 1 9 3 】

次のステップにおいて、微粉化した A P I を組み込んでいる異なる 5 タイプの徐放性マトリックス錠を調製した。これらの錠剤の組成を以下の表 3 に記載する。実験室規模の単式医薬錠剤プレス (K i l l i a n S t y l ' O n e E v o l u t i o n) で予圧縮力 0 . 8 ~ 2 . 3 k N および主圧縮力 1 3 ~ 2 5 k N を使用して、それぞれの粉末混合物から錠剤を圧縮した。いずれの場合も、1 0 0 N より高い平均破碎抵抗性を有する錠剤が得られた。

【 0 1 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 3】

1錠当たりの成分 (mg)	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5
微粉化したAPI	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標)K15M CR)	85.0	85.0	50.0	50.0	—
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標)K100M DC2)	—	—	—	—	50.0
フマル酸USP	120.0	—	—	20.0	20.0
ラクトース水和物 (Tabletose(登録商標)80)	85.0	85.0	50.0	50.0	50.0
結晶セルロース (Avicel(登録商標)PH-102)	—	60.0	33.75	23.75	23.75
リン酸水素カルシウム二水和物 (Emcompress(登録商標))	—	60.0	33.75	23.75	23.75
ポビドン (Plasdone(登録商標)K-29/32)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標)200)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed(登録商標)MF-2)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
錠剤全重量 (mg)	330.0	330.0	200.0	200.0	200.0

10

20

【0195】

インビトロ溶解試験によって、すべての錠剤製剤は活性成分の徐放を示し、薬物放出の期間は12時間より長い期間に及ぶことが見出された。

【0196】

30

〔実施例5〕

固体分散体を含むマトリックス錠

固体分散体組成物HME2を、実施例3に記載されているように調製し、2種のマトリックス錠剤(5.1および5.2)に組み込んだ。それらの組成を表4に記載する。

【0197】

40

50

【表 4】

マトリックス錠製剤	5.1		5.2	
	20 mg API		40 mg API	
成分(単位当たり)	[mg]	[重量%]	[mg]	[重量%]
HME2	100.00	27.78	200.00	31.25
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標) K100LV DC2)	95.00	26.39	–	–
ヒプロメロースタイプ2910 (Methocel(商標) E4M)	–	–	150.00	23.44
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標) K100M DC2)	–	–	40.00	6.25
結晶セルロース (Avicel(登録商標) PH-102)	80.00	22.22	120.00	18.75
リン酸水素カルシウム二水和物 (Emcompress(登録商標))	80.00	22.22	120.00	18.75
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標) 200)	2.00	0.56	4.00	0.63
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed(登録商標) MF-2)	3.00	0.83	6.00	0.94
合計	360.00	100.00	640.00	100.00

10

20

【0198】

以上の詳細な記述で説明されたように、これらの製剤中のヒプロメロースは、親水性マトリックス形成ポリマーを示す。結晶セルロースおよびリン酸水素カルシウム二水和物は、錠剤充填剤として機能し、コロイド状二酸化ケイ素は、基本的に流動化剤として機能し、ステアリン酸マグネシウムは、基本的に滑沢剤として機能する。

30

【0199】

計量した量の原料を、その後の数ステップにおいてタンブルブレンダー（Turbula（登録商標）2F）中で混合した。最初に、ミリングした押出物、充填剤および親水性マトリックス形成ポリマーを混合し、次いで流動化剤を添加し、混合し、最後に滑沢剤を添加し、混合した。得られた粉末混合物を、実験室規模の単式医薬錠剤プレス（Kilian Styl'One Evolution）で、15 kN～40 kNの範囲の主圧縮力を使用して、茶色がかった斑点がある、白色～灰白色の卵形の両凸錠剤（17 mm×7.2 mm）に圧縮した。錠剤は、平均厚さ約5.7 mm、平均破碎抵抗性約110 N～170 Nおよび破碎性約0.2重量%～0.7重量%を有するものであった。アッセイ（HPLC-UV）により、薬物含有量は、標識された量の90%～110%という許容限度内であることが示された。全不純物は1%未満であった。

40

【0200】

プロトタイプ5.1および5.2の錠剤の薬物放出プロファイルを、装置II（パドル装置）を使用して、Ph. Eur. 2.9.3 / USP<711>に従った溶解試験によって特徴付けた。溶解媒体は、0.3%（w/v）のドデシル硫酸ナトリウムを含む1000 mLのUSPリン酸緩衝液（pH 6.8）であった。パドル回転速度を100 rpmに設定した。錠剤の浮遊を防止するために、日本式重りを使用した。試料を周期的に抜き取り、HPLCによって、それらのAPI濃度に関して分析し、それから薬物の溶解した量を計算した。溶解プロファイルを表5に記載する。

【0201】

50

【表 5】

マトリックス錠製剤	5.1 20 mg API	5.2 40 mg API
サンプリング時間[分]	溶解したAPI	溶解したAPI
0	0.0%	0.0%
60	14.5%	18.0%
120	25.4%	24.2%
180	35.4%	30.3%
240	44.4%	36.7%
360	60.8%	50.4%
480	75.9%	63.9%
600	90.5%	76.1%
720	99.1%	89.1%
840	103.4%	93.9%
960	104.3%	98.4%
1080	103.9%	100.5%
1200	104.0%	102.3%
1320	104.0%	102.3%
1440	104.4%	103.1%

10

20

【0202】

試験結果が示すように、式（1）で表されるBK B2受容体アンタゴニストの固体分散体を組み込んでいるマトリックス錠は、活性成分の徐放を長期にわたって、例えば約12時間にわたって、またはそれ以上にもわたってもたすことが可能である。マトリックス錠5.1は、錠剤5.2より急勾配な溶解プロファイルを示す。

30

【0203】

〔実施例6〕

ヒトPK研究

マトリックス錠バージョン5.1および5.2の単回投与後の基本的薬物動態プロファイルを、第1相臨床試験で即放性カプセル剤に対して、共に絶食および摂食（HCHF食）条件下で評価および比較した。試験は、10名の健常志願者を含む、ランダム化、5期クロスオーバー試験として設計した。表6に、試験で見られた重要なPKパラメータを列挙する。

【0204】

40

50

【表 6】

パラメータ	5.1 絶食	5.2 絶食	SMEDDS (絶食)	5.1 摂食	5.2 摂食
C _{max} (平均)[ng/mL]	89.8	111	272	128	160
- C _{max} のSD[ng/mL]	31.8	46.1	130	50.1	76.8
- C _{max} のCV[%]	35.4	41.5	47.8	39.1	48.1
C _{24h} (平均)[ng/mL]	9.1	40.3	3.7	9.4	35.4
- C _{24h} のSD[ng/mL]	6.9	25.5	4.2	8.3	36.1
- C _{24h} のCV(%)	76.0	63.3	112.2	88.3	101.9
t _{max} (中央値)[時]	4.0	9.0	1.0	6.0	11.0
AUC _{0-24h} (平均)[ng*時/mL]	753	1427	896	941	1586
- AUC _{0-24h} のSD[ng*時/mL]	314	644	510	565	795
- AUC _{0-24h} のCV[%]	41.7	45.1	56.9	55.2	50.2
AUC _{inf} (平均)[ng*時/mL]	867	1896	937	1028	1955
- AUC _{inf} のSD[ng*時/mL]	408	899	556	572	1209
- AUC _{inf} のCV[%]	47.0	47.4	59.3	55.6	61.9

10

【0205】

20

データから、マトリックス錠製剤は、例えば t_{max} 値によって示されているように徐放特性をインビボで示すことが明らかになる。プロトタイプ 5.2 は、プロトタイプ 5.1（実施例 5 を参照のこと）と比べて、インビトロで活性成分をより長い時間にわたって放出するが、共に絶食および摂食条件下においてインビボでの t_{max} も遅くなる。極めて著しいことに、マトリックス錠は、即放性製剤として総薬物曝露（AUC 値を参照のこと）を示し、それによって、活性成分はその好ましくない物理的特性にもかかわらず、腸のより遠位の領域からでさえ確実に放出され、吸収されると結論付けることができる。

【0206】

30

図 1～3 は、それぞれの製剤によって達成される平均血漿中濃度を時間と共に示すプロファイルを示す。図 1 は、絶食状態で投与後の血漿プロファイルを示し、一方図 2 および 3 のそれぞれが、マトリックス錠 5.1（図 2）およびマトリックス錠 5.2（図 3）についてそれぞれ、摂食対絶食状態で投与後の血漿プロファイルを示す。その後のシミュレーション研究によって、試験された両マトリックス錠製剤の PK プロファイルが、1 日 1 回または 1 日 2 回の投与レジメンを使用する連続的治療に有用であることが確認された。SMEDDS 製剤は、対照物としての、自己マイクロ乳化型薬物送達システム（SMEDDS）として製剤化された活性成分を含む即放性軟ゼラチンカプセル剤を指し、それによって、1 回に 20 mg の API が投与された。

【0207】

〔実施例 7〕

40

フィルムコーティング付きマトリックス錠

プロトタイプ 5.1 および 5.2 の錠剤（実施例 5 を参照のこと）に、以下の構成要素を含むプレミックスの水性分散体を使用してフィルムコーティングした。百分率は、フィルム構成要素の全重量を基準にする：ヒドロキシプロピルセルロース（7.00 重量%）、ヒプロメロース（60.00 重量%）、MCC（15 重量%）、黄酸化鉄（10.00 重量%）、およびグリセロール（8.00 重量%）。コーティングプロセスは、入口温度 50～55℃および出口温度 40～45℃の穿孔パンコーター（Manesty XL 01 Lab）で、噴霧用空気圧 1000 mbar、スプレー速度 10～30 g/分および入口空気容量 350 m³/時を用いて実施した。錠剤コアの重量が 5 重量%増加するまで、スプレーを実施した。同じ手順を用いた別のバッチでは、錠剤コーティングは、結晶セルロース（MCC）を 20 重量%のレベルで含み、黄酸化鉄を 5 重量%のレベルで含む

50

ものであった。徐放性プロファイル全体にとっては問題とされないわずかなラグ時間がコーティングによって生じることを除いて、コーティング付き錠剤は、素錠コアと本質的に同じ徐放特性を有した。

【0208】

[実施例8]

固体分散体を含むマトリックス錠

固体分散体組成物HME2の別のバッチは、いくつかのバッチで、ペレットをミリングする最後の相に200 μm のスクリーンサイズを使用し、その結果平均粒径D50が約100 μm の範囲になったこと、いくつかの錠剤では、押出物を（ハンマーミルを使用するのではなく）ジェットミリングによってそれぞれ約50 μm および約10 μm の範囲の平均粒径D50にミリングしたことを除いて、実施例3に記載されているように調製した。ミリングした押出物を、1mg～50mgの範囲の用量強度を有するさまざまなマトリックス錠剤に組み込んだ。マトリックス錠組成を表7～9に記載する。

10

【0209】

この文脈では、およそ200 μm 、または約200 μm の範囲の平均粒径D50は、それぞれの粒径分布が篩分析により重量測定で決定して、125 μm ～250 μm の中央値を有するように理解されるべきである。言い換えれば、ミリングした粒子の50重量%より多くが、アパーチャ幅250 μm のスクリーンを通過し、粒子の50重量%未満がスクリーン幅125 μm を通過する。同様に、約100 μm （または～100 μm ）の範囲の平均粒径D50は、粒径分布を参照して、篩分析により重量測定で決定して、ミリングした粒子の50重量%より多くが、アパーチャ幅125 μm のスクリーンを通過し、粒子の50重量%未満がスクリーン幅63 μm を通過するので、63 μm ～125 μm の中央値を有するように理解されるべきである。約50 μm （または～50 μm ）の範囲の平均粒径D50は、レーザー回折により（Beckman Coulter社による粒子サイズ分析装置LS 13320 XRなどを用いて）決定して、約50 $\pm$ 25 μm の範囲のD50平均として理解されるべきであり、約10 μm （または～10 μm ）の範囲の平均粒径D50は、やはりレーザー回折より決定して約10 $\pm$ 5 μm の範囲のD50平均として理解されるべきである。

20

【0210】

これらのマトリックス錠剤は、とりわけ、単一グレードのヒプロメロースポリマー、特に高粘度グレードのヒプロメロースタイプ2208ポリマー（Methocel（商標）K100M DC2またはMethocel（商標）K100M Premiumなど；またはヒプロメロースタイプ2208とヒプロメロースタイプ2910の組合せなどヒプロメロースポリマーの組合せ；例えば、高粘度グレードのヒプロメロースタイプ2208を高粘度グレードまたは低粘度グレードのヒプロメロースタイプ2910（Methocel（商標）E4Mなど）と組み合わせたものによって形成された式（1）の化合物を組み込んでいる徐放性マトリックスの別の例を提供する。

30

【0211】

マトリックス錠剤は、マクロゴール、特殊な低粘度グレードのヒプロメロースまたはヒプロメロース、またはHPMCASなどの酸不溶性ポリマーなど、錠剤の物理的特性を改変するために使用することができる追加の賦形剤の例をさらに提供する。

40

さらに、実施例は、MCCなどの錠剤充填剤（または充填剤－結合剤）およびコロイダルシリカなどの流動化剤と一緒に多機能性賦形剤、この場合ケイ化MCCに置き換えることができる方法を示す。

【0212】

【表 7】

錠剤製剤	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5
API用量強度[mg]	40	40	40	40	40
錠剤重量[mg]	640	640	640	640	640
錠剤寸法[mm]	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2
HME2のD50[μm]	~200	~100	~100	~100	~100
成分[重量%]					
HME2	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
ヒプロメロースタイプ2910 (Methocel(商標)E4M)	23.44	23.44	23.44	23.44	23.44
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標)K100M Premium)	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
ヒプロメロースタイプ2910 (BonuCel(登録商標)D 5 H)	5.00				5.00
ヒプロロース(HPC-SSL)		5.00			
マクロゴール6000			5.00		
HPMCAS(Aquat(登録商標)-AS-MMP)				5.00	
MCC(Avicel(登録商標)PH-102)	14.22	14.22	14.22	14.22	
MCC(Vivapur(登録商標) 105)	6.25	6.25	6.25	6.25	20.47
ケイ化MCC (Prosolv(登録商標)SMCC 50)					
リン酸水素カルシウムニ水和物 (Emcompress(登録商標))	12.66	12.66	12.66	12.66	12.66
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標)200)	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed(登録商標)MF-2)	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

【表 8】

錠剤製剤	7.6	7.7	7.8	7.9	7.10
API容量強度[mg]	40	40	40	20	20
錠剤重量[mg]	640	640	640	540	320
錠剤寸法[mm]	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	13.5 x 6.5
HME2のD50[μm]	~100	~50	~10	~200	~200
成分[重量%]					
HME2	31.25	31.25	31.25	18.52	31.25
ヒプロメロースタイプ2910 (Methocel(商標)E4M)	23.44	23.44	23.44	27.78	23.44
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標)K100M Premium)	6.25	6.25	6.25	7.41	6.25
ヒプロメロースタイプ2910 (BonuCel(登録商標)D 5 H)	5.00	5.00	5.00		
ヒプロロース(HPC-SSL)					
マクロゴール6000					
HPMCAS(Aqoat(登録商標)-AS-MMP)					
MCC(Avicel(登録商標)PH-102)		14.22	14.22	22.41	18.91
MCC(Vivapur(登録商標) 105)		6.25	6.25		
ケイ化MCC (Prosolv(登録商標)SMCC 50)	20.78				
リン酸水素カルシウム二水和物 (Emcompress(登録商標))	12.66	12.66	12.66	22.41	18.91
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標)200)	0.31	0.63	0.63	0.74	0.63
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed(登録商標)MF-2)	0.31	0.31	0.31	0.74	0.63
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

10

20

30

40

50

【0214】

【表 9】

錠剤製剤	7.11	7.12	7.13	7.14	7.15	7.16
API容量強度[mg]	20	20	30	50	1	20
錠剤重量[mg]	320	320	590	690	25	425
錠剤寸法[mm]	13.5 x 6.5	13.5 x 6.5	16.6 x 7.2	16.6 x 7.2	3.0*	14 x 7
HME2のD50[μm]	~200	~200	~200	~200	~100	~100
成分[重量%]						
HME2	31.25	31.25	25.42	36.23	20.00	25.53
ヒプロメロースタイプ2910 (Methocel(商標)E4M)	6.25		25.42	21.74		
ヒプロメロースタイプ2208 (Methocel(商標)K100M Premium)	23.44	29.69	6.78	5.80	32.00	35.29
ヒプロメロースタイプ2910 (BonuCel(登録商標)D 5 H)						
ヒプロロース(HPC-SSL)						
マクロゴール6000						
HPMCAS(Aquat(登録商標)-AS-MMP)						
MCC(AviceI(登録商標)PH-102)	18.91	18.91	20.51	17.54		20.00
MCC(Vivapur(登録商標) 105)					22.00	
ケイ化MCC (Prosolv(登録商標)SMCC 50)						
リン酸水素カルシウム二水和物 (Emcompress(登録商標))	18.91	18.91	20.51	17.54	22.00	20.00
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標)200)	0.63	0.63	0.68	0.58	1.00	0.71
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed(登録商標)MF-2)	0.63	0.63	0.68	0.58	1.00	0.47
タルク					2.00	
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

* 丸形錠剤の直径

【0215】

数種のプロトタイプ製剤のインビトロ薬物放出プロファイルは、G. Garbaczら、Expert Opin. Drug Deliv.、7巻、2010年、1251~1261頁に記載されているように、溶解試験デバイス（「ストレス試験機」または「溶解ストレス試験機」とも呼ばれる）を使用して試験した。要するに、デバイスは、供試体を保持するステンレス鋼金網で作製された球状のプローブチャンバが収められている溶解容器を備えた中央装置を含む。各チャンバは、プッシュおよびノズルによって中央のパイプ状軸にねじ込まれた底部を有する。作業モードでは、中央のパイプがデバイスの甲板に、それらの対称面における一連の標準溶解容器の上端より約3mm上に置かれる。各プローブチャンバは、別個の容器で作動する。一端では、中央の軸自体が圧力調節デバイスに連結し、他端では、ステッピングモーターが取り付けられている。プローブチャンバの内側に位置するバルーンの周期的な膨張および収縮によって、圧力波を発生させる。これらは、弁の同期スイッチングによって制御され、圧力は、減圧デバイスによって調節することができる。中央の軸は、ステッピングモーターによって駆動され、プローブチャンバを溶解容器の内側および外側に配置するようにプログラミングすることができ、媒体中への浸漬または空気との接触が行われる。溶解媒体（典型的に1160mL）は、別個のパドル攪拌機（典型的には200rpmで操作される）によって混合される。

【0216】

このデバイスを使用する異なる2つのストレス溶解試験プログラムを実施した。以下に「方法1」および「方法2」と簡潔に概説する。両方のプロトコルでは、USPに準拠した、ペプシンを含まない人工胃液（SGF）pH 1.8を、胃相用の溶解媒体として使用し、改変した空腹時人工腸液（mFaSSIF）pH 6.8を、腸管輸送相用の溶解媒体として使用した。

【0217】

表10に記載されている方法1は、薬物投与を空腹状態で比較的低い胃腸管運動条件でシミュレートするように意図され、方法2は、投与を空腹状態で高腸運動またはストレス亢進条件でシミュレートする。方法2は、結腸相が追加の攪拌およびストレス事象（200mbarの圧力波2回、50rpmで30秒回転）を7時間目に含むという点で方法1と異なる。さらに、追加の攪拌事象（50rpmで30秒回転）は、0.75、1.25、1.75、2.25、2.75、3.25、3.75、4.25、4.75、5.25、5.75、6.25、6.75、7.25、7.75、8.25、8.75、9.25、9.75、10.25、10.75、11.25、11.75、12.5、13.5、14.5、15.5、16.5、17.5、18.5、19.5、20.5、21.5、22.5および23.5時間目に行われ、追加のマイナーなストレス事象（150mbarの圧力波1回+50rpmで30秒回転）は、1.5、2.5、3.5、4.5、5.5、6.5、7.5、8.5、9.5、10.5、11.5、13、14、15、17、18、19、21、22および23時間目に行われた。

【0218】

溶解媒体の試料を、60分ごとに最長で24時間、HPLCバイアルにPEフィルター（孔径1μm）を経由して採取した。続いて、原薬濃度をHPLCによって決定した。

【0219】

【表10】

相	時間	媒体	攪拌／ストレス
胃	0.0～0.5時間	SGF pH 1.8	なし
胃内容排出	0.5時間目	SGF pH 1.8	300mbarの圧力波3回および100rpmで60秒回転
小腸	0.5～5.0時間	mFaSSIF pH 6.8 4時間目に完全交換	1、2、及び3時間目： 150mbarの圧力波1回および50rpmで30秒回転
回盲部輸送	5.0時間目	mFaSSIF pH 6.8	200mbarの圧力波2回および50rpmで30秒回転
結腸	5.0～24.0時間	mFaSSIF pH 6.8 8時間目および12時間目に完全交換	9、12、16、20、及び24時間目： 200mbarの圧力波2回および50rpmで30秒回転

【0220】

試験結果を表11および12に提示する。表11に記載されている結果は、方法1を用いて得られ、表12の結果は、方法2を用いて得られた。

【0221】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

錠剤	7.9	7.10	7.11	7.12	7.13	7.14
t[時]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.8	0.6	1.2	1.2	2.9	2.5
2	3.7	3.5	3.5	4.4	7.5	5.7
3	7.5	7.7	7.2	8.4	12.0	10.0
6	20.2	29.8	23.3	24.8	31.9	25.9
9	28.0	40.0	31.8	32.9	40.2	33.3
12	40.1	58.9	49.2	48.8	49.5	43.3
18	69.4	94.8	82.8	80.8	82.9	68.2
24	92.4	99.9	101.5	99.1	109.0	82.2

注:各値は、3つの試験錠剤の平均を示す。

【0 2 2 2】

【表 1 2】

錠剤	7.1a コア	7.1a コーティング付き	7.1b コア	7.1b コーティング付き	7.1c コア	7.1c コーティング付き
t[時]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.4	0.4	1.1	1.1	1.7	1.2
2	2.8	2.4	5.2	5.1	5.5	5.1
3	6.8	5.9	10.6	10.3	9.8	10.4
6	24.3	23.4	29.0	28.6	25.7	25.9
9	38.5	36.8	42.0	42.3	38.2	39.0
12	53.9	52.3	58.9	59.4	52.2	54.6
18	76.5	76.4	79.8	80.0	75.0	77.2
24	95.3	95.8	94.3	94.5	93.9	95.8

注:各値は、4つまたは5つの試験錠剤の平均を示す。

7.1a、7.1bおよび7.1cは、同じマトリックス錠剤7.1の異なるバッチである。

【0 2 2 3】

結果から、供試マトリックス錠はすべて、この活性成分の経口送達用の徐放性製剤として適しており、所望の放出が長期間にわたって、すなわち12時間にわたって、または最大で24時間にわたってさえ行われることがはっきりと示されている。表12に示した比較の結果から、マトリックスの設計および組成が放出速度を決定していること、コーティングが放出プロファイル全体に及ぼす影響は無視できるほどにすぎないことがさらに示されている。

10

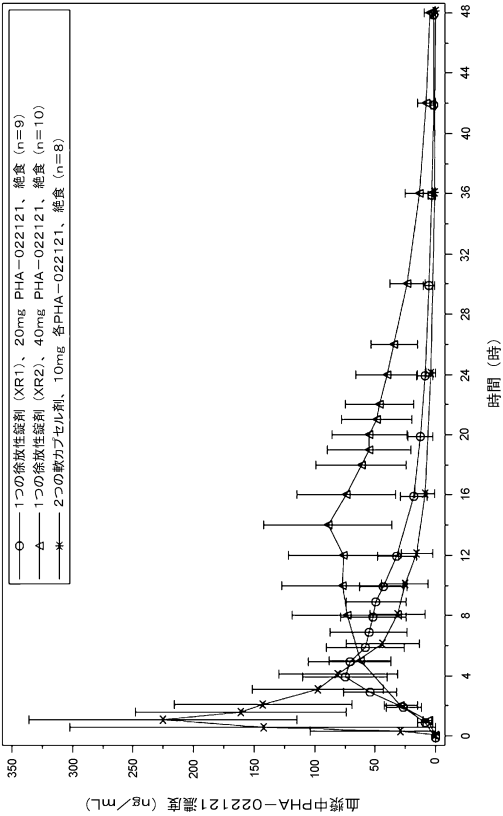
20

30

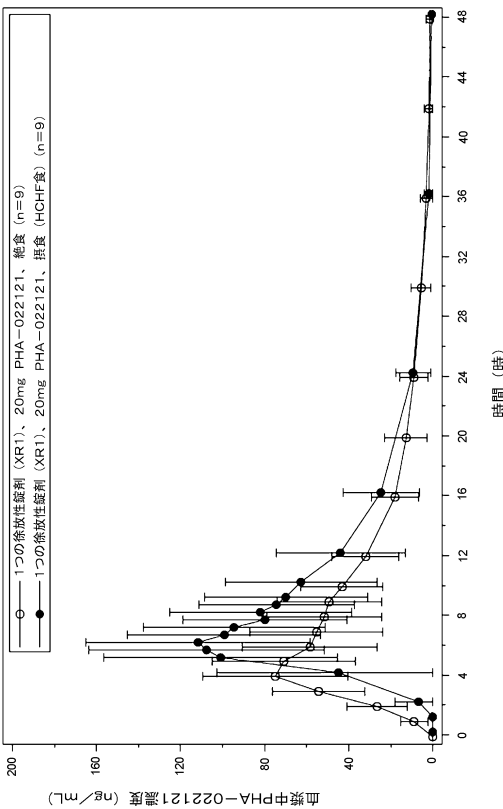
40

50

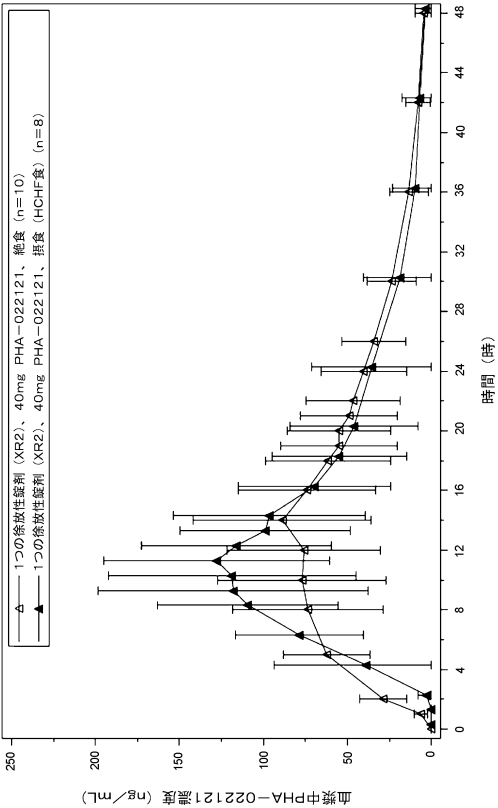
【図面】
【図 1】



【図 2】



【図 3】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K9/14
	A61K9/20	A61K31/4375
	A61P7/00	A61P17/00
ADD.	A61P1/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
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.
A	LESAGE ANNE ET AL: "In Vitro Pharmacological Profile of a New Small Molecule Bradykinin B2 Receptor Antagonist", FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, vol. 11, 19 June 2020 (2020-06-19), pages 1-16, XP055793032, DOI: 10.3389/fphar.2020.00916 cited in the application *product PHA-022121*; page 14, left-hand column; figures; tables; compound 3	1-38
A	WO 2019/101906 A1 (PHARVARIS B V [NL]) 31 May 2019 (2019-05-31) cited in the application claims 12,13	1-38
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 May 2023		11/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057792

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234480 A1 (PHARVARIS GMBH [CH]) 26 November 2020 (2020-11-26) page 15, paragraph 2; claims 10,13-15; example 3; tables; compound 2 -----	1-38
A	PAROJCIC JELENA ET AL: "An Investigation into the Factors Influencing Drug Release from Hydrophilic Matrix Tablets Based on Novel Carbomer Polymers", DRUG DELIVERY , vol. 11, no. 1 1 January 2004 (2004-01-01), pages 59-65, XP055954611, US ISSN: 1071-7544, DOI: 10.1080/10717540490265379 Retrieved from the Internet: URL:https://core.ac.uk/download/pdf/237391 013.pdf the whole document -----	1-38
A	CONTE U ET AL: "Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix®? multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility", BIOMATERIALS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 9, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 889-896, XP004032726, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/0142-9612(96)83284-4 the whole document -----	1-38
A	TZIVELEKA LETO-AIKATERINI ET AL: "Ulvan, a bioactive marine sulphated polysaccharide as a key constituent of hybrid biomaterials: A review", CARBOHYDRATE POLYMERS, vol. 218, 29 April 2019 (2019-04-29), pages 355-370, XP085719591, ISSN: 0144-8617, DOI: 10.1016/J.CARBPOL.2019.04.074 cited in the application the whole document -----	1-38
A,P	WO 2022/101395 A1 (PHARVARIS GMBH [CH]) 19 May 2022 (2022-05-19) page 12, paragraph 3 - paragraph 6; claim 9 page 17, last paragraph - page 18, paragraph 2 -----	1-38

1

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

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019101906 A1	31-05-2019	AR 113839 A1	17-06-2020
		AU 2018371186 A1	28-05-2020
		BR 112020010298 A2	17-11-2020
		CA 3082948 A1	31-05-2019
		CN 111433196 A	17-07-2020
		DK 3713928 T3	04-04-2022
		EA 202091256 A1	05-10-2020
		EP 3713928 A1	30-09-2020
		EP 3998259 A1	18-05-2022
		ES 2908409 T3	29-04-2022
		HR P20220429 T1	27-05-2022
		HU E058217 T2	28-07-2022
		IL 274883 A	30-07-2020
		JP 7164619 B2	01-11-2022
		JP 2021504464 A	15-02-2021
		JP 2023002701 A	10-01-2023
		KR 20200094174 A	06-08-2020
		LT 3713928 T	10-05-2022
		MA 50804 A	30-09-2020
		PH 12020550683 A1	15-03-2021
		PL 3713928 T3	11-07-2022
		PT 3713928 T	08-03-2022
		RS 63087 B1	29-04-2022
		SG 11202004653T A	29-06-2020
		SI 3713928 T1	30-09-2022
		TW 202017916 A	16-05-2020
		US 2020255405 A1	13-08-2020
		US 2021017158 A1	21-01-2021
		US 2022135543 A1	05-05-2022
		UY 37981 A	28-06-2019
		WO 2019101906 A1	31-05-2019
WO 2020234480 A1	26-11-2020	AR 118983 A1	17-11-2021
		AU 2020277697 A1	18-11-2021
		CA 3139228 A1	26-11-2020
		CN 113906020 A	07-01-2022
		EP 3956326 A1	23-02-2022
		JP 2022533487 A	22-07-2022
		TW 202110833 A	16-03-2021
		US 2022289730 A1	15-09-2022
		UY 38707 A	31-12-2020
		WO 2020234480 A1	26-11-2020
WO 2022101395 A1	19-05-2022	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

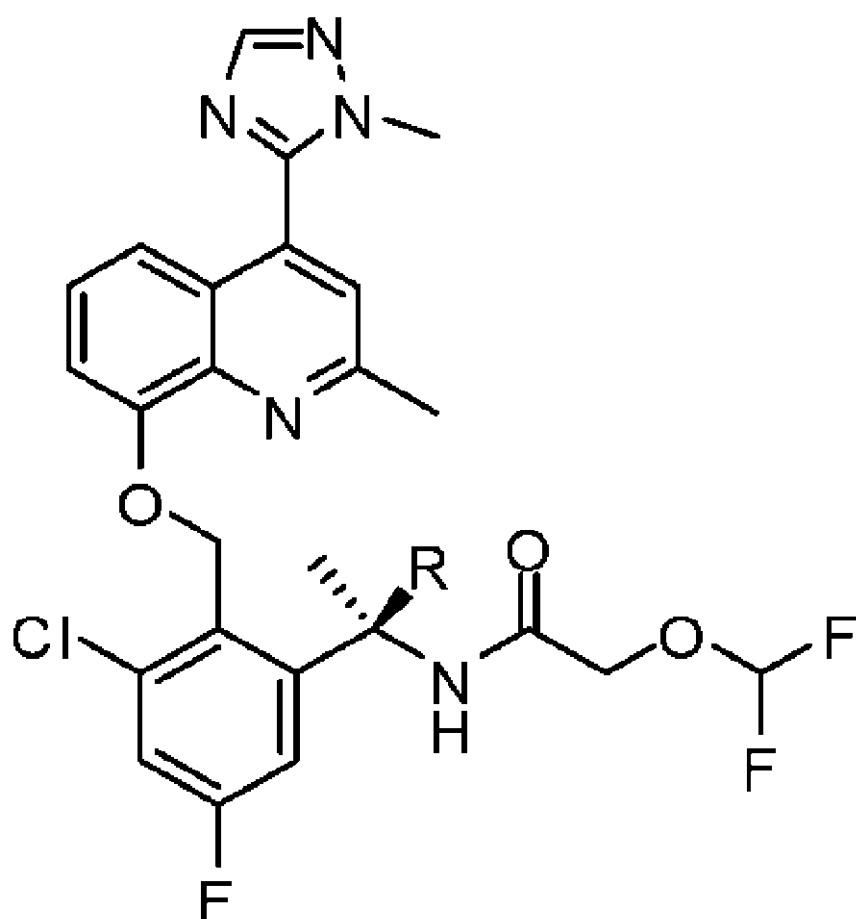
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	11/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)

CC30 CC31 DD26 DD28 DD28M DD29 DD41C EE09 EE09M EE11
 EE11M EE16 EE16M EE23 EE23M EE30 EE30M EE31 EE31M EE32 EE32M
 EE33 EE33M EE36 EE36M EE38 EE38M EE42 EE42M FF09 FF21 FF31
 FF33 FF34 GG02 GG12 GG14
 4C086 AA01 AA10 BC60 GA07 GA15 GA16 MA02 MA03 MA05 MA35
 MA52 NA02 NA11 NA12 ZA02 ZA08 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51
 ZA59 ZA67 ZA75 ZA81 ZA83 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13
 ZB26 ZB32 ZC02 ZC03 ZC21 ZC41

【要約の続き】



式(1)