

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6084926号  
(P6084926)

(45) 発行日 平成29年2月22日 (2017. 2. 22)

(24) 登録日 平成29年2月3日 (2017. 2. 3)

(51) Int. Cl.

F I

|                |              |                   |                |              |              |
|----------------|--------------|-------------------|----------------|--------------|--------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/47</b> | <b>(2006. 01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/47</b> |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10</b>  | <b>(2006. 01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b> | <b>(2006. 01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b> | <b>1 1 1</b> |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/20</b>  | <b>(2006. 01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>9/20</b>  |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/48</b>  | <b>(2006. 01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>9/48</b>  |              |

請求項の数 17 (全 37 頁) 最終頁に続く

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2013-529391 (P2013-529391)  |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年9月19日 (2011. 9. 19)      |
| (65) 公表番号     | 特表2013-537238 (P2013-537238A) |
| (43) 公表日      | 平成25年9月30日 (2013. 9. 30)      |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2011/052100             |
| (87) 国際公開番号   | W02012/040082                 |
| (87) 国際公開日    | 平成24年3月29日 (2012. 3. 29)      |
| 審査請求日         | 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)      |
| (31) 優先権主張番号  | 61/384, 991                   |
| (32) 優先日      | 平成22年9月21日 (2010. 9. 21)      |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |

前置審査

|           |                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (73) 特許権者 | 513067576<br>インテクリン・セラピューテイクス・イン<br>コーポレイテッド<br>アメリカ合衆国、カリフォルニア・940<br>22、ロス・アルトス、エル・カミノ・レ<br>アル・4300、スイート・201 |
| (74) 代理人  | 110001173<br>特許業務法人川口国際特許事務所                                                                                   |
| (72) 発明者  | リー、キヤスリーン・エム<br>アメリカ合衆国、カリフォルニア・943<br>03、パロ・アルト、エル・カミノ・レ<br>アル・4173、アパートメント・20                                |

最終頁に続く

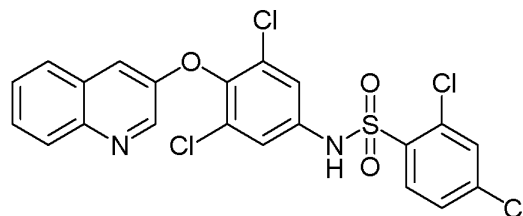
(54) 【発明の名称】 抗糖尿病固体医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

の化合物またはこの塩を含む、対象への経口投与に好適な固体形態の抗糖尿病医薬組成物であって、対象への投与後、対象において、化合物 (I) について  $150 \sim 5000 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{r} / \text{mL}$  の  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$  を提供し得、

組成物が、

(1) ベンゼンスルホン酸 (ベシル酸) 塩として提供される式 (I) の化合物であって、組成物の 0.6 から 7.0 パーセントを構成する式 (I) の化合物；

(2) 組成物の 25% から 35% を構成するラクトース一水和物；

(3) 組成物の 4% から 5% を構成するクロスポビドン；

(4) 組成物の 50% から 60% を構成する微結晶性セルロース；  
 (5) 組成物の 1% から 3% を構成するポビドン；  
 (6) 組成物の 0% から最大 0.7% を構成するコロイダル二酸化ケイ素；  
 (7) 組成物の 0.25% から 1.5% を構成するステアリン酸マグネシウム  
 を含み、ここで全てのパーセントは組成物の総重量に基づく重量パーセントである、  
 固体医薬組成物。

【請求項 2】

錠剤、またはカプセル化粉末、または散剤の形態である、請求項 1 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 3】

単位剤形として提供される、請求項 1 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の固体医薬組成物の調製方法であって、(a) 式 (I) の化合物を微粉碎する段階；および (b) 1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤との組合せにおいて微粉碎化合物の湿式造粒物を調製する段階を含む方法。

【請求項 5】

式 (I) の化合物の平均粒子サイズが 1 ミクロンから 150 ミクロン未満である、請求項 1 に記載の抗糖尿病医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の方法であって、

(a) 式 (I) の化合物の微粉碎粒子を 1 つ以上の賦形剤と混合して粉末ブレンドを形成する段階；

(b) 造粒溶液を段階 (a) において得られた粉末ブレンドに添加し、該溶液および粉末ブレンドを混合して湿潤顆粒を形成する段階；

(c) 段階 (b) において得られた湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成する段階；

(d) 段階 (c) において得られた乾燥顆粒を粉碎する段階；

(e) 段階 (d) において得られた粉碎乾燥顆粒を、1 つ以上の賦形剤とブレンドして固体医薬組成物の最終組成物を構成するブレンドを形成する段階；および

(f) 場合により、段階 (e) において得られたブレンドを単位剤形に圧縮する段階を含む、方法。

【請求項 7】

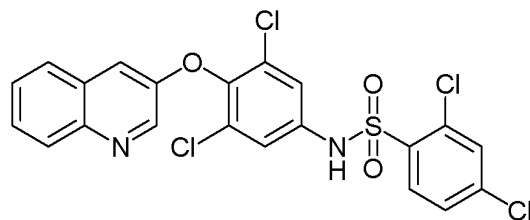
請求項 4 に記載の方法であって、固体医薬組成物が、ヒトへの単位投与量投与に好適なものである、方法。

【請求項 8】

固体医薬抗糖尿病組成物の製造のための前駆体としての使用に好適な湿式造粒生成物を調製する方法であって、

(a) 式 (I)：

【化 2】



(I)

の化合物またはこの塩の微粉碎粒子を、1 つ以上の賦形剤と混合してこのブレンドを形成する段階；

(b) 造粒溶液を (a) において得られたブレンドに添加し、ならびに溶液およびブレンドを造粒して湿潤顆粒を形成する段階

を含み、

湿式造粒生成物が、

- (a) 0.5%から7.0%の式(I)の化合物のベシル酸塩
- (b) 25%から45%のラクトース一水和物
- (c) 25%から45%の微結晶性セルロース；
- (d) 2%から4%のポビドン；
- (e) 15%から24%の水；

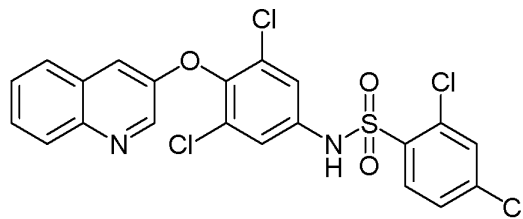
を含み、ここで全てのパーセントは、組成物の総量に基づく重量パーセントである、方法。

【請求項9】

ヒトにおいてPPAR $\gamma$ 介在病態または障害を治療するための医薬の製造における、固体医薬組成物の使用であって、固体医薬組成物が、

式(I)：

【化3】



(I)

の化合物またはこの塩を含む、対象への経口投与に好適な固体形態であり、対象への投与後、対象において、化合物(I)について150～5000 ng \* hr / mLのAUC<sub>0→∞</sub>を提供し得、

組成物が、

(1) ベンゼンスルホン酸（ベシル酸）塩として提供される式(I)の化合物であって、組成物の0.6から7.0パーセントを構成する式(I)の化合物；

(2) 組成物の25%から35%を構成するラクトース一水和物；

(3) 組成物の4%から5%を構成するクロスポビドン；

(4) 組成物の50%から60%を構成する微結晶性セルロース；

(5) 組成物の1%から3%を構成するポビドン；

(6) 組成物の0%から最大0.7%を構成するコロイダル二酸化ケイ素；

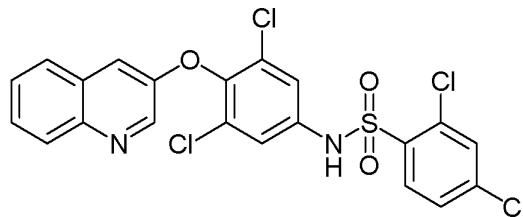
(7) 組成物の0.25%から1.5%を構成するステアリン酸マグネシウム

を含み、ここで全てのパーセントは組成物の総重量に基づく重量パーセントである、使用。

【請求項10】

式(I)：

【化4】



(I)

の化合物またはこの塩を含む、対象への経口投与に好適な固体形態の抗糖尿病医薬組成物において、

式 (I) の化合物の平均粒子サイズが 150 ミクロン未満であり、

(1) 式 (I) の化合物が、そのベンゼンスルホン酸 (ベシル酸) 塩として提供され、組成物の 0.6 から 7.0 % を構成し；

(2) 組成物の 25 % から 35 % を構成するラクトース一水和物；

(3) 組成物の 4 % から 5 % を構成するクロスポビドン；

(4) 組成物の 50 % から 60 % を構成する微結晶性セルロース；

(5) 組成物の 1 % から 3 % を構成するポビドン；

(6) 組成物の 0 % から最大 0.7 % を構成するコロイダル二酸化ケイ素；

(7) 組成物の 0.25 % から 1.5 % を構成するステアリン酸マグネシウムを含み、ここで全てのパーセントは組成物の総重量に基づくパーセントである、  
固体医薬組成物。

10

【請求項 11】

平均粒子サイズが 100 ミクロン未満である、請求項 10 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 12】

平均粒子サイズが 50 ミクロン未満である、請求項 10 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 13】

平均粒子サイズが 20 ミクロン未満である、請求項 10 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 14】

平均粒子サイズが 1 から 10 ミクロンである、請求項 10 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 15】

20

固体医薬組成物が、対象への投与後、対象において、化合物 (I) について  $150 \sim 5000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$  を提供し得る、請求項 10 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 10 に記載の固体医薬組成物の製造方法であって、前記組成物が湿式造粒により製造される、方法。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の方法であって、

(a) 式 (I) の化合物の微粉碎粒子を 1 つ以上の賦形剤と混合して粉末ブレンドを形成する段階；

30

(b) 造粒溶液を段階 (a) において得られた粉末ブレンドに添加し、該溶液および粉末ブレンドを混合して湿潤顆粒を形成する段階；

(c) 段階 (b) において得られた湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成する段階；

(d) 段階 (c) において得られた乾燥顆粒を粉碎する段階；

(e) 段階 (d) において得られた粉碎乾燥顆粒を、1 つ以上の賦形剤とブレンドして固体医薬組成物の最終組成物を構成するブレンドを形成する段階；および

(f) 場合により、段階 (e) において得られたブレンドを単位剤形に圧縮する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、一般に、選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$  (「PPAR $\gamma$ 」) モジュレーター の固体医薬組成物；これらの組成物を調製する方法ならびに種々の疾患および障害の治療のためのこれらの使用の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$  (「PPAR $\gamma$ 」) は、リガンド活性化転写因子の核受容体スーパーファミリーの 1 つのメンバーであり、主に脂肪組織特異的様式で発現されることが示されている。この発現は、幾つかの前脂肪細胞細胞系の分化の過程の間の早期に誘導される。研究により、PPAR $\gamma$  が脂肪生成シグナリングカスケードにお

50

いて重要な役割を担うことが実証されている。PPAR $\gamma$ は、障害、例えば肥満、糖尿病および脂質異常症の治療のために標的にすべき重要な段階であることが示されている、エネルギーホメオスタシスおよび脂肪細胞分化の調節に関与するob/レプチン遺伝子も調節する。

#### 【0003】

PPAR $\gamma$ の臨床的重要性の点から、PPAR $\gamma$ 機能をモジュレートする化合物を新規治療剤の開発に使用することができる。PPAR $\gamma$ の強力なモジュレーターは、例えば、国際公開第01/00579号および米国特許第6,200,995号明細書、同第6,583,157号明細書、同第6,653,332号明細書および同第7,041,691号明細書に記載されている。これらの有望なモジュレーターの1つは、化合物101（または式(I)の化合物）として本明細書に特定され、2型糖尿病の療法的治療のために臨床開発中である。この分子に好適な医薬組成物または剤形は、疾患の予防または治療におけるこの使用に不可欠である。安定性を改善し、バイオアベイラビリティを増加させ、投与の容易性を改善する医薬組成物が特に有用である。組合せ療法の投与を促進し得る剤形も望まれる。

10

#### 【0004】

化合物101の遊離塩基およびある医薬的に許容される塩は、国際公開第01/00579号および米国特許第6,583,157号明細書および同第7,041,691号明細書に記載されている。米国特許第7,223,761号明細書は、化合物101のベンゼンスルホン酸（ベシル酸）塩およびこの多形体が、化合物101の他の塩と比較した場合に優れた安定性および吸湿特性を示すことを開示している。化合物101のベシル酸塩の優れた安定性および吸湿特性にもかかわらず、ベシル酸塩は、水性溶媒およびほとんどの有機溶媒中で難溶性であり、このことは医薬製剤中のこの有効濃度を厳しく制限し、投与時のバイオアベイラビリティの減少をもたらし得る。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】国際公開第2001/000579号

【特許文献2】米国特許第6,200,995号明細書

【特許文献3】米国特許第6,583,157号明細書

30

【特許文献4】米国特許第6,653,332号明細書

【特許文献5】米国特許第7,041,691号明細書

【特許文献6】米国特許第7,223,761号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

米国仮特許出願第61/102,658号明細書は、化合物101のベシル酸塩の液体（油を基剤とする。）配合物をカプセル剤中に含む経口医薬製剤を開示している。油を基剤とする配合物中の化合物101のベシル酸塩について観察される望ましい溶解度およびバイオアベイラビリティにもかかわらず、このカプセル剤は、これらの内容物が経時的に漏出または沈殿する傾向にある。カプセル剤内容物の経時的な漏出は、カプセル剤中の活性成分の損失をもたらし得、さらにカプセル剤の内容物の汚染をもたらし得る。カプセル剤内容物の経時的な沈殿は、バイオアベイラビリティの損失をもたらし得る。

40

#### 【0007】

従って、好適なバイオアベイラビリティおよび貯蔵寿命安定性を示し、経時的な液体カプセル漏出を受けにくいこのクラスのPPAR $\gamma$ モジュレーターのベシル酸ならびに他の塩および多形態の医薬組成物が必要とされている。これらおよび他の満たされていない必要性が、本開示により対処される。

#### 【課題を解決するための手段】

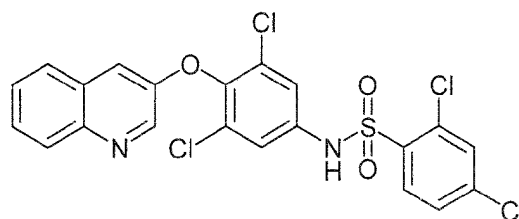
#### 【0008】

50

実施形態（１） 第１の実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物：

【０００９】

【化１】



(I)

またはこの塩を含む、対象、例として限定されるものではないが、ヒト対象、への経口投与に好適な固体形態の抗糖尿病医薬組成物であって、該対象への投与後、化合物（Ｉ）について少なくともまたは約  $150 - 5000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ （血漿薬物濃度対時間のプロットの曲線下面積）を提供し得る固体医薬組成物を提供する。式（Ｉ）の化合物は、本明細書において化合物 101 とも称される。

【００１０】

実施形態（１）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、対象への投与後、この化合物について約 5.0 時間未満の  $T_{\text{max}}$  を提供し得る。

【００１１】

実施形態（１）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、対象への投与後、式（Ｉ）の化合物について約 4.0 時間未満の  $T_{\text{max}}$  を提供し得る。

【００１２】

実施形態（１）のさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、ベンゼンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩および p-トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩として存在する。

【００１３】

実施形態（１）のさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、ベンゼンスルホン酸塩（もしくは、ベシル酸塩と称される。）として存在し、固体医薬組成物は、対象への投与後、該対象において、化合物（Ｉ）について少なくともまたは約  $150 - 5000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$  および式（Ｉ）の化合物について約 4.0 時間未満の  $T_{\text{max}}$  を提供し得る。

【００１４】

実施形態（１）のさらなる態様において、前記態様のいずれかの固体医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物に加えて少なくとも 1 つの追加の抗糖尿病化合物を含む。

【００１５】

実施形態（１）のさらなる態様において、前記態様のいずれかの固体医薬組成物は、散剤または錠剤、例としてカプセル化粉末（*encapsulated powder*）の形態である。

【００１６】

実施形態（１）のさらなる態様において、前記態様のいずれかの固体医薬組成物は、単位剤形として提供される。

【００１７】

実施形態（１）のさらなる態様において、前記態様のいずれかの固体医薬組成物は、（a）式（Ｉ）の化合物を微粉碎する段階；および（b）微粉碎化合物の湿式造粒を実施する段階を含む方法により調製される。1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤（またはこの組合せ）を、顆粒内材料として含めることができ、即ち、湿式造粒の実施前に含めることができ；および／またはこのような賦形剤は、顆粒外材料として湿式造粒生成物に添加することができ、即ち、湿式造粒生成物を乾燥させた後に添加することができる。

【００１８】

10

20

30

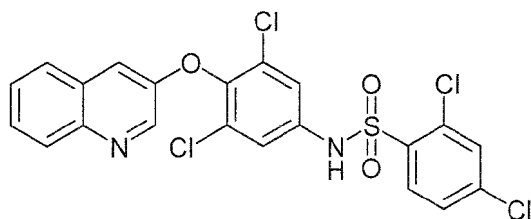
40

50

実施形態（２） 本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物：

【００１９】

【化２】



(I)

10

またはこの塩を含む、対象、例として限定されるものではないが、ヒト対象、への経口投与に好適な固体形態の抗糖尿病医薬組成物であって、式（Ｉ）の化合物の平均粒子サイズは１５０ミクロン未満である抗糖尿病医薬組成物を対象とする。

【００２０】

実施形態（２）のさらなる態様において、平均粒子サイズは１００ミクロン未満である。

【００２１】

実施形態（２）のさらなる態様において、平均粒子サイズは５０ミクロン未満である。

【００２２】

実施形態（２）の好ましいさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、微粉碎形態で提供され、化合物の平均粒子サイズは２０ミクロン以下である。

【００２３】

実施形態（２）の特に好ましい態様において、平均粒子サイズは約１から１０ミクロンである。

【００２４】

実施形態（２）のさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、ベンゼンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩およびｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択されるこの塩として存在する。

【００２５】

実施形態（２）のさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、ベンゼンスルホン酸塩（もしくはベシル酸塩と称される。）として存在する。

【００２６】

実施形態（２）のさらなる態様において、式（Ｉ）の化合物は、ベンゼンスルホン酸塩として提供され、医薬組成物中に約０．１から１０．０ｍｇの量で存在する。

【００２７】

実施形態（２）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、１つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。

【００２８】

実施形態（２）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、充填剤、希釈剤、超崩壊剤（superdisintegrant）、結合剤、流動促進剤、滑沢剤およびこれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の賦形剤を含む。

【００２９】

実施形態（２）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、クロスポビドン、ポビドン、コロイダル二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムおよびこれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。

【００３０】

実施形態（２）のさらなる態様において、固体医薬組成物は、ヒト対象への経口投与時、該対象において、化合物（Ｉ）について少なくともまたは約１５０－５０００ｎｇ＊h

20

30

40

50

r / mL の  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  および該化合物について 4.0 時間以下の  $T_{max}$  を提供する単位剤形として提供される。

#### 【0031】

実施形態 (2) のさらなる態様において、組成物は、ルース状粉末 (loose powder)、錠剤、カプレット剤またはカプセル化粉末の形態であり：

(1) ベシル酸塩として提供され、組成物の約 0.6 から 7.0 パーセントを構成する式 (I) の化合物；

(2) 組成物の約 25% から約 35% を構成するラクトース一水和物；

(3) 組成物の約 4% から約 5% を構成するクロスポビドン；

(4) 組成物の約 50% から約 60% を構成する微結晶性セルロース；

(5) 組成物の約 1% から約 3% を構成するポビドン；

(6) 場合により、組成物の最大約 0.7% を構成するコロイダル二酸化ケイ素；および

(7) 組成物の約 0.25% から約 1.5% を構成するステアリン酸マグネシウム

(これらにおいて全てのパーセントは重量パーセントである。)

を含む。

#### 【0032】

実施形態 (2) のさらなる態様において、固体医薬組成物は、USP Type 2 器具 (パドル) を、pH 1.5 (HCl による。) の 0.5% SDS を含有する水性媒体 (37℃において 900 mL) 中で 50 rpm の混合速度において使用して実施される溶解試験に基づき式 (I) の化合物の少なくとも 75% が 45 分以内に溶解されるような溶解速度を有する。

#### 【0033】

実施形態 (2) の特に好ましい態様において、この実施形態の前記態様のいずれかによる固体医薬組成物は、(a) 式 (I) の化合物を微粉碎する段階；および (b) 式 (I) の化合物の湿式造粒を 1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤との組合せにおいて実施する段階を含む方法により調製される。好ましくは、150 ミクロン未満の平均サイズ、最も好ましくは 1 から約 10 ミクロンのサイズに粉碎された微粉碎活性成分の使用と併用する湿式造粒が、米国仮特許出願第 61 / 102,658 号明細書に開示の油を基剤とする液体充填カプセル剤と比較可能な卓越した溶解およびバイオアベイラビリティを有する一方、液体充填カプセル剤に伴うことが多いカプセル剤の完全性の問題を回避する、均一で安定な医薬組成物を提供し得ることは驚くべきことであった。

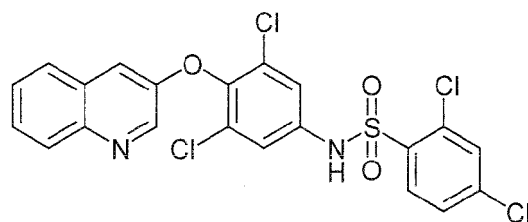
#### 【0034】

実施形態 (3) 第 3 の実施形態において、本発明は、

式 (I) の化合物：

#### 【0035】

#### 【化 3】



(I)

またはこの塩を含む固体形態の医薬組成物を作製する方法であって、前記固体医薬組成物を湿式造粒により作製する方法を対象とする。

#### 【0036】

実施形態 (3) のさらなる態様において、本方法は：

(a) 式 (I) の化合物の微粉碎粒子を篩い分けし、1 つ以上の賦形剤と混合して粉末

ブレンドを形成する段階；

(b) 造粒溶液を (a) において得られた顆粒内材料に添加し、該溶液および粉末ブレンドを混合して湿潤顆粒を形成する段階；

(c) (b) において得られた湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成する段階；

(d) (c) において得られた乾燥顆粒を粉砕する段階；

(e) (d) において得られた粉砕乾燥顆粒を、1つ以上の賦形剤からなる顆粒外材料とブレンドして固体医薬組成物の最終投与配合物を構成するブレンドを形成する段階；および

(f) 場合により、(e) において得られたブレンドを単位剤形に圧縮する段階を含む。

10

#### 【0037】

実施形態 (3) のさらなる態様において、賦形剤は、希釈剤、充填剤、超崩壊剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

#### 【0038】

実施形態 (3) のさらなる態様において、賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスポビドン、ポビドン、コロイダル二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムからなる群から選択され；本方法は段階 (e) および (f) を含む。

#### 【0039】

実施形態 (3) の特に好ましい態様において、本方法は、(b) (i) 造粒溶液を段階 (b) において得られた湿潤顆粒に添加して段階 (b) において得られたものとは異なる組成の湿潤顆粒を形成する追加の段階を含み；段階 (b) (i) において添加される造粒溶液は、段階 (b) において添加される造粒溶液と同一の組成であるかまたは異なる組成である。これは、実施例において実証されるとおり高度な力価 (potency) を有する組成物をもたらすことが予想外に見出されるため、好ましい造粒方法である。

20

#### 【0040】

前記段落の段階 (b) (i) を用いる実施形態 (3) のさらなる態様において、この実施形態の方法は、段階 (b) において添加される造粒溶液が、造粒水中に少なくとも約 15%、好ましくは少なくとも約 20% w/w のポビドンを含み、段階 (b) (i) において添加される造粒溶液がポビドンを本質的に含まない水またはポビドンを含有するが段階 (b) の造粒溶液中で提供されるポビドンの量未満の量で含む水であるように実施する。

30

#### 【0041】

実施形態 (4) 本発明の第 4 の実施形態は、実施形態 (3) について記載された湿式造粒技術のいずれかにより調製される医薬組成物を含む散剤化、錠剤化またはカプセル化形態の対象、好ましくはヒトへの単位投与量投与に好適な固体形態の医薬組成物を対象とする。

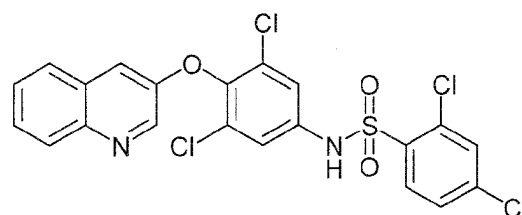
#### 【0042】

実施形態 (5) 第 5 の実施形態において、本発明は、固体形態抗糖尿病医薬組成物の製造のための前駆体として好適な湿式造粒生成物を調製する方法であって：

(a) 式 (I) の化合物：

#### 【0043】

#### 【化 4】



(I)

またはこの塩の微粉砕粒子を 1つ以上の賦形剤と混合して顆粒内材料を形成する段階；

50

(b) 造粒溶液を (a) において得られた顆粒内材料に添加し、該溶液および顆粒内材料を造粒して湿潤顆粒を形成する段階；

を含む前記湿式造粒方法を対象とする。

【0044】

実施形態 (4) の方法または実施形態 (3) の方法のいずれかのさらなる態様において、式 (I) の化合物は、このベシル酸塩として提供し、式 (I) の化合物の微粉碎粒子は、約 50 ミクロン未満、好ましくは約 20 ミクロンまたは 20 ミクロン未満の平均粒子サイズを有する。

【0045】

実施形態 (5) の方法のいずれかのさらなる態様において、本方法は、(b) (i) 造粒溶液を段階 (b) において得られた湿潤顆粒に添加して段階 (b) において得られたものとは異なる組成の湿潤顆粒を形成する追加の段階を含み；段階 (b) (i) において添加される造粒溶液は、段階 (b) において添加される造粒溶液と同一の組成であるかまたは異なる組成である。

【0046】

前記段落の段階 (b) (i) を用いる実施形態 (5) のさらなる態様において、この実施形態の方法は、段階 (b) において添加される造粒溶液が、造粒水中に少なくとも約 15 %、好ましくは少なくとも約 20 % w/w のポビドンを含み、段階 (b) (i) において添加される造粒溶液がポビドンを本質的に含まない水またはポビドンを含有するが段階 (b) の造粒溶液中で提供されるポビドンの量未満の量である水であるように実施する。

【0047】

実施形態 (6) 本発明の第 6 の実施形態は、実施形態 (5) について記載される方法態様のいずれかを使用して実施される湿式造粒から得られる医薬前駆体組成物を対象とし、この前駆体は、式 (I) の化合物の固体経口単位剤形の製造における使用に好適である。

【0048】

実施形態 (6) の特に好ましい態様において、湿式造粒を使用して調製される前駆体は：

- (a) 約 0.5 から約 7.0 % の式 (I) の化合物のベシル酸塩；
  - (b) 約 25 % から 45 % のラクトース一水和物；
  - (c) 約 25 % から 45 % の微結晶性セルロース；
  - (d) 約 2 % から 4 % のポビドン；
  - (e) 約 15 % から約 24 % の水；
- (これらにおいて全てのパーセントは重量パーセントである。)

を含む。

【0049】

実施形態 (6) のさらなる態様において、顆粒内微結晶性セルロースと顆粒内ラクトース一水和物との比は、約 1.8 : 1 から約 0.67 : 1、最も好ましくは約 1.5 : 1 である。

【0050】

実施形態 (6) のさらなる態様において、造粒に使用される水 (e) は除去されており、乾燥顆粒をもたらす。

【0051】

実施形態 (1)、(2)、(4) および (6) のそれぞれにおいて、式 (I) を含む組成物は、式 (I) の化合物に加えて抗糖尿病化合物をさらに含み得る。さらなる抗糖尿病化合物を実施形態 6 の前駆体にこの構成成分 (a) における追加の活性物として添加する場合、前駆体組成物中に使用される (1 つ以上の) 賦形剤の量は、追加の活性成分に合わせるように公知の様式で調整することができる。

【0052】

組成物の実施形態 (1)、(2)、(4) および (6) のそれぞれにおいて、固体医薬

10

20

30

40

50

組成物は、0.5から10mgの式(I)の化合物を含有する錠剤として提供する場合、USP Type 2器具(パドル)を、pH1.5(HClによる。)の0.5%SDSを含有する水性媒体(37℃において900mL)中で50rpmの混合速度において使用して実施される溶解試験に基づき式(I)の化合物の少なくとも75%が45分以内に溶解されるような溶解速度を有する。

#### 【0053】

実施形態(7) 本発明の第7の実施形態は、対象においてPPAR $\gamma$ 介在病態または障害を治療、予防または改善する方法であって、該対象に上記実施形態に記載の治療有効量の固体医薬組成物を投与することを含む方法を対象とする。PPAR $\gamma$ 介在病態または障害には、代謝障害または炎症障害が含まれる。代謝障害には、糖尿病、肥満、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高血糖症、インスリン抵抗性および高インスリン血症が含まれる。実施形態(7)の好ましい態様において、治療される代謝障害は2型糖尿病であり；治療される炎症病態は関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症である。意図される治療使用は、ヒトおよび獣医用途を包含する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0054】

【図1】微粉碎および湿式造粒を介して調製された化合物101のベシル酸塩を含む本発明の医薬組成物についての溶解データを示す。

【図2】比較例：化合物101のベシル酸塩のドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物についての溶解データを示す。

【図3】比較例：化合物101のベシル酸塩のドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物のバイオアベイラビリティ(AUC)を示す。

【図4】化合物101のベシル酸塩のドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物のバイオアベイラビリティ(AUC)と溶解との相関を示す。

【図5】微粉碎および湿式造粒を介して調製された化合物101のベシル酸塩を含む本発明の医薬組成物についてのバイオアベイラビリティ(AUC)データを示す。

【図6】化合物101のベシル酸塩の配合物AおよびBの相対的バイオアベイラビリティ(AUC)および $T_{max}$ を示す。

【図7】化合物101のベシル酸塩の錠剤の例示的製造方法を示す。(図3-6に提示されるバイオアベイラビリティデータは、サルにおいて得られたことに留意されたい。)

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0055】

##### 定義

本明細書において使用される用語「組成物」は、規定成分(および示される場合には規定量で)を含む生成物および規定量の規定成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。「医薬的に許容される」は、希釈剤、賦形剤または担体が配合物の他の成分と適合性でなければならず、このレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

#### 【0056】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、慣用の様式で親化合物を単離することにより再生することができる。化合物の親形態は、ある物理特性、例えば極性溶媒中の溶解度が種々の塩形態とは異なるが、他の点では、塩は、本発明の目的について化合物の親形態と等価である。

#### 【0057】

本明細書において使用される用語「固体形態」および関連用語は、特に規定のない限り、化合物101およびこの種々の塩形態を含む結晶形態およびアモルファス形態を指す。

#### 【0058】

用語「微粉碎された」、「微粉碎すること」または「微粉碎」は、固体材料粒子の平均直径を低減させる工程を意味する。

## 【0059】

用語「湿式造粒物」は、典型的には、以下の連続段階を含む湿式造粒法の生成物を指す：(i) 活性成分を少なくとも1つの賦形剤、結合剤または希釈剤と混合して粉末ブレンドを形成する段階；(ii) 1つ以上の賦形剤を溶媒中に含有し得る造粒溶液を添加して高速混合により湿式造粒物を得る段階；(iii) 該湿式造粒物を乾燥させ、粉碎しおよび／または追加量の少なくとも1つの賦形剤とブレンドしてブレンドを得る段階；ならびに(iv) 場合により(iii)において得られた乾燥造粒物またはブレンドを単位剤形、例えば錠剤に圧縮する段階。湿式造粒後に添加される賦形剤は、湿式造粒工程の前またはこの間に使用される同一の賦形剤の同一または異なる質／グレードのものであり得る。好ましくは、圧縮前に滑沢剤をバルクブレンドに添加する。例えば、内容が参照により全体として組み込まれるAnsel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins, Baltimore MD (1995), pp. 194–204を参照のこと。

10

## 【0060】

本明細書において使用される用語「結晶性」および関連用語は、物質、構成成分または生成物を記載するために使用される場合、物質、構成成分または生成物がX線回折により決定される結晶性であることを意味する。例えば、内容が参照により本明細書に全体として組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA, p. 173 (1990)；The United States Pharmacopeia, 23<sup>rd</sup> ed., pp. 1843–1844 (1995)を参照のこと。

20

## 【0061】

本明細書における用語「結晶性形態」および関連用語は、所与の物質の種々の結晶性改変物、例として限定されるものではないが、多形体、溶媒和物、水和物、共結晶および他の分子錯体ならびに塩、塩の溶媒和物、塩の水和物、塩の他の分子錯体およびこれらの多形体を指す。

## 【0062】

用語「医薬的に許容される塩」は、比較的非毒性の酸を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。酸付加塩は、このような化合物の中性形態の十分量の所望酸と、無希釈または好適な不活性溶媒中で接触させることにより得ることができる。医薬的に許容される酸付加塩の例には、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などから誘導されるものならびに比較的非毒性の有機酸、例えば酢酸；プロピオン酸；イソ酪酸；マレイン酸；マロン酸；安息香酸；コハク酸；スベリン酸；フマル酸；マンデル酸；フタル酸；ベンゼンスルホン酸；トルエンスルホン酸、例としてp-トルエンスルホン酸、m-トルエンスルホン酸およびo-トルエンスルホン酸；クエン酸；酒石酸；メタンスルホン酸などから誘導される塩が含まれる。アミノ酸、例えばアルギナートなどの塩および有機酸、例えばグルクロン酸またはガラクトロン酸などの塩も含まれる（例えば、Berge et al. J. Pharm. Sci. 66:1–19 (1977)を参照のこと。）。

30

40

## 【0063】

本明細書において使用される「純粋」である塩または多形体、即ち他の多形体を実質的に含まないものは、約10%未満の1つ以上の他の多形体、好ましくは約5%未満の1つ以上の他の多形体、より好ましくは約3%未満の1つ以上の他の多形体、最も好ましくは約1%未満の1つ以上の他の多形体を含有する。

## 【0064】

本明細書において使用される「アモルファス形態」という用語は、物質の非結晶性形態を指す。

## 【0065】

50

本明細書における用語「多形体」および「多形形態」ならびに関連用語は、分子の結晶形態を指す。異なる多形体は、結晶格子中の分子の配置または立体配座の結果として異なる物理特性、例えば融点、融解熱、溶解度、溶解速度および／または振動スペクトルなどを有し得る。多形体により示される物理特性における差異は、医薬パラメーター、例えば貯蔵安定性、圧縮性および密度（配合および製品製造において重要）および溶解速度（バイオアベイラビリティにおいて重要な要因）に影響する。分子の多形体は、当分野において公知の多くの方法により得ることができる。このような方法には、限定されるものではないが、融解再結晶、融解冷却、溶媒再結晶、脱溶媒和、急速蒸発、急冷、徐冷、蒸気拡散および昇華が含まれる。

#### 【0066】

10

多形体を特性決定する技術には、限定されるものではないが、示差走査熱量測定（DSC）、X線粉末回折法（XRPD）、単結晶X線回折法、振動スペクトル測定、例えば、IRおよびラマンスペクトル測定、固体NMR、ホットステージ光学顕微鏡観察、走査電子顕微鏡観察（SEM）、電子線結晶学分析および定量分析、粒子サイズ分析（PSA）、表面積分析、溶解度試験ならびに溶解試験が含まれる。

#### 【0067】

本明細書において使用される用語「溶媒和物」は、溶媒を含有する物質の結晶形態を指す。用語「水和物」は、溶媒が水である溶媒和物を指す。

#### 【0068】

本明細書において使用される用語「脱溶媒和溶媒和物」は、溶媒和物から溶媒を除去することによってのみ作製することができる物質の結晶形態を指す。

20

#### 【0069】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、特に最大約11個の炭素原子を有し、より特定すると、低級アルキルとして1から8個の炭素原子、いっそうより特定すると1から6個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。炭化水素鎖は直鎖または分枝鎖のいずれでもよい。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどの基により例示される。用語「低級アルキル」は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。用語「アルキル」には、下記定義の「シクロアルキル」も含まれる。

30

#### 【0070】

用語「ヘテロアルキル」は、単独または別の用語との組合せにおいて、特に記述がない限り、規定数の炭素原子ならびにO、N、SiおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子からなる安定な直鎖もしくは分枝鎖もしくは環式炭化水素基またはこれらの組合せを意味し、窒素原子および硫黄原子は場合により酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合により第4級化されていてよい。（1つ以上の）ヘテロ原子O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてよい。ヘテロ原子Siは、ヘテロアルキル基の任意の位置、例としてアルキル基が分子の残部に付着する位置に配置されてよい。例には、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  および  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$  が含まれる。最大2つのヘテロ原子は、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  および  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  などのように連続的であり得る。用語「ヘテロアルキル」には、「ヘテロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキル」として以下により詳細に記載される基も含まれる。

40

#### 【0071】

「アリール」は、親芳香族環系の単一炭素原子からの1つの水素原子の除去により誘導される一価芳香族炭化水素基を指す。典型的なアリール基には、限定されるものではないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレ

50

ン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、 $\alpha$ -インダセン、 $\beta$ -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどから誘導される基が含まれる。特に、アリール基は6から14個の炭素原子を含む。

#### 【0072】

用語「賦形剤」は、本発明の医薬組成物の不活性成分を指す。賦形剤には、限定されるものではないが、溶媒、湿潤剤、希釈剤、超崩壊剤、結合剤、流動促進剤および滑沢剤が含まれる。

10

#### 【0073】

本明細書において使用される用語「治療する」、「治療すること」または「治療」は、1つ以上の化合物の投与から得られる対象における障害の進行、重症度および／もしくは持続期間の軽減もしくは改善または障害の症状の根絶、軽減もしくは改善または障害もしくは1つ以上のこの症状の再発もしくは発症の遅延を指す。

#### 【0074】

用語「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床関係者により求められる組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するかまたは治療される疾患の症状の1つ以上の発症を防止するかもしくはある程度緩和するために十分な当該塩または多形体の量を指す。

20

#### 【0075】

用語「対象」は、本明細書において、動物、例えば哺乳動物、例として限定されるものではないが、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むと定義される。好ましい態様において、対象はヒトである。

#### 【0076】

本明細書において使用される「糖尿病」は、I型糖尿病（若年性糖尿病）またはII型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病またはT2DM）および前糖尿病を指す。前糖尿病は、空腹時血漿グルコース試験および／または経口的グルコース負荷試験が、上昇するが糖尿病とはみなされない見解を提供する病態と定義される。

#### 【0077】

本明細書において使用される用語「肥満」は、過剰の体脂肪が存在する病態である。ある実施形態において、肥満は、身長（メートルの2乗）当たりの体重 $\text{kg}/\text{m}^2$ として算出されるボディーマス・インデックス（BMI）に基づき定義される。一部の実施形態において、「肥満対象」は、 $30\text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のボディーマス・インデックス（BMI）を有する他の点では健常対象または $27\text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIを有する少なくとも1つの併存疾患を有する対象であり得る。一部の実施形態において、「肥満のリスクのある対象」は、 $25\text{ kg}/\text{m}^2$ から $30\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを有する他の点では健常対象または $25\text{ kg}/\text{m}^2$ から $27\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを有する少なくとも1つの併存疾患を有する対象であり得る。

30

#### 【0078】

本明細書において使用される用語「メタボリックシンドローム」は、Adult Treatment Panel III (ATP III; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary; Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. No 01-3670) により定義さ

40

50

れるとおりである。手短に述べると、メタボリックシンドロームは、対象が、肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧および高空腹時グルコースに関する5つの基準の3つ以上を満たす場合に生じる。

#### 【0079】

本明細書において使用される用語「PPAR $\gamma$ 介在病態または障害」または「PPAR $\gamma$ 介在病態または疾患」は、PPAR $\gamma$ の調節が基礎病態、障害または疾患の緩和をもたらす病態、障害または疾患を指す（例えば、PPAR $\gamma$ モジュレーターは、少なくとも一部の患者において患者の快適性のいくらかの改善をもたらす。）。例示的なPPAR $\gamma$ 介在状態および障害には、限定されるものではないが、代謝障害、例えば糖尿病、2型糖尿病、肥満、高血糖、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症および脂質異常症ならびに炎症病態、例えば関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症が含まれる。

10

#### 【0080】

本明細書において使用される用語「PPAR $\gamma$ の選択的モジュレーター」は、1つ以上の所望の生物学的効果を引き起こす受容体能力を活性化し、さらに物質が1つ以上の不所望な生物学的効果を引き起こす受容体能力を活性化しない（またはこの受容体能力の活性化を実質的に低減させる）ような様式でPPAR $\gamma$ 核受容体に結合し得る任意の天然または合成物質と定義される。例えば、本発明の組合せにおける糖尿病患者への投与に好適なPPAR $\gamma$ の選択的モジュレーターには、天然に（または化合物101の場合には設計により）PPAR $\gamma$ 結合ポケットと、PPAR $\gamma$ のいわゆる「完全アゴニスト」、例えばロシグリタゾン（Avandia（登録商標））およびピオグリタゾン（Actos（登録商標））から達成可能な同一または実質的に同一のインスリン感作効果をもたらすが、このような完全アゴニストに伴う公知の有害副作用、例として例えばこれらの体重増加、体液鬱滞および骨折を促進する傾向なしまたはこの副作用を実質的に緩和する様式で相互作用し得る化合物、例えば化合物101が含まれる。従って、用語「PPAR $\gamma$ の選択的モジュレーター」は、PPAR $\gamma$ 効果の全範囲を実質的に活性化し得る一方、受容体の利益効果のみを別個に活性化し、この有害効果を活性化しない能力をほとんど有しないと当業者により一般に理解されるPPARの完全アゴニストのような物質を排除すると理解すべきである。「PPARの選択的モジュレーター」の本定義から排除される完全PPAR $\gamma$ アゴニストのクラスの具体例は、PPAR $\gamma$ 完全アゴニストのチアゾリジンジオン（TZD）クラスである。選択的PPAR $\gamma$ モジュレーターの重要な利益の1つは、完全または非選択PPAR $\gamma$ アゴニストとは異なり、増加投与量のPPAR $\gamma$ の選択的モジュレーターを糖尿病患者に投与することにより、有害副作用をほとんど同時増加させずに選択用量範囲と比べて治療利益の増加をもたらす得ることである。利益対有害効果についての用量応答曲線のこの分離により、糖尿病患者に対するPPAR $\gamma$ の選択的モジュレーターの投与についての幅広い治療ウィンドウが可能となる。PPAR $\gamma$ の選択的モジュレーター（SPPARMとも呼ばれる。）は、「Higgins LS, Montzoros CS, 「The development of INT131 as a Selective PPAR $\gamma$  Modulator: Approach to a Safer Insulin Sensitizer」、PPAR Research Volume 2008; Article ID 936906; および Zhang F, Lavan BE, Gregoire FM. 「Selective Modulators of PPAR $\gamma$  Activity: Molecular Aspects Related to Obesity and Side-Effects」、PPAR Research Volume 2007 Article ID 32696; および Fujimura T, Kimura C, Oe T, Takata Y, Sakuma H, Aramori, I Mutoh S. 「A Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Modulator with Distinct Fat Cell Regulation Properties」、Journal of Pharmacology and

20

30

40

50

Experimental Therapeutics 2006 Vol 318, No 2 pages 863-871に考察されている。これらの刊行物は、参照により本明細書に全体として組み込まれる。これらの刊行物内で引用される参考文献が本明細書に定義の選択的PPAR $\gamma$ モジュレーターを開示する程度に、このような引用される参考文献は、参照により本明細書に全体として組み込まれることがさらに理解される。

#### 【0081】

本明細書において使用される用語「約」または「およそ」は、値がいかに計測または測定されるかに部分的に依存する当業者により測定される特定値について許容される誤差を意味する。ある実施形態において、用語「約」または「およそ」は、1、2、3または4標準偏差以内を意味する。ある実施形態において、用語「約」または「およそ」は、所与の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%または0.05%を意味する。

10

#### 【0082】

本明細書において使用される用語「AUC」は、血漿薬物濃度対時間のプロットの曲線下面積を指す。

#### 【0083】

本明細書において使用される用語「T<sub>max</sub>」は、最大血漿濃度に到達したときの薬物の投与後の時間を指す。

#### 【0084】

用語「顆粒内」は、液体造粒溶液を使用して造粒された成分を含有する湿潤顆粒を生成する湿式造粒法において組み合わせられる本発明の医薬組成物の成分を指すものとする。

20

#### 【0085】

用語「顆粒外」は、湿式造粒生成物が湿潤顆粒から乾燥粉末に変換された後に湿式造粒生成物と組み合わせられる（例えば、ドライブレンドされる）本発明の医薬組成物の成分を指すものとする。

#### 【0086】

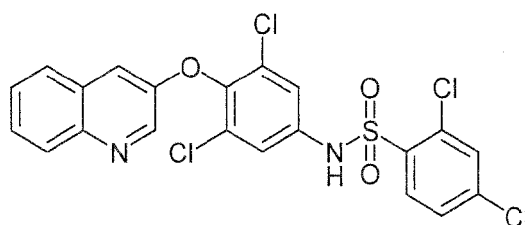
##### 組成物および方法の詳細な説明

本発明は、選択的PPAR $\gamma$ モジュレーターの経口送達に好適な固体医薬組成物であって、式(I)の化合物（本明細書において化合物101とも称される。）：

#### 【0087】

30

#### 【化5】



(I)

またはこの塩および少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含み；対象に経口投与された場合、PPAR $\gamma$ 介在病態についての治療を要求する対象への固体形態の経口投与のための単位剤形の調製における使用について好適性をもたらし卓越したバイオアベイラビリティを示す組成物を提供する。この方法態様において、本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物の経口単位剤形において所望のバイオアベイラビリティおよび安定性を達成し得る組成物を製造する方法をさらに提供する。

40

#### 【0088】

本発明の方法は、式(I)の化合物を150ミクロン未満、好ましくは約20ミクロンまたは20ミクロン未満の平均粒子サイズに微粉碎し、次いで得られた微粉碎化合物の湿式造粒を1つ以上の医薬的に許容される賦形剤との組合せにおいて実施することを包含する。このような賦形剤は、(a)湿式造粒前またはこの間に顆粒内成分として含めて湿式

50

造粒法に供することができ；および／または（b）顆粒外賦形剤として既に調製された乾燥湿式造粒混合物に添加する（例えば、この混合物とドライブレンドする。）ことができる。

#### 【0089】

本発明のさらなる特徴は、ドライブレンドおよびホットメルト法により調製される化合物（I）の配合物が、経口バイオアベイラビリティ、保管安定性（加速貯蔵条件下での力価の低下または損失）および生成物均一性（これらの全ては、本発明の組成物において、および本発明の方法を介して首尾良く達成された。）の特質の商業的に許容される組合せを示す医薬組成物をもたらさなかったという発見である。さらに、液体充填カプセル剤は、一般に、バイオアベイラビリティおよび溶解度の比較可能な特質を提供する一方、本明細書に開示の配合物は、油を基剤とする液体充填カプセル剤の潜在的な経時的漏出または沈殿に伴う問題を緩和する。

10

#### 【0090】

本発明の特に好ましい実施によれば、ベシル酸塩として提供される式（I）の化合物を湿式造粒前に微粉碎して約1から10ミクロンの平均粒子サイズを有する化合物の粒子をもたらす。化合物（I）のベシル酸塩は、医薬組成物の約0.1から約10mg、好ましくは最終単位投与固体錠剤またはカプセル化粉末形態中の約0.5から5mgを構成するために十分な量で提供される。好ましい方法において、組成物は、微粉碎ベシル酸塩の湿式造粒を顆粒内材料として含められる1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とともに実施することにより調製する。湿式造粒法の特に好ましい実施において、驚くべきことに、湿式造粒を結合剤（例えば、ポビドン）および最終的に所望されるよりも高濃度の結合剤における造粒水の第1の添加；これに続く水のみまたは水およびこれより低濃度の結合剤を使用する追加の造粒段階を含む多段階式で実施する場合、化合物（I）の優れた力価（95%超）を組成物において達成することができるが見出される。本発明の好ましい調製方法を使用すると、式（I）の化合物は、化合物の少なくとも75%が45分後に溶解されるような溶解速度を示す。単位剤形としてPPAR $\gamma$ 介在病態についての治療を要求する対象に投与後、医薬組成物は該対象において、化合物（I）について少なくともまたは約150–5000ng $\cdot$ hr/mLのAUC $_{0\rightarrow\infty}$ （血漿薬物濃度対時間のプロットの曲線下面積）および4.0時間以下のT $_{max}$ を提供し得る。

20

#### 【0091】

本発明はさらに、組合せを含有する単位投与配合物の最終調製前に式（I）の化合物と他の医薬成分、例えば追加の抗糖尿病剤との簡便な均一のブレンドの提供に好適な中間材料として使用することができる、湿式造粒により作製される前駆体組成物を対象とする。前駆体は、組合せ成分を湿式造粒に供する前に、微粉碎された式（I）の化合物を1つ以上の追加の治療剤と組み合わせることにより調製することができる。もしくは、湿潤顆粒を唯一の活性治療剤としての微粉碎化合物（I）を用いて最初に調製することができ、湿式造粒材料の調製直後、1つ以上の追加の抗糖尿病剤を最初の造粒生成物に、この生成物を乾燥させる前または後のいずれかで添加することができる。前駆体組成物または最終固体医薬組成物のいずれかの中の（1つ以上の）賦形剤の量は、公知の様式で追加の抗糖尿病成分の存在に合わせるように調整することができる。

30

40

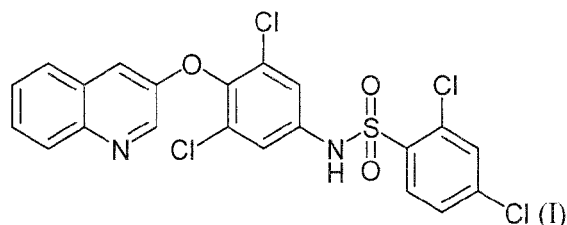
#### 【0092】

##### 化合物101

本発明の医薬組成物における使用に最も好適な選択的PPAR $\gamma$ モジュレーターは、選択的PPAR $\gamma$ モジュレーター（2,4-ジクロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(キノリン-3-イルオキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドベンゼンスルホン酸塩）または一般式（I）を有する化合物101またはこの医薬的に許容される塩、水和物もしくは多形体である。

#### 【0093】

## 【化 6】



101

上記の化合物 101 の選択的 P P A R γ モジュレーターは、例えば、内容が参照により全体として組み込まれる国際公開第 01 / 00579 号（米国特許第 7, 041, 691 号明細書に対応）、米国特許第 6, 200, 995 号明細書、同第 6, 583, 157 号明細書、同第 6, 653, 332 号明細書に開示されている。

10

## 【0094】

化合物 101 の塩

本発明の医薬組成物には、化合物 101 の医薬的に許容される塩が含まれ得る。これらの塩には、限定されるものではないが、化合物 101 の H C l、H B r、トシル酸塩およびベシル酸塩が含まれる。

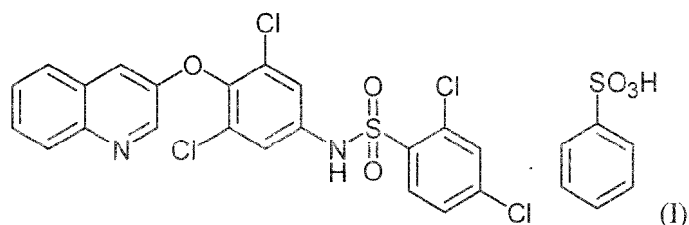
## 【0095】

好ましい実施形態において、化合物 101 のベシル酸塩が本方法および組成物内で使用される。化合物 101 の好ましいベシル酸塩は、式 (I) :

20

## 【0096】

## 【化 7】



30

により提供される。

## 【0097】

本明細書において提供されるそれぞれの塩は、化合物 101 の調製から作製することができ、当業者に明らかな任意の方法に従って合成または得ることができる。ある実施形態において、化合物 101 は、内容が参照により本明細書に全体として組み込まれる米国特許第 6, 583, 157 号明細書および同第 7, 223, 761 号明細書に記載の方法に従って調製する。

## 【0098】

化合物 101 の多形体

化合物 101 の多形体も本組成物および方法内で有用である。ある実施形態において、多形体は、上記化合物 101 のベシル酸塩の多形体である。ある実施形態において、多形体は、化合物 101 のベシル酸塩の純粋な多形体であり得る。例えば、多形体は、化合物 101 のベシル酸塩の純粋な I 型多形体または純粋な I I 型多形体であり得る。

40

## 【0099】

化合物 101 の H C l、H B r、トシル酸塩およびベシル酸塩の多形体は、米国特許第 7, 223, 761 号明細書に詳細に特性決定され、記載されている。

## 【0100】

医薬組成物および前駆体

提供される固体医薬組成物と既存の液体充填硬ゼラチンカプセル剤との 1 つの重要な差異は、提供される組成物が実質的に固体形態であることである。従って、固体医薬組成物

50

は、液体充填カプセル剤に伴う問題、例えばカプセル剤内容物の漏出を回避し得る。提供される組成物は、公知の液体充填製剤と比べて比較可能なまたは改善された安定性および／または力価を実証する。

【0101】

医薬組成物において使用される化合物101の好ましい塩および多形体は、化合物101のベシル酸塩のI型およびII型多形体である。

【0102】

化合物101の最も好ましい塩は、ベンゼンスルホン酸塩であり、ベシル酸塩とも呼ばれる。

【0103】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、約0.1mgから約10.0mgの式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸(ベシル酸)塩を含む。

【0104】

医薬的に許容される賦形剤は、溶媒、湿潤剤、希釈剤、充填剤、超崩壊剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0105】

特に好ましい実施形態において、医薬的に許容される賦形剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、クロスポビドン、ポビドン、コロイダル二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムおよびこれらの組合せからなる群から選択される。本発明が実質的に上記賦形剤と実質的に同一の様式で同一の機能を果たす他の賦形剤の使用を企図することを理解すべきである。

【0106】

一実施形態において、医薬組成物は、式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸塩、ポビドン、顆粒内クロスポビドン、顆粒外クロスポビドン、顆粒内微結晶性セルロース、顆粒外微結晶性セルロース、ラクトース一水和物および造粒水を含む。

【0107】

特に好ましい実施形態において、医薬組成物は、散剤、錠剤、カプレット剤またはカプセル剤の形態であり：

(1) ベシル酸塩として提供され、組成物の約0.6から7.0パーセントを構成する式(I)の化合物；

(2) 組成物の約25%から約35%を構成するラクトース一水和物；

(3) 組成物の約4%から約5%を構成するクロスポビドン；

(4) 組成物の約50%から約60%を構成する微結晶性セルロース；

(5) 組成物の約1%から約3%を構成するポビドン；

(6) 場合により、組成物の最大約0.7%を構成するコロイダル二酸化ケイ素；および

(7) 組成物の約0.25%から約1.5%を構成するステアリン酸マグネシウム

(これらにおいて全てのパーセントは重量パーセントである。)

を含む。

【0108】

上記好ましい配合物において、顆粒内微結晶性セルロースとラクトース一水和物との重量比は、1.8：1から0.67：1、最も好ましくは1.5：1である。

【0109】

本発明の方法によれば、固体医薬組成物の製造において使用される好適な前駆体組成物は、活性成分(好ましくは化合物101のベシル酸塩)を微粉碎し、該化合物を医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて前駆体湿潤顆粒を実施する湿式造粒を実施することにより調製する。湿式造粒に特に好ましい前駆体組成物は：

(a) 約0.5から約7.0%の式(I)の化合物のベシル酸塩

(b) 約25%から45%のラクトース一水和物

(c) 約25%から45%の微結晶性セルロース；

- (d) 約 2 % から 4 % のポビドン ;  
 (e) 約 15 % から 約 24 % の水 ;  
 を含む。

## 【0110】

構成成分 (c) と構成成分 (b) との比は、好ましくは、約 0.67 : 1 から 1.8 : 1、最も好ましくは約 1.5 : 1 である。

## 【0111】

上記前駆体組成物を調製するための造粒に使用される水の量は、最も好ましくは上記前駆体組成物の 18 から 21 % である。

## 【0112】

本発明はさらに、例えば乾燥により水が除去されて乾燥粉末前駆体組成物が形成された後の上記前駆体組成物を対象とする。上記配合物において、構成成分 (a) は、式 (I) の化合物および 1 つ以上の抗糖尿病剤を含む組合せと置き換えることができる。もしくは、追加の抗糖尿病剤を顆粒外材料として、唯一の抗糖尿病剤としての化合物 (I) を含有する乾燥造粒混合物と組み合わせることができる。

## 【0113】

湿式造粒を介して調製された最終固体医薬組成物および前駆体は、最初は、追加の処理前に乾燥粉末の形態であり得る。次いで、最終医薬組成物を錠剤に形成するかまたはカプセル剤もしくはカプレット剤として提供することができる。前駆体は、1 つ以上の追加の顆粒外賦形剤と組み合わせて医薬組成物の固体剤形を形成することができる。もしくは、追加の抗糖尿病剤は、化合物 101 を含有する最終乾燥固体医薬組成物を構成する粉末とドライブレンドすることができる。もしくは、追加の抗糖尿病剤は、形成された錠剤の別個の層としてドライブレンド中に添加することができる。

## 【0114】

本明細書において提供される医薬組成物は、1 つ以上の医薬的に許容される添加剤、例えば懸濁化剤、香味剤、甘味剤、分散化剤、界面活性剤、着色剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透向上剤、消泡剤、酸化防止剤、保存剤またはこれらの混合物をさらに含み得る。

## 【0115】

単位剤形

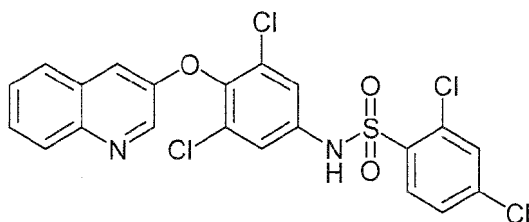
ある実施形態において、医薬組成物は、化合物 101、例として化合物 101 塩形態および多形体を単位剤形中に含む。

## 【0116】

一実施形態において、本発明は、微粉碎された式 (I) の化合物：

## 【0117】

## 【化 8】



またはこの塩および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤、結合剤または希釈剤を含むヒトへの経口投与に好適な単一単位剤形であって、前記化合物は、約 1 から 約 10 ミクロンの平均粒子サイズを有し、ヒトへの投与後、化合物 (1) について少なくともまたは約 150 - 5000 ng \* hr / mL の  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  および 5.0 時間未満の  $T_{max}$  を提供し、湿式造粒法を使用して調製される単一単位剤形を提供する。

## 【0118】

ある実施形態において、ヒトへの投与後の剤形は、約 4.0 時間未満の  $T_{max}$  (最大

血漿濃度に到達したときの薬物の投与後の時間)を提供する。

【0119】

本明細書において提供される医薬組成物は、任意の慣用の手段、例として限定されるものではないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下または筋肉内）、パッカル、鼻腔内、直腸または経皮投与経路を介する対象への投与のために配合することができる。

【0120】

本明細書において提供される医薬組成物は、経口投与に好適な形態、例えば散剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤および分散性顆粒剤であり得る。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬的に洗練された口当たりの良い製剤を提供するために甘味剤、香味剤、着色剤、保存剤、結合剤、崩壊剤または封入材料からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有し得る。

10

【0121】

好ましい実施形態において、単位剤形は、0.5から5ミリグラムの化合物101を提供する錠剤としてヒトへの経口投与に好適である。

【0122】

カプセル剤および錠剤

ある実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物の単位剤形は、経口投与のための粉末充填カプセル剤の形態である。

【0123】

カプセル剤中の内容物の充填は、当業者に公知の任意のカプセル剤充填技術を使用して実施することができる。

20

【0124】

ある実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物の単位剤形は、経口投与のための錠剤の形態である。

【0125】

錠剤は、錠剤の製造に好適な少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤との混合物の固体活性成分を含有し得る。賦形剤は、例えば、崩壊剤、例えば超崩壊剤；結合剤；希釈剤；流動促進剤；滑沢剤；乳化剤；または当業者に公知の任意の他の賦形剤であり得る。

【0126】

好ましい錠剤は、良好な力価、含量均一性、硬度、脆性および溶解を提供し、医薬組成物の化学および物理安定性の一因となる錠剤である。

30

【0127】

本明細書に記載の錠剤は、所望量の単位剤形、典型的には最大約1グラムの単位剤形を保持するようにサイジングすることができる。

【0128】

腸溶コーティング

本明細書において提供される医薬組成物のカプセル剤、錠剤または他の単位剤形は、腸溶コーティングにより単独で、または別のコーティングに加えてコーティングすることもできる。薬物を含有する医薬組成物の腸溶コーティングは、医薬科学文献において周知である。例えば、内容が参照により全体として組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (2000) 参照のこと。

40

【0129】

腸溶コーティングにおいて使用される腸溶材料は、好ましくは、腸溶コーティングされた薬物の胃の胃液中放出を防止し、胃内容物の酸性度への薬物の曝露を防止する一方、腸溶コーティングされた薬物組成物が胃中に存在する。胃から腸中への通過後、腸溶コーティングは、好ましくは、薬物を腸液中に溶解および放出させる。

【0130】

腸溶コーティングにおいて使用される好適な材料には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロー

50

ス、エチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸エステルコポリマーまたはこれらの混合物が含まれる。

【0131】

腸溶コーティングにおける使用に好適な追加の材料には、フタラート、例としてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシエチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルセルロースフタラート、メチルセルロースフタラート、エチルセルロースフタラートおよびセルロースアセタートフタラートが含まれる。

【0132】

本明細書において提供される医薬組成物の他の実施形態において、カプセル剤、錠剤または他の単位剤形は、さらに、腸溶コーティングの他の構成成分と適合性の制御放出コーティングによりコーティングすることができる。制御放出コーティングは、アルキルセルロース、アクリル酸ポリマーまたはこれらの混合物から選択される疎水性制御放出材料を含み得る。

10

【0133】

作製する方法

好ましい実施形態において、本発明の固体医薬組成物は、湿式造粒法を使用して調製する。

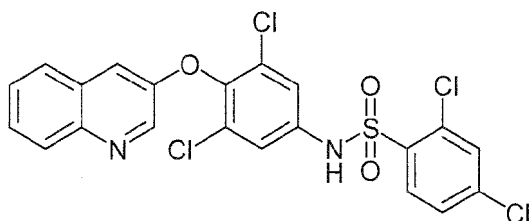
【0134】

一態様において、本発明は、微粉碎された式 (I) の化合物：

【0135】

20

【化9】



またはこの塩を単位剤形中に含む経口投与のための医薬組成物を作製する方法であって：

30

(a) 式 (I) の化合物の微粉碎粒子を1つ以上の賦形剤と混合して顆粒内材料を形成する段階；

(b) 1つ以上の造粒溶液を (a) において得られた顆粒内材料に添加し、該溶液および顆粒内材料を造粒して湿潤顆粒を形成する段階；

(c) 段階 (b) において得られた湿潤顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を形成する段階；

(d) 段階 (c) において得られた乾燥顆粒を粉碎する段階；

(e) 段階 (d) において得られた粉碎乾燥顆粒を、1つ以上の賦形剤からなる顆粒外材料とブレンドしてブレンドを形成する段階；および

(f) 場合により、段階 (e) において得られたブレンドを固体単位剤形に圧縮する段階

40

を含む方法に関する。

【0136】

ある実施形態において、微粉碎化合物 101 またはこの塩もしくは多形体の平均粒子サイズは、20 ミクロン未満である。

【0137】

ある実施形態において、微粉碎化合物 101 またはこの塩もしくは多形体の平均粒子サイズは、約1から約10ミクロン、約1から約5ミクロンまたは約1から約3ミクロンである。

【0138】

ある実施形態において、微粉碎化合物 101 またはこの塩もしくは多形体の平均粒子サ

50

イズは、約 1 から約 2 ミクロン未満である。

【0139】

本発明の一部の態様において、提供される方法に好適な賦形剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、ラクトース水合物、微結晶性セルロース、クロスポビドン、ポビドン、コロイダル二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムおよびこれらの組合せからなる群から選択される。（ポビドンは、一般にポリポビドンとも称される。）。

【0140】

賦形剤は、例えば崩壊剤、例えば超崩壊剤；希釈剤；充填剤；流動促進剤；滑沢剤；乳化剤、例えば界面活性剤もしくは湿潤剤；または当業者に公知の任意の他の賦形剤であり得る。

10

【0141】

ある実施形態において、崩壊剤は超崩壊剤である。ある実施形態において、崩壊剤は架橋ポリビニルピロリドンまたは架橋ポリビニルポリピロリドンである。ある実施形態において、崩壊剤はクロスポビドンである。ある実施形態において、超崩壊剤はクロスポビドンである。

【0142】

ある実施形態において、流動崩壊剤はヒュームドシリカである。ある実施形態において、流動促進剤はコロイダル二酸化ケイ素である。

【0143】

ある実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

20

【0144】

ある実施形態において、乳化剤は湿潤剤である。ある実施形態において、湿潤剤はドデシル硫酸ナトリウムである。

【0145】

ある実施形態において、結合剤はポリビニルピロリドン（ポビドンとしても公知）である。

【0146】

好ましい実施形態において、本方法は：

（i）造粒溶液を段階（b）において得られた湿潤顆粒に添加して段階（b）において得られた顆粒とは異なる組成の湿潤顆粒を形成する追加の段階を含み、この追加段階において添加される造粒溶液は、段階（b）において添加される造粒溶液と同一または異なる。特に好ましい実施形態において、段階（b）において添加される造粒溶液は、水中に少なくとも約 20 % w/w のポビドンを含み、上記参照の追加段階において添加される造粒溶液はポビドンもしくは別の結合剤を含み、またはポビドンを実質的に含まない水でも水以外の物質を実質的に含まない水（例えば、精製水）でもよい。

30

【0147】

好ましい実施形態において、結合剤は、約 20 % w/w または 20 % w/w 超の水中ポビドンを含む。驚くべきことに、結合剤が、水中に約 20 % または 20 % 超のポビドン（w/w）を含む湿式造粒法により製造された錠剤が、これより少量のポビドンを用いて製造された錠剤に見出されるよりも高い力価である、少なくとも約 95.0 % の力価を有することが見出された。いかなる規定の理論にも拘束されるものではないが、より高い力価の達成が、十分に高い結合剤（例えば、ポビドン）濃度が混合物中の活性医薬成分（API）粒子を十分に湿潤させ、従ってこれらを造粒物中に取り込むために重要であるという本明細書における予期されない発見に基づくことが考えられる。ポビドン（または他の結合剤）が十分に高濃度で存在しない場合、API 粒子は、湿潤造粒物中に不適切に結合しており、従って乾燥工程の間に選択的に損失し、力価損失の一因となると考えられる。

40

【0148】

湿式造粒法は、医薬組成物を作製する他の方法と比べて以下の利点：医薬組成物中の固体活性成分均一性の増加；医薬組成物からの固体活性成分の急速放出をもたらす、水溶液中で急速に崩壊し得る固体活性成分の高度に多孔性の顆粒の生成を有し得る。これらの利

50

点は、医薬組成物の溶解を改善し、バイオアベイラビリティーの改善の一因となると考えられる。

#### 【0149】

##### 治療する方法

さらに別の態様において、本明細書において、PPAR $\gamma$ 介在疾患または病態を有する対象に、本明細書に提供される化合物101の塩または多形体を含む治療有効量の固体医薬組成物を投与することにより、PPAR $\gamma$ 介在病態または疾患を治療する方法が提供される。対象は、動物、例えば哺乳動物など、例として限定されるものではないが霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどであり得る。

10

#### 【0150】

生物学的環境（例：細胞型、宿主の病状など）に応じて、これらの医薬組成物はPPAR $\gamma$ の作用を活性化または遮断し得る。PPAR $\gamma$ 受容体を活性化、即ちアゴナイズすることにより、医薬組成物は、PPAR $\gamma$ 受容体が介在する病態、例えば2型糖尿病をモジュレートし得る治療剤として使用される。さらに、医薬組成物は、糖尿病の合併症（例：神経障害、網膜症、糸球体硬化症および心血管障害）の予防および治療ならびに高脂血症の予防または治療に有用であり得る。さらにまた、医薬組成物は、PPAR $\gamma$ により制御されることがごく最近見出された炎症病態のモジュレーションに有用であり得る。（Ricote et al., 1998, Nature 391: 79-82およびJiang et al., 1998, Nature 391: 82-86参照のこと。）炎症病態の例には、関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症が含まれる。PPAR $\gamma$ の拮抗作用を介して作用する医薬組成物は、肥満、高血圧、高脂血症、高コレステロール血症、高リポタンパク質血症および代謝障害の治療に有用であり得る。

20

#### 【0151】

肥満、糖尿病、炎症病態またはPPAR $\gamma$ が介在する他の病態もしくは障害の治療のための治療的使用において、化合物101の塩または多形体は、本明細書において提供される医薬組成物として1日当たり約0.001mgから約100mgの初期投与量において投与することができる。約0.1mgから約10mgの1日用量範囲が好ましい。約0.5mgから約5mgの1日用量範囲が特に好ましい。しかしながら、投与量は、患者の要求、治療される病態の重症度および用いられる化合物に応じて変えることができる。特定の状況に適した投与量の決定は、担当医の技能の範囲内である。一般に、治療は化合物の最適用量よりも少ない量の投与量から開始する。この後、この環境下で最適な効果に達するまで、投与量を小刻みに増加させる。簡便には、所望により、総1日投与量を分割し、1日の間に分けて投与することができる。

30

#### 【0152】

PPAR $\gamma$ 受容体のモジュレーションが要求される病態の治療または予防において、適切な投与量レベルは、一般に1日当たり約0.001から100mgの化合物101の塩または多形体であり、これは本明細書において提供される経口医薬製剤の単回用量または複数回用量で投与することができる。好ましくは、投与量レベルは、1日当たり約0.01から約25mg；より好ましくは1日当たり約0.1から約10mg；特に好ましくは1日当たり約0.5から約5.0mgである。好適な投与量レベルは、1日当たり約0.01から25mg、1日当たり約0.1から10mgまたは1日当たり約0.5から5mgであり得る。この範囲内で、投与量は、1日当たり0.005から0.05、0.05から0.5または0.5から5.0mgであり得る。本明細書において提供される医薬組成物は、好ましくは、治療すべき患者への投与量の症状調整のために0.1から20ミigramの化合物101の塩または多形体、特に0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.4、1.5、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.5、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.5、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.5、4.6、4.8、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0または

40

50

20. 0mgの化合物101の塩または多形体を含有する摂取可能なカプセル剤の形態で提供される。本明細書において提供される医薬組成物は、1日当たり1から4回、好ましくは1日当たり1または2回のレジメンで投与することができる。

#### 【0153】

しかしながら、任意の特定の患者における具体的な用量レベルおよび投与頻度は変えることができ、種々の要因、例として例えば使用される具体的な多形体の活性、この多形体の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与形式および時間、排泄速度、薬物の組合せならびに患者の病態の重症度に依存することが理解される。

#### 【0154】

本明細書において提供される医薬組成物は、代謝障害および炎症病態、これらの合併症ならびにこれらに関連する病変（例えば、心血管疾患および高血圧）の治療または予防に関連する有用性を有する他の化合物と組み合わせることができる。多くの場合、当該医薬組成物とこれらの代替薬剤との併用投与は、このような薬剤の効力を向上させる。従って、一部の場合、本発明の医薬組成物は、例えば抗糖尿病剤と組み合わせるかまたはこれと組み合わせて投与する場合、単独で使用される場合に予測される量未満の投与量で、または組合せ療法について計算される量未満の投与量で使用することができる。

#### 【0155】

従って、単位剤形中の微粉碎化合物101またはこの塩もしくは多形体（化合物101またはこの塩もしくは多形体の平均粒子サイズは20ミクロン未満である。）；および代替薬剤を含む固体形態の経口投与のための医薬組成物が、本明細書において提供される。

#### 【0156】

ある実施形態において、本発明において提供される医薬組成物は、種々の他の適応症を治療または予防するために使用することができる。このような適応症には、限定されるものではないが、代謝病態、例えば糖尿病（例としてI型および2型糖尿病）、高血圧、狭心症、脂質異常症（例として高トリグリセリド血症、高リポタンパク質血症および高コレステロール血症）、痛風、腎障害および糖尿病の続発症である他の腎臓疾患、糖尿病性神経障害、他のインスリン耐性関連疾患、多嚢胞性卵巣症候群、グルココルチコイド誘発インスリン抵抗性、肥満、骨障害、女性特有の病態（例として過剰な更年期子宮出血）および座瘡；神経障害、例えばアルツハイマー病、神経炎症、虚血性卒中、閉鎖性頭部外傷および多発性硬化症；増殖障害、例えばアテローム性動脈硬化症、再狭窄、結腸癌、前立腺癌、乳癌、脂肪肉腫、上皮細胞癌、尿路上皮癌および他の癌；ならびに炎症または免疫障害、例えば関節リウマチ、炎症性腸疾患、結腸炎、クローン病、黄斑変性症、他の炎症障害および他の免疫障害が含まれる。このような適応症の治療または予防についての本明細書において提供される医薬組成物の有用性を示唆する根拠は、米国特許第7, 223, 761号明細書に詳細に考察されている。

#### 【0157】

特に好ましい実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、化合物101の塩または多形体を単独または抗糖尿病剤、例えばインスリン、スルホニルウレア（例えば、メグリナチド（*m e g l i n a t i d e*）、トルブタミド、クロルプロバミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリピジドおよびグリメピリド）、ビグアニド、例えば、メトホルミン（*G l u c o p h a g e*（登録商標））、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース）、チアゾリジノン化合物、例えば、ロシグリタゾン（*A v a n d i a*（登録商標））、トログリタゾン（*R e z u l i n*（登録商標））およびピオグリタゾン（*A c t o s*（登録商標））から選択される第2の治療剤との組合せにおいて使用する2型糖尿病の治療または予防を対象とする。組合せにおいて使用する場合、担当医は治療剤の組合せを投与することができ、または投与は連続であり得る。

#### 【実施例】

#### 【0158】

以下に使用される試薬および溶媒は、市販源、例えばAldrich Chemical

10

20

30

40

50

l Co. (Milwaukee, Wis., USA) から入手することができる。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、Varian Gemini 400MHz NMR分光計により記録した。顕著なピークを、プロトン数、多重度(s、1重線；d、2重線；t、3重線；q、4重線；m、多重線；brs、広い1重線)およびヘルツ(Hz)単位の(1つ以上の)カップリング定数の順で表にまとめる。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量スペクトル分析は、試料運搬にHP1100HPLCを使用するHewlett-Packard1100MSDエレクトロスプレー質量分析計により実施した。

#### 【0159】

質量分析結果を質量と電荷との比として報告する。化合物を0.1mg/mLにおいてメタノール中に溶解させ、1マイクロリットルを運搬溶媒を用いて質量分析計中に注入し、これを100から1500ダルトンで走査した。化合物は、1%酢酸を有する1:1アセトニトリル/水を運搬溶媒として使用して、ポジティブESIモードで分析することができる。化合物は、2mMのNH<sub>4</sub>OAcのアセトニトリル/水中溶液を運搬溶媒として使用してネガティブESIモードで分析することもできる。

10

#### 【0160】

##### [実施例1]

##### 配合物

##### 湿式造粒配合物

本実施例は、作製され、化学および物理安定性、溶解ならびにバイオアベイラビリティについて試験された微粉碎された化合物101のベシル酸塩の5つの湿式造粒錠剤配合物を説明する(以下の実施例2および3参照のこと)。これら5つの配合物(F6-F10)を、表1.A(水除去前の本発明の湿式造粒前駆体を説明)および表1.B(本発明の乾燥粉末/錠剤配合物を説明)に提示する。

20

#### 【0161】

【表 1】

表 1. A: 化合物 101 のベシル酸塩の湿式造粒配合物(水除去前)

| 構成成分 <sup>1</sup>            | 機能                | 錠剤ロット(湿式造粒物の%w/w) |         |         |         |         |
|------------------------------|-------------------|-------------------|---------|---------|---------|---------|
|                              |                   | 58-76             | 115-133 | 172-190 | 191-209 | 229-247 |
|                              |                   | F6                | F7      | F8      | F9      | F10     |
| INT131 ベシル酸塩 <sup>2</sup>    | 活性                | 0.63              | 6.32    | 6.32    | 0.59    | 5.86    |
| ラクトース水和物                     | 希釈剤               | 44.68             | 42.72   | 42.24   | 41.22   | 26.81   |
| 微結晶性セルロース<br>(Avicel PH101)  | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | 29.93             | 28.62   | 28.13   | 27.49   | 40.21   |
| 微結晶性セルロース:<br>ラクトース水和物の<br>比 |                   | 0.67:1            | 0.67:1  | 1.5:1   | 0.67:1  | 0.67:10 |
| トデシル硫酸ナトリウム                  | 湿潤剤               | 0                 | 0.96    | 0       | 1.79    | 0       |
| クロスポビドン                      | 崩壊剤               | 2.89              | 1.45    | 1.45    | 1.34    | 1.34    |
| ホビドン                         | 結合剤               | 3.86              | 1.93    | 3.86    | 3.58    | 1.79    |
| 微結晶性セルロース<br>(Avicel PH102)  | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | **                | **      | **      | **      | **      |
| クロスポビドン                      | 崩壊剤               | **                | **      | **      | **      | **      |
| コロイダルニ酸化ケイ素                  | 流動促進剤             | **                | **      | **      | **      | **      |
| ステアリン酸マグネシウム                 | 滑沢剤               | **                | **      | **      | **      | **      |
| 精製水 <sup>3</sup>             | 造粒液               | 18                | 18      | 18      | 24      | 24      |
| 混合時間(分)                      |                   | 1                 | 3       | 1       | 3       | 1       |
| 混合速度(rpm)                    |                   | 300               | 200     | 300     | 200     | 300     |
|                              | 合計                | 100               | 100     | 100     | 100     | 100     |

<sup>1</sup> 全ての不活性構成成分は、USP-NFグレードである<sup>2</sup> 量は INT131 ベシル酸塩についてのものであり、錠剤当たり 0.5、3 および 5mg の INT131 遊離塩基と等価である。<sup>3</sup> 製造工程の間に除去した

\*\* 湿式造粒物に存在せず、湿潤顆粒の乾燥後に顆粒外賦形剤として添加した成分(以下の表 1B を参照のこと。)

【表 2】

表 1B: 微粉碎された化合物 101 のベシル酸塩の最終錠剤配合物(乾燥固体)

| 構成成分 <sup>1</sup>          | 機能                | 錠剤ロット(錠剤当たりの mg) |        |        |        |        |
|----------------------------|-------------------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|                            |                   | 58-76            | 115-13 | 172-19 | 191-20 | 229-24 |
|                            |                   | F6               | F7     | F8     | F9     | F10    |
| *INT131 ベシル酸塩 <sup>2</sup> | 活性                | 0.655            | 6.55   | 6.55   | 0.655  | 6.55   |
| *ラクトース水和物                  | 希釈剤               | 46.31            | 44.28  | 43.79  | 46.10  | 29.98  |
| *微結晶性セルロース (Avicel PH101)  | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | 31.03            | 29.67  | 29.16  | 30.75  | 44.97  |
| *トデシル硫酸ナトリウム               | 湿潤剤               | 0                | 1.0    | 0      | 2.0    | 0      |
| *クロスポビドン (顆粒内)             | 崩壊剤               | 3.0              | 1.5    | 1.5    | 1.5    | 1.5    |
| *ホビドン                      | 結合剤               | 4.0              | 2.0    | 4.0    | 4.0    | 2.0    |
| 微結晶性セルロース (Avicel PH102)** | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | 10.5             | 10.5   | 12.0   | 10.5   | 12.0   |
| クロスポビドン (顆粒外)**            | 崩壊剤               | 3.0              | 3.0    | 1.5    | 3.0    | 1.5    |
| コロイダル二酸化ケイ素**              | 流動<br>促進剤         | 0.5              | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    |
| ステアリン酸マグネシウム**             | 滑沢剤               | 1.0              | 1.0    | 1.0    | 1.0    | 1.0    |
| 精製水 <sup>3</sup>           | 造粒液               | 0                | 0      | 0      | 0      | 0      |
|                            | 合計                | 100.0            | 100.0  | 100.0  | 100.0  | 100.0  |

<sup>1</sup> 全ての不活性構成成分は、USP-NF グレードである<sup>2</sup> 量は INT131 ベシル酸塩についてのものであり、錠剤当たり 0.5、3 および 5mg の INT131 遊離塩基と等価である<sup>3</sup> 製造工程の間に除去した

\* 顆粒内材料

\*\* 表 1. A の配合物の乾燥後に顆粒外材料として添加した成分

## 【0163】

全ての 5 つの配合物 (F6 - F10) は、分解せずに目標に近い初期の力価を達成し；分解は、2 - 8℃、25℃/60% RH または 40℃/75% RH における最大 4 週間の試験点において観察されなかった。

## 【0164】

比較目的のため、以下の表 2 は、作製され、化学および物理安定性、溶解ならびにバイオアベイラビリティについて試験された化合物 101 のベシル酸塩の 2 つのドライブレンドおよび 3 つのホットメルトカプセル剤配合物を説明する (以下の実施例 2 および 3 を参照のこと。)。これら 5 つの配合物 (F1 - F5) を表 2 に提示する。

## 【0165】

10

20

30

40

## 【表 3】

表 2: 比較例: 化合物 101 のベシル酸塩のドライブレンド およびホットメルトカプセル剤配合物

| 構成成分            | 配合物(カプセル剤当たりの%w/w) <sup>†</sup> |                 |                |                |                |
|-----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
|                 | F1<br>(ドライブレンド)                 | F2<br>(ドライブレンド) | F3<br>(ホットメルト) | F4<br>(ホットメルト) | F5<br>(ホットメルト) |
| 化合物 101 のベシル酸塩* | 1.31                            | 1.31            | 1.31           | 1.31           | 1.31           |
| ProSolv(登録商標)   | 95.1                            | 85.1            | 85.1           | 85.1           | 85.1           |
| クロスビドン          | 3                               | 3               | 3              | 3              | 3              |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.5                             | 0.5             | 0.5            | 0.5            | 0.5            |
| ヒュートシカ          | 0.1                             | 0.1             | 0.1            | 0.1            | 0.1            |
| ポロキサマー          |                                 | 10              |                |                |                |
| Gelucire(登録商標)  |                                 |                 | 10             |                |                |
| ビタミン E TPGS     |                                 |                 |                | 10             |                |
| Solutol(登録商標)   |                                 |                 |                |                | 10             |

\*1.31%の化合物 101 のベシル酸塩は、1.00%の化合物 101 の遊離塩基と等価である

†およそその mg/カプセル剤

## 【0166】

5つのホットメルトおよびドライブレンド配合物(F1-F5)は、分解せずに目標に近い初期の力価を達成し；分解は、2-8℃、25℃/60%RHまたは40℃/75%RHにおける最大4週間の試験点において観察されなかった。しかしながら、ドライブレンドおよびホットメルトは、十分な溶解を提供しなかった(以下の実施例2を参照のこと)。

## 【0167】

## [実施例 2]

## 溶解試験

湿式造粒錠剤配合物の溶解試験

溶解試験は、75rpm、37℃、900mL(シンク条件)、pH1.5(HClによる。)の2%SDSにおいてパドルを有するUSP Type 2器具を用いて実施した。表1は、実施例1の5つの配合物(F6-F10)の化合物101のベシル酸塩の溶解試験結果を提供する。

## 【0168】

比較例: ドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物の溶解試験

溶解試験を、化合物101のホットメルトおよびドライブレンド配合物に対して実施した。(注釈: 本比較セクションにおいて、液体充填油を基剤とするカプセル剤中の化合物101のベシル酸塩(米国仮特許出願第61/102,658号明細書を参照のこと。)を対照として使用した。)。溶解試験の結果を図2に提示する。60分における相対的溶解は以下のとおりであった: F0(比較物としての油を基剤とする液体充填カプセル剤)、F3(Gelucire(登録商標)を有するホットメルト)、F5(Solutol(登録商標)を有するホットメルト) > F4(ビタミンE TPGSを有するホットメルト) > F1、F2(ポロキサマーを有するかまたは有さないドライブレンド) > 100%の化合物101のベシル酸塩の乾燥粉末。

## 【0169】

本発明配合物とドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物との比較

図1および図2のデータの比較は、本発明により調製された組成物における顕著に優れた溶解(図1)を実証する。データは、本発明の固体配合物が米国仮特許出願第61/102,658号明細書に開示される液体充填カプセル剤と比較してより大きくより速い溶解を達成することをさらに実証する。(図2を参照のこと。)

## 【0170】

## 〔実施例 3〕

## 薬物動態

## 湿式造粒錠剤配合物

5つの湿式造粒錠剤配合物（F6－F10）および上記の油を基剤とするカプセル剤配合物（F0）の単回投与薬物動態を、絶食カニクイザルにおいて、6匹のサルに6つの配合物の3つをそれぞれ投与する3方向クロスオーバー設計において評価した。比較の主要パラメーターはAUCであった。結果を図5および表3に提示する。

【0171】

【表4】

表3:微粉碎された化合物101のベンル酸塩の湿式造粒錠剤配合物の相対的バイオアベイラビリティ(AUC)

|                                                                                         | F6  | F7  | F8  | F9  | F10 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 相対的バイオアベイラビリティ<br>([AUC <sub>0-24</sub> ]/[AUC <sub>0-24</sub> ] <sub>対照</sub> (用量正規化)) | 65% | 73% | 77% | 53% | 43% |

10

【0172】

図5および表3は、造粒水の量がバイオアベイラビリティに対して強力な効果を有することを実証する。試料F6、F7およびF8（18%の湿式造粒前駆体中の含水率を有する。）は、試料F9およびF10（湿式造粒前駆体中の24%の水を有する。）よりも最終配合物において良好なバイオアベイラビリティを提供した。

20

【0173】

さらに、希釈剤比（とラクトース一水和物に対する顆粒内微結晶性セルロース）が、乾燥造粒物および錠剤に圧縮される最終ブレンドの圧縮性指数および粒子サイズに影響することが観察され、より高い比（1.5：1）が全体的に好ましい。

【0174】

## 比較例：ドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物

2つのドライブレンドカプセル剤配合物（F1、F2）、3つのホットメルトカプセル剤配合物（F3－F5）および上記の油を基剤とする液体充填カプセル剤配合物（F0）の単回投与薬物動態を、絶食カニクイザルにおいて、6匹のサルに6つの配合物の3つをそれぞれ投与する3方向クロスオーバー設計において試験した。比較の主要パラメーターはAUCであった。結果を図3に提示する。

30

【0175】

図4は、サルにおけるバイオアベイラビリティと60分における溶解とのインビトロ－インビボ相関（IVIVC）を提示する。 $r=0.917$ の相関は、配合物の溶解の改善がバイオアベイラビリティの改善の一因となり得ることを示唆する。

【0176】

溶解試験は、全ての配合物に対して2－8℃、25℃／60%RHまたは40℃／75%RHにおける4週間の貯蔵後に実施した。ドライブレンド配合物1および2は、貯蔵下での溶解速度の増加を実証した。Gelucire配合物3は、初期に最も急速な溶解を実証し、貯蔵時の溶解速度の減少を示した。原因を調査し、貯蔵の間のGelucire構成成分の結晶形態変化（即ち、安定性の欠如）と暫定的に決定した。

40

【0177】

Gelucire配合物は、250gスケールにおいて1および6mgのカプセル剤強度においてGMP条件下で製造した。製造は、結晶形態変化の完了を推進する硬化段階（40℃において数時間保持）を含んだ。未硬化カプセル剤を比較のために確保した。硬化カプセル剤は、ある強度について未硬化カプセル剤よりも急速に溶解し、結晶形態変化理論と一致した。

【0178】

本発明配合物とドライブレンドおよびホットメルトカプセル剤配合物との比較

本発明配合物は、ドライブレンド配合物よりもかなり良好なバイオアベイラビリティ

50

を実証した。ホットメルトカプセル剤配合物が許容されるバイオアベイラビリティを有した一方、これらは一般に物理的に不安定であることが見出され、このことは予想外で驚くべきことであった。

【0179】

従って、本発明配合物は、ドライブレンドおよびホットメルト配合物よりも顕著に意外にも優れていることが実証された。

【0180】

[実施例4]

配合物選択およびさらなる試験

本実施例は、さらに試験した化合物101のベシル酸塩の湿式造粒錠剤配合物を選択する最適化を説明する。

10

【0181】

配合物F8（18%の造粒水および1.5：1の希釈剤比）は上記表3による最高相対的バイオアベイラビリティを実証し、F10（24%の造粒水および0.67：1の希釈剤比）は上記表3による最低相対的バイオアベイラビリティを実証した。

【0182】

18または21%の造粒水および1.5：1または1.2：1の希釈剤比を含有する4つの湿式造粒錠剤配合物を、低（0.655mg）および高（6.55mg）濃度の化合物（I）の両方において製造し；化学および物理評価に基づき、18%の造粒水、1.5：1の希釈剤比および0.65%w/wまたは6.55%w/wの化合物101のベシル酸塩を含む配合物A；ならびに21%の造粒水、1.2：1の希釈剤比および0.655%w/wまたは6.55%w/wの化合物101のベシル酸塩を含む配合物Bである。配合物AおよびBを表4に提示する。

20

【0183】

【表5】

表4:微粉碎された化合物101のベシル酸塩の湿式造粒錠剤配合物AおよびB

| 構成成分                     | 配合物                           |                  |
|--------------------------|-------------------------------|------------------|
|                          | 配合物A                          | 配合物B             |
| 化合物101のベシル酸塩*            | 0.655 または 6.55mg <sup>†</sup> | 0.655 または 6.55mg |
| 微結晶性セルロースとラクトース水和物との希釈剤比 | 1.5:1                         | 1.2:1            |
| 造粒水                      | 錠剤当たり 18%w/w                  | 錠剤当たり 21%w/w     |

\*1.31mgの化合物101のベシル酸塩は、1.00mgの化合物101の遊離塩基と等価である

<sup>†</sup>錠剤当たりのおよその%w/w

30

【0184】

## 【表 6】

表 5 本発明の配合物「A」および「B」

| 構成成分 <sup>1</sup>                  | 機能                | 錠剤強度 (mg/錠剤) |       |       |       |
|------------------------------------|-------------------|--------------|-------|-------|-------|
|                                    |                   | A-0.5        | A-5   | B-0.5 | B-5   |
| INT131 ベシル酸塩 <sup>2</sup><br>(顆粒内) | 活性                | 0.655        | 6.55  | 0.655 | 6.55  |
| ラクトース水和物(顆粒内)                      | 希釈剤               | 32.34        | 29.99 | 36.75 | 34.08 |
| 微結晶性セルロース(Avicel PH101)<br>(顆粒内)   | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | 48.51        | 44.96 | 44.10 | 40.87 |
| クロスビドン(顆粒内)                        | 崩壊剤               | 1.5          | 1.5   | 1.5   | 1.5   |
| ホビドン(顆粒内)                          | 結合剤               | 2.0          | 2.0   | 2.0   | 2.0   |
| 微結晶性セルロース(Avicel PH102)<br>(顆粒外)   | 希釈剤<br>および<br>崩壊剤 | 10.5         | 10.5  | 10.5  | 10.5  |
| クロスビドン(顆粒外)                        | 崩壊剤               | 3.0          | 3.0   | 3.0   | 3.0   |
| コイタル二酸化ケイ素(顆粒外)                    | 流動促進剤             | 0.5          | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
| ステアリン酸マグネシウム(顆粒外)                  | 滑沢剤               | 1.0          | 1.0   | 1.0   | 1.0   |
| 精製水 <sup>3</sup>                   | 造粒液               | 0            | 0     | 0     | 0     |
|                                    | 合計                | 100.0        | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

<sup>1</sup> 全ての不活性構成成分は、USP-NF グレードである。<sup>2</sup> 量は INT131 ベシル酸塩についてのものであり、錠剤当たり 0.5、3 および 5mg の INT131 遊離塩基と等価である。<sup>3</sup> 製造工程の間に除去した。

## 【0185】

配合物 A および B は、分解せずに目標に近い初期の力価を達成した。さらに、配合物 A および B は、良好な錠剤特性、例えば、良好な外観、含量均一性、溶解、硬度および脆性を示した。

## 【0186】

配合物 A および B ならびに上記の油を基剤とするカプセル剤配合物 (F0) の単回投与薬物動態を、絶食カニクイザルにおいて評価した。比較の主要パラメーターは AUC および  $T_{max}$  であった。結果を図 6 および表 6 に提示する。

## 【0187】

## 【表 7】

表 6: 化合物 101 のベシル酸塩の配合物 A および B の相対的バイオアベイラビリティ (AUC) および  $T_{max}$ 

| 配合物                                                                                                 | F0        | 配合物 A       |                           |           | 配合物 B       |                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|---------------------------|-----------|-------------|---------------------------|------------|
| 化合物 101 の<br>ベシル酸塩                                                                                  | 1.31 mg†  | 0.655<br>mg | 3.28 mg<br>(5 x<br>0.655) | 6.5<br>mg | 0.655<br>mg | 3.28 mg<br>(5 x<br>0.655) | 6.55<br>mg |
| 相対的バイオ<br>アベイラビリティ<br>([AUC <sub>0-24</sub> ]/<br>[AUC <sub>0-24</sub> ] <sub>対照</sub> )<br>(用量正規化) | 100 ± 16% | 110%        | 73%                       | 90%       | 86%         | 92%                       | 71%        |
| $T_{max}$ (時間)                                                                                      | 3.3       | 3.5         |                           |           | 3.8         |                           |            |

\*1.31mg の化合物 101 のベシル酸塩は、1.00mg の化合物 101 の遊離塩基と等価である

†錠剤当たりのおよその%w/w

## 【0188】

図 6 および表 6 において把握することができるとおり、配合物 A および B は、驚くべきことに、良好な薬物動態を示し、開示される適応症の治療のためのこれらの配合物の使用

を支持する。

【0189】

[実施例5]

錠剤製造方法

本実施例は、化合物101のベシル酸塩の錠剤の例示的製造方法を説明する。

【0190】

化合物101のベシル酸塩の微粉碎粒子を篩い分けし、クロスボビドン、微結晶性セルロース（PH101）およびラクトース一水和物とQuadro Comil U10Mill（登録商標）中で混合して顆粒内材料を形成した。次いで、顆粒内材料を25LのDiosna P25 High Shear Mixer/Granulator（登録商標）中にフィードし、これに2つの造粒液を混合しながら連続的に添加して湿潤顆粒を形成した。第1の造粒溶液（20%w/wの造粒水中ポビドン）を混合しながら添加して湿潤顆粒を形成した。次いで、第2の造粒溶液（ポビドンを含む造粒水）を混合しながら添加して湿潤顆粒中のポビドン濃度が13%w/wの造粒水中ポビドンの等価物に低減されるまで湿潤顆粒を形成した。次いで、得られた湿潤顆粒を20L流動空気床乾燥器中で乾燥させ、乾燥顆粒をFitzmill M5A（登録商標）コミュニター中で粉碎した。粉碎乾燥顆粒をクロスボビドン、微結晶性セルロース（PH102）、コロイダル二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムと8クオートのPK-Vブレンダー中でブレンドして最終ブレンドを形成し、これを錠剤に圧縮した。

10

【0191】

上記製造方法を、乾燥、ブレンドおよび圧縮段階における工程内品質管理を示す図7に説明する。

20

【0192】

[実施例6]

結合剤および造粒溶液の最適化

本実施例は、造粒水中の結合剤の量が本発明の最終医薬組成物における力価に影響し得る本発明の好ましい実施形態を説明し、さらに造粒様式を好ましくは多段階式で適用する様式を説明する。

【0193】

表7は、結合剤が少なくとも約15%の水中ポビドン（w/w）を含む湿式造粒法により製造された錠剤が、これより低濃度の造粒水中ポビドンを用いて製造された錠剤において見出されるよりも高い力価である少なくとも約95.0%の力価を有することを説明する。

30

【0194】

本発明の方法と慣用の湿式造粒製造方法との別の潜在的に重要な差異は、慣用の方法においては、全量の結合剤および造粒水を含有する1つのみの結合剤溶液を用いることである。

【0195】

【表 8】

表 7: 力価に対する結合剤添加方法の効果

| 配合物 | 錠剤強度 (mg) | ロットサイズ (kg) | 結合剤<br>(ポビドン)<br>添加方法 | 力価 (%目標) |
|-----|-----------|-------------|-----------------------|----------|
| A   | 0.5       | 0.71        | 20%溶液                 | 98.8     |
| A   | 5         | 0.71        | 20%溶液                 | 96.7     |
| A   | 0.5       | 3.60        | 13%溶液                 | 93.4     |
| A   | 5         | 4.25        | 9.7%溶液                | 92.8     |
| A   | 0.5       | 4.25        | 20%溶液                 | 95.5     |
| A   | 3         | 4.25        | 20%溶液                 | 97.7     |
| A   | 5         | 4.25        | 20%溶液                 | 100.7    |

10

## 【0196】

従って、結合剤が少なくとも約20%の水中ポビドン (w/w) を含む湿式造粒法により製造された本発明配合物が、これより少量のポビドンを用いて製造された錠剤において見出されるよりも高い力価である少なくとも約95.0%の力価を有する。

## 【0197】

本明細書に引用される全ての刊行物および特許出願は、それぞれ個々の刊行物または特許出願が具体的および個別的に参照により組み込まれると示されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。理解を明確にするために、説明および実施例としてある程度詳細に本発明を上記に記載してきたが、これに対するある変更および改変が、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなくなされ得ることが、本明細書の教示に照らして当業者には容易に明らかである。

20

【図 1】

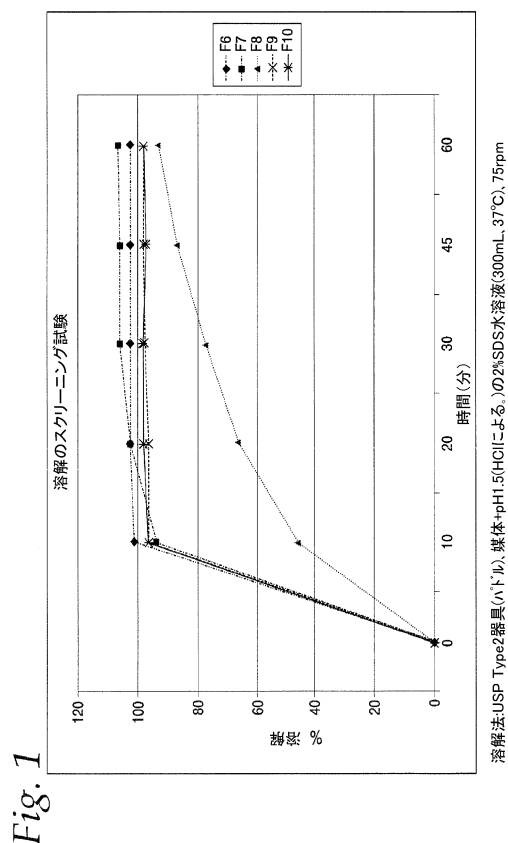


Fig. 1

【図 2】

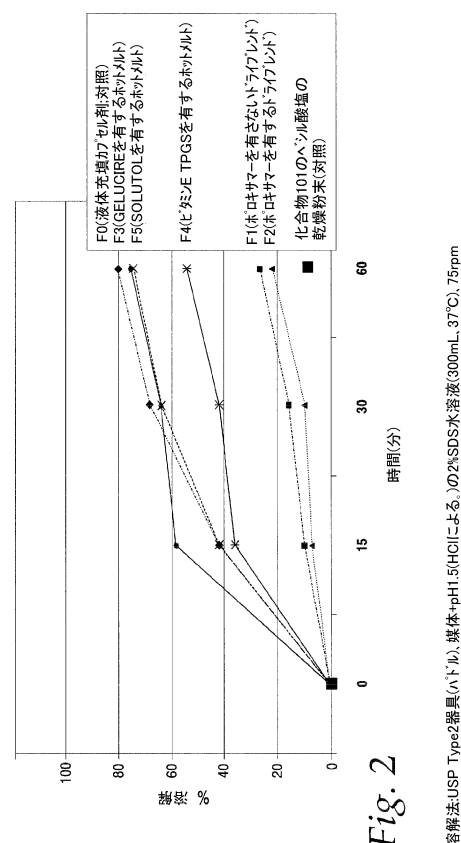


Fig. 2

【図 3】

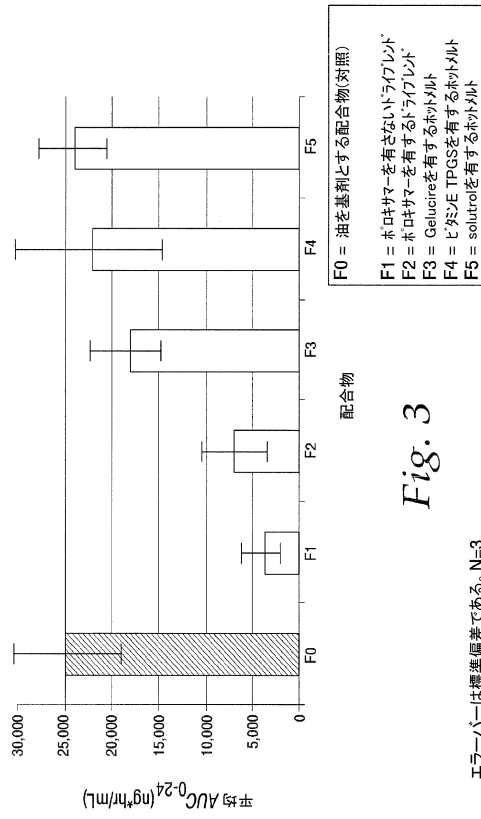


Fig. 3

エラーバーは標準偏差である。N=3.

【図 4】

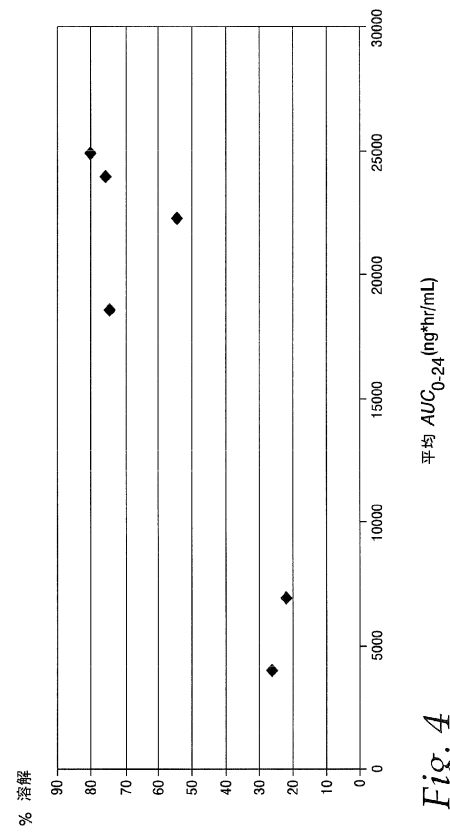


Fig. 4

【図 5】

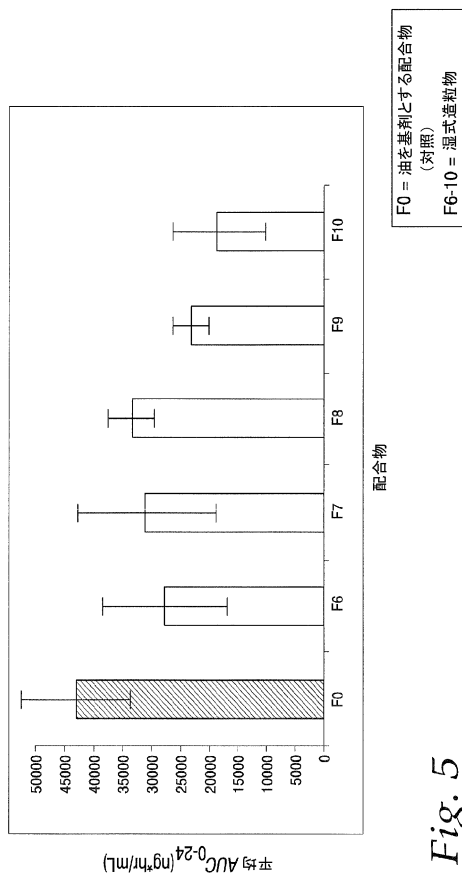


Fig. 5

エラーバーは標準偏差である。N=3 (例外として、F4についてはN=2)

【図 6】

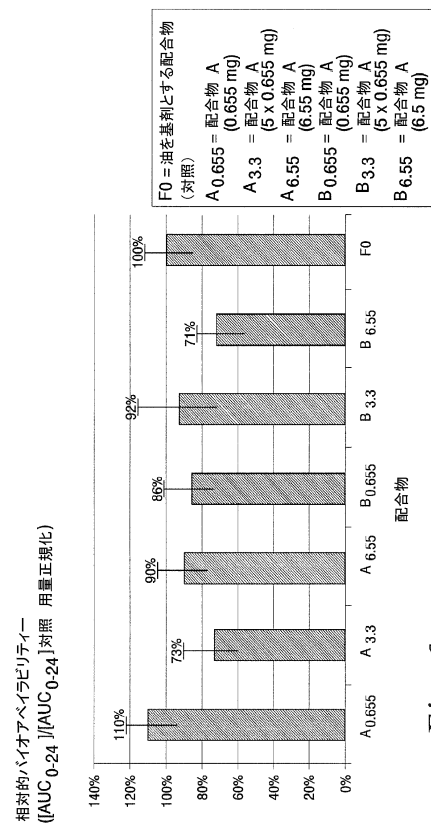
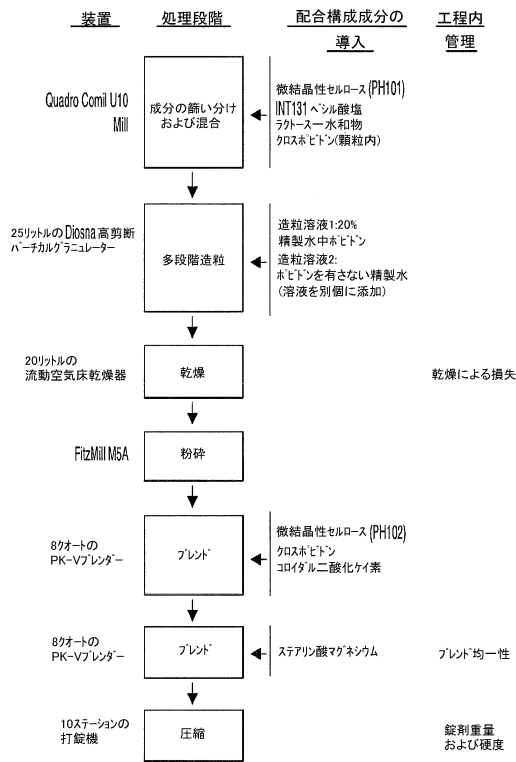


Fig. 6

【図 7】

Fig. 7

錠剤製造法



フロントページの続き

|                |           |                |
|----------------|-----------|----------------|
| (51)Int.Cl.    |           | F I            |
| A 6 1 K 9/14   | (2006.01) | A 6 1 K 9/14   |
| A 6 1 K 9/16   | (2006.01) | A 6 1 K 9/16   |
| A 6 1 K 47/26  | (2006.01) | A 6 1 K 47/26  |
| A 6 1 K 47/32  | (2006.01) | A 6 1 K 47/32  |
| A 6 1 K 47/38  | (2006.01) | A 6 1 K 47/38  |
| 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  |
| C 0 7 D 215/20 | (2006.01) | C 0 7 D 215/20 |

- (72)発明者 ヒギンス, リンダ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94303、パロ・アルト、ルイス・ロード・3610
- (72)発明者 ランフェアー, デニス  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94028、ポートラ・バレー、バレンシア・コート・80

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特表2007-507537 (JP, A)  
特表2010-513324 (JP, A)  
特開2003-104888 (JP, A)  
特表2006-508140 (JP, A)  
特表2002-504112 (JP, A)  
国際公開第2009/144286 (WO, A1)  
特表2011-521927 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |         |             |
|---------|-------------|
| A 6 1 K | 3 1 / 4 7   |
| A 6 1 K | 9 / 1 4     |
| A 6 1 K | 9 / 1 6     |
| A 6 1 K | 9 / 2 0     |
| A 6 1 K | 9 / 4 8     |
| A 6 1 K | 4 7 / 0 4   |
| A 6 1 K | 4 7 / 1 2   |
| A 6 1 K | 4 7 / 2 6   |
| A 6 1 K | 4 7 / 3 2   |
| A 6 1 K | 4 7 / 3 8   |
| A 6 1 P | 3 / 1 0     |
| A 6 1 P | 4 3 / 0 0   |
| C 0 7 D | 2 1 5 / 2 0 |