

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-543814

(P2023-543814A)

(43)公表日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00		
A 6 1 P	5/24 (2006.01)	A 6 1 P	5/24		
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全158頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-519416(P2023-519416)	(71)出願人	518341459		
(86)(22)出願日	令和3年9月29日(2021.9.29)		シェンチェン ファーマシン シーオー・		
(85)翻訳文提出日	令和5年5月29日(2023.5.29)		, エルティーディー・		
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/121696		中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンド		
(87)国際公開番号	WO2022/068877		ン シェンチェン ナンシャン・ディスト		
(87)国際公開日	令和4年4月7日(2022.4.7)		リクト ガオシン・セントラル・1 番ア		
(31)優先権主張番号	202011046895.4		ベニュー 1 0 バイオーインキュベータ		
(32)優先日	令和2年9月29日(2020.9.29)		ー スイート 2-3 0 3		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	110003797		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士法人清原国際特許事務所		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(72)発明者	ワン, ゼレン		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		アメリカ合衆国 0 6 4 8 8 コネチカッ		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		ト州 サウスベリー エルク・ドライブ		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	8 8		
	最終頁に続く		チェン, シュン		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非晶質固体分散体の医薬組成物およびその調製方法

(57)【要約】

【解決手段】 医薬品有効成分を含む非晶質固体分散体と非晶質固体分散体を含む医薬組成物とが提供される。さらに、そのような組成物を調製および使用する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、パルボシクリブまたはネラチニブなどの医薬品有効成分、1つ以上の酸、および高分子量材料を含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体は、

- a) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸と、
 - b) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸と、
 - c) 親水性高分子量材料と、
 - d) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせと、
- を含み、
第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が 0.5 : 1 ~ 5 : 1 であり、第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が 0.1 : 1 ~ 10 : 1 である、
非晶質固体分散体。

10

【請求項 2】

前記パルボシクリブの塩は第 1 の酸を含む、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 3】

パルボシクリブは、少なくとも部分的にプロトン化されている、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4】

前記パルボシクリブの塩は一価パルボシクリブ塩または二価パルボシクリブ塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 5】

20

前記パルボシクリブの塩は、

- a) モノプロトン化されたパルボシクリブ、ジプロトン化されたパルボシクリブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
 - b) 第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオン、
- を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 6】

前記第 1 の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 7】

30

前記第 1 の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフルリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、請求項 6 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 8】

前記第 2 の酸は 2 ~ 6 を超える pK_a を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 9】

前記第 2 の酸は有機酸である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【請求項 10】

前記第 2 の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、または酢酸である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 11】

前記第 1 の酸はメタンスルホン酸であり、第 2 の酸は酒石酸である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 12】

前記第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が 0.5 : 1 ~ 3 : 1 であり、好ましくは 1 : 1 から 1.5 : 1 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

50

【請求項 13】

前記第2の酸対パルボシクリブの重量比が約0.2:1~約5:1であり、好ましくは約0.2:1~約1.5:1であり、より好ましくは約0.2:1~約1.2:1である、請求項1~12のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 14】

前記親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、請求項1~13のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

10

【請求項 15】

前記親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、請求項14に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 16】

パルボシクリブ、メタンサルホン酸、酒石酸、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項1~15のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項 17】

約30~40wt%のパルボシクリブ、約5~10wt%のメタンサルホン酸、約25~35wt%の酒石酸、および約25~35wt%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項1~16のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 18】

非晶質固体分散体であって、

- i. 前記非晶質固体分散体の総重量の約25%~約45%の量のパルボシクリブ、
 - ii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約1%~約15%の量の第1の酸、
 - iii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約20%~約40%の量の第2の酸、および、
 - iv. 前記非晶質固体分散体の総重量の約20%~約40%の量の親水性高分子量材料、
- を含む、非晶質固体分散体。

30

【請求項 19】

非晶質固体分散体であって、

- i. 前記非晶質固体分散体の総重量の約35.5%の量のパルボシクリブ、
 - ii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約7.6%の量のメタンサルホン酸、
 - iii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量の酒石酸、および、
 - iv. 前記非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量のHPMC、
- を含む、非晶質固体分散体。

40

【請求項 20】

医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

- 1) 非晶質固体分散体であって、

- a) 第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸、
- b) 第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸、
- c) 親水性高分子量材料、

d) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記第1の酸対パルボシクリブのモル比が0.5:1~5:1であり、前記第2の酸対パルボシクリブの重量比が0.1:1~10:1である、非晶質固体分散体と、

- 2) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、

を含む、医薬組成物。

50

【請求項 2 1】

前記パルボシクリブの塩は第 1 の酸を含む、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、吸着剤、酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記酸はシュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸から選択される外部有機酸である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、有機酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記医薬組成物は、40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管された後に、パルボシクリブの少なくとも98%、好ましくは少なくとも99%、およびより好ましくは少なくとも99.8%を維持する、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 6】

前記医薬組成物は、40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管された後に、約2%未満、好ましくは1%未満、およびより好ましくは0.2%未満のパルボシクリブ分解産物（初期のパルボシクリブの重量に基づく）を含む、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

a) 前記非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約70%～約80%の量で存在し、前記非晶質固体分散体は、

i. 前記非晶質固体分散体の総重量の約25%～約45%の量のパルボシクリブ、

ii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約1%～約15%の量の第1の酸、

30

iii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の第2の酸、および

iv. 前記非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の親水性高分子量材料を含み、

b) 微結晶性セルロースは前記医薬組成物の総重量の約5%～約6%の量で存在し、

c) クロスポビドンは前記医薬組成物の総重量の約4.5%～約5.5%の量で存在し、

d) ステアリン酸マグネシウムは前記医薬組成物の総重量の約0.5%～約1.5%の量で存在し、

e) シリカは前記医薬組成物の総重量の約0.5%～約1.5%の量で存在し、および、

f) 外部有機酸は前記医薬組成物の総重量の約11%～約13%の量で存在する、請求項 2 0 ～ 2 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 8】

a) 前記非晶質固体分散体は、前記医薬組成物の総重量の約75.7%の量で存在し、前記非晶質固体分散体は、

i. 前記非晶質固体分散体の総重量の約35.5%の量のパルボシクリブ、

ii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約7.6%の量のメタンスルホン酸、

iii. 前記非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量の酒石酸、および、

iv. 前記非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量のHPMCを含み、

b) 微結晶性セルロースは前記医薬組成物の総重量の約5.5%の量で存在し、

c) クロスポビドンは前記医薬組成物の総重量の約5%の量で存在し、

50

- d) ステアリン酸マグネシウムは前記医薬組成物の総重量の約 1 % の量で存在し、
- e) シリカは前記医薬組成物の総重量の約 1 % の量で存在し、および、
- f) 酒石酸は前記医薬組成物の総重量の約 11.8 % の量で存在する、請求項 20 ~ 26 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 29】

疾患または疾病を処置する方法であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 つの非晶質固体分散体または請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 つの医薬組成物を、処置を必要としている対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 30】

前記疾患または疾病は癌である、請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記癌は乳癌である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記癌は転移性乳癌である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記乳癌はホルモン受容体 (HR) - 陽性乳癌である、請求項 31 または 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記乳癌はヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) - 陰性の進行性乳癌である、請求項 31 ~ 32、33 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 35】

前記医薬組成物は食物とともに投与される、請求項 29 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 36】

前記医薬組成物は食物のない状態で投与される、請求項 29 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 37】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体は、

- a) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pKa を有する有機酸である、第 1 の酸と、
- b) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pKa を有する、第 2 の酸と、
- c) 親水性高分子量材料と、
- d) 医薬品有効成分 (API)、API の薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせと、を含み、前記第 1 の酸対前記 API のモル比が 0.5 : 1 ~ 5 : 1 であり、前記第 2 の酸対前記 API の重量比が 0.1 : 1 ~ 10 : 1 である、非晶質固体分散体。

30

【請求項 38】

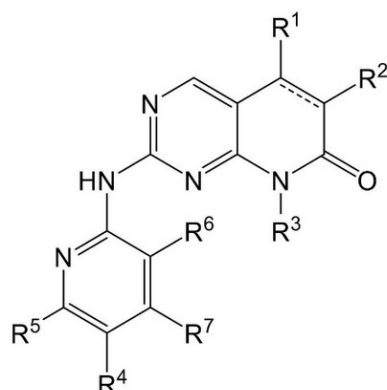
前記 API の塩は前記第 1 の酸を含む、請求項 37 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 39】

前記 API は、式 (I) の化合物

40

【化 1】



式 (I)

10

(式中、
【化 2】

=====

20

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^3 は $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、または $C_3 - C_7$ -ヘテロシクリルであり、

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ヒドロシアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、ニトリル、ニトロ、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(O)R^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mNR^{12}R^{13}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mC(O)R^{12}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}OR^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mP(O)(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_m$ -アリール、 $(CR^{10}R^{11})_m$ -ヘテロアリール、または $-CR^{10} = CR^{11}C(O)R^{12}$ であり、

30

R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 OR^{10} 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ であり、

40

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

m は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり、ならびに、

n は 0、1、または 2 である)、あるいは、

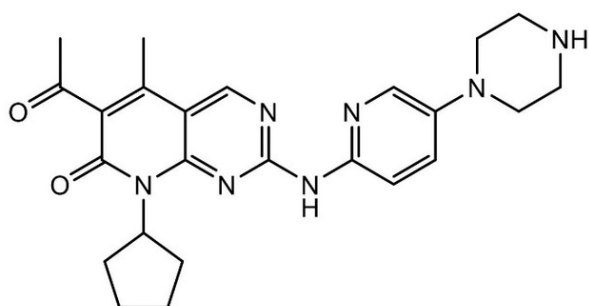
式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩を含み、前記薬学的に許容可能な塩は、前記式 (I) の化合物および前記第 1 の酸を含む、請求項 37 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 40】

前記式 (I) の化合物は、パルボシクリブ、

50

【化 3】



10

または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 37～39 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 41】

前記バルボシクリブの塩は、

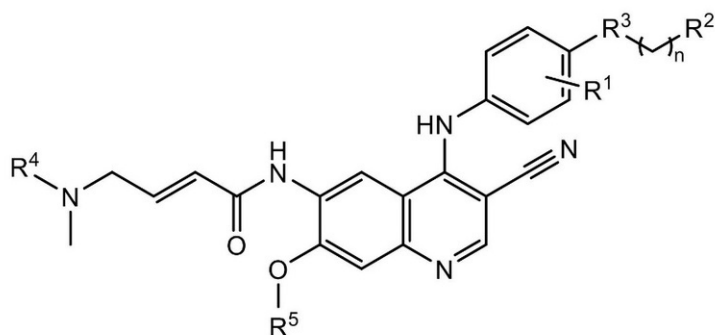
- a) モノプロトン化されたバルボシクリブ、ジプロトン化されたバルボシクリブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
- b) 前記第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、請求項 40 に記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項 42】

前記 API は、式 (II) の化合物

【化 4】



30

式 (II)

またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

R^1 はハロゲンであり、

R^2 はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾール、またはフェニルであり、その各々が最大で 3 つの置換基で任意選択で置換され、

40

R^3 は $-O-$ または $-S-$ であり、

R^4 は C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、

R^5 はエチルまたはメチルであり、および、

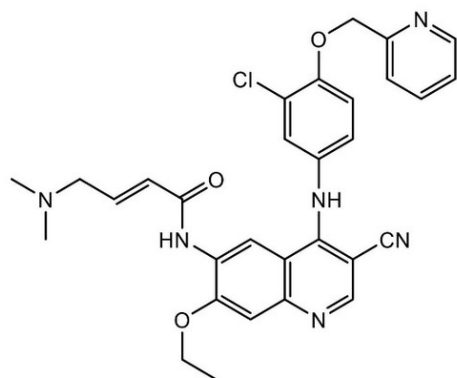
n は 0 または 1 である、請求項 37 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 43】

前記式 (II) の化合物はネラチニブ、

50

【化 5】



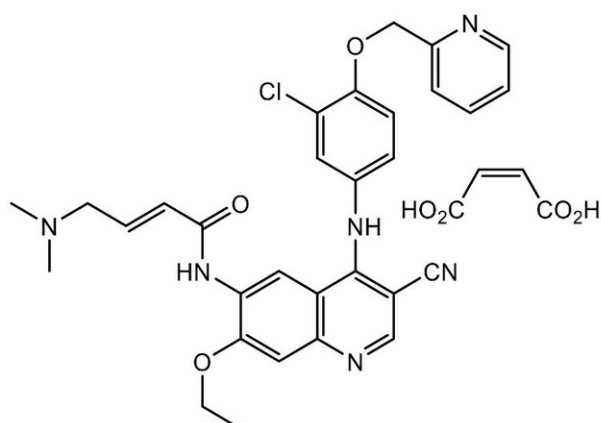
10

または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 4 2 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4 4】

前記式 (I I) の化合物はマレイン酸ネラチニブ、

【化 6】



20

である、請求項 4 3 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4 5】

ネラチニブは、少なくとも部分的にプロトン化されている、請求項 4 3 または 4 4 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4 6】

ネラチニブの塩は一価ネラチニブ塩または二価ネラチニブ塩である、請求項 4 3 または 4 4 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4 7】

前記ネラチニブの塩は、

- a) モノプロトン化されたネラチニブ、ジプロトン化されたネラチニブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
 - b) 前記第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオン、
- を含む、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【請求項 4 8】

前記 A P I は 2 を超える $\log P$ を有する、請求項 3 7 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4 9】

前記第 1 の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、請求項 3 7 ~ 4 8 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 5 0】

50

前記第 1 の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、請求項 49 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 51】

前記第 1 の酸はメタンスルホン酸である、請求項 50 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 52】

前記第 1 の酸はマレイン酸である、請求項 49 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 53】

前記第 2 の酸は 2 ～ 6 を超える pK_a を有する、請求項 37 ～ 52 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 54】

前記第 2 の酸は有機酸である、請求項 37 ～ 53 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 55】

前記第 2 の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、または酢酸である、請求項 37 ～ 54 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 56】

前記第 1 の酸はメタンスルホン酸であり、前記第 2 の酸は酒石酸である、請求項 37 ～ 55 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 57】

前記第 1 の酸対前記 API のモル比が 0.5 : 1 ～ 3 : 1 である、請求項 37 ～ 56 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 58】

前記第 2 の酸対前記 API の重量比が約 0.2 : 1 ～ 約 1.5 : 1 である、請求項 37 ～ 57 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 59】

前記親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、請求項 37 ～ 58 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 60】

前記親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、請求項 59 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 61】

- 1) 請求項 37 ～ 60 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体と、
- 2) 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 62】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、吸着剤、酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 61 に記載の医薬組成物。

【請求項 63】

前記酸はシュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪族スルホン

10

20

30

40

50

酸、または芳香族スルホン酸から選択される外部有機酸である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、有機酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 6 1 ～ 6 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

疾患または疾病を処置する方法であって、請求項 6 1 ～ 6 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、処置を必要としている対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 6】

前記疾患または疾病は癌である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記癌は乳癌である、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記癌は転移性乳癌である、請求項 6 7、6 5 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記乳癌はホルモン受容体（H R）－陽性乳癌である、請求項 6 7 または 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記乳癌はヒト上皮成長因子受容体 2（H E R 2）－陰性の進行性乳癌である、請求項 6 7 ～ 6 9、6 5、6 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 7 1】

前記医薬組成物は食物とともに投与される、請求項 6 5 ～ 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 7 2】

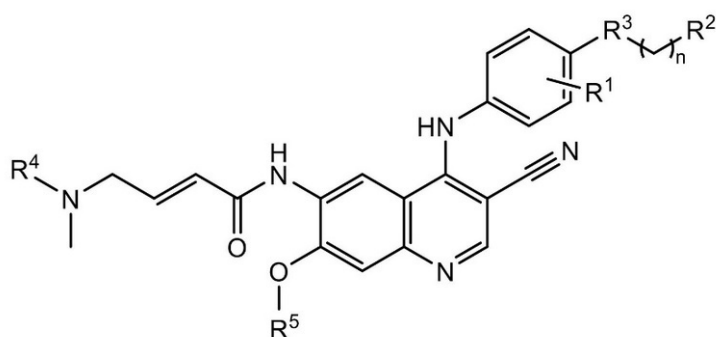
前記医薬組成物は食物のない状態で投与される、請求項 6 5 ～ 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 7 3】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体は、

a) 医薬品有効成分（A P I）であって、A P I が、式（I I）の化合物

【化 7】



式 (II)

またはその薬学的に許容可能な塩を含む、A P I

（式中、

R¹ はハロゲンであり、

R² はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾール、またはフェニルであり、その各々が最大で 3 つの置換基で任意選択で置換され、

R³ は－O－または－S－であり、

R^4 は C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、
 R^5 はエチルまたはメチルであり、ならびに、
 n は 0 または 1 である) と、

b) 1 つ以上の酸と、

c) 親水性高分子量材料と、

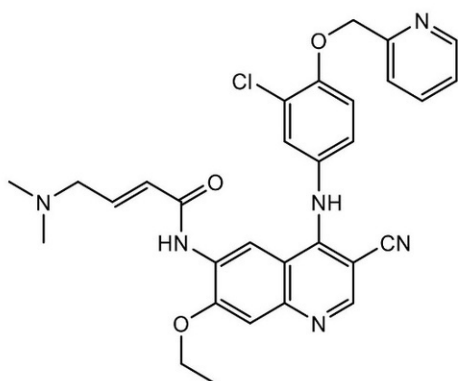
を含む、非晶質固体分散体。

【請求項 7 4】

前記式 (I I) の化合物がネラチニブ、

【化 8】

10



20

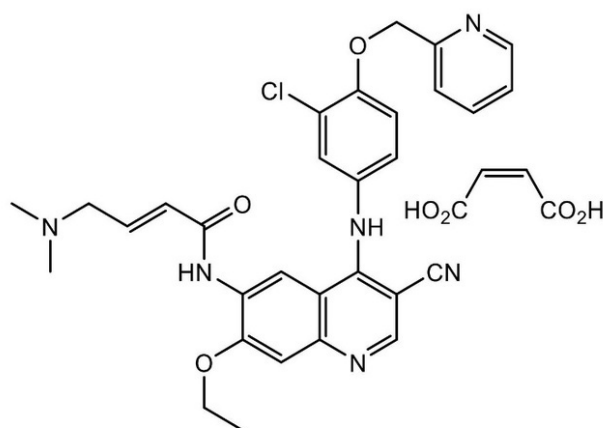
または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 7 3 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 7 5】

前記式 (I I) の化合物がマレイン酸ネラチニブ、

【化 9】

30



40

である、請求項 7 3 または 7 4 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 7 6】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体は、

a) 医薬品有効成分 (API) であって、API が少なくとも 2 の $\log P$ を有する、API と、

b) 1 つ以上の酸と、

c) 親水性高分子量材料と、

を含む、非晶質固体分散体。

【請求項 7 7】

前記 API は、少なくとも部分的にプロトン化されている、請求項 7 3 ~ 7 6 のいずれ

50

か 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 78】

前記 1 つ以上の酸は第 1 の酸および第 2 の酸を含む、請求項 73 ～ 77 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 79】

前記第 1 の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、請求項 78、77 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 80】

前記第 1 の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、請求項 78、77、または 79 に記載の非晶質固体分散体。

10

【請求項 81】

前記第 1 の酸はメタンスルホン酸である、請求項 80 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 82】

前記第 2 の酸は 2 ～ 6 を超える pK_a を有する、請求項 78、77 ～ 81 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 83】

前記第 2 の酸は有機酸である、請求項 78、77 ～ 82 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項 84】

前記第 2 の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、または酢酸である、請求項 78、77 ～ 83 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 85】

前記第 1 の酸はメタンスルホン酸であり、前記第 2 の酸は酒石酸である、請求項 78、77 ～ 84 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 86】

前記第 1 の酸対前記 API のモル比が 0.5 : 1 ～ 3 : 1 である、請求項 78、77 ～ 85 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【請求項 87】

前記第 2 の酸対前記 API の重量比が約 0.2 : 1 ～ 約 1.5 : 1 である、請求項 78 ～ 86 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【請求項 88】

前記親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、請求項 73 ～ 87 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【請求項 89】

前記親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、請求項 88 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 90】

医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

50

- 1) 請求項 73～89 のいずれか 1 つの非晶質固体分散体と、
 - 2) 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、
- を含む、医薬組成物。

【請求項 91】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、吸着剤、酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 90 に記載の医薬組成物。

【請求項 92】

前記酸はシュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸から選択される外部有機酸である、請求項 91 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 93】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、有機酸、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 90～92 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 94】

疾患または疾病を処置する方法であって、請求項 90～93 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、処置を必要としている対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 95】

前記疾患または疾病は癌である、請求項 94 に記載の方法。

20

【請求項 96】

前記癌は乳癌である、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

前記癌は転移性乳癌である、請求項 96、94 に記載の方法。

【請求項 98】

前記乳癌はホルモン受容体（HR）－陽性乳癌である、請求項 96 または 97 に記載の方法。

【請求項 99】

前記乳癌はヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）－陰性の進行性乳癌である、請求項 96～98、94、97 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【請求項 100】

前記医薬組成物は食物とともに投与される、請求項 94～99 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 101】

前記医薬組成物は食物のない状態で投与される、請求項 94～99 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 102】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体は、

- a) ネラチニブの薬学的に許容可能な塩と、
 - b) 親水性高分子量材料と、
- を含む、非晶質固体分散体。

40

【請求項 103】

医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

- 1) 請求項 102 に記載の非晶質固体分散体と、
 - 2) 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、
- を含む、医薬組成物。

【請求項 104】

対象の CDK4／6 を阻害する方法であって、請求項 20～28 および請求項 61～64 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物、または請求項 1～19 および請求項 37～60 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体を、対象に投与する工程を含む、方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2020年9月29日に出願された特許出願CN202011046895.4の利益を主張し、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

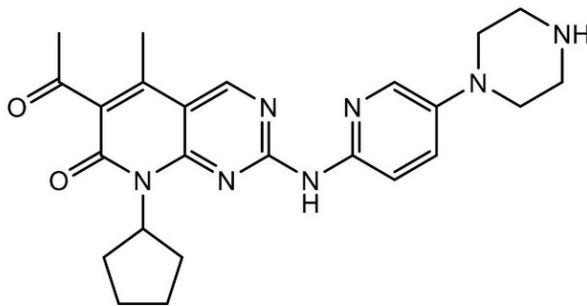
【0002】

水溶性の低い薬物は、その溶解度の制限や、場合によっては溶解度に対する食物効果が原因で、医薬品の製剤化において難題となる。例えば、パルボシクリブとしても知られている6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが、以下に描かれている。

10

【0003】

【化1】



20

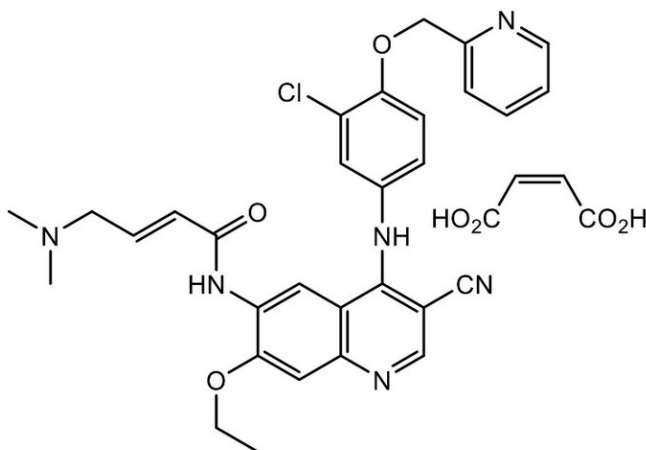
【0004】

さらなる例である、マレイン酸ネラチニブとしても知られている(E)-N-(4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-3-シアノー-7-エトキシキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミドマレイン酸が、以下に描かれている。

30

【0005】

【化2】



40

【0006】

パルボシクリブおよびネラチニブは、米国での使用および販売が承認されている。パルボシクリブの添付文書によると、患者7名中1名がパルボシクリブ製品の投与時に吸収不

50

良を起こしている。その薬品の溶解性の低さが、患者における吸収不良の一因となっている。さらに、マレイン酸ネラチニブの添付文書によると、この化合物は $\text{pH } 5.0$ では不溶性であり、 $\text{pH } 1.2$ ではわずかに溶解するのみである。

【0007】

したがって、溶解性の低い薬物（パルボシクリブまたはネラチニブなど）の剤形を改善し、その溶解性およびバイオアベイラビリティを向上させることが必要である。

【発明の概要】

【0008】

本明細書では、医薬品有効成分（API）またはその塩もしくは溶媒和物を含む非晶質固体分散体および医薬組成物の組成物、ならびにその製造方法および使用方法を開示する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、1つ以上の酸を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、第1の酸および第2の酸を含む。

10

【0009】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、第1の酸であって、最大で2の pK_a を有する有機酸である、第1の酸と、第2の酸であって、2よりも大きな pK_a を有する、第2の酸と、親水性高分子量材料と、パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせとを含み、第1の酸対パルボシクリブのモル比が約 $0.5:1 \sim 5:1$ であり、第2の酸対パルボシクリブの重量比が約 $0.1:1 \sim 10:1$ である。いくつかの実施形態では、パルボシクリブの塩は第1の酸を含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブの塩はパルボシクリブおよび第1の酸を含む。

20

【0010】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、第1の酸であって、最大で2の pK_a を有する酸である、第1の酸と、第2の酸であって、2よりも大きな pK_a を有する、第2の酸と、親水性高分子量材料と、パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせとを含み、第1の酸対パルボシクリブのモル比が約 $0.5:1 \sim 3:1$ であり、第2の酸対パルボシクリブの重量比が約 $0.2:1 \sim 1.5:1$ である。いくつかの実施形態では、パルボシクリブの塩は第1の酸を含む。

【0011】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) 第1の酸であって、最大で2の pK_a を有する有機酸である、第1の酸と、b) 第2の酸であって、2よりも大きな pK_a を有する、第2の酸と、c) 親水性高分子量材料と、d) 医薬品有効成分（API）、APIの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせと、を含み、第1の酸対APIのモル比が約 $0.5:1 \sim 5:1$ であり、第2の酸対APIの重量比が約 $0.1:1 \sim 10:1$ である。いくつかの実施形態では、APIの塩は第1の酸を含む。

30

【0012】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) 医薬品有効成分（API）であって、少なくとも部分的にプロトン化され、少なくとも2の $\log P$ を有する、APIと、b) 1つ以上の酸と、c) 親水性高分子量材料と、を含み、1つ以上の酸対APIのモル比は、約 $0.1:1 \sim 20:1$ である。

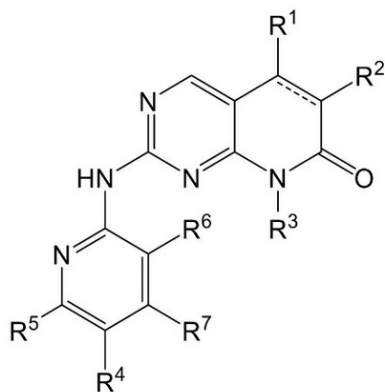
40

【0013】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) 医薬品有効成分（API）であって、式（I）の化合物

【0014】

【化 3】



式 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩を含む、API

(式中、

【0015】

【化 4】

20

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^3 は $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、または $C_3 - C_7$ -ヘテロシクリルであり、

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ヒドロシアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、ニトリル、ニトロ、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(O)R^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mNR^{12}R^{13}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mC(O)R^{12}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}OR^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mP(O)(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_m$ -アリール、 $(CR^{10}R^{11})_m$ -ヘテロアリール、または $-CR^{10}=CR^{11}C(O)R^{12}$ であり、

30

R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_8$ アルコキシ、 $-C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ であり、

40

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

m は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり、ならびに、

n は 0、1、または 2 である) と、

b) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸と、

c) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸と、

d) 親水性高分子量材料と、を含み、第 1 の酸対式 (I) のモル比が約 0.5 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、第 2 の酸対式 (I) の重量比が約 0.1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。いくつか

50

の実施形態では、式（I）の塩は第1の酸を含む。

【0016】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) ネラチニブの薬学的に許容可能な塩と、b) 親水性高分子量材料と、を含む。

【0017】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) ネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩と、b) 2つ以上の薬学的に許容可能な酸と、c) 親水性高分子量材料と、を含み、ネラチニブの薬学的に許容可能な塩は、ネラチニブ、および2つ以上の薬学的に許容可能な酸の少なくとも1つを含み、2つ以上の酸対APIのモル比が約0.1:1~約20:1である。

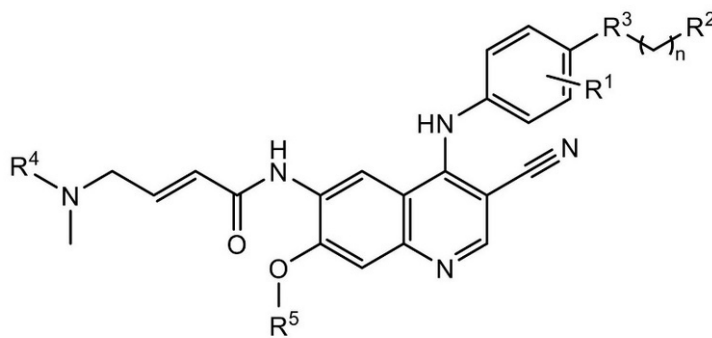
10

【0018】

非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、
a) 医薬品有効成分（API）であって、式（II）の化合物

【0019】

【化5】



式 (II)

20

またはその薬学的に許容可能な塩を含む、API

30

（式中、R¹はハロゲンであり、

R²はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾール、またはフェニルであり、その各々が最大で3つの置換基で任意選択で置換され、

R³は-O-または-S-であり、

R⁴はC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃ヘテロアルキルであり、

R⁵はエチルまたはメチルであり、ならびに、

nは0または1である）と、

b) 1つ以上の酸と、

c) 親水性高分子量材料と、を含む。

【0020】

医薬組成物が本明細書で開示され、医薬組成物は、a) 本明細書に記載されるような非晶質固体分散体と、b) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含む。

40

【0021】

医薬組成物が本明細書で開示され、医薬組成物は、a) 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、i. 医薬品有効成分（API）、その薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせ、ii. 1つ以上の内部酸、iii. 親水性高分子量材料、および、iv. 任意選択で、吸着剤、を含む、非晶質固体分散体と、b) 1つ以上の外部酸と、c) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含み、1つ以上の外部酸対APIの質量比が約0.1~約1:1である。

【0022】

50

非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法が本明細書に開示され、方法は、(a) (i) 第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸、(ii) 第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸、(iii) 親水性高分子量材料、(iv) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせであって、パルボシクリブの塩はパルボシクリブおよび第1の酸を含み、第1の酸対パルボシクリブのモル比が約0.5:1~約5:1であり、第2の酸対パルボシクリブの重量比が約0.1:1~約10:1である、パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせ、(v) 溶媒、を組み合わせる工程であって、それによって混合物を生成する、工程と、(b) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、(c) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を添加する工程と、を含む。

10

【0023】

非晶質固体分散体を製造する方法が本明細書に開示され、方法は、(a) (i) パルボシクリブであって、少なくとも部分的にプロトン化された、パルボシクリブ、(ii) 第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸、(iii) 第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸、(iv) 親水性高分子量材料であって、第1の酸対パルボシクリブのモル比が約0.5:1~約5:1であり、第2の酸対パルボシクリブの重量比が約0.1:1~約10:1である、親水性高分子量材料、(v) 溶媒、を組み合わせる工程であって、それによって混合物を生成する、工程と、(b) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、を含む。

20

【0024】

疾患または疾病を処置する方法であって、処置を必要としている対象に、本明細書に記載される医薬組成物または非晶質固体分散体を投与する工程を含む、方法が本明細書で開示されている。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は癌である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は乳癌である。対象のCDK4/6を阻害する方法であって、処置を必要としている対象に、本明細書に記載される医薬組成物または非晶質固体分散体を投与する工程を含む、方法が本明細書で開示されている。

【0025】

対象の疾患または疾病の処置のための本明細書に記載される非晶質固体分散体または医薬組成物の使用が本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は癌である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は乳癌である。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は食物に関係なく投与される。

【0027】

引用による組み込み

明細書で言及される公報、特許、および特許出願はすべて、あたかもそれぞれの公報、特許、または特許出願が参照によって具体的かつ個別に組み込まれるかのような同じ程度、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

40

【0028】

本発明の新しい特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴と利点をより良く理解するには、本発明の原理が用いられる例示的な実施形態を説明する以下の詳細な説明と添付図面とを参照されたい。

【図1】非晶質固体分散体の溶解速度のプロットである。

【図2】本明細書に記載される医薬組成物を製造するためのワークフローである。

【図3】内部マトリックスおよび外部マトリックスを有する医薬組成物の説明図である。

【図4】内部マトリックスおよび外部マトリックスを有する医薬組成物の説明図である。

【図5】パルボシクリブASD製剤1、2、および3のXRPDを示す。

【図6】パルボシクリブASD製剤4、5、および6のXRPDを示す。

50

【図 7】 パルボシクリブ ASD 製剤 7、8、9、および 10 の XRPD を示す。

【図 8】 パルボシクリブ ASD 製剤 11、12、および 13 の XRPD を示す。

【図 9】 ASD 製剤 14 の XRPD を示す。

【図 10】 ASD 製剤 21 の XRPD を示す。

【図 11】 パルボシクリブ ASD カプセル製剤 7 および 12 の保管前後の XRPD プロファイルの比較を示す。

【図 12】 パルボシクリブ ASD カプセル製剤 19 および 20 の保管前後の XRPD プロファイルの比較を示す。

【図 13】 パルボシクリブ ASD 粉末の動力学的溶解度 (kinetic solubility) を示す。

【図 14】 異なるパルボシクリブ製剤の溶解プロファイルを示す。

【図 15】 異なる投薬前処理後の IBRANCE (登録商標) の平均イヌ血漿パルボシクリブプロファイルを示す。

【図 16】 異なる投薬前処理後の製剤 18 の平均イヌ血漿パルボシクリブプロファイルを示す。

【図 17】 マレイン酸ネラチニブ ASD 製剤 22、23、および 24 の XRPD を示す。

【図 18】 マレイン酸ネラチニブ ASD 製剤 25 の XRPD を示す。

【図 19】 マレイン酸ネラチニブ ASD 製剤 26 の XRPD を示す図。

【図 20】 マレイン酸ネラチニブ ASD 粉末の動力学的溶解度を示す。

【図 21】 異なるマレイン酸ネラチニブ製剤の溶解プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本開示は、医薬組成物およびその投与方法に関し、医薬組成物は、API を含む非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、開示された医薬組成物は、非晶質固体分散体を含まない対応する医薬組成物と比較して、増加した溶解度を有する。いくつかの実施形態では、開示された医薬組成物は、非晶質固体分散体を含まない対応する医薬組成物と比較して、増加したバイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、開示された医薬組成物は、非晶質固体分散体のない対応する医薬組成物と比較して、増加した溶解度とバイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、開示された医薬組成物は、非晶質固体分散体のない対応する医薬組成物と比較して、増加した吸収度を有する。いくつかの実施形態では、開示された医薬組成物は、非晶質固体分散体のない対応する医薬組成物と比較して、食物効果の影響を受けにくい。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体中に医薬品有効成分を配合することは、医薬製剤中の医薬品有効成分の安定性を高める。

【0030】

例示的な非晶質固体分散体は、API としてパルボシクリブを含む。パルボシクリブ遊離塩基の水への溶解度は悪く、これは吸収が悪く、バイオアベイラビリティが低いことにつながる。さらに、パルボシクリブ遊離塩基は、衝撃時に強い接着性を示し、この接着性は粒子の比表面積に関連する。溶解度を高めるために、パルボシクリブ遊離塩基を酸と反応させて塩を生成する場合、塩は貧弱な固体特性を有するため、固体製剤としての開発には不利である。1つの実施形態では、パルボシクリブの非晶質固体分散体は、弱酸（例えば、2 よりも大きな pK_a を有する酸）、および強酸（例えば、最大で 2 の pK_a を有する酸）の組み合わせを含む。本出願人は、強酸、例えば、2 未満の pK_a を有する酸が、非晶質固体分散体中のプロトン化パルボシクリブの安定したかつ可溶性の形態を維持する一方で、弱有機酸、例えば、2 を超える pK_a を有する有機酸が、胃腸管におけるパルボシクリブ有効成分の吸収を可能にし、それによってバイオアベイラビリティが増大することを予想外に発見した。

【0031】

さらに、驚くべきことに、強酸としての有機酸の使用は、不純物副産物の形成を低減することによって、パルボシクリブ有効成分の安定性を高めることが発見された。例えば、

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるパルボシクリブ組成物は、40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管された後、パルボシクリブの少なくとも98%、例えば、少なくとも99%、または少なくとも99.8%を維持する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるパルボシクリブ組成物は、40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管された後に、約2%未満、例えば、1%未満、または0.2%未満のパルボシクリブ分解産物（初期のパルボシクリブの重量に基づく）を含む。

【0032】

本開示の非晶質固体分散体はさらに、処理可能性の利点を有する。弱酸（例えば、2よりも大きな pK_a を有する酸）、および強酸（例えば、最大で2の pK_a を有する酸）の組み合わせは、室温および大気圧での噴霧乾燥による医薬品有効成分の非晶質固体分散体の形成を可能にし、それによって、温度上昇などの過酷な反応条件を回避する。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、パルボシクリブ有効成分は、市販の組成物に比べて増加した溶解度およびバイオアベイラビリティを有する。薬物の溶解度およびバイオアベイラビリティを増加させることは、医薬製剤におけるより低い薬物負荷につながり得る。そのような低負荷は、投薬のコストおよび副作用を低減することによって、患者に利益をもたらす。

【0034】

1つの態様では、本開示は、プロトン化されたAPIを含む非晶質固体分散体に関する。薬物の溶解度は、薬物上の1つ以上の塩基性部位のプロトン化を介した薬物のイオン化、例えば、薬物の酸性塩を形成し、その塩を投与することによって達成することができる。しかしながら、場合によっては、プロトン化された薬物は安定性を失いかねず、保管条件下でより迅速に分解する可能性がある。プロトン化されたAPIの非晶質固体分散体は、安定性を増強することができる。したがって、プロトン化されたAPIを含む記載された非晶質固体分散体を含む医薬製剤が必要とされている。

20

【0035】

本明細書に記載される製剤に対するニーズは、胃のpHの上昇をもたらす処置を必要とする状態の患者において特に顕著である。例えば、胃食道逆流症（GERD）に苦しむ患者は、プロトンポンプ阻害剤（PPI）または制酸剤を含む医薬製剤を投与することによって症状を緩和し、胃のpHを上昇させることができる。しかしながら、後続の薬物が、薬物の溶解およびバイオアベイラビリティを増加させるために胃におけるプロトン化に依存する場合、胃のpHの上昇によりその効力が低下する。本明細書に記載される医薬組成物および方法は、pH上昇薬の摂取によって胃のpHレベルが上昇した対象において、特定のAPIの溶解度およびバイオアベイラビリティを増加させる。

30

【0036】

いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体は、食物に関係なく投与され得る。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体および／または非晶質固体分散体を含む医薬組成物は、食物の不在下で（例えば、絶食条件下で）投与され得る。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体および／または非晶質固体分散体を含む医薬組成物は、食物の存在下で（例えば、摂食条件下で）投与され得る。

40

【0037】

1つの態様では、本開示は、プロトン化されたAPIを含む非晶質固体分散体に関する。いくつかの実施形態では、非プロトン化APIは、水または他の極性プロトン性溶媒に難溶性である。APIの非晶質固体分散体を形成するために、まず、APIを溶解して溶液を形成する。強酸（ pK_a が2未満）は、プロトン化されたAPIを溶液に溶解させることができるように、難溶性のAPIをイオン化するのに有用であり得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、プロトン化されたAPIの非晶質固体分散体の大規模な製造は、課題を提示する。利用される製造装置に対する酸の腐食性は、製造コストに影響を与

50

え得る。いくつかの実施形態では、製造装置の腐食を減少させるために、強有機酸が使用される。いくつかの実施形態では、強有機酸は、脂肪族スルホン酸または芳香族スルホン酸である。いくつかの実施形態では、強酸はメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、強酸はエタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、強酸は p -トルエンスルホン酸である。

【0039】

1つの態様では、本開示は、プロトン化されたAPI、 pK_a が2未満の第1の酸、および pK_a が2よりも大きな第2の酸を含む非晶質固体分散体に関する。いくつかの実施形態では、第1の酸は、プロトン化されたAPIが溶液に溶解することができるように、APIをイオン化するのに有用である。したがって、API対第1の酸のモル比は、有用なパラメータであり得る。第2の酸は、消化管内を通過する際にAPIの溶解度を維持するのに有用である。したがって、第2の酸の質量比は、有用なパラメータであり得る。いくつかの実施形態では、第1および／または第2の酸は、物理的に安定しており、結晶を形成する可能性は低い。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるAPIは、パルボシクリブである。パルボシクリブは2つの pK_a 値、それぞれ3.9および7.4を有する。 pH 値が4未満である場合、溶解度は高い。 pH 値が4より大きい場合、溶解度は約0.02 mg/mL未満に大幅に低下する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、プロトン化されたパルボシクリブを含む非晶質固体分散体を含む。非晶質固体分散体は、特に pH レベルが上昇した胃では、投与時にパルボシクリブのバイオアベイラビリティを実質的に増加させる。

20

【0041】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるAPIは、マレイン酸ネラチニブである。マレイン酸ネラチニブは、2つの pK_a 値、それぞれ4.7および7.7を有する。 pH 値が1.2である場合、マレイン酸ネラチニブは32.90 mg/mLの溶解度を有する。 pH 値が約5.0である場合、薬物の溶解度は約0.08 mg/mL以下と大幅に低下する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、マレイン酸ネラチニブを含む非晶質固体分散体を含む。

【0042】

定義

別段の定めのない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用されるように、数または数の範囲に関連して「約」という用語は、明示された数とその+/%の数、あるいはある範囲の列挙された値について列挙された下限の10%以下かつ列挙された上限の10%以上を意味するものと理解されたい。

30

【0043】

単数形「a」、「an」、および、「the」は、文脈で別段の定めのない限り、複数の指示物を含んでいる。したがって、例えば、「界面活性剤」に対する言及は、1つ以上の具体的な界面活性剤に対する言及を含み、「抗酸化剤」に対する言及はそのような添加剤の1つ以上に対する言及を含む。

40

【0044】

本明細書で使用される「対象」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、あるいは、非ヒトの霊長類、例えば、サル、チンパンジー、またはヒヒ）を指す。

【0045】

本明細書で使用される「AUC」は、ゼロ時間から無限大まで外挿した血漿薬物濃度対時間曲線下の面積を指す。本明細書で使用される「 C_{max} 」は、薬物の血管外投与後に血漿中で観察される最高薬物濃度を指す。本明細書で使用される「 T_{max} 」は、最大血漿濃度に到達する薬物投与後の時間を指す。

【0046】

50

本明細書に記載される医薬組成物に関連して使用される場合の「治療上同等」とは、薬学的活性剤の遊離塩基の治療有効量と同等の薬学的活性剤の薬学的に許容可能な塩の量または数量を指す。

【0047】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替物のみを指すように明示的に示されない限り、あるいは、代替物が相互に排他的でない限り、「および／または」を意味するように用いられるが、本開示は、代替物のみ、ならびに「および／または」を指す定義を支持している。

【0048】

「含む (comprise)」、「有する (have)」、および「含む (include)」という用語は、無制限の連結動詞である。「含む (comprises)」、「含むこと (comprising)」、「有する (has)」、「有すること (having)」、「含む (includes)」、または「含むこと (including)」などのこれらの動詞の1つ以上の形態または時制も、無制限である。例えば、1以上の工程を「含む (comprises)」、「有する (has)」、または「含む (includes)」方法は、それら1以上の工程のみを持つことに限定されず、他の列挙していない工程も包含する。

10

【0049】

本明細書で使用されるように、「治療薬」という用語は、患者の望ましくない疾病または疾患を処置する、撲滅する、回復させる、予防する、または改善するために利用される薬剤を意味する。

20

【0050】

「投与する (Administering)」は、治療薬と併用して使用される場合に、治療薬を標的組織内部または標的組織に直接など、全身的または局所的に投与すること、あるいは治療薬が標的とされる組織に肯定的に影響を与えるように、患者に治療薬を投与することを意味する。したがって、本明細書で使用されるように、用語「投与する」とは、化合物A製剤と併用して使用されるときに、限定されないが、化合物A製剤を標的組織または標的組織内部に提供すること、治療薬が標的組織または細胞に到達するように、例えば、経口投与によって、化合物A製剤を患者に全身的に提供することを含む。製剤を「投与する」ことは、経口投与によって、あるいは他の方法によって、単独で、または他の既知の技術と組み合わせて、達成されてもよい。

30

【0051】

本明細書で使用されるような、「治療有効量」または「有効量」は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的反応または医薬的反応を引き出す、活性化合物または医薬品の量を指し、これは、以下の1つ以上を含む：(1) 疾患を予防すること、例えば、疾患、疾病、または障害の傾向はあるが、疾患の病状または総体的症状をまだ経験していないか、示していない個体において、疾患、疾病、または障害を予防すること、(2) 疾患を阻害すること、例えば、疾患、疾病または障害の病状または総体的症状を経験しているか、または示している個体において、疾患、疾病または障害を阻害すること（すなわち、病状および／または総体的症状のさらなる進行を止めること）、および(3) 疾患を回復させること、例えば、疾患、疾病または障害の病状または総体的症状を経験しているか、または示している個体において、疾患、疾病または障害を回復させること（すなわち、病状および／または総体的症状を撤回させること）。

40

【0052】

本明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【0053】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0054】

50

「シアノ」は $-C\equiv N$ ラジカルを指す。

【0055】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0056】

「メトキシ」は $-O-Me$ ラジカルを指す。

【0057】

「オキサ」は $-O-$ ラジカルを指す。

【0058】

「オキソ」は $=O$ ラジカルを指す。

【0059】

「チオキソ」は $=S$ ラジカルを指す。

【0060】

「イミノ」は $=N-H$ ラジカルを指す。

【0061】

「オキシモ」は $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0062】

「ヒドラジノ」は $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0063】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0064】

「ヒドロキシアミノ」は $-NH-OH$ ラジカルを指す。

【0065】

「アシル」は、置換または非置換のアルキルカルボニル、置換または非置換のアルケニルカルボニル、置換または非置換のアルキニルカルボニル、置換または非置換のシクロアルキルカルボニル、置換または非置換のヘテロシクロアルキルカルボニル、置換または非置換のアリールカルボニル、置換または非置換のヘテロアリールカルボニル、アミン、あるいはエステルを指し、カルボニル基のカルボニル原子は結合点である。本明細書において別段の定めがない限り、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、アミド基、またはエステル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。

【0066】

「アシルースルホンアミド」は、カルボニルの炭素原子がスルホンアミド基に結合している一価ラジカルを指す。例示的なアシルースルホンアミドとしては、 $-C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_2C(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、および $-C(O)S(O)_2N(R^a)_2$ が挙げられ、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)である。

【0067】

「アルキル」は、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。アルキル基は、1～約20個の炭素原子、1～約10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を持つことができる。例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、およびヘキシル、ならびに、ヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基が挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₁-C₆アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、4つの炭素原子、5つの炭素原子、または6つの炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₉アルキル、C₁-C₈アルキル、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₅アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキル、C₁-C₂アルキル、またはC₁アルキルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、-NO₂、または-C≡CHで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはハロゲンで任意選択で置換される。

10

20

【0068】

「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する任意選択で置換された直鎖または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～約10個の炭素原子、または2～約6個の炭素原子を持つ。この基は、二重結合についてシス配置またはトランス配置のいずれかであってよく、両方の異性体を含むものと理解されなければならない。例としては、限定されないが、エテニル(-CH=CH₂)、1-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル[-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₂-C₆アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルケニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルケニルは、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₉アルケニル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₇アルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₃アルケニル、またはC₂アルケニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルはオキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

30

40

【0069】

50

「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する任意選択で置換された直鎖または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を持つ。例としては、限定されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどが挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₂-C₆アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキニルは、C₂-C₁₀アルキニル、C₂-C₉アルキニル、C₂-C₈アルキニル、C₂-C₇アルキニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₅アルキニル、C₂-C₄アルキニル、C₂-C₃アルキニル、またはC₂アルキニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

10

【0070】

「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において別段の定めがない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは-CH₂-, -CH₂CH₂-, または-CH₂CH₂CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは-CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは-CH₂CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは-CH₂CH₂CH₂-である。

20

30

【0071】

「アルキルアミノ」は、式N(R^a)₂のラジカルを指し、ここで、R^aは定義されるようなアルキルラジカルであり、または2つのR^aは窒素原子と一体となって、置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル環を形成することができる。本明細書において別段の定めがない限り、アルキルアミノ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、ハロゲンで任意選択で置換される。

40

【0072】

「アルコキシ」は式-OR^aのラジカルを指し、R^aは定義されるようなアルキルラジカルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF

50

3、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0073】

「アミノアルキル」は、1つ以上のアミンによって置換される、上で定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1個のアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のアミンで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、またはアミノペンチルを含む。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはアミノメチルである。

10

【0074】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリールは水素を含み、6～30個の炭素原子を含む。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環で縮合される場合、アリールは芳香族環原子を介して結合される）環系または架橋した環系を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アリールは6員～10員のアリールである。いくつかの実施形態では、アリールは6員のアリールである。アリールラジカルとしては、限定されないが、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、および、トリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $-S(O)_2NH-C_1-C_6$ アルキルなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、または $-S(O)_2NHC(CH_3)_3$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、またはヘテロアルキルで置換され、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキルはそれぞれ独立して、非置換であるか、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で置換される。

20

30

【0075】

「シクロアルキル」とは、安定した、部分的にまたは完全に飽和した、単環式または多環式の炭素環を指し、これは、縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、シクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）、架橋した、またはスピロ環の系を含み得る。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、3～15個の炭素原子（ C_3-C_{15} シクロアルキル）、3～10個の炭素原子（ C_3-C_{10} シクロアルキル）、3～8個の炭素原子（ C_3-C_8 シクロアルキル）、3～6個の炭素原子（ C_3-C_6 シクロアルキル）、3～5個の炭素原子（ C_3-C_5 シクロアルキル）、または3～4個の炭素原子（ C_3-C_4 シクロアルキル）を有するシクロアルキルが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3員～6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5員～6員のシクロアルキルである。単環式のシクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキ

40

50

シル、シクロヘブチル、およびシクロオクチルを含む。多環式のシクロアルキルまたは炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル (decalinyl)、ビシクロ [3.3.0] オクタン、ビシクロ [4.3.0] ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ [2.1.1] ヘキサン、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、ビシクロ [2.2.2] オクタン、ビシクロ [3.2.2] ノナン、およびビシクロ [3.3.2] デカン、ならびに 7, 7-ジメチル-ビシクロ [2.2.1] ヘプタニルを含む。部分的に飽和したシクロアルキルは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、および、シクロオクテニルを含む。本明細書において別段の定めのない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリー

10

ル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはハロゲンで任意選択で置換される。

【0076】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

20

【0077】

「ハロアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のハロゲンによって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のハロゲンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、3、4、5、または6個のハロゲンで置換される。ハロアルキルは、例えば、ヨードアルキル、ブロモアルキル、クロロアルキル、およびフルオロアルキルを含むことができる。例えば、「フルオロアルキル」は、上に定義されるような1つ以上のフルオロラジカルによって置換される、上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように任意選択で置換される。

30

【0078】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、またはこれらの組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。1つの態様において、ヘテロアルキルはC₁-C₆ヘテロアルキルであり、ここで、ヘテロアルキルは、1~6個の炭素原子、および、炭素以外の1つ以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、またはこれらの組み合わせで構成され、ここで、ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合される。こうしたヘテロアルキルの例は、例えば、-CH₂OC

40

H₃、-CH₂CH₂OC

H₃、-CH₂CH₂OC

H₂CH₂OC

H₃、または-CH（

CH₃）OC

H₃である。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

50

【0079】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上のヒドロキシルによって置換される、上に定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1個のヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、またはヒドロキシペンチルを含む。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

【0080】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、または「複素環式」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは縮合した、架橋した、またはスピロ環の環系を任意選択で含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は任意選択で酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは環の任意の原子によって分子の残りに結合される。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソペラジニル、2-オキソペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ペリジニル、ペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、および1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。本明細書において別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、以下：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-CN$ 、 $-R^b-O-R^e-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である) (式中、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される) であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分岐鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり

10

20

30

40

50

、および、 R^e は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である）から選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換される、上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを含むことを意味する。

【0081】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン酸、および硫黄からなる群から選択された1～8個のヘテロ原子とを含む、安定した3～24員の部分的または完全に飽和した環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、これは縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋した環系を含んでもよく、および、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。

10

【0082】

代表的なヘテロシクロアルキルは、限定されないが、2～15個の炭素原子（ C_2-C_{15} ヘテロシクロアルキル）、2～10個の炭素原子（ C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル）、2～8個の炭素原子（ C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル）、2～6個の炭素原子（ C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル）、2～5個の炭素原子（ C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル）、または2～4個の炭素原子（ C_2-C_4 ヘテロシクロアルキル）を有するヘテロシクロアルキルを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは3員～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5～6員のヘテロシクロアルキルである。こうしたヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、および、2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環状形態も含む。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことに留意する。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

20

30

40

【0083】

「ヘテロアリール」は、炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択される1つ以上の環ヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香族環とを含む環系ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1～13個の炭素原子、窒素、酸素

50

、リン、および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、5～14員の環系ラジカルである。ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、ヘテロアリールは芳香族環原子によって結合される）環系、または架橋した環系を含んでもよく、および、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5員～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5～6員のヘテロアリールである。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ〔b〕〔1, 4〕ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフエニル（つまり、チエニル）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択で置換される。

10

20

30

40

50

【0084】

本明細書で使用されるように、C₁-C_x（またはC_{1-x}）は、C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_xを含む。ほんの一例として、「C₁-C₄」として指定された基は、その部分に1～4個の炭素原子があることを示す（すなわち、基は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、または4つの炭素原子を含有する）。したがって、ほんの一例として、「C₁-C₄アルキル」は、アルキル基に1～4個の炭素原子があることを示し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルから選択される。

【0085】

「処置する」、「予防する」、「改善する」、および、「阻害する」という用語は、そこから生じる単語と同様に、本明細書で使用されるように、必ずしも100%または完全な処置、予防、改善、または阻害を意味するわけではない。むしろ、当業者が潜在的な利点または治療効果があると認識する、処置、予防、改善、および阻害の程度はさまざまである。この点で、開示された方法は、哺乳動物の障害の任意のレベルの処置、予防、改善、または阻害の任意の量を提供することができる。例えば、その症状またはその状態を含むある障害は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%減少し得る。さらに、本明細書に開

示される方法によって提供される処置、予防、改善、または阻害は、その障害、例えば、癌あるいは炎症性疾患の1つ以上の状態あるいは症状の処置、予防、改善、または阻害を含み得る。同様に、本明細書の目的のために、「処置」、「予防」、「改善」、または「阻害」は、障害の発症、あるいはその症状または状態を遅らせることを含む。本明細書で使用されるように、「処置する」は「緩和する」の概念を含み、これは、障害および／または関連する副作用に関連する任意の症状または他の病的効果の発生頻度または再発、あるいは重症度を緩和することを指す。「処置する」という用語はさらに、「管理する」という概念を包含し、これは、患者における特定の疾患または障害の重症度を軽減すること、あるいはその再発を遅らせること、例えば、疾患に苦しんでいた患者の寛解期間を長くすることを指す。「処置する」という用語はさらに、「予防する」、「予防すること」、

10

【0086】

「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、後に記載される事象または状況が生じることもあれば、生じないこともあること、および、本記載が上記の事象または状況が生じる例とそれが生じない例を含んでいることを意味する。例えば、「任意選択で置換したアルキル」は、上で定義されるような「アルキル」または「置換したアルキル」を意味する。さらに、任意選択で置換された基は、未置換である（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）か、完全に置換される（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）か、一置換である（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）か、または、完全な置換と一置換との間の範囲のレベルで置換され（例えば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ など）てもよい。

20

【0087】

本明細書で使用されるように、「置換基」という用語は、指定された原子位置で置換され、指定された原子の1つ以上の水素を置き換えるコア分子の原子上の位置変数を意味し、ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、置換によって安定した化合物が生じるものとする。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。当業者は、本明細書に記載されるか、示されているように、満たされていないように見える原子価を有する任意の炭素およびヘテロ原子は、記載されるか、示された原子価を満たすために十分な数の水素原子を有すると仮定されることに留意すべきである。特定の例では、結合点として二重結合（例えば、「オキソ」または「 $=O$ 」）を有する1つ以上の置換基が置換基群内で本明細書に記載、図示、または列挙されることもあり、ここで、構造は、コア構造への結合点として単結合のみを示すこともある。当業者であれば、単結合のみが示されているが、二重結合がそれらの置換基について意図されていることを理解するであろう。

30

【0088】

非晶質固体分散体

1つの態様では、本開示は、APIを含む非晶質固体分散体と、非晶質固体分散体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体は、API、第1の酸、第2の酸、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体は、API、界面活性剤、非イオン性親水性ポリマー、および任意選択で、吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体はシリカなどの吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体は、プロトン化したAPI、有機酸のアニオン、無機酸のアニオン、および高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブを含む。

40

【0089】

いくつかの実施形態では、APIは少なくともプロトン化している。いくつかの実施形態では、API、1つ以上の酸、および親水性ポリマーなどの非晶質固体分散体の各成分は、非晶質状態で混合される。いくつかの実施形態では、API、1つ以上の酸、および

50

親水性ポリマーなどの非晶質固体分散体の各成分は、分子レベルで混合される。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で1未満のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で0.5~1.0の間のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で0.6~1.0の間のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で0.7~1.0の間のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で0.8~1.0の間のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で0.9~1.0の間のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは約3~約10のpKaを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で1未満のlog Pを有し、約3~約10のpKaを有する。いくつかの実施形態では、APIは、非プロトン化形態で少なくとも約1のlog Pを有し、約3~約10のpKaを有する。例えば、APIは、パルボシクリブ、ネラチニブ、エルロチニブ、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジメトキシ、スルファグアニジン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファチアゾール、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、メクロサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、シプロフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フレロキサシン、フルメキン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン(norfloxacine)、ペフロキサシン、ピペミド酸、オフロキサシン、サラフロキサシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、チロシン、アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリンG、アセブトロール、アルブレノロール、アテノロール、ラベタロール、メトプロロール、オメプラゾール、オクスプレノロール、ピンドロール、プラクトロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、ブチブフェン(butibufen)、カプロフェン、ジクロフェナク、フェンブフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピペラジン、プロカイン、トリメトプリム、ゲフィチニブ、アレクチニブ、エンザルタミド、およびその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物からなる群から選択され得る。

10

20

【0090】

いくつかの実施形態では、第1の酸は最大で2のpKaを有する有機酸である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸の重量比は、約0.2:1~約20:1である。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤およびリン脂質から選択される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体はAPI、予備の酸、および親水性高分子量材料を含み、予備の酸は、有機酸、無機酸、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、記載される非晶質固体分散体は、均質な非晶質固体分散体である。

30

【0091】

いくつかの実施形態では、固体分散体は、API(または酸性のAPI塩)および高分子量材料がそれぞれ溶質および溶媒として作用する固体状態の溶液である。固体分散体は、組成およびサンプル処理履歴に応じて複数の構造を形成することができる。API負荷が高分子量材料におけるAPIの平衡溶解度よりも低い場合、薬物はポリマーマトリックス内に分子的に分散し、熱力学的に安定した均質な溶液を形成する。均質な溶液は多くの場合、非常に低いAPI負荷および/または高温で達成可能である。高負荷の場合、混合物は過飽和溶液となることがあり、薬物は析出する。その結果、高分子量材料マトリックス中に結晶性のAPI粒子が分散し、その温度で薬物濃度が平衡溶解度に対応ようになることがある。代替的に、APIの結晶化は遅くて予測できないプロセスであるため、結晶性の非晶質状態のAPIを含む高分子量材料マトリックスに非晶質APIが分子的に分散するか、凝集体として分散している中間のメタ安定構造が形成され得る。このような非晶質固体分散体は、結晶性APIと比較して、APIの透明な溶解度を増加させ、優れた溶解特性を提供することができる。

40

50

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、遊離塩基の形態で難溶性であるAPIを含む。いくつかの実施形態では、難溶性のAPIは、プロトン化してモノプロトン化、ジプロトン化、またはトリプロトン化したAPI塩（またはその平衡混合物）を形成するときに、増強された溶解度を呈する。一般に、APIのプロトン化状態が増加するにつれて、プロトン化されたAPIの溶解度も増加する。

【0093】

プロトン化されたAPI塩を含む非晶質固体分散体の形成は、課題を提示する。高い格子エネルギーを有するプロトン化されたAPI塩は、結晶状態の高い安定性ゆえに、最初に形成された非晶質固体分散体から結晶化するように駆動される傾向がある。格子エネルギーは、API塩のカチオンとアニオンの価数／電荷とともに増加する。したがって、APIのプロトン化状態（例えば、モノプロトン化塩からジプロトン化塩からトリプロトン化塩）が増加すると、API塩の格子エネルギーも増加する。これらの効果が組み合わさることで、結晶化しやすく、非晶質固体分散体として配合することが困難な高プロトン化API塩をもたらすことができる。

10

【0094】

APIの酸性塩の場合、格子エネルギーの強さへの別の一因は、酸の強さである。強酸は、プロトンと共役塩基の解離が大きいため、より強い格子をもたらすことが多い。加えて、プロトン化されたAPI塩に対する共役塩基の大きさも、格子エネルギーを決定する要因になり得る。同じようなサイズのカチオンおよびアニオンは一般に、より強い格子を形成する。

20

【0095】

本明細書では、プロトン化されたAPIの非晶質固体分散体が記載されている。いくつかの実施形態では、APIは、特定のクラスおよび強度を有する2つの異なる酸によってプロトン化される。例えば、パルボシクリブの非晶質固体分散体が本明細書に記載され、これは、第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸と、第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸と、親水性高分子量材料と、を含む。出願人は、驚くべきことに、上記のパラメータを有するパルボシクリブの非晶質固体分散体は、非晶質固体分散体として安定しており、同等の市販の医薬品よりも優れたバイオアベイラビリティを示すことを発見した。

30

【0096】

例えば、本開示にかかる非晶質固体分散体は、不純物副産物の形成を減少させることにより、パルボシクリブ有効成分の安定性の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも3ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のパルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも4ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のパルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも5ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のパルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも6ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のパルボシクリブが保持される。

40

50

9.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも7ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも8ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも9ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも12ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも18ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。いくつかの実施形態では、本開示の非晶質固体分散体を少なくとも24ヶ月間保管した後、少なくとも98%、例えば、少なくとも98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または100%のバルボシクリブが保持される。本開示の非晶質固体分散体は、室温、冷蔵温度、または高温で保管され得る。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は25℃で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は4℃で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は40℃で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は75%の相対湿度（RH）で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は40%のRHで保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は60%のRHで保管される。

10

20

30

40

50

【0097】

本開示にかかる非晶質固体分散体は、不純物副産物の形成を減少させることによって、バルボシクリブ有効成分の安定性を向上させることができる。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、1ヶ月間保管した後に、約2%未満、例えば、約1.9%未満、1.8%未満、1.7%未満、1.6%未満、1.5%未満、1.4%未満、1.3%未満、1.2%未満、1.1%未満、1%未満、0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.45%未満、0.4%未満、0.35%未満、0.3%未満、0.25%未満、0.2%未満、0.15%未満、0.1%未満、または0.05%未満のバルボシクリブ分解産物（バルボシクリブの当初の重量に基づく）を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、2ヶ月間保管した後に、約2%未満、例えば、約1.9%未満、1.8%未満、1.7%未満、1.6%未満、1.5%未満、1.4%未満、1.3%未満、1.2%未満、1.1%未満、1%未満、0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.45%未満、0.4%未

50

分散体は、18ヶ月間保管した後に、約0.2%以下のパルボシクリブ分解産物（パルボシクリブの当初の重量に基づく）を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、24ヶ月間保管した後に、約0.2%以下のパルボシクリブ分解産物（パルボシクリブの当初の重量に基づく）を含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブ分解産物（すなわち、不純物）は、実施例15に記載されるHPLC法により、または任意の同等の方法により、同定可能な不純物である。いくつかの実施形態では、パルボシクリブ分解産物は、実施例15に記載されるHPLC方法によって、または任意の同等の方法によって、同定可能な相対保持時間（RRT）0.92における不純物である。本開示の非晶質固体分散体は、室温、冷蔵温度、または高温で保管され得る。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は25℃で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は4℃
10
いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は40℃で保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は75%のRHで保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は40%のRHで保管される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は60%のRHで保管される。

【0098】

保管条件は様々であり、例えば、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、またはさらに長いこともあり得る。非晶質固体分散体は、例えば、0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、95%、または100%の相対湿度（RH）であってもよい。
20

【0099】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管した後、パルボシクリブの少なくとも98%、例えば、少なくとも99%、または少なくとも99.8%が保持される。例えば、組成物が40℃および75%の相対湿度で少なくとも3ヶ月間保管される場合、約2%未満、例えば、1%未満または0.2%未満のパルボシクリブ分解産物が形成される。

【0100】

本明細書に記載される非晶質固体分散体は粒度分布を有することができる。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体のメジアン径は約10nm～約500μmである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体のメジアン径は約100nm～約300μmである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体のメジアン径は約500nm～約50μmである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体のメジアン径は約1μm～約20μmである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体のメジアン径は約1μm～約15μmである。
30

【0101】

いくつかの実施形態では、D10、D50、およびD90という用語は、粒度分布を説明するために使用される。D50値（メジアン径）は、粒子集団（体積比）の半分がD50値よりも大きい直径を有し、半分がD50値よりも小さい直径を有する直径値を指す。
40
同様に、D90は、粒子集団の10%（体積比）がD90値よりも大きい直径を有し、90%がD90値よりも小さい直径を有する直径値を指す。D10は、粒子集団の90%（体積比）がD10値よりも大きい直径を有し、10%がD10値よりも小さい直径を有する直径値を指す。粒子の大きさと粒度分布は、Malvern Particle Size Analyzer 3000などの市販の光散乱式粒度分布測定装置によって測定することができる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、約100nm～約100μm、またはその間の任意の範囲のD50値を有する粒度分布を有している。いくつかの実施形態では、D50値は、約100nm、約500nm、約1μm、約5μm
50

、約10 μm 、約15 μm 、約20 μm 、約25 μm 、約30 μm 、約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約75 μm 、または約100 μm である。いくつかの実施形態では、D50値は、少なくとも約100nm、少なくとも約500nm、少なくとも約1 μm 、少なくとも約5 μm 、少なくとも約10 μm 、少なくとも約15 μm 、または少なくとも約20 μm である。いくつかの実施形態では、D50値は、最大で約500nm、最大で約1 μm 、最大で約5 μm 、最大で約10 μm 、最大で約15 μm 、最大で約20 μm 、最大で約50 μm 、または最大で約100 μm である。いくつかの実施形態では、D50値は、約500nm、約1 μm 、約2 μm 、約3 μm 、約4 μm 、または約5 μm ～約8 μm 、約10 μm 、約15 μm 、約20 μm 、または約30 μm の範囲である。いくつかの実施形態では、D50値は、約1 μm ～約20 μm 、またはその間の任意の範囲である。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、約100nm～約500 μm 、またはその間の任意の範囲のD90値を有する粒度分布を有している。いくつかの実施形態では、D90値は、約100nm、約500nm、約1 μm 、約5 μm 、約10 μm 、約15 μm 、約20 μm 、約25 μm 、約30 μm 、約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約75 μm 、約100 μm 、約200 μm 、または約500 μm である。いくつかの実施形態では、D90値は、少なくとも約100nm、少なくとも約500nm、少なくとも約1 μm 、少なくとも約5 μm 、少なくとも約10 μm 、少なくとも約15 μm 、または少なくとも約20 μm である。いくつかの実施形態では、D90値は、最大で約500nm、最大で約1 μm 、最大で約5 μm 、最大で約10 μm 、最大で約15 μm 、最大で約20 μm 、最大で約50 μm 、最大で約100 μm 、最大で約200 μm 、または最大で約500 μm である。いくつかの実施形態では、D90値は、約500nm、約1 μm 、約2 μm 、約3 μm 、約4 μm 、または約5 μm ～約10 μm 、約15 μm 、約20 μm 、または約50 μm の範囲である。いくつかの実施形態では、D90値は、約1 μm ～約50 μm 、またはその間の任意の範囲である。

20

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、20℃よりも高いガラス転移温度(T_g)を有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、少なくとも25℃、少なくとも30℃、少なくとも40℃、少なくとも50℃、少なくとも60℃、少なくとも70℃、少なくとも80℃、少なくとも90℃、または少なくとも100℃のT_gを有している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、少なくとも50℃のT_gを有する。

30

【0105】

医薬品有効成分(API)

本明細書では、APIを含む非晶質固体分散体および医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、APIは、中性pHでは水への溶解度が限定的であるか、または低い。いくつかの実施形態では、APIは親油性である。いくつかの実施形態では、APIはAPIの遊離塩基、APIの塩、APIの溶媒和物、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、APIは少なくとも部分的にプロトン化されたAPIを含む。プロトン化されたAPIは、遊離塩基APIと酸の反応から生じる塩である。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIは、約1%以上のプロトン化されたAPIを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIは、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、またはそれ以上のプロトン化されたAPIを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIは、モノプロトン化、ジプロトン化、またはトリプロトン化されているAPIを含む。いくつかの実施形態では、少なく

50

とも部分的にプロトン化された A P I は、非プロトン化、モノープロトン化、ジープロトン化、およびトリープロトン化の状態の 1 つ以上の間で平衡状態にある A P I を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化された A P I は、非プロトン化状態とモノープロトン化状態との間で平衡状態にある A P I を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化された A P I は、モノープロトン化、ジープロトン化、および／またはトリープロトン化された A P I を含む。

【0107】

プロトン化された A P I は、塩基性 A P I に酸が加えられたときに形成される塩のカチオン部分を指すことができる。いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、モノープロトン化、ジープロトン化、またはトリープロトン化されている。いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、非プロトン化、モノープロトン化、ジープロトン化、およびトリープロトン化の状態の 1 つ以上の間で平衡状態にある。いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、非プロトン化、モノープロトン化、およびジープロトン化の状態の間で平衡状態にある。いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、非プロトン化状態とモノープロトン化状態との間で平衡状態にある。いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、モノープロトン化、ジープロトン化、および／またはトリープロトン化された A P I を含む。

10

【0108】

いくつかの実施形態では、プロトン化された A P I は、A P I 塩である。いくつかの実施形態では、A P I 塩は、一価または二価である。いくつかの実施形態では、A P I 塩は、一価の A P I 塩と二価の A P I 塩の混合物である。いくつかの実施形態では、一価の塩は、A P I カチオンが +1 電荷を有する塩である。A P I が単独でプロトン化され、明確な共役酸を有する実施態様では、塩は一価である。例えば、準化学量論的な量の共役酸酒石酸 $[C_4H_5O_6]^-$ および塩化物 $[Cl]^-$ を有する一価のプロトン化された A P I 「 $[HAP I]^+$ 」の塩は、一価の塩 $[HAP I][C_4H_5O_6]_{0.5}[Cl]_{0.5}$ である。追加の例 $[HAP I][SO_4]_{0.5}$ も一価の塩である。いくつかの実施形態では、二価の塩は、カチオンが +2 電荷を有する塩である。非限定的な例としては、二重にプロトン化され、-2 電荷を有する共役酸（例えば、 $[H_2AP I][SO_4]$ ）を有する A P I 塩が挙げられる。追加の例は、二重にプロトン化され、-1 電荷を有する 2 つの共役酸 $[H_2AP I][C_4H_5O_6][Cl]$ を有する A P I 塩である。いくつかの実施形態では、三価の塩は、A P I カチオンが +3 電荷を有し、3 重にプロトン化されている塩である。

20

30

【0109】

酸解離定数 (K_a) は、溶液中の酸の強さを示す定量的な尺度である。これは、酸-塩基反応の文脈で解離として知られている化学反応のための平衡定数である。水溶液中では、酸の解離の平衡は、記号的に次のように書くことができる：

【0110】

【数 1】



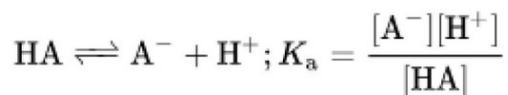
40

ここで、H A は一般的な酸であり、酸の共役塩基として知られている A^- と、水分子と結合してヒドロニウムイオンを作る水素イオンとに解離する。化学種 H A、 H_2O 、 A^- 、および H_3O^+ は、その濃度（以下、角括弧書き）が時間の経過に伴って変化しないときに平衡状態にあると言われている。解離定数は通常、溶媒である H_2O を無視した簡略化した反応式で定義される：

【0111】

【数 2】

50



多くの実用的な目的には、対数定数である pK_a を議論する方が便利である：

【0112】

【数3】

$$pK_a = -\log_{10}(K_a)$$

10

pK_a の値が正であればあるほど、任意の所定の pH における解離の程度は小さくなり、つまり酸は弱くなる。

【0113】

いくつかの実施形態では、プロトン化された API は、水中で測定されたプロトン化された API の pK_a によって決定されるように、弱酸である。いくつかの実施形態では、プロトン化された API は、プロトン化された API の計算された pK_a によって決定されるように、弱酸である。いくつかの実施形態では、API は、約 -2 ～ 約 12 の pK_a 、またはその間の任意の範囲を有する。いくつかの実施形態では、API は約 1 ～ 約 12 の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は約 3 ～ 約 8 の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、約 1 ～ 約 2、約 1 ～ 約 3、約 1 ～ 約 4、約 1 ～ 約 5、約 1 ～ 約 6、約 1 ～ 約 7、約 1 ～ 約 8、約 1 ～ 約 9、約 1 ～ 約 10、約 1 ～ 約 11、約 1 ～ 約 12、約 2 ～ 約 3、約 2 ～ 約 4、約 2 ～ 約 5、約 2 ～ 約 6、約 2 ～ 約 7、約 2 ～ 約 8、約 2 ～ 約 9、約 2 ～ 約 10、約 2 ～ 約 11、約 2 ～ 約 12、約 3 ～ 約 4、約 3 ～ 約 5、約 3 ～ 約 6、約 3 ～ 約 7、約 3 ～ 約 8、約 3 ～ 約 9、約 3 ～ 約 10、約 3 ～ 約 11、約 3 ～ 約 12、約 4 ～ 約 5、約 4 ～ 約 6、約 4 ～ 約 7、約 4 ～ 約 8、約 4 ～ 約 9、約 4 ～ 約 10、約 4 ～ 約 11、約 4 ～ 約 12、約 5 ～ 約 6、約 5 ～ 約 7、約 5 ～ 約 8、約 5 ～ 約 9、約 5 ～ 約 10、約 5 ～ 約 11、約 5 ～ 約 12、約 6 ～ 約 7、約 6 ～ 約 8、約 6 ～ 約 9、約 6 ～ 約 10、約 6 ～ 約 11、約 6 ～ 約 12、約 7 ～ 約 8、約 7 ～ 約 9、約 7 ～ 約 10、約 7 ～ 約 11、約 7 ～ 約 12、約 8 ～ 約 9、約 8 ～ 約 10、約 8 ～ 約 11、約 8 ～ 約 12、約 9 ～ 約 10、約 9 ～ 約 11、または約 9 ～ 約 12 の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、少なくとも約 -2、少なくとも約 -1、少なくとも約 0、少なくとも約 1、少なくとも約 2、少なくとも約 3、少なくとも約 4、少なくとも約 5、少なくとも約 6、少なくとも約 7、少なくとも約 8、少なくとも約 9、または少なくとも約 10 の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、最大で約 12、最大で約 11、最大で約 10、最大で約 9、最大で約 8、最大で約 7、最大で約 6、最大で約 5、最大で約 4、または最大で約 3 の pK_a を有する。

20

30

【0114】

約 -2 ～ 約 12 の計算された pK_a を有する例示的な低分子 API は、限定されないが、表 A に列挙された API を含む。表 A の API の pK_a を測定するための技術は、当該技術分野で知られており、例えば、Babic, S.; Horvat, J. M.; Pavlovic, D. M.; Kastelan-Macan, M.; Trends in Anal. Chem.; 26, 11, 2007 に記載されるものを含む。例えば、API の pK_a 値は、電位差滴定、分光光度法、NMR 滴定、液体クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動 (CE)、または計算方法によって決定することができる。いくつかの実施形態では、電位差滴定における滴定曲線から pK_a 値を導出するために使用される解析方法としては、Grans plot、二次導関数 ($\Delta^2 pH / \Delta V^2$)、および最小二乗法非線形回帰が挙げられる。

40

50

【 0 1 1 5 】

【 表 1 - 1 】

表 4. 例示的な小分子 API

名称	測定または算出された pK_a	化学構造
スルファセタミド	1.95 ± 0.11 ; 5.30 ± 0.05	
スルファクロルピ リダジン	1.87 ± 0.30 ; 5.45 ± 0.06	
スルファジアジン	2.10; 6.28	
スルファジメトキシ シン	2.13 ± 0.30 ; 6.08 ± 0.09	
スルファグアニジ ン	1.55; 11.24	
スルファメラジン	2.17; 6.77	
スルファメタジン	2.28; 7.42	
スルファメチゾー ル	1.86 ± 0.30 ; 5.29 ± 0.04	

10

20

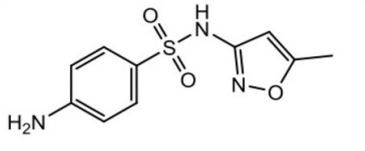
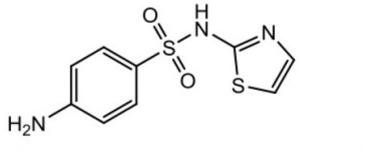
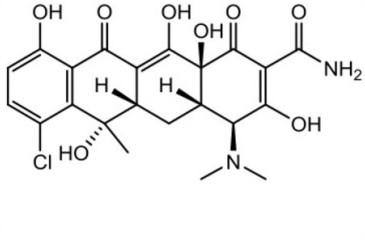
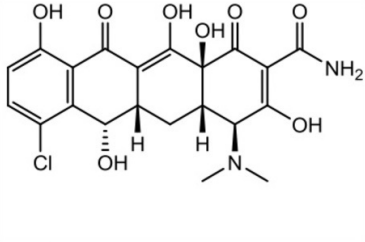
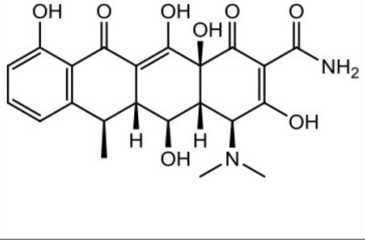
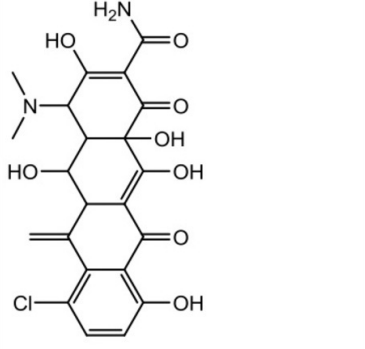
30

40

【 0 1 1 6 】

50

【表 1 - 2】

スルファメトキサ ゾール	1.83; 5.57	
スルファチアゾー ル	2.08; 7.07	
クロルテトラサイ クリン	3.33 ± 0.30 ; 7.55 ± 0.02	
デメクロサイクリ ン	3.37 ± 0.30 ; 7.36 ± 0.03	
ドキシサイクリン	3.02 ± 0.30 ; 7.97 ± 0.15	
メクロサイクリン	4.05 ± 0.30 ; 6.87 ± 0.39	

【 0 1 1 7 】

10

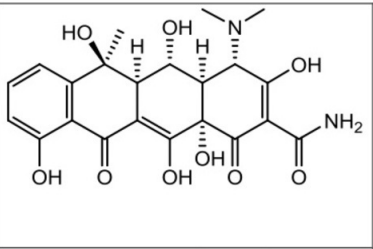
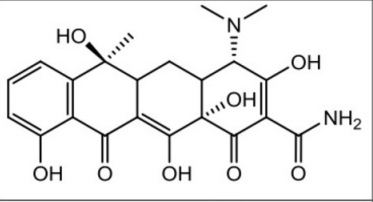
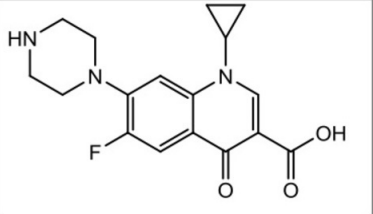
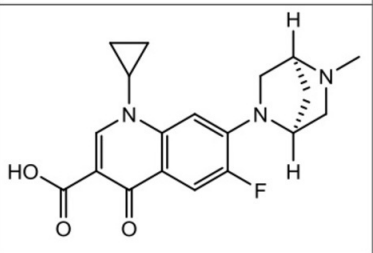
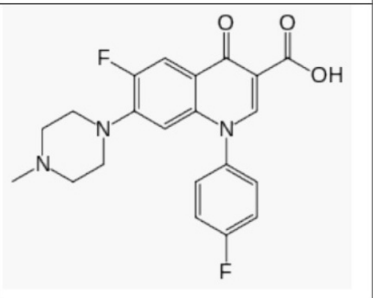
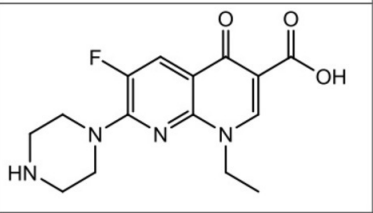
20

30

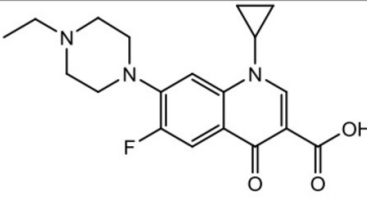
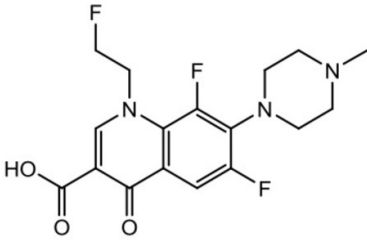
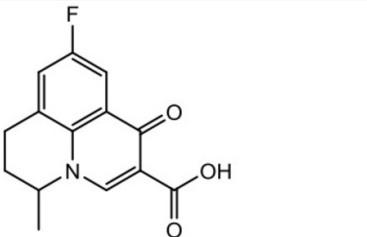
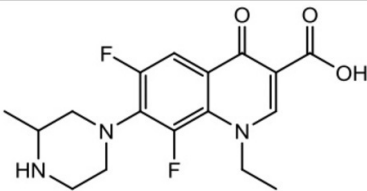
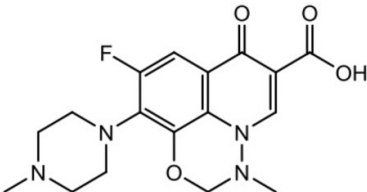
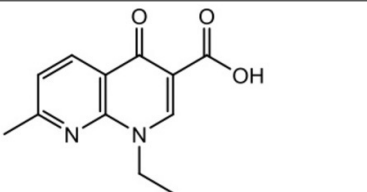
40

50

【表 1 - 3】

オキシテトラサイ クリン	3.04; 8.00	
テトラサイクリン	3.32 ± 0.30; 7.78 ± 0.05; 9.58 ± 0.30	
シプロフロキサシ ン	5.86 ± 0.05; 8.24 ± 0.07	
ダノフロキサシン	6.07 ± 0.06; 8.56 ± 0.07	
ジフロキサシン	5.66 ± 0.04; 7.24 ± 0.06	
エノキサシン	5.05 ± 0.08; 6.25 ± 0.05	

【表 1 - 4】

エンロフロキサシン	5.88 ± 0.03 ; 7.74 ± 0.03	
フレロキサシン	5.46; 8.00	
フルメキン	6.35 ± 0.01	
ロメフロキサシン	5.00 ± 0.10 ; 6.25 ± 0.05 ; 9.00 ± 0.03	
マルボフロキサシン	5.69 ± 0.10 ; 8.02 ± 0.20	
ナリジクス酸	6.01 ± 0.05	

10

20

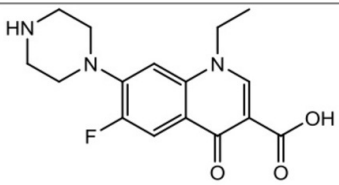
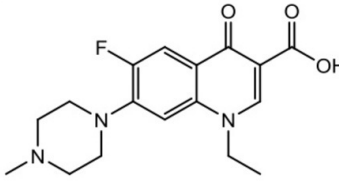
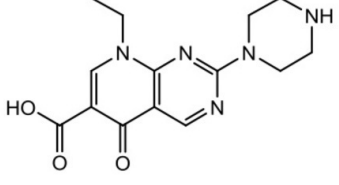
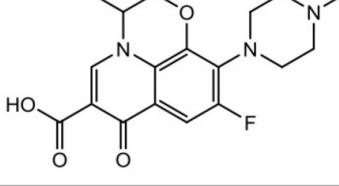
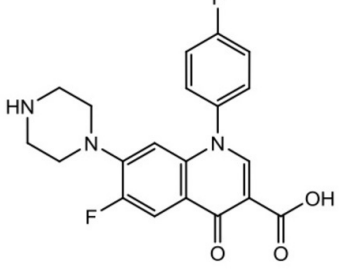
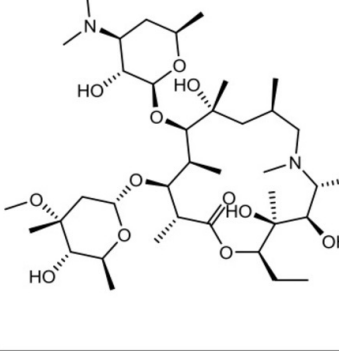
30

40

【 0 1 1 9 】

50

【表 1 – 5】

ノルフロキサシン	5.94 ± 0.05 ; 8.22 ± 0.07	
ペフロキサシン	6.21 ± 0.12 ; 7.87 ± 0.10	
ピペミド酸	5.42 ± 0.05 ; 8.18 ± 0.09	
オフロキサシン	6.22 ± 0.05 ; 7.81 ± 0.08	
サラフロキサシン	5.62 ± 0.08 ; 8.18 ± 0.09	
アジスロマイシン	7.34	

【 0 1 2 0 】

10

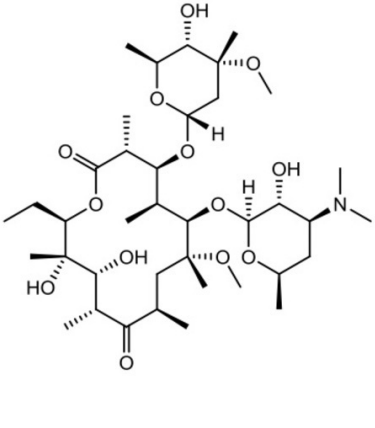
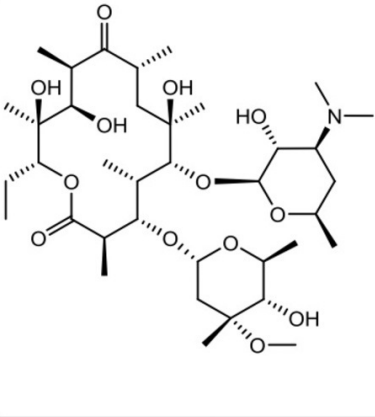
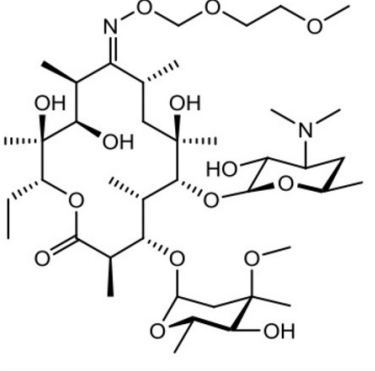
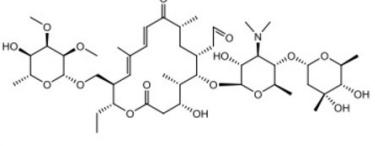
20

30

40

50

【表 1 - 6】

クラリスロマイシン	7.25	
エリスロマイシン	8.90 ± 0.15	
ロキシスロマイシン	9.17 ± 0.30	
チロシン	3.31 ± 0.30; 7.50 ± 0.13	

【 0 1 2 1 】

10

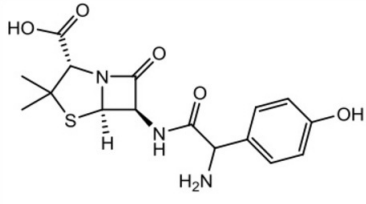
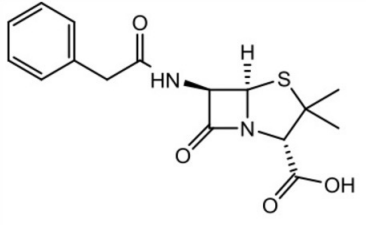
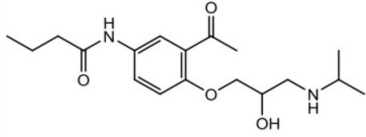
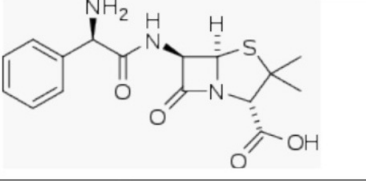
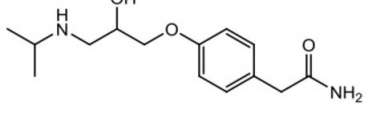
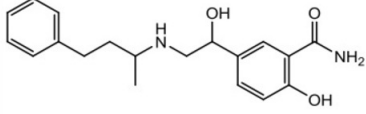
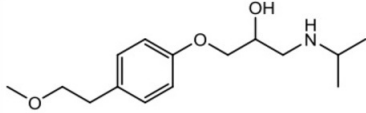
20

30

40

50

【表 1 - 7】

アモキシシリン	3.39, 6.71; 9.41	
アンピシリン	2.55 ± 0.01; 7.14 ± 0.01	
ペニシリン G	3.42	
アセブトロール	9.21	
アルプレノロール	9.38 ± 0.1	
アテノロール	9.48 ± 0.01	
ラベタロール	7.35	
メトプロロール	9.44 ± 0.1	

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

オメプラゾール	4.14; 8.90	
オクスプレノロール	9.62	
ピンドロール	9.16	
プラクトロール	9.41	
プロプラノロール	9.49 ± 0.2	
ソタロール	9.01	
チモロール	9.34	
ブチブフェン	4.64	

10

20

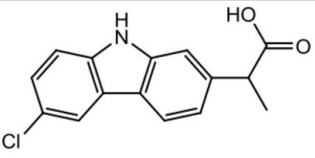
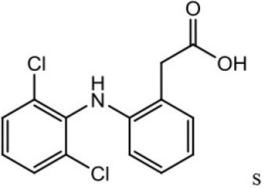
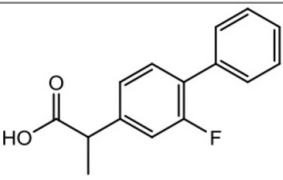
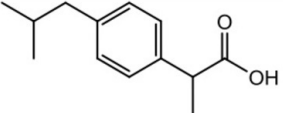
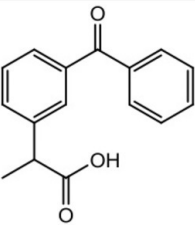
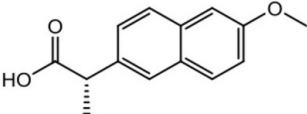
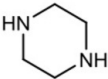
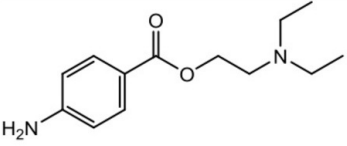
30

40

【 0 1 2 3 】

50

【表 1 - 9】

カプロフェン	4.63	
ジクロフェナク	4.16	
フェンブフェン	4.56	
フルルビプロフェン	4.35	
イブプロフェン	4.51	
ケトプロフェン	4.36	
ナプロキセン	4.38 ± 0.03	
ピペラジン	5.33; 9.73	
プロカイン	2.28 ± 0.08; 9.02 ± 0.01	

10

20

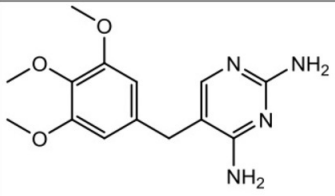
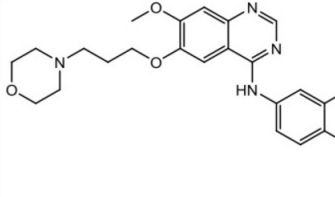
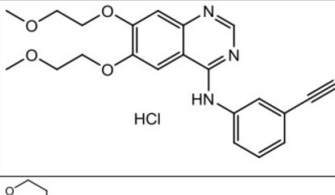
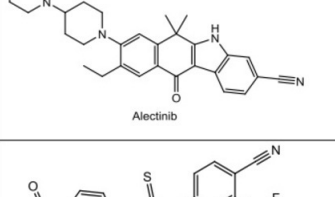
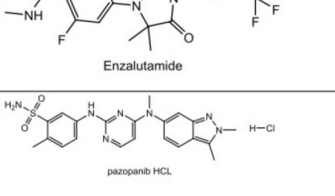
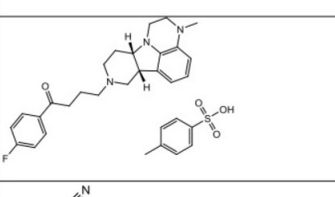
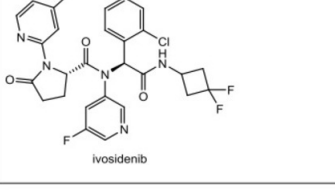
30

40

【 0 1 2 4 】

50

【表 1 - 1 0】

トリメトプリム	3.23 ± 0.30; 6.76 ± 0.12	
ゲフィチニブ	7.2	
エルロチニブ	5.4	
アレクチニブ	7.05 (塩基)	
エンザルタミド	3 -11	
パゾパニブ HCL	2.1, 6.4, 10.2	
ルマテペロントシル酸塩	最も強い酸性:16.61 最も強い塩基性:8.47	
イボシデニブ	最も強い酸性:12.14 最も強い塩基性:1.81	

10

20

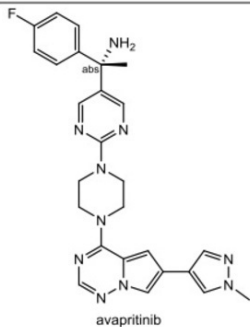
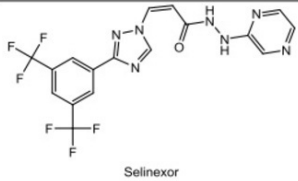
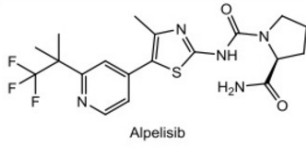
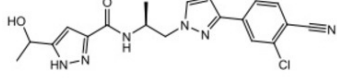
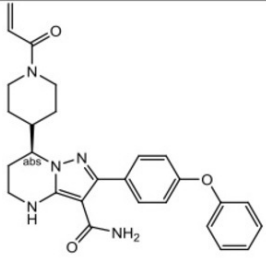
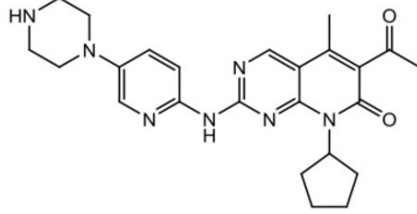
30

40

【 0 1 2 5】

50

【表 1 - 1 1】

アバプリチニブ	6.97, 4.57, 3.50, 1.51	 avapritinib
セリネクサー	最も強い酸性:12.18 最も強い塩基性:1.34	 Selinexor
アルペリシブ	3.3, 9.4	 Alpelisib
ダロルタミド	11.75	
ザヌブルチニブ	最も強い酸性:13.81 最も強い塩基性:2.68	
パルボシクリブ	7.4, 3.9	

10

20

30

40

【0 1 2 6】

本明細書で参照される分配係数（P）は、平衡状態における2つの非混和性溶媒相間の化合物の濃度の比である。最も一般的には、溶媒の一方は水であり、他方は疎水性であり、典型的には1-オクタノールである。この比の対数は、以下に示すように $\log P$ である（従来は親油性相が分子であり、親水性相が分母である）。したがって、 $\log P$ は、親油性または疎水性の尺度である。

【0 1 2 7】

【数 4】

50

$$\log P_{\text{オクタノール/水}} = \log \left(\frac{[\text{溶質}]_{\text{オクタノール}}}{[\text{溶質}]_{\text{水}}} \right)$$

【0128】

分配係数は、実験的に測定することができるか、または計算によって推定することができる。log Pを計算（または予測）するための様々な方法は、典型的には、数千の分子のトレーニングセット（主に薬物様）について、計算されたlog P値を実験的に測定されたlog P値と適合させることによって、開発されている。測定されたlog Pと区別するために、計算されたlog Pをしばしばclog Pと表記することがある。特に断りのない限り、本明細書で使用する「log P」は、実験的なlog P値を指す。log P値を実験的に決定する方法は当該技術分野で知られており、例えば、J. M. Pallicer, C. Calvet, A. Port, M. Roses, C. Rafols, E. Bosch, Journal of Chromatography A 1240 (2012) 113-122を参照。その内容はその全体によって本明細書に組み込まれる。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、APIは親油性である。いくつかの実施形態では、API遊離塩基は親油性である。いくつかの実施形態では、APIは、遊離塩基または非プロトン化形態において、少なくとも約1、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、または少なくとも約5のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも約0.8のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも約0.9のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、遊離塩基としてのプロトン化されたAPIの溶解度対APIの溶解度の比は、水中で少なくとも1.5:1、少なくとも2:1、少なくとも3:1、少なくとも5:1、少なくとも10:1、少なくとも20:1、少なくとも50:1、少なくとも100:1、または少なくとも200:1である。いくつかの実施形態では、遊離塩基としてのプロトン化されたAPIの溶解度対APIの溶解度との比は、少なくとも10:1である。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、APIは、約6~8のpHで低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6~8の間のpHを有する水溶液において、10mg/ml未満、1.0mg/ml未満、0.5mg/ml未満、0.1mg/ml未満、0.05mg/ml未満、0.04mg/ml未満、0.03mg/ml未満、0.02mg/ml未満、0.01mg/ml未満、0.002mg/ml未満、または0.001mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、6より低いpHでより高い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、6より低いpHの水溶液において、少なくとも0.02mg/ml、少なくとも0.05mg/ml、少なくとも0.1mg/ml、少なくとも0.2mg/ml、少なくとも0.5mg/ml、少なくとも0.7mg/ml、少なくとも1mg/ml、少なくとも5mg/ml、または少なくとも10mg/mlの溶解度を有する。

30

40

【0131】

いくつかの実施形態では、APIは、5以上のpHで低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、5以上のpHを有する水溶液において、10mg/ml未満、1.0mg/ml未満、0.5mg/ml未満、0.1mg/ml未満、0.05mg/ml未満、0.04mg/ml未満、0.03mg/ml未満、0.02mg/ml、0.01mg/ml未満、または0.001mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、4以下のpHで高い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、4以下のpHの水溶液において、少なくとも0.02mg/ml、少なくとも0.05mg/ml、少なくとも0.1mg/ml、少なくとも0.2mg/ml、少なく

50

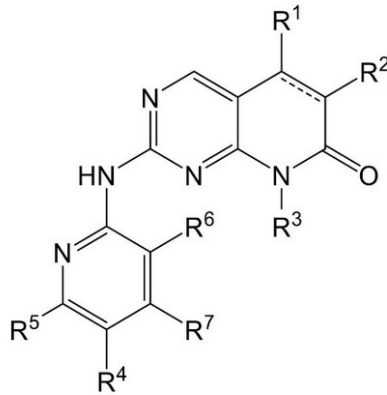
とも 0.5 mg/ml 、少なくとも 0.7 mg/ml 、少なくとも 1 mg/ml 、少なくとも 5 mg/ml 、または少なくとも 10 mg/ml の溶解度を有する。

【0132】

1つの態様では、非晶質固体分散体が本明細書に記載され、非晶質固体分散体は、
(a) 医薬品有効成分 (API) であって、式 (I) の化合物

【0133】

【化6】



式 (I)

またはその薬学的に可能な塩を含む、API

(式中、

【0134】

【化7】

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^3 は $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、または $C_3 - C_7$ -ヘテロシクリルであり、

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ヒドロシアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、ニトリル、ニトロ、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(O)R^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mNR^{12}R^{13}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mC(O)R^{12}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}OR^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mP(O)(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_m$ -アリーール、 $(CR^{10}R^{11})_m$ -ヘテロアリーール、または $-CR^{10}=CR^{11}C(O)R^{12}$ であり、

R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_8$ アルコキシ、 $-C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、

mは0、1、2、3、4、5、または6であり、ならびに、

nは0、1、または2であり、

ここで、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されている）と、

(b) 第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸と、

(c) 第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸と、

(d) 親水性高分子量材料と、を含み、第2の酸対第1の酸の重量比は、約0.2：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はさらに、任意選択で吸着剤を含む。

【0135】

1つの態様では、非晶質固体分散体が本明細書に記載され、非晶質固体分散体は、(a) 式(I)の化合物を含む、医薬品有効成分(API)あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、(b) 界面活性剤であって、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤およびリン脂質から選択される、界面活性剤、(c) 非イオン性親水性ポリマー、および、(d) 任意選択で、吸着剤、を含む。いくつかの実施形態では、APIあるいはその塩または溶媒和物は、非晶質固体分散体の総重量の約5%～約70%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤はポロキサマー188である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は1つ以上のリン脂質を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、プラズマローゲン、スフィンゴミエリン、およびホスファチジン酸のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はレシチンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、非晶質固体分散体の総重量の約5%～約70%を含む。いくつかの実施形態では、APIあるいはその塩または溶媒和物対界面活性剤の重量比は、約10：1～約1：10である。

【0136】

いくつかの実施形態では、APIは、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

【0137】

【化8】

は二重結合を表す。いくつかの実施形態では、R⁵、R⁶、およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはC₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁵、R⁶、およびR⁷はそれぞれ、水素である。いくつかの実施形態では、R¹はメチルである。いくつかの実施形態では、R²は水素、ハロゲン、C₁－C₈アルキル、C₃－C₇シクロアルキル、C₃－C₇ヘテロシクロアルキル、C₁－C₈アルコキシ、C₁－C₈アルコキシアルキル、C₁－C₈ハロアルキル、C₁－C₈ヒドロキシアルキル、C₂－C₈アルケニル、C₂－C₈アルキニル、ニトリル、ニトロ、－COR¹⁰、またはOR¹⁰である。いくつかの実施形態では、R²はC₃－C₇シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R²はCOR¹⁰である。いくつかの実施形態では、R²は－(CO)CH₃である。いくつかの実施形態では、R³はC₃－C₇シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³はシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は水素、ハロゲン、C₁－C₈アルキル、C₃－C₇シクロアルキル、C₃－C₇ヘテロシクロアルキル、C₁－C₈アルコキシ、C₁－C₈アルコキシアルキル、C₁－C₈ハロアルキル、C₁－C₈ヒドロキシアルキル、C₂－C₈アルケニル、C₂－C₈アルキニル、ニトリル、ニトロ、またはOR¹⁰である。いくつかの実施形態では、R⁴はC₃－C₇シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁴はC₃－C₇ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁴は1つまたは2つの環窒素原子を含む6員

のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 はピペラジン-1-イルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素またはメチルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、式(I)のAPIは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、式(I)のAPIは、パルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物である。

【0139】

パルボシクリブはCDK4/6の選択的阻害剤であり、その化学名は6-アセチル-8-cyclic-5-メチル-2-[[5-(ピペラジン-1-based)ピリジン-2-base]-8H-ピリジン、および、[2,ピリミジン+ケトン、ピリジンおよびピリミジンに属する]である。選択的阻害剤CDK4およびCDK6のIC50(腫瘍細胞が全細胞の50%を占めるときの濃度)はそれぞれ11nmol/Lおよび15nmol/Lである一方で、CDK2、CDK1、およびCDK5のIC50は、10nmol/L超である。

【0140】

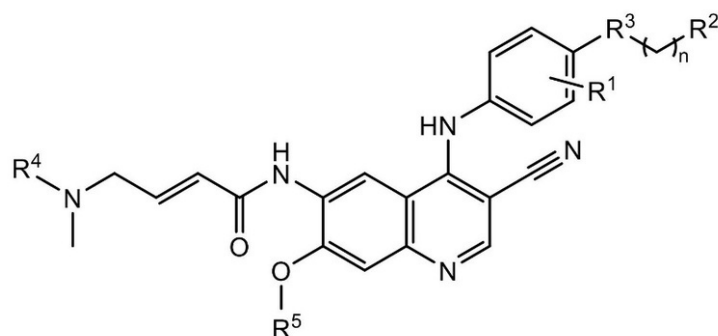
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および/または非晶質固体分散体は、パルボシクリブであるAPIを含む。パルボシクリブの共役酸は、水中で3.9および7.4の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、プロトン化されたAPIは、プロトン化されたパルボシクリブである。いくつかの実施形態では、APIは、モノプロトン化されたパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、ジプロトン化されたパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、パルボシクリブ遊離塩基、モノプロトン化されたパルボシクリブ、ジプロトン化されたパルボシクリブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、APIは、モノプロトン化されたパルボシクリブ、ジプロトン化されたパルボシクリブ、またはその両方を含む。いくつかの実施形態では、APIは、平衡状態のパルボシクリブ遊離塩基、モノプロトン化されたパルボシクリブ、および/またはジプロトン化されたパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、平衡状態のパルボシクリブ遊離塩基およびモノプロトン化されたパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブは、二級ピペラジン窒素上でプロトン化される。いくつかの実施形態では、パルボシクリブは、ピリジン窒素、二級ピペラジン窒素、またはその両方でプロトン化される。

【0141】

1つの態様では、非晶質固体分散体が本明細書に記載され、非晶質固体分散体は、
a) 医薬品有効成分(API)であって、式(II)の化合物

【0142】

【化9】



式(II)

10

20

30

40

50

またはその薬学的に可能な塩を含む、A P I

(式中、 R^1 はハロゲンであり、

R^2 はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾール、またはフェニルであり、その各々が最大で3つの置換基で任意選択で置換され、

R^3 は-O-または-S-であり、

R^4 は C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、

R^5 はエチルまたはメチルであり、ならびに、

n は0または1である) と、

b) 1つ以上の酸と、

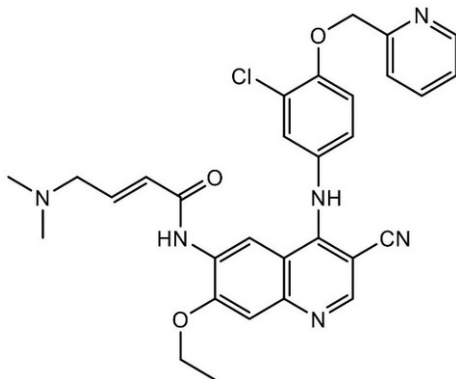
c) 親水性高分子量材料と、を含む。

【0143】

A P Iが式(I I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含むいくつかの実施形態では、 R^1 は塩素である。いくつかの実施形態では、 R^2 はピリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は-O-である。いくつかの実施形態では、 R^4 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 はエチルである。いくつかの実施形態では、n は1である。いくつかの実施形態では、式(I I)の化合物はネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【0144】

【化10】

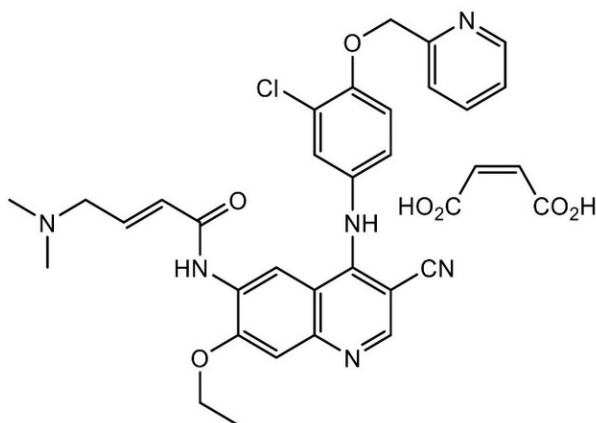


【0145】

いくつかの実施形態では、式(I I)の化合物はマレイン酸塩を含む。いくつかの実施形態では、式(I I)の化合物はマレイン酸ネラチニブである。

【0146】

【化11】



【0147】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）のAPIは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、式（Ⅱ）のAPIは、ネラチニブあるいはその塩または溶媒和物である。

【0148】

1つの態様では、非晶質固体分散体が本明細書に記載され、非晶質固体分散体は、（a）式（Ⅱ）の化合物を含む、医薬品有効成分（API）あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、（b）界面活性剤であって、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤およびリン脂質から選択される、界面活性剤、（c）非イオン性親水性ポリマー、および、（d）任意選択で、吸着剤、を含む。

【0149】

ネラチニブは、アジュバントのトラスツズマブベースの療法に続く、HER2過剰発現／増幅乳癌の早期段階の成人患者の延長したアジュバント療法に適応されるキナーゼ阻害剤である。ネラチニブは、4-アニリノキノリジンクラスのプロテインキナーゼ阻害剤のメンバーである。マレイン酸ネラチニブの分子式は、 $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$ であり、分子量は673.11ダルトンである。化学名は、（E）-N-〔4-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）アニリノ〕-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル〕-4-（ジメチルアミノ）ブト-2-エンアミド マレイン酸である。ネラチニブは、上皮成長因子受容体（EGFR）、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）、およびHER4に不可逆的に結合するキナーゼ阻害剤である。インビトロでは、ネラチニブはEGFRおよびHER2の自己リン酸化、下流のMAPKおよびAKTシグナル伝達経路を減少させ、EGFRおよびHER2発現癌細胞株で抗腫瘍活性を示した。ネラチニブのヒト代謝物M3、M6、M7、およびM11は、インビトロでEGFR、HER2、およびHER4の活性を阻害した。インビボでは、ネラチニブの経口投与は、HER2およびEGFRを発現する腫瘍細胞株を有するマウス異種移植モデルにおいて腫瘍増殖を阻害した。

【0150】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、ネラチニブであるAPIを含む。マレイン酸ネラチニブなどのネラチニブの共役酸は、水中で4.66と7.65のpKaを有する。いくつかの実施形態では、プロトン化されたAPIは、プロトン化されたネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIは、モノプロトン化されたネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、ジプロトン化されたネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、ネラチニブ遊離塩基、モノプロトン化されたネラチニブ、ジプロトン化されたネラチニブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、APIは、モノプロトン化されたネラチニブ、ジプロトン化されたネラチニブ、またはその両方を含む。いくつかの実施形態では、APIは、平衡状態のネラチニブ遊離塩基、モノプロトン化されたネラチニブ、および／またはジプロトン化されたネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、APIは、平衡状態のネラチニブ遊離塩基およびモノプロトン化されたネラチニブを含む。

【0151】

いくつかの実施形態では、記載された非晶質固体分散体は、少なくとも部分的にプロトン化されているAPIを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、プロトン化したAPI、有機酸または無機酸のアニオン、および高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、記載された非晶質固体分散体は、APIの塩を含み、塩のカチオンは、プロトン化されたAPIである。いくつかの実施形態では、APIの塩は、API遊離塩基（またはその塩）と酸との反応生成物である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、APIの塩を含み、ここで、塩はインサイチュで形成される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、パルボシクリブの塩を含み、ここで、塩は、パルボシクリブ遊離塩基と酸との反応生成物である。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIは、第1の酸とAPIの遊離塩基との反応生成物である。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブを含む。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、第1の酸とパルボシクリブ遊離塩基またはその塩との反応生成物である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、メシル酸パルボシクリブ (palbociclib mesylate) などのAPIのメシル酸塩を含む。いくつかの実施形態では、APIのメシル酸塩 (例えば、メシル酸パルボシクリブ) は、インサイチュで形成される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、ネラチニブの塩を含み、ここで、塩はネラチニブ遊離塩基と酸との反応生成物である。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIは、第1の酸とAPIの遊離塩基との反応生成物である。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されたネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、部分的にプロトン化されたネラチニブは、第1の酸とネラチニブの遊離塩基またはその塩との反応生成物である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、マレイン酸ネラチニブなどのAPIのマレイン酸塩を含む。いくつかの実施形態では、APIのマレイン酸塩 (例えば、マレイン酸ネラチニブ) は、インサイチュで形成される。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、APIの遊離塩基、第1の酸、第2の酸、および親水性高分子量ポリマーを含む。このような非晶質固体分散体は、APIの酸性塩、第2の酸、および親水性高分子量ポリマーを含む非晶質固体分散体と交換可能であり、APIの酸性塩は、遊離塩基APIと第1の酸との反応から形成される。いくつかの実施形態では、APIの酸性塩は、インサイチュで生成される。いくつかの実施形態では、APIの酸性塩は固体状態であり、非晶質固体分散体の形成中に溶解する。

20

【0153】

本明細書に開示される非晶質固体分散体は、APIの塩を含むことができる。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、薬学的に許容可能な塩に存在するカチオンを含む、少なくとも部分的にプロトン化されたAPIを含んでいる。薬学的に許容可能な塩としては、限定されないが、金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、およびリチウム塩、アルカリ土類金属、カルシウム塩、マグネシウム塩など、有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など、スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など、および、アミノ酸塩、例えば、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などを含む。薬学的に許容可能な塩はさらに、限定されないが、酒石酸水素塩、酒石酸水素塩水和物、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸水素ヘミペンタ水和物 (bitartrate hemipentahydrate)、ペンタフルオロプロピオン酸塩、臭化水素酸塩、ムチン酸塩、オレイン酸塩、二塩基性リン酸塩、一塩基性リン酸塩、酢酸塩三水和物、ビス (ヘプタフルオロ酪酸塩)、ビス (ペンタフルオロプロピオン酸塩)、ビス (ピリジンカルボン酸塩)、ビス (トリフルオロ酢酸塩)、塩化水素 (chlorhydrate)、および硫酸塩五水和物を含む。他の代表的な薬学的に許容可能な塩は、例えば、水溶性および非水溶性の塩、例えば、酢酸塩、アムソネート (amsonate) (4, 4'-ジアミノスチルベン-2, 2'-二スルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳スルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩化水素化物、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フィウナレート (fiunarate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレソルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル

30

40

50

、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（1,1-メチレンビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エンボン酸塩）、パントテン酸、リン酸塩／ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸、スラメート（suramate）、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、および吉草酸塩を含む。いくつかの実施形態では、APIの塩は、API遊離塩基を本開示に記載される酸などの酸と反応させることにより形成することができる。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、例えば、マレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIは、表Aに表記されるもの、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、10mg～1000mgの量のAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、APIは、20mg～500mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、APIは、25mg～250mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、APIは、約50mg、約100mg、または約125mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、約1mg～約500mg、約10mg～約400mg、約10mg～約250mg、約5mg～約250mg、約25mg～約250mg、約25mg～約200mg、約50mg～約200mg、約50mg～約150mg、約75mg～約150mg、約100mg～約150mg、約125mg～約150mg、約75mg～約125mg、約100mg～約125mg、約75mg～約125mg、約50mg～約125mg、約25mg～約125mg、約75mg～約100mg、約50mg～約100mg、約25mg～約100mg、約5mg～約100mg、約50mg～約75mg、約25mg～約75mg、約5mg～約75mg、約50mg～約55mg、約5mg～約25mg、約10mg～約25mg、約5mg～約50mg、約10mg～約50mg、または約25mg～約50mg、あるいは、それらの間の任意の範囲の量のAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも40mg、少なくとも50mg、少なくとも60mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも100mg、少なくとも110mg、少なくとも120mg、少なくとも125mg、少なくとも130mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも160mg、少なくとも170mg、少なくとも175mg、少なくとも180mg、少なくとも190mg、または少なくとも200mgの量のAPIを含む医薬組成物および／または非晶質固体分散体が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、約5mg～約200mgの量のAPIを含む。いくつかの実施形態では、最大で1000mgの量のAPIを含む医薬組成物および／または非晶質固体分散体が提供される。いくつかの実施形態では、APIは、最大で750mg、最大で500mg、最大で400mg、最大で300mg、最大で250mg、最大で225mg、最大で200mg、最大で175mg、最大で150mg、最大で125mg、最大で100mg、最大で90mg、最大で80mg、最大で75mg、最大で60mg、最大で55mg、最大で50mg、最大で25mg、または最大で10mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、APIは遊離塩基形態である。いくつかの実施形態では、APIはプロトン化されているか、部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIは塩または溶媒和物の形態である。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブあるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、例えば、マレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIは表Aに表記されるもの、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物

10

20

30

40

50

【 0 1 5 4 】

50

. 5 mg、399 mg、399.5 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mg、505 mg、510 mg、515 mg、520 mg、525 mg、530 mg、535 mg、540 mg、545 mg、550 mg、555 mg、560 mg、565 mg、570 mg、575 mg、580 mg、585 mg、590 mg、595 mg、600 mg、605 mg、610 mg、615 mg、620 mg、625 mg、630 mg、635 mg、640 mg、645 mg、650 mg、655 mg、660 mg、665 mg、675 mg、680 mg、685 mg、690 mg、695 mg、700 mg、705 mg、710 mg、715 mg、720 mg、725 mg、730 mg、735 mg、740 mg、745 mg、750 mg、755 mg、760 mg、765 mg、770 mg、775 mg、780 mg、785 mg、790 mg、795 mg、800 mg、805 mg、810 mg、815 mg、820 mg、825 mg、830 mg、835 mg、840 mg、845 mg、850 mg、855 mg、860 mg、865 mg、870 mg、875 mg、880 mg、885 mg、890 mg、895 mg、900 mg、905 mg、910 mg、915 mg、920 mg、925 mg、930 mg、935 mg、940 mg、945 mg、950 mg、955 mg、960 mg、965 mg、970 mg、975 mg、980 mg、985 mg、990 mg、995 mg、または1000 mgを含む約1.0 mg～約1000 mgの量で存在するAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、APIは遊離塩基形態である。いくつかの実施形態では、APIはプロトン化されているか、部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIは塩または溶媒和物の形態である。いくつかの実施形態では、APIは表Aに表記されるもの、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

10

20

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、パルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、50 mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、75 mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、100 mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、125 mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約75～約125 mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約25～約50 mgのパルボシクリブ遊離塩基またはその間の任意の範囲と同等の量でパルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は酢酸パルボシクリブ (palbociclib acetate)、パルボシクリブ塩化物 (palbociclib chloride)、酒石酸パルボシクリブ (palbociclib tartrate)、メシル酸パルボシクリブ (palbociclib mesylate)、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は酒石酸パルボシクリブ、メシル酸パルボシクリブ、またはその両方を含む。

30

40

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、ネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、20 mgのネラチニブ遊離塩基と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、40 mgの

50

ネラチニブ遊離塩基と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、60 mg のネラチニブ遊離塩基と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、100 mg のネラチニブ遊離塩基と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約20～約100 mg のネラチニブ遊離塩基と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、約30～約50 mg のネラチニブ遊離塩基またはその間の任意の範囲と同等の量でネラチニブあるいはその塩または溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、ネラチニブは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物はマレイン酸塩ネラチニブ (neratinib maleate)、リンゴ酸ネラチニブ (neratinib malate)、酒石酸ネラチニブ (neratinib tartrate)、メシル酸ネラチニブ (neratinib mesylate)、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物はマレイン酸ネラチニブ、メシル酸ネラチニブ、またはその両方を含む。

10

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、組成物の総重量の約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、または約70%の量でAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、組成物の総重量の約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、または約50%の量でAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または非晶質固体分散体は、組成物の総重量の約0.1%～約99%、約0.1%～約80%、約0.1%～約60%、約0.1%～約40%、約0.1%～約20%、約0.1%～約10%、約0.1%～約1%、約20%～約99%、約20%～約80%、約20%～約60%、約20%～約40%、約25%～約45%、約25%～約50%、約25%～約60%、約25%～約75%、約30%～約99%、約30%～約80%、約30%～約60%、約30%～約50%、約30%～約40%、約40%～約99%、約40%～約80%、約40%～約60%、約40%～約50%、または約40%～約45%の量のAPI（パルボシクリブまたはネラチニブなど）を含む。いくつかの実施形態では、APIは遊離塩基形態である。いくつかの実施形態では、APIはプロトン化されているか、部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIは塩または溶媒和物の形態である。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブあるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、例えば、マレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIは表Aに表記されるもの、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

20

30

40

【0158】

酸

1つの態様では、APIと1つ以上の酸を含む非晶質固体分散体が本明細書に記載されている。さらに、APIと1つ以上の酸を含む医薬組成物が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、API、1つ以上の酸、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、API、第1の酸、第2の酸、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されている。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される非晶質固体分散体および／または医薬

50

組成物は、1つ以上の有機酸を含む。いくつかの実施形態では、有機酸は1より小さな pK_a を有する。いくつかの実施形態では、有機酸は最大で2である pK_a を有する。いくつかの実施形態では、有機酸は最大で1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、4.0、または5.0である pK_a を有する。いくつかの実施形態では、有機酸は完全にイオン化されている。いくつかの実施形態では、有機酸は部分的にイオン化されている。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酪酸、炭酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、フッ素化酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、脂肪族スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸）、芳香族スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸）、および尿酸の1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸はメタンスルホン酸、酒石酸、またはその両方を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸はメタンスルホン酸および酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は酢酸を除外する。

10

20

30

40

50

【0160】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、API、1つ以上の酸、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は、最大で2の pK_a を有する第1の酸と、2よりも大きい pK_a を有する第2の酸とを含む。いくつかの実施形態では、第1の酸は有機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である。いくつかの実施形態では、脂肪族スルホン酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸である。いくつかの実施形態では、芳香族スルホン酸は、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、第2の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、または酢酸である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、API遊離塩基と第1の酸との間で形成されるAPIの塩を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約0.1重量%～約99重量%の量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約1重量%～約80重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約25重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約5重量%、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約20重量%～約80重量%、約20重量%～約60重量%、約20重量%～約50重量%、約30重量%～約80重量%、約30重量%～約60重量%、約30重量%～約50重量%、または約30重量%～約40重量%の量で非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約36重量%、約37重量%、約38重量%、約39重量%

、約 40 重量%、約 41 重量%、約 42 重量%、約 43 重量%、約 44 重量%、または約 45 重量%の量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸はメタンスルホン酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、限定されないが、約 5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、または 350 mg を含む約 1.0 mg ～ 約 1000 mg の量で、医薬組成物および／または非晶質固体分散体中に存在する。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、1 mg ～ 500 mg の量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、約 10 mg ～ 約 400 mg、20 mg ～ 約 300 mg、約 25 mg ～ 約 200 mg、約 50 mg ～ 約 150 mg、約 75 mg ～ 約 125 mg、約 75 mg ～ 約 100 mg、約 100 mg ～ 125 mg、約 1 mg ～ 約 200 mg、または約 50 mg ～ 約 200 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、25 mg ～ 250 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、150 mg ～ 250 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、50 mg ～ 150 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、75 mg ～ 150 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、75 mg ～ 125 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、90 mg ～ 120 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、100 mg ～ 120 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、110 mg ～ 120 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、110 mg ～ 115 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、150 mg ～ 200 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、50 mg ～ 200 mg の量で存在する。

20

30

【0163】

いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、0.5 : 1 よりも大きく、1 : 1 よりも大きく、1.5 : 1 よりも大きく、2 : 1 よりも大きく、2.5 : 1、または 3 : 1 よりも大きい、API に対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、約 0.5 : 1 ～ 約 1 : 1、約 0.5 : 1 ～ 約 1.5 : 1、約 0.5 : 1 ～ 約 2 : 1、約 0.5 : 1 ～ 約 2.5 : 1、約 0.5 : 1 ～ 約 3 : 1、約 1 : 1 ～ 約 1.5 : 1、約 1 : 1 ～ 約 2 : 1、約 1 : 1 ～ 約 2.5 : 1、約 1 : 1 ～ 約 3 : 1、約 1.5 : 1 ～ 約 2 : 1、約 1.5 : 1 ～ 約 2.5 : 1、約 1.5 : 1 ～ 約 3 : 1、約 2 : 1 ～ 約 2.5 : 1、約 2 : 1 ～ 約 3 : 1、または約 2.5 : 1 ～ 約 3 : 1 の API に対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は酒石酸およびメタンスルホン酸を含む。

40

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、API、1つ以上の酸、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は、強酸である第1の酸と弱酸である第2の酸とを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は、最大で2の pKa を有する第1の酸と、2 よりも大きい pKa を有する第2の酸

50

とを含む。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：20～約20：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：10～約10：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：5～約5：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：3～約3：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：2～約2：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1：1.5～約1.5：1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約1である。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約0.1：1～約10：1、約0.5：1～約5：1、約0.5：1～約3：1、約0.5：1～約1：1、約0.5：1～約1.5：1、約0.5：1～約2：1、約0.5：1～約2.5：1、約0.5：1～約3：1、約1：1～約1.5：1、約1：1～約2：1、約1：1～約2.5：1、約1：1～約3：1、約1.5：1～約2：1、約1.5：1～約2.5：1、約1.5：1～約3：1、約2：1～約2.5：1、約2：1～約3：1、または約2.5：1～約3：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約0.1：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約0.2：1～約5：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約0.1：1～約10：1、約1：1～約8：1、約2：1～約7：1、約4：1～約7：1、約0.5：1～約3：1、約0.5：1～約1：1、約0.5：1～約1.5：1、約0.5：1～約2：1、約0.5：1～約2.5：1、約0.5：1～約3：1、約1：1～約1.5：1、約1：1～約2：1、約1：1～約2.5：1、約1：1～約3：1、約1.5：1～約2：1、約1.5：1～約2.5：1、約1.5：1～約3：1、約2：1～約2.5：1、約2：1～約3：1、または約2.5：1～約3：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの質量比は、約0.1：1～約10：1、約0.2：1～約5：1、約0.5：1～約3：1、約0.2：1～約1.2：1、約0.4：1～約1：1、約0.5：1～約1：1、約0.5：1～約1.5：1、約0.5：1～約2：1、約0.5：1～約2.5：1、約0.5：1～約3：1、約1：1～約1.5：1、約1：1～約2：1、約1：1～約2.5：1、約1：1～約3：1、約1.5：1～約2：1、約1.5：1～約2.5：1、約1.5：1～約3：1、約2：1～約2.5：1、約2：1～約3：1、または約2.5：1～約3：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約1：20～約20：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約1：10～約10：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約1：5～約5：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約1：3～約3：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの重量比は、約1：2～約2：1である。

10

20

30

40

50

【0165】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される非晶質固体分散体および／または医薬組成物は、1つ以上の無機酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、およびリン酸の1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は塩酸を含む。いくつかの実施形態では、無機酸は完全にイオン化されている。いくつかの実施形態では、無機酸は部分的にイオン化されている。いくつかの実施形態では、部分的なイオン化は、1%以上の無機酸がイオン化されている平衡状態を指す。

【0166】

いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%～約99重量%の量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%～約80重量%、1重量%～約80重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約50重量%、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約20重量%～約80重量%、約20重量%～約60重量%、約20重量%～約50重量%、約30重量%～約80重量%、約30重量%～約60重量%、約30重量%～約50重量%、ま

たは約30重量%～約40重量%の量で非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%、約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、または約45重量%の量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は塩酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、限定されないが、約1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、または350mgを含む、約1.0mg～約1000mgの量で非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、約0.1mg～約100mg、約1mg～約50mg、約2mg～約20mg、約5mg～約15mg、約7mg～約25mg、約7mg～約20mg、または約10mg～約18mgの量で存在する。

10

20

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される非晶質固体分散体は、第1の酸および第2の酸を含む。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約0.05：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約0.5：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約1：1～約4：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約2：1である。いくつかの実施形態では、API対第1の酸のモル比は、約0.1：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、API対第1の酸のモル比は、約0.2：1～約5：1、または約0.5：1～約2：1である。いくつかの実施形態では、API対第1の酸のモル比は、約1：1である。いくつかの実施形態では、API対第2の酸の質量比は、約0.05：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、API対第2の酸の質量比は、約0.1：1～約5：1または約0.2：1～約1：1である。いくつかの実施形態では、API対第2の酸の質量比は、約0.5：1である。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、第1の酸は1より小さなpKaを有する。いくつかの実施形態では、第1の酸は最大で2であるpKaを有する。いくつかの実施形態では、第1の酸は有機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は無機酸である。いくつかの実施形態では、第2の酸は有機酸である。いくつかの実施形態では、第2の酸は無機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸と第2の酸の両方が有機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸はメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、第2の酸は酒石酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、5mg～200mgの量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、第1の酸は、約10mg～約100mg、約15mg～約50mg、約20mg～約40mg、約20mg～約30mg、または約25mg～約30mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、第2の酸は、5mg～400mgの量で、非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、第2の酸は、約10mg～約400mg、約20mg～約300mg、約50mg～約200mg、約50mg～約150mg、約50mg～約100mg、約30mg～約60mg、約25mg～約75mg、または

40

50

約 100 mg ～ 約 200 mg の量で存在する。

【0169】

親水性高分子量材料

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体および／または医薬組成物は、親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、ポリビニルピロリドン（ポビドン）（例えば、PVP-K30）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドンまたはPVP-VA64、例えば、Kollidon（登録商標）VA64という商品名で販売されている）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖、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、例えば、HPMC-E5）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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（HPMC-AS-HF）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG、例えば、Soluplusという商品名で販売されている）、多糖類、またはそれらの組み合わせの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、クロスポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料はHPMCとクロスポビドンを含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料はHPMCとPVPを含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料はHPMCとコポビドンを含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料はコポビドンとクロスポビドンを含む。

10

20

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、ポリビニルピロリドン（ポビドン）（例えば、PVP-K30）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドンまたはPVP-VA64）、Soluplus、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖、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、例えば、HPMC-E5）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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（HPMC-AS-HF）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG、Soluplusという商品名で販売されている）、多糖類、またはそれらの組み合わせの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はPVP、HPMC、クロスポビドン、クロスポビドン、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はHPMCを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はPVPを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はクロスポビドンを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体はクロスポビドンを含む。

30

40

【0171】

いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、少なくとも10 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも40 mg、少なくとも50 mg、少なくとも60 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも80 mg、少なくとも90 mg、少なくとも100 mg、少なくとも110 mg、少なくとも120 mg、少なくとも125 mg、少なくとも130 mg、少なくとも140 mg、少なくとも150 mg、少なくとも160 mg、少なくとも170 mg、少なくとも175 mg、少なくとも180 mg、少なくとも190 mg、または少なくとも200 mgの量で、開示された非晶質固体分散体および／または開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、最大で30 mg、最大で40 mg、最

50

大で50mg、最大で60mg、最大で70mg、最大で75mg、最大で80mg、最大で90mg、最大で100mg、最大で110mg、最大で120mg、最大で125mg、最大で130mg、最大で140mg、最大で150mg、最大で160mg、最大で170mg、最大で175mg、最大で180mg、最大で190mg、最大で200mg、最大で250mg、または最大で300mgの量で、開示された非晶質固体分散体および／または開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、約10mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約225mg、または約250mgの量で、開示された非晶質固体分散体および／または開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、10mg～1000mgの量で、開示された非晶質固体分散体および／または開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、約50mg～約150mg、約55mg～約150mg、約60mg～約150mg、約65mg～約150mg、約70mg～約150mg、約75mg～約150mg、約80mg～約150mg、約85mg～約150mg、約90mg～約150mg、約95mg～約150mg、約100mg～約150mg、約105mg～約150mg、約110mg～約150mg、約115mg～約150mg、約120mg～約150mg、約125mg～約150mg、約130mg～約150mg、約135mg～約150mg、約140mg～約150mg、約145mg～約150mg、約50mg～約145mg、約50mg～約140mg、約50mg～約130mg、約50mg～約135mg、約50mg～約125mg、約50mg～約120mg、約50mg～約115mg、約50mg～約110mg、約50mg～約105mg、約50mg～約100mg、約50mg～約95mg、約50mg～約90mg、約50mg～約85mg、約50mg～約80mg、約50mg～約75mg、約50mg～約70mg、約50mg～約65mg、約50mg～約60mg、または約50mg～約55mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、20mg～500mg、20mg～400mg、20mg～300mg、25mg～250mg、30mg～200mg、50mg～200mg、50mg～150mg、50mg～125mg、75mg～200mg、75mg～150mg、100mg～125mg、または100mg～150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、PVP、HPMC、コポリドン、クロスポリドン、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は約100mgのHPMCを含む。

【0172】

いくつかの実施形態では、限定されないが、約1.0mg、1.5mg、2.5mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、10.0、10.5mg、11.0mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg、15.0mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、18mg、18.5mg、19mg、19.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22mg、22.5mg、23mg、23.5mg、24mg、24.5mg、25mg、25.5mg、26mg、26.5mg、27mg、27.5mg、28mg、28.5mg、29mg、29.5mg、30mg、30.5mg、31mg、31.5mg、32mg、32.5mg、33mg、33.5mg、36mg、36.5mg、37mg、37.5mg、38mg、38.5mg、39mg、39.5mg、40mg、40.5mg、41mg、41.5mg、42mg、42.5mg、43mg、43.5mg、44mg、44.5mg、45mg、45.5mg、46mg、46.5mg、47mg、47.5mg、48mg、48.5mg、49mg、49.5mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、

85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、326 mg、326.5 mg、327 mg、327.5 mg、328 mg、328.5 mg、329 mg、329.5 mg、330 mg、330.5 mg、331 mg、331.5 mg、332 mg、332.5 mg、333 mg、333.5 mg、334 mg、334.5 mg、335 mg、335.5 mg、336 mg、336.5 mg、337 mg、337.5 mg、338 mg、338.5 mg、339 mg、339.5 mg、340 mg、340.5 mg、341 mg、341.5 mg、342 mg、342.5 mg、343 mg、343.5 mg、344 mg、344.5 mg、345 mg、345.5 mg、346 mg、346.5 mg、347 mg、347.5 mg、348 mg、348.5 mg、349 mg、349.5 mg、350 mg、350.5 mg、351 mg、351.5 mg、352 mg、352.5 mg、353 mg、353.5 mg、354 mg、354.5 mg、355 mg、355.5 mg、356 mg、356.5 mg、357 mg、357.5 mg、358 mg、358.5 mg、359 mg、359.5 mg、360 mg、360.5 mg、361 mg、361.5 mg、362 mg、362.5 mg、363 mg、363.5 mg、364 mg、364.5 mg、365 mg、365.5 mg、366 mg、366.5 mg、367 mg、367.5 mg、368 mg、368.5 mg、369 mg、369.5 mg、370 mg、370.5 mg、371 mg、371.5 mg、372 mg、372.5 mg、373 mg、373.5 mg、374 mg、374.5 mg、375 mg、375.5 mg、376 mg、376.5 mg、377 mg、377.5 mg、378 mg、378.5 mg、379 mg、379.5 mg、380 mg、380.5 mg、381 mg、381.5 mg、382 mg、382.5 mg、383 mg、383.5 mg、384 mg、384.5 mg、385 mg、385.5 mg、386 mg、386.5 mg、387 mg、387.5 mg、388 mg、388.5 mg、389 mg、389.5 mg、390 mg、390.5 mg、391 mg、391.5 mg、392 mg、392.5 mg、393 mg、393.5 mg、394 mg、394.5 mg、395 mg、395.5 mg、396 mg、396.5 mg、397 mg、397.5 mg、398 mg、398.5 mg、399 mg、399.5 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mg、505 mg、510 mg、515 mg、520 mg、525 mg、530 mg、535 mg、540 mg、545 mg、550 mg、555 mg、560 mg、565 mg、570 mg、575 mg、580 mg、585 mg、590 mg、595 mg、600 mg、605 mg、610 mg、615 mg、620 mg、625 mg、630 mg、635 mg、640 mg、645 mg、650 mg、655 mg、660 mg、665 mg、670 mg、675 mg、680 mg、685 mg、690 mg、695 mg、700 mg、705 mg、710 mg、715 mg、720 mg、725 mg、730 mg、735 mg、740 mg、745 mg、750 mg、755 mg、760 mg、765 mg、770 mg、775 mg、780 mg、785 mg、790 mg、795 mg、800 mg、805 mg、810 mg、815 mg、820 mg、825 mg、830 mg、835 mg、840 mg、845 mg、850 mg、855 mg、860 mg、865 mg、870 mg、875 mg、880 mg、885 mg、890 mg、895 mg、900 mg、905 mg、910 mg、915 mg、920 mg、925 mg、930 mg、935 mg、940 mg、945 mg、950 mg、955 mg、960 mg、965 mg、970 mg、975 mg、980

10

20

30

40

50

mg、985mg、990mg、995mg、または1000mgを含む約1.0mg～約1000mgの量で存在する親水性高分子量材料（HPMC、PVP、コポリドン、またはそれらの混合物）を含む組成物が提供される。

【0173】

いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の5%～80%の量で、開示された非晶質固体分散体に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約10%～約60%、約30%～約50%、約5%～約60%、約20%～約50%、約20%～約40%、約25%～約35%、約28%～約32%、約25%～約30%、または約20%～約30%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約20%～約50%を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、または約40%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約28%の量で存在する。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の総重量の5%～80%の量で、開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の総重量の約10%～約60%、約30%～約50%、約5%～約60%、約20%～約50%、約20%～約40%、約25%～約35%、約28%～約32%、約25%～約30%、または約20%～約30%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の総重量の約20%～約50%を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の総重量の約20%～約40%を含む。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の総重量の約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、または約40%の量で存在する。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、開示された医薬組成物中に賦形剤として存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、医薬組成物の約0.1重量%～約10重量%、約3重量%～約8重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、または約10重量%を含む、約0.1重量%～約20重量%の量で非晶質固体分散体の賦形剤として、開示された医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料は、開示された医薬組成物の5重量%の量で非晶質固体分散体の賦形剤として医薬組成物中に存在する。

30

【0176】

親水性高分子量材料は低い、中程度の、または高い粘度を有することができる。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約4.0～6.0cPである。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約4.0～6.0cPである。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約120cP未満である。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約100～約20000cPである。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約4000cP未満である。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料の粘度は、20℃の水中で2%で測定したときに約4000～約100000cPである。

40

【0177】

50

親水性高分子量材料は粒度分布を有することができる。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料のメジアン径は、500 μm 未満、250 μm 未満、150 μm 未満、125 μm 未満、100 μm 未満、75 μm 未満、50 μm 未満、40 μm 未満、30 μm 未満、20 μm 未満、または10 μm 未満である。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料のメジアン径は、少なくとも100 nm、少なくとも500 nm、少なくとも1 μm 、少なくとも5 μm 、少なくとも10 μm 、少なくとも20 μm 、少なくとも25 μm 、少なくとも50 μm 、少なくとも75 μm 、少なくとも100 μm 、少なくとも125 μm 、または少なくとも150 μm である。いくつかの実施形態では、親水性高分子量材料のメジアン径は、約50 nm～約1000 μm 、約100 nm～約500 μm 、約1 μm ～約250 μm 、約1 μm ～約200 μm 、約1 μm ～約150 μm 、または約50 μm ～約150 μm である。

10

【0178】

他の賦形剤および添加剤

本開示は、医薬組成物およびその投与方法に関し、医薬組成物は、APIを含む非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1つ以上の賦形剤または添加剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、API、1つ以上の酸、および、第1の酸であって、有機的である、第1の酸、第2の酸、親水性高分子量材料、を含む。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIは塩または溶媒和物の形態である。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は2つの有機酸を含む。

20

【0179】

記載された医薬組成物中で使用することができる賦形剤および添加剤は、当技術分野において周知の添加剤を含む。そのような添加剤としては、限定されないが、付着防止剤（粘着防止剤、滑剤、流動促進剤、潤滑剤）（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒュームドシリカ（Carbosil, Aerosil）、微粉化シリカ（Sylod No. FP 244, Grace U. S. A.）、ポリエチレングリコール、界面活性剤、ワックス、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ステアリン酸誘導体、デンプン、水素化植物油、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ロイシン、PEG-4000、およびラウリル硫酸マグネシウム）、抗凝固剤（例えば、アセチル化モノグリセリド）、消泡剤（例えば、長鎖アルコールおよびシリコン誘導体）、抗酸化剤（例えば、BHT、BHA、没食子酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、トコフェロールなど）、結合剤（接着剤）、すなわち、粒子と粒子の結合を介して粉末材料に粘着特性を付与する薬剤（例えば、マトリックスバインダー（乾燥デンプン、乾燥糖類）、フィルムバインダー（PVP、デンプンペースト、セルロース、ベントナイト、スクロース））、化学バインダー（例えば、高分子セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、クロスポビドン（すなわち、架橋ポリビニルN-ピロリドン）、HPC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）など、糖シロップ、コーンシロップ、水溶性多糖類（例えば、アカシア、トラガント、グアー、アルギン酸塩など）、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、寒天、スクロース、デキストロース、非セルロース性結合剤（例えば、PVP、PEG、ビニルピロリドンコポリマー、 α 化デンプン、ソルビトール、グルコースなど）、キレート化剤（例えば、EDTAおよびEDTA塩）、血液凝固薬（例えば、アルギン酸）着色料または不透明化剤（opacants）（例えば、二酸化チタン、食用色素、レーキ、天然植物着色料、酸化鉄、ケイ酸、硫酸、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウム）、冷却剤（例えば、ハロゲン化炭化水素（例えば、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、フルオロトリクロロメタン）、ジエチルエーテル、および液体窒素）、凍結保護物質（例えば、トレハロース、リン酸塩、ゼラチン、デキストラン、マンニトールなど）、希釈剤または充填剤（例えば、ラクトース、マンニトール、タルク、ステアリン酸マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸、噴霧乾燥ラクトース、加水分解デンプン、直接圧縮デンプン、微結晶性セルロース（MC

30

40

50

C)、セルロース由来のもの (cellulosics)、ソルビトール、スクロース、スクロース系材料、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、およびデキストロース崩壊剤または超崩壊剤 (例えば、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、デンプン誘導体、粘土、ガム、セルロース、セルロース誘導体、アルギン酸塩、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、および微結晶性セルロース)、水素結合剤 (例えば、酸化マグネシウム)、旨味成分 (flavorant) または減感剤、(例えば、噴霧乾燥香料、精油、およびエチルバニリン)、イオン交換樹脂 (例えば、スチレン/ジビニルベンゼンコポリマー、および4級アンモニウム化合物)、可塑剤 (例えば、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル (例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル)、アセチル化モノグリセリド、グリセリン、トリアセチン、プロピレングリコール、フタル酸エステル (例えば、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル)、ヒマシ油、ソルビトール、および、ジブチルセッケート)、防腐剤、パラベン、フェノール、ベンジルアルコール、および四級アンモニウム化合物)、溶媒 (例えば、アルコール、ケトン、エステル、塩素化炭化水素、および水)、天然甘味料 (例えば、マルトース、スクロース、グルコース、ソルビトール、グリセリン、およびデキストリン) および人工甘味料 (例えば、アスパルテム、サッカリン、およびサッカリン塩) を含む甘味料、ならびに増粘剤 (粘性調整剤、増粘化剤) (例えば、糖類、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、高分子、およびアルギン酸塩) が挙げられる。

10

【0180】

添加剤はさらに、タンパク質 (例えば、コラーゲン、ゼラチン、ゼイン、グルテン、ムール貝タンパク質、リポタンパク質)、炭水化物 (例えば、アルギン酸、カラギーナン、セルロース誘導体、ペクチン、デンプン、キトサン)、ゴム (例えば、キサンタンガム、アラビアゴム)、鯨蝟、天然または合成のワックス、カルナバワックス、脂肪酸 (例えば、ステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸)、脂肪族アルコール、糖類、シェラック、例えば、糖 (例えば、ラクトース、スクロース、デキストロース)、またはデンプン、多糖類ベースのポリマー (例えば、マルトデキストリンおよびマルトデキストリン誘導体、デキストレート、シクロデキストリン、およびシクロデキストリン誘導体)、セルロースベースのポリマー (例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピル、酢酸セルロース、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸セルロース、トリメリット酸、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート)、無機物、(例えば、リン酸二カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、タルク、およびチタニア)、ポリオール (例えば、マンニトール、キシリトール、およびソルビトールポリエチレングリコールエステル)、ならびに、ポリマー (例えば、アルギン酸、ポリ (ラクチドコグリコリド)、ゼラチン、架橋ゼラチン、および寒天) などの材料を含むことができる。

20

30

【0181】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は1つ以上の防腐剤を含む。防腐剤は、抗菌薬、抗酸化剤、および無菌状態を増強する薬剤を含むことができる。典型的な防腐剤としては、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、没食子酸プロピル、クエン酸、EDTAおよびその塩、エリソルビン酸、フマル酸、リンゴ酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、パラベン (メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、およびそれらの塩など)、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、バニリンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された非晶質固体分散体組成物あるいは医薬組成物は、抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、抗酸化剤としては、酢酸 α -トコフェロール、アセトン重亜硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、アスコルビン酸、ビタミンE、パルミチン酸アスコルビル、BHA、BHT、システイン、塩酸システイン、d- α -トコフェロール (天然または合成)、ジチオトレイトール、モノチオグリセロール

40

50

、ノルジヒドログアヤレト酸、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオ尿素、またはトコフェロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗酸化剤または抗酸化剤の混合物は、固体分散体の一部として含まれる。例示的な抗酸化剤としては、限定されないが、BHT、BHA、没食子酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、4ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、およびトコフェロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、約0.001重量%~約10重量%の防腐剤（例えば、抗酸化剤）を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、防腐剤または抗酸化剤のパーセント重量は、約0.001%~約0.01%、約0.001%~約0.1%、約0.001%~約1%、約0.001%~約5%、約0.001%~約10%、約0.01%~約1%、約0.01%~約5%、約0.01%~約10%、約0.1%~約1%、約0.1%~約2%、約0.1%~約3%、約0.1%~約4%、約0.1%~約5%、約0.1%~約6%、約0.1%~約7%、約0.1%~約8%、約0.1%~約10%、約1%~約2%、約1%~約5%、約1%~約6%、約1%~約7%、約1%~約8%、または約1%~約10%である。

10

20

30

40

50

【0182】

いくつかの実施形態では、賦形剤または添加剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、吸着剤、酸、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、充填剤および/または結合剤は、微結晶性セルロース、クロスポビドン、ラクトース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、微結晶性セルロースを含む。いくつかの実施形態では、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム（略称：MgSt）を含む。いくつかの実施形態では、酸は酒石酸などの有機酸を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤はシリカである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、有機酸、またはそれらの組み合わせを含む。

【0183】

いくつかの実施形態では、賦形剤対APIの重量比は、約0.1:1~約10:1である。いくつかの実施形態では、賦形剤対APIの重量比は、約0.5:1~約5:1、約0.5:1~約4:1、約0.5:1~約3:1、約0.6:1~約4:1、約0.7:1~約3:1、約0.8:1~約2:1、約0.9:1~約1.1:1、約1:1~約3:1、約1:1~約4:1、約1:1~約5:1、または約1:1~約6:1である。

【0184】

所定の成分はしばしば、当該分野の異なる実務者によって異なるように分類されるか、いくつかの異なる機能のいずれかに共通して使用されるか、組成物中のレベルに応じて異なる機能を有することがあるため、一般的に使用される上記の列挙された成分の間にはかなりの重複があることを理解されたい。したがって、上記の列挙された成分は、本発明の組成物に含まれ得る成分のタイプの単なる例示に過ぎず、限定的なものではないと解釈されなければならない。

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、API、界面活性剤、非イオン性親水性ポリマー、および任意選択で、吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤およびリン脂質から選択される。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤はポロキサマー188である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は1つ以上のリン脂質を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイルノシトール、ホスファチジルセリン、プラズマローゲン、スフィンゴミエリン、およびホスファチジン酸のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はレシチンを含む。

【0186】

非イオン性親水性ポリマー

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、非イオン性親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、オリゴ糖、多糖類、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、HPMC、コポビドン、PVP、HP-β-CD、PVA、HPMCAS、PVAc-PVCap-PEG、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、非晶質固体分散体の総重量の約5%～約70%を含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、非晶質固体分散体の総重量の約5%～約60%、約5%～約50%、約10%～約50%、約10%～約40%、約20%～約40%、または約20%～約30%を含む。

10

【0187】

吸着剤

20

本明細書に記載される非晶質固体分散体は吸着剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体は、API、1つ以上の酸、吸着剤、および親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、記載された医薬組成物の賦形剤または添加剤は吸着剤を含む。吸着剤は固体、多孔質、または超多孔質の吸着材料であり得る。吸着剤は、その構造内に多数のマイクロ孔またはナノ孔を有し、結果として、例えば、 $500\text{ m}^2/\text{g}$ を超えるような非常に大きな表面積を有する。例示的な吸着剤としては、限定されないが、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース（MCC）、ケイ化微結晶性セルロース（SMCC）、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ならびに糖類または糖アルコール、例えば、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、およびマルトデキストリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、吸着剤は二酸化ケイ素である。

30

【0188】

いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素などの吸着剤は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、または200mgの量で本明細書に記載される医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg、または250mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、300mg、250mg、225mg、200mg、175mg、150mg、125mg、100mg、90mg、80mg、75mg、60mg、55mg、50mg、または25mg以下の量で存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は約0.1mg～約500mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、または2mg、約1mg～約5mg、約10mg、約25mg、約50mg、約100mg、または約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約1mg～約50mg、約1mg～約20mg、約1mg～約10mg

40

50

、または約 1 m g ～約 5 m g の量で存在する。

【0189】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、顆粒化され、余分な顆粒状の添加剤とともに医薬組成物に組み込まれる。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、余分な顆粒状の添加剤として非晶質固体分散体の外側に存在する。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中に存在すると同時に、余分な顆粒状の添加剤である。

【0190】

いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素などの吸着剤は開示された非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、非晶質固体分散体の総重量の約 1 % ～約 50 % を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、非晶質固体分散体の総重量の約 1 % ～約 40 %、約 1 % ～約 30 %、約 1 % ～約 25 %、約 1 % ～約 20 %、約 1 % ～約 15 %、約 1 % ～約 10 %、約 5 % ～約 40 %、約 5 % ～約 25 %、約 5 % ～約 20 %、約 5 % ～約 15 %、または約 5 % ～約 10 % を含む。

【0191】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸着剤は、1 ～1000 nm のメジアン径を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸着剤は、約 1 nm ～約 750 nm、約 1 nm ～約 500 nm、約 1 nm ～約 250 nm、約 1 nm ～約 150 nm、約 1 nm ～約 100 nm、約 1 nm ～約 50 nm、約 1 nm ～約 25 nm、約 10 nm ～約 500 nm、約 10 nm ～約 250 nm、約 10 nm ～約 150 nm、約 10 nm ～約 100 nm、約 10 nm ～約 50 nm、約 10 nm ～約 25 nm、約 50 nm ～約 500 nm、約 50 nm ～約 250 nm、約 50 nm ～約 150 nm、約 50 nm ～約 100 nm、または約 25 nm ～約 50 nm のメジアン径を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸着剤は、約 100 nm ～約 1000 nm、約 100 nm ～約 750 nm、約 200 nm ～約 1000 nm、約 200 nm ～約 750 nm、約 500 nm ～約 1000 nm、または約 500 nm ～約 750 nm のメジアン径を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸着剤は、1000 nm よりも大きなメジアン径を有する。

【0192】

界面活性剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、API（パルボシクリブまたはネラチニブ、あるいはそれらの塩または溶媒和物など）、親水性ポリマー、および界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、API、親水性ポリマー、および界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリマー性非イオン性界面活性剤およびリン脂質から選択される。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、化合物、または、疎水基（通常は炭化水素鎖）および親水基を含む化合物の混合物である。界面活性剤は、溶解性エンハンサー、バイオアベイラビリティエンハンサー、安定性エンハンサー、抗酸化剤、および乳剤（emulsifying agent）を含む1つ以上の役割を果たすことがある。界面活性剤の例としては、限定されないが、リン脂質、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、ソルビタントリオレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノパルミタート、ソルビタンモノラウレート、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール Arl asolve、ボロクサマー、Labrafil、Labrasol、Tween 80、トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート（単にTPGSまたはビタミンE TPGS）などが挙げられる。

【0193】

いくつかの実施形態では、本開示で使用する界面活性剤は非イオン性界面活性剤であり得る。非イオン性界面活性剤はその頭部に荷電基を有していない。例示的な非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、脂肪族アルコール、セチルアルコール、ステアリ

10

20

30

40

50

ルアルコール、セトステアリルアルコール、およびオレイルアルコールが挙げられる。例示的な非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、ポリエチレングリコールアルキルエーテル（オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテルなど）、ポリプロピレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル（デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシドなど）、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル（トリトンX-100など）、ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル（ノノキシノール-9など）、グリセロールアルキルエステル（ラウリン酸グリセリルなど）、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル（ポリソルベートなど）、ソルビタンアルキルエステル（Spanなど）、コカミド（cocamide）MEA、コカミド（cocamide）DEA、ドデシルジメチルアミノオキシド、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマー（ポロクサマーなど）、ポリエトキシ化獣脂アミン（POEA）、およびトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート（単にTPGSまたはビタミンE TPGS）が挙げられる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシアルキレン単位などの2つ以上の反復単位を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコールを含む非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤は、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーである。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポロクサマー188などのポロクサマーである。

10

20

【0194】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約1000～約100,000Da、2000～約20,000Da、約4000～約15,000Da、約6000～約12,000Da、または約7000～約10,000Daの数平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約7,000～約10,000Daの数平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約30wt%～約99wt%、約50wt%～約95wt%、約60wt%～約95wt%、約75wt%～約90wt%、または約80wt%～約85wt%のエチレングリコール含量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は約80wt%～約85wt%のエチレングリコール含量を有する。

30

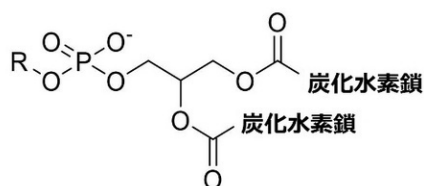
【0195】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、脂肪酸、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、ポリケチド、ステロール脂質、プレノール脂質などから選択される。いくつかの実施形態では、リン脂質は、リン酸基が結合したグリセロールと、2つの脂肪酸で構成される。リン脂質に関する当該技術分野における他の用語としては、グリセロリン脂質、ホスホグリセリド、ジアシルグリセリドなどが挙げられる。リン酸基は、修飾されていないか（すなわち、以下のR=Hの構造）、あるいは、限定されないが、コリン、エタノールアミン、またはセリンなどの単純な有機分子への結合（すなわち、以下のR≠Hの構造）によって修飾され得る。リン脂質は、炭化水素鎖について1つ以上に置換することによってさらに修飾され得る。

40

【0196】

【化12】



【0197】

50

いくつかの実施形態では、リン脂質は、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、および／またはリン脂質誘導体から選択される。いくつかの実施形態では、グリセロリン脂質としては、限定されないが、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジイノシトール、およびこれらの混合物が挙げられる。本発明のリン脂質誘導体としては、限定されないが、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジペンタデアノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン (dilauroylphosphatidylcholine)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジアラキドニルホスファチジルコリン (diarachidonylphosphatidylcholine) (DAPC)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE)、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSPG)、ホスファチジイノシトール、ジパルミトイルホスファチジン酸 (DPPA)、ジステアロイルホスファチジン酸 (DSPA) など、およびこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、リン脂質は、少なくとも40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、または95重量%のホスファチジルコリンを含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、80%を超えるホスファチジルコリンを含む。

10

20

【0198】

いくつかの実施形態では、リン脂質は約25mg～約200mgの量で医薬組成物および／または非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、リン脂質は約50mg～150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、リン脂質は医薬組成物の総重量の2.5%～20%を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は医薬組成物の総重量の5%～17%を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、80%を超えるホスファチジルコリンを含む。

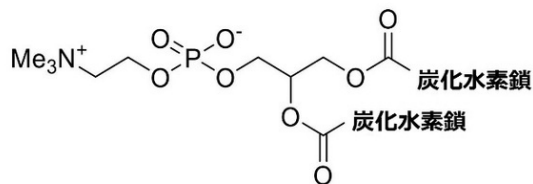
【0199】

ホスファチジルコリンは、コリン基 ($\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) がリン酸基に結合しているリン脂質を指すことができる。

30

【0200】

【化13】



【0201】

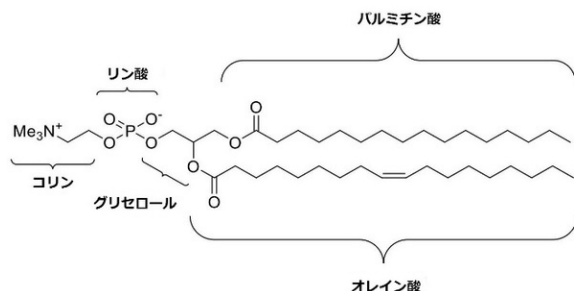
ホスファチジルコリンの非限定的な例は、以下に示すように、1-オレオイル-2-パルミトイル-ホスファチジルコリンである。

40

【0202】

50

【化 1 4】



10

【0203】

いくつかの実施形態では、界面活性剤はリン脂質である。いくつかの実施形態では、リン脂質はホスファチジルコリンである。いくつかの実施形態では、リン脂質はホスファチジルコリンを含む混合物である。いくつかの実施形態では、界面活性剤はレシチンである。いくつかの実施形態では、レシチンはホスファチジルコリンで構成される。いくつかの実施形態では、レシチンは25%超のホスファチジルコリンを含む。いくつかの実施形態では、レシチンは80%超のホスファチジルコリンを含む。いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは卵起源に由来する。いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは大豆起源に由来する。

20

【0204】

いくつかの実施形態では、界面活性剤はレシチンである。レシチンのUSP40の定義は、「粗植物油源から分離された、トリグリセリド、脂肪酸、および炭水化物などの様々な量の他の物質と一緒に存在する、主にホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチリノシトール、およびホスファチジン酸からなるアセトン不溶性のリン脂質の複合体混合物」である。いくつかの実施形態では、レシチンはリン脂質の混合物である。レシチンは、限定されないが、卵、大豆、牛乳、海洋資源、菜種、綿実、およびヒマワリを含む様々な供給源から単離され得る。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体および／または医薬組成物に使用されるレシチンは、卵黄から単離される。

30

【0205】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、API、親水性ポリマー、および界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、API、親水性ポリマー、およびリン脂質またはポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブである。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブの薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、例えば、マレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブである。いくつかの実施形態では、APIはマレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は5mg以上、10mg以上、15mg以上、20mg以上、25mg以上、30mg以上、40mg以上、50mg以上、60mg以上、70mg以上、75mg以上、80mg以上、90mg以上、100mg以上、110mg以上、120mg以上、125mg以上、130mg以上、140mg以上、150mg以上、160mg以上、170mg以上、175mg以上、180mg以上、190mg以上、200mg以上、225mg以上、または250mg以上の量で、本明細書で開示される非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は25mg以下、30mg以下、40mg以下、50mg以下、60mg以下、70mg以下、75mg以下、80mg以下、90mg以下、100mg以下、110mg以下、120mg以下、125mg以下、130mg以下、140mg以下、150mg以下、160mg以下、170mg以下、175mg

40

50

g 以下、180mg 以下、190mg 以下、200mg 以下、225mg 以下、250mg 以下、300mg 以下、または500mg 以下の量で、本明細書に開示される非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は約5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg、または250mgの量で、本明細書で開示される非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は50mg～500mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は75mg～300mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は100mg～200mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は125mg～175mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロクサマーまたはリン脂質、例えば、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポロクサマーなどのポリマー性非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、界面活性剤はリン脂質、例えば、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1つ以上の吸着剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は1つ以上の他の添加剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸および無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は抗酸化剤を含む。

10

【0206】

いくつかの実施形態では、界面活性剤（例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤またはリン脂質）は、限定されないが、約1.0mg、1.5mg、2.5mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、10.0、10.5mg、11.0mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg、15.0mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、18mg、18.5mg、19mg、19.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22mg、22.5mg、23mg、23.5mg、24mg、24.5mg、25mg、25.5mg、26mg、26.5mg、27mg、27.5mg、28mg、28.5mg、29mg、29.5mg、30mg、30.5mg、31mg、31.5mg、32mg、32.5mg、33mg、33.5mg、36mg、36.5mg、37mg、37.5mg、38mg、38.5mg、39mg、39.5mg、40mg、40.5mg、41mg、41.5mg、42mg、42.5mg、43mg、43.5mg、44mg、44.5mg、45mg、45.5mg、46mg、46.5mg、47mg、47.5mg、48mg、48.5mg、49mg、49.5mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、350mg、400mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、または1000mgを含む約1.0mg～約1000mgの量で、本明細書に開示される非晶質固体分散体および／または医薬組成物中に存在する。

20

30

40

【0207】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物および／または非晶質固体

50

分散体は、API、親水性ポリマー、および界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤（例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤またはリン脂質）は、本明細書に記載される組成物の総重量の0.1%～50%を含む。いくつかの実施形態では、組成物は非晶質固体分散体である。いくつかの実施形態では、組成物は医薬組成物である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は医薬組成物の総重量の1%～30%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は医薬組成物の総重量の5%～20%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は医薬組成物の総重量の10%～17%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、または約20%を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤またはリン脂質）の重量比は、少なくとも0.75:1、少なくとも1:1、少なくとも1.1:1、少なくとも1.2:1、少なくとも1.3:1、少なくとも1.4:1、少なくとも1.5:1、または少なくとも2:1である。

10

【0208】

本明細書で提供された組成物は、単位用量剤形または複数回用量剤形であり得る。本明細書で使用されるように、単位用量剤形とは、ヒトまたは非ヒト動物への投与に適し、個別に包装された物理的に別々の単位を指す。それぞれの単位用量は、必要とされる医薬担体または賦形剤を伴って、所望の治療効果を生み出すのに十分なあらかじめ決められた量の有効成分を含むことができる。単位投与剤形の例としては、限定されないが、個々に包装された錠剤およびカプセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はカプセルとして投与される。

20

【0209】

医薬組成物はさらに、即時放出、遅延放出、持続放出、長期放出、徐放、パルス放出、制御放出、延長放出、加速度的放出、および迅速放出、標的放出、プログラム放出を含む、改変放出剤形、および胃貯留の剤形として製剤され得る。これらの剤形は、既知の方法と技術に従って調製され得る（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126を参照。当該技術文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる）。

30

【0210】

医薬組成物

APIを含む非晶質固体分散体を含む医薬組成物が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブあるいはその薬学的に可能な塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態では、APIはパルボシクリブであり、パルボシクリブは陽子が少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブあるいはその塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態では、APIはネラチニブであり、ネラチニブは陽子が少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、APIは表Aで列举されるものである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、最大で99重量%、最大で90重量%、最大で85重量%、最大で80重量%、最大で75重量%、最大で70重量%、最大で65重量%、最大で60重量%、最大で55重量%、最大で50重量%、最大で45重量%、または最大で40重量%の医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、10重量%～90重量%、20重量%～90重量%、30重量%～90重量%、40重量%～90重量%、50重量%～90重量%、60重量%～90重量%、70重量%～90重量%、80重量%～90重量%、30重量%～80重量%、40重量%～80重量%、50重量%～80重量%、60重量%～80重量%、20重量%～90重量%、20重量%～80重量%、20重量%～70重量%、20重量%～60重量%、または20重量%～50重量%の医薬組成物

40

50

を含む。

【0211】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量の約50%～約95%の量の非晶質固体分散体、医薬組成物の総重量の約1%～約12%の量の微結晶性セルロース、医薬組成物の総重量の約0.2%～約5%のステアリン酸マグネシウム、医薬組成物の総重量の約0.2%～約5%の量のシリカ、および、医薬組成物の総重量の約5%～約20%の量の有機酸を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量の約70%～約80%を含む非晶質固体分散体、医薬組成物の総重量の約5%～約6%の量の微結晶性セルロース、医薬組成物の総重量の約4.5%～約5.5%の量のクロス

10

【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、パルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物、メタンスルホン酸、酒石酸を含む非晶質固体分散体と、HPMC、微結晶性セルロース、クロスボイドン、ステアリン酸マグネシウム、シリカ、および、酸（酒石酸など）から選択される1つ以上の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブは、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、パルボシクリブの塩はメシル酸パルボシクリブである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約60%～約90%を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約75.7%を含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物は、非晶質固体分散体の総重量の約30%～約40%の量で存在する。いくつかの実施形態では、パルボシクリブあるいはその塩または溶媒和物は、非晶質固体分散体の総重量の約35.5%の量で存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、パルボシクリブのメシル酸塩を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約5%～約15%、約2%～約10%、または約2%～約15%の量のメタンスルホン酸を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約7.6%の量のメタンスルホン酸を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約20%～約40%、または約25%～約30%の量の酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約28.4%の量の酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約20%～約40%、または約25%～約30%の量の親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質分散体の総重量の約28.4%の量のHPMCを含む。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースは、医薬組成物の総重量の約1%～約10%の量で存在する。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースは、医薬組成物の総重量の約5.5%の量で存在する。いくつかの実施形態では、クロスボイドンは、医薬組成物の総重量の約1%～約10%の量で存在する。いくつかの実施形態では、クロスボイドンは、医薬組成物の総重量の約5%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、医薬組成物の総重量の約0.1%～約5%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、医薬組成物の総重量の約1%の量で存在する。いくつかの実施形態では、シリカは、医薬組成物の総重量の約0.1%～約5%の量で存在する。いくつかの実施形態では、シリカは、医薬組成物の総重量の約1%の量で存在する。

20

30

40

【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、パルボシクリブ、メタンスルホン酸、酒石酸、HPMC、微結晶性セルロース、クロスボイドン、ステアリン酸マグネシウム、シリカ、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、75mg、100mg、または125mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量でパルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成

50

物は、約 20 mg ~ 30 mg のメタンスルホン酸、約 125 mg ~ 175 mg の酒石酸、約 75 mg ~ 100 mg の HPMC、約 20 mg ~ 30 mg の微結晶性セルロース、約 20 mg ~ 30 mg のクロスビドン、約 1 mg ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウム、および約 1 mg ~ 10 mg のシリカをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、約 26.7 mg のメタンスルホン酸、約 155 mg の酒石酸、約 100 mg の HPMC、約 25.5 mg の微結晶性セルロース、約 23.3 mg のクロスビドン、約 4.7 mg のステアリン酸マグネシウム、および約 4.7 mg のシリカを含む。

【0214】

本明細書に記載される医薬組成物は、任意選択で、API の非晶質固体分散体を含む内部マトリックス、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む外部マトリックスを含む。いくつかの実施形態では、API はパルボシクリブである。いくつかの実施形態では、API はネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、例えば、マレイン酸ネラチニブである。いくつかの実施形態では、API は表 A で列挙されるものである。いくつかの実施形態では、内部マトリックスは、非晶質固体分散体および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、内部マトリックスは、約 1000、900、800、700、600、550、500、450、400、350、300、200、または 100 ミクロン未満のサイズの微粒子を生成するために、非晶質固体分散体と 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを混合し、混合物を圧縮し、圧縮混合物を粉砕し、粉砕した圧縮混合物を選別することによって形成される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を内部マトリックスの微粒子と混合することによって、外部マトリックスが添加される。いくつかの実施形態では、外部マトリックスは、内部マトリックスの微粒子をカプセル化する。いくつかの実施形態では、外部マトリックスは、内部マトリックスの微粒子を部分的にカプセル化する。いくつかの実施形態では、外部マトリックスは、内部マトリックス微粒子の大部分の間に薄い境界を形成する。いくつかの実施形態では、API の濃度は、外部マトリックスと比較して内部マトリックスにおいてより高い。いくつかの実施形態では、内部マトリックスと外部マトリックスは、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を共有する。いくつかの実施形態では、内部マトリックスおよび外部マトリックスにおける少なくとも 1 つの共有された薬学的に許容可能な賦形剤の濃度は、等しくはない。いくつかの実施形態では、組成物中の API の 20 % 未満が、外部マトリックスに存在する。いくつかの実施形態では、組成物中の API の 10 % 未満が、外部マトリックスに存在する。いくつかの実施形態では、組成物中の API の 5 % 未満が、外部マトリックスに存在する。いくつかの実施形態では、組成物中の API の 1 % 未満が、外部マトリックスに存在する。

【0215】

本発明の医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体を含有するカプセル、粉末、坐剤、エマルジョン、懸濁液の形態、または使用に適した他の任意の形態をとることができる。好ましい医薬組成物は、経口送達のために製剤化される。1 つの実施形態では、薬学的に許容可能なビヒクルはカプセルである。カプセルは、ハードカプセルまたはソフトカプセル、ゼラチン製の押し出し型カプセル、ならびにゼラチン製のソフトな密封カプセル、および可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）であり得る。いくつかの実施形態では、カプセルは約 1000 mg の医薬組成物を含有する。いくつかの実施形態では、カプセルは 1000 mg 未満の医薬組成物を含有する。カプセルは任意の大きさであり得る。標準的なサイズの例としては、限定されないが、表 B に記載されているもの（#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4、および #5）が挙げられる。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 18th ed., 1990) を参照。いくつかの実施形態では、本明細書に使用されるカプセルはサイズ #00 または #

0である。

【0216】

【表2】

表B.

サイズ	体積(mL)	一定の長さ (mm)	外径 (mm)
000	1.37	26.1	9.9
00	0.91	23.3	8.5
0	0.68	21.7	7.6
1	0.50	19.4	6.9
2	0.37	18.0	6.3
3	0.30	15.9	5.8
4	0.21	14.3	5.3

10

20

【0217】

本明細書に記載される非晶質固体分散体は、例えば、図1に示されたように、APIの溶解速度を増大させることができる。いくつかの実施形態では、APIの約80%以上は約10分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約70%以上は約10分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約60%以上は約10分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約50%以上は約10分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約80%以上は約20分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約70%以上は約20分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約60%以上は約20分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約50%以上は約20分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約80%以上は約30分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約70%以上は約30分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約60%以上は約30分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約50%以上は約30分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約80%以上は約60分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約70%以上は約60分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約60%以上は約60分以下で溶解する。いくつかの実施形態では、APIの約50%以上は約60分以下で溶解する。

30

【0218】

処置方法

1つの態様では、疾患を処置する方法が本明細書に開示され、方法は、本明細書に記載される医薬組成物または非晶質固体分散体を投与する工程を含む。本明細書に記載される医薬組成物は、疾患の処置または予防のために投与することができる。疾患または障害を処置または予防するために使用される場合、医薬組成物は単独で、または他の薬剤と組み合わせ、投与または適用することができる。医薬組成物は単独で、または他の薬学的に活性な薬剤と組み合わせ、投与または適用することができる。治療有効量の本発明の医薬組成物のそのような処置を必要としている対象への投与による治療および予防の方法が本明細書に提供される。対象は、動物、例えば、ヒトなどの哺乳動物であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は経口で投与される。

40

【0219】

本明細書に記載される医薬組成物は、規定のレジメンで投与され得る。いくつかの実施

50

形態では、医薬組成物は、1日3回、1日2回、1日1回、2日1回、3日1回、4日1回、5日1回、6日1回、毎週1回、毎月2回、または1ヶ月に1回、投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は50mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は75mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は100mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は125mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は150mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は200mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APIの用量は240mgであり、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、75mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量で対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、100mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量で対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、125mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量で対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、開始用量として125mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量で対象に毎日21日間投与され、その後、7日間処置をしない。いくつかの実施形態では、240mgのマレイン酸ネラチニブが毎日投与される。いくつかの実施形態では、マレイン酸ネラチニブははトラスツズマブベースの治療の後に投与される。いくつかの実施形態では、マレイン酸ネラチニブは1年間毎日投与される。いくつかの実施形態では、ロペラミドは第1の用量のマレイン酸ネラチニブを投与され、投与は50日を超えて継続する。いくつかの実施形態では、240mgのマレイン酸ネラチニブが最大で1年間投与される。いくつかの実施形態では、240mgのマレイン酸ネラチニブは、1日目～14日目にカペシタビンと組み合わせて21日間毎日1回投与される。いくつかの実施形態では、240mgの用量は6つの40mg錠剤に分割される。いくつかの実施形態では、用量は240mg未満である。

10

20

30

40

50

【0220】

本明細書に記載される医薬組成物は、食物と、または食物なしで投与することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は食物とともに対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は食物なしで対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、21日間、食物とともに対象に経口投与され、その後、7日間、処置は行われない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、21日間、食物と、または食物なしで、対象に経口投与され、その後、7日間、処置は行われない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1～7週間の期間、対象に投与され、その後、1～2週間、処置は行われない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1日～1年の期間、対象に投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は毎日ほぼ同じ時間に投与される。

【0221】

本明細書に記載される医薬組成物は、1週間～56週間のサイクルで投与することができる。いくつかの実施形態では、サイクルは、医薬組成物を投与する21日間の連続した日と、7日間の処置中止を含む28日間を含む。いくつかの実施形態では、方法は、500mgのフルベストラントを1日目、15日目、および29日目に投与し、その後、毎月1回投与することを含む。

【0222】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の用量は調整される。いくつかの実施形態では、医薬組成物の開始用量は、1日125mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等である。いくつかの実施形態では、医薬組成物の開始用量は、1日100mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等である。いくつかの実施形態では、医薬組成物の開始用量は、1日50mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等である。いくつかの実施形態では、疾患を処置する方法は、個々の安全性および耐受性に基づく投与の中断および／または用量減少を含む。いくつかの実施形態では、第1の用量減少は、1日100mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量の医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、第2の用量減少は、1日75mgのバルボシクリブ遊離塩基と同等の量の医薬組成物を投与することを含む。

【0223】

本明細書に記載される医薬組成物は、対象の疾患または疾病を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態では、対象は癌であると診断される。いくつかの実施形態では、対象は癌の成人患者である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、乳癌、肝臓癌、卵巣上皮癌、白血病、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、大腸癌、脂肪肉腫、黒色腫、メラノーマ細胞リンパ腫、または固形腫瘍を処置または予防するために使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、固形癌を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、癌はホルモン受容体（HR）－陰性、プロゲステロン受容体（PR）－陽性、および／またはヒト上皮成長因子受容体2（HER2）－陽性の乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌はホルモン受容体（HR）－陽性、HER2陰性の進行性または転移性の乳癌である。いくつかの実施形態では、癌はホルモン受容体（HR）陽性、HER2陰性の進行性または転移性の乳癌である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用され、ここで、アロマターゼ阻害剤は、閉経後の女性における初期の内分泌腺ベースの治療である。いくつかの実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、エキセメスタン、またはレトロゾールである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、フルベストラントと組み合わせて使用され、ここで、対象は、内分泌療法後に疾患が進行した女性である。いくつかの実施形態では、男性または閉経後の女性について、本明細書に記載される組成物は、初期の内分泌腺ベースの治療としてアロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、転移性設定において2つ以上の先行する抗HER2ベースのレジメンを受けた進行性または転移性のHER2陽性乳癌の成人患者の処置のために、カペシタビンと組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、トラスツズマブベースのアジュバント療法に続く、早期HER2陽性乳癌の成人患者の拡張アジュバント療法に使用される。いくつかの実施形態では、対象は女性である。いくつかの実施形態では、対象は男性である。

10

20

【0224】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は乳癌からなる群から選択される癌を処置するために使用され、癌は急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、例えば、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚路および視床下部の神経膠腫、気管支腺腫、バーキットリンパ腫、原発不明癌、中枢神経系リンパ腫、小脳星細胞腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性増殖性疾患、結腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫、胚細胞性腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、神経膠腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、膵島細胞癌、カボジ肉腫、腎癌、喉頭癌、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肝臓癌、肺癌、例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌、リンパ腫、白血病、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、鼻腔癌および副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、中咽頭癌、骨の骨肉腫／悪性線維性組織球腫、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、膵臓癌、膵島細胞癌、副鼻腔癌および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体星細胞腫、松果体胚腫、下垂体腺腫、胸膜肺芽腫、形質細胞新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂および尿管移行細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、皮膚癌メルケル細胞、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、咽頭癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、絨毛性腫瘍（妊娠性）、原発不明部位の癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される。

30

40

50

【0225】

1つの態様では、対象のCDK4／6を阻害する方法であって、阻害を必要としている対象に、本明細書に記載される医薬組成物または非晶質固体分散体を投与する工程を含む、方法が本明細書で開示されている。1つの態様では、対象のCDK4／6を調節する方法であって、調節を必要としている対象に、本明細書に記載される医薬組成物または非晶質固体分散体を投与する工程を含む、方法が本明細書で開示されている。いくつかの実施形態では、対象は癌を患っている。

【0226】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、第2の治療剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、第2の治療剤はアロマターゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、エキセメスタン、またはレトロゾールである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、閉経後の女性における初期の内分泌腺ベースの治療としてアロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、第2の治療剤はエストロゲン受容体分解剤 (degrader) である。いくつかの実施形態では、第2の治療剤はフルベストラントである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、フルベストラントと組み合わせて使用される。フルベストラント、または、 7α -[9-[(4, 4, 5, 5-ペンタフルオロペンチル)-スルフィニル]ノニル]エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β -ジオールは、選択的なエストロゲン受容体分解剤 (SERD) である。フルベストラントは、商品名 FasloDEX で販売されており、フルベストラントの代替名としては、ICI-182780、ZD-182780、および ZD-9238 が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、内分泌療法後に疾患が進行した患者において、フルベストラントと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、食物とともに経口摂取される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、アロマターゼ阻害剤またはフルベストラントと組み合わせて、食物とともに経口摂取される。いくつかの実施形態では、開始用量は、1日1回、21日間、食物と一緒に摂取するパルボシクリブ 125 mg である。いくつかの実施形態では、開始用量は、21日間、食物とともに1日1回摂取され、その後、7日間、処置は行われない。いくつかの実施形態では、開始用量は、7日～30日間摂取され、その後、少なくとも1日処置は行われない。

【0227】

製造方法

一態様では、非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を製造する方法は、本明細書に開示されるように、(i) 溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせる工程であって、それによって、組み合わせた混合物を生成する、工程と、(ii) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、から選択される1つ以上の工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるように、非晶質固体分散体を製造する方法は、(i) 溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせる工程であって、それによって、組み合わせた混合物を生成する、工程と、(ii) 組み合わせた混合物を吸着剤と接触させる工程と、(iii) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、から選択される1つ以上の工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるように、非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法は、(i) 溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせる工程であって、それによって、組み合わせた混合物を生成する、工程と、(ii) 組み合わせた混合物を吸着剤と接触させる工程と、(iii) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、(iv) 非晶質固体分散体を

1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体と混合する工程と、から選択される1つ以上の工程を含む。いくつかの実施形態では、APIあるいはその塩または溶媒和物は、少なくとも部分的にプロトン化されている。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法が本明細書に開示され、APIはパルボシクリブである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、パルボシクリブの塩を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、メシル酸パルボシクリブを含む。いくつかの実施形態では、パルボシクリブの塩は、混合物中でインサイチュで形成される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法が本明細書に開示され、APIはネラチニブである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、ネラチニブの塩を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、マレイン酸ネラチニブを含む。いくつかの実施形態では、ネラチニブの塩は、混合物中でインサイチュで形成される。

10

【0228】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を製造する方法は、溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を同時に組み合わせる工程と、組み合わせた混合物を吸着剤と接触させる工程と、その後、混合物から溶媒（またはその一部）を取り除く工程を含む。吸着剤は、APIまたはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、親水性高分子量材料、および溶媒のいずれか1つの前、同時、または後に、混合物に添加され得る。いくつかの実施形態では、吸着剤は溶媒中に添加される。いくつかの実施形態では、医薬組成物の製造方法は、まず、溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせ、その後、得られた混合物を吸着剤と接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるような非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法は、溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせる工程、組み合わせた混合物を吸着剤と接触させる工程、混合物から溶媒（またはその一部）を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程、非晶質固体分散体を1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体と混合する工程、を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤はシリカである。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は、混合物においてAPIあるいはその塩または溶媒和物と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、混合物中の1つ以上の酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、およびリン酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸、またはそれらの組み合わせを含む。

20

30

【0229】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を製造する方法は、溶媒、親水性高分子量材料、およびAPIあるいはその塩または溶媒和物を組み合わせる工程を含む。いくつかの実施形態では、組み合わせる工程は、溶媒においてAPIあるいはその塩または溶媒、および親水性高分子量材料を溶解することを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は1つ以上の有機溶媒、水、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は水を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は水を含み、水対APIあるいはその塩または溶媒和物の比率は、20:1を超える。いくつかの実施形態では、溶媒は水を含み、水対APIあるいはその塩または溶媒和物の比率は、15:1または10:1を超える。いくつかの実施形態では、溶媒はアルコール、例えば、エタノールを含む。いくつかの実施形態では、組み合わせる工程は、30℃、45℃、50℃、または60℃などの特定の温度に混合物を加熱することを含む。いくつかの実施形態では、組み合わせる工程は、混合物においてAPIを他の成分と混合することを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタン、水、アルコール、またはアセトンを含む。いくつかの実施形態では、アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、任意の異性体またはプロパノール、あるいは任意の混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は水と1つ以上のアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は水とアセトンを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。いく

40

50

つかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンと1つ以上のアルコールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンとアセトンを含む。

【0230】

いくつかの実施形態では、製造方法は、非晶質固体分散体を生成するために、溶媒またはその一部を取り除く工程を含む。いくつかの実施形態では、混合物またはその一部から溶媒を取り除く工程は、噴霧乾燥またはローター蒸発を含む。いくつかの実施形態では、混合物は噴霧乾燥の間、40℃などの高温で維持される。いくつかの実施形態では、混合物は噴霧乾燥の間、室温に保たれ、すなわち、いかなる加熱も必要としない。いくつかの実施形態では、溶媒は2時間～96時間の期間にわたって取り除かれる。いくつかの実施形態では、溶媒は24時間～72時間の期間にわたって取り除かれる。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥用の溶液または混合物中の全固体含有量は、5% (w/v) またはそれ以上である。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥用の溶液または混合物中の全固体含有量は、2% (w/v)、5% (w/v)、10% (w/v)、15% (w/v)、20% (w/v)、25% (w/v)、または30% (w/v) もしくはそれ以上である。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥中に噴霧乾燥機内のサンプル容器に採取された非晶質固体分散体は、50% (w/w) よりも多い。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥中に噴霧乾燥機内のサンプル容器に採取された非晶質固体分散体は、少なくとも20% (w/w)、少なくとも30% (w/w)、少なくとも40% (w/w)、少なくとも50% (w/w)、少なくとも60% (w/w)、少なくとも70% (w/w)、または少なくとも80% (w/w) である。いくつかの実施形態では、溶媒またはその一部を取り除く工程は、噴霧乾燥機を用いて混合物を噴霧することを含む。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は1.5バールを超える圧力で噴霧乾燥するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は2.0～2.5バールを超える圧力で噴霧乾燥するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は1 mL/分を超える供給量で噴霧乾燥するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は約5～12 mL/分を超える供給量で噴霧乾燥するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は5.8～9.8 mL/分を超える供給量で噴霧乾燥するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は、10%未満の水分含有量を有する非晶質固体分散体の微粒子を生成するように構成される。いくつかの実施形態では、噴霧乾燥機は、8%未満の水分含有量を有する非晶質固体分散体の微粒子を生成するように構成される。

10

20

30

【0231】

いくつかの実施形態では、溶媒またはその一部を取り除く工程は、吸着剤に混合物を噴霧することを含む。いくつかの実施形態では、取り除く工程は流動床装置で乾燥させることを含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、微粒子を生成するために、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とともに、非晶質固体分散体を圧縮し、粉碎し、または選別する工程を含む。

【0232】

いくつかの実施形態では、非晶質の分散体の成分は溶媒中で混合および加熱され、溶媒は非晶質固体分散体を形成するために取り除かれる。いくつかの実施形態では、溶媒は水である。いくつかの実施形態では、溶媒は極性有機溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒はプロトン性溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は水、エタノール、およびイソプロパノールから選択される。

40

【0233】

例示的な製造ワークフローでは、非晶質固体分散体は、まず、透明な溶液を形成するた

50

めに、酒石酸と塩酸を水中で混合することによって形成される。図2を参照。次に、APIおよびコポリドンを酸性の透明な溶液に添加し、混合物を混合し、透明な溶液が形成されるまで45℃に加熱する。次に、API、酸、およびコポリドンを含む透明な溶液を噴霧乾燥して非晶質固体分散体を形成する。非晶質固体分散体の形成後、非晶質固体分散体を、微結晶性セルロース、ラクトース、製剤に用いられる全クロスポビドンの約50%、製剤に用いられる全ステアリン酸マグネシウムの約50%、および製剤に用いられる全二酸化ケイ素の約50%と混合する。次に、この混合物をプレスして錠剤にする。その後、錠剤を粉砕して選別することで、粒子が形成される。この粒子を、製剤に使用される全クロスポビドンの約50%、製剤に使用される全ステアリン酸マグネシウムの約50%、および全二酸化ケイ素の約25%と混合する。その後、この混合物を使用してカプセルを充填する。いくつかの実施形態では、塩酸はメタンスルホン酸と取り替えられる。

10

【0234】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、a) 非晶質固体分散体であって、(i) 医薬品有効成分(API) またはその薬学的に許容可能な塩、(ii) 1つ以上の内部酸、(iii) 親水性高分子量材料、および、(iv) 任意選択で、吸着剤、を含む、非晶質固体分散体と、b) 1つ以上の外部酸と、c) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含み、1つ以上の外部酸対APIの質量比が約0.1~約1:1である。非晶質固体分散体(ASD)は、1つ以上の外部酸と接触することなく、1つ以上の内部酸で形成される。ASDの形成後、カプセルを充填するために、ASD、1つ以上の外部酸、および1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を混合して使用する。

20

【0235】

いくつかの実施形態では、内部マトリックスおよび外部マトリックスの複数の構成が本明細書に開示される。第1の例示的な構成では、内部マトリックス302および外部マトリックス303を有するカプセルまたは錠剤301であって、内部マトリックス302は、本明細書に記載される非晶質固体分散体を含む、カプセルまたは錠剤301が挙げられる。外部マトリックス303は、内部マトリックス粒子間の空間内にある。図3を参照。いくつかの実施形態では、特に内部マトリックス302のパーセント重量は外部マトリックスのパーセント重量よりも大きく、外部マトリックス303は、内部マトリックスの微粒子間の境界を形成し得る。内部マトリックス302のパーセント重量が外部マトリックス303のパーセント重量よりも大きいいくつかの実施形態では、外部マトリックス303は、内部マトリックス302の微粒子間の空間を充填するか、またはポケットを形成することができる。内部マトリックスのパーセント重量が外部マトリックスのパーセント重量よりも小さいいくつかの実施形態では、外部マトリックスは、内部マトリックス302の粒子の大部分を包むことができる。第2の構成では、内部マトリックス402および外部マトリックス403を有するカプセル401であって、内部マトリックスは、本明細書に記載される非晶質固体分散体を含む、カプセル401が挙げられる。外部マトリックス(403)は、内部マトリックスを全体的または部分的にカプセル化して、カプセル内に大きな微粒子を形成する。図4において、401がカプセルであり、カプセルは、組成物の成分で部分的に充填され得、空気または窒素などのガス404で部分的に充填され得る。図3および図4に記載される医薬組成物は、本明細書に記載される他の形態の中でも、カプセルまたは錠剤の形態であってよい。

30

40

【0236】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないことが当業者に明らかであろう。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだらう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【0237】

50

追加の実施形態

実施形態 1. 非晶質固体分散体であって、

- a) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸と、
- b) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸と、
- c) 親水性高分子量材料と、
- d) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせと、を含み、第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が 0.5 : 1 ~ 5 : 1 であり、第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が 0.1 : 1 ~ 10 : 1 である、非晶質固体分散体。

【0238】

実施形態 2. パルボシクリブの塩は第 1 の酸を含む、実施形態 1 に記載の非晶質固体分散体。

10

【0239】

実施形態 3. 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

- a) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸と、
- b) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸と、
- c) 親水性高分子量材料と、
- d) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせと、を含み、

パルボシクリブの塩はパルボシクリブおよび第 1 の酸を含み、

第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が約 0.5 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0.1 : 1 ~ 約 10 : 1 である、非晶質固体分散体。

20

【0240】

実施形態 4. パルボシクリブは、少なくとも部分的にプロトン化されている、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0241】

実施形態 5. パルボシクリブの塩は一価パルボシクリブ塩または二価パルボシクリブ塩である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0242】

実施形態 6. パルボシクリブの塩は、

- a) モノプロトン化されたパルボシクリブ、ジプロトン化されたパルボシクリブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
- b) 第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0243】

実施形態 7. 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約 1 % 以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態 6 に記載の非晶質固体分散体。

【0244】

実施形態 8. 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約 10 % 以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態 6 に記載の非晶質固体分散体。

【0245】

実施形態 9. 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約 50 % 以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態 8 に記載の非晶質固体分散体。

40

【0246】

実施形態 10. 第 1 の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0247】

実施形態 11. 第 1 の酸は最大で 1 の pK_a を有する、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0248】

50

実施形態 12. 第 1 の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0249】

実施形態 13. 第 1 の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0250】

実施形態 14. 第 1 の酸はメタンスルホン酸である、実施形態 13 に記載の非晶質固体分散体。

【0251】

実施形態 15. 第 1 の酸はマレイン酸である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0252】

実施形態 16. 第 2 の酸が 3 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0253】

実施形態 17. 第 2 の酸は約 2～約 6 の pK_a を有する、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0254】

実施形態 18. 第 2 の酸は無機酸である、実施形態 1～17 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0255】

実施形態 19. 第 2 の酸は有機酸である、実施形態 1～17 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0256】

実施形態 20. 第 2 の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、または酢酸である、実施形態 19 に記載の非晶質固体分散体。

【0257】

実施形態 21. 第 2 の酸は酒石酸である、実施形態 20 に記載の非晶質固体分散体。

【0258】

実施形態 22. 第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が約 0.5 : 1～約 3 : 1 である、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0259】

実施形態 23. 第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が約 1 : 1～約 1.5 : 1 である、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0260】

実施形態 24. 第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0.2 : 1～約 5 : 1 である、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0261】

実施形態 25. 第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0.2 : 1～約 1.2 : 1 である、実施形態 1～24 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0262】

実施形態 26. パルボシクリブは、ピリジン窒素、二級ピペラジン窒素、またはその両方でプロトン化される、実施形態 1～25 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0263】

実施形態 27. 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、第 1 の酸とパルボシクリブ遊離塩基またはその塩との反応生成物である、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

10

20

30

40

50

【0264】

実施形態28．非晶質固体分散体はパルボシクリブの塩を含み、塩はパルボシクリブ遊離塩基と第1の酸との反応生成物である、実施形態1のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0265】

実施形態29．パルボシクリブの塩はインサイチュ形成される、実施形態23に記載の非晶質固体分散体。

【0266】

実施形態30．非晶質固体分散体は、メシル酸パルボシクリブ、酒石酸、親水性高分子量材料、および任意選択の吸着剤からなる、実施形態1のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0267】

実施形態31．親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態1のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

20

【0268】

実施形態32．親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態31に記載の非晶質固体分散体。

【0269】

実施形態33．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約10%～約80%を含む、実施形態1～31のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0270】

実施形態34．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約20%～約50%を含む、実施形態1～33のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0271】

実施形態35．パルボシクリブの塩が、非晶質固体分散体の総重量の20%～60%の量で存在するメシル酸パルボシクリブであり、

第2の酸が、非晶質固体分散体の総重量の20%～40%の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の20%～40%の量で存在し、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポビドンから選択される、実施形態1～34のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0272】

40

実施形態36．パルボシクリブの塩が、非晶質固体分散体の総重量の40%～45%の量で存在するメシル酸パルボシクリブであり、

第2の酸が、非晶質固体分散体の総重量の25%～30%の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の25%～30%の量で存在し、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポビドンから選択される、実施形態1～35のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0273】

実施形態37．パルボシクリブの塩が、非晶質固体分散体の総重量の25%～45%の量で存在するメシル酸パルボシクリブであり、

50

第 1 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 1 % ~ 15 % の量で存在するメタンスルホン酸を含み、

第 2 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 20 % ~ 40 % の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の 20 % ~ 40 % の量であり、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポリドンから選択される、実施形態 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0274】

実施形態 38 . 非晶質固体分散体の総重量の約 5 % ~ 約 50 % の量で非晶質固体分散体中に存在する吸着剤をさらに含む、実施形態 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0275】

実施形態 39 . シリカ、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (MCC)、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC)、タルク、糖類、および糖アルコールから選択される吸着剤をさらに含む、実施形態 1 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0276】

実施形態 40 . 吸着剤はシリカである、実施形態 39 に記載の非晶質固体分散体。

【0277】

実施形態 41 . 約 30 ~ 40 wt % のパルボシクリブ、約 5 ~ 10 wt % のメタンスルホン酸、約 25 ~ 35 wt % の酒石酸、および約 25 ~ 35 wt % のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施形態 1 ~ 40 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

20

【0278】

実施形態 42 . 35 . 5 wt % のパルボシクリブ、7 . 6 wt % のメタンスルホン酸、28 . 4 wt % の酒石酸、および 28 . 4 wt % のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施形態 1 ~ 41 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0279】

実施形態 43 . 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

a) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pKa を有する酸である、第 1 の酸と、

b) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pKa を有する、第 2 の酸と、

30

c) 親水性高分子量材料と、

d) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせと、

を含み、パルボシクリブの塩はパルボシクリブおよび第 1 の酸を含み、第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が約 0 . 5 : 1 ~ 約 3 : 1 であり、第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0 . 2 : 1 ~ 約 1 . 5 : 1 である、非晶質固体分散体。

【0280】

実施形態 44 . パルボシクリブは、少なくとも部分的にプロトン化されている、実施形態 43 に記載の非晶質固体分散体。

【0281】

実施形態 45 . パルボシクリブの塩は一価パルボシクリブ塩または二価パルボシクリブ塩である、実施形態 43 または 44 に記載の非晶質固体分散体。

40

【0282】

実施形態 46 . パルボシクリブの塩は、

a) モノプロトン化されたパルボシクリブ、ジプロトン化されたパルボシクリブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、

b) 第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、実施形態 43 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0283】

実施形態 47 . 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約 1 % 以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態 44 に記載の非晶質固体分散体。

50

【0284】

実施形態48．少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約10%以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態44に記載の非晶質固体分散体。

【0285】

実施形態49．少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、約50%以上のプロトン化されたパルボシクリブを含む、実施形態44に記載の非晶質固体分散体。

【0286】

実施形態50．第1の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態43のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0287】

実施形態51．第1の酸は最大で1の pK_a を有する、実施形態43～50のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0288】

実施形態52．第1の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、実施形態43～51のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0289】

実施形態53．第1の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態43～52のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

20

【0290】

実施形態54．第1の酸はメタンスルホン酸である、実施形態53に記載の非晶質固体分散体。

【0291】

実施形態55．第1の酸はマレイン酸である、実施形態43～52のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0292】

実施形態56．第1の酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、および硝酸から選択される、実施形態43～55のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0293】

実施形態57．第2の酸が3よりも大きな pK_a を有する、実施形態43～56のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0294】

実施形態58．第2の酸は約2～約6の pK_a を有する、実施形態43～56のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0295】

実施形態59．第2の酸は無機酸である、実施形態43～58のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

40

【0296】

実施形態60．第2の酸は有機酸である、実施形態43～58のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0297】

実施形態61．第2の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸である、実施形態60に記載の非晶質固体分散体。

【0298】

実施形態62．第2の酸は酒石酸である、実施形態61に記載の非晶質固体分散体。

【0299】

実施形態63．第1の酸対パルボシクリブのモル比が約1:1～約1.5:1である、

50

実施形態 43～62 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0300】

実施形態 64 . 第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0 . 2 : 1 ～約 1 . 2 : 1 である、実施形態 43～63 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0301】

実施形態 65 . パルボシクリブは、ピリジン窒素、二級ピペラジン窒素、またはその両方でプロトン化される、実施形態 43～64 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0302】

実施形態 66 . 少なくとも部分的にプロトン化されたパルボシクリブは、第 1 の酸とパルボシクリブ遊離塩基またはその塩との反応生成物である、実施形態 43～65 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0303】

実施形態 67 . 非晶質固体分散体はパルボシクリブの塩を含み、塩はパルボシクリブ遊離塩基と第 1 の酸との反応生成物である、実施形態 43～66 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0304】

実施形態 68 . パルボシクリブの塩はインサイチュ形成される、実施形態 67 に記載の非晶質固体分散体。

【0305】

実施形態 69 . 非晶質固体分散体は、メシル酸パルボシクリブ、酒石酸、親水性高分子量材料、および任意選択の吸着剤からなる、実施形態 43～68 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

20

【0306】

実施形態 70 . 親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態 43～69 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0307】

実施形態 71 . 親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態 70 に記載の非晶質固体分散体。

【0308】

実施形態 72 . 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 10 %～約 80 % で存在する、実施形態 43～71 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0309】

実施形態 73 . 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 20 %～約 50 % で存在する、実施形態 43～72 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【0310】

実施形態 74 . パルボシクリブの塩が、非晶質固体分散体の総重量の 20 %～60 % の量で存在するメシル酸パルボシクリブであり、

第 2 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 20 %～40 % の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の 20 %～40 % で存在し、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポビドンから選択される、実施形態 43～73 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

50

【0311】

実施形態 75.

非晶質固体分散体の総重量の約 40%～約 45%の量のメシル酸パルボシクリブ、

非晶質固体分散体の総重量の約 25%～約 30%の量の酒石酸、

非晶質固体分散体の総重量の約 25%～約 30%の量の親水性高分子量材料を含み、
親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポリドンから選択される、実施形態
43～74のいずれか 1つに記載の非晶質固体分散体。

【0312】

実施形態 76. 非晶質固体分散体の総重量の約 5%～約 50%の量で非晶質固体分散体
中に存在する吸着剤をさらに含む、実施形態 43～75のいずれか 1つに記載の非晶質固
体分散体。

10

【0313】

実施形態 77. シリカ、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性
セルロース (MCC)、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC)、タルク、糖類、および
糖アルコールから選択される吸着剤をさらに含む、実施形態 43～76のいずれか 1つに
記載の非晶質固体分散体。

【0314】

実施形態 78. 吸着剤はシリカである、実施形態 77に記載の非晶質固体分散体。

【0315】

実施形態 79. 約 30～40 wt% のパルボシクリブ、約 5～10 wt% のメタンスル
ホン酸、約 25～35 wt% の酒石酸、および約 25～35 wt% のヒドロキシプロピル
メチルセルロースを含む、実施形態 43～78のいずれか 1つに記載の非晶質固体分散
体。

20

【0316】

実施形態 80. 35.5 wt% のパルボシクリブ、7.6 wt% のメタンスルホン酸、
28.4 wt% の酒石酸、および 28.4 wt% のヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含む、実施形態 43～79のいずれか 1つに記載の非晶質固体分散体。

【0317】

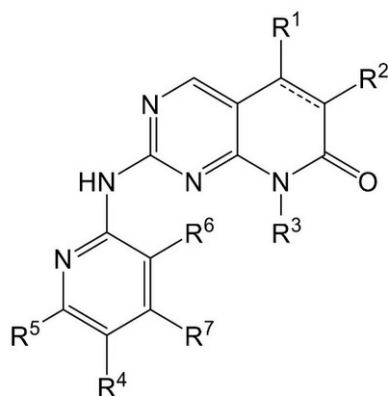
実施形態 81. 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

a) 医薬品有効成分 (API) であって、式 (I) の化合物

30

【0318】

【化 15】



式 (I)

40

またはその薬学的に可能な塩を含む、API

(式中、

【0319】

50

【化 1 6】

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は C_1-C_6 アルキルであり、

R^3 は C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、または C_3-C_7 ヘテロシクリルであり、

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコシアルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 ヒドロシアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、ニトリル、ニトロ、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(O)R^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mNR^{12}R^{13}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mC(O)R^{12}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}OR^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mP(O)(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_m$ -アリール、 $(CR^{10}R^{11})_m$ -ヘテロアリール、または $-CR^{10}=CR^{11}C(O)R^{12}$ であり、

R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_8$ アルコキシ、 $-C_1-C_8$ アルコシアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

m は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり、ならびに、

n は 0、1、または 2 である）と、

b) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸と、

c) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸と、

d) 親水性高分子量材料と、

を含み、第 1 の酸対式 (I) のモル比が約 0.5 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、第 2 の酸対式 (I) の重量比が約 0.1 : 1 ~ 約 10 : 1 である、非晶質固体分散体。

【0320】

実施形態 82. 式 (I) の塩は式 (I) および第 1 の酸を含む、実施形態 81 に記載の非晶質固体分散体。

【0321】

実施形態 83.

【0322】

【化 1 7】

は二重結合を表わす、実施形態 81 または 82 に記載の非晶質固体分散体。

【0323】

実施形態 84. R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ、水素である、実施形態 81 ~ 83 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0324】

実施形態 85. R^1 はメチルである、実施形態 81 ~ 84 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0325】

10

20

30

40

50

実施形態 86. R^2 は $-(CO)CH_3$ である、実施形態 81～85 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0326】

実施形態 87. R^3 は C_3-C_7 シクロアルキルである、実施形態 81～86 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0327】

実施形態 88. R^3 はシクロペンチルである、実施形態 81～87 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0328】

実施形態 89. R^4 は C_3-C_7 ヘテロシクロアルキルである、実施形態 81～88 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0329】

実施形態 90. R^4 は 1 つまたは 2 つの環窒素原子を含む 6 員のヘテロシクロアルキルである、実施形態 81～89 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0330】

実施形態 91. R^4 はピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルである、実施形態 81～90 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0331】

実施形態 92. R^4 はピペラジニルである、実施形態 91 に記載の非晶質固体分散体。

20

【0332】

実施形態 93. API は式 (I) の薬学的に許容可能な塩を含み、式 (I) の薬学的に許容可能な塩は一価の塩または二価の塩である、実施形態 69～92 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0333】

実施形態 94. API は式 (I) の薬学的に許容可能な塩を含み、式 (I) の薬学的に許容可能な塩は、

a) モノプロトン化された API、ジプロトン化された API、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、

b) 第 1 の酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、実施形態 69～93 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0334】

実施形態 95. 第 1 の酸は、シュウ酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態 69～94 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0335】

実施形態 96. 第 1 の酸が 1 よりも小さな pK_a を有する、実施形態 69～95 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0336】

実施形態 97. 第 1 の酸はメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸である、実施形態 69～96 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【0337】

実施形態 98. API はモノプロトン化された API、ジプロトン化された API、またはその両方を含む、実施形態 69～97 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0338】

実施形態 99. 第 2 の酸が 1 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 69～98 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0339】

実施形態 100. 第 2 の酸は無機酸である、実施形態 69～99 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0340】

50

実施形態 101. 第 2 の酸は有機酸である、実施形態 69～99 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0341】

実施形態 102. 第 2 の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、脂肪族スルホン酸、および芳香族スルホン酸から選択される、実施形態 101 に記載の非晶質固体分散体。

【0342】

実施形態 103. 第 2 の酸は酒石酸である、実施形態 102 に記載の非晶質固体分散体。

【0343】

実施形態 104. 第 1 の酸対 API のモル比が約 0.5 : 1～約 3 : 1 である、実施形態 69～103 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0344】

実施形態 105. 第 1 の酸対 API のモル比が約 1 : 1～約 1.5 : 1 である、実施形態 69～104 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0345】

実施形態 106. 第 2 の酸対 API の重量比が約 0.2 : 1～約 5 : 1 である、実施形態 69～105 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0346】

実施形態 107. 第 2 の酸対 API の重量比が約 0.2 : 1～約 1.2 : 1 である、実施形態 69～106 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0347】

実施形態 108. 親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態 69～107 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0348】

実施形態 109. 親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態 108 に記載の非晶質固体分散体。

【0349】

実施形態 110. 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 10%～約 80% を含む、実施形態 69～109 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0350】

実施形態 111. 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 30%～約 50% を含む、実施形態 69～110 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0351】

実施形態 112. API が、非晶質固体分散体の総重量の 20%～60% の量のメシル酸塩であり、

第 2 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 20%～40% の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の 20%～40% の量であり、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポビドンから選択される、実施形態 69～111 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0352】

10

20

30

40

50

実施形態 113. API は非晶質固体分散体の総重量の 25%～45% で存在し、
第 1 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 1%～15% の量で存在するメタンスルホン酸を含み、

第 2 の酸が、非晶質固体分散体の総重量の 20%～40% の量で存在する酒石酸を含み、

親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の 20%～40% の量であり、

親水性高分子量材料は、HPMC、PVP、およびコポリドンから選択される、実施形態 69～112 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0353】

実施形態 114. 非晶質固体分散体の総重量の約 5%～約 50% の量で非晶質固体分散体中に存在する吸着剤をさらに含む、実施形態 69～113 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0354】

実施形態 115. シリカ、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (MCC)、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC)、タルク、糖類、および糖アルコールから選択される吸着剤をさらに含む、実施形態 69～114 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0355】

実施形態 116. 吸着剤はシリカである、実施形態 114 に記載の非晶質固体分散体。

【0356】

実施形態 117. 約 30～40 wt% のパルボシクリブ、約 5～10 wt% のメタンスルホン酸、約 25～35 wt% の酒石酸、および約 25～35 wt% のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施形態 69～116 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0357】

実施形態 118. 35.5 wt% のパルボシクリブ、7.6 wt% のメタンスルホン酸、28.4 wt% の酒石酸、および 28.4 wt% のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施形態 69～117 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0358】

実施形態 119. 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

- a) ネラチニブの薬学的に許容可能な塩と、
- b) 親水性高分子量材料と、を含む、非晶質固体分散体。

【0359】

実施形態 120. ネラチニブの薬学的に許容可能な塩は一価ネラチニブ塩または二価ネラチニブ塩である、実施形態 119 に記載の非晶質固体分散体。

【0360】

実施形態 121. ネラチニブの薬学的に許容可能な塩は、

- a) モノプロトン化されたネラチニブ、ジプロトン化されたネラチニブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
- b) 酸の共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、実施形態 120 に記載の非晶質固体分散体。

【0361】

実施形態 122. 親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー (コポリドン)、ポリビニルピロリドン (PVP または ポリドン)、ポリビニルアルコール (PVA)、多糖類、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)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD)、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリ

10

20

30

40

50

マー（P V A c - P V C a p - P E G）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態 1 1 9 または 1 2 0 に記載の非晶質固体分散体。

【0 3 6 2】

実施形態 1 2 3．親水性高分子量材料は、P V P、コポリドン、H P M C、またはそれらの組み合わせである、実施形態 1 2 2 に記載の非晶質固体分散体。

【0 3 6 3】

実施形態 1 2 4．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 1 0 % ~ 約 6 0 % で存在する、実施形態 1 1 9 ~ 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0 3 6 4】

実施形態 1 2 5．非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

10

- a) ネラチニブまたはその薬学的に許容可能な塩と、
- b) 2 つ以上の薬学的に許容可能な酸と、
- c) 親水性高分子量材料と、を含み、1 つ以上の酸対 A P I のモル比は、約 0 . 1 : 1 ~ 約 2 0 : 1 である、非晶質固体分散体。

【0 3 6 5】

実施形態 1 2 6．ネラチニブの薬学的に許容可能な塩は一価ネラチニブ塩または二価ネラチニブ塩である、実施形態 1 2 5 に記載の非晶質固体分散体。

【0 3 6 6】

実施形態 1 2 7．ネラチニブの薬学的に許容可能な塩は、

- a) モノプロトン化されたネラチニブ、ジプロトン化されたネラチニブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のカチオン、および、
- b) 2 つ以上の薬学的に許容可能な酸の少なくとも 1 つの共役塩基を含む 1 つ以上のアニオンを含む、実施形態 1 2 6 に記載の非晶質固体分散体。

20

【0 3 6 7】

実施形態 1 2 8．2 つ以上の薬学的に許容可能な酸は有機酸である、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0 3 6 8】

実施形態 1 2 9．有機酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、脂肪族スルホン酸、および芳香族スルホン酸から選択される、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0 3 6 9】

実施形態 1 3 0．脂肪族スルホン酸または芳香族スルホン酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、実施形態 1 2 9 に記載の非晶質固体分散体。

【0 3 7 0】

実施形態 1 3 1．第 1 の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 0 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

40

【0 3 7 1】

実施形態 1 3 2．第 1 の酸はメタンスルホン酸である、実施形態 1 3 1 に記載の非晶質固体分散体。

【0 3 7 2】

実施形態 1 3 3．第 1 の酸はマレイン酸である、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 2 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0 3 7 3】

実施形態 1 3 4．2 つ以上の薬学的に許容可能な酸対ネラチニブのモル比が約 2 : 1 ~ 約 1 0 : 1 である、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0 3 7 4】

50

実施形態 1 3 5 . 酸対ネラチニブのモル比が約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 である、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 7 5 】

実施形態 1 3 6 . 2 つ以上の薬学的に許容可能な酸対ネラチニブのモル比が約 3 : 1 ~ 約 4 : 1 である、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 7 6 】

実施形態 1 3 7 . ネラチニブの塩は、2 つ以上の薬学的に許容可能な酸の少なくとも 1 つでインサイチュで形成される、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 7 7 】

実施形態 1 3 8 . 非晶質固体分散体はマレイン酸ネラチニブ、メシル酸ネラチニブ、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 7 8 】

実施形態 1 3 9 . 親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー (コポビドン)、ポリビニルピロリドン (PVP またはポビドン)、ポリビニルアルコール (PVA)、多糖類、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)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD)、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態 1 2 5 ~ 1 3 8 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 7 9 】

実施形態 1 4 0 . 親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態 1 3 9 に記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 8 0 】

実施形態 1 4 1 . 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 1 0 % ~ 約 6 0 % で存在する、実施形態 1 2 5 ~ 1 4 0 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 8 1 】

実施形態 1 4 2 . 親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約 2 0 % ~ 約 5 0 % で存在する、実施形態 1 2 5 ~ 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 8 2 】

実施形態 1 4 3 .
非晶質固体分散体の総重量の約 2 0 % ~ 約 6 0 % の量のメシル酸ネラチニブ、
非晶質固体分散体の総重量の約 1 0 % ~ 約 4 0 % の量の酸、および、
非晶質固体分散体の総重量の約 2 0 % ~ 約 4 0 % の量の HPMC、PVP、またはコポビドン、実施形態 1 2 5 ~ 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【 0 3 8 3 】

実施形態 1 4 4 . 非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

a) 医薬品有効成分 (API) であって、式 (II) の化合物

【 0 3 8 4 】

10

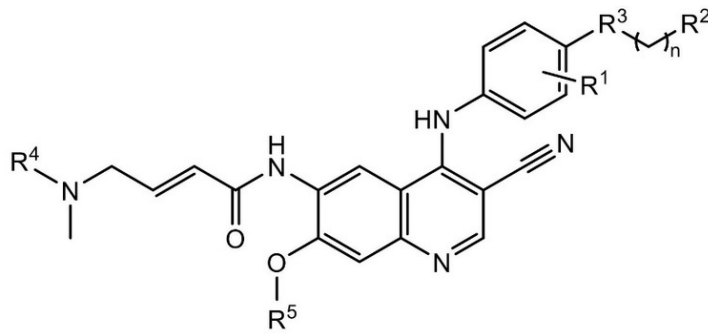
20

30

40

50

【化 1 8】



式 (II)

10

またはその薬学的に可能な塩を含む、API

(式中、

R^1 はハロゲンであり、

R^2 はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾール、またはフェニルであり、その各々が最大で3つの置換基で任意選択で置換され、

R^3 は-O-または-S-であり、

20

R^4 は C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、

R^5 はエチルまたはメチルであり、ならびに、

n は0または1である) と、

b) 1つ以上の酸と、

c) 親水性高分子量材料と、を含む、非晶質固体分散体。

【0385】

実施形態145. R^1 は塩素である、実施形態144に記載の非晶質固体分散体。

【0386】

実施形態146. R^2 はピリジニルである、実施形態144または145に記載の非晶質固体分散体。

30

【0387】

実施形態147. R^3 は-O-である、実施形態144～146のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0388】

実施形態148. R^4 はメチルである、実施形態144～147のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0389】

実施形態149. R^5 はエチルである、実施形態144～148のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0390】

実施形態150. n は1である、実施形態144～149のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

40

【0391】

実施形態151. 式(II)の化合物はマレイン酸塩である、実施形態144～150のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0392】

実施形態152. 1つ以上の酸は第1の酸および第2の酸を含む、実施形態144～151のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0393】

実施形態153. 第1の酸は最大で2の pK_a を有し、第2の酸は2よりも大きな pK_a

50

aを有する、実施形態152に記載の非晶質固体分散体。

【0394】

実施形態154．第1の酸は最大で1の pK_a を有し、第2の酸は1よりも大きな pK_a を有する、実施形態152に記載の非晶質固体分散体。

【0395】

実施形態155．第1の酸対APIのモル比が約0.5:1～約5:1であり、第2の酸対APIの重量比が約0.1:1～約10:1である、実施形態152に記載の非晶質固体分散体。

【0396】

実施形態156．APIは式(II)の薬学的に許容可能な塩であり、式(II)の薬学的に許容可能な塩は一価の塩または二価の塩である、実施形態152に記載の非晶質固体分散体。

【0397】

実施形態157．APIは式(II)の薬学的に許容可能な塩であり、式(II)の薬学的に許容可能な塩は、a)モノプロトン化されたAPI、ジプロトン化されたAPI、またはそれらの任意の組み合わせを含む1つ以上のカチオン、および、b)第1の酸の共役塩基を含む1つ以上のアニオンを含む、実施形態156に記載の非晶質固体分散体。

【0398】

実施形態158．非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

a)医薬品有効成分(API)であって、少なくとも部分的にプロトン化され、少なくとも2の $\log P$ を有する、APIと、

b)1つ以上の酸と、

c)親水性高分子量材料と、を含み、1つ以上の酸対APIのモル比は、約0.1:1～約20:1である、非晶質固体分散体。

【0399】

実施形態159．実施形態158に記載の非晶質固体分散体。APIは、ネラチニブ、エルロチニブ、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジメトキシ、スルファグアニジン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファチアゾール、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、メクロサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、シプロフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フレロキサシン、フルメキン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン(norfl oxacin e)、ペフロキサシン、ピペミド酸、オフロキサシン、サラフロキサシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、チロシン、アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリンG、アセプトロール、アルプレノロール、アテノロール、ラベタロール、メトプロロール、オメプラゾール、オクスプレノロール、ピンドロール、プラクトロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、ブチブフェン(b ut i b u f e n)、カプロフェン、ジクロフェナク、フェンブフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピペラジン、プロカイン、トリメトプリム、ゲフィチニブ、アレクチニブ、エンザルタミド、およびその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物からなる群から選択され得る。

【0400】

実施形態160．プロトン化されたAPIは約2～約10の pK_a を有する、実施形態158または159に記載の非晶質固体分散体。

【0401】

実施形態161．プロトン化されたAPIは約3～約9の pK_a を有する、実施形態158～160のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0402】

実施形態162．未プロトン化されたAPIは0.1mg/mL未満の溶解度を有する

10

20

30

40

50

、実施形態 158～161 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0403】

実施形態 163 . 未プロトン化された API は 0.05 mg/mL 未満の溶解度を有する、実施形態 158～162 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0404】

実施形態 164 . 未プロトン化された API は 0.01 mg/mL 未満の溶解度を有する、実施形態 158～163 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0405】

実施形態 165 . API はゲフィチニブ、エルロチニブ、またはネラチニブ、あるいはそれらの塩または溶媒和物である、実施形態 158～164 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0406】

実施形態 166 . 実施形態 158～165 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。遊離塩基としてのプロトン化された API の溶解度対 API の溶解度の比は、水中で少なくとも 10:1 である。

【0407】

実施形態 167 . 実施形態 158～166 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。遊離塩基としてのプロトン化された API の溶解度対 API の溶解度の比は、水中で少なくとも 100:1 である。

【0408】

実施形態 168 . 実施形態 158～167 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。API はモノプロトン化された API、ジプロトン化された API、またはその両方を含む。

20

【0409】

実施形態 169 . 1 つ以上の酸は部分的にまたは完全にイオン化された酸である、実施形態 158～168 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0410】

実施形態 170 . 1 つ以上の酸は有機酸を含む、実施形態 158～169 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0411】

実施形態 171 . 有機酸はシュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪酸スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態 170 に記載の非晶質固体分散体。

30

【0412】

実施形態 172 . 脂肪酸スルホン酸または芳香族スルホン酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸である、実施形態 171 に記載の非晶質固体分散体。

40

【0413】

実施形態 173 . 実施形態 158 に記載の非晶質固体分散体。1 つ以上の酸は無機酸を含む。

【0414】

実施形態 174 . 無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、およびリン酸から選択される、実施形態 173 に記載の非晶質固体分散体。

【0415】

実施形態 175 . 1 つ以上の酸は HCl を含む、実施形態 174 に記載の非晶質固体分散体。

【0416】

50

実施形態 176. 1つ以上の酸は酒石酸を含む、実施形態 171 に記載の非晶質固体分散体。

【0417】

実施形態 177. 1つ以上の酸は第 1 の酸および第 2 の酸を含む、実施形態 158 ~ 176 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0418】

実施形態 178. 第 1 の酸は最大で 2 の pK_a を有し、第 2 の酸は 2 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。

【0419】

実施形態 179. 第 1 の酸は最大で 1 の pK_a を有し、第 2 の酸は 1 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。

10

【0420】

実施形態 180. 第 1 の酸は HCl であり、第 2 の酸は酒石酸である、実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。

【0421】

実施形態 181. 実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。第 1 の酸はメタンスルホン酸であり、第 2 の酸は酒石酸である。

【0422】

実施形態 182. 第 1 の酸は有機酸または無機酸であり、第 2 の酸は有機酸である、実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。

20

【0423】

実施形態 183. 第 1 の酸は 1 以下の pK_a を有し、第 2 の酸は 1 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 177 に記載の非晶質固体分散体。

【0424】

実施形態 184. API は少なくとも部分的にプロトン化され、第 1 の酸と API の遊離塩基との反応生成物である、実施形態 177 ~ 183 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0425】

実施形態 185. 非晶質固体分散体は API の塩を含み、ここで、塩はインサイチュで形成される、実施形態 158 ~ 184 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0426】

実施形態 186. 非晶質固体分散体は API のメシレート塩または API の塩酸塩を含む、実施形態 158 ~ 185 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0427】

実施形態 187. 1つ以上の酸対 API のモル比が約 1 : 1 ~ 約 4 : 1 である、実施形態 158 ~ 186 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。

【0428】

実施形態 188. 実施形態 158 ~ 187 のいずれか 1 つに記載の非晶質固体分散体。親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む。

40

【0429】

実施形態 189. 親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態 188 に記載の非晶質固体分散体。

50

【0430】

実施形態190．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約10%～約80%で存在する、実施形態158～189のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0431】

実施形態191．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約30%～約50%で存在する、実施形態158～190のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0432】

実施形態192．

APIが、非晶質固体分散体の総重量の約25%～約45%の量で存在し、

1つ以上の酸が、非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量で存在する酒石酸を含み、

コポリドンが非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量である、実施形態158～191のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0433】

実施形態193．

APIの塩は、非晶質固体分散体の総重量の約40%～約60%を含み、APIの塩は、プロトン化されたAPIであるカチオンと、1つ以上の酸からのアニオンとを含み、1つ以上の酸がイオン化されており、コポリドンが非晶質固体分散体の総重量の約40%～約60%の量である、実施形態158～192のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0434】

実施形態194．1つ以上の酸はイオン化されたHClを含む、実施形態158～193のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0435】

実施形態195．非晶質固体分散体の総重量の約5%～約50%の量で非晶質固体分散体中に存在する吸着剤をさらに含む、実施形態158～194のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0436】

実施形態196．シリカ、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース(MCC)、ケイ化微結晶性セルロース(SMCC)、タルク、糖類、および糖アルコールから選択される吸着剤をさらに含む、実施形態158～195のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0437】

実施形態197．吸着剤はシリカである、実施形態196に記載の非晶質固体分散体。

【0438】

実施形態198．非晶質固体分散体であって、非晶質固体分散体は、

- a) 第1の酸であって、最大で2のpKaを有する有機酸である、第1の酸と、
- b) 第2の酸であって、2よりも大きなpKaを有する、第2の酸と、
- c) 親水性高分子量材料と、
- d) 医薬品有効成分(API)、APIの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせであって、APIの薬学的に許容可能な塩はAPIと第1の酸を含む、API、APIの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせと、を含み、第1の酸対APIのモル比が約0.5:1～約5:1であり、第2の酸対APIの重量比が約0.1:1～約10:1である、非晶質固体分散体。

【0439】

実施形態199．APIの薬学的に許容可能な塩は一価の塩または二価の塩である、実施形態198に記載の非晶質固体分散体。

【0440】

実施形態200．APIの薬学的に許容可能な塩は、

- a) モノプロトン化されたAPI、ジプロトン化されたAPI、またはそれらの任意の組

み合わせを含む1つ以上のカチオン、および、

b) 第1の酸の共役塩基を含む1つ以上のアニオンを含む、実施形態199に記載の非晶質固体分散体。

【0441】

実施形態201. 第1の酸対APIのモル比が約0.5:1~約3:1であり、第2の酸対APIの重量比が約0.2:1~約1.5:1である、実施形態198~200のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0442】

実施形態202. 第1の酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態198~201のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0443】

実施形態203. 第1の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態202に記載の非晶質固体分散体。

【0444】

実施形態204. 第1の酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、または、ナフタレンスルホン酸である、実施形態202または203に記載の非晶質固体分散体。

【0445】

実施形態205. 第1の酸はメタンスルホン酸である、実施形態204に記載の非晶質固体分散体。

【0446】

実施形態206. 第1の酸はマレイン酸である、実施形態198~202のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0447】

実施形態207. 第2の酸は無機酸である、実施形態198~201のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0448】

実施形態208. 第2の酸は有機酸である、実施形態198~201のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0449】

実施形態209. 第2の酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸である、実施形態208に記載の非晶質固体分散体。

【0450】

実施形態210. 第1の酸対APIのモル比が約0.8:1~約2:1である、実施形態198~202のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0451】

実施形態211. 第1の酸対APIのモル比が約1:1~約1.5:1である、実施形態198~210のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0452】

実施形態212. 第2の酸対APIの重量比が約0.2:1~約1.2:1である、実施形態198~211のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0453】

実施形態213. 非晶質固体分散体はAPIの塩を含み、塩はAPI遊離塩基と第1の酸との反応生成物である、実施形態198~212のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0454】

実施形態214. APIの塩はインサイチュ形成される、実施形態213に記載の非晶

10

20

30

40

50

質固体分散体。

【0455】

実施形態215．親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態198～214のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

10

【0456】

実施形態216．親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態215に記載の非晶質固体分散体。

【0457】

実施形態217．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約10%～約80%で存在する、実施形態198～216のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0458】

実施形態218．親水性高分子量材料は、非晶質固体分散体の総重量の約20%～約50%で存在する、実施形態198～217のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

20

【0459】

実施形態219．

非晶質固体分散体の総重量の約20%～約60%の量のAPI、

非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の酸、

非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の親水性高分子量材料を含む、実施形態198～218のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0460】

実施形態220．

非晶質固体分散体の総重量の約40%～約45%の量のAPI、

非晶質固体分散体の総重量の約25%～約30%の量の酸、

非晶質固体分散体の総重量の約25%～約30%の量の親水性高分子量材料を含む、実施形態198～219のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

30

【0461】

実施形態221．非晶質固体分散体の総重量の約5%～約50%の量で非晶質固体分散体中に存在する吸着剤をさらに含む、実施形態198～220のいずれか1つに記載の非晶質固体分散体。

【0462】

実施形態222．吸着剤は、シリカ、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース（MCC）、ケイ化微結晶性セルロース（SMCC）、タルク、糖類、および糖アルコールから選択される、実施形態221に記載の非晶質固体分散体。

40

【0463】

実施形態223．吸着剤はシリカである、実施形態222に記載の非晶質固体分散体。

【0464】

実施形態224．医薬組成物であって、医薬組成物は、

a) 実施形態1～223のいずれか1つの非晶質固体分散体、および

b) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【0465】

実施形態225．1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、吸着剤、酸、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態224に記

50

載の医薬組成物。

【0466】

実施形態226. 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、有機酸、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態224または225に記載の医薬組成物。

【0467】

実施形態227.

- a) 非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約50%～約95%の量で存在し、
- b) 微結晶性セルロースは医薬組成物の総重量の約1%～約12%の量で存在し、
- c) クロスポビドンは医薬組成物の総重量の約1%～約10%の量で存在し、
- d) ステアリン酸マグネシウムは医薬組成物の総重量の約0.2%～約5%の量で存在し、
- e) シリカは医薬組成物の総重量の約0.2%～約5%の量で存在し、および、
- f) 有機酸は医薬組成物の総重量の約5%～約20%の量で存在する実施形態224～226のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【0468】

実施形態228.

- a) 非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約70%～約80%の量で存在し、非晶質固体分散体は、
 - i. 非晶質固体分散体の総重量の約25%～約45%の量のパルボシクリブ、
 - ii. 非晶質固体分散体の総重量の約1%～約15%の量の第1の酸、
 - iii. 非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の第2の酸、および、
 - iv. 非晶質固体分散体の総重量の約20%～約40%の量の親水性高分子量材料を含み、
- b) 微結晶性セルロースは医薬組成物の総重量の約5%～約6%の量で存在し、
- c) クロスポビドンは医薬組成物の総重量の約4.5%～約5.5%の量で存在し、
- d) ステアリン酸マグネシウムは医薬組成物の総重量の約0.5%～約1.5%の量で存在し、
- e) シリカは医薬組成物の総重量の約0.5%～約1.5%の量で存在し、および、
- f) 有機酸は医薬組成物の総重量の約11%～約13%の量で存在する、実施形態224～227のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

30

【0469】

実施形態229.

- a) 非晶質固体分散体は、医薬組成物の総重量の約75.7%の量で存在し、非晶質固体分散体は、
 - i. 非晶質固体分散体の総重量の約35.5%の量のパルボシクリブ、
 - ii. 非晶質固体分散体の総重量の約7.6%の量のメタンスルホン酸、
 - iii. 非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量の酒石酸、および、
 - iv. 非晶質固体分散体の総重量の約28.4%の量のHPMCを含み、
- b) 微結晶性セルロースは医薬組成物の総重量の約5.5%の量で存在し、
- c) クロスポビドンは医薬組成物の総重量の約5%の量で存在し、
- d) ステアリン酸マグネシウムは医薬組成物の総重量の約1%の量で存在し、
- e) シリカは医薬組成物の総重量の約1%の量で存在し、および、
- f) 酒石酸は医薬組成物の総重量の約11.8%の量で存在する、実施形態224～228のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【0470】

実施形態230.

- a) パルボシクリブは、125mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量で存在し、
- b) メタンスルホン酸は約26.7mgの量で存在し、
- c) 酒石酸は約155mgの量で存在し、

50

d) HPMCは約100mgの量で存在し、
e) 微結晶性セルロースは約25.5mgの量で存在し、
f) クロスビドンは約23.3mgの量で存在し、
g) ステアリン酸マグネシウムは約4.7mgの量で存在し、および、
h) シリカは約4.7mgの量で存在する、実施形態224～229のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0471】

実施形態231. パルボシクリブは、約75mg、約100mg、または約125mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量で存在する、実施形態224～229のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【0472】

実施形態232. 医薬組成物であって、医薬組成物は、

a) 非晶質固体分散体であって、

i. 医薬品有効成分(API)、その薬学的に許容可能な塩、またはそれらの任意の組み合わせ、

ii. 1つ以上の内部酸、

iii. 親水性高分子量材料、および、

iv. 任意選択で、吸着剤、

を含む、非晶質固体分散体と、

b) 1つ以上の外部酸と、

20

c) 1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含み、1つ以上の外部酸対APIの質量比が約0.1～約1:1である、医薬組成物。

【0473】

実施形態233. APIの薬学的に許容可能な塩は一価の塩または二価の塩である、実施形態232に記載の医薬組成物。

【0474】

実施形態234. APIの薬学的に許容可能な塩は、

a) モノプロトン化されたAPI、ジプロトン化されたAPI、またはそれらの任意の組み合わせを含む1つ以上のカチオン、および、

b) 外部酸の共役塩基を含む1つ以上のアニオンを含む、実施形態233に記載の非晶質固体分散体。

30

【0475】

実施形態235. 1つ以上の外部酸対APIの質量比が約0.2～約0.7:1である、実施形態232～234のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0476】

実施形態236. 1つ以上の外部酸対APIの質量比が約0.3～約0.5:1である、実施形態232～235のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0477】

実施形態237. 1つ以上の内部酸対APIのモル比が約0.1:1～約20:1である、実施形態232～236のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【0478】

実施形態238. 1つ以上の内部酸対APIのモル比が約0.1:1～約10:1である、実施形態232～237のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0479】

実施形態239. 1つ以上の内部酸対APIのモル比が約1:1～約5:1である、実施形態232～238のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0480】

実施形態240. 1つ以上の外部酸は1つ以上の有機酸を含む、実施形態232～239のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0481】

50

実施形態 241. 1つ以上の外部酸は、シュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態 232～240のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0482】

実施形態 242. 脂肪族スルホン酸または芳香族スルホン酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸である、実施形態 241に記載の医薬組成物。

10

【0483】

実施形態 243. 1つ以上の外部酸は第1の酸および第2の酸を含む、実施形態 232～242のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0484】

実施形態 244. 第1の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態 243に記載の医薬組成物。

【0485】

実施形態 245. 第1の酸はメタンスルホン酸である、実施形態 244に記載の医薬組成物。

【0486】

実施形態 246. 第1の酸はマレイン酸である、実施形態 243に記載の医薬組成物。

20

【0487】

実施形態 247. 1つ以上の外部酸は酒石酸である、実施形態 232～241のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0488】

実施形態 248. 1つ以上の外部酸は1つ以上の無機酸を含む、実施形態 232～239のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0489】

実施形態 249. 無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、およびリン酸から選択される、実施形態 248に記載の医薬組成物。

30

【0490】

実施形態 250. プロトン化されたAPIは約2～約10のpKaを有する、実施形態 232～249のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0491】

実施形態 251. プロトン化されたAPIは約3～約9のpKaを有する、実施形態 232～250のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0492】

実施形態 252. 未プロトン化されたAPIは0.1mg/mL未満の溶解度を有する、実施形態 232～251のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0493】

実施形態 253. 未プロトン化されたAPIは0.05mg/mL未満の溶解度を有する、実施形態 232～252のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【0494】

実施形態 254. 未プロトン化されたAPIは0.01mg/mL未満の溶解度を有する、実施形態 232～253のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0495】

実施形態 255. APIはパルボシクリブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、またはネラチニブ、あるいはそれらの塩または溶媒和物である、実施形態 232～254のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0496】

50

実施形態 256. 非晶質固体分散体の 1 つ以上の内部酸は、有機酸を含む、実施形態 232 ~ 255 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0497】

実施形態 257. 有機酸はシュウ酸、マレイン酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、および酢酸、脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸である、実施形態 256 に記載の医薬組成物。

【0498】

実施形態 258. 脂肪族スルホン酸または芳香族スルホン酸は、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフリン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸、ベンジルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸である、実施形態 257 に記載の医薬組成物。

【0499】

実施形態 259. 1 つ以上の内部酸は酒石酸を含む、実施形態 232 ~ 257 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0500】

実施形態 260. 1 つ以上の内部酸はマレイン酸を含む、実施形態 232 ~ 257 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0501】

実施形態 261. 非晶質固体分散体の 1 つ以上の内部酸は無機酸を含む、実施形態 232 ~ 255 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0502】

実施形態 262. 無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、およびリン酸から選択される、実施形態 261 に記載の医薬組成物。

【0503】

実施形態 263. 1 つ以上の内部酸は塩酸を含む、実施形態 232 ~ 255 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0504】

実施形態 264. 1 つ以上の内部酸は第 1 の酸および第 2 の酸を含む、実施形態 232 ~ 263 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0505】

実施形態 265. 第 1 の酸は最大で 2 の pK_a を有し、第 2 の酸は 2 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 264 に記載の医薬組成物。

【0506】

実施形態 266. 第 1 の酸は最大で 1 の pK_a を有し、第 2 の酸は 1 よりも大きな pK_a を有する、実施形態 265 に記載の医薬組成物。

【0507】

実施形態 267. 第 1 の酸は HCl であり、第 2 の酸は酒石酸である、実施形態 265 に記載の医薬組成物。

【0508】

実施形態 268. 第 1 の酸は有機酸または無機酸であり、第 2 の酸は有機酸である、実施形態 265 に記載の医薬組成物。

【0509】

実施形態 269. 第 1 の酸は脂肪族スルホン酸である、実施形態 264 に記載の医薬組成物。

【0510】

実施形態 270. 第 1 の酸はメタンスルホン酸である、実施形態 269 に記載の医薬組成物。

【0511】

10

20

30

40

50

実施形態 271. 第 1 の酸はマレイン酸である、実施形態 264 に記載の医薬組成物。

【0512】

実施形態 272. 第 1 の酸はメタンスルホン酸であり、第 2 の酸は酒石酸である、実施形態 264 ~ 270 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0513】

実施形態 273. 親水性高分子量材料は、ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、ポリビニルピロリドン（PVP またはポビドン）、ポリビニルアルコール（PVA）、多糖類、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）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、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）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、あるいはそれらの組み合わせを含む、実施形態 232 ~ 272 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0514】

実施形態 274. 親水性高分子量材料は、PVP、コポビドン、HPMC、またはそれらの組み合わせである、実施形態 273 に記載の医薬組成物。

【0515】

実施形態 275. 非晶質固体分散体を含む医薬組成物を製造する方法であって、方法は、

(a)

(i) 医薬品有効成分（API）あるいはその塩または溶媒和物、

(ii) 親水性高分子量材料、および、

(iii) 溶媒、を組み合わせる工程であって、それによって混合物を生成する、工程と、

(b) 混合物を吸着剤と接触させる工程と、

(c) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、を含む、方法。

【0516】

実施形態 276. 取り除く工程は、スプレー乾燥またはローター蒸発（rotor evaporation）を含む、実施形態 275 の方法。

【0517】

実施形態 277. 吸着剤はシリカである、実施形態 275 または 276 に記載の方法。

実施形態 278. 取り除く工程は流動床装置で乾燥させることを含む、実施形態 275 - 277 のいずれか 1 つの方法。

【0518】

実施形態 279. 組み合わせる工程は、溶媒において API あるいはその塩または溶媒、および親水性高分子量材料を溶解することを含む、実施形態 275 - 278 のいずれか 1 つの方法。

【0519】

実施形態 280. 溶媒は 1 つ以上の有機溶媒、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 275 - 279 のいずれか 1 つの方法。

【0520】

実施形態 281. 溶媒はアルコールを含む、実施形態 275 - 280 のいずれか 1 つの方法。

【0521】

実施形態 282. 溶媒は水である、実施形態 275 - 281 のいずれか 1 つの方法。

【0522】

実施形態 283. 溶媒対 API あるいはその塩または溶媒和物の重量比は、10 : 1 よ

10

20

30

40

50

りも大きい、実施形態 275-282 のいずれか 1 つの方法。

【0523】

実施形態 284 . 非晶質固体分散体を 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体と混合する工程をさらに含む、実施形態 275-283 のいずれか 1 つの方法。

【0524】

実施形態 285 . 微粒子を生成するために、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とともに、非晶質固体分散体を圧縮し、粉碎し、または選別する工程をさらに含む、実施形態 275-284 のいずれか 1 つの方法。

【0525】

実施形態 286 . 非晶質固体分散体を含む非晶質固体分散体を製造する方法であって、方法は、

(a)

(i) 第 1 の酸であって、最大で 2 の pK_a を有する有機酸である、第 1 の酸、

(ii) 第 2 の酸であって、2 よりも大きな pK_a を有する、第 2 の酸、

(iii) 親水性高分子量材料、

(iv) パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせであって、パルボシクリブの塩はパルボシクリブおよび第 1 の酸を含み、第 1 の酸対パルボシクリブのモル比が約 0.5 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、第 2 の酸対パルボシクリブの重量比が約 0.1 : 1 ~ 約 10 : 1 である、パルボシクリブ、パルボシクリブの塩、またはそれらの任意の組み合わせ、

(v) 溶媒、を組み合わせる工程であって、それによって混合物を生成する、工程と、

(b) 混合物から溶媒の少なくとも一部を取り除く工程であって、それによって、非晶質固体分散体を生成する、工程と、を含む、方法。

【0526】

実施形態 287 . 混合物へ吸着剤を添加する工程をさらに含む、実施形態 286 の方法。

【0527】

実施形態 288 . 取り除く工程は、スプレー乾燥またはローター蒸発 (rotor evaporation) を含む、実施形態 286 または 287 に記載の方法。

【0528】

実施形態 289 . 取り除く工程は吸着剤上に混合物を噴霧することを含む、実施形態 286 ~ 288 のいずれか 1 つの方法。

【0529】

実施形態 290 . 吸着剤はシリカである、実施形態 289 の方法。

【0530】

実施形態 291 . 取り除く工程は流動床装置で乾燥させることを含む、実施形態 286 ~ 290 のいずれか 1 つの方法。

【0531】

実施形態 292 . 組み合わせる工程は、溶媒において API あるいはその塩または溶媒、および親水性高分子量材料を溶解することを含む、実施形態 286 ~ 291 のいずれか 1 つの方法。

【0532】

実施形態 293 . 溶媒は 1 つ以上の有機溶媒、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 286 ~ 292 のいずれか 1 つの方法。

【0533】

実施形態 294 . 溶媒はアルコールを含む、実施形態 286 ~ 293 のいずれか 1 つの方法。

【0534】

実施形態 295 . 溶媒は水である、実施形態 286 ~ 294 のいずれか 1 つの方法。

【0535】

10

20

30

40

50

実施形態 296. 溶媒対第 1 の酸、第 2 の酸、親水性高分子量材料、およびパルボシクリブまたはパルボシクリブの塩の総重量の重量比は、20 : 1 未満である、実施形態 286 ~ 295 のいずれか 1 つの方法。

【0536】

実施形態 297. 非晶質固体分散体を 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体と混合する工程をさらに含む、実施形態 286 ~ 296 のいずれか 1 つの方法。

【0537】

実施形態 298. 微粒子を生成するために、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とともに、非晶質固体分散体を圧縮し、粉碎し、または選別する工程をさらに含む、実施形態 286 ~ 297 のいずれか 1 つの方法。

【0538】

実施形態 299. 疾患または疾病を処置する方法であって、実施形態 1 ~ 274 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物または非晶質固体分散体を、処置を必要としている対象に投与する工程を含み、好ましくは、疾患または疾病は癌である、方法。

【0539】

実施形態 300. 非晶質固体分散体または医薬組成物は、パルボシクリブまたはその塩を含む、実施形態 299 の方法。

【0540】

実施形態 301. パルボシクリブまたはその塩は、食物とともに、または食物なしで投与される、実施形態 300 の方法。

【0541】

実施形態 302. 方法は、21 日間 1 日当たり 125 mg のパルボシクリブ遊離塩基と同等の量で、パルボシクリブを毎日 1 回投与する工程を含む、実施形態 299 の方法。

【0542】

実施形態 303. 癌は固形癌である、実施形態 299 ~ 302 のいずれか 1 つの方法。

【0543】

実施形態 304. 癌は乳癌である、実施形態 299 ~ 302 のいずれか 1 つの方法。

【0544】

実施形態 305. 癌は転移性乳癌である、実施形態 304 の方法。

【0545】

実施形態 306. 癌はホルモン受容体 (HR) - 陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) - 陰性の、進行性または転移性の乳癌である、実施形態 305 の方法。

【0546】

実施形態 307. 閉経後の女性における初期の内分泌腺ベースの治療としてアロマターゼ阻害薬を投与する工程をさらに含む、実施形態 300 ~ 306 のいずれか 1 つの方法。

【0547】

実施形態 308. アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、エキセメスタン、またはレトロゾールである、実施形態 307 の方法。

【0548】

実施形態 309. フルベストラントを投与する工程をさらに含み、対象は内分泌療法後に疾患が進行した女性である、実施形態 300 ~ 306 のいずれか 1 つの方法。

【0549】

実施形態 310. 対象の癌の処置のための実施形態 1 ~ 274 のうちのいずれか 1 つの医薬組成物または非晶質固体分散体の使用。

【0550】

実施形態 311. 非晶質固体分散体または医薬組成物は、パルボシクリブまたはその塩を含む、実施形態 310 に記載の使用。

【0551】

実施形態 312. パルボシクリブまたはその塩は、食物とともに、または食物なしで投与される、実施形態 311 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【0552】

実施形態313．パルボシクリブは、21日間1日当たり125mgのパルボシクリブ遊離塩基と同等の量で、毎日1回投与される、実施形態311に記載の使用。

【0553】

実施形態314．癌は固形癌である、実施形態311に記載の使用。

【0554】

実施形態315．癌は乳癌である、実施形態311に記載の使用。

【0555】

実施形態316．癌は転移性乳癌である、実施形態315に記載の使用。

【0556】

実施形態317．癌はホルモン受容体（HR）－陽性、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）－陰性の、進行性または転移性の乳癌である、実施形態316に記載の使用。

【0557】

実施形態318．医薬組成物または非晶質固体分散体は、アロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用され、ここで、アロマターゼ阻害剤は、閉経後の女性における初期の内分泌腺ベースの治療である、実施形態311に記載の使用。

【0558】

実施形態319．アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、エキセメスタン、またはレトロゾールである、実施形態311に記載の使用。

【0559】

実施形態320．実施形態311に記載の使用。医薬組成物または非晶質固体分散体はフルベストラントと組み合わせて使用され、対象は内分泌療法後に疾患が進行した女性である。

【0560】

実施形態321．医薬組成物が摂食または絶食状態で投与される場合、APIの C_{max} 値は5%、10%、15%、20%、30%、40%、または50%を超えて変化しない、実施形態299～309の実施形態いずれか1つの方法。

【実施例】

【0561】

医薬品有効成分、1つ以上の酸、および親水性高分子量材料を含む非晶質固体分散体が本明細書で開示される。非晶質固体分散体は、噴霧乾燥または真空乾燥によって調製された。真空乾燥による調製は通常、小規模なベンチスケールの調製に利用された。噴霧乾燥技術は、中規模および大規模な調製に利用された。

【0562】

実施例1：パルボシクリブ非晶質固体分散体（ASD）の小規模な組成物の製剤真空乾燥プロセス

医薬品有効成分（パルボシクリブ）、1つ以上の酸、任意選択の賦形剤、および親水性高分子量ポリマーを、室温で溶媒または溶媒混合物に溶解させ、任意選択で、加熱および／または超音波処理することで、透明な溶液が形成された。この溶液を攪拌しながら二窒素ガスを注入し、35℃以上に加熱して余分な水を除去した。溶液がゲル状になった時点で、加熱、注入、および攪拌を停止した。ゲルの入った容器を真空乾燥機に入れ、40℃で一晩乾燥させ、翌日取り出して、非晶質固体分散体を得た。

【0563】

酸およびポリマーを有するパルボシクリブ非晶質固体分散体の組成

以下の表の表1～表2は、上記のベンチトップ噴霧乾燥技術によって調製された非晶質固体分散体のいくつかの組成を列挙している。非晶質固体分散系SD-1～SD-8の溶解を図1に示す。

【0564】

10

20

30

40

50

【表 3】

表1

製剤	SD-1	SD-2	SD-3	SD-4	SD-5*
API	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg
第 1 の酸	塩酸- 15.3 mg	塩酸- 15.3 mg	塩酸- 10 mg	塩酸- 15.3 mg	何ものなし
第 2 の酸	酒石酸- 50 mg	酒石酸- 100 mg	酢酸- 15 mg	何ものなし	酢酸- 30 mg
ポリマー	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg

*130°C に加熱。

10

20

【0565】

【表 4】

表2

製剤	SD-6**	SD-7	SD-8
API	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg	パルボシクリ ブ- 125mg
第 1 の酸	何ものなし	塩酸- 15.3 mg	何ものなし
第 2 の酸	酢酸- 30 mg	コハク酸- 50 mg	酢酸- 33.5 mg; リンゴ酸- 50 mg
ポリマー	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg	コポビドン- 100 mg

**180 °C に加熱

30

40

【0566】

実施例 2：パルボシクリブ非晶質固体分散体（ASD）の中規模および大規模組成物の製剤

ベンチトップ噴霧乾燥機を使用する噴霧乾燥プロセス

医薬品有効成分（パルボシクリブ）、酸性医薬品賦形剤、およびポリマーを、室温から最大 45 °C までの溶媒または溶媒混合物に溶解させ、透明な溶液が形成された。ベンチトップ噴霧乾燥機（ブランド：Lab Plant、モデル番号：SD-06AG、メーカー

50

：Lab-Plant U.K. Ltd.) を、定常状態になるまで予熱した。その後、溶液を、供給速度約 3～10 rpm、入口乾燥ガス温度約 120～200℃と出口温度約 63～93℃、および圧力約 2～3 バールで、フラッシュ噴霧により噴霧乾燥機に導入した。回収後、粒子を、60℃で作動する真空トレード乾燥機に入れた。

【0567】

ラボスケールの噴霧乾燥機を使用する噴霧乾燥プロセス

医薬品有効成分（パルボシクリブ）、酸医薬賦形剤、およびポリマーを、室温および最大 45℃で溶媒または溶媒混合物に溶解させて、透明な溶液が形成された。パイロットスケールの噴霧乾燥機（Mobile Minor、GEA）を、定常状態になるまで予熱した。次に、溶液を、供給速度約 35～50 rpm、入口乾燥ガス温度約 180～200℃と出口温度約 80～85℃、および圧力約 4～6 バールで、フラッシュ噴霧により噴霧乾燥機に導入した。回収後、粒子を、60℃で作動する真空トレード乾燥機に入れた。

【0568】

強酸およびポリマーを有するパルボシクリブ非晶質固体分散体の組成

以下の表の表 3～表 4 は、噴霧乾燥によって調製された非晶質固体分散体のいくつかの組成を列挙している。

【0569】

【表 5】

表 3

	製剤 1			製剤 2		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ- 125 mg	52.0 %	62.5	パルボシクリブ- 125 mg	53.1 %	6.25
強酸	HCl - 15.3 mg ¹	6.4 %	7.7 ²	HCl - 10.2 mg ³	4.3 %	0.51 ⁴
ポリマー	コポリドン- 100 mg	42.6 %	50.0	HPMC E5LV - 100 mg	42.5 %	5.00
合計	240.3 mg	100 %	120.2	235.2 mg	100 %	11.76
溶媒	噴霧乾燥後に除去	水- 1000 g	噴霧乾燥後に 除去	水-49.9 g, エタノール 49.9 g		

¹ パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1.5 である。

² HCl は、20.8g の 37%濃縮 HCl として添加された。

³ パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1.0 である。

⁴ HCl は、1.38g の 37%濃縮 HCl として添加された。

【0570】

【表 6】

表 4

	製剤 3		
	1 回用量中の 量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリ ブ- 125 mg	49.6 %	6.25
強酸	MeSO ₃ H - 26.8 mg ¹	10.6 %	1.34
ポリマ ー	HPMC E5LV - 100 mg	39.7 %	5.00
合計	251.8 mg	100 %	12.59
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水- 99.91g

¹パルボシクリブとメタンスルホン酸 (MeSO₃H) のモル比は 1 : 1 である。

【 0 5 7 1 】

上記 2 つの表のこれら 3 つの製剤の非晶質固体分散粉末は、X R P D によって図 5 において非晶質であることが示された。これら 3 つの製剤の噴霧乾燥プロセスでは、30 % を超えるものが得られた。

【 0 5 7 2 】

有機酸およびポリマーを有するパルボシクリブ非晶質固体分散体の組成

以下の表の表 5 ～ 表 6 は、実施例 2 に示した調製プロセスにより、水系溶媒に可溶化したパルボシクリブ、有機酸、およびポリマーを噴霧乾燥することによって調製された非晶質固体分散体の一部の組成を列挙している。

【 0 5 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 5

	製剤 4			製剤 5		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中 の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中 の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ- 125 mg	26.3 %	12.5	パルボシクリブ- 125 mg	33.3 %	6.25
有機酸	酒石酸- 250 mg ¹	52.6 %	25.0	クエン酸 - 150 mg ²	40.0 %	7.50
ポリマ ー	HPMC E5LV - 100 mg	21.1 %	10.0	コポビドン- 100 mg	26.7 %	5.00
合計	475 mg	100 %	47.5	375 mg	100 %	18.75
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水- 427.5 g	噴霧乾燥後に除去		水- 308.75 g

¹ パルボシクリブと酒石酸の重量比は 1 : 2 であり、両者のモル比は 1 : 6 である。

² パルボシクリブとクエン酸の重量比は 1 : 1. 2 であり、両者のモル比は 1 : 2. 8 である。

【 0 5 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 6

	製剤 6		
	1 回用量中の 量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリ ブ- 125 mg	38.2 %	18.75
有機酸	酒石酸- 100 mg	30.5 %	15.00
ポリマー	コポビドン- 100 mg	30.5 %	15.00
抗酸化剤	BHA - 2 mg, BHT - 0.4 mg	BHA - 0.6 %, BHT - 0.1 %	BHA - 0.3 g, BHT - 0.06 g
合計	327.4 mg	100 %	49.11
溶媒	噴霧乾燥後に除去		エタノール- 711 g 水- 900 g

¹ パルボシクリブと酒石酸の重量比が 1 : 0.8 であり、両者のモル比が 1 : 2.4 である。

【0575】

噴霧乾燥溶液中の溶質の総量の割合である固形分は、製剤 4 で 10.0 % であり、製剤 5 で 5.7 % であり、製剤 6 で 3.0 % であった。

【0576】

これら 3 つの製剤の非晶質固体分散粉末は、XRPD によって図 6 において非晶質であることが示された。製剤 4 の噴霧乾燥プロセスでの収率は 30 % 未満であった。製剤 5 および製剤 6 の収率は 30 % を超えていた。

【0577】

製剤 6 の非晶質固体分散体粉末に存在する抗酸化剤は任意選択である。

【0578】

強酸およびポリマーを有するパルボシクリブ非晶質固体分散体の組成

以下の表の表 7～表 10 は、噴霧乾燥によって調製された非晶質固体分散体のいくつかの組成を列挙している。これらの例では、第 1 の酸として HCl またはメタンスルホン酸を用いて、水性溶媒（水または水アルコール混合物）にパルボシクリブ遊離塩基を溶解させた。さらに第 2 の酸およびポリマーを室温または 45 °C まで加熱して溶液に溶解させた。この溶液を、実施例 2 に記載した噴霧乾燥プロセスに従って、ベンチトップ噴霧乾燥機（製剤 7～製剤 10）またはラボスケール噴霧乾燥機（製剤 11～製剤 13）のいずれか

を用いて噴霧乾燥させた。

【 0 5 7 9 】

【 表 9 】

表 7

	製剤 7			製剤 8		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ - 125 mg	36.7 %	125.0	パルボシクリブ - 125 mg	36.7 %	7.50
第 1 の酸	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	15.3 ²	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	0.92 ²
第 2 の酸	酒石酸 - 100 mg ³	29.4 %	100.0	酒石酸 - 100 mg ³	29.4 %	6.00
ポリマー	コポリドン - 100 mg	29.4 %	100.0	PVP K30 - 100 mg	29.4 %	6.00
合計	340.3 mg	100 %	340.3	340.3 mg	100 %	20.42
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水 - 2000 g	噴霧乾燥後に除去		水 - 120 g

¹ パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1.5 である。

² HCl は、製剤 7 において 41.4 g の 3.7 % 濃縮 HCl として、製剤 8 において 2.49 g の 3.7 % 濃縮 HCl として添加された。

³ パルボシクリブと酒石酸の重量比は 1 : 0.8 であり、両者のモル比は 1 : 2.4 である。

【 0 5 8 0 】

【表 10】

表 8

	製剤 9			製剤 10		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ- 125 mg	36.7 %	5.00	パルボシクリブ- 125 mg	43.1 %	62.5
第 1 の酸	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	0.61 ²	HCl - 15.3 mg ¹	5.3 %	7.65 ²
第 2 の酸	酒石酸- 100 mg ³	29.4 %	4.00	酒石酸- 50 mg ⁴	17.2 %	25.0
ポリマー	HPMC E5LV - 100 mg	29.4 %	4.00	コポリドン- 100 mg	34.4 %	50.0
合計	340.3 mg	100 %	13.61	290.3 mg	100 %	145.15
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水- 80 g	噴霧乾燥後に除去		水- 1000 g

1 パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1. 5 である。

2 HCl は、製剤 9 において 1. 65 g の 37 % 濃縮 HCl として、製剤 10 において 20. 68 g の 37 % 濃縮 HCl として添加された。

3 パルボシクリブと酒石酸の重量比は 1 : 0. 8 であり、両者のモル比は 1 : 2. 4 である。

4 パルボシクリブと酒石酸の重量比は 1 : 0. 4 であり、両者のモル比は 1 : 1. 2 である。

【0581】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 9

	製剤 11			製剤 12		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ- 125 mg	36.7 %	250.0	パルボシクリブ- 125 mg	35.5 %	625.0
第 1 の酸	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	30.6 ²	MeSO ₃ H - 26.8 mg ³	7.6 %	138.5
第 2 の酸	酒石酸- 100 mg ⁴	29.4 %	200.0	酒石酸- 100 mg ⁴	28.4 %	500.0
ポリマー	コポビドン- 100 mg	29.4 %	200.0	HPMC E5LV - 100 mg	28.4 %	500.0
合計	340.3 mg	100 %	680.6	351.8 mg	100 %	1763.5
溶媒	噴霧乾燥後に除去		エタノール- 1580 g 水- 2000 g	噴霧乾燥後に除去		水- 9070 g

¹ パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1. 5 である。

² HCl は、製剤 11 において 82. 7 g の 37% 濃縮 HCl として添加された。

³ パルボシクリブとメタンスルホン酸 (MeSO₃H) のモル比は 1 : 1 である。

⁴ パルボシクリブと酒石酸の重量比は 1 : 0. 8 であり、両者のモル比は 1 : 2. 4 である。

【0582】

表 10 (製剤 13) に示されるように、抗酸化剤はパルボシクリブの非晶質固体分散体に任意選択で添加される。

【0583】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 10

	製剤 13		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ - 125 mg	36.5 %	1125
第 1 の酸	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	137.7 ²
第 2 の酸	酒石酸 - 100 mg	29.2 %	900
ポリマー	コポリドン - 100 mg	29.2 %	900
抗酸化剤	BHA - 2 mg, BHT - 0.4 mg	BHA - 0.6 %, BHT - 0.1 %	BHA - 18 g, BHT - 3.6 g
合計	342.7 mg	100 %	3084.3
溶媒	噴霧乾燥後に除去		エタノール - 7110 g 水 - 9000 g

¹ パルボシクリブと HCl のモル比は 1 : 1.5 である。

² HCl は、372.2g の 37 % 濃縮 HCl として添加された。

【0584】

上記の表の製剤の非晶質固体分散粉末は、XRPDによって図7と図8において非晶質であることが示された。これらの製剤の噴霧乾燥プロセスの収率は、30%を超えていた。加えて、製剤11、製剤12、および製剤13は、ラボスケールの噴霧乾燥機によって、より大きなバッチスケールで調製され、噴霧乾燥プロセスがスケラブルであることを示している。

【0585】

パルボシクリブ塩の非晶質固体分散体の組成

パルボシクリブメシル酸塩は、まず、以下のプロセスによって調製された。

【0586】

アセトニトリル1275.2グラムと精製水283.2グラムの混合物を入れたビーカーに、パルボシクリブ遊離塩基500グラムを加え、溶媒中でよく混合した。さらに、メ

タンスルホン酸 108.3 グラムを加え、懸濁液を 24 時間攪拌した。固形物を濾過によって集め、その後、真空下で 60℃にて 15 時間乾燥させた。最終的な固形物を NMR および硫黄元素分析で試験し、その結果、パルボシクリブメシル酸の構造と化学量論的に一致することが判明した。

【0587】

さらにパルボシクリブメシル酸塩を用いて、表 11 の製剤 14 の組成と、ベンチトップ噴霧乾燥機によって実施例 2 に示したプロセスに従って、非晶質固体分散体を調製した。

【0588】

【表 13】

表 11

	製剤 14		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブメシル酸- 151.8 mg	43.1 %	1.52
有機酸	酒石酸- 100 mg	28.4 %	1.0
ポリマー	コポビドン- 100 mg	28.4 %	1.0
合計	351.8 mg	100 %	3.52
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水- 19.93 g

【0589】

上記の表の製剤の非晶質固体分散粉末は、XRPD によって図 9 において非晶質であることが示された。この例は、製剤 12 に示されるように、第 1 の酸が、薬物物質の塩の一部として使用され得るか、または非晶質固体分散体の調製中に使用され得ることを示している。

【0590】

実施例 3：パルボシクリブ非晶質固体分散体のカプセル製剤

実施例 2 に示したパルボシクリブの非晶質固体分散体の一部を、表 12 および表 13 に従って、カプセル製剤へとさらに加工した。

【0591】

乾式造粒のために相対量の非晶質固体分散体を他の賦形剤と混合することにより、表 12 の製剤を調製した。乾式造粒をスラッシング、粉碎、および選別によって行うことで、乾式顆粒を形成し、その後、サイズ 0 のゼラチンカプセルに手充填した。採用した製造ワークフローは一般的に図 2 に要約されている。これらのカプセル製剤は、後の実施例 5 および 6 に示すように、イヌとヒトにおけるそのインビトロ溶解およびインビボ曝露の評価

に使用された。

【 0 5 9 2 】

【 表 1 4 】

表 12

	製剤 15	製剤 16	製剤 17	製剤 18
乾式造粒材料	製剤 1 ASD - 240.3 mg	製剤 6 ASD - 327.4 mg	製剤 10 ASD - 290.3 mg	製剤 11 ASD - 340.3 mg
	クロスポビ ドン- 23.3 mg	クロスポビ ドン- 23.3 mg	クロスポビ ドン- 23.3 mg	クロスポビド ン- 23.3 mg
	MCC KG802 - 46.5 mg	MCC KG802 - 49.8 mg	MCC KG802 - 46.5 mg	MCC KG802 - 46.5 mg
	ラクトース- 41.2 mg	ラクトース- 42.5 mg	ラクトース- 41.2 mg	ラクトース- 41.2 mg
	シリカ- 9.3 mg	シリカ- 4.7 mg	シリカ- 9.3 mg	シリカ- 9.3 mg
	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg
総重量	365.3 mg	452.4 mg	415.3 mg	465.3 mg

10

20

30

【 0 5 9 3 】

乾式造粒のために、相対量の非晶質固体分散体を「追加の乾式造粒材料」と混合することにより、表 1 3 の製剤を調製した。乾式造粒をローラー圧縮、粉碎、および選別によって行うことで、乾燥顆粒を形成し、さらに追加の潤滑剤と混合して、カプセル化機械によりサイズ 0 の H P M C カプセルへと充填した。これらのカプセル製剤は、後の実施例 6 に示すように、ヒトにおけるそのインビトロ溶解およびインビボ曝露の評価に使用された。

【 0 5 9 4 】

40

50

【表 15】

表 13

	製剤 19	製剤 20
乾式造粒材料	製剤 13 ASD - 342.7 mg	製剤 12 ASD - 351.8 mg
	クロスボビ ドン- 23.3 mg	クロスボビ ドン- 23.3 mg
	MCC KG802 - 41.7 mg	MCC KG802 - 25.5 mg
	ラクトース- 42.6 mg	L-酒石酸- 55.0 mg
	シリカ- 4.7 mg	シリカ- 4.7 mg
	MgSt - 2.35 mg	MgSt - 2.35 mg
外部賦形剤	MgSt - 2.35 mg	MgSt - 2.35 mg
総重量	459.7 mg	465.0 mg

10

20

30

【0595】

界面活性剤を有するパルボシクリブの非晶質固体分散体の組成

表 14 の製剤 21 の組成と、ベンチトップ噴霧乾燥機によって実施例 1 に示されたプロセスにより、界面活性剤を含むパルボシクリブの非晶質固体分散体を調製した。この例では、界面活性剤としてレシチンを使用した。レシチンは製剤表に示す組成では水に溶けないことから、事前噴霧乾燥溶液は実際にはエマルジョンである。

【0596】

40

50

【表 16】

表 14

	製剤 21		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	パルボシクリブ- 125 mg	31.1 %	12.5
強酸	MeSO ₃ H – 26.8 mg ³	6.7 %	2.68
有機酸	酒石酸- 100 mg ⁴	24.9 %	10.0
ポリマー	HPMC E5LV - 100 mg	24.9 %	10.0
界面活性剤	レシチン-50 mg	12.4	5.0
合計	401.8 mg	100 %	40.18
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水- 209.8 g

10

20

30

上記の表の製剤の非晶質固体分散粉末は、XRPDによって図10において完全に非晶質であることが示された。この例は、上記の製剤で示されるように、非晶質固体分散体の一部としてレシチンなどの界面活性剤を添加することができることを示している。

【0597】

実施例4：パルボシクリブASD製剤のインビトロパフォーマンスおよび比較

パルボシクリブ非晶質固体分散体およびカプセル製剤の物理的安定性

パルボシクリブ非晶質固体分散体（ASD）（製剤7および製剤12）を、その長期的な物理的安定性について評価した。ASD製剤を4%未満の水分になるまで乾燥させ、HPMCカプセルに封入し、40℃および75%のRH下で乾燥剤とともに密閉したHDPEボトルで保管したところ、ASD製剤は、図11に示すように、6ヶ月後にXRPDにより非晶質であることが示された。

40

【0598】

パルボシクリブASDのカプセル製剤（製剤19および製剤20）は、その長期的な物理的安定性について評価された。カプセル製剤を6%未満の水分になるまで制御し、HPMCカプセルに封入し、乾燥剤とともに密封したHDPEボトルで40℃および75%のRH下で保管したところ、図12に示すように、6ヶ月後に追加のXRPDピークは示されず、カプセル製剤が物理的に安定していることを示している。

50

【0599】

パルボシクリブ ASD 粉末の動力学溶解度プロファイル

異なる組成のパルボシクリブ ASD 粉末の動力学溶解度プロファイルを評価した。動力学溶解度プロファイルは、パルボシクリブ ASD 粉末（125 mg のパルボシクリブ遊離塩基を含む）を、37℃の溶解浴中の300 ml の pH 6.5 リン酸緩衝液に加え、200 rpm で攪拌することによって行われた。異なる時点の溶液中のパルボシクリブの濃度を HPLC 法により測定した。

【0600】

酸性賦形剤およびポリマーを有するパルボシクリブの ASD 製剤の動力学溶解度プロファイルを、酸性賦形剤を含まないパルボシクリブの基準 ASD 製剤と比較した。この基準 ASD は、パルボシクリブ遊離塩基 API とポリマー PVP / VA 64（API とポリマーの重量比は125：100）を酢酸水溶液（API と酢酸の重量比は125：33.5であり、1：2のモル比に相当）に溶解することにより、調製された。この溶液中の全固形分は約16%である。実施例2に示した処理条件を適用して、この基準物を調製した。溶液中の酢酸は、噴霧乾燥プロセス中に乾燥除去された。したがって、この材料は API とポリマーの単純な非晶質固体分散体である。この ASD は、XRPD によって決定されるように、非晶質であった。

【0601】

動力学溶解度プロファイルの比較を図13に示す。パルボシクリブ結晶性遊離塩基の溶解度は、0.01 mg / mL 未満である。結晶性パルボシクリブと比較して、基準 ASD の動力学溶解度は改善された。しかしながら、ASD 基準は、酸性賦形剤を含む ASD よりも、有意に低かった。溶解実験は、製剤7の ASD が製剤10よりも優れていることも示した。製剤10は製剤7の酒石酸の半分を有していた。

【0602】

図13のデータは、溶解したパルボシクリブの濃度という観点で提示されている。これらのデータはまた、溶解したパルボシクリブのパーセントという観点でも提示され得る。製剤7は約88%の溶解パーセントを有することが示された。

【0603】

パルボシクリブカプセル製剤のインビトロ溶解度

いくつかのパルボシクリブ製剤を、それらのインビトロ溶解プロファイルについて評価した。この研究では、酸性賦形剤を有するパルボシクリブの非晶質固体分散体を表すために、製剤18を使用した。この製剤のインビトロ溶解プロファイルを以下の3つの基準製剤と比較した。

【0604】

基準1は、いかなる酸性成分も含まない基準 ASD のカプセル製剤である。基準1は、125 mg のパルボシクリブと100 mg の PVP / VA 64 の ASD であった。表12と同様の追加の賦形剤を使用して乾燥顆粒を形成し、その後、顆粒をカプセルに充填した。この製剤は、パルボシクリブと親水性ポリマーの単純な ASD 製剤を表すように調製された。

【0605】

基準2は、パルボシクリブと酸性賦形剤との従来の湿式造粒製剤である。結晶性パルボシクリブ遊離塩基 API および酒石酸（API とポリマーの重量比は125：100）を、他の従来の賦形剤と組み合わせて湿式造粒し、カプセル化した。この製剤は、酸性賦形剤の単純な混合物とパルボシクリブの単純な従来の製剤を表すように調製された。

【0606】

基準3は I B R A N C E（登録商標）であり、これは現在市場で承認されている製品である。

【0607】

溶解は、溶解媒体中にカプセルを保持するために、50 rpm でパドル法とシンカーを使用して、pH 6.5 のリン酸緩衝液900 ml 中で37℃にて実施された。

10

20

30

40

50

【0608】

図14に示すように、酸性賦形剤を有するパルボシクリブ ASDのカプセル製剤である製剤19は、3つの基準製剤のプロファイルと比較して、著しく高い溶解を示した。

【0609】

実施例5：パルボシクリブ ASD製剤のイヌにおけるインビボパフォーマンスおよび比較

【0610】

異なる投与前処置下でのIBRANCE（登録商標）のイヌ薬物動態試験

基準製品であるIBRANCE（登録商標）カプセルを、3方向クロスオーバーデザインを用いて、3つの異なる投与前処置下で6匹のビーグル犬において経口的に試験した。これらの3つの投与前処置は、投与45分前に6 μ g/kgのペントガストリンを筋肉注射すること（結果では酸性化群（Acidified Group）と標識）、投与60分前に50mgの塩酸ラニチジンを静脈注射すること（結果では制酸剤群（Antacid Group）と標識）、16.4gの熱いバター（約500カロリー）と均一に混合した100gのドッグフードを与えること（結果では摂食群（Fed Group）と標識）を含んでいた。試験中、イヌには自由に水を飲ませ、投与前に12時間絶食させた。摂食群を除いて、すべてのイヌに薬物投与の4時間後に食事を与えている。IBRANCE（登録商標）125mgカプセル1個を各イヌに与え、50mlの水と一緒に投与した。

【0611】

血液サンプルは、以下の時点：0時間（試験薬投与前）、ならびに、試験薬投与後0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12、24、32、および48時間で各群の動物から採取した。パルボシクリブ血漿濃度は、LC-MS/MS法により分析した。ソフトウェアWinNonlinのノンコンパートメントモデルを用いて、各イヌの薬物動態パラメータ、C_{max}、AUC_t、およびAUC_{inf}を算出した。各パラメータの幾何平均を、異なる投与前処理下でのインビボ吸収の比較のために使用した。

【0612】

表15は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値ならびに変動係数（CV）を示し、表16は、これら3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均比を示す。

【0613】

【表17】

表15

		C _{max}	AUC _{last}	AUC _{INF_obs}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
酸性化 (R1)	幾何平均	735.6	16451.7	18211.0
	CV(%)	28.8%	21.4%	24.0%
摂食 (R2)	幾何平均	724.7	16237.8	18490.3
	CV(%)	39.5%	34.7%	34.5%
制酸剤 (R3)	幾何平均	195.6	4940.8	7439.7
	CV(%)	81.1%	71.4%	64.2%

【0614】

【表 18】

表 16

幾何平均比	Cmax	AUClast	AUCINF_obs
R2/R1	98.5%	98.7%	101.5%
R3/R1	26.6%	30.0%	40.9%
R3/R2	27.0%	30.4%	40.2%

10

【0615】

これら2つの表の結果は、IBRANCE（登録商標）が制酸剤生成物と共投与された場合、そのインビボ曝露が著しく減少することを示している。これら3つの群のバルボシクリブ濃度の平均血漿プロファイルを、図15に示す。

【0616】

異なる投与前処置の下でのバルボシクリブASD製剤（製剤18）のイヌ薬物動態試験
バルボシクリブASDカプセル製剤である製剤18を、3方向クロスオーバーデザインを用いて、3つの異なる投与前処置下で6匹のビーグル犬において経口的に試験した。実験計画は、IBRANCE（登録商標）のイヌ試験用に記載されたものと正確に同じであった。

20

【0617】

表17は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値ならびに変動係数（CV）を示し、表18は、これら3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均比を示す。

【0618】

【表19】

表 17

		Cmax ng/mL	AUClast h*ng/mL	AUCINF_obs h*ng/mL
酸性化 (T1)	平均	884.7	19278.4	22667.6
	CV(%)	25.2%	28.1%	27.4%
摂食 (T2)	平均	811.0	18455.8	21308.8
	CV(%)	19.3%	14.7%	16.5%
制酸剤 (T3)	平均	816.3	18168.3	20677.5
	CV(%)	17.7%	20.0%	20.1%

30

【0619】

40

【表20】

表 18

幾何平均比	Cmax	AUClast	AUCINF_obs
T2/T1	91.7%	95.7%	94.0%
T3/T1	92.3%	94.2%	91.2%
T3/T2	100.7%	98.4%	97.0%

50

【 0 6 2 0 】

これら2つの表の結果は、パルボシクリブ A S D カプセル製剤である製剤 1 8 が制酸剤生成物と共投与された場合、そのインビボ曝露が著しい影響を受けていないことを示している。これら3つの群のパルボシクリブ濃度の平均血漿プロファイルは、図 1 6 において互いに等しいことが示されている。

【 0 6 2 1 】

酒石酸のレベルが異なるパルボシクリブ A S D 製剤のイヌ薬物動態パラメータの比較

有機酸賦形剤のレベルが異なるパルボシクリブ A S D 製剤は、A S D 製剤中の酸性賦形剤のレベルによって影響を受けるインビボ曝露を評価するために、3方向クロスオーバーデザインによるイヌ試験でも試験された。この試験は、上記で設計されたものと同じデザインに従い、すべてのイヌに制酸剤の共投与により事前処置を行った。3つのパルボシクリブ A S D 製剤はいずれも 1 . 5 M の塩酸を含むが、0、5 0 m g、および 1 0 0 m g の酒石酸を含む（製剤 1 5、製剤 1 7、および製剤 1 8）。結果は表 1 9 と表 2 0 に示されている。

【 0 6 2 2 】

【表 2 1】

表 19

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		mg/mL	h*mg/mL	h*mg/mL
製剤 18 (T1)	幾何平均	795.3	18307.1	22025.5
	CV(%)	20.7%	18.1%	21.0%
製剤 17 (T2)	幾何平均	813.5	19592.8	23311.8
	CV(%)	29.2%	29.6%	35.0%
製剤 15 (T3)	幾何平均	774.6	16574.6	18986.6
	CV(%)	27.9%	39.2%	43.9%

【 0 6 2 3 】

【表 2 2】

表 20

幾何平均比	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
T2/T1	102.3%	107.0%	105.8%
T3/T1	97.4%	90.5%	86.2%

【 0 6 2 4 】

表は、追加の酒石酸を有する A S D 製剤（製剤 1 7 または T 2、製剤 1 8 または T 1）と比較して、1 . 5 M の H C l のみで、酒石酸を含まない A S D 製剤（上記表の製剤 1 5 または T 3）のインビボ曝露の顕著であるが小さい（多かれ少なかれ 1 0 %）減少があることを示す。酒石酸を 5 0 m g 添加した A S D 製剤と 1 0 0 m g 添加した A S D 製剤の間では、より小さな差が観察された。制酸剤と共投与した場合の I B R A N C E のインビボ曝露の有意な減少（表 1 6 に示す）と比較して、この結果は、パルボシクリブ A S D 製剤に含まれる少量の酸でも、制酸剤と共投与した場合にパルボシクリブのインビボ曝露を改善することを示す。

【 0 6 2 5 】

パルボシクリブ従来製剤とパルボシクリブ A S D 製剤のイヌ薬物動態パラメータの比較

酒石酸を有するパルボシクリブ結晶性遊離塩基 A P I の単純湿式造粒製剤、実施例 4 に記載される基準 2 製剤のインビボ曝露は、表 2 1 と表 2 2 に示すように、酒石酸を有するパルボシクリブ A S D 製剤と比較して、制酸剤と共投与すると減少することが示された。このイヌでの試験は、上記と同じクロスオーバーデザインで実施された。

【 0 6 2 6 】

【表 2 3】

表 21

		$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
製剤 18 (T1)	幾何平均	802.5	15448.8	17501.5
	CV(%)	11.2%	10.0%	10.3%
基準 2 (T2)	幾何平均	661.5	13086.0	14847.8
	CV(%)	29.3%	17.5%	18.3%

10

【 0 6 2 7 】

【表 2 4】

表 22

幾何平均比	$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
T2/T1	80.5%	84.0%	84.0%

20

【 0 6 2 8 】

この結果は、酸性賦形剤を有するパルボシクリブ A S D 製剤のインビボ曝露が、酸性賦形剤を有する従来の A P I 製剤のインビボ曝露を凌駕していることを示している。

【 0 6 2 9 】

酸性賦形剤を有するパルボシクリブ A S D 製剤と有していないパルボシクリブ A S D 製剤のイヌ薬物動態パラメータの比較

実施例 4 に記載される基準 1 として示されるように、いかなる酸性賦形剤も有していない単純なパルボシクリブ A S D 製剤のインビボ曝露は、表 2 3 と表 2 4 に示すように、酒石酸を有するパルボシクリブ A S D 製剤と比較して、制酸剤と共投与すると有意な減少を示した。このイヌでの試験は、上記と同じクロスオーバーデザインで実施された。

30

【 0 6 3 0 】

40

50

【表 2 5】

表 23

		$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
製剤 18 (T1)	幾何平均	871.2	15613.3	19399.7
	CV(%)	25.0%	17.4%	18.9%
基準 1 (T2)	幾何平均	397.7	10587.8	13846.8
	CV(%)	29.4%	46.6%	58.7%

10

【0 6 3 1】

【表 2 6】

表 24

幾何平均比	$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
T2/T1	45.1%	63.7%	65.2%

20

【0 6 3 2】

この結果は、酸性賦形剤を有するパルボシクリブ A S D 製剤のインビボ曝露が、親水性ポリマーのみを有する単純な A S D 製剤 A P I のインビボ曝露を凌駕していることを示している。

【0 6 3 3】

スケーラブルなパルボシクリブ A S D カプセルのイヌの薬物動態パラメータの比較

2つのスケーラブルなパルボシクリブ A S D カプセル製剤のイヌの試験結果を、表 2 5 と表 2 6 に示す。製剤 1 9 と製剤 2 0 の両方が、キロスケールでラボスケール装置によって調製されており、スケーラブルな製剤であることを表している。

30

【0 6 3 4】

上記のイヌの試験デザインに従って、これら 2つのカプセル製剤の薬物動態パラメータを評価および比較するために、3方向クロスオーバーのイヌ試験を実施した。この試験では、製剤 1 9 と製剤 2 0 はすべて、一晩の絶食後に投与された。さらに、製剤 2 0 は制酸剤（ラニチジン）と共投与された。

【0 6 3 5】

40

50

【表 2 7】

表 25

		$C_{\max}$	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
製剤 19 (T1)	幾何平均	1084.6	20533.8	22413.7
	CV(%)	12.0%	22.1%	23.7%
製剤 20 (T2)	幾何平均	1045.4	20104.7	21732.3
	CV(%)	13.2%	14.9%	14.2%
製剤 20- 制酸剤 (T3)	幾何平均	1082.7	19910.1	22036.1
	CV(%)	15.4%	23.3%	25.9%

10

【0 6 3 6】

【表 2 8】

表 26

幾何平均比	$C_{\max}$	AUC_t	AUC_{inf}
T2/T1	96.4%	97.9%	97.0%
T3/T1	99.8%	97.0%	98.3%
T3/T2	99.0%	99.0%	101.4%

20

【0 6 3 7】

上記 2 つの表の結果は、これら 2 つの製剤のインビボでの挙動が同じであることを示した。加えて、製剤 20 のインビボでの挙動は、抗酸共投与によって影響されない。

30

【0 6 3 8】

実施例 6：パルボシクリブ ASD 製剤の臨床パフォーマンスおよび比較

I B R A N C E（登録商標）カプセルとパルボシクリブ ASD 製剤カプセルの臨床的比較

製剤 18 に類似する 125 mg のパルボシクリブを含むカプセル製剤を、I B R A N C E（登録商標）125 mg カプセルを用いてヒトにおけるインビボでのパフォーマンスを比較するために臨床試験で試験した。摂食条件下と絶食条件下で健康なボランティアにおいて両製品の薬物動態パラメータを比較するため、2 つのクロスオーバー試験を行った。絶食条件については、対象は薬物投与前に一晩絶食させた。摂食条件については、高脂肪、高カロリーの朝食（タンパク質、炭水化物、および脂肪からそれぞれ 150、250、500～600 キロカロリーで、約 800～1000 キロカロリー）を投与前に終了させた。血液サンプルを以下の時点：0 時間（試験薬投与前）、および、試験薬投与後 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、14.0、16.0、24、48、72、96、120、および 144 時間に各群の対象から採取した。合計 14 名の健康なボランティアが試験を完了した。パルボシクリブ血漿濃度は、LC-MS/MS 法により分析した。ソフトウェア WinNonlin（登録商標）のノンコンパートメントモデルを用いて、各対象の薬物動態パラメータ、 $C_{\max}$ 、 AUC_t 、および AUC_{inf} を算出した。パラメータの幾何最小二乗平均は、異なる製品のインビボ吸収の比較に使用された。絶食試験の結果を表 27 に、摂食試験の結果を表 28 に示す。幾何最小二乗平均比の 90% の信頼区間を計算し、両製品のヒトのインビボ曝露の比較に使用した。一般に、試験製品を

40

50

基準製品と比較する場合、２つの製品が生物学的に同等であるとみなされるためには、パラメータの９０％信頼区間が８０．００％～１２５．００％の範囲内でなければならない。

【０６３９】

【表２９】

表 27

		$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
IBRANCE (R)	幾何最小二乗平均	50.2	1801.8	1843.5
パルボシクリブ ASD (T)	幾何最小二乗平均	66.4	2159.4	2200.0
T/R	幾何最小二乗平均比	132.18%	119.85%	119.34%
90% 信頼区間				
T/R	下限	103.82%	103.40%	103.10%
	上限	168.27%	138.92%	138.14%

10

【０６４０】

【表３０】

表 28

		$C_{\max}$	AUC_t	$AUC_{\inf}$
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
IBRANCE (R)	幾何最小二乗平均	75.1	2334.9	2377.0
パルボシクリブ ASD (T)	幾何最小二乗平均	77.2	2269.5	2393.0
T/R	幾何最小二乗平均比	102.8%	97.2%	100.7%
90% 信頼区間				
T/R	下限	96.62%	88.13%	94.35%
	上限	109.44%	107.20%	107.43%

20

30

【０６４１】

上記２つの表の結果は、現在の技術で開発されたパルボシクリブ ASD 製品が、摂食条件下で IBRANCE（登録商標）と生物学的に同等であり、絶食条件下で IBRANCE（登録商標）を凌駕することを示す。

【０６４２】

IBRANCE（登録商標）カプセル製品のラベルには、一晚絶食条件下で投与した場合の製品の $C_{\max}$ と $AUC_{\inf}$ の薬物動態パラメータが、高脂肪、高カロリーの食事とともに投与した場合の製品のパラメータよりも、それぞれ約３８％と２１％高いことが記載されている。絶食状態で投与された場合のこの低いインビボ曝露ゆえに、IBRANCE（登録商標）カプセル製品は、食事と共に摂取されることが要求される。

40

【０６４３】

本試験におけるパルボシクリブ ASD カプセル製品は、IBRANCE（登録商標）カプセル製品のパラメータと比較して、それぞれ約３２％および１９％という高い $C_{\max}$ および $AUC_{\inf}$ を示した。したがって、この結果は、パルボシクリブ ASD カプセル製品の食物効果が低いか、まったくないことを示している。

【０６４４】

パルボシクリブ ASD カプセル製品の臨床的薬物間相互作用試験

パルボシクリブ ASD カプセル製品である製剤１９（パルボシクリブ １２５ mg を含んでいる）を、臨床試験においてプロトンポンプ阻害剤（PPI）との薬物間相互作用（D

50

D I) について試験した。本試験は、絶食条件下の健康な成人対象において、パルボシクリブ ASD カプセル製品 125 mg に対するオメプラゾール遅延放出カプセル 40 mg の影響を評価するための、非盲検、非ランダム化、2 治療、2 期間、単回投与、薬物間相互作用試験である。

【0645】

少なくとも 10.0 時間の一晚の絶食後、単回経口用量の試験製品 1 カプセルが、1 日目の絶食条件下で約 240 mL の室温の水とともに投与された（期間 1 の投薬）。8 日目～14 日目に約 240 mL の室温の水と一緒に毎朝食の前に 1 回、単回経口用量のオメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセルを投与した。少なくとも 10.0 時間の一晚絶食後、14 日目の絶食条件下で、単回経口用量の試験製品 1 カプセルを約 240 mL の室温の水とともに投与した（期間 2 の投薬）。それぞれの投薬後、以下の時点：0 時間（試験薬投与前）および試験薬投与後 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、10.0、11.0、12.0、14.0、16.0、24、48、72、96、120、および 144 時間で対象から血液サンプルを採取した。WinNonlin（登録商標）ソフトウェアを用いて、試験製品のみ、および、複数回用量のオメプラゾール遅延放出カプセル 40 mg の投与後の吸収速度と吸収範囲を算出し、比較した。結果を表 29 に示す。

【0646】

【表 31】

表 29

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
製剤 19 (T1)	幾何最小二乗平均	46.68	1164.9	1210.6
製剤 19+PPI (T2)	幾何最小二乗平均	43.57	1180.4	1228.0
T2/T1	幾何最小二乗平均比	93.34%	101.33%	101.44%
90% 信頼区間				
T2/T1	下限	88.61%	95.89%	96.14%
	上限	98.32%	107.08%	107.02%

【0647】

上記の表は、パルボシクリブ ASD 製品である製剤 19 の吸収速度および吸収範囲が、強い制酸剤であるプロトンポンプ阻害剤によって影響を受けないことを示している。この製品は、単独で、または PPI とともに共投与される場合に、生物学的に同等であると考えられる。しかしながら、対照的に、IBRANCE カプセル製品のラベルには、絶食条件下で単回用量の IBRANCE と複数回用量の PPI の共投与が、単回用量の IBRANCE のみの投与と比較して、パルボシクリブの C_{max} および AUC_{inf} をそれぞれ 80% および 62% 低下させたことが記載されている。

【0648】

パルボシクリブ ASD カプセル製品の臨床食品効果試験

125 mg のパルボシクリブを含むパルボシクリブ ASD カプセル製品である製剤 19 を、臨床試験においてその食物効果について試験した。この試験は、絶食および摂食条件下の健康な成人の対象における試験製品の非盲検、ランダム化、1 治療、2 期間、単回投与、経口バイオアベイラビリティ試験である。

【0649】

絶食条件下で投薬された対象については、少なくとも 10.0 時間の一晚の絶食後、単回経口用量の試験製品 1 カプセルを絶食条件下で約 240 mL の室温の水とともに投与した。摂食条件下で投薬された対象については、少なくとも 10.0 時間の一晚の絶食後、かつ、高脂肪高カロリー朝食から正確に 30 分後に、単回経口用量の試験製品 1 カプセルを、摂食条件下で約 240 mL の室温の水と一緒に投与した。絶食条件と摂食条件下の単

回用量の試験製品の吸収速度および吸収範囲を、WinNonlin（登録商標）ソフトウェアを用いて算出し、比較した。結果を表30に示す。

【0650】

【表32】

表30

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
製剤19 摂食(T1)	幾何最小二乗平均	46.57	1125.3	1183.1
製剤19 絶食(T2)	幾何最小二乗平均	39.81	979.4	1031.9
T2/T1	幾何最小二乗平均比	85.48%	87.03%	87.22%
90% 信頼区間				
T2/T1	下限	80.30%	83.04%	83.36%
	上限	90.99%	91.21%	91.26%

10

【0651】

上記表から、パルボシクリブASD製品である製剤19の吸収速度および吸収範囲は、食物による最小限の影響しか受けないことを示す。この製品は高脂肪・高カロリーの食事と共に／上記食事なしで投与した場合に、生物学的に同等であると考えられる。しかしながら、対照的に、IBRANCE（登録商標）カプセル製品のラベルには、一晩の絶食条件下で与えられたIBRANCEと比較して、高脂肪、高カロリーの食事とともに投与した場合、本製品のC_{max}およびAUC_{inf}の薬物動態パラメータはそれぞれ約38%および21%増加すると記載されている。

20

【0652】

実施例7：パルボシクリブASD製剤20の臨床パフォーマンスおよび比較

IBRANCE（登録商標）カプセルとパルボシクリブASD製剤カプセルの臨床的比較

製剤20に類似する125mgのパルボシクリブを含むカプセル製剤を、IBRANCE（登録商標）125mgカプセルを用いてヒトにおけるインビボでのパフォーマンスを比較するために臨床試験で試験した。摂食条件下と絶食条件下で健康なボランティアにおいて両製品の薬物動態パラメータを比較するため、2つのクロスオーバー試験を行う。絶食条件については、対象は薬物投与前に一晩絶食させる。摂食条件については、高脂肪、高カロリーの朝食（タンパク質、炭水化物、および脂肪からそれぞれ150、250、500～600キロカロリーで、約800～1000キロカロリー）を投与前に終了させる。血液サンプルを以下の時点：0時間（試験薬投与前）、および、試験薬投与後1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、14.0、16.0、24、48、72、96、120、および144時間に各群の対象から採取する。パルボシクリブ血漿濃度は、LC-MS/MS法により分析する。ソフトウェアWinNonlin（登録商標）のノンコンパートメントモデルを用いて、各対象の薬物動態パラメータ、C_{max}、AUC_t、およびAUC_{inf}を算出する。パラメータの幾何最小二乗平均は、異なる製品のインビボ吸収の比較に使用される。

30

40

【0653】

パルボシクリブASDカプセル製品の臨床的薬物間相互作用試験

パルボシクリブASDカプセル製品である製剤20（パルボシクリブ125mgを含んでいる）を、臨床試験においてプロトンポンプ阻害剤（PPI）との薬物間相互作用（DDI）について試験する。本試験は、絶食条件下の健康な成人対象において、パルボシクリブASDカプセル製品125mgに対するオメプラゾール遅延放出カプセル40mgの影響を評価するための、非盲検、非ランダム化、2治療、2期間、単回投与、薬物間相互作用試験である。

50

【0654】

少なくとも10.0時間の一晚の絶食後、単回経口用量の試験製品1カプセルが、1日目の絶食条件下で約240mLの室温の水とともに投与される（期間1の投薬）。8日目～14日目に約240mLの室温の水と一緒に毎朝食の前に1回、単回経口用量のオメプラゾール40mg遅延放出カプセルを投与する。少なくとも10.0時間の一晚絶食後、14日目の絶食条件下で、単回経口用量の試験製品1カプセルを約240mLの室温の水とともに投与する（期間2の投薬）。それぞれの投薬後、以下の時点：0時間（試験薬投与前）および試験薬投与後1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、10.0、11.0、12.0、14.0、16.0、24、48、72、96、120、および144時間で対象から血液サンプルを採取する。WinNonlin（登録商標）ソフトウェアを用いて、試験製品のみ、および、複数回用量のオメプラゾール遅延放出カプセル40mgの投与後の吸収速度と吸収範囲を算出し、比較する。

10

【0655】

パルボシクリブASDカプセル製品の臨床食品効果試験

125mgのパルボシクリブを含むパルボシクリブASDカプセル製品である製剤20を、臨床試験においてその食物効果について試験する。この試験は、絶食および摂食条件下の健康な成人の対象における試験製品の非盲検、ランダム化、1治療、2期間、単回投与、経口バイオアベイラビリティ試験である。

【0656】

絶食条件下で投薬された対象については、少なくとも10.0時間の一晚の絶食後、単回経口用量の試験製品1カプセルを絶食条件下で約240mLの室温の水とともに投与する。摂食条件下で投薬された対象については、少なくとも10.0時間の一晚の絶食後、かつ、高脂肪高カロリー朝食から正確に30分後に、単回経口用量の試験製品1カプセルを、摂食条件下で約240mLの室温の水と一緒に投与する。絶食条件と摂食条件下の単回用量の試験製品の吸収速度および吸収範囲を、WinNonlin（登録商標）ソフトウェアを用いて算出し、比較する。

20

【0657】

実施例8：マレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体の噴霧乾燥プロセス

ベンチトップ噴霧乾燥機を使用する噴霧乾燥プロセス

医薬品有効成分（マレイン酸ネラチニブ）、酸医薬賦形剤、およびポリマーを、室温で溶媒または溶媒混合物に溶解させて、透明な溶液が形成された。ベンチトップ噴霧乾燥機（ブランド：LabPlant、モデル番号：SD-06AG、メーカー：LabPlant UK, Ltd.）を、定常状態になるまで予熱した。その後、溶液を、供給速度約3～10rpm、使用される溶媒に応じて入口乾燥ガス温度約50～80℃と出口温度約35～60℃、および圧力約2～3バールで、フラッシュ噴霧により噴霧乾燥機に導入した。回収後、粒子を、40℃で作動する真空トレード乾燥機に入れた。

30

【0658】

実施例9：マレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体（ASD）の製剤組成

有機酸およびポリマーを有するマレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体の組成

以下の表の表31と表32は、実施例8に示した調製プロセスにより、DCMとメタノールの混合物溶媒に可溶化したマレイン酸ネラチニブ、有機酸、およびポリマーを噴霧乾燥することによって調製された非晶質固体分散体の一部の組成を列挙している。

40

【0659】

50

【表 3 3】

表 31

	製剤 22			製剤 23		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	マレイン酸 ネラチニブ - 48.31 mg	44.6 %	3.00	マレイン酸 ネラチニブ - 48.31 mg	37.6 %	2.5
有機酸	マレイン酸 - 20 mg ¹	18.5 %	1.24	マレイン酸 - 40 mg ²	31.2 %	2.07
ポリマー	コポビドン- 40 mg	36.9 %	2.48	PVP K30 - 40 mg	31.2 %	2.07
合計	108.31 mg	100 %	6.72	128.31 mg	100 %	6.64
溶媒	噴霧乾燥後に除去		DCM - 47.57 g メタノール- 12.19 g	噴霧乾燥後に除去		DCM - 47.57 g メタノール- 12.19 g

¹ ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸の重量比は 2 : 1 であり、ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸のモル比は 1 : 2.4 である。

² ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸の重量比は 1 : 1 であり、ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸のモル比は 1 : 4.8 である。

【0 6 6 0】

【表 3 4】

表 32

	製剤 24		
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	マレイン酸ネラチニブ- 48.31 mg	37.6 %	2.5
有機酸	リンゴ酸- 40 mg ¹	31.2 %	2.07
ポリマー	コポリドン- 40 mg	31.2 %	2.07
合計	128.31 mg	100 %	6.64
溶媒	噴霧乾燥後に除去		DCM - 47.57 g メタノール- 12.19 g

¹ネラチニブ遊離塩基とリンゴ酸の重量比は 1 : 1 であり、ネラチニブ遊離塩基対リンゴ酸のモル比は 1 : 4. 2 である。

【0 6 6 1】

製剤 2 2 ~ 2 4 の固形分、噴霧乾燥溶液中の溶質の総量の割合は、1 0 . 0 % であった。これら 3 つの製剤の非晶質固体分散粉末は、X R P D によって図 1 7 において非晶質であることが示された。

【0 6 6 2】

強酸、有機酸、およびポリマーを有するマレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体の組成

以下の表は噴霧乾燥により調製された非晶質固体分散体の組成を列挙している。本実施例では、第 1 の酸としてメタンスルホン酸を使用し、第 2 の酸とポリマーを室温でさらに溶解させることで完全な溶解を達成した。実施例 8 に記載した噴霧乾燥プロセスに従って、この溶液をさらにベンチトップ噴霧乾燥機で噴霧乾燥させた。

【0 6 6 3】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 33

製剤 25			
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の%	調製中の量 (g)
API	マレイン酸ネラチ ニブ-48.31 mg	41.9	3.0
第 1 の 酸	メタンスルホン酸 - 6.9 mg ¹	6.1	0.44
第 2 の 酸	マレイン酸 - 20 mg ²	17.3	1.24
ポリマ ー	コポリドン-40 mg	34.7	2.48
合計	115.2 mg	100 %	7.16
溶媒	噴霧乾燥後に除去		水: 21.09 メタノール: 38.98

¹ ネラチニブ遊離塩基とメタンスルホン酸のモル比は、1 : 1 である。

² ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸の重量比は 2 : 1 であり、ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸のモル比は 1 : 2.4 である。

【0 6 6 4】

上記の表の製剤の非晶質固体分散粉末は、X R P D によって図 1 8 において非晶質であることが示された。

【0 6 6 5】

有機酸、界面活性剤、およびポリマーを有するマレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体の組成

以下の表は噴霧乾燥により調製された非晶質固体分散体の組成を列挙している。この例では、有機酸、界面活性剤、および高分子を室温で溶解させることで溶液が形成された。実施例 8 に記載した噴霧乾燥プロセスに従って、この溶液をさらにベンチトップ噴霧乾燥機で噴霧乾燥させた。

【0 6 6 6】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 34

製剤 26			
	1 回用量中の量 (mg)	製剤中の %	調製中の量 (g)
API	マレイン酸ネラチニブ-48.31 mg	37.6	3.00
有機酸	マレイン酸-20 mg ¹	15.6	1.24
ポリマー	PVP K30-40 mg	31.1	2.48
界面活性剤	レシチン-20 mg	15.7	1.25
合計	148.4 mg	100 %	7.97
溶媒	噴霧乾燥後に除去		DCM-57.31g メタノール- 14.63 g

¹ ネラチニブ遊離塩基とマレイン酸の重量比は 2 : 1 であり、ネラチニブ遊離塩基とマレイン酸のモル比は 1 : 2.4 である。

【0 6 6 7】

表 3 4 の製剤の非晶質固体分散粉末は、X R P D によって図 1 9 において非晶質であることが示された。

【0 6 6 8】

実施例 1 0 : マレイン酸ネラチニブ非晶質固体分散体の錠剤製剤

実施例 9 において示されるマレイン酸ネラチニブの非晶質固体分散体のうちのいくつかはさらに、錠剤製剤へと処理された。

【0 6 6 9】

錠剤のプレス加工のために相対量の非晶質固体分散体を他の賦形剤と混合することにより、表 3 5 の製剤を調製した。インビトロ溶解について評価するために、これらの錠剤製剤を使用した。

【0 6 7 0】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 35

	製剤 27	製剤 28
乾式造粒材 料	製剤 22 ASD－ 108.4 mg	製剤 25 ASD－ 115.3 mg
	クロスボビドン－ 25.6 mg	クロスボビドン－ 25.6 mg
	MCC PH101－ 86.8 mg	MCC PH101－ 66.8 mg
	マンニトール－96 mg	マンニトール－96 mg
	シリカ－1.6 mg	シリカ－1.6 mg
	MgSt - 1.6 mg	MgSt - 1.6 mg
総重量	320 mg	320 mg

10

20

【0 6 7 1】

実施例 1 1：マレイン酸ネラチニブ ASD 製剤のインビトロパフォーマンスおよび比較マレイン酸ネラチニブ ASD 粉末の動力的溶解度プロファイル

異なる組成のマレイン酸ネラチニブ ASD 粉末の動力的溶解度プロファイルを評価した。動力的溶解度プロファイルは、マレイン酸ネラチニブ ASD 粉末（240 mg のネラチニブ遊離塩基を含む）を、37℃の溶解浴中の250 ml の pH 4.0 フタル酸緩衝溶液に加え、100 rpm で攪拌することによって行った。異なる時点の溶液中のマレイン酸ネラチニブの濃度を HPLC 法により測定した。

【0 6 7 2】

本試験では、酸性賦形剤およびポリマーを有するマレイン酸ネラチニブ ASD 製剤の動力的溶解度プロファイルを、基準マレイン酸ネラチニブと比較した。製剤 A および製剤 B は、マレイン酸ネラチニブ、マレイン酸、およびポリマーを異なる比率で調製した ASD 粉末である。ネラチニブ遊離塩基対マレイン酸対ポリマーの重量比は、製剤 A では 3 : 1 : 2 であり、製剤 B では 1 : 1 : 1 である。

30

【0 6 7 3】

動力的溶解度プロファイルの比較を図 20 に示す。マレイン酸ネラチニブ結晶性遊離塩基の溶解度は、0.3 mg / mL 未満である。結晶性マレイン酸ネラチニブと比較して、ASD の動力的溶解度は改善される。

【0 6 7 4】

マレイン酸ネラチニブ錠剤製剤のインビトロ溶解

いくつかのマレイン酸ネラチニブ製剤を、それらのインビトロ溶解プロファイルについて評価した。この試験では、酸性賦形剤を有するマレイン酸ネラチニブの非晶質固体分散体を表すために、製剤 27 と 28 を使用した。これらの製剤のインビトロ溶解プロファイルを以下の基準製剤と比較した。

40

【0 6 7 5】

基準 1 は、湿式造粒によるマレイン酸ネラチニブ結晶性 API の従来製剤の錠剤製剤である。この製剤は、マレイン酸ネラチニブの簡単な基準製剤を表すために調製された。

【0 6 7 6】

基準 2 は、マレイン酸ネラチニブ結晶性 API と酸性賦形剤との従来湿式造粒製剤で

50

ある。結晶性マレイン酸ネラチニブAPIとマレイン酸（遊離塩基としてのAPIと酸の重量比は40：20である）を、他の従来の賦形剤と組み合わせて湿式造粒して、錠剤に圧縮した。この製剤は、酸性賦形剤の単純な混合物を有するマレイン酸ネラチニブの単純な従来の製剤を表すように調製された。

【0677】

溶解は、50rpmでパドル法を用いて、pH4.0のフタル酸緩衝液500mlで37℃において行った。

【0678】

図21に示すように、酸性賦形剤を有するマレイン酸ネラチニブASDのカプセル製剤である製剤27と製剤28は、2つの基準製剤のプロファイルと比較して、著しく高い溶解を示した。基準2の溶解プロファイルも改善され、酸性賦形剤の有用性を実証している。この結果は、酸性賦形剤、API、および親水性ポリマーを組み合わせることで非晶質固体分散体を形成することの複合的な利点を示している。

【0679】

実施例12：エルロチニブの非晶質固体分散体の調製

メタノール3.20gを容器に加え、その後、ジクロロメタン7.95gを加えて溶媒が形成された（噴霧乾燥後に除去）。これをよく混合し、エルロチニブ塩酸塩100mgを添加し、その後、コポリドン100mgを添加した。製剤が表36に示されている溶液を調製し、室温で維持し、完全に溶解するまで連続的に混合した。次に、この溶液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥機を75℃の入口乾燥ガス温度で予熱した。噴霧乾燥機が定常状態に達すると、あらかじめ混合した溶液を、2.0～2.5バールの圧力および10rpm（20g／分）の供給速度で噴霧乾燥機に導入した。44℃の温度に設定された噴霧乾燥機の出口で粒子を回収した。この噴霧乾燥させた分散体のXRPDプロファイルは、それが非晶質であり、検出可能な結晶性がないことを示した。

【0680】

【表38】

表36

	材料	標的重量 (g)	SDD 中 の%	溶液中 の%
溶媒 (噴霧乾燥後に除去)	メタノール	3.20	/	28.19
	二塩化メタン	7.95	/	70.05
SDD 中の材料	エルロチニブ塩酸 塩	0.100	50.00	0.88
	コポリドン	0.100	50.00	0.88
合計		11.35	100	100

【0681】

実施例13：エルロチニブの非晶質固体分散体の調製

メタノール3.20gを容器に加え、その後、ジクロロメタン7.95gを加えて溶媒が形成された（噴霧乾燥後に除去）。これをよく混合し、100mgのエルロチニブ塩酸塩を添加し、その後に、100mgの酒石酸、そして100mgのPVP-VA64を添加した。製剤が表37に示されている溶液を調製し、室温で維持し、完全に溶解するまで連続的に混合した。次に、この溶液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥機を73℃の入口乾燥ガス温度で予熱した。噴霧乾燥機が定常状態に達すると、あらかじめ混合した溶液を、2.0

～2.5バールの圧力および10rpm(20g/分)の供給速度で噴霧乾燥機に導入した。43℃の温度に設定された噴霧乾燥機の出口で粒子を回収した。この噴霧乾燥させた分散体のXRPDプロファイルは、それが非晶質であり、検出可能な結晶性がないことを示した。

【0682】

【表39】

表37

	材料	標的重量(g)	SDD 中の%	溶液中の%
溶媒 (噴霧乾燥後に除去)	メタノール	3.20	/	27.95
	二塩化メタン	7.95	/	69.44
SDD 中の材料	エルロチニブ 塩酸塩	0.100	33.33	0.87
	酒石酸	0.100	33.33	0.87
	コポリドン	0.100	33.33	0.87
合計		11.45	100	100

10

20

【0683】

実施例14：ゲフィチニブの非晶質固体分散体の調製

メタノール7.50gを容器に加え、その後、水2.5gを加えて溶媒が形成された(噴霧乾燥後に除去)。これをよく混合し、100mgのゲフィチニブを添加し、その後に、100mgの酒石酸、そして100mgのPVP-VA64を添加した。製剤が表38に示されている溶液を調製し、室温で維持し、完全に溶解するまで連続的に混合した。次に、この溶液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥機を148℃の入口乾燥ガス温度で予熱した。噴霧乾燥機が定常状態に達すると、あらかじめ混合した溶液を、2.0～2.5バールの圧力および10rpm(20g/分)の供給速度で噴霧乾燥機に導入した。73℃の温度に設定された噴霧乾燥機の出口で粒子を回収した。この噴霧乾燥させた分散体のXRPDプロファイルは、それが非晶質であり、検出可能な結晶性がないことを示した。

30

【0684】

40

50

【表 4 0】

表 38

	材料	標的重量(g)	SDD 中 の%	溶液中の%
溶媒 (噴霧乾燥後に除去)	メタノール	7.50	/	72.82
	水	2.50 g	/	24.27
SDD 中の材料	ゲフィチニブ	0.100	33.33	0.97
	酒石酸	0.100	33.33	0.97
	コポビドン	0.100	33.33	0.97
合計		10.30	100	100

10

【0 6 8 5】

実施例 1 5：パルボシクリブの非晶質固体分散体の安定性試験

実施例 1 に示された 2 つのパルボシクリブの非晶質固体分散体 (A S D) の安定性を比較した：(a) 酒石酸と塩酸を含む製剤 (表 9、製剤 1 1)、および、酒石酸とメタンスルホン酸を含む製剤 (表 9、製剤 1 2)。安定性を比較するために、本明細書に記載される H P L C 法または任意の等価な方法により同定可能な酸化不純物 (R R T 0 . 9 2) を使用した。

20

【0 6 8 6】

1. 安定性試験デザイン

製剤 1 9 (H C l ベースの A S D) および製剤 2 0 (メタンスルホン酸ベースの A S D) を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) カプセルに封入して、高密度ポリエチレン (H D P E) ボトルに入れた。各ボトルには 2 1 個のカプセルと 4 グラムの乾燥剤が入っていた。ボトルを、4 0 °C および 7 5 % (R H) の相対湿度に設定した保管条件の安定性チャンバーで保管した。指定された時点で、カプセルサンプルを以下の H P L C 法によって不純物について分析した。

30

【0 6 8 7】

2. 分析法

以下の H P L C 条件を使用した：

- －波長：2 3 0 n m、
- －注入量：2 0 μ L、
- －流量：1 m L / 分、
- －カラム温度：4 0 °C、
- －カラム：G L S c i e n c e s W o n d a l S i l C 1 8 5 μ 4 . 6 × 2 5 0 m m、
- －移動相 A：アセトニトリル、
- －移動相 B：p H 6 . 0 の 0 . 1 % トリエチルアミン
- －流量は表 3 9 に表記される。

40

【0 6 8 8】

50

【表 4 1】

表 39

時間	A	B
0	10	90
40	90	10
45	90	10
45.1	10	90
55	10	90

10

【0 6 8 9】

結果

サンプルの主要な不純物は、HPLCダイアグラム上で、相対保持時間 0.92 で現れた。この不純物の仕様は 0.2 % 以下である。安定性結果（すなわち、RRT 0.92 の不純物の出現率）を表 40 に示す。

【0 6 9 0】

【表 4 2】

20

表 40

月	製剤 19	製剤 20
0	0.11 %	0.06 %
1	0.12 %	0.07 %
2	0.10 %	0.10 %
3	0.13 %	0.11 %
6	0.15 %	0.10 %

30

【0 6 9 1】

さらに、噴霧乾燥プロセスは製造中に数日間続くため、噴霧乾燥溶液の安定性を評価した。その結果、HCl 製剤（製剤 11）の噴霧乾燥液はあまり安定しないことがわかった。抗酸化剤（製剤 13）は、噴霧乾燥溶液を安定化させ、溶液の保管中に不純物のレベルを下げるために必要である。しかしながら、メタンスルホン酸を含む製剤（製剤 12）の噴霧乾燥溶液について、溶液は非常に安定しており、抗酸化剤は不要であった。

【0 6 9 2】

40

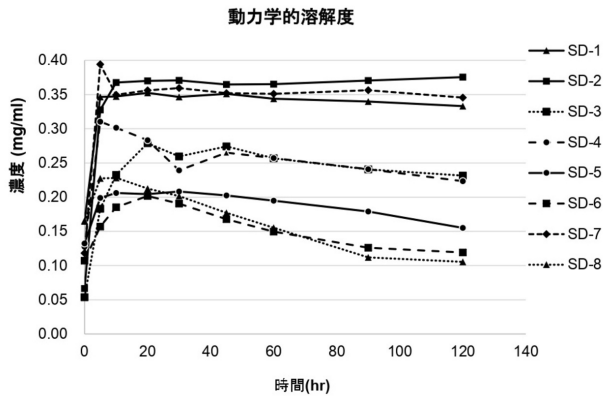
結論

結果は、最大で 2 の pKa を有する第 2 の有機酸（メタンスルホン酸）を含むパルボシクリブの非晶質固体分散体が、無機酸（HCl）を含む製剤と比較して安定性をさらに高めることを示す。具体的には、HCl を含む製剤と比較して、メタンスルホン酸を含む製剤では、不純物パーセントで測定される劣化が著しく減少した。さらに、パルボシクリブと pKa が最大で 2 の有機酸（メタンスルホン酸）を含む噴霧乾燥溶液は、無機酸（HCl）を含む噴霧乾燥溶液と比較して、より安定している。

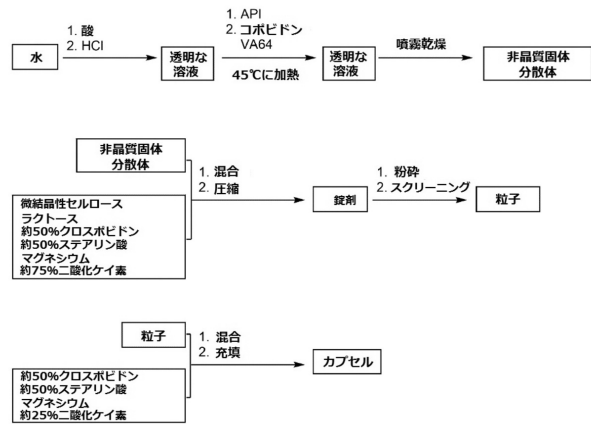
50

【図面】

【図 1】

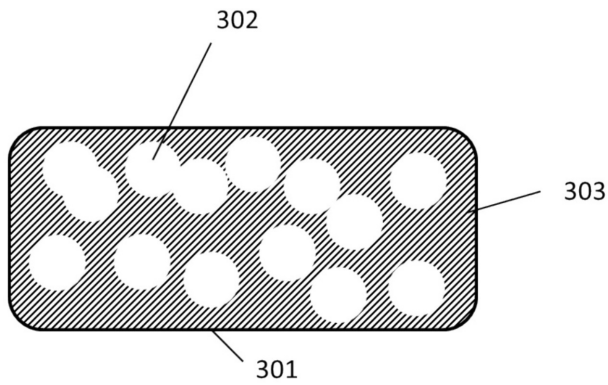


【図 2】

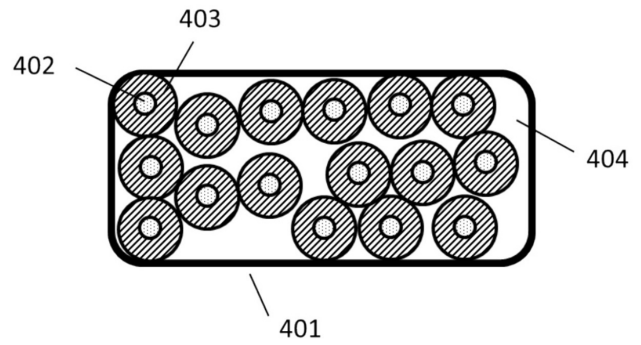


10

【図 3】



【図 4】



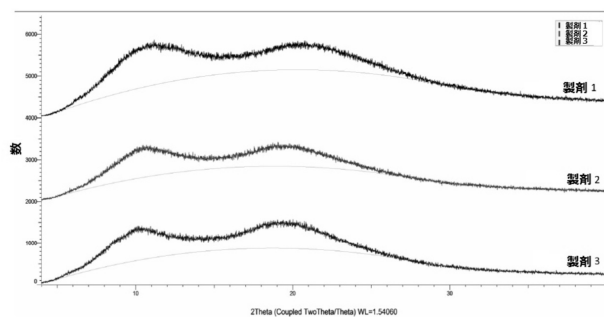
20

30

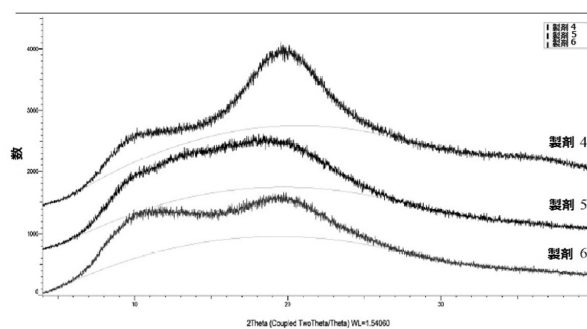
40

50

【図 5】

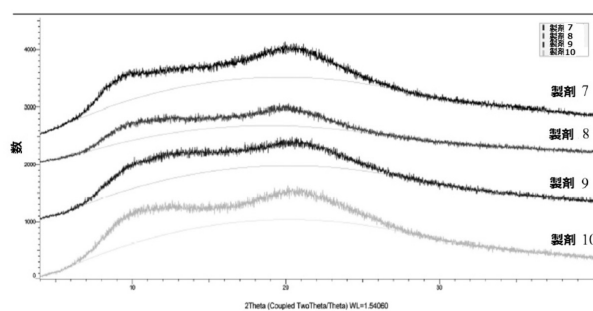


【図 6】

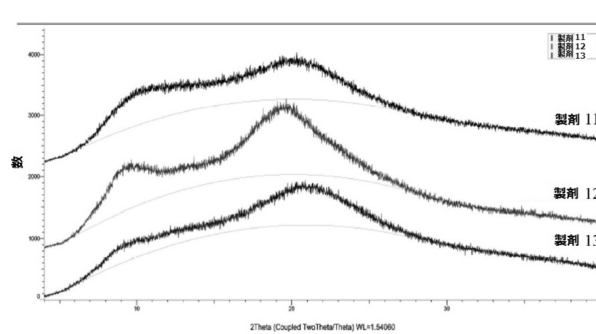


10

【図 7】

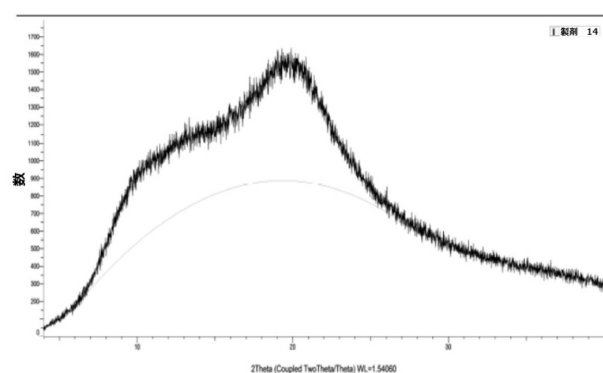


【図 8】

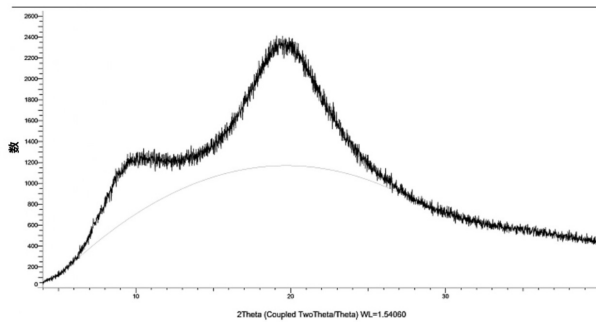


20

【図 9】



【図 10】

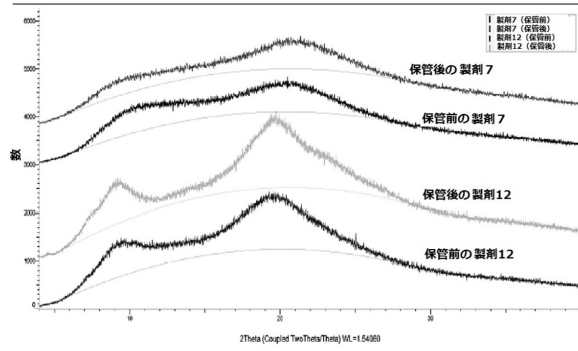


30

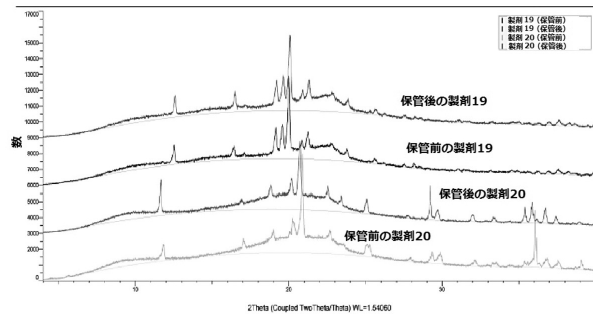
40

50

【図 1 1】

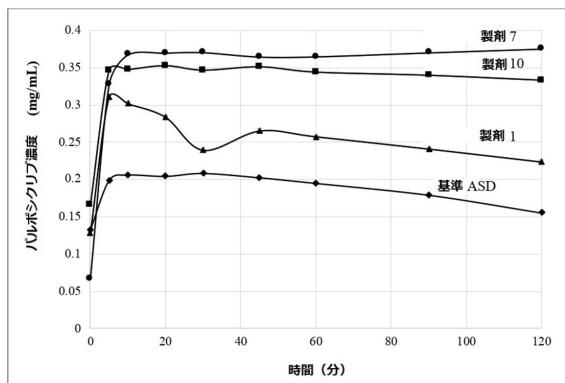


【図 1 2】

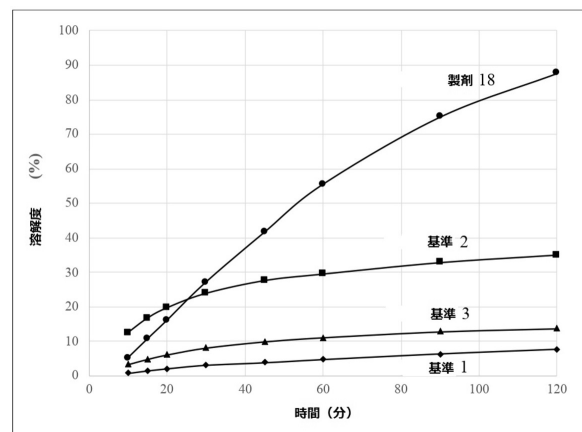


10

【図 1 3】

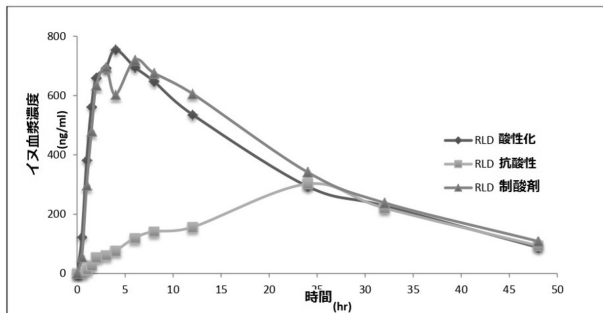


【図 1 4】

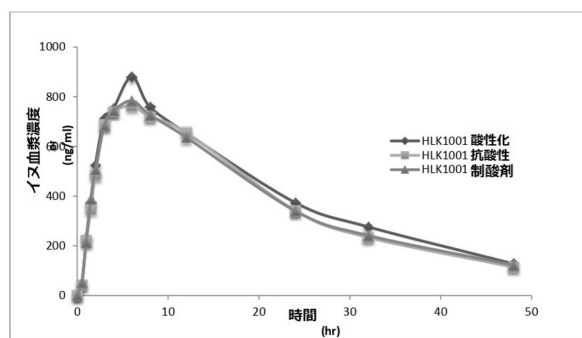


20

【図 1 5】



【図 1 6】

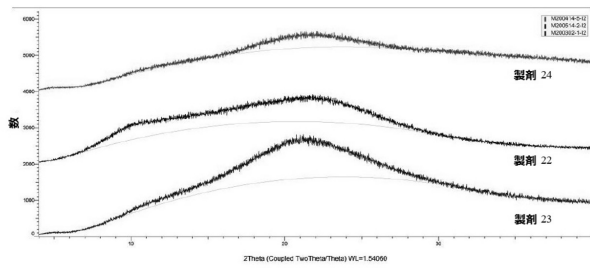


30

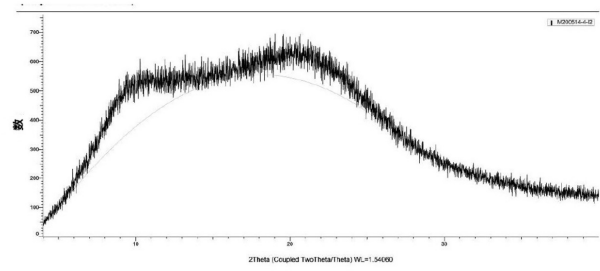
40

50

【図 17】

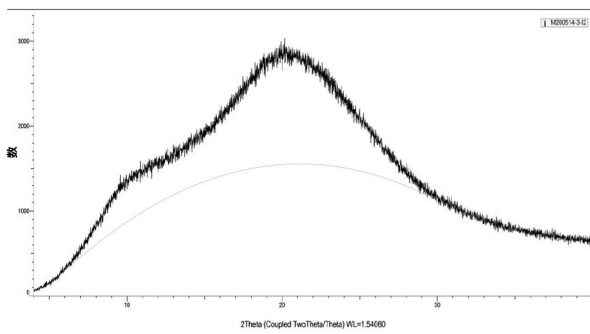


【図 18】

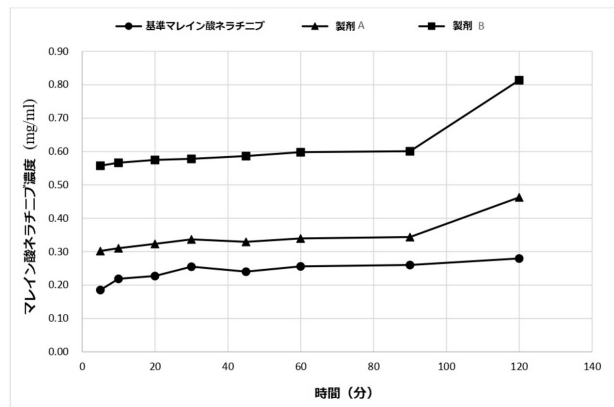


10

【図 19】

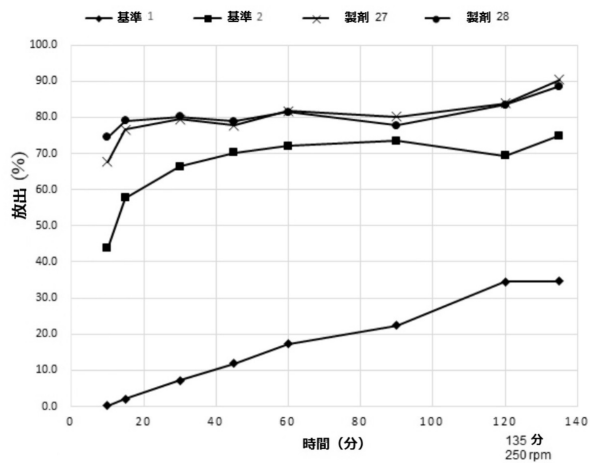


【図 20】



20

【図 21】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/121696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/04(2006.01)i 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) DWPL,CNABS,CNXTX,CNKI,CNMED:palbociclib,neratinib,amorphous solid dispersion,acid		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105816437 A (SHENZHEN HLK PHARM CO LTD) 03 August 2016 (2016-08-03) see the abstract, claims 1-17, description, paragraphs 0007, 0010, 0027-0037, Examples 1-9	1-41,48-72,76-101,104
Y	CN 105816437 A (SHENZHEN HLK PHARM CO LTD) 03 August 2016 (2016-08-03) see the abstract, claims 1-17, description, paragraphs 0007, 0010, 0027-0037, examples 1-9	42-47,73-75
X	CN 106831710 A (CHANGZHOU AINUO XINRUI PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 13 June 2017 (2017-06-13) see the abstract, claims 1-23, description, paragraphs 0026, 0029-0032, examples 3-37	102-103
Y	CN 106831710 A (CHANGZHOU AINUO XINRUI PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 13 June 2017 (2017-06-13) see the abstract, claims 1-23, description, paragraphs 0026, 0029-0032, examples 3-37	42-47,73-75
A	CN 107510847 A (CHANGZHOU FANGNAN PHARM LTD) 26 December 2017 (2017-12-26) see the whole document	1-104
☒ 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 17 December 2021		Date of mailing of the international search report 11 February 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer WANG,Huiyan
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 86- (010) -62411126

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/121696

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105085517 A (TIANJIN HALECHEM BIO-TECH CO LTD) 25 November 2015 (2015-11-25) see the whole document	1-104
A	CN 108272754 A (WU X) 13 July 2018 (2018-07-13) see the whole document	1-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/121696

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **29-36,65-72,94-101,104**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 29-36,65-72,94-101,104 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1 (iv) PCT), however, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition in claims 29-36,65-72,94-101,104.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/121696

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105816437	A	03 August 2016	GB	2564793	A	23 January 2019
				IL	261989	D0	31 October 2018
				GB	2583425	B	13 January 2021
				KR	20190013723	A	11 February 2019
				JP	2021046410	A	25 March 2021
				GB	2583425	A	28 October 2020
				BR	112018070198	A2	29 January 2019
				GB	201817116	D0	05 December 2018
				CN	105816437	B	03 August 2018
				AU	2016400468	A1	01 November 2018
				CN	109078006	A	25 December 2018
				CN	109078006	B	20 April 2021
				EP	3437637	A1	06 February 2019
				GB	202010241	D0	19 August 2020
				EA	201892173	A1	30 September 2019
				CA	3019257	A1	05 October 2017
				JP	6799612	B2	16 December 2020
				JP	2019510059	A	11 April 2019
				EP	3437637	A4	11 December 2019
				WO	2017166451	A1	05 October 2017
				GB	2564793	B	09 September 2020
CN	106831710	A	13 June 2017	None			
CN	107510847	A	26 December 2017	None			
CN	105085517	A	25 November 2015	CN	105085517	B	23 November 2016
CN	108272754	A	13 July 2018	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

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 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. L A B R A S O L

2. T W E E N

3. S P A N

中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンドン シェンチェン ナンシャーン・ディストリクト ガオシン
・セントラル・1番アベニュー 1 0 バイオーインキュベーター スイート 2-3 0 3

(72)発明者 スウェン, ロンウェイ

中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンドン シェンチェン ナンシャーン・ディストリクト ガオシン
・セントラル・1番アベニュー 1 0 バイオーインキュベーター スイート 2-3 0 3

(72)発明者 ツァオ, イェンシン

中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンドン シェンチェン ナンシャーン・ディストリクト ガオシン
・セントラル・1番アベニュー 1 0 バイオーインキュベーター スイート 2-3 0 3

F ターム (参考) 4C076 AA53 DD29 DD41 DD42 DD43 DD57 DD67 EE06 EE07 EE16
EE23 EE26 EE30 EE31 EE32 EE33 EE39 EE48 EE50 FF03 FF04
FF05 FF06 GG09 GG12
4C086 AA01 AA02 BC28 CB09 GA07 GA08 GA14 MA03 MA05 MA37
MA52 NA10 ZA81 ZB26 ZC11