

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7675723号  
(P7675723)

(45)発行日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(24)登録日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 29 (全18頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-537138(P2022-537138)	(73)特許権者	510000976
(86)(22)出願日	令和2年12月18日(2020.12.18)		インターベット インターナショナル ベー・フェー・
(65)公表番号	特表2023-506920(P2023-506920 A)		オランダ国、5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベル
(43)公表日	令和5年2月20日(2023.2.20)		ストラート・3 5
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/086918	(74)代理人	100114188
(87)国際公開番号	WO2021/123088		弁理士 小野 誠
(87)国際公開日	令和3年6月24日(2021.6.24)	(74)代理人	100119253
審査請求日	令和5年12月14日(2023.12.14)		弁理士 金山 賢教
(31)優先権主張番号	62/951,162	(74)代理人	100124855
(32)優先日	令和1年12月20日(2019.12.20)		弁理士 坪倉 道明
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74)代理人	100137213

最終頁に続く

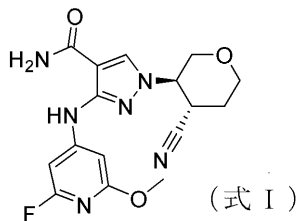
(54)【発明の名称】 ポリマーマトリックス中に分散されたピラゾール化合物の医薬組成物

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

a) ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩 (HPMCAS) ポリマーマトリックス中に分散された式 (I) の化合物

## 【化 1】



10

の薬学的有効量、および

b) 薬学的に許容される担体、を含む固体医薬組成物であって、ここで、式 (I) の化合物は、実質的に非晶質形態で存在し、そしてここで、医薬組成物が錠剤であり、

そしてここで、医薬組成物が、絶食状態の動物に投与される、

医薬組成物。

## 【請求項 2】

分散物中のポリマーと式 (I) の化合物との比が、約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の間であるか

20

または約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 の間である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートコハク酸塩ポリマーが L グレード ( H P M C A S - L ) である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

医薬組成物中の式 ( I ) の化合物の量が、約 0 . 5 ~ 約 1 0 % の間であるか、または約 1 . 0 ~ 約 5 . 0 % の間であるか、または約 2 % ( w / w ) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

医薬組成物中の H P M C A S - L ポリマーの量が、約 1 0 ~ 約 3 0 % であるか、または約 1 5 ~ 約 2 5 % の間であるか、または約 2 0 % ( w / w ) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

前記薬学的担体が、充填剤、滑沢剤、結合剤、核形成防止剤および崩壊剤から選択される 1 以上の賦形剤を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

充填剤が、微結晶セルロース、ラクトースまたはそれらの混合物である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

核形成防止剤が、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

アトピー性皮膚炎を治療する方法であって、それを必要とする非ヒト動物に、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

30

【請求項 13】

アトピー性皮膚炎を治療する方法であって、それを必要とする非ヒト動物に、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含み、ここで、式 ( I ) の化合物の有効量が、約 0 . 1 ~ 約 2 . 0 m g / k g 体重の間である、方法。

【請求項 14】

投与が経口である、請求項 12 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

動物がコンパニオン動物である、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 16】

組成物が、1日に1回または1日に2回投与される、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

組成物が、14日間1日2回投与され、次いで14日間1日1回投与される、請求項 12 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

組成物が28日間1日1回投与される、請求項 12 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

50

医薬組成物の毎日の投与が、動物の生涯を含む医学的に必要な限り継続される、請求項 1.7 ~ 1.8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の製造方法であって、該方法は、

i) 式 (I) の化合物およびポリマーを溶媒に溶解し；

ii) 工程 i) の溶液を貧溶媒と一緒にして、ポリマー中に式 (I) の化合物の非晶質固体分散物を沈殿させ；

iii) 工程 ii) の非晶質固体分散物を薬学的に許容される担体とブレンドし；そして

iv) 工程 iii) の生成物を錠剤に圧縮して医薬組成物を製造する；工程を含み、ここで、溶媒はジメチルアセトアミド (DMAc) であり、そして、貧溶媒は pH 5 未満の酸性水溶液であり、好ましくは、塩酸溶液、より好ましくは 0.1 N 塩酸である、方法。

10

【請求項 21】

前記溶媒対貧溶媒の比が、1 : 1 ~ 1 : 50 の間または 1 : 5 ~ 1 : 10 の間である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

工程 ii) の沈殿物を追加の貧溶媒で洗浄する、請求項 20 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記薬学的に許容される担体が、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤および核形成防止剤の 1 以上を含む、請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 24】

充填剤が、微結晶セルロース、ラクトースまたはそれらの混合物である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 23 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 23 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 28】

核形成防止剤が、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 23 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

医薬組成物の製造方法であって、該方法は、

i) 式 (I) の化合物およびポリマーを溶媒に溶解し；

ii) 工程 i) の溶液を貧溶媒と一緒にして、ポリマー中に式 (I) の化合物の分散物を沈殿させ；

iii) 工程 ii) の分散物を薬学的に許容される担体とブレンドする；工程を含み、ここで、薬学的担体は、充填剤、滑沢剤、結合剤、核形成防止剤および崩壊剤から選択される 1 以上の賦形剤を含む、方法。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

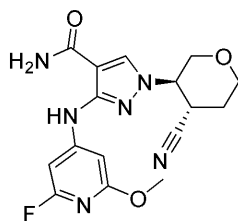
【0001】

WO 2018 / 108969 号は、選択的ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であり、それ自体、アトピー性皮膚炎、関節炎、および癌などの JAK 媒介疾患の治療に有用である式 I の化合物を開示している。具体的には、1 - [(3R, 4S) - 4 - シアノテトラヒドロピラン - 3 - イル] - 3 - [(2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) アミノ

50

]ピラゾール - 4 - カルボキサミド ( I ) が開示されている。

【化 1】



(式 I)

10

【 0 0 0 2】

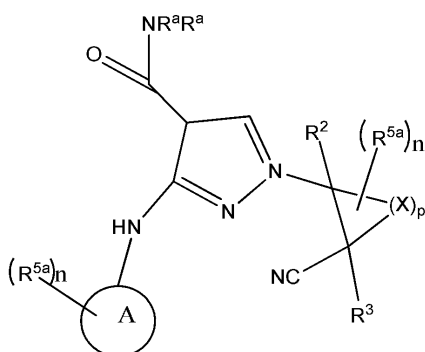
c I L - 3 1 誘発掻痒試験において、式 ( I ) の化合物はプラセボに関して、またオクラシチニブ (アポクエル (登録商標)) と同程度に、掻痒を有意に抑制した。アポクエル (登録商標) は、イヌにおけるアトピー性皮膚炎の治療のための商業的に入手可能な製品である。化合物 ( I ) の経口投与によるアトピー性皮膚炎の治療方法も開示される。

【 0 0 0 3】

W O 2 0 1 3 / 0 4 1 0 4 2 号は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) および癌の治療に有用な、ヤヌスキナーゼ阻害剤としてのピラゾールカルボキサミドを開示している。本開示の化合物は、以下の式のものである。

20

【化 2】



30

【 0 0 0 4】

アトピー性皮膚炎 ( A D ) は、再発性のそう痒性および慢性炎症性皮膚疾患であり、ヒトにおける免疫系調節不全および表皮バリア異常を特徴とする。アトピー性皮膚炎の病理学的・免疫学的属性については、これまで広範な検討が行われてきた [ R a h m a n ら、*Inflammation & Allergy - drug target* 10 : 486 - 496 ( 2011 )、および、Harskamp ら、*Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery* 32 : 132 - 139 ( 2013 ) でレビューされている ]。アトピー性皮膚炎は、コンパニオン動物、特にイヌにおいてもよくみられる病態であり、その有病率は、イヌ集団の約 10 ~ 15 % と推定されている。イヌおよびネコにおけるアトピー性皮膚炎の病因 [ N u t t a l l らによりレビュー、*Veterinary Records* 172 ( 8 ) : 201 - 207 ( 2013 ) ] は、I L - 4、I L - 13、および I L - 31 の優勢を含む様々な免疫細胞および C D 4 + T h 2 分極化サイトカイン環境による皮膚浸潤を含むヒトのアトピー性皮膚炎の病因と有意な類似性を示す。さらに、I L - 22 は、アトピー性皮膚炎に特徴的な表皮過形成をもたらす上皮増殖の亢進に關与している。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0005】

【文献】WO2018/108969号

【文献】WO2013/041042号

【非特許文献】

【0006】

【文献】Inflammation & Allergy - drug target 10 : 486 - 496 (2011)

【文献】Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 32 : 132 - 139 (2013)

【文献】Veterinary Records 172 (8) : 201 - 207 (2013)

10

【0007】

出願人は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩 (HPMCAS) ポリマーマトリックス中の式 (I) の化合物の分散が、式 (I) の化合物の改善されたバイオアベイラビリティをもたらすことを見出した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の実施形態は、HPMCASポリマーマトリックス中に分散された、薬学的有効量の1 - [(3R, 4S) - 4 - シアノテトラヒドロピラン - 3 - イル] - 3 - [(2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) アミノ] ピラゾール - 4 - カルボキサミドと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

20

【0009】

本発明の別の実施形態は、有効量の上記医薬組成物を、必要とする動物に経口投与することを含む、アトピー性皮膚炎を治療する方法である。

【0010】

別の実施形態は、医薬組成物の製造方法である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】非晶質固体分散物 (ASD) 中に存在する非晶質化合物の量を測定した粉末X線回折 (PXRD) である。

30

【図2】ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩 (HPMCAS) 中の式 (I) の化合物の非晶質固体分散物のバイオアベイラビリティを実証する薬物動態 (PK) 研究である。

【図3】いくつかの核形成防止ポリマーについて、インビトロスクリーニングにおいて式 (I) の化合物を維持する能力について評価した。

【発明を実施するための形態】

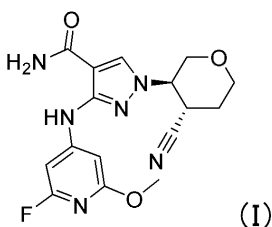
【0012】

詳細な説明

出願人は、式 (I) の化合物である1 - [(3R, 4S) - 4 - シアノテトラヒドロピラン - 3 - イル] - 3 - [(2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) アミノ] ピラゾール - 4 - カルボキサミドの製剤を開発した；

40

【化3】



50

## 【0013】

式(I)の化合物は選択的ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤であるが、式(I)の化合物は、水溶性の低い化合物である。一般に、薬学的に活性な薬剤の水溶性が低いと、イヌにおける経口バイオアベイラビリティが悪くなり、したがって、薬剤の生物学的有効性が悪くなる。しかしながら、式(I)の化合物は、水溶性の低い化合物である。水溶性が低いと、イヌの経口バイオアベイラビリティが低下し、しばしば50%未満となる。式(I)の化合物のlogPは、1.25(ChemDrawおよびInsight for Excel)と計算される。可溶化を増加させ、バイオアベイラビリティを促進するために、出願人は、非晶質固体分散物(ASD)の一部として非晶質状態の化合物を投与した。化合物の高融点(>250)、および、イソプロパノール、アセトンおよびジクロロメタンなどの揮発性溶媒への低溶解性のために、噴霧乾燥およびホットメルト押しなどのASDを製造する従来の技術は、式(I)の化合物を含むASDの製造には役立たなかった。従って、ASDは、共沈またはcPAD(共沈非晶質分散)によって製造された。この方法では、化合物およびポリマーを溶媒に溶解した。次いで、化合物-ポリマー溶液を、ローター-ステーターホモジナイザー中で、高剪断下、貧溶媒中で急速に沈殿させた。そして、化合物-ポリマー非晶質固体分散物が形成された。

10

## 【0014】

本出願人は、非晶質固体分散物の一部として非晶質状態の式(I)の化合物を使用すると、結晶形態の式(I)の化合物を有する製剤と比較した場合に、改善されたバイオアベイラビリティを有する製剤が得られることを見出した。

20

## 【0015】

実質的に非晶質形態であることは、化合物の少なくとも80%が非晶質形態であることを意味し、好ましくは、化合物の少なくとも90%または95%が非晶質形態である。結晶形態に対する非晶質形態のパーセントは、PXRDまたはNMRによって測定される。

## 【0016】

錠剤は、適切な賦形剤を含むかまたは含まず、活性成分を含有し、圧縮または成形のいずれかによって調製される固体投薬形態である。圧縮錠剤は、圧縮によって形成された錠剤である。

## 【0017】

固体分散物は、マトリックスが小分子またはポリマーである固体マトリックス中の薬物の分散物である。固体分散物を調製する方法は、溶融押し、噴霧乾燥および共沈である。Huangら、Acta Pharmaceutica Sinica B 2014; 4(1)、18-25ページを参照されたい。活性成分が非晶質形態である場合、これは非晶質固体分散物(ASD)と呼ばれる。

30

## 【0018】

薬物ポリマーマトリックスにおいて、いくつかのポリマー鎖は、薬物分子を物理的に捕捉する。理想的な状況では、薬物分子がポリマーマトリックス全体に均一に分布している。

## 【0019】

ヒプロメロースアセートコハク酸塩としても知られるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートコハク酸塩(HPMCAS)ポリマーは、錠剤または顆粒のためのフィルムコーティングとしてならびに腸溶コーティング材料として、経口医薬製剤において一般に使用される。これらのポリマーは、固体分散剤のための溶解性増強剤である。HPMCASポリマーは、噴霧乾燥およびホットメルト押しによって調製される難水溶性薬物の非晶質固体分散のための担体として使用されてきた。ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートコハク酸塩ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのコハク酸および酢酸エーテルの混合物である。HPMCASポリマーは、アセチル、スクシノイル、メトキシおよびヒドロキシプロピル含量が異なるいくつかのグレードで入手可能である。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートのアクワソルブ(AquaSolve)(商標)ブランド(Ashland)は、以下に示す3つのグレードを有する。

40

50

## 【 0 0 2 0 】

【表 1】

H P M C A S 等級	アセチル含量	スクシノイル 含量	メトキシル含 量	ヒドロキシル プロピル含量
L	5 - 9 %	1 4 - 1 8 %	2 0 - 2 4 %	5 - 9 %
M	7 - 1 1 %	1 0 - 1 4 %	2 1 - 2 5 %	5 - 9 %
H	1 0 - 1 4 %	4 - 8 %	2 2 - 2 6 %	6 - 1 0 %

10

## 【 0 0 2 1 】

一実施形態において、H P M C A S ポリマーはグレードLである。一実施形態において、H P M C A S ポリマーはグレードMである。一実施形態において、H P M C A S ポリマーはグレードHである。一実施形態において、H P M C A S ポリマーは2つ以上のグレードの混合物である。

## 【 0 0 2 2 】

一実施形態では、薬学的担体は、充填剤、滑沢剤、結合剤、核形成防止剤、および崩壊剤から選択される1以上の賦形剤を含む。

## 【 0 0 2 3 】

医薬組成物は、1以上の滑沢剤を含有してよい。滑沢剤は、形成された錠剤と、錠剤を形成するために使用されるダイの壁との間の摩擦を減少させ、したがって、錠剤がダイから除去されることをより容易にする。滑沢剤の例は、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド状シリカおよびステアリルフマル酸ナトリウムである。一実施形態では、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

20

## 【 0 0 2 4 】

医薬組成物は、1以上の流動促進剤を含有してよい。流動性を改善するために流動促進剤が使用される。一実施形態では、流動促進剤は、コロイドシリカ、タルク、またはそれらの混合物である。

## 【 0 0 2 5 】

医薬組成物は、1以上の充填剤/圧縮助剤をさらに含む。充填剤/圧縮助剤は、低用量活性成分を有する医薬投薬形態の嵩または体積を増加させるため、および錠剤などの投薬形態の機械的強度を増加させるために使用される。充填剤の例は、微結晶セルロース(M C C)(A v i c e l P H 1 0 2)、ラクトース無水物、ラクトース水和物(F a s t F l o 3 1 6)、デンプン、ポリオール(例えば、ソルビトール、マンニトール、マルチトール)、マルトデキストリン、デキストロース、リン酸カルシウム、および硫酸カルシウムである。一実施形態では、充填剤は、微結晶、ラクトース水和物セルロース、またはそれらの混合物である。

30

## 【 0 0 2 6 】

医薬組成物は、1以上の崩壊剤をさらに含む。崩壊剤は、一旦液体と接触すると、錠剤をより小さな小片に破壊するのに役立つ。崩壊剤の例は、デンプングリコール酸ナトリウム(A型)、クロスカルメロースナトリウム、およびクロスポビドンである。一実施形態では、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウム(A型)である。

40

## 【 0 0 2 7 】

医薬組成物は、1以上の結合剤をさらに含む。結合剤は、錠剤のような剤形の機械的強度を増加させるために使用される。結合剤はまた、(湿式または乾式)顆粒化プロセスにおける顆粒形成を補助するために使用される。顆粒の形成は、最終ブレンドの(薬物)含量の均一性および流動性を増加させる。結合剤の例は、P V P、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(H P M C)およびヒドロキシプロピルセルロース(H P C)である。一実施形態では、結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)である。

## 【 0 0 2 8 】

50

医薬組成物は、1以上の核形成防止剤をさらに含む。核形成防止剤は、製剤の結晶化を阻害する。例としては、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー、P68、P88、P98、P108、P125、P188、P237、P338、およびP407などのポロキシマー、ポリエチレングリコール類、ポリビニルアルコール(PVA)、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(VA64)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ(乳酸-共-グリコール酸)(PLGA)、メチルセルロースA4C、ヒドロキシプロピルメチルセルロースE50、およびポリカプロラク톤(PCL)を含む。一実施形態では、核形成防止剤は、メチルセルロースA4CまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースE50である。

## 【0029】

本発明の一実施形態では、製剤は以下の組成のものである：

【表2】

成分	%(w/w)	目的
有効成分	2	活性剤
HPMCAS-L	20	ポリマー
微結晶セルロース	45	充填剤
ラクトース-水和物	27	充填剤
デンプングリコール酸ナトリウム(A型)	5	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	1	滑沢剤

## 【0030】

本発明の代替の実施形態において、製剤の成分の濃度は、以下に示されるように変化する：

【表3】

成分	%(w/w)	目的
有効成分	0.5 - 10	活性剤
HPMCAS-L	10 - 30	ポリマー
微結晶セルロース	0 - 75*	充填剤
ラクトース-水和物	0 - 75*	充填剤
デンプングリコール酸ナトリウム(A型)	0 - 10	崩壊剤
ヒドロキシプロピルセルロース	0 - 5	結合剤
ステアリン酸マグネシウム	0.25 - 1.5	滑沢剤

\*微結晶セルロースおよびラクトース-水和物の合計w/w%は、少なくとも40%でなければならない。

## 【0031】

実施形態において、医薬組成物は、固体、好ましくは錠剤である。

## 【0032】

本発明の実施形態は；

a) ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩(HPMCAS)ポリマーマトリックス中に分散された式(I)の化合物

10

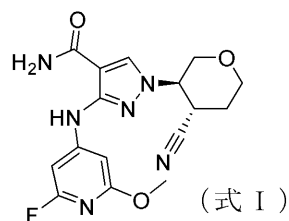
20

30

40

50

## 【化 4】



の薬学的有効量、および

10

b) 薬学的に許容される担体、を含む固体医薬組成物であって、ここで、式 (I) の化合物は、実質的に非晶質形態で存在し、そして、医薬組成物が錠剤である。

## 【0033】

一実施形態では、分散物中のポリマー対式 (I) の化合物の比は、約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の間または約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 の間である。

## 【0034】

一実施形態では、医薬組成物中の式 (I) の化合物の量は、約 0.5 ~ 約 10 % の間であるか、または約 1.0 ~ 約 5.0 % の間であるか、または約 2 % (w/w) である。

## 【0035】

一実施形態では、医薬組成物中の HPMCAS-L ポリマーの量は、約 10 ~ 約 30 % の間であるか、または約 15 ~ 約 25 % の間であるか、または約 20 % (w/w) である。

20

## 【0036】

非晶質固体分散物 (ASD) 製剤の製造方法

この方法では、活性成分 (API) およびポリマー ( ) を溶媒に溶解した。次いで、API-ポリマー溶液を貧溶媒中で急速に沈殿させた。沈殿物を洗浄し、乾燥させた。API およびポリマーの非晶質固体分散物が形成され、錠剤に圧縮した。

## 【0037】

一実施形態では、API は式 (I) の化合物である。

## 【0038】

一実施形態では、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、グレード L である

30

## 【0039】

一実施形態では、溶媒は、ジメチルアセトアミド (DMAc または DMA) である。DMA は、式  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  を有する有機化合物である。

## 【0040】

一実施形態では、貧溶媒は、5 未満の pH を有する酸性水溶液、好ましくは塩酸、好ましくは 0.1 N HCl である。

## 【0041】

一実施形態では、溶媒；貧溶媒からの api-ポリマー沈殿は、ローター-ステーターホモジナイザー中で高剪断下で行った。

40

## 【0042】

一実施形態では、沈殿および洗浄条件は、1 : 10 の溶媒：貧溶媒沈殿に続いて 10 回のスラリー洗浄、続いて 5 回の置換洗浄であった。

## 【0043】

一実施形態では、非晶質固体分散物において、式 (I) の化合物と HPMCAS-L ポリマーとは 10 : 1 の比である。

## 【0044】

一実施形態では、非晶質固体分散物において、式 (I) の化合物と HPMCAS-L ポリマーとは 5 : 1 の比である。

50

## 【 0 0 4 5 】

一実施形態では、界面活性剤、崩壊剤および核形成防止剤は、A S D内またはA S D間に添加される。一実施形態では、充填剤、結合剤、滑沢剤は、A S Dが形成され、乾燥された後にブレンドされる。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の実施形態は、上記医薬組成物の製造方法であり、該方法は、

i ) 式 ( I ) の化合物およびポリマーを溶媒に溶解し；

i i ) 工程 i ) の溶液を貧溶媒と一緒にして、ポリマー中に式 ( I ) の化合物の非晶質固体分散物を沈殿させ；

i i i ) 工程 i i ) の非晶質固体分散物を薬学的に許容される担体とブレンドし；そして

i v ) 工程 i i i ) の生成物を錠剤に圧縮して医薬組成物を製造する；工程を含み；ここで、溶媒はジメチルアセトアミド ( D M A c ) であり、そして、貧溶媒はp H 5 未満の酸性水溶液であり、好ましくは塩酸溶液、より好ましくは0 . 1 N塩酸である。

## 【 0 0 4 7 】

一実施形態では、溶媒対貧溶媒の比は、1 : 1 ~ 1 : 5 0の間、または1 : 5 ~ 1 : 1 0の間である。

## 【 0 0 4 8 】

一実施形態では、工程 i i ) の沈殿物を追加の貧溶媒で洗浄する。

## 【 0 0 4 9 】

一実施形態では、薬学的に許容される担体は、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤および核形成防止剤のうち1以上を含む。

## 【 0 0 5 0 】

一実施形態では、充填剤は、微結晶セルロース、ラクトース、またはそれらの混合物である。

## 【 0 0 5 1 】

一実施形態では、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。

## 【 0 0 5 2 】

一実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

## 【 0 0 5 3 】

一実施形態では、結合剤は、ヒドロキシプロピレンセルロースである。

## 【 0 0 5 4 】

一実施形態では、核形成防止剤は、メチルセルロースA 4 CまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースE 5 0である。

## 【 0 0 5 5 】

本発明の実施形態は、医薬組成物の製造方法であり、該方法は、

i ) 式 ( I ) の化合物およびポリマーを溶媒に溶解し；

i i ) 工程 i ) の溶液を貧溶媒と一緒にして、ポリマー中に式 ( I ) の化合物の分散物を沈殿させ；

i i i ) 工程 i i ) の分散物を薬学的に許容される担体とブレンドする；工程を含み、ここで、薬学的担体は、充填剤、滑沢剤、結合剤、核形成防止剤および崩壊剤から選択される1以上の賦形剤を含む。

## 【 0 0 5 6 】

治療方法

アトピー性皮膚炎を治療する方法であって、それを必要とする動物に、式 ( I ) の化合物およびH P M C A S ポリマーを含む医薬組成物の有効量を投与することを含む方法である。

## 【 0 0 5 7 】

アトピー性皮膚炎を治療する方法であって、それを必要とする動物に、式 ( I ) の化合物およびH P M C A S ポリマーを含む医薬組成物を投与することを含む方法であって、こ

10

20

30

40

50

ここで、式 ( I ) の化合物の有効量が約 0 . 1 ~ 約 2 . 0 m g / k g 体重の間である。

【 0 0 5 8 】

医薬組成物は経口投与される。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、治療される動物は、コンパニオン動物哺乳動物である。別の実施形態において、コンパニオン動物は、イヌ、ネコまたはウマである。別の実施形態では、コンパニオン動物はイヌである。

【 0 0 6 0 】

本発明の一実施形態では、動物に投与される活性成分の用量は、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 2 . 0 m g / k g 、約 0 . 2 ~ 約 0 . 8 m g / k g 、約 0 . 3 ~ 約 0 . 7 m g / k g 、約 0 . 5 m g / k g 、約 1 . 0 m g / k g である。

10

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、組成物は食物なしで投与される。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、組成物は給餌状態で投与される。

【 0 0 6 3 】

一実施形態では、組成物は絶食状態で投与される。

【 0 0 6 4 】

一実施形態において、医薬組成物は、28日間1日1回投与される。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、医薬組成物は、14日間1日2回、続いて14日間1日1回投与される。

20

【 0 0 6 6 】

他の実施形態では、医薬組成物の投与は、動物の生涯を含めて医学的に必要な限り、前述の投薬レジメンを超えて毎日投与される。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、医薬組成物は、動物の生涯を含めて医学的に必要な限り1日1回投与される。

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、医薬組成物は、14日間まで1日2回投与され、その後、動物の生涯を含めて医学的に必要な限り1日1回投与される。

30

【 0 0 6 9 】

実施形態において、医薬品組成物は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日または13日のそれぞれに2回実施し、その後、動物の生涯を含めて医学的に必要な限り1日1回実施する。

【 0 0 7 0 】

式 ( I ) の化合物の医薬組成物は、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗搔痒剤、およびセラミドと組み合わせて投与することができる。これらの組み合わせは、同時にまたは連続して投与され得る。

【実施例】

40

【 0 0 7 1 】

実施例 1 - ポリマーマトリックス選択

式 ( I ) の化合物を用いた予備試験を、揮発性溶媒 ( テトラヒドロフラン ( T H F ) 、メチルエチルケトン ( M E K ) 、メチル t e r t ーブチルエーテル ( M T B E ) およびヘプタン ) を有する多数のポリマー ( ビニルピロリドン 酢酸ビニル共重合体 ( V A 6 4 ) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) 、および H P M C A S ) を用いて行った。これらの実験は、溶液、半固体、結晶性物質を含有する固体、または粉碎および圧縮のような下流の処理には役立つ非晶質固体をもたらした。式 ( I ) の化合物を用いて A S D を製造するために使用される多くの溶媒およびポリマーは、ブレンドおよび圧縮することができない粘着性材料をもたらした。他の溶媒 / ポリマーの組み合わせは、極め

50

て硬質の材料をもたらし、従来のミルでは均一な粒径に粉碎することができなかった。

【0072】

以下に列挙する式(I)の化合物の非晶質固体分散物を、10mLスケールでIKA Ultra-Turrax Tube Driveを使用して10mLスケールで調製した。製造されたASDの特性も以下に報告する。

【0073】

【表4】

ポリマー	溶媒	貧溶媒	観察
HPMCAS	DMAc	MTBE	粘着性
HPMCAS	THF	MTBE	非晶質相分離、高残留溶媒
HPMCAS	MEK	ヘプタン	製粉不能
HPMCAS	MEK	MTBE	粉碎不能、高残留溶媒
HPMCAS	THF	ヘプタン	非晶質相分離、高残留溶媒
HPMC	DMAc	IPA	粘着性
HPMC	DMAc	エタノール	粘着性
VA64	DMAc	IPA	粘着性
VA64	DMAc	エタノール	粘着性

10

20

【0074】

次に、水性溶媒系を評価し、DMAc：0.1N塩酸溶媒：貧溶媒系と組み合わせたHPMCASを用いて成功が見出された。

【0075】

【表5】

ポリマー	溶媒	貧溶媒	観察
HPMCAS	DMAc	0.1NHCl	固体、非晶質

30

【0076】

HPMCASポリマーと活性成分式(I)の化合物との異なる比率を有する非晶質固体分散物(ASD)のサンプルを調製し、粉末X線回折(PXRD)によって分析して、ASD中に存在する非晶質化合物の量を決定した。3:1のポリマー対化合物比を有するASDは、少量の結晶化度を示した。しかし、ポリマー対化合物の比が5:1および10:1のASDは、実質的な結晶化度を示さなかった。図1を参照のこと。ベースライン痕跡は、式(I)の化合物の結晶形態であった。他の痕跡は、ポリマーに対するapiの比が変化する、いくつかのASDの結晶化度を示した。3:1のポリマー対化合物比を有するASDの痕跡は結晶痕跡と最も類似性を示し、したがって、有意な量の式(I)の化合物の結晶形態が3:1のASD中に存在したことを示す。ポリマー対化合物の比が5:1、7:1および10:1のASDの痕跡量は、結晶痕跡量との類似性が低く、したがって、これらのASDのそれぞれに、有意な量の式(I)の化合物の結晶形が存在しなかったことを示した。

40

【0077】

実施例2 - 式(I)の化合物と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)との共沈製剤

このプロセスにおいて、式(I)の化合物(すなわち、活性成分(API))およびポリマー(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、グレードL)を

50

、溶媒（DMAc）に溶解した。次いで、API-ポリマー溶液を、ローター-ステーターホモジナイザー中、高剪断下、貧溶媒（0.1N HCl）中で急速に沈殿させた。沈殿および洗浄条件は、1：10の溶媒：貧溶媒比を用いて達成した。沈殿に続いて、10回のスラリー洗浄、次いで5回の置換洗浄を行った。化合物およびポリマーの非晶質固体分散物を形成し、錠剤に圧縮した。

**【0078】**

式（I）の化合物に対するHPMCAS-Lポリマーの10：1の比率を有する非晶質固体分散物（ASD）を、750mgの化合物および7500mgのHPMCAS-Lポリマーを56.25mLのDMAc溶媒に溶解することによって形成した。この溶液を一晩攪拌して、完全な溶解を確実にした。次に、500mLの冷0.1N HClを1Lビーカーに加えた。IKA T25ローター-ステーターホモジナイザーをビーカーに添加し、20,000 RPMにした。次いで、50mLの化合物/ポリマー溶液を、14G針を通すシリンジによって、ローターステーターミキサーの高剪断ゾーンに添加した。化合物/ポリマー混合物は急速に沈殿し、氷上でさらに2分間混合した。得られた懸濁液を濾過し、500mLの新鮮な冷0.1N HClに添加した。得られた懸濁液をさらに2分間スラリー洗浄し、次いで濾過した。次いで、250mLの新鮮な冷0.1N HClを、得られたケーキの頂部に添加し、置換によって洗浄した。次いで、最終ケーキを真空下で乾燥させ、窒素で一晩吹き飛ばした。得られた乾燥ASDは、82.5%のアッセイを有した。錠剤を製造するために、4850mgのASDを3050mgの微結晶セルロース、1500mgのラクトース水和物、および500mgのデンプングリコール酸ナトリウムに添加し、Turbulaミキサーを用いて49RPMで15分間ブレンドした。次に、ステアリン酸マグネシウム100mgを添加し、さらに5分間混合した。次に、5/16インチの丸い標準的な凹状錠剤を1500ポンドでプレスするカーブプレスを用いて、錠剤を製造した。

**【0079】**

1500mgの化合物および7500mgのHPMCAS-Lポリマーを56.25mLのDMAc溶媒に溶解することによって、式（I）の化合物に対して5：1の比率のHPMCAS-Lポリマーを有する非晶質固体分散物（ASD）を形成した。溶液を一晩攪拌して、完全な溶解を確実にした。次に、500mLの冷0.1N HClを1Lビーカーに加えた。IKA T25ローター-ステーターホモジナイザーをビーカーに添加し、20,000 RPMにした。次いで、50mLの化合物/ポリマー溶液を、14G針を通すシリンジによって、ローターステーターミキサーの高剪断ゾーンに添加した。化合物/ポリマー混合物は急速に沈殿し、氷上でさらに2分間混合した。得られた懸濁液を濾過し、500mLの新鮮な冷0.1N HClに添加した。得られた懸濁液をさらに2分間スラリー洗浄し、次いで濾過した。次いで、250mLの新鮮な冷0.1N HClを、得られたケーキの頂部に添加し、置換によって洗浄した。次いで、最終ケーキを真空下で乾燥させ、窒素で一晩吹き飛ばした。得られたASDは、93.3%のアッセイを有した。2150mgの中間体を4750mgの微結晶セルロース、2500mgのラクトース水和物、および500mgのデンプングリコール酸ナトリウムに添加し、Turbulaミキサーを用いて49RPMで15分間ブレンドした。次に、ステアリン酸マグネシウム100mgを添加し、さらに5分間混合した。次に、5/16インチの丸い標準的な凹状錠剤を1500ポンドでプレスするカーブプレスを用いて、錠剤を製造した。

**【0080】**

式（I）の結晶性化合物を含有する錠剤を、150mgの化合物、3375mgの微結晶性セルロース、3525mgのラクトース水和物、および375mgのデンプングリコール酸ナトリウムを、Turbulaミキサーを用いて49RPMで15分間ブレンドすることによって製造した。次に、5/16インチの丸い標準的な凹状錠剤を1500ポンドでプレスするカーブプレスを用いて錠剤を製造した。

**【0081】**

実施例3 - 式（I）の化合物のバイオアベイラビリティ

10

20

30

40

50

上記 ASD 及び結晶製剤の薬物動態 (PK) 試験は、給餌及び絶食イヌを用いて実施された。絶食群については、動物を一晩絶食させ、投与後 4 時間で給餌させた。この時点で、動物に餌を与える前に血液サンプルを採取した。給餌動物には、一晩絶食した後、医薬組成物の投与の約 30 分前に日々の飼料を与えた。

#### 【0082】

結果は、絶食状態において、HPMCAS-L を有する非晶質固体分散物 (ASD) 製剤中に式 (I) の化合物を含有する製剤について、バイオアベイラビリティの有意な改善が達成されることを示唆する。しかしながら、給餌状態では、式 (I) の結晶性化合物を用いて調製された製剤と比較して、バイオアベイラビリティに有意な変化はない。図 2 参照。

10

#### 【0083】

##### 実施例 4 - 核形成防止剤

給餌状態で投与される動物における式 (I) の化合物のバイオアベイラビリティを改善する試みにおいて、核形成防止剤を医薬組成物に添加して、化合物の結晶化の可能性を減少させた。いくつかの核形成防止剤ポリマーを、インビトロスクリーニングにおいて式 (I) の化合物を維持する能力について評価した。各核形成防止剤ポリマーの 0.5% 溶液を、模擬胃液 (pH 1.8) 中で調製した。DMSO 中の 75  $\mu$ L の 10 mg/mL API を 5 mL の 0.5% ポリマー溶液に添加し、PION UV プロブにより 272 nm で 2 時間モニターした。図 3 を参照のこと。式 (I) の化合物の濃度は、核形成防止剤ポリマーであるメチルセルロース A4C (MC A4C) およびヒドロキシプロピルメチルセルロース E50 (HPMC E50) を使用した場合、全 2 時間の試験の間維持された。他のポリマーを使用した場合、式 (I) の化合物の濃度は、最初は維持されたが、最終的には 2 時間の試験が完了する前に低下した。これは、式 (I) の化合物の濃度がほとんど直ちに低下した模擬胃液 (SGF) のみを用いた対照試料とは対照的である。結果は、MC A4C および HPMC E50 が給餌状態におけるバイオアベイラビリティを改善するのに適した抗核形成ポリマーであることを示唆する。なぜなら、これらのポリマーは、試験した他のポリマーと比較して、式 (I) の化合物の過飽和レベルを長期間維持することができるからである。

20

#### 【0084】

##### 実施例 5 - 有効性試験

本化合物は、アトピー性皮膚炎と診断されたイヌを用いたマスク化および無作為化概念実証試験で評価中である。本研究の目的は、顧客所有のイヌにおけるアトピー性皮膚炎に対する本化合物の有効性と忍容性を評価することである。化合物を 2 用量で評価し、プラセボ対照と比較する。イヌに、最長 14 日間 1 日 2 回経口投与した後、最長 28 日間 1 日 1 回又は 28 日間 1 日 1 回投与し、そう痒視覚アナログスケール (以下、「PVAS」) 及びイヌアトピー性皮膚炎程度・重症度指標 (以下、「CADESI-4」) スコアリングツールを用いて、それぞれそう痒及び皮膚病変の評価を行う。

30

#### 【0085】

イヌアトピー性皮膚炎の程度と重症度指標 (CADESI-4) は、アトピー性皮膚炎 (AD) のイヌの治療のための臨床試験で皮膚病変をグレード化するために使用される重症度スケールである。3 つの病変タイプ (紅斑、苔癬化および脱毛/表皮剥離) を、20 の身体部位ごとに 0 ~ 3 でスコア化し、最大スコアを 180 とし、軽度、中等度および重度の AD 皮膚病変に対するベンチマークをそれぞれ 10、35 および 60 と提案する。CADESI-4: Thierry, O., Manolis, S., Nuttall, T., Bensegnor, E., Griffin, C., Hill, P., for the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) - 4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic

40

50

dermatitis in dogs. Vet, Dermatol. 25: 77 - e 25  
, 2014.

【0086】

かゆみ視覚アナログスケール ( P V A S ) は、かゆみの重症度およびかゆみに関連する行動の両方の特徴を含む視覚アナログスケールである。ADのイヌの治療のための臨床試験において、そう痒の重症度を決定するために一般的に使用されている。P V A S : H i l l、P . B .、L a u、P .、およびR y b n i c e k、J . イヌにおけるそう痒の重症度を測定する所有者評価尺度の開発。Vet. Dermatol. 18: 301 - 308, 2007.

10

20

30

40

50

【 図 面 】  
【 図 1 】

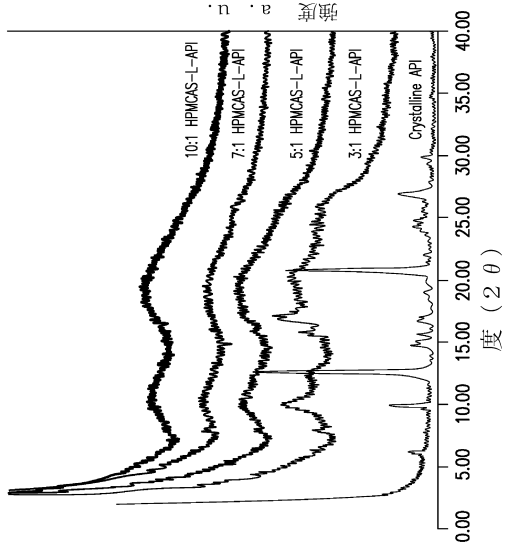


FIG.1

【 図 2 】

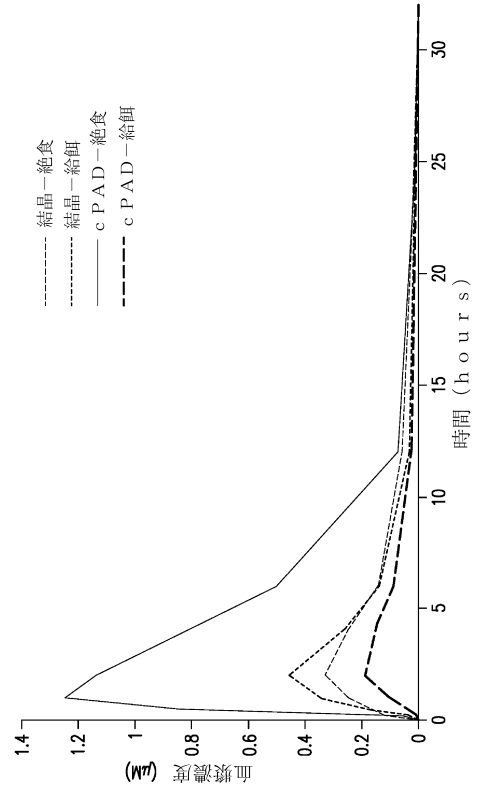


FIG.2

【 図 3 】

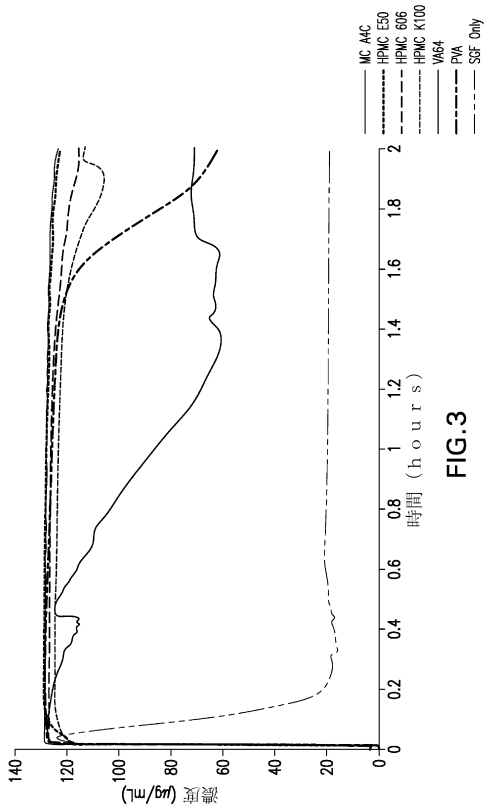


FIG.3

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 47/38 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 47/38  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 17/00 1 7 1  
 A 6 1 P 37/08

弁理士 安藤 健司  
 (74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦  
 (74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵  
 (74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐  
 (74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一  
 (74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔  
 (74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆  
 (74)代理人 100172683

弁理士 綾 聡平  
 (74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大  
 (74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和  
 (74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 クルツァー, クリストファー・ディー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シェンク, ルーク・ライアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リー, ヨンジュン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065 - 0900、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ルモンドール, アルフレッド・シー・エフ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065 - 0900、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 原口 美和

(56)参考文献 国際公開第2018/108969(WO, A1)

特表2016-505029(JP, A)

特表2020-503288(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 8

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )