

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2149

(P2020-2149A)

(43) 公開日 令和2年1月9日 (2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-149084 (P2019-149084)	(71) 出願人	515308833
(22) 出願日	令和1年8月15日 (2019.8.15)		クロヴィス・オンコロジー, インコーポレ
(62) 分割の表示	特願2017-510539 (P2017-510539)		ーテッド
原出願日	平成27年8月17日 (2015.8.17)		アメリカ合衆国コロラド州80301, ボ
(31) 優先権主張番号	62/040,849		ールドー, フラットアイアン・パークウェ
(32) 優先日	平成26年8月22日 (2014.8.22)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	62/101,739	(74) 代理人	100118902
(32) 優先日	平成27年1月9日 (2015.1.9)		弁理士 山本 修
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

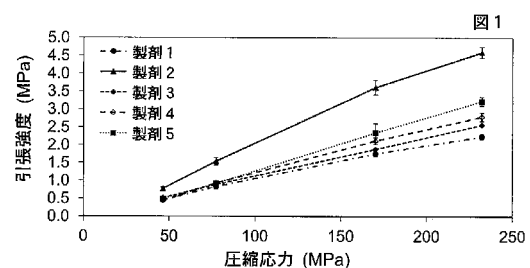
(54) 【発明の名称】 ルカパリブの高投与力価錠剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 高投与量の8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5,4,3-cd] インドール-6-オン・カンシル酸塩が含まれる錠剤を提供する。

【解決手段】 ルカパリブの高投与力価錠剤へ向けられる。いくつかの態様において、該錠剤には、45~90 (w/w) %のカンシル酸ルカパリブが含まれる。いくつかの態様において、該乾燥造粒錠剤には、45~90 (w/w) %のカンシル酸ルカパリブが含まれる。1つのそのような態様は、少なくとも200mgのルカパリブを含有する錠剤である。別の態様は、少なくとも300mgのルカパリブを含有する錠剤である。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

45～90 (w/w) %の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン・カンシル酸塩 (camsylate) を含んでなる錠剤。

【請求項 2】

医薬有効成分が50～90 %の範囲で含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

医薬有効成分が55～90 %の範囲で含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 4】

医薬有効成分が60～90 %の範囲で含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 5】

医薬有効成分が65～85 %の範囲で含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 6】

医薬有効成分が70～80 %の範囲で含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 7】

5～50 (w/w) %の充填剤；

1～20 (w/w) %の崩壊剤；

0.20～2.5 (w/w) %の滑沢剤をさらに含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 8】

医薬有効成分が50～90 (w/w) %の範囲で含まれ、充填剤が5～45 (w/w) %の範囲で含まれ、崩壊剤が2～10 (w/w) %の範囲で含まれ、滑沢剤が0.25～2.5 (w/w) %の範囲で含まれる、請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 9】

医薬有効成分が70～80 (w/w) %の範囲で含まれる、請求項 8 に記載の錠剤。

【請求項 10】

200mg以上の8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 11】

300mg以上の8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、請求項 10 に記載の錠剤。

【請求項 12】

充填剤が微結晶性セルロースである、請求項 9 に記載の錠剤。

【請求項 13】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 9 に記載の錠剤。

【請求項 14】

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 9 に記載の錠剤。

【請求項 15】

充填剤が微結晶性セルロースであり、崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムであり、そして滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 9 に記載の錠剤。

【請求項 16】

USP II パドル法 (Paddles) に従って0.01N HClにおいて75rpmで検査されるときに、少なくとも95 (w/w) %の医薬有効成分が30分以内に放出される、請求項 9 に記載の錠剤。

【請求項 17】

USP II パドル法に従って0.01N HClにおいて75rpmで検査されるときに、少なくとも95 (w/w) %の医薬有効成分が15分以内に放出される、請求項 16 に記載の錠剤。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

USP I I パドル法に従って 0.01N HCl において 75 rpm で検査されるときに、少なくとも 95 (w/w) % の医薬有効成分が 10 分以内に放出される、請求項 16 に記載の錠剤。

【請求項 19】

45～90 (w/w) % の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなり、200mg 以上の 8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、乾燥造粒錠剤。

10

【請求項 20】

300mg 以上の 8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、請求項 19 に記載の乾燥造粒錠剤。

【請求項 21】

5～50 (w/w) % の充填剤；1～20 (w/w) % の崩壊剤；0.20～2.5 (w/w) % の滑沢剤をさらに含む、請求項 19 に記載の乾燥造粒錠剤。

【請求項 22】

5～50 (w/w) % の充填剤；1～20 (w/w) % の崩壊剤；0.20～2.5 (w/w) % の滑沢剤をさらに含む、請求項 20 に記載の乾燥造粒錠剤。

20

【請求項 23】

医薬有効成分が 50～80 (w/w) % の範囲で含まれ、充填剤が 15～45 (w/w) % の範囲で含まれ、崩壊剤が 2～10 (w/w) % の範囲で含まれ、滑沢剤が 0.25～2.5 (w/w) % の範囲で含まれる、請求項 21 に記載の乾燥造粒錠剤。

【請求項 24】

充填剤が微結晶性セルロースであり、崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムであり、そして滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 23 に記載の乾燥造粒錠剤。

【請求項 25】

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状 (disease condition) を治療する方法であって、治療に必要な哺乳動物へ請求項 1 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

30

【請求項 26】

哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ請求項 1 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 27】

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状を治療する方法であって、治療に必要な哺乳動物へ請求項 4 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 28】

哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ請求項 4 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

40

【請求項 29】

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状を治療する方法であって、治療に必要な哺乳動物へ請求項 24 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 30】

哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ請求項 24 の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 31】

50

45～90 (w/w) %の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなり、200mg以上の8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、乾燥造粒組成物。

【請求項32】

300mg以上の8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オンが含まれる、請求項31に記載の乾燥造粒組成物。

10

【請求項33】

45～90 (w/w) %の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなるカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

[0001] 本出願は、そのいずれもその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国仮出願シリアル番号：62/040, 849 (2014年8月22日出願)と米国仮出願シリアル番号：62/101, 739 (2015年1月9日出願)に対して、優先権を主張する。

20

【0002】

技術分野

[0002] 本開示は、概して、ルカパリブの錠剤に関し、そしてより特別には、ルカパリブの高投与力価 (high dosage strength) 錠剤に関する。

【背景技術】

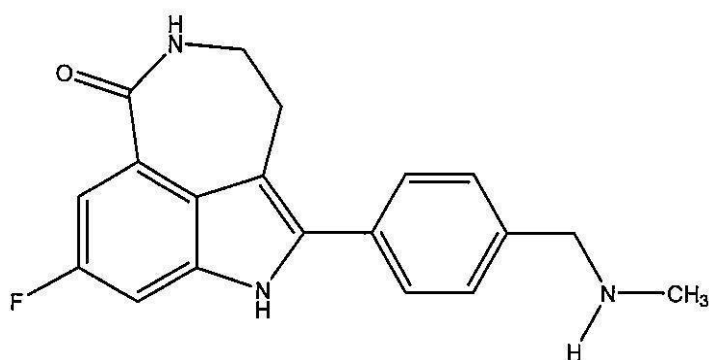
【0003】

[0003] 化合物、8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ)メチル]フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン (「ルカパリブ」) は、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) の低分子阻害剤である。

30

【0004】

【化1】



ルカパリブ

40

【0005】

50

[0004] ルカパリブとそれを作製する方法については、例えば、米国特許第 6, 495, 541 号と第 7, 323, 562 号に記載されている。米国特許第 6, 495, 541 号は、ルカパリブの塩全般について、そして固体剤形全般（第 9 列、第 7～61 行）について、mg/kg（体重）として表される広範な用量範囲（第 26 列、第 7～20 行）とともに記載されている。用量負荷、即ち製剤の薬物含量パーセントの課題については、取り組まれていない。米国特許第 7, 351, 701 号、第 7, 351, 530 号、及び第 7, 268, 126 号と米国特許出願公開公報番号：2004-0248879 には、ルカパリブの特定の塩及び多形が開示されている。米国特許第 7, 351, 701 号及び第 7, 351, 530 号は、ルカパリブのリン酸塩の使用について記載する。それらは、錠剤が含まれるすべての剤形について一般的に言及している（‘701 特許では、第 6 列、第 48～57 行；‘530 特許では、第 6 列、第 30～38 行）が、唯一の作業実施例は、不特定含量の液体製剤についてのものである。ここでも、用量負荷の課題は取り組まれておらず、実は、「必要とされるのは・・・ごく低い用量だけである」と述べられている（‘701 特許では、第 6 列、第 21～24 行；‘530 特許では、第 6 列、第 3～6 行）。出願公開公報：2004-0248879 では、ルカパリブのリン酸塩及びグルクロン酸塩とその固体剤形が全般的に記載されており（段落番号：0035～0036）、用量については、mg/kg（体重）の単位で記載されている（段落番号：0036）。具体的な製剤については、例示も記載もされておらず、用量負荷の課題は、取り組まれていない。

10

【0006】

20

[0005] 米国特許第 8, 754, 072 号（「‘072 特許」）は、マレイン酸ルカパリブとカンシル酸ルカパリブ（rucaparib camsylate）の固体剤形を開示する。‘072 特許は、有効成分との使用に適した医薬的に許容される対イオンの中では、ルカパリブのマレイン酸塩とカンシル酸塩が他の塩型に比較して吸湿性がより低い（第 11 列、第 45～49 行）ので、「固体剤形の製造に特に適している」（第 11 列、第 49～50 行）ことがわかったと述べている。加えて、ルカパリブのマレイン酸塩とカンシル酸塩は、他の塩型より容易に製造及び単離されることがわかった（第 11 列、第 51～53 行）。‘072 特許は、ごく大まかに、該組成物が「一般に、約 0.001 重量%～約 99 重量%のいずれでも有効成分を含有する」が、好ましい範囲は、約 0.01%～約 5%と約 0.01%～2%である（第 36 列、第 41～47 行）と述べている。10%～25%の有効成分を含有する態様も開示されている（第 3 列、第 65 行～第 4 列、第 9 行；第 5 列、第 60 行～第 6 列、第 4 行）。製剤の唯一の作業実施例（実施例 13）は、17.18%のカンシル酸塩を含んでなる製剤に関する。従って、‘072 特許は、高用量ルカパリブ製剤の課題に具体的には取り組んでおらず、実際は、上記に考察した先行技術と同じように、より低い用量負荷（即ち、25%未満）が好ましいことを教示する。

30

【0007】

[0006] 経口カンシル酸ルカパリブの臨床開発は、より低い力価（40mgと60mg）の錠剤で始まった。個々の投与要求量が増加するにつれて、32%の薬物負荷と乾燥造粒製造法を利用して、120mgというより高い投与力価が開発された。120mg錠剤を製造するには、より低い力価に対する製剤変更が求められて、乾燥造粒法では、32%より著しく高い薬物負荷を達成することは困難であろうと示唆された。

40

【0008】

[0007] ルカパリブの臨床試験は、有効成分の高い単位用量（200mg～800mg）への必要性を示した。簡便な経口投与のために、一般に、錠剤重量は、800mgを越えてはならない。投薬に求められる錠剤の数は、服薬履行性の課題をもたらす可能性があるので、患者の服薬履行性が改善されるという結果的に生じる期待感をもって、投薬に求められる錠剤がより少なくて済む、商業的に作られ得る製剤を見出すことが望まれよう。

【0009】

[0008] 従って、1) 患者が該錠剤を容易に嚥下することを可能にするために適した大きさを有する、2) 投薬に求められる錠剤の数を最少化するためにルカパリブの高い負荷

50

を有する、3) ルカパリブの該錠剤からの放出に関して好適な特性を有する、及び4) 所望される効果をもたらす医薬品の挙動を有する、ルカパリブ塩を含有する錠剤剤形を開発することへのニーズがある。いくつかの態様において、該剤形は、カプセル剤であり得る。

【0010】

[0009] 低薬物負荷製剤の全般的な物理特性と製造可能性は、製剤中の無効成分又は賦形剤によって主に決定される。しかしながら、高い薬物負荷では、製剤の製造可能性に対する医薬有効成分(「API」)の物理特性の寄与が支配的になる。必ずしもすべてのAPIが、乾燥造粒法を使用して高負荷錠剤を入手するために求められる、圧縮可能性に関して必要な特性を保有するわけではない。

10

【0011】

[0010] ほとんどの低分子APIを低用量剤形で製剤化し得るのは、APIそれ自体の物理特性よりむしろ、製剤において利用される賦形剤の物理特性がその固形組成物の特性を支配するからである。薬物負荷が増加するにつれて、錠剤製造法において、医薬物質の物理化学特性は、ますます支配的になる。単一製剤中に、脆性を保有する充填賦形剤と、延性/可塑性を保有する他の賦形剤を含めることはよくある。所与の製剤における脆性材料と可塑性材料の組合せは、製剤の「製造可能性」にとって重要である。しかしながら、APIは、物理特性の多様なスペクトルを有する可能性があって、これらの物理特性に基づいて選択されるわけではないので、ある特別なAPIが製造可能性と安定性に関して製剤全体に好ましく貢献するための物理特性を有するだろうと予測することはできない。事実、実現可能な(workable)製剤を創出するのに最大の障壁を現実提示するのがAPIの物理特性であることは、珍しくない。故に、あるAPIを乾燥造粒製造法において45%を超える薬物負荷で製造し得ることが見出される場合は、驚くべきで予想外のことなのである。事実、これまでの経験が教えるところでは、32%を著しく超える用量負荷でルカパリブの製剤を創出することはおそらく可能でなかった。

20

【0012】

[0011] 下記の記載のように、乾燥造粒法を使用して、カンシル酸ルカパリブ錠剤を45%を超える薬物負荷で製造することが可能であるということは、ルカパリブのカンシル酸塩の独自の物理化学特性に帰せられる、驚くべき観察事実である。今回の発明では、カンシル酸ルカパリブの独特で予想外の物理化学特性の故に、脆性の充填賦形剤が必要でない。

30

【0013】

[0012] 吸湿性や製造の容易さと同様に、有効成分の高用量剤形を生成する能力は、薬物の特別な塩型にも依存する場合がある。しかしながら、低い用量負荷での吸湿性と製造の容易さは、高用量製剤についての適格性を予測しない。このことは、(低用量製剤では好ましい吸湿性及び製造特性を示す)ルカパリブのマレイン酸塩が乾燥造粒製造法では高用量剤形として製剤化し得ないことを示す、本明細書に提示されたデータによって下記に例証される。

【0014】

[0013] 今回の事例において、本発明者は、驚くべきことに、乾燥造粒製造に適した塩型の1つだけ(即ち、カンシル酸塩)が、吸湿性、脆性挙動、及び結晶特性といった物理化学特性の集合に基づいて、高用量製剤でも適正な物理特性を有するであろうことを見出した。

40

【発明の概要】

【0015】

本明細書を以下の発明の記載を包含する。

[1] 45~90(w/w)%の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2-{4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-6-オン・カンシル酸塩(camsylate)を含んでなる錠剤。

50

[2] 医薬有効成分が50～90%の範囲で含まれる、[1]に記載の錠剤。

[3] 医薬有効成分が55～90%の範囲で含まれる、[1]に記載の錠剤。

[4] 医薬有効成分が60～90%の範囲で含まれる、[1]に記載の錠剤。

[5] 医薬有効成分が65～85%の範囲で含まれる、[1]に記載の錠剤。

[6] 医薬有効成分が70～80%の範囲で含まれる、[1]に記載の錠剤。

[7] 5～50 (w/w) %の充填剤；

1～20 (w/w) %の崩壊剤；

0.20～2.5 (w/w) %の滑沢剤をさらに含む、[1]に記載の錠剤。

[8] 医薬有効成分が50～90 (w/w) %の範囲で含まれ、充填剤が5～45 (w/w) %の範囲で含まれ、崩壊剤が2～10 (w/w) %の範囲で含まれ、滑沢剤が0.25～2.5 (w/w) %の範囲で含まれる、[7]に記載の錠剤。

[9] 医薬有効成分が70～80 (w/w) %の範囲で含まれる、[8]に記載の錠剤。

[10] 200mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔(メチルアミノ)メチル〕フェニル〕-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5,4,3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、[1]に記載の錠剤。

[11] 300mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔(メチルアミノ)メチル〕フェニル〕-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5,4,3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、[10]に記載の錠剤。

[12] 充填剤が微結晶性セルロースである、[9]に記載の錠剤。

[13] 滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[9]に記載の錠剤。

[14] 崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムである、[9]に記載の錠剤。

[15] 充填剤が微結晶性セルロースであり、崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムであり、そして滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[9]に記載の錠剤。

[16] USP IIパドル法(Paddles)に従って0.01N HClにおいて75rpmで検査されるときに、少なくとも95 (w/w) %の医薬有効成分が30分以内に放出される、[9]に記載の錠剤。

[17] USP IIパドル法に従って0.01N HClにおいて75rpmで検査されるときに、少なくとも95 (w/w) %の医薬有効成分が15分以内に放出される、[16]に記載の錠剤。

[18] USP IIパドル法に従って0.01N HClにおいて75rpmで検査されるときに、少なくとも95 (w/w) %の医薬有効成分が10分以内に放出される、[16]に記載の錠剤。

[19] 45～90 (w/w) %の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2-〔4-〔(メチルアミノ)メチル〕フェニル〕-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5,4,3-cd〕インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなり、200mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔(メチルアミノ)メチル〕フェニル〕-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5,4,3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、乾燥造粒錠剤。

[20] 300mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔(メチルアミノ)メチル〕フェニル〕-1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5,4,3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、[19]に記載の乾燥造粒錠剤。

[21] 5～50 (w/w) %の充填剤；1～20 (w/w) %の崩壊剤；0.20～2.5 (w/w) %の滑沢剤をさらに含む、[19]に記載の乾燥造粒錠剤。

[22] 5～50 (w/w) %の充填剤；1～20 (w/w) %の崩壊剤；0.20～2.5 (w/w) %の滑沢剤をさらに含む、[20]に記載の乾燥造粒錠剤。

[23] 医薬有効成分が50～80 (w/w) %の範囲で含まれ、充填剤が15～45 (w/w) %の範囲で含まれ、崩壊剤が2～10 (w/w) %の範囲で含まれ、滑沢剤が0.25～2.5 (w/w) %の範囲で含まれる、[21]に記載の乾燥造粒錠剤。

[24] 充填剤が微結晶性セルロースであり、崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウム

10

20

30

40

50

ムであり、そして滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[23]に記載の乾燥造粒錠剤。

[25] ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状（disease condition）を治療する方法であって、治療の必要な哺乳動物へ[1]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[26] 哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ[1]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[27] ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状を治療する方法であって、治療の必要な哺乳動物へ[4]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[28] 哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ[4]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[29] ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状を治療する方法であって、治療の必要な哺乳動物へ[24]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[30] 哺乳動物において癌を治療する方法であって、該哺乳動物へ[24]の錠剤の治療有効量を投与する工程を含んでなる、前記方法。

[31] 45～90（w/w）%の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2-〔4-〔（メチルアミノ）メチル〕フェニル〕-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5, 4, 3-cd〕インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなり、200mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔（メチルアミノ）メチル〕フェニル〕-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5, 4, 3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、乾燥造粒組成物。

[32] 300mg以上の8-フルオロ-2-〔4-〔（メチルアミノ）メチル〕フェニル〕-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5, 4, 3-cd〕インドール-6-オンが含まれる、[31]に記載の乾燥造粒組成物。

[33] 45～90（w/w）%の医薬有効成分化合物、8-フルオロ-2-〔4-〔（メチルアミノ）メチル〕フェニル〕-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ〔5, 4, 3-cd〕インドール-6-オン・カンシル酸塩を含んでなるカプセル剤。

[0014] 本発明は、ルカパリブの高投与力価錠剤へ向けられる。いくつかの態様において、該錠剤には、45～90（w/w）%のカンシル酸ルカパリブが含まれる。いくつかの態様において、該乾燥造粒錠剤（the dry granulated tablet）には、45～90（w/w）%のカンシル酸ルカパリブが含まれる。1つのそのような態様は、少なくとも200mgのルカパリブを含有する錠剤である。別の態様は、少なくとも300mgのルカパリブを含有する錠剤である。

【0016】

[0015] いくつかの態様において、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ活性によって媒介される哺乳動物の病状を治療する方法には、治療の必要な哺乳動物へルカパリブの高投与力価錠剤の治療有効量を投与する工程が含まれる。いくつかの態様では、哺乳動物において癌を治療する方法に、ルカパリブの高投与力価錠剤の治療有効量を該哺乳動物へ投与する工程が含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】 [0016] 図1は、所与の圧縮応力に対して到達可能な（achievable）引張強度に注目する、表1中の製剤1～製剤5の関係を示す。

【図2】 [0017] 図2は、表1中の製剤1～製剤5の、所与の固相率（solid fraction）に対する引張強度を示す。

【図3】 [0018] 図3は、表1中の製剤1～製剤5の、所与の圧縮応力に対する引張強度を示す。

【図4】 [0019] 図4は、表1中の錠剤製剤3～錠剤製剤5についての溶解結果を示す。

10

20

30

40

50

【図 5】[0020] 図 5 は、300 mg の最終錠剤混和物とフィードフレーム (feedframe) 試料の粒径分布を示す。

【図 6 A】[0021] 図 6 A ～図 6 C は、「圧縮プロフィール」対「ステアリン酸マグネシウムレベル」の評価を示す。

【図 6 B】[0021] 図 6 A ～図 6 C は、「圧縮プロフィール」対「ステアリン酸マグネシウムレベル」の評価を示す。

【図 6 C】[0021] 図 6 A ～図 6 C は、「圧縮プロフィール」対「ステアリン酸マグネシウムレベル」の評価を示す。

【図 7】[0022] 図 7 は、カンシル酸ルカパリブとマレイン酸ルカパリブの 60 % 負荷製剤と 75 % 負荷製剤の打錠性 (tableability) を示す。

【図 8】[0023] 図 8 は、顆粒内カンシル酸ルカパリブ製剤の打錠性を示す。

【図 9】[0024] 図 9 は、顆粒内カンシル酸ルカパリブ製剤の圧密性 (compactability) を示す。

【図 10】[0025] 図 10 は、顆粒内カンシル酸ルカパリブ製剤の圧縮性 (compressibility) を示す。

【図 11】[0026] 図 11 は、顆粒内マレイン酸ルカパリブ製剤の打錠性を示す。

【図 12】[0027] 図 12 は、顆粒内マレイン酸ルカパリブ製剤の圧密性を示す。

【図 13】[0028] 図 13 は、顆粒内マレイン酸ルカパリブ製剤の圧縮性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

[0029] ある態様の様々な側面及び特徴を上記に要約したが、以下の詳細な記載では、少数の例示態様についてさらに詳しく例解して、当業者がそのような態様を実施することを可能にする。記載の実施例は、例示の目的のために提供されるのであって、本発明の範囲を限定することを企図しない。

【0019】

[0030] 以下の記載では、説明の目的用に、記載の態様の徹底した理解を提供するために、数多くの具体的な詳細について説明する。しかしながら、当業者には、これらの具体的な詳細の一部が無くても、本発明の他の態様を実施し得ることが明らかであろう。

【0020】

[0031] 他に示さなければ、量、寸法、等を表すために本明細書において使用されるすべての数字は、すべての事例において、「約」という用語によって修飾されていると理解されたい。本出願において、単数形の使用には、他に具体的に述べなければ、複数形が含まれて、「及び」及び「又は」という用語の使用は、他に示さなければ、「及び／又は」を意味する。さらに、「～を含めて」という用語の使用は、「～が含まれる」及び「～が含まれた」のような他の語形と同様に、非排除的とみなされるべきである。

【0021】

[0032] カンシル酸ルカパリブは、他のルカパリブ塩と比較して、望ましい物理化学特性 (例、多形制御と水溶性) を保持する一方で、低い吸湿性を保有する。特許請求される塩の低吸湿性は、ルカパリブ療法を受ける患者にとってきわめて望ましい、ルカパリブの経口投与用の固体剤形の生産がそれによって大いに促進されるので、商業的に重要な特質である。

【0022】

[0033] 驚くべきことに、その低吸湿性に加えて、カンシル酸ルカパリブは、圧縮性に関して有利な特性を有して、45 (w/w) % 以上の負荷でその錠剤を製造することが可能である塩であることがわかった。このことは、本発明が、必要な 1 日用量を 1 錠、2 錠、又は 3 錠で提供する可能性があるほどの高含量のルカパリブを有し得る錠剤を提供することを意味する。

【0023】

[0034] いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、50 ～ 90 (w/w) %、55 ～ 90 (w/w) %、60 ～ 90 (w/w) %、65 ～ 85 (w/w) %、又は 70 ～ 8

10

20

30

40

50

0 (w/w) %のカンシル酸ルカパリブといった、45～90 (w/w) %のカンシル酸ルカパリブを含有する。いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、少なくとも350 mg、少なくとも400 mg、少なくとも450 mg、少なくとも500 mg、又は少なくとも550 mgのルカパリブといった、少なくとも300 mgのルカパリブを含有する。いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、少なくとも250 mg、少なくとも300 mg、又は少なくとも350 mgのルカパリブといった、少なくとも200 mgのルカパリブを含有する。

【0024】

[0035] 所望される医薬品の性能を獲得するために、該錠剤は、カンシル酸ルカパリブを好適な時間枠で放出しなければならない。いくつかの態様において、該錠剤は、USP IIパドル法に従って0.01N HClにおいて75 rpmで検査されるときに、錠剤内に含有されるカンシル酸ルカパリブの少なくとも95 (w/w) %を30分以内に放出する。別の態様において、該錠剤は、USP IIパドル法に従って0.01N HClにおいて75 rpmで検査されるときに、錠剤内に含有されるカンシル酸ルカパリブの少なくとも95 (w/w) %を15分以内に放出する。なお別の態様において、該錠剤は、USP IIパドル法に従って0.01N HClにおいて75 rpmで検査されるときに、錠剤内に含有されるカンシル酸ルカパリブの少なくとも95 (w/w) %を10分以内に放出する。

【0025】

[0036] 該錠剤には、1以上の医薬的に許容される賦形剤、担体、又は希釈剤／充填剤が含まれ得る。界面活性剤、希釈剤、甘味剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、香味剤、安定化剤、これらの混合物、等も使用することができる。充填剤には、延性充填剤と脆性充填剤がともに含まれて、限定されないが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、微結晶性セルロース、硅化微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プルラン (pullulan) と速溶解性炭水化物 (PharmaburstTMのような)、これらの混合物、等が含まれる。延性充填剤は、限界応力を越えると、へこんで可塑的に変形し始める。延性充填剤が空隙率の低い錠剤をしばしば生じるのは、高度の塑性変形によって粒子が互いのごく近傍を移動することを可能にするからである。脆性充填剤は、一定の応力値でより小さなユニットへ断片化する。脆性充填剤の断片化は、より小さな粒子の増加をもたらす。広汎な断片化を受ける脆性充填剤が空隙率の比較的高い錠剤を概して生じるのは、多数の結合点が創出されて、さらなる体積減少を防ぐためである。カンシル酸ルカパリブがかなり脆いので、いくつかの態様では、延性賦形剤 (例えば、微結晶性セルロース) を主要な充填剤として、脆性充填剤無しに使用する。

【0026】

[0037] 流動促進剤は、限定されないが、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルク、デンプン、これらの混合物、等である。

【0027】

[0038] 滑沢剤は、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、六方晶窒化ホウ素、水素添加植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、ポリキサマー、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、これらの混合物、等である。

【0028】

[0039] 崩壊剤は、限定されないが、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメローズナトリウム、クロスポビドン、キトサン、寒天、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、粉末セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低級置換ヒドロキシプロピルセル

10

20

30

40

50

ロース、ポラクリリン (polacrillin) カリウム、デンプン、プレゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポラクリリンカリウム、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、これらの混合物、等である。

【0029】

[0040] いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、5～45 (w/w) %、5～40 (w/w) %、5～35 (w/w) %、5～30 (w/w) %、10～25 (w/w) %、又は15～20 (w/w) %の充填剤といった、5～50 (w/w) %の充填剤を含有する。いくつかの態様において、該充填剤は、延性充填剤（複数）から本質的になる。いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、1～15 (w/w) %、1～10 (w/w) %、2～9 (w/w) %、3～8 (w/w) %、4～7 (w/w) %、又は5～7 (w/w) %の崩壊剤といった、1～20 %の崩壊剤を含有する。いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、0.2～2.0 (w/w) %、0.2～1.8 (w/w) %、0.2～1.5 (w/w) %、又は0.25～1.5 (w/w) %の滑沢剤といった、0.20～2.5 (w/w) %の滑沢剤を含有する。いくつかの態様において、該錠剤は、例えば、0.25～0.75 (w/w) %又は0.25～0.50 (w/w) %の流動促進剤といった、0～1 (w/w) %の流動促進剤を含有する。

10

【0030】

[0041] 乾燥造粒は、よく知られた医薬品製造法である。一般的には、APIを賦形剤や滑沢剤と組み合わせてから圧密化して、塊を生成する。次いで、典型的には、この塊を細砕又は粉碎してから篩って、所望サイズの粒子を入手する。次いで、この顆粒状の産物は、慣用のやり方で、錠剤へ圧縮される、カプセルへ充填される、又は他の単位剤形へ成型される。いくつかの態様では、この方法によって、高投与量ルカバリブ錠剤が産生される。他の態様において、高投与量のルカバリブを含んでなる顆粒状の産物は、カプセルへ充填されるか又は他の単位剤形へ成型される。

20

【0031】

[0042] 塊への圧密化は、慣用の機器によって達成される。典型的には、混和したAPIと賦形剤をローラーコンパクター (roller compactor) 又は圧密用のチルソネーター (chilsonator) 装置に通過させる。しかしながら、API/賦形剤混和物を圧密化するための他の手段、例えば、スラグへの圧密化（又は「スラッグング」）を使用してもよい。次いで、これを細砕又は粉碎し、篩にかけてもよく、かけなくてもよく、所望サイズの顆粒を産生する。

30

【0032】

[0043] カンシル酸ルカバリブを含んでなる乾燥造粒組成物 (dry granulated composition) は、乾燥造粒法の産物として定義される。乾燥造粒組成物には、乾燥造粒の直接産物、即ち、乾燥顆粒そのもの、並びに、そのような顆粒より作製される産物（錠剤、カプセル剤、坐剤、及び他の医薬剤形が含まれる）が含まれる。

【0033】

[0044] 該錠剤は、以下の工程を含んでなる乾燥造粒によって製造され得る：

[0045] i) カンシル酸ルカバリブを含有する混合物を製造する工程、

[0046] ii) 工程 (i) で得られる混合物を圧密ローラーによって圧密化して、コンプリメイト (comprimate) を生成する工程、

40

[0047] iii) 工程 (ii) で得られるコンプリメイトを粒状体 (granulate) へ変換する工程、

[0048] iv) 工程 (iii) で得られる粒状体を医薬賦形剤と混合してもよい工程、及び

[0049] v) 工程 (iii) で得られる粒状体又は工程 (iv) で得られる混合物を圧縮へ処して、錠剤を入手する工程。

【実施例】

【0034】

実施例 1：顆粒内製剤の評価

50

【0050】 「顆粒内」は、上記成分が乾燥顆粒構造内に見出されることを意味する。「顆粒外」は、該材料が顆粒構造の外側に存することを意味する。表1は、すでに評価された顆粒内製剤を要約する。製剤1と製剤2は、最良と最悪の製剤例シナリオであって、製剤1は、純度100%のカンシル酸ルカパリブAPIであって、製剤2は、120mgA製剤を製造するために使用される。製剤3と製剤4を設計したのは、延性充填剤と脆性充填剤の様々なレベルに注目するためであって、製剤5では、負荷の影響について評価するために錠剤サイズを増やした。製剤3～製剤5には、いずれもコロイド状二酸化ケイ素（C a b - O - S i l）を加えて、この顆粒内混和物の流動性を促進した。

【0035】

表1. 顆粒内製剤

【0036】

【表1】

製剤		1	2	3	4	5
芯重量 (mg)		N/A	640	700	700	800
用量 (mgA)		N/A	120	300	300	300
有効成分 (w/w)	カンシル酸ルカパリブ	100.00%	32.22%	73.65%	73.65%	64.44%
延性充填剤	微結晶性セルロース PH101	N/A	N/A	13.23%	18.86%	19.69%
延性充填剤	微結晶性セルロース PH102	N/A	45.08%	N/A	N/A	N/A
脆性充填剤	リン酸二カルシウム	N/A	19.16%	5.63%	N/A	8.37%
崩壊剤	デンプングリコール酸 ナトリウム	N/A	2.81%	6.00%	6.00%	6.00%
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	N/A	N/A	0.50%	0.50%	0.50%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	N/A	0.20%	0.25%	0.25%	0.25%

【0037】

【0051】 図1は、所与の圧縮応力に対して到達可能な引張強度に注目した、各製剤の関係を示す。ロータリー式タブレットプレスでの正常範囲内とみなされる最大許容力は、ほぼ250MPaである。錠剤についての一般的な目標引張強度は、2MPaであり；そのような錠剤は、一般に、低い摩損度を有して、下流の取扱い及びフィルムコーティングに適している。従って、所与の製剤を250MPa未満の圧縮応力で2MPaの引張強度まで圧縮することができれば、それは、許容される圧縮性を有するとみなされる。製剤3～製剤5は、許容される圧縮性を有して、API単独に優る改善製剤であった。圧縮性が許容された諸製剤を製造することが可能である場合、好ましいのは、目標の引張強度を達成することが依然として可能である一方で、より低い圧縮力を維持することである。なぜなら、それにより、API、原料、及び環境変化への頑健性（robustness）が提供され、打錠機器及び設備をより長持ちさせるからである。製剤3～製剤5は、この均衡を達成する。

【0038】

【0052】 図2と図3は、カンシル酸ルカパリブの製剤の固相率に関する情報を提供する。流体が錠剤の中へ有効に移動して崩壊を活性化するための機会を有するような有効空隙率を錠剤が有することを確実にすることが重要である。検査したすべての製剤が、目標の引張強度に対して許容される固相率を有して、APIと賦形剤を含有する錠剤の範囲内にある。

【0039】

実施例2：高投与量製剤の崩壊及び溶解

【0053】 製剤3～製剤5由来の錠剤の小スケールバッチを製造して、崩壊と溶解について検査した。該錠剤は、小スケールのスラッグベースの乾燥造粒法と錠剤圧縮技術を使用して作製した。最終錠剤の圧縮性に対する潜在的な影響を最小にするために、ほぼ0.3MPaという比較的低い引張強度でスラグを圧密化し、乳鉢／乳棒と20メッシュ篩い技術を使用して粉碎して、顆粒外賦形剤として添加する0.5% C a b - O - S i l

及び 0.25% ステアリン酸マグネシウムと最終混和した。表 2 は、錠剤へ製造した製剤と対応する引張強度及び硬度の要約である。

【0040】

表 2. 引張強度と硬度の相関性を評価した製剤

【0041】

【表 2】

製剤		3	4	5
芯重量 (mg)		700	700	800
用量 (mgA)		300	300	300
顆粒内賦形剤				
有効成分	カンシル酸ルカバリブ	73.65%	73.65%	64.44%
延性充填剤	微結晶性セルロース PH101	13.23%	18.86%	19.69%
延性充填剤	微結晶性セルロース PH102	N/A	N/A	N/A
脆性充填剤	リン酸二カルシウム	5.63%	N/A	8.37%
崩壊剤	デンプングリコール酸ナトリウム	6.00%	6.00%	6.00%
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.50%	0.50%	0.50%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外賦形剤				
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.50%	0.50%	0.50%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%
圧縮データ				
引張強度 (MPa)		2.06	2.05	2.00
硬度 (kP)		21.2	21.1	20.0

【0042】

[0054] 表 3 は、0.01N HCl (pH = 2.0) を崩壊媒体とした USP 崩壊装置からの崩壊結果を示す。図 4 は、USP II 型溶解装置において実施した、錠剤製剤 3 ~ 錠剤製剤 5 についての溶解結果グラフを示す。溶解条件は：0.01N HCl (pH = 2.0)、USP II バドル法、75 rpm (Japanese Sinkers) である。製剤 3 ~ 製剤 5 は、迅速かつ完全に崩壊して溶解した。表 4 は、15 分、30 分、及び 60 分の表形式の溶解結果を示す。

【0043】

表 3. 製剤 3 ~ 製剤 5 の崩壊結果 (USP 崩壊装置、0.01N HCl (pH = 2.0) 媒体)。

【0044】

【表 3】

	製剤 3	製剤 4	製剤 5
崩壊時間 (秒)	15	14	15
引張強度 (MPa)	2.06	2.05	2.00

【0045】

表 4. 製剤 3 ~ 製剤 5 の溶解百分率

【0046】

【表 4】

	製剤 3	製剤 4	製剤 5
時間 (分)	平均溶解量 (%)		
15	96.10	98.40	98.60
30	97.65	98.71	98.14
60	98.08	99.14	99.39

【0047】

実施例3：最終錠剤混和物及びフィードフレーム試料の粒径分布

[0055] 図5は、製剤4の300mg最終錠剤混和物とフィードフレーム試料（最終作業時）の粒径分布を示す。この粒径分布は、材料の取扱いとフローに望ましい。錠剤プレスのフィードフレームは、加工処理の間に、最終混和物の粒径を著しくは変化させなかった。

【0048】

実施例4：圧縮性に対する滑沢剤レベルの影響

[0056] 図6A～図6Cは、顆粒内ステアリン酸マグネシウムレベルの評価を示す。多様なレベルのステアリン酸マグネシウムとともに作製された顆粒内混和物の圧縮プロフィールは、いずれも許容される挙動を有する。実線のボックスは、ローラー圧密化に典型的な目標引張強度の範囲と、相関する圧縮応力及び固相率を表す。点線のボックスは、打錠に典型的な目標引張強度の範囲と、相関する圧縮応力及び固相率を表す。ステアリン酸マグネシウムのレベルが異なるいずれの顆粒内混和物も、150MPa未満の圧縮応力で、許容される達成可能な引張強度値を有す。

【0049】

実施例5：錠剤Aの製法

[0057] 表6～表8の条件を使用して、表5の処方に従って、10kgバッチを作製した。この混和物を、表6に記載したパラメータを使用して、Gerteis Mini Pactorでのローラー圧密によって圧密化した。次いで、表7に記載したパラメータを使用して、この圧密化された混和物を造粒した。次いで、表8に記載したパラメータを使用して、この造粒された混和物を錠剤プレスで約700mgの目標重量へ打錠した。

【0050】

表5．錠剤Aの組成

【0051】

【表5】

700 mg		
成分	混和物 (%)	mg/錠剤
顆粒内		
カンシル酸ルカパリブ	73.65%	515.6
微結晶性セルロース PH 101	17.60%	123.2
デンプングリコール酸 ナトリウム	6.00%	42.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.50%	3.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	10.5
(顆粒外)		
コロイド状二酸化ケイ素	0.50%	3.5
ステアリン酸マグネシウム	0.25%	1.8
	100%	700.0

【0052】

表6

【0053】

10

20

30

40

【表 6】

ロール設計	スムーズ/スムーズ
サイドリム付き	有り
目標固相率	0.70~0.75
引張強度 (MPa)	0.2~0.4
圧縮力 (kN/cm)	6
ロール速度 (rpm)	2
タンブ (Tamp)/フィード率 (%)	160~200
ギャップ幅 (mm)	2

10

【0054】

表 7

【0055】

【表 7】

ロータータイプ	ポケット
篩サイズ	1.0
粉砕ギャップ設定	1 mm
粉砕ギャップ測定値	1.3 mm
ローター方向	CW 240, CCW 300
ローター (rpm)	60
ギャップ制御活性化	有り
トルク制御 OFF	OFF

20

【0056】

表 8

【0057】

【表 8】

ツーリング (Tooling)	0.3183 x 0.6367 M.O.
錠剤重量	700 mg
目標硬度	23kP
引張強度 (MPa)	約2.05
圧縮力 (kN)	22
フィーダー速度 (rpm)	15~20
タレット (Turret) 速度 (RPM)	20

30

【0058】

実施例 6：ルカバリブのカンシル酸塩とマレイン酸塩の錠剤圧縮特性を評価すること

【0058】 低用量のルカバリブ錠剤を用いた試験は、カンシル酸ルカバリブとマレイン酸ルカバリブが固体剤形において有用であり得る物理化学特性の組合せを保有することを示した。しかしながら、かつての研究では、32% API より高い用量負荷は、不可能ではないとしても、達成することが難しいと示唆されてきた。本実施例は、高 API 負荷錠剤の製造のための乾燥造粒法に関する圧縮特性について、ルカバリブのカンシル酸塩とマレイン酸塩を評価するものである。その目的は、乾燥造粒錠剤の圧縮のための高用量形態 (formats) に適した特性のあるルカバリブの塩型を同定することであった。

40

【0059】

【0059】 異なる製剤（及び異なる API 塩）の圧縮性評価を判断するための最も適切で広く受容されているアプローチは、圧密化シミュレータを使用して、圧縮応力、固相率、及び引張強度の相互関連性を測定することによる。これらのパラメータは、圧縮性、打錠性、及び圧密性のプロフィール（即ち、CTCプロフィール）と言及される関連性のセッ

50

トにおいて相互に関連している (Tye, Sun, Amidon, J. Pharm. Sci, 94: 465-472 (2005))。

【0060】

[0060] 最終混和物ではなくて顆粒内混和物に注目したのは、ほとんどすべてのリード製剤が乾燥造粒により処理されて、顆粒外にあるものはごく一部でしかないからである。加えて、小スケールでの顆粒外潤滑化工程は、下流のパイロット加工処理も業務用加工処理も代表せず、固有の圧縮特性を覆い隠す危険性がある。それぞれの塩型の提供ロットについて、100%、90%、75%、及び60%の最終錠剤製剤で製剤を評価した（このことは、100%、90.68%、75.57%、及び60.45%の顆粒内成分に相關する）。

10

【0061】

[0061] 表10は、評価した製剤を要約する。ルカバリブの2つの塩型を、それぞれにつき純粋なAPIについて検査した1つの製剤を含めて、APIの様々な負荷で評価した。

【0062】

[0062] 線鋸ひずみ (linear sawtooth strain) プロフィールを5mm/秒の速度で使用して、四分円平面型の100mg圧密体 (compacts) を、ローラー圧密化と打錠圧縮の応力範囲（例えば、約240MPaまで）が含まれる4つの予めプログラムされたピーク力まで同一3検体で圧縮する (Texture Technologies モデル、TA.XT Plus Texture Analyzer) ことによって、各APIと各製剤のCTCプロフィールを決定した。次いで、この圧密体について、物理的寸法、重量、及び硬度を評価した。これらのデータと測定した真の密度 (Micromeritics Accypyc 1340 ヘリウム比重瓶) より、圧縮応力、引張強度、及び固相率の値を計算して、それぞれのCTCプロフィールを作成した。

20

【0063】

[0063] 市販のロータリー式タブレットプレスの正常範囲内とみなされる最大許容圧縮力は、ほぼ250MPaである。同様に、錠剤についての典型的な目標引張強度は、2MPaであり；そのような錠剤は、一般に、低い摩損度を有して、下流の取扱い及びフィルムコーティングに適している。従って、所与の製剤を250MPa未満の圧縮応力で2MPaの引張強度まで圧縮することができれば、それは、許容される圧縮性を有するとみなされる。

30

【0064】

[0064] 塩圧縮性についての最も直接的な比較物は、賦形剤の無い純粋なAPIであろう。しかしながら、純粋なマレイン酸塩の圧密体は、生成することができなかった。ごく高い力で、そして減少された90%の負荷でも、圧密体を創出しようとする試みは、薄片が剥がれて覆いになって (capped)、それ故に、引張強度も他の圧密変数も評価することができない圧密体をもたらした。この結果は、マレイン酸塩のAPIがより高い負荷の錠剤製剤での圧縮へ適応し得ないことを初めて示したものである。驚くべきことに、カンシル酸塩のAPIは、純粋なAPIを含めて、評価したすべての製剤で良好な打錠特性を示す、良好な圧密体を生成した。

【0065】

[0065] 打錠性は、ロータリー式タブレットプレスで錠剤を生成する能力を例証するCTCプロフィールと最も直接的に関連するものである。図7と表9は、予測される300mg（非塩ベース）錠剤力価（60%と75%のAPI負荷）についての2種の最も重要な製剤の打錠性（「圧縮応力」対「引張強度」）の比較を示す。

40

【0066】

表9 表形式のデータ

【0067】

【表 9】

塩型	薬物負荷	圧縮応力 (MPa)	圧縮応力 (標準偏差)	引張強度 (MPa)	引張強度 (標準偏差)
カンシル酸塩	60%	47.9	0.1	0.6	0.0
		80.3	0.6	1.3	0.0
		176.0	0.1	2.6	0.1
		240.4	1.1	3.1	0.1
カンシル酸塩	75%	48.3	0.5	0.6	0.0
		80.8	0.1	1.1	0.0
		177.8	0.8	2.3	0.1
		240.1	0.9	2.8	0.4
マレイン酸塩	60%	47.9	0.2	0.3	0.0
		80.4	0.4	0.6	0.1
		177.0	0.5	1.2	0.1
		239.5	1.1	1.4	0.1
マレイン酸塩	75%	48.5	0.4	0.2	0.0
		80.5	0.2	0.4	0.0
		176.8	0.9	0.8	0.1
		240.7	1.1	0.8	0.0

【0068】

【0066】 カンシル酸塩製剤は、マレイン酸塩よりずっと低い圧縮力で、錠剤圧縮へ適応可能な (amendable) 優れた引張強度値を示す。実際、マレイン酸塩製剤は、250 MPa でも、2 MPa の目標引張強度に達しない；さらに、200 MPa より高い所でこの曲線の漸近的なプラトーが出現することは、極端な圧縮力でも、許容される引張強度の錠剤が決して実現し得ないことを示唆する。別の言い方をすれば、マレイン酸塩の打錠性は、カンシル酸塩よりほぼ2～2.5倍低くて、打錠に許容される閾値未満に該当する。従って、乾燥造粒打錠には、カンシル酸塩と比較した場合、実質的により低い負荷のマレイン酸塩製剤が必要とされるだろう。

【0069】

【0067】 60～100%負荷したカンシル酸塩製剤のすべてが穏当な圧縮応力で少なくとも2.0 MPaの達成可能な引張強度を示す（図8を参照のこと）ので、打錠性の視点からは、すべての製剤が許容されるという一般的な結論を導くことができる。逆に、60～100%マレイン酸塩製剤のいずれも、2.0 MPaの引張強度を達成しなかった（図7と図11）。

【0070】

【0068】 図面8～図面10に示すデータは、カンシル酸塩で分析した4つの製剤についてのCTCプロフィールである。同様に、図11～図13に示すデータは、マレイン酸塩について分析することが可能であった3つの製剤についてのCTCプロフィールである。純粋なマレイン酸塩は、90%と100%のAPI製剤でインタクトな圧密体を生成し得ないことに基づいて、分析に適応し得なかった。

【0071】

【0069】 作成されたCTCプロフィールは、評価したカンシル酸塩が乾燥造粒法と錠剤圧縮法へ（マレイン酸塩）よりずっと適応可能であることを示す。付言すると、マレイン酸塩の圧縮性は、カンシル酸塩に劣るので、下流のコーティング、包装、及び／又は出荷工程のために十分な強度がある錠剤を入手するには、マレイン酸塩の薬物負荷を70%より高い目標から推定される50%未満へ減少させることが求められよう。

【0072】

【0070】最後に、60～100%にわたるカンシル酸塩API負荷に対するCTCプロフィールがAPI負荷に対してさほど影響されないことは、注目に値する。従って、ごく高負荷の（用量：錠剤サイズ比が高い）錠剤でも、圧縮性が制限要因になるはずはない。むしろ、300mgより多いカンシル酸ルカバリブの錠剤力価を可能にする上限は、おそらくは、崩壊性、溶解性、粉末の流動又は付着といった、他の品質又は加工属性であろう。

【0073】

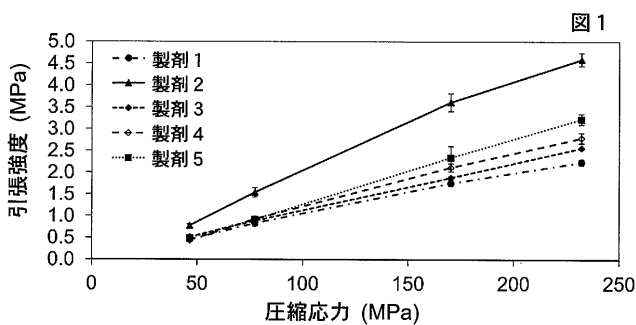
表10 ルカバリブ塩型について評価した初期の顆粒内製剤

【0074】

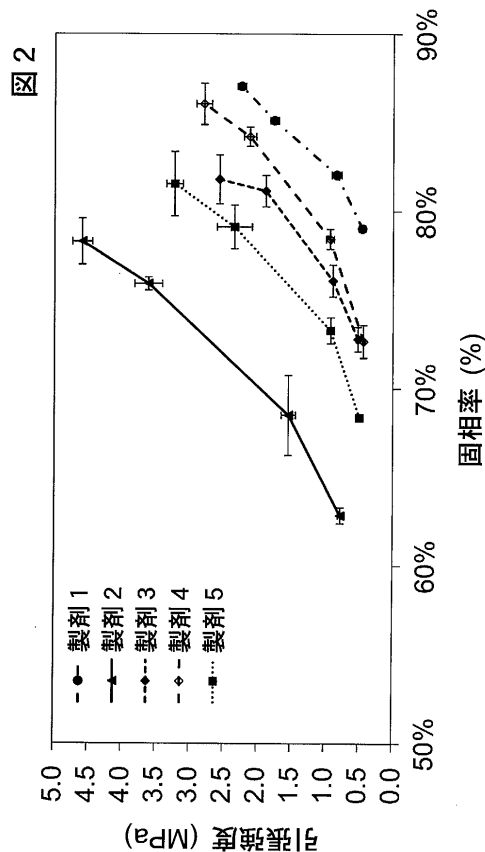
【表10】

製剤	1	2	3	4	5	6	7	8
有効成分	カンシル酸ルカバリブ	60.45%	75.57%	90.68%	100.0%	NA	NA	NA
有効成分	マレイン酸ルカバリブ	NA	NA	NA	NA	60.45%	75.57%	90.68%
延性 充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH101)	31.49%	16.37%	1.26%	0.00%	31.49%	16.37%	1.26%
崩壊剤	デンプングリコール酸 ナトリウム (Explotab)	6.00%	6.00%	6.00%	0.00%	6.00%	6.00%	6.00%
流動 促進剤	コロイド状二酸化ケイ素 (CabOSil M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.00%	0.50%	0.50%	0.50%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1.50%	1.50%	1.50%	0.00%	1.50%	1.50%	0.00%

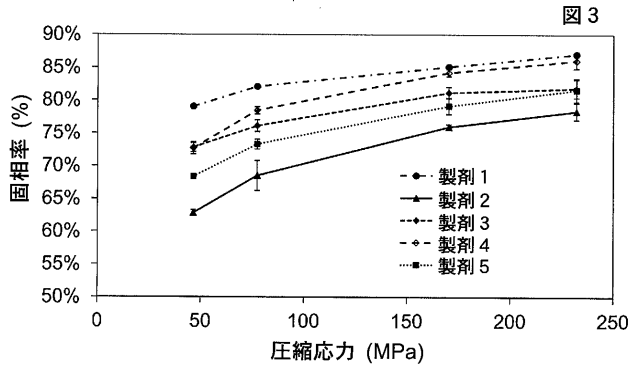
【図1】



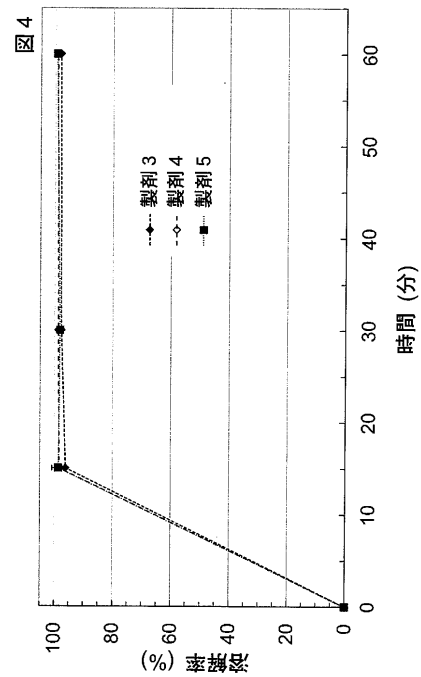
【図2】



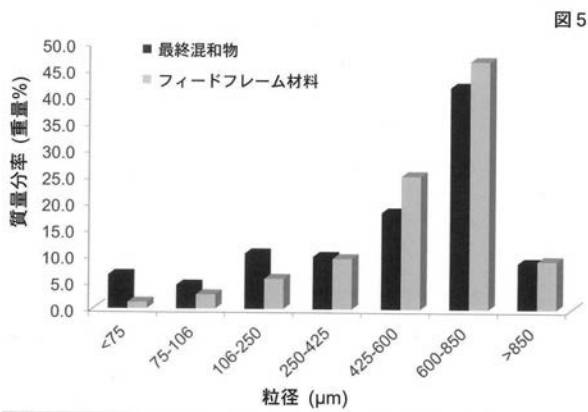
【図 3】



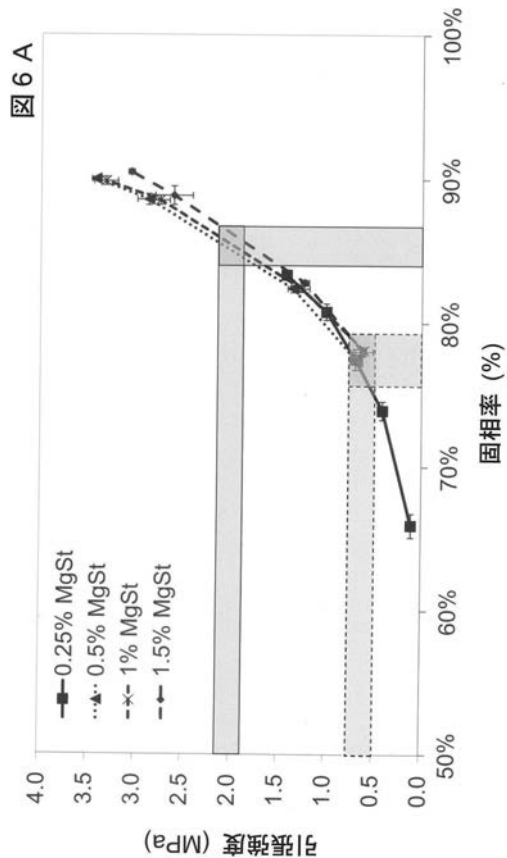
【図 4】



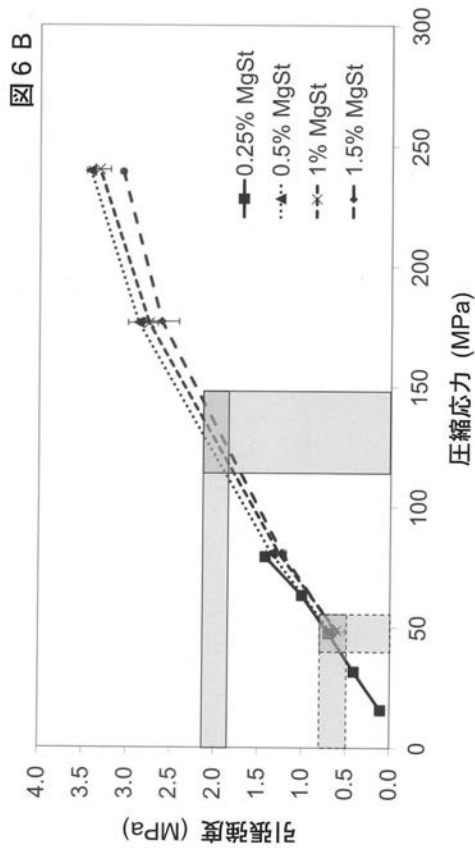
【図 5】



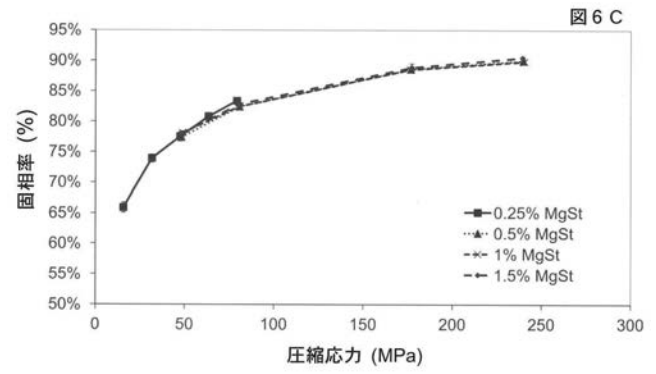
【図 6 A】



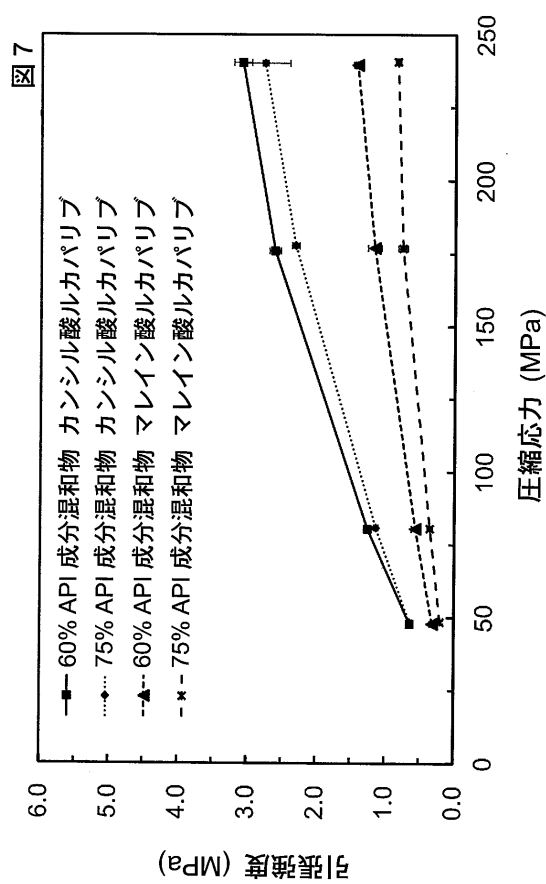
【図 6 B】



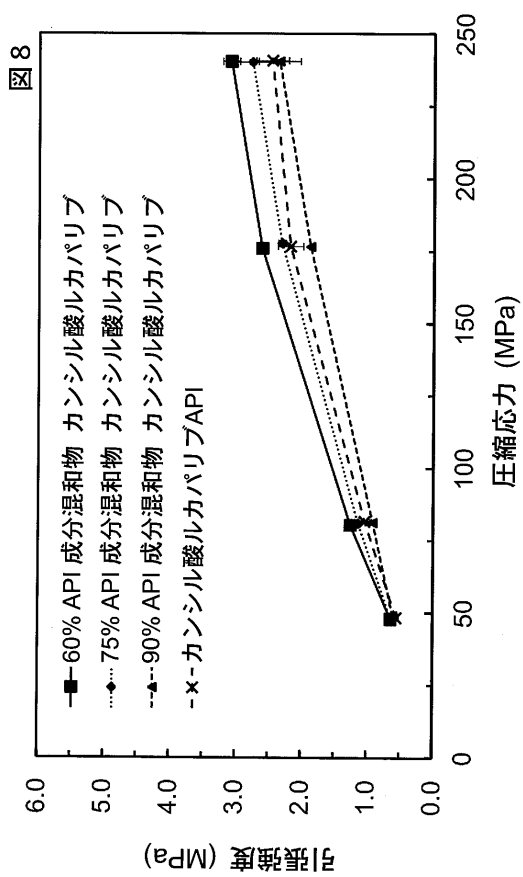
【図 6 C】



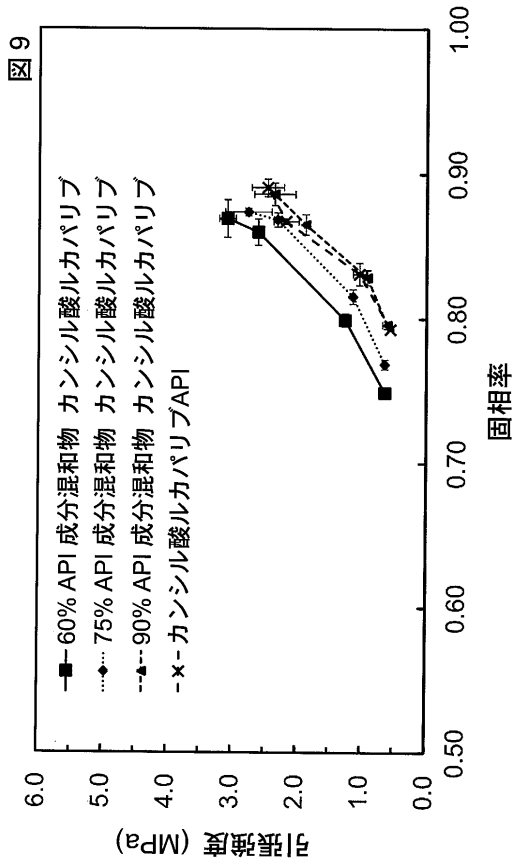
【図 7】



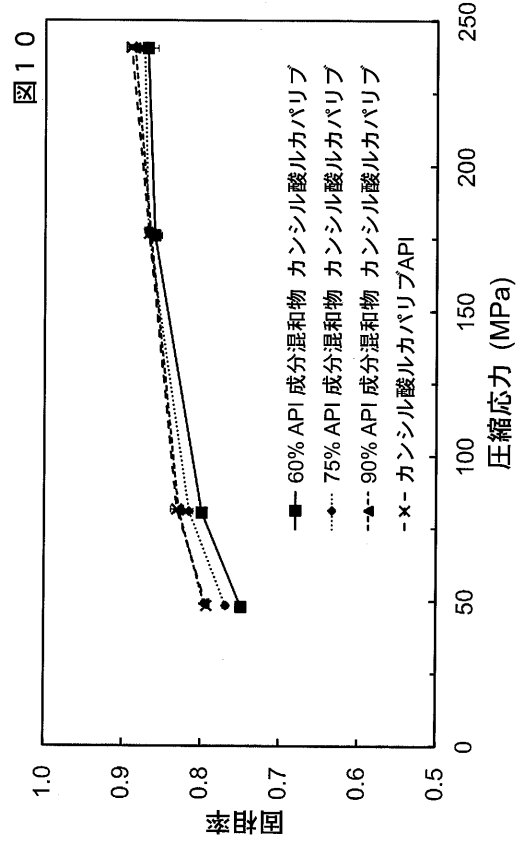
【図 8】



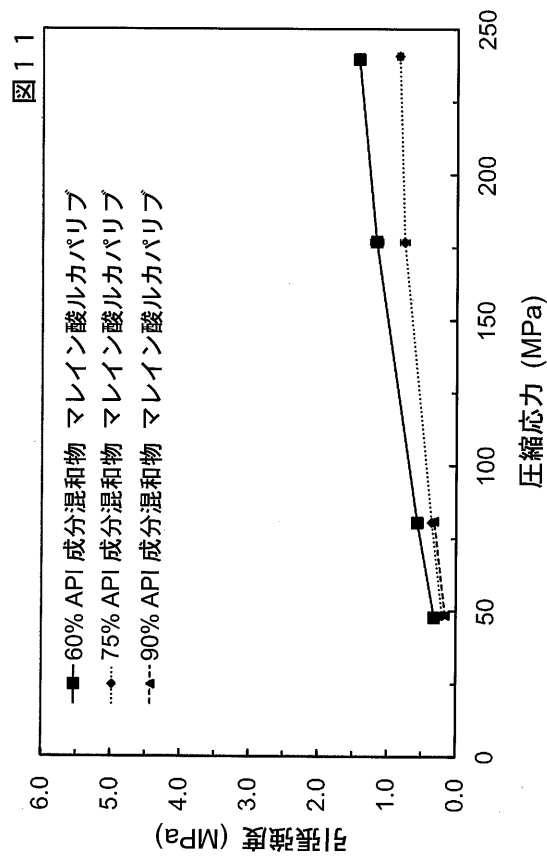
【図 9】



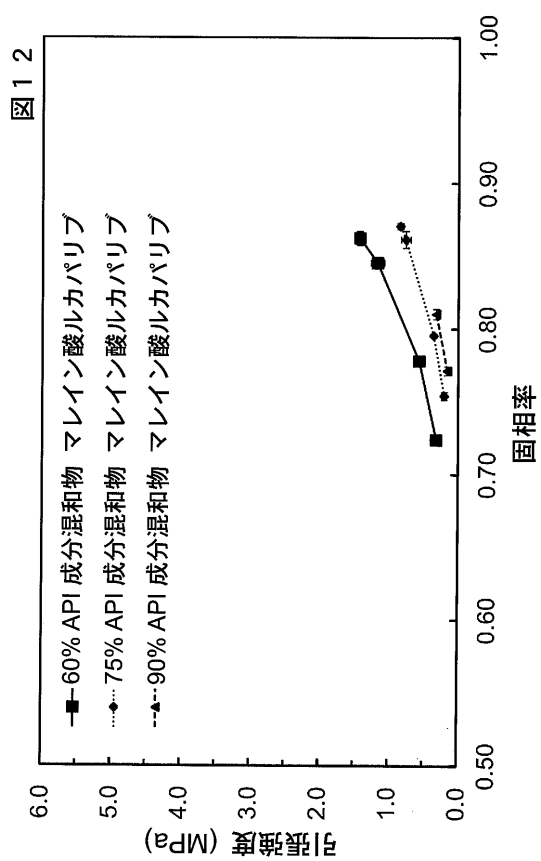
【図 10】



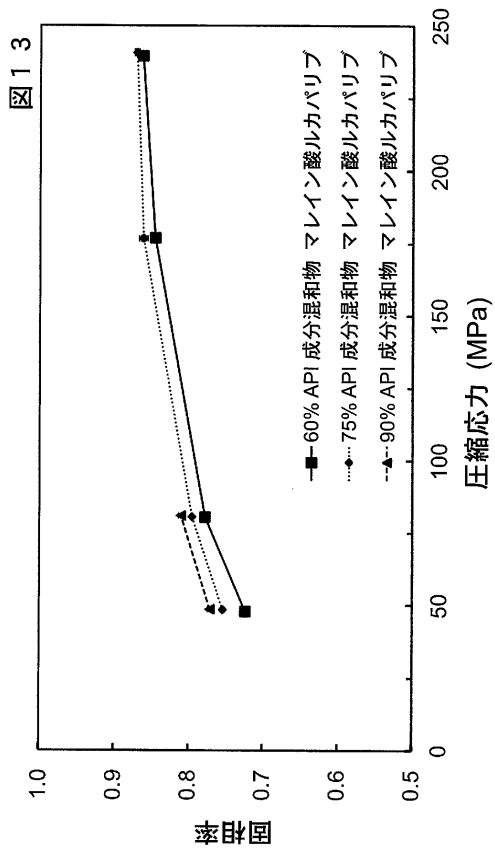
【図 11】



【図 12】



【図 13】



【手続補正書】

【提出日】 令和1年9月13日 (2019.9.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

45 (w/w) %を超える、医薬有効成分化合物である8-フルオロ-2- {4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ [5, 4, 3-cd] インドール-6-オン・カンシレートを含む高投与力価錠剤を製造する方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 エッター, ジェフリー

アメリカ合衆国コロラド州 8 0 3 0 2, ボールダー, ディーア・トレイル・ロード 1 3 1 8

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC27 DD26A DD29 DD41C EE31A EE38B FF01

FF04 FF06 FF09

4C086 AA01 AA02 CB11 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA35 MA37

MA52 NA05 ZB26 ZC20