

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-512583

(P2025-512583A)

(43)公表日 令和7年4月17日(2025.4.17)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z 4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/437(2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁)

(21)出願番号	特願2024-562812(P2024-562812)	(71)出願人	514099673
(86)(22)出願日	令和5年4月27日(2023.4.27)		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエ ンゲゼルシャフト
(85)翻訳文提出日	令和6年10月31日(2024.10.31)		スイス国 シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼ ル グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/061060	(71)出願人	509012625
(87)国際公開番号	WO2023/209062		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ ス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(31)優先権主張番号	22170407.5	(74)代理人	110002077
(32)優先日	令和4年4月28日(2022.4.28)		園田・小林弁理士法人
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ハウ, ハオ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP( AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, デ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピ  
ル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラ

(57)【要約】

本発明は、改善された粒径分布を有する結晶形態のギレDESTラント酒石酸塩、ならびにその調製のため  
の方法、それを含む医薬組成物、および医薬品としてのその使用に関する。

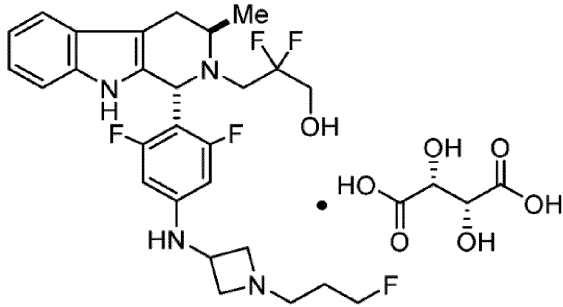
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 5】



10

の結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩であって、

( i ) 1 1 . 4 9 、 1 2 . 5 4 、 1 9 . 1 6 、 1 9 . 4 2 、 または 2 4 . 6 7 [ ° 2 シータ ± 0 . 1 ° 2 シータ、CuK 線 ] にピークを含む X 線粉末回折パターンと、

20

( i i ) D [ v , 1 0 ] = 2 0 ~ 5 4 μ m および D [ v , 9 0 ] = 3 8 ~ 1 2 0 μ m の粒径を有する単峰性粒径分布

とを有する、結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物を製造するための方法であって、前記方法が

a ) 有機溶媒中の 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール ( 「遊離塩基」 ) の溶液を提供する工程、

30

b 1 ) 工程 a ) の前記溶液を 1 5 ~ 3 0 ° C で有機溶媒中の酒石酸の溶液に添加する工程、または

b 2 ) 有機溶媒中の酒石酸の溶液を 1 5 ~ 3 0 ° C で工程 a ) の前記溶液に添加する工程

を含む、方法。

## 【請求項 3】

前記有機溶媒が、エタノールである、請求項 2 に記載の製造するための方法。

40

## 【請求項 4】

c ) b 1 ) または b 2 ) から得られた懸濁液を 1 5 ~ 3 0 ° C で少なくとも 8 時間攪拌することを更に含む、請求項 2 または 3 に記載の製造するための方法。

## 【請求項 5】

工程 b 1 ) 、 b 2 ) および c ) の温度が 2 0 ~ 2 5 ° C で維持される、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の製造するための方法。

## 【請求項 6】

工程 b 1 ) 、 b 2 ) および c ) の前記温度が 2 0 ° C で維持される、請求項 5 に記載の製造するための方法。

## 【請求項 7】

50

工程 a ) で提供される溶液中の前記遊離塩基の濃度が、約 13 ~ 19 % ( w / w ) である、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の製造するための方法。

【請求項 8】

工程 b 1 ) または b 2 ) で使用される溶液中の酒石酸の濃度が、約 8 ~ 12 % ( w / w ) である、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の製造するための方法。

【請求項 9】

工程 b 1 ) が、

b 1 a ) 工程 a ) の溶液の第 1 の部分を有機溶媒中の酒石酸の溶液に添加することと

、  
b 1 b ) 工程 b 1 a ) の前記溶液に請求項 1 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物を散布 10  
することと、

b 1 c ) 工程 a ) の前記溶液の残りを工程 b 1 b ) の混合物に添加することと、を含み、

工程 b 2 ) が、

b 2 a ) 有機溶媒中の酒石酸の溶液の第 1 の部分を工程 a ) の前記溶液に添加することと、

b 2 b ) 工程 b 2 a ) の前記溶液に請求項 1 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物を散布  
することと、

b 2 c ) 有機溶媒中の酒石酸の溶液の第 2 の部分を工程 b 2 b ) の混合物に添加する  
ことと、を含む、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の製造するための方法。 20

【請求項 10】

( i ) 工程 b 1 a ) における工程 a ) の前記溶液の前記第 1 の部分が、工程 a ) の溶液  
の総量の約 10 ~ 30 % となり、

( i i ) 工程 b 2 a ) における有機溶媒中の酒石酸の溶液の前記第 1 の部分が、工程 b  
2 ) で使用される有機溶媒中の酒石酸の溶液の総量の約 20 ~ 30 % となる、  
請求項 9 に記載の製造するための方法。

【請求項 11】

請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法によって得られた場合の、請求項 1 に記載  
の式 ( I ) の結晶性化合物。

【請求項 12】

請求項 1 または 11 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物と、充填剤、崩壊剤および潤滑剤  
から選択される 1 つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、経口投与用の医薬組成  
物。

【請求項 13】

請求項 1 または 11 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物と、1 つ以上の充填剤、崩壊剤お  
よび潤滑剤とを含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記薬学的に許容され得る添加物が、

( i ) 第 1 の充填剤、

( i i ) 第 2 の充填剤、

( i i i ) 崩壊剤、および

( i v ) 潤滑剤

を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

( i ) 前記第 1 の充填剤が、微結晶セルロースであり、

( i i ) 前記第 2 の充填剤が、ラクトース水和物であり、

( i i i ) 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムであり、

( i v ) 前記潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、

請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

( i ) 前記第 1 の充填剤の重量が、前記組成物の総重量の  $33 \pm 1\%$  に相当し、  
 ( i i ) 前記第 2 の充填剤の重量が、前記組成物の総重量の  $10 \pm 1\%$  に相当し、  
 ( i i i ) 前記崩壊剤の重量が、前記組成物の総重量の  $5 \pm 1\%$  に相当し、  
 ( i v ) 前記潤滑剤の重量が、前記組成物の総重量の  $0.5 \pm 1\%$  に相当し、  
 ( v ) 式 ( I ) の前記結晶性化合物の重量が、前記組成物の総重量の  $51.5 \pm 1\%$  に相当する、  
 請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

式 ( I ) の前記化合物が、 $38.62 \text{ mg}$  (  $30 \text{ mg}$  の「遊離塩基」に相当 ) の量で存在する、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、経口投与用カプセル。

【請求項 19】

前記カプセルが、ヒプロメロースで作製されている、請求項 18 に記載のカプセル。

【請求項 20】

以下、

【表 1】

成分	機能	単位用量当たりの量 (重量/カプセル基準)
ギレデストラント酒石酸塩	活性	$38.620 \text{ mg}$ ( $30 \text{ mg}$ の遊離塩基に相当 )
微結晶セルロース	充填剤	$24.755 \text{ mg}$
ラクトース一水和物	充填剤	$7.500 \text{ mg}$
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	$3.750 \text{ mg}$
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	$0.375 \text{ mg}$
標的カプセル充填重量		$75.000 \text{ mg}$
HPMCカプセルサイズ3	カプセルシェル	$47.000 \text{ mg}$
総カプセル重量		$122.000 \text{ mg}$

20

30

のとおりである、請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

a) 請求項 1 または 11 に記載の式 ( I ) の結晶性化合物と第 1 の充填剤とを組み合わせ、  
 せてブレンドすることと、  
 b) 工程 a) で得られたブレンドをふるい分けすることと、  
 c) 工程 b) で得られたブレンドに第 2 の充填剤および崩壊剤を添加することと、  
 d) 工程 c) で得られたブレンドをふるい分けすることと、  
 e) 潤滑剤をふるい分けすることと、  
 f) 工程 e) からのふるい分けされた潤滑剤を工程 d) で得られたブレンドに添加することと、  
 g) 工程 f) で得られた混合物をブレンドすることと  
 を含む、請求項 12 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物を作製するための方法。

40

【請求項 22】

工程 b) および d) における前記ふるい分けすることが、円錐ミルを使用して行われる、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

工程 e) における前記ふるい分けすることが、 $0.5 \sim 1.0 \text{ mm}$  のメッシュサイズを有するふるいを使用して行われる、請求項 21 または 22 に記載の方法。

50

## 【請求項 24】

(h) 工程 g) で得られた最終ブレンドをカプセルに移すことを更に含む、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 25】

医薬品としての使用のための、請求項 1 または 11 に記載の化合物。

## 【請求項 26】

がんを有する患者における前記がんを処置するための方法であって、前記方法が、有効量の請求項 1 もしくは 11 に記載の化合物または請求項 12 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記がんの患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法における使用のための、請求項 1 もしくは 11 に記載の化合物または請求項 12 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 28】

請求項 26 に記載の方法における、請求項 1 もしくは 11 に記載の化合物または請求項 12 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 29】

がんを有する患者における前記がんを処置するための医薬品の製造における、請求項 1 または 11 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 30】

ここで先に記載したとおりの発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、3 - ((1R, 3R) - 1 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロプロピル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩の結晶形態、それを含む医薬組成物、ならびにその調製方法およびがんの処置のための医薬品としてのその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

エストロゲン受容体 (「ER」) は、内因性エストロゲンとの相互作用を通じてさまざまな生物学的効果の誘導を媒介するリガンド活性化転写調節タンパク質である。内因性エストロゲンは、17 (ベータ) - エストラジオールおよびエストロンを含む。ER は、2つのアイソフォーム、ER - (アルファ) および ER - (ベータ) を有することが発見されている。エストロゲンおよびエストロゲン受容体は、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸がん、前立腺がん、子宮内膜がん、子宮がん等の多くの疾患または症状およびその他の疾患または症状に関与している。ER - 標的剤は、転移性疾患および獲得耐性設定で特有の活性を有する。国際特許出願の国際公開第 2016097072 号および国際公開第 2019245974 号は、その全内容が参照により本明細書において援用され、推奨される INN ギレドストラント (WHO Drug Information, Vol. 33, No. 4, 2019, Proposed INN: List 122) と共に、化合物 3 - ((1R, 3R) - 1 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロプロピル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オールを含めて、いくつかの ER - 標的化剤を開示しており、これは、乳がんの処置のための臨床試験において調査されている。

10

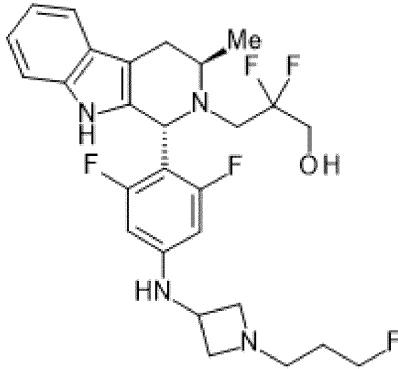
20

30

40

50

## 【化 1】



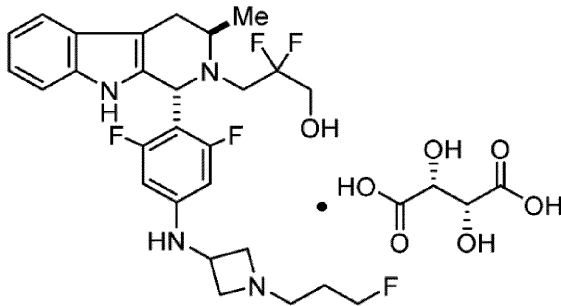
ギレデストラント

10

## 【0003】

他の塩形態の中でも、国際公開第2019245974号は、式(I)を有するギレデストラントの酒石酸塩、ならびにその特定の結晶形態を開示している。

## 【化 2】



(I)

20

## 【0004】

国際公開第2019245974号に記載されている式(I)の酒石酸塩の結晶形態の1つは、形態B(以下、「形態B」)である。当該形態Bは、機械的圧縮によるその加工を非常に困難にする独特の機械的挙動を示すことがわかった。したがって、従来の医薬組成物の打錠中に加えられるような機械的圧縮は、定期的にAPIの部分分解(実施例7および8を参照)、変色および塊の形成をもたらす。打錠中にかかる有害な圧縮力を回避する1つの方法は、APIまたはそれを含む医薬組成物をカプセルに直接充填することである(「直接カプセル化」)。しかしながら、形態Bは、図8a)~c)に示されるように、バッチごとに変動する不均一な粒径分布を示し、かさ密度が低く、また流動性が低く(実施例を9参照)、これは工業規模での処理を妨げるため、カプセル処方にあまり適していないことがわかっている。

30

## 【0005】

要約すると、形態Bは、工業的規模で錠剤およびカプセル処方を提供するのにあまり適していない。

40

## 【0006】

したがって、患者への投与のために工業規模で医薬品に製剤化され得る新しい形態のギレデストラントに対する満たされていないニーズが高い。

## 【発明の概要】

## 【0007】

本発明の発明者らは、明確な単峰性粒径分布(図1)を有する当該形態Bを确实かつ再現性よく得られる、ギレデストラント酒石酸塩の結晶形態Bを製造するための新しい方法を開発した(実施例1および2を参照)。驚くべきことに、当該新たな粒径分布を有する結晶形態Bは、国際公開第2019245974号に記載されている手順に従って調製された結晶形態Bと比較して改善された流動特性およびかさ密度を有し(実施例9を参照)

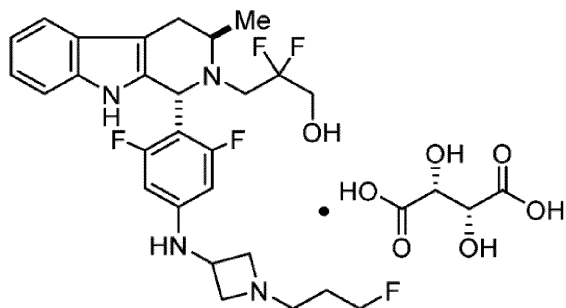
50

、上記で概説した問題を克服してカプセル処方を提供するのに非常によく適している。改善された原薬を含むカプセル処方は、造粒工程なしで、および賦形剤として結合剤を使用せずに簡便に調製することができる。さら、本発明のカプセル処方は、同様の放出プロファイルを示しながら、以前に公知の形態のギレドストラントを含む処方よりもその溶解プロファイルにおいて低い変動性を有する。

【0008】

第1の態様では、本発明は、式(I)

【化3】



(I)

10

の結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩であって、

20

( i ) 11 . 49、12 . 54、19 . 16、19 . 42、または 24 . 67 [ ° 2 シータ ± 0 . 1 ° 2 シータ、CuK 線 ] にピークを含む X 線粉末回折パターン、および ( ii ) D [ v , 10 ] = 20 ~ 54 μm および D [ v , 90 ] = 38 ~ 120 μm の粒径を有する単峰性粒径分布を有する、結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩を提供する。

【0009】

30

更なる態様では、本発明は、本発明の結晶形態を製造するための方法、それを含む処方、および医学療法においてそれを使用する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、本発明による式(I)の結晶性化合物の粒径分布(PSD)を示す。

【図2】図2は、本発明による医薬組成物を製造するための方法のフローチャートを示す。

【図3】図3は、API(「GPV0137」として本発明による式(I)の結晶性化合物を含有するか、またはAPIとして国際公開第2019245974号(「GMP0492」)に開示されている品質の式(I)の化合物を含有する最終ブレンドのふるい分画におけるAPI含有量を示す図である。

40

【図4】図4は、60 / 11% RHで最大4週間保存したAPI安定性試料(非圧縮対圧縮)で観察されたRRT = 0.58の不純物のプロットを示す。

【図5】図5は、30 / 65% RHで最大6ヶ月間保存した安定性試料で観察されたRRT = 0.60(左)およびRRT = 0.73(右)の不純物のプロットを示す。

【図6】図6は、40 / 75% RHで最大6ヶ月間保存した安定性試料で観察されたRRT = 0.60(左)およびRRT = 0.73(右)の不純物のプロットを示す。

【図7】図7は、60 / 11% RHで最大6ヶ月間保存した安定性試料で観察されたRRT = 0.60(左)およびRRT = 0.73(右)の不純物のプロットを示す。

【図8a)】図8a)は、国際公開第2019245974号(国際公開第201924

50

5974号の図9Cと比較されたい)に記載されている方法によって得られたAPIロット「A」の粒径分布を示す。

【図8b)】図8b)は、APIロット「A」の再結晶によって得られたAPIロット「B」の粒径分布を示す。

【図8c)】図8c)は、APIロット「A」の再結晶によって得られたAPIロット「C」の粒径分布を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

定義

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して記載される特徴、整数、特色、化合物、化学的部分または基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約、および図面を含む)に開示された特徴の全て、および/またはそのように開示された任意の方法もしくは方法の工程の全ては、そのような特徴および/または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせられ得る。本発明は、前述のいずれの実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約書および図面を含む)に開示された特徴の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示された任意の方法もしくは方法の工程の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組合せに及ぶ。

10

20

【0012】

本明細書で使用される場合、「形態B」という用語は、国際公開第2019245974号に記載される、すなわち11.49、12.54、19.16、19.42、または24.67[°2シータ±0.1° 2シータ、CuK線]にピークを含むX線粉末回折パターンを有するギレデストラント酒石酸塩の結晶性形態B(式(I))に関する。好ましい実施形態では、当該結晶形態Bは、表1に概説されるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

30

40

50

## 【表 1】

表 1：形態 B のギレDESTラント酒石酸塩の代表的な X R P D ピーク

2-シータ (°2θ)	d (Å)
7.684	11.4966
11.491	7.6942
12.54	7.053
14.245	6.2123
15.303	5.7851
15.557	5.6912
16.014	5.5301
16.634	5.3252
17.371	5.1009
18.242	4.8593
19.163	4.6278
19.424	4.5662
19.892	4.4597
20.243	4.3833
21.817	4.0705
22.524	3.9442
22.996	3.8644
23.253	3.8223
23.573	3.7711
24.676	3.6049
25.073	3.5487
25.915	3.4353

10

20

30

## 【0013】

本発明の結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩の粒径分布を、米国特許 < 4 2 9 > の粒径のレーザー回折測定 ( Laser Diffraction Measurement of Particle Size ) および欧州薬局方の 2 . 9 . 3 1 レーザー回折による粒径分析 ( Particle size analysis by Laser Diffraction ) に記載されているように、レーザー回折によって分析した。使用した装置および測定値の詳細を実施例 3 に示す。

40

## 【0014】

本明細書で使用される場合、「ヒプロメロース」、「HPMC」および「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」という用語は、セルロース、2 - ヒドロキシプロピルメチルエーテル ( CAS 9 0 0 4 - 6 5 - 3 ) を指し、互換的に使用される。

## 【0015】

本明細書で使用される場合、「HDPE」という用語は、高密度ポリエチレンを指す。

## 【0016】

本明細書で使用される場合、「充填剤」という用語は、医薬組成物の重量および / また

50

はサイズを増加させるために医薬組成物に添加される物質を指す。薬学的に許容され得る充填剤は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されており、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey et al., 2017に列挙されている。充填剤の非限定的な例は、デンプン（例えば、アルファ化デンプン）、セルロース（例えば、微結晶セルロース）およびラクトース（例えば、ラクトース一水和物）である。充填剤の好ましいが非限定的な例は、セルロースおよびラクトースである。

【0017】

本明細書で使用される場合、「崩壊剤」という用語は、例えば投与後に、医薬組成物に添加されて、例えば本明細書に記載される形態B等の有効成分を分解し（崩壊させ）、放出するのを助ける物質を指す。薬学的に許容され得る崩壊剤は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されており、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey et al., 2017に列挙されている。崩壊剤の非限定的な例は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムである。崩壊剤の好ましいが非限定的な例は、クロスカルメロースナトリウムである。

10

【0018】

本明細書で使用される場合、「潤滑剤」という用語は、機器表面への粉末の顆粒の付着を減少させるのを助けるために医薬組成物に添加される物質を指す。薬学的に許容され得る潤滑剤は、Remington's Pharmaceutical Scienceに記載されており、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey et al., 2017に列挙されている。潤滑剤の非限定的な例は、フマル酸ステアリルナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムである。潤滑剤の好ましいが非限定的な例は、ステアリン酸マグネシウムである。

20

【0019】

本明細書で使用される場合、「処置すること」という用語は、障害、疾患もしくは症状の、または障害、疾患もしくは状態に関連する1つ以上の症候の全体的または部分的な緩和、或いはそれらの症候の更なる進行または悪化を遅らせるか停止させること、或いは障害、疾患または症状の原因（複数可）自体を緩和または根絶することを意味する。一実施形態では、障害は、がんである。

30

【0020】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、本明細書に開示される障害、疾患もしくは症状、またはそれらの症候を処置することができる本明細書に記載される化合物の量を指す。

【0021】

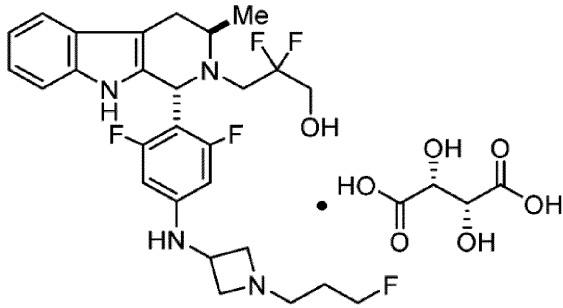
本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、サル、ニワトリ、シチメンチヨウ、ウズラまたはモルモット等を含むがこれらに限定されない哺乳動物等の動物を含むと定義され、一実施形態では哺乳動物、別の実施形態ではヒトである。一実施形態では、対象は、がんを有するかまたはがんのリスクがあるヒトである。

40

【0022】

改善された粒径分布を有するギレドストラント酒石酸塩の結晶形態B  
第1の態様では、本発明は、式(I)

## 【化 4】



(I)

10

の結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩であって、

( i ) 11 . 49、12 . 54、19 . 16、19 . 42、または 24 . 67 [ ° 2 シータ ± 0 . 1 ° 2 [ ° 2 シータ ± 0 . 2 ° 2 シータ、Cu K 線 ] にピークを含む X 線粉末回折パターン、および

( i i )  $D [ v , 10 ] = 20 \sim 54 \mu m$  および  $D [ v , 90 ] = 38 \sim 120 \mu m$  の粒径を有する単峰性粒径分布を有する、結晶性 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール酒石酸塩を提供する。

20

## 【 0 0 2 3 】

一実施形態では、当該結晶形態は、 $D [ v , 10 ] = 24 \sim 50 \mu m$  および  $D [ v , 90 ] = 45 \sim 100 \mu m$  の粒径を有する単峰性粒径分布を有する。

## 【 0 0 2 4 】

一実施形態では、当該結晶形態は、 $D [ v , 10 ] = 28 \sim 46 \mu m$  および  $D [ v , 90 ] = 50 \sim 90 \mu m$  の粒径を有する単峰性粒径分布を有する。

## 【 0 0 2 5 】

特に好ましい実施形態では、当該結晶形態は、 $D [ v , 10 ] = 30 \sim 42 \mu m$  および  $D [ v , 90 ] = 56 \sim 84 \mu m$  の粒径を有する単峰性粒径分布を有する。

30

## 【 0 0 2 6 】

特に好ましい実施形態では、当該結晶形態は、 $D [ v , 10 ] = 30 \sim 42 \mu m$ 、 $D [ v , 50 ] = 40 \sim 60 \mu m$  および  $D [ v , 90 ] = 56 \sim 84 \mu m$  の粒径を有する単峰性粒径分布を有する。

## 【 0 0 2 7 】

新たな形態を製造するための方法

上記で概説したように、好ましい粒径分布を有するギレデストラント酒石酸塩の結晶形態 B は、当該結晶形態が特定の方法によって調製される場合に形成される。

40

## 【 0 0 2 8 】

したがって、更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶形態のギレデストラント酒石酸塩を製造するための方法であって、当該方法は、

a ) 有機溶媒中の 3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール ( 「遊離塩基」 ) の溶液を提供する工程、

b 1 ) 工程 a ) の溶液を 15 ~ 30 で有機溶媒中の酒石酸の溶液に添加する工程、または

b 2 ) 有機溶媒中の酒石酸の溶液を 15 ~ 30 で工程 a ) の溶液に添加する工程を含

50

む。

【0029】

一実施形態では、本発明の方法で使用される当該有機溶媒はエタノールである。

【0030】

一実施形態では、本発明の方法は、

c) b 1) または b 2) から得られた懸濁液を 15 ~ 30 で少なくとも 8 時間攪拌することを更に含む。

【0031】

一実施形態では、本発明の方法の工程 b 1)、b 2) および c) の温度は、20 ~ 25 に維持される。

10

【0032】

好ましい実施形態では、本発明の方法の工程 b 1)、b 2) および c) の温度は、20 に維持される。

【0033】

一実施形態では、本発明の方法の工程 a) で提供される溶液中の遊離塩基の濃度は、約 13 ~ 19% (w/w) である。

【0034】

一実施形態では、本発明の方法の工程 b 1) または b 2) で使用される溶液中の酒石酸の濃度は、約 8 ~ 12% (w/w) である。

【0035】

本発明の方法の一実施形態では、工程 b 1) は、  
b 1 a) 工程 a) の溶液の第 1 の部分を有機溶媒中の酒石酸の溶液に添加することと、  
b 1 b) 工程 b 1 a) の溶液に請求項 1 に記載の式 (I) の結晶性化合物をシーディングすることと、  
b 1 c) 工程 a) の溶液の残りを工程 b 1 b) の混合物に添加することと、を含み、  
工程 b 2) は、  
b 2 a) 有機溶媒中の酒石酸の溶液の第 1 の部分を工程 a) の溶液に添加することと、  
b 2 b) 工程 b 2 a) の溶液に請求項 1 に記載の式 (I) の結晶性化合物をシーディングすることと、  
b 2 c) 有機溶媒中の酒石酸の溶液の第 2 の部分を工程 b 2 b) の混合物に添加することと、を含む。

20

30

【0036】

本発明の方法の一実施形態では、

(i) 工程 b 1 a) における工程 a) の溶液の当該第 1 の部分は、工程 a) の溶液の総量の約 10 ~ 30% となり、

(i i) 工程 b 2 a) における有機溶媒中の酒石酸の溶液の当該第 1 の部分は、工程 b 2) で使用される有機溶媒中の酒石酸の溶液の総量の約 20 ~ 30% となる。

【0037】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の方法によって得られる場合、本明細書に記載の式 (I) の結晶性化合物を提供する。

40

【0038】

医薬組成物

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の結晶性化合物と、充填剤、崩壊剤および潤滑剤から選択される 1 つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む経口投与用の医薬組成物を提供する。

【0039】

一実施形態では、本発明による医薬組成物は、本明細書に記載の式 (I) の結晶性化合物と、1 つ以上の充填剤、崩壊剤および潤滑剤とを含む。

【0040】

一実施形態では、本発明による医薬組成物は、本明細書に記載の式 (I) の結晶性化合物

50

物と、

- ( i ) 第 1 の 充 填 剤、
- ( i i ) 第 2 の 充 填 剤、
- ( i i i ) 崩 壊 剤、お よ び
- ( i v ) 潤 滑 剤 と、を 含 む。

【 0 0 4 1 】

好 ま し い 実 施 形 態 で は、

- ( i ) 当 該 第 1 の 充 填 剤 は、微 結 晶 セ ル ロ ー ス で あ り、
- ( i i ) 当 該 第 2 の 充 填 剤 は、ラ ク ト ー ス ー 水 和 物 で あ り、
- ( i i i ) 当 該 崩 壊 剤 は、ク ロ ス カ ル メ ロ ー ス ナ ト リ ウ ム で あ り、
- ( i v ) 当 該 潤 滑 剤 は、ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム で あ る。

10

【 0 0 4 2 】

一 実 施 形 態 で は、

- ( i ) 当 該 第 1 の 充 填 剤 の 重 量 は、組 成 物 の 総 重 量 の  $33 \pm 1\%$  に 相 当 し、
- ( i i ) 当 該 第 2 の 充 填 剤 の 重 量 は、組 成 物 の 総 重 量 の  $10 \pm 1\%$  に 相 当 し、
- ( i i i ) 当 該 崩 壊 剤 の 重 量 は、組 成 物 の 総 重 量 の  $5 \pm 1\%$  に 相 当 し、
- ( i v ) 当 該 潤 滑 剤 の 重 量 は、組 成 物 の 総 重 量 の  $0.5 \pm 1\%$  に 相 当 し、
- ( v ) 式 ( I ) の 当 該 結 晶 性 化 合 物 の 重 量 は、組 成 物 の 総 重 量 の  $51.5 \pm 1\%$  に 相 当

す る。

【 0 0 4 3 】

20

好 ま し い 実 施 形 態 で は、本 発 明 に よ る 医 薬 組 成 物 は、 $38.62 \text{ mg}$  ( 「 遊 離 塩 基 」  $30 \text{ mg}$  に 相 当 ) の 量 で 式 ( I ) の 当 該 化 合 物 を 含 む。

【 0 0 4 4 】

一 態 様 で は、本 発 明 は、本 明 細 書 に 記 載 の 医 薬 組 成 物 を 含 有 す る 経 口 投 与 用 の カ プ セ ル を 提 供 す る。

【 0 0 4 5 】

一 実 施 形 態 で は、当 該 カ プ セ ル は、ヒ プ ロ メ ロ ー ス で 作 ら れ る。

【 0 0 4 6 】

特 に 好 ま し い 実 施 形 態 で は、本 発 明 に よ る 医 薬 組 成 物 は、以 下 の と お り で あ る。

【 表 2 】

30

成分	機能	単位用量当たりの量 (重量/カプセル基準)
ギレDESTラント酒石酸塩	活性	$38.620 \text{ mg}$ ( $30 \text{ mg}$ の 遊 離 塩 基 に 相 当)
微結晶セルロース	充填剤	$24.755 \text{ mg}$
ラクトースー水和物	充填剤	$7.500 \text{ mg}$
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	$3.750 \text{ mg}$
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	$0.375 \text{ mg}$
標的カプセル充填重量		$75.000 \text{ mg}$
HPMCカプセルサイズ3	カプセルシェル	$47.000 \text{ mg}$
総カプセル重量		$122.000 \text{ mg}$

40

【 0 0 4 7 】

医 薬 組 成 物 の 製 造 方 法

本 発 明 は 更 に、本 明 細 書 に 記 載 の 医 薬 組 成 物 の 製 造 の た め の 方 法 を 提 供 す る。特 に、本 発 明 は、図 2 に よ る 医 薬 組 成 物 の 製 造 の た め の 方 法 を 提 供 す る。

【 0 0 4 8 】

一 態 様 で は、本 発 明 は、本 明 細 書 に 記 載 の 医 薬 組 成 物 を 作 製 す る た め の 方 法 で あ っ て、

50

- a) 本明細書に記載の式 ( I ) の結晶性化合物と第 1 の充填剤とを組み合わせることでブレンドすることと、
- b) 工程 a ) で得られたブレンドをふるい分けすることと、
- c) 工程 b ) で得られたブレンドに第 2 の充填剤および崩壊剤を添加することと、
- d) 工程 c ) で得られたブレンドをふるい分けすることと、
- e) 潤滑剤をふるい分けすることと、
- f) 工程 e ) からのふるい分けされた潤滑剤を工程 d ) で得られたブレンドに添加することと、
- g) 工程 f ) で得られた混合物をブレンドすることと、を含む方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、工程 b ) および d ) の当該ふるい分けは、円錐ミルを使用して行われる。

【 0 0 5 0 】

一実施形態では、工程 e ) における当該ふるい分けは、0 . 5 ~ 1 . 0 m m のメッシュサイズを有するふるいを使用して行われる。

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、本発明の医薬組成物を作製するための方法は、

( h ) 工程 g ) で得られた最終ブレンドをカプセルに移すことを更に含む。

【 0 0 5 2 】

使用

本発明の特定の態様は、医薬品としての使用のための上で定義される結晶形態 B に関する。

【 0 0 5 3 】

本発明の更なる態様は、がんの処置における使用のための、本明細書で定義される結晶形態 B、およびそれを含む医薬組成物に関する。

【 0 0 5 4 】

更なる態様では、本発明は、がんを有する患者において当該がんを処置するための方法であって、有効量の明細書に記載の結晶形態 B または明細書に記載の医薬組成物をがん患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 5 5 】

更なる態様では、本発明は、がんを有する患者の当該がんを処置するための方法における、明細書で定義される結晶形態 B、ならびに明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

【 0 0 5 6 】

更なる態様では、本発明は、がんを有する患者の当該を処置するための医薬品の製造における明細書で定義される結晶形態 B の使用を提供する。

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、当該がんは、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、または乳がんから選択される。

【 0 0 5 8 】

好ましい実施形態では、当該がんは、乳がんである。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、当該がんが、ホルモン受容体陽性乳がん、HER2 陽性乳がん、およびトリプルネガティブ乳がんから選択される乳がんである。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、当該がんが、HER2 - 陰性、HER2 陽性乳がん、およびトリプルネガティブ乳がんから選択される乳がんである。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、当該がんは、転移性乳がんである。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明の化合物または医薬組成物は、アジュバント療法の成分として投与される。

【0063】

一実施形態では、本発明の化合物または医薬組成物は、ネオアジュバント療法の成分として投与される。

【0064】

一実施形態では、当該がんは、ステージ0、I、II、IIIまたはIVである乳がんである。

【0065】

一実施形態では、患者は、1つ以上の抗がん剤または放射線療法による以前の処置を受けたことがある。 10

【0066】

一実施形態では、患者は、本発明の形態Bによる処置の前に手術を受けたことがある。

【0067】

一実施形態では、本発明の形態Bは、1つ以上の放射線療法、ホルモン療法、または抗がん剤と組み合わせて投与される。

【0068】

一実施形態では、本発明の形態Bは、1つ以上の抗がん剤と組み合わせて投与される。

【0069】

一実施形態では、当該抗がん剤は、ドキシソルビシン、ベグ化リポソームドキシソルビシン、エピルビシン、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビノレルビン、カペシタビン、ゲムシタビン、イキサベピロン、エリブリン、オラパリブ、メトトレキサート、アナストロゾール、エキセメスタン、トレミフェン、レトロゾール、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、フタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ラパチニブ、ピンブラスチン、ゴセレリン、リュープロリド、ベグフィルグラスチム、フィルグラスチム、およびベネトクラクスから選択される。 20

【0070】

一実施形態では、当該抗がん剤は、AKT阻害剤、CDK4/6阻害剤、PARP阻害剤、およびアロマターゼ阻害剤から選択される。 30

【0071】

一実施形態では、当該抗がん剤は、アベマシクリブ、リボシクリブ、またはパルボシクリブである。

【0072】

一実施形態では、当該抗がん剤は、アベマシクリブである。

【0073】

一実施形態では、当該抗がん剤は、リボシクリブである。

【0074】

一実施形態では、当該抗がん剤は、パルボシクリブである。 40

【0075】

一実施形態では、当該抗がん剤は、イパタセルチブ(ipatasertib)である。

【0076】

一実施形態では、当該抗がん剤は、エベロリムスまたはフルベストラントである。

【0077】

一実施形態では、当該抗がん剤は、トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、ベルツズマブ、またはアテゾリズマブである。

【0078】

一実施形態では、当該抗がん剤は、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、パ 50

ニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、またはそれらの組み合わせである。

【実施例】

【0079】

以下の実施例は、本発明の例示のために提供される。これらは本発明の範囲を制限されるものとして考えられるべきではなく、単にこれらを代表するものとして理解されるべきである。

【0080】

実施例1 - 結晶性ギレデストラント酒石酸塩の製造

3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール酒石酸塩 ( 国際公開第 2 0 1 9 2 4 5 9 7 4 号、実施例 8、[ 0 5 5 0 ] に記載されている方法、13.4 mol、1.0 当量から得られた 9.0 kg の粗製物、以下「酒石酸塩」) を周囲温度で tert - ブチルメチルエーテル ( T B M E ) に懸濁した。5 % w / w 水酸化ナトリウム水溶液 ( 22.4 kg、28 mol NaOH、2.1 当量 ) を周囲温度で添加して、3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール ( 以下、「遊離塩基」) の溶液を得た。水相を廃棄し、有機相を水で洗浄して塩を除去し、木炭でフィルタにかけた。続いて、T B M E から EtOH への溶媒交換を減圧蒸留によって行った。溶媒交換の終了時の EtOH 中の遊離塩基の最終濃度を 18 % ( w / w ) に調整した。この溶液の 20 % を、エタノール ( 17.9 kg ) 中の酒石酸 ( 2.1 kg、14.0 mol、1.1 当量 ) の溶液に 20 ~ 25 で添加した。得られた溶液に酒石酸塩をシーディングし、その後、最終量のエタノール性遊離塩基溶液を 20 ~ 25 で添加した。得られた懸濁液を 20 ~ 25 で約 10 時間攪拌した。懸濁液をフィルタにかけ、濾過ケーキをエタノール ( 各 9 kg ) で 2 回洗浄し、真空中 50 ( 10 mbar ) で一晩乾燥させた。酒石酸塩を黄色がかった固体として得た ( 8.5 kg、収率 94 % ) 。

【0081】

実施例2 - 結晶性ギレデストラント酒石酸塩の製造

3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール酒石酸塩 ( 国際公開第 2 0 1 9 2 4 5 9 7 4 号、実施例 8、[ 0 5 5 0 ] に記載されている方法、8.2 mol、1.0 当量から得られた 5.5 kg の粗製物、以下「酒石酸塩」) を周囲温度で tert - ブチルメチルエーテル ( T B M E ) に懸濁した。5 % w / w 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2.1 当量、13.8 kg、17.2 mol NaOH、) を周囲温度で添加して、3 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロプロピル ) アゼチジン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オール ( 以下、「遊離塩基」) の溶液を得た。水相を廃棄した。有機相を水で 2 回洗浄し、木炭でフィルタにかけた。続いて、T B M E から EtOH への溶媒交換を減圧蒸留によって行った。溶媒交換の終了時の EtOH 中の遊離塩基の最終濃度を 16 % ( w / w ) に調整した。

【0082】

並行して、周囲温度のエタノール ( 12.0 kg ) 中の酒石酸 ( 1.3 kg、8.7 mol、1.1 当量 ) のエタノール溶液を調製した。この溶液の 25 % を上記遊離塩基溶液に 20 ~ 25 で添加した。得られた溶液に酒石酸塩をシーディングし、その後、最終量のエタノール性酒石酸溶液を 20 ~ 25 で添加する。得られた懸濁液を 20 ~ 25 で少なくとも 8 時間攪拌する。次いで、最終懸濁液を任意に湿式粉碎して、もしあれば、過

度に大きな凝集体の数を制御する。懸濁液をフィルタにかけ、濾過ケーキをエタノール（各 2 kg）で 2 回洗浄し、真空中 50（10 mbar）で一晩乾燥させる。酒石酸塩は黄色がかった固体として得られる（5.0 kg、収率 91%）。

**【0083】**

実施例 3 - 粒径分布（PSD）測定のための一般的手順

測定のために、液体分散ユニット Hydro MV（登録商標）（英国マルバーン）と結合された、英国マルバーンからの Malvern Master Sizer 3000 デバイスを使用した。実施例 1 または 2 から得られた結晶性ギレドストラント酒石酸塩を、0.2% w/w - % Span 85（ソルビタントリオレート、例えば Fluka / Sigma カタログ番号 85549 または同等物）非飽和を含む、テクニカルグレードの n-ヘプタンからなる分散媒に分散させた。

10

**【0084】**

手順：結晶性ギレドストラント酒石酸塩を Hydro MV 分散ユニットに直接添加し、適切な光学濃度（5% ~ 25% の光学濃度）を達成するように 2500 rpm で搅拌する。

**【0085】**

測定：上記レーザー回折装置を用いて、取扱説明書に従って、試験分散液を測定し、累積体積分散を求めた。2 分間の搅拌時間後に測定を行った。粒径の計算にはフラウンホーファー近似を使用し、粒子タイプには不透明粒子を使用し、解析モデルには汎用を使用した。バックグラウンドおよび測定期間は 30 秒に設定した。

20

**【0086】**

3 つの独立した試料を 1 回測定した。10%、50% および 90%（ $\times 10$ 、 $\times 50$  および  $\times 90$ ）パーセントのアンダーサイズ値における体積の平均粒径分布を累積分布から評価した。

**【0087】**

得られた粒径分布を図 1 に示す。

**【0088】**

実施例 4 - カプセル処方の一般的調製手順

本発明による式（I）の結晶性化合物を含むカプセル処方を、図 2 のフロー図に記載され、以下の詳細な手順に従って調製した。

30

**【0089】**

工程 1 a：ギレドストラント酒石酸塩および微結晶セルロースを 1 つの容器に合わせ、ブレンドした。

工程 1 b：ブレンド 1 a を円錐ミルを用いてふるい分けした。

工程 1 c：ラクトース水和物およびクロスカルメロースナトリウムをブレンド 1 b に添加し、ブレンドした。

工程 1 d：ブレンド 1 c を円錐ミルを用いてふるい分けした。

工程 2：ステアリン酸マグネシウムを 0.5 mm（0.5 ~ 1.0 mm）のメッシュサイズを有するふるいでふるい分けし、工程 1 d からのブレンドに添加し、ブレンドした。

工程 3：最終ブレンドを空のサイズ 3 の HPMC カプセルに移した。

40

工程 4：カプセルを乾燥剤と共に HDPE ボトルに包装した。

**【0090】**

実施例 5 - 30 mg のカプセル処方

【表 3】

成分	機能	単位用量当たりの量 (重量/カプセル基準)
式 (I) の結晶性化合物	活性	38.620 mg (30 mg の遊離塩基に相当)
微結晶セルロース	充填剤	24.755 mg
ラクトース水和物	充填剤	7.500 mg
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.750 mg
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.375 mg
標的カプセル充填重量		75.000 mg
HPMCカプセルサイズ3	カプセルシェル	47.000 mg
総カプセル重量		122.000 mg

10

## 【0091】

処方中使用される全ての賦形剤は、公定（欧州薬局方および/または米国薬局方/国民医薬品集（USP/NF））グレードである。

## 【0092】

参考例 6 - 代替カプセル処方

20

ヒプロメロースを除いて、実施例 5 のカプセル処方と同じ原料からなる経口投与用のカプセル処方も提供される。処方中使用される全ての賦形剤は、公定（欧州薬局方および/または米国薬局方/国民医薬品集（USP/NF））グレードである。カプセル処方の用量強度は、好ましくは 30 mg（遊離塩基当量）である。

## 【0093】

参考例 6 - 即時放出錠剤処方

ギレドストラント酒石酸塩、微結晶セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムからなる経口投与用の即時放出錠剤処方も提供される。処方中使用される全ての賦形剤は、公定（欧州薬局方および/または米国薬局方/国民医薬品集（USP/NF））グレードである。カプセル処方の用量強度は、好ましくは 50 mg または 10 mg（遊離塩基当量）である。

30

## 【0094】

実施例 7 - API の安定性データ

API 分解に対する圧縮の効果を調査した。圧縮されていない API（ニート API 粉末そのまま）および圧縮された API（コンパクト）の試料を、容器を開いた状態で 60 / 11 % RH で 1 ヶ月までエージングした。試料を HPLC によってアッセイした（実施例 10 を参照）。図 4 は、60 / 11 % RH で最大 4 週間保存した試料で観察された RRT = 0.58 での不純物のレベルを示す。RRT = 0.58 での不純物の成長は、圧縮されていない API 試料と圧縮された API 試料の両方で観察され、圧縮された試料ではより速い成長速度が観察された。結果は、分解生成物のレベルが非圧縮試料よりも圧縮試料でより有意に増加したことを示し、API が圧縮力に対する責任を有することを示している。

40

## 【0095】

実施例 8 - 100 mg のカプセル処方および錠剤処方の安定性データ

略語：

RRT：相対保持時間

RH：相対湿度

FBG 流動床造粒

RC ローラー圧縮

DP 製剤

50

【 0 0 9 6 】

カプセル処方および錠剤処方の化学的安定性を、初期、1、3、および6ヶ月の時点でHPLC（実施例10を参照）によって監視した。安定性データを表2～4に列挙する。30 / 65 % RH、40 / 75 % RHおよび60 / 11 % RHで最大6ヶ月間保存した安定性試料で観察されたRRT = 0.60およびRRT = 0.73でのカプセル処方および錠剤処方の不純物プロファイルを、それぞれ図5、6および7に示す。30 / 65 % RHおよび40 / 75 % RHでは、不純物RRT = 0.60の線形成長が全ての試料で観察されたが、成長速度はFBGカプセルで最も遅かった。RRT = 0.73の不純物は、同じ貯蔵条件下でRRT = 0.60の不純物ほど速く成長しなかった。その成長速度は、錠剤よりもカプセルの方が遅いようであった。60 / 11 % RHの条件では、RC錠剤を除いて、RRT = 0.60での不純物の成長は3ヶ月後にプラトーに達した。RRT = 0.73の不純物はこの条件下で成長し続けたが、FBGカプセルについてはプラトーに達し始めた。

10

【 0 0 9 7 】

安定性の結果は、カプセルが錠剤よりも化学的に安定であるように見え、FBGカプセルが最もよく機能し、続いてRCカプセルが機能することを示している。RRT = 0.60での不純物の同等の成長速度は、FBG錠剤およびRC錠剤から観察され、カプセルから観察されたものよりも有意に速かった。したがって、DP分解に対する圧縮力の影響は、APIについての以前の知見と一致した（実施例7を参照）。要約すると、DP製造中に加えられる圧縮力が高いほど、DP劣化がより速く発生する。

20

【表4】

表2-100mgカプセルおよび錠剤（FBGおよびRC）の1ヶ月純度結果

RRT (%a/a)	FBGカプセル					FBG錠剤					RCカプセル					RC錠剤				
	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.43	99.41	99.36	99.05	99.25	99.41	99.35	99.21	98.69	99.30	99.51	99.38	99.39	99.03	99.22	99.43	99.35	99.22	98.74
エビマー	0.25	0.21	0.22	0.22	0.21	0.27	0.23	0.26	0.33	0.30	0.16	0.13	0.24	0.15	0.16	0.29	0.19	0.23	0.30	0.27
0.19	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
0.58	0.13	0.13	0.13	0.14	0.31	0.13	0.12	0.14	0.17	0.48	0.12	0.13	0.13	0.18	0.35	0.13	0.12	0.14	0.21	0.46
0.70		0.05	0.06	0.05	0.08		0.06	0.06	0.06	0.10	0.04	0.06	0.06	0.05	0.08		0.05	0.06	0.06	0.10
0.73	0.06	0.05	0.05	0.06	0.19	0.06	0.05	0.05	0.07	0.26	0.06	0.05	0.05	0.06	0.22	0.06	0.05	0.05	0.07	0.26
1.04	0.14					0.15					0.17					0.15				
1.06	0.07	0.07	0.07	0.09	0.10	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10	0.07	0.07	0.07	0.09	0.08	0.07	0.08	0.09	0.08	0.10

30

【表5】

表3-100mgカプセルおよび錠剤（FBGおよびRC）の3ヶ月純度結果

RRT (%a/a)	FBGカプセル					FBG錠剤					RCカプセル					RC錠剤				
	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.29	99.26	99.17	98.72	99.25	99.23	99.20	98.96	98.00	99.30	99.32	99.24	99.19	98.47	99.22	99.25	99.09	99.00	98.14
エビマー	0.25	0.23	0.24	0.24	0.21	0.27	0.32	0.27	0.38	0.33	0.16	0.24	0.28	0.22	0.22	0.29	0.31	0.37	0.33	0.32
0.19	0.08	0.09	0.09	0.11	0.09	0.07	0.09	0.10	0.10	0.10	0.07	0.09	0.09	0.10	0.09	0.07	0.10	0.09	0.11	0.10
0.58	0.13	0.13	0.14	0.19	0.31	0.13	0.12	0.19	0.25	0.56	0.12	0.13	0.15	0.22	0.38	0.13	0.12	0.17	0.25	0.49
0.59					0.05					0.09					0.07					0.11
0.66										0.10										
0.70										0.08	0.04				0.09					0.13
0.73	0.06	0.07	0.08	0.11	0.39	0.06	0.06	0.07	0.12	0.52	0.06	0.06	0.07	0.10	0.45	0.06	0.05	0.06	0.10	0.50
1.04	0.14	0.14	0.14	0.14	0.15	0.15	0.13	0.13	0.13	0.14	0.17	0.13	0.13	0.13	0.15	0.15	0.13	0.14	0.15	0.14
1.06	0.07	0.04	0.04	0.05	0.08	0.07	0.04	0.04	0.05	0.07	0.07	0.04	0.04	0.04	0.08	0.07	0.04	0.08	0.08	0.08

40

50

## 【表 6】

表 4 - 100mg カプセルおよび錠剤 (FBG および RC) の 6 ヶ月純度結果

RRT (%a/a)	FBGカプセル				FBG錠剤				RCカプセル				RC錠剤			
	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.27	99.22	98.66	99.25	99.16	98.90	97.89	99.30	99.36	99.19	98.50	99.22	99.14	98.86	97.97
エビマー	0.25	0.32	0.25	0.17	0.27	0.35	0.34	0.28	0.16	0.20	0.21	0.16	0.29	0.33	0.35	0.24
0.19	0.08	0.08	0.08	0.07	0.07	0.08	0.08	0.07	0.07	0.07	0.08	0.07	0.07	0.08	0.09	0.07
0.54																0.05
0.60	0.13	0.17	0.22	0.36	0.13	0.23	0.35	0.58	0.12	0.21	0.30	0.41	0.13	0.25	0.39	0.60
0.61								0.06								0.05
0.62								0.05								
0.70				0.18			0.06	0.23	0.04			0.19			0.06	0.24
0.73	0.06	0.11	0.15	0.46	0.06	0.12	0.20	0.72	0.06	0.10	0.16	0.60	0.06	0.11	0.19	0.73
1.04					0.07	0.06	0.07		0.17				0.15			
1.06	0.07	0.05	0.07	0.10				0.12	0.07	0.06	0.06	0.08	0.07	0.05	0.07	0.08

10

## 【0098】

20

実施例 9 - 改善された製造可能性

以下の表は、本発明の方法に従って調製される結晶性 API (ロット「BS2008SA02」) の改善された製造可能性特性を示す。E1 ロットは、国際公開第 2019245974 号に記載されている方法に従って調製した。

## 【表 7】

API ロット	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	BET SA (m <sup>2</sup> /g)	バルク密度 (g/mL)	タップ密度 (g/mL)
711-005-5467-001 (E1)	2	8	27	2.9	0.31	0.41
BS2008SA02	30	41	56	1.7	0.57	0.64

30

## 【0099】

実施例 10 - HPLC 方法

以下の HPLC 法を使用して、本明細書に記載の RRC を測定した。

40

50

【表 8】

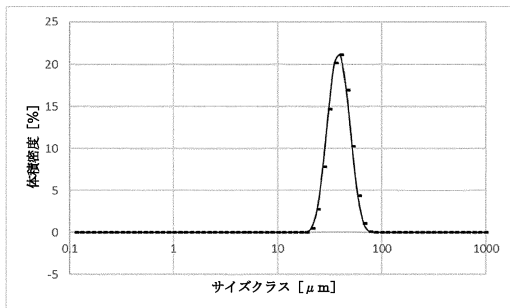
装置	勾配溶出およびUV検出器を備えたAgilent 1260 HPLCシステム		
カラム	Sigma-Alicrich Ascentis Express C18、2.7μm、3mm×150mm		
流速	0.5ml/分		
移動相A	10Mmリン酸カリウム緩衝液、pH6.5		
移動相B	CAN:IPA=70:30 (V/V)		
実行時間	51分		
勾配	時間 (分)	移動相A、%	移動相B、%
	0.0	80	20
	5.0	62	38
	21.0	50	50
	36.0	20	80
	41.0	80	20
	41.1	80	20
51.0	80	20	
注入体積	5μl		
針洗浄	CAN:D.I.水=50:50、v/v		
オートサンプラ	5℃		
カラム温度	15℃		
検出	230NMでのUV (注: 識別のために、230nmでのDAD (バンド幅: 4nm) を使用し、200nm~400nmのUVスペクトルを収集する)		

10

20

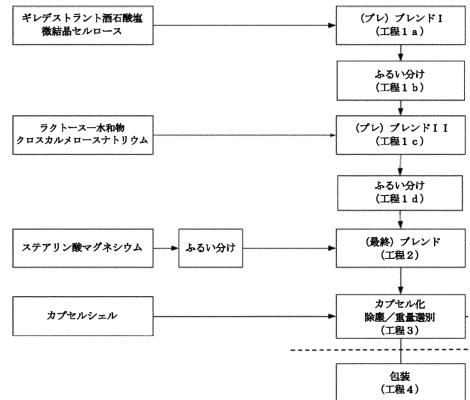
【図面】

【図 1】



Dx(10) (μm)	Dx(50) (μm)	Dx(90) (μm)
30.5	41.1	55.7

【図 2】

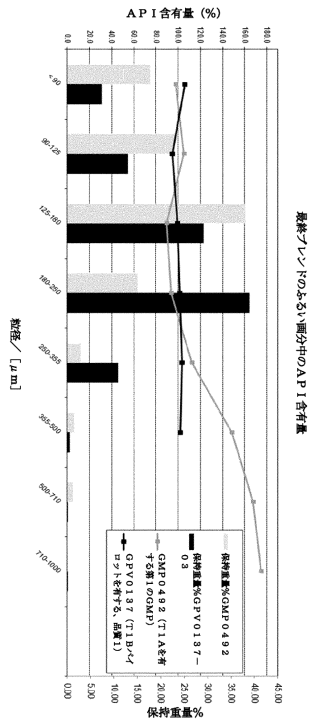


30

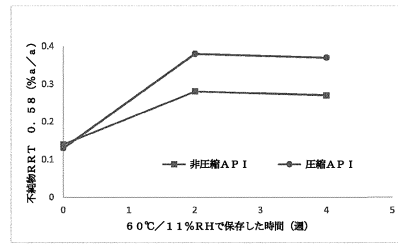
40

50

【 図 3 】



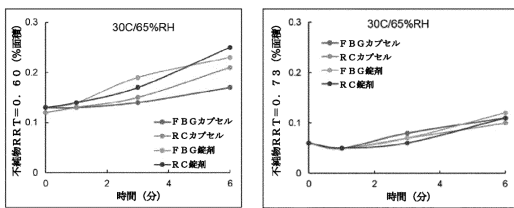
【 図 4 】



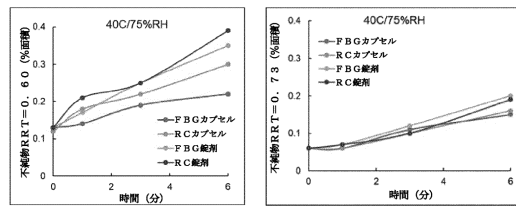
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

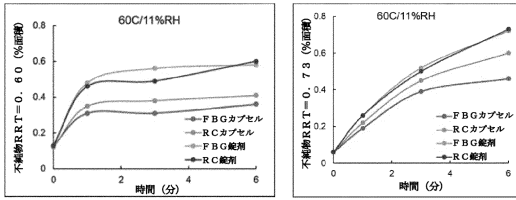


30

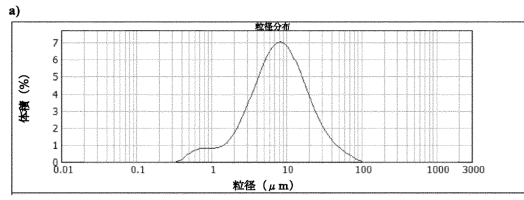
40

50

【 図 7 】

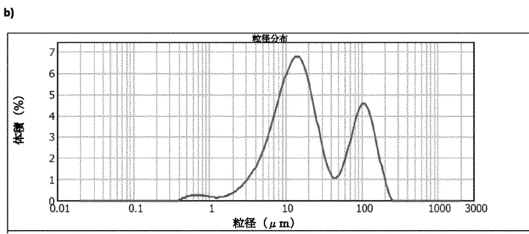


【 図 8 A 】

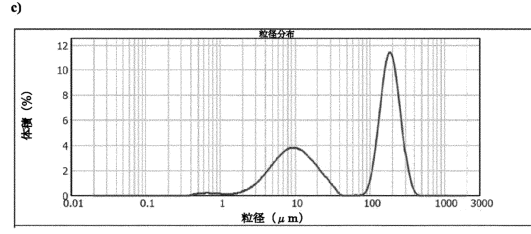


10

【 図 8 B 】



【 図 8 C 】



20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No <b>PCT/EP2023/061060</b>
--

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61K35/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07D</b>		
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) <b>EPO-Internal, CHEM ABS Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>WO 2019/245974 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 26 December 2019 (2019-12-26) see paragraphs [0213], [0247], [0248], [0554], examples 8, 9, 10 A and 10B and claims 177 and 178 -----</b>	<b>1-30</b>
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>28 August 2023</b>	Date of mailing of the international search report <b>05/09/2023</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Traegler-Goeldel, M</b>	

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/EP2023/061060**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2019245974 A1</b>	<b>26-12-2019</b>	<b>AU 2019290545 A1</b>	<b>19-11-2020</b>
		<b>AU 2022202967 A1</b>	<b>26-05-2022</b>
		<b>BR 112020024073 A2</b>	<b>17-02-2021</b>
		<b>CA 3098203 A1</b>	<b>26-12-2019</b>
		<b>CL 2020003022 A1</b>	<b>04-06-2021</b>
		<b>CN 112437685 A</b>	<b>02-03-2021</b>
		<b>CO 2020014604 A2</b>	<b>10-12-2020</b>
		<b>CR 20200621 A</b>	<b>03-02-2021</b>
		<b>DK 3810283 T3</b>	<b>21-08-2023</b>
		<b>EP 3810283 A1</b>	<b>28-04-2021</b>
		<b>FI 3810283 T3</b>	<b>11-08-2023</b>
		<b>IL 278063 A</b>	<b>30-11-2020</b>
		<b>JP 6916969 B1</b>	<b>11-08-2021</b>
		<b>JP 2021191750 A</b>	<b>16-12-2021</b>
		<b>JP 2021191751 A</b>	<b>16-12-2021</b>
		<b>JP 2021522312 A</b>	<b>30-08-2021</b>
		<b>KR 20210022701 A</b>	<b>03-03-2021</b>
		<b>KR 20230117761 A</b>	<b>09-08-2023</b>
		<b>LT 3810283 T</b>	<b>25-08-2023</b>
		<b>MA 52973 A</b>	<b>28-04-2021</b>
		<b>PE 20211207 A1</b>	<b>05-07-2021</b>
		<b>PH 12020500676 A1</b>	<b>14-06-2021</b>
		<b>SG 11202012171S A</b>	<b>28-01-2021</b>
		<b>TW 202016098 A</b>	<b>01-05-2020</b>
		<b>US 2020002331 A1</b>	<b>02-01-2020</b>
		<b>US 2022041587 A1</b>	<b>10-02-2022</b>
		<b>WO 2019245974 A1</b>	<b>26-12-2019</b>

10

20

30

40

## フロントページの続き

- (54)【発明の名称】 ヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジフルオロプロ  
 パン - 1 - オール酒石酸塩の固体形態  
 ,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,  
 ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C  
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I  
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW  
 ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL  
 ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
 ィーエヌエー ウェイ 1 , シーノオー ジェネンテック , インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジャーク , ラウラ  
 スイス国 4 0 7 0 バーゼル , グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4 , シーノオー エフ . ホ  
 フマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 カンマーラー , マイケル  
 スイス国 4 0 7 0 バーゼル , グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4 , シーノオー エフ . ホ  
 フマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト
- F ターム ( 参考 ) 4C076 AA36 AA54 BB01 CC27 CC46 DD29 DD41C DD67 EE31 EE32B  
 EE32H FF04 FF06 FF09 FF21 FF65 GG04  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA14 GA15 GA16 MA01 MA04  
 MA35 MA37 MA52 NA14 NA20 ZB26