

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6770946号
(P6770946)

(45) 発行日 令和2年10月21日 (2020. 10. 21)

(24) 登録日 令和2年9月30日 (2020. 9. 30)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/53	(2006. 01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	9/20	(2006. 01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/26	(2006. 01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38	(2006. 01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/20	(2006. 01)	A 6 1 K	47/20

請求項の数 6 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-504062 (P2017-504062)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)
 (65) 公表番号 特表2017-521469 (P2017-521469A)
 (43) 公表日 平成29年8月3日 (2017. 8. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/055561
 (87) 国際公開番号 W02016/012963
 (87) 国際公開日 平成28年1月28日 (2016. 1. 28)
 審査請求日 平成30年7月18日 (2018. 7. 18)
 (31) 優先権主張番号 62/028, 865
 (32) 優先日 平成26年7月25日 (2014. 7. 25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100194423
 弁理士 植竹 友紀子
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1, 2-B][1, 2, 4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドの錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

23.54重量%の2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド二塩酸塩、

20重量%のマンニトール、

20.26重量%の微結晶セルロース

0.2重量%のドデシル硫酸ナトリウム

5重量%のポリビニルポリピロリドン、および

4重量%のポリビニルピロリドン

を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

20.75重量%の微結晶セルロース

0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素

5重量%のポリビニルポリピロリドン、および

0.75重量%のステアリン酸マグネシウム

10

20

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は前記錠剤の総重量に対するものである、錠剤。

【請求項 2】

癌の治療のための、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

前記癌が固形腫瘍である、請求項 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記癌が、肺癌、肝癌、胃癌、グリア芽腫、乳癌、胃癌、腎癌、または鼻咽頭癌である、請求項 2 または 3 に記載の錠剤。

10

【請求項 5】

前記癌が、非小細胞性肺癌、肝細胞癌、または腎細胞癌である、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】

エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびブパリシブからなる群より選択されるさらなる抗癌剤と用いるための、請求項 2 から 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

プロテインキナーゼ (PK) は、とりわけ、細胞の増殖、生存、および分化、器官形成および形態発生、新生血管形成、組織の修復および再生などを含む、多様で重要な生物学的プロセスを調節する酵素のグループである。プロテインキナーゼのサブセット (発癌プロテインキナーゼとも呼ばれる) が調節不全の場合、腫瘍の形成および増殖を引き起こし、腫瘍の維持および進行にさらに寄与する可能性がある (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365)。今のところ、発癌プロテインキナーゼは、癌の介入および薬物開発に関するタンパク質標的の、最も大きく、かつ最も魅力的なグループのうちの 1 つを表わす。プロトオンコジーンである c-Met は、ヘテロ二量体性受容体型チロシンキナーゼ固有のサブファミリーのメンバーであり、これらのメンバーには、Met、Ron、および Sea が含まれる (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925, Christensen, J. G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26)。正常組織および癌などのヒト悪性腫瘍における c-Met の生物学的機能 (または c-Met シグナル伝達経路) は、文献で十分に実証されてきている (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26, Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6):284-292)。

20

30

【0002】

c-Met 経路の調節不全は、腫瘍の形成、増殖、維持および進行において、重要な、時には原因となる (遺伝子変化した場合) 役割を果たす (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925, Boccaccio, C. et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645, Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26)。HGF (c-Met に対する抗親和性リガンドである肝細胞増殖因子) および / または c-Met は、ほとんどのヒト癌の大部分に過剰発現し、多くの場合、より侵襲性の疾患、疾患の進行、腫瘍転移、および患者の生存期間の短縮などの不良臨床転帰に関与する。さらに、HGF / c-Met タンパク質が高レベルの患者は、化学療法および放射線療法に対してより抵抗性である。c-Met が関連する種々の癌としては、これらに限定されるものではないが、癌腫 (例えば、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、甲状腺癌) ; 骨格筋肉腫 (例えば、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫) ; 軟組織肉腫 (例えば、MFH / 線維肉腫、平滑筋肉腫、カボジ肉腫) ; 造血器悪性腫瘍 (例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人 T 細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病) ; ならびに他の新生物 (例えば、グリア芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫およびウィルムス腫瘍が含まれ

40

50

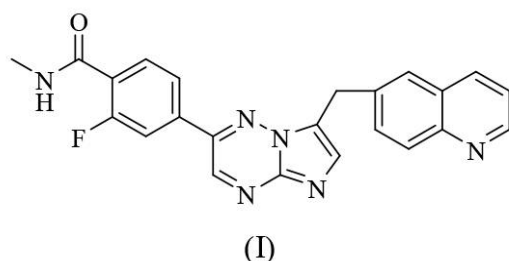
る (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26)。

【 0 0 0 3 】

c - M e t および他のキナーゼの阻害剤は、例えば米国特許第 8 , 4 6 1 , 3 3 0 号明細書で報告されており、下記に示される構造を有する化合物 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド (化合物 I) を含む。

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 5 】

c - M e t などのキナーゼを阻害する、新規の製剤または現存の薬剤の改良型製剤が、癌および他の疾患を治療するためのより有効な医薬品の発展に絶えず必要とされている。具体的には、投与量が増加し、バイオアベイラビリティが高められ、かつ高い pH (pH 4 . 5 ~ 6 . 8) での溶解が改良された、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む医薬製剤が必要とされる。これらの製剤、および本明細書に記載される方法は、こうした必要性および他の目的を対象とする。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、およびそれらの使用方法を提供する。

30

【 0 0 0 7 】

一態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤を提供する。

【 0 0 0 8 】

一実施形態において、錠剤は、10 ~ 30 重量%の2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50 ~ 70 重量%の1つまたは複数のフィラー、3 ~ 20 重量%の1つまたは複数の崩壊剤 (disintegrant)、0 . 2 ~ 2 重量%の1つまたは複数の潤滑剤 (lubricant)、および0 . 2 ~ 2 重量%の1つまたは複数の流動促進剤 (glidant) を含む。

40

【 0 0 0 9 】

別の実施形態において、錠剤は、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン、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を含む。

【 0 0 1 0 】

さらに別の実施形態において、錠剤は、5 m g、10 m g、20 m g、25 m g、40 m g、50 m g、75 m g、100 m g、125 m g、150 m g、200 m g、250 m g、または500 m g の遊離塩基形態に相当する量の、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジ

50

ン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。好ましい実施形態において、錠剤は、50 mg の遊離塩基形態の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む。別の好ましい実施形態において、錠剤は、100 mg の遊離塩基形態の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む。

【 0 0 1 1 】

本明細書で提供される錠剤の一実施形態において、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは二塩酸塩として存在する。

10

【 0 0 1 2 】

別の態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a) 内部顆粒相、および

(b) 外部顆粒相

を含む、錠剤を提供する。

【 0 0 1 3 】

一実施形態において、錠剤は、10 ~ 30 重量% の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50 ~ 70 重量% の 1 つまたは複数のフィラー、3 ~ 20 重量% の 1 つまたは複数の崩壊剤、0 . 2 ~ 2 重量% の 1 つまたは複数の潤滑剤、および 0 . 2 ~ 2 重量% の 1 つまたは複数の流動促進剤を含む。

20

【 0 0 1 4 】

一実施形態において、内部顆粒相は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、およびポリビニルピロリドンを含む。

【 0 0 1 5 】

一実施形態において、外部顆粒相は、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルポリピロリドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【 0 0 1 6 】

本明細書で提供される錠剤の一実施形態において、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは二塩酸塩として存在する。

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本明細書は、それを必要とする個体における癌の治療方法であって、本明細書で提供される錠剤を個体へ投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、癌とは固形腫瘍である。別の実施形態において、癌とは、肺癌、肝癌、胃癌、グリア芽腫、乳癌、胃癌、腎癌、または鼻咽頭癌である。好ましい実施形態において、癌とは、非小細胞性肺癌、肝細胞癌、または腎細胞癌である。

40

【 0 0 1 8 】

別の態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

10 ~ 30 重量% の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩、

10 ~ 30 重量% のマンニトール、

50

10 ~ 30 重量%の微結晶セルロース
 0.1 ~ 1 重量%のドデシル硫酸ナトリウム
 1 ~ 10 重量%のポリビニルポリピロリドン、および
 1 ~ 10 重量%のポリビニルピロリドン
 を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

10 ~ 30 重量%の微結晶セルロース
 0.1 ~ 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素
 1 ~ 10 重量%のポリビニルポリピロリドン、および
 0.1 ~ 1 重量%のステアリン酸マグネシウム

10

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は錠剤の総重量に対するものである、錠剤を提供する。

【0019】

別の態様において、本明細書は、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

約23.54重量%の2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド二塩酸塩、

20

約20重量%のマンニトール、
 約20.26重量%の微結晶セルロース
 約0.2重量%のドデシル硫酸ナトリウム
 約5重量%のポリビニルポリピロリドン、および
 約4重量%のポリビニルピロリドン

を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

約20.75重量%の微結晶セルロース
 約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素
 約5重量%のポリビニルポリピロリドン、および
 約0.75重量%のステアリン酸マグネシウム

30

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は錠剤の総重量に対するものである、錠剤を提供する。

【0020】

別の態様において、本明細書は、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤の製造方法であって、

(a) 2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドと共に賦形剤をブレンドするステップ、

40

(b) ステップ(a)で形成された混合物を、水と共に造粒するステップ、

(c) ステップ(b)で形成された顆粒を乾燥するステップ、

(d) ステップ(c)の顆粒をふるいにかけて、内部顆粒相を形成するステップ、

(e) 外部顆粒相として適切な賦形剤を別々にふるうステップ、

(f) ステップ(d)で形成された内部顆粒相を、ステップ(e)で形成された外部顆粒相と共にブレンドするステップ、

(g) ステップ(f)で形成された混合物の製剤に潤滑剤を添加し、ブレンドするステップ、および

50

(h) ステップ (g) で形成された混合物を、錠剤に圧縮するステップを含む、方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む錠剤の製造に使用される製造方法のフローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、およびそれらの使用方法を提供する。具体的には、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む錠剤を提供する。本発明の錠剤は、投与量が増加すること、およびバイオアベイラビリティが高められることを含む、いくつかの有利な特長を提供する。

10

【0023】

本明細書で使用されるいくつかの用語を下記に記述する。本発明の化合物は、標準的な命名法を用いて記述される。別段の指定がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。

20

【0024】

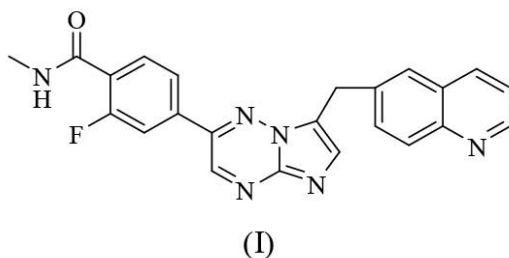
化合物 I : 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド

化合物 I (2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド) の合成および特徴付けは、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 8 , 4 6 1 , 3 3 0 号明細書に記載されている。

【0025】

【化2】

30



【0026】

一実施形態において、化合物 I は二塩酸塩 (例えば、化合物 I · 2 HCl) の形態であり、これは、同様にその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 8 , 4 2 0 , 6 4 5 号明細書に記載されている形態である。塩は、結晶形態、または水和物もしくは溶媒和物の形態であってもよいと理解される。好ましい実施形態において、化合物 I は、二塩酸塩一水和物塩の形態である (これも米国特許第 8 , 4 2 0 , 6 4 5 号明細書に記載されている)。

40

【0027】

化合物の「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容可能であり、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を持つ塩を意味する。薬学的に許容される塩は非毒性であると理解される。適切であり、薬学的に許容される塩に関するさらなる情報は、参照によって本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Com

50

pany, Easton, PA, 1985で確認することができる。またはS. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19で確認することができ、どちらの文献も参照によって本明細書に組み込まれる。

【0028】

化合物Iを含む錠剤

「錠剤」という用語は、経口投与可能な単回投与の固形剤型を示し、原薬である(2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、例えば、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許第8,461,330号明細書を参照)を適切な賦形剤(例えば、フィラー、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、および/または界面活性剤)と共に、従来の打錠方法によって圧縮することにより製造することができる。「フィルムコーティング錠」という用語は、コーティングされた錠剤を指す。錠剤は、従来の造粒方法、例えば、湿式造粒または乾式造粒と、任意の顆粒の粉碎と、それに続く圧縮および任意のコーティングとを用いて製造することができる。一実施形態において、本発明の錠剤は、内部顆粒相および外部顆粒相を含む。錠剤は、任意で、種々の従来のコーティングを施し、フィルムコーティング錠を形成することができる。

10

【0029】

活性成分である化合物Iは(遊離塩基形態に相当する)、製剤の総重量に対し、約10~約30重量%および約23~約25重量%を含めた、約10~約70重量%を構成する。

20

【0030】

本明細書では、製剤の重量%は、他に指示がない限り錠剤の重量%を示す。

【0031】

本明細書では、「約」という用語は、その値のプラスまたはマイナス10%を指す。

【0032】

好ましい実施形態において、活性成分である化合物Iは、二塩酸塩の形態である(例えば、米国特許第8,420,645号明細書を参照)。

【0033】

本発明の錠剤は、約50~約70重量%の1つまたは複数のフィラーを含む。適切なフィラーまたは「希釈剤」は、当技術分野において既知であり、これらに限定されるものではないが、デンプン、デキストリン、ショ糖、ソルビトール、サッカリンナトリウム、アセスルファムカリウム、キシリトール、アスパルテム、マンニトール、デンプン、PVP(ポリビニルピロリドン)、低分子量HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)、微結晶セルロース(MCC)、低分子量HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、低分子量カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、リン酸二カルシウム、ケイ化微結晶セルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリエチレンオキシド、アカシア、デキストリン、ショ糖、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、およびポリメタクリル酸塩が含まれる。フィラーとしては、微結晶セルロース、デンプン、ラクチトール、乳糖、適切な無機カルシウム塩、ショ糖、グルコース、マンニトール、ケイ酸、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される薬剤も含まれる。内部顆粒成分としてのフィラーは、錠剤の総重量に対し、約15~約65重量%を構成する。一実施形態において、内部顆粒フィラーは、マンニトールおよび微結晶セルロース(例えば、Avicel PH 101など)を含む。他の実施形態において、マンニトールおよび微結晶セルロースは、約1:1、2:1、または3:1(マンニトール対微結晶セルロース、重量比)の比で存在する。別の実施形態において、錠剤が高濃度の崩壊剤を含む場合は、マンニトールおよび微結晶セルロースは約1:3(マンニトール対微結晶セルロース、重量比)の比で存在する。外部顆粒成分としてのフィラーは、錠剤の総重量に対し、約15~約25重量%を構成する。一実施形態において、外部顆粒フィラーは、微結晶セルロース(例えば、Cellulose MK GRなど)である。

30

40

【0034】

50

本発明の錠剤は、約 3 ~ 約 20 重量%の 1 つまたは複数の崩壊剤を含む。一実施形態において、錠剤は、約 10 ~ 約 20 %の 1 つまたは複数の崩壊剤を含む。適切な崩壊剤は、当技術分野において既知であり、これらに限定されるものではないが、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、クロスポビドン（架橋 PVP、もしくは、例えば Polyvinyl polypyrrolidone XL などのポリビニルポリピロリドン）、PVP またはポリビニルピロリドン（例えば、Polyvinyl pyrrolidone K30PH）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、化デンプン（star 1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Vee gum）、およびそれらの任意の組合せが含まれる。いくつかの実施形態において、崩壊剤は、ポリビニルポリピロリドンまたはポリビニルピロリドン、あるいはそれらの組合せである。内部顆粒成分としての崩壊剤は、錠剤の総重量に対し、約 2 ~ 12 重量%を含めた、約 5 ~ 約 15 重量%を構成する。外部顆粒成分としての崩壊剤は、錠剤の総重量に対し、約 1 ~ 約 8 重量%を構成する。いくつかの実施形態において、外部顆粒成分の崩壊剤は、ポリビニルポリピロリドン（例えば、Polyvinyl polypyrrolidone XL）である。

【0035】

流動促進剤も、本明細書で提供される医薬製剤で使用する事ができる。一実施形態において、本発明の錠剤は、約 0.2 ~ 約 2 重量%の 1 つまたは複数の流動促進剤を含む。適切な流動促進剤としては、これらに制限されないが、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ヒュームド二酸化ケイ素、およびそれらの任意の組合せが含まれる。一実施形態において、流動促進剤は製剤の外部顆粒成分である。いくつかの実施形態において、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素（例えば、Aerosil 200 などの親水性ヒュームドシリカ）である。使用する流動促進剤の量は、錠剤の総重量に対し、約 0.2 ~ 2 重量%、または約 0.2 ~ 1 重量%とすることができる。

【0036】

潤滑剤も、本明細書で提供される医薬製剤で使用する事ができる。一実施形態において、本発明の錠剤は、約 0.2 ~ 約 2 重量%の 1 つまたは複数の潤滑剤を含む。適切な潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸塩、フマル酸ステアリルナトリウム、マグネシウム塩、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。一実施形態において、潤滑剤は製剤の外部顆粒成分として使用される。別の実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。使用する潤滑剤の量は、錠剤の総重量に対し、約 0.2 ~ 2 重量%、または約 0.5 ~ 1.5 重量%とすることができる。

【0037】

界面活性剤などの他の賦形剤は、本製剤において使用することができる。一実施形態において、本発明の錠剤は、約 0 ~ 約 10 重量%の 1 つまたは複数の界面活性剤を含む。一実施形態において、界面活性剤は製剤の内部顆粒成分として使用される。一実施形態において、医薬製剤は、ポロキサマー（例えば、Poloxamer 188）またはドデシル硫酸ナトリウム（例えば、Duponol C）を含む。使用する界面活性剤の量は、錠剤の総重量に対し、約 0 ~ 10 重量%、約 0.05 ~ 1%、または約 0.1 ~ 0.5 重量%とすることができる。一実施形態において、本明細書で提供される製剤は、界面活性剤を含まない。

【0038】

本明細書で提供される錠剤は、単位剤型に製剤化することができ、それぞれの用量は約 5 ~ 約 500 mg、より一般的には約 50 ~ 約 200 mg の活性成分を含む。いくつかの実施形態において、単位剤型は、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、または 500 mg の化合物 I を含む。いくつかの実施形態において、単位剤型は、5 mg お

よび 500 mg を含む、5 mg から 500 mg までの間の化合物 I を含む。他の実施形態において、単位剤型は、50 mg および 200 mg を含む、50 mg から 200 mg までの間の化合物 I、または 75 mg および 150 mg を含む、75 mg から 150 mg までの間の化合物 I を含む。好ましい実施形態において、単位剤型は、50 mg または 100 mg の化合物 I を含む。「単位剤型」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物に対する単一の用量として適した、物理的に個別の単位を指し、それぞれの単位は、適切な医薬賦形剤と共に所望の治療効果をもたらすよう計算された、所定量の活性材料を含む。一実施形態において、単位剤型は活性成分（例えば、化合物 I）の治療有効用量に相当することになる。

【0039】

10

本明細書で提供される錠剤は、フィルムコーティング錠とすることができ、錠剤はさらにフィルムコーティングを含む。フィルムコーティングは、1 つまたは複数のフィルム形成物質を含むことができ、さらに、可塑剤、腸溶潤滑剤（intestinal lubricant）、または着色剤などの物質を含むことができる。一実施形態において、フィルムコーティングは、着色剤または顔料を含む。

【0040】

一実施形態において、錠剤は、10～30 重量%の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50～70 重量%の 1 つまたは複数のフィラー、3～20 重量%の 1 つまたは複数の崩壊剤、0.2～2 重量%の 1 つまたは複数の潤滑剤、および 0.2～2 重量%の 1 つまたは複数の流動促進剤を含む。

20

【0041】

別の実施形態において、錠剤はさらに、0.05～1%の 1 つまたは複数の界面活性剤を含む。

【0042】

別の実施形態において、錠剤は、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン、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を含む。

【0043】

別の実施形態において、錠剤はさらに、ドデシル硫酸ナトリウムを含む。

30

【0044】

さらに別の実施形態において、錠剤は、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、または 500 mg の遊離塩基形態に相当する量の、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。好ましい実施形態において、錠剤は、50 mg の遊離塩基形態の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む。別の好ましい実施形態において、錠剤は、100 mg の遊離塩基形態の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む。

40

【0045】

別の態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a) 内部顆粒相、および

(b) 外部顆粒相

を含む、錠剤を提供する。

【0046】

一実施形態において、錠剤は、10～30 重量%の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [

50

7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50 ~ 70 重量 % の 1 つまたは複数のフィラー、3 ~ 20 重量 % の 1 つまたは複数の崩壊剤、0.2 ~ 2 重量 % の 1 つまたは複数の潤滑剤、および 0.2 ~ 2 重量 % の 1 つまたは複数の流動促進剤を含む。別の実施形態において、錠剤はさらに、0.05 ~ 1 % の 1 つまたは複数の界面活性剤を含む。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、内部顆粒相は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、およびポリビニルピロリドンを含む。別の実施形態において、内部顆粒相はさらに、ドデシル硫酸ナトリウムを含む。

10

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態において、内部顆粒相は、錠剤の重量に対して、10 ~ 30 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、10 ~ 30 % のマンニトール、10 ~ 30 % の微結晶セルロース、ならびにそれぞれ 0.1 ~ 10.0 % のポリビニルポリピロリドンおよびポリビニルピロリドンを含む。さらなる実施形態において、内部顆粒相はさらに、0.1 ~ 1 % のドデシル硫酸ナトリウムを含む。

20

【 0 0 4 9 】

さらなる実施形態において、内部顆粒相は、錠剤の重量に対して、約 24 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、約 20 % のマンニトール、約 20 % の微結晶セルロース、約 5 % のポリビニルポリピロリドン、および約 4 % のポリビニルピロリドンを含む。さらなる実施形態において、内部顆粒相はさらに、約 0.2 % のドデシル硫酸ナトリウムを含む。

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、外部顆粒相は、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルポリピロリドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【 0 0 5 1 】

別の実施形態において、外部顆粒相は、錠剤の重量に対して、10 ~ 30 % の微結晶セルロース、0.1 ~ 10.0 % のコロイド状二酸化ケイ素、それぞれ 0.1 ~ 10.0 % のポリビニルポリピロリドン、および 0.1 ~ 10.0 % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 0 5 2 】

さらに別の実施形態において、外部顆粒相は、錠剤の重量に対して、約 21 % の微結晶セルロース、約 0.5 % のコロイド状二酸化ケイ素、5 % のポリビニルポリピロリドン、および約 0.75 % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 0 5 3 】

本明細書で提供される錠剤の一実施形態において、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは二塩酸塩として存在する。

40

【 0 0 5 4 】

別の態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

10 ~ 30 重量 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸

50

塩、

- 10～30重量%のマンニトール、
- 10～30重量%の微結晶セルロース
- 0.1～1重量%のドデシル硫酸ナトリウム
- 1～10重量%のポリビニルポリピロリドン、および
- 1～10重量%のポリビニルピロリドン

を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

- 10～30重量%の微結晶セルロース
- 0.1～1重量%のコロイド状二酸化ケイ素
- 1～10重量%のポリビニルポリピロリドン、および
- 0.1～1重量%のステアリン酸マグネシウム

10

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は錠剤の総重量に対するものである、錠剤を提供する。

【0055】

別の態様において、本明細書は、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

- 約24重量%の2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド二塩酸塩、
- 約20重量%のマンニトール、
- 約20重量%の微結晶セルロース
- 約0.2重量%のドデシル硫酸ナトリウム
- 約5重量%のポリビニルポリピロリドン、および
- 約4重量%のポリビニルピロリドン

を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

- 約21重量%の微結晶セルロース
- 約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素
- 約5重量%のポリビニルポリピロリドン、および
- 約0.75重量%のステアリン酸マグネシウム

30

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は錠剤の総重量に対するものである、錠剤を提供する。

【0056】

治療方法

本発明はさらに、個体（例えば、患者）におけるプロテインキナーゼの異常活性および/または過剰発現を含むキナーゼシグナル伝達経路の調節不全と関連する疾患を、本発明の錠剤をこうした治療を必要とする個体へ投与することによって治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、キナーゼの調節不全とは、Metファミリー（例えば、c-Met、Ron、またはSea）の調節不全である。いくつかの実施形態において、キナーゼの調節不全は、患者の病変組織中に過剰発現する。いくつかの実施形態において、キナーゼの調節不全は、患者の病変組織における異常活性である。c-MetおよびHGF/c-Metのシグナル伝達経路の調節不全とは、種々の機序による酵素の活性化を含むことを意味する。その機序としては、これらに限定されるものではないが、HGF依存性のオートクリンおよびパラクリン活性化、c-met遺伝子の過剰発現および増幅、点突然変異、欠失、切断、再構成、ならびに異常なc-Met受容体のプロセッシングおよび欠陥がある負の調節機構が含まれる。

40

50

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明の錠剤は、癌、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、腎線維症および腎再生、肝疾患、アレルギー性障害、炎症性疾患、自己免疫障害、脳血管疾患、循環器疾患、または臓器移植に関連した状態などの疾患の治療に有用である。さらなる実施形態において、本発明の化合物は、患者における腫瘍増殖または腫瘍転移を阻害する方法に有用であり得る。

【0058】

本明細書に記載の方法により治療可能な癌の例としては、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、MFH/線維肉腫、平滑筋肉腫、カボジ肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、グリア芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫、またはウィルムス腫瘍などが含まれる。

10

【0059】

一態様において、本明細書は、それを必要とする個体における癌の治療方法であって、本発明の錠剤を個体へ投与することを含む、方法を提供する。

【0060】

一実施形態において、癌は固形腫瘍である。別の実施形態において、癌とは、肺癌、肝癌、胃癌、グリア芽腫、乳癌、胃癌、腎癌、または鼻咽頭癌である。好ましい実施形態において、癌とは、非小細胞性肺癌、肝細胞癌、または腎細胞癌である。

20

【0061】

本明細書で提供される方法の一実施形態において、その治療は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびプマリシブからなる群より選択されるさらなる抗癌剤を投与することを含む。

【0062】

本明細書では、「個体」または「患者」という用語は交換可能に使用され、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【0063】

本明細書では、「治療すること」または「治療」という用語は、(1)疾患を予防すること、例えば、疾患、状態、または障害にかかりやすい可能性があるが、疾患の病態または兆候は感じていないまたは示していない個体において、疾患、状態、または障害を予防すること、(2)疾患を抑制すること、例えば、疾患、状態、または障害の病態または兆候を感じているまたは示している個体において、疾患、状態、または障害を抑制すること、および(3)疾患を改善すること、例えば、疾患の重症度を軽くするなど、疾患、状態、または障害の病態または兆候を感じているまたは示している個体において、疾患、状態、または障害を改善すること(すなわち、病態および/または兆候を逆転させること)のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0064】

化合物Iを含む錠剤を製造する方法

40

本明細書は、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤の製造方法を提供する。これらの方法は、従来の打錠方法により、薬物を適切な賦形剤と共に圧縮し、その後、コアをコーティングすることを含む。錠剤は、従来の造粒方法、例えば、湿式造粒または乾式造粒と、任意で顆粒の粉碎と、それに続く圧縮およびコーティングとを用いて製造することができる。一実施形態において、本方法は、内部顆粒相と外部顆粒相とをブレンドすること、および混合物を圧縮して、錠剤を形成することを含む。一実施形態において、本方法は、潤滑剤を添加することを含む。錠剤は、任意で、種々の従来のコーティングを施して、フィルムコーティング錠を形成することができる。錠剤またはフィルムコーティング錠を形成する適切な方法の例を

50

、実施例 2 に記述し、さらに図 1 に示す。

【 0 0 6 5 】

一態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤の製造方法であって、

(a) 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と共に賦形剤をブレンドして、内部顆粒相を形成するステップ、

(b) 外部顆粒相として適切な賦形剤をブレンドするステップ、

(c) ステップ (a) で形成された内部顆粒相を、ステップ (b) で形成された外部顆粒相と共にブレンドするステップ、および

(d) ステップ (c) で形成された混合物を、錠剤に圧縮するステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

一実施形態において、本方法はさらに、(e) ステップ (d) で形成された錠剤をコーティングするステップを含む。

【 0 0 6 7 】

一実施形態において、ステップ (a) の賦形剤としては、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、およびポリビニルピロリドンが含まれる。別の実施形態において、ステップ (a) の賦形剤としてはさらに、ドデシル硫酸ナトリウムが含まれる。

【 0 0 6 8 】

一実施形態において、ステップ (b) の適切な賦形剤としては、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、およびポリビニルポリピロリドンが含まれる。

【 0 0 6 9 】

別の態様において、本明細書は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤の製造方法であって、

(a) 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と共に賦形剤をブレンドするステップ、

(b) ステップ (a) で形成された混合物を、水と共に造粒するステップ、

(c) ステップ (b) で形成された顆粒を乾燥するステップ、

(d) ステップ (c) の顆粒をふるいにかけて、内部顆粒相を形成するステップ、

(e) 外部顆粒相として適切な賦形剤を別々にふるうステップ、

(f) ステップ (d) で形成された内部顆粒相を、ステップ (e) で形成された外部顆粒相と共にブレンドするステップ、

(g) ステップ (f) で形成された混合物の製剤に潤滑剤を添加し、ブレンドするステップ、および

(h) ステップ (g) で形成された混合物を、錠剤に圧縮するステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

一実施形態において、本方法はさらに、(i) ステップ (h) で形成された錠剤をコーティングするステップを含む。

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、ステップ (a) の賦形剤としては、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、およびポリビニルピロリドンが含まれる。別の実施形態において、ステップ (a) の賦形剤としてはさらに、ドデシル硫酸ナトリウムが含まれる。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

ー実施形態において、ステップ (e) の適切な賦形剤としては、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、およびポリビニルポリピロリドンが含まれる。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態において、ステップ (g) の潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウムが含まれる。

【 0 0 7 4 】

実施例

本発明を、具体例によってより詳細に記述する。下記実施例は、例証することを目的とし、いかなる方法においても、本発明を限定することを意図するものではない。当業者であれば、重要性の低いさまざまなパラメータを容易に理解し、これらのパラメータを変更または改変して実質的に同じ結果を得ることができるであろう。

【実施例 1】

【 0 0 7 5 】

化合物 I を含む錠剤の例

【 0 0 7 6 】

【表 1】

表 1a. 錠剤の例

成分	賦形剤の機能	%	50mg mg/用量	100mg mg/用量	200mg mg/用量
化合物 I・2HCl ¹	-	23.54	58.850	117.700	235.4
マンニトール(例えば、Mannitol PH)	希釈剤/フィラー	20.00	50.000	100.000	200.00
微結晶セルロース(例えば、Avicel PH101 または cellulose MK GR)	希釈剤/フィラー	41.01	102.525	205.05	410.1
ドデシル硫酸ナトリウム(例えば、Duponol C)	界面活性剤	0.20	0.500	1.000	2.00
クロスポビドン(例えば、Polyvinylpyrrolidone XL)	崩壊剤	10.00	25.00	50.00	100.00
ポリビニルピロリドン(例えば、Polyvinylpyrrolidone K30 PH)	崩壊剤	4.00	10.000	20.000	40.00
コロイド状二酸化ケイ素(例えば、Aerosil 200)	流動促進剤	0.50	1.250	2.500	5.00
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.75	1.875	3.750	7.50
総量(錠剤)		100.00	250.000	500.000	1000.00

¹ 化合物 I 50mg は化合物 I の二塩酸塩 58.85mg に相当し、化合物 I 100mg は化合物 I の二塩酸塩 117.70mg に相当する。所望の量の化合物 I の遊離塩基になるように塩酸塩の量を決定するための塩の因数または乗数は 1.177 である。

【 0 0 7 7 】

【表 2】

表 1b.内部顆粒相および外部顆粒相を含む錠剤の例

成分	賦形剤の機能	%	50 mg mg/用量	100 mg mg/用量	200 mg mg/用量
内部顆粒					
化合物 I・2HCl ¹	-	23.54	58.850	117.700	235.4
Mannitol PH	希釈剤/フィラー	20.00	50.000	100.000	200.00
Avicel PH101	希釈剤/フィラー	20.26	50.650	101.300	202.6
Duponol C	界面活性剤	0.20	0.500	1.000	2.00
Polyvinylpolypyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	12.500	25.000	50.00
Polyvinylpyrrolidone K30 PH	崩壊剤	4.00	10.000	20.000	40.00
小計(内部顆粒相)		73.00	182.500	365.000	730.00
外部顆粒					
Cellulose MKGR	希釈剤/フィラー	20.75	51.875	103.750	207.5
Aerosil 200	流動促進剤	0.50	1.250	2.500	5.00
Polyvinylpolypyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	12.500	25.000	50.00
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.75	1.875	3.750	7.50
合計(錠剤)		100.00	250.000	500.000	1000.00
任意のフィルムコーティング					
Basis Black			0.000	0.123	1.30
Basis Red			0.020	1.131	4.68
Basis Yellow			0.800	0.000	15.34
Basis White			9.180	14.746	4.68
総量(フィルムコーティング錠)			260.000	516.000	1026.00

¹化合物 I50mg は化合物 I の二塩酸塩 58.85mg に相当し、化合物 I100mg は化合物 I の二塩酸塩 117.70mg に相当する。所望の量の化合物 I の遊離塩基になるように塩酸塩の量を決定するための塩の因数または乗数は 1.177 である。

【 0 0 7 8 】

【表 3】

表 1c.さまざまな量の崩壊剤を含む錠剤の例

成分	賦形剤の機能	錠剤の重量%			
内部顆粒					
化合物 I・2HCl	-	24.54	24.54	24.54	24.54
Mannitol PH	希釈剤/フィラー	20.00	20.00	20.00	21.00
Avicel PH101	希釈剤/フィラー	19.26	19.26	19.26	19.26
Duponol C	界面活性剤	0.20	0.20	0.20	0.20
Polyvinylpyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	5.00	5.00	4.00
Polyvinylpyrrolidone K30	崩壊剤	4.00	4.00	4.00	4.00
小計(内部顆粒相)		73.00	73.00	73.00	73.00
外部顆粒					
Cellulose MKGR	希釈剤/フィラー	20.75	22.75	24.75	23.75
Aerosil 200	流動促進剤	0.50	0.50	1.50	2.50
Polyvinylpyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	3.00	0.00	0.00
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.75	0.75	0.75	0.75
合計(錠剤)		100.00	100.00	100.00	100.00
任意のフィルムコーティング					

10

20

【 0 0 7 9 】

【表 4】

表 1d.さまざまな割合の内部顆粒相および外部顆粒相を含む錠剤の例

成分	賦形剤の機能	錠剤の重量%		
内部顆粒				
化合物 I・2HCl	-	24.54	24.54	24.54
Mannitol PH	希釈剤/フィラー	25.00	28.00	15.00
Avicel PH101	希釈剤/フィラー	24.26	26.26	14.26
Duponol C	界面活性剤	0.20	0.20	0.20
Polyvinylpyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	8.00	5.00
Polyvinylpyrrolidone K30	崩壊剤	4.00	4.00	4.00
小計(内部顆粒相)		83.00	91.00	63.00
外部顆粒				
Cellulose MKGR	希釈剤/フィラー	10.75	5.75	23.75
Aerosil 200	流動促進剤	0.50	0.50	2.50
Polyvinylpyrrolidone XL	崩壊剤	5.00	2.00	5.00
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.75	0.75	0.75
マンニトール		-	-	5.0
合計(錠剤)		100.00	100.00	100.00
任意のフィルムコーティング				

30

40

【 0 0 8 0 】

製剤の注釈

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩は、低 pH で非常に溶けやすい (pH 1 で 7 . 2 mg / mL) 化合物であるが、pH 6 . 8 以上では難溶解性 (pH 6 . 8 で 0 . 0 7 9 3 mg / mL) を示す。界面活性剤または他の高分子賦形剤を添加すると、高 pH における薬物の沈殿を遅らせることが可能であり、in vivo

50

での曝露を高める一因となり得る。

【0081】

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩ゲル化挙動を有し、大部分は pH が 3 . 5 を超えると顕著になり、それにより錠剤の崩壊速度および溶解速度は低下する。薬物負荷 (Drug load) および崩壊剤の種類 / 濃度は、この挙動に影響を与えることができ、適切な *in vitro* での挙動が確実になるように厳選する必要がある。

【実施例 2】

【0082】

化合物 I を含む錠剤の製造方法の例

下記に記述される方法は、基本的な製造ステップを変えずに維持すると同時に、適度に調整し、さまざまなバッチサイズおよび / または設備の特性に対して、ならびに / あるいは実験を基準に補正してもよい。

1 . マニトールをふるいにかけて、それを、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩、Duponol、クロスボビドン、Polyvinylpyrrolidone K30、およびAvicel PH 101と共にブレンドする。

2 . 項目 1 で得られたブレンドを、水と共に造粒し、その顆粒を乾燥する。

3 . 項目 2 で得られた顆粒をふるいにかける。

4 . 微結晶セルロース (Cellulose MK GR)、クロスボビドン (ポリビニルポリピロリドン)、およびAerosil 200 からなる外部相をふるいにかける。

5 . 項目 3 および 4 で得られた混合物を共にブレンドする。

6 . ステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、項目 5 で得られた製剤へ添加し、ブレンドする。

7 . 項目 6 で得られたブレンドを錠剤に圧縮する。

8 . 任意で錠剤をコーティングして、フィルムコーティング錠を形成する。

この方法を、図 1 に示す。

【0083】

製造方法の注釈

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩のかさ密度は非常に低く (0 . 085 g / mL)、打錠する前に、密度を高めるステップを必要とする。この化合物に最も適した技術として、湿式造粒法が決定された。ローラー圧縮とは対照的に、湿式造粒技術で処理された製剤は、錠剤の摩損度、崩壊度、および溶解速度の間に適正なバランスを示した。

【0084】

賦形剤の濃度、特にドデシル硫酸ナトリウムのような界面活性剤の濃度は、推奨される 1 日許容曝露値に適合するように最小限を維持するべきである。

【実施例 3】

【0085】

イヌにおける薬物動態学的研究

診療所で現在使用されている 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩ゼラチン硬カプセル (HGC) を、2つのプロトタイプ錠剤に対して比較したイヌにおける PK 研究のデータも、錠剤の臨床で提供される形態の配合 / 方法を開発するためのガイダンスとして使用した。これらの研究は 50 mg の投与強度で実施され、界面活性剤として SDS を使用した湿式造粒法によって製造された錠剤は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩 (HGC) と同様の 2 - フルオロ - N

10

20

30

40

50

- メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩血漿濃度となることを示した。

本発明は下記の実施形態を含む。

[1]

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、錠剤。

[2]

10 ~ 30 重量 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50 ~ 70 重量 % の 1 つまたは複数のフィラー、3 ~ 20 重量 % の 1 つまたは複数の崩壊剤、0.2 ~ 2 重量 % の 1 つまたは複数の潤滑剤、および 0.2 ~ 2 重量 % の 1 つまたは複数の流動促進剤を含む、[1] に記載の錠剤。

[3]

マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルピロリドン、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を含む、[1] に記載の錠剤。

[4]

5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、または 500 mg の遊離塩基形態に相当する量の、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、[1] から [3] のいずれかに記載の錠剤。

[5]

50 mg の遊離塩基形態に相当する量の、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、[1] から [4] のいずれかに記載の錠剤。

[6]

100 mg の遊離塩基形態に相当する量の、2 - フルオロ - N - メチル - 5 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、[1] から [5] のいずれかに記載の錠剤。

[7]

前記 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドが二塩酸塩として存在する、[1] から [6] のいずれかに記載の錠剤。

[8]

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a) 内部顆粒相、および

(b) 外部顆粒相

をさらに含む、錠剤。

[9]

10 ~ 30 重量 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、50 ~ 70 重量 % の 1 つまたは複数のフィラー、3 ~ 20 重量 % の 1 つまたは複数の崩壊剤、0.2 ~ 2 重量 % の 1 つまたは複数の潤滑剤、および 0

10

20

30

40

50

、2～2重量%の1つまたは複数の流動促進剤を含む、[8]に記載の錠剤。

[10]

前記内部顆粒相が、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルポリピロリドン、およびポリビニルピロリドンを含む、[8]または[9]に記載の錠剤。

[11]

前記内部顆粒相が、前記錠剤の重量に対して、10～30%の2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、10～30%のマ
10
ンニトール、10～30%の微結晶セルロース、ならびにそれぞれ0.1～10.0%のポリビニルポリピロリドンおよびポリビニルピロリドンを含む、[8]から[10]のいずれかに記載の錠剤。

[12]

前記内部顆粒相が、前記錠剤の重量に対して、約24%の2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリア
20
ジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、約20%のマンニトール、約20%の微結晶セルロース、約5%のポリビニルポリピロリドン、および約4%のポリビニルピロリドンを含む、[8]から[11]のいずれかに記載の錠剤。

[13]

前記外部顆粒相が、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルポリピロリドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む、[8]から[12]のいずれかに記載
20
の錠剤。

[14]

前記外部顆粒相が、前記錠剤の重量に対して、10～30%の微結晶セルロース、それ
30
ぞれ0.1～10.0%のコロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルポリピロリドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む、[8]から[13]のいずれかに記載の錠剤。

[15]

前記外部顆粒相が、前記錠剤の重量に対して、約21%の微結晶セルロース、約0.5
30
%のコロイド状二酸化ケイ素、5%のポリビニルポリピロリドン、および約0.75%のステアリン酸マグネシウムを含む、[8]から[14]のいずれかに記載の錠剤。

[16]

5mg、10mg、20mg、25mg、40mg、50mg、75mg、100mg、
125mg、150mg、200mg、250mg、または500mgの遊離塩基形態
に相当する量の、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその
薬学的に許容される塩を含む、[8]から[15]のいずれかに記載の錠剤。

[17]

50mgの遊離塩基形態に相当する量の、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノ
40
リン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、[8]から[16]のいずれかに記載の錠剤。

[18]

100mgの遊離塩基形態に相当する量の、2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノ
リン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、[8]から[16]のいずれ
かに記載の錠剤。

[19]

前記2-フルオロ-N-メチル-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミドが二塩酸塩として存在
50

する、[8] から [18] のいずれかに記載の錠剤。

[20]

それを必要とする個体における癌の治療方法であって、[1] から [19] のいずれかに記載の錠剤を前記個体に投与することを含む、方法。

[21]

前記癌が固形腫瘍である、[20] に記載の方法。

[22]

前記癌が、肺癌、肝癌、胃癌、グリア芽腫、乳癌、胃癌、腎癌、または鼻咽頭癌である、[20] または [21] に記載の方法。

[23]

前記癌が、非小細胞性肺癌、肝細胞癌、または腎細胞癌である、[20] から [22] のいずれかに記載の方法。

[24]

前記治療が、エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびブパリシブからなる群より選択されるさらなる抗癌剤を投与することを含む、[20] から [23] のいずれかに記載の方法。

[25]

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

10 ~ 30 重量 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩、

10 ~ 30 重量 % のマンニトール、

10 ~ 30 重量 % の微結晶セルロース

0 ~ 1 重量 % のドデシル硫酸ナトリウム

1 ~ 10 重量 % のポリビニルポリピロリドン、および

1 ~ 10 重量 % のポリビニルピロリドン

を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

10 ~ 30 重量 % の微結晶セルロース

0 . 1 ~ 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素

1 ~ 10 重量 % のポリビニルポリピロリドン、および

0 . 1 ~ 1 重量 % のステアリン酸マグネシウム

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は前記錠剤の総重量に対するものである、錠剤。

[26]

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む錠剤であって、

(a)

約 23 . 54 重量 % の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド二塩酸塩、

約 20 重量 % のマンニトール、

約 20 . 26 重量 % の微結晶セルロース

約 0 . 2 重量 % のドデシル硫酸ナトリウム

約 5 重量 % のポリビニルポリピロリドン、および

10

20

30

40

50

約 4 重量 % のポリビニルピロリドン
を含む内部顆粒相、ならびに

(b)

約 20 . 75 重量 % の微結晶セルロース

約 0 . 5 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素

約 5 重量 % のポリビニルポリピロリドン、および

約 0 . 75 重量 % のステアリン酸マグネシウム

を含む外部顆粒相

を含み、それぞれの成分につき示された百分率は前記錠剤の総重量に対するものである、
錠剤。

10

[27]

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ [1 ,
2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容さ
れる塩を含む錠剤の製造方法であって、

(a) 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [7 - (キノリン - 6 - イルメチル) イミダゾ
[1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドと共に賦形剤をブレ
ンドするステップ、

(b) ステップ (a) で形成された混合物を、水と共に造粒するステップ、

(c) ステップ (b) で形成された顆粒を乾燥するステップ、

(d) ステップ (c) の前記顆粒をふるいにかけて、内部顆粒相を形成するステップ、

20

(e) 外部顆粒相として適切な賦形剤を別々にふるうステップ、

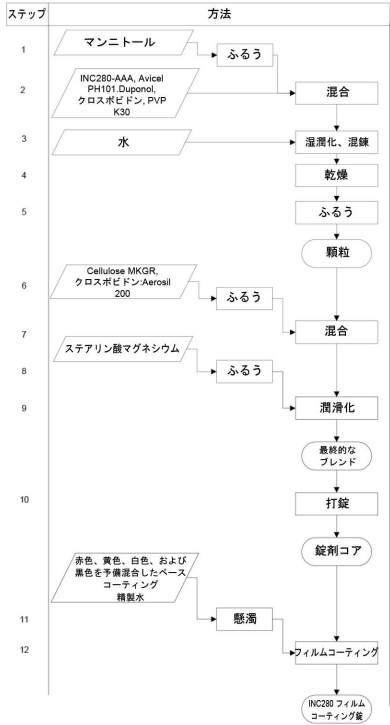
(f) ステップ (d) で形成された前記内部顆粒相を、ステップ (e) で形成された前
記外部顆粒相と共にブレンドするステップ、

(g) ステップ (f) で形成された混合物の製剤に潤滑剤を添加し、ブレンドするステ
ップ、および

(h) ステップ (g) で形成された前記混合物を、錠剤に圧縮するステップ
を含む、方法。

【図 1】

図 1.



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377

- (72)発明者 ゴンサルヴェス, エリザベート
スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 タウフマン, クリスティン
スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 イェン, シャウ - フォン
スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 ヴィッパグンタ, スーダ
アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 ニュージャージー州, イースト ハノーヴァー , ワン ヘルス プラザ , ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレイション内
- (72)発明者 ゾン, ジーシン
アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 ニュージャージー州, イースト ハノーヴァー , ワン ヘルス プラザ , ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレイション内

審査官 古閑 一実

- (56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 2 0 9 7 6 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 3 0 2 4 3 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 7 2 6 0 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 0 2 8 0 7 (J P , A)
医薬品添加物事典 2 0 0 7 , 株式会社 薬事日報社 , 2 0 0 7 年 7 月 2 5 日 , 第 1 刷 , p.93 , 97

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)