(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-539726
(P2024-539726A)
(43)公表日　令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 209/42	*(2006.01)*	C07D	209/42	CSP　4C076
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	4C084
A61K 47/38	*(2006.01)*	A61K	47/38	4C086
A61K 47/36	*(2006.01)*	A61K	47/36	
A61K 47/26	*(2006.01)*	A61K	47/26	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全52頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-526809(P2024-526809)
(86)(22)出願日　令和4年10月31日(2022.10.31)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月24日(2024.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/078962
(87)国際公開番号　WO2023/077117
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/127945
(32)優先日　令和3年11月1日(2021.11.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　63/280,972
(32)優先日　令和3年11月18日(2021.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　513137330
エピザイム，インコーポレイティド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， ７ティーエイチ フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドの結晶形態

(57)【要約】
本開示は、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリド、およびＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミドの結晶形態、これらの結晶形態を含む医薬組成物、これらの結晶形態を製造する方法、ならびにこれらの結晶形態を被験体に投与することを含む、被験体における疾患、状態、または障害を処置する方法を提供する。

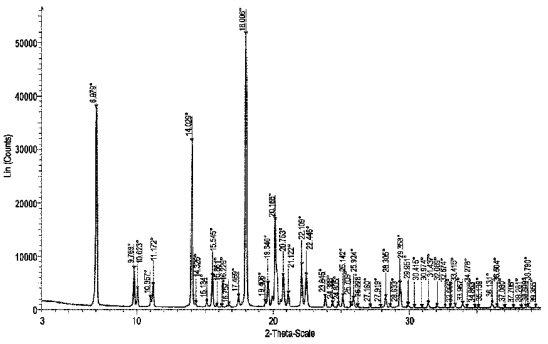


Fig. 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）遊離塩基形態ＩＩ、遊離塩基形態ＩＩＩ、もしくは遊離塩基形態ＩＶ、もしくはそれらの混合物を有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド、または
（ｂ）ＨＣｌ形態Ｉ、もしくはＨＣｌ形態ＩＩ、もしくはそれらの混合物を有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリド、または
（ｃ）ＨＢｒ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミド
の結晶形態であって、
（ｉ）遊離塩基形態ＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、１４．０、１８．０、および２０．２度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、
（ｉｉ）遊離塩基形態ＩＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１４．８、１８．０、および１９．８度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、
（ｉｉｉ）遊離塩基形態ＩＶが、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．８、１８．１、１９．１、１９．９、および２０．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、
（ｉｖ）ＨＣｌ形態Ｉが、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．６および２５．０度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、
（ｖ）ＨＣｌ形態ＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、１５．２、１６．０、１７．７、および２２．６度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、
（ｖｉ）ＨＢｒ形態Ｉが、ＣｕＫα放射線を使用した、１８．８、２５．１、および２６．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θである、
結晶形態。
【請求項２】
遊離塩基形態ＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項３】
遊離塩基形態ＩＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項４】
遊離塩基形態ＩＶを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項５】
約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドの任意の他の物理的形態を含む、請求項２から４のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項６】

ＨＣｌ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項７】

ＨＣｌ形態ＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項８】

約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドの任意の他の物理的形態を含む、請求項６または７に記載の結晶形態。

【請求項９】

ＨＢｒ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項１０】

約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミドの任意の他の物理的形態を含む、請求項９に記載の結晶形態。

【請求項１１】

請求項１から１０のいずれか一項に記載の結晶形態と、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項１２】

前記１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤が、延性希釈剤、脆性希釈剤、崩壊剤、結合剤、流動促進剤、または滑沢剤、またはそれらの組合せを含む、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤が、微結晶性セルロース、部分的にアルファ化されたトウモロコシデンプン、無水ラクトース、マンニトール、無水第二リン酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、またはステアリン酸、またはそれらの組合せを含む、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

（ａ）約２５％ｗ／ｗの前記結晶形態と、
（ｂ）約３５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、
（ｃ）約３５％ｗ／ｗの無水ラクトースと、
（ｄ）約３％ｗ／ｗのクロスカルメロースナトリウムと、
（ｅ）約１．５％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムと
を含む、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記フィルムコーティング組成物が、ＨＰＭＣ２９１０／ヒプロメロース、二酸化チタン、およびマクロゴール／ＰＥＧを含む、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

フィルムコーティングされた錠剤として製剤化された、請求項１１から１６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

請求項１１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物を製造する方法であって、前記方法が、前記結晶形態を前記１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とブレンドすることを含む、方法。
【請求項１９】
がんの処置を必要とする被験体におけるがんを処置する方法であって、前記方法が、治療的に有効な量の請求項１から１０のいずれか一項に記載の結晶形態、または治療的に有効な量の請求項１１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記被験体に投与することを含む、方法。
【請求項２０】
前記がんが、表２のがんのうちのいずれか１つまたは複数である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記がんが血液がんである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記血液がんが、表３のがんのうちのいずれか１つまたは複数である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記血液がんがびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記血液がんがマントル細胞リンパ腫である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
前記血液がんが多発性骨髄腫である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
前記血液がんがｔ（４；１４）多発性骨髄腫である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
治療的に有効な量の抗がん剤を前記被験体に投与することをさらに含む、請求項１９から２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗がん剤が、１種もしくは複数種のグルココルチコイド受容体アゴニスト、１種もしくは複数種の免疫調節薬、１種もしくは複数種のプロテアソーム阻害剤、１種もしくは複数種のＢｃｌ－２阻害剤、１種もしくは複数種の多面発現経路調節剤、１種もしくは複数種のＸＰＯ１阻害剤、１種もしくは複数種のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、１種もしくは複数種のＥＺＨ２阻害剤、１種もしくは複数種のＢＴＫ阻害剤、１種もしくは複数種の抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、１種もしくは複数種のアルキル化剤、１種もしくは複数種のトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、１種もしくは複数種のビンカアルカロイド、１種もしくは複数種の白金系薬、１種もしくは複数種のヌクレオシド抗がん剤、１種もしくは複数種のＰＩ３Ｋ阻害剤、１種もしくは複数種のＣＤＫ４／６阻害剤、または１種もしくは複数種のＣＡＲＭ１阻害剤、またはそれらの組合せを含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗がん剤がグルココルチコイド受容体アゴニストを含む、請求項２７または２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記グルココルチコイド受容体アゴニストがデキサメタゾンである、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗がん剤が免疫調節薬を含む、請求項２７から３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記免疫調節薬が、ポマリドミドまたはレナリドミドである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】

前記抗がん剤がプロテアソーム阻害剤を含む、請求項２７から３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記抗がん剤がＢｃｌ－２阻害剤を含む、請求項２７から３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記Ｂｃｌ－２阻害剤がベネトクラクスである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記抗がん剤が多面発現経路調節剤を含む、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記多面発現経路調節剤がＣＣ－１２２である、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記抗がん剤がＸＰＯ１阻害剤を含む、請求項２７から３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記ＸＰＯ１阻害剤がセリネクサーである、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記抗がん剤がヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む、請求項２７から４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記ヒストンデアセチラーゼ阻害剤がパノビノスタットである、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記抗がん剤がＥＺＨ２阻害剤である、請求項２７から４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記ＥＺＨ２阻害剤がタゼメトスタットである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記抗がん剤がＢＴＫ阻害剤を含む、請求項２７から４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、またはザヌブルチニブである、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記抗がん剤が抗ＣＤ２０モノクローナル抗体を含む、請求項２７から４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記抗ＣＤ２０モノクローナル抗体がリツキシマブである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記抗がん剤がＰＩ３Ｋ阻害剤を含む、請求項２７から４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＰＩ３Ｋ阻害剤がコパンリシブである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記抗がん剤がＣＤＫ４／６阻害剤を含む、請求項２７から５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】

前記ＣＤＫ４／６阻害剤がパルボシクリブである、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記抗がん剤がＣＡＲＭ１阻害剤を含む、請求項２７から５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記ＣＡＲＭ１阻害剤がＥＺＭ２３０２である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記抗がん剤がアルキル化剤を含む、請求項２７から５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記アルキル化剤がマホスファミドである、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記抗がん剤がトポイソメラーゼＩＩ阻害剤を含む、請求項２７から５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記トポイソメラーゼＩＩ阻害剤が、ドキソルビシンおよびエトポシドである、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記抗がん剤がビンカアルカロイドを含む、請求項２７から５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記ビンカアルカロイドがビンクリスチンである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記抗がん剤が白金系薬を含む、請求項２７から６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記白金系薬が、カルボプラチンまたはオキサリプラチンである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記抗がん剤がヌクレオシド抗がん剤を含む、請求項２７から６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記ヌクレオシド抗がん剤がゲムシタビンである、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
請求項１から１０のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項１１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物と、前記結晶形態または前記医薬組成物をそれを必要とする被験体に投与するための指示書とを含む、キット。
【請求項６６】
抗がん剤をさらに含む、請求項６５に記載のキット。
【請求項６７】
請求項１９から２６のいずれか一項に記載の方法を行うためのキットであって、前記キットが、（ａ）前記結晶形態または前記医薬組成物、および（ｂ）前記結晶形態または前記医薬組成物を前記被験体に投与するための指示書を含む、キット。
【請求項６８】
請求項２７から６４のいずれか一項に記載の方法を行うためのキットであって、前記キットが、（ａ）前記結晶形態または前記医薬組成物、（ｂ）前記結晶形態または前記医薬組成物を前記被験体に投与するための指示書、（ｃ）前記抗がん剤、および（ｄ）前記抗がん剤を前記被験体に投与するための指示書を含む、キット。
【請求項６９】
請求項１に記載の遊離塩基形態ＩＩを製造する方法であって、前記方法が、
（ｉ）Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキ

シル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドをエタノールおよび水中で加熱して、溶液を得ることと、
（ｉｉ）前記溶液を約０℃に冷却することと、
（ｉｉｉ）必要に応じて、前記溶液に種晶を添加することと、
（ｉｖ）前記遊離塩基形態ＩＩを単離することと
を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の背景
発明の分野
本開示は、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド（「化合物１」）、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリド（「化合物１　ＨＣｌ」）、およびＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミド（「化合物１　ＨＢｒ」）の結晶形態；化合物１、化合物１　ＨＣｌ、および化合物１　ＨＢｒの結晶形態を含む医薬組成物；化合物１、化合物１　ＨＣｌ、および化合物１　ＨＢｒの結晶形態を製造する方法；ならびに化合物１、化合物１　ＨＣｌ、および化合物１　ＨＢｒの結晶形態を被験体に投与することを含む、被験体における疾患、状態、または障害を処置する方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
背景
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド（「化合物１」）は、ＫＭＴ３Ａとしても公知の、ヒストンメチルトランスフェラーゼ（ＨＭＴ）Ｓｕ（ｖａｒ）３－９、Ｅｎｈａｎｃｅｒ－ｏｆ－ｚｅｓｔｅ、Ｔｒｉｔｈｏｒａｘドメイン含有２（ＳＥＴＤ２）の酵素活性の小分子阻害剤である。この化合物およびその合成の方法は、国際公開第２０２０／０３７０７９号において開示されている。
被験体におけるがん、ならびに他の疾患、障害、および状態の処置における使用のための化合物１の固体形態が必要とされている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】国際公開第２０２０／０３７０７９号
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
発明の概要
一態様では、本開示は、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、および化合物１　ＨＢｒの結晶形態を提供する。
【０００５】
別の態様では、本開示は、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態と、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。
【０００６】
別の態様では、本開示は、化合物１の結晶形態の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態を製造する方法を提供する。

【０００７】
別の態様では、本開示は、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態を投与して、疾患、障害、または状態、たとえば、がんの処置を必要とする被験体における被験体における疾患、障害、または状態、たとえば、がんを処置する方法を提供する。
【０００８】
別の態様では、本開示は、被験体における疾患、障害、または状態、たとえばがんの処置における使用のための、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、もしくは化合物１　ＨＢｒの結晶形態、またはその組成物を提供する。
【０００９】
別の態様では、本開示は、被験体における被験体における疾患、障害、または状態、たとえばがんを処置するための薬剤の製造における使用のための化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態を提供する。
【００１０】
別の態様では、本開示は、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態を含むキットを提供する。
【００１１】
別の態様では、本開示は、化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、または化合物１　ＨＢｒの結晶形態と１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を製造する方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【００１２】
【図１】図１は、遊離塩基形態ＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００１３】
【図２】図２は、遊離塩基形態ＩＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００１４】
【図３】図３は、遊離塩基形態ＩＩのＦＴＩＲスペクトルである。
【００１５】
【図４】図４は、遊離塩基形態ＩＩのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００１６】
【図５】図５は、遊離塩基形態ＩＩＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００１７】
【図６】図６は、遊離塩基形態ＩＩＩのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００１８】
【図７】図７は、遊離塩基形態ＩＶのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００１９】
【図８】図８は、遊離塩基形態ＩＶのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００２０】
【図９】図９は、ＨＣｌ形態ＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００２１】
【図１０】図１０は、ＨＣｌ形態ＩのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００２２】
【図１１】図１１は、ＨＣｌ形態ＩＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００２３】
【図１２】図１２は、ＨＣｌ形態ＩＩのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００２４】
【図１３】図１３は、ＨＢｒ形態ＩのＸＲＰＤディフラクトグラムである。
【００２５】
【図１４】図１４は、ＨＢｒ形態ＩのＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムである。
【００２６】

【図１５】図１５は、遊離塩基形態Ｉおよび遊離塩基形態ＩＩの単回経口投与後のオスのビーグル犬における、化合物１の平均血漿濃度対時間プロファイルを示す線グラフである。データは、各群に関してｎ＝３で、平均±ＳＤとして表わされる。

【００２７】

【図１６】図１６は、遊離塩基形態ＩＩを含む錠剤を調製するためのプロセスフロー図である。

【発明を実施するための形態】

【００２８】

発明の詳細な説明

Ｉ．本開示の結晶形態（複数）

一実施形態では、本開示は、化合物１の結晶形態を提供する。これらは「遊離塩基」形態と呼ばれる。

遊離塩基形態Ｉ

【００２９】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１４．１、１４．９、１５．２、１７．５、１８．１、１９．２、２０．０、２０．７、２２．５、および２３．９度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「遊離塩基形態Ｉ」と呼ばれる。遊離塩基形態Ｉは、遊離塩基形態ＩＩおよび遊離塩基形態ＩＶの混合物である。下記を参照されたい。

【００３０】

別の実施形態では、遊離塩基形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、１４．０、１８．０、２０．０、および２０．７度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００３１】

別の実施形態では、遊離塩基形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、図１に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００３２】

別の実施形態では、遊離塩基形態Ｉは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいて約４１．９℃の開始温度および約６２．６℃のピーク温度、約７０．５℃の開始温度および約８０．０℃のピーク温度、約１３２．９℃の開始温度および約１４４．１のピーク温度、ならびに約２１４．５℃の開始温度および約２２０．０℃のピーク温度を有する熱イベントを有すると特徴付けられる。

遊離塩基形態ＩＩ

【００３３】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ａに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「遊離塩基形態ＩＩ」と呼ばれる。遊離塩基形態ＩＩは無水である。

【００３４】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ａに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。

【００３５】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１１．１、１４．０、１５．２、１５．５、１６．８、１７．５、１８．０、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．５、２３．９、２４．４、２４．８、２５．１、２６．０、２８．３、２９．４、および３０．０度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００３６】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１０．０、１１．０、１１．２、１４．０、１４．３、１５．１、１５．５、１５．９、１６．２、１６．８、１７．５、１８．０、１９．４、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．４、２３．８、２４．４、２４．８、２５．１、２５．７、２５．９、２６．２、２７．２、２７．９、２８．３、２８．６、２９．４、３０．０、３０．４、３１．０、３１．４、３２．１、３２．７、３３．１、３３．４、３４．０、３４．３、３４．９、３５．１、３６．１、３６．５、３７．１、３７．７、３８．３、３８．６、３８．８、および／または３９．４度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００３７】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１１．１、１４．０、１５．２、１５．５、１６．８、１７．５、１８．０、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．５、２３．９、２４．４、２４．８、２５．１、２６．０、２８．３、２９．４、および／または３０．０度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００３８】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１０．０、１１．０、１１．２、１４．０、１４．３、１５．１、１５．５、１５．９、１６．２、１６．８、１７．５、１８．０、１９．４、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．４、２３．８、２４．４、２４．８、２５．１、２５．７、２５．９、２６．２、２７．２、２７．９、２８．３、２８．６、２９．４、３０．０、３０．４、３１．０、３１．４、３２．１、３２．７、３３．１、３３．４、３４．０、３４．３、３４．９、３５．１、３６．１、３６．５、３７．１、３７．７、３８．３、３８．６、３８．８、および／または３９．４度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００３９】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１１．１、１４．０、１５．２、１５．５、１６．８、１７．５、１８．０、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．５、２３．９、２４．４、２４．８、２５．１、２６．０、２８．３、２９．４、および／または３０．０度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００４０】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１０．０、１１．０、１１．２、１４．０、１４．３、１５．１、１５．５、１５．９、１６．２、１６．８、１７．５、１８．０、１９．４、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．４、２３．８、２４．４、２４．８、２５．１、２５．７、２５．９、２６．２、２７．２、２７．９、２８．３、２８．６、２９．４、３０．０、３０．４、３１．０、３１．４、３２．１、３２．７、３３．１、３３．４、３４．０、３４．３、３４．９、３５．１、３６．１、３６．５、３７．１、３７．７、３８．３、３８．６、３８．８、および／または３９．４度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００４１】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、９．８、１１．１、１４．０、１５．２、１５．５、１６．８、１７．５、１８．０、１９．６、２０．２、２０．８、２１．１、２２．１、２２．５、２３．９、２４．４、２４．８

、２５．１、２６．０、２８．３、２９．４、および／または３０．０度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００４２】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、１４．０、１８．０、および２０．２度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００４３】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、図２に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００４４】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、３２９２、２９３４、２８６０、１６２８、１５２８、１５０８、１４４９、１２４８、７９１、７７７、および７４５cm^{-1}において伸縮を有する赤外線（ＩＲ）スペクトルを有すると特徴付けられ、ここで、cm^{-1}値は±４cm^{-1}である。

【００４５】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、図３に描写されるものと本質的に同じであるＩＲスペクトルを有すると特徴付けられる。

【００４６】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいた約２２４．３℃の開始温度および約２２５．７℃のピーク温度を有する融点を有すると特徴付けられる。

【００４７】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、図４に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。

遊離塩基形態ＩＩＩ

【００４８】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｂに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「遊離塩基形態ＩＩＩ」と呼ばれる。遊離塩基形態ＩＩＩは、遊離塩基形態ＩＶの脱水された形態である。下記を参照されたい。

【００４９】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｂに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。

【００５０】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、９．３、１４．８、１５．４、１５．５、１７．１、１７．５、１８．０、１９．８、２２．１、２２．７、２６．０、２７．７、および２９．８度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、９．３、１４．８、１５．４、１５．５、１７．１、１７．５、１８．０、１９．８、２２．１、２２．７、２６．０、２７．７、および／または２９．８度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００５１】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、９．３、１４．８、１５．４、１５．５、１７．１、１７．５、１８．０、１９．８、２２．１、２２．７、２６．０、２７．７、および／または２９．８度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００５２】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、９．３、１４．８、１５．４、１５．５、１７．１、１７．５、１８．０、１９．８、２２．１、２２．７、２６．０、２７．７、および／または２９．８度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。
【００５３】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、９．３、１４．８、１５．４、１５．５、１７．１、１７．５、１８．０、１９．８、２２．１、２２．７、２６．０、２７．７、および／または２９．８度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。
【００５４】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１４．８、１８．０、および１９．８度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。
【００５５】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、図５に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。
【００５６】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいた約１３９．０℃、１７６．１℃、および２２３．２℃のピーク温度を有する熱イベントを有すると特徴付けられる。
【００５７】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、図６に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。
遊離塩基形態ＩＶ
【００５８】
別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｃに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「遊離塩基形態ＩＶ」と呼ばれる。遊離塩基形態ＩＶは、式：化合物１・ｘH_2Oによって表される水和物であり、式中、ｘは約３である。
【００５９】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｃに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。
【００６０】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、６．２、７．０、９．０、９．８、１３．８、１４．５、１４．８、１５．９、１６．４、１８．１、１８．７、１９．１、１９．９、２０．５、２１．７、２２．４、２２．９、２３．６、２４．５、２５．５、２６．２、２６．６、２８．８、２９．８、および３０．９度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、６．２、７．０、９．０、９．８、１３．８、１４．５、１４．８、１５．９、１６．４、１８．１、１８．７、１９．１、１９．９、２０．５、２１．７、２２．４、２２．９、２３．６、２４．５、２５．５、２６．２、２６．６、２８．８、２９．８、および／または３０．９度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。
【００６１】
別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、６．２、７．０

、９．０、９．８、１３．８、１４．５、１４．８、１５．９、１６．４、１８．１、１８．７、１９．１、１９．９、２０．５、２１．７、２２．４、２２．９、２３．６、２４．５、２５．５、２６．２、２６．６、２８．８、２９．８、および／または３０．９度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００６２】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、６．２、７．０、９．０、９．８、１３．８、１４．５、１４．８、１５．９、１６．４、１８．１、１８．７、１９．１、１９．９、２０．５、２１．７、２２．４、２２．９、２３．６、２４．５、２５．５、２６．２、２６．６、２８．８、２９．８、および／または３０．９度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００６３】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．８、１８．１、１９．１、１９．９、および２０．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、ＣｕＫα放射線を使用して２Θ値は±０．２度２Θであり、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００６４】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、ＣｕＫα放射線を使用した、図７に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００６５】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＶは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいた約９４．７℃、１３９．２℃、１６６．２℃、および２２２．８℃のピーク温度を有する熱イベントを有すると特徴付けられる。

【００６６】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩＩは、図８に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。

【００６７】

別の実施形態では、本開示は、化合物１　ＨＣｌの結晶形態を提供する。

ＨＣｌ形態Ｉ

【００６８】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｄに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「ＨＣｌ形態Ｉ」と呼ばれる。ＨＣｌ形態Ｉは、式：化合物１　ＨＣｌ・ｘH_2Oによって表される水和物であり、式中、ｘは約１である。

【００６９】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｄに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。

【００７０】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１３．６、１４．６、１４．８、１６．８、１７．６、１８．６、２０．３、２１．１、２１．６、２２．６、２４．１、２５．１、２５．４、２５．８、２６．４、２７．６、および３０．３度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１３．６、１４．６、１４．８、１６．８、１７．６、１８．６、２０．３、２１．１、２１．６、２２．６、２４．１、２５．１、２５．４、２５．８、２６．４、２７．６、および／または３０．３度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００７１】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１３．６、１４．６

、１４．８、１６．８、１７．６、１８．６、２０．３、２１．１、２１．６、２２．６、２４．１、２５．１、２５．４、２５．８、２６．４、２７．６、および／または３０．３度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００７２】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１３．６、１４．６、１４．８、１６．８、１７．６、１８．６、２０．３、２１．１、２１．６、２２．６、２４．１、２５．１、２５．４、２５．８、２６．４、２７．６、および／または３０．３度２Θにおいて５つ３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００７３】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１３．６、１４．６、２２．６、２４．１、２５．０、および２６．４度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００７４】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．６および２５．０度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００７５】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、図９に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００７６】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいた９６．１℃の開始温度および１５１．４℃のピーク温度を有する融点を有すると特徴付けられる。

【００７７】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態Ｉは、図１０に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。

ＨＣｌ形態ＩＩ

【００７８】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｅに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「ＨＣｌ形態ＩＩ」と呼ばれる。ＨＣｌ形態ＩＩは無水である。

【００７９】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｅに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。

【００８０】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．７、９．３、１０．９、１３．０、１４．２、１５．２、１６．０、１６．８、１７．７、１８．７、１９．９、２１．５、２１．７、２２．６、２６．１、２７．４、２７．９、２８．６、３０．０、および３３．７度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．７、９．３、１０．９、１３．０、１４．２、１５．２、１６．０、１６．８、１７．７、１８．７、１９．９、２１．５、２１．７、２２．６、２６．１、２７．４、２７．９、２８．６、３０．０、および／または３３．７度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００８１】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．７、９．３、１０．９、１３．０、１４．２、１５．２、１６．０、１６．８、１７．７、１８．７、

１９．９、２１．５、２１．７、２２．６、２６．１、２７．４、２７．９、２８．６、３０．０、および／または３３．７度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００８２】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．７、９．３、１０．９、１３．０、１４．２、１５．２、１６．０、１６．８、１７．７、１８．７、１９．９、２１．５、２１．７、２２．６、２６．１、２７．４、２７．９、２８．６、３０．０、および／または３３．７度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００８３】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、１５．２、１６．０、１７．７、および２２．６度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００８４】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、ＣｕＫα放射線を使用した、図１１に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００８５】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいた２９６．４℃の開始温度および３０８．３℃のピーク温度を有する融点を有すると特徴付けられる。

【００８６】

別の実施形態では、ＨＣｌ形態ＩＩは、図１２に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。

【００８７】

別の実施形態では、本開示は、化合物１　ＨＢｒの結晶形態を提供する。

ＨＢｒ形態Ｉ

【００８８】

別の実施形態では、化合物１の結晶形態は、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｆに列挙されるピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。この結晶形態は、「ＨＢｒ形態Ｉ」と呼ばれる。ＨＢｒ形態Ｉは、式：化合物１　ＨＢｒ・ｘH_2Oによって表される水和物であり、式中、ｘは約１である。

【００８９】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、表Ｆに列挙されるｄ－面間隔を有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられる。

【００９０】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１２．３、１２．８、１３．６、１４．１、１４．５、１５．０、１５．５、１６．７、１７．７、１８．８、１９．５、２０．４、２１．２、２２．６、２４．２、２５．１、２６．０、２６．５、２７．１、２８．４、２９．３、３０．６、３１．２、３３．４、および３６．０度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９１】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１２．３、１２．８、１３．６、１４．１、１４．５、１５．０、１５．５、１６．７、１７．７、１８．８、１９．５、２０．４、２１．２、２２．６、２４．２、２５．１、２６．０、２６．５、２７．１、２８．４、２９．３、３０．６、３１．２、３３．４、および／または３６．０度２Θにおいて少なくとも３つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９２】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１２．３、

１２．８、１３．６、１４．１、１４．５、１５．０、１５．５、１６．７、１７．７、１８．８、１９．５、２０．４、２１．２、２２．６、２４．２、２５．１、２６．０、２６．５、２７．１、２８．４、２９．３、３０．６、３１．２、３３．４、および／または３６．０度２Θにおいて少なくとも４つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９３】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１２．３、１２．８、１３．６、１４．１、１４．５、１５．０、１５．５、１６．７、１７．７、１８．８、１９．５、２０．４、２１．２、２２．６、２４．２、２５．１、２６．０、２６．５、２７．１、２８．４、２９．３、３０．６、３１．２、３３．４、および／または３６．０度２Θにおいて少なくとも５つのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９４】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１８．８、２１．２、２２．６、２５．０、２６．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９５】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、１８．８、２５．０、および２６．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、２Θ値は±０．２度２Θである。

【００９６】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、ＣｕＫα放射線を使用した、図１３に描写されるものと本質的に同じであるＸＲＰＤディフラクトグラムを有すると特徴付けられる。

【００９７】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）に基づいて、６６．４℃の開始温度および１２２．８℃のピーク温度；および１７７．７℃の開始温度および１８９．０℃のピーク温度を有する熱イベントを有すると特徴付けられる。

【００９８】

別の実施形態では、ＨＢｒ形態Ｉは、図１４に描写されるものと本質的に同じであるＤＳＣサーモグラムを有すると特徴付けられる。

【００９９】

このセクションで説明される化合物１の結晶形態、化合物１　ＨＣｌの結晶形態、および化合物１　ＨＢｒの結晶形態は、「本開示の結晶形態（複数）」と集合的に呼ばれる（それぞれは個別に「本開示の結晶形態」と呼ばれる）。

【０１００】

別の実施形態では、本開示の結晶形態は、重量で約１０％～約２０％、たとえば、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、または約２０％の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの別の物理的形態、たとえば、結晶または非晶質形態を含むと特徴付けられる。

【０１０１】

別の実施形態では、本開示の結晶形態は、重量で約１％～約１０％、たとえば、約１０％、約９％、約８％、約７％、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％、または約１％の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの別の物理的形態を含むと特徴付けられる。

【０１０２】

別の実施形態では、本開示の結晶形態は、重量で約０．１％～約１％、たとえば、約１％、約０．９％、約０．８％、約０．７％、約０．６％、約０．５％、約０．４％、約０．３％、約０．２％、または約０．１％の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの別の物理的形態を含むと特徴付けられる。

【０１０３】
別の実施形態では、本開示の結晶形態は、ＸＲＰＤで検出可能な量の化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの任意の他の物理的形態を含まないと特徴付けられる。
【０１０４】
別の実施形態では、本開示の結晶形態は、約０．１μｍ～約５００μｍの平均粒径分布を有する。
【０１０５】
別の実施形態では、本開示の結晶形態は、約１μｍ～約１００μｍの平均粒径分布を有する。
【０１０６】
別の実施形態では、本開示の結晶形態は、約５μｍ～約２５μｍの平均粒径分布を有する。
【０１０７】
別の実施形態では、本開示の結晶形態は、約１００μｍ、約９０μｍ、約８０μｍ、約７０μｍ、約６０μｍ、約５０μｍ、約４０μｍ、約３５μｍ、約３０μｍ、約２５μｍ、約２０μｍ、約１５μｍ、約１０μｍ、約５μｍ、または約１μｍの平均粒径分布を有する。
ＩＩ．本開示の組成物（複数）
【０１０８】
別の実施形態では、本開示は、本開示の結晶形態と、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。
【０１０９】
別の実施形態では、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤は、延性希釈剤、たとえば、微結晶性セルロース、部分的にアルファ化されたトウモロコシデンプン；脆性希釈剤、たとえば、無水ラクトース、マンニトール、無水第二リン酸カルシウム；崩壊剤、たとえば、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン；結合剤、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、流動促進剤、たとえば、コロイド状二酸化ケイ素；または滑沢剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸；またはそれらの組合せを含む。
【０１１０】
別の実施形態では、医薬組成物は、（ａ）約２０％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗの結晶形態、（ｂ）約６０％ｗ／ｗ～約８０％ｗ／ｗの１種または複数種の延性または脆性希釈剤、（ｃ）約１％ｗ／ｗ～約５％ｗ／ｗの１種または複数種の崩壊剤、（ｄ）約０．５％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗの１種または複数種の滑沢剤を含む。
【０１１１】
別の実施形態では、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤は、微結晶性セルロース、部分的にアルファ化されたトウモロコシデンプン、無水ラクトース、マンニトール、無水第二リン酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、またはステアリン酸、またはそれらの組合せを含む。
【０１１２】
別の実施形態では、医薬組成物は、（ａ）約２５％ｗ／ｗの結晶形態、（ｂ）約３５％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、（ｃ）約３５％ｗ／ｗの無水ラクトース、（ｄ）約３％ｗ／ｗのクロスカルメロースナトリウム、（ｅ）約１．５％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムを含む。
【０１１３】
別の実施形態では、医薬組成物は乾燥顆粒である。
【０１１４】
別の実施形態では、医薬組成物は、錠剤として製剤化される。

【０１１５】
別の実施形態では、医薬組成物は、フィルムコーティングされた錠剤として製剤化される。
【０１１６】
別の実施形態では、フィルムコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）２９１０／ヒプロメロース、二酸化チタン、およびマクロゴール／ＰＥＧを含む。
【０１１７】
このセクションで説明される医薬組成物および製剤は、「本開示の組成物（複数）」と集合的に呼ばれる（それぞれは個別に「本開示の組成物」と呼ばれる）。

ＩＩＩ．本開示の組成物を製造する方法
【０１１８】
別の実施形態では、本開示は、本開示の組成物を製造する方法であって、前記方法が、本開示の結晶形態を１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とブレンドすることを含む、方法を提供する。
【０１１９】
別の実施形態では、本開示の組成物を製造する方法は、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤を、たとえば、賦形剤に応じて４０メッシュまたは５０メッシュのふるいによってふるい分けて、起こり得る凝集を除去することを含む。
【０１２０】
別の実施形態では、本開示の組成物を製造する方法は、たとえば、２０ｒｐｍのブレンド速度で１０～３０分間、１種または複数種の賦形剤をブレンドして、均一のブレンドを得ることを含む。
【０１２１】
別の実施形態では、本開示の組成物を製造する方法は、たとえば、２０ｒｐｍのブレンド速度で５～１０分間、たとえば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸を用いてブレンドを滑沢化して、滑沢化されたブレンドを得ることを含む。
【０１２２】
別の実施形態では、本開示の組成物を製造する方法は、滑沢化されたブレンドをローラーコンパクターに通して、乾燥顆粒を生産することを含む。別の実施形態では、乾燥顆粒は、たとえば、２０ｒｐｍのブレンド速度で５～１０分間、たとえば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸を用いて滑沢化されて、滑沢化された顆粒が得られる。
【０１２３】
別の実施形態では、本開示は、本開示の組成物を製造する方法であって、前記方法が、滑沢化された顆粒を圧縮して錠剤を得ることを含む、方法を提供する。
【０１２４】
別の実施形態では、錠剤は、フィルムコーティング組成物でコーティングされる。好適なフィルムコーティングは、表１および国際公開第２０１３／０４５９６１号において説明されている。

【表１】

表 1

化学名	商標名	コーティングの特徴
エチルセルロース	Ethocel	非水溶性
	Aquacoat(登録商標)ECD	
	Surelease	
ポリビニルアセテート	Kollicoat(登録商標)SR	非水溶性
メタクリレートコポリマー	Eudragit(登録商標)NE、RL、RS	非水溶性
	Kollicoat(登録商標)EMM	
	Eudragit(登録商標)L、S、FS	腸溶性
	Kollicoat(登録商標)MAE	
	Eudragit E	胃溶性
セルロースハーフエステル	Aquacoat(登録商標)CPD	腸溶性
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	Pharmacoat 606	水溶性
	Sepifilm 752	
	Opadry 1	
ポリビニルアルコール(PVA)	Opadry II Clear	水溶性
	Opadry II White	

【０１２５】
別の実施形態では、フィルムコーティング組成物は、ＨＰＭＣ２９１０／ヒプロメロース、二酸化チタン、およびマクロゴール／ＰＥＧを含む。
ＩＶ．疾患、障害、または状態を処置する方法
【０１２６】
別の実施形態では、本開示は、疾患、障害、または状態の処置を必要とする被験体における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記方法が、治療的に有効な量の本開示の結晶形態、または治療的な量の本開示の組成物を被験体に投与することを含む、方法を提供する。
【０１２７】
別の実施形態では、疾患、障害、または状態はがんである。
【０１２８】
別の実施形態では、がんは、表２のがんのうちのいずれか１つまたは複数である。

【表２－１】

表 2

副腎がん	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ球性白血病
末端黒子型黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺がん
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺がん
急性巨核芽球性白血病	MALT リンパ腫
急性単球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫瘍
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯原性腫瘍	マスト細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔胚細胞腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	髄様甲状腺がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽腫
侵攻性 NK 細胞白血病	黒色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミュラー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋肉組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星状細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	粘液腫
B 細胞慢性リンパ球性白血病	粘液肉腫
B 細胞前リンパ球性白血病	上咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽腫
胆道がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽腫	結節型黒色腫
骨がん	眼がん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
ブラウン腫瘍	乏突起神経膠腫
バーキットリンパ腫	膨大細胞腫
乳がん	視神経鞘髄膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫

【表２－２】

癌肉腫	卵巣がん
軟骨腫瘍	パンコースト腫瘍
セメント質腫	乳頭様甲状腺がん
骨髄肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚Ｔ細胞リンパ腫	多胎芽腫
子宮頸がん	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	原発性中枢神経系リンパ腫
デゴス病	原発性滲出性リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん
びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	膵臓がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄様癌
腸症関連Ｔ細胞リンパ腫	網膜芽腫
食道がん	横紋筋腫
胎児内胎児	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター形質転換
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	神経鞘腫症
神経節神経腫	精上皮腫
胃腸がん	セルトリ細胞腫
胚細胞腫瘍	性索性腺間質腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞線維芽細胞腫	皮膚がん
骨巨細胞腫	青色小円形細胞腫瘍
グリア腫瘍	小細胞癌
多形性膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性いぼ
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽腫	脾臓辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫	有棘細胞癌
卵巣男性胚細胞腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃のがん（gastric　cancer）	小腸がん
ヘアリー細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽腫	胃がん（stomach　cancer）
頭頚部がん	Ｔ細胞リンパ腫

【表２－３】

血管外皮細胞腫	精巣がん
血液学的悪性腫瘍	葚膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾Ｔ細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	喉のがん
非ホジキンリンパ腫	尿膜管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	いぼ状癌
致死性正中線癌	視覚路神経膠腫
白血病	外陰がん
ライディッヒ細胞腫	膣がん
脂肪肉腫	ワルデンストレームマクログロブリン血症
肺がん	ワルチン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

【０１２９】

別の実施形態では、がんは血液がんである。例示的な血液がんとしては、表３に列挙されるがんが挙げられるが、これらに限定されない。

【表３】

表 3

急性リンパ球性白血病(ALL)	急性好酸球性白血病
急性骨髄球性白血病(AML)	急性赤白血病
慢性リンパ球性白血病(CLL)	急性リンパ芽球性白血病
小リンパ球性リンパ腫(SLL)	急性巨核芽球性白血病
多発性骨髄腫(MM)	急性単球性白血病
ホジキンリンパ腫(HL)	急性前骨髄球性白血病
非ホジキンリンパ腫(NHL)	急性骨髄性白血病
マントル細胞リンパ腫(MCL)	B 細胞前リンパ球性白血病
辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞リンパ腫
脾臓辺縁帯リンパ腫	MALT リンパ腫
濾胞性リンパ腫(FL)	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)	T 細胞リンパ腫
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	マスト細胞白血病
辺縁帯リンパ腫(MZL)	成人 T 細胞白血病/リンパ腫
ヘアリー細胞白血病(HCL)	侵攻性 NK 細胞白血病
バーキットリンパ腫(BL)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
リヒター形質転換	

【０１３０】

別の実施形態では、がんはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。

【０１３１】

別の実施形態では、がんはマントル細胞リンパ腫である。

【０１３２】

別の実施形態では、がんは多発性骨髄腫である。

【０１３３】
別の実施形態では、多発性骨髄腫は、１４ｑ３２における免疫グロブリン重鎖遺伝子座に関与する染色体転座を有すると特徴付けられる。別の実施形態では、染色体転座はｔ（４；１４）転座、すなわち、多発性骨髄腫はｔ（４；１４）多発性骨髄腫である。
【０１３４】
別の実施形態では、本開示は、がんの処置を必要とする被験体におけるがんを処置する方法であって、前記方法が、治療的に有効な量の本開示の結晶形態、または治療的な量の本開示の組成物を、被験体に治療的に有効な量の抗がん剤との組合せで、被験体に投与することを含む、方法を提供する。
【０１３５】
別の実施形態では、抗がん剤は、１種もしくは複数種のグルココルチコイド受容体アゴニスト、１種もしくは複数種の免疫調節薬、１種もしくは複数種のプロテアソーム阻害剤、１種もしくは複数種のＢｃｌ－２阻害剤、１種もしくは複数種の多面発現経路調節剤（pleiotropic pathway modulator）、１種もしくは複数種のＸＰＯ１阻害剤、１種もしくは複数種のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、１種もしくは複数種のＥＺＨ２阻害剤、１種もしくは複数種のＢＴＫ阻害剤、１種もしくは複数種の抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、１種もしくは複数種のアルキル化剤、１種もしくは複数種のトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、１種もしくは複数種のビンカアルカロイド、１種もしくは複数種の白金系薬、１種もしくは複数種のヌクレオシド抗がん剤、１種もしくは複数種のＰＩ３Ｋ阻害剤、１種もしくは複数種のＣＤＫ４／６阻害剤、または１種もしくは複数種のＣＡＲＭ１阻害剤、またはそれらの組合せを含む。
【０１３６】
別の実施形態では、抗がん剤はグルココルチコイド受容体アゴニストを含む。別の実施形態では、グルココルチコイド受容体アゴニストはデキサメタゾンである。
【０１３７】
別の実施形態では、抗がん剤は免疫調節薬を含む。別の実施形態では、免疫調節薬はポマリドミドまたはレナリドミドである。
【０１３８】
別の実施形態では、抗がん剤はプロテアソーム阻害剤を含む。別の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである。
【０１３９】
別の実施形態では、抗がん剤はＢｃｌ－２阻害剤を含む。別の実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤はベネトクラクスである。
【０１４０】
別の実施形態では、抗がん剤は多面発現経路調節剤を含む。別の実施形態では、多面発現経路調節剤はＣＣ－１２２である。
【０１４１】
別の実施形態では、抗がん剤はＸＰＯ１阻害剤を含む。別の実施形態では、ＸＰＯ１阻害剤はセリネクサーである。
【０１４２】
別の実施形態では、抗がん剤はヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む。別の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤はパノビノスタットである。
【０１４３】
別の実施形態では、抗がん剤はＥＺＨ２阻害剤である。別の実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤はタゼメトスタットである。
【０１４４】
別の実施形態では、抗がん剤はＢＴＫ阻害剤を含む。別の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、またはザヌブルチニブである。
【０１４５】
別の実施形態では、抗がん剤は抗ＣＤ２０モノクローナル抗体を含む。別の実施形態で

は、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体はリツキシマブである。
【０１４６】
別の実施形態では、抗がん剤はＰＩ３Ｋ阻害剤を含む。別の実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害剤はコパンリシブである。
【０１４７】
別の実施形態では、抗がん剤はＣＤＫ４／６阻害剤を含む。別の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤はパルボシクリブである。
【０１４８】
別の実施形態では、抗がん剤はＣＡＲＭ１阻害剤を含む。別の実施形態では、ＣＡＲＭ１阻害剤はＥＺＭ２３０２である。
【０１４９】
別の実施形態では、抗がん剤はアルキル化剤を含む。別の実施形態では、アルキル化剤はマホスファミドである。
【０１５０】
別の実施形態では、抗がん剤はトポイソメラーゼＩＩ阻害剤を含む。別の実施形態では、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤は、ドキソルビシンおよびエトポシドである。
【０１５１】
別の実施形態では、抗がん剤はビンカアルカロイドを含む。別の実施形態では、ビンカアルカロイドはビンクリスチンである。
【０１５２】
別の実施形態では、抗がん剤は白金系薬を含む。別の実施形態では、白金系薬は、カルボプラチンまたはオキサリプラチンである。
【０１５３】
別の実施形態では、抗がん剤はヌクレオシド抗がん剤を含む。別の実施形態では、ヌクレオシド抗がん剤はゲムシタビンである。
Ｖ．キット
【０１５４】
別の実施形態では、本開示は、本開示の結晶形態または本開示の組成物を含むキットであって、本開示の方法を実践するためのその使用を容易にする仕方で包装された本開示の結晶形態または本開示の組成物を含むキットを提供する。
【０１５５】
別の実施形態では、キットは、密閉された瓶などの容器中に包装された本開示の結晶形態または本開示の組成物を含み、ラベルが容器に張り付けられ、被験体における疾患、障害、または状態、たとえばがんを処置するための本開示の方法を実践するための本開示の結晶形態または本開示の組成物の使用を説明する挿入文書がキットに含まれる。別の実施形態では、本開示の結晶形態または本開示の組成物は、単位剤形で、たとえば、錠剤として、たとえば、フィルムコーティングされた錠剤として、包装される。
【０１５６】
別の実施形態では、キットは、挿入文書、たとえば、本開示の結晶形態または本開示の組成物を、疾患、障害、または状態を有する被験体に投与するための指示書をさらに含む。別の実施形態では、疾患、障害、または状態はがんである。
ＶＩ．本開示の結晶形態を製造する方法
【０１５７】
別の実施形態では、本開示は、本開示の結晶形態を製造する方法を提供する。
【０１５８】
別の実施形態では、本開示は、遊離塩基形態ＩＩを製造する方法を提供する。
【０１５９】
別の実施形態では、本開示は、遊離塩基形態ＩＩを製造する方法であって、前記方法が、
【０１６０】

（ｉ）化合物１が溶解させられるまで、化合物１、エタノール、および水の混合物を加熱することと、

【０１６１】

（ｉｉ）溶液を約５０℃に冷却することと、

【０１６２】

（ｉｉｉ）必要に応じて、溶液に遊離塩基形態ＩＩの種晶を添加することと、

【０１６３】

（ｉｖ）溶液を約０℃に冷却することと、

【０１６４】

（ｖ）このようにして形成された遊離塩基形態ＩＩを単離することと

を含む、方法を提供する。

【０１６５】

別の実施形態では、遊離塩基形態ＩＩは、ろ過によって単離される。

【０１６６】

別の実施形態では、上記方法は、水およびエタノールの混合物で遊離塩基形態ＩＩを洗浄することをさらに含む。

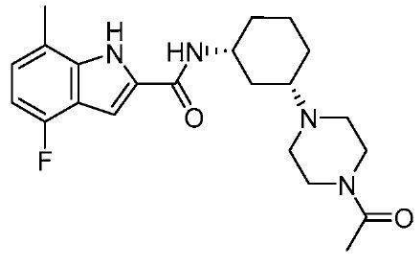
【０１６７】

別の実施形態では、上記方法は、減圧下で、遊離塩基形態ＩＩを乾燥することをさらに含む。

ＶＩＩ．定義

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドまたは「化合物１」は、構造

【化１】



を有する化合物を指す。

【０１６８】

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドまたは「化合物１　ＨＣｌ」は、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドの塩酸塩を指す。

【０１６９】

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミドまたは「化合物１　ＨＢｒ」は、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドの臭化水素酸塩を指す。

【０１７０】

本明細書で使用される場合、本開示の結晶形態に関する「実質的に純粋な」という用語は、結晶材料が、重量で約１０％またはそれ未満、たとえば、約１％～約１０％、たとえば、約９％、約８％、約７％、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％、または約１％の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの任意の他の結晶または非晶

質形態（複数可）を含むことを意味する。別の実施形態では、本開示の結晶形態は、実質的に純粋な遊離塩基形態ＩＩである。

【０１７１】

本明細書で使用される場合、本開示の結晶形態に関する「純粋な」という用語は、結晶材料が、重量で約１％またはそれ未満、たとえば、約０．１％～約１％、たとえば、約１％、約０．９％、約０．８％、約０．７％、約０．６％、約０．５％、約０．４％、約０．３％、約０．２％、または約０．１％、またはそれ未満の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの任意の他の結晶または非晶質形態（複数可）を含むことを意味する。一実施形態では、本開示の結晶形態は、ＸＲＰＤで検出可能な量の、化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの任意の他の結晶または非晶質形態（複数可）を含有しない。

【０１７２】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、結晶の長距離秩序特性を欠く、すなわち、固体が非結晶性である化合物１、化合物１　ＨＣｌ、または化合物１　ＨＢｒの固体形態を指す。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、ＸＲＰＤピーク位置および／または相対強度に関する「本質的に同じ」という用語は、ＸＲＰＤディフラクトグラムを比較する場合、ピーク位置および／または強度の変動が考慮に入れられることを意味する。同様に、ラマンまたはＩＲピーク位置に関する「本質的に同じ」という用語は、ラマンまたはＩＲスペクトルを比較する場合、ピーク位置の変動が考慮に入れられることを意味する。たとえば、ＸＲＰＤピーク位置は、たとえば、０．２°２Θ、すなわち±０．２度２Θもの、たとえば装置間の変動を示し得、ラマンおよびＩＲピーク位置は、たとえば、４ｃｍ$^{-1}$、すなわち±４ｃｍ$^{-1}$もの、たとえば装置間の変動を示し得る。たとえば、ＸＲＰＤディフラクトグラムにおける相対的ピーク強度も、結晶化度、配向、調製された試料表面、および当業者に公知の他の因子に起因する装置間の変動を示し得、定性的尺度としてのみ使われるべきである。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「微粒子化」という用語は、粒子集団のサイズが、典型的にミクロン規模に低減されるプロセスまたは方法を指す。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、「ミクロン」または「μｍ」という用語は、１×１０$^{-6}$メートルである「マイクロメートル」を指す。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、「治療的に有効な量」という用語は、疾患、状態、外傷、もしくは障害の１つまたは複数の症状を処置するのに、または疾患、状態、外傷、もしくは障害の進行を阻止するのに、または疾患、状態、外傷、もしくは障害の退行をもたらすのに十分な化合物１の量を指す。

【０１７７】

一実施形態では、本開示の結晶形態または本開示の組成物は、その意図される治療目的を達成するのに有効な量で被験体に投与される。個別の必要とすることは様々であり得る一方で、各化合物の有効量の最適な範囲を決定することは、当分野の技能範囲内である。典型的には、本開示の結晶形態は、哺乳類、たとえば、ヒトに、１日当たり、哺乳類の体重１ｋｇ当たり約０．００２５から約１５００ｍｇまでの投与量で、または、当量の医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物は、経口的に投与されて特定の障害を処置する。哺乳類に投与される本開示の結晶形態の有用な経口投与量は、哺乳類の体重１ｋｇ当たり約０．１ｍｇから約１０ｍｇまで、または当量の医薬的に許容されるその塩または溶媒和物である。

【０１７８】

一実施形態では、本開示の結晶形態または本開示の組成物は、約５０ｍｇから約２００

０ｍｇまでの総１日投与量で被験体に投与される。別の実施形態では、本開示の結晶形態または本開示の組成物は、約１００ｍｇから約１０００ｍｇまでの総１日投与量で被験体に投与される。別の実施形態では、本開示の結晶形態または本開示の組成物は、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇの総１日投与量で被験体に投与される。

【０１７９】

単位経口投与量は、約１ｍｇから約１０００ｍｇまでの本開示の結晶形態、たとえば、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５ｍｇ～約２００ｍｇの結晶形態を含んでもよい。単位投与量は、それぞれが、たとえば、約１０ｍｇから約２５０ｍｇまでの化合物、または当量の医薬的に許容されるその塩または溶媒和物を含有する、１つまたは複数の錠剤またはカプセル剤として、毎日１または複数回投与され得る。一実施形態では、単位経口投与量、たとえば、錠剤は、約２５ｍｇの本開示の結晶形態を含む。別の実施形態では、単位経口投与量、たとえば、錠剤は、約１００ｍｇの本開示の結晶形態を含む。別の実施形態では、単位経口投与量、たとえば、錠剤は、約２００ｍｇの本開示の結晶形態を含む。別の実施形態では、約１０ｍｇ～約２５０ｍｇの本開示の結晶形態の単位経口投与量が、被験体に１日１回投与される。別の実施形態では、約１０ｍｇ～約２５０ｍｇの本開示の結晶形態の単位経口投与量が、被験体に１日２回投与される。別の実施形態では、約１０ｍｇ～約２５０ｍｇの本開示の結晶形態の単位経口投与量が、被験体に１日３回投与される。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、本開示の結晶形態に関する「化学的に安定な」などの用語は、少なくとも３か月間、約２５℃の温度および約６０％の相対湿度で保存された後、結晶固体が、０．５％未満の化学分解、たとえば、０．４％未満、０．３％未満、０．２％未満、０．１％未満、または０．０５％未満の化学分解を示すことを意味する。分解の量を決定する際には、方法、たとえば、当技術分野で公知のＨＰＬＣを使用して、１種または複数種の化学的不純物の出現を測定することができ、かつ／または化合物１の消滅を測定することができる。

【０１８１】

「ａ」および「ａｎ」という用語は、１、または１より多いことを指す。

【０１８２】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、記載される数±１０％を含む。したがって、「約１０」は、９～１１を意味する。

【０１８３】

本明細書で使用される場合、「平均粒径分布」または「D_{50}」という用語は、レーザー回折によって、たとえばＭａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｓｉｚｅｒ　Ｍｉｃｒｏｐｌｕｓ機器またはその同等物において決定される、粒子の５０質量％が、より大きい相当直径を有し、残りの５０質量％が、より小さい相当直径を有する直径である。

【０１８４】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、本開示の結晶形態以外に、被験体への投与に好適な医薬製剤、たとえば経口投与のための錠剤が得られるように入っているかまたは加えられる任意の成分を指す。賦形剤は典型的に、本開示の結晶形態の処理、取扱い、溶解、投与などを容易にするために組成物に加えられる不活性物質、たとえば微結晶性セルロースである。有用な賦形剤は、アジュバント、抗接着剤、結合剤、担体、崩壊剤、充填剤、矯味矯臭剤、色素、希釈剤、滑沢剤、流動促進剤、防腐剤、収着剤、溶媒、界面活性剤、および甘味料を含むが、これらに限定されない。

【０１８５】

従来の医薬賦形剤は、当業者に周知である。たとえば、微結晶性セルロース、無水ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、およびHandbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press 4th Ed. (2003)およびRemington: T

he Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)に列挙される他のものを含む多種多様な医薬賦形剤を本開示の結晶形態と混合して使用することができる。一実施形態では、組成物は、錠剤として製剤化される遊離塩基形態ＩＩを含む。

【０１８６】

本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、動物、たとえば、ヒト、または家畜動物、たとえば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、またはネコを指す。一実施形態では、被験体はヒトである。

【０１８７】

本明細書で使用される場合、「容器」という用語は、任意の入れ物および蓋であって、それゆえに、医薬製品または賦形剤を保存し、運送し、調合し、かつ／または取り扱うのに好適である任意の入れ物および蓋を意味する。

【０１８８】

「挿入文書」という用語は、医師、薬剤師、および患者が製品の使用に関して十分な情報を得た上で決定することを可能にするのに必要とされる安全性および有効性のデータとともに、製品の投与の仕方の説明を提供する医薬製品に添えられた情報を意味する。添付文書は一般に、医薬製品のための「ラベル」と認識される。

ＶＩＩＩ．特定の実施形態

【０１８９】

本開示は、以下の特定の実施形態を提供する。

【０１９０】

実施形態１。

【０１９１】

（ａ）遊離塩基形態ＩＩ、遊離塩基形態ＩＩＩ、もしくは遊離塩基形態ＩＶ、もしくはそれらの混合物を有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド、または

【０１９２】

（ｂ）ＨＣｌ形態Ｉ、もしくはＨＣｌ形態ＩＩ、もしくはそれらの混合物を有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリド、または

【０１９３】

（ｃ）ＨＢｒ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミド

【０１９４】

の結晶多形であって、

【０１９５】

（ｉ）遊離塩基形態ＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、７．０、１４．０、１８．０、および２０．２度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、

【０１９６】

（ｉｉ）遊離塩基形態ＩＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、７．６、１４．８、１８．０、および１９．８度２Θのピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、

【０１９７】

（ｉｉｉ）遊離塩基形態ＩＶが、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．８、１８．１、１９．１、１９．９、および２０．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、

【０１９８】

（ｉｖ）ＨＣｌ形態Ｉが、ＣｕＫα放射線を使用した、１４．６および２５．０度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、

【０１９９】

（ｖ）ＨＣｌ形態ＩＩが、ＣｕＫα放射線を使用した、１５．２、１６．０、１７．７、および２２．６度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θであり、

【０２００】

（ｖｉ）ＨＢｒ形態Ｉが、ＣｕＫα放射線を使用した、１８．８、２５．１、および２６．５度２Θにおいてピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有すると特徴付けられ、ここで、前記２Θ値は±０．２度２Θである、

結晶多形。

【０２０１】

実施形態２。遊離塩基形態ＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである実施形態１の結晶多形。

【０２０２】

実施形態３。遊離塩基形態ＩＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである実施形態１の結晶多形。

【０２０３】

実施形態４。遊離塩基形態ＩＶを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドである実施形態１の結晶多形。

【０２０４】

実施形態５。約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドの任意の他の物理的形態を含む、実施形態２から４のいずれか１つの結晶多形。

【０２０５】

実施形態６。ＨＣｌ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである実施形態１の結晶多形。

【０２０６】

実施形態７。ＨＣｌ形態ＩＩを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである実施形態１の結晶多形。

【０２０７】

実施形態８。約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドの任意の他の物理的形態を含む、実施形態６または７の結晶多形。

【０２０８】

実施形態９。ＨＢｒ形態Ｉを有するＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロクロリドである実施形態１の結晶多形。

【０２０９】

実施形態１０。約５％またはそれ未満のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドヒドロブロミドの任意の他の物理的形態を含む、実施形態９の結晶

多形。
【０２１０】
実施形態１１。実施形態１から１０のいずれか１つの結晶多形と、１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【０２１１】
実施形態１２。１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤が、延性希釈剤、脆性希釈剤、崩壊剤、結合剤、流動促進剤、または滑沢剤、またはそれらの組合せを含む、実施形態１１の医薬組成物。
【０２１２】
実施形態１３。１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤が、微結晶性セルロース、部分的にアルファ化されたトウモロコシデンプン、無水ラクトース、マンニトール、無水第二リン酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、またはステアリン酸、またはそれらの組合せを含む、実施形態１１の医薬組成物。
【０２１３】
実施形態１４。
【０２１４】
（ａ）約２５％ｗ／ｗの結晶多形と、
【０２１５】
（ｂ）約３５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、
【０２１６】
（ｃ）約３５％ｗ／ｗの無水ラクトースと、
【０２１７】
（ｄ）約３％ｗ／ｗのクロスカルメロースナトリウムと、
【０２１８】
（ｅ）約１．５％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムと
を含む、実施形態１３の医薬組成物。
【０２１９】
実施形態１５。フィルムコーティングをさらに含む、実施形態１４の医薬組成物。
【０２２０】
実施形態１６。フィルムコーティング組成物が、ＨＰＭＣ２９１０／ヒプロメロース、二酸化チタン、およびマクロゴール／ＰＥＧを含む、実施形態１５の医薬組成物。
【０２２１】
実施形態１７。フィルムコーティングされた錠剤として製剤化される、実施形態１１から１６のいずれか１つの医薬組成物。
【０２２２】
実施形態１８。実施形態１１から１７のいずれか１つの医薬組成物を製造する方法であって、前記方法が、結晶多形を１種または複数種の医薬的に許容される賦形剤とブレンドすることを含む、方法。
【０２２３】
実施形態１９。がんの処置を必要とする被験体におけるがんを処置する方法であって、前記方法が、治療的に有効な量の実施形態１から１０のいずれか１つの結晶多形、または治療的に有効な量の実施形態１１から１７のいずれか１つの医薬組成物を被験体に投与することを含む、方法。
【０２２４】
実施形態２０。被験体におけるがんの処置における使用のための、実施形態１から１０のいずれか１つの結晶多形、または実施形態１１から１７のいずれか１つの医薬組成物。
【０２２５】
実施形態２１。被験体におけるがんを処置するための薬剤の製造における、実施形態１

から１０のいずれか１つの結晶多形、または実施形態１１から１７のいずれか１つの医薬組成物の使用。

【０２２６】

実施形態２２。がんが、表２のうちのいずれか１つまたは複数のがんである、実施形態１９の方法、請求項２０の結晶多形もしくは医薬組成物、または請求項２１の使用。

【０２２７】

実施形態２３。がんが血液がんである、実施形態２１の方法、請求項２０の結晶多形もしくは医薬組成物、または請求項２１の使用。

【０２２８】

実施形態２４。血液がんが、表３のうちのいずれか１つまたは複数のがんである、実施形態２３の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２２９】

実施形態２５。血液がんがびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、実施形態２４の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３０】

実施形態２６。血液がんがマントル細胞リンパ腫である、実施形態２４の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３１】

実施形態２７。血液がんが多発性骨髄腫である、実施形態２４の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３２】

実施形態２８。血液がんがｔ（４；１４）多発性骨髄腫である、実施形態２７の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３３】

実施形態２９。治療的に有効な量の抗がん剤を被験体に投与することをさらに含む、実施形態１９から２８のいずれか１つの方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３４】

実施形態３０。抗がん剤が、１種もしくは複数種のグルココルチコイド受容体アゴニスト、１種もしくは複数種の免疫調節薬、１種もしくは複数種のプロテアソーム阻害剤、１種もしくは複数種のＢｃｌ－２阻害剤、１種もしくは複数種の多面発現経路調節剤、１種もしくは複数種のＸＰＯ１阻害剤、１種もしくは複数種のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、１種もしくは複数種のＥＺＨ２阻害剤、１種もしくは複数種のＢＴＫ阻害剤、１種もしくは複数種の抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、１種もしくは複数種のアルキル化剤、１種もしくは複数種のトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、１種もしくは複数種のビンカアルカロイド、１種もしくは複数種の白金系薬、１種もしくは複数種のヌクレオシド抗がん剤、１種もしくは複数種のＰＩ３Ｋ阻害剤、１種もしくは複数種のＣＤＫ４／６阻害剤、または１種もしくは複数種のＣＡＲＭ１阻害剤、またはそれらの組合せを含む、実施形態２９の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３５】

実施形態３１。抗がん剤がグルココルチコイド受容体アゴニストを含む、実施形態２９または３０の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３６】

実施形態３２。グルココルチコイド受容体アゴニストがデキサメタゾンである、実施形態３１の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３７】

実施形態３３。抗がん剤が免疫調節薬を含む、実施形態２９から３２のいずれか１つの方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３８】

実施形態３４。免疫調節薬が、ポマリドミドまたはレナリドミドである、実施形態３３の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。

【０２３９】
実施形態３５。抗がん剤がプロテアソーム阻害剤を含む、実施形態２９から３４のいずれか１つの方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。
【０２４０】
実施形態３６。プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブである、実施形態３５の方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。
【０２４１】
実施形態３７。抗がん剤がＢｃｌ－２阻害剤を含む、実施形態２９から３６のいずれか１つの方法、結晶多形、医薬組成物、または使用。
【０２４２】
実施形態３８。Ｂｃｌ－２阻害剤がベネトクラクスである、実施形態３７の方法。
【０２４３】
実施形態３９。抗がん剤が多面発現経路調節剤を含む、実施形態２９から３８のいずれか１つの方法。
【０２４４】
実施形態４０。多面発現経路調節剤がＣＣ－１２２である、実施形態３９の方法。
【０２４５】
実施形態４１。抗がん剤がＸＰＯ１阻害剤を含む、実施形態２９から４０のいずれか１つの方法。
【０２４６】
実施形態４２。ＸＰＯ１阻害剤がセリネクサーである、実施形態４１の方法。
【０２４７】
実施形態４３。抗がん剤がヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む、実施形態２９から４２のいずれか１つの方法。
【０２４８】
実施形態４４。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤がパノビノスタットである、実施形態４３の方法。
【０２４９】
実施形態４５。抗がん剤がＥＺＨ２阻害剤である、実施形態２９から４４のいずれか１つの方法。
【０２５０】
実施形態４６。ＥＺＨ２阻害剤がタゼメトスタットである、実施形態４５の方法。
【０２５１】
実施形態４７。抗がん剤がＢＴＫ阻害剤を含む、実施形態２９から４６のいずれか１つの方法。
【０２５２】
実施形態４８。ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、またはザヌブルチニブである、実施形態４７の方法。
【０２５３】
実施形態４９。抗がん剤が、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体を含む、実施形態２９から４８のいずれか１つの方法。
【０２５４】
実施形態５０。抗ＣＤ２０モノクローナル抗体がリツキシマブである、実施形態４９の方法。
【０２５５】
実施形態５１。抗がん剤がＰＩ３Ｋ阻害剤を含む、実施形態２９から５０のいずれか１つの方法。
【０２５６】
実施形態５２。ＰＩ３Ｋ阻害剤がコパンリシブである、実施形態５１の方法。
【０２５７】

実施形態５３。抗がん剤がＣＤＫ４／６阻害剤を含む、実施形態２９から５２のいずれか１つの方法。

【０２５８】

実施形態５４。ＣＤＫ４／６阻害剤がパルボシクリブである、実施形態５３の方法。

【０２５９】

実施形態５５。抗がん剤が、ＣＡＲＭ１阻害剤を含む、実施形態２９から５４のいずれか１つの方法。

【０２６０】

実施形態５６。ＣＡＲＭ１阻害剤がＥＺＭ２３０２である、実施形態５５の方法。

【０２６１】

実施形態５７。抗がん剤がアルキル化剤を含む、実施形態２９から５６のいずれか１つの方法。

【０２６２】

実施形態５８。アルキル化剤がマホスファミドである、実施形態５７の方法。

【０２６３】

実施形態５９。抗がん剤がトポイソメラーゼＩＩ阻害剤を含む、実施形態２９から５８のいずれか１つの方法。

【０２６４】

実施形態６０。トポイソメラーゼＩＩ阻害剤が、ドキソルビシンおよびエトポシドである、実施形態５８の方法。

【０２６５】

実施形態６１。抗がん剤がビンカアルカロイドを含む、実施形態２９から６０のいずれか１つの方法。

【０２６６】

実施形態６２。ビンカアルカロイドがビンクリスチンである、実施形態６１の方法。

【０２６７】

実施形態６３。抗がん剤が白金系薬を含む、実施形態２９から６２のいずれか１つの方法。

【０２６８】

実施形態６４。白金系薬が、カルボプラチンまたはオキサリプラチンである、実施形態６３の方法。

【０２６９】

実施形態６５。抗がん剤がヌクレオシド抗がん剤を含む、実施形態２９から６４のいずれか１つの方法。

【０２７０】

実施形態６６。ヌクレオシド抗がん剤がゲムシタビンである、実施形態６５の方法。

【０２７１】

実施形態６７。実施形態１から１０のいずれか１つの結晶多形または実施形態１１から１７のいずれか１つの医薬組成物と、医薬組成物をそれを必要とする被験体に投与するための指示書とを含む、キット。

【０２７２】

実施形態６８。抗がん剤をさらに含む、実施形態６７のキット。

【０２７３】

実施形態６９。実施形態１９または２２から２８のいずれか１つの方法を行うためのキットであって、前記キットが、（ａ）結晶多形または医薬組成物、および（ｂ）結晶多形または医薬組成物を被験体に投与するための指示書を含む、キット。

【０２７４】

実施形態７０。実施形態２９から６６のいずれか１つの方法を行うためのキットであって、前記キットが、（ａ）結晶多形または医薬組成物、（ｂ）結晶多形または医薬組成物を被験体に投与するための指示書、（ｃ）抗がん剤、および（ｄ）抗がん剤を被験体に投

与するための指示書を含む、キット。
【０２７５】
実施形態７１。実施形態１の遊離塩基形態ＩＩを製造する方法であって、前記方法が、
【０２７６】
（ｉ）Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドをエタノールおよび水中で加熱して、溶液を得ることと、
【０２７７】
（ｉｉ）溶液を約０℃に冷却することと、
【０２７８】
（ｉｉｉ）必要に応じて、溶液に種晶を添加することと、
【０２７９】
（ｉｖ）遊離塩基形態ＩＩを単離することと
を含む、方法。
【実施例】
【０２８０】
計器装備
粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤまたはＸＲＰＤ）
Ｘ線回折計、たとえば、ＬｙｎｘＥｙｅ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　ａｄｖａｎｃｅまたはＤ２　Ｐｈａｓｅｒを用いてＸＲＰＤパターンを特定した。試料を３から４０°２θまで、ステップサイズ０．０２°２θでスキャンした。管電圧および電流はそれぞれ４０ＫＶおよび４０ｍＡであった。
示差走査熱量測定（ＤＳＣ）
【０２８１】
Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＤＳＣ２５０（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、ＵＳ）を使用して、ＤＳＣを実行した。アルミニウムピンホールハーメチックパン中に試料を載置し、重量を正確に記録した。２５℃から最終温度まで１０℃／ｍｉｎの速度で試料を加熱した。
フーリエ変換赤外分光法（ＦＴ－ＩＲ）
【０２８２】
Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＩＲ　Ｔｒａｃｅｒ１００を用いてＦＴＩＲを得た。ＫＢｒペレット法によって試料を調製し、４０００～４００ｃｍ$^{-1}$の間のＩＲスペクトルを記録した。
熱重量分析（ＴＧＡ）
【０２８３】
Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＴＧＡ５５（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、ＵＳ）においてＴＧＡを行った。試料を蓋のない風袋を計ったアルミニウムパン中に載置し、自動で秤量し、ＴＧＡ炉内に挿入した。周囲温度から最終温度まで１０℃／ｍｉｎの速度で試料を加熱した。
（実施例１）
本開示の多形の合成および特徴付け
遊離塩基形態Ｉ
【０２８４】
キラル超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によって、化合物１の遊離塩基のラセミ混合物を分離し、化合物１を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮した。次いで、材料を減圧下で（約１５トル）乾燥して、遊離塩基形態Ｉを得た。
遊離塩基形態ＩＩ
【０２８５】
国際公開第２０２０／０３７０７９号の実施例１において化合物１のＴＦＡ塩の合成が説明されている。化合物１の遊離塩基を、ＥｔＯＨおよび水の溶液中で加熱し、化合物を溶解させる。溶液を５０±５℃にゆっくりと冷却し、種晶を加える。混合物をおよそ２．

５±２．５℃にさらに冷却する。結晶生成物をろ過し、精製水およびエタノールの混合物で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥して遊離塩基形態ＩＩを得た。遊離塩基形態ＩＩのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ａにおいて提供する。

【表Ａ－１】

表Ａ

ピーク (2Θ°)	強度%	強度カウント数	d-面間隔Å
7.0	73.4	37882	12.66
9.8	14.3	7383	9.05
10.0	7.1	3673	8.82
11.0	3.9	2003	8.07
11.2	8.5	4404	7.91
14.0	61	31472	6.31
14.3	1.9	1004	6.18
15.1	2.4	1239	5.85
15.5	11.8	6094	5.70
15.9	1.2	595	5.58
16.2	1	491	5.46
16.8	1.6	823	5.29
17.5	4.5	2337	5.08
18.0	100	51606	4.92
19.4	2.6	1325	4.57
19.6	9.2	4768	4.52
20.2	32.3	16661	4.40
20.8	11.9	6122	4.28
21.1	5.6	2887	4.20
22.1	15.9	8202	4.02
22.4	12.1	6270	3.96
23.8	4.4	2282	3.73
24.4	1.9	1005	3.65
24.8	1.6	848	3.59
25.1	4.6	2362	3.54
25.7	1.6	837	3.46
25.9	3.7	1888	3.43
26.2	1	515	3.39
27.2	0.9	454	3.28
27.9	0.7	343	3.19
28.3	4.2	2182	3.15
28.6	0.9	476	3.12
29.4	9.3	4797	3.04
30.0	1.4	731	2.98
30.4	0.7	370	2.94
31.0	0.6	306	2.88
31.4	1.9	993	2.84
32.1	1	521	2.79
32.7	0.6	332	2.74
33.1	1	518	2.71
33.4	1.1	570	2.68
34.0	1.8	949	2.64
34.3	0.6	321	2.61
34.9	0.6	321	2.57
35.1	0.6	328	2.55
36.1	2	1057	2.48
36.5	0.9	456	2.46
37.1	0.6	318	2.42
37.7	0.5	264	2.38
38.3	0.5	271	2.35

【表Ａ－２】

38.6	0.8	391	2.33
38.8	1.1	551	2.32
39.4	0.8	409	2.29

遊離塩基形態ＩＩＩ

【０２８６】

減圧下５０℃で形態ＩＶを乾燥することによって、遊離塩基形態ＩＩＩを得た。遊離塩基形態ＩＩＩのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ｂにおいて提供する。

【表Ｂ】

表Ｂ

ピーク (2Θ°)	強度%	強度カウント数	d-面間隔(Å)
7.6	38.2	1471	11.64
9.4	21.2	816	9.45
14.8	57.5	2214	5.99
15.5	25.9	999	5.72
15.8	17.2	664	5.60
17.1	25.2	970	5.18
17.5	20.7	796	5.07
18.1	69	2655	4.91
18.7	14.2	545	4.73
19.2	15.6	600	4.62
19.9	100	3850	4.46
21.5	10.9	421	4.13
22.1	24.9	957	4.01
22.8	22	848	3.90
24.2	9.7	375	3.67
25.1	9.1	350	3.55
26.0	25.1	967	3.42
27.1	7.2	278	3.29
27.7	18.9	726	3.22
28.4	11.1	427	3.14
29.9	11	424	2.99
31.2	7.6	292	2.87
31.9	5.6	216	2.80
32.7	7.3	280	2.74
33.8	7.6	291	2.65
35.4	4.8	183	2.53
38.5	5.4	206	2.34
39.0	5.2	200	2.31
39.7	4.5	172	2.27

遊離塩基形態ＩＶ

【０２８７】

室温で、水中で化合物１をスラリーにすることによって、遊離塩基形態ＩＶを得た。遊離塩基形態ＩＶのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ｃにおいて提供する。

【表Ｃ】

表Ｃ

ピーク (2Θ°)	強度%	強度カウント数	d-面間隔(Å)
3.3	35.8	678	27.03
6.2	38.7	732	14.33
7.0	31.1	588	12.59
9.0	19.1	362	9.85
9.7	11.6	219	9.08
12.4	8.5	161	7.14
13.8	49.8	943	6.42
14.1	16.2	307	6.27
14.5	44.1	834	6.10
14.8	73.9	1399	5.98
15.9	21.2	402	5.56
16.4	15.9	300	5.40
18.1	100	1892	4.90
18.7	25.6	484	4.74
19.1	68.2	1291	4.65
19.3	27.2	514	4.58
19.9	59.4	1123	4.46
20.6	61.3	1160	4.32
21.7	19.5	368	4.10
22.4	21.1	399	3.96
22.9	12.1	229	3.88
23.6	35.1	665	3.77
24.5	43.3	819	3.63
25.1	10	189	3.55
25.5	23.9	452	3.49
26.2	37.8	716	3.40
26.6	34.1	646	3.35
27.3	11.6	220	3.27
27.9	11.5	218	3.19
28.8	20.4	386	3.10
29.3	8.8	167	3.04
29.8	19.6	370	3.00
30.4	10.3	195	2.93
30.9	14.1	266	2.89
31.7	9.2	174	2.82
32.2	9.7	183	2.78
32.6	8.2	156	2.74
33.1	7.2	136	2.70
34.2	6.1	116	2.62
35.9	6.1	116	2.50
39.3	8	151	2.29

ＨＣｌ形態Ｉ

【０２８８】

アセトニトリルおよび３ＭのＨＣｌを含む水中に化合物１を溶解させ、ゆっくりと蒸発させながら２日間室温で撹拌し、このようにして得られた結晶を約４時間５０℃で減圧下で乾燥することによってＨＣｌ形態Ｉを得た。ＨＣｌ形態ＩのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ｄにおいて提供する。

【表Ｄ】

表 D

ピーク(2Θ °)	強度%	強度カウント数	d-面間隔(Å)
4.3	14.2	393	20.63
7.5	8.7	242	11.81
12.5	9.2	254	7.09
13.0	12.6	350	6.79
13.6	49.7	1378	6.52
14.1	15.4	428	6.28
14.6	71.2	1975	6.08
14.8	24	666	5.97
15.2	14.7	408	5.81
15.5	13.2	366	5.71
16.8	24.8	689	5.27
17.6	21	582	5.02
18.6	30.2	839	4.77
19.5	6.1	168	4.54
20.3	23.7	659	4.38
21.1	24.7	686	4.21
21.6	20.6	572	4.12
21.9	7.6	211	4.06
22.6	40.3	1117	3.94
23.2	4.9	137	3.83
23.9	16.5	457	3.72
24.1	50.9	1413	3.68
25.0	100	2775	3.56
25.4	22.8	632	3.51
25.8	18.2	505	3.45
26.4	51.2	1422	3.37
27.0	7	194	3.29
27.6	17.3	480	3.23
28.0	11	305	3.18
28.3	7.9	218	3.15
28.7	5.9	165	3.11
29.2	13.4	371	3.05
29.8	9.7	270	3.00
30.3	19.3	535	2.95
30.7	6.9	191	2.91
31.3	11.2	311	2.85
31.9	6.7	187	2.80
32.8	7.4	206	2.73
33.3	6.1	170	2.69
34.1	5.9	165	2.63
34.3	5.5	153	2.61
35.0	6.7	187	2.56
35.4	4.4	122	2.53
36.4	6.5	180	2.47
37.3	7.4	206	2.41
38.1	5	139	2.36
38.3	6.7	187	2.35
38.8	9.1	252	2.32
39.2	4.6	129	2.30

ＨＣｌ形態ＩＩ

【０２８９】

アセトンおよび１．１当量のＨＣｌの水溶液中にＨＣｌ形態Ｉを５０℃で溶解させ、０．１℃／ｍｉｎで４０℃に冷却し、その溶液に種晶を添加し、２時間保持することによってＨＣｌ形態Ｉを得た。得られた懸濁液を０．１℃／ｍｉｎで２０℃に冷却し、次いで、一晩／週末の間、撹拌した。ろ過後、このようにして得られた固体はＨＣｌ形態ＩＩであった。ＨＣｌ形態ＩＩのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ｅにおいて提供する。

【表Ｅ】

表Ｅ

ピーク(2Θ°)	強度%	強度カウント数	d-面間隔(Å)
6.6	357	3.2%	13.41
7.7	660	23.4%	11.46
9.3	541	20.9%	9.47
10.9	379	13.0%	8.10
13.0	390	13.7%	6.81
13.5	236	5.2%	6.55
14.2	538	21.5%	6.22
15.3	1474	71.5%	5.80
16.0	1772	87.3%	5.55
16.8	1109	51.3%	5.27
17.7	2003	100.0%	5.01
18.7	598	24.5%	4.74
19.8	609	25.6%	4.47
20.2	363	12.4%	4.40
21.6	619	26.2%	4.11
22.6	1645	82.0%	3.93
23.1	410	15.2%	3.85
23.8	253	7.2%	3.73
25.2	172	2.9%	3.53
25.9	303	9.5%	3.44
26.2	443	17.0%	3.40
26.5	255	6.7%	3.36
27.4	636	27.4%	3.25
27.9	1094	52.4%	3.20
28.6	504	20.9%	3.11
30.0	392	15.4%	2.98
30.4	210	5.6%	2.94
31.1	242	7.6%	2.87
31.4	175	4.2%	2.84
32.7	205	5.7%	2.74
33.0	182	4.4%	2.71
33.7	288	10.3%	2.66
35.0	175	4.9%	2.56
38.1	177	5.1%	2.36
39.2	128	2.2%	2.30
39.7	170	3.5%	2.27

ＨＢｒ形態Ｉ

【０２９０】

ＨＢｒ形態Ｉについては、アセトニトリルおよび１．１当量のＨＢｒの水溶液中の化合物１を得た。その溶液を一晩室温で撹拌し、固体を析出させた。固体をろ過し、５０℃で減圧下乾燥して、ＨＢｒ形態Ｉを得た。ＨＢｒ形態ＩのＸＲＰＤピークのリスト（±０．２度２Θ）を表Ｆにおいて提供する。

【表Ｆ】

表F

角度2Θ°	強度%	強度カウント数	d-面間隔Å
3.2	38	642	27.48
7.6	33.1	560	11.67
12.3	23.7	400	7.20
12.9	32.3	546	6.88
13.6	17.4	294	6.50
14.1	26.6	450	6.27
14.4	24.7	417	6.13
15.0	47.4	801	5.88
15.6	19	322	5.69
16.7	17.3	292	5.29
17.7	45.1	762	5.01
18.8	89.8	1518	4.71
19.5	31.5	532	4.55
20.3	41.7	705	4.36
21.2	63.2	1069	4.19
22.6	70	1184	3.94
23.3	15.6	263	3.81
24.2	56.4	954	3.68
24.7	27.3	462	3.60
25.1	100	1691	3.55
25.9	28.9	488	3.44
26.1	33.4	564	3.42
26.5	82.3	1391	3.36
27.1	25.2	426	3.28
27.5	14	236	3.24
28.4	24.2	409	3.14
29.3	24.4	413	3.04
29.6	20.2	341	3.01
30.6	39.2	663	2.92
31.2	37.3	631	2.86
32.1	15	254	2.78
32.3	14.5	246	2.77
32.9	16.1	273	2.72
33.4	18.9	319	2.68
33.9	15.5	262	2.64
34.5	13.8	234	2.60
35.6	11.7	198	2.52
36.0	17.7	300	2.49
36.5	17.8	301	2.46
37.0	15.2	257	2.42
37.6	11.1	187	2.39
38.4	17.3	293	2.34
39.0	16.4	277	2.31
39.5	11.9	201	2.28

（実施例２）

フィルムコーティングされた錠剤の調製

【０２９１】

表２Ａは、２５ｍｇの遊離塩基形態ＩＩを含むフィルムコーティングされた錠剤のための成分を示す。プロセスフロー図を図１６において提供する。

【表２Ａ】

表 2A

力価	25 mg	
プロセス	ローラーコンパクション	
成分	mg/錠剤	w/w%
顆粒内		
遊離塩基形態II	25.00	25.00
微結晶性セルロースPH102	35.25	35.25
無水ラクトースDT HV	35.25	35.25
クロスカルメロースナトリウム	3.00	3.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50
顆粒外		
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00
合計(コア)	100.00	100.00
コーティング材料		
Opadry(登録商標)03B180001 White*1	3.00	3.00
精製水*2	N/A	N/A
合計(コーティングされた錠剤)	103.00	N/A
*1.Opadry(登録商標)03B180001 Whiteは、HPMC 2910/ヒプロメロース、二酸化チタン、およびマクロゴール/PEGを含有する。 *2.精製水は、コーティングプロセス中に除去される。		

ふるい分け

【０２９２】

無水ラクトースＤＴ　ＨＶを４０メッシュ（４５０μｍ）のふるいに通した。遊離塩基形態ＩＩをその袋から５０メッシュ（３５５μｍ）のふるい上に流し込んだ。遊離塩基形態ＩＩの袋を微結晶性セルロースＰＨ１０２で洗い、遊離塩基形態ＩＩおよび微結晶性セルロースＰＨ１０２をともに５０メッシュのふるいに通してふるい分けた。

【０２９３】

クロスカルメロースナトリウムを、同じ５０メッシュのふるいに通して同じ袋に入れた。

【０２９４】

ステアリン酸マグネシウム（顆粒内および顆粒外）を、３０メッシュ（６００μｍ）のふるいに通して別々の袋に入れた。

ブレンドおよび滑沢化（ブレンド）

【０２９５】

遊離塩基形態ＩＩと、顆粒内および顆粒外ステアリン酸マグネシウムを除く賦形剤とを、５Ｌのブレンド用箱に入れ、２０ｒｐｍで２０分間ブレンドした。

【０２９６】

選択された時点で、異なるブレンド箇所から６つの試料を取り出し、ブレンドの均一性に関して試験した。ブレンド均一性の結果を表３Ａに示す。

【表３Ａ】

表 3A

プロセス	ブレンド時間	ブレンド均一性の結果(%)							
		1	2	3	4	5	6	平均	RSD
ブレンド	20	98.7	98.9	99.3	100.9	100.3	100.8	99.8	1.0

【０２９７】

ブレンド後、ふるい分けた０．５％の顆粒内ステアリン酸マグネシウムをブレンド用箱に入れ、２０ｒｐｍの速度で５分間ブレンドを実行した。

ローラーコンパクションおよび粉砕

【０２９８】

滑沢化されたブレンドを異なる供給速度でローラーコンパクターに通して、乾燥顆粒を生産した。

【０２９９】

ローラーコンパクション後の乾燥顆粒に関するシーブ分析結果を表４に示す。他の顆粒特性を表５に示す。

【表４】

表 4

供給スクリュー速度(rpm)		22
メッシュサイズ範囲(メッシュ)	ふるい孔径(μm)	保持される量(%)
>18	>1000	0.10
18～40	425～1000	40.69
40～45	355～425	7.06
45～60	250～355	12.45
60～80	180～250	9.82
80～100	150～180	7.13
100～200	75～150	20.05
<200	<75	2.50
合計		99.80

【表５】

表 5

供給スクリュー速度(rpm)	かさ密度(g/mL)	タップ密度(g/mL)	Carrの指標(%)
22	0.599	0.824	27.3

滑沢化（顆粒）

【０３００】

１％の顆粒外ステアリン酸マグネシウムを顆粒と５分間ブレンドした。異なるブレンド箇所から６つの試料を取り出し、ブレンドの均一性に関して試験した。ブレンド均一性の結果を表６に示す。

【表６】

表 6

プロセス	ブレンド均一性の結果(%)							
	1	2	3	4	5	6	平均	RSD
滑沢化(顆粒)	100.2	100.7	100.2	100.8	100.1	98.9	100.2	0.7

圧縮

【０３０１】

回転圧縮機を使用して、滑沢化された顆粒を錠剤へと圧縮した。圧縮中、異なる段階で

試料として錠剤を抜き取り、錠剤の重量、硬度、および含有量均一性に関して試験した。

コーティング

【０３０２】

Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）Ｃｏｍｐｌｅｔｅ Ｆｉｌｍ Ｃｏａｔｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ ０３Ｂ１８０００１ ｗｈｉｔｅを用いて、錠剤コアをコーティングした。１２％の固形分を有するコーティング懸濁液を調製した。コーティングの重量増加は、３．０±０．５％の範囲であった。

【０３０３】

得られたコーティングされた錠剤に関する溶解結果を表７に示す。

【表７】

表 7

力価	アッセイ(%)	溶解の項目	溶解(%)					
			5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
25 mg	100.3	平均	45	94	97	98	98	98
		RSD%	4.9	1.0	1.0	1.2	1.2	1.3

【０３０４】

コーティングされた錠剤の含有量均一性を試験して、錠剤アッセイでコーティングプロセスの効果をさらに確認し、結果を表８に示す。

【表８】

表 8

No.	%アッセイ	%平均	S	AV	標準
1	100.5	101.0	0.972	2.3	AV≦15.0
2	102.0				
3	102.6				
4	100.9				
5	102.2				
6	100.4				
7	99.7				
8	100.8				
9	100.3				
10	100.2				

【０３０５】

プロセスパラメーターを表９にまとめて示す。

【表９】

表９

プロセスのステップ	プロセスの変数	プロセスのパラメーター
ふるい分け	無水ラクトースDT HV	40メッシュのふるい (450 μm)
	遊離塩基形態II	50メッシュのふるい (355 μm)
	微結晶性セルロースPH102	
	クロスカルメロースナトリウム	
	ステアリン酸マグネシウム	30メッシュのふるい (600 μm)
ブレンド	箱のサイズ	5 L
	ブレンド速度×ブレンド時間	20 rpm × 2 0 min
滑沢化(ブレンド)	箱のサイズ	5 L
	ブレンド速度×ブレンド時間	20 rpm × 5 min
ローラーコンパクションおよび粉砕	供給スクリュー速度	22 rpm
	ロール圧力	50バール
	ロール速度	10 rpm
	粉砕速度	100 rpm
	粉砕ふるい開口サイズ	0.8 mm
滑沢化(顆粒)	箱のサイズ	2 L
	ブレンド速度×ブレンド時間	20 rpm × 5 min
サブパッケージ	滑沢化された顆粒	材料のすくい取り
圧縮	圧縮器具のサイズ	6 mm円形凹形パンチ
	パンチ数	3セットのパンチ
	供給タイプ	重力供給フレーム
	個々の錠剤コアの重量	100 mg
	硬さ	65 N
	破砕性	≦1.0%
	崩壊時間	≦15 min
コーティング	ドラム径	215 mm
	入口温度	50～80℃
	ドラム速度	5～10 rpm
	空気流量	1000～2500 rpm
	噴霧圧力	0.1～0.4 MPa
	ポンプ速度	1～10 rpm
	製品温度	35～45℃
	重量増加	3.0%

（実施例３）

遊離塩基形態ＩおよびＩＩの薬物動態

【０３０６】

この調査では、遊離塩基形態Ｉおよび遊離塩基形態ＩＩを２５ｍｇ／ｋｇおよび１００ｍｇ／ｋｇ（ｐＨ７の水中の０．５％カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）および０．１％Ｔｗｅｅｎ）で、オスのビーグル犬に投与した。犬を一晩絶食させ、次いで、前記形態を経口投与するのに１時間先立って食物を与えた。最大４８時間までの所定の時点で血液試料を採取した。タンデム質量分析を伴う液体クロマトグラフィー（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法によって化合物１の血漿濃度を決定した。濃度－時間プロファイルを図１５に示し、関連するＰＫパラメーターを表１０にまとめて示す。

【表１０】

表 10

PKパラメーター	遊離塩基形態I		遊離塩基形態II	
	25 mg/kg[a]	100 mg/kg[a]	25 mg/kg[a]	100 mg/kg[a]
T_{max} (h)[b]	2.0	4.0	4.0	4.0
C_{max} (ng/mL)	4290 (6.5)	10600 (35.2)	6170 (24.6)	18500 (25.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	90600 (22.5)	166000 (53.1)	109000 (9.6)	520000 (33.9)

略語:$AUC_{0\text{-}inf}$=時間0から無限大まで外挿された血漿濃度-時間曲線下面積;C_{max}=最大血漿濃度;CV=変動係数;PK=薬物動態;T_{max}=ピーク血漿濃度の時間;h=投与後の時間。[a]n=3/群 [b]Tmax=メジアン値。

【０３０７】

上記結果により、遊離塩基形態ＩＩは、イヌにおいて予想外に遊離塩基形態Ｉより大きい曝露量を与えることが実証される。この差異は投与量依存的であった。２５ｍｇ／ｋｇの投与量で、遊離塩基形態ＩＩの化合物１のＣｍａｘ、および時間０から無限大まで外挿された血漿濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－ｉｎｆ）はそれぞれ、遊離塩基形態Ｉのそれらより約４０％および２０％大きかった。化合物１の曝露量の差異は、１００ｍｇ／ｋｇの投与量において拡大し、遊離塩基形態ＩＩのＣｍａｘおよびＡＵＣ０－ｉｎｆはそれぞれ、遊離塩基形態Ｉのそれらに比べて１．８倍および３．１倍の大きさであった。上記結果により、遊離塩基形態ＩＩは、特に１００ｍｇ／ｋｇの投与量で、遊離塩基形態Ｉより広範囲にわたって吸収されたことが示唆される。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、遊離塩基形態ＩＩのより広範囲での吸収は、イヌの腸管内腔におけるこれらの形態の溶解度または溶解プロセスの相違に起因し得る。

【０３０８】

前述の説明された実施形態および例証は、いかなる点でも本開示の範囲に対し限定的であることは意図されないこと、ならびに本明細書において提示される請求項は、本明細書において明示的に提示されるかどうかにかかわらず、すべての実施形態および例証を包含することを意図されることが理解されるべきである。

【０３０９】

本明細書において言及されるすべての特許および出版物は、その全体が参照により完全に組み込まれる。

【図面】

【図１】

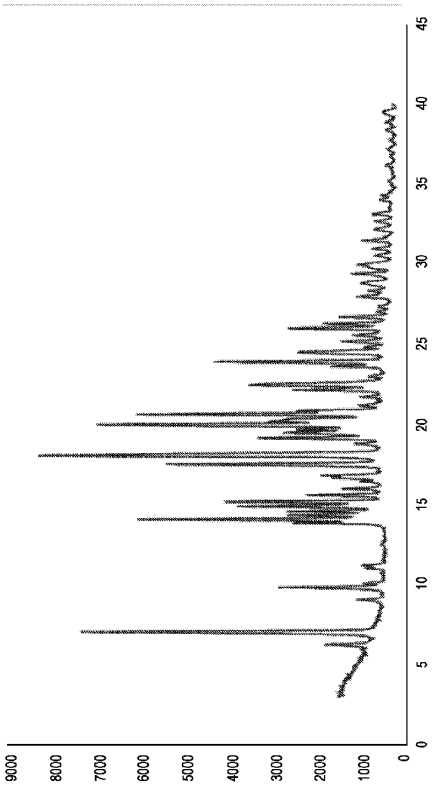


Fig. 1

【図２】

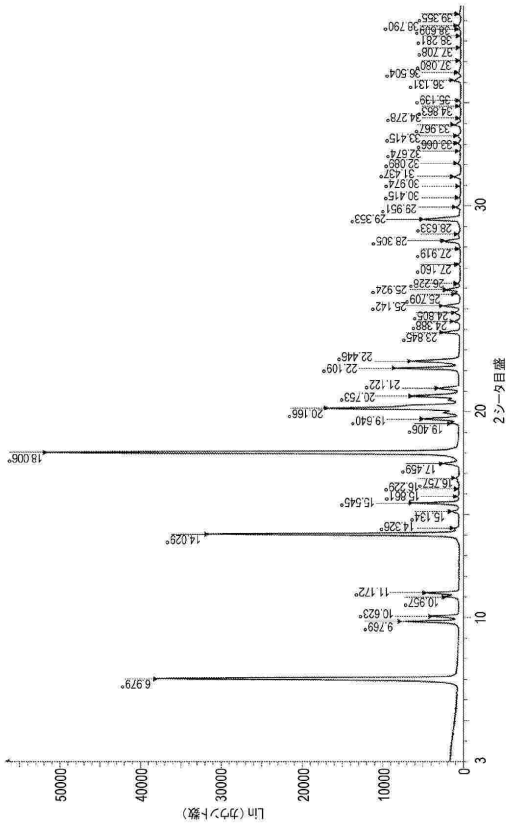


Fig. 2

【図３】

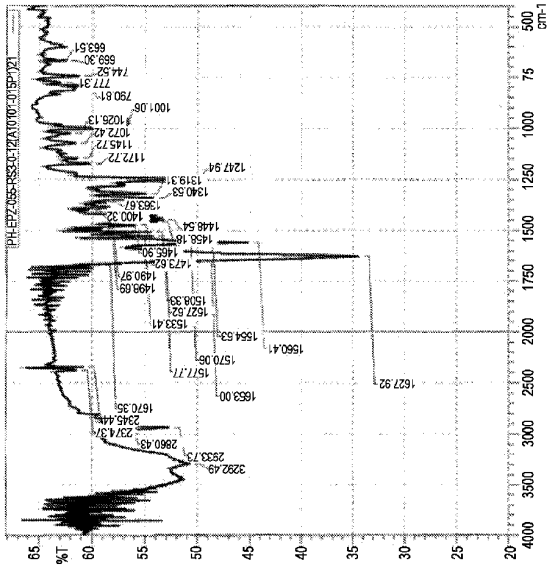


Fig. 3

【図４】

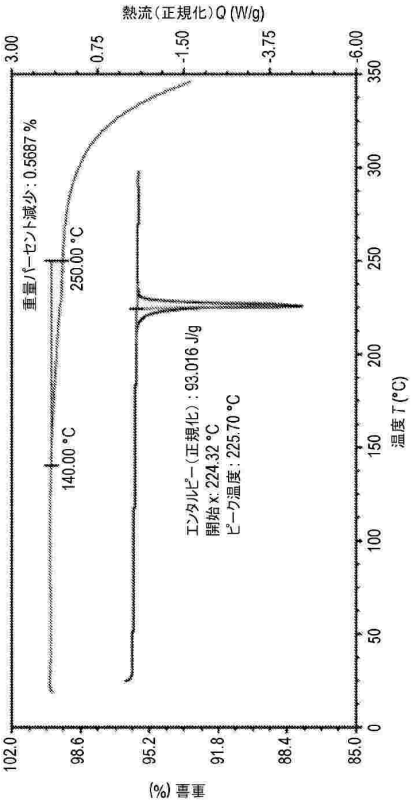


Fig. 4

【図５】

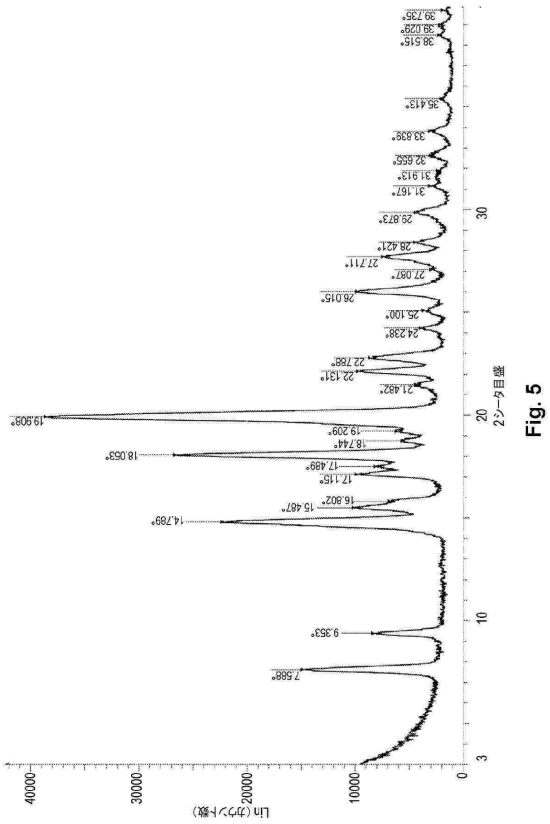


Fig. 5

【図６】

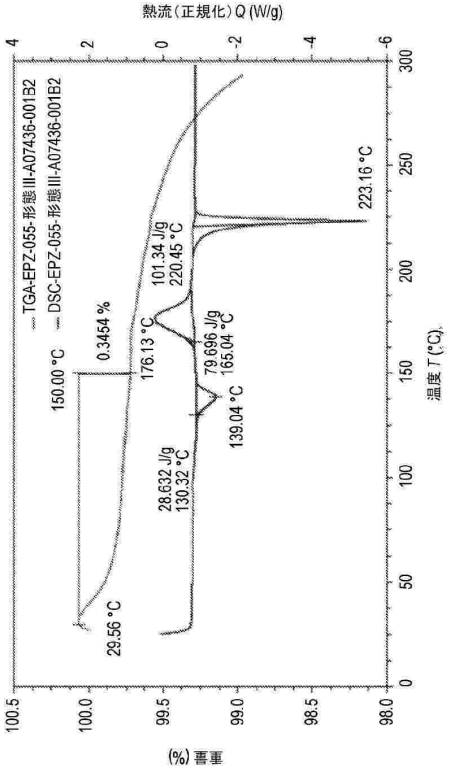


Fig. 6

【図７】

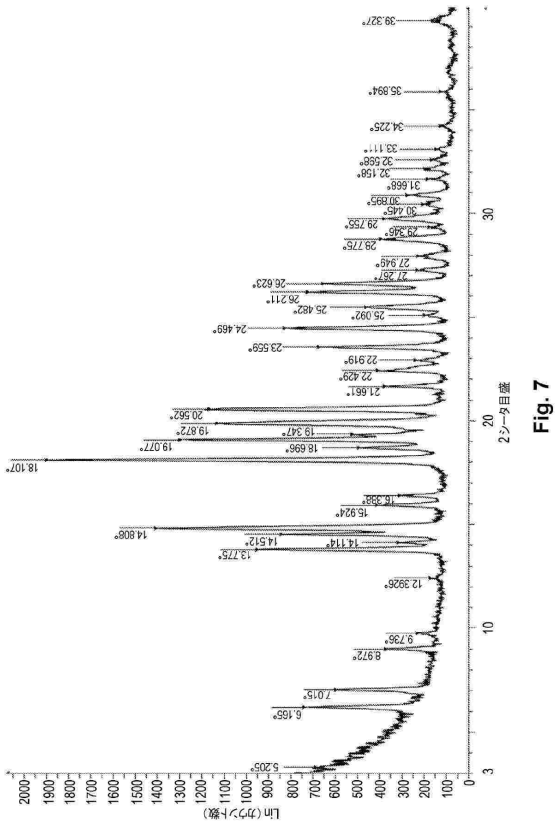


Fig. 7

【図８】

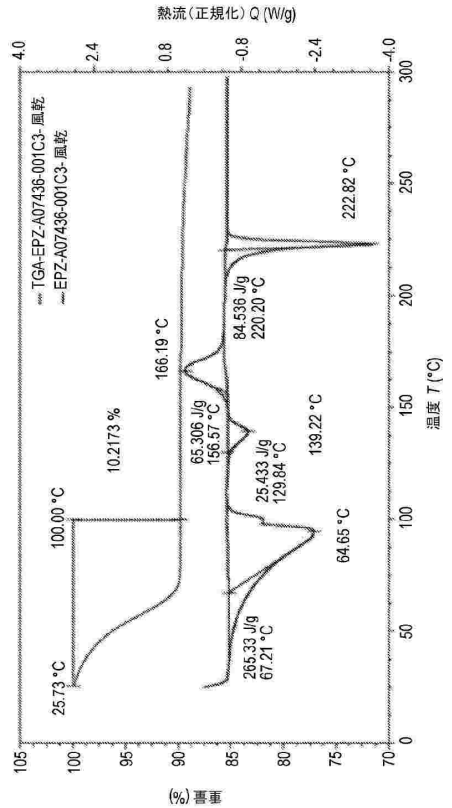


Fig. 8

【図９】

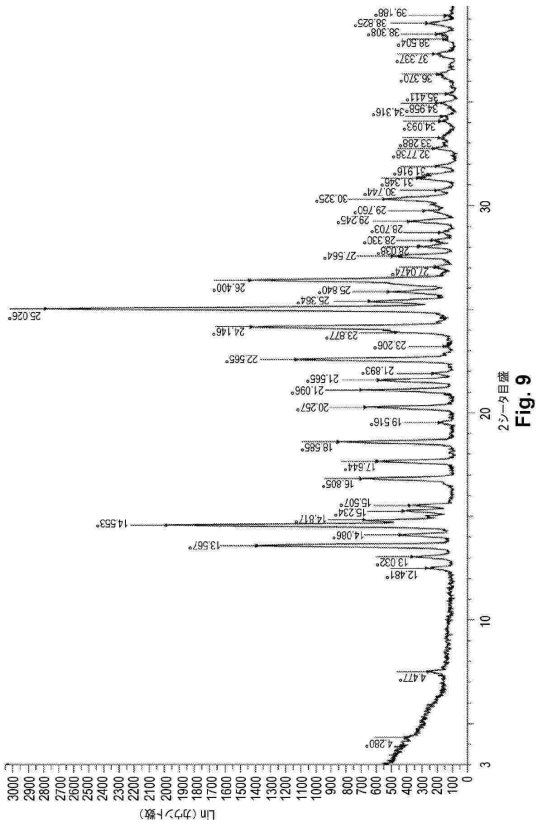


Fig. 9

【図１０】

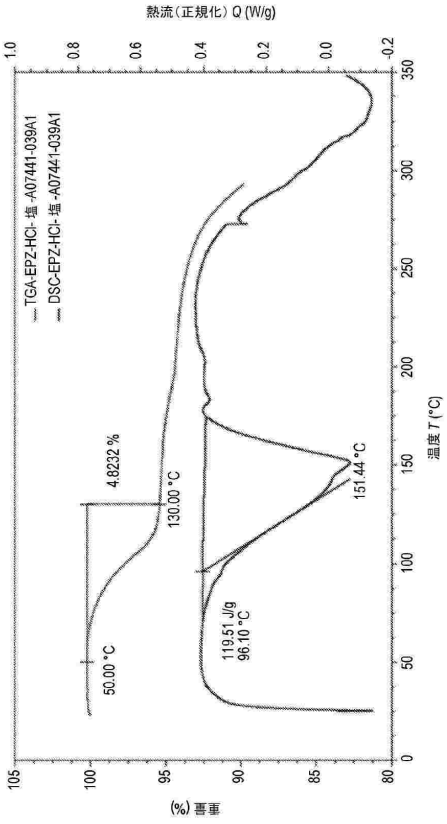


Fig. 10

【図１１】

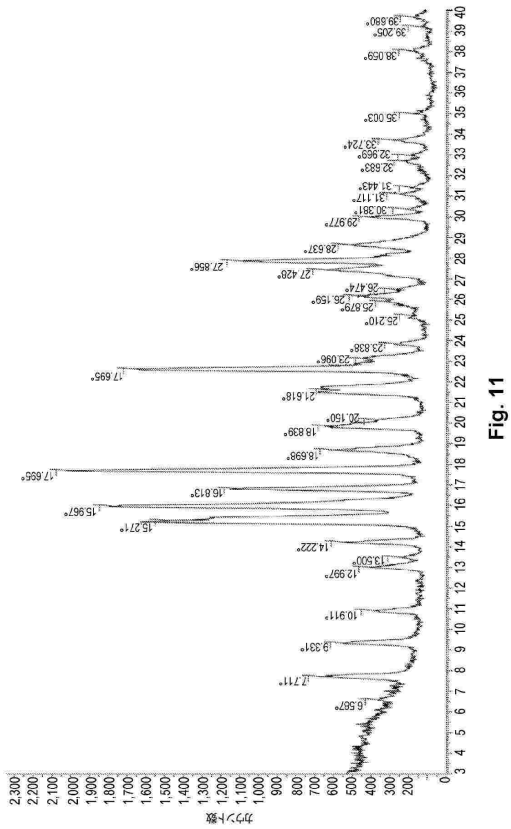


Fig. 11

【図１２】

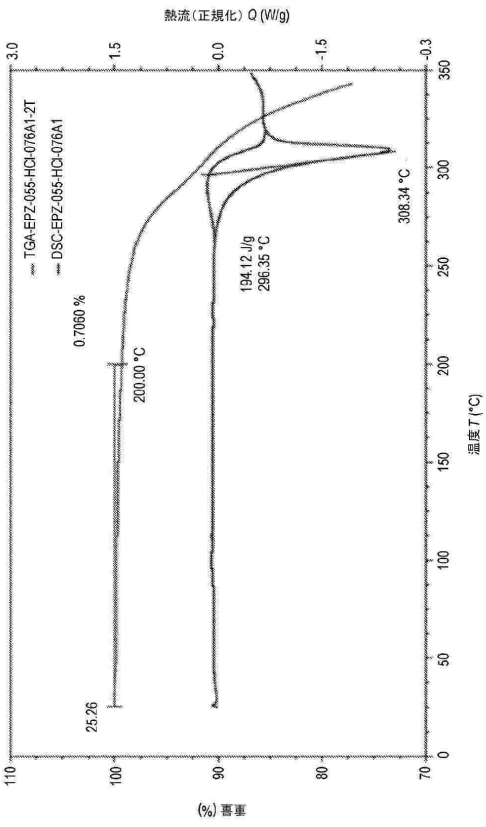


Fig. 12

【図１３】

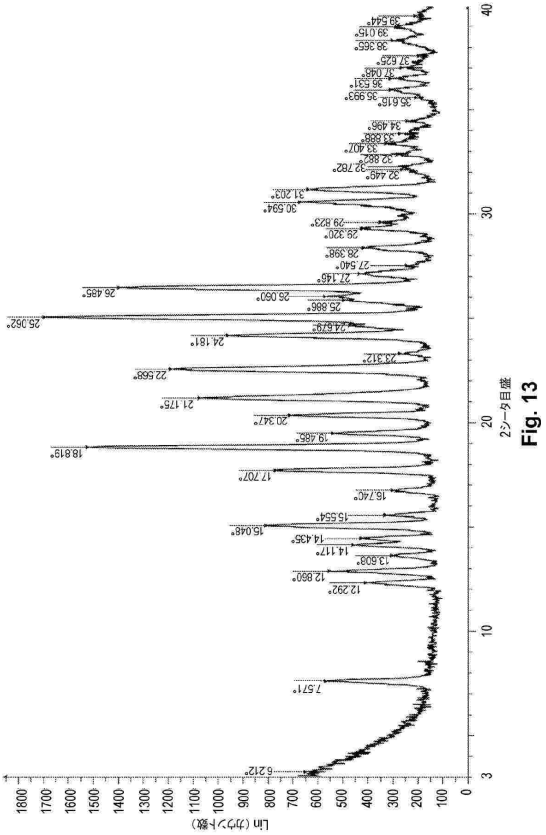


Fig. 13

【図１４】

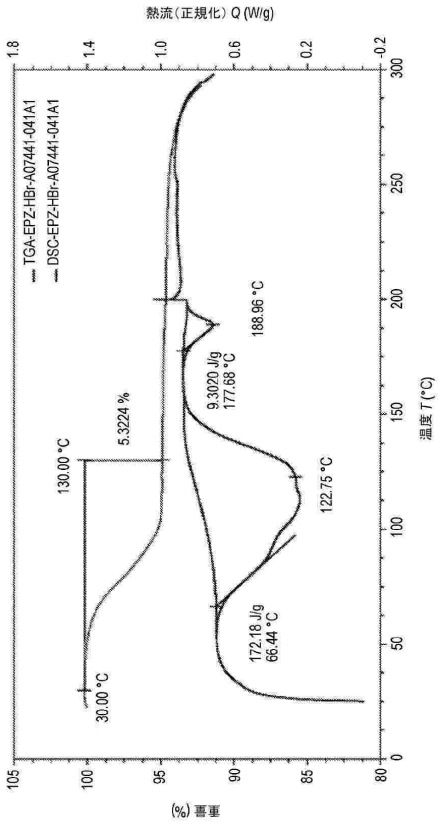


Fig. 14

【図１５】

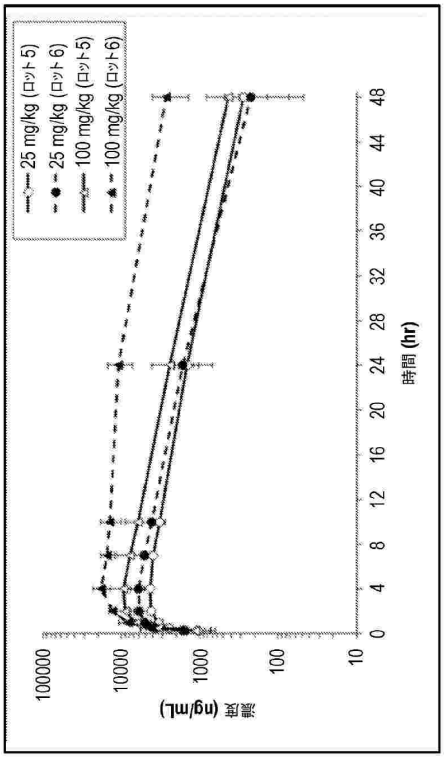


Fig. 15

【図１６】

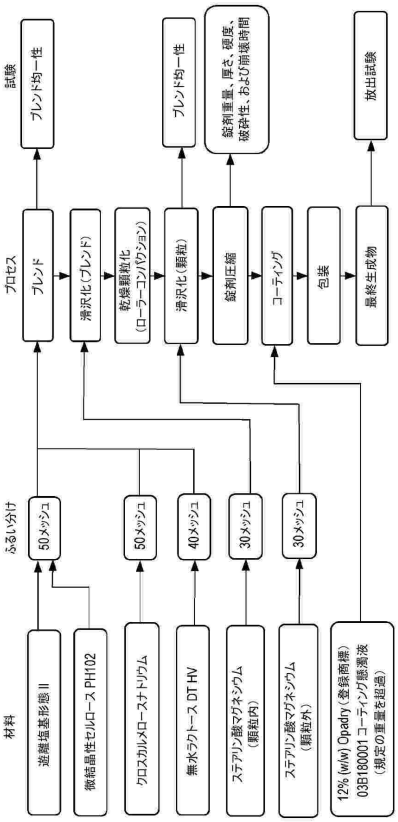


Fig. 16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/78962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C07D 487/00; C07D 401/00; C07D 403/04; G01N 23/20 (2022.01)
ADD.
CPC - INV. C07D 487/00; C07D 401/00; C07D 403/04; G01N 23/20
ADD. C07B 2200/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/168313 A1 (EPIZYME INC) 26 August 2021; paragraphs [0369]-[0370], [0373], table 1, table 1b	1-10, 69
Y	EP 1880994 A1 (EISAI R & D MANAGEMENT CO LTD.) 23 January 2008; paragraphs [0017], [0019]-[0020], table 2, table 3-1	1-10, 69

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2022 (21.12.2022)	JAN 26 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/78962

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11-68
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/30*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/30	
Ａ６１Ｋ	*9/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/36	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	

,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,MC,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,CO,CR,CU,CV,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,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者 コナーズ， ウィリアム エイチ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１９４０， リンフィールド， パークウッド ロード ２
(72)発明者 ラソ， スティーブン ダブリュー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８８７， ウィルミントン， シャイエン ドライブ １
(72)発明者 シ， メイティン
中華人民共和国 １０１１００ ベイジン， トンジョウ ディストリクト， マジュチャオ タウン，シンハイナンリ コミュニティ
(72)発明者 ワン， ルイピン
中華人民共和国 １０１１００ ベイジン， トンジョウ ディストリクト， マジュチャオ タウン，ジュージアンイージン コミュニティ

Ｆターム（参考） 4C076 AA36 AA44 BB01 CC27 DD41 DD67 EE31 EE32 FF01
4C084 AA19 MA02 MA35 MA52 NA05 NA14 ZB26
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA07 GA12 GA15 MA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA35 MA52 NA05 NA14 ZB26