

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7425794号
(P7425794)

(45)発行日 令和6年1月31日(2024.1.31)

(24)登録日 令和6年1月23日(2024.1.23)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/277 (2006.01)	A 6 1 K	31/277
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
請求項の数 17 (全91頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-523218(P2021-523218)	(73)特許権者	516068882
(86)(22)出願日	令和1年10月23日(2019.10.23)		ペロトン セラビューティクス, インコ
(65)公表番号	特表2022-506062(P2022-506062		ーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 テキサス 7 5 2 3 5 -
(43)公表日	令和4年1月17日(2022.1.17)		7 3 2 3, ダラス, インウッド ロード
(86)国際出願番号	PCT/US2019/057725		2 3 3 0, 스위트 2 2 6
(87)国際公開番号	WO2020/092100	(74)代理人	100114188
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)		弁理士 小野 誠
審査請求日	令和4年10月12日(2022.10.12)	(74)代理人	100119253
(31)優先権主張番号	62/752,685		弁理士 金山 賢教
(32)優先日	平成30年10月30日(2018.10.30)	(74)代理人	100124855
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 坪倉 道明
		(74)代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74)代理人	100137213
		最終頁に続く	

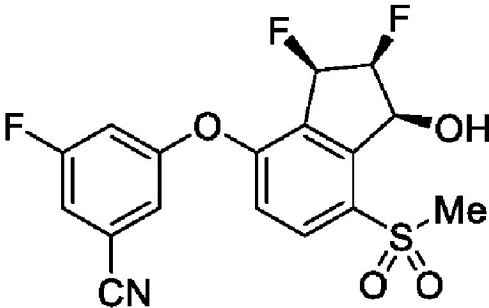
(54)【発明の名称】 置換されたインダンを含む固体分散体及び医薬組成物並びにその製造方法及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式（I）の化合物：

【化1】



式（I）

の経口送達用医薬固体製剤であって、ここで、前記固体製剤は、前記式（I）の化合物及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含む固体分散体を含み、
ここで、前記固体分散体が、HPMCASである薬学的に許容されるポリマーを含み、
ここで、式（I）の化合物が、固体分散体の15重量%～35重量%の量で存在し、
そして、前記固体製剤がカプセル剤又は錠剤である固体製剤。

【請求項 2】

前記固体製剤が錠剤である、請求項 1 に記載の固体製剤。

【請求項 3】

前記 1 以上の薬学的に許容される賦形剤が、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑剤を含む、請求項 1 又は 2 に記載の固体製剤。

【請求項 4】

前記 1 以上の薬学的に許容される賦形剤が、さらに流動促進剤を含む、請求項 3 に記載の固体製剤。

【請求項 5】

前記固体分散体が、前記固体製剤の 15%～50 重量%の量で存在する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

10

【請求項 6】

前記薬学的に許容されるポリマーが、固体分散体の 65 重量%～85 重量%の量で存在する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 7】

前記固体分散体中の式 (I) の化合物が非晶質である、請求項 6 に記載の固体製剤。

【請求項 8】

前記薬学的に許容されるポリマーが、前記固体製剤の 15%～35 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の固体製剤。

【請求項 9】

20

式 (I) の化合物が、前記固体製剤の 1%～15 重量%の量で存在する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 10】

前記式 (I) の化合物 5mg～100mg を含む、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 11】

前記式 (I) の化合物 10mg を含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 12】

前記式 (I) の化合物 40mg を含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

30

【請求項 13】

対象者においてフォン・ヒッペル・リンダウ (VHL) 病の治療に用いるための、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 14】

前記対象者が、血管芽細胞腫、褐色細胞腫、膵臓神経内分泌腫瘍又は腎細胞癌も患っている、請求項 13 に記載の固体製剤。

【請求項 15】

前記対象者が腎細胞癌を患っている、請求項 13 に記載の固体製剤。

【請求項 16】

40

対象者において腎細胞癌の治療に用いるための、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 17】

前記腎細胞癌が明細胞腎細胞癌である、請求項 16 に記載の固体製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、018年10月30日出願の米国暫定特許出願第62／752，685号の恩恵を主張するものであり、当該出願は参照によって本願の開示に組み込まれる。

50

【背景技術】

【0002】

組織への酸素の十分な供給は、哺乳動物細胞の機能及び生理において必須である。組織への酸素供給の不足は、十分な酸素化を提供するには血流が不十分である多くの病態生理学的症状の特徴である。組織の低酸素（酸素低量）環境は、血管新生（新血管形成）、グルコース代謝及び細胞生存／死などの事象で示唆される多数の遺伝子の転写の誘発若しくは抑制を駆動するシグナル伝達カスケードを活性化させる。この低酸素転写応答の鍵は、転写因子、低酸素症誘発因子（HIF）にある。HIF類は、低酸素症依存性及び非依存性機序により、無数のがんにおいて異常調節され、発現は悪い患者予後に関連している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

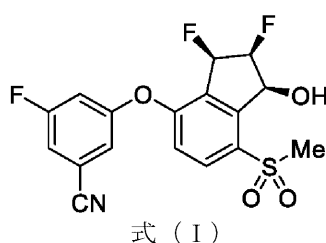
HIF類は、酸素感受性HIF α サブユニット及び構成的に発現されるHIF β サブユニットからなる。HIF類が活性化されると、HIF α 及びHIF β サブユニットは、機能性ヘテロダイマーを組み立てる（ α サブユニットが β サブユニットとヘテロ二量化する）。HIF α 及びHIF β の両方とも、二つの同一の構造的な特徴であるベーシック・ヘリックス・ループ・ヘリックス（bHLH）及びPASドメインを有する（PASは、このモチーフが確認された最初のタンパク質PER、ARNT、SIMを指す頭字語である）。酸素感受性である3種類のヒトHIF α サブユニット（HIF-1 α 、HIF-2 α 、及びHIF-3 α ）がある。その3種類のサブユニットのうち、HIF-1 α が最も偏在的に発現され、多くの細胞及び組織型において低酸素濃度によって誘発される。HIF-2 α は、構造及び機能の両方においてHIF-1 α に非常に類似しているが、より制限された細胞及び組織特異的発現を示し、核転座によって異なって制御される可能性がある。HIF-3 α は、HLH及びPASドメインにおいてHIF-1 α 及びHIF-2 α との保存も示す。HIF α サブユニット類の二量化相手であるHIF-1 β （ARNT-アリール炭化水素受容体核内輸送体とも称される）は、全ての細胞種で構成的に発現され、酸素濃度によっては制御されない。

【課題を解決するための手段】

【0004】

ある種の態様において、本開示は、下記式（I）の化合物を含む固体分散体を提供する。

【化1】



【0005】

一部の実施形態において、当該固体分散体はさらに、薬学的に許容されるポリマーを含む。そのポリマーは、疎水性領域及び親水性領域を含むことができる。一部の実施形態において、前記ポリマーは、セルロースエステル類；セルロースエーテル類；ポリアルキレンオキサイド類；ポリビニルクロライド類；ポリビニルアルコール類；ポリアクリレート類；ポリメタクリレート類；N-ビニルラクタム類、ポリアクリルアミド類及び酢酸ビニル類のホモポリマー及びコポリマー；ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム及びポリ酢酸ビニルのグラフトコポリマー；オリゴ糖類；多糖類；及びそれらの混合物から選択される。一部の実施形態において、当該ポリマーはセルロースエステル又はセルロースエーテルである。一部の実施形態において、前記ポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、

ヒプロメロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、酢酸コハク酸ヒプロメロース（HPMCAS）、ポリ（エチレングリコール）メチル、ポリ（エチレングリコール）酢酸ビニルピロリドン（Soluplus）、ポリ（エチレングリコール）6000（PEG6000）、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）、ポリ（ビニルピロリドン）酢酸ビニル（PVP-VA）、ポリ（エチルアクリレート-コメチルメタクリレート-コートリメチルアンモニオエチルメタクリレート）クロライド）1：2：0.1（例えば、Eudragit RS100）、メタクリル酸コポリマーB型（例えば、Eudragit S100）、メタクリル酸コポリマーB型、ポリ酢酸ビニルフタレート（例えば、Surenteric）、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（例えば、Pluronic F-68）及びポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート（Tween 80）から選択される。一部の実施形態において、前記ポリマーは、HPMCAS、CAP及びポリ（エチレングリコール）酢酸ビニルピロリドン（例えば、Soluplus）から選択される。一部の実施形態において、前記ポリマーは、HPMCAS-L、HPMCAS-M及びHPMCAS-H、例えばHPMCAS-Hから選択される。

【0006】

一部の実施形態において、式（I）の化合物は、固体分散体の1重量%～50重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の50重量%～99重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式（I）の化合物は、固体分散体の15重量%～35重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の65重量%～85重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式（I）の化合物は、固体分散体の22.5重量%～27.5重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の72.5重量%～77.5重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式（I）の化合物は、固体分散体の約25重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の約75重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式（I）の化合物：ポリマーの重量比は、1：99～1：1、例えば15：85～35：65である。一部の実施形態において、式（I）の化合物：ポリマーの重量比は、22.5：77.5～27.5：72.5、例えば約25：75である。

【0007】

一部の実施形態において、当該固体分散体は、実質的に非結晶性である。一部の実施形態において、当該固体分散体は非晶質である。一部の実施形態において、当該固体分散体は、80～100℃、例えば82～92℃のガラス転移温度（ T_g ）を示す。一部の実施形態において、当該固体分散体は、約87℃、例えば87±3℃のガラス転移温度（ T_g ）を示す。一部の実施形態において、当該固体分散体は、2重量%未満の不純物を含む。一部の実施形態において、当該固体分散体は、室温で3ヶ月間の保存後に2重量%未満の不純物を含む。一部の実施形態において、当該固体分散体は、2重量%未満の水を含む。一部の実施形態において、当該固体分散体は、室温で3ヶ月間の保存後に2重量%未満の水を含む。一部の実施形態において、当該固体分散体は、5000ppm未満のアセトンを含む。一部の実施形態において、式（I）の化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも95%、例えば少なくとも99%である。

【0008】

一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、6µm未満の d_{10} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、18µm未満の d_{50} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、45µm未満の d_{90} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも0.20g/mLのかさ密度を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも0.35g/mLのタップ密度を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、15µm未満の d_{10} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、45µm未満の d_{50} を特徴とする。一部の実施形態において、

前記固体分散体の粒径分布は、 $90\text{ }\mu\text{m}$ 未満の d_{90} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも 0.15 g/mL のかさ密度を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも 0.30 g/mL のタップ密度を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも $300\text{ }\mu\text{g A/mL}$ の C_{max} GBを特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも $400\text{ }\mu\text{g A/mL}$ の C_{max} FaSSIFを特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも $40,000\text{ }\mu\text{g A/mL}$ のAUC FaSSIFを特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも $85,000\text{ }\mu\text{g A/mL}$ のAUC FaSSIFを特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体は、噴霧乾燥によって得られる。一部の実施形態において、前記固体分散体は、溶融、溶媒留去、噴霧乾燥、融合、混練、共粉碎、凍結乾燥、ホットメルト押出、溶融凝集又は超臨界流体技術によって得られる。

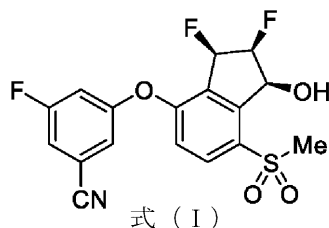
10

【0009】

ある種の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) $22.5\% \sim 27.5\%$ の下記式(I)の化合物：

【化2】



20

【0010】

；及び

(b) $72.5\% \sim 77.5\%$ のHPMCAS

を含む非晶質固体分散体を提供する。

【0011】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体分散体及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、当該医薬組成物はカプセル剤又は錠剤である。一部の実施形態において、当該医薬組成物は、経口送達用に製剤される。一部の実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤、又はこれらの組み合わせを含む。一部の実施形態において、当該固体分散体は、医薬組成物の $15\% \sim 50$ 重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、(a) $15\% \sim 50\%$ の固体分散体；(b) $20\% \sim 50\%$ の結合剤；(c) $20\% \sim 40\%$ の充填剤；(d) $1.0\% \sim 5.0\%$ の崩壊剤；及び(e) $0.25\% \sim 1.25\%$ の滑剤を含む。一部の実施形態において、結合剤は微結晶セルロースである。一部の実施形態において、充填剤はマンニトールである。一部の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。一部の実施形態において、滑剤はステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態において、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、 $0.1\% \sim 1.25\%$ の流動促進剤をさらに含み、任意に、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素である。一部の実施形態において、医薬組成物はコーティング剤をさらに含み、任意に、コーティング剤はポリ(ビニル)アルコールポリマー系コーティング剤である。ある種の実施形態において、医薬組成物中のポリ(ビニル)アルコールポリマー系コーティング剤はさらに、ポリエチレングリコールを含む。具体的な実施形態において、医薬組成物はコーティング剤を有し、それはOpadry IIである。

30

40

【0012】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体分散体及び乾燥剤を含む包装された固体分散体を提供する。一部の実施形態において、乾燥剤は SiO_2 である。一部

50

の実施形態において、包装は低水蒸気透過容器を含む。

【0013】

ある種の態様において、本開示は、フォン・ヒッペル・リンダウ（VHL）病の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、有効量の本明細書に記載の固体分散体又は医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、対象者はさらに、血管芽細胞腫、褐色細胞腫、膵臓神経内分泌腫瘍又は腎細胞癌、例えば腎細胞癌を患っている。本開示はまた、腎細胞癌の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、有効量の本明細書に記載の固体分散体又は医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、腎細胞癌は、明細胞腎細胞癌である。

【0014】

ある種の態様において、本開示は、HIF-2 α 介在の疾患若しくは症状の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、治療上有効量の本明細書に記載の固体分散体又は医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、がんである。一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、腎細胞癌、フォン・ヒッペル・リンダウ病、肺動脈高血圧、膠芽細胞腫及び大腸炎から選択される。本開示はまた、HIF-2 α の阻害方法であって、HIF-2 α を有効量の本明細書に記載の固体分散体又は医薬組成物と接触させることを含む方法を提供する。本明細書に記載の方法はさらに、第2の治療薬を投与することを含んでも良い。

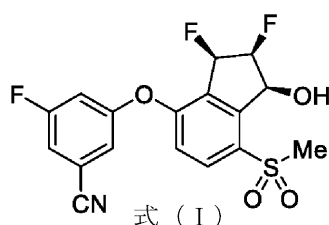
【0015】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体分散体の製造方法であって、
(a) 式(I)の化合物及びポリマーの溶媒中の溶液を提供すること；及び(b) 前記溶媒を除去して固体分散体を提供することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの組み合わせを含む。一部の実施形態において、溶媒はアセトンを含む。一部の実施形態において、溶媒は最大5%の水を含む。一部の実施形態において、溶媒は、凍結蒸留(freeze evaporation)又は噴霧乾燥によって除去される。一部の実施形態において、溶媒は噴霧乾燥によって除去される。その方法は、箱型乾燥機中で固体分散体を乾燥させることで残留溶媒を除去することをさらに含むことができる。一部の実施形態において、その溶液は8重量%~14重量%の固体を含む。

【0016】

ある種の態様において、本開示は、下記式(I)化合物：

【化3】



【0017】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、ここで、前記固体剤形が、(a) 式(I)の化合物を含む固体分散体；及び(b) 1以上の薬学的に許容される賦形剤、を含む医薬固体剤形を提供する。一部の実施形態において、前記固体剤形はカプセル剤又は錠剤である。実施形態において、前記固体剤形は錠剤である。一部の実施形態において、前記1以上の薬学的に許容される賦形剤は、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑剤を含む。一部の実施形態において、前記固体分散体は、固体剤形の15%~50重量%の量で存在する。一部の実施形態において、前記固体分散体は薬学的に許容されるポリマーを含む。一部の実施形態において、前記薬学的に許容されるポリマーは、HPMCASである。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体剤形の15%~35重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体剤形の1%~15重量%の量で存在する。前記

固体剤形は、式（Ⅰ）の化合物 5 mg ～ 100 mg、例えば式（Ⅰ）の化合物約 10 mg 又は式（Ⅰ）の化合物約 40 mg を含むことができる。

【0018】

本開示の固体剤形は、固体剤形の 20 重量% ～ 50 重量% の量で結合剤を含むことができ、任意に、前記結合剤は微結晶セルロースである。その固体剤形は、固体剤形の 20 重量% ～ 40 重量% の量で充填剤を含むことができる。一部の実施形態において、その固体剤形は、粒内充填剤及び粒外充填剤を含み、ここで、前記粒内充填剤は、固体剤形の 12 重量% ～ 22 重量% の量で存在し、そしてここで、前記粒外充填剤は、固体剤形の 8 % ～ 18 % の量で存在する。一部の実施形態において、前記充填剤はマンニトールである。前記固体剤形は、固体剤形の 1.0 重量% ～ 5.0 重量% の量で崩壊剤を含むことができる。一部の実施形態において、前記固体剤形は、粒内崩壊剤及び粒外崩壊剤を含み、ここで、前記粒内崩壊剤は、固体剤形の 0.9 重量% ～ 3.0 重量% の量で存在し、そしてここで、前記粒外崩壊剤は、固体剤形の 0.1 % ～ 2.0 % の量で存在する。一部の実施形態において、前記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。前記固体剤形は、固体剤形の 0.25 重量% ～ 1.25 重量% の量で滑剤を含むことができる。一部の実施形態において、前記固体剤形は、粒内滑剤及び粒外滑剤を含み、ここで、前記粒内滑剤は、固体剤形の 0.15 重量% ～ 0.75 重量% の量で存在し、そしてここで、前記粒外滑剤は、固体剤形の 0.10 % ～ 0.50 % の量で存在する。一部の実施形態において、前記滑剤はステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態において、前記固体剤形は、固体剤形の 0.10 重量% ～ 1.25 重量% の量で流動促進剤を含む。一部の実施形態において、前記流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、例えば Cabosil である。一部の実施形態において、前記固体剤形は、コーティング剤を含む。一部の実施形態において、前記コーティング剤は、PVA 系であり、例えば Opadry II である。

【0019】

本開示の固体剤形は、5 ～ 25 KP の硬度を示すことができる。一部の実施形態において、前記固体剤形の重量は、50 ～ 750 mg、例えば約 125 mg 又は約 500 mg である。一部の実施形態において、前記固体剤形は、2 重量% 未満の不純物を含む。一部の実施形態において、前記固体剤形は、室温での 6 ヶ月間の保存後に 2 重量% 未満の不純物を含む。一部の実施形態において、前記固体剤形は、3 重量% 未満の水を含む。一部の実施形態において、前記固体剤形は、室温での 6 ヶ月間の保存後に 3 重量% 未満の水を含む。一部の実施形態において、前記固体剤形は、1 ～ 5 分の崩壊時間を特徴とする。

【0020】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体剤形及び乾燥剤を含む包装された固体剤形を提供する。一部の実施形態において、前記乾燥剤は SiO₂ である。一部の実施形態において、前記包装は、低水蒸気透過容器を含む。前記包装された剤形は、さらに、綿、レーヨン又はポリエステルコイルを含むことができる。本開示はまた、本明細書に記載の固体剤形及び処置を必要とする対象者に対してその固体剤形を投与する上での指示書を含むキットを提供する。

【0021】

ある種の態様において、本開示は、フォン・ヒッペル＝リンダウ（VHL）病の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、本明細書に記載の固体剤形を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記対象者は、血管芽細胞腫、褐色細胞腫、膵臓神経内分泌腫瘍又は腎細胞癌、例えば腎細胞癌も患う。本開示はまた、腎細胞癌の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、本明細書に記載の固体剤形を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記腎細胞癌は明細胞腎細胞癌である。

【0022】

ある種の態様において、本開示は、HIF-2 α 介在の疾患若しくは症状の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、本明細書に記載の固体剤形を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、がんである。

一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、腎細胞癌、フォン・ヒッペル・リンダウ病、肺動脈高血圧、膠芽細胞腫及び大腸炎から選択される。本開示はまた、HIF-2 α の阻害方法であって、HIF-2 α を本明細書に記載の固体剤形と接触させることを含む方法を提供する。本方法のいずれも、第2の治療薬を投与することをさらに含むことができる。

【0023】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体剤形の製造方法であって、(a) 式(I)の化合物及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を混合して粉碎顆粒を形成すること；及び、(b) 5 kN~20 kNの圧縮力を加えることで前記顆粒を圧縮することを含む方法を提供する。本開示はまた、本明細書に記載の固体剤形の製造方法であって、(a) 式(I)の化合物、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑剤を混合することで、配合混合物を形成すること；(b) 任意にローラーコンパクターを用いて、前記配合混合物を顆粒化することで、粒状混合物を形成すること；(c) 第2の充填剤、第2の崩壊剤及び第2の滑剤を前記粒状混合物と混合することで、打錠混合物を形成すること；及び(d) 前記打錠混合物を圧縮して錠剤とすることを含み、ここで、前記充填剤及び前記第2の充填剤は、同一であるか異なっており；前記崩壊剤及び前記第2の崩壊剤は、同一であるか異なっており；そして、前記滑剤及び前記第2の滑剤は、同一であるか異なっている方法を提供する。一部の実施形態において、当該方法はさらに、(c)の粒状混合物と流動促進剤を混合することを含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、前記錠剤を、コーティング剤、例えばOpadry IIでコーティングすることを含む。

【0024】

参照による組み込み

本明細書で言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、参照によって、あたかも各個々の刊行物、特許若しくは特許出願が具体的に且つ個別に参照によって組み込まれていることを示したかのように本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】式(I)の結晶化合物のXRPDパターンを描いた図である。

【図2】式(I)の化合物の7種類の固体分散体、式(I)の結晶化合物、及び噴霧乾燥した式(I)の化合物のディフラクトグラムの重ね合わせを描いた図である。後者の二つのディフラクトグラムは、鋭い明瞭に区別できるピークを特徴とする。

【図3】式(I)の化合物の3種類の固体分散体及び式(I)の結晶化合物のディフラクトグラムの重ね合わせを描いた図である。

【図4】倍率5,000倍での式(I)の化合物とHPMCAS-H(左)、CAP(中央)又はSOLUPLUS(右)との固体分散体のSEM画像を提供する図である。

【図5】式(I)の化合物の固体分散体及び式(I)の結晶化合物のXRPDパターンの重ね合わせ3セットを描いた図である。各セットにおいて、上の広い曲線は40℃及び75%RHで4週間にわたり開放状態で保存した固体分散体を表し、中央の広い曲線は同じ条件で4週間にわたり密閉保存した固体分散体を表し、下の広い曲線は保存前(t=0)の固体分散体を表す。鋭い明瞭に区別できるピークを含む曲線は式(I)の結晶化合物を表す。

【図6】1:3の式(I)の化合物:HPMCAS-H固体分散体のXRPDパターンを描いた図である。

【図7】倍率500倍(左)及び5,000倍(右)での1:3の式(I)の化合物:HPMCAS-H固体分散体のSEM画像を提供する図である。

【図8】固体分散体の粒径分布を示す図である。

【図9】ブランク(下トレース)、式(I)の化合物(中央トレース)、及び式(I)の化合物とHPMCAS-Hの固体分散体(上トレース)のHPLCトレースを描いた図である。

【図10】湿度33%(上の曲線)、湿度50%(中央の曲線)又は湿度75%(下の曲

10

20

30

40

50

線)への24時間の曝露後の1:3の式(I)の化合物:HPMCAS-H固体分散体のmDSCプロファイルを描いた図である。

【図11】1日、3日、5日又は7日にわたり室温に保持した湿固体分散体のXRPDパターンを提供する図である(それぞれ、上から下の曲線)。

【図12】1:3の式(I)の化合物:HPMCAS-H固体分散体のXRPDパターンを提供する図である。

【図13】固体分散体の粒径分布を示す図である。

【図14】固体剤形製造のための工程フローチャートを描いた図である。

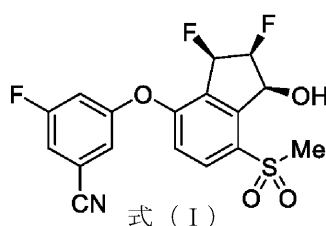
【図15】10及び40mg錠剤の溶解プロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

医薬品適正製造基準が、典型的には、臨床的に有用な薬剤候補の大規模製造に必要とされる。本明細書においては、下記式(I)の化合物を含む医薬組成物の製造方法が提供される。

【化4】



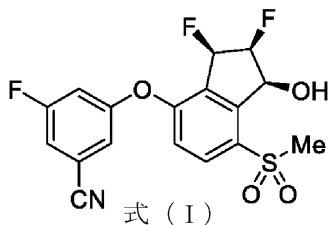
【0027】

本明細書で提供される組成物は、重要な薬学的特徴の中でも、加工、製剤、安定性、生物学的利用能、保存及び取り扱いにおいて利益をもたらす得る有利な物理特性を有する。本明細書に記載の方法によって、医薬品適正製造基準(GMP)ガイドラインに準拠した大規模製造が可能となる。

【0028】

本明細書で使用される場合及び別断の断りがない限り、3-((1S, 2S, 3R)-2, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-5-フルオロベンズニトリルの名称で本明細書で言及される化合物は、下記に描いた式(I)の化合物に相当する。

【化5】



【0029】

別断の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。

【0030】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、単数形「一つの(a)」、「一つの(an)」及び「その(the)」は、文脈上他の意味が明瞭に示されていない限り、複数の言及を含むものである。

【0031】

「任意の」又は「任意に」は、それに続いて記載された事象又は状況が起こっても起こらなくても良く、その記述が当該事象又は状況が起こる場合、及びそれが起こらない場合

を含むことを意味する。例えば、「任意に置換されているアリール」は、そのアリール基が置換されていても置換されていなくても良いこと、及びその記述が置換されているアリール基及び置換を持たないアリール基の両方を含むことを意味する。

【0032】

式Ⅰの化合物は、その化合物の結晶型及び非晶質型、薬学的に許容される塩、及び同じ種類の活性を有するこれら化合物の活性代謝物、例えば共結晶、多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、配座多形体、及び化合物の非晶質体、並びにこれらの混合物も含む。

【0033】

本明細書で使用される場合の「共結晶」という用語は、2以上の異なる分子及び／又はイオン成分（通常は、化学量論比で）が、水素結合、双極子間相互作用、双極子－四極子間相互作用又は分散力（ファン・デル・ワールス）を含む（これらに限定されるものではない）非イオン性相互作用によって結び付いている固相（結晶性であっても結晶性でなくとも良い）を指す。異種成分間でプロトン移動はなく、その固相は単純な塩でも溶媒和物でもない。共結晶についての議論は、例えば、S. Aitipamulaら、*Crystall Growth and Design*, 2012, 12(5), pp. 2147-2152にある。

【0034】

本明細書で使用される場合、「固体型」という用語は、支配的には液体状態でも気体状態でもない化合物を指す。本明細書で使用される場合、固体型という用語は、半固体を包含する。固体型は、結晶性、非晶質、部分結晶性、部分非晶質、又はこれらの混合物であることができる。式（Ⅰ）の化合物を含む「単一成分」固体型は、本質的に式（Ⅰ）の化合物からなる。式（Ⅰ）の化合物を含む「複数成分」固体型は、1以上の別の化学種、例えばイオン及び／又は分子をその固体型内に含む。例えば、特定の実施形態において、式（Ⅰ）の化合物を含む非晶質複数成分固体型は、ポリマーを含む固体マトリクス中に分散した1以上のポリマー及び式（Ⅰ）の化合物を含む。

【0035】

「結晶性」という用語は、物質、化合物、成分、生成物又は形態を説明するのに使用される場合、その物質、化合物、成分、生成物又は形態が、例えば、X線回折による測定で実質的に結晶性であることを意味する。

【0036】

「結晶型」という用語は、所与の物質を含む結晶変態を指し、例えば単一成分結晶型及び複数成分結晶型、及び例えば、多形体、溶媒和物、水和物、共結晶、他の分子錯体、塩、塩の溶媒和物、塩の水和物、塩の共結晶、及び塩の他の分子複合体、並びにそれらの多形体（これらに限定されるものではない）である。一部の実施形態において、物質の結晶型は、非晶質型及び／又は他の結晶型を実質的に含まないものであることができる。他の実施形態において、物質の結晶型は、重量基準で約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、又は50%未満の1以上の非晶質型及び／又は他の結晶型を含むことができる。物質の結晶型は、多くの方法によって得ることができる。そのような方法には、熔融再結晶、熔融冷却、溶媒再結晶、例えばナノ細孔若しくは毛細管などの限定空間での再結晶、表面上若しくは例えばポリマー上などの鑄型上での再結晶、例えば共結晶対分子などの添加剤存在下での再結晶、脱溶媒、脱水、急速留去、急速冷却、低速冷却、蒸気拡散、昇華、粉碎及び溶媒滴粉碎を含むが、これらに限定されるものではない。

【0037】

「多形体」及び「多形体形態」という用語は、本質的に同じ分子、複数分子又はイオンからなる2以上の結晶型を指す。異なる多形体は、例えば熔融温度、融解熱、溶解度、溶解速度、及び／又は結晶格子中の分子若しくはイオンの異なる配置若しくは配座の結果としての振動スペクトラムのような異なる物理特性を有し得る。多形体によって示される物理特性における相違は、薬学的パラメータ、例えば貯蔵安定性、圧縮率及び密度（製剤及

10

20

30

40

50

び生成物製造において重要)、及び溶解速度(生物学的利用能において重要な因子)に影響し得る。安定性における相違は、化学反応性における変化(例えば、ある多形体からなる場合の方が別の多形体からなる場合より急速に剤形が変色するような酸化における差)又は機械的变化(例えば、動力学的に好ましい多形体は、熱力学的により安定な多形体に変わることから、錠剤は保存時に崩壊する。)又は両方(例えば、一つの多形体の錠剤が、高湿度での破壊に対してより感受性が高い。)の結果によりものであり得る。溶解度/溶解の差の結果として、極端な場合、いくつかの多形遷移によって、効力の欠如が生じたり、他の極端な場合には毒性が発生することがあり得る。さらに、結晶の物理特性は、加工において重要であり得るものであって、例えば、一つの多形体が、溶媒和物を形成する可能性が比較的高いことがあり得るか、濾過及び洗浄によって不純物をなくすることが困難になる可能性がある(例えば、粒子形状及び粒径分布が多形体間で異なるものであり得る。))。

【0038】

「非晶質」及び「非晶質型」という用語は、本明細書において、X線回折による測定で実質的に結晶性ではない物質、成分又は生成物を説明するのに用いられる。ある種の実施形態において、物質の非晶質型は、結晶型を実質的に含まないものであることができる。他の実施形態において、物質の非晶質型は、重量基準で約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%又は50%未満の1以上の結晶型を含むことができる。他の実施形態において、物質の非晶質型は、別の成分又は含有物を含むことができる(例えば、添加剤、ポリマー、又は非晶質型をさらに安定化させるのに役立ち得る賦形剤)。一部の実施形態において、非晶質型は固溶体であることができる。物質の非晶質型は、多くの方法によって得ることができる。そのような方法には、加熱、溶融冷却、急速溶融冷却、溶媒留去、急速溶媒留去、脱溶媒和、昇華、粉碎、ボールミル粉碎、凍結粉碎(cryo-grinding)、噴霧乾燥、及び凍結乾燥を含み、これらに限定されるものではない。

【0039】

別断の断りがない限り、「固体分散体」という用語は、少なくとも二つの構成成分を含み、ここで、一つの構成成分は、他の構成成分若しくは複数構成成分全体に非常に均一に均質分散している固体状態を指す。それは固溶体又はガラス溶液を含み、即ち、構成成分の分散が、その組成が性質上化学的及び物理的に均質となるようなものである。1実施形態において、第1の構成成分は式(I)の化合物のような医薬有効成分(API)であり、第2の構成成分はポリマーを含むマトリクスであり、ここで、APIは、マトリクス(ポリマー)内できちんと均一に分散している。APIは、非晶質状態で、又は結晶分散型で存在することができる。さらに、APIは、非晶質及び結晶型の混合物として入手可能であり得る。固体分散体は、二つより多い構成成分を含むことができる。例えば、2以上のAPIをマトリクス中に分散させることができ、そのマトリクスは2以上のポリマーを含むことができる。限定するものではないが、固体分散体は、共晶混合物、固溶体、ガラス溶液又は懸濁液、ガラス状若しくは結晶性担体中の非晶質沈殿、錯体、錯形成(complexed formation)又は異なる系の組み合わせに物理的に分類することができる。さらに、固体分散体は、API及びポリマーを溶媒中に共溶解させ、次に噴霧乾燥、噴霧凝結、蒸発、硬化又はマイクロ波照射、混合及び直接圧縮、高温であるが非融解温度での機械的混合、湿式造粒、押出-球形化、融着、ホットメルト押出などを行う等、当業者に公知の各種方法を用いて製造することができる。「固体マトリクス」は、固体であるマトリクスを指す。

【0040】

「ポリマー」という用語は、共有化学結合によって連結された繰り返し構造単位(モノマー)を含む化合物を指す。ポリマーはさらに、誘導体化、架橋、グラフト又は末端キャッピングすることができる。ポリマーの非限定的例には、コポリマー類、三元ポリマー類、四元ポリマー類及び同族体を含む。「コポリマー」という用語は、本質的に2以上の異なる種類の繰り返し構造単位(モノマー)からなるポリマーを指す。

【0041】

「約 (about)」及び「約 (approximately)」という用語は、量の関係で使用される場合、指定量の30%以内、例えば20%以内、15%以内、10%以内又は5%以内の量を指す。

【0042】

本明細書に記載の化合物は、その天然の同位体存在比を示すことができるか、原子のうちの1以上が同一の原子番号を有するが、天然で支配的に認められる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する特定の同位体が人工的に豊富となっても良い。本開示の化合物の全ての同位体は、放射性であっても放射性でなくても、本開示の範囲に包含される。例えば、水素は、 ^1H (プロチウム)、 ^2H (重水素) 及び ^3H (三重水素) と称される三つの天然同位体を有する。プロチウムは、天然における最も豊富な水素同位体である。重水素へ富化することで、ある種の治療的利点、例えばイン・ビボ半減期及び／又は曝露の増加を提供することができ、又は薬剤排出及び代謝のイン・ビボ経路を調べるのに有用な化合物を提供することができる。同位体豊富化合物は、当業者には公知の従来の技術によって製造することができる。

【0043】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置されている様式のみが異なる異性体である。「エナンチオマー」は、互いに重なり合わない鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合、ラセミ混合物を指すのに用いられる。「ジアステレオ異性体」又は「ジアステレオマー」は、少なくとも二つの不斉中心を有するが互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴルド・プレローグ R-S システムに従って指定される。ある化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、R 又は S のいずれかによって特定することができる。絶対立体配置が不明である分割された化合物は、それがナトリウム D 線の波長で面偏光を回転させる方向 (右旋性又は左旋性) に応じて (+) 又は (-) に割り当てることができる。本明細書に記載のある種の化合物は、1 以上の不斉中心を含むことから、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じさせ得るものであり、その不斉中心は、絶対立体化学に関して、(R) - 又は (S) - と定義することができる。本発明の化学物質、医薬組成物及び方法は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、ジアステレオマーの混合物及び中間体混合物を含む全てのそのような可能な立体異性体を含むものである。光学活性 (R) - 及び (S) - 異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて製造することができるか、従来の技術を用いて分割することができる。化合物の光学活性は、キラルクロマトグラフィー及び偏光分析法を含む (これらに限定されるものではない) いずれか好適な方法によって分析することができ、一つの立体異性体の他の立体異性体に対する優位度を求めることができる。

【0044】

本明細書に記載の化学物質及び中間体の単離及び精製は、所望に応じて、例えば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー又は厚層クロマトグラフィー、又はこれらの手順の組み合わせのような任意の好適な分離若しくは精製手順によって行うことができる。好適な分離若しくは精製手順の具体的説明は、本明細書で下記の実施例を参照することで得ることができる。しかしながら、他の等価な分離若しくは単離手順も用いることができる。

【0045】

「塩」又は「薬学的に許容される塩」という用語は、当業界で公知の多様な有機及び無機対イオンから誘導される塩を指す。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸で形成することができる。塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、シナミン酸、マンデル酸、メタンスル

ホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基で形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含む。塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、一級、二級及び三級アミン、天然置換アミン類を含む置換されたアミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを含み、具体的には例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンである。一部の実施形態において、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩から選択される。

10

【0046】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語には、米国食品・医薬品局によってヒト及び家畜での使用に許容されるものと承認されている補助剤、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素、着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿展剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒又は乳化剤を含み、これらに限定されるものではない。

【0047】

「有効量」又は「治療上有効量」という用語は、所期の用途、例えば下記で定義の疾患処置（それに限定されるものではない）に影響するのに十分な本明細書に記載の化合物の量を指す。治療上有効量は、所期の処置用途（イン・ビボ）、又は処置を受ける対象者及び疾患症状、例えば対象者の体重及び年齢、疾患症状の重度、投与方法などに応じて変動し得て、それは当業者が容易に決定することができる。その用語は、標的細胞における特定の応答、例えば血小板粘着及び／又は細胞移動の低下を誘発する用量にも適用される。具体的な用量は、選択される特定の化合物、従うべき投与方法、他の化合物と併用投与されるか否か、投与のタイミング、それを投与する組織、及びそれを運搬する物理的送達システムに応じて変動する。

20

【0048】

本明細書で使用される場合、「処置」又は「処置する」は、治療効果及び／又は予防効果を含む（これらに限定されるものではない）疾患、障害又は医学的症状に関する有益又は所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的有用性とは、処置される基礎障害の根絶又は改善を意味する。さらに、治療的有用性は、対象者がなおも基礎障害に苦しんでいる可能性があるとしても、改善が対象者で認められるように、基礎障害関連の生理的症状の1以上が根絶又は改善されることによって達成される。ある種の実施形態において、予防的有用性のため、当該組成物は、特定の疾患を発症するリスクを有する対象者に、又はこの疾患の診断が行われていない可能性があるとしても疾患の生理的症状の1以上を報告している対象者に、投与される。

30

【0049】

「治療効果」は、その用語が本明細書で使用される場合、上記で記載の治療的有用性及び／又は予防的有用性を包含する。予防効果には、疾患若しくは症状の外見の遅延若しくは除去、疾患若しくは症状の兆候の発症の遅延若しくは除去、疾患若しくは症状の進行の遅延、停止又は逆転、又はこれらのいずれかの組み合わせを含む。

40

【0050】

本明細書で使用される「共投与」、「併用投与」という用語及びそれらの文法的均等物は、ヒトを含む動物に2以上の薬剤を投与することで、両方の薬剤及び／又はそれらの代謝物が同時に対象者の体内に存在するようにすることを包含する。共投与には、別個の組成物での同時投与、別個の組成物での異なる時点での投与、又は両方の薬剤が存在する組成物での投与を含む。

【0051】

「拮抗薬」及び「阻害薬」という用語は互換的に使用され、それらは、標的のタンパク質又は酵素（例えば、HIF-2 α ）の生理機能（例えば、活性、発現、結合、タンパク

50

質－タンパク質相互作用)を阻害する能力を有する化合物を指す。従って、「拮抗薬」及び「阻害薬」という用語は、標的タンパク質の生理的役割の文脈で定義される。本明細書における好ましい拮抗薬は、標的と特異的に相互作用(例えば、それに結合)するが、標的タンパク質が構成員であるシグナル伝達経路の他の構成員と相互作用することで標的タンパク質の生理活性を阻害する化合物も、この定義内に具体的に含まれる。拮抗薬により阻害される好ましい生理活性は、炎症に関連している。

【0052】

本明細書で使用される場合、「作動薬」という用語は、標的タンパク質の活性又は発現を阻害することで、標的タンパク質の生理機能を開始又は促進する能力を有する化合物を指す。従って、「作動薬」という用語は、標的ポリペプチドの生理的役割の文脈で定義される。本明細書における好ましい作動薬は、標的と特異的に相互作用(例えば、それに結合)するが、標的ポリペプチドが構成員であるシグナル伝達経路の他の構成員と相互作用することで標的ポリペプチドの生理活性を開始又は促進する化合物も、この定義内に具体的に含まれる。

【0053】

「シグナル伝達」は、刺激シグナル又は阻害シグナルが細胞内に及び細胞内で伝達されて、細胞内応答を誘発するプロセスである。シグナル伝達経路の調節剤は、同じ特異的シグナル伝達経路にマッピングされた1以上の細胞タンパク質の活性を調節する化合物を指す。調節剤は、シグナル伝達分子の活性を増強(作動薬)又は抑制(拮抗薬)することができる。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ二量化」という用語は、HIF-2 α のHIF-1 β への非共有結合によって形成される複合体を指す(ARNT)。HIF-2 α のHIF-1 β へのヘテロ二量化(ARNT)がHIF-2 α DNA結合及び転写活性に必要であり、HLH及びPAS-Bドメインが介在している。HIF-2 α のHIF-1 β へのヘテロ二量化(ARNT)後の転写活性は、血管新生因子、グルコース輸送担体及び糖分解酵素、幹細胞因子、生存因子、及び侵襲因子を含む標的遺伝子の五つの群に影響し得る。

【0055】

「HIF-2 α 」という用語は、C末端調節領域に加えて、3個の保存された構造ドメイン：塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス(bHLH)、及びPAS-A及びPAS-Bと称される2個のPer-ARNT-Sim(PAS)ドメインを含む単量体タンパク質を指す。或いは、「HIF-2 α 」は、科学文献において数個の他の名称によっても知られており、最も一般的には、EPAS1遺伝子によってコードされている内皮PASドメイン含有タンパク質1(EPAS-1)である。別の名称には、塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス・PASタンパク質(MOP2)を含む。転写因子のbHLH/PASファミリーの構成員として、「HIF-2 α 」は、非供給結合相互作用によってARNT(HIF-1 β としても知られる)タンパク質に結合することによって活性なヘテロ二量体転写因子複合体を形成する。

【0056】

「HIF-2 α PAS-Bドメイン腔」という用語は、HIF-2 α のPAS-Bドメイン内の内腔を指す。PAS-Bドメインの結晶構造は、そのコア中に大きい(約290 Å)腔部を含むことができる。しかしながら、その溶液構造におけるアミノ酸側鎖は動的である。例えば、その側鎖は、コアにより深く進入する傾向を有し得るものであり、その腔部を収縮させて1個若しくは2個のより小さい腔部とすることができるか、腔部をさらに拡大することができる。その腔部は、HIF-2 α PAS-BドメインのPHE-244、SER-246、HIS-248、MET-252、PHE-254、ALA-277、PHE-280、TYR-281、MET-289、SER-292、HIS-293、LEU-296、VAL-302、VAL-303、SER-304、TYR-307、MET-309、LEU-319、THR-321、GLN-322、GLY

10

20

30

40

50

－323、ILE－337、CYS－339、及びASN－341を含むアミノ酸残基によって内側が覆われている。番号付けシステムは、PDBコード3H7WでRCSB Protein Data Bankにおいて報告されている公知の構造からのものである。PDBにおける他の番号付けシステムによって、腔部の内側を覆う上記で記載の同じアミノ酸を決定することができると考えられる。

【0057】

「細胞増殖」という用語は、分裂の結果として細胞数が変化している減少を指す。この用語は、増殖シグナルと一致して細胞形態が変化している（例えば、大きさが増大）細胞増殖も包含する。

【0058】

「選択的阻害」又は「選択的に阻害する」という用語は、生理活性薬剤が、標的との直接若しくは間接相互作用を介して、オフターゲットシグナル伝達活性と比較してターゲットシグナル伝達活性を優先的に低下させる能力を指す。

【0059】

「対象者」は、動物、例えば哺乳動物、例えばヒトを指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療及び動物用途の両方で有用となり得る。一部の実施形態において、対象者は哺乳動物であり、一部の実施形態において、対象者はヒトである。「哺乳動物」は、ヒト並びに実験動物及びペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）のような家畜及び野生動物のような非家畜動物の両方を含む。

【0060】

「イン・ビボ」という用語は、対象者の身体内で起こる事象を指す。

【0061】

「イン・ビトロ」という用語は、対象者の身体外で起こる事象を指す。例えば、イン・ビトロアッセイは、対象者の体外で行われるアッセイを包含する。イン・ビトロアッセイは、生存細胞又は死んだ細胞を用いる細胞に基づくアッセイを包含する。イン・ビトロアッセイは、無傷の細胞を全く用いない無細胞アッセイをも包含する。

【0062】

本開示は、開示化合物のイン・ビボ代謝産物も包含することを意味する。そのような産生物は、例えば、主として酵素プロセスによる投与化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などによって生じ得る。従って、本開示は、本開示の化合物を、その代謝産物を生じるのに十分な期間にわたって哺乳動物に投与することを含む方法によって産生される化合物を含む。そのような産生物は代表的には、ラット、マウス、モルモット、サルのような動物若しくはヒトに対して検出可能な用量で本開示の放射性標識化合物を投与し、代謝が起こるのに十分な時間を置き、その変換産生物を、尿、血液その他の生物検体から単離することによって確認される。

【0063】

「Opadry II」という用語は、下記の表で述べられている規格を有するColorcon製造の水系フィルムコーティング剤を指す。

10

20

30

40

50

【表 1】

成分/公定書収載	等級/ 色素強度	E番号	CFR 参照記号	CI番号
ポリビニルアルコール—部分加水分解 (USP、FCC、PhEur、JPE)	-	E1203	-	-
二酸化チタン (USP、FCC、PhEur、JP、ChP、GB)	-	E171	73.575,73.1 575	77891
マクロゴール (USP、FCC、PhEur、JECFA、JP)	MW 3350、 マクロゴール 4000 JP	E1521	172.820	-
タルク (USP、FCC、PhEur、JP、JECFA)	-	E553b	73.1550	-
FD&C BLUE #2/インジゴカーマインアルミニウムレーキ (JECFA、JSFA、JPMO、GB)	11%-14%	E132	82.51,82.10 2	73015:1

10

【0064】

本明細書で使用される化学命名プロトコール及び構造図は、ChemDraw Professional 15.1又はOpenEye Scientific Softwareのmol2namアプリケーションを用いる、I. U. P. A. C. 命名システムの改変型である。本明細書で使用される複雑な化学名の場合、置換基は、典型的には、それが結合している基の前に命名される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を含むエチル骨格を含む。下記に記載のものを除き、全ての結合は、価数を完成するのに十分な水素原子に結合していると仮定されるいくつかの炭素原子上の全ての結合を除き、本明細書における化学構造図で確認される。

20

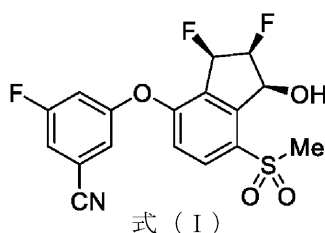
【0065】

固体分散体

ある種の態様において、本開示は、下記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む固体分散体を提供する。

【化 6】

30



【0066】

一部の実施形態において、固体分散体は、薬学的に許容されるポリマーをさらに含む。式 (I) の化合物は、ポリマーを含む固体マトリクス中で分散されていることができる。一部の実施形態において、前記ポリマーは疎水性領域及び親水性領域を含む。一部の実施形態において、前記ポリマーは水溶性ポリマーである。

40

【0067】

本固体分散体での使用に好適なポリマーには、セルロースエステル類；セルロースエーテル類；ポリアルキレンオキサイド類；ポリアクリレート類；ポリメタクリレート類；N-ビニルラクタム類のホモポリマー類及びコポリマー類、ポリアクリルアミド類、酢酸ビニルポリマー類；ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム及びポリ酢酸ビニルのグラフトコポリマー類；オリゴ糖類；多糖類；及びこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。

50

【0068】

一部の実施形態において、前記ポリマーはセルロースエーテルポリマーである。例えば、前記ポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、（ヒドロキシアルキル）セルロース（例えば、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）又はヒドロキシプロピルセルロース（HPC））又は（ヒドロキシアルキル）アルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC又はヒプロメロース））から選択することができる。一部の実施形態において、前記ポリマーはメチルセルロースである。一部の実施形態において、前記ポリマーはエチルセルロースである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHECである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPCである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCである。

10

【0069】

一部の実施形態において、前記ポリマーはセルロースエステルポリマーである。一部の実施形態において、前記ポリマーはセルロースフタレート（例えば、酢酸フタル酸セルロース又はヒプロメロースフタレート（HPMCP））又はセルローススクシネート（例えば、ヒプロメローススクシネート（HPMCS）又は酢酸コハク酸ヒプロメロース（HPMCAS））である。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCPである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCASである。

【0070】

本明細書に記載のセルロースポリマーはさらに、特定の等級によって定義することができる。例えば、HPMCポリマーは、HPMCE3、HPMCE5、HPMCE6、HPMCE15、HPMCK3、HPMCA4又はHPMCA15から選択することができる。一部の実施形態において、前記HPMCASはHPMCAS-L、HPMCAS-M、HPMCAS-H、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF、HPMCAS-HF、HPMCAS-LG、HPMCAS-MG又はHPMCAS-HGである。一部の実施形態において、前記HPMCPはHPMCP50又はHPMCP55である。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCPである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCP50である。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCAS-L、HPMCAS-M又はHPMCAS-Hである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCAS-Hである。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCAS-HGである。

20

【0071】

一部の実施形態において、前記ポリマーはポリアルキレンオキサイドである。一部の実施形態において、前記ポリマーは高分子量ポリアルキレンオキサイドである。一部の実施形態において、前記ポリマーはポリエチレンオキサイド（PEG又はPEO）又はエチレンオキサイド及びプロピレンオキサイドのコポリマー（ポロキサマー類）である。好適なPEG類には、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG20000及び混合物を含み、これらに限定されるものではない。好適なポロキサマーには、ポロキサマー124、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー338、ポロキサマー407及びこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。1実施形態において、前記ポリマーはポリ（エチレングリコール）メチルである。一部の実施形態において、前記ポリマーはポリエチレングリコール6000（PEG6000）である。

30

40

【0072】

一部の実施形態において、前記ポリマーはポリアクリレート又はポリメタクリレートである。一部の実施形態において、前記ポリマーは、メタクリル酸／エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸／メチルメタクリレートコポリマー、ブチルメタクリレート／2-ジメチルアミノエチルメタクリレートコポリマー、ポリ（ヒドロキシアルキルアクリレート類）、又はポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート類）である。好適なポリアクリレート又はポリメタクリレートには、Rohm GmbHのEudragit（商標名）商品名でEudragit RS100、Eudragit L100、Eudragit

50

t L100-55及びEudragit S100として販売されているもの、他の製造者のそれと同等品の製造物及びそれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。1実施形態において、前記ポリマーはEudragit RS100である。一部の実施形態において、前記ポリマーはEudragit S100である。

【0073】

一部の実施形態において、前記ポリマーはN-ビニルラクタム類のホモポリマー又はコポリマーである。一部の実施形態において、前記ポリマーは、N-ビニルピロリドンのホモポリマー又はコポリマーである。一部の実施形態において、前記ポリマーは、ポリビニルピロリドン(PVP又はポビドン)のホモポリマー又はコポリマー(例えば、N-ビニルピロリドン及び酢酸ビニル(コポビドン)又はN-ビニルピロリドン及びプロピオン酸ビニルのモノマーを含むもの)である。好適なポビドン類には、約12、約15、約17、約25、約30若しくは約90のK-値(ポビドンの水溶液の粘度の尺度)を有するもの、及びそれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、前記ポリマーはポリビニルピロリドンK30である。一部の実施形態において、前記ポリマーはポリ(1-ビニルピロリドン-コ-酢酸ビニル)である。

【0074】

一部の実施形態において、前記ポリマーはポリアクリルアミドである。一部の実施形態において、前記ポリマーは酢酸ビニルポリマー(例えば、酢酸ビニル及びクロトン酸、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、又は部分加水分解ポリ酢酸ビニルのコポリマー)である。一部の実施形態において、前記ポリマーは、ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム及びポリ酢酸ビニルのグラフトコポリマー(例えば、BASFのSOLUPLUS(商標名)又は等価製造物)である。一部の実施形態において、前記ポリマーは、オリゴ糖又は多糖(例えば、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、又はキサンタンガム)である。

【0075】

一部の実施形態において、前記ポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒプロメロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタレート(HPMCP)、酢酸コハク酸ヒプロメロース(HPMCAS)、ポリ(エチレングリコール)メチル、ポリエチレングリコール酢酸ビニルカプロラクタム(例えば、SOLUPLUS)、ポリエチレングリコール6000(PEG6000)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリドン酢酸ビニル(PVP-VA)、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コートリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド)1:2:0.1(Eudragit RS100)、メタクリル酸コポリマーB型(Eudragit S100)、Surenteric、Pluronic F-68及びポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80)から選択される。好ましくは、前記ポリマーは、HPMCAS、CAP及びSOLUPLUS、例えばHPMCASから選択される。一部の実施形態において、前記ポリマーは、HPMCAS等級L(HPMCAS-L)、HPMCAS等級M(HPMCAS-M)及びHPMCAS等級H(HPMCAS-H)から選択される。一部の実施形態において、前記ポリマーはHPMCAS-Hである。

【0076】

一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の1重量%~50重量%、例えば固体分散体の1重量%~45重量%、1重量%~40重量%、1重量%~35重量%、1重量%~30重量%、5重量%~50重量%、5重量%~45重量%、5重量%~40重量%、5重量%~35重量%、5重量%~30重量%、10重量%~50重量%、10重量%~45重量%、10重量%~40重量%、10重量%~35重量%、10重量%~30重量%、15重量%~50重量%、15重量%~45重量%、15重量%~40重量%、15重量%~35重量%、15重量%~30重量%、20重量%~50重量%、20重量%~45重量%、20重量%~40重量%、20重量%~35重量%、20重量%

%～30重量%、22.5重量%～50重量%、22.5重量%～45重量%、22.5重量%～40重量%、22.5重量%～35重量%、22.5重量%～30重量%、22.5重量%～27.5重量%、25重量%～50重量%、25重量%～45重量%、25重量%～40重量%、25重量%～35重量%、25重量%～30重量%又は25重量%～27.5重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の少なくとも1重量%、例えば固体分散体の少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、少なくとも7.5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも12.5重量%、少なくとも15重量%、少なくとも17.5重量%、少なくとも20重量%、少なくとも22.5重量%、少なくとも25重量%、少なくとも27.5重量%、少なくとも30重量%、少なくとも32.5重量%、少なくとも35重量%、少なくとも37.5重量%、少なくとも40重量%、少なくとも42.5重量%、少なくとも45重量%、少なくとも47.5重量%又は少なくとも50重量%の量で存在する。

【0077】

一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約7.5重量%、約10重量%、約12.5重量%、約15重量%、約17.5重量%、約20重量%、約22.5重量%、約25重量%、約27.5重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%又は約50重量%の量で存在する。

【0078】

一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の1重量%～50重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の15重量%～35重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の少なくとも22.5重量%～27.5重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、固体分散体の約25重量%の量で存在する。

【0079】

一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の50重量%～99重量%、例えば固体分散体の55重量%～99重量%、60重量%～99重量%、65重量%～99重量%、70重量%～99重量%、50重量%～95重量%、55重量%～95重量%、60重量%～95重量%、65重量%～95重量%、70重量%～95重量%、50重量%～90重量%、55重量%～90重量%、60重量%～90重量%、65重量%～90重量%、70重量%～90重量%、50重量%～85重量%、55重量%～85重量%、60重量%～85重量%、65重量%～85重量%、70重量%～85重量%、50重量%～80重量%、55重量%～80重量%、60重量%～80重量%、65重量%～80重量%、70重量%～80重量%、50重量%～77.5重量%、52.5重量%～77.5重量%、55重量%～77.5重量%、57.5重量%～77.5重量%、62.5重量%～77.5重量%、65重量%～77.5重量%、67.5重量%～77.5重量%、70重量%～77.5重量%、72.5重量%～77.5重量%、50重量%～75重量%、52.5重量%～75重量%、55重量%～75重量%、57.5重量%～75重量%、60重量%～75重量%、62.5重量%～75重量%、65重量%～75重量%、67.5重量%～75重量%、70重量%～75重量%、又は72.5重量%～75重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の少なくとも50重量%、例えば固体分散体の少なくとも55重量%、少なくとも57.5重量%、少なくとも60重量%、少なくとも62.5重量%、少なくとも65重量%、少なくとも67.5重量%、少なくとも70重量%、少なくとも72.5重量%又は少なくとも75重量%の量で存在する。

【0080】

一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の約60重量%、約62.5重量%、約65重量%、約67.5重量%、約70重量%、約72.5重量%、約75重量%、約77.5重量%、約80重量%、約82.5重量%、約85重量%、約87.5重量%

量%、又は約90重量%の量で存在する。

【0081】

一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の50重量%～99重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の65重量%～85重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の少なくとも72.5重量%～77.5重量%の量で存在する。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体分散体の約75重量%の量で存在する。

【0082】

一部の実施形態において、式(I)の化合物：ポリマーの重量比は、1：99～1：1、例えば、5：95～1：1、10：90～1：1、15：85～1：1、20：80～1：1、25：75～1：1、1：99～35：65、5：95～35：65、10：90～35：65、15：85～35：65、20：80～35：65、25：75～35：65、1：99～27.5：72.5、5：95～27.5：72.5、10：90～27.5：72.5、15：85～27.5：72.5、20：80～27.5：72.5、又は22.5：77.5～27.5：72.5である。一部の実施形態において、式(I)の化合物：ポリマーの重量比は、1：99～1：1である。一部の実施形態において、式(I)の化合物：ポリマーの重量比は、15：85～35：65である。一部の実施形態において、式(I)の化合物：ポリマーの重量比は、22.5：77.5～27.5：72.5である。一部の実施形態において、式(I)の化合物：ポリマーの重量比は約25：75である。

【0083】

本明細書で開示の固体分散体は、X線粉末回折(XRPD)、示差走査熱量測定(DSC)、変調示差走査熱量測定(mDSC)、走査電子顕微鏡法(SEM)、カールフィッシャー水分滴定法(KF)、残留溶媒、粒径、かさ密度、タップ密度、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)及びアキラルHPLCによって特性決定することができる。

【0084】

XRPDを用いて、固体分散体の結晶性を評価することができ、例えば、固体分散体が結晶性であるか、半結晶性であるか、又は非晶質であるかを確認することができる。一部の実施形態において、前記固体分散体は、実質的に非結晶性である。一部の実施形態において、X線粉末回折による観察で、固体分散体の約20%以下、約15%以下、約10%以下、約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下又は約1%以下が結晶性である。一部の実施形態において、前記固体分散体は非晶質である。非晶質固体分散体のXRPDパターンは、典型的には、広いバックグラウンドシグナル、即ち、結晶材料で認められると考えられる分離したピークを持たないパターンを特徴とする。好ましくは、XRPDは、走査型結合 $\theta/2\theta$ でのBruker D2 Phaser X線回折計を用いて行い、電圧は30kVに設定し、電流は10mAに設定し、回転速度はZero-Background Cupによって15rpmに保持し、スリット幅を1.0mmに、ナイフ刃先幅を1.0mmに設定する。

【0085】

固体分散体のガラス転移温度(T_g)及び熔融温度(T_m)は、任意の好適な技術、例えばmDSCを用いて測定することができる。一部の実施形態において、固体分散体は、70～110℃、例えば75～105℃、80～100℃、80～95℃、82～92℃、又は83～89℃の T_g を示す。一部の実施形態において、固体分散体は、約87℃、例えば87.0±2.0℃の T_g を示す。好ましくは、mDSC分析は、0～250℃の温度範囲で加熱速度1.5℃/分でTA Q2000、RCS 90装置で行い、その走査モードを、周波数60秒及び振幅1℃に調節した。一部の実施形態において、前記固体分散体は、60～145℃、例えば65～140℃、70～135℃、75～130℃、77.5～120℃、80～110℃、82.5～100℃、又は85～90℃の T_g を示す。

【0086】

SEM撮像を用いて、固体分散体の形態を肉眼で明らかにすることができる。一部の実施形態において、当該固体分散体は、全球及び壊れた球体を含む。球体の表面は、滑らかであり得る。一部の実施形態において、固体分散体のSEM画像では、結晶材料が全く検出されない。好ましくは、SEMは、Polaron Autocoater E5200 Au/Pdターゲットスパッタコーター搭載のFEI Quanta 200 SEMを用い、電圧15 kV、スポットサイズ3.0 mA、フィラメント電流2.52 A、及び放出電流96 μ Aで行う。

【0087】

KFを用いて、固体分散体の水含有量を明らかにすることができる。一部の実施例において、前記固体分散体は2重量%未満の水を含む。一部の実施例において、前記固体分散体は、室温での3ヶ月間の保存後に2重量%未満の水を含む。本開示の固体分散体は吸湿性であり得る。一部の実施形態において、例えば湿度33%、50%又は75%のような湿気に固体分散体を曝露すると、固体分散体の T_g が低下する。一部の実施形態において、相対湿度33%に24時間曝露した場合、固体分散体の T_g は、10%以上低下する。いずれか特定の理論に拘束されることを望むものではないが、ガラス転移温度に対する湿度の影響は、湿度が33%を超えると室温での分子の移動が可能となり、それによって式(I)の化合物が核形成及び／又は結晶化できるようになることを示し得る。好ましくは、本開示の固体分散体は、50%未満、例えば33%未満の相対湿度レベルを維持する条件下で保存される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、乾燥剤、例えばSiO₂とともに包装される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、マイラーバッグ若しくはLDPEバッグのような低水蒸気透過容器中で、任意にHDPEドラム中で保存される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、低水蒸気透過容器中で乾燥剤とともに包装及び保存される。

【0088】

本開示の固体分散体中の残留溶媒レベルは、ガスクロマトグラフィーヘッドスペース(GCHS)分析を用いて求めることができる。例えば、30m×0.32mm、1.8 μ m、JW Scientific DB-624カラムを搭載したAgilent 6890A/7694GC/HS装置を用い、次の方法パラメータ：サンプル温度、105℃；ループ温度、110℃；移送ライン温度、115℃；GCサイクル時間、45分；バイアル平衡時間、30分；注入ループサイズ、1mL；バイアル圧時間、20秒；キャリアガス圧、7 psi；及びバイアル圧、15 psiを用いてサンプルの分析を行うことができる。一部の実施形態において、前記固体分散体は、残留溶媒を含む。一部の実施例において前記固体分散体は、25000 ppm未満のアセトンを含む。一部の実施例において前記固体分散体は、5000 ppm未満のアセトンを含む。

【0089】

レーザー光散乱を本明細書に開示の固体分散体のような粉末について行って、粒径分布を求めることができる。例えば、ホッパー高さ3mmを有するMalvern Aeros乾燥粒径分析装置を、圧力0.7バールで送り速度40%で用いて、サンプルを分析することができる。好ましくは、サンプルは、10秒間の時間にわたり三連で分析される。屈折率1.681及び密度0.5 g/mLを、非球形アルゴリズム及び0.1~15%のサンプルオブスキュレーションでの分析に用いることができる。一部の実施形態において、平均 d_{10} 、 d_{50} 及び d_{90} 値を用いて粒径分布が報告され、その場合に、固体分散体中の粒子の10質量%は d_{10} 値未満の直径を有しており、固体分散体中の粒子の50質量%は d_{50} 値未満の直径を有しており、固体分散体中の粒子の90質量%は d_{90} 値未満の直径を有している。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、16 μ m未満、例えば15 μ m未満、14 μ m未満、12 μ m未満、10 μ m未満、8 μ m未満又は約6 μ m未満の d_{10} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、50 μ m未満、例えば45 μ m未満、40 μ m未満、35 μ m未満、30 μ m未満、28 μ m未満、25 μ m未満、23 μ m未満又は約18 μ m未満の d_{50} を特徴とする。一部の実施形態において、前記固体分散体の粒径分布は、100 μ m未満、例えば9

0 μm 未満、80 μm 未満、70 μm 未満、65 μm 未満、55 μm 未満又は約45 μm 未満の d_{90} を特徴とする。

【0090】

本開示の固体分散体のかさ密度は、固体分散体のサンプルの質量及び体積を測定することで得ることができる。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも0.10 g/mL、例えば少なくとも0.15 g/mL、少なくとも0.20 g/mL、少なくとも0.25 g/mL、又は少なくとも0.30 g/mLのかさ密度を特徴とする。

【0091】

本開示の固体分散体のタップ密度は、それ以上の体積変化がほぼ認められなくなるまでサンプルを機械的にタッピングした後の固体分散体の質量及び体積を測定することで得ることができる。一部の実施形態において、前記固体分散体は、少なくとも0.20 g/mL、例えば少なくとも0.25 g/mL、少なくとも0.30 g/mL、少なくとも0.35 g/mL、少なくとも0.40 g/mL、少なくとも0.45 g/mL、又は少なくとも0.50 g/mLのタップ密度を特徴とする。

【0092】

本開示の固体分散体の純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって評価することができる。例えば、次の方法パラメータ：移動相A、0.1%ギ酸/水；移動相B、0.1%ギ酸/アセトニトリル；勾配95%A（0分）、60%A（6分）、5%A（12分）、95%A（15.1分）、残りは移動相Bで構成；流量、0.8 mL/分；カラム温度、40℃；サンプル温度、室温；注入容量、5 μL ；検出波長、240 nm；及び運転時間、18.5分を用いる、Kinetex、C18、4.6×100 mm、2.6 μm カラムを搭載したAgilent 1220装置である。一部の実施形態において、前記固体分散体は、5重量%未満の不純物、例えば2重量%未満の不純物を含む。一部の実施形態において、前記固体分散体は、室温での3ヶ月間の保存後に2重量%未満の不純物を含む。一部の実施形態において、式（I）の化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも95%である。一部の実施形態において、式（I）の化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも99%である。一部の実施形態において、式（I）の化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも99.5%である。

【0093】

固体分散体の溶解成績は、低pH環境（SGF）への曝露30分後の生体関連腸培地（FaSSIF）中の式（I）の化合物の溶解度を測定することによる非シンク溶解試験で調べることができる。溶解プロファイルから、SGF（ C_{max} GB）及びSIF（ C_{max} FaSSIF）中での式（I）の化合物の最大濃度、並びに胃移送後の曲線下面積（AUC FaSSIF）を得ることができる。

【0094】

一部の実施形態において、固体分散体の C_{max} GBは、少なくとも100 $\mu\text{g A/mL}$ 、例えば少なくとも150、少なくとも200、少なくとも250、少なくとも300、少なくとも350、少なくとも400、少なくとも450、少なくとも500、又は少なくとも550 $\mu\text{g A/mL}$ である。好ましくは、 C_{max} GBは、少なくとも300 $\mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施形態において、 C_{max} GBは、100～600 $\mu\text{g A/mL}$ 、例えば150～600、200～550、250～500、300～450、350～450、400～450、又は375～425 $\mu\text{g A/mL}$ である。好ましくは、 C_{max} GBは、375～425 $\mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施形態において、 C_{max} GBは、約409 $\mu\text{g A/mL}$ 、例えば410±10 $\mu\text{g A/mL}$ である。

【0095】

一部の実施形態において、固体分散体の C_{max} FaSSIFは、少なくとも50 $\mu\text{g A/mL}$ 、例えば少なくとも100、少なくとも150、少なくとも200、少なくとも250、少なくとも300、少なくとも350、少なくとも400、少なくとも450、少なくとも500、少なくとも550、少なくとも600、少なくとも650、少なくとも700、少なくとも750、又は少なくとも800 $\mu\text{g A/mL}$ である。好ましくは、

C_{max} FaSSIFは、少なくとも $300 \mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施形態において、 C_{max} FaSSIFは、 $50 \sim 900 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $150 \sim 800$ 、 $250 \sim 700$ 、 $350 \sim 600$ 、又は $350 \sim 575 \mu\text{g A/mL}$ である。好ましくは、 C_{max} FaSSIFは、 $350 \sim 575 \mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施形態において、 C_{max} FaSSIFは、約 $545 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $545 \pm 50 \mu\text{g A/mL}$ 、又は約 $435 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $435 \pm 50 \mu\text{g A/mL}$ である。

【0096】

一部の実施形態において、固体分散体のAUC FaSSIFは、少なくとも $10000 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば少なくとも 20000 、少なくとも 30000 、少なくとも 40000 、少なくとも 50000 、少なくとも 60000 、少なくとも 70000 、少なくとも 80000 、少なくとも 90000 、又は少なくとも $100000 \mu\text{g A/mL}$ である。好ましくは、AUC FaSSIFは、少なくとも $40000 \mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施形態において、AUC FaSSIFは、 $10000 \sim 200000 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $10000 \sim 175000$ 、 $15000 \sim 150000$ 、 $20000 \sim 125000$ 、又は $25000 \sim 100000 \mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施例において、AUC FaSSIFは、約 $90000 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $90000 \pm 1000 \mu\text{g A/mL}$ である。一部の実施例において、AUC FaSSIFは、約 $65000 \mu\text{g A/mL}$ 、例えば $65000 \pm 1000 \mu\text{g A/mL}$ である。

【0097】

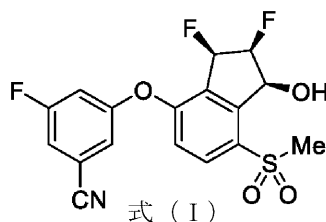
一部の実施形態において、固体分散体のAUC増大は、少なくとも 3.0 、例えば少なくとも 5.0 、少なくとも 10.0 、少なくとも 15.0 、少なくとも 20.0 、少なくとも 25.0 、少なくとも 30.0 、少なくとも 35.0 、又は少なくとも 40.0 であり、ここでAUC増大は、式(I)の化合物のAUC FaSSIFに対する固体分散体のAUC FaSSIFの比率を表す。好ましくは、AUC増大は少なくとも 10 である。一部の実施例において、AUC増大は、 $3.0 \sim 50.0$ 、例えば $5.0 \sim 45.0$ 、 $10.0 \sim 40.0$ 、 $15.0 \sim 40.0$ 、 $20.0 \sim 40.0$ 、又は $25.0 \sim 45.0$ である。一部の実施例において、AUC増大は、約 35.0 、例えば 35.0 ± 3.0 である。一部の実施例において、AUC増大は、約 25.0 、例えば 25.0 ± 3.0 である。

【0098】

一部の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) $22.5\% \sim 27.5\%$ の式(I)の化合物：

【化7】



【0099】

；及び

(b) $72.5\% \sim 77.5\%$ のHPMCAS

を含む非晶質固体分散体を提供する。

【0100】

一部の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) $20\% \sim 30\%$ の式(I)の化合物：

10

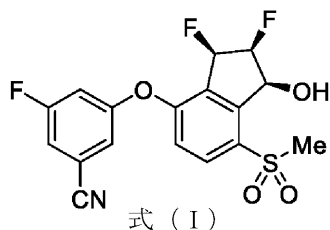
20

30

40

50

【化 8】



【0101】

；及び

(b) 70%～80%のセルロースエステル類及びセルロースエーテル類から選択されるポリマー

を含む非晶質固体分散体であって、

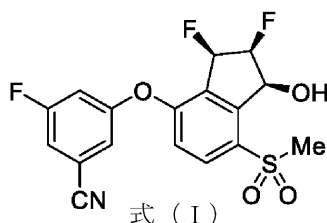
ここで、前記固体分散体は、80～100℃のガラス転移温度 (T_g) を示し、そしてここで、前記固体分散体は、2重量%未満の水を含む、非晶質固体分散体を提供する。

【0102】

一部の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) 1%～50%の式 (I) の化合物：

【化 9】



【0103】

；及び

(b) 50%～99%のHPMCAS、CAP及びSOLUPLUSから選択されるポリマー

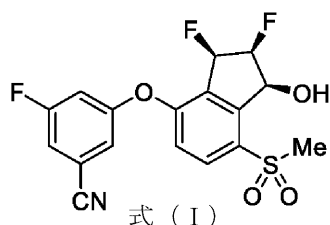
を含む非晶質固体分散体を提供する。

【0104】

一部の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) 10%～30%の式 (I) の化合物：

【化 10】



【0105】

；及び

(b) 70%～90%のHPMCAS

を含む非晶質固体分散体であって、

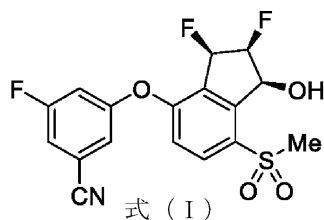
ここで、前記固体分散体は、2重量%未満の水を含む、非晶質固体分散体を提供する。

【0106】

一部の態様において、本開示は、固体分散体の総重量に対する重量%で、

(a) 22.5%～27.5%の式 (I) の化合物：

【化 1 1】



【0107】

；及び

(b) 72.5%～77.5%のHPMCAS-L、HPMCAS-M及びHPMCAS-Hから選択されるポリマー

を含む非晶質固体分散体であって、

ここで、式(I)の化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも95%である、非晶質固体分散体を提供する。

【0108】

一部の実施形態において、HPMCASを含む固体マトリクス中に分散された約25重量%の式(I)の化合物を含む固体分散体を提供される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、粉末として提供される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、顆粒として提供される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、フィルムとして提供される。一部の実施形態において、前記固体分散体は、25℃及び60%RH又は40℃及び75%RHで4週間にわたって保存した後に非晶質のままである。一部の実施形態において、前記固体分散体は、2～8℃、25℃及び60%RH、又は40℃及び75%RHで3ヶ月間保存した後に非晶質のままである。一部の実施形態において、前記固体分散体は、中等度に吸湿性である。一部の実施形態において、前記固体分散体は、無希釈の式(I)の化合物と比較して水系媒体中での式(I)の化合物の高い溶解度を示す。一部の実施形態において、前記水系媒体は、水、疑似胃酸(SGF)、疑似腸液(FaSSIF)、又は5%グリセリン水溶液である。

【0109】

特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本明細書で提供されるある種の固体分散体は、臨床剤形及び治療剤形での使用に適した物理特性、例えば安定性、溶解度及び／又は溶解速度を示す。一部の実施形態において、本明細書で提供されるある種の固体分散体は、経口投与用の固体製剤での使用に適切である。

【0110】

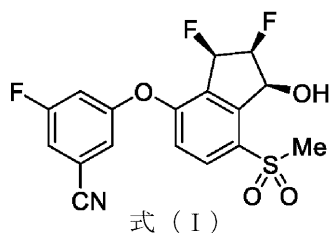
結晶型

式(I)の化合物の結晶型は、少なくとも、医薬組成物の製造において用途を有する。

【0111】

1実施形態は、下記式(I)の化合物：

【化 1 2】

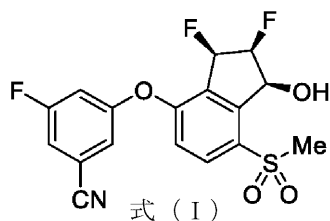


の結晶型を提供し、その結晶型は図1のXRPDパターンを示す。

【0112】

1実施形態は、下記式(I)の化合物：

【化 1 3】



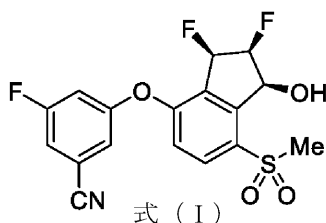
の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は約 209 °C の T_m を示す。

【0 1 1 3】

10

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化 1 4】



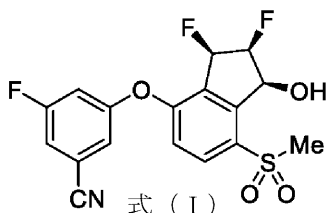
の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は約 80 °C の T_g を示す。

20

【0 1 1 4】

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化 1 5】



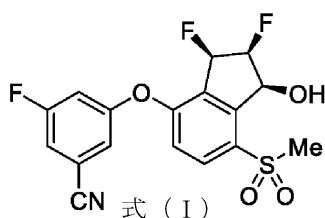
30

の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は、7.6、15.0、19.6、22.9、25.8 又は 30.2 から選択される少なくとも一つの 2θ を有する XRPD パターンを示す。

【0 1 1 5】

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化 1 6】



40

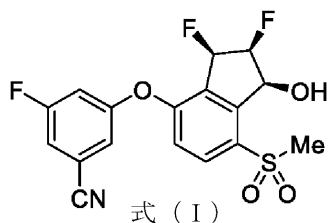
の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は、7.6、15.0、19.6、22.9、25.8 又は 30.2 から選択される少なくとも二つの 2θ ピークを有する XRPD パターンを示す。

【0 1 1 6】

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

50

【化 17】



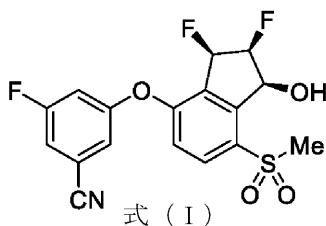
の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は 7.6、15.0、19.6、22.9、25.8 又は 30.2 から選択される少なくとも三つの 2θ ピークを有する XRPD パターンを示す。

10

【0117】

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化 18】



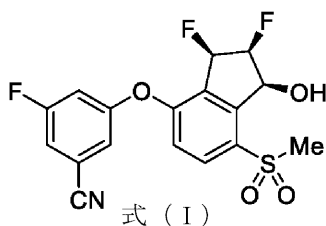
20

の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は、7.6、15.0、19.6、22.9、25.8 又は 30.2 から選択される少なくとも四つの 2θ ピークを有する XRPD パターンを示す。

【0118】

1 実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化 19】



30

の結晶型を提供し、ここで、その結晶型は、7.6、15.0、19.6、22.9、25.8 又は 30.2 から選択される少なくとも五つの 2θ ピークを有する XRPD パターンを示す。

【0119】

固体分散体の製造方法

40

一部の態様において、本開示は、本明細書に開示の固体分散体の製造方法であって、(a) 式 (I) の化合物及びポリマーの溶媒中溶液を提供すること；及び (b) 当該溶媒を除去して固体分散体を提供すること、を含む方法を提供する。そのポリマーは、いずれか好適な本明細書に記載のポリマーから選択することができ、例えば HPMCAS である。

【0120】

一部の実施形態において、前記溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの組み合わせを含む。一部の実施形態において、前記溶媒はアセトンを含む。前記溶媒は、最大 5 % の水を含むことができる。一部の実施形態において、前記溶媒は、アセトン及び最大 5 % の水を含む。一部の実施形態において、前記溶媒は、95 ~ 99 体積 % のアセトン及び 1 ~ 5 体積 % の水である。一部の実施形態において、前

50

記溶媒は、90～99体積%のアセトン及び1～10体積%の水である。

【0121】

一部の実施形態において、溶媒を凍結蒸留 (freeze evaporation) 又は噴霧乾燥によって除去する。一部の実施形態において、固体分散体は、溶融、溶媒除去、噴霧乾燥、融合、混練、共粉碎、凍結乾燥、ホットメルト押出、溶融凝集又は超臨界流体技術によって得られる。好ましくは、溶媒は噴霧乾燥によって除去される。溶媒除去はさらに、箱型乾燥機で固体分散体を乾燥させて、噴霧乾燥後に残っている残留溶媒を除去することを含むことができる。

【0122】

一部の実施形態において、前記溶液は、5重量%～20重量%固体、例えば8重量%～14重量%固体を含む。一部の実施形態において、前記溶液は、約8重量%固体、例えば8±2重量%固体を含む。

10

【0123】

一部の実施形態において、前記 (a) の提供は、式 (I) の化合物に溶媒 (例えば、アセトン) を加えること、及び、得られた混合物を、式 (I) の化合物が完全に溶解するまで又は透明溶液が得られるまで混和することを含む。前記 (a) の提供はさらに、好適なポリマー (例えば、HPMCAS-H) を式 (I) の化合物のアセトン中溶液に加え、次に混和することを含むことができる。一部の実施形態において、前記 (b) の除去は、式 (I) の化合物及びポリマーの溶媒中溶液を噴霧乾燥することを含む。噴霧乾燥は、いずれか好適な乾燥機、例えば2液ノズルを搭載したSPX Anhydro Micra Spray MS-150噴霧乾燥ユニットで行うことができる。一部の実施形態において、その噴霧は、閉ループ構成で行われる。噴霧乾燥の噴霧化圧は、2.0～3.5バール、例えば2.5～2.8バールであることができる。一部の実施形態において、噴霧速度は、5.0～20.0kg/時、例えば7.5～12.5kg/時である。一部の実施形態において、投入口温度は高く、例えば65～85℃である。出口温度も高くすることができ、例えば40～45℃である。一部の実施形態において、乾燥ガス流量は、150～200kg/時である。噴霧乾燥ユニットのコンデンサー温度は、代表的には、凍結以下であり、例えば-30～-10℃である。

20

【0124】

任意に、二次乾燥を用いて、噴霧乾燥後に残っている残留溶媒を除去する。二次乾燥は、例えばDespatch箱型乾燥機でトレイ乾燥することを含むことができる。一部の実施形態において、固体分散体は、約1インチの深さまで箱型乾燥機のトレイに入れる。乾燥機の温度は、代表的には高く、例えば30～50℃である。一部の実施形態において、二次乾燥は、1～24時間の期間を要し、例えば6～18時間、8～12時間又は約10時間である。

30

【0125】

任意に、二次回収を用いて、噴霧乾燥後に噴霧ノズル、主チャンバ及び出口から残留固体分散体を回収する。一部の実施形態において、前記噴霧ノズル、主チャンバ及び／又は出口からの残留固体分散体を回収し、バルク材料に加えることができる。噴霧乾燥機の噴霧ノズル、主チャンバ及び出口のうちの1以上から回収した残留固体分散体をバルク材料に加えることで、固体分散体の全体収率を、少なくとも10%、例えば少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%又は少なくとも40%高めることができる。

40

【0126】

一部の態様において、本開示は、本明細書に開示の固体分散体の製造方法であって、(a) 6重量%～15重量%の総固体を含む式 (I) の化合物及びHPMCASの溶媒中溶液を提供すること；及び (b) 溶媒を除去して固体分散体を得ること、を含む方法を提供する。ポリマーは、本明細書に記載のいずれか好適なポリマーから選択することができ、例えばHPMCASである。

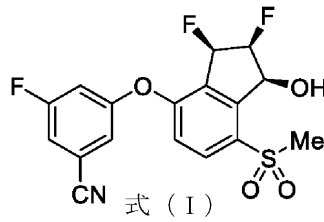
【0127】

50

医薬組成物

一部の態様において、本開示は、式（I）の化合物：

【化20】



10

【0128】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、ここで、前記固体剤形は、（a）式（I）の化合物を含む固体分散体；及び（b）1以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬固体剤形を提供する。

【0129】

固体剤形は、カプセル剤又は錠剤であることができる。一部の実施形態において、固体剤形は錠剤である。一部の実施形態において、前記1以上の薬学的に許容される賦形剤は、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑剤を含む。一部の実施形態において、前記1以上の薬学的に許容される賦形剤はさらに、流動促進剤及びコーティング剤を含む。一部の実施形態において、前記1以上の薬学的に許容される賦形剤は、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤及びコーティング剤を含む。一部の実施形態において、固体分散体は、固体剤形の15%～50重量%の量で存在する。

20

【0130】

一部の実施形態において、固体分散体は、薬学的に許容されるポリマー、例えばHPMCASを含む。一部の実施形態において、当該ポリマーは、固体剤形の15%～35重量%の量で存在する。一部の実施形態において、式（I）の化合物は、固体剤形の1%～15重量%の量で存在する。一部の実施形態において、固体剤形は、式（I）の化合物5mg～100mg、例えば式（I）の化合物10mg又は40mgを含む。

【0131】

一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の20%～50重量%の量で結合剤を含む。結合剤は微結晶セルロースであることができる。一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の20%～40重量%の量で充填剤を含む。充填剤はマンニトールであることができる。一部の実施形態において、固体剤形は粒内充填剤及び粒外充填剤を含み、ここで、任意に、粒内充填剤は、固体剤形の12%～22重量%の量で存在し、粒外充填剤は、固体剤形の8%～18重量%の量で存在する。

30

【0132】

一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の1.0%～5.0重量%の量で崩壊剤を含む。固体剤形は、粒内崩壊剤及び粒外崩壊剤を含むことができ、ここで、任意に、粒内崩壊剤は固体剤形の0.9%～3.0重量%の量で存在し、粒外崩壊剤は固体剤形の0.1%～2.0重量%の量で存在する。一部の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

40

【0133】

一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の0.25%～1.25重量%の量で滑剤を含む。固体剤形は、粒内滑剤及び粒外滑剤を含むことができ、ここで、任意に、粒内滑剤は固体剤形の0.15%～0.75重量%の量で存在し、粒外滑剤は固体剤形の0.10%～0.50重量%の量で存在する。一部の実施形態において、滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0134】

一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の0.1%～1.25重量%量で流動促進剤を含む。固体剤形は、粒内流動促進剤及び粒外流動促進剤を含むことができ、こ

50

で、任意に、粒内流動促進剤は固体剤形の0.05%~0.75重量%の量で存在し、粒外流動促進剤は、固体剤形の0.05%~0.50重量%の量で存在する。一部の実施形態において、固体剤形は、固体剤形の0.2%~0.5重量%の量で粒外流動促進剤を含む。一部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C a b-O-S i lである。

【0135】

一部の実施形態において、固体剤形はコーティング剤を含む。一部の実施形態において、コーティング剤は、PVA系、例えばO p a D r y I Iである。一部の実施形態において、コーティング剤は着色されており、任意に、そのコーティング剤は青色である。固体剤形は、固体剤形の1%~5重量%、例えば約3重量%の量でコーティング剤を含むことができる。

10

【0136】

一部の実施形態において、固体剤形の硬度は5~25KPである。固体剤形の重量は、50~750mg、例えば約125mg又は約500mgであることができる。一部の実施形態において、固体剤形は2重量%未満の不純物を含む。

【0137】

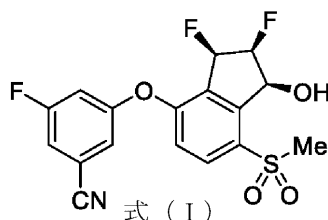
一部の実施形態において、固体剤形は3重量%未満の水を含む。一部の実施形態において、固体剤形は、室温での6ヶ月間の保存後に3重量%未満の水を含む。一部の実施形態において、固体剤形は、1~5分の崩壊時間の特徴とする。

【0138】

一部の態様において、本開示は、下記式(I)の化合物：

20

【化21】



30

【0139】

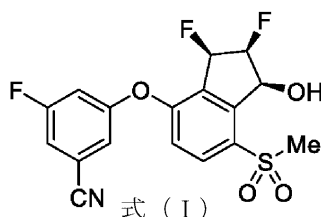
の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、(a) 式(I)の化合物及びHPMCAS、CAP及びSOLUPLUSから選択されるポリマーを含む固体分散体；及び(b) 1以上の薬学的に許容される賦形剤、を含む医薬固体剤形を提供する。

【0140】

一部の態様において、本開示は、下記式(I)の化合物：

【化22】



40

【0141】

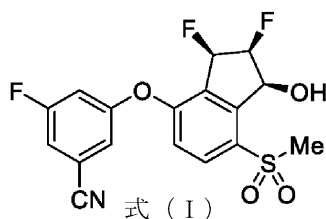
の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、(a) 式(I)の化合物5~100mgを含む固体分散体；及び(b) 1以上の薬学的に許容される賦形剤、を含む医薬固体剤形を提供する。

【0142】

50

一部の態様において、本開示は、下記式（Ⅰ）の化合物：
【化 2 3】



【0143】

10

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、

（a）15%～50%の式（Ⅰ）の化合物を含む固体分散体；

（b）20%～50%の結合剤；

（c）20%～40%の充填剤；

（d）1.0%～5.0%の崩壊剤；及び

（e）0.25%～1.25%の滑剤

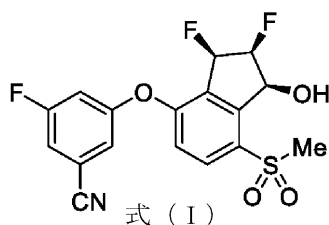
を含む、医薬固体剤形を提供する。

【0144】

20

一部の態様において、本開示は、下記式（Ⅰ）の化合物：

【化 2 4】



【0145】

30

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、

（a）15%～50%の式（Ⅰ）の化合物を含む及びHMP C A Sを含む固体分散体；

（b）20%～50%の微結晶セルロース；

（c）20%～40%のマニトール；

（d）1.0%～5.0%のクロスカルメロースナトリウム；及び

（e）0.25%～1.25%のステアリン酸マグネシウム

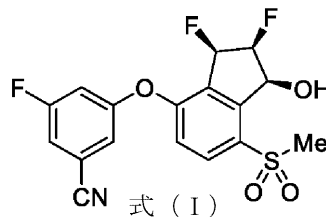
を含む、医薬固体剤形を提供する。

【0146】

一部の態様において、本開示は、下記式（Ⅰ）の化合物：

【化 2 5】

40



【0147】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、

50

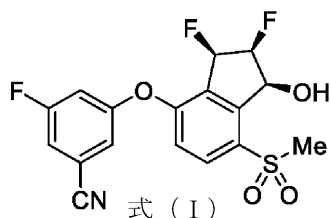
- (a) 15%～50%の式(I)の化合物を含む固体分散体；
- (b) 20%～50%の結合剤；
- (c) 20%～40%の充填剤；
- (d) 1.0%～5.0%の崩壊剤；
- (e) 0.25%～1.25%の滑剤；
- (f) 0.1%～1.25%の流動促進剤；及び
- (g) 1%～5%のコーティング剤

を含む、医薬固体剤形を提供する。

【0148】

一部の態様において、本開示は、下記式(I)の化合物：

【化26】



【0149】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、医薬組成物の総重量に対する重量%で、

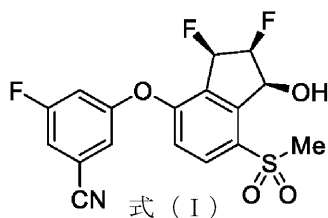
- (a) 15%～50%の式(I)の化合物及びHMPCASを含む固体分散体；
- (b) 20%～50%の微結晶セルロース；
- (c) 20%～40%のマニトール；
- (d) 1.0%～5.0%のクロスカルメロースナトリウム；
- (e) 0.25%～1.25%のステアリン酸マグネシウム；
- (f) 0.1%～1.25%のコロイド状二酸化ケイ素；及び
- (g) 任意に、PVA系コーティング剤

を含む医薬固体剤形を提供する。

【0150】

一部の態様において、本開示は、下記式(I)の化合物：

【化27】



【0151】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、(a) 式(I)の化合物を含む固体分散体；及び(b) 1以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、前記固体剤形の重量が50～750mgである、医薬固体剤形を提供する。

【0152】

一部の態様において、本開示は、下記式(I)の化合物：

10

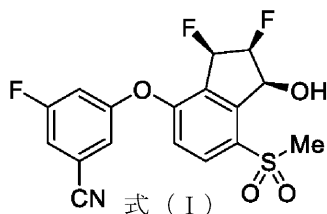
20

30

40

50

【化 2 8】



【0153】

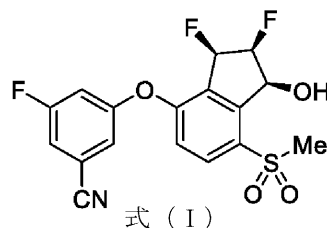
の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、(a) 式 (I) の化合物を含む固体分散体；(b) 1 以上の薬学的に許容される賦形剤；及び (c) 2 重量%未満の不純物、を含む医薬固体剤形を提供する。

【0154】

一部の態様において、本開示は、下記式 (I) の化合物：

【化 2 9】



【0155】

の経口送達のための医薬固体剤形であって、

ここで、前記固体剤形は、(a) 式 (I) の化合物を含む固体分散体；(b) 1 以上の薬学的に許容される賦形剤；及び (c) 室温での 6 ヶ月間の保存後に 3 重量%未満の水、を含む医薬固体剤形を提供する。

【0156】

本開示の化合物又は固体分散体は、任意の好適な医薬製剤に製剤することができる。本開示の医薬組成物は、典型的には、有効成分（例えば、式 (I) の化合物）、及び 1 以上の薬学的に許容される賦形剤及び／又は担体、例えば不活性固体希釈剤及び充填剤、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤、コーティング剤、無菌水溶液並びに各種有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤及び補助剤（これらに限定されるものではない）を含む。本開示の化合物又は固体分散体は、任意の好適な医薬製剤に製剤することができる。一部の実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムから選択される。一部の実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶セルロース、マンニトール、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及び Ca b - O - S i l から選択される。一部の実施形態において、本開示は、式 (I) の化合物、並びに、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式 (I) の化合物、並びに、微結晶セルロース、マンニトール、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及びコロイド状二酸化ケイ素から選択される薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式 (I) の化合物、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式 (I) の化合物、微結晶セルロース、マンニトール、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、Ca b - O - S i l 及び P V A 系コーティング剤を含む医薬組成物を提供する。

【0157】

医薬製剤は、投与経路によって決まり得る任意の好適な形態で提供され得る。一部の実施形態において、本明細書に開示の医薬組成物は、対象者への投与のための剤形に製剤することができる。一部の実施形態において、医薬組成物は、経口投与、静脈投与、動脈投与、エアロゾル投与、非経口投与、口腔投与、局所投与、経皮投与、直腸投与、筋肉投与、皮下投与、骨内投与、鼻腔内投与、肺内投与、経粘膜投与、吸入、及び／又は腹腔内投与用に製剤される。一部の実施形態において、剤形は、経口投与用に製剤される。例えば、医薬組成物は、丸薬、錠剤、カプセル、吸入器、懸濁液、乳濁液、ゲル又は粉剤の形態で製剤することができる。好ましくは、医薬組成物は、丸薬、錠剤又はカプセル剤の形態で製剤される。一部の実施形態において、医薬組成物は、液体型、ゲル型、半液体型、半固体型、泡型又は固体型での単位用量として製剤することができる。

10

【0158】

投与される各化合物の量は、治療される哺乳動物、障害若しくは症状の重度、投与速度、化合物の体内動態及び処方医の裁量によって決まる。しかしながら、有効用量は、単回投与又は分割投与で、約0.001～約100mg/kg/日の範囲であることができる。一部の実施形態において、投与量は、投与当たり約0.1mg/kg～約1.0mg/kgの範囲である。場合により、前記範囲の下限以下の用量レベルが十分量より多い可能性があり、他の場合では、さらに大きい用量を、例えば投与日を通じての投与のために、そのようなより大きい用量をいくつかの小用量に分割することで、有害な副作用なしに用いることができる。

20

【0159】

一部の実施形態において、本開示は、処置を必要とする対象者に投与するために製剤された式(I)の化合物の量を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、医薬組成物は、式(I)の化合物の約0.1～1000mg、例えば式(I)の化合物の0.1～500mg、1～250mg、5～125mg、5～100mg、5～75mg又は5～50mgを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、式(I)の化合物の約又は約1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg若しくは100mg超を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、単一用量で式(I)の化合物1～100mg、例えば式(I)の化合物5～50mgを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、式(I)の化合物約10mgを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、式(I)の化合物約40mgを含む。

30

【0160】

一部の実施形態において、治療期間にわたり投与される1日量であり得る式(I)の化合物の治療上有効量は、本明細書に記載の治療効果のいずれか1以上を十分に提供し得るものである。1例として、治療上有効量は、式(I)の化合物の約0.001～100mg/kg、0.001～50mg/kg、0.01～50mg/kg、0.01～25mg/kg、0.01～10mg/kg、0.01～5mg/kg、0.01～4mg/kg、0.01～3mg/kg、0.01～2mg/kg、0.01～1mg/kg、0.01～0.75mg/kg、0.1～5mg/kg、0.1～4mg/kg、0.1～3mg/kg、0.1～2mg/kg、0.1～1mg/kg、又は0.1～0.75mg/kgの範囲であることができる。一部の実施形態において、治療量は、式(I)の化合物の約又は約0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、又は10mg/kg強であることができる。一部の実施形態において、有効量は、式(I)の化合物少なくとも約0.01mg/kgである。一部の実施形態において、有効量は、式(I)の化合物約0.01～10mg

40

50

／k gの量である。

【0161】

一部の実施形態において、組成物は、1以上の単位用量で提供される。例えば、組成物は、1、2、3、4、5、6、7、14、30、60又はそれ以上の用量で投与することができる。そのような量は、各日、例えば1日1回、2回若しくは3回以上投与される個々の用量で投与され得る。しかしながら、1日当たり基準で本明細書において記載される用量が、各日及び毎日1日用量を投与することを必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、薬剤のうちの一つが好適に徐放性の形態で提供される場合、2以上の1日用量を、より少ない回数で、例えば2日に1回～月1回若しくはそれ以上長い期間で1回デポー剤として投与することができる。最も代表的で対象者に簡便なものとして、式(I)の化合物は、1日1回、例えば午前中、夕方又は日中に投与することができる。

10

【0162】

単位用量は、同時に又は順次に投与することができる。組成物は、長期処置期間にわたって投与することができる。例を挙げると、その処置期間は、少なくとも約1ヶ月、例えば少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月又は少なくとも約1年であることができる。場合により、対象者の実質的に残りの生涯にわたって投与を続けることができる。

【0163】

経口投与用医薬組成物：一部の実施形態において、本開示は、少なくとも一つの本開示の化合物及び経口投与に好適な医薬賦形剤を含む、経口投与用医薬組成物を提供する。組成物は、固体、液体、ゲル、半液体又は半固体の形態であることができる。一部の実施形態において、組成物は固体の形態である。一部の実施形態において、組成物はさらに、第2の薬剤を含む。

20

【0164】

一部の実施形態において、本発明は、(i)式(I)の化合物；及び(ii)経口投与に好適な医薬賦形剤、を含む経口投与用の固体医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、組成物はさらに、(iii)第3の薬剤又は第4の薬剤を含む。一部の実施形態において、各化合物又は薬剤は、治療上有効量で存在する。他の実施形態において、1以上の化合物又は薬剤は、治療量より少ない量で存在し、その化合物又は薬剤が相乗的に作用して治療上有効な医薬組成物を提供する。

【0165】

経口投与に好適な本開示の医薬組成物は、それぞれ粉末として、又は粒剤、液剤又は水系若しくは非水系液体中懸濁液、水中油型乳濁液、又は油中水型乳濁液、又は分散性粉体若しくは粒剤、又はシロップ若しくはエリキシル剤で所定量の有効成分を含む個別の剤形として、例えば硬若しくは軟カプセル、カシェ剤、トローチ、ロゼンジ剤若しくは錠剤、又は液体若しくはエアロゾルとして提供され得る。好ましくは、経口投与用の医薬組成物は、錠剤として提供される。そのような剤形は、薬学の任意の方法によって調製することができ、その方法は、典型的には、有効成分を賦形剤と関係付ける段階を含む。概して、組成物は、有効成分を液体賦形剤若しくは微粉碎固体賦形剤又はその両方と均一且つ十分に混合し、次に必要に応じて、取得物を所望の形態に成形することで調製される。例えば、錠剤は、任意に1以上の薬学的に許容される賦形剤とともに圧縮若しくは成形することで調製することができる。圧縮錠は、好適な機械で、任意に賦形剤、例えば結合剤、充填剤、崩壊剤、流動促進剤及び／又は滑剤（これらに限定されるものではない）と混合された粉末若しくは顆粒のような自由流動形態での有効成分を圧縮することによって調製することができる。成形錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで作ることができる。

30

40

【0166】

本開示はさらに、水が一部の化合物の分解を促進し得るため、有効成分を含む無水の医薬組成物及び剤形を包含する。例えば、長期保存をシミュレーションする手段として、水を加えて（例えば、5%）、貯蔵寿命又は製剤の経時的安定性のような特性を確認することができる。本開示の無水医薬組成物及び剤形は、無水若しくは低水分含有成分及び低水

50

分若しくは低湿度条件を用いて調製することができる。ラクトースを含む本開示の医薬組成物及び剤形は、製造、包装及び／又は貯蔵時に水分及び／又は湿度とのかなりの接触が予想される場合には、無水とすることができる。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び貯蔵することができる。従って、無水組成物は、好適な処方キットに入れることができるように、水への曝露を防止することが知られている材料を用いて包装することができる。好適な包装の例には、低水蒸気透過容器、密閉ホイル、プラスチックなど、単位用量容器、プリスタパック及びストリップパックを含むが、これらに限定されるものではない。

【0167】

有効成分は、医薬配合技術に従って、医薬賦形剤と均質混合で合わせることができる。担体は、投与に望ましい製剤形態に応じて非常に多様な形態を取ることができる。経口剤形用の組成物を調製するにおいて、好適な医薬媒体のいずれかを賦形剤として用いることができ、例えば経口液体製剤（例えば、懸濁液、液剤、及びエリキシル剤）又はエアロゾルの場合には、水、グリコール、オイル、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などであり；又は経口固体製剤の場合には、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑剤、流動促進剤、結合剤及び崩壊剤のような賦形剤を用いることができ、一部の実施形態ではラクトースを用いない。必要に応じて、錠剤は、標準的な水系若しくは非水系技術によってコーティングすることができる。

【0168】

本医薬組成物及び剤形での使用に好適な結合剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ガム、例えばアカシア、アルギン酸ナトリウムアルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、及びこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、結合剤は微結晶セルロースである。一部の実施形態において、微結晶セルロースは、微結晶セルロースPH101、微結晶セルロースPH105、微結晶セルロースPH112、微結晶セルロースPH113、微結晶セルロースPH200、微結晶セルロースPH301、及び微結晶セルロースPH302から選択される。一部の実施形態において、結合剤は、微結晶セルロースPH101又は微結晶セルロースPH105である。一部の実施形態において、結合剤は微結晶セルロースPH101である。一部の実施例において、結合剤は微結晶セルロースPH105である。一部の実施例において、結合剤は、少なくとも0.5mg、少なくとも1mg、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも30mg、少なくとも50mg、少なくとも100mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも300mg、又は少なくとも500mgの量で存在する。

【0169】

本明細書に開示の医薬組成物及び剤形で使用される好適な充填剤の例には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、粒剤又は粉剤）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレーツ、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファデンプン、及びこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、充填剤はマンニトールである。一部の実施形態において、マンニトールは、マンニトールM100、マンニトールM200、及びマンニトールM300から選択される。一部の実施形態において、充填剤はマンニトールM100である。一部の実施例において、充填剤は、少なくとも0.5mg、少なくとも1mg、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも30mg、少なくとも50mg、少なくとも100mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも300mg、又は少なくとも500mgの量で存在する。

【0170】

崩壊剤を本開示の組成物で使用して、水系環境に曝露された時に崩壊する錠剤を提供することができる。崩壊剤が多すぎると、瓶の中で崩壊し得る錠剤ができる可能性がある。少なすぎると、崩壊を起こすには不十分となる可能性があり、剤形からの有効成分の放出の速度及び程度が変わり得る。少なすぎたり多すぎたりして有効成分の放出に良くない変化をもたらすことがない十分な量の崩壊剤を用いて、本明細書に開示の化合物の剤形を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類及び投与の形態に基づいて変えることができる。約 0.5 ～ 約 15 重量パーセントの崩壊剤、例えば約 1.0 ～ 約 5.0 重量パーセントの崩壊剤を、医薬組成物で用いることができる。本開示の医薬組成物及び剤形を形成するのに用いることができる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、他のデンプン類、アルファデンプン、他のデンプン類、クレー、他のアルギン類、他のセルロース類、ガム類又はこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0171】

本開示の医薬組成物及び剤形を形成するのに使用することができる滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル（ethyl laurate）、寒天又はこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。別の滑剤には、例えば、サイロイドシリカゲル、合成シリカの凝集エアロゾル、又はこれらの混合物などがある。滑剤は、任意に、医薬組成物の約 1 重量パーセント未満の量で加えることができる。一部の実施形態において、滑剤はステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態において、滑剤は、少なくとも 0.1 mg、少なくとも 0.2 mg、少なくとも 0.3 mg、少なくとも 0.4 mg、少なくとも 0.5 mg、少なくとも 0.6 mg、少なくとも 0.7 mg、少なくとも 0.8 mg、少なくとも 0.9 mg、少なくとも 1 mg 又は少なくとも 5 mg の量で存在する。

【0172】

本開示の医薬組成物及び剤形を形成するのに使用可能な流動推進剤には、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co., Boston, MA）、アスベストを含まないタルク、ステアリン酸マグネシウム、デンプン及びタルクを含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、流動促進剤は、少なくとも 0.1 mg、少なくとも 0.2 mg、少なくとも 0.3 mg、少なくとも 0.4 mg、少なくとも 0.5 mg、少なくとも 0.6 mg、少なくとも 0.7 mg、少なくとも 0.8 mg、少なくとも 0.9 mg、少なくとも 1 mg、少なくとも 1.1 mg、少なくとも 1.2 mg、少なくとも 1.3 mg、少なくとも 1.4 mg、少なくとも 1.5 mg、少なくとも 2 mg、少なくとも 3 mg、少なくとも 4 mg、又は少なくとも 5 mg の量で存在する。

【0173】

経口投与に水系懸濁液及び／又はエリキシル剤が望まれる場合、そこでの有効成分は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びこれらの各種組み合わせの希釈剤とともに、各種の甘味剤若しくは香味剤、着色剤若しくは色素、及び所望に応じて乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせることができる。

【0174】

錠剤は、未コーティングとすることができ、又は、公知の技術によってコーティングして、消化管での崩壊及び吸収を遅延させることにより、長期間にわたる持続性作用を提供することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルの遅延材料を用いることができる。コーティング剤はさらに、水分吸収を防止又は遅延させることができる。経口使用のための製剤はまた、不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシ

ウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が水若しくはオイル系媒体、例えば落花生油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。腸溶コーティング剤には、CAP、アクリレートポリマー類、HPMCP、HPMC、PVAP、PVA、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ロウ類、シェラック、アンモニア処理したシェラック及び酢酸フタル酸セルロース類を含み、これらに限定されるものではない。非腸溶コーティング剤には、HPMC、メチルヒドロキシエチルセルロース類(MHEC)、EC、HPC、ポビドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(SCMC)、PEG、及びアクリレートポリマー類を含み、これらに限定されるものではない。糖衣錠は、糖コーティング剤によって囲まれた圧縮錠であり、それは不快な味や臭気を隠したり、錠剤を酸化から保護する上で有用であり得る。フィルムコート錠は、水溶性材料の薄層若しくはフィルムで覆われた圧縮錠である。フィルムコーティング剤には、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含み、これらに限定されるものではない。フィルムコーティング剤は、糖コーティング剤と同じ一般的特徴を与えるものである。一部の実施形態において、コーティング剤は、PVA系であり、例えばOpadry IIである。一部の実施形態において、コーティング剤は着色されている。例えば、コーティング剤は、青色、緑色、赤色、紫色、橙赤色、銀色及び／又は黄色顔料を含むことができる。一部の実施形態において、コーティング剤はOpadry II、例えばOpadry IIブルーである。一部の実施例において、コーティング剤は、少なくとも0.5mg、少なくとも1mg、少なくとも2.5mg、少なくとも5mg、少なくとも7.5mg、少なくとも10mg、少なくとも12.5mg、少なくとも15mg、少なくとも17.5mg、少なくとも20mg、少なくとも25、又は少なくとも30mgの量で存在する。

【0175】

本開示の医薬組成物及び剤形を形成するのに使用可能な界面活性剤には、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤及びこれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。即ち、親水性界面活性剤の混合物を用いることができ、親油性界面活性剤の混合物を用いることができ、又は少なくとも一つの親水性界面活性剤及び少なくとも一つの親油性界面活性剤の混合物を用いることができる。

【0176】

好適な親水性界面活性剤は少なくとも10のHLB値を有することができ、好適な親油性界面活性剤は約10未満のHLB値を有し得る。非イオン性両親媒性化合物の相対的亲水性及び疎水性を特徴付けるのに用いられる経験的パラメータは、親水性－親油性バランス(「HLB」値)である。低いHLB値を有する界面活性剤は、親油性又は疎水性が高くオイル中の溶解度が高いが、高いHLB値を有する界面活性剤は、親水性が高く、水溶液中の溶解度が高い。親水性界面活性剤は、約10より大きいHLB値を有する化合物、並びにHLBスケールが適用できないアニオン系化合物、カチオン系若しくは両性イオン系化合物であるとみなされる。同様に、親油性(即ち、疎水性)界面活性剤は、約10以下のHLB値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のHLB値は、工業用乳濁液、医薬乳濁液及び化粧品用乳濁液の製剤を可能とするのに用いられる大まかな指針に過ぎない。

【0177】

親水性界面活性剤は、イオン系又はノニオン系であり得る。好適なイオン系界面活性剤には、アルキルアンモニウム塩類；フシジン酸塩類；アミノ酸類の脂肪酸誘導体、オリゴペプチド類、及びポリペプチド類；アミノ酸のグリセリド誘導体、オリゴペプチド類、及びポリペプチド類；レシチン類及び水素化レシチン類；リゾレシチン類及び水素化リゾレシチン類；リン脂質類及びその誘導体；リゾリン脂質類及びその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩類；アルキルサルフェート類の塩；脂肪酸塩；ナトリウムドキュレート；アシルアクトレート類(acylates)；モノー及びジ－グリセリドのモノー及びジ－アセチル化酒石酸エステル；コハク酸化モノー及びジ－グリセリド；モノ

ー及びジグリセリドのクエン酸エステル；及びそれらの混合物を含み、これらに限定されるものではない。

【0178】

上記の群内で、イオン系界面活性剤には、例えば、レシチン類、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質及びそれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルサルフェートの塩；脂肪酸塩；ナトリウムドキュセート；アシルアクチレート類（acylates）；モノー及びジグリセリドのモノー及びジアセチル化酒石酸エステル；コハク酸化モノー及びジグリセリド；モノー及びジグリセリドのクエン酸エステル；及びそれらの混合物を含む。

【0179】

イオン系界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸の乳酸エステル、ステアロイル-2-ラクチレート、乳酸ラクチレート、コハク酸化モノグリセリド類、モノ/ジグリセリド類のモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ/ジグリセリド類のクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロン酸化合物、カプリル酸化合物、カプリン酸化合物、ラウリン酸化合物、ミリスチン酸化合物、パルミチン酸化合物、オレイン酸化合物、リシノール酸化合物、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ステアリン酸化合物、ラウリル硫酸化合物、ターアセチルサルフェート、ドキュセート、ラウロイルカルニチン類、パルミトイルカルニチン類、ミリストイルカルニチン類、並びにそれらの塩及び混合物のイオン化型であり得る。

【0180】

親水性ノニオン系界面活性剤には、アルキルグルコシド類；アルキルマルトシド類；アルキルチオグルコシド類；ラウリルマクロゴールグリセリド類；ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、例えばポリエチレングリコールアルキルエーテル類；ポリオキシアルキレンアルキルフェノール類、例えばポリエチレングリコールアルキルフェノール類；ポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル類、例えばポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ポリオールグリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸及びステロールの群の少なくとも一つの構成員との親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール類、誘導体、及びそれらの類縁体；ポリオキシエチル化ビタミン類及びそれらの誘導体；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；及びそれらの混合物；ポリオールとトリグリセリド、植物油及び硬化植物油の群の少なくとも一つの構成員とのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル類及び親水性エステル交換生成物があり得るが、これらに限定されるものではない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンエリトリール又はサッカリドであり得る。

【0181】

他の親水性非イオン性界面活性剤には、PEG-10ラウレート、PEG-12ラウレート、PEG-20ラウレート、PEG-32ラウレート、PEG-32ジラウレート、PEG-12オレエート、PEG-15オレエート、PEG-20オレエート、PEG-20ジオレエート、PEG-32オレエート、PEG-200オレエート、PEG-400オレエート、PEG-15ステアレート、PEG-32ジステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-20ジラウレート、PEG-25グリセリルトリオレエート、PEG-32ジオレエート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルステアレート、PE

G-20グリセリルオレート、PEG-30グリセリルオレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-40パーム核油、PEG-50硬化ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-60硬化ヒマシ油、PEG-60トウモロコシ油、PEG-6カプレート／カプリレートグリセリド、PEG-8カプレート／カプリレートグリセリド、ポリグリセリル-10ラウレート、PEG-30コレステロール、PEG-25植物ステロール、PEG-30ダイズステロール、PEG-20トリオレート、PEG-40ソルビタンオレート、PEG-80ソルビタンラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルPEG-100スクシネート、PEG-24コレステロール、ポリグリセリル-10オレート、Tween40、Tween60、ショ糖モノステアレート、ショ糖モノラウレート、ショ糖モノパルミテート、PEG10-100ノニルフェノールシリーズ、PEG15-100オクチルフェノールシリーズ、及びポロキサマー類を含み、これらに限定されるものではない。

【0182】

好適な親油性界面活性剤には、脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロール類及びステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロール類及びステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノー及びジグリセリドの乳酸誘導体；ポリオールグリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸及びステロールの群の少なくとも一つの構成員との疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン類／ビタミン誘導体；及びそれらの混合物を含むが、これらは単に例示したに過ぎない。この群内では、好ましい親油性界面活性剤は、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びそれらの混合物を含み、又は、ポリオールの植物油、硬化植物油及びトリグリセリドの群の少なくとも一つの構成員との疎水性エステル交換生成物である。

【0183】

1実施形態において、本開示の化合物の良好な可溶化及び／又は溶解を確保し、本開示の化合物の沈殿を最小とするために、組成物は可溶化剤を含むことができる。これは、非経口用途の組成物、例えば注射用組成物において特に重要であり得る。可溶化剤は、親水性薬剤及び／又は他の成分、例えば界面活性剤の溶解度を高めることを目的として、又は安定若しくは均一な溶液若しくは分散液として組成物を維持することを目的として加えることもできる。

【0184】

好適な可溶化剤の例には、次のもの：アルコール及びポリオール、例えばエタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール類及びその異性体、グリセロール、ペンタエリトリール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、シクロデキストリン類及びシクロデキストリン誘導体；平均分子量約200～約6000を有するポリエチレングリコールのエーテル、例えばテトラヒドロフルフリルアルコールPEGエーテル（グリコフロール）又はメトキシPEG；アミド類及び他の窒素含有化合物、例えば2-ピロリドン、2-ピペリドン、ε-カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアリルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド及びポリビニルピロリドン；エステル類、例えばプロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノ

アセテート、プロピレングリコールジアセテート、 ε -カプロラクトン及びその異性体、 δ -バレロラクトン及びその異性体、 β -ブチロラクトン及びその異性体；及び当業界で公知の他の可溶化剤、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン類、モノオクタノイン、ジエチレングリコール・モノエチルエーテル及び水を含むが、これらに限定されるものではない。

【0185】

可溶化剤の混合物も用いることができる。例には、トリアセチン、クエン酸トリエチル、エチルオレエート、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン類、エタノール、ポリエチレングリコール200-100、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール及びジメチルイソソルビドを含むが、これらに限定されるものではない。特に好ましい可溶化剤には、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロール及びプロピレングリコールを含む。

【0186】

含まれることができる可溶化剤の量は、特に制限されない。所定の可溶化剤の量は生体が許容する量に限定され、それは当業者が容易に決定することができる。状況により、例えば薬剤濃度を最大とするために、生体が許容する量をはるかに超える可溶化剤の量を含めることが有利な場合があり、過剰の可溶化剤は、蒸留若しくは留去のような従来の技術を用いて、患者に組成物を提供する前に除去する。存在する場合、可溶化剤は、薬剤及び他の賦形剤を合わせた重量に対して、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、又は約200重量%以下の重量比であることができる。所望に応じて、非常に少量の可溶化剤も用いることができ、例えば5%、2%、1%又はそれ以下である。代表的には、可溶化剤は、約1重量%～約100重量%の量で、より代表的には約5%～約25重量%の量で存在することができる。

【0187】

組成物はさらに、1以上の薬学的に許容される添加剤及び賦形剤を含むことができる。そのような添加剤及び賦形剤には、脱粘着剤 (detackifiers)、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、防腐剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤 (tonicifiers)、フレバラント (flavorants)、着色剤、付臭剤、乳白剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑化剤、滑剤、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。

【0188】

さらに、処理を容易にし、安定性を高め又は他の理由で、酸又は塩基を組成物に組み込むことができる。薬学的に許容される塩基の例には、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ハイドロカルサイト、水酸化マグネシウムアルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (TRIS) などを含む。薬学的に許容される酸、例えば酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などの塩である塩基も好適である。ポリプロトン酸の塩類、例えばリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムを用いることもできる。塩基が塩である場合には、カチオンはいずれかの簡便で且つ薬学的に許容されるカチオン、例えばアンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などであることができる。例には、ナト

リウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムおよびアンモニウムを含み、これらに限定されるものではない。

【0189】

好適な酸は、薬学的に許容される有機又は無機酸である。好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸を含む。好適な有機酸の例には、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸類、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸類、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラブプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸を含む。

10

【0190】

本開示の方法が併用療法に関与している場合、例えば第2の薬剤を式(I)の化合物と同時投与する場合、それらの薬剤は、別個に、同時に又は当日の異なる時点で投与することができ、又は、それらを単一組成物で投与することができる。本開示の併用療法において、各薬剤は、「即時放出」的に、又は「徐放的に」投与することができる。追加の活性薬剤がコルチコステロイドである場合、例えば、式(I)の化合物及びコルチコステロイドの両方のような両方の活性薬剤を含む剤形を、コルチコステロイドの即時放出若しくは徐放、及び式(I)の化合物の即時放出若しくは徐放用に提供することができる。本開示の他の製剤では、同じ種類の薬剤であってもそうでなくても良い2以上の別の活性薬剤を、式(I)の化合物とともに組み合わせて存在させることができる。そのような場合、いずれか若しくは各個々の別の活性薬剤の有効量を、単一の添加剤のみを用いた場合に必要と考えられる量に対して減らす。

20

【0191】

一部の実施形態において、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物、又は本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を含む組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与又は粘膜投与される。一部の実施形態において、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物、又は本明細書で提供される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物を含む組成物は、経口投与される。

【0192】

一部の実施形態において、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物、又は本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を含む組成物は、1日1回、2回、3回若しくは4回の投与回数で投与される。一部の実施形態において、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物、又は本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を含む組成物は、約0.1~約100mg、約0.5~約75mg、約5~約50mg、約5mg~約45mg、約5~約15mg、又は約35~約45mgの量で式(I)の化合物を含む。一部の実施形態において、式(I)の化合物約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90若しくは100mg又はそれ以上の量；及び薬学的に許容される賦形剤を含む、ヒトへの経口投与に好適な単一の単位剤形が本明細書において提供される。一部の実施形態において、有効成分の量は約10mgである。一部の実施形態において、有効成分の量は約40mgである。

30

40

【0193】

一部の実施形態において、第2の活性剤は、約1~約1000mg、約5~約500mg、約10~約350mg又は約50~約200mgの量で1日1回若しくは2回、2日に1回、1週間に1回、2週間に1回、又は3週間に1回投与される。一部の実施形態において、第2の活性剤は、経口又は静脈投与される。第2の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療若しくは管理される疾患の種類、疾患の重度及び段階、並びに患者に同時に投与される本明細書で提供される化合物及び任意の別の活性剤の量によって決まる。

50

【0194】

本明細書の別の箇所で記載されているように、従来の治療法、例えば手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法及び免疫療法（これらに限定されるものではない）に関連する副作用又は望ましくない効果を軽減、治療及び／又は予防する方法も包含される。本明細書で提供される式（I）の化合物及び他の有効成分を含む固体分散体は、従来の療法に関連する副作用の発生前、発生時又は発生後に患者に投与することができる。

【0195】

医薬組成物の製造方法

ある種の態様において、本開示は、固体剤形の製造方法であって、（a）式（I）の化合物及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を混和して粉碎顆粒を形成すること；及び（b）得られた顆粒を、5 kN～20 kNの圧縮力を加えることで圧縮することを含む方法を提供する。

【0196】

ある種の態様において、本開示は、固体剤形の製造方法であって、（a）式（I）の化合物、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑剤を混合することで配合混合物を形成すること；（b）任意にローラーコンパクターを用いて前記配合混合物を造粒することで粒状混合物を形成すること；（c）第2の充填剤、第2の崩壊剤及び第2の滑剤を前記粒状混合物と混和することで打錠混合物を形成すること；及び（d）前記打錠混合物を圧縮して錠剤とする、ことを含み、ここで、前記充填剤及び前記第2の充填剤は、同一であるか異なっており；前記崩壊剤及び前記第2の崩壊剤は、同一であるか異なっており；そして、前記滑剤及び前記第2の滑剤は、同一であるか異なっている方法を提供する。一部の実施形態において、結合剤は微結晶セルロースであり、充填剤はマンニトールであり、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、滑剤はステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態において、第2の充填剤はマンニトールであり、第2の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり、そして、第2の滑剤はステアリン酸マグネシウムである。当該方法はさらに、流動促進剤を粒状混合物と混和することを含むことができる。一部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Ca b - O - S i lである。一部の実施形態において、当該方法はさらに、錠剤をコーティングすることを含む。コーティング剤は、PVA系コーティング剤、例えばO p a D r y I Iであり得る。

【0197】

一部の実施形態において、当該方法は、ブレンダーシェルを結合剤でプレコーティングすることを含み、ここで、任意に、前記結合剤は微結晶セルロースである。ブレンダーシェルのプレコーティングは、結合剤を混合すること、例えば結合剤を少なくとも1分間混合することを含むことができる。当該方法はさらに、コーティングされたブレンダー中で粒子内成分を混和することを含むことができ、ここで、任意に、前記粒子内成分は、式（I）の化合物、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び、任意に滑剤を含む。前記混和は、任意に15 r p m以上の速度で少なくとも5分間混合することを含むことができる。一部の実施形態において、当該方法はさらに、混合された粒子内成分を製粉することを含む。当該方法はさらに、粉碎された粒子内成分をブレンダー中で混和すること、例えば少なくとも15 r p mの速度で、少なくとも10分間混合することを含むことができる。一部の実施形態において、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムをブレンダーに加え、粉碎及び混合した粒子内成分と混和する。この混合物を、任意にローラーコンパクターを用いて造粒することができる。任意に、当該方法はさらに、粒状物をミルに通すことを含む。当該方法はさらに、粉碎顆粒をブレンダーに移し入れること、及び粒子外成分と混和することを含み、ここで、任意に、その粒子外成分は充填剤及び崩壊剤を含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムを混合物に加えること、及び混和して錠剤ブレンドを形成することを含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素を混合物に加えること、及び混和して錠剤ブレンドを形成することを含む。任意に、錠剤ブレンドを、ローラー圧縮を用いて圧縮する。一部の実施形態において、当該方法は、錠剤ブレンドを圧縮して錠剤とするこ

10

20

30

40

50

とを含む。一部の実施形態において、錠剤は楕円形である。一部の実施形態において、プレス圧縮力は、5～20 kN、例えば約7.5 kN又は約15 kNである。一部の実施形態において、錠剤は、錠剤ブレンド約500 mg、例えば500±25 mgからなる。一部の実施形態において、錠剤は、錠剤ブレンド約125 mg、例えば125±10 mgからなる。

【0198】

包装した組成物及びキット

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体分散体及び乾燥剤を含む包装された固体分散体を提供する。好適な乾燥剤には、シリカゲル、ベントナイト粘土又はモレキュラーシーブスを含む。一部の実施形態において、包装は、低水蒸気透過容器、例えばHDPE瓶、LDPEバッグ、結束タイでグースネック縛りした二重LDPEバッグ、スクリュージャップ蓋で密封したHDPE瓶、HDPEドラム缶、又はこれらの組み合わせを含む。

【0199】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体剤形及び乾燥剤を含む包装された固体剤形を提供する。好適な乾燥剤には、シリカゲル、ソルビット、クラリアント (Clariant)、ベントナイト粘土又はモレキュラーシーブスを含む。一部の実施形態において、包装は、低水蒸気透過容器、例えばHDPE瓶、LDPEバッグ、結束タイで頂部がS字となった二重LDPEバッグ、スクリュージャップ蓋で密封したHDPE瓶、HDPEドラム缶、ホイル／ホイルブリスタ、低温型ホイル／ホイルブリスタ、アルミニウム／アルミニウムブリスタ、低温型アルミニウム／アルミニウムブリスタ、ポリビニルクロライド (PVC) ブリスタ、ポリ塩化ビニリデン (PVDC) ブリスタ、Aclarブリスタ、ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE) ブリスタ、プラスチック瓶、多層瓶、又はこれらの組み合わせを含む。包装された固体剤形はさらに、綿、レーヨン又はポリエステルコイルを含むことができる。一部の実施形態において、包装された固体剤形は、瓶、固体剤形、乾燥剤、及び、任意に綿、レーヨン若しくはポリエステルコイルを含む例えばHDPE瓶を含む。一部の実施形態において、包装された固体剤形は、瓶、例えば固体剤形、乾燥剤、及び綿、レーヨン若しくはポリエステルコイルを含むHDPE瓶を含む。

【0200】

ある種の態様において、本開示は、本明細書に記載の固体剤形及び処置を必要とする対象者への固体剤形の投与に関する指示書を含むキットを提供する。一部の実施形態において、当該キットは、乾燥剤とともに低水蒸気透過容器に入った式 (I) の化合物を含む固体剤形を含む。任意に、ラベルは、その容器上に貼ってあるか、それに添付されている。例えば、ラベルは、そのラベルを形成している字、数字その他の文字が容器自体に取り付け、成形若しくはエッチングされている場合は容器上にあり、ラベルが入れ物若しくはキャリア、例えばやはり容器を保持する箱に入っている場合には、そのラベルは、例えば添付文書として添付される。さらに、ラベルを用いて、内容物を特定の治療用途に用いるべきことを示すことができる。一部の実施形態において、当該ラベルは、例えば本明細書に記載の方法のように、内容物の使用に関する指示書を含む。一部の実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、式 (I) の化合物を含む1以上の単位剤形を含むパック若しくは容器で提供される。パックは、金属若しくはプラスチックホイルを含むことができ、例えばブリスタパックである。パック又は容器には、単位剤形の投与に関する指示書を添付することができる。一部の実施形態において、パック又は容器には、医薬品の製造、使用若しくは販売を規制する政府機関によって規定された形式での通知が添付されており、その通知はヒト又は動物投与のための薬剤の形態の当局による承認を反映したものである。そのような通知は、例えば、薬剤の処方に関する米国食品・医薬品局によって承認されたラベル表示、又は承認製品の添付文書であることができる。一部の実施形態において、式 (I) の化合物を含む組成物は、製造され、適切な容器に入れられ、そして指定の症状の治療に関してラベル表示される。

【0201】

治療方法

1態様において、本開示は、処置を必要とする対象者での増殖性障害を治療する方法であって、前記対象者に対して、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記増殖性障害は、がん症状である。一部のさらなる実施形態において、前記がん症状は、肺がん、頭頸部扁平上皮癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、腎細胞癌、前立腺がん、神経内分泌がん、胃がん、膀胱がん及び結腸がんからなる群から選択されるがんである。一部のさらなる実施形態において、前記がん症状は腎細胞癌である。ある種の態様において、本開示は、腎細胞癌の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して有効量の本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記腎細胞癌は明細胞腎細胞癌である。

10

【0202】

一部の実施形態において、本開示は、前記式（I）の化合物ががん細胞の増殖の阻害、がん細胞の転移の阻害、がん細胞の殺滅及びがん細胞の存在に関連する症状の重度若しくは発生率の低下のうちの1以上において有効な、がん症状の治療方法を提供する。一部の他の実施形態において、前記方法は、がん細胞に対して、治療上有効量の本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を投与することを含む。一部の実施形態において、前記投与は、イン・ビトロで行われる。他の実施形態において、前記投与は、イン・ビボで行われる。

20

【0203】

一部の実施形態において、本発明は、フォン・ヒッペル＝リンダウ（VHL）病の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記対象者はまた、血管芽細胞腫、褐色細胞腫、膵臓神経内分泌腫瘍又は腎細胞癌をわずらっている。一部の実施形態において、前記対象者は、腎細胞癌を患っている。VHL病は、患者を腎臓がん（約70%生涯リスク）に罹りやすくするだけでなく、血管芽細胞腫、褐色細胞腫及び膵臓神経内分泌腫瘍にも罹りやすくする常染色体優性遺伝症候群である。VHL病によって、構成的に活性化HIF- α タンパク質を有する腫瘍が生じ、それらの大半がHIF-2 α 活性依存性である（Maher, et al. Eur. J. Hum. Genet. 19:617-623, 2011）。HIF-2 α は、VHL病及び活性化突然変異の両方により、網膜、副腎及び膵臓のがんに関連していた。最近、機能獲得型HIF-2 α 変異が、赤血球増加症及び赤血球増加症を伴う傍神経節腫において確認されている（Zhuangら、NEJM 367:922-930, 2012; Percyら、NEJM 358:162-168, 2008; 及びPercyら、Am. J. Hematol. 87:439-442, 2012）。特に、多くの既知のHIF-2 α 標的遺伝子産生物（例えば、VEGF、PDGF、及びサイクリンD1）が、腎臓、肝臓、結腸、肺及び脳由来のがんにおいて極めて重要な役割を果たすことが明らかになっている。実際、重要なHIF-2 α 調節遺伝子産生物の一つであるVEGFを標的とした療法が、これらのがんの治療に関して承認されている。

30

40

【0204】

本明細書で使用される場合、治療上有効量の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、所期の利用、例えば本明細書で定義の疾患治療（それに限定されるものではない）を行うのに十分な式（I）の化合物の量を指す。所期の疾患症状を治療するのに治療量以下の式（I）の化合物を使用することも、本方法においては想到される。

【0205】

投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量は、所期の用途（イン・ビトロ又はイン・ビボ）、又は治療される対象者及び疾患症状、例えば対象者の体重及び年齢、疾患症状の重度、投与方法などに応じて変動し得るものであり、当業者であれば容易に決定することができる。

50

【0206】

HIF-2 α の生物学的効果の阻害の測定は、生体サンプル、例えば対象者からのサンプルに関してアッセイを行うことを含み得る。任意の各種サンプルを、アッセイに応じて選択することができる。サンプルの例には、血液サンプル（例えば、血漿若しくは血清）、呼気凝縮液サンプル、気管支肺胞洗浄液、唾液サンプル、尿サンプル及び組織サンプルを含み、これらに限定されるものではない。

【0207】

本開示の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物で処置される対象者をモニタリングして、処置の有効性を確認することができ、処置レジメンは、対象者の処置に対する生理的応答に基づいて調節することができる。例えば、HIF-2 α 阻害の生物学的効果の阻害が閾値より上又は下である場合、投与量又は投与回数を、それぞれ減らすか増やすことができる。その方法はさらに、治療法が有効であると確認される場合には、その治療法を続けることを含み得る。その方法は、治療法が有効であることが確認された場合に、その治療法における化合物の投与量を維持、漸減、低減又は停止することを含み得る。その方法は、治療法が有効ではないことが確認された場合、その治療法における化合物の投与量を増加させることを含み得る。或いは、その方法は、治療法が有効ではないことが確認された場合、その治療法を停止することを含み得る。一部の実施形態において、生物学的効果の阻害が閾値より上又は下である場合、例えば応答がなかったり有害反応がある場合は、式（I）の化合物による治療を中断する。生物学的効果は、各種生理的指標のいずれかにおける変化であることができる。

【0208】

概して、HIF-2 α 阻害薬、例えば式（I）の化合物は、HIF-2 α の1以上の生物学的効果を阻害する化合物である。HIF-2 α の生物学的効果の例には、HIF-2 α のHIF-1 β へのヘテロ二量化、HIF-2 α 目的遺伝子発現、VEGF遺伝子発現、及びVEGFタンパク質分泌を含み、これらに限定されるものではない。一部の実施形態において、HIF-2 α 阻害薬は、HIF-2 α に対して選択的であることでその阻害薬はHIF-2 α のHIF-1 β へのヘテロ二量化を阻害するが、HIF-1 α のHIF-1 β へのヘテロ二量化は阻害しない。そのような生物学的効果は、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%超若しくはそれ以上阻害され得る。

【0209】

HIF-2 α のような低酸素誘発因子（HIF）は、細胞環境で利用可能な酸素における変化（例えば、酸素低下、又は低酸素症）に応答する転写因子である。HIFシグナル伝達カスケードが、細胞に対する低酸素症、即ち低酸素濃度の症状の効果に介在する。低酸素症は、多くの場合、細胞が分化しないようにする。しかしながら、低酸素症は、血管形成を促進し、胎芽及びがん腫瘍における血管系の形成において重要である。創傷における低酸素症はまた、ケラチン生成細胞の移動及び上皮の修復を促進する。式（I）の化合物は、HIF-2 α 活性のそのような効果のいずれか1以上を低下させる上で有効な量で投与することができる。

【0210】

HIF-2 α 活性は、例えば式（I）の化合物によってHIF-2 α のHIF-1 β （ARNT）へのヘテロ二量化を阻害することにより阻害することができる。HIF-2 α 二量化の各種測定方法が利用可能である。一部の実施形態において、HIF-2 α 阻害薬は、HIF-2 α のPAS-Bドメイン腔に結合する。

【0211】

HIF-2 α のHIF-1 β （ARNT）へのヘテロ二量化の阻害は、HIF-2 α 標的遺伝子mRNA発現の低下によっても測定することができる。mRNA定量は、リアルタイムPCR技術（Wongら、"Real-time PCR for mRNA quantification", 2005. BioTechniques 39, 1: 1-1.）を用いて行うことができる。HIF-2 α のHIF-1 β （ARNT）へのヘテロ

二量化の阻害を測定するさらに別の方法は、免疫共沈降によるものである。

【0212】

本明細書に記載のように、HIF-2 α は、標的遺伝子の発現調節において重要な役割を果たす転写因子である。HIF-2 α 標的遺伝子の非限定的な例には、HMOX1、SFTPA1、CXCR4、PAI1、BDNF、hTERT、ATP7A、及びVEGFを含む。例えば、HIF-2 α は、VEGF Aの活性化剤である。HIF-2 α 標的遺伝子のさらなる非限定的例には、HMOX1、EPO、CXCR4、PAI1、CCND1、CLUT1、IL6、及びVEGFを含む。式(I)の化合物は、HIF-2 α 活性によって誘発される遺伝子のいずれか1以上の発現を低下させる上で有効な量で投与することができる。遺伝子発現レベルの検出には各種方法が利用可能であり、遺伝子転写産物（ポリヌクレオチド類）及び翻訳産物（ポリペプチド類）の検出などがある。例えば、遺伝子発現は、DNA、RNA又はmRNAレベルで検出及び定量することができる。mRNAを定量するのに用いられてきた各種方法には、イン・サイツハイブリダイゼーション技術、蛍光イン・サイツハイブリダイゼーション技術、レポーター遺伝子、RNAse保護アッセイ、一ザンブロットティング、逆転写（RT）-PCR、SAGE、DNAマイクロアレイ、タイリングアレイ、及びRNA-seqを含む。ポリヌクレオチド類の検出方法の例には、金ナノ粒子の距離依存性光学特性に基づくポリヌクレオチドの選択的比色検出、及び相互作用蛍光標識及び競合ハイブリダイゼーションを用いるポリヌクレオチドの固相検出を含むが、これらに限定されるものではない。タンパク質の検出の例には、顕微鏡検査及びタンパク質免疫染色、タンパク質免疫沈降、免疫電気泳動法、ウェスタンブロット、BCAアッセイ、分光測定法、質量分光分析及び酵素アッセイを含み、これらに限定されるものではない。

【0213】

一部の実施形態において、HIF-2 α の阻害は、VEGF遺伝子発現における低下によって特徴付けられる。その低下は、本明細書に記載のものなどの各種方法のいずれかによって測定することができる。さらなる例として、VEGFのmRNA発現レベルは、定量的PCR（QTPCR）、マイクロアレイ、RNA-seq及びナノストリングによって測定することができる。別の例として、ELISAアッセイを用いて、VEGFタンパク質分泌のレベルを測定することができる。

【0214】

ある種の態様において、本開示は、HIF-2 α 介在の疾患若しくは症状の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して治療上有効量の本明細書に記載の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、がんである。一部の実施形態において、前記疾患若しくは症状は、腎細胞癌、フォン・ヒッペル・リンダウ病、肺動脈高血圧、膠芽細胞腫、及び大腸炎から選択される。

【0215】

一部の実施形態において、HIF-2 α を有効量の本明細書に記載の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物と接触させることを含む、HIF-2 α の阻害方法が本明細書で提供される。一部の他の実施形態において、本方法は、HIF-2 α 関連の疾患症状を治療する上で有用である。HIF-2 α の異常な活性又は発現レベルから直接又は間接に生じるあらゆる疾患症状が、所期の疾患症状であり得る。一部の実施形態において、当該疾患症状は、例えば本明細書に記載のような増殖性障害であり、例えばがんを含み、それに限定されるものではない。腫瘍発生及び腫瘍進行におけるHIF-2 α の役割が、多くのヒトがんにおいて示唆されてきた。構成的に活性なHIF-2 α は、がん細胞における欠陥VHL又は低い酸素濃度の結果である可能性がある。急速に成長する腫瘍は、通常は血管新生が不十分であるために低酸素症状、即ち、腫瘍細胞の製造及び増殖を支持するHIF-2 α を活性化する症状である。HIF-2 α の構成的活性化は、多様なヒトがんにおける共通のテーマとなりつつあり、結果的に、HIF-2 α を標的とする薬剤は治療的価値を有する。

【0216】

下記の本明細書における実施例で提供されるデータは、式（I）の化合物の抗がん効果を示している。従って、本方法は、増殖性障害、例えば腫瘍性症状の治療において特に有用である。そのような症状の非限定的な例には、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟を伴う急性骨髓芽球性白血病、急性骨髓樹状細胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性前骨髓球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様嚢原性腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞性白血病、侵襲性NK細胞白血病、AIDS関連がん、AIDS関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門がん、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂がん、星状細胞腫、横紋筋肉腫様腫瘍、基底細胞癌、基底様癌、B細胞性白血病、B細胞性リンパ腫、ペリニ管癌、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、骨腫瘍、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞上皮癌、褐色腫、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、癌、癌肉腫、キャスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫、子宮頸がん、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓増殖性疾患、慢性好中球性白血病、明細胞腎細胞癌、透明細胞腫瘍、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜がん、子宮内膜子宮（endometrial uterine）がん、子宮内膜性腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、乳房外パージェット病、卵管がん、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、胆嚢がん、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃がん、胃リンパ腫、消化管がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛性腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、視床下部膠腫、炎症性乳がん、眼球内黒色腫、島細胞癌、若年性骨髓単球性白血病、カポジ肉腫、腎臓がん、クラッキン腫瘍、クルケンベルグ腫瘍、喉頭がん、悪性黒子型黒色腫、白血病、口唇及び口腔がん、脂肪肉腫、肺がん、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肥満細胞性白血病、縦隔胚細胞腫、縦隔腫瘍、甲状腺髄様がん、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、メラノーマ、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔がん、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成病、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔がん、鼻咽腔がん、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚がん、非小細胞肺癌、眼腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、パネコースト腫瘍、脾臓がん、甲状腺乳頭がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭がん、褐色細胞腫、中間分化の松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺がん、肉腫、神経鞘腫症、皮脂腺癌、二次性腫瘍、精上皮腫、漿液性腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、性索

10

20

30

40

50

間質性腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚がん、小円形青色細胞腫瘍 (small blue round cell tumor)、小細胞癌、小細胞肺癌、小細胞性リンパ腫、小腸がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、ばい煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮癌、胃がん、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、表層上皮性・間質性腫瘍、滑膜肉腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、T細胞白血病、T細胞リンパ種、T細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末梢リンパ腺癌 (terminal lymphatic cancer)、精巣がん、莖膜腫、喉頭がん、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺がん、腎盂及び尿管の移行性細胞がん、移行上皮癌、尿尿管がん、尿管がん、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、腫がん、ヴァーナー・モリソン症候群、疣状癌、視神経膠腫、外陰がん、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍又はこれらのいずれかの組み合わせを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0217】

一部の実施形態において、本明細書に記載の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の投与方法は、副腎、血液、骨髄、脳、乳房、子宮頸、結腸、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、形質細胞、直腸、網膜、皮膚、脊椎、咽喉のがん又はこれらのいずれかの組み合わせの治療に使用される。

【0218】

本開示の一部の実施形態は、ヒト対象者、例えば増殖性障害症状を発症若しくは獲得しているか、そのリスクを有すると診断されている対象者を意図している。ある種の他の実施形態は、非ヒト対象者、例えば非ヒト霊長類、例えばマカク、チンパンジー、ゴリラ、ベルベット・モンキー、オランウータン、ヒヒ又は他の非ヒト霊長類、例えば当業界で前臨床モデルとして知られている可能性がある非ヒト対象者を意図している。ある種の他の実施形態は、哺乳類である非ヒト対象者、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、ヤギ、アレチネズミ、ハムスター、モルモット又は他の哺乳類を意図している。対象者若しくは生物源が、非哺乳類脊椎動物、例えば別の高等脊椎動物、又は鳥類、両生類若しくは爬虫類、又は別の対象者若しくは生物源であることができる他の実施形態も意図されている。本発明のある種の実施形態においては、トランスジェニック動物を用いる。トランスジェニック動物は、動物の細胞の1以上が、非内因性（即ち、異種）であり、その細胞の一部における染色体外要素として存在し、その生殖細胞系DNAに（即ち、その細胞のほとんど又は全てのゲノム配列中）安定的に統合される非ヒト動物である。

20

30

【0219】

一部の実施形態において、治療効力は、増殖性障害、例えばがんの治療の効果に基づいて測定される。概して、増殖性障害（例えば、がん、良性か悪性かに関わらず）の治療に関しての本発明の方法及び組成物の治療効力は、その方法及び組成物が腫瘍細胞増殖の阻害、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍細胞の根絶、腫瘍増殖速度の低下、及び／又は少なくとも一つの腫瘍のサイズ低下を促進する程度によって測定することができる。治療効力の決定において考慮すべきいくつかのパラメータについてここで論じる。特定の状況におけるパラメータの適切な組み合わせは、臨床医が確立することができる。がんの治療における本発明の方法の進行（例えば、腫瘍サイズの低下又はがん性細胞の根絶）は、任意の好適な方法、例えば腫瘍サイズ及びがん進行を追跡するのに診療所で最近使用されている方法を用いて確かめることができる。本発明の方法及び組成物によるがんの治療を評価するのに用いられる一次効力パラメータは、好ましくは腫瘍サイズの低下である。腫瘍サイズは、任意の好適な技術、例えば寸法の測定、又は利用可能なコンピュータソフトウェア、例えば腫瘍体積の正確な推算ができるウェイクフォレスト大学で開発されたFreeFlightソフトウェアを用いる腫瘍体積の推算を用いて計算することができる。腫瘍サイズは、例えばCT、超音波、SPECT、スパイラルCT、MRI、写真などを用いる腫瘍視覚化によって求めることができる。腫瘍を治療期間完了後に手術で切除する実施形態において、腫瘍組織の存在及び腫瘍サイズを、切除される組織のグロス分析、及び／又は切除

40

50

組織の病理解析によって確認することができる。

【0220】

一部の実施形態において、本発明の方法及び組成物の成果として、腫瘍の増殖が安定化される（即ち、1以上の腫瘍のサイズが1%、5%、10%、15%又は20%以上増えておらず、及び／又は転移しない。）。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週間又はそれ以上安定化される。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月又はそれ以上安定化される。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年又はそれ以上安定化される。好ましくは、本発明の方法は、腫瘍のサイズを少なくとも約5%（例えば、少なくとも約10%、15%、20%又は25%）低下させる。より好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約30%（例えば、少なくとも約35%、40%、45%、50%、55%、60%又は65%）低下される。さらにより好ましくは、腫瘍サイズは少なくとも約70%（例えば、少なくとも約75%、80%、85%、90%又は95%）低下される。最も好ましくは、腫瘍は完全に除去されるか、検出レベル以下まで低減される。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週間又はそれ以上にわたり腫瘍がない状態（例えば、寛解）に留まる。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月又はそれ以上にわたり腫瘍がない状態に留まる。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年又はそれ以上にわたり腫瘍がない状態に留まる。

【0221】

一部の実施形態において、腫瘍サイズ低減における本開示の方法の効力は、治療期間終了後に手術で切除した腫瘍の壊死（即ち、死んだ）組織のパーセントを測定することで求めることができる。一部のさらなる実施形態において、切除組織の壊死パーセントが約20%（例えば、少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は100%）より大きい、より好ましくは約90%以上（例えば、約90%、95%又は100%）であれば、処置は治療上有効である。最も好ましくは、切除組織の壊死パーセントは100%であり、即ち、腫瘍組織が全く存在しないか、検出されない。

【0222】

本開示の方法の効力は、多くの二次パラメータによって確認することができる。二次パラメータの例には、新たな腫瘍の検出、腫瘍抗原若しくはマーカー（例えば、CEA、PSA、又はCA-125）の検出、生検、外科的進行度低下（即ち、切除不能から切除可能への腫瘍の外科的ステージの変換）、PET走査、生存、疾患進行がない生存、疾患進行に要する時間、臨床的有用性応答評価等の生活の質の評価などを含み、これらに限定されず、これらの全ては、ヒトにおけるがんの全体的進行（又は退行）を示すことができる。生検は、組織内の、がん性細胞の根絶を検出するのにとりわけ有用である。放射免疫検出法（RAID）は、腫瘍によって生成された、及び／又は腫瘍に関連する、マーカー（抗原）（「腫瘍マーカー」又は「腫瘍関連抗原」）の血清レベルを使用して腫瘍の位置を突き止め、ステージ分類するのに使用され、処置前の診断的断定、処置後の再発の診断的指標、及び処置後の治療有効性の指標として有用であり得る。治療有効性の指標として評価され得る腫瘍マーカー又は腫瘍関連抗原の例には、癌胎児性抗原（carcinoembryonic antigen）（CEA）、前立腺特異抗原（PSA）、CA-125、CA19-9、ガングリオシド分子（例えばGM2、GD2及びGD3）、MART-1、熱ショックタンパク質（例えばgp96）、シアリルTn（STn）、チロシナーゼ、MUC-1、HER-2/neu、c-erbB-2、KSA、PSMA、p53、RAS、EGF-R、VEGF、MAGE及びgp100を含み、これらに限定されない。他の腫瘍関連抗原が当技術分野で公知である。内視鏡検出システムと組み合わせられたRAID技術もまた、小さい腫瘍をその周りの組織から効率的に識別することができる（例えば米国特許第4932412号を参照する。）。

【0223】

一部の実施形態において、本発明の方法によるヒト患者におけるがんの処置は、以下の結果のうちの1以上によって証明される：（a）腫瘍の完全な消失（即ち完全奏効）、（b）治療期間の完了後少なくとも4週間の間、腫瘍の大きさが、処置前の腫瘍の大きさと比べて約25%～約50%縮小、（c）治療期間の完了後少なくとも4週間の間、腫瘍の大きさが、治療期間前の腫瘍の大きさと比べて少なくとも約50%縮小、及び（d）治療期間の完了後約4～12週に、特異的な腫瘍関連抗原レベルが、治療期間前の腫瘍関連抗原レベルと比べて少なくとも2%低下（例えば約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%低下）。腫瘍関連抗原レベルの少なくとも2%低下が好ましいが、任意の腫瘍関連抗原レベルの減少が、本発明の方法による患者におけるがんの処置の証拠である。例えば、切除不能な局所的に進行した膵臓がんに関して、処置は、治療期間の完了後第4～12週でのCA19-9腫瘍関連抗原レベルの、治療期間前のCA19-9レベルと比べての少なくとも10%低下によって証明され得る。同様に、局所的に進行した直腸がんに関して、処置は、治療期間の完了後第4～12週でのCEA腫瘍関連抗原レベルの、治療期間前のCEAレベルと比べての少なくとも10%低下によって証明され得る。

10

【0224】

生活の質の評価、例えば臨床的利益応答基準（Clinical Benefit Response Criteria）に関して、本発明による処置の治療的利益は、痛み強度、鎮痛剤消費及び／又はカルノフスキーパフォーマンススケールスコアの点で証明され得る。ヒト患者におけるがんの処置は、代替的に又は付加的に、（a）患者によって報告される痛み強度が、例えば処置の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、処置前に患者により報告された痛み強度と比べて少なくとも50%低下（例えば少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは100%低下）、（b）患者により報告される鎮痛剤消費が、例えば処置の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、処置前に患者により報告された鎮痛剤消費と比べて少なくとも50%減少（例えば少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは100%減少）、及び／又は（c）患者により報告されるカルノフスキーパフォーマンススケールスコアが、例えば治療期間の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、治療期間前に患者により報告されたカルノフスキーパフォーマンススケールスコアと比べて少なくとも20ポイント増加（例えば少なくとも30ポイント、50ポイント、70ポイント若しくは90ポイント増加）によって証明される。

20

30

【0225】

ヒト患者における増殖障害（例えばがん、良性であっても悪性であっても）の処置は、望ましくは、前述の結果のうちの1以上（任意の組合せで）によって証明されるが、参照される試験及び／又は他の試験の代替的な又は付加的な結果が、処置の有効性を証明することができる。

【0226】

一部の実施形態において、腫瘍の大きさは、本発明の方法の結果として、好ましくは、被験体における有意な有害事象なしで縮小される。有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）のがん治療評価プログラム（CTEP）によって分類され、又は「グレード付け」され、グレード0は最小の有害な副作用を表し、グレード4は最も重篤な有害事象を表す。望ましくは、本発明の方法は、CTEP/NCIによるグレード付けで、最小の有害事象、例えばグレード0、グレード1又はグレード2の有害事象に関連する。しかしながら、本明細書で述べたように、腫瘍の大きさの縮小は、好ましくはあるが、腫瘍細胞の根絶にもかかわらず腫瘍の実際の大きさが縮まないことがあるが故に求められてはいない。がん性細胞の根絶が、治療効果を明確に理解するのに十分である。同様に、腫瘍の大きさにおける任意の縮小も、治療効果を明確に理解するのに十分である。

40

【0227】

ヒトにおける様々ながんの検出、モニタリング及び評点は、Cancer Facts

50

and Figures 2001, American Cancer Society, New York, N. Y., 及び国際特許出願WO01/24684にさらに記載されている。従って、臨床医は、標準的な試験を使用して、がんの処置における本発明の方法の様々な実施形態の有効性を決定することができる。しかしながら、腫瘍の大きさ及び広がりに加えて、臨床医はまた、処置の有効性の評価において生活の質及び患者の生存も考慮することができる。

【0228】

1 態様において、本開示は、肺動脈高血圧（PAH）の治療方法を提供する。1 実施形態において、当該方法は、有効量の本明細書に記載の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物を前記対象者に投与することを含む。PAHは、高い肺血管抵抗及び肺動脈圧に至って、ほとんどの場合で右心不全を生じる肺血管リモデリングを特徴とする各種起源の命に関わる進行性の疾患である。診察時における最も一般的な症状は息切れであり、その疾患の顕著な特徴として運動能力障害がある。PAHには、特発性PAH、遺伝性PAH（例えば、BMPR2、ALK1、エンドグリン）、薬剤誘発PAH、毒物誘発PAH、及び別の症状（例えば、結合組織疾患、HIV感染、門脈圧亢進症、先天性心疾患、住血吸虫症又は慢性溶血性貧血）関連のPAHを含む。特発性PAHは、既知のリスク因子が存在せずに起こり、その疾患の最も一般的な形態である。本開示に従って処置されるPAH症状には、これらのPAH症状のいずれかなどを含み得る。

【0229】

概して、前向き追跡調査による初期のU. S. National Institutes of Health Registryに基づく診断後のPAHの生存期間中央値は、平均年齢36歳の未処置の特発性若しくは遺伝性PAH（以前は、原発性肺高血圧と呼ばれていた）患者194名において3年未満である。現在、成人における診断後の平均生存は5～7年と推算され、小児では同様に全般的な予後が悪い。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、処置対象者集団での平均生存を例えば約又は約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15年以上増やすのに有効な量で投与される。

【0230】

PAHの病理には、血管壁の内膜層、中膜層及び外膜層における病的変化を含み得る。血管内皮細胞及び平滑筋細胞の両方が、異常増殖の特徴を有しており、過剰な細胞増殖及びアポトーシス抵抗性がある。常在血管細胞におけるこれらの異常は、炎症、過剰な血管収縮及びイン・サイツ血栓とともに、遠位肺細動脈の物理的狭窄に寄与し得る。いずれかの理論に拘束されるものではないが、この狭窄は肺血管抵抗上昇を引き起こし得るものであり、それによって肺動脈圧の慢性的及び進行性の上昇が生じる。一部の場合で、PAHは、低酸素症によって誘発され得る。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、1以上のPAH関連のそのような症状を遅延させ、発生率を低下させ、又は重度を軽減する上で有効な量で投与される。

【0231】

PAHの処置には、既存のPAHと診断された対象者の処置、並びにPAHの予防を含む。一部の実施形態において、対象者に投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量（単一用量で、又は複数用量で）は、PAHの1以上の症状の発症を遅延させ、発生率を低下させる上で有効である。その遅延又は発生率低下は、PAHを有する未処置対象者集団又はPAHを有するが別の薬剤で処置される対象者などの基準集団に関するものであることができる。PAHの1以上の症状の遅延又は発生率低下は、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上の低下であることができる。一部の実施形態において、遅延又は発生率低下は、例えば1以上の第1の症状の出現と1以上の第2の症状の出現の間の疾患進行における時間の増加によって測定される。遅延は、約又は約数日、数週間、数ヶ月又は数年以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7日又はそれ以上；1、2、3、4、5、6、7、8週間又はそれ以上；1、2、3、4、5、6ヶ月又はそれ以上；又は1、2、3、4、5年又はそれ以上）で

あることができる。予防の場合、対象者は、P A Hを発症するリスクを有する個人であることができる。

【0232】

1実施形態において、対象者に投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量（単一又は複数用量で）は、（a）処置前の対象者における傾向と比較して肺動脈圧（P A P）を安定化させる、又は（b）対象者におけるP A Pの開始レベルに対してP A Pを低下させる上で有効であり；ここで、P A Pは、収縮期肺動脈圧（S P A P）又は拡張期肺動脈圧（D P A P）である。多様なP A P測定方法が利用可能である。例えば、P A Pは、カテーテルを肺動脈に挿入することで測定することができる。代表的には、平均圧は9～18 mmHgであり、左心房で測定される楔入圧は6～12 mmHgであることができる。

10

【0233】

対象者におけるP A Pは、数日、数週間、数ヶ月又は数年間にわたり、処置開始時に存在するレベルで安定化され得る。一部の実施形態において、対象者におけるP A Pの開始レベルは、約又は約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%以上低下させることができる。一部の実施形態において、P A P上昇率は、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上低下させることができる。

【0234】

対象者に投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量（単一又は複数用量で）は、P A Hを有する対象者の未処置集団に対するフルトン指数によって測定される右心室肥大を低減する上で有効であり得る。フルトン指数は、右心室質量／左心室及び中隔の合計質量（ $RV / (LV + S)$ ）間の比の尺度である。質量は、直接測定することができる（例えば、動物試験の文脈で）、生存対象者の体積測定値（例えば、断層心エコー図によって測定される）から外挿することができる。低減は、P A Hを有する対象者の未処置集団に関するものであることができる。例えば、P A H対象者の未処置集団と比較した式（I）の化合物で処置したP A H対象者の集団の中でのフルトン指数の平均低下は、約又は約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%以上であることができる。一部の実施形態において、フルトン指数における低下は、少なくとも約20%である。

20

【0235】

一部の実施形態において、対象者に投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量（単一又は複数用量で）は、P A Hの生理的指標を低下させる上で有効である。その低下は、処置開始後の指定の期間、例えば低下日数（例えば約又は約1、2、3、4、5、6、7日以上）、週数（例えば1、2、3、4、5、6週以上）、月数（例えば1、2、3、4、5、6、8、10ヶ月以上）、又はそれより長期（例えば1、2、3、4、5年以上）のレベルにわたり測定され得る（処置はその期間を通じて継続されていても良い）。多様な生理的指標のいずれかを測定することができ、例えば肺血管抵抗、肺動脈圧、全身動脈圧、混合静脈血酸素飽和度、動脈血酸素飽和度、心係数、肺毛細血管楔入圧、右心房圧、6分間歩行距離、脳性ナトリウム利尿ペプチドレベル及び肺拡散能である。例えば、当該固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、（a）肺血管抵抗、肺動脈圧、全身動脈圧、肺毛細血管楔入圧、右心房圧、及び脳性ナトリウム利尿ペプチドレベルのうちの1以上を低下させ；及び／又は（b）混合静脈血酸素飽和度、動脈血酸素飽和度、心係数、6分間歩行距離、及び肺拡散能のうちの1以上を上昇させる上で、有効な量で存在し得る。固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量は、死亡までの時間延長、臨床的悪化までの時間延長、右心不全発生率低下又はWHO機能分類における好ましい変化の促進において有効であることができる。

30

40

【0236】

P A Hの一つの生理的指標は、肺血管抵抗（P V R）である。基底線若しくは基準P V Rレベルは、200 dyn・秒／cm⁵以上、240 dyn・秒／cm⁵以上、300 d

50

$\text{dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $400 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $500 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $600 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $700 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上又は $800 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、対象者のエンドポイント PVR レベルが基底線若しくは基準 PVR レベルから $70 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $100 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上、 $130 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上又は $160 \text{ dyn} \cdot \text{秒} / \text{cm}^5$ 以上低下した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

【0237】

PAH の別の生理的指標は、肺動脈圧 (PAP) である。基底線若しくは基準 PAP レベルは、 20 mmHg 以上、 25 mmHg 以上、 30 mmHg 以上、 35 mmHg 以上、 40 mmHg 以上、 45 mmHg 以上、 50 mmHg 以上、 60 mmHg 以上又は 70 mmHg 以上であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、対象者のエンドポイント PAP レベルが基底線若しくは基準 PAP レベルから 0.5 mmHg 以上、 1 mmHg 以上、 1.5 mmHg 以上、 5 mmHg 以上、 10 mmHg 以上、 20 mmHg 以上、 30 mmHg 以上、 40 mmHg 以上又は 50 mmHg 低下した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

10

【0238】

PAH の別の生理的指標は、心係数 (CI) である。基底線若しくは基準 CI レベルは $5 \text{ L} / \text{分} / \text{m}^2$ 以下、 $2.5 \text{ L} / \text{分} / \text{m}^2$ 以下、 $2 \text{ L} / \text{分} / \text{m}^2$ 以下、 $1.5 \text{ L} / \text{分} / \text{m}^2$ 以下又は $1 \text{ L} / \text{分} / \text{m}^2$ 以下であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、エンドポイント CI レベルが基底線若しくは基準 CI レベルから 0.1 以上、 0.2 以上、 0.3 以上、 0.4 以上、 0.5 以上、 1 以上又は 2 以上上昇した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

20

【0239】

PAH の別の生理的指標は、肺毛細血管楔入圧 (PCWP) である。基底線若しくは基準 PCWP レベルは、 36 mmHg 以下、 24 mmHg 以下、 18 mmHg 以下、 10 mmHg 又は 5 mmHg 以下であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、エンドポイント PCWP レベルが基底線若しくは基準 PCWP レベルから 0.2 mmHg 以上、 0.3 mmHg 以上、 0.4 mmHg 以上、 0.5 mmHg 以上、 0.6 mmHg 以上、 1 mmHg 以上又は 5 mmHg 以上上昇した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

30

【0240】

PAH の別の生理的指標は、右心房圧 (RAP) である。基底線若しくは基準 RAP レベルは、 4 mmHg 以上、 6 mmHg 以上、 8 mmHg 以上、 10 mmHg 以上、 12 mmHg 以上、 16 mmHg 以上、 20 mmHg 以上又は 25 mmHg 以上であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、対象者のエンドポイント RAP レベルが基底線若しくは基準 RAP レベルから 5 mmHg 以上、 2.5 mmHg 以上、 1 mmHg 以上、 0.5 mmHg 以上又は 0.2 mmHg 以上低下した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

【0241】

PAH の別の生理的指標は、6 分間歩行距離 (6MWD) である。基底線若しくは基準 6MWD は、 50 m 以下、 100 m 以下、 200 m 以下、 300 m 以下、 400 m 以下、又は 500 m 以下であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、対象者のエンドポイント 6MWD が基底線若しくは基準 6MWD レベルから 10 m 以上、 15 m 以上、 20 m 以上、 25 m 以上、 30 m 以上又は 50 m 以上上昇した場合；又は対象者のエンドポイント 6MWD が基底線レベルの 3% 以上、 4% 以上、 5% 以上、 10% 以上又は 20% 以上上昇した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

40

【0242】

PAH の別の生理的指標は、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) レベルである。基底線若しくは基準 BNP レベルは $60 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 $80 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 $100 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 $120 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 $140 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 $200 \text{ pg} / \text{mL}$ 以上、 5

50

00 pg/mL以上又は1000 pg/mL以上であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、対象者のエンドポイントBNPレベルが基底線若しくは基準BNPレベルから低下した場合に、本明細書で提供される処置は有効である。例えば、対象者のエンドポイントBNPレベルは、1 pg/mL以上、2 pg/mL以上、5 pg/mL以上、10 pg/mL以上、20 pg/mL以上、100 pg/mL以上、500 pg/mL以上又は1000 pg/mL以上低下させることができる。

【0243】

肺拡散能(DLCO)又はCOの拡散能も、PAHの生理的指標として用いることができる。基底線若しくは基準DLCOは、90%以下、80%以下、70%以下、50%以下、45%以下又は40%以下であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に、エンドポイントDLCOが基底線若しくは基準DLCOから1%以上、5%以上、10%以上、15%以上、20%以上又は50%以上上昇し得る場合に、本明細書で提供される処置は有効である。

【0244】

平均生存率を、1以上の対象者の集団における効力を求めるためのパラメータとして用いることができる。基準平均生存率は、95%以下、93%以下、90%以下、86%以下、82%以下又は78%以下であることができる。平均生存率は、平均1年生存率であることができる。一部の実施形態において、処置を開始した後に平均生存率が上昇した場合に、1以上の対象者の集団において本明細書で提供される処置は有効である。例えば、平均生存率は、基準平均生存率から1%以上、2%以上、5%以上、10%以上又は20%以上上昇し得る。

【0245】

1態様において、本開示は、処置を必要とする対象者において膠芽細胞腫(多形性膠芽細胞腫、又はGBMなど)を治療する方法を提供する。1実施形態において、当該方法は、有効量の本明細書に記載の固体分散体、固体剤形又は医薬組成物を当該対象者に投与することを含む。神経膠腫は異種腫瘍であり、代表的には自己再生、増殖及び生存を促進する腫瘍細胞及び神経膠腫がん幹細胞(GSC)からなる。これらの幹細胞集団は、HIF-2 α 調節遺伝子、例えばVEGF、Oct4、Glut-1、NOTCH、及び前立腺酸性フォスファターゼ(PAP)を優先的に発現し得る。GSC集団は、血管周囲ニッチ内に存在して、放射線に対する抵抗を示しながら血管機能及び腫瘍増殖を支持する傾向を有する。侵襲性神経膠腫増殖及び幹細胞類似表現型の効果には、HIFの上流のシグナル伝達経路、例えばPI3K/AKT/mTOR及びHIF-2 α 活性の上昇が介在し得る。GBMの組織病理学的特徴には、脳実質への浸潤、柵状壊死の重大な巣及び微小血管増殖の拡大パターンを含む。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、膠芽細胞腫関連のこれらの特徴又は本明細書に記載の他の特徴の1以上の進行を遅延させ、発生率を低下させ、又は程度を低下させる上で有効な量で投与される。一部の実施形態において、固体分散体、固体剤形又は医薬組成物は、対象者の処置集団中での平均生存を、例えば約又は約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15年以上延長する上で有効な量で投与される(単一又は複数用量で)。

【0246】

膠芽細胞腫の処置には、既存の膠芽細胞腫と診断された対象者を処置すること、並びに例えば膠芽細胞腫の発症リスクを有する対象者において膠芽細胞腫を予防することを含む。一部の実施形態において、対象者に投与される固体分散体、固体剤形又は医薬組成物の量(単一又は複数用量で)は、膠芽細胞腫細胞の増殖の阻害、膠芽細胞腫細胞の転移の阻害、膠芽細胞腫細胞の殺滅、腫瘍サイズの低減、及び膠芽細胞腫細胞の存在に関連する症状の重度若しくは発生率の低下のうちの1以上において有効である。これらの治療効果のうちの1以上の程度は、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上であることができる。一部の実施形態において、治療効力は、疾患進行の時間延長、例えば1以上の第1の症状の出現と1以上の第2の症状の出現の間の時間の延長、又は同じ症状の2以上の発生間の遅延の延長によって測定される

。遅延は、約又は約数日、数週間、数ヶ月又は数年以上（例えば1、2、3、4、5、6、7日以上；1、2、3、4、5、6、7、8週間以上；1、2、3、4、5、6ヶ月以上；又は1、2、3、4、5年以上）であることができる。予防の場合、対象者は、家族歴を有する及び／又は何らかの他の素因を有する、回復中の対象者のような膠芽細胞腫発症のリスクを有する個人であることができる。治療効力の程度は、対象者の開始時症状（例えば、腫瘍のサイズ、増殖速度、転移速度、1以上の症状の重度若しくは発生率）に関するものであることができるか、又は基準集団（例えば、未処置集団、又は異なる薬剤によって処置された集団）に関するものであることができる。

【0247】

膠芽細胞腫の治療における効力は、任意の好適な方法、例えば腫瘍サイズ及びがん進行を追跡するのに診療所で最近使用されている方法を用いて確かめることができる。腫瘍サイズの測定は、増殖が遅延したか、停止したか、逆転したか（例えば膠芽細胞腫細胞の殺滅の場合など）を決定する一つの方途である。腫瘍サイズは、いずれか好適な技術、例えば寸法の測定、又は利用可能なコンピュータソフトウェア、例えば腫瘍体積の正確な推算ができるウェイクフォレスト大学で開発されたFreeFlightソフトウェアを用いる腫瘍体積の推算を用いて計算することができる。腫瘍サイズは、例えばCT、超音波、SPECT、スパイラルCT、MRI、写真などを用いる腫瘍視覚化によって求めることができる。腫瘍を治療期間完了後に手術で切除する実施形態において、腫瘍組織の存在及び腫瘍サイズを、切除される組織のグロス分析、及び／又は切除組織の病理解析によって確認することができる。

【0248】

望ましくは、腫瘍の増殖は、処置の結果として安定化される（即ち、1以上の腫瘍は、サイズにおいて1%、5%、10%、15%、又は20%以上大きくならず、及び／又は転移しない。）。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週間以上安定化される。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月以上安定化される。一部の実施形態において、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年以上安定化される。好ましくは、本発明の方法は、腫瘍のサイズを少なくとも約5%（例えば、少なくとも約10%、15%、20%、又は25%）低下させる。より好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約30%（例えば、少なくとも約35%、40%、45%、50%、55%、60%又は65%）低下する。さらにより好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約70%（例えば、少なくとも約75%、80%、85%、90%又は95%）低下する。最も好ましくは、腫瘍は完全に除去されるか、検出レベル以下に低減される。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週間以上にわたって腫瘍のない（例えば、軽快して）ままである。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月以上にわたって腫瘍のないままである。一部の実施形態において、対象者は、処置後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年以上にわたって腫瘍のないままである。治療期間完了後に腫瘍を外科的に切除すると、腫瘍サイズ低下における本発明の方法の効力は、壊死している切除組織のパーセントを測定することで求めることができる。一部の実施形態において、切除組織の壊死パーセントが約20%超（例えば、少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は100%）、より好ましくは約90%以上（例えば、約90%、95%又は100%）である場合、処置は治療的に有効である。最も好ましくは、切除組織の壊死パーセントは100%である、即ち、腫瘍組織が全く存在しないか、検出できない。一部の実施形態において、膠芽細胞腫の増殖速度は、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上低下し、膠芽細胞腫の増殖の完全停止もある（例えば、腫瘍サイズにおける変化速度で）。一部の実施形態において、確認された膠芽細胞腫細胞の約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上（例えば、腫瘍質

10

20

30

40

50

量でのように) が死ぬ。

【0249】

多くの二次パラメータを用いて治療効力を求めることができる。二次パラメータの例には、新たな腫瘍の検出、腫瘍抗原若しくはマーカーの検出、生検、外科的進行度低下（例えば、切除不能から切除可能への腫瘍の外科的ステージの変換）、PET走査、生存、疾患進行がない生存、疾患進行に要する時間、臨床的有用性応答評価等の生活の質の評価などを含み、これらに限定されず、これらの全ては、ヒトにおけるがんの全体的進行（又は退行）を指し示すことができる。生検は、組織内の、がん性細胞の根絶を検出するのにとりわけ有用である。放射免疫検出法（RAID）は、腫瘍によって生成された及び／又は腫瘍に関連するマーカー（抗原）（「腫瘍マーカー」又は「腫瘍関連抗原」）の血清レベルを使用して腫瘍の位置を突き止め、ステージ分類するのに使用され、処置前の診断的断定、処置後の再発の診断的指標、及び処置後の治療有効性の指標として有用であり得る。治療有効性の指標として評価され得る膠芽細胞腫マーカーの例には、ABCC3、GPNMB、NNMT及びSEC61γを含み、これらに限定されるものではない（例えば、US7115265を参照する。）。

10

【0250】

治療効力の評価方法の一つの例として、疾患、例えば膠芽細胞腫のバイオマーカーの発現を、その疾患を有するか有するリスクを持つ対象者間で、経時的な当該対象者での同じバイオマーカーの発現と比較することができる。一部の場合において、同じ組み合わせのバイオマーカーの発現を、疾患を有するか有するリスクのある対象者と1以上の正常対象者との間で比較することができる。疾患転帰又は治療効果の評価において、全員が疾患を有する患者集団を、ある期間にわたって追跡することができる。バイオマーカー発現のレベルは、一人の患者からのサンプルにおけるバイオマーカーの発現を評価し、時間的に後で得た同一患者からの別のサンプルの発現を評価し、及び後のサンプルからのバイオマーカーの発現を最初のサンプル若しくは複数サンプルと比較することで確立することができる。この方法は、例えば、疾患の進行若しくは悪化、治療法の効力欠如、疾患の寛解、又は治療法の効力を示すバイオマーカーの場合に用いることができる。さらに、対象者における治療効力は、理学検査、生検、又は超音波検査、コンピュータ断層撮影、磁気共鳴映像法、磁気スペクトロスコピー又は陽電子放出断層撮影のような多くの任意の画像技術（これらに限定されるものではない）の多様な方法によって評価することができる。

20

30

【0251】

膠芽細胞腫は、多様な症状に関連している。その疾患の一般的症状には、発作、吐き気及び嘔吐、頭痛、記憶喪失、及び片側不全麻痺、並びに頭葉及び前頭葉関与による進行性の記憶障害、人格障害若しくは神経障害を含む。一部の場合において、当該腫瘍は、急速に症状発生を開始し得るが、時には、それがかなりのサイズに達するまで無症候症状である。治療効力は、これらのうちのいずれか1以上の軽減に関して、例えば頻度若しくは重度に関して測定することができる。一部の実施形態において、症状における軽減は、適切なスケールを用いた測定で、約又は約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上である。

【0252】

40

生活の質の評価、例えば臨床的利益応答基準（Clinical Benefit Response Criteria）に関して、処置の治療的利益は、痛み強度、鎮痛剤消費及び／又はカルノフスキーパフォーマンススケールスコアの点で証明され得る。カルノフスキーパフォーマンススケールは、患者を、彼らの機能的欠陥に従って分類することを可能にする。カルノフスキーパフォーマンススケールは0～100で評点される。概して、カルノフスキースコアが低いほど生存に関して悪い予後を示唆する。一部の実施形態において、ヒト患者における膠芽細胞腫の処置は、代替的に又は付加的に、（a）患者によって報告される痛み強度が、例えば処置の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、処置前に患者により報告された痛み強度と比べて少なくとも50%低下（例えば少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは100%低下）、（b）患者に

50

より報告される鎮痛剤消費が、例えば処置の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、処置前に患者により報告された鎮痛剤消費と比べて少なくとも50%減少（例えば少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは100%減少）、及び／又は、（c）患者により報告されるカルノフスキーパフォーマンススケールスコアが、例えば治療期間の完了後12週間のうちの任意の連続する4週間の期間中に、治療期間前に患者により報告されたカルノフスキーパフォーマンススケールスコアと比べて少なくとも20ポイント増加（例えば少なくとも30ポイント、50ポイント、70ポイント若しくは90ポイント増加）、によって証明される。

【0253】

1態様において、本開示は、処置を必要とする対象者における消化器系の炎症疾患の治療方法を提供する。一部の実施形態において、当該方法は、有効量の本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を対象者に投与することを含む。1態様において、本開示は、処置を必要とする対象者における消化器系の炎症の軽減方法であって、有効量の本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を当該対象者に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、炎症又は炎症疾患の進行を遅らせ、発生率を低下させ、又はそれに関連する1以上の特徴の程度を低下させる上で有効な量で投与される。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、炎症又は炎症疾患の寛解を誘発する上で有効な量で、単回投与又は複数回投与のいずれかで投与される。

【0254】

消化器系は、消化管+附属の消化臓器、例えば舌、唾液腺、食道、胃、脾臓、肝臓、胆嚢、小腸、大腸、結腸、肛門及び直腸からなる。本開示の一部の実施形態は、下部消化管、例えば小腸及び大腸について具体的に言及している。「小腸」という用語は、十二指腸、空腸及び回腸を包含し、「大腸」という用語は、盲腸、虫垂、結腸、上行結腸、右結腸曲、横行結腸、左結腸曲、下行結腸、S字結腸、直腸、肛門管及び肛門を含む。

【0255】

本開示は、消化器系の炎症を軽減する方法及び消化器系の炎症疾患を治療する方法の両方を提供する。本明細書で使用される場合、「炎症」という用語は、自己免疫応答、物理的傷害、感染、血管疾患、化学薬品曝露、放射線照射又は局所免疫応答によって開始される体液、血漿タンパク質及び／又は白血球の局所蓄積についての総括的用語を指す。概して、炎症は、1以上の徴候、例えば発赤、疼痛、発熱、腫脹及び／又は機能喪失を特徴とする。炎症は、慢性（長期）炎症疾患若しくは障害、又は急性（短期）炎症疾患若しくは障害に関連し得る。

【0256】

本発明の方法のいずれかを実施するにおいて、前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、消化器系の炎症、例えば、舌、唾液腺、食道、胃、脾臓、肝臓、胆嚢、小腸、大腸、結腸、肛門及び直腸のうちの1以上の炎症を軽減させることができる。一部の実施形態において、前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、下部消化管の炎症、例えば小腸、大腸若しくは結腸の炎症を軽減するものである。一部の例示的な実施形態において、前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、結腸の炎症を軽減する。その炎症は、腸炎、胃炎、胃腸炎、大腸炎、全腸炎、十二指腸炎、空腸炎、回腸炎、直腸炎又は虫垂炎として特徴付けることができる。その炎症は、急性又は慢性であることができる。一部の好ましい実施形態において、その炎症は大腸炎と分類される。

【0257】

生理的条件下で、消化管は、急な酸素勾配を特徴とし得る。慢性炎症性腸疾患は代表的には、マクロファージ、樹状細胞及び好中球のような動員された炎症細胞による活発なO₂消費を特徴とする。その結果生じる酸素消費と酸素供給の間の不均衡によって、炎症した腸粘膜が重度に低酸素となる。この「炎症性低酸素症」により、代表的には、消化器系の炎症を患う対象者、例えば、炎症性腸疾患を患う対象者の腸上皮での及び大腸炎のマウスモデルでの、低酸素症誘発性因子1 α 及び2 α （HIF-1 α 及びHIF-2 α ）のレ

ベルが上昇する。炎症性腸疾患では、 $\text{HIF}-1\alpha$ 及び $\text{HIF}-2\alpha$ は、疾患進行において相反する役割を果たすことが明らかになっている。 $\text{HIF}-1\alpha$ 発現の上昇は、炎症性腸疾患時に、例えば上皮細胞生存、いくつかの障壁保護及び密着結合タンパク質の誘発、抗菌剤 β -デフェンシンの増加、及び $\text{CD}39/\text{CD}73$ 及び T 制御細胞の上昇による過剰免疫応答の防止に関して保護的であることが明らかになっている。 $\text{HIF}-2\alpha$ 慢性発現によって、強固な自然発生腸炎及び炎症性腸疾患における傷害、例えば上皮細胞アポトーシス、障壁保護及び密着結合タンパク質の異常調節、炎症性サイトカインの増加及び過剰免疫応答が生じ得る。 $\text{HIF}-2\alpha$ は、好中球及びマクロファージなどの骨髄性細胞の動員及び機能を調節して、炎症及び炎症介在結腸がんの進行を促進することが明らかになっている。最近、 $\text{HIF}-1\alpha$ が、骨髄性細胞系列細胞でノックダウンされた場合に、大腸炎モデルでの炎症の誘導因子であると報告された。

10

【0258】

いずれか特定の理論によって拘束されるものではないが、本発明者らは、結腸上皮細胞及び骨髄性細胞における $\text{HIF}-2\alpha$ 発現が、慢性炎症の開始、進行及び維持の主要な誘導因子であると仮定した。 $\text{HIF}-2\alpha$ の阻害は、炎症細胞型及びそれらの炎症性産物の動員を低減若しくは阻害して、特にクローン病及び潰瘍性大腸炎を患う対象者における消化器系の炎症の退行又は予防に至ると予想される。

【0259】

消化器系の炎症を示す対象者は、炎症性腸疾患、クローン病、大腸炎、セリアック病、好酸球性腸疾患又は虫垂炎を患っている可能性がある。本明細書で使用される場合、「炎症性腸疾患」という用語は、結腸及び／又は小腸の炎症症状を特徴とする病理を指す。クローン病及び大腸炎は、炎症性腸疾患の二つの種類である。

20

【0260】

一部の実施形態において、炎症性腸疾患は、大腸炎、例えば潰瘍性大腸炎を含む。「結腸炎」は、結腸の炎症である。大腸炎は、急性又は慢性であることができる。本明細書で使用される場合、大腸炎には、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、空置大腸炎、化学大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎、全大腸炎、左側大腸炎、広汎性大腸炎、分節性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、放射線誘発大腸炎、薬剤誘発大腸炎及び直腸炎を含む。「潰瘍性大腸炎」は、結腸に影響する慢性炎症疾患である。それは、結腸の粘膜炎症を特徴とする。症状は、軽度ないし重度の範囲であることができ、血便、下痢、出血性下痢、便意逼迫、テネズムス、失禁、疲労、排便頻度の増加、粘膜排出 (mucosal discharge)、夜間排便、腹部不快感、発熱、体重減少、逆説性便秘、貧血、及び腹部圧痛を含み得る。潰瘍性大腸炎は間欠性疾患であり、ほとんどの患者が再発及び寛解疾患経過をたどり、周期的に増悪する。「増悪」又は「再発」という用語は、潰瘍性大腸炎の症状の増加、例えば排便回数の増加、直腸出血の増加及び／又は内視鏡検査によって明らかになる異常粘膜の外観を指す。潰瘍性大腸炎の症状は介入がなくとも軽減され得るが、その疾患は通常、寛解するには処置を必要とする。

30

【0261】

本明細書で使用される場合、「活動性」潰瘍性大腸炎という用語は、生理的に活性である潰瘍性大腸炎を指す。活動性疾患患者は、症候性であり、潰瘍性大腸炎の 1 以上の徴候若しくは症状、例えば、直腸出血、排便回数増加、粘膜炎症又は異常臨床検査値 (例えば、高 ESR 若しくは CRP 値又は低ヘモグロビン) を示し得る。特定の療法に関しての「難治性」潰瘍性大腸炎は、その療法によって処置しているにも拘わらず、活動性であるか、再発若しくは増悪する潰瘍性大腸炎を指す。

40

【0262】

本明細書で使用される場合、「クローン病」という用語は、消化管の内膜の炎症を特徴とする炎症性腸疾患の一種を指す。症状には、下痢、腹痛、発熱、疲労、血便及び体重減少を含み得る。

【0263】

患者において潰瘍性大腸炎が疑われる場合、最初の診断は、通常、症状、内視鏡所見及

50

び組織学検査に基づくものである。診断は代表的には、糞便サンプル、検尿、及び貧血、鉄欠乏症、白血球増加症及び／又は血小板増多症についての検査を含む。炎症のマーカー、例えば赤血球沈降速度（ESR）及びC-反応性タンパク質が、疾患の重度に応じて上昇し得る。しかしながら、生検を行う内視鏡検査が、潰瘍性大腸炎診断を確定する唯一の最終的方法であるとみなされる。瘍性大腸炎の診断を支援する内視鏡検査所見には、紅斑、正常な血管パターンの喪失、浸食、出血、粒状化、脆さ、潰瘍及び偽ポリープを含み得る。内視鏡検査時に生検も行つて、潰瘍性大腸炎をクローン病と区別することができる。生検検体を、陰窩構造の歪み、陰窩の炎症、陰窩の短縮、固有層におけるリンパ球及び形質細胞の増加、陰窩膿瘍、ムチン枯渇、及び固有層における出血若しくは炎症について調べる。

10

【0264】

潰瘍性大腸炎は、結腸の一部又は実質的に結腸全体に影響し得る。潰瘍性大腸炎は直腸炎であることができ、その場合、潰瘍性大腸炎は、肛門及び直腸の内膜に限定される。潰瘍性大腸炎は左側大腸炎であることができ、その大腸炎は、脾湾曲部に対して遠位の結腸の部分に限定され、詳細には、直腸から、そして脾湾曲部近位まで広がる潰瘍性大腸炎である。潰瘍性大腸炎は広汎性大腸炎であることができ、その場合、実質的に結腸全体が冒されている。従つて、一部の実施形態において、本開示は、潰瘍性大腸炎、例えば直腸炎、左側大腸炎及び広汎性大腸炎を患う対象者における炎症の軽減方法を提供する。

【0265】

潰瘍性大腸炎は通常さらに、疾患の重度、例えば寛解、軽度、中等度若しくは重度潰瘍性大腸炎によって特徴付けられる。本開示の方法は、軽度、中等度若しくは重度の潰瘍性大腸炎、又は寛解期の潰瘍性大腸炎の治療に適用することができる。例えば、有効量の本明細書で提供される固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物を、軽度潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、中等度潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、重度潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、軽度若しくは中等度の潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、中等度若しくは重度潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。前記固体分散体、固体剤形若しくは医薬組成物は、寛解期の潰瘍性大腸炎を患う対象者に投与することができる。

20

30

【0266】

潰瘍性大腸炎の重度を評価するには多くの指数が存在し、例えばメイヨースコア、Lichter score スコア及び簡易臨床的大腸炎活動度がある。これらの指数は、典型的には、内視鏡検査サブスコア、例えばメイヨースコア又は潰瘍性大腸炎内視鏡検査重度指数のサブスコアを考慮するものである。代表的な組織学的分類には、ロバーツ組織病理指数（the Roberts Histopathology index）及びナンシー指数を含む。これらの指数の1以上、対象者の生活の質に対する疾患の効果、疾患の活動度及び程度及び全体的な疾患経過の測定可能なマーカー、例えば腸外徴候、腸損傷及び増悪頻度を組み込んだ複合的基準を用いて、疾患重度を評価することができる。

【0267】

一部の実施形態において、本明細書に記載の方法はさらに、第2の治療薬を投与することを含む。当該第2の薬剤は、静脈投与又は皮下投与することができる。一部の実施形態において、当該第2の薬剤は、1日1回若しくは2回、2日に1回、1週間に1回、2週間に1回、又は3週間に1回投与される。当該第2の薬剤は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で投与することができる。1実施形態において、当該第2の薬剤は、経口で、1日1回若しくは2回、2日に1回、1週間に1回、2週間に1回、又は3週間に1回、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、約10～約200mg、約10～約100mg、又は約20～約50mgの量で投与される。第2の活性剤の具体的な量は、使用される特定の薬剤、治療若しくは管理される疾患の種類、疾患の重度及びステージ、及び式

40

50

(I) の化合物の量、及び患者に同時に投与される任意の別の活性剤によって決まる。

【実施例】

【0268】

下記の実施例は、本発明の各種実施形態の説明を目的として提供されるものであり、いかなる形でも本開示を制限することを意味しない。本実施例は、本明細書に記載の方法とともに、好ましい実施形態の現在代表的なものであり、例示的であって、本発明の範囲への限定を意図するものではない。特許請求の範囲によって定義される本発明の精神に包含される本発明における変更及び他の使用が、当業者には起こるであろう。

【0269】

特性決定法

X線粉末回折

XRPDは、Bruker D2 Phaser X線回折計を用いて、走査型結合 θ/θ で行い、電圧を30kVに設定し、電流を10mAに設定し、Zero-Background Cupによって回転を15rpmに保持し、スリット幅1.0mm及びナイフエッジ幅1.0mmに設定している。

【0270】

変調示差走査熱量測定

MDSCは、TA Instruments Refrigerated Cooling System 90を搭載したTA Instruments Q2000示差走査熱量計を用いて行った。MDSCを用いて、存在する場合は、ガラス転移温度(T_g)及び溶融温度(T_m)を測定した。温度範囲は、加熱速度1.5°C/分で0~250°Cで調節した。走査モードを調節し、変調周波数は60秒とし、振幅変調は1°Cとした。

【0271】

ガスクロマトグラフィーヘッドスペース

残留溶媒レベルは、ガスクロマトグラフィーヘッドスペース(GCHS)分析を用いて求めた。例えば、30m×0.32mm、1.8 μ m、JW Scientific DB-624カラムを搭載したAgilent 6890A/7694GC/HS装置を用い、次の方法パラメータ：サンプル温度、105°C；ループ温度、110°C；移送ライン温度、115°C；GCサイクル時間、45分；バイアル平衡時間、30分；注入ループサイズ、1mL；バイアル圧時間、20秒；キャリアガス圧、7psi；及びバイアル圧、15psiを用いてサンプルの分析を行った。

【0272】

高速液体クロマトグラフィー

HPLCは、移動相A、0.1%ギ酸/水；移動相B、0.1%ギ酸/アセトニトリル；勾配95%A(0分)、60%A(6分)、5%A(12分)、95%A(15.1分)、残りは移動相Bで構成；流量、0.8mL/分；カラム温度、40°C；サンプル温度、室温；注入容量、5 μ L；検出波長、240nm；及び運転時間、18.5分を用いる、Kinetex、C18、4.6×100mm、2.6 μ mカラムを搭載したAgilent 1220装置で行った。

【0273】

走査電子顕微鏡法

SEM撮像は、Polaron Autocoater E5200 Au/Pdターゲットスパッタコーター搭載のFEI Quanta 200 SEMを用い、電圧15kV、スポットサイズ3.0mA、フィラメント電流2.52A、及び放出電流96 μ Aで行った。

【0274】

実施例1：3-(((1S, 2S, 3R)-2, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリルの特性決定

式(I)の化合物である3-(((1S, 2S, 3R)-2, 3-ジフルオロ-1-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリルの溶融温度 (T_m) 及びガラス転移温度 (T_g) を、mDSCによって測定し、それぞれ209.2℃及び79.9℃であることがわかった。式(I)の化合物の回折パターンを、XRPDを用いてキャプチャーし(図1)、結晶性物質であることが示された。

【0275】

式(I)の化合物の溶解度を、アセトン及びアセトン/H₂O混合物中で2回測定した。第1回の測定は、遠心管中で回転させることで混和を行いながら室温で30分間かけて行った。観察された溶解度を表1に載せている。

【0276】

表1

【表2】

溶媒	溶解度(重量%)
100%アセトン	6.2
97.5/2.5%アセトン/H ₂ O	7.3
95/5%アセトン/H ₂ O	7.5
92.5/7.5%アセトン/H ₂ O	6.7
90/10%アセトン/H ₂ O	7.1
87.5/12.5%アセトン/H ₂ O	5.8

【0277】

第2回の測定を行って、1% H₂Oずつ増量でアセトン/H₂Oの組み合わせをさらに評価した。サンプルを室温で48時間平衡状態とした後に、表2に載せた溶解度を得た。

【表3】

表2

溶媒	溶解度(重量%)
100%アセトン	6.0
99/1%アセトン/H ₂ O	6.0
98/2%アセトン/H ₂ O	6.6
97/3%アセトン/H ₂ O	6.7
96/4%アセトン/H ₂ O	6.3
95/5%アセトン/H ₂ O	6.6

【0278】

実施例2：固体分散スクリーニング

式(I)の化合物を含む7種類のポリマー分散液製剤を調製し、表3で提供のパラメータに従って、式(I)の化合物：ポリマーの25：75比で95：5アセトン：H₂Oから噴霧乾燥した。

10

20

30

40

50

【表 4】
表 3

パラメータ	値
噴霧乾燥機	Buchi B290
サイクロン	高効率
溶媒	95:5アセトン:H ₂ O
バッチサイズ, 総固体	8.0 g
溶液組成	8%固体
霧化圧	26 psi
溶液供給速度	13 ± 0.5 g/min
注入口温度	95 °C
出口温度	40 ± 2 °C
二次乾燥	40°Cで約26時間

10

【0279】

二次トレイ乾燥プロセスを用いて、最初の噴霧乾燥後に残留溶媒を除去した。この操作において、「湿」固体分散体を加熱して40°Cとし、対流トレイ乾燥機で26時間保存した。高温での二次保存処理によって、固体分散体から残留アセトン除去した。ガスクロマトグラフィ装置（GC）ヘッドスペース分析を用いて、二次乾燥後に固体分散体中に残っている残留溶媒を測定した。いくつかの製剤の残留アセトン測定値は、調和国際会議（ICH）によって規定されたアセトンについての5000ppm限界値より十分下であった。各固体分散体の全体収率、測定T_g、及び残留アセトン含有量を表4に載せてある。

20

【表 5】

表4

製剤	乾燥収率 (%)	測定T _g (°C)	残留アセトン (ppm)
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-M	83	83.3	< LOQ
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	84	85.4	< LOQ
25:75式(I)の化合物:PVP-VA	91	99.5	234
25:75式(I)の化合物:HPMCP HP-55	91	102	< LOQ
25:75式(I)の化合物:SOLUPLUS	92	72.2	< LOQ
25:75式(I)の化合物:CAP	88	121.9	673
25:75式(I)の化合物:Eudragit S100	86	134.2	7746
100%式(I)の化合物	73	NA	試験せず

30

LOQ: 定量の限界

【0280】

mDSCによる固体分散体の熱分析により、全ての分散体が単一のT_gを有していることが示され、良好な均質性の十分に混和された非晶質固体分散体が見られている。固体分散体のT_g値は70°C~140°Cであった（表4）。これらの相対的に高いT_g値は良好な物理的安定性を示しており、例えば長期保存時に式（I）の化合物が再結晶化する傾向性は低い。固体分散体をT_g以下の温度で保存して、長期物理的安定性が確保されたこと

40

50

から、ガラス分散体中の式（Ⅰ）の化合物の移動性は低かった。100%の式（Ⅰ）の化合物を含むアセトン中溶液を噴霧乾燥し、 T_g がないこと及びXRPDパターンによってわかるように、結晶型で回収した。XRPDによる特性決定は、固体分散体ディフラクトグラムで観察される結晶ピークがないことから、固体分散体が非晶質構造と一致することを示していた（図2）。

【0281】

固体分散体の表面形態を、SEMを用いて評価した。固体分散体は、平滑表面を有する全球若しくは壊れた球を含むことが観察された。その固体分散体サンプルでは、結晶物は全く観察されなかった。

【0282】

固体分散体の溶解性能を、非シンク溶解試験で調べた。その溶解試験を用いて、低pH環境（SGF）への30分間曝露後の生体関連媒体（FaSSIF）中の式（Ⅰ）のバルク結晶化合物溶解度より上記薬剤の過飽和を測定した。その試験の際、サンプルをSGF【理論 $C_{max} = 2000 \mu g A / mL$ 】からFaSSIF【理論 $C_{max} = 1000 \mu g A / mL$ 】に移した。

【0283】

観察された $C_{max GB}$ 、 $C_{max FaSSIF}$ 、 $AUC FaSSIF$ 及び AUC 増加を表5に提供している。HPMCAS-H、CAP及びSOLUPLUSに基づく固体分散体は、表5に示したように、バルク結晶性薬剤と比較して可溶化薬剤の約30倍増強を提供した（ AUC 固体分散体 / AUC 式（Ⅰ）の化合物）。三つの固体分散体全てが C_{max} において実質的な上昇を提供したが、同時に、少なくとも180分間のFaSSIF曝露を通じて過飽和限界を維持した。これら三つの固体分散体は、胃移動溶解試験で良好な成績を示し、バルク結晶性薬剤と比較して式（Ⅰ）の化合物の生物学的利用能を大幅に高めるものと予想された。

【表6】

表5

製剤	$C_{max GB}$ ($\mu g A / mL$)	$C_{max FaSSIF}$ ($\mu g A / mL$)	$AUC FaSSIF$ ($\mu g A / mL \cdot min$)	AUC増加
結晶性式(Ⅰ)の化合物	12	16	2600	1
25:75式(Ⅰ)の化合物:PVP-VA	314	75	12700	4.9
25:75式(Ⅰ)の化合物 :Eudragit S100	170	275	31000	11.9
25:75式(Ⅰ)の化合物 :HPMCAS-M	466	728	42500	16.3
25:75式(Ⅰ)の化合物 :HPMCP HP-55	443	728	46200	17.8
25:75式(Ⅰ)の化合物 :SOLUPLUS	571	455	76700	29.5
25:75式(Ⅰ)の化合物:CAP	249	841	77700	29.9
25:75式(Ⅰ)の化合物 :HPMCAS-H	409	545	90400	34.8

【0284】

実施例3：さらなる固体分散スクリーニング

HPMCAS-H、CAP又はSOLUPLUSに対する比25:75で式（Ⅰ）の化合物を含む三つの固体分散体制剤を、イン・ビボ試験用に製造した。全ての製剤を、実施例2で用いたものと同様のパラメータで噴霧乾燥した。二次トレイ乾燥プロセスを用いて、最初の噴霧乾燥後の残留溶媒を除去した。この操作において、「湿」固体分散体を加熱して40℃とし、対流トレイ乾燥機で24時間保存した。高温での二次保存処理によって

、固体分散体材料から残留アセトン噴霧溶媒を除去した。ガスクロマトグラフィ装置ヘッドスペース（GCHS）分析を用いて、二次乾燥後に固体分散体材料中に残っている残留溶媒を測定した。三つ全ての製剤中の残留アセトンは、調和国際会議（ICH）によって提供されたアセトンについての5000ppm限界値より十分下であり、HPMCAS-H及びSOLUPLUS製剤は、試験のLOQ未満（<200ppm）であった。CAP製剤は、さらに24時間乾燥し、再試験後に<LOQであることが確認された。表6は、その二つの製剤についての残留溶媒結果を示している。二次乾燥後にHPLCアッセイ及び純度分析を行って、この製造方法が、不純物を全く導入するものでなく、式（I）の化合物を分解するものでもなかったことを確認した。

【表7】

10

表6

製剤	アセトン(ppm) (24h)	アセトン(ppm) (48h)
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	<LOQ	NA
25:75式(I)の化合物:CAP	3489	<LOQ
25:75式(I)の化合物:SOLUPLUS	<LOQ	NA

LOQ:定量の限界

【0285】

Cmax GB、Cmax FaSSIF及びAUC FaSSIF値を得て、表7で報告している。HPMCAS-H、CAP及びSOLUPLUS固体分散体は、バルク結晶性薬剤と比較して可溶化薬剤の10～30倍増強を提供した（AUC固体分散体/AUC式（I）の化合物）。三つの固体分散体全てがCmaxにおいて実質的な上昇を提供したが、同時に、少なくとも180分間のFaSSIF曝露を通じて過飽和限界を維持した。これら三つの固体分散体は、胃移動溶解試験で良好な成績を示し、バルク結晶性薬剤と比較して式（I）の化合物の生物学的利用能を大幅に高めるものと予想された。

20

【表8】

表7

製剤	Cmax GB (µgA/mL)	Cmax FaSSIF (µgA/mL)	AUC FaSSIF (µgA/mL*min)	AUC増加
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	292	403	65500	25.2
25:75式(I)の化合物:CAP	31	309	25300	9.7
25:75式(I)の化合物:SOLUPLUS	544	435	74300	28.6

30

【0286】

mDSCによって行った熱分析により、全ての分散体が単一のT_gを有していることが示され、良好な均質性の十分に混和された非晶質固体分散体が見られている。その相対的に高いT_g値は良好な物理的安定性を示しており、例えば長期保存時に式（I）の化合物が再結晶化する傾向性は低い。固体分散体をT_g以下の温度で保存して、長期物理的安定性が確保されたことから、ガラス分散体中の式（I）の化合物の移動性は低かった。

40

【0287】

XRPDによる特性決定は、固体分散体ディフラクトグラムで結晶ピークが全く観察されなかったことから、固体分散体が非晶質分散体であることを示していた（図3）。

【0288】

固体分散体粒子の表面形態について、走査電子顕微鏡法を用いて特性決定を行った。SEM画像（図4）は、式（I）の化合物の固体分散体を描いたものであり、左から右の方向で、HPMCAS-H、CAP又はSOLUPLUSであり、倍率5,000倍である。固体分散体は、平滑表面を有する全球若しくは壊れた球を含むことが観察された。その

50

固体分散体サンプルでは、結晶物は全く観察されなかった。

【0289】

実施例4：懸濁液投与

固体分散体の懸濁液安定性を、1重量%の1：1メチルセルロース：Tween 80溶液中式（I）の化合物10mg／1mLの懸濁液濃縮液を用いて評価した。比較計量（comparative metric）としてSGF／FaSSIF溶解試験を用いて、各固体分散体懸濁液の成績を4時間及び24時間でモニタリングした。

【0290】

標準的投与媒体中10mg A／mLで調製した固体分散体制剤の懸濁液について、4時間以内の安定な溶解成績（750rpm攪拌しながら室温約21℃で保存した場合）が観察され、それは懸濁液を作ってからイン・ビボ投薬するのに十分な時間を与えるものと考えられる。4時間又は24時間保った固体分散体制剤についての懸濁液安定性溶解プロファイルを、それぞれ表8及び9に載せている。溶解試験液は、SGF中2.0mg A／mLで投与し、FaSSIFへの移動時には1.0mg A／mLまで低下させた。固体分散体懸濁液は、投与前最大4時間保つことができると予想される。

【表9】

表8

製剤	Cmax GB (µgA/mL)	Cmax FaSSIF (µgA/mL)	AUC FaSSIF (µgA/mL*min)	AUC増加
結晶性式（I）の化合物	18.3	15.5	2600	1.0
25:75式（I）の化合物:HPMCAS-H	83.2	176.6	29700	11.4
25:75式（I）の化合物:CAP	106.0	258.5	25700	9.9
25:75式（I）の化合物:SOLUPLUS	429.9	147.8	23400	9.0

【表10】

表9

製剤	Cmax GB (µgA/mL)	Cmax FaSSIF (µgA/mL)	AUC FaSSIF (µgA/mL*min)	AUC増加
結晶性式（I）の化合物	35.8	33.0	5600	1.0
25:75式（I）の化合物:HPMCAS-H	66.6	101.3	17100	3.1
25:75式（I）の化合物:CAP	56.3	142.7	20800	3.7
25:75式（I）の化合物:SOLUPLUS	107.5	64.7	11100	2.0

【0291】

実施例5：固体分散体の安定性

式（I）の化合物の固体分散体制剤の物理的及び化学的安定性を迅速に評価するため、分散体を、開放状態及び乾燥剤を入れた密閉包装中の両方で25℃／60％RH及び40℃／75％RHにて4週間経過させた。その固体分散体について、XRPDによって非晶質物理状態における変化を評価し、HPLCによって化学的純度を評価し、SEMによって粒子形態を評価した。

【0292】

時間経過した固体分散体サンプルのXRPD解析により、図5で示したように、4週間後に全ての固体分散体制剤が非晶質のままであり、検出可能な結晶性物がないことが示された。時間経過した固体分散体粒子の表面形態を、走査電子顕微鏡法を用いて特性決定した。SEM画像により、ガラス状の凝集球体に見えたがXRPDによってなおも非晶質であることが確認された40/75開放条件でのSOLUPLUS製剤を除き、固体分散体は全球若しくは壊れた球からなることがわかった。時間経過した固体分散体の純度分析は、HPMCAS-H及びCAP製剤について、40/75開放条件及び密閉条件の両方で2週間及び4週間行った。実質的な不純物は全く検出されなかった。

【0293】

実施例6：脂質媒体製剤

式(I)の化合物及び脂質媒体の五つの製剤を調製した。サイズ0ゼラチンカプセル剤に60℃で製剤を充填した。各カプセル剤は、総重量500±50mgを有しており、5.0±0.3重量%の式(I)の化合物、及び、約95重量%の(1)1:4TPGS-1000:Gelucire 44/14; (2)2:3TPGS-1000:Gelucire 44/14; (3)1:4TPGS-1000:Gelucire 50/13; (4)2:3TPGS-1000:Gelucire 50/13; 及び(5)1:1:1TPGS-1000:Gelucire 44/14:Gelucire 50/13から選択される脂質媒体を含んでいた。

【0294】

各製剤についてCmax GB、Cmax FaSSIF、及びAUC FaSSIF値を計算し、表10に報告している。2:3TPGS-1000:Gelucire 44/14に基づく製剤は、バルク結晶性薬剤と比較して可溶化薬剤の4倍増強を提供した。

【表11】

表10

製剤	Cmax GB (µgA/mL)	Cmax FaSSIF (µgA/mL)	AUC FaSSIF (µgA/mL*min)	AUC増加
結晶性式(I)の化合物	14	19	3021	1.0
1:4 TPGS-1000:Gelucire 44/14	39	35	5713	1.9
2:3 TPGS-1000:Gelucire 44/14	125	83	12004	4.0
1:4 TPGS-1000:Gelucire 50/13	14	27	4016	1.3
2:3 TPGS-1000:Gelucire 50/13	10	31	4049	1.3
1:1:1 TPGS-1000:Gelucire 44/14:Gelucire 50/13	21	39	5721	1.9

【0295】

2:3TPGS-1000:Gelucire 44/14中にA 25mg(式(I)の化合物25mg)を含むカプセル剤約35個を、イン・ビボ及び促進安定性試験用に製造した。HPLCアッセイ及び純度分析を行った。カプセル剤賦形剤がある場合でも、それがない場合でも、式(I)の化合物の分解は全く観察されなかった。

【0296】

脂質カプセル剤を、25℃/60%RH(密閉)及び40℃/75%RH(開放又は密閉包装中)にて4週間経過させた。脂質カプセル剤を、HPLCによって化学純度における変化について評価した。経過させた脂質カプセル剤の純度分析を、40/75開放及び密閉条件の両方で、カプセル剤賦形剤がある場合とない場合で2週間及び4週間目に行った。いずれの条件でも4週間後に式(I)の化合物関連の分解は認められなかった。ゼラ

チンによるピークが、全ての構成について4週間後に、0.30%合計ピーク面積から0.9~1.3%合計ピーク面積へと大きくなったが、但し、TPGS-1000関連のピークは試験全体を通じて変化ないままであった。

【0297】

実施例7：HPMCAS-H含有固体分散体

空気攪拌機を取り付けた75リットル槽にアセトン(23.0kg)を入れ、次に式(I)の化合物(0.5kg)を入れた。得られた懸濁液を室温で6分間混和し、その時点で透明溶液が得られ、それは式(I)の化合物が全て溶解していることを示していた。次に、HPMCAS-Hポリマー(1.5kg)を加え、得られた溶液を室温で14時間混和した。二流体ノズルを取り付けたSPX Anhydro Micra Spray MS-150噴霧乾燥ユニットを用いて溶液を噴霧乾燥することで、アセトンを除去した。その噴霧は、次のパラメータ：ノズル、Spray Systems二流体；溶媒、アセトン；総固体、2.0kg；溶液組成、8%固体；総溶液重量、25.0kg；霧化圧、2.5~2.8バール；噴霧速度、10.0kg/時；注入口温度、74.9~77.0℃；出口温度、42.0~42.9℃；乾燥ガス流量、174kg/時；凝縮器温度、-17.6~-17.1℃を用いる閉ループ構成で行った。

【0298】

二次乾燥をDespatch 4フィート³箱型乾燥機で行って、噴霧乾燥後に残っている残留アセトンを除去した。固体分散体の床深さはトレイ上約1インチであり、乾燥機温度設定ポイントは40℃であった。その固体分散体は、40℃でアセトンの急速な除去を示し、乾燥は、乾燥機に入れてから5時間後近くで完了した。乾燥させた固体分散体は、アセトンについてのICH Option 1限界5000ppmを満足した。

【0299】

噴霧乾燥完了後、固体分散体が静電気を含むことが認められた。結果として、MS-150乾燥チャンバ中に固体分散体の若干の蓄積があったが、その材料はまだ遊離状態であって、互いに凝集しなかった。全体収率は64%に過ぎず、恐らくチャンバ中での停滞によるものである。わずかな量(約100g)の固体分散体がバッグハウス内で認められ、主チャンバ壁での蓄積(約400g)が見られ、出口処理管での中等度の蓄積(約25g)が観察された。

【0300】

二次乾燥前の噴霧溶液及び湿固体分散体の両方についての保持時間を評価した。保持された噴霧溶液及び保持された湿固体分散体についてのHPLCによって認められた総不純物を、表11に報告している。噴霧溶液及び湿固体分散体の両方を、表中で示した時間にわたり室温で保持した。噴霧溶液安定性データは、0.05%/日の不純物の大体の成長を示した。湿固体分散体安定性データは、0.02%/日の不純物の大体の成長を示した。

【表12】

表11

保持時間	噴霧溶液中の 総不純物(%)	湿固体分散体中の 総不純物(%)
T0	1.24	1.24
1日	1.30	1.31
3日	1.48	1.31
7日	1.60	1.41

【0301】

乾燥した固体分散体を、XRPD、mDSC、SEM、KF、残留溶媒、粒径、バルク/タップ密度及びHPLC(キラル及びアキラル)によって特性決定した。図6は、固体分散体のXRPDパターンを示している。回折パターンは、結晶ピークを持たず、固体分

散体が性質上非晶質であることを示している。重量%の水及び残留溶媒の測定により、固体分散体がKFにより0.75重量%のH₂Oを含むこと、及び残留アセトンがLOQ (<200 ppm) 未満であることをわかった。

【0302】

固体分散体のガラス転移温度をmDSCによって測定した。データは、T_gが約86℃であることを示している。単一熱イベント(T_g)のみが観察され、それは噴霧乾燥プロセスから、均一なガラス状溶液が得られたことを示唆している。SEM分析(図7)は、固体分散体形態が倍率500倍(左)及び5,000倍(右)で平滑表面を有する全球及び壊れた球からなることを示した。サンプル中に結晶物は全く観察されなかった。

【0303】

図8に示したように、固体分散体粉末についてレーザー光散乱を行って、粒径分布を求めた。Malvern Aero S乾式粒径分析装置を、3mホッパー高さ、0.7バール圧、供給量40%で用いた。サンプルは、10秒間かけて三連で分析した。非球形アルゴリズムでの分析用に、屈折率1.681及び密度0.5g/mLを用いた。サンプルオプスキュレーションは、0.1~15%であった。粒径測定によって、固体分散体が単峰性分布を示すことが明らかになり、平均d₁₀が4.9µmであり、平均d₅₀が15.6µmであり、平均d₉₀が41.5µmであることが確認された。

【0304】

バルク密度及びタップ密度も測定した。かさ密度が0.25g/mLであり、タップ密度が0.41g/mLであることが認められた。流動性を、カー指数44.35及びハウスナー比1.80として計算した。

【0305】

固体分散体をHPLCによって分析し、24.6%の式(I)の化合物を含むことを認めた。固体分散体(上の線)、式(I)の化合物(中央の線)、及びブランク(下の線)のクロマトグラムを図9に示している。式(I)の化合物及び固体分散体は、HPLCにより、不純物においてごくわずかな差を示した。固体分散体についてはキラル純度分析も行い、式(I)の化合物の99.8%エナンチオマー過剰が示された。

【0306】

固体分散体について、T_gに対する相対湿度の効果を調べた。固体分散体を、33%、50%又は75%の湿度レベルに24時間曝露した。曝露後、分析用の密封DSCパン中、サンプルにキャップを施した。各サンプルのサーモグラムを図10に示してある。分散体は、恐らく材料の吸湿性のために、RHが上昇するに連れてT_gの低下を示した。図示のように、それぞれ33%及び75%RHに曝露した場合に、T_gは71℃及び51℃まで低下した。固体分散体のガラス転移温度に対する湿度(含水率)の影響は、湿度が>33%である場合に分子運動性が室温(25℃)で可能となって、それによって式(I)の化合物が核形成及び結晶化できるようになり得ることを示唆している。固体分散体は、長期保存のため、RH値<33%を維持する包装中に梱包した。

【0307】

動的水蒸気吸着測定装置(DVS)を用いて、固体分散体の水吸着を測定した。分散体について、湿度を5%から95%RHに上昇させ、次に湿度を95%から5%RHに低下させて、水の吸着/脱着を測定した。DVS結果は、その固体分散体が中等度に非吸湿性であり、90%RHで最大5.5重量%のH₂Oを吸着することを示している。

【0308】

噴霧乾燥機チャンバから回収したホールドアップ材料のサンプルを、粒子形態についてSEMで、非晶質特性についてXRPDで、及び不純物についてHPLCで分析した。全ての試験が、ホールドアップ材料と回収固体分散体との間で等価性を示しており、ホールドアップ材料及び回収固体分散体を合わせることができることを示していた。

【0309】

固体分散体を二重LDPEバッグに梱包し、HDPEドラム缶に入れた。固体分散体の2グラムロットを二重LDPEバッグに梱包し、それぞれグースネック縛りし、結束タイ

10

20

30

40

50

で密封した。梱包サンプルを、ネジキャップ封で密閉した75ccHDPE瓶中に保存した。次に、包装された固体分散体の安定性を、ICH条件下で調べた。2～8℃、25℃／60％RH、又は40℃／75％RHで3ヶ月間保存した後に、外観、アッセイ、関連物質、非晶質特性又は熱分析において意味のある変化は全く観察されなかった。40℃／75％RHで、水分がT0で0.75％から3ヶ月で2.42％に増加した。包装に乾燥剤を加えることで、この水分増加は防止されると予想される。固体分散体について収集された安定性データは表12にまとめてある。

【表13】

表12

試験	T = 0	T= 3ヶ月 2-8℃	T = 3ヶ月 25℃, 60% RH	T = 3ヶ月 40℃, 75% RH
外観	白色粉末	オフホワイト粉末	白色粉末	白色粉末
式(I)の化合物 (HPLC)	24.6重量%	24.3重量%	24.6重量%	24.6重量%
総不純物 (HPLC)	1.24%	1.42%	1.52%	1.42%
キラル純度 (HPLC)	99.8%	> 99.8%	> 99.8%	> 99.8%
結晶性 (XRPD)	非晶質型と一致	非晶質型と一致	非晶質型と一致	非晶質型と一致
T _g (DSC)	86.2 ± 0.9 °C	85.40 °C	85.06 °C	86.00 °C
含水量 (KF)	0.75%	1.16%	1.26%	2.42%

【0310】

実施例8：固体分散体の調製

式(I)の化合物(2.25kg)を、透明溶液が得られるまで、室温で15分間にわたりアセトン(103.5kg)と混和した。HPMCAS-Hポリマー(6.75kg)を加え、得られた混合物を8時間混和し、終夜にわたり環境条件に保持した。得られた溶液を、Spray Systems二流体ノズルを搭載したAnhydro MS-150噴霧乾燥機を用いて噴霧乾燥した。次の噴霧パラメータ：注入口温度、76.0 ± 2.0℃；出口温度、42.0 ± 5.0℃；冷却器設定点、-30.0℃；凝縮器温度、-17.0 ± 10.0℃；溶液供給速度、10.0 ± 2.0kg／時；乾燥ガス流量、170.0 ± 20.0kg／時；霧化圧、2.5 ± 0.5バール；チャンバ圧、34cmWC；サイクロンΔP、150mmWC；及びバグハウスΔP、70mmWCを用い、噴霧乾燥期間を通じてモニタリングした。噴霧乾燥後、固体分散体をトレイに載せ、40℃で約14時間乾燥させた。合計8.2kgの乾燥固体分散体が回収され、そのうちの1.3kgがチャンバ回収からのものであり、全体収率は92％であった。固体分散体を、バッグ間に置いた25グラムシリカゲル乾燥剤パックとともに二重4ミルLDPEに梱包し、15ガロンHDPEドラム缶に入れ、2～8℃で保存した。

【0311】

固体分散体を二重LDPEバッグ中2グラムバッチで梱包し、それぞれグースネック縛りし、LDPEバッグ間に乾燥剤0.5gを加えて結束タイで密封した。各サンプルを75ccHDPE瓶中で保存し、ネジキャップ封で密閉した。サンプルを、2～8℃、25℃及び25％相対湿度又は40℃及び75％相対湿度で3ヶ月間保存し、その後特性決定して、固体分散体の安定性を評価した。いずれの条件下でも、時間ゼロから、KFにおける若干の増加以外は有意な変化は全く観察されなかった。XRPD分析により、結晶化は全く観察されなかった。

【0312】

固体分散体のこのバッチを、承認規格に対して特徴付けした。その分析には、外観、HPLC純度、キラルHPLC純度、KF、残留溶媒、XRPD及びmDSCを含め、表1

3で一覧表示した。

【表 1 4】

表13

試験	T = 0	T = 3ヶ月 2-8℃	T = 3ヶ月 25℃, 60% RH	T = 3ヶ月 40℃, 75% RH
外観 (肉眼)	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
式 (I) の化合物 (HPLC)	25.1重量%	24.8重量%	24.6重量%	24.7重量%
総不純物 (HPLC)	1.02%面積	1.08%面積	1.03%面積	1.06%面積
結晶性 (XRPD)	非晶質型と一致	非晶質型と一致	非晶質型と一致	非晶質型と一致
平均T _g (mDSC)	87.58 °C	87.91 °C	89.37 °C	87.49 °C
含水量 (KF)	1.11重量%	0.71重量%	0.86重量%	1.26重量%
キラル純度 (HPLC)	> 99.8%			
残留アセトン (GC)	< 200 ppm			

【 0 3 1 3 】

実施例 9：噴霧乾燥における固体装填物の評価

各種溶媒組成物中の式 (I) の化合物及び H P M C A S - H の製剤の溶液粘度及び沈殿挙動を評価した。表 1 4 に示したように、アセトン中の粘度は、固体装填物が増えるに連れて上昇することが認められた。9 7：3 アセトン／H₂O 溶液は、1 4 重量%固体装填物で純粋なアセトンと同様の粘度を示した。これらの値は、これらの製剤それぞれが、標準的な溶液ポンプでの噴霧溶液であり得ることを示している。

【表 1 5】

表 1 4

製剤	溶媒	固体負荷量(重量%)	粘度(cP)
13式 (I) の化合物/HPMCAS-H	100%アセトン	12	20
	100%アセトン	14	33
	97:3アセトン/H ₂ O	12	27

【 0 3 1 4 】

前記三種類の溶液の沈殿挙動を肉眼で評価した。室温で3日間の後、式 (I) の化合物やポリマーの沈殿は全く観察されなかった。噴霧溶液は、H P M C A S - H のために、3 日後に若干かすんでいるように見え、ポリマーが溶解するに連れて粘度は上昇する。

【 0 3 1 5 】

式 (I) の化合物を、酢酸コハク酸ヒプロメロース H G 級 (H P M C A S - H) と 1：3 比 (即ち、2 5 % 薬剤負荷量) で製剤した。噴霧乾燥を、9 7／3 アセトン／H₂O 中 1 2 重量%固体負荷量を用いて 1 0 0 g 規模で行い、二次乾燥を、トレイ対流乾燥機を用いて行った。X R P D、S E M、m S D C、G C - H S、アキラル H P L C 及び粒径測定を用いて、固体分散体の特性決定を行った。さらに、噴霧溶液安定性及び湿固体分散体安定性も評価した。

【 0 3 1 6 】

磁気攪拌子が入ったフラスコに、9 7／3 アセトン／H₂O (7 3 3 . 3 g) を入れ、

次に式（I）の化合物（25 g）を入れた。室温で混和した後に透明溶液が得られ、それは式（I）の化合物が溶解したことを示している。次に、HPMCAS-Hポリマー（75 g）を溶液に加え、透明溶液が得られるまで室温で混和した。

【0317】

アセトン／H₂O溶媒を除去して非晶質固体分散体を提供するための噴霧乾燥を、2流体ノズルを搭載したBuchi B-290噴霧乾燥ユニットで行った。その噴霧は、高効率サイクロンを用いるリサイクル構成で行った。

【0318】

湿固体分散体収率は93%であることが認められた（安定性分析用に供された溶液サンプルは考慮せず）。二次乾燥を箱型乾燥機で行って、噴霧乾燥後に残っている残留アセトン及び水を除去した。乾燥機温度設定点は40℃であり、固体分散体を24時間乾燥させた。乾燥後に乾燥固体分散体収率79%が得られ、それは残留溶媒分析用に供したサンプルは考慮していない。

【0319】

固体分散体は、40℃でアセトンの急速な除去を示した。乾燥は、乾燥機に負荷してから5時間近くで完了した。その固体分散体は、アセトンについての5000 ppm ICH Option 1限界を満足した。24時間の乾燥期間後、含水量は0.74重量%であることが認められた。

【0320】

固体分散体についての追加の情報を噴霧乾燥時に収集して、二次乾燥前の噴霧溶液及び湿固体分散体の両方についての保持時間を確立した。表15は、室温で7時間保持した後の噴霧溶液及び湿固体分散体中のHPLC総不純物を示している。湿固体分散体は、約21,000 ppmのアセトンを含んでいた。

【表16】

表15

保持時間	噴霧溶液中の総不純物(%)	湿固体分散体中の総不純物(%)	湿固体分散体の平均T _g (°C)
T0	0.93	0.93	n.d.
1日	0.91	0.92	59.3
3日	0.92	0.91	59.2
5日	n.d.	0.85	58.4
7日	0.92	0.91	61.7

【0321】

噴霧溶液安定性データは、不純物に変化が全くないことを示していた。このデータから、アセトン／H₂O噴霧溶液は、室温で保持した場合に、調製後7日間使用（即ち、噴霧乾燥）できることが確認された。湿固体分散体安定性データは、7日間にわたって不純物の増加がないことを示した。このデータから、湿固体分散体は必要に応じて室温で7日間保持可能であることが確認された。

【0322】

湿固体分散体は、XRPD及びmDSC分析によって結晶化についても評価した。図11に、室温で7日間の期間にわたる固体分散体のXRPDパターンを示している。XRPDパターンによって明らかなように、湿固体分散体は7日間の保存後に非晶質のままであって、結晶化の証拠は全くなかった。表15に報告のように、T_gは、保持期間にわたって58～62℃の範囲であることが認められ、結晶化事象は全く認められなかった。

【0323】

乾燥固体分散体を、XRPD、mDSC、SEM、KF、残留溶媒、粒径及びアキラル

HPLCによって特性決定した。図12には、固体分散体についてのXRPDパターンを示してある。その回折パターンには結晶ピークが存在しないことから、固体分散体が性質上非晶質であることが示される。

【0324】

重量パーセントの水分及び残留溶媒の測定によって、固体分散体がKFにより0.75重量パーセントH₂Oを含むこと、そして残留アセトンがLOQ未満(<200ppm)であることが明らかになった。

【0325】

固体分散体のT_gは、mDSCによって約84℃であることが認められた。単一熱イベントのみが観察され、それは噴霧乾燥プロセスから、均一なガラス状溶液が得られたことを示唆している。SEM分析は、固体分散体形態が平滑表面を有する全球及び壊れた球からなることを示した。サンプル中に結晶物は全く観察されなかった。

【0326】

図13に示したように、固体分散体粉末についてレーザー光散乱を行って、粒径分布を求めた。Malvern Aero S乾式粒径分析装置を、3mホッパー高さ、0.7バルブ圧、供給量40%で用いた。サンプルは、10秒間かけて三連で分析した。非球形アルゴリズムでの分析用に、屈折率1.681及び密度0.5g/mLを用いた。サンプルオブスキュレーションは、0.1~15%であった。粒径測定によって、固体分散体が単峰性分布を示すことが明らかになり、平均d₁₀が1.9μmであり、平均d₅₀が9.8μmであり、平均d₉₀が26.6μmであることが確認された。粒径分析装置で分散しない大きい約1mm凝集体のため、分布は200μmで切った。

【0327】

HPLCアッセイによって、式(I)の化合物の濃度が固体分散体中で25.6%であることが認められた。式(I)の化合物及び固体分散体は、HPLCにより、不純物においてごくわずかな差を示した(それぞれ0.90%及び0.92%)。

【0328】

実施例10：錠剤製剤

実施例3及び8で説明した一般手順に従って、1:3式(I)の化合物:HPMCAS-Hを含む固体分散体の80gバッチを調製した。この固体分散体を用いた3種類の錠剤製剤を、スラグ、ミル、ブレンダー及び圧縮法を用いるシングルステーションプレスで製造した。錠剤は32.00%固体分散体負荷量(8%活性)で作って、総重量500mgで改造カプセル工具(約16.499mm×8.498mm)を用いて圧縮した40mg活性錠剤を得た。表16、17及び18に、その3種類の錠剤製剤の組成をまとめている。

【表17】

表16

成分	質量(mg)	重量%
粒内		
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	160	32.00
Avicel PH101 (MCC)	175	35.00
Partek M100 (マンニトール)	75	15.00
Ac-di-sol (CCS)	20	4.00
ステアリン酸Mg2257	2.5	0.50
粒外		
Ac-di-sol (CCS)	16.25	3.25
Partek M100 (マンニトール)	50	10.00
ステアリン酸Mg2257	1.25	0.25
合計	500	100.00

【表 1 8】

表17

成分	質量 (mg)	重量 %
粒内		
25:75式(I)の化合物: HPMCAS-H噴霧乾燥中間体	160	32.00
デンプン 1500	115	23.00
Avicel PH101 (MCC)	50	10.00
Partek M100 (マンニトール)	75	15.00
Ac-di-sol (CCS)	20	4.00
	10	2.00
PRUV (SSF)	2.5	0.50
粒外		
Ac-di-sol (CCS)	16.25	3.25
Partek M100 (マンニトール)	50	10.00
PRUV (SSF)	1.25	0.25
合計	500	100.00

10

【表 1 9】

表 1 8

成分	質量(mg)	重量%
粒内		
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	160	32.00
Avicel PH101 (MCC)	125	25.00
Flo-Lac 90 (乳糖)	125	25.00
Kollidon CL-F	55	11.00
Syloid 244FP	2.5	0.50
ステアリン酸Mg2257	2.5	0.50
粒外		
Kollidon CL-F	28.75	5.75
ステアリン酸Mg2257	1.25	0.25
合計	500	100.00

20

30

【0 3 2 9】

最初に、各製剤を圧縮して、所期の固体率（約0.7）の1/2インチフラットスラグとした。そのスラグを30メッシュ篩で粉砕した。粒外賦形剤を加え、得られた混合物を圧縮して錠剤とした。表16及び18の製剤について、約90MPaの圧力を用いて、所期の硬度15キロポンド（KP）を達成した。約150MPaの圧縮力を用いて、表17の製剤について同様の硬度を達成した。表16及び18の製剤から製造した錠剤の崩壊は1分未満内で進行したが、表17の製剤から製造した錠剤の崩壊時間は約1.5分であった。

40

【0 3 3 0】

追加の錠剤を、約10KP硬度で製造し、37で0.1N HCl（900mL）中のUSP装置II（パドル）を用いる溶解について調べた。パドル速度は最初の60分間は75rpmに保持し、次に試験の最後の15分間は250rpmまで上昇させた。サンプル10mLずつを各時間点で抜き取り、10μmポリエチレンフィルターで濾過してから、希釈して、HPLCによって分析した。溶解試験により、3種類の製剤間で放出プロファイルに差は全く示されなかった。

【0 3 3 1】

実施例11：錠剤製造及び特性決定

50

表 1 6 及び 1 8 に記載の製剤を用いて追加の錠剤を製造して、それらの安定性、薬物動態（PK）及び至適化媒体中の溶解を評価した。実施例 1 0 に記載の一般的製造方法に従った。圧縮錠は、白色の外観を示した。顆粒固体率 0 . 7 及び所期錠剤硬度 1 4 K P （引張強度 1 . 6 1 M P a ）を用いた。錠剤の効力及び総不純物を、圧縮後に H P L C によって評価した（表 1 9 ）。

【表 2 0】

表 1 9

RRT	効力	総不純物
式(I)の化合物	-	1.73%
錠剤1(表16製剤)	99.2%	1.46%

錠剤3(表18製剤)	100.0	1.42%
------------	-------	-------

10

【 0 3 3 2 】

錠剤の予想効力を H P L C によって確認した。全体的な総不純物には、製剤間で顕著な差はなかった。

【 0 3 3 3 】

p H 2 及び 6 . 8 での代表的な溶解媒体中の、式（I）の結晶化合物並びに 1：3 式（I）の化合物：H P M C A S－H 固体分散体の溶解度を調べた。媒体体積 9 0 0 m L を用いて、溶解度及び錠剤用量強度とともにシンク係数を計算し、表 2 0 に示した。

20

30

40

50

【表 2 1】

表20

媒体	式(I)の化合物			固体分散体		
	溶解度 (mg/mL)	シンク 係数 (10 mg)	シンク 係数 (40 mg)	溶解度 (mg/mL)	シンク 係数 (10 mg)	シンク 係数 (40 mg)
pH 2.0 (0.01N HCl)	0.01	0.9	0.2	0.35*	31.8*	8.0*
pH 2.0 (0.01N HCl) w/0.5% SLS	0.04	3.6	0.9	0.26	23.5	5.9
pH 2.0 (0.01N HCl) w/1% SLS	0.07	6.3	1.6	0.43	39.1	9.8
pH 2.0 (0.01N HCl) w/0.5% CTAB	0.06	5.4	1.4	0.27	24.2	6.1
pH 2.0 (0.01N HCl) w/1% CTAB	0.1	9	2.3	0.56	50.3	12.6
pH 2.0 (0.01N HCl) w/0.5% Tween 80	0.02	1.8	0.5	0.25	22.3	5.6
pH 2.0 (0.01N HCl) w/1% Tween 80	0.02	1.8	0.5	0.3	26.9	6.7
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄)	0.01	0.9	0.2	0.55	49.4	12.3
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/0.5% SLS	0.04	3.6	0.9	0.58	52	13
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/1% SLS	0.07	6.3	1.6	0.93	83.4	20.9
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/0.5% CTAB	0.07	6.3	1.6	0.46	41	10.3
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/1% CTAB	0.11	9.9	2.5	0.68	60.8	15.2
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/0.5% Tween 80	0.02	1.8	0.5	0.79	71	17.8
pH 6.8 (50mM NaH ₂ PO ₄) w/1% Tween 80	0.02	1.8	0.5	0.85	76.7	19.2

*外れ値の可能性

【0334】

二つの異なる錠剤製剤である錠剤製剤1（表16）及び錠剤製剤3（表18）中の式（I）の化合物の薬物動態を評価した（表21）。各製剤を、絶食雄イヌの群（n = 4 / 群）に投与した（即ち、各イヌに、式（I）の化合物40mgを含む単一経口用量を投与した。）。投与後の指定の時間で、経時的な式（I）の化合物の血漿濃度の分析のために採血を行った。比較を目的として、錠剤製剤1及び3の薬物動態を、懸濁液として投与される固体分散体（1：3式（I）の化合物：HPMCAS-H）の薬物動態と比較した。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 1

	錠剤製剤1	錠剤製剤3	固体分散体の懸濁液
用量 (mg/kg)	3.80	3.91	5
n	4	4	4
AUC _{0-t} (μg*hr/mL)	41.0	34.5	47.8
AUC _{0-t} /用量	10.8	8.9	9.56
AUC _{0-inf} (μg*hr/mL)	51.0	47.7	54.3
AUC _{0-t} /用量	19.7	27.5	11.8
t _{1/2} (hr)	22.6	28.3	16.5
t _{max} (hr)	0.7	1.1	1.8
C _{max} (μg/mL)	3.51	2.48	3.8
C _{max} /用量	0.92	0.93	0.76

【0 3 3 5】

平均PKパラメータ推算値を表21に示してある。式(I)の化合物のAUC_{0-t}(時間ゼロから最終回収時点までの血漿濃度曲線下面積)を用いて、群間比較を行った。用量正規化平均AUC_{0-t}値は、錠剤製剤1及び3それぞれについて、 10.8 ± 3.2 及び 8.9 ± 1.4 (μg・hr/mL) / (mg/kg) で1:3式(I)の化合物:HPMCAS-H懸濁液製剤と同様であった(20%以内)。血漿値における用量正規化平均C_{max}は、二つの錠剤製剤間で同様であり、懸濁液製剤より若干高いことが認められた。観察t_{max}値は、錠剤製剤1が錠剤製剤3より急速に吸収されることを示唆した。

【0 3 3 6】

錠剤製剤1及び3を、促進安定性条件(40℃/75%RH)に開放状態で置き、2週間及び4週間で化学的純度及び効力を調べた。促進条件下で、99.3%から96.7%への錠剤効力低下が認められ、総不純量は錠剤製剤1の場合に時間ゼロでの1.24%から4週間後の2.02%まで増加した。錠剤製剤3の場合、100.1%から96.2%への錠剤効力低下が認められ、総不純物は時間ゼロでの1.25%から4週間後の1.77%まで増加した。

【0 3 3 7】

実施例12:錠剤製剤、製造及び特性決定

錠剤製剤1、40mg活性強度を、以前に錠剤硬度14.1KPa、引張強度1.61MPaで固体率0.70にて製造した(実施例10及び11参照)。この錠剤は、崩壊時間33秒を示した。固体率(顆粒)を0.6に下げて追加の錠剤を製造して、さらに錠剤圧縮性を高めた。次に、その顆粒を11.6~39.7KPaの範囲の錠剤硬度(引張強度1.2~4.7MPa)で圧縮し、崩壊を測定した。これらの錠剤についての崩壊時間は約30秒であった。次に、全ての粒外ac-di-ol及びマンニトールを除去し、それらに代えてMCCとすることで、その製剤を改変した。次に、錠剤を20.7KPa硬度(引張強度2.1MPa)まで圧縮したところ、崩壊は27秒であることが認められた。粒内ブレンドのみも17.9KPa(引張強度2.1MPa)まで圧縮した。粒内ブレンドのみについての崩壊時間は26秒であることが認められた。

【0 3 3 8】

製剤に対するわずかな変化は機能せず、粒内ブレンドの圧縮が非常に早い崩壊を示したことから、PH101からPH105へのMCCの等級変更の崩壊時間への影響を調べることに関心を向けた。この変化は、固体分散体の粒径を主たる圧縮助剤MCCにより近く

適合させ、従って、粒子との接触をより密なものとするこで、ローラー圧縮時の結合を高めることができるようにすると考えられる。

【0339】

次に、錠剤製剤1のPH101級MCCをPH105級MCCに代えた活性錠剤40mgを、27KP硬度まで圧縮した（固体率0.59の顆粒から）。得られた錠剤は、崩壊時間1:40分及び脆さ0.03%を示すことが認められた。崩壊時間を延長して、活性錠剤10mgも圧縮したところ、硬度10KP及び崩壊時間2:21分を示すことが認められた。

【0340】

表22で提供の組成を有する錠剤製剤4の共通ブレンドを調製し、次に10mg活性剤錠剤及び40mg活性剤錠剤を圧縮した。圧縮用に選択した工具は、10mg錠剤用には標準的な凹面円形0.25インチであり、40mg錠剤用には0.2750インチ×0.5500インチ改変卵形であった。固体分散体480gを用いて、約25kg規模で共通ブレンドを調製した。共通ブレンドから、10mg錠剤及び40mg錠剤の両方の圧縮用に小分け量を分けた。10mg活性錠剤製剤及び40mg活性錠剤製剤の組成を表22に示している。コート40mg活性錠剤製剤の組成を表23に示している。

【表23】

表22

成分	重量%	10mg活性錠剤 (mg)	40mg活性錠剤 (mg)
粒内			
25:75式(I)の化合物:HPMCAS-H	32.00	40	160
Avicel PH105 (MCC)	35.00	43.75	175
Partek M100 (マンニトール)	17.00	21.25	85
Ac-di-sol (CCS)	2.00	2.5	10
ステアリン酸Mg2257	0.50	0.625	2.5
粒外			
Ac-di-sol (CCS)	1.00	1.25	5
Partek M100 (マンニトール)	12.25	15.3125	61.25
ステアリン酸Mg2257	0.25	0.3125	1.25
合計	100.00	125	500

【表 2 4】
表 23

成分	重量%	40mg 活性錠剤 (mg)
粒内		
式(I)の化合物	8.00	40.00
HPMCAS-H	24.00	120.00
Avicel PH105 (MCC)	35.00	175.00
Partek M100 (マンニトール)	17.00	85.00
Ac-di-sol (CCS)	2.00	10.00
ステアリン酸 Mg2257	0.50	2.50
粒外		
Ac-di-sol (CCS)	1.00	5.00
Partek M100 (マンニトール)	12.00	60.00
ステアリン酸 Mg2257	0.25	1.25
CabOSil M5P (SiO ₂)	0.25	1.25
合計	100.00	500.00
コーティング		
OpaDry II Blue	3.00	15.00
コート錠合計	103.00	515.00

【0341】

造粒及び錠剤調製のために使用される装置の主要部分は、5リットルシェル、40メッシュ篩、Quadro Comil U5ミル、Vector TFC Lab-Microローラーコンパクター、及びPiccola-B回転式錠剤プレスを搭載したビンブレンダーであった。即ち、造粒及び錠剤調製プロセスは、粒内成分を混合、碎塊及びローラー圧縮すること、粒外成分を混合及び碎塊すること、並びに10mg 活性錠剤及び40mg 活性錠剤の両方を圧縮することを含む。プロセスフローチャートを図14に示している。

【0342】

さらに詳細には、その製造プロセスは、次の段階を含む：(1) ブレンダーシェルを微結晶セルロースでプレコートした(20rpmで1分)；(2) 粒子内成分をコートブレンダーで混和した(20rpmで5分)；(3) 粒子内成分を粉碎した(篩032R、4000rpm)；(4) 粒子内成分をブレンダーで混和した(20rpmで15分)；(5) 40メッシュで篩かけしたステアリン酸マグネシウムをブレンダーに加え、混和した(20rpmで4分)；(6) その混合物を、ローラーコンパクターを用いて造粒した(スクリー速度40rpm、ロール速度3rpm、圧力10mPA)；(7) 乾燥造粒物をミルに通した(篩050G、2000rpm)；(8) 粉碎顆粒をブレンダーに移し、ステアリン酸マグネシウムを除く粒子外成分を加え、混和した(20rpmで10分)；

(9) 40メッシュ篩分けしたステアリン酸マグネシウムを加えることで混合物を滑沢させ、混和した(20rpmで4分)；(10)錠剤(10mg及び40mg強度)を、適切な工具を用いる錠剤プレスを用いて圧縮した(圧縮プロセス時に、重量、厚さ及び硬度を調べた。)。

【0343】

共通ブレンドを、ローラー圧縮を用いて1.25kg規模で調製して、リボンかさ密度約0.8g/mL(約0.6固体率)とした。処理は、室温で(約25.2℃)、相対湿度26%で行った。粉碎後に、顆粒の粒径に加えて、バルク及びタップ密度(表24)を測定した。

【表25】

表24

パラメータ	値
粒内ブレンドバルク密度(g/mL)	0.309
粒内ブレンドタップ密度(g/mL)	0.571
粒内ブレンドハウスナー比	1.848
顆粒バルク密度(g/mL)	0.544
顆粒タップ密度(g/mL)	0.795
顆粒ハウスナー比	1.461
最終ブレンドバルク密度(g/mL)	0.577
最終ブレンドタップ密度(g/mL)	0.826
最終ブレンドハウスナー比	1.432

【0344】

粒内ブレンドは、最低のかさ密度及び最高のハウスナー比を示した。造粒後、かさ密度は0.5g/mLに上昇し、ハウスナー比は低下し、それは流動が改善されたことを示唆している。粒外賦形剤の添加は、顆粒のバルク特性を変化させず、相対的に低いハウスナー比によって示されるように流動性をわずかに高めた。

【0345】

粒径分布は、ほとんどの顆粒(48.7%)が250~595µm篩に維持され、残りの材料の大部分がパン中に回収されていることを示していた。31%微粒子(74µm未満の粒子)が観察された。全体収率は96.1%であり、回収された最終ブレンドは合計1.2kgであった。

【0346】

顆粒を10mg錠剤及圧縮と40mg錠剤圧縮の間に分けた。40mg活性錠剤は、顆粒949.95gを用いて作った。工具の説明、並びにステーション数、所期充填重量及び錠剤硬度を表25に示してある。

【表 2 6】

表 2 5

錠剤パラメータ	値 (40mg錠剤)	値 (10mg錠剤)
工具サイズ(インチ)改変卵形	0.2750 x 0.550	0.2500
カップ深さ (mm)	1.016	0.8282
カップ面積 (mm ²)	91.85	33.877
ステーション数	2	5
所期充填重量 (mg)	500 ± 25	125 ± 6
所期硬度 (KP)	20 ± 2	10 ± 2

10

【0 3 4 7】

P i c c o l a プレスを、パドル速度 5 r p m で 2 0 r p m にて運転した。圧縮力は、予圧 4 8 0 ~ 6 0 0 N で 1 5 k N にダイヤル設定した。運転時の吐出力は 1 8 1 N であることが認められた。圧縮操作中に、収率 9 1 . 4 % での合計 1 7 3 6 個の錠剤を回収した。錠剤のインプロセス特性決定により、1 6 . 9 ~ 2 2 . 8 K P の硬度範囲が示され、ほとんどの錠剤が約 2 0 K P であった。錠剤の厚さは約 5 . 7 ~ 5 . 8 m m であり、重量は 5 0 0 m g が中心であった。崩壊試験は、平均 1 : 3 7 を示し、脆さは 0 . 1 4 % であった。

20

【0 3 4 8】

残りの顆粒約 2 5 7 . 0 5 g を用いて、1 0 m g 錠剤圧縮を行った。P i c c o l a プレスを、パドル速度 4 r p m で 2 0 r p m にて運転した。圧縮力は、予圧 2 8 0 N で 7 . 5 k N にダイヤル設定した。運転時の吐出力は 8 0 ~ 8 9 N であることが認められた。圧縮操作中に、収率 7 5 . 9 % での合計 1 5 6 1 個の錠剤を回収した。錠剤のインプロセス特性決定により、8 . 8 ~ 1 0 . 5 K P の硬度範囲が示され、ほとんどの錠剤が約 1 0 K P であった。錠剤の厚さは約 3 . 9 m m であり、重量は 1 2 6 m g が中心であった。崩壊試験は、平均 2 : 0 4 を示し、脆さは 0 . 0 1 % であった。

【0 3 4 9】

外観、H P L C による同定、アッセイ及び不純物、含量均一性、含水量及び溶解について錠剤を特性決定した。試験結果のまとめを表 2 6 に提供している。

30

【表 2 7】

表 2 6

試験	10mg錠剤	40mg錠剤
	結果	結果
外観	白色・円形・両凸錠剤	白色・円形・両凸錠剤
ID (HPLC)	100%	100%
効力 (HPLC)	100.3%	99.0%
総不純物 (HPLC)	1.29%	1.23%
含量均一性 (HPLC)	USP<905>基準を満足、AV = 5.57	USP<905>基準を満足、AV = 6.90
含水量 (KF)	2.06%	1.96%

40

50

【0350】

錠剤の外観は白色であり、染みや斑点は観察されず、HPLCによる効力はほぼ100%であった。総不純物は固体分散体での場合と同様であり、含量均一性はUSP基準を合格した。含水量は二つの錠剤間で同様であった。溶解分析は、0.5% SLS媒体（900 mL）を含む0.01 N HCl（pH 2）中、37℃で、パドル速度75 rpmで行った。データ収集は、5、15、30、45及び60分で行った。サンプル10 mLを各時間点で抜き取り、10 µmポリエチレンフィルターで濾過してから、希釈し、HPLCによって分析した。図15に、10 mg 錠剤及び40 mg 錠剤についての合わせた溶解プロットを示している。

【0351】

両方の錠剤強度について、15分以内で完全な溶解が観察された。全ての時間点の標準偏差が1～3%であり、RSDも1～3%の範囲であって、それは溶解がユニット間で非常に類似していることを示している。その溶解プロファイルは、30分後及び／又は45分後に85%溶解が達成される、低水溶性薬剤についての即時放出剤形に関するUSP/FDA基準を満足している。

【0352】

バルク錠剤を、バッグ間にSiO₂乾燥剤を入れた二重LDPEバッグに入れ、HDPEドラム缶に入れた。

【0353】

実施例13：錠剤の薬物動態

実施例12に記載の40 mg 錠剤の薬物動態を、絶食イヌ及び給餌イヌの両方で評価した。製剤を絶食雄イヌ（n = 4 / 群）及び給餌雄イヌ（n = 4 / 群）の群に投与し、ここで、各イヌには単回経口用量40 mgを与えた。経時的な式（I）の化合物の血漿濃度分析のため、投与後特定の時間間隔で採血を行った。平均PKパラメータ推算値を表27に示してある。

【表28】

表27

	給餌	絶食
用量(mg/kg)	3.5	3.7
n	4	4
AUC _{0-t} (µg*hr/mL)	29.9	35.0
AUC _{0-t} /用量	8.6	9.4
AUC %外挿観察値	38.0	40.3
t _{1/2} (hr)	21.0	17.5
t _{max} (hr)	3.0	1.0
C _{max} (µg/mL)	1.7	2.9
C _{max} /用量	0.5	0.8

【0354】

用量正規化平均AUC_{0-t}値は、それぞれ給餌及び絶食錠剤評価において8.6及び9.4 (µg × hr / mL) / (mg / kg) で群間で同様であった（20%以内）。給餌状態での動物間曝露変動性は、錠剤を絶食胃に投与した場合より小さかった。血漿中の用量正規化平均C_{max}は、絶食胃の場合より若干高いことが認められた。観察されたt_{max}値は、その錠剤製剤が絶食状態でより急速に吸収され、絶食状態が急速なt_{max}及び若干高いC_{max}を示したことを示唆している。AUC_{0-t}値は同様であり、それは、その錠剤製剤については、食物効果はほとんどなさそうであることを示している。

【0355】

実施例 14：錠剤の安定性

実施例 12 に記載の 10mg 活性錠剤及び 40mg 活性錠剤の両方の安定性を評価した。10mg 錠剤は、SiO₂ 乾燥剤 0.5g 及び純粋なコイルポリエステル 9g の入った 30cc HDPE 瓶（1 瓶当たり錠剤 30 個）中で保存した。40mg 錠剤は、SiO₂ 乾燥剤 0.5g 及び純粋コイルポリエステル 9g の入った 60cc HDPE 瓶（1 瓶当たり錠剤 30 個）中で保存した。全ての瓶は、ホイル熱誘導シールで封止した。瓶を、2～8℃、25℃／60％RH、及び 40℃／75％RH の安定性チャンバ中に 6 ヶ月間置いた。6 ヶ月の時点での 10mg 錠剤及び 40mg 錠剤についての結果の簡単なまとめを、それぞれ表 28 及び表 29 で提供している。

【表 29】

表 28

試験	10mg錠剤			
	t=0（放出）	t=6ヶ月 2-8℃	t=6ヶ月 25℃/60%RH	t=6ヶ月 40℃/75%RH
外観	白色・円形・両凸錠剤	白色・円形・両凸錠剤	白色・円形・両凸錠剤	白色・円形・両凸錠剤
アッセイ (HPLC)	100.3%	100.1%	101.8%	99.6%
総不純物 (HPLC)	1.29%	1.50%	1.49%	1.54%
含水量 (KF)	2.06%	1.53%	1.65%	2.08%
溶解 (HPLC) (30分での溶解%)	103%	97%	97%	97%

【表 30】

表 29

試験	40mg錠剤			
	t=0（放出）	t=6ヶ月 2-8℃	t=6ヶ月 25℃/60%RH	t=6ヶ月 40℃/75%RH
外観	白色・卵形・両凸錠剤	白色・卵形・両凸錠剤	白色・卵形・両凸錠剤	白色・卵形・両凸錠剤
アッセイ (HPLC)	99.0%	101.0%	100.7%	100.7%
総不純物 (HPLC)	1.23%	1.53%	1.51%	1.52%
含水量 (KF)	1.96%	1.69%	1.72%	2.10%
溶解 (HPLC) (30分での溶解%)	100%	96%	94%	92%

【0356】

促進保存条件下であっても、6 ヶ月の期間にわたり、錠剤の物理的若しくは化学的特性に有意差は観察されなかった。

【0357】**実施例 15：HIF-2αシンチレーション近接アッセイ（SPA）**

合計アッセイ体積は、次の構成：化合物の 100％DMSO 中溶液 2 µL、タンパク質及びプローブを含む緩衝液 88 µL、及び SPA ビーズ 10 µL で約 100 µL であった

。化合物を、 $100\mu\text{M}$ ～ 5nM の3倍化合物希釈液による10点用量応答からなるマスタープレートで希釈した。高シグナル対照と称される一つの列が化合物を含まずDMSOを含み、低シグナル対照と称される別の列がタンパク質を含まない96ウェルプレートでアッセイを行った。プレATINGに先立って、化合物なしで、 25mM TRIS pH 7.5 (Sigma)、 150mM NaCl (Sigma)、 15% グリセロール (Sigma)、 0.15% BSA (Sigma)、 0.001% Tween-20 (Sigma)、 150nM N-(3-クロロフェニル-4,6- t_2)-4-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-アミン及び 100nM HIF-2 α HIS TAG-PASBドメインからなる緩衝溶液を調製し、30分間平衡させた。次に、試験対象の化合物を96ウェル白色透明底Isoplate-96SPAプレート (Perkin Elmer) に蒔いた。その化合物に、前記緩衝溶液 $88\mu\text{L}$ を加え、次にプレートをプラスチックカバー及びアルミニウムホイルで覆い、振盪機に乗せ、1時間平衡させた。平衡化後、 2mg/mL のY Si Cu His標識SPAビーズ溶液 (Perkin Elmer) $10\mu\text{L}$ をプレートの各ウェルに加え、覆い、さらに2時間平衡させた。次に、プレートを振盪機から外し、 1450LSC 及び発光カウンターMicroBeta Trilux (Perkin Elmer) に入れて、プローブ置換の程度を測定した。阻害パーセントを求め、次の等式：阻害% = [(高対照-サンプル) / (高対照-低対照)] $\times 100$ に基づくDotmaticsシステムを用いて IC_{50} 値を計算した。式(I)の化合物は、SPAアッセイで 50nM より小さい IC_{50} を有することが認められた。

10

20

【0358】

実施例16：VEGF ELISAアッセイ

第1日に、成長培地 $180\mu\text{L}$ 中の786-O細胞約7500個を、96ウェル白色透明底プレート(07-200-566、Fisher Scientific)の各ウェルに接種した。4時間後、10倍化合物原液の連続希釈液を、500倍DMSO原液からの成長培地で調製し、及びそれらの10倍原液 $20\mu\text{L}$ を各ウェルに加えて、最終濃度(μM)を次のようにした：20、6.67、2.22、0.74、0.25、0.082、0.027、0.009、0.003、0.001、及び0。各濃度を二連で蒔いた。約20時間後、培地を吸引によって除去し、各ウェルに成長培地 $180\mu\text{L}$ を供給した。調製したばかりの10倍化合物原液約 $20\mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。約24時間後、細胞培地を除去し、R&D systemsから購入したELISAキットを用い、製造者提示の方法に従って、VEGF濃度を求めた。用量-応答-阻害(4パラメータ)式を用いるGraphPad Prismによって EC_{50} を計算した。次に、細胞接種したプレートについて、各ウェルにCelltiter Glo試薬 $50\mu\text{L}$ を加え、プレートを 550rpm (Thermomixer R, Eppendorf) で8分間振盪し、次にプレートリーダーで発光シグナルを直ちに読み取ることで(3秒ディレイ、0.5秒/ウェル積分時間、Synergy 2 multi Detection Microplateリーダー)、CellTiter-Glo発光細胞生存率アッセイ(Promega)を行った。式(I)の化合物は、VEGF ELISAアッセイで 50nM より小さい EC_{50} を有することが認められた。

30

40

【0359】

実施例17：ルシフェラーゼアッセイ

24時間にわたる感染多重度(MOI)25での複数HIF応答要素(Cignal Lenti HIF Reporter (luc):CLS-007L, Qiagen)によって駆動されるルシフェラーゼ遺伝子を送達する市販のレンチウィルスで786-O細胞(ATCC(登録商標)CRL1932(商標名))を感染させることによって、786-O-Hif-Luc単一クローン細胞を得た。細胞に、 10% FBS (F6178, Sigma)、ペニシリン100単位及びストレプトマイシン $100\mu\text{g/mL}$ (P4333, Sigma)を補給した新鮮な培地(ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM、D5796, Sigma))を補充してさらに24時間経過させた。次に、感染細胞のプ

50

ールを、10日間にわたり2 μ g/mLのピューロマイシン(P8833、Sigma)に対して選択し、次に限界希釈を行って単クローンを選択した。そのクローンをHIF-2阻害薬に対する応答について調べ、最も大きいダイナミックレンジ(786-O-Hif-Luc)を示したものを増殖させ、ルシフェラーゼアッセイに用いた。ルシフェラーゼアッセイでは、処理前日に、90 μ L成長培地中の786-O-Hif-Luc細胞約7500個を、96ウェル白色不透明プレート(08-771-26、Fisher scientific)の各ウェルに接種した。

【0360】

処理当日、10倍化合物原液の連続希釈液を500倍DMSO原液からの成長培地で調製し、その10倍原液10 μ Lを各ウェルに加えて、最終濃度を次のようにした(μ M) : 20、6.67、2.22、0.74、0.25、0.08、0.027、0.009、0.003、0.001、及び0。各濃度を三連で調べた。約24時間後、製造者推奨手順に従ってONE-Gloルシフェラーゼアッセイ試薬(E6110、Promega)を用いて、ルシフェラーゼ活性を求めた。Dotmaticsソフトウェアを用いてEC₅₀を計算した。式(I)の化合物は、ルシフェラーゼアッセイで50nMより小さいEC₅₀を有することが認められた。

【0361】

実施例18：噴霧乾燥分散体(SDD)規模拡大方法パラメータスクリーニング

式(I)の化合物：HPMCAS-Hのアセトン中溶液を、頂部に攪拌機を取り付けた50リットル槽中、固体が肉眼で透明になるまで全ての成分を混和することで調製した。溶液の組成及び混和時間は次の通りである。

【表31】

成分	量(g)	溶液中のパーセント (重量%)	SDD中のパーセント (重量%)	混合時間(分)
アセトン	29400	88.0	0	NA
式(I)の化合物	1000.7	3.0	25.0	24
HPMCAS-HG	2996	9.0	75.0	38
合計	33400	100.0	100	62

【0362】

式(I)の化合物の噴霧乾燥分散体(SDD)の製造を、各種処理パラメータ及び上記で調製した溶液から得られたバルク特性を調査することで調べた。200kg/時乾燥ガス容積の開ループ噴霧乾燥機について、下記の処理範囲を調べた。

【0363】

- －出口温度：35～46℃
- －溶液供給速度：340～455g/分
- －計算出口相対飽和：7～11%。

【0364】

各種熱力学的条件及び使用されるノズルサイズの関数として、得られたバルク特性範囲を観察した。

【0365】

- －粒子D(v0.5)：33～67 μ m
- －バルク密度：0.16～0.20g/mL。

【0366】

デモンストレーションバッチ

デモンストレーションバッチ前のリード条件(lead condition)を、L

： G 比 0 . 1 2 1 及び出口温度 4 2 ° C で製造した。これらの条件によって、許容される安定性、性能及び収率の S D D が得られた。下記の噴霧乾燥条件は、2 5 % 式 (I) の化合物： H P M C A S - H S D D の製造に選ばれた。

【表 3 2】

プロセス段階		システム ガス流 (g/min)	乾燥機 注入口温度 (° C)	乾燥機 出口温度 (° C)	溶液圧 (psig)	溶液 供給速度 (g/min)
システム試験	所期	3300	105	40	850	330
	範囲	3100 - 3465	75 - 135	35 - 45	800 - 900	315 - 345
予熱	所期	3300	105			
	範囲	3100 - 3465	75 - 135			

10

加熱	所期	3300	105	40	850	330
	範囲	3100 - 3465	75 - 135	35 - 45	750 - 950	300 - 360
溶解	所期	3300	110	40	825	400
	範囲	3100 - 3465	80 - 140	35 - 45	725 - 925	380 - 420
停止	所期	3300	105	40	850	330
	範囲	3100 - 3465	75 - 135	35 - 45	750 - 950	300 - 360

20

【 0 3 6 7】

デモンストレーションバッチについて得られた乾燥曲線に基づいて、対流箱型乾燥機を用いる下記の二次乾燥条件を選んだ。

【表 3 3】

温度 (° C)	相対湿度 (%)	条件での時間 (hr)	床深さ
40°C ± 5°C	15% ± 10%	≥ 10	≤ 2.5 cm

30

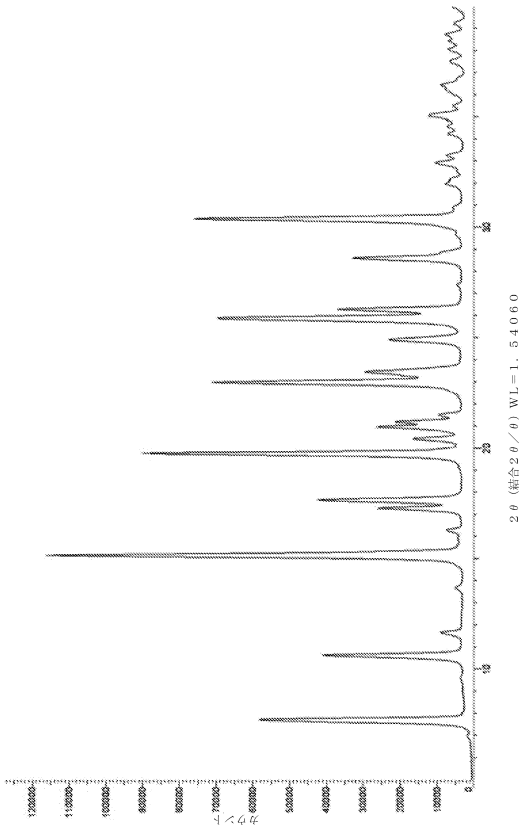
【 0 3 6 8】

本明細書においては、本発明の好ましい実施形態を示し、説明してきたが、そのような実施形態は例示のみを目的として提供されるものであることは当業者には明らかであろう。本発明から逸脱しない限り、当業者が多くの改変、変更及び置換を行うであろう。理解すべき点として、本明細書に記載の実施形態に対する各種の代替形態を、本発明の実施において用いることが可能である。下記の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、それらの特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内の方法及び構造はそれらによって包含されるものとする。

40

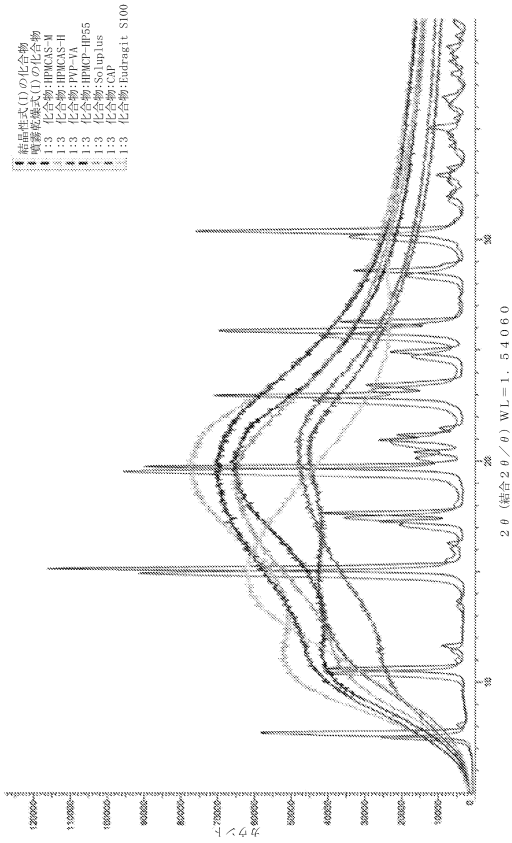
【図面】
【図 1】

FIG. 1



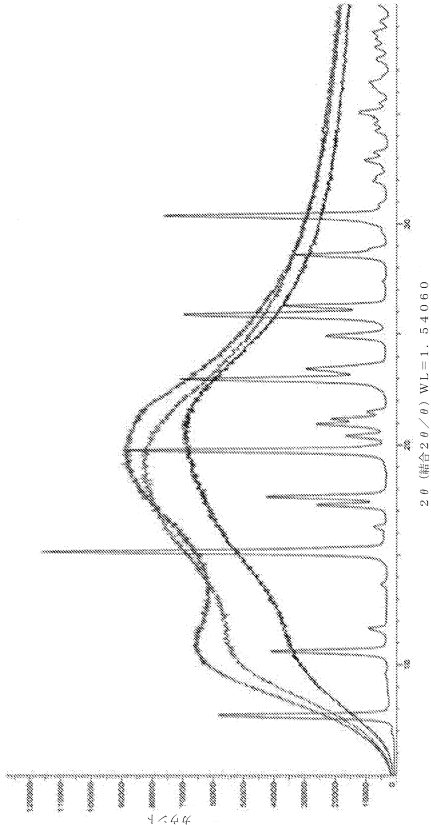
【図 2】

FIG. 2



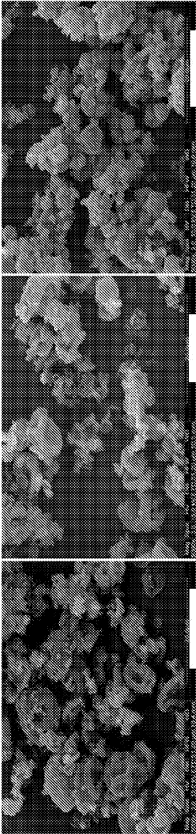
【図 3】

FIG. 3



【図 4】

FIG. 4



10

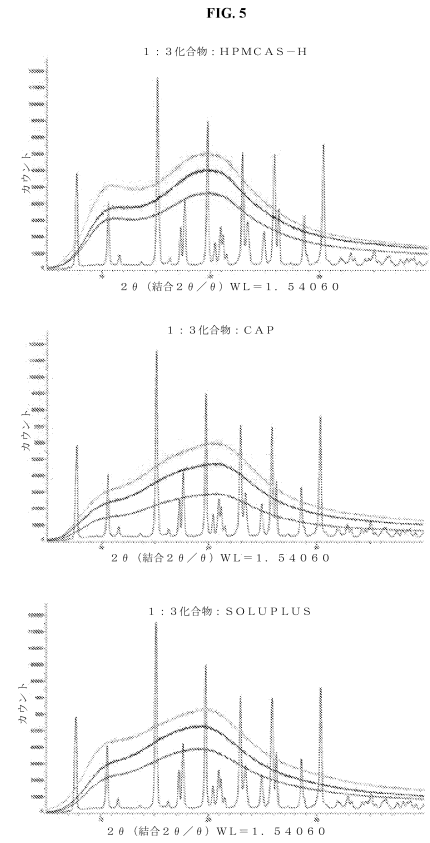
20

30

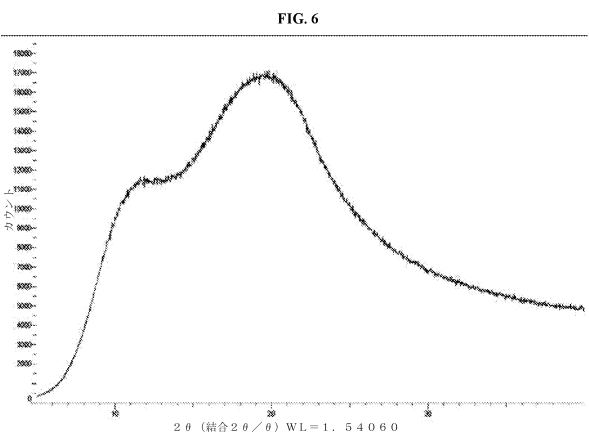
40

50

【図 5】



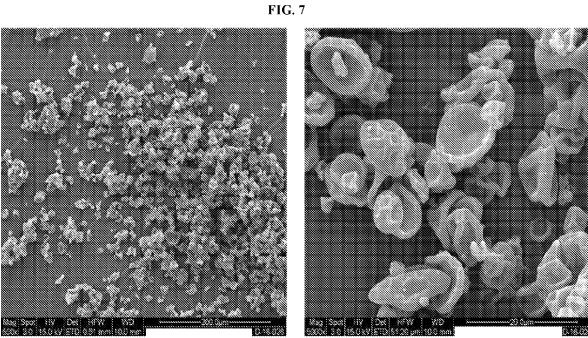
【図 6】



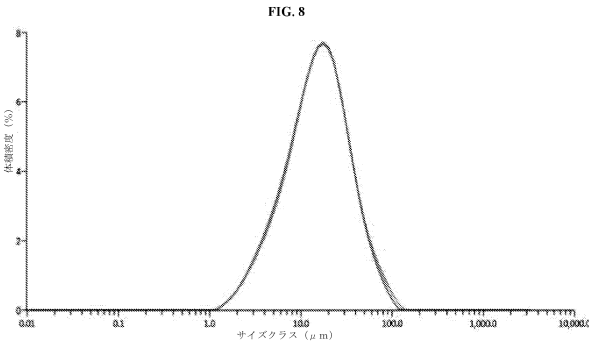
10

20

【図 7】



【図 8】

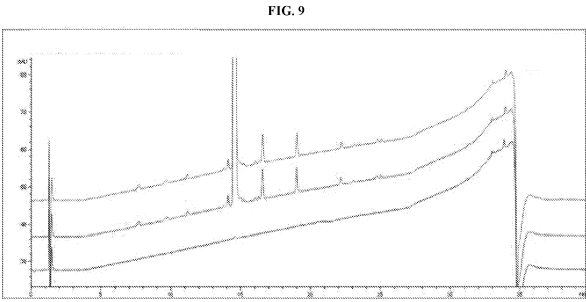


30

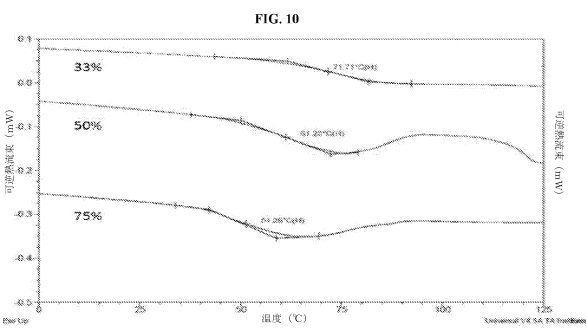
40

50

【図 9】

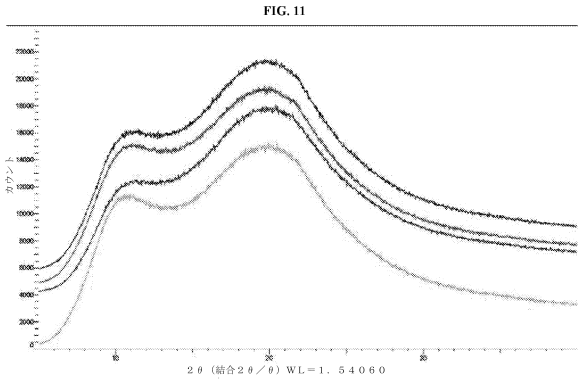


【図 10】

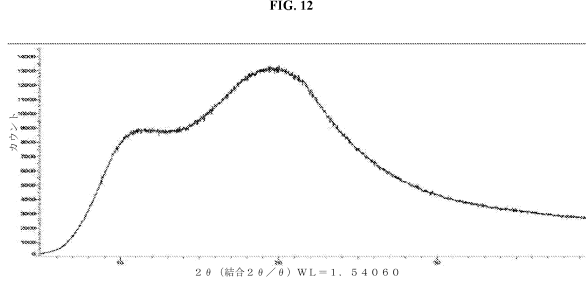


10

【図 11】



【図 12】



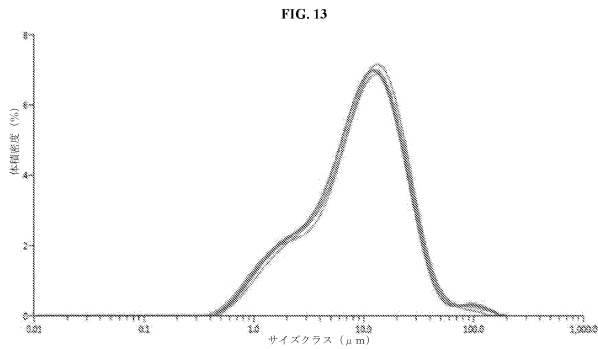
20

30

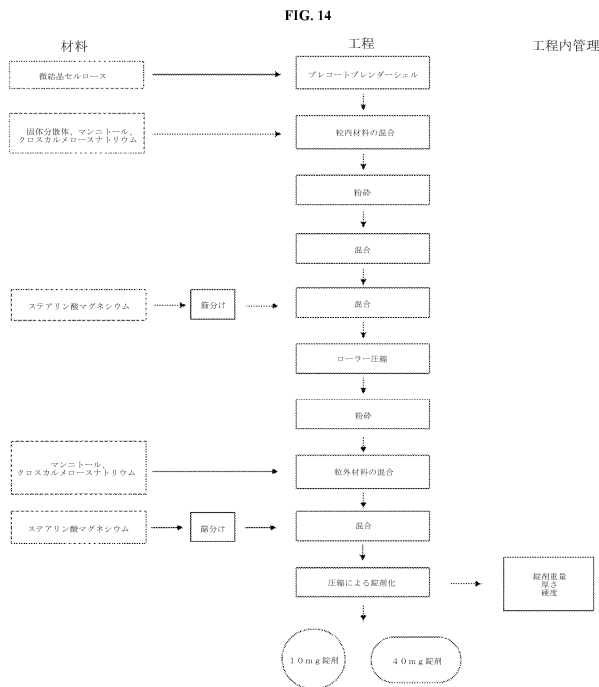
40

50

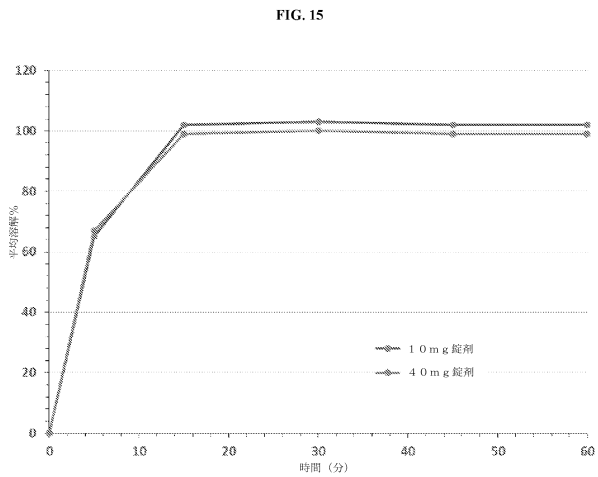
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/26 (2006.01)
A 6 1 K 47/32 (2006.01)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
C 0 7 C 317/22 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 35/00
C 0 7 C 317/22

C S P

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 リンデマン, クリストファー

アメリカ合衆国、7 5 2 3 5 - 7 3 2 3 ・テキサス、ダラス、インウッド・ロード・2 3 3 0、スイート・2 2 6

(72)発明者 ステンゲル, ピーター・ジェー

アメリカ合衆国、7 5 2 3 5 - 7 3 2 3 ・テキサス、ダラス、インウッド・ロード・2 3 3 0、スイート・2 2 6

審査官 工藤 友紀

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 5 0 4 5 (WO, A 1)

GHOSH, Indrajit et al., Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder, International Journal of Pharmaceutics, 2011年, 419, 12-19, DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.05.073

NEWMAN, Ann et al., Assessing the Performance of Amorphous Solid Dispersions, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2012年, 101, 1355-1377, DOI:10.1002/jps.23031

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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

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)