(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-539891
(P2024-539891A)
(43)公表日　令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全33頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-523533(P2024-523533)
(86)(22)出願日　令和4年10月25日(2022.10.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月18日(2024.6.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/047769
(87)国際公開番号　WO2023/076305
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　63/271,977
(32)優先日　令和3年10月26日(2021.10.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　000206956
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町２丁目９番地
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100126099
弁理士　反町 洋
(72)発明者　アーロン、グッドウィン
アメリカ合衆国カリフォルニア州、プレザントン、ローズウッド、ドライブ、４４２０、スイート２００、ケアオブ、アステックス、ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＲＫ阻害剤を含んでなる組成物

(57)【要約】
本開示は、全般的に、化合物（Ｉ）を含んでなる組成物に関する。

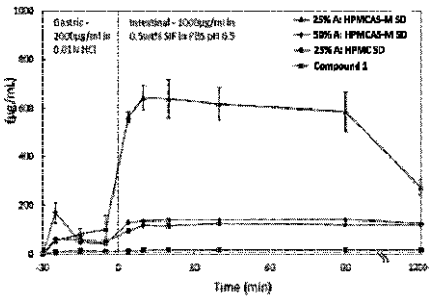
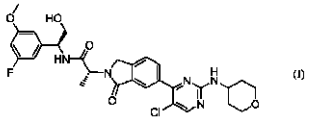
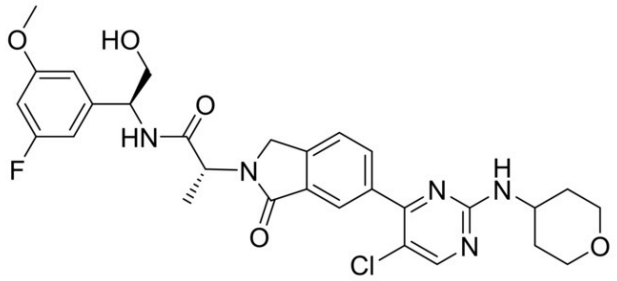


FIG. 1



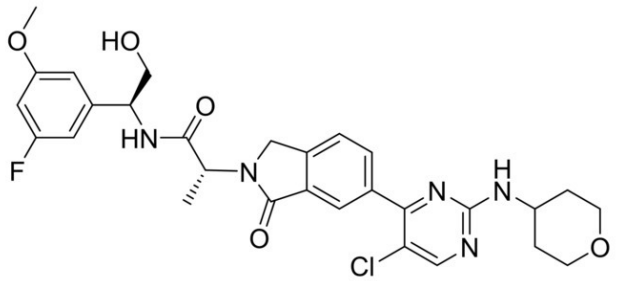
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物と水溶性ポリマーを含んでなる、医薬組成物。
【請求項２】
前記水溶性ポリマーがポリビニルピロリドン／ビニルアセテート（ＰＶＰＶＡ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、またはヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）である、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
化合物Ｉ遊離塩基水和物を含んでなる、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
化合物Ｉ遊離塩基一水和物を含んでなる、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
式：
【化２】

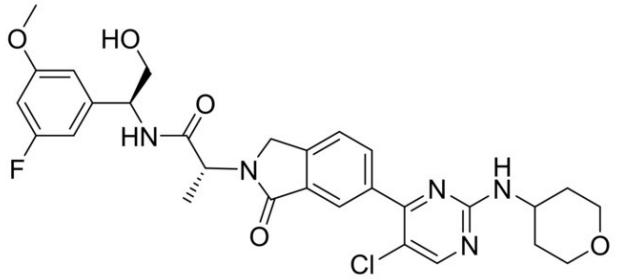


I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されている、固体分散体。
【請求項７】
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が、固体分散体の約２０％～約５０重量％の量で固体分散体中に存在する、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項８】
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が、固体分散体の約２０％～約４０重量％の量で固体分散体中に存在する、請求項６に記載の固体分散体。

【請求項９】
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が、固体分散体の約２０％～約３０重量％の量で固体分散体中に存在する、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１０】
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が実質的に非晶質である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１１】
少なくとも９８％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１２】
化合物Ｉがその遊離塩基または溶媒和物である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１３】
化合物Ｉが遊離塩基水和物である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１４】
固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：１～約１：５である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１５】
固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：２～約１：４である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１６】
固体分散体中の化合物Ｉの重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：３である、請求項６に記載の固体分散体。
【請求項１７】
ＨＰＭＣＡＳが固体分散体の約５０重量％を超える量で存在する、請求項６～１６のいずれか一項に記載の固体分散体。
【請求項１８】
ＨＰＭＣＡＳが固体分散体の約６０％～約８０重量％の量で存在する、請求項６～１６のいずれか一項に記載の固体分散体。
【請求項１９】
請求項６～１８のいずれか一項に記載の固体分散体を含んでなる医薬組成物。
【請求項２０】
組成物が錠剤として処方される、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
組成物が内顆粒層と外顆粒層を含んでなる錠剤として処方される、請求項１９～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
固体分散体が錠剤の約４０％～７０重量％を占める、請求項１９～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
固体分散体が錠剤の約６０重量％を占める、請求項１９～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
錠剤の内顆粒層が、
約８～１８重量％の微晶質セルロース；
約８～１８重量％のラクトース一水和物；
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム

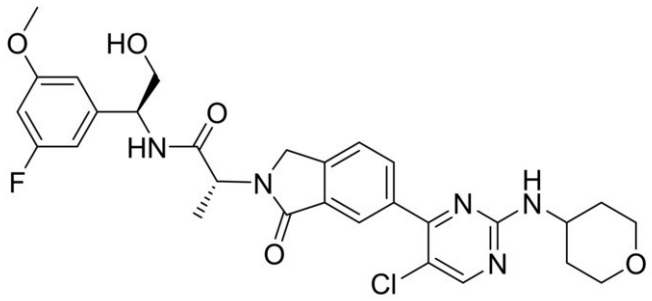
をさらに含んでなる、請求項１９～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
錠剤の外顆粒層が、
約０～１４重量％の微晶質セルロース；
約０～１４重量％のラクトース一水和物；
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる、請求項１９～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
錠剤がフィルムでコーティングされている、請求項１９～２５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
固体分散体を含んでなり、前記固体分散体は、式：
【化３】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
前記化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散され；かつ固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：１～約１：５である、錠剤。
【請求項２８】
固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：２～約１：４である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項２９】
固体分散体中の化合物Ｉの重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：３である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項３０】
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が実質的に非晶質である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項３１】
少なくとも９８％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項３２】
化合物Ｉが遊離塩基またはその溶媒和物である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項３３】
化合物Ｉが遊離塩基水和物である、請求項２７に記載の錠剤。
【請求項３４】
化合物Ｉが遊離塩基一水和物である、請求項２７に記載の錠剤。

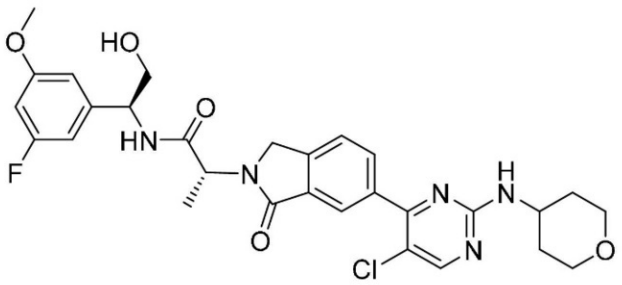
【請求項３５】
式：
【化４】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
約６０重量％の、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの固体分散体（化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、実質的に非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されており、かつ固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比は約１：３である）；
約１４重量％の微晶質セルロース；
約１３．５重量％のラクトース一水和物；
約６重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約１重量％の非煙霧シリカ；および
約０．２５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる内顆粒部分と、
約４重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約１重量％の非煙霧シリカ；および
約０．２５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる外顆粒部分
を含んでなる、錠剤組成物。
【請求項３６】
ＨＰＭＣＡＳが、ＨＰＭＣＡＳの約７～約１１重量％の範囲のアセチル含量、および約１０～約１４重量％の範囲のスクシノイル含量を有する、請求項３５に記載の錠剤組成物。
【請求項３７】
癌を治療するための請求項１～３６のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【請求項３８】
癌を治療する方法であって、必要とする個体に請求項１～３６のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含んでなる、方法。
【請求項３９】
請求項６に記載の固体分散体を調製する工程であって、溶媒中、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物、およびＨＰＭＣＡＳの溶液を噴霧乾燥させることを含んでなり、前記溶液が約２５重量％までの固体負荷量を有する、工程。
【請求項４０】
前記溶媒がアセトンまたはメタノールである、請求項３９に記載の工程。
【請求項４１】
前記固体分散体が、アセトン中、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物、およびＨＰＭＣＡＳの溶液を噴霧乾燥させることによって調製され、前記アセト

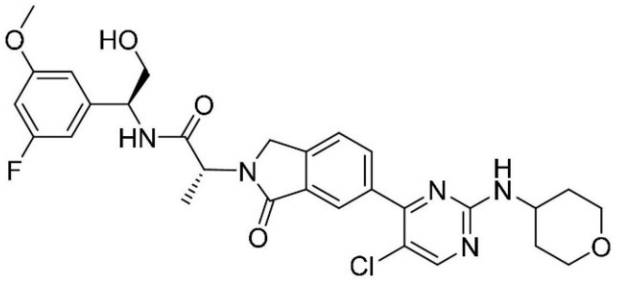
ン溶液が約１０重量％までの固体負荷量を有する、請求項３９に記載の工程。
【請求項４２】
化合物Ｉが遊離塩基水和物である、請求項３９に記載の工程。
【請求項４３】
化合物Ｉが遊離塩基一水和物である、請求項３９に記載の工程。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２１年１０月２６日に出願された米国仮出願第６３／２７１，９７７号の３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ． §１１９（ｅ）に基づく利益を主張するものであり、その全体が引用することにより本明細書の一部とされる。
【０００２】
本願は、ＥＲＫ１／２阻害剤の組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ１／２）は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）シグナル伝達経路の主要な成分を構成する、偏在的に発現するタンパク質セリン／スレオニンキナーゼである。ＭＡＰＫ経路は、細胞周期の進行、細胞遊走、細胞生存、分化、代謝、増殖および転写を含む様々な細胞プロセスを調節する、進化的に保存された細胞シグナル伝達経路である。ＥＲＫ１／２活性は、ＭＡＰＫ経路の上流成分内の活性化変異の結果として、癌において一般的にアップレギュレートされる。ＥＲＫ１／２阻害剤は、治療、特に癌の治療に有用である。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
安定であり、かつ／または製剤化が容易であり、かつ／または改善されたバイオアベイラビリティおよび／または改善された薬物動態プロファイルを有する、ＥＲＫ１／２阻害剤化合物を含んでなる組成物が必要とされている。有効成分のバイオアベイラビリティは、治療効果に影響を与え得る。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
概要
本開示は、１つの実施形態において、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなる組成物を提供する。
【化１】



Ｉ

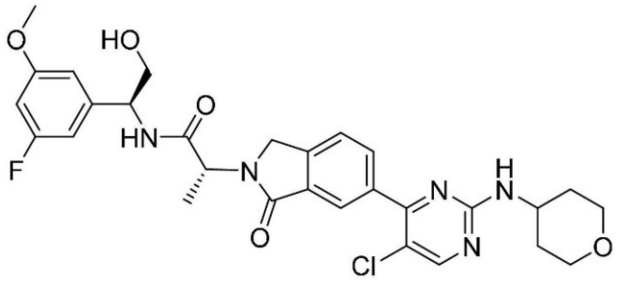
【０００６】
化合物Ｉは、（２Ｒ）－２－（６－｛５－クロロ－２－［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）－Ｎ－［（Ｓ）－１－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］プロパンアミドと呼称される。本明細書では、１つの側

面において、式：
【化２】



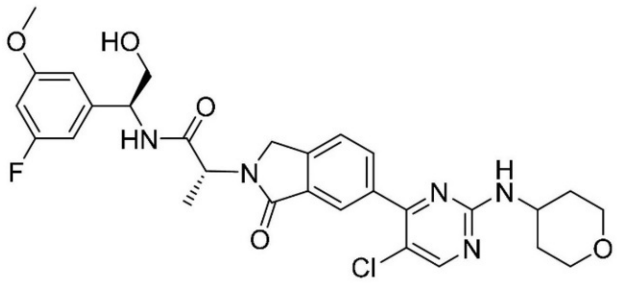
I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物と水溶性ポリマーを含んでなる医薬組成物が提供される。
【０００７】
１つの側面において、本明細書では、式：
【化３】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されている、
固体分散体が提供される。
【０００８】
別の側面において、本明細書では、固体分散体を含んでなり、前記固体分散体は、
式：
【化４】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されており；かつ固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な

塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比が約１：３である、錠剤が提供される。

【０００９】

本明細書ではまた、癌を治療するための、本明細書に記載の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなる任意の組成物に使用も提供される。さらに、癌を治療する方法であって、必要とする個体に本明細書に記載の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなる組成物を投与することを含んでなる方法も提供される。

【００１０】

以下、添付の図面を参照しながら、本願の実施形態を単なる例示として説明する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、化合物Ｉの特定の組成物の溶解プロファイルを示す。

【図２】図２は、化合物Ｉの特定の組成物の溶解試験後の薬物スペシエーションデータを示す。

【図３】図３は、化合物Ｉの特定の組成物の溶解プロファイルを示す。

【図４Ａ】図４Ａは、実施例４に記載されるようなイヌ薬物動態（ＰＫ）試験における化合物Ｉ遊離塩基水和物処方物の投与後の血漿濃度を示す。エラーバーは標準偏差を表す。

【図４Ｂ】図４Ｂは、実施例４に記載されるようなイヌＰＫ試験における化合物Ｉ遊離塩基水和物処方物の投与後の曲線下面積（ＡＵＣ）の比較を示す。エラーバーは標準偏差を表す。

【図４Ｃ】図４Ｃは、実施例４に記載されるようなイヌ薬物動態（ＰＫ）試験におけるＡＵＣを示す。

【図５Ａ】図５Ａは、霊長類ＰＫ試験における化合物Ｉ遊離塩基水和物処方物の投与後のＡＵＣｌａｓｔを示す。

【図５Ｂ】図５Ｂは、霊長類ＰＫ試験における化合物Ｉ遊離塩基水和物処方物の投与後のＣｍａｘを示す。

【図５Ｃ】図５Ｃは、霊長類ＰＫ試験における化合物Ｉ遊離塩基水和物処方物の投与後の曲線下面積（ＡＵＣ）の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

詳細な説明

化合物Ｉは、全体が引用することにより本明細書の一部とされるＷＯ２０１７／０６８４１２の実施例６８５として記載されている。化合物Ｉは、癌およびＷＯ２０１７／０６８４１２に記載される他の病態の治療に有用である。化合物Ｉの処方において、固体分散体内の化合物Ｉの重量とポリマーの重量に基づく相対量が、化合物Ｉのバイオアベイラビリティに予想外の影響を及ぼすことが判明した。

【００１３】

定義

以下の説明は、本技術の例示的な実施形態を示す。しかしながら、このような説明は、本開示の範囲の限定を意図するものではなく、代わりに例示的な実施形態の説明として提供されると認識されるべきである。

【００１４】

本明細書で使用される場合、以下の語、句および記号は、それらが使用される文脈が別段のことを示す場合を除き、一般に、以下に示されるような意味を有することが意図される。

【００１５】

２つの文字または記号の間にないダッシュ（「－」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２は炭素原子を介して結合している。化学基の先頭または末尾のダッシュは便宜上のものであり、化学基は通常の意味を失うことなく、１ま

たは複数のダッシュを用いて示すこともできるし、用いずに示すこともできる。構造中の引かれた波線は、基の結合点を示す。化学的または構造的に必要でない限り、化学基の書き順や命名順によって方向性が示されたり暗示されたりすることはない。

【００１６】

本明細書において、「約」ある値またはあるパラメーターという場合には、その値またはパラメーター自体に向けられた実施形態を含む（説明する）。特定の実施形態において、「約」という用語は、示された量±１０％を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±５％を含む。特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±１％を含む。また、「約Ｘ」という用語には、「Ｘ」の説明も含まれる。また、単数形の「１つの(a)」および「その(the)」は、文脈が明らかに別段のことを示さない限り、複数形の指示対象を含む。従って、例えば、「化合物」という場合には、複数のそのような化合物を含み、「アッセイ」という場合には、当業者に公知の１以上のアッセイおよびその等価物への言及を含む。

【００１７】

「アルキル」とは、非分岐または分岐飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用される場合、アルキルは、１～２０個の炭素原子（すなわち、Ｃ１－２０アルキル）、１～８個の炭素原子（すなわち、Ｃ１－８アルキル）、１～６個の炭素原子（すなわち、Ｃ１－６アルキル）、または１～４個の炭素原子（すなわち、Ｃ１－４アルキル）を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、および３－メチルペンチルが含まれる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が化学名称に示されるか、または分子式によって特定される場合、その炭素数を有する総ての位置異性体が包含され得、従って、例えば、「ブチル」には、ｎ－ブチル（すなわち、－（ＣＨ２）３ＣＨ３）、ｓｅｃ－ブチル（すなわち、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３）、イソブチル（すなわち、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２）およびｔｅｒｔ－ブチル（すなわち、－Ｃ（ＣＨ３）３）が含まれ、「プロピル」には、ｎ－プロピル（すなわち、－（ＣＨ２）２ＣＨ３）およびイソプロピル（すなわち、－ＣＨ（ＣＨ３）２）が含まれる。

【００１８】

「アルケニル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、かつ２～２０個の炭素原子（すなわち、Ｃ２－２０アルケニル）、２～８個の炭素原子（すなわち、Ｃ２－８アルケニル）、２～６個の炭素原子（すなわち、Ｃ２－６アルケニル）、または２～４個の炭素原子（すなわち、Ｃ２－４アルケニル）を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（１，２－ブタジエニルおよび１，３－ブタジエニルを含む）が含まれる。

【００１９】

「アリール」は、単環を有する（例えば、単環式）または縮合系を含む複数の環を有する（例えば、二環式または三環式）芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、６～２０個の環炭素原子（すなわち、Ｃ６－２０アリール）、６～１２個の炭素環原子（すなわち、Ｃ６－１２アリール）、または６～１０個の炭素環原子（すなわち、Ｃ６－１０アリール）を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントリルが含まれる。しかしながら、アリールは、以下に定義されるヘテロアリールとは何ら包含または重複がない。１以上のアリール基がヘテロアリールと縮合している場合、生じる環系はヘテロアリールである。１以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合している場合、生じる環系はヘテロシクリルである。

【００２０】

「シクロアルキル」は、単環または縮合、架橋、およびスピロ環系を含む複数の環を有する飽和または部分不飽和の環式アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも１つの二重結合を有する環式基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、３～２０個の環炭素原子（すなわち、Ｃ３

－２０シクロアルキル）、３～１２個の環炭素原子（すなわち、Ｃ３－１２シクロアルキル）、３～１０個の環炭素原子（すなわち、Ｃ３－１０シクロアルキル）、３～８個の環炭素原子（すなわち、Ｃ３－８シクロアルキル）、または３～６個の環炭素原子（すなわち、Ｃ３－６シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート」は、ＨＰＭＣＡＳまたはヒプロメロースアセテートスクシネート（例えば、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）、Ｓｈｉｎ－Ｅｔｓｕ　ＡＱＯＡＴ（登録商標）、または他の市販の等価物）と互換的に呼称することができる。ＨＰＭＣＡＳは、様々な分子量（例えば、１０，０００～５００，０００ｄａ）を有し、アセチルおよびスクシノイル基の置換度ならびに粒度（例えば、ＦまたはＧ）が異なる種々の等級（例えば、Ｌ、Ｍ、またはＨ）で市販されている。例えば、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）のＬ級が市販されており、５～９％のアセチル含量、１４～１８％のスクシノイル含量、２０～２４％のメトキシル含量、および５～９％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。例えば、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）のＭ級が市販されており、７～１１％のアセチル含量、１０～１４％のスクシノイル含量、２１～２５％のメトキシル含量、および５～９％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。例えば、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）のＳ級が市販されており、１０～１４％のアセチル含量、４～８％のスクシノイル含量、２２～２６％のメトキシル含量、および６～１０％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。各等級は、細粒（Ｆ）および顆粒（Ｇ）の粒度で入手可能である。場合によっては、細粒（Ｆ）型は１０ミクロン以下の平均粒度であり、顆粒（Ｇ）型は２０ミクロン以下の平均粒度である。

【００２２】

「任意選択の」または「場合により」という用語は、次に記載される事象または状況が生じても生じなくてもよく、その記載は前記の事象または状況が生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。また、「場合により置換されていてもよい」という用語は、指定された原子または基上のいずれか１以上の水素原子が水素以外の部分で置換されていてもされていなくてもよいことを指す。

【００２３】

化合物のいくつかは、互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体との平衡状態で存在得る。いずれの互変異性体が示されているかによらず、また互変異性体間の平衡の性質によらず、当業者には、化合物はアミドおよびイミド酸互変異性体の両方を含んでなると理解される。従って、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

【００２４】

本明細書で示されるいずれの式または構造も、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は、１以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置換されていること以外は、本明細書に与えられた式によって示される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、限定するものではないが、２Ｈ（重水素、Ｄ）、３Ｈ（トリチウム）、１１Ｃ、１３Ｃ、１４Ｃ、１５Ｎ、１８Ｆ、３１Ｐ、３２Ｐ、３５Ｓ、３６Ｃｌおよび１２５Ｉが含まれる。本開示の様々な同位体標識化合物、例えば、３Ｈおよび１４Ｃなどの放射性同位体が組み込まれた化合物。このような同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度論研究、薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）もしくは単光子放射コンピューター断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）などの検出もしくは画像化技術、または患者の放射性治療に有用であり得る。

【００２５】

本開示はまた、炭素原子に結合した１～ｎ個の水素が重水素で置換されている式Ｉの化

合物の「重水素化類似体」も含み、式中、ｎは分子中の水素の数である。このような化合物は、代謝に対する抵抗性の増加を示し、従って、哺乳動物、特にヒトに投与した場合の式Ｉの化合物の半減期を延長するのに有用である。例えば、Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)を参照されたい。このような化合物は、例えば、１以上の水素が重水素で置換されている出発物質を用いるなど、当技術分野で周知の手段によって合成される。

【００２６】

本開示の重水素標識または置換治療化合物は、分布、代謝および排泄（ＡＤＭＥ）に関連する、改善されたＤＭＰＫ（薬物代謝および薬物動態）特性を有し得る。重水素のような重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えばｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の延長、用量要求の低減、および／または治療指数の改善から生じる特定の治療上の利点をもたらし得る。１８Ｆ標識化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ研究に有用であり得る。本開示の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、スキームまたは後述の実施例および調製に開示される手順を実施することによって調製することができる。この文脈における重水素は、式Ｉの化合物における置換基とみなされると理解される。

【００２７】

このような重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義することができる。本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に断りのない限り、ある位置が「Ｈ」または「水素」として具体的に指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成で水素を有すると理解される。従って、本開示の化合物において、重水素（Ｄ）として具体的に指定される原子は、重水素を表すことを意味する。

【００２８】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および／またはカルボキシル基またはそれらと類似の基が存在するために酸塩および／または塩基塩を形成し得る。「塩」は、無機酸、無機塩基、有機酸、または有機塩基から誘導され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などからの塩が含まれる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、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、テトラヒドロフランカルボン酸などからのものが含まれる。無機塩基から誘導される塩としては、単に例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基から誘導される塩としては、限定するものではないが、第１級、第２級、および第３級アミンの塩が含まれる。

【００２９】

また、本明細書に記載の化合物Ｉの薬学上許容可能な塩、水和物、溶媒和物、および互変異性形を含んでなる組成物も提供される。「薬学上許容可能な」または「生理学的に許容可能な」とは、獣医学的またはヒト医薬的用途に好適な医薬組成物を調製する上で有用な化合物、塩、組成物、投与形および他の材料を指す。

【００３０】

所与の化合物の「薬学上許容可能な塩」という用語は、その所与の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、かつ生物学的にまたはそれ以外の点で望ましくないものではない塩を指す。「薬学上許容可能な塩」または「生理学的に許容可能な塩」には、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩が含まれる。さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、その酸塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学上許容可能な付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従い、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することによって生成され得る。当業者は、非毒性

の薬学上許容可能な付加塩を調製するために使用可能な様々な合成方法論を認識するであろう。薬学上許容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などからのものが含まれる。有機酸からの塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、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、サリチル酸などからのものが含まれる。同様に、薬学上許容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩としては、単に例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基から誘導される塩としては、限定するものではないが、第１級、第２級、および第３級アミン、例えば、アルキルアミン（すなわち、ＮＨ２（アルキル））、ジアルキルアミン（すなわち、ＨＮ（アルキル）２）、トリアルキルアミン（すなわち、Ｎ（アルキル）３）、置換アルキルアミン（すなわち、ＮＨ２（置換アルキル））、ジ（置換アルキル）アミン（すなわち、ＨＮ（置換アルキル）２）、トリ（置換アルキル）アミン（すなわち、Ｎ（置換アルキル）３）、アルケニルアミン（すなわち、ＮＨ２（アルケニル））、ジアルケニルアミン（すなわち、ＨＮ（アルケニル）２）、トリアルケニルアミン（すなわち、Ｎ（アルケニル）３）、置換アルケニルアミン（すなわち、ＮＨ２（置換アルケニル））、ジ（置換アルケニル）アミン（すなわち、ＨＮ（置換アルケニル）２）、トリ（置換アルケニル）アミン（すなわち、Ｎ（置換アルケニル）３、モノ－、ジ－またはトリ－シクロアルキルアミン（すなわち、ＮＨ２（シクロアルキル）、ＨＮ（シクロアルキル）２、Ｎ（シクロアルキル）３）、モノ－、ジ－またはトリ－アリールアミン（すなわち、ＮＨ２（アリール）、ＨＮ（アリール）２、Ｎ（アリール）３）、または混合アミンなどが含まれる。好適なアミンの具体例としては、単に例として、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（イソ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、Ｎ－エチルピペリジンなどが含まれる。

【００３１】

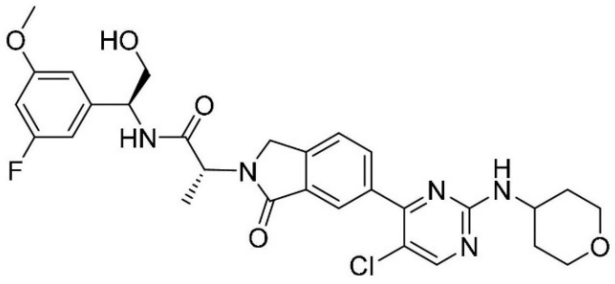
本明細書で提供される遊離塩基、塩、または薬学上許容可能な塩は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される「溶媒和物」であってもよい。本明細書に記載の化合物Ｉの塩および遊離塩基の溶媒和物が提供される。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。本明細書に提供される塩または薬学上許容可能な塩は、水和物であり得る。また、本明細書に記載の化合物Ｉの遊離塩基の「水和物」も提供される。いくつかの実施形態では、水和物は一水和物である。

【００３２】

組成物

本明細書において、式：

【化５】



Ｉ

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物と水溶性ポリマーを含んでなる医薬組成物が提供される。

【００３３】

いくつかの実施形態では、水溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドン／ビニルアセテート（ＰＶＰＶＡ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、または任意の等級のヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）である。いくつかの実施形態では、水溶性ポリマーはＨＰＭＣＡＳである。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳの等級はＬであり、５～９％のアセチル含量、１４～１８％のスクシノイル含量、２０～２４％のメトキシル含量、および５～９％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳの等級はＭであり、７～１１％のアセチル含量、１０～１４％のスクシノイル含量、２１～２５％のメトキシル含量、および５～９％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳの等級はＳであり、１０～１４％のアセチル含量、４～８％のスクシノイル含量、２２～２６％のメトキシル含量、および６～１０％のヒドロキシプロポキシ含量を含んでなる。これらの実施形態のいずれにおいても、ＨＰＭＣＡＳは、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）として市販されているＦ粒径などの細粒粒径を有する。これらの実施形態のいずれにおいても、ＨＰＭＣＡＳは、Ａｑｕａｓｏｌｖｅ（商標）として市販されているＧ粒径などの顆粒粒径を有する。

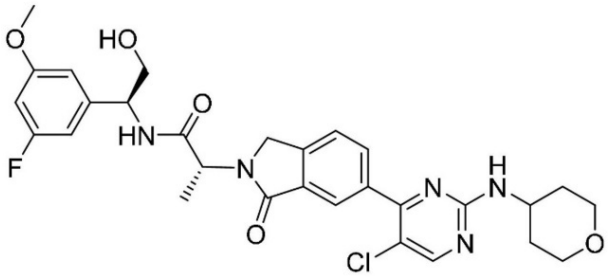
【００３４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物Ｉの遊離塩基水和物を含んでなる。本明細書に提供されるいくつかのまたは任意の実施形態では、組成物は、化合物Ｉの遊離塩基一水和物を含んでなる。本明細書に提供されるいくつかのまたは任意の実施形態では、組成物は、ＷＯ２０１８／１９３４１０に記載されるような化合物ＩのＢ型を含んでなる。

【００３５】

本明細書ではさらに、式：

【化６】



Ｉ

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、

化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されている、

固体分散体が提供される。

【００３６】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約１０％～約５０重量％の量で固体分散体中に存在する。言い換えれば、いくつかの実施形態では、固体分散体１００ｇにつき、固体分散体の総重量の１０～５０ｇが化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量に由来し、固体分散体の総重量の９０～５０ｇがＨＰＭＣＡＳに由来する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約２０％～約５０重量％の量で固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約２０％～約３０重量％の量で固体分散体中に存在する。

【００３７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物

は、実質的に非晶質である。いくつかの実施形態では、固体分散体内で、少なくとも９８％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。いくつかの実施形態では、固体分散体内で、少なくとも９５％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。いくつかの実施形態では、固体分散体内で、少なくとも９０％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。いくつかの実施形態では、固体分散体内で、化合物Ｉは、遊離塩基またはその溶媒和物である。いくつかの実施形態では、固体分散体内で、化合物Ｉは、遊離塩基水和物である。

【００３８】

いくつかの実施形態では、固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの重量比は、約１：１～約１：５である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの重量比は、約１：２～約１：４である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの重量比は、約１：３である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの重量比は、約１：２である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの重量比は、約１：１である。

【００３９】

いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約５０重量％を超える量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約６０重量％を超える量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７０重量％を超える量で存在する。

【００４０】

いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約６０％～約８０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７０％～約８０重量％の量で存在する。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約５０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約６０重量の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７５重量％の量で存在する。

【００４２】

いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約５０重量％の量で存在し、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約５０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約６０重量％の量で存在し、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約４０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７０重量％の量で存在し、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、固体分散体の約７５重量％の量で存在し、化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、固体分散体の約２５重量％の量で存在する。

【００４３】

いくつかのまたは任意の実施形態では、固体分散体内のＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳの約５～約１４重量％の範囲のアセチル含量、および約５～約２０重量％の範囲のスクシノイル含量を有する。いくつかの実施形態では、固体分散体内のＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳの約７～約１１重量％の範囲のアセチル含量、および約１０～約１４重量％の範囲のスクシノイル含量を有する。

【００４４】

錠剤のいくつかの実施形態では、固体分散体は、錠剤の約４０～７０重量％を占める。錠剤のいくつかの実施形態では、固体分散体は、錠剤の約４０％、約４５％、約５０％、

約５５％、約６０％、約６５％、または約７０重量％を占める。錠剤のいくつかの実施形態では、固体分散体は、錠剤の約６０重量％を占める。

【００４５】

本明細書では、本明細書に記載の固体分散体を含んでなる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、錠剤として処方される。いくつかの実施形態では、組成物は、内顆粒層と外顆粒層を含んでなる錠剤として処方される。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は内顆粒層にあり、内顆粒層はさらに、本明細書に記載されるような付加的賦形剤を含んでなる。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は外顆粒層にあり、外顆粒層はさらに、本明細書に記載されるような付加的賦形剤を含んでなる。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は内顆粒層と外顆粒層にあり、内顆粒層および／または外顆粒層はさらに、本明細書に記載されるような付加的賦形剤を含んでなる。

【００４６】

錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層は、約８～１８％、約１０～１８％または約１２～１８重量％の微晶質セルロースを含んでなる。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層はさらに、約８～１８％、約１０～１８％または約１２～１８重量％のラクトースを含んでなる。いくつかの実施形態では、ラクトースは、ラクトース一水和物である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、凝集ラクトース一水和物（例えば、Ｔａｂｌｅｔｔｏｓｅ（登録商標））である。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層はさらに、約２～８％、約４～８％または約６～８重量％のクロスカルメロースナトリウムを含んでなる。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層はさらに、約０．５～２％、または約０．５～１．５重量％の非煙霧シリカを含んでなる。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層はさらに、約０．１～０．５％または約０．２～０．４重量％のステアリン酸マグネシウムを含んでなる。

【００４７】

錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の内顆粒層は、

約８～１８重量％の微晶質セルロース；

約８～１８重量％のラクトース一水和物；

約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；

約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および

約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム

を含んでなる。

【００４８】

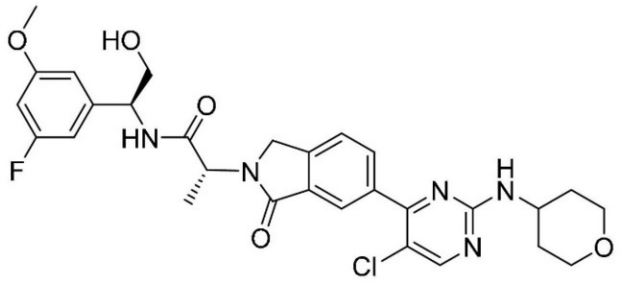
いくつかの実施形態では、内顆粒層中の微晶質セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、非煙霧シリカおよび／またはステアリン酸マグネシウム重量％量は、上記のいずれかの実施形態または実施例の節に記載される通りである。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、内顆粒層にある。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、外顆粒層にある。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、内顆粒層と外顆粒層にある。

【００４９】

錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、約０～１４％、または約５～１４重量％の微晶質セルロースを含んでなる。いくつかの実施形態では、固体分散体は内顆粒層にあり、外顆粒層は、微晶質セルロースを含まない。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、約０～１４％、または約５％～約１０重量％のラクトースを含んでなる。いくつかの実施形態では、ラクトースは、ラクトース一水和物である。いくつかの実施形態では、ラクトースは、凝集ラクトース一水和物（例えば、Ｔａｂｌｅｔｔｏｓｅ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、固体分散体は内顆粒層にあり、外顆粒層はラクトースを含まない。

【００５０】
錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、約２～８％、または約３～５重量％のクロスカルメロースナトリウムを含んでなる。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、約０．５～２％、または約０．５～１．５重量％の非煙霧シリカを含んでなる。錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、約０．１～０．５％、または約０．２～０．４重量％のステアリン酸マグネシウムを含んでなる。
【００５１】
錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、
約０～１４重量％の微晶質セルロース；
約０～１４重量％のラクトース一水和物；
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる。
【００５２】
錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤の外顆粒層は、
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる。
【００５３】
いくつかの実施形態では、外顆粒層中の微晶質セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、非煙霧シリカおよび／またはステアリン酸マグネシウムの重量％量は、上記のいずれかの実施形態または実施例の節に記載される通りである。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、内顆粒層にある。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、外顆粒層にある。これらの実施形態のいくつかにおいて、固体分散体は、内顆粒層と外顆粒層にある。
【００５４】
錠剤として処方される医薬組成物のいくつかの実施形態では、錠剤(table)は、フィルムでコーティングされている。いくつかの実施形態では、フィルムコートは、ポリマー、可塑剤および／または色素を含んでなる。錠剤フィルムコーティング中のポリマーの例としては、限定するものではないが、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン（コポビドン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、メタクリル酸コポリマー、メチルセルロース、エチルセルロースまたは他の任意の好適なフィルム形成ポリマーが含まれる。錠剤フィルムコーティング中の可塑剤の例としては、限定するものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ポリエチレングリコール、トリアセチン、ステアリン酸、クエン酸、フタル酸エステルまたは他の任意の好適な可塑剤が含まれる。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、ＯＰＡＤＲＹ ＩＩ（登録商標）である。
【００５５】
１つの側面において、本明細書では、固体分散体を含んでなり、固体分散体は、式：

【化７】



Ｉ

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、

化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されており；かつ固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比は約１：３である、錠剤が提供される。錠剤のいくつかの他の実施形態では、固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比は、約１：２、または約１：１である。

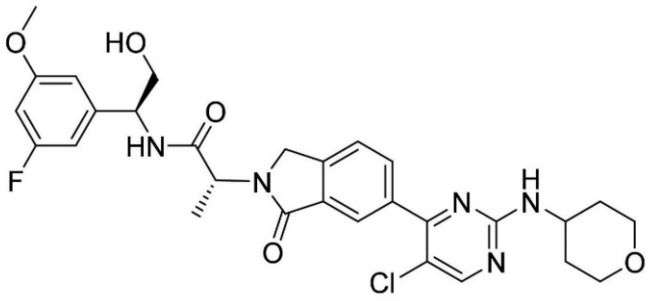
【００５６】

錠剤のいくつかの実施形態では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、実質的に非晶質である。錠剤のいくつかの実施形態では、少なくとも９８％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。錠剤のいくつかの実施形態では、少なくとも９５％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。錠剤のいくつかの実施形態では、少なくとも９０％の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物が非晶質形態である。錠剤のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは、遊離塩基またはその溶媒和物である。錠剤のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは、遊離塩基水和物である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、式：

【化８】



Ｉ

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、

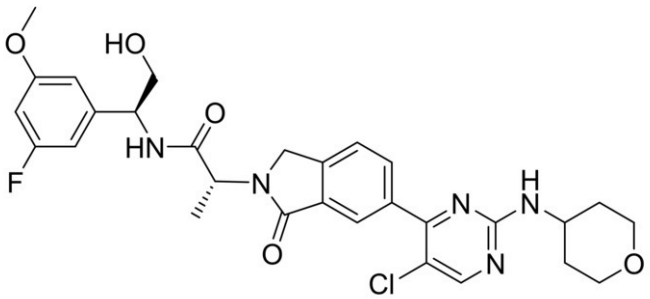
約４０～８０重量％の、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの固体分散体（化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、実質的に非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されており、固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比は約１：３である）；

約８～１８重量％の微晶質セルロース；

約８～１８重量％のラクトース一水和物；
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる内顆粒部分と、
約２～８重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約０．５～２重量％の非煙霧シリカ；および
約０．１～０．５重量％のステアリン酸マグネシウムと
を含んでなる外顆粒部分
を含んでなる、錠剤組成物が提供される。

【００５８】

別の側面において、本明細書では、
式：
【化９】



I

を有する化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含んでなり、
約６０重量％の、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物とＨＰＭＣＡＳの固体分散体（化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、実質的に非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロールアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでなるポリマーマトリックス内に分子分散されており、固体分散体中の化合物Ｉまたはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の重量と固体分散体中のＨＰＭＣＡＳの重量の比は約１：３である）；
約１４重量％の微晶質セルロース；
約１３．５重量％のラクトース一水和物；
約６重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約１重量％の非煙霧シリカ；および
約０．２５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる内顆粒部分と、
約４重量％のクロスカルメロースナトリウム；
約１重量％の非煙霧シリカ；および
約０．２５重量％のステアリン酸マグネシウム
を含んでなる外顆粒部分
を含んでなる、錠剤組成物が提供される。

【００５９】

化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の錠剤組成物のいくつかの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳの約７％～約１１重量％の範囲のアセチル含量、および約１０％～約１４重量％の範囲のスクシノイル含量を有する。

【００６０】

本明細書では、癌を治療するための本明細書に記載の組成物の使用が提供される。

【００６１】

また、癌を治療する方法であって、必要とする個体に本明細書に記載の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の組成物を投与することを含んでなる方法も提供される。

【００６２】

本明細書では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の固体分散体を調製するための工程であって、溶媒中、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物、およびＨＰＭＣＡＳの溶液を噴霧乾燥させることを含んでなり、前記溶液は約２０重量％までの固体負荷量を有する工程が提供される。いくつかの実施形態では、溶液は、約５％～約１５％、または約１０％の固体負荷量を有する。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノールとアセトンの混合物である。この工程のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは遊離塩基である。この工程のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは遊離塩基一水和物である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉは、ＷＯ２０１８／１９３４１０に記載されるようなＢ型であり、ここで、Ｂ型は化合物Ｉの遊離塩基一水和物である。

【００６３】

本明細書では、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の固体分散体を調製するための工程であって、アセトン中、化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物、およびＨＰＭＣＡＳの溶液を噴霧乾燥させることを含んでなり、アセトン中の溶液は、約１０重量％までの固体負荷量を有する工程が提供される。いくつかの実施形態では、アセトン中の溶液は、約５％～約１０％の固体負荷量を有する。この工程のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは遊離塩基である。この工程のいくつかの実施形態では、化合物Ｉは遊離塩基水和物である。

【００６４】

本開示の化合物Ｉ、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物は、容易に入手できる出発材料から，一般的な方法および例えばＷＯ２０１７／０６８４１２に記載されている手順を用いて調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に断りのない限り、他のプロセス条件も使用できることが認識されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者ならば慣例の最適化手順によって決定することができる。

【実施例】

【００６５】

以下の実施例は、本開示の特定の実施形態を示すために含まれる。以下に続く実施例において開示される技術は、本開示の実施において良好に機能するための技術を表し、従って、その実施のための特定の様式を構成すると考えることができることが、当業者は理解すべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示される特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、それでもなお、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得ることができることを理解すべきである。入手可能であれば、試薬は、例えばＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈまたは他の化学品供給業者から商業的に購入することができる。

【００６６】

実施例１－１：化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ　１：３の固体分散体の調製

この非晶質固体分散体は、化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ（信越化学工業、Ｍ級、Ｇ粒径）を１：３の比で含んでなる。固体分散体は、アセトンから、２グラムの化合物Ｉの遊離塩基水和物結晶形Ｂおよび６グラムのＨＰＭＣＡＳの溶液を、固体負荷量１０％ｗ／ｗ、または場合により負荷量約４％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗとして噴霧乾燥させることにより製造した。化合物Ｉの遊離塩基一水和物結晶形Ｂは、ＷＯ２０１８／１９３４１０に記載の通りに調製した。固体分散体は、噴霧乾燥工程を用いて調製した。この噴霧乾燥工程は、供給用液の調製、噴霧乾燥および二次乾燥の３つのステップを含んだ。供給溶液を調製する

ために、全アセトン量の９０％を反応器に加え、次に、化合物Ｉを反応器に加えた。混合物を固体が溶解するまで室温で撹拌した。ＨＰＭＣＡＳ（信越化学工業、Ｍ級、Ｇ粒径）を加え、混合物を固体の大部分が溶解するまで室温で撹拌した。残りの量のアセトンを反応器に加え、固体が溶解するまでさらなる時間（３０分以上）撹拌を続けた。噴霧乾燥のため、噴霧乾燥機（Ｂｅｎｄ社製ＢＬＤ－３５）を窒素ガスで安定化させ、次いで溶液を導入し、湿潤噴霧を袋に回収し、次いで回収した湿潤噴霧乾燥物を真空トレイで残留溶媒が１５００ｐｐｍ以下になるまで二次乾燥した。噴霧乾燥物は非晶質の白色から灰白色の固体であり、収率は８６．８％であった。

【００６７】

実施例１－２：化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ　１：１の固体分散体の調製

この非晶質固体分散体は、化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ（信越化学工業、Ｍ級、Ｇ粒径）を１：１の比で含んでなる。固体分散体は、４グラムの化合物Ｉの遊離塩基水和物結晶形Ｂと４グラムのＨＰＭＣＡＳから、実施例１－１と同様の手順を用いて噴霧乾燥させることによって製造した。

【００６８】

実施例１－３：化合物Ｉ：ＨＰＭＣ　１：３の固体分散体の調製

この非晶質固体分散体は、化合物Ｉ：ＨＰＭＣ（ＪＲＳ　ＰＨＡＲＭＡ、Ｅ３級）を１：３の比で含んでなる。固体分散体は、２グラムの化合物Ｉの遊離塩基水和物結晶形Ｂと６グラムのＨＰＭＣから、噴霧乾燥溶液の溶媒として９０％メタノール（９：１　メタノール：水）を用いたこと以外は実施例１－１と同様の手順を用いて噴霧乾燥させることによって製造した。

【００６９】

実施例２：固体分散体を含んでなる錠剤の製造

錠剤投与形は、６０％ｗ／ｗの非晶質固体分散体と他の賦形剤を用いた乾式造粒工程を使用して開発した。非晶質固体分散体、微晶質セルロース、ラクトース一水和物、二酸化ケイ素、およびクロスカルメロースナトリウムのそれぞれの塊を崩し、ブレンドした。ステアリン酸マグネシウムはふるいに掛けることで塊を崩し、ブレンドした。これが内部顆粒ブレンドを構成した。この内部顆粒ブレンドを回転圧縮し、粉砕して顆粒とした。顆粒、微晶質セルロース、ラクトース一水和物、二酸化ケイ素、およびクロスカルメロースナトリウムそれぞれの塊を崩し、ブレンドした。ステアリン酸マグネシウムはふるいに掛けることで塊を崩し、従前の単位操作から得られたブレンドとブレンドした。これは、以下の表２に示される重量割合を用いて１２ｋｇスケールで調製された錠剤を構成した。錠剤ブレンドは、回転打錠機で打錠して所望の用量の薬物の錠剤コアとした。錠剤重量は、薬物の異なる用量を得るために変化させた。各用量強度に対して異なるサイズおよび形状の金型を使用した。錠剤コアにパンコーターで化粧コーティングを施した。

【００７０】

以下の表１は、実施例１の固体分散体を含んでなる化合物Ｉの錠剤組成物の組成を示す。

【００７１】

【表１】

	% w/w
内部顆粒	
固体分散体	60%
微晶質セルロース(MCC Ph102)	14%
ラクトース一水和物 (Tablettose 80（登録商標）)	13.5%
クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol（登録商標）)	6%
非煙霧シリカ	1%
ステアリン酸 Mg	0.25%
外部顆粒	
クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol（登録商標）)	4%
非煙霧シリカ	1.0%
ステアリン酸 Mg	0.25%

【００７２】
実施例３－１：溶解試験
実施例１に記載の固体分散体は、処方物の様々な側面およびそれらがどのように差別化され得るかを評価するために、２つの非浸漬溶解試験で評価した。評価した２つの溶解試験には、胃から腸への（Ｇ－ＩＢ）移動微量遠心分離溶解試験および超遠心分離遊離薬物試験が含まれる。
【００７３】
胃－腸間バッファー（Ｇ－ＩＢ）移動溶解試験は、粉末として、まずは空腹時の胃を模倣するためにより低いｐＨで媒体に投与された際のバルク薬物の溶解度を超える薬物の過飽和度を測定するために使用される。胃の媒体に３０分間暴露した後、サンプルは腸を模倣してより高いｐＨの媒体に移される。この試験で測定される薬物濃度は、遊離薬物、ミセル中の薬物、および薬物／ポリマーコロイドとして溶液中に懸濁された薬物の混成である。
【００７４】
超遠心遊離薬物分析は、各処方物に存在する溶存薬物種を決定するために使用される。この試験は、微量遠心試験中のいくつかの時点、すなわち０、３０、６０および９０分に実施され、存在するコロイド種を除去し、遊離薬物およびミセル種中の薬物種のみを残す３００，０００ｇでの遠心工程からなる。微量遠心分離データと組み合わせることで、遊離薬物とコロイドを試験する時点で、その両方の含量を決定することができる。
【００７５】

Ｇ－ＩＢ溶解試験も同様に行われるが、腸媒体への移行する前に３０分間の胃内曝露を行う。Ｇ－ＩＢ溶解試験用の腸媒体は、緩衝剤と胆汁酸塩に関して二重に濃縮されているので、胃への移行工程の後、最終的なｐＨは６．５であり、ＳＩＦ濃度は０．５ｗｔ％である。

【００７６】

微量遠心溶解試験では、沈殿物（未溶解薬物）と全可溶化薬物とに分離される。全可溶化薬物は３つの可溶化種からなる：自由可溶化薬物、胆汁酸塩ミセルと会合した薬物、およびポリマーと会合した薬物（薬物－ポリマーコロイド）。これらの３種はｉｎ　ｖｉｖｏで異なる活性を持ち、処方物を区別する。自由可溶化薬物は最も小さな種であり、吸収に最も利用しやすい。自由可溶化薬物は、攪拌されていない粘膜境界層を通過し、上皮を通して血液に吸収され得る。ミセルと会合した薬物は撹拌されていない粘膜境界層を拡散し、吸収される際に遊離薬物を再供給する。最後に、薬物－ポリマーコロイドもまた、吸収される際に遊離薬物を再供給し、有効拡散速度に寄与することができる。これらのコロイドは、吸収の律速段階によっては重要となり得る。

【００７７】

両溶解試験において、固体分散体処方物は、より高い過飽和溶解度およびより良好な持続性で、化合物Ｉ単独の溶解を上回った。

【００７８】

図１，２は、溶解試験の結果を示す。図１は、組成物、すなわち、１：３　化合物Ｉ遊離塩基水和物：ＨＰＭＣＡＳの重量比の固体分散体（ＳＤ）（２５％ＨＰＭＣＡＳと表示）；１：１　化合物Ｉ遊離塩基水和物：ＨＰＭＣＡＳの重量比の固体分散体（ＳＤ）（５０％ＨＰＭＣＡＳと表示）；１：３　化合物Ｉ遊離塩基水和物：ＨＰＭＣの重量比の固体分散体（ＳＤ）（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、２５％ＨＰＭＣと表示）の溶解データを、化合物Ｉ遊離塩基水和物単独の場合と比較して示す。エラーバーは標準偏差を表す。図１に示されるように、化合物ＩとＨＰＭＣＡＳを１：３の重量比で含んでなる化合物Ｉの固体分散体（２５％ＨＰＭＣＡＳ）は、これらの試験条件下で、他の組成物に比べて優れた溶解プロファイルを有していた。

【００７９】

図２は、溶解試験からのスペシエーションデータを示す。非晶質化合物Ｉの溶解度は約１５μｇ／ｍＬであった。結晶性化合物Ｉの遊離薬物濃度は、非晶質化合物Ｉの溶解度と同等であった。対照的に、固体分散体中の化合物Ｉの遊離薬物濃度は、１３３～１４２μｇ／ｍＬの範囲であった。この試験について、総ての処方物が同等の濃度で試験されるように、総てのサンプルの力価を分析した。総ての固体分散体処方物は、結晶性化合物Iと比較して遊離薬物濃度が向上した。

【００８０】

意外にも、２５％化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ固体分散体は、薬物－ポリマーコロイドの形態の薬物の濃度がはるかに高いことも観察された。特に、５０％化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳの薬物－ポリマーコロイド濃度（１８μｇ／ｍＬ）と比較して、２５％化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳの薬物－ポリマーコロイドの不釣り合いな高濃度（５２９μｇ／ｍＬ）が観察された。コロイド種は薬物濃度を６７１μｇ／ｍＬに増加させ、遊離薬物値より約５００μｇ／ｍＬ高くなった。上述したように、薬物－ポリマーコロイドは、吸収される際に遊離薬物を再供給し、有効拡散速度に寄与し得ることが知られており、コロイドは吸収の律速段階によっては重要となり得る。従って、遊離薬物形態の薬物に加えて、薬物－ポリマーコロイドの形態の薬物の驚くべき高濃度は、化合物Ｉのバイオアベイラビリティに寄与すると考えられる。

【００８１】

実施例３－２：溶解試験

化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳを１：２の比で含んでなる固体分散体（「３３．３％ＨＰＭＣＡＳ」）は、２．７グラムの化合物Ｉの遊離塩基水和物結晶形Ｂおよび５．３グラムのＨＰＭＣＡＳ（信越化学工業、Ｌ級、Ｆ粒径（≦１０ミクロン粒径））から、実施例１と同

様の手順を用いて調製した。簡単に述べれば、０．９ｍＬの胃バッファー中、２ｍｇの試験化合物／ｍＬを、室温で、ｐＨ６．５のＰＢＳ中、０．５％ＳＩＦ　１．８ｍＬ中、最終用量１ｍｇ／ｍＬに移し、総容量１．８ｍＬの試験溶液とした。これらのサンプルを１５，８００ｇで１分間遠心分離した。指定した時点で、５０μＬのアリコートサンプルを５０／５０　アセトニトリル／水で６倍希釈し、ＨＰＬＣによってアッセイした。

【００８２】

実施例３－１に記載のＧ－ＩＢ溶解試験を用い、固体分散体を、２５％化合物Ｉ：ＨＰＭＣＡＳ固体分散体（「２５％ＨＰＭＣＡＳ」）および９５．３％化合物Ｉ（遊離塩基水和物、「結晶性ＡＰＩ」）とともに評価した。結果を表２に示す。

【００８３】

【表２】

サンプル	C_{maxGB} (μg/mL)	$C_{max90\ IB}$ (μg/mL)	$AUC_{4\text{-}90\ IB}$ (min*μg/mL)	$C_{90\ IB}$ (μg/mL)	$Ultra_{90}$ (μg/mL)	C_{1200} (μg/mL)	$Ultra_{1200}$ (μg/mL)
25% HPMCAS	154	703	58,810	668	166	302	148
33.3% HPMCAS	170	441	19,960	185	159	148	151
結晶性 API	20	21	1,610	21	21	21	19

【００８４】

図３は、溶解試験の結果を示す。ここでも、化合物ＩとＨＰＭＣＡＳを１：３の重量比で含んでなる化合物Ｉの固体分散体（２５％ＨＰＭＣＡＳ）を、これらの試験条件下で、他の組成物に比べて優れた溶解プロファイルを有していた。

【００８５】

実施例４：薬物動態（ＰＫ）試験

化合物Ｉを、様々な非晶質噴霧乾燥分散体製剤として、１０ｍｇ／ｋｇの用量で、ビーグル犬（ｎ＝３）に経口投与した。化合物Ｉは、０．５％メトセル「Ａ」懸濁ビヒクル中、２５ｍｇ／ｍＬの濃度で、０．４ｍＬ／ｋｇの投与容量で強制経口投与（ＰＯ）し、１０ｍｇ／ｋｇの投与水準とした。「０．５％メトセル「Ａ」」懸濁ビヒクル」は、３０ｍＬの脱イオン水を撹拌しながら約９０℃に加温することにより調製した。粗熱を取った後、０．５ｇのメトセル「Ａ」（Ｄｏｗ　Ｍｅｔｈｏｃｅｌ　Ａ４Ｍ　Ｐｒｅｍｉｕｍ）を水に加え、よく分散するまで撹拌し、続いて７０ｍＬの脱イオン水を加え、氷浴中でさらに撹拌した。ビヒクルは冷蔵条件下で最大１週間保存した。化合物Ｉの懸濁液は、固体分散体を乳鉢に入れ、０．５％メトセル「Ａ」懸濁ビヒクルを、添加間に乳棒で混ぜながら量を増しつつ加えた。懸濁液をフラスコに移し、１分間撹拌した。

【００８６】

投与後、０．２５、０．５、１、２、４、６、８および２４時間目に、血液サンプル（約１．３ｍＬ）を頸静脈から、カリウムＥＤＴＡを含むチューブに採取した。サンプルを遠心分離し（３，０００×ｇ　＋４℃で１０分）、生じた血漿を赤血球ペレットから分離し、生物学的分析まで－２０℃で保存した。

【００８７】

化合物Ｉを、タンパク質沈殿を用いて抽出した。血漿サンプルは、－２０℃での保存の後に解凍し、５０μＬアリコートを、例えば、化合物Ｉの類似体、例えば、ＷＯ２０１７

／０６８４１２に記載の化合物などの適当な内部標準（ＩＳ）を含有する１５０μＬアセトニトリルで沈殿させた。較正標準および品質対照を血漿中に調製し、同様に抽出した。総てのサンプルを４７００ｒｐｍ、＋４℃で２０分間遠心分離した。上清を、逆相液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）を用いて分析した。

【００８８】

ノンコンパートメント薬物動態解析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　６．３．０．３９５（登録商標）（Ｃｅｒｔａｒａ　ＵＳＡ，Ｉｎｃ）ソフトウエアを用いて行った。計算したパラメーターとしては、クリアランス、最大観察濃度の時間（Ｔｍａｘ）、最大濃度（Ｃｍａｘ）、終末半減期、投与時から最終測定可能濃度までの曲線下面積（ＡＵＣ）（ＡＵＣ０-ｔ）、および無限大まで外挿した値（ＡＵＣ０-∞）を含んだ。

【００８９】

図４Ａは、本実施例のイヌＰＫ試験における化合物Ｉの血漿濃度を示し、図４Ｂは、試験組成物のＡＵＣを示す。以下の表３、４は、本実施例に記載されるイヌＰＫ試験の結果を示す。表３は、１０ｍｇ／ｋｇで噴霧乾燥分散体製剤として経口投与した後の化合物Ｉの平均血漿薬物動態パラメーターをまとめたものである。表４は、種々の処方物で、１０ｍｇ／ｋｇで噴霧乾燥分散体製剤として経口投与した後の化合物Ｉの生物学的同等性を示す。ＴＰＧＳは、Ｄ－α－トコフェリルポリエチレングリコール　１０００スクシネートを指す。比較処方物は、非固体分散体処方物である。

【００９０】

【表３】

固体分散体		Tmax* (h)	C_{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC_{last} (h.ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h.ng/mL)
25% HPMCAS	平均	1.0	51090	2.2	196200	196300
	SD		12560	0.20	67300	67300
50% HPMCAS	平均	1.0	31830	2.5	102800	103000
	SD		5752	0.42	22790	22800
25% HPMC	平均	1.0	19310	2.6	98120	98540
	SD		3989	0.73	56960	57640

*T_{max}は中央値として表し；SDは標準偏差を指す

【００９１】

【表４】

処方物	比較処方物	0.5% Methocel 「A」に懸濁させた固体分散体		
	80% プロピレングルコール, 10% エタノール 10% TPGS	25% HPMCAS	50% HPMCAS	25% HPMC
処方物濃度 (mg/mL)	100	25	25	25
投与容量 (mL/kg)	0.1	0.4	0.4	0.4
用量 (mg/kg)	10	10	10	10
0.25 時点での濃度 (ng/ml)	53792	29915	19821	11504
平均 C_{max} (ng/mL)	68028	51089	31829	19308
Tmax(hr)	0.5	0.25-2	0.5-1	1
平均 AUC_{last} (hr*ng/mL)	214403	196181	102839	98119
平均生物学的同等性(%)	100	92	48	46

【００９２】

表３に示されるように、最大曝露は、２５％ＨＰＭＣＡＳ－Ｍバッチで得られ、８０％プロピレングリコール、１０％エタノール、１０％ＴＰＧＳ処方物と同等の曝露を示した。しかしながら、５０％ＨＰＭＣＡＳおよび２５％ＨＰＭＣバッチは、２５％ＨＰＭＣＡＳ－Ｍバッチおよび８０％プロピレングリコール、１０％エタノール、１０％ＴＰＧＳ処方物と比較して経口曝露の低下を示した（表３）。

【００９３】

本試験は、化合物ＩとＨＰＭＣＡＳを１：３の重量比で含んでなる化合物Ｉの固体分散体は、血漿濃度およびＡＵＣおよびＣｍａｘにより実証されるように、これらの試験条件下で望ましいＰＫプロファイルを有することを示した。予想されなかったことに、組成物はまた、図４Ｂで５０％ＨＰＭＣＡＳ組成物Ｉと比較して２５％ＨＰＭＣＡＳ組成物でエラーバーが小さかったことから示されるように、小さな曝露変動を示した。

【００９４】

図４Ｃに示されるように、５０％ＨＰＭＣＡＳ－Ｍおよび２５％ＨＰＭＣ試験サンプルは、２５％ＨＰＭＣＡＳ－Ｍバッチおよび３３．３３％ＨＰＭＣＡＳ－Ｌバッチの両方と比較して経口曝露の低下を示した。試験サンプルは、１０ｍｇ／Ｋｇで投与した。Ｄｏは

次のように計算した。
【数１】

$$D_o = \frac{用量／容量_GI}{溶解度} \quad D_o>5 \text{ 製剤にあたっては溶解速度を考慮しなければならない}$$

【００９５】
実施例５：霊長類試験
合計６匹の動物を３ウェイ（２＋２＋２）クロスオーバーデザインに使用し、３回の投与機会のそれぞれにおいて、２匹の動物に再構成用ビヒクル（２０ｍｇ／ｋｇ）中のパウダーインボトル（ＰｉＢ）懸濁液中の化合物Ｉを投与し、２匹の動物に実施例１の化合物Ｉ固体分散体懸濁液（２０ｍｇ／ｋｇ）を投与し、別の２匹の動物に実施例２の錠剤形態の化合物Ｉ（２０ｍｇ／ｋｇ）を投与した。再構成用ビヒクルは、プロピレングリコールＵＳＰ　８０．０％ｗ／ｗ；エタノールＵＳＰ　１０．０％ｗ／ｗ；ビタミンＥ　ＴＰＧＳ　ＵＳＰ　１０．０％ｗ／ｗを含んでなり、合計１００．０％ｗ／ｗとした。
【００９６】
本試験の投与は空腹状態で行った。投与２回目および３回目（８日目および１５日目）には、動物に投与するための化合物Ｉ処方物をそれぞれ逆にしたので、最終的に、６匹の動物総てが、３回の経口投与の完了後、３つの異なる処方物（再構成用ビヒクル中のＰｉＢ、固体分散体懸濁液、または錠剤）の化合物Ｉを受けた。固体分散体懸濁液とは、メトセル中の上記実施例１の固体分散体の５％懸濁液を指す。
【００９７】
各投与の最初の１２時間後および非投与日には１日１回、動物を注意深く観察した。体重を測定し、投与前に記録し、薬物動態プロファイリングのための血液サンプルを総ての動物について所定の時点で採取した。化合物Ｉ処置の結果として観察された臨床徴候はなかった。化合物Ｉをパウダーインボトル処方物、固体分散体懸濁液、または錠剤の形態で２０ｍｇ／ｋｇ、７日間隔で３回経口投与した結果、サルの忍容性は良好であった。サンプル分析の前に、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによるサル血漿中の化合物Ｉの濃度を決定するための方法の部分的な適格性確認が、１～２，０００ｎｇ／ｍＬのダイナミックアッセイ範囲において良好に行われた。本研究で得られた血漿サンプルは総てこの方法で分析され、化合物Ｉの血漿濃度はｎｇ／ｍＬで表された。
【００９８】
図５Ａは、本実施形態の霊長類ＰＫ試験における、化合物Ｉの血漿濃度（ＡＵＣｌａｓｔ）を示し、図５Ｂは、化合物Ｉの血漿濃度（Ｃｍａｘ）を示し、図５Ｃは、試験組成物のＡＵＣ（推定）を示す。エラーバーは標準偏差を表す。ＳＤは、固体分散体を指す。ＰｉＢは、パウダーインボトルを指す。錠剤は、上記の実施例２の錠剤組成物を指す。ＡＵＣｌａｓｔは、投与（０時点）から最終測定濃度時（２４時間）までの濃度－時間曲線下面積を指す。
【００９９】
特に断りのない限り、本明細書に使用される総ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているものと同じ意味を有する。
【０１００】
本明細書に例示的に記載された発明は、本明細書に具体的に開示されていない任意の１または複数の要素、１または複数の限定がない場合にも好適に実施することができる。従って、例えば、「含んでなる」、「含む」、「含有する」などの用語は、限定することなく拡大的に読まれるものとする。さらに、本明細書で採用された用語および表現は、限定ではなく説明の用語として使用されており、このような用語および表現の使用には、示され説明された特徴またはその一部のいずれの等価物も排除する意図はなく、特許請求する本発明の範囲内で様々な変更が可能であることが認識される。
【０１０１】

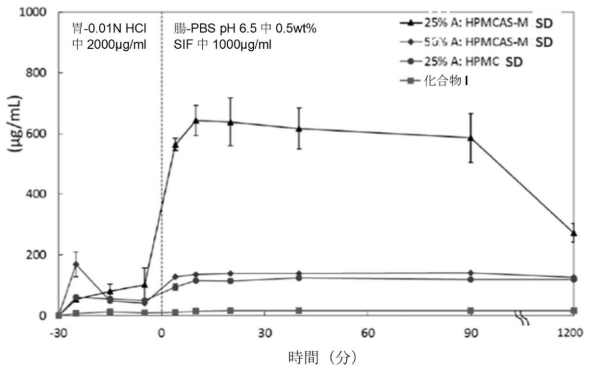
本明細書で言及される総ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それぞれが個々の引用することにより本明細書の一部とされる場合と同じ程度に、その全体が引用することにより本明細書の一部とされることを明示的に示す。矛盾がある場合には、定義を含む本明細書が優先する。

【０１０２】

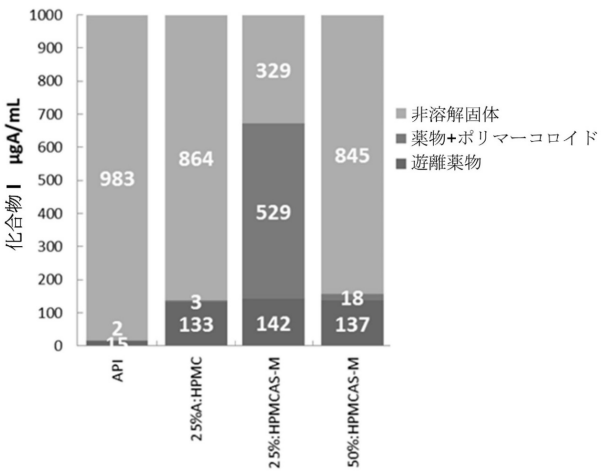
本開示を上記の実施形態と併せて説明してきたが、前述の説明および実施例は、本開示の範囲を例示することを意図しており、限定するものではないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の側面、利点および変更は、本開示が関係する分野の当業者には明らかであろう。

【図面】

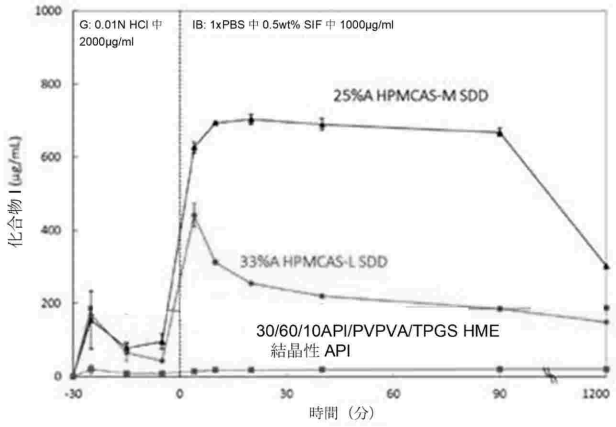
【図１】



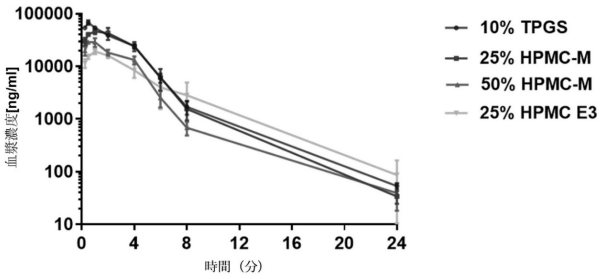
【図２】



【図３】



【図４Ａ】



【図４Ｂ】

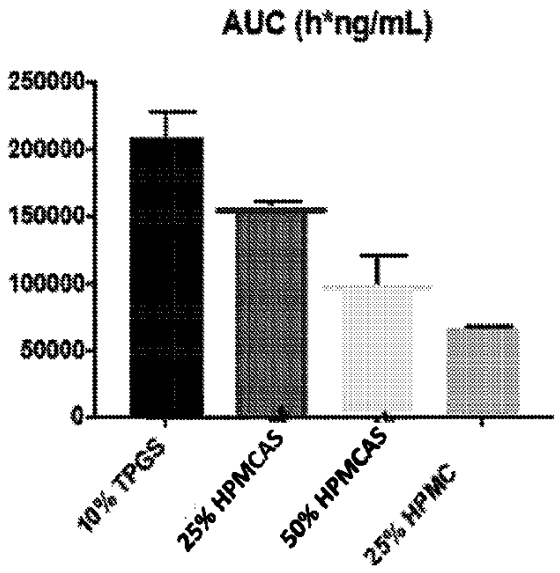
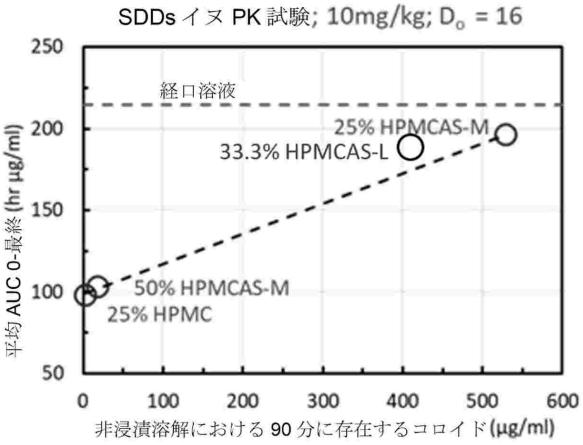
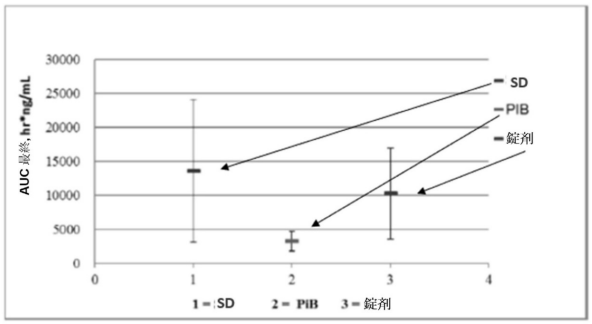


FIG. 4B

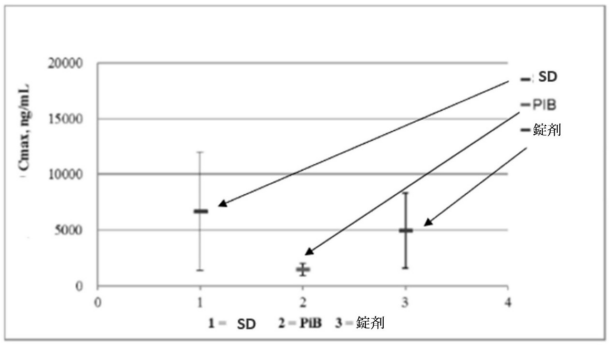
【図４Ｃ】



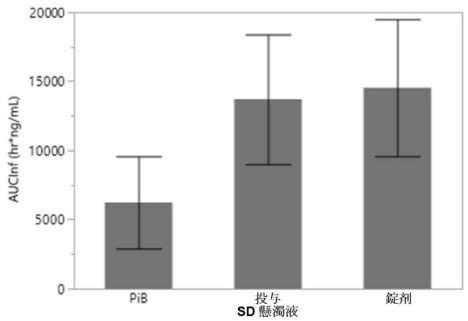
【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図５Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K9/14
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 2021/101889 A1 (READER MICHAEL [GB] ET AL) 8 April 2021 (2021-04-08) paragraph [0150] paragraph [0156] paragraph [0350] paragraph [0102] paragraph [0027] paragraph [0023] paragraph [0362] - paragraph [0363] paragraph [0342] - paragraph [0343] ----- -/--	1,2,4,5, 37,38 3,6-13, 17-26, 39-43 14-16, 27-36

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 February 2023	16/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Weiss, Marie-France

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047769

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NAIR ATHIRA R ET AL: "Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology", AAPS PHARMSCITECH, vol. 21, no. 8, 1 January 2020 (2020-01-01), XP037303939, DOI: 10.1208/S12249-020-01849-Z compounds 5, 5.1, 5.2, 5.3; table II "Hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS)"; page 11 - page 13 figure 5 -----	3,6-13, 17-26, 39-43

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/047769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021101889 A1	08-04-2021	AU 2018255935 A1	07-11-2019
		BR 112019019948 A2	28-04-2020
		CA 3059674 A1	25-10-2018
		CN 110831939 A	21-02-2020
		EP 3612524 A1	26-02-2020
		IL 269803 A	28-11-2019
		JP 7113846 B2	05-08-2022
		JP 2020517598 A	18-06-2020
		KR 20190140957 A	20-12-2019
		MA 52123 A	26-02-2020
		PH 12019502154 A1	29-06-2020
		RU 2019135029 A	20-05-2021
		SG 11201909189Q A	30-10-2019
		TW 201842912 A	16-12-2018
		US 2021101889 A1	08-04-2021
		US 2022169638 A1	02-06-2022
		WO 2018193410 A1	25-10-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*9/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/28	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　シンドゥーリ、マッディネニ
アメリカ合衆国カリフォルニア州、プレザントン、ローズウッド、ドライブ、４４２０、スイート２００、ケアオブ、アステックス、ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
(72)発明者　ニプン、ダバー
アメリカ合衆国カリフォルニア州、プレザントン、ローズウッド、ドライブ、４４２０、スイート２００、ケアオブ、アステックス、ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）　4C076　AA36 AA40 AA44 BB01 CC27 DD29 DD41 DD67 EE06 EE16
EE31 EE32 EE33 EE48
4C086　AA01 BC42 GA02 GA07 MA02 MA05 MA35 MA52 NA10 ZB26