

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-520083

(P2022-520083A)

(43)公表日 令和4年3月28日(2022.3.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	239/48 (2006.01)	C 0 7 D	239/48	C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全43頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-547092(P2021-547092)	(71)出願人	519209451		
(86)(22)出願日	令和2年2月11日(2020.2.11)		インパクト バイオメディシンズ インコ		
(85)翻訳文提出日	令和3年9月24日(2021.9.24)		ーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/017764		IMPACT BIOMEDICINE		
(87)国際公開番号	WO2020/167844		S, INC.		
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0		
(31)優先権主張番号	1902018		7 9 0 1 サミット モリス アヴェニュー		
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)		8 6		
(33)優先権主張国・地域又は機関	フランス(FR)	(74)代理人	100145403		
			弁理士 山尾 憲人		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100162684		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 呉 英燦		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100221523		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 佐藤 渉		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100221567		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 J A K 2 阻害剤の結晶形態

(57)【要約】

本開示は、J A K 2 阻害剤の結晶形態、その組成物、及び J A K 2 媒介性障害を治療する方法を提供する。

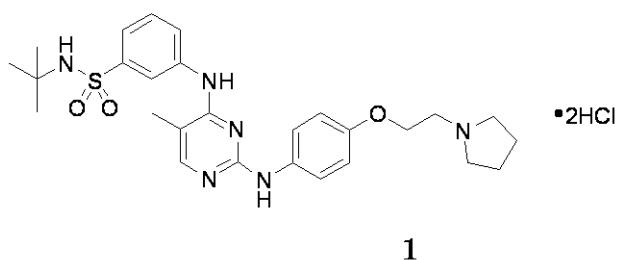
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 1 の結晶形態。

【化 1】



10

【請求項 2】

前記形態が水和物である、請求項 1 の結晶形態。

【請求項 3】

前記形態が、一水和物である、請求項 2 の結晶形態。

【請求項 4】

前記一水和物は、4.3、9.6、10.0、12.4、12.7、及び17.0±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 2 の結晶形態。

20

【請求項 5】

前記一水和物は、そのX線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 2 の結晶形態。

【表 1】

位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]		位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]
4.3	20.776	681		23.6	3.765	2011
9.6	9.220	1040		24.1	3.695	7573
10.0	8.883	692		24.9	3.579	1015
12.4	7.163	825		25.3	3.520	2108
12.7	6.944	1182		25.6	3.484	962
13.5	6.567	2426		26.1	3.410	612
14.2	6.226	1568		26.9	3.317	1246
15.0	5.910	1612		27.2	3.282	1490
16.0	5.531	2875		27.7	3.215	2008
17.0	5.227	7509		30.0	2.979	962
17.6	5.051	2863		30.5	2.934	727
18.0	4.915	5744		31.0	2.888	431
18.6	4.776	1002		31.9	2.803	508
18.9	4.684	472		34.3	2.615	915
21.0	4.229	1594		35.1	2.557	556
21.7	4.089	3006		36.3	2.475	517
22.7	3.912	398				

30

40

【請求項 6】

前記形態が三水和物である、請求項 2 の結晶形態。

【請求項 7】

前記三水和物は、5.4、6.2、11.6、13.9、16.4、及び16.7±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 6 の結晶形態。

50

【請求項 8】

前記三水和物は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 6 の結晶形態。

【表 2】

位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]	位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]
5.4	16.435	988	20.6	4.311	586
6.2	14.334	494	21.0	4.237	325
6.9	12.755	169	21.5	4.131	119
10.4	8.487	191	22.9	3.890	373
11.6	7.640	607	23.2	3.829	387
13.4	6.631	845	24.0	3.704	394
13.9	6.373	1572	24.9	3.583	568
14.5	6.097	635	25.6	3.483	485
14.8	5.997	518	26.2	3.403	533
15.3	5.792	149	26.7	3.338	652
15.8	5.609	484	27.5	3.249	240
16.4	5.391	1340	28.9	3.091	213
16.7	5.299	1418	30.2	2.959	232
18.0	4.940	115	31.5	2.843	250
18.4	4.810	591	33.2	2.702	69
19.8	4.482	944	34.3	2.618	71
20.2	4.406	852	35.5	2.527	90

10

20

【請求項 9】

前記形態が無水である、請求項 1 の結晶形態。

【請求項 10】

前記無水形態は、4.3、6.2、8.6、9.7、13.6、及び 17.3±0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 9 の結晶形態。

30

【請求項 11】

前記無水形態は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 9 の結晶形態。

40

50

【表 3】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		21.8
6.2		22.0
8.6		22.2
9.7		23.7
10.0		24.3
12.3		24.8
13.1		25.4
13.6		25.7
14.0		25.9
15.2		26.1
15.8		26.9
16.4		27.4
17.3		27.7
17.7		28.3
18.0		29.2
18.6		29.5
19.8		35.1
20.7		

10

20

【請求項 1 2】

前記無水形態は、12.8、13.6、14.9、16.1、及び17.2±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項9の結晶形態。

【請求項 1 3】

前記無水形態は、そのX線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項9の結晶形態。

30

【表 4】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		16.1
6.1		17.2
8.5		17.7
9.8		19.6
12.3		21.8
12.8		21.9
13.6		24.2
13.9		25.3
14.1		25.9
14.9		

40

【請求項 1 4】

前記形態が溶媒和物である、請求項1の結晶形態。

【請求項 1 5】

前記形態が、モノイソプロパノール溶媒和物である、請求項14の結晶形態。

【請求項 1 6】

前記モノイソプロパノール溶媒和物は、7.2、10.4、10.8、13.2、及び1

50

7.5 ± 0.2 度の 2 θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 15 の結晶形態。

【請求項 17】

前記モノイソプロパノール溶媒和物は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 15 の結晶形態。

【表 5】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
7.2		20.1
10.4		24.7
10.8		26.6
13.2		27.4
17.5		

10

【請求項 18】

前記形態が、テトライソプロパノール溶媒和物である、請求項 14 の結晶形態。

【請求項 19】

前記テトライソプロパノール溶媒和物は、5.3、6.4、8.2、10.5、15.3、及び 15.7 ± 0.2 度の 2 θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 18 の結晶形態。

20

【請求項 20】

前記テトライソプロパノール溶媒和物は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 18 の結晶形態。

【表 6】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
5.3		20.4
6.4		21.0
8.2		22.8
10.5		25.6
15.3		25.9
15.7		26.4
17.7		31.0

30

【請求項 21】

前記形態がヘテロ溶媒和物である、請求項 1 の結晶形態。

【請求項 22】

前記形態が水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物である、請求項 21 の結晶形態。

【請求項 23】

前記水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物は、7.3、7.6、10.4、10.8、及び 17.5 ± 0.2 度の 2 θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 22 の結晶形態。

40

【請求項 24】

前記水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 22 の結晶形態。

50

【表 7】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
7.3		20.2
7.6		21.3
10.4		24.8
10.8		24.9
13.2		26.6
14.9		27.4
17.5		30.1
18.3		

10

【請求項 25】

前記形態がヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物である、請求項 14 の結晶形態。

【請求項 26】

前記ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物は、4.3、6.0、6.9、10.9、11.5、14.7、及び17.1±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 25 の結晶形態。

20

【請求項 27】

前記ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物は、そのX線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 25 の結晶形態。

【表 8】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		17.1
6.0		14.6
6.9		20.6
8.6		21.0
10.9		22.5
11.5		24.2
12.0		26.7
14.2		31.7
14.7		

30

【請求項 28】

前記形態がエタノール溶媒和物である、請求項 14 の結晶形態。

【請求項 29】

前記エタノール溶媒和物は、5.3、10.6、及び15.9±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる、請求項 28 の結晶形態。

40

【請求項 30】

前記エタノール溶媒和物は、そのX線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる、請求項 28 の結晶形態。

50

【表 9】

位置
°20±0.2 度
5.3
10.6
15.9
21.2
26.6

10

【請求項 3 1】

請求項 1～3 0 のいずれか 1 項の結晶形態を含む、実質的に不純物を含まないサンプル。

【請求項 3 2】

少なくとも約 9 0 重量 % の化合物 1 を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 3】

少なくとも約 9 5 重量 % の化合物 1 を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 4】

少なくとも約 9 9 重量 % の化合物 1 を含む、請求項 3 1 のサンプル。

20

【請求項 3 5】

約 5 . 0 % 以下の全有機不純物を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 6】

約 3 . 0 % 以下の全有機不純物を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 7】

約 1 . 5 % 以下の全有機不純物を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 8】

約 1 . 0 % 以下の全有機不純物を含む、請求項 3 1 のサンプル。

【請求項 3 9】

約 0 . 5 % 以下の全有機不純物を含む、請求項 3 1 のサンプル。

30

【請求項 4 0】

生物学的サンプルにおいて J A K 2 キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを請求項 1～3 0 のいずれか 1 項の結晶形態またはその組成物と接触させるステップを含む、前記方法。

【請求項 4 1】

患者において J A K 2 キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法であって、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項の結晶形態またはその組成物を前記患者に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 4 2】

J A K 2 媒介性の疾患または障害を治療することを、それを必要とする患者において行うための方法であって、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項の結晶形態またはその薬学的に許容される組成物を、前記患者に投与するステップを含む、前記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 9 年 2 月 1 2 日に出願されたフランスの出願 F R 1 9 0 2 0 1 8 の優先権を主張するものであり、その全体を参照により本明細書に援用する。

【0 0 0 2】

本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物及びその組成物を提供する。

50

【背景技術】

【0003】

近年、疾患に関連する酵素及び他の生体分子の構造をよりよく理解することにより、新しい治療薬の探索が大いに助けられてきた。広範囲にわたる研究の対象となっている酵素の重要なクラスの1つは、プロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達プロセスの制御に関与する構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成する。プロテインキナーゼは、その構造と触媒機能が保存されているため、共通の祖先遺伝子から進化したと考えられている。ほとんどのすべてのキナーゼには、同様の250～300アミノ酸の触媒ドメインが含まれている。キナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質—チロシン、タンパク質—セリン／スレオニン、脂質など）によってファミリーに分類され得る。

10

【0005】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に関与するタンパク質受容体へのホスホリル転移をもたらすことにより、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生物学的機能を調整または調節できる分子のオン／オフスイッチとして機能する。これらのリン酸化イベントは、最終的にはさまざまな細胞外及びその他の刺激に応答してトリガーされる。このような刺激の例には、環境及び化学的ストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線放射、細菌エンドトキシン、及び H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン—1（IL—1）及び腫瘍壊死因子 α （TNF— α ））、及び成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM—CSF）、及び線維芽細胞成長因子（FGF））が含まれる。細胞外刺激は、細胞の成長、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御、及び細胞周期の調節に関連する1つ以上の細胞応答に影響を与える可能性がある。

20

【0006】

多くの疾患は、上記のようにプロテインキナーゼを介したイベントによってトリガーされる異常な細胞応答に関連している。これらの疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経性及び神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギー及び喘息、アルツハイマー病、及びホルモン関連疾患を含むが、これらに限定されない。したがって、治療薬として有用なプロテインキナーゼ阻害剤を見つける必要性が残っている。

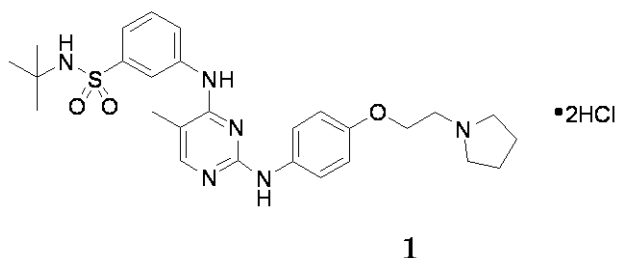
30

【発明の概要】

【0007】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1の1つ以上の結晶形態を提供する。

【化1】



40

【0008】

いくつかの実施形態において、化合物1は、骨髄増殖性障害を治療するのに有用である。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性障害は、骨髄線維症、真性多血症及び本態性血小板血症から選択される。いくつかの実施形態において、骨髄線維症は、原発性骨髄線維症または続発性骨髄線維症から選択される。いくつかの実施形態において、続発性骨髄線維症は、真性多血症後の骨髄線維症及び本態性血小板血症後の骨髄線維症から選択される。

50

【0009】

いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的サンプルを化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）、またはその組成物と接触させるステップを含む、前記生物学的サンプルにおいてJAK2キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法を提供する。

【0010】

別の実施形態において、本開示は、化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）、またはその組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者においてJAK2キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法に関する。他の実施形態において、本開示は、JAK2媒介性の疾患または障害を治療することを、それを必要とする患者において行う方法を提供し、方法は、化合物1、またはその組成物を、前記患者に投与するステップを含む。

10

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】化合物1の形態AのFT-ラマンスペクトルを示す。

【図2】化合物1の形態AのX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図3A】化合物1の形態Aの熱重量分析（TGA）パターンを示す。

【図3B】化合物1の形態Aの示差走査熱量測定（DSC）パターンを示す。

【図4】化合物1の形態BのFT-ラマンスペクトルを示す。

【図5】化合物1の形態BのXRPDパターンを示す。

20

【図6A】化合物1の形態BのTGAパターンを示す。

【図6B】化合物1の形態BのDSCパターンを示す。

【図7】化合物1の形態CのXRPDパターンを示す。

【図8】化合物1の形態DのXRPDパターンを示す。

【図9】化合物1の形態EのXRPDパターンを示す。

【図10】化合物1の形態FのXRPDパターンを示す。

【図11】化合物1の形態FのTGAパターンを示す。

【図12】化合物1の形態Fの動的蒸気吸着（DVS）等温線を示す。

【図13】化合物1の形態GのXRPDパターンを示す。

【図14】化合物1の形態GのTGAパターンを示す。

30

【図15】化合物1の形態GのDVS等温線を示す。

【図16】化合物1の形態HのXRPDパターンを示す。

【図17】化合物1の形態HのTGAパターンを示す。

【図18】化合物1の形態HのDVS等温線を示す。

【図19】化合物1の形態IのXRPDパターンを示す。

【発明を実施するための形態】

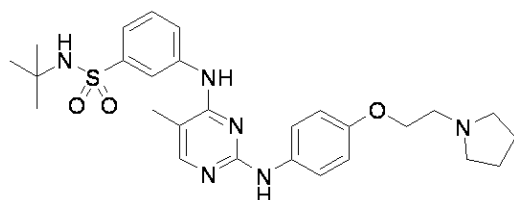
【0012】

本発明のある特定の態様の一般的な説明

2009年5月5日に発行された米国特許7,528,143（「143特許」）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、真性多血症、本態性血小板血症及び骨髓線維症（例えば、原発性骨髓線維症、及び真性多血症後骨髓線維症や本態性血小板血症後骨髓線維症などの続発性骨髓線維症）を含む骨髓増殖性障害の治療に有用な特定の2,4-二置換ピリミジン化合物を記載している。そのような化合物にはN-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミドが含まれる。

40

【化 2】



【0013】

N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミドは、化合物番号LVIIとして指定され、その合成は、‘143特許の実施例90に詳しく記載されている。

10

【0014】

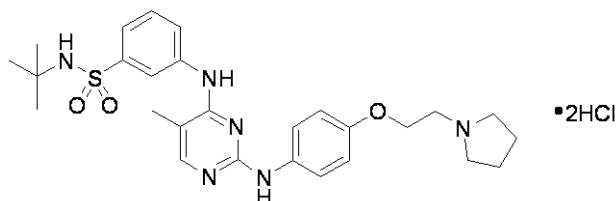
N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミドは、様々なアッセイ及び治療モデルにおいて活性があり、ヤヌスキナーゼ2(JAK2)の阻害を示す。したがって、N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド、及びその塩、水和物または溶媒和物は、JAK2の活性に関連する1つ以上の障害を治療するのに有用である。

20

【0015】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1の1つ以上の結晶形態を提供する。

【化 3】



1

30

【0016】

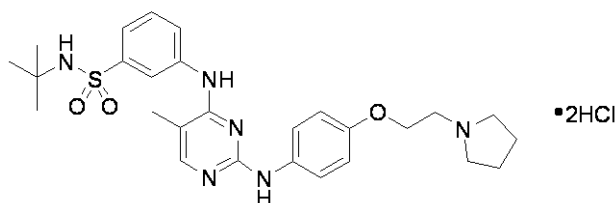
化合物1の結晶形態は、純粋なまたは非溶媒和形態、水和形態、及び／または溶媒和形態で存在し得ることが理解されよう。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、純粋なまたは非溶媒和結晶形態であるので、結晶構造に組み込まれた水または溶媒を有さない。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、水和形態または溶媒和形態である。いくつかの実施形態では、化合物1の結晶形態は、水和物／溶媒和物形態（本明細書では「ヘテロ溶媒和物」とも呼ばれる）である。

【0017】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1の1つ以上の結晶性無水形態を提供する。

40

【化 4】



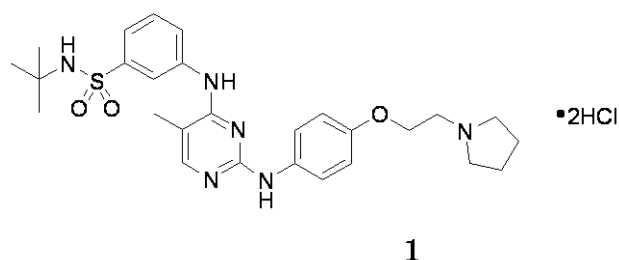
1

50

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 の 1 つ以上の結晶性水和物形態を提供する。

【 化 5 】

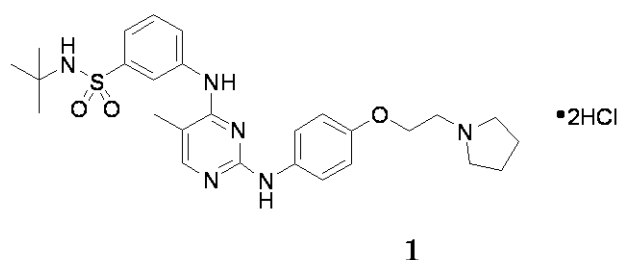


10

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 の 1 つ以上の結晶性溶媒和物形態を提供する。

【 化 6 】



20

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 の結晶形態を含む、実質的に不純物を含まないサンプルを提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、サンプルが著しい量の異物を含まないことを意味する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、アモルファス化合物 1 を実質的に含まない。ある特定の実施形態では、サンプルは、少なくとも約 90 重量%の化合物 1 の結晶形態を含む。ある特定の実施形態では、サンプルは、少なくとも約 91 重量%、少なくとも約 92 重量%、少なくとも約 93 重量%、少なくとも約 94 重量%の化合物 1 の結晶形態を含む。ある特定の実施形態では、サンプルは、少なくとも約 95 重量%の化合物 1 の結晶形態を含む。さらに他の実施形態では、サンプルは、少なくとも約 99 重量%の化合物 1 の結晶形態を含む。

30

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態によれば、サンプルは、少なくとも約 95、97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8 重量パーセント (wt%) の化合物 1 の結晶形態を含み、ここで、パーセントはサンプルの総重量に基づいている。いくつかの実施形態によれば、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 5.0% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 3.0% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 1.5% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 1.0% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 0.6% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態を含むサンプルは、約 0.5% 以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物のパーセントは、HPLC によって測定される。

40

【 0 0 2 2 】

化合物 1 は、少なくとも 9 つの異なる結晶形態、または多形で存在し得ることが見出され

50

た。

【0023】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1の結晶性水和物形態を提供する。いくつかのそのような実施形態において、化合物1の結晶性水和物形態は、一水和物である。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶性一水和物形態は、4.3、9.6、10.0、12.4、12.7、及び17.0±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物1の結晶性一水和物形態は形態Aである。

【0024】

いくつかの実施形態において、形態Aは、そのX線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

10

【表1】

位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]	位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]
4.3	20.776	681	23.6	3.765	2011
9.6	9.220	1040	24.1	3.695	7573
10.0	8.883	692	24.9	3.579	1015
12.4	7.163	825	25.3	3.520	2108
12.7	6.944	1182	25.6	3.484	962
13.5	6.567	2426	26.1	3.410	612
14.2	6.226	1568	26.9	3.317	1246
15.0	5.910	1612	27.2	3.282	1490
16.0	5.531	2875	27.7	3.215	2008
17.0	5.227	7509	30.0	2.979	962
17.6	5.051	2863	30.5	2.934	727
18.0	4.915	5744	31.0	2.888	431
18.6	4.776	1002	31.9	2.803	508
18.9	4.684	472	34.3	2.615	915
21.0	4.229	1594	35.1	2.557	556
21.7	4.089	3006	36.3	2.475	517
22.7	3.912	398			

20

30

【0025】

いくつかの実施形態において、形態Aは、図1に示されるFT-ラマンスペクトルによって特徴付けられる。

【0026】

いくつかの実施形態において、形態Aは、図2に示されるXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0027】

いくつかの実施形態において、形態Aは、図3Aに示されるTGAパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、形態Aは、図3Bに示されるDSCパターンによって特徴付けられる。

40

【0028】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1の結晶性三水和物形態を提供する。いくつかのそのような実施形態において、化合物1の結晶性三水和物形態は、5.4、6.2、11.6、13.9、16.4、及び16.7±0.2度の2θから選択されるそのX線粉末回折パターンにおける1つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物1の結晶性三水和物形態は形態Bである。

【0029】

50

いくつかの実施形態において、形態 B は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

【表 2】

位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]	位置 °2θ±0.2 度	格子面間 隔[Å]	高さ[cts]
5.4	16.435	988	20.6	4.311	586
6.2	14.334	494	21.0	4.237	325
6.9	12.755	169	21.5	4.131	119
10.4	8.487	191	22.9	3.890	373
11.6	7.640	607	23.2	3.829	387
13.4	6.631	845	24.0	3.704	394
13.9	6.373	1572	24.9	3.583	568
14.5	6.097	635	25.6	3.483	485
14.8	5.997	518	26.2	3.403	533
15.3	5.792	149	26.7	3.338	652
15.8	5.609	484	27.5	3.249	240
16.4	5.391	1340	28.9	3.091	213
16.7	5.299	1418	30.2	2.959	232
18.0	4.940	115	31.5	2.843	250
18.4	4.810	591	33.2	2.702	69
19.8	4.482	944	34.3	2.618	71
20.2	4.406	852	35.5	2.527	90

10

20

【0030】

いくつかの実施形態において、形態 B は、図 4 に示される FT-ラマンスペクトルによって特徴付けられる。

【0031】

いくつかの実施形態において、形態 B は、図 5 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

30

【0032】

いくつかの実施形態において、形態 B は、図 6 A に示される TGA パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、形態 B は、図 6 B に示される DSC パターンによって特徴付けられる。

【0033】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 の結晶性無水形態を提供する。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性無水形態は、4.3、6.2、8.6、9.7、13.6、及び 17.3±0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性無水形態は形態 C である。

40

【0034】

いくつかの実施形態において、形態 C は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

50

【表 3】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		21.8
6.2		22.0
8.6		22.2
9.7		23.7
10.0		24.3
12.3		24.8
13.1		25.4
13.6		25.7
14.0		25.9
15.2		26.1
15.8		26.9
16.4		27.4
17.3		27.7
17.7		28.3
18.0		29.2
18.6		29.5
19.8		35.1
20.7		

10

20

【0035】

いくつかの実施形態において、本開示は、不活性雰囲気下で形態 A を約 40℃ から約 80℃ 加熱することを含む、化合物 1 の結晶性無水形を調製する方法を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、形態 C を調製する方法を提供し、この方法は、

(a) 形態 A を提供すること、及び

(b) 不活性雰囲気下で形態 A を約 40℃ から約 80℃ に加熱すること

を含む。

30

【0036】

いくつかの実施形態において、形態 C は、図 7 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0037】

いくつかの実施形態において、本開示は、12.8、13.6、14.9、16.1、及び 17.2 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる化合物 1 の結晶性無水形態を提供する。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性無水形態は形態 D である。

【0038】

いくつかの実施形態において、形態 D は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

40

50

【表 4】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		16.1
6.1		17.2
8.5		17.7
9.8		19.6
12.3		21.8
12.8		21.9
13.6		24.2
13.9		25.3
14.1		25.9
14.9		

10

【0039】

いくつかの実施形態において、本開示は、不活性雰囲気下で形態 B を約 25℃ から約 70℃ 加熱することを含む、化合物 1 の結晶性無水形を調製する方法を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、形態 D を調製する方法を提供し、この方法は、

20

(c) 形態 B を提供すること、及び

(d) 不活性雰囲気下で形態 B を約 25℃ から約 70℃ に加熱することを含む。

【0040】

いくつかの実施形態において、形態 D は、図 8 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0041】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態を提供する。いくつかのそのような実施形態では、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態は、モノ溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性モノ溶媒和物形態は、モノイソプロパノール溶媒和物である。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性モノイソプロパノール溶媒和物形態は、7.2、10.4、10.8、13.2、及び 17.5 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性モノイソプロパノール溶媒和物形態は形態 E である。

30

【0042】

いくつかの実施形態において、形態 E は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

【表 5】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
7.2		20.1
10.4		24.7
10.8		26.6
13.2		27.4
17.5		

40

【0043】

いくつかの実施形態において、形態 E は、図 9 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

50

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態は、四溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性四溶媒和物形態は、テトライソプロパノール溶媒和物である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶性テトライソプロパノール溶媒和物形態は、5.3、6.4、8.2、10.5、15.3、及び 15.7 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性テトライソプロパノール溶媒和物形態は形態 F である。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、形態 F は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

10

【表 6】

位置 °2θ±0.2 度	位置 °2θ±0.2 度
5.3	20.4
6.4	21.0
8.2	22.8
10.5	25.6
15.3	25.9
15.7	26.4
17.7	31.0

20

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、形態 F は、図 10 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、形態 F は、図 11 に示される TGA パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態において、形態 F は、図 12 に示される DVS 等温線によって特徴付けられる。

30

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態は、ヘテロ溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性ヘテロ溶媒和物形態は、水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶性水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物形態は、7.3、7.6、10.4、10.8、及び 17.5 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性水-イソプロパノールヘテロ溶媒和物形態は形態 G である。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態において、形態 G は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

40

【表 7】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
7.3		20.2
7.6		21.3
10.4		24.8
10.8		24.9
13.2		26.6
14.9		27.4
17.5		30.1
18.3		

10

【0051】

いくつかの実施形態において、形態 G は、図 13 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0052】

いくつかの実施形態において、形態 G は、図 14 に示される TGA パターンによって特徴付けられる。

【0053】

いくつかの実施形態において、形態 G は、図 15 に示される DVS 等温線によって特徴付けられる。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態は、ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶性ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物形態は、4.3、6.0、6.9、10.9、11.5、14.7、及び 17.1 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物形態は形態 H である。

【0055】

いくつかの実施形態において、形態 H は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

30

【表 8】

位置 °2θ±0.2 度		位置 °2θ±0.2 度
4.3		17.1
6.0		14.6
6.9		20.6
8.6		21.0
10.9		22.5
11.5		24.2
12.0		26.7
14.2		31.7
14.7		

40

【0056】

いくつかの実施形態において、形態 H は、図 16 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0057】

いくつかの実施形態において、形態 H は、図 17 に示される TGA パターンによって特徴

50

付けられる。

【0058】

いくつかの実施形態において、形態 H は、図 18 に示される DVS 等温線によって特徴付けられる。

【0059】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性溶媒和物形態は、エタノール溶媒和物である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶性エタノール溶媒和物形態は、5.3、10.6、及び 15.9 ± 0.2 度の 2θ から選択されるその X 線粉末回折パターンにおける 1 つ以上のピークによって特徴付けられる。いくつかのそのような実施形態において、化合物 1 の結晶性エタノール溶媒和物形態は形態 I である。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、形態 I は、その X 線粉末回折パターンにおける以下のピークによって特徴付けられる。

【表 9】

位置
°2θ±0.2 度
5.3
10.6
15.9
21.2
26.6

20

【0061】

いくつかの実施形態において、形態 I は、図 19 に示される XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0062】

使用、製剤化及び投与

薬学的に許容される組成物

別の実施形態によれば、本開示は、化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本開示の組成物中の化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の量は、生物学的サンプルまたは患者において、JAK2 またはその変異体を測定可能に阻害することに有効であるようなものである。ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、かかる組成物を必要とする患者に投与するために製剤される。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、患者への経口投与のために製剤される。

30

【0063】

化合物及び組成物は、本発明の方法によれば、本明細書で提供される障害（すなわち、JAK2 媒介性疾患または障害）を治療する、またはその重症度を低下させるのに有効な、任意の量及び任意の投与経路を使用して投与される。必要とされる正確な量は、対象の年齢、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて対象ごとに異なる。化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤される。

40

【0064】

本開示の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、腔に、腹腔内に、大槽内に、または移植されたリザーバを介して投与され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、経口的、腹腔内、または静脈内に投与

50

される。

【0065】

本開示の組成物の滅菌の注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤、及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で公知の技術に従って製剤され得る。滅菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、滅菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。利用されてもよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒には、無菌の固定油が従来用いられている。

【0066】

この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意の無刺激固定油を用いることができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、同様に、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油が、特にそれらのポリオキシエチル化型において、有用である。これらの油の溶液または懸濁液は、鎖状アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロース、またはエマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用されている同様の分散剤を含んでもよい。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造で一般的に使用される、他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、T w e e n、S p a n、及び他の乳化剤、またはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤の目的で使用され得る。

【0067】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターに通して濾過することにより、または使用前に無菌水もしくは他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る無菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0068】

化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の効果を延長させるために、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐化させることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶質または非晶質の物質の液体懸濁液の使用によって達成することができる。化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の吸収速度は、したがってその溶解速度に依存し、溶解速度は、次いで結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の吸収遅延は、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作られる。化合物のポリマーに対する比、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（酸無水物）が含まれる。注射用デポー製剤はまた、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）を封入することによっても調製される。

【0069】

いくつかの実施形態では、提供される薬学的に許容される組成物は、経口投与用に製剤化される。そのような製剤は、食物と共に投与してもよく、食物なしで投与してもよい。いくつかの実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物と共に投与される。

【0070】

本開示の薬学的に許容される組成物は、限定するものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与され得る。経口使用

10

20

30

40

50

のための錠剤の場合、よく使用される担体は、乳糖及びコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、一般的には添加される。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤は、乳糖及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液が経口使用に必要とされるとき、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられる。所望の場合、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤を添加してもよい。

【0071】

経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒を含む。そのような固体剤形において、化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、及び／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及び／またはi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

10

20

【0072】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質の充填されたゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。錠剤、ドラジェ、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングなどのコーティング及びシェル、ならびに医薬製剤技術分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。これらは場合により乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分のみで、すなわち優先的に、場合により遅延した様式で、活性成分（複数可）を放出するように、組成物の一部であってもよい。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質の充填されたゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。

30

【0073】

化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）は、上記の1つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固形投薬形態は、薬学的製剤分野で周知の腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び他のコーティングなどのコーティング及び殻を用いて調製され得る。そのような固形投薬形態において、化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。常法に従って、そのような投薬形態はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びマイクロ結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤を含み得る。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝剤も含み得る。それらは、任意に不透明化剤を含有し得、または好ましくは、腸管のある特定の部分においてのみ、任意に、遅延された様式で、活性成分（複数可）を放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。

40

【0074】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤を含むが、これに限定されない。化合物1

50

(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

10

【0075】

あるいは、本開示の薬学的に許容される組成物は、直腸への投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それにより直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。そのような物質は、ココアバター、みつろう、及びポリエチレングリコールを含む。

【0076】

直腸または腔投与用の組成物は、好ましくは、環境温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔内でも溶解し、その中で活性化合物を放出する好適な非刺激性賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスと、化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)とを混合することにより調製することができる坐剤である。

20

【0077】

本開示の薬学的に許容される組成物は、特に治療の標的が、目、皮膚、または下部腸管の疾患など、局所的適用により容易に到達可能な領域または器官を含むとき、局所的に投与してもよい。好適な局所製剤は、これらの区域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

【0078】

下部腸管への局所的適用は、直腸坐剤製剤(上記参照)または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所的な経皮パッチもまた使用され得る。

30

【0079】

局所的適用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、1以上の担体に懸濁または溶解した化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)を含む好適な軟膏に製剤され得る。化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)の局所投与のための担体には、ミネラルオイル、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解した化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)を含む好適なローションまたはクリームに製剤され得る。好適な担体は、限定するものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水を含む。

40

【0080】

眼用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、等張のpH調節された無菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張のpH調節された無菌食塩水溶液として製剤されてもよく、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を含んでも含まなくてもよ

50

い。あるいは、眼用の場合、薬学的に許容される組成物は、ペトロラタムなどの軟膏に製剤され得る。

【0081】

本発明の薬学的に許容される組成物は、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水溶液として調製され得る。

【0082】

化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の局所的投与または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤、またはパッチを含む。化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）は、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な保存剤またはバッファーと無菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。更に、本開示は、身体への化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の制御された送達を提供する更なる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分配することによって作製され得る。吸収向上剤もまた、皮膚への化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の流動を増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を用いるか、あるいは化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させるかのいずれかにより、制御され得る。

【0083】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、遊離塩基 N -tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミドと同等のモルの量の化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）を含む。例えば、 N -tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミドの100mg製剤（すなわち、化合物1の溶媒和されていない遊離塩基の親、 $MW = 524.26$ ）は、117.30mgの形態A（ $MW = 614.22$ ）を含む。

【0084】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤は、結合剤及び滑沢剤から選択される。

【0085】

一実施形態において、結合剤は、微結晶セルロースである。いくつかのそのような実施形態では、微結晶セルロースは、ケイ酸化微結晶セルロースである。

【0086】

いくつかの実施形態において、結合剤は、フマル酸ステアリルナトリウムである。

【0087】

いくつかの実施形態では、組成物は、以下を含む。

10

20

30

40

50

【表 1 0】

構成要素	量	パーセンテージ
N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-[[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド	100mg	35.53
ケイ酸化微結晶セルロース（高密度 90 μ m）	178.45mg	63.404
フマル酸ステアリルナトリウム	3.0mg	1.066
合計	281.45mg	100

10

【0088】

ある特定の実施形態では、組成物は、以下を含む。

【表 1 1】

構成要素	量
形態A	117.30mg (100mg 親遊離塩基)
ケイ酸化微結晶セルロース（高密度 90 μ m）	178.45mg
フマル酸ステアリルナトリウム	3.0mg
合計	298.75mg

20

【0089】

化合物及び薬学的に許容される組成物の使用

本明細書に記載の化合物及び組成物は、一般に、1つ以上の酵素のキナーゼ活性の阻害に有用である。本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害され、本明細書に記載の方法が有用であるキナーゼの例には、JAK2 またはその変異体が含まれる。

30

【0090】

JAK2 キナーゼまたはその変異体の阻害剤として利用される化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）の活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイは、活性化された JAK2 キナーゼまたはその変異体のリン酸化活性及び／またはその後の機能的結果、あるいは ATP アーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。

【0091】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおいてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関し、方法は、前記生物学的サンプルを化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）、またはその組成物と接触させるステップを含む。

40

【0092】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおいて JAK2 キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法を提供し、方法は、前記生物学的サンプルを化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）、またはその組成物と接触させるステップを含む。

【0093】

別の実施形態によれば、本発明は、患者において JAK2 キナーゼまたはその変異体の活性を阻害する方法に関し、方法は、化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形

50

態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)、またはその組成物を前記患者に投与するステップを含む。他の実施形態において、本開示は、JAK2媒介性の疾患または障害を治療することを、それを必要とする患者において行うための方法を提供し、化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)、またはその薬学的に許容される組成物を、前記患者に投与するステップを含む。そのような障害は、本明細書に詳細に記載されている。

【0094】

本明細書記載の結晶形態は、例えば、骨髄増殖性障害、増殖性糖尿病性網膜症、並びに、固形腫瘍及び他の種類のがんを含む他の血管新生関連障害、眼疾患、炎症、乾癬、及びウイルス感染を含むがこれらに限定されない様々な障害の治療に有用である。治療できるがんの種類には、消化管／胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病(急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病)、腎臓癌、肺癌、筋肉癌、骨癌、膀胱癌または脳癌が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0095】

治療できる疾患及び障害のいくつかの例には、眼の血管新生、乳児血管腫；臓器低酸素症、血管過形成、臓器移植拒絶反応、ループス、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、1型糖尿病及び糖尿病による合併症、炎症性疾患、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、成人呼吸困難症候群、心血管疾患、肝臓疾患、その他の血液疾患、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、サイトカインに関連する状態、並びに、糸球体腎炎、硬化性皮膚炎、慢性甲状腺炎、グレイブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー(例えば、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、またはアレルギー性鼻炎)、慢性活動性肝炎、重力筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、移植片対宿主疾患を含むその他の自己免疫疾患、運動神経疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血を含む神経変性疾患、または外傷性損傷、ストライキ、グルタミン酸神経毒性もしくは低酸素症によって引き起こされる神経変性疾患；脳卒中、心筋虚血、腎虚血、心臓発作、心肥大、アテローム性動脈硬化症及び動脈硬化症、臓器低酸素症、及び血小板凝集における虚血性／再灌流障害も含まれる。

20

【0096】

治療できるいくつかの追加の疾患及び障害としては、細胞媒介性過敏症(アレルギー性接触皮膚炎、過敏性肺炎)、リウマチ性疾患(例えば、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、若年性関節炎、シェーグレン症候群、強皮症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎)、ウイルス性疾患(エプスタインバーウイルス、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV-I、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス)、食物アレルギー、皮膚炎症、及び固形腫瘍によって誘発される免疫抑制なども挙げられる。

30

【0097】

いくつかの実施形態において、化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)は、骨髄増殖性障害を治療するのに有用である。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性障害は、原発性骨髄線維症、真性多血症及び本態性血小板血症から選択される。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性障害は、原発性骨髄線維症及び続発性骨髄線維症から選択される。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性障害は、続発性骨髄線維症である。いくつかのそのような実施形態において、続発性骨髄線維症は、真性多血症後の骨髄線維症及び本態性血小板血症後の骨髄線維症から選択される。

40

【0098】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、以前にJAK2阻害剤で治療された患者に、化合物1(例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態)を投与することを含む。いくつかのそのような実施形態において、提供される方法は、以前にルキシソリチニブ(JAKAFI(登録商標))で治

50

療された患者に、化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）を投与することを含む。

【0099】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、ルキソリチニブに反応しない骨髄増殖性障害に罹患している、またはそれと診断された患者に、化合物 1（例えば、結晶性無水形態、結晶性水和物形態、結晶性溶媒和物形態、または結晶性ヘテロ溶媒和物形態）を投与することを含む。いくつかの実施形態において、患者は、ルキソリチニブに対して難治性または耐性のある骨髄増殖性障害に罹患している、またはそれと診断されている。

【0100】

いくつかの実施形態では、患者は、ルキソリチニブ治療中または治療後に再発した。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、患者はルキソリチニブに対して不耐性である。いくつかの実施形態において、ルキソリチニブに対する患者の不耐性は、血液学的毒性（例えば、貧血、血小板減少症など）または非血液学的毒性によって証明される。

【0102】

いくつかの実施形態において、患者は、ヒドロキシ尿素に対して不十分な反応を示したか、またはヒドロキシ尿素に対して不耐性である。

【0103】

いくつかの実施形態において、患者は、ルキソリチニブによる治療中に、ルキソリチニブ治療中の任意の時点での反応の欠如、疾患の進行、または反応の喪失の 1 つ以上を示しているかもしくは経験しているか、または示したかもしくは経験した。いくつかの実施形態において、疾患の進行は、ルキソリチニブ治療中の脾臓サイズの増加によって証明される。

20

【0104】

いくつかの実施形態において、以前にルキソリチニブで治療された患者は、骨髄増殖性障害に関連するか、または骨髄増殖性障害を示す体細胞変異またはクローンマーカーを有する。いくつかの実施形態において、体細胞変異は、JAK2 変異、CALR 変異または MPL 変異から選択される。いくつかの実施形態では、JAK2 変異は V617F である。いくつかの実施形態において、CALR 変異は、エクソン 9 における変異である。いくつかの実施形態において、MPL 変異は、W515K 及び W515L から選択される。

30

【0105】

いくつかの実施形態において、本開示は、再発性または難治性の骨髄増殖性障害を治療する方法を提供し、ここで、骨髄増殖性障害は、ルキソリチニブに対して再発性または難治性である。

【0106】

いくつかの実施形態において、骨髄増殖性障害は、中リスクの骨髄線維症及び高リスクの骨髄線維症から選択される。

【0107】

いくつかの実施形態において、中リスクの骨髄線維症は、原発性骨髄線維症、真性多血症後（PV 後）の骨髄線維症、及び本態性血小板血症後（ET 後）の骨髄線維症から選択される。いくつかの実施形態において、骨髄線維症は、中リスク 1（中 1 リスクとも呼ばれる）である。いくつかの実施形態において、骨髄線維症は、中リスク 2（中 2 リスクとも呼ばれる）である。

40

【0108】

いくつかの実施形態において、高リスクの骨髄線維症は、原発性骨髄線維症、真性多血症後（PV 後）の骨髄線維症、及び本態性血小板血症後（ET 後）の骨髄線維症から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、本開示は、包装材料及び包装材料内に収容される医薬組成物を含む製品を提供する。いくつかの実施形態では、包装材料は、医薬組成物が上記で特定さ

50

れた1つ以上の障害の治療に使用できることを示すラベルを含む。

【0110】

実施例1：溶解度評価

溶解度を、溶媒システムの選択とその後の結晶形態スクリーニング実験のための対応する投薬ストラテジーを容易にするために、一連の多様な溶媒中で評価した。形態Aの溶解度を、室温、及び該当する場合は40℃で、溶媒の少量を一定量のAPI(10.0mg)に溶解点または最大容量1.8mLに達するまで注入することにより、12の溶媒で視覚的に推定した。表1に示すように、形態Aは、DMSO、MeOH、及び水には高い溶解度(100mg/mL超)を示すが、評価した他のすべての溶媒には低い溶解度(5mg/mL以下)を示す。

表1：室温及び40℃での12の溶媒における形態Aの推定溶解度

【表12】

#	溶媒(v/v)	室温での溶解度[mg/mL]	40℃での溶解度[mg/mL]
1	DMSO	>400	N/A
2	MeOH	>400	N/A
3	水	100-400	N/A
4	IPA:水(9:1)	<5	>5
5	IPA	<5	<5
6	EtOAc	<5	<5
7	IPE	<5	<5
8	トルエン	<5	<5
9	THF	<5	<5
10	MeCN	<5	<5
11	MTBE	<5	<5
12	DCM	<5	<5

N/A-該当なし

【0111】

実施例2：結晶形態スクリーン

FT-ラマン分光法：ラマンスペクトルは、1064nm Nd:YVO₄励起レーザー、InGaAs及び液体N₂冷却Ge検出器、ならびにMicroStageを備えたNicolet NXR9650またはNXR 960分光計(Thermo Electron)を使用して収集した。すべてのスペクトルは、HappyGenzelアポダイゼーション関数と2レベルのゼロフィリングを使用して、ガラスカバーを介して4cm⁻¹の解像度、64スキャンで取得された。

【0112】

X線粉末回折(PXRD)：PXRD回折図は、Niフィルター処理されたCuKα(45kV/40mA)放射及び0.02°2θのステップサイズとX'celerator(商標)RTMS(リアルタイムマルチストリップ)検出器を使用して、PANalytical X'Pert Pro回折計で取得された。入射ビーム側の構成：固定発散スリット(0.25°)、0.04rad Sollerスリット、散乱防止スリット(0.25°)、及び10mmビームマスク。回折ビーム側の構成：固定発散スリット(0.25°)及び0.04rad Sollerリット。

【0113】

示差走査熱量測定(DSC)：DSCは、オートサンプラーと40mL/分のN₂パージ未満の冷蔵冷却システムを備えたTA Instruments Q100示差走査熱量計を使用して実施した。特に明記されていない限り、DSCサーモグラムは、圧着されたAlパンで15℃/分で得られた。

【0114】

熱重量分析 (TGA) : 特に明記されていない限り、TGAサーモグラムは、TA Instruments Q500 熱重量分析装置を使用して Al パンで 40 mL / 分の N₂ パージ未満で 15 °C / 分で取得された。

【0115】

IR オフガス検出による熱重量分析 (TGA-IR) : TGA-IR は、ガスフローセルと DTGS 検出器を有する外部 TGA-IR モジュールを備えた Nicolet 6700 FT-IR 分光計 (Thermo Electron) に接続された TA Instruments Q5000 熱重量分析装置を使用して実施した。特に明記されていない限り、TGA は、Pt または Al パンで 60 mL / 分の N₂ の流量及び 15 °C / 分の加熱速度で実施された。IR スペクトルは、各時点で 4 cm⁻¹ の解像度と 32 回のスキャンで収集された。

10

【0116】

変調示差走査熱量測定 (mDSC) : mDSC は、オートサンプラーと 40 mL / 分の N₂ パージ下の冷蔵冷却システムを備えた TA Instruments Q200 示差走査熱量計を使用して実施した。mDSC サーモグラムは、60 秒ごとに ±0.32 °C の変調を使用し、5.00 分間等温保持した後、2.00 °C / 分で 200 °C まで昇温して取得した。サンプルの準備は、圧着された Al パンで行われた。

【0117】

凍結乾燥 : 凍結乾燥は、Virtis Lyo-Centre Benchtop 3.5 DBTZL (シリアル番号 : 41712) で実施した。ユニットは、10 mtorr 未満の圧力と -100 °C 未満の凝縮器温度で操作された。

20

【0118】

イオンクロマトグラフィー (IC) : イオンクロマトグラフィーは、Dionex ICS-3000 で実行された。カラム : Dionex IonPac AS12A 4 x 200 mm。検出 : 抑制された導電率、22 mA のサプレッサー電流を備えた ASRS 300。1.5 mL / 分の溶離液 (2.7 mM Na₂CO₃ / 0.3 mM NaHCO₃)。

【0119】

溶媒の選択 : 結晶形態スクリーンには 48 の溶媒システムが係っていた。溶媒は、極性、誘電率、双極子モーメント、及び水素結合ドナー / アクセプター属性の多様なセットを提供するために、純粋な及びバイナリ混合物として利用された。さまざまな水活性を有する含水溶剤も含まれている。

30

【0120】

結晶化モード : 結晶形態スクリーニング試験では、アモルファス入力材料を使用して次の結晶化モードを採用した。

(1) 温度を 45 °C と 5 °C の間で 3 日間循環させながら懸濁液を攪拌する (TC、n = 48)

(2) 清澄化した溶液を 45 °C から 5 °C に冷却した後、4 日間保持する (RC、n = 48)

(3) 室温で 7 ~ 10 日かけて溶液から溶媒をゆっくりと蒸発させる (EV、n = 48 ; 形態 A 入力)。

40

【0121】

スクリーニング製品の分析 : FT-ラマン分光法が、サンプルの分析とグループ分けの主要な方法として選択された。グループ分けからの代表的なサンプルが、それらの一意性を検証するために PXRD によって分析された。可能 / 実用的な場合、固有の形態の代表的なサンプルが、偏光顕微鏡、DSC、及び / または TGA-IR によってさらに特徴づけられた。

【0122】

スクリーンの結果 : 形態 A は、スクリーニング実験の主要なアウトプットとして観察された。水和形態である形態 B は、15 の異なるスラリー及び蒸発実験で観察された。表 2 に

50

示すように、化合物 1 の結晶形態スクリーンは次の形態を生成した。

表 2 - 予備の結晶形態スクリーン

【表 1 3】

溶媒	TC	Rc	EV	水分活性
水				1.00
メタノール				
2-メトキシエタノール				
1-プロパノール				
ニトロメタン				
アセトニトリル				
ジメチルスルホキシド				
アセトン				
2-ブタノン				
ジクロロメタン		FB		
酢酸メチル				
4-メチル-2-ペンタノン				
クロロホルム				
酢酸エチル				
クロロベンゼン				
テトラヒドロフラン				
1,4-ジオキサン				
イソプロピルエーテル				
トルエン				
シクロヘキサン				
ヘプタン				
1-ブタノール		FB		
2-プロパノール		低固形分		
トリフルオロエタノール				
炭酸ジメチル				
t-ブチルメチルエーテル				
酢酸イソプロピル				
エタノール				
1-メトキシ-2-プロパノール				
シクロヘキサノン			低固形分	
N,N-ジメチルホルムアミド				
2-メトキシエチルエーテル				
メタノール：水(95:5)				0.20
アセトニトリル：水(95:5)				0.60
アセトン：水(95:5)			FB	0.60
テトラヒドロフラン：水(95:5)				0.82
2-プロパノール：水(95:5)				0.55
メタノール：水(95:5)				0.33
アセトニトリル：水(90:10)				0.76
アセトン：水(90:10)				0.70

10

20

30

40

50

【表 1 4】

溶媒	TC	Rc	EV	水分活性
テトラヒドロフラン：水(90:10)				0.83
1,4-ジオキサン：水(90:10)				0.70
2-プロパノール：水(90:10)				0.65
アセトン：水(80:20)				0.77
エタノール：水(20:80)				0.93
2-プロパノール：ジメチルスルホキシド(80:20)				
アセトニトリル：ジメチルスルホキシド(80:20)				
N-メチル-2-ピロリドン				

10

凡例：

	形態 A
	形態 B
	アモルファス
	固体は観察されなかった
FB	遊離塩基

20

【0 1 2 3】

形態 A の特徴付け：形態 A は白色の粉末であり、ラマン（図 1）及び P X R D 分析（図 2）によって結晶性であると判断された。D S C は、25～150℃の広くて浅い吸熱と、それに続く 216.4℃での分解に伴う吸熱を示している（図 3 B）。T G A - I R 分析では、幅広い D S C 吸熱（図 3 A）に対応する 25～150℃（1 当量、一水和物）から 2.9%の水の放出が示された。

【0 1 2 4】

形態 B の特徴付け：形態 B は、スクリーニング中に観察された水和物形態である。ラマン（図 4）及び P X R D（図 5）分析は、形態 B が結晶性であることを示している。D S C は、T G A - I R（図 6 A）により、水の 9.4%の重量損失（3.4 当量）に関連する 25～110℃の幅広い吸熱（図 6 B）を示している。また、D S C 分析では、147.7℃での小さい低エネルギーの吸熱が示されている。形態 B は I C によって、ジ H C l 塩であることが確認された。

30

【0 1 2 5】

実施例 3. 形態 A 及び B の相対的安定性試験

相対的安定性試験が、さまざまな水分活性レベルでの安定した水和物を決定するために、25℃で一水和物形態 A と水和物形態 B に対して行われた。

40

【0 1 2 6】

形態 A の飽和懸濁液を指定された溶媒系において過剰の形態 A を攪拌することによって調製した。懸濁液を 25℃で一晩攪拌した。清澄ろ過を行い、濾液を約 10mg の形態 A と約 10mg の形態 B を含む 2mL バイアルに加えた。得られた懸濁液を 25℃で 7 日間攪拌し、単離し、真空下で 45 分間乾燥させ、F T - ラマンで分析した。

【0 1 2 7】

形態 A は熟成試験の後に得られた。試験の要約結果を表 3 に示し、形態 A が水分活性範囲全体にわたって 25℃で安定した水和物であることを示している。

表 3 - 競合熟成研究の結果

50

【表 15】

溶媒(v/v)	水分活性 (a_w)	温度 (°C)	観察された 最終形態
エタノール	0	25	形態A
メタノール：水 (73:27)	0.5	25	形態A
アセトン：水 (83:17)	0.75	25	形態A
水	1	25	形態A

10

【0128】

実施例4.追加の結晶形態スクリーン
計測

高解像度X線粉末回折（高解像度XRPD）：高解像度の図は、X' Celerator 検出器と組み合わせたBragg-Brentano（垂直 $\theta-2\theta$ 構成）パラフォーカシングジオメトリを使用して、Panalytical X'Pert Pro MPD粉末回折計で環境条件で記録される。密閉された銅陽極X線管が使用され、45kV及び40mAレベルで動作する。入射ビームモノクロメータ（ヨハンソンタイプ：対称的に切られた湾曲したゲルマニウム（111）結晶）は、純粋なCuK α 1放射線（ $\lambda=1.54060\text{ \AA}$ ）を生成する。生成物の薄層が単結晶シリコンウェーハ上に堆積され、系統的な消滅によってブラッグ反射を妨げるSi（510）結晶学的配向に従って切り出される。より多くの結晶子を回折位置にもたらし、そのようにして測定に対する粒子統計の影響を減らすために、サンプルスピナーが使用される。スピナーの回転速度は毎秒1回転に設定される。角度範囲は、 2θ で 0.017° のステップサイズで、 2θ で2から 50° まで広がる。ステップごとに500～5000秒の可変カウント時間を使用した。

20

【0129】

X線粉末回折（XRPD）：XRPD分析は、Bragg-Brentano（垂直 $\theta-2\theta$ 構成）パラフォーカシングジオメトリを使用して、Siemens-Bruker D5000 Matic粉末回折計で行われる。サンプルフィーダーにより、作業の自動化が可能になる。十分な量の生成物が入手できる場合、粉末は凹型のステンレス鋼サンプルホルダーにトップロードされる。それ以外の場合、製品の薄層が単結晶シリコンウェーハ上に堆積され、系統的な消滅によってブラッグ反射を妨げるSi（510）結晶学的配向に従って切り出される。45kV及び40mAレベルで動作する密閉されたコバルト陽極X線管が使用される。通常、CoK α 1（ $\lambda=1.7890\text{ \AA}$ ）及びCoK α 2（ $\lambda=1.7929\text{ \AA}$ ）の2本の線が放射される。検出器と試料の間に配置された鉄 β -フィルターは、CoK β （ $\lambda=1.6208\text{ \AA}$ ）放射線を完全に除去しておらず、これは、検出器での回折ビームの約1%に貢献している（メーカーのデータ）。一次ビームは、平行板コリメータ（0.2mm Sollerスリット）を通過し、次に発散スリット（0.2mm）を通過する。ブラウン50Mマルチチャンネル線形検出器がセットアップを完了する。この検出器は角度 2θ で 8° 幅の検出ウィンドウを有する。ダイアグラムは、角度 2θ で2から 50.0° のスキャン、 2θ で1度当たり20秒のカウント時間、並びに圧力、温度及び相対湿度などの周囲環境条件で記録すべきである。

30

40

【0130】

温度及び相対湿度X線粉末回折：試験は、Bragg-Brentanoパラフォーカシング（ $\theta-\theta$ ）ジオメトリとAnton-Paar TTK 450温度室を備えたSiemens-Bruker D5000回折計を使用して行われる。ある特定の試験では、乾燥窒素またはRHストリームが使用される。粉末は、凹型のステンレス鋼サンプルホルダーに入れられる。45kV及び40mAレベルで動作する密閉されたコバルト陽極X線管が使用される。通常、CoK α 1（ $\lambda=1.7890\text{ \AA}$ ）及びCoK α 2（ $\lambda=1.79$

50

29 Å) の2本の線が放射される。検出器と試料の間に配置された鉄β-フィルターは、Co Kβ ($\lambda = 1.6208 \text{ \AA}$) 放射線を完全に除去しておらず、これは、検出器での回折ビームの約1%に貢献している(メーカーのデータ)。ビームは、平行度を向上させるために、Sollerスリットを使用して照準を合わせる。可変発散スリットは、サンプルの照明領域を一定に保つ。1mmのコリメータは、チューブとサンプル間の拡散を制限する。ブラウン50Mマルチチャネル線形検出器がセットアップを完了する。この検出器は角度2θで8°幅の検出ウィンドウを有する。温度を0.05℃/秒の速度で上昇させる。ダイアグラムは通常、角度2θで1.5から50.0度のスキャン、2θで1度あたり10~15秒のカウント時間の条件で記録される。要求された温度に達すると、データは等温モードで取得される。

10

【0131】

FTIR分光計(TGA-FTIR)に組み合わせた同時熱重量分析: 分析は、TG209C Netzsch InstrumentとTensor 27 Bruker FTIR分光計を組み合わせて使用して行われる。このシステムにより、発生した化合物(水と溶媒)の熱重量分析(TGA)とFTIR化学同定を同時に行うことができる。発生したガスは、発生した生成物の凝縮を防ぐために、476Kに加熱された移送ラインを介してFTIR分光計に運ばれる。5~10mgのサンプル質量がアルミニウムるつぼに堆積される。TGA-FTIR分析は、10mL/分の乾燥窒素流下で実施される。通常、サンプルは5K/分の速度で298から520~570Kに加熱される。4000から700cm⁻¹のスペクトル領域、4cm⁻¹の分解能及び20スキャン/スペクトルがFTIRスペクトルの記録に使用される。FTIRで分析する溶媒ごとに、溶媒の種類に関連する特定の波数範囲を選択する必要がある。

20

【0132】

熱重量分析: 分析は、T.A. 機器TGAQ500またはTGAQ5000アナライザーで行われる。質量校正は、10及び100mgの認定質量で実行され、機器は、アルメル及びニッケル標準(それぞれ154℃及び354℃のキュリーポイント)で温度校正される。サンプルは60mL/分の一定の窒素流にさらされ、温度範囲は5℃/分の速度で20~250℃である。製品の量は2~5mgの間にある。粉末は、プラチナパンに配置されているオープンなアルミニウムサンプルパンに堆積される。

【0133】

示差走査熱量測定(DSC): 分析は、T.A. 機器Q1000(またはQ200)アナライザーを使用して窒素流下で行われる。熱量計はインジウムと鉛で温度校正される(開始温度はそれぞれ156.6℃と327.5℃である)。エネルギー校正は、認定されたインジウム校正器(28.45J/gの融解エンタルピー)を使用して行われる。機械式コンプレッサーを使用して、55mL/分の一定の窒素流の下で5℃/分の速度で0~270℃の温度プログラムを取得及び平衡化する(それぞれ50mL/分)。分析される製品の量は1~5mgであり、圧着またはアルミニウムのサンプルパンに入れられる。

30

【0134】

吸湿/脱着等温線: すべての実験は、DVS-1自動重量分析蒸気吸着分析装置(Surface Measurement Systems Ltd.、ロンドン、英国)で実施された。DVSは、±0.1µgの質量分解能で超微量天秤を記録するCahn D200を使用して、蒸気の取り込みと損失を重量分析で測定する。制御された相対湿度は、さまざまな比率の乾燥及び水飽和キャリアガスストリームを混合することによって生成される(マスフローコントローラーによって監視される)。システム全体を温度制御されたインキュベーターで囲むことにより、温度を±0.1℃で一定に維持した。約10mgのサンプルサイズが使用された。水蒸気にさらされる前に、存在する表面水をすべて除去し、乾燥したベースライン質量を確立するために、サンプルを0%相対湿度(RH)で乾燥させた。次に、サンプルを増加している相対湿度にさらし、相対湿度は、5%RHずつ0%から95%RH(または90%RH)に上昇させた。各段階で、相対湿度が増加または減少する前に、サンプルの質量を平衡状態に達させた(dm/dt比(m=質量、NS=

40

50

時間) が 30 分間で 3.3 10-4 mg / 秒の値を超えなかったときに平衡が確立されたことを考慮)。平衡状態に達しなかった場合、相対湿度の変化は 600 分後に自動的に発生した。2 つの連続したサイクルが記録された。完全な吸湿及び脱着プロファイルから、DVS Advanced Analysis Suite v3.6 を使用して等温線を計算した。すべての実験は 25.0 °C で実施された。

【0135】

多形スクリーニングは、さまざまな溶媒、過飽和、温度、及び水分活性で実行された。一般的に、

- ・室温でのゆっくりとした蒸発、大気圧または真空下での高温での蒸発、還流温度での溶解、それに続く室温でのゆっくりとした冷却による結晶化

10

- ・非溶媒の添加による沈殿、共沸蒸留による溶媒移動

- ・無水溶媒または水性溶媒中の室温での純粋な形態または形態の混合物のスラリー化

という条件が使用された。

【0136】

XRPD の結果を使用した結晶化研究によって同定された多形を表 4 に示す。

表 4 : 結晶化研究の結果

20

30

40

50

【表 16】

溶媒または溶媒混合物	条件	観察された結晶形
メタノール	フラッシュ蒸発	アモルファス
水	ゆっくりとした蒸発	形態 B
メタノール	ゆっくりとした蒸発	形態 A
エタノール	ゆっくりとした蒸発	形態 A
ヘキサフルオロイソプロパノール	ゆっくりとした蒸発	形態 H
アセトニトリル	ゆっくりとした蒸発	形態の混合物
イソプロパノール	ゆっくりとした蒸発	形態 E
n-ブタノール	ゆっくりとした蒸発	形態 A
ジメチルホルムアミド	ゆっくりとした蒸発	形態 A
水/ブタノン	蒸留	形態 A
水/メチルイソブチルケトン	蒸留	形態 A
水/テトラヒドロフラン	蒸留	形態 A
水/アセトニトリル 20/80	結晶化	形態 A
エタノール	結晶化	形態 I
水/アセトン 50/50	結晶化	形態 A と形態 B
水/アセトン 20/80	結晶化	形態 A
水/アセトニトリル 50/50	結晶化	形態 A
イソプロパノール/水 95/5	結晶化	形態 A
アセトニトリル	冷却による結晶化	形態 A
メタノール	冷却による結晶化	形態 A
エタノール	冷却による結晶化	形態 A
n-プロパノール	冷却による結晶化	形態 A
n-ブタノール	冷却による結晶化	形態 A
イソプロパノール	冷却による結晶化	形態 A
ヘプタン(メタノール溶液)	沈殿	形態 A
ヘプタン(メタノール溶液)	沈殿	形態 A
テトラヒドロフラン (水溶液)	沈殿	形態 A
テトラヒドロフラン (水溶液)	沈殿	形態 A

10

20

30

40

【0137】

実施例 5：形態 A 及び形態 B の可変温度 T-XRPD 分析：

実施例 4 で同定された結晶形態を、以下のように特徴づけた。

【0138】

加熱下での形態 A の構造的挙動を、窒素雰囲気下で T-XRPD によってその場で試験した。温度を室温から 230℃まで 10℃ずつ上げた。熱による XRPD 図の構造変化が観察される（図 7）。40℃から 80℃まで、形態 A の脱水形態に対応して、形態 C の出現が記録される。次に、80℃から 90℃の間で構造変化が観察された。90℃で、別の無水結晶相に対応する新しい XRPD パターンが現れる。160℃から 170℃の間で、主

50

要な構造変化が観察された。

【0139】

加熱下での形態Bの構造的挙動を、窒素雰囲気下でT-XRPDによってその場で試験した。温度を室温から160℃まで10℃ずつ上げた。水分子の熱による損失と結晶格子の膨張によるXRPDダイアグラムの変化が、室温から70℃まで観察され、その結果、形態Dが生成された(図8)。90℃から120℃の間で、構造変化が観察されなかった。最後に、130℃では、XRPDダイアグラムは平坦で、アモルファス物質に似ている。

【0140】

実施例6：結晶形態の特性付け

実施例4で同定された結晶形態を以下のように特徴づけた。

10

【0141】

形態F：テトライソプロパノール溶媒和物のXRPDを図10に示す。

【0142】

テトライソプロパノール溶媒和物のDVSが、25℃での「0%P/P₀」前処理の後、25℃で行われた(図12)。分圧が増加しているイソプロパノールにサンプルがさらされると、非常にわずかで連続的なイソプロパノール吸着が0~45%P/P₀(IPA)(45%P/P₀(IPA)で2.1%)で測定される。50~55%P/P₀(IPA)の間では、25%に達する重要なイソプロパノールの取り込みが観察される。60%P/P₀(IPA)から90%P/P₀(IPA)の間では、3%に達する継続的なイソプロパノールの取り込みが観察される。90%P/P₀(IPA)と40%P/P₀(IPA)の間では、3%に達する非常にわずかで継続的なイソプロパノールの損失が観察される。その後、35%P/P₀(IPA)と0%P/P₀(IPA)の間では、30%に達する非常に重要なイソプロパノールの損失が観察される。DVS後のテトライソプロパノール溶媒和物サンプルのXRPDは新しい形態を明らかにし、この新しい形態は、XRPDによってモノイソプロパノール溶媒和物形態Eとして特徴付けられた(図9)。

20

【0143】

形態FのTGA-IR曲線を図11に示す。3モルのイソプロパノールに対応する22%の最初の重量減少が、室温から約90℃まで記録される。1モルのイソプロパノールに対応する7%の2回目の重量減少が、90℃から約160℃まで記録される。210℃を超えると、熱分解が観察される。

30

【0144】

形態G：水：イソプロパノールヘテロ溶媒和物のXRPDパターンを図13に示す。

【0145】

水：イソプロパノールヘテロ溶媒和物のTGA-IR曲線を図14に示す。水の吸着に対応する3%の最初の重量減少が、室温から約100℃まで記録される。0.5モルのイソプロパノールに対応する5%の2回目の重量減少が、100℃から約160℃まで記録される。210℃を超えると、熱分解が観察される。

【0146】

水：イソプロパノールヘテロ溶媒和物のDVSは、25℃での「0%RH」前処理(部分的な脱水であり、25℃での前処理で観察される)の後、25℃で実行される(図15)。25℃、0%RHで1日暴露した後、サンプルの部分的な脱水と脱溶媒和が観察され、7.7%の水とIPAが失われた。漸増する相対湿度にサンプルがさらされると、重要で継続的な水の吸着が5~65%RH(65%RHで7.4%)の間で測定される。70~90%RHの間では、0.7%に達するわずかで継続的な水分取り込みが観察される。90%RHと10%RHの間では、2.5%に達する継続的な水分取り込みが観察される。10%RHで、7.1%に達する重要な水分損失が測定される。0%RHでは、最初のサイクルと2番目のサイクルの差が記録され(0.6%に達する)、これは、結晶相の構造変化に対応する可能性がある。

40

【0147】

形態H：ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物のXRPDパターンを図16に示す。

50

【0148】

ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物のTGA曲線を図17に示す。60℃から約100℃で14.8%の最初の重量減少が記録される(0.5モルのヘキサフルオロイソプロパノールに対応する可能性が高く、TGA-IRまたはTGA-MS測定は行わなかった)。8.5%の2回目の重量減少が、100℃から約160℃まで記録される。180℃を超えると、熱分解が観察される。

【0149】

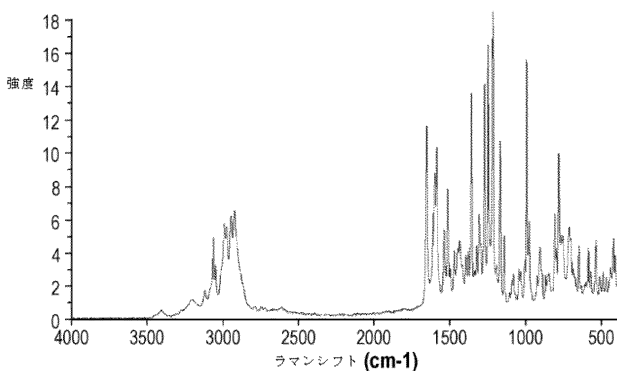
DVS曲線は、ヘキサフルオロイソプロパノール溶媒和物で25℃で実行される(図18)。窒素下で6時間後、5%の重量減少が記録される(25℃での前処理で部分的な脱溶媒和が観察される)。最初の吸着サイクル中に、重要な重量損失が0~75%RH(約30%)で記録される。この重量損失は、水蒸気によって引き起こされる溶媒交換による脱溶媒和を示す構造変化に対応する。形態Hが形態Bに変換されることが確認される。

【0150】

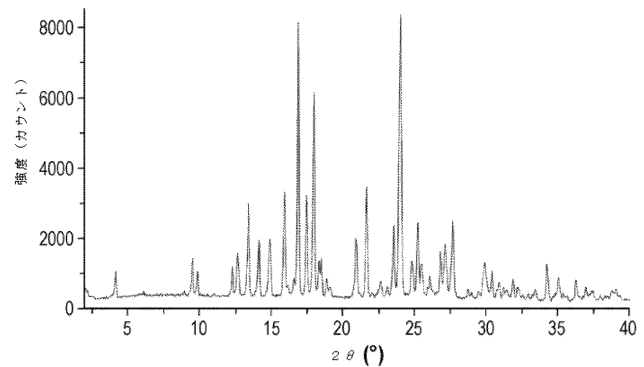
形態I：エタノール溶媒和物のXRPDパターンを図19に示す。形態Iは、環境条件下での風化性溶媒和物である。

【図面】

【図1】



【図2】



10

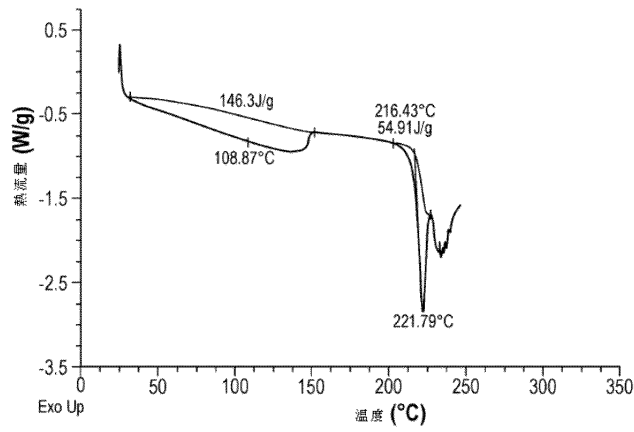
20

30

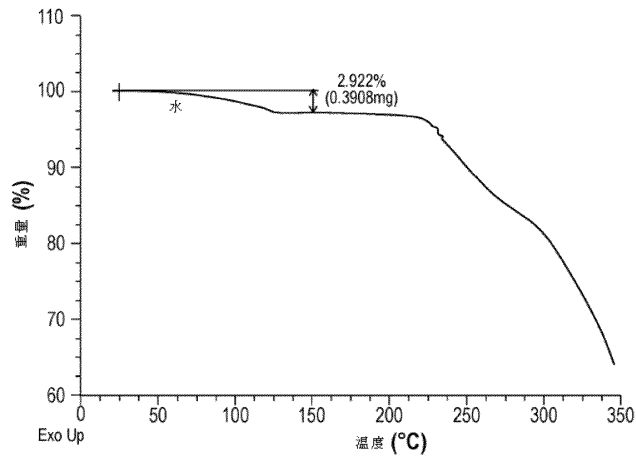
40

50

【図 3 A】

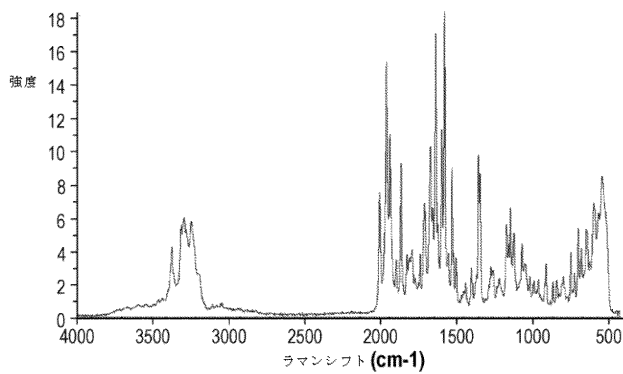


【図 3 B】

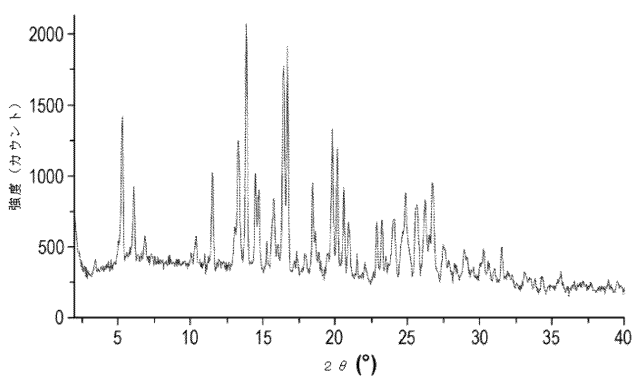


10

【図 4】



【図 5】



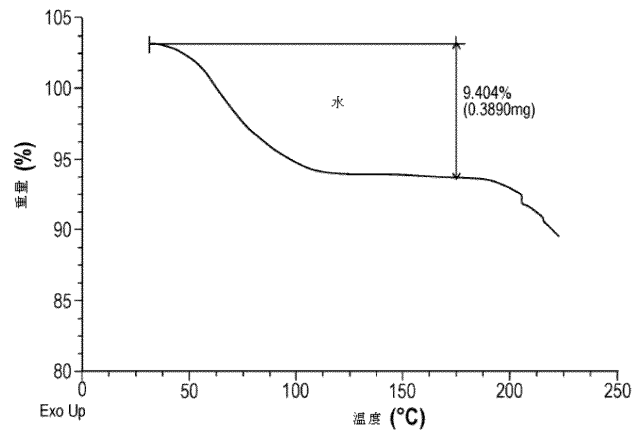
20

30

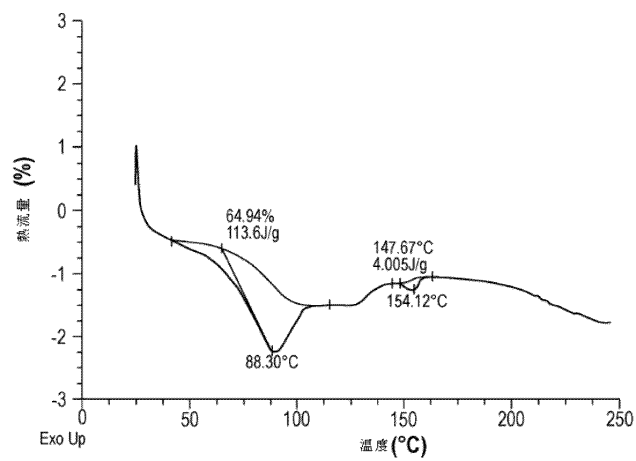
40

50

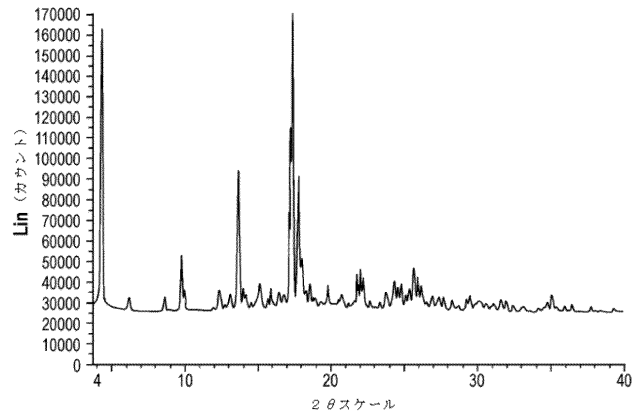
【図 6 A】



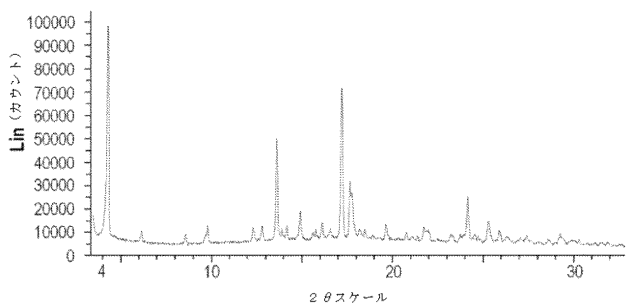
【図 6 B】



【図 7】



【図 8】



10

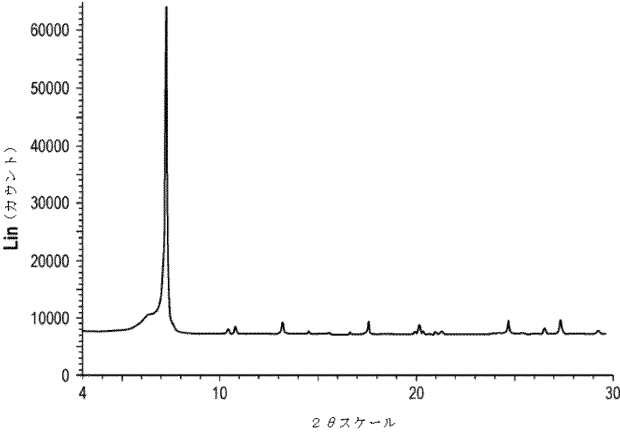
20

30

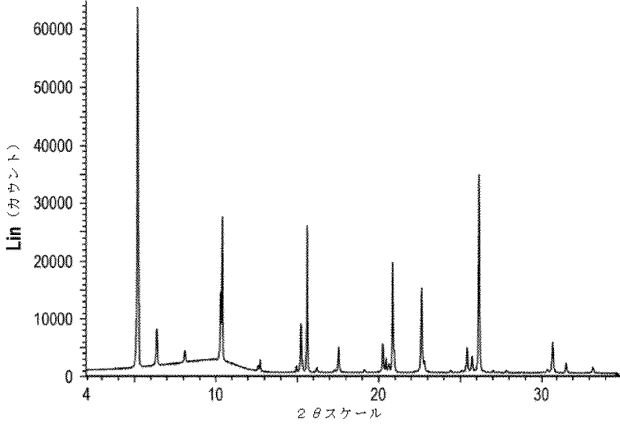
40

50

【図 9】

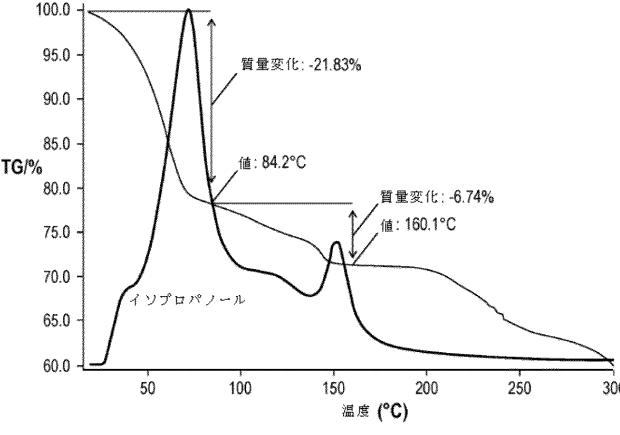


【図 10】

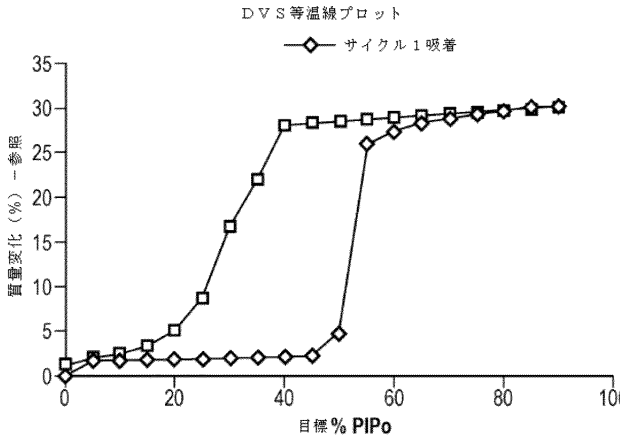


10

【図 11】



【図 12】



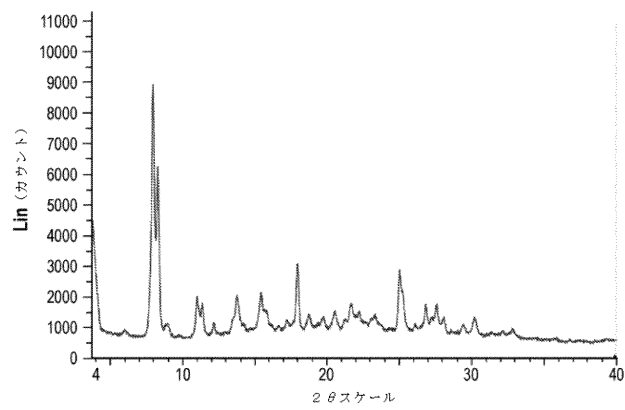
20

30

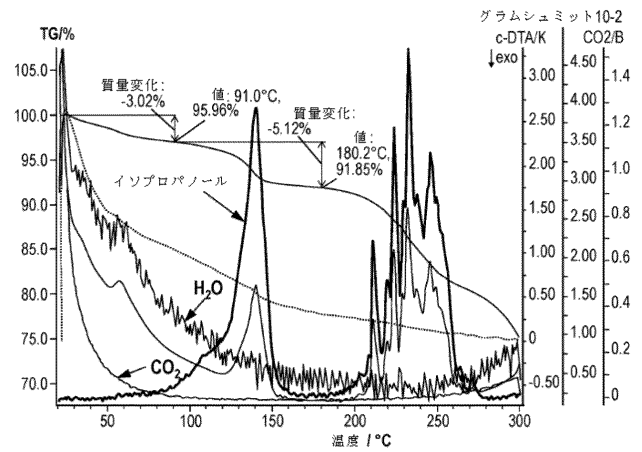
40

50

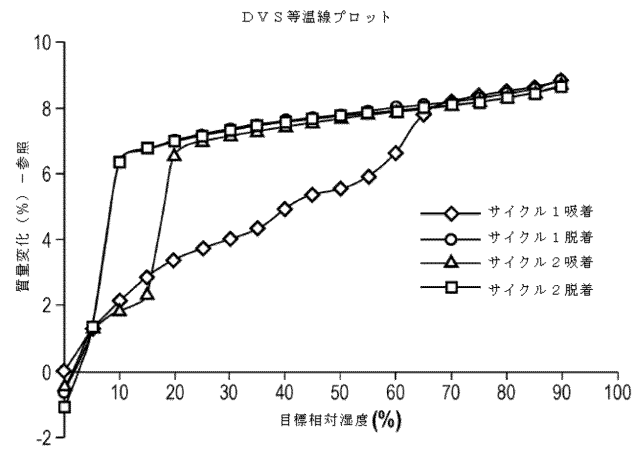
【図 1 3】



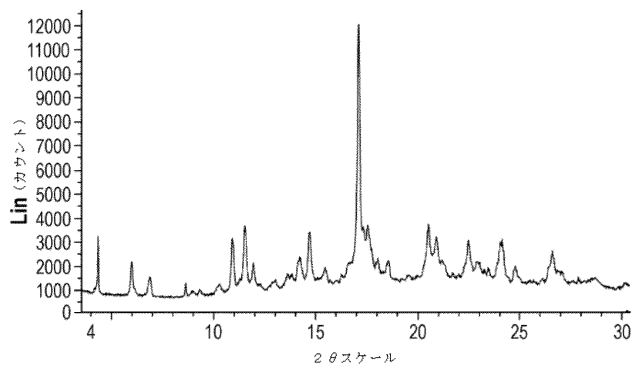
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

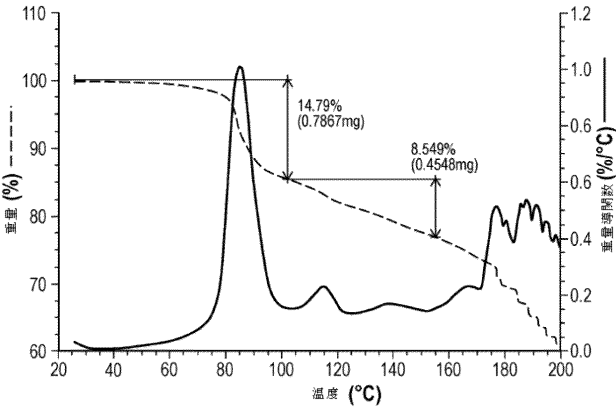
20

30

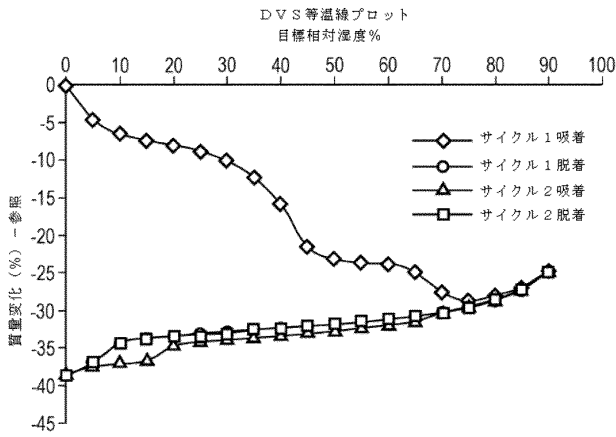
40

50

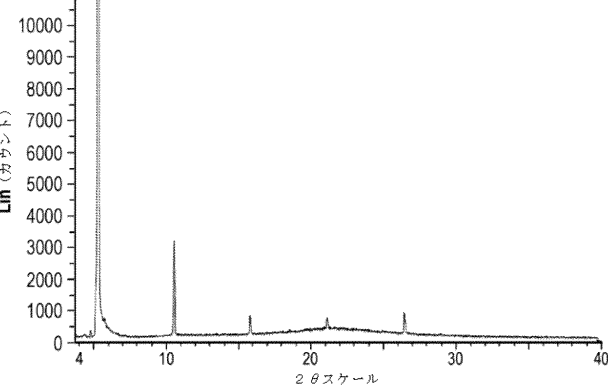
【図 17】



【図 18】



【図 19】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/17764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07D 471/04 (2020.01) CPC - A61K 31/437; A61P 1/00; A61P 1/04; A61P 1/16; A61P 1/18; A61P 11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 2013/0243853 A1 (TARGEEN INC) 19 September 2013 (19.09.2013), entire document, especially: para [0068]; para [0070], formula; para [0112]; para [0199].	1-3,6,9,40/(1-3,6,9)-42/(1-3,6,9) 4-5,7-8,10-39,40/(4-5,7-8,10-30)-42/(4-5,7-8,10-30)
A	US 10,040,804 B2 (BIOTHEREYX INC) 7 August 2018 (07.08.2018), entire document, especially: col 10, ln 1-10, formula; col 98, ln 54-58; col 100, ln 5-36.	4-5,7-8,10-39,40/(4-5,7-8,10-30)-42/(4-5,7-8,10-30)
A	— PARDANANI et al. "Safety and Efficacy of TG101348, a Selective JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis", Journal of Clinical Oncology. 2011. Vol. 29(7), pp 789-796, entire document, especially: abstract.	4-5,7-8,10-39,40/(4-5,7-8,10-30)-42/(4-5,7-8,10-30)
A	— PubChem-CID-16722836, Create Date: 3 September 2007 (03.09.2007), pg 2, Fig.	
A	— CUMARASWAMY et al. "Inhibitors of Stat5 protein signalling", Med. Chem. Commun. 2012. Vol. 3(22), pp 22-27, entire document.	1-42 1-42
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Q" 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 18 April 2020		Date of mailing of the international search report 05 JUN 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
			A 6 1 P	31/14	
			A 6 1 P	43/00	1 0 5

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,N
E,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,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許序注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S p a n

弁理士 石橋 真帆

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ロベール, ブノワ

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、インパクト・
バイオメディシンズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ビヨー, パスカル

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、インパクト・
バイオメディシンズ・インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA03 BC42 GA07 GA12 GA15 MA01 MA04 NA14 NA20

ZA02 ZA16 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA55 ZA59 ZA66

F ターム (参考)

ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC02 ZC06 ZC20 ZC35 ZC41 ZC55