(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7313126号
(P7313126)

(45)発行日　令和5年7月24日(2023.7.24)

(24)登録日　令和5年7月13日(2023.7.13)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/5377
Ａ６１Ｋ　9/19　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/19
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/08
Ａ６１Ｋ　47/20　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/20
Ａ６１Ｋ　47/40　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/40

ＦＩ

請求項の数　51　外国語出願　（全48頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-155174(P2018-155174)
(22)出願日　平成30年8月22日(2018.8.22)
(65)公開番号　特開2019-38799(P2019-38799A)
(43)公開日　平成31年3月14日(2019.3.14)
審査請求日　令和3年8月2日(2021.8.2)
(31)優先権主張番号　62/550007
(32)優先日　平成29年8月25日(2017.8.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/681720
(32)優先日　平成30年6月7日(2018.6.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/703022
(32)優先日　平成30年7月25日(2018.7.25)
最終頁に続く

(73)特許権者　593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国　１０００１－２１９２
ニューヨーク州　ニューヨーク市　ハドソン・ブールバード・イースト　６６
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤。

【請求項２】

（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２

－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、請求項１に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項３】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する、請求項１または２に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項４】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する、請求項１または２に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項５】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、請求項１または２に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項６】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、請求項１または２に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項７】

薬学的に許容できるベーターシクロデキストリンまたはガンマーシクロデキストリンを更に含む、請求項１から６のいずれか一項に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項８】

前記薬学的に許容できるベーターシクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンまたはスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（ＳＢＥＣ

Ｄ）であるか、またはそれらの混合物であり、前記薬学的に許容できるガンマ－シクロデキストリンがガンマ－シクロデキストリンである、請求項７に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項９】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項１０】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項１１】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する、請求項９に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項１２】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する、請求項１０に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項１３】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項１４】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項１５】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、請求項１３に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項１６】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、請求項１４に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項１７】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ

－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。
【請求項１８】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。
【請求項１９】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、請求項１７に記載の医薬水溶液製剤。
【請求項２０】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、請求項１８に記載の医薬水溶液製剤。
【請求項２１】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。
【請求項２２】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたら

すために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項２３】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する、請求項２１に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項２４】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する、請求項２２に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項２５】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項２６】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項２７】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン

および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、請求項２５に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項２８】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、請求項２６に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項２９】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項３０】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が少なくとも６ｍｇ／ｍｌかつ２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

【請求項３１】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、請求項２９に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項３２】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル

）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、請求項３０に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項３３】

１０～２００ｍＭ、２０～２００ｍＭ、３０～２００ｍＭまたは５０～２００ｍＭのメタンスルホン酸またはエタンスルホン酸が、必要に応じて使用されている、請求項１から３２のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項３４】

２～３０ｗ／ｖ％、３～２０ｗ／ｖ％、５～２０ｗ／ｖ％または１５～３０ｗ／ｖ％のシクロデキストリンが使用されている、請求項７から３２のいずれか一項、または請求項７から３２のいずれか一項に従属する請求項３３に記載の製剤。

【請求項３５】

凍結乾燥製剤を製造するための方法であって、ここで、前記方法が、請求項１から３４のいずれか一項に記載の製剤を凍結乾燥することを含む、方法。

【請求項３６】

増量剤を含有してもよい凍結乾燥製剤を製造するための方法であって、ここで、前記方法が、請求項１から３４のいずれか一項に記載の製剤を凍結乾燥することを含む、方法。

【請求項３７】

前記増量剤がマンニトールである、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

医薬水溶液製剤を製造する方法であって、ここで、前記方法が、水または張度調節剤を含む水溶液を使用して、請求項３５から３７のいずれか一項に記載の方法により得られた凍結乾燥製剤を復元または構成することを含む、方法。

【請求項３９】

前記張度調節剤が、デキストロース、スクロースまたはマンニトールであるか、またはそれらの任意の２種以上の混合物である、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

静脈内または非経口投与に適したｐＨを有するように、必要に応じて調整されている、請求項１から３４のいずれか一項に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項４１】

医薬品として使用するための、請求項１から３４および４０のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項４２】

がんの処置において使用するための、請求項１から３４および４０のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項４３】

処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択される、請求項４２に記載の製剤。

【請求項４４】

哺乳類においてがんを処置するための、請求項１から３４および４０のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項４５】

処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選

択される、請求項４４に記載の製剤。
【請求項４６】
静脈内または非経口投与に適したｐＨを有するように、前記医薬水溶液製剤が必要に応じて調整される、請求項３８または３９に記載の方法。
【請求項４７】
前記製剤が、医薬品として使用するための製剤である、請求項３５から３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記製剤が、がんの処置における使用のための製剤である、請求項３５から３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択される、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記製剤が、哺乳類においてがんを処置するための製剤である、請求項３５から３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択される、請求項５０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、または薬学的に許容できるそのアルカンスルホン酸塩を含む医薬製剤に関する。より具体的には、本発明は、透明溶液である、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、または薬学的に許容できるそのアルカンスルホン酸塩を含む医薬水性製剤に関する。そのような製剤は、患者に静脈内または非経口投与するために特に適している。
【背景技術】
【０００２】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、およびその調製物は、ＷＯ２００９／１４３３１３に開示されている。その化合物は、がんの処置に有用であるＰＩ３キナーゼおよびｍＴＯＲの阻害薬である。
【０００３】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の結晶形態、およびそれを調製するプロセスは、ＷＯ２０１０／０９６６１９に開示されている。
【０００４】
ＷＯ２０１６／０９７９４９は、（ｉ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはその乳酸塩、乳酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６ｍｇ／ｍｌ未満の溶液濃度で存在し、透明溶液をもた

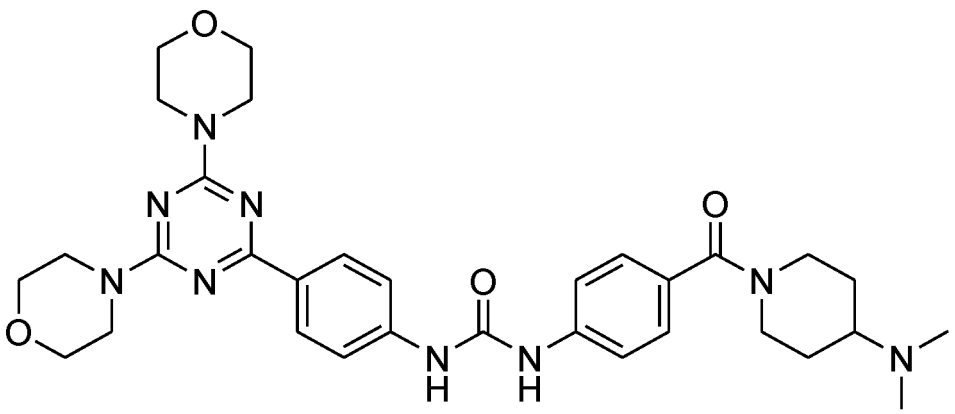
らすために十分な乳酸が存在する；または（ｉｉ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのリン酸塩、オルトリン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４ｍｇ／ｍｌ未満の溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なオルトリン酸が存在する、静脈内投与に適した医薬水溶液製剤を記載している。そのような製剤の凍結乾燥も記載されている。試験された多くの酸のうち（すなわち、クエン酸、コハク酸、酢酸、グリシン、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、塩酸、乳酸およびオルトリン酸）、乳酸およびオルトリン酸のみが、３ｍｇ／ｍｌ以上の１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の濃度で、透明溶液を得ることができることが見出された。

【０００５】

ゲダトリシブ（ｇｅｄａｔｏｌｉｓｉｂ）としても知られている１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素は、化学構造：

【０００６】

【化１】



1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素

を有する。

【０００７】

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素は、結晶形態で調製することができ、この形態で、２５℃および相対湿度（ＲＨ）６０％で、３年間まで化学的および物理的に安定している。しかしながら、この遊離塩基は、必要な治療投薬量レベルでの静脈内または非経口投与に適した水溶液製剤の調製を可能にするには、水溶性が不十分である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【文献】ＷＯ２００９／１４３３１３
ＷＯ２０１０／０９６６１９
ＷＯ２０１６／０９７９４９
【非特許文献】
【０００９】
【文献】ヨーロッパ薬局方 方法２．９．２０、「Ｐａｒｔｉｃｕｌａｔｅ ｃｏｎｔａｍｉｎａｔｉｏｎ：ｖｉｓｉｂｌｅ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」
「Ｏｐｔｉｃａｌ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｏｆ Ｃｏｎｄｅｎｓｅｄ Ｍａｔｔｅｒ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、Ｊａｉ Ｓｉｎｇｈ（Ｅｄｉｔｏｒ）、ＩＳＢＮ：９７８－０－４７０－０２１９３－４、Ｗｉｌｅｙ、２００６年１０月
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１０】
（ａ）貯蔵時（例えば、２５℃およびＲＨ６０％）に化学的に安定している、（ｂ）ヒトを含む哺乳類への薬物の有効な静脈内（または非経口）投与を促進する、および（ｃ）好ましくは、少なくとも６ｍｇ／ｍｌである１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の溶液濃度を達成する１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の薬学的に許容できる水溶液製剤を開発する必要がある。
【課題を解決するための手段】
【００１１】
少なくとも６ｍｇ／ｍｌである１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の溶液濃度が、市販薬物製品の単一バイアル体裁を使用して対象への用量投与を可能にするためには望ましい。６ｍｇ／ｍｌ未満の薬物製品溶液を含有する凍結乾燥製剤（復元用）は、必要とされる治療量を送達するために、複数のバイアルを必要とするであろう。これらの製品の種類での現在の規制予想を考慮すると、用量を送達するために複数のバイアルを用いる手法は望ましくない。
【００１２】
好ましくは、製剤は、この薬物の特定の薬物動態および生物学的利用能の特徴を考慮して、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の静脈内または非経口投与に適している。
【００１３】
いずれの薬物の静脈内製剤も、患者への安全かつ有効な投与を促進するために、溶液であることが必須である。これは、粒子非含有であり、ゲルまたは懸濁液を形成してはならない。透明な水溶液が好ましい。
【００１４】
「透明溶液」は、本明細書において、溶液乳光を有してもよい外観上透明な溶液と定義され、外観検査で観察され得るいずれの可視微粒子も本質的に非含有である。一般的に、微粒子状物質が観察されるとしたら、その製剤は、静脈内投与に適しておらず、血管の閉塞が起こり得るので、利用すべきではない。したがって、目視試験の定性的性質を考慮して、用語「いずれの可視微粒子も本質的に非含有」は通常、可視微粒子状物質が観察されない場合に適用される。
【００１５】
微粒子状物質は、次のとおりに定義され得る：
・ スペック（拡大しないとその形状を決定することができない別個の粒子）
・ スモークまたは渦（スモークまたはトルネードのように見え、通常、サンプルバイ

アルの底から始まり、バイアルを旋回させて混ぜるにつれてねじれるように上方へと向かう微粒子）
・　綿状物質（ゆるく凝集した粒子または柔らかいフレーク状物）
・　一定の形状または特徴を有する微粒子は、ガラス様、金属に見える、などと記載され得る。
【００１６】
「Ｐａｒｔｉｃｕｌａｔｅ　ｃｏｎｔａｍｉｎａｔｉｏｎ：ｖｉｓｉｂｌｅ　ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」と標題されたヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０において定義されている方法により、外観検査を行うことができる。この方法は、溶液中に存在し得る気泡以外の外来、移動、不溶粒子による注射剤および輸液の微粒子汚染を決定する。この試験は、可視粒子に関して非経口溶液の品質を可視評価するための単純な手順を提供することを意図したものである。
【００１７】
ヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０では、装置（図３に示されている「図２．９．２０．－１」を参照されたい）は、
・　垂直位に保持された適切なサイズの艶消しの黒色パネル、
・　黒色パネルに接して垂直位に保持された適切なサイズの非光沢白色パネル、
・　シェードを有する適切な白色光供給源、および適切な光拡散笠を備えた調整可能なランプホルダー（それぞれ長さ５２５ｎｍの２個の１３ワット蛍光管を備えたビューイングイルミネーターが適している）
を含むビューイング・ステーション（ｖｉｅｗｉｎｇ　ｓｔａｔｉｏｎ）からなる。ビューイングポイントでの照明強度は、２０００ルクスから３７５０ルクスの間に維持されるが、着色ガラス製およびプラスチック製容器では、より高い値が好ましい。
【００１８】
方法には、「容器からすべての付着ラベルを除去し、洗浄し、外側を乾燥させる。容器を穏やかに旋回させて混ぜるか、倒立させて、気泡が入り込まないように保証し、白色パネルの前で約５秒間観察する。この手順を黒色パネルの前で繰り返す。すべての粒子の存在を記録する」と述べられている。
【００１９】
本発明で使用されているヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０による適切な方法を実施例１（ｉ）に記載する。
【００２０】
何らかの可視微粒子が存在するかどうかを決定するために、他の確認されている方法を使用することもできる。そのような方法には、光学偏光顕微鏡法（「ＯＰＭ」）が含まれる。本発明で使用されている適切なＯＰＭ法を実施例１（ｉｉ）に記載する。
【００２１】
本発明は、透明溶液である、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、またはそのメタンスルホン酸塩もしくはエタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸、および、任意選択で、薬学的に許容できるベーターまたはガンマーシクロデキストリンを含む医薬水性製剤（本明細書において下記では、「本発明の製剤」）に関する。
【００２２】
好ましくは、メタンスルホン酸（およびメタンスルホン酸塩）を、本発明の製剤中で使用する。
【００２３】
本発明の一実施形態では、（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－

１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００２４】

本発明の一実施形態では、（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００２５】

本明細書で言及される「溶液濃度」値は、本発明の製剤中での１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の遊離塩基の濃度に関する。

【００２６】

メタンスルホン酸およびエタンスルホン酸の使用により、患者への静脈内または非経口投与に適している医薬水溶液製剤、すなわち、透明な本質的に粒子非含有溶液のために、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度を達成することが可能になることが見出されている。そのような製剤は、乳光色相を有してもよいが、さらに本質的には粒子非含有である。

【００２７】

理論に束縛されることはないが、乳光色相は、クロモニック液晶形成に起因し得る。クロモニック液晶は、分子のπ－πスタックした芳香族セクションが生じて、分子の二量体、三量体および低分子量オリゴマーのカラム様スタックが形成されることにより形成される。形成されるスタックは、ＯＰＭにより、クロモニック液晶に付随する非結晶質マイクロ構造であると示され得る。非結晶質マイクロ構造は、永続的ではない相互作用を示し、自由エネルギー平衡に系を維持する運動が存在する。溶液の乳光は、これらのスタックの形成による溶液の屈折率の変化に由来する。溶液のＯＰＭ顕微鏡写真は、結晶質物質が存在しない代わりに、クロモニック液晶相が存在することを示すこととなる。液晶相の存在は、形成された溶液内の屈折率の差異により、不透明および／または乳光を有する溶液をもたらす。液晶形成についての論述では、「Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ　ｏｆ

Ｃｏｎｄｅｎｓｅｄ Ｍａｔｔｅｒ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、Ｊａｉ Ｓｉｎｇｈ（Ｅｄｉｔｏｒ）、ＩＳＢＮ：９７８－０－４７０－０２１９３－４、Ｗｉｌｅｙ、２００６年１０月を参照されたい。

【００２８】

そのような製剤を、好ましくは、張度調節剤を添加して、患者に、静脈内または非経口で直接投与することができる（分解が生じることを回避するために）。別法では、後日、患者に投与するために、増量剤および／または張度調節剤を含有してもよいそのような製剤を、初めに凍結乾燥して、好ましくは少なくとも２年間、貯蔵で化学的に安定していて、次いで、静脈内（または非経口）経路により患者に投与する直前に、その凍結乾燥固体組成物を構成または復元して、好ましくは必要に応じて張度調節剤を添加して透明水溶液を得ることができる凍結乾燥固体組成物を調製することができる。復元または構成された溶液を、患者に投与する前に、輸液バッグに添加してもよい。

【００２９】

メタンスルホン酸を含む製剤に関して、３５ｍｇ／ｍｌ以上の１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の溶液濃度を超えると、患者への静脈内投与に必要とされるｐＨの必要な透明溶液は得られないか、または一貫しては得られないことが見出されている。

【００３０】

エタンスルホン酸を含む製剤に関して、３５ｍｇ／ｍｌ以上の１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の溶液濃度を超えると、患者への静脈内投与に必要とされるｐＨの必要な透明溶液は得られないか、または一貫しては得られないことが見出されている。

【００３１】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３２】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３３】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３４】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３５】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３６】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３７】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３８】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００３９】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透

明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４０】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４１】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４２】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４３】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４４】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。
【００４５】
本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ

／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００４６】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００４７】

本発明の製剤のさらなる実施形態は、追加的に、薬学的に許容できるベーターまたはガンマーシクロデキストリンを含んでもよい。そのような薬学的に許容できるベーターシクロデキストリンの例は、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（ＳＢＥＣＤ）である。そのような薬学的に許容できるガンマーシクロデキストリンの例は、ガンマーシクロデキストリンおよび２－ヒドロキシプロピル－ガンマーシクロデキストリンである。好ましくは、ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンを本発明の製剤中で使用する。薬学的に許容できるベーターまたはガンマーシクロデキストリンを使用することにより、乳光を有さない、および／またはより高い濃度の１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素を含有する透明溶液を得ることができることが見出されている。

【００４８】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００４９】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５０】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルア

ミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５１】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５２】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５３】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５４】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２

５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５５】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５６】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５７】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５８】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００５９】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－

４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６０】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６１】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６２】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６３】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６４】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６５】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６６】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６７】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６８】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／

ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００６９】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００７０】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００７１】

本発明の製剤の一実施形態は、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤を提供する。

【００７２】

本発明の製剤中で使用するためのメタンスルホン酸またはエタンスルホン酸の好ましい濃度は、１０～２００ｍＭ、２０～２００ｍＭ、３０～２００ｍＭまたは５０～２００ｍＭであり、好ましくは約５０ｍＭ、約１００ｍＭまたは約１５０ｍＭである。好ましくは、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸の濃度は、約１００ｍＭである。好ましくは、約１００ｍＭ濃度のメタンスルホン酸を使用する。

【００７３】

本発明の製剤中で使用するための薬学的に許容できるベーターまたはガンマ－シクロデキストリンの好ましい量は、２～３０ｗ／ｖ％、３～２０ｗ／ｖ％、５～２０ｗ／ｖ％または１５～３０ｗ／ｖ％であり、好ましくは約２０ｗ／ｖ％または２５ｗ／ｖ％である。好ましくは、本発明の製剤中で使用するための薬学的に許容できるベーターまたはガンマ－シクロデキストリンの量は、約２０ｗ／ｖ％である。

【００７４】

本発明の製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥固体組成物を得ようとする場合、増量剤を、凍結乾燥プロセスを開始する前に製剤に添加してよい。本発明の製剤が薬学的に許容できるベーターまたはガンマ－シクロデキストリンを含有する場合には、増量剤は、存在しなくてもよい。増量剤の主な機能は、投与前に水性製剤を構成する際に迅速な復元を可能にする非崩壊性の（ｎｏｎ－ｃｏｌｌａｐｓｉｂｌｅ）構造的完全性を有する凍結乾燥固体を提供することであり、これは、効率的な凍結乾燥も促進するはずである。製剤中の溶質の

全質量が２ｇ／１００ｍｌ未満である場合に、増量剤は典型的には使用される。増量剤を、血液との等張性を得るために加えてもよい。増量剤は、糖、糖アルコール、アミノ酸またはポリマーから選択してよいか、またはそれらの任意の２種以上の混合物であってよい。好ましくは、増量剤は糖もしくは糖アルコール、またはそれらの混合物である。好ましくは、糖はスクロースである。好ましくは、糖アルコールは、マンニトールである。好ましくは、存在する場合には、増量剤５～１０ｗ／ｖ％を使用する。

【００７５】

凍結乾燥固体組成物の復元を、透明溶液が得られるように、凍結乾燥の前に存在した必要な量の水を添加することにより達成することができる。次いで、張度調節剤を使用前に添加することができる。

【００７６】

凍結乾燥固体組成物の構成は、透明溶液が得られることを保証するために、適切な量の水および／または適切な張度調節剤の水溶液を使用して達成することができる。

【００７７】

赤血球の円鋸歯形成または溶血反応を回避するために、かつ患者への疼痛および不快感を緩和または回避するために、張度調節剤は、注射により患者に製剤を静脈内または非経口投与する前に存在してよい。これは、患者に投与すべき製剤が患者の血液の浸透圧とほぼ同じである有効な浸透圧を有することを必要とする。

【００７８】

適切な張度調節剤は、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、スクロース、プロピレングリコールもしくはデキストロース、またはそれらの任意の２種以上の混合物などの非イオン性張度調節剤である。好ましくは、非イオン性張度調節剤は、デキストロース、スクロースもしくはマンニトールであるか、またはそれらの任意の２種以上の混合物である。好ましくは、張度調節剤１～５ｗ／ｖ％を使用する。

【００７９】

静脈内投与のために適している本発明の水性医薬製剤は一般的に、３～９のｐＨを有する。しかしながら、特定の設定では、より低いｐＨ値が許容される。好ましくは、ｐＨは、３～８または４～８である。

【００８０】

本発明の製剤は、ヒトを含む哺乳類において、がんの治癒的、緩和的または予防的処置のために使用することができる。処置すべきがんは、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択され得る。

【００８１】

本明細書において開示する製剤を使用してがんを処置するために静脈内経路により投与される１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の週間用量は好ましくは、１週間当たり１００～４００ｍｇの範囲である。

【００８２】

次の図面は、特許請求の範囲に記載の発明を図示するものである。

【図面の簡単な説明】

【００８３】

【図１】１００ｍＭ　ＥＳＡ中に２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素を含有する実施例５ＢのＯＰＭ顕微鏡写真である。

【図２】１００ｍＭ　ＭＳＡ中に２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素を含有する実施例５Ａ

のＯＰＭ顕微鏡写真である。
【図３】参照文献ヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０：「Ｆｉｇｕｒｅ　２．９．２０．－１．　－　Ａｐｐａｒａｔｕｓ　ｆｏｒ　ｖｉｓｉｂｌｅ　ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００８４】
　次の実施例で、本発明の製剤の調製を記載する。
【実施例】
【００８５】
（実施例１）
２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素およびメタンスルホン酸を含む医薬水溶液製剤の調製
　メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．６５ｍｌ）を静注用水（８０ｍｌ）に溶解した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２２００ｍｇ）をその溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【００８６】
（ｉ）視覚分析
　製剤のサンプルを、ヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０に定義されている視覚方法により分析して（Ｖｅｒｉｖｉｄｅ（商標）ライトキャビネットならびに艶消し黒色パネルおよび白色パネルを背景とする３２５０ルクスのライトメーターリーディングを使用）、微結晶または粒子が存在するかどうかを決定した。最初は溶液を作製したとき、および次はその２４時間後の両方で、サンプルをこの方法により試験した。
【００８７】
（ｉｉ）ＯＰＭ分析
　製剤のサンプルを清潔なガラス顕微鏡スライドに載せ、ガラスカバースリップでカバーした。次いで、これをＯＰＭにより、倍率１０倍のレンズおよび倍率１０倍の接眼レンズを備えたＮｉｋｏｎ　ＬＶ　１００ＰＯＬ（商標）顕微鏡で無偏光および交差偏光の両方を使用して分析して、微結晶または粒子が存在するかどうかを決定した。画像を、ＤＦＫ　２３ＵＰ０３１　ＴＩＳ　ＵＳＢ　３．０　ＣＭＯＳ（商標）Ｃｏｌｏｕｒ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ　Ｃａｍｅｒａ　５ＭＰ　１／２，５”および画像キャプチャソフトウェアを使用して記録した。この手順をまた、ガラス製毛細管中の製剤のサンプルを使用して繰り返した。サンプルを、初めは溶液を作製したとき、ならびに次はその４および２４時間後に、この方法により試験した。
【００８８】
（実施例２）
２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素およびエタンスルホン酸を含む医薬水溶液製剤の調製
　エタンスルホン酸（７０ｗ／ｖ％）（３１４４．７マイクロＬ）を静注用水（８０ｍｌ）で希釈した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２２００ｍｇ）をその溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目的体積を得た。
【００８９】
　製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【００９０】
（実施例３）

（ａ）２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸およびマンニトールを含む医薬水溶液製剤；ならびに（ｂ）その凍結乾燥組成物の調製
（ａ）メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．６５ｍｌ）を静注用水（８０ｍｌ）に溶解した。マンニトール（２．８ｇ）を、この緩衝溶液に撹拌により溶解して、完全な溶解を達成した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２２００ｍｇ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。

【００９１】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。

【００９２】
（ｂ）（ａ）からの製剤を１０ｍＬバイアルに、３ｍｌの目標体積まで充填した。バイアルに、２０ｍｍ Ｇｒａｙ Ｌｙｏ Ｄ７７７－１ Ｖ１０－Ｆ５９７Ｗ ＦｌｕｒｏＴｅｃ Ｓｉｌｉｃｏｎｉｓｅｄ（商標）栓で部分的に栓をした（密閉しない）。バイアルをステンレス鋼製トレイに載せ、ＬＳＬ１０００（商標）凍結乾燥機に挿入した。棚温度を５℃に設定した。凍結乾燥サイクルを、下記に表にした方法を使用して実行した。

【００９３】
【表１】

条件	変化率/保持	温度(℃)	時間(分)	１分当たりの温度変化(℃)	圧力
負荷	保持	5	該当せず	該当せず	760 トル(1 気圧)
安定化	保持	5	120	該当せず	760 トル(1 気圧)
凍結	変化率	-40	480	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
	保持	-40	180	該当せず	760 トル(1 気圧)
アニーリング	変化率	-12	280	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
	保持	-12	180	該当せず	760 トル(1 気圧)
冷却	変化率	-40	280	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
排気	保持	-40	100	該当せず	90m トル
一次乾燥	保持	-40	30	該当せず	90m トル
	変化率	-30	100	0.5℃/分	90m トル
	保持	-30	5450	該当せず	90m トル
二次乾燥	変化率	20	500	0.5℃/分	90m トル
	保持	20	500	該当せず	90m トル
	変化率	40	200	0.5℃/分	90m トル
	保持	40	500	該当せず	90m トル

【００９４】
凍結乾燥機に、無菌濾過窒素を５００トル（約６６６ｍｂａｒまたは６６，６００パスカル）の設定値まで逆充填し、バイアルを、栓を使用して完全に閉鎖した。次いで、凍結乾燥機を、無菌濾過空気を使用して大気圧まで排気し、バイアルを、凍結乾燥機から取り

出した。

【００９５】

各バイアルは、フリーズドライ（凍結乾燥）製剤をオフホワイト色の固体として含有した。

【００９６】

（実施例４）

（ａ）２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸およびマンニトールを含む医薬水溶液製剤；ならびに（ｂ）その凍結乾燥組成物の調製。

（ａ）エタンスルホン酸（７０ｗ／ｖ％）（３１４４．７マイクロＬ）を静注用水（８０ｍｌ）で希釈した。マンニトール（２．８ｇ）を緩衝溶液に溶解し、撹拌して、完全な溶解を達成した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２２００ｍｇ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。

（ｂ）（ａ）からの製剤を１０ｍＬバイアルに、３ｍｌの目標体積まで充填した。バイアルに、２０ｍｍ　Ｇｒａｙ　Ｌｙｏ　Ｄ７７７－１　Ｖ１０－Ｆ５９７Ｗ　ＦｌｕｒｏＴｅｃ　Ｓｉｌｉｃｏｎｉｓｅｄ（商標）栓で部分的に栓をした（密閉しない）。バイアルをステンレス鋼製トレイに載せ、ＬＳＬ１０００（商標）凍結乾燥機に挿入した。棚温度を５℃に設定した。凍結乾燥サイクルを、下記に表にした方法を使用して実行した。

【００９７】

【表２】

条件	変化率/保持	温度(℃)	時間(分)	１分当たりの温度変化(℃)	圧力
負荷	保持	5	該当せず	該当せず	760 トル(1 気圧)
安定化	保持	5	120	該当せず	760 トル(1 気圧)
凍結	変化率	-40	480	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
	保持	-40	180	該当せず	760 トル(1 気圧)
アニーリング	変化率	-12	280	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
	保持	-12	180	該当せず	760 トル(1 気圧)
冷却	変化率	-40	280	0.1℃/分	760 トル(1 気圧)
排気	保持	-40	100	該当せず	90m トル
一次乾燥	保持	-40	30	該当せず	90m トル
	変化率	-30	100	0.5℃/分	90m トル
	保持	-30	5450	該当せず	90m トル
二次乾燥	変化率	20	500	0.5℃/分	90m トル
	保持	20	500	該当せず	90m トル
	変化率	40	200	0.5℃/分	90m トル
	保持	40	500	該当せず	90m トル

【００９８】
凍結乾燥機に、無菌濾過窒素を５００トル（約６６６ｍｂａｒまたは６６，６００パスカル）の設定値まで逆充填し、バイアルを、栓を使用して完全に閉鎖した。次いで、凍結乾燥機を、無菌濾過空気を使用して大気圧まで排気し、バイアルを、凍結乾燥機から取り出した。
【００９９】
各バイアルは、フリーズドライ（凍結乾燥）製剤をオフホワイト色の固体として含有した。
【０１００】
（実施例５Ａ）
凍結乾燥固体組成物からの、２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸およびマンニトールを含む医薬水溶液製剤の復元
実施例３（ｂ）で調製した凍結乾燥固体組成物のバイアルを次のとおりに復元した。
【０１０１】
シリンジを使用して、静注用水（３ｍｌ）を、実施例３（ｂ）で調製した凍結乾燥組成物を含有するバイアルに注入した。粒子非含有溶液が得られるまで、混合物を旋回させて混ぜた。
【０１０２】
復元した製剤を実施例１の方法により分析した。
【０１０３】
図２は、復元の直後に倍率１００倍で撮影したＯＰＭ顕微鏡写真を示している。サンプル内に、何らかの微粒子または結晶質物質の証拠はなかった。
【０１０４】
（実施例５Ｂ）
凍結乾燥固体組成物からの、２２ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸およびマンニトールを含む医薬水溶液製剤の復元
実施例４（ｂ）で調製した凍結乾燥固体組成物のバイアルを次のとおりに復元した。
【０１０５】
シリンジを使用して、静注用水（３ｍｌ）を、実施例４（ｂ）で調製した凍結乾燥組成物を含有するバイアルに注入した。粒子非含有溶液が得られるまで、混合物を旋回させて混ぜた。
【０１０６】
復元した製剤を実施例１の方法により分析した。
【０１０７】
図１は、復元の直後に倍率１００倍で撮影したＯＰＭ顕微鏡写真を示している。サンプル内に、何らかの微粒子または結晶質物質の証拠はなかった。観察された溶液の乳光はおそらく、クロモニック液晶相の存在による。
【０１０８】
（実施例６～１８）
実施例６～１８を、下記に表にした成分明細を使用して、関連実施例１、２、３（ａ）または４（ａ）の方法により調製した。
【０１０９】

【表３】

酸	実施例	API (mg/ml)	API (mg)	酸 (mM)	酸 (ml)	マンニトール (mg)	目標体積 (ml)
MSA	1	22	2200	100	0.65	0	100
	3(a)	22	2200	100	0.65	2800	100
	6	8	800	100	0.65	4200	100
	7	10	1000	100	0.65	4000	100
	8	13	1300	100	0.65	3700	100
	9	15	1500	100	0.65	3500	100
	10	15	1500	100	0.65	0	100
	11	30	3000	100	0.65	2000	100
	12	30	3000	100	0.65	0	100
	13	40	4000	100	0.65	1000	100
	14	40	4000	100	0.65	0	100
	15	20	2000	50	0.325	3000	100
ESA	2	22	2200	100	0.93	0	100
	4(a)	22	2200	100	0.93	2800	100
	16	30	3000	100	0.93	2000	100
	17	20	2000	50	0.46	3000	100
	18	10	1000	100	0.93	4000	100

MSA=メタンスルホン酸
ESA=エタンスルホン酸
API=1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素

【０１１０】
（実施例１９）
３５ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、２０ｗ／ｖ％２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよびメタンスルホン酸を含む医薬水溶液製剤の調製
メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．６５ｍｌ、１００ｍＭ）を静注用水（８０ｍｌ）に溶解した。２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（調整効力９３ｗ／ｗ％）（２１．５７ｇ、１４７．２ｍＭ）を添加し、粒子非含有溶液が得られるまで、溶液を撹拌した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（３５００ｍｇ、５６．９ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１１１】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【０１１２】
（実施例２０）
３５ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸および２０ｗ／ｖ％２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンを含む医薬水溶液製剤の調製
エタンスルホン酸（７０ｗ／ｖ％）（３１４４．７マイクロＬ、１００ｍＭ）を静注用水（８０ｍｌ）で希釈した。２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（調整効力９３ｗ／ｗ％）（２１．５７ｇ、１４７．２ｍＭ）を添加し、粒子非含有溶液が得られるまで、溶液を撹拌した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（３５００ｍｇ、５６．９ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１１３】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【０１１４】

（実施例２１）
２０ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸および２０ｗ／ｖ％ガンマ－シクロデキストリンを含む医薬水溶液製剤の調製
エタンスルホン酸（７０ｗ／ｖ％）（３１４４．７マイクロＬ、１００ｍＭ）を静注用水（８０ｍｌ）で希釈した。ガンマ－シクロデキストリン（推定効力１００％）（２０ｇ、１５４ｍＭ）を添加し、粒子非含有溶液が得られるまで、溶液を撹拌した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２０００ｍｇ、３２．５ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１１５】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【０１１６】
（実施例２２）
３０ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸および２０ｗ／ｖ％スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（ＳＢＥＣＤ）を含む医薬水溶液製剤の調製
メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．６５ｍｌ、１００ｍＭ）を静注用水（８０ｍｌ）に溶解した。スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（ＳＢＥＣＤ）（調整効力９３ｗ／ｗ％）（２１．５７ｇ、１４０ｍＭ）を添加し、粒子非含有溶液が得られるまで、溶液を撹拌した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（３０００ｍｇ、４８．７ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１１７】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【０１１８】
（実施例２３）
３０ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸および２０ｗ／ｖ％ガンマ－シクロデキストリンを含む医薬水溶液製剤の調製
メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．６５ｍｌ、１００ｍＭ）を静注用水（８０ｍｌ）で希釈した。ガンマ－シクロデキストリン（推定効力１００％）（２０ｇ、１５４ｍＭ）を添加し、粒子非含有溶液が得られるまで、溶液を撹拌した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（３０００ｍｇ、４８．７ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１１９】
製剤のサンプルを実施例１の方法により分析した。
【０１２０】
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、ベーターまたはガンマ－シクロデキストリンおよびメタンスルホン酸またはエタンスルホン酸を含む医薬水溶液製剤の調製のさらなる実施例

次の、表にした実施例（表ではチェック「√」またはバツ印「×」で示す）（目標体積＝１００ｍｌ）を、下に表にした成分明細を使用して、関連実施例１９、２０、２１、２２、２３の方法により調製した。

【０１２１】

これらの実施例を、両方とも実施例１に記載のとおりの、ヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０に定義されている視覚的方法およびＯＰＭ方法により分析した。結果も下に表にしてある。

【０１２２】

この表では、「粒子非含有」は、その製剤が視覚的に透明であり、可視微結晶または微粒子を非含有であったことを意味し、「乳光」は、その製剤がクロモニック液晶相の形成から生じると考えられる乳光を有したことを意味する。

【０１２３】

【表４－１】

API mg/ml / API mM	10/16.2	15/24.4	20/32.5	25/40.6	30/48.7	35/56.9	40/65.0	45/73.1	50/81.2	55/89.3	60/97.5	65/105.6
MSA 100 mM HPBCD (20 w/v%)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (実施例19)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)		
MSA 100 mM AlphaCD (20 w/v%)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	
MSA 100 mM GammaCD (20 w/v%)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (実施例23)	x (2)						
MSA 100 mM SBECD (20 w/v%)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (実施例22)	x (2)	x (2)					
MSA 150 mM HPBCD (20 w/v%)					✓ (1)	x (2)	x (2)			x (3)	x (3)	x (3)
MSA 100 mM HPBCD (20 w/v%)					✓ (1)	✓ (1)	x (2)			x (3)	x (3)	x (3)
ESA 100 mM SBECD (20 w/v%)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)					
ESA 100 mM HPBCD (20 w/v%)						✓ (1) (実施例20)	x (2)					
ESA 100 mM Gamma CD (20 w/v%)			✓ (1) (実施例21)	x (2)	x (2)	x (2)						

【０１２４】

【表４－２】

略語

MSA=メタンスルホン酸
ESA=エタンスルホン酸
API=1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素
HPBCD=2-ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン
AlphaCD=アルファ-シクロデキストリン
SBECD=スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン
GammaCD=ガンマ-シクロデキストリン
(1)=粒子非含有(および非乳光)。検討したこれらの実施例はすべて、可視微結晶または微粒子状物質を含有せず、前に記載したとおりの、必要な「透明溶液」の定義を満たす(注:それらは表において、暗く網掛けされていないことにより示されている)。
(2)=微粒子、乳光
(3)=微粒子懸濁液

【０１２５】
（実施例２４）
（ａ）２０ｍｇ／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸および２０ｗ／ｖ％２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンを含む医薬水溶液製剤；ならびに（ｂ）その凍結乾燥組成物の調製
（ａ）メタンスルホン酸（純度９９ｗ／ｗ％）（０．３３６ｍｌ）を静注用水（８０ｍｌ）に溶解した。２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（２１．５７ｇ、１４７ｍＭ）を、この緩衝溶液に撹拌により溶解して、完全な溶解を達成した。１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（２０００ｍｇ、３２．５ｍＭ）を溶液に添加し、粒子非含有溶液が得られるまで撹拌した。静注用水を撹拌しながら添加して、１００ｍｌの目標体積を得た。
【０１２６】
（ｂ）（ａ）からの製剤を１０ｍＬバイアルに、３ｍｌの目標体積まで充填した。バイアルに、２０ｍｍ　Ｇｒａｙ　Ｌｙｏ　Ｄ７７７－１　Ｖ１０－Ｆ５９７Ｗ　ＦｌｕｒｏＴｅｃ　Ｓｉｌｉｃｏｎｉｓｅｄ（商標）栓で部分的に栓をした（密閉しない）。バイアルをステンレス鋼製トレイに載せ、ＬＳＬ１０００（商標）凍結乾燥機に挿入した。棚温度を２５℃に設定した。凍結乾燥サイクルを、下に表にした方法を使用して実行した。
【０１２７】

【表５】

条件	変化率/保持	温度(℃)	時間(分)	温度変化(℃/分)	圧力(mbar)
負荷	保持	25	該当せず	該当せず	1 気圧*
安定化	保持	25	120	該当せず	1 気圧*
凍結	変化率	-25	500	0.1	1 気圧*
	保持	-25	180	該当せず	1 気圧*
	変化率	-40	150	0.1	1 気圧*
	保持	-40	150	該当せず	1 気圧*
排気	保持	-40	該当せず	該当せず	75m トル
一次乾燥	変化率	-15	112	0.5	75m トル
	保持	-15	5810	該当せず	75m トル
二次乾燥	変化率	0	150	0.1	75m トル
	保持	0	480	該当せず	75m トル
	変化率	40	400	0.1	75m トル
	保持	40	480	該当せず	75m トル
	変化率	25	150	0.1	75m トル
封栓	保持	25	該当せず	該当せず	500 トル
貯蔵	保持	25	該当せず	該当せず	

(*760 トル)

【０１２８】
凍結乾燥機に、無菌濾過窒素を５００トル（約６６６ｍｂａｒまたは６６，６００パスカル）の設定値まで逆充填し、バイアルを、栓を使用して完全に閉鎖した。次いで、凍結乾燥機を、無菌濾過空気を使用して大気圧まで排気し、バイアルを、凍結乾燥機から取り出した。

【０１２９】
各バイアルは、フリーズドライ（凍結乾燥）製剤をオフホワイト色の固体として含有した。

【０１３０】
実施例１～１８の分析

次の表に示す実施例を、両方とも実施例１に記載のとおりの、ヨーロッパ薬局方　方法２．９．２０に定義されている視覚的方法およびＯＰＭ方法により分析した。結果は下に表にしてある。

【０１３１】
さらに、実施例１、２および６～１８の製剤をそれぞれ、実施例３（ｂ）および４（ｂ）で使用した方法と同じ方法により凍結乾燥し、次いで、それぞれ、実施例５Ａおよび５Ｂで使用した方法と同じ方法により復元した。

【０１３２】
この表では、「粒子非含有」は、その製剤が視覚的に透明であり、可視微結晶または微粒子を非含有であることを意味し、「乳光、粒子非含有」は、その製剤が可視微結晶または微粒子を含有しないが、クロモニック液晶相の形成から生じると考えられる溶液乳光を有したことを意味する。凍結乾燥後の製剤の復元で乳光が消失する実施例が示されている。検討した実施例はすべて、可視微結晶または微粒子状物質を含有せず、前に記載したとおりの、必要な「透明溶液」の定義を満たす。

【０１３３】

【表６－１】

酸	実施例	API (mg/ml)	API (mg)	酸 (mM)	マンニトール (mg)	実施例で調製した製剤の分析	凍結乾燥後に復元した後に得られた製剤の分析
MSA	1	22	2200	100	0	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	3(a)	22	2200	100	2800	乳光，粒子非含有	-
	5A					-	粒子非含有
	6	8	800	100	4200	粒子非含有	粒子非含有
	7	10	1000	100	4000	粒子非含有	粒子非含有
	8	13	1300	100	3700	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	9	15	1500	100	3500	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	10	15	1500	100	0	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	11	30	3000	100	2000	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	12	30	3000	100	0	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
	13[1]	40	4000	100	1000	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
	14[1]	40	4000	100	0	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
	15	20	2000	50	3000	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
ESA	2	22	2200	100	0	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
	4(a)	22	2200	100	2800	乳光，粒子非含有	-
	5B					-	乳光，粒子非含有
	16	30	3000	100	2000	乳光，粒子非含有	乳光，粒子非含有
	17	20	2000	50	3000	乳光，粒子非含有	粒子非含有
	18	10	1000	100	4000	粒子非含有	粒子非含有

脚注

1.この製剤は「透明溶液」の判定基準を満たすが、非常にゆっくりと復元される粘稠性溶液であるので、意図している目的には不適切である。

【０１３４】

【表６－２】

略語

MSA=メタンスルホン酸

ESA=エタンスルホン酸

API=1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素

【０１３５】
本発明の凍結乾燥固体製剤の化学的安定性
本発明の凍結乾燥製剤の２つのサンプルを調製した。
・ 凍結乾燥物を調製するために、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素２０００ｍｇ（すなわち、２０ｍｇ／ｍｌ）、１００ｍＭのメタンスルホン酸（０．６５ｍｌ）およびマンニトール３０００ｍｇを使用したことを除いて、実施例３の手順と同様の手順により、サンプルＡを調製した。
・ 凍結乾燥物を調製するために、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素２０００ｍｇ（すなわち、２０ｍｇ／ｍｌ）、１００ｍＭのエタンスルホン酸およびマンニトール３０００ｍｇを使用したことを除いて、実施例４の手順と同様の手順により、サンプルＢを調製した。
【０１３６】
サンプルＡおよびＢの別々のポーションをそれぞれ、１０ｍＬ透明バイアルに収容し、２５℃／相対湿度（「ＲＨ」）６０％、４０℃／ＲＨ７５％または５℃で６週間貯蔵した。
【０１３７】
上記のとおり６週間貯蔵した後に、試験期間中の何らかの化学的分解を測定するために、超高速液体クロマトグラフィー（ＵＨＰＬＣ）を使用し、次の方法論を使用して、サンプルをそれぞれ化学的純度について試験した。
【０１３８】
ＵＨＰＬＣ方法
溶液、サンプル、標準およびＵＨＰＬＣ法は、次のとおりである：
参照標準：既知の効力値を有する１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素。
希釈液：アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（７５０：２５０：１ｖ／ｖ／ｖ）
移動相Ａ：アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（９７：３：１ｖ／ｖ／ｖ）
移動相Ｂ：アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（１０００：１ｖ／ｖ）。
（注：構成成分の適切な比を使用して、より大きな、またはより小さな体積の溶液を調製することもできる）
【０１３９】
標準およびチェック用標準調製物：
・ 希釈液中の約０．２ｍｇ／ｍＬ（＋／－１０％）の１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素参照標準の２つの溶液を正確に調製し、両方の濃度を正確に記録する。これらは、標準およびチェック用標準調製物である。
【０１４０】
感度溶液：
・ 標準調製物を、希釈液を使用して約０．１マイクログラム／ｍｌの１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素の濃度まで正確に希釈する。
【０１４１】
サンプル調製：
・ 貯蔵後に、１０ｍｌバイアル内で、水３．０ｍｌをそれぞれに添加することにより、サンプルＡまたはＢを復元し、バイアルを振盪して固体を溶解し、気泡が消失するのを待つ。溶液１．０ｍｌを１００ｍｌメスフラスコに移す。希釈液で設定体積まで希釈する。

【０１４２】
クロマトグラフィーの条件：
・ 液体クロマトグラフィー系、３８０μｌ Ｊｅｔ Ｗｅａｖｅｒ（商標）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２９０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ（商標）
・ カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８（商標）１５ｃｍ×２．１ｍｍ、１．７μｍまたは同等品
・ カラム温度：２０℃
・ 注入体積：２μＬ
・ 流速：０．２５ｍＬ／分
・ フローセル：Ｇ４２１２－６０００８、１０ｍｍ経路長、１．０μＬ
・ 検出：２４０ｎｍのＵＶ／４ｎｍスリット幅
・ 実行時間：７７分
・ 移動相Ａ
・ 移動相Ｂ
・ ニードル洗浄液：水／アセトニトリル（９５：５ｖ／ｖ）、マルチウォッシュ２０秒。
・ シール洗浄液：水／プロパン－２－オール（９０：１０ｖ／ｖ）
【０１４３】
【表７】

直線勾配表:

時間(分)	移動相 A%	移動相 B%
0	95	5
5.0	95	5
31.4	78	22
42.3	78	22
65.0	5	95
67.0	5	95
67.1	95	5
77.0	95	5

【０１４４】
説明用注記
分析を開始する前に、移動相でＵＨＰＬＣ系をコンディショニングする。
【０１４５】
サンプルを流す前に、上記のクロマトグラフィー条件を使用して、系が、ブランク希釈液、感度溶液および標準調製物の注入により使用するために適していることを保証する。
【０１４６】
当初のＵＨＰＬＣ設定で、または系の何らかの重要な変化の後に、次の判定基準が満足される必要がある。系の適合性を試験する前に、少なくとも１つのコンディショニングブランクを注入することが推奨される。
【０１４７】

【表８】

試験	注入回数	溶液	判定基準
ブランク	1	希釈液	図３および４と同様のクロマトグラム
信号対雑音比	1	感度溶液	ヨーロッパ薬局方(EP)/米国薬局方(USP)信号対雑音比≧10
繰り返し精度	5	標準調製物	相対標準偏差≦2.0%
保持時間	1*		38～44 分
効率 (プレート)**			1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素ピークのプレート数≧10,000
ピーク 非対称性(T)**			1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素ピークで 0.9≦T≦2.0
分離度	1		1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素ピークと((4-(4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)-l2-アザンイル)((4-(4-(メチル-l2-アザンイル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-l2-アザンイル)メタノンとの間の分離度≧1.0

*すべての系の適合性(繰り返し精度)注入の平均を使用。

**効率およびピーク非対称性については、米国薬局方(USP)計算式を参照されたい。

【０１４８】

上記クロマトグラフィー条件により、チェック用標準調製物を注入。このチェック用標準調製物の応答係数（標準の面積、標準重量、希釈係数および純度係数から計算）は、標準調製物の±２％以内である必要がある。

【０１４９】

系の適合性が実証された後に、上記クロマトグラフィー条件により、ブランク溶液、標準調製物および調製試験サンプルを注入し、続いて、標準調製物を注入する。標準調製物の注入の間に注入される試験サンプルは６つ以下であることが推奨される。それぞれの注入（標準およびサンプル）で、各クロマトグラムにおける１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素ピークの保持時間および面積を測定する。各サンプル注入で、ブランク注射で出現しないサンプル注入で存在するいずれかのピークの保持時間およびピーク面積も測定する。存在する場合に、勾配アーチファクトを積算しない。ブランク注入クロマトグラムをサンプルクロマトグラムと比較して、サンプル中のピークが、ブランクおよび勾配アーチファクトピークに関連するかどうかを決定する。分解物ｗ／ｗ％を計算し、０．０５ｗ／ｗ％以上である個々の分解物ピークを報告する。未知の分解物は、それらの相対保持時間により個別に報告されるはずである。既知の分解物は名称により個別に報告されるはずである。

【０１５０】

結果を下の表にまとめる。

【０１５１】

略語

・ＮＭＴ＝～以下

・ＲＲＴ＝相対保持時間

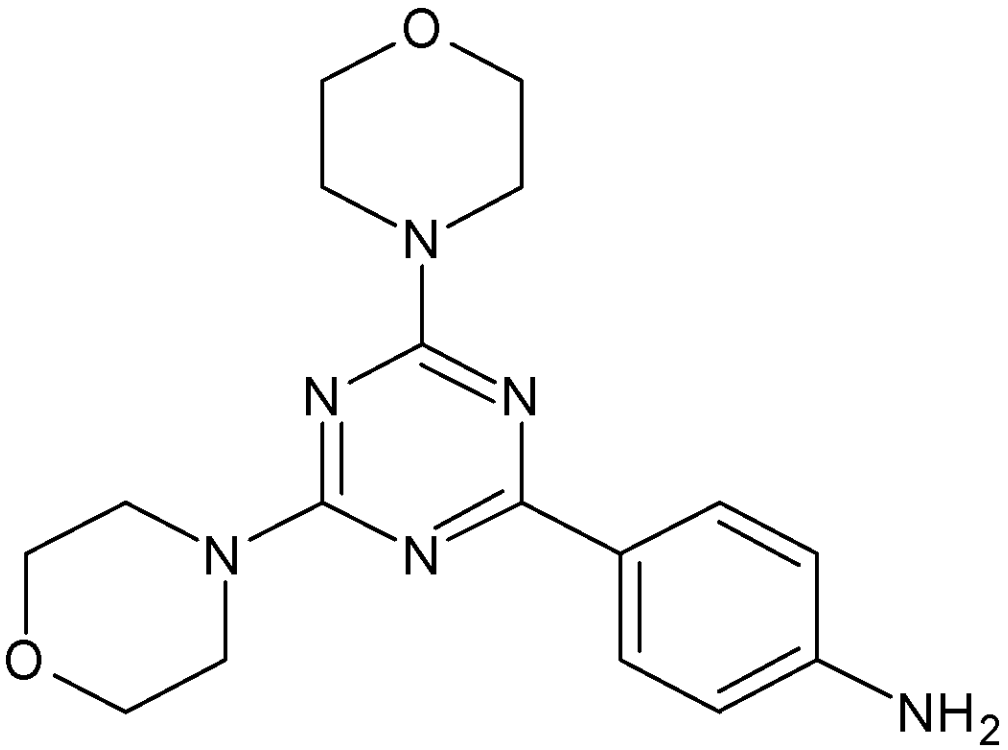
・ＮＯ＝観察されず

【０１５２】

分解物１

【０１５３】

【化２】



【０１５４】

分解物２、３、４、５および６

これらはそれぞれ、それらのＲＲＴのみにより特徴づけられた。

【０１５５】

【表９】

サンプルＡの結果

	5℃	25℃/RH60%	40℃/RH75%
分解物 1	0.10	0.10	0.10
分解物 2 RRT 約 1.150	NMT 0.05	NO	NO
分解物 3 RRT-1.179	NMT 0.05	NMT 0.05	NMT 0.05
分解物 5 RRT 約 1.24	0.14	0.25	0.65
分解物 6 RRT 約 1.324	0.08	0.08	0.08
分解物の合計 (w/w)	**0.32**	**0.43**	**0.83**

【０１５６】
【表１０】

サンプルＢの結果

	5℃	25℃/RH60%	40℃/RH75%
分解物 1	0.09	0.12	0.11
分解物 2 RRT 約 1.150	NO	0.06	NO
分解物 3 RRT 約 1.179	0.06	0.07	NMT 0.05
分解物 4 RRT 約 1.185	NO	NO	NO
分解物 5 RRT 約 1.24	0.14	0.25	0.99
分解物 6 RRT 約 1.324	0.08	0.08	0.08
分解物の合計 (w/w)	**0.37**	**0.58**	**1.18**

【０１５７】
結論
結果は、サンプルＡおよびＢが２５℃／ＲＨ６０％で少なくとも６週間、化学的に安定していることを示している。
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。
（項目１）
（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で

存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満もしくは最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する医薬水溶液製剤。

（項目２）

（ａ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのメタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する；または（ｂ）１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、もしくはそのエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、項目１に記載の医薬水溶液製剤。

（項目３）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する、項目１または２に記載の医薬水溶液製剤。

（項目４）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸が存在する、項目１または２に記載の医薬水溶液製剤。

（項目５）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、項目１または２に記載の医薬水溶液製剤を提供する。

（項目６）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル

）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、および水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２２ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸が存在する、項目１または２に記載の医薬水溶液製剤。

（項目７）

薬学的に許容できるベーターシクロデキストリンまたはガンマーシクロデキストリンを更に含む、項目１から６のいずれか一項に記載の医薬水溶液製剤。

（項目８）

前記薬学的に許容できるベーターシクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンまたはスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン（ＳＢＥＣＤ）であるか、またはそれらの混合物であり、前記薬学的に許容できるガンマーシクロデキストリンがガンマーシクロデキストリンである、項目７に記載の医薬水溶液製剤。

（項目９）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１０）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が５５ｍｇ／ｍｌ未満または最高５０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１１）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する、項目９に記載の医薬水溶液製剤。

（項目１２）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペ

リジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高４５ｍｇ／ｍｌ、最高４０ｍｇ／ｍｌ、最高３５ｍｇ／ｍｌ、最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～５０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンが存在する、項目１０に記載の医薬水溶液製剤。

（項目１３）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１４）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１５）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、項目１３に記載の医薬水溶液製剤。

（項目１６）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、項目１４に記載の医薬水溶液製剤。

（項目１７）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル

）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１８）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が３５ｍｇ／ｍｌ未満または最高３０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目１９）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、項目１７に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２０）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素メタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なメタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、項目１８に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２１）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目２２）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル

）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目２３）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する、項目２１に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２４）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３５ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸および２－ヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンが存在する、項目２２に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２５）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目２６）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が４０ｍｇ／ｍｌ未満または最高３５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目２７）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、項目２５に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２８）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が最高３０ｍｇ／ｍｌ、６～３０ｍｇ／ｍｌ、８～３０ｍｇ／ｍｌ、１０～３０ｍｇ／ｍｌ、８～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２２ｍｇ／ｍｌ、１５～２２ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、６～２５ｍｇ／ｍｌまたは１０～２５ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンが存在する、項目２６に記載の医薬水溶液製剤。

（項目２９）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目３０）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が２５ｍｇ／ｍｌ未満または最高２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する医薬水溶液製剤。

（項目３１）

１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、項目２９

に記載の医薬水溶液製剤。
（項目３２）
１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ガンマ－シクロデキストリンおよび水を含み、１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝フェニル）－３－［４－（４，６－ジモルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素が６～２０ｍｇ／ｍｌ、８～２０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、８～１５ｍｇ／ｍｌ、または１５～２０ｍｇ／ｍｌの溶液濃度で存在し、透明溶液をもたらすために十分なエタンスルホン酸およびガンマ－シクロデキストリンが存在する、項目３０に記載の医薬水溶液製剤。
（項目３３）
１０～２００ｍＭ、２０～２００ｍＭ、３０～２００ｍＭまたは５０～２００ｍＭのメタンスルホン酸またはエタンスルホン酸が、必要に応じて使用されている、項目１から３２のいずれか一項に記載の製剤。
（項目３４）
２～３０ｗ／ｖ％、３～２０ｗ／ｖ％、５～２０ｗ／ｖ％または１５～３０ｗ／ｖ％のシクロデキストリンが使用されている、項目７から３２のいずれか一項、または項目７から３２のいずれか一項に従属する項目３３に記載の製剤。
（項目３５）
項目１から３４のいずれか一項に記載の製剤を凍結乾燥することにより得られる凍結乾燥製剤。
（項目３６）
項目１から３４のいずれか一項に記載の製剤を凍結乾燥することにより得られ、増量剤を含有してもよい、項目３５に記載の凍結乾燥製剤。
（項目３７）
前記増量剤がマンニトールである、項目３６に記載の凍結乾燥製剤。
（項目３８）
水または張度調節剤を含む水溶液を使用して、項目３５から３７のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤を復元または構成することにより、透明溶液として得られる医薬水溶液製剤。
（項目３９）
前記張度調節剤が、デキストロース、スクロースまたはマンニトールであるか、またはそれらの任意の２種以上の混合物である、項目３８に記載の医薬水溶液製剤。
（項目４０）
静脈内または非経口投与に適したｐＨを有するように、必要に応じて調整されている、項目１から３４、または３８もしくは３９のいずれか一項に記載の医薬水溶液製剤。
（項目４１）
医薬品として使用するための、項目１から４０のいずれか一項に記載の製剤。
（項目４２）
がんの処置において使用するための、項目１から４０のいずれか一項に記載の製剤。
（項目４３）
処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択される、項目４２に記載の製剤。
（項目４４）
有効量の、項目１から４０のいずれか一項に記載の製剤で、哺乳類を処置することを含む、哺乳類においてがんを処置する方法。
（項目４５）
処置されるがんが、白血病、皮膚がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立

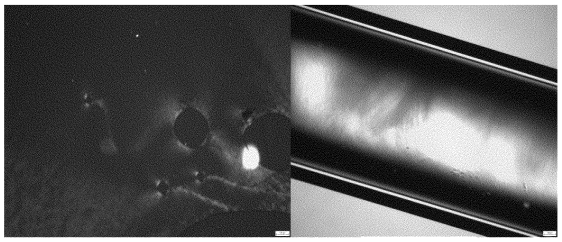
腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がんおよび脳腫瘍からなる群から選択される、項目４４に記載の方法。

【図面】

【図１】

図 1

100mM ESA 中に 22mg/ml の 1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素を含有する実施例 5B の OPM 顕微鏡写真

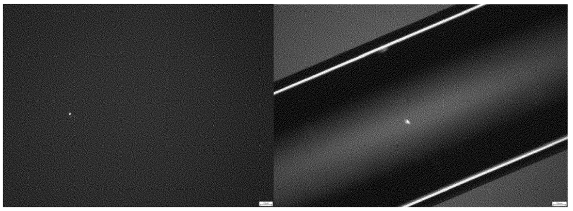


- 左の画像-ガラススライドおよびカバースリップの下にある、液晶相を示している製剤
- 右の画像-毛細管内の、液晶相を示している製剤

【図２】

図 2

100mM MSA 中に 22mg/ml の 1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素を含有する実施例 5A の OPM 顕微鏡写真

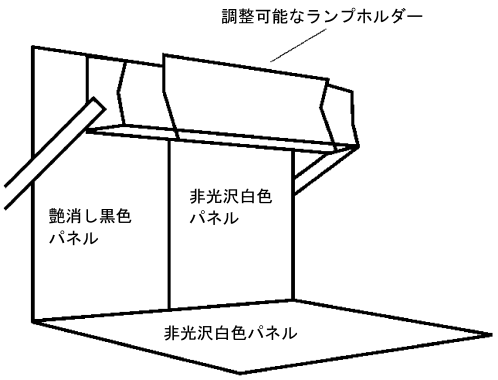


- 左の画像-ガラススライドおよびカバースリップの下にある製剤
- 右の画像-毛細管内の製剤

【図３】

図 3

参照文献ヨーロッパ薬局方　方法 2.9.20:「Figure 2.9.20.-1. - Apparatus for visible particles」



フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(74)代理人 100185960
弁理士 池田 理愛
(72)発明者 ジェームズ ジョセフ ハッセー
イギリス国 ＣＴ１３ ９ＮＪ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード（番地なし） ファイザー・リミテッド内
(72)発明者 アンドリュー ギルバート ブライト
イギリス国 ＣＴ１３ ９ＮＪ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード（番地なし） ファイザー・リミテッド内
審査官 金子 亜希
(56)参考文献 特開２０１６－１１３４６１（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２１６７０（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５３２４３８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５２２８０２（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－２１５６２０（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１４／０２２０１１２（ＵＳ，Ａ１）
Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor，Journal of Medicinal Chemistry，2010年，Vol.53, No.6，p.2636-2645
Aberrant activation of the PI3K/mTOR pathway promotes resistance to sorafenib in AML，Oncogene，2016年，Vol.35, No.39，p.5119-5131
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ９／１９
Ａ６１Ｋ ９／０８
Ａ６１Ｋ ４７／２０
Ａ６１Ｋ ４７／４０
Ａ６１Ｋ ４７／２６
Ａ６１Ｋ ４７／１０
Ａ６１Ｋ ４７／３６
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３５／０２
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）