(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-535850
(P2022-535850A)
(43)公表日　令和4年8月10日(2022.8.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 403/04 (2006.01)		C07D	403/04	4C063
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全74頁）

(21)出願番号　特願2021-571903(P2021-571903)
(86)(22)出願日　令和2年6月2日(2020.6.2)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月31日(2022.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/035654
(87)国際公開番号　WO2020/247345
(87)国際公開日　令和2年12月10日(2020.12.10)
(31)優先権主張番号　62/856,605
(32)優先日　令和1年6月3日(2019.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521528023
バイオセリックス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２６， サンディエゴ， アルジョンズ ドライブ ７９６６， スイート ディー
(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
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ピラゾール化合物の非吸湿性結晶塩、ならびにその医薬組成物および使用

(57)【要約】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの非吸湿性結晶塩およびその医薬組成物が本明細書に提供される。増殖性疾患の１つまたは１つより多くの症状を処置、予防または寛解するためのそれらの使用方法も提供される。酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩が本明細書に提供される。

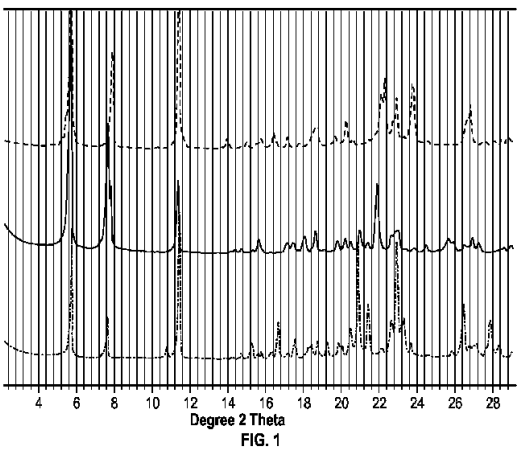


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩。
【請求項２】
前記酸が、酢酸、アジピン酸、安息香酸、フマル酸、グリコール酸、馬尿酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸またはｐ－トルエンスルホン酸である、請求項１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３】
前記酸が、アジピン酸、安息香酸またはｐ－トルエンスルホン酸である、請求項１または２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４】
前記塩が、２５℃で水に１０ｍｇ／ｍＬ以下の溶解度を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５】
前記酸が、酢酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６】
約１９０℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７】
図２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５または６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８】
図２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項５～７のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９】
前記塩が、溶媒和されている、請求項５～８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１０】
前記酸が、アジピン酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１１】
前記塩が、約１モル当量の１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンまたはその同位体変異体および１モル当量のアジピン酸を含む、請求項１０に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１２】
図２４に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する、請求項１０または１１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１３】
約１６４℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１４】
約１７５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項１０～１３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１５】
図２５に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項１０～１４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１６】
室温から１５０℃で約０．３％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する、請求項１

０～１５のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１７】
図２５に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項１０～１６のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１８】
図２６に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフを有する、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項１９】
前記塩が、溶媒和されていない、請求項１０～１８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２０】
前記塩が、２５℃で水に約１４ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する、請求項１０～１９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２１】
前記酸が、安息香酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２２】
前記塩が、約１モル当量の１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンまたはその同位体変異体および２モル当量の安息香酸を含む、請求項２１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２３】
図２９に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する、請求項２１または２２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２４】
約２２９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２５】
図３０に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項２１～２４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２６】
室温から１７５℃で約１％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する、請求項２１～２５のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２７】
図３０に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項２１～２６のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２８】
図３１に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフを有する、請求項２１～２７のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項２９】
前記塩が、溶媒和されていない、請求項２１～２８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３０】
前記塩が、２５℃で水に１ｍｇ／ｍＬ以下の溶解度を有する、請求項２１～２９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３１】
前記酸が、フマル酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３２】
約１４７℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項３１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３３】

図４に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項３１または３２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３４】
図４に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項３１～３３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３５】
前記塩が、溶媒和されている、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３６】
前記酸が、グリコール酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３７】
約１９０℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項３６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３８】
図８に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項３６または３７に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項３９】
図８に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４０】
前記塩が、溶媒和されている、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４１】
前記酸が、乳酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４２】
約１７９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項４１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４３】
図９に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項４１または４２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４４】
図９に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４５】
前記塩が、溶媒和されている、請求項４１～４４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４６】
前記酸が、馬尿酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４７】
約１７６℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項４６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４８】
図１１に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項４６または４７に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項４９】
図１１に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項４６～４８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５０】
前記塩が、溶媒和されている、請求項４６～４９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶

塩。
【請求項５１】
前記酸が、マレイン酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５２】
約１８９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５３】
図１２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５１または５２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５４】
図１２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項５１～５３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５５】
前記塩が、溶媒和されている、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５６】
前記酸が、リンゴ酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５７】
約１５３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５８】
図１４に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項５６または５７に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項５９】
図１４に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項５６～５８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６０】
前記塩が、溶媒和されていない、請求項５６～５９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６１】
前記酸が、メタンスルホン酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６２】
約２００℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項６１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６３】
図１６に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項６１または６２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６４】
図１６に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項６１～６３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６５】
前記塩が、溶媒和されていない、請求項６１～６４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６６】
前記酸が、コハク酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６７】
約１２５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項６６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６８】

図１７に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項６６または６７に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項６９】
図１７に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項６６～６８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７０】
前記塩が、溶媒和されている、請求項６６～６９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７１】
前記酸が、硫酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７２】
図１９に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項７１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７３】
図１９に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項７１または７２に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７４】
前記塩が、溶媒和されている、請求項７１～７３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７５】
前記酸が、酒石酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７６】
約１５２℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項７５に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７７】
図２０に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項７５または７６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７８】
図２０に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項７５～７７のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項７９】
前記塩が、溶媒和されている、請求項７５～７８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８０】
前記酸が、チオシアン酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８１】
約２２４℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項８０に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８２】
図２２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項８０または８１に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８３】
図２２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する、請求項８０～８２のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８４】
前記塩が、溶媒和されている、請求項８０～８３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８５】
前記酸が、ｐ－トルエンスルホン酸である、請求項１～４のいずれか一項に記載の非吸

湿性結晶塩。
【請求項８６】
前記塩が、約１モル当量の１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンまたはその同位体変異体および２モル当量のｐ－トルエンスルホン酸を含む、請求項８５に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８７】
前記塩が、約１モル当量の１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンおよび２モル当量のｐ－トルエンスルホン酸を含む、請求項８５または８６に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８８】
およそ５．５、７．６および２１．９°における２シータで表現されるピークを有する粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する、請求項８５～８７のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項８９】
およそ５．５、７．６、１２．９、１４．９、１６．２、１７．３、１８．４、１８．６、２１．５、２１．９、２２．３、２２．５、２３．４、２３．８、２４．１、２６．２、２６．９および２７．０、２８．８°における２シータで表現されるピークを有する粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する、請求項８５～８８のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９０】
図３４に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する、請求項８５～８９のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９１】
約２２８℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する、請求項８５～９０のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９２】
図３５に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する、請求項８５～９１のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９３】
図３６に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフを有する、請求項８５～９２のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９４】
前記塩が、溶媒和されていない、請求項８５～９３のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９５】
前記塩が、２５℃で水に約２ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する、請求項８５～９４のいずれか一項に記載の非吸湿性結晶塩。
【請求項９６】
請求項１～９５のいずれかに記載の非吸湿性結晶塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項９７】
前記組成物が、単一剤形である、請求項９６に記載の医薬組成物。
【請求項９８】
前記組成物が、経口、非経口または静脈内剤形である、請求項９６または９７に記載の医薬組成物。
【請求項９９】
前記組成物が、経口投与のために製剤化されている、請求項９８に記載の医薬組成物。
【請求項１００】

前記経口剤形が、錠剤またはカプセルである、請求項９９に記載の医薬組成物。
【請求項１０１】
第２の治療剤をさらに含む、請求項９６～１００のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０２】
被験体における増殖性疾患を処置する方法であって、請求項１～９５のいずれかに記載の非吸湿性結晶塩または請求項９６～１０１のいずれかに記載の医薬組成物を前記被験体に投与するステップを含む方法。
【請求項１０３】
前記増殖性疾患が、がんである、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記がんが、膀胱がん、乳がん、子宮頸部がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、神経膠腫、多形膠芽腫、頭頸部がん、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、肝臓がん、肺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎がん、唾液腺がん、肉腫、骨肉腫、皮膚がん、扁平上皮癌、胃がん、精巣がん、甲状腺がんまたは子宮がんである、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
前記がんが、急性骨髄性白血病である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
前記急性骨髄性白血病が、再発性または難治性である、請求項１０４または１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記急性骨髄性白血病が、５ｑ欠失を有する急性骨髄性白血病である、請求項１０４～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０８】
前記がんが、骨髄異形成症候群である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０９】
前記がんが、高リスク骨髄異形成症候群である、請求項１０４または１０８に記載の方法。
【請求項１１０】
前記骨髄異形成症候群が、５ｑ欠失を有する骨髄異形成症候群である、請求項１０４または１０８に記載の方法。
【請求項１１１】
被験体におけるカゼインキナーゼ１（ＣＫ１）によって媒介される障害、疾患または状態の１つまたは１つより多くの症状を処置する方法であって、請求項１～９５のいずれかに記載の非吸湿性結晶塩または請求項９６～１０１のいずれかに記載の医薬組成物を前記被験体に投与するステップを含む方法。
【請求項１１２】
前記カゼインキナーゼ１（ＣＫ１）によって媒介される障害、疾患または状態が、増殖性疾患である、請求項１１１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年６月３日に出願された米国特許仮出願第６２／８５６，６０５号の優先権の利益を主張するものであり、その開示全体を参照により本明細書に組み込む。
【０００２】
分野
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－

ジアミンの非吸湿性結晶塩およびその医薬組成物が本明細書に提供される。増殖性疾患の１つまたは１つより多くの症状を処置、予防または寛解するためのそれらの使用方法も提供される。

【背景技術】

【０００３】

背景

カゼインキナーゼは、タンパク質をリン酸化して正常な生物学的機能および悪性転化を媒介する、セリン／スレオニンキナーゼである。Schittek and Sinnberg, Mol. Cancer 2014, 13, 231-245。カゼインキナーゼ１アルファ（ＣＫ１α）は、Ｗｎｔ／β－カテニンシグナル伝達およびｐ５３の負の調節を介した腫瘍誘導因子として機能する。Ebert and Kronke, N. Engl. J. Med. 2018, 379, 1873-1874。ＣＫ１αは、Ｓｅｒ４５においてβ－カテニンをリン酸化し、このシグナル伝達タンパク質のユビキチン化および分解を導く。Schittek and Sinnberg, Mol. Cancer 2014, 13, 231-245；Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413。ＣＫ１αはまた、Ｓｅｒ２８９においてマウス二重微小染色体Ｘ（murine double minute X）（ＭＤＭＸ）をリン酸化し、ｐ５３へのＭＤＭＸの結合増強をもたらす。Wu et al., Mol. Cell. Biol. 2012, 32, 4821-4832。さらに、ＣＫ１αおよびＭＤＭ２の複合体も、ｐ５３を阻害する。Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413。よって、ＣＫ１αの阻害と、その後のｐ５３活性化は、多種多様ながんの処置において有効となる潜在力を有する。

Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（「本化合物」）は、ＣＫ１α阻害剤であると共に、転写キナーゼＣＤＫ７およびＣＤＫ９の阻害剤である。Minzel et al., Cell 2018, 175, 171-185。本化合物は、Ｓｅｒ４５β－カテニンリン酸化を低下させ、ｐ５３およびβ－カテニンタンパク質発現を増加させる。同上。本化合物はまた、Ｍｙｃ、ＭＤＭ２およびＭＣＬ１を含む鍵となるがん惹起遺伝子の発現を有意に低下させる。同上。塩酸塩としての本化合物は、ＡＭＬマウスモデルおよびヒト患者由来異種移植（xenograph）マウスモデルにおける急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置において有効である。同上。しかし、本化合物の塩酸塩は、高度に吸湿性であり、医薬品用途には適さない。したがって、Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピル－メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの非吸湿性の塩に対する必要性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Schittek and Sinnberg, Mol. Cancer 2014, 13, 231-245

【非特許文献２】Ebert and Kronke, N. Engl. J. Med. 2018, 379, 1873-1874

【非特許文献３】Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413

【非特許文献４】Wu et al., Mol. Cell. Biol. 2012, 32, 4821-4832

【非特許文献５】Minzel et al., Cell 2018, 175, 171-185

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

開示の概要

酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩が本明細書に提供される。一実施形態では、酸は、酢酸、アジピン酸、安息香酸、フマル酸、グリコール酸、馬尿酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸またはｐ－トルエンスルホン酸である。

【０００６】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性酢酸塩も本明細書に提供される。
【０００７】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性アジピン酸塩が追加で本明細書に提供される。
【０００８】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性安息香酸塩がさらに本明細書に提供される。
【０００９】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性フマル酸塩が本明細書に提供される。
【００１０】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性グリコール酸塩が本明細書に提供される。
【００１１】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性馬尿酸塩が本明細書に提供される。
【００１２】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性乳酸塩が本明細書に提供される。
【００１３】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性マレイン酸塩が本明細書に提供される。
【００１４】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性リンゴ酸塩が本明細書に提供される。
【００１５】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性メシル酸塩が本明細書に提供される。

【００１６】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性コハク酸塩が本明細書に提供される。
【００１７】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性硫酸塩が本明細書に提供される。
【００１８】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性酒石酸塩が本明細書に提供される。
【００１９】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性チオシアン酸塩が本明細書に提供される。
【００２０】
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の結晶性ｐ－トルエンスルホン酸塩が本明細書に提供される。
【００２１】
酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書に提供される。
【００２２】
被験体における増殖性疾患の１つまたは１つより多くの症状を処置、予防または寛解する方法であって、酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩を被験体に投与するステップを含む方法が本明細書に提供される。
【００２３】
被験体におけるカゼインキナーゼ１（ＣＫ１）によって媒介される障害、疾患または状態の１つまたは１つより多くの症状を処置、予防または寛解する方法であって、治療有効量の、酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩を被験体に投与するステップを含む方法が本明細書に提供される。
【図面の簡単な説明】
【００２４】
【図１】図１は、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（「本化合物」）の２つの結晶性酢酸塩（上部および中央ディフ

ラクトグラム）および１つの結晶性アジピン酸塩（下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００２５】

【図２】図２は、本化合物の結晶性酢酸塩の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）／熱重量測定（ＴＧＡ）サーモグラムを描写する。

【００２６】

【図３】図３は、本化合物の結晶性アジピン酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００２７】

【図４】図４は、本化合物の１つの結晶性安息香酸塩（上部ディフラクトグラム）および２つの結晶性フマル酸塩（中央および下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００２８】

【図５】図５は、本化合物の結晶性安息香酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００２９】

【図６】図６は、本化合物の結晶性フマル酸塩（a crystalline fumerate salt）のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３０】

【図７】図７は、本化合物の２つの結晶性グリコール酸塩（上部および中央ディフラクトグラム）および１つの結晶性乳酸塩（下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００３１】

【図８】図８は、本化合物の結晶性グリコール酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３２】

【図９】図９は、本化合物の結晶性乳酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３３】

【図１０】図１０は、本化合物の２つの結晶性馬尿酸塩（上部および中央ディフラクトグラム）および１つの結晶性マレイン酸塩（下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００３４】

【図１１】図１１は、本化合物の結晶性馬尿酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３５】

【図１２】図１２は、本化合物の結晶性マレイン酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３６】

【図１３】図１３は、本化合物の３つの結晶性リンゴ酸塩の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００３７】

【図１４】図１４は、本化合物の結晶性リンゴ酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００３８】

【図１５】図１５は、本化合物の１つの結晶性メシル酸塩（上部ディフラクトグラム）および２つの結晶性コハク酸塩（中央および下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。

【００３９】

【図１６】図１６は、本化合物の結晶性メシル酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。

【００４０】
【図１７】図１７は、本化合物の結晶性コハク酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４１】
【図１８】図１８は、本化合物の１つの結晶性硫酸塩（上部ディフラクトグラム）および１つの結晶性酒石酸塩（下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。
【００４２】
【図１９】図１９は、本化合物の結晶性硫酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４３】
【図２０】図２０は、本化合物の結晶性酒石酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４４】
【図２１】図２１は、本化合物の１つの結晶性チオシアン酸塩（上部ディフラクトグラム）および１つの結晶性トシル酸塩（下部ディフラクトグラム）の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。
【００４５】
【図２２】図２２は、本化合物の結晶性チオシアン酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４６】
【図２３】図２３は、本化合物の結晶性トシル酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４７】
【図２４】図２４は、本化合物の非吸湿性結晶性アジピン酸塩の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。
【００４８】
【図２５】図２５は、本化合物の非吸湿性結晶性アジピン酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００４９】
【図２６】図２６は、本化合物の非吸湿性結晶性アジピン酸塩の動的蒸気収着（ＤＶＳ）等温グラフ（isotherm graph）を描写する。
【００５０】
【図２７】図２７および図２８は、本化合物の非吸湿性結晶性アジピン酸塩の^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを描写する。
【図２８】図２７および図２８は、本化合物の非吸湿性結晶性アジピン酸塩の^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを描写する。
【００５１】
【図２９】図２９は、本化合物の結晶性安息香酸塩の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。
【００５２】
【図３０】図３０は、本化合物の結晶性安息香酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【００５３】
【図３１】図３１は、本化合物の結晶性安息香酸塩のＤＶＳ等温グラフを描写する。
【００５４】
【図３２】図３２および図３３は、本化合物の結晶性安息香酸塩の^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを描写する。
【図３３】図３２および図３３は、本化合物の結晶性安息香酸塩の^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを描写する。

【００５５】
【図３４】図３４は、本化合物の結晶性トシル酸塩の粉末Ｘ線ディフラクトグラムを描写する。
【００５６】
【図３５】図３５は、本化合物の結晶性トシル酸塩のＤＳＣサーモグラムを描写する。
【００５７】
【図３６】図３６は、本化合物の結晶性トシル酸塩のＤＶＳ等温グラフを描写し、図中、記号（◆）および（■）は、それぞれ吸着および脱着を表す。
【００５８】
【図３７】図３７は、本化合物の結晶性トシル酸塩の^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルの拡大された領域を描写する。
【００５９】
【図３８】図３８は、本化合物の二塩酸塩のＤＶＳ等温グラフを描写する。
【００６０】
【図３９】図３９は、本化合物の二塩酸塩のＤＳＣ／ＴＧＡサーモグラムを描写する。
【発明を実施するための形態】
【００６１】
詳細な説明
本明細書に示されている開示の理解を促すために、多数の用語を下に定義する。
【００６２】
一般に、本明細書に使用されている命名法、ならびに本明細書に記載されている有機化学、医薬品化学、物理化学、生化学、生物学、薬理学およびその他における研究室手順は、当技術分野で周知されており、一般的に用いられているものである。他に定めがなければ、本明細書に使用されているあらゆる技術および科学用語は一般に、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意義を有する。
【００６３】
用語「被験体」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットまたはマウスを含むがこれらに限定されない、動物を指す。用語「被験体」および「患者」は、例えば、ヒト被験体等の哺乳動物被験体を参照して本明細書で互換的に使用される。一実施形態では、被験体は、ヒトである。
【００６４】
用語「処置する」、「処置すること」および「処置」は、障害、疾患もしくは状態または障害、疾患もしくは状態に関連する症状のうち１つもしくは１つより多くを軽減することまたは抑止すること；あるいは障害、疾患または状態の原因（複数可）それ自体を軽減することまたは根絶することを含むように意図されている。
【００６５】
用語「予防する」、「予防すること」および「予防」は、障害、疾患もしくは状態および／またはその付随する症状の開始を遅延するおよび／または防止する；被験体が、障害、疾患または状態を得ることを妨げる；あるいは障害、疾患または状態を得る被験体のリスクを低下させる方法を含むように意図されている。
【００６６】
用語「軽減する」および「軽減すること」は、障害、疾患または状態の１つまたは１つより多くの症状（例えば、疼痛）を和らげることまたは低下させることを指す。この用語は、活性成分に関連する有害効果を低下させることを指すこともできる。時として、被験体が予防または治療剤から得る有益な効果は、障害、疾患または状態の治癒を生じない。
【００６７】
用語「治療有効量」または「有効量」は、投与されたときに、処置されている障害、疾患または状態の症状のうち１つまたは１つより多くの発症の予防またはそのある程度の軽減に十分な化合物の量を含むように意図されている。用語「治療有効量」または「有効量」はまた、研究者、獣医師、医学博士または臨床医によって探究されている生体分子（例

えば、タンパク質、酵素、ＲＮＡまたはＤＮＡ）、細胞、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答の誘発に十分な化合物の量を指す。

【００６８】

用語「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」または「生理学的に許容される賦形剤」は、液体または固体フィラー、希釈剤、溶媒または被包材料等、薬学的に許容される材料、組成物または媒体を指す。一実施形態では、各構成成分は、医薬製剤の他の成分と適合性であり、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、免疫原性または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な損益比と釣り合った、被験体（例えば、ヒトまたは動物）の組織または臓器と接触した使用に適しているという意味で、「薬学的に許容される」。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.; Allen Ed.: Philadelphia, PA, 2012；8th ed.;Sheskey et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association: 2017；Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007；Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照されたい。

【００６９】

用語「約」または「およそ」は、値が測定または決定される仕方に一部は依存する、当業者によって決定される特定の値に許容される誤差を意味する。ある特定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、１、２、３または４標準偏差以内を意味する。ある特定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、所与の値または範囲の５０％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％または０．０５％以内を意味する。

【００７０】

用語「同位体が濃縮された」は、ある化合物を構成する原子のうち１つまたは１つより多くに非天然比率の同位体を含有する化合物を指す。ある特定の実施形態では、同位体が濃縮された化合物は、水素（^{1}Ｈ）、ジュウテリウム（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３（^{33}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３６（^{36}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）、ヨウ素－１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）およびヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の１つまたは１つより多くの同位体を含有する。ある特定の実施形態では、同位体が濃縮された化合物は、安定した形態、すなわち、非放射性である。ある特定の実施形態では、同位体が濃縮された化合物は、水素（^{1}Ｈ）、ジュウテリウム（^{2}Ｈ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）およびヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の１つまたは１つより多くの同位体を含有する。ある特定の実施形態では、同位体が濃縮された化合物は、不安定な形態、すなわち、放射性である。ある特定の実施形態では、同位体が濃縮された化合物は、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３

（３３Ｐ）、硫黄－３５（３５Ｓ）、塩素－３６（３６Ｃｌ）、ヨウ素－１２３（１２３Ｉ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）、ヨウ素－１２９（１２９Ｉ）およびヨウ素－１３１（１３１Ｉ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の１つまたは１つより多くの同位体を含有する。本明細書に提供される化合物において、当業者の判断に従って実現可能であれば、いずれかの水素は、例として、２Ｈとなることができる、またはいずれかの炭素は、例として、１３Ｃとなることができる、またはいずれかの窒素は、例として、１５Ｎとなることができる、またはいずれかの酸素は、例として、１８Ｏとなることができることが理解されるであろう。

【００７１】

用語「同位体濃縮」は、分子中の所与の位置における、ある元素のより普及した同位体（例えば、プロチウムまたは水素－１としての１Ｈ）に代えた、その元素のより普及していない同位体（例えば、ジュウテリウムまたは水素－２としてのＤ）の取込みのパーセンテージを指す。本明細書で使用される場合、分子中の特定の位置における原子が、特定のより普及していない同位体として指名される場合、当該位置における当該同位体の存在度が、その天然の存在度よりも実質的に大きいことが理解される。

【００７２】

用語「同位体濃縮因数」は、同位体が濃縮された化合物中の同位体存在度および指定の同位体の天然の存在度の間の比を指す。

【００７３】

用語「水素」または記号「Ｈ」は、プロチウム（１Ｈ）、ジュウテリウム（２ＨまたはＤ）およびトリチウム（３Ｈ）を含む天然に存在する水素同位体の、それらの天然の存在度での組成を指す。プロチウムは、９９．９８％を超える天然の存在度を有する、最も一般的な水素同位体である。ジュウテリウムは、約０．０１５６％の天然の存在度を有する、より普及していない水素同位体である。

【００７４】

用語「ジュウテリウム濃縮」は、水素に代えた、分子中の所与の位置におけるジュウテリウムの取込みのパーセンテージを指す。例えば、所与の位置における１％のジュウテリウム濃縮は、所与の試料における分子の１％が、指定の位置にジュウテリウムを含有することを意味する。ジュウテリウムの天然に存在する分布は、平均して約０．０１５６％であるため、濃縮されていない出発材料を使用して合成された化合物中のいずれかの位置におけるジュウテリウム濃縮は、平均して約０．０１５６％である。本明細書で使用される場合、同位体が濃縮された化合物中の特定の位置が、ジュウテリウムを有すると指名される場合、この化合物中の当該位置におけるジュウテリウムの存在度が、その天然の存在度（０．０１５６％）よりも実質的に大きいことが理解される。

【００７５】

用語「炭素」または記号「Ｃ」は、炭素－１２（１２Ｃ）および炭素－１３（１３Ｃ）を含む天然に存在する炭素同位体の、それらの天然の存在度での組成を指す。炭素－１２は、９８．８９％を超える天然の存在度を有する、最も一般的な炭素同位体である。炭素－１３は、約１．１１％の天然の存在度を有する、より普及していない炭素同位体である。

【００７６】

用語「炭素－１３濃縮」または「１３Ｃ濃縮」は、炭素に代えた、分子中の所与の位置における炭素－１３の取込みのパーセンテージを指す。例えば、所与の位置における１０％の炭素－１３濃縮は、所与の試料における分子の１０％が、指定の位置における炭素－１３を含有することを意味する。炭素－１３の天然に存在する分布は、平均して約１．１１％であるため、濃縮されていない出発材料を使用して合成された化合物中のいずれかの位置における炭素－１３濃縮は、平均して約１．１１％である。本明細書で使用される場合、同位体が濃縮された化合物中の特定の位置が、炭素－１３を有すると指名される場合、この化合物中の当該位置における炭素－１３の存在度が、その天然の存在度（１．１１％）よりも実質的に大きいことが理解される。

【００７７】
用語「実質的に純粋」および「実質的に均一」は、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ガスクロマトグラフィー（ＧＣ）、核磁気共鳴（ＮＭＲ）および質量分析（ＭＳ）を含むがこれらに限定されない、当業者によって使用される標準分析方法によって決定されたときに、容易に検出可能な不純物を含まないと思われるほどに十分に均一であること；またはさらなる精製を行っても、物質の酵素および生物活性等の物理学的、化学的、生物学的および／もしくは薬理学的特性を検出可能なほどに変更しないように、十分に純粋であることを意味する。ある特定の実施形態では、「実質的に純粋」または「実質的に均一」は、分子の少なくとも約５０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９８重量％、少なくとも約９９重量％または少なくとも約９９．５重量％が、標準分析方法によって決定されたときに、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物またはエナンチオマーの混合物を含む単一の化合物である、分子の集合体を指す。本明細書で使用される場合、同位体が濃縮された分子中の特定の位置における原子が、特定のより普及していない同位体として指名される場合、指定の位置に指名された同位体以外を含有する分子は、同位体が濃縮された化合物に対して不純物である。よって、ジュウテリウムとして指名された原子を特定の位置に有する重水素化化合物について、同じ位置にプロチウムを含有する化合物は、不純物である。

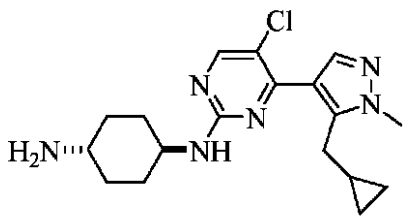
【００７８】
用語「溶媒和物」は、溶質、例えば、本明細書に提供される化合物の１つまたは１つより多くの分子と、化学量論的または非化学量論的量で存在する溶媒の１つまたは１つより多くの分子とによって形成された複合体または凝集物を指す。適した溶媒は、水、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸およびヘキサンを含むがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容される。一実施形態では、複合体または凝集物は、結晶形態である。別の実施形態では、複合体または凝集物は、非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。水和物の例は、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物および五水和物を含むがこれらに限定されない。

【００７９】
語句「酸による本化合物もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩」は、語句「（ｉ）酸による本化合物の非吸湿性結晶塩；（ｉｉ）酸による本化合物の薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩；または（ｉｉｉ）本化合物の同位体変異体による酸の非吸湿性結晶塩；または（ｉｖ）本化合物の同位体変異体による酸の薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩」と同じ意義を有する。

本化合物の非吸湿性結晶塩

【００８０】
本化合物、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンは、次の構造：

【化１】



を有する。

【００８１】

本化合物は、ＣＫ１α、ＣＤＫ７およびＣＤＫ９阻害剤である。Minzel et al., Cell 2018, 175, 1-15。本化合物は、Minzel et al., Cell 2018, 175, 1-15；または米国特許出願公開第２０１８／０２１４４４７Ａ１に記載されている手順に従って調製することができ；これらの文献のそれぞれの開示の全体を参照により本明細書に組み込む。

【００８２】

一実施形態では、酸による（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩が本明細書に提供される。

【００８３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶塩における本化合物対酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶塩における本化合物対酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶塩における本化合物対酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶塩における本化合物対酸のモル比は、約２である。

【００８４】

ある特定の実施形態では、酸は、酢酸、アジピン酸、安息香酸、フマル酸、グリコール酸、馬尿酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸またはｐ－トルエンスルホン酸である。ある特定の実施形態では、酸は、アジピン酸、安息香酸またはｐ－トルエンスルホン酸である。ある特定の実施形態では、酸は、アジピン酸である。ある特定の実施形態では、酸は、安息香酸である。ある特定の実施形態では、酸は、ｐ－トルエンスルホン酸である。

【００８５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、２５℃で水に１０ｍｇ／ｍＬ以下、５ｍｇ／ｍＬ以下または２ｍｇ／ｍＬ以下の溶解度を有する。

【００８６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％への相対湿度（ＲＨ）、２５℃で、５％以下、４％以下、３％以下、２％以下または１％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、５％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、４％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、３％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、２％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、重量増、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、１％以下の重量増を有する。

【００８７】

別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性酢酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【００８８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、約０．５、約

０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、約２である。

【００８９】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の酢酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量の酢酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩における本化合物対酢酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【００９０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、図１（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、図１（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【００９１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、約１９０℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、１９０±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、図２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、約１９０℃の融点を有する。

【００９２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、室温から１２５℃で約２％の重量減を示す熱重量測定（ＴＧＡ）サーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、部屋１２５℃から１９５℃で約１２％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、図２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【００９３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酢酸塩は、水和物である。

【００９４】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性アジピン酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【００９５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、約１である。

【００９６】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、約２モル当量の本化合

物および約１モル当量のアジピン酸を含む。一実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のアジピン酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩における本化合物対アジピン酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【００９７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、図２４に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【００９８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、約１６４℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、１６４±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、約１７５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、１７５±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、図２５に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、約１６４℃の融点を有する。

【００９９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、室温から１５０℃で約０．３％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、図２５に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１００】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５％ＲＨで乾燥すると、約０．０５％の重量減を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨで約１％の重量増を示すＤＶＳ等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、９５から５％へのＲＨで約１％の重量減を示すＤＶＳ等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、図２６に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフを有する。

【０１０１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％への相対湿度（ＲＨ）、２５℃で、５％以下、４％以下、３％以下、２％以下または１％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、５％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、４％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、３％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、２％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、重量増、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、１％以下の重量増を有する。

【０１０２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性アジピン酸塩は、溶媒和されていない。ある特定の実施形態では、結晶性アジピン酸塩は、２５℃で水に約１５ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する。

【０１０３】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ[1]－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性安息香酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１０４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、約２である。

【０１０５】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の安息香酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量の安息香酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、[1]Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩における本化合物対安息香酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１０６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、図２９に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１０７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、約２２９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、２２９±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、図３０に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１０８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、室温から１７５℃で約１％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、図３０に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１０９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５％ＲＨで乾燥すると、約０．０２％の重量減を示すＤＶＳ等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨで約１．２％の重量増を示すＤＶＳ等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、９５から５％へのＲＨで約１．３％の重量減を示すＤＶＳ等温グラフを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、図３１に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフを有する。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％への相対湿度（ＲＨ）、２５℃で、５％以下、４％以下、３％以下、２％以下または１％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、５％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、４

％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、３％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、２％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、重量増、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、１％以下の重量増を有する。

【０１１１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性安息香酸塩は、溶媒和されていない。ある特定の実施形態では、結晶性安息香酸塩は、２５℃で水に１ｍｇ／ｍＬ以下の溶解度を有する。

【０１１２】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性フマル酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１１３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、約１である。

【０１１４】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量のフマル酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のフマル酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩における本化合物対フマル酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１１５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、図４（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、図４（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、約１４７℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、１４７±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、図６に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１１７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、室温から１６０℃で約２％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、図６に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１１８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、溶媒和されてい

る。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性フマル酸塩は、水和物である。

【０１１９】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性グリコール酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１２０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、約２である。

【０１２１】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のグリコール酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量のグリコール酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩における本化合物対グリコール酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１２２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、図７（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、図７（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１２３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１０７℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、１０７±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１６８℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、１６８±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１９０℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、１９０±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１３４℃における発熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、１３４±３℃における発熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、図８に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、約１９０℃の融点を有する。

【０１２４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、室温から１

５０℃で約１．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、１５０℃から２００℃で約９％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、図８に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１２５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性グリコール酸塩は、水和物である。

【０１２６】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性乳酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１２７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、約２である。

【０１２８】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の乳酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量の乳酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩における本化合物対乳酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１２９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、図７（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１３０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、約１６５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、１６５±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、約１７９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、１７９±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、図９に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、約１７９℃の融点を有する。

【０１３１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、室温から１５０℃で約６％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、１５０℃から１８０℃で約８．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、図９に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、エタノール溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、ヘキサン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性乳酸塩は、水和物である。

【０１３３】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性馬尿酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１３４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、約２である。

【０１３５】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の馬尿酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量の馬尿酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、１Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩における本化合物対馬尿酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、図１０（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、図１０（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１３７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、約８３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、８３±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、約１７６℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、１７６±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、図１１に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、約１７６℃の融点を有する。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、室温から１００℃で約５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、１００℃から１８０℃で約１％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、図１１に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１３９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、溶媒和されている

。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、エタノール溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、ヘキサン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性馬尿酸塩は、水和物である。

【０１４０】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性マレイン酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１４１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、約１である。

【０１４２】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量のマレイン酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のマレイン酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩における本化合物対マレイン酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、図１０（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１４４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、約１８９℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、１８９±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、図１２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１４５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、室温から１５０℃で約１．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、１５０℃から２００℃で約６％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、図１２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、エタノール溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、ヘキサン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性マレイン酸塩は、水和物である。

【０１４７】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）

シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性リンゴ酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、約１である。

【０１４９】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量のリンゴ酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のリンゴ酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩における本化合物対リンゴ酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１５０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、図１３（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、図１３（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、図１３（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、約１５３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、１５３±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、図１４に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、約１５３℃の融点を有する。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、室温から１６０℃で約０．３％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、図１４に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１５３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性リンゴ酸塩は、溶媒和されていない。

【０１５４】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性メシル酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。本明細書で使用される場合、用語「メタンスルホン酸塩」は、用語「メシル酸塩」と互換的に使用される。

【０１５５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特

定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、約２である。

【０１５６】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のメタンスルホン酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量のメタンスルホン酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩における本化合物対メタンスルホン酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、図１５（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、約２００℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、２００±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、図１６に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、室温から１５０℃で約１．２％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、１５０℃から２１０℃で約５．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、図１６に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１６０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性メシル酸塩は、溶媒和されていない。

【０１６１】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性コハク酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１６２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、約１である。

【０１６３】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量のコハク酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性

コハク酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のコハク酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩における本化合物対コハク酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１６４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、図１５（中央ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、図１５（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１６５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、約７３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、７３±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、約１２５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、１２５±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、図１７に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１６６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、室温から１２５℃で約２．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、図１７に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１６７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性コハク酸塩は、水和物である。

【０１６８】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性硫酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩における本化合物対硫酸のモル比は、０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩における本化合物対硫酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩における本化合物対硫酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩における本化合物対硫酸のモル比は、約１である。

【０１７０】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量の硫酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の硫酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩における本化合物対硫酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、図１８（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、約１０３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、１０３±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、約１５２℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、１５２±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、約１８３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、１８３±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、図１９に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、室温から２００℃で約３．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、図１９に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性硫酸塩は、水和物である。

【０１７５】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性酒石酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、約０．２５～約１．５または約０．５～約１に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、約０．２５、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４または約１．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、約０．５である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、約１である。

【０１７７】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、約２モル当量の本化合物および約１モル当量の酒石酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量の酒石酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩における本化合物対酒石酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、図１８（下部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１７９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、約７９℃における

吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、７９±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、約１５２℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、１５２±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、図２０に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、約１５２℃の融点を有する。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、室温から１５０℃で約０．２％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、図２０に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１８１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、アセトン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性酒石酸塩は、水和物である。

【０１８２】

さらに別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性チオシアン酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、約２である。

【０１８４】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のチオシアン酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量のチオシアン酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によって決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩における本化合物対チオシアン酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、図２１（上部ディフラクトグラム）に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約１１８℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、１１８±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約２２５℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特

定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、２２５±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約１５８℃における発熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、１５８±３℃における発熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、図２２に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、約２２４℃の融点を有する。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、室温から１９０℃で約４．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、１９０℃から２３０℃で約４．５％の重量減を示すＴＧＡサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、図２２に実質的に示す通りのＴＧＡサーモグラムを有する。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、溶媒和されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、エタノール溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、ヘキサン溶媒和物である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性チオシアン酸塩は、水和物である。

【０１８９】

また別の実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性ｐ－トルエンスルホン酸塩もしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。本明細書で使用される場合、用語「ｐ－トルエンスルホン酸塩」は、用語「トシル酸塩」と互換的に使用される。

【０１９０】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンおよびｐ－トルエンスルホン酸を含む。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸（p-toluensulfonic acid）のモル比は、約０．５～約３または約０．５～約２．５に及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸のモル比は、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．４、約１．５、約１．６、約１．８、約２、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８または約３である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸のモル比は、約１である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸のモル比は、約２である。

【０１９２】

一実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、約１モル当量の本化合物および約１モル当量のｐ－トルエンスルホン酸を含む。別の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、約１モル当量の本化合物および約２モル当量のｐ－トルエンスルホン酸を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸のモル比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光測定法によっ

て決定される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩における本化合物対ｐ－トルエンスルホン酸のモル比は、元素分析によって決定される。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、およそ５．５、７．６および２１．９の２シータ角度（°）にピークを含む粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、およそ５．５、７．６、１２．９、１７．３、２１．９、２２．３、２２．５および２３．８の２シータ角度（°）にピークを含む粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、およそ５．５、７．６、１２．９、１４．９、１６．２、１７．３、１８．４、１８．６、２１．５、２１．９、２２．３、２２．５、２３．４、２３．８、２４．１、２６．２、２６．９、２７．０および２８．８の２シータ角度（°）にピークを含む粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、およそ５．５、６．１、７．６、１２．９、１４．９、１６．２、１７．３、１８．４、１８．６、２１．５、２１．９、２２．３、２２．５、２３．４、２３．８、２４．１、２６．２、２６．９、２７．０および２８．８の２シータ角度（°）にピークを含む粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、図３４に実質的に示す通りの粉末Ｘ線ディフラクトグラムを有する。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、約２２８℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、２２８±３℃における吸熱ピークを含むＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、図３５に実質的に示す通りのＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、結晶性トシル酸塩は、図３６に実質的に示す通りのＤＶＳ等温グラフ（isotherm）を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、吸湿性ではない。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％への相対湿度（ＲＨ）、２５℃で、５％以下、４％以下、３％以下、２％以下または１％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、５％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、４％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、３％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、２％以下の重量増を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、重量増、５から９５％へのＲＨ、２５℃で、１％以下の重量増を有する。

【０１９７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される結晶性トシル酸塩は、溶媒和されていない。ある特定の実施形態では、結晶性トシル酸塩は、２５℃で水に約２ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する。

【０１９８】

本明細書に提供される塩の純度は、元素分析、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）および質量分析（ＭＳ）等の標準分析方法によって決定することができる。固体形態の本明細書に提供される塩は、単結晶Ｘ線回折、粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）、顕微鏡（例えば、走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ））、熱分析（例えば、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、熱重量測定

分析（ＴＧＡ）およびホットステージ顕微鏡）、動的蒸気収着および分光測定法（例えば、赤外、ラマンおよび固体核磁気共鳴）を含むがこれらに限定されない、当業者にとって公知の多数の方法を使用して特徴付けることができる。固体形態の本明細書に提供される塩の粒子径およびサイズ分布は、レーザー光散乱技法等の従来方法によって決定することができる。

【０１９９】

粉末Ｘ線回折パターンのピークの数値は、機械毎にまたは試料毎に僅かに変動し得るため、引用されている値を絶対的なものとして解釈するべきではなく、０．１°等の許容できる可変性を有し、これが、米国薬局方（３８７～３８９頁、２００７年）において推奨されていることを理解されたい。

調製プロセス

【０２００】

一実施形態では、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンもしくはその同位体変異体；またはその薬学的に許容される溶媒和物の非吸湿性結晶塩を調製するためのプロセスであって、溶媒において第１の所定の温度で遊離塩基としての本化合物またはその同位体変異体を酸と反応させるステップを含むプロセスが本明細書に提供される。別の実施形態では、プロセスは、第２の所定の温度で塩を沈殿させるステップをさらに含む。ある特定の実施形態では、反応および／または沈殿ステップは、不活性雰囲気下で行われる。ある特定の実施形態では、反応および／または沈殿ステップは、窒素またはアルゴン雰囲気下で行われる。

【０２０１】

本明細書に提供される塩の調製における使用に適した溶媒は、石油エーテル、ペンタン、ヘキサン（複数可）、ヘプタン（複数可）、オクタン、イソオクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリンおよびクメンを含む炭化水素；ジクロロメタン（ＤＣＭ）、１，２－ジクロロエタン、１，１－ジクロロエテン、１，２－ジクロロエテン、クロロホルム、トリクロロエタン、トリクロロエテン、四塩化炭素、テトラフルオロエテン、クロロベンゼンおよびトリフルオロメチルベンゼンを含むハロゲン化炭化水素；メタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）、イソプロパノール（ＩＰＡ）、１－プロパノール、ヘキサフルオロイソプロパノール（ＨＦＴＰＡ）、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔ－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、３－メチル－１－ブタノール、１－ペンタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、２－メトキシエタノール、２－エトキシエタノールおよびエチレングリコールを含むアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、メチルノナフルオロブチルエーテル、ジフェニルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ビ（２－メトキシエチル）エーテル、１，１－ジメトキシメタン、２，２－ジメトキシプロパンおよびアニソールを含むエーテル；アセトン、ブタノン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）、３－ペンタノンおよびシクロペンタノンを含むケトン；メチルアセテート、エチルホルメート、エチルアセテート（ＥｔＯＡｃ）、エチルトリフルオロアセテート、プロピルアセテート、イソプロピルアセテート（ＩＰＡＣ）、イソブチルアセテートおよびブチルアセテートを含むエステル；エチレンカーボネートおよびプロピレンカーボネートを含むカーボネート；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミドを含むアミド；アセトニトリル（ＡＣＮ）およびプロピオニトリルを含むニトリル；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を含むスルホキシド；スルホランを含むスルホン；ニトロメタンおよびニトロベンゼンを含むニトロ化合物；Ｎ－メチルピロリドン（N-methyl pyrrolindone）、２－メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンおよびピリジンを含む複素環；酢酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸を含むカルボン酸；ヘキサメチルホスホラミドを含むホスホラミド；硫化炭素；水；なら

びにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。

【０２０２】

ある特定の実施形態では、溶媒は、アセトン、エタノール、メタノール、ヘキサン、水またはこれらの混合物である。ある特定の実施形態では、溶媒は、メタノールまたはアセトンである。

【０２０３】

ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、約－１０～約１５０℃、約０～約１００℃、約１０～約１００℃または約２５～約５５℃の温度で実行される。ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、約２５～約５５℃の温度で実行される。一実施形態では、塩形成ステップにおいて使用される溶媒は、アセトン、エタノール、メタノール、ヘキサン、水またはこれらの混合物である。別の実施形態では、塩形成ステップにおいて使用される溶媒は、メタノールである。

【０２０４】

ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、約半当量の酸の存在下で行われる。ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、約１当量の酸の存在下で行われる。ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、約２当量の酸の存在下で行われる。

【０２０５】

ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、溶液中で行われる、すなわち、本化合物および酸の両方が、溶媒に溶解される。ある特定の実施形態では、塩形成ステップは、溶媒中の本化合物および酸のスラリー混合物として行われる。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される塩は、冷却（cooling）、冷やすこと（chilling）、溶媒蒸発、貧溶媒（anti-solvent）の添加、または貧溶媒への塩の混合物の逆添加（reverse addition）を含むがこれらに限定されない従来方法を使用して、反応溶液またはスラリー混合物から沈殿される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される塩は、冷却後に反応溶液またはスラリー混合物から沈殿される。

【０２０７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される塩は、貧溶媒の添加により反応溶液またはスラリー混合物から沈殿される。適した貧溶媒は、石油エーテル、ペンタン、ヘキサン（複数可）、ヘプタン（複数可）、オクタン、イソオクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリンおよびクメンを含む炭化水素；１，２－ジクロロエタン、１，１－ジクロロエテン、１，２－ジクロロエテン、クロロホルム、トリクロロエタン、トリクロロエテン、四塩化炭素、テトラフルオロエテン、クロロベンゼンおよびトリフルオロメチルベンゼンを含むハロゲン化炭化水素；１－ブタノール、２－ブタノール、ｔ－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、３－メチル－１－ブタノール、１－ペンタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、２－メトキシエタノール、２－エトキシエタノールおよびエチレングリコールを含むアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、メチルノナフルオロブチルエーテル、ジフェニルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ビ（２－メトキシエチル）エーテル、１，１－ジメトキシメタン、２，２－ジメトキシプロパンおよびアニソールを含むエーテル；ブタノン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）、３－ペンタノンおよびシクロペンタノンを含むケトン；イソブチルアセテートおよびブチルアセテートを含むエステル；エチレンカーボネートおよびプロピレンカーボネートを含むカーボネート；スルホランを含むスルホン；ニトロメタンおよびニトロベンゼンを含むニトロ化合物；ジオキサンおよびピリジンを含む複素環；硫化炭素；水；ならびにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。

【０２０８】

２つの溶媒が、溶媒／貧溶媒ペアとして使用される場合、本明細書に提供される塩は、溶媒において、貧溶媒よりも高い溶解度を有する。ある特定の実施形態では、溶媒／貧溶

媒ペアにおける溶媒および貧溶媒は、少なくとも部分的に混和性である。

【０２０９】

ある特定の実施形態では、沈殿させるステップは、約－５０～約１００℃、約０～約１００℃、約１０～約５０℃、約２０～約４０℃または約２５～約３５℃の温度で実行される。ある特定の実施形態では、沈殿させるステップは、約２５～約３５℃の温度で実行される。

【０２１０】

沈殿（結晶化）ステップを加速させるために、プロセスは、沈殿ステップの開始に先立ちまたは開始の際に、反応溶液または混合物にシーディングするステップをさらに含むことができる。反応溶液中に溶解していない種晶が存在するように、添加される種晶の量は、使用されている溶媒における飽和量を越える。

【０２１１】

ある特定の実施形態では、プロセスは、濾過および遠心分離、続いて溶媒による洗浄、次いで乾燥等の従来方法によって沈殿物が単離される、単離ステップをさらに含む。

医薬組成物

【０２１２】

一実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【０２１３】

一実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための剤形で製剤化されている。

【０２１４】

別の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、非経口投与のための剤形で製剤化されている。一実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、静脈内投与のための剤形で製剤化されている。別の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、筋肉内投与のための剤形で製剤化されている。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、皮下投与のための剤形で製剤化されている。

【０２１５】

さらに別の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、局所投与のための剤形で製剤化されている。

【０２１６】

本明細書に提供される医薬組成物は、経口、非経口および局所投与のための様々な剤形で製剤化することができる。医薬組成物は、遅延、拡大、延長、持続、拍動性、制御、加速、急速、標的化、プログラム放出および胃貯留剤形を含む改変放出（modified release）剤形として製剤化することもできる。これらの剤形は、当業者にとって公知の従来方法および技法に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記；Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008を参照）。

【０２１７】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形または複数剤形で提供することができる。単位剤形は、本明細書で使用される場合、ヒトおよび動物被験体への投与に適しており、当技術分野で公知の通りに個々に包装された、物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、要求される医薬品担体または賦形剤を伴って、所望の治療効果を生じるのに十分な所定の量の活性成分（複数可）を含有する。単位剤形の例は、アンプル、シリンジならびに個々に包装された錠剤およびカプセル含む。単位剤形は、その分数または倍数単位で投与することができる。複数剤形は、隔離された単位剤形で投与されるべき単一の容器に包装された複数の同一単位剤形である。複数剤形の例は、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトル、またはパイントもしくはガロン単位のボトルを含む。

【０２１８】

本明細書に提供される医薬組成物は、１回、またはある時間間隔で複数回投与することができる。正確な投薬量および処置持続時間が、処置されている患者の年齢、体重および状態と共に変動する場合があり、公知検査プロトコールを使用して、またはｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ検査もしくは診断データからの外挿によって経験的に決定することができることが理解される。いずれか特定の個体のため、特異的な投薬量レジメンが、個々の必要、および製剤を投与するまたは投与を監督する人物の専門家判断に従って経時的に調整されるべきであることがさらに理解される。

Ａ．経口投与

【０２１９】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体または液体剤形で提供することができる。本明細書で使用される場合、経口投与は、頬側、舌および舌下投与も含む。適した経口剤形は、錠剤、急速に溶けるもの（fastmelt）、噛み砕ける錠剤、カプセル、丸剤、ストリップ、トローチ剤、ロゼンジ、香錠（pastille）、カシェー、ペレット、薬用チューインガム、バルク粉末、発泡性または非発泡性粉末または顆粒、経口ミスト、溶液、エマルション、懸濁液、ウエハ、散布剤（sprinkle）、エリキシル剤およびシロップを含むがこれらに限定されない。活性成分（複数可）に加えて、医薬組成物は、結合剤、フィラー、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色料、色流れ阻害剤、甘味剤、調味料、乳化剤、懸濁および分散剤、保存料、溶媒、非水性液体、有機酸、ならびに二酸化炭素源を含むがこれらに限定されない、１つまたは１つより多くの薬学的に許容される担体または賦形剤を含有することができる。

【０２２０】

結合剤または造粒剤（granulator）は、錠剤に粘着性を付与して、圧縮後に錠剤が無傷のままでいることを確実にする。適した結合剤または造粒剤は、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン（例えば、ＳＴＡＲＣＨ　１６００）等のデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、モラセスおよびラクトース等の糖；アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワー（panwar）ガム、ガティ（ghatti）ガム、イサブゴル（isabgol）外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、Ｖｅｅｇｕｍ、カラマツアラビノガラクタン（larch arabogalactan）、粉末トラガカントおよびグアーガム等の天然および合成ガム；エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）等のセルロース；ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３、ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ－６８１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０６（ＦＭＣ　Ｃｏｒｐ．、Ｍａｒｃｕｓ　Ｈｏｏｋ、ＰＡ）等の微結晶性セルロース；ならびにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。適したフィラーは、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrates）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプンおよびこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤またはフィラーの量は、製剤の種類によって変動し、当業者には容易に識別可能である。結合剤またはフィラーは、本明細書に提供される医薬組成物中に約６０～約９９重量％存在することができる。

【０２２１】

適した希釈剤は、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプンおよび粉糖を含むがこれらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロースおよびイノシトール等のある特定の希釈剤は、十分な量で存在する場合、咀嚼することにより口内での崩壊を可能にする特性を一部の圧縮錠剤に付与することができる。かかる圧縮錠剤は、噛み砕ける錠剤として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者には容

易に識別可能である。

【０２２２】

適した崩壊剤は、寒天；ベントナイト；メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース等のセルロース；木材製品；天然スポンジ；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガムおよびＶｅｅｇｕｍ　ＨＶ等のガム；柑橘類パルプ；クロスカルメロース等の架橋セルロース；クロスポビドン等の架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウム等の微結晶性セルロース；ポラクリリンカリウム（polacrilin potassium）；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプンおよびアルファ化デンプン等のデンプン；粘土；アルギン（align）；ならびにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者には容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者には容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物は、約０．６～約１６重量％または約１～約６重量％の崩壊剤を含有することができる。

【０２２３】

適した滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱物油；軽鉱物油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；グリセロールベヘネートおよびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等のグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油を含む水素化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸（ethyl laureate）エチル；寒天；デンプン；石松子（lycopodium）；ＡＥＲＯＳＩＬ（登録商標）２００（Ｗ．Ｒ．Ｇｒａｃｅ　Ｃｏ．、Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ、ＭＤ）およびＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ（登録商標）（Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡのＣａｂｏｔ　Ｃｏ．）等のシリカまたはシリカゲル；ならびにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物は、約０．１～約６重量％の滑沢剤を含有することができる。

【０２２４】

適した流動促進剤は、コロイド二酸化ケイ素、ＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ（登録商標）（Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡのＣａｂｏｔ　Ｃｏ．）およびアスベスト不含タルクを含むがこれらに限定されない。適した着色料は、アルミナ水和物に懸濁された承認され認可された水溶性ＦＤ＆Ｃ色素および非水溶性ＦＤ＆Ｃ色素、およびレーキ顔料（color lake）、ならびにこれらの混合物のいずれかを含むがこれらに限定されない。レーキ顔料は、色素の不溶性形態をもたらす、重金属の含水酸化物への水溶性色素の吸着による組合せである。適した調味料は、ペパーミントおよびサリチル酸メチル等、果実等の植物から抽出された天然香料、および心地良い味覚を産生する化合物の合成ブレンドを含むがこれらに限定されない。適した甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、ならびにサッカリンおよびアスパルテーム等の人工甘味料を含むがこれらに限定されない。適した乳化剤は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）およびオレイン酸トリエタノールアミン等の界面活性物質を含むがこれらに限定されない。適した懸濁および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、Ｖｅｅｇｕｍ、アカシア、カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carbomethylcellulose ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンを含むがこれらに限定されない。適した保存料は、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸（benzoic add）、安息香酸ナトリウムならびにアルコールを含むがこれらに限定されない。適した湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含むがこれらに限定されない。適した溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップを含むがこれらに限定されない。エマルションに利用に適した非水性液体は、鉱物油および綿実油を含むがこれらに限定されない。適した有機酸

は、クエン酸および酒石酸を含むがこれらに限定されない。適した二酸化炭素源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含むがこれらに限定されない。

【０２２５】

多くの担体および賦形剤は、同じ製剤内であっても、いくつかの機能を果たすことができることを理解されたい。

【０２２６】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、噛み砕けるロゼンジ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤または腸溶コーティング錠剤、糖衣またはフィルムコーティング錠剤として提供することができる。腸溶コーティング錠剤は、胃酸の作用に抵抗するが、腸内で溶解または崩壊することにより、胃の酸性環境から活性成分を保護する物質でコーティングされた圧縮錠剤である。腸溶コーティングは、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、セラック、アンモニア処理したセラックおよびセルロースアセテートフタレートを含むがこれらに限定されない。糖衣錠剤は、不愉快な味または匂いを覆い隠し、錠剤を酸化から保護するのに有益となり得る糖衣で囲まれた圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠剤は、水溶性材料の薄層またはフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００およびセルロースアセテートフタレートを含むがこれらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ一般特徴を付与する。多重圧縮錠剤は、層状錠剤、およびプレスコーティングまたはドライコーティング錠剤を含む、１より多くの圧縮サイクルによって作製された圧縮錠剤である。

【０２２７】

錠剤剤形は、粉末、結晶または顆粒形態の活性成分から、単独で、または結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤および／もしくは着色料を含む本明細書に記載されている１つもしくは１つより多くの担体もしくは賦形剤と組み合わせて調製することができる。調味および甘味剤は、噛み砕ける錠剤およびロゼンジの形成において特に有用である。

【０２２８】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプンまたはアルギン酸カルシウムから作製することができる軟または硬カプセルとして提供することができる。乾燥充填カプセル（ＤＦＣ）としても公知の硬ゼラチンカプセルは、２つのセクションからなり、一方のセクションが他方のセクションの上を滑ることにより、活性成分を完全に封入する。軟弾性カプセル（ＳＥＣ）は、グリセリン、ソルビトールまたは同様のポリオールの添加によって可塑化された、ゼラチン殻等の軟らかい球状の殻である。軟ゼラチン殻は、微生物の成長を予防するための保存料を含有することができる。適した保存料は、メチル－およびプロピル－パラベンならびにソルビン酸を含む、本明細書に記載されている保存料である。本明細書に提供される液体、半固体および固体剤形は、カプセルに被包され得る。適した液体および半固体剤形は、プロピレンカーボネート、植物油またはトリグリセリドにおける溶液および懸濁液を含む。かかる溶液を含有するカプセルは、米国特許第４，３２８，２４６号；同第４，４０９，２３９号；および同第４，４１０，６４６号に記載されている通りに調製することができる。カプセルは、活性成分の溶解を改変または持続するために、当業者によって公知の通りにコーティングすることもできる。

【０２２９】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、エマルション、溶液、懸濁液、エリキシル剤およびシロップを含む液体および半固体剤形で提供することができる。エマルションは、ある液体が別の液体の全体に微小球の形態で分散された、二相系であり、これは、水中油型または油中水型となることができる。エマルションは、薬学的に許容される非水性液体または溶媒、乳化剤および保存料を含むことができる。懸濁液は、薬学的に許容される懸濁剤および保存料を含むことができる。水性アルコール溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセ

タール等の薬学的に許容されるアセタール；ならびにプロピレングリコールおよびエタノール等の１つまたは１つより多くのヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含むことができる。エリキシル剤は、清澄な甘くした含水アルコール溶液である。シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液であり、保存料を含有することもできる。液体剤形のため、例えば、ポリエチレングリコールにおける溶液は、投与のために簡便に測定されるように、十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば、水で希釈することができる。

【０２３０】

他の有用な液体および半固体剤形は、本明細書に提供される活性成分（複数可）と、１，２－ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール３６０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール６６０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール７６０－ジメチルエーテル（３６０、６６０および７６０は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す）を含むジアルキル化モノ－またはポリ－アルキレングリコールとを含有する剤形を含むがこれらに限定されない。これらの製剤は、ブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、没食子酸プロピル、ビタミンＥ、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、ビスルフィット、二亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバメート等の１つまたは１つより多くの抗酸化剤をさらに含むことができる。

【０２３１】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、マイクロスフェアまたはナノ系の形態で提供することもできる。ミセル剤形は、米国特許第７，３６０，４６８号に記載されている通りに調製することができる。

【０２３２】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形へと再構成されるべき、非発泡性または発泡性顆粒および粉末として提供することができる。非発泡性顆粒または粉末において使用される薬学的に許容される担体および賦形剤は、希釈剤、甘味料および湿潤剤を含むことができる。発泡性顆粒または粉末において使用される薬学的に許容される担体および賦形剤は、有機酸および二酸化炭素源を含むことができる。

【０２３３】

着色料および調味料は、上述の剤形の全てに使用することができる。

【０２３４】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化およびプログラム放出形態を含む即時または改変放出剤形として製剤化することができる。

Ｂ．非経口投与

【０２３５】

本明細書に提供される医薬組成物は、局所性または全身性投与のために、注射、注入または埋め込みによって非経口投与することができる。非経口投与は、本明細書で使用される場合、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内（intraventricular）、尿道内、胸骨内（intrasternal）、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内、膀胱内および皮下投与を含む。

【０２３６】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、ミセル、リポソーム、マイクロスフェア、ナノ系、および注射に先立つ液体における溶液または懸濁液に適した固体形態を含む、非経口投与に適したいずれかの剤形で製剤化することができる。かかる剤形は、薬科学の技術分野の当業者に公知の従来方法に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照）。

【０２３７】

非経口投与に意図される医薬組成物は、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物

の成長に対抗する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解度増強物質、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所性麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、封鎖またはキレート剤、凍結保護物質、抗凍結剤（lyoprotectant）、増粘剤、ｐＨ調整剤、ならびに不活性ガスを含むがこれらに限定されない、１つまたは１つより多くの薬学的に許容される担体および賦形剤を含むことができる。

【０２３８】

適した水性媒体は、水、食塩水、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、等張性デキストロース注射、滅菌水注射、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射を含むがこれらに限定されない。適した非水性媒体は、植物起源の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、水素化植物油、水素化ダイズ油、およびココナツ油の中鎖トリグリセリド、およびヤシ種子油を含むがこれらに限定されない。適した水混和性媒体は、エタノール、１，３－ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール３００およびポリエチレングリコール４００）、プロピレングリコール、グリセリン、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドを含むがこれらに限定されない。

【０２３９】

適した抗菌剤または保存料は、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルｐ－ヒドロキシベンゾエート、チメロサール、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチル－およびプロピル－パラベン、ならびにソルビン酸を含むがこれらに限定されない。適した等張剤は、塩化ナトリウム、グリセリンおよびデキストロースを含むがこれらに限定されない。適した緩衝剤は、ホスフェートおよびシトレートを含むがこれらに限定されない。適した抗酸化剤は、ビスルフィットおよび二亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されている抗酸化剤である。適した局所性麻酔薬は、プロカイン塩酸塩を含むがこれらに限定されない。適した懸濁および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carboxymethylcelluose）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されている懸濁および分散剤である。適した乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート８０およびオレイン酸トリエタノールアミンを含む、本明細書に記載されている乳化剤である。適した封鎖またはキレート剤は、ＥＤＴＡを含むがこれらに限定されない。適したｐＨ調整剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸および乳酸を含むがこれらに限定されない。適した錯化剤は、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル７－β－シクロデキストリン（ＣＡＰＴＩＳＯＬ（登録商標）、ＣｙＤｅｘ、Ｌｅｎｅｘａ、ＫＳ）を含むシクロデキストリンを含むがこれらに限定されない。

【０２４０】

本明細書に提供される医薬組成物が、複数投薬量投与のために製剤化されている場合、複数投薬量非経口製剤は、静細菌性（bacteriostatic）または静真菌性濃度で抗菌剤を含有しなければならない。全ての非経口製剤は、当技術分野で公知であり実施されている通り、滅菌されていなければならない。

【０２４１】

一実施形態では、非経口投与のための医薬組成物は、すぐに使える滅菌溶液として提供される。別の実施形態では、医薬組成物は、使用に先立ち媒体で再構成されるべき、凍結乾燥粉末および皮下組織錠剤を含む、滅菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使える滅菌懸濁液として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、使用に先立ち媒体で再構成されるべき、滅菌乾燥不溶性製品として提供される。また別の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使える滅菌エマルションとして提供される。

【０２４２】
非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化およびプログラム放出形態を含む、即時または改変放出剤形として製剤化することができる。
【０２４３】
非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、埋め込まれたデポーとしての投与のための懸濁液、固体、半固体またはチキソトロピック液体として製剤化することができる。一実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、固体内側マトリックスにおいて分散され、固体内側マトリックスは、体液に不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分が拡散することを可能にする、外側ポリマー膜に囲まれる。
【０２４４】
適した内側マトリックスは、ポリメチルメタクリレート、ポリブチル－メタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのハイドロゲル等の親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、ならびに架橋された部分的加水分解されたポリビニルアセテートを含むがこれらに限定されない。
【０２４５】
適した外側ポリマー膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、エチレン／ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ビニルアセテートとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム　エピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／ビニルアセテート／ビニルアルコールターポリマー、ならびにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーを含むがこれらに限定されない。
Ｃ．局所投与
【０２４６】
本明細書に提供される医薬組成物は、皮膚、開口部または粘膜に局所投与することができる。局所投与は、本明細書で使用される場合、真皮（内）、結膜、角膜内、眼内、点眼、耳介、経皮、経鼻、膣、尿道、呼吸器および直腸投与を含む。
【０２４７】
本明細書に提供される医薬組成物は、エマルション、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ハイドロゲル、軟膏、散布剤、ドレッシング材、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、泡、フィルム、エアロゾル、潅注、スプレー、坐剤、包帯および真皮パッチを含む、局所性または全身性効果のための局所投与に適したいずれかの剤形で製剤化することができる。本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リポソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノ系およびこれらの混合物を含むこともできる。
【０２４８】
本明細書に提供される局所製剤における使用に適した薬学的に許容される担体および賦形剤は、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の成長に対抗する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解度増強物質、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所性麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、封鎖またはキレート剤、浸透増強物質、凍結保護物質、抗凍結剤、増粘剤、ならびに不活性ガスを含むがこれらに限定されない。
【０２４９】
医薬組成物は、電気穿孔、イオントフォレーシス、フォノフォレーシス、ソノフォレーシス、またはＰＯＷＤＥＲＪＥＣＴ（商標）（Ｃｈｉｒｏｎ　Ｃｏｒｐ．、Ｅｍｅｒｙｖｉｌｌｅ、ＣＡ）およびＢＩＯＪＥＣＴ（商標）（Ｂｉｏｊｅｃｔ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｉｎｃ．、Ｔｕａｌａｔｉｎ、ＯＲ）等のマイクロニードルも

しくは無針注射によって局所投与することもできる。

【０２５０】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏、クリームおよびゲルの形態で提供することができる。適した軟膏媒体は、ラード、安息香（benzoinated）ラード、オリーブ油、綿実油および他の油、白色ワセリンを含む油質または炭化水素媒体；親水性ワセリン、ヒドロキシステアリン硫酸塩および無水ラノリン等の乳化できるまたは吸収媒体；親水性軟膏等の水で除去可能な（water-removable）媒体；変動する分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏媒体；セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラノリンおよびステアリン酸を含む、油中水型（Ｗ／Ｏ）エマルションまたは水中油型（Ｏ／Ｗ）エマルションのいずれかのエマルション媒体を含む（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照）。これらの媒体は、軟化薬であるが、一般に、抗酸化剤および保存料の添加を必要とする。

【０２５１】

適したクリーム基剤は、水中油型または油中水型となることができる。適したクリーム媒体は、水洗性となることができ、油相、乳化薬および水相を含有する。油相は、ワセリンおよびセチルまたはステアリルアルコール等の脂肪アルコールで一般に構成される、「内」相とも呼ばれる。水相は通常（ただし、必ずしもそうであるとは限らない）、油相の体積を越え、一般に、保水剤を含有する。クリーム製剤中の乳化薬は、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性物質となることができる。

【０２５２】

ゲルは、半固体、懸濁液型の系である。単相ゲルは、液体担体全体に実質的に均一に分布した有機巨大分子を含有する。適したゲル化剤は、カルボマー、カルボキシポリアルキレンおよびＣＡＲＢＯＰＯＬ（登録商標）等の架橋アクリル酸ポリマー；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーおよびポリビニルアルコール等の親水性ポリマー；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメチルセルロース等のセルロース系ポリマー；トラガカントおよびキサンタンガム等のガム；アルギン酸ナトリウム；ならびにゼラチンを含むがこれらに限定されない。均一なゲルを調製するために、アルコールもしくはグリセリン等の分散剤を添加することができる、または研和、機械的混合および／もしくは撹拌によってゲル化剤を分散させることができる。

【０２５３】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐剤、ペッサリー、ブジー、湿布もしくはパップ剤、ペースト、粉末、ドレッシング材、クリーム、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、エマルション、懸濁液、タンポン、ゲル、泡、スプレーまたは浣腸の形態で、直腸、尿道、腟または腟周囲（perivaginally）に投与することができる。これらの剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記に記載されている従来プロセスを使用して製造することができる。

【０２５４】

直腸、尿道および腟坐剤は、身体の開口部への挿入のための固形物であり、これは、通常の温度では固体であるが、体温で融解または軟化して、開口部の内側に活性成分（複数可）を放出する。直腸および腟坐剤において利用される薬学的に許容される担体は、本明細書に提供される医薬組成物と共に製剤化されたときに体温に近い融点を産生する硬化剤；ならびにビスルフィットおよび二亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記載されている抗酸化剤等の基剤または媒体を含む。適した媒体は、ココアバター（テオブロマ（theobroma）油）、グリセリン－ゼラチン、カルボワックス（carbowax）（ポリオキシエチレングリコール）、鯨ろう、パラフィン、白ろうおよび黄ろう、ならびに脂肪酸のモノ、ジおよびトリグリセリドの適切な混合物、ならびにポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレートおよびポリアクリル酸等のハイドロゲルを含むがこれらに限定されない。様々な媒体の組合せを使用することもできる。直腸および腟坐剤は、圧縮または成形

することにより調製することができる。直腸および膣坐剤の典型的な重量は、約２～約３ｇである。

【０２５５】

本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルション、ゲル形成溶液、溶液のための粉末、ゲル、眼部挿入物および埋込物の形態で点眼投与することができる。

【０２５６】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻腔内に、または気道への吸入によって投与することができる。医薬組成物は、単独で、または１，１，１，２－テトラフルオロエタンもしくは１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン等の適した推進剤と組み合わせて、加圧容器、ポンプ、スプレー、微細なミストを産生するために電気流体力学を使用したアトマイザー等のアトマイザー、またはネブライザーを使用した送達のためのエアロゾルまたは溶液の形態で提供することができる。医薬組成物は、単独での、またはラクトースもしくはリン脂質等の不活性担体と組み合わせたガス注入のための乾燥粉末；および点鼻薬として提供することもできる。鼻腔内使用のため、粉末は、キトサンまたはシクロデキストリンを含む生体接着剤を含むことができる。

【０２５７】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーにおける使用のための溶液または懸濁液は、本明細書に提供される活性成分の放出を分散、可溶化もしくは拡大させるためのエタノール、水性エタノールもしくは適した代替剤；溶媒としての推進剤；および／またはトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸もしくはオリゴ乳酸等の界面活性物質を含有するように製剤化することができる。

【０２５８】

本明細書に提供される医薬組成物は、約６０マイクロメートルもしくはそれ未満または約１０マイクロメートルもしくはそれ未満等、吸入による送達に適したサイズへと微粒子化することができる。かかるサイズの粒子は、スパイラルジェット製粉、流動床ジェット製粉、ナノ粒子を形成するための超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーションまたはスプレー乾燥等、当業者に公知の粉砕方法を使用して調製することができる。

【０２５９】

インヘラーまたは吸入器における使用のためのカプセル、ブリスターおよびカートリッジは、本明細書に提供される医薬組成物；ラクトースまたはデンプン等の適した粉末基剤；およびｌ－ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウム等の機能改変剤（ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　ｍｏｄｉｆｉｅｒ）の粉末ミックスを含有するように製剤化することができる。ラクトースは、無水、または一水和物の形態となることができる。他の適した賦形剤または担体は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを含むがこれらに限定されない。吸入／鼻腔内投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、メントールおよびレボメントール（ｌｅｖｏｍｅｎｔｈｏｌ）等の適した香料；ならびに／またはサッカリンおよびサッカリンナトリウム等の甘味料をさらに含むことができる。

【０２６０】

局所投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化およびプログラム放出を含む、即時放出または改変放出となるように製剤化することができる。

Ｄ．改変放出

【０２６１】

本明細書に提供される医薬組成物は、改変放出剤形として製剤化することができる。本明細書で使用される場合、用語「改変放出」は、活性成分（複数可）の放出の速度または場所が、同じ経路によって投与された場合の即時剤形のものとは異なる剤形を指す。改変放出剤形は、遅延、拡大、延長、持続、拍動性、制御、加速および急速、標的化、プログラム放出ならびに胃貯留剤形を含むがこれらに限定されない。改変放出剤形である医薬組

成物は、マトリックス制御放出デバイス、浸透圧制御放出デバイス、多重微粒子（multiparticulate）制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層状コーティング、マイクロスフェア、リポソームおよびこれらの組合せを含むがこれらに限定されない、当業者に公知の種々の改変放出デバイスおよび方法を使用して調製することができる。活性成分（複数可）の放出速度は、活性成分（複数可）の粒子径および多形性（polymorphorism）を変動させることにより改変することもできる。

【０２６２】

改変放出の例は、米国特許第３，８４６，７７０号；同第３，９１７，８９９号；同第３，６３７，８０９号；同第３，６９８，１２３号；同第４，００８，７１９号；同第６，７７４，６３３号；同第６，０６９，６９６号；同第６，６９１，７７７号；同第６，１２０，６４８号；同第６，０７３，６４３号；同第６，７３９，４７７号；同第６，３６４，６６７号；同第６，７３９，４８０号；同第６，７３３，６７７号；同第６，７３９，１０８号；同第６，８９１，４７４号；同第６，９２２，３６７号；同第６，９７２，８９１号；同第６，９８０，９４６号；同第６，９９３，８６６号；同第７，０４６，８３０号；同第７，０８７，３２４号；同第７，１１３，９４３号；同第７，１９７，３６０号；同第７，２４８，３７３号；同第７，２７４，９７０号；同第７，２７７，９８１号；同第７，３７７，４７１号；同第７，４１９，９７１号；同第７，６８９，６４８号；同第７，７１３，３６８号；および同第７，７９９，６００号に記載されている改変放出を含むがこれらに限定されない。

１．マトリックス制御放出デバイス

【０２６３】

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に公知のマトリックス制御放出デバイスを使用して製作することができる（Takada et al.、"Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999を参照）。

【０２６４】

ある特定の実施形態では、改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、多糖およびタンパク質等、合成ポリマーならびに天然に存在するポリマーおよび誘導体を含むがこれらに限定されない、水膨潤性、侵食性または可溶性ポリマーである、侵食性マトリックスデバイスを使用して製剤化されている。

【０２６５】

侵食性マトリックスの形成において有用な材料は、キチン、キトサン、デキストランおよびプルラン；寒天ガム、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、キサンタンガムおよびスクレログルカン；デキストリンおよびマルトデキストリン等のデンプン；ペクチン等の親水性コロイド；レシチン等のホスファチド；アルギネート；プロピレングリコールアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；エチルセルロース（ＥＣ）、メチルエチルセルロース（ＭＥＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ＣＭＥＣ、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、セルロースアセテート（ＣＡ）、セルロースプロピオネート（ＣＰ）、セルロースブチレート（ＣＢ）、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、ＣＡＰ、ＣＡＴ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ＨＰＭＣＰ、ＨＰＭＣＡＳ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（ＨＰＭＣＡＴ）およびエチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）等のセルロース系；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸（ethacrylic acid）またはメタクリル酸のコポリマー（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）、Ｒｏｈｍ Ａｍｅｒｉｃａ、Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、ＮＪ）；ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）；ポリラクチド；Ｌ－グルタミン酸およびエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー；分解性乳酸－グリコール酸コポリマー；ポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸；ならびにブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタ

クリレート、エチルアクリレート、（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレートおよび（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロライドのホモポリマーおよびコポリマー等の他のアクリル酸誘導体を含むがこれらに限定されない。

【０２６６】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、非侵食性マトリックスデバイスにより製剤化されている。活性成分（複数可）は、不活性マトリックスに溶解または分散され、投与されると不活性マトリックスを通した拡散によって主に放出される。非侵食性マトリックスデバイスとしての使用に適した材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、メチルアクリレート－メチルメタクリレートコポリマー、エチレン－ビニルアセテートコポリマー、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、ビニルアセテート、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレンによる塩化ビニルコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／ビニルアセテート／ビニルアルコールターポリマー、エチレン／ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、およびシリコーンカーボネートコポリマー等の不溶性プラスチック；エチルセルロース、セルロースアセテート、クロスポビドンおよび架橋された部分的に加水分解されたポリビニルアセテート等の親水性ポリマー；ならびにカルナバワックス、微結晶性ワックスおよびトリグリセリド等の脂肪化合物を含むがこれらに限定されない。

【０２６７】

マトリックス制御放出系において、所望の放出動態は、例えば、用いられているポリマー型、ポリマー粘性、ポリマーおよび／または活性成分（複数可）の粒子径、活性成分（複数可）対ポリマーの比、ならびに組成物中の他の賦形剤または担体により制御することができる。

【０２６８】

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、直接圧縮、乾式または湿式造粒とそれに続く圧縮、および溶融造粒とそれに続く圧縮を含む、当業者に公知の方法によって調製することができる。

２．浸透圧制御放出デバイス

【０２６９】

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、１チャンバー系、２チャンバー系、非対称性膜技術（ＡＭＴ）および押出コア系（ＥＣＳ）を含むがこれらに限定されない、浸透圧制御放出デバイスを使用して製作することができる。一般に、かかるデバイスは、少なくとも２つの構成成分：（ａ）活性成分を含有するコア；および（ｂ）コアを被包する、少なくとも１つの送達ポートを有する半透膜を有する。半透膜は、送達ポート（複数可）を通った押し出しによる薬物放出を引き起こすように、使用の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

【０２７０】

活性成分（複数可）に加えて、浸透圧デバイスのコアは、使用の環境からデバイスのコアへの水の輸送のための駆動力を創出する、浸透圧剤を必要に応じて含む。浸透圧剤の１クラスは、「オスモポリマー（osmopolymer）」および「ハイドロゲル」とも称される水膨潤性親水性ポリマーである。浸透圧剤として適した水膨潤性親水性ポリマーは、親水性ビニルおよびアクリル酸ポリマー、アルギン酸カルシウム等の多糖、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、架橋ＰＶＰ、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー、メチルメタクリレートおよびビニルアセテート等の疎水性モノマーによるＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー、大型のＰＥＯブロックを含有する親

水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）およびカルボキシエチルセルロース（ＣＥＣ）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル（polycarbophil）、ゼラチン、キサンタンガム、ならびにデンプングリコール酸ナトリウムを含むがこれらに限定されない。

【０２７１】

浸透圧剤の他のクラスは、水を吸って、周囲のコーティングの障壁を越えた浸透圧勾配に影響を与えることができる、オスモジェン（osmogen）である。適したオスモジェンは、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウムおよび硫酸ナトリウム等の無機塩；デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロースおよびキシリトール等の糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、コハク酸および酒石酸等の有機酸；尿素；ならびにこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。

【０２７２】

異なる溶解速度の浸透圧剤を用いて、剤形から活性成分（複数可）が初期送達される速さに影響を与えることができる。例えば、ＭＡＮＮＯＧＥＭ（商標）ＥＺ（ＳＰＩ　Ｐｈａｒｍａ、Ｌｅｗｅｓ、ＤＥ）等のアモルファス糖を使用して、最初の約２時間においてより速い送達をもたらして所望の治療効果を迅速に生じ、残っている量を漸進的におよび連続的に放出して、拡大された期間にわたり所望のレベルの治療または予防効果を維持することができる。この場合、活性成分（複数可）は、代謝および排泄される活性成分の量を差し替えるような速度で放出される。

【０２７３】

コアは、本明細書に記載されている多種多様な他の賦形剤および担体を含んで、剤形の性能を増強すること、または安定性もしくは加工を促進することもできる。

【０２７４】

半透膜の形成において有用な材料は、生理学的に関連するｐＨで水透過性および非水溶性である、または架橋等の化学的変更によって非水溶性にされることに対して感受性である、様々なグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステルおよびセルロース系誘導体を含む。コーティングの形成において有用な適したポリマーの例は、可塑化、非可塑化および強化されたセルロースアセテート（ＣＡ）、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、ＣＡプロピオネート、セルロースナイトレート、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、ＣＡエチルカルバメート、ＣＡＰ、ＣＡメチルカルバメート、ＣＡスクシネート（succinate）、セルロースアセテートトリメリテート（ＣＡＴ）、ＣＡジメチルアミノアセテート、ＣＡエチルカーボネート、ＣＡクロロアセテート、ＣＡエチルオキサレート（oxalate）、ＣＡメチルスルホネート（sulfonate）、ＣＡブチルスルホネート、ＣＡ　ｐ－トルエンスルホネート、寒天アセテート、アミローストリアセテート、ベータグルカンアセテート、ベータグルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカストビーンガムのトリアセテート、ヒドロキシル化エチレン－ビニルアセテート、ＥＣ、ＰＥＧ、ＰＰＧ、ＰＥＧ／ＰＰＧコポリマー、ＰＶＰ、ＨＥＣ、ＨＰＣ、ＣＭＣ、ＣＭＥＣ、ＨＰＭＣ、ＨＰＭＣＰ、ＨＰＭＣＡＳ、ＨＰＭＣＡＴ、ポリ（アクリル酸）およびエステルならびにポリ（メタクリル酸）およびエステルならびにこれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックスを含む。

【０２７５】

米国特許第６，７９８，１１９号に開示されている通り、半透膜は、疎水性微孔質膜となることができ、この場合、孔は、ガスで実質的に充填されており、水性培地で湿っていないが、水蒸気に対して透過性である。かかる疎水性であるが水蒸気透過性の膜は典型的に、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックス等の疎水性ポリマーで構成される。

【０２７６】

半透膜における送達ポート（複数可）は、機械的またはレーザー穿孔によってコーティング後に形成することができる。送達ポート（複数可）は、水溶性材料の栓の侵食によってまたはコアにおける圧痕上の膜のより薄い部分の破裂によってｉｎ　ｓｉｔｕで形成することもできる。加えて、送達ポートは、米国特許第６，７１２，０６９号および同第６，７９８，２２０号に開示されている型の非対称性膜コーティングの場合のように、コーティングプロセスの際に形成することができる。

【０２７７】

放出される活性成分（複数可）の総量および放出速度は、半透膜の厚さおよび多孔性、コアの組成、ならびに送達ポートの数、サイズおよび位置により実質的にモジュレートすることができる。

【０２７８】

浸透圧制御放出剤形である医薬組成物は、本明細書に記載されている追加的な従来の賦形剤または担体をさらに含んで、製剤の性能または加工を促進することができる。

【０２７９】

浸透圧制御放出剤形は、当業者にとって公知の従来方法および技法に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記；Santus and Baker, J. Controlled Release 1996, 36, 1-21；Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 27, 796-708；Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照）。

【０２８０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分（複数可）および他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含むコアをコーティングする非対称性浸透膜を含む、ＡＭＴ制御放出剤形として製剤化されている。米国特許第６，７１２，０６９号およびＷＯ２００２／１７９１８を参照されたい。ＡＭＴ制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒および浸漬コーティング方法を含む、当業者にとって公知の従来方法および技法に従って調製することができる。

【０２８１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分（複数可）、ヒドロキシルエチルセルロースおよび他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含むコアをコーティングする浸透膜を含む、ＥＳＣ制御放出剤形として製剤化されている。

３．多重微粒子制御放出デバイス

【０２８２】

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、直径約１０μｍ～約３ｍｍ、約６０μｍ～約２．６ｍｍまたは約１００μｍ～約１ｍｍに及ぶ非常に多数の粒子、顆粒またはペレットを含む、多重微粒子制御放出デバイスとして製作することができる。かかる多重微粒子は、湿式および乾式造粒、押し出し／球形化（spheronization）、ローラー圧縮、溶融凝固ならびにシードコアのスプレーコーティングによるものを含む、当業者に公知のプロセスによって作製することができる。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994;およびPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照されたい。

【０２８３】

本明細書に記載されている他の賦形剤または担体は、多重微粒子の加工および形成に役

立つように、医薬組成物とブレンドすることができる。その結果得られる粒子は、それ自体が多重微粒子デバイスを構成することができる、または腸溶性ポリマー、水膨潤性および水溶性ポリマー等の様々なフィルム形成材料によってコーティングされ得る。多重微粒子は、カプセルまたは錠剤としてさらに加工することができる。

４．標的化送達

【０２８４】

本明細書に提供される医薬組成物は、リポソームに、リシーリングされた赤血球におよび抗体に基づく送達系を含む、処置されるべき被験体の身体の特定の組織、受容体または他の区域に標的化されるように製剤化することもできる。その例は、米国特許第７，３１７，７６２号；同第７，２７４，６６２号；同第７，２７１，３６９号；同第７，２６３，８７２号；同第７，１３９，８７６号；同第７，１３１，６７０号；同第７，１２０，７６１号；同第７，０７１，４９６号；同第７，０７０，０８２号；同第７，０４８，７３７号；同第７，０３９，９７６号；同第７，００４，６３４号；同第６，９８６，３０７号；同第６，９７２，３７７号；同第６，９００，２６２号；同第６，８４０，７７４号；同第６，７６９，６４２号；および同第６，７０９，８７４号に開示されているものを含むがこれらに限定されない。

使用方法

【０２８５】

一実施形態では、被験体における増殖性疾患を処置、寛解または予防する方法であって、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩を被験体に投与するステップを含む方法が本明細書に提供される。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、増殖性疾患は、がんである。ある特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、乳がん、子宮頸部がん、結腸がん（例えば、結腸直腸がん）、食道がん、神経膠腫、多形膠芽腫、頭頸部がん、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）または慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ））、肝臓がん、肺がん（例えば、小細胞および非小細胞肺がん）、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、神経芽腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎がん、唾液腺がん、肉腫（例えば、骨肉腫）、皮膚がん（例えば、扁平上皮癌）、胃がん、精巣がん、甲状腺がんまたは子宮がんである。ある特定の実施形態では、がんは、白血病、黒色腫、乳がん、前立腺がんまたは結腸直腸がんである。

【０２８７】

ある特定の実施形態では、がんは、転移性である。ある特定の実施形態では、がんは、難治性である。ある特定の実施形態では、がんは、再発性である。ある特定の実施形態では、がんは、薬物抵抗性である。

【０２８８】

ある特定の実施形態では、がんは、ＡＭＬである。ある特定の実施形態では、がんは、再発性（replased）または難治性ＡＭＬである。ある特定の実施形態では、がんは、再発性ＡＭＬである。ある特定の実施形態では、がんは、難治性ＡＭＬである。ある特定の実施形態では、がんは、５ｑ欠失を有するＡＭＬである。

【０２８９】

ある特定の実施形態では、がんは、ＭＤＳである。ある特定の実施形態では、がんは、高リスクＭＤＳである。ある特定の実施形態では、がんは、５ｑ欠失を有するＭＤＳである。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される方法のうちの１つで処置されるべき被験体は、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の投与に先立ち処置されるべき増殖性疾患のための抗がん療法で処置されていない。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される方法のうちの１つで処置されるべき被験体は、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の投与に先立ち処置されるべき増殖性疾患

のための抗がん療法で処置されている。

【０２９２】

ある特定の実施形態では、問題になっている疾患または状態を処置する試みにおいて外科手術を受けた被験体と共に、それを受けていない被験体を処置するための方法が本明細書に提供される。がんを有する被験体は、不均一な臨床所見および変動する臨床成績を有するため、特定の被験体に与えられる処置は、被験体の予後に依存して変動し得る。熟練の臨床医であれば、過度の実験法を用いずに、がんを有する個々の被験体の処置に有効に使用され得る、特異的な二次薬剤、外科手術の型、および薬物に基づかない標準療法の型を容易に決定することができるであろう。

【０２９３】

別の実施形態では、被験体におけるＣＫ１によって媒介される障害、疾患または状態の１つまたは１つより多くの症状を処置する方法であって、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩を被験体に投与するステップを含む方法が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、ＣＫ１によって媒介される障害、疾患または状態は、増殖性疾患である。

【０２９４】

一部の疾患または障害は、ある特定の年齢群でより一般的であるが、本明細書に提供される方法は、患者の年齢に関係なく被験体を処置するステップを包含する。

【０２９５】

処置されるべき疾患および被験体の状態に依存して、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＣＩＶ、大槽内（intracistemal）注射または注入、皮下注射または埋め込み）、吸入、経鼻、膣、直腸、舌下または局所（例えば、経皮または局所性）投与経路によって投与することができる。本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、単独でまたは一緒に、適した投薬量単位で、各投与経路に適切な薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバントまたは媒体と共に製剤化することができる。

【０２９６】

一実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、経口投与される。別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、非経口投与される。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、静脈内投与される。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、筋肉内投与される。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、皮下投与される。また別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、局所投与される。

【０２９７】

本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、例えば、単一ボーラス注射、もしくは経口錠剤もしくは丸剤等の単一用量として；または例えば、経時的な継続注入もしくは経時的な分割ボーラス用量等の経時的に送達することができる。本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、例えば、患者が、安定疾患もしくは退縮を経験するまで、または患者が、疾患進行もしくは許容されない毒性を経験するまで、必要であれば反復して投与することができる。安定疾患またはその欠如は、患者症状の評価、身体検査、Ｘ線、ＣＡＴ、ＰＥＴまたはＭＲＩスキャンを使用して撮像された腫瘍の可視化、および他の一般的に受け入れられる評価モダリティ等、当技術分野で公知の方法によって決定される。

【０２９８】

本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、１日１回（ＱＤ）投与することができる、または１日２回（ＢＩＤ）および１日３回（ＴＩＤ）等、複数の１日用量に分割することができる。加えて、投与は、継続的、すなわち、毎日または間欠的となることができる。用語「間欠的な」または「間欠的に」は、本明細書で使用される場合、規則的または不規則的な間隔のいずれかでの停止および開始を意味することが意図される。例えば、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の間欠的投与は、１週間当たり１～６日間にわたる投与、サイクルでの投与（例えば、連続２～８週間にわたる毎日の投与に続く、最大１週間にわたる投与なしの休息期間）、または隔日での投与である。

【０２９９】
ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の治療有効量は、被験体の体重１ｋｇ当たり１日当たり約０．００１～約１ｍｇ（１日当たりのｍｇ／ｋｇ）、１日当たり約０．０１～約０．１ｍｇ／ｋｇまたは１日当たり約０．０１～約０．０５ｍｇ／ｋｇに及び、これは、単一または複数用量で投与することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の治療有効量は、１日当たり約０．１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．２～約２０ｍｇまたは１日当たり約０．５～約１０ｍｇに及ぶ。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の治療有効量は、１日当たり約０．２ｍｇ、１日当たり約０．５ｍｇ、１日当たり約１ｍｇ、１日当たり約２ｍｇ、１日当たり約５ｍｇ、１日当たり約１０ｍｇまたは１日当たり約２０ｍｇである。

【０３００】
しかし、いずれか特定の被験体のための特異的な用量レベルおよび投薬頻度は変動する場合があり、用いられている特異的な化合物の活性、当該化合物の代謝的安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の機序および時間、排泄速度、薬物組合せ、特定の状態の重症度、ならびに治療法を受けている宿主を含む種々の要因に依存するであろうことが理解されるであろう。

【０３０１】
ある特定の実施形態では、被験体は、哺乳動物である。ある特定の実施形態では、被験体は、ヒトである。

【０３０２】
本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、本明細書に記載されている障害、疾患または状態の処置および／または予防において有用な他の治療剤と組み合わせることまたはそれと組み合わせて使用することもできる。

【０３０３】
本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」は、１つより多くの治療法（例えば、１つまたは１つより多くの予防および／または治療剤）の使用を含む。しかし、用語「組み合わせて」の使用は、治療法（例えば、予防および／または治療剤）が、疾患または障害を有する被験体に投与される順序を制限するものではない。第１の治療法（例えば、本明細書に提供される化合物等の予防または治療剤）は、被験体への第２の治療法（例えば、予防または治療剤）の投与に先立ち（例えば、６分間、１６分間、３０分間、４６分間、１時間、２時間、４時間、７時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９７時間、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、７週間、８週間または１２週間前に）、それと同時に、またはその後に（例えば、６分間、１６分間、３０分間、４６分間、１時間、２時間、４時間、７時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９７時間、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、７週間、８週間または１２週間後に）投与することができる。三重治療法も本明細書において企図される。

【０３０４】
本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の投与経路は、第２の治療法の投与経路から独立している。一実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、経口投与される。別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、静脈内投与される。よって、これらの実施形態に従って、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、経口または静脈内投与され、第２の治療法は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、頬側経由（transbuccally）、鼻腔内、リポソームにより、吸入により、膣、眼内（intraoccularly）、カテーテルもしくはステントによる局所性送達により、皮下、脂肪内（intraadiposally）、関節内、くも膜下腔内、または緩徐放出剤形で投与することができる。一実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩および第２の治療法は、同じ投与機序によって、経口またはＩＶによって投与される。別の実施形態では、本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、ある投与機序によって、例えば、経口によって投与される一方で、第２の薬剤（抗がん剤）は、別の投与機序によって、例えば、

ＩＶ投与される。
【０３０５】
ある特定の実施形態では、本明細書に提供される各方法は独立して、第２の治療剤を投与するステップをさらに含む。
【０３０６】
本明細書に提供される非吸湿性結晶塩は、当業者に周知の包装材料を使用して、製造品として提供することもできる。例えば、米国特許第６，３２３，９０７号；同第６，０６２，６６８号；および同第６，０３３，２６２号を参照されたい。医薬品包装材料の例は、ブリスターパック、ボトル、チューブ、インヘラー、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ならびに選択される製剤ならびに意図される投与機序および処置に適したいずれかの包装材料を含むがこれらに限定されない。
【０３０７】
ある特定の実施形態では、医師によって使用される場合、被験体への適切な量の活性成分の投与を単純化することができるキットも本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供されるキットは、容器および本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の剤形を含む。
【０３０８】
ある特定の実施形態では、キットは、１つまたは１つより多くの他の治療剤（複数可）を含む容器に本明細書に提供される非吸湿性結晶塩の剤形を含む容器を含む。
【０３０９】
本明細書に提供されるキットは、活性成分の投与に使用されるデバイスをさらに含むことができる。かかるデバイスの例は、シリンジ、無針注射器　点滴バッグ、パッチおよびインヘラーを含むがこれらに限定されない。本明細書に提供されるキットは、活性成分の投与のためにコンドームを含むこともできる。
【０３１０】
本明細書に提供されるキットは、１つまたは１つより多くの活性成分の投与に使用することができる薬学的に許容される媒体をさらに含むことができる。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、活性成分を溶解して非経口投与に適した微粒子不含滅菌溶液を形成することができる、適した媒体の封着された容器を含むことができる。薬学的に許容される媒体の例は、注射用の水（ＵＳＰ）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸リンゲル注射液を含むがこれらに限定されない、水性媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されない、水混和性媒体；ならびにトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない、非水性媒体を含むがこれらに限定されない。
【０３１１】
本開示は、次の非限定的な実施例によってさらに理解されるであろう。
【実施例】
【０３１２】
（実施例１）
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶塩のスクリーニング
遊離塩基（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンは、水酸化ナトリウム水溶液およびジクロロメタンの間で分割することにより、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１

，４－ジアミンの二塩酸塩から調製した。

【０３１３】

２０の酸を、遊離塩基（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンによる結晶塩の形成についてスクリーニングした。試験した条件を表１に要約する。

【表１－１】

表 1. 結晶塩のためのスクリーニング条件

酸	条件	結晶性
酢酸	蒸発、MeOH、RT	有
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流(Reflex)→5℃	有
アジピン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
L-アスコルビン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5 アセトン/H_2O、還流→-15℃; 蒸発	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	無
L-アスパラギン酸	スラリー、95:5 アセトン/H_2O、75℃、1 日間	無
	スラリー、MeOH、75℃、1 日間	無
安息香酸	蒸発、MeOH、RT	有
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
クエン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	無
フマル酸	蒸発、MeOH、RT	有
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
グルタミン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5 アセトン/H_2O、還流→-15℃	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	無
グリコール酸	蒸発、MeOH、RT	有
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
馬尿酸	蒸発、MeOH、RT	無
	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃; 蒸発	有

【表１－２】

酸	条件	結晶性
D,L-乳酸	蒸発、MeOH、RT	有
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
マレイン酸	蒸発、MeOH、RT	有
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃; 蒸発	有
L-リンゴ酸	蒸発、MeOH、RT	有
	沈殿、95:5アセトン/H_2O、還流→RT	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
メタンスルホン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃; 蒸発	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
リン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	沈殿、95:5アセトン/H_2O、還流→RT	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	無
コハク酸	蒸発、MeOH、RT	有
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃; 蒸発	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
硫酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
L-酒石酸	蒸発、MeOH、RT	有
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	無
チオシアン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃; 蒸発	無
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有
p-トルエンスルホン酸	蒸発、MeOH、RT	無
	冷却、95:5アセトン/H_2O、還流→-15℃	有
	冷却、EtOH/ヘキサン、還流→5℃	有

【０３１４】

１モル当量の遊離塩基（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^1－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンを１モル当量の各酸と反応させることにより、塩形成反応を実行した。

【０３１５】

形成された各固体塩の結晶化度を粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）によって決定した。線源Ｘ線ビームを使用した反射ブラッグ・ブレンタノ（Bragg-Brentano）幾何学のために構成されたＲｉｇａｋｕ　Ｓｍａｒｔ－Ｌａｂ　Ｘ線回折システムにおいてＸＲＰＤ分析を

行った。ｘ線源は、４０ｋＶおよび４４ｍａで操作されたＣｕ長微小焦点管（Ｃｕ　Ｌｏｎｇ　Ｆｉｎｅ　Ｆｏｃｕｓ　ｔｕｂｅ）であり、これは、高角度における細い線から低角度における幅広い長方形へと変化する、試料における入射ビームプロファイルをもたらした。線のＸ線源においてビームコンディショニングスリットを使用して、線に沿う場合および線に垂直の場合の両方で、最大ビームサイズが１０ｍｍ未満であることを確実にした。ブラッグ・ブレンタノ幾何学は、受動的発散および受入スリットによって制御されるパラフォーカシング（para-focusing）幾何学であり、試料それ自体が、光学のための集束構成成分として作用する。ブラッグ・ブレンタノ幾何学の固有の分解能は、一部には、回折計半径および使用される受入スリットの幅によって決定された。Ｒｉｇａｋｕ　Ｓｍａｒｔ－Ｌａｂを操作して、０．１°２θまたはそれ未満のピーク幅を得た。Ｘ線ビームの軸発散は、入射および回折ビームパスの両方における５．０度ソーラースリットによって制御された。

【０３１６】

より具体的には、軽い指圧を使用して、低バックグラウンドＳｉホルダーにおいて粉末塩試料を調製して、試料ホルダーの表面を参照して、試料表面を平らおよび水平に保った。０．０２°２θの有効ステップサイズにより、毎分６°２θの連続スキャンを使用して、２～４０°２θで各塩試料を分析した。

【０３１７】

固体は、結晶化していると決定された場合、さらに分析した。ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００機器を使用して、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析を実行した。インジウムを使用して機器温度較正を行った。各分析の間、毎分ほぼ５０ｍＬの窒素パージ下にＤＳＣセルを維持した。固体塩試料を、標準圧着アルミニウム受け皿に配置し、毎分１０℃の速度で２５℃から３５０℃へと加熱した。

【０３１８】

ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０機器を使用して、熱重量測定分析を実行した。クラスＭ重りを使用して機器天秤を較正し、アルメルを使用して温度較正を行った。窒素パージは、天秤において毎分ほぼ４０ｍＬであり、炉において毎分ほぼ６０ｍＬであった。固体塩試料を、用意した白金受け皿に配置し、毎分１０℃の速度で２０℃から３５０℃へと加熱した。

【０３１９】

表１において同定された結晶塩の分析結果を図１～図２３に示す。

（実施例２）

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性アジピン酸塩、安息香酸塩およびトシル酸塩の調製および特徴付け

【０３２０】

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性アジピン酸塩、安息香酸塩およびトシル酸塩を、表２に示す条件下で調製した。

【表２】

表 2. 結晶塩形成条件

酸	条件
アジピン酸	冷却、EtOH/ヘキサン、RT → 5℃、3 日間
安息香酸	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→ -15℃
p-トルエンスルホン酸	沈殿、95:5 アセトン/H_2O、還流→ RT

【０３２１】

結晶性アジピン酸塩、安息香酸塩およびトシル酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡおよびＤＶＳにより特徴付けた。ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０００動的蒸気収着分析計を使用して、ＤＶＳ分析を実行した。湿度について標準の重りおよび臭化ナトリウム標準により機器を較正した。２５℃で、６０分間の最大平衡化時間により、１０％相対湿度（ＲＨ）ステップで、５から９５％へのＲＨ（吸着サイクル）および９５から５％へのＲＨ（脱着サイクル）でアジピン酸塩を分析した。分析結果を図２４～図３３に示す。

【０３２２】

図２４における粉末Ｘ線ディフラクトグラムは、アジピン酸塩が結晶性であったことを指し示す。図２５におけるＴＧＡサーモグラムは、アジピン酸塩が最大１５０℃までに０．２９％減を有することを示し、結晶性アジピン酸塩が溶媒和されていないことを指し示す。

【０３２３】

図２６におけるＤＶＳ等温グラフは、アジピン酸塩が、（ｉ）５％ＲＨで乾燥すると０．０５％減；（ｉｉ）５から９５％へのＲＨで１．０５％増；および（ｉｉｉ）９５から５％へのＲＨで１．１１％減を有することを示し；結晶性アジピン酸塩が吸湿性ではないことを指し示す。

【０３２４】

図２７および図２８における^{1}ＨＮＭＲスペクトルは、アジピン酸塩が、１モル当量の（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンおよび１モル当量のアジピン酸を含有することを指し示す。

【０３２５】

図２９における粉末Ｘ線ディフラクトグラムは、安息香酸塩が結晶性であったことを指し示す。図３０におけるＴＧＡサーモグラムは、安息香酸塩が最大１７５℃までに１．０１％減を有することを示し；結晶性安息香酸塩が溶媒和されていないことを指し示す。

【０３２６】

図３１におけるＤＶＳ等温グラフは、安息香酸塩が、（ｉ）５％ＲＨで乾燥すると０．０２％減；（ｉｉ）５から９５％へのＲＨで１．２０％増；および（ｉｉｉ）９５から５％へのＲＨで１．３０％減を有することを示し；結晶性安息香酸塩が吸湿性ではないことを指し示す。

【０３２７】

図３２および図３３における^{1}ＨＮＭＲスペクトルは、安息香酸塩が、１モル当量の（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンおよび２モル当量の安息香酸を含有することを指し示す。

【０３２８】

比較として、図３８におけるＤＶＳ等温グラフは、二塩酸塩が、（ｉ）５％ＲＨで乾燥すると１．２％減；（ｉｉ）５から９５％へのＲＨで１７％増；および（ｉｉｉ）９５から５％へのＲＨで１６％減を有することを示し；二塩酸塩アジピン酸塩が高度に吸湿性であることを指し示す。

【０３２９】

アリコートにおける試験溶媒（例えば、水）を、各結晶性固体塩の秤量された部分に添加することにより、結晶性アジピン酸塩、安息香酸塩およびトシル酸塩ならびに本化合物の二塩酸塩の溶解度を決定した。溶解が発生したか否かについては、各溶媒アリコートの添加後に目視検査によって判断した。結果を表３に示す。

【表３】

表 3. 本化合物のある特定の塩の溶解度

塩	溶解度 (mg/mL)	溶液の pH
塩化物	29	1.55
アジピン酸塩 (Apidate)	14	4.73
安息香酸塩	<1	4.31
トシル酸塩	2	5.82

（実施例３）

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの結晶性二トシル酸塩の調製および特徴付け

【０３３０】

水（１０ｖｏｌ．）における（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン二塩酸塩（２０．０ｇ、１．０ｅｑ．）の撹拌された清澄な溶液に、２５～３５℃で１０％Na_2CO_3水溶液（５ｖｏｌ．）をゆっくり添加した。反応混合物を１０時間撹拌し、その結果得られる固体を濾過し、このスラリーを水（５．０ｖｏｌ．）で洗浄した。湿った材料を吸引乾燥し、オーブンで５０～５５℃にて２４時間乾燥して、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンを遊離塩基として得た。

【０３３１】

メタノール（１０ｖｏｌ．）における上述の遊離塩基化合物（１．０ｅｑ．）の撹拌された濁った溶液に、２５～３５℃でｐ－トルエンスルホン酸・H_2O（２．２ｅｑ．）を添加した（直ちに清澄な溶液が形成され、しばらくすると、再び固体懸濁液になった）。固体懸濁液を４時間、５０～５５℃で撹拌し、次いで、減圧下５０℃未満でメタノールを蒸留除去し、懸濁液をアセトン（３．０ｖｏｌ．）と共蒸留し、残渣を１～２時間、２５～３５℃でアセトン（１０．０ｖｏｌ．）にスラリー化した（slurred）。次に、固体懸濁液を濾過し、湿った化合物を５０～６０℃で減圧下にて乾燥した。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.22 (m, 4H0, 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.04 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.24 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.72, 152.87, 149.11(2), 147.32, 143.34, 142.39, 141.87(2), 129.88(4), 126.89(4), 115.57, 115.46, 51.03, 50.32, 37.61, 30.87(2), 30.31(2), 29.90, 21.31(2), 11.07, 5.04(2).

【０３３２】

トシル酸塩も、ＸＲＰＤ、ＤＳＣおよびＤＶＳにより特徴付けた。図３４における粉末Ｘ線ディフラクトグラムは、トシル酸塩が結晶性であることを指し示す。トシル酸塩のある特定のＸＲＤＲピークを表４に要約する。

【表４】

表 4. 二トシル酸塩についてのある特定の XRPD ピーク

2シータ角度 (°)	*d* 空間 (Å)	強度 (%)
5.5	16.19	65
6.1	14.46	9
7.6	11.63	47
12.9	6.87	20
14.9	5.95	10
16.2	5.47	17
17.3	5.13	22
18.4	4.82	18
18.6	4.77	11
21.5	4.13	10
21.9	4.05	100
22.3	3.99	27
22.5	3.95	28
23.4	3.80	11
23.8	3.75	22
24.1	3.70	10
26.2	3.40	13
26.9	3.32	10
27.0	3.30	13
28.8	3.10	12

【０３３３】

図３５におけるＤＳＣサーモグラムは、結晶性トシル酸塩が、２２４℃の開始値および２２８℃の吸熱ピークを有することを示す。図３６におけるＤＶＳ等温グラフは、結晶性トシル酸塩が吸湿性ではないことを指し示す。

【０３３４】

図３７における^{1}ＨＮＭＲスペクトルは、結晶性トシル酸塩が、１モル当量の（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンおよび２モル当量のｐ－トルエンスルホン酸を含有することを指し示す。二トシル酸塩は、０．３７７ｇ／ｍＬのかさ密度を有することが決定された。

（実施例４）

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ^{1}－（５－クロロ－４－（５－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンの非吸湿性結晶性二トシル酸塩の安定性

【０３３５】

非吸湿性結晶性二トシル酸塩の安定性は、２５±２℃／６０±５％ＲＨおよび４０±２

℃／７５±５％ＲＨ貯蔵条件で決定した。安定性研究のため、二トシル酸塩を黒色および透明ポリエチレンバッグ内に包装した。下の表５に示す通り、二トシル酸塩は、２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨ貯蔵条件の両方で安定しており、測定したいずれのパラメーターにおいても有意な変化はなかった。

【表５】

表 5. 二トシル酸塩の安定性

	貯蔵条件			
	40 °C/75% RH		25 °C/60% RH	
	初期	6ヶ月間	初期	6ヶ月間
カールフィッシャーによる含水量 (%w/w)	0.41	0.58	0.41	0.41
HPLCによる純度 (%面積)	99.8	99.8	99.8	99.8
HPLCによるアッセイ %w/w、遊離塩基として)	100.5	100.3	100.5	100.5
HPLCによる pTSA 含量 (%w/w)	49.9	49.5	49.9	48.6

【０３３６】

上に示す実施例は、特許請求されている実施形態を作製および使用する仕方についての完全な開示および記載を当業者に示すために提供されており、本明細書に開示されているものの範囲を限定することは意図されない。当業者にとって明らかな改変は、添付の特許請求の範囲内に収まることが意図される。本明細書において引用されているあらゆる刊行物、特許および特許出願は、あたかもかる刊行物、特許または特許出願のそれぞれが、参照により本明細書に組み込まれていると具体的におよび個々に指し示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

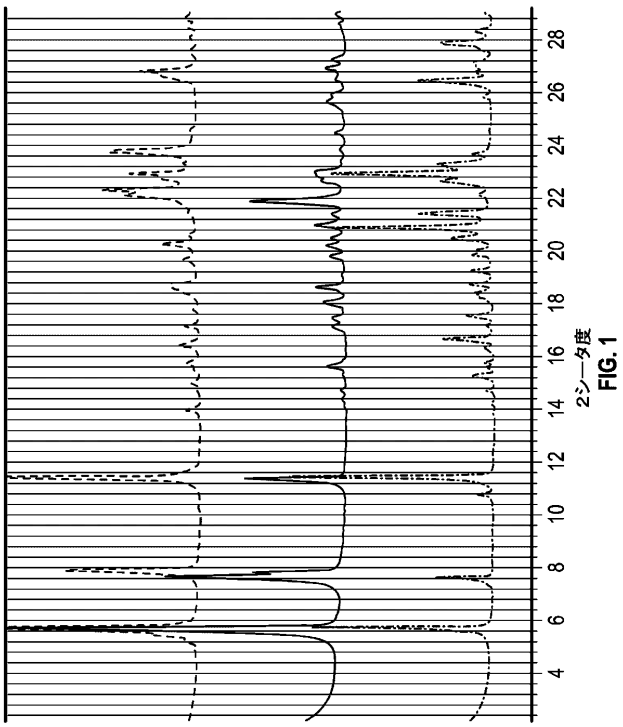


FIG. 1

【図２】

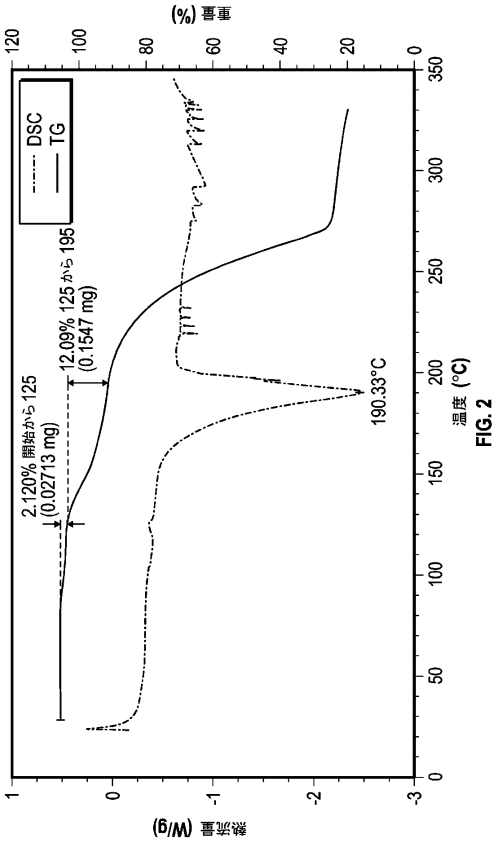


FIG. 2

【図３】

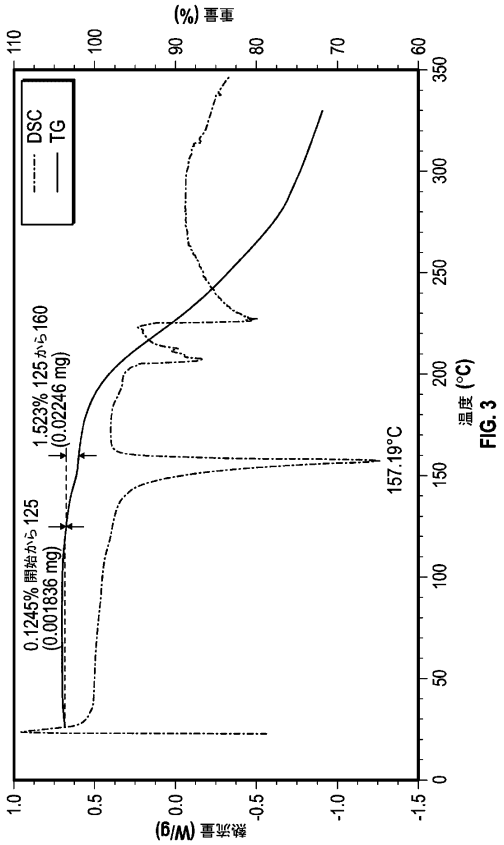


FIG. 3

【図４】

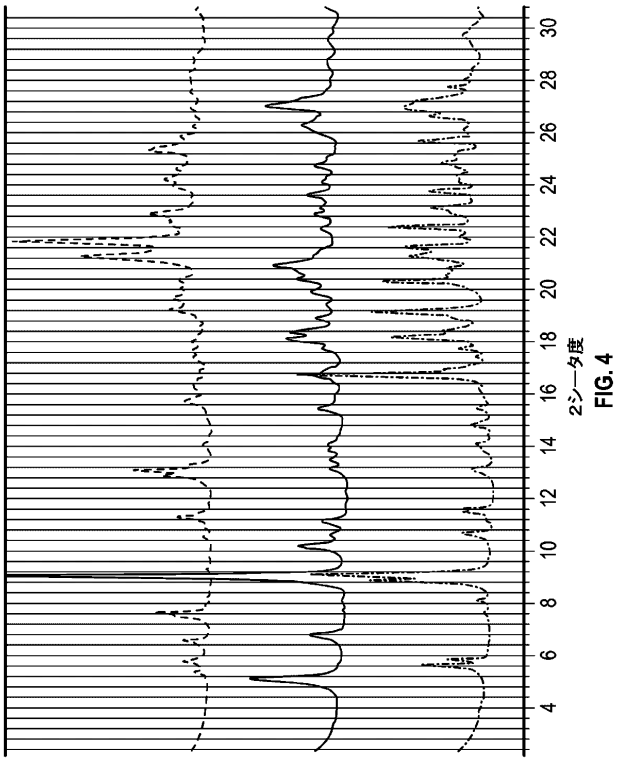


FIG. 4

【図５】

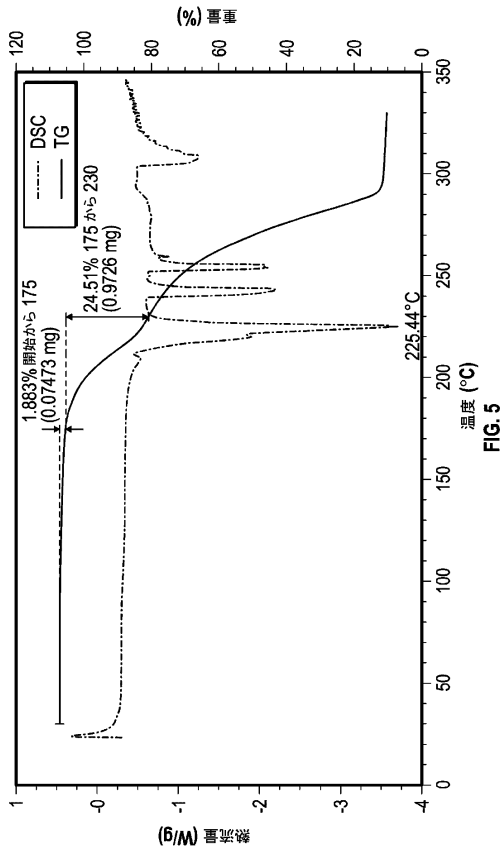


FIG. 5

【図６】

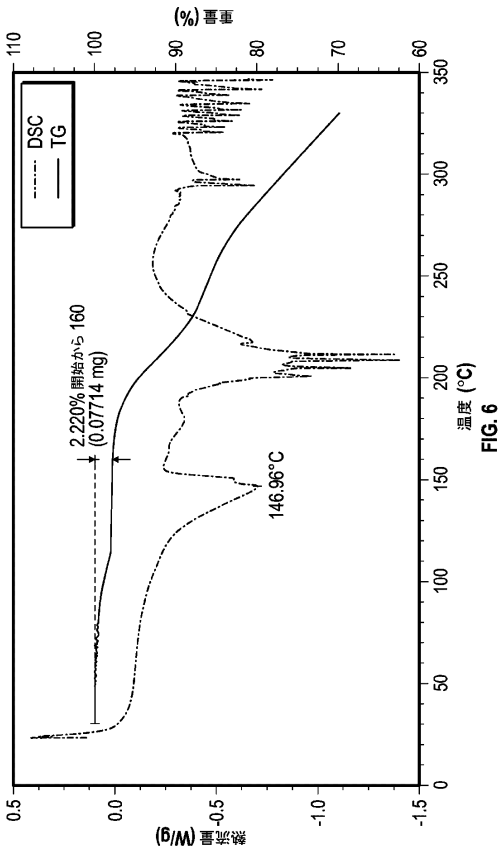


FIG. 6

【図７】

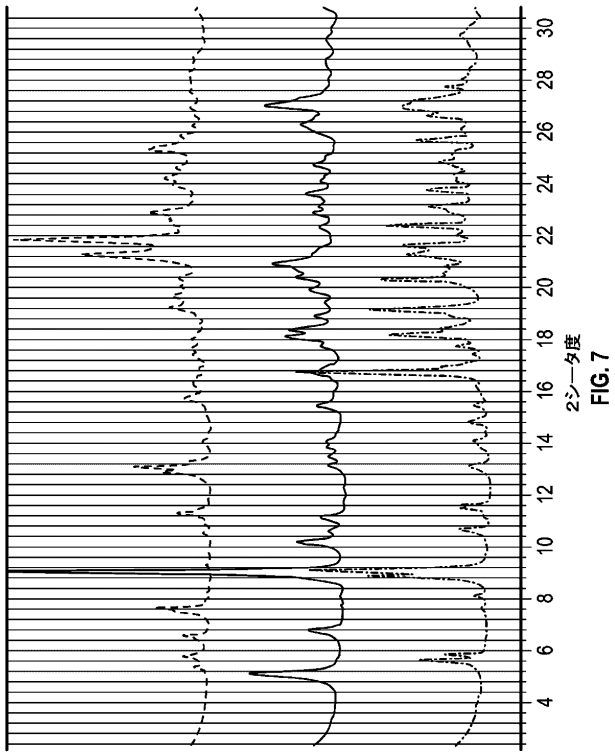


FIG. 7

【図８】

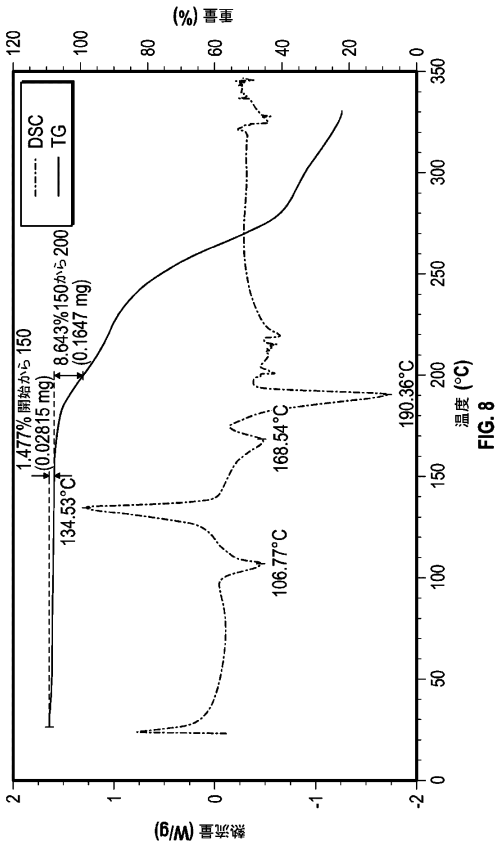


FIG. 8

【図９】

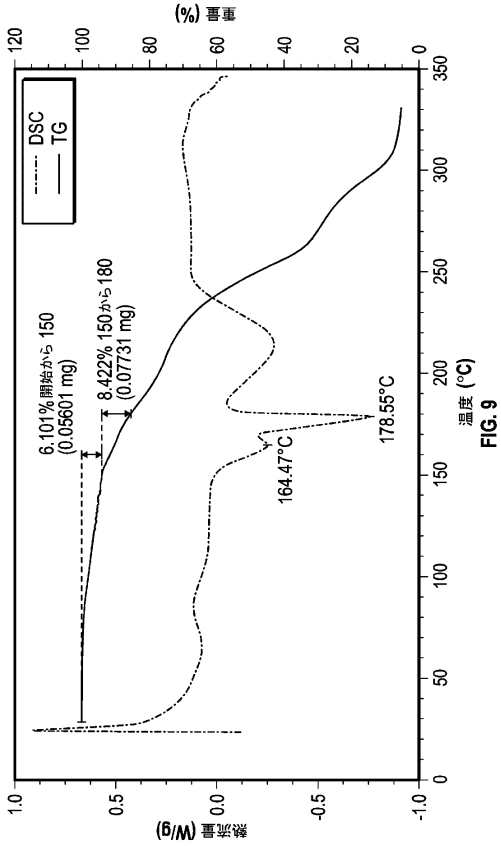


FIG. 9

【図１０】

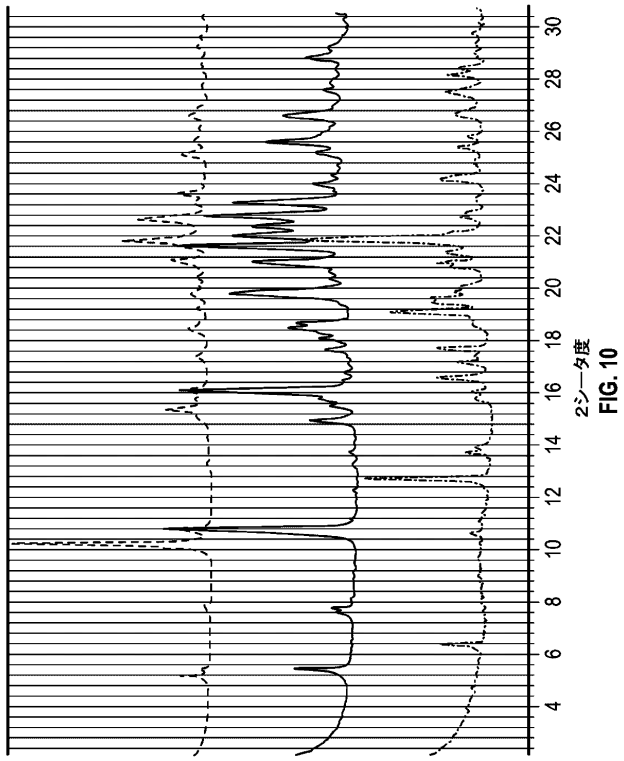


FIG. 10

【図１１】

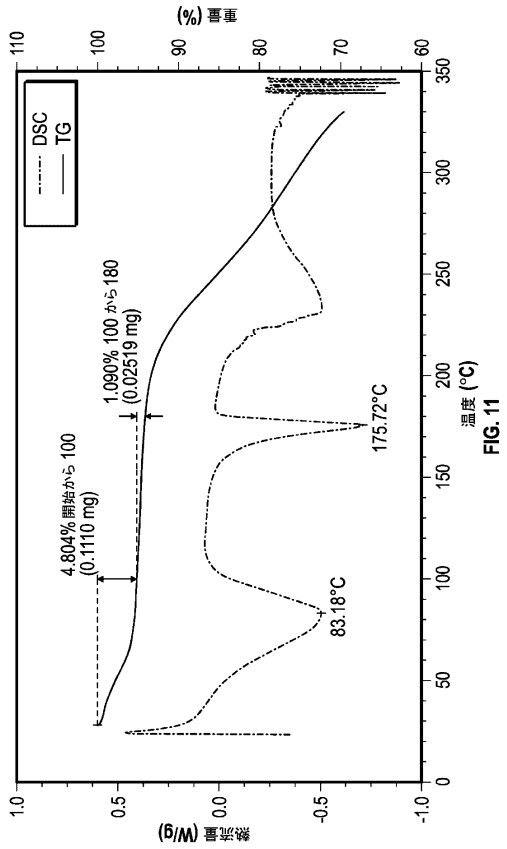


FIG. 11

【図１２】

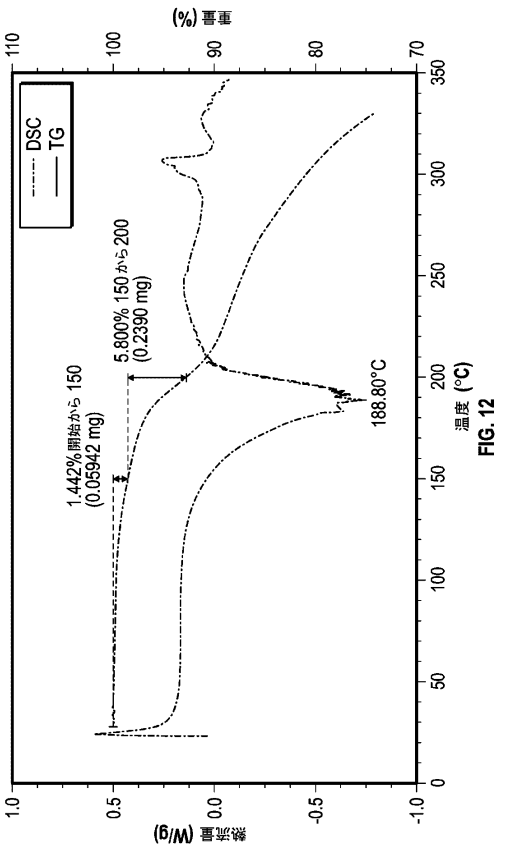


FIG. 12

【図１３】

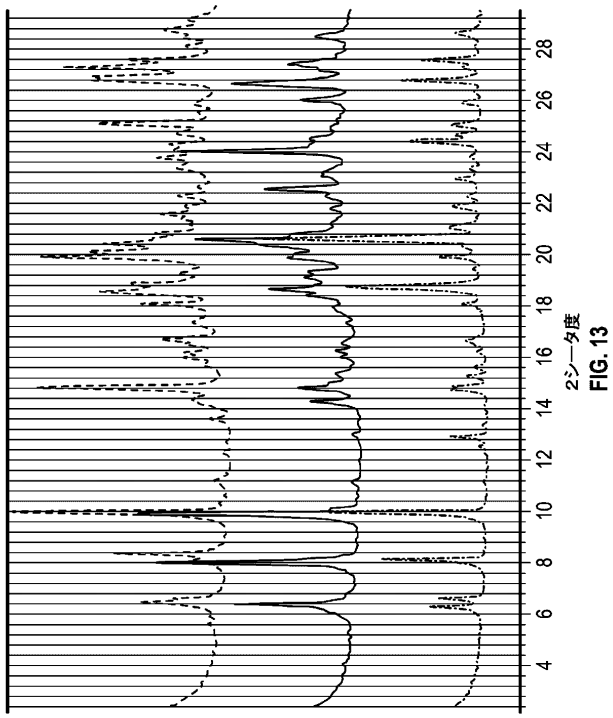


FIG. 13

【図１４】

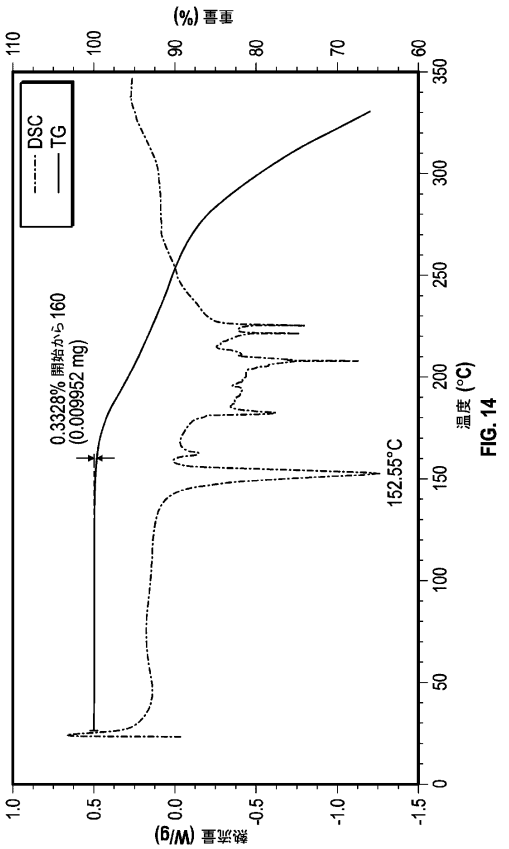


FIG. 14

【図１５】

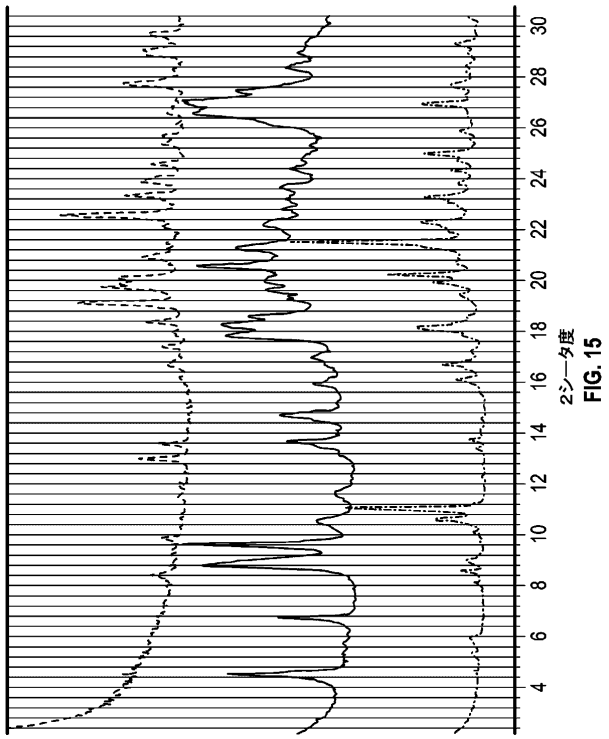


FIG. 15

【図１６】

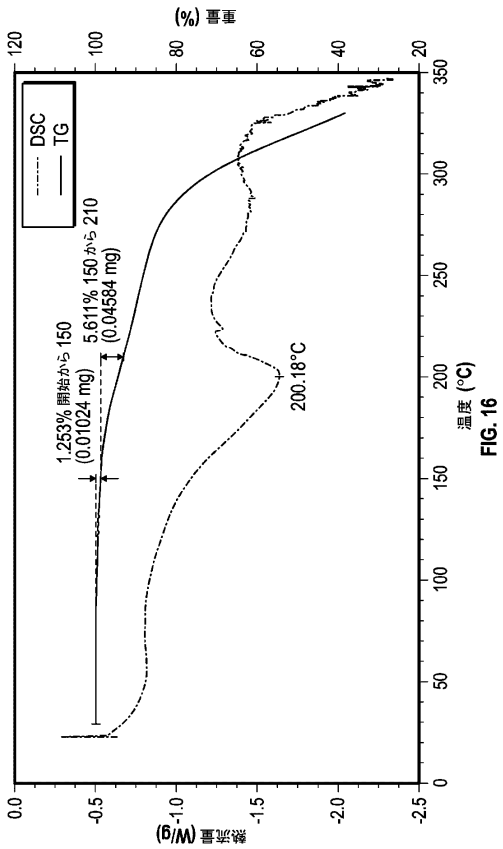


FIG. 16

【図１７】

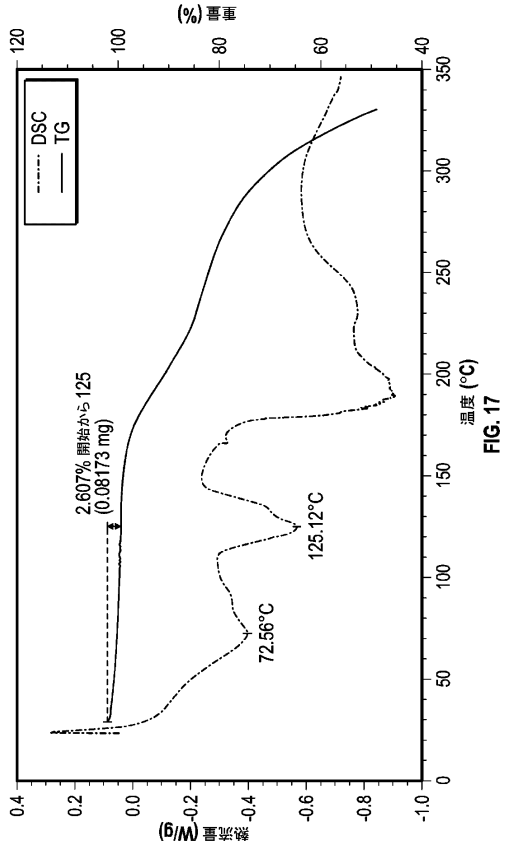


FIG. 17

【図１８】

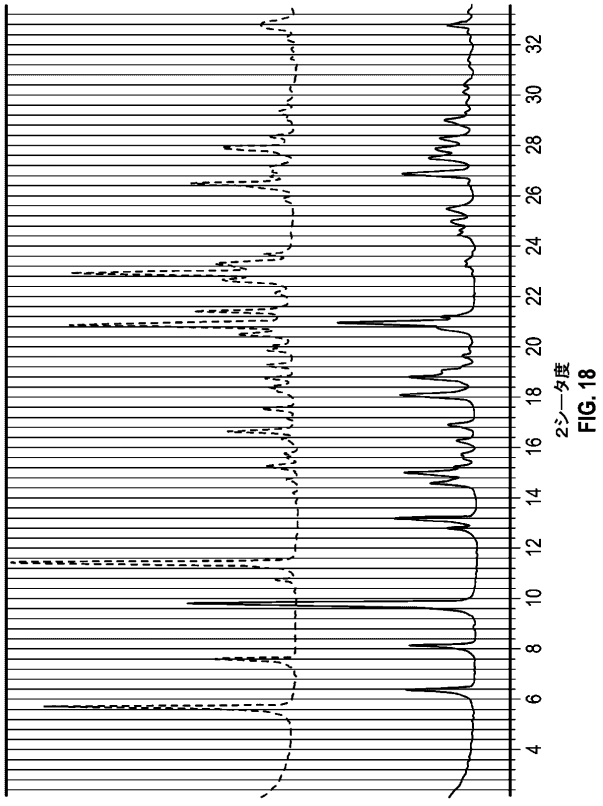


FIG. 18

【図１９】

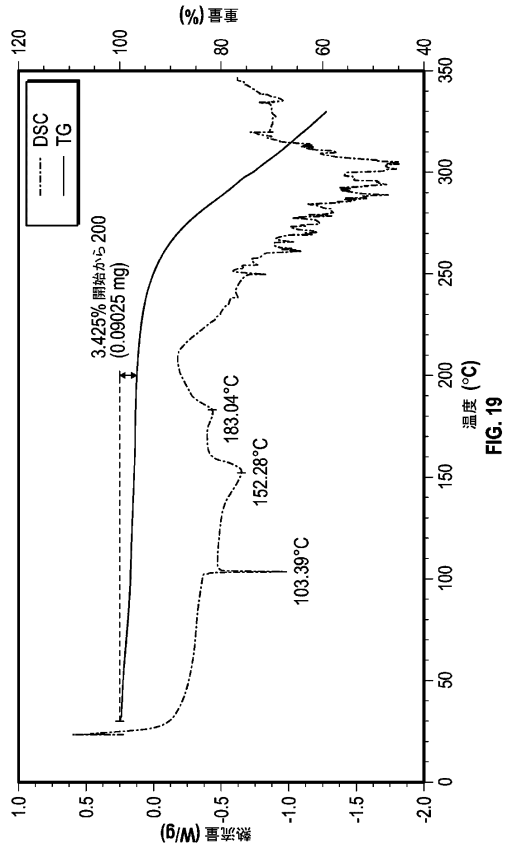


FIG. 19

【図２０】

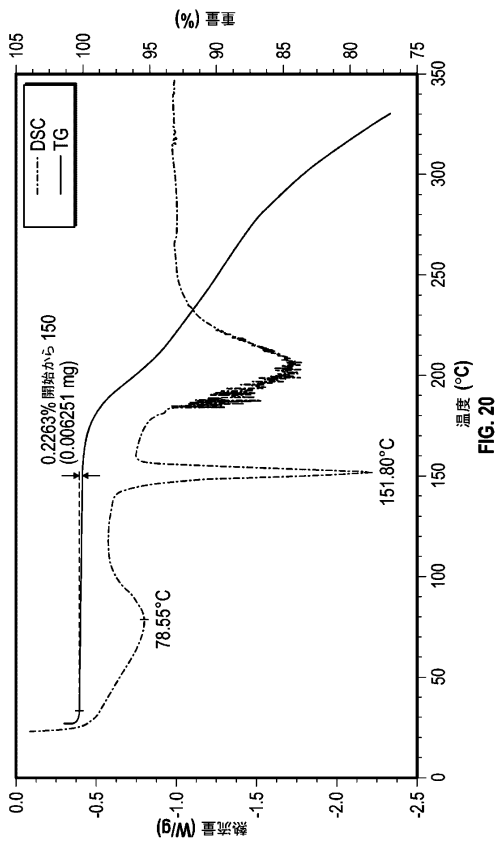


FIG. 20

【図２１】

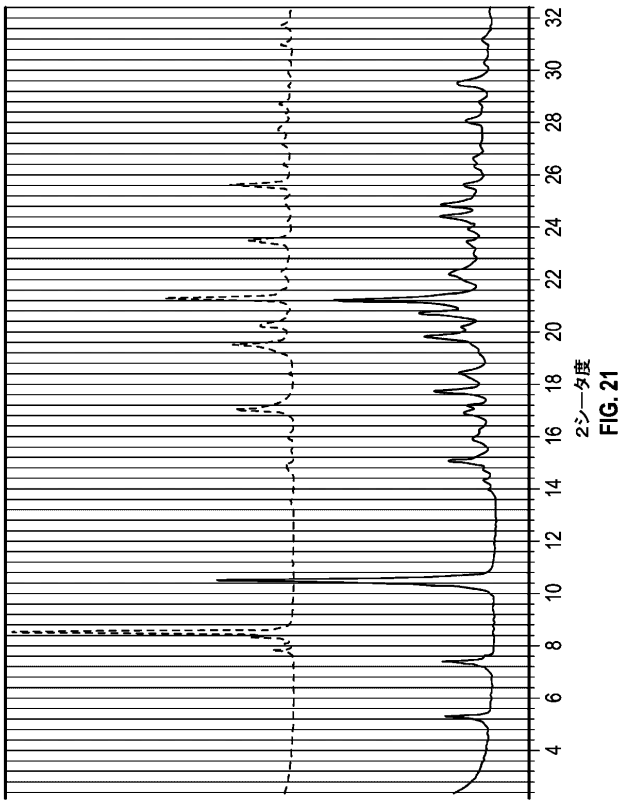


FIG. 21

【図２２】

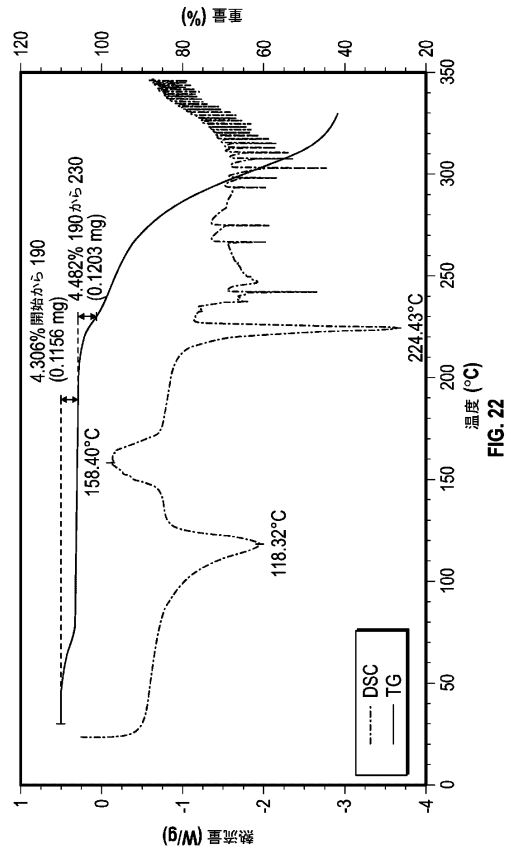


FIG. 22

【図２３】

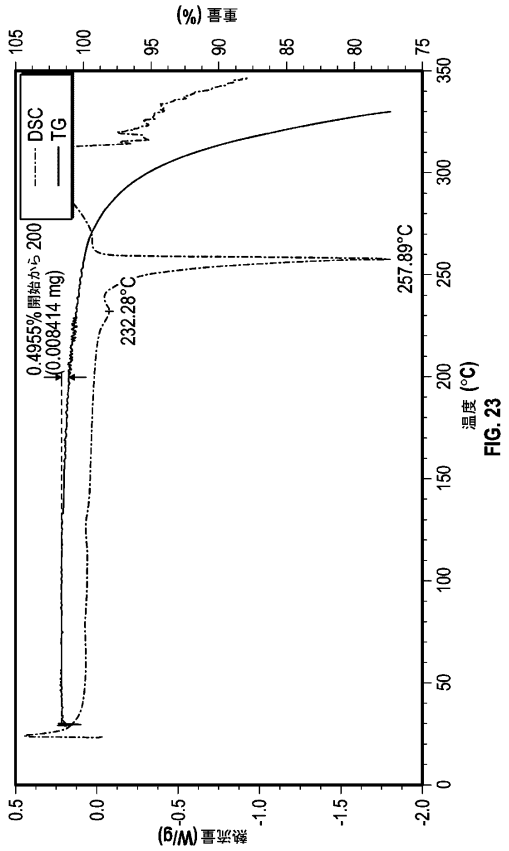


FIG. 23

【図２４】

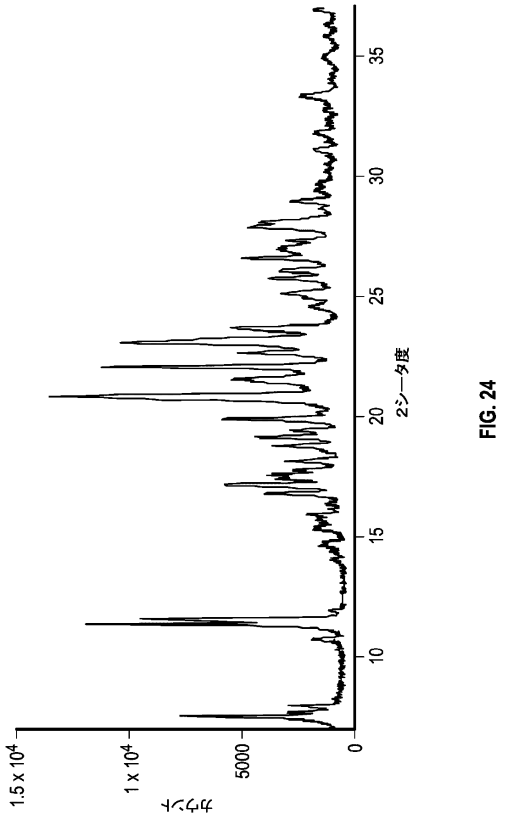


FIG. 24

【図２５】

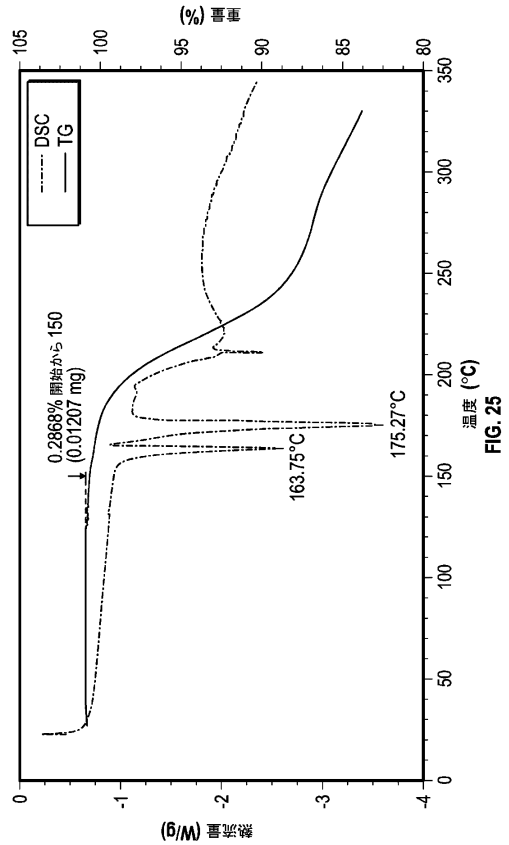


FIG. 25

【図２６】



FIG. 26

【図２７】

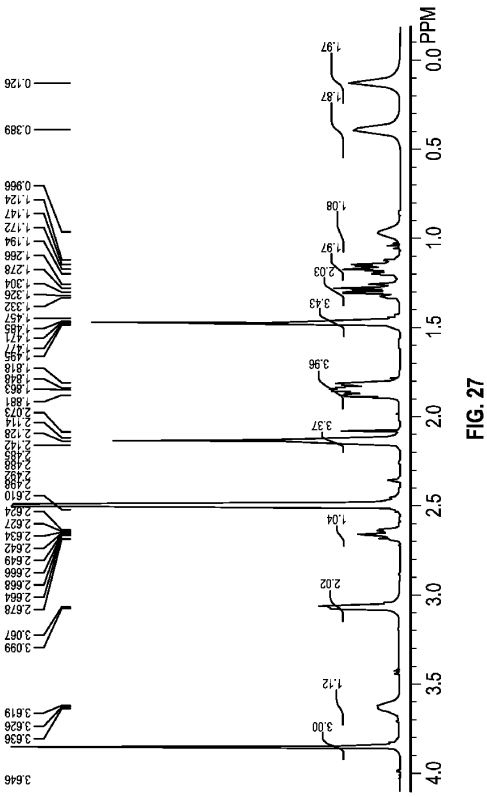


FIG. 27

【図２８】

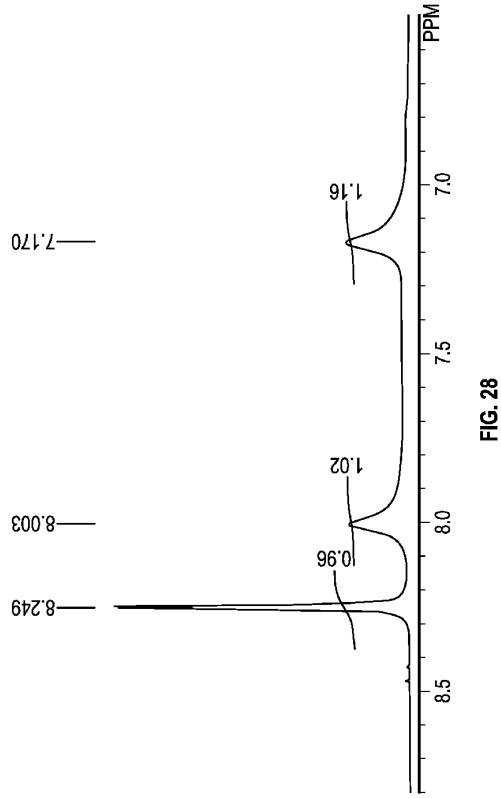


FIG. 28

【図２９】

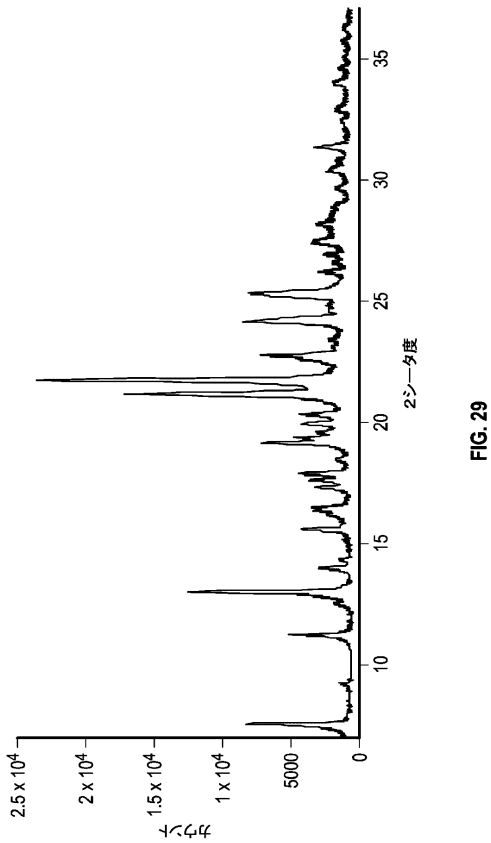


FIG. 29

【図３０】

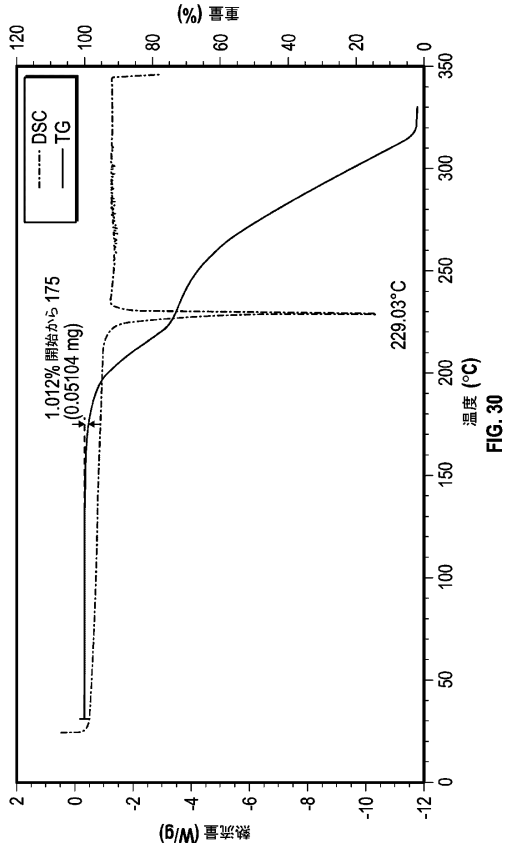


FIG. 30

【図３１】

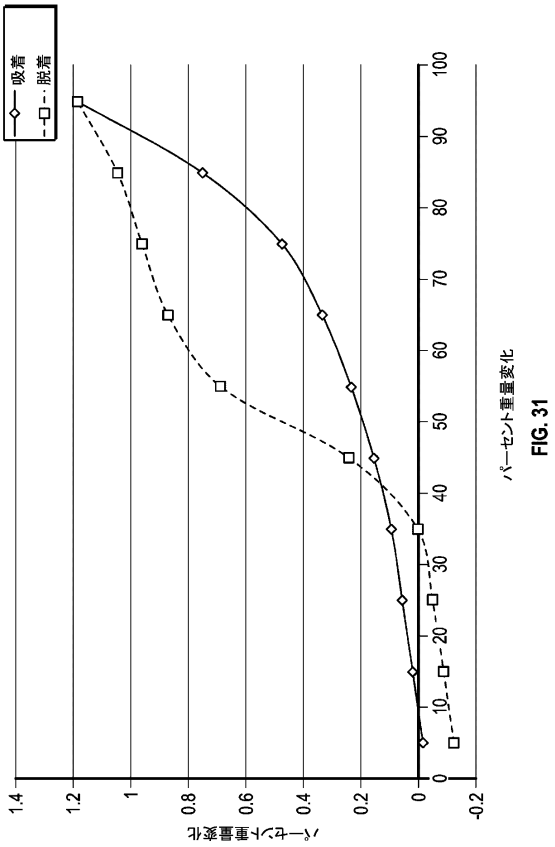


FIG. 31

【図３２】

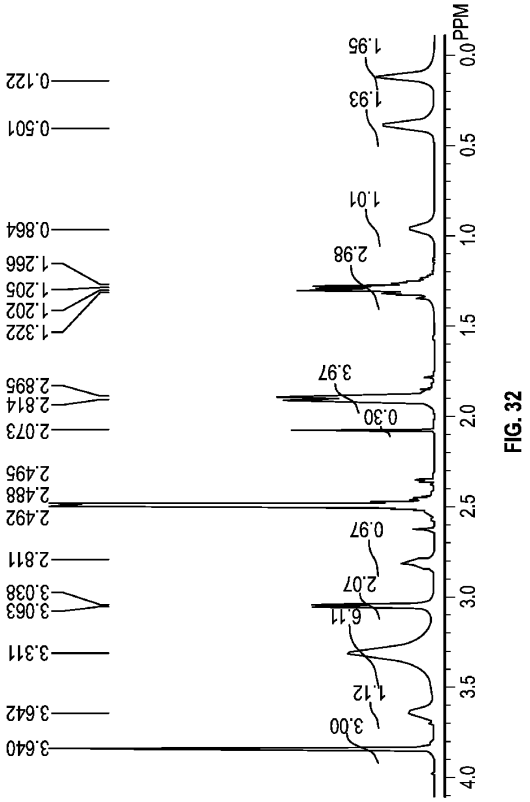


FIG. 32

【図３３】

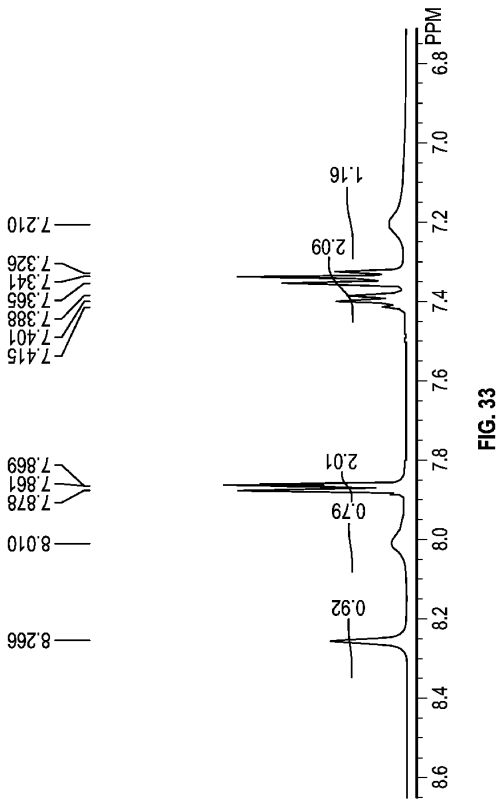


FIG. 33

【図３４】

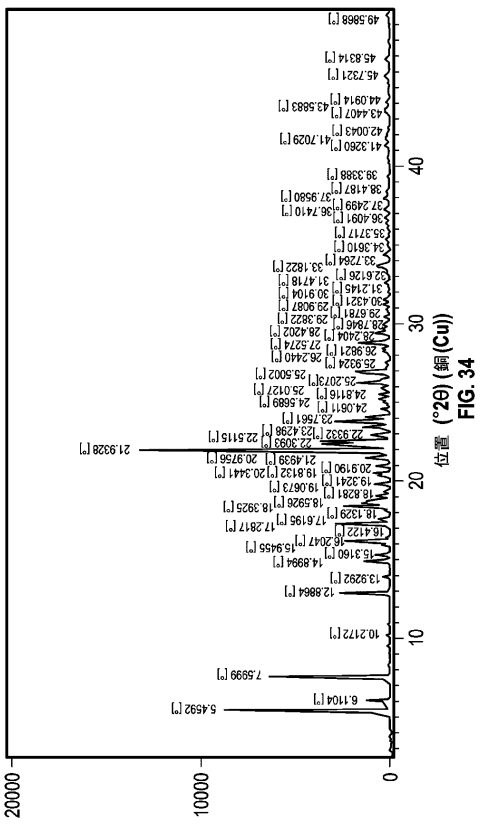


FIG. 34

【図３５】

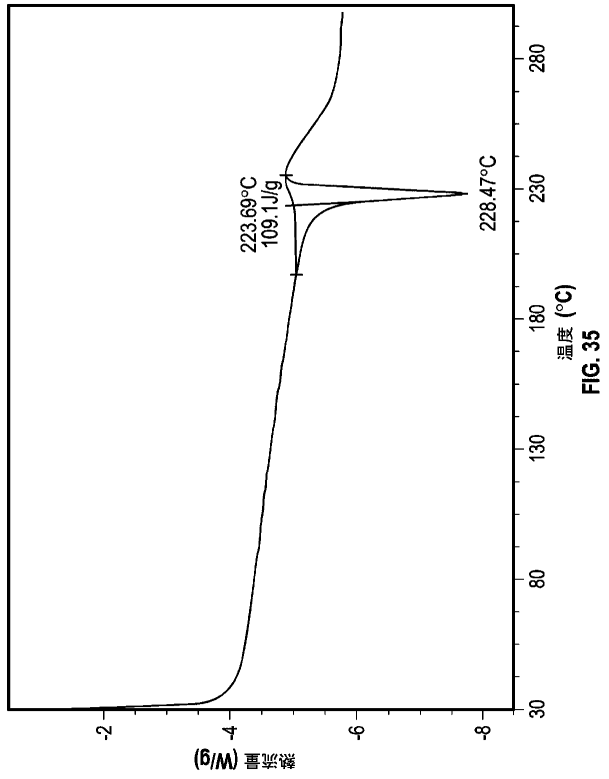


FIG. 35

【図３６】

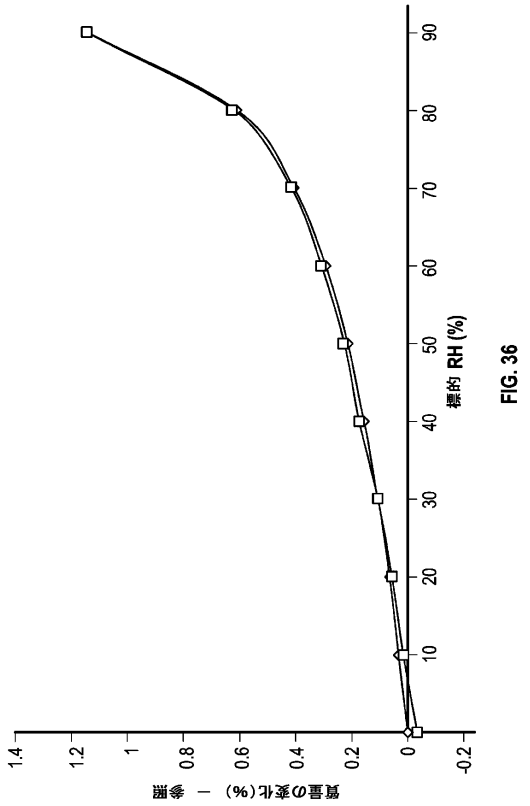


FIG. 36

【図３７】

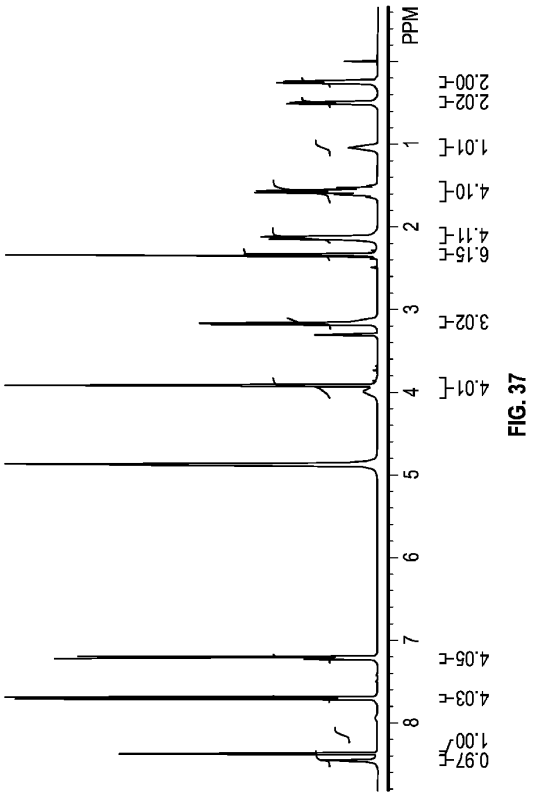


FIG. 37

【図３８】

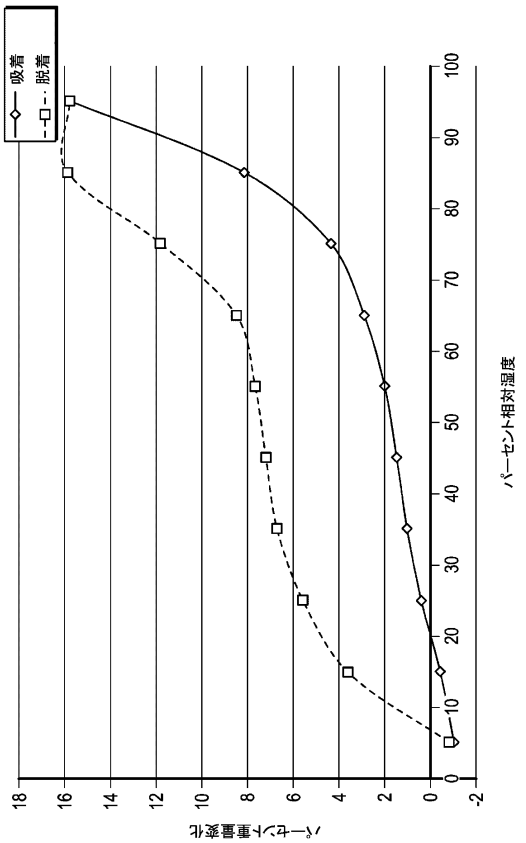


FIG. 38

【図３９】

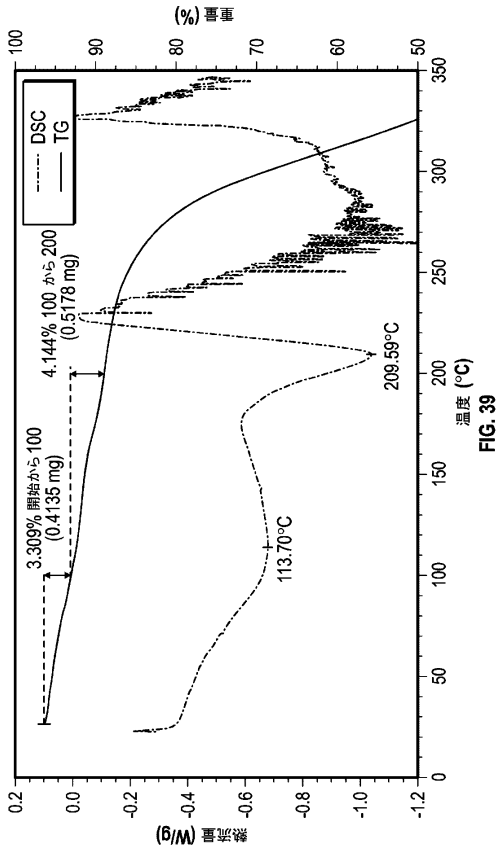

重量 (%)
100
90
80
70
60
50
DSC
TG
4.144% 100 から 200
(0.5178 mg)
3.309% 開始から 100
(0.4135 mg)
209.59°C
113.70°C
350
300
250
200
150
100
50
0
温度 (°C)
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
熱流量 (W/g)

FIG. 39

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/035654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 A61P35/00 A61P35/02 A61K31/506
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/021969 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]) 9 February 2017 (2017-02-09)	1-10, 13-17, 19,20, 24-27, 29-85, 87,91, 94-112
A	claim 26; compound A51 paragraph bridging pages 17 and 18 claims 27, 35 page 58, line 20 - line 24	11,12, 18,22, 23,28, 86, 88-90, 92,93

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 August 2020	21/08/2020

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/035654

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RICHARD J BASTIN ET AL: "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 5, 19 July 2000 (2000-07-19), pages 427-435, XP008154792, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP000018U [retrieved on 2000-07-19] abstract table 2 3rd paragraph; page 428	1-112
A	BERGE S M ET AL: "Pharmaceutical Salts", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP000562636, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.2600660104 paragraph bridging left and right column; page 1 table 1	1-112

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/035654

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017021969 A1	09-02-2017	AU 2016304464 A1	22-02-2018
		CA 2994644 A1	09-02-2017
		CN 108137562 A	08-06-2018
		EP 3331877 A1	13-06-2018
		HK 1256535 A1	27-09-2019
		JP 2018525441 A	06-09-2018
		KR 20180043794 A	30-04-2018
		RU 2018107668 A	05-09-2019
		US 2018214447 A1	02-08-2018
		US 2019365759 A1	05-12-2019
		WO 2017021969 A1	09-02-2017
		ZA 201800671 B	27-05-2020

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

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　サリバン， ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０８４， ビスタ， ティエラ ベルデ ロード ２２３５

Ｆターム（参考）　4C063　AA01 BB01 CC29 DD22 EE01

4C086　AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 GA13 GA14 GA15 MA01 MA04
NA03 ZB26 ZB27