

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 7 月 11 日 (2019.7.11)

【公表番号】特表 2018-530610 (P2018-530610A)

【公表日】平成 30 年 10 月 18 日 (2018.10.18)

【年通号数】公開・登録公報 2018-040

【出願番号】特願 2018-537705 (P2018-537705)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/68 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/519

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/68

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 7 日 (2019.6.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

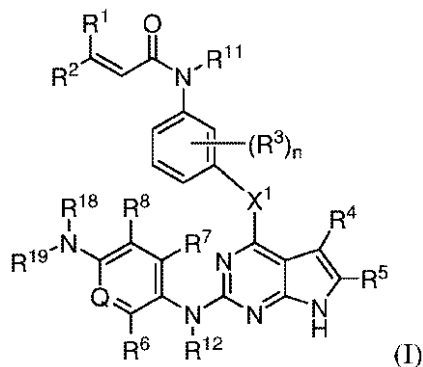
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 (I) の化合物：

【化 5 7】



(式中、

X^1 は、O、NHまたはSであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノまたはニトロであり；

n は、0、1、2、3または4であり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは $-NR^{22}R^{23}$ であり；

ここで、該アルキルおよびシクロアルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはアミノで置換され；そして

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか；または R^{22} および R^{23} は、それらが結合している窒素と一体となって、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

R^8 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

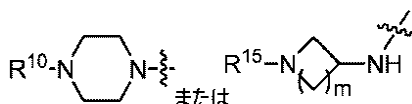
Qは、 CR^9 またはNであり；

ここで、 R^9 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

$-NR^{18}R^{19}$ は、

(a)

【化 5 8】



(ここで、 R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{15} は、非置換メチルであるか、あるいは非置換のまたはヒドロキシ、メトキシもしくはハロで置換された C_{2-4} アルキルであり；

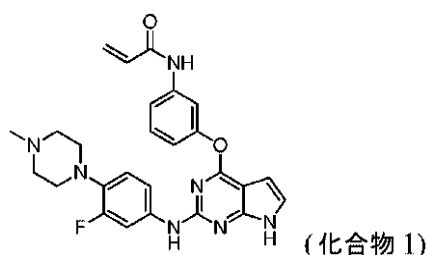
m は、1または2である)であるか；または

(b) R^{19} および R^9 は、それらが結合している原子と一体となって、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換される5または6員のヘテロアリール環を形成し、ここで、該アルキルは、非置換であるか、またはアミノ、ヒドロキシル、ハロもしくはN結合型ヘテロシクロアルキルで置換され； R^{18} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで、該アルキルは、非置換であるか、もしくはアミノで置換されるか、または R^{18} は、該ヘテ

ロアリール環の結合価を満たすために存在しない)

もしくは化合物 1 :

【化 5 9】



または式 (I) の化合物もしくは化合物 1 の薬学的に許容され得る塩 ; および
(b) 該化合物の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を減少させるまたは排除する吸着剤

を含む、薬学的組成物であって、

該薬学的組成物は、約 10 日間 ~ 約 24 ヶ月間にわたる安定性試験の後、約 0.001 % (w/w) ~ 約 1 % (w/w) の該化合物の二量体またはその薬学的に許容され得る塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

化合物 1 を含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

化合物 1 の薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

化合物 1 の前記薬学的に許容され得る塩が、マレイン酸塩、塩酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩および臭化水素酸塩からなる群より選択される、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記マレイン酸塩が、多形形態 I を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記マレイン酸塩が、多形形態 II を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記マレイン酸塩が、多形形態 III を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記マレイン酸塩が、非晶質形態を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記塩酸塩が、多形形態 IV を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記フマル酸塩が、多形形態 V を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記リンゴ酸塩が、多形形態 VI を有する、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記吸着剤が、化合物 1 の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を減少させる、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記吸着剤が、化合物 1 の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を排除する、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記吸着剤が、アカシア、アルギン酸、クロスカルメロース、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、マンニトール、マルトース、フルクトース、プラスドン、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、スクロース、ラクトース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、リン酸二カルシウム、カルボ

キシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

少なくとも 2 種類の異なる吸着剤を含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

薬学的に許容され得る添加物をさらに含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記薬学的に許容され得る添加物が、希釈剤、結合剤、ビヒクル、キャリア、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、膨張剤、可溶化剤、ウィッキング剤、冷却剤、保存剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭薬およびポリマーからなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

崩壊剤および滑沢剤をさらに含む、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記吸着剤が、Prosoolv（登録商標）SMCC50 および Prosoolv（登録商標）SMCC90 である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである、請求項 1 8 ~ 1 9 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

経口剤形、例えば、固体経口剤形に製剤化されている、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

約 1 0 日間または約 1 ヶ月間または約 2 ヶ月間または約 3 ヶ月間または約 6 ヶ月間または約 1 2 ヶ月間または約 1 8 ヶ月間または約 2 4 ヶ月間にわたる安定性試験の後、約 0 . 0 0 1 % (w / w) ~ 約 1 % (w / w) の化合物 1 の二量体またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記安定性試験が、周囲温度もしくは約 2 5 の温度もしくは約 2 5 を超える温度もしくは約 5 0 の温度もしくは約 6 0 もしくは約 5 0 ~ 約 7 0 において、かつ / または約 5 0 % もしくは約 6 0 % もしくは約 7 0 % もしくは約 7 0 % 超の相対湿度条件下において、かつ / または光線、例えば、可視光線の曝露下において、行われる、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

- 1) 化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を前記吸着剤と合わせて、第 1 の混合物を形成する工程 ; および
 - 2) 該第 1 の混合物を剤形に製剤化する工程
- を含む、プロセス。

【請求項 2 5】

化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩が、複数の吸着剤と合わせられて、前記第 1 の混合物を形成する、請求項 2 4 に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

前記第 1 の混合物が、経口剤形、例えば、固体経口剤形に製剤化される、請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 2 7】

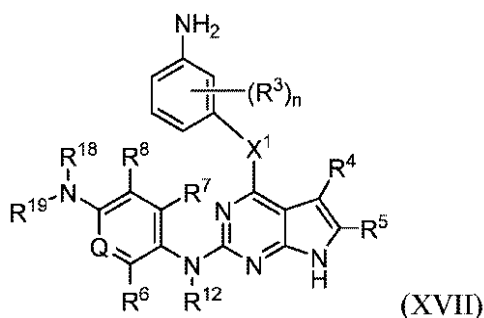
請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれかに記載のプロセスによって調製される、薬学的組成物。

【請求項 28】

式 (I) の化合物もしくは化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を調製する方法であって、該方法は、

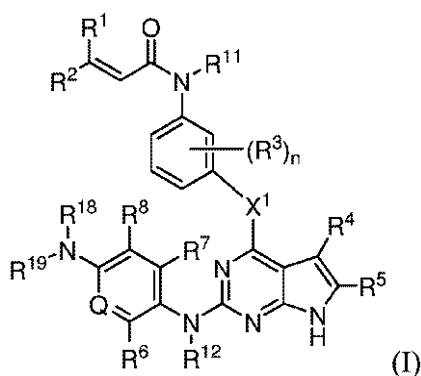
式 (XVII) の化合物：

【化 10】



を塩化アクリロイルと反応させて、式 (I) の化合物：

【化 1】



(式中、

X^1 は、O、NH または S であり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノまたはニトロであり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは $-NR^{22}R^{23}$ であり；

ここで、そのアルキルおよびシクロアルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはアミノで置換され；そして

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか；または R^{22} および R^{23} は、それらが結合している窒素と一体となって、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

R^8 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

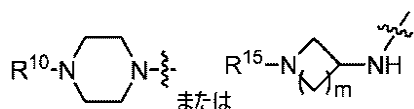
R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

Q は、 CR^9 または N であり；

ここで、 R^9 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；
 $-NR^{18}R^{19}$ は、

(a)

【化 2】



(ここで、 R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{15} は、非置換メチルであるか、あるいは非置換のまたはヒドロキシ、メトキシもしくはハロで置換された C_{2-4} アルキルであり；

m は、1 または 2 である) であるか；または

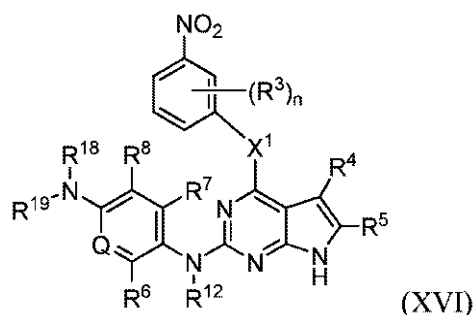
(b) R^{19} および R^9 は、それらが結合している原子と一体となって、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換される 5 または 6 員のヘテロアリール環を形成し、ここで、そのアルキルは、非置換であるか、またはアミノ、ヒドロキシル、ハロもしくは N 結合型ヘテロシクロアルキルで置換され； R^{18} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで、そのアルキルは、非置換であるか、またはアミノで置換されるか、または R^{18} は、そのヘテロアリール環の結合価を満たすために存在しない)

を形成する工程を含む、方法。

【請求項 29】

前記式 (XV I I) の化合物は、式 (X V I) の化合物：

【化 9】



(XVI)

(式中、 X^1 、 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および Q は、それぞれ式 (I) に対して定義されたとおりである)

を還元することにより調製される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記化合物は、本明細書中に記載されるような化合物 1 の薬学的に許容され得る塩の多形または非晶質形態である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0270

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0270】

18ヶ月間にわたる 25 ± 2 、60% ($\pm 5\%$) の相対湿度での長期の安定性試験において、組成物 $R \times 1 \sim R \times 4$ を調べた。安定性試験は、本明細書中に記載される方法を用いて製造された固体経口製剤が、限定的な二量体形成を示すことを示した (表 E)。

【表 E】

表E.

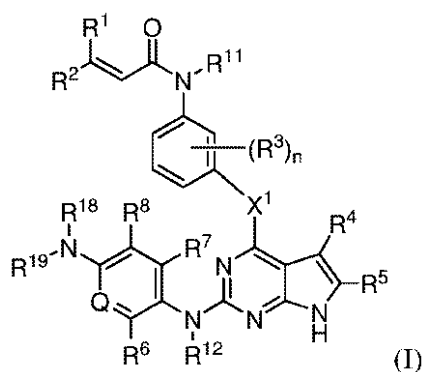
組成物	18ヶ月後に検出された二量体
Rx1	0.02%
Rx2	0.25%
Rx3	0.09%
Rx4	0.24%

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

(a) 式(I)の化合物：

【化57】



(式中、

X^1 は、O、NHまたはSであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノまたはニトロであり；

n は、0、1、2、3または4であり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは $-NR^{22}R^{23}$ であり；

ここで、該アルキルおよびシクロアルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはアミノで置換され；そして

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか；または R^{22} および R^{23} は、それらが結合している窒素と一体となって、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

R^8 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

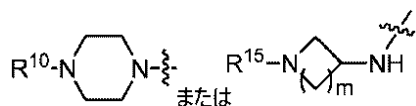
Qは、CR⁹またはNであり；

ここで、 R^9 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル、シアノまたはニトロであり；

- $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ は、

(a)

【化 5 8】



(ここで、 R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；

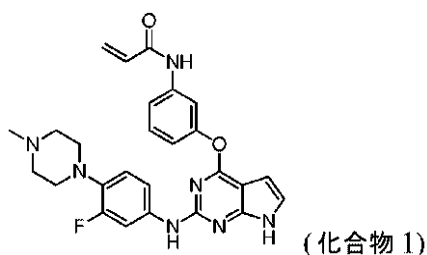
R^{15} は、非置換メチルであるか、あるいは非置換のまたはヒドロキシ、メトキシもしくはハロで置換された C_{2-4} アルキルであり；

m は、1または2である)であるか；または

(b) R^{19} および R^9 は、それらが結合している原子と一体となって、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換される5または6員のヘテロアリール環を形成し、ここで、該アルキルは、非置換であるか、またはアミノ、ヒドロキシル、ハロもしくはN結合型ヘテロシクロアルキルで置換され； R^{18} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで、該アルキルは、非置換であるか、もしくはアミノで置換されるか、または R^{18} は、該ヘテロアリール環の結合価を満たすために存在しない)

もしくは化合物 1：

【化 5 9】



(化合物 1)

または式 (I) の化合物もしくは化合物 1 の薬学的に許容され得る塩；および

(b) 該化合物の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を減少させるまたは排除する吸着剤

を含む、薬学的組成物。

(項目 2)

化合物 1 を含む、項目 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 3)

化合物 1 の薬学的に許容され得る塩を含む、項目 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 4)

化合物 1 の前記薬学的に許容され得る塩が、マレイン酸塩、塩酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩および臭化水素酸塩からなる群より選択される、項目 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 5)

前記マレイン酸塩が、多形形態 I を有する、項目 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 6)

前記マレイン酸塩多形形態 I が、約 1 % (v / v) ~ 約 90 % (v / v) のエタノールまたは約 100 % (v / v) の酢酸エチルを含む水溶液からの結晶化によって形成される、項目 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 7)

前記マレイン酸塩多形形態 I が、約 50 % (v / v) のエタノールを含む水溶液からの結晶化によって形成される、項目 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 8)

前記マレイン酸塩が、多形形態 II を有する、項目 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 9)

前記マレイン酸塩多形形態ⅠⅠが、約100%(v/v)のメタノールまたはエタノールからの結晶化によって形成される、項目8に記載の薬学的組成物。

(項目 10)

前記マレイン酸塩が、多形形態ⅠⅠⅠを有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 11)

前記マレイン酸塩多形形態ⅠⅠⅠが、約100%(v/v)のテトラヒドロフランからの結晶化によって形成される、項目10に記載の薬学的組成物。

(項目 12)

前記マレイン酸塩が、非晶質形態を有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 13)

前記マレイン酸塩非晶質形態が、約100%(v/v)のアセトンまたはアセトニトリルのからの乾燥または結晶化によって形成される、項目12に記載の薬学的組成物。

(項目 14)

前記塩酸塩が、多形形態ⅠⅤを有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 15)

前記塩酸塩多形形態ⅠⅤが、約0%(v/v)～約60%(v/v)のエタノールを含む水溶液からの結晶化によって形成される、項目14に記載の薬学的組成物。

(項目 16)

前記フマル酸塩が、多形形態Ⅴを有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 17)

前記フマル酸塩多形形態Ⅴが、約0%(v/v)～約60%(v/v)のエタノールを含む水溶液からの結晶化によって形成される、項目16に記載の薬学的組成物。

(項目 18)

前記リンゴ酸塩が、多形形態ⅤⅠを有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 19)

前記リンゴ酸塩多形形態ⅤⅠが、約0%(v/v)～約60%(v/v)のエタノールを含む水溶液からの結晶化によって形成される、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目 20)

前記硫酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩または臭化水素酸塩が、非晶質形態を有する、項目4に記載の薬学的組成物。

(項目 21)

前記吸着剤が、化合物1の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を減少させる、項目1～20のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 22)

前記吸着剤が、化合物1の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を排除する、項目1～20のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 23)

前記吸着剤が、アカシア、アルギン酸、クロスカルメロース、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、マンニトール、マルトース、フルクトース、プラスドン、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、スクロース、ラクトース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、リン酸二カルシウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリエチレングリコールからなる群より選択される、項目1～22のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 24)

前記ケイ化微結晶性セルロースが、Prosolv(登録商標)SMCC50、Prosolv(登録商標)SMCC50LD、Prosolv(登録商標)SMCC90、Prosolv(登録商標)SMCCHD90またはProsolv(登録商標)SMCC90LMである、項目23に記載の薬学的組成物。

(項目 25)

約 1 % (w / w) ~ 約 9 0 % (w / w) または約 1 5 % (w / w) ~ 約 8 5 % (w / w) または約 3 5 % (w / w) ~ 約 7 5 % (w / w) の前記吸着剤を含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 2 6)

少なくとも 2 種類の異なる吸着剤を含む、項目 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 2 7)

少なくとも 2 種類の異なるケイ化微結晶性セルロースを含む、項目 2 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 8)

P r o s o l v (登録商標) S M C C 5 0 および P r o s o l v (登録商標) S M C C 9 0 を含む、項目 2 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 9)

約 1 % (w / w) ~ 約 3 0 % (w / w) の P r o s o l v (登録商標) S M C C 5 0 および約 3 0 % (w / w) ~ 約 7 0 % (w / w) の P r o s o l v (登録商標) S M C C 9 0 を含む、項目 2 8 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 0)

薬学的に許容され得る添加物をさらに含む、項目 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 3 1)

前記薬学的に許容され得る添加物が、式 I の化合物もしくは化合物 1 の二量体またはその薬学的に許容され得る塩の形成を増強しない、項目 3 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 2)

前記薬学的に許容され得る添加物が、希釈剤、結合剤、ビヒクル、キャリア、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、膨張剤、可溶化剤、ウィッキング剤、冷却剤、保存剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭薬およびポリマーからなる群より選択される、項目 3 0 または 3 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 3)

前記崩壊剤が、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンまたはそれらの混合物である、項目 3 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 4)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびその薬学的に許容され得るアルカリ金属塩、フマル酸ステアリルナトリウム、マクロゴール 6 0 0 0、ベヘン酸グリセリル、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、C a b - O - S i l、シロイド、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、タルクまたはそれらの混合物である、項目 3 2 または 3 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 5)

崩壊剤および滑沢剤をさらに含む、項目 2 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 6)

前記吸着剤が、P r o s o l v (登録商標) S M C C 5 0 および P r o s o l v (登録商標) S M C C 9 0 である、項目 3 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 7)

約 1 % (w / w) ~ 約 3 0 % (w / w) の P r o s o l v (登録商標) S M C C 5 0 および約 3 0 % (w / w) ~ 約 7 0 % (w / w) の P r o s o l v (登録商標) S M C C 9 0 を含む、項目 3 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 8)

前記崩壊剤が、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウムである、項目 3 5 ~ 3 7 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 3 9)

約 0.1% (w/w) ~ 約 10% (w/w) または約 5% (w/w) のクロスカルメロースナトリウムを含む、項目 38 に記載の薬学的組成物。

(項目 40)

前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである、項目 35 ~ 39 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 41)

約 0.05% (w/w) ~ 約 5% (w/w) のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、項目 40 に記載の薬学的組成物。

(項目 42)

経口剤形、例えば、固体経口剤形に製剤化されている、項目 1 ~ 41 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 43)

前記経口剤形が、経口用散剤、顆粒剤、ペレット剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または舐剤である、項目 42 に記載の薬学的組成物。

(項目 44)

前記錠剤が、チュアブル錠、分散錠またはトローチ剤である、項目 43 に記載の薬学的組成物。

(項目 45)

単回用量または複数回用量を含むように製剤化されている、項目 1 ~ 44 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 46)

約 10 日間または約 1 ヶ月間または約 2 ヶ月間または約 3 ヶ月間または約 6 ヶ月間または約 12 ヶ月間または約 18 ヶ月間または約 24 ヶ月間にわたる安定性試験の後、約 0.001% (w/w) ~ 約 1% (w/w) の化合物 1 の二量体またはその薬学的に許容され得る塩を含む、項目 1 ~ 45 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 47)

前記安定性試験が、周囲温度もしくは約 25 の温度もしくは約 25 を超える温度もしくは約 50 の温度もしくは約 60 もしくは約 50 ~ 約 70 において、かつ/または約 50% もしくは約 60% もしくは約 70% もしくは約 70% 超の相対湿度条件下において、かつ/または光線、例えば、可視光線の曝露下において、行われる、項目 46 に記載の薬学的組成物。

(項目 48)

項目 1 ~ 47 のいずれかに記載の薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

1) 化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を前記吸着剤と合わせて、第 1 の混合物を形成する工程；および

2) 該第 1 の混合物を剤形に製剤化する工程を含む、プロセス。

(項目 49)

化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩および前記吸着剤が、単一の工程で合わせられて、前記第 1 の混合物を形成する、項目 48 に記載のプロセス。

(項目 50)

化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩および前記吸着剤が、複数の工程で合わせられて、前記第 1 の混合物を形成する、項目 48 に記載のプロセス。

(項目 51)

化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩が、単一の吸着剤と合わせられて、前記第 1 の混合物を形成する、項目 48 ~ 50 のいずれかに記載のプロセス。

(項目 52)

化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩が、複数の吸着剤と合わせられて、前記第 1 の混合物を形成する、項目 48 ~ 50 のいずれかに記載のプロセス。

(項目 5 3)

前記複数の吸着剤が、少なくとも2種類の異なるケイ化微結晶性セルロースを含む、項目52に記載のプロセス。

(項目 5 4)

前記少なくとも2種類の異なるケイ化微結晶性セルロースが、Prosolv(登録商標)SMCC50およびProsolv(登録商標)SMCC90を含む、項目53に記載のプロセス。

(項目 5 5)

化合物1またはその薬学的に許容され得る塩が、複数の異なる吸着剤と連続的に合わせられる、項目50に記載のプロセス。

(項目 5 6)

前記複数の異なる吸着剤が、少なくとも2種類の異なるケイ化微結晶性セルロースを含む、項目55に記載のプロセス。

(項目 5 7)

前記少なくとも2種類の異なるケイ化微結晶性セルロースが、Prosolv(登録商標)SMCC50およびProsolv(登録商標)SMCC90を含む、項目56に記載のプロセス。

(項目 5 8)

化合物1またはその薬学的に許容され得る塩が、第1の工程においてProsolv(登録商標)SMCC50と合わせられ、次いで、第2の工程においてProsolv(登録商標)SMCC90と合わせられる、項目57に記載のプロセス。

(項目 5 9)

化合物1またはその薬学的に許容され得る塩および前記吸着剤(単数または複数)が、1つまたはそれを超えるブレンド工程において合わせられて、第1の混合物を形成する、項目48~58のいずれかに記載のプロセス。

(項目 6 0)

前記第1の混合物が、薬学的に許容され得る添加物の存在下において剤形に製剤化される、項目48~59のいずれかに記載のプロセス。

(項目 6 1)

前記薬学的に許容され得る添加物が、崩壊剤および/または滑沢剤を含む、項目60に記載のプロセス。

(項目 6 2)

前記薬学的に許容され得る添加物が、崩壊剤および滑沢剤を含む、項目60に記載のプロセス。

(項目 6 3)

前記崩壊剤が、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウムであり、前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである、項目62に記載のプロセス。

(項目 6 4)

前記第1の混合物が、経口剤形、例えば、固体経口剤形に製剤化される、項目48~63のいずれかに記載のプロセス。

(項目 6 5)

乾式ブレンドプロセス、ローラー圧縮プロセスまたは直接圧縮プロセスを含む、項目48~64のいずれかに記載のプロセス。

(項目 6 6)

前記乾式ブレンドプロセスが、化合物1またはその薬学的に許容され得る塩を第1の微結晶性セルロース、例えば、Prosolv(登録商標)SMCC50と合わせて、プレ混合物を形成するプレブレンド工程、および該プレ混合物および第2の微結晶性セルロース、例えば、Prosolv(登録商標)SMCC90を合わせて、第1の混合物を形成する再ブレンド工程、および該第1の混合物を崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリ

ウムおよび滑沢剤、例えば、フマル酸ステアリルナトリウムとともにカプセルに詰める工程を含む、項目 6 5 に記載のプロセス。

(項目 6 7)

前記ローラー圧縮プロセスが、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を第 1 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 5 0 と合わせて、プレ混合物を形成するプレブレンドローラー圧縮工程、ならびに該プレ混合物および第 2 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 9 0 を合わせて、第 1 の混合物を形成する再ブレンド工程、ならびに該第 1 の混合物を崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤、例えば、フマル酸ステアリルナトリウムとともにカプセルに詰める工程を含む、項目 6 5 に記載のプロセス。

(項目 6 8)

前記ローラー圧縮プロセスが、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を第 1 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 5 0 と合わせて、プレ混合物を形成するプレブレンドローラー圧縮工程、ならびに該プレ混合物および第 2 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 9 0 を合わせて、第 1 の混合物を形成する再ブレンド工程、ならびに該第 1 の混合物を崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤、例えば、フマル酸ステアリルナトリウムと混合することにより、錠剤を形成する工程を含む、項目 6 5 に記載のプロセス。

(項目 6 9)

前記直接圧縮プロセスが、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を第 1 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 5 0 と合わせて、プレ混合物を形成するプレブレンド工程、ならびに該プレ混合物および第 2 の微結晶性セルロース、例えば、Proso1v (登録商標) S M C C 9 0 を合わせて、第 1 の混合物を形成する再ブレンド工程、ならびに該第 1 の混合物を崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤、例えば、フマル酸ステアリルナトリウムと混合することにより、錠剤を形成する工程を含む、項目 6 5 に記載のプロセス。

(項目 7 0)

項目 4 8 ~ 6 9 のいずれかに記載のプロセスによって調製される、薬学的組成物。

(項目 7 1)

本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物もしくは化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩を調製する方法。

(項目 7 2)

本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物もしくは化合物 1 またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 7 3)

本明細書中に記載されるような化合物 1 の薬学的に許容され得る塩の多形または非晶質形態。