

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7534416号

(P7534416)

(45)発行日 令和6年8月14日(2024.8.14)

(24)登録日 令和6年8月5日(2024.8.5)

| (51)国際特許分類 | | F I | |
|------------|------------------|---------|---------|
| A 6 1 K | 31/4375(2006.01) | A 6 1 K | 31/4375 |
| A 6 1 K | 9/16 (2006.01) | A 6 1 K | 9/16 |
| A 6 1 K | 9/20 (2006.01) | A 6 1 K | 9/20 |
| A 6 1 K | 47/38 (2006.01) | A 6 1 K | 47/38 |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |

請求項の数 9 (全67頁)

| | | | |
|-------------------|-----------------------------|----------|----------------------|
| (21)出願番号 | 特願2022-540357(P2022-540357) | (73)特許権者 | 519425235 |
| (86)(22)出願日 | 令和2年12月30日(2020.12.30) | | デシフェラ・ファーマシューティカルズ |
| (65)公表番号 | 特表2023-509628(P2023-509628 | | , エルエルシー |
| | A) | | アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 |
| (43)公表日 | 令和5年3月9日(2023.3.9) | | 451, ウォルサム, スミス・ストリー |
| (86)国際出願番号 | PCT/US2020/067560 | (74)代理人 | 100118902 |
| (87)国際公開番号 | WO2021/138485 | | 弁理士 山本 修 |
| (87)国際公開日 | 令和3年7月8日(2021.7.8) | (74)代理人 | 100106208 |
| 審査請求日 | 令和5年12月28日(2023.12.28) | | 弁理士 宮前 徹 |
| (31)優先権主張番号 | 62/968,695 | (74)代理人 | 100196508 |
| (32)優先日 | 令和2年1月31日(2020.1.31) | | 弁理士 松尾 淳一 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) | (74)代理人 | 100135415 |
| (31)優先権主張番号 | 62/955,062 | | 弁理士 中濱 明子 |
| (32)優先日 | 令和1年12月30日(2019.12.30) | (72)発明者 | カウフマン, マイケル・ディー |
| | 最終頁に続く | | 最終頁に続く |

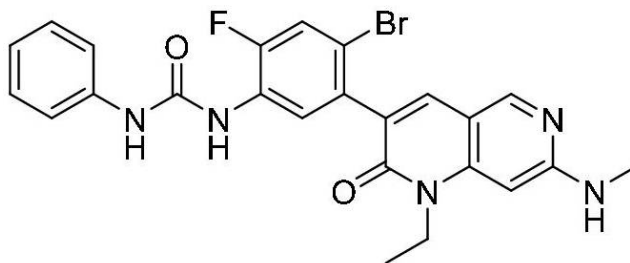
(54)【発明の名称】 1 - (4 - プロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニル尿

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)によって表現される化合物、

【化36】



式(I)

および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、固体分散体中に存在する前記式(I)の化合物の重量に基づいて、それぞれ約3.0重量%以下の量で一つ以上のアニリン系物質を各々含む、固体分散体。

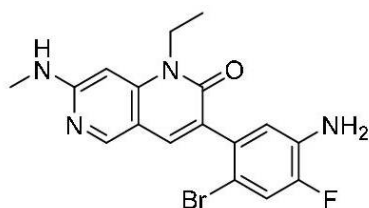
【請求項2】

前記一つ以上のアニリン系物質がアニリンである、請求項1に記載の固体分散体。

【請求項3】

前記一つ以上のアニリン系物質が、式 (I I) :

【化 3 7】



式 (I I)

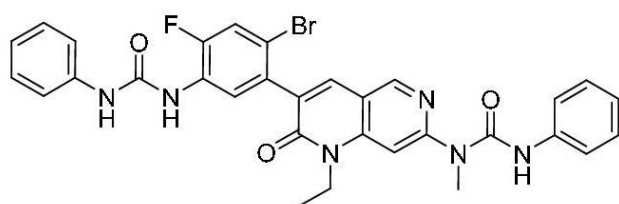
10

によって表現される化合物であり、固体分散体中に存在する前記式 (I) の化合物の前記重量に基づいて約 1 重量 % 未満の量で前記固体分散体中に存在する、請求項 1 に記載の固体分散体。

【請求項 4】

固体分散体中に存在する前記式 (I) の化合物の重量に基づき、約 1 0 重量 % 未満の式 (I I I) :

【化 4 0】



式 (I I I)

20

で表現される化合物をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体分散体。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の固体分散体と、一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

治療を必要とする患者において、消化管間質腫瘍 (G I S T)、N F - 1 - 欠乏性消化管間質腫瘍、コハク酸デヒドロゲナーゼ (S D H) 欠乏性胃腸間質腫瘍、K I T 駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、および非小細胞肺癌から構成される群から選択される疾患を治療する方法に使用するための請求項 5 で定義された組成物であって、前記方法は治療有効量の当該組成物を患者に投与することを含む、組成物。

30

【請求項 7】

前記疾患が、消化管間質腫瘍 (G I S T) である、請求項 6 に記載の組成物。

40

【請求項 8】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の固体分散体の調製のための方法であって、

(a) 前記式 (I) の化合物、溶媒、ポリマー、および水を混合して、懸濁液を得ることと、

(b) 随意に、約 1 0 ~ 約 2 5 の温度を維持しながら、前記懸濁液を攪拌および / または混合することと、

(c) 前記懸濁液を加熱して、前記懸濁した粒子を噴霧乾燥機の中へと導入する前に溶解させることと、

(d) 前記懸濁液を噴霧乾燥して、噴霧乾燥分散体を得ることと、

50

(e) 前記噴霧乾燥分散体を乾燥し、それによって前記固体分散体を得ることと、を含む、方法。

【請求項 9】

加熱が、前記懸濁液をインライン熱交換器に通過させることを含む、請求項 8 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12月30日に出願されたU.S.S.N. 62/955,073、2019年12月30日に出願されたU.S.S.N. 62/955,062、2020年1月31日に出願されたU.S.S.N. 62/968,695、および2020年1月31日に出願されたU.S.S.N. 62/968,724の優先権を主張するものであり、それらのそれぞれの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

c-KIT (KIT、CD117、および幹細胞因子受容体としても知られる)は、III型受容体として作用する145kDaの膜貫通型チロシンキナーゼタンパク質である。染色体4q11-21に位置するc-KIT癌原遺伝子は、c-KIT受容体をコードし、そのリガンドは幹細胞因子(SCF)、造血幹細胞因子、kitリガンド、肥満細胞増殖因子)である。受容体はチロシンプロテインキナーゼ活性を有し、リガンドSCFの結合は、c-KITの自己リン酸化、およびホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)などの基質とのその会合を導く。タンパク質チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化は、細胞シグナル伝達において特に重要であり、増殖、生存、分化、アポトーシス、付着、侵襲および遊走などの主要な細胞内プロセスのためのシグナルを媒介することができる。c-KITの欠損は、メラニン形成細胞を欠いている白色の皮膚および毛髪の先天性パッチによって特徴付けられる、色素沈着の常染色体優性遺伝発生異常である、限局性白皮症の原因である。c-KIT遺伝子の機能獲得変異および恒常的にリン酸化されたc-KITの発現は、ほとんどの消化管間質腫瘍(GIST)および肥満細胞症で見出される。さらに、ほぼすべての性腺セミノーマ/未分化胚細胞腫がc-KIT膜染色を呈し、いくつかの報告では、一部(10~25%)はc-KIT遺伝子突然変異を有することが明確にされた。c-KIT欠損はまた、胚細胞性腫瘍(GCT)および精巣胚細胞腫瘍(TGCT)を含む精巣腫瘍とも関連付けられてきた。C-KIT突然変異はまた、皮膚黒色腫または肢端黒色腫の亜群と関連している。

20

30

【0003】

PDGFR キナーゼの発癌性のゲノム変化、またはPDGFR キナーゼの過剰発現は、ヒトの癌の原因となることが示されている。PDGFR キナーゼのミスセンス突然変異は、GIST亜群の原因となることも示されている。PDGFR の突然変異はおよそ8~10%のGISTで発癌の誘導要因となっている。PDGFR の優性突然変異はエクソン18 D842Vであるが、D846Y、N848K、およびY849Kを含む他のエクソン18の突然変異、ならびにRD841-842KI、DI842-843-IM、およびHDSN845-848Pを含むエクソン18の挿入欠失突然変異(インデル)も報告されている。さらに、PDGFR のエクソン12および14には稀な突然変異も報告されている。GISTにおいてPDGFR のエクソン18の欠失突然変異であるD842-H845およびI843-D846が報告されている。PDGFR の増幅または突然変異は、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)のヒト組織にも報告されている。PDGFR の増幅は、未分化型多形性肉腫の複数の皮膚病変および内臓肉腫で報告されている。PDGFR の増幅は、肺癌患者のサブセットとリンクしている。PDGFR 遺伝子座を含む4q12は、肺腺癌の3~7%、肺扁平上皮癌の8~10%で増幅される。PDGFR 増幅は、小児および成人の高グレード星状細胞腫に普遍的であり、I

40

50

DH1変異グリア芽細胞腫において予後不良群を特定する。PDGFR 増幅は小児（29.3%）および成人（20.9%）の腫瘍において頻出していた。PDGFR 増幅は、IDH1変異デノボGBMにおいてグレードの上昇、そして特に、不良な予後と関連づけられることが報告されている。このPDGFR 増幅グリオーマ中のPDGFR 遺伝子座は、PDGFR のエクソン8、9の遺伝子内欠失再構成を提示することが実証されている。この遺伝子内欠失は普遍的であり、PDGFR 増幅を呈する多形性グリア芽細胞腫（GBM）の40%に存在する。この再構成を有する腫瘍は、乏突起膠腫の組織学的特性を呈し、PDGFR エクソン8、9の遺伝子内欠失は、構造的なチロシンキナーゼ活性の上昇を示した。FIP1L1-PDGFR A融合タンパク質は、好酸球増多症候群を有する患者亜群において発癌性がある。FIP1L1-PDGFR 融合は、好酸球性急性骨髄性白血病、およびリンパ芽球性T細胞リンパ腫でも特定されている。

10

【0004】

こうした広域スペクトルのc-KIT阻害剤およびその製剤は、難治性のGIST患者およびその他の障害を患う患者の治療において高い治療的な価値を有するものとなることになる。著しく安定した製品を患者に提供する経口製剤に対するニーズがある。PDGFR 遺伝子の突然変異、欠失、再構成および増幅は、多くの固形癌および血液癌と関連づけられている。PDGFR 遺伝子の複雑な機能と、様々な固形癌と血液癌の治療におけるPDGFR 阻害剤の潜在的な有用性を鑑みれば、良好な治療性能を有する阻害剤の経口製剤のニーズが存在する。

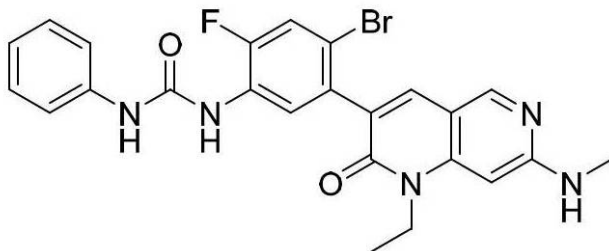
20

【発明の概要】

【0005】

本明細書で部分的に提供するものは、医薬調製物について考慮されるべき純度および安全性の態様を有する式(I)の化合物を含む組成物である。本明細書に記述されるような式(I)の化合物は、以下の構造を有する。

【化1】



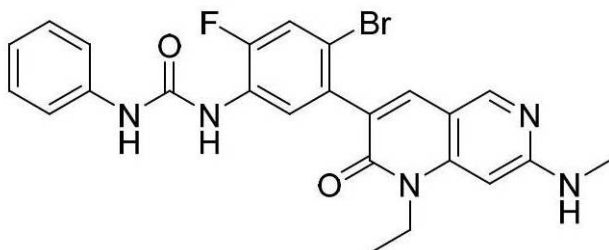
式(I)

30

【0006】

本明細書で部分的に提供するものは、式(I)の化合物と、

【化2】



式(I)

40

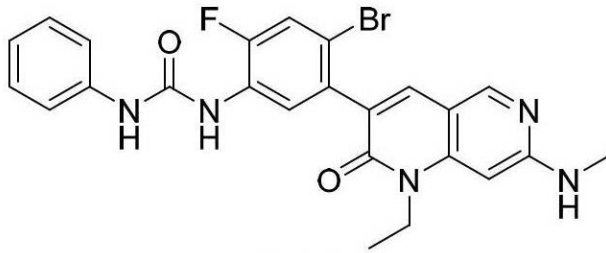
一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物であり、医薬組成物は、一つ以上のアニリン系物質を、式(I)の化合物の重量に基づいて3.0重量%以下の量で各々含む。

50

【 0 0 0 7 】

本明細書で部分的に提供するのは、式 (I) の化合物と、

【 化 3 】



式 (I)

10

一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物であり、医薬組成物は、一つ以上のアニリン系物質および式 (I I I) で表現される化合物、

【 化 4 】



式 (I I I)

20

を、式 (I) の化合物の重量に基づいて、3 . 0 重量%以下の量で各々含む。

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、本明細書には、式 (I) の化合物およびポリマーを含む固体分散体が提供されており、医薬組成物は、一つ以上のアニリン系物質を、式 (I) の化合物の重量に基づいて3 . 0 重量%以下の量で各々含む。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、本明細書には、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物が提供されており、組成物は、3 % w / w 未満の3 - (5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) 、 アニリン、 およびジフェニル尿素の各々を有する。

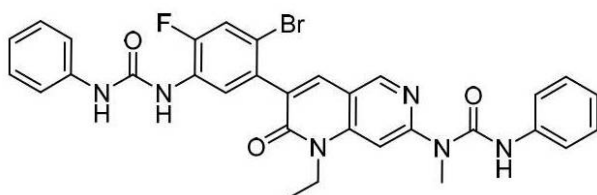
30

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、本明細書には、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物が提供されており、組成物は、3 % w / w 未満の3 - (5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) 、 式 (I I I) で表現される化合物、

40

【 化 5 】



式 (I I I)

アニリン、およびジフェニル尿素の各々を有する。

50

【 0 0 1 1 】

一実施形態では、本明細書には、式 (I I) の化合物、アニリン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、約 3 . 0 重量 % 未満の不純物を有す、式 (I) によって表現される実質的に精製された化合物が記述されている。一部の実施形態では、化合物は、不純物の 0 . 5 % 未満を含む。

【 0 0 1 2 】

一実施形態では、本明細書には、式 (I I) の化合物、式 (I I I) の化合物、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、約 3 . 0 重量 % 未満の不純物を有する、式 (I) によって表現される実質的に精製された化合物が記述されている。一部の実施形態では、化合物は、不純物の 0 . 5 % 未満を含む。

10

【 0 0 1 3 】

一実施形態では、本明細書には、約 3 . 0 % 未満のアニリン系物質不純物を有する式 (I) の化合物によって表現される高純度化合物が記述されている。一部の実施形態では、化合物は、0 . 5 % 未満の一つ以上のアニリン系物質の各々を含む。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態では、本明細書には、約 0 . 0 5 % 未満のジフェニル尿素不純物を有する式 (I) の化合物によって表現される高純度化合物が提供されている。

【 0 0 1 5 】

一実施形態では、本明細書には、式 (I) と、一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物が提供されており、医薬組成物は、約 0 . 0 5 % 未満のジフェニル尿素を有する。

20

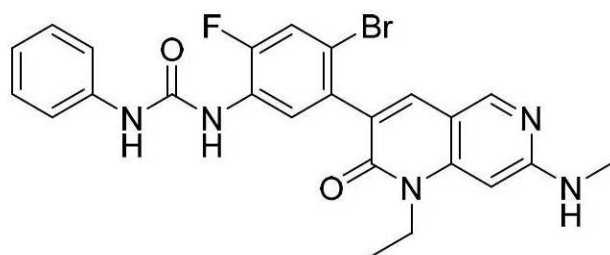
【 0 0 1 6 】

一実施形態では、本明細書には、式 (I) と、一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、HPLC によって検出される場合、約 0 . 0 5 % 未満のジフェニル尿素を有する。

【 0 0 1 7 】

一実施形態では、本明細書には、a) 式 (I) によって表現される化合物、

【 化 6 】



式 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩を含む固体分散体、および薬学的に許容可能なポリマーと、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物が記載されており、アニリン系物質は、約 3 . 0 重量 % 以下の量でしか存在しない。

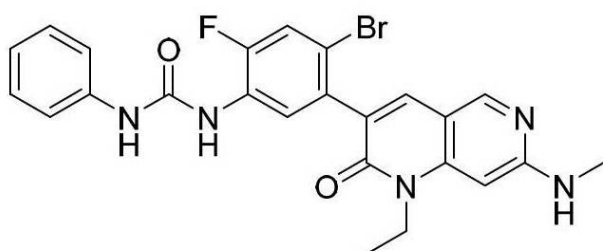
40

【 0 0 1 8 】

一実施形態では、本明細書には、a) 非晶質形態の式 (I) によって表現される化合物、

50

【化 7】

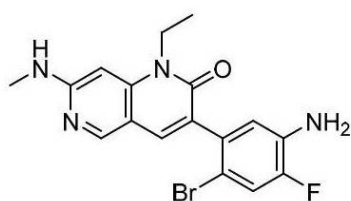


式 (I)

10

および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体と、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体であって、式 (I I) によって表現される化合物、

【化 8】



式 (I I)

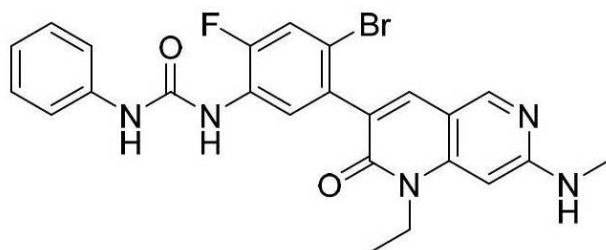
20

アニリン、およびジフェニル尿素の各々が、組成物の総重量に基づいて、約 1 . 5 重量%以下の量で存在する担体と、を含む医薬組成物が記述されている。

【0019】

一実施形態では、本明細書には、a) 非晶質形態の式 (I) によって表現される化合物、

【化 9】



式 (I)

30

および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体と、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体が記述されており、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約 0 . 5 重量%以下の量で存在する担体と、を含む医薬組成物である。

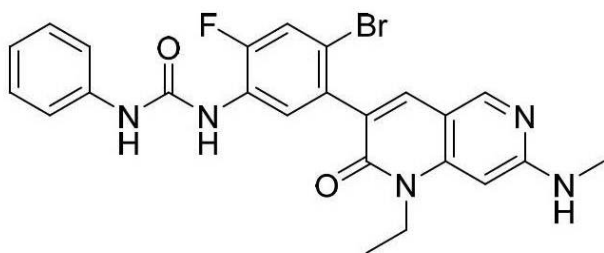
40

【0020】

一実施形態では、本明細書には、顆粒内ブレンドであって、顆粒内ブレンドが、50 mgの化合物

50

【化10】



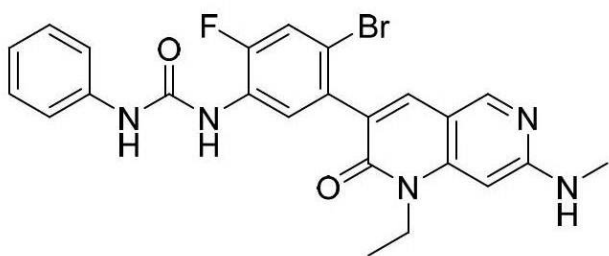
を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、増量剤および/または充填剤、ならびに潤滑剤および/または滑剤を含む、顆粒内ブレンドと、滑剤および/または潤滑剤を含む顆粒外ブレンドと、を含み、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約0.5重量%以下の量で存在することによって表現される化合物の50mgの単一用量単位に対する、薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

10

【0021】

一実施形態では、本明細書には、50mgの非晶質形態で存在する化合物

【化11】



20

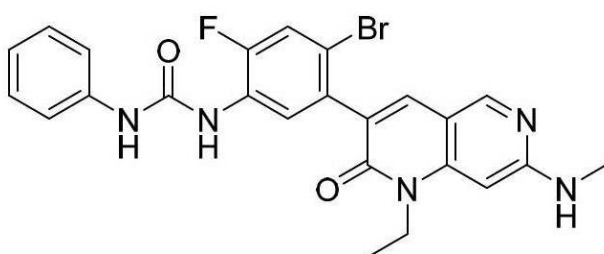
を有する固体分散体と、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、増量剤と、充填剤と、潤滑剤および/または滑剤と、を含み、ジフェニル尿素が組成物の総重量に基づいて約0.5%以下の量で存在することによって表現される、50mgの化合物を患者に経口的に送達するための薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

30

【0022】

一実施形態では、本明細書には、50mgの化合物

【化12】



40

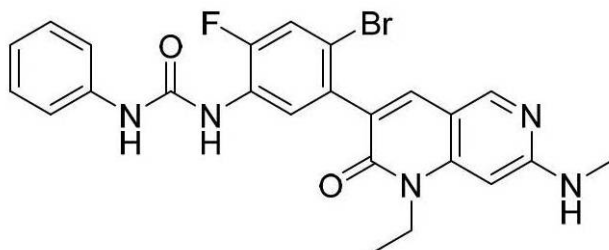
を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する固体分散体と、ポリマーと、医薬組成物の総量に基づき約25~45重量%の増量剤と、医薬組成物の総量に基づき約25~45%重量の充填剤と、滑剤および/または潤滑剤と、を含み、1か月、3か月、または6か月の間25~60%の相対湿度に曝露された時、組成物が、約1.5%(w/w)を越えない3-(5-アミノ-2-プロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを有することによって表現される50mgの化合物を経口的に送達するための薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

50

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、本明細書には、錠剤が、50 mgの化合物

【 化 1 3 】



10

を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する、固体分散体と、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、錠剤の総重量に基づいて約25～35%重量の微結晶性セルロースと、医薬組成物の総量に基づき約25～35%重量%のラクトースまたはその水和物と、を含むことであって、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約0.5重量%以下の量で存在すること、によって表現される50 mgの化合物を有する薬学的に許容可能な錠剤が記述されている。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、本明細書には、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 式(I)によって表現される化合物を含む固体分散体であって、医薬組成物が、各々、式(I)の化合物の重量に基づいて3.0重量%以下の量の一つ以上のアニリン系物質、および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体、(ii) 一つ以上の充填剤、(iii) 崩壊剤、(iv) 滑剤、ならびに(v) 潤滑剤を含む顆粒内ブレンドと、(b) 顆粒外ブレンドであって、(i) 滑剤および(ii) 潤滑剤を含む顆粒外ブレンドと、を含む医薬組成物が提供されている。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約4.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約2.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.7重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.5重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.3重量%以下の量で存在する。

20

30

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、本開示は、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 組成物の総重量に基づいて、約33%重量の固体分散体であって、式(I)によって表現される化合物および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、固体分散体の総重量に基づいて、約25重量%の式(I)によって表現される化合物を含む、固体分散体、(ii) 組成物の総量に基づいて、約30重量%の微結晶性セルロース、(iii) 組成物の総量に基づいて、約30重量%のラクトース一水和物、(iv) 前記組成物の総量に基づいて、約5重量%のクロスポビドン、(v) 組成物の総量に基づいて約0.5重量%の二酸化ケイ素、および(vi) 組成物の総量に基づいて、約0.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内ブレンドと、(b) 顆粒外ブレンドであって、(i) 組成物の総量に基づいて約0.5重量%の二酸化ケイ素、および(ii) 組成物の総量に基づいて約0.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外ブレンドと、を含む、医薬組成物を提供する。

40

【 0 0 2 6 】

一実施形態では、本明細書には、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 式(I)によって表現される化合物を含む約200 mgの固体分散体であって、各々、式(I)の化合

50

物の重量に基づいて3.0重量%以下の量の一つ以上のアニリン系物質、および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、式(I)によって表現される約50mgの化合物を含む固体分散体、(ii)約179mgの微結晶性セルロース、(iii)約179mgのラクトース一水和物、(iv)約30mgのクロスポビドン、(v)約3mgの二酸化ケイ素、ならびに(vi)約3mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内ブレンドと、(b)顆粒外ブレンドであって、(i)約3mgの二酸化ケイ素、および(ii)約3mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外ブレンドと、含む医薬組成物が提供されている。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約4.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約2.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.7重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.5重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.3重量%以下の量で存在する。

10

【0027】

一実施形態では、本明細書には、約50mgの式(I)によって表現される化合物を提供する錠剤が提供されており、錠剤は、一つ以上のアニリン系物質不純物を、式(I)の化合物の重量に基づいて3.0重量%以下の量で各々含み、錠剤は、(a)顆粒内ブレンドであって、(i)約50mgの化合物および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、約195mg~約205mgの固体分散体、(ii)約177mg~約181mgの微結晶性セルロース、(iii)約177mg~約181mgのラクトース一水和物、ならびに(iv)約28mg~約32mgのクロスポビドンを含む顆粒内ブレンドと、(b)顆粒外ブレンドであって、(i)約2mg~約4mgの二酸化ケイ素、および(ii)約2mg~約4mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外ブレンドとを含む。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約4.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約2.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.7重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.5重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.3重量%以下の量で存在する。

20

30

【0028】

一実施形態では、本明細書で提供には、c-KITまたはPDGFR α のキナーゼ活性およびその発癌性形態によって引き起こされる疾患を治療するための方法が提供されており、疾患は、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR α 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫(例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT駆動型黒色腫またはPGDFR駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内臓肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、または非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫または非皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、皮膚黒色腫は、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端黒子型黒色腫、または無色素性および線維形成性黒色腫である。一部の実施形態では、黒

40

50

色腫は、非皮膚（皮膚以外の）黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫または非皮膚黒色腫は、眼内黒色腫または粘膜黒色腫である。

【0029】

別の実施形態ではまた、本明細書には、治療を必要とする患者において、消化管間質腫瘍（GIST）、NF-1-欠乏性消化管間質腫瘍、コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH）欠乏性胃腸間質腫瘍、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、および非小細胞肺癌から構成される群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、患者に治療有効量の本明細書に記述される組成物を投与することを含む。

10

【0030】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、消化管間質腫瘍（GIST）、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A駆動型消化管間質腫瘍、肺癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、悪性末梢神経鞘肉腫、および好酸球増多症候群からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

【0031】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、KIT駆動型胚細胞腫瘍（例えば、精巣胚細胞）、KIT駆動型皮膚癌、またはKIT駆動型腎細胞癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

20

【0032】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、陰茎癌、PDGFR A駆動型陰茎癌、前立腺癌、PDGFR A駆動型前立腺癌、PDGFR A駆動型非黒色腫皮膚癌、PDGFR A駆動型神経膠腫、PDGFR A駆動型肉腫、PDGFR A駆動型神経グリア芽細胞腫、またはPDGFR A駆動型膀胱癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。

30

【0033】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、腫瘍、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または乳腺肉腫からなる群から選択されるPDGFR B突然変異を含む疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

【0034】

一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、KIT突然変異およびPDGFR A突然変異による疾患を治療するための方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、KIT突然変異およびPDGFR A突然変異による疾患を治療するための方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、パッセンジャーPDGFR B突然変異を含むKIT突然変異またはPDGFR A突然変異による疾患を治療するための方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書には、治療を必要とする患者において、胃腸間質腫瘍（GIST）、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫（例えば、KIT主導の黒色腫またはPDGFR A主導の黒色腫またはPGDFR主導の黒色腫）、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリ

40

50

ア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の組成物または本明細書に記載の一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫または非皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、皮膚黒色腫は、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端黒子型黒色腫、または無色素性および線維形成性黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、非皮膚（皮膚以外の）黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、非皮膚性黒色腫は、眼内黒色腫または粘膜黒色腫である。一部の実施形態では、疾患は、c - K I Tおよび/またはP D G F R A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は、K I T駆動型胚細胞腫瘍（例えば、精巣胚細胞）、K I T駆動型皮膚癌（例えば、K I T駆動型扁平上皮癌、K I T駆動型メルケル細胞癌、ブドウ膜黒色腫、非黒色腫皮膚癌）、またはK I T駆動型腎細胞癌（例えば、腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌）からなる群から選択される。一部の実施形態では、疾患は、陰茎癌、P D G F R A駆動型陰茎癌、前立腺癌、P D G F R A駆動型前立腺癌、P D G F R A駆動型非黒色腫皮膚癌、P D G F R A駆動型神経膠腫、P D G F R A駆動型肉腫、P D G F R A駆動型神経グリア芽細胞腫、またはP D G F R A駆動型膀胱癌からなる群から選択される。一部の実施形態では、P D G F R B突然変異を含む疾患は、膣癌、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または乳腺肉腫からなる群から選択される。

10

20

【0035】

別の実施形態ではまた、本明細書には、消化管間質腫瘍（G I S T）、K I T駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療するための薬剤を調製する本明細書に記載の組成または錠剤の使用が提供されている。

【0036】

別の実施形態では、本明細書には、式（I）の化合物を含む固体分散体の調製のためのプロセスが記載されており、

30

【化14】



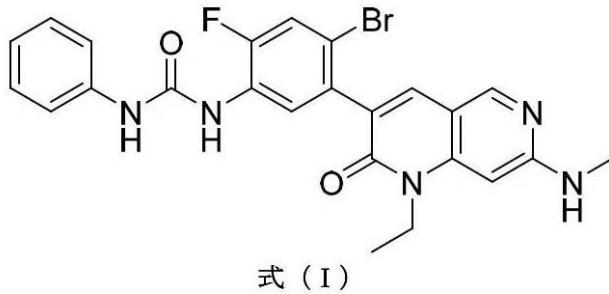
式（I）

40

例えば、本明細書に記載する固体分散体であって、プロセスは、（a）式（I）の化合物、溶剤、ポリマーおよび水を混合して、懸濁液を得ることと、（b）温度を約10～約250℃に維持しながら、任意に、懸濁液を撈拌および/または混合することと、（c）懸濁液を加熱して、懸濁した粒子を溶解させてから、噴霧乾燥機に導入することと、（d）懸濁液を噴霧乾燥して、噴霧乾燥分散体を得ることと、（e）噴霧乾燥分散体を乾燥させて、それによって、固体分散体を得ることと、を含む。一部の実施形態では、一般式（I）の化合物を含む固体分散体は、

50

【化 1 5】



10

例えば、本明細書に記述される固体分散体は、前記プロセスによって生成される。

【発明を実施するための形態】

【0037】

次に、本開示の特徴および他の詳細を、より具体的に記述する。明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に採用される特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読み取られるべきである。別段に定義しない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0038】

20

定義

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、活性薬剤を有する組成物内に含まれることが有益である場合がある物質を指す。「賦形剤」という用語は、不活性物質だけでなく、組成物の有益な特性をもたらす場合がある機能的賦形剤も含む。例示的な賦形剤としては、ポリマー、滑剤、糖、潤滑剤、塩、緩衝剤、脂肪、充填剤、崩壊剤、結合剤、界面活性剤、高表面積基質、風味剤、担体、基質材料などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用される場合、「アニリン系不純物 A」、「不純物 A」、および化合物 2 という用語は各々、化合物 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1H) - オンを指し、その構造は式 (II) の化合物である。

30

【化 1 6】



40

一部の実施形態では、アニリン系物質は不純物 A であってもよい。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アニリン系不純物 B」、「不純物 B」という用語はアニリンを指す。一部の実施形態では、アニリン系物質は不純物 B であってもよい。

【0041】

本明細書で使用される場合、「アニリン系物質」、「アニリン系物質不純物」、「アニリン系物質不純物」という用語は、単独、または一緒にあり、3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ナフチリ

50

ジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) またはアニリンが挙げられる場合があるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「アニリン系不純物 (複数) 」、「アニリン系不純物 (単数) 」、「アニリン系物質不純物 (単数) 」、「アニリン系物質不純物 (複数) 」という用語は、単独、または一緒にあり、3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) またはアニリンが挙げられる場合があるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、「個体」、「患者」、または「対象」という用語は、本明細書において互換的に使用され、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を含む。本明細書において記載される化合物は、ヒトなどの哺乳類に投与することができるが、獣医処置を必要とする動物、例えば、愛玩動物 (例えば、イヌ、ネコなど) 、家畜 (例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど) および実験動物 (例えば、ラット、マウス、モルモットなど) などの他の哺乳類に投与することができる。

10

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な」または「薬理的に許容可能な」という用語は、動物またはヒトに適宜投与された時に有害反応、アレルギー性反応、または他の有害な反応を生じさせない分子実体および組成物を含む。ヒトへの投与については、製剤は、FDAの生物製剤局の基準 (FDA Office of Biologics standards) で要求される無菌性、発熱性、および一般的な安全性と純度の基準を満たす必要がある。

20

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、等張および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補足的、追加的、または強化された治療機能を提供する他の活性化合物を含んでもよい。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と一緒に製剤化される、本明細書に開示されるような少なくとも一つの化合物を含む組成物を指す。

30

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医により求められる、組織、系、または動物 (例えば、哺乳類もしくはヒト) の生物学的応答または医学的応答を引き出す対象化合物の量を意味する。本明細書に記載される化合物は、障害を治療するために治療有効量で投与される。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語は、任意の効果、例えば、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、減弱、低減、調節、または除去を含む。

40

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用される場合、「活性薬剤」という用語は、薬剤、医薬、調剤、治療薬、例えば、本明細書に記載されるような式 (I) の化合物を意味する。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用される場合、「経口製剤」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示されるような化合物 (例えば、式 (I) の化合物) を、それを必要とする対象に経口投与によって投与するために使用される組成物または媒体を指す。典型的に、経口製剤は口を介して投与されるが、本明細書で使用される場合「経口製剤」は、対象に投与され、そして、例えば、口、食道、胃、小腸、大腸、および結腸を含む、消化管の膜

50

、例えば、粘膜にわたって吸収される任意の物質を網羅することが意図される。一実施形態では、経口製剤は、固体経口製剤である。一実施形態では、経口製剤は、それを必要とする対象に口を介して投与される固体経口製剤である。

【0051】

「併用療法」は、二つ以上の治療剤、例えば、式Iの化合物およびMAPKAP経路阻害剤の患者への投与を含む治療である。二つ以上の治療薬は、同時に、例えば、別個の医薬組成物中または同じ医薬組成物中で、送達されてもよく、または二つ以上の治療薬は、異なる時点で送達されてもよい。例えば、二つ以上の治療薬は同時にまたは重複する時間の間に送達されてもよく、および/または、一つの治療薬を、その他の治療薬の前または後に送達してもよい。併用療法による治療は、両方の薬剤での同時治療の期間が先行する、または当該期間がその後続く、いずれかの単剤での治療を含んでいてもよい。しかしながら、一部の期間中に、有効量の二つ以上の治療薬が患者の体内に存在することが意図される。

10

【0052】

本明細書に列挙したすべての範囲は、二つの値の「間の」範囲を列挙するものを含む、端点を含む。「実質的に」および「約」という用語は、それが絶対的にならないように用語または値を修飾するものとして解釈される。これは、最低でも、値を測定するために使用される所与の技法に対する、予想される実験的誤差、技法の誤差、および機器の誤差の程度を含む。

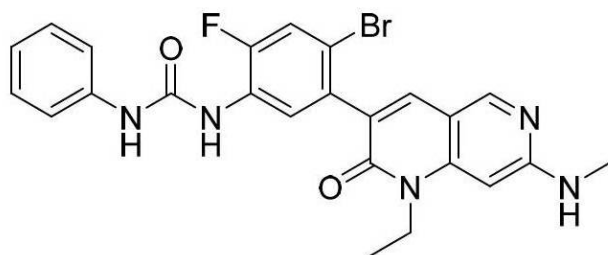
【0053】

プロセス

一態様では、本明細書には、一つ以上のアニリン系物質を、式(I)の化合物の3重量%以下の量で各々有する、式(I)の化合物

20

【化17】



式(I)

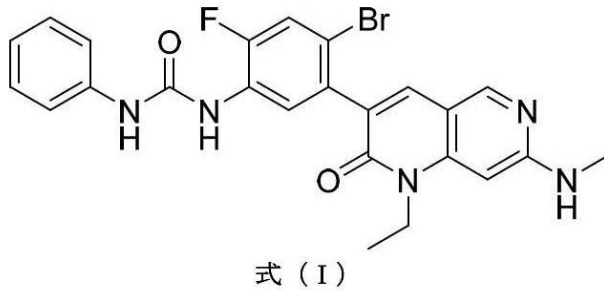
30

を含む組成物を調製するプロセスが提供されており、

- (a) 式(I)の化合物、溶媒、ポリマー、および水を秤量および分注することと、
- (b) 式(I)の化合物を装填および懸濁することと、
- (c) 随意に、約10~25の温度に維持しながら、最終的な懸濁液を攪拌および混合することと、
- (d) 噴霧乾燥機の中へと導入する前に、結果として得られた懸濁液をインライン熱交換器を通過させて、懸濁粒子を溶解させることと、
- (e) 随意に、噴霧乾燥した式(I)の化合物を乾燥することと、を含む。
- (f) 別の実施形態では、本明細書には、式(I)の化合物を含む固体分散体の調製のためのプロセスが記載されており、

40

【化 1 8】

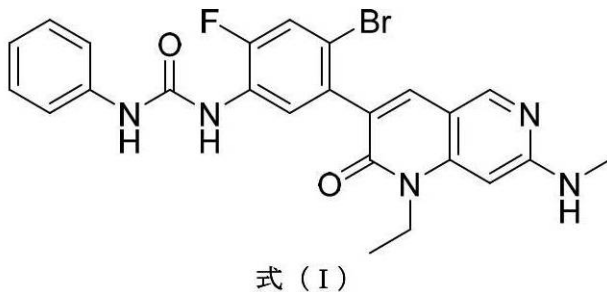


10

例えば、本明細書に記載する固体分散体であって、プロセスは、(a) 式 (I) の化合物、溶剤、ポリマーおよび水を混合して、懸濁液を得ることと、(b) 温度を約 10 ~ 約 250°C に維持しながら、任意に、懸濁液を攪拌および/または混合することと、(c) 懸濁液を加熱して、懸濁した粒子を溶解させてから、噴霧乾燥機に導入することと、(d) 懸濁液を噴霧乾燥して、噴霧乾燥分散体を得ることと、(e) 噴霧乾燥分散体を乾燥させて、それによって、固体分散体を得ることと、を含む。一部の実施形態では、加熱は、懸濁液をインライン熱交換器に通すことを含む。一部の実施形態では、一般式 (I) の化合物を含む固体分散体は、

【化 1 9】

20



30

例えば、本明細書に記述される固体分散体は、前記プロセスによって生成される。

【0054】

本明細書に記述される目的に対しては、本明細書に記述されるように、アニリン系物質は、組成物、医薬組成物、および固体分散体中では不純物と考えられることを、当業者は理解するであろう。本明細書に記述される組成物、医薬組成物、または固体分散体中の不純物の濃度は、式 (I) の化合物の濃度に依存する。例えば、本明細書に記述される発明の組成物、医薬組成物、または固体分散体中のアニリン系物質の濃度は、一部の実施形態では、各アニリン系物質は、本明細書に記述されるような組成物、医薬組成物、または固体分散体中に存在する式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 5.0 重量% 以下の量で存在することが、予想されることになる。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 4.0 重量% 以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 2.0 重量% 以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 1.0 重量% 以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0.7 重量% 以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0.5 重量% 以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0.3 重量% 以下の量で存在する。

40

【0055】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物、溶媒、ポリマー、および水が組み合わされ、

50

混合物が攪拌され、懸濁液に混合される。一部の実施形態では、溶媒、水、およびポリマーは、式 (I) の化合物の添加前に組み合わせられ、攪拌される。一部の実施形態では、溶媒および水は、式 (I) のポリマーおよび化合物の添加前に組み合わせられ、攪拌される。一部の実施形態では、溶媒および水を組み合わせる攪拌し、続いてポリマーを添加し、続いて式 (I) の化合物が添加される。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、溶媒：水比は約 9 5 : 5 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 9 0 : 1 0 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 8 5 : 1 5 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 8 0 : 2 0 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 7 5 : 2 5 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 7 0 : 3 0 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 6 5 : 3 5 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 6 0 : 4 0 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 5 5 : 4 5 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。一部の実施形態では、溶媒：水比は約 5 0 : 5 0 であってもよく、その後にポリマーの添加および溶解が続く。

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、溶媒は、活性薬剤とポリマーとが相互に可溶性である有機化合物である。一部の実施形態では、溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、エステル、ハロゲン化アルカン、アミド、スルホン、酸、またはニトロ化合物である。一部の実施形態では、溶媒は、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、またはブタノールである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン (M E K)、またはメチルイソブチルケトン (M I B K) である。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸メチル、酢酸エチル、または酢酸プロピルである。一部の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、2 - メチル T H F、2 , 5 - ジメチル T H F、または 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル T H F である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、1 , 1 , 1 - トリクロロエタン、ジメチルアセトアミド (D M A)、ニトロメタン、酢酸、またはジメチルスルホキシド (D M S O) である。溶媒および水の混合物は、ポリマーおよび式 (I) の化合物が、噴霧乾燥プロセスを実用的なものとするのに十分に可溶性である限り、好適である。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：アセトンである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：T H F である。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：メタノールである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：エタノールである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：メチルエチルケトンである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：酢酸エチルである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：塩化メチレンである。一部の実施形態では、溶媒の混合物は、ポリマーおよび式 (I) の化合物が、噴霧乾燥プロセスを実用的なものとするのに十分に可溶性である限り、好適である。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物は、メタノール：酢酸エチルである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物は、エタノール：酢酸エチルである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物は、メタノール：ジクロロメタンである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物エタノール：ジクロロメタンである。

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 0 ~ 2 5 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 5 ~ 2 5 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 1 0 ~ 2 5 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 1 5 ~ 2 5 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 1 5 ~ 2 4

10

20

30

40

50

である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 15 ~ 23 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 15 ~ 22 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 15 ~ 21 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 15 ~ 20 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 25 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 24 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 23 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 22 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 21 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 17 ~ 20 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 25 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 24 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 23 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 22 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 21 である。一部の実施形態では、最終懸濁液の攪拌および混合の温度範囲は、約 18 ~ 20 である。

10

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 100 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 30 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 25 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 20 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 15 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 5 ~ 10 kg / 時でありうる。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 30 ~ 50 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 35 ~ 45 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 35 ~ 40 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 40 ~ 45 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 42 ~ 48 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 45 ~ 50 kg / 時である。一部の実施形態では、インライン熱交換器動作範囲を通る懸濁液流量は、約 50 ~ 100 kg / 時であってもよい。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 50 ~ 90 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 50 ~ 80 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 50 ~ 70 kg / 時である。一部の実施形態では、懸濁液流量は、約 50 ~ 60 kg / 時である。

20

30

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 110 ~ 130 、好ましくは約 115 ~ 125 、最も好ましくは約 116 、約 117 、約 118 、約 119 、約 120 、約 121 、約 122 、約 123 、約 124 、約 125 でもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 15 ~ 25 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 25 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 10 ~ 100 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 90 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 80 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 70 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 60 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルで

40

50

の溶液温度は、約 20 ~ 50 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 40 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のノズルの近くまたはノズルでの溶液温度は、約 20 ~ 30 であってもよい。

【0061】

一部の実施形態では、噴霧乾燥ノズル鞘ガス圧力は、約 50 ~ 100 p s i g であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機のパルク乾燥ガス流量は、約 400 ~ 500 k g / 時であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機チャンバの出口温度は約 45 ~ 75 であってもよい。一部の実施形態では、噴霧乾燥機凝縮器の温度は、約 - 5 ~ 約 - 20 であってもよい。

10

【0062】

噴霧乾燥が完了した後、噴霧乾燥された中間体は、攪拌真空乾燥機内で随意に二次的な噴霧乾燥がされる。一部の実施形態では、乾燥温度は、約 30 ~ 60 、好ましくは約 35 ~ 55 、最も好ましくは約 40 ~ 50 とし得る。一部の実施形態では、乾燥持続時間は、約 3 時間未満、好ましくは約 6 時間未満、約 7 時間未満、約 8 時間未満、約 9 時間未満であってもよい。一部の実施形態では、チャンバ圧力は、約 30 ~ 60 m b a r 、好ましくは約 35 ~ 55 m b a r 、最も好ましくは約 40 ~ 50 m b a r であってもよい。

【0063】

一部の実施形態では、ポリマーはイオン性であってもよい。一部の実施形態では、ポリマーは非イオン性であってもよい。一部の実施形態では、薬学的に許容可能なポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン - c o - 酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体(ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる)、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳 - グリコール)酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 1、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 2、ポリ(メタクリル酸 - c o - アクリル酸エチル) 1 : 1、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ポリメタクリル酸 - アクリル酸エチル、ポリメタクリル酸 - メタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸メチル - アクリル酸エチル、ポリトリメチルアンモニオエチルメタクリル酸塩化メチルメタクリル酸 - アクリル酸エチルおよびポリ(メタクリル酸ブチル - c o - (2 - ジメチルアミノエチル)メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能なポリマーである。一部の実施形態では、薬学的に許容可能なポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン - c o - 酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンプロ

20

30

40

50

ック共重合体、グラフト共重合体（ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる）、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（乳-グリコール）酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、ポリ（メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル） 1：1、ポリ（メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル） 1：2、ポリ（メタクリル酸-co-アクリル酸エチル） 1：1、およびそれらの混合物からなる群から選択される。一部の実施形態では、ポリマーは、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セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、加水分解された形態でそれらの繰り返し単位のうちの少なくとも一部分を有するポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、またはそれらのブレンドである。一部の実施形態では、薬学的に許容可能なポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

20

【0064】

一部の実施形態では、式（I）の化合物を含む結果として得られる組成物は、一つ以上のアニリン系物質を含み、式（I）の化合物の重量に基づいて3.0重量%以下の量で各々含む。ジフェニル尿素を含んでもよいその他の不純物は、式（I）の重量に基づいて0.3重量%以下である。

30

【0065】

不純物の特定

式（I）の化合物の純度は、一般的に、不純物が薬学的な使用のために好適なレベルで存在するかどうかを決定するために、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）、または薄層クロマトグラフィー（TLC）などの方法によって分析されてもよい。一般的に、不純物は分光的に特定され、そしてクロマトグラム上のクロマトグラフィーピーク、またはTLCパネル上のスポットとして提供される。

【0066】

ピーク位置が特定の不純物と関連付けられると、その不純物を、クロマトグラム内でその位置に基づいて試料中で特定することができ、ここで、クロマトグラム内の位置は、カラム内の試料の注入と、検出器を通じた不純物の溶出との間の分単位で測定される。クロマトグラム内の位置は、保持時間として知られ、また保持時間の間の比は、相対保持時間として知られている。

40

【0067】

比較的純粋な化合物を、参照基準として使用してもよい。参照基準は参照マーカールと類似しているが、後者は、不純物を検出するためだけでなく、試料中に存在する不純物の量を定量化するためにも使用することができる。異なる。

【0068】

50

一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 5 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 4 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 3 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 2 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 1 重量%以下の量で存在各々する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.75 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 1 重量%以下の量で存在各々する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.75 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.70 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.65 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.60 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.55 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.50 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.45 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.40 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.35 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.30 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.25 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.20 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.15 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、一緒に、または別個に、式(I)の化合物の重量に基づいて、約 0.1 重量%以下の量で各々存在する。一部の実施形態では、アニリン系不純物は、3 - (5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、アニリン、およびそれらの組み合わせから選択される一つ以上のアニリン系不純物によって表現される。

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約 0.30 重量%以下の量で存在し、これは約 0.0001% ~ 最大約 0.30% を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約 0.20 重量%以下の量で存在し、これは約 0.0001% ~ 最大約 0.20% を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約 0.10 重量%以下の量で存在し、これは約 0.0001% ~ 最大約 0.10% を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約 0.075 重量%以下の量で存在し、これは約 0.0001% ~ 最大約 0.075% を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約 0.05 重量%以下の量で存在し、これは約 0.0001% ~ 最大約 0.0

10

20

30

40

50

5%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.04重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.04%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.03重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.03%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.02重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.02%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.01重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.01%を意味する。

【0070】

別の一般的な態様では、本明細書には、約95%超のHPLCによる純度を有する式(I)の化合物を含む医薬組成物が提供されている。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約96%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約97%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約98%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約99%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約99.5%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約99.8%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約99.9%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約90%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約92%よりも大きい。一部の実施形態では、HPLCによる純度は、約94%よりも大きい。

【0071】

本明細書に記述されるように、活性薬剤および薬学的に許容可能なポリマーの分散は、噴霧乾燥プロセスによってなされてもよい。本明細書で使用される場合、「噴霧乾燥分散体」または「噴霧乾燥粉末分散体」という用語は、噴霧乾燥プロセスの生成物を意味し、生成物は、少なくとも一つの活性薬剤およびポリマーなどの少なくとも一つの賦形剤の分散体を含む。

【0072】

噴霧乾燥プロセスでは、活性薬剤および一つ以上のポリマーは共通の溶媒に溶解される。ここで「共通の」とは、化合物の混合物とすることができる溶媒が、活性薬剤およびポリマー(複数可)の両方を溶解することを意味する。活性薬剤およびポリマーの両方が溶解された後、溶媒は噴霧乾燥装置内の蒸発によって急速に除去され、実質的に均一な固体分散体の形成をもたらす。こうした分散体では、活性薬剤はポリマー全体を通して可能な限り均一に分散され、またポリマー(複数可)中に分散された活性薬剤の固溶体とみなすことができる。

【0073】

溶媒は、噴霧乾燥プロセスによって除去される。「噴霧乾燥」という用語は、慣習的に使用され、かつ広く、液体混合物を小さい液滴へと分解し(霧化)、そして液滴からの溶媒の蒸発のための強力な駆動力がある噴霧乾燥装置において混合物から溶媒を急速に除去することが関与するプロセスを指す。噴霧乾燥プロセスおよび噴霧乾燥機器は、概して、Perry's Chemical Engineers' Handbook, pages 20-54 to 20-57 (Sixth Edition 1984)に記述されている。噴霧乾燥プロセスおよび装置の詳細については、Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954), and Masters, Spray Drying Handbook (Fourth Edition 1985)によってレビューされている。さらに、追加的なプロセスならびに噴霧乾燥技法および機器は、概して米国特許第8,343,550号および米国特許第7,780,988号に記述されている。溶媒蒸発のための強い駆動力は、一般的に、噴霧乾燥装置内の溶媒の分圧を、乾燥液滴の温度において溶媒の蒸気圧をはるかに下回って維持することによって提供される。これは、(1)噴霧乾燥装置における圧力を部分真空(例えば、0.01~0

10

20

30

40

50

・ 50気圧)で維持すること、もしくは(2)液滴を温かい乾燥ガスと混合すること、または(3)(1)および(2)の両方によって達成される。加えて、溶媒の蒸発のために必要とされる熱の一部分は、噴霧溶液を加熱することによって提供されてもよい。

【0074】

乾燥ガスは、事実上いかなるガスであってもよいが、可燃性蒸気の点火による火災または爆発のリスクを最小化し、活性薬剤、濃度を高めるポリマー、または分散体中の他の材料の望ましくない酸化を最小化するために、窒素、窒素富化空気、またはアルゴンなどの不活性ガスが利用される。装置のガス入口における乾燥ガスの温度は、典型的に約60~約300である。収集コーンの出口または遠位端における生成物粒子、乾燥ガス、および蒸発溶媒の温度は、典型的に、約0~約100の範囲である。

10

【0075】

噴霧乾燥プロセスのために好適な溶媒は、活性薬剤とポリマーとが相互に可溶性である任意の有機化合物とすることができる。溶媒は比較的毒性が低く、国際調和委員会(ICH)のガイドラインに従って許容可能なレベルまで分散液から除去されるべきである。このレベルまでの溶媒の除去は、トレイ乾燥または二次乾燥などの後続の処理工程を必要とする場合がある。一部の実施形態では、溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、エステル、ハロゲン化アルカン、アミド、スルホン、酸、またはニトロ化合物である。一部の実施形態では、溶媒は、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、またはブタノールである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、またはメチルイソブチルケトン(MIBK)である。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸メチル、酢酸エチル、または酢酸プロピルである。一部の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルTHF、2,5-ジメチルTHF、または2,2,5,5-テトラメチルTHFである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、1,1,1-トリクロロエタン、ジメチルアセトアミド(DMA)、ニトロメタン、酢酸、またはジメチルスルホキシド(DMSO)である。溶媒および水の混合物は、ポリマーおよび式(I)の化合物が、噴霧乾燥プロセスを実用的なものとするのに十分に可溶性である限り、好適である。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：アセトンである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：THFである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：メタノールである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：エタノールである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：メチルエチルケトンである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：酢酸エチルである。一部の実施形態では、水：溶媒混合物は、水：塩化メチレンである。一部の実施形態では、溶媒の混合物は、ポリマーおよび式(I)の化合物が、噴霧乾燥プロセスを実用的なものとするのに十分に可溶性である限り、好適である。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物は、メタノール：酢酸エチルである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物エタノール：酢酸エチルである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物は、メタノール：ジクロロメタンである。一部の実施形態では、溶媒：溶媒混合物エタノール：ジクロロメタンである。

20

30

【0076】

溶媒担持フィードの組成は、分散液中の活性薬剤対ポリマーの望ましい比、および溶媒中の活性薬剤およびポリマーの溶解度に依存する。一般的に、活性薬剤およびポリマーが、固体非晶質分散体を形成するために除去する必要がある溶媒の総量を低減させるために、プロセスの温度範囲で溶媒中に溶解されることを条件として、溶媒担持フィード中で組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を可能な限り高くすることが望ましい。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約0.01重量%~少なくとも約20重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約0.01重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約0.1重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約0.5重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態

40

50

では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 1.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 2.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 3.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 4.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 5.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 6.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 7.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 8.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 9.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。一部の実施形態では、溶媒担持フィードは、少なくとも約 10.0 重量%の組み合わせられた活性薬剤とポリマー濃度を有する。

10

【0077】

乾燥チャンバ内の粒子の平均滞留時間は、少なくとも 10 秒、好ましくは少なくとも 20 秒であるべきである。典型的には、固化後、形成された粉末は、約 5 ~ 60 秒間、噴霧乾燥チャンバに留まり、溶媒のさらなる蒸発を引き起こす。乾燥機から出る際の固体分散体の最終的な溶媒含有量は、分散体中の活性薬剤分子の可動性を低減し、それによってその安定性を改善するため、低くすべきである。一般的に、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 10 重量%未満であるべきである。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 9 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 8 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 7 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 6 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 5 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 4 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 3 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 2 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液の溶媒含有量は、約 1 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液のアセトン含有量は、約 0.5 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液のアセトン含有量は、約 0.3 重量%未満である。一部の実施形態では、分散液が噴霧乾燥チャンバを離れる際の分散液のアセトン含有量は、約 0.1 重量%未満である。溶媒をこのレベルに除去するために、トレイ乾燥などの後続の処理工程を使用してもよい。

20

30

【0078】

医薬組成物および製剤

40

例えば、こうした組成物または医薬組成物は、錠剤、カプセル、ピル、粉末、液体、懸濁液、乳濁液、顆粒、徐放性製剤、溶液、および懸濁液などの形態であってもよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した経口製剤であってもよい。

【0079】

本明細書に記述されるような式 (I) の化合物は、完成した剤形へと形成されてもよい。最終剤形は、投与経路に応じて、液体、固体、または半固体剤形のうちの一つ以上を含む。

【0080】

医薬組成物に採用される賦形剤は、圧縮される材料に良好な粉末流動および圧縮特性を付与することができる。賦形剤の望ましい特性には、低圧縮力で強力な錠剤を作製するこ

50

とができるような高圧縮性、組成物中の他の賦形剤の粉末流動を改善することができる良好な粉末流動特性、および例えば、加工、出荷、および取り扱い中に錠剤が碎けるのを防止するための粘着性が含まれ得る。こうした特性は、医薬組成物の乾式造粒法（例えば、ローラー圧縮、スラッキングによる）、湿式造粒法、噴霧乾燥球形化（例えば、噴霧乾燥分散体、固体ナノ分散体）、または結晶化（例えば、塩形態）などの前処理ステップを介して、これらの賦形剤に付与される。それらは、最終錠剤における役割に従って分類されてもよい。完成錠に物理的特性を与える他の賦形剤は、着色剤および香味剤（例えば、咀嚼錠の場合）である。賦形剤の実施例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients（5th edition）に記載されている（Raymond C. Rowe、Paul J. Sheskey、およびSian C. Owenにより編集、出版者：Pharmaceutical Press.）。

【0081】

本明細書に記載されるように、医薬組成物はまた、薬学的に許容可能なポリマーを含み得る。薬学的に許容可能なポリマーは、イオン性または非イオン性であってもよい。例示的な薬学的に許容可能なポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ（ビニルピロリドン - co - 酢酸ビニル）、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコールからなるグラフト共重合体であって、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニル、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（乳 - グリコール）酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、ポリ（メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル） 1 : 1、ポリ（メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル） 1 : 2、ポリ（メタクリル酸 - co - アクリル酸エチル） 1 : 1、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ポリメタクリル酸 - アクリル酸エチル、ポリメタクリル酸 - メタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸メチル - アクリル酸エチル、ポリトリメチルアンモニオエチルメタクリル酸塩化メチルメタクリル酸 - アクリル酸エチルおよびポリ（メタクリル酸ブチル - co - （2 - ジメチルアミノエチル）メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル）、またはそれらの混合物が含まれる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能なポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ（ビニルピロリドン - co - 酢酸ビニル）、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体（ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる）、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（乳 - グリコール）酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチル

10

20

30

40

50

セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 1、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 2、ポリ(メタクリル酸 - c o - アクリル酸エチル) 1 : 1、およびそれらの混合物からなる群から選択される。一部の実施形態では、薬学的に許容可能なポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【0082】

本明細書に提供される医薬組成物は、例えば、圧縮のための実用的なサイズをもたらしブレンドのバルク重量を増加させるために添加される、一つ以上の充填剤を含むことができる。使用されてもよい充填剤としては、第二リン酸カルシウムなどのカルシウム塩、およびラクトース、スクロース、デキストロース、微結晶性セルロース、マンニトール、およびマルトデキストリンなどの糖のうちの一つ以上が挙げられる。薬学的に許容可能な充填剤および薬学的に許容可能な希釈剤の例としては、粉砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、ソルビトール、スクロース、およびタルクが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、充填剤は、アルファセルロースの制御された加水分解によって製造することができる微結晶性セルロースである。好適な微結晶性セルロースは、約20nm~約200nmの平均粒子サイズを有することになる。好適な微結晶性セルロースとしては、例えば、FMC Corporationにより製造された、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105、およびAvicel PH 200が挙げられる。一部の実施形態では、充填剤はラクトースである。

20

30

【0083】

医薬組成物はまた、潤滑剤を含み得る。本明細書で使用される場合、「潤滑剤」という用語は、典型的には、打錠材料が抜き型にくっつくのを防止し、錠剤圧縮中の摩擦を最小化し、かつ圧縮された錠剤の金型からの取り外しを可能にするために、添加されるものである。潤滑剤の例としては、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、タルク、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、グリセリルベハプテート(glyceryl behaptate)、ポリエチレングリコール、酸化エチレンポリマー(例えば、Carowax)、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸ラウリルマグネシウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な潤滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムが含まれる。一部の実施形態では、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

40

【0084】

本明細書に提供される医薬組成物はまた、滑剤を含んでもよい。本明細書で使用される場合、「滑剤」という用語は、粒子間摩擦を低減することによってなど、その流動性を向上させることができる粉末に添加される物質である。例示的な滑剤としては、コロイダルシリカ、コロイド状二酸化ケイ素、ヒュームドシリカ、CAB-O-SIL(登録商標)M-5P、AEROSIL(登録商標)、タルク、Sylloid(登録商標)、デンプン、およびケイ酸アルミニウムマグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。一部

50

の実施形態では、滑剤は二酸化ケイ素である。賦形剤は、複数の機能を果たし得ることが注目されるべきである。一部の実施形態では、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムも、滑剤として機能し得る。

【 0 0 8 5 】

崩壊剤は、溶解を早める（例えば、錠剤の分解速度を増加させる）ために必要な量で存在する場合がある。本明細書で使用される場合、「崩壊剤」という用語は、経口製剤が水性の環境に置かれた時に、錠剤またはカプセル中の粒子結合の物理的力に対抗することができる賦形剤を指す。崩壊剤としては、デンプン誘導体およびカルボキシメチルセルロースの塩が挙げられる。薬学的に許容可能な崩壊剤の例としては、デンプン、例えば、グリコール酸デンプンナトリウム、アルファ化デンプン、粘土、セルロース、アルギン酸塩、ガム、架橋ポリマー、例えば、架橋ポリビニルピロリドン（例えば、ポリプラスドン（商標）、ポリビニルポリピロリドン、クロスポビドン、架橋カルシウムカルボキシメチルセルロース、および架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（クロスカルメロースナトリウム）、ならびに多糖類が挙げられるが、これらに限定されない 一部の実施形態では、崩壊剤は、クロスポビドン（例えば、PVP-XL）である。

10

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、本明細書には、式（I）によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式（I）の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で一つ以上のアニリン系物質を各々含む。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式（II）の化合物であり、また式（I）の化合物の重量に基づいて約1重量%未満の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式（II）の化合物であり、また式（I）の化合物の重量に基づいて約0.1重量%未満～約0.5重量%の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式（II）の化合物であり、また式（I）の化合物の重量に基づいて約0.01重量%未満～約0.1重量%の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、組成物は、約1%（w/w）未満の3-（5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（メチルアミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オンを含む。一部の実施形態では、組成物は、約0.1%（w/w）～約0.5%（w/w）の3-（5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（メチルアミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オンを含む。一部の実施形態では、組成物は、約0.01%（w/w）～約0.1%（w/w）の3-（5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（メチルアミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オンを含む。

20

30

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態では、組成物は、式（I）の化合物の重量に基づいて、10重量%未満の式（III）で表現される化合物をさらに含む。

【 化 2 0 】



式（III）

40

【 0 0 8 8 】

一部の実施形態では、組成物は、式（I）の化合物の重量に基づいて、3重量%未満の式（III）で表現される化合物をさらに含む。

50

【化 2 1】



式 (I I I)

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、1 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

10

【化 2 2】



式 (I I I)

20

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

【化 2 3】



式 (I I I)

30

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

【化 2 4】



式 (I I I)

40

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、本明細書には、式 (I) によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 1 0 重量 % 未満の式 (I I I

50

)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約7重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約3重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.1重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。一部の実施形態では、本明細書には、式(I)によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.01重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

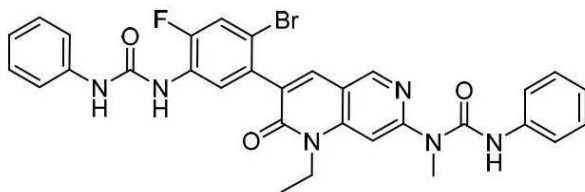
10

20

【0093】

別の実施形態では、本明細書には、式(I)の化合物と、一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物が記述されており、医薬組成物は、一つ以上のアニリン系物質と、式(III)で表現される化合物：

【化25】



式(III)

30

を、式(I)の化合物の重量に基づいて、3.0重量%以下の量で各々含む。

【0094】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.5重量%以下の一つ以上のアニリン系物質を有する。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.3重量%以下のアニリン系物質を有する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式(II)：

40

【化26】



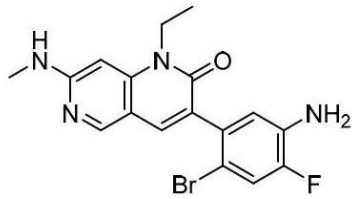
式(II)

によって表現される化合物、アニリン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択さ

50

れる。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) :

【化 2 7】

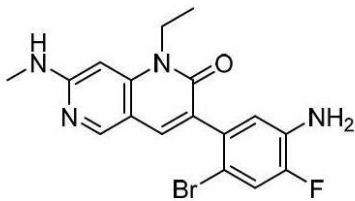


式 (I I)

10

によって表現される化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 1 重量 % 未満の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) :

【化 2 8】

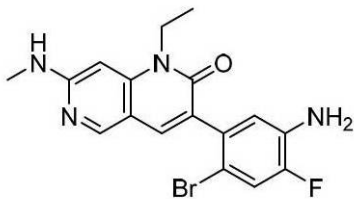


式 (I I)

20

によって表現される化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) :

【化 2 9】



式 (I I)

30

によって表現される化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 1 重量 % 未満の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の量で組成物中に存在する。

40

【 0 0 9 5】

一部の実施形態では、本明細書で記述するのは、式 (I) によって表現される化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む固体分散体であり、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3 . 0 重量 % 以下の量で一つ以上のアニリン系物質を各々含む。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) の化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 1 重量 % 未満の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) の化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式

50

(I I) の化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、固体分散体は、約 1 % (w / w) 未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、固体分散体は、約 0 . 1 % (w / w) ~ 約 0 . 5 % (w / w) の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、固体分散体は、約 0 . 0 1 % (w / w) ~ 約 0 . 1 % (w / w) の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。

10

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、1 0 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

【 化 3 0 】



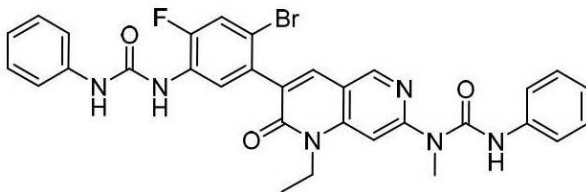
式 (I I I)

20

【 0 0 9 7 】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 3 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

【 化 3 1 】



式 (I I I)

30

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 1 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

40

【 化 3 2 】



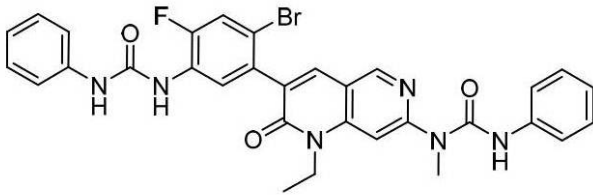
式 (I I I)

50

【 0 0 9 9 】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 3 3 】



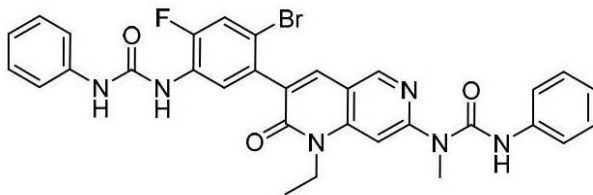
式 (I I I)

10

【 0 1 0 0 】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 0 . 1 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 3 4 】



式 (I I I)

20

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態では、本明細書で記述するのは、ポリマー、式 (I) によって表現される化合物、および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であり、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 5 0 重量 % 以下の量で、一つ以上のアニリン系物質を各々含む。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) の化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 1 % 未満の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、一つ以上のアニリン系物質は、式 (I I) の化合物であり、また式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の量で組成物中に存在する。一部の実施形態では、固体分散体は、約 0 . 1 % (w / w) ~ 約 0 . 5 % (w / w) の 3 - (5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、固体分散体は、約 0 . 0 1 % (w / w) ~ 約 0 . 1 % (w / w) の 3 - (5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。

30

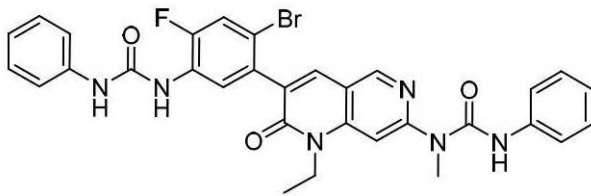
40

【 0 1 0 2 】

一部の実施形態では、固体分散体は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 0 . 5 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物をさらに含む。

50

【化 3 5】



式 (III)

10

【0103】

一部の実施形態では、固体分散体は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 0.01 重量% ~ 約 0.1 重量% の式 (III) で表現される化合物をさらに含む。

【化 3 6】



式 (III)

20

【0104】

一部の実施形態では、固体分散体は、固体分散体の総重量に基づいて、約 10 重量% ~ 約 50 重量%、または約 10 重量% ~ 約 30 重量%、または約 20 重量% ~ 約 30 重量% の式 (I) によって表現される化合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、固体分散体の総重量に基づいて約 25 重量% の、式 (I) によって表現される化合物を含んでもよい。

【0105】

一部の実施形態では、本明細書に提供される固体分散体は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン-co-酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体(ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる)、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳-グリコール)酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル) 1:1、ポリ(

30

40

50

メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 2、ポリ(メタクリル酸 - c o - アクリル酸エチル) 1 : 1、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ポリメタクリル酸 - アクリル酸エチル、ポリメタクリル酸 - メタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸メチル - アクリル酸エチル、ポリトリメチルアンモニオエチルメタクリル酸塩化メチルメタクリル酸 - アクリル酸エチルおよびポリ(メタクリル酸ブチル - c o - (2 - ジメチルアミノエチル)メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能なポリマーを含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される固体分散体は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン - c o - 酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体(ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる)、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳 - グリコール)酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 1、ポリ(メタクリル酸 - c o - メタクリル酸メチル) 1 : 2、ポリ(メタクリル酸 - c o - アクリル酸エチル) 1 : 1、およびそれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能なポリマーを含む。例えば、本明細書に提供される製剤中の薬学的に許容可能なポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

20

30

【0106】

一部の実施形態では、固体分散体は、式(I)によって表現される化合物と、薬学的に許容可能なポリマーとを、約40 : 60 ~ 約10 : 90、または約30 : 70 ~ 約20 : 80の比で含む。一部の実施形態では、式(I)によって表現される化合物および薬学的に許容可能なポリマーは、約25 : 75の比率であってもよい。

【0107】

また、本明細書には、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 式(I)によって表現される化合物を含む固体噴霧乾燥分散体、および薬学的に許容可能なポリマー、(ii) 一つ以上の充填剤、(iii) 崩壊剤、(iv) 滑剤、および(v) 潤滑剤、を含む顆粒内ブレンドと、(b) 顆粒外ブレンドであって、(i) 滑剤、および(ii) 潤滑剤、を含む顆粒外ブレンドと、を含む薬剤の組成が提供されている。

40

【0108】

一部の実施形態では、内部および顆粒外ブレンドのブレンドは、約90 : 10 ~ 約99 . 5 : 0 . 5の比である。例えば、内部および顆粒外ブレンドのブレンドは、約99 : 1の比であってもよい。

【0109】

一部の実施形態では、顆粒内ブレンドの固体分散体は、固体噴霧乾燥分散体の総重量に基づいて、約10重量% ~ 約50重量%、または約10重量% ~ 約30重量%、または約20重量% ~ 約30重量%の式(I)によって表現される化合物を含む。一部の実施形態

50

では、固体噴霧乾燥分散体は、固体噴霧乾燥分散体の総重量に基づいて約 25 重量%の、式 (I) によって表現される化合物を含んでもよい。

【0110】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン-co-酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体(ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる)、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳-グリコール)酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル) 1:1、ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル) 1:2、ポリ(メタクリル酸-co-アクリル酸エチル) 1:1、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ポリメタクリル酸-アクリル酸エチル、ポリメタクリル酸-メタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸メチル-アクリル酸エチル、ポリトリメチルアンモニオエチルメタクリル酸塩化メチルメタクリル酸-アクリル酸エチルおよびポリ(メタクリル酸ブチル-co-(2-ジメチルアミノエチル)メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能なポリマーを含む。

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ(ビニルピロリドン-co-酢酸ビニル)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、グラフト共重合体(ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタムおよびポリ酢酸ビニルからなる)、ポリメタクリル酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリカプロラクタム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳-グリコール)酸、脂質、セルロース、プルラン、デキストラン、マルトデキストリン、ヒアルロン酸、ポリシアル酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、フコイダン、多硫酸ペントサン、スピルラン、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸メチルセルロース、デキストラン、デキストラン酢酸塩、デキストランプロピオン酸塩、デキストランコハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸塩、デキストラン酢酸コハク酸塩、デキストランプロピオン酸コハク酸塩、デキストラン酢酸プロピオン酸コハク酸塩、ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル) 1:1、ポリ(メタクリル酸-co-

10

20

30

40

50

メタクリル酸メチル) 1 : 2、ポリ(メタクリル酸 - co - アクリル酸エチル) 1 : 1、およびそれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能なポリマーを含む。例えば、薬学的に許容可能なポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0111】

一部の実施形態では、医薬組成物は、式(I)によって表現される化合物と、薬学的に許容可能なポリマーとを、約40 : 60 ~ 約10 : 90、または約30 : 70 ~ 約20 : 80の比で含む。一部の実施形態では、式(I)によって表現される化合物および薬学的に許容可能なポリマーは、約25 : 75の比率であってもよい。

【0112】

一部の実施形態では、医薬組成物の顆粒内ブレンドは、一つ以上の充填剤を含み、一つ以上の充填剤の総量は、医薬組成物の総重量に基づいて約40重量% ~ 約80重量%である。一つ以上の充填剤は、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、ショ糖エステル、またはその水和物である。一部の実施形態では、顆粒内ブレンドは、二つの充填剤を含む。顆粒内ブレンドが二つの充填剤を含む場合、各充填剤は、独立して医薬組成物の総重量に基づいて、約20重量% ~ 約40重量%、例えば約33重量%の量で存在してもよい。一部の実施形態では、一方の充填剤が微結晶性セルロースであってもよく、他方の充填剤がラクトース水和物であってもよい。

【0113】

一部の実施形態では、医薬組成物の顆粒内ブレンドは、医薬組成物の総重量に基づいて、約1重量% ~ 約10重量%、例えば、約5重量%の崩壊剤を含む。崩壊剤は、クロスロビドン、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、微結晶性セルロース、またはアルファ化デンプンである。一部の実施形態では、顆粒内ブレンド中の崩壊剤は、クロスロビドンであってもよい。

【0114】

一部の実施形態では、顆粒内ブレンドの滑剤は、医薬組成物の総重量に基づいて、約0.1% ~ 約1%、例えば約0.5%の量で存在する。例えば、顆粒内ブレンドの滑剤は二酸化ケイ素であってもよい。

【0115】

一部の実施形態では、顆粒外ブレンドの滑剤は、医薬組成物の総重量に基づいて、約0.1% ~ 約1%、例えば約0.5%の量で存在する。一部の実施形態では、顆粒外ブレンドの滑剤は、二酸化ケイ素であってもよい。

【0116】

一部の実施形態では、顆粒内ブレンドの潤滑剤は、医薬組成物の総重量に基づいて、約0.1% ~ 約1%、例えば約0.5%の量で存在する。一部の実施形態では、顆粒内ブレンドの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、水素化ひまし油、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、タルク、微結晶性セルロース、またはショ糖エステルである。例えば、顆粒内ブレンドの潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであってもよい。

【0117】

一部の実施形態では、顆粒外ブレンドの潤滑剤は、医薬組成物の総重量に基づいて、約0.1% ~ 約1%、例えば約0.5%の量で存在する。一部の実施形態では、顆粒外ブレンドの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、水素化ひまし油、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、タルク、微結晶性セルロース、またはショ糖エステルである。一例として、顆粒外ブレンドの潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであってもよい。

【0118】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約10重量%以

10

20

30

40

50

下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約7重量%以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5重量%以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約3重量%以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約10重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約7重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約3重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約2重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1重量%未満の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.1重量%~約0.5重量%の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.01重量%~約0.1重量%の3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(式(II)の化合物)を含む。

10

20

【0119】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて10重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

30

【化37】



式(III)

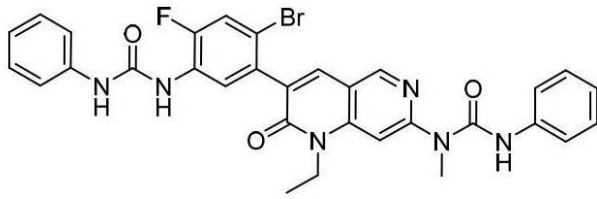
40

【0120】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて7重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

50

【化 3 8】



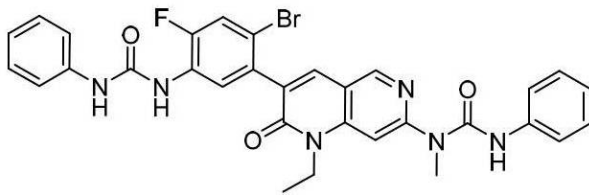
式 (I I I)

10

【 0 1 2 1】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 5 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 3 9】



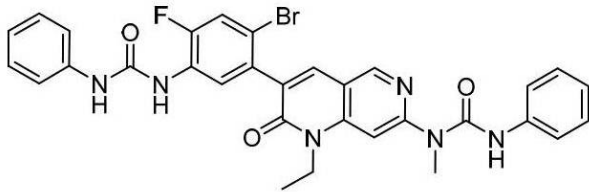
式 (I I I)

20

【 0 1 2 2】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 3 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 4 0】



式 (I I I)

30

【 0 1 2 3】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 1 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 4 1】



式 (I I I)

40

50

【 0 1 2 4 】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 1 重量% 未満 ~ 約 0 . 5 重量% の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 4 2 】



式 (I I I)

10

【 0 1 2 5 】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量% 未満 ~ 約 0 . 1 重量% の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 4 3 】



式 (I I I)

20

【 0 1 2 6 】

一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 医薬組成物の総重量に基づいて、約 3 3 % 重量の固体噴霧乾燥分散体であって、固体噴霧乾燥分散体が、9 5 % 超の H P L C による純度を有する式 (I) によって表現される化合物および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む固体噴霧乾燥分散体を含み、固体噴霧乾燥分散体が、固体噴霧乾燥分散体の総重量に基づいて、約 2 5 重量% の式 (I) によって表現される化合物を含む、固体噴霧乾燥分散体、(i i) 医薬組成物の総量に基づき、約 3 0 重量% の微結晶性セルロース、(i i i) 医薬組成物の総量に基づき、約 3 0 重量% のラクトース一水和物、(i v) 医薬組成物の総量に基づき、約 5 重量% のクロスポビドン、(v) 医薬組成物の総量に基づき、約 0 . 5 重量% の二酸化ケイ素、および(v i) 医薬組成物の総量に基づき、約 0 . 5 重量% のステアリン酸マグネシウムを含む、顆粒内ブレンドと、

30

(b) 顆粒外ブレンドであって、(i) 医薬組成物の総量に基づき、約 0 . 5 重量% の二酸化ケイ素、および(i i) 医薬組成物の総量に基づき約 0 . 5 重量% のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外ブレンドと、を含む医薬組成物である。

40

【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 式 (I) によって表現される化合物および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、約 2 0 0 m g の固体噴霧乾燥分散体であって、固体噴霧乾燥分散体が、約 5 0 m g の式 (I) によって表現される化合物を含む、固体噴霧乾燥分散体、(i i) 約 1 7 9 m g の微結晶性セルロース、(i i i) 約 1 7 9 m g のラクトース一水和物、(i v) 約 3 0 m g のクロスポビドン、(v) 約 3 m g の二酸化ケイ素、および(v i) 約 3 m g のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内ブレンドと、(b) 顆粒外ブレンドであっ

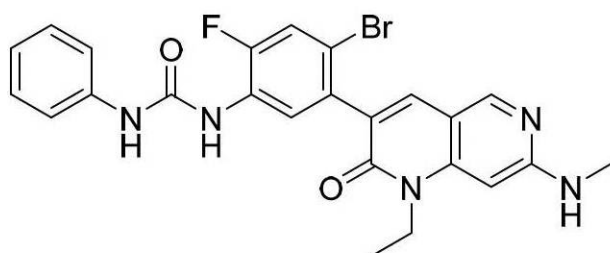
50

て、(i) 約 3 m g の二酸化ケイ素、および (i i) 約 3 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、顆粒外ブレンドとを含む、医薬組成物である。

【 0 1 2 8 】

一実施形態では、本明細書には、a) 式 (I)

【 化 4 4 】



式 (I)

10

によって表現される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体、と、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物が記載されており、アニリン系物質は、約 3 . 0 重量 % 以下の量でしか存在しない。

【 0 1 2 9 】

一実施形態では、アニリン系物質は、組成物中に存在する式 (I) の化合物の総重量に基づいて、約 0 . 5 重量 % 以下の量で存在する。

20

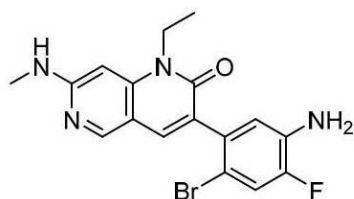
【 0 1 3 0 】

一実施形態では、アニリン系物質は、組成物中に存在する式 (I) の化合物の総重量に基づいて、約 0 . 3 重量 % 以下の量で存在する。

【 0 1 3 1 】

一実施形態では、アニリン系物質は、式 (I I)

【 化 4 5 】



式 (I I)

30

の化合物、アニリン、またはそれらの組み合わせのうちの一つである。

【 0 1 3 2 】

一実施形態では、化合物は、実質的に非晶質形態の遊離塩基として固体分散体中に存在する。

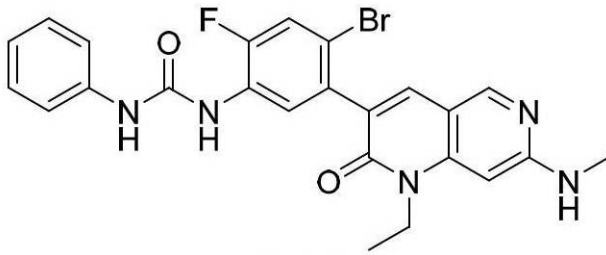
40

【 0 1 3 3 】

一実施形態では、本明細書には、a) 非晶質形態の式 (I) によって表現される化合物、

50

【化 4 6】

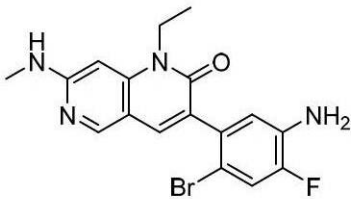


式 (I)

10

および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体と、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体であって、式 (I I) によって表現される化合物、

【化 4 7】



式 (I I)

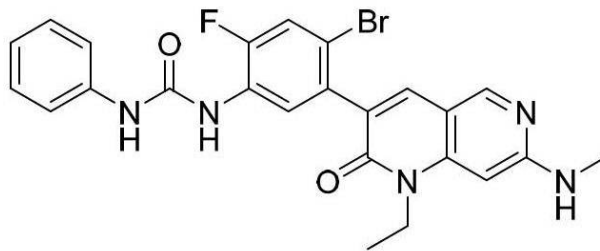
20

アニリン、およびジフェニル尿素の各々が、組成物の総重量に基づいて、約 1 . 5 重量%以下の量で存在する担体と、を含む医薬組成物が記述されている。

【 0 1 3 4】

一実施形態では、本明細書には、a) 非晶質形態の式 (I) によって表現される化合物、

【化 4 8】



式 (I)

30

および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体と、b) 一つ以上の薬学的に許容可能な担体が記述されており、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約 0 . 5 重量%以下の量で存在する担体と、を含む医薬組成物である。

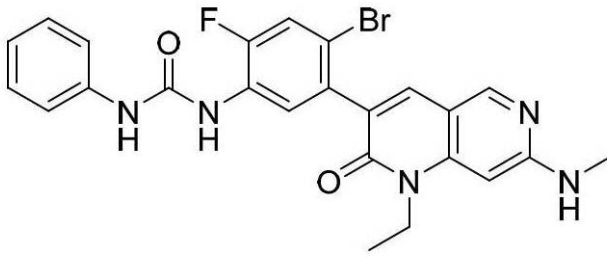
40

【 0 1 3 5】

一実施形態では、本明細書には、顆粒内ブレンドであって、顆粒内ブレンドが、50 mgの化合物を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、増量剤および/または充填剤、ならびに潤滑剤および/または滑剤を含む、顆粒内ブレンドと、滑剤および/または潤滑剤を含む顆粒外ブレンドと、を含み、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約 0 . 5 重量%以下の量で存在すること、によって表現される化合物

50

【化 4 9】



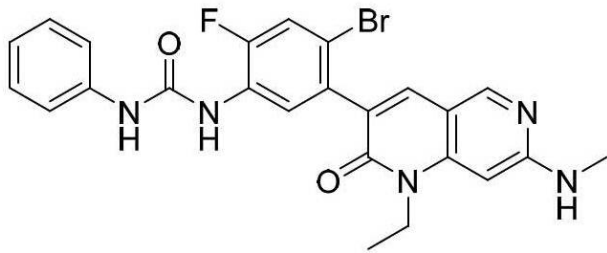
10

の 50 mg の単一用量単位に対する、薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

【0136】

一実施形態では、本明細書には、50 mg の非晶質形態で存在する化合物を有する固体分散体と、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、増量剤と、充填剤と、潤滑剤および/または滑剤と、を含み、ジフェニル尿素が組成物の総重量に基づいて約 0.5 % 以下の量で存在することによって表現される、50 mg の化合物

【化 5 0】



20

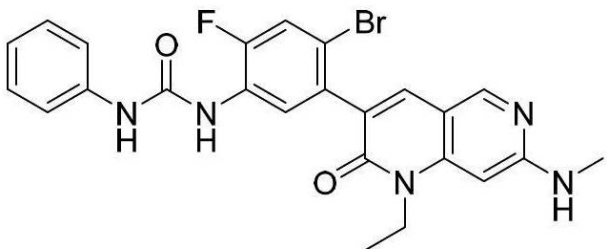
を患者に経口的に送達するための薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

【0137】

一実施形態では、本明細書には、50 mg の化合物

30

【化 5 1】



40

を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する固体分散体と、ポリマーと、医薬組成物の総量に基づき約 25 ~ 45 重量% の増量剤と、医薬組成物の総量に基づき約 25 ~ 45 % 重量の充填剤と、滑剤および/または潤滑剤と、を含み、1 か月、3 か月、または 6 か月の間 25 ~ 60 % の相対湿度に曝露された時、組成物が、約 1.5 % (w/w) を越えない 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1H) - オンを有することによって表現される 50 mg の化合物を経口的に送達するための薬学的に許容可能な組成物が記述されている。

【0138】

50

一部の実施形態では、ポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0139】

一部の実施形態では、増量剤は、微結晶性セルロースである。

【0140】

一部の実施形態では、充填剤は、ラクトースまたはその水和物である。

【0141】

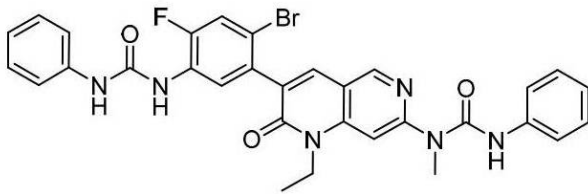
一部の実施形態では、組成物は錠剤の形態にある。

【0142】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて10重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

10

【化52】



式(III)

20

【0143】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて7重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

【化53】



式(III)

30

【0144】

一部の実施形態では、組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて5重量%未満の式(III)で表現される化合物を含む。

【化54】



式(III)

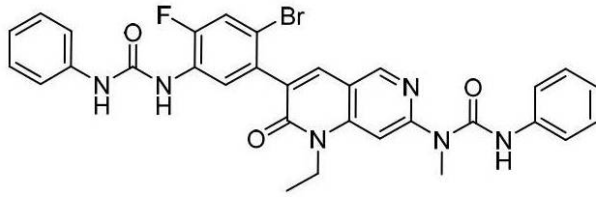
40

【0145】

50

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 3 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 5 5】



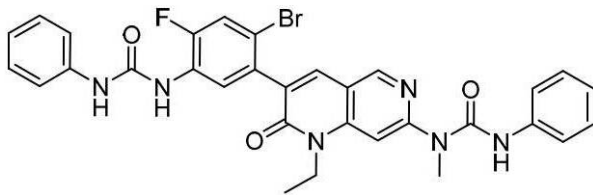
式 (I I I)

10

【 0 1 4 6】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 1 重量 % 未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 5 6】



式 (I I I)

20

【 0 1 4 7】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 5 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 5 7】



式 (I I I)

30

【 0 1 4 8】

一部の実施形態では、組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量 % 未満 ~ 約 0 . 1 重量 % の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 5 8】



式 (I I I)

50

【 0 1 4 9 】

医薬組成物はまた、錠剤として提供されてもよい。錠剤は、未コーティング、フィルム、もしくは糖コーティング分割、型押し、プレーン、層状、または徐放性であってもよい。様々なサイズ、形状、および色で作製することができる。錠剤は、嚥下、咀嚼、または口腔内もしくは舌下で溶解されうる。

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、約 50 mg の式 (I) によって表現される化合物を提供する錠剤であり、錠剤は、(a) 顆粒内ブレンドであって、(i) 約 50 mg の化合物および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、約 195 mg ~ 約 205 mg の固体噴霧乾燥分散体、(i i) 約 177 mg ~ 約 181 mg の微結晶性セルロース、(i i i) 約 177 mg ~ 約 181 mg のラクトース水和物、および(i v) 約 28 mg ~ 約 32 mg のクロスボイドンを含む顆粒内ブレンドと、(b) 顆粒外ブレンドであって、(i) 約 2 mg ~ 約 4 mg の二酸化ケイ素、および(i i) 約 2 mg ~ 約 4 mg のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外ブレンドとを含む。

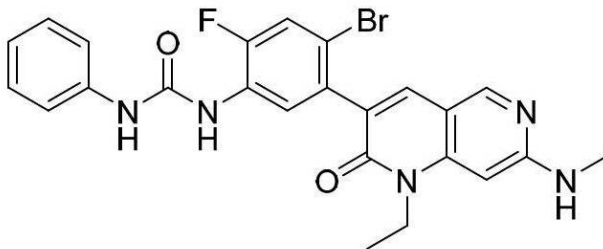
10

【 0 1 5 1 】

一実施形態では、本明細書には、錠剤が、50 mg の化合物を有する固体分散体であって、化合物が非晶質形態で存在する、固体分散体と、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、錠剤の総重量に基づいて約 25 ~ 35 % 重量の微結晶性セルロースと、医薬組成物の総重量に基づき約 25 ~ 35 % 重量% のラクトースまたはその水和物と、を含むことであって、ジフェニル尿素が、組成物の総重量に基づいて約 0 . 5 重量% 以下の量で存在すること、によって表現される 50 mg の化合物

20

【 化 5 9 】



30

を有する薬学的に許容可能な錠剤が記述されている。一部の実施形態では、錠剤は、ステアリン酸マグネシウム、クロスボイドン、および二酸化ケイ素のうち少なくとも一つをさらに含む。

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 10 重量% 以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 7 重量% 以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 5 重量% 以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 3 重量% 以下の一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 10 重量% 未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 7 重量% 未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 5 重量% 未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (

40

50

式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 3 重量%未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 2 重量%未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 1 重量%未満の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 1 重量% ~ 約 0 . 5 重量%の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量% ~ 約 0 . 1 重量%の 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (式 (I I) の化合物) を含む。

10

【 0 1 5 3 】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 1 0 重量%未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 6 0 】

20



式 (I I I)

【 0 1 5 4 】

30

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 7 重量%未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【 化 6 1 】



式 (I I I)

40

【 0 1 5 5 】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 5 重量%未満の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

50

【化 6 2】



式 (III)

10

【0156】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 3 重量%未満の式 (III) で表現される化合物を含む。

【化 6 3】



式 (III)

20

【0157】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて 1 重量%未満の式 (III) で表現される化合物を含む。

【化 6 4】



式 (III)

30

【0158】

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0.1 重量%未満 ~ 約 0.5 重量%の式 (III) で表現される化合物を含む。

【化 6 5】



式 (III)

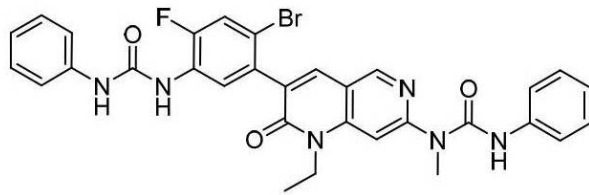
40

【0159】

50

一部の実施形態では、錠剤は、式 (I) の化合物の重量に基づいて、約 0 . 0 1 重量% ~ 約 0 . 1 重量% の式 (I I I) で表現される化合物を含む。

【化 6 6】



式 (I I I)

10

【 0 1 6 0】

治療方法

式 (I) の化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、本明細書に記述されるように式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3 . 0 重量% 以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む医薬組成物は、c - K I T の広域スペクトル阻害剤である。

【 0 1 6 1】

式 (I) の化合物によって治療され得る障害は、消化管間質腫瘍 (G I S T)、N F - 1 - 欠乏性消化管間質腫瘍、コハク酸デヒドロゲナーゼ (S D H) 欠乏性胃腸間質腫瘍、K I T 駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、肺癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、悪性末梢神経鞘肉腫、好酸球増多症候群、K I T 駆動型胚細胞腫瘍 (例えば、精巢胚細胞)、K I T 駆動型皮膚癌、K I T 駆動型腎細胞癌、陰茎癌、P D G F R A 駆動型陰茎癌、前立腺癌、P D G F R A 駆動型前立腺癌、P D G F R A 駆動型非黒色腫皮膚癌、P D G F R A 駆動型グリア芽細胞腫、P D G F R A 駆動型肉腫、P D G F R A 駆動型神経グリア芽細胞腫、P D G F R A 駆動型膀胱癌、または 膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または胸部肉腫 (例えば、膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または P D G F R B 変異を含む胸部肉腫を含む) を含むが、これらに限定されない。

20

30

【 0 1 6 2】

したがって、別の実施形態では、本明細書には、治療を必要とする患者において、消化管間質腫瘍 (G I S T)、K I T 駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の明細書に記載の組成物を患者に投与することを含む。

40

【 0 1 6 3】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、消化管間質腫瘍 (G I S T)、K I T 駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A 駆動型消化管間質腫瘍、肺癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、悪性末梢神経鞘肉腫、および好酸球増多症候群からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の明細書に記載される組成物を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍 (G I S T) である。

50

【 0 1 6 4 】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、K I T 駆動型胚細胞腫瘍（例えば、精巣胚細胞）、K I T 駆動型皮膚癌、またはK I T 駆動型腎細胞癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

【 0 1 6 5 】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、陰茎癌、P D G F R A 駆動型陰茎癌、前立腺癌、P D G F R A 駆動型前立腺癌、P D G F R A 駆動型非黒色腫皮膚癌、P D G F R A 駆動型神経膠腫、P D G F R A 駆動型肉腫、P D G F R A 駆動型神経グリア芽細胞腫、またはP D G F R A 駆動型膀胱癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

10

【 0 1 6 6 】

また、別の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者において、腔癌、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または乳腺肉腫からなる群から選択されるP D G F R B 突然変異を含む疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

【 0 1 6 7 】

一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、それを必要とする患者において、K I T 突然変異またはP D G F R A 突然変異による疾患を治療するための方法であり、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、それを必要とする患者において、K I T 突然変異およびP D G F R A 突然変異による疾患を治療するための方法であり、治療有効量の本明細書に記述される組成物または一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、それを必要とする患者において、パッセンジャーP D G F R B 突然変異を含むK I T 突然変異またはP D G F R A 突然変異による疾患を治療するための方法であり、治療有効量の本明細書に記述される組成物を患者に投与することを含む。

20

【 0 1 6 8 】

一部の実施形態では、本明細書には、治療を必要とする患者において、胃腸間質腫瘍（G I S T）、K I T 駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫（例えば、K I T 主導の黒色腫またはP D G F R A 主導の黒色腫またはP D G F R 主導の黒色腫）、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の組成物または本明細書に記載の一つ以上の錠剤を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫または非皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、皮膚黒色腫である。一部の実施形態では、皮膚黒色腫は、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端黒子型黒色腫、または無色素性および線維形成性黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、非皮膚（皮膚以外の）黒色腫である。一部の実施形態では、黒色腫は、非皮膚性黒色腫は、眼内黒色腫または粘膜黒色腫である。一部の実施形態では、疾患は、c - K I T および / またはP D G F R A、ならびに / またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は、K I T 駆動型胚細胞腫瘍（例えば、精巣胚細胞）、K I T 駆動型皮膚癌（例えば、K I T 駆動型扁平上皮癌、K I T 駆動型メルケル細胞癌、ブドウ膜黒色腫、非黒色腫皮膚癌）、またはK I T 駆動型腎細胞癌（例えば、腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌）からなる群から選択される。一部の実施形態では、疾患は、陰茎癌、P D G F R A 駆動型陰茎癌、前立腺癌、P D G F R A 駆動型前立腺癌、P D G F R A 駆動型非黒色腫皮膚癌、P D G F R A 駆動型神経膠腫、

30

40

50

PDGFR A 駆動型肉腫、PDGFR A 駆動型神経グリア芽細胞腫、またはPDGFR A 駆動型膵癌からなる群から選択される。一部の実施形態では、PDGFR B 突然変異を含む疾患は、腫瘍、前立腺癌、陰茎癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、または乳腺肉腫からなる群から選択される。

【0169】

別の実施形態ではまた、本明細書には、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT 駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療するための薬剤を調製する本明細書に記載の組成物の使用が提供されている。一部の実施形態では、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT 駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、肺癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、悪性末梢神経鞘肉腫、および好酸球増多症候群からなる群から選択される疾患の治療のための薬剤の調製。

10

【0170】

一部の実施形態では、本明細書には、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT 駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫(例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT 駆動型黒色腫またはPDGFR A 駆動型黒色腫またはPDGFR 駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の、式(I)の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含み、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する、一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、疾患は、c-KIT および/またはPDGFR A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、KIT 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、本明細書で提供するのは、それを必要とする患者に、治療有効量の、式(I)の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物を投与することを含み、腫瘍進行のPDGFR キナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防する方法であり、医薬組成物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、PDGFR キナーゼの過剰発現、発癌性のPDGFR のミスセンス突然変異、発癌性のPDGFR の欠失突然変異、PDGFR 融合タンパク質を生じさせる発癌性のPDGFR 遺伝子の再構成、PDGFR の遺伝子内インフレーム欠失、および/または発癌性のPDGFR の遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、式(I)の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、医薬組成物が、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、医薬組成物は、癌患者に投与され、ここで癌は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症

20

30

40

50

候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍 (GIST) である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、式 (I) の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、医薬組成物が、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、医薬組成物は、単一の薬剤として、または他の癌標的治療薬、癌標的生物製剤、免疫チェックポイント阻害剤、もしくは化学療法剤と組み合わせて投与される。

10

【0171】

一部の実施形態では、本明細書に記述される治療の方法は、外科手術の前に (ネオアジュバント療法として)、本明細書に記述される式 (I) の化合物の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、外科手術の後に (アジュバント療法として)、本明細書に記述される式 (I) の化合物の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0172】

式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、医薬組成物が、本明細書に記述されるような式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、c-KIT の広域スペクトル阻害剤である。一部の実施形態では、本明細書には、消化管間質腫瘍 (GIST)、KIT 駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫 (例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT 駆動型黒色腫または PGDFR A 駆動型黒色腫または PGDFR 駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の、式 (I) の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散剤を、それを必要とする患者に投与することを含み、医薬組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する、一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、疾患は、c-KIT および/または PDGFR A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍 (GIST) である。一部の実施形態では、疾患は、KIT 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者に、治療有効量の、式 (I) の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体を投与することを含む、腫瘍進行の PDGFR キナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防する方法が提供されており、医薬組成物は、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、PDGFR キナーゼの過剰発現、発癌性の PDGFR のミスセンス突然変異、発癌性の PDGFR の欠失突然変異、PDGFR 融合タンパク質を生じさせる発癌性の PDGFR 遺伝子の再構成、PDGFR の遺伝子内インフレーム欠失、および/または発癌性の PDGFR の遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、式 (I) の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、医薬組成物が、式 (I) の化合物の重量

20

30

40

50

に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、癌患者に投与され、ここで癌は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍 (GIST) である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、医薬組成物が、式 (I) の化合物の重量に基づいて約 3.0 重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、単一の薬剤として、または他の癌標的治療薬、癌標的生物製剤、免疫チェックポイント阻害剤、もしくは化学療法剤と組み合わせて投与される。

10

【0173】

本明細書に記述されるような約 95%超の HPLC による純度を有する、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体は、c-KIT の広域スペクトル阻害剤である。一部の実施形態では、本明細書には、消化管間質腫瘍 (GIST)、KIT 駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫 (例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT 駆動型黒色腫または PGDFR A 駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の、約 95%超の HPLC による純度を有する、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体を、それを必要とする患者に投与することを含む。一部の実施形態では、疾患は、c-KIT および/または PDGFR A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍 (GIST) である。一部の実施形態では、疾患は、KIT 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者に、治療有効量の、約 95%超の HPLC による純度を有する、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体を投与することを含む、腫瘍進行の PDGFR キナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防する方法が提供されている。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、PDGFR キナーゼの過剰発現、発癌性の PDGFR のミスセンス突然変異、発癌性の PDGFR の欠失突然変異、PDGFR 融合タンパク質を生じさせる発癌性の PDGFR 遺伝子の再構成、PDGFR の遺伝子内インフレーム欠失、および/または発癌性の PDGFR の遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、約 95%超の HPLC による純度を有する、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体は、癌患者に投与され、ここで癌は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A 駆動型消化管間質腫瘍 (GIST) である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形

20

30

40

50

態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、約95%超のHPLCによる純度を有する、式(I)の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、固体分散体は、単一の薬剤として、または他の癌標的治療薬、癌標的生物製剤、免疫チェックポイント阻害剤、もしくは化学療法薬と組み合わせて投与される。

【0174】

式(I)の化合物であって、化合物が、本明細書に記述されるような式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、化合物は、c-KITの広域スペクトル阻害剤である。一部の実施形態では、本明細書には、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFR α 駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫(例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT駆動型黒色腫またはPGDFR α 駆動型黒色腫またはPGDFR β 駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療する方法が提供されており、治療有効量の、式(I)の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含み、化合物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する、一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、疾患は、c-KITおよび/またはPDGFR α 、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、KIT駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR α 駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、本明細書には、それを必要とする患者に、治療有効量の、式(I)の化合物を投与することを含み、腫瘍進行のPDGFR α キナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防する方法が提供されており、化合物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、PDGFR α キナーゼの過剰発現、発癌性のPDGFR α のミスセンス突然変異、発癌性のPDGFR α の欠失突然変異、PDGFR α 融合タンパク質を生じさせる発癌性のPDGFR α 遺伝子の再構成、PDGFR α の遺伝子内インフレーム欠失、および/または発癌性のPDGFR α の遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、式(I)の化合物であって、化合物が、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、化合物は、癌患者に投与され、ここで癌は、PDGFR α 駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR α 駆動型消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、式(I)の化合物であって、化合物が、式(I)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、化合物は、単一の薬剤として、または他の癌標的治療薬、癌標的生物製剤、免疫チェックポイント阻害剤、もしくは化学療法剤と組み合わせて投与される。

【0175】

一部の実施形態では、式(I)の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦

10

20

30

40

50

形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、医薬組成物が、本明細書に記述されるような式(Ⅰ)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、医薬組成物は、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFRα駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫(例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT駆動型黒色腫またはPGDFRA駆動型黒色腫またはPGDFR駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療のための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では、疾患は、c-KITおよび/またはPDGFRα、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、KIT駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFRα駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物、および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、医薬組成物が、式(Ⅰ)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、医薬組成物は、腫瘍のPDGFRキナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防するための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、PDGFRキナーゼの過剰発現、発癌性のPDGFRのミスセンス突然変異、発癌性のPDGFRの欠失突然変異、PDGFR融合タンパク質を生じさせる発癌性のPDGFR遺伝子の再構成、PDGFRの遺伝子内インフレーム欠失、および/または発癌性のPDGFRの遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物および一つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物であって、医薬組成物が、式(Ⅰ)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、医薬組成物は、疾患の治療のための薬剤の調製において使用され、疾患は、PDGFRα駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFRα駆動型消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。

【0176】

一部の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、固体分散体が、本明細書に記述されるような式(Ⅰ)の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、消化管間質腫瘍(GIST)、KIT駆動型消化管間質腫瘍、PDGFRα駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫(例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、KIT駆動型黒色腫またはPGDFRA駆動型黒色腫またはPGDFR駆動型黒色腫)、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療のための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では

10

20

30

40

50

、疾患は、c - K I Tおよび/またはP D G F R A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍（G I S T）である。一部の実施形態では、疾患は、K I T駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、式（I）の化合物、および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、固体分散体が、式（I）の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、腫瘍のP D G F Rキナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防するための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、P D G F R キナーゼの過剰発現、発癌性のP D G F R のミスセンス突然変異、発癌性のP D G F R の欠失突然変異、P D G F R 融合タンパク質を生じさせる発癌性のP D G F R 遺伝子の再構成、P D G F R の遺伝子内インプレーム欠失、および/または発癌性のP D G F R の遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、式（I）の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体であって、固体分散体が、式（I）の化合物の重量に基づいて約3.0重量%以下の量で各々存在する一つ以上のアニリン系物質を含む、固体分散体は、疾患の治療のための薬剤の調製において使用され、疾患は、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星状細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内臓肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍（G I S T）である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。

【0177】

一部の実施形態では、約95%超のH P L Cによる純度を有する、式（I）の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体は、消化管間質腫瘍（G I S T）、K I T駆動型消化管間質腫瘍、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫、非皮膚性黒色腫、K I T駆動型黒色腫またはP D G F R A駆動型黒色腫）、急性骨髄性白血病、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症、肥満細胞白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、悪性末梢神経鞘肉腫、内臓肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、非小細胞肺癌からなる群から選択される疾患を治療するための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では、疾患は、c - K I Tおよび/またはP D G F R A、ならびに/またはその発癌性形態のキナーゼ活性によって引き起こされる。一部の実施形態では、疾患は消化管間質腫瘍（G I S T）である。一部の実施形態では、疾患は、K I T駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、P D G F R A駆動型消化管間質腫瘍である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。一部の実施形態では、約95%超のH P L Cによる純度を有する、式（I）の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む、固体分散体は、腫瘍のP D G F Rキナーゼ媒介腫瘍増殖を治療または予防するための薬剤の調製において使用される。一部の実施形態では、腫瘍成長または腫瘍進行は、P D G F R キナーゼの過剰発現、発癌性のP D G F R のミスセンス突然変異、発癌性のP D G F R の欠失突然変異、P D G F R 融合タンパク質を生じさせる発癌性のP D G F R 遺伝子の再構成、P D G F R の遺伝子内インフ

10

20

30

40

50

レーム欠失、および/または発癌性のPDGFRの遺伝子増幅により引き起こされる。一部の実施形態では、約95%超のHPLCによる純度を有する、式(I)の化合物および薬学的に許容可能なポリマーを含む固体分散体は、疾患の治療のための薬剤の調製において使用され、疾患は、PDGFR A駆動型消化管間質腫瘍、肺腺癌、肺扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経膠腫、小児神経膠腫、星細胞腫、肉腫、消化管間質腫瘍、悪性末梢神経鞘肉腫、内膜肉腫、好酸球増多症候群、特発性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病、好酸球性急性骨髄性白血病、またはリンパ芽球性T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、PDGFR A駆動型消化管間質腫瘍(GIST)である。一部の実施形態では、疾患は、肺癌である。一部の実施形態では、疾患は、グリア芽細胞腫である。一部の実施形態では、疾患は、神経膠腫である。一部の実施形態では、疾患は、悪性末梢神経鞘肉腫である。一部の実施形態では、疾患は、好酸球増多症候群である。

10

【0178】

一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約5.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約4.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約2.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約1.0重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.7重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.5重量%以下の量で存在する。一部の実施形態では、各アニリン系物質は、式(I)の化合物の重量に基づいて、約0.3重量%以下の量で存在する。

20

【0179】

一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.30重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.30%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.20重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.20%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.10重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.10%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.075重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.075%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.05重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.05%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.04重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.04%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.03重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.03%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.02重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.02%を意味する。一部の実施形態では、ジフェニル尿素不純物は、式(I)の化合物の重量に基づいて約0.01重量%以下の量で存在し、これは約0.0001%~最大約0.01%を意味する。

30

40

【0180】

本明細書に記述される医薬組成物は、こうした治療を必要とする患者(動物およびヒト)に、最適な薬学的な有効性を提供することになる用量で投与されてもよい。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択される特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、患者の年齢と状態、その後患者が従う併用投薬または特別食、および当業者が認識するであろう他の要因によっても、患者ごとに異なり、適切な用量は、最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解されよう。

【0181】

50

治療は、望ましい限り長時間、または短期間継続することができる。組成物は、例えば、1日1～4回以上のレジメンで投与されてもよい。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年、または無期限とすることができる。治療期間は、所望の結果が達成された時に終了することができる。

【0182】

併用療法

本開示は、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物、ならびに一つ以上の治療薬の投与を伴う併用療法を記述する。本明細書に記載される併用療法は、それそのものによって、または1または複数の追加的治療薬(例えば、以下に記載する1または複数の追加的治療薬)とさらに組み合わせて、使用することができる。例えば、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、癌標的治療薬、癌標的生物製剤、免疫チェックポイント阻害剤、または化学療法剤と一緒に投与することができる。治療薬は、併用療法において本明細書に記載される別の治療薬と一緒に、または当該治療薬と連続して投与することができる。

10

【0183】

併用療法は、二つ以上の治療薬を投与することにより達成することができ、その各々は、別々に製剤化され、投与される。一実施形態では、本明細書に記載される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、一つ以上の追加的治療薬、例えば、本明細書に記載される一つ以上の追加的治療薬を含む製剤とは別個の製剤で投与される。あるいは、併用療法は、単一の製剤において二つ以上の治療薬を投与することによって達成することができる。

20

【0184】

他の併用もまた、併用療法に包含される。併用療法における二つ以上の薬剤は同時に投与されることができ、必須ではない。例えば、第一の薬剤(または薬剤の併用)の投与は、数分、数時間、数日、または数週間だけ、第二の薬剤(または薬剤の併用)の投与に先行することができる。ゆえに二つ以上の薬剤は、互いに数分以内に投与されるか、または互いに1、2、3、6、9、12、15、18、または24時間以内に投与されるか、または互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内に投与されるか、または互いに2、3、4、5、6、7、8、9週間以内もしくはそれ以上の週以内に投与することができる。一部の場においては、さらに長い間隔も可能である。多くの場合には、併用療法で使用される二つ以上の薬剤は、同時に患者の身体内に存在することが望ましいが、必須ではない。

30

【0185】

併用療法は、異なる順序での構成薬剤を使用した併用で使用される一つ以上の薬剤の2回以上の投与を含むこともできる。例えば薬剤Xと薬剤Yとを併用で使用する場合には、それらを任意の組み合わせで1回以上、連続的に投与することができ、例えばX-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序である。

40

【0186】

一部の実施形態では、本開示に従って投与されうる追加的治療薬には、細胞毒性薬剤、シスプラチン、ドキシソルピシン、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、ロナファリブ、チピファルニブ、4-(4-(4-(3-クロロフェニル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩、(R)-1-(1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-3-ベンジル-4-(チオフェン-2-イルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-7-カルボニトリル、セツキシマブ、イマチニブ、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロン

50

アルファ 2 b、アロマトーゼ配合薬、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラピン、6 -メルカプトプリン、6 -チオグアニン、リン酸フルダラピン、ロイコボリン、オキサリプラチン、ペントスタチン、ピンラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、テニポシド17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、17 - ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸ロイプロリド、フルタミド、クエン酸トレミフェン、酢酸ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ビノレルピン、アナストラゾール、レトロゾール、カペシタピン、ラロキシフェン、ドロロキサフィン (droloxafine)、ヘキサメチルメラミン、ベバシズマブ、トラスツズマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、イブリツモマブチウキセタン、三酸化ヒ素、ポルフィマーナトリウム、セツキシマブ、チオテパ、アルトレタミン、フルベストラント、エキセメスタン、リツキシマブ、アレムツズマブ、デキサメタゾン、ピカルタミド、クロラムブシル、およびバルルピシンが含まれるが、これに限定されない。

10

20

【0187】

一部の実施形態では、投与可能な追加的治療薬には、AKT阻害剤、アルキル化剤、オールトランス - レチノイン酸、抗アンドロゲン、アザシチジン、BCL2阻害剤、BCL - XL阻害剤、BCR - ABL阻害剤、BTK阻害剤、BTK / LCK / LYN阻害剤、CDK1 / 2 / 4 / 6 / 7 / 9阻害剤、CDK4 / 6阻害剤、CDK9阻害剤、CBP / p300阻害剤、EGFR阻害剤、エンドセリン受容体遮断薬、RAF阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、ファルネシル基転移酵素阻害剤、FLT3阻害剤、グルココルチコイド受容体作動薬、HDM2阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、IKK阻害剤、免疫調節薬 (IMiD)、インゲノール、Itk阻害剤、JAK1 / JAK2 / JAK3 / TYK2阻害剤、MTOR阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、デュアルPI3キナーゼ / MTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤、タンパク質キナーゼC作動薬、SUV39H1阻害剤、TRAIL、VEGFR2阻害剤、Wnt / - カテニンシグナル伝達阻害剤、デシタピン、および抗CD20モノクローナル抗体が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0188】

特定の実施形態では、追加的治療薬は、CTLA4阻害剤 (イピリムマブおよびトレメリムマブなどであるがこれに限定されない)、PD1阻害剤 (ペムプロリズマブおよびニボルマブなどであるがこれに限定されない)、PDL1阻害剤 (アテゾリズマブ (以前のMPDL3280A)、デュルバルマブ (以前のMED14736)、アベルマブ、PDR001などであるがこれに限定されない)、4-1BBまたは4-1BBリガンド阻害剤 (ウレルマブおよびPF-05082566などであるがこれに限定されない)、OX40リガンド作動薬 (MED16469などであるがこれに限定されない)、GITR剤 (TRX518などであるがこれに限定されない)、CD27阻害剤 (バルリルマブなどであるがこれに限定されない)、TNFRSF25またはTL1A阻害剤、CD40作動薬 (CP-870893などであるがこれに限定されない)、HVEMまたはLIGHTまたはLTAまたはBTLAまたはCD160阻害剤、LAG3阻害剤 (BMS-986016などであるがこれに限定されない)、TIM3阻害剤、Siglec5阻害剤、ICOSまたはICOSリガンド作動薬、B7-H3阻害剤 (MGA271などであるがこれに限定されない)、B7-H4阻害剤、VISTA阻害剤、HHLA2またはTMIGD

40

50

2 阻害剤、ブチロフィリン阻害剤（BTNL2 阻害剤を含む）、CD244 または CD48 阻害剤、TIGIT および PVR ファミリー構成要素の阻害剤、KIR 阻害剤（リリルマブなどであるがこれに限定されない）、ILT および LIR の阻害剤、NKG2D および NKG2A 阻害剤（IPH2201 などであるがこれに限定されない）、MICA および MICB の阻害剤、CD244 阻害剤、CSF1R 阻害剤（エマクツツマブ、カビラリツマブ、ペキシダルチニブ、ARRY382、BLZ945 などであるがこれに限定されない）、IDO 阻害剤（INCB024360 などであるがこれに限定されない）、サリドマイド、レナリドミド、TGF 阻害剤（ガルニセルチブなどであるがこれに限定されない）、アデノシンまたは CD39 または CD73 阻害剤、CXCR4 または CXCL12 阻害剤（ウロクブルマブおよび（3S, 6S, 9S, 12R, 17R, 20S, 23S, 26S, 29S, 34aS）-N-（（S）-1-アミノ-5-グアニジノ-1-オキソペンタン-2-イル）-26, 29-ビス（4-アミノブチル）-17-（（S）-2-（（S）-2-（（S）-2-（4-フルオロベンズアミド）-5-グアニジノペンタンアミド）-5-グアニジノペンタンアミド）-3-（ナフタレン-2-イル）プロパンアミド）-6-（3-グアニジノプロピル）-3, 20-ビス（4-ヒドロキシベンジル）-1, 4, 7, 10, 18, 21, 24, 27, 30-ノナオキソ-9, 23-ビス（3-ウレイドプロピル）トリアコンタヒドロ-1H, 16H-ピロール[2, 1-p][1, 2]ジチア[5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29]ノナアザシクロドトリアコンチン-12-カルボキサミド BKT140 などであるがこれに限定されない）、ホスファチジルセリン阻害剤（バビツキシマブなどであるがこれに限定されない）、SIRPA または CD47 阻害剤（CC-90002 などであるがこれに限定されない）、VEGF 阻害剤（ベバシズマブなどであるがこれに限定されない）、および、ニューロピリン阻害剤（MNRP1685A などであるがこれに限定されない）から構成される群から選択される免疫調整薬である。

10

20

【0189】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗チュブリン剤（パクリタキセル、注射用懸濁液（nab-パクリタキセル、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ピンクリスチン）用パクリタキセルタンパク質結合粒子）、ピノレルピン、DNAアルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミドを含む）、DNA挿入剤（ドキシソルピシン、ペグ化リボソームドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、およびエピルピシンを含む）、5-フルオロウラシル、カベシタピン、シタラピン、デシタピン、5-アザシタジン、ゲムシタピンおよびメトトレキサート、を含むがこれに限定されない化学療法薬から構成される群から選択される化学療法薬である。

30

【0190】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、パクリタキセル、注射用懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ピンクリスチン、ピノレルピン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ドキシソルピシン、ペグ化リボソームドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、エピルピシン、5-フルオロウラシル、カベシタピン、シタラピン、デシタピン、5-アザシタジン、ゲムシタピン、メトトレキサート、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、LY2835219、LEE011、PD0332991、クリゾチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、イデラシブ、キザルチニブ、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、酢酸アピラテロン、エンザルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、エトポシド、リン酸エトポシド、ミトキサントロン、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、パルプロ酸、ベリノスタット、DZNeP 5-アザ-2'-

40

50

デオキシシチジン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、トラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イピリムマブ、ラブロリズマブ、ニボルマブ、MPDL3280A、ベバシズマブ、アフリベルセプト、ブレンツキシマブベドチン、ado-トラスツズマブエムタンシン、放射線療法、およびシプロイセルTからなる群から選択される。

【0191】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパタニブ、エベロリムス、テムシロリムス、LY2835219、LEE011、PD0332991、クリゾチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、ダブルラフェニブ、トラメチニブ、イデラリシブ、およびキザルチニブからなる群から選択されるキナーゼ阻害剤である。

10

【0192】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗PD1治療剤である。式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、または式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物と組み合わせて投与され得る抗PD1治療薬の例としては、ニボルマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、チスリーズマブ、AMP-224、AMP-514、およびペムプロリズマブが含まれるがこれに限定されない。

【0193】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、およびアベルマブを含む抗-PD-L1治療薬、TSR-022およびMBG453を含む抗-TIM3治療薬、レマトリマブ、LAG525、およびTSR-033を含む抗-LAG3治療薬、SGN-40、CP-870,893およびRO7009789を含むCD40作動薬治療薬、Hu5F9-G4を含む抗-CD47治療薬、抗-CD20治療薬、抗-CD38治療薬、またはサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、プレドニゾン、およびデキサメタゾンを含む他の免疫調節治療薬を含むが、これらに限定されない免疫調整薬から構成される群から選択される。一部の実施形態では、追加の治療薬は、アベルマブである。

20

【0194】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗チューブリン剤（例えば、パクリタキセル、注射可能な懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、アブラキサン、ドセタキセル、イキサベピロン、タキシテテム、ピンクリスチンまたはビノレルビン）、LHRH拮抗薬（ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、またはヒストレリンを含むがこれに限定されない）、抗血管新生剤（アピラテロン、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン、エンザルタミド、およびアパルタミドを含むがこれに限定されない）、抗エストロゲン剤（タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンを含むがこれに限定されない）、DNAアルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、およびテモゾロミドを含む）、DNA挿入剤（ドキシソルピシン、ベグ化リポソームドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、およびエビルピシンを含む）、5-フルオロウラシル、カペシタピン、シタラビン、デシタピン、5-アザシチジン、ゲムシタピンメトトレキサート、ボルテゾミブ、ならびにカルフィルゾミブから構成される群から選択される化学療法薬である。

30

40

【0195】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、標的化治療剤（キナーゼ阻害剤エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパタニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アベマシクリブ、LEE011、パルボシクリブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、ダブルラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、イデラリシブ、キザルチニブ、アバプリチニブ、BLU-667、BLU-263、Loxo292

50

、ラトロレクチニブ、およびキザルチニブを含む)、抗エストロゲン剤(タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンを含むがこれに限定されない)、抗アンドロゲン剤(酢酸アピラテロン、エンザルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロンを含むがこれに限定されない)、ステロイド剤(プレドニゾンおよびデキサメタゾンを含むがこれに限定されない)、PARP阻害剤(ネラパリブ、オラパリブ、およびルカパリブを含むがこれに限定されない)、トポイソメラーゼI阻害剤(イリノテカン、カンプトテシン、およびトポテカンを含むがこれに限定されない)、トポイソメラーゼII阻害剤(エトポシド、リン酸エトポシド、およびミトキサントロンを含むがこれに限定されない)ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤(ボリノスタット、ロミデプシン、パノピノスタット、バルプロ酸、およびベリノスタットを含むがこれに限定されない)、DNAメチル化阻害剤(DZNepおよび5-アザ-2'-デオキシシチジンを含むがこれに限定されない)、プロテアソーム阻害剤(ボルテゾミブおよびカルフィルゾミブを含むがこれに限定されない)、生物学的薬剤(サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、トラスツズマブ、ado-トラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イピリムマブ、トレメリムマブを含むがこれに限定されない)、ワクチン(シプロイセル-Tを含むがこれに限定されない)、ならびに放射線療法から構成される群から選択される。

10

【0196】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、レバステチニブまたはARRY-614を含むTIE2免疫キナーゼの阻害剤からなる群から選択される。

20

【0197】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、レバステチニブまたはARRY-614を含むTIE2免疫キナーゼの阻害剤、および抗PD1治療薬からなる群から選択される。

【0198】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、AMG386、ベバシズマブおよびアフリベルセプトを含む血管形成阻害薬、ならびにブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、および、ペイロード(カンプトセシンの誘導体、ピロロベンゾジアゼピン二量体(PBD)、インドリノベンゾジアゼピン二量体(IGN)、DM1、DM4、MMAE、またはMMAFなど)を含むADCを含む抗体-薬剤-共役体(ADC)、からなる群から選択される。

30

【0199】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ゴセレリンおよびロイプロリドを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)類似体から選択される。

【0200】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンダタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン、アツムツナブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルピテカン、テスミフェン、オプリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ジャイマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR1 KRX-0402、ルカントン、LY 317615、ニューラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、リポソーマルドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピ

40

50

ンクリスチン、テモゾロミド、ZK - 304709、セリシクリブ； PD032590
 1、AZD - 6244、カペシタピン、L - グルタミン酸、N - [4 - [2 - (2 - アミ
 ノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル
) - エチル] ベンゾイル] - 、ニナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、PEG標
 識イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンシトレート、アナストロゾール、エキセ
 メスタン、レトロゾール、DES (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、
 エストロゲン、コンジュゲートしたエストロゲン、ベバシズマブ、IMC - 1C11、C
 HIR - 258) ； 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル]
 - キノロン、パタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu
 t) 6、Azgly 10] の酢酸塩塩 (パイロ - Glu - His - Trp - Ser - T
 yr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Azgly - NH₂アセテ
 ー
 ト [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ - (C₂H₄O₂) x (式中、x = 1 ~ 2 . 4)]、酢酸
 ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロ
 ン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカ
 ルタミド、フルタニド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714； TA
 K - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ABX - EG
 F抗体、アービタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、イオ
 ナファルニブ、BMS - 214662、ティピファニブ；アミホスチン、NVP - LAQ
 824、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 2
 28、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリ
 ン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、無菌化ウシ型結核菌 (BCG) ワクチン、ブ
 レオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブ
 シル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シプロテロン、シタラピン、ダカ
 ルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピ
 シン、フルダラピン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシ
 タピン、グリベック、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、
 ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカ
 プトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン
 、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、
 プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ス
 トレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ
 、トレチノイン、ピンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード
 、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デ
 オキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メカプトプリン、デオキシコホルマイシン
 、カルシトリオール、バルルピシン、ミスラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピン、
 トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、COL - 3、ネオバスタット、BMS - 27
 5291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121
 974、インターロイキン - 12、IM862、アンジオスタチン、バイタクシン、ドロ
 ロキシフェン、イドキシフェン、スピロラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラ
 スツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、イリノテカン、
 トポテカン、ドキシソルピシン、ドセタキセル、ピノレルピン、ベバシズマブ (モノクロー
 ナル抗体) およびアービタックス、クレモフォルフリーのパクリタキセル、エピチロン
 B、BMS - 247550、BMS - 310705、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシ
 タモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA - 923、アルゾキシフェン、フルベスト
 ラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE - 424、HM
 R - 3339、ZK186619、PTK787 / ZK 222584、VX - 745、
 PD 184352、ラパマイシン、40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシ
 ン、テムシロリムス、AP - 23573、RAD001、ABT - 578、BC - 210
 、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY2
 93646、ワートマニン、ZM336372、L - 779 , 450、PEG - フィルグ

10

20

30

40

50

ラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 a、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 b、インターフェロンアルファ - 2 b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 1 1、デクスラゾキサソ、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルピシン、エドウィーナ - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 8 9、カソピタント、ネツピタント、NK 1 受容体遮断薬、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチンアルファおよびダルベポエチンアルファ、イピルムマブ、ベムラフェニブ、ならびにその混合物から構成される群から選択される。

10

【0201】

一部の実施形態では、追加の治療薬は、HSP 90 阻害剤（例えば、AT 1 3 3 8 7）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、シクロホスファミドである。一部の実施形態では、追加の治療薬は、AKT 阻害剤（例えば、ペリホシン）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、BCR - ABL 阻害剤（例えば、ニロチニブ）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、mTOR 阻害剤（例えば、RAD 0 0 1）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、FGFR 阻害剤（例えば、エルダフィチニブ、KO 9 4 7、または BG J 3 9 8）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、抗 PDL 1 治療剤である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、Bcl 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、オートファジー阻害剤（例えば、ヒドロキシシクロロキニン）である。一部の実施形態では、追加の治療薬は、MET 阻害剤である。

20

【0202】

実施例

[0202] 本開示は、本開示のいくつかの態様の例証として意図される実施例に開示されている特定の実施形態によって範囲が限定されるものではなく、機能的に同等な任意の実施形態は、本開示の範囲内である。実際に、本明細書に示され記載されているものに加えて、様々な変更が当業者にとって明らかとなり、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。

30

【0203】

[0203] 以下の実施例では、以下の略語が使用される。「HPMCAS - HG」は、ヒドロキシメチルプロピル酢酸コハク酸セルロース（高 PH 溶解度）を指し、「SDD」は噴霧乾燥分散体を指し、また「PVP - XL」は架橋ポリビニルピロリドンを指す。「化合物 1」は、本明細書に記述される式 (I) の化合物を指す。「化合物 2」は、構造：

40

【化 6 7】



を有する化合物 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル -

50

7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンを指す。

【 0 2 0 4 】

[0204] 別段の記載がない限り、以下に記述される固体分散体中の式 (I) の化合物の百分率の量は、固体分散体の総重量に対する式 (I) の化合物の重量百分率を示す。

【 0 2 0 5 】

[0205] 以下の実施例 1 で使用される場合、「w / w 懸濁液割合」は、重量パーセントとして、懸濁液中の化合物 1 の量に基づいて噴霧乾燥分散体を調製するために使用される懸濁液の成分の割合である。

【実施例 1】

【 0 2 0 6 】

[0206] 実施例 1 化合物 1 および H P M C A S - H G を含む噴霧乾燥分散体の調製。

【 0 2 0 7 】

[0207] 懸濁液の調製。H P M C A S - H G を精製水およびアセトン溶液に加え、ポリマーの溶解を確保するために混合する。化合物 1 を溶液に添加し、そして懸濁液を 1 5 ~ 2 5 の温度で混合する。残りの噴霧乾燥プロセスの間、混合を続ける。

【 0 2 0 8 】

[0208] 開始 / 停止溶媒の調製および使用。精製水とアセトンを混合する。開始溶媒および停止溶媒は、噴霧乾燥サイクルの開始および終了時に噴霧される。

【 0 2 0 9 】

[0209] 噴霧乾燥。懸濁液は、インライン熱交換器 (流量 3 8 ~ 5 1 k g / 時間) を通過し、懸濁液を 1 1 2 ~ 1 2 4 の温度範囲に加熱して、噴霧乾燥前に懸濁粒子を溶解する。次いで、6 5 ~ 8 5 p s i g の窒素シースガス圧力で補助されたキャピラリーノズルを備えた医薬用噴霧乾燥機 (P S D - 2 または同等物) で、4 0 0 ~ 5 0 0 k g / 時のバルク乾燥ガス、5 0 ~ 7 0 のチャンバ出口温度、および - 1 0 の凝縮器温度を使用して、溶液を噴霧乾燥する。

【 0 2 1 0 】

[0210] 二次乾燥。上述の調製物から生じる部分的に湿性の噴霧乾燥中間体を乾燥させて、攪拌真空乾燥機を 4 0 ~ 5 0 の温度範囲および 4 0 ~ 5 0 m b a r のチャンバ圧力で使用して、化合物 1 および H P M C A S - H G を含む S D D を提供する。

式 (I) の化合物 (化合物 1) 中の不純物の量を決定するための分析方法。

【表 A】

機器、試薬、および不純物マーカー溶液

| 機器 | |
|-----------|---|
| HPLC システム | フォトダイオードアレイ UV 検出器およびデータシステムを装備した好適な RP-HPLC。 |
| カラム | Zorbax Bonus RP、4.6×150mm、3.5 μm (Agilent)、HPLC カラムフィルタ (0.5 μm) を装備したもの、または均等物 |

10

20

30

40

50

【表 B】

生成物の同定、アッセイ、分解、および用量単位の均一性のための P L C 器具のパラメータ

| パラメータ | 値 | | |
|------------|---|---------|---------|
| カラム温度 | 40℃ | | |
| オートサンプラー温度 | 20℃ | | |
| 流量 | 1.0mL/分 | | |
| 注射容量 | 3 μ L | | |
| 検出 | 240nm での UV スペクトル収集 200~400nm | | |
| 取得実行時間 | 20 分間 | | |
| 移動相 | 移動相 A : 精製水 移動相 B : アセトニトリル | | |
| 密封および針洗浄 | THF : HPLC グレード水 : FA、75 : 25 : 0.1 (v/v/v) | | |
| 希釈剤 | THF : 精製水 : FA、75 : 25 : 0.1 (v/v/v) | | |
| 勾配 | 分 | %の移動相 A | %の移動相 B |
| | 0 | 80 | 20 |
| | 6.0 | 20 | 80 |
| | 16.0 | 0 | 100 |
| | 16.1 | 80 | 20 |
| 20.0 | 80 | 20 | |
| 分析後カラム洗浄 | 分析後のカラム洗浄は、試験サイトの手順に従って実施されるものとする | | |

略語 : F A : ギ酸、T H F : テトラヒドロフラン、U V : 紫外線、v : 体積。

【表 C】

実施例 1 に従って調製されたバッチからの不純物の特徴付け。

| 属性 | 不純物 | 実施例 1 のプロセスにより作製されたロット 1 | 実施例 1 のプロセスにより作製されたロット 2 | 実施例 1 のプロセスにより作製されたロット 3 | 実施例 1 のプロセスにより作製されたロット 4 |
|--------------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 関連する物質 (化合物 1 の重量に対する %w/w) | 不純物 A | 0.14% | 0.13% | 0.16% | 0.15% |
| | 不純物 B | <0.05% | <0.05% | <0.05% | <0.05% |
| | ジフェニル尿素 | <0.05% | <0.05% | <0.05% | <0.05% |

【実施例 2】

【0211】

実施例 2 化合物 1 および H P M C A S - H G を含む噴霧乾燥分散体の調製。

【0212】

[0211] 溶液の調製。化合物 1 を、精製水および T H F 溶液に添加し、混合して、化合物を確実に溶解させる。H P M C A S - H G を溶液に加え、ポリマーが溶解するまで周囲温度で混合する。

開始 / 停止溶媒の調製および使用。精製水と T H F を混合する。開始溶媒および停止溶媒は、噴霧乾燥サイクルの開始および終了時に噴霧される。

【0213】

[0212] 噴霧乾燥。次に溶液を、医薬用噴霧乾燥機中で、175 ~ 205 g / 分の噴霧速度で、1550 ~ 2150 g / 分のバルク乾燥ガス流量、および 40 ~ 50 のチャンバ出口温度を使用して噴霧乾燥する。

【0214】

[0213] 二次乾燥。上述の調製物から生じる部分的に湿性の噴霧乾燥中間体を乾燥させて、箱形乾燥器を 15 ~ 45 の温度範囲で使用して、化合物 1 および H P M C A S -

H Gを含むS D Dを提供する。

【実施例 3】

【0215】

実施例 3 式 (I) の化合物の固体分散体の純度研究。

【0216】

[0214] 式 (I) の化合物の固体分散体の試料 (ロット 1、ロット 2、ロット 3、およびロット 4) に対する純度の研究を、H P L Cを使用して実施した。各ロットは、実施例 1 で概説したプロセスに従って調製した。研究の結果を以下の表 1 に示す。

【表 1】

表 1 : 式 (I) の化合物の固体分散体に関するH P L Cによる純度。

| ロット番号 | ロット 1 | ロット 2 | ロット 3 | ロット 4 |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 同定 (HPLC) | Rep 1 : 100.0% Rep 2 : 99.9% | Rep 1 : 100.0% Rep 2 : 100.0% | Rep 1 : 100.0% Rep 2 : 100.0% | Rep 1 : 100.0% Rep 2 : 100.0% |
| 化合物 1 アッセイ (%w/w) | 24.8 | 24.9 | 24.9 | 24.9 |
| 化合物 2 (化合物 1 の 重量に対する%w/w) | 0.14 | 0.13 | 0.13 | 0.13 |

凡例 : L O D : 検出のレベル、固体分散体。

【実施例 4】

【0217】

実施例 4 式 (I I I) の化合物の参照基準の調製。

【0218】

[0215] 3 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (40 g)、イソシアン酸フェニル (30 g、2.7 当量)、ピリジン (3 当量) およびメタンスルホン酸 (1 当量) を、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (10 体積) およびテトラヒドロフラン (5 体積) から成る溶媒中で組み合わせた。混合物を、追加の 0.1 ~ 0.2 当量のイソシアン酸フェニル (0.1 ~ 0.2 当量) を時折添加して、50 で 7 日間攪拌して、粗製の 1 - (3 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 3 - フェニルウレア湿性固形物を得た。粗製の湿性固形物を、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (4 体積) およびメタノール (8 体積) から結晶化し、57 g の 1 - (3 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 3 - フェニルウレアを得た。MS m / z : 629 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.44 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.29 および 8.27 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.72 および 7.70 (d, 1 H), 7.59 および 7.57 (d, 2 H), 7.45 および 7.43 (d, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 4 H), 7.24 (s, 1 H), 7.06 - 6.97 (m, 2 H), 4.35 - 4.28 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 1.27 - 1.23 (t, 3 H)。

【0219】

均等物

[0216] 当業者であれば、本明細書に具体的に記載される特定の実施形態に対する多数の均等物を、通例の実験程度のものを使用して、認識することができるか、または確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲の範疇に包含されるように意図される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 素の組成物

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/955,073

(32)優先日 令和1年12月30日(2019.12.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/968,724

(32)優先日 令和2年1月31日(2020.1.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, スミス・ストリート 200

(72)発明者 ボーン, スコット

アメリカ合衆国オレゴン州97703, ベンド, ノースウェスト・ウォール・ストリート 1201, スウィート 200

(72)発明者 ブルーム, コーリー

アメリカ合衆国オレゴン州97703, ベンド, ノースウェスト・ウォール・ストリート 1201, スウィート 200

(72)発明者 ジョーダン, フレッド

アメリカ合衆国オレゴン州97703, ベンド, ノースウェスト・ウォール・ストリート 1201, スウィート 200

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特表2010-506948(JP, A)

特表2015-520186(JP, A)

特表2019-515884(JP, A)

米国特許第08461179(US, B1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/69

A61P 1/00 - 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)