

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-518419

(P2023-518419A)

(43)公表日 令和5年5月1日(2023.5.1)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D	215/52 (2006.01)	C 0 7 D 215/52	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-556043(P2022-556043)	(71)出願人	520370245
(86)(22)出願日	令和3年3月19日(2021.3.19)		クリア クリーク バイオ, インコーポ
(85)翻訳文提出日	令和4年11月15日(2022.11.15)		レイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/023350		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2021/189017		1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセ
(87)国際公開日	令和3年9月23日(2021.9.23)		ッツ アベニュー 5 8 5, 4 ティーエ
(31)優先権主張番号	63/043,384		イチ フロア
(32)優先日	令和2年6月24日(2020.6.24)	(74)代理人	100078282
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/043,382	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和2年6月24日(2020.6.24)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	62/992,720	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 プレキナルナトリウムの安定した多形性組成物ならびにその使用および製造方法

(57)【要約】

本発明は、プレキナルの安定した結晶形態を含有する組成物、および斯かる組成物を作製する方法を提供する。本発明はまた、斯かる組成物を使用して、対象における状態を処置する方法を提供する。本発明は、プレキナルナトリウム塩の結晶が、複数の多形性形態で存在し、これらの形態の1種である多形性形態Cが、周囲条件下で最も安定であることを認識する。したがって、本明細書に記載されているプレキナルナトリウム塩の安定した結晶形態は、薬物が、商業的生産および流通を行い易い医薬組成物(例えば、経口投与のための固体医薬組成物)に製剤化されることを可能にする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含む結晶を作製する方法であって、
ブレキナル酸の固体形態、水酸化ナトリウム (NaOH) および溶媒を組み合わせ、
溶液を生成するステップと、

前記溶液からブレキナルナトリウム塩を結晶化して、ブレキナルナトリウム塩の多形性
C 形態を含む結晶を生成するステップと
を含む、方法。

【請求項 2】

前記溶媒が、イソプロパノールおよび水を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記溶媒におけるイソプロパノール：水の比が、約 95 : 5 ~ 約 98 : 2 である、請求
項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記溶媒におけるイソプロパノール：水の前記比が、約 97 : 3 である、請求項 3 に記
載の方法。

【請求項 5】

前記 NaOH が、約 0.5 ~ 約 1.6 モル当量で前記ブレキナル酸と組み合わせられる、
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 NaOH が、約 1.0 ~ 約 1.1 モル当量で前記ブレキナル酸と組み合わせられる、
請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記組み合わせるステップが、組み合わせられた前記ブレキナル酸、NaOH および溶媒
を、約 70 ~ 約 80 でインキュベートするステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記組み合わせるステップが、前記溶液から不溶性材料を除去するステップを含む、請
求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記組み合わせるステップが、組み合わせられた前記ブレキナル酸、NaOH および溶媒
を、約 55 ~ 約 65 でインキュベートするステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記組み合わせるステップが、
組み合わせられた前記ブレキナル酸、NaOH および溶媒を、約 70 ~ 約 80 でイン
キュベートするステップと、

組み合わせられた前記ブレキナル酸、NaOH および溶媒から不溶性材料を除去するステ
ップと、

組み合わせられた前記ブレキナル酸、NaOH および溶媒を、約 55 ~ 約 65 でイン
キュベートするステップと

を逐次行うステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記結晶化するステップが、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の種晶を前記溶液
に添加して、シード添加された混合物を生成するステップを含む、請求項 1 に記載の方法
。

【請求項 12】

前記結晶化するステップが、前記シード添加された混合物を、約 20 ~ 約 30 でイン
キュベートするステップを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記結晶化するステップが、アルカンを前記溶液に添加して、アルカン含有混合物を生
成するステップを含む、請求項 11 に記載の方法。

50

- 【請求項 14】
前記アルカンが、 n -ヘプタンである、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 15】
前記結晶化するステップが、約 6 時間～約 24 時間にわたり前記アルカン含有混合物をインキュベートするステップを含む、請求項 11 に記載の方法。
- 【請求項 16】
前記結晶化するステップが、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C から前記溶媒を除去するステップを含む、請求項 11 に記載の方法。
- 【請求項 17】
前記結晶化するステップが、
ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の種晶を前記溶液に添加して、シード添加された混合物を生成するステップと、
前記シード添加された混合物を、約 20 ～約 30 でインキュベートするステップと、
アルカンを前記シード添加された混合物に添加して、アルカン含有混合物を生成するステップと
を逐次行うステップを含む、請求項 11 に記載の方法。 10
- 【請求項 18】
約 6 時間～約 24 時間にわたり前記アルカン含有混合物をインキュベートするステップと、
ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C から前記溶媒を除去するステップと
を逐次行うステップをさらに含む、請求項 17 に記載の方法。 20
- 【請求項 19】
ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含む結晶。
- 【請求項 20】
多形性形態 C が、ブレキナルナトリウム塩水和物を含む、請求項 19 に記載の結晶。
- 【請求項 21】
ブレキナルナトリウム塩を含む医薬組成物であって、前記ブレキナルナトリウム塩の少なくとも 75% が多形性形態 C である、医薬組成物。
- 【請求項 22】
前記ブレキナルナトリウム塩の少なくとも 95% が多形性形態 C である、請求項 21 に記載の医薬組成物。 30
- 【請求項 23】
多形性形態 C が、ブレキナルナトリウム塩水和物を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 24】
経口投与のために製剤化されている、請求項 21 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 25】
静脈内または外用投与のために製剤化されている、請求項 21 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 26】
対象における状態を処置する方法であって、ブレキナルナトリウム塩を含む医薬組成物を、状態を有する対象に提供するステップを含み、前記ブレキナルナトリウム塩の少なくとも 75% が多形性形態 C である、方法。 40
- 【請求項 27】
前記ブレキナルナトリウム塩の少なくとも 95% が多形性形態 C である、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 28】
多形性形態 C が、ブレキナルナトリウム塩水和物を含む、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 29】
前記組成物が、経口で提供される、請求項 26 に記載の方法。 50

【請求項 30】

前記状態が、自己免疫障害、がん、代謝障害およびウイルス感染症からなる群より選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 31】

前記状態が、ウイルス感染症である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記ウイルス感染症が、アデノウイルス、コロナウイルス、エンテロウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルスおよびライノウイルスからなる群より選択されるウイルスを含む、請求項 31 に記載の方法。

10

【請求項 33】

前記ウイルス感染症が、中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) および重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) からなる群より選択されるコロナウイルスを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記コロナウイルスが、SARS-CoV-2 である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記状態が、がんである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 36】

前記がんが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、メルケル細胞癌、骨髄腫、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、甲状腺がんおよび子宮がんからなる群より選択される、請求項 35 に記載の方法。

20

【請求項 37】

前記状態が、自己免疫障害である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 38】

前記状態が、自己免疫障害であり、前記自己免疫障害が、関節炎、肝炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症、クローン障害、過敏性腸症候群 (IBS) および腱炎からなる群より選択される、請求項 37 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、概して、プレキナルナトリウム塩の結晶形態を含有する医薬組成物、斯かる組成物を作製する方法、および斯かる組成物を使用して、対象における状態を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

プレキナルは、ピリミジン合成に要求される酵素である酵素ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) の強力かつ選択的な阻害剤として作用する化合物である。この薬物は、身体におけるピリミジンに基づくヌクレオチドの合成を遮断し、よって、細胞成長を阻害する。プレキナルは、多数の異なる適応症に対して調査された。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

概要

本発明は、プレキナルナトリウム塩の結晶が、複数の多形性形態で存在し、これらの形

50

態の1種である多形性形態Cが、周囲条件下で最も安定であることを認識する。したがって、本明細書に記載されているプレキナルナトリウム塩の安定した結晶形態は、薬物が、商業的生産および流通を行い易い医薬組成物（例えば、経口投与のための固体医薬組成物）に製剤化されることを可能にする。本発明の洞察より前には、結晶性プレキナルナトリウム塩の製造は、例えば、固体経口剤形（例えば、錠剤およびカプセル等）の製造等の大規模製造にはあまりにも予測不能であると思われていた。本発明の組成物は、製造プロセスにおける以前の安定性および一貫性問題を克服して、プレキナルナトリウムの最も安定した形態を提供する。本明細書に記載されているプレキナルナトリウム塩の多形性形態は、患者によって容易に自己投与され得る固体剤形の製造および流通を可能にする。本発明はまた、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの結晶を作製する方法を提供する。本発明はまた、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物を使用して、様々な状態を処置する方法を提供する。注目すべきことに、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cは、いずれかの送達経路のためのいずれかの型の薬学的製剤に製剤化することができる。

10

【0004】

ある態様では、本発明は、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する結晶を提供する。多形性形態Cは、プレキナルナトリウム塩水和物を含有することができる。別の態様では、本発明は、プレキナルナトリウム塩の固体形態を含有する医薬組成物であって、プレキナルナトリウム塩の少なくとも75%が多形性形態Cである、医薬組成物を提供する。組成物は、プレキナルナトリウム塩の固体形態であって、プレキナルナトリウム塩の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または少なくとも99.5%が多形性形態Cである、固体形態を含有することができる。プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cは、プレキナルナトリウム塩水和物を含有することができる。組成物は、特定の経路による投与のために製剤化することができる。例えば、組成物は、経口、静脈内、経腸、非経口、真皮（dermal）、頬側、外用、経皮、皮下、鼻または肺投与のために製剤化することができる。組成物は、注射による、または植込み型医療デバイスを用いたもしくは植込み型医療デバイス上での投与のために製剤化することができる。

20

【0005】

別の態様では、本発明は、状態を有する対象にプレキナルナトリウム塩を含有する医薬組成物を提供することにより、対象における状態を処置する方法であって、プレキナルナトリウム塩の少なくとも75%が多形性形態Cである、方法を提供する。方法は、プレキナルナトリウム塩の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または少なくとも99.5%が多形性形態Cである、プレキナルナトリウム塩を含有する組成物を提供するステップを含むことができる。プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cは、プレキナルナトリウム塩水和物を含有することができる。プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物は、いずれかの投与経路に適したいずれかの型の医薬組成物において投与することができる。組成物は、経口に、静脈内に、経腸に、非経口に、真皮に、頬側に、外用に、経皮に、注射によって、皮下に、鼻に、肺（pulmonary）にまたは植込み型医療デバイスを用いてもしくは植込み型医療デバイス上で提供することができる。

30

40

【0006】

本明細書に記載されている組成物を使用して、がんまたはウイルス感染症または自己免疫障害等、プレキナルが関連付けられたいずれかの状態を処置することができる。ある特定の実施形態では、状態は、ウイルス感染症であり得る。ウイルス感染症は、アデノウイルス、コロナウイルス、エンテロウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルスまたはライノウイルスを含むことができる。コロナウイルスは、中東呼吸器症候群コロナウイルス（ME

50

R S - C o V)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (S A R S - C o V) または重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (S A R S - C o V - 2) であり得る。インフルエンザウイルスは、インフルエンザ A、インフルエンザ B、インフルエンザ C またはインフルエンザ D であり得る。インフルエンザ A ウイルスは、H 1 N 1、H 3 N 2、N 9 N 2 または H 5 N 1 株であり得る。感染症は、特定の組織、臓器または系を侵し得る。感染症は、肺胞、気管支、細気管支、喉頭、肺、鼻腔、鼻、咽頭、呼吸器系、洞および気管のうち 1 種または複数を侵し得る。

【 0 0 0 7 】

他の実施形態では、状態は、がんであり得る。がんは、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん (c e r v i c a l c a n c e r)、結腸直腸がん、胃がん、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、メルケル細胞癌、骨髄腫、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、甲状腺がんまたは子宮がんであり得る。

10

【 0 0 0 8 】

状態は、自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、関節炎、肝炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症または腱炎であり得る。

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本発明は、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含有する結晶を作製する方法であって、ブレキナル酸 (b r e q u i n a r a c i d) の固体形態、水酸化ナトリウム (N a O H) および溶媒を組み合わせ、溶液を生成するステップと、溶液からブレキナルナトリウム塩を結晶化して、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含む結晶を生成するステップとを含む方法を提供する。ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C は、ブレキナルナトリウム塩水和物を含有することができる。

20

【 0 0 1 0 】

溶媒は、イソプロパノール、水、またはその両方を含有することができる。溶媒は、規定された比でイソプロパノールおよび水を含有することができる。溶媒は、約 9 0 : 1 0 ~ 約 9 9 : 1、約 9 2 : 8 ~ 約 9 9 : 1、約 9 5 : 5 ~ 約 9 9 : 1、約 9 6 : 4 ~ 約 9 9 : 1、約 9 7 : 3 ~ 約 9 9 : 1、約 9 0 : 1 0 ~ 約 9 8 : 2、約 9 2 : 8 ~ 約 9 8 : 2、約 9 5 : 5 ~ 約 9 8 : 2、約 9 6 : 4 ~ 約 9 8 : 2、約 9 7 : 3 ~ 約 9 8 : 2、約 9 5 : 5、約 9 6 : 4、約 9 7 : 3 または約 9 8 : 2 の比でイソプロパノールおよび水を含有することができる。

30

【 0 0 1 1 】

ブレキナル酸の固体形態は、規定された比で N a O H と組み合わせることができる。N a O H およびブレキナル酸の固体形態は、約 0 . 2 5 ~ 約 4 . 0、約 0 . 5 ~ 約 4 . 0、約 0 . 7 5 ~ 約 4 . 0、約 1 . 0 ~ 約 4 . 0、約 0 . 2 5 ~ 約 2 . 0、約 0 . 5 ~ 約 2 . 0、約 0 . 7 5 ~ 約 2 . 0、約 1 . 0 ~ 約 2 . 0、約 0 . 2 5 ~ 約 1 . 6、約 0 . 5 ~ 約 1 . 6、約 0 . 7 5 ~ 約 1 . 6、約 1 . 0 ~ 約 1 . 6、約 0 . 2 5 ~ 約 1 . 3、約 0 . 5 ~ 約 1 . 3、約 0 . 7 5 ~ 約 1 . 3、約 1 . 0 ~ 約 1 . 3、約 0 . 2 5 ~ 約 1 . 1、約 0 . 5 ~ 約 1 . 1、約 0 . 7 5 ~ 約 1 . 1、約 1 . 0 ~ 約 1 . 1、約 1 . 0、約 1 . 0 5 または約 1 . 1 のモル当量で組み合わせられ得る。

40

【 0 0 1 2 】

組み合わせるステップは、組み合わせられたブレキナル酸、N a O H および溶媒を、約 6 0 ~ 約 9 0、約 6 5 ~ 約 9 0、約 7 0 ~ 約 9 0、約 7 3 ~ 約 9 0、約 6 0 ~ 約 8 5、約 6 5 ~ 約 8 5、約 7 0 ~ 約 8 5、約 7 3 ~ 約 8 5、約 6 0 ~ 約 8 0、約 6 5 ~ 約 8 0、約 7 0 ~ 約 8 0、約 7 3 ~ 約 8 0、約 6 0 ~ 約 7 7、約 6 5 ~ 約 7 7、約 7 0 ~ 約 7 7、約 7 3 ~ 約 7 7、約 7 3、約 7 5 または約 7 7 でインキュベートするステップを含み得る。

【 0 0 1 3 】

組み合わせるステップは、溶液または組み合わせられたブレキナル酸、N a O H および溶媒から不溶性材料を除去するステップを含むことができる。不溶性材料は、濾過によって

50

除去することができる。

【0014】

組み合わせるステップは、組み合わせられたブレキナル酸、NaOHおよび溶媒を、約50～約70、約55～約70、約50～約65、約55～約65、約55、約60または約65でインキュベートするステップを含むことができる。

【0015】

組み合わせるステップは、特定の順番で行われる上述のステップのうち2種またはそれよりも多くを含むことができる。組み合わせるステップは、次の順番で行われる次のステップのうち2種またはそれよりも多くを含むことができる：組み合わせられたブレキナル酸、NaOHおよび溶媒を、第1の温度でインキュベートするステップ；不溶性材料の除去；ならびに組み合わせられたブレキナル、NaOHおよび溶媒を、第1の温度よりも低くなることができる第2の温度でインキュベートするステップ。

10

【0016】

結晶化するステップは、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの種晶を溶液に添加して、シード添加された混合物を生成するステップを含むことができる。結晶化するステップは、シード添加された混合物を、約15～約35、約20～約35、約15～約30、約20～約30、約20、約25または約30でインキュベートするステップを含むことができる。結晶化するステップは、アルカンを溶液またはシード添加された混合物に添加して、アルカン含有混合物を生成するステップを含むことができる。アルカンは、n-ヘプタンであり得る。結晶化するステップは、規定された期間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップを含むことができる。結晶化するステップは、約6時間～約24時間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップを含むことができる。結晶化するステップは、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cから溶媒を除去するステップを含むことができる。溶媒を除去するステップは、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを濾過するステップ、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを乾燥させるステップ、またはその両方を含むことができる。

20

【0017】

結晶化するステップは、特定の順番で行われる上述のステップのうち2種またはそれよりも多くを含むことができる。結晶化するステップは、次の順番で行われる次のステップのうち2種またはそれよりも多くを含むことができる：ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの種晶を溶液に添加して、シード添加された混合物を生成するステップ；シード添加された混合物を、規定された温度でインキュベートするステップ；アルカンを溶媒またはシード添加された混合物に添加するステップ；規定された期間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップ；およびブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cから溶媒を除去するステップ。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、バッチPS04375-1-E-P4由来のブレキナルナトリウム塩のX線粉末回折(XRPD)パターンである。

【0019】

【図2】図2は、バッチPS04375-1-E-P4由来のブレキナルナトリウム塩の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムである。

40

【0020】

【図3】図3は、バッチPS04375-1-E-P4由来のブレキナルナトリウム塩の熱重量分析(TGA)サーモグラムである。

【0021】

【図4】図4は、バッチPS04375-1-E-P4由来のブレキナルナトリウム塩のXRPD走査パターンA～Jのオーバーレイである。

【0022】

【図5】図5は、バッチFR00514-2-SL-B9由来のブレキナルナトリウム塩

50

の多形性形態 C の D S C サーマグラムである。

【 0 0 2 3 】

【 図 6 】 図 6 は、バッチ F R 0 0 5 1 4 - 2 - S L - B 9 由来のブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の T G A サーマグラムである。

【 0 0 2 4 】

【 図 7 】 図 7 は、バッチ F R 0 0 5 1 4 - 2 - S L - B 9 由来のブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の ¹ H N M R スペクトルのグラフである。

【 0 0 2 5 】

【 図 8 】 図 8 は、本発明の方法に従って調製されたブレキナルナトリウム塩の多形 C 形態の X 線粉末回折 (X R P D) パターンである。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 6 】

詳細な説明

ブレキナルは、種々の状態を処置するための治療薬候補として調査された。ブレキナルは、30年余り前に同定されたが、その治療有用性における限界の1つは、商業的規模の製造および生産のために化合物を製剤化することが困難であることであった。本発明は、商業的製造プロセスにおいて安定でありかつ一貫して再現性があるブレキナルナトリウム塩の結晶形態を同定することにより、この課題を克服する。本発明は、ブレキナルナトリウム塩の結晶が、種々の多形性形態で存在し得ることと、それらの形態のうち1種、多形性形態 C のみが、周囲条件下で安定であることを認識する。本発明はまた、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含有する結晶を生成する方法を提供する。よって、本発明の組成物および方法は、大規模製造、流通および貯蔵に適した、ブレキナルナトリウムの安定した固体形態の生成を可能にする。本明細書における組成物は、いずれかの投与経路のためのいずれかの医薬組成物のために製剤化することができる。

20

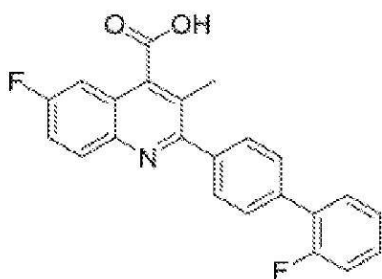
【 0 0 2 7 】

ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を含有する組成物

本発明は、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の結晶、および斯かる結晶を含有する医薬組成物を提供する。ブレキナルは、系統名 6 - フルオロ - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸および次の構造 :

【 化 1 】

30



を有する。

40

【 0 0 2 8 】

ブレキナルおよび関連化合物は、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 4 , 6 8 0 , 2 9 9 号および同第 5 , 5 2 3 , 4 0 8 号に記載されている。

【 0 0 2 9 】

ブレキナルは、ピリミジン合成に関与する重要な酵素であるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (D H O D H) の阻害剤である。D H O D H は、ジヒドロオロテート (D H O) をオロテートに変換し、D H O D H 活性の阻害は、D H O の蓄積をもたらす。細胞膜は、D H O に対して透過性であるため、身体における D H O D H の阻害は、血液および他の体液における上昇したレベルの D H O をもたらす。したがって、その標的におけるブレキナ

50

ルの活性は、体液試料におけるDH Oレベルの解析によって*in vivo*でモニターすることができる。ブレキナル等のDH ODH阻害剤の*in vivo*標的係合を評価するためのDH O等の代謝物の使用は、当技術分野で公知であり、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許公開番号W O 2 0 1 9 / 1 9 1 0 3 0 およびW O 2 0 1 9 / 1 9 1 0 3 2 に記載されている。

【0030】

ブレキナルナトリウム塩の結晶は、いくつかの異なる多形性形態で存在する。実施例により詳細に記載されている通り、本発明者らは、ブレキナルナトリウム塩の結晶における10種の別個のX線粉末回折(XRPD)パターン、パターンA~Jを同定した。これらのパターンのうち7種であるパターンB、D、E、F、G、IおよびJは、周囲温度および湿度の条件下で多形性形態Cへと自発的に変換する不安定な多形性形態を表す。パターンAは、準安定形態を表し、これもまた、周囲条件で貯蔵された場合に経時的に他の形態へと変化する。対照的に、多形性形態Cは、周囲条件下で安定である。結果的に、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cは、その密度を保持し、薬物の製造、流通および貯蔵の間に膨張または縮小する傾向がないため、錠剤等の固体経口投薬製剤における使用に最も望ましい。

10

【0031】

ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する結晶において、結晶は、ブレキナルナトリウム塩水和物を含有することができる。

【0032】

本発明の医薬組成物において、組成物は、ブレキナルナトリウム塩の全てまたはほとんど全てを多形性形態Cで含有することができる。例としてであって限定することなく、組成物は、ブレキナルナトリウム塩の少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または少なくとも99.5%が多形性形態Cである、ブレキナルナトリウム塩を含有することができる。

20

【0033】

組成物は、いずれかの経路による投与のために製剤化することができる。例としてであって限定することなく、組成物は、経口、静脈内、経腸、非経口、真皮、頬側、外用、経皮、皮下、鼻または肺(*pulmonarily*)投与のために製剤化することができる。組成物は、注射による、または植込み型医療デバイスを用いたもしくは植込み型医療デバイス上での投与のために製剤化することができる。例としてであって限定することなく、経口投与のための組成物は、カプレット(*caplet*)、カプセル、丸剤または錠剤として製剤化することができる。

30

【0034】

経口使用に意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知のいずれかの方法に従って調製することができ、斯かる組成物は、薬学的に洗練されたかつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤から選択される1種または複数の作用物質を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に化合物を含有する。そのような賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム、ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。

40

【0035】

錠剤は、コーティングされていなくてよい、または胃内での崩壊および胃腸管内に下がるの吸収を遅延し、これにより、より長い期間にわたり持続した作用をもたらすための公知技法によってコーティングされていてよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を用いることができる。錠剤は、制御放出のための浸透圧性治療錠剤を形成するための、米国特許第4,256,108号、同第

50

4, 166, 452号および同第4, 265, 874号に記載されている技法によってコーティングされていてもよい。化合物の調製および投与は、これらのそれぞれの内容が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6, 214, 841号および米国特許出願公開第2003/0232877号に記述されている。

【0036】

経口使用のための製剤は、化合物が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された、硬ゼラチンカプセルとして提示され得る。

【0037】

医薬組成物は、ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート等のセルロースおよびその誘導体；粉末状トラガント；モルト；ゼラチン；タルク；または賦形剤等、他の薬学的に許容される担体を含むことができる。

10

【0038】

薬学的に許容される担体は、カプセル封入コーティングであり得る。例えば、カプセル封入コーティングは、カラゲナン、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートトリメリテート、コラーゲン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセテートフタレートセラック、アルギン酸ナトリウム、デンプンまたはゼインを含有することができる。

20

【0039】

組成物は、経口ではない投与経路のために製剤化することができる。例としてであって限定することなく、組成物は、静脈内、経腸、非経口、真皮、頬側、外用、経皮、皮下、鼻または肺投与のために製剤化することができる。組成物は、注射による、または植込み型医療デバイスを用いたもしくは植込み型医療デバイス上での投与のために製剤化することができる。

【0040】

組成物は、直接的な、経口ではない投与のために製剤化することができる。あるいは、組成物は、投与に先立ち混合される、溶解されるまたは別のフォーマットへと変換されるように製剤化することができる。例としてであって限定することなく、プレキナルは、溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、ペースト、軟膏、または経口ではない投与に適した他のいずれかのフォーマットとして投与することができる。

30

【0041】

組成物は、単一の単位投薬量のために製剤化することができる。組成物は、分割された投薬量のために製剤化することができる。

【0042】

プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの結晶を作製する方法

本発明は、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する結晶を作製する方法を提供する。方法は、プレキナル酸の固体形態、水酸化ナトリウム(NaOH)および溶媒を組み合わせ、溶液を生成するステップと、溶液からプレキナルを結晶化して、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの結晶を生成するステップとを含む。下でより詳細に記述する通り、方法は、追加的なステップを含むことができ、上述のステップは、その中にステップまたはサブステップを含むことができる。

40

【0043】

溶媒は、有機溶媒、水、またはその両方を含有することができる。有機溶媒は、エタノールまたはイソプロパノール等のアルコールであり得る。溶媒は、規定された比でイソプロパノール等のアルコールおよび水を含有することができる。例としてであって限定することなく、溶媒は、約90:10~約99:1、約92:8~約99:1、約95:5~約99:1、約96:4~約99:1、約97:3~約99:1、約90:10~約98:2、約92:8~約98:2、約95:5~約98:2、約96:4~約98:2、約

50

97 : 3 ~ 約 98 : 2、約 95 : 5、約 96 : 4、約 97 : 3 または約 98 : 2 の比でイソプロパノールおよび水を含むことができる。

【0044】

溶媒における固体ブレキナル酸の溶解を容易にするために、NaOH等の強塩基を混合物に添加することができる。ブレキナル酸の固体形態は、規定された比でNaOHと組み合わせることができる。例としてであって限定することなく、NaOHおよびブレキナルの固体形態は、約0.25 ~ 約4.0、約0.5 ~ 約4.0、約0.75 ~ 約4.0、約1.0 ~ 約4.0、約0.25 ~ 約2.0、約0.5 ~ 約2.0、約0.75 ~ 約2.0、約1.0 ~ 約2.0、約0.25 ~ 約1.6、約0.5 ~ 約1.6、約0.75 ~ 約1.6、約1.0 ~ 約1.6、約0.25 ~ 約1.3、約0.5 ~ 約1.3、約0.75 ~ 約1.3、約1.0 ~ 約1.3、約0.25 ~ 約1.1、約0.5 ~ 約1.1、約0.75 ~ 約1.1、約1.0 ~ 約1.1、約1.0、約1.05 または約1.1のモル当量で組み合わせることができる。

10

【0045】

溶媒における固体ブレキナル酸の溶解を容易にするために、混合物は、第1の規定された温度で加熱、すなわち、インキュベートすることができる。例としてであって限定することなく、混合物は、約60 ~ 約90、約65 ~ 約90、約70 ~ 約90、約73 ~ 約90、約60 ~ 約85、約65 ~ 約85、約70 ~ 約85、約73 ~ 約85、約60 ~ 約80、約65 ~ 約80、約70 ~ 約80、約73 ~ 約80、約60 ~ 約77、約65 ~ 約77、約70 ~ 約77、約73 ~ 約77、約73、約75 または約77 でインキュベートすることができる。

20

【0046】

混合物から不溶性材料を除去する必要がある場合がある。例えば、不溶性材料は、濾過によって除去することができる。

【0047】

加熱および/または濾過の後に、混合物または溶液は、第1の規定された温度よりも低い第2の規定された温度で冷却、すなわち、インキュベートすることができる。例としてであって限定することなく、溶液は、約50 ~ 約70、約55 ~ 約70、約50 ~ 約65、約55 ~ 約65、約55、約60 または約65 でインキュベートすることができる。

30

【0048】

ブレキナル溶液作製に關与する上述のステップは、特異的な順番で行うことができる。例としてであって限定することなく、ステップのうち2種またはそれよりも多くは、次の順番で行うことができる：NaOH等の強塩基を必要に応じて含む、ブレキナル酸の固体形態および溶媒を混合するステップ；上に記載されている第1の温度でこれをインキュベートすることにより混合物を加熱するステップ；混合物から不溶性材料を除去するステップ；および上に記載されている第2の温度でこれをインキュベートすることにより混合物を冷却するステップ。

【0049】

結晶化するステップは、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの種晶を溶液に添加して、シード添加された混合物を生成するステップを含むことができる。

40

【0050】

結晶化するステップは、シード添加された混合物を、規定された温度でインキュベートするステップを含むことができる。例としてであって限定することなく、シード添加された混合物は、約15 ~ 約35、約20 ~ 約35、約15 ~ 約30、約20 ~ 約30、約20、約25 または約30 でインキュベートすることができる。

【0051】

結晶化するステップは、ブレキナルナトリウム塩の沈殿を容易にする作用物質を添加するステップを含むことができる。作用物質は、アルカン等の有機化合物であり得る。アル

50

カンは、n - ヘプタンであり得る。

【0052】

結晶化するステップは、規定された期間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップを含むことができる。結晶化するステップは、約6時間～約24時間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップを含むことができる。

【0053】

結晶化するステップは、沈殿したプレキナルナトリウム塩から溶媒を除去するステップを含むことができる。溶媒を除去するステップは、プレキナルナトリウム塩を濾過するステップ、プレキナルナトリウム塩を乾燥させるステップ、またはその両方を含むことができる。

10

【0054】

結晶化するステップは、特定の順番で行われる上述のステップのうち2種またはそれよりも多くを含むことができる。例としてであって限定することなく、ステップのうち2種またはそれよりも多くは、次の順番で行うことができる：プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cの種晶を溶液に添加して、シード添加された混合物を生成するステップ；シード添加された混合物を、規定された温度でインキュベートするステップ；シード添加された混合物にアルカンを添加するステップ；規定された期間にわたりアルカン含有混合物をインキュベートするステップ；およびプレキナルの多形性形態Cから溶媒を除去するステップ。

【0055】

プレキナルの多形性形態Cの調製に関するさらなる詳細は、実施例に記載されている。

20

【0056】

プレキナルの多形性形態Cにより状態を処置する方法
状態

本発明は、プレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物を対象に提供することにより、対象における状態を処置する方法を提供する。状態は、プレキナルが治療利益を提供するいずれかの疾患、障害または状態であり得る。

【0057】

状態は、がんであり得る。がんは、固形腫瘍または血液学的腫瘍を含むことができる。例としてであって限定することなく、がんは、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、膀胱がん、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)等の乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、小細胞肺癌および非小細胞肺癌等の肺がん、リンパ腫、黒色腫、メルケル細胞癌、多発性骨髄腫等の骨髄腫、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、甲状腺がんまたは子宮がんであり得る。

30

【0058】

AMLにおいて、分化初期に停止した骨髄芽球は、制御されない様式で増殖し、骨髄における他の血液細胞の発生に干渉する。ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)の阻害剤は、骨髄芽球の分化を引き起こし、その白血病開始活性を防止する。AMLにおけるDHODHの役割は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、Sykes et al., Inhibition of Dihydroorotate Dehydrogenase Overcomes Differentiation Blockade in Acute Myeloid Leukemia, Cell 167, 171-186, September 22, 2016; dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.057に記載されている。

40

【0059】

状態は、AMLの1種または複数の亜型であり得るまたはこれを含むことができる。AML症例は、細胞学的、遺伝的および他の判断基準に基づき分類され、AML処置戦略は、分類に応じて変動する。AML分類系の1つは、世界保健機関(World Health Organization)(WHO)によって提供される。WHO分類系は、表

50

1 に提供される AML の亜型を含み、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、Falini B, et al. (October 2010) "New classification of acute myeloid leukemia and precursor-related neoplasms: changes and unsolved issues" Discov Med. 10 (53): 281-92, PMID 21034669 に記載されている。

【0060】

【表 1 - 1】

名称	説明
再発性の遺伝的異常を有する急性骨髄性白血病	<p>次のものを含む:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 8 染色体および第 21 染色体の間に転座を有する AML - [t(8;21)(q22;q22);]RUNX1/RUNX1T1;(ICD-O 9896/3); ・ 第 16 染色体に逆位を有する AML - [inv(16)(p13.1q22)]または当該染色体における内部転座 - [t(16;16)(p13.1;q22);]CBFB/MYH11;(ICD-O 9871/3); ・ 第 15 染色体および第 17 染色体の間に転座を有する急性前骨髄球性白血病 - [t(15;17)(q22;q12);]RARA/PML;(ICD-O 9866/3); ・ 第 9 染色体および第 11 染色体の間に転座を有する AML - [t(9;11)(p22;q23);]MLLT3/MLL; ・ 第 6 染色体および第 9 染色体の間に転座を有する AML - [t(6;9)(p23;q34);]DEK/NUP214; ・ 第 3 染色体に逆位を有する AML - [inv(3)(q21q26.2)]または当該染色体における内部転座 - [t(3;3)(q21;q26.2);]RPN1/EVI1; ・ 第 1 染色体および第 22 染色体の間に転座を有する巨核芽球性 AML - [t(1;22)(p13;q13);]RBM15/MKL1; ・ 変異した NPM1 を有する AML ・ 変異した CEBPA を有する AML
骨髄形成異常関連の変化を有する AML	<p>前に確認された骨髄異形成症候群(MDS)もしくは骨髄増殖性疾患(MPD)を有しており、次いでこれが AML へと変換した者、またはこの型の AML に特徴的な細胞遺伝学的異常を有する者(過去に気付かれなかった MDS または MPD の以前の病歴を有するが、細胞遺伝学は未だ、MDS/MPD 病歴を示唆している)を含む。AML のこのカテゴリーは、ほとんどの場合、高齢者で発生し、多くの場合、より悪い予後を有する。次のものを含む:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 複雑な核型を有する AML ・ 不均衡型異常 <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 7 染色体を欠失した AML - [del(7q);] ・ 第 5 染色体を欠失した AML - [del(5q);] ・ 第 17 染色体に不均衡型染色体異常を有する AML -

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

名称	説明	
	<p>[i(17q)/t(17p);]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 13 染色体を欠失した AML - [del(13q);] ・ 第 11 染色体を欠失した AML - [del(11q);] ・ 第 12 染色体に不均衡型染色体異常を有する AML - [del(12p)/t(12p);] ・ 第 9 染色体を欠失した AML - [del(9q);] ・ X 染色体に異常を有する AML - [dic(X)(q13);] ・ 均衡型異常 <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 11 染色体および第 16 染色体の間に転座を有する AML - [t(11;16)(q23;q13.3);]、以前の化学療法または電離放射線照射とは無関係 ・ 第 3 染色体および第 21 染色体の間に転座を有する AML - [t(3;21)(q26.2;q22.1);]、以前の化学療法または電離放射線照射とは無関係 ・ 第 1 染色体および第 3 染色体の間に転座を有する AML - [t(1;3)(p36.3;q21.1);] ・ 第 2 染色体および第 11 染色体の間に転座を有する AML - [t(2;11)(p21;q23);]、以前の化学療法または電離放射線照射とは無関係 ・ 第 5 染色体および第 12 染色体の間に転座を有する AML - [t(5;12)(q33;p12);] ・ 第 5 染色体および第 7 染色体の間に転座を有する AML - [t(5;7)(q33;q11.2);] ・ 第 5 染色体および第 17 染色体の間に転座を有する AML - [t(5;17)(q33;p13);] ・ 第 5 染色体および第 10 染色体の間に転座を有する AML - [t(5;10)(q33;q21);] ・ 第 3 染色体および第 5 染色体の間に転座を有する AML - [t(3;5)(q25;q34);] 	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
治療関連の骨髄性新生物	前に化学療法および/または放射線照射を受けており、その後に AML または MDS を発症した者を含む。このような白血病は、特異的な染色体異	40

【表 1 - 3】

名称	説明	
	常によって特徴付けることができ、多くの場合、より悪い予後をもたらす。	
骨髄性肉腫	骨髄性肉腫を含む。	
ダウン症候群 に 関係する骨 髄性増殖	いわゆる「一過性異常骨髄造血」および「ダウン症候群に関連する骨髄性白血病」を含む。	10
芽細胞性形質 細胞様樹状細 胞新生物	いわゆる「芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物」を含む。	
他にカテゴリー 化できない AML	<p>上述のカテゴリーに収まらない AML の亜型を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最小限の分化を伴う AML ・ 成熟化を伴わない AML ・ 成熟化を伴う AML ・ 急性骨髄単球性白血病 ・ 急性単芽球性および単球性白血病 ・ 急性赤血球系白血病 (Acute erythroid leukemia) ・ 急性巨核芽球性白血病 ・ 急性好塩基球性白血病 ・ 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症(panmyelosis) 	20 30

【0061】

AML のための代替分類スキームは、French - American - British (FAB) 分類系である。FAB 分類系は、表 2 に提供される AML の亜型を含み、これらのそれぞれの内容が参照により本明細書に組み込まれる、Bennett JM, et al. (August 1976). "Proposals for the classification of the acute leukemias. French - American - British (FAB) co-operative group" *Br. J. Haematol.* 33 (4): 451 - 8, doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x. PMID 188440; および Bennett JM, et al. (June 1989) "Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemias. French - American - British (FAB) Cooperative Group" *J. Clin. Pathol.* 42 (6): 567 - 84, doi:10.1136/jcp.42.6.567, PMC 114

40

50

1984, PMID 2738163に記載されている。

【表2】

表2

型	名称	細胞遺伝学
M0	急性骨髄芽球性白血病、最小限の分化	
M1	急性骨髄芽球性白血病、成熟化を伴わない	
M2	急性骨髄芽球性白血病、顆粒球成熟化を伴う	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)
M3	前骨髄球性または急性前骨髄球性白血病 (APL)	t(15;17)
M4	急性骨髄単球性白血病	inv(16)(p13q22), del(16q)
M4eo	骨髄単球性、骨髄好酸球増加症と共に	inv(16), t(16;16)
M5	急性単芽球性白血病(M5a)または急性単球性 白血病(M5b)	del(11q), t(9;11), t(11;19)
M6	赤白血病(M6a)および非常に希少な純粹赤血球 系白血病(M6b)を含む急性赤血球系白血病	
M7	急性巨核芽球性白血病	t(1;22)

10

20

【0062】

状態は、炎症性または自己免疫障害であり得る。例としてであって限定することなく、炎症性または自己免疫障害は、関節炎、肝炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症または髄炎であり得る。

30

【0063】

状態は、精神医学的障害であり得る。例としてであって限定することなく、精神医学的障害は、不安、ストレス、強迫性障害、うつ、パニック障害、精神病、嗜癪、アルコール依存、注意欠如多動症、広場恐怖、統合失調症または社会恐怖であり得る。

【0064】

状態は、感染症であり得る。感染症は、ウイルス感染症であり得る。例としてであって限定することなく、ウイルス感染症は、アデノウイルス、コロナウイルス、エンテロウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルスまたはライノウイルスによる感染症であり得る。コロナウイルスは、中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)または重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)であり得る。インフルエンザウイルスは、インフルエンザA、インフルエンザB、インフルエンザCまたはインフルエンザDであり得る。インフルエンザAウイルスは、H1N1、H3N2、N9N2またはH5N1株であり得る。

40

【0065】

感染症は、特定の組織、臓器または系を侵し得る。感染症は、肺胞、気管支、細気管支、喉頭、肺、鼻腔、鼻、咽頭、呼吸器系、洞および気管のうち1種または複数に侵し得る。

【0066】

状態は、グルタミンに対する「嗜癪」増加等、代謝経路における依存増加をもたらすM

50

Y C 増幅または P T E N 喪失等の遺伝的変異を含むことができる。

【0067】

状態は、患者の部分集団を含むまたはこれを侵し得る。例えば、患者は、小児、新生児、生後1か月以内の乳幼児、乳児、子供、思春期、プレティーン (pre-teen)、ティーンエイジャー、成人または高齢者であり得る。患者は、救命治療、集中治療、新生児集中治療、小児集中治療、冠疾患集中治療 (coronary care)、心胸郭ケア、外科的集中治療、内科的集中治療 (medical intensive care)、長期集中治療、手術室、救急車、野戦病院または病院外の現場 (out-of-hospital field) の状況下に置かれることができる。

【0068】

試料における代謝物のレベルのモニタリング

対象における状態を処置する方法は、対象から得られた試料における D H O 等の代謝物のレベルをモニタリングするステップを含むことができる。代謝物のレベルをモニタリングするステップは、代謝物の測定されたレベルに関する情報を受け取るステップを含むことができる。代謝物のレベルをモニタリングするステップは、代謝物を測定するステップを含むことができる。

【0069】

一部の実施形態では、代謝物は、必要に応じて液体クロマトグラフィーと組み合わせた質量分析によって測定される。分子は、アンビエントイオン化 (ambient ionization)、化学イオン化 (CI)、脱離エレクトロスプレーイオン化 (DESI)、電子衝撃 (EI)、エレクトロスプレーイオン化 (ESI)、高速原子衝撃 (FAB)、電界イオン化 (field ionization)、レーザーイオン化 (LIMS)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI)、ペーパースプレーイオン化 (paper spray ionization)、プラズマおよびグロー放電、プラズマ脱離イオン化 (PD)、共鳴イオン化 (RIMS)、二次イオン化 (SIMS)、スパーク源 (spark source) または熱イオン化 (TIMS) 等、当技術分野で公知のいずれかの方法によって質量分析のためにイオン化することができる。質量分析の方法は、当技術分野で公知であり、例えば、これらのそれぞれの内容が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 8,895,918 号；米国特許第 9,546,979 号；米国特許第 9,761,426 号；Hoffman and Stroobant, Mass Spectrometry: Principles and Applications (2nd ed.). John Wiley and Sons (2001), ISBN 0-471-48566-7；Dass, Principles and practice of biological mass spectrometry, New York: John Wiley (2001) ISBN 0-471-33053-1；および Lee, ed., Mass Spectrometry Handbook, John Wiley and Sons, (2012) ISBN: 978-0-470-53673-5 に記載されている。

【0070】

ある特定の実施形態では、試料は、分離システムの使用の必要なく、直接的にイオン化することができる。他の実施形態では、質量分析は、イオン種を分解および同定するための方法と併せて行われる。適した方法は、クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動質量分析およびイオン移動度を含む。クロマトグラフィー方法は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー (LC)、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、親水性相互作用クロマトグラフィー (HILIC)、超高速液体クロマトグラフィー (ultra-performance liquid chromatography) (UPLC) および逆相液体クロマトグラフィー (RPLC) を含む。好まれる実施形態では、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) が使用される。クロマトグラフィーおよび質量分析をカップリングする方法は、当技術分野で公知であり、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、Holcapek and Brydwell, ed

10

20

30

40

50

s. Handbook of Advanced Chromatography / Mass Spectrometry Techniques, Academic Press and AOCS Press (2017), ISBN 9780128117323; Pitt, Principles and Applications of Liquid Chromatography - Mass Spectrometry in Clinical Biochemistry, The Clinical Biochemist Reviews. 30(1): 19-34 (2017) ISSN 0159-8090; Niessen, Liquid Chromatography - Mass Spectrometry, Third Edition. Boca Raton: CRC Taylor & Francis. pp. 50-90. (2006) ISBN 9780824740825; Ohnesorge et al., Quantitation in capillary electrophoresis-mass spectrometry, Electrophoresis. 26(21): 3973-87 (2005) doi:10.1002/elps.200500398; Kolch et al., Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in clinical diagnosis and biomarker discovery, Mass Spectrom Rev. 24(6): 959-77. (2005) doi:10.1002/mas.20051; Kanu et al., Ion mobility-mass spectrometry, Journal of Mass Spectrometry, 43(1): 1-22 (2008) doi:10.1002/jms.1383

に記載されている。

【0071】

試料は、検査されるべき個体における任意の臓器もしくは組織から得ることができるが、ただし、試料が、液体形態で得られるか、または液体形態を採取するように前処置され得ることを条件とする。例としてであって限定することなく、試料は、血液試料、尿試料、血清試料、精液試料、痰試料、リンパ液試料、脳脊髄液試料、血漿試料、膿試料、羊水試料、生体液試料、糞便試料、生検試料、針吸引生検試料、スワブ試料、洗口試料 (mouthwash sample)、がん試料、腫瘍試料、組織試料、細胞試料、滑液試料、喀痰試料 (phlegm sample)、唾液試料、汗試料、または斯かる試料の組合せであり得る。試料は、例えば、ホモジナイゼーション、超音波処理、ピペット粉碎、細胞溶解等によって液体形態を取るよう処置された、組織試料、大便試料または糞便試料等、固体または半固体試料となることもできる。本明細書に記載されている方法のため、試料は、血漿、血清、全血または痰に由来することが好まれる。

【0072】

試料は、温度制御された環境で維持して、代謝物の安定性を保存することができる。例えば、DHOは、より低い温度でより安定であり、増加された安定性は、試料由来のこの代謝物の解析を容易にする。よって、試料は、4℃、-20℃または-80℃で貯蔵することができる。

【0073】

一部の実施形態では、試料は、細胞または他の生物学的微粒子を除去するように処置される。血液または他の試料から細胞を除去するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、遠心分離、沈降、限外濾過、免疫選択等を含むことができる。

【0074】

試料は、経路における酵素の阻害剤等の代謝経路の活性を変更する薬剤の対象への投与の前または後に、個体から得ることができる。例えば、試料は、薬剤の投与の1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、36時間、2日、3日、4日、5日、6日、7日またはそれよりも前に得ることができる、または薬剤の投与の1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、36時間、2日、3日、4日、5

日、6日、7日またはそれよりも後に得ることができる。

【0075】

代謝物のレベルに基づく投薬レジメンの決定を含む投薬レジメン

状態を処置する方法は、投薬レジメンに従ってプレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物を対象に提供するステップを含むことができる。固体形態のプレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物は、その固体形態で投与することができる、または投与に先立ち混合する、溶解するもしくは別のフォーマットへと変換することができる。斯かる組成物は、経口に、静脈内に、経腸に、非経口に、真皮に、頬側に、外用に、経皮に、注射によって、皮下に、鼻に、肺に (pulmonarily)、または植込み型医療デバイスを用いてもしくは植込み型医療デバイス上で提供することができる。

10

【0076】

投薬レジメンは、投薬量および投与のスケジュールを含むことができる。プレキナルの投薬量は、薬物の量を含む。プレキナルの量は、絶対的に、例えば、プレキナルの質量で表現することができる。プレキナルの量は、対象に対する量、例えば、対象質量当たりのプレキナル質量、または対象体積当たりのプレキナル質量に関して表現することができる。プレキナルの量は、薬物の効果を指し示す観点から、例えば、対象由来の組織または試料における標的濃度を達成するプレキナルの量で表現することができる。投薬量は、量が対象に投与されるべき期間を含むことができる。よって、投薬量は、時間単位当たりのプレキナルの量を含むことができる。投薬量は、単一の用量を含むことができる、すなわち、全量を一度に提供することができる。あるいは、投薬量は、投薬量の全量を合わせて達成する、複数の、例えば、2、3、4、6または8つの用量を含むことができる。投与のスケジュールは、用量間の間隔によって、例えば、24時間毎に、48時間毎に等と、または所与の期間において投与される用量の数によって、例えば、1週間に1回、1週間に2回等と記載することができる。

20

【0077】

投薬レジメンは、用量の投与のためのスケジュールを含むことができる。例えば、用量は、24時間毎に、36時間毎に、48時間毎に、60時間毎に、72時間毎に、84時間毎に、96時間毎に、5日毎に、6日毎に、1週間毎に、2週間毎に、3週間毎にまたは4週間毎に等、定期的な間隔で投与することができる。あるいは、用量は、正確に定期的な間隔を要求しないスケジュールに従って投与することができる。例えば、用量は、1

30

【0078】

例としてであって限定することなく、プレキナルの投薬量は、約10mg～約180mg、約26mg～約180mg、約51mg～約180mg、約76mg～約180mg、約101mg～約180mg、約126mg～約180mg、約151mg～約180mg、約10mg～約150mg、約26mg～約150mg、約51mg～約150mg、約76mg～約150mg、約101mg～約150mg、約126mg～約150mg、約10mg～約125mg、約26mg～約125mg、約51mg～約125mg、約76mg～約125mg、約101mg～約125mg、約10mg～約100mg、約26mg～約100mg、約51mg～約100mg、約76mg～約100mg、約10mg～約75mg、約26mg～約75mg、約51mg～約75mg、約10mg～約50mg、約26mg～約50mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mgまたは約180mgであり得る。

40

【0079】

例としてであって限定することなく、プレキナルの投薬量は、約10mg～約4000mg、約26mg～約4000mg、約51mg～約4000mg、約76mg～約4000mg、約101mg～約4000mg、約151mg～約4000mg、約201mg～約4000mg、約10mg～約2000mg、約26mg～約2000mg、約5

50

1 mg ~ 約 2000 mg、約 76 mg ~ 約 2000 mg、約 101 mg ~ 約 2000 mg、約 151 mg ~ 約 2000 mg、約 201 mg ~ 約 2000 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 26 mg ~ 約 1000 mg、約 51 mg ~ 約 1000 mg、約 76 mg ~ 約 1000 mg、約 101 mg ~ 約 1000 mg、約 151 mg ~ 約 1000 mg、約 201 mg ~ 約 1000 mg、約 10 mg ~ 約 500 mg、約 26 mg ~ 約 500 mg、約 51 mg ~ 約 500 mg、約 76 mg ~ 約 500 mg、約 101 mg ~ 約 500 mg、約 151 mg ~ 約 500 mg、約 201 mg ~ 約 500 mg、約 10 mg ~ 約 300 mg、約 26 mg ~ 約 300 mg、約 51 mg ~ 約 300 mg、約 76 mg ~ 約 300 mg、約 101 mg ~ 約 300 mg、約 151 mg ~ 約 300 mg、約 201 mg ~ 約 300 mg、約 10 mg ~ 約 200 mg、約 26 mg ~ 約 200 mg、約 51 mg ~ 約 200 mg、約 76 mg ~ 約 200 mg、約 101 mg ~ 約 200 mg、約 151 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 150 mg、約 26 mg ~ 約 150 mg、約 51 mg ~ 約 150 mg、約 76 mg ~ 約 150 mg、約 101 mg ~ 約 150 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 26 mg ~ 約 100 mg、約 51 mg ~ 約 100 mg、約 76 mg ~ 約 100 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 1000 mg、約 2000 mg または 約 4000 mg であり得る。

10

【0080】

例としてであって限定することなく、ブレキナル、例えば、ブレキナルナトリウムのヒト対象への投与の投薬レジメンは、以下であり得る：100 mg / m²（毎週2回の経口投与）；125 mg / m²（毎週2回の経口投与）；150 mg / m²（毎週2回の経口投与）；200 mg / m²（毎週2回の経口投与）；250 mg / m²（毎週2回の経口投与）；275 mg / m²（毎週2回の経口投与）；300 mg / m²（毎週2回の経口投与）；350 mg / m²（毎週2回の経口投与）；400 mg / m²（毎週2回の経口投与）；425 mg / m²（毎週2回の経口投与）；450 mg / m²（毎週2回の経口投与）；500 mg / m²（毎週2回の経口投与）；550 mg / m²（毎週2回の経口投与）；600 mg / m²（毎週2回の経口投与）；650 mg / m²（毎週2回の経口投与）；700 mg / m²（毎週2回の経口投与）；750 mg / m²（毎週2回の経口投与）；800 mg / m²（毎週2回の経口投与）；100 mg / m²（72時間毎に経口投与）；125 mg / m²（72時間毎に経口投与）；150 mg / m²（72時間毎に経口投与）；200 mg / m²（72時間毎に経口投与）；250 mg / m²（72時間毎に経口投与）；275 mg / m²（72時間毎に経口投与）；300 mg / m²（72時間毎に経口投与）；350 mg / m²（72時間毎に経口投与）；400 mg / m²（72時間毎に経口投与）；425 mg / m²（72時間毎に経口投与）；450 mg / m²（72時間毎に経口投与）；500 mg / m²（72時間毎に経口投与）；550 mg / m²（72時間毎に経口投与）；600 mg / m²（72時間毎に経口投与）；650 mg / m²（72時間毎に経口投与）；700 mg / m²（72時間毎に経口投与）；750 mg / m²（72時間毎に経口投与）；800 mg / m²（72時間毎に経口投与）；100 mg / m²（84時間毎に経口投与）；125 mg / m²（84時間毎に経口投与）；150 mg / m²（84時間毎に経口投与）；200 mg / m²（84時間毎に経口投与）；250 mg / m²（84時間毎に経口投与）；275 mg / m²（84時間毎に経口投与）；300 mg / m²（84時間毎に経口投与）；350 mg / m²（84時間毎に経口投与）；400 mg / m²（84時間毎に経口投与）；425 mg / m²（84時間毎に経口投与）；450 mg / m²（84時間毎に経口投与）；500 mg / m²（84時間毎に経口投与）；550 mg / m²（84時間毎に経口投与）；600 mg / m²（84時間毎に経口投与）；650 mg / m²（84時間毎に経口投与）；700 mg / m²（84時間毎に経口投与）；750 mg / m²（84時間毎に経口投与）；800 mg / m²（84時間毎に経口投与）；100 mg / m²（96時間毎に経口投与）；125 mg / m²（96時間毎に経口投与）；150 mg / m²（96時間毎に経口投与）；200 mg / m²（96時間毎に経口投与）；250 mg / m²（96時間毎に経口投与）；

20

30

40

50

口投与) ; 275 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 300 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 350 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 400 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 425 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 450 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 500 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 550 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 600 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 650 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 700 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; 750 mg / m² (96時間毎に経口投与) ; または800 mg / m² (96時間毎に経口投与) 。

【0081】

例としてであって限定することなく、ブレキナルの投薬量は、24時間の期間にわたって、少なくとも0.01 μg / mL、少なくとも0.03 μg / mL、少なくとも0.1 μg / mL、少なくとも0.2 μg / mL、少なくとも0.3 μg / mL、少なくとも0.375 μg / mL、少なくとも0.4 μg / mL、少なくとも0.5 μg / mL、少なくとも0.6 μg / mL、少なくとも0.8 μg / mL、少なくとも1 μg / mL、少なくとも1.5 μg / mLまたは少なくとも2 μg / mLの、対象の肺におけるブレキナルの濃度の維持に十分な量であり得る。

10

【0082】

投薬レジメンは、単一の投薬量を含むことができる。あるいは、投薬レジメンは、複数の投薬量を含むことができる。例えば、投薬レジメンは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15回またはそれよりも多い投薬量を含むことができる。投薬レジメンは、継続的に提供される複数の投薬量を含むことができる。例えば、投薬量は、規定された期間、例えば、1日間または24時間にわたり提供される規定された量のブレキナルを含むことができ、投薬レジメンは、2種またはそれよりも多い継続的な期間、例えば、数日間または24時間の期間において提供される投薬量を含むことができる。

20

【0083】

複数の投薬量を含む投薬レジメンにおいて、各投薬量は、同じであり得る、すなわち、それぞれが、同じ量のブレキナルを含む。あるいは、投薬レジメンは、全て同じとは限らない投薬量を含むことができる。一部の実施形態では、投薬レジメンは、最初の1、2、3または4回の投薬量がその後の投薬量よりも多い、複数の継続的投薬量を含む。一部の実施形態では、投薬レジメンは、最初の1、2、3または4回の投薬量がその後の投薬量よりも少ない、複数の継続的投薬量を含む。上述の実施形態では、その後の投薬量は、全て同じであり得る、または互いに異なってもよい。種々の他の投薬量変動が、本発明の範囲内で可能である。例としてであって限定することなく、投薬レジメンは、投薬量の次の順番のいずれかを含むことができる：交互になった多い投薬量および少ない投薬量；個々の投薬量の段階的な減少または増加；1種または複数のステップが、同じである2種またはそれよりも多い投薬量を含む、段階的な減少または増加；ならびに上述の順番のうち1種または複数、別の上述の順番において反復または散在される、パターン。各投薬量は、独立して、上に記載されている投薬量のいずれかから選択することができる。例えば、第1の投薬量は、100 mgであり得、その後の投薬量は、25 mg、50 mgまたは75 mgであり得る。

30

40

【0084】

投薬レジメンは、対象がブレキナルまたはその薬学的に許容される塩を受けない、無投薬期間を含むことができる。無投薬期間は、少なくとも12時間、少なくとも24時間、少なくとも36時間、少なくとも48時間、少なくとも60時間、少なくとも72時間、少なくとも5日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間、少なくとも14日間、約12時間、約24時間、約36時間、約48時間、約60時間、約72時間、約5日間、約7日間、約10日間または約14日間であり得る。

【0085】

無投薬期間は、1回の投薬量に続くことができる。無投薬期間は、継続的な24時間の

50

期間にわたり提供される複数の投薬量に続くことができる。無投薬期間は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15回の継続的な24時間の期間にわたり提供される複数の投薬量に続くことができる。

【0086】

方法は、対象のための投薬レジメンを決定するステップを含むことができる。投薬レジメンは、対象から得られた試料における代謝物、例えば、DHOの測定されたレベルを、測定されたレベルおよびプレキナルの推奨投薬量調整の間の関連を提供する参照と比較することにより決定することができる。例えば、参照は、プレキナル組成物の投与および対象における代謝物のレベルの間の関係性を提供することができる。関係性は、プレキナルの投与の公知用量および時間、ならびに1つまたは複数のその後の時点における代謝物の測定されたレベルから経験的に決定することができる。参照は、プレキナルまたはプレキナルの代謝産物の測定されたレベル、および代謝物の測定されたレベルの間の関係性を含むことができる。測定された代謝物レベルに基づきプレキナルを投薬する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許公開番号WO2019/191030およびWO2019/191032に記載されている。

10

【0087】

代謝物の測定されたレベルおよび参照の間の比較から、次に、投薬レジメンを決定することができる。投薬レジメンは、プレキナルの投薬量、投薬量の投与のための時間、またはその両方を含むことができる。投薬レジメンは、*de novo*に決定することができる、または投薬量、投薬量の投与の間隔、もしくはその両方における調整等の以前の投薬レジメンへの調整を含むことができる。

20

【0088】

投薬レジメンは、治療効果を達成する量で対象にプレキナルを送達するように設計される。治療効果は、疾患、障害または状態の徴候または症状であり得る。治療効果は、DHO DHの阻害であり得る、またはDHO DHの阻害の指標の変化であり得る。指標は、DHO等の代謝物であり得、治療効果は、代謝物のレベルの増加または減少であり得る。治療効果は、がん細胞の数の減少、がん細胞の増殖の減少、骨髄芽球等の前がん性細胞の分化の増加、がんの完全寛解、不完全な血液学的回復を伴う完全寛解、形態的な無白血病状態 (*leukemia-free state*)、または部分寛解であり得る。骨髄芽球の分化増加は、CD14の発現、CD11bの発現、核形態および細胞質顆粒のうち1種または複数によって評価することができる。

30

【0089】

投薬レジメンは、DHO等の代謝物のレベルが、ある特定の効果の達成に要求される最小閾値に上昇または維持されることを確実にすることができる。例えば、投薬レジメンは、ある特定の期間にわたり対象において閾値レベルよりも上に代謝物のレベルを上昇させるまたは維持することができる。期間は、最小値、最大値、またはその両方を含むことができる。例えば、投薬レジメンは、少なくとも6時間、12時間、24時間、少なくとも48時間、少なくとも60時間、少なくとも72時間、少なくとも84時間、少なくとも96時間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間、少なくとも2週間またはそれよりも長きにわたり、閾値レベルよりも上に代謝物のレベルを上昇させるまたは維持することができる。投薬レジメンは、24時間以下、36時間以下、48時間以下、60時間以下、72時間以下、84時間以下、96時間以下、5日間以下、6日間以下、7日間以下、10日間以下または2週間以下にわたり、閾値レベルよりも上に代謝物のレベルを上昇させるまたは維持することができる。投薬レジメンは、少なくとも72時間かつ96時間以下、少なくとも72時間かつ5日間以下、少なくとも72時間かつ6日間以下、少なくとも72時間かつ7日間以下、少なくとも96時間かつ7日間以下にわたり、閾値レベルよりも上に代謝物のレベルを上昇させるまたは維持することができる。

40

【0090】

50

投薬レジメンは、DHO等の代謝物のレベルが、毒性に関連する最大閾値を超えないこと、またはそれよりも下に維持されることを確実にすることができる。最大閾値を上回る代謝物のレベルは、プレキナルが、対象において有害事象を引き起こしているまたはそれを引き起こす可能性があることを指し示すことができる。例としてであって限定することなく、有害事象は、腹痛、貧血、食欲不振、血液障害、便秘、下痢、消化不良、疲労、発熱、顆粒球減少症、頭痛、感染症、白血球減少症、粘膜炎、悪心、注射部位における疼痛、静脈炎、羞明、発疹、傾眠、口内炎、血小板減少症および嘔吐を含む。

【0091】

投薬レジメンは、ある特定の期間にわたり閾値レベルよりも上にDHO等の代謝物のレベルを上昇させるまたは維持するための、1種または複数のその後の用量の投与のための時点を含むことができる。その後の用量の投与のための時点は、より前の時点と比べたものであり得る。例えば、その後の用量の投与のための時点は、以前の用量が投与された時点または対象から試料が得られた時点と比べたものであり得る。

10

【0092】

投薬レジメンは、用量の投与のためのスケジュールを含むことができる。例えば、用量は、24時間毎に、36時間毎に、48時間毎に、60時間毎に、72時間毎に、84時間毎に、96時間毎に、5日毎に、6日毎に、1週間毎に、2週間毎に、3週間毎にまたは4週間毎に等、定期的な間隔で投与することができる。あるいは、用量は、正確に定期的な間隔を要求しないスケジュールに従って投与することができる。例えば、用量は、1週間に1回、1週間に2回、1週間に3回、1週間に4回、1カ月に1回、1カ月に2回、1カ月に3回、1カ月に4回、1カ月に5回または1カ月に6回投与することができる。

20

【0093】

例としてであって限定することなく、プレキナル、例えば、プレキナルナトリウムのヒト対象への投与の投薬レジメンは、以下であり得る：100 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；125 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；150 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；200 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；250 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；275 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；300 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；350 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；400 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；425 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；450 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；500 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；550 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；600 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；650 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；700 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；750 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；800 mg/m²（毎週2回の静脈内投与）；100 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；125 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；150 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；200 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；250 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；275 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；300 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；350 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；400 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；425 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；450 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；500 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；550 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；600 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；650 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；700 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；750 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；800 mg/m²（72時間毎に静脈内投与）；100 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；125 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；150 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；200 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；250 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；275 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；300 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；350 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；400 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；425 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；450 mg/m²（84時間毎に静脈内投与）；

30

40

50

) ; 7 5 0 m g / m ² (9 6 時間毎に経口投与) ; または 8 0 0 m g / m ² (9 6 時間毎に経口投与) 。

【 0 0 9 4 】

代謝物の最小および最大閾値レベルは、代謝物および試料の型等の種々の因子に依存する。最小および最大閾値レベルは、絶対的に、例えば、濃度の単位で、または相対的に、例えば、ベースラインもしくは参照値と比べた比で表現することができる。例えば、最小閾値（これを下回ると、患者は、用量増加または追加的な用量を受けることができる）は、前処置 D H O レベルまたはベースラインレベルからの増加の観点から計算することもできる。

【 0 0 9 5 】

D H O またはオロテートのヒト血漿試料における最小閾値レベルは、約 0 n g / m l 、約 1 0 n g / m l 、約 2 0 n g / m l 、約 5 0 n g / m l 、約 1 0 0 n g / m l 、約 1 5 0 n g / m l 、約 2 0 0 n g / m l 、約 2 5 0 n g / m l 、約 3 0 0 n g / m l 、約 3 5 0 n g / m l 、約 4 0 0 n g / m l 、約 4 5 0 n g / m l 、約 5 0 0 n g / m l 、約 5 5 0 n g / m l 、約 6 0 0 n g / m l 、約 6 5 0 n g / m l 、約 7 0 0 n g / m l 、約 7 5 0 n g / m l 、約 8 0 0 n g / m l 、約 8 5 0 n g / m l 、約 9 0 0 n g / m l 、約 9 5 0 n g / m l 、約 1 0 0 0 n g / m l 、約 1 2 5 0 n g / m l 、約 1 5 0 0 n g / m l 、約 1 7 5 0 n g / m l 、約 2 0 0 0 n g / m l 、約 2 5 0 0 n g / m l 、約 3 0 0 0 n g / m l 、約 3 5 0 0 n g / m l 、約 4 0 0 0 n g / m l 、約 4 5 0 0 n g / m l 、約 5 0 0 0 n g / m l 、約 6 0 0 0 n g / m l 、約 8 0 0 0 n g / m l 、約 1 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 2 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 3 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 4 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 5 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 7 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 0 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 5 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 0 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 3 0 0 , 0 0 0 n g / m l または約 4 0 0 , 0 0 0 n g / m l であり得る。最小閾値は、上に列挙されている値の間に収まるいずれかの値を含むことができる。よって、最小閾値は、0 n g / m l ~ 4 0 0 , 0 0 0 n g / m l の間のいずれかの値を含むことができる。

10

20

【 0 0 9 6 】

D H O またはオロテートのヒト血漿試料における最大閾値レベルは、約 5 0 n g / m l 、約 1 0 0 n g / m l 、約 1 5 0 n g / m l 、約 2 0 0 n g / m l 、約 2 5 0 n g / m l 、約 3 0 0 n g / m l 、約 3 5 0 n g / m l 、約 4 0 0 n g / m l 、約 4 5 0 n g / m l 、約 5 0 0 n g / m l 、約 5 5 0 n g / m l 、約 6 0 0 n g / m l 、約 6 5 0 n g / m l 、約 7 0 0 n g / m l 、約 7 5 0 n g / m l 、約 8 0 0 n g / m l 、約 8 5 0 n g / m l 、約 9 0 0 n g / m l 、約 9 5 0 n g / m l 、約 1 0 0 0 n g / m l 、約 1 2 5 0 n g / m l 、約 1 5 0 0 n g / m l 、約 1 7 5 0 n g / m l 、約 2 0 0 0 n g / m l 、約 2 5 0 0 n g / m l 、約 3 0 0 0 n g / m l 、約 3 5 0 0 n g / m l 、約 4 0 0 0 n g / m l 、約 4 5 0 0 n g / m l 、約 5 0 0 0 n g / m l 、約 6 0 0 0 n g / m l 、約 8 0 0 0 n g / m l 、約 1 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 2 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 3 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 4 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 5 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 7 5 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 0 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 1 5 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 2 0 0 , 0 0 0 n g / m l 、約 3 0 0 , 0 0 0 n g / m l または約 4 0 0 , 0 0 0 n g / m l であり得る。最大閾値は、上に列挙されている値の間に収まるいずれかの値を含むことができる。よって、最大閾値は、5 0 n g / m l ~ 5 0 0 , 0 0 0 n g / m l の間のいずれかの値を含むことができる。

30

40

【 0 0 9 7 】

D H O またはオロテートの最小閾値は、ベースラインレベルの約 1 . 5 倍、ベースラインレベルの約 2 倍、ベースラインレベルの約 2 . 5 倍、ベースラインレベルの約 3 倍、ベースラインレベルの約 4 倍、ベースラインレベルの約 5 倍、ベースラインレベルの約 1 0 倍、ベースラインレベルの約 2 0 倍、ベースラインレベルの約 5 0 倍、ベースラインレベ

50

ルの約100倍、ベースラインレベルの約200倍、ベースラインレベルの約500倍、ベースラインレベルの約1000倍、ベースラインレベルの約2000倍またはベースラインレベルの約5000倍であり得る。最小閾値は、上に列挙されている値の間に収まるいずれかの値を含むことができる。よって、最小閾値は、ベースラインレベルの1.5倍～ベースラインレベルの5000倍の間のいずれかの値を含むことができる。

【0098】

DHOまたはオロテートの最大閾値は、ベースラインレベルの約2倍、ベースラインレベルの約2.5倍、ベースラインレベルの約3倍、ベースラインレベルの約4倍、ベースラインレベルの約5倍、ベースラインレベルの約10倍、ベースラインレベルの約20倍、ベースラインレベルの約50倍、ベースラインレベルの約100倍、ベースラインレベルの約200倍、ベースラインレベルの約500倍、ベースラインレベルの約1000倍、ベースラインレベルの約2000倍、ベースラインレベルの約5000倍またはベースラインレベルの約10,000倍であり得る。最大閾値は、上に列挙されている値の間に収まるいずれかの値を含むことができる。よって、最大閾値は、ベースラインレベルの2倍～ベースラインレベルの10,000倍の間のいずれかの値を含むことができる。

10

【0099】

ブレキナルの投薬量はまた、対象の型および投与経路等の因子に依存する。投薬量は、所与の型の対象および投与経路のための範囲内に収まることことができる、または投薬量は、所与の型の対象および投与経路のための指定量だけ調整され得る。例えば、ヒトまたはマウス等の対象への経口または静脈内投与のためのブレキナルの投薬量は、約1mg/kg、約2mg/kg、約5mg/kg、約7.5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約50mg/kg、約75mg/kgまたは約100mg/kgであり得る。ヒトまたはマウス等の対象への経口または静脈内投与のためのブレキナルの投薬量は、約1mg/kg、約2mg/kg、約5mg/kg、約7.5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kgまたは約50mg/kgだけ調整することができる。ヒトまたはマウス等の動物対象への経口または静脈内投与のためのブレキナルの投薬量は、約50mg/m²、約100mg/m²、約200mg/m²、約300mg/m²、約350mg/m²、約400mg/m²、約500mg/m²、約600mg/m²、約700mg/m²、約750mg/m²、約800mg/m²または約1000mg/m²であり得る。ヒトまたはマウス等の動物対象への経口または静脈内投与のためのブレキナルの投薬量は、約50mg/m²、約100mg/m²、約200mg/m²、約300mg/m²、約350mg/m²または約400mg/m²だけ調整することができる。

20

30

【0100】

方法は、代謝物のレベルが、投薬を保証するおよび/または特定のレベルもしくは特定の量での投薬を保証する閾値範囲内にある（例えば、最小閾値を上回るおよび/または潜在的な毒性閾値を下回る）が決定するステップを含むことができる。代謝物のレベルを決定し、代謝物の決定されたレベルに基づきブレキナル投薬レジメンを調整する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許公開番号WO2019/191030およびWO2019/191032に記載されている。

40

【0101】

方法は、少なくとも1つの用量のブレキナルを、その血漿代謝物レベルが決定されており、所定の閾値（例えば、所定の潜在的な毒性閾値および/または所定の潜在的有効性閾値）を下回る対象に提供するステップを含むことができる。所定の閾値は、対象のために決定されたベースラインと比べた、対象におけるDHODHのパーセント阻害を反映する。ベースラインは、アッセイによって決定することができる。

【0102】

有効閾値でDHODHの阻害を維持するために、複数の用量のブレキナルを対象に投与することができる。ブレキナルの投薬は、異なる時点にかつ異なる量で起こることができ

50

る。本開示は、処置の経過を通して有効性閾値におけるまたはそれを上回る一貫したレベルで標的酵素の阻害を維持することができる方法を包含する。一部の実施形態では、DHOHの阻害の量は、対象の血漿における代謝物の量によって測定される。

【0103】

方法は、少なくとも1つの用量の投与後に対象の血漿代謝物レベルを再決定するステップを含むことができる。一部の実施形態では、対象の血漿代謝物レベルは、各用量の後に再決定される。方法は、対象の血漿代謝物レベルが、所定の閾値を下回ると再び決定された後に（例えば、第1のまたは以前の用量を投与した後に）、少なくとも1つのさらなる用量のプレキナルを投与するステップを含むことができる。対象の血漿代謝物レベルが、所定の閾値を上回ると決定された場合、投薬を中断することができる。よって、さらなる用量のプレキナルは、対象の血漿代謝物レベルが、再び所定の閾値を下回ると決定されるまで投与されない。

10

【0104】

方法は、細胞致死レベルにおけるまたはそれに近い投薬量レベルで、プレキナルを対象に投与するステップを含むことができる。斯かる投薬量は、低下したレベルでより後の用量を補充することができる、または投薬を中断することができる。例えば、方法は、少なくとも第1および第2の相によって特徴付けされるレジメンに従って複数用量のプレキナルを投与するステップを含むことができ、第1の相は、細胞致死レベルでの少なくとも1つのボーラス用量のプレキナルの投与を含み、第2の相は、ボーラス用量よりも低い少なくとも1つの用量の投与またはプレキナルの投与なしのいずれかを含む。

20

【0105】

一部の実施形態では、プレキナルは、第2の相において投与されない。一部の実施形態では、第2の相は、ウリジンレスキュー療法の投与を含む。一部の実施形態では、ボーラス用量は、細胞致死用量であるまたはこれを含む。一部の実施形態では、細胞致死用量は、標的細胞（例えば、がん細胞）に加えて正常（例えば、非がん性）細胞においてアポトーシスを引き起こすのに十分なプレキナルの量である。

【0106】

一部の実施形態では、第1の相および第2の相はそれぞれ、プレキナルの投与を含む。一部の実施形態では、第1の相および第2の相は、異なる時点で為される。一部の実施形態では、第1の相および第2の相は、異なる日で為される。一部の実施形態では、第1の相は、4日間未満の期間にわたり持続する。一部の実施形態では、第1の相は、プレキナルの投与を含み、それに続いて、プレキナルが投与されない期間がある。一部の実施形態では、プレキナルが投与されない期間が、第1の相における用量後の3～7日間である。一部の実施形態では、第1の相は、1つを超える用量の投与を含む。

30

【0107】

一部の実施形態では、プレキナルは、第2の相において投与される。一部の実施形態では、プレキナルは、第2の相において細胞致死レベル未満で投与される。一部の実施形態では、第1の相は、第2の相の後に反復される。一部の実施形態では、第1および第2の相の両方が反復される。

【0108】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも1つの用量のプレキナルが対象に投与される第1の相と、少なくとも1つの用量のプレキナルが対象に投与される第2の相とを含む多相プロトコルに従って、それを必要とする対象にプレキナルを投与する方法であって、第2の相において投与される1つまたは複数の用量が、第1の相において投与される用量（複数可）と比較して、その相における他の用量と比べた量および/またはタイミングにおいて異なる、方法を提供する。

40

【0109】

一部の実施形態では、代謝物、例えば、DHOのレベルは、第1および第2の相の間の対象由来の試料において決定される。一部の実施形態では、試料は、血漿試料である。一部の実施形態では、代謝物レベルが決定された後に投与される少なくとも1つの用量のタ

50

イミングまたは量は、代謝物レベルが決定される前に投与される少なくとも1つの用量のものとは異なる。

【0110】

一部の実施形態では、患者に投与されるプレキナルの量は、対象の血漿における代謝物レベルを考慮して調整される。例えば、一部の実施形態では、第1の用量は、第1の相において投与される。一部の実施形態では、代謝物レベルは、第1の用量の投与後の期間に決定される。

【0111】

一部の実施形態では、代謝物レベルが、所定のレベルを下回る場合、第2のもしくはその後の用量において投与されるプレキナルの量は、増加される、および/または用量間の間隔は短くされる。例えば、一部の斯かる実施形態では、投与されるプレキナルの量は、例えば、 100 mg/m^2 増加させることができる。一部の実施形態では、第2のまたはその後の用量において投与されるプレキナルの量は、 150 mg/m^2 増加される。一部の実施形態では、第2のまたはその後の用量において投与されるプレキナルの量は、 200 mg/m^2 増加される。一部の実施形態では、投与されるプレキナルの量は、対象に投与された異なる量の前の用量間で観察される代謝物レベルの変化に基づき決定される調整量だけ増加させることができる。

10

【0112】

一部の実施形態では、代謝物レベルが、所定のレベルを上回る場合、第2のもしくはその後の用量において投与されるプレキナルの量は、第1のもしくは以前の用量において投与された量と同じである、および/または用量間の間隔は同じである。

20

【0113】

一部の実施形態では、代謝物レベルが、所定のレベルを上回る場合、第2のもしくはその後の用量におけるプレキナルの量は減少される、および/または用量間の間隔は長くされる。例えば、一部の斯かる実施形態では、投与されるプレキナルの量は、例えば、 50 mg/m^2 減少させることができる。一部の実施形態では、代謝物レベルが、所定のレベルを上回る場合、第2のまたはその後の用量におけるプレキナルの量は、 75 mg/m^2 減少される。一部の実施形態では、代謝物レベルが、所定のレベルを上回る場合、第2のまたはその後の用量におけるプレキナルの量は、 100 mg/m^2 減少される。一部の実施形態では、投与されるプレキナルの量は、対象に投与された異なる量の前の用量間で観察される代謝物レベルの変化に基づき決定される調整量だけ減少させることができる。

30

【0114】

一部の実施形態では、本開示は、より前の用量のプレキナルを以前に受けた患者に、より後の用量のプレキナルを投与する方法であって、患者が、より前の用量の投与の後に評価された代謝物のレベルを有しており、より後の用量が、より前の用量とは異なる、方法を提供する。より後の用量は、用量に含まれるプレキナルの量、直前もしくは直後の用量と比べた時間間隔、またはそれらの組合せが、より前の用量とは異なり得る。より後の用量におけるプレキナルの量は、より前の用量におけるプレキナルの量未満であり得る。

【0115】

方法は、2日間よりも長くかつ8日間よりも短い期間によって互いに分離された複数の用量のプレキナルを投与するステップを含むことができる。例えば、期間は、約3日間であり得る。

40

【0116】

一部の実施形態では、代謝物レベルは、各用量が投与される前の対象由来の試料において決定され、決定された代謝物レベルが、所定の閾値を上回る場合、投薬は、遅延またはスキップされる。例えば、代謝物レベルは、プレキナルの投与の約12時間、約24時間、約36時間、約48時間、約60時間、約72時間、約84時間または約96時間後に決定することができる。

【0117】

方法は、プレキナルの用量の間で患者において代謝物のレベルが測定された治験におい

50

て承認されたレジメンに従ってブレキナルを投与するステップを含むことができる。レジメンは、毒性閾値を下回りかつ最小閾値を上回る、標的酵素阻害の程度を指し示すことが決定された範囲内に代謝物レベルを維持するための治験においてその量およびタイミングが決定された、複数の用量を含むことができる。レジメンは、1つまたは複数の用量のブレキナルの投与後に対象における代謝物レベルを決定するステップを含むことができる。

【0118】

一部の実施形態では、レジメンは、用量の確立されたパターンが第1の期間にわたり投与される、投薬サイクルを含む。一部の実施形態では、レジメンは、複数の投薬サイクルを含む。一部の実施形態では、レジメンは、サイクルの間にブレキナルが投与されない休止期間を含む。

10

【0119】

併用療法

対象における状態を処置する方法は、ブレキナルナトリウム塩の多形性形態Cを含有する組成物および第2の薬剤を含む併用療法の使用を必要とする場合がある。併用療法を使用して、上に記載されている状態のいずれかを処置することができ、第2の薬剤の選択は、処置されている状態に依存する。

【0120】

がんの処置のため、第2の薬剤は、シグナル伝達経路を標的とすることができる。第2の薬剤は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路、AKT経路またはホスホイノシチド3-キナーゼ経路を標的とすることができる。第2の薬剤は、シグナル伝達経路における1種または複数のエフェクターを標的とすることができる。第2の薬剤は、p38、z e s t e 2ポリコーム抑制複合体2サブユニットのエンハンサー(EZH2)、E12/E47、上皮増殖因子受容体(EGFR)、FOXO2、Hippo、カリクレイン関連ペプチダーゼ6(KLK6)、ニューロピリン-2(NRP2)、polo様キナーゼ1(PLK1)、ポリコーム群PcG(PRC2)、Raf、性決定領域Y-ボックス2(SOX2)、SNAI1、SNAI2、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF-β)、TWIST1およびyes関連タンパク質1(YAP1)、ZEB1および/またはZEB2を含む経路を標的とすることができる。

20

【0121】

第2の薬剤は、p38の阻害剤であり得る。例としてであって限定することなく、p38阻害剤は、AMG-548、アシアチン酸(asiatic acid)、BIRB-796、BMS-582949、ドラマピモド(doramapimod)、LY-2228820、パマピモド(pamapimod)、PH-797804、SB-202190、SB-203580、SB-239063、SCIO-323、SCIO-469、SD-169、SKF-86002、TAK-715、VX-702またはVX-745であり得る。他のp38阻害剤は、例えば、米国特許第5,945,418号；同第6,093,742号；同第6,410,540号；同第6,509,363号；同第6,528,508号；同第6,617,324号；同第6,632,945号；同第6,635,644号；同第7,125,898号；同第7,135,575号；同第7,169,779号；同第7,423,047号；同第7,425,555号；同第7,521,447号；同第7,642,276号；および同第8,410,160号；米国特許出願公開第20020065296号；ならびに国際特許公開番号WO1999/032110に記載されている。

30

40

【0122】

ウイルス感染症の処置のため、第2の薬剤は、抗ウイルス剤であり得る。第2の薬剤は、ウイルスタンパク質または酵素の機能に干渉する薬剤等の直接作用型抗ウイルス剤であり得る。例としてであって限定することなく、抗ウイルス剤は、3C様主要プロテアーゼ阻害剤、eIF4E阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、ウイルス構造タンパク質の阻害剤、病原因子の阻害剤、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ(IMPDH)阻害剤、インターフェロン、パパイン様プロテイナーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤またはRNA依存性RNA

50

ポリメラーゼ阻害剤であり得る。eIF4E阻害剤は、リバビリンであり得る。IMPDH阻害剤は、AS2643361、EICAR、FF-10501、ミゾリピン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、リバビリン、セテナゾフリン(selenazofurin)、SM-108、タリバビリン(taribavirin)、チアゾフリン、VX-148、VX-497またはVX-944であり得る。インターフェロンは、ペグインターフェロンアルファ-2aまたはペグインターフェロンアルファ-2bであり得る。プロテアーゼ阻害剤は、ロピナビル、リトナビルまたはこれらの組合せであり得る。RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤は、AT-511、AT-527、AT-9010、ベクラブビル、ダサブビル、デレオブビル、ファビピラビル、フィリブビル(filibuvir)、ラダルブビル(radalbuvir)、レムデシビル、セトロブビル(setrobuvir)またはソホスブビルであり得る。病原因子は、Nsp1、Nsp3cまたはORF7aであり得る。

10

【0123】

第2の薬剤は、抗炎症剤であり得る。抗炎症剤は、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を含む。例としてであって限定することなく、抗炎症剤は、アセマトリシン(acemetricin)、アセテート、アロエベラ抽出物、アルファ-メチルデキサメタゾン、アムシナフィド(amcinafide)、アルニカの花、アスピリン(aspirin)、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベノリレート(benorylate)、ベノキサプロフェン、ベタメタゾンおよびそのエステル、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クレシノロン(clescinolone)、クリダナク、吉草酸クロベタゾール、クロコルトロン(clocortelone)、コンフリーの根、デソニド、酢酸デソキシコルチコステロン、デソキシメタゾン(desoxymethasone)、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ジクロリゾン、ジクロリゾン、ジクロフェナク、二酢酸ジフロラゾン、ジフルコルトロンおよびその誘導体、ジフルブレドナート、ジサラシド(disalacid)、エノール酸(enolic acid)、Commiphora属(Commiphora mukul)由来の抽出物、Rubiis属(Rubia cordifolia)由来の抽出物、フェナム酸誘導体、フェンクロフェナク(fenclofenac)、コロハの種子、フルランドレノロン(fludrenolone)、フルルビプロフェン(flubiprofen)、フルクロロニド(flucloronide)、フルコルチンブチルエステル、フルクロロン(flucrolone)アセトニド、N-(, , -トリフルオロ-m-トリル)アントラニル酸)等のフルフェナム酸誘導体、フルニソリド、フルオシノニド、フルオコルトロン、フルオロメトロン(fluiromethalone)、フルペロロン、フルブレドニデン(fluprednidine)、フルブレドニゾロン、フルランドレノロン(flurandrenolone)、フロフェナク(furofenac)、ハルシノニド、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリアムシノロン(hydroxytriamcilone)、インドメタシン、イソゼバク(isozepac)、ケトプロフェン、カミツレ(matricaria)の花、メクロフェナム酸誘導体(例えば、メクロフェナム酸ナトリウム)、メドリゾン、メフェナム酸誘導体(例えば、N-(2,3-キシル-イル)アントラニル酸)、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、ナプロキセン、オキシカム(oxicam)(例えば、ピロキシカムおよびイソキシカム(isoxicam))、オキシフェンブタゾン、パラメタゾン、フェニルブタゾン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、イブプロフェン等のプロピオン酸エステル、フェプラゾン等のピラゾリジンジオン(pyrazolidinedione)、サファプリン(safaprin)、サリチル酸誘導体、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、トルメチン、トリアムシノロンアセトニド、トリメタゾン(trimethasone)、トリシレート(trisilate)、ヤナギの樹皮、ならびにゾメピラックを含む。

20

30

40

【0124】

50

併用療法は、異なる薬剤または薬剤の異なる組合せが対象に提供される、複数の期間を含むことができる。異なる薬剤または薬剤の異なる組合せは、同時発生的に、逐次に、重複する期間において、時間的に分離した期間において、または当業者にとって公知の他のいずれかの様式で提供することができる。併用療法を投与するための例示的な時間的レジメンを下に示す。

【 0 1 2 5 】

例としてであって限定することなく、併用療法は、第 1 の期間と、第 1 の期間に続く第 2 の期間とを含むことができ、これらの期間は、次の通りである：第 1 の薬剤が対象に提供されるが、第 2 の薬剤は提供されない、第 1 の期間と、第 2 の薬剤が対象に提供されるが、第 1 の薬剤は提供されない、第 2 の期間；第 1 の薬剤および第 2 の薬剤が対象に提供される、第 1 の期間と、第 2 の薬剤が対象に提供されるが、第 1 の薬剤は提供されない、第 2 の期間；第 1 の薬剤が対象に提供されるが、第 2 の薬剤は提供されない、第 1 の期間と、第 1 の薬剤および第 2 の薬剤が対象に提供される、第 2 の期間；ならびに薬剤の第 1 の組合せが対象に提供される、第 1 の期間と、薬剤の第 2 の異なる組合せが対象に提供される、第 2 の期間。特定の実施形態では、プレキナルまたはその薬学的に許容される塩が、第 1 の期間において対象に提供され、抗炎症剤が、第 1 の期間に続く第 2 の期間において対象に提供される。プレキナルまたはその薬学的に許容される塩は、第 2 の期間において対象から保留され得る。抗炎症薬は、第 1 の期間において提供されてもされなくてもよい。プレキナルまたはその薬学的に許容される塩は、上に記載されているもののいずれか等の投薬レジメンに従って第 1 の期間において提供することができる。併用療法において、異なる治療剤は、単一の製剤中で提供することができる。例えば、併用療法は、抗ウイルス剤または抗炎症剤等の第 2 の薬剤と同じ製剤中にプレキナルまたはその薬学的に許容される塩を提供するステップを含むことができる。一部の実施形態では、プレキナルまたはその薬学的に許容される塩およびデキサメタゾン、同じ製剤中で提供される。

【 0 1 2 6 】

あるいは、併用療法において、異なる治療剤は、別々の製剤中で提供することができる。例えば、併用療法は、プレキナルまたはその薬学的に許容される塩、および抗ウイルス剤または抗炎症剤等の第 2 の薬剤を別々の製剤中で提供するステップを含むことができる。一部の実施形態では、プレキナルまたはその薬学的に許容される塩、およびデキサメタゾンは、別々の製剤中で提供される。

【実施例】

【 0 1 2 7 】

(実施例 1)

広範な研究を行って、商業的経口製造のために適した薬学的形態となるであろうプレキナル (B R Q) の結晶形態を発見した。より前の B R Q 生成方法は、水性培地に溶解された場合に静脈内投与に適する凍結乾燥粉末としてプレキナルを提供するが、斯かる方法は、カプセルまたは錠剤の商業的製造に適した結晶形態を生成しない。

【 0 1 2 8 】

B R Q の多形性挙動を調査して、さらなる開発に最適な多形を同定した。パターン A と呼ばれるプレキナルナトリウム塩の典型的製造研究バッチ (研究バッチ : P S 0 4 3 7 5 - 1 - E - P 4) を用いて、多形スクリーニングおよび選択を行った。25 および 50 実験における平衡化、温度循環実験下での平衡化、高速および低速冷却実験による結晶化、低速蒸発実験による結晶化、抗溶媒 (a n t i - s o l v e n t) 添加実験による結晶化、ならびに蒸気拡散実験の使用による結晶化によって、この塩の多形性挙動を調査した。

【 0 1 2 9 】

図 1 は、バッチ P S 0 4 3 7 5 - 1 - E - P 4 由来のプレキナルナトリウム塩の X 線粉末回折 (X R P D) パターンである。

図 2 は、バッチ P S 0 4 3 7 5 - 1 - E - P 4 由来のプレキナルナトリウム塩の示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムである。

10

20

30

40

50

図 3 は、バッチ P S 0 4 3 7 5 - 1 - E - P 4 由来のブレキナルナトリウム塩の熱重量分析 (T G A) サーマグラムである。

【 0 1 3 0 】

上述の結果は、パターン A と呼ばれる研究バッチブレキナルナトリウム塩が、多形性であることを示す。10 種の水和物が同定された：パターン A、B、C、D、E、F、G、H、I および J。

【 0 1 3 1 】

図 4 は、バッチ P S 0 4 3 7 5 - 1 - E - P 4 由来のブレキナルナトリウム塩の X R P D 走査パターン A ~ J のオーバーレイである。

【 0 1 3 2 】

ブレキナルの多形性形態を表 3 に要約する。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3.

多形	結晶化 度/ XRPD	融点/DSC 重量減少/TGA	コメント
パターン A	高い	複数のピーク、175°C で 5.0%	原材料、水和物
パターン B	高い	複数のピーク、169°C で 1.96%	水和物 KF 4.8% 不安定、周囲条件で 4 日後 にパターン C へと変換。
パターン C	高い	複数のピーク、182°C で 6.58%	水和物 KF 6.9%
パターン D	高い	複数のピーク、70°Cで 2.19%、145°Cで 3.54%	(¹ HNMR により EA 2%、KF 7.8%)、周囲条件で 3 日後にパターン C へと変換。
パターン E	高い	複数のピーク、60°Cで 2.44%、151°Cで 7.98%	おそらく溶媒和化合物(¹ HNMR により ACN 6.5%、KF 8.8%)、2、不安定、1 週間後にパター ン C へと変換(蓋を閉めた貯蔵)。
パターン F	高い	複数のピーク、62°Cで 0.88%、131°Cで 7.63%	おそらく溶媒和化合物(¹ HNMR により ACN 6.5%、KF 7.2%)、6、不安定、1 週間後にパター ン C へと変換(蓋を閉めた貯蔵)。
パターン G	高い	複数のピーク、75°Cで 10.41%、128°Cで 6.44%	おそらく溶媒和化合物(¹ HNMR によりアセトン 5.9%、KF 15.3%)、不安定、周囲条件で 2 週間 後にパターン C へと変換。
パターン H	高い	複数のピーク、72°Cで 10.57%、128°Cで 3.86%	水和物、 ¹ HNMR によりアセトン 2.3%、KF 21.5%
パターン I	高い	複数のピーク、85°Cで 1.74%、184°Cで 4.21%	¹ HNMR によりアセトン 0.1%、KF 7.3%、不安定、 周囲条件で 2 日後にパターン C へと変換。
パターン J	高い	実行していない	不安定、2 週間後にパターン C へと変換(蓋を 閉めた貯蔵)。エラー!参照元が見つかりませ ん。

10

20

30

40

【0133】

プレキナルナトリウム塩の多形性形態のうち、パターン B、D、E、F、G、I および J は、不安定であり、周囲条件下でパターン C へと変換する。出発材料であるパターン A もまた、準安定形態であり、多形性スクリーニング試験において発生する異なる多形へと変化する。パターン C は、50 で 18 時間の真空乾燥条件下で同じままである。本明細書に提供されるデータは、パターン C が、製造および貯蔵におけるその安定性により、商業的開発に望まれる形態であることを実証した。

【0134】

図 5 は、バッチ FR00514-2-SL-B9 由来のプレキナルナトリウム塩の多形

50

性形態 C の D S C サーマグラムである。

図 6 は、バッチ F R 0 0 5 1 4 - 2 - S L - B 9 由来のプレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の T G A サーマグラムである。

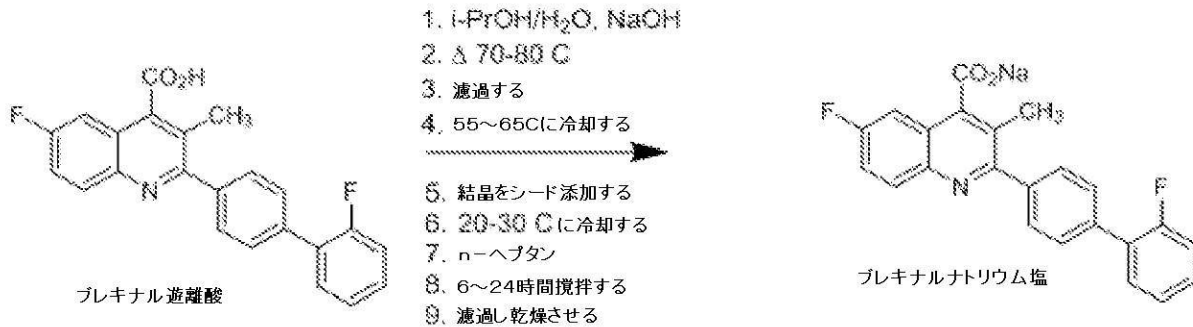
図 7 は、バッチ F R 0 0 5 1 4 - 2 - S L - B 9 由来のプレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の ¹ H N M R スペクトルのグラフである。

【 0 1 3 5 】

(実施例 2)

プレキナルナトリウム塩の多形性形態 C の調製の一般的スキームを、次の概略図において図解する：

【 化 2 】



10

20

最も望まれる比が 9 7 / 3 である、9 5 / 5 ~ 9 8 / 2 の比のイソプロパノール / 水の混合物に 6 - フルオロ (F l o u r o) - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸 (1 . 0 e q) を溶解することにより、6 - フルオロ - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸ナトリウム塩の合成を実行した。水酸化ナトリウム (1 . 0 5 e q) を添加し、全て溶解されるまで 7 0 ~ 8 0 の温度に混合物を温めた。溶解のために最も望まれる温度は、7 3 ~ 7 7 である。混合物を 5 5 ~ 6 5 に冷却し、6 - フルオロ - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸ナトリウム塩の種晶を添加し、2 0 ~ 3 0 に冷却し、n - ヘプタンを添加した。n - ヘプタンの添加のために最も望まれる温度は、2 3 ~ 2 7 である。次に、混合物を 2 0 ~ 3 0 に維持し、6 ~ 2 4 時間攪拌した。次に、固体を濾過し、3 0 ~ 5 0 で乾燥させた。

30

40

【 0 1 3 6 】

(実施例 3)

次のスキームに従ってプレキナルナトリウム塩の多形性形態 C を調製した。3 6 0 . 1 5 g (0 . 9 6 モル) の 6 - フルオロ - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸を、2 , 5 4 1 m L のイソプロパノールおよび 7 9 m L の H₂O (9 7 v : 3 v) に懸濁した。3 8 . 8 0 g (0 . 9 7 モル) の水酸化ナトリウムを添加し、完全に溶解されるまで 7 3 ~ 7 7 に温めた。反応混合物を濾過し、次いで 5 7 ~ 6 1 に冷却し、種晶を添加した。温度を 2 3 ~ 2 7 に調整し、n - ヘプタンを添加し、混合物を 2 3 ~ 2 7 で 2 4 時間攪拌した。次に、固体を濾別し、4 0 の真空下で乾燥させた。

【 0 1 3 7 】

図 8 は、本方法に従って調製されたプレキナルナトリウム塩の多形 C 形態の X 線粉末回折 (X R P D) パターンである。本方法は、白色結晶固体の 8 8 . 3 % 収率を得た。純度は 9 9 . 6 % であり、K F (w / w) による含水量は 5 . 2 % であった。

【 0 1 3 8 】

参照による組込み

特許、特許出願、特許公開、雑誌、本、論文、ウェブコンテンツ等の他の文書の参照お

50

よび引用が、本開示の全体にわたって為されている。斯かる文書は全て、あらゆる目的のために、それらの全体が、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 3 9 】

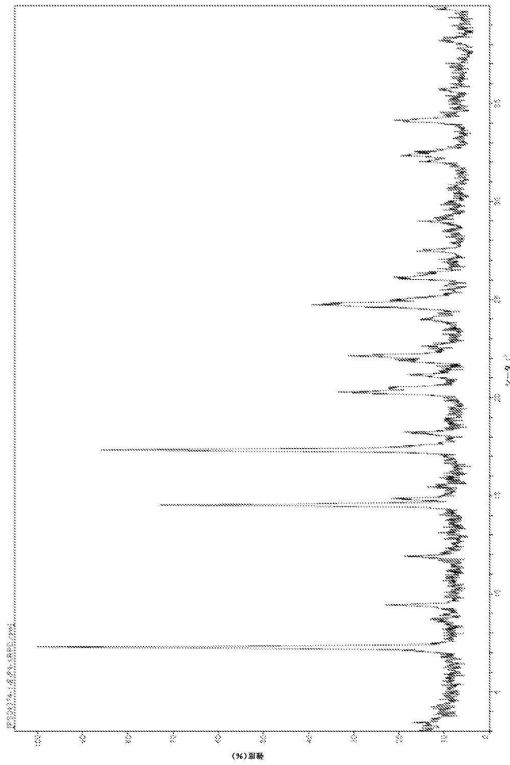
均等物

本明細書に示され記載されているもの加えて、本発明およびその多くのさらなる実施形態の様々な修正は、本明細書に引用されている科学および特許文献の参照を含む、本文書の全内容から、当業者に明らかとなるであろう。本明細書における主題は、その様々な実施形態およびその均等物における本発明の実施に適応され得る、重要な情報、例証およびガイダンスを含有する。

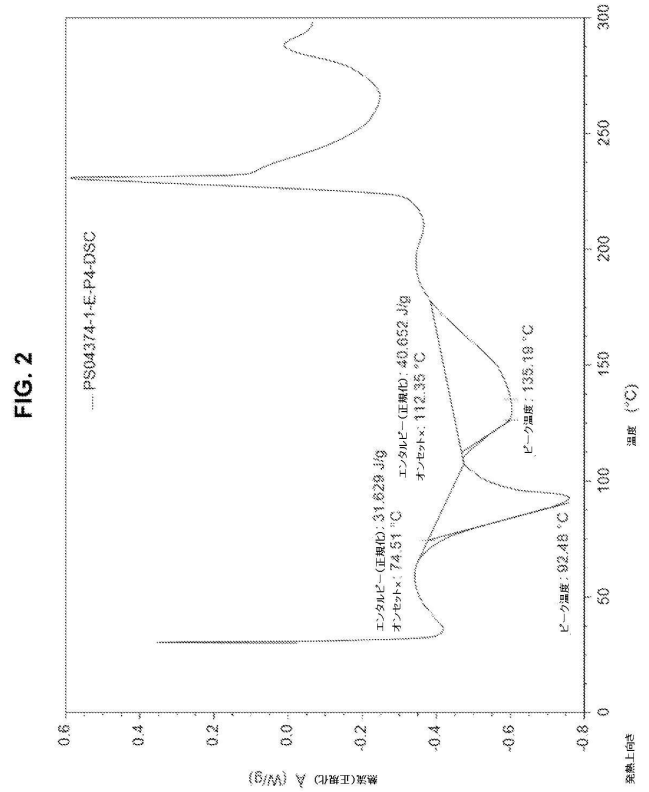
【 図 面 】

【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】



10

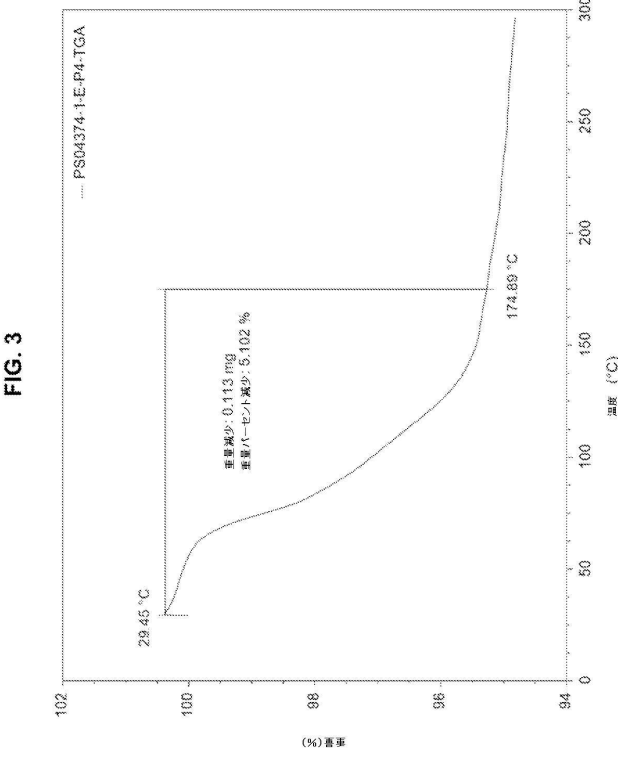
20

30

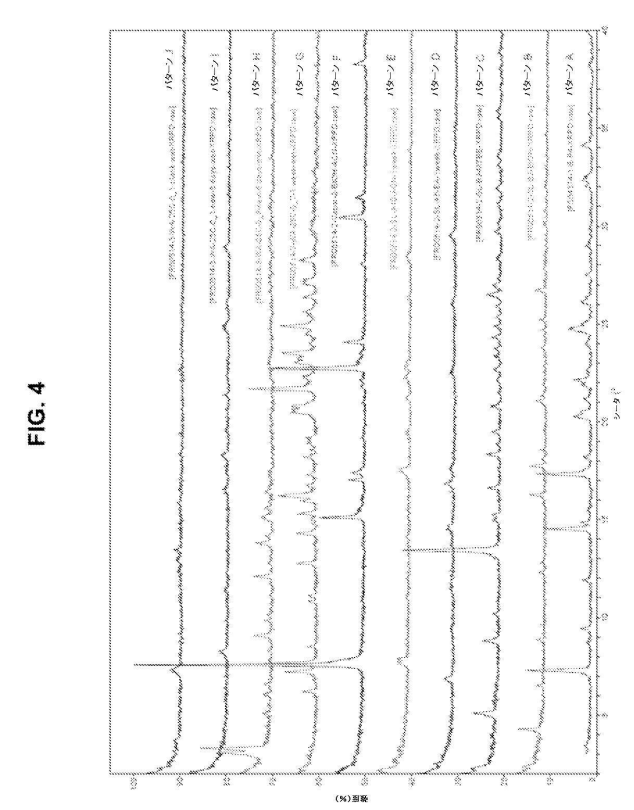
40

50

【 図 3 】



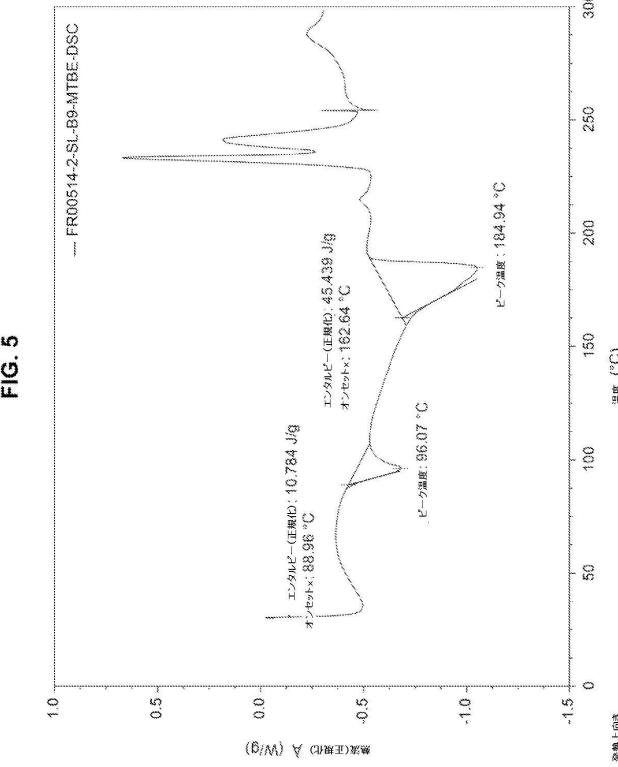
【 図 4 】



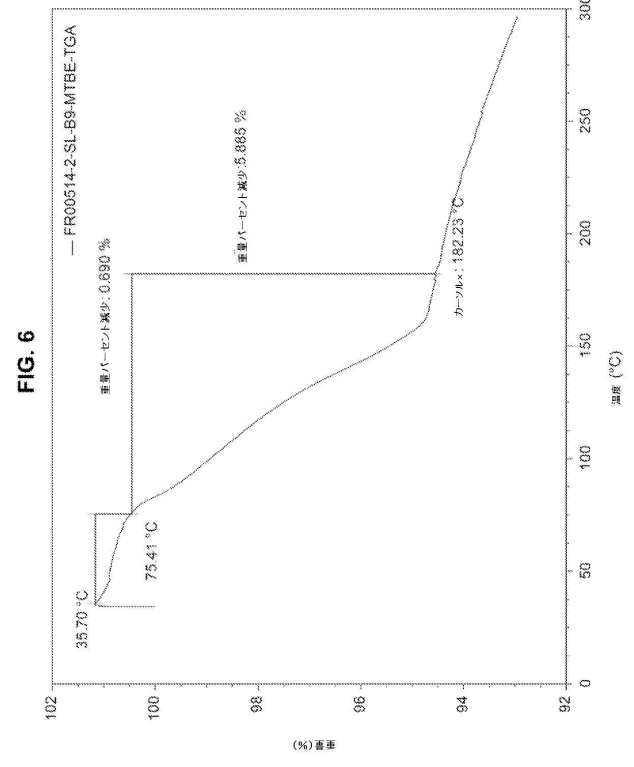
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】



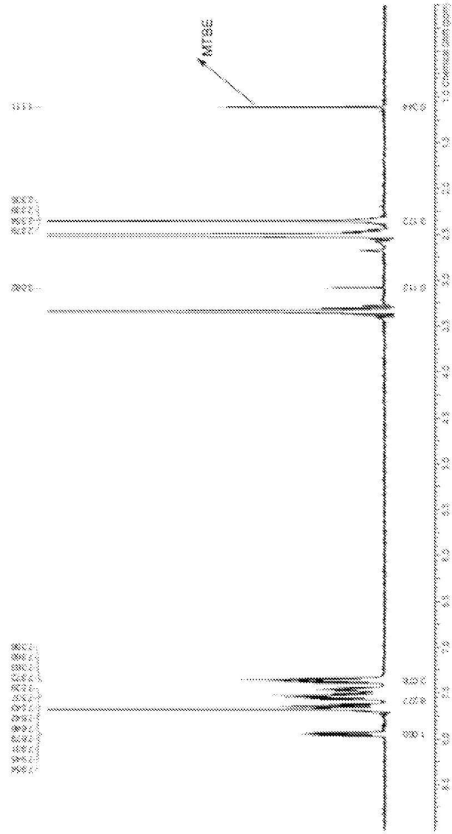
30

40

50

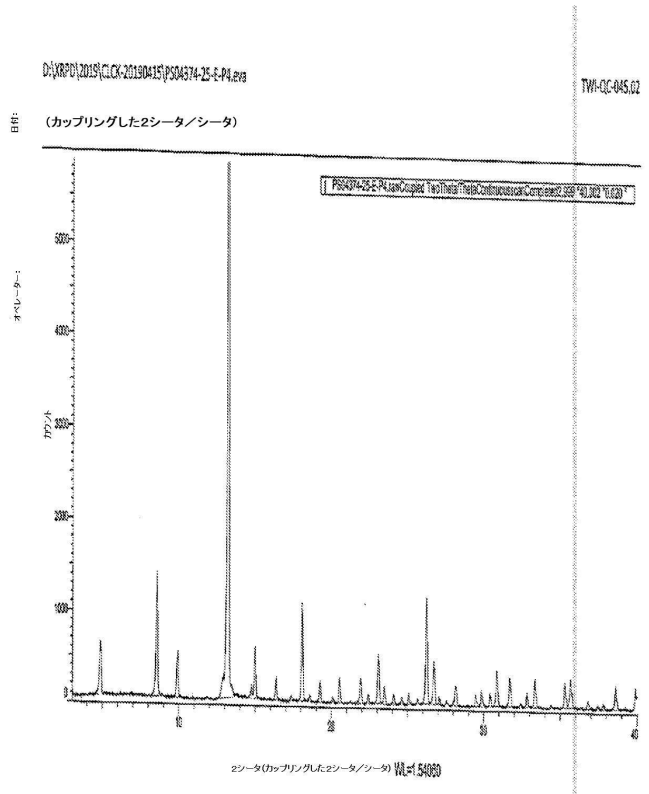
【 7 】

FIG. 7



【 8 】

FIG. 8



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/23350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/45; A61K 31/496; A61K 31/5377 (2021.01)
CPC - A61K 31/4035; A61K 31/4412; A61K 31/45; A61K 31/496
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/246603 A1 (Ohlo State Innovation Foundation) 26 December 2019 (26.12.2019) - entire document especially para[0138], [0126] and [0162]	1-38
A	EP3344243 B1 (The Broad Institute) 9 March 2017 (09.03.2017) - entire document especially para [3094], [0197], [0198], and [0199]	1-38
A	US 2019/0290634 A1 (Clear Creek Bio) 26 September 2019 (26.09.2019) - entire document especially para[0021] and para[0136]	1-38
A	US 7,612,205 B2 (Akai et al.) 3 November 2009 (03.11.2009) - entire document	1-38
A	US 9,60,3804 B2 (Kyorin Pharmaceutical Co) 28 March 2017 (28.03.2017) - entire document	1-38

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"D" document cited by the applicant in the international application	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 May 2021	Date of mailing of the international search report JUN 08 2021
--	--

40

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	---

50

フロントページの続き

- | (51)国際特許分類 | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 P 31/20 (2006.01) | A 6 1 P 31/20 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 | |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 19/04 (2006.01) | A 6 1 P 19/04 | |
- (32)優先日 令和2年3月20日(2020.3.20)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/043,386
- (32)優先日 令和2年6月24日(2020.6.24)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/030,677
- (32)優先日 令和2年5月27日(2020.5.27)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/020,460
- (32)優先日 令和2年5月5日(2020.5.5)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/043,388
- (32)優先日 令和2年6月24日(2020.6.24)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 タダヨン, アブドルサマド
中華人民共和国 201206 シャンハイ, シャンハイ, ファンヤン ロード 18 (アパートメント 1205エー)
- (72)発明者 ファン, ピン
中華人民共和国 200137 シャンハイ, シャンハイ, ジジン ロード 555 (アパートメント 39ナンバー - 501)
- (72)発明者 デン, チャオイ
中華人民共和国 201208 シャンハイ, シャンハイ, ランソン ロード 500 (アパートメント 8 - 803)
- (72)発明者 ヤン, ジンスオ

-
- 中華人民共和国 200120 シャンハイ, シャンハイ, ミアオチュアン ロード 800 (ア
partment 112 ナンバー - 505)
- (72)発明者 ジアン, シーイー
- 中華人民共和国 201700 シャンハイ, シャンハイ, ジアジエ ロード 88 (アパートメ
ント 57 ナンバー - 1102)
- (72)発明者 ルー, チンチン
- 中華人民共和国 201315 シャンハイ, シャンハイ, カンチャオ ロード 1633 (アパ
artment 7 ナンバー - 401)
- (72)発明者 ツイ, リン
- 中華人民共和国 200137 シャンハイ, シャンハイ, ヤンガオ ベイ ロード 446 (ア
partment 9 - 102)
- (72)発明者 ジア, モ
- 中華人民共和国 200129 シャンハイ, シャンハイ, ジンゴン ロード 172 (アパート
メント 70 - 301)
- (72)発明者 ヨウ, シャンジュン
- 中華人民共和国 200135 シャンハイ, シャンハイ, リンシャン ロード 1415 (アパ
artment 18 - 601)
- (72)発明者 ヘッソン, デイビッド ピー .
- アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19355, モルバーン, クレイグ レーン 9
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 BC29 GA13 GA15 MA01 MA04 MA52 MA63
MA66 ZB33