

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6768722号

(P6768722)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(24) 登録日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(51) Int.Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/711</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/711
<b>A 6 1 K 9/19</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/19

請求項の数 14 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2017-568209 (P2017-568209)	(73) 特許権者	000206956
(86) (22) 出願日	平成28年7月1日(2016.7.1)		大塚製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2018-519330 (P2018-519330A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公表日	平成30年7月19日(2018.7.19)	(74) 代理人	100078282
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/040730		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開番号	W02017/004538	(74) 代理人	100113413
(87) 国際公開日	平成29年1月5日(2017.1.5)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和1年7月1日(2019.7.1)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	62/188,025		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成27年7月2日(2015.7.2)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 凍結乾燥医薬組成物

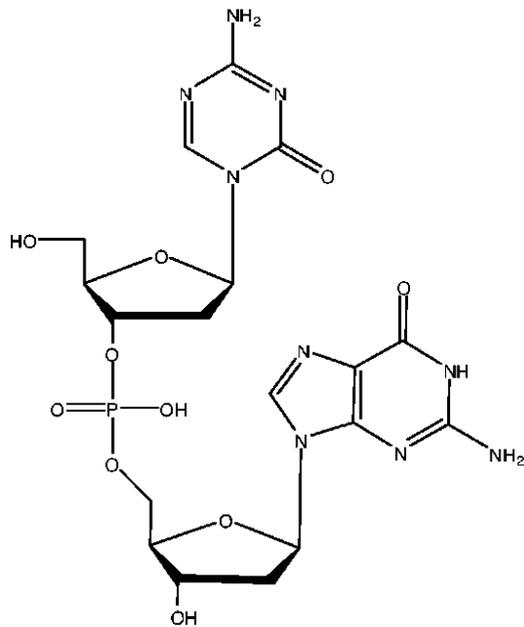
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

凍結乾燥医薬組成物を調製する方法であって、溶液を生成するために式(1)の化合物

:

## 【化 8】



(1)

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む溶媒に溶解させるステップを含み、次いで前記溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、前記フリーズドライプロセスが、

(i) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって前記溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、

(ii) 凍結した前記溶液の温度を、前記溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、

(iii) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、

(iv) 減圧下で、凍結状態の前記溶液から前記 DMSO を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、

(v) 減圧下で、非凍結状態の前記部分的に乾燥した製品から前記 DMSO を蒸発によって除去して、前記凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階と

を含む、方法。

## 【請求項 2】

前記式 (1) の化合物がナトリウム塩の形態である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記溶媒が非水性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記凍結乾燥医薬組成物が、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および 10% (v/v) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、約 20 分以下の溶解時間を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

1 グラムの前記溶液から得られた前記凍結乾燥医薬組成物の量中、残留 DMSO 含有量が約 20 mg 以下である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する全ての残留 DMSO が、前記式 (1) の化合物の遊離塩基 100 mg 当量あたり 35 mg 以下に相当する量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記凍結乾燥医薬を密閉された医薬品容器に詰めるステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

注射用液体組成物を生成するために前記凍結乾燥医薬組成物を溶媒に溶解させるステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記溶媒が非水性溶媒である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記溶液が共溶媒をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する液体製剤を得るために前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒中に再構成するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 12】

前記一次乾燥段階における前記減圧が約 5  $\mu$ Bar ~ 約 40  $\mu$ Bar である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記一次乾燥段階における温度が約 -3 ~ 約 -9 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記二次乾燥段階における温度が約 30 ~ 約 65 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

## 相互参照

本願は、2015年7月2日に出願された米国仮出願番号第62/188,025号の利益を主張しており、この仮出願は、その全体が参考として本明細書中に援用される。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 背景

DNAメチル化は、DNAの複製後化学修飾である。異なるがんを、その異常なDNAメチル化プロファイル(全体的または特異的なDNAメチル化の度合い)によって層別化することができ、特定の遺伝子の過剰メチル化は、胃、肺、食道、膵臓、および結腸がんの予後と関連付けることができる。DNAメチル化パターンを使用して、神経膠腫および黒色腫における療法への応答または抵抗性を予測することもできる。アザシチジンおよびデシタピンは、DNAメチル化レベルを抑制することによりその治療効果を発揮する、FDAによって承認されている2種の脱メチル化剤(hypomethylating agent: HMA)である。

30

## 【0003】

同様の適応症の療法を開発するためにデシタピンから派生するジヌクレオチド化合物が、米国特許第7,700,567号およびその同等特許WO2007041071に記載されている。WO2007041071に記載されている種類のジヌクレオチド化合物を含有する薬物製剤は、WO2013033176に開示されている。US7,700,567、WO2007041071、およびWO2013033176のそれぞれにおける開示は、その全体が参照により援用される。

40

## 【0004】

凍結乾燥は、しばしばフリーズドライとも呼ばれるが、溶媒を含有する基質を凍結させ、次いで減圧に曝す結果、昇華、すなわち、固体の凍結状態から気体の状態への直接の変換によって溶媒が除去される脱水の方法である。

## 参照による援用

本出願において引用される各特許、刊行物、および非特許文献は、それぞれが個々に参照により援用されたのと同様にその全体が参照により本明細書に援用される。

## 【先行技術文献】

50

## 【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第7,700,567号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/041071号

【特許文献3】国際公開第2013/033176号

## 【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

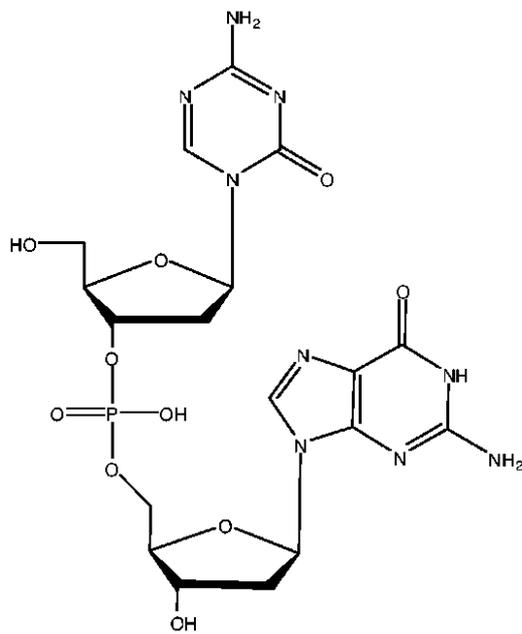
【0006】

## 発明の要旨

一部の実施形態では、本発明は、凍結乾燥医薬組成物を調製する方法であって、溶液を生成するために式(1)の化合物：

10

【化1】



20

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド(DMSO)を含む溶媒に溶解させる工程を含み、次いで溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、フリーズドライプロセスは、(i)溶液の温度を約-20以下の温度に下げることによって溶液を凍結させる第1の凍結段階と、(ii)凍結した溶液の温度を、溶液を凍結したままに保つ約-15~約5の範囲の温度に上昇させる第1の加温段階と、(iii)溶液の温度を約-20以下の温度に下げる第2の凍結段階と、(iv)減圧下で、凍結状態の溶液からDMSOを昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、(v)減圧下で、非凍結状態の部分的に乾燥した製品からDMSOを蒸発によって除去して、凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階とを含む、方法を提供する。

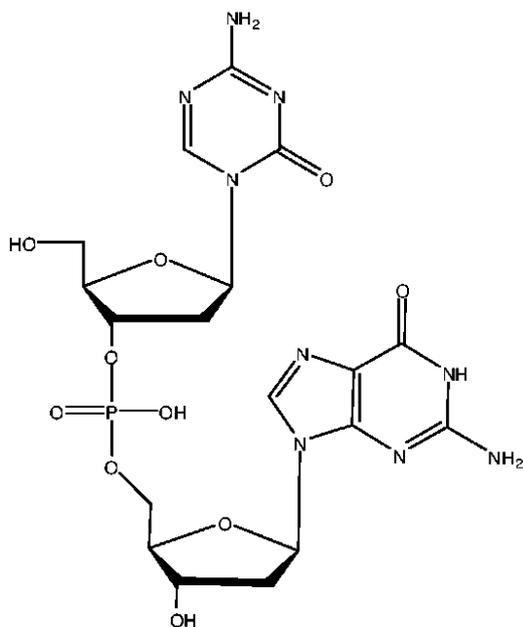
30

【0007】

一部の実施形態では、本発明は、溶液を生成するために式(1)の化合物：

40

## 【化 2】



10

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む溶媒に溶解させる工程のステップを含むプロセスによって調製される医薬組成物であって、次いで溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、フリーズドライプロセスは、（i）溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、（ii）凍結した溶液の温度を、溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、（iii）溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、（iv）減圧下で、凍結状態の溶液から DMSO を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、（v）減圧下で、非凍結状態の部分的に乾燥した製品から DMSO を蒸発によって除去して、凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階とを含む、医薬組成物を提供する。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0008】

30

【図 1】図 1 は、本発明の凍結乾燥プロセスの進行に伴う経時的な DMSO 除去のプロットの図である。異なる濃度の 4 種の製剤 A、B、C および D について DMSO 除去プロファイルが図 1 に示されている。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0009】

## 詳細な説明

本出願は、デシタピンから派生するジヌクレオチドを含有する凍結乾燥医薬組成物、ならびにデシタピンから派生するジヌクレオチド組成物の調製および使用のための方法に関する。

## 【0010】

40

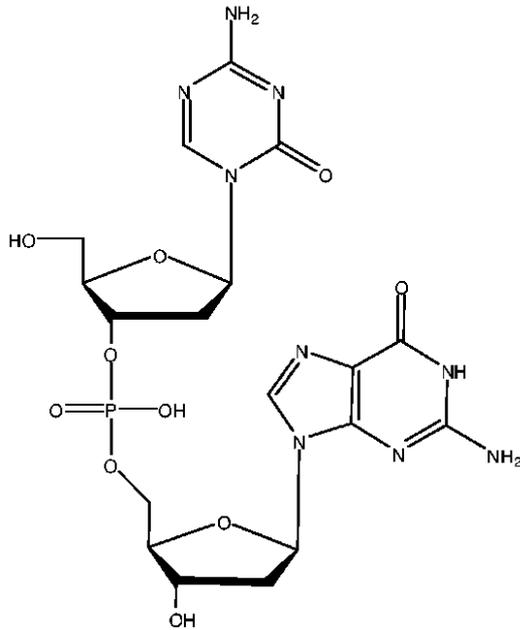
本発明は、式（1）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する改良された凍結乾燥組成物、およびフリーズドライプロセスを使用する改良された凍結乾燥医薬組成物を調製する方法に関する。本発明は、凍結乾燥医薬組成物の医学における使用、詳細には、がんの治療におけるその使用も提供する。

## 【0011】

本開示は、非水性溶媒、例えば DMSO と、式（1）の化合物または薬学的に許容されるその塩とを含む基材の凍結乾燥のための改良された方法を提供する。一般に、本方法は、2つの凍結段階を含み、2つの凍結段階の間に中間加温段階（アニーリング段階）が設けられている。本方法は、基材から非水性溶媒を除去するのに使用することができる。一部の特定の形態では、基材内の化合物は、式（1）の化合物：

50

## 【化3】



10

または薬学的に許容されるその塩である。本開示は、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥組成物も提供する。加えて、本開示は、医学、詳細にはがんの治療における凍結乾燥医薬組成物の使用を提供する。

20

## 【0012】

2つの凍結段階および2つの凍結段階の間の中間加温段階(アニーリング段階)を使用することにより、後続の一次乾燥段階の間にDMSOをはるかに急速に除去することができ、しかもその結果として、二次乾燥段階の長さを有意に短縮できることが見出された。いかなる論理にも縛られるつもりはないが、中間加温段階によって、多孔度の増大が実現され、それによって、DMSOがより容易に昇華することを可能にすることができると思われる。したがって、一次乾燥段階の間に、はるかに多くのDMSOが除去される。

## 【0013】

製剤に関するフリーズドライ顕微鏡(FDM)研究では、-30未満の温度でさえ、時に、多少の残留する非凍結溶媒または共溶媒が存在することがあることが示された。したがって、本明細書で使用する用語「凍結」は、溶媒および/または共溶媒分子から形成された固体構造が存在するが、凍結していないまたは液体の形態である多少の溶媒および/または共溶媒も存在し得る状態を包含する。

30

## 【0014】

凍結乾燥医薬組成物を調製するための方法

本明細書で提供する方法には、化合物、例えば、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬組成物を調製する方法であって、溶液を生成するために式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシドと、任意選択で1種または複数の共溶媒とを含む非水性溶媒に溶解させるステップと、次いで、凍結乾燥製品を得るために溶媒および任意の共溶媒をフリーズドライプロセスによって除去するステップとを含み、フリーズドライプロセスは、以下の段階:(i)溶液の温度を-20以下の温度に下げることによって溶液を凍結させる第1の凍結段階、(ii)凍結した溶液の温度を、溶液を凍結したままに保つ-15~5の範囲の温度に上昇させる第1の加温段階、(iii)第1の加温段階後に行われ、凍結状態の溶液の温度を-20

40

以下の温度に下げる、第2の凍結段階、(iv)減圧下で、凍結状態の溶液から、ジメチルスルホキシド、および存在するときは1種または複数の共溶媒を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階、ならびに(v)減圧下で、非凍結状態の部分的に乾燥した製品から、ジメチルスルホキシド、および存在するときは1種または複数の共溶媒を蒸発によって除去して、凍結乾燥製品を得る二次乾燥段

50

階の1つまたは複数を含む、方法が含まれる。

【0015】

凍結および中間加温段階(i)、(ii)、および(iii)のシーケンスは、一次乾燥段階(iv)に進む前に1または複数回繰り返すことができる。例えば、段階(i)、(ii)、および(iii)の最初のシーケンスの後、一次乾燥段階(iv)に進む前に、段階(i)、(ii)、および(iii)の2番目のシーケンス、ならびに任意選択で、段階(i)、(ii)、および(iii)の3番目および4番目のシーケンスが続いてもよい。

【0016】

本発明の方法によって、例えば、フリーズドライプロセスの全体としての時間を、少なくとも1日、本発明の一部の実施形態では最高で2日、短縮することができる。本発明の方法では、さらに、中間加温段階を省く方法を使用して調製された組成物より容易に、溶液の再構成を可能にすることができる。例えば、本明細書に規定された通りの本発明の一部の実施形態では、組成物の再構成時間を、30分を超える時間から20分未満の時間に、および一部の実施形態では10分未満の時間に短縮することができる。

【0017】

フリーズドライ手順は、凍結乾燥装置において実施することができる。凍結乾燥装置は、溶液を含有する凍結乾燥容器(例えば、凍結乾燥バイアル)を、フリーズドライするために置くことのできるチャンバーを備え得る。チャンバーは、チャンバー内の圧力低下を可能にするために、減圧源(例えば、減圧ポンプ)に接続されていてよい。装置は、チャンバーの中身を凍結させるまたは加熱するための構成要素を備える場合もある。フリーズドライする前に、DMSO、および任意選択で1種または複数の共溶媒中の式(1)の化合物のバルク溶液を調製し、フィルター(例えば、滅菌フィルター)で濾過した後、一定分量(アリコート)を凍結乾燥容器(例えば、凍結乾燥バイアル)に充填し、凍結乾燥装置に移すことができる。凍結乾燥装置に移す前に、容器は、汚染を防ぎながらもフリーズドライプロセスの間に溶媒を逃がすことが可能になるように、部分的に栓がされていてよい。

【0018】

以下の段落では、フリーズドライプロセスのパラメーターを、各パラメーターについて、特定の実施形態、集合、部分集合、範囲、および個々の値に関してより詳細に述べる。疑義を避けるために、フリーズドライプロセスのあるパラメーターに関連して規定された各実施形態、集合、部分集合、範囲、および個々の値は、フリーズドライプロセスの他のいずれかのパラメーターに関連して規定された各実施形態、集合、部分集合、範囲、および個々の値と組み合わせることができる。したがって、本出願は、フリーズドライプロセスの各パラメーターについての実施形態、集合、部分集合、範囲、および個々の値の全ての組合せを開示する。

【0019】

凍結乾燥工程のパラメーターに関連して上文および本明細書における他の場所で言及する温度は、凍結乾燥装置の棚の温度である。棚は、通常、冷却液によって冷却され、その温度は、モニターされ、棚温度を求める方法を実現する。冷却液から得られる温度測定値は、選択した凍結乾燥容器に温度プローブを挿入することにより凍結乾燥容器中の製品から直接得られる温度に対してクロスチェックすることができる。

【0020】

第1の凍結段階(i)では、溶液の温度を約-20以下の温度に下げることにより溶液を凍結させることができ、例えば、約-30以下(または約-35以下、または約-40以下、または約-41以下、または約-42以下、または約-43以下、または約-44以下)の値に温度を下げる場合がある。例えば、溶液は、約-40~約-50、または約-42~約-48、または約-43~約-47、または約-44~約-46の範囲にある値、例えば約-45に温度を下げることで凍結させることができる。

10

20

30

40

50

## 【0021】

第1の凍結段階は、第1の時間にわたり、例えば、約2時間まで、または約1.5時間まで、または1.25時間までの期間、例えば約1時間にわたり、初期（例えば周囲）温度から目標温度に温度を下げる温度傾斜ステップを含む場合がある。

## 【0022】

目標温度に達したなら、凍結した溶液を、第2の時間、例えば、約3時間まで、または約2.5時間まで、または約2時間までの間、例えば、約1.5時間、目標温度に保つことができる。

## 【0023】

第1の凍結段階に続いて、溶液は、凍結した溶液の温度を、溶液を凍結状態のままに保つ - 15 ~ 4 の範囲の温度に上昇させる第1の加温段階に曝すことができる。例えば、凍結した溶液を、約 - 5 ~ 約 5 、または約 - 3 ~ 約 3 、または約 - 2 ~ 約 2 、または約 - 1 ~ 約 1 の範囲にある温度、例えば、約 0 に加温する場合がある。

10

## 【0024】

第1の加温段階は、凍結した溶液を目標温度に加温する第1の時間、および凍結した溶質を目標温度に保つ第2の時間を含む場合がある。例えば、凍結した溶液を目標温度に加温する第1の時間は、約2時間まで、または約1.75時間まで、または約1.5時間まで、例えば、約1.3時間であり得る。

## 【0025】

第1の加温段階に続いて、依然として凍結している溶液を、凍結状態の溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第2の凍結段階に曝すことができる。温度は、約 - 30 以下（または約 - 35 以下、または約 - 40 以下、または約 - 41 以下、または約 - 42 以下、または約 - 43 以下、または約 44 以下）の値に下げることができる。例えば、凍結した溶液の温度を、約 - 40 ~ 約 - 50 、または約 - 42 ~ 約 - 48 、または約 - 43 ~ 約 - 47 、または約 - 44 ~ 約 - 46 の範囲にある値、例えば、約 - 45 に下げることができる。

20

## 【0026】

第2の凍結段階の後、凍結した溶液は、減圧下で、凍結状態の溶液から、ジメチルスルホキシド、および存在するときは1種または複数の共溶媒を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階に曝すことができる。一次乾燥段階では、凍結した溶液を加温して、溶液を凍結状態に保ちながら、DMSOのより早い昇華を促進することができる。例えば、凍結した溶液を、 - 25 ~ 0 、または - 22 ~ - 2 、例えば、約 - 20 ~ 約 - 5 の範囲にある温度に加温する場合がある。

30

## 【0027】

一次乾燥段階では、凍結した溶液を段階的に加温することができる。例えば、第1の加温ステップでは、温度を約 - 30 以下の温度から約 - 25 ~ 約 - 19 の範囲にある温度（例えば、約 - 20 ）に上昇させ、次いで、定められた保持期間の間その温度に保つことができる。この温度で、残留する非凍結溶媒および/または共溶媒を、蒸発によって除去することができる。

40

## 【0028】

第2の加温ステップでは、温度を約 - 25 ~ 約 - 19 の範囲にある温度（例えば、約 - 20 ）から、約 - 10 ~ 約 0 の範囲にある温度（例えば、約 - 5 ）に上昇させ、次いで、さらなる定められた保持期間の間その温度に保つことができる。第1および第2の加温段階には、さらなる中間加温段階および保持期間を追加してもよいと理解される。凍結した溶液を段階的に加温する代わりとして、加温は、必要となる目標温度に達するまで、継続的に行ってもよい。

## 【0029】

一次乾燥期間の開始時に、凍結した溶液を含有する容器の圧力は、（通常は大気圧から）DMSO、および任意選択で他の共溶媒の除去が起こり得る圧力に下げることができる

50

。圧力は、1 mBar 未満、例えば、500  $\mu$ Bar 未満、または100  $\mu$ Bar 未満、または50  $\mu$ Bar 未満の圧力に下げることができる。例えば、圧力は、20  $\mu$ Bar 未満、または10  $\mu$ Bar 未満、または1~10  $\mu$ Bar、または4~8  $\mu$ Bar、例えば、約6  $\mu$ Bar の圧力に下げることができる。

#### 【0030】

一次乾燥段階は、温度を一定に保ち、圧力を目標の値に下げた後、凍結した溶液を上で規定した通りに加温する、初期減圧段階を含む場合がある。別法として、減圧および凍結した溶液の加温を同時に実施してもよい。

#### 【0031】

一次乾燥段階には、約20~約60時間、例えば、約30~約50時間かかる場合がある。

10

#### 【0032】

一次乾燥段階の進行は、凍結乾燥装置の凍結乾燥チャンバーに存在する1つまたは複数のセンサーまたは計器によってモニターすることができる。センサーまたは計器(Pirani計器など)を使用して、チャンバー内で1つまたは複数のパラメータを測定することができ、それによって1つまたは複数のパラメータの定められた変化は、一次乾燥の進行を示し、DMSO、および任意選択でいずれかの共溶媒の昇華が完了した時点を設定する手段を提供することができる。例えば、センサーまたは計器によって、チャンバー内の圧力またはチャンバーにおける気体の伝導率を測定することができる。

#### 【0033】

20

昇華工程の間、温度は、製品が凍結したままとなるように、製品の臨界温度および圧力未満でなければならない。昇華は、固体から気体DMSOへの直接の相転移である。条件が臨界温度および圧力を上回れば、製品は、凍結せず、その代わりに液体となり、DMSOは、液体から気体へと変化し得る(沸騰)。DMSOが昇華する代わりに沸騰することは不利である。

#### 【0034】

一次乾燥段階は、約5  $\mu$ Bar~約40  $\mu$ Barの圧力下で実施することができる。これらの圧力での製品の凍結温度は、約-2~-4である。一次乾燥段階は、約-3~-約-9の温度で実施することができる。この温度範囲では、蒸気圧がすばやい昇華に十分であり、これにより、より良好な製品がもたらされる。一部の実施形態では、圧力は、約20  $\mu$ Barである。一部の実施形態では、温度は、約-6である。

30

#### 【0035】

DMSOの昇華が止んだなら、またはある特定のレベル未満になったなら、二次乾燥段階が開始される。二次乾燥段階では、減圧下で、非凍結状態の部分的に乾燥した製品から、ジメチルスルホキシド、および存在するときは1種または複数の共溶媒を蒸発によって除去して、凍結乾燥製品を得る。したがって、二次乾燥段階では、減圧環境が維持され、部分的に乾燥した製品は、もはや凍結しない温度に加熱される。DMSOの沸点は約189であるので、部分的に乾燥した製品は、少なくとも約40、より普通には、少なくとも約45、例えば、少なくとも約50、または少なくとも約55の温度に加熱することができる。一部の実施形態では、部分的に乾燥した製品は、約55~約70の範囲にある温度、例えば、約65に加熱される。

40

#### 【0036】

二次乾燥段階は、部分的に乾燥した製品を目標温度に加熱する1つまたは複数の温度傾斜ステップを含む場合があり、各温度傾斜ステップの後には、温度保持ステップが続く。一実施形態では、単一の温度傾斜ステップの後に、単一の温度保持ステップが続く。

#### 【0037】

二次乾燥段階の間に、非凍結溶媒分子が除去されて、低レベルの残留DMSOしか含有しない凍結乾燥製品が得られる。

#### 【0038】

二次乾燥段階は、約30~約65の温度、例えば、約40で実施することが有利

50

である。

【0039】

二次乾燥段階の終わりに、凍結乾燥チャンパーに窒素などの不活性気体を入れ、不活性気体下で、凍結乾燥製品を含有する容器（例えば、バイアル）を（例えば、栓によって、任意選択でキャップによっても）完全に密閉する。

【0040】

フリーズドライ手順は、ジメチルスルホキシドと、任意選択で1種または複数の共溶媒とを含む非水性溶媒中の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩の溶液に対して実施することができる。

【0041】

一部の実施形態では、任意の段階で水分混入が回避される。論理に縛られるつもりはないが、水和物生成によって、製品の構造は著しく崩壊し、容易な再構成に資さなくなると考えられる。

【0042】

本発明の一部の実施形態では、共溶媒が実質的に存在しない、すなわち、溶媒は、DM SOから本質的になる。

【0043】

本発明の他の実施形態では、他の非水性共溶媒の1種または複数が存在してよい。共溶媒が存在する場合では、共溶媒の合計体積は、通常、全溶媒の約25% (v/v) 以下を構成し得る。より普通には、存在するとき、共溶媒の合計体積は、溶媒の合計体積の約20体積%以下、または約15体積%以下、または約10体積%以下、または約5体積%以下を構成する。例えば、共溶媒の合計体積は、溶媒の合計体積の約0% (v/v) ~ 約5% (v/v) を構成する場合がある。

【0044】

凍結乾燥される溶液は、約5 mg/ml ~ 約200 mg/ml の範囲、例えば、約10 mg/ml ~ 約150 mg/ml の範囲にある量の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有し得る。例えば、溶液は、約20 mg/ml ~ 約120 mg/ml、または約22 mg/ml ~ 約110 mg/ml、または約25 mg/ml ~ 約105 mg/ml、または約25 mg/ml ~ 約100 mg/ml の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する場合がある。

【0045】

一部の実施形態では、溶液は、約40 mg/ml ~ 約110 mg/ml、または約50 mg/ml ~ 約105 mg/ml の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する。

【0046】

本発明の特定の実施形態では、溶液は、75 mg/ml または100 mg/ml のいずれかの式(1)の化合物のナトリウム塩を含有する。

【0047】

本発明の方法の間に使用することのできる圧力の非限定的な例としては、約1  $\mu$ Bar、約2  $\mu$ Bar、約3  $\mu$ Bar、約4  $\mu$ Bar、約5  $\mu$ Bar、約6  $\mu$ Bar、約7  $\mu$ Bar、約8  $\mu$ Bar、約9  $\mu$ Bar、約10  $\mu$ Bar、約15  $\mu$ Bar、約20  $\mu$ Bar、約25  $\mu$ Bar、約30  $\mu$ Bar、約35  $\mu$ Bar、約40  $\mu$ Bar、約45  $\mu$ Bar、約50  $\mu$ Bar、約55  $\mu$ Bar、約60  $\mu$ Bar、約65  $\mu$ Bar、約70  $\mu$ Bar、約80  $\mu$ Bar、約90  $\mu$ Bar、および約100  $\mu$ Bar が挙げられる。

【0048】

凍結乾燥医薬組成物

本発明は、本明細書に記載の通りのフリーズドライプロセスによって調製可能である（または調製される）凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0049】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、式(1)の化合物およびその塩の公知の凍結乾燥製剤

10

20

30

40

50

に比べて向上した溶解性を特徴とする。したがって、別の実施形態では、本発明は、本明細書に規定された通りのフリーズドライプロセスによって取得可能であり、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および10% (v/v) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、20分以下の溶解時間を有する、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0050】

一部の実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、非水性溶媒への溶解時間が、15分以下、または12分以下である。

【0051】

特定の実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、非水性溶媒への溶解時間が10分以下である。

【0052】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、残留DMSO溶媒のレベルが低減していることも特徴とする。したがって、別の実施形態では、本発明は、本明細書に規定された通りのフリーズドライプロセスによって取得可能であり、1グラムの溶液から得られた凍結乾燥組成物の量中、残留DMSO含有量が20mg以下、または19mg以下である、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。「溶液」への言及は、ジメチルスルホキシドと、任意選択で1種または複数の共溶媒とを含む溶媒中の薬学的に許容されるその塩の溶液を意味すると理解される。溶媒は、非水性、無水、または実質的に無水の場合がある。

【0053】

別の実施形態では、本明細書に規定された通りのフリーズドライプロセスによって取得可能であり、組成物中に存在する全ての残留DMSOが、式(1)の化合物の遊離塩基100mg当量あたり35mg以下に相当する量で存在する、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬組成物が提供される。

【0054】

用語「100mg遊離塩基当量」とは、存在し得る遊離塩基の重量による量、または、式(1)の化合物が塩の形態であるとき、塩内に含まれる遊離塩基の重量による量を指す。例えば、遊離塩基100mg当量当たりの残留DMSOの量は、約32mg以下、または約31mg以下、例えば、約15mg~約35mg、または約20mg~約32mg、または約25mg~約30mgの範囲である。

【0055】

別の実施形態では、本明細書に規定された通りのフリーズドライプロセスによって取得可能であり、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、(a)65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および10% (v/v) のエタノールを含有する溶媒中で、20分以下(または15、12、もしくは10分以下)の溶解時間を有し、(b)1グラムの溶液から得られた凍結乾燥組成物の量中、残留DMSO含有量が20mg以下、または19mg以下となるような残留DMSO含有量を有する、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬組成物が提供される。溶媒は、非水性、無水、または実質的に無水の場合がある。

【0056】

本発明の凍結乾燥医薬組成物、すなわち、本明細書に規定された通りのフリーズドライプロセスによって取得可能な組成物は、公知の組成物に比べて、多孔度が高められ、比表面積が増大していることに関して、特徴付けることもできる。比表面積は、ブルナウアー-エメット-テラー(Brunauer-Emmett-Teller: BET)吸着法などの公知の技術を使用して測定することができる。

【0057】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、窒素またはアルゴンなどの不活性気体の保護雰囲気を任意選択で含有する、バイアル(例えば、ガラスバイアル)などの密閉容器に入れて提供

10

20

30

40

50

することができる。密閉容器は、必要なときに開け、中身は、非水性、無水、または実質的に無水の溶媒などの再構成溶媒に溶解させることにより、患者への投与前に再構成することができる。本発明の凍結乾燥医薬組成物が再構成され得る溶媒の例は、WO 2013 033176に開示されている。

【0058】

したがって、さらなる態様では、本発明は、本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物を含有する密閉された医薬品容器を提供する。密閉された医薬品容器は、例えば、栓、および任意選択で、栓を定位置に保持するための追加の構成要素（カラーなど）が取り付けられたバイアルでよい。密閉容器は、窒素またはアルゴンなどの不活性気体の保護雰囲気を選択して含有してもよい。

10

【0059】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物を含有する密閉された医薬品容器であって、組成物は、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を、式(1)の化合物の遊離塩基およそ100mg当量に相当する量で含有し、組成物中には35mg以下の残留DMSOしか存在しない、医薬品容器を提供する。凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成された製剤

【0060】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、非水性、無水、または実質的に無水の溶媒などの溶媒中に再構成すると、対象への投与のための注射用液体組成物を得ることができる。液体組成物は、皮下注射による投与用にすることができる。したがって、さらなる態様では、本発明は、本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物を、溶媒、特に非水性溶媒に溶解させるステップを含む、注射用液体組成物を調製するための方法を提供する。

20

【0061】

適切な溶媒の非限定的な例としては、プロピレングリコール、グリセリン、エタノール、および前述のものいずれかの組合せが挙げられる。製剤は、非水性製剤として調製することができる。製剤は、無水または実質的に無水であり得る。

【0062】

溶媒の混合物は、質量または体積ベースの百分率のプロピレングリコールを含有してよい。一部の実施形態では、プロピレングリコールの百分率は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%でよい。一部の実施形態では、プロピレングリコールの百分率は、多くとも90%、多くとも80%、多くとも70%、多くとも60%、多くとも約90%、多くとも約80%、多くとも約70%、または多くとも約60%でよい。一部の実施形態では、プロピレングリコールの百分率は、約30%~約90%、約45%~約85%、約55%~約75%、約60%~約70%、約30%~約90%、約45%~約85%、約55%~約75%、または約60%~約70%でよい。一部の実施形態では、プロピレングリコールの百分率は、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、または約90%でよい。

30

40

【0063】

溶媒の混合物は、質量または体積ベースの百分率のグリセリンを含有してよい。一部の実施形態では、グリセリンの百分率は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%でよい。一部の実施形態では、グリセリンの百分率は、多くとも70%、多くとも60%、多くとも50%、多くとも40%、多くとも30%、多くとも約70%、多くとも約60%、多くとも約50%、多くとも約40%、または多くとも約30%でよい。一部の実施形態では、グリセリンの百分率は、0%~50%、5%~45%、15%~35%、20%~30%、

50

0%～約50%、約5%～約45%、約15%～約35%、または約20%～約30%でよい。一部の実施形態では、グリセリンの百分率は、0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、または約50%でよい。

【0064】

溶媒の混合物は、質量または体積ベースの百分率のエタノールを含有してよい。一部の実施形態では、エタノールの百分率は、少なくとも1%、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、または少なくとも約15%でよい。一部の実施形態では、エタノールの百分率は、多くとも30%、多くとも25%、多くとも20%、多くとも15%、多くとも10%、多くとも約30%、多くとも約25%、多くとも約20%、多くとも約15%、または多くとも約10%でよい。一部の実施形態では、エタノールの百分率は、0%～30%、0%～25%、0%～20%、5%～15%、0%～約30%、0%～約25%、0%～約20%、または約5%～約15%でよい。一部の実施形態では、エタノールの百分率は、0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、または約15%でよい。

【0065】

一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、45%～85%のプロピレングリコール、5%～45%のグリセリン、および0%～30%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約45%～約85%のプロピレングリコール、約5%～約45%のグリセリン、および0%～約30%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、45%～85%のプロピレングリコール、5%～45%のグリセリン、および0%～30%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約45%～約85%のプロピレングリコール、約5%～約45%のグリセリン、および0%～約30%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、45%～85%のプロピレングリコール、5%～45%のグリセリン、および0%～30%のエタノールである。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約45%～約85%のプロピレングリコール、約5%～約45%のグリセリン、および0%～約30%のエタノールである。

【0066】

一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、55%～75%のプロピレングリコール、15%～35%のグリセリン、および0%～20%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約55%～約75%のプロピレングリコール、約15%～約35%のグリセリン、および0%～約20%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、55%～75%のプロピレングリコール、15%～35%のグリセリン、および0%～20%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約55%～約75%のプロピレングリコール、約15%～約35%のグリセリン、および0%～約20%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、55%～75%のプロピレングリコール、15%～35%のグリセリン、および0%～20%のエタノールである。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約55%～約75%のプロピレングリコール、約15%～約35%のグリセリン、および0%～約20%のエタノールである。

【0067】

一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、60%～70%のプロピレングリコール、20%～30%のグリセリン、および5%～15%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約60%～約70%のプロピレングリコール、約20%～約30%のグリセリン、および約5%～約15%のエタノールを含む。一部の

実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、60%～70%のプロピレングリコール、20%～30%のグリセリン、および5%～15%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約60%～約70%のプロピレングリコール、約20%～約30%のグリセリン、および約5%～約15%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、60%～70%のプロピレングリコール、20%～30%のグリセリン、および5%～15%のエタノールである。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約60%～約70%のプロピレングリコール、約20%～約30%のグリセリン、および約5%～約15%のエタノールである。

#### 【0068】

一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、65%のプロピレングリコール、25%のグリセリン、および10%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約65%のプロピレングリコール、約25%のグリセリン、および約10%のエタノールを含む。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、65%のプロピレングリコール、25%のグリセリン、および10%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約65%のプロピレングリコール、約25%のグリセリン、および約10%のエタノールから本質的になる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、65%のプロピレングリコール、25%のグリセリン、および10%のエタノールである。一部の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は、約65%のプロピレングリコール、約25%のグリセリン、および約10%のエタノールである。

#### 【0069】

##### 賦形剤

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載のいずれかの医薬化合物の、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および/または賦形剤などの他の化学成分との組合せでよい。医薬組成物は、化合物の生物への投与を容易にする。医薬組成物は、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、経口、直腸、エアロゾル、非経口、眼内、経肺、経皮、経膈、耳内、鼻内、および局所投与を始めとする種々の形態および経路によって、医薬組成物としての治療有効量で投与することができる。

#### 【0070】

医薬組成物は、例えば、任意選択で、デポまたは持続放出製剤として、化合物の直接の臓器への注射によって、局所的または全身的に投与することができる。医薬組成物は、急速放出製剤の形態、長期放出製剤の形態、または中期放出製剤の形態で提供することができる。急速放出形態は、即時放出を実現することができる。長期放出製剤は、制御放出または持続遅延放出を実現することができる。

#### 【0071】

経口投与については、活性化合物を薬学的に許容される担体または賦形剤と合わせることで、医薬組成物を容易に製剤化することができる。そのような担体を使用して、錠剤、粉末、丸剤、糖衣丸、カプセル剤、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、および懸濁液を、対象による経口摂取用に製剤化することができる。

#### 【0072】

経口使用のための医薬調製物は、1種または複数の固体賦形剤を本明細書に記載の化合物の1種または複数と混合し、任意選択で、得られる混合物を粉碎し、所望であれば適切な補助剤を加えた後に、顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣丸コアを得ることにより取得することができる。コアには、適切なコーティングを施すことができる。この目的のために、濃縮された糖溶液を使用することができ、この溶液は、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、carbopolゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタンなどの賦形剤、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してよい。錠剤または糖衣丸コーティングには、例えば、識別のため、または活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、色素または顔料を加えることができる。

## 【 0 0 7 3 】

経口的に使用することのできる医薬調製物には、ゼラチンでできた押し込み式のカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤でできた密閉された軟カプセル剤が含まれる。一部の実施形態では、カプセル剤は、医薬用ウシおよび植物ゼラチンの1種または複数を含む硬ゼラチンカプセル剤を含む。ゼラチンは、アルカリ処理されていてもよい。押し込み式のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および安定剤が混合された活性成分を含有し得る。軟カプセル剤では、活性化合物を、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁させることができる。安定剤が加えられる場合がある。経口投与用の製剤は全

10

## 【 0 0 7 4 】

頬側または舌下投与については、組成物を、錠剤、口中錠、またはゲルにすることができる。

## 【 0 0 7 5 】

非経口注射剤は、ボラス注射または継続的な注入用に製剤化することができる。医薬組成物は、油性または水性媒体中の滅菌懸濁液、溶液、または乳濁液として、非経口注射に適する形態にすることができ、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤などの製剤用薬剤を含有し得る。非経口投与用の医薬製剤には、水溶性形態の活性化合物の水溶液が含まれる。活性化合物の懸濁液を、油性の注射懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒または媒体としては、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘性を増大させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含有してよい。懸濁液は、適切な安定剤、または化合物の溶解性を増大させて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする薬剤を含有してもよい。別法として、活性成分は、適切な媒体、例えば、滅菌脱パイロジェン水、0.9%食塩水、または水中5%デキストロースで使用前に構成される粉末形態にすることができる。

20

## 【 0 0 7 6 】

活性化合物は、局所投与とすることができ、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、泥膏、薬用スティック、香膏、クリーム、および軟膏などの、様々な局所投与可能な組成物に製剤化することができる。そのような医薬組成物は、可溶化剤、安定剤、張性強化剤 (tonicity enhancing agent)、緩衝剤、および保存剤を含有する場合がある。

30

## 【 0 0 7 7 】

活性化合物の経皮投与に適する製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを用いる場合があり、親油性乳濁液または緩衝水溶液をポリマーまたは接着剤に溶解および/または分散させたものでよい。そのようなパッチは、医薬化合物の継続送達、拍動性送達、またはオンデマンド送達用に構築することができる。経皮送達は、イオン導入パッチによって実現することができる。加えて、経皮パッチによって、制御された送達を実現することができる。吸収の速度は、速度制御膜を使用することにより、または化合物をポリマー素地もしくはゲル内に閉じ込めることにより、遅くすることができる。逆に、吸収促進剤を使用して、吸収を増進することができる。吸収促進剤または担体に、薬学的に許容される被吸収性溶媒を含めて、皮膚を介した通過を支援してもよい。例えば、経皮的デバイスは、裏張り部材と、化合物および担体を含有する貯蔵所と、化合物を対象の皮膚に、制御され予め決められた速度で長期間にわたって送達するための速度制御障壁と、デバイスを皮膚または眼に固定するための接着剤とを含む絆創膏の形態にすることができる。

40

## 【 0 0 7 8 】

吸入による投与については、活性化合物をエアロゾル、ミスト、または粉末の形態にすることができる。医薬組成物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切

50

な気体を使用された、加圧されたパックまたはネブライザーから、エアロゾルスプレー体裁の形態で好都合に送達される。加圧されたエアロゾルの場合では、計量された量を送達する弁を設けることにより、投薬量単位を決定することができる。吸入器または注入器に入れて使用するための、化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含有する、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤化することができる。

【0079】

化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤、ならびにポリビニルピロリドンおよびPEGなどの合成ポリマーを含有する、浣腸、直腸用ゲル、直腸用フォーム、直腸用エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸などの直腸用組成物にも製剤化することができる。坐剤形態の組成物には、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点蠟またはカカオ脂を使用することができる。

10

【0080】

本明細書で提供する治療または使用の方法を実践する際には、本明細書に記載の化合物の治療有効量が、治療すべき疾患または状態を有する対象に医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、対象は、ヒトなどの哺乳動物である。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康状態、使用する化合物の効力、ならびに他の要素に応じて大きく異なる場合がある。化合物は、単独で、または混合物の成分としての1種または複数の治療剤と組み合わせて使用される場合がある。

【0081】

医薬組成物は、活性化化合物を薬学的に使用することのできる調製物に加工処理するのが容易にする、賦形剤および補助剤を含む、1種または複数の生理学的に許容される担体を使用して製剤化することができる。製剤は、選択された投与経路に応じて変更することができる。本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣丸生成、湿式粉碎(levigating)、乳化、カプセル封入、閉じ込め(entrapping)、または圧縮行程によって製造することができる。

20

【0082】

医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、遊離塩基または薬学的に許容される塩の形態としての本明細書に記載の化合物とを含み得る。本明細書に記載の方法および医薬組成物は、これらの化合物の、同じタイプの活性を有する(多形体としても知られる)結晶質形態および活性代謝産物の使用を包含する。

30

【0083】

本明細書に記載の化合物を含む組成物の調製方法は、化合物を、1種または複数の不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体と共に製剤化して、固体、半固体、または液体組成物を生成するステップを含む。固体組成物としては、例えば、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ剤、および坐剤が挙げられる。液体組成物としては、例えば、本明細書に開示の通りの化合物が溶解している溶液、化合物を含む乳濁液、または化合物を含むリポソーム、ミセル、もしくはナノ粒子を含有する溶液が挙げられる。半固体組成物としては、例えば、ゲル、懸濁液、およびクリームが挙げられる。組成物は、液体の溶液もしくは懸濁液、使用前に液体に溶解もしくは懸濁させるのに適する固体形態、または乳濁液であり得る。これらの組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および他の薬学的に許容される添加剤も含有してよい。

40

【0084】

本発明における使用に適する剤形の非限定的な例としては、飼料、食品、ペレット、口中錠、液体、エリキシル、エアロゾル、吸入剤、スプレー、粉末、錠剤、丸剤、カプセル剤、ゲル、ゲルタブ、ナノ懸濁液、ナノ粒子、マイクロゲル、坐剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、軟膏、パッチ、ローション、歯磨剤、乳濁液、クリーム、滴剤、分散性粉末または顆粒、硬または軟ゲルカプセルに入った乳濁液、シロップ、植物性医薬(phytoceutical)、栄養補助食品、およびこれらのいずれかの組合せが挙げられる。

【0085】

50

本発明における使用に適する薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、造粒剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤、流動促進剤、粘着防止剤、帯電防止剤、界面活性剤、酸化防止剤、ゴム、コーティング剤、着色剤、着香剤、コーティング剤、可塑剤、保存剤、懸濁化剤、乳化剤、抗微生物剤、植物セルロース系材料、および球形化剤 (spheronization agent)、ならびにこれらのいずれかの組合せが挙げられる。

【0086】

本発明の組成物は、例えば、即時放出形態または制御放出製剤であり得る。即時放出製剤は、化合物の急速な働きを可能にするように製剤化することができる。即時放出製剤の非限定的な例としては、容易に溶解し得る製剤が挙げられる。制御放出製剤は、薬物放出速度および薬物放出プロファイルが生理学的および時間治療学的要件に合致し得るように適合している、または別法として、薬物の放出がプログラムされた速度でなされるように製剤化されている医薬製剤でよい。制御放出製剤の非限定的な例としては、顆粒、遅延放出顆粒、ヒドロゲル (例えば、合成または天然起源のもの)、他のゲル化剤 (例えば、ゲルを形成する食物繊維)、素地をベースとする製剤 (例えば、少なくとも1種の活性成分が満遍なく分散しているポリマー材料を含む製剤)、素地内の顆粒、ポリマー混合物、および顆粒塊が挙げられる。

10

【0087】

開示する組成物は、約0.001重量/体積%~約0.005重量/体積%の薬学的に許容される保存剤を任意選択で含んでよい。適切な保存剤の非限定的な一例は、ベンジルアルコールである。

20

【0088】

一部では、制御放出製剤は、遅延放出形態である。遅延放出形態は、化合物の働きを、長期間にわたって遅延させるように製剤化することができる。遅延放出形態は、有効用量の1種または複数の化合物の放出を、例えば、約4、約8、約12、約16、または約24時間遅延させるように製剤化することができる。

【0089】

制御放出製剤は、持続放出形態であり得る。持続放出形態は、例えば、化合物の働きを、長期間にわたって持続させるように製剤化することができる。持続放出形態は、本明細書に記載のいずれかの化合物の有効用量を約4、約8、約12、約16、または約24時間かけて提供する (例えば、生理学的に有効な血液プロファイルが得られる) ように製剤化することができる。

30

【0090】

薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company、1995年); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975年; Liberman, H.A. および Lachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980年; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999年) において見出すことができ、これらはそれぞれ、その全体が参照により援用される。

40

【0091】

開示する方法は、デシタピン誘導体ジヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩を、薬学的に許容される担体と組み合わせて投与するステップを含む。担体は、活性成分の分解を最小限に抑え、対象における副作用を最小限に抑えるように選択することができる。

【0092】

本明細書における式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、1種または複数の薬学的に許容される担体で構成された医薬組成物に好都合に製剤化することができる。例えば、本明細書に記載の化合物の製剤の調製と併せて使用することのできる、典型的な担体および医薬組成物を調製する従来の方法を開示しており、参照により本明細書に援

50

用される、E.W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciences、最新版、Mack Pub. Co., Easton, PAを参照されたい。食塩水および生理的pHの緩衝溶液などの溶液を含めて、このような医薬は、ヒトおよび非ヒトへの組成物の投与のための標準の担体であり得る。他の組成物は、標準手順に従って投与することができる。例えば、医薬組成物は、抗微生物剤、抗炎症剤、および麻酔薬などの1種または複数の追加活性成分も含んでよい。

【0093】

薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、限定されないが、食塩水、リンガー液、およびデキストロス溶液が挙げられる。溶液のpHは、約5～約8でよく、約7～約7.5でよい。さらなる担体として、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性素地などの持続放出調製物が挙げられ、素地は、造形品、例えば、フィルム、リポソーム、微小粒子、またはマイクロカプセルの形態である。

10

【0094】

開示する方法は、医薬組成物の一部としての式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与に関する。種々の実施形態では、本発明の組成物は、溶液中、懸濁液中、または両方に活性薬剤を含む液体を含んでよい。液体組成物は、ゲルを包含し得る。一実施形態では、液体組成物は、水性である。別法として、組成物は、軟膏の形態をとってもよい。別の実施形態では、組成物は、その場でゲル化可能な水性組成物である。一部の実施形態では、組成物は、その場でゲル化可能な水溶液である。

20

【0095】

医薬製剤は、本明細書で開示する化合物に加えて、追加の担体、ならびに増粘剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤、および界面活性剤を含んでよい。医薬製剤は、抗微生物剤、抗炎症剤、および麻酔薬などの1種または複数の追加活性成分も含んでよい。

【0096】

賦形剤は、不活性充填剤であるような単純かつ直接的な役割を果たす場合もあり、または本明細書で使用するような賦形剤は、成分の胃への安全な送達を確実にするために、pHを安定させる系またはコーティングの一部となる場合もある。

【0097】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、活性治療剤を鼻、喉、気管支路などの身体の腔にエアロゾル形態で送達するための液体、乳濁液、または懸濁液中に存在してもよい。これらの調製物中の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の他の配合剤に対する比率は、剤形の必要条件に応じて様々であり得る。

30

【0098】

開示する方法の一部として投与される医薬組成物は、目的の投与方式に応じて、例えば、正確な投薬量の単回投与に適する単位剤形の、固体、半固体、または液体剤形、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、カプセル剤、粉末、液体、懸濁液、ローション、クリーム、ゲルなどの形態にすることができる。組成物は、上で指摘した通り、薬学的に許容される担体と組み合わせられた、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有してよく、加えて、他の薬用剤、医薬品、担体、佐剤、希釈剤などを含む場合がある。

40

【0099】

固体組成物については、非毒性固体担体として、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウムが挙げられる。

【0100】

薬学的に許容される塩

式(1)の化合物および薬学的に許容されるその塩は、WO2013033176に記載の方法によって、また以下で実施例に記載する通りに調製することができる。

【0101】

前述の本発明の態様および実施形態のそれぞれにおいて、式(1)の化合物は、塩形態

50

または非塩形態で使用することができる。

【0102】

薬学的に許容される塩には、例えば、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。化合物に付加されて酸付加塩を形成する酸は、有機酸または無機酸である場合がある。化合物に付加されて塩基付加塩を形成する塩基は、有機塩基または無機塩基である場合がある。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、金属塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、アンモニウム塩である。

【0103】

酸付加塩は、本明細書に記載の化合物に酸が付加されて生じ得る。一部の実施形態では、酸は、有機である。一部の実施形態では、酸は、無機である。適切な酸の非限定的な例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、亜硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、ゲンチシン酸 (gentisinic acid)、グルコン酸、グルクロン酸 (glucaronic acid)、糖酸 (saccharic acid)、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、パントテン酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、グリコール酸、リンゴ酸、ケイ皮酸、マンデル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸、フェニル酢酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、2 - ホスホグリセリン酸、3 - ホスホグリセリン酸、グルコース - 6 - リン酸、およびアミノ酸が挙げられる。

【0104】

適切な酸付加塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、4 - アミノサリチル酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、ゲンチジン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩 (glucarionate salt)、糖酸塩 (saccharate salt)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、パントテン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、2 - フェノキシ安息香酸塩、2 - アセトキシ安息香酸塩、エンボン酸塩、フェニル酢酸塩、N - シクロヘキシルスルファミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸塩、4 - メチルベンゼンスルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸塩、2 - ホスホグリセリン酸塩、3 - ホスホグリセリン酸塩、グルコース - 6 - リン酸塩、およびアミノ酸塩が挙げられる。

【0105】

金属塩は、本明細書に記載の化合物に無機塩基が付加されて生じ得る。無機塩基は、例えば、水酸化物、炭酸、炭酸水素、またはリン酸などの塩基性対イオンと対になった金属カチオンからなる。金属は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、または典型金属でよい。適切な金属の非限定的な例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、カルシウム、ストロンチウム、コバルト、チタン、アルミニウム、銅、カドミウム、および亜鉛が挙げられる。

【0106】

適切な金属塩の非限定的な例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、セリウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、コバルト塩、チタン塩、アルミニウム塩、銅塩、カドミウム塩、および亜鉛塩が挙げられる。

【0107】

10

20

30

40

50

アンモニウム塩は、本明細書に記載の化合物にアンモニアまたは有機アミンが付加されて生じ得る。適切な有機アミンの非限定的な例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、N - メチルモルホリン、ピペリジン、N - メチルピペリジン、N - エチルピペリジン、ジベンジルアミン、ピペラジン、ピリジン、ピラゾール、ピピラゾール (pipyrrazole)、イミダゾール、ピラジン、ピピラジン (pipyrazine)、エチレンジアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、プロカイン、クロロプロカイン、コリン、ジシクロヘキシルアミン、およびN - メチルグルカミンが挙げられる。

【0108】

適切なアンモニウム塩の非限定的な例としては、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、N - メチルモルホリン塩、ピペリジン塩、N - メチルピペリジン塩、N - エチルピペリジン塩、ジベンジルアミン塩、ピペラジン塩、ピリジン塩、ピラゾール塩、ピピラゾール塩、イミダゾール塩、ピラジン塩、ピピラジン塩、エチレンジアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩、プロカイン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、およびN - メチルグルカミン塩が挙げられる。

10

【0109】

式(1)の化合物の塩の特定の一例は、ナトリウム塩である。

【0110】

治療的使用

20

本発明による凍結乾燥医薬組成物は、本明細書に記載のものを含めて、デシタピンによる処置に感受性である多種多様な疾患を処置するために使用することができる。

【0111】

したがって、他の態様では、本発明は、(i)薬に使用するための、本明細書に規定の凍結乾燥医薬組成物、(ii)本明細書に規定の疾患の処置に使用するための、本明細書に規定の凍結乾燥医薬組成物、(iii)本明細書に規定の疾患の処置方法であって、本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒と混合するステップおよび混合物の有効量をそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法、(iv)本明細書に規定された通りの疾患の処置のための医薬の製造向けの本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物の使用、(v)それを必要とする患者のがんの処置方法であって、薬学的に許容される溶媒中で本明細書に規定された通りの凍結乾燥医薬組成物を再構成させて、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する液体製剤を得るステップ、および液体製剤の治療有効量を患者に投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0112】

本発明の凍結乾燥医薬組成物を使用して処置することができる疾患の例としては、望ましくないまたは無制御な細胞増殖を伴うものが挙げられる。そのような適応症としては、良性腫瘍、原発性腫瘍および腫瘍転移といった種々の種類のがん、再狭窄(例えば、冠動脈病変、頸動脈病変、および大脳病変)、血液障害、内皮細胞の異常刺激(アテローム性動脈硬化症)、手術による身体組織への損傷、創傷治癒異常、異常な血管新生、組織の線維症を発生する疾患、反復運動障害、高度に血管が発達していない組織の障害、ならびに臓器移植に伴う増殖応答が挙げられる。

40

【0113】

一般に、良性腫瘍の細胞は、それらの分化した特徴を保持し、完全に無制御な様式では分裂することはない。良性腫瘍は、通常、局在化されかつ非転移性である。本発明を使用して処置することができる特定の種類の良性腫瘍としては、血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴神経腫瘍、神経線維腫、胆管腺腫、胆管嚢胞腺腫、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生性過形成、トラコーマ、および化膿性肉芽腫が挙げられる。

【0114】

50

悪性腫瘍では、分化しなくなった細胞は、体の成長制御シグナルに応答せず、無制御な様式で増大する。悪性腫瘍は侵襲性であり、遠隔部位に広がる可能性がある（転移）。悪性腫瘍は、2つのカテゴリー、すなわち原発性および続発性に全体として分割される。原発性腫瘍は、それが見出される組織に直接起因する。続発性腫瘍、または転移癌は、体の他の部位に由来するがこの場合遠隔臓器に広がっている腫瘍である。転移癌の普通の経路は、隣接する構造体内への直接成長であり、血管系またはリンパ系を介する展開であり、および組織平面および体の空間（腹水、脳脊髄液など）に沿ってたどることである。

【0115】

がんの例は、癌腫、例えば膀胱、乳房、結腸、腎臓、表皮、肝臓、肺、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、消化管系、もしくは皮膚の癌腫、白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、もしくはパーケットのリンパ腫などの造血器腫瘍；骨髄系列の造血器腫瘍、例えば急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、もしくは前骨髄球性白血病；甲状腺濾胞がん；間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫もしくは横紋筋肉腫；中枢神経系もしくは末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫または神経鞘腫；黒色腫；セミノーマ；奇形癌；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫（keratoanthoma）；甲状腺濾胞がん；またはカボジ肉腫である。

10

【0116】

本発明を使用して処置することができる、原発性または続発性のいずれかのがんまたは悪性腫瘍の特定種としては、膀胱がん、乳がん、卵巣がん、皮膚がん、骨がん、前立腺がん、肝臓がん、肺がん、脳がん、咽頭、胆嚢、膵臓、直腸、副甲状腺、甲状腺、副腎、神経組織、頭頸部、結腸、胃、気管支、腎臓のがん、基底細胞癌、潰瘍性および乳頭状の両方のタイプの扁平上皮細胞癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、膵島腫瘍、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球性および顆粒球性腫瘍、有毛細胞腫瘍、腺腫、過形成、髓様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節細胞腫、過形成角膜神経腫、マルファン症候群様体質腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫、子宮頸部形成異常および上皮内癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟部組織肉腫、悪性カルチノイド、局所性皮膚病変、真菌病、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、骨肉腫および他の肉腫、悪性高カルシウム血症、腎細胞腫瘍、真性赤血球増加症、腺癌、多形膠芽細胞腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、類表皮癌、ならびに他の癌腫および肉腫が挙げられる。

20

30

【0117】

一実施形態では、がんは骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、卵巣がん、肝臓がん、および大腸がんから選択される。

【0118】

血液障害としては、血液細胞における異形成変化、および種々の白血病などの血液悪性腫瘍を起こす可能性のある血液細胞の異常増殖が挙げられる。血液障害の例としては、限定されないが、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血が挙げられる。

【0119】

手術中の身体組織への損傷による異常な細胞増殖の処置が、関節手術、腸手術、およびケロイド瘢痕を含めて、様々な外科手技向けに可能となる。線維性組織を発生する疾患としては、肺気腫が挙げられる。

40

【0120】

本発明を使用して処置することができる反復性運動障害としては手根管症候群が挙げられる。本発明を使用して処置することができる細胞増殖障害の例は骨腫瘍である。

【0121】

本発明を使用して処置することができる臓器移植に伴う増殖応答としては、潜在的な臓器拒絶反応または関連する合併症の一因である増殖応答が挙げられる。具体的には、このような増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の体臓器または臓器系の移植中に生

50

じる可能性がある。

【0122】

本発明を使用して処置することができる異常な血管新生としては、関節リウマチ、虚血性再灌流が関連した脳浮腫および脳傷、皮質虚血、卵巣の過形成および血管過多（多嚢胞性卵巣症候群）、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症、および未熟児網膜症（水晶体後方線維形成性）などの他の眼球血管新生疾患、筋肉変性、角膜移植後拒絶反応、神経血管緑内障ならびにオスラー・ウェーバー症候群に伴う異常な血管新生が挙げられる。

【0123】

異常な血管新生に伴う疾患は血管成長を必要とするかまたは誘発する。例えば、角膜の血管新生には、前血管の潜伏期間、活発な新生血管形成、ならびに血管の成熟および退縮の3つの期が関係している。炎症応答の要素、例えば、白血球、血小板、サイトカイン、およびエイコサノイド、または未同定の血漿成分を含めて、種々の血管新生因子の正体および機序は現段階では明らかになっていない。

【0124】

一部の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、望ましくないまたは異常な血管新生に伴う疾患を処置するために使用することができる。本発明の方法は、望ましくないまたは異常な血管新生に罹患している患者に本発明の医薬製剤を、単独で投与するステップ、または *in vivo* での抗腫瘍剤としてのその活性に対して高レベルのDNAメチル化によって悪影響を受けている、抗腫瘍剤と組み合わせて投与するステップを含む。血管新生および/または血管新生疾患を阻害するのに必要とされるこれら薬剤の具体的な投薬量は、状態の重症度、投与経路、および担当医が決定し得る関連因子によって異なることができる。一般的に、許容される有効な1日用量は、血管新生および/または血管新生疾患を有効に阻害するのに十分な量である。

【0125】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、網膜/脈絡膜新生血管形成 (neovascularization) および角膜新生血管形成などの望ましくない血管新生に伴う様々な疾患を処置するために使用することができる。網膜/脈絡膜新生血管形成の例としては、限定されないが、ベスト病、近視、視窩、シュタルガルト病、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、頸動脈閉塞性疾患 (pseudoxanthoma elasticum carotid obstructive diseases)、慢性ぶどう膜炎/硝子体炎、マイコプラズマ感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、ペーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎の原因となる感染症、推定眼ヒストプラスマ症、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー照射後の合併症、ルベオーシス (rubeosis) (隅角の新生血管形成) に伴う疾患、ならびにあらゆる形態の増殖性硝子体網膜症を含む血管結合組織または線維組織の異常な増殖によって引き起こされる疾患が挙げられる。角膜の新生血管形成の例としては、限定されないが、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ疲労、アトピー性角膜炎、上方輪部角膜炎、翼状片乾燥角膜炎、シェーグレン、酒さ性ざ瘡、フリクテン症 (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植後拒絶反応、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性、辺縁角質溶解、多発動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡、放射状角膜切開、血管新生緑内障および後水晶体線維増殖症、梅毒、マイコプラズマ感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症、およびカボジ肉腫が挙げられる。

【0126】

一部の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、異常な血管新生に伴う慢性炎症性疾患を処置するために使用することができる。本発明の方法は、異常な血管新生に伴う慢性炎症性疾患に罹患している患者に本発明の医薬製剤を、単独で投与するステップ、または *in vivo* での抗腫瘍剤としてのその活性に対して高レベルのDNAメチル化によって悪影響を受けている、抗腫瘍剤と組み合わせて投与するステップを含む。慢性炎症

10

20

30

40

50

は、炎症細胞の流入を維持するための毛細血管芽の連続形成に左右される。炎症細胞の流入および存在によって肉芽腫が発生し、したがって慢性炎症性状態が維持される。本発明の医薬製剤を使用する血管新生の阻害によって、肉芽腫の形成を防止して、それによって疾患を緩和することが可能である。慢性炎症性疾患の例としては、限定されないが、クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、乾癬、サルコイドーシス、ならびに関節リウマチが挙げられる。

#### 【0127】

クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、消化管の種々の部位における慢性炎症および血管新生によって特徴付けられる。例えば、クローン病は、遠位の回腸および結腸を最も通常に侵す慢性の貫壁性炎症疾患として生じるが、口から肛門および肛門周辺部までの消化管の任意の部分にも生じ得る。クローン病の患者は、一般に、腹痛に伴う慢性下痢、発熱、食欲不振、体重減少および腹部膨満を有する。潰瘍性大腸炎もまた、結腸粘膜で発生する慢性、非特異的、炎症性および潰瘍性の疾患であり、血性下痢の存在によって特徴付けられる。このような炎症性腸疾患は、円筒状の炎症細胞により包囲された新規の毛細血管芽を伴う、消化管全体にわたる慢性肉芽腫性炎症によって一般に引き起こされる。本発明の医薬製剤での血管新生の阻害によって、血管芽の形成が阻害され、肉芽腫の形成が防止されることになる。炎症性腸疾患は、腸外症状 (manifestation)、例えば、皮膚病変も示す。このような病変は、炎症および血管新生によって特徴付けられ、消化管以外の多くの部位で生じる可能性がある。本発明の凍結乾燥医薬組成物での血管新生の阻害によって、炎症細胞の流入が低下し、病変の形成が防止されることになる。

#### 【0128】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多系肉芽腫性障害として特徴付けられる。この疾患の肉芽腫は体内の任意の場所で形成することができ、それゆえ、その症状は肉芽腫の部位および疾患が活動的であるかどうかによって左右される。血管新生性の毛細血管芽が炎症細胞の一定の供給を行うことによって肉芽腫は生み出される。血管新生 (angiogenesis) を阻害するために本発明の凍結乾燥医薬組成物を使用することで、このような肉芽腫形成を阻害することができる。同じく慢性かつ再発性の炎症性疾患である乾癬は、種々の大きさの丘疹および斑によって特徴付けられる。本発明の医薬製剤を使用する処置によって、特徴的病変を維持するのに必要な新しい血管の形成の可能性が低減し、かつ患者に症状の緩和をもたらすことができる。

#### 【0129】

関節リウマチ (RA) も、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症性疾患である。関節の滑膜表層における血管が血管新生を起していると考えられる。新しい血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンヌスの成長と軟骨の破壊とをもたらす因子および反応性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性炎症状態に活発に寄与し、かつこれを維持する助けとなり得る。単独でまたは他の抗 RA 剤と併せて本発明の医薬製剤を使用する処置によって、慢性炎症を維持するのに必要な新しい血管の形成の可能性が低減し、かつ RA 患者に症状の緩和をもたらすことができる。

#### 【0130】

一部の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、異常なヘモグロビン合成に伴う疾患を処置するために使用することができる。本発明の方法は、異常なヘモグロビン合成に伴う疾患に罹患している患者に本発明の医薬製剤を投与するステップを含む。デシタピン含有製剤は胎児ヘモグロビン合成を刺激するが、なぜなら、DNA への組み込みの機構が DNA 低メチル化に関わっているからである。異常なヘモグロビン合成に伴う疾患の例としては、限定されないが、鎌状赤血球貧血およびサラセミアが挙げられる。

#### 【0131】

一部の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、細胞内遺伝子発現を制御するために使用することができる。本発明の方法は、異常なレベルの遺伝子発現に伴う疾患に罹患している患者に本発明の医薬製剤を投与するステップを含む。DNA メチル化は、遺伝子発現の制御に関わっている。具体的には、プロモーター中またはプロモーター付近のメ

10

20

30

40

50

チル化によって転写が阻害される一方で、脱メチル化によって発現が修復される。記載されている機構の可能な適用の例としては、限定されないが、治療的に調節された成長阻害、アポトーシスの誘導、および細胞分化が挙げられる。

【0132】

一部の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、腫瘍高メチル化に伴う遺伝子変異を有する患者、例えば、非KIT変異消化管間質腫瘍(GIST)を有する患者が含まれる、コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)変異または欠損を含む腫瘍種を有する患者の処置で使用することができる。

【0133】

本発明の凍結乾燥医薬組成物によって促進される遺伝子の活性化により、治療目的で細胞の分化を誘導することができる。細胞分化は、低メチル化の機構を介して誘導される。形態学的および機能的分化の例としては、限定されないが、筋肉細胞、筋管、赤血球系列の細胞およびリンパ系列の細胞の形成に向けた分化が挙げられる。

10

【0134】

骨髄異形成症候群(MDS)は、骨髄系、赤血球系、および巨核球系の異形成変化を含めて、造血系列のうち1つまたは複数の異形成変化の存在に伴う異種クローン性造血幹細胞障害である。これらの変化により、3つの系列のうち1つまたは複数に血球減少が起こる。MDSに罹っている対象は、貧血、好中球減少症(感染)、または血小板減少症(出血)に関連した合併症を典型的には発症する。一般に、MDSを有する対象の約10%から約70%までが急性白血病を発症する。代表的な骨髄異形成症候群としては、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、および慢性骨髄性白血病が挙げられる。

20

【0135】

急性骨髄性白血病(AML)は、成人における急性白血病の最も普通な型である。いくつかの先天的な遺伝的障害および免疫不全状態が、AMLのリスクの増加に関連付けられる。これには、DNA安定性の欠陥によって無作為な染色体破壊がもたらされる障害、例えば、ブルーム症候群、ファンコニー貧血、リーフラウメニ症候群の家系、毛細血管拡張性運動失調症、およびX連鎖無ガンマグロブリン血症が挙げられる。

【0136】

急性前骨髄球性白血病(APML)は、AMLの識別可能な亜群を表す。このサブタイプは、15;17染色体転座を含む前骨髄球性芽球によって特徴付けられる。この転座により、レチノイン酸受容体配列および前骨髄球性白血病配列を含む融合転写物の産生がもたらされる。

30

【0137】

急性リンパ球性白血病(ALL)は、種々のサブタイプによって示される識別可能な臨床的特徴を有する異質性疾患(heterogeneous disease)である。再発性の細胞遺伝学的異常がALLにおいて実証されている。最も普通の関連する細胞遺伝学的異常は、フィラデルフィア染色体の発達をもたらす9;22転座である。

【0138】

特定の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物はMDS、例えばAML、APMLおよびALLから選択されるMDSを処置するために使用することができる。

40

【0139】

前述の治療的使用のそれぞれにおいて、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、通常は、本明細書に規定された通りの好適な溶媒中で再構成された後、対象に、例えばヒト患者といった哺乳動物対象に、投与されることが理解されよう。

【0140】

投薬および投与

本発明の凍結乾燥医薬組成物の用量は、本明細書に規定された通りの薬学的に許容される溶媒または溶媒混合物で適宜再構成するかまたはこれと混合して、当技術分野で公知の方法により対象に投与することができる。投与方法の非限定的な例としては、皮下注射、

50

静脈内注射、および点滴が挙げられる。

【0141】

製剤の一用量は疾患を処置するのに治療有効である量を含むしている。本発明の化合物の治療有効量は、対象の体質量1kgあたりの化合物のmgとして表現することができる。一部の実施形態では、治療有効量は、1~1,000mg/kg、1~500mg/kg、1~250mg/kg、1~100mg/kg、1~50mg/kg、1~25mg/kg、または1~10mg/kgである。一部の実施形態では、治療有効量は、5mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、400mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg、1,000mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約25mg/kg、約50mg/kg、約75mg/kg、約100mg/kg、約150mg/kg、約200mg/kg、約250mg/kg、約300mg/kg、約400mg/kg、約500mg/kg、約600mg/kg、約700mg/kg、約800mg/kg、約900mg/kg、または約1,000mg/kgである。

10

【0142】

本明細書に記載の化合物は、約1mgから約5mgまでの、約5mgから約10mgまでの、約10mgから約15mgまでの、約15mgから約20mgまでの、約20mgから約25mgまでの、約25mgから約30mgまでの、約30mgから約35mgまでの、約35mgから約40mgまでの、約40mgから約45mgまでの、約45mgから約50mgまでの、約50mgから約55mgまでの、約55mgから約60mgまでの、約60mgから約65mgまでの、約65mgから約70mgまでの、約70mgから約75mgまでの、約75mgから約80mgまでの、約80mgから約85mgまでの、約85mgから約90mgまでの、約90mgから約95mgまでの、約95mgから約100mgまでの、約100mgから約125mgまでの、約125mgから約150mgまでの、約150mgから約175mgまでの、約175mgから約200mgまでの、約200mgから約225mgまでの、約225mgから約250mgまでの、または約250mgから約300mgまでの範囲で組成物中に存在することができる。

20

【0143】

本明細書に記載の化合物は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、または約300mgの量で組成物中に存在することができる。

30

【0144】

一部の実施形態では、治療有効量は、1週間当たり1~35回、1週間当たり1~14回、または1週間当たり1~7回投与することができる。一部の実施形態では、治療有効量は、一日当たり1~10回、一日当たり1~5回、一日当たり1回、2回、または3回投与することができる。

40

【0145】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、単独であるいは増殖性の病態もしくは状態の範囲の予防または処置において他の化学療法剤または放射線療法との組合せ治療でのいずれかで、有用となることが想像される。そのような病態および状態の例は上に示されている。

【0146】

本発明の凍結乾燥医薬組成物は、単独で投与するにしろまたは抗がん剤および放射線療法などの治療と組み合わせて投与するにしろ、そのような投与を必要とする対象に、例えばヒト患者または動物患者に、好ましくはヒトに一般には投与される。

【0147】

本明細書に規定された通りの本発明の凍結乾燥医薬組成物と同時投与することができる

50

化学療法剤の例としては、限定されないが、トポイソメラーゼ I 阻害剤；他の代謝拮抗物質；チューブリン標的薬剤；DNA 結合剤およびトポイソメラーゼ II 阻害剤；アルキル化剤、モノクローナル抗体；抗ホルモン；シグナル伝達阻害剤；プロテアソーム阻害剤；DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤；サイトカイン；インターフェロン；インターロイキン；レチノイド；クロマチン標的療法、例えば HDAC または HAT モジュレーター；免疫調節抗体を含めて、T 細胞活性化剤；がんワクチン；ホルモン剤；植物由来の薬剤；生物学的薬剤；免疫調節剤；放射線療法；他の治療剤または予防剤；例えば、化学療法に伴う副作用の一部を軽減または緩和する薬剤；例えば、抗嘔吐剤ならびに化学療法関連の好中球減少の期間を予防または短くする薬剤および赤血球または白血球のレベルの低下に起因する合併症を予防する薬剤、例えば、エリスロポエチン (EPO)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、および顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が挙げられる。

10

## 【0148】

一実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、相乗作用的に遺伝子の転写をさらに調節するために、例えば、ヒストンの高メチル化およびアセチル化によってサイレンシングされた遺伝子の転写を再確立するために、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の阻害剤と組み合わせて (またはさらにこれを含む) 使用される。

## 【0149】

HDAC 阻害剤としては、限定されないが、以下の構造種が挙げられる：1) ヒドロキサム酸、2) 環状ペプチド、3) ベンズアミド、および 4) 短鎖脂肪酸。ヒドロキサム酸およびヒドロキサム酸誘導体の例としては、トリコスタチン A (TSA)、スペロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、オキサムフラチン、スベリン酸ビスヒドロキサム酸 (SBHA)、m-カルボキシ-桂皮酸ビスヒドロキサム酸 (CBHA)、およびピロキサミドが挙げられる。TSA は抗真菌抗生物質として単離され (Tsujira (1976年) J. Antibiot (東京) 29 巻：1~6 頁)、哺乳動物 HDAC の強力な阻害剤であることが判明した (Yoshida (1990年) J. Biol. Chem. 265 巻：17174~17179 頁)。TSA 耐性細胞株が改変された HDAC を有するという発見は、この酵素は TSA にとって重要な標的であることを証明する。その他のヒドロキサム酸ベースの HDAC 阻害剤、SAHA、SBHA および CBHA は、*in vitro* または *in vivo* で、マイクロモル濃度でまたはそれより低い濃度で HDAC を阻害することができる合成化合物である。Glick (1999年) Cancer Res. 59 巻：4392~4399 頁。このようなヒドロキサム酸ベースの HDAC 阻害剤は全て不可欠な構造的特徴を有する：末端疎水性部分 (例えば、ベンゼン環) に結合している別の極性部位に、疎水性メチレンスパーサー (例えば、6 炭素長) を介してリンクしている極性ヒドロキサム末端を有する。

20

30

## 【0150】

HDAC 阻害剤として使用される環状ペプチドは、主に環状テトラペプチドである。環状ペプチドの例としては、限定されないが、トラボキシン A、アピシジン、および FR901228 が挙げられる。トラボキシン A は、2-アミノ-8-オキソ-9,10-エポキシ-デカノイル (AOE) 部分を含有する環状テトラペプチドである。Kijima (1993年) J. Biol. Chem. 268 巻：22429~22435 頁。アピシジンは、強力な広範な抗原虫活性を示し、ナノモル濃度で HDAC 活性を阻害する真菌代謝産物である。Darkin-Ratray (1996年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93 巻：13143~13147 頁。FR901228 は、*Chromobacterium violaceum* から単離され、マイクロモル濃度で HDAC 活性を阻害することが示されているデプシペプチドである。

40

## 【0151】

ベンズアミドの例としては、限定されないが、MS-27-275 が挙げられる。Saito (1990年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96 巻：4592~4597 頁。短鎖脂肪酸の例としては、限定されないが、ブチレート (例えば、酪酸、アルギニンブチレ

50

ート、およびフェニルブチレート (PB) が挙げられる。Newmarkら (1994年) *Cancer Lett.* 78巻: 1~5頁およびCarducciら (1997年) *Anticancer Res.* 17巻: 3972~3973頁。さらに、マイクロモル濃度でHDACを阻害することが示されたデプデシン (depudecin) (Kwonら (1998年) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95巻: 3356~3361頁) も、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤の範囲に含まれる。

【0152】

一実施形態では、アルキル化剤を本発明の凍結乾燥医薬組成物と組み合わせて使用する。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン (ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、シクロホスファミド、イフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード)、アジリジン (例えば、チオテパ)、アルキルアルコンスルホネート (例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素 (例えば、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン)、非古典的アルキル化剤 (アルトレタミン、ダカルバジン、およびプロカルバジン)、プラチナ化合物 (カルボプラチン (carboplastin) およびシスプラチン) が挙げられる。

10

【0153】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物はシスプラチンまたはカルボプラチンなどのプラチナ化合物と組み合わせて使用される。

【0154】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、オール-trans-レチノール、オール-trans-レチノイン酸 (トレチノイン)、13-cisレチノイン酸 (イソトレチノイン)、および9-cis-レチノイン酸などのレチノイドスーパーファミリーのメンバーと組み合わせて使用される。

20

【0155】

さらなる実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、ホルモン剤と、例えば、合成エストロゲン (例えば、ジエチルスチベストロール)、抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロールおよびラロキシフェン)、抗アンドロゲン (ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾールおよびテトラゾール)、ケトコナゾール、ゴセレリンアセテート、ロイプロリド、メゲストロールアセテートおよびミフェプリストンと組み合わせて使用される。

30

【0156】

さらに別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、植物由来作用因子と、例えば、ピンカアルカロイド (例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン (vinzolidine)、およびピノレルピン)、カンプトセシン (20(S)-カンプトセシン、9-ニトロ-20(S)-カンプトセシン、および9-アミノ-20(S)-カンプトセシン)、ポドフィロトキシン (例えば、エトポシド (VP-16) およびテニポシド (VM-26))、およびタキサン (例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル) と組み合わせて使用される。

【0157】

特定の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、パクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサンと組み合わせて使用される。

40

【0158】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、ダウノルピシンまたはイダルピシンなどのアントラシクリンと組み合わせて使用される。

【0159】

さらなる一実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、免疫調節タンパク質 (例えばサイトカイン)、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子またはがんワクチンなどの生物学的製剤と組み合わせて使用される。

【0160】

50

本発明の凍結乾燥医薬と組み合わせて使用することができるインターロイキンの例としては、限定されないが、インターロイキン2 (IL-2) およびインターロイキン4 (IL-4)、インターロイキン12 (IL-12) が挙げられる。本発明の凍結乾燥医薬組成物と併せて使用することができるインターフェロンの例としては、限定されないが、インターフェロン[アルファ]、インターフェロン[ベータ] (線維芽細胞インターフェロン) およびインターフェロン[ガンマ] (線維芽細胞インターフェロン) が挙げられる。このようなサイトカインの例としては、限定されないが、エリスロポエチン (エポエチン)、顆粒球-CSF (フィルグラスチム)、および顆粒球、マクロファージ-CSF (サルグラモスチム) が挙げられる。サイトカイン以外の免疫調節剤としては、限定されないが、カルメット-ゲラン桿菌、レバミソール、およびオクトレオチドが挙げられる。

10

## 【0161】

本発明の凍結乾燥医薬組成物と併せて使用することができる腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の例としては、限定されないが、HERCEPTIN (登録商標) (トラストルツマブ)、RITUXAN (登録商標) (リツキシマブ)、MYLOTARG (登録商標) (抗CD33)、およびCAMPATH (登録商標) (抗CD52) が挙げられる。

## 【0162】

さらなる実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、がんワクチンと、例えば、NY-ESO-1、LAGE-1、MAGE-A1、-A2、-A3、-A4、-A6、-A10、-A12、CT7、CT10、GAGE1-6、GAGE1-2、BAGE、SSX1-5、SSX2、HAGE、PRAME、RAGE-1、XAGE-1、MUC2、MUC5BおよびHMW-MAAから選択されるCTA抗原に基づいたワクチンなどの、CTAがんワクチンから選択されるがんワクチンと、組み合わせて使用することができる。CTAワクチンの非限定的例としては、MAGE-A3 (例えばrecMAGE-A3)、NY-ESO-1およびPRAMEに基づいたものが挙げられる。

20

## 【0163】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、T細胞活性化剤と、例えば(a) CD137アゴニスト; (b) CD40アゴニスト; (c) OX40アゴニスト; (d) PD-1 mAb; (e) PD-L1 mAb; (f) CTLA-4 mAb; および(g) (a) ~ (f) の組合せから選択される、例えば抗体 (任意選択でmAb) であるT細胞活性化剤と、組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、補助治療成分は、トレメリムマブまたはイピリムマブである。

30

## 【0164】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、プラチナ製剤抵抗性の再発卵巣がんを処置するためのカルボプラチンと組み合わせて使用することができる。

## 【0165】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、肝細胞癌腫 (例えば、ソラフェニブ失敗後) の処置において使用することができる。

## 【0166】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、転移性結腸がんを処置するためのイリノテカンと組み合わせて使用することができる。

40

## 【0167】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、転移性結腸がんを処置するための5-フルオロウラシル (5-FU)、ロイコポリン、オキサリプラチンと組み合わせて使用することができる。

## 【0168】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、小児再発性/難治性AMLを処置するためのシタラピンおよびフルダラピンと組み合わせて使用することができる。

## 【0169】

別の実施形態では、本発明の凍結乾燥医薬組成物は、骨髄増殖性腫瘍 (myoproliferative neoplasm) を処置するためのJAK2阻害剤と組み合わせて使用することができる。

50



1% 純粋、少なくとも 99.2% 純粋、少なくとも 99.3% 純粋、少なくとも 99.4% 純粋、少なくとも 99.5% 純粋、少なくとも 99.6% 純粋、少なくとも 99.7% 純粋、少なくとも 99.8% 純粋、または少なくとも 99.9% 純粋とすることができる。

【実施例】

【0175】

(実施例 1)

式(1)の化合物のナトリウム塩の凍結乾燥製剤の調製

オーバーヘッドミキサーを使用して適正サイズのステンレススチール(SS)容器中で規定濃度でDMSOに式(1)の化合物のナトリウム塩を溶解させた。薬物がDMSOに完全に溶解したところで、バルク溶液試料についてインプロセス方法においてUVまたはHPLCを使用して試験して、式1の化合物のナトリウム塩の量は標的濃度の95~105%以内であると決定した。DMSO適合性の、一組の予め滅菌した2枚の0.2ミクロン滅菌フィルターを通してバルク溶液を濾過し、2LのSSサージ容器に収集した。サージ容器に充填するのに利用可能な量を目視によりモニタリングすることによって、継続的に濾過速度を調整した。次いで、5ccの透明な脱ピロジェンガラスバイアルに、1グラム分量(aliquates)の濾過したバルク溶液を充填した。フッ素ポリマーをコーティングした滅菌済みのクロロブチルゴム製の凍結乾燥用の栓で、充填ライン上で各バイアルを自動的かつ部分的に塞栓した。凍結乾燥サイクルを開始するために、製品バイアルを無菌輸送条件下で凍結乾燥機に輸送した。パイロットスケール凍結乾燥機、Lyobeta 35、IMA-Telestairを使用凍結乾燥機とし、これは1.02m<sup>2</sup>のチャンバースペース、35kgのアイスキャパシティ、22kg/24hrのコンデンサキャパシティを備える。

【0176】

当該溶液を含有するバイアルは下の表1に示されたサイクルパラメーターを使用して凍結乾燥した。

10

20

【表 1】

表 1-凍結乾燥サイクル操作パラメーター				
段階	事象	温度/圧力/時間		
		T (°C)	P	時間(h)
	装入	5	Atm	0.0
第 1 の凍結段階	温度漸変	-45	Atm	1.0
第 1 の凍結段階	温度維持	-45	Atm	1.5
第 1 の加温段階	温度漸変	0	Atm	1.3
第 1 の加温段階	温度維持	0	Atm	2.0
第 2 の凍結段階	温度漸変	-45	Atm	2.0
第 2 の凍結段階	温度維持	-45	Atm	2.0
一次乾燥段階	圧力低下および圧力維持	-45	6 μ バール	4.0
一次乾燥段階	温度漸変	-20	6 μ バール	3.0
一次乾燥段階	温度維持	-20	6 μ バール	12.0
一次乾燥段階	温度漸変	-5	6 μ バール	3.0
一次乾燥段階	温度維持	-5	6 μ バール	24.0
二次乾燥段階	温度漸変	65	6 μ バール	6.0
二次乾燥段階	温度維持	65	6 μ バール	15.0

## 【 0 1 7 7 】

凍結乾燥サイクルが完了したら、凍結乾燥機を窒素で充填し、バイアルを完全にかつ自動的に塞栓した。バイアルをアイソレーターに無菌的に輸送し、ここで各バイアルを青色アルミニウム製フリップオフキャップで自動的に蓋をした。バイアルを目視で検査し、その後、出荷試験のための試料採取、ならびに表示付けおよび包装作業に進んだ。準備ができるまでバイアルを 2 ~ 8 に保持した。各バイアルをその内容物について標識した。

(実施例 2)

比較試験

## 【 0 1 7 8 】

I . 本発明のプロセスによって製造された凍結乾燥製剤 :

D S M O 中に異なる 4 種の濃度で式 ( 1 ) の化合物のナトリウム塩を含有するバルク溶液を製造し、生成する溶液 ( A ~ D と示す ) を凍結乾燥バイアルに充填し、実施例 1 で上に記載のプロトコールを使用して凍結乾燥に付した。ピラニーゲージおよびバラストロゲージを使用して、一次乾燥 ( 昇華 ) 段階の終了を決定した。図 1 に一次および二次乾燥段階中における経時的な D M S O 含量の漸減を示す。

## 【 0 1 7 9 】

凍結乾燥に続いて、凍結乾燥試料を純度 ( H P L C による % 純度 ) 、 D M S O 残留量、および残留水分について分析した。試料は、これを下の表 2 に記載の非水性溶媒系に溶解させることにより再構成し、再構成時間および再構成製剤の外観について分析した。

【表 2】

表 2-再構成用溶媒			
	各成分の%	等級	機能
プロピレングリコール	65	NF, PhEur	溶媒
グリセリン	25	NF, PhEur	溶媒
アルコール/エタノール	10	USP, PhEur	希薄化剤

分析の結果は下の表 3 に示される。

4 種の異なる濃度に対する結果、n = 1

【表 3】

表3				
試料 ID →	A	B	C	D
分析↓	(100 mg/mL)	(75 mg/mL)	(50 mg/mL)	(25 mg/mL)
HPLC による%純度(API 純度 93.6%)	93.2	93.1	93.2	93.2
DMSO 残留溶媒%	19.4	15.1	19.2	20.8
残留水分	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
再構成時間(手作業)	17 分 40 秒	12 分 51 秒	12 分 49 秒	18 分 51 秒
再構成溶液の外観	透明な溶液、淡黄色			

LOQ=定量限界

【 0 1 8 0 】

II . 比較製剤 :

濃度 100 mg / mL の式 ( 1 ) の化合物のナトリウム塩のバルク溶液を上の実施例 1 に記載の装置を使用して、ただし、当該溶液の凍結中に第 1 の加温段階が含まれないが異なる凍結速度で製剤を凍結することが含まれる異なる温度プロファイルを使用して、凍結乾燥に付した。

このようにして調製した比較製剤の特徴が下の表 4 に示される。

10

20

30

【表 4】

表 4				
識別番号→		FP1	FP2	FP3
分析	仕様	結果		
ケーキの外観 (全てのバイアル)	説明	壁から剥離したコンパクトケーキ	壁から剥離したコンパクトケーキ	バイアルの底に接着している、ひび割れを有する硬いケーキ
再構成溶液の外観および再構成の時間	粒子を含まない透明溶液	壁に付着する粒子を有する透明溶液完全溶解に対して > 30 分	壁に付着する粒子を有する透明溶液完全溶解に対して > 30 分	壁に付着する粒子を有する透明溶液完全溶解に対して > 30 分
水分含量	1%未満(暫定)	0.02%	0.005%	0.001%
残留溶媒 DMSO	情報について結果報告	19.1% (FP1-9)	19.4% (FP2-9)	19.4% (FP3-9)

## 【 0 1 8 1 】

III . I および II に記載の製剤から得られた結果の比較

上のステップ I に示された結果により、本発明による一次乾燥の前に当該溶液の凍結中に中間の加温段階（「第 1 の加温段階」）を組み込むと、その結果、20 分未満内および場合によっては 15 分未満内で再構成が可能な凍結乾燥した乾燥製剤が得られることが、実証される。

## 【 0 1 8 2 】

これに対して、中間加温段階を省略したプロセスにより製造した上の II に記載の比較製剤 FP1、FP2 および FP3 は、再構成するのにより長い時間（30 分超）を要した。いかなる論理にも縛られるつもりはないが、中間加温段階は、凍結乾燥製品の多孔性を高める効果および溶媒分子と接触するのに利用できる表面積を大きくする効果を有し、それによって製剤の溶解性が高まると考えられる。

## 【 0 1 8 3 】

IV . WO2013/033176 の実施例 4 との乾燥時間の比較

WO2013/033176 の実施例 4 には、下の表 5 に示されているサイクルパラメーターを使用する式（1）の化合物のナトリウム塩の溶液の凍結乾燥が記載されている。

10

20

30

【表 5】

表 5				
段階	事象	温度/圧力/時間		
		T (°C)	P	時間(分)
凍結段階	温度漸変	-40	Atm	133
凍結段階	温度維持	-40	Atm	360
一次乾燥段階	温度漸変および圧力 漸変	-5	100 mTorr	117
一次乾燥段階	温度維持および圧力 維持	-5	100 mTorr	1440
一次乾燥段階	温度漸変	10	100 mTorr	50
一次乾燥段階	温度維持	10	100 mTorr	1440
二次乾燥段階	温度漸変および圧力 漸変	30	50 mTorr	67
二次乾燥段階	温度維持および圧力 維持	30	50 mTorr	1440
二次乾燥段階	温度漸変	60	50 mTorr	100
二次乾燥段階	温度維持	60	50 mTorr	1440
合計凍結乾燥時間	6587分=109 時間および 47 分			

## 【 0 1 8 4 】

WO 2 0 1 3 / 0 3 3 1 7 6 の実施例 4 に記載の製剤に対する合計凍結乾燥時間は 1 0 9 時間 4 7 分である。これに対して、上の I に記載の本発明の製剤に対する合計凍結乾燥時間は 7 6 . 8 時間であり、すなわち、WO 2 0 1 3 / 0 3 3 1 7 6 の実施例 4 に対する合計凍結乾燥時間よりも 3 0 時間超で短い。WO 2 0 1 3 / 0 3 3 1 7 6 の実施例 4 に記載のプロセスと比較して、本発明のプロセスの大幅に低減した二次乾燥段階が（5 0 . 7 8 時間に対して 2 1 時間）、この差のほとんどの原因である。本発明のプロセスでは、中間の（第 1 の）加温段階が、当該溶液がまずは凍結される 2 回の凍結段階の間に挟み込まれているが、これによってさらにより多孔性な構造がもたらされ、この構造から D M S O が一次乾燥段階中により容易に昇華し得る、と考えられる。それゆえ、より多くの割合の D M S O が一次乾燥段階中に除去され、その結果、さらに短期の二次乾燥段階を用いることができる。

## 【 0 1 8 5 】

したがって、以上をまとめると、本発明のプロセスにより、おおいに改善された溶解特性を有する凍結乾燥製品を製造するのに必要とする時間を低減させることができる。

（実施例 3）

7 5 m g / m l および 1 0 0 m g / m l の製剤 A と製剤 B とに関するより大規模な試験

## 【 0 1 8 6 】

実施例 2 に記載の実験で得られた結果により、残留 D M S O の最低レベルは、濃度 7 5 m g / m l の活性化合物を含有するバルク溶液を凍結乾燥する、製剤 B で得られることが示された。したがって、式（1）の化合物のナトリウム塩の 7 5 m g / m l および 1 0 0 m g / m l D M S O 溶液で検証的試験を実施した。凍結乾燥は 1 0 0 バイアルスケールで実施し、分析は複数の試料で実施した。使用したプロトコールは実施例 1 に記載の通り

とした。生成する凍結乾燥製品の特性は下の表 6 に示される通りであった。

【表 6】

表 6		
試料 ID→ 分析↓	100 mg/mL	75 mg/mL
残留 DMSO % w/w, n=3	17.4 (24.2 mg/バイアル)	18.7% (25.4 mg/バイアル)
再構成時間(分), n=3	8 分*	8 分*
外観, n=3	透明および無色**	
水分含量, n=2	<LOQ	<LOQ
アッセイ%w/w, n=2	107.8	105

10

\*再構成時間には追加の10分ほどかかる場合がある気泡の消散は含まれていない。しかし、再構成は手作業で実施し、機械による混合装置を必要としなかった。

\*\*この場合は見られなかったが、当該溶液は、わずかに濁っているか、および/または色調においてわずかに黄味がかかった白色～黄色である場合もあり得る。

20

【0187】

表 6 の結果により、本発明のプロセスは再構成時間が 10 分未満（気泡を除くために要する時間を除く）である凍結乾燥製剤を調製するのに使用できること、および再構成は機械による混合器を必要とせず手作業で実施することができることが、実証される。

（実施例 4）

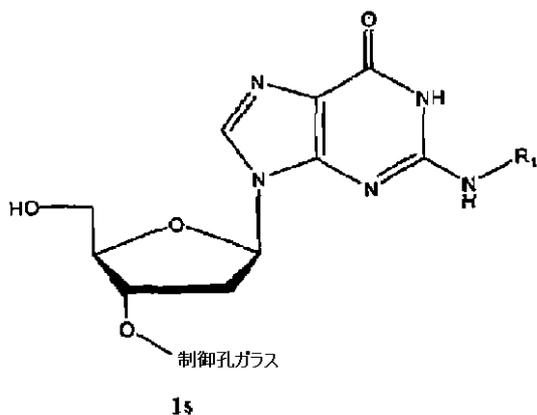
式（1）の化合物のナトリウム塩の調製

【0188】

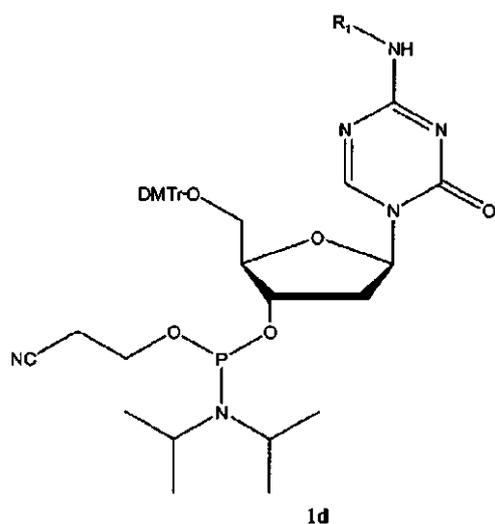
式（1）の化合物のナトリウム塩を、1 s（式中、R<sub>1</sub> = カルバメート保護基）を、ホスホラミダイトのビルディングブロック 1 d とカップリングさせることにより、米国特許第 7700567 号（参照により、その内容が本明細書に組み込まれる）に記載される通りに調製した。

30

## 【化4】



10



20

## 【0189】

保護された2'-デオキシグアノシンがリンクしたCPG固体支持体1s(式中、 $R_1 = \text{tert-ブチルフェノキシアセチル}$ )を、60%の0.3Mベンジルチオテトラゾールアクチベーター(アセトニトリル中)の存在下、2~2.5当量のフェノキシアセチル  
 デシタピンホスホラミダイト(1d、式中、 $R_1 = \text{フェノキシアセチル}$ )と10分間カップリングさせた。保護されたDpGジヌクレオチドを含有するCPG固体支持体を、メタ  
 ノール中50mMの $K_2CO_3$  20mLで1時間20分間処理した。カップリングした  
 生成物を酸化し、保護基を除去し、得られた化合物を洗浄し、濾過し、ガードカラム(P  
 h e n o m e n e x)、50x21.2mm、10 $\mu$ m、とともにG e m i n i C 1 8  
 調製用カラム(P h e n o m e n e x)、250x21.2mm、10 $\mu$ m、を備えたA  
 K T A E x p l o r e r 1 0 0 H P L Cにより、M i l l i Q水中の50mMトリ  
 エチルアンモニウムアセテート(pH7)(移動相A)およびM i l l i Q水中の80%  
 アセトニトリル(移動相B)を用いて、カラム容量の2%~20/25%の移動相Bで精  
 製した。

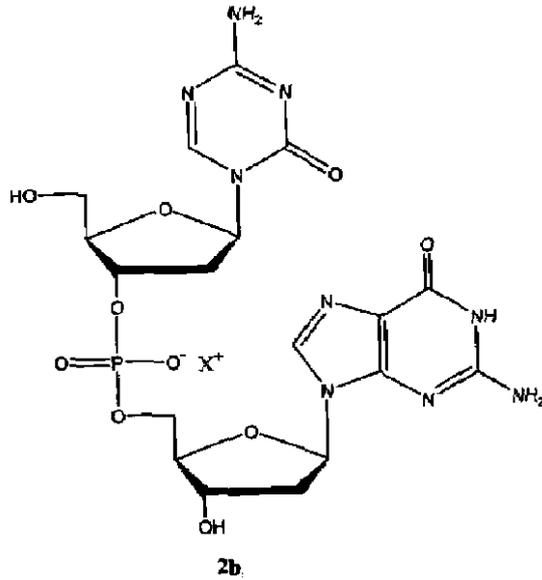
30

40

## 【0190】

DpGジヌクレオチド2b:

## 【化5】



10

(式中、 $X^+$  = トリエチルアンモニウム) の ESI-MS (-ve) (中性化合物  $C_{18}H_{24}N_9O_{10}P$  の計算精密質量は 557.14 である) は、 $m/z$  556.1 [M-H]<sup>-</sup>、および [2M-H]<sup>-</sup> では 1113.1 を示した (米国特許第 7700567 号の図 31 の質量スペクトルを参照のこと)。

20

## 【0191】

4 mL の水、0.2 mL の 2 M  $NaClO_4$  の溶液にトリエチルアンモニウム塩を再溶解することにより、式 (1) の化合物のナトリウム塩、すなわち、DpG ジヌクレオチド 2b (式中、 $X^+$  = ナトリウム) を得た。36 mL のアセトンを加えると、ジヌクレオチドが沈殿した。溶液を -20 で数時間保持し、4000 rpm で 20 分間遠心分離した。上清を破棄し、固体を 30 mL のアセトンで洗浄し、その後、4000 rpm で 20 分間さらに遠心分離した。水に溶解させフリーズドライした沈殿物は、 $m/z$  556.0 [M-H]<sup>-</sup> を示した (米国特許第 7700567 号の図 36 の質量スペクトルを参照のこと)。

30

## 実施形態

## 【0192】

以下の非限定的実施形態は本発明の実例を提供するものであって、本発明の範囲を制限するものではない。

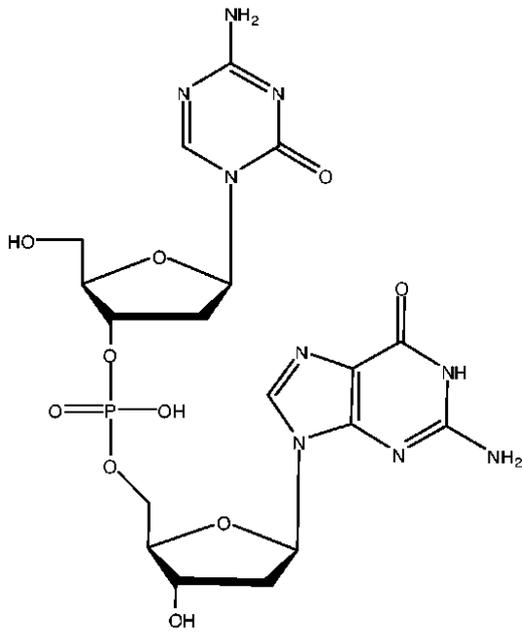
## 【0193】

## (実施形態 1)

凍結乾燥医薬組成物を調製する方法であって、溶液を生成するために式 (1) の化合物

:

## 【化 6】



(1)

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド (DMSO) を含む溶媒に溶解させるステップを含み、次いで前記溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、前記フリーズドライプロセスが、

(i) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって前記溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、

(ii) 凍結した前記溶液の温度を、前記溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、

(iii) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、

(iv) 減圧下で、凍結状態の前記溶液から前記 DMSO を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、

(v) 減圧下で、非凍結状態の前記部分的に乾燥した製品から前記 DMSO を蒸発によって除去して、前記凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階と

を含む、方法。

## 【0194】

(実施形態 2)

前記式 (1) の化合物がナトリウム塩の形態である、実施形態 1 に記載の方法。

## 【0195】

(実施形態 3)

前記溶媒が非水性である、実施形態 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【0196】

(実施形態 4)

前記凍結乾燥医薬組成物が、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および 10% (v/v) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、約 20 分以下の溶解時間を有する、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【0197】

(実施形態 5)

1 グラムの前記溶液から得られた前記凍結乾燥医薬組成物の量中、残留 DMSO 含有量が約 20 mg 以下である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【0198】

(実施形態 6)

前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する全ての残留 DMSO が、前記式 (1) の化合物の

10

20

30

40

50

遊離塩基 100 mg 当量あたり 35 mg 以下に相当する量で存在する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【0199】

(実施形態 7)

前記凍結乾燥医薬を密閉された医薬品容器に詰めるステップをさらに含む、実施形態 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【0200】

(実施形態 8)

注射用液体組成物を生成するために前記凍結乾燥医薬組成物を溶媒に溶解させるステップをさらに含む、実施形態 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

【0201】

(実施形態 9)

前記溶媒が非水性溶媒である、実施形態 8 に記載の方法。

【0202】

(実施形態 10)

前記溶液が共溶媒をさらに含む、実施形態 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【0203】

(実施形態 11)

式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する液体製剤を得るために前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒中に再構成するステップをさらに含む、実施形態 1 に記載の方法。

20

【0204】

(実施形態 12)

前記一次乾燥段階における前記減圧が約 5  $\mu$ Bar ~ 約 40  $\mu$ Bar である、実施形態 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【0205】

(実施形態 13)

前記一次乾燥段階における温度が約 -3 ~ 約 -9 である、実施形態 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【0206】

(実施形態 14)

前記二次乾燥段階における温度が約 30 ~ 約 65 である、実施形態 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

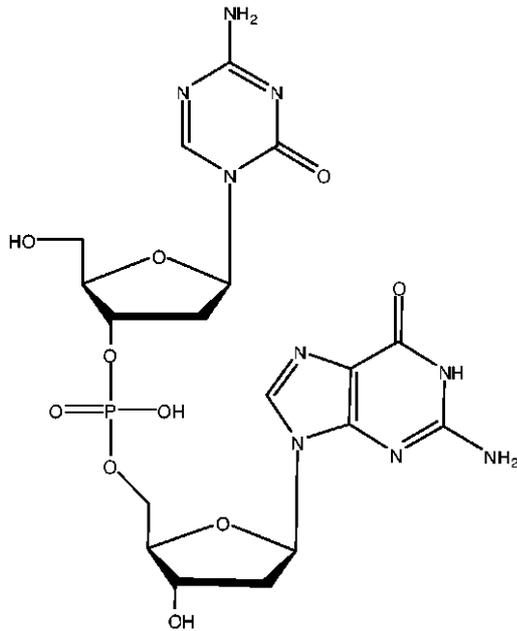
30

【0207】

(実施形態 15)

溶液を生成するために式(1)の化合物：

## 【化 7】



10

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む溶媒に溶解させる工程のステップを含むプロセスによって調製される医薬組成物であって、次いで

20

前記溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、前記フリーズ

ドライプロセスが、

(i) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって前記溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、

(ii) 凍結した前記溶液の温度を、前記溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、

(iii) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、

(iv) 減圧下で、凍結状態の前記溶液から前記 DMSO を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、

(v) 減圧下で、非凍結状態の前記部分的に乾燥した製品から前記 DMSO を蒸発によって除去して、前記凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階と

30

を含む、医薬組成物。

## 【0208】

(実施形態 16)

前記式 (1) の化合物がナトリウム塩の形態である、実施形態 15 に記載の医薬組成物

。

## 【0209】

(実施形態 17)

前記溶媒が非水性である、実施形態 15 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【0210】

(実施形態 18)

前記凍結乾燥医薬組成物は、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および 10% (v/v) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、約 20 分以下の溶解時間を有する、実施形態 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

## 【0211】

(実施形態 19)

1 グラムの前記溶液から得られた前記凍結乾燥医薬組成物の量中、残留 DMSO 含有量が約 20 mg 以下である、実施形態 15 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【0212】

50

(実施形態 20)

前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する全ての残留 DMSO が、前記式 (1) の化合物の遊離塩基 100 mg 当量あたり 35 mg 以下に相当する量で存在する、実施形態 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0213】

(実施形態 21)

前記プロセスが、前記凍結乾燥医薬を密閉された医薬品容器に詰めるステップをさらに含む、実施形態 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0214】

(実施形態 22)

前記プロセスが、注射用液体組成物を生成するために前記凍結乾燥医薬組成物を溶媒に溶解させるステップをさらに含む、実施形態 15 ~ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0215】

(実施形態 23)

前記溶媒が非水性溶媒である、実施形態 22 に記載の医薬組成物。

【0216】

(実施形態 24)

前記溶液が共溶媒をさらに含む、実施形態 15 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0217】

(実施形態 25)

前記プロセスが、式 (1) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する液体製剤を得るために前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒中に再構成するステップをさらに含む、実施形態 15 に記載の医薬組成物。

【0218】

(実施形態 26)

前記一次乾燥段階における前記減圧が約 5  $\mu$ Bar ~ 約 40  $\mu$ Bar である、実施形態 15 ~ 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0219】

(実施形態 27)

前記一次乾燥段階における温度が約 -3 ~ 約 -9 である、実施形態 15 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0220】

(実施形態 28)

前記二次乾燥段階における温度が約 30 ~ 約 65 である、実施形態 15 ~ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項 1)

凍結乾燥医薬組成物を調製する方法であって、溶液を生成するために式 (1) の化合物

：

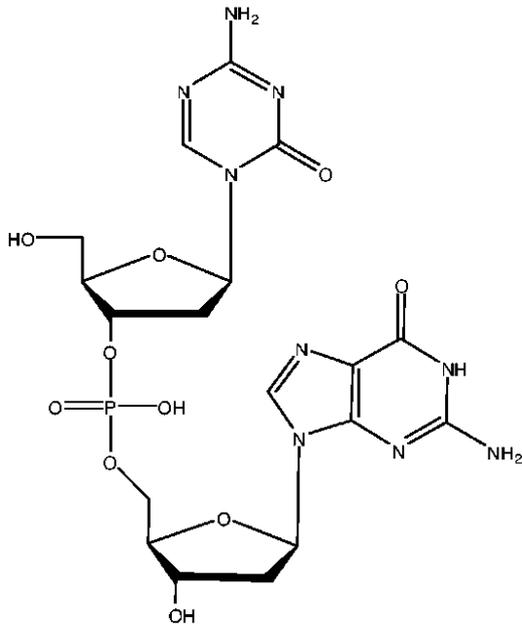
10

20

30

40

## 【化 8】



10

または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む溶媒に溶解させるステップを含み、次いで前記溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、前記フリーズドライプロセスが、

20

(i) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって前記溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、

(ii) 凍結した前記溶液の温度を、前記溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、

(iii) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、

(iv) 減圧下で、凍結状態の前記溶液から前記 DMSO を昇華によって除去して、部分的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、

(v) 減圧下で、非凍結状態の前記部分的に乾燥した製品から前記 DMSO を蒸発によって除去して、前記凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階とを含む、方法。

30

(項 2)

前記式 (1) の化合物がナトリウム塩の形態である、上記項 1 に記載の方法。

(項 3)

前記溶媒が非水性である、上記項 1 に記載の方法。

(項 4)

前記凍結乾燥医薬組成物が、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% (v/v) のプロピレングリコール、25% (v/v) のグリセリン、および 10% (v/v) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、約 20 分以下の溶解時間を有する、上記項 1 に記載の方法。

40

(項 5)

1 グラムの前記溶液から得られた前記凍結乾燥医薬組成物の量中、残留 DMSO 含有量が約 20 mg 以下である、上記項 1 に記載の方法。

(項 6)

前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する全ての残留 DMSO が、前記式 (1) の化合物の遊離塩基 100 mg 当量あたり 35 mg 以下に相当する量で存在する、上記項 1 に記載の方法。

(項 7)

前記凍結乾燥医薬を密閉された医薬品容器に詰めるステップをさらに含む、上記項 1 に

50

記載の方法。

(項 8)

注射用液体組成物を生成するために前記凍結乾燥医薬組成物を溶媒に溶解させるステップをさらに含む、上記項 1 に記載の方法。

(項 9)

前記溶媒が非水性溶媒である、上記項 8 に記載の方法。

(項 10)

前記溶液が共溶媒をさらに含む、上記項 1 に記載の方法。

(項 11)

式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する液体製剤を得るために前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒中に再構成するステップをさらに含む、上記項 1 に記載の方法。

(項 12)

前記一次乾燥段階における前記減圧が約 5  $\mu$ Bar ~ 約 40  $\mu$ Bar である、上記項 1 に記載の方法。

(項 13)

前記一次乾燥段階における温度が約 - 3 ~ 約 - 9 である、上記項 1 に記載の方法。

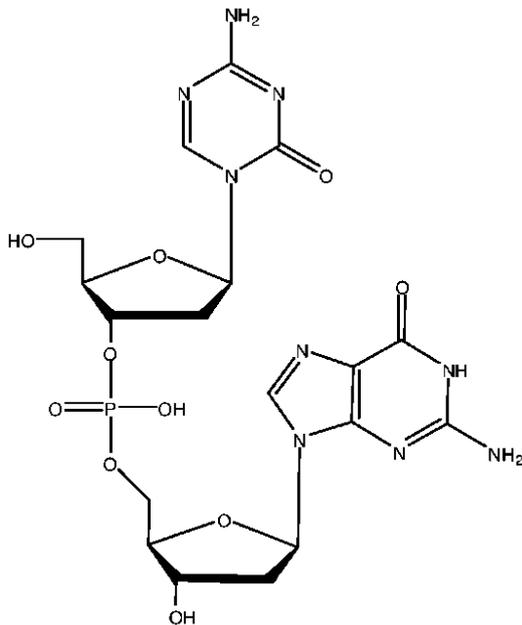
(項 14)

前記二次乾燥段階における温度が約 30 ~ 約 65 である、上記項 1 に記載の方法。

(項 15)

溶液を生成するために式(1)の化合物：

【化 9】



または薬学的に許容されるその塩を、ジメチルスルホキシド(DMSO)を含む溶媒に溶解させる工程のステップを含むプロセスによって調製される医薬組成物であって、次いで前記溶媒をフリーズドライプロセスによって除去して、凍結乾燥製品を得、前記フリーズドライプロセスが、

(i) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げることによって前記溶液を凍結させる第 1 の凍結段階と、

(ii) 凍結した前記溶液の温度を、前記溶液を凍結したままに保つ約 - 15 ~ 約 5 の範囲の温度に上昇させる第 1 の加温段階と、

(iii) 前記溶液の温度を約 - 20 以下の温度に下げる第 2 の凍結段階と、

(iv) 減圧下で、凍結状態の前記溶液から前記 DMSO を昇華によって除去して、部分

的に乾燥した製品を得る昇華ステップを含む一次乾燥段階と、

( v ) 減圧下で、非凍結状態の前記部分的に乾燥した製品から前記 D M S O を蒸発によつて除去して、前記凍結乾燥製品を得る二次乾燥段階とを含む、医薬組成物。

( 項 1 6 )

前記式 ( 1 ) の化合物がナトリウム塩の形態である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 1 7 )

前記溶媒が非水性である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 1 8 )

前記凍結乾燥医薬組成物は、周囲温度で、機械化された攪拌の助力なしで、65% ( v / v ) のプロピレングリコール、25% ( v / v ) のグリセリン、および10% ( v / v ) のエタノールを含有する非水性溶媒中で、約20分以下の溶解時間を有する、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

10

( 項 1 9 )

1 グラムの前記溶液から得られた前記凍結乾燥医薬組成物の量中、残留 D M S O 含有量が約 2 0 m g 以下である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 2 0 )

前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する全ての残留 D M S O が、前記式 ( 1 ) の化合物の遊離塩基 1 0 0 m g 当量あたり 3 5 m g 以下に相当する量で存在する、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

20

( 項 2 1 )

前記プロセスが、前記凍結乾燥医薬を密閉された医薬品容器に詰めるステップをさらに含む、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 2 2 )

前記プロセスが、注射用液体組成物を生成するために前記凍結乾燥医薬組成物を溶媒に溶解させるステップをさらに含む、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 2 3 )

前記溶媒が非水性溶媒である、上記項 2 2 に記載の医薬組成物。

( 項 2 4 )

前記溶液が共溶媒をさらに含む、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

30

( 項 2 5 )

前記プロセスが、式 ( 1 ) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する液体製剤を得るために前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される溶媒中に再構成するステップをさらに含む、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 2 6 )

前記一次乾燥段階における前記減圧が約 5  $\mu$  B a r ~ 約 4 0  $\mu$  B a r である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

( 項 2 7 )

前記一次乾燥段階における温度が約 - 3 ~ 約 - 9 である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

40

( 項 2 8 )

前記二次乾燥段階における温度が約 3 0 ~ 約 6 5 である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

【 1】

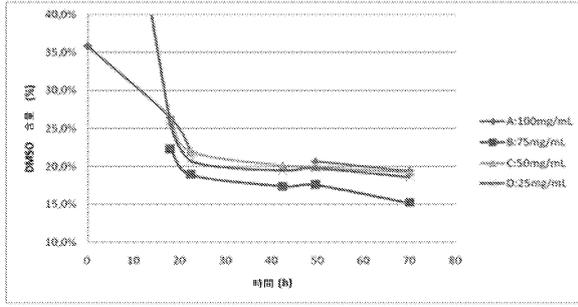


FIGURE 1

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョシ - ハンガル, ラジャッシュリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94566, プレザントン, ダブリュー. ラグーン ロ  
ード 1070
- (72)発明者 レドカル, サンジーブ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94582, サン ラモン, ローズマウント レーン 2  
208

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 国際公開第2014/134355 (WO, A1)  
Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001年, Vol.90, p.872-887  
材料技術, 2007年, Vol.25, No.2, p.74-82

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 31/711  
A61K 9/19  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)