

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529534
(P2019-529534A)

(43) 公表日 令和1年10月17日(2019. 10. 17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/53 (2006. 01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 9/20 (2006. 01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-533300 (P2019-533300)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月6日 (2017. 9. 6)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年4月10日 (2019. 4. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/050202
 (87) 国際公開番号 W02018/048847
 (87) 国際公開日 平成30年3月15日 (2018. 3. 15)
 (31) 優先権主張番号 62/384, 643
 (32) 優先日 平成28年9月7日 (2016. 9. 7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/535, 162
 (32) 優先日 平成29年7月20日 (2017. 7. 20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 509307635
 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (71) 出願人 511223394
 アジオス ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, シドニー ス
 トリート 88
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 錠剤組成物

(57) 【要約】

本明細書では、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールまたはその医薬的に許容される塩を含む錠剤が提供される。

【選択図】 図 1

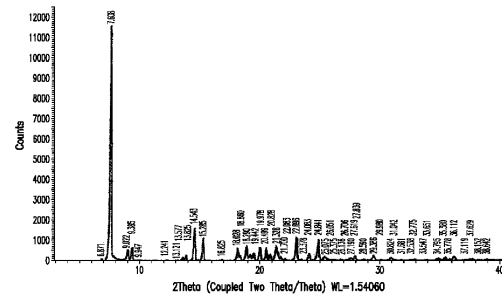


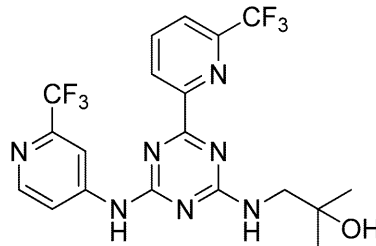
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

錠剤であって、次式を有する活性薬剤としての 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール :

【化 1】



10

またはその医薬的に許容される塩 (化合物 1) (化合物 1 は、前記錠剤の総重量に基づいて約 15 重量 % から約 40 重量 % の量で存在する) と、顆粒内賦形剤と、顆粒外賦形剤とを含み、前記顆粒内賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 5 重量 % から約 50 重量 % の微結晶性セルロースを含む、前記錠剤。

【請求項 2】

化合物 1 が、前記錠剤の総重量に基づいて約 20 重量 % から約 30 重量 % の量で存在する、請求項 1 に記載の錠剤。

20

【請求項 3】

化合物 1 が、前記錠剤の総重量に基づいて約 20 重量 %、25 重量 %、または 30 重量 % の量で存在する、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記顆粒内賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 30 重量 % から約 45 重量 % の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 5】

前記顆粒内賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 34.50 重量 %、44.50 重量 %、または 39.50 重量 % の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の錠剤。

30

【請求項 6】

前記顆粒外賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 5 重量 % から約 25 重量 % の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 7】

前記顆粒外賦形剤が、前記錠剤賦形剤の総重量に基づいて約 20 重量 % の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 8】

前記顆粒内賦形剤が、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動化剤、及び安定剤を含む、請求項 1 - 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 9】

前記顆粒内賦形剤が、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルを含む、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

【請求項 10】

前記顆粒内微結晶性セルロースが、前記錠剤の総重量に基づいて約 30 重量 % から約 50 重量 % の量で存在し、顆粒内ヒドロキシプロピルセルロースが、前記錠剤の総重量に基づいて約 1.5 重量 % から 2.5 重量 % で存在し、顆粒内デンプン、グリコール酸ナトリウムが、前記錠剤の総重量に基づいて約 5 から約 7 重量 % の量で存在する、請求項 9 に記載の錠剤。

50

【請求項 1 1】

前記顆粒内賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 34.5 重量%、44.5 重量%、39.5 重量%の微結晶性セルロース、前記錠剤の総重量に基づいて約 2 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び前記錠剤の総重量に基づいて 6 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムを含む、請求項 1 - 10 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 1 2】

前記顆粒外賦形剤が、希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、及び流動化剤を含む、請求項 1 - 11 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 1 3】

前記顆粒外賦形剤が、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 1 - 11 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

【請求項 1 4】

前記顆粒外微結晶性セルロースが、前記錠剤の総重量に基づいて約 5 重量%から約 25 重量%の量で存在し、デンプングリコール酸ナトリウムが、前記錠剤の総重量に基づいて約 1.5 から約 3 重量%の量で存在する、請求項 1 3 に記載の錠剤。

【請求項 1 5】

前記顆粒外賦形剤が、前記錠剤の総重量に基づいて約 20 重量%の微結晶性セルロースと、前記錠剤の総重量に基づいて約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムとを含む、請求項 1 3 に記載の錠剤。

20

【請求項 1 6】

前記錠剤の総重量に基づいて、a) 約 20 重量%から約 30 重量%の量の化合物 1 と、b) 約 34.5 重量%、44.5 重量%、及び 39.5 重量%の量の微結晶性セルロース、約 2 重量%の量のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 重量%の量のデンプングリコール酸ナトリウムから選択される顆粒内賦形剤と、c) 約 20 重量%の微結晶性セルロース及び約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムから選択される顆粒外賦形剤とを含む、請求項 1 - 15 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 1 7】

前記錠剤が、25、50、100、150、または 200 mg の化合物 1 を含む、請求項 1 - 16 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

30

【請求項 1 8】

化合物 1 が、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールである、請求項 1 - 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 1 9】

化合物 1 が、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである、請求項 1 - 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

【請求項 2 0】

化合物 1 が、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである、請求項 1 - 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 2 1】

化合物 1 が、10% の非晶性 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネート、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル

50

] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オール、またはこれらの混合物をさらに含む、請求項 20 に記載の錠剤。

【請求項 22】

前記錠剤がコーティング錠剤である、請求項 1 - 21 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 23】

前記錠剤が、化合物 1、コロイド状二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、黄色酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、及び二酸化チタンを含む、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

【請求項 24】

化合物 1 が、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールである、請求項 23 に記載の錠剤。

【請求項 25】

化合物 1 が、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである、請求項 23 に記載の錠剤。

20

【請求項 26】

化合物 1 が、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである、請求項 23 に記載の錠剤。

【請求項 27】

請求項 1 - 26 のいずれか 1 項に記載の錠剤を調製する方法であって、化合物 1 を、顆粒内賦形剤及び顆粒外賦形剤とブレンドすることと、ビードマツ仕上げパンチで圧縮することとを含む、前記方法。

30

【請求項 28】

前記顆粒内賦形剤が、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルから選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記顆粒外賦形剤が、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムから選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

増殖性疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 - 26 のいずれか 1 項に記載の錠剤を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 31】

前記増殖性疾患ががんである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記増殖性疾患が、各々が IDH2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、リンパ腫、及び骨髄増殖性腫瘍から選択される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記増殖性疾患が、IDH2 の変異アレルの存在により特徴づけられる急性骨髄性白血

50

病である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

前記増殖性疾患が、IDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる再発性または難治性の急性骨髄性白血病である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 35】

増殖性疾患を処置する方法で使用するための、請求項 1 - 16 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 36】

前記増殖性疾患ががんである、請求項 35 に記載の使用のための錠剤。

【請求項 37】

前記増殖性疾患が、各々がIDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、リンパ腫、及び骨髄増殖性腫瘍から選択される、請求項 35 に記載の使用のための錠剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年9月7日出願の米国仮出願第62/384,643号及び2017年7月20日出願の米国仮出願第62/535,162号の利益を主張するものであり、これらの各々の開示内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本明細書では、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールまたはその医薬的に許容される塩を含む錠剤組成物が提供される。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、がんのような増殖性疾患を処置するための医薬として使用される。

【背景技術】

【0003】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールまたはその医薬的に許容される塩は、がんを含めた増殖性疾患の処置に有効であることが報告されている。米国公開第US2013/0190287号、同第US2016/0089374号、及びWO2015/017821号を参照。

30

【0004】

製造性、溶解、安定性、及びバイオアベイラビリティに優れた2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールを含む錠剤製剤の開発が必要とされている。

【発明の概要】

40

【0005】

本明細書では、活性薬剤としての2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールまたはその医薬的に許容される塩(化合物1)と、1つ以上の顆粒内賦形剤と、1つ以上の顆粒外賦形剤とを含む、錠剤組成物が提供される。一実施形態において、当該錠剤組成物は、活性薬剤としての2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールまたは2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロ

50

メチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートと、1つ以上の顆粒内賦形剤と、1つ以上の顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、当該錠剤組成物は、活性薬剤としての2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{ [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートと、1つ以上の顆粒内賦形剤と、1つ以上の顆粒外賦形剤とを含む。

【0006】

ある特定の実施形態において、当該錠剤組成物で使用される活性薬剤は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{ [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネート塩の固体形態である。一実施形態において、当該錠剤組成物は、活性薬剤としての多形態3の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{ [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートと、1つ以上の顆粒内賦形剤と、1つ以上の顆粒外賦形剤とを含む。

10

【0007】

一実施形態において、顆粒内賦形剤は、希釈剤、結合剤、溶解増強剤、崩壊剤、流動化剤、及び滑沢剤を含む。一実施形態において、顆粒外賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、及びコーティング剤を含む。

20

【0008】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、25mg、50mg、100mg、及び150mgの強度の化合物1のコーティング錠剤である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、25mg、50mg、100mg、及び150mgの強度の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{ [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールのコーティング錠剤である。

【0009】

ある特定の実施形態において、本明細書では化合物1を含む錠剤を調製する方法が提供される。ある特定の実施形態において、当該方法は、化合物1を顆粒内賦形剤及び顆粒外賦形剤とブレンドすることと、圧縮金型で圧縮することとを含む。

30

【0010】

一実施形態において、当該方法は、化合物1、希釈剤、結合剤、溶解増強剤、崩壊剤、及び流動化剤を予備ブレンドのステップで混合して予備ブレンドを得ることと、予備ブレンドを滑沢剤と混合して平滑化された予備ブレンドを得ることと、乾式造粒して緻密化された顆粒を得、次にこれを希釈剤、崩壊剤、流動化剤、及び滑沢剤を含む顆粒外賦形剤と混合して最終ブレンドを得ることとを含む。次に、最終ブレンドを圧縮金型で圧縮して、錠剤を得る。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、コーティング剤でコーティングされる。

40

【0011】

ある特定の実施形態において、本明細書では、活性成分としての約15から約50%の化合物1を含む錠剤が提供される。ある特定の実施形態において、本明細書では、錠剤の総重量に基づいて約20、25、または30重量%の活性成分としての化合物1を含む錠剤が提供される。

【0012】

ある特定の実施形態において、本明細書では、各々がIDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる血液悪性腫瘍または固形腫瘍を処置する方法であって、本明細書で提供される錠剤を投与することを含む、方法が提供される。また、本明細書では、このような

50

方法で使用するための化合物 1 も提供される。

【0013】

一実施形態において、血液悪性腫瘍は、各々が IDH 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T 細胞リンパ腫または B 細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、及び芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍から選択される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、各々が IDH 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T 細胞リンパ腫または B 細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、及び骨髄増殖性腫瘍 (MPN) から選択される。

10

【0014】

一実施形態において、固形腫瘍は、各々が IDH 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、及び胆管癌から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図 1】化合物 1 形態 3 の X 線粉末ディフラクトグラム (XRPD) である。

【0016】

【図 2】化合物 1 形態 3 の示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルである。

20

【0017】

【図 3】化合物 1 形態 3 の熱重量分析 (TGA) プロファイルである。

【0018】

【図 4】化合物 1 形態 3 の動的蒸気吸着 (DVS) プロファイルである。

【0019】

【図 5】25 及び 150 mg の錠剤を作製するためのプロセス開発計画を示している。

【0020】

【図 6】コーティング錠剤を作製するためのプロセスフローチャートを示している。

【0021】

【図 7】当技術分野で公知の方法を用いた粘着及びパンチ膜形成に起因する、錠剤残留物の損失を示している。

30

【0022】

【図 8】当技術分野で公知の方法による丸型錠剤におけるクラウンの損失を示している。

【0023】

【図 9】当技術分野で公知の方法によるオーバル型錠剤におけるクラウンの損失を示している。

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下の説明に記載されるまたは図面に示される構成の詳細や構成成分の配置は、非限定的な実施形態を説明するように意図されている。本発明を実施するための他の実施形態や異なる方法も明示的に含まれている。また、本明細書で使用される表現や用語は説明を目的とするものであり、限定的なものとしてみなされるべきではない。本明細書における「including (含む)」、「comprising (含む)」または「having (有する)」、「containing (含有する)」、「involving (伴う)」及びこれらのバリエーションの使用は、その後列挙される項目及びそれらの等価物ならびに追加の項目を包含することを意味する。

40

定義

【0025】

上記及び本発明の明細書全体で使用されるとき、以下の用語は、特に指定のない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

50

【0026】

本出願において、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈による明確な別段の定めがない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「顆粒内賦形剤」という用語は、1つ以上の顆粒内賦形剤を含む。

【0027】

「化合物1」は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールまたはその医薬的に許容される塩を説明するように意図されている。一実施形態において、医薬的に許容される塩は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-10 { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールのメタンスルホン酸塩 (別名メシル酸塩) であり、その固体形態も含まれる。

【0028】

「固体形態」という用語は、結晶形態もしくは非晶形態またはこれらの混合形態の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-10 { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールまたはそのメタンスルホン酸塩を指す。例示的な固体形態の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-20 { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール及びそのメタンスルホン酸塩は、WO2015/018060、WO2015/017821、及びPCT/US2016/016335に記載されており、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0029】

本明細書において、「阻害する」または「予防する」という用語は、完全及び部分的な阻害及び予防の両方を含む。阻害剤は、意図される標的を完全にまたは部分的に阻害し得る。

【0030】

「処置する」という用語は、疾患/障害(すなわち、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、または胆管癌、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)、もしくは骨髄増殖性腫瘍(MPN)のようながん)の発生または進行を減少、抑制、減弱、縮小、阻止、または安定化すること、各々がIDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる疾患/障害(すなわち、固形腫瘍、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)、または骨髄増殖性腫瘍(MPN)から選択されるがん)の重症度を軽減すること、あるいは疾患/障害(すなわち、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、または胆管癌、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)、もしくは骨髄増殖性腫瘍(MPN)のようながん)に関連する症状を改善すること、各々がIDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる疾患/障害(すなわち、固形腫瘍、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)、または骨髄増殖性腫瘍(MPN)から選択されるがん)の重症度を軽減することを意味する。

【0031】

本明細書において、別途指定されない限り、「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、疾患もしくは障害、またはそれらの1つ以上の症状における発生、再発、または蔓延の予防を指す。「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、患者が指定の疾患もしくは障害またはその症状を患い始める前に生じる作用であって、疾患または障害の重症度を抑制または低減する作用を企図している。

10

20

30

40

50

【0032】

本明細書において、別途特定されない限り、「管理する」、「管理すること」、及び「管理」という用語は、既に疾患もしくは障害を患っている患者における疾患もしくは障害の再発を予防すること、または疾患もしくは障害を患っている患者が寛解期にとどまる時間を延ばすことを包含する。この用語は、疾患もしくは障害の閾値、発生もしくは持続期間を調節すること、または患者が疾患もしくは障害に応答するやり方を変えることを包含する。

【0033】

本明細書において、障害の処置に有効な化合物の量、すなわち「治療有効量」とは、対象への単回用量または複数回用量を投与した際に、このような処置の不在で予測されるものを上回って、細胞の処置、または障害を有する対象への治癒、軽減、緩和もしくは改善において有効である化合物の量を指す。

10

【0034】

「対象」、「患者」、「それを必要とする対象」、及び「それを必要とする患者」という用語は、本明細書では互換的に使用され、本明細書に記載の疾患（例えば、AML）であって、本明細書に記載の組成物の投与により処置され得る疾患のうちの一つ以上を患っている生物を指す。生物の非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳類、ウシ（bovine）、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ（cow）、シカ、及び他の非哺乳類動物が挙げられる。諸実施形態において、対象は、ヒトである。ヒト対象は、約1歳から約100歳の間年齢とすることができる。諸実施形態において、本明細書における対象は、処置対象の疾患により特徴づけることができる（例えば、「AML対象」、「がん対象」、または「白血病対象」）。

20

【0035】

「医薬的に許容される賦形剤」とは、例えば、活性薬剤の安定性を改変することにより、または投与の際の対象による吸収を改変することにより、対象に対する活性薬剤の投与を補助する物質を指す。医薬的に許容される賦形剤は、典型的には、患者に対する顕著に有害な毒性学的影響を有しない。医薬的に許容される賦形剤の例としては、例えば、増量剤、緩衝液、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、及び着色剤などが挙げられる。当業者であれば、当技術分野で公知の他の医薬的賦形剤も本発明で有用であり、これには、例えば Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R. C., Shesky P. J., and Quinn M. E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009) に列挙されているものが含まれることを認識する。「増量剤」及び「緩衝液」という用語は、当技術分野内で明白かつ通例的な意味に従って使用される。

30

【0036】

「顆粒内賦形剤」という用語は、造粒の前に製剤に組み込まれる成分、すなわち、顆粒構造中に内部的に位置する成分を指す。

【0037】

「顆粒外賦形剤」という用語は、造粒の後に組み込まれる成分、すなわち、顆粒構造に対し外部的に位置する成分を指す。

40

【0038】

本明細書において、「投与する」または「投与」とは、体外に存在する物質を対象内へ物理的に送達する行為を指す。投与には、治療剤を送達するための当技術分野で公知の全ての形態が含まれ、このような形態としては、以下に限定されないが、経口、局所、粘膜、注射、皮内、静脈内、筋肉内の送達、または、本明細書に記載もしくは当技術分野で公知の他の物理的送達方法（例えば、対象に対する小型浸透圧ポンプのような徐放デバイスの移植、リポソーム製剤、頬側、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、細動脈内、腹腔内、心室内、頭蓋内、または経皮）が挙げられる。

50

【0039】

本明細書において、追加のがん治療剤に関して「同時投与する」という用語は、追加のがん治療剤が、本明細書で提供される組成物の投与の前に投与されても、連続的に投与されても、後に投与されてもよいことを意味する。このような併用療法処置において、第2の治療剤（複数可）は、従来的な方法により投与される。

【0040】

本明細書において「約」という用語は、およそ、その範囲内、おおよそ、またはその前後を意味する。「約」という用語が数値範囲と共に使用される場合、「約」は、記載値の上方及び下方に境界を広げることにより、その範囲を改変する。概して、本明細書において「約」という用語は、ある数値を、記載値に対し10%の変化量で上方及び下方に超えるように改変するために使用される。

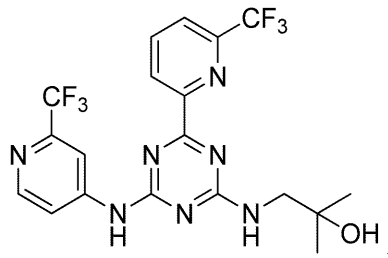
10

1. 化合物

【0041】

一実施形態において、本明細書における錠剤組成物で使用するための化合物1は、次式を有する2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール：

【化1】



20

またはその医薬的に許容される塩（化合物1）である。

【0042】

一実施形態において、化合物1は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタン

30

【0043】

スルホネートである。一実施形態において、化合物1は、固体形態の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。例示的な固体形態の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール及び2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートは、WO 2015/018060及びWO 2015/017821及びPCT/US2016/016335に記載されており、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0044】

一実施形態において、化合物1は、多形形態3の2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。

【0045】

50

2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール及び 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートの例示的な合成方法は、米国公開出願第 US - 2 0 1 3 / 0 1 9 0 2 8 7 号及び米国仮出願第 6 2 / 2 0 1 , 5 4 6 号に記載されている。固体形態の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートの例示的な合成方法は、W O 2 0 1 5 / 0 1 8 0 6 0、W O 2 0 1 5 / 0 1 7 8 2 1、及び P C T / U S 2 0 1 6 / 0 1 6 3 3 5 に記載されており、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 1 5 重量 % から約 5 0 重量 % の化合物 1 を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 1 5 重量 % から約 4 0 重量 % の化合物 1 を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 2 0 重量 %、約 2 5 重量 %、または約 3 0 重量 % の化合物 1 を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 2 0 重量 % の量の化合物 1 を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 2 5 重量 % の量の化合物 1 を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 3 0 重量 % の量の化合物 1 を含む。

【 0 0 4 7 】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 1 5 重量 % から約 5 0 重量 % の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールを含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて約 1 5 重量 % から約 4 0 重量 % の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールを含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤の総重量に基づいて、約 2 0 重量 %、約 2 5 重量 %、または約 3 0 重量 % の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールを含む。

2 . 多形形態 3

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートを含む。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートは、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3

、5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールのアセトン中溶液をメタン
スルホン酸 (MSA) / アセトン溶液と接触させることにより、調製された。

【0050】

ある特定の実施形態において、多形形態3の2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフル
ルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
4 - イル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール
メタンスルホネートは、CuKa照射を用いて得られた、図1に示されるX線粉末回折
(XRPD) パターン及び表Aに示されるデータにより特徴づけられる。特定の実施形態
において、多形は、表Aに示されるように、図1から得られるピークのうちの1つ以上
により特徴づけられる。例えば、多形は、表Aに示されるピークのうちの、1つまたは2つ
または3つまたは4つまたは5つまたは6つまたは7つまたは8つまたは9つまたは10
により特徴づけられる。

10

表A

【表1】

角度 2シータ°	強度 %
7.5	100.0
9.0	16.5
9.3	27.2
14.5	48.5
15.2	17.2
18.0	17.0
18.8	32.6
19.9	18.7
21.3	19.3
24.8	33.8

20

30

【0051】

別の実施形態において、形態3は、7.5、9.3、14.5、18.8、21.3、
及び24.8°のうちの2 の角度で同定されるピークにより特徴づけられる。別の実施
形態において、形態3は、7.5、14.5、18.8、及び24.8°のうちの2 の
角度で同定されるピークにより特徴づけられる。別の実施形態において、形態3は、7.
5、14.5、及び24.8°のうちの2 の角度で同定されるピークにより特徴づけら
れる。

【0052】

別の実施形態において、形態3は、図2に示される示差走査熱量測定プロファイル(D
SC)により特徴づけられる。DSCグラフは、試料からの熱流を温度の関数としてプロ
ットしたものであり、温度変化速度は約10 /分である。プロファイルは、約210.
7 のオンセット温度及び約213.4 の融解による強い吸熱転移により特徴づけられ
る。

40

【0053】

別の実施形態において、形態3は、図3に示される熱重量分析(TGA)により特徴づ
けられる。TGAプロファイルは、試料の重量のパーセント減少を温度の関数としてグラ
フで表したものであり、温度変化速度は約10 /分である。重量減少は、温度が約21
から196 まで変化するに伴い、試料の重量が約0.03%減少し、温度が約196
から241 まで変化するに伴い、試料の重量が約7.5%減少することを表している

50

【 0 0 5 4 】

別の実施形態において、形態 3 は、図 1 に実質的に類似した X 線粉末回折パターンにより特徴づけられる。別の実施形態において、形態 3 は、図 2 に実質的に類似した示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルにより特徴づけられる。別の実施形態において、形態 3 は、図 3 に実質的に類似した熱重量分析 (TGA) プロファイルにより特徴づけられる。さらなる実施形態において、形態 3 の単結晶形態は、本段落で列挙された特徴の 1 つ以上により特徴づけられる。別の実施形態において、形態 3 は、図 4 に実質的に類似した DYS プロファイルにより特徴づけられる。

3. 顆粒内賦形剤

【 0 0 5 5 】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、希釈剤、結合剤、溶解増強剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、安定剤、及び pH 調整剤からなる群から選択される 1 つ以上の顆粒内賦形剤を含む。

(a) 希釈剤

【 0 0 5 6 】

希釈剤は、活性成分のような製剤の構成成分を希釈し、構成成分を製剤に適切な量に調整し、場合によっては安定性、成形性の改善などをもたらすために使用される賦形剤である。希釈剤は、充填剤または増量剤とも呼ばれる。希釈剤の例としては、ラクトース、グルコース、スクロース、マルトース (好ましくはキャンディーパウダー (83% 以上のマルトースを含有))、トレハロース、ラクトース、及びフルクトースのような糖、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール、及びエリスリトールのような糖アルコール、ならびに結晶性セルロースが挙げられる。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤で使用される希釈剤は、微結晶性セルロース PH 102 である。

【 0 0 5 7 】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 30 から 50 重量%の量、例えば、錠剤の総重量に基づいて 35 から 45 重量%の量の希釈剤を含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 34.50、39.50、44.50、または 45 重量%の量の希釈剤を含む。

【 0 0 5 8 】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 30 から 50 重量%の量、例えば、錠剤の総重量に基づいて 35 から 45 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 34.50、39.50、44.50、または 45 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 34.5 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 39.50 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 44.50 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて約 45 重量%の量の微結晶性セルロースを含む。

(b) 結合剤

【 0 0 5 9 】

結合剤は、錠剤を形成した後の品質を維持するために粘着性をもたらす賦形剤として分類される。本明細書で提供される錠剤における結合剤の量は、例えば、結合剤のタイプ (分子量、溶解性、及び粘性のような特性)、他の賦形剤のタイプ及び量、複合物のタイプ及び量、ならびに剤形及び製剤ステップ (造粒法及び打錠法) に応じて変動する。

【 0 0 6 0 】

当該錠剤に有用な結合剤の例としては、ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、METOLOSE SR、KLUCCEL-EF、KLUCCEL-LF、KLUCCEL-JF など)、ヒプロメロース (商品名: TC-5E、TC-5R、TC-5M、TC-5S、METOLOSE 65SH、METHOC

10

20

30

40

50

E L F など)、メチルセルロース(商品名: METOLOSE SM、METHOCCELL A など)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ポビドン(商品名: Kollidon、Plasdone など)、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、及びゼラチンが挙げられる。

【0061】

一実施形態において、当該結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース(KLUCEL(商標)EXF PHARM)である。

【0062】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤における結合剤の量は、錠剤の総重量に基づいて約5重量%以下である。一実施形態において、当該結合剤は約1から3重量%であり、別の実施形態において、当該結合剤は約2重量%である。

10

【0063】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤におけるヒドロキシプロピルセルロースの量は、錠剤の総重量に基づいて約5重量%以下である。一実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロースは約1から3重量%であり、別の実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロースは約2重量%である。

c) 崩壊剤

【0064】

崩壊剤は調製物の崩壊を改善するための賦形剤であり、より詳細には、崩壊剤は、投与後に体内で水を吸収し膨張することにより錠剤を崩壊し、そうすることで活性成分の放出を促進するために添加される賦形剤である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤における崩壊剤の量は、錠剤の崩壊及び溶解が低減されないように選択される。ある特定の実施形態において、当該錠剤における崩壊剤の量は、錠剤の総重量に基づいて約10重量%以下である。

20

【0065】

崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム(商品名: Primojel、GLYCOLYS、EXPLOTABなど)、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、及びカルメロースナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、低置換度カルボキシメチルデンプンナトリウム、ならびに部分アルファ化デンプン(商品名: LYCATABC、PCS、Graflow、starch 1500など)が挙げられる。

30

【0066】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤における崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。

【0067】

一実施形態において、当該錠剤における崩壊剤の量は、約4-8重量%である。一実施形態において、当該錠剤における崩壊剤の量は、錠剤の総重量に基づいて約6重量%である。

【0068】

一実施形態において、当該錠剤におけるデンプングリコール酸ナトリウムの量は、約4-8重量%である。一実施形態において、当該錠剤におけるデンプングリコール酸ナトリウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約6重量%である。

40

(d) 湿潤剤

【0069】

湿潤剤は、活性薬剤の溶解性を改善するための賦形剤である。湿潤剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレン-ポリプロピレングリコールが挙げられる。一実施形態において、湿潤剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

【0070】

ある特定の実施形態において、当該錠剤における湿潤剤の量は、錠剤の総重量に基づい

50

て約3重量%以下である。一実施形態において、当該錠剤における湿潤剤の量は、約1 - 2重量%である。一実施形態において、当該錠剤における湿潤剤の量は、錠剤の総重量に基づいて約1重量%である。

【0071】

ある特定の実施形態において、当該錠剤におけるラウリル硫酸ナトリウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約3重量%以下である。一実施形態において、当該錠剤におけるラウリル硫酸ナトリウムの量は、約1 - 2重量%である。一実施形態において、当該錠剤におけるラウリル硫酸ナトリウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約1重量%である。

(e) 滑沢剤

【0072】

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸が挙げられる。一実施形態において、本明細書における錠剤組成物で使用される滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0073】

一実施形態において、当該錠剤におけるステアリン酸マグネシウムの量は、錠剤の総重量に基づいて2重量%未満または1重量%未満である。一実施形態において、当該錠剤におけるステアリン酸マグネシウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約0.75重量%である。

(f) 流動化剤

【0074】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤で使用される流動化剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。ある特定の実施形態において、顆粒内賦形剤における流動化剤は、錠剤の総重量に基づいて約1から3重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒内賦形剤における流動化剤は、錠剤の総重量に基づいて約0.75重量%の量で存在するコロイド状二酸化ケイ素である。

(g) その他の賦形剤

【0075】

本明細書で提供される錠剤は、上述の賦形剤以外に、医薬的に許容され賦形剤として使用される、様々な賦形剤を含有してもよい。他の賦形剤の例としては、以下に限定されないが、溶解増強剤、安定剤、pH調整剤、コーティング剤、及び色素が挙げられる。一実施形態において、他の賦形剤は、溶解増強剤、安定剤、及びpH調整剤から選択される。

【0076】

本明細書で提供される錠剤におけるこれらの賦形剤の量は、錠剤からの化合物1の溶解に負の影響が及ばないように選択される。一実施形態において、これらの賦形剤の総量は、錠剤の総重量に基づいて約5重量%以下であり、一実施形態において、総量は3重量%以下である。

【0077】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、安定剤、例えばヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルを、錠剤の総重量に基づいて3重量%未満の量で含む。一実施形態において、当該錠剤におけるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの量は、錠剤の総重量に基づいて約1重量%である。

【0078】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、ポリビニルアルコールのようなコーティング剤を含む。

【0079】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、二酸化チタンのような色素を含む。

4. 顆粒外賦形剤

【0080】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、希釈剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢

10

20

30

40

50

剤、及びコーティング剤からなる群から選択される1つ以上の顆粒外賦形剤を含む。

(a) 希釈剤

【0081】

一実施形態において、顆粒外賦形剤で使用される希釈剤は、微結晶性セルロースPH 102である。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約5から50重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約5から30重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約5から20重量%の量で存在する。

【0082】

ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約5または50重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約5または25重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約10または25重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約9.5または20重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約10または20重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約9.5重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約14.5重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における希釈剤は、錠剤の総重量に基づいて約20重量%の量で存在する微結晶性セルロースである。

b) 崩壊剤

【0083】

一実施形態において、顆粒外賦形剤で使用される崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における崩壊剤は、錠剤の総重量に基づいて約1から5重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における崩壊剤は、錠剤の総重量に基づいて約1から3重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における崩壊剤は、錠剤の総重量に基づいて約2重量%の量で存在するデンプングリコール酸ナトリウムである。

c) 流動化剤

【0084】

一実施形態において、顆粒外賦形剤で使用される流動化剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における流動化剤は、錠剤の総重量に基づいて約1から3重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における流動化剤は、錠剤の総重量に基づいて約0.5重量%の量で存在するコロイド状二酸化ケイ素である。

d) 滑沢剤

【0085】

一実施形態において、顆粒外賦形剤で使用される滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における滑沢剤は、錠剤の総重量に基づいて約1から3重量%の量で存在する。ある特定の実施形態において、顆粒外賦形剤における滑沢剤は、錠剤の総重量に基づいて約0.75重量%の量で存在するステアリン酸マグネシウムである。

(f) その他の賦形剤

【0086】

本明細書で提供される錠剤は、上述の賦形剤以外に、医薬的に許容され賦形剤として使用される、様々な顆粒外賦形剤を含有してもよい。他の賦形剤の例としては、以下に限定

10

20

30

40

50

されないが、着色剤、コーティング剤、及び香味剤が挙げられる。

【0087】

ある特定の実施形態において、当該錠剤は、コーティング錠剤である。ある特定の実施形態において、コーティングは、フィルムコーティングである。ある特定の実施形態において、コーティング剤は、Opadry IIである。ある特定の実施形態において、コーティング剤は、ポリビニルアルコールを含む。

5. 調製方法

【0088】

錠剤を得るための任意の従来的な方法を使用することができ、例えば、米国薬局方や欧州薬局方のような薬局方に記載されている方法を使用することができる。

10

【0089】

ある特定の実施形態において、錠剤を作製する方法は、混合、ローラー緻密化、最終ブレンド、圧縮、及びコーティングの各ステップを含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、25 - 300 mgの強度の化合物1のコーティング錠剤を作製する方法である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、または200 mgの強度の化合物1のコーティング錠剤を作製する方法である。

【0090】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、25 - 300 mgの強度の2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールのコーティング錠剤を作製する方法である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、または200 mgの強度の2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールのコーティング錠剤を作製する方法である。

20

【0091】

一実施形態において、錠剤を作製する方法は、化合物1を顆粒内賦形剤及び顆粒外賦形剤とブレンドすることと、圧縮金型で圧縮することとを含む。

30

【0092】

ある特定の実施形態において、錠剤を作製する方法は、以下のステップのうちの1つ以上を含む：1) 予備ブレンド、2) 平滑化、3) 乾式造粒、4) 粉碎、5) 最終ブレンド、6) 圧縮、及び7) フィルムコーティング。

【0093】

一実施形態において、予備ブレンドステップは、化合物1を、希釈剤、結合剤、溶解増強剤、崩壊剤、及び流動化剤を含めた顆粒内賦形剤と混合して、予備ブレンドを得ることを含む。

【0094】

一実施形態において、予備ブレンドを滑沢剤と混合して、平滑化された予備ブレンドを得る。

40

【0095】

一実施形態において、平滑化された予備ブレンドに乾式造粒を行って、圧縮された顆粒を得、これを粉碎する。

【0096】

一実施形態において、粉碎された顆粒を、希釈剤、崩壊剤、流動化剤を含めた顆粒外賦形剤と混合して、次に滑沢剤と混合して、最終ブレンドを得る。次に、最終ブレンドを圧縮成形して、錠剤を得る。ある特定の実施形態において、当該錠剤は、コーティング剤でコーティングされる。

【0097】

50

本明細書で提供される錠剤を作製するプロセスで使用される装置の例としては、ローラー圧縮機、例えば、Ger tei s Mini p a c t o r（登録商標）；ブレンダー、例えば、P K B l e n d e r ドライブ、O ' H a r a ドライブ；スムーズローラー；卓上/床置き天秤；錠剤プレス機、例えば、P i c c o l a 単層錠剤プレス機；金型、例えば、M 3 4 0 高クロム鋼、0.25"丸型、窒化クロムウルトラコート、0.25"丸型（N a t o l i）、標準、平丸金型、6mm（E C）、窒化クロム-I B E Dコーティング金型、0.25"丸型（B e a m a l l o y）；カリバス；崩壊装置；破砕性テスター及び硬度テスターが挙げられる。

【0098】

錠剤鑄造に好適な任意の打錠条件を使用することができる。ある特定の実施形態において、打錠力は、錠剤が製造プロセス中に損傷を受けないように使用される。打錠力は、例えば、一実施形態において約1kNから約40kN、別の実施形態において約3kNから約35kN、さらに別の実施形態において約5kNから約32kNとすることができる。一実施形態において、乾式造粒ステップにおけるローラー力は、約2から6kN/cmである。一実施形態において、乾式造粒ステップにおけるローラー力は、約3kN、3.5kN、または5.2kN/cmである。一実施形態において、圧縮ステップにおける圧縮力は、約9-10kN、10-11kN、10-12kN、12-13kN、12-18kN、14-18kN、15-18kN、または18-19kNである。

10

【0099】

錠剤鑄造に好適な任意の錠剤硬度を使用することができる。錠剤硬度は、例えば、約4kp（キロポンド）から約35kp、または約4kpから約32kpとすることができる。一実施形態において、25mg錠剤における錠剤硬度は、約4kpから約10kpである。一実施形態において、150mg錠剤における錠剤硬度は、約12kpから約20kpである。

20

【0100】

錠剤鑄造に好適な任意の錠剤厚さを使用することができる。錠剤厚さは、例えば、約1.5mmから約7mmとすることができる。一実施形態において、25mg錠剤における錠剤厚さは、約2mmから約4mmである。一実施形態において、150mg錠剤における錠剤厚さは、約4mmから約6mmである。

【0101】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、錠剤形成中の粘着及び/またはパンチ膜形成の問題を低減または解消する。図7は、当技術分野で公知の方法における粘着及びパンチ膜形成に起因する、錠剤製造から5から10分後の錠剤残留物の損失を示している。図8は、当技術分野で公知の方法による丸型錠剤におけるクラウンの損失を示している。図9は、当技術分野で公知の方法によるオーバル型錠剤におけるクラウンの損失を示している。

30

【0102】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、化合物1を含む錠剤の形成中の粘着及び/またはパンチ膜形成に起因する錠剤表面からの材料の損失を低減または解消する。

40

【0103】

錠剤がコーティングされる場合、従来的な方法を錠剤のコーティングに使用することができる。コーティング法の例としては、パンコーティング及びディップコーティングが挙げられる。コーティング剤は、単体でも2つ以上の組合せでも適切な量で適切に添加することができる。コーティングレベルは、フィルムが錠剤上に形成される限りにおいて、限定されない。コーティングレベルは、例えば、錠剤の総重量に基づいて1重量%から5重量%である。コーティング錠剤はコーティング後に乾燥させることができ、任意の医薬的に許容される乾燥法を使用することができる。任意の医薬的に許容されるコーティング剤を使用することができる。コーティング剤の例としては、商品名：O p a d r y 及びO p a d r y I I が挙げられる。

50

【 0 1 0 4 】

本明細書で提供される錠剤は、迅速な分散及び溶解を示す。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤では、化合物1の75%超が15 - 60分以内に溶解する。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤では、化合物1の80%超が15 - 60分以内に溶解する。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤では、化合物1の85%超が15 - 60分以内に溶解する。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤では、化合物1の90%超が15 - 60分以内に溶解する。一実施形態において、本明細書で提供される錠剤では、化合物1の95%超が15 - 60分以内に溶解する。ある特定の実施形態において、溶解試験の開始から15分後の溶解率は、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上である。ある特定の実施形態において、溶解試験の開始から30分後の溶解率は、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上である。ある特定の実施形態において、溶解試験の開始から45分後の溶解率は、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上である。ある特定の実施形態において、溶解試験の開始から60分後の溶解率は、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上である。

10

【 0 1 0 5 】

本明細書で提供される錠剤は、保管中の安定性が良好である。一実施形態において、錠剤の溶解は、加速安定性研究下で1 - 4週間まで低減されない。ある特定の実施形態において、加速安定性研究は、40 - 75 の温度、75%の相対湿度で保管することを包含する。一実施形態において、錠剤の溶解は、従来のパッケージングにおいて、最大で少なくとも1ヵ月、少なくとも2ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも4ヵ月、少なくとも6ヵ月、少なくとも8ヵ月、少なくとも10ヵ月、または少なくとも12ヵ月低減されない。

20

【 0 1 0 6 】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、非晶性2メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オール及び/または2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールメタンスルホネートを含む。一実施形態において、当該錠剤組成物における非晶性内容物は、錠剤の製造時において、10%である。

30

【 0 1 0 7 】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤製剤は、(非晶性2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オール及び非晶性2メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールメタンスルホネート)の非晶性内容物において、保管の際に、全く増加を示さないか微量の増加を示す。

40

6 . 例示的な錠剤製剤

【 0 1 0 8 】

保管中に所望される安定性を有する、本明細書で提供される錠剤の例としては、以下全て錠剤の総重量に基づいて、約20 - 30重量%の化合物1と、約30 - 45重量%の微結晶性セルロース、約2重量%のヒドロキシプロピルセルロース、約6重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のラウリル硫酸ナトリウム、約1重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素、及び約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約5 - 50重量%の微結晶性セルロース、約2重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約0.5重量%

50

のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0.75 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む、錠剤が挙げられる。一実施形態において、化合物 1 は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。

【0109】

保管中に所望される安定性を有する、本明細書で提供される錠剤の例としては、以下全て錠剤の総重量に基づいて、約 20-30 重量%の化合物 1 と、約 30-45 重量%の微結晶性セルロース、約 2 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約 1 重量%のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約 1.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0.75 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約 9-25 重量%の微結晶性セルロース、約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約 0.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0.75 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む、錠剤が挙げられる。一実施形態において、化合物 1 は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。

【0110】

一実施形態において、当該錠剤は、錠剤の総重量に基づいて、約 20 重量%から約 30 重量%の量の化合物 1 と、約 34.5 重量%、44.5 重量%、及び約 39.5 重量%の微結晶性セルロース、約 2 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、ならびに約 6 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムから選択される顆粒内賦形剤と、約 20 重量%の微結晶性セルロース及び約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムから選択される顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。

【0111】

一実施形態において、当該錠剤は、約 30%の化合物 1 と、約 45%の微結晶性セルロース、約 2%のヒドロキシプロピルセルロース、約 6%のデンプングリコール酸ナトリウム、約 1%のラウリル硫酸ナトリウム、約 1%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約 1.5%のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0.75%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約 9.5%の微結晶性セルロース、約 2%のデンプングリコール酸ナトリウム、約 0.5%のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0.75%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートである。一実施形態におい

10

20

30

40

50

て、化合物 1 は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。

【 0 1 1 2 】

一実施形態において、当該錠剤は、約 3 0 % の化合物 1 と、約 3 4 . 5 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 1 % のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 % のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約 1 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約 2 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 0 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。

10

【 0 1 1 3 】

一実施形態において、当該錠剤は、約 2 0 % の化合物 1 と、約 4 4 . 5 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 1 % のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 % のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約 1 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約 2 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 0 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。

20

30

【 0 1 1 4 】

一実施形態において、当該錠剤は、約 2 5 % の化合物 1 と、約 3 9 . 5 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 1 % のラウリル硫酸ナトリウム、約 1 % のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、約 1 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒内賦形剤と、約 2 0 % の微結晶性セルロース、約 2 % のデンプングリコール酸ナトリウム、約 0 . 5 % のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 0 . 7 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外賦形剤とを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。

40

【 0 1 1 5 】

50

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤は、化合物 1、コロイド状二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、黄色酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、及び二酸化チタンを含む。一実施形態において、化合物 1 は、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。一実施形態において、化合物 1 は、多形形態 3 の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートである。

10

7. 使用方法

【 0 1 1 6 】

本明細書で提供される錠剤製剤は、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、リンパ腫（例えば、T 細胞リンパ腫）、または骨髄増殖性腫瘍（M P N）から選択されるがんの処置に有用であり、各々が I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる疾患 / 障害（すなわち、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、リンパ腫（例えば、T 細胞リンパ腫）、または骨髄増殖性腫瘍（M P N））の重症度を軽減する。

20

【 0 1 1 7 】

一実施形態において、本明細書では、疾患または状態を処置及び予防する方法であって、化合物 1 を含む錠剤組成物の投与を含み、当該疾患が、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、リンパ腫（例えば、T 細胞リンパ腫）から選択されるがんであり、各々が I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる疾患 / 障害（すなわち、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、リンパ腫（例えば、T 細胞リンパ腫）の重症度を軽減する、方法が提供される。

30

【 0 1 1 8 】

一実施形態において、本明細書では、新規に診断された A M L、過去に処置されていない A M L、骨髄異形成症候群（M D S）から生じる A M L、前駆血液障害（A H D）から生じる A M L、及び遺伝子毒性損傷への曝露後に生じる A M L から選択される A M L を処置する方法が提供される。ある特定の実施形態において、遺伝子毒性損傷は、放射線照射及び / または化学療法に起因する。一実施形態において、本明細書では、各々が I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、放射線照射及び / または化学療法に起因する遺伝子毒性損傷への曝露後に生じる A M L を処置する方法が提供される。

40

【 0 1 1 9 】

一実施形態において、本明細書では、I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、新規に診断された A M L を処置する方法が提供される。

【 0 1 2 0 】

一実施形態において、本明細書では、I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、過去に処置されていない A M L を処置する方法が提供される。

【 0 1 2 1 】

一実施形態において、本明細書では、I D H 2 の変異アレルの存在により特徴づけられる、骨髄異形成症候群（M D S）から生じる A M L を処置する方法が提供される。

50

【0122】

一実施形態において、本明細書では、IDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる、前駆血液障害(AHD)から生じるAMLを処置する方法が提供される。

【0123】

一実施形態において、本明細書では、IDH2の変異アレルの存在により特徴づけられる、遺伝子毒性損傷への曝露後に生じるAMLを処置する方法が提供される。

【0124】

一実施形態において、本明細書では、骨髄増殖性腫瘍(MPN)を処置する方法が提供される。

【0125】

この実施形態の一態様において、IDH2変異体はR140X変異を有する。この実施形態の別の態様において、R140X変異はR140Q変異である。この実施形態の別の態様において、R140X変異はR140W変異である。この実施形態の別の態様において、R140X変異はR140L変異である。この実施形態の別の態様において、IDH2変異体はR172X変異を有する。この実施形態の別の態様において、R172X変異はR172K変異である。この実施形態の別の態様において、R172X変異はR172G変異である。急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、またはリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)から選択されるがんは、細胞試料をシーケンシングして、IDH2のアミノ酸140及び/または172における変異の存在及び具体的な性質(例えば、そこに存在するアミノ酸変化)を決定することにより、解析することができる。

【0126】

理論に拘泥するものではないが、出願人らは、IDH2の変異アレル(このIDH2変異は、ケトグルタル酸からR(-)-2ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する酵素の新たな能力をもたらす)、詳細にはIDH2のR140Q及び/またはR172K変異が、本明細書に記載の全タイプのがんのサブセット(細胞の性質や体内での位置に関わらず)を特徴づけるものと考えている。したがって、一態様における方法は、このような活性をもたらすIDH2の変異アレル(詳細にはIDH2 R140Q及び/またはR172K変異)の存在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、もしくはリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)から選択される血液癌、または、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌(例えば、神経膠腫)、及び血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)から選択される固形腫瘍の処置に有用である。

【0127】

一実施形態において、処置の有効性は、被験者における2HGのレベルの測定により監視される。典型的には、2HGのレベルは処置の前に測定され、レベル上昇は、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌(例えば、神経膠腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、及びリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)から選択されるがんを処置するための、化合物1の使用が適応される。ひとたびレベル上昇が確立すると、2HGのレベルを処置の経過中及び/または終了後に判定して、有効性が確立する。ある特定の実施形態において、2HGのレベルは、処置の経過中及び/または終了後にのみ判定される。処置の過程及び処置後における2HGのレベルの減少は、有効性の指標である。同様に、2HGレベルが処置の経過中またはその後の上昇しないという判定も、有効性の指標である。典型的には、このような2HG測定値は、がん処置の有効性における他の周知の判定値、例えば、腫瘍及び/または他のがん関連病変の数及びサイズの減少、対象の全体的健康状態の改善、ならびにがん処置有効性に関連する他のバイオマーカーの変化、と共に利用されることになる。

【0128】

2HGは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開第WO2013/

10

20

30

40

50

102431号及び米国公開第2013/0190287号の方法、または類似の方法により、試料中で検出することができる。

【0129】

一実施形態において、2HGは、直接的に評価される。

【0130】

別の実施形態において、解析方法を実施するプロセスで形成される2HGの誘導体が評価される。例として、このような誘導体は、MS解析で形成される誘導体であり得る。誘導体としては、例えばMS解析で形成される、塩付加体（例えば、Na付加体）、水和バリエーション、または塩付加体（例えば、Na付加体）でもある水和バリエーションが挙げられ得る。

10

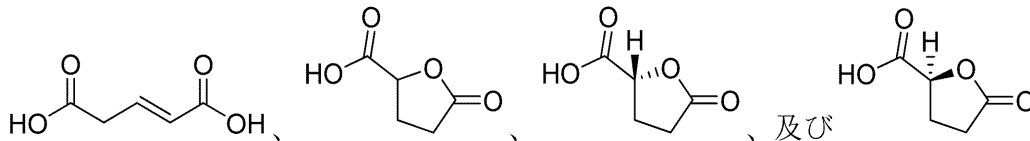
【0131】

別の実施形態において、2HGの代謝誘導体が評価される。例としては、2HGの存在の結果として蓄積もしくは上昇または低下する種、例えば、2HGに関連するグルタル酸またはグルタミン酸、例えばR-2HG、が挙げられる。

【0132】

例示的な2HG誘導体としては、脱水誘導体、例えば、以下に示す化合物またはその塩付加体が挙げられる。

【化2】



20

【0133】

一実施形態において、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、及びリンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫）から選択されるがんは、診断または処置の時点で、少なくとも30、40、50、60、70、80、または90%の腫瘍細胞がIDH2変異、詳細にはIDH2 R140Q、R140W、もしくはR140L、及び/またはR172KもしくはR172G変異を保有する腫瘍である。

30

【0134】

一実施形態において、処置対象のがんは、AMLである。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または原発難治性である。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。他の実施形態において、AMLは、過去に処置されていない。一実施形態において、AMLは、新規に診断されたAMLである。

【0135】

別の実施形態において、処置対象のがんは、過剰な芽球を伴う難治性貧血（サブタイプRAEB-1またはRAEB-2）を伴うMDSである。他の実施形態において、MDSは、過去に処置されていない。一実施形態において、MDSは、新規に診断されたMDS

40

【0136】

別の実施形態において、処置対象のがんは、再発性及び/または原発難治性CMMLである。

【0137】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、IDH2の変異アレルの存在ならびにFLT3変異及び/またはNRAS変異の不在により特徴づけられる血液悪性腫瘍を処置するためのものである。例示的な方法は、US2017/0157132及び米国出願第15/368,405号に記載されており、これらの各開示内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

50

【0138】

一実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、IDH2の変異アレルの存在ならびにFLT3変異の不在により特徴づけられる血液悪性腫瘍を処置するためのものである。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、AMLである。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

【0139】

一実施形態において、本明細書では、化合物1と、治療有効量の、FLT3経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることで含む、錠剤組成物を投与することにより、血液悪性腫瘍を処置する方法であって、当該血液悪性腫瘍が、IDH2の変異アレル及びFLT3変異体（例えば、FLT3-ITDまたはFLT3-KDM）の存在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、AMLである。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

10

【0140】

一実施形態において、本明細書では、血液悪性腫瘍、例えば、各々がIDH2の変異アレルの存在及びFLT3変異の不在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、を処置する方法であって、化合物1を含む錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、AMLである。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

20

【0141】

一実施形態において、本明細書では、血液悪性腫瘍、例えば、各々がIDH2の変異アレル及びFLT3変異体（例えば、FLT3-ITD）の存在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、を処置する方法であって、化合物1と、治療有効量の、FLT3経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることで含む、錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。例示的なFLT3阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載されている。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、AMLである。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

30

【0142】

一実施形態において、本明細書では、化合物1を含む錠剤組成物を投与することにより固形腫瘍を処置する方法であって、当該固形腫瘍が、IDH2の変異アレル及びFLT3変異の不在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、固形腫瘍は、進行した固形腫瘍である。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

40

【0143】

一実施形態において、本明細書では、化合物1と、治療有効量の、FLT3経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることで含む、錠剤組成物を対象に投与することにより、固形腫瘍を処置する方法であって、当該固形腫瘍が、IDH2変異体及びFLT3変異体（例えば、FLT3-ITD）の存在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、固形腫瘍は、進行した固形腫瘍である。

【0144】

一実施形態において、本明細書では、各々がIDH2の変異アレルの存在及びFLT3

50

変異の不在により特徴づけられる、固形腫瘍、例えば、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）を処置する、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（A I T L）を処置する方法であって、本明細書で提供される錠剤組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0145】

一実施形態において、本明細書では、各々がI D H 2の変異アレル及びF L T 3変異体の存在により特徴づけられる、対象における固形腫瘍、例えば、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）を処置する、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（A I T L）を処置する方法であって、化合物1と、治療有効量の、F L T 3経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることを含む、錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。例示的なF L T 3阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載されている。

10

【0146】

一実施形態において、本明細書では、化合物1を含む錠剤組成物を投与することにより血液悪性腫瘍を処置する方法であって、当該血液悪性腫瘍が、I D H 2の変異アレル及びN R A S変異の不在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。

【0147】

一実施形態において、本明細書では、化合物1と、治療有効量の、R A S経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることを含む、錠剤組成物を投与することにより、血液悪性腫瘍を処置する方法であって、当該血液悪性腫瘍が、I D H 2の変異アレル及びN R A S変異体の存在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。

20

【0148】

一実施形態において、本明細書では、血液悪性腫瘍、例えば、各々がI D H 2の変異アレルの存在及びN R A S変異の不在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（A I T L）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、を処置する方法であって、化合物1を含む錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。

30

【0149】

一実施形態において、本明細書では、血液悪性腫瘍、例えば、各々がI D H 2の変異アレル及びN R A S変異体の存在により特徴づけられる、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、骨髄様肉腫、多発骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（A I T L）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、を処置する方法であって、化合物1と、治療有効量の、R A S経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることを含む、錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。一実施形態において、化合物1を含む錠剤組成物は、治療有効量のM E Kキナーゼ阻害剤と組み合わせる対象に投与される。例示的なM E Kキナーゼ阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載されている。一実施形態において、血液悪性腫瘍は、進行した血液悪性腫瘍である。

40

【0150】

一実施形態において、本明細書では、化合物1を含む錠剤組成物を投与することにより固形腫瘍を処置する方法であって、当該固形腫瘍が、I D H 2の変異アレル及びN R A S変異の不在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、固形腫瘍は、進行した固形腫瘍である。

【0151】

一実施形態において、本明細書では、化合物1と、治療有効量の、R A S経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせることを含む、錠剤組成物を投与することにより、固形腫

50

瘍を処置する方法であって、当該固形腫瘍が、IDH2変異体及びNRAS変異体の存在により特徴づけられる、方法が提供される。一実施形態において、固形腫瘍は、進行した固形腫瘍である。

【0152】

一実施形態において、本明細書では、各々がIDH2の変異アレルの存在及びNRAS変異の不在により特徴づけられる、固形腫瘍、例えば、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）を処置する、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）を処置する方法であって、化合物1を含む錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【0153】

一実施形態において、本明細書では、各々がIDH2の変異アレル及びNRAS変異体の存在により特徴づけられる、固形腫瘍、例えば、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）を処置する、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）を処置する方法であって、化合物1と、治療有効量の、RAS経路を標的化する1つ以上の化合物とを組み合わせる含む、錠剤組成物を投与することを含む、方法が提供される。

10

【0154】

一実施形態において、本明細書では、対象におけるMPNを処置する方法であって、当該対象に、化合物1と、治療有効量のJAK2阻害剤とを組み合わせる含む錠剤組成物を投与することを含み、当該対象が、IDH2の変異アレル及びJAK2の変異アレルを有する、方法が提供される。例示的なJAK2阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載されている。

20

【0155】

ある特定の実施形態において、本明細書では、対象における高リスクMPNを処置する方法であって、当該対象に、化合物1と、治療有効量のJAK2阻害剤とを組み合わせる含む錠剤組成物を投与することを含み、当該対象が、IDH2の変異アレル及びJAK2の変異アレルを有する、方法が提供される。

【0156】

一実施形態において、本明細書では、対象におけるAMLを処置する方法であって、当該対象に、化合物1と、治療有効量のJAK2阻害剤とを組み合わせる含む錠剤組成物を投与することを含み、当該対象が、IDH2の変異アレル及びJAK2の変異アレルを有する、方法が提供される。一部の実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。

30

【0157】

ある特定の実施形態において、IDH2の変異アレルは、mIDH2-R140またはmIDH2-R172である。

【0158】

ある特定の実施形態において、IDH2の変異アレルは、mIDH2-R140Q、mIDH2-R140W、mIDH2-R140L、mIDH2-R172K、またはmIDH2-R172Gである。

40

【0159】

ある特定の実施形態において、JAK2の変異アレルは、mJAK2-V617Fである。

【0160】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物を用いた処置の前及び/または後に、当該方法はさらに、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫）、またはMPNから選択されるがんの成長、サイズ、重量、浸潤性、ステージ、及び/または他の表現型を評価するステップを含む。

50

【0161】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物を用いた処置の前及び/または後に、当該方法はさらに、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（例えば、神経膠腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫）、またはMPNから選択されるがんのIDH2遺伝子型を評価するステップを含む。これは、当該技術分野における通常の方法、例えば、DNAシーケンシング、免疫解析、及び/または2HGの存在、分布またはレベルの評価、によって達成することができる。

【0162】

一実施形態では、本明細書で提供される組成物を用いた処置の前及び/または後に、当該方法はさらに、対象の2HGレベルを測定するステップを含む。これは、分光解析、例えば、磁気共鳴に基づいた解析（例えば、MRI及び/もしくはMRS測定）、体液の試料解析（例えば、血液、血漿、尿、もしくは脊髄液の解析）により、または外科的材料の解析により、例えば、質量分光法（例えば、LC-MS、GCMS）により、達成することができる。

10

【0163】

一実施形態において、化合物1または化合物1を含む錠剤組成物は、上述の方法のいずれかで使用するためのものである。

8. 併用療法

【0164】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される錠剤組成物は、追加のがん治療剤または追加のがん処置と共に使用される。例示的な追加のがん治療剤及び追加のがん処置は、US2013/0190287、US2017/0157132、WO2017/066611、WO2017/066599、及び米国出願第15/368,405号に記載されており、これらの各開示内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0165】

ある特定の実施形態において、追加のがん治療剤としては、例えば、化学療法、標的療法、抗体療法、免疫療法、及びホルモン療法が挙げられる。ある特定の実施形態において、追加のがん処置としては、例えば、外科手術、及び放射線照射療法が挙げられる。これらの処置の各々について、以下に例を示す。

30

【0166】

一実施形態において、追加のがん治療剤は、化学療法剤である。がん治療で使用される化学療法剤の例としては、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリン、及びピリミジン誘導体）、アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、白金、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞傷害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤他）、及び低メチル化剤（例えば、デシタピン（5-アザ-デオキシシチジン）、ゼブラリン、イソチオシアネート、アザシチジン（5-アザシチジン）、5-フルオロ-2-デオキシシチジン、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン他）が挙げられる。例示的な薬剤としては、アクリルピシン、アクチノマイシン、アイトレチノイン、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ペロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトセシン、カペシタピン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロランブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、デメコルチン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エファプロキシラル、エレスクロモール、エルサミトルシン、エノシタピン、エピルピシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトボシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（5FU）、ホテムスチン、ゲムシタピン、ギリアデル留置用剤、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イリノテ

40

50

カン、イロフルベン、イクサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リボソームドキシルピシン、リボソームダウノルピシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、アミノレプリン酸メチル、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダブラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルピシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタピン、セムスチン、シチマジーンセラデノベック、ストラタプラチン、ストレプトゾシン、タラボルフィン、テガフルウラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、四硝酸塩、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、チピファルニブ、トボテカン、トラベクテジン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルピシン、ベルテボルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ゾルピシン、及び本明細書に記載の他の細胞分裂阻害剤または細胞傷害性薬剤が挙げられる。

10

【0167】

一部の薬物は単体よりも一緒の方が良好に働くため、多くの場合、2つ以上の薬物が同時に投与される。多くの場合、2つ以上の化学療法剤が併用化学療法として使用される。

【0168】

一部の実施形態において、追加のがん治療剤は、分化剤である。このような分化剤としては、レチノイド（例えば、全トランス型レチノイン酸（ATRA）、9-シスレチノイン酸、13-シス-レチノイン酸（13-cRA）、及び4-ヒドロキシ-フェンレチンアミド（4-HPR））；三酸化ヒ素；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤HDAC（例えば、アザシチジン（Vidaza）及び酪酸塩（例えば、フェニル酪酸ナトリウム））；ハイブリッド極性化合物（例えば、ヘキサメチレンビスアセトアミド（HMBAA））；ビタミンD；ならびにサイトカイン（例えば、G-CSF及びGM-CSFを含めたコロニー刺激因子、ならびにインターフェロン）が挙げられる。

20

【0169】

一部の実施形態において、追加のがん治療剤は、標的治療剤である。標的療法は、がん細胞の制御解除タンパク質に対し特異的な薬剤を使用することに等しい。低分子標的療法の薬物は、概して、がん細胞内の変異した、過剰発現した、またはクリティカルなタンパク質における酵素ドメインの阻害剤である。顕著な例としては、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、及びバンデタニブ）、さらにサイクリン依存性キナーゼ阻害剤（例えば、アルボシジブ及びセリシクリブ）がある。モノクローナル抗体療法は、治療剤ががん細胞の表面上のタンパク質に対し特異的に結合する抗体である、もう1つの戦略である。例としては、典型的には乳癌で使用される抗HER2/neu抗体のトラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、ならびに典型的には様々なB細胞悪性腫瘍で使用される抗CD20抗体のリツキシマブ及びトシツモマブが挙げられる。その他の例示的な抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ペバシズマブ、エドレコロマブ、及びゲムツズマブが挙げられる。例示的な融合タンパク質としては、アフリベルセプト及びデニロイキンジフチトクスが挙げられる。一部の実施形態において、標的療法は、本明細書に記載の化合物、例えば、メトホルミンまたはフェンホルミンのようなピグアニド、好ましくはフェンホルミンと組み合わせて、使用することができる。

30

40

【0170】

また、標的療法は、「ホーミングデバイス」としての小ペプチドも伴うことがあり、これは、細胞表面受容体または腫瘍を囲む冒された細胞外マトリックスと結合することがで

50

きる。このようなペプチド（例えば、R G D）に付着した放射性核種が細胞の近傍で崩壊すると、最終的にがん細胞は死滅する。このような療法の例としては、B E X X A R（登録商標）が挙げられる。

【0171】

一部の実施形態において、追加のがん治療剤は、免疫療法剤である。がん免疫療法とは、対象自身の免疫系が腫瘍と戦うよう誘導するように設計された、多様なセットの治療戦略を指す。腫瘍に対する免疫応答を生成する現在の方法としては、表在性膀胱癌に対する膀胱内B C G免疫療法、ならびに腎細胞癌及び黒色腫の対象に免疫応答を誘導するためのインターフェロン及び他のサイトカインの使用が挙げられる。

【0172】

同種造血幹細胞移植は、多くの場合、ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍効果において腫瘍を攻撃するため、免疫療法の一形態と考えることができる。一部の実施形態において、免疫療法剤は、本明細書に記載の化合物または組成物と組み合わせて使用することができる。

【0173】

一部の実施形態において、追加のがん治療剤は、ホルモン治療剤である。一部のがんの成長は、ある特定のホルモンを提供またはブロックすることにより、阻害することができる。ホルモン感受性腫瘍の一般的な例としては、ある特定のタイプの乳癌及び前立腺癌が挙げられる。エストロゲンまたはテストステロンの除去は、多くの場合、重要な追加処置となる。ある特定のがんにおいて、プロゲステロンのようなホルモンアゴニストの投与は、治療的に有益であり得る。一部の実施形態において、ホルモン療法剤は、本明細書に記載の化合物または組成物と組み合わせて使用することができる。

【0174】

他に考えられる追加の治療様式としては、イマチニブ、遺伝子療法、ペプチド及び樹状細胞ワクチン、合成クロロトキシン、ならびに放射標識された薬物及び抗体が挙げられる。

【0175】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、A M L誘導及び地固め療法と組み合わせて、A M Lの処置に使用される。一実施形態において、A M L誘導療法は、シタラビン及びダウノルピシンの組合せである。一実施形態において、A M L誘導療法は、シタラビン及びイダルピシンの組合せである。

【0176】

一実施形態において、A M L地固め療法は、シタラビンである。一実施形態において、A M L地固め療法は、ミトキサントロン及びエトポシドの組合せである。

【0177】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、1つ以上のDNA脱メチル化剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、DNA脱メチル化剤は、シチジン類似体である。ある特定の実施形態において、シチジン類似体は、アザシチジンまたは5 - アザ - 2 - デオキシシチジン（デシタビン）である。ある特定の実施形態において、シチジン類似体はアザシチジンである。ある特定の実施形態において、シチジン類似体は、5 - アザ - 2 - デオキシシチジン（デシタビン）である。ある特定の実施形態において、シチジン類似体は、例えば：1 - D - アラビノフラノシルシトシン（シタラビンまたはa r a - C）；プソイドイソ - シチジン（p s i I C R）；5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン（F C d R）；2 - デオキシ - 2 - ジフルオロシチジン（ゲムシタビン）；5 - アザ - 2 - デオキシ - 2 - ジフルオロシチジン；5 - アザ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロシチジン；1 - D - リボフラノシル - 2（1 H） - ピリミジノン（ゼブラリン）；2 - ジデオキシ - 5 - フルオロ - 3 - チアシチジン（エムトリバ）；2 - シクロシチジン（アンシタビン）；1 - D - アラビノフラノシル - 5 - アザシトシン（ファザラビンまたはa r a - A C）；6 - アザシチジン（6 - アザ - C R）；5 , 6 - ジヒドロ - 5 - アザシチジン（d H - アザ - C R）；N⁴ -

10

20

30

40

50

ペンチルオキシ - カルボニル - 5 - デオキシ - 5 - フルオロシチジン (カペシタピン) ; N⁴ - オクタデシル - シタラピン ; またはエライジン酸シタラピンである。ある特定の実施形態において、シチジン類似体は、シチジンまたはデオキシシチジンに構造的に関連し、シチジンまたはデオキシシチジンの作用を模倣及び / または拮抗する任意の化合物を含む。

【 0 1 7 8 】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、アザシチジンと組み合わせて使用される。

【 0 1 7 9 】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、FLT3 阻害剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、FLT3 阻害剤は、キザルチニブ (AC220)、スニチニブ (SU11248)、ソラフェニブ (BAY 43 - 9006)、ミドスタウリン (PKC412)、クレノラニブ (CP - 868596)、PLX3397、E6201、AKN - 028、ポナチニブ (AP24534)、ASP2215、KW - 2449、ファミチニブ、及びDCC - 2036から選択される。

10

【 0 1 8 0 】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、MEKキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、MEKキナーゼは、トラメチニブ、セルメチニブ、ピニメチニブ、PD - 325901、コビメチニブ、CI - 1040、及びPD035901から選択される。

20

【 0 1 8 1 】

一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、JAK阻害剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、JAK2阻害剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、JAK2阻害剤は、INCB018424 (ルクソリチニブ)、TG101348、CYT387、AZD1480、SB1518 (パクリチニブ)、XL019、NCB0 - 16562、NVP - BSK805、R723、ヒドロキシカルバミド、SAR302503、CP - 690, 550 (タソシチニブ)、INCB16562から選択される。一実施形態において、本明細書で提供される組成物は、ルクソリチニブと組み合わせて使用される。

30

【 実施例 】

【 0 1 8 2 】

以下に記載の実施形態は、単に例示的であるように意図されており、当業者であれば、単なる通常の実験や、特定の化合物、材料、及び手順の多数の等価物を用いて認識し、または確認することができる。全てのこのような等価物は、特許請求された主題の範囲内にあるとみなされ、添付の請求項に包含される。

【 0 1 8 3 】

2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートを、当技術分野で公知の方法、例えば、米国公開第US - 2013 / 0190287号、米国仮出願第62 / 201, 546号、国際公開第WO2015 / 018060号及び第WO2015 / 017821号、ならびに国際出願第PCT / US2016 / 016335号、により調製した。

40

実施例 1 : 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールの合成

【 0 1 8 4 】

実施例 1、ステップ 1 : 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸の調製。ジエチルエーテル (4 . 32L) 及びヘキサン (5 . 40L) を N₂ 雰囲気下で反応容器に添加し、 - 75 から - 65 に冷却した。N₂ 雰囲気下、 - 65 未満にて n - ブチ

50

ルリチウム (1 . 6 M のヘキサン中 3 . 7 8 L) を滴下添加した後に、ジメチルアミノエタノール (3 2 7 . 4 5 g 、 3 . 6 7 m o l) を滴下添加し、10分後に2-トリフルオロメチルピリジン (3 6 0 g 、 2 . 4 5 m o l) を滴下添加した。温度を - 6 5 未満に維持しながら約 2 . 0 - 2 . 5 時間、反応物を N_2 下で攪拌した。反応混合物を N_2 下で粉碎されたドライアイスに注ぎ、次に (およそ 1 . 0 から 1 . 5 時間) 攪拌しながら温度を 0 から 5 にし、その後に水 (1 . 8 L) を添加した。反応混合物を 5 - 1 0 分間攪拌し、5 - 1 0 に温めた。6 N の H C l (9 0 0 m L) を、混合物が p H 1 . 0 から 2 . 0 に達するまで滴下添加し、次に混合物を 5 - 1 0 にて 1 0 - 2 0 分間攪拌した。反応混合物を 2 5 - 3 5 にて酢酸エチルで希釈し、次にブライン溶液で洗浄した。反応物を濃縮し、n-ヘプタンですすぎ、次に乾燥して、6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸を得た。

10

【 0 1 8 5 】

実施例 1、ステップ 2 : 6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製。メタノールを窒素雰囲気下で反応容器に添加した。6トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1 5 0 g 、 0 . 7 8 5 m o l) を添加し、周囲温度で溶解した。塩化アセチル (6 7 . 7 8 g 、 0 . 8 6 3 m o l) を 4 5 未満の温度にて滴下添加した。反応混合物を約 2 - 2 . 5 時間 6 5 - 7 0 に維持し、次に真空下で 3 5 - 4 5 にて濃縮し、2 5 - 3 5 に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 $N a H C O_3$ 溶液ですすぎ、次にブライン溶液ですすいだ。混合物を真空下で 3 5 - 4 5 にて濃縮し、2 5 - 3 5 に冷却し、次に n-ヘプタンですすぎ、真空下で 3 5 - 4 5 にて濃縮し、次に脱気して得た褐色の固体を n-ヘプタンですすぎ、2 5 - 3 5 にて 1 0 - 1 5 分間攪拌した。懸濁液を攪拌しながら - 4 0 から - 3 0 に冷却し、濾過し、乾燥して 6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た。

20

【 0 1 8 6 】

実施例 1、ステップ 3 : 6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオンの調製。1 L の無水エタノールを N_2 雰囲気下で反応容器に満たし、ナトリウム金属 (1 1 . 2 g 、 0 . 4 8 8 m o l) を N_2 雰囲気下で 5 0 未満にて数回に分けて添加した。反応物を 5 - 1 0 分間攪拌し、次に 5 0 - 5 5 に加熱した。乾燥ピウレット (1 2 . 5 g 、 0 . 1 2 2 m o l) を N_2 雰囲気下で 5 0 - 5 5 の温度にて反応容器に添加し、1 0 - 1 5 分間攪拌した。5 0 - 5 5 に維持しながら、6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (5 0 . 0 g 、 0 . 2 4 4 m o l) を添加した。反応混合物を加熱還流し (7 5 - 8 0) 、1 . 5 - 2 時間維持し、次に 3 5 - 4 0 に冷却し、真空下で 4 5 - 5 0 にて濃縮した。水を添加し、混合物を真空下で濃縮し、次に 3 5 - 4 0 に冷却し、さらに水を添加し、混合物を 0 - 5 に冷却した。6 N の H C l をゆっくり添加することにより p H を 7 - 8 に調整し、沈殿した固体を遠心処理し水ですすぎ、再び遠心処理した。6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオンのオフホワイト色~淡褐色の固体を 6 0 0 m m / H g の圧力下、5 0 から 6 0 にて 8 から 1 0 時間真空下で乾燥し、6(6トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオンを得た。

30

40

【 0 1 8 7 】

実施例 1、ステップ 4 : 2,4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。P O C l ₃ (1 7 5 . 0 m L) を 2 0 - 3 5 にて反応容器に満たし、6(6トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオン (3 5 . 0 g 、 0 . 1 3 5 5 m o l) を 5 0 未満にて数回に分けて添加した。 N_2 ガスでパージすることにより、反応混合物を 5 - 2 0 分脱気した。五塩化リン (1 1 2 . 8 6 g 、 0 . 5 4 2 m o l) を 5 0 未満にて攪拌しながら添加し、得られたスラリーを加熱還流し (1 0 5 - 1 1 0) 、3 - 4 時間維持した。反応混合物を 5 0 - 5 5 に冷却し、5 5 未満にて濃縮し、次に 2 0 - 3 0 に冷却した。反応混合物を酢酸エチルですすぎ、攪拌し温度を 1 0 未満に維持しながら

50

酢酸エチル層を冷水（温度約5℃）にゆっくりと添加した。混合物を10から20℃の間の温度にて3-5分攪拌し、酢酸エチル層を収集した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液ですすぎ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この材料を、真空下で45℃未満にて2-3時間乾燥して、2,4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンを得た。

【0188】

実施例1、ステップ5：4-クロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの調製。THF(135mL)及び2,4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン(27.0g、0.0915mol)の混合物を20-35℃にて反応容器に添加し、4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(16.31g、0.1006mol)及び重炭酸ナトリウム(11.52g、0.1372mol)を添加した。得られたスラリーを20-24時間加熱還流した(75-80℃)。反応物を30-40℃に冷却し、THFを減圧下で45℃未満にて蒸発させた。反応混合物を20-35℃に冷却し、酢酸エチル及び水ですすぎ、酢酸エチル層を収集し、0.5NのHCl及びブライン溶液ですすいだ。有機層を真空下で45℃未満にて濃縮し、次にジクロロメタン及びヘキサンですすぎ、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で45-50℃にて5-6時間乾燥させて、4-クロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た。

10

20

【0189】

実施例1、ステップ6：2-メチル-1-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オールの調製。THF(290mL)、4クロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(29.0g、0.06893mol)、重炭酸ナトリウム(8.68g、0.1033mol)、及び1,1ジメチルアミノエタノール(7.37g、0.08271mol)を20-35℃にて反応容器に添加した。得られたスラリーを16-20時間加熱還流した(75-80℃)。反応物を30-40℃に冷却し、THFを減圧下で45℃未満にて蒸発させた。反応混合物を20-35℃に冷却し、酢酸エチル及び水ですすぎ、酢酸エチル層を収集した。有機層を真空下で45℃未満にて濃縮し、次にジクロロメタン及びヘキサンですすぎ、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で45-50℃にて8-10時間乾燥させて、2-メチル-1-(4-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オールを得た。

30

実施例2：2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネートの合成：

40

【0190】

アセトン(435.0mL)及び2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール(87.0g、0.184mol)を20-35℃にて反応容器に添加した。別の容器内に、メタンスルホン酸を10分かけて低温(0-4℃)のアセトン(191.4mL)に攪拌しながら添加して、メタンスルホン酸溶液を調製した。ミクロンフィルターに通過させながら、新たに調製したメタンスルホン酸溶液を反応混合物に滴下添加した。得られたスラリーをヌッチェフィルターを用いて濾過し、アセトンで洗浄した。濾過した物質を、真空を用いて30-40分間乾燥して、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミ

50

ノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートを得た。

実施例 3 : 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネート形態 3 の合成【 0 1 9 1 】

形態 3 への結晶化を以下の塩形成によって遂行した： 1) 結晶化装置にアセトン (5 0 0 m l 、 4 . 1 7 v o l) を満たし、次に混合物を 1 0 分間攪拌し (5 5 0 r p m) 、 2) 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール (1 2 0 . 0 g 、 2 5 3 . 5 m m o l) を、固形チャージャーを介して結晶化装置に 4 5 分間かけて満たし、 3) 固形チャージャーをアセトン (1 0 0 m l 、 0 . 8 3 v o l) ですすぎ、 4) 反応物を攪拌し (5 5 0 r p m) 、 3 5 に加熱して透明な溶液を得て (1 0 分) 、 5) 第 1 の部分 (2 %) の M S A / アセトン溶液 (0 . 3 m o l / L 、 1 8 . 1 m l 、 3 . 8 m l / 分) を、ピストンポンプを介して 5 分間にわたって添加し、次にポンプのパイプラインをアセトン (5 m l 、 0 . 0 4 v o l) で洗浄し、 6) 溶液を透明に保ちながら、混合物を 3 5 にて 1 0 から 1 5 分間エージングし、 7) 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートシード (実施例 2 で生成したように 2 . 4 g 、 2 w t %) を透明な溶液に添加し、 8) 第 2 の部分 (4 9 %) の M S A / アセトン溶液 (0 . 3 m o l / L 、 4 4 4 m l 、 3 . 7 m l / 分) を 2 時間にわたって添加し、 9) 混合物を 3 5 にて 3 0 分間エージングし、 1 0) 第 3 の部分 (4 9 %) の M S A / アセトン溶液 (0 . 3 m o l / L 、 4 4 4 m l 、 7 . 4 m l / 分) を 1 時間にわたって添加し、 1 1) 混合物を 3 5 にて 2 時間エージングし、 1 2) 混合物を 1 時間、 2 0 に冷却し、 1 3) 混合物を濾過し、ケーキをアセトンで洗浄し (2 4 0 m l で 2 回) 、 1 7) 3 0 にて真空乾燥して、形態 3 の結晶を得た。

実施例 4 : コーティング錠剤の調製

【 0 1 9 2 】

以下の表 1 は、コーティング錠剤の製造で使用された賦形剤の詳細を示している。全ての賦形剤は、別段の記載または要求のない限り、U S P / N F / P h . E u r . モノグラフに従う。

表 1 : フィージビリティ製造で使用された化合物及び賦形剤

10

20

30

【表 2】

賦形剤	商用グレード
2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネート	該当なし
微結晶性セルロースPH 102	Avicel PH 102
HPC-EXF	LH-11
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMC-AS)	AS-MF
デンプングリコール酸ナトリウム	Primojel
コロイド状二酸化ケイ素	Cab-0-Sil
ラウリル硫酸ナトリウム	該当なし
ステアリン酸マグネシウム (非ウシ)	該当なし
Opadry II	OPADRY

10

20

【0193】

以下に記載の錠剤製剤を調製し、以下のように試験した：

- 異なるタイプの圧縮金型において、形状、構築の材料、及び表面コーティング / 処理を評価し、比較する；
- 造粒（ローラー緻密化及び粉碎）ならびに圧縮の間のプロセスパラメーターを評価する；
- 顆粒内及び顆粒内顆粒に使用される滑沢剤及び崩壊剤の濃度に関する製剤組成を評価する；ならびに
- コーティングが錠剤溶解プロファイルに及ぼす影響を評価する。

30

【0194】

錠剤製剤は、以下に記載のように3つの群に分類される。図5は、3つの群における25 mg及び150 mgの強度の錠剤のフィージビリティについてのプロセス開発計画を示している。

第1群

【0195】

第1群（製剤0101から0103）において、製剤において、装備された10ステーションPiccola単層錠剤プレス機における様々なコーティングまたは処理の金型を用いて、25 mg錠剤の圧縮を評価した。以下の金型を比較した：

40

- 窒化クロムウルトラコート（Natoli）（電解プロセスによるコーティング）；
- 窒化クロム - IBEDコーティング（Beamalloy Technologies, LLC）（イオンビーム強化蒸着法）；
- M340鋼（高クロム含量鋼）；及び
- 標準、6 mm丸型、平面。

【0196】

プレス機は、使用金型に応じて最大6つの圧縮ステーションに対し各金型タイプ2セットを装備していた。標準、6 mm丸型パンチ（FD-304）による運転は2つのステーションのみにセットアップした。セットアップ運転を実施して、目標錠剤重量及び硬度を

50

達成し、その後、パンチ表面における任意の種類膜形成を断続的に評価しながら運転を継続した。評価対象のプロセスパラメータは以下の通りであった。

1. 予備圧縮評価：クリーンな金型による予備圧縮を利用して、初期プレス「セットアップ」活動を実施した。パンチ表面を断続的に評価しながら運転を継続した。
2. メイン圧縮の上昇：（適用可能な場合）予備圧縮を利用してプレス「セットアップ」を実施した。ただし、最初の5回転の圧縮セットについては、最大力頂点評価（maximum force tip rating）に近いメイン圧縮力（金型図面上では最大力のNMT10%を指定）を使用した。錠剤を、意図的に錠剤硬度の仕様を超えて圧縮して、圧縮力が膜形成に及ぼす影響を評価した。5回転の後、目標錠剤硬度を達成するようにメイン圧縮力を低減した。パンチ表面を断続的に評価しながら運転を継続した。
3. 予備圧縮を伴わないメイン圧縮の上昇：上記プロセスと同様の実験を、いかなる予備圧縮力も使用せずに、繰り返した。

【0197】

表2に列挙されているように（バッチ番号25mg 0101から25mg 0301）、異なる製剤バッチを産生して、ステアリン酸マグネシウム及び/またはコロイド状酸化ケイ素の顆粒内及び顆粒内組成に対する軽微な調整の影響を判定した。

第2群

【0198】

第2群では、製剤0104 - 0106を以下の金型を用いて評価した：

- 標準6mm平丸型金型（25mgの強度）；
- 0.624" x 0.3268" カプセル形状、平型（150mgの強度）；
- 0.624" x 0.3268" I B E D 処理（150mgの強度）。

【0199】

製剤4及び5において予備圧縮力を75%まで増加させて、パンチ膜形成及び粘着に及ぼす影響を判定した。

【0200】

第2群では、製剤に対し、賦形剤組成を変化させながらローラー緻密化させた。顆粒外組成において、MCC PH102を減少させる一方でステアリン酸マグネシウムの量を増加させて、平滑性を増加させた。緻密化力の比較についても、製剤4において2つのスクリーンサイズ（0.8及び1.25mm）を用いて試験して、粒子サイズ分布に及ぼす影響を判定した。

第3群

【0201】

第3群（製剤0107から0110）では、より高い顆粒外MCC PH102を有する製剤を、低減された薬物負荷または顆粒内MCC PH102と比較した。150mgの強度の錠剤を以下の金型を用いて圧縮した。

- 0.624" x 0.3268" カプセル形状、ビードブラストパンチ（Natoli）；
- 0.643" x 0.337" カプセル形状、平型（Elizabeth Carbide（略称EC））；
- 0.643" x 0.337" カプセル形状、平型（EC）；及び
- 0.643" x 0.337" カプセル形状、ビードブラストパンチ（EC）

【0202】

メイン圧縮力を増加させることにより製剤0110を処理し、試料を収集して錠剤溶解に及ぼす影響を判定した。

【0203】

表2は、製剤0101 - 0110におけるコーティング錠剤用の組成（0101 - 0110として示されている）を概括している。表3は、様々な試験中に研究を行った金型及びプロセスパラメータの概要ならびにそれぞれの観察事項を示している。

表2：コーティング錠剤の組成

10

20

30

40

50

【表 3】

No	バッチ番号																	
	25mg 0101	25mg 0102	25mg 0103	5mg 0104	25mg 0105	25mg 0106	5mg 0107	25mg 0108	25mg 0109	25mg 0110								
成分			第1群			第2群			第3群									
顆粒内 (% w/w)																		
1	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	20.0	20.0
2	40.0	40.0	40.0	45.0	45.0	55.5	45.0	44.5	44.5	45.0	44.5	44.5	44.5	34.5	44.5	44.5	44.5	44.5
3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
4	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
7	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
8	0.75	0.25	0.25	0.75	0.25	0.25	0.75	0.25	0.25	1.0	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
顆粒外 (% w/w)																		
9	14.5	14.5	14.5	9.5	9.5	-	9.5	9.5	9.5	-	9.5	9.5	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
10	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
11	0.5	0.5	1.25	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
12	0.75	1.25	1.25	0.75	1.25	1.25	0.75	1.25	1.25	1.25	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75

10

20

30

40

表 3 フィージビリティ試験中に研究を行った金型及びプロセスパラメーターの概要

50

【表 4】

バッチ番号	圧縮金型	ローラ力 (kN/cm)	造粒機 クリオン (mm)	予備圧縮力 (%)	圧縮力 (kN)	放出力 (N)	観察事項 (圧縮)
25mg 0101	0.25"丸型 (fd-302高ク ロム、fd-303ウルトラコ ート及びIBEDコーテ ィング)	5.2	0.8	0-50	10-12		パンチ表面に膜形成を 観察 (IBED)ウルトラコ ート高クロム)
25mg 0101-A	0.25"丸型 (fd-302高ク ロム、fd-303ウルトラコ ート及びIBEDコーテ ィング)	5.2	0.8	0	11.4-12.4		
25mg 0102	0.25"丸型 (fd-302高ク ロム、fd-303ウルトラコ ート及びIBEDコーテ ィング)	5.2 (0-8 分)	0.8	0-100	10.4-11.2		
25mg 0102-A	6mm丸型FD-304 (EC金型)	3.0	0.8	0	10.3-11.1	75.9-78.2KN	プレス速度を35分時に 15RPM から 45RPM に増 加。膜形成もキヤッピン グも観察されず。

10

20

30

40

バッチ番号	圧縮金型	ローラ 力 (kN/cm)	造粒機 ク リ ン (mm)	予備圧縮力 (%)	圧縮力(kN)	放出力(N)	観察事項 (圧縮)
25mg 0103	0.25mm丸型(fd-302高ク ロム、fd-303ウルトラコ ート及びIBEDコーティ ング)	5.2	0.8	該当なし	10.8-11.4		15rpmで45分の運転時間
25mg 0104	Fd-304 EC 6mm丸型 等角及びfd-302高ク ロムも試験	3.0	0.8	該当せず	10.5-16		Elizabeth金型について は、50rpmで45分後に膜 形成なし。50rpmで運転 する間に3-4個のキヤッ ピング錠剤が見られた。 NatoIi 高ク ロム及び等 角金型については、膜形 成及びキヤッピングを 観察。 EC高ク ロムを50rpmで44 分間運転。金型の端部に 軽度の膜形成。錠剤は光 沢がないように見えた。 50rpmで15分後にキヤッ ピングを観察。
25mg 0104A	Fd-304 EC 6mm丸型	3.0	1.0	該当せず	9.5		50rpmで15分後にキヤッ ピングを観察。
25mg 0105A	6mm丸型FD-304 (EC) 0.624×3268 NatoIi-IBED	3.0	0.8	該当なし	9.1		NatoIi-EBED金型による 運転5分以内に膜形成を 観察。運転を中止。
25mg 0105B	0.624×3268 EC 0.624×3268 NatoIi-IBED	3.0	1.0	75	15-18.1		ECでキヤッピング及び 軽微な膜形成を観察。 NatoIi 金型で重度の膜 形成を観察。
25mg 0106	0.6240×0.3268 NatoIiビードブラスト	3.0	1.0				

バッチ番号	圧縮金型	ローラ力 (kN/cm)	造粒機 クリーニン (mm)	予備圧縮力 (%)	圧縮力(kN)	放出力(N)	観察事項 (圧縮)
25mg 0107		3.0	1.0	0-50	14-18.7		15分後に膜形成を観察。50%の予備圧縮におけるキヤッピング傾向。
25mg 0107B	EC金型0.643×337通常 仕上げ0.029"及び 0.034"凹面	3	1.0		17-18	該当なし	両方の金型で約10-15分時にキヤッピングなし。0.034"凹面金型で非常に軽微な膜形成を観察。
25mg 0108	0.643×337(通常) 0.643×337(ビードマッ ト仕上げ)	3.5	1.25	25	19	該当なし	両方の金型セットで膜形成もキヤッピングも観察されず。
25mg 0109	0.643×337(通常) 0.643×337(ビードマッ ト仕上げ)	3.5	1.25	該当せず	18.2-19.2	182-190	マット仕上げにおいて膜形成なし。通常仕上げの端部に、非常に軽微な膜形成を観察。
25mg 0109	0.6240×0.3268 Nato1iビードプラスト	3.5	1.25	該当せず	17-19		キヤッピングを観察。
25mg 0110 (205DL)	EC-31796-AR2 0.643×337(通常) 0.643×337(ビードマッ ト仕上げ)	3.5	1.25	30-50	18	該当なし	圧縮速度40rpm、膜形成もキヤッピングも観察されず。

10

20

30

40

* 指定のない限りDL(薬物負荷)は30%とする。

【0204】

50

表 4 は、金型タイプ及びパンチ表面に及ぼす影響の比較を示している。

表 4

【表 5】

	金型タイプ	膜形成	キャッピング	金型の形状
25mg錠剤	標準、平丸型金型6mm EC(セット番号:FD-304)	++	++	丸型
	窒化クロム-IBEDコーティング(Beamalloy)、0.25"丸型(セット番号:FD-305)	+++	+++	丸型
	M340高クロム鋼、0.25"丸型(セット番号:FD-302)	+	+	丸型
	窒化クロムウルトラコート(Natoli)、0.25"丸型(セット番号:FD-303)	++	なし	丸型
150mg 錠剤	窒化クロム-IBEDコーティング(Beamalloy)、0.624"×0.3268"	+++	+++	カプセル
	標準、平型0.643"×0.337"カプセル金型EC	+	なし	カプセル
	ビードブラスト(Natoli)、0.643"×0.337"カプセル金型	++	++	カプセル
	標準、平型0.643"×0.337"カプセル金型EC番号31803	++	なし	カプセル
	ビードマット仕上げ、0.643"×0.337"カプセル金型	なし	なし	カプセル

10

20

【0205】

製造プロセスの概略を説明する全般的プロセスのフローチャートが図6に示されている。当該プロセスで使用した装置の概要が表5に示されている。

表5：装置リスト

30

【表 6】

プロセス	装置		
緻密化	Gerteis Minipactorスムーズローラー	10	
	振動ミル		
	PKブレンダードライブ		
	O' Haraドライブ		
	8qt. V-Shell		
	16qt. V-Shell		
	32qt. V-Shell		
	スムーズローラー		
	卓上/床置き天秤		
圧縮	Piccola単層錠剤プレス機	20	
	M340高クロム鋼、0.25"丸型		
	窒化クロムウルトラコート、0.25"丸型(Natoli)		
	標準、平丸型金型、6mm(EC)		
	窒化クロム-IBEDコーティング金型、0.25"丸型(Beamalloy)		
	カリパス		
	卓上/床置き天秤		
	崩壊器具		30
	破砕性テスター		
	硬度テスター		
コーティング	O' Hara Labcoat I	40	
	12"コーティングパン		
	Caframoミキサー		
	蠕動ポンプ		
	赤外線温度計		
	卓上/床置き天秤		

【0206】

完全な製造プロセスを以下に概括する。

【0207】

2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールメタンスルホネートを一部分の微結晶性セルロースとバッグ混合し、20番メッシュスクリーンに通してふるいにかけて、V - s h e l l 11に移した。30番メッシュスクリーンに通してふるいにかけてステアリン酸マグネシウム以外の、他の顆粒内賦形剤を手動で20番メッシュスクリーンに通してふるいにか

、V - s h e l l に移した。この混合物を 2 5 R P M にて 1 2 分 3 0 秒間ブレンドした。先に 3 0 番メッシュスクリーンを通してふるいにかけたステアリン酸マグネシウムを上記混合物に添加し、ブレンドを 2 5 R P M にてさらに 3 分間継続した。

【 0 2 0 8 】

このブレンドを、スムーズローラーを用いた G e r t e i s M i n i P a c t o r を用いて緻密化（乾式造粒）し、0 . 8 m m の造粒機スクリーンを用いて粉碎した。

【 0 2 0 9 】

粉碎顆粒を、最終ブレンドのために適切なサイズの V - s h e l l に移した。顆粒外賦形剤の重量を造粒収量に応じて調整し、粉碎顆粒に添加した。最終ブレンドを 2 5 R P M にて 1 2 分 3 0 秒間実施した。ステアリン酸マグネシウムの顆粒外賦形剤分を最終ブレンドに添加し、平滑化ブレンドを 2 5 R P M にて 3 分間実施した。

10

【 0 2 1 0 】

次に、最終の平滑化ブレンドを P i c c o l a 錠剤プレス機を用いて圧縮した。

【 0 2 1 1 】

コア錠剤において、外観、重量のばらつき、硬度、厚さ、崩壊、及び破砕性を評価した。

【 0 2 1 2 】

1 8 % w / w の固内容物を含有する O p a d r y I I の水性懸濁液を用いた 1 2 " コーティングパン内の実験コート I における選択されたバッチからのコア錠剤に対し、コーティングを実施した。

20

【 0 2 1 3 】

物理的試験（外観、粒子サイズ、かさ及びタップ密度、流動特性）用に、予備ブレンド及び最終ブレンドの顆粒試料を収集した。リボン密度測定用にリボン試料を収集した。解析試験用に錠剤の試料を収集した。

【 0 2 1 4 】

以下の表 6 は、造粒及び圧縮段階で実施された試験の概要を示している。

表 6

【 表 7 】

プロセス段階	バッチの説明	試験	試料サイズ	場所
		試験の説明		
平滑化	平滑化後ブレンド	流動特性 かさ及びタップ密度 粒子サイズ(ふるい分け解析)	120g(かさ及び タップ密度) 20g(PSD)	予備ブレンド、造粒、及び最終ブレンド
圧縮	コーティングされていない錠剤コア	インプロセス試験(重量、厚さ、硬度、破砕性)	圧縮プロファイルあたり 25-40 個の錠剤	データシートの指示に従う
コーティング	およそ 3-5% の重量増加	溶解、外観	10-20 個の錠剤	バルクコーティング錠剤

30

40

【 0 2 1 5 】

表 7、8、及び 9 は、2 5 m g 及び 1 5 0 m g の強度の錠剤製剤 0 1 0 1 - 0 1 1 0 に対するインプロセス試験の結果を示している。

表 7 : 2 5 m g 圧縮運転に対するインプロセス試験（製剤 0 1 0 1 から 0 1 0 5 A）

【表 8】

バッチ番号	25mg 0101	0101A	25mg 0201	0201A	25mg 0301	25mg 0401	401A	25mg 0501A
圧縮力(kN)	10-10.8 12	10.5-11.0 100	10.4-11.2 10.4-11.2	10.3-11.1 10.3-11.1	10.8-11.4 10.8-11.4	10.5 10.5	9.5 9.5	9.1 9.1
予備圧縮(%)	オフ 50	オフ 100	オフ 100	オフ 100	オフ 100	オフ 100	オフ 100	オフ 100
プレス速度(rpm)	15	15	15 → 30	15 → 45	15 → 40	30 → 50	50	30
平均錠剤重量(mg)	101.8	101.7	101.2	101.1	100.7	100.4	98.9	101.4
指示錠剤 最小	100	100	99	99	100	98.4	97.3	99.6
最大	104	103	104	102	102	101.1	100.2	104.2
平均	101.8	101.0	101.3	101.2	101.1	100.4	98.9	101.7
RSD%	1.01	0.93	1.48	1.02	0.87	0.77	0.96	1.28
硬度(kp)	4.6	5.8	6.7	8.5	6.9	7.7	6.5	6.5
最小	5.7	6.2	7.9	9.4	8.3	8.2	7.4	8.2
最大	5.11	6.64	7.15	8.88	7.57	8.0	6.96	7.76
平均	3.13	3.10	3.06	2.85	3.09	2.91	2.85	2.90
最小	3.20	3.17	3.16	2.9	3.15	2.95	2.95	2.95
最大	3.17	3.13	3.11	2.88	3.12	2.9255	2.898	2.93
平均	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
破砕性(%)	該当なし	該当なし	1:20	該当なし	該当なし	該当なし	2:05	1:48
崩壊(分:秒)	該当なし	該当なし	1:30	該当なし	該当なし	該当なし	2:05	1:48
使用した金型タイプ	FD-302、303、305	FD-302、303、305	FD-302、303、305	FD-304	FD-302、303、305	FD-304	FD-304	FD-304

10

20

30

40

表 8 : 150mg 圧縮運転に対するインプロセス試験(製剤 0104 から 0108)

50

【表 9】

バッチ番号	25mg (0104)		0104B	25mg (0501B)		25mg (0701)			0701A	0701B		25mg (0801)
圧縮力(kN)	16	13	15	18.1		14	18	15	15.6	17	18	19
予備圧縮(%)	75%	オフ	75%	75% → 50%		オフ	25	オフ	25	25		25
プレス速度(rpm)	30	30	30	30		30	30	50	30	30	50	40
平均錠剤重量(mg)	602.5	600.0	598.3	該当なし		598.4	該当なし	601.5	600.95	607.12	598.69	596.598
指示錠剤重量(mg)	599.3	該当なし	592.4	598		594.8		597.4	597.1	600.7	596.0	589.0
	614.6		605.5	602		600.7		604.0	606.5	616.9	603.9	605.8
平均	602.9		598.3	該当なし		598.2		601.5	601.29	607.35	598.7	596.7
RSD%	0.73		0.69			0.31		0.33	0.49	0.98	0.44	0.88
硬度(kp)	13.3		該当なし	14.5		13.3	17.5	14.8	14.3	14.3	13.2	15.3
	16.9		なし	15.0		16.5	20.0	17.4	15.6	16.6	14.5	18.4
平均	15.45		14.8	該当なし		15.4	18.9	15.8	14.93	15.4	13.92	17.4
最小	4.98		5.50			4.89	4.78	4.91	4.63	4.73	4.72	4.73
最大	5.03		5.58			4.93	4.84	4.98	4.67	4.79	4.74	4.77
平均	4.99		5.527			4.90	4.81	4.93	4.64	4.76	4.732	4.75
破砕性(%)	0.0	0.0	該当なし	0.1、0.5(12分)		0.3	該当なし	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	0.43(12分)	0.66%(1分)										

10

20

30

40

バッチ番号	25mg (0104)	0104B	25mg (0501B)	25mg (0701)	0701A	0701B	25mg (0801)
崩壊(分:秒)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
使用した金型	0.624×0.3268 Beama11oy	0.624 ×0.3 268 Beama 11oy	0.624×0.3268(Beama11oy、EC)	0.624×0.3268ビー ドマット	0.643×0.3 37 EC	0.643×0.33 7 EC	0.643×0.33 7 EC、ビー ドマ ット

10

20

30

40

表 9 : 150 mg 圧縮運転に対するインプロセス試験 (製剤 0109 から 0110)

【表 10】

バッチ番号		25mg 0109		0109B	25mg 0110	
圧縮力 (kN)		18.2	19.2	18.5-19	18	
予備圧縮 (%)		オフ		オフ	オフ	
プレス速度 (rpm)		30	40	32.5	40	
平均錠剤重量 (mg)		598.8	599.1	599.87	605.45	605.6
指示錠剤重量 (mg)	最小	593.8	594.2	598.8	598.3	597.9
	最大	602.6	602.2	607.9	609.4	609.6
	平均	598.7	599.1	604.07	605.33	605.41
	RSD%	0.49	0.41	0.56	0.65	0.63
硬度 (kp)	最小	16.5	15.3	13.3	15.5	14.9
	最大	18.0	17.5	17.5	17.6	16.7
	平均	16.94	16.71	15.79	16.61	16.02
厚さ (mm)	最小	4.60	4.62	4.61	4.69	4.70
	最大	4.64	4.66	4.64	4.71	4.72
	平均	4.62	4.63	4.626	4.704	4.712
破砕性 (%)		0.0	該当なし	0.0	0.0	0.0
崩壊 (分 : 秒)		該当なし			2:10	2:06
使用した金型タイプ		0.643×0.337 EC、ビードマ ット		0.643×0.337 ビードマ ット	0.643×0.337 EC、ビードマ ット	

10

20

【0216】

30

以下の表 10 は、コーティングステップについてのプロセスパラメーターを示している。

。表 10

【表 1 1】

パラメーター	錠剤		
	バッチ		
	25mg 0102	25mg 0109	25mg 0110
コーティングパンサイズ、メッシュパン、インチ	12	12	12
パン負荷、kg	1.1	1.0	1.0
パン速度、rpm 範囲：5-25*	20	17	17-18
噴霧空気、psi 範囲：5-25*	25	18	18
パターン空気、psi 範囲：5-15*	25	25	25
供給空気体積範囲、cfm 範囲：145-175	150-154	150-154	150-154
ガンからベッドまでの距離、インチ 範囲：4-6インチ	4.5	4.5	4.5
コーティング中の吸気温度、℃ 範囲：50-70℃	55.3-66.4	56.1-65.2	58.3-65.2
コーティング中の排気温度、℃ 範囲：42-54℃	45.1-46.1	45.3-45.4	45.3-46.0
スプレー率、g/分 対象：6g/分	7.4-8.2	7.6	7.3-8.3
合計スプレー時間(時間：分：秒)	0:45:00	0:33:00	0:34:00
コーティング懸濁液のスプレー量、g	344.7	250.8	272.0
乾燥後のコーティング錠剤の重量増加(% w/w) (平均)	4.1	4.0	4.1

10

20

30

【0 2 1 7】

以下の表 A は、例示的な錠剤製剤を示している。

表 A

【表 1 2】

構成成分	30%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤2」	30%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤2」 改変版	20%薬物負荷重量組成 (%)	25%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤3」
2-メチル-1-[4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホネート	30.00	30.00	20.00	25.00
微結晶性セルロース (Avicel タイプ PH-102)	45.00	34.50	44.50	39.50
ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel EXF PHARM)	2.00	2.00	2.00	2.00
デンブングリコール酸ナトリウム	6.00	6.00	6.00	6.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル	1.00	1.00	1.00	1.00
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-Sil M5P)	1.50	1.50	1.50	1.50
ステアリン酸マグネシウム (野菜グレート、Hyqua1)	0.75	0.75	0.75	0.75
顆粒内合計	87.25	76.75	76.75	76.75
微結晶性セルロース (Avicel タイプ PH-102)	9.50	20.00	20.00	20.00
デンブングリコール酸ナトリウム	2.00	2.00	2.00	2.00

五葉藍

六葉藍

10

20

30

40

構成成分	30%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤2」	30%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤2」 改変版	20%薬物負荷重量組成 (%)	25%薬物負荷重量組成 (%) 「製剤3」
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-o-Sil M5P)	0.50	0.50	0.50	0.50
ステアリン酸マグネシウム (HyQual (登録商標))	0.75	0.75	0.75	0.75
顆粒外合計	12.75	23.25	23.25	23.25
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

10

20

30

40

【0218】

緻密化力が25mg及び150mgの強度の錠剤の粒子サイズ分布及び溶解プロファイルに及ぼす影響を研究した。

【0219】

緻密化力が粒子サイズ分布に及ぼす影響は、表11-12に示されている。緻密化力が溶解プロファイルに及ぼす影響は、以下の表13-15に示されている。

表11：ローラー緻密化力が粒子サイズ分布に及ぼす影響

(25mg 0104 / 造粒機スクリーン1.25mm)

【表13】

試験	方法	結果*						
		ふるい 番号/ 号/	保持%					
			緻密化力(kN/cm)					
粒子サイズ分 布	USP<786> SOP LAB 2018	1.5 kN	2.0 kN	2.5 kN	3.0 kN	4.0 kN	5.0 kN	
		20	9.5	12.8	18.3	19.3	23.5	27.3
		35	8.0	10.3	14.2	15.6	18.7	25.8
		60	9.4	12.0	13.7	12.6	13.7	14.2
		100	16.9	16.9	14.8	13.8	12.9	10.6
		140	12.3	11.5	10.3	9.0	8.2	6.2
		200	10.3	9.6	8.7	8.1	7.2	5.2
		パン	33.5	26.9	20.0	21.5	15.8	10.6

10

20

表12：ローラー緻密化力が粒子サイズ分布に及ぼす影響

(25mg 0104 / 造粒機スクリーン0.8mm)

【表14】

試験	方法	結果			
		ふるい 番号/ 号/	保持%		
			緻密化力(kN/cm)		
粒子サイズ分 布	USP<786> SOP LAB 2018	2.5kN	4.0kN	5.0 kN	
		20	0.1	0.3	0.3
		35	7.9	12.3	16.1
		60	17.2	24.2	28.0
		100	20.3	19.3	19.3
		140	12.7	11.3	10.5
		200	11.1	9.5	8.4
		パン	30.8	23.0	17.5

30

40

表13：圧縮力(硬度)が溶解プロファイルに及ぼす影響

25mg 0110、硬度15kp

【表 1 5】

容器番号	溶解%						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
1	76	90	96	99	100	101	101
2	76	91	95	99	99	100	100
3	77	92	96	101	102	103	104
平均	76	91	96	100	100	101	102
標準偏差	0.6	1.0	0.6	1.2	1.5	1.5	2.1
RSD%	0.8	1.1	0.6	1.2	1.5	1.5	2.0
最小	76	90	95	99	99	100	100
最大	77	92	96	101	102	103	104

10

表 1 4 : 圧縮力 (硬度) が溶解プロファイルに及ぼす影響

25 mg 0110、硬度 17 k p

【表 1 6】

容器番号	溶解%						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
1	64	80	92	99	102	103	103
2	78	93	98	101	102	103	103
3	74	91	95	99	99	100	100
平均	72	88	95	100	101	102	102
標準偏差	7.2	7.0	3.0	1.2	1.7	1.7	1.7
RSD%	10.0	8.0	3.2	1.2	1.7	1.7	1.7
最小	64	80	92	99	99	100	100
最大	78	93	98	101	102	103	103

20

30

表 1 5 : 圧縮力 (硬度) が溶解プロファイルに及ぼす影響

25 mg 0110、硬度 18 k p

【表 1 7】

容器番号	溶解%						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
1	64	81	92	99	101	101	102
2	66	88	95	100	101	102	103
3	59	82	92	98	100	101	101
平均	63	84	93	99	101	101	102
標準偏差	3.6	3.8	1.7	1.0	0.6	0.6	1.1
RSD%	5.7	4.5	1.9	1.0	0.6	0.6	1.1
最小	59	81	92	98	100	101	101
最大	66	88	95	100	101	102	103

40

50

【0220】

表13-15のデータから分かるように、メイン運転圧縮力を増加させると、錠剤溶解率は、早期の時点（0から30分）では低下したが、30分を過ぎると変わらない状態が保たれた。

実施例6：コーティングが溶解プロファイルに及ぼす影響

【0221】

コーティング錠剤を溶解試験に供した。コーティングが溶解プロファイルに及ぼす影響は、以下の表16に示されている。

表16：コーティングが錠剤溶解プロファイルに及ぼす影響：25mg 0110

【表18】

10

容器番号	溶解%						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
1	55	80	86	94	98	98	100
2	53	80	87	92	96	99	102
3	64	84	91	96	99	100	101
平均	57	81	88	94	98	99	101
標準偏差	5.9	2.3	2.6	2.0	1.5	1.0	1.0
RSD%	10.2	2.8	3.0	2.1	1.6	1.0	1.0
最小	53	80	86	92	96	98	100
最大	64	84	91	96	99	100	102

20

【0222】

表16のデータから分かるように、コーティングにより、溶解プロファイルは、主に早期の時点（5分及び10分）では影響を受けたように思われ、溶解薬物パーセントは、同じバッチからのコーティングされていない錠剤のパーセントと比較してわずかに低いことが認められた。しかし、15分-60分における全体的な溶解プロファイルは影響を受けないままであり、90%超の薬物が30分以内に溶解した。

30

実施例7：原薬形態変化研究

【0223】

原薬ロットを、代表的な市販のバルク包装で室温にて18ヵ月まで保管した。原薬ロットについての形態変化は検出されなかった。

【0224】

表17の錠剤製剤を、製剤内の原薬形態変化を判定するための研究で使用した。

表17

【表 19】

製剤の構成成分	%重量/重量			
	製剤1a	製剤1b	製剤2	製剤3
mg	5及び10	50及び200	50及び100	50、100、150、 及び200
CC-90007メタンスルホネート	6	40	30	25
微結晶セルロース	80	44.5	54.5	59.5
ヒドロキシプロピルセルロース	2	2	2	2
デンプングリコール酸ナトリウム	8	8	8	8
ラウリル硫酸ナトリウム	1	1	1	1
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル	1	1	1	1
コロイド状二酸化ケイ素	1	2	2	2
ステアリン酸マグネシウム	1	1.5	1.5	1.5
コア錠剤合計	100	100	100	100
膜コーティング	該当なし	該当なし	該当なし	4.0 ²
合計パーセント	100	100	100	104.0
錠剤の総重量(mg)	100/200	150/600	200/400	249.6/499.2/ 748.8/998.4

10

20

30

【0225】

表17の製剤では、結晶性遊離塩基はXRPDを用いて検出されなかった。非晶性内容物（遊離塩基及びメタンスルホン酸塩）はssNMRを用いて検出された。製造時における非晶性内容物の合計は、10%であると予測された。

【0226】

25 / 60% RHにて24ヵ月保管した後、製剤1bは非晶性内容物の増加を示さず、また結晶性遊離塩基は、表18に記載されているように検出されなかった。

表18

40

【表20】

強度	時間 (月)	非晶性内容物 (%)	結晶性遊離塩基
50mg	9	≤10	検出されず
	24	≤10	
200mg	24	≤10	

50

【 0 2 2 7 】

25 / 60 % RHにて12ヵ月保管した後、製剤2及び3の非晶性内容物は増加していないように思われ、また結晶性遊離塩基は、それぞれ表19及び25に記載されているように検出されなかった。

表19：製剤2：コーティングされていない錠剤

【表21】

強度	時間 (月)	非晶性内容物 (%)	結晶性遊離塩基
25mg	初期	≤10	検出されず
25mg	6	≤10	
	9	≤10	
25mg	9	≤10	
	12		
50mg	9	≤10	
50mg	6	≤10	
	9	≤10	
100mg	6	≤10	
	9	≤10	
150mg	6	≤10	
	9	≤10	

10

20

表20：製剤3：黄色のコーティング錠剤

【表22】

強度	時間 (月)	非晶性内容物 (%)	結晶性遊離塩基
50mg	6	≤10	検出されず
150mg	6	≤10	
200mg	3	≤10	
	6		

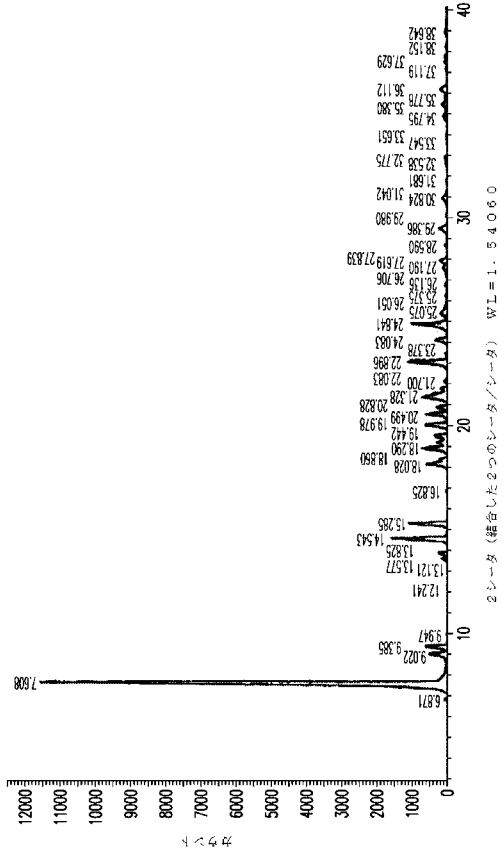
30

【 0 2 2 8 】

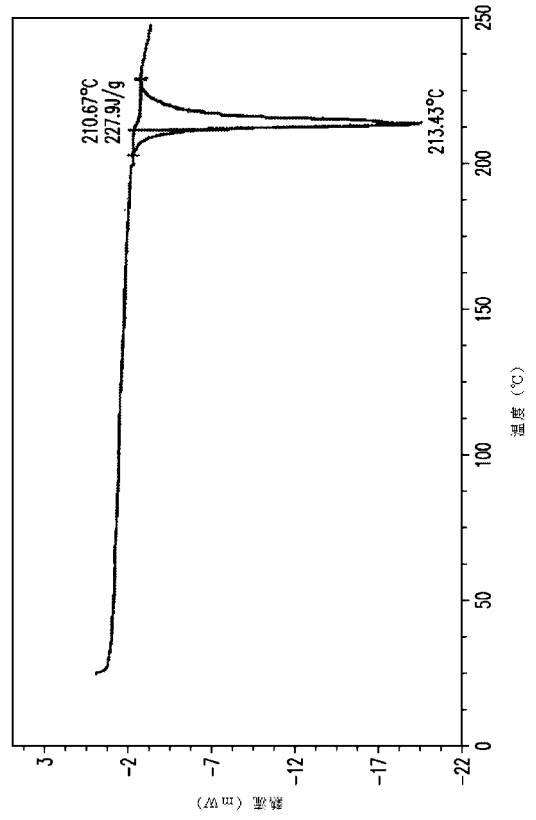
上記の実施例は、当業者に、特許請求された実施形態の作製及び使用方法における完全な開示内容及び説明を提供するために示されており、本明細書の開示内容の範囲を限定するようには意図されていない。当業者にとって明白である改変は、以下の請求項の範囲内にあるように意図されている。本明細書で引用されている全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各々のこのような刊行物、特許、または特許出願が、明確に及び個々に参照により組み込まれていると示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

40

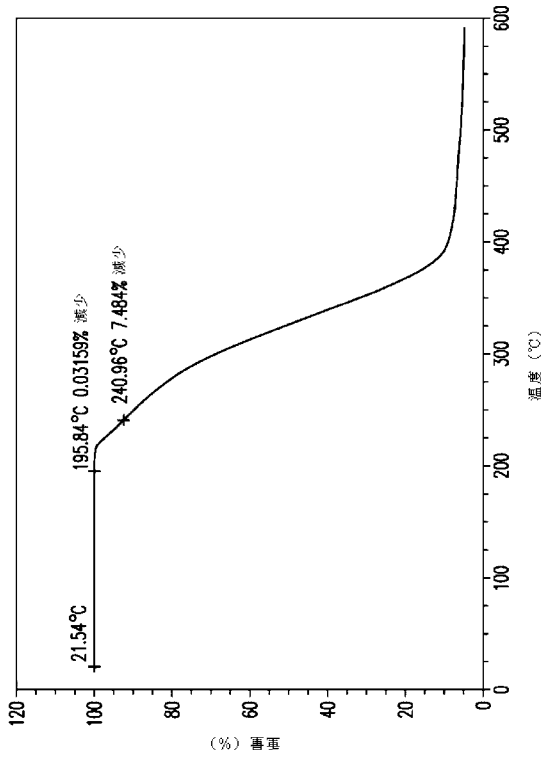
【 図 1 】



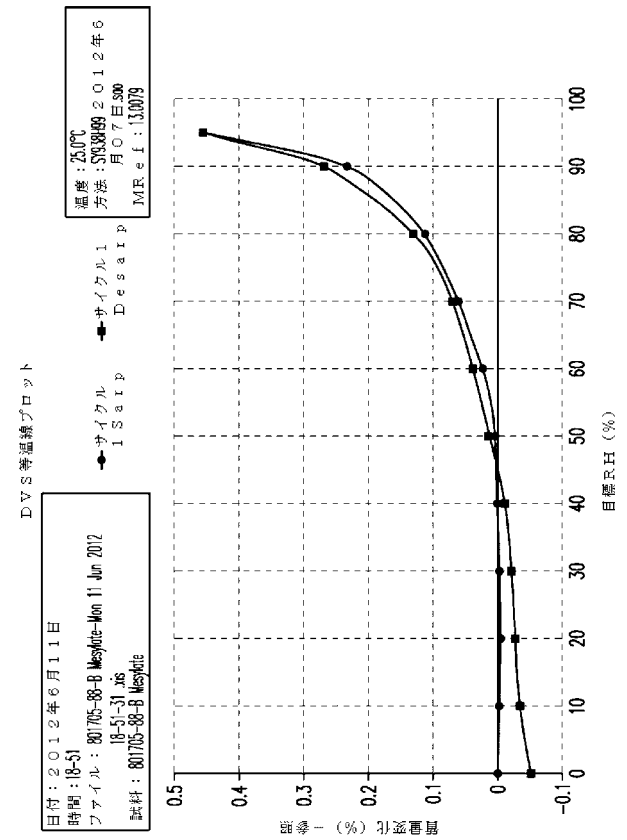
【 図 2 】



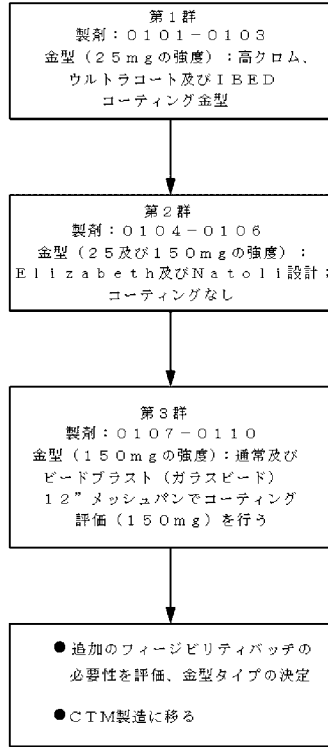
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

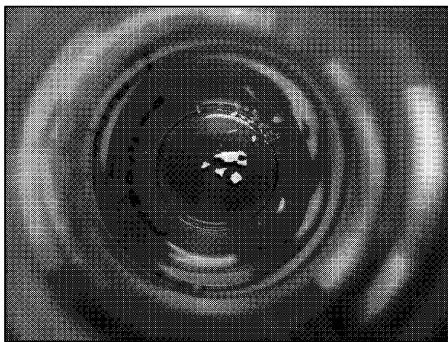


FIG. 7

【 図 9 】

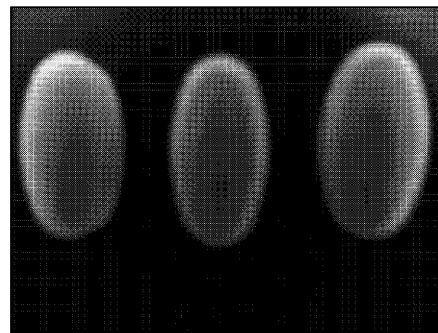


FIG. 9

【 図 8 】

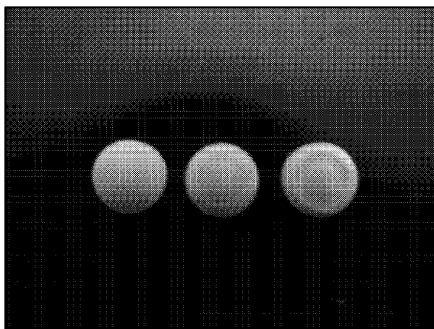


FIG. 8

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/050202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/20 A61K31/53 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/017821 A2 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC [US]) 5 February 2015 (2015-02-05) claims 21, 23 example 6 page 11, paragraph 3 page 37, paragraph 2 page 40, paragraph 3	1-37
X	US 2016/089374 A1 (AGRESTA SAMUEL V [US]) 31 March 2016 (2016-03-31) cited in the application claims 1-2 example 4 paragraphs [0090], [0091], [0205]	1-37
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 November 2017		Date of mailing of the international search report 27/11/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Peris Antoli, Berta

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/050202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015017821 A2	05-02-2015	AU 2014295938 A1	18-02-2016
		CA 2919382 A1	05-02-2015
		CL 2016000263 A1	19-08-2016
		CN 105916507 A	31-08-2016
		EA 201690322 A1	29-07-2016
		EP 3027193 A2	08-06-2016
		JP 2016527279 A	08-09-2016
		PE 08402016 A1	22-09-2016
		PH 12016500164 A1	25-04-2016
		SG 11201600479W A	26-02-2016
		TW 201524971 A	01-07-2015
		US 2016194305 A1	07-07-2016
		US 2017305885 A1	26-10-2017
		WO 2015017821 A2	05-02-2015
US 2016089374 A1	31-03-2016	AU 2015324158 A1	13-04-2017
		CA 2962943 A1	07-04-2016
		EP 3200800 A1	09-08-2017
		JP 2017529382 A	05-10-2017
		KR 20170057411 A	24-05-2017
		US 2016089374 A1	31-03-2016
		US 2017266193 A1	21-09-2017
		WO 2016053850 A1	07-04-2016

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/58 (2017.01)	A 6 1 K 47/58	

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72) 発明者 スレエニバス エス . ブハット
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 4 ケンダール パーク ジャレット ブールバ
 ード 1 2
- (72) 発明者 スコット バーンサイド
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 8 4 0 3 ウィルミントン ドーセット ブレイス
 6 1 3 2
- (72) 発明者 ダルシャン パリクフ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 0 7 ブリッジウォーター ブルーム ドライブ
 1 6 0 5
- (72) 発明者 チョング フィ グ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 8 ワバン バリック ロード 2 1 7
- (72) 発明者 サイド アルタフ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0 レキシントン ロビンソン ロード 2 8

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 BB01 CC26 CC27 DD05 DD09 DD28 DD29 DD41C
 EE06H EE23 EE31 EE32 EE33 EE38B FF04 FF05 FF06 FF09
 FF36 FF53 FF63 GG01
 4C086 AA01 AA02 BC64 GA07 GA08 MA03 MA05 MA35 MA52 ZB21
 ZB26 ZB27