

(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2012-522795

(P2012-522795A)

(43) 公表日 平成24年9月27日(2012.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-503695 (P2012-503695)	(71) 出願人	509021085 セファロン、インク。 アメリカ合衆国、19355 ペンシルバ ニア州、フレーザー、41 ムアーズ ロ ード、ピー、オー、ボックス 4011
(86) (22) 出願日	平成22年4月1日 (2010.4.1)	(71) 出願人	509283258 セファロン フランス フランス国、エフ-94701 メイソン ズ-アルフォート セデックス、20 ル ー チャールズ マルティグニ-
(85) 翻訳文提出日	平成23年9月29日 (2011.9.29)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/029597		
(87) 国際公開番号	W02010/114982		
(87) 国際公開日	平成22年10月7日 (2010.10.7)		
(31) 優先権主張番号	61/166, 529		
(32) 優先日	平成21年4月3日 (2009.4.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	09305291.8		
(32) 優先日	平成21年4月7日 (2009.4.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	61/288, 955		
(32) 優先日	平成21年12月22日 (2009.12.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアソーム阻害薬の凍結乾燥ケーキ

(57) 【要約】

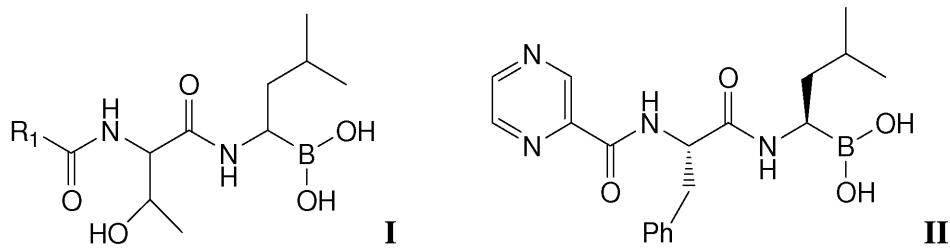
プロテアソーム阻害薬の凍結乾燥ケーキ、ならびにそれらを製造して使用方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 I、式 II

【化 2 4】



10

(式中、 R_1 は少なくとも 1 つの N を有して任意に置換される 5 -、6 -、または 10 員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される 6 - または 10 員環アリールである) の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルである薬剤；

(b) シクロデキストリン；および

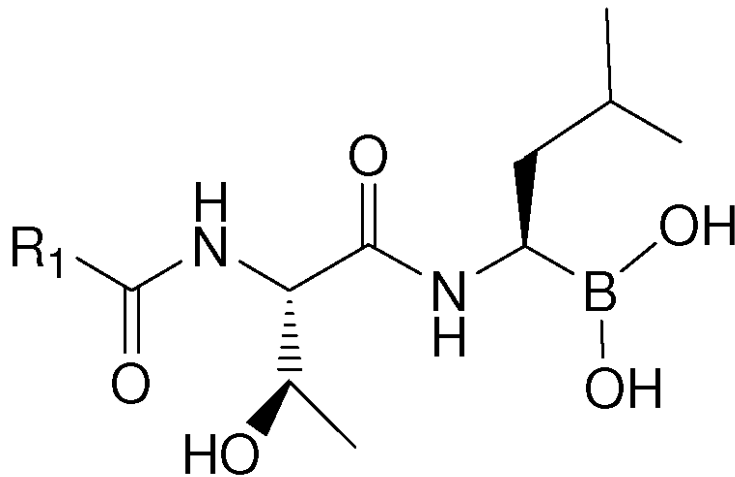
(c) 増量剤と界面活性剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの部材を含んでなる、凍結乾燥ケーキ。

【請求項 2】

前記式 I の化合物が、

20

【化 2 5】



30

である、請求項 1 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 3】

前記薬剤が式 I、式 II の化合物、または薬学的に許容できるそのエステルである、請求項 2 に記載の凍結乾燥ケーキ。

40

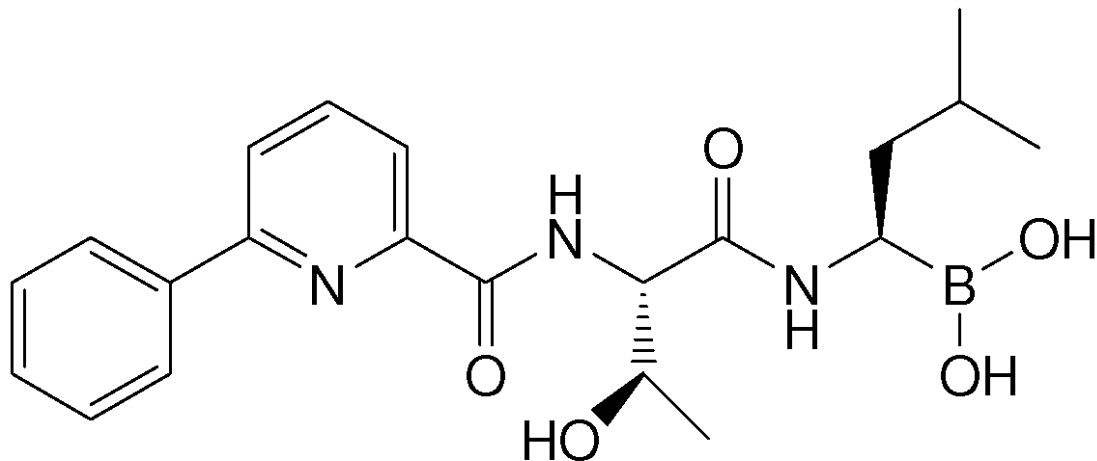
【請求項 4】

前記薬剤が式 I の化合物である、請求項 2 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 5】

前記薬剤が、化合物 1

【化 2 6】



10

または薬学的に許容できるそのエステルである、請求項 1 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 6】

前記薬剤が化合物 1 である、請求項 5 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 7】

増量剤を含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の凍結乾燥ケーキ。

20

【請求項 8】

前記増量剤が、単糖類、オリゴ糖類、糖アルコール、アミノ酸、またはその混合物である、請求項 7 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 9】

界面活性剤を含んでなる、請求項 7 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 10】

前記シクロデキストリンが、メチル - シクロデキストリン、ジメチル - シクロデキストリン、トリメチル - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシメチル - シクロデキストリン、ヒドロキシエチル - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、3 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、シクロデキストリンスルフェート、シクロデキストリンスルホネート、シクロデキストリンスルホブチルエーテル、またはその混合物である、請求項 7 に記載の凍結乾燥ケーキ。

30

【請求項 11】

前記凍結乾燥ケーキが、約 90 秒以内に戻されて粒子状物質を含まない透明溶液を提供する、請求項 7 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 12】

pH 調節剤をさらに含んでなる、請求項 7 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 13】

前記 pH 調節剤が酸を含んでなる、請求項 12 に記載の凍結乾燥ケーキ。

40

【請求項 14】

前記凍結乾燥ケーキの pH が約 4 以下の pH に調節される、請求項 13 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 15】

前記凍結乾燥ケーキが、加速条件下で 6 ヶ月間にわたる保存後に約 1 % 以下の薬剤純度低下を示す、請求項 11 に記載の凍結乾燥ケーキ。

【請求項 16】

前記凍結乾燥ケーキが、加速条件下で 6 ヶ月間にわたる保存後に約 0.5 % 以下の薬剤純度低下を示す、請求項 11 に記載の凍結乾燥ケーキ。

50

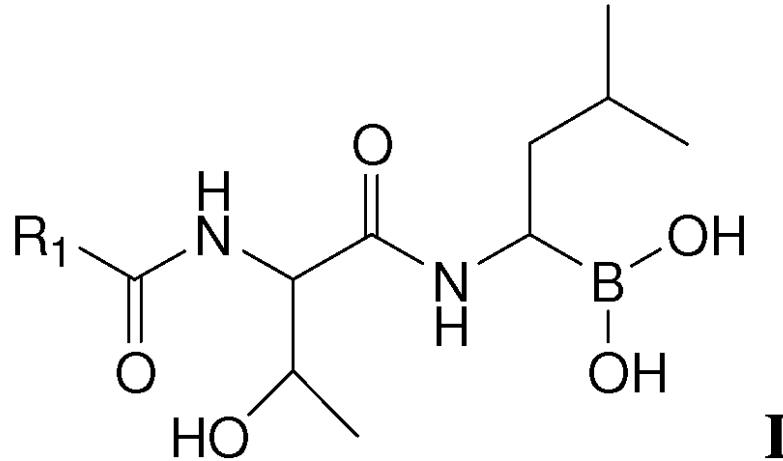
【請求項 17】

(a) シクロデキストリン、増量剤、および水を含んでなる第 1 の混合物を提供するステップと；

(b) 界面活性剤と前記第 1 の混合物の一部を混合して、第 2 の混合物を形成するステップと；

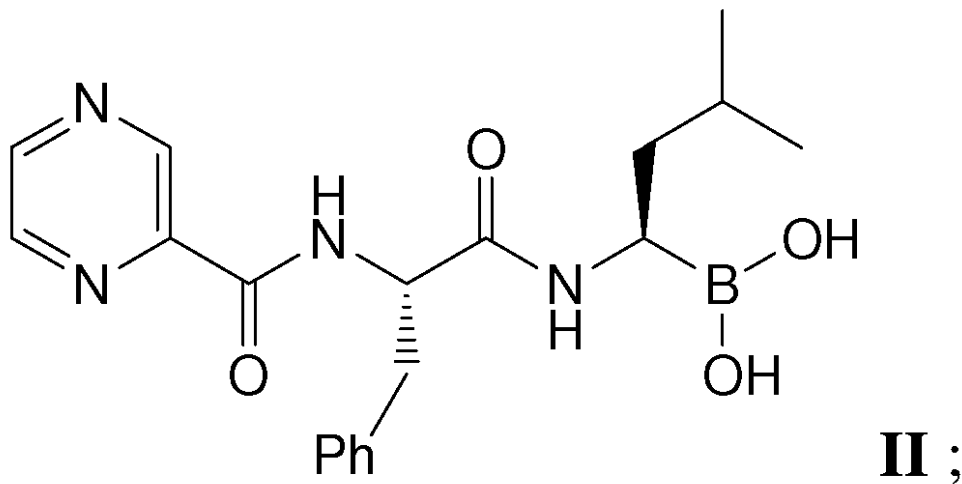
(c) 式 I または式 II

【化 27】



10

20



30

(式中、 R_1 は少なくとも 1 つの N を有して任意に置換される 5 -、6 -、または 10 員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される 6 - または 10 員環アリールである) の化合物、またはその塩またはエステルと、前記第 2 の混合物とを合わせて薬剤混合物を形成するステップと；

40

(d) 前記第 1 の混合物の残部を前記薬剤混合物と混合して凍結乾燥前溶液を形成するステップと；

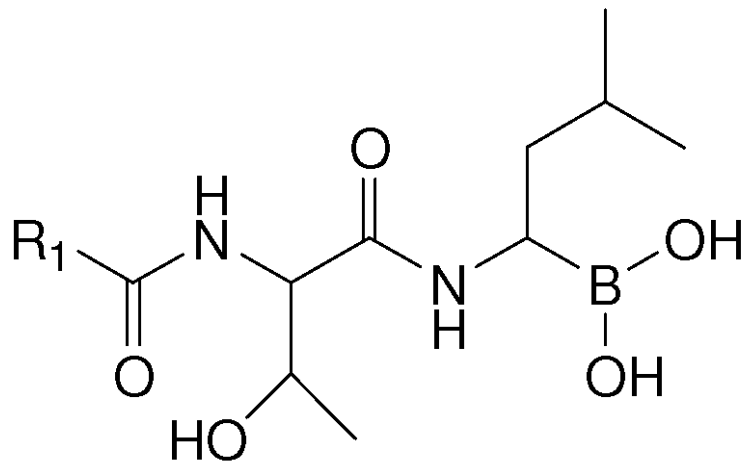
(e) 前記凍結乾燥前溶液を凍結乾燥するステップを含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法。

【請求項 18】

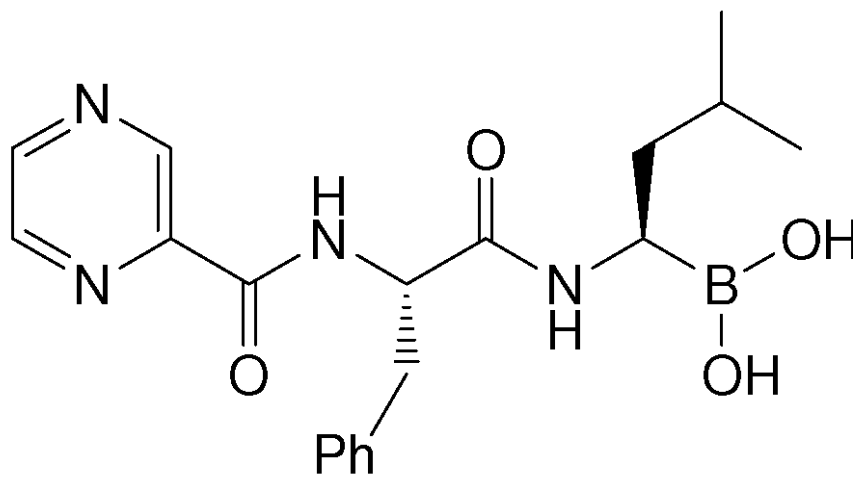
(a) シクロデキストリン、増量剤、および水を含む第 1 の混合物を提供するステップと；

(b) 式 I または式 II

【化 2 8】



10



20

(式中、 R_1 は少なくとも1つのNを有して任意に置換される5 -、6 -、または10員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される6 -または10員環アリールである)の化合物、またはその塩またはエステルと、tert -ブタノールとを含有する薬剤混合物を提供するステップと；

30

(c) 前記第1の混合物と前記薬剤混合物とを合わせて凍結乾燥前溶液を提供するステップと；

(d) 前記凍結乾燥前溶液を凍結乾燥するステップを含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法。

【請求項19】

前記薬剤混合物が化合物10を含有する、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記凍結乾燥前溶液のpHを約4以下のpHに調節するステップをさらに含んでなる、請求項17～19のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項21】

多発性骨髄腫を治療するための薬剤の製造における、請求項7に記載の凍結乾燥ケーキの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

プロテアソーム阻害薬の凍結乾燥ケーキ、ならびにそれらを調製して使用方法が記載される。

50

【背景技術】

【0002】

がんなどの衰弱性疾患を治療するのに高度に効果的であることが知られている、多数の医薬品がある。残念ながらこれらの医薬品の多くは、23（環境室温）を超える温度および/または周囲よりも高い相対湿度を含むかもしれない、商業的輸送および保存条件において不安定である。医薬品の完全性を保つ努力の一環として、非定型の輸送および保存条件が時折採用される。例えば医薬品は、冷蔵温度で不活性雰囲気下において輸送および保存され、および/またはそれは受取りのわずか数日以内の使用または廃棄を促す説明書と共に提供される。頻繁に、医薬品は、輸送および保存過程で十分な完全性が保たれなかったがために廃棄されなくてはならない。これらのデリケートな医薬品は、一般に多額の費用で開発製造されるため、これは望ましくない。

10

【0003】

凍結乾燥または「凍結乾燥法」は、医薬品の製造において使用される方法である。商業的に実現可能な凍結乾燥工程の開発では、例えば適切な棚温度、製品温度、真空レベル、凍結、一次乾燥パラメーター、および二次乾燥パラメーターの同定などの多数の技術的挑戦を克服しなくてはならない。これに加えて医薬品は、典型的に水の使用を伴う凍結乾燥工程に対して、通常は感応性である。さらに凍結乾燥には、通常、増量剤などの医薬品賦形剤の添加が伴う。特定医薬品の賦形剤に対する感受性は一般に未知であり、徹底的に評価されなくてはならない。

20

【0004】

適切な凍結乾燥工程の同定における別の要素は、製造される凍結乾燥「ケーキ」の特性の評価である。ケーキは、保存および輸送条件に対して、十分な時間にわたり安定してなくてはならない。さらに医薬品が注射用であれば、凍結乾燥ケーキは、注射用塩化ナトリウム、無菌注射用水、マンニトールI.V.などの適切な静脈注射用溶液で容易に戻されて、微粒子を含まない注射用溶液を形成しなくてはならない。実際、粒子状物質が皆無かそれに近い透明溶液を容易に形成しない凍結乾燥ケーキは、廃棄しなくてはならない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって安定性であり水で容易に戻せる凍結乾燥プロテアソーム阻害薬を製造するための凍結乾燥条件、および方法が必要である。

30

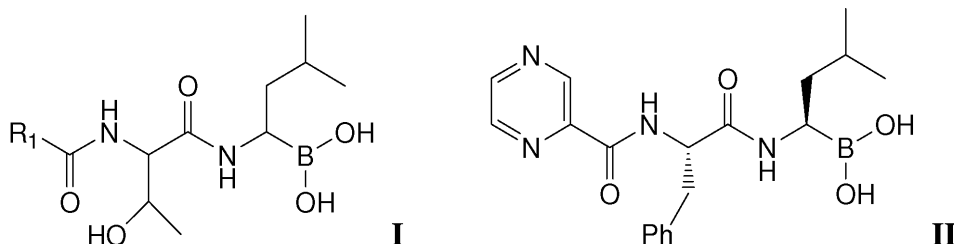
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、(a)式I、式II、

【0007】

【化1】



40

【0008】

の化合物(式中、R₁は少なくとも1つのNを有して任意に置換される5-、6-、または10員環ヘテロアリールであり、またはR₁は任意に置換される6-または10員環アリールである)、または薬学的に許容できるその塩またはエステルである薬剤；(b)シクロデキストリン；および(c)増量剤と界面活性剤からなる群から選択される少なくとも1つの部材を含んでなる凍結乾燥ケーキを対象とする。本発明の凍結乾燥ケーキを調製

50

して使用する方法もまた記載される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

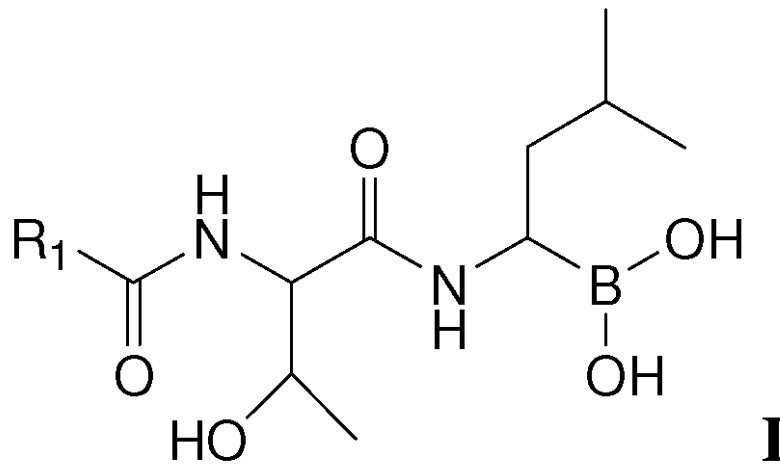
前述のプロテアソーム阻害薬の凍結乾燥ケーキへのシクロデキストリン添加が、安定性であり容易に再現性良く戻されてヒトへの注射に適した溶液を形成するケーキをもたらすことが発見された。前述のプロテアソーム阻害薬で使用するのに適した凍結乾燥工程もまた発見された。

【0010】

式 I、

【0011】

【化2】



10

20

30

40

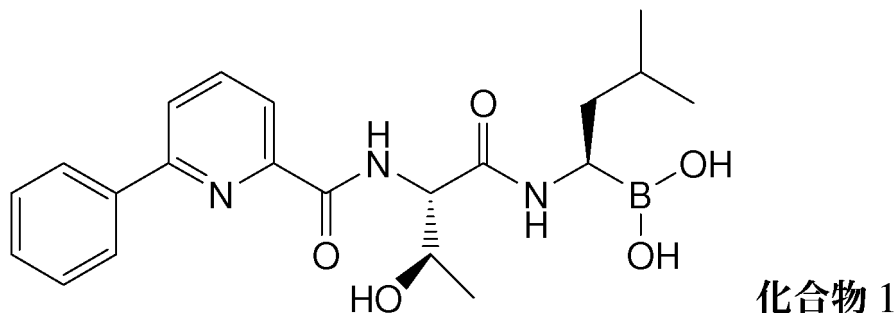
50

【0012】

(式中、 R_1 は少なくとも1つのNを有して任意に置換される5 -、6 -、または10員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される6 -または10員環アリールである) を有するものなどのプロテアソーム阻害薬について記載されている。あらゆる目的のためにその内容全体を本明細書に援用する、Cephalon, Inc., Frazer, PAに譲渡された、2006年2月2日に出願された米国特許出願第11/351,193号明細書を参照されたい。このような化合物は、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳がんの治療において有用であることが実証されている。特に、本明細書で化合物1と称される式I、

【0013】

【化3】



【0014】

の一化合物は、生体外で強力な抗血管新生活性を実証し、RANKL - 誘発性破骨細胞形成を抑制する。Piva, R. R., et al., Blood, 1 March 20

08, vol 111, No. 5, p 2765 - 2775。化合物1はまた、正常なヒト上皮細胞、骨髄原体、および骨髄由来間質細胞に対する好ましい細胞毒性プロファイルも示す。同著書。しかし化合物1は不安定であり、空気および/または光に曝されると分解を受け、化合物1のいくつかのパッチは5程度に低い温度における保管で分解する。

【0015】

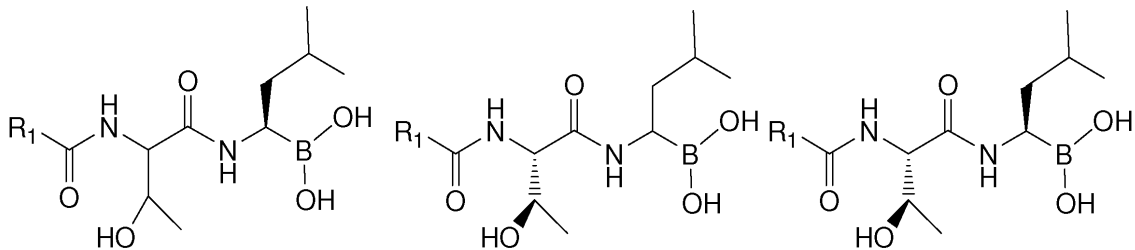
化合物1は、目下、臨床試験中である。化合物は溶液中で不安定であるので、それは本発明以前には冷凍配合で臨床医に提供され、それは流通および使用に不便である。

【0016】

本発明で使用する式Iの化合物としては、例えば以下の立体化学を有する化合物が挙げられる。

【0017】

【化4】



10

20

【0018】

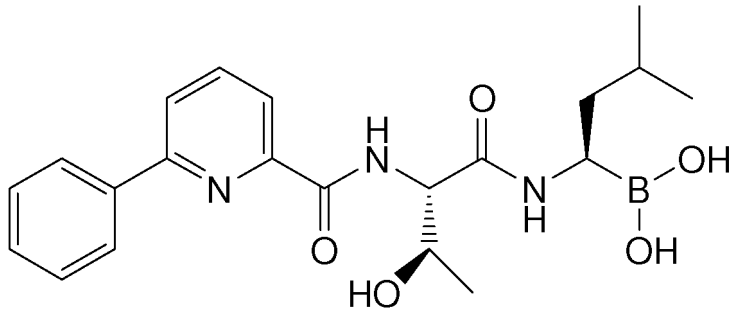
好ましい実施態様では、R¹は、任意に置換されるピラジニル、ピリジル、フェニル、チアゾリル、ナフチル、またはキノリニルである。好ましくはR¹は置換されている。最も好ましい実施態様では、R¹はフェニルで置換された5員環ヘテロアリール、フェニルで置換された6員環ヘテロアリール、またはフェニルで置換されたフェニルである。

【0019】

式Iの好ましい化合物例としては、次が挙げられる。

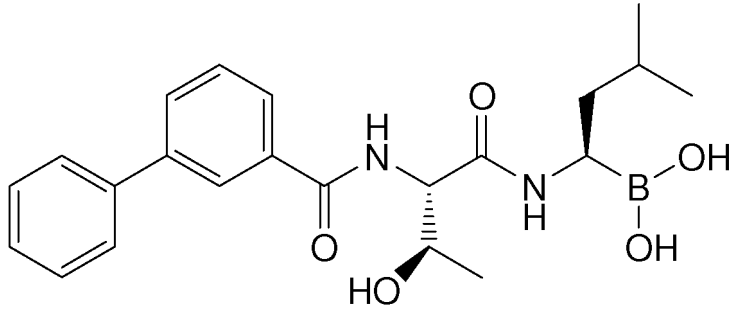
【0020】

【化 5】



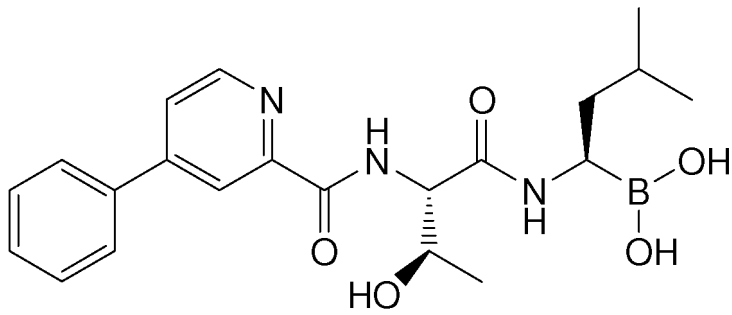
化合物 1、

10



化合物 2、

20

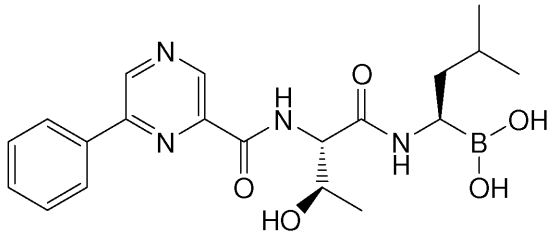


化合物 3、

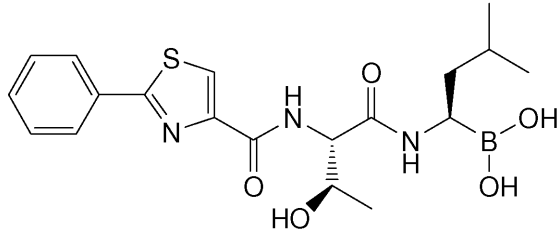
【 0 0 2 1 】

30

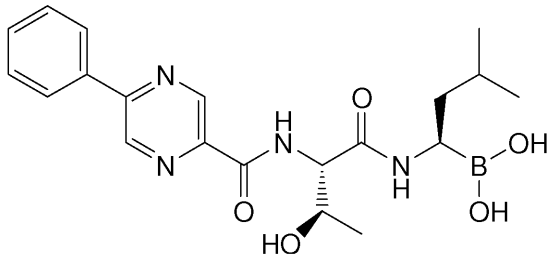
【化6】



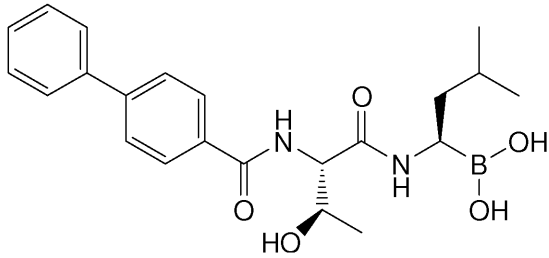
化合物 4、



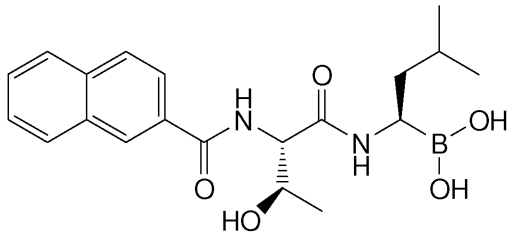
化合物 5、



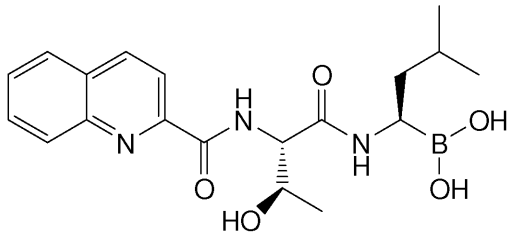
化合物 6、



化合物 7、



化合物 8、および



化合物 9

【0022】

式 I の化合物のエステルの好ましい例としては、次が挙げられる。

【0023】

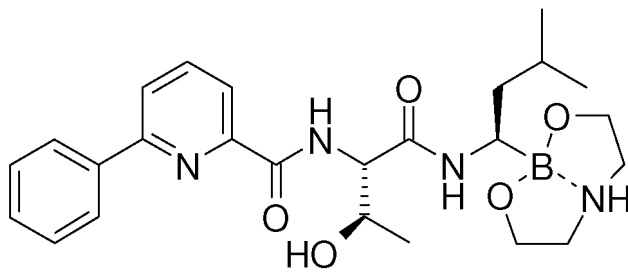
10

20

30

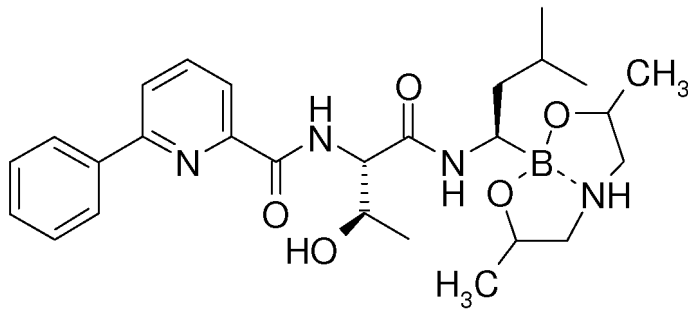
40

【化 7】



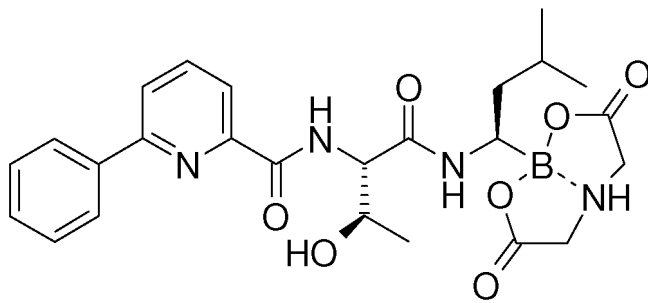
化合物 10,

10



化合物 11、および

20



化合物 12

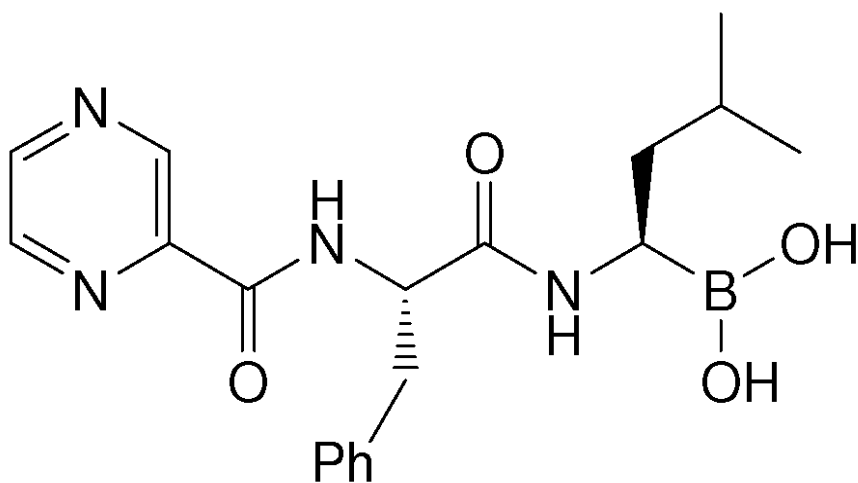
30

【 0 0 2 4 】

一般にボルテゾミブ、PS - 3 4 1、またはVELCADE（登録商標）として知られる、式 I I、

【 0 0 2 5 】

【化 8】



II

40

50

【 0 0 2 6 】

の化合物は、米国で再発性多発性骨髄腫およびマンツル細胞リンパ腫の治療のために認可されたプロテアソーム阻害薬である。VELCADE（登録商標）完全処方情報を参照されたい。現在のところ、ボルテゾミブは、臨床医によって0.9%塩化ナトリウムで戻される、マンニトールを増量剤として含有する凍結乾燥粉末として提供される。同著書。本処方情報によれば、無色透明でなくまたは粒子状物質を含有するいかなる戻された製品も廃棄しなくてはならない。

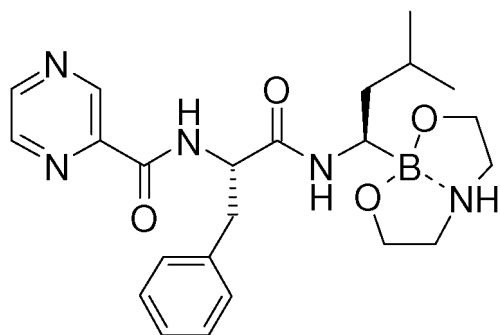
【 0 0 2 7 】

式 I I の化合物の好ましいエステル为例としては、次が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

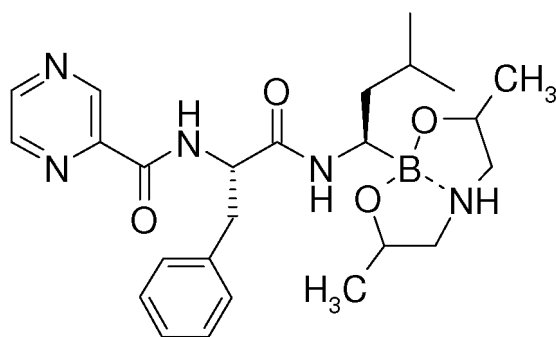
10

【 化 9 】



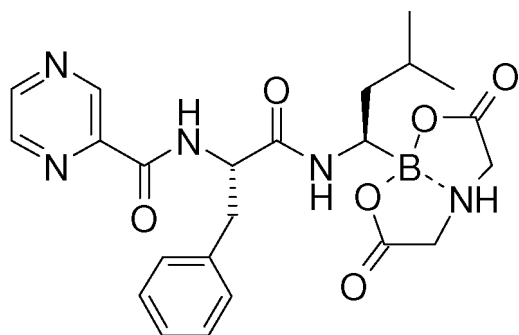
化合物 13、

20



化合物 14、および

30



化合物 15

40

【 0 0 2 9 】

好ましくは薬剤は、式 I または式 I I の化合物である。好ましくは薬剤は、式 I の化合物である。例示的实施態様では、薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、およびボルテゾミブから選択される。例示的实施態様では、薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、および化合物 15 から選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、化合物 14、およびボルテゾミブから選択される。好まし

50

くは薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、および化合物 14 から選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、およびボルテゾミブから選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 11、および化合物 13 から選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1、化合物 10、化合物 13、およびボルテゾミブから選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1、化合物 10、および化合物 13 から選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1 およびボルテゾミブから選択される。好ましくは薬剤は、化合物 1 および化合物 10 から選択される。特定の実施態様では、薬剤は化合物 1 である。特定の実施態様では、薬剤はボルテゾミブである。特定の実施態様では、薬剤は化合物 10 である。特定の実施態様では、薬剤は化合物 13 である。

10

【0030】

本明細書での用法では、「アリール」とは、例えばフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどの単環または多環式芳香族炭化水素をはじめとする、芳香族炭素環式基を指す。いくつかの実施態様では、アリール基は 6 ~ 約 18 個の炭素原子を有する。

【0031】

本明細書での用法では、「ヘテロアリール」基とは、芳香族ヘテロ炭素環式基（すなわち環式炭化水素基の環形成炭素原子の 1 つ以上が、O、S、または N などのヘテロ原子によって置換された環式炭化水素基）であり、例としてはイオウ、酸素、または窒素などの少なくとも 1 つのヘテロ原子環員を有する、単環および多環式芳香族炭化水素が挙げられる。ヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルインダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリルなどが制限なしに挙げられる。いくつかの実施態様ではヘテロアリール基は 1 ~ 約 20 個の炭素原子を有し得て、さらに別の実施態様では約 3 ~ 約 20 個の炭素原子を有し得る。いくつかの実施態様では、ヘテロアリール基は 1 ~ 約 4、1 ~ 約 3、または 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する。

20

【0032】

本明細書での用法では、「置換された」とは、化学基の少なくとも 1 つの水素原子が非水素部分によって置換されていることを示唆する。置換基の例としては、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルケニル、C₁ ~ C₆、アルキニル、アリール、ハロアルキル、NR^ER^F、N₃、NO₂、CN、CNO、CNS、C(=O)OR^E、R^ECO、R^EC(=O)O、R^ECONR^E、R^ER^FNCO、ウレイド、OR^E、SR^E、SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および SO₂-NR^ER^F が挙げられ、式中、R^E および R^F は、それぞれ独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルである。本明細書で化学基が「置換された」場合、得られる化合物が安定化合物または安定構造であれば、それは最大原子価までの置換を有してもよい。例えばメチル基は 1、2、または 3 個の置換基で置換されてもよく、メチレン基は 1 または 2 個の置換基で置換されてもよく、フェニル基は 1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されてもよい。

30

40

【0033】

本発明はまた、式 I および式 II の化合物の薬学的に許容できる塩に応用できる。本明細書での用法では、「薬学的に許容できる塩」とは開示される化合物の誘導体を指し、それらの酸または塩基塩類を作ることにより、親化合物が修飾されている。薬学的に許容できる塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、およびボロン酸またはカルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるがこれに限定されるものではない。薬学的に許容できる塩としては、例えば無毒の無機または有機酸から形成された、親化合物の従来は無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えばこのような従来は無毒の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸

50

、硝酸などの無機酸から誘導される塩；酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩などが挙げられる。

【0034】

本発明の薬学的に許容できる塩は、従来の化学的手法によって式 I または I I の化合物から調製し得る。一般にこのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と、理論量の適切な塩基または酸とを水または有機溶剤中、または両者の混合物中で反応させて調製し得る。一般にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩の一覧は、その開示を参照によって本明細書に援用する、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418にある。

10

【0035】

本発明はまた、式 I および式 I I の化合物の薬学的に許容できるエステルにも応用できる。本明細書での用法では、「薬学的に許容できるエステル」とは、式 I または I I の化合物がそのエステルを作成することによって修飾された、開示される化合物を指す。薬学的に許容できるエステルの例としては、例えばボロン酸エステル、すなわちボロン酸化合物のエステル誘導体、および環式ボロン酸エステルが挙げられる。環式ボロン酸エステルの例としては、ジエタノールアミンボロン酸エステル、ジイソプロパノールアミンボロン酸エステル、アミノ二酢酸ボロン酸エステル、ピナンジオールボロン酸エステル、ピナコールボロン酸エステル、1, 2-エタンジオールボロン酸エステル、1, 3-プロパンジオールボロン酸エステル、1, 2-プロパンジオールボロン酸エステル、2, 3-ブタンジオールボロン酸エステル、1, 1, 2, 2-テトラメチルエタンジオールボロン酸エステル、1, 2-ジイソプロピルエタンジオールボロン酸エステル、5, 6-デカンジオールボロン酸エステル、1, 2-ジシクロヘキシルエタンジオールボロン酸エステル、ピシクロヘキシル-1, 1'-ジオール、および1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジオールボロン酸エステルが挙げられるがこれに限定されるものではない。好ましくはボロン酸エステルは、環式ボロン酸エステルである。好ましくは環式ボロン酸エステルは、ジエタノールアミンボロン酸エステル、ジイソプロパノールアミンボロン酸エステル、またはアミノ二酢酸ボロン酸エステルであり、より好ましくはジエタノールアミンボロン酸エステルである。例えば化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、または化合物 15。

20

30

【0036】

本発明の薬学的に許容できるエステルは、従来の化学的手法によって式 I または I I のボロン酸から調製し得る。一般にこのようなエステルは、酸と理論量のアルコールまたはジオールとを水、有機溶剤、または両者の混合物中で反応させることで調製し得る。

【0037】

本発明の実施態様は、シクロデキストリンと組み合わさった式 I または式 I I の化合物の凍結乾燥ケーキを対象とする。「シクロデキストリン」とは、典型的に6個以上の-D-グルコピラノシド単位を含有する環式オリゴ糖類のファミリーを指す。本発明のシクロデキストリンは、天然のシクロデキストリンおよびそれらの誘導体を含み得る。天然のシクロデキストリンとしては、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、および-シクロデキストリンが挙げられる。誘導体は典型的に、外側または親水性側に位置するシクロデキストリンの水酸基を修飾することで調製される。修飾のタイプおよび程度、ならびにそれらの調製については、当該技術分野で良く知られている。例えばその内容全体を本明細書に援用する、Szejtli, J., Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Ki

40

50

ado: Budapest, 1982; 米国特許第5,024,998号明細書; 米国特許第5,874,418号明細書、および米国特許第5,660,845号明細書、およびそこに含まれる参考文献を参照されたい。

【0038】

天然のシクロデキストリンのいずれでも誘導体化し得る。シクロデキストリン誘導体としては、好ましくはメチル-、ジメチル-、トリメチル-、およびエチル-シクロデキストリンである、アルキル化シクロデキストリン; ヒドロキシエチル-、ヒドロキシプロピル-、およびジヒドロキシプロピル-シクロデキストリンをはじめとするヒドロキシアルキル化シクロデキストリン; エチルカルボキシメチルシクロデキストリン; 好ましくは-シクロデキストリンスルフェート、-シクロデキストリンスルホネート、および-シクロデキストリンスルホブチルエーテルである、スルフェート、スルホネートおよびスルホアルキルシクロデキストリン; ならびにポリマー性シクロデキストリンが挙げられる。その他のシクロデキストリン誘導体は、グルコシル-およびマルトシル-シクロデキストリンなどの糖類によるヒドロキシ基の置換によって作成し得る。

10

【0039】

好ましいシクロデキストリンとしては、天然シクロデキストリン、メチル-シクロデキストリン、ジメチル-シクロデキストリン、トリメチル-シクロデキストリン、2-ヒドロキシメチル-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、-シクロデキストリンスルフェート、-シクロデキストリンスルホネート、または-シクロデキストリンスルホブチルエーテルが挙げられる。これらのほとんどはAldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin、およびWacker Chemicals, New Canaan, Connecticutなどの供給元から市販される。好ましいシクロデキストリンとしては、-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および-シクロデキストリンスルホブチルエーテルが挙げられる。好ましくはシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-シクロデキストリン、またはその混合物である。好ましいシクロデキストリンとしては、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および-シクロデキストリンスルホブチルエーテルが挙げられる。最も好ましい実施態様では、シクロデキストリンはヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである。特に好ましい1つのシクロデキストリンは、Roquette Freres, Franceから入手できるKLEPTOSE (登録商標) HPBである。

20

30

【0040】

好ましくはシクロデキストリンは、凍結乾燥中および/または後に薬剤を安定化するのに効果的な量で存在する。シクロデキストリンは、典型的に凍結乾燥ケーキの約99% w/wまでの量で存在する。好ましくはシクロデキストリンは、凍結乾燥ケーキの約20% ~ 約90% w/wの量で存在する。好ましい実施態様では、シクロデキストリンは、凍結乾燥ケーキの約40% ~ 約70% w/wの量で存在する。なおもより好ましいのは、シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約45% ~ 約65% w/wの量で存在する実施態様である。最も好ましい実施態様は、40%、45%、または55% w/wのシクロデキストリンを含んでなる。

40

【0041】

本発明の凍結乾燥ケーキはまた、1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤も含む。例えば本発明の凍結乾燥ケーキは、1つ以上の増量剤、1つ以上の界面活性剤、または1つ以上の増量剤と1つ以上の界面活性剤との組み合わせを含有してもよい。

【0042】

米国食品医薬品局(FDA)から「一般的に安全とみなされている」(GRAS)増量剤は、医薬品凍結乾燥の技術分野で良く知られており、得られる凍結乾燥ケーキの構造を強化する傾向がある。増量剤としては、好ましくは単糖類またはオリゴ糖類、糖アルコー

50

ル、およびそれらの混合物である糖類が挙げられる。さらに具体的には、本発明で使用される増量剤としては、スクロース、デキストロース、マルトース、乳糖、ソルビトール、グリシン、およびデキストランが挙げられる。最も好ましい増量剤はマンニトールである。

【0043】

増量剤は、典型的に凍結乾燥ケーキの約99%w/wまでの量で存在する。好ましくは増量剤は、凍結乾燥ケーキの約20%~約90%w/wを構成する。好ましい実施態様では、増量剤は凍結乾燥ケーキの約30%~約60%w/wを構成する。別の実施態様では、増量剤は凍結乾燥ケーキの約35%または約45%w/wを構成する。

【0044】

適切な界面活性剤としては、FDAによるGRASにかなうあらゆる薬学的に許容できる界面活性剤が挙げられる。例としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ソルビタンエステル、ポリエチレングリコールエーテル、飽和ポリグルコール化グリセリド、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ヒドロキシル化レシチン、中鎖モノグリセリド、中鎖脂肪酸エステル、ポリエチレン/プロピレングリコール共重合体、ポリエチレングリコールステアレート、およびd-トコフェリルポリエチレングリコールスクシナートが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0045】

その他の有用な界面活性剤の例は、モノ-、ジ-、またはトリグリセリドからなる飽和ポリグルコール化グリセリド；例えばGelucire（登録商標）44/14などのポリエチレングリコールのジ脂肪酸エステル；例えばCentrolene（登録商標）Aなどのヒドロキシル化レシチン；例えばモノカプリル酸グリセリル（Imwitor（登録商標）308、Capmul（登録商標）MCM C-8）などの中鎖モノグリセリド；例えばカプリル酸/カプリン酸グリセリル（Capmul（登録商標）MCM）などの中鎖モノグリセリドおよびジグリセリド；ポリエチレン/プロピレングリコール共重合体；酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック共重合体（例えばPoloxamer 188、Pluronic（登録商標）F-68など）；エトキシ化ヒマシ油（例えばCremophor（登録商標）ELなど）；およびマクロゴール15ヒドロキシステアレート（例えばSolutol（登録商標）HS 15など）である。例えばPoloxamer 188、モノカプリル酸グリセリル、およびGelucire（登録商標）44/14などのいくつかの界面活性剤は、室温で固体または半固体である。追加的界面活性剤は、本分野における一般的な参考書であり、その内容全体を参照によって本明細書に援用する、The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., The Pharmaceutical Press, LondonおよびAmerican Pharmaceutical Associationによる出版（1994）にある。

【0046】

好ましい界面活性剤の例としては、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンブロック共重合体、ポリソルベート、マクロゴール15ヒドロキシステアレート（例えばSolutol（登録商標））、ポリオキシヒマシ油（例えばCremophor（登録商標）EL）、ポリエトキシ化ヒマシ油など、ならびにそれらの混合物が挙げられる。好ましくは界面活性剤は、ポリソルベート、すなわちポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、特にポリソルベート20（TWEEN 20）またはポリソルベート80（TWEEN 80）である。

【0047】

界面活性剤の添加は、凍結乾燥前溶液の調製において、式Iまたは式IIの化合物、またはその塩またはエステルの可溶化を助ける。多数の実施態様では、界面活性剤は不要であり使用されない。典型的に、界面活性剤が使用される実施態様では、凍結乾燥前溶液を調製する際に少なくとも2%w/wの界面活性剤が有益であることが分かった。理想的には界面活性剤は、凍結乾燥前溶液中に約2%~約10%w/wの界面活性剤の量で存在す

10

20

30

40

50

べきである。好ましくは本発明の凍結乾燥前溶液は、約2%～約5% w/w、最も好ましくは約2%～約3% w/wの界面活性剤を含有する。凍結乾燥後、凍結乾燥ケーキは典型的に、約10%～約40% w/wの界面活性剤を含んでなる。好ましい実施態様は、凍結乾燥ケーキ中に約15%～約20% w/wの界面活性剤を含んでなる。その他の好ましい実施態様は、凍結乾燥ケーキ中に約15%～約30% w/wの界面活性剤を含んでなる。

【0048】

その他の賦形剤もまた、本発明の凍結乾燥ケーキ中で使用してもよい。このような賦形剤としては、抗酸化剤、抗菌剤、冷凍安定剤、pH調節剤などが挙げられる。特定の実施態様では、凍結乾燥ケーキはpH調節剤を含有する。pH調節剤の包含は、式IまたはIIの化合物のエステルを使用して凍結乾燥ケーキを調製する場合に特に好ましい。代表的なpH調節剤としては、酸、塩基およびそれらの混合物（例えば緩衝液）が挙げられる。例としては、塩酸およびリン酸などの鉱酸が挙げられる。追加的な例としては、酢酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、およびマレイン酸が挙げられる。緩衝液としては、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、タルトレート緩衝液、乳酸緩衝液、スクシナート緩衝液、マレアート緩衝液、TRIS緩衝液、グリシン緩衝液、およびヒスチジン緩衝液が挙げられる。好ましいpH調節剤はリン酸である。

10

【0049】

特に式IまたはIIの化合物のエステルを使用して凍結乾燥ケーキを調製する場合、凍結乾燥ケーキのpHは、好ましくは約1～7のpHなどの約7以下のpHに調節される。より好ましくは凍結乾燥ケーキのpHは、約2～6のpHなどの約6以下のpHに調節される。より好ましくは凍結乾燥ケーキのpHは、約3～5のpHなどの約5以下のpHに調節される。より好ましくは凍結乾燥ケーキのpHは、約4のpHなどの約4以下のpHに調節される。凍結乾燥ケーキのpHは、凍結乾燥前溶液のpHを調節することで調節されてもよい。

20

【0050】

特定の実施態様では、凍結乾燥前溶液は、薬学的に許容できる有機溶剤を用いて調製される。アルコールの添加は、凍結乾燥前溶液を調製する際に、式Iまたは式IIの化合物、またはその塩またはエステルの可溶化を助けるかもしれない。特定の実施態様では、凍結乾燥前溶液は、約75% v/vまで、約60% v/vまで、または約40% v/vまでなどの約90% v/vまでの有機溶剤を含んでなる。好ましくは凍結乾燥前溶液は、約10%～約70% v/vなどの約5%～約75% v/vの有機溶剤を含んでなる。好ましい実施態様では、凍結乾燥前溶液は、約30%～約50% v/vなどの約20%～約60% v/vの有機溶剤を含んでなる。好ましくは凍結乾燥前溶液は、約40% v/vの有機溶剤を含んでなる。

30

【0051】

適切な有機溶剤としては、水と混和性で凍結乾燥によって除去される溶剤が挙げられる。例としては、好ましくはエタノール、プロパノール、t-ブタノール、およびプロピレングリコールなどのC₁～₆アルコールであるアルコールと、ジメチルスルホキシドなどの極性非プロトン性溶剤とが挙げられる。好ましい有機溶剤はtert-ブタノールである。典型的に約3% w/w以下の有機溶剤が、本発明の凍結乾燥ケーキ中に存在する。好ましくは有機溶剤は、凍結乾燥ケーキの約1% w/w以下の量で存在する。

40

【0052】

好ましい本発明の凍結乾燥ケーキとしては、以下を含んでなるものが挙げられる。(a)式I、式IIの化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステル、より好ましくは式I、式IIの化合物、または薬学的に許容できるそのエステル、より好ましくは式Iまたは式IIの化合物、より好ましくは式Iの化合物、より好ましくは化合物1、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、化合物14、化合物15、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物1、化合物10、化合物11、化合物13、化合物14、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物1、化合物10、化合物13、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物1またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物1または化

50

合物 10、より好ましくは化合物 1；(b)シクロデキストリン、好ましくはヒドロキシプロピル-シクロデキストリン；および(c)界面活性剤、好ましくはポリソルベート 20。特に好ましい本発明の凍結乾燥ケーキとしては、以下を含んでなるものが挙げられる。(a)式 I、式 II の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステル、より好ましくは式 I、式 II の化合物、または薬学的に許容できるそのエステル、より好ましくは式 I または式 II の化合物、より好ましくは式 I の化合物、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、化合物 14、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 13、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1 またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1 または化合物 10、より好ましくは化合物 1；(b)シクロデキストリン、好ましくはヒドロキシプロピル-シクロデキストリン；および(c)増量剤、好ましくはマンニトール。その他の好ましい本発明の凍結乾燥ケーキとしては、以下を含んでなるものが挙げられる。(a)式 I、式 II の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステル、より好ましくは式 I、式 II の化合物、または薬学的に許容できるそのエステル、より好ましくは式 I または式 II の化合物、より好ましくは式 I の化合物、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、化合物 14、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1、化合物 10、化合物 13、またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1 またはボルテゾミブ、より好ましくは化合物 1 または化合物 10、より好ましくは化合物 1；(b)シクロデキストリン、好ましくはヒドロキシプロピル-シクロデキストリン；(c)増量剤、好ましくはマンニトール；および(d)界面活性剤、好ましくはポリソルベート 20。本発明のいずれの凍結乾燥ケーキも、 C_{1-6} アルコール、好ましくは tert-ブタノールなどの有機溶剤を好ましくは凍結乾燥ケーキの約 3% w/w 未満の量でさらに含んでなってもよい。いずれの凍結乾燥ケーキも、好ましくはリン酸である鉱酸などの pH 調節剤を好ましくは pH を約 6 以下、好ましくは約 1~6、より好ましくは約 2~5、より好ましくは約 4 以下、より好ましくは約 3~4、より好ましくは約 4 などの約 7 以下に調節するのに十分な量で、さらに含んでなってもよい。

【0053】

本発明の凍結乾燥ケーキの特定の利点は、それらが約 180 秒以内に容易に戻されて、ヒトへの注射に適した変色のない(すなわち無色またはほぼ無色)および/または粒子状物質を含まない、透明でほぼ無色の溶液を形成することである。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは容易に戻されて、約 180 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。特定の好ましい実施態様では、凍結乾燥ケーキは約 120 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。好ましくは凍結乾燥ケーキは約 90 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。より好ましくは凍結乾燥ケーキは約 60 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。より好ましくは凍結乾燥ケーキは約 30 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。より好ましくは凍結乾燥ケーキは約 10 秒以内にヒトへの注射に適した粒子状物質を含まない無色透明溶液を形成する。

【0054】

本発明の凍結乾燥ケーキの別の利点は、それらが高度に望ましい貯蔵安定性プロフィールを示すことである。保存条件は変動し得て、例えば約 5 ~ 約 40 などの温度変動、および例えば約 10% RH ~ 約 75% RH などの相対湿度(RH)変動を含み得る。本明細書の目的で、5 + / - 3 および環境 RH は「冷蔵条件」と称され、25 + / - 2 および 60% RH + / - 5% RH は「室温条件」と称され、30 + / - 2 および 65% RH + / - 5% RH は「強化された室温条件」と称され、40 + / - 2 および 75% RH + / - 5% RH は「加速条件」と称される。保存条件はまた、保存期間の変動を

含み得る。例えば本発明の凍結乾燥ケーキは、約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約6ヶ月間、約1年以上保存し得る。凍結乾燥ケーキの分析は、例えばHPLC、GCなどの当該技術分野で知られているあらゆる技術を使用して実施し得る。

【0055】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。「分解不純物」とは、保存中の薬剤分解の結果としてのケーキ中の不純物（すなわち凍結乾燥ケーキが形成された後に起きた薬剤分解）を意味する。換言すれば、分解不純物は、最初の製造時にケーキ中に存在する不純物（例えば凍結乾燥前に薬剤中に存在する不純物、または凍結乾燥工程で発生する不純物）を含まない。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2% w/w未満、より好ましくは約1% w/w未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下、より好ましくは約0.2% w/w以下、最も好ましくは約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2% w/w未満、より好ましくは約1% w/w未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下、より好ましくは約0.2% w/w以下、最も好ましくは約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2% w/w未満、より好ましくは約1% w/w未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下、より好ましくは約0.2% w/w以下、最も好ましくは約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2% w/w未満、より好ましくは約1% w/w未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下、より好ましくは約0.2% w/w以下、最も好ましくは約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2% w/w未満、より好ましくは約1% w/w未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下、より好ましくは約0.2% w/w以下、最も好ましくは約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する。特許請求されるケーキの分析は、例えばHPLC、GCなどの当該技術分野で知られているあらゆる技術を使用して実施し得る。サンプル中の分解不純物の含量は、0時間のそして保存後のサンプルのHPLCクロマトグラム中の全ピークの総面積と比較した、クロマトグラム中の不純物ピークの総相対面積を計算し（例えば[不純物の総ピーク面積]/[サンプルの総ピーク面積]×100%）、次に保存後の不純物から0時間の不純物を差し引いて判定され得る（例えば[保存後不純物]-[初期不純物]=分解不純物）。

【0056】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約5% w/w未満、より好ましくは約3% w/w未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約

10

20

30

40

50

2 % w / w 未満、より好ましくは約 1 % w / w 未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下、より好ましくは約 0.2 % w / w 以下、最も好ましくは約 0.1 % w / w 以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 5 % w / w 未満、より好ましくは約 3 % w / w 未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 2 % w / w 未満、より好ましくは約 1 % w / w 未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下、より好ましくは約 0.2 % w / w 以下、最も好ましくは約 0.1 % w / w 以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 5 % w / w 未満、より好ましくは約 3 % w / w 未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 2 % w / w 未満、より好ましくは約 1 % w / w 未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下、より好ましくは約 0.2 % w / w 以下、最も好ましくは約 0.1 % w / w 以下の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 5 % w / w 未満、より好ましくは約 3 % w / w 未満の分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 2 % w / w 未満、より好ましくは約 1 % w / w 未満の分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下、より好ましくは約 0.2 % w / w 以下、最も好ましくは約 0.1 % w / w 以下の分解不純物を含有する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 1 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 1 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 1 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で 3 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 1 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 1 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。サンプル中のあらゆる個別分解不純物の含量は、0 時間のそして保存後のサンプルの H P L C クロマトグラム中の全ピーク総面積と比較したクロマトグラム中の不純物ピークの相対面積を計算し（例えば [個別分解不純物のピーク面積] / [サンプルの総ピーク面積] × 100 % ）、次に保存後の不純物含量から 0 時間の不純物含量を差し引いて判定され得る（例えば [保存後個別不純物含量] - [初期個別不純物含量] = 個別分解不純物含量）。

【 0 0 5 8 】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.2 % w / w 以下、より好ましくは約 0.1 % 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.2 % w / w 以下、より好ましくは約 0.1 % 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.5 % w / w 以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で 6 ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約 0.2 % w / w

以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。

【0059】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、強化された室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5% w/w以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。より好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.2% w/w以下、より好ましくは約0.1%以下のいずれかの個別分解不純物を含有する。

【0060】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2%以下、好ましくは約1%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2%以下、好ましくは約1%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2%以下、好ましくは約1%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約2%以下、好ましくは約1%以下の薬剤純度低下を示す。サンプル中の薬剤の純度は、サンプルのHPLCクロマトグラム中の全ピークの総面積と比較したクロマトグラム中の薬剤ピークの相対面積から（例えば[薬剤のピーク面積]/[サンプルの総ピーク面積]×100%）判定され得て、純度低下は[初期純度]-[純度保存後]=薬剤純度低下、として計算され得る。

【0061】

好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で3ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5%以下の薬剤純度低下を示す。好ましくは本発明の凍結乾燥ケーキは、加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に、約0.5%以下の薬剤純度低下を示す。

【0062】

本発明の凍結乾燥ケーキは、当業者に知られている技術のいずれかを使用して調製されてもよい。本発明のこれらの実施態様では、式IまたはIIの化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステル、シクロデキストリン、増量剤、および界面活性剤を含んでなり、好ましい一方法は、シクロデキストリン、増量剤、および水を含んでなる第1の混

10

20

30

40

50

合物を調製するステップを含む。好ましい第 1 の混合物は、シクロデキストリンとしてヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、増量剤としてマンニトールを含む。この第 1 の混合物の一部を界面活性剤、好ましくはポリソルベート 20 と混合して、第 2 の混合物を形成する。式 I または式 II の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステル、好ましくは化合物 1 またはボルテゾミブを第 2 の混合物と合わせて、薬剤混合物を形成する。いくつかの実施態様では、第 1 の混合物または薬剤混合物のどちらかまたは双方に、好ましくは tert - ブタノールである有機溶剤を添加し得る。次に第 1 の混合物の残部を薬剤混合物と混合して、凍結乾燥前溶液を形成する。いくつかの実施態様では、例えば滅菌濾過などの当該技術分野で知られている技術を使用して、凍結乾燥前溶液を滅菌する。次に凍結乾燥当該技術分野で知られている技術を使用して、凍結乾燥前溶液を凍結乾燥する。

10

【0063】

別の実施態様では、好ましくはヒドロキシプロピル - シクロデキストリンであるシクロデキストリンを水と合わせて第 1 の混合物を形成する。式 I または II の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステル、好ましくは化合物 1 またはボルテゾミブを界面活性剤と合わせて薬剤混合物を形成する。いくつかの実施態様では、好ましくは tert - ブタノールである有機溶剤が、第 1 の混合物、薬剤混合物、または双方に添加される。第 1 の混合物と薬剤混合物とを合わせて、凍結乾燥前溶液を形成する。いくつかの実施態様では、例えば滅菌濾過などの当該技術分野で知られている技術を使用して、凍結乾燥前溶液を滅菌する。次に当該技術分野で知られている凍結乾燥技術を使用して、凍結乾燥前溶液を凍結乾燥する。

20

【0064】

式 I または II の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステル、シクロデキストリン、および増量剤を含んでなる、本発明のこれらの実施態様では、好ましい一方法は、シクロデキストリン、増量剤、および水を含む第 1 の混合物を調製するステップを含む。好ましい第 1 の混合物は、シクロデキストリンとしてヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、増量剤としてマンニトールを含む。式 I または式 II の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステル、好ましくは化合物 1 またはボルテゾミブ、および好ましくは tert - ブタノールである有機溶剤を含む薬剤混合物を調製する。第 1 の混合物を薬剤混合物と合わせて、凍結乾燥前溶液を提供する。いくつかの実施態様では、例えば滅菌濾過などの当該技術分野で知られている技術を使用して凍結乾燥前溶液を滅菌する。次に当該技術分野で知られている凍結乾燥技術を使用して、凍結乾燥前溶液を凍結乾燥する。

30

【0065】

上の各実施態様において、凍結乾燥前のいかなる時点でも pH 調節剤によって pH を調製し得る。好ましくは pH 調節剤を凍結乾燥前溶液に添加して、pH を調節する。

【0066】

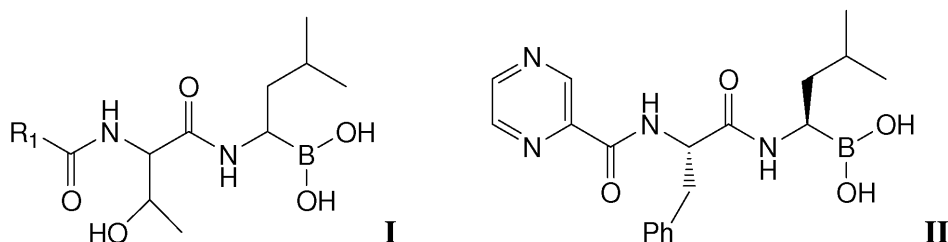
本発明は、

(a) 式 I、式 II

【0067】

40

【化 10】



【0068】

50

(式中、 R_1 は少なくとも1つのNを有して任意に置換される5 -、6 -、または10員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される6 - または10員環アリールである)の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルから選択される、薬剤

(b) シクロデキストリン; および

(c) 増量剤と界面活性剤からなる群から選択される少なくとも1つの部材を含有する混合物を凍結乾燥するステップを含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法を提供する。好ましい薬剤、シクロデキストリン、増量剤、界面活性剤、およびその他の成分は、前述のとおりである。

【0069】

本発明の凍結乾燥ケーキは、がんの治療で使用し得ることが想定される。例えば本発明の凍結乾燥ケーキは、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳がんを治療するのに使用し得る。好ましくは凍結乾燥ケーキは、多発性骨髄腫を治療するために使用される。

【0070】

大抵の場合、本発明の凍結乾燥ケーキは、ケーキを(例えば0.9% NaClまたは5% マンニトールの無菌注射用水で)戻し、得られる溶液を注射することで投与される。しかし凍結乾燥ケーキはまた、任意にその他の賦形剤との混和材料中での経口投与にも適する。

【0071】

本発明のいくつかの実施態様では、記載される凍結乾燥ケーキは、別の抗新生物薬と連続的または同時のどちらかで投与され得ることが想定される。商業用途で、臨床評価で、そして臨床前開発において、利用できる多数の抗新生物薬があり、複合薬化学療法による新生物形成の治療のために選択できる。このような抗新生物薬はいくつかの主要なカテゴリー、すなわち抗生物質タイプ薬剤、共有結合DNA結合剤、代謝拮抗剤、プレドニゾンやデキサメタゾンなどのグルココルチコイドをはじめとするホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロンタイプ薬剤、レチノイドなどの分化誘導薬、アポトーシス促進剤、およびアンチセンスや低分子干渉RNAなどの化合物をはじめとする種々雑多な薬剤のカテゴリなどに分類される。代案としては、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害薬、SOD模倣薬、または $\alpha_v \beta_3$ 阻害薬などのその他の抗新生物薬を使用してもよい。

【0072】

以下の実施例は例証的な目的で提供され、本発明をどのようにも制限することは意図されない。当業者は、変更または改変し得て本質的に同じ結果を生じる、多様な重要でないパラメーターを容易に認識するであろう。

【実施例】

【0073】

HPLC分析は、例えば35でThermo BetaBasic C18(内径150mm x 4.6mm、5 μ m)カラムまたはWaters Symmetry C18(150mm x 4.6mm、3.5 μ m)カラムを使用して、254nmのUV検出を使用し、流速1mL/分、注入量8 μ Lまたは10 μ L、および実行働時間42分(実行時間=35分、再平衡時間=7分)で実施し得る。以下の勾配移動相が、好ましい勾配系である。

【0074】

10

20

30

40

【表 1】

時間(分)	脱イオン水(%)中の 0.05%TFA	アセトニトリル中の 0.05%TFA(%)
0	75	25
2	75	25
17	65	35
30	10	90
35	10	90
35.1	75	25
42	75	25

10

【0075】

%純度は、当該技術分野で知られている技術を使用して計算し得る。例えばHPLCを使用して測定される化合物1の純度は、次のように計算し得る。

([化合物1の面積] ÷ [注入サンプルの総面積]) × 100% = 化合物1純度%

【0076】

HPLC分析のためのサンプルは、例えば約4mLのDI(脱イオン)水またはSWFI(無菌注射用水)を使用して、発明の凍結乾燥ケーキを戻すことで調製し得る。水を添加した後、各バイアルを約10秒間、または全固形物が溶解するまで、振盪または超音波処理する。分析のためにおよそ1mLの戻した溶液を取り出して、HPLCバイアルに入れ得る。

20

【0077】

配合1. (1R) - 1 - [(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ - 3a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチルアミン塩酸塩の調製

塔頂攪拌機、窒素掃引、温度読み取り付き熱電対、1Lの添加漏斗、表面下気体分散管、および補助加熱装置/冷却装置を装着した20LのChemglass(登録商標)ジャケット付き反応装置に、8.0Lの無水メチルtert-ブチルエーテルを装填した。冷却装置は-40に設定した。溶剤を攪拌しながら-31.3に冷却した。次に温度を-25.7~-10.0に保ちながら、1.75時間かけて714.4g(19.71mol、5.0eq)のHCl(g)を表面下に添加した。次に1.6235kg(3.964mol)のN,N-ビス(トリメチルシリル)-(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ - 3a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチルアミン(米国特許公開第2005/0240047号明細書(Pickersgillら)で開示されるのと同様の方法によって得られる)を2.1Lのメチルtert-ブチルエーテルに溶解した。次に反応温度を-25~-10に保ちながら、40分間かけて溶液をHCl溶液に添加した。添加完了後、反応を周囲温度に加熱して冷却装置を停止させた。反応を周囲温度に暖まらせて、一晚攪拌した。翌朝のGC分析は、反応が完了したことを示した。次に反応を回転蒸発器上で1~2Lの体積に濃縮した。3Lのヘプタンを混合物に添加して蒸留を継続し、3Lの留出物をさらに除去した。次に1Lの留出物を除去しながら、6Lのヘプタンを小分けしてさらに添加した。前述のとおりによりに装備を施した20LのChemglass(登録商標)ジャケット付き反応装置に生成混合物を移し、周囲温度で緩慢に一晚攪拌した。翌朝混合物を-15および-10に冷却し、1時間攪拌した。1号Whatman(登録商標)濾紙を装着した中型焼結ガラス濾過用漏斗を通して、生成物を濾過した。生成ケーキを2Lの冷(0)ヘプタンで洗浄し、窒素パージした真空下(29mmHg)オープン内において35で乾燥させた。収率は996.0g(84%)で純度は9

30

40

50

3.9 A % であり、ジアステレオマー比は 98.75 : 1.25 (d.e. = 97.5 %) であった。

【0078】

配合 2.6 - (2S, 3R) - N - [(1R) - 1 - (1, 3, 6, 2 - ジオキサザポロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - {(6 - フェニルピリジン - 2 - イル)ホルムアミド}ブタンアミド (すなわち化合物 10) の調製

工程 A. 6 - フェニル - ピリジン - 2 - 塩化カルボニルの調製

塔頂攪拌機、熱電対、デジタル式温度調節器付き加熱マントル、冷却管、および窒素出入口を装着した 2 L の三口丸底フラスコに、100.0 g (0.502 mol) の 6 - フェニル - 2 - ピリジンカルボン酸および 1500 mL のトルエン (Kf < 0.02 重量 %) を装填し、次に 40 に加温した。次に添加漏斗を通じて 20 分間かけて、塩化チオニル (110 mL; 1.51 mol, 3 eq) を薄いスラリーに添加した。薄いスラリーを 75 に加熱して、それが透明溶液になるまで一晩攪拌した (典型的に 10 ~ 16 時間)。反応をメチルエステル誘導体としての変換について、HPLC でアッセイした。反応混合物を室温に冷却した後、溶剤および過剰な塩化チオニルを次のようにして真空内で除去した。40 (浴温) 完全真空下で反応混合物を元の体積のおよそ 1/3 に揮散し (約 500 mL)、次に (1000 mL) の新鮮なトルエンを添加した。濃縮を継続し、元の体積の 1/3 (約 500 mL) に再度揮散して、1000 mL の新鮮なトルエンを用いた再希釈がそれに続いた。除去されたトルエンの総量は、約 2000 mL であった。

10

【0079】

工程 B. (2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [オキソ - 2 - (6 - フェニル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - 酪酸の調製

3 L の三口丸底フラスコに、塔頂攪拌機、熱電対、分圧均一化滴下漏斗、窒素出入口、および氷/水冷却槽を装着した。62.8 g (0.53 mol) の L - スレオニンを入れて、117 g (1.1 mol) の炭酸ナトリウムおよび 1500 mL の脱イオン水がそれに続いた。水溶液を 10.0 に冷却した。この間に、工程 A で調製した酸塩化物/トルエン溶液を添加漏斗に装填した。このトルエン溶液を約 10 でおよそ 10 分間かけて水性反応に滴下して添加した。追加が完了したら反応を室温 (約 22 ~ 25) に加温して、それが HPLC 分析によって完了したことが示されるまで激しく攪拌した (典型的に約 3 時間)。次に反応混合物を分液漏斗に移し、2 層を分離させた。次に下の水相を反応フラスコに装填した。次にメタノール (800 mL) を混合物に添加して、温度を 15 ~ 20 に保ちながら 2.5 M の HCl (約 850 mL) による pH 調節 (標的 pH = 1 ~ 2) がそれに続いた。約 pH = 5 でいくらかのガス放出が起き、pH = 3 での生成物沈殿がそれに続いた。pH 調節後にスラリーを室温で 30 分間攪拌した。真空濾過によって白色固形物を収集し (母液の損失 < 2 mg/mL)、脱イオン水 (2 x 500 mL) で洗浄して、次に窒素掃引した真空オープン内において 40 で恒量に乾燥させ、HPLC 純度 99 A % (95 重量 %) の 141 g (0.471 mol, 94 %) の標題化合物を得た。

30

¹H NMR (d6 - DMSO, 400 MHz) 12.9 (s, 1H, b), 8.71 (d, 1H, J = 9.16 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.24 Hz), 8.1 (m, 3H), 8.03 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.55 (m, 3H), 5.34 (s, 1H, b), 4.46 (dd, 1H, J = 2.52, 9.16 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 1.92, 6.24 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.4 Hz)。

40

【0080】

工程 C. N - [(1S, 2R) - 1 [[[(1R) - 1 - 1 [(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ - 3a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサポロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチル]アミノ]カルボニル]2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - フェニル - 2 - ピリジンカルボキサミドの調製

熱電対、インペラ付き攪拌軸、添加漏斗、および低温再循環槽を装着した 10 L のジャケット付き反応容器に、156.1 g (0.52 mol, 1.0 eq) の (2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [オキソ - 2 - (6 - フェニル - ピリジン - 2 - イル) - エチル

50

} - 酪酸 (工程 B で調製された)、218.8 g (0.575 mol、1.1 eq) の O
 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N'N' - テトラメチルウロニウム
 ヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)、157.7 g (0.522 mol、1.0 eq)
 の (1R) - 1 - [(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ - 3a, 5, 5 -
 トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 -
 メチルブチルアミン塩酸塩 (配合 1 として調製された) (イソブチルジステレオマー (R : S)
 の 98.8 : 1.2 混合物)]、および 2355 mL の N, N - ジメチルホルム
 アミド (DMF) を装填した。攪拌を開始し、固形物が溶解してから反応混合物を < - 2
 5.0 に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (218.6 mL、162.2 g、1
 .25 mol、2.4 eq) を添加漏斗に装填し、次に - 25 ~ - 30 で約 30 分間
 かけて、反応混合物に滴下して添加した。追加が完了したら、反応を - 30 で 6 時間攪
 拌した。塔頂攪拌機および熱電対を装着した別の 22 L の四つ口反応フラスコに、392
 5 mL の DI 水および 3925 mL の酢酸エチルを装填した。室温で 5 分間かけて、反応
 混合物をこのフラスコに移した。下の水層を分離して廃棄した。3925 mL の DI 水中
 の 393 g のリン酸一ナトリウム一水和物の溶液を調製し、有機相をこの溶液で洗浄した
 。下の水相を再度除去して廃棄した。4710 mL の DI 水中の 376.9 g の炭酸水素
 ナトリウムの溶液を調製し、有機層をこの溶液で洗浄して 2 つの部分に分離させた。再度
 下の水相を分離して廃棄した。3140 mL の DI 水中で 481.4 g の塩化ナトリウム
 を使用して飽和塩化ナトリウム溶液を調製し、有機層をこの溶液で洗浄して層を分離させ
 、下の水相を廃棄した。Norit GAC 1240 + カーボン (157 g) を有機相
 に添加して、懸濁液を室温で一晩攪拌した (13.8 時間)。Whatman GF/C
 ガラス繊維濾紙を通して真空濾過によりカーボンを除去し、次に 350 mL の酢酸エチル
 で洗浄した。濾液を真空下の回転蒸発器上において浴温 33 ~ 44 で濃縮して気泡にし
 、231.5 g (0.422 mol、80.9%) の標題化合物を化学純度 96.4% の
 気泡として得た。スレオニン異性体のレベルは 1.16 A% であった。¹H NMR (d
 6 - DMSO, 400 MHz) 8.98 (d, b, 1H, J = 2.99 Hz), 8.7
 6 (d, 1H, J = 8.55 Hz), 8.2 (m, 3H), 8.11 (t, 1H, J = 7
 .71 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.54 (m, 3H), 5.
 26 (d, 1H, J = 4.95 Hz), 4.49 (dd, 1H, J = 4.22, 8.52
 Hz), 4.13 (m, 2H), 2.6 (m, b, 1H), 2.19 (m, b, 1H),
 2.02 (m, b, 1H), 1.83 (t, 1H, J = 5.38 Hz), 1.75 (s,
 b, 1H), 1.68 (m, b, 1H), 1.62 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1
 .36 (d, 1H, J = 10.05 Hz), 1.3 (m, b, 3H), 1.22 (d, 6
 H, J = 11.65 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.26 Hz), 0.84 (d,
 6H, J = 6.57 Hz), 0.79 (s, 3H)。

【0081】

工程 D . 6 - (2S, 3R) - N - [(1R) - 1 - (1, 3, 6, 2 - ジオキサザボ
 ロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル} - 3 - ヒドロキシ - 2 - {(6 - フェニルピリジ
 ン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタンアミド (すなわち化合物 10) の調製

オプション 1 : 二段階工程

12 L の四つ口丸底フラスコに塔頂攪拌機、熱電対、および窒素出口を装着してから、
 2310 mL のメタノール中の 229.8 g (0.42 mol、1 eq) の N - [(1S
 , 2R) - 1 [[[(1R) - 1 - 1 [(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ
 - 3a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール -
 2 - イル] - 3 - メチルブチル] アミノ] カルボニル] 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 -
 フェニル - 2 - ピリジンカルボキサミド (工程 C で調製された) 溶液を装填した。これに
 3465 mL の n - ヘプタンと、108 g (1.06 mol、2.5 eq) の (2 - メチ
 ルプロピル) ボロン酸と、353 mL の DI 水中の 70 mL (84 g、0.85 mol、
 2.0 eq) の 37% 塩酸溶液とを添加した。攪拌を開始し、二相混合物を室温で 16 時
 間攪拌した。反応混合物を 4 L の分液漏斗に小分けして移し、下のメタノール相を分離し

て反応フラスコに戻した。上のヘプタン層は廃棄した。3465 mLのn-ヘプタンの新鮮な装填を反応に添加し、反応を室温でさらに2時間攪拌した。攪拌を停止して相を分離し、下のメタノール層をn-ヘプタン(2×4600 mL)で抽出した。ヘプタン相を廃棄し、メタノール相を真空内において浴温40で濃縮した。酢酸エチル(4620 mL)を蒸発フラスコに装填して粘着性の黄色残渣を溶解してから、12 Lの反応フラスコに移した。7650 mLのDI水中の665.4 gの炭酸水素ナトリウム溶液を調製して使用し、酢酸エチル層を2回に分けて洗浄した(1×4000 mLおよび1×3850 mL)。2700 mLのDI水中の1059.7 gの塩化ナトリウム溶液を調製して、酢酸エチル相を洗浄するのに使用した。

【0082】

層の分離後、酢酸エチル層を47.3 g(0.45 mol、1.1 eq)のジエタノールアミンで処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。密閉濾過フラスコを使用して沈殿固形物を真空濾過により収集し、湿潤ケーキを500 mLの酢酸エチルで洗浄した。密封濾過用漏斗をグローブボックスに移し、そこで開封して481.8 gの湿潤ケーキを2つのパイレックス(登録商標)乾燥トレーに移し、次にそれを真空オープンに入れた。生成物を50、23.5 Hgで27時間かけて恒量に乾燥させ、化学純度98.6%でキラル純度98.8% deの179.7 g(0.372 mol、88.8%)の標題化合物を得た。¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) 8.8(d, 1H, J=8.52 Hz), 8.2(m, 3H), 8.1(t, 1H, J=7.68 Hz), 8.0(dd, 1H, J=6.7, 0.9 Hz), 7.5(m, 3H), 7.2(d, 1H), 6.5(t, b, 1H), 5.1(d, 1H, J=4.92 Hz), 4.5(dd, 1H), 4.2(m, 1H), 3.6(m, 2H), 3.5(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(m, 2H), 1.6(m, 1H), 1.3(m, 1H), 1.2(m, 1H), 1.1(d, 3H, J=6.32 Hz), 0.8(2d, 6H, J=6.68, 6.52 Hz)。

【0083】

オプション2：一段階工程

50 mLの三口丸底フラスコに熱電対、攪拌棒、窒素出入口、加熱マントル、および温度調節器を装着した。フラスコに2.0 g(3.65 mmol、1.0 eq)のN-[(1S, 2R) - 1 [[(1R) - 1 - 1 [(3aS, 4S, 6S, 7aR) - ヘキサヒドロ - 3a, 5, 5 - トリメチル - 4, 6 - メタノ - 1, 3, 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチル] アミノ] カルボニル] 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - フェニル - 2 - ピリジンカルボキサミド(工程Cで調製された)および20 mLのMTBEを装填した。全ての固形物が溶解するまで、反応混合物をおよそ10分間攪拌した。シリンジを通じて、ジエタノールアミン(0.44 mL、0.48 g、4.57 mmol、1.25 eq)を2滴のメタンスルホン酸と共に淡黄色の溶液に装入し、混合物を50に加熱した。およそ30分後、白色沈殿物が形成し始めた。攪拌を一晩継続してから室温に冷却した。固形物を真空濾過によって収集し、MTBE(1×20 mL)で洗浄し、次に真空下において60で一晩乾燥させて、0.92 g(1.9 mmol、52%)の標題化合物を化学純度91.9%およびキラル純度>99.5% deの白色固体として得た。

【0084】

工程E(任意) . 6 - (2S, 3R) - N - [(1R) - 1 - (1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (6 - フェニルピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタンアミド(すなわち化合物10)の精製

2 Lの四つ口丸底フラスコに塔頂攪拌機、熱電対、冷却管、加熱マントル、温度調節器、および窒素出口を装着してから、175 g(0.363 mol)の6 - (2S, 3R) - N - [(1R) - 1 - (1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (6 - フェニルピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタンアミド(工程で調製されたD)および1400 mL(8×容積)の95%エタノー

10

20

30

40

50

ルを装填した。攪拌を開始して、得られた懸濁液を75.7 で21分間加熱した。温度に達したら、溶液を74.9~75.8 で80分間攪拌してから2.7 で80分間冷却した。次に反応スラリーを2.2~6.0 で一晚(17時間)攪拌して、生成物を完全に結晶化させた。沈殿した固形物を密閉濾過フラスコを使用して真空濾過によって収集し、湿潤ケーキを350 mLの95%エタノールで洗浄した。密封した濾過用漏斗をグローブボックスに移し、そこで開封して203.8 gの湿潤ケーキをパイレックス(登録商標)乾燥トレイに移し、次にそれを真空オープンに入れた。生成物を50、23.5のHgで19時間かけて恒量に乾燥させ、化学純度99.76%および光学的純度>99.8% deの147.3 g(0.306 mol、84.2%)の標題化合物を得た。

【0085】

配合3. [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[[(6-フェニルピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-1-オキソブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ポロニン酸(すなわち化合物1)の調製

熱電対、攪拌棒、および窒素出口を装着した50 mLの三口丸底フラスコに、1.65 g(3.4 mmol)の化合物10(化学純度=99.5%、キラル純度>99.5% de)、17 mLのメチルイソブチルケトン、および1.7 mLの2 N塩酸を装填した。混合物を一晚攪拌した。反応層を分離させ、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して乾燥するまで真空内で蒸発させた。残渣をペンタン中で研和して、得られた白色固形物を真空濾過により収集してから、真空オープン内で60 で一晚乾燥し1.26 g(3.1 mmol、90%)の標題化合物を得た。HPLCは99.6 A%の純度を示す。キラル純度>99.5% de。¹H NMR(d4-MeOD, 400 MHz) 8.17(m, 2H), 8.13(m, 1H), 8.05(m, 2H), 7.5(m, 3H), 4.75(d, 1H, J=3.04 Hz), 4.42(dq, 1H, J=2.92, 6.4), 2.7(t, b, 1H), 1.61(m, 1H), 1.35(t, 2H, J=7.48 Hz), 1.29(d, 3H, J=6.36 Hz), 0.89(d, 6H, J=6.52 Hz)。

【0086】

配合4. (2S)-N-[(1R)-1-(1, 3, 6, 2-ジオキサザポロカン-2-イル)-3-メチルブチル]-3-フェニル-2-(ピラジン-2-イルホルムアミド)プロパンアミド(すなわち化合物13)の調製

工程A. ピラジン-2-塩化カルボニルの調製

攪拌棒、熱電対、デジタル式温度調節器付き加熱マントル、冷却管、および窒素出入口を装着した500 mLの三口丸底フラスコに、15 g(0.12 mol)のピラジンカルボン酸、225 mLのトルエン(Kf<0.02重量%)、および26.4 mL(43 g、0.36 mol)の塩化チオニルを装填した。薄いスラリーを75 に加熱して、一晚攪拌した(10~16時間)。反応混合物を室温に冷却後、溶剤および過剰な塩化チオニルを次のようにして真空内で除去した。完全真空下において60 (浴温)で反応混合物を元の体積のおよそ1/3に揮散し、次に(175 mL)の新鮮なトルエンを添加した。濃縮を継続し、元の体積の1/3に再度揮散して、225 mLの新鮮なトルエンを用いた再希釈がそれに続き、トルエン溶液中のピラジン酸塩化物を得た。

【0087】

工程B. (S)-3-フェニル-2-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸の調製

第2の500 mL三口丸底フラスコに攪拌棒、熱電対、分圧均一化滴下漏斗、窒素出入口、および氷/水冷却槽を装着した。20.2 g(0.122 mol)のL-フェニルアラニンを添加し、28.2 g(0.266 mol)の炭酸ナトリウムおよび225 mLの脱イオン水がそれに続いた。水溶液を10.0 に冷却した。この間に、工程Aで調製した酸塩化物/トルエン溶液(約125 mL)を添加漏斗に装填した。このトルエン溶液を約10 でおよそ10分間かけて水性反応に滴下して添加した。追加が完了したら反応を室温(約22~25)に加熱して、3時間にわたり激しく攪拌した。次に反応混合物

10

20

30

40

50

を分液漏斗に移し、2層を分離させた。次に下の水相を反応フラスコに装填した。次にメタノール(125 mL)を赤い溶液に添加して、温度を15~20 に保ちながら3.0 MのHCl(約175 mL)によるpH調節(標的pH=1~2)がそれに続いた。約pH=5でいくらかのガス放出が起き、pH=3での生成物沈殿がそれに続いた。pH調節後に、スラリーを周囲温度で室温で30分間攪拌した。得られたピンク色の固形沈殿物を真空濾過によって収集し(母液の損失<2 mg/mL)、脱イオン水(1×50 mL)で洗浄して、次に窒素掃引した真空オープン内において40 で恒量に乾燥させ、HPLC純度99A%の11.92 g(0.43.9 mmol、36%)の標題化合物を得た。¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) 13.04(s, 1H), 9.14(d, 1H, J=1.44 Hz), 8.88(dd, 2H, J=2.48, 6.16 Hz), 8.75(dd, 1H, J=1.52, 2.4 Hz), 7.25(m, 4H), 7.18(m, 1H), 4.75(dt, 1H, J=5.48, 8.08 Hz), 3.2(dd, 2H, J=1.79, 5.32 Hz)。

【0088】

工程C.N-[(1S)-1[[[(1R)-1-[3aS, 4S, 6S, 7aR]-ヘキサヒドロ-3a, 5, 5-トリメチル-4, 6-メタノ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチル]アミノ]カルボニル]-2-ベンジル]2-ピラジンカルボキサミドの調製

攪拌棒、添加漏斗、熱電対、窒素出入口および冷却槽を装着した500 mLの三口丸底フラスコに、11 g(99.9 mmol)の(S)-3-フェニル-2-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸(工程Bの生成物)、15.5.0 g(40.6 mmol)のO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N'N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)、12.2 g(40.6 mmol)の(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-ヘキサヒドロ-3a, 5, 5-トリメチル-4, 6-メタノ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミン塩酸塩(イソブチルジアステレオマー(R:S)の87:13混合物)、および165 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)を装填した。淡黄色の反応溶液を-35 に冷却し、12.6 g(17 mL、97.3 mmol)のN, N-ジ-イソプロピルエチルアミンを-34 ~ -35 で6分間かけて滴下して添加した。次に得られた溶液を-40~-11で一晩攪拌した。反応混合物を600 mLの1:1冷水/酢酸エチル混合物上でクエンチした。分液漏斗に移した後、層が分離した。次に有機相を10%水性リン酸水素ナトリウム(1×200 mL)、8%水性炭酸水素ナトリウム(2×200 mL)、および飽和塩化ナトリウム(1×200 mL)で連続的に洗浄した。生成物溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に濾過した。濾液を真空内で乾燥するまで蒸発させて、19.57 g(37.7 mmol、93%)の標題化合物をHPLC純度92A%の淡褐色の気泡として得た。¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) 9.15(d, 1H, J=1.44 Hz), 8.87(d, 1H, J=2.48 Hz), 8.7(m, 3H), 7.25(m, 4H), 7.18(m, 1H), 4.89(q, 1H, J=6.88, 15.4 Hz), 4.13(dd, 1H, J=1.8, 8.56 Hz), 3.15(d, 2H, J=6.88 Hz), 2.7(m, b, 1H), 2.22(m, b, 1H), 2.05(m, b, 1H), 1.87(t, 1H, J=5.40 Hz), 1.81(s, b, 1H), 1.67(d, b, 1H), 1.52(m, b, 1H), 1.13-1.33(m, 9H), 0.83(dd, 6H, J=2.48, 6.56 Hz), 0.80(s, 3H)。

【0089】

工程D.(2S)-N-[(1R)-1-(1, 3, 6, 2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル]-3-フェニル-2-(ピラジン-2-イルホルムアミド)プロパンアミド(すなわち化合物13)の調製

1 Lの四つ口丸底フラスコに塔頂攪拌機、熱電対、および窒素出入口を装着し、次に19.0 g(36.6 mmol)のN-[(1S)-1[[[(1R)-1-[(3aS,

10

20

30

40

50

4 S , 6 S , 7 a R) - ヘキサヒドロ - 3 a , 5 , 5 - トリメチル - 4 , 6 - メタノ - 1 , 3 , 2 - ベンゾジオキサボロール - 2 - イル] - 3 - メチルブチル] アミノ] カルボニル] - 2 - ベンジル] 2 - ピラジンカルボキサミド (工程 C で調製された) 、 9 . 3 2 g (9 1 . 5 m m o l) のイソブチルポロン酸、 1 9 0 m L のメタノール、 3 4 . 7 m L (6 9 . 4 m m o l) の 2 M 水性塩酸、 および 2 8 5 m L のヘプタンを装填した。 I P C が面積で < 2 % の出発原料が残留することを示すまで、二相反応を室温で一晩攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、層を分離させた。下のメタノール層をヘプタン (2 × 2 5 0 m L) で洗浄してから、 1 L の丸底フラスコに取り出して乾燥するまで真空内で蒸発させた。得られた残渣を 3 0 0 m L の酢酸エチルで溶解し、それを 8 % 水性炭酸水素ナトリウム (2 × 2 0 0 m L) および鹼水 (1 × 3 0 0 m L) で洗浄してから、前述のとおり

10

【 0 0 9 0 】

酢酸エチル溶液に 4 . 1 g (3 8 . 4 m m o l) のジエタノールアミンを添加して、混合物を室温で週末にかけて攪拌した。得られた固形物を真空濾過により収集して酢酸エチル (1 × 3 0 m L) で洗浄し、次に真空オープン内で 5 0 で一晩乾燥させて、標題化合物を白色固形物 (1 5 . 8 g 、 3 4 . 9 m m o l 、 9 5 . 2 %) として得て、それは H P L C によって 9 1 : 9 のジアステレオマー混合物 (すなわち 8 2 % d e) であることが示された。

【 0 0 9 1 】

工程 E (任意) . (2 S) - N - [(1 R) - 1 - (1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - フェニル - 2 - (ピラジン - 2 - イルホルムアミド) プロパンアミド (すなわち化合物 1 3) の精製

20

工程 D で調製された (2 S) - N - [(1 R) - 1 - (1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - フェニル - 2 - (ピラジン - 2 - イルホルムアミド) プロパンアミドを攪拌棒、熱電対、加熱マントル、調節器、冷却管、および窒素出入口を装着した 2 5 0 m l の三つ口丸底フラスコに装填した。次にエタノール (無水、 1 2 8 m L) をフラスコに装填して、加熱して還流させた。固形物の全部は溶解せず、これらは真空濾過によって除去され、後に望まれない異性体に富むことが示された (2 : 8) 。濾液を丸底フラスコに戻し、室温に冷却して生成物を結晶化して真空濾過により単離し、冷無水エタノール (1 × 5 0 m l) で洗浄して、真空オープン内で 5 0 で一晩乾燥させて、 1 1 . 6 g (2 5 . 6 m m o l 、 7 0 %) の標題化合物をジアステレオマー (すなわち 8 8 % d e) の 9 4 : 6 混合物として得た。化学純度は > 9 9 . 9 A % であった。 $^1\text{H NMR}$ (d 6 - DMSO , 4 0 0 M H z) 9 . 1 0 (d , 1 H , J = 1 . 4 H z) , 8 . 8 8 (d , 1 H , J = 2 . 4 8 H z) , 8 . 8 3 (d , 1 H , J = 8 . 8 4 H z) , 8 . 7 5 (d d , 1 H , J = 1 . 5 2 , 2 . 3 2 H z) , 7 . 3 (m , 5 H) , 6 . 5 5 (s , b , 1 H) , 4 . 7 5 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 5 5 (m , 1 H) , 3 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 9 - 3 . 2 (m , 4 H) , 2 . 8 (m , 1 H) , 2 . 7 (m , 2 H) , 1 . 5 6 (m , 1 H) , 1 . 3 3 (d t , 1 H , J = 4 . 0 4 , 1 3 . 8 0 H z) , 1 . 1 8 (d t , 1 H , J = 3 . 4 8 , 9 . 8 8 H z) , 0 . 8 (d d , 6 H , J = 6 . 6 4 , 1 2 . 5 6 H z) 。

30

40

【 0 0 9 2 】

配合 5 . ボルテゾミブの調製

1 0 0 m l の三つ口丸底フラスコに攪拌棒、熱電対、および窒素出入口を装着し、次に 5 . 0 g (1 0 . 4 m m o l) の (2 S) - N - [(1 R) - 1 - (1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル] - 3 - フェニル - 2 - (ピラジン - 2 - イルホルムアミド) プロパン - アミド (すなわち化合物 1 3) 、 5 0 m l のメタノール、および 1 0 . 4 m l の 2 N 水性塩酸を装填した。反応を室温で一晩攪拌してから、真空内において 4 0 で溶剤を除去した。得られた残渣を 5 0 m L の酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム (1 × 5 0 m L) で洗浄してから、真空内で乾燥するまで有機体を再度濃縮した。次に残渣を窒素下で 5 0 m L のペンタンにより室温で一晩研和した。得

50

られた易流動性固形物を真空濾過によって収集し、ペンタン(1×20ml)で洗浄して、次に真空オープン内において30℃で一晩乾燥させ、3.29g(8.56mmol、82.3%)の標題化合物を白色固形物として得た。HPLC分析は、化学純度>99.8A%および93.5:6.5のジアステレオマー比(すなわち87%de)を示した。¹H NMR(d₄-MeOH, 400MHz) 9.15(d, 1H, J=1.36Hz), 8.77(d, 1H, J=2.48Hz), 8.68(dd, 1H, J=1.52, 2.44Hz), 7.27(m, 4H), 7.21(m, 1H), 5.05(t, 1H, J=7.68Hz), 3.2(m, 2H), 2.66(t, 1H, J=7.56Hz), 1.39(m, 1H), 1.17(t, 2H, J=7.12Hz), 0.83(dd, 6H, J=5.32, 6.40Hz)。

10

【0093】

配合6.6-フェニル-ピリジン-2-カルボン酸{(1S, 2R)-1-[(R)-1-(4, 8-ジメチル-[1, 3, 6, 2-ジオキサボロカン-2-イル])-3-メチルブチルカルバモイル]-2-2-ヒドロキシプロピル}アミド(すなわち化合物11)の調製

50mLの四つ口丸底フラスコに攪拌棒、熱電対、温度調節器付き加熱マントル、冷却管、および窒素入口を装着し、次に2.0g(3.65mmol)のN-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-1[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-ヘキサヒドロ-3a, 5, 5-トリメチル-4, 6-メタノ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチル]アミノ]カルボニル]2-ヒドロキシプロピル]-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド(化学純度=95.7%、キラル純度は約97.5%de(N-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-1[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-ヘキサヒドロ-3a, 5, 5-トリメチル-4, 6-メタノ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチル]アミノ]カルボニル]2-ヒドロキシプロピル]-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミドを作成するのに使用された、(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-ヘキサヒドロ-3a, 5, 5-トリメチル-4, 6-メタノ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロール-2-イル]-3-メチルブチルアミンは、97.5%deを有したという事実に基づく)、30mLのt-ブチルメチルエーテル(MTBE)、および0.61g(94.56mmol、1.25eq)のジイソプロパノールアミンを装填した。得られた黄色溶液を20~25℃で16時間攪拌し、その時点で少量の固形物のみが形成した。追加的な1.2g(9mmol、2.5eq)のジイソプロパノールアミンを装填し、混合物を40℃で16時間加熱してから、室温に冷却した。白色固形物を真空濾過により収集して15mLのMTBEで洗浄し、次に真空下において33℃で一晩乾燥させて、¹H NMRに基づいて1.31g(2.55mmol、70%)の所望の生成物を得た。HPLCによる化学純度は96.8A%であり、ジアステレオマーは検出されなかった(>99.8%de)。

20

30

【0094】

実施例1: 配合1の凍結乾燥ケーキの調製

表1は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のマンニトールとヒドロキシプロピル-β-D-シクロデキストリン(KLEPTOSE(登録商標)HP)の溶液を調製した。化合物1の完全な溶解(外観検査)が起きるまで、ポリソルベート20、tert-ブタノール、および化合物1を周囲温度で攪拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、マンニトール/シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで攪拌し、次に0.22μmのPVDFフィルター(STERICUP(登録商標)、Millipore, Billerica, MA)を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過した溶液を凍結乾燥のために、10mLの透明ガラスタイプIバイアルに充填した。実施例7に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

40

【0095】

実施例2: 配合2の凍結乾燥ケーキの調製

50

表 1 は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン (K L E P T O S E (登録商標) H P) 溶液を調製した。別の密閉容器内で、化合物 1 の完全な溶解 (外観検査) が起きるまで、tert - ブタノールおよび化合物 1 を周囲温度で撹拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで撹拌し、次に 0 . 2 2 μ m の P V D F フィルター (S T E R I C U P (登録商標) 、 M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A) を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過された溶液を凍結乾燥のために、10 mL の透明ガラスタイプ I バイアルに 4 mL 満たした。実施例 7 に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

10

【 0 0 9 6 】

実施例 3 : 配合 3 の凍結乾燥ケーキの調製

表 1 は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のマンニトールの溶液を調製した。別の密閉容器内で、化合物 1 の完全な溶解 (外観検査) が起きるまで、tert - ブタノールおよび化合物 1 を周囲温度で撹拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、マンニトール溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで撹拌し、次に 0 . 2 2 μ m の P V D F フィルター (S T E R I C U P (登録商標) 、 M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A) を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過された溶液を凍結乾燥のために、10 mL の透明ガラスタイプ I バイアルに 4 mL 満たした。実施例 7 に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

20

【 0 0 9 7 】

実施例 4 : 配合 4 の凍結乾燥ケーキの調製

表 1 は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のマンニトールとヒドロキシプロピル - シクロデキストリン (K L E P T O S E (登録商標) H P) の溶液を調製した。別の密閉容器内で、化合物 1 の完全な溶解 (外観検査) が起きるまで、tert - ブタノールおよび化合物 1 を周囲温度で撹拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、マンニトール / シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで撹拌し、次に 0 . 2 2 μ m の P V D F フィルター (S T E R I C U P (登録商標) 、 M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A) を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過された溶液を凍結乾燥のために、10 mL の透明ガラスタイプ I バイアルに満たした。実施例 7 に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

30

【 0 0 9 8 】

実施例 5 : 配合 5 の凍結乾燥ケーキの調製

表 1 は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン (K L E P T O S E (登録商標) H P) の溶液を調製した。別の密閉容器内で、ポリソルベート 20、tert - ブタノール、および化合物 1 を化合物 1 の完全な溶解 (外観検査) が起きるまで周囲温度で撹拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで撹拌し、次に 0 . 2 2 μ m の P V D F フィルター (S T E R I C U P (登録商標) 、 M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A) を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過された溶液を凍結乾燥のために、10 mL の透明ガラスタイプ I バイアルに 4 mL 満たした。実施例 7 に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

40

【 0 0 9 9 】

実施例 6 : 配合 6 の凍結乾燥ケーキの調製

表 1 は、この実施例で使用された成分の代表的な量を示す。無菌注射用水中のマンニトールおよびヒドロキシプロピル - シクロデキストリン (K L E P T O S E (登録商標) H P) の溶液を調製した。ポリソルベート 20、化合物 1、およびマンニトール / シク

50

ロデキストリン溶液の約 1 / 10 を化合物 1 の完全な溶解（外観検査）が起きるまで約 35 で攪拌した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、残りのマンニトール / シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで攪拌し、次に 0.22 μm の P V D F フィルター（S T E R I C U P（登録商標）、M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A）を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過された溶液を凍結乾燥のために、10 mL の透明ガラスタイプ I バイアルに 4 mL 満たした。実施例 7 に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥ケーキを得た。

【0100】

【表 2】

表 1

成分 (mg/g)	配合 1	配合 2	配合 3	配合 4	配合 5	配合 6
化合物 1	1	1	1	1	1	1
ポリソルベート 20	20	-	-	-	20	20
Kleptose® HP	49	50	-	49	49	49
マンニトール	39.2	-	50	39.2	-	39.2
無菌注射用水	618	637	637	598.8	618	890.8
Tert-ブタノール	312*	312	312*	312*	312*	-
(総乾燥質量)(mg)	(109.2)	(51)	(51)	(89.2)	(70)	(109.2)
総 (mg)	1000	1000	1000	1000	1000	1000

* 配合中の 40% tert-ブタノール v/v に相当する (密度 0.78)

【0101】

実施例 7 : 凍結乾燥工程 - 方法 A

この実施例は、本明細書に記載される配合で使用するのに適した 1 つの好ましい凍結乾燥サイクルについて記載する。L A B C O N C O T R I A D（登録商標）凍結乾燥機を使用して、溶液を約 0 の棚温度で装入し、次に約 - 40 の凝結温度にする。凍結乾燥工程の第 1 の区域では棚温度を - 30（5 / 分）に上昇させ、圧力を 100 μ パールにして 0.2 時間保持する。凍結乾燥工程の第 2 の区域では、棚温度を 20（2 / 分）に上昇させて 4 時間保持する。凍結乾燥工程の第 3 の区域では、棚温度 30（2 / 分）に上昇させて 18 時間保持する。凍結乾燥工程の終わりに、バイアルを真空下で密閉した。凍結乾燥機から取出した後、ゴム栓の上にアルミニウムシールを圧着させた。

【0102】

実施例 8 : 凍結乾燥工程 - 方法 B

例えばポリソルベートなどの界面活性剤を含有する配合では、以下の凍結乾燥工程を使用し得る。溶液を約 - 40 で凍結し、約 5 時間保持する。一次乾燥では、約 80 μ m で真空にして約 25 に上昇させて 18 時間保持する。二次乾燥は約 25 で実施し、10 時間保持する。

【0103】

実施例 9 : 凍結乾燥工程 - 方法 C

t e r t - ブタノールを含有する配合では、以下の凍結乾燥工程を使用し得る。溶液を約 - 40 で凍結し、約 4 時間保持する。約 - 11 に上昇させて約 4 時間保持し、次に約 - 40 に上昇させて約 4 時間保持する。一次乾燥では、約 80 μ m で真空にして約 25 に上昇させ、約 18 時間保持する。二次乾燥では約 30 に上昇させて、約 20 時間保持する。

【0104】

10

20

30

40

50

実施例 10：凍結乾燥法前の配合 2、3、および 4 の評価

配合 2、3、および 4 について凍結乾燥前の溶液の分析を t_0 および 25 および 60 % 相対湿度で 48 時間の保存後に実施した。結果を下の表 2 に示す。2、3、および 4 の各配合は、無色透明溶液であった。保存期間中の純度の変化は実験誤差内であり、顕著と見なされなかった。

【0105】

【表 3】

表 2

時間	属性	配合 2	配合 3	配合 4
T0	外観	無色透明溶液		
	アッセイ(mg/mL)	1.02	1.02	0.97
	化合物 1 純度(%)	97.1	97.8	96.4
	pH	7.7	6.0	5.8
25°C/60%RH で 48 時間後	外観	無色透明溶液		
	アッセイ(mg/mL)	0.94	0.96	0.97
	化合物 1 純度(%)	96.6	97.8	96.2
	pH	ND	ND	5.8

化合物 1 の純度%は、以下の式を使用して計算される。

$$(\text{化合物 1 の面積} \div \text{注入サンプルの総面積}) \times 100\% = \text{化合物 1 の純度}(\%)$$

【0106】

実施例 11：凍結乾燥した配合 2 の評価

凍結乾燥ケーキを 40 および相対湿度 75 % で 15 日間、1 ヶ月間、2 ヶ月間、および 3 ヶ月間にわたり保存した後の水戻しプロフィールおよび安定性について、配合 2 を評価した。サンプルを 3.8 mL の脱イオン水で戻した。凍結乾燥後、配合 2 は溶解が非常に困難な白色粉末であった。激しく手で振盪しても微粒子が溶液中に残るのが観察された。0.45 mm フィルターを通して溶液を濾過し、HPLC によって分析した。結果を表 3A に示す。

【0107】

【表 4】

表 3A：配合 2 の評価

試験	開始時	15 日間	1 ヶ月間	2 ヶ月間	3 ヶ月間*
外観	白色粉末、溶解困難 (手による激しい振盪を要する) 微粒子が懸濁状態にある泡立つ濁った溶液				
pH(n=3)	7.5	7.2	7.5	6.8	6.8
HPLC による化合物 1 のアッセイ (n=3)(mg/mL)	0.96±0.7% RSD		NA		
HPLC による化合物 1 の純度 (%)	97.2	96.5	96.5	96.6	96.0

【0108】

実施例 12：凍結乾燥した配合 3 の評価

凍結乾燥ケーキを 40 および相対湿度 75 % で 15 日間、1 ヶ月間、2 ヶ月間、および 3 ヶ月間にわたり保存した後の水戻しプロフィールおよび安定性について、配合 3 を評

価した。サンプルを 3.8 mL の脱イオン水で戻した。凍結乾燥後、配合 3 は溶解が非常に困難な白色粉末であった。激しく手で振盪しても微粒子が溶液中に残るのが観察された。0.45 mm フィルターを通して溶液を濾過し、HPLC によって分析した。結果を表 3 B に示す。

【0109】

【表 5】

表 3B：配合 3 の評価

試験	開始時	15 日間	1 ヶ月間	2 ヶ月間	3 ヶ月間*
外観	白色粉末、溶解困難 (手による激しい振盪を要する) 微粒子が懸濁状態にある泡立つ濁った溶液				
pH	5.7	6.0	5.9	5.4	5.4
HPLC による化合物 1 のアッセイ (n=3)(mg/mL)	0.81±1.1% RSD			NA	
HPLC による化合物 1 の純度 (%)	98.0	97.0	97.0	96.5	96.2

10

【0110】

実施例 13：配合 4 の評価

凍結乾燥ケーキを 40 および相対湿度 75 % で 15 日間、1 ヶ月間、2 ヶ月間、および 3 ヶ月間にわたり保存した後の水戻しプロフィールおよび安定性について、配合 4 を評価した。サンプルを 3.64 mL の脱イオン水で戻した。シクロデキストリンのみを含有する配合 2、およびマンニトールのみを含有する配合 3 とは対照的に、シクロデキストリンとマンニトールの双方を含有する配合 4 は凍結乾燥後に、30 秒以内に容易かつ迅速に溶解して、無色透明で微粒子を含まない溶液を形成する白色粉末であった。さらに加速条件下における 3 ヶ月間にわたる保存後、配合 2 および 3 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は 1 % を超えて低下したが、配合 4 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は安定しており、薬剤純度低下を示さなかった。結果を表 3 C に示す。

20

【0111】

30

【表 6】

表 3C：配合 4 の評価

試験	開始時	15 日間	1 ヶ月間	2 ヶ月間	3 ヶ月間
外観	白色粉末、容易かつ迅速に溶解する(<30秒間) 無色透明溶液				
pH	5.8	5.5	5.4	5.5	5.6
HPLC による化合物 1 のアッセイ (n=3)(mg/mL)	0.94±0.3% RSD			NA	
HPLC による化合物 1 の純度 (%)	96.1	96.4	96.4	96.4	96.5
RRT1.61	0.06	0.05	0.05		

40

【0112】

実施例 14：配合 1、5、および 6 の水戻し時の評価

配合 1、5、および 6 をそれらの水戻しプロフィールについて評価した。各配合のサンプルは無菌注射用水で戻した。1~6 の各配合で 90 秒以内に溶解が起き、無色透明の微粒子を含まない溶液が生じた。水戻しに際して、沈殿する固形物は観察されなかった。配合 5 は約 2 分で溶解して、微粒子を含まない無色透明溶液を生じた。

50

【 0 1 1 3 】

実施例 15：配合 4 の凍結乾燥後の残留 *tert*-ブタノールの測定

ガスクロマトグラフィーヘッドスペース法を使用して、*tert*-ブタノールのレベルを測定した。配合 4 の凍結乾燥後に、約 2.73% w/w ~ 約 2.85% w/w が凍結乾燥ケーキ中に検出されると判定された。

【 0 1 1 4 】

実施例 16：配合 1 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

凍結乾燥した配合 1 について 6 ヶ月間安定性研究を実施した。環境相対湿度で約 5%、約 60% 相対湿度で約 25%、および約 75% 相対湿度で約 40% の 3 つの保存条件を評価した。表 4 はこの安定性研究の結果を示す。6 ヶ月間にわたる保存後、配合 1 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は冷蔵条件下で変化せず、室温条件下で 0.1% 低下し、加速条件下で 1.0% 低下した。

10

【 0 1 1 5 】

【表 7】

表 4：配合 1 の 6 月間貯蔵安定性データ

試験	開始時	5℃/環境 RH	25℃/60% RH	40℃/75% RH
外観	白色	白色	白色	白色
pH	5.7	5.3	5.1	5.2
残留湿度* (%H ₂ O)	1	1.8	1.3	1.4
HPLC による 化合物 1 の純度 (面積%)	98.1	98.1	98.0	97.1

20

*この試験は化合物 1 の毒性のため、プラセボに対して実施した

【 0 1 1 6 】

実施例 17：配合 4 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

凍結乾燥した配合 4 について 6 ヶ月間安定性研究を実施した。環境相対湿度で約 5%、約 60% 相対湿度で約 25%、および約 75% 相対湿度で約 40% の 3 つの保存条件を評価した。表 5 はこの安定性研究の結果を示す。6 ヶ月間にわたる保存後、配合 4 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は冷蔵条件下および室温条件下で変化せず、加速条件下で 0.5% 低下した。

30

【 0 1 1 7 】

【表 8】

表 5：配合 4 の 6 月間貯蔵安定性データ

試験	開始時	5℃/環境 RH	25℃/60% RH	40℃/75% RH
外観	白色	白色	白色	白色
pH	5.5	5.6	5.3	5.2
残留湿度* (%H ₂ O)	1.8	2.0	1.2	1.7
HPLC による 化合物 1 の純度 (面積%)	98.1	98.2	98.1	97.6

40

*この試験は化合物 1 の毒性のため、プラセボに対して実施した

【 0 1 1 8 】

50

実施例 18：配合 5 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

凍結乾燥した配合 5 について 6 ヶ月間安定性研究を実施した。環境相対湿度で約 5%、約 60% 相対湿度で約 25%、および約 75% 相対湿度で約 40% の 3 つの保存条件を評価した。表 6 はこの安定性研究の結果を示す。6 ヶ月間にわたる保存後、配合 5 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は冷蔵条件下で 0.2% 低下し、室温条件下で 1% 低下し、加速条件下で 8.7% 低下した。

【0119】

【表 9】

表 6：配合 5 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

10

試験	開始時	5℃/環境 RH	25℃/60%RH	40℃/75%RH
外観	白色	白色	白色	白色
pH	6.3	6.3	6.0	5.7
残留湿度*(%H ₂ O)	ND	1.7	1.9	2.3
HPLC による 化合物 1 の純度 (面積%)	98.0	97.8	97.0	89.3(n=2)

*この試験は化合物 1 の毒性のため、プラセボに対して実施した

20

【0120】

実施例 19：配合 6 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

凍結乾燥した配合 6 について 6 ヶ月間安定性研究を実施した。環境相対湿度で約 5%、約 60% 相対湿度で約 25%、および約 75% 相対湿度で約 40% の 3 つの保存条件を評価した。表 7 はこの安定性研究の結果を示す。6 ヶ月間にわたる保存後、配合 6 の凍結乾燥ケーキ中の薬剤純度は冷蔵条件下で 0.2% 低下し、室温条件下で 0.9% 低下し、加速条件下で 8.1% 低下した。

【0121】

【表 10】

30

表 7：配合 6 の 6 ヶ月間貯蔵安定性データ

試験	開始時	5℃/環境 RH	25℃/60%RH	40℃/75%RH
外観	白色	白色	白色	白色
pH	5.5	5.5	5.5	5.3
残留湿度*(%H ₂ O)	ND	1.0	1.2	1.4
HPLC による 化合物 1 の純度 (面積%) n=2	97.7	97.5	96.8	89.6(n=2)

*この試験は化合物 1 の毒性のため、プラセボに対して実施した

40

【0122】

先行する実施例によって実証されるように、シクロデキストリンと界面活性剤（すなわち配合 1、5、および 6）またはシクロデキストリンと増量剤（すなわち配合 4）を含む配合は、2 分以内で戻されて無色透明の微粒子を含まない溶液を提供する。シクロデキストリン（すなわち配合 2）または増量剤（すなわち配合 3）のどちらかのみを含む配合は、水戻しに際して微粒子を含まない溶液を生成せず、これらの配合が静脈内用途に不適であることが示唆された。

50

【0123】

さらに先行する実施例は、有機溶剤および増量剤を使用して調製された配合が、これらの成分のいずれもなしに調製されたものよりも安定性が高くあり得ることを実証する（配合1と配合5および6とを比較されたい）。さらに界面活性剤を含めることは、安定性を増大させないようであった（配合1と4とを比較されたい）。

【0124】

とりわけ配合4は、試験された各研究期間にわたって優れた安定性を実証し、水戻しして30秒以内に無色透明で微粒子を含まない溶液を提供した。これらの性質が、配合4を注射用途にふさわしいものにする。

【0125】

実施例20：配合4の凍結乾燥ケーキの調製のための大規模工程
バッチA

無菌注射用水中のマンニトールおよびヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（KLEPTOSE（登録商標）HP）の溶液を調製した。別の密閉容器内で、化合物1の完全な溶解（外観検査）が起きるまで、tert-ブタノールおよび化合物1を周囲温度で攪拌した。約160gの総バッチサイズの溶解には約1.5時間を要した。いかなる可視微粒子もない無色透明な溶液が得られたら、マンニトール/シクロデキストリン溶液を添加した。得られた溶液が均質になるまで攪拌し、次に0.22μmのPVDFフィルター（STERICUP（登録商標）、Millipore, Billerica, MA）を用いる使い捨ての無菌装置を使用して濾過した。濾過した溶液を凍結乾燥のために、10mLの透明ガラスタイプIバイアルに4mL充填した。実施例7に記載される手順に従って溶液を凍結乾燥した。

【0126】

バッチB

一般方法

全工程は、無菌手順を用いて適切なクリーンルームで実施する。配合をISO 5処理サイトに充填する。専用使い捨て用具を用いて、専用容器内でバルク溶液を配合する。配合を滅菌濾過する前に、使用される全ての使い捨てアイテムおよび容器を予備滅菌し、または無菌注射用水ですすぐ。

【0127】

工程1

化合物1をtert-ブチルアルコールに添加し、適切な容器内で透明溶液が形成するまで混合して、tert-ブチルアルコール（1.31kg）中の化合物1（4.2g）の溶液を調製する。

【0128】

工程2

マンニトールとHP-β-CDを無菌注射用水（2.515kg）に添加し、透明溶液が形成するまで混合して、マンニトール（164.6g）とヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD；205.8g）の溶液を調製する。

【0129】

工程3

工程2で調製した溶液（マンニトール/HP-β-CD溶液）を工程1で調製した溶液（tert-ブチルアルコール/化合物1）に緩慢に添加し、適切な容器内で透明溶液が形成するまで混合する。

【0130】

工程4

工程3からの完成溶液（凍結乾燥前溶液）を無菌濾過して無菌の受入容器に入れ、遮光する。

【0131】

工程5

10

20

30

40

50

無菌の濾過溶液を1,050個の洗浄済み滅菌20mLタイプIガラス管バイアル(4g/バイアル)に分注する。

【0132】

工程6.

滅菌栓を部分的に挿入し、充填バイアルを無菌凍結乾燥機チャンバー内のトレーにのせる。次にバイアルを凍結乾燥する。凍結乾燥工程が完了したら、凍結乾燥機内において窒素雰囲気真空下でバイアルに栓をしてアルミニウムクrimpシールで密封する。

【0133】

表8~11は、冷蔵、室温、強化された室温、および加速条件下における、バッチBの凍結乾燥ケーキの貯蔵安定性データを提供する。HPLCによる総不純物含量(面積%)が提供される。あらゆる条件において0.1%を超えて存在する個別不純物についてのHPLCによる純度もまた提供される(すなわち不純物A、B、およびC;下の構造を参照されたい)。

10

【0134】

【表11】

表8. 5°Cで保存したバッチBの安定性データ

不純物	開始時	3ヶ月間	6ヶ月間	9ヶ月間	12ヶ月間
A(面積%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5
B(面積%)	<LOQ	0.1	0.1	0.1	0.1
C(面積%)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND
合計(面積%)	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6

20

LOQ:定量限界 ND:検出されず

【0135】

凍結乾燥ケーキの不純物含量は12ヶ月間にわたり一定のままであり、3、6、9または12ヶ月間にわたる冷蔵条件下での保存後に、凍結乾燥ケーキが分解不純物を含有しないことが示唆された。不純物Bの量は保存中に増大したが、増分は化合物1が分解したためではなく不純物Aの分解に起因した。

30

【0136】

【表12】

表9. 25°C/60%RHで保存したバッチBの安定性データ

不純物	開始時	1ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間	9ヶ月間	12ヶ月間
A(面積%)	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	0.3
B(面積%)	<LOQ	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
C(面積%)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
合計(面積%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6

40

【0137】

凍結乾燥ケーキの不純物含量は12ヶ月間にわたり一定のままであり、3、6、9または12ヶ月間にわたる室温条件下での保存後に、凍結乾燥ケーキが分解不純物を含有しないことが示唆された。不純物Bの量は保存中に増大したが、増分は不純物Aの分解に起因し、化合物1が分解したためではなかった。

【0138】

【表 1 3】

表 10. 30°C/65%RH で保存したバッチ B の安定性データ

不純物	開始時	6ヶ月間	12ヶ月間
A(面積%)	0.6	0.4	0.2
B(面積%)	< LOQ	0.3	0.3
C(面積%)	< LOQ	0.1	0.1
合計(面積%)	0.6	0.7	0.7

10

【0 1 3 9】

凍結乾燥ケーキの不純物含量は12ヶ月間にわたり一定のままであり、強化された室温条件下での6または12ヶ月間にわたる保存後に、凍結乾燥ケーキが分解不純物を含有しないことが示唆された。不純物BおよびCの量は保存中に増大したが、増分は不純物AおよびBの分解にそれぞれ起因し、化合物1が分解したためではなかった。

【0 1 4 0】

【表 1 4】

20

表 11. 40°C/75%RH で保存したバッチ B の安定性データ

不純物	開始時	1ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間	12ヶ月間
A(面積%)	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1
B(面積%)	< LOQ	0.2	0.4	0.5	0.6
C(面積%)	< LOQ	< LOQ	0.1	0.1	0.2
合計(面積%)	0.6	0.6	0.8	0.9	1.0

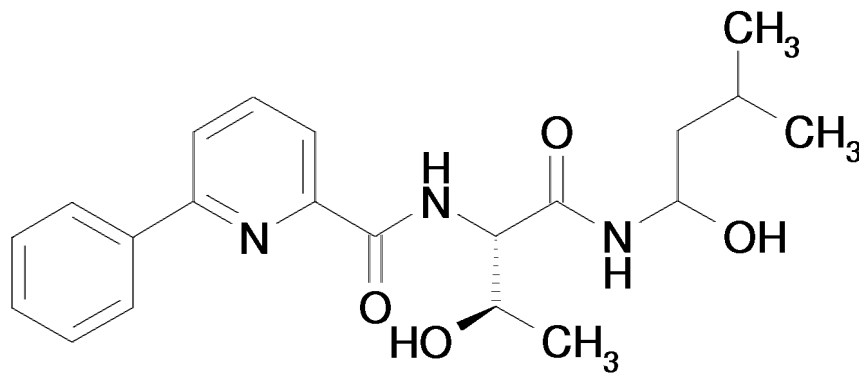
【0 1 4 1】

30

凍結乾燥ケーキの不純物含量は、3ヶ月後に約0.2%、6ヶ月後に0.3%、12ヶ月後に0.4%増大し、凍結乾燥ケーキが加速条件下で12ヶ月間にわたる保存後に0.5% w/w未満の分解不純物を含有したことが示唆された。不純物BおよびCの量は保存中に増大したが、増分は不純物AおよびBの分解にそれぞれ起因し、化合物1が分解したためではなかった。

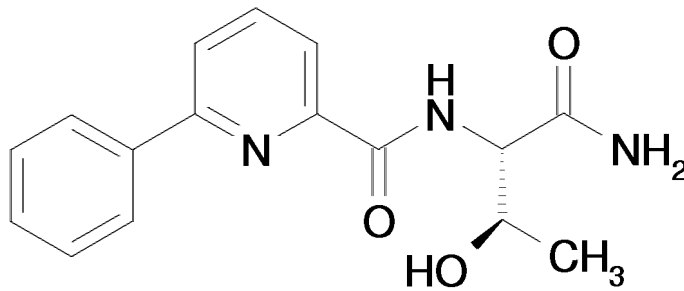
【0 1 4 2】

【化 1 1】



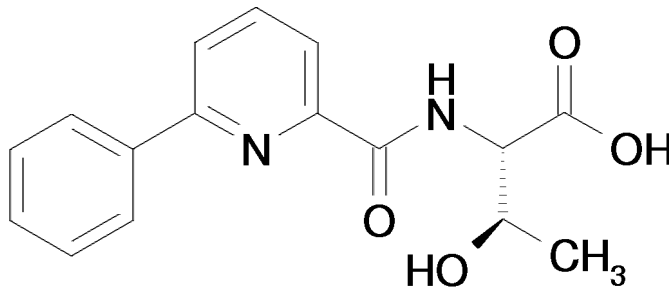
10

不純物 A



20

不純物 B



30

不純物 C

【0143】

実施例 21 . 配合 7 および 8 の凍結乾燥ケーキの調製

マンニトール (39.2 mg) および Kleptose (登録商標) HP (ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン; 49 mg) を無菌注射用水 (599 mg) に室温で溶解する。遮光して室温で 10 分間にわたる磁気攪拌によって、化合物 10 (1.167 mg) を tert-ブタノール (312 mg) 中に分散させる。化合物 10 を可溶化するために、数 mL のマンニトール / Kleptose (登録商標) 溶液を化合物 10 分散体中に注ぐ。溶液の形成後に、残りのマンニトール / Kleptose (登録商標) 溶液を

40

【0144】

実施例 22 : 凍結乾燥法前の配合 7 および 8 の評価

配合 7 および 8 の凍結乾燥前溶液の分析を T₀ および 25 °C で 48 時間の保存後に実施

50

した。化合物 10 は水溶液中で化合物 1 に変換することが分かっているので、化合物 1 を分析した。結果を下の表 12 に示す。リン酸の添加によって pH を調節した配合 (配合 7) は、25 で 48 時間の保存後にいかなる純度変化もなく安定していた。しかし pH を調節しなかった pH 約 8 の配合 (配合 8) は安定性に劣り、25 で 48 時間の保存後に約 2 % の純度を失った。

【 0 1 4 5 】

【表 1 5】

表 12

時間	条件	配合 7	配合 8
開始時の溶液	溶液の pH	4.1	8.1
	化合物 1 のアッセイ(mg/mL)	0.97mg/mL	0.92mg/mL
	純度(化合物 1 面積%)	99.8%	99.3%
25°Cで 48 時間の保存後の溶液	化合物 1 のアッセイ(mg/mL)	0.98mg/mL	1.0mg/mL
	純度(化合物 1 面積%)	99.8%	97.7%

10

【 0 1 4 6 】

実施例 2 3: 配合 7 および 8 の凍結乾燥ケーキの評価

20

2 ~ 8 、 25 / 60 % RH、および 40 / 75 % RH での 1 ~ 6 ヶ月間にわたる保存後の水戻しプロフィールおよび安定性について、配合 7 および 8 の凍結乾燥ケーキを評価した。サンプルを 1 mg / mL の化合物 1 の標的濃度に水で戻した。戻した溶液を濾過し、HPLC によって分析した。結果を表 13 ~ 18 に示す。

【 0 1 4 7 】

表に示すように、その凍結乾燥ケーキの pH が pH 4 . 1 に調節された配合 7 は、少なくとも 6 ヶ月間にわたって良好な安定性を示した。2 ~ 8 では化合物 1 の純度の低下は観察されなかった。25 / 60 % RH では、薬剤純度は 3 ヶ月間にわたり変化せず、6 ヶ月後に 0 . 1 % だけ低下した。40 / 75 % RH では、薬剤純度は 3 ヶ月後に 0 . 4 % だけ低下し、6 ヶ月後に 0 . 6 % 低下した。

30

【 0 1 4 8 】

その凍結乾燥ケーキが pH 8 . 1 を有した配合 8 は、わずか 1 ヶ月後にいくらかの分解傾向を示した。1 ヶ月間にわたる保存後、25 / 60 % RH および 40 / 75 % RH で、それぞれ 0 . 3 % および 0 . 9 % の薬剤純度低下が観察された。6 ヶ月後、薬剤純度低下はそれぞれ 0 . 7 % および 5 . 2 % であった。

【 0 1 4 9 】

【表 1 6】

表 13. 2~8°Cで保管した配合 7 の安定性データ

試験	開始時	1 ヶ月間	2 ヶ月間	3 ヶ月間	6 ヶ月間
水戻し時間	50 秒間	NA	< 35 秒間	< 30 秒間	NA
外観	無色透明溶液	開始時と同様	開始時と同様	開始時と同様	開始時と同様
pH	5.0	NA	5.0	5.0	4.8
HPLC による化合物 1 (面積%)(3 つのサンプルの平均)	99.7	99.7	99.8	99.8	99.8

40

【 0 1 5 0 】

50

【表 17】

表 14. 25°C/60%RH で保管した配合 7 の安定性データ

試験	開始時	1ヶ月間	2ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間
水戻し時間	50 秒間	NA	< 35 秒間	< 30 秒間	NA
外観	無色透明 溶液	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様
pH	5.0	NA	4.7	4.9	4.5
HPLC による化合物 1 (面積%)(3つのサンプルの平均)	99.7	99.8	99.8	99.7	99.6

10

【0151】

【表 18】

表 15. 40°C/75%RH で保管した配合 7 の安定性データ

試験	開始時	1ヶ月間	2ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間
水戻し時間	50 秒間	NA	< 35 秒間	< 30 秒間	NA
外観	無色透明 溶液	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様
pH	5.0	NA	4.6	4.8	4.6
HPLC による化合物 1 (面積%)(3つのサンプルの平均)	99.7	99.6	99.5	99.3	99.1

20

【0152】

【表 19】

表 16. 2~8°C で保管した配合 8 の安定性データ

試験	開始時	1ヶ月間	2ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間
水戻し時間	35 秒間	< 30 秒間	30 秒間	約 35 秒間	NA
外観	無色透明 溶液	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様
pH	8.1	7.8	7.7	7.9	7.8
HPLC による化合物 1 (面積%)(3つのサンプルの平均)	99.6	99.7	99.7	99.5	99.5

30

40

【0153】

【表 2 0】

表 17. 25°C/60%RH で保管した配合 8 の安定性データ

試験	開始時	1ヶ月間	2ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間
水戻し時間	35 秒間	< 30 秒間	30 秒間	約 35 秒間	NA
外観	無色透明 溶液	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様
pH	8.1	7.7	7.7	7.8	7.8
HPLC による化合物 1 (面積%)(3つのサンプルの平均)	99.6	99.3	99.4	99.1	98.9

10

【0 1 5 4】

【表 2 1】

表 18. 40°C/75%RH で保管した配合 8 の安定性データ

試験	開始時	1ヶ月間	2ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間
水戻し時間	35 秒間	< 30 秒間	30 秒間	約 35 秒間	NA
外観	無色透明 溶液	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様	開始時と 同様
pH	8.1	7.7	7.7	7.7	7.6
HPLC による化合物 1 (面積%)(3つのサンプルの平均)	99.6	98.7	97.8	96.8	94.4

20

【0 1 5 5】

実施例 2 4 . 配合 9 ~ 1 3 の凍結乾燥前溶液の調製および評価

表 1 9 に示すように pH を調節して、配合 7 および 8 と同様の方法で配合 9 ~ 1 3 の凍結乾燥前溶液を調製した。凍結乾燥前溶液は 9 9 . 7 % の初期薬剤純度 (H P L C による化合物 1) を有した。凍結乾燥前溶液を 5 0 のストレス条件下で 1 週間保存して、薬剤純度を再度 H P L C によって分析した。結果を表 1 9 に示す。

30

【0 1 5 6】

【表 2 2】

表 19. 配合 9~13 凍結乾燥前溶液の pH、貯蔵安定性

配合	pH 調節に使用した酸	pH	50°Cで 1 週間の保存後の 薬剤純度(%)
9	-	8.1	56.6
10	H ₃ PO ₄	3.8	98.9
11	H ₃ PO ₄	6.0	95.5
12	酢酸	4.6	98.5
13	酢酸	6.0	95.0

40

【0 1 5 7】

結果は pH を 8 未満に保つことの利点を示し、より低い pH で溶液安定性はより大きく

50

、そして試験した最低の pH で最良の溶液安定性が得られた。

【0158】

代表的な実施態様

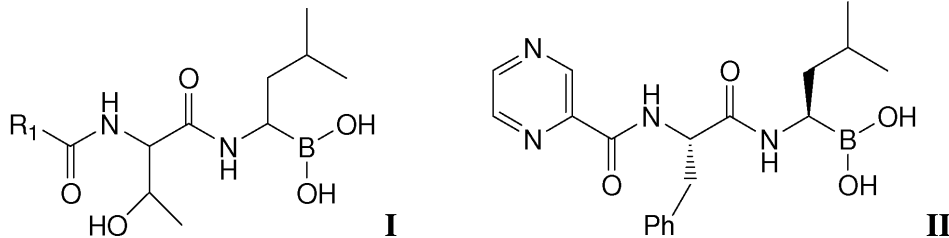
本発明の代表的な実施態様としては、次が挙げられる。

実施態様番号 1 :

(a) 式 I、式 II

【0159】

【化12】



10

【0160】

(式中、 R_1 は少なくとも 1 つの N を有して任意に置換される 5 -、6 -、または 10 員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される 6 - または 10 員環アリールである) の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、薬剤；

20

(b) シクロデキストリン；および

(c) 増量剤と界面活性剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの部材を含んでなる凍結乾燥ケーキ。

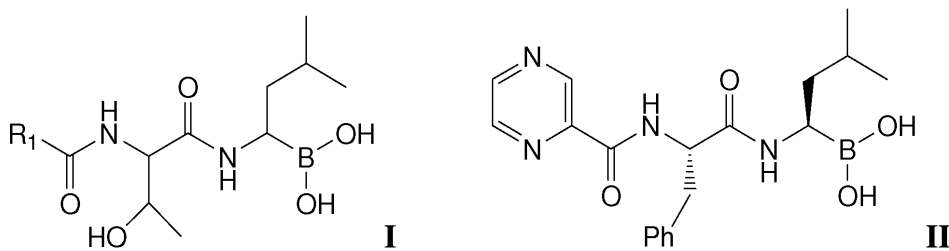
【0161】

実施態様番号 1 A :

(a) 式 I、式 II

【0162】

【化13】



30

【0163】

(式中、 R_1 は少なくとも 1 つの N を有して任意に置換される 5 -、6 -、または 10 員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される 6 - または 10 員環アリールである) の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルから選択される、薬剤；

40

(b) シクロデキストリン；および

(c) 増量剤と界面活性剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの部材を含んでなる混合物を凍結乾燥するステップを含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法。

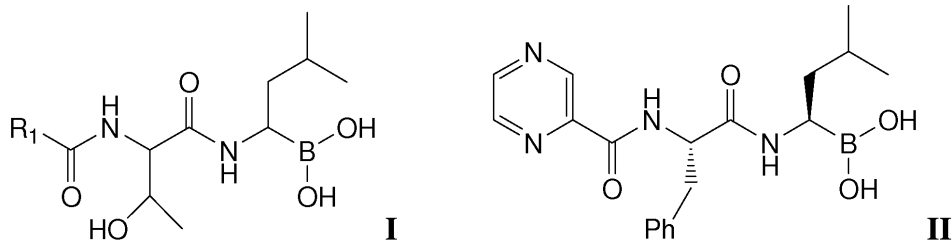
【0164】

実施態様番号 1 B :

(a) 式 I、式 II

【0165】

【化 1 4】



【 0 1 6 6】

10

(式中、 R_1 は少なくとも1つのNを有して任意に置換される5 -、6 -、または10員環ヘテロアリールであり、または R_1 は任意に置換される6 -または10員環アリールである)の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、薬剤；

(b) シクロデキストリン；および

(c) 増量剤

を含んでなる凍結乾燥ケーキ。

【 0 1 6 7】

実施態様番号 2：

シクロデキストリンが凍結乾燥後に薬剤を安定化するのに効果的な量で存在する、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

20

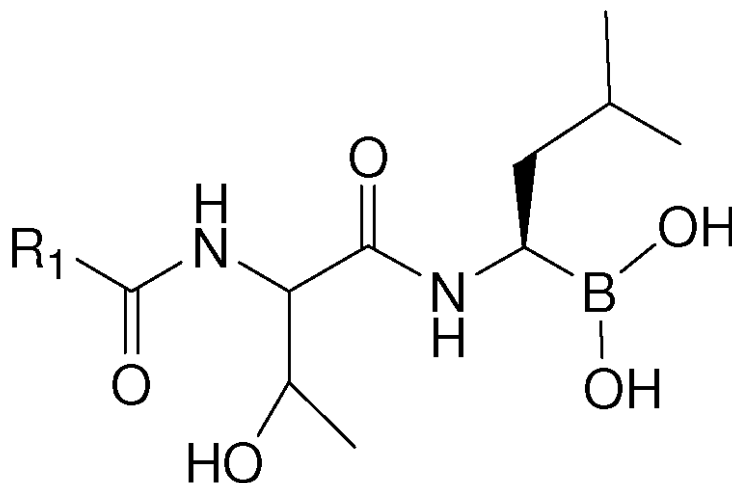
【 0 1 6 8】

実施態様番号 3：

薬剤が、式、

【 0 1 6 9】

【化 1 5】



30

40

【 0 1 7 0】

の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

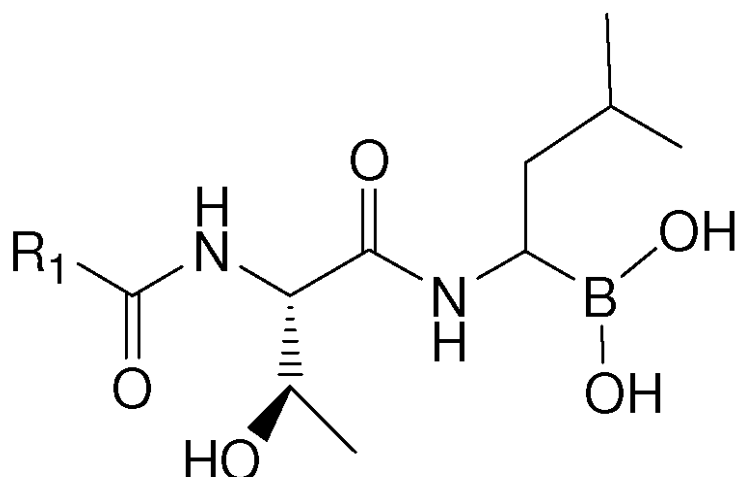
【 0 1 7 1】

実施態様番号 3 A：

薬剤が、式、

【 0 1 7 2】

【化 16】



10

【0173】

の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様1の凍結乾燥ケーキまたは実施態様1Aの方法。

20

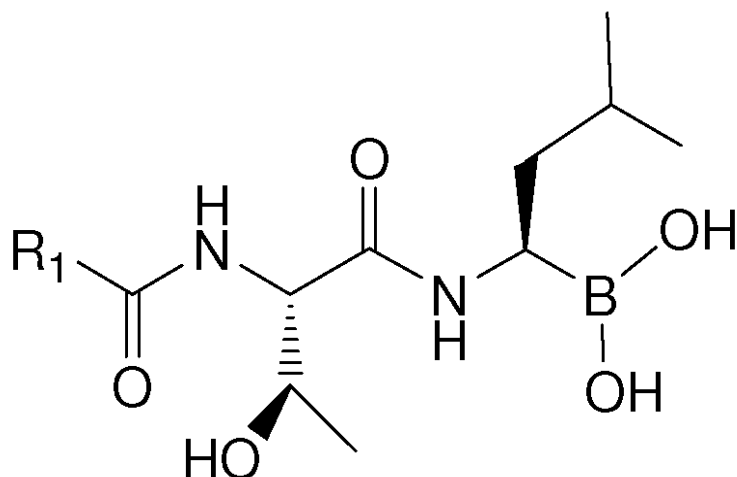
【0174】

実施態様番号3B:

薬剤が、式、

【0175】

【化 17】



30

40

【0176】

の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様1の凍結乾燥ケーキまたは実施態様1Aの方法。

【0177】

実施態様番号4:

薬剤が、式I、式IIの化合物、または薬学的に許容できるそのエステルである、実施態様1の凍結乾燥ケーキまたは実施態様1Aの方法。

【0178】

実施態様番号4A:

薬剤が式Iの化合物または薬学的に許容できるそのエステルである、実施態様1の凍結

50

乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0179】

実施態様番号 4 B :

薬剤が式 I I の化合物または薬学的に許容できるそのエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0180】

実施態様番号 5 :

薬剤が式 I または式 I I の化合物である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0181】

実施態様番号 5 A :

薬剤が式 I の化合物である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0182】

実施態様番号 5 B :

薬剤が式 I I の化合物である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0183】

実施態様番号 6 :

R₁ が任意に置換されるピラジニル、ピリジル、フェニル、チアゾリル、ナフチル、またはキノリニルである、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0184】

実施態様番号 7 :

R₁ が置換されている、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0185】

実施態様番号 8 :

R₁ が、フェニルで置換された 5 員環ヘテロアリアル、フェニルで置換された 6 員環ヘテロアリアル、またはフェニルで置換されたフェニルである、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0186】

実施態様番号 9 :

薬剤が、

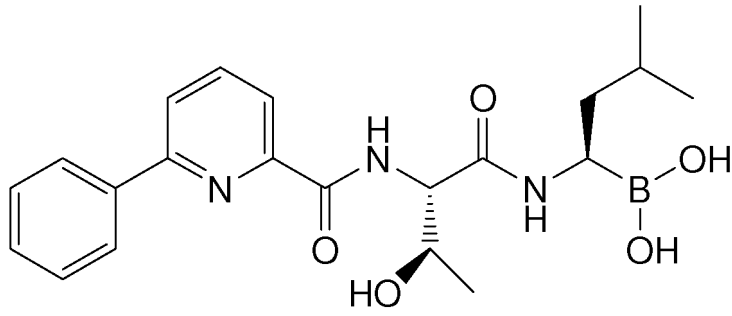
【0187】

10

20

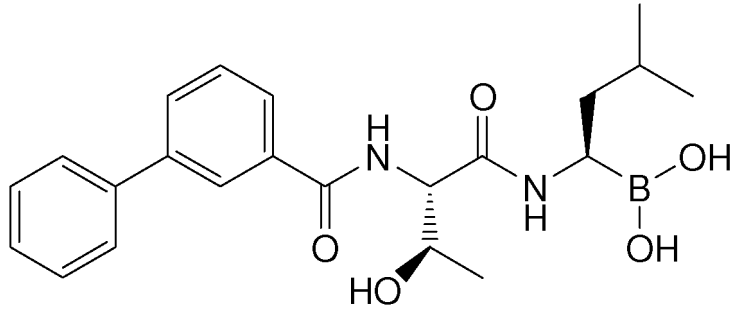
30

【化 1 8】



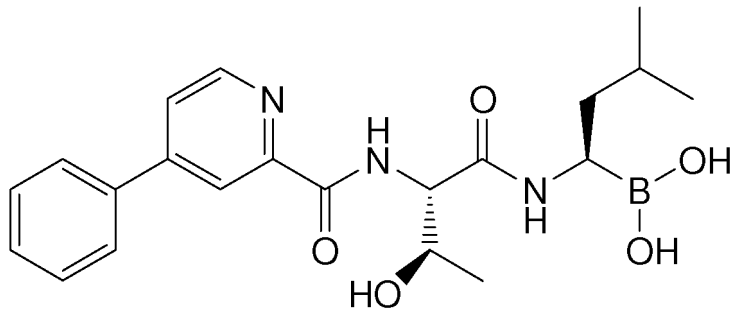
化合物 1、

10



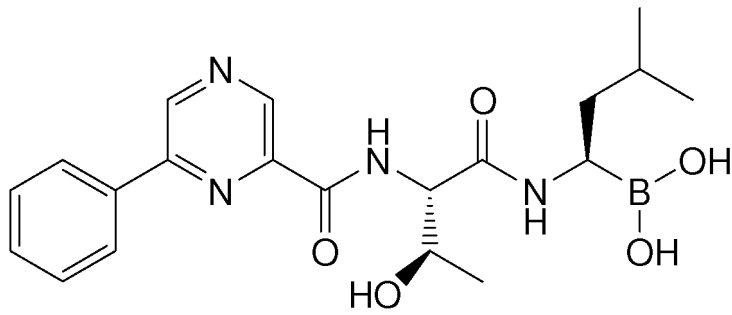
化合物 2、

20



化合物 3、

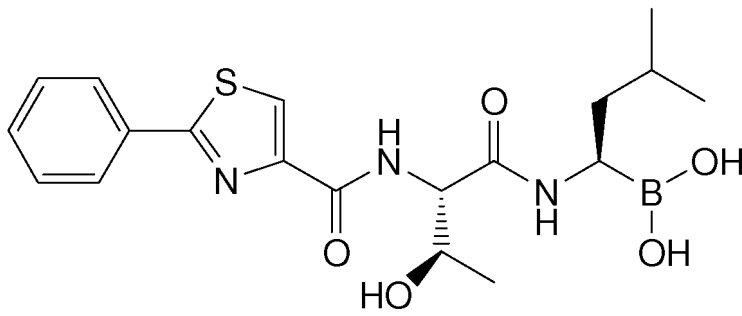
30



化合物 4、

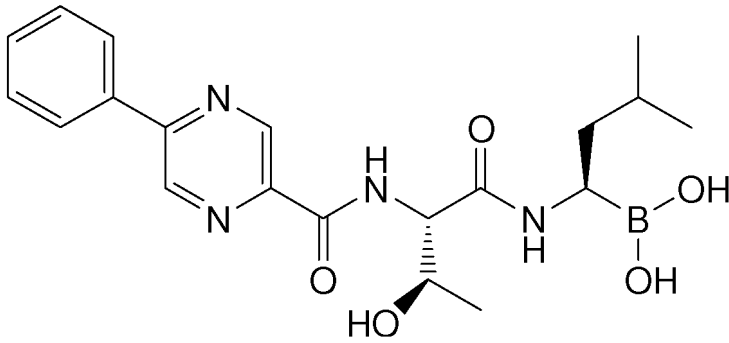
【 0 1 8 8 】

【化 1 9】



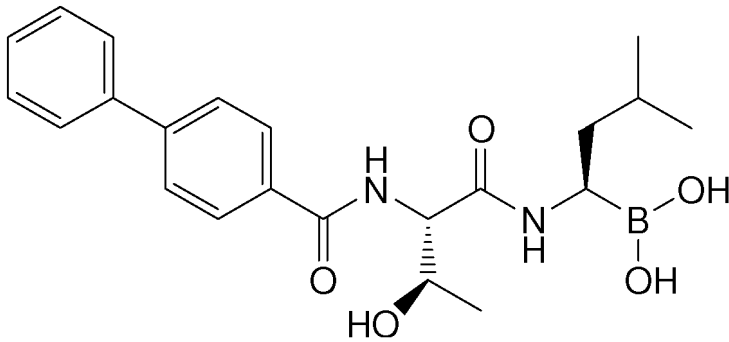
化合物 5、

10



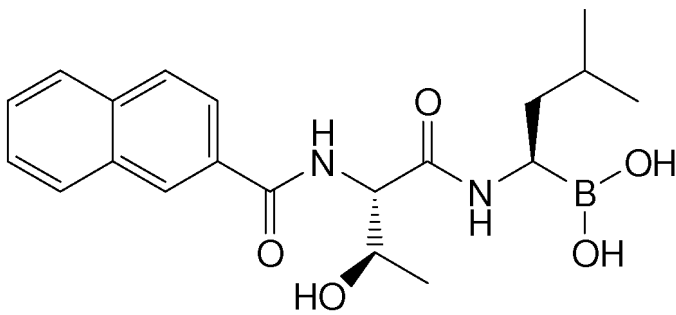
化合物 6、

20



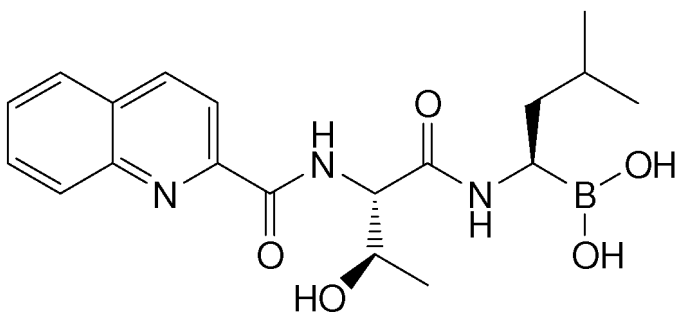
化合物 7、

30



化合物 8、または

40



化合物 9、

【 0 1 8 9】

または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキま

50

たは実施態様 1 A の方法。

【0190】

実施態様番号 9 A :

薬剤が、化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、または薬学的に許容できるそのエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0191】

実施態様番号 9 B :

薬剤が、化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、または化合物 9 である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

10

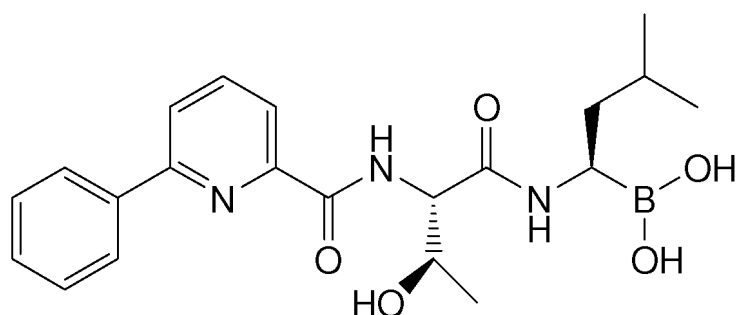
【0192】

実施態様番号 10 :

薬剤が、式、

【0193】

【化20】



化合物 1

20

【0194】

の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

30

【0195】

実施態様番号 10 A :

薬剤が、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、またはボルテゾミブである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0196】

実施態様番号 10 B :

薬剤が、化合物 1、化合物 10、化合物 11、化合物 13、またはボルテゾミブである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

40

【0197】

実施態様番号 10 C :

薬剤が、化合物 1、化合物 10、化合物 13、またはボルテゾミブである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0198】

実施態様番号 10 D :

薬剤が、化合物 1、化合物 10、または化合物 13 である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0199】

実施態様番号 10 E :

薬剤が化合物 1 または化合物 10 である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様

50

1 A の方法。

【0200】

実施態様番号 10F :

薬剤が化合物 10 である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0201】

実施態様番号 10G :

薬剤が化合物 1 またはボルテゾミブである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0202】

実施態様番号 10H :

薬剤が化合物 1 である、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0203】

実施態様番号 10I :

薬剤がボルテゾミブである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0204】

実施態様番号 11 :

薬剤が式 II の化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステルである、実施態様 1 の凍結乾燥ケーキまたは実施態様 1 A の方法。

【0205】

実施態様番号 12 :

凍結乾燥ケーキが少なくとも 1 つの増量剤を含んでなる、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0206】

実施態様番号 13 :

凍結乾燥ケーキが約 99% w/w までの増量剤を含んでなる、実施態様 12 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0207】

実施態様番号 14 :

凍結乾燥ケーキが約 20% ~ 約 90% w/w の増量剤を含んでなる、実施態様 12 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0208】

実施態様番号 15 :

凍結乾燥ケーキが約 30% ~ 約 60% w/w の増量剤を含んでなる、実施態様 12 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0209】

実施態様番号 16 :

凍結乾燥ケーキが約 35% の増量剤を含んでなる、実施態様 12 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0210】

実施態様番号 17 :

凍結乾燥ケーキが約 45% w/w の増量剤を含んでなる、実施態様 12 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0211】

実施態様番号 18 :

増量剤が、単糖類、オリゴ糖類、糖アルコール、アミノ酸、またはその混合物である、実施態様 12 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0212】

実施態様番号 19 :

増量剤が、スクロース、デキストロース、マルトース、デキストラン、またはその混合物を含んでなる、実施態様 18 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

10

20

30

40

50

【0213】

実施態様番号20：

増量剤がマンニトールを含んでなる、実施態様18に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0214】

実施態様番号20A：

凍結乾燥ケーキが界面活性剤を含有しない、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0215】

実施態様番号21：

凍結乾燥ケーキが少なくとも1つの界面活性剤を含んでなる、実施態様1～20のいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

10

【0216】

実施態様番号22：

凍結乾燥ケーキが少なくとも約10%～約40%w/wの界面活性剤を含んでなる、実施態様21に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0217】

実施態様番号23：

凍結乾燥ケーキが少なくとも約15%～約30%w/wの界面活性剤を含んでなる、実施態様21に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

20

【0218】

実施態様番号24：

凍結乾燥ケーキが少なくとも約15%～約20%w/wの界面活性剤を含んでなる、実施態様21に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0219】

実施態様番号25：

界面活性剤が、ポリオキシエチレンステアラート；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ソルビタンエステル；ポリエチレングリコールエーテル；飽和ポリグルコール化グリセリド；ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル；ヒドロキシル化レシチン；中鎖モノグリセリド；中鎖脂肪酸エステル；ポリエチレン/プロピレングリコール共重合体；ポリエチレングリコールステアラート；d-トコフェリルポリエチレングリコールスクシナート；ポリオキシルステアラート；ポリオキシルヒマシ油；モノ-、ジ-、またはトリグリセリドからなる飽和ポリグルコール化グリセリド；ポリエチレングリコールのジ脂肪酸エステル；ヒドロキシル化レシチン；中鎖モノグリセリド、中鎖モノグリセリド、およびジグリセリド；ポリエチレン/プロピレングリコール共重合体；酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック共重合体；エトキシル化ヒマシ油；エトキシル化ヒドロキシステアリン酸；またはその混合物である、実施態様21～24のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

30

【0220】

実施態様番号26：

界面活性剤が、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンブロック共重合体、ポリソルベート、Soluto1（登録商標）マクロゴール15ヒドロキシステアラート、Cremophor（登録商標）ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシルヒマシ油、プロピレングリコール、またはその混合物である、実施態様21～24のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

40

【0221】

実施態様番号27：

界面活性剤がポリソルベートである、実施態様26に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0222】

50

実施態様番号 28 :

ポリソルベートがポリソルベート 20 である、実施態様 26 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0223】

実施態様番号 29 :

凍結乾燥ケーキが少なくとも 1 つの増量剤および少なくとも 1 つの界面活性剤を含んでなる、実施態様 1 ~ 20 または 21 ~ 28 のいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0224】

実施態様番号 30 :

シクロデキストリンが、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、またはその混合物である、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0225】

実施態様番号 31 :

シクロデキストリンが、アルキル化シクロデキストリン、ヒドロキシルアルキル化シクロデキストリン、スルホアルキルシクロデキストリン、糖類置換シクロデキストリン、またはその混合物である、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0226】

実施態様番号 32 :

シクロデキストリンが、メチル- β -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリン、トリメチル- β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシメチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンスルフェート、 β -シクロデキストリンスルホネート、 β -シクロデキストリンスルホブチルエーテル、またはその混合物である、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0227】

実施態様番号 33 :

シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、またはその混合物である、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0228】

実施態様番号 34 :

シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、またはその混合物である、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0229】

実施態様番号 35 :

シクロデキストリンがヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0230】

実施態様番号 36 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 99% w/w までの量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0231】

実施態様番号 37 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 20% ~ 約 90% w/w の量で存在する、先

10

20

30

40

50

行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0232】

実施態様番号 38 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 40% ~ 約 70% w/w の量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0233】

実施態様番号 39 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 45% ~ 約 65% w/w の量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0234】

実施態様番号 40 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 40% w/w の量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0235】

実施態様番号 41 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 45% w/w の量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0236】

実施態様番号 42 :

シクロデキストリンが凍結乾燥ケーキの約 55% w/w の量で存在する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0237】

実施態様番号 43 :

凍結乾燥ケーキが薬学的に許容できる有機溶剤をさらに含んでなる、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0238】

実施態様番号 44 :

有機溶剤が、ジメチルスルホキシド、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、またはその混合物である、実施態様 43 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0239】

実施態様番号 45 :

有機溶剤が tert-ブタノールである、実施態様 43 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0240】

実施態様番号 46 :

tert-ブタノールが約 3% w/w 以下の量で存在する、実施態様 45 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0241】

実施態様番号 47 :

tert-ブタノールが約 1% w/w 以下の量で存在する、実施態様 45 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0242】

実施態様番号 48 :

凍結乾燥ケーキが pH 調節剤をさらに含んでなる、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0243】

実施態様番号 48A :

pH 調節剤が酸を含んでなる、実施態様 48 に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0244】

実施態様番号 48B :

10

20

30

40

50

pH調節剤が鉱酸または有機酸を含んでなる、実施態様48に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0245】

実施態様番号48C：

pH調節剤が鉱酸を含んでなる、実施態様48に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0246】

実施態様番号48D：

pH調節剤が有機酸を含んでなる、実施態様48に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0247】

実施態様番号48E：

pH調節剤が、塩酸、リン酸、酢酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、およびマレイン酸から選択される酸を少なくとも含んでなる、実施態様48に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0248】

実施態様番号48F：

pH調節剤がリン酸を含んでなる、実施態様48に記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0249】

実施態様番号48G：

凍結乾燥ケーキのpHが約7以下のpHに調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0250】

実施態様番号48H：

凍結乾燥ケーキのpHが約6以下のpHに調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0251】

実施態様番号48I：

凍結乾燥ケーキのpHが約5以下のpHに調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0252】

実施態様番号48J：

凍結乾燥ケーキのpHが約4以下のpHに調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0253】

実施態様番号48K：

凍結乾燥ケーキのpHがpH約3～5に調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0254】

実施態様番号48L：

凍結乾燥ケーキのpHが約4のpHに調節される、実施態様48A～48Fのいずれかに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0255】

実施態様番号49：

凍結乾燥ケーキが約180秒以内に戻されて粒子状物質を含まない透明溶液を提供する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0256】

実施態様番号49A：

凍結乾燥ケーキが約90秒以内に戻されて粒子状物質を含まない透明溶液を提供する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0257】

実施態様番号49B：

10

20

30

40

50

凍結乾燥ケーキが約30秒以内に戻されて粒子状物質を含まない透明溶液を提供する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0258】

実施態様番号50：

戻された溶液が無色である、実施態様49～49Bのいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0259】

実施態様番号51：

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下での保存中に少なくとも6ヶ月間にわたり安定している、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

10

【0260】

実施態様番号52：

凍結乾燥ケーキが室温条件下での保存中に少なくとも6ヶ月間にわたり安定している、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0261】

実施態様番号53：

凍結乾燥ケーキが加速条件下での保存中に少なくとも6ヶ月間にわたり安定している、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0262】

実施態様番号54：

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約1%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

20

【0263】

実施態様番号55：

凍結乾燥ケーキが室温条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約1%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0264】

実施態様番号56：

凍結乾燥ケーキが加速条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約1%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

30

【0265】

実施態様番号57：

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約0.5%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0266】

実施態様番号58：

凍結乾燥ケーキが室温条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約0.5%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0267】

実施態様番号59：

凍結乾燥ケーキが加速条件下で6ヶ月間にわたる保存後に約0.5%以下の薬剤純度低下を示す、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

40

【0268】

実施態様番号60：

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0269】

実施態様番号60A：

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2% w/w以下

50

の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0270】

実施態様番号60B:

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0271】

実施態様番号60C:

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

10

【0272】

実施態様番号60D:

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0273】

実施態様番号60E:

凍結乾燥ケーキが冷蔵条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

20

【0274】

実施態様番号60F:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0275】

実施態様番号60G:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

30

【0276】

実施態様番号60H:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0277】

実施態様番号60I:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

40

【0278】

実施態様番号60J:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2%w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法は方法。

【0279】

実施態様番号60K:

凍結乾燥ケーキが室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1%w/w以

50

下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0280】

実施態様番号60L:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0281】

実施態様番号60M:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

10

【0282】

実施態様番号60N:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0283】

実施態様番号60O:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

20

【0284】

実施態様番号60P:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0285】

実施態様番号60Q:

凍結乾燥ケーキが強化された室温条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

30

【0286】

実施態様番号60R:

凍結乾燥ケーキが加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0287】

実施態様番号60S:

凍結乾燥ケーキが加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.2% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

40

【0288】

実施態様番号60T:

凍結乾燥ケーキが加速条件下で6ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.1% w/w以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか1つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0289】

実施態様番号60U:

凍結乾燥ケーキが加速条件下で12ヶ月間にわたるケーキ保存後に約0.5% w/w以

50

下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0290】

実施態様番号 60V :

凍結乾燥ケーキが加速条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に約 0.2% w/w 以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0291】

実施態様番号 60W :

凍結乾燥ケーキが加速条件下で 12 ヶ月間にわたるケーキ保存後に約 0.1% w/w 以下の分解不純物を含有する、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0292】

実施態様番号 61 :

少なくとも 1 つの追加的抗新生物薬をさらに含んでなる、先行する実施態様のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥ケーキまたは方法。

【0293】

実施態様番号 62 :

(a) シクロデキストリン、増量剤、および水を含んでなる第 1 の混合物を提供するステップと；

(b) 界面活性剤と第 1 の混合物の一部とを混合して第 2 の混合物を形成するステップと；

(c) 式 I または式 II の化合物、またはその塩またはエステルを第 2 の混合物と合わせて薬剤混合物を形成するステップと；

(d) 第 1 の混合物の残部と薬剤混合物とを混合して凍結乾燥前溶液を形成するステップと；

(e) 凍結乾燥前溶液を凍結乾燥するステップを含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法。

【0294】

実施態様番号 63 :

シクロデキストリンがヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含んでなり、増量剤がマンニトールを含んでなる、実施態様 62 に記載の方法。

【0295】

実施態様番号 64

界面活性剤がポリソルベートである、実施態様 62 に記載の方法。

【0296】

実施態様番号 65 :

凍結乾燥前溶液を滅菌するステップをさらに含んでなる、実施態様 62 ~ 64 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0297】

実施態様番号 66 :

滅菌するステップが濾過を含んでなる、実施態様 65 に記載の方法。

【0298】

実施態様番号 67 :

(a) シクロデキストリン、増量剤、および水を含む第 1 の混合物を提供するステップと；

(b) 式 I または式 II の化合物、またはその塩またはエステル、および tert - ブタノールを含む薬剤混合物を提供するステップと；

(c) 第 1 の混合物を薬剤混合物と合わせて凍結乾燥前溶液を提供するステップと；

(d) 凍結乾燥前溶液を凍結乾燥するステップと

10

20

30

40

50

を含んでなる、凍結乾燥ケーキを製造する方法。

【0299】

実施態様番号68：

シクロデキストリンがヒドロキシプロピルシクロデキストリンであり、増量剤がマンニトールを含んでなる、実施態様67に記載の方法。

【0300】

実施態様番号69：

凍結乾燥前溶液を滅菌するステップをさらに含んでなる、実施態様67または68に記載の方法。

【0301】

実施態様番号70：

滅菌するステップが濾過を含んでなる、実施態様69に記載の方法。

【0302】

実施態様番号71：

薬剤混合物が、式I、式IIの化合物、または薬学的に許容できるそのエステルを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0303】

実施態様番号72：

薬剤混合物が式Iの化合物または薬学的に許容できるそのエステルを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0304】

実施態様番号73：

薬剤混合物が式IIの化合物または薬学的に許容できるそのエステルを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0305】

実施態様番号74：

薬剤混合物が式Iまたは式IIの化合物を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0306】

実施態様番号75：

薬剤混合物が式Iの化合物を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0307】

実施態様番号76：

薬剤混合物が式IIの化合物を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0308】

実施態様番号77：

R_1 が、任意に置換されるピラジニル、ピリジル、フェニル、チアゾリル、ナフチル、またはキノリニルである、実施態様62～76のいずれかに記載の方法。

【0309】

実施態様番号78：

R_1 が置換されている、実施態様62～77のいずれかに記載の方法。

【0310】

実施態様番号79：

R_1 がフェニルで置換された5員環ヘテロアリアル、フェニルで置換された6員環ヘテロアリアル、またはフェニルで置換されたフェニルである、実施態様62～76のいずれかに記載の方法。

【0311】

実施態様番号80：

薬剤混合物が、

10

20

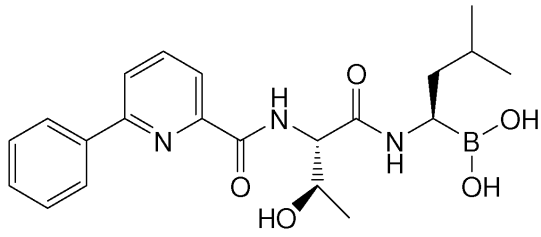
30

40

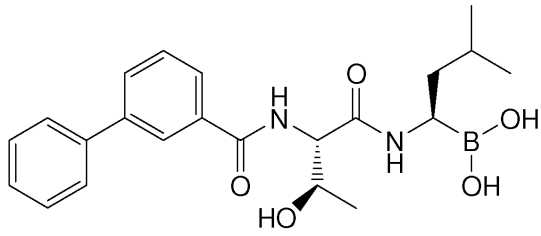
50

【 0 3 1 2 】

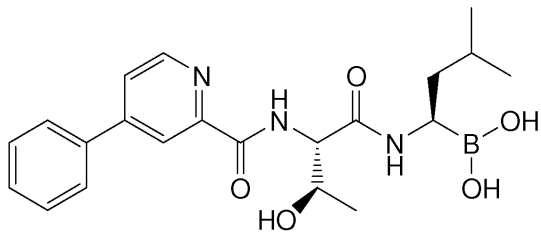
【 化 2 1 】



10

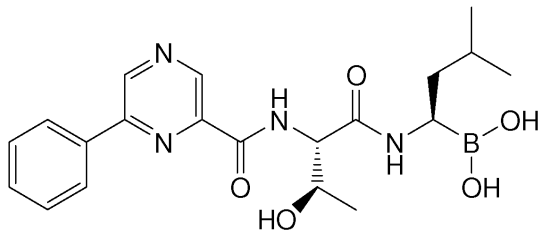


化合物 2、

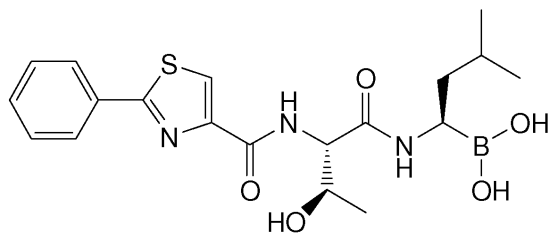


化合物 3、

20

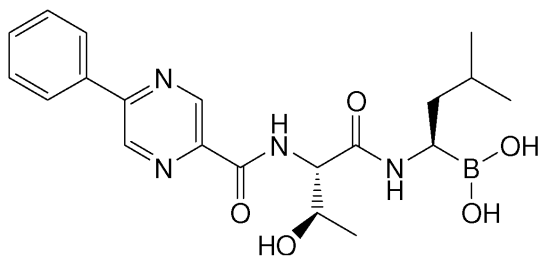


化合物 4、



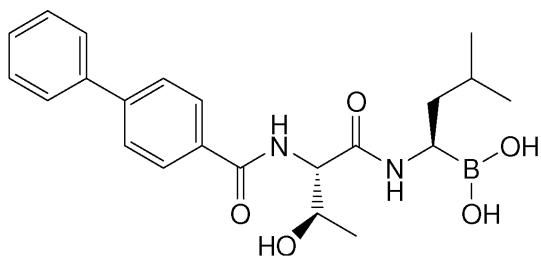
化合物 5、

30



化合物 6、

40

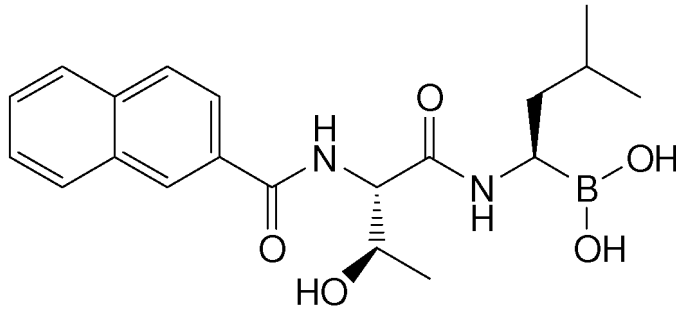


化合物 7、

50

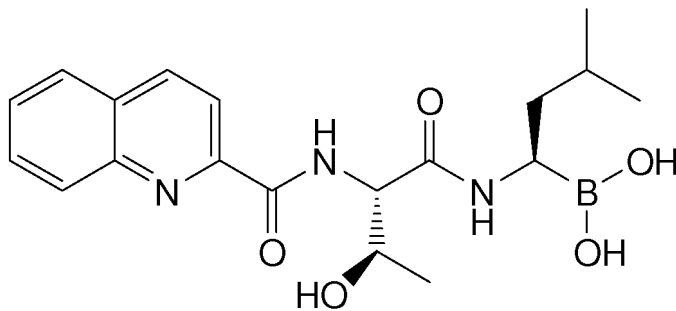
【 0 3 1 3 】

【 化 2 2 】



化合物 8、または

10



化合物 9;

20

【 0 3 1 4 】

または薬学的に許容できるその塩またはエステルを含有する、実施態様 6 2 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。

【 0 3 1 5 】

実施態様番号 8 1 :

薬剤混合物が、化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、または薬学的に許容できるそのエステルを含有する、実施態様 6 2 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。

【 0 3 1 6 】

実施態様番号 8 2 :

薬剤混合物が、化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、または化合物 9 を含有する、実施態様 6 2 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。

30

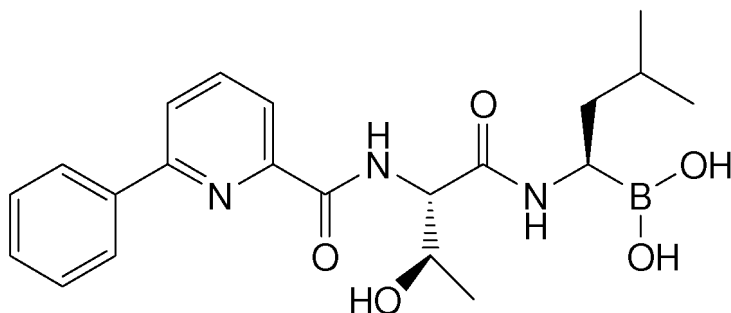
【 0 3 1 7 】

実施態様番号 8 3 :

薬剤混合物が、式、

【 0 3 1 8 】

【 化 2 3 】



化合物 1

40

50

【0319】

の化合物、または薬学的に許容できるその塩またはエステルを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0320】

実施態様番号84：

薬剤混合物が、化合物1、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、化合物14、化合物15、またはボルテゾミブを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0321】

実施態様番号85：

薬剤混合物が、化合物1、化合物10、化合物11、化合物13、またはボルテゾミブを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0322】

実施態様番号86：

薬剤混合物が、化合物1、化合物10、化合物13、またはボルテゾミブを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0323】

実施態様番号87：

薬剤混合物が、化合物1、化合物10、または化合物13を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0324】

実施態様番号88：

薬剤混合物が化合物1または化合物10を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0325】

実施態様番号89：

薬剤混合物が化合物10を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0326】

実施態様番号90：

薬剤混合物が化合物1またはボルテゾミブを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0327】

実施態様番号91：

薬剤混合物が化合物1を含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0328】

実施態様番号92：

薬剤混合物がボルテゾミブを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0329】

実施態様番号93：

薬剤混合物が式IIの化合物または薬学的に許容できるその塩またはエステルを含有する、実施態様62～70のいずれかに記載の方法。

【0330】

実施態様番号94：

凍結乾燥前溶液のpHをpH調節剤で調節するステップをさらに含んでなる、実施態様62～93のいずれかに記載の方法。

【0331】

実施態様番号95：

pH調節剤が酸を含んでなる、実施態様94に記載の方法。

【0332】

実施態様番号96：

10

20

30

40

50

pH調節剤が鉱酸または有機酸を含んでなる、実施態様94に記載の方法。

【0333】

実施態様番号97：

pH調節剤が鉱酸を含んでなる、実施態様94に記載の方法。

【0334】

実施態様番号98：

pH調節剤が有機酸を含んでなる、実施態様94に記載の方法。

【0335】

実施態様番号99：

pH調節剤が、塩酸、リン酸、酢酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、およびマレイン酸から選択される酸を少なくとも含んでなる、実施態様94に記載の方法。 10

【0336】

実施態様番号100：

pH調節剤がリン酸を含んでなる、実施態様94に記載の方法。

【0337】

実施態様番号101：

凍結乾燥前溶液のpHが約7以下のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。

【0338】

実施態様番号102：

凍結乾燥前溶液のpHが約6以下のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。 20

【0339】

実施態様番号103：

凍結乾燥前溶液のpHが約5以下のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。

【0340】

実施態様番号104：

凍結乾燥前溶液のpHが約4以下のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。 30

【0341】

実施態様番号105：

凍結乾燥前溶液のpHが約3～5のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。

【0342】

実施態様番号106：

凍結乾燥前溶液のpHが約4のpHに調節される、実施態様95～100のいずれかに記載の方法。

【0343】

実施態様番号107：

がんを治療する薬剤を製造するための実施態様1～61のいずれかに記載の凍結乾燥ケーキの使用。

【0344】

実施態様番号108

慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳がんを治療する薬剤を製造するための実施態様1～61のいずれかに記載の凍結乾燥ケーキの使用。

【0345】

実施態様番号109

50

多発性骨髄腫を治療する薬剤を製造するための実施態様 1 ~ 6 1 のいずれかに記載の凍結乾燥ケーキの使用。

【 0 3 4 6 】

当業者は理解するであろうように、上の教示に照らして本発明の多数の修正と変更が可能である。したがって添付の特許請求の範囲内で、本発明を本明細書に具体的に記載されるのとは別のやり方で実施してよいものと理解され、本発明の範囲はこのような全てのバリエーションを包含することが意図される。

【 0 3 4 7 】

本明細書で言及した全ての出版物は、その内容全体をあらゆる目的のために参照によって援用する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/029597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/19 A61K47/40 A61K47/26 A61K31/69 A61P35/00 A61K47/48 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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.
Y	US 2002/169114 A1 (GUPTA SHANKER LAL [US]) 14 November 2002 (2002-11-14) paragraph [0002] paragraph [0007] - paragraph [0033] paragraph [0064] - paragraph [0065] paragraph [0077] - paragraph [0078] paragraph [0099] - paragraph [0108] paragraph [0125] paragraph [0134] - paragraph [0135] examples 1-5 claims 1-4, 6, 7, 10, 16-19, 23, 32, 35-40, 43, 48-55 ----- -/--	1-21
<input checked="" 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 document 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		Date of mailing of the international search report
4 July 2011		11/07/2011
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 Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/029597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STELLA ET AL: "Prodrug strategies to overcome poor water solubility", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 7, 24 August 2007 (2007-08-24), pages 677-694, XP022211987, ISSN: 0169-409X abstract page 689, left-hand column, line 8 - last line figure 7	1-21
A	----- WO 2005/021558 A (CEPHALON INC [US]; SEDE SECONDARIA DELLA CELL THE [IT]; BERNAREGGI ALB) 10 March 2005 (2005-03-10) paragraph [0001] paragraph [0015] - paragraph [0025] tables E-4,F-1 examples E.4.3,N paragraph [0374] claims 83-88	1-21
A	----- PIVA R ET AL: "CEP-18770: A novel, orally active proteasome inhibitor with a tumor-selective pharmacologic profile competitive with bortezomib", BLOOD 20080301 US, vol. 111, no. 5, 1 March 2008 (2008-03-01) , pages 2765-2775, XP002549632, cited in the application the whole document abstract page 2767, left-hand column, last paragraph figures 1,6 tables 1,2 page 2772, left-hand column, line 11 - right-hand column, line 35	1-21
Y	----- WO 2006/063154 A (PROTEOLIX INC [US]; LEWIS EVAN R [US]; HO MARK NGUYEN [US]; FONESCA FA) 15 June 2006 (2006-06-15) page 1, line 20 - page 2, line 18 page 64, line 1 - line 31 examples 1-4 claims 1-36,41	1-21
Y	----- DALLE BELLA M ET AL: "CYCLODEXTRINS", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 8, no. 5, 1 January 1983 (1983-01-01) , pages 391-394, XP008020709, ISSN: 0377-8282 the whole document page 393, right-hand column, line 1 - line 25	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/029597

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002169114	A1	14-11-2002	NONE

WO 2005021558	A	10-03-2005	AT 438650 T 15-08-2009
		AU 2004268946 A1	10-03-2005
		BR P10413582 A	17-10-2006
		CA 2535686 A1	10-03-2005
		DK 1660507 T3	02-11-2009
		EP 1660507 A2	31-05-2006
		ES 2330008 T3	03-12-2009
		HK 1091839 A1	27-08-2010
		HR 20090590 T1	31-12-2009
		IS 8343 A	08-03-2006
		JP 2007502304 A	08-02-2007
		KR 20060120585 A	27-11-2006
		NZ 545775 A	27-11-2009
		PT 1660507 E	15-10-2009
		SI 1660507 T1	29-01-2010
		US 2009291918 A1	26-11-2009
		US 2005107307 A1	19-05-2005
		US 2011144033 A1	16-06-2011

WO 2006063154	A	15-06-2006	AT 499109 T 15-03-2011
		AU 2005313975 A1	15-06-2006
		CA 2589921 A1	15-06-2006
		CN 101180071 A	14-05-2008
		DK 1819353 T3	16-05-2011
		EP 1819353 A1	22-08-2007
		EP 2260835 A2	15-12-2010
		EP 2261236 A2	15-12-2010
		JP 2008522981 A	03-07-2008
		KR 20070086924 A	27-08-2007
		US 2006128611 A1	15-06-2006

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 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ブリケー、ドゥニス
フランス国、エフ - 9 4 4 3 0 シュヌヴィエール シュル マルヌ、1 0 7 ルー ドゥ ブリ

(72) 発明者 カンプリウ、エレン
フランス国、エフ - 9 4 4 0 0 ビルティ シュル セーヌ、3 ヴォワ ジャック ティボ

(72) 発明者 カボラ、マイケル、エル.
アメリカ合衆国、1 9 3 5 5 ペンシルバニア州、マルバーン 8 4 コネストガ ロード

(72) 発明者 フラティ、ニコル
フランス国、エフ - 9 1 3 6 0 エピネ シュル オルジ、2 エンパス ドゥ ラ プレリ

(72) 発明者 パテル、ピュシュ、アール.
アメリカ合衆国、1 9 0 8 6 ペンシルバニア州、ウォーリングフォード、7 1 6 スコット レ

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA29 BB11 CC27 DD01 DD38 DD51 DD67 EE39E EE39Q
FF36 GG06
4C086 AA01 AA02 DA43 MA03 MA05 MA44 MA66 NA03 ZB26