

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6334041号
(P6334041)

(45) 発行日 平成30年5月30日(2018.5.30)

(24) 登録日 平成30年5月11日(2018.5.11)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04

請求項の数 29 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-149148 (P2017-149148)
(22) 出願日	平成29年8月1日(2017.8.1)
(62) 分割の表示	特願2014-558972 (P2014-558972) の分割
原出願日	平成25年2月27日(2013.2.27)
(65) 公開番号	特開2017-190356 (P2017-190356A)
(43) 公開日	平成29年10月19日(2017.10.19)
審査請求日	平成29年8月1日(2017.8.1)
(31) 優先権主張番号	61/603,882
(32) 優先日	平成24年2月27日(2012.2.27)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/710,352
(32) 優先日	平成24年10月5日(2012.10.5)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106 バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 210, ボストン, ノーザン アベニ ュー 50
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬学的組成物およびその投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含有する単位剤形の薬学的組成物であって、ここで、該組成物は、

該組成物の重量基準で約30～約50重量%の量の固体分散物であって、ここで、該分散物は、該分散物の重量基準で約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1 (N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド)、該分散物の重量基準で約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5重量%のSLSを含有する、固体分散物、

該組成物の重量基準で約30～約60重量%の量のマンニトールおよびラクトースであって、ここで、マンニトールおよびラクトースが、約1:3のマンニトール対ラクトースの比で存在する、マンニトールおよびラクトース、

該組成物の重量基準で約1.5～約2.5重量%の量のスクラロース、

該組成物の重量基準で約4～約8重量%の量のクロスカルメロースナトリウム、

該組成物の重量基準で約0.5～約1.5重量%の量のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに

該組成物の重量基準で約0.5～約1.5重量%の量のステアリン酸マグネシウムを含有する、薬学的組成物。

【請求項2】

10

20

請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、
該組成物の重量基準で約 3.5 重量%の固体分散物であって、ここで、該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0.5 重量%の S L S を含有する、固体分散物、
該組成物の重量基準で約 13.5 重量%のマニトール、
該組成物の重量基準で約 4.1 重量%のラクトース、
該組成物の重量基準で約 2 重量%のスクラロース、
該組成物の重量基準で約 6 重量%のクロスカルメロースナトリウム、
該組成物の重量基準で約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに
該組成物の重量基準で約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウム
 を含有する、薬学的組成物。

10

【請求項 3】

前記単位剤形は、約 1 m g ~ 約 100 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記単位剤形は、約 50 m g からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記単位剤形は、約 75 m g からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 6】

前記単位剤形は、約 25 個 ~ 約 40 個の顆粒を含有する、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 26 個からの顆粒を含有する、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記単位剤形は、約 50 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 9】

前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 39 個からの顆粒を含有する、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記単位剤形は、約 75 m g からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記顆粒は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有し、そして該顆粒は、その最長寸法または直径として約 2 m m の長さを有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 12】

小児患者における C F T R 媒介疾患を処置するかまたはその重症度を低減するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 13】

前記 C F T R 媒介疾患は、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 C O P D、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 繊維素溶解欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質プロセシング欠損症、1 型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、ムコ多糖沈着症、サンドホフノテイ・サックス、クリグラー・ナジャー I I 型、多腺性内

50

分泌障害／高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症、神経下垂体性尿崩症、腎性尿崩症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッチャー病、神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィ、ならびに海綿状脳症、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースラム症候群、塩素チャンネル病、パーター症候群III型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジアから選択される、請求項12に記載の使用。

10

【請求項14】

前記CFTR媒介疾患は、プロテインC欠乏症、家族性高コレステロール血症、I細胞病／偽ハーラー、アルツハイマー病、ハンチントン病、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、先天性筋強直症、内蔵逆位を伴う原発性線毛ジスキネジア、内蔵逆位を伴わない原発性線毛ジスキネジア、および毛様体無形成から選択される、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

前記CFTR媒介疾患は、嚢胞性線維症、COPD、気腫、眼乾燥疾患または骨粗鬆症である、請求項13に記載の使用。

20

【請求項16】

前記CFTR媒介疾患は嚢胞性線維症である、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

前記患者は2歳～5歳である、請求項12～16のいずれか1項に記載の使用。

【請求項18】

前記患者は0歳～2歳である、請求項12～16のいずれか1項に記載の使用。

【請求項19】

前記患者は体重が約14キログラムであるかまたは約14キログラムより重い、請求項12～16のいずれか1項に記載の使用。

【請求項20】

前記患者は体重が14キログラム未満である、請求項12～16のいずれか1項に記載の使用。

30

【請求項21】

小児患者におけるCFTR媒介疾患を処置するかまたはその重症度を低減するため、請求項1～11のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記CFTR媒介疾患は、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、脾炎、脾機能不全、先天性両側精管欠損症に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性脾炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセシング欠損症、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、ムコ多糖沈着症、サンドホフノテイ・サククス、クリグラール・ナジャーII型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症、神経下垂体性尿崩症、腎性尿崩症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッチャー病、神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィ、ならびに海綿状脳症、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD

40

50

P D、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴーラム症候群、塩素チャネル病、パーター症候群 I I I 型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジアから選択される、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記 C F T R 媒介疾患は、プロテイン C 欠乏症、家族性高コレステロール血症、I 細胞病 / 偽ハーラー、アルツハイマー病、ハンチントン病、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、先天性筋強直症、内蔵逆位を伴う原発性線毛ジスキネジア、内蔵逆位を伴わない原発性線毛ジスキネジア、および毛様体無形成から選択される、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 2 4】

前記 C F T R 媒介疾患は、嚢胞性線維症、C O P D、気腫、眼乾燥疾患または骨粗鬆症である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記 C F T R 媒介疾患は嚢胞性線維症である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記患者は 2 歳 ~ 5 歳である、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物

【請求項 2 7】

前記患者は 0 歳 ~ 2 歳である、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物

20

【請求項 2 8】

前記患者は体重が約 1 4 キログラムであるかまたは約 1 4 キログラムより重い、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記患者は体重が 1 4 キログラム未満である、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

優先権主張

本願は、2 0 1 2 年 2 月 2 7 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 6 0 3 , 8 8 2 号、および 2 0 1 2 年 1 0 月 5 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 7 1 0 , 3 5 2 号に対する優先権を主張する。これらの優先権出願の全内容が、参考として本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの固体分散物を含有する薬学的組成物に関し、粉末、顆粒およびミニ錠剤への該固体分散物の製剤化、前記粉末、顆粒およびミニ錠剤の製造および加工方法、ならびに前記薬学的組成物を用いる嚢胞性線維症の処置方法を含む。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

嚢胞性線維症 (C F) は、米国でおよそ 3 0 , 0 0 0 人の小児および成人ならびに欧州でおよそ 3 0 , 0 0 0 人の小児および成人が罹患する劣性遺伝子疾患である。C F 処置の進歩にもかかわらず、治癒しない。

【0 0 0 4】

50

CFは嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子遺伝子 (CFTR)

の変異に起因する。この遺伝子は、嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子タンパク質 (CFTR) (種々の組織中の塩および水の吸収および分泌の調節の補助を担う上皮塩素イオンチャネル) をコードする。CFTRチャネル開口の確率を増大させる増強物質として公知の小分子薬は、CF処置の1つの潜在的治療戦略である。

【0005】

具体的には、CFTRは、種々の細胞型 (吸収上皮細胞および分泌上皮細胞が含まれる) で発現するcAMP/ATP媒介性陰イオンチャネルである。これらの細胞において、CFTRは膜を横切る陰イオン流ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を調節する。上皮細胞では、通常のCFTR機能は、全身 (呼吸組織および消化組織が含まれる) にわたる電解質輸送の維持に極めて重要である。CFTRは、膜貫通ドメイン (それぞれ、6回膜貫通ヘリックスおよびヌクレオチド結合ドメインを含む) の縦列反復から構成されるタンパク質をコードするおよそ1480個のアミノ酸から構成される。2つの膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を調節する複数のリン酸化部位を有する巨大な極性調節 (R) - ドメインによって連結している。

【0006】

CFTRをコードする遺伝子は同定および配列決定されている (Gregory, R. J. ら (1990) Nature 347: 382 - 386; Rich, D. P. ら (1990) Nature 347: 358 - 362を参照のこと), (Riordan, J. R. ら (1989) Science 245: 1066 - 1073)。この遺伝子の欠損または変異によってCFTRが変異し、それにより、嚢胞性線維症 (「CF」) (ヒトにおける最も一般的な致命的遺伝子疾患) を引き起こす。嚢胞性線維症は、米国において2,500人の乳児あたりおよそ1人罹患する。米国の一般集団内で、1000万人までが明らかな病的影響を受けない欠陥遺伝子の単一コピーを保有する。対照的に、2個のCF関連遺伝子コピーを有する個体は、CFの消耗性且つ致命的な影響 (慢性肺疾患が含まれる) を患う。

【0007】

CF患者では、呼吸上皮中に内因性に発現されるCFTRの変異によって頂端側の陰イオン分泌が減少し、それにより、イオンおよび流体の輸送の不均衡が起こる。得られた陰イオン輸送の減少によって肺内の粘液蓄積が増強され、微生物感染を伴い、最終的にCF患者は死亡する。呼吸器疾患に加えて、CF患者は、典型的には、胃腸管の問題および肺機能不全を罹患し、処置しないままの場合、死に至る。さらに、嚢胞性線維症の男性患者の大多数は不妊であり、嚢胞性線維症の女性患者では受精能が減少する。2個のCF関連遺伝子コピーの重篤な影響と対照的に、CF関連遺伝子の単一コピーを有する個体は、コレラおよび下痢に起因する脱水症に対する耐性が増加する。これにより、おそらく、集団内でCF遺伝子が比較的高頻度で出現することが説明される。

【0008】

CF染色体の

CFTR

遺伝子の配列分析により、疾患を引き起こす種々の変異が明らかとなっている (Cutting, G. R. ら (1990) Nature 346: 366 - 369; Dean, M. ら (1990) Cell 61: 863 - 870; および Kerem, B - S. ら (1989) Science 245: 1073 - 1080; Kerem, B - S. ら (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451)。今日までに、CF遺伝子における、疾患を引き起こす1000を超える変異が同定されている (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>)。最も一般的な変異はCFTRアミノ酸配列の508位のフェニルアラニンの欠失

10

20

30

40

50

であり、一般に F508-CFTRと呼ばれている。この変異は、嚢胞性線維症の症例のおよそ70%で生じ、重症疾患に関連する。

【0009】

F508-CFTR中の残基508の欠失により、新生タンパク質の正確な折り畳みが阻止される。これにより、変異タンパク質がERから出て、原形質膜に輸送されることができなくなる。結果として、膜内のチャネルの存在数が野生型CFTRを発現する細胞内で認められる数よりも遥かに少なくなる。輸送障害に加えて、変異により、チャネル開閉が欠損する。まとめると、膜内のチャネル数の減少および開閉の欠損によって上皮を横切る陰イオン輸送が減少し、それにより、イオンおよび流体輸送が欠損する(Quinton, P.M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。しかし、研究により、膜内のF508-CFTR数が減少しても機能するが、野生型CFTRに劣ることが認められた(Dalemansら(1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denningsら, 同書; PasykおよびFoskett(1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。F508-CFTRに加えて、輸送、合成、および/またはチャネル開閉の欠損をもたらす、CFTRにおける疾患を引き起こす他の変異を上方制御または下方制御して、陰イオン分泌を変化させ、疾患の進行および/または重症度を修正することができる。

10

【0010】

CFTRは陰イオンに加えて種々の分子を輸送するにもかかわらず、この役割(陰イオンの輸送)が上皮を横切るイオンおよび水の重要な輸送機構の1つの要素を示すことが明らかである。他の要素には、細胞への塩化物の取り込みを担う上皮のNa⁺チャネル、ENaC、Na⁺/2Cl⁻/K⁺共輸送体、Na⁺-K⁺-ATPアーゼポンプ、および側底膜K⁺チャネルが含まれる。

20

【0011】

これらの要素が共に作用して、その選択的発現および細胞内への局在によって上皮を横切る方向性のある輸送が行われる。先端膜上に存在するENaCおよびCFTRならびに細胞の側底面上に発現されるNa⁺-K⁺-ATPアーゼポンプおよびCl⁻イオンチャネルの活性の協調によって塩化物吸収が起こる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内に塩化物が蓄積し、次いで、Cl⁻チャネルを介して塩化物が受動的に細胞を後にし、それにより、ペクトル輸送が行われる。側底面上のNa⁺/2Cl⁻/K⁺共輸送体、Na⁺-K⁺-ATPアーゼポンプ、および側底膜K⁺チャネルならびに管腔側のCFTRの配置により、管腔側のCFTRを介した塩化物の分泌が協調される。水自体はおそらく能動輸送されることはないので、上皮を横切るその流れは、ナトリウムおよび塩化物の大きな流れによって得られる小さな経上皮の浸透圧勾配に依存する。

30

【0012】

上記で考察されるように、F508-CFTR中の残基508の欠失によって新生タンパク質の正確な折り畳みが阻止され、それにより、この変異タンパク質がERを出て原形質膜に輸送されることができなくなると考えられる。結果として、不十分な量の成熟タンパク質しか原形質膜に存在せず、上皮組織内の塩化物輸送が有意に減少する。実際に、ER機構によるABC輸送体のこの細胞性欠損ERプロセッシング現象はCF疾患だけでなく、広範な他の孤立性疾患および遺伝性疾患の基礎となることが示されている。

40

【0013】

N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、野生型および変異(例えば、F508、R117H、およびG551Dが含まれる)形態のヒトCFTRの強力且つ選択的なCFTR増強物質である。N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、嚢胞性線維症および少なくとも1つの

G551D-CFTR

50

対立遺伝子を有する成人患者の処置に有用である。

【0014】

小児CF患者には、嚥下を容易にする剤形または易消化食と容易に混合できる剤形での薬学的組成物の投与が求められることがある。小児への薬学的組成物の投与の際の粉末および砕いた錠剤の使用は、投与および投薬の問題をもたらすことが多かった。小児への砕いた錠剤製剤の投与は吸収の問題をもたらす得、嚥下するのが非常に困難であるかまたは可溶化せず未消化の状態で残存する断片により、結果として治療が失敗するかまたは投薬量が不正確になる。さらに、砕いた錠剤の投薬は、砕いた錠剤の取り扱いに関連する困難さに起因して、投薬量の不正確さをもたらす得る。粉末ブレンドの使用も、結果として投薬量が不正確になり得る。他の例では、活性粉末剤が投与時にカプセル、パウチ、または

10

【0015】

したがって、患者、例えば、成人用錠剤の嚥下に問題があるCF患者（小児患者を含むが、小児患者に限定されない）の処置に有用なN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物、ならびにそれらの製造および投与方法が必要である。

20

【0016】

満たされていない医療需要がある特定の集団、例えば、6歳未満の小児、成人用錠剤を嚥下できない小児または乳児の処置に有用なN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

【0017】

乳児の処置のためにいくつかの一般的なベビーフードと組み合わせることで投与することができるN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

30

【0018】

単位用量、パッケージ、パウチ、またはカプセルの中のミニ錠剤の数を変えることによって小児患者（乳児が含まれるが、乳児に限定されない）への正確且つ融通のきく投薬が可能であるN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

【0019】

化合物1（N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド）は、画期的治療薬指定を、食品医薬品局（FDA）から、嚥下性線維症の処置について認可されており、本願の出願時に、このような2つのみの認可のうちの一つであった。このことは、嚥下性線維症の原因の、対症療法より効果的な処置に対する有意な満たされていない必要性を実証する。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献1】Gregory, R. J.ら(1990) Nature 347:38

50

2 - 3 8 6

【非特許文献2】Rich, D. P. 5 (1990) Nature 347: 358 - 362

【非特許文献3】Riordan, J. R. 5 (1989) Science 245: 1066 - 1073

【非特許文献4】Cutting, G. R. 5 (1990) Nature 346: 366 - 369

【非特許文献5】Dean, M. 5 (1990) Cell 61: 863 - 870

【非特許文献6】Kerem, B - S. 5 (1989) Science 245: 1073 - 1080

10

【非特許文献7】Kerem, B - S. 5 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451

【非特許文献8】Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709 - 2727

【非特許文献9】Dalemans 5 (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528

【非特許文献10】PasykおよびFoskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347 - 50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0021】

発明の要旨

本発明は、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの固体分散物を含有する薬学的組成物、ならびにN - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含有する薬学的組成物の製造方法および投与方法に関する。N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド (本明細書中以下で化合物 1) の固体分散物を含有する薬学的組成物はまた、以下の賦形剤：1種もしくは1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤のうちの1つ種または1種より多くを含有し得る。

30

【0022】

本発明の薬学的組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形に製剤され得る、自由に流動する粉末組成物を提供する。この薬学的組成物の粉末形態 (例えば、この薬学的組成物の粉末形態を含有する錠剤、ミニ錠剤、顆粒、スプリングル (sprinkle)、ペレット、ビーズ、粒子、粒状物、トローチおよび他の剤形) は、カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはプリスターパックに含まれ得る。錠剤、ミニ錠剤、顆粒、スプリングル、ペレット、ビーズ、粒状物、または粒子はまた、他の固体形態に圧縮され得る。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、本明細書中に記載される粉末製剤を含有し得、この粉末製剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する固体分散物ならびに賦形剤 (例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤) を含有し、そしてカプセルまたはパケットに製剤され、このカプセルまたはこのパケットは、特定された量の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 (少なくとも 1 mg ~ 少なくとも 250 mg の範囲) を含有する。錠剤、ミニ錠剤、顆粒、スプリングル、ペレット、ビーズ、粒状物、または粒子および他の剤形は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の、造粒された粒子または他の粉末形態を含有し得る。

40

【0023】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 mg までの非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提

50

供する。別の実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 5 m g までの非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 5 m g までの実質的に非晶質の化合物 1 を含む。例えば、前記固体分散物は、0 . 2 5 m g、0 . 5 m g、0 . 7 5 m g、1 m g、2 m g、3 m g、4 m g または 5 m g の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 m g までの実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 1 m g までの非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 を含む。例えば、固体分散物は、0 . 2 5 m g、0 . 5 m g、0 . 7 5 m g または 1 m g の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

10

【 0 0 2 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

20

【 0 0 2 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 2 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 1 2 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 1 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

30

【 0 0 2 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 2 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 2 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 3 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

40

【 0 0 3 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 3 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 3 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 3 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 3 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供

50

する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 3.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0033】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 37.5 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 37.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0034】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 40 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

10

【0035】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 45 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 45 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0036】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 50 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

20

【0037】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 62.5 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 62.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0038】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 75 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 75 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

30

【0039】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 100 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 100 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0040】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 125 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 125 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

40

【0041】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 150 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 150 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0042】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 175 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提

50

供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 175 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0043】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 200 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 200 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0044】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 225 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 225 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

10

【0045】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 250 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 250 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0046】

1つの態様では、薬学的組成物中の固体形態の化合物 1 は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、ポリマー（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（HPMCAS）、ポリビニルピロリドン/ビニルアセタートコポリマー（PVP/VA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、またはその任意の組み合わせ）とを含む固体分散物である。本態様の実施形態は、1つまたは複数の以下の事項を含む：前記固体分散物は約 5 μm を超える平均粒径を有する粉末であるか、または前記固体分散物は約 0.10 g/cc もしくはそれを超えるかさ密度を有する。

20

【0047】

いくつかの例では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して少なくとも 20 重量%の濃度の化合物 1 を有する。他の例では、前記固体分散物は 80 重量%またはそれ未満の HPMCAS を含む。いくつかの固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約 40 重量%から約 60 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、および該固体分散物の重量に対して約 60 重量%から約 40 重量%のポリマーを含む。他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約 60 重量%から約 95 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、および該固体分散物の重量に対して約 40 重量%から約 5 重量%のポリマーを含む。

30

【0048】

固体分散物はまた、必要に応じて、添加物、例えば湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS））を含むことができ、該添加物は、該固体分散物の重量に対して 10 重量%未満の湿潤剤濃度で存在することができる。

40

【0049】

さらなる他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約 45 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の SLS、および約 14.45 重量%から約 55.55 重量%の HPMCAS を含む。

【0050】

なおさらなる実施形態では、薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して少なくとも約 10 重量%の濃度の 1 種または 1 種より多くの充填剤（例えば、マンニトール、セルロース、炭酸カルシウム、デンプン、糖（例えば、デキストロースまたはラクトースなど））；この組成物の約 10 重量%もしくはそれ未満の濃度の甘味剤（例えば、スクラロース、ソルビトール、サッカリン、フルクトース、アスパルテーム、またはその組み合わせ）

50

；該組成物の重量に対して約10重量%もしくはそれ未満の濃度の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、またはその組み合わせ）；必要に応じて、該組成物の重量に対して約10重量%もしくはそれ未満の濃度の湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、SLS）；該組成物の重量に対して約2重量%もしくはそれ未満の濃度の流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはその組み合わせ）；および該組成物の重量に対して約5重量%もしくはそれ未満の濃度の滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、硬化油、フマル酸ステアリルナトリウム、またはその任意の組み合わせ）を含む。

【0051】

かかる薬学的組成物は、必要に応じて、その視覚的訴求、味、および香気を向上させるための1つまたは複数の着色剤、香料、および/またはフレーバーを含むことができる。

10

【0052】

他の実施形態では、本発明は、野生型および変異体（例えば、F508、R117HおよびG551Dが含まれる）形態のヒトCFTRに関連した様々な疾患の処置のための固体単位剤形に製剤することもできる、上で説明したような、粉末組成物の形態の薬学的組成物を提供する。したがって、本発明はまた、投薬の不正確さに関して上で説明した問題を克服する、特に小児患者のための、新規剤形、例えば顆粒、ペレット、ミニ錠剤および他の固体剤形を企図している。これらの安定な固体単位剤形は、とりわけ、卵形、球形、円柱形、楕円形、立方形、正方形または長方形を含む、任意の形状を有することができる。錠剤またはミニ錠剤は、平坦な面、浅い凸面、標準的な凸面、深い凸面、または二重の深い凸面、あるいはこれらの組み合わせを有し得る。

20

【0053】

1つの態様では、薬学的組成物の投与を簡単にするために、少なくとも1個またはそれより多いミニ錠剤を含有する単位剤形、例えばカプセルおよびサシェなどに薬学的組成物を製剤することができる。いくつかの実施形態では、前記単位用量は、上で提供し、下の説明の中で提供されるような少なくとも1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージを含むことができる。別の実施形態では、前記単位用量は、特定の用量の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を粉末形態で含有するパウチ、パッケージまたはサシェを含むことができる。

【0054】

30

本明細書中に記載されるような薬学的組成物は、1個のミニ錠剤の形態であり得、そして/または任意の数のミニ錠剤（例えば、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも31個、少なくとも32個、少なくとも33個、少なくとも34個、少なくとも35個、少なくとも36個、少なくとも37個、少なくとも38個、少なくとも39個、少なくとも40個、少なくとも41個、少なくとも42個、少なくとも43個、少なくとも44個、少なくとも45個、少なくとも46個、少なくとも47個、少なくとも48個、少なくとも49個、少なくとも50個、少なくとも51個、少なくとも52個、少なくとも53個、少なくとも54個、少なくとも55個、少なくとも56個、少なくとも57個、少なくとも58個、少なくとも59個、少なくとも60個、または60個より多い任意の数）からなる複数のミニ錠剤の形態であり得る。本明細書中に記載されるような薬学的組成物はまた、1個のミニ錠剤の形態であり得、そして/または複数のミニ錠剤（例えば、少なくとも2個、少なくとも4個、少なくとも6個、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも14個、少なくとも16個、少なくとも18個、少なくとも20個、少なくとも22個、少なくとも24個、少なくとも26個、少なくとも28個、少なく

40

50

とも29個、少なくとも30個、少なくとも32個、少なくとも34個、少なくとも36個、少なくとも38個、少なくとも39個、または少なくとも60個のミニ錠剤であり、間にある範囲の全てを含む)の形態であり得る。1つの実施形態では、薬学的組成物は、10個、19個、29個または58個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、13個、26個、39個または77個のミニ錠剤の形態である。さらに別の実施形態では、薬学的組成物は、30個、60個、90個または179個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、1個、2個、3個、4個または5個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、13、21、26、39、52、65、78、91、104、117、130、または336個のミニ錠剤の形態である。なおさらなる実施形態では、薬学的組成物は、5個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、10個のミニ錠剤の形態である。1つの実施形態では、薬学的組成物は、13個のミニ錠剤の形態である。なおさらなる実施形態では、薬学的組成物は、15個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、21個のミニ錠剤の形態である。1つの実施形態では、薬学的組成物は、26個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、39個のミニ錠剤の形態である。1つの実施形態では、薬学的組成物は、52個のミニ錠剤の形態である。本発明の別の態様は、少なくとも1個のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該ミニ錠剤が約30分で少なくとも約50%の溶解を有し、該固体分散物が非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。下で述べるように、約37

10

20

【0055】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、非晶質または実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、必要に応じて湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含み、該ミニ錠剤が約0.5MPaと約4MPaの間の平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、少なくとも0.5MPa、少なくとも1.0MPa、少なくとも1.5MPa、少なくとも2.0MPa、または少なくとも2.5MPaの平均引張り強さを有する。さらに別の態様では、本明細書中に記載のミニ錠剤を必要に応じてコーティングする。

30

【0056】

別の態様では、本明細書中に記載されているコーティングされたミニ錠剤を、例えば、該ミニ錠剤製剤に着色剤を混ぜることによってまたは該ミニ錠剤の表面を着色することによって着色する。

40

【0057】

別の態様では、本発明は、任意の1または複数の寸法において、サイズが約1mmから約5mm(例えば、2mmまたは4mm)の範囲である、成人用剤形および上で説明した他の固体単位剤形の小型化版の製剤を可能にする新規製造技術を提供する。これらの小型化固体単位剤形を、カプセル、ボトルまたはサシェに封入するようにさらに製剤することができる。他の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物がパウチ、サシェ、パッケージ、ボトルもしくはプリスターパック中にあり得るか、または必要に応じて、成人用サイズの錠剤製剤の嚥下が困難である患者に容易に投与することが

50

できる種々の固体単位剤形にさらに圧縮され得る。したがって、これらの新規粉末薬学的組成物および該薬学的組成物を含有する単位剤形は、前記患者にとって感覚受容的に許容可能であり、液体または軟らかい食物に振り入れられ、そして様々な液体および軟らかい食物または食品組成物（例えば、乳汁（母乳を含めて）、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳、アップルソース、水、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード）中で崩壊または分散させ、全処方用量が崩壊または分散して成人用錠剤の嚥下が困難である患者に投与可能であることを保証する。ベビーフードとしては、ニンジンまたはニンジンピューレが挙げられるが、これらに限定されない。前記薬学的組成物をイチゴジャム、ライスプディングおよびチョコレートプディングなどで投与することもできる。1つの実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、液体に振り入れられ、そして投与される。1つの実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物に振り入れられ、混合され、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、液体に振り入れられ、混合され、そして投与される。液体としては、幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの例では、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パッケージ、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物が口に直接投与され得、その後、母乳または調合乳が投与され得る。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パッケージ、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、液体または飲料を投与する工程を包含し得る。いくつかの実施形態では、本発明の任意の投与の方法は、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナック）を経口投与する工程を必要に応じて包含し得る。他の実施形態では、本発明の任意の投与の方法は、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナック）と同時に、その前にか、またはその後を経口投与する工程を必要に応じて包含し得る。1つの実施形態では、本発明の薬学的組成物およびこれらの固体単位剤形は、小児患者集団のCFTR媒介疾患の処置に特別な有用性を見出される。

【0058】

本発明の別の態様は、非晶質化合物1の固体分散物と甘味剤と1種または1種より多くの充填剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物を、約30分で少なくとも約50%溶解する固体剤形（例えば顆粒、ペレットまたはミニ錠剤）に圧縮する工程を含む、薬学的組成物の生成方法を提供する。1つの例では、前記混合物を、固体剤形（例えば、約0.5MPaと約4MPaの間の平均引張り強さを有するミニ錠剤）に圧縮する。本発明の別の態様は、非晶質化合物1の固体分散物と1種または1種より多くの充填剤と甘味剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物を、約30分で少なくとも約70%溶解できる固体剤形（例えば1個または複数のミニ錠剤）に圧縮する工程を含む、薬学的組成物の生成方法を提供する。

【0059】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、粉末形態の該薬学的組成物および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含む単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）1日あたり少なくとも1回、患者（例えばヒト小児患者）に経口投与することによる方法を提供し、ここで該単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該単位用量は、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、前記単位用量を前記患者に1日あたり1回経口投与する。いくつかの他の実施形態では、前記単位用量を前記患者に1日あたり2回、すなわち12時間ごとに、経口投与する。

【0060】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、

10

20

30

40

50

この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を(カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して)経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約12.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回、すなわち12時間ごとに経口投与される。

【0061】

本発明の別の態様は、患者(例えば、ヒト小児患者)に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を(カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して)経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回、すなわち12時間ごとに経口投与される。

【0062】

本発明の別の態様は、患者(例えば、ヒト小児患者)に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を(カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して)経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約20mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回、すなわち12時間ごとに経口投与される。

【0063】

本発明の別の態様は、患者(例えば、ヒト小児患者)に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を(カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して)経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回、すなわち12時間ごとに経口投与される。

【0064】

本発明の別の態様は、患者(例えば、ヒト小児患者)に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を(カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して)経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約30mgの実質的に非晶質また

10

20

30

40

50

は非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

【 0 0 6 5 】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1 日あたり少なくとも 1 回、この薬学的組成物の粉末形態および/または 1 個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約 3 7 . 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

10

【 0 0 6 6 】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1 日あたり少なくとも 1 回、この薬学的組成物の粉末形態および/または 1 個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約 4 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

20

【 0 0 6 7 】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1 日あたり少なくとも 1 回、この薬学的組成物の粉末形態および/または 1 個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約 5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

30

【 0 0 6 8 】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1 日あたり少なくとも 1 回、この薬学的組成物の粉末形態および/または 1 個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約 6 2 . 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

40

【 0 0 6 9 】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1 日あたり少なくとも 1 回、この薬学的組成物の粉末形態および/または 1 個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約 7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に 1 日 2 回、すなわち 1 2 時間ごとに経口投与される。

50

有する単位用量を（カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回、すなわち12時間ごとに経口投与される。

【0070】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約100mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

10

【0071】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約125mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

20

30

【0072】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

40

【0073】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約175mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者

50

に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

【0074】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約200mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

10

【0075】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約225mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

20

【0076】

本発明の別の態様は、患者（例えば、ヒト小児患者）に、1日あたり少なくとも1回、この薬学的組成物の粉末形態および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含有する単位用量を（カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトル、または他の容器を介して）経口投与することによる、薬学的組成物を投与する方法を提供し、ここでこの単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこの単位用量は、少なくとも約250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この単位用量は、この患者に1日1回経口投与される。いくつかの他の実施形態では、この単位用量は、この患者に1日2回経口投与される。

30

【0077】

この方法において有用な単位剤形は、少なくとも約5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも12.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも約20mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも30mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも37.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも40mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも62.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも100mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも125mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも175mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも200mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、少なくとも225mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1、または少

40

50

なくとも250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、固体分散物を含有する。この方法において有用ないくつもの単位剤形は、少なくとも約1mg~約250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1(これに含まれる値および範囲の全てを含めて)を、1種または1種より多くの賦形剤と混合して含有する、固体分散物を含有する。

【0078】

別の態様では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形の製造方法を提供する。本方法は、

a) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー(該ポリマーは、HPMCASを含む)の固体分散物と、流動促進剤、甘味剤および必要に応じて湿潤剤とを混合して第1の混合物を形成する工程；

b) 前記第1の混合物を篩過する工程；

c) 篩過された第1の混合物を篩過された滑沢剤の20%とブレンドして、第1のブレンド混合物を形成する工程；

d) 篩過された充填剤および篩過された崩壊剤を前記第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；

e) 前記第2のブレンド混合物の塊をくずして(de-lumping)均一混合物を形成する工程；

f) 前記篩過された滑沢剤の80%と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および

g) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程

を含む。他の実施形態では、本発明のミニ錠剤は、以下の工程に従って作製され得る：

i) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー(該ポリマーは、HPMCAS、PVP/VAまたはその組み合わせを含む)の固体分散物と、流動促進剤および甘味剤とを混合して第1の混合物を形成する工程；

ii) 前記第1の混合物を篩過する工程；

iii) 篩過された第1の混合物をブレンドする工程；

iv) 篩過された充填剤および篩過された崩壊剤を第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；

v) 前記第2のブレンド混合物の塊をくずして(de-lumping)均一混合物を形成する工程；

vi) 前記篩過された滑沢剤と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および

vii) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程。

【0079】

前記投与は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物と1種または1種より多くの充填剤と甘味剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤とを含む少なくとも1つの単位剤形の1日あたり少なくとも1回の患者への経口投与を含み、少なくとも1つの剤形は、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの投与形態は、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0080】

様々な実施形態において薬学的組成物は粉末であり、それをさらにカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、薬学的組成物を、固体剤形(例えば1個または複数のミニ錠剤、顆粒、またはペレット)に製剤し、必要に応じて、カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、パッケージ、ボトルまたは他の容器に封入する。その後、前記固体剤形の薬学的組成物、またはカプセルまたはパッケージの内容物を患者に1日あたり1回経口投与することができる。例えば、この粉末の薬学的組成物またはミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージから取り出され、食物に添加され、次いで、患者に食べさせられる。あるいは、この粉末の薬学的組成物またはミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージから取り出さ

10

20

30

40

50

れ、食物に添加され、混合され、次いで、患者に食べさせられる。さらに、この患者がこの粉末の薬学的組成物またはミニ錠剤を直接摂取することが可能である場合、この粉末の薬学的組成物またはミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージから取り出され、次いで、患者に食べさせられる。

【 0 0 8 1 】

1つの態様では、本発明は、非晶質または実質的に非晶質の化合物1の固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤と、必要に応じて湿潤剤とを含む、薬学的組成物を含む。

【 0 0 8 2 】

本態様の1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約30から約50パーセントの固体分散物を含む。

10

【 0 0 8 3 】

1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約35パーセントの固体分散物を含む。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約47パーセントの固体分散物を含む。

【 0 0 8 5 】

1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量パーセントの固体分散物を含む。

20

【 0 0 8 6 】

1つの実施形態では、前記充填剤は、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 8 7 】

別の実施形態では、前記充填剤はマンニトールを含み、該マンニトールは、前記組成物の約30から約80重量パーセントの量で存在する。

30

【 0 0 8 8 】

さらなる実施形態では、前記充填剤はマンニトールを含み、該マンニトールは、前記組成物の約42から約57.5重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 8 9 】

1つの実施形態では、前記甘味剤は、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテーム、ネオテーム、アリタム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、シクラマート、タウマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、またはその組み合わせを含む。

40

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、前記甘味剤はスクラロースを含み、該スクラロースは、前記組成物の約0.1から約5重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 9 1 】

1つの実施形態において、この実施形態での崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスポビドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム、イオン交換樹脂、食物酸 (f o o d a c i d) およびアルカリ炭酸塩成分に基づく

50

発泡系、重炭酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 9 2 】

さらなる実施形態では、前記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムを含み、該クロスカルメロースナトリウムは、前記組成物の約 1 . 5 から約 8 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 9 3 】

1 つの実施形態において、この実施形態の湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、セトステアリアルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン 2 0 ステアリアルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、PEG 硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミン E もしくはトコフェロール誘導体、ビタミン E T P G S、トコフェリルエステル、レシチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル、エチレングリコールパルミトステアラート、ポリオキシシルグリセリド、プロピレングリコールモノカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、アルキルアリアルポリエーテルアルコールおよびポリグリセリルオレアート、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 9 4 】

別の実施形態では、前記湿潤剤はラウリル硫酸ナトリウムを含み、該ラウリル硫酸ナトリウムは、前記組成物の約 2 重量パーセントまたはそれ未満の量で存在する。

【 0 0 9 5 】

1 つの実施形態では、前記流動促進剤は、タルク、コロイド状シリカ、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンを含む。

【 0 0 9 6 】

さらなる実施形態では、前記流動促進剤はコロイド状シリカを含み、該コロイド状シリカは、前記組成物の約 0 . 1 から約 5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 9 7 】

1 つの実施形態では、前記滑沢剤は、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアラート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリアルナトリウム、硬化油、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 9 8 】

さらなる実施形態では、前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含み、該ステアリン酸マグネシウムは、前記組成物の約 0 . 1 から約 7 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 9 9 】

1 つの実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の約 8 0 重量%の非晶質化合物 1、該固体分散物の約 1 9 . 5 重量パーセントの H P M C A S、および該分散物の約 0 . 5 重量パーセントの S L S を含む。

【 0 1 0 0 】

別の態様では、本発明は、薬学的組成物であって、
 該薬学的組成物の約 1 5 から約 4 7 重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；
 該薬学的組成物の約 2 重量パーセントの量でスクラロース；
 該薬学的組成物の約 3 から約 6 重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；
 該薬学的組成物の約 0 から約 0 . 5 重量パーセントの量で S L S ；
 該薬学的組成物の約 1 重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

10

20

30

40

50

該薬学的組成物の約 1.5 重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および
該薬学的組成物の約 4.2 から約 7.7.5 重量パーセントの量でマンニトール
を含む薬学的組成物を含む。

【 0 1 0 1 】

別の態様では、本発明の薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 3.5 から約 4.7 重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の約 2 重量パーセントの量でスクラロース；

該薬学的組成物の約 3 から約 6 重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約 0 から約 0.5 重量パーセントの量で S L S ；

該薬学的組成物の約 1 重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約 1.5 重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および
該薬学的組成物の約 4.2 から約 5.7.5 重量パーセントの量でマンニトール
を含む薬学的組成物を含む。

【 0 1 0 2 】

本態様の 1 つの実施形態では、前記クロスカルメロースナトリウムは、薬学的組成物の約 5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 1 0 3 】

別の実施形態では、前記 S L S は、薬学的組成物の約 0.5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 1 0 4 】

1 つの実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 1 0 5 】

別の実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約 4.7 重量パーセントの量で存在する。

【 0 1 0 6 】

別の態様では、本発明は、薬学的組成物を包含し、この薬学的組成物は：

該薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の約 2 重量パーセントの量のスクラロース；

該薬学的組成物の重量基準で約 6 パーセントの量のクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約 1 重量パーセントの量のコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約 1.5 重量パーセントの量のステアリン酸マグネシウム；

該薬学的組成物の重量基準で約 1.3.5 パーセントの量のマンニトール；および

該薬学的組成物の重量基準で約 4.1 パーセントの量のラクトース

を含有する。

【 0 1 0 7 】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、1 個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位剤形であり、該単位剤形は、約 1 m g から約 2.5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 1 0 8 】

さらなる実施形態では、前記単位剤形は、約 5.0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 1 0 9 】

別の実施形態では、前記単位剤形は、約 7.5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 1 1 0 】

さらなる実施形態では、前記単位剤形は、約 2.5 から約 4.0 個のミニ錠剤を含む。

【 0 1 1 1 】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、前記単位剤形は、約 1 個から、2 個、3 個、4 個、または 5 個のミニ錠剤を含む。

【0112】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、1 個から、2 個、3 個、4 個、または 5 個のミニ錠剤を含む。

【0113】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、1 個のミニ錠剤を含む。

【0114】

さらなる実施形態では、前記単位剤形は、約 21 個から約 52 個のミニ錠剤を含む。

【0115】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、5 個のミニ錠剤を含む。

【0116】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、13 個のミニ錠剤を含む。

【0117】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 21 個のミニ錠剤を含む。

【0118】

1 つの実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 26 個のミニ錠剤を含む。

【0119】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 39 個のミニ錠剤を含む。

【0120】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 52 個のミニ錠剤を含む。

【0121】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位剤形であり、該単位剤形は、約 10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0122】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約 47 重量パーセントの量で存在し、前記単位剤形は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様 (ellipsoid-like)、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約 4 mm の長さを有する。

【0123】

別の実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、前記単位剤形は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約 4 mm の長さを有する。

【0124】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、ここでこのミニ錠剤は、その最長寸法または直径として約 2 mm の長さを有する。

【0125】

本発明の別の態様は、粉末薬学的組成物および / または固体剤形の薬学的組成物 (例え

10

20

30

40

50

ば、1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤)を含む少なくとも1単位剤形を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、該薬学的組成物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、この場合の粉末薬学的組成物および/または固体剤形の薬学的組成物は、約5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。例えば、前記固体分散物は、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mgまたは5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、前記粉末薬学的組成物および/または固体剤形の薬学的組成物を患者に1日あたり1回経口投与する。例えば、前記粉末薬学的組成物またはミニ錠剤をカプセルから取りだし、食物に添加し、その後、それを患者に食べさせる。

10

【0126】

さらに別の態様では、本発明は、粉末薬学的組成物および/または固体剤形の薬学的組成物(例えば、1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤)を含む少なくとも1単位剤形を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、該薬学的組成物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、この場合の粉末薬学的組成物および/または固体剤形の薬学的組成物は、約1mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。別の実施形態では、前記固体分散物は、約0.1mgから約1mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。別の実施形態では、前記固体分散物は、約0.1mgから約5mg(この中の値および範囲のすべてを含む)を含む。特定の実施形態では、前記抗体分散物は、0.25mg、0.5mg、0.75mgまたは1mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日に少なくとも1回経口投与する方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日1回経口投与する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日に少なくとも1回経口投与する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日2回またはそれより多く経口投与する方法を提供する。

20

【0127】

1つの態様では、本発明はまた、患者の疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、該方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含み、且つ前記疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症(CBAVD)に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症(例えば、プロテインC欠乏症など)、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症(例えば、家族性高コレステロール血症など)、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症(例えば、I細胞病/偽ハーラーなど)、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャーII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシス(glycanosis)CDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、神経下垂体性DI、腎性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツパッヒャー病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など)、いくつかのポリグルタミン神経障害(例えば、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubral pallidoluysian atrophy)、および筋緊張性ジストロフィなど)、ならびに海綿状脳症(例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質プロセッシング欠損による)など)、

30

40

50

ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、塩素チャネル病（例えば、先天性筋強直症（トムソン型およびベッカー型）、バーター症候群III型、デント病、癩癩、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア（PCD）など）、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害を示す用語（内蔵逆位を伴うPCD（カルタゲナー症候群としても公知）、内蔵逆位を伴わないPCD、および毛様体無形成を含む）から選択される方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0128】

【図1】図1は、本発明の様々な実施形態によるいくつかの例示的ミニ錠剤を作製するのに用いる製造および加工工程を表現した略図を示す。

10

【0129】

【図2】図2は、本発明の様々な実施形態による他の例示的ミニ錠剤を作製するのに用いる製造および加工工程を表現した略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0130】

これらの図は、例として示しており、限定することを意図されていない。

【0131】

詳細な説明

本発明は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体分散物を含む薬学的組成物、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む薬学的組成物の製造方法、および固体形態のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む薬学的組成物の投与方法を提供する。

20

【0132】

I. 定義

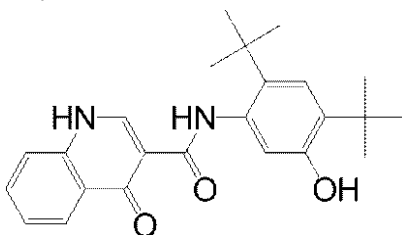
本明細書中で使用する場合、用語「薬学的有効成分」または「API」は、生物学的に活性な化合物をいう。例示的APIには、CF増強物質（例えば、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド）が含まれる。

30

【0133】

本明細書中で使用する場合、用語「化合物1」は、「N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド」と交換可能に使用され、以下の構造：

【化1】



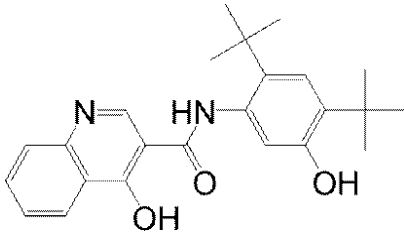
40

を有する。

【0134】

「化合物1」はまた、以下の

【化2】



などの互変異性体も意味する。

【0135】

10

本明細書中で使用する場合、用語「非晶質」は、その分子の位置において長距離秩序を持たない固体物質をいう。非晶質固体は、一般に、配置（例えば、分子充填）が十分に定義されず、且つ長距離秩序を持たないような無作為な様式で分子が配置された過冷却液体である。非晶質固体は、一般に、等方性を示し（すなわち、全方向で類似の性質を示す）、明確な融点を持たない。例えば、非晶質は、その粉末X線回折（X-ray powder diffraction）（XRPD）パターンにおいて鋭い特徴的な結晶ピークを持たない（すなわち、XRPDによって測定した場合に結晶ではない）固体物質である。その代わりに、1つまたはいくつかの広いピーク（例えば、ハロー）がそのXRPDパターン中に出現する。広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質と結晶物質とのXRPDの比較については、米国特許出願公開第2004/0006237号を参照のこと。

20

【0136】

本明細書中で使用する場合、用語「実質的に非晶質の」は、その分子の位置において長距離秩序をほとんど持たないか全く持たない固体物質をいう。例えば、実質的に非晶質の物質の結晶化度は約15%未満（例えば、約10%未満の結晶化度または約5%未満の結晶化度）である。用語「実質的に非晶質の」には記述語「非晶質の」（結晶化度を持たない（0%）物質をいう）が含まれることも留意すべきである。

【0137】

本明細書中で使用する場合、用語「分散物」は、ある一種の物質（分散相）が個別の単位で第2の物質（連続相またはビヒクル）の至るところに分布している分散系をいう。分散相のサイズは、非常に異なり得る（例えば、単一の分子（ナノメートルの寸法のコロイド粒子から数ミクロンサイズまで））。一般に、分散相は、固体、液体、または気体であり得る。固体分散物の場合、分散相および連続相は共に固体である。薬学的適用において、固体分散物には、以下が含まれ得る：非晶質ポリマー中の非晶質薬物；結晶性ポリマー中の非晶質薬物；非晶質ポリマー中の結晶性薬物；または結晶性ポリマー中の結晶性薬物。本発明では、固体分散物には、非晶質ポリマー中の非晶質薬物または結晶性ポリマー中の非晶質薬物が含まれ得る。いくつかの実施形態では、固体分散物は分散相を構成するポリマーを含み、薬物は連続相を構成する。あるいは、固体分散物は分散相を構成する薬物を含み、ポリマーは連続相を構成する。

30

【0138】

本明細書中で使用する場合、用語「固体分散物」は、一般に、2つもしくはそれより多い構成要素、通常は1つまたは複数の薬物（例えば、1つの薬物（例えば、化合物1））およびポリマーからなる固体分散物を意味するが、固体分散物は他の構成要素（界面活性剤または他の薬学的賦形剤など）を含むかもしれず、ここで、薬物（例えば、化合物1）は実質的に非晶質（例えば、約15%もしくはそれ未満（例えば、約10%もしくはそれ未満、または約5%もしくはそれ未満）である）の結晶性薬物（例えば、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド）または非晶質（すなわち、結晶性薬物を持たない）であり、実質的に非晶質の薬物または非晶質薬物の物理的安定性および/または溶解および/または溶解度が他の構成要素によって向上している。固体分散物には、典型的には、適切なキャリア媒質（固体状態のキャリアなど）中に分散した化合物が含まれる。例え

40

50

ば、キャリアはポリマー（例えば、水溶性ポリマーまたは部分的に水溶性のポリマー）を含み、任意選択的な賦形剤（機能性賦形剤（例えば、1つまたは複数の界面活性剤）または非機能性賦形剤（例えば、1つまたは複数の充填剤）など）を含むことができる。別の例示的な固体分散物は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドと、少なくとも1つのポリマーとの共沈物または共融解物である。

【0139】

「共沈物」は、溶媒または溶媒混合物中に薬物およびポリマーを溶解させ、その後に溶媒または溶媒混合物を除去した生成物である。時折、ポリマーを、溶媒または溶媒混合物中に懸濁させることができる。溶媒または溶媒混合物には、有機溶媒および超臨界流体が含まれる。「共融解物」は、必要に応じて溶媒または溶媒混合物の存在下で薬物およびポリマーを加熱して融解し、その後に混合し、溶媒の少なくとも一部を除去し、必要に応じて、選択した速度で室温に冷却した生成物である。

10

【0140】

本明細書中で使用する場合、「結晶化度」は、固体における構造秩序の程度をいう。例えば、実質的に非晶質の化合物1は、約15%未満の結晶化度を有する、すなわち、その固体状態の構造は結晶が約15%未満である。別の例では、非晶質の化合物1は結晶化度がゼロ(0%)である。

【0141】

本明細書中で使用する場合、「CF増強物質」は、細胞表面に存在する変異CFTRタンパク質の開閉機能性をほぼ野生型レベルに増大させることによって特徴づけられる生物学的活性を示す化合物（すなわち、細胞表面に位置するCFTRタンパク質のチャンネル活性を増強または誘導して、増大した機能的活性をもたらす化合物）をいう。

20

【0142】

本明細書中で使用される場合、用語「CFTRコレクター」とは、機能的CFTRタンパク質の細胞表面への量を増強または誘導して、増大した機能的活性をもたらす化合物をいう。

【0143】

本明細書中で使用する場合、「固体剤形」は、粉末形態または圧縮形態（例えば、顆粒、ペレット、粒子およびミニ錠剤など）のいずれかの薬学的組成物を含有するカプセル、パッケージ、サシェ、およびパウチを包含し、特定の量の化合物1を含有する。

30

【0144】

本明細書中で使用する場合、「賦形剤」は、薬学的組成物中の不活性成分である。賦形剤の例には、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤などが含まれる。

【0145】

本明細書中で使用する場合、「崩壊剤」は、薬学的組成物を水和させ、錠剤分散を補助する賦形剤である。崩壊剤の例には、クロスカルメロースナトリウムおよび/またはグリコール酸デンプンナトリウムが含まれる。

【0146】

本明細書中で使用する場合、「希釈剤」または「充填剤」は、薬学的組成物にかさ高さを付与する賦形剤である。充填剤の例には、マンニトール、セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、ソルビトール、多価アルコール、デキストロース、またはその組み合わせが含まれる。

40

【0147】

本明細書中で使用する場合、「湿潤剤」は、薬学的組成物の溶解度および/または湿潤性を向上させる賦形剤である。湿潤剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、フマル酸ステアリルナトリウム(SSF)、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレート(例えば、TweenTM)、またはその任意の組み合わせが含まれる。

【0148】

本明細書中で使用する場合、「甘味剤」は、薬学的組成物に甘味を付与し、そして/ま

50

たは他の不快な味を隠す賦形剤である。甘味剤の例には、スクラロース、ソルビトール、キシリトール、およびその組み合わせが含まれる。

【0149】

本明細書中で使用する場合、「流動促進剤」は、薬学的組成物の流動性を向上させる賦形剤である。流動促進剤の例には、コロイド状シリカ、沈降シリカおよび/またはタルクが含まれる。

【0150】

本明細書中で使用する場合、「着色剤」は、薬学的組成物に所望の色を付ける賦形剤である。着色剤の例には、市販の色素、例えばFD&C Blue #1アルミニウムレーキ、FD&C Blue #2、他のFD&C青色色素、二酸化チタン、酸化鉄、および/またはその組み合わせが含まれる。

10

【0151】

本明細書中で使用する場合、「滑沢剤」は、表面への付着を最小にするために薬学的組成物に添加される賦形剤であり、特に、錠剤へと圧縮される薬学的組成物のための賦形剤である。滑沢剤は、圧縮ダイスからの薬学的組成物の錠剤の取り出しを補助する。滑沢剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸(ステアリン)、硬化油、フマル酸ステアリルナトリウム、またはその任意の組み合わせが含まれる。

【0152】

本明細書中で使用する場合、「平均粒径」は、レーザー光散乱、画像分析、または篩分析などの技術を使用して測定した場合の平均的な粒径である。

20

【0153】

本明細書中で使用する場合、「かさ密度」は、材料の粒子質量を、粒子が占める総容積で割ったものである。前記総容積は、粒子体積、粒子間の空隙容量、および内部細孔容積を含む。かさ密度は、材料固有の性質ではなく、どのようにして材料が加工されるのかに応じて変化し得る。

【0154】

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な塩」は、堅実な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用することに、過度の毒性、刺激およびアレルギー反応などなく、適しており、妥当な損益比に見合う塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントに投与したとき、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残留物を直接または間接的に生じさせることができる、本発明の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。

30

【0155】

本明細書中で使用される場合、用語「ミニ錠剤」は、用語「顆粒」と等価である。

【0156】

本明細書中で使用される場合、「CFTR」または「CFTRタンパク質」とは、嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子タンパク質を表す。

【0157】

本明細書中で使用される場合、

「**CFTR**」

40

または

「**CFTR 遺伝子**」

とは、嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子遺伝子を表す。

【0158】

本明細書中で使用される場合、「変異」とは、

CFTR

遺伝子またはCFTRタンパク質における変異をいい得る。

50

「CFTR 変異」

とは、

CFTR

遺伝子における変異をいい、そして「CFTR 変異」とは、CFTR タンパク質における変異をいう。遺伝の欠損もしくは変異、または遺伝子内のヌクレオチドの変化は一般に、その遺伝子から翻訳されるCFTR タンパク質の変異をもたらす。例えば、

G551D *CFTR*

10

変異とは、翻訳されるCFTR タンパク質におけるG551D CFTR 変異をもたらす、

CFTR

遺伝子のヌクレオチドの変異または変化である。この変異では、CFTR タンパク質の551位のアミノ酸が、

CFTR

遺伝子のヌクレオチドの変異または変化に起因して、グリシン(G)からアスパラギン酸(D)に変化する。同様に、F508またはF508delは、CFTR タンパク質内の特殊な変異である。F508または

20

F508del *CFTR*

変異とは、CFTR タンパク質の508位のアミノ酸であるフェニルアラニンに対応するコドンを構成する、

CFTR

遺伝子内の3つのヌクレオチドの欠失であり、この特定のフェニルアラニンを欠く F508またはF508del CFTR 変異またはCFTR タンパク質をもたらす。

【0159】

用語

30

「CFTR 開閉変異」

とは、本明細書中で使用される場合、優勢な欠失が、正常なCFTRと比較して低いチャネル開口見込みである、CFTR タンパク質の産生をもたらす、

CFTR

変異を意味する(Van Goor, F., Hadida S. and Groothuis P., 「Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis」, Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008))。開閉変異としては、G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P、およびG1349Dが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0160】

用語「残留機能表現型」とは、本明細書中で使用される場合、残留機能を有するCFTRを有することをいう。換言すれば、残留機能表現型を示す個体は、CFTR 残留機能を有する。CFTR 残留機能(例えば、(機能的CFTR タンパク質の開閉、コンダクタンスまたは量のいずれかの欠損に起因するR117H変異))を有する個体は、臨床症状のより遅い発症およびより穏やかな疾患を有する傾向がある。これらの個体の多くは、膵臓

50

の充分さまたは遅く発症する部分的な膵機能不全のいずれかの証拠を有する。このような個体はまた、洞肺疾患のより遅い進行、より遅い診断、および正常な変異と重篤な変異との中間である汗中の塩化物値を有する傾向がある (McKone E. F. ら, 「CFT R Genotype as a Predictor as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis」, Chest, 130: 1441-7 (2006); Kristidis, P. ら, 「Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis」, Am. J. Hum. Genet., 50: 1178-84 (1992); Kerem, E. and Kerem B, 「Genotype-Phenotype Correlations in Cystic Fibrosis」, Pediatr. Pulmonol., 22: 387-95 (1996); Green, D. M. ら, 「Mutations that Permit Residual CFTR Function Delay Acquisition of Multiple Respiratory Pathogens in CF Patients」, Respir. Res., 11: 140- (2010)。

10

【0161】

薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge らは、本明細書中で参考として援用される J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 に薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩は、適切な無機酸、有機酸、無機塩基、および有機塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容可能な非毒性酸付加塩の例は、無機酸 (例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸) または有機酸 (例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸) と形成されるアミノ基の塩か、イオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。

20

【0162】

他の薬学的に許容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エジシル酸塩 (エタンジスルホン酸塩)、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ の塩が含まれる。本発明はまた、本明細書に開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を企図する。水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物にかかる四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、対イオン (例えば、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオン) を使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

30

40

【0163】

II. 薬学的組成物

50

1つの態様では、本発明は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）を含む粉末混合物を含む薬学的組成物を提供する。本明細書中で例示するように、本発明の薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）と本明細書中に記載の1つまたは複数の賦形剤との粉末混合物であり得る。あるいは、薬学的組成物を、前記粉末混合物を含有する単位剤形に製剤することができるか、または前記粉末混合物の顆粒、ペレット、粒子または1つもしくは複数のミニ錠剤への圧縮を可能にするための1つまたは複数の機能性賦形剤（例えば湿潤剤および/もしくは滑沢剤）に加えて圧縮固体剤形の前記粉末混合物を含有するように製剤された単位剤形であり得、該薬学的組成物および/または該単位剤形は、特定の量の特定の成分を含む。薬学的組成物を単位剤形（例えば、粉末および/または圧縮形態の本発明の薬学的組成物を含有する錠剤、カプセル、サシェ、トローチおよびプリスターパックなど）に製剤することができる。

10

【0164】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約1mgまでの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mgまたは約1mgの実質的に非晶質の化合物1を含む。

【0165】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約5mgまでの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記薬学的組成物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mgまたは約5mgの実質的に非晶質の化合物1を含む。

20

【0166】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約10mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0167】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約12.5mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0168】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約15mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0169】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約20mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0170】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約25mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

40

【0171】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約30mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0172】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約37.5mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

50

【 0 1 7 3 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約40mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 4 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約50mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 5 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約62.5mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

10

【 0 1 7 6 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約75mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 7 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約100mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

20

【 0 1 7 8 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約125mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 9 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約150mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 8 0 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約175mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

30

【 0 1 8 1 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約200mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 8 2 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約225mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

40

【 0 1 8 3 】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約250mgの実質的に非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【 0 1 8 4 】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約1mgまでの非晶質の化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mgまたは約1mgの非晶質化合物1を含む。

【 0 1 8 5 】

50

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約5mgまでの非晶質化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mgまたは約5mgの非晶質化合物1を含む。

【0186】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約10mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0187】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約12.5mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

10

【0188】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約15mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0189】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約20mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

20

【0190】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約25mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0191】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約30mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0192】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約37.5mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

30

【0193】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約40mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0194】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約50mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

40

【0195】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約62.5mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0196】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約75mgの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0197】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であ

50

って、該固体分散物が約 100 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0198】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 125 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0199】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 150 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

10

【0200】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 175 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0201】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 200 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0202】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 225 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

20

【0203】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 250 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0204】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 1 mg までの実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.5 mg、約 0.75 mg または約 1 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

30

【0205】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 0.1 mg から約 5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg または約 5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0206】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 10 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

40

【0207】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 12.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0208】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 15 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0209】

50

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約20mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0210】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約25mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0211】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約30mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

10

【0212】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約35mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0213】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約37.5mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0214】

20

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約40mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0215】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約45mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0216】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約50mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0217】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約62.5mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0218】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約75mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0219】

40

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約100mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0220】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約125mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0221】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約150mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬

50

学的組成物を提供する。

【0222】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約175mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0223】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約200mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0224】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約225mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0225】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約250mgの実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0226】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約5mgまでの非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mgまたは約5mgの非晶質化合物1を含む。

【0227】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約10mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0228】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約12.5mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0229】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約15mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0230】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約20mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0231】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約25mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0232】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約30mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0233】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約35mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0234】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約37.5mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0235】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約40mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0236】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約45mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0237】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約50mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0238】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約62.5mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

10

【0239】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約75mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0240】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約100mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0241】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約125mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0242】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約150mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0243】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約175mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0244】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約200mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0245】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約225mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0246】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約250mgの非晶質化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

40

【0247】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物であって、約5mgから250mgの化合物1を含む薬学的組成物を提供する。

【0248】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、
a. 実質的に非晶質の化合物1およびポリマーの固体分散物；

50

- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 1 m g までの実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 4 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、該固体分散物が、約 5 m g までの実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 2 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する

40

【 0 2 5 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

50

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 20 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 35 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 37.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 5 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;

50

- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 4 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 6 2 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【 0 2 6 3 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 7 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 1 0 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 1 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および

50

e . 滑沢剤
 を含み、約 1 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 7 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

10

【 0 2 6 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 0 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 6 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 2 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 2 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 1 】

さらなる実施形態では、この 1 種または 1 種より多くの充填剤は、2 種の充填剤の混合物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

40

【 0 2 7 2 】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の合計が 1 0 0 w t % に等しくなるような量のラクトースを含有する。

【 0 2 7 3 】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤

50

は、マンニトールおよび別の充填剤を、約 3 : 1 のマンニトール対他の充填剤との比で、約 1 : 1 のマンニトール対他の充填剤との比で、または約 1 : 3 のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約 3 : 1 のラクトース対他の充填剤との比で、約 1 : 1 のラクトース対他の充填剤との比で、または約 1 : 3 のラクトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを、約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、約 1 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、または約 1 : 3 のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

【 0 2 7 4 】

10

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 1 m g までの非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 5 】

20

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 5 m g までの非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 6 】

30

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 7 】

40

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 2 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 7 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

50

を含み、約 15 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0279】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 20 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0280】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 25 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0281】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 30 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0282】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 35 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0283】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 37.5 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0284】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1種または1種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 40 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0285】

50

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 4 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 8 6 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 8 7 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 6 2 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 8 8 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 8 9 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 0 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 1 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 1 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

50

- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 1 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 2 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 2 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 9 6 】

さらなる実施形態では、この 1 種または 1 種より多くの充填剤は、2 種の充填剤の混合物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

40

【 0 2 9 7 】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 1 0 0 w t % までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の

50

合計が100wt%に等しくなるような量のラクトースを含有する。

【0298】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよび別の充填剤を、約3：1のマンニトール対他の充填剤との比で、約1：1のマンニトール対他の充填剤との比で、または約1：3のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約3：1のラクトース対他の充填剤との比で、約1：1のラクトース対他の充填剤との比で、または約1：3のラクトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約3：1のマンニトール対ラクトースの比で、約1：1のマンニトール対ラクトースの比で、または約1：3のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

10

【0299】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約1mgまでの実質的に非晶質の化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。

20

【0300】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約5mgまでの実質的に非晶質の化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。

30

【0301】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、約5mgの実質的に非晶質の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0302】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、約10mgの実質的に非晶質の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

40

【0303】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；

50

- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 12.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0304 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 15 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0305 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 20 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【 0306 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0307 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0308 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 35 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0309 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および

50

- e . 滑沢剤
 を含み、約 37 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。
 【 0 3 1 0 】
 1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 40 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。 10
 【 0 3 1 1 】
 1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 45 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。
 【 0 3 1 2 】 20
 1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 50 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。
 【 0 3 1 3 】 30
 1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 62 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。
 【 0 3 1 4 】 40
 別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 75 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。
 【 0 3 1 5 】 50
 1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、
 a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
 b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c . 甘味剤 ;
 d . 流動促進剤 ; および
 e . 滑沢剤
 を含み、約 100 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0316】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0317】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0318】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 7 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0319】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 0 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0320】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0321】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0322】

さらなる実施形態では、この 1 種または 1 種より多くの充填剤は、2 種の充填剤の混合

10

20

30

40

50

物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

【0323】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の合計が100wt%に等しくなるような量のラクトースを含有する。

10

【0324】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよび別の充填剤を、約3:1のマンニトール対他の充填剤との比で、約1:1のマンニトール対他の充填剤との比で、または約1:3のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約3:1のラクトース対他の充填剤との比で、約1:1のラクトース対他の充填剤との比で、または約1:3のラクトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約3:1のマンニトール対ラクトースの比で、約1:1のマンニトール対ラクトースの比で、または約1:3のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

20

【0325】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

30

を含み、該固体分散物が、約1mgまでの非晶質化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【0326】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約5mgまでの非晶質化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。

40

【0327】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a. 非晶質化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 1種または1種より多くの充填剤；
- c. 甘味剤；
- d. 流動促進剤；および
- e. 滑沢剤

を含み、約5mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0328】

50

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 2 9 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 1 2 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 0 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 1 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 2 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 2 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 3 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 3 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 4 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;

50

- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 3 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 3 7 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 4 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 4 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 3 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 6 2 . 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 0 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;

50

- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 1 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 3 】

20

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 1 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 2 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 3 4 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

50

を含み、約 225 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0347】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 250 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0348】

さらなる実施形態では、この 1 種または 1 種より多くの充填剤は、2 種の充填剤の混合物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

【0349】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 100 wt % までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 100 wt % までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約 100 wt % までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の合計が 100 wt % に等しくなるような量のラクトースを含有する。

【0350】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよび別の充填剤を、約 3 : 1 のマンニトール対他の充填剤との比で、約 1 : 1 のマンニトール対他の充填剤との比で、または約 1 : 3 のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約 3 : 1 のラクトース対他の充填剤との比で、約 1 : 1 のラクトース対他の充填剤との比で、または約 1 : 3 のラクトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、約 1 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、または約 1 : 3 のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

【0351】

化合物 1、すなわち N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの適切な固体分散物には、限定ではないが、PCT 公開番号 WO 2007 / 079139、WO 2010 / 019239 および WO 2011 / 019413、US 2010 / 0074949、US 2010 / 0256184、および US 2011 / 0064811 に記載されている分散物が含まれ、前記参考文献はそれらの全体が本明細書中で参考として援用される。

【0352】

1 つの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、化合物 1 の固体分散物を含む。例えば、前記固体分散物は、約 15 % 未満 (例えば、約 10 % 未満または約 5 % 未満) が結晶である実質的に非晶質の化合物 1 と、少なくとも 1 つのポリマーとを含む。別の例では、前記固体分散物は、非晶質化合物 1 を含む、すなわち、化合物 1 は、約 0 % の結晶化度を有する。前記固体分散物中の化合物 1 の濃度は、いくつかの要因、例えば、所望の量の化合物 1 を与えるために必要な薬学的組成物の量、および薬学的組成物の所望の溶解プロフィールに依存する。

10

20

30

40

50

【0353】

これらの固体分散物において有用なポリマーは、水または生物学的流体に少なくとも部分的に可溶である不活性な薬学的に許容可能なポリマーである。ポリマーは、ホモポリマー（例えば、多糖類）またはコポリマー（例えば、ブロックコポリマー）を包含し得る。1つの例では、前記固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキシキノリン-3-カルボキサミドと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（HPMCAS）、ポリビニルピロリドン/ビニルアセタートコポリマー（PVP/VA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、またはその任意の組み合わせから独立して選択される少なくとも1つのポリマーとを含む。別の例では、前記固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキシキノリン-3-カルボキサミドと、HPMCASまたはPVP/VAとを含む。

10

【0354】

別の実施形態では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含有する固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって（例えば、英国のMalvern Instrumentsから入手できるMalvern Mastersizerを使用して）測定して、約5 μ m超（例えば、約6 μ m超、約7 μ m超、約8 μ m超、または約10 μ m超）の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含有する固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約5 μ m超（例えば、約6 μ m超、約7 μ m超、約8 μ m超、または約10 μ m超）の平均粒径を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約7 μ mから約25 μ mの平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約7 μ mから約25 μ mの平均粒径を有する。さらに別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約10 μ mから約35 μ mの平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約10 μ mから約35 μ mの平均粒径を有する。

20

30

【0355】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約10 μ mから約100 μ mの平均粒径を有する。

【0356】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約50 μ mから約150 μ mの平均粒径を有する。

40

【0357】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約100 μ mから約200 μ mの平均粒径を有する。

【0358】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約150 μ mから約300 μ mの平均粒径を有する。

【0359】

別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体

50

分散物を含み、該固体分散物は、約 0.10 g/cc もしくはそれを超える（例えば、約 0.15 g/cc もしくはそれを超える、0.17 g/cc もしくはそれを超える）かさ密度を有する。例えば、非晶質化合物 1 と HPMCAS とを含む固体分散物であって、約 0.10 g/cc もしくはそれを超える（例えば、約 0.15 g/cc もしくはそれを超える、0.17 g/cc もしくはそれを超える）かさ密度を有する固体分散物を含む、薬学的組成物。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物 1 と HPMCAS とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約 0.10 g/cc から約 0.45 g/cc（例えば、約 0.15 g/cc から約 0.42 g/cc、または約 0.17 g/cc から約 0.40 g/cc）のかさ密度を有する。さらに別の例では、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と HPMCAS とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約 0.10 g/cc から約 0.45 g/cc（例えば、約 0.15 g/cc から約 0.42 g/cc、または約 0.17 g/cc から約 0.40 g/cc）のかさ密度を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物 1 と HPMCAS とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約 0.10 g/cc から約 0.45 g/cc（例えば、約 0.15 g/cc から約 0.42 g/cc、または約 0.17 g/cc から約 0.40 g/cc）のかさ密度を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と HPMCAS とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約 0.10 g/cc から約 0.45 g/cc（例えば、約 0.15 g/cc から約 0.42 g/cc、または約 0.17 g/cc から約 0.40 g/cc）のかさ密度を有する。

10

【0360】

20

別の固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と HPMCAS とを含み、この場合の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 は、該固体分散物の重量に対して少なくとも 20 重量%（例えば、少なくとも 40 重量%、少なくとも 45 重量%、少なくとも 49 重量%、または少なくとも 50 重量%）の量で存在する。いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、HPMCAS と、該固体分散物の重量に対して約 20 重量% から約 99 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 40 重量% から約 90 重量%、約 42 重量% から約 88 重量%、約 45 重量% から約 85 重量%、または約 50 重量% から約 80 重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 とを含む。例えば、前記固体分散物は、HPMCAS と、該固体分散物の重量に対して約 40 重量% から約 60 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 42 重量% から約 57 重量%、約 45 重量% から約 55 重量%、または約 47 重量% から約 53 重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 とを含む。別の例では、前記固体分散物は、HPMCAS と、該固体分散物の重量に対して約 65 重量% から約 95 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 67 重量% から約 92 重量%、約 70 重量% から約 90 重量%、または約 72 重量% から約 88 重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 とを含む。

30

【0361】

他の実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して 80 重量% もしくはそれ未満（例えば 60 重量% もしくはそれ未満、55 重量% もしくはそれ未満、または 50 重量% もしくはそれ未満）のポリマー（例えば、HPMCAS）を含む。いくつかの例では、前記固体分散物は、約 1 重量% から約 80 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 10 重量% から約 60 重量%）のすべてを含む）のポリマー（例えば、HPMCAS）を含む。

40

【0362】

いくつかの固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約 40 重量% から約 60 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 42 重量% から約 57 重量%、約 45 重量% から約 55 重量%、または約 47 重量% から約 53 重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質の化合物 1 と、約 60 重量% から約 40 重量% のポリマー（例えば、HPMCAS）とを含む。別の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約 40 重量% から約 60 重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約 42 重量% から約 57 重量%、約 4

50

5重量%から約55重量%、または約47重量%から約53重量%)のすべてを含む)の非晶質化合物1と、約60重量%から約40重量%のポリマー(例えば、HPMCAS)とを含む。

【0363】

他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約65重量%から約95重量%(この中に含まれる値および範囲(例えば、約67重量%から約92重量%、約70重量%から約90重量%、または約72重量%から約88重量%)のすべてを含む)の実質的に非晶質の化合物1と、約45重量%から約5重量%のポリマー(例えば、HPMCAS)とを含む。例えば、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約65重量%から約95重量%(この中に含まれる値および範囲(例えば、約67重量%から約92重量%、約70重量%から約90重量%、または約72重量%から約88重量%)のすべてを含む)の非晶質化合物1と、約45重量%から約5重量%のポリマー(例えば、HPMCAS)とを含む。

10

【0364】

別の実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約45重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約0.45重量%から約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%から約55.55重量%のHPMCASを含む。1つの例示的固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約49.5重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。別の例示的固体分散物は、約72.4重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約27.1重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。

20

【0365】

別の例示的固体分散物は、約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約19.5重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。

【0366】

化合物1の固体分散物に加えて、本発明の薬学的組成物はまた、1つまたは複数の賦形剤、例えば充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、またはその組み合わせを含む。一部の賦形剤は1つより多くの機能を果たすことができること、例えば、一部の充填剤は甘味剤でもあり得、一部の崩壊剤は湿潤剤でもあり得る(例えば、マンニトールは、充填剤および甘味剤であり、SLSは、湿潤剤および滑沢剤である)ことに留意のこと。

30

【0367】

本発明に適切な充填剤は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該充填剤は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。充填剤の例には、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価(polyhydric)アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン(すなわち、ジャガイモデンプン)、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよび炭酸カルシウムが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して少なくとも約10重量%(例えば、少なくとも約20重量%、少なくとも約25重量%、または少なくとも約27重量%)の量で少なくとも1つの充填剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約90重量%(例えば、約10重量%から約60重量%、約20重量%から約55重量%、約25重量%から約50重量%、または約27重量%から約45重量%)の充填剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して少なくとも約20重量%(例えば、少なくとも約25重量%または少なくとも約27重量%)のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約30重量%から約90重量%(例えば、約30重量

40

50

%から約80重量%、約30重量%から約60重量%、約35重量%から約55重量%、または約40重量%から約50重量%)のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約45.1%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約80.37%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約82.5%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約82%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約79%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約79.5%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約75%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約59.28%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約43.1%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約55%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約42%(すなわち、約42.0%または約42.1%)のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約57%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約57.5%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約45.5%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約45.1%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約45%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約54.5%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約54%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約42.5%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約49.75%のマンニトールを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で少なくとも10wt%のマンニトールを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約13.5%のマンニトールを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で少なくとも10wt%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約57%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約57.5%のラクトースを含む。別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約45.5%のラクトースを含む。別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約45.1%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約45%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約54.5%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約54%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約42.5%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約49.75%のラクトースを含む。さらに別の例では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約13.5%のラクトースを含む。

【0368】

別の実施形態では、この薬学的組成物は、複数の充填剤を含有する。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、複数の充填剤を含有し、そして充填剤の総量は、該組成物の重量基準で少なくとも約10wt%(例えば、少なくとも約20wt%、少なくとも約25wt%、または少なくとも約27wt%)である。例えば、この薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約10wt%~約90wt%(例えば、約20wt%~約70wt%、約30wt%~約60wt%、約40wt%~約55wt%、約40wt%~約45wt%、約45wt%~約50wt%、もしくは約50wt%~約55wt%;あるいは約54.5wt%、約48.5wt%、または約42.5wt%)の充填剤を含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、1種~3種の充填剤を含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、2種の充填剤を含有する(二元充填剤)。さらなる実

10

20

30

40

50

施形態では、これらの充填剤は、マンニトールおよびラクトースから選択される。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の100wt%までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの合計の量が100wt%に等しいような量のラクトースを含有する。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約3:1のマンニトール対ラクトースの比で含有する。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約1:1のマンニトール対ラクトースの比で含有する。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約1:3のマンニトール対ラクトースの比で含有する。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この組成物の約0wt%~約70wt%(例えば、約10wt%~約60wt%、約10wt%~約15wt%、約20wt%~約30wt%、もしくは約40wt%~約60wt%;あるいは約13.5wt%、約21.25wt%、約24.25wt%、約27.25wt%、約41wt%、約42.5wt%、または約54.5wt%)の量のマンニトール、およびこの組成物の約0wt%~約70wt%(例えば、約10wt%~約60wt%、約10wt%~約15wt%、約20wt%~約30wt%、もしくは約40wt%~約60wt%;あるいは約13.5wt%、約21.25wt%、約24.25wt%、約27.25wt%、約41wt%、約42.5wt%、または約54.5wt%)の量のラクトースを含有する。さらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトールおよび約41wt%のラクトースを含有する。別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、該組成物の重量基準で約41wt%のマンニトールおよび約13.5wt%のラクトースを含有する。別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、該組成物の重量基準で約27.25wt%のマンニトールおよび約27.25wt%のラクトースを含有する。別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、該組成物の重量基準で約24.25wt%のマンニトールおよび約24.25wt%のラクトースを含有する。別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、該組成物の重量基準で約21.25wt%のマンニトールおよび約21.25wt%のラクトースを含有する。

【0369】

薬学的組成物はまた、該組成物の味を隠べいし、向上させるための甘味剤を含む。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の甘味剤には単糖類、二糖類および多糖類が含まれるが、これらに限定されない。適切な甘味剤の例には、天然甘味剤と人工甘味剤の両方が含まれる。例には、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテム、ネオテム、アリタム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、シクラマート(すなわち、シクラミン酸ナトリウム)、タウマチン、アセスルファミカリウム、サッカリンおよびサッカリンナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。本組成物中の甘味剤の濃度は、該薬学的組成物の約0.1重量%から約5重量%(例えば、約1重量%から約5重量%、約1重量%から約3重量%、約1.5重量%から約2.5重量%)の範囲であり得る。1つの実施形態では、前記甘味剤は、スクラロースである。別の実施形態では、薬学的組成物は、約0.1重量%から約5重量%(例えば、約1重量%から約5重量%、約1重量%から約3重量%、約1.5重量%から約2.5重量%)の濃度でスクラロースを含む。さらなる実施形態では、薬学的組成物は、約2重量%の濃度でスクラロースを含む。

【0370】

本発明に適切な崩壊剤は、薬学的組成物の分散を増進し、且つ薬学的組成物の成分と適

10

20

30

40

50

合性である。すなわち、該崩壊剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。例示的崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム（例えば、AcDisol）、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスボピドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム（すなわち、グアーゴム）、イオン交換樹脂、食物酸およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、および重炭酸ナトリウムが含まれる。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%もしくはそれ未満（例えば、約8重量%もしくはそれ未満、約7重量%もしくはそれ未満、約6重量%もしくはそれ未満、または約5重量%もしくはそれ未満）の量で崩壊剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1重量%から約10重量%（例えば、約1.5重量%から約7.5重量%または約2.5重量%から約6重量%）の崩壊剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%もしくはそれ未満（例えば、7重量%もしくはそれ未満、6重量%もしくはそれ未満、または5重量%もしくはそれ未満）のクロスカルメロースナトリウムを含む。いくつかの例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.1%から約10重量%（例えば、約0.5重量%から約7.5重量%または約1.5重量%から約6重量%）の崩壊剤を含む。さらに他の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.5%から約10重量%（例えば、約1.5重量%から約7.5重量%、約3重量%から約6重量%または約2重量%から約5重量%）の崩壊剤を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.1重量%から約10重量%（例えば、約1.5重量%から約7.5重量%、約1重量%から約6重量%、約3重量%から約6重量%または約2重量%から約5重量%）のクロスカルメロースナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約4重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約4.5重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約5重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約6重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約7重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約8重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。

【0371】

本発明に適切な湿潤剤および/または界面活性剤は、薬学的組成物の溶解度または湿潤性を向上させ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該湿潤剤および/または界面活性剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の湿潤剤は、1つまたは複数の界面活性剤を含む。湿潤剤/界面活性剤の例には、以下の、ラウリル硫酸ナトリウム（ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）とも呼ばれる）、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート20）、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン20ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、PEG硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミンEもしくはトコフェロール誘導体、ビタミンE TPGS、トコフェリルエステル、レシチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル（すなわち、グリセロールモノステアレート）、エチレングリコールパルミトステアレート、ポリオキシグリセリド、プロピレング

リコールモノカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、アルキルアリアルポリエーテルアルコール（T r i t o n（登録商標））およびポリグリセリルオレアートが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%もしくはそれ未満（例えば、約5重量%もしくはそれ未満、約2重量%もしくはそれ未満、約1重量%もしくはそれ未満、約0.8重量%もしくはそれ未満、または約0.6重量%もしくはそれ未満）の量で湿潤剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%から約0.01重量%（例えば、約5重量%から約0.05重量%または約2重量%から約0.1重量%）の湿潤剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%もしくはそれ未満（例えば、約5重量%もしくはそれ未満、約2重量%もしくはそれ未満、約1重量%もしくはそれ未満、約0.8重量%もしくはそれ未満、または約0.6重量%もしくはそれ未満）のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約0.01重量%（例えば、約3重量%から約0.01重量%または約2重量%から約0.05重量%）のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.175重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.205重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.235重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.675重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.705重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.735重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。

10

20

【0372】

本発明に適切な流動促進剤は、薬学的組成物の流動性を向上させ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該流動促進剤は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。「流動促進剤」は、粒子間摩擦および凝集力を低減することによって粉体流動を促進する物質である。特定の実施形態では、前記1つまたは複数の賦形剤は、1つまたは複数の流動促進剤を含み得る。流動促進剤の例には、タルク、コロイド状シリカ（例えば、C a b o s i l M - 5 P）、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して5重量%もしくはそれ未満（例えば、1.75重量%、1.25重量%もしくはそれ未満、または1.00重量%もしくはそれ未満）の量で流動促進剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約5重量%から約0.1重量%（例えば、約4重量%から約0.02重量%または約3重量%から約0.5重量%）の流動促進剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して5重量%もしくはそれ未満（例えば、1.75重量%、1.25重量%もしくはそれ未満、または1.00重量%もしくはそれ未満）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約5重量%から約0.1重量%（例えば、約4重量%から約0.2重量%または約3重量%から約0.5重量%）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

30

40

【0373】

本発明に適切な滑沢剤は、圧縮、および圧縮した薬学的組成物のダイスからの取り出しを改善する。滑沢剤は、付着防止性または粘着防止性をさらに有してもよく、封入などの操作を含めて本発明の様々な操作中の付着を最小にすることができ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である（すなわち、該滑沢剤は、薬学的組成物の溶解度または生物学的活性

50

を實質的に低減しない)。滑沢剤の例には、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化油(すなわち、硬化植物油)、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%もしくはそれ未満(例えば、2.5重量%、2.0重量%、1.75重量%、1.5重量%もしくはそれ未満、1.25重量%もしくはそれ未満または約1.00重量%もしくはそれ未満)の量で滑沢剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約7重量%から約0.10重量%(例えば、約6重量%から約0.15重量%または約5重量%から約0.30重量%)の滑沢剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%もしくはそれ未満(例えば、2.5重量%もしくはそれ未満、1.75重量%もしくはそれ未満、1.5重量%もしくはそれ未満、1.25重量%もしくはそれ未満または1.00重量%もしくはそれ未満)のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約0.10重量%(例えば、約7重量%から約0.1重量%または約5重量%から約0.30重量%)のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

20

【0374】

本発明の薬学的組成物は、必要に応じて、該組成物の視覚的訴求、味および/または香気を向上させるための1つまたは複数の着色剤、フレーバーおよび/または香料を含んでもよい。適切な着色剤、フレーバーまたは香料は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該着色剤、該フレーバーまたは該香料は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も實質的に低減しない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、着色剤、フレーバーおよび/または香料を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1重量%未満(例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満)の各任意選択的成分、すなわち着色剤、フレーバーおよび/または香料を含む。別の例では、薬学的組成物は、約1重量%未満(例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満)の着色剤を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、約1重量%未満(例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満)の青色着色剤(例えば、FD & C Blue #1および/またはFD & C Blue #2アルミニウムレーキ、ペンシルバニア州ウェストポイントのColorcon, Inc.から市販)を含む。

30

【0375】

適切な着香剤には、例えば、天然フレーバー、人工フレーバーおよびその組み合わせなどの当業者に公知であるフレーバーが含まれ得る。着香剤は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該着香剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も實質的に低減しない。着香剤は、例えば、合成フレーバーオイルならびに着香芳香剤および/または油、オレオレジン、植物、葉、花および果実などから得られる抽出物、ならびにその組み合わせから選択することができる。フレーバーオイルの非限定的な例には、ミドリハッカ油、桂皮油、ウインターグリーン油(サリチル酸メチル)、ハッカ油、チョウジ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、ニオイヒバ油、ニクズク油、オールスパイス、セージ油、メース、苦扁桃油およびカシヤ油が含まれる。適切な着香剤にはまた、例えば、人工、天然および合成花由来または果実フレーバー、例えばバニラ、エチルバニリン、柑橘油(例えば、レモン、オレンジ、タンジェリン、ライムおよびグレープフルーツ)、および果実エッセンス(例えば、リンゴ、ナシ、モモ、オレンジ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、セイヨウスモモ、パイナップルおよびアンズの天然および/または人工フレーバー)など、ならびにその組み合わせが含まれる。前

40

50

記着香剤を液体形態で使用しても、固体形態で使用してもよく、そして、上に示したように、個々に使用しても混合物で使用してもよい。他の着香剤には、例えば、特定のアルデヒドおよびエステル、例えば、酢酸シンナミル、シンナムアルデヒド、シトラールジエチルアセタール、酢酸ジヒドロカルビル、ギ酸オイゲニルおよび p - メチルアニソール (*amisol*) など、ならびにその組み合わせが含まれる。

【 0 3 7 6 】

A . 薬学的組成物の粉末製剤

【 0 3 7 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は、変異型のヒト C F T R を有する患者を処置するために使用され得る薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、
10 単位用量の粉末薬学的組成物をそれを必要とする患者に与えるために使用できるカプセル、パッケージ、パウチ、サシェまたは他の容器に収容されるように製剤された上記薬学的組成物成分の粉末混合物を含むことができる。

【 0 3 7 8 】

いくつかの実施形態では、前記粉末薬学的組成物または「粉末ブレンド」製剤を、患者が消費する食物に振りかけられるようにまたは患者が消費する液体に振り入れられるように製剤することができる。かかる粉末薬学的組成物は、排他的にはないが、主として、成人用サイズの錠剤を経口摂取することができない患者またはかかる成人用サイズの錠剤もしくはその断片の嚥下が困難な患者にとって有益である。

【 0 3 7 9 】

1 つの実施形態では、前記粉末薬学的組成物は、固体分散物と賦形剤、例えば 1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、流動促進剤、滑沢剤およびその組み合わせとを含み、
20 該固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約 3 0 重量 % から約 9 5 重量 % の化合物 1 を含む。

【 0 3 8 0 】

いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約 4 5 重量 % から約 8 5 重量 % (この中のすべての値および範囲 (例えば、約 5 0 重量 % 、約 7 2 . 4 重量 % 、約 7 8 . 8 重量 % 、または約 8 0 重量 %) を含む) の化合物 1 を含む。

【 0 3 8 1 】

1 つの例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量 % から約 7 0 重量 % (例えば、約 5 重量 % から約 6 5 重量 % 、約 5 重量 % から約 5 0 重量 % 、約 1 0 重量 % から約 2 0 重量 % 、約 3 0 重量 % から約 4 0 重量 % または約 4 0 重量 % から約 5 0 重量 %) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量 % から約 9 0 重量 % の実質的に非晶質の化合物 1 、および該分散物の重量に対して約 7 0 重量 % から約 1 0 重量 % のポリマーを含む) と ; 約 2 5 重量 % から約 9 0 重量 % の 1 種または 1 種より多くの充填剤と ; 約 0 . 1 重量 % から約 5 重量 % の甘味剤と ; 約 5 重量 % から約 0 . 1 重量 % の流動促進剤と ; 約 7 重量 % から約 0 . 1 重量 % の滑沢剤とを含む。または、前記粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量 % から約 6 5 重量 % (例えば、約 5 重量 % から約 2 5 重量 % 、約 1 5 重量 % から約 4 0 重量 % または約 3 0 重量 % から約 5 0 重量 %) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量 % から約 9 0 重量 % の非晶質化合物 1 、および該分散物の重量に対して約 7 0 重量 % から約 2 0 重量 % のポリマーを含む) と ; 約 1 0 重量 % から約 9 0 重量 % の 1 種または 1 種より多くの充填剤と ; 約 0 . 1 重量 % から約 5 重量 % の甘味剤と ; 約 5 重量 % から約 0 . 1 重量 % の流動促進剤と ; 約 7 重量 % から約 0 . 1 重量 % の滑沢剤とを含む。
30
40

【 0 3 8 2 】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量 % から約 6 0 重量 % (例えば、約 5 重量 % から約 5 5 重量 % 、約 1 5 重量 % から約 5 0 重量 % または約 3 0 重量 % から約 5 0 重量 %) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量 % から約 9 0 重量 % の実質的に非晶質の化合物 1 、および該分散物の重量に対して約
50

70重量%から約10重量%のポリマーを含む)と;約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と;約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と;約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤と;約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約55重量%(例えば、約5重量%から約50重量%、約5重量%から約45重量%または約5重量%から約40重量%)の固体分散物(この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む)と;約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と;約5重量%から約0.1重量%の甘味剤と;約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と;約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

10

【0383】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む)と;該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約15重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の非晶質化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む)と;該組成物の重量に対して約81重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約36.8重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の非晶質化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む)と;該組成物の重量に対して約59.2重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

20

30

【0384】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%(200mg単位用量中24.6mg力価に相当する)の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む)と;該組成物の重量に対して約71.4重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34重量%(200mg用量中49.2mg力価に相当する)の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約72.4重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約27.1重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む)と;該組成物の重量に対して約62重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

40

【0385】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約61.6重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物

50

の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む)と;該組成物の重量に対して約 34.4 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 68.7 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む)と;該組成物の重量に対して約 27.3 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して約 0.4 重量%の着色剤を含むことができる。

10

【0386】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む)と;該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含み、該組成物は、約 75 mg の化合物 1 を含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 15 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の非晶質化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む)と;該組成物の重量に対して約 81 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含み、該組成物は、約 50 mg の化合物 1 を含む。

20

【0387】

別の例示的な薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 30 wt% ~ 約 50 wt% の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量基準で約 30 wt% ~ 約 90 wt% の実質的に非晶質の化合物 1、および該分散物の重量基準で約 70 wt% ~ 約 10 wt% のポリマーを含む);約 30 wt% ~ 約 60 wt% の 2 種の充填剤;約 0.1 wt% ~ 約 5 wt% の甘味剤、約 7 wt% ~ 約 0.1 wt% の滑沢剤;約 8 wt% ~ 約 0.1 wt% の崩壊剤、ならびに約 5 wt% ~ 約 0.1 wt% の流動促進剤を含有する。いくつかの実施形態では、これらの 2 種の充填剤は、各々独立して、約 60 wt% までの量で存在し得る。

30

【0388】

1 つの態様では、本発明は、該組成物の重量基準で約 30 wt% ~ 約 50 wt% の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の S L S を含む);約 30 wt% ~ 約 60 wt% の二元充填剤(該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約 0 wt% ~ 約 60 wt% のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 wt% ~ 約 60 wt% のラクトースを含む);該組成物の重量基準で約 1.5 wt% ~ 約 2.5 wt% のスクラロース;該組成物の重量基準で約 4 wt% ~ 約 8 wt% のクロスカルメロースナトリウム;該組成物の重量基準で約 0.5 wt% ~ 約 1.5 wt% のコロイド状二酸化ケイ素;ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% ~ 約 2 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有する薬学的組成物を提供する。

40

【0389】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の H P M C A S、および該分散物の重量基

50

準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 10 mg の化合物 1 を含有する。

【0390】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 12.5 mg の化合物 1 を含有する。

10

【0391】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 20 mg の化合物 1 を含有する。

20

【0392】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 25 mg の化合物 1 を含有する。

30

【0393】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 30 mg の化合物 1 を含有する。

40

【0394】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む) ; 該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4.1 wt% のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース ; 約 6 wt% のクロスカルメロース ; 該組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約 37.5 mg の化合物 1 を含有する。

50

【0395】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約40mgの化合物1を含有する。

【0396】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約50mgの化合物1を含有する。

【0397】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約62.5mgの化合物1を含有する。

【0398】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約75mgの化合物1を含有する。

【0399】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約100mgの化合物1を含有する。

【0400】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニ

10

20

30

40

50

トール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約125mgの化合物1を含有する。

【0401】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約150mgの化合物1を含有する。

10

【0402】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約175mgの化合物1を含有する。

20

【0403】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約200mgの化合物1を含有する。

30

【0404】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約225mgの化合物1を含有する。

40

【0405】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；約6wt%のクロスカルメロース；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%のステアリン酸マグネシウムを含有し、ここで該組成物は、約250mgの化合物1を含有する。

【0406】

50

B. 薬学的組成物の圧縮製剤

【0407】

本発明の別の態様は、顆粒、ペレット、粒子、ミニ錠剤、およびスプリンクルなどに製剤または圧縮された薬学的組成物を含有する、固体剤形および単位剤形を提供する。これらの固体剤形および単位剤形は、上記のような圧縮粉末薬学的組成物を、粉末薬学的組成物を圧縮薬学的組成物に圧縮することを容易にするため、ならびに圧縮粉末の崩壊および溶解を容易にするための、1種または1種より多くの機能的賦形剤（例えば、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、充填剤および/または湿潤剤）を添加されて、含有する。例えば顆粒、ペレット、粒子、およびミニ錠剤などの、圧縮された薬学的組成物（固体剤形）は、1個または複数のこのような固体剤形を含有する単位剤形（例えば、錠剤、カプセル、パウチ、10 パケット、サシェ、ボトルおよびブリスターパック）に製剤され得る。各単位剤形について必要とされる固体剤形の数、各固体剤形（例えば、各顆粒、ペレットまたはミニ錠剤）内の化合物1の濃度、およびこの単位剤形により必要とされる化合物1の最終的な量に依存する。説明の目的のみで、単位剤形（例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパック）が約75mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2.6mgの化合物1を含有する場合、各カプセルまたはパケットは、約29個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約40mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約6.9mgである場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、20 ボトルまたはブリスターパックは、約21個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約50mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約6.9mgである場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約26個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約75mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約39個のミニ錠剤を含有し得る。また、単位剤形が約75mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約6.9mgである場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約39個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約100mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約6.9mgである場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約52個のミニ錠剤を含有し得る。30 単位剤形が約75mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約0.84mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約90個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約150mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2.6mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約58個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約150mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約75個のミニ錠剤を含有し得る。40 単位剤形が約150mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約0.84mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約179個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約25mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2.6mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約10個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約25mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約2mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約13個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約25mgの最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤は重量が約7mgであり、そして各ミニ錠剤が約0.84mgの化合物1を含有する場合、各カプセル、50

含有し、そして各ミニ錠剤は重量が約 44.7 mg である場合、各カプセル、パウチ、サシェ、パッケージ、ボトルまたはブリスターパックは、約 10 個のミニ錠剤を含有し得る。単位剤形が約 150 mg の最終用量を必要とし、そして各ミニ錠剤が約 12.5 mg の化合物 1 を含有し、そして各ミニ錠剤は重量が約 44.7 mg である場合、各カプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、約 12 個のミニ錠剤を含有し得る。

【0409】

この最終用量は、その固体分散物中の化合物 1 の量、そのミニ錠剤中の固体分散物の量、そのミニ錠剤の重量、およびミニ錠剤（単筒または複数）の性質に存する。実施例は、6.9 mg、7 mg、35.7 mg、44.7 mg の重量を有する、2 mm および 4 mm のミニ錠剤を例示するが、単一の製剤組成物について、任意の所望の投薬量が、ミニ錠剤の重量を調節し、次いでその所望の投薬量を送達するために適切な数のミニ錠剤を投与することによって達成され得ることを、当業者は理解する。例えば、各ミニ錠剤は重量が 5 mg であり、そして実施例において中間体 1 として記載される 35 wt % の分散物を含有する、100 個のミニ錠剤は、140 mg の化合物 1 の最終用量をもたらす。

【0410】

いくつかの実施形態では、前記圧縮製剤は、すべての寸法において、サイズが約 1 mm から約 5 mm（例えば、2 mm または 4 mm）である。いくつかの実施形態では、前記圧縮製剤は、不規則な形状を含む任意の形状の顆粒であって、すべての寸法において、サイズが約 1 mm から約 5 mm（例えば、2 mm または 4 mm）である顆粒を含む。例えば、球形顆粒は、約 1 mm から約 5 mm の範囲（例えば、2 mm または 4 mm）の直径を有する。楕円形顆粒は、約 1 mm から約 5 mm の範囲（例えば、2 mm または 4 mm）の長さ、および約 1 mm から約 5 mm の範囲（例えば、2 mm または 4 mm）の直径を有する。ミニ錠剤は、円柱形状を有し、且つ約 1 mm から約 5 mm の範囲（例えば、2 mm または 4 mm）の直径および約 1 mm から約 5 mm の範囲（例えば、2 mm または 4 mm）の長さまたは厚みを有することができる。前記圧縮製剤の幾何形状に関して制約はなく、本発明の薬学的組成物の粉末混合物を様々な圧縮固体剤形に圧縮するために使用される工具（すなわち、ダイスおよびパンチ）の幾何形状によってのみ限定される。

【0411】

単に例示のみを目的として、約 2 mm の直径および約 2 mm の長さを有するミニ錠剤を使用して本実施形態を例示する。1 つの薬学的組成物を含むミニ錠剤のバッチを、約 1 mg から約 250 mg の化合物 1、または約 10 mg から約 250 mg、または約 15 mg から約 250 mg の化合物 1 を含有するカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパック（単位用量）に製剤する。前記カプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを構成するために使用されるミニ錠剤の数は、1 カプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックにつき、ミニ錠剤 1 個から 350 個まで（例えば 1 個から 336 個まで、1 個から 150 個まで、1 から 100 個まで、1 個から 50 個まで、1 個から 30 個まで）変わり得る。下の実施例において例示する各ミニ錠剤バッチは、圧縮粉末薬学的組成物を含み、該組成物は、化合物 1 の固体分散物（該固体分散物はポリマーを含む）、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む。異なる圧縮薬学的組成物バッチは、同じもしくは異なる量の化合物 1、および/または異なる量の賦形剤を含み得る。

【0412】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；

10

20

30

40

50

- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 1 m g から約 2 5 0 m g の範囲の量の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 1 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、H P M C A S を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 1 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、H P M C A S を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 1 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、H P M C A S を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 1 2 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 1 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、H P M C A S を含む）の固体分散物；

- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約15mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0417】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、 10

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約20mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。 20

【0418】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤； 30
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約25mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0419】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤； 40
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約30mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0420】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、 50

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
 b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c) 甘味剤 ;
 d) 崩壊剤 ;
 e) 必要に応じて湿潤剤 ;
 f) 流動促進剤 ; および
 g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 3 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

10

【 0 4 2 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
 b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c) 甘味剤 ;
 d) 崩壊剤 ;
 e) 必要に応じて湿潤剤 ;
 f) 流動促進剤 ; および
 g) 滑沢剤

20

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 3 7 . 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 2 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
 b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c) 甘味剤 ;
 d) 崩壊剤 ;
 e) 必要に応じて湿潤剤 ;
 f) 流動促進剤 ; および
 g) 滑沢剤

30

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 4 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 2 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
 b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
 c) 甘味剤 ;
 d) 崩壊剤 ;
 e) 必要に応じて湿潤剤 ;
 f) 流動促進剤 ; および
 g) 滑沢剤

40

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 4 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【 0 4 2 4 】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該単位剤形は、約50mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0425】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約62.5mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0426】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

30

を含み、該単位剤形は、約75mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0427】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

40

を含み、該単位剤形は、約100mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1

50

を含む。

【0428】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約125mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0429】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位剤形は、約150mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0430】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

30

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約175mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

40

【0431】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および

50

g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約200mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0432】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および

10

g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約225mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0433】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位剤形での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および

20

g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約250mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0434】

さらなる実施形態では、この1種または1種より多くの充填剤は、2種の充填剤の混合物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

30

【0435】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の合計が100wt%に等しくなるような量のラクトースを含有する。

40

【0436】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよび別の充填剤を、約3:1のマンニトール対他の充填剤との比で、約1:1のマンニトール対他の充填剤との比で、または約1:3のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約3:1のラクトース対他の充填剤との比で、約1:1のラクトース対他の充填剤との比で、または約1:3のラ

50

クトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約3：1のマンニトール対ラクトースの比で、約1：1のマンニトール対ラクトースの比で、または約1：3のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

【0437】

1つの例示的圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約70重量%（例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%または約30重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約1重量%から約10重量%の崩壊剤と；必要に応じて約3重量%から約0.01重量%の湿潤剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。または前記圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約65重量%（例えば、約5重量%から約25重量%、約15重量%から約40重量%または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約1重量%から約10重量%の崩壊剤と；必要に応じて約3重量%から約0.01重量%の湿潤剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

10

20

【0438】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約60重量%（例えば、約5重量%から約55重量%、約15重量%から約50重量%または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約1重量%から約10重量%の崩壊剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤と；約0.01重量%から約3重量%の湿潤剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約70重量%（例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約40重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約60重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約1重量%から約10重量%の崩壊剤と；約5重量%から約0.1重量%の甘味剤と；約3重量%から約0.01重量%の湿潤剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

30

【0439】

本発明の1つの薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

40

【0440】

本発明の別の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%（200

50

mg 単位に対して 24.6 mg 力価に相当する)の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 50 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 49.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む)と;該組成物の重量に対して約 67.4 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと;該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0441】

別の実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 35 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 72.4 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 27.1 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む)と;該組成物の重量に対して約 54 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 6 重量%のクロスカルメロースナトリウムと;該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

10

【0442】

いくつかの実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 61.6 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む)と;該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと;該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

20

【0443】

いくつかの実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 68.7 重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む)と;該組成物の重量に対して約 23.3 重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと;該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と;該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の圧縮薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して 0.4 重量%の着色剤を含むことができる。

30

【0444】

本発明のなおさらなる圧縮薬学的組成物において、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 34 wt%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt%の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt%の SLS を含む);該組成物の重量基準で約 58 wt%のマンニトール;該組成物の重量基準で約 2 wt%のスクラロース;該組成物の重量基準で約 3 wt%のクロスカルメロースナトリウム;該組成物の重量基準で約 0.5 wt%の SLS ;該組成物の重量基準で約 1 wt%のコロイド状二酸化ケイ素;ならびに該組成物の重量基準で約 1.5 wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

40

【0445】

1つの態様では、本発明は、該組成物の重量基準で約 30 wt%~約 50 wt%の固体

50

分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt % の S L S を含む）；約 30 wt % ~ 約 60 wt % の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約 0 wt % ~ 約 60 wt % のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 wt % ~ 約 60 wt % のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約 1.5 wt % ~ 約 2.5 wt % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 4 wt % ~ 約 8 wt % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 0.5 wt % ~ 約 1.5 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt % ~ 約 2 wt % のステアリン酸マグネシウムを含有する薬学的組成物を提供する。

【0446】

10

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt % の S L S を含む）；該組成物の重量基準で約 13.5 wt % のマンニトール；該組成物の重量基準で約 41 wt % のラクトース；該組成物の重量基準で約 2 wt % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 wt % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0447】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、25 ~ 40 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 75 mg の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、25 ~ 40 個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 50 mg、約 40 mg、約 30 mg、約 25 mg、約 20 mg、約 15 mg、約 10 mg または約 5 mg の化合物 1 を含有することができる。

20

【0448】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、5 ~ 30 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 75 mg の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、5 ~ 30 個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 50 mg、約 40 mg、約 30 mg、約 25 mg、約 20 mg、約 15 mg、約 10 mg または約 5 mg の化合物 1 を含有することができる。

30

【0449】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、1 ~ 30 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 50 mg の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、1 ~ 30 個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 75 mg、約 50 mg、約 40 mg、約 30 mg、約 25 mg、約 20 mg、約 15 mg、約 10 mg または約 5 mg の化合物 1 を含有することができる。

40

【0450】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、約 1 ~ 50（例えば、約 27 から約 32）または約 35 から約 42）個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 75 mg の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、1 ~ 30（例えば、約 25、約 20、約 19、約 15、約 12、約 10、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2 または約 1）個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 50 mg、約 40 mg、約

50

30 mg、約25 mg、約20 mg、約15 mg、約10 mgまたは約5 mgの化合物1を含有することができる。

【0451】

本発明のなおさらなる薬学的組成物では、ミニ錠剤圧縮薬学的組成物は、約0.5 MPaから約4 MPaの平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む前記圧縮薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。特定の実施形態では、単位用量に製剤された前記圧縮薬学的組成物は、75 mgの化合物1を有する。

10

【0452】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、3.14 MPaの初期平均引張り強さを有するミニ錠剤圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約49.3重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約42.7重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセル、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、50 mgの化合物1を含有する。

20

【0453】

本発明のさらに別の圧縮薬学的組成物では、3.1 MPaの初期平均引張り強さを有するミニ錠剤薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約67.4重量%のマンニトールと；約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセルまたはパッケージを含む単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。

30

【0454】

他の態様では、本発明のミニ錠剤薬学的組成物は、必要に応じて着色剤コーティングを含む。この態様のいくつかの実施形態では、ミニ錠剤形の固体剤形は、青色OPADRY（登録商標）IIコーティングを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤の薬学的組成物を含有するカプセルまたはパッケージは、25 mgの化合物1を含有する。

40

【0455】

いくつかの実施形態では、20~40個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージは、約75 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記ミニ錠剤薬学的組成物は、必要に応じてさらに着色剤コーティングおよび/またはワックスコーティングを含むことができる。いくつかの実施形態では、カプセルまたはパッケージに収容された20~6

50

0個のミニ錠剤を含む薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。

【0456】

本発明の別の圧縮薬学的組成物において、本明細書に開示する方法で生成されたミニ錠剤は、2.1MPaと4.0MPaの間の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約61.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約30.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.1重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージは、100mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、単位剤形（例えば、カプセルまたはパッケージ）は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（例えば約20から約50個のミニ錠剤）を含む。いくつかの実施形態では、39個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージは、150mgの化合物1を含有する。

10

【0457】

本発明の別の薬学的組成物では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約57.9重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的ミニ錠剤は、1.91mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、ミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、1.72mgの化合物1を含有する。

20

【0458】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL5を含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、この薬学的ミニ錠剤は、1.93mgの化合物1を含む。他の実施形態では、ミニ錠剤を含有する薬学的組成物は、1.96mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、この薬学的ミニ錠剤は、10mgの化合物1を含む。他の実施形態では、ミニ錠剤を含有する薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、この薬学的ミニ錠剤は、1.92mgの化合物1を含む。

30

40

【0459】

本発明の1個または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物をカプセル形態に加工できること、または経口投与のためにサシェまたはパッケージに充填できること、または経口もしくはIV投与のために水性溶媒（例えば、DI水もしくは生理食塩水）で再構成することができることにも留意のこと。好ましくは、本明細書中に記載のミニ錠剤薬学的組成物を製剤し、カプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1個または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物は、パウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパ

50

ックの中にあり得る。1つの実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する薬学的組成物は、パッケージ内にあり得る。

【0460】

本発明の別の態様は、1~200個のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、CF増強物質API（例えば、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、崩壊剤、甘味剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が、約30分で少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%）溶解するものである薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む約29個のミニ錠剤を含むカプセルまたはパッケージからなり、いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。別の例では、薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルまたはパッケージからなり、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該カプセルまたはパッケージの内容物は、約30分で少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%）溶解する。さらに別の例では、薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルまたはパッケージからなり、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該カプセルまたはパッケージの内容物は、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。

【0461】

1つの実施形態では、カプセルまたはパッケージは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約15mg（例えば、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、または少なくとも約50mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とHPMCASポリマーとSLSとを含む固体分散物を含む。別の実施形態では、カプセルまたはパッケージは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約15mg（例えば、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、少なくとも約50mg、少なくとも約75mg、少なくとも約100mg、または少なくとも約150mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とHPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。

【0462】

溶解は、約37の温度でpH6.8の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液に溶解させた0.5%または0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を含む標準的なUSP II型装置で測定することができる。凝集体中に75mg（0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）または150mg（0.7%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）の化合物1を含有する複数のミニ錠剤の前記溶解媒質への溶解を記録することによって、ミニ錠剤の溶解を判定する。個々のミニ錠剤は、複数のものの溶解より低い溶解か、それと等価の溶解か、またはそれより高い溶解を示し得るが、それぞれの個別のミニ錠剤の平均溶解は、複数のものの平均溶解と同様である。

【0463】

10

20

30

40

50

本発明のもう一つの態様は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が約0.5MPaから約4MPaの範囲、例えば、少なくとも約0.5MPa、少なくとも約1MPaまたは少なくとも約2MPaの平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなり、該ミニ錠剤は、約0.5MPaから約4MPaの範囲、例えば、少なくとも約0.5MPa、少なくとも約1MPaまたは少なくとも約2MPaの平均引張り強さを有する。

10

【0464】

本発明のなおさらなる薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約0.5MPaから約4.1MPa（例えば、約0.5MPaから約4MPa、約0.5MPaから約3MPa、約0.75MPaから約3MPa、約1MPaから約2MPa、約1MPaから約1.5MPaまたは約2.1から約4.05MPa）の範囲の平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約46.7重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約78.8重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約20.7重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個または複数のミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。

20

【0465】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約0.5MPaから約4.1MPa（例えば、約0.5MPaから約4MPa、約0.5MPaから約3MPa、約0.75MPaから約3MPa、約1MPaから約2MPa、約1MPaから約1.5MPaまたは約3.14MPa）の範囲の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約49.3重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約42.7重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセルまたはパッケージは、50mgの化合物1を含有する。

30

40

【0466】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約0.5MPaから約4.1MPa（例えば、約0.5MPaから約4MPa、約0.5MPaから約3MPa、約0.75MPaから約3MPa、約1MPaから約2MPa、約1MPaから約1.5MPaまたは約3.1MPa）の範囲の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約24.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約67.4重量%のマンニトールと；約2重量%のスクラロースと；該組

50

成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセルまたはパッケージを含む薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤の薬学的組成物を含有するカプセルまたはパッケージは、25mgの化合物1を含有する。

【0467】

本発明の別の薬学的組成物では、ミニ錠剤組成物は、2.1MPaから4.0MPaの間の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約61.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約30.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.1重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージは、100mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（例えば約20から50個のミニ錠剤、例えば43個のミニ錠剤）を含む圧縮薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

【0468】

いくつかの実施形態では、20~40個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージは、約75mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、カプセルまたはパッケージ内に収容された20~40個のミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。

【0469】

本発明のなおいっそうさらなる薬学的組成物では、圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約58重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、25~30（例えば、約26）個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージを含む前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、20~30個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパッケージを含む前記薬学的組成物は、25、15または10mgの化合物1を含有する。

【0470】

本発明の別の薬学的組成物では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約57.9重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記圧縮ミニ錠剤は、1.91mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記ミニ錠剤は、1.72mgの化合物1を含有する。

【0471】

1つの態様では、本発明は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；約30wt%～約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5wt%～約2.5wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4wt%～約8wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5wt%～約1.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%～約2wt%のステアリン酸マグネシウムを含有する薬学的組成物を提供する。

10

【0472】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0473】

この態様のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、ミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、このミニ錠剤は、約2mmのサイズである。別の実施形態では、このミニ錠剤は、4mmのサイズである。さらなる実施形態では、複数の2mmのミニ錠剤がまとめて、約20mg～約275mgの化合物1を含有する用量を形成する。例えば、複数の2mmのミニ錠剤がまとめて、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、または約250mgを含有する用量を形成する。別のさらなる実施形態では、複数の4mmのミニ錠剤がまとめて、約5mg～約70mgの化合物1を含有する用量を形成する。例えば、複数の4mmのミニ錠剤がまとめて、約10mg、12.5mg、約20mg、25mg、約30mg、約37.5mg、40mg、50mg、約62.5mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、または約250mgを含有する用量を形成する。

30

【0474】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、26個のミニ錠剤あたり約50mgの化合物1および39個のミニ錠剤あたり75mgの化合物1を有する、複数のミニ錠剤を含む。さらなる実施形態では、これらのミニ錠剤はそれぞれ、約2mmの直径および約2mmの厚さである。さらなる実施形態では、各ミニ錠剤は重量が約7mgである。いくつかの実施形態では、各ミニ錠剤は重量が約6.9mgである。なおさらなる実施形態では、これらのミニ錠剤は、円柱形の形状である。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、これらの複数のミニ錠剤を含有する1個のカプセルまたは1個のパケットを含む。1つのさらなる実施形態では、このカプセルまたはパケットは、約26個のミニ錠剤および約50mgの化合物1を含有する。

40

50

別のさらなる実施形態では、このカプセルまたはパッケージは、約 39 個のミニ錠剤および約 75 mg の化合物 1 を含有する。

【0475】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt % の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt % の SLS を含む）；該組成物の重量基準で約 13.5 wt % のマンニトール；該組成物の重量基準で約 41 wt % のラクトース；該組成物の重量基準で約 2 wt % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 wt % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、21 個のミニ錠剤あたり約 40 mg の化合物 1 および 52 個のミニ錠剤あたり 100 mg の化合物 1 を有する複数のミニ錠剤を含む。さらなる実施形態では、これらのミニ錠剤はそれぞれ、約 2 mm の直径および約 2 mm の厚さである。さらなる実施形態では、各ミニ錠剤は重量が約 6.9 mg である。なおさらなる実施形態では、これらのミニ錠剤は、円柱形の形状である。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、これらの複数のミニ錠剤を含有する 1 個のカプセルまたは 1 個のパッケージを含む。1つのさらなる実施形態では、このカプセルまたはパッケージは、約 21 個のミニ錠剤および約 40 mg の化合物 1 を含有する。別のさらなる実施形態では、このカプセルまたはパッケージは、約 52 個のミニ錠剤および約 100 mg の化合物 1 を含有する。

10

20

【0476】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt % の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt % の SLS を含む）；該組成物の重量基準で約 13.5 wt % のマンニトール；該組成物の重量基準で約 41 wt % のラクトース；該組成物の重量基準で約 2 wt % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 wt % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、1 個の錠剤あたり約 10 mg の化合物 1 を有する 1 もまたは 1 個より多くの錠剤を含む。さらなる実施形態では、この錠剤は、約 4 mm の直径および約 3 mm の厚さである。さらなる実施形態では、この錠剤は重量が約 35.7 mg である。なおさらなる実施形態では、これらのミニ錠剤は、凸状円柱の形状である。他の実施形態では、これらのミニ錠剤は、任意の形状（平坦な面、浅い凸面、標準的な凸面、深い凸面、または二重の深い凸面、あるいはこれらの組み合わせを有する、楕円形、求刑、円柱形、立方体、正方形、または矩形が挙げられる）を有する。

30

【0477】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt % の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt % の SLS を含む）；該組成物の重量基準で約 13.5 wt % のマンニトール；該組成物の重量基準で約 41 wt % のラクトース；該組成物の重量基準で約 2 wt % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 wt % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 wt % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、1 個の錠剤あたり約 12.5 mg の化合物 1 を有する 1 もまたは 1 個より多くの錠剤を含む。さらなる実施形態では、この錠剤は、約 4 mm の直径および約 3.7 mm の厚さである。さらなる実施形態では、この錠剤は重量が約 44.7 mg である。なおさらなる実施形態では、これらのミニ錠剤は、凸状円柱の形状である。他の実施形態では、これらのミニ錠剤は、任意の形状（平坦な面、浅い凸面、標準的な凸面、深い凸面

40

50

、または二重の深い凸面、あるいはこれらの組み合わせを有する、楕円形、求刑、円柱形、立方体、正方形、または矩形が挙げられる)を有する。

【0478】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL5を含む)；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。1つの実施形態では、該薬学的組成物は、26個のミニ錠剤あたり約50mgの化合物1および39個のミニ錠剤あたり75mgの化合物1を有する複数のミニ錠剤を含む。さらなる実施形態では、これらのミニ錠剤はそれぞれ、約2mmの直径および約2mmの厚さである。さらなる実施形態では、各ミニ錠剤は重量が約7mgである。なおさらなる実施形態では、これらのミニ錠剤は、円柱形の形状である。1つの実施形態では、この薬学的組成物は、これらの複数のミニ錠剤を含有する1個のカプセルまたは1個のパケットを含む。1つのさらなる実施形態では、このカプセルまたはパケットは、約26個のミニ錠剤および約50mgの化合物1を含有する。別のさらなる実施形態では、このカプセルまたはパケットは、約39個のミニ錠剤および約75mgの化合物1を含有する。

10

20

【0479】

本発明の1個または複数のミニ錠剤を含む圧縮薬学的組成物を含む単位剤形を、経口投与のために錠剤形態、カプセル形態に加工することもしくはサシェ、パウチ、パケット、およびボトルなどに充填することができるか、または経口もしくはIV投与のために水性溶媒(例えば、DI水もしくは生理食塩水)で再構成することができることにも留意のこと。また、経口投与のために、前記単位剤形を軟らかい食物(例えば、アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード)で投与することができる。ベビーフードとしては、ニンジンまたはニンジンピューレが挙げられ得るが、これらに限定されない。経口投与のためにはまた、これらの単位剤形は、液体(例えば、乳汁(母乳を含めて)、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳)で投与され得る。食物としてはまた、イチゴジャム、ライスプディングまたはチョコレートプディングが挙げられ得る。液体としてはまた、水が挙げられ得る。1つの実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物に振り入れられ、混合され、そして投与される。1つの実施形態では、この単位剤形は、液体(例えば、幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない)に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、液体(例えば、幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない)に振り入れられ、混合され、そして投与される。好ましくは、本明細書中に記載のミニ錠剤圧縮薬学的組成物を製剤し、カプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物が、パウチ、パケット、サシェ、ボトルまたはプリスターパックの中にあり得る。いくつかの例では、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パケット、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物が口に直接投与され得、その後、母乳または調合乳が投与され得る。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パケット、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、液体または飲料を投与する工程を必要に応じて包含し得る。いくつかの実施形態では、本発明の任意の投与の方法は、脂肪含有食(例えば、標準的な高カロリー-高脂肪のCF食またはCFスナック)を経口投与する工程を必要に応じて包含し得る。本発明の1つの態様では、本発明の全ての投与の方法は、脂肪含有食(例えば、標準的な高カロリー-高脂肪のCF食またはCFスナック)と同時に、その前にか、またはその後にか、経口投与する工程を必要に

30

40

50

応じて包含し得る。

【0480】

本発明の別の態様は、20～50個のミニ錠剤からなる圧縮薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、CF増強物質API（例えば、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、崩壊剤、甘味剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が、約30分で少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%）溶解するものである圧縮薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む約29個のミニ錠剤を含有するカプセルまたはパケットからなり、いくつかの実施形態では、該ミニ錠剤は、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。別の例では、前記薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルまたはパケットであって、各ミニ錠剤が、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含むものであるカプセルまたはパケットからなり、該カプセルまたはパケットの内容物は、約30分で少なくとも50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%）溶解する。さらに別の例では、前記薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルまたはパケットであって、各ミニ錠剤が、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含むものであるカプセルまたはパケットからなり、該カプセルまたはパケット中に収容されたミニ錠剤は、全体として、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。

【0481】

1つの実施形態において、単位剤形は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約5mg（例えば、少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、または少なくとも約50mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1と、HPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。別の実施形態において、カプセルまたはパケットは1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約10mg（例えば、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、少なくとも約50mg、少なくとも約75mg、少なくとも約100mg、または少なくとも約150mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1と、HPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。

【0482】

溶解は、約37℃の温度でpH6.8の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液に溶解させた0.5%または0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を含む標準的なUSP II型装置で測定することができる。凝集体中に75mg（0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）または150mg（0.7%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）の化合物1を含有する複数のミニ錠剤の前記溶解媒質への溶解を記録することによって、ミニ錠剤の溶解を判定する。個々のミニ錠剤は、前記複数のものの溶解より低い溶解か、それと等価の溶解か、またはそれより高い溶解を示し得るが、それぞれ個別のミニ錠剤の平均

10

20

30

40

50

溶解は、複数のものの平均溶解と同様である。

【0483】

本発明のもう1つの態様は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が約0.5MPaから約4MPaの範囲、例えば、少なくとも約0.5MPa、少なくとも約1MPaまたは少なくとも約2MPaの平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。1つの例では、前記薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなり、該ミニ錠剤は、約0.5MPaから約4MPaの範囲、例えば、少なくとも約0.5MPa、少なくとも約1MPaまたは少なくとも約2MPaの平均引張り強さを有する。

10

【0484】

III. 薬学的組成物の生成方法

本発明の別の態様は、薬学的組成物の生成方法を提供し、この方法は、実質的に非晶質または非晶質のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体分散物と1種または1種より多くの充填剤と甘味剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物をミニ錠剤に圧縮する工程を含む。いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、約30分で少なくとも約50%溶解する。いくつかのさらなる実施形態では、1個のミニ錠剤または複数（例えば、少なくとも2個、少なくとも4個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個）のミニ錠剤は、全体として、約30分で少なくとも約50%溶解する。

20

【0485】

この混合物の各成分は、上で説明され、そして以下の実施例において説明される。さらに、前記混合物は、上で説明され、そして以下の実施例において説明される任意選択的添加物、例えば1つもしくは複数の着色剤、1つもしくは複数のフレーバー、および/または1つもしくは複数の香料を含むことができる。前記混合物中のこれらの成分（およびあらゆる任意選択的添加物）の各々の相対濃度（例えば、重量%）はまた、上で示されており、そして以下の実施例において示す。前記混合物を構成する成分は、逐次的に提供されても、添加の任意の組み合わせで提供されてもよく、前記成分または成分の組み合わせは、任意の順序で提供されてもよい。1つの実施形態では、滑沢剤または滑沢剤の割当分が、圧縮前に前記混合物に添加される最後の成分である。

30

【0486】

別の実施形態では、薬学的組成物の生成方法は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物と1種または1種より多くの充填剤と甘味剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤との混合物を提供する工程、前記混合物が実質的に均一になるまで前記混合物を混合する工程、および上で説明され、そして以下の実施例において説明されるような固体剤形に前記混合物を圧縮する工程を含む。または、薬学的組成物の生成方法は、非晶質化合物1の固体分散物と1種または1種より多くの充填剤と甘味剤と崩壊剤と必要に応じて湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤の混合物を提供する工程、前記混合物が実質的に均一になるまで前記混合物を混合する工程、および上で説明されたか、以下の実施例において説明されるミニ錠剤に前記混合物を圧縮する工程を含む。例えば、手作業による混合、ミキサー、ブレンダー、またはその任意の組み合わせなどを利用する、攪拌、ブレンダーまたは振盪などによって、前記混合物を混合する。成分または成分の組み合わせを逐次的に添加する場合、混合は、連続する添加と添加の間、成分添加の間ずっと連続的に、成分もしくは成分の組み合わせ全ての添加後、またはその任意の組み合わせで行うことができる。加えて、各混

40

50

合工程の前または後に、適切なサイズのメッシュスクリーンに前記成分もしくはブレンドを通すことによってさらに篩過することができるか、または適切なスクリーンサイズを有するミルを使用して塊を崩すことができる。混合物が実質的に均一な組成になるまで、その混合物を混合する。前記混合物/粉末ブレンドを、適切な剤形またはパッケージにさらに充填することができる。すなわち、前記混合物/粉末ブレンドを、投与のためにパウチ、パケット、サシェ、ボトルなどに封入または充填することができる。前記粉末ブレンドをさらに顆粒またはペレットまたはミニ錠剤などに加工することもできる。適切な造粒法（例えば乾式造粒（スラッグイングまたはローラーコンパクション）、高剪断湿式造粒、二軸スクリー造粒、流動床造粒、押出-球状化、熔融押出、噴霧乾燥など）を用い、必要に応じて、前記混合物または前記混合物の一部（製剤成分のうちのいくつか）を造粒することができる。顆粒を必要に応じてさらなる成分とブレンドし、錠剤およびミニ錠剤などに圧縮するかまたはカプセル、パケット、サシェなどに充填することができる。顆粒、ペレットおよびミニ錠剤などを、投与のために適切な単位剤形もしくはパッケージに充填することもできる、すなわち、顆粒、ペレットおよびミニ錠剤などを、パウチ、パケット、サシェ、ボトルなどに封入もしくは充填することができるか、または必要に応じてさらなる成分とともにさらに加工し、錠剤およびトローチなどに圧縮することができる。固体分散物、流動促進剤、甘味剤および湿潤剤のブレンド工程中、且つ充填剤および崩壊剤の添加前に、滑沢剤の一部を添加することにより、ミニ錠剤生成のために準備したロータリー式錠剤成形機内での薬学的組成物のブレンド、塊を崩すこと、および圧縮などの加工中の表面への固体分散物損失が改善される結果となることが判明した。1つの実施形態での本発明の薬学的組成物の生産方法を図1に略図で示す。他の実施形態では、本発明のミニ錠剤を以下の工程に従って作製することができる：

a) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS、PVP/VAまたはその組み合わせを含む）の固体分散物と流動促進剤、甘味剤および必要に応じて湿潤剤を混合して、第1の混合物を形成する工程；

b) 前記第1の混合物を篩過する工程；

c) 篩過された第1の混合物を篩過された滑沢剤の20%とブレンドして、第1のブレンド混合物を形成する工程；

d) 篩過された充填剤および篩過された崩壊剤を前記第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；

e) 前記第2のブレンド混合物の塊を崩して均一混合物を形成する工程；

f) 前記篩過された滑沢剤の80%と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および

g) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程。他の実施形態では、本発明のミニ錠剤は、以下の工程に従って作製され得る：

i) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS、PVP/VAまたはその組み合わせを含む）の固体分散物と、流動促進剤および甘味剤とを混合して第1の混合物を形成する工程；

ii) 前記第1の混合物を篩過する工程；

iii) 篩過された第1の混合物をブレンドする工程；

iv) 篩過された充填剤および篩過された崩壊剤を第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；

v) 前記第2のブレンド混合物の塊をくずして均一混合物を形成する工程；

vi) 前記篩過された滑沢剤と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および

vii) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程。

【0487】

1つの実施形態では、前記混合物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が粉末形態で提供される（例えば、光散

10

20

30

40

50

乱によって測定して、250 μmもしくはそれ未満（例えば、150 μmもしくはそれ未満、100 μmもしくはそれ未満、50 μmもしくはそれ未満、45 μmもしくはそれ未満、40 μmもしくはそれ未満、または35 μmもしくはそれ未満）の平均径を有する粒子として提供される）。例えば、前記混合物は、非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が粉末形態で提供される（例えば、光散乱によって測定して、250 μmもしくはそれ未満（例えば、150 μmもしくはそれ未満、100 μmもしくはそれ未満、50 μmもしくはそれ未満、45 μmもしくはそれ未満、40 μmもしくはそれ未満、または35 μmもしくはそれ未満）の平均径を有する粒子として提供される）。

10

【0488】

別の実施形態では、前記混合物は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が実質的に水を含まない。前記各成分は、該成分の重量に対して6重量%未満（例えば、2重量%未満、1重量%未満、0.75重量%未満、0.5重量%未満、または0.25重量%未満）の水を含む。例えば、前記混合物は、非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々は、実質的に水を含まない。

【0489】

20

別の実施形態では、前記圧縮用混合物を型（例えば、圧縮ダイス）に充填し、その圧縮用混合物に加圧することによって、ミニ錠剤への前記混合物の圧縮を果たす。この圧縮を、ダイスおよび適切なサイズのパンチを使用してプレスまたは他の同様の装置、例えばロータリー式錠剤成形機で果たすこともできる。型内の圧縮用混合物への加圧を、各圧縮中に同じ圧力を使用してまたは圧縮中に異なる圧力を使用して繰り返すことができることにも留意のこと。別の例では、固体剤形（例えば、顆粒、ペレット、造形粒子またはミニ錠剤、固体剤形）を形成するのに十分な圧力を使用して、前記圧縮用混合物を圧縮することができる。いくつかの実施形態では、2mm円柱形ミニ錠剤（1ミニ錠剤あたり7mg）を生成するために使用できる、19臼杵を有する、Kikusui Americaから市販されているロータリー式錠剤成形プレス（Model Virgo）を、本方法のために使用することができる。他の実施形態では、IMA KILIAN GMBH & CO., Köln, Germanyから市販されているロータリー式錠剤プレスが、本発明の目的で使用され得る。例えば、適切な工具（圧縮機のダイスおよびパンチ）を使用して圧縮用混合物を圧縮して、約0.5MPaと約4MPaの間の平均引張り強さを有する2mm円柱形ミニ錠剤を生成する。

30

【0490】

IV. 薬学的製剤の投与

別の態様では、本発明はまた、患者の疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含み、前記疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症（CBAVD）に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症（例えば、プロテインC欠乏症など）、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症（例えば、家族性高コレステロール血症など）、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症（例えば、I細胞病/偽ハーラーなど）、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャーII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症（DI）、神経下垂体性DI、腎性DI、シャルコ

40

50

ー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッチャー病、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など）、いくつかのポリグルタミン神経障害（例えば、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症Ⅰ型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィなど）、ならびに海綿状脳症（例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセシング欠損による）など）、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、骨治癒および骨成長（骨修復、骨再生、骨吸収低減および骨沈着増加を含む）、ゴースラム症候群、塩素チャネル病（例えば、先天性筋強直症（トムソン型およびベッカー型）、バーター症候群ⅠⅠⅠ型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア（PCD）など）、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害を示す用語（内蔵逆位を伴うPCD（カルタゲナー症候群としても公知）、内蔵逆位を伴わないPCD、および毛様体無形成を含む）から選択される方法を提供する。

10

【0491】

化合物1（N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド）は、画期的治療薬指定を、食品医薬品局（FDA）から、嚢胞性線維症の処置について認可されており、本願の出願時に、このような2つのみの認可のうちの一つであった。このことは、嚢胞性線維症の原因の、対症療法より効果的な処置に対する有意な満たされていない必要性を実証する。

20

【0492】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者（例えば小児患者）の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の一つを該患者に投与する工程を含む。本発明の薬学的組成物は、小児患者の処置用に限定されず、本明細書に提供する製剤は、錠剤形態のそれらの医薬品の嚥下が困難な患者、または食物もしくは液体と混合した薬物の摂取を勧められている患者にも適している。これらの患者の一部は、典型的に、摂取のために薬学的組成物を単位剤形から食物または液体媒質に移す。

【0493】

特定の実施形態では、前記患者は、変異型のヒトCFTRを有する。他の実施形態では、前記患者は、以下の、ヒトCFTRの F508、R117HおよびG551Dという変異の一つまたは複数有する。いくつかの実施形態では、前記患者は、

30

CFTR

開閉変異を有する。いくつかの実施形態では、前記患者は、G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、およびS1251Nが挙げられるが、これらに限定されない

CFTR

開閉変異を有する。いくつかの実施形態では、前記患者は、以下のヒトCFTRの開閉変異のうちの一つまたは一つより多くを有する：G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、およびS1251N。一つの実施形態では、前記方法は、ヒト

40

CFTR

の F508 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の一つを該患者に投与する工程を含む。一つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

10

CFTR

の F 5 0 8 変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の F 5 0 8 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

20

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

30

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

40

【 0 4 9 4 】

1 つの実施形態では、前記方法は、ヒトの

CFTR

開閉変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたは

50

その重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、

CFTR

開閉変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0495】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

10

のG178R変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG178R変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

20

のG178R変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0496】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG551S変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

30

CFTR

のG551S変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG551S変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

40

【0497】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG970R変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

50

の G 9 7 0 R 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 9 7 0 R 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

【 0 4 9 8 】

1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

10

CFTR

の G 1 2 4 4 E 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 1 2 4 4 E 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

20

CFTR

の G 1 2 4 4 E 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

【 0 4 9 9 】

1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の S 1 2 5 5 P 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

30

CFTR

の S 1 2 5 5 P 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の S 1 2 5 5 P 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

40

【 0 5 0 0 】

1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 1 3 4 9 D 変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG1349D変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のG1349D変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

10

【0501】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のS549N変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のS549N変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

20

CFTR

のS549N変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0502】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

30

のS549R変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のS549R変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

40

CFTR

のS549R変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0503】

1つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

のS1251N変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する

50

工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の S 1 2 5 1 N 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の S 1 2 5 1 N 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

10

【 0 5 0 4 】

1 つの実施形態では、前記方法は、残留機能または残留機能表現型を有する C F T R を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。

【 0 5 0 5 】

いくつかの実施形態では、本発明の投与の方法は、液体または飲料（乳汁（母乳を含めて）、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳が挙げられるが、これらに限定されない）、または軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）を経口投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、本発明の投与の方法は、液体または飲料（乳汁（母乳を含めて）、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳が挙げられるが、これらに限定されない）を経口投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、本発明の投与の方法は、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）を経口投与する工程を包含する。他の実施形態では、本発明の投与の方法は、水などの液体を経口投与する工程を包含する。1 つの実施形態では、この単位剤形は、飲料または液体（幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、飲料または液体、（幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、混合され、そして投与される。1 つの実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、混合され、そして投与される。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パケット、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、母乳または調合乳を投与する工程を必要に応じて包含し得る。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パケット、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、液体または飲料を投与する工程を必要に応じて包含し得る。本発明の投与の方法の任意のものは、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪の C F 食または C F スナック）を経口投与する工程を必要に応じて包含し得ることが留意される。いくつかの実施形態では、本発明の投与の方法の任意のものは、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪の C F 食または C F スナック）と同時に、その前にか、またはその後、経口投与する工程を必要に応じて包含し得る。

20

30

40

【 0 5 0 6 】

本発明の投与の方法は、本発明の組成物を、年齢または体重に従って患者に投与する工程を包含し得ることもまた、留意される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物を投与

50

する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者は、6歳未満(2歳~5歳、2歳未満(0歳(すなわち、誕生)~2歳、1歳~2歳、9か月~2歳、6か月~2歳、3か月~2歳、および2か月~2歳)が挙げられるが、これらに限定されない)である。いくつかの実施形態では、誕生とは、全妊娠期間後の誕生を意味する。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約14キログラムより重いかまたは約14キログラムに等しい患者が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が14キログラム未満である患者が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約7.5キログラムから14キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約5キログラムから7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が5キログラムから5キログラムより重い患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、12時間ごとに患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから2.5キログラムより重い患者が挙げられる。

【0507】

本発明の投与の方法は、本発明の組成物を、年齢または体重に従って患者に投与する工程を包含し得ることもまた、留意される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は

10

20

30

40

50

、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者は、6歳未満（2歳～5歳、2歳未満（0歳（すなわち、誕生）～2歳、1歳～2歳、9か月～2歳、6か月～2歳、3か月～2歳、および2か月～2歳）が挙げられるが、これらに限定されない）である。いくつかの実施形態では、誕生とは、全妊娠期間後の誕生を意味する。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約14キログラムより重いかまたは約14キログラムに等しい患者が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が14キログラム未満である患者が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約7.5キログラムから14キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約5キログラムから7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約5キログラムから5キログラムより重い患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に1回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから2.5キログラムより重い患者が挙げられる。

【0508】

本発明の投与の方法は、本発明の組成物を、年齢または体重に従って患者に投与する工程を包含し得ることもまた、留意される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者は、6歳未満（2歳～5歳、2歳未満（0歳（すなわち、誕生）～2歳、1歳～2歳、9か月～2歳、6

10

20

30

40

50

か月～2歳、3か月～2歳、および2か月～2歳)が挙げられるが、これらに限定されない)である。いくつかの実施形態では、誕生とは、全妊娠期間後の誕生を意味する。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約14キログラムより重いかまたは約14キログラムに等しい患者が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が14キログラム未満である患者が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約7.5キログラムから14キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約5キログラムから7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が7.5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約5キログラムから5キログラムより重い患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が5キログラム未満である患者が挙げられる。他の実施形態では、薬学的組成物を投与する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する、少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを、1日に2回患者に経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含有し、ここでこの患者としては、体重が約2.5キログラムから2.5キログラムより重い患者が挙げられる。

【0509】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、圧縮薬学的組成物、または粉末組成物を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、1mgから約250mgの化合物1を含む粉末薬学的組成物を含有するカプセルまたはパッケージを前記患者に投与する。

【0510】

いくつかの実施形態では、前記組成物は、固体分散物と賦形剤、例えば1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、流動促進剤、滑沢剤、およびその組み合わせとを含む粉末薬

10

20

30

40

50

学的組成物を含むことができ、該固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約30重量%から約95重量%の化合物1を含む。

【0511】

いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約45重量%から約85重量%（この中のすべての値および範囲を含む）（例えば、約50重量%、約72.4重量%、約78.8重量%、または約80重量%）の化合物1を含む。

【0512】

1つの例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約70重量%（例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%、または約30重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。または前記粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約65重量%（例えば、約5重量%から約25重量%、約15重量%から約40重量%、または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約20重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

【0513】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約60重量%（例えば、約5重量%から約55重量%、約15重量%から約50重量%、または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約55重量%（例えば、約5重量%から約50重量%、約5重量%から約45重量%、または約5重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の1種または1種より多くの充填剤と；約5重量%から約0.1重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

【0514】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約15.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約80.4重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重

10

20

30

40

50

量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0515】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL Sを含む）と；該組成物の重量に対して約71.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約72.4重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約27.1重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL Sを含む）と；該組成物の重量に対して約62重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

10

【0516】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約61.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL Sを含む）と；該組成物の重量に対して約34.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約68.7重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL Sを含む）と；該組成物の重量に対して約27.3重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して約0.4重量%の着色剤を含むことができる。

20

30

【0517】

1つの態様では、本発明は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL Sを含む）；約30wt%～約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5wt%～約2.5wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4wt%～約8wt%のクロスカルメロスナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5wt%～約1.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%～約2wt%のステアリン酸マグネシウムを含有する薬学的組成物を提供する。

40

【0518】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL Sを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約

50

2 w t % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 w t % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 5 1 9 】

なおさらなる実施形態では、薬学的組成物は、1 ~ 2 0 0 個のミニ錠剤（例えば、約 1 から 5 0 個または約 2 5 から 3 5 個のミニ錠剤）を含む。前記薬学的組成物の各ミニ錠剤は、該組成物の重量に対して約 2 0 重量% から約 7 0 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量% から約 8 5 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 7 0 重量% から約 1 4 重量% の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 4 5 重量% から約 0 . 5 5 重量% の S L S を含む）と；
該組成物の重量に対して約 2 2 重量% から約 7 0 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量% から 5 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% から約 1 0 重量% のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 0 1 重量% から約 3 重量% の S L S と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量% から約 3 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量% から約 7 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）をカプセルまたはパッケージに充填し、該カプセルまたはパッケージは、5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 7 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、6 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 0 m g の化合物 1 を含有する。

【 0 5 2 0 】

いくつかの実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物をカプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物がパウチ、パッケージ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックの中にある場合がある。

【 0 5 2 1 】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物のうちの 1 つを該患者に投与する工程を含む。特定の実施形態では、前記患者は、変異型のヒト C F T R を有する。他の実施形態では、前記患者は、以下の、ヒト

CFTR

の F 5 0 8、R 1 1 7 H および G 5 5 1 D という変異の 1 つまたは複数を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

10

20

30

40

CFTR

の F 5 0 8 変異を有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

10

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の F 5 0 8 変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

20

CFTR

の F 5 0 8 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

30

CFTR

の G 5 5 1 D 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト

40

CFTR

の R 1 1 7 H 変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、前記方法は、残留機能または残留機能表現型を有する C F T R 有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒトの

CFTR

50

開閉変異を有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、前記患者は、以下のヒトCFTRの開閉変異のうちの1つまたは1つより多くを有する：G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、およびS1251N。いくつかの実施形態では、前記患者は、ヒトCFTRの少なくとも1つの開閉変異（G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、およびS1251Nが挙げられるが、これらに限定されない）を有する。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトの

CFTR

10

開閉変異を少なくとも1個の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトの

CFTR

開閉変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0522】

20

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0523】

30

いくつかの実施形態では、この方法は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；約30wt%～約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5wt%～約2.5wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4wt%～約8wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5wt%～約1.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%～約2wt%のステアリン酸マグネシウムを含有する薬学的組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

40

【0524】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

50

【0525】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mgの化合物1を含有する。

10

20

【0526】

いくつかのさらなる態様では、薬学的組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（1から40個の範囲のミニ錠剤であり、例えば、約5、約10、約22、約24、約26、約28、約29、約30、約31、約33、約35、約37または約39個のミニ錠剤である）を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物中の各ミニ錠剤は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

30

【0527】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、12.5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、15 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物を含有する単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、37.5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物を含

40

50

有する単位用量は、50 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、62.5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物を含有する単位用量は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、この薬学的組成物を含有する単位用量は、100 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、125 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、この薬学的組成物を含有する単位用量は、150 mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、175 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、200 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、225 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、250 mgの化合物1を含有する。

10

【0528】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0529】

いくつかの実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0530】

さらに他の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

20

【0531】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書中に記載の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0532】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の骨粗鬆症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、35 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、45 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mgの実質的に非晶質または

30

40

50

非晶質の化合物 1 を含有する。

【 0 5 3 3 】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 2 0 重量%から約 7 0 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量%から約 8 5 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 7 0 重量%から約 1 4 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 4 5 重量%から約 0 . 5 5 重量%の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 2 2 重量%から約 7 0 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量%から約 5 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 0 1 重量%から約 3 重量%の S L S と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量%から約 7 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 m g の化合物 1 を含有するカプセルまたはパケットに製剤する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、1 0 m g の化合物 1 を含有するカプセルまたはパケットに製剤する。いくつかの態様では、この薬学的組成物（例えば、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）は、カプセルまたはパケットに製剤され、このカプセルまたはパケットは、1 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、1 5 m g の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、2 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、3 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、この薬学的組成物を含む単位用量は、3 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、4 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、この薬学的組成物を含む単位用量は、4 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、1 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、1 5 0 m g の化合物 1 を含有する。

【 0 5 3 4 】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、該組成物の重量基準で約 3 0 w t % ~ 約 5 0 w t % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 8 0 w t % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 1 9 . 5 w t % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0 . 5 w t % の S L S を含む）；約 3 0 w t % ~ 約 6 0 w t % の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % ~ 約 2 . 5 w t % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 4 w t % ~ 約 8 w t % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1 w t % ~ 約 2 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を患者に投与する工程を含む。

【 0 5 3 5 】

1 つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 3 5 w t % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 8 0 w t % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 1 9 . 5 w t % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0 . 5 w t % の S L S を含む）；該組成物の重量基準で約 1 3 . 5 w t % のマンニトール；該組成物の重量基準で約 4 1 w t % のラクトース；該組成物の重量基準で約

10

20

30

40

50

2 w t % のスクラロース；該組成物の重量基準で約 6 w t % のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 1 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 5 3 6 】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12 . 5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37 . 5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62 . 5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mg の化合物 1 を含有する。

10

20

【 0 5 3 7 】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

30

【 0 5 3 8 】

いくつかの実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【 0 5 3 9 】

さらに他の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質の化合物 1 を該患者に投与する工程を含む。

【 0 5 4 0 】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

40

【 0 5 4 1 】

特定の実施形態では、前記方法は、患者の骨減少症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46 . 9 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19 . 5 重量% の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 重量% の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 49 . 1 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 0 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5

50

mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、35mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、45mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0542】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約22重量%から約70重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。いくつかのさらなる態様では、前記薬学的組成物は、1個または複数のミニ錠剤を含む。

20

30

40

【0543】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、該組成物の重量基準で約30wt%~約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；約30wt%~約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物

50

の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のラクトースを含む) ; 該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % ~ 約 2 . 5 w t % のスクラロース ; 該組成物の重量基準で約 4 w t % ~ 約 8 w t % のクロスカルメロースナトリウム ; 該組成物の重量基準で約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 w t % ~ 約 2 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

【 0 5 4 4 】

1 つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 3 5 w t % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 8 0 w t % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 1 9 . 5 w t % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0 . 5 w t % の S L S を含む) ; 該組成物の重量基準で約 1 3 . 5 w t % のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4 1 w t % のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 w t % のスクラロース ; 該組成物の重量基準で約 6 w t % のクロスカルメロースナトリウム ; 該組成物の重量基準で約 1 w t % のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 5 4 5 】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 m g の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 7 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、6 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 0 m g の化合物 1 を含有する。

【 0 5 4 6 】

一部の態様では、本発明は、患者の骨治癒および / または骨修復方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【 0 5 4 7 】

いくつかの実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【 0 5 4 8 】

さらに他の実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【 0 5 4 9 】

特定の実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0550】

いくつかの実施形態では、患者の骨治癒および/または骨修復方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約4.6～9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、35mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、45mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0551】

特定の実施形態では、患者の骨治癒および/または骨修復方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約2.2重量%から約70重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では

10

20

30

40

50

、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mgの化合物1を含有する。

【0552】

特定の実施形態では、患者の骨治癒および/または骨修復方法は、該組成物の重量基準で約30 wt%～約50 wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80 wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5 wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5 wt%のSL5を含む）；約30 wt%～約60 wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0 wt%～約60 wt%のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約0 wt%～約60 wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5 wt%～約2.5 wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4 wt%～約8 wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5 wt%～約1.5 wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1 wt%～約2 wt%のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

10

【0553】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35 wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80 wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5 wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5 wt%のSL5を含む）；該組成物の重量基準で約13.5 wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41 wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2 wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6 wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1 wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5 wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0554】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mgの化合物1を含有する。

30

40

【0555】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨吸収を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

50

【0556】

いくつかの実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0557】

さらに他の実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0558】

特定の実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0559】

いくつかの実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、35 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、45 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0560】

特定の態様では、患者の骨吸収を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量%から約 70 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 5 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量%から約 3 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 7 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルまたはパッケージに製剤

10

20

30

40

50

する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mgの化合物1を含有する。

10

【0561】

特定の実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、該組成物の重量基準で約30 wt%～約50 wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80 wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5 wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5 wt%のSLSを含む）；約30 wt%～約60 wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0 wt%～約60 wt%のマニトールおよび該組成物の重量基準で約0 wt%～約60 wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5 wt%～約2.5 wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4 wt%～約8 wt%のクロスカルメロスナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5 wt%～約1.5 wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1 wt%～約2 wt%のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

20

【0562】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35 wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80 wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5 wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5 wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5 wt%のマニトール；該組成物の重量基準で約41 wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2 wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6 wt%のクロスカルメロスナトリウム；該組成物の重量基準で約1 wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5 wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0563】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mgの

40

50

化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mg の化合物 1 を含有する。

【0564】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨沈着を増加させる方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0565】

いくつかの実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

10

【0566】

さらに他の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0567】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0568】

いくつかの実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、35 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、45 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

20

30

40

【0569】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量%から約 70 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約 0.

50

1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

【0570】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；約30wt%～約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のマニトールおよび該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5wt%～約2.5wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4wt%～約8wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5wt%～約1.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%～約2wt%のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

【0571】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0572】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5mgの化合

10

20

30

40

50

物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mg の化合物 1 を含有する。

10

【0573】

いくつかの態様では、本発明は、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0574】

さらに他の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

20

【0575】

特定の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0576】

いくつかの実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロールと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

30

40

【0577】

特定の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含

50

み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約22重量%から約70重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

【0578】

特定の実施形態では、患者のCOPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL5を含む）；約30wt%～約60wt%の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約0wt%～約60wt%のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約1.5wt%～約2.5wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約4wt%～約8wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約0.5wt%～約1.5wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1wt%～約2wt%のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

【0579】

1つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSL5を含む）；該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0580】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1

10

20

30

40

50

を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250 mgの化合物1を含有する。

10

【0581】

いくつかの態様では、本発明は、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0582】

いくつかの実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0583】

さらに他の実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0584】

特定の実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

30

【0585】

いくつかの実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、35 mgの化合

40

50

物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、45 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0586】

特定の実施形態では、患者の喫煙誘導性 COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量% から約 70 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量% から約 85 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量% から約 14 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量% から約 0.55 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量% から約 70 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 5 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% から約 8 重量% のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量% から約 3 重量% の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 3 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 7 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。

【0587】

特定の実施形態では、患者の喫煙誘導性 COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、該組成物の重量基準で約 30 wt% ~ 約 50 wt% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む）；約 30 wt% ~ 約 60 wt% の二元充填剤（該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約 0 wt% ~ 約 60 wt% のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 wt% ~ 約 60 wt% のラクトースを含む）；該組成物の重量基準で約 1.5 wt% ~ 約 2.5 wt% のスクラロース；該組成物の重量基準で約 4 wt% ~ 約 8 wt% のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約 0.5 wt% ~ 約 1.5 wt% のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約 1 wt% ~ 約 2 wt% のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

【0588】

1 つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む）；該組成物の重量基準で約 13.5 wt% のマ

10

20

30

40

50

ンニトール；該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0589】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、37.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、62.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、125mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、175mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、200mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、225mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、250mgの化合物1を含有する。

10

20

【0590】

いくつかの態様では、本発明は、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0591】

いくつかの実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0592】

さらに他の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0593】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

40

【0594】

いくつかの実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1

50

重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、10mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、12.5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、35mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、45mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0595】

20

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約22重量%から約70重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルまたはパッケージに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、12.5mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、35mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、45mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

30

40

【0596】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、該組成物の重量基準で約30wt%～約50wt%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt

50

％の S L S を含む) ; 約 3 0 w t % ~ 約 6 0 w t % の二元充填剤 (該二元充填剤は、該組成物の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のマンニトールおよび該組成物の重量基準で約 0 w t % ~ 約 6 0 w t % のラクトースを含む) ; 該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % ~ 約 2 . 5 w t % のスクラロース ; 該組成物の重量基準で約 4 w t % ~ 約 8 w t % のクロスカルメロースナトリウム ; 該組成物の重量基準で約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 w t % ~ 約 2 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を包含する。

【 0 5 9 7 】

1 つの実施形態では、該薬学的組成物は、該組成物の重量基準で約 3 5 w t % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量基準で約 8 0 w t % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 1 9 . 5 w t % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0 . 5 w t % の S L S を含む) ; 該組成物の重量基準で約 1 3 . 5 w t % のマンニトール ; 該組成物の重量基準で約 4 1 w t % のラクトース ; 該組成物の重量基準で約 2 w t % のスクラロース ; 該組成物の重量基準で約 6 w t % のクロスカルメロースナトリウム ; 該組成物の重量基準で約 1 w t % のコロイド状二酸化ケイ素 ; ならびに該組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【 0 5 9 8 】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含有する単位用量は、5 m g の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、この薬学的組成物、例えば、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、カプセルまたはパッケージに充填され、ここでこのカプセルまたはパッケージは、5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 7 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、6 2 . 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 0 m g の化合物 1 を含有する。

20

30

【 0 5 9 9 】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 1 m g までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

40

【 0 6 0 0 】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 5 m g までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 6 0 1 】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記

50

組成物は、約 10 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0602】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 12.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0603】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 15 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0604】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 20 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0605】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 25 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0606】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 30 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0607】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 35 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0608】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 37.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0609】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 40 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0610】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 45 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0611】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、まで約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0612】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 62.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0613】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 75 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0614】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約100mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0615】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約125mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0616】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約150mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

10

【0617】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約175mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0618】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約200mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0619】

20

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約225mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0620】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約250mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0621】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または1個より多くのミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約1mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

30

【0622】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0623】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約10mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0624】

40

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約12.5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0625】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約15mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0626】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約20

50

mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0627】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 2.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0628】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 3.0 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0629】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 3.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0630】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 3.7.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0631】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 4.0 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0632】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 4.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0633】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 5.0 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0634】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 6.2.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0635】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 7.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0636】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 10.0 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0637】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 12.5 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0638】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に 1 日 2 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約 15.0 mg までの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0639】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約175mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0640】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約200mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0641】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約225mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

10

【0642】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む組成物を患者に1日2回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、前記組成物は、約250mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0643】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約1mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

20

【0644】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0645】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約10mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

【0646】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約12.5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0647】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約15mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0648】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約20mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0649】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約25mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

50

【0650】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約30mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0651】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約35mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0652】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約37.5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0653】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約40mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

20

【0654】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約45mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0655】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約50mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

【0656】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約62.5mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0657】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約75mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0658】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約100mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0659】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約125mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

50

【0660】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約150mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0661】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約175mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0662】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約200mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0663】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約225mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

20

【0664】

本発明の別の態様は、患者に12時間ごとに1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、約250mgまでの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0665】

本発明のさらに他の態様では、本明細書中に記載されるような薬学的組成物は、患者に24時間ごとに1回経口投与される。

【0666】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

【0667】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約12.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0668】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0669】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約20mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0670】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0671】

50

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約30mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0672】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0673】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約37.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0674】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約40mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0675】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約45mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

20

【0676】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0677】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約62.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0678】

30

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0679】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約100mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0680】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約125mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0681】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0682】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法

50

法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約175mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0683】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約200mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0684】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約225mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0685】

本発明の別の態様は、患者に1日1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、この組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、ここでこの組成物は、少なくとも約250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0686】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも1個のカプセルまたはパッケージ（1つの例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり約2個～20個；約2個～6個；約5個～15個；約20個～50個、約25個～約35個、または約27個～約32個の範囲のミニ錠剤、例えば、6個、10個、29個または48個のミニ錠剤、そして特定の例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり29個のミニ錠剤；別の例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり約1個～約20個の範囲；別の例では、1個のカプセルもしくはパッケージあたり、または複数のカプセルもしくはパッケージあたり1個のミニ錠剤、または2個、3個、4個、5個、7個、8個、10個、15個または20個の錠剤）を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与する工程を包含する、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤（これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている）を含有し、該固体分散物は、約5mgまで（例えば、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約1.25mg、約1.5mg、約1.75mg、約2mg、約2.25mg、約2.5mg、約2.75mg、約3mg、約3.25mg、約3.5mg、約3.75mg、約4mg、約4.25mg、約4.5mgまたは約4.75mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0687】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも1個のカプセルまたはパッケージ（1つの例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり約2個～20個；約2個～6個；約5個～15個；約20個～50個、約25個～約35個、または約27個～約32個の範囲のミニ錠剤、例えば、6個、10個、29個または48個のミニ錠剤、そして特定の例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり29個のミニ錠剤；別の例では、約1個～約20個の範囲；別の例では、1個のカプセルまたはパッケージあたり1個のミニ錠剤、あるいは1個のカプセルもしくはパッケージあたり、または複数のカプセルもしくはパッケージあたり2個、3個、4個、5個、7個、8個、10個、15個、または20個のミニ錠剤）を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与する工程を包含する、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤（これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている）を含有し、該固体分散物は、約5mgまで（例えば、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、

10

20

30

40

50

約 1 mg、約 1.25 mg、約 1.5 mg、約 1.75 mg、約 2 mg、約 2.25 mg、約 2.5 mg、約 2.75 mg、約 3 mg、約 3.25 mg、約 3.5 mg、約 3.75 mg、約 4 mg、約 4.25 mg、約 4.5 mg または約 4.75 mg) の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0688】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤 (例えば、1 個のカプセルまたはパッケージあたり約 20 個 ~ 40 個、約 25 個 ~ 約 35 個、または約 27 個 ~ 約 32 個の範囲のミニ錠剤、例えば、21 個、26 個、39 個、および 52 個のミニ錠剤) を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含する、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤 (これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている) を含有する薬学的組成物を含有し、そしてここで、このミニ錠剤または複数のミニ錠剤はまとめて、約 250 mg まで (例えば、約 5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 37.5 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 62.5 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 87.5 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 112.5 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 137.5 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 162.5 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 187.5 mg、約 200 mg、約 212.5 mg、約 225 mg、約 237.5 mg または約 250 mg) の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0689】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤 (例えば 1 個のカプセルまたはパッケージあたり約 1 個 ~ 約 140 個、約 20 個 ~ 約 100 個、約 20 個 ~ 約 80 個、約 20 個 ~ 約 60 個、約 20 個 ~ 約 40 個、約 25 個 ~ 約 35 個、または約 27 個 ~ 約 32 個の範囲のミニ錠剤) を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含する、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤 (これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている) を含有する薬学的組成物を含み、そして該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 250 mg まで (例えば、約 5 mg、約 10 mg、12.5 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 37.5 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 62.5 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 87.5 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 112.5 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 137.5 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 162.5 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 187.5 mg、約 200 mg、約 212.5 mg、約 225 mg、約 237.5 mg または約 250 mg) の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0690】

本発明の別の態様は、小児患者に 12 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1 つの実施形態では、この小児患者は 2 歳 ~ 5 歳である。別の実施形態では、この小児患者は体重が 14 キログラム未満である。

【0691】

本発明の別の態様は、小児患者に 12 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は、2 歳 ~ 5 歳であり、そして体重が

10

20

30

40

50

14キログラム未満である。

【0692】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳～5歳である。別の実施形態では、この小児患者は体重が14キログラムであるかまたは14キログラムより重い。

【0693】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は、2歳～5歳であり、そして体重が14キログラムであるかまたは14キログラムより重い。

10

【0694】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が約7.5キログラムから14キログラム未満である。

20

【0695】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が約7.5キログラムから14キログラム未満である。

【0696】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が約5キログラムから7.5キログラム未満である。

30

【0697】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が約5キログラムから7.5キログラム未満である。

40

【0698】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が7.5キログラム未満である。

【0699】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチお

50

よび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が7.5キログラム未満である。

【0700】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が5キログラムであるかまたは5キログラムより重い。

【0701】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が5キログラムであるかまたは5キログラムより重い。

【0702】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が約2.5キログラムから5キログラム未満である。

【0703】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が約2.5キログラムから5キログラム未満である。

【0704】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が5キログラム未満である。

【0705】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は2歳未満であり、そして体重が5キログラム未満である。

【0706】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得る。1つの実施形態では、この小児患者は2歳未満である。別の実施形態では、この小児患者は体重が2.5キログラムであるかまたは2.5キログラムより重い。

【0707】

本発明の別の態様は、小児患者に12時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25mgの実質的に非晶質または非晶質の

10

20

30

40

50

化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は 2 歳未満であり、そして体重が 2 . 5 キログラムであるかまたは 2 . 5 キログラムより重い。

【 0 7 0 8 】

本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は 2 歳 ~ 5 歳であり、そして

CFTR

10

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は 2 歳未満であり、そして

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。

【 0 7 0 9 】

本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は 2 歳 ~ 5 歳であり、そして

20

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は 2 歳未満であり、そして

30

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。

【 0 7 1 0 】

本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は体重が 1 4 キログラムであるかまたは 1 4 キログラムより重く、そして

40

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここで小児患者は体重が 1 4 キログラム未満であり、そして

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 1 2 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成

50

物は、50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は体重が約 7.5 キログラムから 14 キログラム未満であり、そして

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 12 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、35 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は体重が約 5 キログラムから 7.5 キログラム未満であり、そして

10

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。本発明の別の態様は、小児患者に 12 時間ごとに経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの組成物は、25 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有し；ここでこの組成物は、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形の形態であり得；ここでこの小児患者は体重が約 2.5 キログラムから 5 キログラム未満であり、そして

CFTR

開閉変異を少なくとも 1 個の対立遺伝子に有する。

20

【0711】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

30

を含み、該単位剤形は、約 1 mg から約 250 mg の範囲の量の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0712】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

40

を含み、該単位剤形は、約 15 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0713】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位

50

剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該単位剤形は、約 5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0714】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位剤形は、約 10 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0715】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

30

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 12.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

40

【0716】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；

50

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 20 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0717】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；

b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 必要に応じて湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0718】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；

b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 必要に応じて湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0719】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；

b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 必要に応じて湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 35 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0720】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

10

20

30

40

50

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 必要に応じて湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 37.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

10

【0721】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 必要に応じて湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

20

【0722】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 必要に応じて湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約 45 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

30

【0723】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A S を含む) の固体分散物 ;
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 必要に応じて湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および
- g) 滑沢剤

40

50

を含み、該単位剤形は、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0724】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該単位剤形は、約 62.5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0725】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位剤形は、約 75 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

30

【0726】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；
- b) 1 種または 1 種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

40

を含み、該単位剤形は、約 100 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0727】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMC AS を含む）の固体分散物；

50

- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約125mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0728】

いくつかの実施形態では、本発明は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

10

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位剤形は、約150mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0729】

いくつかの実施形態では、本発明は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

30

を含み、該単位剤形は、約175mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0730】

いくつかの実施形態では、本発明は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

40

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約200mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

50

【0731】

いくつかの実施形態では、本発明は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約225mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

10

【0732】

いくつかの実施形態では、本発明は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位剤形を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、ここで各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMC ASを含む）の固体分散物；
- b) 1種または1種より多くの充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 必要に応じて湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位剤形は、約250mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

20

【0733】

さらなる実施形態では、この1種または1種より多くの充填剤は、2種の充填剤の混合物を含む、二元充填剤である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、ラクトースと別の充填剤との混合物である。別のさらなる実施形態では、この二元充填剤は、マンニトールとラクトースとの混合物である。

30

【0734】

別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトールを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のラクトースを含有する。なお別のさらなる実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、この二元充填剤の約100wt%までの量のマンニトール、およびマンニトールとラクトースとの量の合計が100wt%に等しくなるような量のラクトースを含有する。

40

【0735】

いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよび別の充填剤を、約3:1のマンニトール対他の充填剤との比で、約1:1のマンニトール対他の充填剤との比で、または約1:3のマンニトール対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、ラクトースおよび別の充填剤を、約3:1のラクトース対他の充填剤との比で、約1:1のラクトース対他の充填剤との比で、または約1:3のラクトース対他の充填剤との比で含有する。いくつかの実施形態では、この薬学的組成物は

50

、二元充填剤を含有し、この二元充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、約 1 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で、または約 1 : 3 のマンニトール対ラクトースの比で含有する。

【 0 7 3 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の薬学的組成物を 1 日 1 回経口投与する方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の薬学的組成物を 1 日 2 回経口投与する方法を提供する。

【 0 7 3 7 】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この組成物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 12.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 1 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 25 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 30 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤のミニ錠剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約 37.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法では、この投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に

10

20

30

40

50

【0738】

別の方法では、この投与は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に1日1回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。別の方法では、この投与は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。この方法において有用であるいくつかの薬学的組成物は、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する固体分散物を含む1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する。別の方法では、この投与は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に1日1回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。別の方法では、この投与は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、これらのミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、ここでこのカプセルまたはパッケージは、少なくとも約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

20

【0739】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

【0740】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約12.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約12.5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0741】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される

50

。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0742】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約20mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約20mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0743】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約25mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

20

【0744】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約30mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約30mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

【0745】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約35mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

40

【0746】

50

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 37.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 37.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

10

【0747】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 40 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 40 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

20

【0748】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 45 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 45 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

30

【0749】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

40

【0750】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 62.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を

50

包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 62.5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0751】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

10

【0752】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 100 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 100 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

20

【0753】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 125 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 125 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

30

【0754】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に 1 日 1 回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に 1 日 2 回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

40

【0755】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、1 種また

50

は1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約175mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約175mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0756】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約200mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約200mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0757】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約225mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約225mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0758】

本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、ここでこの固体分散物は、少なくとも約250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。いくつかの実施形態では、この固体分散物は、この患者に1日1回経口投与される。別の方法では、この投与は、この固体分散物を患者に1日2回経口投与する工程を包含し、該固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、ここでこの固体分散物は、少なくとも約250mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0759】

1つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパケットの内容物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む薬学的組成物を含み、この場合の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、またはパケットは、少なくとも約5mg（例え

10

20

30

40

50

ば、少なくとも10mg、少なくとも12.5mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも37.5mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも62.5mg、少なくとも65mg、少なくとも70、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも175mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、または少なくとも250mg)の實質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0760】

1つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパケットの内容物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、實質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、必要に応じて湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含有する薬学的組成物を含み、この場合の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、またはパケットは、約10mgから約300mg(例えば、約15mgから約280mg、または約25mgから約260mg、または約30mgから約200mg、または約10mgから約150mg、または約10mgから約100mg、または約15mgから約75mg)の實質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。または薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパケットの内容物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、非晶質化合物1の固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、必要に応じて湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含有する薬学的組成物を含み、この場合のカプセル、パウチ、またはパケットは、約10mgから約300mg(例えば、約15mgから約280mg、または約25mgから約260mg、または約30mgから約200mg、または約10mgから約150mg、または約10mgから約100mg、または約15mgから約75mg)の非晶質化合物1を含む。

【0761】

別の実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパケットの内容物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、ここで各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤(これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている)を含有する薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含むカプセル、パウチ、またはパケットは、少なくとも5mg(例えば、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも37.5mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも62.5mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも約150mg、少なくとも175mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、または少なくとも約250mg)の實質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有する。例えば、この薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を含有する少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパケットの内容物を1日1回患者に経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、ここでミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含むカプセル、パウチ、またはパケットは、少なくとも75mg(例えば、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも175mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、または少なくとも250mg)の實質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有する。別の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のカプセル

10

20

30

40

50

もしくはパッケージ（例えば、2個のカプセル、3個のカプセル、4個または5個のカプセル）を患者に1日1回経口投与する工程を包含し、ここで各カプセルまたはパッケージは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有する薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含むカプセルまたはパッケージは、少なくとも5 mg（例えば、少なくとも10 mg、少なくとも15 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも37.5 mg、少なくとも35 mg、少なくとも40 mg、少なくとも45 mg、少なくとも50 mg、少なくとも55 mg、少なくとも60 mg、少なくとも62.5 mg、少なくとも65 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも100 mg、少なくとも125 mg、少なくとも約150 mg、少なくとも175 mg、少なくとも200 mg、少なくとも225 mg、または少なくとも約250 mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有する。

10

【0762】

別の実施形態では、この薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルまたはパウチもしくはパッケージの内容物患者に1日2回経口投与する工程を包含し、ここで各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤（これらの各々は、上記および以下の実施例に記載されている）を含有する薬学的組成物を含み、そしてこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含むカプセル、パウチまたはパッケージは、少なくとも5 mg（例えば、少なくとも10 mg、少なくとも15 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも37.5 mg、少なくとも35 mg、少なくとも40 mg、少なくとも45 mg、少なくとも50 mg、少なくとも55 mg、少なくとも60 mg、少なくとも62.5 mg、少なくとも65 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも100 mg、少なくとも125 mg、少なくとも約150 mg、少なくとも175 mg、少なくとも200 mg、少なくとも225 mg、または少なくとも約250 mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有する。例えば、この薬学的組成物の投与方法は、ミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む1個のカプセルまたはパウチもしくはパッケージの内容物患者に1日2回経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有する薬学的組成物を含み、ここでこのカプセル、パウチまたはパッケージは、少なくとも75 mg（例えば、少なくとも100 mg、少なくとも125 mg、少なくとも140 mg、少なくとも150 mg、少なくとも175 mg、少なくとも200 mg、少なくとも225 mg、または少なくとも250 mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有する。別の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のカプセル（例えば、2個のカプセル、3個のカプセル、4個または5個のカプセル）またはパウチもしくはパッケージの内容物患者に1日2回経口投与する工程を包含し、ここで各カプセル、パッケージまたはパウチは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有する薬学的組成物を含み、そしてここでこのカプセル、パッケージ、またはパウチは、少なくとも5 mg（例えば、少なくとも10 mg、少なくとも15 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも37.5 mg、少なくとも35 mg、少なくとも40 mg、少なくとも45 mg、少なくとも50 mg、少なくとも55 mg、少なくとも60 mg、少なくとも62.5 mg、少なくとも65 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも100 mg、少なくとも125 mg、少なくとも約150 mg、少なくとも175 mg、少なくとも200 mg、少なくとも225 mg、または少なくとも約250 mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含有す

20

30

40

50

る。

【0763】

本発明の投与の方法は、飲料（乳汁（母乳を含めて）、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳など）、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリームまたはベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）などが挙げられる）、ならびに／あるいはさらなるAPIを含有するさらなる薬学的組成物を経口投与する工程を必要に応じて包含し得ることが、留意される。いくつかの実施形態では、液体はまた、水を含み得る。この投与方法が、飲料（水、乳汁（母乳を含めて）、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳など）、軟らかい食物または食物（標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナックが挙げられる）、ならびに／あるいはさらなるAPIを含有するさらなる薬学的組成物を経口投与する工程を包含する場合、この飲料、食物、および／またはさらなるAPIの経口投与は、このミニ錠剤または複数のミニ錠剤の経口投与と同時に、このミニ錠剤または複数のミニ錠剤の経口投与の前に、そして／あるいはこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤の投与の後に行われ得る。1つの実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、軟らかい食物（アップルソース、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード（ニンジンおよびニンジンピューレを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、混合され、そして投与される。1つの実施形態では、この単位剤形は、液体（幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、混合され、そして投与される。別の実施形態では、この単位剤形は、液体（幼児用調合乳、乳児用調合乳、乳汁または母乳が挙げられるが、これらに限定されない）に振り入れられ、そして投与される。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パッケージ、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、母乳または調合乳を投与する工程を必要に応じて包含し得る。本発明の投与の方法はまた、より小さいサイズのミニ錠剤または顆粒について、パッケージ、パウチ、カプセル、ボトルまたはサシェの内容物を口に直接投与し、その後、液体または飲料を投与する工程を必要に応じて包含し得る。本発明の全ての投与方法は、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナック）と同時にか、その前にか、またはその後にか、経口投与する工程を必要に応じて包含し得ることもまた、留意される。いくつかの実施形態では、本発明の全ての投与方法は、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナック）を経口投与する工程を必要に応じて包含し得る。1つの例では、この薬学的組成物の投与方法は、1つのミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも1つのカプセルまたは1つのパッケージを患者に1日あたり少なくとも1回経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤、ならびに第2のAPIを含有する。別の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1つのミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む、少なくとも1つのカプセルまたはパッケージもしくはパウチの内容物を患者に1日あたり少なくとも1回経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、1種または1種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、このカプセル、パッケージまたはパウチは、少なくとも5mg（例えば、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも37.5mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも62.5mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも175mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、または少なくとも約250mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質

10

20

30

40

50

化合物 1 を含有し、そして第 2 の A P I を含有する第 2 の薬学的組成物を、患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含する。さらに他の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルまたはパッケージを患者に 1 2 時間ごとに経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、成人用サイズの錠剤の嚥下に困難を有する患者（例えば、小児患者であり、6 歳未満の小児患者、2 歳～5 歳の小児患者、2 未満の小児患者 0 歳（すなわち、誕生）～2 歳の小児患者、1 歳～2 歳の小児患者、9 か月～2 歳の小児患者、6 か月～2 歳の小児患者、3 か月～2 歳の小児患者、および 2 か月～2 歳の小児患者が挙げられるが、これらに限定されない）による消費のための、食物または飲料と混合される。いくつかの実施形態では、誕生とは、全妊娠期間後の誕生を意味する。さらに他の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルまたはパッケージを患者に 1 2 時間ごとに経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、成人用サイズの錠剤の嚥下に困難を有する患者（例えば、小児患者であり、約 1 4 キログラムより重いかまたは約 1 4 キログラムである小児患者、1 4 キログラム未満の小児患者、約 7 . 5 キログラムから 1 4 キログラム未満の小児患者、約 5 キログラムから 7 . 5 キログラム未満の小児患者、および約 2 . 5 キログラムから 5 キログラム未満の小児患者が挙げられるが、これらに限定されない）による消費のための、食物または飲料と混合される。

【 0 7 6 4 】

本発明の投与方法が、本明細書中に記載の薬学的組成物を食物または飲料無しに経口投与する工程を必要に応じて含み得ることに留意のこと。本方法では、患者の飲食直後にまたは患者の飲食後間もなく（例えば、3 0 分以内に）経口投与を行う。別の実施形態では、食べてからまたは飲んでから少なくとも 1 時間（例えば、少なくとも 2 時間、少なくとも 3 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 5 時間、少なくとも 8 時間、少なくとも 1 2 時間または少なくとも 2 4 時間）後に前記経口投与を行う。例えば、1 つの例では、この薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルまたはパッケージもしくはパウチの内容物患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤、ならびに第 2 の A P I を含有する。別の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含むパッケージまたはパウチの内容物の少なくとも 1 個のカプセルを患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 の固体分散物、1 種または 1 種より多くの充填剤、甘味剤、崩壊剤、必要に応じて湿潤剤、流動促進剤；および滑沢剤を含有し、このカプセル、パッケージまたはパウチは、少なくとも 5 m g（例えば、少なくとも 1 0 m g、少なくとも 1 5 m g、少なくとも 2 0 m g、少なくとも 2 5 m g、少なくとも 3 0 m g、少なくとも 3 7 . 5 m g、少なくとも 3 5 m g、少なくとも 4 0 m g、少なくとも 4 5 m g、少なくとも 5 0 m g、少なくとも 5 5 m g、少なくとも 6 0 m g、少なくとも 6 2 . 5 m g、少なくとも 6 5 m g、少なくとも 7 0 m g、少なくとも 7 5 m g、少なくとも 1 0 0 m g、少なくとも 1 2 5 m g、少なくとも約 1 5 0 m g、少なくとも 1 7 5 m g、少なくとも 2 0 0 m g、少なくとも 2 2 5 m g、または少なくとも約 2 5 0 m g）の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含有し、そして第 2 の A P I を含有する第 2 の薬学的組成物を患者に 1 日あたり少なくとも 1 回経口投与する工程を包含する。さらに他の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルまたはパッケージを患者に 1 2 時間ごとに経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、成人用サイズの錠剤の嚥下に困難を有する患者（例えば、小児患者であり、6 歳未満の小児患者、2 歳～5

10

20

30

40

50

歳の小児患者、2未満の小児患者、0歳(すなわち、誕生)~2歳の小児患者、1歳~2歳の小児患者、9か月~2歳の小児患者、6か月~2歳の小児患者、3か月~2歳の小児患者、および2か月~2歳の小児患者が挙げられるが、これらに限定されない)に投与される。いくつかの実施形態では、誕生とは、全妊娠期間後の誕生を意味する。さらに他の例では、この薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルまたはパッケージを患者に12時間ごとに経口投与する工程を包含し、各ミニ錠剤は、本明細書中に記載されるような薬学的組成物を含み、ここでこのミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、成人用サイズの錠剤の嚥下に困難を有する患者(例えば、小児患者であり、約14キログラムより重いかまたは約14キログラムである小児患者、14キログラム未満の小児患者、約7.5キログラムから14キログラム未満の小児患者、約5キログラムから7.5キログラム未満の小児患者、および約2.5キログラムから5キログラム未満の小児患者が挙げられるが、これらに限定されない)による消費のための、食物または飲料と混合される。本発明の化合物および薬学的に許容可能な組成物を併用療法で用いることができること、すなわち、該化合物および薬学的に許容可能な組成物を、1つまたは複数の他の所望の治療剤または医学的手順と同時に、それらの前にまたは後に投与することができることも認識される。併用レジメンで用いる療法(治療剤または手順)の特定の組み合わせには、所望の治療剤および/または手順の適合性ならびに果たすべき所望の治療効果が考慮される。用いる複数の療法が、同じ障害に対して所望の効果を果たすこともある(例えば、本発明の化合物を同じ障害の処置に使用される別の剤と同時に投与することができる)か、または異なる効果(例えば、任意の有害作用の制御)を

10

20

【0765】

1つの実施形態では、前記さらなる剤は、粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症剤、抗炎症剤、本発明の化合物1以外のCFTR調節物質、または栄養剤から選択される。

【0766】

嚢胞性線維症が処置、予防および/または管理される特定の実施形態では、本明細書中に提供される化合物または組成物は、例えば、552-02、5-メチルテトラヒドロフォレートおよびビタミンB12、Ad5-CB-CFTR、アデノ随伴ウイルス-CFTRベクター、アルブテロール、アレンドロネート、トコフェロールとアスコルビン酸、アミロライドHCl、aquADEKTM、アタルレン(ataluren)(PTC124)、AZD1236、AZD9668、アジスロマイシン、ベバシズマブ(bevacizumab)、ピアキシン(biaxin)(クラリスロマイシン)、BIIL283BS(アメルベント(amelubent))、ブプロフェン(bupropfen)、炭酸カルシウム、セフタジジム、コレカルシフェロール、コリン補充物質、CPX、嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子、DHA-リッチサプリメント、ジギトキシン、ドコサヘキサエン酸(cocosahexaenoic acid)(DHA)、ドキシサイクリン、ECGC、組換え(ecombinant)ヒトIGF-1、還元(educed)グルタチオンナトリウム塩、エルゴカルシフェロール(ビタミンD2)、フルオロメトロン、ガドブトロール(gadobutrol)(GADOVIST(登録商標)、BAY86-4875)、ゲンタマイシン、グレリン(ghrelin)、グラルジン(glargine)、グルタミン、成長ホルモン、GS-9411、H5.001CBCFTR、ヒト組換え成長ホルモン、ヒドロキシクロロキン、高圧酸素、高張生理食塩水、IH636ブドウ種子プロアントシアニジン抽出物、インスリン、インターフェロン-1b、IoGen(ヨウ素分子)、イソサルタンカリウム(iosartan potassium)、等張生理食塩水、イトラコナゾール、硝酸ガリウムIV(GANITE.RTM.)注入用、酢酸ケトロラク、ランソプラゾール、L-アルギニン、リネゾリド、ルビプロストン(lubiprostone)、メロベナム、ミグルスタト(m

30

40

50

iglustat)、MP-376(吸入用レボフロキサシン溶液)、正常生理食塩水IV、Nutropin AQ、-3トリグリセリド、pGM169/GL67A、pGT-1遺伝子脂質複合体、ピオグリタゾン、PTC124、QAU145、サルメテロール、SB656933、SB656933、シンバスタチン、シタグリプチン(sitagliptin)、4-フェニル酪酸ナトリウム、標準化ウコン根抽出物、tgAAVCF、TNF遮断薬、TOBI、トブラマイシン、トコトリエノール、非共役イソフラボン100、ビタミン：酒石酸水素コリン(2-ヒドロキシエチル)トリメチルアンモニウム塩1:1、酢酸亜鉛、またはこれらの組み合わせと合わせられ得る。

【0767】

1つの実施形態では、本発明は、本発明の錠剤、および別の治療剤またはその薬学的組成物を含む、キットを特徴とする。1つの実施形態では、このさらなる治療剤は、CFTRコレクターである。別の実施形態では、この治療剤は、(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸または(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドである。別の実施形態では、この治療剤は、(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸である。別の実施形態では、この治療剤は、(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドである。別の実施形態では、この錠剤とこの治療剤とは、別の容器内にある。別の実施形態では、これらの別の容器はボトルである。別の実施形態では、これらの別の容器はバイアルである。別の実施形態では、これらの別の容器はブリスターパックである。

【0768】

1つの実施形態では、前記さらなる剤は抗生物質である。本明細書中で有用な例示的抗生物質には、トブラマイシン(トブラマイシン吸入用粉末(TIP)が含まれる)、アジスロマイシン、アズトレオナム(アズトレオナムのエアゾール化形態が含まれる)、アミカシン(そのリポソーム製剤が含まれる)、シプロフロキサシン(吸入による投与に適切なその製剤が含まれる)、レボフロキサシン(そのエアゾール化製剤が含まれる)、および2種の抗生物質(例えば、ホスホマイシンおよびトブラマイシン)の組み合わせが含まれる。

【0769】

別の実施形態では、前記さらなる剤は粘液溶解剤である。本明細書中で有用な例示的粘液溶解剤には、Pulmozyme(登録商標)が含まれる。

【0770】

別の実施形態では、前記さらなる剤は気管支拡張剤である。例示的気管支拡張剤には、アルブテロール、硫酸メタプロテネロール、酢酸ピルブテロール、サルメテロール、または硫酸テトラブリンが含まれる。

【0771】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、肺気道表面液の回復に有効である。かかる剤は、細胞内外への塩の移動を改善して肺気道内の粘液をより水和させ、それにより、粘液をより容易にクリアランスする。例示的なかかる剤には、高張食塩水、デヌホソール四ナトリウム([[(3S,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1-イル)-3-ヒドロキソキソラン-2-イル]メトキシ-ヒドロキシホスホリル][[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソピリミジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキソキソラン-2-イル]メトキシ-ヒドロキシホスホリル]オキシ-ヒドロキシホスホリル]ハイドロジェンホスファート)、またはブロンキトール(マンニトールの吸

10

20

30

40

50

入用製剤)が含まれる。

【0772】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、抗炎症剤、すなわち肺の炎症を軽減させることができる剤である。本明細書中で有用な例示的なかかる剤には、イブプロフェン、ドコサヘキサエン酸(DHA)、シルデナフィル、吸入用グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキン、またはシンバスタチン(simvastatin)が含まれる。

【0773】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、化合物1以外のCFTR調節物質、すなわちCFTR活性を調節する効果を有する剤である。例示的なかかる剤には、アタルレン(「PTC124(登録商標)」; 3-[5-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]安息香酸)、シナプルチド、ランコブチド、デペレスタット(ヒト組換え好中球エラスターゼインヒビター)、コピプロストン(7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-ジフルオロ-3-メチルペンチル]-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[b]ピラン-5-イル}ヘプタン酸)、または(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸)が含まれる。別の実施形態では、前記さらなる剤は、(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸)である。

【0774】

別の実施形態では、前記さらなる剤は栄養剤である。例示的なかかる剤には、パンクレリパーゼ(膵酵素置換剤)(Pancrease(登録商標)、Pancreacarb(登録商標)、Ultrase(登録商標)、またはCreon(登録商標)が含まれる)、Liprotamase(登録商標)(以前はTrizyte(登録商標))、Aquadek(登録商標)、またはグルタチオン吸入剤が含まれる。1つの実施形態では、前記さらなる栄養剤は、パンクレリパーゼである。

【実施例】

【0775】

V. 実施例

本明細書中に記載の発明をより完全に理解することができるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は例示のみを目的とし、いかなる方法によっても本発明を制限するとは解釈されないと理解されるべきである。

【0776】

A. カプセルの製造

【0777】

実施例1: 実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む中間体1の製造

【0778】

N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの合成は、米国特許出願公開第US 2006/0074075号(現在、米国特許第7,495,103号)、同第2011/0064811号、同第2010/0267768号、および同第2011/0230519号に記載されており、これらの内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。90重量%MEK/10重量%DI水という比に従って調合したMEKおよびDI水の溶媒系を、電磁式攪拌機およびサーマルサーキットを装備した反応器で20~30に加熱した。この溶媒系に、ヒプロメロースアセタートスクシナートポリマー(HPMCAS)(HGグレード)、SLSおよびN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを、19.5重量%ヒプロメロースアセタートスクシナート/0.5重量%SLS/80重量%N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドという比にしたがっ

て添加した。得られた混合物は、10.5重量%固形分を含有した。この混合物を生成するために使用した成分および溶媒の実際の量を下の表1aに列挙する。

【0779】

【表1A】

表 1a: 中間体 1 の固体噴霧分散物成分

	単位	バッチ
N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]- 1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド	Kg	70.0
HPMCAS	Kg	17.1
SLS	Kg	0.438
全固形分	Kg	87.5
MEK	Kg	671
水	Kg	74.6
全溶媒	Kg	746
全噴霧溶液重量	Kg	833

10

20

【0780】

混合物温度を20～45の範囲に調整し、混合物が実質的に均一になり、すべての成分が実質的に溶解するまでその混合物を混合した。

【0781】

アンチ・ベアディング・キャップ(anti-bearding cap)を装備した圧力ノズル(開口部/コアサイズが54/21であるSpray Systems Maximum Passage series SK-MFP)を装着した噴霧乾燥機、Niro PSD4 Commercial Spray Dryerを通常噴霧乾燥モード下で、下の表1bに列挙する乾式噴霧過程パラメーターに従って使用した。

30

【0782】

【表1B】

表 1b: 中間体 1 を生成するために用いた乾式噴霧過程パラメーター

パラメーター	値
供給圧	20 bar
供給流速	92～100 Kg/hr
入口温度	93～99°C
出口温度	53～57°C
真空乾燥機の温度	80°Cで2時間、その後、 110°C(+/-5°C)
真空乾燥時間	20～24 時間

40

【0783】

高性能サイクロンによって湿潤生成物を噴霧ガスおよび溶媒蒸気から分離した。この湿潤生成物は、8.5～9.7%のMEKおよび0.56～0.83%の水を含有し、17～19µmの平均粒径および0.27～0.33g/ccのかさ密度を有した。その湿潤

50

生成物を乾燥するために4000Lステンレススチール製二重コーン真空乾燥機に移して残留溶媒を約5000ppm未満のレベルに低減させ、乾燥中間体1を生成した。この乾燥中間体1は、0.03%未満のMEKおよび0.3%の水を含有した。

【0784】

中間体1は、均一混合物を形成するために熱を加えながら固体噴霧分散物成分を混合することによって、一部形成したと上で説明したが、熱を加えずに固体噴霧分散物成分を混合して、該固体噴霧分散物成分の混合物を形成することもできる。

【0785】

実施例2

例示的カプセル1に封入された約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンドの製造

【0786】

表2に列挙する成分量を用いて、カプセル1個につきおよそ75mgの化合物1を有するように、封入のための粉末ブレンドのバッチを製剤する。

【0787】

【表2】

表2: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル1の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	95.2	952
マンニトール	49.1%	99.7	997
スクラロース	2.0%	4.1	41
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	20
ステアリン酸マグネシウム	1.0%	2.0	30
合計	100%	203	2030

【0788】

中間体1、マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、スクラロース(Splenda(登録商標)、イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、コロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)およびステアリン酸マグネシウム(Fisher Scientific、またはMallinckrodt Chemicalsから市販されているHyqual(登録商標)として)を20および60メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。

【0789】

中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、およびスクラロースを一つにして25分間ブレンドし、20メッシュスクリーンで篩過して一切の塊を除去する。ステアリン酸マグネシウムを60メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。中間体1混合物をステアリン酸マグネシウムの全量の20%に添加し、8クォートVブレンダー内で合わせて、20~24rpmで25分間ブレンドして、それによって第1のブレンド混合物を形成する。マンニトールを20メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。その後、そのマンニトールを第1のブレンド混合物に添加し、さらに25分間、20~24rpmでブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する。Comilを使用して024Rスクリーンを通してさら

にその第2のブレンド混合物の塊を崩し、その後、その篩過された第2のブレンド混合物に全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を添加して粉末ブレンドを形成する。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたはHPMCカプセルを使用して、約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンド（合計203mg）の1単位用量相当量を封入する。

【0790】

実施例3

例示的カプセル2に封入された約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンドの製造

【0791】

表3に列挙する分量を用いて、カプセル1個につきおよそ75mgの化合物1を有するように、カプセル形成のための粉末ブレンドのバッチを製剤した。

【0792】

【表3】

表3: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル2の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	93.8	469.07
マンニトール	49.1%	98.2	491.17
スクラロース	2.0%	4.0	20.01
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10.02
ステアリン酸マグネシウム	1.0%	2.0	10.03
合計	100%	200	1000.3

【0793】

中間体1およびスクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lytleから市販）を20メッシュ（850マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を20メッシュ（850マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過して塊を除去した。

【0794】

4クォートVブレンダー内で、6.5分間、20~27rpmで中間体1およびスクラロース（一緒に篩過したもの）とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素（一緒に篩過したもの）を一つにブレンドした。ステアリン酸マグネシウム（予め篩過したもの）を4クォートVブレンダー内のこのブレンドに添加し、4分間、20~27rpmでブレンドした。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたはHPMCカプセルを使用して、前記粉末ブレンドの1単位用量相当量（合計200mgであり、約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する）を封入した。

【0795】

実施例4

例示的カプセル3に封入された約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を

10

20

30

40

50

含有する粉末ブレンドの製造

【0796】

表4に列挙する成分量を用いて、カプセル1個につきおよそ75mgの化合物1を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

【0797】

【表4】

表4: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル3の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.875%	93.75	234.4
マンニトール	49.375%	98.75	246.8
スクラロース	2.0%	4.0	10
コロイド状二酸化ケイ素	0.875%	1.75	4.4
ステアリン酸マグネシウム	0.875%	1.75	4.4
合計	100%	200	500

10

20

【0798】

中間体1およびスクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lytleから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム(ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩過して塊を除去した。

30

【0799】

2クオートVブレンダー内で7分間、20~27rpmで中間体1およびスクラロース(一緒に篩過したもの)とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素(一緒に篩過したもの)を一つにブレンドした。Quadro Comil U5を使用して5,000rpmで024Rスクリーン(610マイクロメートル)でこのブレンドの塊を崩した。ステアリン酸マグネシウム(予め篩過したもの)を2クオートVブレンダー内のそのブレンドに添加し、5.5分間、20~27rpmでブレンドした。その後、IN-CAP(登録商標)自動卓上カプセル充填機を使用し、HPMCカプセルを使用して、前記粉末ブレンドの1単位用量相当量(合計200mgであり、約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する)を封入した。

40

【0800】

実施例5

例示的カプセル4に封入された約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンドの製造

【0801】

表5に列挙する成分量を用いて、カプセル1個につきおよそ15mgの化合物1を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

【0802】

【表 5】

表 5: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル 4 の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体 1	15.63	18.8	94.05
マンニトール	80.37	96.4	483.16
スクラロース	2	2.4	12.17
コロイド状二酸化ケイ素	1	1.2	6.35
ステアリン酸マグネシウム	1	1.2	6.14
合計	100	120	601.87

10

【0803】

中間体 1 およびスクラロース (イリノイ州 Decatur の Tate and Lytle から市販) を 20 メッシュ (850 マイクロメートル) スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール (Pearlitol (登録商標) 100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販) およびコロイド状二酸化ケイ素 (Cabot Cab-O-Sil (登録商標) M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販) を 20 メッシュ (850 マイクロメートル) スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム (ペンシルバニア州ピッツバーグの Fisher Scientific から市販) を 60 メッシュ (250 マイクロメートル) スクリーンで篩過して塊を除去した。

20

【0804】

4 クォート V ブレンダー内で 6.5 分間、20 ~ 27 rpm で中間体 1 およびスクラロース (一緒に篩過したもの) とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素 (一緒に篩過したもの) を一つにブレンドした。ステアリン酸マグネシウム (予め篩過したもの) を 4 クォート V ブレンダー内のこのブレンドに添加し、4 分間、20 ~ 27 rpm でブレンドした。その後、IN-CAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたは HPMC カプセルを使用して、前記粉末ブレンドの 1 単位用量相当量 (合計 120 mg であり、約 15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する) を封入した。

30

【0805】

実施例 6

例示的カプセル 5 に封入された約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する粉末ブレンドの製造

【0806】

表 6 に列挙する成分量を用いて、カプセル 1 個につきおよそ 50 mg の化合物 1 を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

40

【0807】

【表 6】

表 6: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル 5 の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体 1	36.76	62.7	367.6
マンニトール	59.28	100.8	592.8
スクラロース	1.96	3.3	19.6
コロイド状二酸化ケイ素	1	1.7	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1.7	10
合計	100	170	1000

10

【0808】

中間体 1 およびスクラロース (イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販) を 20 メッシュ (850 マイクロメートル) スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール (Pearlitol (登録商標) 100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販) およびコロイド状二酸化ケイ素 (Cabot Cab-O-Sil (登録商標) M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販) を 30 メッシュ (600 マイクロメートル) スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム (ペンシルバニア州ピッツバーグの Fisher Scientific から市販) を 60 メッシュ (250 マイクロメートル) スクリーンで篩過して塊を除去した。

20

【0809】

4 クォート V ブレンダー内で 6 分間、20 ~ 27 rpm で中間体 1 およびスクラロース (一緒に篩過したもの) とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素 (一緒に篩過したもの) を一つにブレンドした。Quadro Comil U5 を使用して 5000 rpm で 018 R スクリーンでこのブレンドの塊を崩した。ステアリン酸マグネシウム (予め篩過したもの) を 4 Q V ブレンダー内のそのブレンドに添加し、4 分間、20 ~ 27 rpm でブレンドした。その後、IN-CAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたは HPMC カプセルを使用して、前記粉末ブレンドの 1 単位用量相当量 (合計 170 mg であり、約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する) を封入した。

30

【0810】

B. ミニ錠剤およびミニ錠剤を含有するカプセルの製造

【0811】

実施例 7

例示的カプセル 6 (約 75 mg の化合物 1 を有するように製剤したカプセル) 内用に製剤した例示的ミニ錠剤 1

40

【0812】

下の表 7 に列挙する成分量を用いて、円柱形で直径 2 mm、長さ 2 mm のミニ錠剤のバッチ (各ミニ錠剤はそれぞれ約 7.0 mg の重量である) を、29 個のミニ錠剤につきおよそ 75 mg の化合物 1 を有するように製剤する。

【0813】

【表 7】

表 7: カプセル 6 用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体 1	46.9%	95.2	952
マンニトール	45.1%	91.6	916
スクラロース	2.0%	4.1	41
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	61
SLS	0.5%	1.0	10
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	20
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	30
合計	100%	203	2030

10

【 0 8 1 4 】

中間体 1、マンニトール (Pearlitol (登録商標) 100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販)、スクラロース (Splenda (登録商標)、イリノイ州 Decatur の Lyle and Tate から市販)、クロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販)、Fischer Scientific から入手できるラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素 (Cabot Cab-O-Sil (登録商標) M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販) およびステアリン酸マグネシウム (Hyqual (登録商標)、Mallinckrodt Chemidals から市販) を 30 および 60 メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。

20

30

【 0 8 1 5 】

中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよび SLS を 25 分間一つにブレンドし、20 メッシュスクリーンで篩過して一切の塊を除去する。ステアリン酸マグネシウムを 60 メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。中間体 1 混合物をステアリン酸マグネシウムの全量の 20% に添加し、8 クォート V ブレンダー内で合わせて、25 分間 20 ~ 24 rpm でブレンドし、それによって第 1 のブレンド混合物を形成する。マンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムと一緒に添加し、20 メッシュスクリーンで篩過して塊を除去する。その後、そのマンニトールとクロスカルメロースナトリウムの混合物を第 1 のブレンド混合物に添加し、さらに 25 分間 20 ~ 24 rpm でブレンドして、第 2 のブレンド混合物を形成する。Comil を使用して 30 メッシュスクリーンでさらにその第 2 のブレンド混合物の塊を崩し、その後、その篩過された第 2 のブレンド混合物に全ステアリン酸マグネシウムの残りの 80% を添加して圧縮用混合物を形成する。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物を圧縮のために Kikusui B 型ツール臼杵数 19 のロータリー式打錠機 (片面型押し) (ニュージャージー州レークウッドの Kikusui USA) に移す。その混合物をミニ錠剤に打錠することにより、2 mm の長さを有する直径 2 mm の円柱形ミニ錠剤を生成し、各ミニ錠剤は、およそ 2.63 mg の N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つ約 0.5 MPa と約 4 MPa の間の初期引張り強さを有した。その後、IN-CAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたは HPMC カプセルを使用して、約 29

40

50

個のミニ錠剤（合計 203 mg）を封入する。

【0816】

実施例 8

例示的カプセル 7（約 75 mg の化合物 1 を有するように製剤したカプセル）内用に製剤した例示的ミニ錠剤 1

【0817】

下の表 8 に列挙する成分量を用いて、浅い凸型の円柱形の直径 2 mm、長さ 2 mm のミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はそれぞれ約 7.0 mg の重量である）を、約 29 個のミニ錠剤につきおよそ 75 mg の化合物 1 を有するように製剤した。

【0818】

【表 8】

表 8: カプセル 7 用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体 1	46.9%	95.2	469
マンニトール	45.1%	91.6	451
スクラロース	2.0%	4.1	20
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	15
合計	100%	203	1000

【0819】

中間体 1、スクラロース（イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販）、ラウリル硫酸ナトリウム（Fischer Scientific の SLS）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販）を 30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販）、およびクロスカルメロースナトリウム（FMC Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販）を 30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）、Mallinckrodt Chemicals から市販）を 60 メッシュ（250 マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0820】

一緒に篩過した中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよび SLS と、篩過したステアリン酸マグネシウムの 20 重量% とを 4 クォート V ブレンダー内で 15 分間 20 ~ 27 rpm で一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7 分間 20 ~ 27 rpm でブレンドした。Comil を使用して 610 マイクロメートルスクリーンでこの第 2 のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの 80% を 4 クォート V ブレンダー内のブレンドに添加し、5 分間、20 ~ 27 rpm でブレンドして圧縮用混合物を形成した。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物を Kikusui B 型ツールロータリー式打錠機に移した。Kikusui 打錠機（ニュージャージー州レークウッドの

10

20

30

40

50

Kikusui USA)の19の臼杵すべてを使用して、その粉末ブレンドをミニ錠剤に圧縮した。厚さおよそ2mmで重量がおよそ7mgである直径2mmの浅い凸型の円柱形にミニ錠剤を圧縮し、各ミニ錠剤は、およそ2.6mgのN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ3.1MPaの平均引張り強さを有した。その後、IN-CAP(登録商標)自動卓上カプセル充填機を使用し、HPMCカプセルを使用して、約29個のミニ錠剤(合計203mg)を封入する。

【0821】

実施例9

例示的カプセル8(約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル)内用に製剤した例示的ミニ錠剤1

【0822】

下の表9に列挙する成分量を用いて、浅い凸型の円柱形の直径2mm、長さ2mmのミニ錠剤のバッチ(各ミニ錠剤は約7.0mgの重量である)を、約29個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

【0823】

【表9】

表9: カプセル8用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	95.2	469
マンニトール	45.1%	91.6	451
スクラロース	2.0%	4.1	20
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	15
合計	100%	203	1000

【0824】

中間体1、スクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、ラウリル硫酸ナトリウム(Fischer ScientificのSLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム(Hyqual(登録商標)、Mallinckrodt Chemicalsから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩過した。

【0825】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、篩過したステアリン酸Mgの20重量%とを4クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびクロスカルメロース

ナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間20~27rpmでブレンドした。Quadro Comil 197を使用して2700rpmで024Rスクリーン(610マイクロメートル)により、このブレンドの塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を4クォートVブレンダー内の(comilを使用して塊を崩した)ブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物をKikusui B型ツールロータリー式打錠機に移した。Kikusui打錠機(ニュージャージー州レークウッドのKikusui USA)の19の臼杵すべてを使用して、その粉末ブレンドをミニ錠剤に圧縮した。厚さおよそ2mmで重量がおよそ7mgである直径2mmの浅い凸型の円柱形にミニ錠剤を圧縮し、各ミニ錠剤は、およそ2.6mgのN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ2.5MPaの平均引張り強さを有した。その後、INCAP(登録商標)自動卓上カプセル充填機を使用し、HPMCカプセルを使用して、約29個のミニ錠剤(合計203mg)を封入した。

【0826】

実施例10

およそ10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する例示的ミニ錠剤2

【0827】

表10に列挙する成分量を用いて、標準的凸型円柱形の直径4mm、厚さおよそ2.5~3mmの錠剤のバッチを、1個につきおよそ10mgの化合物1を有するように製剤した。

【0828】

【表10】

表 10: 例示的ミニ錠剤2の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9	12.5	468.8
マンニトール	43.1	11.5	431.3
スクラロース	2	0.53	20.1
クロスカルメロースナトリウム	5	1.33	5
SLS	0.5	0.13	50
コロイド状二酸化ケイ素	1	0.27	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.4	14.8
合計	100	26.66	1000

【0829】

中間体1、スクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、ラウリル硫酸ナトリウム(Fischer ScientificのSLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸

マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0830】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、篩過したステアリン酸マグネシウムの20重量%とを4クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間20~27rpmでブレンドした。Comilを使用して610マイクロメートルスクリーンでこの第2のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を4クォートVブレンダー内のブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物をPiccola臼杵数8の打錠機に移した。直径4mmの丸い標準的なカップ形工具を使用して、直径4mmの丸い凸型錠剤を圧縮した。各錠剤は、およそ26.7mgの重量であり、約2.5から3mmの厚みを有した。各錠剤は、およそ10mgの化合物1を含有した。

10

【0831】

実施例11

およそ10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する例示的ミニ錠剤3

【0832】

表11に列挙する成分量を用いて、標準的凸型円柱形の直径4mm、厚さおよそ2.5~約3.5mmの錠剤のバッチを、1個につきおよそ10mgの化合物1を有するように製剤した。

20

【0833】

【表11】

表 11: 例示的ミニ錠剤3の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	35	12.5	350.1
マンニトール	55	19.6	550
スクラロース	2	0.71	20
クロスカルメロースナトリウム	5	1.79	5
SLS	0.5	0.18	50
コロイド状二酸化ケイ素	1	0.36	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.54	14.7
合計	100	35.7	1000

30

【0834】

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、ラウリル硫酸ナトリウム（Fisher ScientificのSLS）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、およびクロスカルメロースナトリウム（FMC Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販）を30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸

40

50

マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0835】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、篩過したステアリン酸マグネシウムの20重量%とを4クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間20~27rpmでブレンドした。Comilを使用して610マイクロメートルスクリーンでこの第2のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を4クォートVブレンダー内のブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物をPiccola臼杵数8の打錠機に移した。直径4mmの丸い標準的なカップ形工具を使用して、直径4mmの丸い凸型錠剤を圧縮した。各錠剤は、およそ35.7mgの重量であり、約2.5~3.5mmの厚みを有した。各錠剤は、およそ10mgの化合物1を含有した。

10

【0836】

実施例12

例示的カプセル9（約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル）内用に製剤した例示的ミニ錠剤4

【0837】

下の表12に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はおよそ7mgの重量である）を、約38個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

20

【0838】

【表12】

表 12: 例示的ミニ錠剤4の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	35	93.8	210
マンニトール	55	147.4	330
スクラロース	2	5.36	12
クロスカルメロースナトリウム	5	13.4	30
SLS	0.5	1.34	3
コロイド状二酸化ケイ素	1	2.68	6
ステアリン酸マグネシウム	1.5	4.02	8.8
合計	100	268	599.8

30

40

【0839】

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、ラウリル硫酸ナトリウム（Fisher ScientificのSLS）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、およびクロスカルメロースナトリウム（FMC Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販）

50

を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンと一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム(ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩過した。

【0840】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、篩過したステアリン酸マグネシウムの20重量%とを2クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間、20~27rpmでブレンドした。Comilを使用して610マイクロメートルスクリーンでこの第2のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を2クォートVブレンダー内のブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物をPiccola臼杵数8の打錠機に移した。直径2mmの丸く浅いカップ形工具を使用して、直径2mmの丸い凸型錠剤を圧縮し、各錠剤は、およそ7mgの重量であり、約2mmの厚みを有した。各錠剤は、およそ1.97mgの化合物1を含有する。

10

【0841】

実施例13

例示的カプセル10(約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル)内用に製剤した、乾式造粒法によって作製した例示的ミニ錠剤5

【0842】

20

下の表13に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ(各ミニ錠剤はおよそ7mgの重量である)を、約29個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

【0843】

【表13】

表 13: 例示的ミニ錠剤5の成分

製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9	93.8	74.6
マンニトール (Pearlitol 25C)	42.1	84.2	66.9
スクラロース	2	4	3.18
クロスカルメロースナトリウム	6	12	9.5
SLS	0.5	1	0.8
コロイド状二酸化ケイ素	1	2	1.6
ステアリン酸マグネシウム	1.5	3	2.4
合計	100	200	159

30

40

【0844】

中間体1およびCabosilを20メッシュスクリーンで篩過し、その後、小型容器内で手作業で混合し、その後、40メッシュスクリーンと一緒に篩過した。その混合物をTurbulaブレンダーで10分間、32rpmでブレンドした。032Rスクリーンを使用して2000rpmでComil 193に混合物を通した。マンニトール(Pearlitol 25C)、SLS、スクラロースおよびAcDisolを20メッシュスクリーンで篩過した。このブレンドと、中間体1とCabosilの混合物をTur

50

u l a ブレンダーで10分間、32rpmでブレンドした。032Rスクリーンを使用して2000rpmでそのブレンドを193に通した。その後、その材料をTurbulaブレンダー内で15分間、32rpmでブレンドした。ステアリン酸マグネシウムを40メッシュスクリーンで篩過し、半量を、その3倍量の前記ブレンドと手作業でブレンドした。この混合物と前記ブレンドの残部とをTurbulaブレンダー内で4分間32rpmでブレンドした。その後、F-Pressを使用して、約0.25MPaの引張り強さを有する約0.5インチの扁平な円形のスラグにその粉末ブレンドを圧縮する。乳棒乳鉢を使用して手作業で穏やかにスラグを微粉碎し、30メッシュスクリーンに通した。篩過したステアリン酸マグネシウムの残りの半量をその3倍量の前記ブレンドと手作業でブレンドした。この混合物と前記ブレンドの残部とをTurbulaブレンダーで4分間、32rpmでブレンドして圧縮用ブレンドを得た。その後、直径2mmの丸く浅いカップ形工具を使用してKey Pressでその圧縮用ブレンドを直径2mmの凸型2mmミニ錠剤に圧縮し、各ミニ錠剤は、約7mgの重量であり、約2.63mgの化合物1を含有した。

10

【0845】

実施例14

例示的カプセル11（約50mgおよび約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル）内に製剤した例示的ミニ錠剤6

【0846】

下の表14に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径約2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はおよそ6.9mgの重量である）を、26個のミニ錠剤につきおよそ50mgの化合物1および39個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

20

【0847】

【表14】

表 14: 50mg および 75mg 効力におけるカプセル 11 用のミニ錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率	用量 (mg)	用量 (mg)	バッチ
	%Wt./Wt.	50mg 効力	75mg 効力	(g)
中間体 1	35	62.5	93.8	1753.4
マンニトール	13.5	24.1	36.2	675.2
ラクトース	41	73.2	109.8	2050.2
スクラロース	2.0	3.6	5.4	100.06
クロスカルメロースナトリウム	6.0	10.7	16.1	300.1
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	1.8	2.7	50.0
ステアリン酸マグネシウム	1.5	2.7	4.0	74.19
合計	100	178.6	268	5003.15

30

【0848】

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pフュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、ラクトース（Foremost Baraboo, WIから市販されている噴霧乾燥させたラクトースー水和物Fast Flo 316）およびクロスカルメロースナトリウ

50

ム (Ac-Di-Sol (登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販) を、30メッシュ (600マイクロメートル) スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム (Fisher Scientific から市販) を60メッシュ (250マイクロメートル) スクリーンで篩過した。

【0849】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、および20wt%の篩過したステアリン酸Mgを、20リットルのステンレス鋼Bohleピンブレンダー内で35rpmで15分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびラクトースおよびクロスカルメロスナトリウムをこのブレンドに添加し、そして35rpmで7分間ブレンドした。このブレンドを、Quadro Comil 197を使用して、024Rスクリーン (610マイクロメートル) で5000rpmで一緒に微粉碎した。全ステアリン酸マグネシウムのうちの残りの80%をこの同時に微粉碎した20リットルのステンレス鋼Bohleピンブレンダー内のブレンドに添加し、そして35rpmで5分間ブレンドして、圧縮用ブレンドを形成した。この圧縮用ブレンドを、9セットのマルチチップツーリング (パンチ1個あたり8個のチップ) をツールとして備えるKorsch XM12 B型ツールロータリー式打錠機に移した。このブレンドを、およそ1.94mmの厚さ、重量およそ6.9mgの、約2mmの直径の円柱形状のミニ錠剤に圧縮した。各ミニ錠剤は、およそ1.92mgのN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ1MPaの平均引張り強さを有した。次いで、26個のミニ錠剤 (合計約178.6mg、50mg効力) を、IN-CAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用して、Vcaps Plus HPMCカプセルを使用して封入した。75mg効力のカプセルを、Vcaps Plus HPMCカプセルに39個のミニ錠剤を充填することにより作製した。

【0850】

実施例15

例示的カプセル12 (約40mgおよび約100mgの化合物1を有するように製剤したカプセル) 内に製剤した例示的ミニ錠剤7

【0851】

下の表15に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径約2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ (各ミニ錠剤はおよそ6.9mgの重量である) を、21個のミニ錠剤につきおよそ40mgの化合物1および52個のミニ錠剤につきおよそ100mgの化合物1を有するように製剤した。

【0852】

10

20

30

【表 15】

表 15: 40mg および 100mg 効力におけるカプセル 12 用のミニ錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率	用量 (mg)		バッチ (g)
	%Wt./Wt.	40mg 効力	100mg 効力	
中間体 1	35	50	125	1046.1
マンニトール	13.5	19.3	48.2	402.4
ラクトース	41	58.6	146.4	1229.0
スクラロース	2.0	2.9	7.1	57.0
クロスカルメロースナトリウム	6.0	8.6	21.4	178.7
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	1.4	3.6	28.1
ステアリン酸マグネシウム	1.5	2.1	5.4	45.03
合計	100	142.9	357.1	2986.33

【0853】

中間体 1、スクラロース（イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5P フュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販）、ラクトース（Foremost Baraboo, WI から市販されている噴霧乾燥させたラクトース水合物 Fast Flo 316）およびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）、Mallinckrodt Chemicals から市販）を 60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0854】

一緒に篩過した中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、および 20 wt % の篩過したステアリン酸 Mg を、8クォートのステンレス鋼 V ブレンダー内で 12 rpm で 41 分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびラクトースおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、そして 12 rpm で 15 分間ブレンドした。このブレンドを、Quadro Comil 197 を使用して、024 R スクリーン（610マイクロメートル）で 5000 rpm で一緒に微粉碎した。全ステアリン酸マグネシウムのうちの残りの 80% をこの同時に微粉碎したブレンドに添加し、そして 8クォートのステンレス鋼 V ブレンダー内で 12 rpm で 10 分間ブレンドして、圧縮用ブレンドを形成した。この圧縮用ブレンドを、9セットのマルチチップツーリング（パンチ 1 個あたり 8 個のチップ）をツールとして備える Korsch XM12 B 型ツールロータリー式打錠機に移した。このブレンドを、およそ 1.97 mm の厚さ、重量およそ 6.9 mg の、約 2 mm の直径の円柱形状のミニ錠剤に圧縮した。各ミニ錠剤は、およそ 1.92 mg の N-[2,4-ピス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ 1 MPa の平均引張り強さを有した。次いで、21 個のミニ錠剤（合計約 142.9 mg、40 mg 効力）を、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用して、Vcaps Plus HPMC カプセルを使用して封入した。100 mg 効力のカプセルを、Vcaps Plus HPMC カプセルに 52 個のミニ錠剤を充填することに

10

20

30

40

50

より作製した。

【0855】

実施例16

10mg効力の例示的錠剤8

【0856】

下の表16に列挙する成分量を用いて、標準的な凸型の円柱形の直径約4mm、厚さ約3mmの錠剤のバッチ（各錠剤はおよそ約35.7mgの重量である）を、約1個の錠剤につきおよそ10mgの化合物1を有するように製剤した。

【0857】

【表16】

表 16: 10mg 効力における例示的錠剤 8 の成分

錠剤製剤	用量百分率	用量 (mg)	バッチ
	%Wt./Wt.	10mg 効力	(g)
中間体 1	35	12.50	1046.1
マンニトール	13.5	4.82	402.4
ラクトース	41	14.64	1229.0
スクラロース	2.0	0.71	57.0
クロスカルメロースナトリウム	6.0	2.14	178.7
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	0.36	28.1
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.54	45.03
合計	100	35.7	2986.33

【0858】

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pフュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンと一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、ラクトース（Foremost Baraboo, WIから市販されている噴霧乾燥させたラクトース水合物Fast Flo 316）およびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンと一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）、Mallinckrodt Chemicalsから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0859】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、および20wt%の篩過したステアリン酸Mgを、8クォートのステンレス鋼Vブレンダー内で12rpmで41分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびラクトースおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、そして12rpmで15分間ブレンドした。このブレンドを、Quadro Comil 197を使用して、024Rスクリーン（610マイクロメートル）で5000rpmで一緒に微粉碎した。全ステアリン酸マグネシウムのうちの残りの80%をこの同時に微粉碎したブレンドに添加し、そして8クォートのステンレス鋼Vブレンダー内で12rpmで10分間ブレンドして、圧縮用ブレンドを形成した。この圧縮用ブレンドを、4セットのツーリングをツールとして

10

20

30

40

50

備える臼杵数8のPiccola D型ツールロータリー式打錠機に移した。この粉末ブレンドを、およそ3mmの厚さ、重量およそ35.7mgの、約4mmの直径の標準的な凸状錠剤に圧縮した。各錠剤は、およそ10mgのN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ1MPaの平均引張り強さを有した。

【0860】

実施例17

12.5mg効力の例示的錠剤9

【0861】

下の表17に列挙する成分量を用いて、標準的な凸型の円柱形の直径約4mm、厚さ約3.7mmの錠剤のバッチ(各錠剤はおよそ約44.7mgの重量である)を、約1個の錠剤につきおよそ12.5mgの化合物1を有するように製剤した。

【0862】

【表17】

表 17: 12.5mg 効力における例示的錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率	用量 (mg)	バッチ
	%Wt./Wt.	12.5mg 効力	(g)
中間体 1	35	15.65	1046.1
マンニトール	13.5	6.03	402.4
ラクトース	41	18.33	1229.0
スクラロース	2.0	0.89	57.0
クロスカルメロースナトリウム	6.0	2.68	178.7
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	0.45	28.1
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.67	45.03
合計	100	44.7	2986.33

【0863】

中間体1、スクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pフュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を、30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンと一緒に篩過した。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、ラクトース(Foremost Baraboo, WIから市販されている噴霧乾燥させたラクトース水和物Fast Flo 316)およびクロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販)を、30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンと一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム(Hyqual(登録商標)、Mallinckrodt Chemicalsから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩過した。

【0864】

一緒に篩過した中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、および20wt%の篩過したステアリン酸Mgを、8クォートのステンレス鋼Vブレンダー内で12rpmで41分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびラクトースおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、そして12rpmで15分間ブレンドした。このブレンドを、Quadro Comil 197を使用して、024R

スクリーン（610マイクロメートル）で5000rpmで一緒に微粉碎した。全ステアリン酸マグネシウムのうちの残りの80%をこの同時に微粉碎したブレンドに添加し、そして8クォートのステンレス鋼Vブレンダー内で12rpmで10分間ブレンドして、圧縮用ブレンドを形成した。この圧縮用ブレンドを、4セットのツーリングをツールとして備える臼杵数8のPiccola D型ツールロータリー式打錠機に移した。この粉末ブレンドを、およそ3.7mmの厚さ、重量およそ44.7mgの、約4mmの直径の標準的な凸状錠剤に圧縮した。各錠剤は、およそ12.5mgのN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ1MPaの平均引張り強さを有した。

【0865】

実施例18

例示的ミニ錠剤10

【0866】

下の表18に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径約2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はおよそ7mgの重量である）を、26個のミニ錠剤につきおよそ50mgの化合物1および39個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

【0867】

【表18】

表 18: 50mg および 75mg 効力におけるミニ錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率	用量 (mg)		バッチ (g)
	%Wt./Wt.	50mg 効力	75mg 効力	
中間体1	35	62.5	93.8	525.07
マンニトール	13.5	24.1	36.2	202.54
ラクトース	41	73.2	109.8	614.99
スクラロース	2.0	3.6	5.4	30.10
クロスカルメロースナトリウム	6.0	10.7	16.1	90.06
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	1.8	2.7	15.00
ステアリン酸マグネシウム	1.5	2.7	4.0	22.54
合計	100	178.6	268	1500.3

【0868】

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pフュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、ラクトース（Foremost Baraboo, WIから市販されている噴霧乾燥させたラクトース水和物Fast Flo 316）およびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販）を、30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（Fisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0869】

10

20

30

40

50

一緒に篩過した中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素およびスクラロースを、5 リットルのステンレス鋼 B o h l e ビンブレンダー内で 3 5 r p m で 1 5 分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトールおよびラクトースおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、そして 3 5 r p m で 7 分間ブレンドした。このブレンドを、Q u a d r o C o m i l 1 9 7 を使用して、0 2 4 R スクリーン (6 1 0 マイクロメートル) で 5 0 0 0 r p m で一緒に微粉碎した。全ステアリン酸マグネシウムのうちの 5 0 % を合わせたブレンドに添加し、そして 5 リットルのステンレス鋼 B o h l e ビンブレンダー内で 3 5 r p m で 5 分間ブレンドして、乾式造粒のためのブレンドを形成した。

【 0 8 7 0 】

上記ブレンドの乾式造粒を、A l e x a n d e r w e r k W P - 1 2 0 ロータコンパクターで、3 . 0 r p m の一定のロール速度で、2 . 5 m m のロールギャップ設定で、3 0 パールおよび 4 0 パールのロール圧で、実施した。リボンを、A l e x a n d e r w e r k R o t a r y F i n e G r a n u l a t o r (1 0 0 r p m) または C o m i l (3 0 0 0 r p m) に通して、約 5 0 0 ミクロンのスクリーンサイズを使用して微粉碎した。

10

【 0 8 7 1 】

4 バッチの微粉碎した顆粒を、残りのステアリン酸マグネシウムで滑沢化させた。ステアリン酸 M g を 0 . 7 5 w t . % で添加し、そしてガラス容器内で 3 2 r p m で 5 分間、T u r b u l a ブレンダーを使用してブレンドした。

【 0 8 7 2 】

20

この滑沢化させた顆粒を、をツールとして備える 1 セットのマルチチップツーリング (パンチ 1 個あたり 1 0 個のチップ) の臼杵数 8 の P i c c o l a D 型ツールロータリー式打錠機に移し、そして約 2 m m の直径の円柱形状、およそ 1 . 9 5 m m の厚さ、重量およそ 7 m g のミニ錠剤に圧縮した。各ミニ錠剤は、およそ 1 . 9 2 m g の N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを有し、且つおよそ 1 ~ 1 . 5 M P a の平均引張り強さを有した。

【 0 8 7 3 】

実施例 1 9

例示的ミニ錠剤 1 1

30

【 0 8 7 4 】

下の表 1 9 に列挙する成分量を用いて、浅い凸型の円柱形の直径 2 m m 、長さ 2 m m のミニ錠剤のバッチ (各ミニ錠剤はおよそ約 7 . 0 m g の重量である) を製剤した。

【 0 8 7 5 】

【表 19】

表 19: 例示的ミニ錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	バッチ (kg)
中間体 1	35.0%	8.750
マンニトール	13.5%	3.375
ラクトース	41	10.25
スクラロース	2.0%	0.50
クロスカルメロースナトリウム	6.0%	0.25
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	1.50
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	0.375
合計	100%	25.000

【0876】

中間体 1、スクラロース（イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5P フュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販）を、30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販）、およびクロスカルメロースナトリウム（FMC Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州 フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販）、およびラクトース（Foremost, Baraboo, WI から入手可能な Fast Flo Lactose 316）を、30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで一緒に篩過した。ステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）、Mallinckrodt Chemicals から市販）を 60 メッシュ（250 マイクロメートル）スクリーンで篩過した。

【0877】

一緒に篩過した中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、およびスクラロースを、3 立方フィートのピンブレンダー内で 12 rpm で 40 分間、一つにブレンドした。一緒に篩過したマンニトール、ラクトース、およびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、そして 12 rpm で 15 分間ブレンドした。第 2 のブレンドした混合物を 610 マイクロメートルスクリーンで一緒に微粉碎した。篩過したステアリン酸マグネシウムを 3 立方フィートのピンブレンダー内の合わせたブレンドに添加し、そして 12 rpm で 10 分間ブレンドして、圧縮用混合物を形成した。一旦、圧縮用混合物が最終的に完成したら、この圧縮用混合物を Kilian TX32 B 型ツールロータリー式打錠機に移した。この粉末ブレンドを、Kilian 打錠機（IMA KILIAN GMBH & CO. KG, Köln, Germany）を使用してミニ錠剤に圧縮した。ミニ錠剤を、2 mm の直径の浅い凸状円筒形状に、およそ 2 mm の厚さ、重量およそ 7 mg で圧縮した、各ミニ錠剤は、およそ 1.92 mg の N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを有し、且つおよそ 1 MPa の平均引張り強さを有した。

【0878】

実施例 20

例示的ミニ錠剤 12

【0879】

10

20

30

40

50

上記実施例 19 に従って、浅い凸型の円柱形の直径 2 mm、長さ 2 mm のミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はおおよそ約 7.0 mg の重量である）を製剤した。1 個のカプセル、パッケージ、またはパウチ内で使用された上記実施例 19 におけるバッチのミニ錠剤の数（表 20 を参照のこと）を変更することによって、25 mg、50 mg、75 mg および 100 mg の用量を作製した。

【0880】

【表 20】

表 20: 例示的ミニ錠剤の成分

錠剤製剤	用量百分率 %Wt./Wt.	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
		用量 あたり の量 (mg)	用量 あたり の量 (mg)	用量 あたり の量 (mg)	用量 あたり の量 (mg)
中間体 1	35.0%	31.25	62.5	93.8	125
マンニトール	13.5%	12.05	24.1	36.2	48.2
ラクトース	41	36.6	73.2	109.9	146.4
スクラロース	2.0%	1.8	3.6	5.4	7.2
クロスカルメロースナトリウム	6.0%	5.35	10.7	16.0	21.4
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	0.9	1.8	2.7	3.6
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	1.35	2.7	4.0	5.4
ミニ錠剤の数	適用なし	13	26	39	52
合計	100%	89.3	178.6	268	357.2

【0881】

当業者は、ミニ錠剤の数を、上記実施例 19 で 1 個のカプセル、パッケージ、またはパウチ内で使用されたものから変更することによって、他の用量もまた作製され得ることを認識する。

【0882】

当業者には理解されるように、各成分の百分率および/または重量についての上の列挙は、製剤技術分野において一般に予想される偏差も含み得る。例えば、賦形剤、化合物 1 のそれぞれの量、粉末ブレンドの重量、および各ミニ錠剤の重量は、0.01% ほど、または約 0.1%、または約 0.5%、または約 1.0%、または約 1.5%、または約 2%、または約 5% ほど、またはそこで用いる測定装置によって許容される各測定の標準偏差と少なくとも同程度変動し得る。例えば、7 mg ミニ錠剤は、推定した 7 mg より約 0.01% から約 5% 大きい重量であっても、約 0.01% から約 5% 小さい重量であってもよい。同様に、各製剤用量中の化合物 1 の量は、本明細書中に記載の組成物および方法に関して開示する推定量より約 0.01% ~ 約 5% 増える変化があってもよく、該推定量より約 0.01% から約 5% 減る変化があってもよい。別の例では、各ミニ錠剤の重量は、測定において使用される測定デバイスによって許容される各測定値の標準偏差の、0.01% ほど、または約 0.1% ほど、または約 0.5% ほど、または約 1.0% ほど、ま

たは約 1.5% ほど、または約 2% ほど、または約 5% ほど、または約 7.5% ほど、または約 15% ほど、または少なくとも 2 倍ほど、変化し得る。例えば、7 mg のミニ錠剤の重量は、推定の 7 mg より約 0.01 から約 15% 増減してもよい。

【 0 8 8 3 】

C . 薬学的製剤の投与

【 0 8 8 4 】

実施例 2 1

例示的投与 A

【 0 8 8 5 】

ヒト小児患者に表 2 1 に従って薬学的製剤を経口投与する。

【 0 8 8 6 】

【表 2 1 - 1】

表 21:本発明の薬学的製剤の小児患者への例示的投与A

投与頻度 (1日あたり)	説明	条件
1回投与	任意の実施例 7~9 または 13 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 29 個)を投与
1回投与	実施例 12 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 38 個)を投与
1回投与	実施例 3 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 200mg)を投与
1回投与	実施例 3 の 2×75mg 用量の化合物 1	5~10mL の幼児用調合乳または 5~10mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 400mg)を投与
1回投与	任意の実施例 7~9 または 13 の 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の幼児用調合乳または 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 58 個)を投与
1回投与	実施例 12 の 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の幼児用調合乳または 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 76 個)を投与
1回投与	実施例 10 または 11 のミニ錠剤1個に 1×10mg の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
1回投与	実施例 10 または 11 のミニ錠剤2個に 2×10mg の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
1回投与	実施例 14 または 18 の 1×50mg の化合物 1	5~10mL の幼児用調合乳または 5~10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 26 個)を投与
1回投与	実施例 14 または 18 の 2×50mg の化合物 1	5~10mL の幼児用調合乳または 5~10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 52 個)を投与

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

投与頻度 (1日あたり)	説明	条件
1回投与	実施例 14 または 18 の 1×75mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 39 個)を投与
1回投与	実施例 14 または 18 の 2×75mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 78 個)を投与
1回投与	実施例 15 の 1×40mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 21 個)を投与
1回投与	実施例 15 の 2×40mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 42 個)を投与
1回投与	実施例 15 の 1×100mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 52 個)を投与
1回投与	実施例 15 の 2×100mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 104 個)を投与
1回投与	実施例 16 の 1、2、3、または 4×10mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中の錠剤(単数または複数)を投与
1回投与	実施例 17 の 1、2、3、4、または 5×12.5mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中の錠剤(単数または複数)を投与

【 0 8 8 7 】

事前に食事をした被験者に午前中に薬学的製剤を投与し、各投薬時、ほぼ同じ時間(1時間の枠内)に薬学的製剤を与える。投与前に、化合物 1 を含む適切な容器(例えば、カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、またはボトルなど)の内容物を、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳またはアップルソースに添加し、混合し、そして投与前の約3分間崩壊させる。これらの製剤を、脂肪含有食(例えば、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナック)と一緒に経口投与する。食物を食べることが可能な小児については、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナックの例としては、卵、バター、ピーナッツバター、およびチーズピザなどが挙げられ得る。食物を食べることができないより幼い小児については、例は、調合乳および母乳である。軟らかい食物を食べることができる小児については、標準的な高カロリー高脂肪のCF食またはCFスナックの例としては、アイスクリームおよびヨーグルトが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 8 8 8 】

実施例 2 2

例示的投与 B

【 0 8 8 9 】

ヒト小児患者に表 2 2 に従って薬学的製剤を経口投与する：

【 0 8 9 0 】

【表 2 2 - 1 】

表 22:本発明の薬学的製剤の例示的投与B

投与頻度 (1日あたり)	説明	条件
12 時間間隔	任意の実施例 7~9 または 13 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 29 個)を投与
12 時間間隔	実施例 12 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 38 個)を投与
12 時間間隔	実施例 3 の 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 200mg)を投与
12 時間間隔	実施例 3 の 2×75mg 用量の化合物 1	5~10mL の幼児用調合乳または 5~10mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 400mg)を投与
12 時間間隔	任意の実施例 7~9 または 13 の 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の幼児用調合乳または 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 58 個)を投与
12 時間間隔	実施例 12 の 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の幼児用調合乳または 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 76 個)を投与
12 時間間隔	実施例 10 または 11 のミニ錠剤1個に 1×10mg の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
12 時間間隔	実施例 10 または 11 のミニ錠剤2個に 2×10mg の化合物 1	5mL の幼児用調合乳または 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
12 時間間隔	実施例 14 または 18 の 1×50mg の化合物 1	10mL の幼児用調合乳または 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 26 個)を投与
12 時間間隔	実施例 14 または 18 の 2×50mg の化合物 1	5~10mL の幼児用調合乳または 5~10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 52 個)を投与

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

投与頻度 (1日あたり)	説明	条件
12 時間間隔	実施例 14 または 18 の 1×75mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 39 個)を投与
12 時間間隔	実施例 14 または 18 の 2×75mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 78 個)を投与
12 時間間隔	実施例 15 の 1×40mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 21 個)を投与
12 時間間隔	実施例 15 の 2×40mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 42 個)を投与
12 時間間隔	実施例 15 の 1×100mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 52 個)を投与
12 時間間隔	実施例 15 の 2×100mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 104 個)を投与
12 時間間隔	実施例 16 の 1、2、3、または 4×10mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中の錠剤(単数または複数)を投与
12 時間間隔	実施例 17 の 1、2、3、4、または 5×12.5mg の化合物 1	5～10mL の幼児用調合乳または 5～10mL のアップルソース中の錠剤(単数または複数)を投与

【0891】

薬学的製剤を小児患者におよそ 12 時間毎に投与し、この場合、各投与を食物摂取後に患者に施す。他の実施形態では、75 の化合物 1 を含有する薬学的製剤を成人患者に 12 時間毎に投与する。投与前に、化合物 1 を含む適切な容器（例えば、カプセル、サシェ、ブリスターパック、パウチ、パッケージ、またはボトルなど）の内容物を、幼児用調合乳もしくは乳児用調合乳またはアップルソースに添加し、混合し、そして投与前の約 3 分間崩壊させる。これらの製剤を、脂肪含有食（例えば、標準的な高カロリー高脂肪の CF 食または CF スナック）と一緒に経口投与する。食物を食べることが可能な小児については、標準的な高カロリー高脂肪の CF 食または CF スナックの例としては、卵、バター、ピーナツバター、およびチーズピザなどが挙げられ得る。食物を食べることができないより若い小児については、例は、調合乳および母乳である。軟らかい食物を食べることができ

10

20

30

40

50

る小児については、標準的な高カロリー-高脂肪のCF食またはCFスナックの例としては、アイスクリームおよびヨーグルトが挙げられる。

【0892】

VI. 実施形態 / 条項

実施形態1. 非晶質または実質的に非晶質の化合物1の固体分散物と、1種または1種より多くの充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤と、必要に応じて湿潤剤とを含む、薬学的組成物。

【0893】

実施形態2. 前記組成物の重量に対して約30から約50パーセントの固体分散物を含む、薬学的組成物実施形態1。

10

【0894】

実施形態3. 前記組成物の重量に対して約35パーセントの固体分散物を含む、薬学的組成物実施形態2。

【0895】

実施形態4. 前記1種または1種より多くの充填剤が、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはその組み合わせを含有する、実施形態1の薬学的組成物。

20

【0896】

実施形態5. 前記1種または1種より多くの充填剤は、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、およびマルトデキストリンからなる群より選択される、実施形態4の薬学的組成物。

【0897】

実施形態6. 前記1種または1種より多くの充填剤は、まとめて、前記組成物の約30重量パーセントから約60重量パーセントの量で存在する、実施形態5の薬学的組成物。

【0898】

実施形態7. 前記1種または1種より多くの充填剤はマンニトールを含む、実施形態1~6のいずれかの薬学的組成物。

30

【0899】

実施形態8. 前記マンニトールは、約0wt%~約60wt%の量で存在する、実施形態7の薬学的組成物。

【0900】

実施形態9. 前記1種または1種より多くの充填剤は、ラクトースをさらに含む、実施形態7の薬学的組成物。

【0901】

実施形態10. 前記ラクトースは、約0wt%~約60wt%の量で存在する、実施形態9の薬学的組成物。

40

【0902】

実施形態11. 前記マンニトールは、約0wt%~約60wt%の量で存在する、実施形態10の薬学的組成物。

【0903】

実施形態12. 前記1種または1種より多くの充填剤は、ラクトースを含む、実施形態1~6のいずれかの薬学的組成物。

【0904】

実施形態13. 前記ラクトースは、約0wt%~約60wt%の量で存在する、実施形態12の薬学的組成物。

【0905】

50

実施形態 14 . 前記充填剤は、マンニトールおよびマンニトールおよびラクトースを、約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 9 の薬学的組成物。

【0906】

実施形態 15 . 前記充填剤は、マンニトールおよびマンニトールおよびラクトースを、約 1 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 9 の薬学的組成物。

【0907】

実施形態 16 . 前記充填剤は、マンニトールおよびマンニトールおよびラクトースを、約 1 : 3 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 9 の薬学的組成物。

【0908】

実施形態 17 . マンニトールは、前記組成物の約 13 . 5 重量パーセントの量で存在する、実施形態 16 の薬学的組成物。

10

【0909】

実施形態 18 . ラクトースは、前記組成物の約 41 重量パーセントの量で存在する実施形態 16 または 17 の薬学的組成物。

【0910】

実施形態 19 . 前記甘味剤は、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテーム、ネオテーム、アリターム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、シクラマート、タウマチン、アセスルファミカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、またはその組み合わせを含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

20

【0911】

実施形態 20 . 前記甘味剤がスクラロースを含み、該スクラロースが、前記組成物の約 0 . 1 から約 5 重量パーセントの量で存在する、実施形態 19 の薬学的組成物。

【0912】

実施形態 21 . 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスポビドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム、イオン交換樹脂、食物酸およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、重炭酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

30

【0913】

実施形態 22 . 前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムを含み、該クロスカルメロースナトリウムが、前記組成物の約 4 から約 8 重量パーセントの量で存在する、実施形態 21 の薬学的組成物。

【0914】

実施形態 23 . 前記湿潤剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン 20 ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、PEG 硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミン E もしくはトコフェロール誘導体、ビタミン E TPGS、トコフェリルエステル、レシチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル、エチレングリコールパルミトステアラート、ポリオキシシルグリセリド、プロピレングリコールモノカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、アルキルアリアルポリエーテルア

40

50

ルコールおよびポリグリセリルオレアート、またはその組み合わせを含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

【0915】

実施形態 24 . 前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウムを含み、該ラウリル硫酸ナトリウムが、前記組成物の約 2 重量パーセントもしくはそれ未満の量で存在する、実施形態 23 の薬学的組成物。

【0916】

実施形態 25 . 前記流動促進剤が、タルク、コロイド状シリカ、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンを含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

10

【0917】

実施形態 26 . 前記流動促進剤がコロイド状シリカを含み、該コロイド状シリカが、前記組成物の約 0 . 1 から約 5 重量パーセントの量で存在する、実施形態 25 の薬学的組成物。

【0918】

実施形態 27 . 前記滑沢剤が、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化油、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

20

【0919】

実施形態 28 . 前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムを含み、該ステアリン酸マグネシウムが、前記組成物の約 0 . 1 から約 7 重量パーセントの量で存在する、実施形態 27 の薬学的組成物。

【0920】

実施形態 29 . 前記固体分散物が、該固体分散物の重量に対して約 80 % の非晶質化合物 1、および該固体分散物の重量に対して約 19 . 5 パーセントの H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 パーセントの S L S を含む、実施形態 1 の薬学的組成物。

30

【0921】

実施形態 30 . 薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 30 重量パーセントから約 50 重量パーセントの量の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 1 . 5 w t % ~ 約 2 . 5 w t % の量のスクラロース；

該薬学的組成物の重量基準で約 4 パーセント ~ 約 8 パーセントの量のクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % の量のコロイド状二酸化ケイ素；

40

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % の量のステアリン酸マグネシウム；および

まとめて該薬学的組成物の重量基準で約 30 パーセント ~ 約 60 パーセントの量の 1 種または 1 種より多くの充填剤を含有する、薬学的組成物。

【0922】

実施形態 31 . 前記 1 種または 1 種より多くの充填剤がマンニトールを含む、実施形態 30 の薬学的組成物。

【0923】

実施形態 32 . 前記 1 種または 1 種より多くの充填剤がラクトースを含む、実施形態 3

50

0 または 3 1 の薬学的組成物。

【0924】

実施形態 3 3 . 前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 3 2 の薬学的組成物。

【0925】

実施形態 3 4 . 前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 1 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 3 2 の薬学的組成物。

【0926】

実施形態 3 5 . 前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 1 : 3 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、実施形態 3 2 の薬学的組成物。

10

【0927】

実施形態 3 6 . 前記 1 種または 1 種より多くの充填剤は、前記組成物の約 1 3 . 5 重量パーセントの量のマンニトールを含む、実施形態 3 0 の薬学的組成物。

【0928】

実施形態 3 7 . 前記 1 種または 1 種より多くの充填剤はラクトースを含む、実施形態 3 6 の薬学的組成物。

【0929】

実施形態 3 8 . ラクトースは、前記組成物の約 4 1 重量パーセントの量で存在する、実施形態 3 7 の薬学的組成物。

【0930】

20

実施形態 3 9 . 前記クロスカルメロースナトリウムは、該薬学的組成物の重量基準で約 6 パーセントの量で存在する、実施形態 3 0 ~ 3 8 のいずれかの薬学的組成物。

【0931】

実施形態 4 0 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 3 5 重量パーセントの量で存在する、実施形態 3 0 ~ 3 9 のいずれかの薬学的組成物。

【0932】

実施形態 4 1 . 薬学的組成物であって、
該組成物の重量基準で約 3 5 w t % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 8 0 w t % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 1 9 . 5 w t % の H P M C A S、および該分散物の重量基準で約 0 . 5 w t % の S L S を含む）

30

；
該薬学的組成物の重量基準で約 1 3 . 5 w t % のマンニトール；
該薬学的組成物の重量基準で約 4 1 w t % のラクトース；
該薬学的組成物の重量基準で約 2 w t % のスクラロース；
該薬学的組成物の重量基準で約 6 w t % のクロスカルメロースナトリウム；
該薬学的組成物の重量基準で約 1 w t % のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに
該薬学的組成物の重量基準で約 1 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウム
を含有する、薬学的組成物。

【0933】

実施形態 4 2 . 前記薬学的組成物は、1 個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位剤形であり、そして該単位剤形は、約 1 m g ~ 約 2 5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 3 0 ~ 4 1 のいずれかの薬学的組成物。

40

【0934】

実施形態 4 2 . 5 . 前記単位剤形は、約 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【0935】

実施形態 4 3 . 前記単位剤形は、約 1 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【0936】

実施形態 4 4 . 前記単位剤形は、約 1 2 . 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合

50

物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 3 7 】

実施形態 4 5 . 前記単位剤形は、約 1 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 3 8 】

実施形態 4 6 . 前記単位剤形は、約 2 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 3 9 】

実施形態 4 7 . 前記単位剤形は、約 2 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

10

【 0 9 4 0 】

実施形態 4 8 . 前記単位剤形は、約 3 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 1 】

実施形態 4 8 . 5 . 前記単位剤形は、約 3 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 2 】

実施形態 4 9 . 前記単位剤形は、約 4 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 3 】

20

実施形態 4 9 . 5 . 前記単位剤形は、約 4 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 4 】

実施形態 5 0 . 前記単位剤形は、約 5 0 m g からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 5 】

実施形態 5 1 . 前記単位剤形は、約 6 2 . 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 6 】

実施形態 5 2 . 前記単位剤形は、約 7 5 m g からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

30

【 0 9 4 7 】

実施形態 5 3 . 前記単位剤形は、約 1 0 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 8 】

実施形態 5 4 . 前記単位剤形は、約 1 2 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 4 9 】

実施形態 5 5 . 前記単位剤形は、約 1 5 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

40

【 0 9 5 0 】

実施形態 5 6 . 前記単位剤形は、約 1 7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 5 1 】

実施形態 5 7 . 前記単位剤形は、約 2 0 0 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 5 2 】

実施形態 5 8 . 前記単位剤形は、約 2 2 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 4 2 の薬学的組成物。

【 0 9 5 3 】

50

実施形態 59 . 前記単位剤形は、約 250 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0954】

実施形態 60 . 前記単位剤形は、約 25 個 ~ 約 40 個のミニ錠剤を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0955】

実施形態 61 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 26 個からのミニ錠剤を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0956】

実施形態 62 . 前記単位剤形は、約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 61 の薬学的組成物。

【0957】

実施形態 63 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 21 個からのミニ錠剤を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0958】

実施形態 64 . 前記単位剤形は、約 40 mg からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 63 の薬学的組成物。

【0959】

実施形態 65 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 39 個からのミニ錠剤を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0960】

実施形態 66 . 前記単位剤形は、約 75 mg からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 65 の薬学的組成物。

【0961】

実施形態 67 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約 52 個からのミニ錠剤を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0962】

実施形態 68 . 前記単位剤形は、約 100 mg からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 67 の薬学的組成物。

【0963】

実施形態 69 . 前記ミニ錠剤は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有し、ここで該ミニ錠剤は、その最長寸法または直径として約 2 mm の長さを有する、実施形態 60 ~ 68 のいずれかの薬学的組成物。

【0964】

実施形態 70 . 前記薬学的組成物は、顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位剤形であり、そして該単位剤形は、約 10 mg からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0965】

実施形態 71 . 前記薬学的組成物は、顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位剤形であり、そして該単位剤形は、約 12.5 mg からの実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、実施形態 42 の薬学的組成物。

【0966】

実施形態 72 . 前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約 35 重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、ここで該ミニ錠剤は、そ

10

20

30

40

50

の最長寸法または直径として約 4 mm の長さを有する、実施形態 70 または実施形態 71 の薬学的組成物。

【0967】

実施形態 73 . 小児患者における CFTR 媒介疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、該小児患者に、実施形態 1 ~ 72 および 78 ~ 80 のいずれかの薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【0968】

実施形態 74 . 前記 CFTR 媒介疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症 (CBAVD) に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 繊維素溶解欠乏症 (プロテイン C 欠乏症など)、1 型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症 (家族性高コレステロール血症など)、1 型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症 (I 細胞病 / 偽ハーラーなど)、ムコ多糖沈着症、サンドホフ / テイ・サックス、クリグラール・ナジャー II 型、多腺性内分泌障害 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシス CDG 1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT 欠損症、尿崩症 (DI)、神経下垂体性 DI、腎性 DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツパッヒャー病、神経変性疾患 (アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など)、いくつかのポリグルタミン神経障害 (ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィなど)、ならびに海綿状脳症 (遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオンタンパク質プロセッシング欠損による) など)、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースラム症候群、塩素チャンネル病 (先天性筋強直症 (トムソン型およびベッカー型)、パーター症候群 III 型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア (PCD) など)、線毛の構造および / または機能の遺伝性障害を示す用語 (内蔵逆位を伴う PCD (カルタゲナー症候群としても公知)、内蔵逆位を伴わない PCD、および毛様体無形成を含む) から選択される、実施形態 73 の方法。

【0969】

実施形態 75 . 前記 CFTR 媒介疾患が、嚢胞性線維症、COPD、気腫、眼乾燥疾患または骨粗鬆症である、実施形態 74 の方法。

【0970】

実施形態 76 . 前記 CFTR 媒介疾患が嚢胞性線維症である、実施形態 75 の方法。

【0971】

実施形態 77 . 前記患者が、ヒト

CFTR

の 1 つまたは複数の以下の変異 : F508、R117H および G551D を有する、実施形態 76 の方法。

【0972】

実施形態 78 . 薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 30 重量パーセント ~ 約 50 重量パーセントの量の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物 ;

該薬学的組成物の重量パーセントで約 1 . 5 wt % ~ 約 2 . 5 wt % の量のスクラロース ;

該薬学的組成物の重量基準で約 4 パーセント ~ 約 8 パーセントの量のクロスカルメロースナトリウム ;

10

20

30

40

50

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0.5 wt% ~ 約 1.5 wt% の量のコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0.5 wt% ~ 約 5 wt% の量のステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の重量基準でまとめて約 30 パーセント ~ 約 60 パーセントの量の 1 種または 1 種より多くの充填剤を含有する、薬学的組成物。

【0973】

実施形態 79 . 薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 30 重量パーセント ~ 約 50 重量パーセントの量の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 1.5 wt% ~ 約 2.5 wt% の量のスクラロース；

該薬学的組成物の重量基準で約 4 パーセント ~ 約 8 パーセントの量のクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0.5 wt% ~ 約 1.5 wt% の量のコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0.5 wt% ~ 約 5 wt% の量のステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の重量基準で約 30 パーセントから約 60 パーセントの量のラクトースを含有する、薬学的組成物。

【0974】

実施形態 80 . 薬学的組成物であって、

該組成物の重量基準で約 35 wt% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量基準で約 80 wt% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量基準で約 19.5 wt% の HPMCAS、および該分散物の重量基準で約 0.5 wt% の SLS を含む）；

該薬学的組成物の重量基準で約 54.5 wt% のラクトース；

該薬学的組成物の重量基準で約 2 wt% のスクラロース；

該薬学的組成物の重量基準で約 6 wt% のクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の重量基準で約 1 wt% のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに

該薬学的組成物の重量基準で約 1.5 wt% のステアリン酸マグネシウムを含有する、薬学的組成物。

【0975】

実施形態 81 . 前記患者が

CFTR

開閉変異を有する、実施形態 76 の方法。

【0976】

実施形態 82 . 前記開閉変異が、G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、および S1251N から選択される、実施形態 81 の方法。

【0977】

実施形態 83 . 前記

CFTR

開閉変異が、少なくとも 1 個の対立遺伝子にある、実施形態 81 の方法。

【0978】

実施形態 84 . 前記

10

20

30

40

CFTR

開閉変異が、両方の対立遺伝子にある、実施形態 8 1 の方法。

【0979】

実施形態 8 5 . 前記患者が 2 歳 ~ 5 歳である、実施形態 7 3 ~ 7 7 および 8 1 ~ 8 4 に記載の方法。

【0980】

実施形態 8 6 . 前記患者が 0 歳 ~ 2 歳である、実施形態 7 3 ~ 7 7 および 8 1 ~ 8 4 に記載の方法。

【0981】

実施形態 8 7 . 前記患者の体重が 1 4 キログラムであるかまたは 1 4 キログラムより重い、実施形態 7 3 ~ 7 7 および 8 1 ~ 8 4 に記載の方法。

【0982】

実施形態 8 8 . 前記患者の体重が 1 4 キログラム未満である、実施形態 7 3 ~ 7 7 および 8 1 ~ 8 4 に記載の方法。

【0983】

実施形態 8 9 . 前記患者が残留機能表現型を有する、実施形態 7 6 の方法。

【0984】

実施形態 9 0 . 前記患者が CFTR 残留機能を有する、実施形態 7 6 の方法。

【0985】

実施形態 9 1 . 前記患者が

R117H CFTR

変異を有する、実施形態 7 6 の方法。

【0986】

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

薬学的組成物であって：

該薬学的組成物の約 3 0 重量パーセント ~ 約 5 0 重量パーセントの量の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 1 . 5 w t % ~ 約 2 . 5 w t % の量のスクラロース；

該薬学的組成物の重量基準で約 4 パーセント ~ 約 8 パーセントの量のクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % の量のコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の重量パーセントで約 0 . 5 w t % ~ 約 1 . 5 w t % の量のステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の重量基準でまとめて約 3 0 パーセント ~ 約 6 0 パーセントの量の 1 種または 1 種より多くの充填剤を含有する、薬学的組成物。

(項目 2)

前記 1 種または 1 種より多くの充填剤がマンニトールを含有する、項目 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 3)

前記 1 種または 1 種より多くの充填剤がラクトースを含有する、項目 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 4)

前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約 3 : 1 のマンニトール対ラクトースの比で含有する、項目 3 に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

(項目5)

前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約1：1のマンニトール対ラクトースの比で含有する、項目3に記載の薬学的組成物。

(項目6)

前記充填剤は、マンニトールおよびラクトースを約1：3のマンニトール対ラクトースの比で含有する、項目3に記載の薬学的組成物。

(項目7)

前記1種または1種より多くの充填剤が、前記組成物の約13.5重量パーセントの量のマンニトールを含有する、項目1に記載の薬学的組成物。

(項目8)

前記1種または1種より多くの充填剤がラクトースを含有する、項目7に記載の薬学的組成物。

(項目9)

ラクトースは、前記組成物の約41重量パーセントの量で存在する、項目8に記載の薬学的組成物。

(項目10)

前記クロスカルメロースナトリウムは、前記薬学的組成物の重量基準で約6パーセントの量で存在する、項目1～9のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目11)

前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在する、項目1～10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目12)

薬学的組成物であって：

該組成物の重量基準で約35wt%の固体分散物であって、該分散物は、該分散物の重量基準で約80wt%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量基準で約19.5wt%のHPMCAS、および該分散物の重量基準で約0.5wt%のSLSを含有する、固体分散物；

該組成物の重量基準で約13.5wt%のマンニトール；

該組成物の重量基準で約41wt%のラクトース；

該組成物の重量基準で約2wt%のスクラロース；

該組成物の重量基準で約6wt%のクロスカルメロースナトリウム；

該組成物の重量基準で約1wt%のコロイド状二酸化ケイ素；ならびに

該組成物の重量基準で約1.5wt%のステアリン酸マグネシウムを含有する、薬学的組成物。

(項目13)

前記薬学的組成物は、1個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含有する単位剤形であり、そして該単位剤形は、約1mg～約100mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、項目1～12のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目14)

前記単位剤形は、約50mgからの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、項目13に記載の薬学的組成物。

(項目15)

前記単位剤形は、約75mgからの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、項目13に記載の薬学的組成物。

(項目16)

前記単位剤形は、約25個～約40個のミニ錠剤を含有する、項目13に記載の薬学的組成物。

(項目17)

前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約26個からのミニ錠剤を含有する、項目13に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

(項目18)

前記単位剤形は、約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、項目17に記載の薬学的組成物。

(項目19)

前記固体分散物は、前記薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在し、そして前記単位剤形は、約39個からのミニ錠剤を含有する、項目13に記載の薬学的組成物。

(項目20)

前記単位剤形は、約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する、項目19に記載の薬学的組成物。

(項目21)

前記ミニ錠剤は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有し、そして該ミニ錠剤は、その最長寸法または直径として約2mmの長さを有する、項目16～20のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目22)

小児患者におけるCFTR媒介疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、該方法は、該小児患者に、項目1～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目23)

前記CFTR媒介疾患は、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症(CBAVD)に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症(例えば、プロテインC欠乏症など)、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症(例えば、家族性高コレステロール血症など)、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症(例えば、I細胞病/偽ハーラーなど)、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャーII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、神経下垂体性DI、腎性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッヒャー病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など)、いくつかのポリグルタミン神経障害(例えば、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィなど)、ならびに海綿状脳症(例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質プロセッシング欠損による)など)、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、塩素チャネル病(例えば、先天性筋強直症(トムソン型およびベッカー型)、パーター症候群III型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア(PCD)など)、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害を示す用語(内蔵逆位を伴うPCD(カルタゲナー症候群としても公知)、内蔵逆位を伴わないPCD、および毛様体無形成を含む)から選択される、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記CFTR媒介疾患は、嚢胞性線維症、COPD、気腫、眼乾燥疾患または骨粗鬆症である、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記CFTR媒介疾患は嚢胞性線維症である、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記患者が

10

20

30

40

CFTR

開閉変異を有する、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記

CFTR

開閉変異が、G 5 5 1 D、G 1 7 8 R、G 5 5 1 S、G 9 7 0 R、G 1 2 4 4 E、S 1 2 5 5 P、G 1 3 4 9 D、S 5 4 9 N、S 5 4 9 R、および S 1 2 5 1 N から選択される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記

CFTR

開閉変異が少なくとも 1 個の対立遺伝子にある、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記

CFTR

開閉変異が両方の対立遺伝子にある、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記患者は、ヒト嚢胞性線維症膜貫通型制御因子遺伝子

(CFTR)

の以下の変異： F 5 0 8 および R 1 1 7 H のうちの一方または両方を有する、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記患者は 2 歳 ~ 5 歳である、項目 2 2 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記患者は 0 歳 ~ 2 歳である、項目 2 2 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記患者は体重が約 1 4 キログラムであるかまたは約 1 4 キログラムより重い、項目 2 2 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記患者は体重が 1 4 キログラム未満である、項目 2 2 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

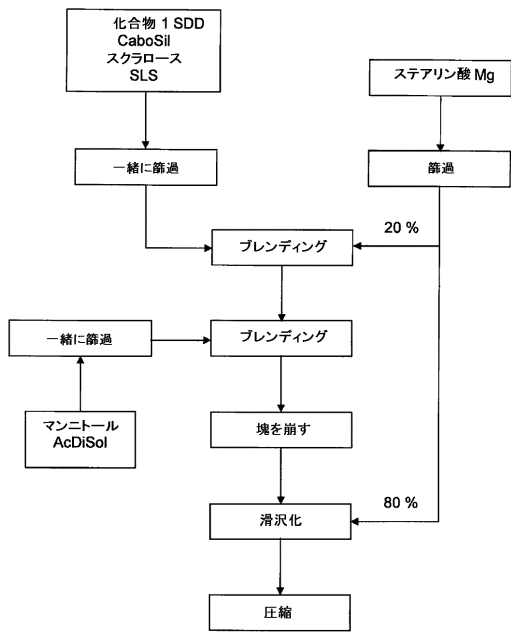
10

20

30

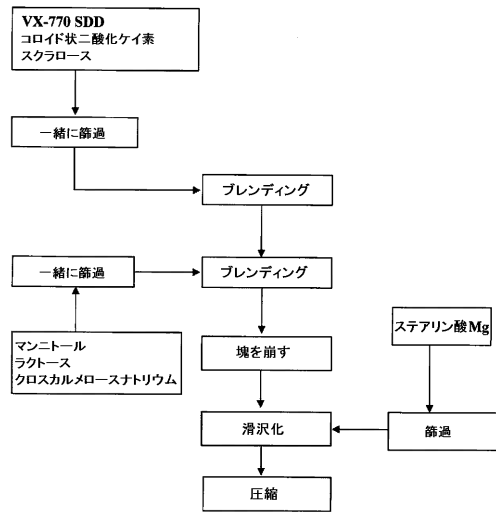
【 図 1 】

FIGURE 1



【 図 2 】

FIGURE 2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/08	

(72)発明者 エレニー ドクー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0 , ケンブリッジ , フェアフィールド ストリート 6 0 , ユニット 1

(72)発明者 シャラ ジャムザット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8 , ベルモント , ロリマー ロード 4

(72)発明者 ジョン ピー . シーザー ジュニア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 5 2 3 , ランカスター , オーティス ストリート 5 0

- (72)発明者 マジェッド フォワーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02035, フォックスボロ, ノース ストリート 1
35
- (72)発明者 ローラ ダス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02129, チャールスタウン, エイス ストリート
42, ユニット 2324
- (72)発明者 チョン-ウィ グ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02468, ワバン, ヴァリック ロード 217
- (72)発明者 パトリシア ネル ハーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01451, ハーバード, タホント トレイル 49
- (72)発明者 メグナ ジャイ イスラニ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02115, ボストン, ハンティントン アベニュー
331, ナンバー13
- (72)発明者 メーガン エム. ジョンストン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01880, ウェイクフィールド, エマーソン ストリ
ート 54
- (72)発明者 ドラグティン ネジック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, フランクリン ストリ
ート 28
- (72)発明者 アンドリュー ジー. コズミッション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズベリー, クリムソン ドライブ
9
- (72)発明者 ホングレン ワン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, エマーソン ガーデンス
ロード 64

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第2011/019413(WO, A1)
特表2011-530598(JP, A)
米国特許出願公開第2011/0288122(US, A1)
特開平11-12161(JP, A)
特開2000-273039(JP, A)
特開平9-143100(JP, A)
特表2013-536251(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44
A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/69
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)