

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-501787

(P2013-501787A)

(43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/08	
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-524706 (P2012-524706)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成22年2月18日 (2010. 2. 18)		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
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月1日 (2012. 3. 1)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/024609		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130
(87) 国際公開番号	W02011/019413		130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts 02139-4242, U . S. A.
(87) 国際公開日	平成23年2月17日 (2011. 2. 17)		
(31) 優先権主張番号	PCT/US2009/004629	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成21年8月13日 (2009. 8. 13)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/583, 066		
(32) 優先日	平成21年8月13日 (2009. 8. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

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) 【要約】

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、本発明の薬学的組成物の製造方法、および本発明の薬学的組成物の投与方法に関する。本発明の方法は、患者の骨粗鬆症または骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法であり、患者に上記化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは上記薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者の骨粗鬆症または骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法であって、該患者に化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 2】

化合物 1 が実質的に無定形の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

化合物 1 が無定形化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記患者に化合物 1 を投与する工程が薬学的組成物を投与することを含み、該薬学的組成物が該組成物の重量に対して約 34.1 重量%の固体分散物を含み、該分散物が、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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；該組成物の重量に対して約 30.5 重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

前記薬学的組成物が 150 mg の化合物 1 を含む、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

患者の骨治療および/または骨修復をもたらす方法であって、該患者に化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 7】

化合物 1 が実質的に無定形の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

化合物 1 が無定形化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 9】

前記患者に化合物 1 を投与する工程が薬学的組成物を投与することを含み、該薬学的組成物が該組成物の重量に対して約 34.1 重量%の固体分散物を含み、該分散物が、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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；該組成物の重量に対して約 30.5 重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む、請求項 6 に記載の方法。

40

## 【請求項 10】

前記薬学的組成物が 150 mg の化合物 1 を含む、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

患者の COPD、喫煙誘導性 COPD、または慢性気管支炎を処置するか重症度を軽減する方法であって、該患者に化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 12】

化合物 1 が実質的に無定形の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 11 に記載の方法。

50

## 【請求項 1 3】

化合物 1 が無定形化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

前記患者に化合物 1 を投与する工程が薬学的組成物を投与することを含み、該薬学的組成物が該組成物の重量に対して約 3 4 . 1 重量%の固体分散物を含み、該分散物が、該分散物の重量に対して約 8 0 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 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 ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 5 重量%の微結晶性セルロース ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 4 重量%のラクトース ; 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 ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%の S L S ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; および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を含む、請求項 1 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 1 5】

前記薬学的組成物が 1 5 0 m g の化合物 1 を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減する方法であって、該患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物が該組成物の重量に対して約 3 4 . 1 重量%の固体分散物を含み、該分散物が、該分散物の重量に対して約 8 0 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 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 ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 5 重量%の微結晶性セルロース ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 4 重量%のラクトース ; 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 ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%の S L S ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; 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を含み、

20

該患者が両対立遺伝子上に F 5 0 8 変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体 ( C F T R ) を有する、方法。

## 【請求項 1 7】

前記薬学的組成物が 1 5 0 m g の化合物 1 を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 1 8】

患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減する方法であって、該患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物が該組成物の重量に対して約 3 4 . 1 重量%の固体分散物を含み、該分散物が、該分散物の重量に対して約 8 0 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 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 ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 5 重量%の微結晶性セルロース ; 該組成物の重量に対して約 3 0 . 4 重量%のラクトース ; 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 ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%の S L S ; 該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; および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を含み、

40

該患者が両対立遺伝子上に G 5 5 1 D 変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体 ( C F T R ) を有する、方法。

## 【請求項 1 9】

前記薬学的組成物が 1 5 0 m g の化合物 1 を含む、請求項 1 8 に記載の方法。

## 【請求項 2 0】

実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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 1 m g までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物。

50

## 【請求項 2 1】

前記固体分散物が約 0.5 mg、約 0.75、または約 1 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 2】

実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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 5 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 2 3】

前記固体分散物が約 0.5 mg、約 0.75、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、または約 5 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項 2 4】

実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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 1.5 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連出願との相互参照)

本願は、2009年8月13日に提出された国際出願 P C T / U S 2 0 0 9 / 0 0 4 6 2 9 号、および2009年8月13日に提出された米国仮特許出願 1 2 / 5 8 3 , 0 6 6 号に対する優先権を主張する。これらの仮特許出願の内容はその全体が、参照により援用される。

20

## 【0002】

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む薬学的組成物、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む薬学的組成物の製造および投与方法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0003】

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。

## 【0004】

C F は嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンズ制御因子 ( C F T R ) 遺伝子の変異に起因する。この遺伝子は、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。C F T R 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、C F 処置の1つの潜在的治療ストラテジーである。

40

## 【0005】

具体的には、C F T R 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 c A M P / A T P 媒介性陰イオンチャネルである。これらの細胞において、C F T R 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 C F T R 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。C F T R 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 1 4 8 0 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

50

巨大な極性調節 ( R ) - ドメインによって連結している。

【 0 0 0 6 】

C F T R をコードする遺伝子は同定および配列決定されている ( 非特許文献 1 ; 非特許文献 2 ) , ( 非特許文献 3 を参照のこと ) 。この遺伝子の欠損によって C F T R が変異し、それにより、嚢胞性線維症 ( 「 C F 」 ) ( 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 , 5 0 0 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、 1 0 0 0 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 C F 関連遺伝子コピーを有する個体は、 C F 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。

【 0 0 0 7 】

C F 患者では、呼吸上皮中に内因性に発現される C F T R 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 C F 患者は死亡する。呼吸器疾患に加えて、 C F 患者は、典型的には、胃腸管の問題および膵機能不全を罹患し、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 C F 関連遺伝子コピーの重篤な影響と対照的に、 C F 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 C F 遺伝子が比較的高頻度で出現することが説明される。

【 0 0 0 8 】

C F 染色体の C F T R 遺伝子の配列分析により、変異を引き起こす種々の疾患が明らかとなっている ( 非特許文献 4 ; 非特許文献 5 ; および非特許文献 6 ; 非特許文献 7 ) 。今日までに、 C F 遺伝子変異を引き起こす 1 0 0 0 を超える疾患が同定されている ( <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> ) 。最も一般的な変異は C F T R アミノ酸配列の 5 0 8 位のフェニルアラニンの欠失であり、一般に F 5 0 8 - C F T R 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 7 0 % で生じ、重症疾患に関連する。

【 0 0 0 9 】

F 5 0 8 - C F T R 中の残基 5 0 8 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 E R に排出できなくなり、原形質膜に輸送される。結果として、膜内のチャネルの存在数が野生型 C F T R 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 ( 非特許文献 8 ) 。しかし、研究により、膜内の F 5 0 8 - C F T R 数が減少しても機能するが、野生型 C F T R に劣ることが認められた ( 非特許文献 9 ; Denning et al. , supra ; 非特許文献 1 0 ) 。 F 5 0 8 - C F T R に加えて、輸送、合成、および / またはチャネル開閉が欠損する C F T R の変異を引き起こす他の疾患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。

【 0 0 1 0 】

C F T R 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 N a + チャネル、 E N a C 、 N a + / 2 C l - / K + 共輸送体、 N a + - K + - A T P アーゼポンプ、および側底膜 K + チャネルが含まれる。

【 0 0 1 1 】

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。管腔側膜上に存在する E N a C および C F T R ならびに細胞の側底面上に発現される N a + - K + - A T P アーゼポンプおよび C l イオンチャ

10

20

30

40

50

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<sup>-</sup>-チャン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、ベクトル輸送が行われる。側底面上のNa<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>/K<sup>+</sup>共輸送体、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPアーゼポンプ、および側底膜K<sup>+</sup>チャンネルならびに管腔側のCFTRの配置により、管腔側上の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、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。

#### 【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に排出できなくなり、原形質膜に輸送されると考えられる。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。

10

#### 【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対立遺伝子を有する成人患者の処置に有用である。

20

#### 【0014】

したがって、CFを罹患した患者の処置に有用な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およびその投与方法が必要である。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0015】

【非特許文献1】Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347: 382-386

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

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

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

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

40

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

【非特許文献7】Kerem, B-S et al. (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 et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528

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

50

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

## 発明の概要

一般に、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(「化合物1」)の固体分散物を含む薬学的組成物に関する。薬学的組成物はまた、1つまたは複数の以下の賦形剤を含むことができる：充填剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、結合剤、および界面活性剤。

## 【0017】

10

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約15mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約15mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0018】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0019】

20

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約50mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0020】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約75mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0021】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約100mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0022】

30

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約150mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0023】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は約250mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0024】

40

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約5mgまでの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は、約5mgの実質的に無定形の化合物1を含む。例えば、固体分散物は、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、または5mgの無定形化合物1または実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0025】

別の実施形態では、本発明は、固体分散物が約1mgまでの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、固体分散物は、約1mgの実質的に無定形の化合物1を含む。例えば、固体分散物は、0.5mg、0.75mg、または1mgの無定形化合物1または実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0026】

50

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、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびポリマー（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）、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/メタクリレートコポリマー、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など）を含む固体分散物である。本態様の実施形態には、以下のものの1つまたは複数が含まれる。固体分散物は平均粒径が約5 μmを超える粉末であるか、固体分散物はかさ密度が約0.10 g/cc以上である。

【0027】

いくつかの例では、固体分散物は、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、固体分散物は80重量%以下のHPMCASまたはPVP/VAを含む。いくつかの固体分散物は、固体分散物の重量に対して約40重量%～約60重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1および固体分散物の重量に対して約60重量%～約40重量%のポリマーを含む。他の固体分散物は、固体分散物の重量に対して約65重量%～約95重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1および固体分散物の重量に対して約45重量%～約5重量%のポリマーを含む。

10

【0028】

固体分散物はまた、任意選択的に、添加物（界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS））など）を含むことができ、添加物は、固体分散物の重量に対して10重量%未満の界面活性剤濃度で存在することができる。

20

【0029】

さらなる他の固体分散物は、固体分散物の重量に対して約45重量%～約85重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1、約0.45重量%～約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%～約55.55重量%のHPMCASまたはPVP/VAを含む。

【0030】

なおさらなる実施形態では、薬学的組成物はまた、組成物の重量に対して少なくとも約10重量%の濃度の充填剤（例えば、ラクトース、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖（例えば、マンニトールまたはスクロースなど）またはその任意の組み合わせ）；組成物の重量に対して約10重量%以下の濃度の崩壊剤（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）；組成物の重量に対して約10重量%以下の濃度の界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリル fumarate（SSF）、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレート、またはその任意の組み合わせ）；組成物の重量に対して少なくとも約1重量%の濃度の結合剤（例えば、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム、スクロース、トウモロコシ（メイズ）デンプン、修飾セルロース（例えば、ヒドロキシメチルセルロース）、またはその任意の組み合わせ）；組成物の重量に対して約2重量%以下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）；および組成物の重量に対して約2重量%以下の濃度の滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、硬化油、ナトリウムステアリル fumarate、またはその任意の組み合わせ）を含む。

30

40

【0031】

かかる薬学的組成物は、任意選択的に、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。

【0032】

本発明の別の態様は、固体分散物、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む錠剤からなる薬学的組成物であって、錠剤が約30分で少なくとも約50%溶解し、固体分散物が実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。以下に言及するように、約37 mLの900 mLのDI水（または同一のSLS:DI

50

水比を有する、ある体積の媒質)に溶解した0.6%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定する。単一の実験錠剤を、装置の各試験容器中で試験する。約37の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解した0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定することもできる。約37の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解した0.5%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定することもできる。単一の実験錠剤を、装置の各試験容器中で試験する。

【0033】

本発明の別の態様は、錠剤の硬度が少なくとも約5Kpである、無定形化合物1または実質的に無定形の化合物1およびHPMCASまたはPVP/VAを含む固体分散物、ならびに充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む錠剤からなる薬学的組成物を提供する。

10

【0034】

さらに別の態様では、本明細書中に記載の錠剤をコーティングする。

【0035】

別の態様では、本明細書中に記載のコーティングされた錠剤を着色する。

【0036】

さらに別の態様では、着色およびコーティングした錠剤は、テキストまたは画像を含む。例えば、テキストまたは画像を、着色およびコーティングした錠剤上に印刷することができる。

20

【0037】

さらに他の態様では、着色およびコーティングした錠剤は、青色着色剤(オパドライ(登録商標)IIなど)を含む約3重量%のフィルムコーティングを含む。いくつかの実施形態では、着色した錠剤を、黒色インク(オパコード(登録商標)WBまたはオパコード(登録商標)S-1-17823など)を使用して錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストを使用してラベリングすることができる。なおさらなる実施形態では、着色およびコーティングした錠剤を、着色剤でコーティングし、ワクシングし、次いで、適切なインクを使用して、ロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベリングする。いくつかの実施形態では、錠剤を出発錠剤コア重量の約3重量%の着色剤でコーティングし、約0.01%w/wに秤量したカルナウバ蠟粉末でワクシングする。ワクシングした錠剤を、適切なインクを使用して、錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベリングすることができる。

30

【0038】

本発明の別の態様は、無定形化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の混合物を準備する工程、および混合物を約30分で少なくとも約50%が溶解する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、混合物を、少なくとも約5Kpの硬度に圧縮する。

【0039】

本発明の別の態様は、無定形化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の混合物を準備する工程、および混合物を約30分で少なくとも約70%が溶解する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。

40

【0040】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を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する。いくつかの実施形態では、錠剤を患者に1日1回経口投与する。本方法で有用な他の錠剤は、少なくとも約50mgの実質的に無定形の化合物1または無定

50

形化合物 1 を含む固体分散物を含む。本方法で有用ないくつかの錠剤は、少なくとも約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物を含む。本方法で有用な他の錠剤は、少なくとも約 100 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物を含む。本方法で有用なさらに他の錠剤は、少なくとも約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物を含む。別の方法では、投与は、固体分散物が少なくとも約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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む。

#### 【0041】

本発明の別の態様は、固体分散物が約 5 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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する。例えば、固体分散物は、0.5 mg、0.75 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、または 5 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、錠剤を患者に 1 日 1 回経口投与する。

#### 【0042】

本発明のさらに別の態様は、固体分散物が約 1 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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する。例えば、固体分散物は、0.5 mg、0.75 mg、または 1 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、錠剤を患者に 1 日 1 回経口投与する。

#### 【0043】

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 日あたり少なくとも 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 2 回経口投与する方法を提供する。

#### 【0044】

1 つの態様では、本発明はまた、本明細書中に定義の組成物の 1 つを患者に投与する工程を含む、患者の疾患を処置するか重症度を軽減する方法であって、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・ナジャー II 型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症 (hyperinsulemia)、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 (myeloperoxidase deficiency)、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)、骨端軟骨性 (neurophyseal) DI、腎性 DI (neprogenic DI)、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルバッハー病 (Perlizaesus-Merzbacher disease)、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 (progressive supranuclear palsy)、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 (spinocere

10

20

30

40

50

bul lar ataxia type I)、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubal pallidoluysian)、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シング欠損による)など)、ファブリー病、シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患(すなわち、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(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、驚愕過剰症、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が含まれる)から選択される、方法を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】図1は、本発明の錠剤例の溶解プロファイルのグラフを示す。

【0046】

この図は、例として示しており、制限することを意図しない。

【発明を実施するための形態】

【0047】

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

【0048】

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。

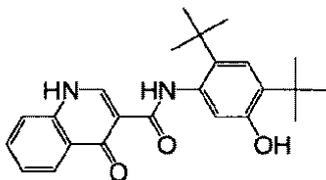
30

【0049】

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」と交換可能に使用し、以下の式を有する。

【0050】

【化1】



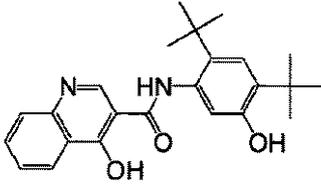
40

【0051】

「化合物1」はまた、以下などの互変異性体を意味する。

【0052】

## 【化 2】



## 【0053】

本明細書中で使用する場合、用語「無定形」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。無定形固体は、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。無定形固体は、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、無定形物質は、その粉末X線回折（X-ray power 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パターン中出现する。広いピークは、無定形固体の特徴である。無定形物質と結晶物質との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。

## 【0054】

本明細書中で使用する場合、用語「実質的に無定形の」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、実質的に無定形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「実質的に無定形の」には記述語「無定形の」（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。

## 【0055】

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マイクロンサイズまで））。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、以下が挙げられ得る：無定形ポリマー中の無定形薬物；結晶性ポリマー中の無定形薬物；無定形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、無定形ポリマー中の無定形薬物または結晶性ポリマー中の無定形薬物が挙げられ得る。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。

## 【0056】

本明細書中で使用する場合、用語「固体分散物」は、一般に、2つ以上の構成要素、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）は実質的に無定形（例えば、約15%以下（例えば、約10%以下、または約5%以下）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）または無定形（すなわち、結晶性薬物を持たない）であり、実質的に無定形の薬物または無定形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。

【0057】

「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することができる。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、任意選択的に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

【0058】

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、実質的に無定形の化合物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、無定形の化合物1は結晶化度がゼロ(0%)である。

【0059】

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をいう。

20

【0060】

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、充填剤または希釈剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、および崩壊剤などが含まれる。

【0061】

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。

【0062】

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、ラクトース、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖(例えば、マンニトールまたはスクロースなど)、またはその任意の組み合わせが含まれる。

30

【0063】

本明細書中で使用する場合、「界面活性剤」は、薬学的組成物の溶解度および/または湿潤性(wetability)を向上させる賦形剤である。界面活性剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ナトリウムステアリルフマレート(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、Tween(商標))、またはその任意の組み合わせが含まれる。

【0064】

本明細書中で使用する場合、「結合剤」は、薬学的組成物の付着強度または引張り強さ(例えば、硬度)を向上させる賦形剤である。結合剤の例には、リン酸水素カルシウム、スクロース、トウモロコシ(メイズ)デンプン、微結晶性セルロース、および修飾セルロース(例えば、ヒドロキシメチルセルロース)が含まれる。

40

【0065】

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、コロイド状シリカおよび/またはタルクが含まれる。

【0066】

本明細書中で使用する場合、「着色剤」は、薬学的組成物を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(FD&C Blue #1 (Aluminum Lake))、FD&C Blue #2、他のFD&C青色色素、二酸化チタン、酸化鉄、およ

50

び/またはその組み合わせなど)が含まれる。

【0067】

本明細書中で使用する場合、「滑沢剤」は、打錠される薬学的組成物に添加する賦形剤である。滑沢剤は、顆粒の錠剤への圧縮およびダイプレ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 (s t e a r i n)、硬化油、ナトリウムステアリル fumarate、またはその任意の組み合わせが含まれる。

【0068】

本明細書中で使用する場合、「脆砕性」は、外圧に対して変化せず、且つその形態を保持する錠剤の性質をいう。脆砕性を、以下の式 1 :

【0069】

【数 1】

$$\% \text{脆砕性} = 100 \times \frac{(W_0 - W_f)}{W_0} \quad (1)$$

【0070】

(式中、 $W_0$  は錠剤の原重量であり、 $W_f$  は破砕器に入れた後の錠剤の最終重量である) に示す数式を使用して定量することができる。

【0071】

脆砕性を、実験錠剤を 100 回転させる標準的な USP 試験装置を使用して測定する。いくつかの本発明の錠剤の脆砕性は、約 1 % 未満 (例えば、約 0.75 % 未満、約 0.50 % 未満、または約 0.30 % 未満) である。

【0072】

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。

【0073】

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。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処理されるかに応じて変化し得る。

【0074】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを起こすことなくヒトおよび下等動物の組織と接触させる使用に適切であり、且つ妥当な危険性 受益性割合に見合う塩をいう。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与の際に本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残渣を直接または間接的に得ることができる本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステルの塩を意味する。

【0075】

薬学的に許容可能な塩は当該分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 - 19 (本明細書中で参考として援用される) 中に薬学的に許容可能な塩を詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩には、適切な無機および有機の酸ならびに無機および有機の塩基由来の塩が含まれる。薬学的に許容可能な非毒性酸付加塩の例は、無機酸 (塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など) または有機酸 (酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸など) と形成されるアミノ基の塩か、あるいはイオン交換などの当該分野で使用されている他の方法の使用によって形成されるアミノ基の塩である。

【0076】

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、シ

10

20

30

40

50

ヨウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、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、グルコヘプトン酸塩、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、ラクトビオン酸塩、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、パモン酸塩、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、ピバリン酸塩、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。適切な塩基由来の塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN+(C1~4アルキル)4塩が含まれる。本発明は、本明細書中に開示の化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水または油に溶解性を示すか分散性を示す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またはアルカリ土類金属の塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハライド、水酸化物、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成したアミンカチオンが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0077】

## II. 薬学的組成物

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）を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0078】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約1mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、または約1mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0079】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約5mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、または約5mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

## 【0080】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約15mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0081】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0082】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0083】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0084】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0085】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの実質的に無定形の化合物

1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0086】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0087】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約1mgまでの無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、または約1mgの無定形化合物1を含む。

【0088】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約5mgまでの無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、または約5mgの無定形化合物1を含む。

10

【0089】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約15mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0090】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0091】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0092】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0093】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0094】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0095】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0096】

本発明の別の態様は、固体分散物がポリマーを含む、化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0097】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約1mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、または約1mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

40

【0098】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約5mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、または約5mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

【0099】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約15mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物

50

を提供する。

【0100】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0101】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0102】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0103】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0104】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0105】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0106】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約1mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、または約1mgの実質的に無定形の化合物1を含む。

【0107】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約5mgまでの無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。例えば、固体分散物は、約0.5mg、約0.75、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、または約5mgの無定形化合物1を含む。

【0108】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約15mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0109】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0110】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0111】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

【0112】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0113】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0114】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびHPMCASの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0115】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

10

## 【0116】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0117】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0118】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

20

## 【0119】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0120】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの実質的に無定形の化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

30

## 【0121】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約25mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0122】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約50mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0123】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約75mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0124】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約100mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

40

## 【0125】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約150mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0126】

1つの実施形態では、本発明は、固体分散物が約250mgの無定形化合物1を含む、無定形化合物1およびPVP/VAの固体分散物を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0127】

本発明の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

50

他の賦形剤（例えば、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）を含む薬学的組成物を提供する。

【0128】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約1mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0129】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約5mgまでの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0130】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約15mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0131】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0132】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；

50

- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 3 3 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

20

- a . 実質的に無定形の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 100 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 3 5 】

30

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

40

【 0 1 3 6 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を

50

提供する。

【0137】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 無定形化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約1mgまでの無定形化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0138】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 無定形化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約5mgまでの無定形化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0139】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 無定形化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約15mgの無定形化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0140】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 無定形化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約25mgの無定形化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0141】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 無定形化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

50

を含み、固体分散物が約 50 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0142】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 およびポリマーの固体分散物；
- b . 充填剤；
- c . 崩壊剤；
- d . 界面活性剤；
- e . 結合剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 75 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0143】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 およびポリマーの固体分散物；
- b . 充填剤；
- c . 崩壊剤；
- d . 界面活性剤；
- e . 結合剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約 100 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0144】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 およびポリマーの固体分散物；
- b . 充填剤；
- c . 崩壊剤；
- d . 界面活性剤；
- e . 結合剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約 150 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0145】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 およびポリマーの固体分散物；
- b . 充填剤；
- c . 崩壊剤；
- d . 界面活性剤；
- e . 結合剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約 250 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0146】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b . 充填剤；
- c . 崩壊剤；
- d . 界面活性剤；
- e . 結合剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

50

を含み、固体分散物が約 25 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0147】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0148】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0149】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約 100 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0150】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0151】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物 1 および PVP / VA の固体分散物；
- b. 充填剤；

50

- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 25 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約 50 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約 75 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約 100 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;

50

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 150 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 5 7 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および PVP / VA の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 250 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約 1 mg までの実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約 5 mg までの実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約 15 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

50

## 【0161】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含み、固体分散物が約25mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。 10

## 【0162】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含み、固体分散物が約50mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。 20

## 【0163】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含み、固体分散物が約75mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。 30

## 【0164】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含み、固体分散物が約100mgの実質的に無定形の化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。 40

## 【0165】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a. 実質的に無定形の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；

50

- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含み、固体分散物が約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 6 6 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下 :

- a . 実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

10

を含み、固体分散物が約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

20

を含み、固体分散物が約 1 mg までの無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

30

を含み、固体分散物が約 5 mg までの無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

40

を含み、固体分散物が約 15 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 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、以下 :

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;

50

- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

を含み、固体分散物が約 25 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0171】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

10

を含み、固体分散物が約 50 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0172】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

20

を含み、固体分散物が約 75 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0173】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

30

を含み、固体分散物が約 100 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0174】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

40

を含み、固体分散物が約 150 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0175】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、以下：

- a . 無定形化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;

50

- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤、

を含み、固体分散物が約 250 mg の無定形化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0176】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、固体分散物、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、固体分散物は化合物 1 およびポリマーを含む。

【0177】

他の実施形態では、薬学的組成物は、固体分散物、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、固体分散物は、分散物の重量に対して約 45 重量% ~ 約 65 重量% (例えば、約 50 重量%) の化合物 1 およびポリマーを含む。

【0178】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、固体分散物、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、固体分散物は、分散物の重量に対して約 75 重量% ~ 約 95 重量% (例えば、約 80 重量%) の化合物 1 およびポリマーを含む。

【0179】

適切な化合物 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) の固体分散物には、PCT 公開番号 WO 2007 / 079139 号 (その全体が本明細書中で参考として援用される) に記載の分散物が含まれるが、これらに限定されない。

【0180】

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、固体分散物は実質的に無定形の化合物 1 (化合物 1 は約 15% 未満 (例えば、約 10% 未満または約 5% 未満) の結晶である) および少なくとも 1 つのポリマーを含む。別の例では、固体分散物は無定形化合物 1 (すなわち、化合物 1 の結晶化度は約 0% である) を含む。固体分散物中の化合物 1 の濃度は、いくつかの要因 (所望の量の化合物 1 および薬学的組成物の所望の溶解プロフィールを得るために必要な薬学的組成物の量など) に依存する。

【0181】

これらの固体分散物で有用なポリマーは、水または生物学的流体中に少なくとも部分的に溶解する不活性な薬学的に許容可能なポリマーである。ポリマーには、ホモポリマー (例えば、ポリサッカリド) またはコポリマー (例えば、ブロックコポリマー) が含まれる。1 つの例では、固体分散物は、実質的に無定形または無定形の 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)、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 / メタクリレートコポリマー、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、固体分散物は、実質的に無定形または無定形の 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 - カルボキサミドと、HPMCAS または PVP / VA とを含む。

【0182】

別の実施形態では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物 1 および HPMCAS または PVP / VA を含む固体分散物を含み、固体分散物は、光散乱 (例えば、Malvern Instruments in England から利用可能な Malvern Mastersizer を使用) によって測定した約 5 μm 超 (例えば、約 6 μm 超、約 7 μm 超、約 8 μm 超、または約 10 μm 超) の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成

10

20

30

40

50

物は、無定形化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む固体分散物を含み、固体分散物は、光散乱によって測定した約 5  $\mu$ m 超（例えば、約 6  $\mu$ m 超、約 7  $\mu$ m 超、約 8  $\mu$ m 超、または約 10  $\mu$ m 超）の平均粒径を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物を含み、固体分散物は、光散乱によって測定した約 7  $\mu$ m ~ 約 25  $\mu$ m の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物を含み、固体分散物は、光散乱によって測定した約 7  $\mu$ m ~ 約 25  $\mu$ 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、実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物を含み、固体分散物は、光散乱によって測定した約 10  $\mu$ m ~ 約 35  $\mu$ m の平均粒径を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc 以上（例えば、0.15 g / cc 以上、0.17 g / cc 以上）である。例えば、薬学的組成物は、無定形化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc 以上（例えば、0.15 g / cc 以上、0.17 g / cc 以上）である。別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc ~ 約 0.45 g / cc（例えば、約 0.15 g / cc ~ 約 0.42 g / cc または約 0.17 g / cc ~ 約 0.40 g / cc）である。さらに別の例では、薬学的組成物は、無定形化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc ~ 約 0.45 g / cc（例えば、約 0.15 g / cc ~ 約 0.42 g / cc または約 0.17 g / cc ~ 約 0.40 g / cc）である。別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc ~ 約 0.45 g / cc（例えば、約 0.15 g / cc ~ 約 0.42 g / cc または約 0.17 g / cc ~ 約 0.40 g / cc）である。別の例では、薬学的組成物は、無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物を含み、固体分散物のかさ密度は約 0.10 g / cc ~ 約 0.45 g / cc（例えば、約 0.15 g / cc ~ 約 0.42 g / cc または約 0.17 g / cc ~ 約 0.40 g / cc）である。

10

20

30

40

50

**【 0 1 8 3 】**

別の固体分散物は、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S または P V P / V A を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 は、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、固体分散物は、H P M C A S または P V P / V A および固体分散物の重量に対して約 20 重量% ~ 約 99 重量%（例えば、約 40 重量% ~ 約 90 重量%、約 42 重量% ~ 約 88 重量%、約 45 重量% ~ 約 85 重量%、または約 50 重量% ~ 約 80 重量%）の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。例えば、固体分散物は、H P M C A S または P V P / V A および固体分散物の重量に対して約 40 重量% ~ 約 60 重量%（例えば、約 42 重量% ~ 約 57 重量%、約 45 重量% ~ 約 55 重量%、または約 47 重量% ~ 約 53 重量%）の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。別の例では、固体分散物は、H P M C A S または P V P / V A および固体分散物の重量に対して約 65 重量% ~ 約 95 重量%（例えば、約 67 重量% ~ 約 92 重量%、約 70 重量% ~ 約 90 重量%、または約 72 重量% ~ 約 88 重量%）の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

**【 0 1 8 4 】**

他の実施形態では、固体分散物は、固体分散物の重量に対して 80 重量% 以下（例えば、60 重量% 以下、55 重量% 以下、または 50 重量% 以下）のポリマー（例えば、H P M C A S、P V P / V A、P V P、メタクリル酸 / メタクリレートコポリマー、H P C、

またはその任意の組み合わせ)を含む。いくつかの例では、固体分散物は、約1重量%~約80重量%(例えば、約10重量%~約60重量%)のポリマー(例えば、HPMCAS、PVP/VA、PVP、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、HPC、またはその任意の組み合わせ)を含む。

【0185】

いくつかの固体分散物は、固体分散物の重量に対して約40重量%~約60重量%(例えば、約42重量%~約57重量%、約45重量%~約55重量%、または約47重量%~約53重量%)の実質的に無定形の化合物1および約60重量%~約40重量%のポリマー(例えば、HPMCAS、PVP/VA、PVP、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、HPC、またはその任意の組み合わせ)を含む。別の固体分散物は、固体分散物の重量に対して約40重量%~約60重量%(例えば、約42重量%~約57重量%、約45重量%~約55重量%、または約47重量%~約53重量%)の無定形化合物1および約60重量%~約40重量%のポリマー(例えば、HPMCAS、PVP/VA、PVP、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、HPC、またはその任意の組み合わせ)を含む。

10

【0186】

他の固体分散物は、固体分散物の重量に対して約65重量%~約95重量%(例えば、約67重量%~約92重量%、約70重量%~約90重量%、または約72重量%~約88重量%)の実質的に無定形の化合物1および約45重量%~約5重量%のポリマー(例えば、HPMCAS、PVP/VA、PVP、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、HPC、またはその任意の組み合わせ)を含む。例えば、固体分散物は、固体分散物の重量に対して約65重量%~約95重量%(例えば、約67重量%~約92重量%、約70重量%~約90重量%、または約72重量%~約88重量%)の無定形化合物1および約45重量%~約5重量%のポリマー(例えば、HPMCAS、PVP/VA、PVP、メタクリル酸/メタクリラートコポリマー、HPC、またはその任意の組み合わせ)を含む。

20

【0187】

本発明の実施形態で有用な固体分散物は、任意選択的に、界面活性剤を含むことができる。適切な界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ナトリウムステアリルフマレート(SSF)、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレアート(例えば、Tween(商標))、またはその任意の組み合わせなどが含まれる。1つの例では、固体分散物は、固体分散物の重量に対して5重量%未満(3.0重量%未満、1.5重量%未満、または1.0重量%未満)の界面活性剤を含む。別の例では、固体分散物は、固体分散物の重量に対して約0.30重量%~約0.80重量%(例えば、約0.35重量%~約0.70重量%、約0.40重量%~約0.60重量%、または約0.45重量%~約0.55重量%)の界面活性剤を含む。

30

【0188】

別の実施形態では、固体分散物は、固体分散物の重量に対して約45重量%~約85重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1、約0.45重量%~約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%~約55.55重量%のHPMCASまたはPVP/VAを含む。1つの例示的な固体分散物は、固体分散物の重量に対して約50重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1、約49.5重量%のHPMCASまたはPVP/VA、および約0.5重量%のSLSを含む。別の例示的な固体分散物は、約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1、約19.5重量%のHPMCASまたはPVP/VA、および約0.5重量%のSLSを含む。

40

【0189】

別の実施形態では、固体分散物は、固体分散物の重量に対して約45重量%~約85重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1、約0.45重量%~約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%~約55.55重量%のHPMCASを含む。1つの例示的な固体分散物は、固体分散物の重量に対して約50重量%の実質的に無定

50

形の化合物 1 または無定形化合物 1、約 49.5 重量%の HPMCAS、および約 0.5 重量%の SLS を含む。別の例示的な固体分散物は、約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1、約 19.5 重量%の HPMCAS または PVP/VA、および約 0.5 重量%の SLS を含む。

【0190】

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（充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、または香料など）を含む。

【0191】

本発明に適切な充填剤は、薬学的組成物の成分に適合する（すなわち、充填剤は、薬学的組成物の溶解度、硬度、化学的安定性、物理的安定性、または生物学的活性を実質的に低減しない）。例示的な充填剤には、ラクトース、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖（例えば、マンニトールまたはスクロースなど）、またはその任意の組み合わせが含まれる。1 つの実施形態では、薬学的組成物は、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%）の量の少なくとも 1 つの充填剤を含む。例えば、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%～約 60 重量%（例えば、約 20 重量%～約 55 重量%、約 25 重量%～約 50 重量%、または約 27 重量%～約 45 重量%）の充填剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、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%）のラクトースを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 20 重量%～約 60 重量%（例えば、約 25 重量%～約 55 重量%、または約 27 重量%～約 45 重量%）のラクトースを含む。

10

20

【0192】

本発明に適切な崩壊剤は、薬学的組成物の分散を向上させ、且つ薬学的組成物の成分に適合する（すなわち、崩壊剤は、薬学的組成物の化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減しない）。例示的な崩壊剤には、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が含まれる。1 つの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%以下（例えば、約 7 重量%以下、約 6 重量%以下、または約 5 重量%以下）の量の崩壊剤を含む。例えば、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 1 重量%～約 10 重量%（例えば、約 1.5 重量%～約 7.5 重量%または約 2.5 重量%～約 6 重量%）の崩壊剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%以下（例えば、7 重量%以下、6 重量%以下、または 5 重量%以下）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、組成物の重量に対して約 1 重量%～約 10 重量%（例えば、約 1.5 重量%～約 7.5 重量%または約 2.5 重量%～約 6 重量%）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、組成物の重量に対して約 0.1 %～約 10 重量%（例えば、約 0.5 重量%～約 7.5 重量%または約 1.5 重量%～約 6 重量%）の崩壊剤を含む。さらなる他の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 0.5 %～約 10 重量%（例えば、約 1.5 重量%～約 7.5 重量%または約 2.5 重量%～約 6 重量%）の崩壊剤を含む。

30

40

【0193】

本発明に適切な界面活性剤は、薬学的組成物の溶解度を向上させ、且つ薬学的組成物の成分に適合する（すなわち、界面活性剤は、薬学的組成物の化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減しない）。例示的な界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ナトリウムステアリルフマレート（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、Tween（商標））、またはその任意の組み合わせなどが含まれる。1 つの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%以下（例えば、約 5 重量%以下、約 2 重量%以下、約 1 重量%以下、約 0.8 重量%以下、または約 0.6 重量%以下）の界面活性剤を含む。例えば、薬学的

50

組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量% ~ 約 0.1 重量% (例えば、約 5 重量% ~ 約 0.2 重量% または約 2 重量% ~ 約 0.3 重量%) の界面活性剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して 10 重量% 以下 (例えば、約 5 重量% 以下、約 2 重量% 以下、約 1 重量% 以下、約 0.8 重量% 以下、または約 0.6 重量% 以下) 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、組成物の重量に対して約 10 重量% ~ 約 0.1 重量% (例えば、約 5 重量% ~ 約 0.2 重量% または約 2 重量% ~ 約 0.3 重量%) のラウリル硫酸ナトリウムを含む。

#### 【0194】

本発明に適切な結合剤は、薬学的組成物の錠剤強度を向上させ、且つ薬学的組成物の成分に適合する (すなわち、結合剤は、薬学的組成物の化学的安定性、物理的安定性、または生物学的活性を実質的に低減しない)。例示的な結合剤には、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム、スクロース、トウモロコシ (メイズ) デンプン、修飾セルロース (例えば、ヒドロキシメチルセルロース)、またはその任意の組み合わせが含まれる。1つの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して少なくとも約 1 重量% (例えば、少なくとも約 10 重量%、少なくとも約 15 重量%、少なくとも約 20 重量%、または少なくとも約 22 重量%) の量の結合剤を含む。例えば、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 5 重量% ~ 約 50 重量% (例えば、約 10 重量% ~ 約 45 重量% または約 20 重量% ~ 約 45 重量%) の結合剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して少なくとも約 1 重量% (例えば、少なくとも約 10 重量%、少なくとも約 15 重量%、少なくとも約 20 重量%、または少なくとも約 22 重量%) の微結晶性セルロースを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 5 重量% ~ 約 50 重量% (例えば、約 10 重量% ~ 約 45 重量% または約 20 重量% ~ 約 45 重量%) の微結晶性セルロースを含む。

#### 【0195】

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に適合する (すなわち、流動促進剤は、薬学的組成物の溶解度、硬度、化学的安定性、物理的安定性、または生物学的活性を実質的に低減しない)。例示的な流動促進剤には、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはその組み合わせが含まれる。1つの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して 2 重量% 以下 (例えば、1.75 重量%、1.25 重量% 以下、または 1.00 重量% 以下) の量の流動促進剤を含む。例えば、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 2 重量% ~ 約 0.05 重量% (例えば、約 1.5 重量% ~ 約 0.07 重量% または約 1.0 重量% ~ 約 0.09 重量%) の流動促進剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して 2 重量% 以下 (例えば、1.75 重量%、1.25 重量% 以下、または 1.00 重量% 以下) 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、組成物の重量に対して約 2 重量% ~ 約 0.05 重量% (例えば、約 1.5 重量% ~ 約 0.07 重量% または約 1.0 重量% ~ 約 0.09 重量%) のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

#### 【0196】

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プレスからの取り出しを改善し、且つ薬学的組成物の成分に適合する (すなわち、滑沢剤は、薬学的組成物の溶解度、硬度、または生物学的活性を実質的に低減しない)。例示的な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸 (stearin)、硬化油、ナトリウムステアリンフマレート、またはその任意の組み合わせが含まれる。1つの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して 2 重量% 以下 (例えば、1.75 重量%、1.25 重量% 以下、または 1.00 重量% 以下) の量の滑沢剤を含む。例えば、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 2 重量% ~ 約 0.10 重量% (例えば、約 1.5 重量% ~ 約 0.15 重量% または約 1.3 重量% ~ 約 0.30 重量%) の滑沢剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して 2 重量% 以下 (例えば、1.75 重量%、1.25 重量% 以下、または 1.00 重量% 以下) 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、組成物の重量に対して約 2 重量% ~ 約 0.10 重量% (例えば、

約 1.5 重量% ~ 約 0.15 重量% または 約 1.3 重量% ~ 約 0.30 重量%) のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0197】

本発明の薬学的組成物は、任意選択的に、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/または香料を含むことができる。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に適合する(すなわち、これらは、薬学的組成物の溶解度、化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減しない)。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、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)の各任意選択的な成分(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 Aluminum Lake、Colorcon, Inc. of West Point, PA. から市販)を含む。

10

【0198】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物を錠剤にし、錠剤を着色剤でコーティングし、任意選択的に、適切なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベリングすることができる。さらに他の実施形態では、薬学的組成物を錠剤にし、錠剤を着色剤でコーティングし、ワクシングし、任意選択的に、適切なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベリングすることができる。適切な着色剤およびインクは、薬学的組成物の成分に適合する(すなわち、これらは、薬学的組成物の溶解度、化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減しない)。適切な着色剤およびインクは任意の色であってよく、水ベースであるか溶媒ベースである。1つの実施形態では、薬学的組成物から作製した錠剤を着色剤でコーティングし、次いで、適切なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベリングする。例えば、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)のフィルムコーティングでコーティングすることができ、このフィルムコーティングは着色剤を含む。着色した錠剤を、適切なインクを使用して、錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベリングすることができる。別の例では、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)のフィルムコーティングでコーティングすることができ、このフィルムコーティングは青色着色剤(例えば、オパドライ(登録商標)II、Colorcon, Inc. of West Point, PA. から市販)を含む。着色した錠剤を、黒色インク(例えば、オパコード(登録商標)WB、Colorcon, Inc. of West Point, PA. から市販)を使用して錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストを使用してラベリングすることができる。別の実施形態では、薬学的組成物から作製した錠剤を着色剤でコーティングし、ワクシングし、次いで、適切なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベリングする。例えば、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)のフィルムコーティングでコーティングすることができ、このフィルムコーティングは着色剤を含む。着色した錠剤を、出発錠剤コア重量の約0.01% w/wの量に秤量したカルナウバ蠟粉末でワクシングすることができる。ワクシングした錠剤を、適切なインクを使用して錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベリングすることができる。別の例では、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)のフィルムコーティングでコーティングすることができ、着色した錠剤を、出発錠剤コア重量の約0.01% w/wの量に秤量したカルナウバ蠟粉末でワクシングすることができ、このフィル

20

30

40

50

ムコーティングは青色着色剤（例えば、オパドライ（登録商標）II、Colorcon, Inc. of West Point, PA. から市販）を含む。ワクシングした錠剤を、黒色インク（例えば、オパコード（登録商標）S-1-17823 - 溶媒ベースのインク、Colorcon, Inc. of West Point, PA. から市販）を使用して錠剤中の有効成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベリングすることができる。

【0199】

1つの例示的な薬学的組成物は、組成物の重量に対して約5重量%～約50重量%（例えば、約5重量%～約25重量%、約15重量%～約40重量%、または約30重量%～約50重量%）の固体分散物（分散物の重量に対して約40重量%～約60重量%の実質的に無定形の化合物1および分散物の重量に対して約60重量%～約40重量%のポリマーを含む）；約25重量%～約50重量%の充填剤；約1重量%～約10重量%の崩壊剤；約2重量%～約0.3重量%の界面活性剤；約5重量%～約50重量%の結合剤；約2重量%～約0.05重量%の流動促進剤；および約2重量%～約0.1重量%の滑沢剤を含む。あるいは、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約5重量%～約50重量%（例えば、約5重量%～約25重量%、約15重量%～約40重量%、または約30重量%～約50重量%）の固体分散物（分散物の重量に対して約40重量%～約60重量%の無定形化合物1および分散物の重量に対して約60重量%～約40重量%のポリマーを含む）；約25重量%～約50重量%の充填剤；約1重量%～約10重量%の崩壊剤；約2重量%～約0.3重量%の界面活性剤；約5重量%～約50重量%の結合剤；約2重量%～約0.05重量%の流動促進剤；および約2重量%～約0.1重量%の滑沢剤を含む。

10

20

【0200】

別の例示的な薬学的組成物は、組成物の重量に対して約5重量%～約50重量%（例えば、約5重量%～約25重量%、約15重量%～約40重量%、または約30重量%～約50重量%）の固体分散物（分散物の重量に対して約70重量%～約90重量%の実質的に無定形の化合物1および分散物の重量に対して約30重量%～約10重量%のポリマーを含む）；約25重量%～約50重量%の充填剤；約1重量%～約10重量%の崩壊剤；約2重量%～約0.3重量%の界面活性剤；約5重量%～約50重量%の結合剤；約2重量%～約0.05重量%の流動促進剤；および約2重量%～約0.1重量%の滑沢剤を含む。あるいは、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約5重量%～約50重量%（例えば、約5重量%～約25重量%、約15重量%～約40重量%、または約30重量%～約50重量%）の固体分散物（分散物の重量に対して約70重量%～約90重量%の無定形化合物1および分散物の重量に対して約30重量%～約10重量%のポリマーを含む）；約25重量%～約50重量%の充填剤；約1重量%～約10重量%の崩壊剤；約2重量%～約0.3重量%の界面活性剤；約5重量%～約50重量%の結合剤；約2重量%～約0.05重量%の流動促進剤；および約2重量%～約0.1重量%の滑沢剤を含む。

30

【0201】

1つの本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約15重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約50重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約35重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約43重量%のラクトース；組成物の重量に対して約5重量%のクロスカルメロスナトリウム；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；組成物の重量に対して約0.125重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および組成物の重量に対して約0.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。あるいは、本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約15重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約50重量%の無定形化合物1、分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約35重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約43重量%のラクトース；組成物の重量に対して約5重量%のクロスカルメロスナトリウム；組成物の重

40

50

量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 組成物の重量に対して約 0.125 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; および組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 2 0 2 】

別の本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 31 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 50 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 49.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 25 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 38 重量%のラクトース ; 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 ; 組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 組成物の重量に対して約 0.125 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; および組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。あるいは、本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 31 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 50 重量%の無定形化合物 1、分散物の重量に対して約 49.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 25 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 38 重量%のラクトース ; 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 ; 組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 組成物の重量に対して約 0.125 重量%のコロイド状二酸化ケイ素 ; および組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

20

【 0 2 0 3 】

別の本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の P V P / V A、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 27 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 27 重量%のラクトース ; 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 ; 組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 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 ; 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、および組成物の重量に対して約 0.4 重量%の着色剤を含む。あるいは、本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の無定形化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の P V P / V A、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 27 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 27 重量%のラクトース ; 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 ; 組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 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 ; 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、および組成物の重量に対して約 0.4 重量%の着色剤を含む。

30

【 0 2 0 4 】

別の本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 27 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 27 重量%のラクトース ; 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 ; 組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ; 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 ; 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、および組成物の重量に対して約 0.4 重量%の着色剤を含む。あるいは、本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の無定形化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む） ; 組成物の重量に対して約 27 重量%の微結晶性セルロース ; 組成物の

40

50

重量に対して約 2.7 重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；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；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、および組成物の重量に対して約 0.4 重量%の着色剤を含む。

【0205】

さらに別の本発明の薬学的組成物は、組成物の重量に対して約 34.5 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む）；組成物の重量に対して約 30 重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約 30 重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；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；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を含む。

10

【0206】

なおさらなる本発明の薬学的組成物では、硬度が  $9.5 \text{ K p} \pm 1.5 \%$  のカプレット形の薬学的錠剤組成物は、組成物の重量に対して約 34 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む）；組成物の重量に対して約 30 重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約 30 重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；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；および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を含む。特定の実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤は 150 mg の化合物 1 を含む。特定の実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤は 100 mg の化合物 1 を含む。

20

【0207】

さらに別の本発明の薬学的組成物では、初期硬度が  $11 \text{ K p} \pm 2.0 \%$  のカプレット形の薬学的錠剤組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む）；組成物の重量に対して約 30 重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約 30 重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；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；および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を含む。特定の実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤は 150 mg の化合物 1 を含む。

30

【0208】

さらに別の本発明の薬学的組成物では、初期硬度が  $11 \text{ K p} \pm 2.0 \%$  のカプレット形の薬学的錠剤組成物は、組成物の重量に対して約 34.1 重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1、分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む）；組成物の重量に対して約 30 重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約 30.4 重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；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；および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を含む。いくつかの態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は 100 mg の化合物 1 を含む。他の態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は、着色剤コーティングおよび印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は、青色オパドライ（登録商標）I I コーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。特定の実施

40

50

形態では、カプレット形の薬学的錠剤は150mgの化合物1を含む。

【0209】

別の本発明の薬学的組成物では、初期硬度が約6Kpと16Kpとの間のカプレット形の薬学的錠剤組成物は、組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は、100mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。いくつかの態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は150mgの化合物1を含む。

10

20

【0210】

さらに別の本発明の薬学的組成物では、初期硬度が約9Kpと21Kpとの間の薬学的錠剤組成物は、組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの実施形態では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストをさらに含む。いくつかの例では、錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。さらに他の例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。いくつかの実施形態では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。いくつかの態様では、カプレット形の薬学的錠剤組成物は100mgの化合物1を含む。

30

【0211】

なおさらなる本発明の薬学的組成物では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約34重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；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；および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を含む。特定の態様では、薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。他の実施形態では、薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。

40

【0212】

さらに別の本発明の薬学的組成物では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約40

50

重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；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；および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を含む。特定の実施形態では、薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。他の実施形態では、薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。

#### 【0213】

さらに別の本発明の薬学的組成物では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；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；および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を含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。他の態様では、薬学的組成物を、着色剤コーティングおよび印刷されたロゴまたはテキストを含む錠剤組成物として形成する。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤組成物は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。

#### 【0214】

別の本発明の薬学的組成物では、薬学的組成物は、組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物（ここで、分散物は、分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1、分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）；組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、薬学的錠剤は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、薬学的組成物は錠剤として形成され、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

#### 【0215】

本発明の薬学的組成物を処理して、経口投与に適切な錠剤形態、カプセル形態、または懸濁液にすることができるか、経口、IV、または吸入（例えば、噴霧器）投与のための水性溶媒（例えば、DI水または生理食塩水）で再構成することができることにも留意のこと。

#### 【0216】

本発明の別の態様は、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、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（それぞれ

10

20

30

40

50

、上および以下の実施例に記載されている)を含む錠剤からなる薬学的組成物であって、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%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約99%)溶解する、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、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ) (それぞれ、上および以下の実施例に記載されている)を含む錠剤からなり、錠剤は、約30分で約50%~約100% (例えば、約55%~約95%または約60%~約90%)溶解する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびHPMCASまたはPVP/VAを含む固体分散物;ならびに充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む錠剤からなり、錠剤は、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%、または少なくとも約99%)溶解する。さらに別の例では、薬学的組成物は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびHPMCASまたはPVP/VAを含む固体分散物;ならびに充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む錠剤からなり、錠剤は、約30分で約50%~約100% (例えば、約55%~約95%または約60%~約90%)溶解する。

10

20

30

40

50

#### 【0217】

1つの実施形態では、錠剤は、少なくとも約25mg (例えば、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、または少なくとも約50mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1ならびにPVP/VAおよびSLSを含む固体分散物を含む。別の実施形態では、錠剤は、少なくとも約25mg (例えば、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100mg、または少なくとも150mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1ならびにHPMCASおよびSLSを含む固体分散物を含む。

#### 【0218】

900mLのDI水に溶解させた0.6%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用して、約37にて約50~75rpmで攪拌する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定することができる。単一の実験錠剤を、装置の各試験容器中で試験する。900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解させた0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用して、約37にて約65rpmで攪拌する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定することもできる。単一の実験錠剤を、装置の各試験容器中で試験する。900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解させた0.5%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を使用して、約37にて約65rpmで攪拌する標準的なUSP II型装置を使用して溶解を測定することもできる。単一の実験錠剤を、装置の各試験容器中で試験する。

#### 【0219】

本発明の別の態様は、錠剤の硬度が少なくとも約5Kpである、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、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ) (それぞれ、上および以下の実施例に記載されている)を含む錠剤からな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、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ) (それぞれ、上および以下の実施例に記載されている)を含む錠剤からなり、錠剤の硬度は少なくとも約5Kp (例えば、少なくとも約5.5、少なくとも約6Kp、または少なくとも約7Kp)である。

#### 【0220】

III. 薬学的組成物の生成方法

本発明の別の態様は、実質的に無定形または無定形の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、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の混合物を準備する工程、および混合物を約30分で少なくとも約50%が溶解する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。

【0221】

この混合物の各成分は、上および以下の実施例に記載されている。さらに、混合物は、任意選択的な添加物（上記および以下の実施例に記載の1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数のフレーバー、および/または1つまたは複数の香料など）を含むことができる。さらに、混合物中のこれらの各成分（および任意の選択的添加物）の相対濃度（例えば、重量%）も上および以下の実施例に記載する。混合物を構成する成分を、連続的または添加物の任意の組み合わせで提供することができ、成分または成分の組み合わせを、任意の順序で提供することができる。1つの実施形態では、滑沢剤は、混合物に添加される最後の成分である。

10

【0222】

1つの実施形態では、混合物は、実質的に無定形の化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤を含み、これらの各成分を、粉末形態で提供する（例えば、光散乱で測定した250 $\mu$ m以下（例えば、150 $\mu$ m以下、100 $\mu$ m以下、50 $\mu$ m以下、45 $\mu$ m以下、40 $\mu$ m以下、または35 $\mu$ m以下）の平均粒径を有する粒子として提供する）。例えば、混合物は、無定形化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤を含み、これらの各成分を、粉末形態で提供する（例えば、光散乱で測定した250 $\mu$ m以下（例えば、150 $\mu$ m以下、100 $\mu$ m以下、50 $\mu$ m以下、45 $\mu$ m以下、40 $\mu$ m以下、または35 $\mu$ m以下）の平均粒径を有する粒子として提供する）。

20

【0223】

別の実施形態では、混合物は、実質的に無定形の化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤を含み、これらの各成分は実質的に水を含まない。各成分は、成分の重量に対して5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、混合物は、無定形化合物1の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤を含み、これらの各成分は実質的に水を含まない。各成分は、成分の重量に対して5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。

30

【0224】

別の実施形態では、型（例えば、鋳型）に混合物を充填し、混合物を加圧することによって混合物を打錠する。ダイプレスまたは他の類似の装置を使用してこれを行うことができる。型中の混合物の加圧を、各加圧中に同一の圧力を使用するか、加圧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、混合物を、十分に加圧するダイプレスを使用して圧縮して、約30分で約50%以上（例えば、約30分で約55%以上または約30分で約60%以上）溶解する錠剤を形成する。例えば、混合物を、ダイプレスを使用して圧縮して、錠剤硬度が少なくとも約5Kp（少なくとも約5.5Kp、少なくとも約6Kp、少なくとも約7Kp、少なくとも約11Kp、または少なくとも21Kp）の錠剤を生成する。いくつかの例では、混合物を圧縮して、約6Kpと21Kpとの間の錠剤硬度を得る。

40

【0225】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む錠剤を、錠剤の重量に対して約3.0重量%の着色剤を含むフィルムコーティングでコーティングすることができる。特定の例では、錠剤をコーティングするために使用される着色剤の懸濁液または溶液は、着色剤の懸濁液または溶液の重量に対して約20%w/wの固体を含む。なおさらなる例では、コーティングした錠剤を、ロゴ、他の画像またはテキストでラベリングすることができる。

【0226】

50

別の実施形態では、薬学的組成物の生成方法は、実質的に無定形の化合物 1 の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の混合物を準備する工程、混合物が実質的に均一になるまで混合物を混合する工程、および上記または以下の実施例に記載のように混合物を打錠する工程を含む。あるいは、薬学的組成物の生成方法は、無定形化合物 1 の固体分散物、結合剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の混合物を準備する工程、混合物が実質的に均一になるまで混合物を混合する工程、および上記または以下の実施例に記載のように混合物を打錠する工程を含む。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使用した攪拌、ブレンド、または震盪などによって混合物を混合する。成分または成分の組み合わせを連続的に添加する場合、連続的添加の間、成分添加を通して連続的に、成分または成分の組み合わせの全ての添加後、またはその任意の組み合わせで混合することができる。混合物が実質的に均一な組成物になるまで混合物を混合する。

10

#### 【0227】

##### IV. 薬学的処方物の投与

別の態様では、本発明はまた、本明細書中に定義の組成物の 1 つを患者に投与する工程を含む、患者の疾患を処置するか重症度を軽減する方法であって、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、サンドホフノテイ・サクス、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 (hyperinsulemia)、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 (myeloperoxidase deficiency)、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)、骨端軟骨性 DI、腎性 DI (neprogenic DI)、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルバッハー病 (Perlizaesus - Merzbacher disease)、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 (progressive supranuclear palsy)、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 (spinocerebellar ataxia type I)、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubal pallidoluysian)、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、シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患 (すなわち、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、骨吸収の減少、および骨沈着の増加が含まれる)、ゴーラム症候群、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、驚愕過剰症、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が含まれる) から選択される、方法を提供する。

20

30

40

#### 【0228】

いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを患者に投与する工程を含む、患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。特定の実施形態では、患者はヒト CFTF の変異形態を保有する。他の実施形態では、患者は、ヒト CFTF の 1 つまたは複数の以下の変異 F508、R117H、および G551D を

50

保有する。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、ヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、ヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、少なくとも1つの対立遺伝子上にヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、両方の対立遺伝子上にヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、少なくとも1つの対立遺伝子上にヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、両方の対立遺伝子上にヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含む。

10

## 【0229】

いくつかの実施形態では、本方法は、患者に薬学的組成物を投与する工程を含む、患者の嚢胞性線維症を処置するか重症度を軽減することを含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

20

30

## 【0230】

いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。特定の実施形態では、患者はヒトCFTRの変異形態を保有する。他の実施形態では、患者は、ヒトCFTRの1つまたは複数の以下の変異F508、R117H、およびG551Dを保有する。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、ヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、ヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、少なくとも1つの対立遺伝子上にヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、両方の対立遺伝子上にヒトCFTRのF508変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物

40

50

の1つを患者に投与する工程を含む、少なくとも1つの対立遺伝子上にヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。1つの実施形態では、本方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを患者に投与する工程を含む、両方の対立遺伝子上にヒトCFTRのG551D変異を保有する患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含む。

【0231】

いくつかの実施形態では、本方法は、患者に薬学的組成物を投与する工程を含む、患者の嚢胞性線維症の重症度を軽減することを含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

10

20

【0232】

いくつかの態様では、本発明は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の骨粗鬆症を処置するか重症度を軽減する方法を提供する。

【0233】

いくつかの実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

30

【0234】

さらに他の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0235】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0236】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワック

40

50

スコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

【0237】

いくつかの態様では、本発明は、患者に化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、患者の骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法を提供する。

【0238】

いくつかの実施形態では、患者の骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0239】

さらに他の実施形態では、患者の骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に無定形化合物1を投与する工程を含む。

【0240】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0241】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

【0242】

いくつかの態様では、本発明は、患者に化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、患者を骨治癒および/または骨修復させる方法を提供する。

【0243】

いくつかの実施形態では、患者を骨治癒および/または骨修復する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0244】

さらに他の実施形態では、患者を骨治癒および/または骨修復する方法は、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0245】

特定の実施形態では、患者を骨治癒および/または骨修復する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

## 【0246】

特定の実施形態では、患者を骨治療および/または骨修復する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

10

## 【0247】

20

いくつかの態様では、本発明は、患者に化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、患者の骨吸収を減少させる方法を提供する。

## 【0248】

いくつかの実施形態では、患者の骨吸収を減少させる方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0249】

さらに他の実施形態では、患者の骨吸収を減少させる方法は、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0250】

30

特定の実施形態では、患者の骨吸収を減少させる方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0251】

40

特定の実施形態では、患者の骨吸収を減少させる方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

50

## 【0252】

いくつかの態様では、本発明は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の骨沈着を増加させる方法を提供する。

## 【0253】

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、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0254】

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、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0255】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0256】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

## 【0257】

いくつかの態様では、本発明は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者のCOPDを処置するか重症度を軽減する方法を提供する。

## 【0258】

いくつかの実施形態では、患者のCOPDを処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0259】

さらに他の実施形態では、患者のCOPDを処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0260】

特定の実施形態では、患者のCOPDを処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0261】

特定の実施形態では、患者のCOPDを処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の

10

20

30

40

50

重量に対して約 30.5 重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は 100 mg の化合物 1 を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は 150 mg の化合物 1 を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）I I コーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）I I である。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

10

20

30

40

50

**【0262】**

いくつかの態様では、本発明は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の喫煙誘導性 C O P D を処置するか重症度を軽減する方法を提供する。

**【0263】**

いくつかの実施形態では、患者の喫煙誘導性 C O P D を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

**【0264】**

さらに他の実施形態では、患者の喫煙誘導性 C O P D を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に無定形化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

**【0265】**

特定の態様では、患者の喫煙誘導性 C O P D を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

**【0266】**

特定の態様では、患者の喫煙誘導性 C O P D を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約 34.1 重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 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 ；該組成物の重量に対して約 30.5 重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S ；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は 100 mg の化合物 1 を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は 150 mg の化合物 1 を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）I I コーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）I I である。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

**【0267】**

いくつかの態様では、本発明は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の慢性気管支炎を処置するか重症度を軽減する方法を提供する。

## 【0268】

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重症度を軽減する方法は、前記患者に実質的に無定形の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0269】

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重症度を軽減する方法は、前記患者に無定形化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

## 【0270】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に本明細書中に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む。

10

## 【0271】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するか重症度を軽減する方法は、前記患者に薬学的組成物を投与する工程を含み、該薬学的組成物は該組成物の重量に対して約34.1重量%の固体分散物を含み、該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物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；該組成物の重量に対して約30.5重量%の微結晶性セルロース；該組成物の重量に対して約30.4重量%のラクトース；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；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLS；該組成物の重量に対して約0.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；および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を含む。いくつかの態様では、該薬学的組成物は100mgの化合物1を含む。他の実施形態では、該薬学的組成物は150mgの化合物1を含む。いくつかのさらなる態様では、該薬学的組成物を錠剤として形成し、着色剤コーティング、ワックスコーティング、および印刷されたロゴまたはテキストを含む。この態様のいくつかの実施形態では、薬学的錠剤は、青色オパドライ（登録商標）IIコーティングおよび水または溶媒ベースのインクロゴまたはテキストを含む。いくつかの例では、着色剤コーティングは、青色オパドライ（登録商標）IIである。いくつかの例では、ワックスコーティングはカルナウバ蠟を含む。特定の態様では、印刷されたロゴまたはテキストのためのインクは溶媒ベースのインクである。

20

## 【0272】

本発明の別の態様は、固体分散物が約1mgまでの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を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する。

30

## 【0273】

本発明の別の態様は、固体分散物が約5mgまでの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を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する。

40

## 【0274】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約15mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を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する。

## 【0275】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を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する。

## 【0276】

50

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 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する。

【0277】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 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する。

【0278】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 100 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 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する。

【0279】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 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する。

【0280】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 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する。

【0281】

本発明の別の態様は、固体分散物が約 1 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0282】

本発明の別の態様は、固体分散物が約 5 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0283】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 15 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0284】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 25 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0285】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0286】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0287】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 100 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0288】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 150 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0289】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約 250 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含む組成物を 1 日あたり 2 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する。

【0290】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は約 1 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0291】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は約 5 mg までの実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0292】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約 15 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0293】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約 25 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0294】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0295】

本発明の別の態様は、12 時間毎に 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する。組成物は実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約 75 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む。

【0296】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、12時間毎に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する。組成物は実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

【0297】

本発明の別の態様は、12時間毎に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する。組成物は実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約150mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

【0298】

本発明の別の態様は、12時間毎に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する。組成物は実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含み、固体分散物は少なくとも約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

【0299】

本発明のさらに他の態様では、本明細書中に記載の薬学的組成物を、24時間毎に1回患者に経口投与する。

【0300】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約15mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0301】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0302】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約50mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0303】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約75mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0304】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0305】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約150mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物を含む組成物を1日あたり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する。

【0306】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体

10

20

30

40

50

分散物を含む組成物を 1 日あたり 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する。

【0307】

本発明の別の態様は、固体分散物が約 1 mg まで（例えば、約 0.5 mg、約 0.75 mg、または約 1 mg）の実質的に無定形の化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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む、薬学的組成物の投与方法を提供する。

【0308】

本発明の別の態様は、固体分散物が約 5 mg まで（例えば、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）の実質的に無定形の化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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む、薬学的組成物の投与方法を提供する。

【0309】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも 15 mg（例えば、少なくとも 25 mg、少なくとも 35 mg、少なくとも 40 mg、または少なくとも 45 mg）の実質的に無定形の化合物 1 を含む、実質的に無定形の化合物 1 の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも 1 つの錠剤を 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む、薬学的組成物の投与方法を提供する。

【0310】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約 15 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

【0311】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約 25 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

【0312】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約 50 mg の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 を含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；

- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

【0313】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約75mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

10

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

【0314】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

20

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

【0315】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約150mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

30

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

【0316】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

40

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

50

## 【0317】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびPVP/VAを含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

10

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

## 【0318】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約50mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびPVP/VAを含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

20

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

## 【0319】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約75mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびPVP/VAを含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

30

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

## 【0320】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

- a. 約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1およびPVP/VAを含む固体分散物；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 界面活性剤；
- e. 結合剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

40

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

## 【0321】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下：

50

- a . 約 1 5 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および P V P / V A を含む固体分散物 ;
  - b . 充填剤 ;
  - c . 崩壊剤 ;
  - d . 界面活性剤 ;
  - e . 結合剤 ;
  - f . 流動促進剤 ; および
  - g . 滑沢剤
- を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

10

## 【 0 3 2 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約 2 5 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および P V P / V A を含む固体分散物 ;
  - b . 充填剤 ;
  - c . 崩壊剤 ;
  - d . 界面活性剤 ;
  - e . 結合剤 ;
  - f . 流動促進剤 ; および
  - g . 滑沢剤
- を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

20

## 【 0 3 2 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約 2 5 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;
  - b . 充填剤 ;
  - c . 崩壊剤 ;
  - d . 界面活性剤 ;
  - e . 結合剤 ;
  - f . 流動促進剤 ; および
  - g . 滑沢剤
- を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

30

## 【 0 3 2 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約 1 5 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;
  - b . 充填剤 ;
  - c . 崩壊剤 ;
  - d . 界面活性剤 ;
  - e . 結合剤 ;
  - f . 流動促進剤 ; および
  - g . 滑沢剤
- を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

40

## 【 0 3 2 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

- a . 約 5 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;

50

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

10

a . 約 7 5 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

20

【 0 3 2 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

a . 約 1 0 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

30

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

【 0 3 2 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

a . 約 1 5 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;
- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

40

を含む少なくとも 1 つの錠剤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する。

【 0 3 2 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下 :

a . 約 2 5 0 m g の実質的に無定形の化合物 1 または無定形化合物 1 および H P M C A S を含む固体分散物 ;

- b . 充填剤 ;
- c . 崩壊剤 ;

50

- d . 界面活性剤 ;
- e . 結合剤 ;
- f . 流動促進剤 ; および
- g . 滑沢剤

を含む少なくとも1つの錠剤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する。

【0330】

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2回経口投与する方法を提供する。

10

【0331】

本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を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する。いくつかの実施形態では、錠剤を患者に1日1回経口投与する。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約25mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。本方法で有用ないくつかの錠剤は、少なくとも約50mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約50mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。本方法で有用ないくつかの錠剤は、少なくとも約75mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約75mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。本発明の別の態様は、固体分散物が少なくとも約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を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する。いくつかの実施形態では、錠剤を患者に1日1回経口投与する。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約100mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。本方法で有用な他の錠剤は、少なくとも約150mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む固体分散物を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約150mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を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、固体分散物は少なくとも約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1

20

30

40

50

つの錠剤を1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。別の方法では、投与は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は少なくとも約250mgの実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

【0332】

1つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を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、固体分散物は、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、または少なくとも45mg）の実質的に無定形の化合物1を含む。

10

【0333】

1つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、実質的に無定形の化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を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、固体分散物は、約30mg～約300mg（例えば、約40mg～約280mgまたは約45mg～約260mg、または約50mg～約200mg）の実質的に無定形の化合物1を含む。あるいは、薬学的組成物の投与方法は、無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を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、固体分散物は、約30mg～約300mg（例えば、約40mg～約280mgまたは約45mg～約260mg、または約50mg～約200mg）の無定形化合物1を含む。

20

【0334】

別の実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも75mg、少なくとも約100mg、少なくとも約150mg、または少なくとも250mg）の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。例えば、薬学的組成物の投与方法は、化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含む1つの錠剤を1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は、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、または少なくとも250mg）の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、複数の錠剤（例えば、2個の錠剤、3個の錠剤、4個の錠剤、または5個の錠剤）を1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、各錠剤は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含み、固体分散物は、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも75mg、少なくとも約150mg、または少なくとも250mg）の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

30

40

【0335】

別の実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤（それぞれ、上および以下の実施例に記載されている）を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも

50

50 mg、少なくとも75 mg、少なくとも約150 mg、または少なくとも250 mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。例えば、薬学的組成物の投与方法は、化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含む1つの錠剤を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、固体分散物は、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、または少なくとも250 mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、複数の錠剤(例えば、2個の錠剤、3個の錠剤、4個の錠剤、または5個の錠剤)を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、各錠剤は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含み、固体分散物は、少なくとも15 mg (例えば、少なくとも25 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75 mg、少なくとも約150 mg、または少なくとも250 mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0336】

本発明の投与方法は飲料(水またはミルクなど)、食物、および/またはさらなる薬学的組成物(さらなるAPIが含まれる)を経口投与する工程を任意選択的に含むことができることに留意すべきである。投与方法が飲料(水またはミルクなど)、食物(標準的な高脂肪高カロリーCF食またはスナックが含まれる)、および/またはさらなる薬学的組成物(さらなるAPIが含まれる)を経口投与する工程を含む場合、飲料、食物、および/またはさらなるAPIの経口投与は、錠剤の経口投与と同時、錠剤の経口投与前、および/または錠剤の投与後に行うことができる。例えば、一例を挙げれば、薬学的組成物の投与方法は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、および第2のAPIを含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を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む。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1の固体分散物、充填剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、界面活性剤、および滑沢剤を含む薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程であって、ここで固体分散物は少なくとも15 mg (例えば、少なくとも25 mg、少なくとも35 mg、少なくとも45 mg、または少なくとも50 mg)の実質的に無定形の化合物1または無定形化合物1を含む、経口投与する工程、および第2のAPIを含む第2の薬学的組成物を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む。さらなる他の例では、薬学的組成物の投与方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む少なくとも1つの錠剤を12時間毎に患者に経口投与する工程を含み、高脂肪高カロリーCF食またはスナックの消費の約30分後に錠剤を投与する。

#### 【0337】

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使用することができる(すなわち、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または医学的手順と同時、その前、またはその後に投与することができる)ことも認識されるであろう。組み合わせレジメンで使用するための治療(治療または手順)の特定の組み合わせは、所望の治療および/または手順の適合性ならびに所望の達成されるべき治療効果を考慮するであろう。使用される療法が同一の障害に所望の効果を達成することができるか(例えば、本発明の化合物を同一の障害の治療のために使用される別の薬剤と同時に投与することができる)、または、使用される療法が異なる効果を達成することができる(例えば、任意の有害作用の調節)ことも認識されるであろう。本明細書中で使用する場合、特定の疾患(すなわち、容態)を治療または予防するために通常投与されるさらなる治療薬は、「処置される疾患(すなわち、容態)に適切」であるものとして公知である。

#### 【0338】

1つの実施形態では、さらなる薬剤は、粘液溶解剤、気管支拡張薬(b r o n c h o d

ialator)、抗生物質、抗感染症薬、抗炎症薬、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。

【0339】

1つの実施形態では、さらなる薬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(そのリボソーム処方物が含まれる)、シプロフロキサシン(吸入投与に適切なその処方物が含まれる)、レボフロキサシン(levofloxacin)(そのエアゾール化形態が含まれる)、および2つの抗生物質(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。

10

【0340】

別の実施形態では、さらなる薬剤は粘液溶解薬である。本明細書中で有用な例示的粘液溶解薬には、Pulmozyme(登録商標)が含まれる。

【0341】

別の実施形態では、さらなる薬剤は気管支拡張薬(bronchodilator)である。例示的気管支拡張薬(bronchodilator)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。

【0342】

別の実施形態では、さらなる薬剤は、肺気道表面の液体の修復に有効である。かかる薬剤は、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。例示的なかかる薬剤には、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 - ヒドロキシオキソラン - 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 - ジヒドロキシオキソラン - 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ェート)、またはブロンキトール(マンニトールの吸入用処方物)が含まれる。

20

【0343】

別の実施形態では、さらなる薬剤は抗炎症薬(すなわち、肺の炎症を軽減することができる薬剤)である。本明細書中で有用な例示的なかかる薬剤には、イブuproフェン、ドコサヘキサエン酸(docosahexanoic acid)(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、またはシマバスタチン(simvastatin)が含まれる。

30

【0344】

別の実施形態では、さらなる薬剤は、化合物1以外のCFTR調節物質(すなわち、CFTR活性の調節効果を有する薬剤)である。例示的なかかる薬剤には、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トーゼインヒビター)、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、さらなる薬剤は、(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。

40

【0345】

別の実施形態では、さらなる薬剤は栄養剤である。例示的なかかる薬剤には、パンクレリパーゼ(膵酵素置換薬)(パンクレアーゼ(登録商標)、パンクレアカーブ(登録商標

50

)、ウルトラゼ(登録商標)、またはクレオン(登録商標)が含まれる)、リプロトマーゼ(登録商標)(以前はトリジテク(登録商標))、アクアデクス(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、さらなる栄養剤はパンクレリパーゼである。

【実施例】

【0346】

VI. 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。これらの実施形態は例示のみを目的とし、いかなる方法によっても本発明が制限されると解釈されないと理解されるべきである。

【0347】

A. 錠剤の製造

中間体 A

90重量%MEK/10重量%D I水の比率にしたがって配合したメチルエチルケトン(MEK)およびD I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備えたリアクターに添加した。この溶媒系中に、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、Biddle Sawyer Corporation in New York, New YorkまたはShin-Etsu Chemical Co. in Tokyo, Japanから市販されている)、ラウリル硫酸ナトリウム(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、49.5重量%ヒプロメロースアセタートスクシナート/0.5重量%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)/50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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は20重量%の溶解性固体を含んでいた。この混合物を生成するために使用した成分の実際の量および溶媒の量を以下の表A1に列挙する。

【表A-1】

表A1: 中間体Aの固体噴霧分散物の成分

	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	9.00
HPMCAS	Kg	8.91
SLS	Kg	0.09
総固体	Kg	18.00
MEK	Kg	64.80
水	Kg	7.20
総溶媒	Kg	72.00
総噴霧溶液重量	Kg	90.00

【0348】

混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで、混合物を室温で混合した。

【0349】

噴霧乾燥容器の上部からおよそ5cmに配置した1.3mm二流体噴霧器を取りつけた拡張チャンバーを有する噴霧乾燥機(Niro Mobile Minor Spray Dryer)を、表A2中の噴霧乾燥パラメーターにしたがって使用した。

## 【表 A - 2】

表A2: 中間体Aを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
噴霧流速	10.5 kg/時間
供給流速	7 kg/時間
入口温度	約105 °C
出口温度	40 °C ± 5 °C
真空乾燥機の温度	55 °C
真空乾燥時間	24時間

## 【 0 3 5 0 】

10

慣性サイクロンによって生成物を本過程ガス蒸気および溶媒蒸気から分離し、フィルターバッグにてサイクロンによって分離されなかった微粒子を収集した。得られた生成物を乾燥のために真空棚段乾燥機に移して残存溶媒を約 5 0 0 0 p p m 未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体 A を生成した。

## 【 0 3 5 1 】

中間体 B

20

6 5 重量 % M E K / 9 重量 % D I 水 / 2 6 重量 % アセトンの比率にしたがって配合した M E K、D I 水、およびアセトンの溶媒系を、電磁式攪拌機およびサーマルサーキットを備えたリアクター中で 2 0 ~ 3 0 に加熱した。この溶媒系中に、ビニルピロリドンとビニルアセートポリビニルピロリドンとのコポリマー (Shanghai Lite Chemical Technology Co., Ltd. Shanghai, China から市販されている PVP/VA-64)、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 % PV/PVA-64/0.5 重量 % ラウリル硫酸ナトリウム / 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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は、11.5 重量 % の固体を含んでいた。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以下の表 B 1 に列挙する。

## 【表 B - 1】

30

表B1: 中間体Bの固体噴霧分散物の成分

	単位	バッチ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	Kg	24.00
PVP/VA-64	Kg	5.850
SLS	Kg	0.1500
総固体	Kg	30.00
MEK	Kg	150.1
水	Kg	20.78
アセトン	Kg	60.03
総溶媒	Kg	230.9
総噴霧溶液重量	Kg	260.9

40

## 【 0 3 5 2 】

混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合物を 2 0 ~ 3 0 に保持し、混合した。

## 【 0 3 5 3 】

圧力ノズル (開口部サイズ 72 を有する Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP) を取りつけた噴霧乾燥機 (Niro Production Minor Spray Dryer) を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表 B 2 に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。噴

50

霧ノズルを、噴霧乾燥容器の上部からおよそ5 cmに配置した。

【表 B - 2】

表B2: 中間体Bを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
供給圧	30 - 100 bar
供給流速	15 - 25 Kg/時間
入口温度	85 - 125 °C
出口温度	45 - 75 °C
真空乾燥機の温度	55 °C ± 5 °C
真空乾燥時間	24時間

10

【0354】

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物を乾燥のために真空棚段乾燥機に移して残存溶媒を約5000 ppm未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体Bを生成した。

【0355】

中間体C:

90重量% MEK / 10重量% DI水の比率にしたがって配合した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備えたリアクター中で20~30に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は12.5重量%の固体を含んでいた。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以下の表C1に列挙する。

20

【表 C - 1】

表C1: 中間体Cの固体噴霧分散物の成分

	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	24.00
HPMCAS	Kg	5.850
SLS	Kg	0.1500
総固体	Kg	30.00
MEK	Kg	189.0
水	Kg	21.00
総溶媒	Kg	210.0
総噴霧溶液重量	Kg	240.0

30

【0356】

混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合物を20~30に保持し、混合した。

40

【0357】

圧力ノズル(開口部サイズ72を有するSpray Systems Maximum Passage series SK-MFP)を取りつけた噴霧乾燥機(Niro Production Minor Spray Dryer)を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表C2に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。噴霧ノズルを、噴霧乾燥容器の上部からおよそ5 cmに配置した。

## 【表 C - 2】

表C2: 中間体Cを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	標的の値
供給圧	30 - 100 bar
供給流速	15 - 25 Kg/時間
入口温度	85 - 125 °C
出口温度	45 - 75 °C
真空乾燥機の温度	55 °C (+/- 5 °C)
真空乾燥時間	24時間

10

## 【0358】

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物を乾燥のために真空棚段乾燥機に移して残存溶媒を約 5000 ppm 未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体 C を生成した。

## 【0359】

中間体 D :

90 重量% MEK / 10 重量% DI 水の比率にしたがって配合した 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備えたリアクター中で 20 ~ 30 に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は 12.5 重量% の固体を含んでいた。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以下の表 D 1 に列挙する。

20

## 【表 D - 1】

表D1: 中間体Dの固体噴霧分散物の成分

	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	1.60
HPMCAS	Kg	0.390
SLS	Kg	0.010
総固体	Kg	<b>2.00</b>
MEK	Kg	12.6
水	Kg	1.40
総溶媒	Kg	<b>14.0</b>
総噴霧溶液重量	Kg	<b>16.0</b>

30

## 【0360】

混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合物を 20 ~ 30 に保持し、混合した。

40

## 【0361】

1.0 mm の 2 流体用ノズルを取りつけた噴霧乾燥機 (Niro Mobil Minor Spray Dryer) を、通常の噴霧乾燥モードで、以下の表 D 2 に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。

## 【表 D - 2】

表D2:中間体Dを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
噴霧比	1.5
供給流速	4.5 - 5.0 Kg/時間
出口温度	60°C
真空乾燥機の温度	55 °C (+/-5 °C)
真空乾燥時間	192 時間

## 【 0 3 6 2 】

10

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物は 6.3% MEK および 0.7% 水を含み、平均粒径は 7 μm であり、かさ密度は 0.23 g/cc であった。湿った生成物を乾燥のために真空棚段乾燥機に移して残存溶媒を約 5000 ppm 未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体 D を生成した。乾燥中間体 D は、< 0.5% MEK および 0.3% 水を含んでいた。

## 【 0 3 6 3 】

中間体 E :

90 重量% MEK / 10 重量% DI 水の比率にしたがって配合した 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備えたリアクター中で 20 ~ 30 に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は 10.5 重量% の固体を含んでいた。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以下の表 E 1 に列挙する。

20

## 【表 E - 1】

表E1:中間体Eの固体噴霧分散物の成分

	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	43.93
HPMCAS	Kg	10.72
SLS	Kg	0.2750
総固体	Kg	54.93
MEK	Kg	421.8
水	Kg	46.90
総溶媒	Kg	468.7
総噴霧溶液重量	Kg	523.6

30

## 【 0 3 6 4 】

混合物の温度を 30 ~ 45 の範囲に調整し、混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合した。

## 【 0 3 6 5 】

アンチビアディングキャップを備えた圧力ノズル (開口部 / コアサイズ 54 / 21、53 / 21、または 52 / 21 を有する Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP) を取りつけた噴霧乾燥機 (Niro PSD4 Commercial Spray Dryer) を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表 E 2 に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。

40

## 【表 E - 2】

表E2: 中間体Eを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
供給圧	20 - 40 bar
供給流速	90 - 160 Kg/時間
入口温度	75 - 125 °C
出口温度	35 - 55 °C
真空乾燥機の温度	80 °C (+/-5 °C)
真空乾燥時間	156 時間

10

## 【0366】

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物は 8.8 ~ 12.5 重量% MEK / 水を含み、平均粒径が 16 ~ 24 μm であり、かさ密度が 0.28 ~ 0.36 g / cc であった。湿った生成物を乾燥のために 350 L 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存溶媒を約 5000 ppm 未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体 E を生成した。乾燥中間体 E は、< 0.3% MEK および 0.8% 水を含んでいた。

## 【0367】

中間体 F :

90 重量% MEK / 10 重量% DI 水の比率にしたがって配合した 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備えたリアクター中で 20 ~ 30 に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は 10.5 重量% の固体を含んでいた。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以下の表 F 1 に列挙する。

20

## 【表 F - 1】

表F1: 中間体Fの固体噴霧分散物の成分

30

	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
総固体	Kg	87.5
MEK	Kg	671
水	Kg	74.6
総溶媒	Kg	746
総噴霧溶液重量	Kg	833

40

## 【0368】

混合物の温度を 20 ~ 45 の範囲に調整し、混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合した。

## 【0369】

アンチピアディングキャップを備えた圧力ノズル (開口部 / コアサイズ 54 / 21 を有する Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP) を取りつけた噴霧乾燥機 (Niro PSD4 Commercial Spray Dryer) を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表 F 2 に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。

50

## 【表 F - 2】

表F2: 中間体Fを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
供給圧	20 bar
供給流速	92 - 100 Kg/時間
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時間後、 110 °C (+/-5 °C)
真空乾燥時間	20 - 24 時間

10

## 【0370】

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物は、8.5 ~ 9.7 % MEK および 0.56 ~ 0.83 % 水を含み、平均粒径が 17 ~ 19 μm であり、かさ密度が 0.27 ~ 0.33 g/cc であった。湿った生成物を乾燥のために 4000 L 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存溶媒を約 5000 ppm 未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体 F を生成した。乾燥中間体 F は、< 0.03 % MEK および 0.3 % 水を含んでいた。

## 【0371】

中間体 G :

90 重量 % MEK / 10 重量 % DI 水の比率にしたがって配合した 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備えたリアクター中で 20 ~ 30 に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。得られた混合物は 10.5 重量 % の固体を含んでいた。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以下の表 G 1 に列挙する。

20

## 【表 G - 1】

表G1: 中間体Gの固体噴霧分散物の成分

	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	24.0
HPMCAS	Kg	5.85
SLS	Kg	0.15
総固体	Kg	30.0
MEK	Kg	230.1
水	Kg	25.6
総溶媒	Kg	255.7
総噴霧溶液重量	Kg	285.7

30

40

## 【0372】

混合物の温度を 20 ~ 45 の範囲に調整し、混合物が実質的に均一になり、且つ全成分が実質的に溶解するまで混合した。

## 【0373】

圧力ノズル (開口部サイズ 72 を有する Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP) を取りつけた噴霧乾燥機 (Niro Production Minor Spray Dryer) を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表 G 2 に列挙した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。

## 【表 G - 2】

表G2: 中間体Gを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
供給圧	33 bar
供給流速	18 - 24 Kg/時間
入口温度	82 - 84 °C
出口温度	44 - 46 °C
真空乾燥機の温度	80 °Cで2時間後、 110 °C (+/-5 °C)
真空乾燥時間	48時間

10

## 【0374】

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物は10.8% MEKおよび0.7%水を含み、平均粒径は19 μmであり、かさ密度は0.32 g/ccであった。湿った生成物を乾燥のために4000 L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存溶媒を約5000 ppm未満のレベルまで減少させ、乾燥中間体を生成した。乾燥中間体Gは、<0.05% MEKおよび0.7%水を含んでいた。

## 【0375】

中間体H:

90重量% MEK / 10重量% DI水の比率にしたがって配合した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備えたリアクター中で20~30に加熱した。この溶媒系中に、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-カルボキサミドの比率にしたがって添加した。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以下の表H1に列挙する。

20

## 【表 H 1】

表H1: 中間体Hの固体噴霧分散物の成分

	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	56.0
HPMCAS	Kg	13.65
SLS	Kg	0.35
<b>総固体</b>	<b>Kg</b>	<b>70.0</b>
MEK	Kg	509.73
水	Kg	56.64
<b>総溶媒</b>	<b>Kg</b>	<b>566.40</b>
<b>総噴霧溶液重量</b>	<b>Kg</b>	<b>636.40</b>

40

## 【0376】

混合物の温度を20~30の範囲に調整し、混合物が実質的に均一となり、全成分が実質的に溶解するまで混合した。

## 【0377】

圧力ノズル(開口部サイズ番号52または番号54(例えば、約1.39~1.62 mm)を有するSpray Systems Maximum Passage series SK-MFP)を取りつけた噴霧乾燥機(Niro Production Minor Spray Dryer)を、通常の噴霧乾燥モード下で、以下の表H2に列挙

50

した噴霧乾燥過程のパラメーターにしたがって使用した。

【表 H 2】

表H2: 中間体Hを生成するために使用した噴霧乾燥過程のパラメーター

パラメーター	値
供給圧	20~50 bar
供給流速	18~24 Kg/時間
入口温度	-7~7 °C
出口温度	30~70 °C

【0378】

10

高性能サイクロンによって噴霧ガス蒸気および溶媒蒸気から湿った生成物を分離した。湿った生成物は、およそ10.8% MEKおよび0.7%水を含み、平均粒径は約19 μmであり、かさ密度は約0.33 g/ccであった。

【0379】

慣性サイクロンを使用して、噴霧乾燥中間体を本過程ガス蒸気および溶媒蒸気から分離する。粒径をオンラインでモニタリングする。噴霧乾燥中間体を中間体バルクコンテナ中に回収する。本過程ガス蒸気および溶媒蒸気をフィルターバッグに通して、サイクロンによって分離されなかった微粒子を回収する。得られたガスを濃縮して本過程蒸気を除去し、加熱器および噴霧乾燥機に戻して再利用する。噴霧乾燥中間体を、24時間未満で二次乾燥を行う場合は30 未満で保存し、24時間を超えて二次乾燥を行う場合は2~8

20

【0380】

ジャケット温度約20~30 を有する4000Lバイコニカル乾燥機に噴霧乾燥中間体を充填することによって二次乾燥を行う。真空圧力、ジャケット温度、および窒素流を、それぞれ、約-0.8 psigと約-1.0 psigとの間、約80~120 、および約0.5~8.0 m<sup>3</sup>/時間に設定する。攪拌を1 rpmに設定する。噴霧乾燥中間体のバルクサンプルを、MEK (GC) について乾燥するまで4時間毎に試験する。MEK乾燥速度を、MEK濃度について校正したGC-MSによってオンラインでモニタリングする。残存MEKの乾燥がプラトーに到達した際に、噴霧乾燥中間体が50 以下の温度に到達するまで回転を続けながらバイコニカル乾燥機中での加熱を中断する。

30

【0381】

中間体A~Hを上に記載しているが(その一部が固体噴霧分散物の成分を加熱しながら混合して均一な混合物を形成することによって形成)、固体噴霧分散物の成分を加熱せずに混合して固体噴霧分散物の成分の混合物を形成することもできる。

【0382】

実施例1: 錠剤例1(25 mgの化合物1を有するように配合)

円形のコアサイズ3/8インチの錠剤のバッチを、以下の表1に列挙した成分量を使用して、およそ25 mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

【0383】

【表 1】

表1:錠剤例1の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体A	15.29%	51.23	512.5
微結晶性セルロース	35.00%	117.25	1172
ラクトース	43.85%	146.00	1460
クロスカルメロースナトリウム	5.000%	16.75	167.5
SLS	0.500%	1.675	16.75
コロイド状二酸化ケイ素	0.125%	0.4188	4.188
ステアリン酸マグネシウム	0.50%	1.675	16.75
合計	100%	335	3350

10

## 【0384】

中間体A、微結晶性セルロース(FMC MCC Avicel (登録商標) PH102、FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PAから市販)、ラクトース(Foremost Farms USA of Baraboo, WIから市販されているForemost FastFlo (登録商標) ラクトース#316)、クロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol (登録商標)、FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PAから市販)、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、Cabot Corporation of Alpharetta, GAから市販)を、20メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去した。

20

## 【0385】

篩にかけた各成分を、16クォートV-ブレンダーに次の順序で添加した。

## 【0386】

- 1) ラクトース；
- 2) SLS；
- 3) クロスカルメロースナトリウム；
- 4) コロイド状二酸化ケイ素；
- 5) 中間体A；および
- 6) 微結晶性セルロースPH101。

30

## 【0387】

混合物を、V-ブレンダー中にて20~24rpmで25分間ブレンドした。ステアリン酸マグネシウムを30メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去し、混合物に添加し、さらに3分間ブレンドした。

## 【0388】

一旦最終ブレンドが完了すると、混合物を圧縮のためのPiccola B型ツーリングの、ステーション数が10のロータリー式打錠機(片面型押し)に移した。混合物の打錠により、およそ25mg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する3/8インチの円形錠剤を生成した。

40

## 【0389】

実施例2：錠剤例2(50mgの化合物1を有するように配合)

円形のコアサイズ3/8インチの錠剤のバッチを、以下の表2に列挙した成分量を使用して、約50mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

## 【0390】

【表 2】

表2:錠剤例2の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体A	30.60%	102.50	1025.0
微結晶性セルロース	25.00%	83.75	837.5
ラクトース	38.28%	128.23	1282.3
クロスカルメロースナトリウム	5.000%	16.75	167.5
SLS	0.500%	1.675	16.75
コロイド状二酸化ケイ素	0.125%	0.4188	4.188
ステアリン酸マグネシウム	0.50%	1.675	16.75
合計	100%	335	3350

10

## 【0391】

中間体A、微結晶性セルロース、ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、SLS、およびコロイド状二酸化ケイ素を、20メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去し、篩にかけた各成分を、16クォートV-ブレンダーに次の順序で添加した。

## 【0392】

- 1) ラクトース；
- 2) SLS；
- 3) クロスカルメロースナトリウム；
- 4) コロイド状二酸化ケイ素；
- 5) 中間体A；および
- 6) 微結晶性セルロースPH101。

20

## 【0393】

混合物を、V-ブレンダー中にて20~24rpmで25分間ブレンドした。ステアリン酸マグネシウムを30メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去し、混合物に添加し、さらに3分間ブレンドした。

## 【0394】

最終ブレンドが完了した際、混合物を圧縮のためのPiccola B型ツーリングの、ステーション数が10のロータリー式打錠機(片面型押し)に移した。混合物の打錠により、およそ50mg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する3/8インチの円形錠剤を生成した。

30

## 【0395】

実施例3:錠剤例3(150mgの化合物1を有するようにPVP/VAポリマーと共に配合)

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表3に列挙した成分量を使用して、約150mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

## 【0396】

【表 3】

表3:錠剤例3の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体B	40.000%	187.50	240.00
微結晶性セルロース	27.063%	126.86	162.38
ラクトース	27.063%	126.86	162.38
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	14.06	18.00
SLS	0.500%	2.34	3.00
コロイド状二酸化ケイ素	1.000%	4.69	6.00
着色料	0.375%	1.76	2.25
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	4.69	6.00
合計	100%	469	600

10

## 【0397】

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) および SLS の流動促進剤ブレンドを、表 3 中に示した量のこれらの 2 成分の手作業での混合および得られた混合物の 70 メッシュスクリーン篩による選別によって生成した。着色料 (Colorcon Blue #1 Aluminum Lake #5516) 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)) の色素ブレンドを、表 3 中に示した量のこれらの 2 成分の手作業での混合および得られた混合物の 70 メッシュスクリーン篩による選別によって生成した。流動促進剤ブレンドおよび色素ブレンドを手作業で混合し、2 L ブレンド容器に添加した。中間体 B を、2 L ブレンド容器中のこの混合物に添加し、2 L ブレンド容器中の内容物を手作業で混合し、30 メッシュスクリーン篩で選別した。得られた混合物を Turbulamix ミキサーにて速度 22 rpm で 20 分間混合した。

20

## 【0398】

微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) およびラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース #316) を 30 メッシュスクリーン篩でそれぞれ選別し、ブレンド容器に添加した。得られた混合物を Turbulamix ミキサーにて速度 22 rpm で 20 分間混合した。

30

## 【0399】

ステアリン酸マグネシウムを 70 メッシュスクリーン篩で選別し、ブレンド容器中の混合物に添加し、得られた混合物を速度 22 rpm で 5 分間混合した。

## 【0400】

得られた混合物を、0.64 インチ x 0.32 インチのカプレット B 型ツーリングセットを使用してツーリングされた重力送りのブーツを使用して打錠して初期硬度約 8 Kp ± 15% の錠剤を生成した。

## 【0401】

実施例 4: 錠剤例 4 (150 mg の化合物 1 を有するように HPMCAS ポリマーと共に配合)

40

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表 4 に列挙した成分量を使用して、約 150 mg の化合物 1 / 錠剤を有するように配合した。

## 【0402】

【表 4】

表4:錠剤例4の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体C	34.091%	187.50	204.55
微結晶性セルロース	30.017%	165.09	180.10
ラクトース	30.017%	165.09	180.10
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	16.50	18.00
SLS	0.500%	2.75	3.00
コロイド状二酸化ケイ素	1.000%	5.50	6.00
着色料	0.375%	2.06	2.25
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	5.50	6.00
合計	100%	550	600

10

## 【0403】

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) および SLS の流動促進剤ブレンドを、表 4 中に示した量のこれらの 2 成分の手作業での混合および得られた混合物の 70 メッシュスクリーンによる選別によって生成した。着色料 (Colorcon Blue #1 Aluminum Lake #5516) 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)) を含む色素ブレンドを、表 4 中に示した量のこれらの 2 成分の手作業での混合および得られた混合物の 70 メッシュスクリーンによる選別によって生成した。流動促進剤ブレンドおよび色素ブレンドを手作業で混合し、2 L ブレンド容器に添加した。中間体 C を、2 L ブレンド容器中のこの混合物に添加し、2 L ブレンド容器中の内容物を手作業で混合し、30 メッシュスクリーン篩で選別した。得られた混合物を Turbula ミキサーにて速度 22 rpm で 20 分間混合した。

20

## 【0404】

微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) およびラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース #316) をそれぞれ 30 メッシュスクリーン篩で選別し、ブレンド容器に添加した。得られた混合物を Turbula ミキサーにて速度 22 rpm で 20 分間混合した。

30

## 【0405】

ステアリン酸マグネシウムを 70 メッシュスクリーン篩で選別し、ブレンド容器中の混合物に添加し、得られた混合物を速度 22 rpm で 5 分間混合した。

## 【0406】

得られた混合物を、0.64 インチ × 0.32 インチのカプレット B 型ツーリングセットを使用してツーリングされた打錠機を使用して打錠して初期硬度約 9.5 Kp ± 15% の錠剤を生成した。

## 【0407】

実施例 5 : 錠剤例 5 (150 mg の化合物 1 を有するように HPMCAS ポリマーと共に配合)

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表 5 に列挙した成分量を使用して、約 150 mg の化合物 1 / 錠剤を有するように配合した。

40

## 【0408】

【表5】

表5:錠剤例5の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体G	34.564%	190.10	21000.00
微結晶性セルロース	29.968%	164.82	18207.62
ラクトース	29.968%	164.82	18207.62
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	16.50	1822.71
SLS	0.500%	2.75	303.78
コロイド状二酸化ケイ素	1.000%	5.50	607.57
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	5.50	607.57
合計	100%	550	607560

10

## 【0409】

表5に示す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)、SLS、クロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標))、およびおよそ10%のラクトース(Foremost FastFlo(登録商標)ラクトース#316)のブレンドを、V-ブレンダーを約125回反転させてこれらの成分を混合することによって生成した。この混合物(ブレンド1)を40メッシュスクリーンを通してコーンミルで粉碎し、収集し、その後の使用のために保存した。

20

## 【0410】

表5に示したおよそ20%のラクトース(Foremost FastFlo(登録商標)ラクトース#316)を30メッシュスクリーンを通してコーンミルで粉碎し、収集し、その後の使用のためにブレンド2として保存した。中間体Gを30メッシュスクリーンで選別し、収集し、その後の使用のためにブレンド3として保存した。微結晶性セルロース(FMC MCC Avicel(登録商標)PH102)を30メッシュスクリーンで選別し、収集し、その後の使用のためにブレンド4として保存した。

## 【0411】

V-ブレンダーにブレンド2を充填し、表3に示した残りの70%のラクトース(Foremost FastFlo(登録商標)ラクトース#316)、ブレンド3、ブレンド1、およびブレンド4をこの順序で充填し、約500回反転させてブレンドした。ブレンドした混合物を均一性について試験した。

30

## 【0412】

ステアリン酸マグネシウムを70メッシュスクリーン篩で選別し、ブレンド容器中の混合物に添加し、得られた混合物を約125回反転させて混合した。

## 【0413】

得られた混合物を、0.64インチ×0.32インチのカプレットB型ツーリングセットを使用してツーリングされたKillian T100プレスを使用して打錠して初期硬度約11Kp±20%の錠剤を生成した。

## 【0414】

実施例6:錠剤例6(100mgの化合物1を有するようにHPMCASポリマーと共に配合)

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表6に列挙した分量を使用して、約100mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

40

## 【0415】

【表 6】

表6:錠剤例6の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体G	34.564%	126.73	9000.06
微結晶性セルロース	29.968%	109.88	7803.32
ラクトース	29.968%	109.88	7803.32
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	11.00	781.17
SLS	0.500%	1.83	130.19
コロイド状二酸化ケイ素	1.000%	3.67	260.39
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	3.67	260.39
合計	100%	367	26040

10

## 【0416】

表6に示した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)、SLS、クロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標))、およびおよそ10%のラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース#316) のブレンドを、約125回反転させてV-ブレンダー中のこれらの成分を混合することによって生成した。この混合物 (ブレンド1) を40メッシュスクリーンを通してコーンミルで粉砕し、収集し、その後の使用のために保存した。

20

## 【0417】

表6に示したおよそ20%のラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース#316) を30メッシュスクリーンを通してコーンミルで粉砕し、収集し、その後の使用のためにブレンド2として保存した。中間体Gを30メッシュスクリーンで選別し、収集し、その後の使用のためにブレンド3として保存した。微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) を30メッシュスクリーンで選別し、収集し、その後の使用のためにブレンド4として保存した。

## 【0418】

V-ブレンダーにブレンド2を充填し、表3に示した残りの70%のラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース#316)、ブレンド3、ブレンド1、およびブレンド4をこの順序で充填し、約500回反転させてブレンドした。ブレンドした混合物を均一性について試験した。

30

## 【0419】

ステアリン酸マグネシウムを70メッシュスクリーン篩で選別し、ブレンド容器中の混合物に添加し、得られた混合物を、約125回反転させて混合した。

## 【0420】

得られた混合物を、0.64インチ×0.32インチのカプレットB型ツーリングセットを使用してツーリングされたKillian T100プレスを使用して打錠して初期硬度約11Kp±20%の錠剤を生成した。

## 【0421】

実施例7:錠剤例7および8 (噴霧コーティングを使用した錠剤5および6)  
 実施例5および6由来のカプレット形錠剤のバッチを、表7中のパラメーターを使用して設定した24インチコーティングパンを使用して重量増加約3.0%までオパドライ (登録商標) II (Blue, Colorcon) で噴霧コーティングし、その後にオパコード (登録商標) WB (Black, Colorcon) を使用してロゴを印刷した。

40

## 【0422】

## 【表 7】

表7: 噴霧コーティング過程のパラメーター

24インチパンのコーティングパラメーター	標的
パン負荷 (kg)	15
入口温度(°C)*	*
パン速度 (rpm)	14
ジョグ時間	TBD
スプレーガン数	2
固体含有量 (重量/重量%)	20
ガンからベッドまでの距離 (インチ)	6
入口の気流 (cfm)	250, 300**
噴霧速度 (g/分)	70
排気温度(°C)	50
噴霧圧力(psi)	25
パターン圧力(psi)	25

10

## 【0423】

\* 入口温度を標的排気温度を達成するためにモニタリングする。初期入口温度は、標的排気温度を達成するために約75 に設定すべきである。

\*\* 表7および表8についての標的の入口の気流はそれぞれ250、300であった。

## 【0424】

20

オパドライ（登録商標）II懸濁液を、オパドライ（登録商標）IIと組み合わせた場合に総固体含有量が20重量/重量%となる脱イオン水の量を測定することによって調製した。水を渦になるように混合し、その後オパドライ（登録商標）IIをおよそ5分間にわたって添加した。オパドライ（登録商標）II粉末が湿潤した際、確実に全固体物質が十分に分散するように混合し続けた。次いで、表7に概説したコーティング条件を使用して、懸濁液をThomas 24インチパンコーティング装置に充填した。

## 【0425】

コア錠剤をコーティングパンに入れ、予備加温した。入口温度を室温から約55 に上昇させ、次いで、必要に応じて、表7中の排気温度が得られるように上昇させた。20重量/重量%オパドライ（登録商標）II（85シリーズブルー）コーティング分散物を使用してコーティング過程を行って標的の重量増加を約3%にした。次いで、コーティングした錠剤を、噴霧することなく約2分間回転させた。次いで、ベッド温度を約35 に冷却した。

30

## 【0426】

オパドライ（登録商標）IIでコーティングした際、次いで、錠剤を、オパコード（登録商標）WBを充填したHartnett Delta錠剤プリンターを使用してラベリングする。

## 【0427】

実施例8：錠剤例9（100mgの化合物1を有するようにHPMCASポリマーと共に配合）

40

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表8に列挙した成分量を使用して、約100mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

## 【0428】

【表 8】

表8:錠剤例9の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体F	34.09%	125.1	23.86
微結晶性セルロース	30.51%	112.0	21.36
ラクトース	30.40%	111.6	21.28
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	11.01	2.100
SLS	0.500%	1.835	0.3500
コロイド状二酸化ケイ素	0.500%	1.835	0.3500
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	3.670	0.7000
合計	100%	367	70

10

## 【0429】

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) および微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) を30メッシュスクリーンに通した。

## 【0430】

クロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標))、SLS、中間体F、およびラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース #316) も、同一の30メッシュスクリーンに前述の順序で個別に通した。中間体Fをスクリーニングする場合に窒素パージを使用した。スクリーニングされた構成要素を10立方フィートのV-ブレンダーにロードし、これに窒素をパージし、約180(+/-10)回反転させてブレンドした。

20

## 【0431】

ステアリン酸マグネシウムをブレンド容器に40メッシュスクリーン篩で選別し、約54回反転させて混合した。

## 【0432】

得られた混合物を、0.568インチ×0.2885インチのカプレットB型ツーリングセットを使用して完全にツーリングされた36 Fette 2090プレスを使用して打錠して初期標的硬度約10Kp±20%の錠剤を生成した。

30

## 【0433】

実施例9:錠剤例10(噴霧コーティングを使用した錠剤9)

実施例8由来のカプレット形錠剤のバッチを、表9中のパラメーターを使用して設定した24インチコーティングパンを使用して重量増加約3.0%までオパドライ(登録商標)II(Blue、Colorcon)で噴霧コーティングし、その後にワックスコーティングし、次いでオパコード(登録商標)S-1-17823(溶媒ベースの黒色色素、Colorcon)を使用して印刷した。

## 【0434】

## 【表 9】

表9: 噴霧コーティング過程のパラメーター

24インチパンのコーティングパラメーター	標的
パン負荷 (kg)	14
入口温度 (°C)*	*
パン速度 (rpm)	10
ジョグ時間	
スプレーガン数	2
固体含有量 (重量/重量%)	20
ガンからベッドまでの距離 (インチ)	6
入口の気流 (cfm)	300
噴霧速度 (g/分)	35
排気温度 (°C)	50
噴霧圧力 (psi)	42

10

## 【0435】

\* 入口温度を標的排気温度を達成するためにモニタリングする。初期入口温度は、標的排気温度を達成するために約75 に設定すべきである。

## 【0436】

オパドライ (登録商標) II 懸濁液を、オパドライ (登録商標) II と組み合わせた場合に総固体含有量が20重量/重量%となる脱イオン水の量を測定することによって調整した。水を渦になるように混合し、その後オパドライ (登録商標) II をおよそ5分間にわたって添加した。オパドライ (登録商標) II 粉末が湿潤した際、確実に全固体物質が十分に分散するように混合し続けた。次いで、表9に概説したコーティング条件を使用して、懸濁液をThomas 24インチパンコーティング装置に充填した。

20

## 【0437】

非コーティング錠剤をコーティングパンに入れ、予備加温した。入口を室温から約55に上昇させ、次いで、必要に応じて、表9中の排気温度が得られるように上昇させた。20重量/重量%オパドライ (登録商標) II (85シリーズブルー) コーティング分散物を使用してコーティング過程を行って標的の重量増加を約3%にした。次いで、コーティングした錠剤を、噴霧することなく約2分間回転させた。次いで、ベッド温度を約35に冷却した。

30

## 【0438】

冷却の際、カルナウバ蠟粉末を、出発錠剤コア重量の約0.01重量/重量%の量に秤量した。気流をオフにし、カルナウバ蠟粉末を錠剤ベッド上に均一にちりばめた。パンベッドをオンにして表9に示した速度にした。5分後、気流をオンにして(加熱しない)、表9に示す設定にした。約1分後、気流およびパンをオフにした。

## 【0439】

オパドライ (登録商標) II でコーティングした際、次いで、錠剤を、オパコード (登録商標) S-1-17823を充填したHartnett Delta錠剤プリンターを使用してラベリングする。

## 【0440】

実施例10: 錠剤例11 (150mgの化合物1を有するようにHPMCASポリマーと共に配合)

40

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表11に列挙した成分量を使用して、約150mgの化合物1/錠剤を有するように配合した。

## 【0441】

## 【表 10】

表10:錠剤例11の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体F	34.09%	187.5	23.86
微結晶性セルロース	30.51%	167.8	21.36
ラクトース	30.40%	167.2	21.28
クロスカルメロースナトリウム	3.000%	16.50	2.100
SLS	0.500%	2.750	0.3500
コロイド状二酸化ケイ素	0.500%	2.750	0.3500
ステアリン酸マグネシウム	1.000%	5.500	0.7000
合計	100%	550	70

10

## 【0442】

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) および微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) を、30メッシュスクリーンに通した。

## 【0443】

クロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標))、SLS、中間体F、およびラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース #316) も、同一の30メッシュスクリーンに前述の順序で個別に通した。中間体Fをスクリーニングする場合に窒素パージを使用した。スクリーニングされた構成要素を10立方フィートのV-ブレンダーにロードし、これに窒素をパージし、約180(+/-10)回反転させてブレンドした。

20

## 【0444】

ステアリン酸マグネシウムをブレンド容器に40メッシュスクリーン篩で選別し、約54回反転させて混合した。

## 【0445】

得られた混合物を、0.568インチ×0.2885インチのカプレットB型ツーリングセットを使用して完全にツーリングされた36 Fette 2090プレスを使用して打錠して初期標的硬度約10Kp±20%の錠剤を生成した。

30

## 【0446】

実施例11:錠剤例12(噴霧コーティングを使用した錠剤11)

実施例10由来のカプレット形錠剤のバッチを、表11中のパラメーターを使用して設定した24インチコーティングパンを使用して重量増加約3.0%までオパドライ(登録商標)II(Blue、Colorcon)で噴霧コーティングし、その後にワックスコーティングし、次いで、オパコード(登録商標)S-1-17823(溶媒ベースの黒色素、Colorcon)を使用して印刷した。

## 【0447】

## 【表 1 1】

表11: 噴霧コーティング過程のパラメーター

24インチパンのコーティングパラメーター	標的
パン負荷 (kg)	14
入口温度 (°C)*	*
パン速度 (rpm)	10
ジョグ時間 (秒)	60秒毎に 2~5秒間
スプレーガン数	2
固体含有量(重量/重量%)	20
ガンからベッドまでの距離(インチ)	6
入口の気流 (cfm)	300
噴霧速度 (g/分)	35
排気温度 (°C)	50
噴霧圧力 (psi)	42

10

## 【0448】

\* 入口温度を標的排気温度を達成するためにモニタリングする。初期入口温度は、標的排気温度を達成するために約75 に設定すべきである。

## 【0449】

オパドライ（登録商標）II懸濁液を、オパドライ（登録商標）IIと組み合わせた場合に総固体含有量が20重量/重量%となる脱イオン水の量を測定することによって調製した。水を渦になるように混合し、その後にオパドライ（登録商標）IIをおよそ5分間にわたって添加した。オパドライ（登録商標）II粉末が湿潤した際、確実に全固体物質が十分に分散するように混合し続けた。次いで、表11に概説したコーティング条件を使用して、懸濁液をThomas 24インチパンコーティング装置に充填した。

20

## 【0450】

非コーティング錠剤をコーティングパンに入れ、予備加温した。入口を室温から約55に上昇させ、次いで、必要に応じて、表11中の排気温度が得られるように上昇させた。20重量/重量%オパドライ（登録商標）II（85シリーズブルー）コーティング分散物を使用してコーティング過程を行って標的の重量増加を約3%にした。次いで、コーティングした錠剤を、噴霧することなく約2分間回転させた。次いで、ベッド温度を約35に冷却した。

30

## 【0451】

冷却の際、カルナウバ蠟粉末を、出発錠剤コア重量の約0.01重量/重量%の量に秤量した。気流をオフにし、カルナウバ蠟粉末を錠剤ベッド上に均一にちりばめた。パンベッドをオンにして表11に示した速度にした。5分後、気流をオンにして（加熱しない）、表11に示す設定にした。約1分後、気流およびパンをオフにした。

## 【0452】

オパドライ（登録商標）IIでコーティングした際、次いで、錠剤を、オパコード（登録商標）S-1-17823を充填したHartnett Delta錠剤プリンターを使用してラベリングする。

40

## 【0453】

実施例12：錠剤例13（150mgの化合物1を有するようにHPMCASポリマーと共に配合）

カプレット形錠剤のバッチを、以下の表12に列挙した成分量を使用して、約150mgの化合物1/錠剤を有するように配合する。

## 【0454】

## 【表 1 2】

表12:錠剤例13の成分

錠剤処方	用量の比率 重量/重量%
中間体H	34.1%
微結晶性セルロース	30.5%
ラクトース	30.4%
クロスカルメロースナトリウム	3.000%
SLS	0.500%
コロイド状二酸化ケイ素	0.500%
ステアリン酸マグネシウム	1.000%
合計	100%

10

## 【0455】

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) および微結晶性セルロース (FMC MCC Avicel (登録商標) PH102) を、30メッシュスクリーンに通す。

## 【0456】

クロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標))、SLS、中間体H、およびラクトース (Foremost FastFlo (登録商標) ラクトース #316) も、それぞれ同一の30メッシュスクリーンにて前述の順序で個別に通す。中間体Hをスクリーニングする場合に窒素パージを使用する。スクリーニングされた構成要素を10立方フィートのV-ブレンダーにロードし、これに窒素をパージし、約180 (+/-10) 回反転させてブレンドする。

20

## 【0457】

ステアリン酸マグネシウムをブレンド容器に40メッシュスクリーン篩で濾過し、約54回反転させて混合する。

## 【0458】

得られた混合物を、0.568インチ×0.2885インチのカプレットB型ツーリングセットを使用して完全にツーリングされる36 Fette 2090プレスを使用して打錠して初期標的硬度約10Kp ± 20%の錠剤を生成する。

30

## 【0459】

実施例13：錠剤例14 (噴霧コーティングを使用した錠剤13)

実施例12由来のカプレット形錠剤のバッチを、表13中のパラメーターを使用して設定したThomas 48インチコーティングパンを使用して重量増加約3.0%までオパドライ (登録商標) II (Blue, Colorcon) で噴霧コーティングし、その後、ワックスコーティングし、次いでオパコード (登録商標) S-1-17823 (溶媒ベースの黒色色素, Colorcon) を使用して印刷する。

## 【0460】

## 【表 1 3】

表13:噴霧コーティング過程のパラメーター

48インチパンのコーティング パラメーター	標的
パン負荷(kg)	120 まで
入口温度(°C)*	*
スプレーガン数	4
固体含有量(重量/重量%)	20
ガンからベッドまでの距離(インチ)	7~7.5
入口の気流(cfm)	1050~2400
噴霧速度(ml/分)	203~290
排気温度(°C)	40~65
噴霧圧力(slpn)	145

10

## 【 0 4 6 1】

\* 入口温度を標的排気温度を達成するためにモニタリングする。初期入口温度は、標的排気温度を達成するために約 5 0 ~ 7 5 に設定すべきである。

## 【 0 4 6 2】

オパドライ(登録商標) I I 懸濁液を、オパドライ(登録商標) I I と組み合わせた場合に総固体含有量が 2 0 重量/重量%となる脱イオン水量の測定によって調製する。水を渦になるように混合し、その後にオパドライ(登録商標) I I をおよそ 5 分間にわたって添加する。一旦オパドライ(登録商標) I I 粉末を湿潤させて、確実に全固体物質が十分に分散するように混合し続ける。次いで、表 1 3 に概説したコーティング条件を使用して、懸濁液を T h o m a s 4 8 インチパンコーティング装置に充填した。他の例では、懸濁液を T h o m a s 2 4 インチパンコーティング装置でコーティングすることができる。

20

## 【 0 4 6 3】

非コーティング錠剤をコーティングパンに入れ、予備加温する。入口を室温から約 5 5 に上昇させ、次いで、必要に応じて、表 1 3 中の排気温度が得られるように上昇させる。2 0 重量/重量%オパドライ(登録商標) I I ( 8 5 シリーズブルー)コーティング分散物を使用してコーティング過程を行って標的の重量増加を約 3 %にする。次いで、コーティングした錠剤を、噴霧することなく約 2 分間回転させる。次いで、ベッド温度を約 3 5 に冷却する。

30

## 【 0 4 6 4】

冷却の際、カルナウバ蠟粉末を約 0 . 0 1 重量/重量%の出発錠剤コア重量に秤量する。気流をオフにし、カルナウバ蠟粉末を錠剤ベッド上に均一にちりばめる。パンベッドをオンにして表 1 3 に示した速度にする。5 分後、気流をオンにして(加熱しない)、表 1 3 に示す設定にする。約 1 分後、気流およびパンをオフにする。

## 【 0 4 6 5】

一旦オパドライ(登録商標) I I でコーティングされると、次いで、錠剤を、オパコード(登録商標) S - 1 - 1 7 8 2 3 を充填した H a r t n e t t D e l t a 錠剤プリンターを使用してラベリングする。

40

## 【 0 4 6 6】

B . 薬学的処方物の投与

実施例 1 4 : 投与例 A

表 1 4 にしたがってヒト患者に薬学的処方物を経口投与する。

## 【 0 4 6 7】

## 【表 1 2】

表 14:本発明の薬学的処方物の投与例A

投与頻度 (1日あたり)	錠剤の説明	条件
1回	3×50mgの 実施例2の錠剤	絶食条件下で240mLの水と共に投与
1回	150mgの 実施例3の錠剤	絶食条件下で240mLの水と共に投与
1回	150mgの 実施例3の錠剤	高脂肪の朝食の開始30分後に 240mLの水と共に投与
1回	150mgの 実施例4の錠剤	絶食条件下で240mLの水と共に投与
1回	150mgの 実施例4の錠剤	高脂肪の朝食の開始30分後に 240mLの水と共に投与

10

## 【0468】

薬学的処方物を、午前7時と午前9時との間に被験体に投与し、薬学的処方物を、各投与においてほぼ同時（1時間以内）に投与する。絶食下での患者への投与については、薬学的処方物の投与から4時間後に食事を許可する。食事を許可する投与については、投与

20

## 【0469】

実施例15：投与例B

表15にしたがってヒト患者に薬学的処方物を経口投与する。

## 【0470】

## 【表 1 3】

表 15:本発明の薬学的処方物の投与例B

投与頻度	投薬量
12時間間隔	25mgの 実施例1の錠剤
12時間間隔	1×25mgの実施例1の錠剤 および1×50mgの実施例2 の錠剤
12時間間隔	3×50mgの 実施例2の錠剤
12時間間隔	5×50mgの 実施例2の錠剤
12時間間隔	150mgの 実施例5の錠剤
12時間間隔	100mgの 実施例6の錠剤

30

40

## 【0471】

薬学的処方物をおよそ12時間毎に患者に投与する。

## 【0472】

実施例16：いくつかの錠剤例の溶解プロフィール

図1に関して、いくつかの錠剤例の溶解プロフィールをグラフで示す。図1に示した各錠剤例は約30分間で少なくとも50%溶解することに留意のこと。

## 【0473】

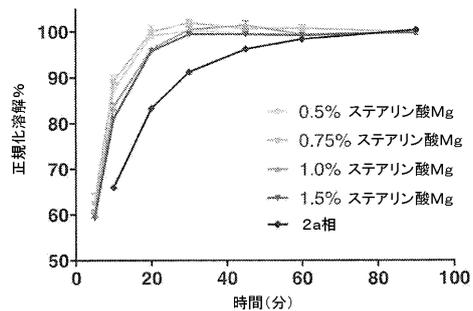
50

### 他の実施形態

本開示で言及した全ての刊行物および特許は、各刊行物または特許出願が具体的且つ個別に参考として援用されることを示すのと同一の範囲で本明細書中で参考として援用される。参考として援用される任意の特許または刊行物中の用語の意味が本開示で使用される用語の意味と矛盾する場合、本開示中の用語の意味を採用することを意図する。さらに、前述の考察は本発明の例示的实施形態を単に開示および説明している。当業者は、かかる考察ならびに添付の図面および特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲に定義の本発明の精神および範囲を逸脱することなく種々の変更形態、修正形態、および変形形態を得ることができることを容易に認識するであろう。

【 図 1 】

FIGURE 1



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2010/024609
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/14 A61K31/47 A61P19/10 A61P11/00 A61P43/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/079139 A2 (VERTEX PHARMA [US]; HURTER PATRICIA [US] VERTEX PHARMA [US]; HURTER PA) 12 July 2007 (2007-07-12) claims 11, 19, 37, 42 page 1, paragraph 1 page 38, paragraph 181 - page 40, paragraph 189	6-24
X	WO 2009/023509 A2 (VERTEX PHARMA [US]; SINGH ASHVANI [US]; WORLEY JENNINGS FRANKLIN III [US]) 19 February 2009 (2009-02-19) page 42, paragraph 80 pages 48-49, paragraph 95-98 claims 1, 3, 4	11-13, 15
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  17 May 2010		Date of mailing of the international search report  01/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Collins, Sally

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/024609

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ON BEHALF OF THE VX-770 STUDY INVESTIGATORS ET AL: "Final results of a 14- and 28-day study of VX-770 in subjects with CF" JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS, ELSEVIER, vol. 8, 1 June 2009 (2009-06-01), page S25, XP026192272 ISSN: 1569-1993 [retrieved on 2009-06-01] the whole document</p>	16-19
X	<p>VAN GOOR F ET AL: "Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770" JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS, ELSEVIER, vol. 8, 1 June 2009 (2009-06-01), page S17, XP026192243 ISSN: 1569-1993 [retrieved on 2009-06-01] the whole document</p>	16-19
X	<p>CLUNES M T ET AL: "Front-runners for pharmacotherapeutic correction of the airway ion transport defect in cystic fibrosis" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.1016/J.COPH.2008.04.006, vol. 8, no. 3, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 292-299, XP022711870 ISSN: 1471-4892 [retrieved on 2008-05-28] page 297, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1</p>	16-19
Y	<p>A. VESTNER ET AL.: "Neue Therapieansätze bei Cystischer Fibrose" PHARMAZIE UNSERER ZEIT, vol. 37, no. 5, 2008, pages 354-355, XP002581329 the whole document</p>	16-19
Y	<p>ANONYMOUS: "Vertex Pharmaceuticals initiates Phase I development for VX-770 in Cystic Fibrosis" INTERNET CITATION 17 May 2006 (2006-05-17), pages 1-2, XP002528469 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://files.shareholder.com/downloads/VRTX/641260063x0x84745/fc8ddd6d-3713-48bb-b689-0444fc7ad623/VRTX_News_2006_5_17_General.pdf">http://files.shareholder.com/downloads/VRTX/641260063x0x84745/fc8ddd6d-3713-48bb-b689-0444fc7ad623/VRTX_News_2006_5_17_General.pdf</a> [retrieved on 2009-05-18] page 1, paragraphs 1, 5</p>	16-19
	-/--	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2010/024609

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2010/019239 A2 (VERTEX PHARMA [US]; ROWE WILLIAM [US]; HURTER PATRICIA [US]; YOUNG CHR) 18 February 2010 (2010-02-18) claims 49, 82, 107-111 pages 71-83; examples 1-14	1, 24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2010/024609**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2010 /024609

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-10

Use of compound 1 to treat bone disorders  
---

## 2. claims: 11-15

Use of compound 1 to treat COPD and related disorders  
---

## 3. claims: 16-19

Use of a specific formulation of amorphous compound 1 to treat cystic fibrosis.  
---

## 4. claims: 20-24

A pharmaceutical composition comprising amorphous compound 1 and HPMCAS.  
---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2010/024609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007079139 A2	12-07-2007	AU 2006332726 A1	12-07-2007
		CA 2635581 A1	12-07-2007
		CN 101384172 A	11-03-2009
		EP 1993360 A2	26-11-2008
		JP 2009522278 T	11-06-2009
WO 2009023509 A2	19-02-2009	NONE	
WO 2010019239 A2	18-02-2010	US 2010074949 A1	25-03-2010

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

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

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 ロウ, ウィリアム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, ハイランド アベニュー 770

(72) 発明者 ハーター, パトリシア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01451, ハーバード, タハント トレイル 49

(72) 発明者 ヤング, クリストファー アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, フランシス ストリート 42, ユニット 1

(72) 発明者 ダインハート, カーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01746, ホリストン, ヘムロック ドライブ 60

(72) 発明者 ヴェルウィズ, マリナス ジャコバス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01701, フラミンガム, カーター ドライブ 4

(72) 発明者 オーバーホフ, カーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02453, ウォルサム, アルダー ストリート 47, ナンバー 25

(72) 発明者 グルーテンファイ, ピーター ディー. ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, ライディング リッジ ロード 4801

(72) 発明者 ボットフィールド, マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01742, コンコード, ウォルデン テラス 47

(72) 発明者 グロッシ, アルフレード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02145, サマービル, テン ヒルズ ロード 102

(72) 発明者 ズロカーニック, グレゴール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037, ラ ホーヤ, パロミーノ サークル 2754

(72) 発明者 ファン グーアー, フレデリック エフ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サンディエゴ, オーモンド コート 832

Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC09 CC15 DD29 DD41 DD55 DD67 EE31 EE32  
FF06 GG14  
4C086 AA01 AA02 BC28 MA01 MA03 MA05 MA35 MA52 NA02 NA03  
NA14 ZA59 ZA96 ZA97