

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7519909号
(P7519909)

(45)発行日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(24)登録日 令和6年7月11日(2024.7.11)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/27 (2006.01)	A 6 1 K	31/27
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
請求項の数 10 (全134頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-563751(P2020-563751)	(73)特許権者	519161931
(86)(22)出願日	令和1年5月23日(2019.5.23)		アレーナ ファーマシューティカルズ、
(65)公表番号	特表2021-525704(P2021-525704		インク。
	A)		アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨー
(43)公表日	令和3年9月27日(2021.9.27)		ク州 ニューヨーク イースト 4 2 番スト
(86)国際出願番号	PCT/US2019/033727		リート 2 3 5
(87)国際公開番号	WO2019/222764	(74)代理人	100082072
(87)国際公開日	令和1年11月21日(2019.11.21)		弁理士 清原 義博
審査請求日	令和4年5月19日(2022.5.19)	(74)復代理人	110003797
			弁理士法人清原国際特許事務所
		(72)発明者	アダムス、ジョン ダブリュー。
			アメリカ合衆国 9 2 0 1 9 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ ジレーニウム・ス
			トリート 2 5 1 5
		審査官	伊藤 幸司
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P G I 2 -受容体アゴニストを含む組成物、およびその調製のためのプロセス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

個体の肺動脈高血圧症（P A H）の処置に使用するための、2-（（（1 r，4 r）-4-（（（4-クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物1）、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物の組成物であって、

前記組成物は、前記個体において少なくとも2.5 n g / m L の化合物1の血漿濃度を提供するのに十分な量で前記個体に経口投与され、

前記化合物1の血漿濃度は、前記化合物1のトラフ血漿濃度であり、

ここで、前記組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤が、20℃で水中に2%の量で存在するときに2300 m P A 秒～3800 m P A 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤が、20℃で水中に2%の量で存在するときに75 m P A 秒～120 m P A 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、組成物。

【請求項2】

前記個体において少なくとも5 n g / m L の化合物1のピーク血漿濃度を提供するのに十分な量で投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記個体において少なくとも10 n g / m L の化合物1のピーク血漿濃度を提供するのに十分な量で投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記個体において少なくとも 5 ng/mL の化合物 1 のトラフ血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記化合物 1 の血漿濃度が、少なくとも 3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.25、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.25、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.75、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.25、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.75、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.25、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.75、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.25、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.75、9.8、9.9、または 10 ng/mL である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 6】

前記化合物 1 が以下の条件で投与される、すなわち、
少なくとも 5 ng/mL のピーク血漿レベル、および
少なくとも 2.5 ng/mL のトラフ血漿レベルで投与される、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記組成物が、コアおよびコーティングを含む錠剤であり、および

前記コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記化合物 1、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物は、前記化合物 1 である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 9】

前記処置は、少なくとも 9 週間にわたり前記化合物 1 を滴定することを含む、請求項 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 10】

前記処置は、16 週間にわたり前記化合物 1 を滴定することを含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

いくつかの実施形態では、本発明は、 $2 - ((1r, 4r) - 4 - ((4\text{-クロロフェニル})(\text{フェニル})\text{カルバモイルオキシ})\text{メチル})\text{シクロヘキシル})\text{メトキシ})\text{酢酸}$ (化合物 1)、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるプロスタサイクリン (PGI₂) 受容体アゴニストの使用法と、それらを含む組成物に関する。本発明の組成物は、例えば肺高血圧症 (PAH)；特発性 PAH；家族性の PAH；膠原血管病、先天性心疾患、門脈圧亢進症、HIV 感染症、薬剤または毒素の摂取、遺伝性出血性毛細管拡張症、脾臓摘出、肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)、または肺毛細管血管腫症 (PCH) に関連する PAH；重度の静脈または毛細管の合併症を伴う PAH；血小板凝集；冠動脈疾患；心筋梗塞；一過性脳乏血発作；アングナ、脳卒中；虚血再灌流障害；再狭窄；心房細動；血管形成術あるいは冠状動脈バイパス術を受けた個体、もしくは心房細動を患う個体における凝血形成；アテローム血栓症；喘息あるいはその症状；糖尿病性末梢神経障害、糖尿病腎症、あるいは糖尿病網膜症等の糖尿病関連の障害；緑内障、あるいは異常な眼内圧を伴う他の眼疾患；高血圧症；炎症；乾癬；乾癬性関節炎；関節リウマチ；クローン病；移植拒絶反応；多発性硬化症；全身性エリテマトーデス (SLE)；潰瘍性大腸炎；アテローム性動脈硬化；ざ瘡；I 型糖尿病；II 型糖尿病；敗血症；およ

40

50

び慢性閉塞性肺疾患（COPD）の処置に有用である。

【背景技術】

【0002】

PGI₂は、シクロオキシゲナーゼ経路を介し、アラキドン酸に由来する脂質分子である。PGI₂は強力な血管拡張薬であり、Gタンパク質連結受容体（PGI₂受容体；例えばヒトPGI₂受容体、GenBank（登録商標）Accession No. NP_000951、およびその対立遺伝子）のアゴニストとしてその効果を媒介する抗増殖性、抗血栓性、および抗血小板剤である。PGI₂受容体へのPGI₂（または他のそのようなアゴニスト）の結合が、Gタンパク質との結合をもたらし、かつ細胞内のcAMPレベルを高めることが知られている（例えば、Zhang et al, Arch. Biochem. Biophys, 2006, 454: 80-88を参照）。

10

【0003】

PAHは、右室肥大をもたらす進行性の肺血管症を特徴とする、生死にかかわる疾患である。処置をせずにいると右心不全が生じる。肺血管への血管拡張性および抗増殖性の効果を有するプロスタサイクリンは、正常な対照と比較して、PAHを患う患者では低いことがわかっている。プロスタサイクリンまたはプロスタサイクリンの類似体（すなわちPGI₂-受容体のアゴニスト）の外因性投与は、PAHの処置において重要な戦略になっている。（例えば、Tuder et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med, 1999, 159: 1925-1932; Humbert et al, J. Am. Coll. Cardiol, 2004, 43: 13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; McLaughlin et al, Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol, 2007, 96: 527-541; Driscoll et al, Expert Opin. Pharmacother, 2008, 9: 65-81を参照）。

20

【0004】

トレプロスチニルとイロprostは、プロスタサイクリンのように経口活性ではない、FDAにより承認されたプロスタサイクリンの類似体である。ベラprostは、日本ではPAHの処置用に承認されたプロスタサイクリンの経口活性の類似体であるが、欧州と米国ではPAHの処置用の登録に失敗している。FDAにより承認された3つの医薬品のうち、プロスタサイクリンはPAH患者において最もよく研究されている。これらの薬剤を用いたPAHの処置のおよその年間コストは、投与量に応じて25,000ドルから200,000ドルである。現在、多くの専門家が、静脈内プロスタサイクリンを、最も病気の重いPAH患者の管理のための最も信頼できる薬剤であると考えている。プロスタサイクリンの短い半減期ゆえに、静脈内処置は、持続注入の必要によって複雑になる。注入が不意に中断されると、患者は可能性として致命的な反動的（rebound）肺高血圧症のリスク、および敗血症を含むカテーテル関連の併発症のかなりのリスクにさらされる（例えば、Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; Naeije et al, Expert Opin. Pharmacother, 2007, 8: 2247-2265; Strauss et al, Clin. Chest. Med, 2007, 28: 127-142; Driscoll et al, Expert Opin. Pharmacother, 2008, 9: 65-81を参照）。

30

40

【0005】

現在有効なPGI₂-受容体アゴニストと同様の臨床的利点を提供する、経口的に有効な非プロスタノイドPGI₂-受容体アゴニストは、PAHのケアの基準を改善する可能性がある。本発明の組成物は、PGI₂-受容体アゴニスト、化合物1、Arena Pharmaceuticals, Incにより発見された新規な非プロスタノイドの経口薬候補を含むものであり、PAHの処置用に意図されている。化合物1は、PCT公報WO2009/117095号に開示されており、これはその全体を参照することで本明

50

細書に引用される。化合物 1、それに関連する塩、プロドラッグ、結晶形、および中間体への様々な合成経路が、PCT 公報 WO 2011/037613 号に報告されており、これはその全体を参照することで本明細書に引用される。2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)は、WO 2009/117095 に開示されている(その全体を参照することで本明細書に引用される)。

【0006】

化合物 1 は、PGI₂-受容体を標的とする、経口の 1 日 1 回のオプションを患者に提供することによる PAH の処置を改善する可能性がある。化合物 1 の可能性の観点から、化合物のこのクラスに関連する副作用が患者に観察される場合もある。そのような副作用の例として悪心と頭痛が挙げられる。

10

【0007】

化合物 1 は、長い血漿内半減期(～24 時間)を有する。多くの活性化合物とは異なり、化合物 1 の持続放出製剤は、1 日 1 回の投薬を達成する必要はない。しかし(悪心および頭痛などの)副作用は、IP 受容体を標的とする化合物のクラスに関連し、化合物 1 は、特に強力な IP 受容体アゴニストである。プロスタサイクリン受容体を標的とする薬剤の一部に関する投与量反応相関の証拠が存在する。しかし、薬物血漿レベルと血行動態的パラメータとの関連性は知られていない。血漿レベルと臨床反応との関連性の理解は、治療投与量レベルの定義に役立つ場合がある。したがって、生命を脅かす障害を抱える患者の処置を最適化するために、化合物 1 の放出を修飾することで 1 日 1 回の投薬と改善された薬物動態との平衡を保つ新たな医薬組成物を開発すること、および、血漿レベルを構成する化合物 1 による処置レジメンを開発することが望まれる。

20

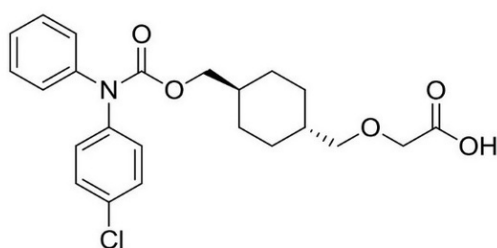
【発明の概要】

【0008】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0009】

【化 1】



(化合物 1)

30

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度(a)、(b)、および(c)の 1 つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

40

(a) 化合物の約 15 重量%～約 35 重量%が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約 24 重量%～約 59 重量%が、水性媒体中で最初の 4 時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約 43 重量%～約 96 重量%が、水性媒体中で最初の 8 時間にわたり放出される。

【0010】

いくつかの実施形態では、放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウ

50

ムを含む、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度で $\text{pH} 6.3 \sim 7.3$ の水性媒体 $400 \sim 600 \text{ mL}$ において、 $80 \sim 120 \text{ rpm}$ で USP 装置 1（バスケット）で測定される。

【0011】

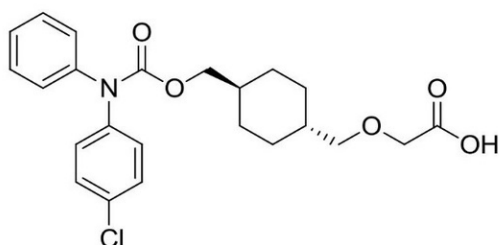
いくつかの実施形態では、放散速度は、 $0.04 \sim 0.06 \text{ M}$ の濃度でリン酸ナトリウムを含む、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度で $\text{pH} 6.3 \sim 7.3$ の水性媒体 $400 \sim 600 \text{ mL}$ において、 $40 \sim 60 \text{ rpm}$ で USP 装置 2（パドル）で測定される。

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0013】

【化2】



(化合物 1)

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度 (a) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約 15 重量%～約 35 重量%が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され、

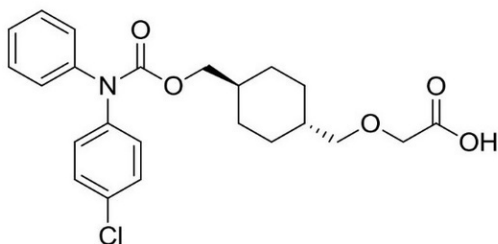
この放散速度は、 $0.04 \sim 0.06 \text{ M}$ の濃度でリン酸ナトリウムを含む、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度で $\text{pH} 6.3 \sim 7.3$ の水性媒体 $400 \sim 600 \text{ mL}$ において、 $80 \sim 120 \text{ rpm}$ で USP 装置 1（バスケット）で測定される。

【0014】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0015】

【化3】



(化合物 1)

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度 (b) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(b) 化合物の約 24 重量%～約 59 重量%が、水性媒体中で最初の 4 時間にわたり放出され、

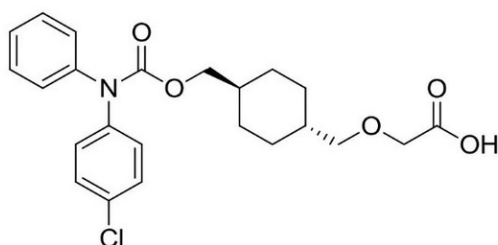
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0016】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0017】

【化4】



(化合物 1)

10

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度(c)である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

20

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

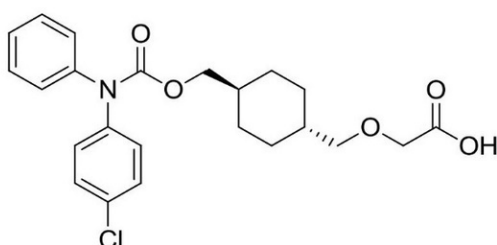
【0018】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

30

【0019】

【化5】



(化合物 1)

40

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度(a)および(b)である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0

50

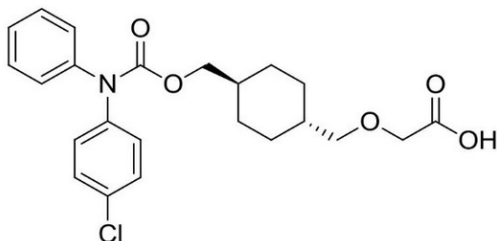
． 5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体 400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0020】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0021】

【化6】



(化合物 1)

10

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度 (a) および (c) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

20

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体 400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

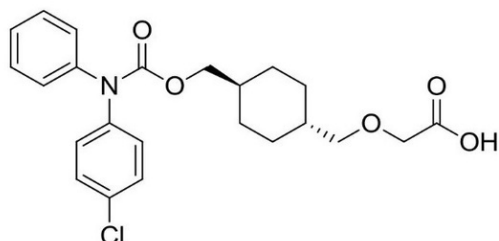
【0022】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

30

【0023】

【化7】



(化合物 1)

40

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度 (b) および (c) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放

50

出され、

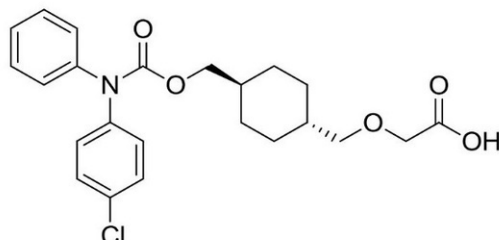
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0024】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0025】

【化8】



(化合物 1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度(a)、(b)、および(c)である水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0026】

いくつかの実施形態では、本明細書には、水性媒体中で、本明細書に開示される化合物の重量あたりの放散速度を有する組成物が提供され、ここで放散速度は、0.05 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500 mLにおいて、100 rpmで、USP装置1（バスケット）で測定される放散速度である。

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書には、水性媒体中で、本明細書に開示される化合物の重量あたりの放散速度を有する組成物が本明細書に提供され、ここで放散速度は、0.05 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500 mLにおいて、50 rpmで、USP装置2（パドル）で測定される放散速度である。

【0028】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物がここで提供され、該組成物は錠剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物がここで提供され、該組成物は湿式製粒法を使用して生成された錠剤中にある。

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロ

ロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約40重量%~約60重量%に等しい量で存在する。

【0030】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約40重量%~約60重量%に等しい量で存在する。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および本明細書に開示される化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、ここで該プロセスは、該組成物を作るために、化合物、エタノール、20℃で水中に約2%の量で存在する場合に約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第1の賦形剤、および20℃で水中に約2%の量で存在する場合に約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第2の賦形剤を混合する工程を含む。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド) 鎖；および(c) ポリ(プロピレンオキシド) 鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み；および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第1の賦形剤、および第2の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含むプロ

50

セスによって調製される医薬組成物が提供され、ここで、組成物を形成するために、第1の賦形剤は (a) 第1のポリオキシエチレン鎖; (b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖; および (c) ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、本明細書には医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、該プロセスは、

2 - (((1 r, 4 r) - 4 - ((4 - クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第1の賦形剤、および第2の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含み、ここで、組成物を形成するために、第1の賦形剤は (a) 第1のポリオキシエチレン鎖; (b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖; および (c) ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体のPGI2受容体媒介性障害を処置するための方法が提供され、該方法は、前記個体において少なくとも約2.5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な投与量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を前記個体に投与する工程を含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、前記個体において少なくとも約2.5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な投与量の化合物1を前記個体に投与する工程を含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体のPGI2受容体媒介性障害を処置するための方法が提供され、該方法は、前記個体において少なくとも約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な投与量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは水和物を前記個体に投与する工程を含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、前記個体において少なくとも約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な投与量の化合物1を前記個体に投与する工程を含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、ある投与量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、個体が少なくとも閾値血漿レベルを有していない場合に化合物1の投与量を増やす工程とを含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、ある投与量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、個体が少なくとも閾値血漿レベルを有していない場合に個体への化合物1の投与を中止する工程とを含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、ある投与量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、個体が少なくとも閾値血漿レベルを有している場合に個体への化合物1の投与を継続する工程、または個体が少なくとも閾値血漿レベルを有していない場合に個体への化合物1の投与を中止する工程とを含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症（PAH）を処置するための方法が提供され、該方法は、最大耐量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、個体が最大耐量で少なくとも閾値血漿レベルを有していない場合に個体への化合物1の投与を中止する工程とを含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症（PAH）を処置するための方法が提供され、該方法は、最大耐量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、個体が最大耐量で少なくとも閾値血漿レベルを有している場合に個体への化合物1の投与を継続する工程、または個体が最大耐量で少なくとも閾値血漿レベルを有していない場合に個体への化合物1の投与を中止する工程とを含む。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症（PAH）を処置するための方法が提供され、該方法は、ある投与量の化合物1を前記個体に投与する工程と、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、閾値血漿レベルに到達するまで個体への化合物1の投与量を増やす工程とを含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書には肺動脈高血圧症（PAH）の個体のために化合物1の投与量を選択する方法が提供され、該方法は、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、閾値血漿レベルに到達するまで個体への化合物1の投与量を増やす工程とを含む。

20

【0047】

いくつかの実施形態では、本明細書には肺動脈高血圧症（PAH）の個体のために化合物1の投与量を選択する方法が提供され、該方法は、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、閾値血漿レベルに到達した場合に個体への化合物1の投与量を維持する工程とを含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書には肺動脈高血圧症（PAH）の個体のために化合物1の投与量を選択する方法が提供され、該方法は、個体における化合物1の血漿レベルを判定する工程と、閾値血漿レベルが超過した場合に個体への化合物1の投与量を減らす工程とを含む。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、化合物1の血漿濃度は、少なくとも、または少なくとも約3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.25、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.75、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.25、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.75、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.25、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.75、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.25、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.75、9.8、9.9、または10 ng/mLである。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、化合物1の血漿濃度は、約3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、または5.0 ng/mLである。

【0051】

いくつかの実施形態では、化合物1の閾値血漿レベルは、約1、1.1、1.2、1.

50

2.5、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.25、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.75、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.25、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6、6.25、6.5、6.75、7、7.25、7.5、7.75、8、8.25、8.5、8.75、9、9.25、9.5、9.75、および10 ng/mlから選択される。

【0052】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、1日あたり約0.01 mg、0.02 mg、0.025 mg、0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.06 mg、0.065 mg、0.07 mg、0.075 mg、0.08 mg、0.09 mg、0.1 mg、0.12 mg、0.15 mg、0.16 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、1.05 mg、1.1 mg、1.15 mg、1.2 mg、1.25 mg、1.3 mg、1.35 mg、1.4 mg、1.45 mg、および1.5 mgから選択される。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、1日あたり約0.01、0.02、0.025、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.075、0.08、0.09、および0.1 mgから選択される出発投与量である。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、約0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、1.05 mg、1.1 mg、1.15 mg、1.2 mg、1.25 mg、1.3 mg、1.35 mg、1.4 mg、1.45、および1.5 mgから選択される最高耐量である。

【0055】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、約0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、1.05 mg、1.1 mg、1.15 mg、1.2 mg、1.25 mg、1.3 mg、1.35 mg、1.4 mg、1.45、および1.5 mgから選択される最大投与量である。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、約0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、1.05 mg、1.1 mg、1.15 mg、1.2 mg、1.25 mg、1.3 mg、1.35 mg、1.4 mg、1.45、および1.5 mgから選択される最大耐量である。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、1日あたり約0.01 mg、0.02 mg、0.025 mg、0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.06 mg、0.065 mg、0.07 mg、0.075 mg、0.08 mg、0.09 mg、0.1 mg、0.12 mg、0.15 mg、0.16 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、1.05 mg、1.1 mg、1.15 mg、1.2 mg、1.25 mg、1.3 mg、1.35 mg、1.4 mg、1.45 mg、および1.5 mgの維持投与量である。

50

【0058】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルはピーク血漿レベルである。

【0059】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルはトラフ血漿レベルである。

【0060】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルは、ピーク血漿レベルおよびトラフ血漿レベルである。

【0061】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルは、約、少なくとも、または少なくとも約3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.25、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.75、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.25、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.75、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.25、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.75、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.25、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.75、9.8、9.9、または10 ng/mLのピーク血漿レベル、および、約、少なくとも、または少なくとも約2.0、2.1、2.2、2.25、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.75、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.25、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.25、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.75、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.25、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.75、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.25、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.75、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.25、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.75、9.8、9.9、または10 ng/mLのトラフ血漿レベルである。

【0062】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルは、約、または少なくとも約2.5 ng/mLのピーク血漿レベル、および、約、または少なくとも約2.5 ng/mLのトラフ血漿レベルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルは、約、または少なくとも約5 ng/mLのピーク血漿レベル、および、約、または少なくとも約2.5 ng/mLのトラフ血漿レベルである。

【0064】

いくつかの実施形態では、閾値血漿レベルは、約5 ng/mLのピーク血漿レベル、および約2.5 ng/mLのトラフ血漿レベルである。

【0065】

いくつかの実施形態では、化合物1は、放散速度(a)、(b)、および(c)のうち1つ以上の水性媒体中に化合物の放散速度重量を持つ医薬組成物中にあり、ここで、(a)化合物の約15重量%~約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；(b)化合物の約24重量%~約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および/または(c)化合物の約43重量%~約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、この放散速度は、0.04~0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37°C±0.5°Cの温度でpH 6.3~7.3の水性媒体400~600 mLにおいて、80~120 rpmでUSP装置1 (バスケット)で測定される。

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は、放散速度 (a)、(b)、および (c) のうち 1 つ以上の水性媒体中に化合物の放散速度重量を持つ医薬組成物中にあり、ここで、(a) 化合物の約 40 重量%以下が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され；(b) 化合物の約 40 重量%～約 60 重量%が、水性媒体中で最初の 5 時間にわたり放出され；および／または (c) 化合物の約 80 重量%以下が、水性媒体中で最初の 14 時間にわたり放出され、この放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、80～120 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定される。

【0067】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は第 1 の賦形剤と第 2 の賦形剤とを含み、前記第 1 の賦形剤は、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPA 秒～約 3800 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第 2 の賦形剤は、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPA 秒～約 120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は第 1 の賦形剤と第 2 の賦形剤とを含み、前記第 1 の賦形剤は、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPA 秒～約 3800 mPA 秒の粘度を有する放出改質剤を含み、前記第 2 の賦形剤は、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPA 秒～約 120 mPA 秒の粘度を有する放出改質剤を含む。

20

【0069】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、(a)；(b)；(c)；(a) および (b)；(a) および (c)；(b) および (c)；(a)、(b)、および (c) から選択される放散速度を有する。

【0070】

いくつかの実施形態では、前記第 1 の賦形剤は約 5 重量%～約 45 重量%に等しい量で存在し、前記第 2 の賦形剤は約 5 重量%～約 45 重量%に等しい量で存在する。

【0071】

いくつかの実施形態では、前記第 1 の賦形剤は約 5 重量%～約 45 重量%に等しい量で存在し、前記第 2 の賦形剤は約 5 重量%～約 45 重量%に等しい量で存在する。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、前記第 1 の賦形剤は約 10 重量%～約 40 重量%に等しい量で存在し、前記第 2 の賦形剤は約 10 重量%～約 40 重量%に等しい量で存在する。

【0073】

いくつかの実施形態では、前記第 1 の賦形剤は約 12.5 重量%～約 37.5 重量%に等しい量で存在し、前記第 2 の賦形剤は約 12.5 重量%～約 37.5 重量%に等しい量で存在する。

【0074】

いくつかの実施形態では、前記第 1 の賦形剤は約 25 重量%に等しい量で存在し、前記第 2 の賦形剤は約 25 重量%に等しい量で存在する。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度で pH 6.8 の水性媒体 500 mL において、100 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定される放散速度である。

【0076】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は 0.05 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度で pH 6.8 の水性媒体 500 mL において、50 rpm で USP 装置 2 (パドル) で測定される放散速度である。

50

【0078】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物はコアおよびコーティングを含む錠剤である。

【0080】

いくつかの実施形態では、前記コアはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0081】

いくつかの実施形態では、前記コーティングはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない。

【0082】

いくつかの実施形態では、前記化合物1の治療上有効な量の化合物1は、組成物の約0.01重量%~約1重量%;組成物の約0.01重量%~約0.6重量%;組成物の約0.02重量%~約0.3重量%;組成物の約0.03重量%~約0.2重量%;組成物の約0.04重量%~約0.12重量%;組成物の約0.04重量%~約0.1重量%;組成物の約0.04重量%~約0.1重量%;組成物の約0.05重量%~約0.08重量%;組成物の約0.06重量%;約0.01mg~約1mgから選択される。

【0083】

いくつかの実施形態では、前記化合物1の治療上有効な量は、個体への1日1回の投与に適している。

【0084】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.05重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0085】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.05mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.01mgから約0.8mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5mg~約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5mg~約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.01mgから約0.8mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0088】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.01mgから約0.8mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、約25mgのMethocel(商標)K4MプレミアムCRと、約25mgのMethocel(商標)K100プレミ

10

20

30

40

50

アム L V C R とを含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は貯蔵安定性である。

【0090】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤である。

【0091】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は 0.05 mg、0.25 mg、または 0.4 mg の化合物 1 を含む。

【0092】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物はカプセル剤である。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、少なくとも約 1 か月間 40 °C および 75 % RH で医薬組成物を貯蔵した後の化合物 1 の放散速度は、2 時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約 20 % より多く変動せず、ここで、貯蔵後と貯蔵前の放散速度はそれぞれ、37 °C ± 0.5 °C で pH 6.8 の水性媒体 500 mL において、100 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定され、前記水性媒体は 0.05 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は第 1 の賦形剤と第 2 の賦形剤とを含み、第 1 の賦形剤は、(a) 第 1 ポリオキシエチレン鎖；(b) 第 1 のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ (プロピレンオキシド) 鎖；および (c) ポリ (プロピレンオキシド) 鎖に接合した第 2 のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み；および第 2 の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

20

【0095】

いくつかの実施形態では、第 1 の賦形剤はポロキサマー 188 を含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、第 2 の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、少なくとも約 90 % のモノエステル含量を有する。

【0097】

いくつかの実施形態では、第 2 の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、少なくとも約 95 % のモノエステル含量を有する。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は硬化組成物である。

【0099】

いくつかの実施形態では、第 1 の賦形剤と第 2 の賦形剤との重量比は、以下から選択される：約 70 : 30 ~ 約 10 : 90、約 50 : 50 ~ 約 30 : 70、約 70 : 30、約 50 : 50、約 40 : 60、および約 30 : 70。

【0100】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37 °C ± 0.5 °C の温度で pH 6.8 の水性媒体 500 mL において、50 rpm で USP 装置 2 (パドル) で測定される放散速度である。

40

【0101】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は 0.05 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、2 - (((1 r, 4 r) - 4 - (((4 - クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1) ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物は、2 - (((1 r, 4 r) - 4 - (((4 - クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1) である。

【0103】

50

いくつかの実施形態では、化合物は2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)である。

【0104】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下の2θ値を有するPXRDスペクトルにおいてピークを示す：19.7°、20.2°、20.7°、22.6°、23.1°、および23.7°。

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体のPGI₂受容体媒介性障害を処置するための方法が提供され、該方法は、化合物1の出発投与量を個体に投与する工程であって、該出発投与量は約1週間にわたり1日あたり0.05mgの化合物1に等しい量である、工程と、個体が前記出発投与量に耐える場合に、出発投与量より0.05mg多い量に等しい量の増加投与量を約1週間にわたり投与し、個体が前記増加投与量に耐える場合に投与量をさらに増やす工程とを含む。

10

【0106】

いくつかの実施形態はさらに、最適な投与量が投与されるまで、患者がさらなる増加投与量に耐性がある限り、約1週間にわたり増加投与量を投与し、その後に投与量を増やすサイクルを繰り返す工程を含む。

【0107】

いくつかの実施形態では、本明細書には個体の肺動脈高血圧症(PAH)を処置するための方法が提供され、該方法は、化合物1の出発投与量を個体に投与する工程であって、該出発投与量は約1週間にわたり1日あたり0.05mgの化合物1に等しい量である、工程と、個体が前記出発投与量に耐える場合に、出発投与量より0.05mg多い量に等しい量の増加投与量を約1週間にわたり投与し、個体が前記増加投与量に耐える場合に投与量をさらに増やす工程とを含む。

20

【0108】

いくつかの実施形態はさらに、最適な投与量が投与されるまで、患者がさらなる増加投与量に耐性がある限り、約1週間にわたり増加投与量を投与し、その後に投与量を増やすサイクルを繰り返す工程を含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、化合物1は、約9週間、または少なくとも約9週間にわたり滴定される。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、化合物1は、約16週間、または少なくとも約16週間にわたり滴定される。

【図面の簡単な説明】

【0111】

【図1】即時放出製剤の化合物1の放出特性を示す。

【図2】化合物1(フローチャート中の「API」)を含む放出調節医薬組成物を製造するためのプロセスの例のフローチャートを示す。

40

【図3】様々なGelucire(登録商標)50/13とKolliphor(登録商標)RH40との比を伴う、化合物1を含むカプセルに関する溶解特性を示す。即時放出(IR)組成物の特性(左端のプロット)も、比較のために示される。

【図4】様々な保存時間で75:25の比のGelucire(登録商標)50/13とKolliphor(登録商標)RH40とを用いた、化合物1を含むカプセルに関する溶解特性を示す。

【図5A】Gelucire(登録商標)50/13中の化合物1の0.04mgのカプセルに関する溶解特性を示す。(i)初期(時間=0)。

【図5B】Gelucire(登録商標)50/13中の化合物1の0.04mgのカプセルに関する溶解特性を示す。(ii)40℃で18時間の硬化後。

50

【図5C】Gelucire（登録商標）50／13中の化合物1の0.04mgのカプセルに関する溶解特性を示す。(iii) 2週間、40℃で75%のRHでの貯蔵後。

【図6】50：50のポロキサマー188：食品グレードのGMSで化合物1を含むカプセルに関する溶解特性を示し、(i) 未硬化(T=0)、(ii) 50℃で18時間の硬化後、(iii) 1週間の硬化後、40℃で75%のRHでの貯蔵後、(iv) 2週間の硬化後、40℃で75%のRHでの貯蔵後、および(v) 4週間の硬化後、40℃で75%のRHでの貯蔵後の、溶解特性を示す。

【図7A】50℃で18時間の(i) 硬化前と(ii) 硬化後の、50：50の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMSを含むカプセルの粉末X線回折(PXRD)スペクトルの比較を示す。実線は、50：50のポロキサマー-GMS、18時間、50℃での0.04mgの化合物1に関する。破線は、50：50のポロキサマー-GMS、T=0での0.04mgの化合物1に関する。

10

【図7B】50℃で18時間の(i) 硬化前と(ii) 硬化後の、50：50の重量比でポロキサマー188と研究用グレードのGMSを含むカプセルの粉末X線回折スペクトルを示す。50℃で18時間の(i) 硬化前および(ii) 硬化後の、ポロキサマー188と研究用グレードのGMSを50：50の重量比で含むカプセルの粉末X線回折スペクトル。さらに、(iii) 50℃で18時間の硬化後の、50：50の重量比率でポロキサマー188と食品グレードのGMSを含むカプセルのPXRDスペクトルが比較のために示される。

【図7C】(i) 硬化前(「未硬化」)、(ii) 47.5℃で10時間の部分的硬化後(「部分的硬化」)、および(iii) 50℃で18時間の硬化後(「完全硬化」)の、50：50の重量比でポロキサマー188と研究用グレードのGMSを含むカプセルの3つの粉末X線回折スペクトルを示す。

20

【図8】70：30の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.5mgの化合物1を含む医薬組成物の放出特性を示す。

【図9】50：50の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.5mgの化合物1を含む医薬組成物の放出特性を示す。

【図10】30：70の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.5mgの化合物1を含む医薬組成物の放出特性を示す。

【図11A】以下の組成物の放出特性を示す：(A) 0.03mgの化合物1を含む即時放出組成物；(B) 50：50の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.03mgの化合物1を含む組成物；(C) 40：60の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.03mgの化合物1を含む組成物；(D) 30：70の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.03mgの化合物1を含む組成物。

30

【図11B】30：70の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMS、および0.12mgの化合物1を含む組成物に関する放出特性を示す。

【図12】化合物1(0.05mg)、Methocel K4MプレミアムCR(25mg)、およびMethocel 100プレミアムLVCR(25mg)を含む錠剤に関する溶解特性を示す。各プロットの点は平均値を表す；(a) 菱形：初期溶解特性；(b) 正方形：6か月間の40℃で75%のRHでの貯蔵後の特性。

40

【図13】化合物1(0.5mg)、Methocel K4MプレミアムCR(25mg)、およびMethocel 100プレミアムLVCR(25mg)を含む錠剤に関する溶解特性を示す。各プロットの点は平均値を表す；(a) 菱形：初期溶解特性；(b) 正方形：6ヶ月間の40℃で75%のRHでの貯蔵後の特性。

【図14】以下に関する溶解特性を示す：(a) (菱形) 化合物1(0.05mg)、Methocel K4MプレミアムCR(25mg)、およびMethocel 100プレミアムLVCR(25mg)を含む錠剤；(b) (正方形) 化合物1(0.5mg)、Methocel K4MプレミアムCR(25mg)、およびMethocel 100プレミアムLVCR(25mg)を含む錠剤；および(c) (三角形) 化合物1(0.0

50

3 mg)、30:70の比でポロキサマー188と食品グレードのGMSを含むカプセル。各プロットの点は平均値を表す。3つのすべての溶解特性は、6か月間の40℃で75%のRHでの貯蔵後に判定された。特性(a)と(b)は、100rpmでUSP1(バスケット)を使用して判定された。特性(c)は、50rpmでUSP2(パドル)を使用して判定された。

【図15】実施例8に記載される治験での投与前および投与後4時間に測定された化合物1の平均血漿濃度を示す。

【図16】実施例8に記載されるような患者におけるC_{max}および最後の化合物1投与量投与レベルの散布図を示す。

【図17】実施例8に記載されるような化合物1の血漿レベルに応じたPVRの変化を示す。

10

【図18】実施例8に記載されるような化合物1の血漿レベルに応じた6MWDの変化を示す。

【図19】実施例8に記載されるような化合物1の血漿レベルに応じたBNPの変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0112】

化合物1は強力なIP受容体アゴニストである。治療目的に必要とされる化合物1の低用量ゆえに、固形の経口投薬形態(錠剤など)は、含量均一性を達成するために広範囲の剤型の開発を必要とすることになる。したがって液体入りハードカプセルが、化合物1を用いた最初の臨床研究のための即時放出製剤と共に開発された。しかし、即時放出カプセル製剤は、高いC_{max}とピーク値・トラフ値変動を有し、これは耐用性と患者のコンプライアンスに影響を及ぼしかねない。これらの懸念を緩和するために、即時放出カプセル製剤に関する投与量は、1日2回に減らされて投与された。

20

【0113】

放出調節カプセル製剤は、即時放出製剤の欠点に取り組みながら、1日1回の用量を達成するために、続く臨床研究のために開発された。これらの放出調節カプセル製剤は、望ましい組み合わせの特性を実証し、安定した放出特性と改善された薬物動態との、1日1回の投与のバランスを保った。放出調節錠剤の製剤もまた、含量の均一性を達成し、さらに安定性と製造工程を改善するために開発された。化合物1のそのような放出調節製剤が本明細書に記載される。本明細書では、化合物1の効果は、投薬よりも優れてピークおよびトラフ血漿レベルと相関する。

30

【0114】

定義

明確性と一貫性のために、以下の定義がこの特許文書全体にわたって使用される。

【0115】

本明細書で使用される用語「アゴニスト」は、Gタンパク質結合受容体、例えばPGI₂と相互に作用し、かつそれを活性化し、これによりその受容体の生理的または薬学的な反応特性を開始することができる部分を指す。例えば、アゴニストは、受容体に結合する際の細胞内の反応を活性化し、または膜へのGTP結合を増強することができる。

40

【0116】

用語「処置を必要とする」と、処置を指す場合の用語「必要とする」とは互換的に使用されるものであり、個体または動物が処置を必要としている、または処置から利益を得ていることの介護者(例えば、ヒトの場合は医師、看護師、ナースプラクティショナーなど; ヒト以外の哺乳動物を含む動物の場合には獣医)による判断を指す。この判断は、介護者の専門技術の領域にあるが、本発明の化合物によって処置可能な疾患、疾病、または障害の結果として、個体または動物が病気である、または将来病気になるという知識を含む様々な要因に基づいてなされる。したがって、本発明の化合物は、予防的または防止的手法に使用することができ、または本発明の化合物は、疾患、疾病、または障害を緩和、阻害、または改善するために使用することができる。

50

【0117】

用語「個体」は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【0118】

用語「調節する」または「調節すること」は、特定の活性、機能、あるいは分子の量、質、反応、または効果の増加または減少を指す。

【0119】

用語「組成物」は、少なくとも1つの追加の成分と組み合わせた、本発明の化合物の塩、溶媒和物、および水和物を含むがこれらに限定されない化合物を指す。

【0120】

用語「医薬組成物」は、限定されないが本発明の化合物の塩、溶媒和物、および水和物を含む、本明細書に記載されるような化合物などの、少なくとも1つの活性成分を含む組成物を指すものであり、それによって組成物は、哺乳動物（例えば限定されないがヒト）における特定の効果的な結果を追求する研究に適用可能である。当業者は、活性成分に当業者の必要性に基づいた所望の効果的な結果があるかどうかを判定するのに適切な技術を理解し認識するであろう。

【0121】

用語「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」は、「ヒプロメロース」と呼ばれてもよく、メチルセルロースのプロピレングリコールエーテルを指す。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは異なる粘度で利用可能である。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースは、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであってもよい。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースは、Methocel K4MプレミアムCRであってもよい。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースは、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであってもよい。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースは、Methocel K100プレミアムLVCRであってもよい。

【0122】

用語「(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖；および(c) ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体」は、ポリ(エチレンオキシド)-ブロック-ポリ(プロピレンオキシド)-ブロック-ポリ(エチレンオキシド)ブロック共重合体を指す。

【0123】

本明細書で使用される用語「ポリオキシエチレン油脂」は、1つ以上のヒドロキシル置換脂肪酸由来の1つ以上のグリセリドとの様々な量のエチレンオキシドの反応から得られた単一の化合物あるいは化合物の混合物を含むか、または実質的にそれらから成る賦形剤のクラスを指す。ヒドロキシル置換脂肪酸の例としてリシノール酸が挙げられる。1つ以上のヒドロキシル置換脂肪酸由来のグリセリドの例として、ヒマシ油が挙げられる。ポリオキシエチレン油脂の例として、Kolliphor（登録商標）RH40（以前はCremophor（登録商標）RH40として知られていた）（BASF, Mount Olive, NJ）が挙げられる。

【0124】

用語「ステアロイルポリオキシルグリセリド (polyoxylglycerides)」は、300~4000の名目上の平均相対分子量を有する、グリセロールのモノエステル、ジエステル、およびトリエステルと、ポリエチレングリコールのモノエステルおよびジエステルとの混合物を意味する。ステアロイルポリオキシルグリセリドの例として、Gelucire（登録商標）50/13（Gattesfossé, France）やAcconon（登録商標）C-50（ABITEC, USA）などのステアロイルポリオ

10

20

30

40

50

キシルー 3 2 グリセリドが挙げられる。

【0125】

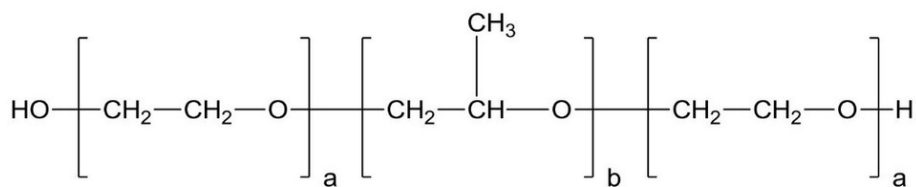
本明細書に使用される用語「ポロキサマー」は、(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および(c) ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含む賦形剤を指す。いくつかの実施形態では、この共重合体は約17500以下の平均分子量、例えば約7680～約9510等の平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、賦形剤は共重合体から実質的に成る。いくつかの実施形態では、賦形剤は共重合体である。

【0126】

いくつかの実施形態では、前記共重合体は、以下の化学構造によって表され：

【0127】

【化9】



式中、各発生での変数 a に関する共重合体の値は独立して、1～約141であり、例えば約64～約141、約80～約101、または1～約101などであり：および変数 b に関する共重合体の値は1～約56であり、例えば約27～約56、約37～約44などである。ポロキサマーは既知であり、または当該技術分野の方法によって調製することができる。多くのポロキサマーが市販で入手可能である。ポロキサマーの代表的な例として、ポロキサマー124（Pluronic（登録商標）L44NF）、ポロキサマー188（Pluronic（登録商標）F68NF）、ポロキサマー237（Pluronic（登録商標）F87NF）、ポロキサマー338（Pluronic（登録商標）F108NF）、ポロキサマー407（Pluronic（登録商標）F127NF）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0128】

いくつかの実施形態では、変数 a と変数 b に関する共重合体の値は、以下のとおりである：

【0129】

【表1】

	a	b
ポロキサマー188では	約80	約27
ポロキサマー237では	約64	約37
ポロキサマー338では	約141	約44
ポロキサマー407では	約101	約56

【0130】

本明細書に使用される用語「グリセロールモノステアレート」は、「モノステアリン酸グリセリン」または「GMS」とも呼ばれ、グリセロールとステアリン酸のモノエステルを含む賦形剤を指す。

【0131】

用語「モノエステル含量」は、「モノグリセリド含量」とも呼ばれ、賦形剤中のモノエステル、グリセロールとステアリン酸のジエステル、グリセロールとステアリン酸のトリ

エステル、およびグリセロールの量の合計に対する、賦形剤中のグリセロールとステアリン酸のモノエステルのモル百分率としての量である。グリセロールモノステアレート（GMS）の様々な形態が市販で入手可能である。「研究用グレード」のGMSは、「NF」グレードのGMSよりも低いモノエステル含量を有する。NFグレードのGMSは、「食品グレード」のGMSよりも低いモノエステル含量を有する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は食品グレードのGMSを含む。本明細書で使用されるように、「食品グレード」のGMSは、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する。市販で入手可能なGMSの代表的な例として、Myverol（商標）18-04K、Myverol（商標）18-06K、Myverol（商標）18-06PK、Myverol（商標）18-04Kなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0132】

本明細書で使用される用語「硬化組成物」は、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、ならびに一緒に硬化される第1の賦形剤および第2の賦形剤を含む、医薬組成物を指す。

【0133】

用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医師、あるいは他の臨床医、または介護者あるいは個人によって求められる、組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的反応または医薬反応を引き出す活性化合物または医薬品の量を指すものであり、これは、以下の1つ以上を含む：

20

(1) 疾患の予防、例えば、疾患、疾病、または障害にかかりやすいが、その疾患の病状または総合的症状をまだ経験していないか示していない個体における疾患、疾病、または障害の予防；

(2) 疾患の阻害、例えば、疾患、疾病、あるいは障害の病状または総合的症状を経験しているか示している個体における疾患、疾病、または障害の阻害（すなわち、病状および／または総合的症状のさらなる進行の阻止）；および

(3) 疾患の寛解、例えば、疾患、疾病、あるいは障害の病状または総合的症状を経験しているか示している個体における疾患、疾病、または障害の寛解（すなわち、病状および／または総合的症状の逆転）。

30

【0134】

その後に化合物1の量の列記（例えば0.01mgの化合物1など）が続く用語「〜と同等の量」は、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の列記される量に等しいその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物の量を指す。

【0135】

用語「重量%」は、化合物1または賦形剤などの組成物中に存在する成分の量を指す場合、組成物の重量%としてその組成物の量を指す。

【0136】

40

化合物に関連して、本明細書において「溶解速度」とも呼ばれる用語「放散速度」は、特定の期間にわたって水性媒体中で放出される前記化合物のパーセンテージ量を指す。例えば、「放散速度(a)である水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度、ここで(a)化合物の約15重量%〜約35重量%が、最初の2時間にわたり放出される」という詳述は、最初の2時間にわたり放出される化合物の重量%が、化合物の開始量の約15重量%〜約35重量%であることを意味する。化合物に関連して、本明細書において「溶解特性」とも呼ばれる用語「放出特性」は、水性媒体中で経時的に放出される前記化合物のパーセンテージ量を示すプロットを指す。水性媒体は、本明細書に記載されるような水性媒体であってもよい。

【0137】

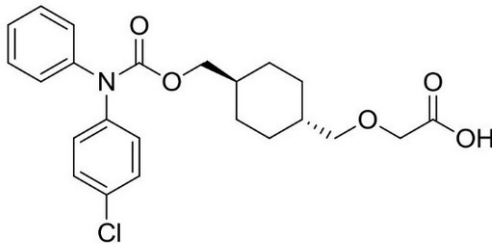
50

組成物および製造プロセス

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0138】

【化10】



(化合物 1)

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度 (a)、(b)、および (c) の 1 つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約 15 重量%～約 35 重量%が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約 24 重量%～約 59 重量%が、水性媒体中で最初の 4 時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約 43 重量%～約 96 重量%が、水性媒体中で最初の 8 時間にわたり放出される。

【0139】

いくつかの実施形態では、放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、80～120 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定される。

【0140】

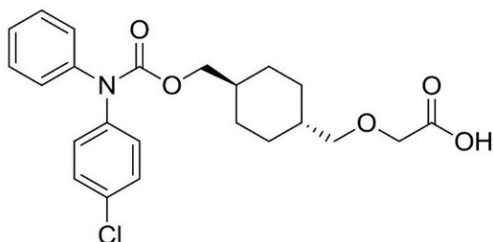
いくつかの実施形態では、放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、40～60 rpm で USP 装置 2 (パドル) で測定される。

【0141】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0142】

【化11】



(化合物 1)

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、

および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度（a）である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

（a）化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され、

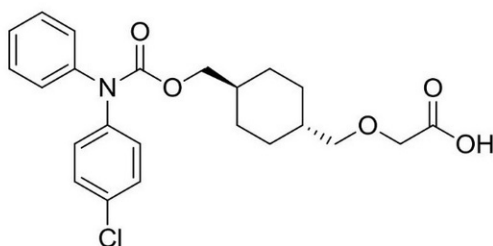
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-（（（1r，4r）-4-（（（4-クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸、

【0144】

【化12】



(化合物 1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度（b）である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

（b）化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され、

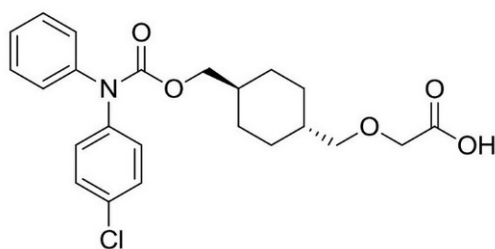
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-（（（1r，4r）-4-（（（4-クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸、

【0146】

【化13】



(化合物 1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度（c）である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

（c）化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

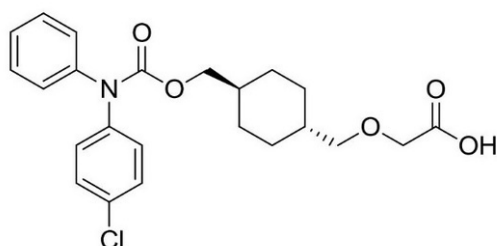
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0148】

【化14】



(化合物 1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度 (a) および (b) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され、

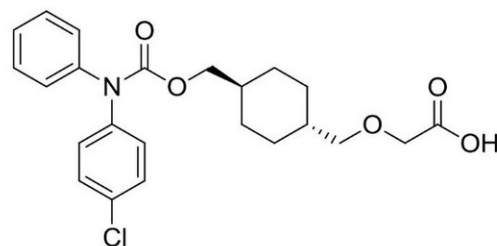
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0150】

【化15】



(化合物 1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度 (a) および (c) である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放

出され、

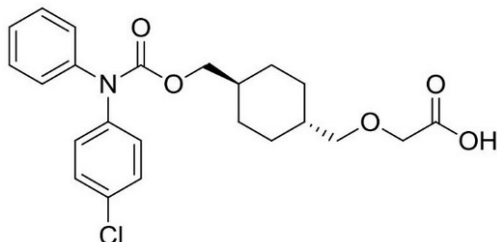
この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0152】

【化16】



(化合物 1)

10

20

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度(b)および(c)である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

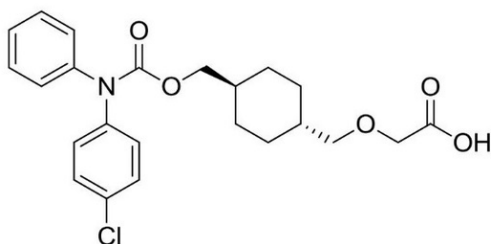
30

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0154】

【化17】



(化合物 1)

40

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、放散速度(a)、(b)、および(c)である水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放

50

出され；

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書には、水性媒体中で、本明細書に開示される化合物の重量あたりの放散速度を有する組成物が提供され、ここで放散速度は、0.05 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500 mLにおいて、100 rpmで、USP装置1（バスケット）で測定される放散速度である。

10

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書には、水性媒体中で、本明細書に開示される化合物の重量あたりの放散速度を有する組成物が本明細書に提供され、ここで放散速度は、0.05 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500 mLにおいて、50 rpmで、USP装置2（パドル）で測定される放散速度である。

【0157】

20

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物がここで提供され、該組成物は錠剤である。

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物がここで提供され、該組成物はカプセル剤である。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書には、本明細書に開示されるような放散速度（a）、（b）、および（c）のうち1つ以上を有する組成物が提供され、該組成物は、（1）ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースのエーテル、（2）セルロースのエステル、（3）酢酸セルロース、（4）エチルセルロース、（5）ポリ酢酸ビニル、（6）アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルに基づく中性共重合体、（7）第四級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの共重合体、（8）pH非感受性アンモニオメタクリル酸共重合体、（9）ポリエチレンオキシド、（10）ポリビニルピロリドン、（11）キサンタンガムおよびローカストビーンガムなどの天然由来の多糖、（12）ポリエチレングリコール、（13）ポリプロピレングリコール、（14）ヒマシ油、（15）トリアセチン、（16）クエン酸トリブチル、（17）クエン酸トリエチル、（18）アセチルトリー n-ブチルシトラート、（19）フタル酸ジエチル、（20）セバシン酸ジブチル、（21）アセチル化モノグリセリドおよびジグリセリド、ならびにそれらの混合物から成る群から選択される1つ以上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（1）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（2）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（3）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（4）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（5）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（6）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（7）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（8）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（9）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、（10）およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、

30

40

50

50

50

択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9)、(10)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9)、(11)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9)、(12)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9)、(13)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(10)、(11)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(10)、(12)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(10)、(13)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(10)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(11)、(12)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(11)、(13)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(11)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(12)、(13)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(12)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(13)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。

10

20

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約40重量%~約60重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約45重量%~約55重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約50重量%に等しい量で存在する。

30

40

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含む。

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロ

50

ロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約40重量%～約60重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約45重量%～約55重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む賦形剤を含み、該賦形剤は、約50重量%に等しい量で存在する。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300 mPA 秒から約3800 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0165】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および本明細書に開示される化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、ここで該プロセスは、前記化合物、エタノール、20℃で水中に約2%の量で存在する場合に約2300 mPA 秒から約3800 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第1の賦形剤、および20℃で水中に約2%の量で存在する場合に約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第2の賦形剤を混合する工程を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル) (フェニル) カルバモイルオキシ) メチル) シクロヘキシル) メトキシ) 酢酸 (化合物 1)、および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300 mPA 秒から約3800 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA 秒から約120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

前記組成物は、放散速度 (a) として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、80～120 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定される。

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

前記組成物は、放散速度(b)として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(b) 化合物の約24重量%~約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04~0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3~7.3の水性媒体400~600mLにおいて、80~120rpmでUSP装置1(バスケット)で測定される。

【0168】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

前記組成物は、放散速度(c)として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(c) 化合物の約43重量%~約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04~0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3~7.3の水性媒体400~600mLにおいて、80~120rpmでUSP装置1(バスケット)で測定される。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

前記組成物は、放散速度(a)および(b)として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(a) 化合物の約15重量%~約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(b) 化合物の約24重量%~約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04~0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0

10

20

30

40

50

・ 5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

10

前記組成物は、放散速度(a)および(c)として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

20

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

30

前記組成物は、放散速度(b)および(c)として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

40

【0172】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

50

前記組成物は、放散速度（a）、（b）、および（c）として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

（a）化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

（b）化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および

（c）化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH 6.3～7.3の水性媒体400～600 mLにおいて、80～120 rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0173】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸（化合物1）、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300 mPA秒から約3800 mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、および第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75 mPA秒から約120 mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、ここで、前記第1の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約10重量%～約40重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約10重量%～約40重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約12.5重量%～約37.5重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約12.5重量%～約37.5重量%に等しい量で存在する。いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在する。

【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書には、水性媒体中で、本明細書に開示される化合物の重量あたりの放散速度を有する組成物が提供され、この放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500 mLにおいて、100 rpmで、USP装置1（バスケット）で測定される放散速度である。いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05 Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0175】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物がここで提供され、該組成物は錠剤である。いくつかの実施形態では、前記錠剤はコアおよびコーティングを含む。いくつかの実施形態では、前記コアは、（1）ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースのエーテル、（2）セルロースのエステル、（3）酢酸セルロース、（4）エチルセルロース、（5）ポリ酢酸ビニル、（6）アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルに基づく中性共重合体、（7）第四級アンモニウム基を有するアクリ酸エステルおよびメタクリル酸エステルの共重合体、（8）pH非感受性アンモニオメタクリル酸共重合体、（9）ポリエチレンオキシド、（10）ポリビニルピロリドン、（11）キサンタンガムおよびローカストビーンガムなどの天然由来の多糖、（12）ポリエチレングリコール、（13）ポリプロピレングリコール、（14）ヒマシ油、（15）トリアセチン、（16）クエン酸トリブチル、（17）クエン酸トリエチル、（18）アセチルトリー n-ブチルシトラート、（19）フタル酸ジエチル、（20）セバシン酸ジブチル、（21）アセチル化モノグリセリドおよびジグリセリド、ならびにそれらの混合物から成る群から選択される1つ以上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、前記コアはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、前記コーティングはヒドロキ

シプロピルメチルセルロースを含まない。いくつかの実施形態では、前記コーティングは、(1) ヒドロキシシプロピルメチルセルロースなどのセルロースのエーテル、(2) セルロースのエステル、(3) 酢酸セルロース、(4) エチルセルロース、(5) ポリ酢酸ビニル、(6) アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルに基づく中性共重合体、(7) 第四級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの共重合体、(8) pH非感受性アンモニオメタクリル酸共重合体、(9) ポリエチレンオキシド、(10) ポリビニルピロリドン、(11) キサンタンガムおよびローカストビーンガムなどの天然由来の多糖、(12) ポリエチレングリコール、(13) ポリプロピレングリコール、(14) ヒマシ油、(15) トリアセチン、(16) クエン酸トリブチル、(17) クエン酸トリエチル、(18) アセチルトリー n-ブチルシトラート、(19) フタル酸ジエチル、(20) セバシン酸ジブチル、(21) アセチル化モノグリセリドおよびジグリセリド、ならびにそれらの混合物から成る群から選択される1つ以上の賦形剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書には、本明細書に開示されるような放散速度(a)、(b)、および(c)のうち1つ以上を有する錠剤が提供され、該錠剤は、(1) ヒドロキシシプロピルメチルセルロースなどのセルロースのエーテル、(2) セルロースのエステル、(3) 酢酸セルロース、(4) エチルセルロース、(5) ポリ酢酸ビニル、(6) アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルに基づく中性共重合体、(7) 第四級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの共重合体、(8) pH非感受性アンモニオメタクリル酸共重合体、(9) ポリエチレンオキシド、(10) ポリビニルピロリドン、(11) キサンタンガムおよびローカストビーンガムなどの天然由来の多糖、(12) ポリエチレングリコール、(13) ポリプロピレングリコール、(14) ヒマシ油、(15) トリアセチン、(16) クエン酸トリブチル、(17) クエン酸トリエチル、(18) アセチルトリー n-ブチルシトラート、(19) フタル酸ジエチル、(20) セバシン酸ジブチル、(21) アセチル化モノグリセリドおよびジグリセリド、ならびにそれらの混合物から成る群から選択される1つ以上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(2) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(3) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(4) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(5) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(6) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(7) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(8) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(9) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(10) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(11) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(12) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(13) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(14) およびその混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(2)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(3)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(4)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(5)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(6)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(7)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(8)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(1)、(9)、およびそれらの混合物から成る群から

10

20

30

40

50

50

50

ら成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(11)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(12)、(13)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(12)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、(13)、(14)、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、前記コアはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記コーティングはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない。いくつかの実施形態では、前記コアは第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300 mPA秒～約3800 mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75 mPA秒～約120 mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記コーティングはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない。

10

【0176】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約1/4～約1/3インチの直径の円形断面を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約1/4インチの直径の円形断面を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約1/3インチの直径の円形断面を有する。

【0177】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約6.35 mm～約8.46 mmの直径の円形断面を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約6.35 mmの直径の円形断面を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は、約8.46 mmの直径の円形断面を有する。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、経口形態は（例えば化合物1に関して）含量均一性を有する。いくつかの実施形態では、前記含量均一性は、国際薬局方（IP）、英国薬局方（BP）、米国薬局方（USP）、または欧州薬局方（Ph. Eur.）における含量均一性試験法により測定されたとおりであり、これらの各々は参照により本明細書で引用される。いくつかの実施形態では、前記経口形態は、約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、または0.5%未満の含量である相対標準偏差を有する。いくつかの実施形態では、前記経口形態は、例えば75～125%、80～125%、85～120%、85～115%、90～120%、90～110%、または95～105%の含量の範囲外にある数値を有していない。いくつかの実施形態では、前記経口形態は、約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、あるいは99.5%以上、またはそれら未満の含量を有する。いくつかの実施形態では、前記経口形態は、約100.5%、101%、102%、103%、104%、105%、110%、115%、120%、または125%以下の含量、またはそれらより多くの含量を有する。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は約5 kp～約9 kpの硬さである。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約6 kp～約8 kpの硬さである。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約7 kpの硬さである。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は約95 mg～約105 mgのコア重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約97.5 mg～約102.5 mgのコア重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約99 mg～約101 mgのコア重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約100 mgのコア重量を有する。

【0181】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は約3 mg～約5 mgのコーティングを有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約3.5 mg～約4.5 mgのコア重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約4 mgのコア重量を有する。

50

【0182】

いくつかの実施形態では、前記錠剤は約98mg～約110mgの総重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約101mg～約107mgの総重量を有する。いくつかの実施形態では、前記錠剤は約104mgの総重量を有する。

【0183】

いくつかの実施形態では、前記組成物中の化合物1の治療上有効な量は約0.01重量%～約1重量%であり、例えば約0.01重量%～約0.6重量%、約0.02重量%～約0.3重量%、約0.03重量%～約0.2重量%、約0.04重量%～約0.12重量%、約0.04重量%～約0.1重量%、約0.05重量%～約0.08重量%、約0.06重量%などである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.025%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.03重量%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.04%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.05重量%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.06重量%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.1%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.2%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.25%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.3重量%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.35%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.4%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.5重量%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.6%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.7%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.75%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.8%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.9%である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.0%である。

【0184】

いくつかの実施形態では、前記組成物中の化合物1の治療上有効な量は約0.01mg～約1.5mg、例えば約0.01～約1.45mg、約0.01～約1.2mg、約0.01～約1.0mg、約0.01～約0.8mg、約0.01mg～約0.6mg、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどである。

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書で提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり約0.01mg、0.02mg、0.025mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.065mg、0.07mg、0.075mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.12mg、0.15mg、0.16mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書で提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり0.01mg、0.02mg、0.025mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.065mg、0.07mg、0.075mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.12mg、0.15mg、0.16mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。

【0187】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.018mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.025mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.01mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.02mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.025mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.03mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.04mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.05mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.06mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.065mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.07mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.075mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.08mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.09mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.1mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.12mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.15mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.16mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.2mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.25mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.3mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.35mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.4mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.45mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.5mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.55mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.65mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.7mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.85mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.9mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.95mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.1mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.2mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.25mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.3mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.35mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.4mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.45mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約1.5mgである。

【0188】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量である。

【0189】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書に提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり0.01、0.02、0.025、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.075、0.08、0.09、または0.1mgから選択される出発投与量である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.01mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.02mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であ

り、かつ約0.025mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.03mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.04mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.05mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.06mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.07mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.075mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.08mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.09mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は出発投与量であり、かつ約0.1mgである。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量である。

【0191】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書に提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される最高耐量である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.4mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.45mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.5mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.55mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.65mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.7mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.85mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.9mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約0.95mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最高耐量であり、かつ約1.0mgである。

20

30

【0192】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量である。

【0193】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書に提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される最大投与量である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.4mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.45mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.5mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.55mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.65mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は最大投与量であり、かつ約0.7mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上

40

50

【 0 1 9 4 】

【 0 1 9 5 】

【 0 1 9 6 】

【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかに係る医薬組成物が本明細書で提供され、ここで化合物1の治療上有効な量は、1日あたり0.01mg、0.02mg、0.025mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.065mg、0.07mg、0.075mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.12mg、0.15mg、0.16mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される維持投与量である。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.01mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.02mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.025mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.03mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.04mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.05mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.06mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約

0.065 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.07 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.075 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.08 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.09 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.1 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.12 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.15 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.16 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.2 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.25 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.3 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.35 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.4 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.45 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.5 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.55 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.6 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.65 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.7 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.75 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.8 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.85 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.9 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約0.95 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は維持投与量であり、かつ約1.0 mgである。

【0198】

いくつかの実施形態では、前記出発投与量は患者向けである。いくつかの実施形態では、前記出発投与量は患者集団向けである。いくつかの実施形態では、前記最高耐量は患者向けである。いくつかの実施形態では、前記最高耐量は患者集団向けである。いくつかの実施形態では、前記最大投与量は患者向けである。いくつかの実施形態では、前記最大投与量は患者集団向けである。いくつかの実施形態では、前記最大耐量は患者向けである。いくつかの実施形態では、前記最大耐量は患者集団向けである。いくつかの実施形態では、前記維持投与量は患者向けである。いくつかの実施形態では、前記維持投与量は患者集団向けである。

【0199】

いくつかの実施形態では、化合物1の出発投与量は、1日1回で約0.01、0.02、0.025、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.075、0.08、0.09、または0.1 mgから選択される。いくつかの実施形態では、化合物1の出発投与量は1日1回で0.01 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の出発投与量は1日1回で0.02 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の出発投与量は1日1回で0.05 mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の出発投与量は1日1回で0.06 mgである。

【0200】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与量は、1日1回で0.05 mgから1日1回で最大0.8 mgの最高耐量まで、1週間間隔で増やされる。

【0201】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与量は1週間間隔で増やされる。いくつかの実施形態では、化合物1の投与量は一月ごとの間隔で増やされる。

【0202】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与量は、1日1回で約0.02mg、0.05mg、0.75mg、および0.1mgから選択される量で増やされる。

【0203】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与量は、1日1回で約0.02mg、0.05mg、0.75mg、および0.1mgから選択される量で、1週間間隔で増やされる。

【0204】

いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は、1日1回で約0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.4~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.6~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.6~0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.65~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.65~0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.4mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.6mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.8mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で1.0mgを超える。

【0205】

いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は、1日1回で約0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最高耐量は1日1回で0.4~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6~0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.65~1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.65~0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.4mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.8mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で1.0mgを超える。

【0206】

いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は、1日1回で約0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.6mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.75mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.8mgである。

10

20

30

40

50

は1日1回で0.4～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.6～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.6～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.65～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.65～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.4mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.6mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で0.8mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大耐量は1日1回で1.0mgを超える。

【0207】

いくつかの実施形態では、剤形中の化合物1の最大投与量は、約0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、剤形中の化合物1の最大投与量は0.6mgである。いくつかの実施形態では、剤形中の化合物1の最大投与量は0.75mgである。いくつかの実施形態では、剤形中の化合物1の最大投与量は0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.4～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.65～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.65～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.4mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.6mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で0.8mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の最大投与量は1日1回で1.0mgを超える。

【0208】

いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は、1日あたり約0.01mg、0.02mg、0.025mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.065mg、0.07mg、0.075mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.12mg、0.15mg、0.16mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、および1.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.4～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.6～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.6～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.65～1.0mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.65～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.65～0.8mgである。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.4mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.6mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で0.8mgを超える。いくつかの実施形態では、化合物1の維持投与量は1日1回で1.0mgを超える。

【0209】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約2ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約2.5ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。化合物1は、患者において約2.75ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

【0210】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3.1 ng/mL、約3.2 ng/mL、約3.3 ng/mL、約3.4 ng/mL、約3.5 ng/mL、約3.6 ng/mL、約3.7 ng/mL、約3.8 ng/mL、または約3.9 ng/mLなど、少なくとも約3 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

【0211】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約4 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約4.1 ng/mL、約4.2 ng/mL、約4.3 ng/mL、約4.4 ng/mL、約4.5 ng/mL、約4.6 ng/mL、約4.7 ng/mL、約4.8 ng/mL、または約4.9 ng/mLなど、少なくとも約4 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約5.1 ng/mL、約5.2 ng/mL、約5.3 ng/mL、約5.4 ng/mL、約5.5 ng/mL、約5.6 ng/mL、約5.7 ng/mL、約5.8 ng/mL、または約5.9 ng/mLなど、少なくとも約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3 ng/mL～約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3.5 ng/mL～約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約4 ng/mL～約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約4.5 ng/mL～約5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3 ng/mL～約4.5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3 ng/mL～約4 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3 ng/mL～約3.5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3.5 ng/mL～約5.0 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3.5 ng/mL～約4.5 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において約3.5 ng/mL～約4.0 ng/mLの化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

30

【0214】

いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において結合親和性濃度以上の化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、患者において3.4 nM以上の化合物1の血漿濃度を達成するのに十分な量で投与される。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、個体に対する化合物1の投与量は、個体の血漿レベルとの相関に基づいて選択される。いくつかの実施形態では、個体に投与される化合物1の投与量は、個体の少なくとも閾値血漿レベルに相当する投与量である。いくつかの実施形態では、化合物1は、個体の少なくとも閾値血漿レベルに達する量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、個体において少なくとも閾値血漿レベルが達成されるまで個体に滴定される。

50

【0216】

いくつかの実施形態では、化合物1は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24週間にわたり個体に滴定される。

【0217】

いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが出発投与量で達成された場合に化合物1の投与が継続される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最高耐量で達成された場合に化合物1の投与が継続される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最大投与量で達成された場合に化合物1の投与が継続される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最大耐量で達成された場合に化合物1の投与が継続される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが維持投与量で達成された場合に化合物1の投与が継続される。

10

【0218】

いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが出発投与量で達成されなかった場合に化合物1の投与が中止される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最高耐量で達成されなかった場合に化合物1の投与が中止される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最大投与量で達成されなかった場合に化合物1の投与が中止される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが最大耐量で達成されなかった場合に化合物1の投与が中止される。いくつかの実施形態では、個体において化合物1の少なくとも閾値血漿レベルが維持投与量で達成されなかった場合に化合物1の投与が中止される。

20

【0219】

いくつかの実施形態では、個体における閾値血漿濃度は、約1、1.1、1.2、1.25、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.25、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.75、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.25、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.75、5.8、5.9、6、6.6、6.25、5.6、7.75、7、7.25、7.5、7.75、8、8.25、8.5、8.75、9、9.25、9.5、9.75、または10 ng/mlである。

30

【0220】

当業者は、用語「血漿濃度」が一種の「血漿レベル」であることを認める。

【0221】

いくつかの実施形態では、許容できない化合物1の投与量を受ける患者において、化合物1の投与量は先の耐量に減らされる。いくつかの実施形態では、先の耐量は、患者に対する最大耐量である。

【0222】

いくつかの実施形態では、化合物1の量は、即時放出形態と持続放出形態との間の生物学的同等性における違いを考慮して調節される。例えば、いくつかの実施形態では、持続放出形態での0.8 mgの化合物1は、化合物1の2つの即時放出形態0.3 mgに等しくなるように提供され、ここで持続放出形態は、即時放出形態と100%未満の生物学的同等性を有する。

40

【0223】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここ

50

で該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤を含み、第1の賦形剤は、(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および(c) ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み；および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0224】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第1の賦形剤、および第2の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含むプロセスによって調製される医薬組成物が提供され、ここで、組成物を形成するために、第1の賦形剤は(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および(c) ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0225】

いくつかの実施形態では、本明細書には医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、該プロセスは、

2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第1の賦形剤、および第2の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含み、ここで、組成物を形成するために、第1の賦形剤は(a) 第1のポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および(c) ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0226】

本明細書に提供される組成物のいくつかの実施形態では、前記放散速度は、本明細書に開示される放散速度(a)、(b)、および/または(c)の1つ以上である。

【0227】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH 6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される放散速度である。

【0228】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定される放散速度である。

【0229】

USP装置1（BASKETS）は、例えば、米国薬局方（United States Pharmacopeial Convention）、2012年2月1日、711章（「Dissolution」）に記載されており、その全体は参照により本明細書で引用される。http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdfを参照。USP装置1（バスケット）アセンブリは以下から成る：被覆され、ガラスまたは他の不活性の透明な物質で作られてもよい容器；モーター；金属性ドライブシャフト；および円筒状バスケット。この材料は、試験対象の検体を吸着し、それと反応し、またはそれに干渉するものであってはならない。前記容器は、任意の好都合なサイズの適切な水槽浴に一部を浸されるか、または加熱ジャケットなどの適切なデバイスにより加熱される。前記水槽または加熱デバイスは、試験中に容器内の温度を37±0.5℃に維持し、槽の流れを一定の滑らかな動作に保つことを可能にする。アセンブリが配置

される環境を含む、アセンブリの部分はいずれも、滑らかに回転する攪拌要素が原因で、それを超える著しい動作、攪拌、または振動に寄与しない。試験中の検体と攪拌要素の観察を可能にする装置が好ましい。前記容器は円筒状であり、半球状の底部と、以下の寸法および容量のうち1つとを備えている：1 Lの公称容量については、高さは160 mm～210 mmであり、その内径は98 mm～106 mmであり；2 Lの公称容量については、高さは280 mm～300 mmであり、その内径は98 mm～106 mmであり；および4 Lの公称容量については、高さは280 mm～300 mmであり、その内径は145 mm～155 mmである。その側面の上部にはフランジが付けられている。嵌合したカバーを使用して蒸着を遅らせてもよい。カバーが使用される場合、即座の温度計の挿入と検体の回収を可能にするのに十分な開口部が設けられる。前記シャフトは、その軸が容器の垂直軸からどの点においても2 mmを超えず、滑らかに、かつ結果に影響を与え得る大きな振動を生じさせることなく回転するように配置される。刃の底部がシャフトの底部と水平になるように、刃の垂直中心線がシャフトの軸を通過する。試験中に刃の底部と容器内部の底部との間の25 ± 2 mmの距離が維持される。金属性または適切な不活性である剛性の刃とシャフトは、単一の実体を含む。アセンブリが試験中に堅く係合したままであれば、適切な二部分から成る分離可能な設計が使用されてもよい。

【0230】

シャフト回転速度が±4 %以内の指定された速度で選択かつ維持されるのを可能にする速度調節デバイスが使用される。攪拌要素のシャフトとバスケットコンポーネントは、ステンレス鋼、タイプ316、または他の不活性材料で作られる。厚み約0.0001インチ（2.5 μm）の金コーティングを施したバスケットが使用されてもよい。投薬ユニットは各試験の最初に乾燥バスケットに配置される。試験中に容器内部の底とバスケットの底との間の距離は25 ± 2 mmに維持される。

【0231】

USP装置2（パドル装置）は、例えば、米国薬局方（United States Pharmacopeial Convention）、2012年2月1日、711章（「Dissolution」）に記載されており、その全体は参照により本明細書で引用される。http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdfを参照。刃とシャフトから形成されたパドルが攪拌要素として使用される以外は、装置1のアセンブリが使用される。前記シャフトは、その軸が容器の垂直軸からどの点においても2 mmを超えず、滑らかに、かつ結果に影響を及ぼしかねない大きな振動を生じさせることなく回転するように配置される。刃の底部がシャフトの底部と水平になるように、刃の垂直中心線がシャフトの軸を通過する。試験中に刃の底部と容器内部の底部との間の25 ± 2 mmの距離が維持される。金属性または適切な不活性である剛性の刃とシャフトは、単一の実体を含む。アセンブリが試験中に堅く係合したままであれば、適切な二部分から成る分離可能な設計が使用されてもよい。パドル刃とシャフトは、それらが不活性になるようにコーティングで被覆されてもよい。投薬ユニットは、刃の回転が開始する前に容器の底に沈められてもよい。数回転以下のワイヤーヘリックスなどの、非リアクタンス性の物質の小さなルーズピースが、浮遊するであろう投薬ユニットにとりつけられてもよい。他の有効なシンカーデバイスが使用されてもよい。

【0232】

pH 6.8未満の水、または指定された割合の培養液が培養液として指定される場合、同じ培養液が、1000 mLあたり750,000以下の単位の活性をもたらす精製ペプシンの付加と共に使用されてもよい。pH 6.8以上の培地では、1000 mLにつきプロテアーゼ活性の1750 USP単位以下を生成するためにパンクレアチンを加えてもよい。

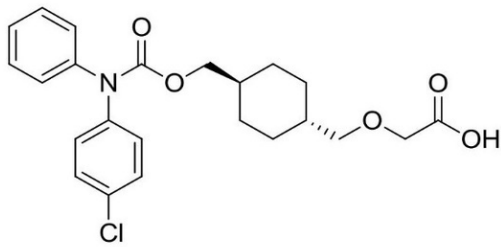
【0233】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1R,4R)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキ

シル) メトキシ) 酢酸、

【0234】

【化18】



(化合物 1)

10

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度 (a)、(b)、および (c) の 1 つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約 15 重量%～約 35 重量%が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約 24 重量%～約 59 重量%が、水性媒体中で最初の 4 時間にわたり放出され；および／または

20

(c) 化合物の約 43 重量%～約 96 重量%が、水性媒体中で最初の 8 時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、80～120 rpm で USP 装置 1 (バスケット) で測定される。

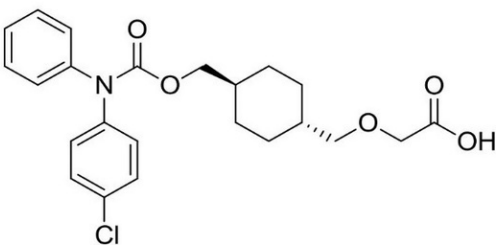
【0235】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0236】

30

【化19】



(化合物 1)

40

および化合物 1 の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度 (a)、(b)、および (c) の 1 つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

(a) 化合物の約 40 重量%以下が、水性媒体中で最初の 2 時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約 40 重量%～約 60 重量%が、水性媒体中で最初の 5 時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約 80 重量%以下が、水性媒体中で最初の 14 時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度で pH 6.3～7.3 の水性媒体 400～600 mL において、80～120

50

0 r p mでU S P装置1（バスケット）で測定される。

【0237】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（b）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（c）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）と（b）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）と（c）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（b）と（c）を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）、（b）、および（c）を有する。

【0238】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmでU S P装置1（バスケット）で測定される放散速度である。

10

【0239】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0240】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、U S P装置2（パドル）で測定される放散速度であり、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0241】

いくつかの実施形態では、前記組成物は錠剤である。

20

【0242】

いくつかの実施形態では、前記組成物はカプセル剤である。

【0243】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤である。

【0244】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物はカプセル剤である。

【0245】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒〜約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒〜約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

30

【0246】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒〜約3800mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒〜約120mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含む。

40

【0247】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここ

50

で該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒～約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒～約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

前記組成物は、放散速度(a)、(b)、および(c)のうち1つ以上として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0248】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒～約3800mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒～約120mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含み、

前記組成物は、放散速度(a)、(b)、および(c)のうち1つ以上として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

(a) 化合物の約40重量%以下が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約40重量%～約60重量%が、水性媒体中で最初の5時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約80重量%以下が、水性媒体中で最初の14時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定される。

【0249】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(a)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(b)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(c)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(a)と(b)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(a)と(c)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(b)と(c)を有する。いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度(a)、(b)、および(c)を有する。

【0250】

いくつかの実施形態では、前記組成物は錠剤である。

【0251】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤である。

【0252】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r,4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここ

10

20

30

40

50

で該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒～約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒～約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、ここで、前記第1の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在する。

【0253】

いくつかの実施形態では、本明細書には2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒～約3800mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒～約120mPA秒の粘度を有する放出調節剤を含み、ここで、前記第1の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約5重量%～約45重量%に等しい量で存在する。

10

【0254】

いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約10重量%～約40重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約10重量%～約40重量%に等しい量で存在する。

20

【0255】

いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約12.5重量%～約37.5重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約12.5重量%～約37.5重量%に等しい量で存在する。

【0256】

いくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在し、前記第2の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在する。

【0257】

いくつかの実施形態では、前記組成物は、放散速度(a)、(b)、および(c)のうち1つ以上として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

30

(a) 化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

(b) 化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放出され；および／または

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1(バスケット)で測定される。

40

【0258】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmでUSP装置1(バスケット)で測定される放散速度である。

【0259】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0260】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmでUSP装置2(パドル)で測定される放散速度である。

50

【0261】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、前記組成物は錠剤である。

【0263】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤である。

【0264】

いくつかの実施形態では、前記錠剤はコアおよびコーティングを含む。

【0265】

いくつかの実施形態では、前記コアはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、前記コーティングはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない。

【0267】

いくつかの実施形態では、前記コアは第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒～約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒～約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記コーティングはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まない。

20

【0268】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.01重量%～約1重量%である。

【0269】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.01重量%～約0.6重量%である。

【0270】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.02重量%～約0.3重量%である。

【0271】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.03重量%～約0.2重量%である。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.04重量%～約0.12重量%である。

【0273】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.04重量%～約0.1重量%である。

【0274】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.04重量%～約0.1重量%である。

40

【0275】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.05重量%～約0.08重量%である。

【0276】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は、組成物の約0.06重量%である。

【0277】

いくつかの実施形態では、化合物1の治療上有効な量は約0.01mg～約1mgである。

50

【0278】

いくつかの実施形態では、化合物は2-((1*r*, 4*r*)-4-(((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)である。

【0279】

いくつかの実施形態では、前記化合物1の治療上有効な量は、被験体への1日1回の投与に適している。

【0280】

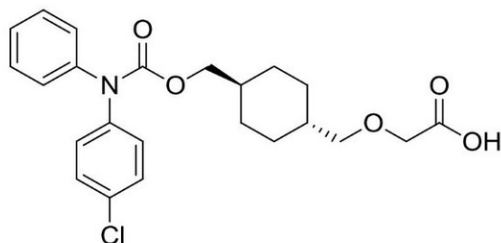
いくつかの実施形態では、前記化合物1の治療上有効な量は、被験体への1日1回の投与に適している。

【0281】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-(((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0282】

【化20】



(化合物1)

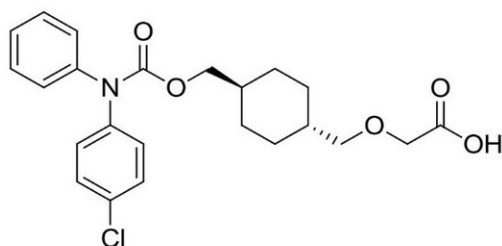
ここで、前記組成物は、約0.05重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0283】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-(((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0284】

【化21】



(化合物1)

ここで、前記組成物は、約0.05mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセ

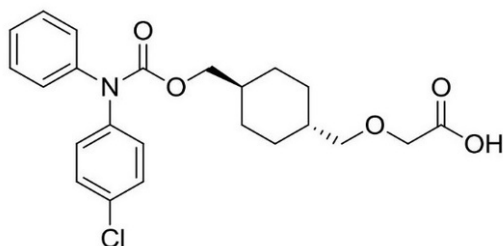
ルコースとを含む。

【0285】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0286】

【化22】



(化合物 1)

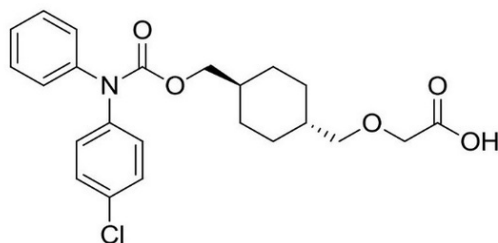
ここで、前記組成物は、約0.01mg～約0.8mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5mg～約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5mg～約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0288】

【化23】



(化合物 1)

ここで、前記組成物は、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5mg～約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5mg～約45mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0289】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0290】

10

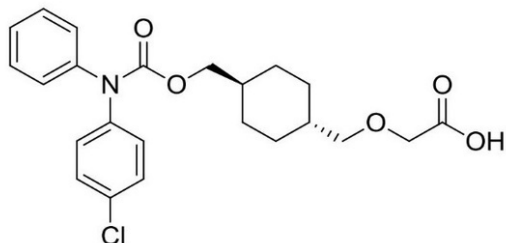
20

30

40

50

【化 2 4】



(化合物 1)

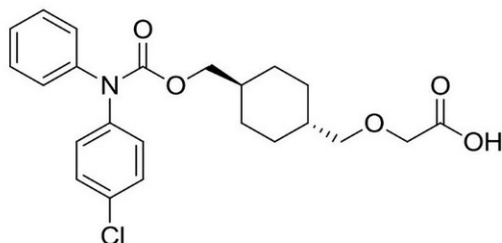
ここで、前記組成物は、約 0.01 mg ～ 約 0.8 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPa 秒から約 3800 mPa 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPa 秒から約 120 mPa 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0291】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0292】

【化 2 5】



(化合物 1)

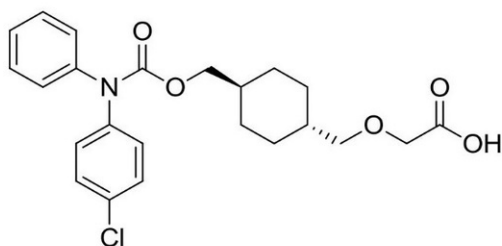
ここで、前記組成物は、約 0.01 mg ～ 約 0.6 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPa 秒から約 3800 mPa 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPa 秒から約 120 mPa 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0293】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0294】

【化 2 6】



(化合物 1)

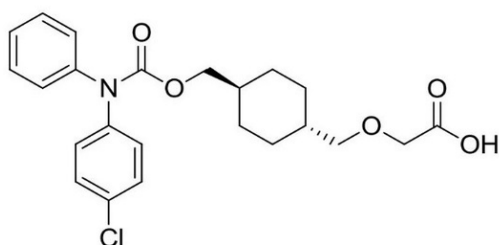
ここで、前記組成物は、約 0.01 mg ～ 約 0.8 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、約 25 mg の Methocel (商標) K4M プレミアム CR と、約 25 mg の Methocel (商標) K100 プレミアム LVCR とを含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸を含む医薬組成物が提供され、

【0296】

【化27】



(化合物 1)

ここで、前記組成物は、約 0.01 mg ～ 約 0.6 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2%の量で存在するときに約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、約 25 mg の Methocel (商標) K4M プレミアム CR と、約 25 mg の Methocel (商標) K100 プレミアム LVCR とを含む。

【0297】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、該プロセスは、前記医薬組成物を形成するために、前記化合物を、20℃で水中に約 2%の量で存在する場合に約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第 1 の賦形剤、20℃で水中に約 2%の量で存在する場合に約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第 2 の賦形剤、および随意に追加の薬学的に許容可能な賦形剤と混合させる工程を含む。

【0298】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、該プロセスは、前記医薬組成物を形成するために、前記化合物を、20℃で水中に約 2%の量で存在する場合に約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する放出調節剤を含む第 1 の賦形剤、20℃で水中に約 2%の量で存在する場合に約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する放出調節剤を含む第 2 の賦形剤、および随意に追加の薬学的に許容可能な賦形剤と混合させる工程を含む。

【0299】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢

10

20

30

40

50

酸（化合物１）、および化合物１の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、ここで該プロセスは、前記組成物を作るために、化合物、エタノール、２０℃で水中に約２％の量で存在する場合に約２３００ｍＰＡ秒から約３８００ｍＰＡ秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第１の賦形剤、および２０℃で水中に約２％の量で存在する場合に約７５ｍＰＡ秒から約１２０ｍＰＡ秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む第２の賦形剤を混合する工程を含む。

【０３００】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤である。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、医薬組成物が本明細書で提供され、該組成物は貯蔵安定性である。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、貯蔵安定性の組成物は医薬組成物であり、該医薬組成物は錠剤である。

【０３０３】

いくつかの実施形態でが、貯蔵安定性の組成物は医薬組成物であり、該医薬組成物はカプセル剤である。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、前記貯蔵安定性の組成物は医薬組成物であり、ここで、少なくとも約１か月間の、４０℃および７５％ＲＨでの組成物の貯蔵後の化合物の放散速度は、２時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約２０％より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度はそれぞれ、３７℃±０．５℃の温度でｐＨ６．８の水性媒体５００ｍＬにおいて、１００ｒｐｍで、ＵＳＰ装置１（バスケット）で測定され、前記水性媒体は０．０５Ｍの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、本明細書には２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物１）、および化合物１の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、ここで該組成物は、第１の賦形剤と第２の賦形剤を含み、第１の賦形剤は、（ａ）第１のポリオキシエチレン鎖；（ｂ）第１のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および（ｃ）ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第２のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み；および第２の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は組成物である。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤はポロキサマー１８８を含む。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、第２の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、少なくとも約９０％のモノエステル含量を有する。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、第２の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、少なくとも約９５％のモノエステル含量を有する。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、前記組成物は硬化組成物である。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、本明細書には２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢

10

20

30

40

50

酸（化合物１）、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第１の賦形剤、および第２の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含むプロセスによって調製される医薬組成物が提供され、ここで、組成物を形成するために、第１の賦形剤は（ａ）第１のポリオキシエチレン鎖；（ｂ）第１のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および（ｃ）ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第２のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第２の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤はポロキサマー１８８を含み、第２の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含むとともに、少なくとも約９０％のモノエステル含量を有する。

10

【０３１３】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤はポロキサマー１８８を含み、第２の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含むとともに、少なくとも約９５％のモノエステル含量を有する。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、混合物の硬化は約４５℃～約５５℃の温度で実行される。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、約５０℃～約５０℃の温度で約１２時間～約３６時間実行される。

20

【０３１６】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約７０：３０～約１０：９０である。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約５０：５０～約３０：７０である。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約７０：３０である。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約５０：５０である。

30

【０３２０】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約４０：６０である。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、第１の賦形剤と第２の賦形剤との重量比は約３０：７０である。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、前記組成物は、放散速度（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）のうち１つ以上として水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有しており、ここで、

40

（ａ）化合物の約１５％～約３５％が、水性媒体中で最初の２時間にわたり放出され；

（ｂ）化合物の約２４％～約５９％が、水性媒体中で最初の４時間にわたり放出され；

および／または

（ｃ）化合物の約４３％～約９６％が、水性媒体中で最初の８時間にわたり放出される。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（ａ）を有する。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（ｂ）を有する。

【０３２５】

50

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（c）を有する。

【0326】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）と（b）を有する。

【0327】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）と（c）を有する。

【0328】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（b）と（c）を有する。

【0329】

いくつかの実施形態では、前記組成物は放散速度（a）、（b）、および（c）を有する。

【0330】

いくつかの実施形態では、前記組成物はカプセル剤である。

【0331】

いくつかの実施形態では、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmでUSP装置2（パドル）で測定される放散速度である。

【0332】

いくつかの実施形態では、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0333】

いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸（化合物1）ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物は、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸（化合物1）である。

【0334】

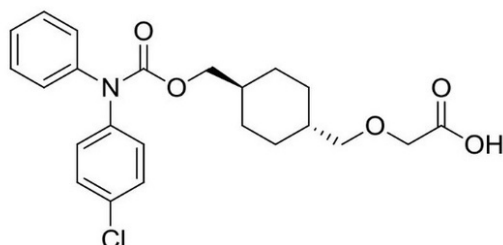
いくつかの実施形態では、前記組成物は、以下の2θ値を有するPXRDスペクトルにおいてピークを示す：19.7°、20.2°、20.7°、22.6°、23.1°、および23.7°。

【0335】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下の構造を有する2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、

【0336】

【化28】



(化合物1)

および化合物1の治療上有効な量と等しい量の、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、次の放散速度（a）、（b）、および（c）の1つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有し、ここで：

（a）化合物の約15重量%～約35重量%が、水性媒体中で最初の2時間にわたり放出され；

（b）化合物の約24重量%～約59重量%が、水性媒体中で最初の4時間にわたり放

10

20

30

40

50

出され；および／または

(c) 化合物の約43重量%～約96重量%が、水性媒体中で最初の8時間にわたり放出され、

この放散速度は、0.04～0.06Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む、37℃±0.5℃の温度でpH6.3～7.3の水性媒体400～600mLにおいて、80～120rpmでUSP装置1（バスケット）で測定され、

前記医薬組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、第1の賦形剤は、(a) 第1ポリオキシエチレン鎖；(b) 第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ（プロピレンオキシド）鎖；および(c) ポリ（プロピレンオキシド）鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み；および第2の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0337】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、前記第1の賦形剤はポロキサマー188を含む。

【0338】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、前記第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、少なくとも約50%のモノエステル含量を有する。いくつかの実施形態では、前記第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、かつ少なくとも約60%、例えば少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量を有する。

【0339】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤と第2の賦形剤との重量比は約30：70である。

【0340】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤はポロキサマー188を含み、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含むとともに、少なくとも約90%のモノエステル含量を有し、ここで第1の賦形剤と第2の賦形剤との重量比は約30：70である。

【0341】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤はポロキサマー188を含み、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含むとともに、少なくとも約95%のモノエステル含量を有し、ここで第1の賦形剤と第2の賦形剤との重量比は約30：70である。

【0342】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、白い不透明のハードカプセルなどの、サイズ4のゼラチンカプセルから構成される剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、白い不透明のハードカプセルなどの、サイズ2のゼラチンカプセルから構成される剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、サイズ4のHPMCカプセルから構成される剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、サイズ2のHPMCカプセルから構成される剤形である。

【0343】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、2-(((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物は、2-(((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)である。

【0344】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、2-(((1r, 4r)

10

20

30

40

50

－４－（（４－クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物１）、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物は、２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物１）の薬学的に許容可能な塩である。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、前記化合物１の治療上有効な量は、患者などの被験体への１日１回の投与に適している。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、前記化合物１の治療上有効な量は、患者などの被験体への１日２回の投与に適している。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は放出調節剤を含有する。いくつかの実施形態では、前記放出調節剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。例えばいくつかの実施形態では、前記放出調節剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースＫ４Ｍ ＣＲおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースＫ１００ ＬＶＣＲである。いくつかの実施形態では、前記放出調節剤は樹脂である。例えばいくつかの実施形態では、前記放出調節剤は、エチレンオキシド樹脂（Ｐｏｌｙｏｘ（登録商標）樹脂など）である。いくつかの実施形態では、前記放出調節剤は、活性剤の放出を調整するための、薬事技術において既知の他の賦形剤である。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は充填剤を含む。例えばいくつかの実施形態では、医薬組成物は微結晶セルロースを含む。いくつかの実施形態では、前記充填剤は、薬事技術において既知の他の賦形剤である。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は滑剤を含む。例えばいくつかの実施形態では、医薬組成物は二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、前記滑剤は、薬事技術において既知の他の賦形剤である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は潤滑剤を含む。例えばいくつかの実施形態では、医薬組成物は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、前記潤滑剤は、薬事技術において既知の他の賦形剤である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はフィルムコーティングを含む。例えばいくつかの実施形態では、医薬組成物はＯｐａｄｒｙ（登録商標）を含む。いくつかの実施形態では、前記フィルムコーティングは、薬事技術において既知の他の賦形剤である。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えばカプセルまたは他の適切な剤形中の、顆粒剤、スフェロイド、またはペレットの形状である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハードカプセルなどのカプセルの形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は錠剤の形態である。

【０３５０】

上記の成分に加えて、医薬組成物は、適切な量の他の物質、例えば薬事技術において従来から用いられている安定剤、賦形剤、潤滑剤、結合剤、造粒助剤、着色剤、香料、および滑剤をさらに含んでもよい。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物１と、２０℃で水中に約２％の量で存在するときに約２３００ｍＰＡ秒から約３８００ｍＰＡ秒の粘度を有するのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、２０℃で水中に約２％の量で存在するときに約７５ｍＰＡ秒から約１２０ｍＰＡ秒の粘度を有するのヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含み、前記組成物は、組成物の重量％として約０．０２％～約０．５％、約０．０３％～約０．４％、約０．０５％～約０．２％、約０．０３％、約０．５％、約０．１％、０．２％、または０．５％の化合物１などの、組成物の重量％として約０．０１％～約１％の化合物１を含む。

【0352】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.03重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第1の賦形剤）と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第2の賦形剤）とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.03重量%の化合物1と、約10重量%～約40重量%の第1の賦形剤と、約10重量%～約40重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.03重量%の化合物1と、約12.5重量%～約37.5重量%の第1の賦形剤と、約12.5重量%～約37.5重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.03重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

10

【0353】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.05重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第1の賦形剤）と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第2の賦形剤）とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.05重量%の化合物1と、約10重量%～約40重量%の第1の賦形剤と、約10重量%～約40重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.05重量%の化合物1と、約12.5重量%～約37.5重量%の第1の賦形剤と、約12.5重量%～約37.5重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.05重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

20

30

【0354】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約0.1重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第1の賦形剤）と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約5重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（第2の賦形剤）とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.1重量%の化合物1と、約10重量%～約40重量%の第1の賦形剤と、約10重量%～約40重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.1重量%の化合物1と、約12.5重量%～約37.5重量%の第1の賦形剤と、約12.5重量%～約37.5重量%の第2の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、約0.1重量%の化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

40

【0355】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有する約25mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約2%の量で存在するときに約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有する約25m

50

g のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0356】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.05 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0357】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.1 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0358】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.02～約 0.3 mg、約 0.03～約 0.2 mg、約 0.04～約 0.12 mg、約 0.04～約 0.1 mg、約 0.05～約 0.08 mg、約 0.06 mg などの、約 0.01 mg～約 0.6 mg に等しい量の化合物 1 と、20℃で水中に約 2% の量で存在する場合に約 2300 mPA 秒～約 3800 mPA 秒の粘度を有する、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、または約 40 mg などの、約 5 mg～約 45 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2% の量で存在する場合に約 75 mPA 秒～約 120 mPA 秒の粘度を有する、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、または約 40 mg 等の、約 5 mg～約 45 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0359】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.02～約 0.3 mg、約 0.03～約 0.2 mg、約 0.04～約 0.12 mg、約 0.04～約 0.1 mg、約 0.05～約 0.08 mg、約 0.06 mg などの、約 0.01 mg～約 0.6 mg の化合物 1 と、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 2300 mPA 秒から約 3800 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、20℃で水中に約 2% の量で存在するときに約 75 mPA 秒から約 120 mPA 秒の粘度を有する約 25 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。

【0360】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.02～約 0.3 mg、約 0.03～約 0.2 mg、約 0.04～約 0.12 mg、約 0.04～約 0.1 mg、約 0.05～約 0.08 mg、約 0.06 mg などの、約 0.01 mg～約 0.6 mg の化合物 1 と、約 25 mg の Methocel (商標) K4M プレミアム CR と、約 25 mg の Methocel (商標) K100 プレミアム LVCR とを含む。

【0361】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物 1 と、ポロキサマー 188 と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物 1 の約 0.0066%～約 0.666% を含む。

【0362】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物 1 と、ポロキサマー 188 と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物 1 の約 0.0066%～約 0.4% を含む。

【0363】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物 1 と、ポロキサマー 188 と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物 1 の約 0.0133%～約 0.2% を含む。

【0364】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.02%～約0.133%を含む。

【0365】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0266%～約0.066%を含む。

【0366】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0333%～約0.066%を含む。

10

【0367】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.04%を含む。

【0368】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0066%～約0.666%を含む。

20

【0369】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0066%～約0.4%を含む。

【0370】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0133%～約0.2%を含む。

30

【0371】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.02%～約0.133%を含む。

【0372】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0266%～約0.066%を含む。

40

【0373】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0333%～約0.066%を含む。

【0374】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.04%を含む。

50

【0375】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0066%~約0.66%を含む。

【0376】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0066%~約0.4%を含む。

10

【0377】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0133%~約0.2%を含む。

【0378】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.02%~約0.133%を含む。

20

【0379】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0266%~約0.066%を含む。

【0380】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.0333%~約0.066%を含む。

30

【0381】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、化合物1と、ポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、組成物の重量%として化合物1の約0.04%を含む。

【0382】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02~約0.3mg、約0.03~約0.2mg、約0.04~約0.12mg、約0.04~約0.1mg、約0.05~約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg~約0.6mgに等しい量の化合物1と、約45mg、約60mg、約75mg、約90mg、約105mg、約120mg、または約135mgなどの約45mg~約135mgの食品グレードのGMSと、約105mg、約90mg、約75mg、約60mg、約45mg、約30mg、または約15mgなどの約105mg~約15mgのポロキサマー188とを含む。

いくつかの実施形態では、本明細書中の組成物は、約0.01mg、約0.02mg、約0.03mg、約0.04mg、約0.05mg、約0.06mg、約0.07mg、約0.08mg、約0.09mg、約0.1mg、約0.12mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.5mg、または約0.6mgの化合物1と、約60mg、約75mg、約90mg、約105mg、約120mg、または約135mgなどの約45mg~約135mgの食品グレードのGMSと、約105mg、約90mg、約75mg、約60mg、約45mg、約30mg、または約15mgなどの約105mg~約15mgのポロキサマー188とを含む。

40

50

【0383】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0384】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

10

【0385】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0386】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

20

【0387】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約105mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

30

【0388】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0389】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

40

【0390】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約105mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0391】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約

50

0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0392】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgのMyverol（商標）18-04 Kとを含む。

10

【0393】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgのMyverol（商標）18-04 Kとを含む。

【0394】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.02～約0.3mg、約0.03～約0.2mg、約0.04～約0.12mg、約0.04～約0.1mg、約0.05～約0.08mg、約0.06mgなどの、約0.01mg～約0.6mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgのMyverol（商標）18-04 Kとを含む。

20

【0395】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0396】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

30

【0397】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0398】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0399】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約105mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

40

【0400】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0401】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

50

【0402】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約105mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0403】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0404】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgのMyverol（商標）18-04Kとを含む。

10

【0405】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgのMyverol（商標）18-04Kとを含む。

【0406】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.03mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgのMyverol（商標）18-04Kとを含む。

20

【0407】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0408】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0409】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgの食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

30

【0410】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0411】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約105mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

40

【0412】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約90%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0413】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約75mgのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0414】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.5mgの化合物1と、約

50

45 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 95 % のモノエステル含量を有する約 105 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0415】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.5 mg の化合物 1 と、約 105 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 95 % のモノエステル含量を有する約 45 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0416】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.5 mg の化合物 1 と、約 75 mg のポロキサマー 188 と、約 75 mg の Myverol (商標) 18-04 K とを含む。

【0417】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.5 mg の化合物 1 と、約 45 mg のポロキサマー 188 と、約 105 mg の Myverol (商標) 18-04 K とを含む。

【0418】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.5 mg の化合物 1 と、約 105 mg のポロキサマー 188 と、約 45 mg の Myverol (商標) 18-04 K とを含む。

【0419】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 75 mg のポロキサマー 188 と、約 75 mg の食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0420】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 45 mg のポロキサマー 188 と、約 105 mg の食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0421】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 105 mg のポロキサマー 188 と、約 45 mg の食品グレードのグリセロールモノステアレートとを含む。

【0422】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 75 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 90 % のモノエステル含量を有する約 75 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0423】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 45 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 90 % のモノエステル含量を有する約 105 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0424】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 105 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 90 % のモノエステル含量を有する約 45 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0425】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 75 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 95 % のモノエステル含量を有する約 75 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

【0426】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約 0.12 mg の化合物 1 と、約 45 mg のポロキサマー 188 と、少なくとも約 95 % のモノエステル含量を有する約 105 mg のグリセロールモノステアレートとを含む。

10

20

30

40

50

【0427】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.12mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、少なくとも約95%のモノエステル含量を有する約45mgのグリセロールモノステアレートを含む。

【0428】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.12mgの化合物1と、約75mgのポロキサマー188と、約75mgのMyverol（商標）18-04Kを含む。

【0429】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.12mgの化合物1と、約45mgのポロキサマー188と、約105mgのMyverol（商標）18-04Kを含む。

10

【0430】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は、約0.12mgの化合物1と、約105mgのポロキサマー188と、約45mgのMyverol（商標）18-04Kを含む。

【0431】

前記組成物が、少なくとも約95%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートを含む実施形態のいずれかにおいて、グリセロールモノステアレートは、少なくとも約96%、例えば少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量を有してもよい。

20

【0432】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される放散速度（a）、（b）、および／または（c）のうち1つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有する医薬組成物が本明細書に提供され、該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、第1の賦形剤と第2の賦形剤との重量比は約50：50であり、前記放散速度は、pH約6.8で37℃±0.5℃の温度で、水性媒体500mLにおいて100rpmでUSP装置1（バスケット）により測定された放散速度であり、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

30

【0433】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される放散速度（a）、（b）、および／または（c）のうち1つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有する医薬組成物が本明細書に提供され、該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約2300mPA秒から約3800mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記第2の賦形剤は、20℃で水中に約2%の量で存在する場合、約75mPA秒から約120mPA秒の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、第1の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在し、第2の賦形剤は約25重量%に等しい量で存在し、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度でpH約6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定される放散速度であり、前記水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

40

【0434】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される放散速度（a）、（b）、および／または（c）のうち1つ以上である、水性媒体中の化合物の重量あたりの放散速度を有する医薬組成物が本明細書に提供され、該組成物は第1の賦形剤と第2の賦形剤とを含み、前記第1の賦形剤はポロキサマー188を含み、前記第2の賦形剤はグリセロールモノステ

50

アレートを含むとともに、少なくとも約 95% のモノエステル含量を有し、第 1 の賦形剤と第 2 の賦形剤との重量比は約 30 : 70 であり、前記放散速度は、37℃±0.5℃の温度で pH 約 6.8 の水性媒体 500 mL において、50 rpm で、USP 装置 2 (パドル) で測定される放散速度である。いくつかの実施形態では、前記水性媒体は、0.05 M の濃度でリン酸ナトリウムを含む水性媒体である。

【0435】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 1 を含む医薬組成物の調製のプロセスに関連する。一実施形態でのプロセスは、医薬組成物を形成するために、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を、本明細書に開示される第 1 の賦形剤、本明細書に開示される第 2 の賦形剤、および随意に追加の薬学的に許容可能な賦形剤と混合する工程を含む。

【0436】

いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物はカプセルの形態である。いくつかの実施形態では、本明細書中の医薬組成物は錠剤の形態である。

【0437】

本明細書に開示される医薬組成物および／またはプロセスのいくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物と、本明細書に開示される第 1 の賦形剤と、本明細書に開示される第 2 の賦形剤とを含む混合物は、任意の順序で形成されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、化合物と 2 つの賦形剤との混合物の形成は、最初の混合物を形成するために 2 つの賦形剤を混合することを含んでもよい。2 つの賦形剤の混合は、2 つの賦形剤と一緒に溶解することを含んでもよい。最初の混合物は、化合物と 2 つの賦形剤の混合物を形成するために、その後に化合物と混合されてもよい。

【0438】

いくつかの実施形態では、本明細書には 2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第 1 の賦形剤、および第 2 の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含むプロセスによって調製される医薬組成物が提供され、ここで、組成物を形成するために、第 1 の賦形剤は (a) 第 1 のポリオキシエチレン鎖；(b) 第 1 のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖；および (c) ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第 2 のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第 2 の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0439】

いくつかの実施形態では、本明細書には医薬組成物を調製するためのプロセスが提供され、該プロセスは、

2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物 1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第 1 の賦形剤、および第 2 の賦形剤を含む混合物を硬化する工程を含み、ここで、組成物を形成するために、第 1 の賦形剤は (a) 第 1 のポリオキシエチレン鎖；(b) 第 1 のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖；および (c) ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第 2 のポリオキシエチレン鎖を含む共重合体を含み、および第 2 の賦形剤は、ポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0440】

本明細書に開示される医薬組成物および／またはプロセスのいくつかの実施形態では、混合物を硬化する工程は約 40℃～約 70℃、例えば約 45℃～約 70℃、約 45℃～約

10

20

30

40

50

65℃、約45℃～約60℃、約45℃～約55℃、約50℃～約55℃、約45℃、約46℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃、約51℃、約52℃、約53℃、約54℃、または約55℃などの温度で行われる。混合物の硬化が行なわれる温度は、硬化温度とも呼ばれる。硬化温度で混合物を硬化する時間は、硬化時間とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は約10時間～約1週間行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は約10時間～約48時間、例えば約12時間～約36時間、約16時間～約24時間、約18時間などで行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は約40℃～約70℃の温度、例えば約50℃～約60℃、約50℃～約55℃などの温度で、約10時間～約48時間、例えば約12時間～約36時間、約16時間～約24時間、約18時間などで行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、約50℃の温度で約18時間行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、約55℃の温度で約36時間行われる。

10

【0441】

いくつかの実施形態では、混合物の硬化は50℃～60℃の温度、例えば約50℃または約55℃などの温度で、約10時間～約48時間、例えば約12時間～約36時間、約16時間～約24時間、約18時間などで行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、約50℃の温度で約18時間行われる。いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、約55℃の温度で約36時間行われる。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃～約70℃の融点を有している。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃～約65℃の融点を有している。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃～約70℃の融点を有している。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃～約70℃の融点を有している。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃～約70℃の融点を有している。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤のうち少なくとも1つは、約45℃、約46℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃、約51℃、約52℃、約53℃、約54℃、約55℃、約56℃、約57℃、約58℃、約59℃、または約60℃の融点を有している。いくつかの実施形態では、第1の賦形剤および第2の賦形剤の各々は、独立して約45℃、約46℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃、約51℃、約52℃、約53℃、約54℃、または約55℃である融点を有している。

20

30

【0442】

本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、前記組成物は硬化組成物である。いくつかの実施形態では、硬化組成物は、2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物、第1の賦形剤、ならびに第2の賦形剤が、本明細書に開示される硬化温度と一緒に硬化されている組成物である。いくつかの実施形態では、硬化組成物は、本明細書に開示される混合物を硬化する工程を含むプロセスによって調製される。

40

【0443】

いくつかの実施形態では、混合物の硬化は、粉末X線回折(PXRD)スペクトルの変化をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物と、ポロキサマー188と、グリセロールモノステアレートとを含み、前記組成物は、以下の2θ値を有するPXRDスペクトルにおいてピークを

50

示す：19.7°、20.2°、20.7°、21.6°、22.6°、23.1°、および23.7°。いくつかの実施形態では、前記組成物は、以下の2θ値を有するPXRDスペクトルにおいてピークを示す：19.7°、20.2°、20.7°、22.6°、23.1°、および23.7°。上記に報告されたPXRDピーク値の各々は、±0.2 2θまで変動し得る。本明細書に開示されるPXRDスペクトルにおいてピークを有する組成物のいくつかの実施形態では、前記組成物は、少なくとも約95%などの、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートを含む。本明細書に開示されるPXRDスペクトルにおいてピークを有する組成物のいくつかの実施形態では、前記組成物は、ポロキサマー188と、60：40～約20：80、約50：50～約30：70、約50：50、約40：60、約30：70など、約70：30～10：90のポロキサマー188：グリセロールモノステアレートの重量比で、少なくとも約95%などの、少なくとも約90%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートを含む。

10

【0444】

いくつかの実施形態では、第1の賦形剤は、(a)第1のポリオキシエチレン鎖と、(b)第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖と、(c)ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖とを含む共重合体であり、第1の賦形剤は共重合体から実質的に成る。

【0445】

いくつかの実施形態では、第1の賦形剤はポロキサマー188を含み、第1の賦形剤はポロキサマー188から実質的に成る。

20

【0446】

いくつかの実施形態では、第1の賦形剤は本明細書で規定される共重合体を含み、第1の賦形剤は共重合体である。

【0447】

いくつかの実施形態では、第1の賦形剤はポロキサマー188を含み、第1の賦形剤はポロキサマー188である。

【0448】

いくつかの実施形態では、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートから実質的に成る。例えば、第2の賦形剤がグリセロールモノステアレートを含み、かつ少なくとも約50%のモノエステル含量を有するいくつかの実施形態では、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートから実質的に成り、かつ少なくとも約50%のモノエステル含量を有する。例えば、第2の賦形剤がグリセロールモノステアレートを含み、かつ少なくとも約60%、例えば少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量を有するいくつかの実施形態では、第2の賦形剤は、グリセロールモノステアレートから実質的に成り、かつ少なくとも約60%、例えば少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量を有する。

30

40

【0449】

いくつかの実施形態では、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートを含み、第2の賦形剤はグリセロールモノステアレートである。例えば、第2の賦形剤がグリセロールモノステアレートを含み、かつ少なくとも約50%のモノエステル含量を有するいくつかの実施形態では、第2の賦形剤は、少なくとも約50%のモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートである。例えば、第2の賦形剤がグリセロールモノステアレートを含み、かつ少なくとも約60%、例えば少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量

50

を有するいくつかの実施形態では、第2の賦形剤は、少なくとも約60%、例えば少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%などのモノエステル含量を有するグリセロールモノステアレートである。

【0450】

いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択された化合物、第1の賦形剤、ならびに第2の賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に提供され、ここで組成物を形成するために、第1の賦形剤は、(a)第1のポリオキシエチレン鎖と、(b)第1のポリオキシエチレン鎖に接合したポリ(プロピレンオキシド)鎖と、(c)ポリ(プロピレンオキシド)鎖に接合した第2のポリオキシエチレン鎖とを含む共重合体を含み、第2の賦形剤はポリアルコールと脂肪酸のエステルを含む。

【0451】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に開示されるように、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む、貯蔵安定性の医薬組成物に関する。本明細書で使用される「貯蔵安定性」は、化合物の放散速度が40℃と75%RHでの組成物の貯蔵後でも実質的に同じであることを意味する。貯蔵安定性の組成物のいくつかの実施形態では、化合物の放散速度は、少なくとも約1か月間、40℃と75%RHでの貯蔵後でも実質的に同じである。貯蔵安定性の組成物のいくつかの実施形態では、化合物の放散速度は、少なくとも約6か月間、40℃と75%RHでの貯蔵後でも実質的に同じである。貯蔵安定性の組成物のいくつかの実施形態では、化合物の放散速度は、少なくとも約2年間、25℃と60%RHでの貯蔵後でも実質的に同じである。

【0452】

いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動しない。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1(バスケット)で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1(バスケット)で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、貯蔵前の化合物の放散速度の約10%より多くが2時間以上にわたり任意の溶解時点において変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1(バスケット)で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、37℃±0.5℃の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2(パドル)で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり40℃と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物

の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約1か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0453】

いくつかの実施形態では、少なくとも約6か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動しない。いくつかの実施形態では、少なくとも約6か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約6か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約6か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約6か月間にわたり 40°C と75%RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0454】

いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動しない。いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成

10

20

30

40

50

物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH 6.8の水性媒体500mLにおいて、100rpmで、USP装置1（バスケット）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、ここで貯蔵前と貯蔵後の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH 6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH 6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約2年間にわたり 25°C と60RHで組成物を貯蔵した後の化合物の放散速度は、2時間以上の所与の溶解時点で、貯蔵前の化合物の放散速度の約20%より多く変動せず、貯蔵後と貯蔵前の放散速度は各々、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度でpH 6.8の水性媒体500mLにおいて、50rpmで、USP装置2（パドル）で測定され、水性媒体は0.05Mの濃度でリン酸ナトリウムを含む。

【0455】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される放散速度は、HPLCによって判定される放散速度である。

【0456】

いくつかの実施形態では、表4に開示される錠剤製剤などの、本明細書に開示される錠剤製剤のいずれかである組成物が本明細書で提供される。

【0457】

いくつかの実施形態では、化合物1のエステルが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、エタノールエステルが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、エチレングリコールエステルが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、グリセロールエステルが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、ポリエチレングリコールエステルが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸、プロピレングリコールエステルが本明細書で提供される。

【0458】

本明細書に開示される医薬組成物に適した製造プロセスの一例が図2に示される。

【0459】

本明細書に提供される化合物または組成物は、当業者に周知の技術を使用して医薬組成物へと製剤することができる。本明細書で言及されたもの以外の適切な薬学的に許容可能

10

20

30

40

50

な担体は、当技術分野において既知である。例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.) を参照されたい。

【0460】

本明細書に記載される特定の化合物は非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。エナンチオマーやジアステレオマーなどのすべての立体異性体が、別記されない限り意図される。非対称的に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、旋光性形態またはラセミ酸形態で単離することができる。光学活性出発物質から光学活性形態を調製する方法は、当技術分野で既知であり、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなどが挙げられる。

10

【0461】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で既知の多数の方法のいずれかによって実行することができる。方法の一例として、光学活性の造塩有機酸である「キラル分割酸」を使用する、分別結晶（例えばジアステレオマー塩分割）が挙げられる。分別結晶法に適した分割剤は、例えば、酒石酸のDおよびL形態などの光学活性酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、またはβ-カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶法に適した他の分割剤として、β-メチルベンジルアミンの立体異性体的に純粋な形態（例えば、SおよびR形態、またはジアステレオマーとして純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

20

【0462】

ラセミ混合物の分割もまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を詰めたカラム上での溶出によって実行することができる。適切な溶出溶媒組成物は、当業者が決定することができる。

【0463】

本明細書に記載される化合物はまた、中間体または最終化合物に生じる原子のアイソトープすべてを含むことができる。アイソトープは、同じ原子数であるが異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素のアイソトープはトリチウムと重水素を含む。

30

【0464】

本明細書に記載される化合物はまた、ケト-エノール互変異性体などの互変異性体を含むことができる。互変異性体は、平衡状態にあり、または適切な置換によってある形態へと立体的にロックされる場合がある。

【0465】

明確にするために別々の実施形態の文脈に記載されている、本明細書に開示される特定の特徴はまた、単一の実施形態と組み合わせて提供されてもよいことが認識される。反対に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈に記載されている様々な特徴が、別々に、または任意の適切なサブの組み合わせでも提供されてもよい。

【0466】

40

指示および処置の方法

本明細書に開示される組成物は、PGI2受容体活性の調節に関係する疾患と障害の処置、およびそれらの症状の改善に有用である。したがって、本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物にPGI2受容体を接触させることによって、PGI2受容体の活性を調節する方法に関する。

【0467】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物にPGI2受容体を接触させることによって、PGI2受容体を刺激する方法が本明細書に提供される。

【0468】

50

いくつかの実施形態では、個体における P G I 2 受容体媒介性障害の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0469】

いくつかの実施形態では、治療によりヒトまたは動物を処置する方法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0470】

いくつかの実施形態では、P G I 2 受容体活性を調節する方法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0471】

いくつかの実施形態では、P G I 2 受容体を刺激する方法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0472】

いくつかの実施形態では、P G I 2 受容体媒介性障害の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0473】

本明細書に開示される組成物は、以下のものが挙げられるがこれらに限定されるものではない、P G I 2 受容体活性の調節に関係する他の疾患と障害の処置、およびそれらの症状の改善に有用である。

【0474】

1. 肺高血圧症 (P A H)

肺高血圧症 (P A H) には多元的な病理生物学がある。血管収縮、肺血管壁の再造形、および血栓症が、P A H における肺血管抵抗の増加の一因となる (H u m b e r t e t a l, J. A m. C o l l. C a r d i o l, 2004, 43:13S-24S)。

【0475】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、肺高血圧症 (P A H) とその症状の処置に有用である。P A H は、2003 年の世界保健機構 (W H O) による肺高血圧症の臨床分類に記載される、以下の肺高血圧症の形態を包含すると理解されたい：特発性の P A H (I P A H)；家族性の P A H (F P A H)；膠原血管病関連の P A H、先天性左右シャント関連の P A H、門脈圧亢進症関連の P A H、H I V 感染症関連の P A H、薬物または毒素関連の P A H、またはその他に関連する P A H などの、他の疾病に関連する P A H (A P A H)；および重大な静脈または毛細管の合併症に関連する P A H。

【0476】

特発性の P A H は、原因不明の P A H を指す。

【0477】

家族性の P A H は、遺伝的伝達が疑われる、または証明される P A H を指す。

【0478】

膠原血管病関連の P A H は、強皮症関連の P A H、C R E S T 症候群（皮膚石灰沈着症、レイノー現象、食道の機能障害、強指症、および毛細血管拡張症）関連の P A H、全身性エリテマトーデス (S L E) 関連の P A H、関節リウマチ関連の P A H、高安静脈炎関連の P A H、多発性筋炎関連の P H A、および皮膚筋炎関連の P A H を包含すると理解される。

【0479】

先天性左右シャント関連の P A H は、心房中隔欠損 (A S D) 関連の P A H、心室中隔欠損 (V S D) 関連の P A H、および動脈管開存症関連の P A H を包含すると理解される。

【0480】

薬物または毒素関連の P A H は、アミノレックスの摂取に関連する P A H、フェンフルラミン化合物の摂取に関連する P A H（例えば、フェンフルラミンの摂取に関連する P A H、またはデクスフェンフルラミンの摂取に関連する P A H）、特定の毒性油の摂取に関連する P A H（例えば、なたね油の摂取に関連する P A H）、ピロリジジナルカロイド

10

20

30

40

50

の摂取に関連するPAH（例えば、ブッシュティアーの摂取に関連するPAH）、およびモノクロタリンの摂取に関連するPAHを包含すると理解される。

【0481】

その他に関連するPAHは、甲状腺障害関連のPAH、グリコーゲン貯蔵症関連のPAH、ゴーシェ病関連のPAH、遺伝性出血性毛細管拡張症関連のPAH、異常血色素症関連のPAH、骨髄増殖性疾患関連のPAH、および脾臓摘出関連のPAHを包含すると理解される。

【0482】

重大な静脈または毛細管の合併症に関連するPAHは、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）関連のPAH、および肺毛細管血管腫症（PCH）関連のPAHを包含すると理解される。

10

【0483】

（例えば、Simonneau et al, J. Am. Coll. Cardiol, 2004, 43:5S-12S; McGoon et al, Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis, 2007, 2:369-399; McLaughlin et al, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al, Clin. Chest. Med, 2007, 28:127-142; Taichman et al, Clin. Chest. Med, 2007, 28:1-22を参照）。

【0484】

強皮症とPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Badesch et al. (Badesch et al, Ann. Intern. Med, 2000, 132:425-434) により提供されている。膠原血管病混合結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、およびCREST症候群とPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Humbert et al. (Eur. Respir. J, 1999, 13:1351-1356) により提供されている。CREST症候群とPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Miwa et al. (Int. Heart J, 2007, 48:417-422) により提供されている。SLEとPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Robbins et al. (Chest, 2000, 117:14-18) により提供されている。HIV感染症とPAHとの関連性、およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益性を立証する証拠は、Aguilar et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2000, 162:1846-1850) により提供されている。先天性心臓疾患（ASD、VSD、および動脈管開存症を含む）とPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Rosenzweig et al. (Circulation, 1999, 99:1858-1865) により提供されている。フェンフルラミンやデクスフェンフルラミン、食欲抑制因子とPAHとの関連性を立証する証拠は、Archer et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med, 1998, 158:1061-1067) により提供されている。遺伝性出血性毛細管拡張症とPAHとの関連性を立証する証拠は、McGoon et al. (Chest, 2004, 126:14-34) により提供されている。脾臓摘出とPAHとの関連性を立証する証拠はHoeper et al. (Ann. Intern. Med, 1999, 130:506-509) により提供されている。門脈圧亢進症とPAHとの関連性と、PAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Hoeper et al. (Eur. Respir. J, 2005, 25:502-508) により提供されている。

20

30

40

【0485】

PAHの症状には呼吸困難、狭心症、意識喪失、および浮腫が挙げられる（McLaughlin et al, Circulation, 2006, 114:1417-143

50

1)。本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、P A Hの症状の処置に有用である。

【0486】

いくつかの実施形態では、個体における肺高血圧症（P A H）の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0487】

いくつかの実施形態では、個体における特発性のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0488】

いくつかの実施形態では、個体における家族性のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0489】

いくつかの実施形態では、個体における膠原血管病関連のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0490】

いくつかの実施形態では、個体における、強皮症、C R E S T症候群、全身性エリテマトーデス（S L E）、関節リウマチ、高安動脈炎、多発性筋炎、および皮膚筋炎から選択される膠原血管病に関連するP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0491】

いくつかの実施形態では、個体における先天性心疾患関連のP A Hを処置するための方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0492】

いくつかの実施形態では、個体における、心房中隔欠損（A S D）、心室中隔欠損（V S D）、および動脈管開存症から選択される先天性心疾患に関連するP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、必要とする個体に、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を投与する工程を含む。

【0493】

いくつかの実施形態では、個体における門脈圧亢進症関連のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0494】

いくつかの実施形態では、個体におけるH I V感染症関連のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0495】

いくつかの実施形態では、個体における薬物または毒素の摂取に関連するP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0496】

いくつかの実施形態では、個体における遺伝性出血性毛細管拡張症関連のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0497】

いくつかの実施形態では、個体における脾臓摘出関連のP A Hの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を

10

20

30

40

50

個体に投与する工程を含む。

【0498】

いくつかの実施形態では、個体における静脈または毛細管の合併症に関連するPAHの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0499】

いくつかの実施形態では、個体における肺静脈閉塞性疾患（PVOD）関連のPAHの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0500】

いくつかの実施形態では、個体における肺毛細管血管腫症（PCH）関連のPAHの処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0501】

いくつかの実施形態では、PAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0502】

いくつかの実施形態では、特発性のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0503】

いくつかの実施形態では、家族性のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0504】

いくつかの実施形態では、膠原血管病関連のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0505】

いくつかの実施形態では、強皮症、CREST症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、高安動脈炎、多発性筋炎、および皮膚筋炎から選択される膠原血管病に関連するPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0506】

いくつかの実施形態では、先天性心疾患関連のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0507】

いくつかの実施形態では、心房中隔欠損（ASD）、心室中隔欠損（VSD）、および動脈管開存症から選択される先天性心疾患に関連するPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0508】

いくつかの実施形態では、門脈圧亢進症関連のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0509】

いくつかの実施形態では、HIV感染症関連のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0510】

いくつかの実施形態では、薬物または毒素の摂取に関連するPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0511】

いくつかの実施形態では、遺伝性出血性毛細管拡張症関連のPAHの治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0512】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、脾臓摘出に関連する P A H の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0513】

いくつかの実施形態では、重大な静脈または毛細管の合併症に関連する P A H の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0514】

いくつかの実施形態では、肺静脈閉塞性疾患（P V O D）関連の P A H の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0515】

いくつかの実施形態では、肺毛細管血管腫症（P C H）関連の P A H の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0516】

2. 抗血小板療法（血小板凝集に関係する疾病）

抗血小板剤（抗血小板）は、様々な疾病のために処方される。例えば冠動脈疾患では、閉塞性凝血（例えば冠動脈血栓症）の進行のリスクにある患者において心筋梗塞または発作を防ぐのを助けるために使用される。

【0517】

心筋梗塞（「M I」または「心臓発作」）では、心筋は、冠状血管における遮断の結果として十分な酸素に富む血液を受け取らない。発作の進行中または直後（好ましくは30分以内）に摂取されると、抗血小板は心臓への損傷を減らす場合がある。

【0518】

一過性脳乏血発作（「T I A」または「軽い脳卒中」）は、通常は凝血による妨害を原因とする、動脈を通る血流の減少に起因する脳への酸素の流れの短い中断である。抗血小板薬はT I Aを防ぐのに有効であることがわかっている。

【0519】

狭心症は、心臓の一部への酸素に富む血液の不適當な流れ（虚血）によって引き起こされる、一時的かつ再発が多い胸痛、圧迫、または不快感である。狭心症の患者では、抗血小板療法は、狭心症の効果と心筋梗塞のリスクを減らすことができる。

【0520】

脳卒中は、通常は血栓による脳血管の遮断を原因とする、十分に酸素に富んだ血液を脳が受け取らない事象である。ハイリスクの患者では、抗血小板の定期的な摂取は、第1または第2の発作を引き起こす血栓の形成を防ぐことがわかっている。

【0521】

血管形成術は、凝血によって塞がれた動脈を開くために使用されるカテーテルベースの技術である。動脈を開いておくためにこの手術の直後にステント術が行なわれるかどうかにより、抗血小板は、手術後にさらなる凝血を形成するリスクを減らすことができる。

【0522】

冠動脈バイパス術は、動脈または静脈を身体のいずれかから採取して遮断された冠動脈に移植し、遮断のまわりの血液を新たに取り付けられた血管を通して新たな経路で輸送する外科手術である。手術後、抗血小板は、第2の凝血のリスクを減らすことができる。

【0523】

心房細動は、持続する不規則な心臓リズム（不整脈）の最も一般的なタイプである。心房細動は年間約200万人のアメリカ人に影響を及ぼしている。心房細動では、心房（心臓の上部室）は、それを正常に収縮させるのではなく振動させる電氣的信号を急速に発する。その結果、心臓の鼓動は異常に速く、かつ高度に不規則になる。心房細動の症状の後に与えられる場合、抗血小板は、心臓に生じて脳に移動する凝血（塞栓症）のリスクを減らすことができる。

10

20

30

40

50

【0524】

PGI₂受容体アゴニストは血小板凝集を阻害するため、可能性のある抗血小板療法であるという証拠が存在する（例えば、Moncada et al, Lancet, 1977, 1:18-20を参照）。マウスにおけるPGI₂受容体の遺伝子欠損症が、血栓症の傾向を増加させることが示されている（Murata et al, Nature, 1997, 388:678-682）。

【0525】

PGI₂受容体アゴニストは、例えば、跛行または末梢血管病、さらに心臓血管の併発症、動脈血栓症、アテローム動脈硬化症、セロトニンに起因する血管収縮、虚血再灌流障害、および血管形成術またはステント留置後の動脈の再狭窄の処置に使用することができる。（例えば、Fetalvero et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82:109-118; Arehart et al, Curr. Med. Chem, 2007, 14:2161-2169; Davi et al, N. Engl. J. Med, 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol, 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al, Nature, 1997, 388:678-682; Wang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al, Circulation, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al, Biochem. Soc. Trans, 2007, 35:910-911; Arehart et al, Circ. Res, 2008, Mar 6 Epub ahead of printを参照）。

【0526】

PGI₂受容体アゴニストはまた、その結果として生じる併発症を含めて、MIまたは虚血後の心筋の機能障害に続く心保護、または経皮的な冠動脈介入中の虚血性外傷からの保護などを提供するために、単独で、または血栓溶解療法、例えばヒト組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）と組み合わせて、使用することができる。PGI₂受容体アゴニストはまた、例えば、 α -トコフェロール（ビタミンE）、エキスタチン（ディスインテグリン）、または過剰凝血状態ではヘパリンと組み合わせて、抗血小板療法で使用する（例えば、Chan, J. Nutr, 1998, 128:1593-1596; Mardla et al, Platelets, 2004, 15:319-324; Bernabei et al, Ann. Thorac. Surg, 1995, 59:149-153; Gainza et al, J. Nephrol, 2006, 19:648-655を参照）。

【0527】

本明細書に開示されるPGI₂受容体アゴニストは、例えば、限定されないが上記の指示において、凝集する血小板の血管収縮性生成物に拮抗することによって、抗血小板療法を必要とする患者に、微小循環における有益な改善を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において血小板凝集を低減するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示されるような2-（（（1r, 4r）-4-（（4-クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物1）、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。さらなる実施形態では、本発明は、処置を必要とする患者において、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳乏血発作、狭心症、発作、心房細動、または前述のいずれかの症状を処置する方法を提供し、該方法は、本明細書に開示されるような2-（（（1r, 4r）-4-（（4-クロロフェニル）（フェニル）カルバモイルオキシ）メチル）シクロヘキシル）メトキシ）酢酸（化合物1）、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0528】

さらなる実施形態では、本発明は、血管形成術または冠状動脈バイパス術を受けた患者、または心房細動を患う患者における血栓形成のリスクを減らすための方法を提供し、該方法は、そのようなリスクが存在するときに、本明細書に開示されるような2-((1-*r*, 4-*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0529】

いくつかの実施形態では、個体における血小板凝集の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

10

【0530】

いくつかの実施形態では、個体における冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳乏血発作、狭心症、脳卒中、虚血再灌流障害、再狭窄、または心房細動の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0531】

いくつかの実施形態では、血管形成術または冠状動脈バイパス術を受けた個体における血栓形成のリスクを減らすための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

20

【0532】

いくつかの実施形態では、心房細動を患う個体における血栓形成のリスクを減らすための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0533】

いくつかの実施形態では、血小板凝集の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0534】

いくつかの実施形態では、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳乏血発作、狭心症、脳卒中、虚血再灌流障害、再狭窄、または心房細動の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

30

【0535】

いくつかの実施形態では、血管形成術または冠状動脈バイパス術を受けた個体における凝結形成を処置するための方法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0536】

いくつかの実施形態では、心房細動を患う個体における凝結形成を処置するための方法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0537】

40

3. アテローム動脈硬化症

アテローム動脈硬化症は、炎症、脂質蓄積、細胞死、および線維症を特徴とする複合病である。アテローム動脈硬化症は、米国を含む多くの国において死亡の主要原因である。アテローム動脈硬化症は、その用語が本明細書で使用されるように、平滑筋細胞の内膜と脂質内に進行性の蓄積をもたらす、大型または中型の動脈障害を包含すると理解される。

【0538】

PGI₂受容体のアゴニストは、アテローム血栓症などのアテローム動脈硬化症の予防をもたらすことが示されている(Arehart et al, Curr. Med. Chem, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82:95-1

50

08; Fries et al, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, : 445-451; Egan et al, Science, 2004, 306: 1954-1957; Kobayashi et al, J. Clin. Invest, 2004, 114: 784-794; Arehart et al, Circ. Res, 2008, Mar 6 Epub ahead of print).
【0539】

不完全なPGI₂受容体シグナル伝達が生じてヒトにおけるアテローム血栓症を加速させること、つまりPGI₂受容体のアゴニストは、ヒトにおけるアテローム血栓症の予防を提供し得ることが示されている(Arehart et al, Circ. Res, 2008, Mar 6 Epub ahead of print)。

10

【0540】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、アテローム動脈硬化症の処置と、その症状の処置に有用である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、処置を必要とする患者においてアテローム動脈硬化症を処置するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示されるような2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。さらなる実施形態では、処置を必要とする患者においてアテローム動脈硬化症の症状を処置するための方法が提供され、該方法は、本明細書に開示されるような2-((1*r*, 4*r*)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

20

【0541】

いくつかの実施形態において、個体におけるアテローム動脈硬化症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0542】

いくつかの実施形態では、個体におけるアテローム血栓症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

30

【0543】

いくつかの実施形態では、アテローム動脈硬化症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0544】

いくつかの実施形態では、アテローム血栓症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0545】

4. 喘息

喘息は、気道好酸球増加症、さかずき細胞による粘液産生の増加、および気道壁構造の再造形を特徴とする、リンパ球媒介の炎症性の気道障害である。喘息の流行は、ここ数十年間で劇的に世界中で増加した。マウスでは、PGI₂受容体の遺伝子欠損症がアレルギー性気道炎症を増大させることが示されている(Takahashi et al, Br J Pharmacol, 2002, 137: 315-322)。PGI₂受容体のアゴニストは、少なくとも部分的に、気道内の抗原提示樹状細胞の機能に際立った干渉を行うことにより(Idzko et al, J. Clin. Invest, 2007, 117: 464-472; Zhou et al, J. Immunol, 2007, 178: 702-710; Jaffar et al, J. Immunol, 2007, 179: 6193-6203; Jozefowski et al, Int. Immunopharmacol, 2003, 3: 865-878)、感作相の間に与えられた場合の喘息の進行の抑制

40

50

だけでなく、負荷 (challenge) 相の間に与えられた場合に実験的喘息の基本的な特徴をも抑制し得ることが示されている (Idzko et al, J. Clin. Invest, 2007, 117: 464-472; Naga o et al, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 2003, 29: 314-320)。これらの細胞は、アレルギー性喘息の初期相と維持相の両方に重要であり、なぜなら感作マウスにおける第2の負荷中の気道樹状細胞の劣化が、喘息のすべての特徴的機能、野生型樹状細胞の養子免疫細胞移入により完全に修復され得る効果を排除するためである (van Rij t et al, J. Exp. Med, 2005, 201: 981-991)。PGI2受容体のアゴニストは、ヒト肺胞マクロファージによる炎症性サイトカイン分泌物を阻害することができることがさらに示されている (Raychaudhuri et al, J. Biol. Chem, 2002, 277: 33344-33348)。本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、喘息の処置、およびその症状の処置に有用である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、処置を必要とする患者において喘息を処置するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示されるような2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。さらなる実施形態では、処置を必要とする患者において喘息の症状を処置するための方法が提供され、該方法は、本明細書に開示されるような2-((1r, 4r)-4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸(化合物1)、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、個体における喘息の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0546】

いくつかの実施形態では、個体における喘息の症状の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0547】

いくつかの実施形態では、喘息の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0548】

いくつかの実施形態では、喘息の症状の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0549】

5. 糖尿病関連の病状

高血糖症は、糖尿病性末梢神経障害(DPN)、糖尿病腎症(DN)、および糖尿病網膜症(DR)などの糖尿病合併症の病因の主要な要因であるが、糖尿病患者における血管収縮と血小板凝集の増加はまた、疾患進行に関与する(Cameron et al, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 2003, 367: 607-614)。PGI2受容体のアゴニストは血管拡張を促進し、血小板凝集を阻害する。毛細血管の血流の改善は糖尿病合併症に恩恵を授けることができる(Cameron, Diabetologia, 2001, 44: 1973-1988)。

【0550】

PGI2受容体のアゴニストは、ストレプトゾトシン糖尿病のラットにおいて、運動末梢神経と感覚末梢神経の伝導異常を予防し、かつ逆転させることができることが示されている(Cotter et al, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 1993, 347: 534-540)。糖尿病性末梢神経障害の処置におけるPGI2受容体のアゴニストの有益な効果を立証するさらなる証拠は、Hotta et al. (Diabetes, 1996, 45: 361-366)、Ueno

et al. (Jpn. J. Pharmacol, 1996, 70:177-182)、Ueno et al. (Life Sci, 1996, 59:PL105-PL110)、Hotta et al. (Prostaglandins, 1995, 49:339-349)、Shindo et al. (Prostaglandins, 1991, 41:85-96)、Okuda et al. (Prostaglandins, 1996, 52:375-384)、およびKoike et al. (FASEB J, 2003, 17:779-781)により提供されている。糖尿病腎症の処置におけるPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Owada et al. (Nephron, 2002, 92:788-796)およびYamashita et al. (Diabetes Res. Clin. Pract, 2002, 57:149-161)により提供されている。糖尿病網膜症の処置におけるPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Yamagishi et al. (Mol. Med, 2002, 8:546-550)、Burnette et al. (Exp. Eye Res, 2006, 83:1359-1365)、およびHotta et al. (Diabetes, 1996, 45:361-366)により提供されている。PGI₂受容体のアゴニストは、糖尿病患者において腫瘍壊死因子- α (TNF- α) レベルの増加を低減できることが示されており、PGI₂受容体のアゴニストが糖尿病合併症における進行を防ぐのに寄与し得ることが示唆される (Fujiwara et al, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394)。

【0551】

いくつかの実施形態では、個体における糖尿病関連の障害の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0552】

いくつかの実施形態では、個体における糖尿病性末梢神経障害の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0553】

いくつかの実施形態では、個体における糖尿病腎症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、必要とする個体に、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を投与する工程を含む。

【0554】

いくつかの実施形態では、個体における糖尿病網膜症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0555】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連の障害の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0556】

いくつかの実施形態では、糖尿病性末梢神経障害の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0557】

いくつかの実施形態では、糖尿病腎症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0558】

いくつかの実施形態では、糖尿病網膜症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0559】

6. 緑内障

PGI₂受容体のアゴニストの局所投与が、ウサギとイヌにおける眼内圧 (IOP) の

減少をもたらし、その結果として緑内障の処置に有益な効果があることの証拠は、Hoyng et al. (Hoyng et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci, 1987, 28: 470-476) により提供されている。

【0560】

いくつかの実施形態では、個体における緑内障または異常な眼内圧を伴う他の眼疾患の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0561】

いくつかの実施形態では、緑内障または異常な眼内圧を伴う他の眼疾患の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る成分が本明細書に提供される。

【0562】

7. 高血圧症

PGI₂受容体のアゴニストは、血管緊張の調節、血管拡張、および肺高血圧症の改善のための活性を有することが示されている（例えば、Strauss et al, Clin Chest Med, 2007, 28: 127-142; Driscoll et al, Expert Opin. Pharmacother, 2008, 9: 65-81を参照）。高血圧症の処置に対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果を立証する証拠は、Yamada et al. (Peptides, 2008, 29: 412-418) により提供されている。PGI₂受容体のアゴニストが脳虚血を予防することができるという証拠は、Dogan et al. (Gen. Pharmacol, 1996, 27: 1163-1166) およびFang et al. (J. Cereb. Blood Flow Metab, 2006, 26: 491-501) により提供されている。

【0563】

いくつかの実施形態では、個体における高血圧症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0564】

いくつかの実施形態では、個体における脳虚血の予防を意図した高血圧症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0565】

いくつかの実施形態では、高血圧症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0566】

いくつかの実施形態では、脳虚血の予防を意図した高血圧症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0567】

8. 抗炎症治療

抗炎症剤は、様々な疾病のために処方される。例えば炎症性疾患では、抗炎症剤は、根本的な有害性に干渉することでそれを減らすために使用される。PGI₂受容体アゴニストが炎症を阻害するので抗炎症治療としての可能性のある処置であるという証拠が存在する。PGI₂受容体のアゴニストは、炎症促進性サイトカインとケモカイン（インターロイキン12（IL-12）、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）、IL-1 α 、IL-6、マクロファージ炎症タンパク-1 α （MIP-1 α ）、単球遊走因子（MCP-1））の生成、および樹状細胞のT細胞刺激機能を阻害できることが示されている（Jozefowski et al, Int. Immunopharmacol, 2003, 865-878; Zhou et al, J. Immunol, 2007, 178: 702-710; Nagao et al, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 2003, 29: 314-320; Idzko et al, J. Clin. Invest, 20

07, 117:464-472)。PGI₂受容体のアゴニストは、マクロファージによる炎症促進性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、顆粒球マクロファージ刺激因子(GM-CSF))生成を阻害することができることが示されている(Raychaudhuri et al, J. Biol. Chem, 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al, Eur. J. Clin. Invest, 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al, Biochem. Pharmacol, 2001, 61:1153-1160)。PGI₂受容体のアゴニストは、樹状細胞による抗炎症性のサイトカイン(IL-10)生成を刺激できることが示されている(Jozefowski et al, Int. Immunopharmacol, 2003, 865-878; Zhou et al, J. Immunol, 2007, 178:702-710)。PGI₂受容体のアゴニストは、マクロファージによる抗炎症性サイトカイン(IL-10)生成を刺激できることが示されている(Shinomiya et al, Biochem. Pharmacol, 2001, 61:1153-1160)。PGI₂受容体のアゴニストは、白血球(CD4+Th2 T細胞)のケモカイン(CCL17)誘導走化性を阻害できることが示されている(Jaffar et al, J. Immunol, 2007, 179:6193-6203)。PGI₂受容体のアゴニストは、アテローム血栓症などのアテローム動脈硬化症を予防できることが示されている(Arehart et al, Curr. Med. Chem, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82:95-108; Fries et al, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al, J. Clin. Invest, 2004, 114:784-794; Arehart et al, Circ. Res, 2008, Mar 6 Epub ahead of print)。PGI₂受容体のアゴニストは喘息を和らげることができることが示されている(Idzko et al, J. Clin. Invest, 2007, 117:464-472; Jaffar et al, J. Immunol, 2007, 179:6193-6203; Nagao et al, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol, 2003, 29:314-320)。PGI₂受容体のアゴニストは、2型糖尿病患者におけるTNF- α の生成を減らすことができることが示されている(Fujiwara et al, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya et al, Metabolism, 2003, 52:192-198)。PGI₂受容体のアゴニストは、虚血再灌流障害を阻害できることが示されている(Xiao et al, Circulation, 2001, 104:2210-2215)。PGI₂受容体のアゴニストは再狭窄を阻害できることが示されている(Cheng et al, Science, 2002, 296:539-541)。PGI₂受容体のアゴニストは、敗血症性ショックのラットモデルにおいて肺血管の外傷とショックを和らげることができることが示されている(Harada et al, Shock, 2008, Feb 21 Epub ahead of print)。PGI₂受容体のアゴニストは、関節リウマチを有する患者においてインビボでTNF- α の血中濃度を下げることができ、このことが疾患の臨床経過における改善に関係していることが示されている(Gao et al, Rheumatol. Int, 2002, 22:45-51; Boehme et al, Rheumatol. Int, 2006, 26:340-347)。

【0568】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、炎症の有益な低減を提供する。本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、炎症性疾患に関係する有害な炎症反応の有益な低減を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において

10

20

30

40

50

炎症を低減するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において、 $IL-12$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $MIP-1\alpha$ 、または $MCP-1$ の生成を減らすための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において $TNF-\alpha$ の生成を減らすための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において $IL-10$ の生成を増やすための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする患者において、炎症性疾患に関連する有害な炎症反応を低減するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、処置を必要とする患者において炎症性疾患またはその症状を処置するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、処置を必要とする患者において炎症性疾患またはその症状を処置するための方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与する工程を含み、ここで炎症性疾患は、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、クローン病、移植拒絶反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（ SLE ）、潰瘍性大腸炎、虚血再灌流障害、再狭窄、アテローム動脈硬化症、ざ瘡、糖尿病（1型糖尿病と2型糖尿病を含む）、敗血症、慢性閉塞性肺疾患（ $COPD$ ）、および喘息から成る群から選択される。

【0569】

いくつかの実施形態では、個体における炎症の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0570】

いくつかの実施形態では、個体における炎症性疾患の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0571】

いくつかの実施形態では、個体における、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、クローン病、移植拒絶反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（ SLE ）、潰瘍性大腸炎、虚血再灌流障害、再狭窄、アテローム動脈硬化症、ざ瘡、1型糖尿病、2型糖尿病、敗血症、慢性閉塞性肺疾患（ $COPD$ ）、および喘息から選択される炎症性疾患の処置のための方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物を個体に投与する工程を含む。

【0572】

いくつかの実施形態では、炎症の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0573】

いくつかの実施形態では、炎症性疾患の治療法に使用するための、本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0574】

いくつかの実施形態では、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、クローン病、移植拒絶反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（ SLE ）、潰瘍性大腸炎、虚血再灌流障害、再狭窄、アテローム動脈硬化症、ざ瘡、1型糖尿病、2型糖尿病、敗血症、慢性閉塞性肺疾患（ $COPD$ ）、および喘息から選択される炎症性疾患の治療法に使用するための、本明細書のいずれかに係る組成物が本明細書に提供される。

【0575】

本発明の組成物を使用する場合の投与量は、広い制限内で変動する場合があり、かつ慣習的なものであり、医師には既知であるため、各個体の症例における個体の状態に合わせて調整される。投与量は例えば、処置される病気の性質と重症度、患者の状態、利用される化合物、急性または慢性の疾患のどちらが処置されるか予防法が実施されるか、または本明細書に開示される医薬組成物に加えてさらなる活性化合物が投与されるかどうかによって依存する。特に比較的多くの量が必要であると見なされる場合、複数回投与、例えば2、3、または4回分が1日に投与されてもよい。個体に応じて、および患者の医師または介護者が適切と見なすように、本明細書に記載される容量よりも多く、または少なく逸脱する必要がある場合もある。

【0576】

処置に使用するのに必要とされる、活性成分、またはその活性塩あるいは誘導体の量は、選択される特定の塩によってだけでなく、投与の経路、処置されている疾病の性質、および患者の年齢と状態によっても変動し、最終的には係る医師または臨床医の判断に委ねられる。一般に当業者は、モデルシステム、典型的には動物モデルで得られたインビボデータを、ヒトなどの他の動物に関して外挿により推定する方法を理解している。いくつかの状況では、これらの外挿法は単に、哺乳動物、好ましくはヒトなどの他の動物モデルと比較した動物モデルの重みに基づいてもよいが、より頻繁には、これらの外挿法は、単に重みに基づくのではなく、むしろ様々な因子を組み込むものである。代表的な因子は、患者の種類、年齢、体重、性別、食事、および健康状態、その疾患の重症度、投与経路、使用される特定の化合物の活性、効果、薬物動態、および毒物学特性などの薬学的考察、薬物送達システムの利用の有無、急性または慢性の疾患が処置されているか予防法を施されているか、本発明の化合物に加えて、および複合薬の一部としてさらなる活性化合物が投与されるかどうかを含む。本発明の化合物および／または組成物を用いて疾患状態を処置するための投与レジメンは、上記に引用されるような様々な因子に従って選択される。したがって、使用される実際の投与レジメンは広く変動する場合もあれば、好ましい投与レジメンから逸脱する場合もあり、当業者は、これらの典型的範囲外の用量と投与レジメンを試験することができ、適切であれば本発明の方法で使用してもよいことを認識するだろう。

【0577】

所望の投与量は、単回投与で、あるいは、適切な間隔で投与される分割投与量として、例えば、1日当たり2、3、または4回以上の回投与量として提示されることがある。半投与量自体は、例えば、多くの別々の緩く間隔を置いた投与にさらに分割されてもよい。特に、比較的多くの量が適切と見なされるように投与される場合、1日量は、例えば2、3、または4つの部分投与に分割することができる。適切であれば、個々の挙動に応じて、示された1日量より多く、または少なく逸脱する必要もあり得る。

【0578】

医薬品は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調製は、適正量の活性成分を含む単位用量に細分される。単位剤形は、パッケージ化された調製物の場合があり、パッケージは調製物の離散量を含む。

【0579】

本明細書に開示される組成物は、ヒトのみでの使用だけでなく、ヒト以外の哺乳動物での使用も同様に意図されている。動物のヘルスケアの分野における最近の進歩は、伴侶動物（例えばネコ、イヌなど）および家畜動物（例えばウマ、ウシなど）におけるPGI₂受容体関連の疾患または障害の処置のための、化合物1などの活性剤の使用を考慮するよう要求する。当業者は、そのような環境でのそのような化合物の有用性を容易に理解すると信じられている。

【0580】

併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物は、少なくとも1つの既知の薬剤と併用して投与される。少なくとも

10

20

30

40

50

も1つの化合物および少なくとも1つの既知の薬剤の投与は、同じまたは異なる投与経路によって同時または連続して行われてもよい。

【0581】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、少なくとも1つの化合物の投与の開始に先立って患者に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、少なくとも1つの化合物の投与の開始に先立って、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、または少なくとも3か月間、投与される。

【0582】

特定の既知の薬剤のために使用される特定の投与経路の適合性は、既知の薬剤自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口的または局所的に投与可能かどうか）、および処置されている被験体に依存する。既知の薬剤または成分のための特定の投与経路は、当業者に既知である。

【0583】

投与される既知の薬剤の量は、使用される特定の薬剤、処置されている被験体、疾患の重症度と段階、および少なくとも1つの化合物と、患者に同時に投与される随意に追加の既知の薬剤の量に基づいて定めることができる。少なくとも1つの既知の薬剤は、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物と併用して利用される場合、例えば、医師用添付文書集（PDR）に示される量で、またはそうでなければ当業者によって決定された量で使用されてもよい。

【0584】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤の投与量は、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物と併用して使用される場合に減らされる。いくつかの実施形態では、投与量は減らされない。

【0585】

本発明のいくつかの実施形態は、「併用療法」用の医薬組成物を製造する方法を含み、該方法は、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物を、本明細書に記載されるような少なくとも1つの既知の薬剤および薬学的に許容可能な担体と混合する工程を含む。

【0586】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、口腔疾患に特異的なPAH治療薬である。いくつかの実施形態では、口腔疾患に特異的なPAH治療薬は、ERA、および／またはPDE-5阻害剤とsGC刺激剤を含む、NO経路で作用する薬剤から選択される。

【0587】

いくつかの実施形態では、被験体は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の投与の開始に先だって少なくとも3か月間、口腔疾患に特異的なPAH治療薬の安定した投与量を受けている。

【0588】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、血管拡張薬（カルシウム遮断薬を含む）、ジゴキシン、スピロラクトン、およびL-アルギニン補足から選ばれる。いくつかの実施形態では、被験体は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の投与の開始に先だって少なくとも1か月間、少なくとも1つの既知の薬剤の安定した投与量を受けている。いくつかの実施形態では、スピロラクトンおよび／またはジゴキシンの投与量は、保持され、または減らされていた。

【0589】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は利尿薬である。

【0590】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤はPDE-5阻害剤である。

【0591】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、利尿薬、抗高血圧剤、抗血栓症剤、ベータ遮断薬、および心臓薬などの、支持療法用の薬剤である。

【0592】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、アンブリセentan、ボセンタン、マシテンタン、リオシグアト、シルデナフィル、クエン酸シルデナフィル、およびタダラフィルから選択されるPAH疾患特異的な麻酔剤である。

【0593】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、アセノクマロール、アセチルサリチル酸、ワルファリン、エノキサパリンナトリウム、アピキサバン、ダルテパリン、ヘパリンナトリウム、ナドロパリンカルシウム、スロデキシド、およびチカグレロルから選択される抗血栓症剤である。

10

【0594】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、エナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、ハイザール、ペリンドプリルアルギニン、ラミプリル、およびゼストロレチックから選択される、レニン-アンギオテンシン系に作用する薬剤である。

【0595】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、ビソプロロール、ネビボロール、フマル酸ビソプロロール、メトプロロール、メトプロロールスクシネート、およびナドロールから選択されるベータ遮断薬である。

【0596】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル、アムロジピン、アムロジピンベシレート、およびジルチアゼムから選択されるカルシウム遮断薬である。

20

【0597】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、ジゴキシン、イバブラジン、ノルエピネフリン、アミオダロン、塩酸アミオダロン、アトロピン、ドブタミン、エピネフリン、トリメタジジン、および塩酸トリメタジジンから選択される心臓治療のための薬剤である。

【0598】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物は、静脈内変力物質と併用して投与されない。

30

【0599】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態のいずれかに係る少なくとも1つの化合物は、プロスタサイクリンまたはプロスタサイクリン類似体の長期投与(>30日など)と併用して投与されない。

【0600】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、リオシグアトなどの可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤といった、cAMP上昇剤またはcGMP上昇剤ではない。

【0601】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤は、リオシグアト、ベルイシグアト、アタシグアト(ataciguat)、ネロシグアト(nelociguat)、リフィシゴート(lificiguat)、IW-1701、IW-1973、IWP-051、IWP-121、IWP-427、IWP-953、BAY-60-2770、A-344905、A-350619、A-778935、BI-684067、BI-703704、BAY-41-2272、またはBAY-41-8543ではない。

40

【0602】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤はトレプロスチニルまたはイロprostなどのプロスタノイドではない。

【0603】

50

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの既知の薬剤はプロスタサイクリン受容体アゴニストではない。

【0604】

水和物および溶媒和物

本明細書では、用語「水和物」は、非共有結合の分子間力により結合される化学量非化学量の水をさらに含む、本明細書で提供される化合物またはその塩を意味する。本明細書では、用語「溶媒和物」は、非共有結合の分子間力により結合される化学量または非化学量の溶媒をさらに含む、化合物またはその塩を意味する。好ましい溶剤は、揮発性であり、非毒性であり、および／または微量でのヒトへの投与に許容可能なものである。

【0605】

「薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物」という句、または「薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物」という句は、本明細書に記載される化合物を指して使用される場合、化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物および／または水和物、化合物の薬学的に許容可能な塩、および化合物の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物および／または水和物を包含することが理解される。「薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物」という句、または「薬学的に許容可能な溶媒和物または水和物」という句は、本明細書に記載される塩を指して使用される場合、そのような塩の薬学的に許容可能な溶媒和物および／または水和物を包含することがさらに理解される。

【0606】

本明細書に記載される組成物は、活性成分として、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能な溶媒和物あるいは水和物を含んでもよいことが当業者に明白であろう。さらに、本明細書に記載される化合物の様々な水和物と溶媒和物、およびその塩は、医薬組成物の製造における中間体としての使用を見出されるだろう。本明細書で言及されるもの以外の、適切な水和物と溶媒和物を作成かつ識別するための代表的な手順は、当業者に周知である。例えば、K. J. Guillary, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc, New York, 1999の、202-209頁を参照。したがって、本発明の一態様は、本明細書に記載される化合物の水和物と溶媒和物および／またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与する方法を対象とし、前記化合物は、熱重量分析(TGA)、TGA質量分光法、TGA赤外分光法、粉末X線回折(XRPD)、カール・フィッシャー滴定、高解像度X線回折などの当該技術分野で既知の方法によって単離と特性評価が可能である。日常的に溶媒和物と水和物を識別するための迅速かつ効果的なサービスを提供する様々な商用事業者が存在する。これらサービスを提供する会社の例として、Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam)、およびAptuit (Greenwich, CT)が挙げられる。

【0607】

結晶形態

多形性は、結晶格子中の分子の異なる構成および／または構造を有する2つ以上の結晶質相として物質が存在する能力である。多形体は、液体または気体の状態で同じ特性を示すが、それらは固体状態では異なる挙動を示す。

【0608】

単一成分多形体に加えて、薬物はまた、塩と他の多成分結晶質相として存在することができる。例えば、溶媒和物と水和物は、ゲストとして、APIホスト、および溶媒または水分子のいずれかをそれぞれ含んでもよい。同様に、ゲスト化合物が室温で固体の場合、結果として生じる形態は共結晶と呼ばれることが多い。塩、溶媒和物、水和物、および共結晶は、同様に多形性を示す場合がある。同じAPIホストを共有するが、それらのゲスト

10

20

30

40

50

トによって異なる結晶質相は、互いの擬似多形体と呼ばれる場合もある。

【0609】

溶媒和物は、明確な結晶格子中に結晶溶媒の分子を含んでいる。結晶溶媒が水である溶媒和物は、水和物と名付けられる。水は空気の成分であるので、薬物の水和物はいくぶん容易に形成され、無水多形体よりも熱力学的に好まれる場合もある。

【0610】

例えば、Stahlyは近年、「広範な構造的タイプ」から成る245の化合物の多形体スクリーンを発表し、化合物の約90%が多数の固体形態を示すことを明らかにした。全体的に、およそ半分の化合物は多形性であり、1～3つの形態を有することが多い。化合物の約3分の1が水和物を形成し、および約3分の1が溶媒和物を形成した。64の化合物の共結晶スクリーンからのデータは、60%が水和物または溶媒和物以外の共結晶を形成したことを示した(G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026)。

【0611】

結晶形態は、例えば示差走査熱量測定(DSC)、X線粉末回折(PXRD)、および他のソリッドステート法に関するそれら特有のソリッドステートシグネチャによって同定することができる。本発明の結晶形態の水または溶媒の含有量に関するさらなる特徴化は、以下の方法、例えば熱重量分析(TGA)、DSCなどのいずれかによっても測定することができる。DSCについては、観察される熱事象に対応する温度は、サンプルの純度、温度変化の速度、さらに使用されるサンプル調製技術と特定の器具に依存することが知られている。

【0612】

化合物1およびその特定の塩の結晶形態は、WO2009/117095号に開示されている(その全体は参照により本明細書に引用される)。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、WO2009/117095号に開示されるような2θピーク値を持つPXRDスペクトルを有する結晶形態の化合物1を含む。

【0613】

PXRDはまた、本明細書に開示される医薬組成物に対する硬化の効果を分析するために使用されてもよい。本明細書に開示されるPXRDスペクトルは、Cu-Kα放射を使用して、Phillips X'Pert PRO MPD粉末回折計を用いて得られた。PXRDのために、カミソリ刃を使用して組成物を分解して粉末にする。次に、粉末をサンプルプレートに載せ、秤量紙とへらを使用して滑らかに平らにした。

【0614】

図7Aは、50℃で18時間の(i)硬化前と(ii)硬化後の、50:50の重量比でポロキサマー188と食品グレードのGMSとを含むカプセルの粉末X線回折スペクトルを開示する。硬化に先立って、ポロキサマー188 PXRDスペクトルは、約19.3°および約23.5°の2θ値でピークを含む一方で、食品グレードのGMS PXRDスペクトルは、約21.6°の2θ値で広いピークを含む。18時間の硬化後の医薬組成物のPXRDスペクトルは、(a)硬化前と比較して強度の減少した21.6°の2θピーク、および(b)19.7°、20.2°、20.7°、22.6°、23.1°、および23.7°ピークの2θ値を示す。上記で報告されるPXRDピーク値の各々は、±0.2の2θまで変動してもよい。

【0615】

図7Bは、50℃で18時間の(i)硬化前と(ii)硬化後の、50:50の重量比でポロキサマー188と研究用グレードのGMSとを含むカプセルの粉末X線回折スペクトルを示す。18時間の硬化後の医薬組成物のPXRDピークの2θ値は、硬化前のポロキサマー188 PXRDおよび研究用グレードのGMS PXRDの2θ値と実質的に異なっていない。

【0616】

特定の条件下では、結果として生じるPXRDにより示されるように、硬化は部分的で

ある。図7Cは、(i)硬化前(「未硬化」)、(ii)47.5℃で10時間の部分的効果後(「部分硬化」)、および(iii)50℃で18時間の硬化後(「完全硬化」)の、50:50の重量比でポロキサマー188と研究用グレードのGMSとを含むカプセルの3つの粉末X線回折スペクトルを示す。(ii)を参照すると、部分硬化に続いて、20.2°、20.7°の2θ値でのピークが生じる。21.6°の2θ値でのピークは(i)にも存在し、(ii)でも依然として見える。

【0617】

他の有用性

開示される組成物の他の使用は、とりわけ本開示の論評に基づいて当業者に明らかになるだろう。

【0618】

認識されるように、本発明の方法の工程を特定の回数、または特定の順序で行う必要はない。本発明のさらなる目的、利点、および新規な特徴は、例示的であるが限定を意図しない以下の実施例の検討に際して当業者に明白になるだろう。

【実施例】

【0619】

本明細書に開示される医薬組成物とその調製は、以下の実施例によってさらに例示される。以下の実施例は、これらの特定の実施例に本発明を限定することなく、本発明をさらに規定するために提供される。本明細書で上記または以下に記載される化合物は、CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1、AutoNom version 2.2、CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7、またはCS ChemDraw Ultra Version 12.0に従って命名される。ある例では、慣用名が使用され、およびこれらの慣用名が当業者によって認識されることが理解される。

【0620】

液体充填硬カプセルの調製

化合物1用の賦形剤を選択する際に、様々な因子が、後期製剤の開発に適した賦形剤を選択するという最終目的をもって考慮された。溶解度、混和性、粘度、および安定性に基づいた基準が以下に概説される。加えて、選択される賦形剤は、公定の放出試験を可能にするために証明された安全性特性とUSP/NFモノグラフを有する。さらにこれらの賦形剤は、他の製品で商業的に使用されている前例があり、かつ後期治験と商業化にとって十分な量で生成される必要がある。

【0621】

比較例1

【0622】

即時放出製剤

即時放出製剤は、例えば図2に記載されるものと同様の方法で調製されてもよい。即時放出(IR)製剤に適した賦形剤は、Kolliphor(登録商標)RH40である。化合物1が0.01mg、0.02mg、0.03mg、0.04mg、または0.1mgの量で存在する、Kolliphor(登録商標)RH40を含む即時放出(IR)製剤は、以下の表1に記載される：

【0623】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1

構成要素	グレード	機能	mg/カプセル				
			0.01 mg	0.02 mg	0.03 mg	0.04 mg	0.1 mg
化合物 1		原体	0.01	0.02	0.03	0.04	0.10
ポリオキシル 40 硬化ヒマシ油 (Kolliphor® RH40)	USP/NF	賦形剤	148.46	148.45	148.44	148.43	148.37
ブチルヒドロキシトルエン (BHT)	USP/NF	抗酸化剤	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
コロイド状二酸化ケイ素	USP/NF	増稠剤	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
充填重量			150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
ハードゼラチンカプセル ^a (白, Licaps®)	Capsugel® internal	カプセルシエル	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00
合計カプセル標的重量 ^b			188.00	188.00	188.00	188.00	188.00
^a およその重量。カプセルの仕様に基づく。							
^b 充填カプセルと空のカプセルの重量を合わせることで計算された理論上の総重量。							

【0624】

図 1 は、0.5 mg の化合物 1 と、0.03 mg の BHT と、1.50 mg の二酸化ケイ素と、147.97 mg の Kolliphor (登録商標) RH40 とを有する、即時放出カプセルに関する放出特性を示す。

【0625】

実施例 1. 放出調節組成物－カプセル剤

放出調節組成物の望ましい特徴は、安定した放出特性、すなわち薬物の放散速度がほぼ経時的に変動しないことである。例えば望ましい機能は、薬物が貯蔵されている期間にわたり実質的に変動しない放散速度である。したがって、賦形剤の様々な組み合わせは、経時的に安定した化合物 1 の放散速度を有する組成物を得る目的で試験された。

【0626】

適切な組成物の一例はカプセルの形状の組成物である。ハードカプセルの一例を表 2 に示す。

【0627】

【表 3】

表 2

サイズ 2 Licaps®の仕様	
重量 (mg)	61 ± 4
容量 (mL)	0.33
カプセル本体の長さ (mm)	15.27 ± 0.46
カプセルキャップの長さ (mm)	8.94 ± 0.46
カプセル本体の外径 (mm)	6.07
カプセルキャップの外径 (mm)	6.35
全閉鎖長(Overall closed length) (mm)	18.0 ± 0.3

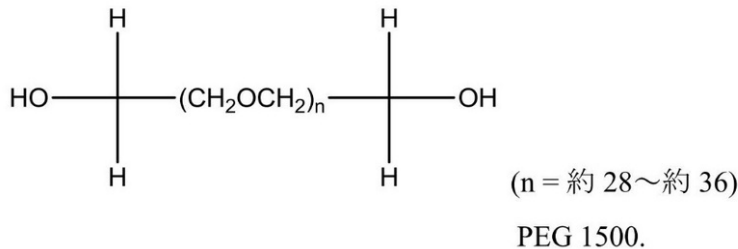
【0628】

実施例 2 : G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 を含む放出調節組成物を含む、カプセルの調製

約 5 0 °C の融点と 1 3 の H L B を有する G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 (ステアロイルポリオキシル-32 グリセリド、水素化パーム油 P E G - 3 2 エステル、P E G ステアリン酸グリセリル、およびステアロイルポリオキシルグリセリドとしても知られる) は、P E G 1 5 0 0 との水素化パーム油の反応により調製される賦形剤である。その組成物は、約 2 0 % のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、P E G 1 5 0 0 の約 7 2 % のモノ脂肪酸エステルとジ脂肪酸エステル、および約 8 % の P E G 1 5 0 0 であり、ここで本明細書に使用される P E G 1 5 0 0 は、以下を指す：

【0629】

【化29】



【0630】

試験された G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 を含む放出調節組成物は、比較例 1 の表 1 に記載されるものに類似していたが、例外としてこの実施例 2 では、(a) K o l l i p h o r (登録商標) R H 4 0 に加えて、量を増やした G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 が使用され、および (b) この実施例の組成物では増粘剤としてコロイド状二酸化ケイ素は必要とされなかった。コロイド状二酸化ケイ素は、K o l l i p h o r (登録商標) R H 4 0 カプセル剤に対してカプセル漏出の可能性を最小化するために、表 1 の組成物中に約 1 % の w / w のレベルで存在していた。G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 は外界温度ではワックスであるため、コロイド状二酸化ケイ素の使用は、この実施例 2 の放出調節組成物には必要なかった。

【0631】

結果としての放出特性を図 3 に示す。別段の定めがない限り、カプセル剤に関する放出特性は、U S P 装置 2 (パドル) を使用して測定された。図 3 に明確に示されるように、G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 は、即時放出組成物に対して、化合物 1 の放散速度を調節する。特に、放散速度は、即時放出組成物 (図 3 の左端のプロット) から、5 0 : 5 0 の比で G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 と K o l l i p h o r (登録商標) R H 4 0 とを含む組成物 (図 3 の左から 2 番目のプロット、データポイントは円で示される) へと実質的に減少した。放散速度はさらに、G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 と K o l l i p h o r (登録商標) R H 4 0 の 8 0 : 2 0 の比を有する組成物から、9 0 : 1 0 の比を有する組成物まで減少した (後者のデータポイントに関しては、図 3 に正方形で示される)。

【0632】

放出特性は、貯蔵後に経時的に変化することがわかった。特に図 4 に示されるように、化合物 1 の放散速度は、4 0 °C と 7 5 % R H での貯蔵後に、経時的に有意に増加した。同様に、G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 中の 0 . 0 4 m g の化合物 1 の組成物は、図 5 に示されるように、2 週間の 4 0 °C と 7 5 % R H での貯蔵後に、化合物 1 の放散速度の急激な増加を示した。

【0633】

経時的な組成物の放出特性の変化の観点から、様々な因子が、G e l u c i r e (登録商標) 5 0 / 1 3 を含む組成物の放散速度を安定させる際に考慮された。これらには以下が挙げられる：

10

20

30

40

50

- － 組成物の成分の混合を改善する；
- － 溶解した K o l l i p h o r R H 4 0 に、G e l u c i r e（登録商標）5 0 / 1 3 を固体として直接添加する；
- － 事前に加熱されていない材料のみを使用する；
- － 分解に際して以下の添加物の影響を評価する：B H T、S i O₂、T i O₂、タルク、および H M P C；
- － 硬化時間と温度の変動の効果を評価する；
- － いかなる「トレース」固体をも排除するために、7 0 ～ 8 0 °C でカプセルの充填媒体を事前加熱する。これらの試みはいずれも、貯蔵後の化合物 1 の放散速度における増加の問題を上手く克服することができなかった。

10

【0 6 3 4】

その後、以下の賦形剤を、その放出特性と経時的な放散速度の安定性に関して評価した：

- ・ポロキサマー 1 8 8
- ・P E G 6 0 0 0
- ・H P M C E 5
- ・G e l u c i r e 4 4 / 1 4
- ・G e l u c i r e 4 3 / 0 1
- ・H M P C K 4 M
- ・C o m p r i t o l 8 8 8 A T O
- ・P r e c i r o l A T O 5
- ・H P M C E 5 0
- ・G e l e o l
- ・グリセロールモノステアレート（G M）
- ・ステアリン酸
- ・蜜蝋
- ・セチルアルコール
- ・ステアリルアルコール
- ・ポロキサマー 4 0 7
- ・ポロキサマー 3 3 8
- ・セトステアリルアルコール
- ・カルボキシメチルセルロース（C M C）

20

【0 6 3 5】

この評価後に、ポロキサマー 1 8 8 と G M S をさらなる試験のために選択した。

【0 6 3 6】

実施例 3：ポロキサマー 1 8 8 と食品グレードの G M S を含む放出調節組成物を含む、カプセルの調製と試験

以下の表 3 a は、組成物、カプセル A、B、および C の 3 つの典型的な実施形態を示す。カプセル剤では、2 つの賦形剤、ポロキサマー 1 8 8、および食品グレードの G M S の比率が異なる。カプセル A は、7 0：3 0 のポロキサマー 1 8 8：食品グレードの G M S の比を有する。カプセル B は、5 0：5 0 のポロキサマー 1 8 8：食品グレードの G M S の比を有する。カプセル C は、3 0：7 0 のポロキサマー 1 8 8：食品グレードの G M S の比を有する。

40

【0 6 3 7】

【表 4】

表 3a

構成要素	グレード	機能	mg/カプセル		
			カプセル	カプセル B	カプセル
化合物 1		原体	0.030	0.030	0.030
グリセロールモノステアレート (GMS)	食品グレード	賦形剤	104.979	74.985	44.991
ポロキサマー188	NF	賦形剤	44.991	74.985	104.979
充填重量			150.000	150.000	150.000
ハードゼラチンカプセル ^a (白, Licaps [®])	Capsugel [®] internal	カプセルシエル	38.00	38.00	38.00
合計カプセル標的重量 ^b			188.00	188.00	188.00
a. およその重量。カプセルの仕様に基づく。					
b. 充填カプセルと空のカプセルの重量を合わせることで計算された理論上の総重量。					

【0638】

医薬組成物は、密封無しのサイズ4ゼラチンカプセルであった。追加のコーティングは施されなかった。二酸化ケイ素は組成物に添加されなかった。組成物は室温では硬蠟であったため、二酸化ケイ素の添加および／またはバンドシールの実施などの、漏出を避けるための手段をとる必要はなかった。表3aのカプセル剤は、図2に概略的に示されるプロセスなどの、本明細書に開示されるような製造プロセスに従って調製された。同様に、150.000mgの総充填重量を有する表3aのカプセルに類似するカプセル剤は、本明細書に開示される製造プロセスに従い同様に調製されてもよい。そのようなカプセル剤では、化合物1の重量は、例えば、約0.01mg、約0.02mg、約0.03mg、約0.04mg、約0.05mg、約0.06mg、約0.07mg、約0.08mg、約0.09mg、約0.1mg、0.12mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.5mg、または約0.6mgであり、ポロキサマー188とグリセロールモノステアレートとの重量比は約30:70~10:90、例えば60:40~約20:80、約50:50~約30:70、約50:50、約40:60、約70:30などである。

【0639】

0.12mgの化合物1を含むカプセルの典型的な調製は、以下のとおりである：

【0640】

419.66gのMyverol（商標）18-04 Kと179.86gのポロキサマー188を計量し、1Lのステンレス鋼ビーカーに入れる。ビーカーをホットプレート攪拌機上に配置し、加熱マントルとフویلで覆う。2"4枚刃のインペラーを備えたオーバーヘッドスターラーを、ステンレス鋼ビーカーの底部からおよそ1cmに配置する。ホットプレートを90℃に設定し、90±5℃の一定温度が維持されるまでホットプレートと加熱マントルを調節する。ビーカーを窒素ガスで浄化する。浄化と加熱を一晩維持して、混合物を溶解する。オーバーヘッドスターラーを270rpmに設定し、攪拌を開始する。ホットプレートの温度を72.5±2.5℃の一定温度に調節する。0.4800gの化合物1を計量して重量ボート（tare boat）に入れ、ステンレス鋼ビーカーの渦に直接加えて混合物を形成する。1Lのステンレス鋼ビーカーを窒素ガスで浄化し、アルミニウムフویلで覆う。オーバーヘッドスターラーを270rpmに設定し、内容物を最低30分間攪拌する。真空オープン（望ましい温度に達するようにあらかじめ一晩放置）を、72.5℃±2.5℃の温度に調節する。ステンレス鋼ビーカーをオープンに入れる。混合物を最低2時間、脱気する。

【0641】

ビーカーをホットプレート攪拌機に戻し、窒素で浄化し、72.5±2.5℃の一定値にホットプレートの温度を調節して270rpmで攪拌する。試験重量測定に基づいて、

A u t o r e p E ピペットの容積を、1 5 0 m g の混合物を分配できるように設定する。A u t o r e p ピペット、および事前に温めて刺激したテフロン（登録商標）包装ピペットチップを使用して、混合物をビーカーからサイズ 4 の白い不透明なカプセルへと移す。望ましい数のカプセルが充填されるまでこれを繰り返す。一旦各カプセル中の混合物が凝結すると、各カプセルのキャップを、適所にロックされるまでカプセル本体に押し付ける。

【 0 6 4 2 】

カプセルを含むジップロック（登録商標）バッグを、5 0 °C に事前設定したオーブンに入れる。カプセルを平らにし、均一に広げ、3 6 時間～3 8 時間オーブンにとどめた。

【 0 6 4 3 】

様々な比率でポロキサマー 1 8 8 と食品グレードの G M S とを含むカプセルは、以下の条件で別個の実行において硬化されることがわかった：

【 0 6 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 5】

70:30 の重量比でポロキサマー188 と食品グレードの GMS を含む組成物

実行	温度	時間
1	47.5°C	18 時間
2	50°C	27 時間
3a	52.5°C	18 時間
3b	52.5°C	39 時間
3c	52.5°C	10 時間
4a	55°C	27 時間
4b	55°C	10 時間

10

50:50 の重量比でポロキサマー188 と食品グレードの GMS を含む組成物

実行	温度	時間
1	40°C	1 週
2a	50°C	18 時間
2b	50°C	39 時間
3	52.5°C	27 時間
4a	55°C	18 時間
4b	55°C	39 時間

20

30:70 の重量比でポロキサマー188 と食品グレードの GMS を含む組成物

実行	温度	時間
1	50°C	27 時間
2a	52.5°C	18 時間
2b	52.5°C	39 時間
2c	52.5°C	10 時間
3a	55°C	27 時間
3b	55°C	10 時間

30

【0645】

40

図 6 は、50 : 50 の重量比でポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むカプセルにおける、0.04 mg の化合物 1 に関する放出特性を示す。18 時間の硬化後の放出特性は初期放出特性（図の最下部のプロット）とは異なり、および硬化後の 1 週間、2 週間、および 4 週間にわたり、実質的に同じままであった（図 6、図の残りの 4 つのプロット）という事実により示されるように、医薬組成物の硬化は放出特性を安定させた。これも以下の表 3 b に示される。この表は、放出された化合物 1 の % が、18 時間の硬化後の組成物、およびその後様々な期間にわたって貯蔵された組成物に関して実質的に同じままであることを示している。

【0646】

50

【表 6】

表 3b. T=0 (硬化前)、18 時間 (効果)、1 週間 (貯蔵)、2 週間 (貯蔵)、および 4 週間 (貯蔵)
での放出率 (経時的に放出された化合物 1 の割合)

時間 (分)	T=0	18 時間 (50°C)	1 週間 (40°C)	2 週間 (40°C)	4 週間 (40°C)
30	11.0	14.3	11.1	10.8	7.3
60	18.3	21.8	22.6	18.3	17.7
120	30.1	39.9	40.1	36.8	37.4
180	39.6	56.3	59.2	52.9	54.6
240	48.8	72.6	71.8	67.4	70.3
360	64.1	89.2	88.4	83.3	87.5
480	72.7	93.5	92.2	90.3	90.9
600	79.8	95.7	96.2	93.8	93.2
720	83.1	96.9	95.3	93.7	95.0
735	84.6	95.6	96.1	94.3	94.3

【0647】

放出特性を安定させるのに硬化が有効であるためには、食品グレードのグリセロールモノステアレート (食品グレードの GMS) が適切であることがわかった。より低いモノエステル含量を有する研究用グレードの GMS が使用された場合、硬化は放出特性の安定に有効ではなかった。

【0648】

各々 0.5 mg の化合物 1 を有する、70:30 の重量比、50:50 の重量比、および 30:70 の重量比でポロキサマー 188 と食品グレードの GMS とを含む医薬組成物の放出特性は、それぞれ図 8、9、10 に示される。図 8~10 は、それぞれの組成物が、図 3 の左端のプロットにおいて、図 1 に示される即時放出組成物よりも遅い速度で化合物の放出を提供したことを示す。図 8~10 の組成物はまた、図 4 と 5 の放出調節組成物とは異なり、約 1 か月間、40°C と 75% RH での貯蔵後に実質的に同じであった速度での化合物 1 の放出を提供した。

【0649】

放散速度 (重量%) のさらなる例を表 3c~3p に示す。表 3c~3p に開示されるすべての放出特性は、0.05 M (pH=6.8) の濃度の水性リン酸ナトリウム 500 mL において、50 rpm で USP 装置 2 (パドル) を用いて測定された。与えられた表の数値は、同じバッチから得られたカプセルに関係する。示された数値は、各事例における溶出試験の数にわたる平均値を表す (各表の「n」)。

【0650】

【表 7】

表 3c-0.03mg の化合物 1 と 70:30 (重量比) のポロキサマー 188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% - ポロキサマー 188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.97mg

	20*	30*	45*	60*	90*	120*
放出された化合物 1 の平均値 (n=6)	14.8	36.1	65.4	83.8	95.5	98.4
%RSD**	44.8	38.3	29.7	24.4	15.8	9.6

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

【0651】

【表 8】

表 3d-0.5mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	13.8	60.2	92.1
%RSD**	42.4	8.5	8.5

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【 0 6 5 2 】

【表 9】

表 3e-0.5mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	17.7	56.9	95.1
%RSD**	79.1	31.5	6.7

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

20

【 0 6 5 3 】

【表 10】

表 3f-0.5mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサ
イズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの
GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	19.3	61.9	98.1
%RSD**	74.7	42.7	2.5

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

30

【 0 6 5 4 】

40

50

【表 1 1】

表 3g-1 貯蔵時間 = 0: 0.5mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの
GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 +
食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	45*	60*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	33.0	64.2	86.0
%RSD**	56.4	32.4	19.6

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【 0 6 5 5】

【表 1 2】

表 3g-2 貯蔵時間 = 2 週間: 0.5mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレー
ドの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー
188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	45*	60*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	33.0	64.2	86.0
%RSD**	56.4	32.4	19.6

20

	30*	45*	60*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	34.8	67.9	89.4
%RSD**	52.3	24.6	9.2

【 0 6 5 6】

【表 1 3】

表 3h - 0.03mg の化合物 1 と 50:50 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.97mg

	60*	120*	180*	240*	300*	360*	480*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 6)	17.9	35.9	51.7	67.9	83.6	92.3	98.1
%RSD**	11.7	7.1	6.8	5.0	6.2	6.3	4.3

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

40

【 0 6 5 7】

50

【表 1 4】

表 3i- 0.5mg の化合物 1 と 50:50 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	7.5	21.1	41.1	58.9	75.3	94.3	100.0
%RSD**	25.6	8.1	5.7	5.3	5.0	3.2	1.0

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【 0 6 5 8】

【表 1 5】

表 3j- 0.5mg の化合物 1 と 50:50 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	7.8	19.5	38.6	56.8	72.9	90.7	97.4
%RSD**	17.1	8.3	7.5	5.3	3.6	2.0	1.7

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

20

【 0 6 5 9】

【表 1 6】

表 3k- 0.03mg の化合物 1 と 50:50 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.97mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 6)	8.5	18.0	39.3	58.6	75.2	91.4	98.3
%RSD**	80.5	11.1	10.1	7.3	5.2	2.5	3.8

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

30

【 0 6 6 0】

40

50

【表 1 7】

表 3l-0.5mg の化合物 1 と 50:50 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	9.9	22.2	42.9	61.5	76.9	92.2	96.7
%RSD**	12.4	8.6	10.5	8.9	5.9	4.0	2.1

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【 0 6 6 1】

【表 1 8】

表 3m-0.03mg の化合物 1 と 70:30 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.97mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	840*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 6)	15.3	27.4	38.4	49.0	70.1	85.9	93.5	97.6	99.0
%RSD**	8.8	8.7	3.5	4.0	3.5	2.2	1.9	0.9	1.0

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

20

【 0 6 6 2】

【表 1 9】

表 3n-0.5mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 4)	7.9	15.5	26.9	37.9	48.8	68.7	83.4	90.6	94.7	95.7
%RSD**	14.7	5.1	5.6	5.7	6.0	5.2	2.6	2.0	1.9	1.5

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

30

【 0 6 6 3】

40

50

【表 2 0】

表 3o-0.5mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 4)	5.6	13.3	25.5	37.7	49.7	71.2	84.0	89.7	93.1	94.8
%RSD**	17.5	6.7	7.4	5.9	4.7	3.4	1.2	0.7	0.8	1.2

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【 0 6 6 4】

【表 2 1】

表 3p-0.5mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 4)	7.3	14.3	26.1	38.5	51.1	74.3	87.0	92.3	95.0	96.1
%RSD**	7.7	8.1	5.4	5.2	7.4	10.0	7.7	4.9	2.9	2.2

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

20

【 0 6 6 5】

【表 2 2】

表 3q-0.5mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.5mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 4)	6.2	13.7	27.3	40.3	52.5	74.2	85.5	91.5	93.4	94.5
%RSD**	18.6	9.6	6.7	9.2	9.8	10.7	7.7	6.4	4.3	3.5

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

30

【 0 6 6 6】

40

50

【表 2 3】

表 3r-0.03mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの GMS とを含む
サイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 + 食品グレード
の GMS の総重量=149.97mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	840*
放出された化合物 1 の平均値 (n = 6)	11	23	33	43	62	77	87	91	95
%RSD**	2.4	1.7	1.9	2.3	2.8	3.5	2.8	3.6	2.7

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

【 0 6 6 7 】

【表 2 4】

表 3s-1-貯蔵時間 = 0: 0.03mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グレードの
GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマー188 +
食品グレードの GMS の総重量=149.97mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	16.7	27.5	38.3	50.3	72.3	88.7	96.0
%RSD**	5.5	5.8	5.8	5.5	6.2	4.3	3.2

【 0 6 6 8 】

【表 2 5】

表 3s-2-貯蔵時間 = 2 週間: 0.03mg の化合物 1 と 30:70 (重量比)のポロキサマー188 と食品グ
レードの GMS とを含むサイズ 4 のカプセルに関する、放出された化合物 1 の% — ポロキサマ
ー188 + 食品グレードの GMS の総重量=149.97mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	16.0	27.7	39.7	52.2	74.6	89.4	96.7
%RSD**	2.3	4.6	3.6	4.3	4.0	3.0	2.1

【 0 6 6 9 】

実施例 4 . 放出調節組成物 - 錠剤

適切な組成物の一例は錠剤の形態の組成物である。化合物 1 の様々な投与量での放出調
節錠剤の例を表 4 に示す。

【 0 6 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 4

成分	% (w/w)	mg /錠剤	% (w/w)	mg /錠剤	% (w/w)	mg /錠剤
化合物 1	0.00	0.00	0.05	0.05	0.10	0.10
HPMC (Methocel K4M プレミアム CR)	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
HPMC (Methocel K100 プレミアム LVCR)	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
結晶セルロース (Avicel PH102)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
マンニトール (Pearlitol 100SD)	18.75	18.75	18.70	18.70	18.65	18.65
二酸化ケイ素	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
湿式製粒法液の調製用のエタノール ^a	15.00	-	15.00	-	15.00	-
容器をすすぐためのエタノール ^a	5.00	-	5.00	-	5.00	-
使用したエタノールの合計量	20.00	-	20.00	-	20.00	-
Opadry II Orange 89F130009	-	4.00	-	4.00	-	4.00

^a 処理中に実質的に除去

【0 6 7 1】

【表 2 7】

表 4 (続き)

成分	% (w/w)	mg/錠剤	% (w/w)	mg/錠剤
化合物 1	0.20	0.20	0.50	0.50
HPMC (Methocel K4M プレミアム CR)	25.00	25.00	25.00	25.00
HPMC (Methocel K100 プレミアム LVCR)	25.00	25.00	25.00	25.00
結晶セルロース (Avicel PH102)	30.00	30.00	30.00	30.00
マンニトール (Pearlitol 100SD)	18.55	18.55	18.25	18.25
二酸化ケイ素	0.25	0.25	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00	1.00
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	100.00	100.00
湿式製粒法液の調製用のエタノール ^a	15.00	-	15.00	-
容器をすすぐためのエタノール ^a	5.00	-	5.00	-
使用したエタノールの合計量	20.00	-	20.00	-
Opadry II Orange 89F130009		4.00		4.00

^a 処理中に実質的に除去

【0 6 7 2】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 4 (続き)

構成要素	グレード	機能	単位処方 (mg)		
コア			0.05 mg 活性	0.25 mg 活性	0.40 mg 活性
化合物 1		原体	0.05	0.25	0.40
エチルアルコール ^a	USP	ビヒクル	0.00	0.00	0.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース K4M CR	Ph.Eur./USP	放出調節剤	25.00	25.00	25.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース K100 LVCR	Ph.Eur./USP	放出調節剤	25.00	25.00	25.00
結晶セルロース (Avicel PH102)	Ph.Eur./USP	充填剤	30.00	30.00	30.00
マンニトール (Pearlitol 100 SD)	Ph.Eur./USP	充填剤	18.70	18.50	18.35
コロイド状二酸化ケイ素	Ph.Eur./USP	滑剤	0.25	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur./USP	潤滑剤	1.00	1.00	1.00
錠剤コア			100.00	100.00	100.0
フィルムコーティング					
Opadry [®] II Orange 89F130009 ^b	Colorcon の仕様	カラーフィルムコーティング	4.00	4.00	4.00
精製水 ^a	USP	加工助剤/溶媒	0.00	0.00	0.00
フィルムコーティング			4.00	4.00	4.00
合計			104.00	104.00	104.00

^a 湿式製粒法液、処理中に実質的に除去。^b Colorcon により製造; 詳細情報と定性的組成についてはセクション 3.2.P.4 と DMF 721 を参照

【0 6 7 3】

錠剤の様々な成分に関する供給業者とグレードを表 5 に示す。

【0 6 7 4】

【表 2 9】

表 5

構成要素	メーカー	供給業者グレード
化合物 1	Arena	Internal
エタノール	Pharma-Aaper	200 Proof
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	The Dow Company	Methocel K4M プレミアム CR
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	The Dow Company	Methocel K100 プレミアム LVCR
結晶セルロース	FMC Biopolymer	Avicel PH102
マンニトール	Roquette	Pearlitol 100SD
二酸化ケイ素	Evonik	Aerosil [®] 200 Pharma
ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt	Hyqual 5712 vege 表
Opadry II Orange	Colorcon	89F130009

【0 6 7 5】

実施例 5．放出調節錠剤の調製

放出調節錠剤の調製のための典型的なプロセスは、以下のとおりである。

【0676】

湿式製粒法により液体を以下のように調製する。エタノールを量り分けてビーカーに加える。4枚刃のプロペラをIKA RW20のオーバーヘッドミキサーに取り付け、ビーカーの中に下ろす。化合物1を量り分けて、ゆっくりとビーカーに加え、溶解するまで混合する。

【0677】

顆粒を以下のように調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K4M CR) を量り分けて、R045スクリーンを備えたComilによりふるいにかける。ふるいにかけた粉末を、高せん断ミキサーの処理ボウルに加える。インペラー速度を100rpmに設定する。混合を開始し、1～2分以内に上部ポートを介して湿式製粒法液を直ちに注ぐ。混合速度を250rpmに増やし、添加が完了した後2分間、混合し続ける。リンスエタノールの半分を量り分けて、湿式製粒法液の調製に使用するビーカーをすすぐ。インペラー速度を250rpmに、細断速度を1000rpmに設定する。混合を開始し、1分以内に上部ポートを介してリンス液を直ちに注ぐ。添加の完了後2分間、混合を継続する。リンスエタノールの残り半量を量り分けて、2回目の湿式製粒法液の調製に使用するビーカーをすすぐ。インペラー速度を250rpmに、細断速度を1000rpmに設定する。混合を開始し、1分以内に上部ポートを介してリンス液を直ちに注ぐ。添加の完了後2分間、混合を継続する。湿った顆粒を排出する。

【0678】

乾燥を40℃(±5℃)で一晩、オープン内で行う。製造過程での試験を行って、残余のエタノールレベルを判定する。

【0679】

製粉、混合、および潤滑を以下のように行なう。以下の順序で、1500rpmでR045スクリーン&丸棒インペラーを備えたComilにより成分をふるいにかける：マンニトール、Methocel K100 LVC R、乾燥顆粒、二酸化ケイ素、および結晶セルロース。ミルにかけた顆粒と賦形剤をVブレンダーに加える。Vブレンダーを24rpmに設定し、混合を10分間行なう。粉末混合物を排出し、Comilを用いて再度ふるいにかける。ふるいにかけた粉末混合物を、再度Vブレンダーに加える。Vブレンダーを24rpmに設定し、混合を10分間行なう。ステアリン酸マグネシウムを20メッシュスクリーンに通してふるいにかける。ステアリン酸マグネシウムをVブレンダーに加える。Vブレンダーを24rpmに設定し、混合を5分間行なう。最終的な粉末混合物を排出する。

【0680】

最終混合物の圧縮を、1/4”平面の、丸い凹面の工具を使用して回転式錠剤成形機で行い、100mgの標的錠剤重量と7kpの標的硬度を達成する。カラーフィルムコーティングを以下のように行う。精製水をビーカーに加える。Opadry II Orangeを加え、固形物が均質に分散するまで混合をおよそ45分間行う。懸濁液の所定量が噴霧されるまで、コーティング懸濁液を塗布する。

【0681】

放出調節錠剤の調製の例は以下のとおりである：

(a) 0.5mgの化合物1と40%のHPMC K4M CRの0.5kgの混合物を調製した。12の錠剤を、100mgの標的錠剤サイズと7-kPの標的硬度に圧縮し、そして放出特性を判定した。錠剤の放散速度は、放出調節カプセルよりも速いことがわかった。

(b) 湿式製粒法による、40%のHPMC K4Mと10%のHPMC K100 LVC Rとを混合した化合物1の粉末の0.5kgのバッチを調製した。100mgの標的錠剤サイズと7-kpの標的硬度の12の錠剤を圧縮し、放出特性を判定した。錠剤の放散速度は、<6時間の時点で放出調節カプセルよりも速いが、≥6時間の時点で放出調節

10

20

30

40

50

カプセルよりも遅いことがわかった。

(c) 湿式製粒法による、30%のHPMC K4Mと20%のHPMC K100 LVCRとを混合した化合物1の粉末の0.5kgのバッチを調製した。100mgの標的錠剤サイズと7-kpの標的硬度の12の錠剤を圧縮し、放出特性を判定した。錠剤の放出速度は、放出調節カプセルよりもわずかに速いことがわかった。

(d) 化合物1の0.5mgのXRオレンジフィルムコーティング錠を製造した。30%のHPMC K4Mと25%のHPMC K100 LVCRとを混合した粉末を、0.5gのスケールで、湿式製粒溶媒としてエタノールとを使用して湿式製粒法により調製した。粉末混合物を圧縮して、100mgの核錠を生成した。核錠をOpadry II Orange 89F130009を用いてフィルムコーティングを施し、 $\geq 4\%$ の重量増加を達成した。組成物および分配量を以下の表に示す：

【0682】

【表30】

成分	% (w/w)	錠剤あ たりの 量 (mg)	粉末混 合物中 の標的 量 (g)	分配量 (g)	追加工程
化合物1	0.50	0.50	2.50	2.50	湿式製粒 法
HPMC K4M CR	30.00	30.00	150.00	150.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	乾燥顆粒 を用いた 製粉&混 合
結晶セルロース	30.00	30.00	150.00	150.00	
マンニトール (Pearlitol 100SD)	13.25	13.25	66.25	66.25	
二酸化ケイ素	0.25	0.25	1.25	1.25	潤滑化
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	5.00	5.00	
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	500.00	500.00	-
API 溶液調製用の EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	湿式製粒 法
容器をすすぐための EtOH*	5.00	-	25.00	25.10	
使用した EtOH の合計量	20.00	-	100.00	100.10	

* 処理中に実質的に除去

(e) 先の(d)と同様の手順を使用して、0.05mgの化合物1を含む錠剤を製造した(使用したマンニトールの量は(d)よりも多く、0.45mgであった)。組成物および分配量を以下の表に示す：

【0683】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

成分	% (w/w)	錠剤あ たりの 量 (mg)	粉末混 合物中 の標的 量 (g)	分配量 (g)	追加工程
化合物 1	0.05	0.05	0.25	0.25	湿式製粒 法
HPMC K4M CR	30.00	30.00	150.00	150.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	乾燥顆粒 を用いた 製粉&混 合
結晶セルロース	30.00	30.00	150.00	150.00	
マンニトール (Pearlitol 100SD)	13.70	13.70	68.50	68.50	
二酸化ケイ素	0.25	0.25	1.25	1.25	潤滑化
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	5.00	5.00	
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	500.00	500.00	-
API 溶液調製用の EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	湿式製粒 法
容器をすすぐための EtOH*	5.00	-	25.00	25.38	
使用した EtOH の合計量	20.00	-	100.00	100.38	

* 処理中に実質的に除去

(f) 化合物 1 の 0.05 mg の XR オレンジフィルムコーティング錠を製造した。粉末混合物を、0.5 kg のスケールで、湿式製粒溶媒としてエタノールを使用して、湿式製粒法により調製した。粉末混合物を圧縮して、7 k p の標的硬度で 100 mg の核錠を生成した。100 mg の核錠およそ 380 g を生成した。核錠を Opadry II Orange 89 F 130009 を用いてフィルムコーティングを施し、結果として実際の重量増加は 4.43% であった。

【0684】

組成物および分配量を以下の表に示す：

【0685】

【表 3 2】

成分	% (w/w)	錠剤あ たりの 量 (mg)	粉末混 合物中 の標的 量 (g)	分配量 (g)	追加工程
化合物 1	0.05	0.05	0.25	0.25	湿式製粒法
HPMC K4M CR	25.00	25.00	125.00	125.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	乾燥顆粒を 用いた製粉 &混合
結晶セルロース	30.00	30.00	150.00	150.00	
マンニトール (Pearlitol 100SD)	18.70	18.70	93.50	93.50	
二酸化ケイ素	0.25	0.25	1.25	1.25	潤滑化
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	5.00	5.00	
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	500.00		-
API 溶液調製用の EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	湿式製粒法
容器をすすぐための EtOH*	5.00	-	25.00	25.00	
使用した EtOH の合計量	20.00	-	100.00	100.00	

* 処理中に実質的に除去

(g) 先の (f) と同様の手順を使用して、0.5 mg の化合物 1 を含む錠剤を製造した (使用したマンニトールの量は (f) よりも少なく、0.45 mg であった)。組成物および分配量を以下の表に示す：

【 0 6 8 6 】

【表 3 3】

成分	% (w/w)	錠剤あ たりの 量 (mg)	粉末混 合物中 の標的 量 (g)	分配量 (g)	追加工程
化合物 1	0.50	0.50	2.50	2.50	湿式製粒 法
HPMC K4M CR	25.00	25.00	125.00	125.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	
結晶セルロース (Avicel PH102)	30.00	30.00	150.00	150.00	乾燥顆粒 を用いた 製粉&混 合
マンニトール (Pearlitol 100SD)	18.25	18.25	91.25	91.30	
二酸化ケイ素	0.25	0.25	1.25	1.25	
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	5.00	5.00	潤滑化
合計 (コア錠剤)	100.00	100.00	500.00		-
API 溶液調製用の EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	湿式製粒 法
容器をすすぐための EtOH*	5.00	-	25.00	25.00	
使用した EtOH の合計量	20.00	-	100.00	100.00	

* 処理中に実質的に除去

【 0 6 8 7 】

実施例 6 . 放出特性

放出調節錠剤に関する放出特性は、U S P 装置 1 (バスケット) を使用して測定された。

【 0 6 8 8 】

典型的な放出特性を図 1 2 ~ 1 4 に示す。3 つのすべての事例では、放散速度は図 1 の即時放出製剤のものと実質的に相関することが容易に理解される。放出特性は経時的に、貯蔵後に有意に変化しなかった。特に、図 1 2 と 1 3 の各々は、初期放出特性と、6 か月間の 4 0 °C と 7 5 % R H の貯蔵後の放出特性を示す。各図において、2 時間以上の任意の時点では、初期放出特性における放出された化合物の重量パーセントは、貯蔵後の放出特性における放出された化合物の重量パーセントの 1 0 % 以内にあることがわかった。

【 0 6 8 9 】

放散速度 (重量%) の例を表 6 a ~ 6 d に示す。表 6 a ~ 6 d に開示されるすべての放出特性は、0 . 0 5 M (p H = 6 . 8) の濃度の水性リン酸ナトリウム 5 0 0 m L において、1 0 0 r p m で U S P 装置 1 (バスケット) を用いて測定された。与えられた表の数値は、同じバッチから得られた錠剤に関する。示された数値は、各事例における溶出試験の数にわたる平均値を表す (各表の「n」)。

【 0 6 9 0 】

【表 3 4】

表 6a – 初期放出特性 : 0.5mg の化合物 1、25mg の Methocel K4M プレミアム CR、および 25mg の Methocel K100 プレミアム LVCR を含む錠剤に関する、放出された化合物 1 の%

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	6.9	25.3	35.8	45.1	62	74.8	86.6	100.4
%RSD**	1.7	2	3.3	3.9	5.7	6.9	5.3	2

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

20

30

40

50

【0691】

【表35】

表 6b -初期放出特性：0.5mg の化合物 1、25mg の Methocel K4M プレミアム CR、および 25mg の Methocel K100 プレミアム LVCR を含む錠剤に関する、放出された化合物 1 の%

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	17.9	27.3	36.9	45.5	61.1	74.2	84.8	98.1
%RSD**	1.2	1.2	1.6	1.9	3.2	4	3.9	2.8

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

10

【0692】

【表36】

表 6c -6 か月間 40℃と 75% RH での貯蔵後の放出特性：0.05mg の化合物 1、25mg の Methocel K4M プレミアム CR、および 25mg の Methocel K100 プレミアム LVCR を含む錠剤に関する、放出された化合物 1 の%

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	17	27.1	36.9	45.4	61.1	75.8	86.9	100
%RSD**	2.3	2.5	3.2	4.3	5.1	3.7	2.5	1.4

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

20

【0693】

【表37】

表 6d -6 か月間 40℃と 75% RH での貯蔵後の放出特性：0.5mg の化合物 1、25mg の Methocel K4M プレミアム CR、および 25mg の Methocel K100 プレミアム LVCR を含む錠剤に関する、放出された化合物 1 の%

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
放出された化合物 1 の 平均値 (n = 6)	6.8	24.3	33	41.3	55.5	67.9	79.4	94.7
%RSD**	2.4	2.8	4.3	5.6	7.5	8.3	6.7	4.3

*時間は分単位

**RSD は放出された化合物 1 の平均値の割合

30

【0694】

実施例 7 . 臨床試験

A . 健康な男性と、妊娠しておらず乳を分泌しない女性の被験体の 2 つのコホートにおいて、非盲検の固定順序非無作為化試験を行った。各々 12 の被験体を有する 2 つのコホートが、1 つのコホートにつき 10 の評価可能な被験体のデータを保証するように登録された。

40

【0695】

コホート 1 の各被験体は、4 つの処置期間にわたり、絶食状態で連続して以下のレジメンの各々を受けた：

・レジメン A (0.03 mg の即時放出化合物 1)：1 × 0.03 mg の化合物 1 の即時放出カプセル。

50

・レジメンB (0.06 mgの放出調節化合物1) : 本明細書に開示される1×0.06 mgの化合物1の放出調節錠剤。

・レジメンC (0.12 mgの放出調節化合物1) : 本明細書に開示される2×0.06 mgの化合物1の放出調節錠剤。

・レジメンD (0.18 mgの放出調節化合物1) : 本明細書に開示される3×0.06 mgの化合物1の放出調節錠剤。

【0696】

コホート1の被験体は、0.06 mgと0.12 mg両方の化合物1の放出調節錠剤の投与と、標準化合物1の即時放出カプセルを受けた場合に、評価可能と見なされた。

【0697】

コホート2の各被験体は、3つの処置期間にわたり、絶食状態で連続して以下のレジメンの各々を受けた：

・レジメンE (0.2 mgのセレキシパグ) : 1×セレキシパグ (Upt ravi (登録商標)) 200 μgのフィルムコーティング錠。

・レジメンF (0.4 mgのセレキシパグ) : 2×セレキシパグ (Upt ravi (登録商標)) 200 μgのフィルムコーティング錠。

・レジメンG (0.6 mgのセレキシパグ) : 3×セレキシパグ (Upt ravi (登録商標)) 200 μgのフィルムコーティング錠。

【0698】

コホート2の被験体は、0.2 mgと0.4 mg両方のセレキシパグ投与を受けた場合に、評価可能と見なされた。

【0699】

被験体は、最低8時間の一晩の断食後、1日目の朝に各レジメンを受けた。PKサンプルは、72時間の投与後に被験体から採取された。治験薬 (IMP) (すなわち、セレキシパグフィルムコーティング錠、化合物1の即時放出カプセル、および／または化合物1の放出調節錠剤) の各々の投与の間に、最低7日間の休薬期間があった。

【0700】

コホート1では、被験体は、連続した処置期間に連続方式でレジメンA、B、およびCを受けた。すべての先行するレジメンでIMPに耐えた被験体が治験を継続し、最終用量 (レジメンD) を受けた。IMPに耐えなかった被験体は、治験を完了したと見なされ、最終用量を受けなかった。

【0701】

コホート2では、被験体は、連続した処置期間に連続方式でレジメンEとFを受けた。すべての先行するレジメンでIMPに耐えた被験体が治験を継続し、最終用量 (レジメンG) を受けた。IMPに耐えなかった被験体は、治験を完了したと見なされ、最終用量を受けなかった。

【0702】

薬物動態評価：

静脈血サンプルを、定期的な時間間隔で採取した。化合物1とセレキシパグ元 (selexipag parent)、および活性代謝物に関する血漿濃度データを、適切な無隔壁の技術を使用して分析し、以下のパラメータの1つ以上の推定を得た：

- ・ Tlag
- ・ Tmax
- ・ Cmax
- ・ C12
- ・ C24
- ・ AUC (0-last)
- ・ AUC (0-inf)
- ・ AUC%extrap
- ・ lambda-z

10

20

30

40

50

・ $T_{1/2el}$

・ CL/F

・ F_{rel} : 基準としての 0.03mg の化合物 1 のカプセル剤と比較した、 0.06mg の化合物 1 の錠剤の相対生物学的利用能

【0703】

薬力学評価：

血小板凝集を、コホート 1 のレジメン C と随意のレジメン D、およびコホート 2 のレジメン F と場合によりレジメン G に関して評価した。

【0704】

以下の比較を、化合物 1 とセレキシパグに関して推定した：

・ 血小板凝集（ベースラインからの % 変化）対 時間。

・ 血小板凝集 対 血漿濃度。

・ 血小板凝集（ベースラインからの % 変化）に関する最大効果（ $Effect_{max}$ ）（ E_{max} ）と効果曲線下面積（ $AUEC$ ）。

【0705】

上記の薬物動態のパラメータの 1 つ以上を以下の時点の 1 つ以上で判定した：投与前および（投与後の時間を指す）： 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 8 、 10 、 12 、 16 、 20 、 24 、 36 、 48 、および 72 時間。

【0706】

上記の薬理学的パラメータの 1 つ以上を以下の時点の 1 つ以上で判定した：投与前および（投与後の時間を指す）： 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 8 、 10 、 12 、 16 、 20 、 24 、 36 、 48 、および 72 時間。

【0707】

薬物動態の結果から、放出調節錠剤が C_{max} を減少させ、かつ T_{max} を増加させた一方で、同様の全血漿濃度を実質的に維持したことを認めた。最も一般的な治療中の有害反応は、化合物 1 の単一用量漸増試験で見られたものと同様であった。

【0708】

化合物 1 の 0.06 、 0.12 、および 0.18mg の放出調節錠剤の単回経口投与の後、中間 T_{max} がおよそ $4 \sim 10$ 時間に生じた。幾何平均半減期は、全ての投与量レベルにわたっておよそ $19 \sim 23$ 時間であった。

【0709】

化合物 1 の放出調節錠剤の経口投与後の化合物 1 への全身曝露（ C_{max} と AUC ）は、投与量に比例した方式よりもわずかに高く増加した。

【0710】

24 時間の投与後の血漿濃度は、即時放出製剤と比較して化合物 1 の放出調節錠剤の製剤の投与後でより高く、増加は投与量増加に従っていた。

【0711】

投与量調節ピーク血漿曝露（ C_{max}/D ）測定は、即時放出製剤と比較して、放出調節製剤ではより低かった [$28.7 - 41.2\%$ の範囲の幾何平均比（ GMR ）]。投与量調節全血漿曝露（ AUC/D ）測定は、即時放出製剤と比較して、放出調節製剤では同程度～やや低い範囲であった（ GMR は $63.3 \sim 97.9\%$ の範囲）。個々の投与量調節ピーク血漿濃度（ C_{max} ）に基づく相対生物学的利用能は、即時放出力プセルよりも化合物 1 の放出調節錠剤製剤 0.06 、 0.12 、および 0.18mg では統計上有意に低かった。 $AUC(0-last)$ の個々の投与量調節比に基づく相対生物学的利用能は、化合物 1 の放出調節錠剤製剤 0.06 および 0.12mg よりも統計上有意により低く、他方で化合物 1 の放出調節錠剤製剤 0.18mg は、即時放出力プセル 0.03mg と比較して、同様の用量調節全曝露（ $AUC(0-last)$ ）を実証した。 $AUC(0-inf)$ の個々の用量調節比に基づく相対生物学的利用能は、 $AUC(0-last)$ に対する同様の傾向を示した。

【0712】

10

20

30

40

50

全体として、化合物 1 の放出調節錠剤製剤では、薬物曝露を拡大して C_{max} を最小にすることにより、1 日 1 回の投与に対して即時放出カプセル製剤よりも性能が改善された。

【0713】

B. 第 2 の非盲検の非無作為化薬物動態試験を健康な被験体に行った。絶食状態（コホート 1； $n=19$ ）または摂食状態（コホート 2、 $n=18$ ）の被験体は、25 日にわたって投与量を連続して漸増させながら化合物 1 の放出調節錠剤製剤を受けた（1 日 1 回の投与を 0.06 mg で開始し、個々の被験体の耐性に応じて、5 日おきにさらに 0.06 mg の投与量を漸増し、1 日 1 回最大 0.3 mg 漸増させることでゆっくり滴定した）。

【0714】

2 つのコホートは、1 コホートあたり 12 の評価可能な被験体のデータを保証するように登録された。

【0715】

各被験体は 5 日間にわたり放出調節化合物 1 を 1 日 1 回投与され、5 日おきに最大で 4 回連続して投与量を漸増した：

- ・レジメン A（ 0.06 mg の放出調節化合物 1）：5 日間、 $1 \times 0.06\text{ mg}$ の化合物 1 の放出調節錠剤。

- ・レジメン B（ 0.12 mg の放出調節化合物 1）：5 日間、 $2 \times 0.06\text{ mg}$ の化合物 1 の放出調節錠剤。

- ・レジメン C（ 0.18 mg の放出調節化合物 1）：5 日間、 $3 \times 0.06\text{ mg}$ の化合物 1 の放出調節錠剤。

- ・レジメン D（ 0.24 mg の放出調節化合物 1）：5 日間、 $4 \times 0.06\text{ mg}$ の化合物 1 の放出調節錠剤。

- ・レジメン E（ 0.30 mg の放出調節化合物 1）：5 日間、 $5 \times 0.06\text{ mg}$ の化合物 1 の放出調節錠剤。

【0716】

投与量に応じた血漿曝露測定を 1 日 1 回投与された放出調節錠剤製剤に関して観察し、投与量レベル全体に低いピーク値・トラフ値変動と、食物のわずかな効果を認めた。女性では、男性と比較して幾分高い平均プラズマ曝露測定が観察された。

【0717】

蓄積指数（5 日間の 0.60 mg の投与量）は、摂食状態と絶食状態の両方においておよそ 2.1 倍（ $AUC_{(0-24)}$ ）であった。摂食状態と絶食状態での曝露は、単回投与後および定常状態で同様であった。しかし T_{max} は摂食状態で遅延した。ピーク曝露は、男性被験体よりも女性被験体の方が有意に高く、定常状態での C_{max} は 42% より大きく増加した。しかし、定常状態での $AUC_{(0-24)}$ の差異には有意な増加を認めなかった。

【0718】

化合物 1 の放出調節錠剤製剤では、薬物曝露が拡大しピーク値・トラフ値変動が低い 1 日 1 回の投与を行うことにより、化合物 1 の即時放出カプセルとセレキシパグ即時放出錠剤の製剤の両方よりも薬物動態性能が改善した。

【0719】

実施例 8. 臨床試験

最大 9 週間の投与量滴定期間を含む、22 週間の無作為化二重盲検偽薬対照試験を行った。61 人の患者を、化合物 1 と偽薬へと 2:1 の比で無作為化した。右心カテーテル法（RHC）測定を、用量滴定期間の試験 1 日目前と 22 週目に得た。以下の数値を得て記録した：肺動脈圧（PAP）（収縮期、心拡張期、および平均）、心拍数（HR）、右房圧（RAP）、肺毛細管楔入圧（PCWP）、右室圧（RVP）と心拍出量（CO）、肺血管抵抗（PVR）、動脈と静脈血酸素飽和度（ F_{iO_2} ）（適用可能な場合）。全身血管抵抗（SVR）を血圧測定から推定した。6 分間歩行検査（6MWD）を、米国胸部学会発行のガイドラインの改訂版に従って行った。Am J Respir Crit Care Med 166:111-117, 2002 を参照。

【0720】

治験の主要評価項目は以下のとおりであった：a) 22週間の処置後のPVRにおけるベースラインからの変化、およびb) 22週間の処置後の6 MWDにおけるベースラインからの変化。

【0721】

化合物1を、0.01、0.02、0.03、0.04、0.10mgの各投与量強度のカプセルとして投与した。化合物1、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（Kolliphor（登録商標）RH40）NF、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）NF、およびコロイド状二酸化ケイ素NFを含む、液体で満ちたサイズ4のハードカプセルとして、この製剤を提供した。

10

【0722】

化合物1の出発投与量は1日2回、0.01mgであった。化合物1の投与量を患者の耐性に従って滴定した。初回量が耐えられた場合（1日2回0.01mg）、投与量を以下のように週に1回増やした：1日2回0.02mg、1日2回0.03mg、1日2回0.04mg、1日2回0.06mg、1日2回0.08mg、1日2回0.1mg、1日2回0.2mg、および1日2回0.3mg。耐性は保留にして、0.6mg（1日2回0.3mg）の可能な最大合計一日量へと投与量を随意に拡大した。用量が耐えられなかった場合、化合物1の投与量を以前のレベルに随意に減らした。1日2回の0.01mgの初回量が耐えられなかった場合、投与量を1日1回0.01mgに随意に減らした。化合物の1の1日おきの維持投与量を0.6mgまで滴定し、最も一般的な投与量は0.4mgであった。化合物1の最高投与量レベルでのC_{max}の散布図を図16にて提供する。

20

【0723】

スクリーニングの開始に先立って投与量が少なくとも3か月間安定したままである場合にのみ、被験体は付随する疾患特異的な経口PAH治療薬を受けた。この治療薬は下記から成った：PDE-5阻害剤とsGC刺激剤を含む、ERA、および／またはNO経路に作用する薬剤。被験体は、治験期間中、同じ投与量とレジメンでこれらの薬物治療を継続するように指示された。

【0724】

被験体がスクリーニングに先立って1か月間安定した投与量を受け、および治験期間を通じて投与量が同じままであれば、PAHに影響を及ぼし得る以下の治療薬の使用も認められた：血管拡張薬（カルシウム遮断薬を含む）、ジゴキシン、スピロノラクトン、レーアルギニン補給。

30

【0725】

被験体の安全を守るために、必要であればスピロノラクトンとジゴキシンの投与量を維持するか、または減らした。1日目より前の月、および比較試験中は、投与量の増加は認められなかった。

【0726】

治験全体にわたって、臨床的に指示されるように利尿薬を処方した。

【0727】

付加的に、被験体が任意のベースラインまたは治験関連の効果評価の48時間以内に投与を受けていない限り、勃起障害（ED）に必要なとされるPDE-5阻害剤の使用が認められた。加えて、被験体は、EDのために、1か月あたり8つのシルデナフィル錠剤、6つのバルデナフィル、または4つのタダラフィル錠剤より多くを摂取してはなかった。

40

【0728】

安全性または耐用性の問題により処置を中止した場合、プロスタサイクリンまたはプロスタサイクリン類似体の事前投与は認められなかった。加えて、スクリーニングの1か月以内の静脈内変力物質は認められなかった。

【0729】

全ての被験体は、PAH疾患に特異的な薬物治療を摂取していた。大部分の被験体は、

50

PAHの処置のために、治験中にERAまたはPDE-5阻害剤を摂取していた。大半の被験体は、治験中に支持療法を受けていた。

【0730】

化合物1の血漿レベルを、投与前と投与後4時間との両方で測定した。経時的な化合物1の平均濃度を図15に示す。投与前および投与後4時間の平均血漿濃度は、9週間の投与量滴定期間中に上昇し続けた。その後、平均定常状態の投与前および投与後4時間の血漿濃度は、13週間間の維持期間を通じて維持された。全体として、化合物1の観察された投与前および投与後4時間の平均血漿レベルは、同じ投与量レジメンを投与した場合に健康なヒト被験体で事前に観察されたものと同様であることが明らかになる。

【0731】

化合物1は、偽薬と比較して、肺血管抵抗(PVR)においてベースラインからの統計上有意味な変化を伴う主要評価項目を達成した。化合物1はまた、6分間歩行検査(6MWD)において数値的改善を実証した。化合物1の投与後4時間の血漿濃度と、PVRおよび6MWDにおけるベースラインからのパーセント変化との間には、強い正相関があった。偽薬($p=0.02$)を受ける患者の $0.7 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ のPVRにおける増加と比較して、化合物1を受ける患者では、PVRがベースラインから22週目まで $163.9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ 減少した。PVR変化率と化合物1の投与量との間に有意な相関はなかった。22週間の治験期間にわたり、化合物1の血漿レベルとPVRの改善との間に有意な相関があった(図17; $p=0.004$)。

【0732】

最小二乗法は、6MWDが化合物1では36.2m増加し、一方で偽薬群では29.4m増加したことを示すが、これは有意に異なるものではなかった。化合物1の血漿レベルと6MWDの改善との間に有意な相関があった(図18; $p=0.0037$)。

【0733】

化合物1と偽薬を比較すると、化合物1で処置した患者では、ベースラインから22週目までBNPの平均は数値的に大きく減少したが、この差異は有意に異なるものではなかった。化合物1の血漿レベルとBNPの改善との間に有意な相関があった(図19; $p=0.047$)。

【0734】

治験で観察された有害事象は、PAHの処置のための他のプロスタサイクリン処置と調和していた。化合物1を受ける患者の維持投与量の分布は以下のとおりだった: 0.02 mg ($n=1$)、0.03 mg ($n=1$)、0.04 mg ($n=0$)、0.06 mg ($n=3$)、0.08 mg ($n=3$)、0.12 mg ($n=5$)、0.16 mg ($n=4$)、0.2 mg ($n=6$)、0.4 mg ($n=12$)、および0.6 mg ($n=5$)。

【0735】

実施例9. 臨床試験

化合物1を用いた無作為化二重盲検偽薬比較試験を行う。被験体を、化合物1を受ける群と偽薬を受ける群とに1:1の比率で無作為化し、適用可能な場合、付加的に標準ケアまたはPAH特異的基礎療法を行う。

【0736】

1日目、治験薬(IMP)(無作為化に従い、化合物1または偽薬)の投与を、処置の最初の1週間にわたり1日1回0.05 mgの投与量で開始する。16週間の投与量滴定期間の各週の間に、IMPの投与量を、1日1回0.05 mg~0.8 mg漸増させ、または、最高耐量が達成されるまで増加させる。

【0737】

IMPの最高耐量が16週目より前に達成されれば、被験体は投与量滴定期間が完了するまでその投与量を受け続ける。IMPの投与量の減少(0.05 mgの漸増における)は、AEを管理し、かつ最高耐量を達成するために投与量滴定期間中にいつでも認められる。バックグラウンドPAH治療(レジメンおよび投与量)は、投与量滴定期間にわたり安定したままでなければならない。

10

20

30

40

50

【0738】

投与量滴定期間中の最高耐量が0.8mg未満である被験体、および1日1回0.8mgに到達しなかった被験体では、IMPの投与量のさらなる増加（1週間あたり0.05mgの漸増における）が、処置期間中（1日1回1.45mgの最大投与量になるまで）認められる。IMP投与量の増加は、プロトコルに特異的な効果評価前6週間以内に認められる。IMP投与量の減少は、耐容性およびAEを管理するために処置期間中にいつでも認められる。

【0739】

治験への登録が認められる包含基準として、以下が挙げられる：

・以下のサブグループのうち1つに分類される徴候的なWHO Group 1 PAHと診断されている：

- 突発性肺高血圧症（IPAH）；
- 遺伝性肺高血圧症（HPAH）；
- 合法薬物、化学製品、および毒素への事前の曝露に基づき薬物および毒素により誘発されたPAH

○ 以下に関連するPAH：

■結合組織疾患（CTD）

■ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症

■先天性系統動脈肺動脈吻合（スクリーニングの少なくとも1年前に外科的矯正を受けたに違いない）

・WHO／ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類Ⅰ～Ⅳの機能的症状。

・PAHに特異的なバックグラウンド治療を受けている場合、被験体は、エンドセリン受容体アンタゴニスト（ERA）および／または一酸化窒素（NO）経路に作用する薬剤、ホスホジエステラーゼタイプ5（PDE5）阻害剤、または可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激物質のいずれかによる安定した治療を受けている。

・2つの連続する検査上で6MWDが ≥ 50 メートルである。

・被験体がPAHに影響を及ぼし得る次の併用薬を摂取している場合、被験体は、スクリーニング開始前少なくとも30日間安定した投与を受け、投与量は試験全体にわたり維持されねばならない。

○ 血管拡張薬（カルシウムチャネル遮断薬、ジゴキシン、またはL-アルギニン補充を含む）；

○ 被験体が抗凝固剤を摂取している場合、抗凝血状態は、スクリーニング開始前少なくとも30日間、治療範囲に維持され／安定しなければならない

【0740】

治験への登録が認められる除外基準として、以下が挙げられる：スクリーニング前30日以内の、レボシメンタン、ドーパミン、ドブタミン、ドーベキサミン、エピネフリン、イソプレナリン（イソプロテレノール）、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、ミルリノン、またはアムリノンを含むがこれらに限定されない静脈内（i.v.）変力物質の使用。

【0741】

治験薬（IMP）（すなわち、化合物1およびマッチング偽薬）は、経口投与用の0.05、0.25、および0.4mgの拡張放出（XR）錠剤として提供される。

【0742】

IMPの出発投与量は、1週間にわたり1日1回0.05mgである。16週間の投与量滴定期間の間に、IMPの増量滴定は、各週で1日1回0.05mg～0.8mgで、または、最高耐量が達成されるまで生じる。IMPの投与量は、研究者の判断に応じて処置期間中にさらに増加されてもよい（1日1回を最大1.45mgまで）。

【0743】

主要エンドポイントは、無作為化された被験体における無作為化から、以下を含む最初に判断を下した臨床的不全事象までの時間（日）である：

10

20

30

40

50

- ・死亡（全原因）
- ・以下のいずれかの結果としてのP A H悪化に対する入院：
 - P A Hおよび／または右心不全に直接関連する臨床症状により引き起こされる非選択的な入院；
 - 静脈内利尿薬の必要性；
 - 肺および／または心臓移植；
 - 心房中隔欠損作成；
 - プロスタサイクリンによる非経口（静脈内注入または皮下注射）治療の開始；
- ・以下のように規定される疾患進行：
 - 右心不全の症状の悪化、および、P A H疾患に特異的な治療薬の投与量または長期酸素療法の開始（長期使用を意図して＞24時間にわたり酸素を必要とする）の追加または増加；または
 - 2回連続の訪問時に実施される6 MWDの少なくとも2回の評価における6 MWDの悪化、およびW H O機能的分類I／II／IIIを持つ被験体に対するW H O機能的分類の悪化。
- ・以下のように規定される不十分な長期臨床反応：
 - 少なくとも6か月間にわたり無作為化処置を受ける；および
 - 2回連続の訪問時に6 MWDがベースラインから少なくとも10%または20メートル改善しない；および
 - W H O機能的分類の状態を維持も改善もできない。

10

20

【0744】

二次評価項目として以下が挙げられる：

- ・ N末端プロb型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）におけるベースラインからの変化
- ・ トラフ（すなわち、IMPの投与前）にて測定された6 MWDにおけるベースラインからの変化
- ・ W H O機能的分類におけるベースラインからの変化
- ・ 治験期間中の全原因の入院までの時間
- ・ 治験期間中の全原因の死亡までの時間
- ・ 6 MWDの評価後の心拍数回復測定におけるベースラインからの変化
- ・ （規定時点での）以下のうち3つ、2つ、1つを達成する、またはいずれも達成しない被験体の比率におけるベースラインからの変化：
 - ・ NT-proBNPレベル＜300 pg/mL
 - ・ 6 MWD＞440メートル
 - ・ W H O機能的分類II以上の状態
- ・ （規定時点での）REVEALリスクスコアにおけるベースラインからの変化
- ・ HRQoL測定におけるベースラインからの変化（確認された場合）。

30

【0745】

薬物動態（PK）評価のための血漿サンプルを、1日目（ベースライン）、および治験訪問が終わるまで各臨床訪問時に採取する。

40

【0746】

実施例10．臨床試験

化合物1を用いた多中心無作為化二重盲検偽薬比較試験を行う。

【0747】

1日目、治験薬（IMP）（無作為化に従い、化合物1または偽薬）の投与を、処置の最初の1週間にわたり1日1回0.05mgの投与量で開始する。16週間の投与量滴定期間の各週の間に、IMPの投与量を、1日1回0.05mg～0.8mg漸増させ、または、最高耐量が達成されるまで増加させる。

【0748】

IMPの最高耐量が16週目より前に達成されれば、被験体は投与量滴定期間が完了す

50

るまでその投与量を受け続ける。IMPの投与量の減少（0.05mgの漸増における）は、AEを管理し、かつ最高耐量を達成するために投与量滴定期間中にいつでも認められる。バックグラウンドPAH治療（レジメンおよび投与量）は、投与量滴定期間にわたり安定したままでなければならない。

【0749】

処置期間中に、22週目までにIMP投与量のさらなる増加を実施してもよい。

【0750】

包含基準として以下が挙げられる：

・以下のサブグループのうち1つに分類される徴候的なWHO Group 1 PAHと診断されている：

- 突発性肺高血圧症（IPAH）；
- 遺伝性肺高血圧症（HPAH）；
- 合法薬物、化学製品、および毒素への事前の曝露に基づき薬物および毒素により誘発されたPAH

○ 以下に関連するPAH：

■結合組織疾患（CTD）

■ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症

■先天性系統動脈肺動脈吻合（スクリーニングの少なくとも1年前に外科的矯正を受けたに違いない）

・WHO／ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類II～IVの機能的症状。

・PAH疾患に特異的治療（すなわち、一酸化窒素、エンドセリン受容体アンタゴニスト、PDE-5阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質、またはプロスタサイクリン受容体アゴニスト）を受けていない。心臓カテーテル中に急性血管拡張試験のための一酸化窒素またはプロスタサイクリンを以前に使用したことがある。

・2つの連続する検査上で6MWDが ≥ 50 メートルである。

・被験体がPAHに影響を及ぼし得る次の併用薬を摂取している場合、被験体は、スクリーニング開始前少なくとも30日間安定した投与を受け、投与量は試験全体にわたり維持されなければならない。

○ 血管拡張薬（カルシウムチャネル遮断薬、ジゴキシン、またはL-アルギニン補充を含む）；

○ 被験体が抗凝固剤を摂取している場合、抗凝血状態は、スクリーニング開始前少なくとも30日間、治療範囲に維持され／安定しなければならない

【0751】

除外基準として以下が挙げられる：スクリーニング前30日以内の、レボシメندان、ドーパミン、ドブタミン、ドーペキサミン、エピネフリン、イソプレナリン（イソプロテレノール）、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、ミルリノン、またはアムリノンを含むがこれらに限定されない静脈内（i.v.）変力物質の使用。

【0752】

IMP（すなわち、化合物1およびマッチング偽薬）は、経口投与用の0.05、0.25、および0.4mgの拡張放出（XR）錠剤として提供される。投与量滴定期間中、IMPの出発投与量は、1週間にわたり1日1回0.05mgである。IMPの増量滴定は、各週で1日1回0.05mg～0.8mgで、または、最高耐量が達成されるまで生じる。

【0753】

計画された処置の全期間は、（アンブリセンタンおよびタダラフィルでは）4週間の実行期間、16週間の滴定期間、および12週間の処置期間を含めて32週間である。

【0754】

CPEPパラメータの評価、右心カテーテル法（RHC）中の血行動態の測定、NT-proBNPの測定、WHO／NYHA機能的分類の評価、6MWDの測定、および、SF-36およびPAH症状と影響（PAH-Symptoms and Impact）（

10

20

30

40

50

PAH-SYMPACTR) のアンケートを用いた HRQoL 測定の評価により、効果を評価する。第 1 の事象までの時間は、試験中すべての無作為化被験体にて評価される。

【0755】

評価項目は、処置の 28 週間後のピーク VO₂ におけるベースラインからの変化である。他の評価項目として以下が挙げられる：

・以下のパラメータにおけるベースラインから 28 週目までの変化：

- PVR
- NT-proBNP
- VE/VC O₂ 勾配
- 6MWD
- WHO/NYHA 機能的分類
- 第 1 の全原因入院までの時間
- 第 1 のプロトコルに規定された臨床的不全事象までの時間
- PAH-SYMPACT (登録商標) の変化

【0756】

探索的評価項目として以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない：

○ ピーク VO₂ および VE/VC O₂ の勾配基準に対するリスクカテゴリーの改善を伴う被験体の比率 (肺高血圧症の診断および処置に関する欧州心臓病学会 [ESC] / 欧州呼吸器学会 [ERS] のガイドラインに規定)

- 血漿濃度と CPE T パラメータおよび 6MWD における改善との相関
- 6MWD の評価後の心拍数回復 (HHR) 測定におけるベースラインからの変化
- REVEAL リスクスコアにおける変化
- 以下のうち 3 つ、2 つ、1 つを達成する、またはいずれも達成しない被験体の比率：
 - ・ NT-proBNP レベル < 300 pg/mL
 - ・ 6MWD > 440 メートル
 - ・ WHO 機能的分類 II 以上の状態
- 肺高血圧症の診断および処置に関する ESC/ERS ガイドラインに従う PAH に関するリスクカテゴリーにおける変化を伴う被験体の比率
- 付加的な CPE T パラメータにおけるベースラインから 28 週目までの変化
- 付加的な RHC パラメータにおけるベースラインから 28 週目までの変化

【0757】

薬物動態 (PK) 評価のための血漿サンプルを、1 日目の投与前と投与後、16 週目、および 28 週目に採取する。

【0758】

本明細書に記載される例示的实施例に対する様々な改変、追加、および置換は、本発明の趣旨から逸脱することなく行うことができ、したがって本発明の範囲内にあると考慮されることが、当業者により認識されるであろう。

10

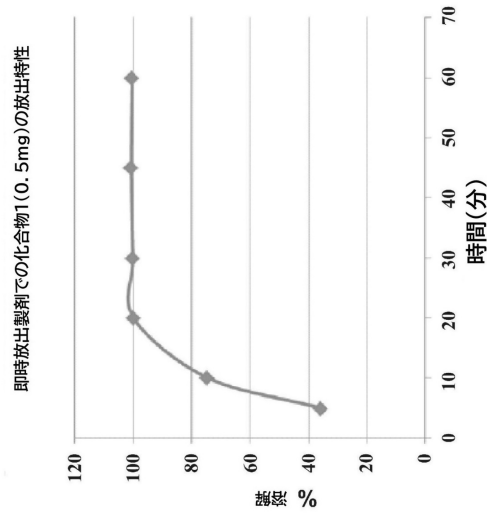
20

30

40

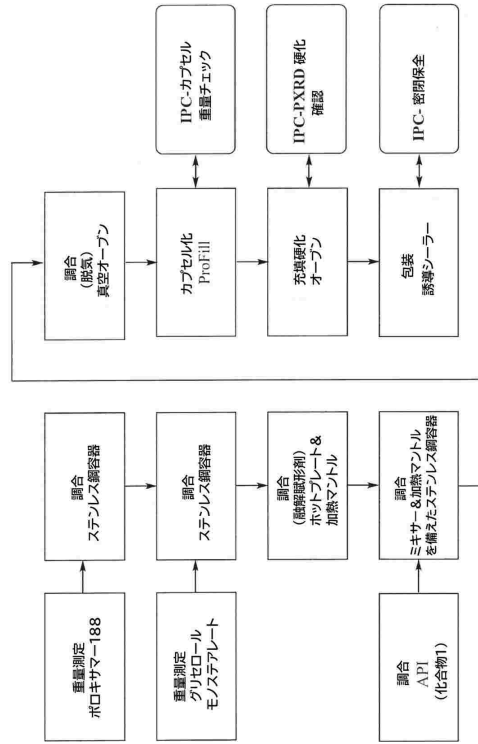
50

【図面】
【図 1】



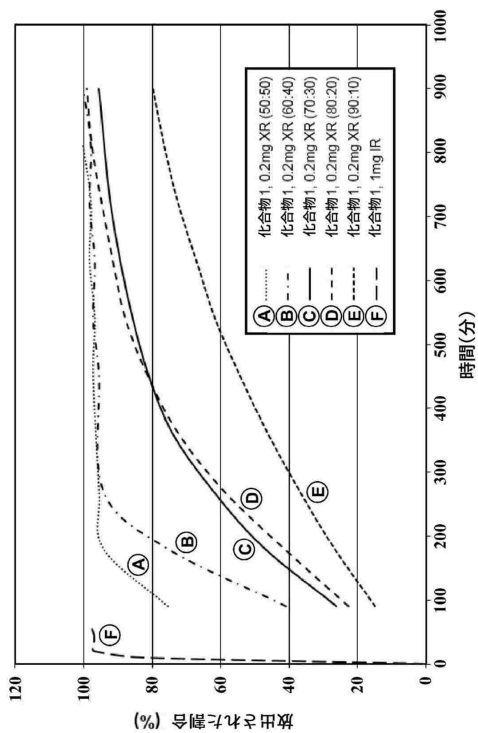
【図 2】

化合物1 (フローチャート中の「API」) を含む放出調節組成物を製造するためのプロセスの例のフローチャート



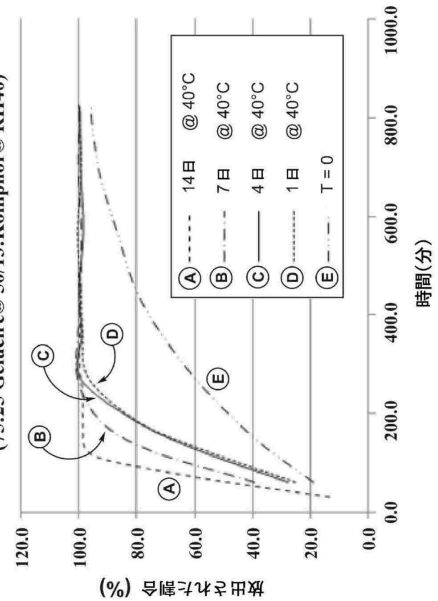
【図 3】

50:50から90:10で変動する Gelucire® 50/13:Kolliphor® RH40 の比を有する、化合物1を含むカプセルの溶解特性 (即時放出 (IR) 組成物特性 (左端のプロット) がさらに、比較用に示される)



【図 4】

様々な貯蔵時間で、75:25の比で Gelucire® 50/13:Kolliphor® RH40 を有する、化合物1を含むカプセルの溶解特性 (75:25 Gelucire® 50/13:Kolliphor® RH40) 化合物 1, 0.02 mg XR カプセル



10

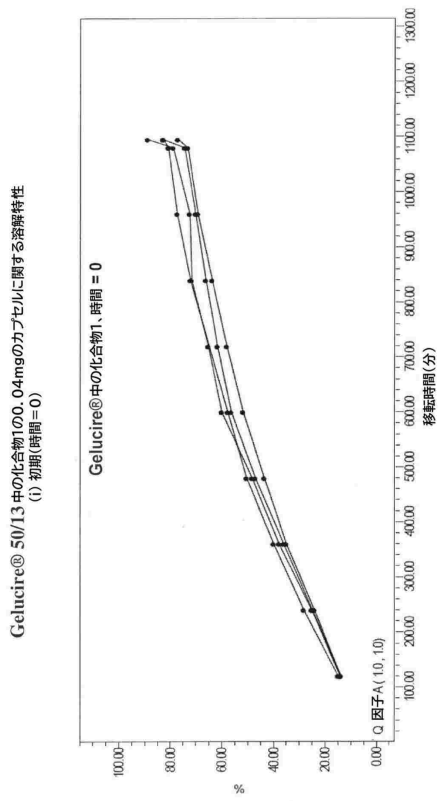
20

30

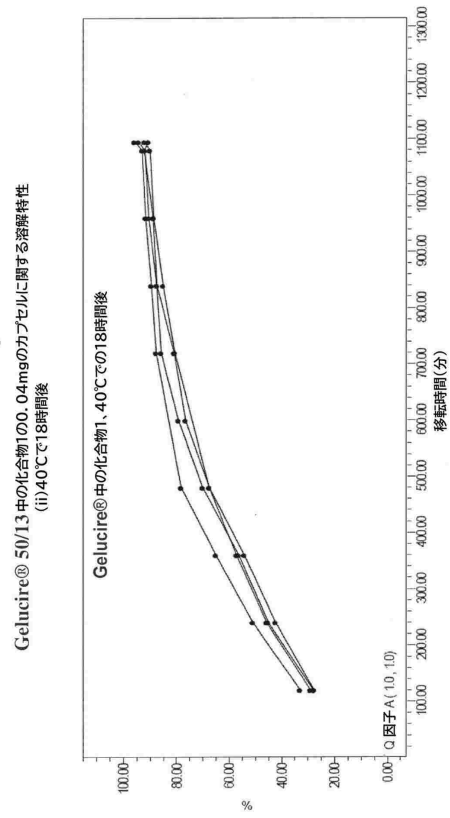
40

50

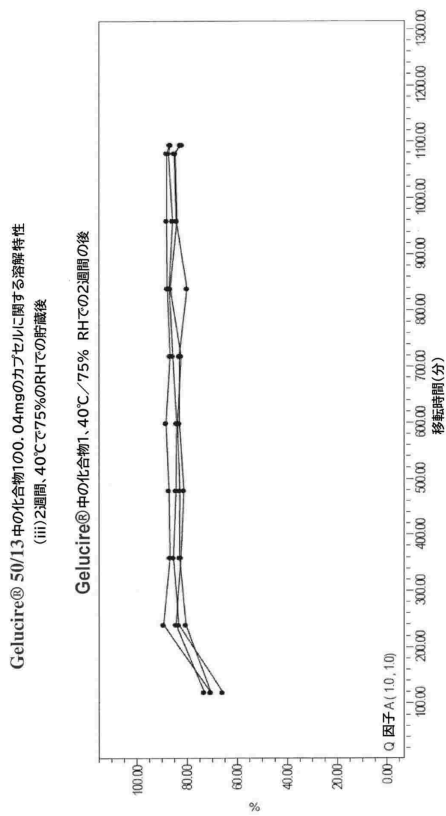
【図 5 A】



【図 5 B】

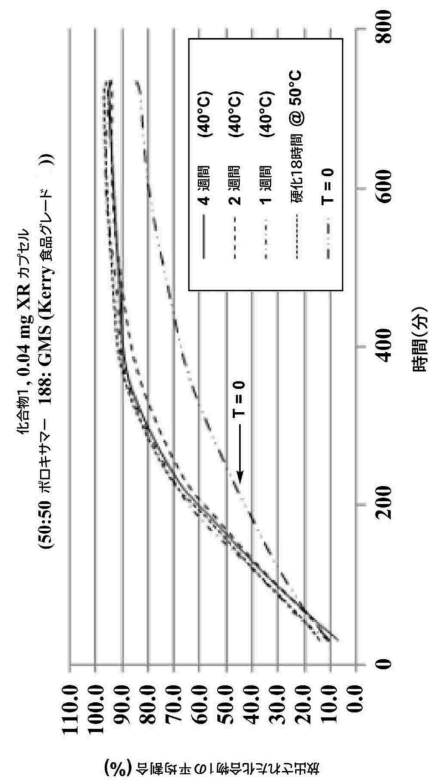


【図 5 C】



【図 6】

50:50のポリキマー-188と食品グレードのGMSの化合物1を含むカプセルの溶解特性
(i) 未硬化(図ではT=0)、(ii) 50°Cで18時間の硬化後、(iii) 50°Cで75%のRHでの貯蔵後、
(iv) 硬化後2週間の40°Cで75%のRHでの貯蔵後、および(v) 硬化後4週間の40°Cで75%のRHでの貯蔵後



10

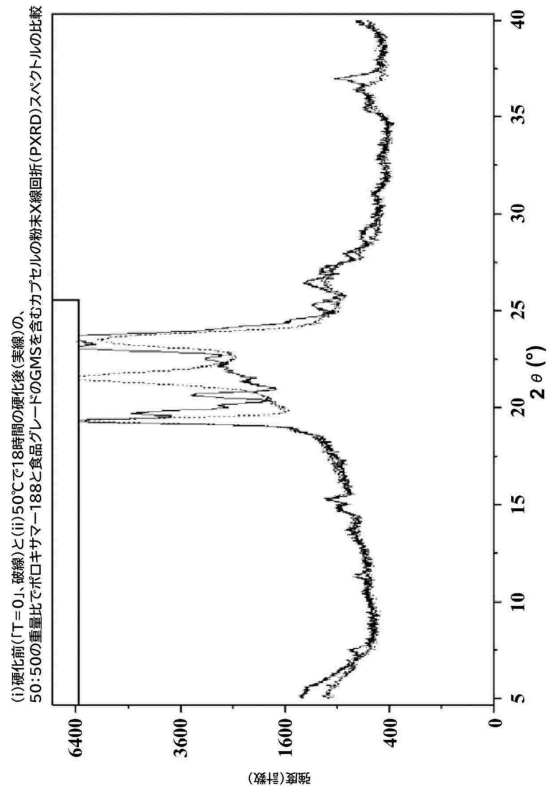
20

30

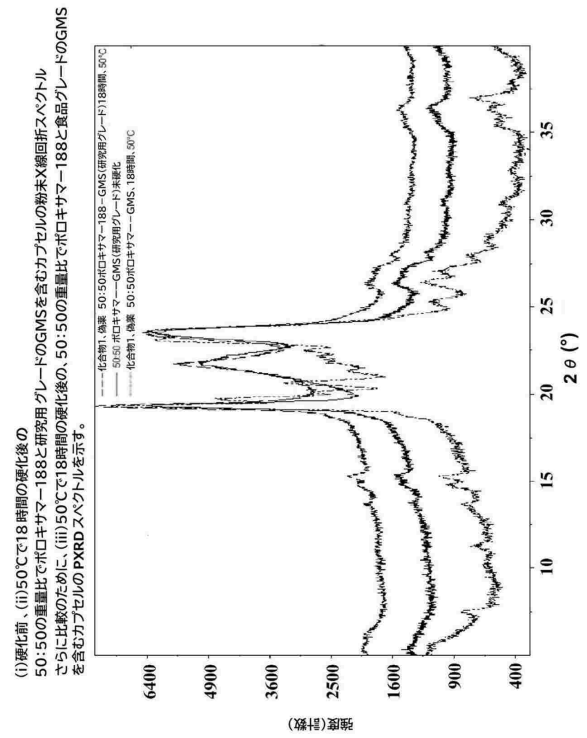
40

50

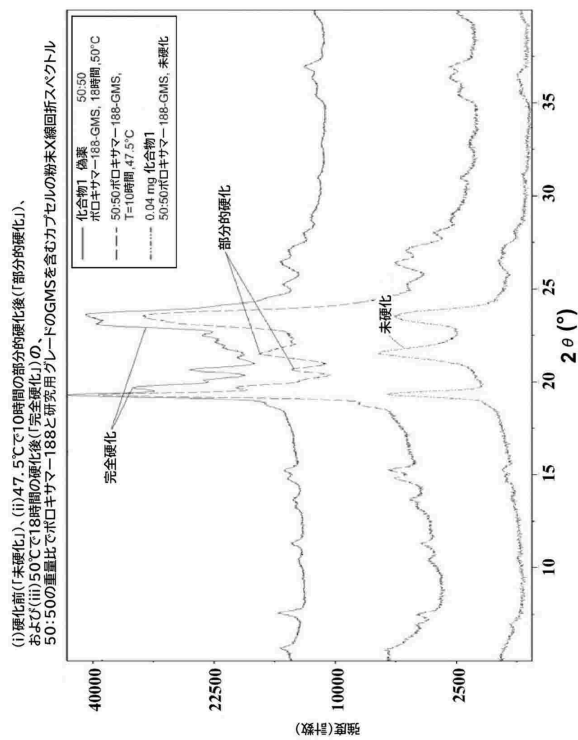
【図 7 A】



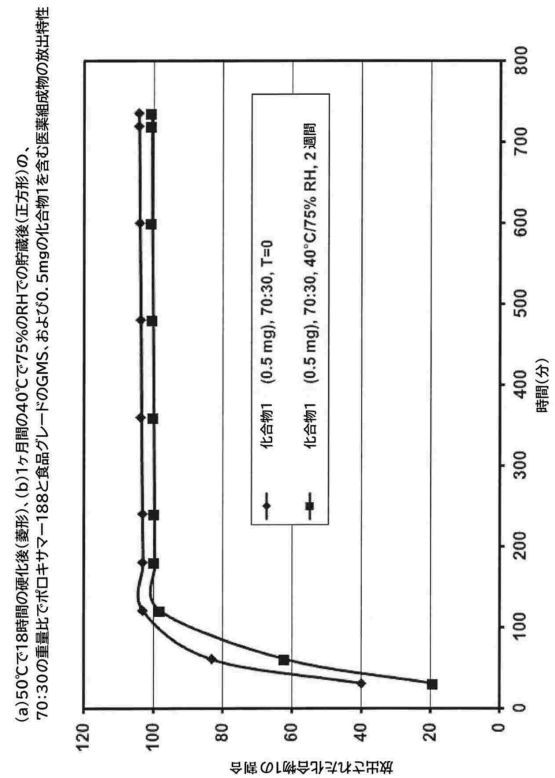
【図 7 B】



【図 7 C】



【図 8】



10

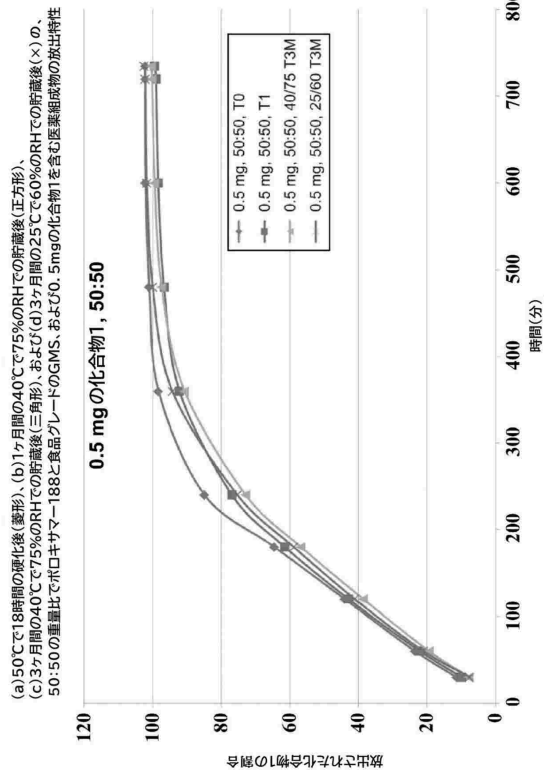
20

30

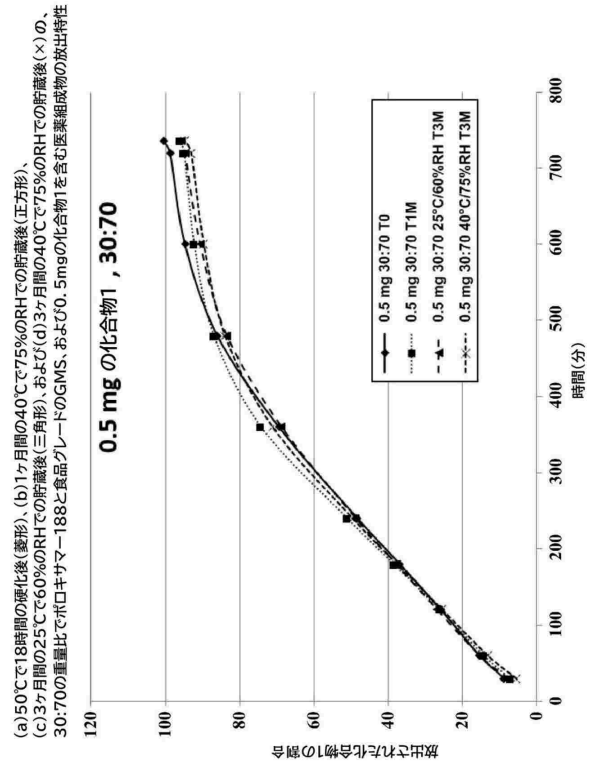
40

50

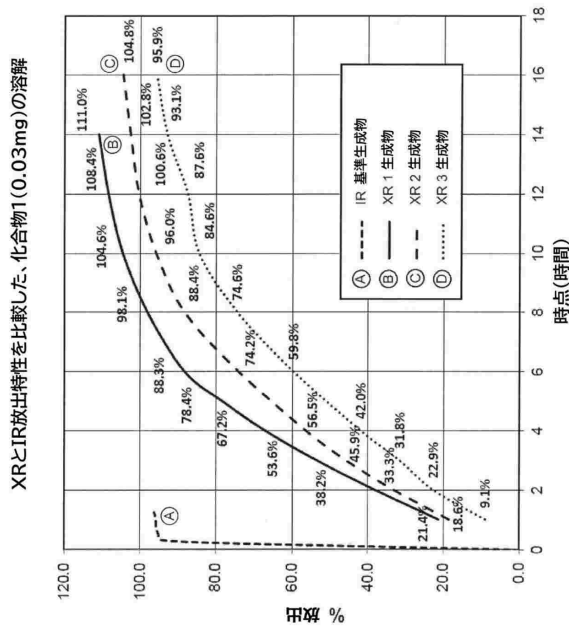
【図 9】



【図 10】

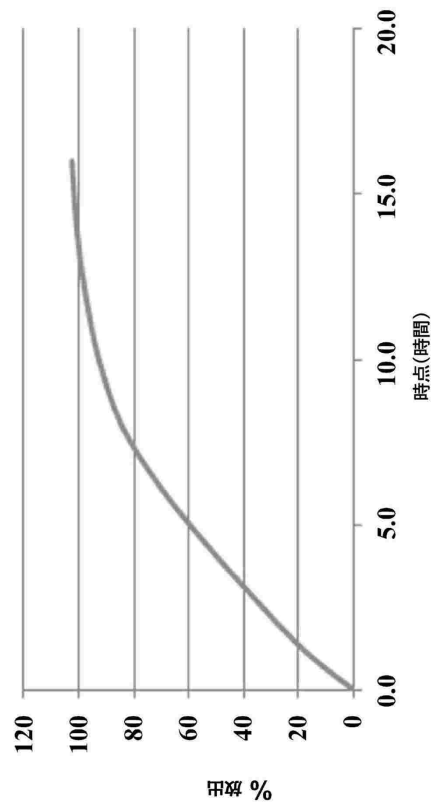


【図 11 A】

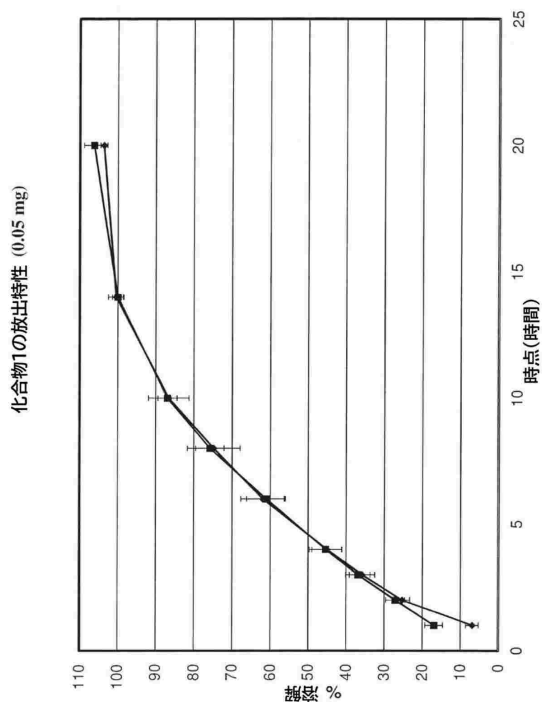


【図 11 B】

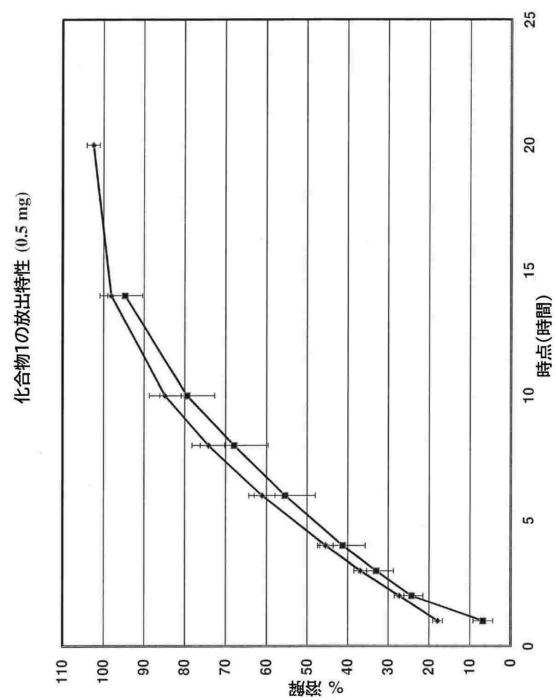
30:70でポロキサマー188と食品グレードのGMSを含む組成物に対する
化合物1の放出特性 (0.12 mg)



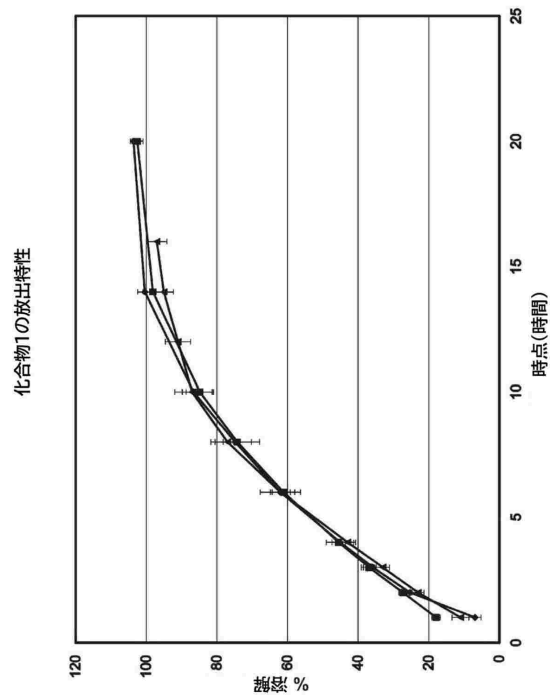
【図 1 2】



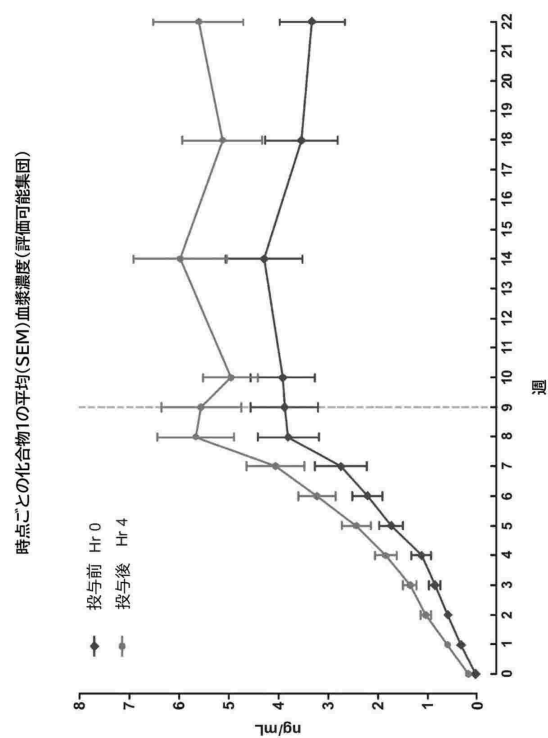
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

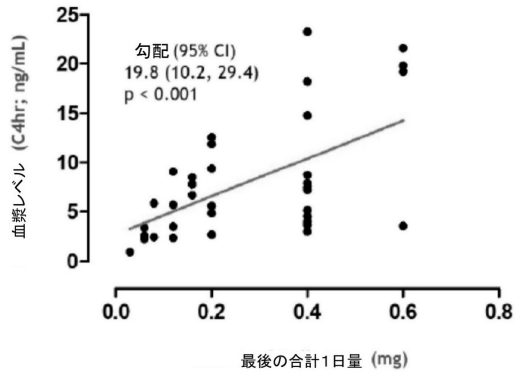
20

30

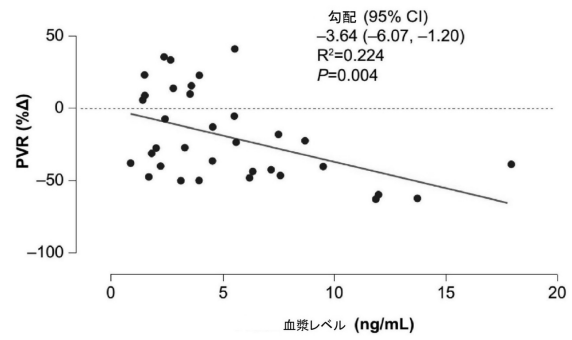
40

50

【図 16】

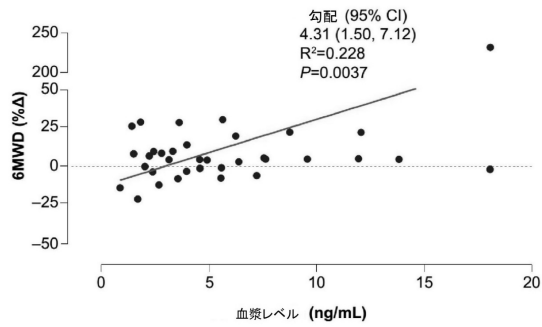


【図 17】

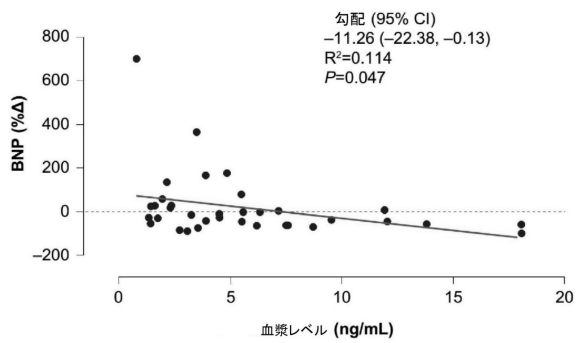


10

【図 18】



【図 19】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/28
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14

(56)参考文献 国際公開第2018/160882 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)