

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6391674号
(P6391674)

(45) 発行日 平成30年9月19日(2018.9.19)

(24) 登録日 平成30年8月31日(2018.8.31)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/513	(2006.01)
A 61 K 31/536	(2006.01)
A 61 P 31/18	(2006.01)
A 61 P 31/12	(2006.01)
	A 61 K 31/506
	A 61 K 31/513
	A 61 K 31/536
	A 61 P 31/18
	A 61 P 31/12

請求項の数 43 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-514093 (P2016-514093)
(86) (22) 出願日	平成26年5月15日 (2014.5.15)
(65) 公表番号	特表2016-518452 (P2016-518452A)
(43) 公表日	平成28年6月23日 (2016.6.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/038211
(87) 國際公開番号	W02014/186581
(87) 國際公開日	平成26年11月20日 (2014.11.20)
審査請求日	平成29年4月19日 (2017.4.19)
(31) 優先権主張番号	61/823,766
(32) 優先日	平成25年5月15日 (2013.5.15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515212633 トピラ セラピューティクス, インコ ポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, ゲ ートウェイ ブールバード 701, ス イート 300
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】セニクリビロック組成物並びにその製造及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

セニクリビロックメシレート及びフマル酸を含む固体医薬組成物。

【請求項 2】

フマル酸に対するセニクリビロックメシレートの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 7 : 10 から約 10 : 7 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

フマル酸に対するセニクリビロックメシレートの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 8 : 10 から約 10 : 8 である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

フマル酸が、組成物の重量基準で、約 15 % から約 40 % の量で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

セニクリビロックメシレートが、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 15 % から約 40 % の量で存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

1 種または複数のフィラーをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

10

20

1種または複数のフィラーが、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

1種または複数のフィラーが微結晶セルロースである、請求項6または7に記載の組成物。

【請求項 9】

セニクリビロックメシレートに対する1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約25:10から約10:8である、請求項6～8のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項 10】

セニクリビロックメシレートに対する1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約20:10から約10:10である、請求項6～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

1種または複数の崩壊剤をさらに含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

1種または複数の崩壊剤が、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される、請求項11に記載の組成物。

20

【請求項 13】

1種または複数の崩壊剤が架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項11または12に記載の組成物。

【請求項 14】

セニクリビロックメシレートに対する1種または複数の崩壊剤の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約10:100から約30:100である、請求項11～13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 15】

1種または複数の潤滑剤をさらに含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項 16】

1種または複数の潤滑剤が、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

1種または複数の潤滑剤が、組成物の重量基準で、約0.25%から約5%の量で存在する、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項 18】

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40～約6週間曝露した後、組成物が約4重量%以下の含水量を有する、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項 19】

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40～約12週間曝露した後、組成物が約2.5%以下の総不純物及び分解物レベルを有する、請求項1～18のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 20】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤をさらに含む、請求項1～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 21】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、CCR5受容体アンタゴニスト、侵

50

入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害剤から選択される1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン、ベビリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタット ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン及びドルテグラビルから選択される、請求項20または21に記載の組成物。

【請求項23】

セニクリビロックメシレート及びフマル酸並びにラミブジンを含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

エファビレンツをさらに含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

組成が表3aまたは表3bのものである、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】

組成が表18、19、20、21、22、23または24のものである、請求項23に記載の組成物。

【請求項27】

組成が表28または29のものである、請求項24に記載の組成物。

【請求項28】

請求項1～27のいずれか1項に記載の組成物を含む医薬製剤。

【請求項29】

製剤中の組成物が顆粒、カプセル、小袋、または錠剤の形態である、請求項28に記載の製剤。

【請求項30】

1種または複数の医薬的に不活性な成分をさらに含む、請求項28または29に記載の製剤。

【請求項31】

処方が表3a、36、18、19、20、21、22、23、24、28または29のものである、請求項28～30のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項32】

請求項1～27のいずれか1項に記載の組成物、または請求項28～31のいずれか1項に記載の製剤の調製方法であって、

セニクリビロックメシレートとフマル酸を混合して、混合物を形成することと、

前記混合物を乾式造粒することを含む、前記方法。

【請求項33】

1種または複数の

フィラー；

崩壊剤；および／または

潤滑剤

をセニクリビロックメシレート及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

乾式造粒した混合物を錠剤に圧縮すること；または

10

20

30

40

50

乾式造粒した混合物でカプセルを充填すること
をさらに含む、請求項3 2または3 3に記載の方法。

【請求項 3 5】

乾式造粒した混合物を1種または複数の顆粒外物質と混合することをさらに含む、請求項3 2～3 4のいずれか1項に記載の方法であって、前記顆粒外物質が1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤である、方法。

【請求項 3 6】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬、あるいは1種または複数の免疫系抑制剤である、請求項3 5に記載の方法。

【請求項 3 7】

1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬が、CCR5受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害剤から選択される、請求項3 6に記載の方法。

【請求項 3 8】

1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬が、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン、ベピリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタット・ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン及びドルテグラビルから選択される、請求項3 6または3 7に記載の方法。

【請求項 3 9】

追加的な医薬的に活性な薬剤がラミブジンである、請求項3 6に記載の方法。

【請求項 4 0】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、ラミブジン及びエファビレンツである、請求項3 6に記載の方法。

【請求項 4 1】

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、シクロスボリン、タクロリムス、ブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン及び抗リンパ球グロブリンから成る群から選択される、請求項3 5または3 7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 2】

ウイルス感染症、レトロウイルス感染症、肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、肉腫ウイルス、炎症、移植片対宿主疾患、糖尿病性炎症、心血管炎症、線維症またはその予防から選択される疾患、状態または障害の治療のための医薬の製造における、セニクリビロックメシレートを含む、請求項1～2 7のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【請求項 4 3】

対象の疾患、状態または障害の治療における使用のための、請求項1～2 7のいずれか1項に記載の組成物、または請求項2 8～3 1のいずれか1項に記載の製剤であって、前記疾患、状態または障害は、ウイルス感染症、レトロウイルス感染症、肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、肉腫ウイルス、炎症、移植片対宿主疾患、糖尿病性炎症、心血管炎症、線維症またはその予防から選択される、組成物または製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、すべての目的のためにその内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2013年5月15日に出願され、「セニクリビロック組成物並びにその製造及び使用方法」と題するU.S.特許仮出願第61/823,766号に対する優先権の利益

10

20

30

40

50

を主張する。

【0002】

背景

技術分野

本開示は、セニクリビロックまたはその塩を含む医薬組成物、その調製方法、及び疾患または状態、特にヒト免疫不全ウイルス（HIV）などのウイルス性疾患の治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

セニクリビロックは、（S, E）-8-（4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル）-1-（2-メチルプロピル）-N-（4-（（（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル）スルフィニル）フェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]アゾシン-5-カルボキサミドの一般名であり、その化学構造を図1に示す。セニクリビロックは、ウイルス性疾患、例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）などのレトロウイルスに対して有効であり得る、弱塩基性及び難水溶性の薬物である。しかし、既知のセニクリビロック組成物に付随するバイオアベイラビリティ及び安定性の問題のために、セニクリビロックの臨床的使用は制限され得る。その上、現在のセニクリビロック製剤は、1日量のセニクリビロックを単一錠剤に収容することができず、そのため、対象は、十分な治療効果を得るために複数の錠剤を服用する必要がある。したがって、セニクリビロックを含む新規の組成物及び製剤が、そうした組成物及び製剤の関連する製造及び使用方法とともに、必要とされる。本発明は、これらの必要性のいくつかに対処し、他の関連した利点を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

本開示は、数ある中でも、特に、単一の活性薬剤としてまたは複数の活性薬剤の1つとしてセニクリビロックを含む医薬組成物、その調製方法、及び疾患または状態、特に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）などのウイルス性疾患の治療におけるその使用を提供する。ある種の実施形態では、本組成物は固形剤型である。ある種の実施形態では、本組成物は経口組成物である。

【0005】

一実施形態では、組成物のセニクリビロックまたはその塩とフマル酸が提供される。ある種の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩はセニクリビロックメシレートである。

【0006】

さらなる実施形態では、フマル酸に対するセニクリビロックまたはその塩の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約7:10から約10:7、例えば、約8:10から約10:8、約9:10から約10:9、または約95:100から約100:95である。

【0007】

他のさらなる実施形態では、フマル酸は、組成物の重量基準で、約15%から約40%、例えば、約20%から約30%または約25%の量で存在する。

【0008】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約15%から約40%、例えば、約20%から約30%または約25%の量で存在する。

【0009】

他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の医薬的に不活性な成分、例えば、医薬的に許容可能な適切な賦形剤、例えば、フィラー、崩壊剤、潤滑剤などを含む。

【0010】

他のさらなる実施形態では、組成物は1種または複数のフィラーを含む。より具体的な実施形態では、1種または複数のフィラーは、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数のフィラーは微結晶セルロースである。特定の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数のフィラーの重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約25:10から約10:8、例えば、約20:10から約10:10、または約15:10である。他の特定の実施形態では、1種または複数のフィラーは、組成物の重量基準で、約25%から約55%、例えば、約30%から約50%または約40%の量で存在する。 10

【0011】

他のさらなる実施形態では、組成物は1種または複数の崩壊剤をさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数の崩壊剤は、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンブングリコール酸ナトリウムから選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数の崩壊剤は架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロースナトリウム)である。特定の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数の崩壊剤の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約10:10から約30:100、例えば、約25:100である。他の特定の実施形態では、1種または複数の崩壊剤は、組成物の重量基準で、約2%から約10%、例えば、約4%から約8%または約6%の量で存在する。 20

【0012】

他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の潤滑剤をさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数の潤滑剤は、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数の潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。特定の実施形態では、1種または複数の潤滑剤は、組成物の重量基準で、約0.25%から約5%、例えば、約0.75%から約3%または約1.25%の量で存在する。

【0013】

他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の粘着防止剤、例えば、タルクなどをさらに含む。他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の流動助剤、例えばシリカなどをさらに含む。 30

【0014】

他のさらなる実施形態では、組成物は、表3a及び表3bに記載されているものと実質的に類似している。

【0015】

他のさらなる実施形態では、組成物は、表3aの実施例2bのものと実質的に類似している。

【0016】

他のさらなる実施形態では、上記の実施形態のいずれかは、乾式造粒を伴う方法によって生成される。例えば、上記の実施形態のいずれかは、セニクリビロックまたはその塩とフマル酸の混合物の乾式造粒を伴う方法によって生成され得る。 40

【0017】

他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかは、密閉ボトル形状などの容器、例えば誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40へ6週間曝露した後、約4重量%以下、例えば、2重量%以下の含水量を有する。

【0018】

他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかは、密閉ボトル形状などの容器、例えば誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装された場合に、75%の相対湿度で40へ12週間曝露した後、約2.5%以下、例えば、1.5%以下の総不純物及び分 50

解物レベルを有する。

【0019】

他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかのセニクリロックまたはその塩は、経口投与後の溶液状態のセニクリロックまたはその塩の平均絶対バイオアベイラビリティと実質的に類似した、経口投与後の平均絶対バイオアベイラビリティを有する。さらに別の実施態様では、セニクリロックまたはその塩は、約10%から約50%、約10%から約30%、約10%から約25%、約15%から約20%の平均絶対バイオアベイラビリティを、これらの間のすべての範囲及び部分範囲を含めて有する。特定の実施形態では、セニクリロックまたはその塩は、約15%から約20%の平均絶対バイオアベイラビリティを、これらの間のすべての範囲及び部分範囲を含めて有する。一実施形態では、セニクリロックまたはその塩は、約13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%または27%の平均絶対バイオアベイラビリティを、これらの間のすべての範囲及び部分範囲を含めて有する。特定の実施形態では、セニクリロックまたはその塩は、約18%の平均絶対バイオアベイラビリティを有する。特定の実施形態では、前述のバイオアベイラビリティは、哺乳動物における、上記の組成物のいずれかのセニクリロックまたはその塩に関する。特定の実施形態では、哺乳動物はイヌ、例えばビーグル犬である。

【0020】

一実施形態では、本発明は、摂食状態下で組成物を対象に投与した後に、約7,000 h * ng / ml から約11,000 h * ng / ml、例えば、約7,500 h * ng / ml から約9,500 h * ng / ml、または約8,000 h * ng / ml から約9,000 h * ng / ml の定常状態 AUC_{0~1 last} を示す、約150 mg のセニクリロックまたはその塩を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、本発明は、摂食状態下で組成物を対象に投与した後に、約500 ng / ml から約750 ng / ml、例えば、約550 ng / ml から約700 ng / ml の定常状態 C_{max} を示す、約150 mg のセニクリロックまたはその塩を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、本発明は、この組成物は、摂食状態下で組成物を対象に投与した後に、約100 ng / ml から約230 ng / ml、例えば、約130 ng / ml から約200 ng / ml の定常状態 C_{min} を示す、約150 mg のセニクリロックまたはその塩を含む医薬組成物を提供する。

【0021】

別の実施形態では、本発明は、絶食状態下で組成物を単回用量投与した後に、約13200 h * ng / ml から約14200 h * ng / ml の AUC_{0~last} 及び約550 ng / ml から約700 ng / ml の C_{max} を示す、約200 mg のセニクリロックまたはその塩を含む医薬組成物を提供する。

【0022】

「絶食状況」または「絶食状態」は、いかなる栄養物も一晩摂取していないヒトなどの対象、例えば、睡眠から目覚めたがまだ食事をしていない、または就寝時刻あたりで胃が空である対象を含む。絶食状況の対象、特にヒトは、少なくとも6時間、特に、少なくとも8時間、より詳細には、少なくとも10時間、及びさらにより詳細には少なくとも12時間、水以外のいかなる栄養物も摂取していない対象でもよい。「摂食状況」または「摂食状態」は、標準的な食事、高脂肪食、高カロリー食、米食、低カロリー食、低脂肪食、低炭水化物食の1つまたは複数を、飲料または飲物、例えば、コーヒー、茶、水、フルーツジュース、ソーダなどの有無にかかわらず摂取した対象、例えばヒトを指す。食事は、絶食の少なくとも6、8または10時間後、例えば、絶食の10、11または12時間後でも良いが、別段の指定がない限り、これは必要とされない。

【0023】

他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかは、経口投与後に基準固形製剤によって示されるセニクリロックの AUC_{0~1 last} の約175%以上、例えば、約200%以上、または約225%以上、または約250%以上の、セニクリロックの AUC_{0~1 last} を示す。他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかは、経口投

10

20

30

40

50

与後に基準固体製剤によって示されるセニクリビロックの C_{max} よりも、少なくとも 40 % 高い、例えば、少なくとも 50 % 高いまたは少なくとも 55 % 高い、セニクリビロックの C_{max} を示す。基準固体製剤は、製剤中にセニクリビロックまたはその塩及び 1 種または複数の医薬的に許容可能な適切な賦形剤を含むが、酸可溶化剤も pH 調整剤を含まない固体製剤を意味する。

【0024】

他のさらなる実施形態では、上記の組成物のいずれかは、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤をさらに含む。

【0025】

より具体的な実施形態では、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、CCR 10 5 受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーーゼ阻害剤及び成熟阻害剤から選択される、1 種または複数の抗レトロウイルス薬である。

【0026】

さらに別のより具体的な実施形態では、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン (vincron)、ベビリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタット ダルナビル、アタザナビル、リルビブリン及びドルテグラビルから選択される。

【0027】

さらに他のより具体的な実施形態では、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、1 種または複数の免疫系抑制剤を含む。さらにお他のより具体的な実施形態では、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、シクロスボリン、タクロリムス、ブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、アザチオブリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン及び抗リンパ球グロブリンから成る群から選択される。他の具体的な実施形態では、1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、タクロリムスまたはメトトレキサートの 1 つまたは複数である。

【0028】

一実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及びラミブジン (3TC) を含む組成物が提供される。ある種の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩はセニクリビロックメシレートである。さらなる実施形態では、ラミブジンに対するセニクリビロックまたはその塩の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 1.5 から約 1 : 1、例えば、約 1 : 1.2 から約 2 : 3、約 1 : 1.2、約 1 : 4 または約 1 : 2 である。他のさらなる実施形態では、ラミブジンは、組成物の重量基準で、約 2.5 % から約 6.5 %、例えば、約 3.0 % から約 6.0 %、約 3.1 . 6 %、約 3.3 . 3 %、約 3.7 . 5 %、約 4.0 . 0 %、約 4.6 . 2 % または約 6.0 % の量で存在する。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1.5 . 8 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 3.1 . 6 % のラミブジンを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1.6 . 7 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 3.3 . 3 % のラミブジンを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1.8 . 8 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 3.7 . 5 % のラミブジンを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 2.0 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 4.0 . 0 % のラミブジンを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1.1 . 5 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 4.6 . 2 % のラミブジンを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、

10

20

20

30

40

50

約 5 % のセニクリビロックまたはその塩及び約 60 % のラミブジンを含む。

【 0029 】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び 3TC を含む上記の組成物は、1種または複数の医薬的に不活性な成分、例えば、医薬的に許容可能な適切な賦形剤、例えば、フィラー、崩壊剤、潤滑剤などをさらに含むことができる。

【 0030 】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び 3TC を含む上記の組成物は、1種または複数のフィラーをさらに含むことができる。より具体的な実施形態では、1種または複数のフィラーは、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数のフィラーは微結晶セルロースである。特定の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数のフィラーの重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 5 : 1 から約 1 : 5 、例えば、約 1 : 4 から約 1 : 5 、または約 2 : 3 から約 1 : 2 、または約 2 : 1 から約 4 : 3 、または約 5 : 1 から約 5 : 2 である。他の特定の実施形態では、1種または複数のフィラーは、組成物の重量基準で、約 5 % から約 30 % 、例えば、約 5 . 8 % % 、約 6 . 6 % 、約 12 % 、約 20 . 5 % 、約 22 . 2 % 、約 23 . 4 % 、または約 24 . 8 % の量で存在する。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 15 . 8 % のセニクリビロックまたはその塩、約 31 . 6 % のラミブジン及び 24 . 8 % の1種または複数のフィラーを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 16 . 7 % のセニクリビロックまたはその塩、約 33 . 3 % のラミブジン及び 23 . 4 % の1種または複数のフィラーを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 18 . 8 % のセニクリビロックまたはその塩、約 37 . 5 % のラミブジン及び 12 . 0 % の1種または複数のフィラーを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 20 % のセニクリビロックまたはその塩、約 40 . 0 % のラミブジン及び 6 . 6 % の1種または複数のフィラーを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 11 . 5 % のセニクリビロックまたはその塩、約 46 . 2 % のラミブジン及び 20 . 5 % の1種または複数のフィラーを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 5 % のセニクリビロックまたはその塩、約 60 % のラミブジン及び 22 . 2 % の1種または複数のフィラーを含む。

【 0031 】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び 3TC を含む上記の組成物は、1種または複数の崩壊剤をさらに含むことができる。より具体的な実施形態では、1種または複数の崩壊剤は、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンブングリコール酸ナトリウムから選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数の崩壊剤は架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである。特定の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数の崩壊剤の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 4 から約 3 : 2 、例えば、約 1 : 3 、約 2 : 5 、約 1 : 2 、または約 1 : 1 である。他の特定の実施形態では、1種または複数の崩壊剤は、組成物の重量基準で、約 3 % から約 9 % の量で存在する。

【 0032 】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び 3TC を含む上記の組成物は、1種または複数の潤滑剤をさらに含むことができる。より具体的な実施形態では、1種または複数の潤滑剤は、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びス

10

20

30

40

50

テアリン酸から選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数の潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。特定の実施形態では、1種または複数の潤滑剤は、組成物の重量基準で、約0.5%から約4%、例えば、約0.75%から約3%の量で存在する。他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の粘着防止剤、例えばタルクなどをさらに含む。他のさらなる実施形態では、組成物は、1種または複数の流動助剤、例えばシリカなどをさらに含む。

【0033】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び3TCを含む上記の組成物は、表18、19、20、21、22、23及び24に記載されているそれらの例と実質的に類似している。

10

【0034】

他のさらなる実施形態では、乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40へ4週間曝露した後、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び3TCを含む上記の組成物のいずれかは、約4重量%以下、例えば、2重量%以下の含水量を有する。

【0035】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び3TCを含む上記の組成物のいずれかは、乾燥剤で包装された場合に、75%の相対湿度で40へ9週間曝露した後、約4%以下、例えば、2%以下の総不純物及び分解物レベルを有する。

【0036】

他のさらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び3TCを含む上記の組成物のいずれかは、エファビレンツをさらに含むことができる。さらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩とラミブジンとエファビレンツとの間の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約1:2:4である。他のさらなる実施形態では、組成物のいずれかは、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約10.3%のセニクリビロックまたはその塩、約18.2%のラミブジン及び約36.4%のエファビレンツを含む。他のさらなる実施形態では、組成物のいずれかは、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約9.5%のセニクリビロックまたはその塩、約19.1%のラミブジン及び約38.1%のエファビレンツを含む。他のさらなる実施形態では、組成物のいずれかは、表28または29に記載されている例と実質的に類似している。他のさらなる実施形態では、組成物のいずれかは、密閉ボトルなどの容器、例えば誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40へ約4週間曝露した後、約4.0重量%以下、例えば、約2.0%以下の含水量を有する。他のさらなる実施形態では、組成物のいずれかは、密閉ボトルなどの容器、例えば誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装された場合に、約75%で約40へ9週間曝露した後、約4.0%以下、例えば約2.0%以下の総不純物及び分解物レベルを有する。

20

【0037】

一実施形態では、本発明は、上記の組成物のいずれか1つを含む医薬製剤を提供する。一実施形態では、本発明は、セニクリビロックまたはその塩、ラミブジン(3TC)及び1種または複数の医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬製剤を提供する。別の実施形態では、本発明は、セニクリビロックまたはその塩、エファビレンツ(EFV)及び1種または複数の医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬製剤を提供する。さらに別の実施形態では、本発明は、セニクリビロックまたはその塩、3TC、EFV及び1種または複数の医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬製剤を提供する。前記実施形態のいずれかでは、セニクリビロックまたはその塩はセニクリビロックメシレートである。

30

【0038】

医薬製剤の一実施形態では、組成物は顆粒形態である。さらなる実施形態では、セニクリビロックまたはその塩は、顆粒形態の医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、顆粒は、フマル酸などの酸可溶化剤を含むことができる。例えば、一実施形態では、

40

50

セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸は、適切な賦形剤と混合され、造粒されて、セニクリビロックまたはその塩を含む顆粒剤が得られる。セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸を含む顆粒剤を追加的な賦形剤と組み合わせて、本発明の組成物を調製することができる。セニクリビロックの顆粒剤内に存在する成分は、「顆粒内」成分と呼ばれ、一方顆粒剤の外側の成分は、「顆粒外」成分と呼ばれる。一実施形態では、「顆粒内」成分は、セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸を含み、「顆粒外」成分は、1種または複数の医薬的に活性な薬剤、例えば、3TC及び/またはEFVを含む。他の実施形態では、「顆粒内」成分は、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び1種または複数の医薬的に活性な薬剤、例えば、3TC及び/またはEFVを含み、「顆粒外」成分は、セニクリビロックまたはその塩以外の1種または複数の医薬的に活性な薬剤、例えば、3TC及び/またはEFVを含む。他の実施形態では、「顆粒内」成分は、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及び1種または複数の医薬的に活性な薬剤、例えば、3TC及び/またはEFVを含み、「顆粒外」成分は、いかなる医薬的に活性な薬剤も含まない。

【0039】

別の実施形態では、上記の実施形態のいずれかの組成物を含む医薬製剤が提供される。他のさらなる実施形態では、製剤中の組成物はカプセル中に配置される。他のさらなる実施形態では、製剤の組成物は小袋中に配置される。他のさらなる実施形態では、製剤の組成物は、錠剤または錠剤の成分である。

【0040】

さらに他のさらなる実施形態では、製剤の組成物は、多層錠剤の1つまたは複数の層にある。さらに他のさらなる実施形態では、製剤の組成物は単層錠剤の中にある。

【0041】

多層錠の一実施形態では、組成物は、單一コア及び單一コアの外側の層を含む二層錠剤中にある。二層錠剤の一実施形態では、セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸は、コア中に存在し、ラミブジンは、單一コアの外側の層に存在する。二層錠剤の別の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及びラミブジンはコア中に存在し、エファビレンツは單一コアの外側の層に存在する。

【0042】

さらなる実施形態では、上記の医薬製剤中の組成物のいずれかは、表3a、36、18、19、20、21、22、23、24、28または29に記載されている例と実質的に類似している。さらなる実施形態では、医薬製剤は錠剤などの経口投与剤形であり、これは、表3a、36、18、19、20、21、22、23、24、28または29のものと実質的に類似した組成物を含む。

【0043】

さらなる実施形態では、上記の組成物のいずれか、上記の医薬製剤のいずれか、または上記の錠剤のいずれかは、被覆された基材である。

【0044】

別の実施形態では、上記の実施形態のいずれかの調製方法が提供される。さらなる実施形態では、方法は、セニクリビロックまたはその塩とフマル酸を混合して、混合物を形成することと、その混合物を乾式造粒することを含む。他のさらなる実施形態では、方法は、1種または複数のフィラーをセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数のフィラーは、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数のフィラーは微結晶セルロースである。他のさらなる実施形態では、方法は、1種または複数の崩壊剤をセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数の崩壊剤は、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンブングリコール酸ナトリウムから選択される。例えば、ある種

10

20

30

40

50

の実施形態では、1種または複数の崩壊剤は架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである。他のさらなる実施形態では、方法は、1種または複数の潤滑剤をセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数の潤滑剤は、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される。例えば、ある種の実施形態では、1種または複数の潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。他のさらなる実施形態では、方法は、乾式造粒した混合物を錠剤に圧縮することをさらに含む。他のさらなる実施形態では、方法は、乾式造粒した混合物でカプセルを充填することを含む。

【0045】

他のさらなる実施形態では、方法は、乾式造粒した混合物を1種または複数の顆粒外物質と混合することをさらに含む。より具体的な実施形態では、1種または複数の顆粒外物質は、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤である。他のより具体的な実施形態では、1種または複数の医薬的に活性な薬剤は、1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬である。他のより具体的な実施形態では、1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬は、CCR5受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害剤から選択される。他のより具体的な実施形態では、1種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬は、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン、ベビリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタットダルナビル、アタザナビル、リルピビリン及びドルテグラビルの1つまたは複数から選択される。さらに他のより具体的な実施形態では、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、1種または複数の免疫系抑制剤を含む。さらにお他のより具体的な実施形態では、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、シクロスボリン、タクロリムス、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン及び抗リンパ球グロブリンから成る群から選択される。他の具体的な実施形態では、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、タクロリムスまたはメトトレキサートの1つまたは複数である。

【0046】

ある種の実施形態では、追加的な医薬的に活性な薬剤の一部を、セニクリビロックまたはその塩とともに顆粒内に加えることができる。

【0047】

別の実施形態では、セニクリビロックまたはその塩を投与する方法であって、組成物、製剤、錠剤、または上記実施形態のいずれかの方法によって生成される組成物を投与すること含む方法が提供される。別の実施形態では、疾患、障害または状態を治療する方法であって、治療有効量の組成物、製剤、錠剤、または上記実施形態のいずれかによって生成される組成物を投与することを含む方法が提供される。さらなる実施形態では、疾患、障害または状態はウイルス感染症である。他のさらなる実施形態では、ウイルス感染症はレトロウイルス感染症である。他のさらなる実施形態では、疾患、状態または障害は、肝炎、ヒト免疫不全ウイルスまたは肉腫ウイルスである。ある種の実施形態では、疾患、状態または障害は、ヒト免疫不全ウイルスである。追加的な実施形態では、疾患、障害または状態は炎症である。さらに追加的な実施形態では、疾患、障害または状態は、移植片対宿主疾患、糖尿病性炎症、心血管炎症または線維症である。

【0048】

本発明のさらなる実施形態は、以下の説明及び実施例から、当業者明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0049】

10

20

30

40

50

【図1】セニクリビロックの化学式を示す図である。

【図2】ビーグル犬において、湿式造粒法によって調製され、様々な酸可溶化剤の賦形剤と混合されたセニクリビロックメシレートを用いた経口液剤として調合されたセニクリビロックメシレートの絶対バイオアベイラビリティを比較するグラフである。

【図3】誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装された場合に、40及び75%相対湿度で加速安定性試験にかけた異なるセニクリビロック製剤の総不純物及び分解物含量を示すグラフである。

【図4】40及び75%相対湿度で貯蔵した後の錠剤からのセニクリビロックの溶解プロファイルを示すグラフである。

【図5】異なるセニクリビロック製剤に対する動的蒸気吸着等温線を示すグラフである。 10

【図6】ビーグル犬での3種の前処理状態における異なる製剤からのセニクリビロックの吸収を示すグラフである。

【図7】図7及び8は、それぞれ、実施例2a～2eの錠剤の溶解プロファイル及び崩壊プロファイルを示すグラフである。

【図8】図7及び8は、それぞれ、実施例2a～2eの錠剤の溶解プロファイル及び崩壊プロファイルを示すグラフである。

【図9】実施例2a～2eの錠剤のビーグル犬の絶対バイオアベイラビリティを示すグラフである。

【図10】実施例14及び15の製粉した顆粒剤の圧縮性プロファイルを示すグラフである。 20

【図11】異なるローラー圧縮機を使用して圧縮した場合の、実施例14の製粉した顆粒剤の圧縮性プロファイルを示すグラフである。

【図12】実施例17、19及び20の粉末混合物の圧縮性プロファイルを示すグラフである。

【図13】40/75%RHで4週間貯蔵した後の、実施例28の錠剤の溶解特性を示すグラフである。パネルAは3TCの溶解プロファイルを示し、パネルBはCVCの溶解プロファイルを示し、パネルCはEFVの溶解プロファイルを示す。

【図14】40/75%RHで4週間貯蔵した後の、実施例29の錠剤の溶解特性を示すグラフである。パネルAは3TCの溶解プロファイルを示し、パネルBはCVCの溶解プロファイルを示し、パネルCはEFVの溶解プロファイルを示す。 30

【発明を実施するための形態】

【0050】

特記した場合を除き、すべての用語は当技術分野におけるそれらの通常の意味を有することが意図され、本開示時にそれらが当業者に使用されていたと思われるよう使用される。本出願の全体を通して、単数形、例えば「1つ(a)」、「1つ(an)」及び「その(the)」は便宜上使用されることが多いが、こうした単数形は、別段の指定がない限り、または文脈が明らかに単数だけを必要としない限り、複数形を包含することが意図されることを理解されたい。本出願で言及する、すべての刊行物、特許、書籍、雑誌論文などは、本開示と矛盾しない程度まで、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれることも理解されたい。 40

定義：

【0051】

「セニクリビロック」(CVCとしても知られる)は、化学化合物の(S,E)-8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(2-メチルプロピル)-N-(4-(((1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]アゾシン-5-カルボキサミド(これは、8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-N-[4-[(S)-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミドという化学名も有する)を指す。セニクリビロックはまた、497223-25- 50

3というCAS登録番号も有する。ある種の実施形態では、CVCは、酸付加塩、例えばメタンスルホン酸の塩を形成する。一実施形態では、本組成物はセニクリビロックメシレートを含む。

【0052】

「実質的に類似」は、組成物または製剤の同一性及び量の両方において、かなりの程度まで、基準組成物または製剤に似ている組成物または製剤を意味する。

【0053】

「約」は、基準値と同一または実質的に同一の性質を有するように、基準値に十分に近い値を有することを意味する。したがって、文脈に応じて、「約」は、例えば、±5%、±4%、±3%、±2%、±1%または±1%未満を意味し得る。

10

【0054】

「医薬的に許容可能な」は、獣医学的目的を含めた医学または薬学において、例えば対象への投与において、使用することができる材料または方法を指す。

【0055】

「塩」及び「医薬的に許容可能な塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。「酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果及び性質を保持する塩であって、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではなく、無機酸及び有機酸を用いて形成される塩を指す。「塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果及び性質を保持する塩であって、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではなく、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製される塩を指す。

20

【0056】

「医薬製剤」は、本開示の化合物と、哺乳動物、例えばヒトに生物学的に活性な化合物を送達するための当技術分野で一般に認容される媒体との製剤を指す。こうした媒体としては、そのための、すべての医薬的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤が挙げられる。本明細書に記載の医薬製剤は、様々な剤形、例えば、経口または固形または両方の剤形であり得る。いくつかの実施形態では、本医薬製剤は、錠剤またはカプセル剤の剤形である。

【0057】

「治療」は、疾患もしくは状態の事実または疾患または状態の症状を、寛解させること、緩和すること及び軽減することを含む。多くの疾患または状態の事実は、疾患または状態が現れる前に軽減され得るので、治療は予防を含むこともできる。

30

【0058】

「投与」は、経口、皮下、舌下、経粘膜、非経口、静脈内、動脈内、頸側、舌下、局所、腔、直腸、眼、耳、鼻、吸入及び経皮などの任意の投与様式を含む。「投与」は、特定の化合物を含む剤形のための処方薬を処方するまたは充填することもできる。「投与」は、特定の化合物またはその化合物を含む剤形を伴う方法を行うための指示を提供することもできる。

【0059】

「治療有効量」は、疾患、障害または他の望ましくない医学的状態を治療するために対象に投与される場合に、その疾患、障害または状態に関して有益効果を有するのに十分である活性物質の量を意味する。治療有効量は、活性物質の化学的同一性及び製剤形態、疾患または状態及びその重症度、並びに治療される患者の年齢、体重及び他の関連する特性によって変わる。所与の活性物質の治療有効量の決定は、当分野の通常の技術の範囲内であり、一般的には、単なる慣例的実験しか必要としない。

40

【0060】

上記のように、本開示は、組成物、例えば、セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸を含む固形組成物を提供する。セニクリビロックまたはその塩は、セニクリビロックメシレートでもよい。セニクリビロックまたはその塩とフマル酸の間の重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約7：10から約10：7、例えば、約8：10から約10：8、約9：10から約10：9、または約95：100から約100：95であり

50

得る。フマル酸は、組成物の重量基準で、約 15 % から約 40 %、例えば、約 20 % から約 30 % または約 25 % の量で存在し得る。セニクリビロックまたはその塩は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、組成物の重量基準で、約 15 % から約 40 %、例えば、約 20 % から約 30 % または約 25 % 存在し得る。

【0061】

組成物中のフマル酸は、可溶化剤として働くこと及び組成物に有益な性質を与えることの両方ができる。例えば、フマル酸は、他の可溶化剤、特に、クエン酸、マレイン酸及び硫酸水素ナトリウムを使用する組成物と比較した場合に、組成物のバイオアベイラビリティを増大させることができる。

【0062】

場合によっては、フマル酸とともにセニクリビロックメシレートを含む組成物のバイオアベイラビリティは、経口液剤のものに近づき得る。経口液剤の吸収は、薬物溶解の速度または程度によって損なわれない。したがって、液剤からの薬物吸収は、溶解した薬物と、身体と、摂り入れた物質、例えば食物、飲料及び他の薬物との間の相互作用によってのみ制限される。したがって、経口液剤のバイオアベイラビリティに近づく、または等しい組成物が特に所望され得る。

【0063】

この結果は、驚くべきことであり、予期しないことである。表 1 で示すように、フマル酸は、他の酸よりもはるかに長い溶解時間有する。賦形剤は活性な医薬成分以上に速く溶解するはずであるという理論に基づいて、急速に溶解する酸性賦形剤は高い可溶化力を有すると以前に考えられていた。フマル酸は、その低い溶解度及び長い溶解時間のために、特に経口投与剤形に使用されるべきでないということが、いくつかの雑誌論文で議論されている。したがって、フマル酸の長い溶解時間がセニクリビロックのより高いバイオアベイラビリティと関係があることは、驚くべきことである。

【0064】

表 1 に記載されている結果は、指定の温度で維持された、250 rpm での上方ポンピング用の 4 枚羽根インペラを有する Mettler Toledo の混合チャンバーを使用して、200 mg の酸を 90 mL の精製水に加えることによって行われた。収束ビーム反射測定 (FBRM) によって、溶解中の粒子の消失をモニターした。個々の 2 秒間の測定傾向並びに 10 秒間及び 30 秒間にわたって平均された傾向を精査することによって、データを解析した。

【表 1】

表 1

酸	溶解時間 (秒)	
	25 °C	37 °C
アジピン酸	68	32
クエン酸	6	< 2
フマル酸	312	152
マレイン酸	4	< 2
硫酸水素ナトリウム	26	< 2
コハク酸	46	8
酒石酸	6	< 2

【0065】

理論に拘束されないが、投与の際に、フマル酸は他の酸可溶化剤ほど速く溶解しないの

10

20

30

40

50

で、フマル酸のより長い溶解時間は、有益であり得る。したがって、フマル酸は、クエン酸などの他のより可溶性の酸可溶化剤よりも長期間、セニクリビロックまたはその塩の周囲に酸性の環境を提供することができる。

【0066】

セニクリビロック及びフマル酸に加えて、組成物は、1種または複数の追加的な成分、例えば、1種もしくは複数のフィラー、1種もしくは複数の崩壊剤または1種もしくは複数の潤滑剤を有することができる。さらなる追加的な成分も存在し得るが、別段の指定がない限り、特定の追加的な成分は必要とされないことを理解されたい。

【0067】

1種または複数のフィラーは、使用する場合、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムの少なくとも1つを含むことができる。例えば、1種または複数のフィラーは微結晶セルロースでもよい。セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数のフィラー、例えば微結晶セルロースの重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて約25:10から約10:8、例えば、約20:10から約10:10または約15:10であり得る。1種または複数のフィラー、例えば微結晶セルロースは、組成物の重量基準で、約25%から約55%、例えば、約30%から約50%または約40%の量で存在し得る。

【0068】

1種または複数の崩壊剤は、使用する場合、架橋型ポリビニルピロイドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムの少なくとも1つを含むことができる。例えば、1種または複数の崩壊剤は、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムでもよい。セニクリビロックまたはその塩に対する1種または複数の崩壊剤、例えば架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムの重量比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約10:100から約30:100、例えば、約25:100であり得る。1種または複数の崩壊剤は、組成物の重量基準で、約2%から約10%、例えば、約4%から約8%または約6%の量で存在し得る。

【0069】

1種または複数の潤滑剤は、使用する場合、タルク、シリカ、ステアリン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸の少なくとも1つを含むことができる。例えば、1種または複数の潤滑剤はステアリン酸マグネシウムでもよい。1種または複数の潤滑剤は、組成物の重量基準で、約0.25%から約5%、例えば、約0.75%から約3%または約1.25%の量で存在し得る。

【0070】

使用することができるさらなる追加的な成分は、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacyに列挙されている。

【0071】

組成物は、様々な形態であり得る。医薬用途に適した形態の例は、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacyに列挙されている。組成物は、例えば、顆粒、マトリックス、錠剤、または錠剤の一部、例えば、多層錠剤の1つまたは複数の層でもよい。組成物は、カプセル、小袋、ボトル、バイアル、アンプルなどに充填することができる粉末でもよい。組成物は、組成物に適用することができる、1種または複数の被覆層、例えば当技術分野で既知の医薬的被覆層用の基材でもよい。組成物が顆粒である場合、平均粒径は、約75ミクロン以上、例えば、約300ミクロン以上であり得る。

【0072】

セニクリビロックまたはその塩、例えばセニクリビロックメシレートをフマル酸と混合して、混合物を形成し、その混合物を乾式造粒することによって、組成物を製造すること

10

20

30

40

50

ができる。乾式造粒の例示的方法としては、ローラー圧縮、スラッギング及びペレット化が挙げられる。必要に応じて、乾式造粒した組成物のサイズを、製粉などの方法によって縮小することができる。しかし、別段の指定がない限り、造粒、乾式造粒またはサイズの縮小に関する特定の方法は必要とされないことを理解されたい。フィラー、崩壊剤、潤滑剤及び上記の他の追加的な成分の1つまたは複数も、混合物中に混合することができる。混合物の様々な成分の比率または量は、組成物に関する上記のものと同じでもよい。乾式造粒した混合物は、75ミクロンを越える、例えば300ミクロンを越える平均粒径を有することができる。

【0073】

乾式造粒は、低レベルの水を有するだけでなく、有意に吸湿性でない、すなわち、周辺環境から追加的な有意な量の水を吸収しない組成物を生成することができる。例えば、組成物の含水量は、乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40へ約6週間曝露した後、重量基準で約4%以下または約2%以下であり得る。

【0074】

乾式造粒後に、組成物を1種または複数の製剤に製剤化することができる。例えば、組成物をカプセルまたは小袋に充填することができる。さらなる例として、乾式造粒した混合物を、例えば圧縮によって、マトリックス、錠剤、もしくは単層錠剤もしくは多層錠剤の1つもしくは複数の層に製剤化することができ、または医薬組成物を製剤化するための当技術分野で既知の方法、例えば、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacyに記載されている方法によって、さらに製剤化することができる。

【0075】

例えば顆粒形態の組成物を他の顆粒または粉末と混合することができるが、例えば、様々な成分の比率または相対量を計算する目的にとって、組成物の成分とともに造粒されない、そうした顆粒外物質は、組成物の一部ではない。しかし、顆粒形態の組成物を含み、顆粒外物質をさらに含む1種または複数の製剤は、本明細書に記載の実施形態の一部として意図される。

【0076】

一例を挙げると、製剤は、顆粒形態の本明細書に記載の組成物を、1種または複数の顆粒外成分、例えば1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤とともに含むことができる。1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、抗レトロウイルス薬の1種または複数、例えば、1種または複数のCCR5受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害剤、例えば、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン、ベビリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタッフ・ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン及びドルテグラビルの1つまたは複数を含むことができる。別の例として、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤は、1種または複数の免疫系抑制剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムス、ブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン及び抗リンパ球グロブリンの1つまたは複数、例えば、タクロリムスまたはメトトレキサートを含むことができる。

【0077】

例えば、本明細書に記載の組成物を、1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤及び任意に1種または複数の賦形剤と混合することができ、次いで、モノリシックな固定用量の配合錠剤に圧縮することができる。別の例として、当技術分野でその目的に適することが知られている錠剤機の使用によって、本明細書に記載の組成物及び追加的な医薬的に

10

20

30

40

50

活性な薬剤を含む第二の組成物を多層錠剤に形成することができる。

【0078】

HIVに関する現在の治療指針は、固定用量配合(FDC)単一錠剤を好む。FDC生成物の主な利点は投薬の便利さ及び容易さであり、これによって、患者の服薬遵守が高まり、臨床転帰が改善される。HIV治療用のFDC製品は、3つのカテゴリーに分けられる：(1)2種の薬剤を単一錠剤に共製剤化したバックボーン製剤、例えば、ツルバダ(エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩)及びエブジコム(アバカビル/ラミブジン)、(2)ブーストされたプロテアーゼの単一錠剤生成物、例えばカレトラ(ロピナビル/リトナビル)、(3)1日1回服用する、完全な治療レジメンを単一錠剤に含む単一錠剤レジメン(STR)生成物、例えばアトリプラ(エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩)、コムプレラ(エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩)、及びスタリビルド(エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩)。

【0079】

一実施形態では、本発明は、ラミブジン(3TC)と組み合わせて、セニクリビロックまたはその塩及びフル酸を含む組成物を提供する。別の実施形態では、本発明は、エファビレンツ(EFV)と組み合わせてセニクリビロックまたはその塩及びフル酸を含む組成物を提供する。さらに別の実施形態では、本発明は、3TC及びEFVと組み合わせてセニクリビロックまたはその塩及びフル酸を含む組成物を提供する。ある種の実施形態では、本発明に従って調製された、セニクリビロック、3TC及び/またはEFVを含む配合生成物は、ウイルス感染症、特にHIV感染症の治療に関する単一錠剤レジメンとして効果的である。

【0080】

一実施形態では、配合製剤における3TCに対するセニクリビロックの用量強度比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約1:2から約1:12、例えば、約1:2、1:4、1:10または1:12であり、これらの間のすべての範囲及び部分範囲を含める。例えば、セニクリビロックまたはその塩及び3TCを含む単一錠剤は、25mgのセニクリビロック遊離塩基及び300mgの3TCの用量強度を含むことができ、それによって、1:12の用量強度比がもたらされる。あるいは、セニクリビロックまたはその塩及び3TCを含む単一錠剤は、150mgのセニクリビロック遊離塩基及び300mgの3TCの用量強度を含むことができ、それによって、1:2の用量強度比がもたらされる。

【0081】

一実施形態では、配合製剤におけるEFVに対するセニクリビロックの用量強度比は、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約1:2から約1:12、例えば、約1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:8、1:10または1:12であり、これらの間のすべての範囲及び部分範囲を含める。例えば、セニクリビロックまたはその塩及びEFVを含む単一錠剤は、150mgのセニクリビロック遊離塩基及び600mgのEFVの用量強度を含むことができ、それによって、1:4の用量強度比がもたらされる。あるいは、セニクリビロックまたはその塩及びEFVを含む単一錠剤は、120mgのセニクリビロック遊離塩基及び600mgのEFVの用量強度を含むことができ、それによって、1:2の用量強度比がもたらされる。

【0082】

本発明は、セニクリビロック、3TC及び/またはEFVを含む配合製剤を調製する方法も提供する。一実施形態では、配合製剤を調製する方法は、セニクリビロックまたはその塩、フル酸及び他の医薬品賦形剤を混合して、混合物を形成することと、その混合物を乾式造粒して、セニクリビロックの顆粒剤を得ることと、セニクリビロックの顆粒剤を3TC及び/またはEFV並びに適切な賦形剤と混合することと、得られた混合物を錠剤に圧縮して、配合生成物を得ることを含む。すなわち、本実施形態では、追加的な活性薬剤が顆粒外に存在する。代替の実施形態では、一部または全部の量の追加的な活性薬剤が

10

20

30

40

50

顆粒内に存在し得る。さらに別の実施形態では、セニクリビロック、3TC及びEFVを含む配合生成物を、二層錠剤の形態で調製することができ、この場合、一方の層はセニクリビロック及び3TCを含み、他方の層はEFVを含む。二層錠剤の一実施形態では、セニクリビロックは顆粒内に存在し、3TCは顆粒外に存在する。

【実施例】

【0083】

実施例1

酸可溶化剤の同一性を除いては同一である一連のセニクリビロックメシレート組成物を、Keyの1Lのボウル造粒機で湿式造粒法によって調製し、続いてトレイ乾燥し、ふるい分けし、混合し、カーバープレスで錠剤に圧縮した。製剤の組成を表2に示す。

10

【表2】

表2

成分	単位処方 (mg/単位)			
	実施例1	実施例1	実施例1	実施例1d
	a クエン酸	b フマル酸	c マレイン 酸	硫酸水素ナト リウム
セニクリビロックメ シレート	28.4 5	28.4 5	28.4 5	28.45
マンニトール	7.88	7.88	7.88	7.88
ヒドロキシプロピル セルロース	2.62	2.62	2.62	2.62
架橋型カルボキシメ チルセルロースナト リウム	1.75	1.75	1.75	1.75
クエン酸	43.7 5	—	—	—
フマル酸	—	43.7 5	—	—
マレイン酸	—	—	43.7 5	—
硫酸水素ナトリウム	—	—	—	43.75
二酸化ケイ素	0.43	0.43	0.43	0.43
ステアリン酸マグネ シウム	0.88	0.88	0.88	0.88
合計	87.5	87.5	87.5	87.5

【0084】

この錠剤をビーグル犬に投与した。対照として経口液剤も投与した。製剤及び経口液剤の絶対バイオアベイラビリティを決定し、図2に示す。これらの結果はフマル酸を伴うセニクリビロックメシレートは、試験した他の可溶化剤のどれよりも有意に高いバイオアベ

20

30

40

50

イラビリティを有することを示す。

実施例 2 a - 2 e

【0085】

セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋型ポリビニルピロリドン（使用する場合）及びステアリン酸マグネシウムを混合し、乾燥造粒し、製粉し、顆粒外の微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤に圧縮した。実施例 2 c では、フマル酸をセニクリビロックメシレート及び他の賦形剤と造粒しなかった。代わりに、フマル酸を顆粒外の微結晶セルロースと混合し、この混合物を乾燥顆粒と混合してから、錠剤に圧縮した。実施例 2 a では、39.00 mg の架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムは乾燥顆粒の一部であり、残りのものを顆粒外の微結晶セルロースと混合し、この混合物を乾燥顆粒と混合してから、錠剤に圧縮した。すべての錠剤は、10 kP を越える硬度及び 0.8% w/w 未満の破碎性を有していた。錠剤は、表 3 a に示す組成を有していた。

【表 3 - 1】

表 3 a

成分	単位処方 (mg / 単位)				
	実施例 2 a	実施例 2 b	実施例 2 c	実施例 2 d	実施例 2 e
セニクリビロックメシレート	170.69 ^a				
フマル酸	160.00	160.00 ^b	160.00 ^b	160.00 ^b	80.00
微結晶セルロース	252.68	272.18	272.18	272.18	66.35
架橋型ポリビニルピロリドン	—	—	—	19.50	—
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	58.50	39.00	39.00	19.50	20.70
ステアリン酸マグネシウム	8.13	8.13	8.13	8.13	2.55
合計	650.0	650.0	650.0	650.0	340.0

a. 150 mg のセニクリビロック遊離塩基に相当する。

b. 顆粒外部分の粉末混合物に加えた。

【0086】

実施例 2 b の成分の、錠剤あたりの濃度パーセンテージ (w / w) 及び質量を表 3 b に示す。

10

20

30

40

【表3-2】

表3 b

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	26.26	170.69 ^a
フマル酸	24.62	160.00
微結晶セルロース	41.87	272.18
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	8.13
合計	100.0	650.0

^a 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する

実施例3

【0087】

セニクリビロックメシレート、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを混合し、乾燥造粒し、乾燥させ、製粉し、顆粒外の微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム、フマル酸、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムと混合し、10kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。得られた錠剤は、表4に示す組成を有していた。

【表4】

表4

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	26.26	28.45 ^a
フマル酸	24.62	26.67
微結晶セルロース	41.87	45.36
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.35
合計	100.0	108.3

^a 25mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する

【0088】

特に、表4の製剤は表3 b のものと同じ成分比を有しており、各錠剤に使用される成分の総量のみが異なる。したがって、表3 b は、(遊離塩基に基づいて) 150mgのセニクリビロックを有する錠剤を示すが、表4は、表3 b に示す実施例2 b の150mgの錠剤と同じ成分比で、(遊離塩基に基づいて) 25mgのセニクリビロックを有する錠剤を示す。

実施例4 - 基準物

【0089】

表5のクエン酸ベースの製剤を以下のように調製した。セニクリビロック、ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール及び架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合し、湿式造粒し、乾燥させ、製粉し、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸、コロイド状二酸化ケイ素、タルク及びステアリン酸マグ

10

20

30

40

50

ネシウムと混合した。得られた混合物を、10 kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。この錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール8000、二酸化チタン及び黄色酸化鉄で被覆した。このようにして生成した被覆された錠剤は、U.S.特許出願公開第2008/031942号に開示されているものと実質的に同一であった（例えば、表3を参照されたい）。

【表5】

表5

成分	mg/錠剤	%w/w
セニクリビロックメシレート	28.91	4.68
マンニトール	341.09	56.85
微結晶セルロース	80.00	12.94
コロイド状二酸化ケイ素	12.00	2.00
無水クエン酸	75.00	12.14
ヒドロキシプロピルセルロース	12.00	1.94
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	30.00	4.85
タルク	12.00	1.94
ステアリン酸マグネシウム	9.00	1.46
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	11.71	1.89
ポリエチレングリコール8000	2.69	0.44
二酸化チタン	3.03	0.49
黄色酸化鉄	0.57	0.09

実施例5-基準物

実施例5a:

【0090】

セニクリビロック及び酢酸・コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースをメタノールに溶解し、噴霧乾燥して、重量基準で（セニクリビロック遊離塩基の重量に基づいて）25%のセニクリビロックを含む微粉にした。この粉末をコロイド状二酸化ケイ素、微結晶セルロース、マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合した。この混合物を、10 kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。錠剤の最終的な組成を表6aに示す。

10

20

30

【表 6 - 1】

表 6 a

成分	重量%	質量 (m g)
セニクリビロック (メシレ ート塩として)	8. 3 3	5 0. 0 0
酢酸・コハク酸ヒドロキシ プロピルメチルセルロース	2 5. 0 0	1 5 0. 0 0
ラウリル硫酸ナトリウム	2. 0 0	1 2. 0 0
架橋型カルボキシメチルセ ルロースナトリウム	6. 0 0	3 6. 0 0
微結晶セルロース	2 7. 8 3	1 6 7. 0 0
マンニトール	2 7. 8 3	1 6 7. 0 0
コロイド状二酸化ケイ素	1. 0 0	6. 0 0
ステアリン酸マグネシウム	2. 0 0	1 2. 0 0
合計	1 0 0. 0	6 0 0. 0

10

20

実施例 5 b : 実施例 5 a のフィルム被覆した組成物

【0091】

セニクリビロック及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルをメタノールに溶解し、噴霧乾燥して、重量基準で 25 % の C V C 源を含む微粉にした。この粉末をコロイド状二酸化ケイ素、微結晶セルロース、マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合した。この混合物を、10 k P を越える硬度及び 0.8 % w / w 未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。次いで、この錠剤を、Opadry Yellow 21K120001 (Colorcon) で、3.5 % という理論的な重量増加までフィルム被覆した。錠剤の最終的な組成を表 6 b に示す。

30

【表 6 - 2】

表 6 b

成分	濃度 (% w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロック (メシレート塩として)	8.33	50.00
ヒプロメロース酢酸エステル コハク酸エステル	25.00	150.00
ラウリル硫酸ナトリウム	2.00	12.00
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	36.00
微結晶セルロース	27.83	167.00
マンニトール	27.83	167.00
コロイド状二酸化ケイ素	1.00	6.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00	12.00
合計	100.0	600.0 ^a
Opadry Yellow 21K120001 ^b	3.5 ^c	21.0 ^c

a. 純度及びメシレート塩補正係数の調整のために、重量の増大に対応するよう錠剤重量を調整した。

b. Opadry II Yellow 21K12001 (Colorcon) は、エチルセルロース；ヒプロメロース、USP；トリアセチン；二酸化チタン、USP；黄色酸化鉄を含む。

c. フィルム被覆の重量は、錠剤コアに対して 3.5% w/w という理論的な重量増加である。

実施例 6

【0092】

ビーグル犬における実施例 3 の錠剤の絶対バイオアベイラビリティを、実施例 4 及び 5 の錠剤のものと、並びにセニクリビロックメシレートの経口液剤及びセニクリビロックメシレート粉末を含むゼラチンカプセル剤の両方と比較した。結果を表 7 に示す。

10

20

30

40

【表7】

表7

成分	絶対バイオアベイラビリティ (%)
経口液剤	25.8
カプセル中の粉末	6.4
実施例3	26.6
実施例4	21.1
実施例5	12.4

10

【0093】

本実施例は、フマル酸とともに乾式造粒した錠剤（実施例3）におけるセニクリビロックのバイオアベイラビリティが、経口液剤のものと実質的に類似しており、クエン酸とともに湿式造粒した錠剤（実施例4）におけるセニクリビロックのバイオアベイラビリティよりも有意に高く、H P M C - A S とともに噴霧乾燥した分散体中に非晶性のセニクリビロックを有する錠剤（実施例5）におけるセニクリビロックの2倍を超えることを示す。結晶性A P I の乾式造粒が、湿式造粒及び非晶性の噴霧乾燥した分散体よりもバイオアベイラビリティの有意な増大をもたらすことを疑う理由がなかったので、これらの結果は驚くべきことである。これは、非晶性の噴霧乾燥した分散体が、難水溶性薬物のバイオアベイラビリティを増大させるのにしばしば使用されるので、特にそうである。これらの結果はまた、フマル酸がクエン酸より遅い溶解時間有し、セニクリビロックA P I に対して、より低い酸の質量比（クエン酸：A P I について3：1対フマル酸：A P I について1.06：1）で使用されたので、驚くべきことである。したがって、フマル酸は、セニクリビロックについて、クエン酸よりも効果的な可溶化剤であるという発見は、驚くべきことであり、予期しないことである。

20

実施例7

【0094】

加速安定性試験下での実施例2 b の錠剤の安定性を、実施例1 b 、4 及び5 の錠剤のものと比較し、これは、そうした各実施例の錠剤を40 での75 % 相対湿度の環境に曝露することによって行った。すべての錠剤は、試験の間、誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装した。図3 で示すように、実施例2 b の錠剤は、驚いたことに、他の湿式造粒された錠剤よりもはるかに安定であり、噴霧乾燥した分散体の錠剤と類似した安定性を有する。実施例2 b の錠剤及び実施例4 の錠剤の間の安定性のこの違いは、特に驚くべきことであり、なぜならば、2つの間の有意な差のみが、製剤を製造する方法であるからである（乾式造粒対湿式造粒法）。造粒方法がセニクリビロックのバイオアベイラビリティ及び錠剤の安定性に対する効果を有し得ることは以前に知られていなかったので、これらの結果はまた、驚くべきことである。

30

実施例8

40

【0095】

加速安定性試験下での実施例2 b の錠剤の安定性を、40 での75 % 相対湿度の環境に6週間錠剤を曝露することによって試験した。すべての錠剤は、試験の間、誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装した。錠剤を、含水量、強度及び総不純物について試験した。結果を表8 に示し、これは、錠剤がこれらの条件下で非常に安定であることを示す。

【表8】

表8

時間 (週)	含水量 (%)	強度 (%)	総不純物 (%)
0	1. 5	99. 1	1. 2
2	1. 4	99. 2	1. 1
4	1. 4	98. 0	1. 0
6	1. 4	98. 6	1. 0

10

【0096】

上記の条件下での貯蔵後に、実施例3、4及び5の錠剤からのセニクリビロックの溶解プロファイルも試験した。図4に結果を示し、これは、実施例4の湿式造粒したクエン酸含有錠剤が、実施例3の乾式造粒したフマル酸含有錠剤及び実施例5の噴霧乾燥した分散体の錠剤よりもはるかに不安定であったことを示す。

実施例9

【0097】

25 での動的蒸気吸着等温線は、セニクリビロックメシレートのものを有する実施例2b及び4の錠剤の安定性と相關する。吸着は、0 %の相対湿度から90 %の相対湿度まで5 %間隔で実施した。各間隔で、10分以上30分以下にわたって各試料を平衡化した。平衡化は、質量増大速度が1分あたり0.03 % w / w以下であったとき、または30分後のどちらか短い方で止めた。図5に示す結果は、実施例2bの錠剤が実施例4のものよりも有意に安定であることを示す。この結果は、実施例4よりも吸湿性が有意に低い実施例2bと矛盾がない。実施例2bと比較した際の実施例4の吸湿性の増大は、実施例4の部分的なゲル化及びその後の安定性の低下を引き起こす可能性のある、可動水の高い含量と関係があり得る。

20

実施例10

【0098】

ビーグル犬 (n = 5) の異なる胃状態において、実施例3の錠剤のバイオアベイラビリティを、実施例5のもの及びゼラチンカプセル中のセニクリビロックメシレート粉末のものと比較した。バイオアベイラビリティは、胃のpHが変えられている異なる前処理状態下で試験した。特に、ペントガストリンの前処理は最も低いpHをもたらし、無処理は中間のpHをもたらし、ファモチジン処理は、最も高いpHをもたらす。ペントガストリンは、胃酸の産生を刺激し、それによって、胃のpHを低下させる合成ポリペプチドである。

30

【0099】

図6に示す結果は、試験したすべての条件下で、実施例3の錠剤が、より高いバイオアベイラビリティを有することを示す。実施例3のバイオアベイラビリティは、ペントガストリン処理したイヌと未処理のイヌの間であまり変動しなかったが、実施例5は、ペントガストリン処理したイヌ(最も低い胃のpH)のものと比較して、絶食させた、無処理のイヌ(中間の胃のpH)においてバイオアベイラビリティの有意な低下を示した。胃の酸性度を抑制し、胃のpHを上昇させるH2受容体アゴニストであるファモチジンによる前処理は、すべての試料についてバイオアベイラビリティを低下させたが、実施例3についての低減は、実施例5についてのものよりもはるかに少なかった。

40

【0100】

これらの結果は、フマル酸とともに乾式造粒したセニクリビロック組成物のさらなる予期しない利益を示す。特に、そうした製剤の薬物動態は、ヒトの胃の可能なpH状態の全範囲にわたって投与した場合、実施例5の噴霧乾燥した分散体の製剤のものほど変動しない。アタザナビルなどの他の弱塩基性抗レトロウイルス薬のバイオアベイラビリティは胃のpHに大きく影響されるので、この結果は予期されず、驚くべきことである。そうした

50

薬物に関して、無酸症の患者などの疾患または医学的状態に、または制酸薬、プロトンポンプ阻害剤もしくはH₂受容体アゴニストなどの薬物の同時投与に起因し得る胃のpHの変化は、バイオアベイラビリティを治療レベル以下に低下させ得る。実施例3の、乾燥造粒した、フマル酸ベースのセニクリビロックメシレート製剤が、胃のpH変化としてのバイオアベイラビリティの変化の傾向がより少ないことを示すこれらの結果は、実施例3が、胃のpHレベルの変動を有する、またはそれを有する可能性がある患者において使用することができる、より確固たる製剤であることを示す。

実施例1 1

【0101】

実施例2a～2eの製剤の溶解プロファイルを、0.1% (w/w) のCTABを含む0.1NのHCl中で、50rpmのパドルスピードでUSP2型器械を使用して測定した。結果を図7に示す。実施例2a～2eの製剤の崩壊プロファイルを、FBRMを使用して測定した。これらの結果を図8に示す。ともに、図7及び8は、異なる溶解プロファイルを有する、セニクリビロックメシレート及びフマル酸を含む組成物及び製剤を得ることができることを示す。

10

【0102】

ビーグル犬 (n = 5) における、試料2a～2eの絶対バイオアベイラビリティも取得し、結果を図9に示す。この結果は、絶対バイオアベイラビリティは製剤によって変動し得るが、高いバイオアベイラビリティがすべての試料について得られたことを示す。

実施例1 2

20

【0103】

この試験では、実施例2の錠剤を市販のフィルム被覆製剤で被覆し、加速条件 (40/75%RH) 下でフィルム被覆された錠剤の安定性を試験した。

【0104】

フィルム被覆ステップは、一般に、味を隠すまたは意図された所期の市販製剤に関する独特的なトレードドレスを確立する目的で用いられる。実施例2の錠剤を、異なる基礎ポリマー系を含む3つのフィルム被覆製剤で被覆した。特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCまたはヒプロメロース) を含むOpadry II White 57U18539、ポリエチレングリコール (PEG) 及び部分的に加水分解されたポリビニルアルコール (PVA) を含むOpadry II White 85F18422 (Columbia)、及びメタクリル酸コポリマーを含むOpadry II White 200F280000を使用して、錠剤を被覆した。

30

【0105】

穴のあいたコーティングパン中で被覆製剤の水性懸濁液を錠剤表面に噴霧することによって、錠剤を被覆した。錠剤表面から水を蒸発させて、被覆製剤をフィルム層として錠剤表面に沈着させておくための対流性の熱伝達を提供する温かい処理空気とともに、パンを連続的に回した。上記のポリマーで被覆した錠剤組成物を、以下の表9～11に示す。フィルム被覆された錠剤の表面の解析を表12にまとめる。

【表9】

実施例12a-表9 (HPMCで被覆したCVC単一薬剤)

成分	濃度(%w/w)	錠剤あたりの質量(mg)
セニクリビロックメシレート	26.26	170.69 ^a
フマル酸	24.62	160.00
微結晶セルロース	41.87	272.18
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	8.13
合計	100.0	650.0
Opadry II White 57U18539 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

b. Opadry II White 57U18539は、ヒプロメロース、USP；マルトデキストリン、NF；中鎖脂肪酸トリグリセリド、NF；ポリデキストロース、NF；タルク、USP；二酸化チタン、USPを含む。

c. フィルム被覆の重量は、錠剤コアに対して4.0%w/wという理論的な重量増加である。

【表10】

実施例12b-表10 (PEG/PVAで被覆したCVC単葉剤)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	26.26	170.69 ^a
フマル酸	24.62	160.00
微結晶セルロース	41.87	272.18
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	8.13
合計	100.0	650.0
Opadry II White 85F18422 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

b. Opadry II White 85F18422 (Colorcon) は、ポリエチレングリコール3350、NF；部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、USP；タルク、USP；二酸化チタン、USPを含む。

c. フィルム被覆の重量は、錠剤コアに対して4.0%w/wという理論的な重量増加である。

【表 1 1】

実施例 12c - 表 1 1 (メタクリレートで被覆した CVC 単薬剤)

成分	濃度 (% w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)	
セニクリビロックメシレート	26.26	170.69 ^a	
フマル酸	24.62	160.00	
微結晶セルロース	41.87	272.18	10
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00	
ステアリン酸マグネシウム	1.25	8.13	
合計	100.0	650.0	
Opadry II White 200F280000 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c	

a. 150mg のセニクリビロック遊離塩基に相当する。

b. Opadry II White 200F280000 (Colorcon) は、メタクリル酸コポリマー C 型、USP; ポリエチレングリコール 3350、NF; 部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、USP; 炭酸水素ナトリウム、USP; タルク、USP; 二酸化チタン、USP を含む。

c. フィルム被覆の重量は、錠剤コアに対して 4.0% w/w という理論的な重量増加である。

【0106】

フィルム被覆された錠剤の表面の解析を以下の表 1 2 にまとめる。Opadry II White 200F280000 での被覆 (実施例 12c の錠剤、表 1 1) は、均一な被覆率を示さなかったので、実施例 12c の錠剤は、安定性について試験しなかった。実施例 12a 及び 12b の被覆は、許容可能な被覆率及び錠剤表面への優れた接着を示した。

【表 1 2】

表 1 2 - フィルム被覆の表面解析

試料	フィルム被覆の解析
実施例 1	平滑な、均一なフィルム被覆；完全な被覆率
実施例 2	平滑な、均一なフィルム被覆；完全な被覆率
実施例 3	不完全なフィルム被覆率；フィルム被覆のピッキングの形跡；表面欠陥；欠陥を通じて見える黄色の錠剤コア (CVC 活性成分の黄色のコアに起因する)

【0107】

40 での 75% 相対湿度の環境へ曝露した後、実施例 12a 及び 12b のフィルム被覆された錠剤の安定性を、実施例 2 の被覆なしの錠剤のものと比較した。すべての錠剤は、試験の間、誘導シールされたボトルにおいて乾燥剤で包装した。安定性試験の結果を表 1 3 に示す。

【表13】

表13

時間 (週)	実施例2 (被覆なし)	実施例12a (被覆)	実施例12b (被覆)
	総CVC不純物 (%)	総CVC不純物 (%)	総CVC不純物 (%)
0	1.2	1.0	1.0
2	1.1	ND	ND
4	ND	1.0	1.3
6	1.0	ND	ND

N/D-未決定

【0108】

表13で示すように、実施例12a及び12bの錠剤は、実施例2の被覆なしの錠剤のものと類似した、許容可能な安定性プロファイル示し、不純物または分解物の実質的な形成がなかった。以前の実験は、水環境の存在下でのセニクリビロック錠剤の処理は、錠剤の化学的及び物理的安定性に悪影響を及ぼしたことを見たので、これらの結果は有望である。

10

実施例13

【0109】

この試験では、実施例2b(表3bに示す)、実施例3(表4に示す)及び実施例5b(表6bに示す)の組成物の薬物動態(PK)プロファイルをヒト臨床試験で評価した。実施例5bの組成物を基準物として使用した。

20

【0110】

朝食とともに服用される200mgの推奨セニクリビロック用量に対するPKプロファイルを確立するために、実施例5bの組成物を使用して第2b相概念実証試験(「試験202」)を行った。試験202では、200mg用量の実施例5bの組成物を、10日間連続して1日あたり1回患者に投与した。実施例5bの製剤は50mgの錠剤であるので、200mg用量を投与するために、患者は毎回4錠を服用する必要があった。

30

【0111】

試験110では、実施例2bの組成物についての複数回投与レジメンを評価した。この試験では、150mg用量の実施例2bの組成物を、朝食とともに10日間連続して1日あたり1回患者に投与した。毎回、患者は、150mg用量を含む実施例2bの組成物の単一錠剤を摂取した。

【0112】

試験111では、就寝時刻の直前にまたは就寝時刻に空の胃に投与される200mgの単回投与レジメンのPKプロファイルを評価した。1錠の実施例2b(150mg用量)及び2錠の実施例3(25mg用量/錠剤)を与えることによって、200mg用量を投与した。200mg用量を与えるための3錠の投与は、単に実施例2b及び3の錠剤の利用能に基づき、本発明によるセニクリビロックの200mgの錠剤の製造におけるいかなる制限によるものでもない。

30

【0113】

上記の試験で得られたPKプロファイルを以下の表14にまとめる。

40

【表14】

表14

パラメーター	試験202 実施例5b 200mg CVC (D P 6) 複数回投与 ^a (基準)	試験110 実施例2b 150mg CVC (D P 7) 複数回投与	試験111 実施例2b & 3 200mg CVC (D P 7) 単回投与
AUC _{0~last}	5274 (2369)	8568 (3491)	13732 (3418)
C _{max}	406 (181)	620 (220)	624 (159)
C _{min}	103 (59)	174 (77)	—

^a第2b相のデータに基づくと、朝食とともに与えられる200mgのD P 6は、H I V-1処理感染において、CVCの有効な臨床的使用に対する曝露を達成する。

【0114】

上記のデータは、本発明の組成物を投与した試験110で得られたAUC値は、基準組成物を投与した試験202で得られたAUC値よりも1.6倍高かったことを示す。したがって、(10日間にわたる複数回投与の曝露に特徴づけられる)定常状態条件下で、発明の組成物の形態の150mgのセニクリビロックを朝食とともに投与することによって、基準組成物の形態の200mgのセニクリビロックを朝食とともに投与することよりも高いセニクリビロックのバイオアベイラビリティがもたらされた。このデータは、微小環境が酸を含み、それによりpH調整される本発明のCVC組成物は、噴霧乾燥した分散体の製剤よりも優れたバイオアベイラビリティを有することを示す。したがって、本発明の組成物によって、患者1人につき1日あたり、より低い量のCVCを使用することが可能になり、それによって、薬物療法費用が軽減される。より低い量のCVCの使用はまた、錠剤サイズを縮小し、嚥下の容易さを改善する。より低い量のCVCの必要性はまた、他の抗レトロウイルス剤を単一錠剤中でCVCと組み合わせることを可能にする。

【0115】

就寝時刻または就寝時刻の直前に本発明の組成物を投与する際のPKパラメーターを評価するために、試験111を行った。HIV治療のためには、単一の活性薬剤よりも、2種以上の活性薬剤の組み合わせが好ましい。例えば、エファビレンツ(EFV)及びラミブジン(3TC)が、互いに、または他の活性薬剤と組み合わせて使用される。HIV治療のためには、EFV含有組成物を、好ましくは就寝時刻または就寝時刻あたりに、空の胃に与えられることが推奨される。これは、EFVのPKプロファイルは胃の食物量の影響を受け、EFVの投与は、主に最高血漿濃度(Tmax)時あたりに経験するCNS毒性(例えば眩晕)などの副作用と関係があるからである。EFV投与のこれらの態様に対処するためには、就寝時刻の投薬が好ましい。セニクリビロックが、EFVと同時投与されるまたは共製剤化されることになる場合は、就寝時刻に空の胃に与えられた場合に、セニクリビロックの投与が所望の曝露レベルに達することが重要である。さらに、EFVはP450(特にCYP3A4酵素)の代謝誘発剤である。CYP3A4のより高い活性によって、CVCの迅速な代謝が導かれ、その結果、CVCの吸収が低下する。したがって、就寝時刻あたりに空の胃にEFVと組み合わせてセニクリビロックを投与することになる場合は、CVCに対するEFVの代謝作用を補う目的でより高い曝露レベルを提供するために、より高い量のCVCが必要であろうことが推定された。

【0116】

10

20

30

40

50

噴霧乾燥分散体の形態の 200 mg のセニクリビロックを含む基準製剤を朝食とともに使用して、HIV 治療のためのセニクリビロックの推奨曝露レベルを試験 202 で確立した（表 14 を参照されたい）。セニクリビロックの異なる製剤に基づく様々な他の臨床試験によって、セニクリビロックの定常状態の曝露レベル（AUC）（10 日目の曝露として特徴づけられる）は、1 つを超える投与間隔をとって定常レベルまで累積する CVC の長い半減期の理由から単回投与から得られた曝露レベルより約 1.5 倍高いことが立証された。より高い量の CVC が EFV との組み合わせに必要とされるという予想は、定常状態及び単回投与曝露レベルに関する上記のデータと矛盾がなかった。

【0117】

予想外に試験 111 は、就寝時刻あたりでの空の胃への、発明の組成物の形態の 200 mg のセニクリビロックの投薬が、基準定常状態の曝露レベルより 2.6 倍高い単回投与曝露レベルに達することを示した（表 14）。すなわち、就寝時刻あたりの、本発明の組成物の単回の 200 mg 投与は、朝食とともに投与された基準組成物の複数回の 200 mg 投与より高いバイオアベイラビリティを有していた。200 mg 用量の発明の組成物を使用して試験 111 で達成された CVC 曝露レベルは、EFV の代謝作用または食物の影響を相殺するのに十分過ぎるほどであった。したがって、試験 111 から、CVC / EFV / 3TC などの単一錠剤レジメン（STR）生成物での EFV とのその共製剤にとって、200 mg より低い CVC が至適であろうと結論した。したがって、配合生成物のプロトタイピングに関するさらなる試験は、CVC / EFV / 3TC を含む STR 生成物について 150 mg の CVC を使用した。

実施例 14

【0118】

平滑なステンレス鋼逆回転ロール（直径 25 mm、幅 125 mm 及びギャップ幅 0.5 から 3 mm）を有する特別注文の実験室規模のローラー圧縮機を使用して、乾燥造粒した CVC 組成物を調製した。ローラー圧縮の前及び後に粉末を含むように、スパンボンデッドオレフィン（Tyvek（登録商標））スリーブを使用し、これによって、圧縮ゾーンを通じて小量の粉末が適切に運搬された。

【0119】

セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース及び架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムを適切なサイズの容器中で混合し、2 分かけて合計で 40 回転にわたって、タンブリング作用によって混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、この混合物を、再度、2 分かけて 40 回転にわたって混合した。混合された粉末が実験室規模のローラー圧縮機を通過したときに、混合された粉末を含むと思われる規定の圧縮ゾーン用に、100 mm × 480 mm の寸法の Tyvek シートに折り目を作り 50 mm 幅のスリーブを形成した。約 10 から 15 g の粉末をスリーブに加え、均等に分布させた。この粉末を含むスリーブを、約 2 mm のギャップ幅及び 45 rpm のスピード（線速度 = 0.06 m/s）でローラー圧縮機に送り込んだ。得られたリボンを、デジタル式キャリバーゲージを使用して測定したときに約 1.0 から 1.5 mm の厚に圧縮した。より混合された粉末を用いて、全バッチがローラー圧縮機を完全に通過するまで、この方法を繰り返した。次いで、6 インチ径の、20 メッシュステンレス鋼の回転式スクリーンミルを使用して、得られた圧縮リボンを製粉して顆粒剤を製造した。この顆粒剤は、表 15 に示す組成を有していた。

10

20

30

40

【表 1 5】

表 1 5

成分	濃度 (% w/w)
セニクリビロックメシレート	32.2
フマル酸	30.2
微結晶セルロース	33.0
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.7
ステアリン酸マグネシウム	0.9
合計	100.0

10

【0120】

上記で調製した顆粒剤をさらに微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合して、表 1 6 に示す CVC 単剤の錠剤を調製した。この単剤錠剤の強度は、適宜、錠剤総重量を単に調整することによって、容易に変化させることができる。例えば、325 mg の総質量の錠剤を、単に成分の半量を使用して調製することができ、これは、75 mg の CVC 遊離塩基と等価な強度（一般的な混合を使用する線形スケーリング）を有し、一方で、表 1 6 のものと同じ成分間比率を維持すると思われる。

20

【表 1 6】

表 1 6

成分	濃度 (% w/w))	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	26.26	170.69 ^a
フマル酸	24.62	160.00
微結晶セルロース	41.87	272.18
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.00	39.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	8.13
合計	100.0	650.0

30

a. 150 mg のセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例 1 5

【0121】

40

実施例 1 4 に記載されている方法を使用して、より低い賦形剤レベル、及びそれによるより低い錠剤総質量を含む、単剤 CVC 錠剤を調製した。この錠剤は、表 1 7 に示す組成を有していた。この製剤は、配合生成物に関して、他の抗レトロウイルス剤と組み合わせる目的のために、及び過度に大きな錠剤総サイズを回避するために、より高い濃度のセニクリビロックを含む。

【表 1 7】

表 1 7

成分	濃度 (% w/w)
セニクリビロックメシレート	40.5
フマル酸	37.9
微結晶セルロース	15.6
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計	100.0

10

実施例 1 6

【0122】

実施例 1 4 及び 1 5 において実験室規模のローラー圧縮機によって調製した、製粉した顆粒剤の圧縮性を、標準的な圧縮性試験を使用して測定し、図 1 0 に示す。特に、錠剤混合物の圧縮プロファイルを、1/4" の平面 B ツーリングを備える、計機を備えた圧縮装置（テクスチャーフィルム）を使用して生成した。100 mg の圧縮物の 3 つの反復物を 100 kg から 700 kg までの 4 つの力で圧縮した。排出された圧縮物を 4 枚天秤で直ちに秤量し、圧縮物の厚さを精密なキャリパーで測定した。引張破損を誘導するために、直径圧縮試験によって圧縮物を試験した。圧縮物の引張強度 (TS) は、以下の式で決定する：

$$TS = 2 \cdot F / (\pi \cdot D \cdot T)$$

【0123】

式中、F は圧縮物において引張破損をもたらすのに必要とされる力であり、D は圧縮物の直径であり、T は圧縮物の厚さである。圧縮物の固形割合 (SF) は、以下の式で計算する：

$$SF = m / (V \cdot \text{absolute}) = m / [(\pi \cdot (D / 2)^2 \cdot T) \cdot \text{absolute}]$$

20

【0124】

式中、m は圧縮物の質量であり、V は錠剤の体積であり、及び absolute は、ヘリウム比重計で測定した場合の錠剤混合物の絶対密度である。

【0125】

実施例 1 4 において実験室規模のローラー圧縮機によって調製した、製粉した顆粒剤の圧縮性を、販売業者から入手可能な大規模処理設備によって調製した顆粒剤の圧縮性と比較した。結果を図 1 1 に示す。実施例 1 4 の顆粒剤の圧縮性は、Vector-Freund TF-220 を 500 psi のローラー圧（実施例 1 6 a）で、及び Gerstein Mini-compact を 4 kN/cm のローラー圧力（実施例 1 6 b）で使用して製造した顆粒剤と匹敵することが分かった。これらの結果は、大規模処理設備に匹敵する、圧縮圧力の生成における実験室規模のローラー圧縮機の有用性を示す。

30

実施例 1 7

【0126】

実施例 1 4 の顆粒剤（セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）の一部を、顆粒外のラミブジン（3TC）、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、6 kP を越える硬度及び 0.8% w/w 未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。得られた粉末混合物及び錠剤は、表 1 8 に示す組成を有していた。

40

50

【表18】

表18 (25/300 CVC/3TC)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	5.69	28.45 ^a
ラミブジン	60.00	300.00
フマル酸	5.33	26.67
微結晶セルロース	22.16	110.82
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.65	28.25
ステアリン酸マグネシウム	1.16	5.81
合計	100.0	500.0

10

20

a. 25mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例18

【0127】

実施例14の顆粒剤（セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）の一部を、顆粒外のラミブジン、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤に圧縮した。得られた粉末混合物及び錠剤は、表19に示す組成を有していた。

【表19】

表19 (75/300 CVC/3TC)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	13.13	85.35 ^a
ラミブジン	46.15	300.00
フマル酸	12.31	80.00
微結晶セルロース	20.54	133.46
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.50	42.25
ステアリン酸マグネシウム	1.38	8.94
合計	100.0	650.0

10

20

a. 75mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例19

【0128】

実施例14の顆粒剤（セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）の一部を、顆粒外のラミブジン、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、10kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。得られた錠剤は、表20に示す組成を有していた。

【表20】

30

表20 (150/300 CVC/3TC)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	17.97	170.69 ^a
ラミブジン	31.58	300.00
フマル酸	16.84	160.00
微結晶セルロース	24.78	235.43
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	7.31	69.50
ステアリン酸マグネシウム	1.51	14.38
合計	100.0	950.0

40

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例20

【0129】

実施例15の顆粒剤（セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架

50

橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム)の一部を、顆粒外のラミブジン、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、10kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する錠剤に圧縮した。得られた錠剤は、表21に示す組成を有していた。

【表21】

表21 (150/300 高濃度CVC/3TC)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)	
セニクリビロックメシレート	21.34	170.69 ^a	10
ラミブジン		300.00	
フマル酸		160.00	
微結晶セルロース		96.01	
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム		61.10	
ステアリン酸マグネシウム		12.20	
合計		800.0	

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例21：顆粒内(IG)セニクリビロック及び半量のIG/半量の顆粒外(EG)ラミブジンを含む組成物

【0130】

本実施例では、顆粒剤が所望の量の半量のラミブジンも含んでいることを除いて、実施例14に記載されているように顆粒剤を調製した。この顆粒剤をラミブジンの残部、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、この粉末混合物を錠剤に圧縮した。すなわち、ラミブジンの半量が顆粒内部に存在し、ラミブジンの残りの半分が顆粒外部分に存在した。得られた粉末混合物及び錠剤は、表22に示す組成を有していた。

【表22】

表22

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)	
セニクリビロックメシレート	22.76	170.69 ^a	40
ラミブジン		300.00	
フマル酸		160.00	
微結晶セルロース		43.66	
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム		64.15	
ステアリン酸マグネシウム		11.15	
合計		750.0	

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例 2 2

【0131】

本実施例では、顆粒剤が全量のラミブジンを含んでいることを除いては、実施例14に記載されているように顆粒剤を調製した。すなわち、ラミブジンは、ただ単にIG部分に存在していた。この顆粒剤を微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤に圧縮した。得られた粉末混合物及び錠剤は、表23に示す組成を有していた。

【表23】

表23

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
セニクリビロックメシレート	22.76	170.69 ^a
ラミブジン	40.00	300.00
フマル酸	21.33	160.00
微結晶セルロース	6.60	49.51
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	7.61	57.10
ステアリン酸マグネシウム	1.69	12.70
合計	100.0	750.0

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例 2 3

【0132】

実施例14の顆粒剤（セニクリビロックメシレート、フマル酸、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）の一部を、顆粒外の微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合して、セニクリビロックの顆粒剤を含む粉末混合物を得た。ラミブジンを微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと別途混合して、ラミブジンを含む粉末混合物を得た。このセニクリビロックの顆粒剤を含む粉末混合物及びラミブジンを含む粉末混合物を使用して、二層錠剤を調製した。得られた二層錠剤は、表24に示す組成を有していた。

10

20

30

【表24】

表24

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)	
CVC層			10
セニクリビロックメシレート	18.96	170.69 ^a	
フマル酸	17.78	160.00	
微結晶セルロース	20.53	184.78	
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.34	39.00	
ステアリン酸マグネシウム	1.17	10.53	
3TC層			
ラミブジン	33.33	300.00	
微結晶セルロース	2.85	25.62	
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.74	6.70	20
ステアリン酸マグネシウム	0.30	2.68	
合計	100.0	900.0	

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例24

【0133】

実施例18～23（セニクリビロック及び3TCの組み合わせを含む）並びに実施例14（単一の活性薬剤としてセニクリビロックを含む）の錠剤の絶対バイオアベイラビリティを、絶食させた、未処理のビーグル犬において試験した。25mgの一定用量のセニクリビロックを送達するように、すべての錠剤を縮小し、実施例18について100mgまたは実施例19～23について50mgのいずれかまで、対応して比例的にラミブジンを低下させた。絶対バイオアベイラビリティの結果を表25にまとめる。実施例14（単剤としてのセニクリビロック）並びに実施例19～20（セニクリビロック及び3TCの組み合わせ）の錠剤のバイオアベイラビリティは、ヒトの胃のpH状態と似た、最も低い胃のpHを誘発するペントガストリン前処理状態下でも試験した。

30

40

【表25】

表25

成分	CVCの絶対バイオアベイラビリティ (%) n = 5匹のイヌ	3TCの絶対バイオアベイラビリティ (%) n = 5匹のイヌ
絶食、前処理なし (胃 pH 2.0~4.0)、n = 5		
実施例14のCVC錠剤-実験室のローラー圧縮機	18.1	N/A
実施例14のCVC錠剤-Vecto r TF-220ローラー圧縮機	20.6	N/A
実施例14のCVC錠剤-Ger teis Minipactor ローラー圧縮機	16.6	N/A
実施例18	13.2	103
実施例19	18.6	95.8
実施例20	12.0	90.2
実施例21	18.8	108
実施例22	13.8	100
実施例23	13.7	126
絶食、ペンタガストリン前処理 (胃 pH 1.0~2.5)、n = 5		
実施例14のCVC錠剤-Vecto r TF-220ローラー圧縮機 ^a	17.7	N/A
実施例19	18.5	107
実施例20	22.1	96.3

a. 50mg用量のセニクリビロック

【0134】

絶対バイオアベイラビリティのデータは、実施例19及び21の配合製剤を使用して得られたCVCの曝露が、実施例14のCVC単剤の製剤に匹敵することを示す。ペンタガストリン前処理あり及びなしの、実施例19についてのバイオアベイラビリティのデータは、胃のpH条件に関係なく、CVC曝露のレベルが同等であることを示した。より重要なことに、データは、CVC製剤の酸性微小環境の機能性が、配合生成物の製剤で維持されることを示す。実施例21(1/2IG 1/2EG 3TC)についてのデータは、弱塩基性である3TCの半量をCVC/フマル酸の顆粒剤(IG)と直接接触させた場合でさえ、得られたCVC及び3TCの曝露は、3TCが顆粒外(EG)に完全に位置し、CVC/フマル酸と密接な接触が少ない実施例19のものと匹敵していたことを示す。このデータは、高度に水溶性である3TCは、CVCについてのゆっくり溶解する可溶化剤として本発明で使用されるフマル酸よりも速い速度で溶解し、それによって、弱塩基性の3TC

10

20

30

40

50

がフマル酸を中和すると思われる可能性が除かれることを示す。このデータはまた、ゆっくり溶解するフマル酸賦形剤に基づく、本発明の酸性微小環境の特徴は、弱塩基性薬物である3TCが存在するにもかかわらず、インビボでの所望のCVC放出特性を提供することを確証する。高濃度CVC製剤を使用して調製された顆粒剤を使用した実施例20は、前処理なしの下でわずか12.0%のCVC曝露を示し、より低い胃のpH条件で22.1%を示す。実施例18、20、22及び23についての曝露の値は、まだ許容可能であり、相対バイオアベイラビリティを比較するためにヒト対象に投与される場合に、用量調整を必要としてもよいし、しなくてもよい。すべての製剤について90%を越える、ラミブジンに対する絶対バイオアベイラビリティは許容可能であり、製剤組成及び製造方法と無関係であるように思われる。

10

実施例25

【0135】

CVC/3TCの錠剤の崩壊挙動を、イヌ薬物動態評価用に調製した、各試料の単一錠剤を約250mLの水に入れ、崩壊の様式及びスピードを観察することによって特徴づけした。

【0136】

表26に、実施例18及び20~22についての崩壊の結果をまとめた。全量のラミブジンを顆粒外に含む実施例18及び20の錠剤は、錠剤として圧縮されたラミブジン活性成分と類似した、迅速な崩壊を示した。半量または全量のラミブジンが顆粒内に存在する実施例21~22は、予期しない崩壊パターンを示した。特に、ラミブジンの半量が顆粒内に存在する実施例21は、数分かけて緩徐に崩壊した。ラミブジンの全量が顆粒内に存在する実施例22は全く崩壊しなかった。70mg/mLでのラミブジンの高い水溶解度を仮定すると、これらの結果は予期されなかった。顆粒内成分間の相互作用が、錠剤及び顆粒剤の本来の湿潤及び崩壊を妨げ得る可能性がある。セニクリビロック造粒の顆粒内部へのラミブジンの添加は、錠剤の質量を保つための方略であるけれども、錠剤の崩壊挙動の変化の理由から、生物製剤の性能に関して特に考慮されなければならない。

20

【表26】

表26

試料	錠剤重量 (m g)	ツーリング	圧縮力 (1 b)	崩壊の観察
ラミブジン活性 成分	1 5 0 m g	1/4インチの 円形、標準的な 凹面	8 0 0	迅速な即時の崩壊 < 30秒
実施例 18	2 1 8 m g	3/8インチの 円形、標準的な 凹面	8 0 0	迅速な即時の崩壊 < 30秒
実施例 20	1 3 3 m g	1/4インチの 円形、標準的な 凹面	1 0 0 0	迅速な即時の崩壊 < 30秒
実施例 21	1 2 5 m g	1/4インチの 円形、標準的な 凹面	1 0 0 0	遅い、浸食崩壊 約2~3分
実施例 22	1 2 7 m g	1/4インチの 円形、標準的な 凹面	1 0 0 0	崩壊なし > 30分

実施例 26

【0137】

実施例 17、19 及び 20 の CVC / 3TC の錠剤並びに実施例 14 の CVC 単剤の錠剤を、40°での 75% 相対湿度の環境に錠剤を曝露することによって、加速安定性条件下で、総不純物について試験した。すべての錠剤を、試験の間、誘導シール及び乾燥剤を伴う HDPE ボトル中に包装した。表に 27a 及び 27b にまとめるように、実施例 17、19 及び 20 の CVC / 3TC の錠剤は、9 週間の加速貯蔵にわたって 0.1% 以下の分解物の増大を伴って、実施例 14 の CVC 単剤の錠剤及び市販の 3TC 単剤の錠剤 Epivir と同じくらい安定であった。これは、上記の製剤及び方法において、活性成分が十分に化学的に適合性であり、安定であったことを示す。表 27b で示すように、ラミブジンの不純物または分解物は、いずれの実施例でも観察されなかった。

10

20

30

【表27】

表27a

時間 (週)	実施例14 総CVC不純物 (%)	実施例17 総CVC不純物 (%)	実施例19 総CVC不純物 (%)	実施例20 総CVC不純物 (%)
0	1.2	1.4	1.6	1.3
2	1.1	1.5	1.4	1.4
6	1.0	N/D	N/D	N/D
9	N/D	1.5	1.4	1.4
12	1.0	N/D	N/D	N/D

N/D—未決定

表27b

時間 (週)	実施例17 総3TC不純物 (%)	実施例19 総3TC不純物 (%)	実施例20 総3TC不純物 (%)
0	B L Q	B L Q	B L Q
2	B L Q	B L Q	B L Q
9	B L Q	B L Q	B L Q

B L Q—定量限界以下 (< 0.05%)

実施例27

【0138】

実施例17、19及び20のCVC/3TC粉末混合物の圧縮プロファイルを測定し、図12に示す。3TCの添加は、図10に示すCVC単剤粉末混合物の圧縮性を低下させたが、すべてのCVC/3TC粉末混合物は、それでも、市販品目的に必要とされる許容可能な圧縮性特性を示した。ラミブジンは、圧縮工程を受けている粉末マトリックスを乱す大きな離散粒子を有する、高度に結晶性の脆性物質である。より高い濃度のラミブジンを有する実施例17及び20は、実施例20よりもより多い150mgの賦形剤量を含む実施例19よりも低い圧縮性を示す。

実施例28

【0139】

HIVの単一錠剤レジメン(STR)治療試験のために、3種の活性薬剤、すなわちCVC、3TC及びエファビレンツ(EFV)の組み合わせを含む二層錠剤を調製した。この二層錠剤では、CVC/3TCの組み合わせは単層として存在するが、第三の活性薬剤のEFVは第二層として存在する。実施例20の高濃度組成物を使用して、錠剤のCVC/3TC層を調製した。しかし、上で開示したCVC/3TCの組み合わせのいずれかまたは関連した変形物を、このSTR錠剤形状において同様に使用することができる。

【0140】

5Lのステンレス鋼造粒機ボウルを使用して、従来の高せん断湿式造粒法によって、EFV層を調製した。EFV、微結晶セルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを、高せん断混合機中で#2に設定したスピードで2分間混合して、300gのバッチを調製した。この混合物に、238mlの精製水を約6分かけて加えて、適切な造粒を得、必要ならばさらに混合した。この顆粒剤を前方刃ハンマーミルで製粉し、トレイ乾燥器中で80°で乾燥した

10

20

40

50

。この乾燥した顆粒剤をさらに製粉し、ステアリン酸マグネシウムと混合した。二層錠剤のE F V層の重量は850mgであり、これは、600mgのE F V活性成分及び250mgの賦形剤に対応する。C V C / 3 T C及びE F Vの別々の層を、15kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有する二層錠剤に圧縮した。この二層錠剤は表28に示す組成を有していた。

【表28】

表28 (C V C / E F V / 3 T Cの単一錠剤レジメンー1)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)	
C V C / 3 T C層			10
セニクリビロックメシ レート	10. 34	170. 69 ^a	
ラミブジン	18. 18	300. 00	
フマル酸	9. 70	160. 00	
微結晶セルロース	5. 82	96. 01	
架橋型カルボキシメチ ルセルロースナトリウ ム	3. 70	61. 10	
ステアリン酸マグネシ ウム	0. 74	12. 2	
E F V層			
エファビレンツ	36. 36	600. 00	
微結晶セルロース	7. 97	131. 50	
架橋型カルボキシメチ ルセルロースナトリウ ム	3. 64	60. 00	20
ラウリル硫酸ナトリウ ム	0. 73	12. 00	
ヒドロキシプロピルセ ルロース	2. 30	38. 00	
ステアリン酸マグネシ ウム	0. 52	8. 50	
合計	100. 0	1650. 0	30
			40

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例29

【0141】

E F V層の重量が775mgであったことを除いては、実施例28に記載されているよ
うに、活性薬剤としてC V C、3 T C及びE F Vを含む二層錠剤を調製した。実施例20
の高濃度組成物を使用して、錠剤のC V C / 3 T C層を調製した。しかし、上で開示した
C V C / 3 T Cの組み合わせのいずれかまたは関連した変形体を、このS T R錠剤形状に

おいて同様に使用することができる。錠剤は、15 kPを越える硬度及び0.8%w/w未満の破碎性を有していた。この二層錠剤は表29に示す組成を有していた。

【表29】

表29 (CVC/EFV/3TCの単一錠剤レジメン-2)

成分	濃度 (%w/w)	錠剤あたりの質量 (mg)
CVC/3TC層		
セニクリビロックメシ レート	10.84	170.69 ^a
ラミブジン	19.05	300.00
フマル酸	10.16	160.00
微結晶セルロース	6.10	96.01
架橋型カルボキシメチ ルセルロースナトリウ ム	3.88	61.10
ステアリン酸マグネシ ウム	0.77	12.2
EFV層		
エファビレンツ	38.09	600.00
微結晶セルロース	3.82	60.20
架橋型カルボキシメチ ルセルロースナトリウ ム	3.81	60.00
ラウリル硫酸ナトリウ ム	0.76	12.00
ヒドロキシプロピルセ ルロース	2.22	35.00
ステアリン酸マグネシ ウム	0.50	7.80
合計	100.0	1575.0

a. 150mgのセニクリビロック遊離塩基に相当する。

実施例30

【0142】

実施例28~29のCVC/3TC/EFVの錠剤の絶対バイオアベイラビリティを、絶食させた、ペンタガストリンで前処理したビーグル犬において測定し、実施例14のCVC単剤の錠剤のものと比較した。一定用量の25mgのセニクリビロック遊離塩基を送達するように、すべての錠剤を縮小し、50mgの用量を送達するようにラミブジンを、及び100mgの用量を送達するようにエファビレンツを、対応して比例的に低下させた。絶対バイオアベイラビリティの結果を表30にまとめた。

【表30】

表30

成分	CVCの絶対バイオアベイラビリティ (%)	3TCの絶対バイオアベイラビリティ (%)	EFVの絶対バイオアベイラビリティ (%)
絶食、ペンタガストリン前処理 (胃 pH 1.0 ~ 2.5)、n = 5			
実施例14のCVC錠剤 —Vector TF— 220ローラー圧縮機 ^a	17.7	N/A	N/A
実施例28	5.9	81.3	16.5
実施例29	3.9	107	16.5

a. 50mg 用量のセニクリビロック

【0143】

絶対バイオアベイラビリティのデータは、エファビレンツの存在下で投与した場合に、CVCの曝露でかなりの低減を示す。エファビレンツは、肝臓の酵素であるCYPA4の既知の誘導剤であり、エファビレンツが、ヒトにおいてセニクリビロックの代謝を増大させ、それによって、セニクリビロックの血漿濃度を約2倍低下させることが示されている。

実施例31

【0144】

実施例28及び29の錠剤を、40°での75%相対湿度の環境に錠剤を曝露することによって、加速安定性条件下で、総不純物について試験した。すべての錠剤を、誘導シールされたHDP-Eボトルにおいて乾燥剤で包装した。表31にまとめるように、CVC総不純物は、加速貯蔵条件の4週にわたって有意な変化を示さなかった。表31で示すように、いずれの実施例においてもラミブジン不純物は測定されなかった。さらに、表17はエファビレンツ分解産物の有意な変化がないことを示す。

【表31】

表31

時間 (週)	実施例2 8 総CVC 不純物 (%)	実施例2 9 総CVC 不純物 (%)	実施例2 8 総3TC 不純物 (%)	実施例2 9 総3TC 不純物 (%)	実施例2 8 総EFV 不純物 (%)	実施例2 9 総EFV 不純物 (%)
0	1.3	1.2	BLQ	BLQ	0.1	0.1
4	1.3	1.3	BLQ	BLQ	0.2	0.2

BLQ—定量限界以下 (< 0.05%)

実施例32

【0145】

実施例28～29の錠剤及び実施例17、19及び20の錠剤を40°での75%相対湿度の環境に包装した錠剤を曝露することによって、加速安定性条件下で、強度及び含水量について試験した。以下の32～33表にまとめるように、実施例19及び20の錠剤並びに実施例28～29のSTR錠剤のCVC及び3TCの強度において、有意な変化は

10

20

30

40

50

観察されなかった。実施例 17 の錠剤は、2週間後にいかなる有意な変化も示さなかつたが、4週間後に CVC 及び 3TC の強度において数値の減少を示した。さらなる試験によつて、この減少は有意でなく、分析試験法のアーティファクトの結果として生じたことが確認された。

【表 32】

表 32 : 加速条件 (40°C / 75%RH) 下での強度

時間 (週)	実施例 17 n = 5		実施例 19 n = 5		実施例 20 n = 5	
	3TC (%LC)	CVC	3TC (%LC)	CVC	3TC (%LC)	CVC (%LC)
0	100.0 ± 0.9	100.3 ± 4.2	99.9 ± 1.9	99.1 ± 2.2	96.4 ± 1.8	102.7 ± 1.9
2	98.8 ± 1.4	97.6 ± 5.2	98.1 ± 1.6	98.6 ± 2.0	98.1 ± 1.1	98.0 ± 1.8
4	95.8 ± 9.0	92.3 ± 5.5	100.4 ± 2.6	99.9 ± 3.0	100.5 ± 2.7	99.8 ± 4.0

10

【表 33】

表 33 : 加速条件 (40°C / 75%RH) 下での強度

時間 (週)	実施例 28			実施例 29		
	3TC (%LC)	EFV (%LC)	CVC	3TC (%LC)	EFV (%LC)	CVC
0	98.5 ± 1.4	102.2 ± 0.7	97.4 ±	97.0 ± 1.9	101.7 ± 0.9	98.8 ± 1.7
4	98.9 ± 1.2	101.2 ± 0.4	101.9 ±	98.5 ± 1.1	101.2 ± 0.5	102.2 ± 1.3

20

【0146】

表 34 は、40°C / 75%RH で 4 週間貯蔵した後に、カールフィッシュ法によって測定した場合の含水量に有意な変化がないことが、実施例 17、19 及び 20 の CVC / 3TC の錠剤並びに実施例 28 ~ 29 の STR 錠剤のどれについても観察されたことを示す。

【表 34】

表 34 : 加速条件 (40°C / 75%RH) 下での含水量

30

試料	T = 0		T = 2 週		T = 4 週	
	%水	平均	%水	平均	%水	平均
実施例 17	0.4631	0.48	0.3745	0.43	0.3949	0.44
	0.4884		0.4796		0.4815	
実施例 19	0.8434	0.85	0.7978	0.84	0.8538	0.85
	0.8629		0.8889		0.8502	
実施例 20	0.4173	0.42	0.3975	0.42	0.3920	0.39
	0.4288		0.4350		0.3945	
実施例 28	0.4650	0.49			0.4323	0.47
	0.5124				0.5017	
実施例 29	0.3423	0.37			0.3763	0.38
	0.3991				0.3817	
	1.1898		1.1280		1.2239	

40

50

【0147】

実施例17、19及び20の錠剤を、40 / 75%RHで9週間貯蔵した後に、溶解について試験した。40 / 75%RHで9週間貯蔵している間、3TC及びCVCの溶解プロファイルにおいて有意な変化は観察されなかった。

【0148】

実施例28～29の錠剤も40 / 75%RHで4週間貯蔵した後に、溶解について試験した。溶解データを図13～14にまとめる。

実施例33**【0149】**

実施例17、19及び20の錠剤は、40 / 75%RHで9週間貯蔵した後に、関連物質の形成についても試験した。この試験のために、実施例17の単一錠剤を100mlのフラスコに入れ、5mlのMiliQ水を加え、このフラスコを、200rpmで30分間振盪機に設置し、続いて65mlのメタノールを添加した。このフラスコを、200rpmでさらに30分間振盪機に戻し、メタノールで内容物を100mlに希釈した。実施例19及び20の錠剤について、単一錠剤を500mlのフラスコに入れ、25mlのMiliQ水を加え、このフラスコを200rpmで30分間振盪機に設置し、325mlのメタノールを加え、このフラスコを、200rpmでさらに30分間振盪機に設置し、メタノールを使用して内容物を500mlに希釈することによって、HPLC用試料を調製した。この試料を、HPLCを使用して関連物質の形成について分析した。CVC関連物質は、40 / 75%RHで9週間貯蔵した後に、<LOQ(0.05%)から約0.2%に増大した。3TC関連物質は、40 / 75%RHで9週間貯蔵した後に、LOQ(0.05%)を越えるレベルで観察されなかった。

【0150】

関連物質のHPLC方法のパラメーターを以下の表に列挙する：

【表 3 5】

表 3 5

器械パラメーター	説明																												
カラム	Waters XSelect HSS PFP, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm																												
検出	CVC: 293nm 3TC: 270nm																												
カラム温度	30 °C																												
流速	0.8 mL/min	10																											
注入量	3TC: 10 μ L CVC: 20 μ L																												
ニードル洗浄	≥ 1.5 ml の 90/10 の ACN/水を含む開口バイアル																												
ランタイム	105 分																												
移動相 (MP)	A 10 mM酢酸アンモニウムの MilliQ 水、pH 5.5 B 95/5 メタノール/アセトニトリル																												
移動相勾配	<table border="1"> <thead> <tr> <th>時間(分)</th> <th>% A</th> <th>% B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>97</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>97</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>30</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>65</td> <td>30</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>101</td> <td>97</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>105</td> <td>97</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	時間(分)	% A	% B	0	97	3	5	97	65	50	30	70	65	30	70	80	20	80	100	20	80	101	97	3	105	97	3	20
時間(分)	% A	% B																											
0	97	3																											
5	97	65																											
50	30	70																											
65	30	70																											
80	20	80																											
100	20	80																											
101	97	3																											
105	97	3																											

実施例 3 4

【0151】

絶食させた、ペントガストリン処理したビーグル犬において、実施例 2 8 の錠剤（セニクリビロック、3TC 及び EFV の組み合わせを含む）の薬物動態プロファイルを試験した。一定用量の 25 mg の CVC、50 mg の 3TC 及び 100 mg の EFV を送達するように、すべての錠剤を縮小した。結果を表 3 6 にまとめる。

30

【表36】

表36

イ ヌ の ID	用 量 (mg/ イヌ)	用 量(m g/kg)	C _{max} (ng/m L)	T _{max} (h r)	AUC _{last} (ng/mL* hr)	AUC _{INF} (ng/mL* hr)	%AUC _{ext} ra	T _{1/2} (h r)	MRT _{last} (hr)
D1 01	25.0	2.68	83.8	2.00	563	599	6.07	5.91	7.17
D1 03	25.0	2.71	74.5	2.00	371	384	3.24	5.04	5.98
D1 04	25.0	2.27	4.88	2.00	19.5	23.3	16.1	2.35	3.85
D1 06	25.0	2.59	31.3	2.00	183	196	6.49	6.44	6.48
D1 08	25.0	2.58	32.9	2.00	193	197	1.97	4.28	5.76
平 均	25.0	2.57	45.5	2.00	266	280	6.77	4.80	5.85
SD	0.00	0.172	32.9	0.00	207	219	5.55	1.60	1.24
CV	0.00	6.70	72.3	0.00	78.0	78.4	81.9	33.3	21.2
%									

【0152】

30

上記の説明は本開示の製造、使用及び実施のための十分な指針を当業者に提供するが、制限を意図したものではないことを理解されたい。本開示の範囲または趣旨を逸脱することなくこの説明に対して様々な修正を行うことができる。当業者は、必要に応じてそのような変更を用いることができ、本開示は、具体的に本明細書で記載されたもの以外の方法で実施することができる。例えば、いくつかの実施形態は、特定の種類の不活性成分、例えばフィラー、崩壊剤などに関して記載されているが、他の不活性成分を、同様の結果を達成するのに使用することもできるなどを当業者なら認識するであろう。したがって、本開示は、適用可能な法律に許容されるように、本明細書に添付の特許請求の範囲に記載された主題のすべての修飾及び均等物を含む。さらに、本明細書で別段指示がない限り、または文脈に明らかに矛盾していない限り、それらのすべての可能な変更における上記の要素の任意の組み合わせが本開示に包含される。

40

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸を含む組成物。

(項目2)

セニクリビロックまたはその塩がセニクリビロックメシレートである、項目1に記載の組成物。

(項目3)

フマル酸に対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約7:10から約10:7である、項目1または2に記載の組成物。

50

(項目 4)

フマル酸に対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 8 : 10 から約 10 : 8 である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5)

フマル酸に対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 9 : 10 から約 10 : 9 である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 6)

フマル酸に対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 95 : 100 から約 100 : 95 である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

(項目 7)

フマル酸が、組成物の重量基準で、約 15 % から約 40 % の量で存在する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8)

フマル酸が、組成物の重量基準で、約 20 % から約 30 % の量で存在する、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

11

(項目 9)

フマル酸が、組成物の重量基準で、約 25 % の量で存在する、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 10)

セニクリビロックまたはその塩が、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 15 % から約 40 % の量で存在する、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

12

(項目 11)

セニクリビロックまたはその塩が、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 20 % から約 30 % の量で存在する、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 12)

13

セニクリビロックまたはその塩が、組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 25 % の量で存在する、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 13)

1種または複数のフィラーをさらに含む、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 14)

1種または複数のフィラーが、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される、項目 13 に記載の組成物。

14

(項目 15)

1種または複数のフィラーが微結晶セルロースである、項目 13 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 16)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 25 : 10 から約 10 : 8 である、項目 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

15

(項目 17)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 20 : 10 から約 10 : 10 である、項目 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

16

(項目 18)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1 種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 15 : 10 である、項目 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 19)

1 種または複数のフィラーが、組成物の重量基準で、約 25 % から約 55 % の量で存在する、項目 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 20)

1 種または複数のフィラーが、組成物の約 30 % 重量から約 50 % 重量の量で存在する、項目 13 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

(項目 21)

1 種または複数のフィラーが、組成物の重量基準で、約 40 % の量で存在する、項目 13 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 22)

1 種または複数の崩壊剤をさらに含む、項目 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 23)

1 種または複数の崩壊剤が、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンブングリコール酸ナトリウムから選択される、項目 22 に記載の組成物。

(項目 24)

1 種または複数の崩壊剤が架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである、項目 22 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

(項目 25)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1 種または複数の崩壊剤の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 10 : 100 から約 30 : 100 である、項目 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 26)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1 種または複数の崩壊剤の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 25 : 100 である、項目 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

(項目 27)

1 種または複数の崩壊剤が、組成物の重量基準で、約 2 % から約 10 % の量で存在する、項目 22 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 28)

1 種または複数の崩壊剤が、組成物の重量基準で、約 4 % から約 8 % の量で存在する、項目 22 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 29)

1 種または複数の崩壊剤が、組成物の重量基準で、約 6 % の量で存在する、項目 22 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 30)

40

1 種または複数の潤滑剤をさらに含む、項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 31)

1 種または複数の潤滑剤が、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される、項目 30 に記載の組成物。

(項目 32)

1 種または複数の潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、項目 30 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 33)

1 種または複数の潤滑剤が、組成物の重量基準で、約 0.25 % から約 5 % の量で存在する、項目 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

50

(項目 3 4)

1種または複数の潤滑剤が、組成物の重量基準で、約0.75%から約3%の量で存在する、項目30～33のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 3 5)

1種または複数の潤滑剤が、組成物の重量基準で、約1.25%の量で存在する、項目30～34のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 3 6)

組成が表3aのものと実質的に類似した、項目1～35のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 3 7)

組成が表3bのものと実質的に類似した、項目1～35のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 3 8)

組成物が乾式造粒を伴う方法によって生成される、項目1～37のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 3 9)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40～約6週間曝露した後、組成物が約4重量%以下の含水量を有する、項目1～38のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 0)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%の相対湿度で約40～約6週間曝露した後、組成物が約2重量%以下の含水量を有する、項目1～39のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 1)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%で約40～約12週間曝露した後、組成物が約2.5%以下の総不純物及び分解物レベルを有する、項目1～40のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 2)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約75%で約40～約12週間曝露した後、組成物が約1.5%以下の総不純物及び分解物レベルを有する、項目1～41のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 3)

セニクリビロックまたはその塩が、経口投与後の溶液状態のセニクリビロックまたはその塩の平均絶対バイオアベイラビリティと実質的に類似した、経口投与後の平均絶対バイオアベイラビリティを有する、項目1～42のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 4)

経口投与後に基準固体製剤によって示されるセニクリビロックのAUCの約200%以上である、セニクリビロックのAUCを示す、項目1～42のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 5)

経口投与後に基準固体製剤によって示されるセニクリビロックのCmaxよりも少なくとも50%高い、セニクリビロックのCmaxを示す、項目1～42のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 6)

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤をさらに含む、項目1～42のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 4 7)

1種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、CCR5受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害

10

20

30

40

50

剤から選択される 1 種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬である、項目 4 6 に記載の組成物。

(項目 4 8)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビペコン、ベピリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタッフ ダルナビル、アタザナビル、リルビビリン及びドルテグラビルから選択される、項目 4 6 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 4 9)

10

セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸並びにラミブジンを含む、項目 4 8 に記載の組成物。

(項目 5 0)

セニクリビロックまたはその塩がセニクリビロックメシレートである、項目 4 9 に記載の組成物。

(項目 5 1)

ラミブジンに対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 1 5 から約 1 : 1 である、項目 4 9 または 5 0 に記載の組成物。

(項目 5 2)

20

ラミブジンに対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 1 2 から約 2 : 3 である、項目 4 9 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 3)

ラミブジンに対するセニクリビロックまたはその塩の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 1 2 、約 1 : 4 または約 1 : 2 である、項目 4 9 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 4)

ラミブジンが、組成物の重量基準で、約 2 5 % から約 6 5 % の量で存在する、項目 4 9 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

(項目 5 5)

ラミブジンが、組成物の重量基準で、約 3 0 % から約 6 0 % の量で存在する、項目 4 9 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 6)

ラミブジンが、組成物の重量基準で、約 3 1 . 6 % 、約 3 3 . 3 % 、約 3 7 . 5 % 、約 4 0 . 0 % 、約 4 6 . 2 % または約 6 0 % の量で存在する、項目 4 9 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 7)

組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、
約 1 5 . 8 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 3 1 . 6 % のラミブジン、
約 1 6 . 7 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 3 3 . 3 % のラミブジン、
約 1 8 . 8 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 3 7 . 5 % のラミブジン、
約 2 0 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 4 0 . 0 % のラミブジン、
約 1 1 . 5 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 4 6 . 2 % のラミブジン、または

40

約 5 % のセニクリビロックもしくはその塩及び約 6 0 % のラミブジンを含む、項目 4 9 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 8)

1 種または複数のフィラーをさらに含む、項目 4 9 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

50

(項目 5 9)

1種または複数のフィラーが、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される、項目 5 8 に記載の組成物。

(項目 6 0)

1種または複数のフィラーが微結晶セルロースである、項目 5 8 または 5 9 に記載の組成物。

(項目 6 1)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 5 : 1 から約 1 : 5 である、項目 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

(項目 6 2)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1種または複数のフィラーの重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 4 から約 1 : 5、または約 2 : 3 から約 1 : 2、または約 2 : 1 から約 4 : 3、または約 5 : 1 から約 5 : 2 である、項目 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 6 3)

1種または複数のフィラーが、組成物の重量基準で、約 5 % から約 30 % の量で存在する、項目 5 8 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 6 4)

1種または複数のフィラーが、組成物の重量基準で、約 5 . 8 % %、約 6 . 6 %、約 1 2 %、約 20 . 5 %、約 22 . 2 %、約 23 . 4 % または約 24 . 8 % の量で存在する、項目 5 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

(項目 6 5)

組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、

約 15 . 8 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 31 . 6 % のラミブジン、及び 2 4 . 8 % の 1種もしくは複数のフィラー、

約 16 . 7 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 33 . 3 % のラミブジン、及び 2 3 . 4 % の 1種もしくは複数のフィラー、

約 18 . 8 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 37 . 5 % のラミブジン、及び 1 2 . 0 % の 1種もしくは複数のフィラー、

30

約 20 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 40 . 0 % のラミブジン、及び 5 . 8 % の 1種もしくは複数のフィラー、

約 20 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 40 . 0 % のラミブジン、及び 6 . 6 % の 1種もしくは複数のフィラー、

約 11 . 5 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 46 . 2 % のラミブジン、及び 2 0 . 5 % の 1種もしくは複数のフィラー、または

約 5 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 60 % のラミブジン、及び 22 . 2 % の 1種もしくは複数のフィラー

を含む、項目 5 8 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

(項目 6 6)

1種または複数の崩壊剤をさらに含む、項目 4 9 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 6 7)

1種または複数の崩壊剤が、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される、項目 6 6 に記載の組成物。

(項目 6 8)

1種または複数の崩壊剤が架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである、項目 6 6 または 6 7 に記載の組成物。

50

(項目 6 9)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1 種または複数の崩壊剤の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 4 から約 3 : 2 である、項目 6 6 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 0)

セニクリビロックまたはその塩に対する 1 種または複数の崩壊剤の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 3 、約 2 : 5 、約 1 : 2 、または約 1 : 1 である、項目 6 6 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 1)

1 種または複数の崩壊剤が、組成物の重量基準で、約 3 % から約 9 % の量で存在する、項目 6 6 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

(項目 7 2)

1 種または複数の潤滑剤をさらに含む、項目 4 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 3)

1 種または複数の潤滑剤が、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される、項目 7 2 に記載の組成物。

(項目 7 4)

1 種または複数の潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、項目 7 2 または 7 3 に記載の組成物。

20

(項目 7 5)

1 種または複数の潤滑剤が、組成物の重量基準で、約 0 . 5 % から約 4 % の量で存在する、項目 7 2 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 6)

組成が表 1 8 、 1 9 、 2 0 、 2 1 、 2 2 、 2 3 または 2 4 のものと実質的に類似した、項目 4 9 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 7)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 7 5 % の相対湿度で約 4 0 へ約 4 週間曝露した後、組成物が約 4 . 0 重量 % 以下の含水量を有する、項目 4 9 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

(項目 7 8)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 7 5 % の相対湿度で約 4 0 へ約 4 週間曝露した後、組成物が約 2 . 0 重量 % 以下の含水量を有する、項目 4 9 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 9)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 7 5 % で約 4 0 へ 9 週間曝露した後、組成物が約 4 . 0 % 以下の総不純物及び分解物レベルを有する、項目 4 9 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 0)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 7 5 % で約 4 0 へ 9 週間曝露した後、組成物が約 2 . 0 % 以下の総不純物及び分解物レベル有する、項目 4 9 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

(項目 8 1)

エファビレンツをさらに含む、項目 4 9 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 2)

セニクリビロックまたはその塩とラミブジンとエファビレンツの間の重量比が、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、約 1 : 2 : 4 である、項目 8 1 に記載の組成物。

(項目 8 3)

組成物の重量基準で、遊離セニクリビロックの重量に基づいて、

50

約 10 . 3 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 18 . 2 % のラミブジン、及び約 36 . 4 % のエファビレンツ、または
約 9 . 5 % のセニクリビロックもしくはその塩、約 19 . 1 % のラミブジン、及び約 38 . 1 % のエファビレンツ
を含む、項目 8 1 または 8 2 に記載の組成物。

(項目 8 4)

組成が表 2 8 または 2 9 のものと実質的に類似した、項目 8 1 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 5)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 75 % の相対湿度で約 40 へ約 4 週間曝露した後、組成物が約 4 . 0 重量 % 以下の含水量を有する、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

(項目 8 6)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 75 % の相対湿度で約 40 へ約 4 週間曝露した後、組成物が約 2 . 0 重量 % 以下の含水量を有する、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 7)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 75 % で約 40 へ 9 週間曝露した後、組成物が約 4 . 0 % 以下の総不純物及び分解物レベルを有する、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

(項目 8 8)

容器中で乾燥剤で包装された場合に、約 75 % で約 40 へ 9 週間曝露した後、組成物が約 2 . 0 % 以下の総不純物及び分解物レベル有する、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 9)

項目 1 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む医薬製剤。

(項目 9 0)

製剤中の組成物が顆粒形態である、項目 8 9 に記載の製剤。

(項目 9 1)

製剤中の組成物がカプセルの形態である、項目 8 9 または 9 0 に記載の製剤。

30

(項目 9 2)

製剤中の組成物が小袋の形態である、項目 8 9 または 9 0 に記載の製剤。

(項目 9 3)

製剤中の組成物が錠剤または錠剤の成分である、項目 8 9 または 9 0 に記載の製剤。

(項目 9 4)

1 種または複数の医薬的に不活性な成分をさらに含む、項目 8 9 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

(項目 9 5)

組成物が多層錠剤の 1 つまたは複数の層にある、項目 8 9 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

40

(項目 9 6)

組成物が单層錠剤の中にある、項目 8 9 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

(項目 9 7)

組成物が、單一コア及び單一コアの外側の層を含む二層錠剤中にある、項目 9 5 に記載の製剤。

(項目 9 8)

セニクリビロックまたはその塩及びフマル酸がコア中に存在し、ラミブジンが單一コアの外側の層に存在する、項目 9 7 に記載の製剤。

(項目 9 9)

セニクリビロックまたはその塩、フマル酸及びラミブジンがコア中に存在し、エファビ

50

レンツが單一コアの外側の層に存在する、項目 9 7 に記載の製剤。

(項目 1 0 0)

処方が表 3 a、36、18、19、20、21、22、23、24、28 または 29 のものと実質的に類似した、項目 8 9 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の製剤。

(項目 1 0 1)

表 3 a、36、18、19、20、21、22、23、24、28 または 29 のものと実質的に類似している組成を有する錠剤。

(項目 1 0 2)

被覆された基材である、項目 1 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の組成物、項目 8 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の製剤または項目 1 0 1 に記載の錠剤。

10

(項目 1 0 3)

項目 1 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の組成物、項目 8 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の製剤または項目 1 0 1 に記載の錠剤の調製方法であって、

セニクリビロックまたはその塩とフマル酸を混合して、混合物を形成することと、

前記混合物を乾式造粒すること

を含む、前記方法。

(項目 1 0 4)

セニクリビロックまたはその塩がセニクリビロックメシレートである、項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

20

1 種または複数のフィラーをセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む、項目 1 0 3 または 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

1 種または複数のフィラーが、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、セルロース、ラクトース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン及び炭酸カルシウムから選択される、項目 1 0 3 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 7)

1 種または複数のフィラーが微結晶セルロースである、項目 1 0 3 ~ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 8)

30

1 種または複数の崩壊剤をセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 9)

1 種または複数の崩壊剤が、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンブングリコール酸ナトリウムから選択される、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

1 種または複数の崩壊剤が架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムである、項目 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

40

1 種または複数の潤滑剤をセニクリビロックまたはその塩及びフマル酸と混合して、混合物を形成することをさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 2)

1 種または複数の潤滑剤が、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸から選択される、項目 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

1 種または複数の潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、項目 1 1 1 または 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

乾式造粒した混合物を錠剤に圧縮することをさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 3 のいずれ

50

か 1 項に記載の方法。

(項目 115)

乾式造粒した混合物でカプセルを充填することをさらに含む、項目 103～113 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 116)

乾式造粒した混合物を 1 種または複数の顆粒外物質と混合することをさらに含む、項目 103～114 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 117)

1 種または複数の顆粒外物質が 1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤である、項目 116 に記載の方法。

(項目 118)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、1 種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬である、項目 117 に記載の方法。

(項目 119)

1 種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬が、CCR5 受容体アンタゴニスト、侵入阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び成熟阻害剤から選択される、項目 118 に記載の方法。

(項目 120)

1 種または複数の追加的な抗レトロウイルス薬が、マラビロク、ラミブジン、エファビレンツ、ラルテグラビル、ビベコン、ベビリマット、インターフェロン、ジドブジン、アバカビル、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルのプロドラッグ、エムトリシタビン、エルビテグラビル、コビシスタッフ ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン及びドルテグラビルから選択される、項目 118 または 119 に記載の方法。

(項目 121)

追加的な医薬的に活性な薬剤がラミブジンである、項目 118 に記載の方法。

(項目 122)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、ラミブジン及びエファビレンツである、項目 118 に記載の方法。

(項目 123)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、1 種または複数の免疫系抑制剤である、項目 117 に記載の方法。

(項目 124)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、シクロスボリン、タクロリムス、ブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトレキサート、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン及び抗リンパ球グロブリンから成る群から選択される、項目 117 または 123 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 125)

1 種または複数の追加的な医薬的に活性な薬剤が、タクロリムス及びメトレキサートから成る群から選択される、項目 117 または 123～124 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 126)

セニクリビロックまたはその塩の対象への投与方法であって、項目 1～88 のいずれか 1 項に記載の組成物、項目 89～100 のいずれか 1 項に記載の製剤、項目 101 に記載の錠剤、または項目 111～125 のいずれか 1 項に記載の方法によって生成される組成物を対象に投与することを含む、前記方法。

(項目 127)

対象の疾患、状態または障害の治療方法であって、治療有効量の、項目 1～88 のいず

10

20

30

40

50

れか 1 項に記載の組成物、項目 8 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の製剤、項目 1 0 1 に記載の錠剤、または項目 1 1 1 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法によって生成される組成物を対象に投与することを含む、前記方法。

(項 目 1 2 8)

疾患、状態または障害がウイルス感染症である、項目127に記載の方法。

(項目129)

疾患、状態または障害がレトロウイルス感染症である、項目 127 または 128 に記載の方法。

(項目130)

疾患、状態または障害が、肝炎、ヒト免疫不全ウイルスまたは肉腫ウイルスである、項目127～129のいずれか1項に記載の方法。

(項目131)

疾患、状態または障害がヒト免疫不全ウイルスである、項目127～130のいずれか1項に記載の方法。

(項目132)

疾患、障害または状態が炎症である、項目 127 に記載の方法。

(項 目 1 3 3)

疾患、障害または状態が、移植片対宿主疾患、糖尿病性炎症または心血管炎症である、項目 1 2 7 または 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項 目 1 3 4)

疾患、障害または状態が、移植片対宿主疾患またはその予防である、項目127または132～133のいずれか1項に記載の方法。

〔 1 〕

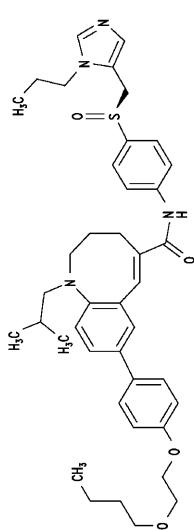
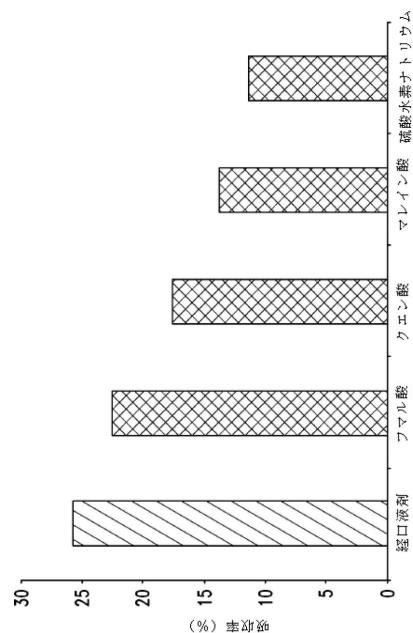


FIG. 1

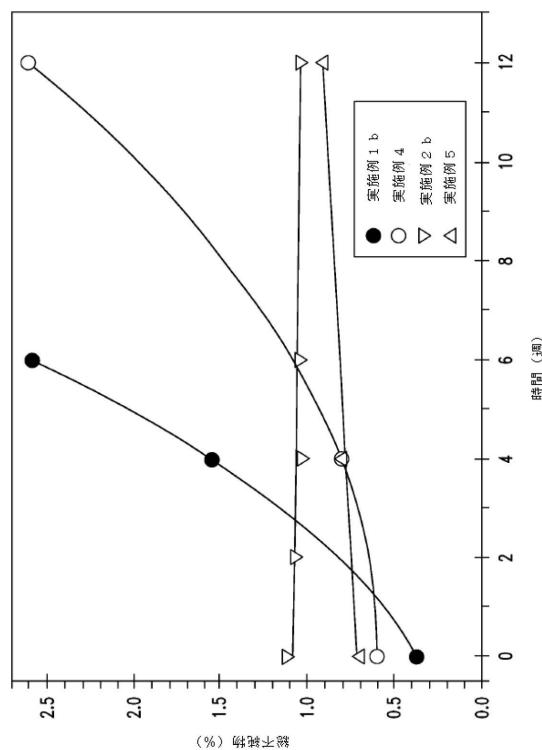
〔 2 〕

【図2】



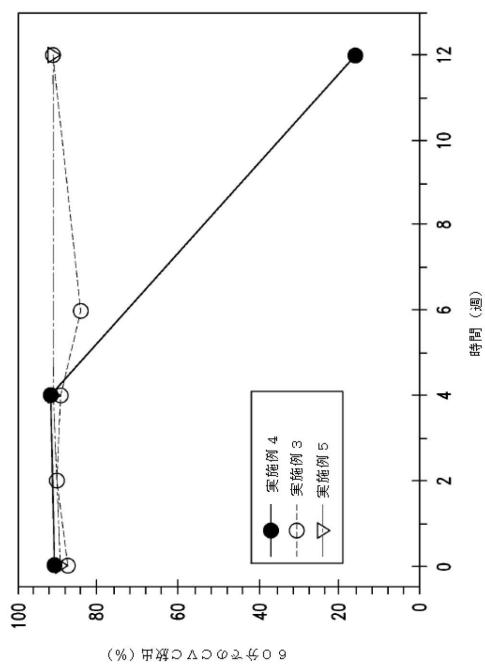
【図3】

【図3】



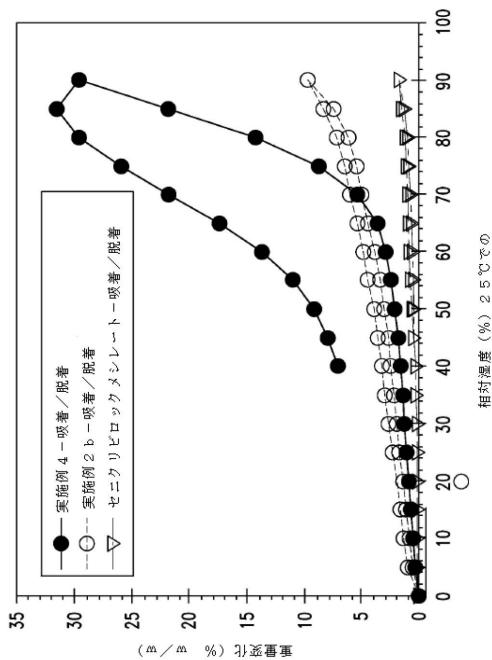
【 図 4 】

【図4】



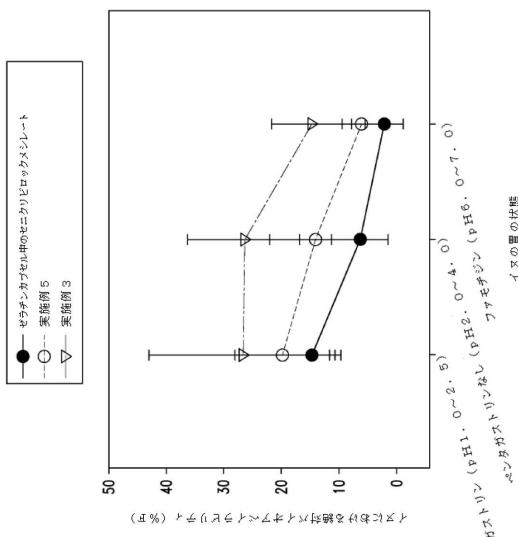
【図5】

【図5】



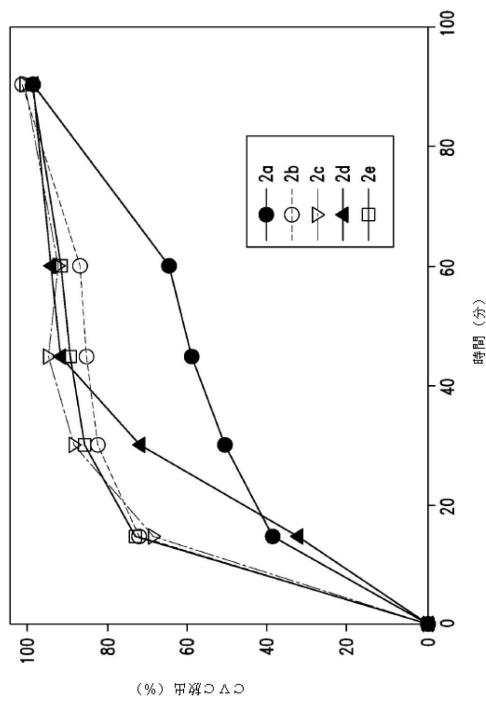
【図6】

【图6】



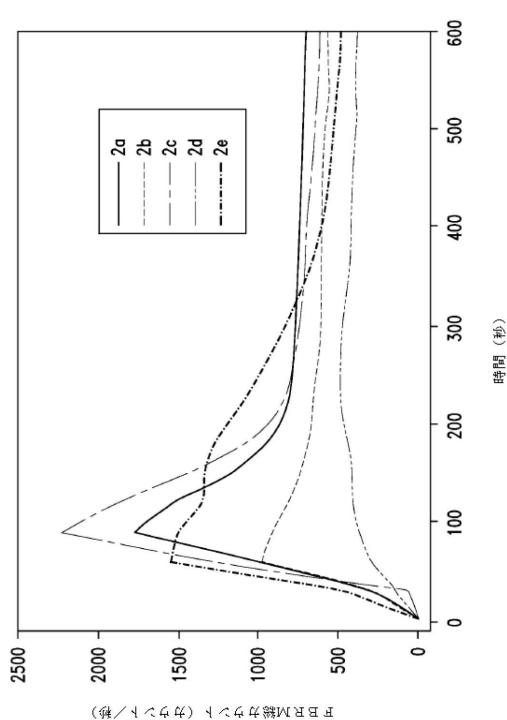
【図7】

【図7】



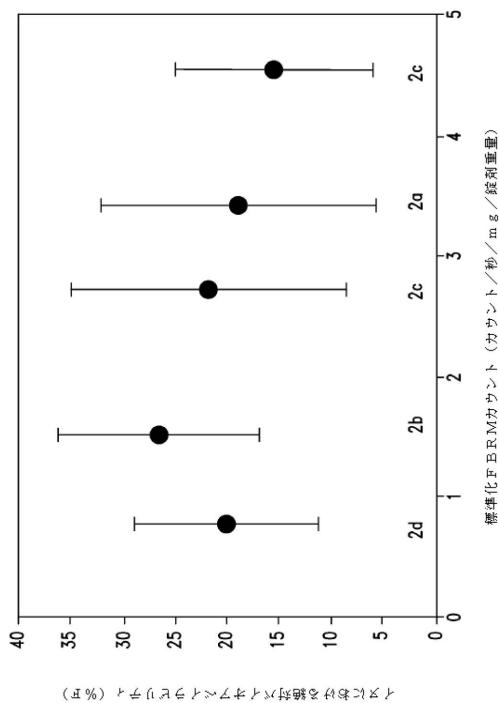
【図8】

【図8】



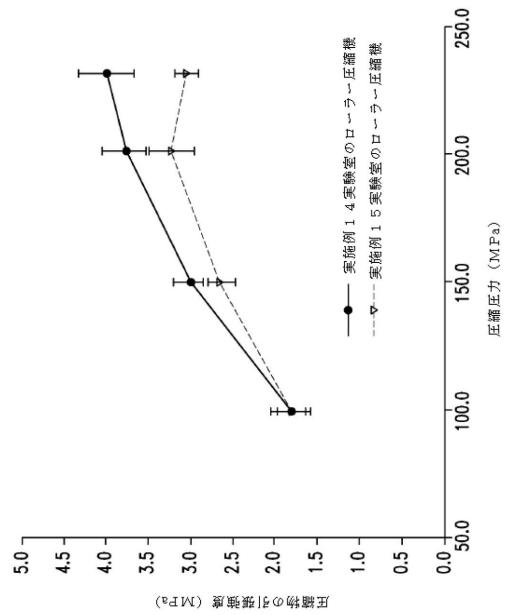
【図9】

【図9】



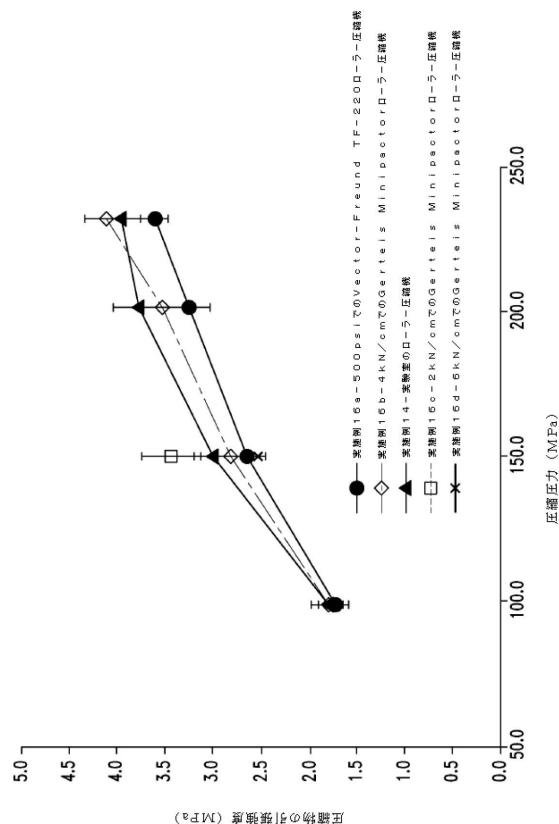
【図10】

【図10】



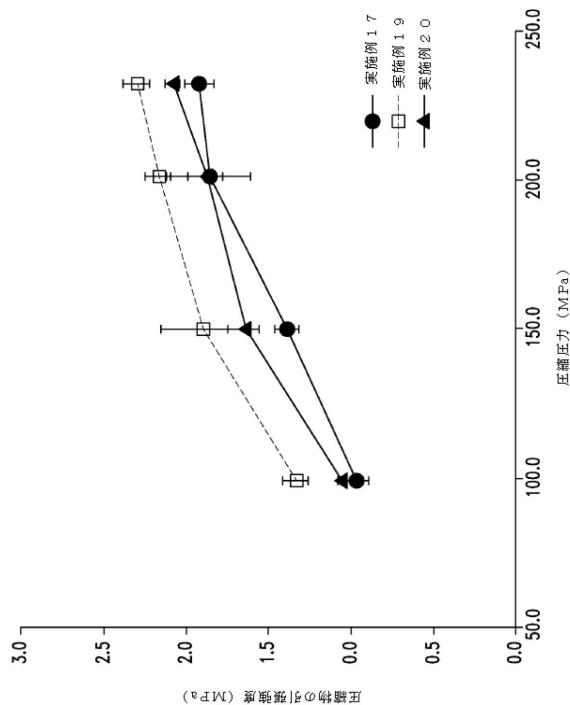
【図11】

【図11】



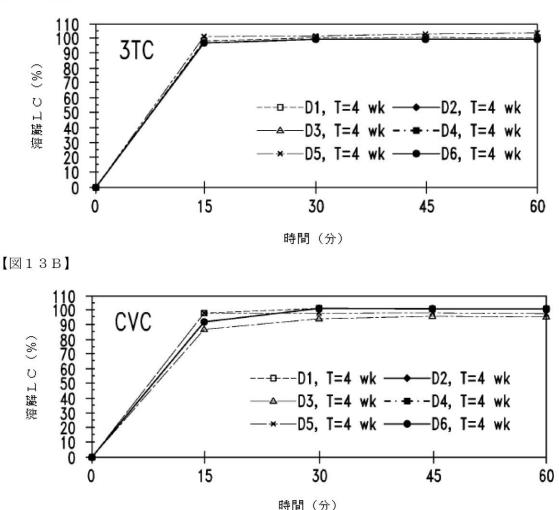
【図 1 2】

【図12】

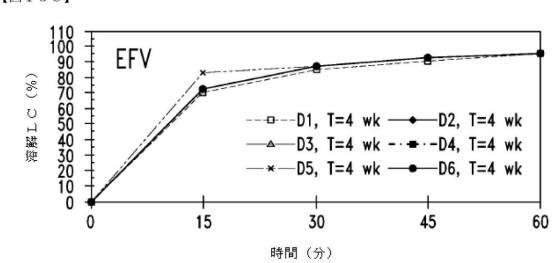


【図 1 3】

【図13A】

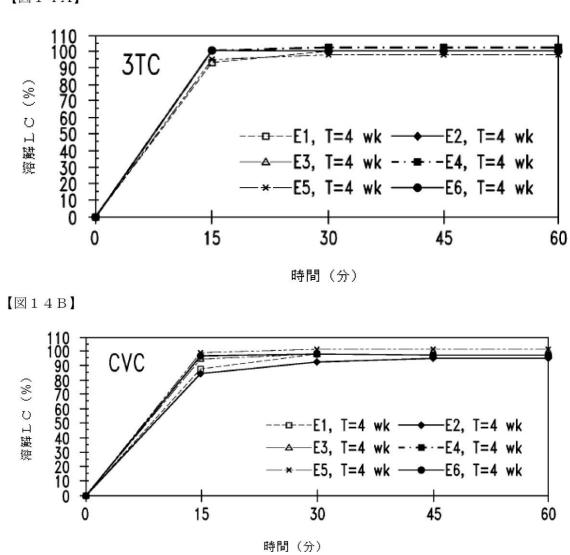


[图1.3.C]

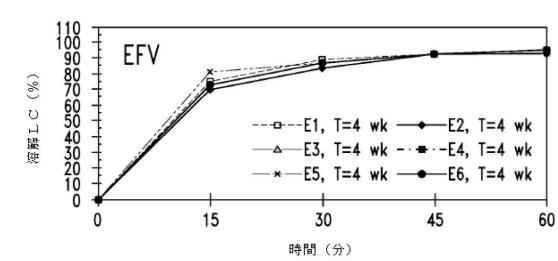


【図 1-4】

【图 1.4.1】



【図14C】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	9/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 37/06
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 1/16
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 K 9/16
		A 6 1 K 9/48
		A 6 1 K 9/20
		A 6 1 K 47/12
		A 6 1 K 47/38
		A 6 1 K 9/24
		A 6 1 K 47/26
		A 6 1 K 47/10
		A 6 1 K 47/02
		A 6 1 K 47/36
		A 6 1 K 47/32
		A 6 1 K 47/14

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 メニング, マーク マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94115, サンフランシスコ, ウェブスター ストリート 1600, ユニット 408

(72)発明者 ダルジール, ショーン マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94105, サンフランシスコ, ビール ストリート 400, アパートメント 1901

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第2006/059716 (WO, A1)

米国特許第06194002 (US, B1)

米国特許第06297244 (US, B1)

米国特許第06858230 (US, B1)

米国特許出願公開第2013/0023496 (US, A1)

川上亘作, 医薬品開発における結晶多形の制御と評価, 2011年, 第1刷, p.97-99

川上亘作, 難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開, 2010年, 第1刷, p.113-115

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0 ,
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9 ,
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0C A p l u s (S T N) ,
M E D L I N E (S T N) ,
E M B A S E (S T N) ,
B I O S I S (S T N)