

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年5月31日 (2018.5.31)

【公表番号】特表2017-511344(P2017-511344A)

【公表日】平成29年4月20日 (2017.4.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-016

【出願番号】特願2016-561619(P2016-561619)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月13日 (2018.4.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

70重量%～90重量%のアモルファスな(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび10重量%～30重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる、噴霧乾燥した分散物。

【請求項 2】

80重量%のアモルファスな(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5

- イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる、請求項1に記載の噴霧乾燥した分散物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の噴霧乾燥した分散物を含む医薬組成物。

【請求項4】

請求項3に記載の医薬組成物およびさらなる治療剤を含む、キット。

【請求項5】

前記さらなる治療剤が、CFTRポテンシエーターである、請求項4に記載のキット。

【請求項6】

前記さらなる治療剤が、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドである、請求項4に記載のキット。

【請求項7】

第1の噴霧乾燥した分散物および第2の噴霧乾燥した分散物を含む錠剤であって、

前記第1の噴霧乾燥した分散物は、前記第1の噴霧乾燥した分散物の重量に対して、70重量%~90重量%のアモルファスな(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび10重量%~30重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になり、そして

前記第2の噴霧乾燥した分散物は、100mg~200mgのアモルファスなN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む、

錠剤。

【請求項8】

前記第1の噴霧乾燥した分散物は、80重量%のアモルファスな(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる、請求項7に記載の錠剤。

【請求項9】

前記第2の噴霧乾燥した分散物は、前記第2の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して、10重量%~30重量%の酢酸コハク酸ヒプロメロースをさらに含む、請求項7または8に記載の錠剤。

【請求項10】

充填剤、崩壊剤、および滑沢剤から選択される1種または複数種の添加剤を含む、請求項7から9のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項11】

前記充填剤は、微結晶性セルロースである、請求項10に記載の錠剤。

【請求項12】

前記崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである、請求項10に記載の錠剤。

【請求項13】

前記滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである、請求項10に記載の錠剤。

【請求項14】

125mgの第1の噴霧乾燥した分散物であって、前記第1の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して80重量%のアモルファスな(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド、および前記第1の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる

、第 1 の噴霧乾燥した分散物、

1 8 7 . 5 m g の第 2 の噴霧乾燥した分散物であって、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 8 0 重量 % のアモルファスな N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 1 9 . 5 重量 % の酢酸コハク酸ヒプロメロース、および前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 0 . 5 重量 % のラウリル硫酸ナトリウムから本質的になる、第 2 の噴霧乾燥した分散物、

を含む、請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 1 5】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項 7 から 1 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 1 6】

1 2 5 m g の第 1 の噴霧乾燥した分散物であって、前記第 1 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 8 0 重量 % のアモルファスな (R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドル - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド、および前記第 1 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 2 0 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる、第 1 の噴霧乾燥した分散物、

1 8 7 . 5 m g の第 2 の噴霧乾燥した分散物であって、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 8 0 重量 % のアモルファスな N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 1 9 . 5 重量 % の酢酸コハク酸ヒプロメロース、および前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 0 . 5 重量 % のラウリル硫酸ナトリウムから本質的になる、第 2 の噴霧乾燥した分散物、

2 4 3 . 9 m g の微結晶性セルロース、

2 9 . 6 m g のクロスカルメロースナトリウム、および

5 . 9 m g のステアリン酸マグネシウム

を含む、錠剤。

【請求項 1 7】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項 1 6 に記載の錠剤。

【請求項 1 8】

請求項 7 から 1 7 のいずれか一項に記載の錠剤およびさらなる治療剤を含む、キット。

【請求項 1 9】

前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、請求項 1 8 に記載のキット

。

【請求項 2 0】

前記さらなる治療剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 1 8 に記載のキット。

【請求項 2 1】

患者における嚢胞性線維症の処置において使用するための、請求項 3 に記載の医薬組成物または請求項 7 から 1 7 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 2 2】

一日に一回投与されるものである、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 3】

一日に一回投与されるものであり、その後 1 5 0 m g の N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが一日に一回投与される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 4】

前記患者が、F 5 0 8 変異および別の C F T R 遺伝子変異においてヘテロ接合型である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 5】

前記別の C F T R 遺伝子変異が、E 5 6 K、P 6 7 L、R 7 4 W、D 1 1 0 E、D 1 1 0 H、R 1 1 7 C、R 1 1 7 H、G 1 7 8 R、E 1 9 3 K、L 2 0 6 W、R 3 4 7 H、R 3 5 2 Q、A 4 5 5 E、S 5 4 9 N、S 5 4 9 R、G 5 5 1 D、G 5 5 1 S、D 5 7 9 G、7 1 1 + 3 A - > G、S 9 4 5 L、S 9 7 7 F、F 1 0 5 2 V、K 1 0 6 0 T、A 1 0 6 7 T、R 1 0 7 0 W、F 1 0 7 4 L、D 1 1 5 2 H、G 1 2 4 4 E、S 1 2 5 1 N、S 1 2 5 5 P、D 1 2 7 0 N、G 1 3 4 9 D、2 7 8 9 + 5 G - > A、3 2 7 2 - 2 6 A - > G、および 3 8 4 9 + 1 0 k b C - > T から選択される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 6】

前記別の C F T R 遺伝子変異が、R 1 1 7 H、G 1 7 8 R、S 5 4 9 N、S 5 4 9 R、G 5 5 1 D、G 5 5 1 S、G 1 2 4 4 E、S 1 2 5 1 N、S 1 2 5 5 P、および G 1 3 4 9 D から選択される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 7】

前記患者が、F 5 0 8 変異においてホモ接合型である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 8】

さらなる治療剤を投与することを含む、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 2 9】

前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 3 0】

前記さらなる治療剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 2 1 に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項 3 1】

患者における嚢胞性線維症の処置において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

1 2 5 m g の第 1 の噴霧乾燥した分散物であって、前記第 1 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 8 0 重量 % のアモルファスな (R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドル - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド、および前記第 1 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 2 0 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースから本質的になる、第 1 の噴霧乾燥した分散物、

1 8 7 . 5 m g の第 2 の噴霧乾燥した分散物であって、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 8 0 重量 % のアモルファスな N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 1 9 . 5 重量 % の酢酸コハク酸ヒプロメロース、および前記第 2 の噴霧乾燥した分散物の総重量に対して 0 . 5 重量 % のラウリル硫酸ナトリウムから本質的になる、第 2 の噴霧乾燥した分散物、

2 4 3 . 9 m g の微結晶性セルロース、

2 9 . 6 m g のクロスカルメロースナトリウム、および

5 . 9 m g のステアリン酸マグネシウム

を含む錠剤である、医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記錠剤はフィルムコーティングをさらに含む、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

さらなる治療剤を投与することを含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記さらなる治療剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

患者における嚢胞性線維症の処置において使用するための、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを含む医薬組成物であって、

ここで、前記患者は、F 5 0 8 変異および別の C F T R 遺伝子変異においてヘテロ接合型であり、前記別の C F T R 遺伝子変異が、E 5 6 K、P 6 7 L、R 7 4 W、D 1 1 0 E、D 1 1 0 H、R 1 1 7 C、R 1 1 7 H、G 1 7 8 R、E 1 9 3 K、L 2 0 6 W、R 3 4 7 H、R 3 5 2 Q、A 4 5 5 E、S 5 4 9 N、S 5 4 9 R、G 5 5 1 D、G 5 5 1 S、D 5 7 9 G、7 1 1 + 3 A - > G、S 9 4 5 L、S 9 7 7 F、F 1 0 5 2 V、K 1 0 6 0 T、A 1 0 6 7 T、R 1 0 7 0 W、F 1 0 7 4 L、D 1 1 5 2 H、G 1 2 4 4 E、S 1 2 5 1 N、S 1 2 5 5 P、D 1 2 7 0 N、G 1 3 4 9 D、2 7 8 9 + 5 G - > A、3 2 7 2 - 2 6 A - > G、および 3 8 4 9 + 1 0 k b C - > T から選択される、医薬組成物。

【請求項 3 7】

さらなる治療剤を投与することを含む、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記さらなる治療剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

患者における嚢胞性線維症の処置において使用するための、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを含む医薬組成物であって、前記使用は、ベースラインのクロライド輸送に対して、1 0 % 超の増加であるかまたは 1 0 % 増加に等しいクロライド輸送の増加を生じさせる、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 1】

下記の図は例として提供されたものであり、特許請求された本発明の範囲を限定することを意図しない。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

複数種の治療剤を含む噴霧乾燥した分散物であって、ポリマーを実質的に含まない、噴

霧乾燥した分散物。

(項目 2)

前記複数種の治療剤が、第 1 の治療剤および第 2 の治療剤からなる、項目 1 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 10 ~ 約 10 : 1 である、項目 2 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 1 である、項目 3 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 5)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 3 である、項目 3 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 6)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 6 である、項目 3 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 7)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 2 : 3 である、項目 3 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 8)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターである、項目 2 から 7 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 9)

前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 2 から 7 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 10)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターであり、前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 2 から 7 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 11)

前記第 1 の剤が、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドである、項目 2 から 10 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 12)

前記第 2 の剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 2 から 10 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 13)

前記第 1 の剤が、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドであり、前記第 2 の剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 2 から 10 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 14)

約 80 ~ 約 180 の T_g を有する、項目 1 から 13 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 15)

実質的にアモルファスである、項目 1 から 14 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物

°

(項目 16)

複数種の治療剤からなる、噴霧乾燥した分散物。

(項目 17)

2種の治療剤である第1の治療剤および第2の治療剤が存在する、項目16に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 18)

前記第1の剤と前記第2の剤の比が、重量で、約1:10~約10:1である、項目17に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 19)

前記第1の剤と前記第2の剤の比が、重量で、約1:1である、項目18に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 20)

前記第1の剤と前記第2の剤の比が、重量で、約1:3である、項目18に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 21)

前記第1の剤と前記第2の剤の比が、重量で、約1:6である、項目18に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 22)

前記第1の剤と前記第2の剤の比が、重量で、約2:3である、項目18に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 23)

前記第1の剤が、CFTRコレクターである、項目17から22のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 24)

前記第2の剤が、CFTRポテンシエーターである、項目17から22のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 25)

前記第1の剤が、CFTRコレクターであり、前記第2の剤が、CFTRポテンシエーターである、項目17から22のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 26)

前記第1の剤が、(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドである、項目17から25のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 27)

前記第2の剤が、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドである、項目17から25のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 28)

前記第1の剤が、(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドであり、前記第2の剤が、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドである、項目17から25のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 29)

粒子を含む噴霧乾燥した分散物であって、前記粒子が、複数種の治療剤を含み、前記粒子が、ポリマーを実質的に含まない、噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 0)

前記粒子が、第 1 の剤および第 2 の剤から本質的になる、項目 2 9 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 1)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 1 0 ~ 約 1 0 : 1 である、項目 3 0 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 2)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 1 である、項目 3 1 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 3)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 3 である、項目 3 1 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 4)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 6 である、項目 3 1 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 5)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 2 : 3 である、項目 3 1 に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 6)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターである、項目 3 1 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 7)

前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 3 1 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 8)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターであり、前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 3 9)

前記第 1 の剤が、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドである、項目 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 0)

前記第 2 の剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 1)

前記第 1 の剤が、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドであり、前記第 2 の剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 2)

前記粒子が、約 1 5 ミクロンの平均粒子直径を有する、項目 2 9 から 4 1 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 3)

約 8 0 ~ 約 1 8 0 の T g を有する、項目 2 9 から 4 2 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 4)

実質的にアモルファスである、項目 2 9 から 4 3 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目 4 5)

項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物を含む医薬組成物。

(項目 4 6)

錠剤を含む、項目 4 5 に記載の医薬組成物。

(項目 4 7)

前記錠剤が、約 2 5 m g ~ 約 1 2 5 m g の化合物 1 を含む、項目 4 6 に記載の医薬組成物。

(項目 4 8)

前記錠剤が、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g の化合物 2 を含む、項目 4 6 または 4 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 4 9)

前記錠剤が、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、または任意のこれらの組合せから選択される 1 種または複数種の添加剤を含む、項目 4 6 から 4 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 5 0)

前記錠剤が、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の充填剤を含む、項目 4 9 に記載の医薬組成物。

(項目 5 1)

前記充填剤が、微結晶性セルロースを含む、項目 5 0 に記載の医薬組成物。

(項目 5 2)

前記錠剤が、約 1 2 m g ~ 約 3 6 m g の崩壊剤を含む、項目 4 6 から 5 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 5 3)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムを含む、項目 5 2 に記載の医薬組成物。

(項目 5 4)

前記錠剤が、約 1 m g ~ 約 5 m g の滑沢剤を含む、項目 4 6 から 5 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 5 5)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 4 に記載の医薬組成物。

(項目 5 6)

さらなる治療剤をさらに含む、項目 4 5 から 5 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 5 7)

前記さらなる治療剤が、化合物 1 とは異なる別の C F T R コレクターである、項目 5 6 に記載の医薬組成物。

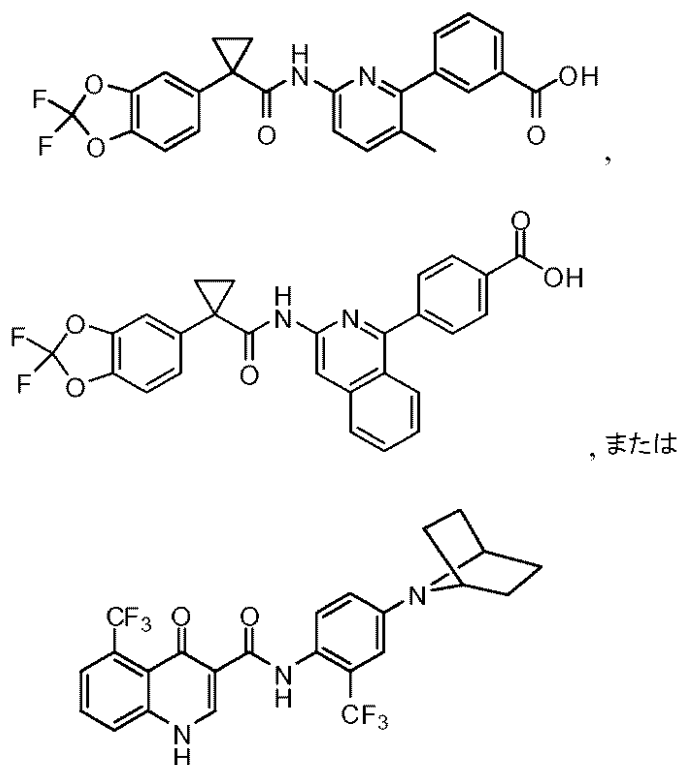
(項目 5 8)

前記さらなる治療剤が、化合物 2 とは異なる別の C F T R ポテンシエーターである、項目 5 6 に記載の医薬組成物。

(項目 5 9)

前記さらなる治療剤が、

【化 4 6】



から選択される、項目 5 6 に記載の医薬組成物。

(項目 6 0)

アモルファス形態の化合物 1、および

アモルファス形態の化合物 2

を含む、医薬組成物。

(項目 6 1)

錠剤である、項目 6 0 に記載の医薬組成物。

(項目 6 2)

前記錠剤が、約 25 mg ~ 約 125 mg の化合物 1 を含む、項目 6 1 に記載の医薬組成物。

(項目 6 3)

前記錠剤が、約 100 mg ~ 約 200 mg の化合物 2 を含む、項目 6 1 に記載の医薬組成物。

(項目 6 4)

化合物 1 と化合物 2 の比が、重量で、約 1 : 10 ~ 約 10 : 1 である、項目 6 0 に記載の医薬組成物。

(項目 6 5)

化合物 1 と化合物 2 の比が、重量で、約 1 : 1 である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 6)

化合物 1 と化合物 2 の比が、重量で、約 1 : 3 である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 7)

化合物 1 と化合物 2 の比が、重量で、約 1 : 6 である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 8)

化合物 1 と化合物 2 の比が、重量で、約 2 : 3 である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 9)

約 5 重量% ~ 約 15 重量% の化合物 1 を含む、項目 6 0 に記載の医薬組成物。

(項目 7 0)

約 1 5 重量 % ~ 約 4 5 重量 % の化合物 2 を含む、項目 6 0 に記載の医薬組成物。

(項目 7 1)

充填剤、崩壊剤、滑沢剤、または任意のこれらの組合せから選択される 1 種または複数種の添加剤をさらに含む、項目 6 0 から 7 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 7 2)

約 3 0 重量 % ~ 約 5 0 重量 % の充填剤を含む、項目 7 1 に記載の医薬組成物。

(項目 7 3)

前記充填剤が、微結晶性セルロースを含む、項目 7 1 に記載の医薬組成物。

(項目 7 4)

約 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の崩壊剤を含む、項目 6 0 から 7 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 7 5)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムを含む、項目 7 4 に記載の医薬組成物。

(項目 7 6)

約 1 重量 % の滑沢剤を含む、項目 6 0 から 7 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 7 7)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、項目 7 6 に記載の医薬組成物。

(項目 7 8)

第 1 の噴霧乾燥した分散物および第 2 の噴霧乾燥した分散物を含む医薬組成物であって、前記第 1 の噴霧乾燥した分散物が、アモルファス形態の化合物 1 を含み、前記第 2 の噴霧乾燥した分散物が、アモルファス形態の化合物 2 を含む、医薬組成物。

(項目 7 9)

前記第 1 の噴霧乾燥した分散物が、ポリマーをさらに含む、項目 7 8 に記載の医薬組成物。

(項目 8 0)

前記第 1 の噴霧乾燥した分散物が、約 7 0 重量 % ~ 約 9 0 重量 % の化合物 1 および約 1 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の前記ポリマーを含む、項目 7 8 に記載の医薬組成物。

(項目 8 1)

前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、項目 7 9 または 8 0 に記載の医薬組成物。

(項目 8 2)

前記第 2 の噴霧乾燥した分散物が、ポリマーをさらに含む、項目 7 8 に記載の医薬組成物。

(項目 8 3)

前記第 2 の噴霧乾燥した分散物が、約 7 0 重量 % ~ 約 9 0 重量 % の化合物 2 および約 1 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の前記ポリマーを含む、項目 8 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8 4)

約 5 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の前記第 1 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 7 8 から 8 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 8 5)

約 1 5 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の前記第 2 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 7 8 から 8 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 8 6)

錠剤である、項目 7 8 から 8 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 8 7)

前記錠剤が、約 2 5 m g ~ 1 2 5 m g の化合物 1 を含む、項目 8 6 に記載の医薬組成物。

(項目 8 8)

前記錠剤が、約 1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g の化合物 2 を含む、項目 8 6 に記載の医薬組成

物。

(項目 8 9)

充填剤、崩壊剤、滑沢剤、または任意のこれらの組合せから選択される 1 種または複数種の添加剤を含む、項目 8 6 に記載の医薬組成物。

(項目 9 0)

約 3 0 重量 % ~ 約 5 0 重量 % の充填剤を含む、項目 8 6 に記載の医薬組成物。

(項目 9 1)

前記充填剤が、微結晶性セルロースを含む、項目 9 0 に記載の医薬組成物。

(項目 9 2)

約 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の崩壊剤を含む、項目 8 6 から 9 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 9 3)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムを含む、項目 9 2 に記載の医薬組成物。

(項目 9 4)

約 1 重量 % の滑沢剤を含む、項目 8 6 から 9 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 9 5)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、項目 9 4 に記載の医薬組成物。

(項目 9 6)

前記錠剤が、約 3 0 m g ~ 約 8 5 m g の前記第 1 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 8 6 に記載の医薬組成物。

(項目 9 7)

前記錠剤が、約 1 5 0 m g ~ 約 2 5 0 m g の前記第 2 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 8 6 または 9 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 9 8)

前記錠剤が、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の充填剤を含む、項目 8 6 から 9 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 9 9)

前記錠剤が、約 1 2 m g ~ 約 3 6 m g の崩壊剤を含む、項目 8 6 から 9 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 1 0 0)

前記錠剤が、約 1 m g ~ 約 5 m g の滑沢剤を含む、項目 8 6 から 9 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 1 0 1)

さらなる治療剤をさらに含む、項目 8 6 から 1 0 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 1 0 2)

前記さらなる治療剤が、化合物 1 とは異なる別の C F T R コレクターである、項目 1 0 1 に記載の医薬組成物。

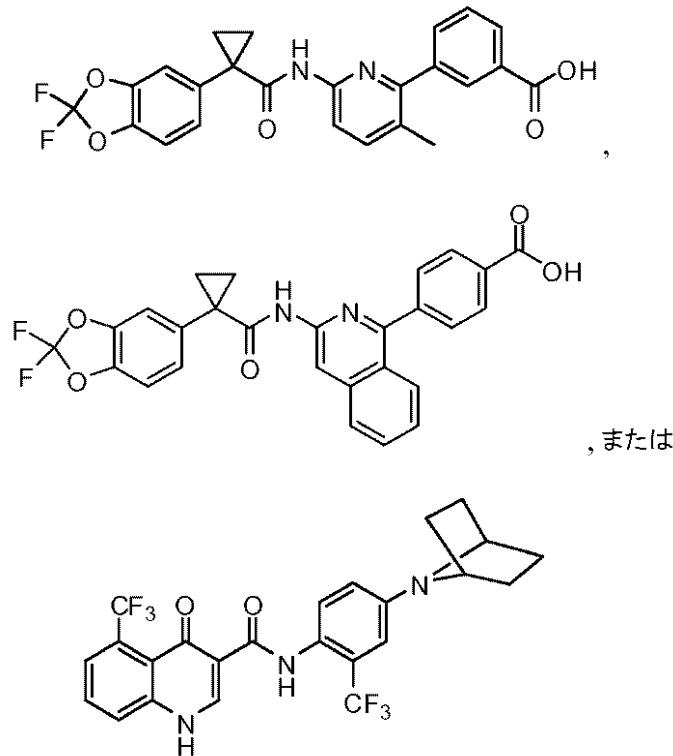
(項目 1 0 3)

前記さらなる治療剤が、化合物 2 とは異なる別の C F T R ポテンシエーターである、項目 1 0 1 に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 4)

前記さらなる治療剤が、

【化 4 7】



から選択される、項目 1 0 1 に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 5)

患者において嚢胞性線維症を処置する方法であって、前記患者に、項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目 4 5 から 1 0 4 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 0 6)

前記患者が、前記噴霧乾燥した分散物または医薬組成物を経口投与される、項目 1 0 5 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記患者にさらなる治療剤を投与することをさらに含む、項目 1 0 5 または 1 0 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記さらなる治療剤が、項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目 4 5 から 1 0 4 のいずれかに記載の医薬組成物の前にか、その後にか、またはそれと同時に投与される、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記患者が、F 5 0 8 C F T R 変異においてホモ接合型である、項目 1 0 5 から 1 0 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記患者が、F 5 0 8 C F T R 変異においてヘテロ接合型である、項目 1 0 5 から 1 0 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 1)

項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目 4 5 から 1 0 4 のいずれかに記載の医薬組成物を含むキット。

(項目 1 1 2)

さらなる治療剤をさらに含む、項目 1 1 1 に記載のキット。

(項目 1 1 3)

前記さらなる治療剤が、C F T R コレクターである、項目 1 1 2 に記載のキット。

(項目 1 1 4)

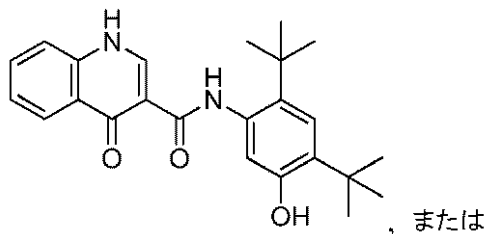
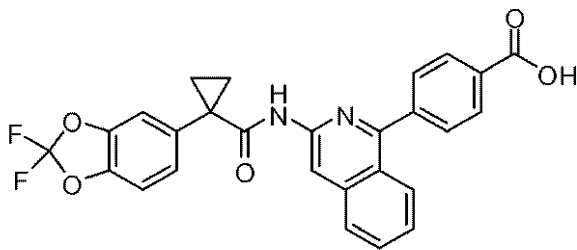
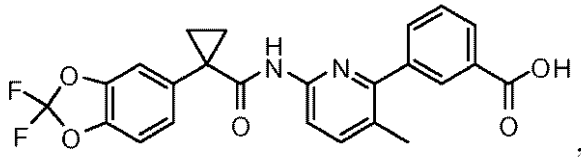
前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 1 1 2 に記載のキット

。

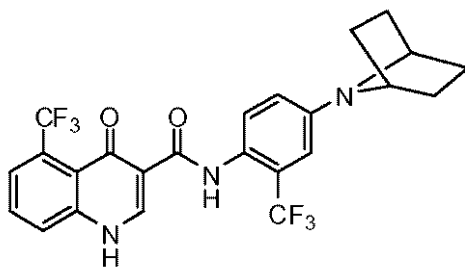
(項目 1 1 5)

前記さらなる治療剤が、

【化 4 8】



，または



から選択される、項目 1 1 2 に記載のキット。

(項目 1 1 6)

前記さらなる治療剤および項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目 4 5 から 1 0 4 のいずれかに記載の医薬組成物が、別個の容器中に貯蔵されている、項目 1 1 2 から 1 1 5 のいずれかに記載のキット。

(項目 1 1 7)

前記さらなる治療剤および項目 1 から 4 4 のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目 4 5 から 1 0 4 のいずれかに記載の医薬組成物が、同じ容器中に貯蔵されている、項目 1 1 2 から 1 1 5 のいずれかに記載のキット。

(項目 1 1 8)

前記容器が、ボトル、バイアル、プリスターバック、または任意のこれらの組合せである、項目 1 1 6 または 1 1 7 のいずれかに記載のキット。

(項目 1 1 9)

噴霧乾燥した分散物を生じさせる方法であって、

複数種の治療剤および溶媒の混合物を提供することであって、前記混合物がポリマーを実

質的に含まない、こと；ならびに

噴霧乾燥条件下で前記混合物をノズルを通して押し出して、前記噴霧乾燥した分散物を生じさせることを含む、方法。

(項目 1 2 0)

前記複数種の治療剤が、第 1 の剤および第 2 の剤からなる、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記混合物中の前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 1 0 ~ 約 1 0 : 1 である、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記混合物中の前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 1 である、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 3 である、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記混合物中の前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 1 : 6 である、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記混合物中の前記第 1 の剤と前記第 2 の剤の比が、重量で、約 2 : 3 である、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターである、項目 1 1 9 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 1 1 9 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記第 1 の剤が、C F T R コレクターであり、前記第 2 の剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 1 1 9 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記第 1 の剤が、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドである、項目 1 1 9 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記第 2 の剤が、N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 1 1 9 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記溶媒が、極性有機溶媒を含む、項目 1 1 9 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記極性有機溶媒が、メチルエチルケトン、メチル t e r t ブチルエーテル、メタノール、I P A、T H F、D C M、または任意のこれらの組合せを含む、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記溶媒が、水をさらに含む、項目 1 3 1 または 1 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記極性有機溶媒と水の比が、容量で、約 7 0 : 3 0 ~ 約 9 5 : 5 である、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記極性有機溶媒と水の比が、容量で、約 9 0 : 1 0 である、項目 1 3 3 に記載の方法

。

(項目 1 3 6)

ポリマーを実質的に含まない複数の粒子を含む噴霧乾燥した分散物であって、
前記粒子は、C F T R コレクターおよび C F T R ポテンシエーターの両方を含み、C F T
R コレクターと C F T R ポテンシエーターの比は、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 であり、
前記粒子は、約 1 5 ミクロンまたは約 1 5 ミクロン超の平均粒子直径を有し、
前記粒子は、約 8 0 ~ 約 1 8 0 の T g を有し、
前記粒子は、実質的にアモルファスであり、
前記複数の粒子は、ポリマーを実質的に含まない、噴霧乾燥した分散物。

(項目 1 3 7)

複数種の治療剤および溶媒から本質的になる混合物を提供すること；ならびに
噴霧乾燥条件下で前記混合物をノズルを通して押し出して、前記噴霧乾燥した分散物を生
じさせること
によって生じる、噴霧乾燥した分散物であって、
前記混合物が、ポリマーを実質的に含まない、噴霧乾燥した分散物。

(項目 1 3 8)

化合物 1 および化合物 2 を含む生物学的媒体。

(項目 1 3 9)

i n v i t r o の生物学的媒体である、項目 1 3 8 に記載の生物学的媒体。

(項目 1 4 0)

i n v i v o の生物学的媒体である、項目 1 3 8 に記載の生物学的媒体。