

【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、C F T R 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 - ピス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドである、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、100 mg ~ 200 mg のアモルファスな N - [2 , 4 - ピス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む、

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】

125 mg 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、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、

187.5mg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80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19.5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15】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項7から14のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項16】

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、

187.5mg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80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19.5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、

243.9mgの微結晶性セルロース、

29.6mgのクロスカルメロースナトリウム、および

5.9mgのステアリン酸マグネシウム

を含む、錠剤。

【請求項17】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項16に記載の錠剤。

【請求項18】

請求項7から17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19】

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18に記載のキット

。

【請求項20】

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18に記載のキット。

【請求項21】

患者における囊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17のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項22】

一日に一回投与されるものである、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項23】

一日に一回投与されるものであり、その後に150mg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21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項24】

前記患者が、F508変異および別のCFTR遺伝子変異においてヘテロ接合型である、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項25】

前記別のCFTR遺伝子変異が、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、R117H、G178R、E193K、L206W、R347H、R352Q、A455E、S549N、S549R、G551D、G551S、D579G、711+3A->G、S945L、S977F、F1052V、K1060T、A1067T、R1070W、F1074L、D1152H、G1244E、S1251N、S1255P、D1270N、G1349D、2789+5G->A、3272-26A->G、および3849+10kbC->Tから選択される、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項26】

前記別のCFTR遺伝子変異が、R117H、G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P、およびG1349Dから選択される、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項27】

前記患者が、F508変異においてホモ接合型である、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項28】

さらなる治療剤を投与することを含む、請求項21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項29】

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21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項30】

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21に記載の医薬組成物または錠剤。

【請求項31】

患者における囊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、

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、

187.5mg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80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19.5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、

243.9mgの微結晶性セルロース、

29.6mgのクロスカルメロースナトリウム、および

5.9mg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32】

前記錠剤はフィルムコーティングをさらに含む、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

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】

患者における囊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】

患者における囊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、10%超の増加であるかまたは10%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)-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)-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Tg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30)

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29に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目31)

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30に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目32)

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31に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目33)

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31に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目34)

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31に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目35)

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31に記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目36)

前記第1の剤が、CFTRコレクターである、項目31から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目37)

前記第2の剤が、CFTRポテンシエーターである、項目31から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目38)

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30から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目39)

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30から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目40)

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30から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目41)

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30から35のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目42)

前記粒子が、約15ミクロンの平均粒子直径を有する、項目29から41のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目43)

約80～約180のTgを有する、項目29から42のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目44)

実質的にアモルファスである、項目29から43のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物。

(項目45)

項目1から44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46)

錠剤を含む、項目45に記載の医薬組成物。

(項目47)

前記錠剤が、約25mg～約125mgの化合物1を含む、項目46に記載の医薬組成物。

(項目48)

前記錠剤が、約100mg～約200mgの化合物2を含む、項目46または47のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目49)

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46から48のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目50)

前記錠剤が、約100mg～約300mgの充填剤を含む、項目49に記載の医薬組成物。

(項目51)

前記充填剤が、微結晶性セルロースを含む、項目50に記載の医薬組成物。

(項目52)

前記錠剤が、約12mg～約36mgの崩壊剤を含む、項目46から51のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目53)

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52に記載の医薬組成物。

(項目54)

前記錠剤が、約1mg～約5mgの滑沢剤を含む、項目46から53のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目55)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、項目54に記載の医薬組成物。

(項目56)

さらなる治療剤をさらに含む、項目45から55のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目57)

前記さらなる治療剤が、化合物1とは異なる別のCFTRコレクターである、項目56に記載の医薬組成物。

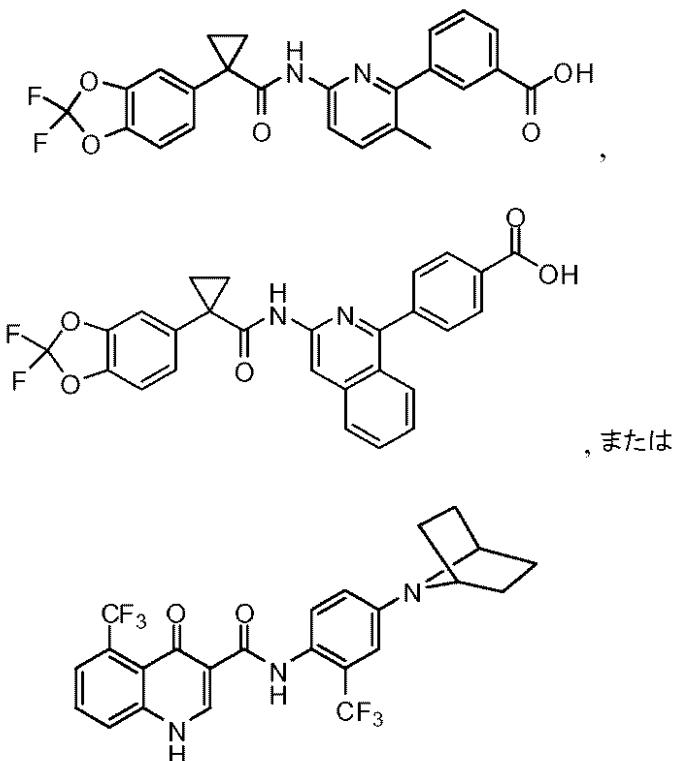
(項目58)

前記さらなる治療剤が、化合物2とは異なる別のCFTRポテンシエーターである、項目56に記載の医薬組成物。

(項目59)

前記さらなる治療剤が、

【化46】

から選択される、項目56に記載の医薬組成物。(項目60)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61)錠剤である、項目60に記載の医薬組成物。(項目62)前記錠剤が、約25mg～約125mgの化合物1を含む、項目61に記載の医薬組成物。(項目63)前記錠剤が、約100mg～約200mgの化合物2を含む、項目61に記載の医薬組成物。(項目64)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60に記載の医薬組成物。(項目65)化合物1と化合物2の比が、重量で、約1：1である、項目64に記載の医薬組成物。(項目66)化合物1と化合物2の比が、重量で、約1：3である、項目64に記載の医薬組成物。(項目67)化合物1と化合物2の比が、重量で、約1：6である、項目64に記載の医薬組成物。(項目68)化合物1と化合物2の比が、重量で、約2：3である、項目64に記載の医薬組成物。(項目69)約5重量%～約15重量%の化合物1を含む、項目60に記載の医薬組成物。(項目70)

約 15 重量 % ~ 約 45 重量 % の化合物 2 を含む、項目 60 に記載の医薬組成物。

(項目 71)

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 60 から 70 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 72)

約 30 重量 % ~ 約 50 重量 % の充填剤を含む、項目 71 に記載の医薬組成物。

(項目 73)

前記充填剤が、微結晶性セルロースを含む、項目 71 に記載の医薬組成物。

(項目 74)

約 1 重量 % ~ 約 10 重量 % の崩壊剤を含む、項目 60 から 73 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 75)

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 74 に記載の医薬組成物。

(項目 76)

約 1 重量 % の滑沢剤を含む、項目 60 から 75 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 77)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、項目 76 に記載の医薬組成物。

(項目 78)

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 79)

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 78 に記載の医薬組成物。

(項目 80)

前記第 1 の噴霧乾燥した分散物が、約 70 重量 % ~ 約 90 重量 % の化合物 1 および約 10 重量 % ~ 約 30 重量 % の前記ポリマーを含む、項目 78 に記載の医薬組成物。

(項目 81)

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 79 または 80 に記載の医薬組成物。

(項目 82)

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 78 に記載の医薬組成物。

(項目 83)

前記第 2 の噴霧乾燥した分散物が、約 70 重量 % ~ 約 90 重量 % の化合物 2 および約 10 重量 % ~ 約 30 重量 % の前記ポリマーを含む、項目 82 に記載の医薬組成物。

(項目 84)

約 5 重量 % ~ 約 20 重量 % の前記第 1 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 78 から 83 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 85)

約 15 重量 % ~ 約 60 重量 % の前記第 2 の噴霧乾燥した分散物を含む、項目 78 から 84 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 86)

錠剤である、項目 78 から 85 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 87)

前記錠剤が、約 25 mg ~ 125 mg の化合物 1 を含む、項目 86 に記載の医薬組成物。

。

(項目 88)

前記錠剤が、約 100 mg ~ 200 mg の化合物 2 を含む、項目 86 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 30 重量 % ~ 約 50 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 10 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 30 mg ~ 約 85 mg 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 150 mg ~ 約 250 mg 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 100 mg ~ 約 300 mg 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 12 mg ~ 約 36 mg 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 10 0)

前記錠剤が、約 1 mg ~ 約 5 mg 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 10 1)

さらなる治療剤をさらに含む、項目 8 6 から 100 のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 10 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 10 1 に記載の医薬組成物。

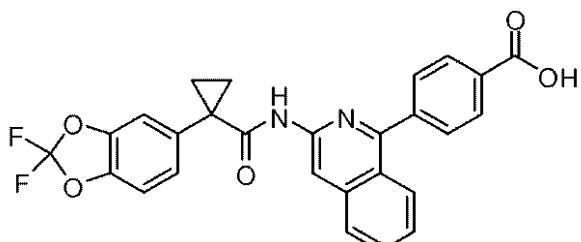
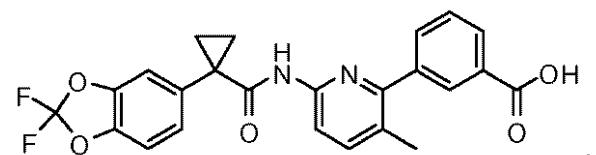
(項目 10 3)

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 10 1 に記載の医薬組成物。

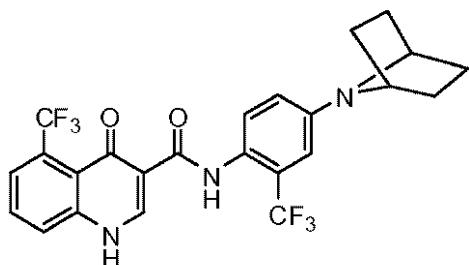
(項目 10 4)

前記さらなる治療剤が、

【化47】



, または

から選択される、項目101に記載の医薬組成物。(項目105)患者において囊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44のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目45から104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106)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105に記載の方法。(項目107)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105または106のいずれかに記載の方法。(項目108)前記さらなる治療剤が、項目1から44のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目45から104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107に記載の方法。(項目109)前記患者が、F508CFTR変異においてホモ接合型である、項目105から108のいずれかに記載の方法。(項目110)前記患者が、F508CFTR変異においてヘテロ接合型である、項目105から108のいずれかに記載の方法。(項目111)項目1から44のいずれかに記載の噴霧乾燥した分散物、または項目45から104のいずれかに記載の医薬組成物を含むキット。(項目112)さらなる治療剤をさらに含む、項目111に記載のキット。(項目113)

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)

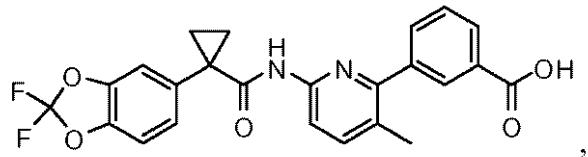
前記さらなる治療剤が、C F T R ポテンシエーターである、項目 1 1 2 に記載のキット

。

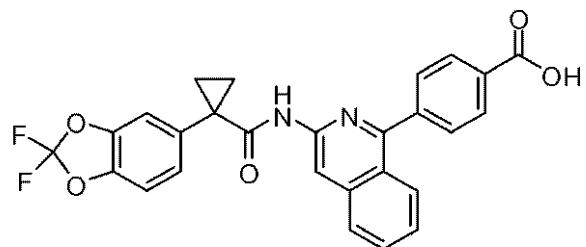
(項目 1 1 5)

前記さらなる治療剤が、

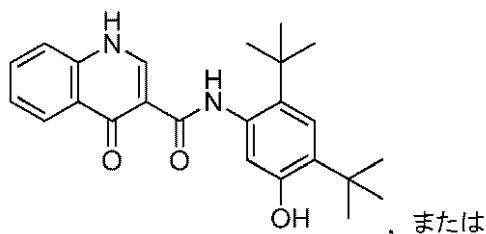
【化 4 8】



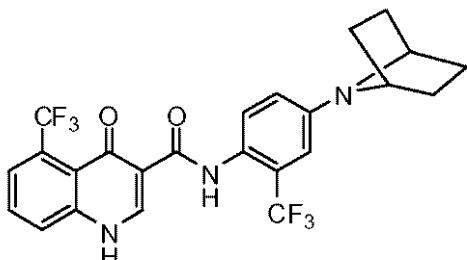
,



,



, 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、ブリストーパック、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120)

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119に記載の方法。

(項目121)

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1：10～約10：1である、項目120に記載の方法。

(項目122)

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121に記載の方法。

(項目123)

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121に記載の方法。

(項目124)

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121に記載の方法。

(項目125)

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121に記載の方法。

(項目126)

前記第1の剤が、C F T Rコレクターである、項目119から125のいずれかに記載の方法。

(項目127)

前記第2の剤が、C F T Rポテンシエーターである、項目119から125のいずれかに記載の方法。

(項目128)

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119から125のいずれかに記載の方法。

(項目129)

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119から125のいずれかに記載の方法。

(項目130)

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119から125のいずれかに記載の方法。

(項目131)

前記溶媒が、極性有機溶媒を含む、項目119から130のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

前記極性有機溶媒が、メチルエチルケトン、メチルtert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131に記載の方法。

(項目133)

前記溶媒が、水をさらに含む、項目131または132のいずれかに記載の方法。

(項目134)

前記極性有機溶媒と水の比が、容量で、約70：30～約95：5である、項目133に記載の方法。

(項目135)

前記極性有機溶媒と水の比が、容量で、約90：10である、項目133に記載の方法。

(項目136)

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10：1～約1：10であり、
前記粒子は、約15ミクロンまたは約15ミクロン超の平均粒子直径を有し、
前記粒子は、約80～約180のTg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137)

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138)

化合物1および化合物2を含む生物学的媒体。

(項目139)

i n v i t r oの生物学的媒体である、項目138に記載の生物学的媒体。

(項目140)

i n v i v oの生物学的媒体である、項目138に記載の生物学的媒体。