

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-535596

(P2024-535596A)

(43)公表日 令和6年9月30日(2024.9.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全60頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-522260(P2024-522260)	(71)出願人	520218040
(86)(22)出願日	令和4年10月12日(2022.10.12)		ビーブ、ヘルスケア、ユーケー、(ナンバー5)、リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月11日(2024.6.11)		V I I V H E A L T H C A R E U K
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/059780		(N O . 5) L I M I T E D
(87)国際公開番号	WO2023/062559		イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		、ウッド、ロード、ジーエスケー、メデ
(31)優先権主張番号	63/255,056		イスンズ、リサーチ、センター
(32)優先日	令和3年10月13日(2021.10.13)	(74)代理人	100120031
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮嶋 学
(31)優先権主張番号	63/257,212	(74)代理人	100120617
(32)優先日	令和3年10月19日(2021.10.19)		弁理士 浅野 真理
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100126099
			弁理士 反町 洋
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(72)発明者	ゴータム、ダルワディ

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害薬

(57)【要約】

式 I a もしくは式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が記述されている。

【化 1】

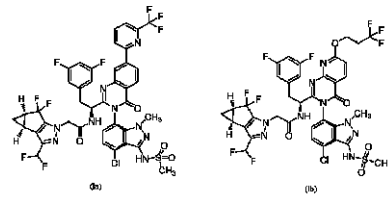
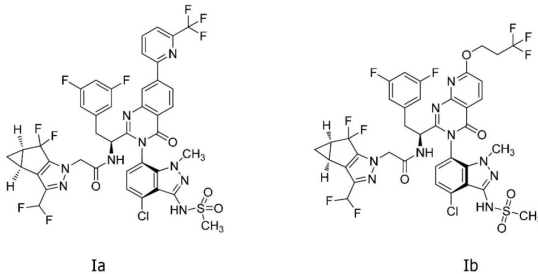
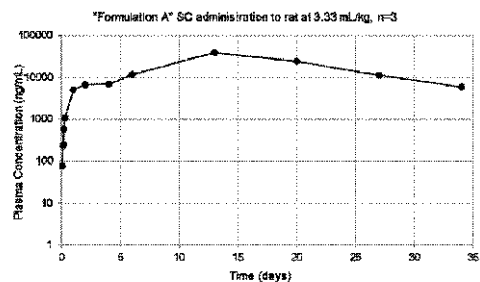


Figure 2

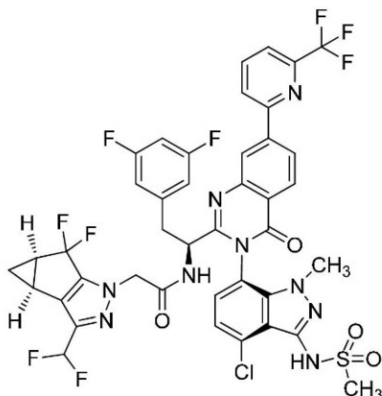


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【化 1】



式 Ia

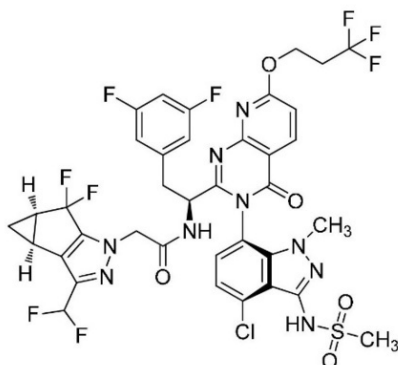
10

ポリエチレングリコールおよびエタノールを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【化 2】



式 Ib

20

30

ポリエチレングリコールおよびエタノールを含む、医薬組成物。

【請求項 3】

水、レシチン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油の 1 または 2 以上をさらに含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

レシチンを含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

レシチンが、卵ベースまたはダイズベースであり、約 80 重量% のホスファチジルコリンである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

レシチンが、卵ベースまたはダイズベースであり、約 100 重量% のホスファチジルコリンである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油をさらに含む、請求項 4 から 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

50

【請求項 8】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 200 である (PEG 200)、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 300 である (PEG 300)、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 400 である (PEG 400)、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

エタノールの量が約 5 ~ 25 重量%である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

エタノールの量が約 20 重量%である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

ポリエチレングリコールの量が約 40 ~ 50 重量%である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

均質溶液である、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項 15】

約 20 重量%の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩、約 45 重量%の PEG 200、約 20 重量%のエタノール、および約 15 重量%のレシチンを含む、請求項 1 および請求項 3 から 14 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

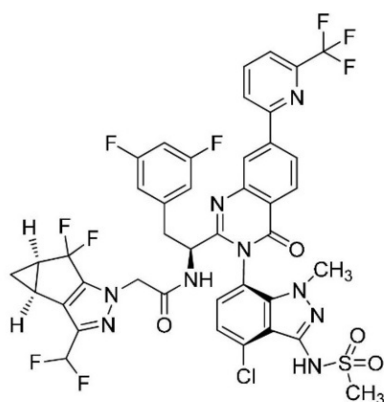
約 20 重量%の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩、約 45 重量%の PEG 200、約 20 重量%のエタノール、および約 15 重量%のレシチンで構成された、請求項 2 から 14 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 17】

式 I a の化合物を含む医薬組成物であって、

30

【化 3】



式 Ia

40

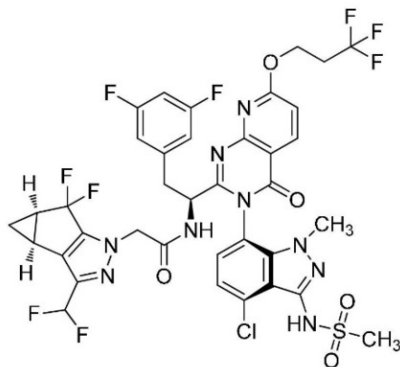
ポリエチレングリコールおよびエタノールを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

式 I b の化合物を含む医薬組成物であって、

50

【化 4】



式 Ib

10

ポリエチレングリコールおよびエタノールを含む、医薬組成物。

【請求項 19】

水、レシチン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油の 1 または 2 以上をさらに含む、請求項 17 または請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

レシチンを含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 21】

レシチンが、卵ベースまたはダイズベースであり、約 80 重量% のホスファチジルコリンである、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

レシチンが、卵ベースまたはダイズベースであり、約 100 重量% のホスファチジルコリンである、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油をさらに含む、請求項 20 から 22 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 24】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 200 である (PEG 200)、請求項 17 から 23 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 25】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 300 である (PEG 300)、請求項 17 から 23 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 26】

ポリエチレングリコールの平均分子量が約 400 である (PEG 400)、請求項 17 から 23 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 27】

エタノールの量が約 5 ~ 25 重量% である、請求項 17 から 26 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【請求項 28】

エタノールの量が約 20 重量% である、請求項 17 から 26 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 29】

ポリエチレングリコールの量が約 40 ~ 50 重量% である、請求項 17 から 26 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 30】

均質溶液である、請求項 17 から 29 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 31】

50

約 20 重量% の式 I a の化合物、約 45 重量% の PEG 200、約 20 重量% のエタノール、および約 15 重量% のレシチンで構成された、請求項 17 および 19 から 30 のいずれかに記載の医薬組成物。

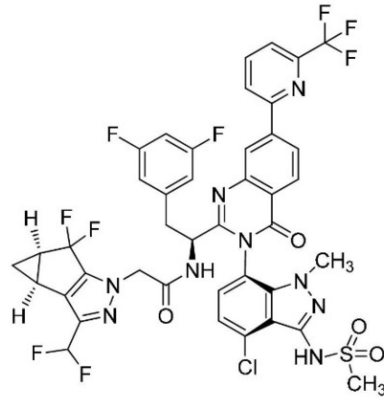
【請求項 32】

約 20 重量% の式 I b の化合物、約 45 重量% の PEG 200、約 20 重量% のエタノール、および約 15 重量% のレシチンからなる、請求項 18 から 30 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 33】

式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【化 5】



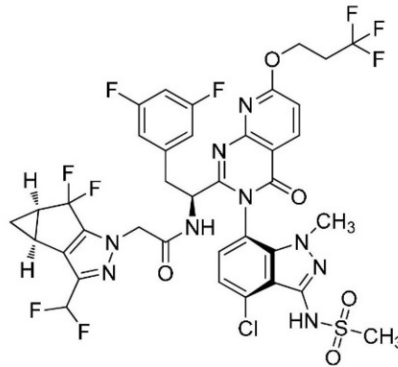
式 Ia

水を含み、1 重量% 未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物。

【請求項 34】

式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【化 6】



式 Ib

水を含み、1 重量% 未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物。

【請求項 35】

酢酸ナトリウム、酢酸、マンニトール、塩化ナトリウム、ポロキサマー 338、またはポロキサマー 188 の 1 または 2 以上をさらに含む、請求項 33 または請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

ポロキサマー 338 またはポロキサマー 188 を含む、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

酢酸ナトリウムおよび酢酸をさらに含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

マンニトールまたは塩化ナトリウムをさらに含む、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

式 I a の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m} \sim 0.5 \mu\text{m}$ である、請求項 3 3 および 3 5 から 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

式 I a の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m}$ である、請求項 3 3 および 3 5 から 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

式 I b の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m} \sim 0.5 \mu\text{m}$ である、請求項 3 4 から 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

式 I b の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m}$ である、請求項 3 4 から 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

約 $300 \text{mg} / \text{mL}$ の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩、約 5.4 重量%の P 3 3 8、約 3.5 重量%のマンニトール、および組成物の残部の水または水性酢酸緩衝液を含む、請求項 3 3 または請求項 3 5 から 4 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

約 $300 \text{mg} / \text{mL}$ の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩、約 5.4 重量%の P 3 3 8、約 3.5 重量%のマンニトール、および組成物の残部の水または水性酢酸緩衝液を含む、請求項 3 4、請求項 3 5 から 3 8、または請求項 4 1 から 4 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

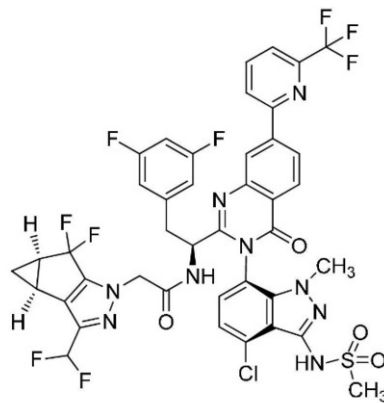
【請求項 4 5】

不均質懸濁液である、請求項 3 3 から 4 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

式 I a の化合物を含む医薬組成物であって、

【化 7】



式 Ia

水を含み、1 重量%未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物。

【請求項 4 7】

式 I b の化合物を含む医薬組成物であって、

10

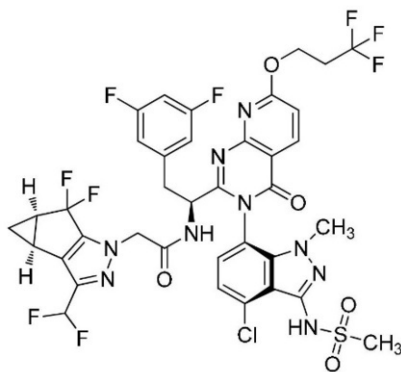
20

30

40

50

【化 8】



式 Ib

10

水を含み、1重量%未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物。

【請求項 48】

酢酸ナトリウム、酢酸、マンニトール、塩化ナトリウム、ポロキサマー 338、またはポロキサマー 188の1または2以上をさらに含む、請求項 46または請求項 47に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

20

ポロキサマー 338またはポロキサマー 188を含む、請求項 48に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

酢酸ナトリウムおよび酢酸をさらに含む、請求項 49に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

マンニトールまたは塩化ナトリウムをさらに含む、請求項 50に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

式 I a の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m} \sim 0.5 \mu\text{m}$ である、請求項 46 および 48 から 51 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 53】

30

式 I a の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m}$ である、請求項 46 および 48 から 51 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 54】

式 I b の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m} \sim 0.5 \mu\text{m}$ である、請求項 47 から 51 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 55】

式 I b の化合物の平均粒子直径が $0.2 \mu\text{m}$ である、請求項 47 から 51 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 56】

約 300 mg/mL の式 I a の化合物、約 5.4 重量%の P 338、約 3.5 重量%のマンニトール、および組成物の残部の水または水性酢酸緩衝液を含む、請求項 46 または請求項 48 から 53 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【請求項 57】

約 300 mg/mL の式 I b の化合物、約 5.4 重量%の P 338、約 3.5 重量%のマンニトール、および組成物の残部の水または水性酢酸緩衝液を含む、請求項 47、請求項 48 から 51、または請求項 54 から 55 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 58】

不均質懸濁液である、請求項 46 から 57 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 59】

ヒトにおける HIV 感染症を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 58 の

50

いずれかに記載の医薬組成物の投与を含む方法。

【請求項 60】

前記投与が筋肉内注射による投与である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記投与が皮下注射による投与である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

ヒトにおける HIV 感染症を処置するのに使用される少なくとも 1 つの他の作用剤の投与をさらに含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 63】

少なくとも 1 つの他の作用剤が、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピベリン (rilpivirine)、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド (tenofovir afenamide)、イスラトラビル、ドラピリン、プレジアタ (preziata)、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、GSK4023991/VH4023991、および S-365598 からなる群から選択される、請求項 62 に記載の方法。

10

【請求項 64】

少なくとも 1 つの他の作用剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、GSK4023991/VH4023991、および S-365598 からなる群から選択される、請求項 62 に記載の方法。

20

【請求項 65】

少なくとも 1 つの他の作用剤が、ドルテグラビル、ビクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、およびカボテグラビルからなる群から選択される、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 66】

治療における使用のための請求項 1 から 58 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 67】

ヒトにおける HIV 感染症を処置する際ににおける使用のための請求項 1 から 58 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 68】

ヒトにおける HIV 感染症の処置薬の製造における使用のための請求項 1 から 58 のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の処置のための化合物、医薬組成物、および方法に関する。さらに詳細には、本発明は、HIV の阻害薬を含有する医薬組成物、およびこれらの組成物を HIV 感染症の処置において使用する方法を提供する。

40

【背景技術】

【0002】

後天性免疫不全症候群 (AIDS) は、HIV による感染の結果である。HIV は、主要な世界的規模の公衆衛生問題であり続けている。2015 年には、推定 3670 万人が (180 万人の小児を含めて) HIV と共に生きている - 全世界の HIV 有病率 0.8% である。この人数の大多数は、低中所得国に住んでいる。同年には、110 万人が AIDS 関連の疾病で死亡した。

【0003】

HIV 感染者の現行の治療は、承認済み抗レトロウイルス剤の組合せからなる。現在、48 に近い薬物が、HIV 感染症に対して単剤、用量固定配合剤または 1 日 1 回 1 錠レジ

50

メンとして承認されている。後者の2つは、2～4の承認済み作用剤を含有する。これらの作用剤は、ウイルス酵素を標的とし、またはウイルス複製サイクル中におけるウイルスタンパク質の機能を標的とする異なるいくつかのクラスに属する。したがって、作用剤は、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）、プロテアーゼ阻害薬（PI）、インテグラーゼ鎖転移阻害薬（INSTI）、または侵入阻害薬（一方のマラビロクは、宿主CCR5タンパク質を標的にし、他方のエンビルチドは、ウイルスgp160タンパク質のgp41領域を標的にするペプチドである）と分類される。さらに、薬物動態学的エンハンサー（コビシタットまたはリトナビル）は、ブーストを必要とする抗レトロウイルス剤（ARV）と組み合わせて使用されてもよい。

10

【0004】

HIVウイルスカプシドの正常機能を妨害することによって作用するように見えるいくつかの潜在的治療化合物は、当技術分野において記載されてきた。現在承認済み薬物は、この機序によっては作用せず、したがってこの機序によって作用する化合物であれば、HIV感染症の処置に利用可能な選択肢に追加される有用な化合物である。

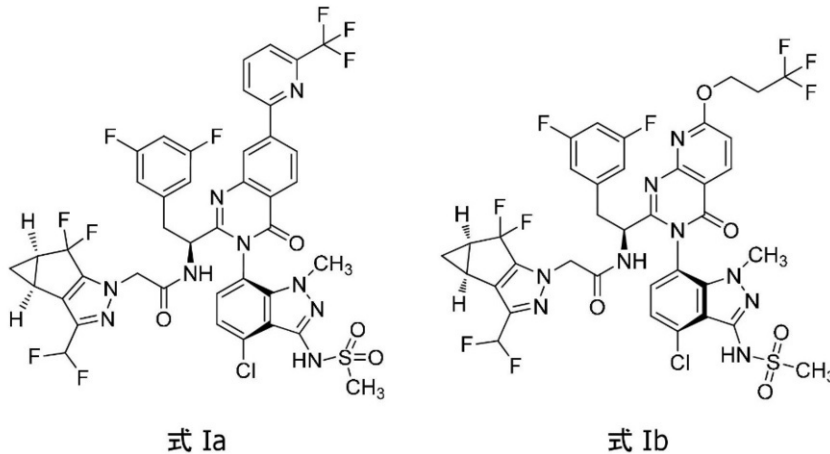
【0005】

国際公開第2020/084492号および同第2020/254985号は、本出願において式Iaおよび式Ibの化合物と呼ばれる以下に示す2の化合物を含めていくつかのカプシド阻害薬化合物を開示する。

【0006】

【化1】

20



30

【発明の概要】

【0007】

これらの化合物は、医薬用途に、例えばこれらの作用機序、結合、阻害有効性、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、バイオアベイラビリティおよび/または投与頻度の減少の1または2以上に関して利点を提供する。本開示は、医薬組成物、投与方法およびこれらの化合物を利用する処置方法を教示する。

40

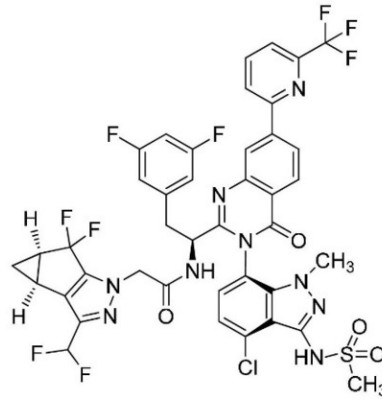
【0008】

一態様において、本発明は、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【0009】

50

【化 2】



10

式 Ia

【0010】

ポリエチレングリコール（PEG）およびエタノールを含む、医薬組成物を提供する。

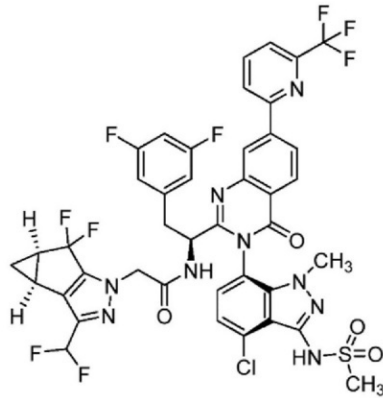
【0011】

別の態様において、本発明は、式 Ia の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【0012】

20

【化 3】



30

式 Ia

【0013】

水を含み、1重量%未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物を提供する。

【0014】

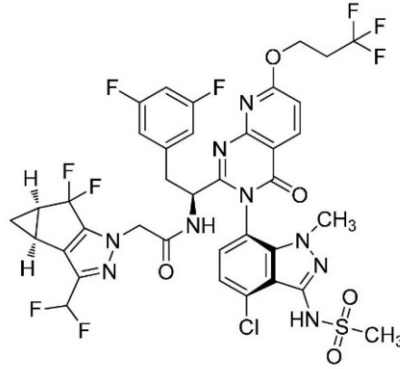
さらに別の態様において、本発明は、式 Ib の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

40

【0015】

50

【化 4】



式 Ib

10

【0016】

ポリエチレングリコール（PEG）およびエタノールを含む、医薬組成物を提供する。

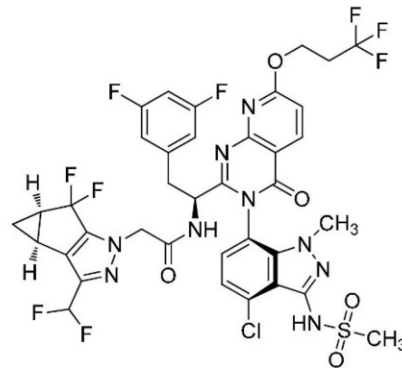
【0017】

別の態様において、本発明は、式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

【0018】

【化 5】

20



式 Ib

30

【0019】

水を含み、1重量%未満のポリエチレングリコールを含有する、医薬組成物を提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、患者においてHIV感染症を処置する方法であって、治療有効量の以下に記載される本発明の医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、治療における使用のための以下に記載される本発明の医薬組成物を提供する。

【0022】

別の態様において、本発明は、患者におけるHIV感染症を処置する際における使用のための以下に記載される本発明の医薬組成物を提供する。

【0023】

別の態様において、本発明は、患者におけるHIV感染症の処置薬の製造における以下に記載される本発明の医薬組成物の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 4 】

【図 1】図 1 ~ 図 3 は、以下に記載され、表 1 ~ 3 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 2】図 1 ~ 図 3 は、以下に記載され、表 1 ~ 3 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 3】図 1 ~ 図 3 は、以下に記載され、表 1 ~ 3 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 4】図 4 ~ 図 6 は、以下に記載され、表 4 ~ 6 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 5】図 4 ~ 図 6 は、以下に記載され、表 4 ~ 6 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。 10

【図 6】図 4 ~ 図 6 は、以下に記載され、表 4 ~ 6 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 7】図 7 ~ 図 9 は、以下に記載され、表 7 ~ 9 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 8】図 7 ~ 図 9 は、以下に記載され、表 7 ~ 9 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 9】図 7 ~ 図 9 は、以下に記載され、表 7 ~ 9 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 10】図 10 ~ 図 12 は、以下に記載され、表 10 ~ 12 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。 20

【図 11】図 10 ~ 図 12 は、以下に記載され、表 10 ~ 12 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 12】図 10 ~ 図 12 は、以下に記載され、表 10 ~ 12 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 13】図 13 ~ 図 14 は、以下に記載され、表 13 ~ 14 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 14】図 13 ~ 図 14 は、以下に記載され、表 13 ~ 14 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 15】図 15 ~ 図 16 は、以下に記載され、表 15 ~ 16 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。 30

【図 16】図 15 ~ 図 16 は、以下に記載され、表 15 ~ 16 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 17】図 17 ~ 図 18 は、以下に記載され、表 17 ~ 18 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 18】図 17 ~ 図 18 は、以下に記載され、表 17 ~ 18 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 19】図 19 ~ 図 20 は、以下に記載され、表 19 ~ 20 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 20】図 19 ~ 図 20 は、以下に記載され、表 19 ~ 20 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。 40

【図 21】図 21 ~ 図 22 は、以下に記載され、表 21 ~ 22 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【図 22】図 21 ~ 図 22 は、以下に記載され、表 21 ~ 22 にまとめられた P K 実験の結果をまとめる図である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

【 0 0 2 5 】

式 I a の化合物は、化学名 N - ((S) - 1 - ((3 P) - 3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 4 - オキソ - 7 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン 50

- 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S, 4 a R) - 3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミドで知られている。式 I a の化合物を作製する方法は、国際公開第 2020 / 084492 号に見られる。

【0026】

式 I b の化合物は、化学名 N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 4 - オキソ - 7 - (3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S, 4 a R) - 3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミドで知られている。式 I b の化合物を作製する方法は、国際公開第 2020 / 254985 号に見られる。

10

【0027】

好適には、本発明の組成物は、治療有効量の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の組成物は、治療有効量の式 I a の化合物を遊離塩基として含む。

【0028】

一実施形態において、本発明の組成物は、治療有効量の非晶質である式 I a の化合物を含む。

20

【0029】

好適には、本発明の組成物は、治療有効量の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の組成物は、治療有効量の式 I b の化合物を遊離塩基として含む。

【0030】

一実施形態において、本発明の組成物は、治療有効量の非晶質である式 I b の化合物を含む。

【0031】

本明細書では本発明の化合物、その塩、あるいは前記化合物もしくはその塩、または他の薬学的活性剤もしくは組成物を含む医薬組成物に関して「治療有効量」は、本発明の化合物、その塩、または前記化合物もしくはその塩を含む医薬組成物の、妥当な医学的判断の範囲内で、患者の状態を処置するのに十分ではあるが、重篤な副作用を回避するのに十分に低い（合理的なベネフィット / リスク比の）量を意味する。したがって、例えば、治療有効量の式 I a もしくは式 I b の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 I a の化合物もしくは式 I b の化合物、またはその塩を含む医薬組成物は、それを必要とする患者に投与されると、HIV カプシドの活性を、その活性によって媒介される疾患状態が、低減、軽減または予防を含めて処置されるようにモジュレートするのに十分な量である。治療有効量の化合物、その塩、または化合物もしくはその塩を含む医薬組成物は、選択された特定の化合物（例えば、化合物の効力、有効性、および半減期を考慮する）；選択された投与経路；処置されている状態；処置されている状態の重症度；処置されている患者の年齢、背格好、体重、および健康状態；処置される患者の病歴；処置期間；併用治療の性質；所望の治療効果；ならびに同様の因子で異なるが、それにもかかわらず当業者によってルーチン的に決定されてもよい。

30

40

【0032】

一態様において、本発明の組成物は、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含む。ポリエチレングリコール (PEG) の化学式が一般に $H - (O - CH_2 - CH_2)_n - OH$ と記述されうことは当業者によって理解される。一実施形態において、本発明の組成物は均質溶液である。

【0033】

50

一実施形態において、本発明は、水をさらに含む組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、レシチンをさらに含む組成物を提供する。さらに別の実施形態において、本発明は、プロピレングリコールをさらに含む組成物を提供する。さらに別の実施形態において、本発明は、ベンジルアルコールをさらに含む組成物を提供する。さらにもう一つの実施形態において、本発明は、安息香酸ベンジルをさらに含む組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、スクロースアセテートイソブチレート (S A I B) をさらに含む組成物を提供する。さらに別の実施形態において、本発明は、ゴマ油をさらに含む組成物を提供する。

【 0 0 3 4 】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、水、レシチン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、 S A I B、またはゴマ油である 1 または 2 以上の成分をさらに含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、水、レシチン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはゴマ油である 1 または 2 以上の成分をさらに含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、水、レシチン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油である 1 または 2 以上の成分をさらに含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、またはゴマ油である 1 または 2 以上の成分をさらに含む組成物を提供する。

10

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、レシチンは卵ベースである。別の実施形態において、レシチンはダイズベースであり、約 8 0 重量 % のホスファチジルコリンであり、または約 1 0 0 重量 % のホスファチジルコリンである。

20

【 0 0 3 6 】

本発明の一態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は約 2 0 0 である (P E G 2 0 0)。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は約 3 0 0 である (P E G 3 0 0)。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は約 4 0 0 である (P E G 4 0 0)。

30

【 0 0 3 9 】

好適には、組成物中に存在する成分の量は、製剤の全質量に対する重量 % として表される。

【 0 0 4 0 】

本発明の一態様において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は重量 % として表して、約 5 ~ 5 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 5 ~ 3 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 5 ~ 3 5 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 1 0 ~ 2 5 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 1 0 ~ 3 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 1 5 ~ 3 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 2 0 ~ 3 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 2 5 ~ 3 5 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 3 0 ~ 4 0 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 3 5 ~ 4 5 % である。本発明の

40

50

一実施形態において、組成物中に存在する式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 40 ~ 50 % である。

【0041】

本発明の一態様において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は重量%として表して、約 5 ~ 50 % である。

【0042】

本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 5 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 5 ~ 35 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 10 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 10 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 15 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 20 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 25 ~ 35 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 30 ~ 40 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 35 ~ 45 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約 40 ~ 50 % である。

10

20

【0043】

好適には、本発明の組成物は皮下投与される。

【0044】

一実施形態において、本発明は、皮下投与用均質溶液を提供する。一実施形態において、本発明は、式 I a の化合物の非晶形を含む皮下投与用均質溶液を提供する。一実施形態において、本発明は、式 I b の化合物の非晶形を含む皮下投与用均質溶液を提供する。

【0045】

一実施形態において、本発明は、皮下投与用不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、式 I a の化合物の非晶形を含む皮下投与用不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、式 I b の化合物の非晶形を含む皮下投与用不均質懸濁液を提供する。

30

【0046】

好適には、本発明の組成物は筋肉内投与される。

【0047】

好適には、本発明の組成物は静脈内投与される。

【0048】

本発明の組成物は、活性剤である式 I a または式 I b が製剤化または投与される溶媒または希釈剤として使用される不活性媒体であるビヒクルまたは担体を含む。本発明の組成物に適したビヒクルとしては、エタノール（最大で約 35 重量%）、ポリエチレングリコール（最大で約 85 重量%）、変性ポリエチレングリコール（最大で約 85 重量%）、プロピレングリコール（最大で約 60 重量%）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）（最大で約 重量%）、ジメチルアセトアミド（DMA）（最大で約 50 %）、ジメチルスルホキシド（DMSO）（最大で約 5 重量%）、水、乳酸エチル、ジメチルイソソルビドなどが挙げられるが、これらに限定されない。1または2以上の溶媒は、特定の医薬組成物用ビヒクルを含んでもよいことが理解されるであろう。

40

【0049】

本発明の組成物は、油を任意選択で含む。本発明の組成物に適した油としては、ゴマ油、ダイズ油、ヒマシ油、中鎖トリグリセリド、ベニバナ油などが挙げられるが、これらに限定されない。好適には、乳濁液では、油は約 0 ~ 約 50 重量%の量で存在する。好適に

50

は、油性溶液では、油は最大で約 100 重量%の量で存在する。一実施形態において、本発明は油を含む均質溶液を提供する。

【0050】

本発明の組成物は、界面活性剤を任意選択で含む。好適な界面活性剤としては、リン脂質（最大で約 25 重量%）、ポロキサマー（最大で約 7 重量%）、ポリソルベート（最大で約 7 重量%）、ソルビタンエステル（別名 span）（最大で約 7 重量%）などが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、リン脂質界面活性剤を含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、レシチンであるリン脂質界面活性剤を含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 を含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 188 を含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 またはポロキサマー 188 を含む組成物を提供する。

10

【0051】

一実施形態において、本発明は、界面活性剤を含む不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、界面活性剤を含む不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、レシチンを含む不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 を含む不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 188 を含む不均質懸濁液を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 またはポロキサマー 188 を含む不均質懸濁液を提供する。

【0052】

本発明の組成物が不均質懸濁液である場合、等浸透圧/張度剤を任意選択で含む。好適な等浸透圧/張度剤としては、マンニトール（約 1 ~ 約 5 重量%）、トレハロース（約 7 ~ 約 10 重量%）、スクロース（約 7 ~ 約 10 重量%）、グルコース（約 3 ~ 約 5 重量%）、デキストロース（約 3 ~ 約 5 重量%）、塩化ナトリウム（約 0.45 ~ 約 0.9 重量%）、塩化カリウム（約 0.45 ~ 約 0.9 重量%）などが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、マンニトールを含む不均質懸濁液を提供する。

20

【0053】

本発明の組成物は、緩衝剤を任意選択で含む。本発明の組成物に適した緩衝剤としては、アセテート、シトレート、タルトレート、リンゴ酸およびその塩、NaOH および HCl、ギ酸塩（format）、ヒスチジン、ホスフェート、TRIS、ボーレートなどが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、緩衝剤を約 1 mM ~ 約 20 mM の量で含む組成物を提供する。

30

【0054】

一態様において、本発明は、ミクロ懸濁液である組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、粘性改質剤を含むミクロ懸濁液組成物を提供する。本発明の組成物に適した粘性改質剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸、PVP-K-12、K-19、ヒドロキシエチルデンプンなどが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、0 ~ 約 1 重量%のレベルの粘度調整剤を含む組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、増量剤を含むミクロ懸濁液組成物を提供する。本発明の組成物に適した増量剤としては、マンニトール（約 3 ~ 約 5 重量%）、トレハロース（約 7 ~ 約 10 重量%）、スクロース（約 7 ~ 約 10 重量%）、グルコース（約 3 ~ 約 5 重量%）、デキストロース（約 3 ~ 約 5 重量%）などが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、凍結乾燥ミクロ懸濁液である組成物を提供する。

40

【0055】

別の態様において、本発明は、医薬組成物中に存在するポリエチレングリコールの量が、重量%として表して、約 10 ~ 55 % である、医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するポリエチレングリコールの量は約 15 ~ 50 % である。本発明の第 2 の実施形態において、組成物中に存在するポリエチレングリコールの量は

50

約 20 ~ 50 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するポリエチレングリコールの量は約 20 ~ 40 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するポリエチレングリコールの量は約 30 ~ 50 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するポリエチレングリコールの量は約 40 ~ 50 % である。

【 0 0 5 6 】

別の態様において、本発明は、医薬組成物中に存在するエタノールの量が、重量%として表して、約 1 ~ 35 % である、医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 5 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 5 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 10 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 10 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 15 ~ 30 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 15 ~ 20 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 15 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 20 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するエタノールの量は約 25 ~ 35 % である。

10

【 0 0 5 7 】

好適には、医薬組成物はマンニトールを含む。別の態様において、本発明は、医薬組成物中に存在するマンニトールの量が、重量%として表して、1 ~ 5 % である、医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態において、組成物中に存在するマンニトールの量は約 2 ~ 4 % である。

20

【 0 0 5 8 】

好適には、医薬組成物はレシチンを含む。別の態様において、本発明は、医薬組成物中に存在するレシチンの量が、重量%として表して、約 1 ~ 25 % である、医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態において、組成物中のレシチンの量は約 5 ~ 25 % である。本発明の一実施形態において、組成物中のレシチンの量は約 10 ~ 20 % である。本発明の一実施形態において、組成物中のレシチンの量は約 1 ~ 5 % である。本発明の別の実施形態において、組成物中に存在するレシチンの量は、約 1 %、2 %、3 %、4 %、または 5 % である。

30

【 0 0 5 9 】

本発明の一実施形態において、レシチンは卵ベースである。本発明の別の実施形態において、レシチンはダイズベースである。一実施形態において、ダイズベースである場合、レシチンは、約 80 重量%のホスファチジルコリンである。一実施形態において、ダイズベースである場合、レシチンは、100 重量%のホスファチジルコリンである。

【 0 0 6 0 】

別の態様において、本発明は、均質溶液である組成物を提供する。

【 0 0 6 1 】

さらに別の態様において、本発明は、不均質懸濁液である組成物を提供する。

【 0 0 6 2 】

一態様において、本発明は、医薬組成物中に存在する水の量がカールフィッシャー滴定によって測定して、約 1 %、2 %、3 %、4 %、または 5 % である、医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する水の量は約 3 % 未満である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する水の量は約 2.5 % 未満である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する水の量は約 2 % 未満である。本発明の一実施形態において、組成物中に存在する水の量は約 1.5 % 未満である。本発明の一実施形態において、組成物中の水の量は約 1 % 未満である。

40

【 0 0 6 3 】

上記の実施形態すべては、式 I a またはその薬学的に許容される塩を含む本発明の組成物に当てはまるのが理解される。上記の実施形態すべては、式 I b またはその薬学的に

50

許容される塩を含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、式 I a の化合物を遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、式 I a の化合物を遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、非晶質化合物である式 I a の化合物をその薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、非晶質化合物である式 I b の化合物をその薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。

【 0 0 6 4 】

別の態様において、本発明は、約 2 0 重量 % の式 I a の化合物または式 I b の化合物、約 4 5 重量 % の P E G 2 0 0、約 2 0 重量 % のエタノール、および約 1 5 重量 % のレシチンを含む医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、約 3 0 重量 % の式 I a の化合物または式 I b の化合物、約 4 5 重量 % の P E G 2 0 0、および約 2 5 重量 % のエタノールを含む医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、約 3 0 重量 % の式 I a の化合物または式 I b の化合物、約 5 0 重量 % の P E G 2 0 0、および約 2 0 重量 % のエタノールを含む組成物を提供する。別の態様において、本発明は、約 2 0 重量 % の式 I a の化合物または式 I b の化合物、約 5 5 重量 % の P E G 2 0 0、および約 2 0 重量 % のエタノールを含む組成物を提供する。さらに別の態様において、本発明は、約 1 9 重量 % の式 I a の化合物、約 6 1 重量 % の P E G 2 0 0 および約 2 0 重量 % のエタノールを含む組成物を提供する。

10

【 0 0 6 5 】

不均質懸濁液

一態様において、本発明の組成物は、水を含み、1 重量 % 未満のポリエチレングリコールを含有する。別の態様において、本発明の組成物は不均質懸濁液である。

20

【 0 0 6 6 】

一態様において、本発明は、懸濁固形物が式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物を提供する。別の態様において、本発明は、懸濁固形物が式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物を提供する。一態様において、本発明は、懸濁固形物が式 I a の化合物を遊離塩基として含む、組成物を提供する。一態様において、本発明は、懸濁固形物が式 I b の化合物を遊離塩基として含む、組成物を提供する。上記の実施形態は、懸濁固形物が式 I a の化合物を非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む、本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、懸濁固形物が式 I b の化合物を非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む、本発明の組成物に当てはまることが理解される。

30

【 0 0 6 7 】

本発明の一実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 2 0 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 2 5 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 3 0 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 3 5 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 4 0 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 4 5 重量 % の式 I a の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 5 0 重量 % の式 I a の化合物である。これらの実施形態は、懸濁固形物が式 I a の化合物を薬学的に許容される塩もしくは遊離塩基として、または非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩もしくは遊離塩基として含む、本発明の組成物に当てはまることが理解される。

40

【 0 0 6 8 】

本発明の一実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 2 0 重量 % の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 2 5 重量 % の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、

50

約 30 重量% の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 35 重量% の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 40 重量% の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 45 重量% の式 I b の化合物である。本発明の別の実施形態において、懸濁された固形物の組成は、約 50 重量% の式 I b の化合物である。これらの実施形態は、懸濁固形物が式 I b の化合物を薬学的に許容される塩もしくは遊離塩基として含む、または非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩もしくは遊離塩基として含む、本発明の組成物に当てはまるということが理解される。

【0069】

一態様において、本発明は、以下の添加物、酢酸ナトリウム、酢酸、マンニトール、塩化ナトリウム、ポロキサマー 338、またはポロキサマー 188 の 1 または 2 以上をさらに含む組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 またはポロキサマー 188 を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、ポロキサマー 338 およびポロキサマー 188 を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、マンニトールまたは塩化ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、マンニトールおよび塩化ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、酢酸ナトリウムまたは酢酸を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む医薬組成物を提供する。

10

【0070】

好適には、式 I a の化合物または式 I b の化合物の質量は、製剤の総体積に対して表される。一実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 50 ~ 500 mg / mL の濃度で含む。別の実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 150 ~ 300 mg / mL の濃度で含む。さらに別の実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 200 ~ 300 mg / mL の濃度で含む。さらに別の実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 250 ~ 350 mg / mL の濃度で含む。さらにもう一つの実施形態、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 300 ~ 400 mg / mL の濃度で含む。別の実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 350 ~ 450 mg / mL の濃度で含む。別の実施形態において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 400 ~ 500 mg / mL の濃度で含む。一態様において、組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約 200 mg / mL、約 225 mg / mL、約 250 mg / mL、約 275 mg / mL、約 300 mg / mL、約 325 mg / mL、約 350 mg / mL、約 375 mg / mL、約 400 mg / mL、約 450 mg / mL または約 500 mg / mL の濃度で含む。一実施形態において、本発明は、式 I a の化合物または式 I b の化合物を約の濃度で含む医薬組成物を提供する。

20

30

【0071】

一態様において、本発明は、約 300 mg / mL の式 I a の化合物または式 I b の化合物、約 5.4 重量% の P338、約 3.5 重量% のマンニトール、および製剤の残部の水または水性酢酸緩衝液を含む組成物を提供する。

40

【0072】

一態様において、本発明の組成物は、グリセロール、ポリビニルピロリドン K19、ポリビニルピロリドン K12、Span、尿素、NMP、乳酸エチル、ポリソルベート 80、またはポリソルベート 20 の 1 または 2 以上をさらに含む。

【0073】

一態様において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0074】

一態様において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

50

【 0 0 7 5 】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20% ~ 30 重量%の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20% ~ 30 重量%の式 I a の化合物を遊離塩基として含む。別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20% ~ 30 重量%の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20% ~ 30 重量%の式 I b の化合物を遊離塩基として含む。

【 0 0 7 6 】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20 重量%の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20 重量%の式 I a の化合物を遊離塩基として含む。別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20 重量%の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 20 重量%の式 I b の化合物を遊離塩基として含む。

10

【 0 0 7 7 】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 30 重量%の式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 30 重量%の式 I a の化合物を遊離塩基として含む。別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 30 重量%の式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 30 重量%の式 I b の化合物を遊離塩基として含む。

20

【 0 0 7 8 】

上記の実施形態は、式 I a の化合物を非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。上記の実施形態は、式 I b の化合物を非晶質化合物として、その薬学的に許容される塩または遊離塩基として含む本発明の組成物に当てはまることが理解される。

【 0 0 7 9 】

好適には、一態様において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の粒子直径は、レーザー回折技法で測定される。このタイプの分析は、粒子径の評価の一般慣行において使用される。この分析を行うことができる機器の例には、Malvern Mastersizer MS3000 装置がある。粒子径は、分布の百分位数として報告される。百分位数（例えば X50）は、報告値未満の球換算直径を有する試験物質の総体積の中での体積%を指す。用語「平均粒子直径」は X50 を指し、D50 または第 50 百分位数分布と同義である。

30

【 0 0 8 0 】

一実施形態において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の平均粒子直径は、約 0.2 μm である。別の実施形態において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の平均粒子直径は、約 0.2 μm ~ 約 0.5 μm に及ぶ。別の実施形態において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の平均粒子直径は、約 0.5 μm ~ 約 3 μm に及ぶ。別の実施形態において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の平均粒子直径は、約 3 μm ~ 約 5 μm に及ぶ。別の実施形態において、式 I a の化合物または式 I b の化合物の平均粒子直径は、約 5 μm ~ 約 10 μm に及ぶ。

40

【 0 0 8 1 】

本発明の一実施形態において、式 I a の化合物では、D10 は < 0.9 μM であり、D50 は < 2 μM であり、D90 は < 4 μM である。本発明の一実施形態において、式 I b の化合物では、D10 は < 0.9 μM であり、D50 は < 2 μM であり、D90 は < 4 μM である。

【 0 0 8 2 】

一態様において、式 I a および式 I b で以上に描かれている特定の立体異性体ではなく、本発明の組成物は、式 I a の化合物または式 I b の化合物の異性体のいずれをも含み、

50

それらは本発明の範囲に含まれる。

【0083】

一態様において、式 I a および I b で描かれた立体異性体は、同じ化学式のすべての立体異性体の 95% である。

【0084】

本発明の塩は、薬学的に許容される塩である。そのような塩は、酸付加塩でも、塩基付加塩でもよい。好適な薬学的に許容される塩の概説については、例えば、B e r g e r、J . P h a r m , S c i .、66、1-19、1977を参照のこと。

【0085】

代表的な薬学的に許容される酸付加塩としては、4 - アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、安息香酸塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、酪酸塩、カルシウムエデト酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩（カムシル酸塩）、カプリン酸塩（デカン酸塩）、カプロン酸塩（ヘキサ酸塩）、カプリル酸塩（オクタン酸塩）、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩（エストール酸塩）、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸塩）、エストール酸塩（ラウリル硫酸塩）、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸塩（エディシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩（ムチン酸塩）、ゲンチシン酸塩（2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸塩）、グルコヘプトン酸塩（グルセプト酸塩）、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタール酸塩、グリセロホスホレート（glycerophosphate）、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩（hexylresorcinate）、馬尿酸塩、ヒドラバミン（N, N' - ジ（デヒドロアピエチル） - エチレンジアミン）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸塩（ナバジシル酸塩）、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩（ナプシル酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p - アミノベンゼンスルホン酸塩、p - アミノサリチル酸（p - aminosalicylate）、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビツル酸塩、リン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ピログルタミン酸塩、ピルピン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8 - クロロテオフィリネート）、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸、および吉草酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

代表的な薬学的に許容される塩基付加塩としては、アルミニウム、2 - アミノ - 2 - （ヒドロキシメチル） - 1, 3 - プロパンジオール（TRIS、トロメタミン）、アルギニン、ベネタミン（N - ベンジルフェネチルアミン）、ベンザチン（N, N' - ジベンジルエチレンジアミン）、ビス - （2 - ヒドロキシエチル）アミン、ピスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール（1 - p - クロロベンジル - 2 - ピロリジン（pyrrolidine） - 1' - イルメチルベンゾイミダゾール）、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、L - ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン（N - メチルグルカミン）、ペペラジン、ペペリジン、カリウム、プロカイン、キニン、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、t - プチルアミン、および亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0087】

10

20

30

40

50

一実施形態において、式 I a の化合物の塩はナトリウム塩である。別の実施形態において、式 I b の化合物の塩はナトリウム塩である。別の実施形態において、式 I a の化合物の塩はカリウム塩である。別の実施形態において、式 I b の化合物の塩はカリウム塩である。

【 0 0 8 8 】

別の態様において、本発明は、患者における H I V 感染を予防し、感染のリスクを低減する方法であって、本発明の医薬組成物を投与するステップを含む方法を開示する。曝露前予防（または P r E P）は、H I V 感染のリスクがある人が H I V 抗レトロウイルス薬を服用して、H I V 感染確率を下げる場合である。P r E P は、感染のリスクを低減するのに効果的であることが示された。本明細書では「H I V」または「ヒト免疫不全ウイルス」は、H I V - 1 および / または H I V - 2 を指す。

10

【 0 0 8 9 】

本明細書では「患者」はヒトを指す。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物、塩および組成物は、それらの生物学的標的として H I V カプシドを有すると考えられ、したがってそれらの作用機序は、1 または 2 以上の形で H I V カプシドの機能を改変することである。

【 0 0 9 1 】

式 I a および式 I b の化合物ならびにその塩は、単独で利用されてもよく、または他の治療剤もしくはそのプロドラッグと組み合わせて利用されてもよい。したがって、本発明による併用療法は、本発明の少なくとも 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩の投与、および H I V 感染症の処置において有用でありうる少なくとも 1 の他の作用剤の投与を含む。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、および他の作用剤は、一緒に単一の医薬組成物に製剤化および投与されてもよく、または別々に製剤化および投与されてもよい。別々に製剤化および投与される場合、投与は、同時に行われてもよく、または連続的にいずれの順序で行われてもよい。

20

【 0 0 9 2 】

好適な他の作用剤は、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン (e t a v i r i n e)、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、G S K 3 6 4 0 2 5 4、G S K 3 7 3 9 9 3 7 / V H 3 7 3 9 9 3 7、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N 6 L S、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン (r i l p i v e r i n e)、リトナビル、S - 6 4 8 4 1 4、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、および S - 3 6 5 5 9 8 からなる群から選択される。一実施形態において、本発明は、式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、G S K 3 6 4 0 2 5 4、G S K 3 7 3 9 9 3 7 / V H 3 7 3 9 9 3 7、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N 6 L S、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S - 6 4 8 4 1 4、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、および S - 3 6 5 5 9 8 からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、式 I b の化合物またはその薬学的に許容される塩と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、G S K 3 6 4 0

30

40

50

254、GSK3739937/VH3739937、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N6LS、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S-648414、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0093】

一実施形態において、本発明は、式Iaの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、GSK3640254、GSK3739937/VH3739937、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N6LS、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S-648414、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む治療上有効な医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、式Ibの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、GSK3640254、GSK3739937/VH3739937、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N6LS、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S-648414、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

20

【0094】

一実施形態において、本発明は、非晶質である式Iaの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、GSK3640254、GSK3739937/VH3739937、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N6LS、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S-648414、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式Ibの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタピン、エタビリン、ホスアンプレナビル、ホステムサビル、GSK3640254、GSK3739937/VH3739937、インジナビル、イスラトラビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、N6LS、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン、リトナビル、S-648414、サキナビル、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、ザルシタピン、ジドブジン、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

30

40

【0095】

一実施形態において、他の作用剤は、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピベリン、テノホビルジソプロキシシル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド (tenofov

50

irafenamide)、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ (prezista)、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される。

【0096】

一実施形態において、本発明は、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式Ibの化合物またはその薬学的に許容される塩と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0097】

一実施形態において、本発明は、式Iaの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式Ibの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

20

30

【0098】

別の実施形態において、本発明は、非晶質である式Iaの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、非晶質である式Ibの化合物と、アバカビル、アタザナビル、ピクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、ラミブジン、マラビロク、リルピペリン、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、テノホビルアフェナミド、イスラトラビル、ドラビリン、プレジアタ、S-648414、GSK3640254、N6LS、GSK3739937/VH3739937、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。

40

【0099】

一実施形態において、他の作用剤は、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される。

【0100】

一実施形態において、本発明は、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK37

50

39937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0101】

一実施形態において、本発明は、式I aの化合物と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0102】

別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I aの化合物と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I bの化合物と、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、N6LS、GSK3739937/VH3739937、GSK4000422/VH4000422、およびS-365598からなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0103】

別の実施形態において、他の作用剤は、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される。

【0104】

一実施形態において、本発明は、式I aの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0105】

一実施形態において、本発明は、式I aの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

40

【0106】

別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I aの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I bの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、イスラトラビル、ラミブジン、ホステムサビル、S-365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

50

【0107】

別の実施形態において、他の作用剤は、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される。

【0108】

一実施形態において、本発明は、式I aの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0109】

一実施形態において、本発明は、式I aの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0110】

別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I aの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I bの化合物と、ドルテグラビル、ピクテグラビル、S - 365598、およびカボテグラビルからなる群から選択される別の治療剤とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0111】

別の実施形態において、他の作用剤はドルテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I aの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I aの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I aの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I bの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はドルテグラビルである。

30

【0112】

別の実施形態において、他の作用剤はカボテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I aの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I aの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I aの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式I bの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はカボテグラビルである。

40

【0113】

さらに別の実施形態において、他の作用剤はS - 365598である。一実施形態において、本発明は、式I aの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS - 365598である。一実施形態において、本発明は、式I bの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS - 3

50

65598である。一実施形態において、本発明は、式Iaの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS-365598である。一実施形態において、本発明は、式Ibの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS-365598である。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式Iaの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS-365598である。別の実施形態において、本発明は、非晶質である式Ibの化合物を含む医薬組成物を提供し、別の治療剤はS-365598である。

【0114】

GSK3640254は、Dicker I、Jeffrey JL、Protack Tら、GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile、Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66(1): e0187621. doi: 10.1128/AAC.01876-21に記載されている化合物であり; VH3739937としても知られているGSK3739937は、HIV成熟阻害薬および臨床試験NCT04493684の化合物であり; VRC-HIVMAB091-00-ABとしても知られているN6LSは、ヒトモノクローナル抗体および臨床試験NCT03538626の化合物であり; S-365598は、Shionogi社によって発見された第3世代HIVインテグラーゼ鎖転移阻害薬(INSTI)であり; S-648414は臨床試験NCT04147715の化合物であることが理解される。

【実施例】

【0115】

製剤A(不均質懸濁液)は、表Aで見られる。

【0116】

【表1】

表A

材料	機能	量 (mg/mL)	量 (%w/v)	量
式Iaの化合物	活性剤	300 mg/mL	30%	600 mg
ポロキサマー388	界面活性剤	54 mg/mL	5.4%	108 mg
マンニトール	張度調整剤	35 mg/mL	3.5%	70 mg
氷酢酸	緩衝液	0.155 mg/mL	0.016%	0.31 mg
酢酸ナトリウム	緩衝液	0.625 mg/mL	0.063%	1.25 mg
水	ビヒクル	QS ML	N/A	QS ML
窒素	加工助剤	QS ML	N/A	QS ML

【0117】

製剤Aの調製:

酢酸ナトリウム(438.36 mg)および氷酢酸(104 µL)を水(500 mL)に溶解して、10 mMの酢酸緩衝溶液を得た。酢酸緩衝溶液(440.41 g)をポロキサマー338(34.88 g)およびマンニトール(24.43 g)と組み合わせ、得られた溶液を0.2 µmのフィルターで濾過した。溶液のpHをpH 5.04と測定した。溶液(278.25 g)を式Iaの化合物(110.25 g)と組み合わせた。攪拌懸濁液を1~25で維持し、攪拌装置先端速度を5.5 m/秒に設定し、0.3 mmのYTZ粉碎ビーズ(Nikkato Corp社)を入れた湿式ビーズミル(Netzsch Minicer)によって、所望の平均粒子直径約0.3 µmが達成されるまで45~145 mL/分で循環させた。製剤の濃度は、約300 mg/mLの式Iaの化合物の懸濁非晶形、5.4 w/vol%のP338および3.5 w/vol%のマンニトールで

あり、組成物の残部は上記の水性酢酸緩衝液で構成された。

【0118】

製剤B（不均質懸濁液）は、表Bで見られる。

【0119】

【表2】

表B

材料	機能	量 (mg/mL)	量 (%w/v)	量
式Ibの化合物	活性剤	300 mg/mL	30%	600 mg
ポロキサマー388	界面活性剤	54 mg/mL	5.4%	108 mg
マンニトール	張度調整剤	35 mg/mL	3.5%	70 mg
氷酢酸	緩衝液	0.41 mg/mL	0.041%	0.31 mg
酢酸ナトリウム	緩衝液	1.43 mg/mL	0.143%	1.25 mg
水	ビヒクル	QS ML	N/A	QS mL
窒素	加工助剤	QS ML	N/A	QS mL

10

20

【0120】

製剤Bの調製：

酢酸ナトリウム（435.72 mg）および氷酢酸（104 μL）を水（500 mL）に溶解して、10 mMの酢酸緩衝液を得た。酢酸緩衝液（440.85 g）をポロキサマー338（34.89 g）およびマンニトール（24.46 g）と組み合わせ、得られた溶液を0.2 μmのフィルターで濾過した。ビヒクルのpHをpH 5.02と測定した。溶液（278.25 g）を式Ibの化合物（110.25 g）と組み合わせた。攪拌懸濁液を1~25 で維持し、攪拌装置先端速度を5.8 m/秒に設定し、0.3 mmのYTZ粉砕ビーズ（Nikkato Corp社）を入れた湿式ビーズミル（Netzsch Minicer）によって、所望の平均粒子直径約0.2 μmが達成されるまで45~145 mL/分で循環させた。製剤の濃度は、約300 mg/mLの式Ibの化合物の懸濁非晶形、5.4 w/vol%のP338および3.5 w/vol%のマンニトールであり、組成物の残部は上記の水性酢酸緩衝液で構成された。

30

【0121】

製剤Cの調製：

蓋を装備したガラス瓶にPEG200（135 g）を投入し、溶液を攪拌しながら45に加熱した。攪拌および加熱を維持しながら、溶液に式Iaの化合物（60 g）をゆっくりと添加した。添加した後、均質溶液が得られるまで、加熱および攪拌を維持した。溶液を攪拌しながら室温に冷却した。瓶に、レシチン（45 g、80重量%のホスファチジルコリンを含有する卵ベースの「Lipoid E80」）のエタノール（60 g、無水）溶液を添加した。混合物を15~30分間攪拌して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、20 w/w%の式Iaの化合物、45 w/w%のPEG200、20 w/w%のエタノール、および15 w/w%のレシチンである。

40

【0122】

製剤Dの調製：

蓋を装備したガラス瓶にPEG200（67.5 g）を投入し、溶液を攪拌しながら45に加熱した。加熱および攪拌を維持しながら、溶液に式Ibの化合物（45 g）をゆっくりと添加した。添加した後、均質溶液が得られるまで、加熱および攪拌を維持した。溶液を攪拌しながら室温に冷却した。溶液に、エタノール（37.5 g、無水）を添加し、混合物を15~30分間攪拌して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、30 w/w

50

%の式I bの化合物、45 w/w%のPEG 200、および25 w/w%のエタノールである。

【0123】

製剤Eの調製：

蓋を装備したガラス瓶にPEG 200 (150 g)を投入し、溶液を攪拌しながら45に加熱した。加熱および攪拌を維持しながら、溶液に式I aの化合物(90 g)をゆっくりと添加した。添加した後、均質溶液が得られるまで、加熱および攪拌を維持した。溶液を攪拌しながら室温に冷却した。溶液に、エタノール(60 g、無水)を添加し、混合物を15~30分間攪拌して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、30 w/w%の式I aの化合物、50 w/w%のPEG 200、および20 w/w%のエタノールである。密度 = 1.11 g/mL ; 粘度 = 49.9 mPa·s。

10

【0124】

製剤Fの調製：

蓋を装備したガラス瓶に、PEG 200 (3.99 mL)、エタノール(0.52 mL)および水(0.67 mL)を投入し、次いで、混合物をボルテックスした。溶液に、式I bの化合物(931 mg)をゆっくりと添加し、次いで、混合物をボルテックスした。混合物を音波処理して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、PEG 200 (69%)、エタノール(6.3%)、水(10.3%)、式I bの化合物(14.3%)である。

【0125】

製剤Gの調製：

蓋を装備したガラス瓶に、PEG 200 (2.54 mL)、エタノール(0.52 mL)、プロピレングリコール(0.73 mL)、および水(0.52 mL)を投入し、次いで、混合物をボルテックスした。溶液に、式I bの化合物(772 g)をゆっくりと添加し、次いで、混合物をボルテックスした。混合物を音波処理して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、PEG 200 (53.7%)、エタノール(7.7%)、プロピレングリコール(14.2%)、水(9.8%)、式I bの化合物(14.5%)である。

20

【0126】

製剤Hの調製：

蓋を装備したガラス瓶に、PEG 200 (1.75 mL)、エタノール(0.35 mL)、およびゴマ油(1.40 mL)を投入し、次いで、混合物をボルテックスした。溶液に、式I bの化合物(628 g)をゆっくりと添加し、次いで、混合物をボルテックスした。溶液を音波処理して、清澄な均質溶液を得た。溶液の組成は、PEG 200 (47.3%)、エタノール(6.6%)、ゴマ油(31%)、式I bの化合物(15.1%)である。

30

【0127】

製剤Iの調製：

水(455.94 g)をポロキサマー338(31.26 g)およびマンニトール(25.07 g)と組み合わせ、得られた溶液を0.2 μmのフィルターで濾過して、「ビヒクル」を得た。ビヒクル(247.63 g)に、式I bの化合物(64.09 g)を添加した。1~25 で維持した攪拌懸濁液を、ビヒクル(50.40 g)の後に、攪拌装置先端速度を5.8 m/秒に設定し、0.3 mmのYTZ粉砕ビーズ(Nikkato Corp社)を入れた湿式ビーズミル(Netzsch Minicer)によって、所望の平均粒子直径約0.78 μmが達成されるまで50~145 mL/分で循環させた。製剤の濃度は、約168.95 mg/mLの式I bの化合物、約6.49 wt/vol%のP338および約5.2 wt/vol%のマンニトールであり、組成物の残部は水で構成された。

40

【0128】

製剤Jの調製：

水(455.13 g)をポロキサマー338(31.29 g)およびマンニトール(25.01 g)と組み合わせ、得られた溶液を0.2 μmのフィルターで濾過して、「ビヒ

50

クル」を得た。ビヒクル(238.34g)に、式Iaの化合物(64.51g)を添加した。1~25で維持した攪拌懸濁液を、ビヒクル(50.40g)の後に、攪拌装置先端速度を5.8m/秒に設定し、0.3mmのYTZ粉砕ビーズ(Nikkato Corp社)を入れた湿式ビーズミル(Netzsch Minicer)によって、所望の平均粒子直径約0.40 μ mが達成されるまで73~145mL/分で循環させた。製剤の濃度は、約177mg/mLの式Iaの化合物、約6.3wt/vol%のP338および約5.03wt/vol%のマンニトールであり、組成物の残部は水で構成された。

【0129】

製剤Kの調製：

混合容器に、1299.8グラムのPEG200および427.2グラムのエタノールを投入した。40.85グラムの式Iaの化合物を徐々に添加しながら、溶液を周囲温度で15分間攪拌した。化合物が完全に溶解して、清澄な均一溶液が得られるまで溶液を約2時間攪拌した。得られた溶液は、25cPの粘度および1.089g/mLの密度を有した。

【0130】

血液試料の分析の一般手順：

一般手順A：

血液試料をK₂EDTAチューブに収集し、収集直後に水氷上に置き、血漿を得るためにできるだけ早く遠心した。LC-MS/MSによる分析まで、血漿試料を-70以下で貯蔵した。インビトロ試料はすべて、MDS Sciex 5000三連四重極型LC-MS/MSシステムで注入した。使用した分析カラムは、50で維持されたWaters Acquity 1.7 μ m CSH Fluor Phenyl(2.1mm x 50mm)であった。移動相Aは、MilliQ精製水中0.1(v/v)%のギ酸からなるものであった。移動相Bは、アセトニトリル中0.1(v/v)%のギ酸からなるものであった。流速は0.80mL/分であった。グラジエントは以下の通りであった：移動相Bは、20%で0.2分間保持し、次いで0.4分かけて20%から75%に直線的に増加し、次にさらに、0.55分かけて75%から95%に直線的に増加した。次いで、95%で0.35分間維持し、20%で0.49分間維持した。

【0131】

一般手順B：

血液試料をK₂EDTAチューブに収集し、収集直後に水氷上に置き、血漿を得るためにできるだけ早く遠心した。LC-MS/MSによる分析まで、血漿試料を-70以下で貯蔵した。インビトロ試料はすべて、MDS Sciex 6500+三連四重極型LC-MS/MSシステムで注入した。使用した分析カラムは、35で維持されたWaters Acquity 1.7 μ m BEH(C18, 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m)であった。移動相Aは、MilliQ精製水中0.1(v/v)%のギ酸からなるものであった。移動相Bは、アセトニトリル中0.1(v/v)%のギ酸からなるものであった。流速は0.80mL/分であった。グラジエントは以下の通りであった：移動相Bは、2%で0.2分間保持し、次いで0.4分かけて2%から75%に直線的に増加し、次にさらに、0.55分かけて75%から95%に直線的に増加した。次いで、95%で0.35分間維持し、2%で0.49分間維持した。

【0132】

インビボ実験で製剤Aの薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Hanラットに、「製剤A」を1回1mL/kgで皮下注射、1回3.33mL/kgで皮下注射として、または1回0.5mL/kgで筋肉内注射として投与した。血液試料を表1~3に示した時間に収集し、一般手順Aに従って分析した。PK実験の結果については、表1~3および図1~3に記載されている。

【0133】

【表 3】

表 1. ラットに対し、製剤 A の 1mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	52.7	83.6	48.5	62	19.2
0.13	3	166	172	152	163	10.3
0.21	5	309	439	356	368	65.8
0.29	7	576	577	620	591	25.1
1	24	1100	1350	1570	1340	235.2
2	48	1010	1810	2350	1723	674.2
4	96	671	1780	2110	1520	753.8
6	144	858	2490	6490	3279	2897.8
13	312	3050	5280	9130	4165	1576.8
20	480	2410	2580	2940	2495	120.2
27	648	1710	1480	1520	1595	162.6
34	816	1090	999	863	1045	64.3

LOD = 検出限界

【 0 1 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 2. ラットに対し、製剤 A の 3.33mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度
対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	107	67.5	52.7	76	28.1
0.13	3	284	275	173	244	61.7
0.21	5	627	730	396	584	171.0
0.29	7	983	1340	854	1059	251.8
1	24	5290	5940	3890	5040	1047.6
2	48	7900	7940	4460	6767	1997.7
4	96	6200	10800	3520	6840	3682.0
6	144	8300	19900	5950	11383	7468.7
13	312	31000	47400	37600	38667	8251.9
20	480	23300	27300	20600	23733	3371.0
27	648	11900	13200	8580	11227	2382.5
34	816	7120	6240	4350	5903	1415.4

LOD = 検出限界

【 0 1 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3. ラットに対し、製剤 A の 0.5mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	247	356	640	414	202.9
0.13	3	598	1060	1160	939	299.8
0.21	5	1080	1920	1890	1630	476.6
0.29	7	1710	2880	2850	2480	667.0
1	24	5410	6840	5870	6040	730.0
2	48	6870	8480	6400	7250	1090.8
4	96	4910	6300	4520	5243	935.6
6	144	6260	5230	4590	5360	842.6
13	312	1650	1990	3390	2343	922.2
20	480	287	556	615	486	174.8
27	648	77.4	208	198	161	72.7

LOD = 検出限界

【0136】

インビボ実験で製剤 B の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 B」を 1 回 1.04 mL/kg で皮下注射、1 回 3.46 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.52 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 4 ~ 6 に示した時間に収集し、一般手順 B に従って分析した。PK 実験の結果については、表 4 ~ 6 および図 4 ~ 6 に記載されている。

【0137】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 4. ラットに対し、製剤 B の 1.04mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度
対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	113.0	82.7	75.2	90.3	20.0
0.13	3	326.0	214.0	208.0	249.3	66.5
0.21	5	600.0	558.0	461.0	539.7	71.3
0.29	7	894.0	733.0	754.0	793.7	87.5
1	24	2200.0	2500.0	2640.0	2446.7	224.8
2	48	3120.0	2790.0	2310.0	2740.0	407.3
4	96	3780.0	3020.0	1900.0	2900.0	945.7
6	144	5190.0	3400.0	2970.0	3853.3	1177.4
13	312	2120.0	2150.0	3340.0	2536.7	695.9
20	480	808.0	1110.0	1590.0	1169.3	394.4
27	648	685.0	985.0	1500.0	1056.7	412.2
34	816	175.0	369.0	462.0	335.3	146.4
41	984	92.2	125.0	242.0	153.1	78.7
48	1152	47.5	55.0	133.0	78.5	47.3

LOD = 検出限界

【 0 1 3 8 】

【表 7】

表 5. ラットに対し、製剤 B の 3.46mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度
対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	220.0	260.0	168.0	216.0	46.1
0.13	3	580.0	587.0	454.0	540.3	74.8
0.21	5	1120.0	1420.0	1120.0	1220.0	173.2
0.29	7	1360.0	1750.0	1440.0	1516.7	206.0
1	24	6480.0	7390.0	4200.0	6023.3	1643.3
2	48	10300.0	5720.0	3610.0	6543.3	3420.2
4	96	10800.0	4280.0	2680.0	5920.0	4301.3
6	144	9620.0	6520.0	4710.0	6950.0	2483.1
13	312	16100.0	13700.0	11200.0	13666.7	2450.2
20	480	4990.0	8720.0	7310.0	7006.7	1883.4
27	648	3090.0	4580.0	5530.0	4400.0	1229.9
34	816	1200.0	1720.0	2860.0	1926.7	849.1
41	984	442.0	877.0	1820.0	1046.3	704.4
48	1152	141.0	317.0	1080.0	512.7	499.1

LOD = 検出限界

【 0 1 3 9 】

【表 8】

表 6. ラットに対し、製剤 B の 0.52mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	386.0	942.0	680.0	669.3	278.2
0.13	3	1020.0	1790.0	1690.0	1500.0	418.7
0.21	5	1200.0	3370.0	2490.0	2353.3	1091.4
0.29	7	1630.0	4990.0	2580.0	3066.7	1732.1
1	24	4050.0	7750.0	4950.0	5583.3	1929.6
2	48	2380.0	5720.0	3560.0	3886.7	1693.8
4	96	2690.0	2340.0	2320.0	2450.0	208.1
6	144	3000.0	2090.0	3300.0	2796.7	630.1
13	312	1150.0	761.0	448.0	786.3	351.7
20	480	219.0	189.0	119.0	175.7	51.3
27	648	94.3	64.8	69.8	76.3	15.8
34	816	24.2	16.2	8.9	16.4	7.7
41	984	4.7	4.6	<LOD	4.6	N/A
48	1152	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	N/A

LOD = 検出限界

【0140】

インビボ実験で製剤 C の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 C」を 1 回 1.5 mL/kg で皮下注射、1 回 5 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.5 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 7 ~ 9 に示した時間に収集し、一般手順 A に従って分析した。PK 実験の結果については、表 7 ~ 9 および図 7 ~ 9 に記載されている。

【0141】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 7. ラットに対し、製剤 C の 1.5mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度
対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1					
0.13	3	15.5	10.8		13.15	3.3
0.21	5	18.7	25.2	26	23.3	4.0
0.29	7	25.9	48.4	42.4	38.9	11.7
1	24	145	148	187	160	23.4
2	48	209	209	241	220	18.5
4	96	294	298	198	263	56.6
6	144	400	536	245	394	145.6
13	312	746	748	859	784	64.7
20	480	749	460	460	556	166.9
27	648	656	473	460	530	109.6
34	816	603	440	484	509	84.3
41	984	617	510	459	529	80.6
48	1152	545	472	477	498	40.8
55	1320	569	362	420	450	106.8
62	1488	423	369	421	404	30.6
69	1656	477	384	407	423	48.4
76	1824	392	321	385	366	39.1
83	1992	375	327	344	349	24.3

LOD = 検出限界

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 8. ラットに対し、製剤 C の 5mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1		37.3	17.5	27	14.0
0.13	3	15.6	135	59.3	70	60.4
0.21	5	36.6	202	142	127	83.7
0.29	7	75.8	328	245	216	128.5
1	24	314	1020	765	700	357.5
2	48	446	1040	1240	909	413.0
4	96	404	681	1120	735	361.0
6	144	932	1060	1800	1264	468.6
13	312	3910	3220	3490	3540	347.7
20	480	3720	3790	3040	3517	414.3
27	648	2750	2000	1250	2000	750.0
34	816	2530	2140	1160	1943	705.9
41	984	2980	2260	974	2071	1016.2
48	1152	2710	2010	841	1854	944.3
55	1320	2320	1840	769	1643	794.0
62	1488	1810	1710	671	1397	630.7
69	1656	1780	1490	695	1322	561.7
76	1824	1410	1390	555	1118	488.0
83	1992	1350	1360	517	1076	483.8

LOD = 検出限界

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 9. ラットに対し、製剤 C の 0.5mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	21.6	11		16	7.5
0.13	3	73.8	30.8	13.2	39	31.2
0.21	5	125	71.9	27.6	75	48.8
0.29	7	128	95.7	46.6	90	41.0
1	24	362	201	150	238	110.7
2	48	334	317	153	268	100.0
4	96	400	276	145	274	127.5
6	144	556	442	236	411	162.2
13	312	495	376	196	356	150.5
20	480	531	411	205	382	164.9
27	648	376	438	140	318	157.2
34	816	407	384	155	315	139.3
41	984	325	405	133	288	139.8
48	1152	226	279	100	202	91.9
55	1320	186	249	91.3	175	79.4
62	1488	128	204	62.6	132	70.8
69	1656	119	182	62.2	121	59.9
76	1824	85.2	115	45	82	35.1
83	1992	66.1	102	31	66	35.5

LOD = 検出限界

【0 1 4 4】

インビボ実験で製剤 D の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 D」を 1 回 0.91 mL/kg で皮下注射、1 回 3.03 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.45 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 10 ~ 12 に示した時間に収集し、一般手順 B に従って分析した。PK 実験の結果については、表 10 ~ 12 および図 10 ~ 12 に記載されている。

【0 1 4 5】

10

20

30

50

【表 1 2】

表 10. ラットに対し、製剤 D の 0.91mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	46.9	4.8	7.2	19.6	23.6
0.13	3	118.0	22.7	24.4	55.0	54.5
0.21	5	171.0	46.4	41.4	86.3	73.4
0.29	7	212.0	62.9	62.2	112.4	86.3
1	24	330.0	146.0	147.0	207.7	105.9
2	48	113.0	153.0	354.0	206.7	129.2
4	96	253.0	92.0	114.0	153.0	87.3
6	144	268.0	53.9	90.3	137.4	114.6
13	312	200.0	180.0	406.0	262.0	125.1
20	480	282.0	185.0	195.0	220.7	53.4
27	648	507.0	344.0	288.0	379.7	113.8
34	816	289.0	248.0	211.0	249.3	39.0
41	984	302.0	223.0	254.0	259.7	39.8

LOD = 検出限界

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 11. ラットに対し、製剤 D の 3.03mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	10.3	32.4	15.7	19.5	11.5
0.13	3	70.5	169.0	79.7	106.4	54.4
0.21	5	176.0	296.0	167.0	213.0	72.0
0.29	7	222.0	369.0	263.0	284.7	75.9
1	24	470.0	816.0	514.0	600.0	188.4
2	48	535.0	785.0	511.0	610.3	151.7
4	96	506.0	1140.0	557.0	734.3	352.2
6	144	301.0	837.0	462.0	533.3	275.0
13	312	701.0	1000.0	664.0	788.3	184.2
20	480	637.0	1200.0	663.0	833.3	317.8
27	648	1210.0	1930.0	822.0	1320.7	562.2
34	816	776.0	1280.0	717.0	924.3	309.4
41	984	1210.0	1540.0	828.0	1192.7	356.3

LOD = 検出限界

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 12. ラットに対し、製剤 D の 0.45mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	55.8	38.9	28.5	41.1	13.8
0.13	3	167.0	79.0	53.9	100.0	59.4
0.21	5	261.0	127.0	72.0	153.3	97.2
0.29	7	248.0	136.0	92.8	158.9	80.1
1	24	516.0	287.0	156.0	319.7	182.2
2	48	331.0	247.0	118.0	232.0	107.3
4	96	233.0	182.0	81.8	165.6	76.9
6	144	358.0	288.0	146.0	264.0	108.0
13	312	495.0	785.0	228.0	502.7	278.6
20	480	381.0	594.0	194.0	389.7	200.1
27	648	513.0	685.0	273.0	490.3	206.9
34	816	321.0	426.0	179.0	308.7	124.0
41	984	293.0	426.0	173.0	297.3	126.6

LOD = 検出限界

【0 1 4 8】

インビボ実験で製剤 F の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 F」を 1 回 0.33 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.33 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 1 3 ~ 1 4 に示した時間に収集し、一般手順 B に従って分析した。PK 実験の結果については、表 1 3 ~ 1 4 および図 1 3 ~ 1 4 に記載されている。

【0 1 4 9】

10

20

30

40

50

【表 15】

表 13. ラットに対し、製剤 F の 0.33mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	16.1	12.3	8.2	12.2	4.0
0.2	4.0	39.7	46.2	22.8	36.2	12.1
0.3	7.0	53.2	68.2	25.3	48.9	21.8
1	24	75.4	81.0	49.1	68.5	17.0
2	48	59.1	83.2	45.0	62.4	19.3
4	96	59.2	64.8	52.6	58.9	6.1
6	144	77.5	166.0	51.7	98.4	59.9
13	312	88.4	159.0	105.0	117.5	36.9
20	480	93.5	186.0	108.0	129.2	49.8
27	648	173.0	241.0	157.0	190.3	44.6
34	816	210.0	245.0	180.0	211.7	32.5
41	984	179.0	266.0	270.0	238.3	51.4
48	1152	172.0	195.0	245.0	204.0	37.3
55	1320	107.0	122.0	165.0	131.3	30.1
62	1488	87.0	106.0	151.0	114.7	32.9
69	1656	78.6	78.2	123.0	93.3	25.8
76	1824	62.6	66.9	117.0	82.2	30.2
83	1992	90.4	80.4	125.0	98.6	23.4
90	2160	64.4	57.1	84.7	68.7	14.3
97	2328	45.0	49.3	75.1	56.5	16.3
104	2496	35.7	37.5	54.7	42.6	10.5

LOD = 検出限界

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 14. ラットに対し、製剤 F の 0.33mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	30.5	25.5	45.5	33.8	10.4
0.2	4.0	69.7	63.4	110.0	81.0	25.3
0.3	7.0	91.3	99.2	148.0	112.8	30.7
1	24	175.0	153.0	280.0	202.7	67.9
2	48	119.0	120.0	168.0	135.7	28.0
4	96	96.0	71.7	122.0	96.6	25.2
6	144	297.0	99.2	228.0	208.1	100.4
13	312	240.0	76.6	189.0	168.5	83.6
20	480	254.0	105.0	211.0	190.0	76.7
27	648	248.0	89.3	170.0	169.1	79.4
34	816	135.0	82.5	209.0	142.2	63.6
41	984	111.0	58.5	256.0	141.8	102.3
48	1152	63.6	34.7	80.4	59.6	23.1
55	1320	28.1	18.1	54.8	33.7	19.0
62	1488	25.4	13.4	62.6	33.8	25.7
69	1656	18.5	9.3	31.5	19.8	11.2
76	1824	14.9	6.7	25.0	15.5	9.2
83	1992	12.4	4.5	21.0	12.6	8.2

LOD = 検出限界

【0151】

インビボ実験で製剤 G の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 G」を 1 回 0.33 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.33 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 15 ~ 16 に示した時間に収集し、一般手順 B に従って分析した。PK 実験の結果については、表 15 ~ 16 および図 15 ~ 16 に記載されている。

【0152】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 15. ラットに対し、製剤 G の 0.33mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	5.1	8.3	6.0	6.5	1.7
0.2	4.0	19.1	29.1	21.9	23.4	5.2
0.3	7.0	39.0	56.6	43.0	46.2	9.2
1	24	57.0	103.0	63.2	74.4	25.0
2	48	48.1	78.9	62.2	63.1	15.4
4	96	25.1	40.1	39.3	34.8	8.4
6	144	21.1	29.6	49.1	33.3	14.4
13	312	102.0	72.7	116.0	96.9	22.1
20	480	136.0	52.9	125.0	104.6	45.1
27	648	87.6	72.7	146.0	102.1	38.7
34	816	108.0	65.6	183.0	118.9	59.4
41	984	109.0	54.0	146.0	103.0	46.3
48	1152	98.4	61.2	110.0	89.9	25.5
55	1320	141.0	92.7	140.0	124.6	27.6
62	1488	121.0	86.8	119.0	108.9	19.2
69	1656	107.0	101.0	103.0	103.7	3.1
76	1824	82.4	65.3	50.2	66.0	16.1
83	1992	80.6	57.1	43.5	60.4	18.8
90	2160	71.8	51.2	38.9	54.0	16.6

LOD = 検出限界

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 16. ラットに対し、製剤 G の 0.33mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	24.9	10.5	14.2	16.5	7.5
0.2	4.0	61.2	38.8	71.6	57.2	16.8
0.3	7.0	110.0	56.6	77.8	81.5	26.9
1	24	155.0	119.0	103.0	125.7	26.6
2	48	108.0	74.4	98.2	93.5	17.3
4	96	123.0	75.5	85.8	94.8	25.0
6	144	269.0	161.0	203.0	211.0	54.4
13	312	402.0	292.0	366.0	353.3	56.1
20	480	343.0	338.0	261.0	314.0	46.0
27	648	224.0	276.0	334.0	278.0	55.0
34	816	147.0	215.0	169.0	177.0	34.7
41	984	71.3	99.6	84.9	85.3	14.2
48	1152	30.2	68.3	44.9	47.8	19.2
55	1320	54.9	74.4	37.1	55.5	18.7
62	1488	30.8	50.9	25.8	35.8	13.3
69	1656	22.8	38.1	18.1	26.3	10.5

LOD = 検出限界

【0154】

インビボ実験で製剤 H の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 H」を 1 回 0.33 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.33 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 17 ~ 18 に示した時間に収集し、一般手順 B に従って分析した。PK 実験の結果については、表 17 ~ 18 および図 17 ~ 18 に記載されている。

【0155】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 17. ラットに対し、製剤 H の 0.33mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	13.5	4.0	4.8	7.4	5.3
0.2	4.0	46.7	17.7	24.0	29.5	15.3
0.3	7.0	70.3	35.9	46.8	51.0	17.6
1	24	113.0	75.2	70.9	86.4	23.2
2	48	113.0	72.6	83.4	89.7	20.9
4	96	70.2	58.5	62.9	63.9	5.9
6	144	69.7	41.5	70.4	60.5	16.5
13	312	81.1	52.8	125.0	86.3	36.4
20	480	89.3	60.9	162.0	104.1	52.1
27	648	90.9	80.8	241.0	137.6	89.7
34	816	115.0	96.2	211.0	140.7	61.6
41	984	171.0	111.0	227.0	169.7	58.0
48	1152	176.0	98.6	201.0	158.5	53.4
55	1320	176.0	130.0	233.0	179.7	51.6
62	1488	145.0	130.0	210.0	161.7	42.5
69	1656	108.0	131.0	159.0	132.7	25.5
76	1824	138.0	102.0	121.0	120.3	18.0
83	1992	141.0	125.0	120.0	128.7	11.0
90	2160	87.9	110.0	104.0	100.6	11.4
97	2328	116.0	147.0	105.0	122.7	21.8
104	2496	79.5	92.6	67.8	80.0	12.4

LOD = 検出限界

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 18. ラットに対し、製剤 H の 0.33mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	60.0	44.9	36.2	47.0	12.0
0.2	4.0	187.0	185.0	130.0	167.3	32.3
0.3	7.0	340.0	312.0	206.0	286.0	70.7
1	24	456.0	441.0	411.0	436.0	22.9
2	48	305.0	341.0	286.0	310.7	27.9
4	96	295.0	437.0	268.0	333.3	90.8
6	144	482.0	676.0	528.0	562.0	101.4
13	312	344.0	415.0	392.0	383.7	36.2
20	480	315.0	454.0	448.0	405.7	78.6
27	648	185.0	297.0	348.0	276.7	83.4
34	816	119.0	183.0	273.0	191.7	77.4
41	984	102.0	186.0	212.0	166.7	57.5
48	1152	65.1	131.0	156.0	117.4	47.0
55	1320	42.5	113.0	121.0	92.2	43.2
62	1488	27.6	79.7	98.0	68.4	36.5
69	1656	16.5	49.6	59.5	41.9	22.5
76	1824	11.9	53.4	48.9	38.1	22.8
83	1992	8.2	47.4	41.6	32.4	21.2
90	2160	4.6	44.5	33.7	27.6	20.7
97	2328	3.9	33.2	33.3	23.5	16.9

LOD = 検出限界

【0157】

インビボ実験で製剤 I の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 I」を 1 回 0.25 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.25 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 19 ~ 20 に示した時間に収集し、一般手順 A に従って分析した。PK 実験の結果については、表 19 ~ 20 および図 19 ~ 20 に記載されている。

【0158】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 19. ラットに対し、製剤 I の 0.25mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1.0	79.2	64.9	49.6	64.6	14.8
0.17	4.0	253.0	217.0	159.0	209.7	47.4
0.29	7.0	302.0	426.0	284.0	337.3	77.3
1	24	465.0	580.0	504.0	516.3	58.5
2	48	344.0	427.0	475.0	415.3	66.3
4	96	257.0	340.0	370.0	322.3	58.5
6	144	360.0	437.0	647.0	481.3	148.5
13	312	212.0	352.0	338.0	300.7	77.1
20	480	118.0	109.0	173.0	133.3	34.6
27	648	72.9	49.9	78.1	67.0	15.0
34	816	43.7	24.8	49.4	39.3	12.9
41	984	24.7	14.9	27.9	22.5	6.8
48	1152	22.5	10.2	12.1	14.9	6.6

LOD = 検出限界

【 0 1 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 20. ラットに対し、製剤 I の 0.25mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.0	1.0	694.0	468.0	462.0	541.3	132.2
0.2	4.0	1480.0	1330.0	1020.0	1276.7	234.6
0.3	7.0	2100.0	1940.0	1580.0	1873.3	266.3
1	24	2490.0	2680.0	1950.0	2373.3	378.7
2	48	1650.0	2040.0	1300.0	1663.3	370.2
4	96	794.0	1120.0	947.0	953.7	163.1
6	144	679.0	768.0	812.0	753.0	67.8
13	312	142.0	212.0	167.0	173.7	35.5
20	480	10.4	41.0	51.2	34.2	21.2
27	648	<LOD	4.7	10.9	7.8	
34	816	<LOD	1.2	4.2	2.7	

LOD = 検出限界

【0 1 6 0】

インビボ実験で製剤 J の薬物動態パラメータを測定する手順

Wistar Han ラットに、「製剤 J」を 1 回 0.28 mL/kg で皮下注射として、または 1 回 0.28 mL/kg で筋肉内注射として投与した。血液試料を表 2 1 ~ 2 2 に示した時間に収集し、一般手順 A に従って分析した。PK 実験の結果については、表 2 1 ~ 2 2 および図 2 1 ~ 2 2 に記載されている。

【0 1 6 1】

10

20

40

50

【表 2 3】

表 21. ラットに対し、製剤 J の 0.28mL/kg を皮下投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	17.2	12.8	114	48.0	57.2
0.13	3	57	59.4	232	116.1	100.4
0.21	5	116	134	507	252.3	220.7
0.29	7	182	198	611	330.3	243.2
1	24	850	730	1520	1033.3	425.7
2	48	1400	1270	1340	1336.7	65.1
4	96	1240	1190	1020	1150.0	115.3
6	144	1520	1760	1230	1503.3	265.4
13	312	1230	1560	725	1171.7	420.5
20	480	492	823	261	525.3	282.5
27	648	250	545	134	309.7	211.9
34	816	124	250	50.8	141.6	100.8
41	984	62.5	103	19.6	61.7	41.7

LOD = 検出限界

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 22. ラットに対し、製剤 J の 0.28mL/kg を筋肉内投与して評価する (n=3) 研究の血漿中濃度対時間のデータ

日	時間	ラット 1 (ng/mL)	ラット 2 (ng/mL)	ラット 3 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	濃度標準偏差 (ng/mL)
0.04	1	190	237	262	229.7	36.6
0.13	3	405	503	676	528.0	137.2
0.21	5	830	1110	1310	1083.3	241.1
0.29	7	1100	1470	1970	1513.3	436.6
1	24	2670	4650	3650	3656.7	990.0
2	48	2710	3850	3060	3206.7	584.0
4	96	2760	2400	1670	2276.7	555.4
6	144	3300	2090	753	2047.7	1274.0
13	312	1050	803	231	694.7	420.1
20	480	387	274	40.1	233.7	176.9
27	648	135	55.6		95.3	56.1
34	816	63.5	11.5		37.5	36.8
41	984	23.7			23.7	

LOD = 検出限界

10

20

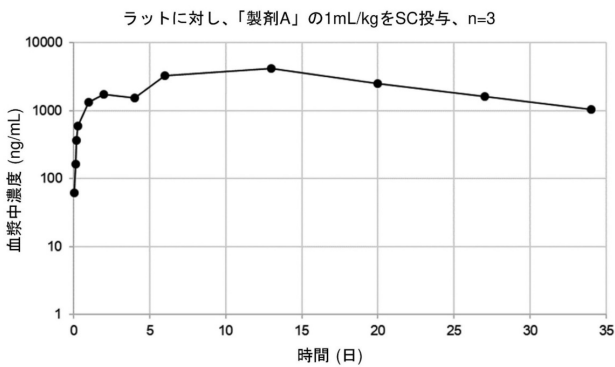
【0 1 6 3】

以上に作成され、図面に描かれたデータは、本発明の医薬組成物が、式 I a および式 I b の化合物の放出プロファイルを広げ、化合物の持効性投与におけるそれらの使用を示唆することを示している。

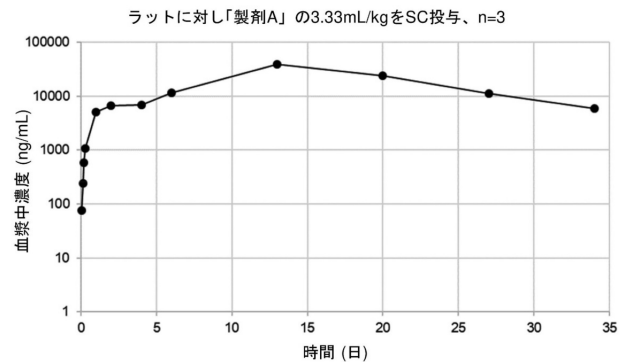
30

【図面】

【図 1】



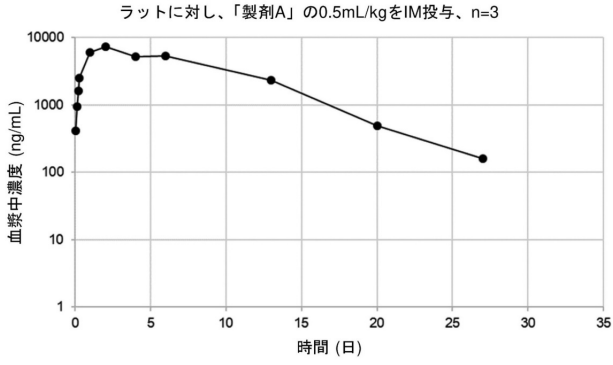
【図 2】



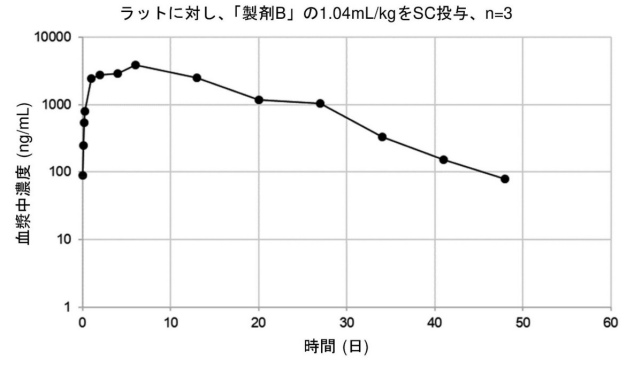
40

50

【 図 3 】

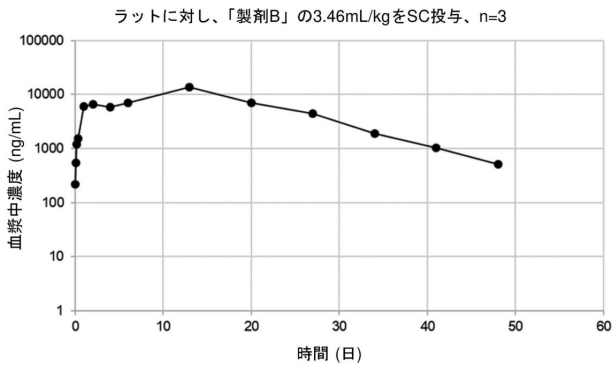


【 図 4 】

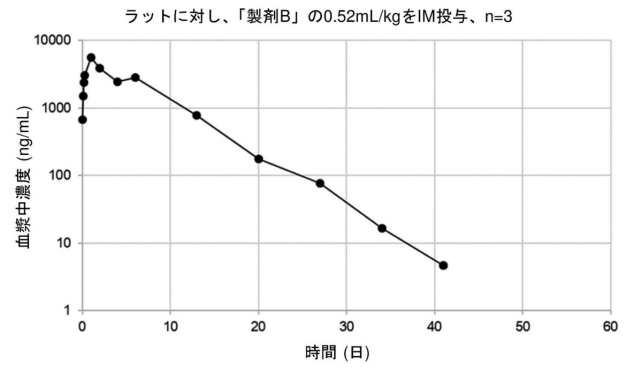


10

【 図 5 】

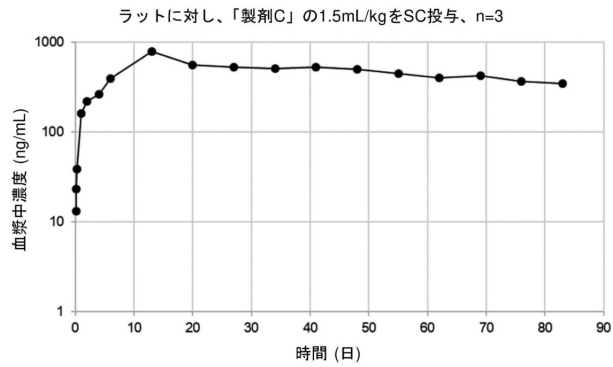


【 図 6 】

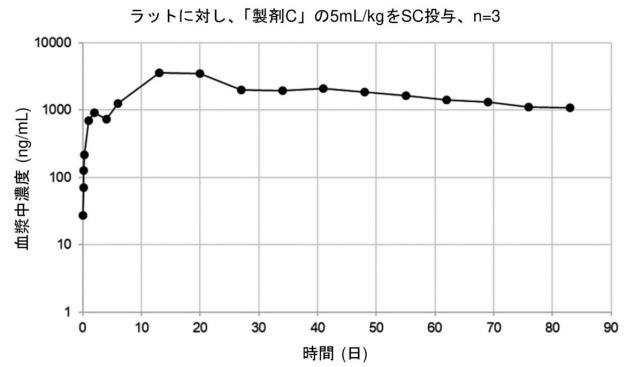


20

【 図 7 】



【 図 8 】

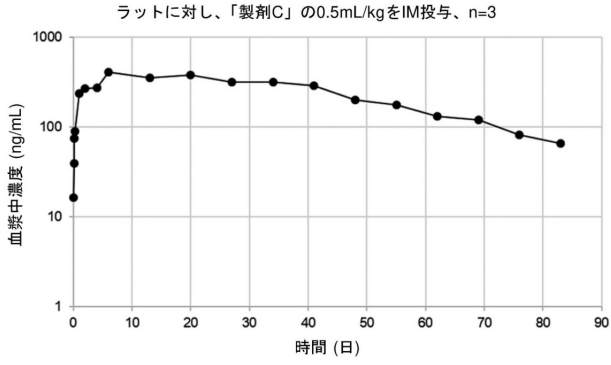


30

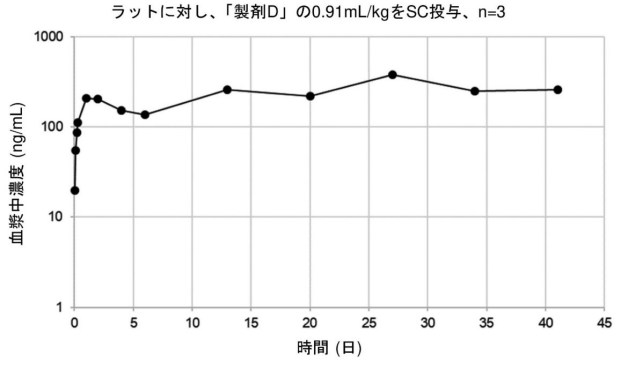
40

50

【 図 9 】

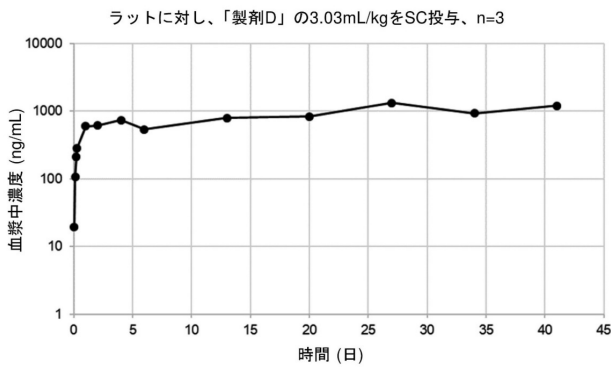


【 図 10 】

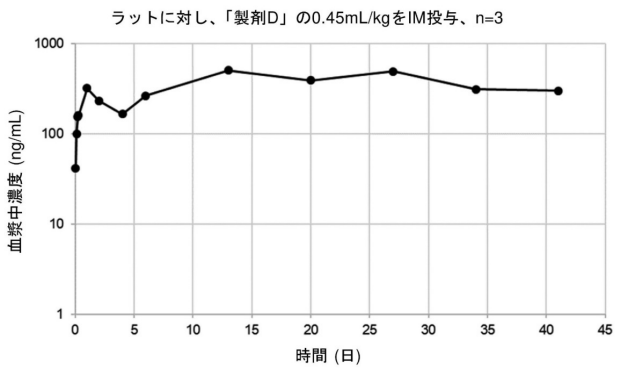


10

【 図 11 】

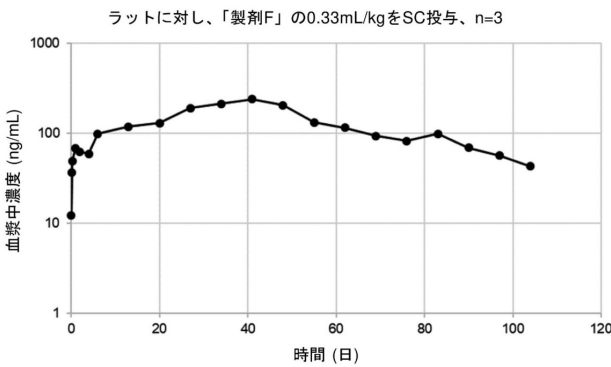


【 図 12 】

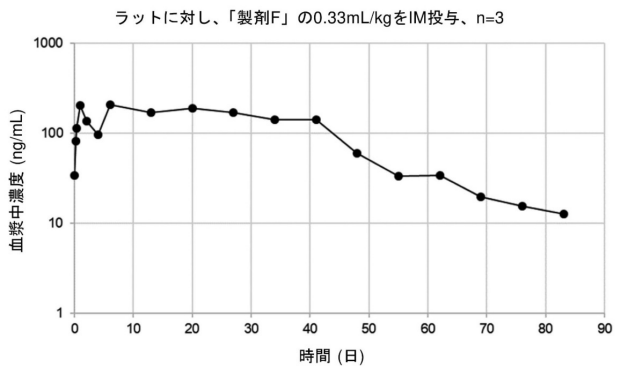


20

【 図 13 】



【 図 14 】

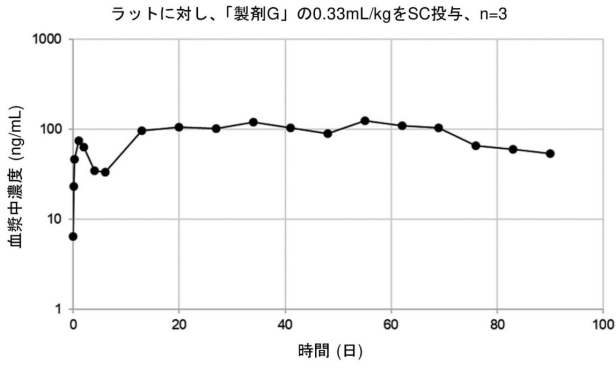


30

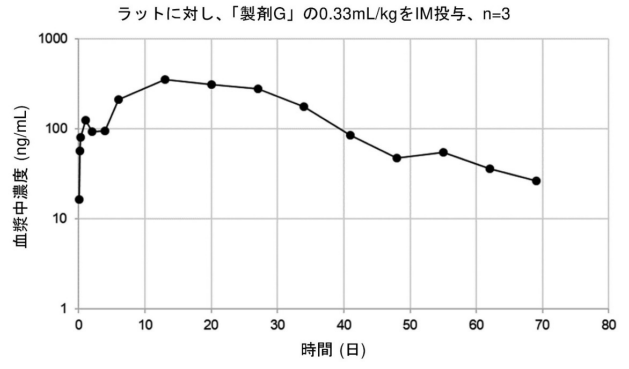
40

50

【 図 1 5 】

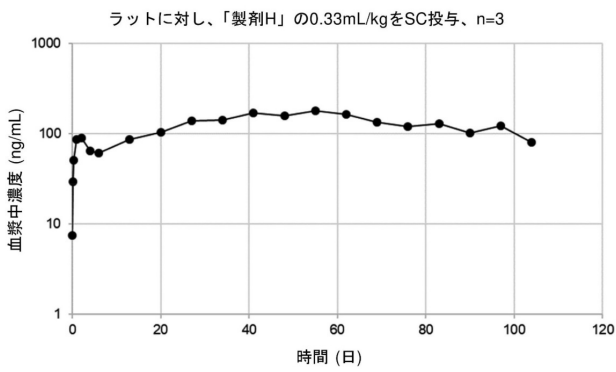


【 図 1 6 】

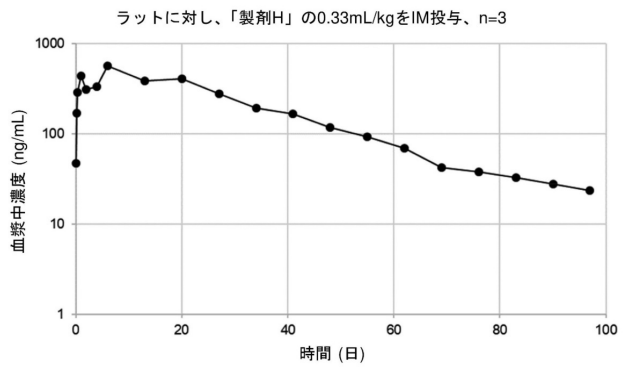


10

【 図 1 7 】

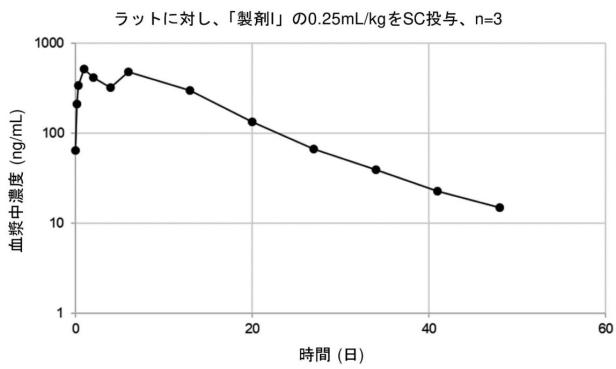


【 図 1 8 】

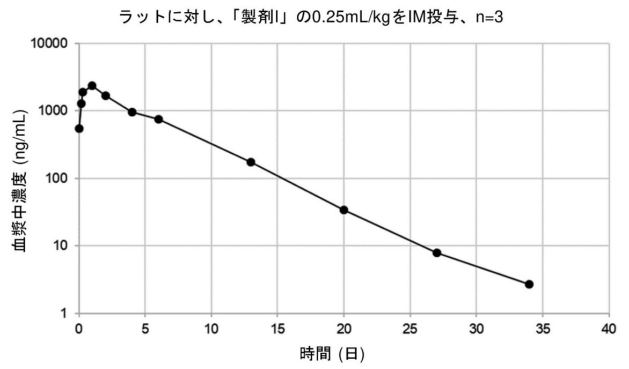


20

【 図 1 9 】



【 図 2 0 】

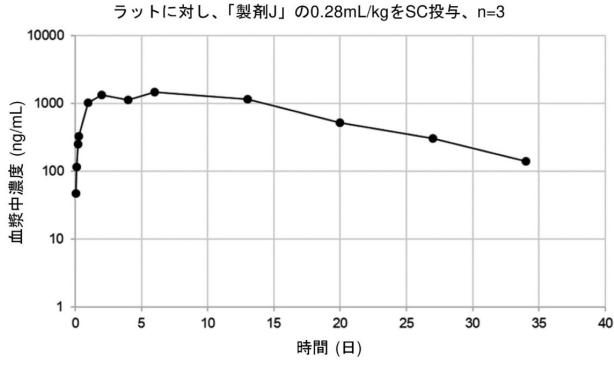


30

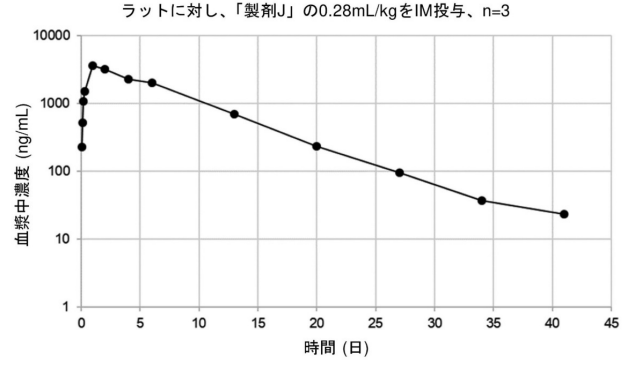
40

50

【 図 2 1 】



【 図 2 2 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/059780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K9/10
		A61K47/10
		A61P1/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/254985 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 24 December 2020 (2020-12-24) cited in the application page 41, lines 1-5; claims 1-15 -----	1-68
X	WO 2020/084492 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 30 April 2020 (2020-04-30) cited in the application claims 1-41 -----	1-68
X	WO 2020/018459 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 23 January 2020 (2020-01-23) claims 1-107 -----	1-68
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 January 2023	16/01/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Konter, Jörg	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/059780

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 201-230, XP009035738, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23 the whole document</p> <p>-----</p>	1-68
X,P	<p>WO 2021/209900 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 21 October 2021 (2021-10-21) claims 1-18</p> <p>-----</p>	1-68

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/059780

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020254985 A1	24-12-2020	AR 119174 A1	01-12-2021
		AU 2020295793 A1	20-01-2022
		BR 112021025655 A2	01-02-2022
		CA 3143136 A1	24-12-2020
		CL 2021003388 A1	30-09-2022
		CN 114245795 A	25-03-2022
		CO 2021017479 A2	19-04-2022
		CR 20210664 A	21-01-2022
		EP 3986561 A1	27-04-2022
		IL 288750 A	01-02-2022
		JP 2022537047 A	23-08-2022
		KR 20220024608 A	03-03-2022
		MA 56526 A	27-04-2022
		PE 20220510 A1	07-04-2022
		TW 202115055 A	16-04-2021
		US 2021323967 A1	21-10-2021
		UY 38755 A	30-11-2020
WO 2020254985 A1	24-12-2020		
WO 2020084492 A1	30-04-2020	AR 116798 A1	16-06-2021
		AU 2019364739 A1	20-05-2021
		BR 112021007362 A2	20-07-2021
		CA 3117289 A1	30-04-2020
		CL 2021001025 A1	05-11-2021
		CN 113195475 A	30-07-2021
		CO 2021004679 A2	30-04-2021
		CR 20210207 A	02-09-2021
		DO P2021000062 A	15-09-2021
		EA 202190854 A1	17-08-2021
		EP 3870577 A1	01-09-2021
		IL 282240 A	31-05-2021
		JP 2022505841 A	14-01-2022
		KR 20210084508 A	07-07-2021
		MA 53973 A	09-02-2022
		PE 20211781 A1	08-09-2021
		PH 12021550813 A1	04-10-2021
SG 11202103560Y A	28-05-2021		
TW 202031261 A	01-09-2020		
US 2020360384 A1	19-11-2020		
WO 2020084492 A1	30-04-2020		
WO 2020018459 A1	23-01-2020	AU 2019307500 A1	28-01-2021
		CA 3103522 A1	23-01-2020
		CN 112423750 A	26-02-2021
		EP 3823621 A1	26-05-2021
		JP 2021530523 A	11-11-2021
		KR 20210033492 A	26-03-2021
		TW 202033196 A	16-09-2020
		US 2020038389 A1	06-02-2020
WO 2020018459 A1	23-01-2020		
WO 2021209900 A1	21-10-2021	AU 2021256166 A1	20-10-2022
		BR 112022020933 A2	06-12-2022
		CN 115397424 A	25-11-2022
		IL 297041 A	01-12-2022
		WO 2021209900 A1	21-10-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

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

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、 1 2 5 0

F ターム (参考)	4C076	AA12 AA22 BB15 BB16 CC35 DD37 DD38 DD38D DD41Z DD63 EE23F EE53 FF11
	4C084	AA19 MA02 MA17 MA23 MA66 NA12 ZB33
	4C086	AA01 AA02 BC45 CB10 GA07 GA08 MA03 MA05 MA17 MA23 MA66 NA05 NA12 ZB33