

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-536251

(P2013-536251A)

(43) 公表日 平成25年9月19日 (2013.9.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-526195 (P2013-526195)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成23年8月26日 (2011.8.26)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月26日 (2013.3.26)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/049467		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02012/027731		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開日	平成24年3月1日 (2012.3.1)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	61/377,873		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成22年8月27日 (2010.8.27)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
			setts 02139-4242, U
			. S. A.
		(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬学的組成物およびその投与

(57) 【要約】

本発明は、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 - カルボキサミドの固体分散物を含有する薬学的組成物に関し、粉末、顆粒およびミニ錠剤への該固体分散物の製剤化、前記粉末およびミニ錠剤の製造および加工方法、ならびに前記薬学的組成物を用いる嚥胞性線維症の処置方法を含む。本発明は、非晶質であるかまたは実質的に非晶質である上記化合物の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤と、必要に応じて湿潤剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤と、必要に応じて湿潤剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記組成物の約 30 から約 50 重量パーセントの固体分散物を含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記組成物の約 35 重量パーセントの固体分散物を含む、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 4】

前記組成物の約 47 重量パーセントの固体分散物を含む、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記組成物の約 46.9 重量パーセントの固体分散物を含む、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記充填剤が、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはその組み合わせを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 7】

前記充填剤がマンニトールを含み、該マンニトールが、前記組成物の約 30 から約 80 重量パーセントの量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記充填剤がマンニトールを含み、該マンニトールが、前記組成物の約 42 から約 57.5 重量パーセントの量で存在する、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記甘味剤が、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテム、ネオテム、アリタム、ネオヘスペリジンヒドロカルコン、シクラマート、タウマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 10】

前記甘味剤がスクラロースを含み、該スクラロースが、前記組成物の約 0.1 から約 5 重量パーセントの量で存在する、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 11】

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスボリドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム、イオン交換樹脂、食物酸 (food acid) およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、重炭酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムを含み、該クロスカルメロースナトリウムが

50

、前記組成物の約 1.5 から約 8 重量パーセントの量で存在する、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記湿潤剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン 20 ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、PEG 硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミン E もしくはトコフェロール誘導体、ビタミン E TPGS、トコフェリルエステル、レスチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル、エチレングリコールパルミトステアラート、ポリオキシシルグリセリド、プロピレングリコールモノカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、アルキルアリールポリエーテルアルコールおよびポリグリセリルオレアート、またはその組み合わせを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 14】

前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウムを含み、該ラウリル硫酸ナトリウムが、前記組成物の約 2 重量パーセント以下の量で存在する、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 15】

前記流動促進剤が、タルク、コロイド状シリカ、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記流動促進剤がコロイド状シリカを含み、該コロイド状シリカが、前記組成物の約 0.1 から約 5 重量パーセントの量で存在する、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記滑沢剤が、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアラート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化油、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 18】

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムを含み、該ステアリン酸マグネシウムが、前記組成物の約 0.1 から約 7 重量パーセントの量で存在する、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記固体分散物が、該固体分散物の約 80 重量%の非晶質化合物 1、および該固体分散物の約 19.5 重量パーセントの HPMCAS、および該分散物の約 0.5 重量パーセントの SLS を含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 20】

薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 1.5 から約 4.7 重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の約 2 重量パーセントの量でスクラロース；

該薬学的組成物の約 3 から約 6 重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約 0 から約 0.5 重量パーセントの量で SLS；

該薬学的組成物の約 1 重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約 1.5 重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および

50

該薬学的組成物の約 4.2 から約 7.7.5 重量パーセントの量でマンニトールを含む、薬学的組成物。

【請求項 2.1】

薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約 3.5 から約 4.7 重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物；

該薬学的組成物の約 2 重量パーセントの量でスクラロース；

該薬学的組成物の約 3 から約 6 重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約 0 から約 0.5 重量パーセントの量で SLS；

該薬学的組成物の約 1 重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約 1.5 重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の約 4.2 から約 5.7.5 重量パーセントの量でマンニトール

を含む、薬学的組成物。

【請求項 2.2】

前記クロスカルメロースナトリウムが、前記薬学的組成物の約 5 重量パーセントの量で存在する、請求項 2.1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.3】

前記 SLS が、前記薬学的組成物の約 0.5 重量パーセントの量で存在する、請求項 2.2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.4】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量で存在する、請求項 2.1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.5】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 4.7 重量パーセントの量で存在する、請求項 2.1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.6】

1 個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位投薬形態である請求項 2.1 に記載の薬学的組成物であって、該単位投薬形態が、約 1 mg から約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物。

【請求項 2.7】

前記単位投薬形態が、約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、請求項 2.6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.8】

前記単位投薬形態が、約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、請求項 2.6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2.9】

前記単位投薬形態が、約 2.5 個から約 4.0 個のミニ錠剤を含む、請求項 2.8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3.0】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 4.7 重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態が、ミニ錠剤を約 2.9 個から含む、請求項 2.9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3.1】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 3.5 重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態が、ミニ錠剤を約 3.8 個から含む、請求項 2.9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3.2】

顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位投薬形態である請求項 2.6 に記載の薬学的組成物であって、該単位投薬形態が、約 10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物。

【請求項 3.3】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 4.7 重量パーセントの量で存在し、前記単位投

10

20

30

40

50

薬形態が、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約 4 mm の長さを有する、請求項 3 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記固体分散物が、前記薬学的組成物の約 3 5 重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態が、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約 4 mm の長さを有する、請求項 3 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

小児患者の C F T R 媒介疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の薬学的組成物を該小児患者に投与する工程を含む方法。

10

【請求項 3 6】

前記 C F T R 媒介疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 C O P D、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症 (C B A V D) に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (A B P A)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 繊維素溶解欠乏症 (プロテイン C 欠乏症など)、1 型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症 (家族性高コレステロール血症など)、1 型カイロミクロン血症、無 リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症 (I 細胞病 / 偽ハーラーなど)、ムコ多糖沈着症、サンドホフ / テイ・サックス、クリグラー・ナジャー I I 型、多腺性内分泌障害 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシス C D G 1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、骨端軟骨性 D I、腎性 D I、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッヒャー病、神経変性疾患 (アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など)、いくつかのポリグルタミン神経障害 (ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (d e n t a t o r u b r a l p a l l i d o l u y s i a n)、および筋緊張性ジストロフィなど)、ならびに海綿状脳症 (遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオンタンパク質プロセッシング欠損による) など)、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、C O P D、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴーラム症候群、塩素チャネル病 (先天性筋強直症 (トムソン型およびベッカー型)、パーター症候群 I I I 型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア (P C D) など)、線毛の構造および / または機能の遺伝性障害を示す用語 (内蔵逆位を伴う P C D (カルタゲナー症候群としても公知)、内蔵逆位を伴わない P C D、および毛様体無形成を含む) から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

20

30

【請求項 3 7】

前記 C F T R 媒介疾患が、嚢胞性線維症、C O P D、気腫、眼乾燥疾患または骨粗鬆症である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 C F T R 媒介疾患が嚢胞性線維症である、請求項 3 7 に記載の方法。

40

【請求項 3 9】

前記患者が、ヒト C F T R の 1 つまたは複数の以下の変異 : F 5 0 8、R 1 1 7 H および G 5 5 1 D を有する、請求項 3 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(優先権主張)

本出願は、2010 年 8 月 27 日に提出された米国仮特許出願第 61 / 377, 873 号の優先権を主張する。この優先権出願の全内容が、参考として本明細書に援用される。

50

【 0 0 0 2 】

(発明の分野)

本発明は、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 - カルボキサミドの固体分散物を含有する薬学的組成物に関し、粉末、顆粒およびミニ錠剤への該固体分散物の製剤化、前記粉末およびミニ錠剤の製造および加工方法、ならびに前記薬学的組成物を用いる嚢胞性線維症の処置方法を含む。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

(背景)

嚢胞性線維症 (C F) は、米国でおよそ 3 0 , 0 0 0 人の小児および成人ならびに欧州でおよそ 3 0 , 0 0 0 人の小児および成人が罹患する劣性遺伝子疾患である。C F 処置の進歩にもかかわらず、治療しない。

10

【 0 0 0 4 】

C F は嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス制御因子 (C F T R) 遺伝子の変異に起因する。この遺伝子は、種々の組織中の塩および水の吸収および分泌の調節の補助を担う上皮塩素イオンチャネルをコードする。C F T R チャネル開口の確率を増大させる増強物質として公知の小分子薬は、C F 処置の 1 つの潜在的治療戦略である。

【 0 0 0 5 】

具体的には、C F T R は、種々の細胞型 (吸収上皮細胞および分泌上皮細胞が含まれる) で発現する c A M P / A T P 媒介性陰イオンチャネルである。これらの細胞において、C F T R は膜を横切る陰イオン流ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を調節する。上皮細胞では、通常の C F T R 機能は、全身 (呼吸組織および消化組織が含まれる) にわたる電解質輸送の維持に極めて重要である。C F T R は、膜貫通ドメイン (それぞれ、6 回膜貫通ヘリックスおよびヌクレオチド結合ドメインを含む) の縦列反復から構成されるタンパク質をコードするおよそ 1 4 8 0 個のアミノ酸から構成される。2 つの膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を調節する複数のリン酸化部位を有する巨大な極性調節 (R) - ドメインによって連結している。

20

【 0 0 0 6 】

C F T R をコードする遺伝子は同定および配列決定されている (非特許文献 1 ; 非特許文献 2) , (非特許文献 3 を参照のこと) 。この遺伝子の欠損によって C F T R が変異し、それにより、嚢胞性線維症 (「 C F 」) (ヒトにおける最も一般的な致命的遺伝子疾患) を引き起こす。嚢胞性線維症は、米国において 2 , 5 0 0 人の乳児あたりおよそ 1 人罹患する。米国の一般集団内で、1 0 0 0 万人までが明らかな病的影響を受けない欠陥遺伝子の単一コピーを保有する。対照的に、2 個の C F 関連遺伝子コピーを有する個体は、C F の消耗性且つ致命的な影響 (慢性肺疾患が含まれる) を患う。

30

【 0 0 0 7 】

C F 患者では、呼吸上皮中に内因性に発現される C F T R の変異によって頂端側の陰イオン分泌が減少し、それにより、イオンおよび流体の輸送の不均衡が起こる。得られた陰イオン輸送の減少によって肺内の粘液蓄積が増強され、微生物感染を伴い、最終的に C F 患者は死亡する。呼吸器疾患に加えて、C F 患者は、典型的には、胃腸管の問題および肺機能不全を罹患し、処置しないままの場合、死に至る。さらに、嚢胞性線維症の男性患者の大多数は不妊であり、嚢胞性線維症の女性患者では受精能が減少する。2 個の C F 関連遺伝子コピーの重篤な影響と対照的に、C F 関連遺伝子の単一コピーを有する個体は、コレラおよび下痢に起因する脱水症に対する耐性が増加する。これにより、おそらく、集団内で C F 遺伝子が比較的高頻度で出現することが説明される。

40

【 0 0 0 8 】

C F 染色体の C F T R 遺伝子の配列分析により、変異を引き起こす種々の疾患が明らかとなっている (非特許文献 4 ; 非特許文献 5 ; および非特許文献 6 ; 非特許文献 7) 。今日までに、C F 遺伝子変異を引き起こす 1 0 0 0 を超える疾患が同定されている (h t t

50

p : / / www . g e n e t . s i c k k i d s . o n . c a / c f t r / a p p) 。最も一般的な変異はCFTRアミノ酸配列の508位のフェニルアラニンの欠失であり、一般に F508 - CFTRと呼ばれている。この変異は、嚢胞性線維症の症例のおよそ70%で生じ、重症疾患に関連する。

【0009】

F508 - CFTR中の残基508の欠失により、新生タンパク質の正確な折り畳みが阻止される。これにより、変異タンパク質がERに排出できなくなり、原形質膜に輸送される。結果として、膜内のチャネルの存在数が野生型CFTRを発現する細胞内で認められる数よりも遥かに少なくなる。輸送障害に加えて、変異により、チャネル開閉が欠損する。まとめると、膜内のチャネル数の減少および開閉の欠損によって上皮を横切る陰イオン輸送が減少し、それにより、イオンおよび流体輸送が欠損する（非特許文献8）。しかし、研究により、膜内の F508 - CFTR数が減少しても機能するが、野生型CFTRに劣ることが認められた（非特許文献9；Dennings et al., supra；非特許文献10）。F508 - CFTRに加えて、輸送、合成、および/またはチャネル開閉が欠損するCFTRの変異を引き起こす他の疾患を上方制御または下方制御して、陰イオン分泌を変化させ、疾患の進行および/または重症度を修正することができる。

10

【0010】

CFTRは陰イオンに加えて種々の分子を輸送するにもかかわらず、この役割（陰イオンの輸送）が上皮を横切るイオンおよび水の重要な輸送機構の1つの要素を示すことが明らかである。他の要素には、細胞への塩化物の取り込みを担う上皮のNa⁺チャネル、ENaC、Na⁺/2Cl⁻/K⁺共輸送体、Na⁺-K⁺-ATPアーゼポンプ、および側底膜K⁺チャネルが含まれる。

20

【0011】

これらの要素が共に作用して、その選択的発現および細胞内への局在によって上皮を横切る方向性のある輸送が行われる。管腔側膜上に存在するENaCおよびCFTRならびに細胞の側底面上に発現されるNa⁺-K⁺-ATPアーゼポンプおよびCl⁻イオンチャネルの活性の協調によって塩化物吸収が起こる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内に塩化物が蓄積し、次いで、Cl⁻チャネルを介して塩化物が受動的に細胞を後にし、それにより、ベクトル輸送が行われる。側底面上のNa⁺/2Cl⁻/K⁺共輸送体、Na⁺-K⁺-ATPアーゼポンプ、および側底膜K⁺チャネルならびに管腔側上のCFTRの配置により、管腔側上のCFTRを介した塩化物の分泌が協調される。水自体はおそらく能動輸送されることはないので、上皮を横切るその流れは、ナトリウムおよび塩化物の大きな流れによって得られる小さな経上皮の浸透圧勾配に依存する。

30

【0012】

上記で考察されるように、F508 - CFTR中の残基508の欠失によって新生タンパク質の正確な折り畳みが阻止され、それにより、この変異タンパク質がERに排出できなくなり、原形質膜に輸送され则认为られる。結果として、不十分な量の成熟タンパク質しか原形質膜に存在せず、上皮組織内の塩化物輸送が有意に減少する。実際に、ER機構によるABC輸送体のこの細胞性欠損ERプロセッシング現象はCF疾患だけでなく、広範な他の孤立性疾患および遺伝性疾患の基礎となることが示されている。

40

【0013】

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-カルボキサミドは、野生型および変異（例えば、F508、R117H、およびG551Dが含まれる）形態のヒトCFTRの強力且つ選択的なCFTR増強物質である。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-カルボキサミドは、嚢胞性線維症および少なくとも1つのG551D-CFTR対立遺伝子を有する成人患者の処置に有用である。

【0014】

50

C F の処置のための薬学的組成物の単位用量を調製するために以前に用いられていた製剤技術の一部は、粉末ブレンドの形態の活性剤の封入形態に頼っていた。特別な薬学的組成物の粉末ブレンドを含有するカプセルなどの単位用量を製剤することが特定の患者集団に求められるかまたは望ましい場合、粉末薬学的組成物の適切且つ正確な量を各カプセルに確実に含めるために精密且つ面倒な製造方法が必要とされる。

【 0 0 1 5 】

小児 C F 患者には、嚥下を容易にする剤形または易消化食と容易に混合できる剤形での薬学的組成物の投与が求められることがある。小児への薬学的組成物の投与の際の粉末および砕いた錠剤の使用は、投与および投薬の問題をもたらすことが多かった。小児への砕いた錠剤製剤の投与は吸収の問題をもたらし得、嚥下するのが非常に困難であるかまたは食物に可溶化せず未消化の状態で残存する断片により、結果として治療が失敗するかまたは投薬量が不正確になる。粉末ブレンドの使用も、結果として投薬量が不正確になり得る。他の例では、活性粉末剤が投与時にカプセルの内壁に付着した状態で残存することがあり、その結果、必要治療投薬量より少ない投薬量となる。かかる投与の不正確さは、その用量の投与者が未熟であるとき、および小児患者の処置に使用されるものの場合のように用量が少ないとき、特によく認められる。したがって、C F 薬学的活性剤にかかわる投薬量誤差は、特に薬学的 C F 活性剤が低用量（例えば、単位用量あたり 1 0 0 m g 未満または 5 0 m g 未満）で投与されることを考えると、小児集団では重大になる。これらの投薬の不正確さは、用量偏差の閾値が低い小児患者では重大になる。

10

20

【 0 0 1 6 】

したがって、患者、例えば、成人用錠剤の嚥下に問題がある C F 患者（小児患者を含むが、小児患者に限定されない）の処置に有用な 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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物、ならびにそれらの製造および投与方法が必要である。

【 0 0 1 7 】

満たされていない医療需要がある特定の集団、例えば、5 歳未満の小児、嚥下できない小児、または乳児の処置に有用な 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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

30

【 0 0 1 8 】

乳児の処置のためにいくつかの一般的なベビーフードと組み合わせて投与することができる 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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

【 0 0 1 9 】

単位用量またはカプセルの中のミニ錠剤の数を変えることによって小児患者（乳児が含まれるが、乳児に限定されない）への正確且つ融通のきく投薬が可能である 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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサミドの安定な生物学的に利用可能な薬学的組成物が必要である。

40

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 2 0 】

【 非特許文献 1 】 G r e g o r y , R . J . e t a l . (1 9 9 0) N a t u r e 3 4 7 : 3 8 2 - 3 8 6

【 非特許文献 2 】 R i c h , D . P . e t a l . (1 9 9 0) N a t u r e 3 4 7 : 3 5 8 - 3 6 2

【 非特許文献 3 】 R i o r d a n , J . R . e t a l . (1 9 8 9) S c i e n c e 2 4 5 : 1 0 6 6 - 1 0 7 3

50

【非特許文献4】Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366 - 369

【非特許文献5】Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863: 870

【非特許文献6】Kerem, B - S. et al. (1989) Science 245: 1073 - 1080

【非特許文献7】Kerem, B - S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451

【非特許文献8】Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709 - 2727

【非特許文献9】Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528

【非特許文献10】Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347 - 50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明の薬学的組成物は、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 - カルボキサミドの固体分散物を含む薬学的組成物、ならびにN - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む薬学的組成物の製造および投与方法に関する。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 - カルボキサミドの固体分散物を含む薬学的組成物はまた、1つまたは複数の以下の賦形剤を含むことができる：充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤。

【0022】

本発明の薬学的組成物は、粉末形態の活性剤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 - カルボキサミドの製造に付随する固有の問題を克服し、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、トローチおよび他の剤形に製剤され得る易流動性粉末組成物を提供する。粉末形態の前記薬学的組成物、ならびに粉末形態の前記薬学的組成物を含有する錠剤、ミニ錠剤、顆粒、スプリンクル (sprinkle)、ペレット、トローチおよび他の剤形は、カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパック内に収容され得る。錠剤、ミニ錠剤、顆粒またはペレットは、他の固体形態に圧縮され得る。1つの実施形態では、前記薬学的組成物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む固体分散物と賦形剤（例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤）とを含有し、且つカプセルに製剤される本明細書中に記載の粉末製剤を含むことができ、該カプセルは、少なくとも1mgから少なくとも150mgまでの範囲の特定の量の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0023】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約1mg以下の非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。別の実施形態では、本発明は、非晶質化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約5mg以下の非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約5mg以下の実質的に非晶質の化合物1を含む。例えば、前記固体分散物は、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mgまたは5mgの非晶質または実質的に非晶質の化合物1を含む。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組

10

20

30

40

50

成物であって、該固体分散物が約 1 m g 以下の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は、約 1 m g 以下の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 を含む。例えば、固体分散物は、0 . 2 5 m g、0 . 5 m g、0 . 7 5 m g または 1 m g の非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 1 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 2 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 7 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 3 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 1 0 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 3 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、前記固体分散物は約 1 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【 0 0 3 2 】

1 つの態様では、薬学的組成物中の固体形態の化合物 1 は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、ポリマー（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（H P M C A S）、ポリビニルピロリドン / ビニルアセタートコポリマー（P V P / V A）、ポリビニルピロリドン（P V P）、メタクリル酸 / メタクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、またはその任意の組み合わせ）とを含む固体分散物である。本態様の実施形態は、1 つまたは複数の以下の事項を含む：前記固体分散物は約 5 μ m を超える平均粒径を有する粉末であるか、または前記固体分散物は約 0 . 1 0 g / c c 以上のかさ密度を有する。

【 0 0 3 3 】

いくつかの例では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して少なくとも20重量%の濃度の化合物1を有する。他の例では、前記固体分散物は80重量%以下のHPMCASを含む。いくつかの固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約40重量%から約60重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、および該固体分散物の重量に対して約60重量%から約40重量%のポリマーを含む。他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約60重量%から約95重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、および該固体分散物の重量に対して約40重量%から約5重量%のポリマーを含む。

【0034】

固体分散物はまた、必要に応じて、添加物、例えば湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS））を含むことができ、該添加物は、該固体分散物の重量に対して10重量%未満の湿潤剤濃度で存在することができる。

【0035】

さらなる他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約45重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約0.45重量%から約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%から約55.55重量%のHPMCASを含む。

【0036】

なおさらなる実施形態では、薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して少なくとも約10重量%の濃度の充填剤（例えば、マンニトール、セルロース、炭酸カルシウム、デンプン、糖（例えば、デキストロースなど）またはその任意の組み合わせ）；この組成物の約10重量%以下の濃度の甘味剤（例えば、スクラロース、ソルビトール、サッカリン、フルクトース、アスパルテム、またはその組み合わせ）；該組成物の重量に対して約10重量%以下の濃度の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、またはその組み合わせ）；該組成物の重量に対して約10重量%以下の濃度の湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、SLS）；該組成物の重量に対して約2重量%以下の濃度の流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはその組み合わせ）；および該組成物の重量に対して約5重量%以下の濃度の滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、硬化油、フマル酸ステアリルナトリウム、またはその任意の組み合わせ）を含む。

【0037】

かかる薬学的組成物は、必要に応じて、その視覚的訴求、味、および香気を向上させるための1つまたは複数の着色剤、香料、および/またはフレーバーを含むことができる。

【0038】

他の実施形態では、本発明は、野生型および変異体（例えば、F508、R117HおよびG551Dが含まれる）形態のヒトCFTRに関連した様々な疾患の処置のための固体単位投薬形態に製剤することができる、上で説明したような、粉末組成物の形態の薬学的組成物を提供する。したがって、本発明はまた、投薬の不正確さに関して上で説明した問題を克服する、特に小児患者のための、新規剤形、例えば顆粒、ペレット、ミニ錠剤および他の固体投薬形態を企図している。これらの安定な固体単位投薬形態は、とりわけ、卵形、球形、円柱形、楕円形、立方形、正方形または長方形を含む、任意の形状を有することができる。

【0039】

1つの態様では、薬学的組成物の投与を簡単にするために、少なくとも1個以上のミニ錠剤を含有する単位投薬形態、例えばカプセルおよびサシェなどに薬学的組成物を製剤することができる。いくつかの実施形態では、前記単位用量は、上で提供し、下の説明の中で提供するような少なくとも1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルを含むことができる。別の実施形態では、前記単位用量は、特定の用量の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を粉末形態で含有するカプセルまたはサシェを含むことができる。

【0040】

本明細書中に記載のかかる薬学的組成物は、1個のミニ錠剤の形態であり得、そして/または複数のミニ錠剤（例えば、少なくとも2、少なくとも4、少なくとも6、少なくと

10

20

30

40

50

も 8、少なくとも 10、少なくとも 12、少なくとも 14、少なくとも 16、少なくとも 18、少なくとも 20、少なくとも 22、少なくとも 24、少なくとも 26、少なくとも 28、29、30、少なくとも 32、少なくとも 34、少なくとも 36、少なくとも 38、39、もしくは少なくとも 60 個のミニ錠剤；これらの間の範囲のすべてを含む）の形態であり得る。1つの実施形態では、薬学的組成物は、10、19、29または58個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、13、26、39または77個のミニ錠剤の形態である。さらに別の実施形態では、薬学的組成物は、30、60、90または179個のミニ錠剤の形態である。別の実施形態では、薬学的組成物は、1、2、3、4または5個のミニ錠剤の形態である。本発明の別の態様は、少なくとも1個のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該ミニ錠剤が約30分で少なくとも約50%溶解させ、該固体分散物が非晶質化合物1を含むものである薬学的組成物を提供する。下で述べるように、約37℃の温度でpH6.8の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液に溶解させた0.5または0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を含む標準的なUSP II型装置で溶解を測定することができる。ミニ錠剤の溶解は、凝集体中に75mg（0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）または150mg（0.7%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）の化合物1を含有する複数のミニ錠剤の前記溶解媒質への溶解を記録することによって判定する。個々のミニ錠剤は、複数のものの溶解より低い溶解か、それと等価の溶解か、またはそれより高い溶解を示し得るが、それぞれ個別のミニ錠剤の平均溶解は、複数のものの平均溶解と同様である。

10

20

【0041】

本発明の別の態様は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、非晶質または実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含み、該ミニ錠剤が約0.5MPaと約4MPaの間の平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、少なくとも0.5MPa、少なくとも1.0MPa、少なくとも1.5MPa、少なくとも2.0MPa、または少なくとも2.5MPaの平均引張り強さを有する。さらに別の態様では、本明細書中に記載のミニ錠剤を必要に応じてコーティングする。

30

【0042】

別の態様では、本明細書中に記載されているコーティングされたミニ錠剤を、例えば、該ミニ錠剤製剤に着色剤を混ぜることによってまたは該ミニ錠剤の表面を着色することによって着色する。

【0043】

別の態様では、本発明は、任意の1または複数の寸法において、サイズが約1mmから約5mm（例えば、2mmまたは4mm）の範囲である、成人用剤形の小型化版および上で説明した他の固体単位投薬形態の製剤を可能にする新規製造技術を提供する。これらの小型化固体単位投薬形態を、カプセル、ボトルまたはサシェに封入するようにさらに製剤することができる。他の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物がパウチ、サシェ、ボトルもしくはブリストアバック中にあり得るか、または必要に応じて、成人用サイズの錠剤製剤の嚥下が困難である患者に容易に投与することができる種々の固体単位投薬形態にさらに圧縮され得る。したがって、これらの新規粉末薬学的組成物および該薬学的組成物を含有する単位投薬形態は、前記患者にとって感覚受容的に許容可能であり、様々な液体および食品組成物（例えば粉ミルク、アップルソース、湧水、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード）中で崩壊または分散し、全処方用量が崩壊または分散したことを保証することで、該単位投薬形態は、成人用錠剤の嚥下が困難である患者に投与可能である。前記薬学的組成物をイチゴジャム、ライスプディングおよびチョコレートプディングなどで投与することもできる。1つの実施形態では、本発明の薬学的組成物およびそれらの固体単位投薬形態は、特に、小児患者集団のCFTR媒介疾患の処置に有用性を見出される。

40

50

【0044】

本発明の別の態様は、非晶質化合物1の固体分散物と甘味剤と充填剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物を、約30分で少なくとも約50%溶解する固体投薬形態（例えば顆粒、ペレットまたはミニ錠剤）に圧縮する工程を含む、薬学的組成物の生成方法を提供する。1つの例では、前記混合物を、固体投薬形態（例えば、約0.5MPaと約4MPaの間の平均引張り強さを有するミニ錠剤）に圧縮する。本発明の別の態様は、非晶質化合物1の固体分散物と充填剤と甘味剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物を、約30分で少なくとも約70%溶解できる固体投薬形態（例えば1個または複数のミニ錠剤）に圧縮する工程を含む、薬学的組成物の生成方法を提供する。

10

【0045】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、粉末形態の該薬学的組成物および/または1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤を含む単位用量（例えばカプセル）を1日あたり少なくとも1回、患者（例えばヒト小児患者）に経口投与することによる方法を提供し、この場合、該単位用量は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該単位用量は、少なくとも約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、前記単位用量を前記患者に1日あたり1回経口投与する。いくつかの他の実施形態では、前記単位用量を前記患者に1日あたり2回経口投与する。

【0046】

20

本方法に有用な単位投薬形態は、少なくとも約5mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約10mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約15mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約20mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約25mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約30mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約40mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約50mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約75mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、少なくとも約100mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1、または少なくとも約150mgの実質的に非晶質もしくは非晶質の化合物1を含有する固体分散物を含む。この方法において有用ないくつかの単位投薬形態は、少なくとも約1mgから約150mg（この中に含まれる値および範囲のすべてを含む）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を1つまたは複数の賦形剤との混合物で含有する固体分散物を含む。

30

【0047】

別の態様では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態の製造方法を提供する。本方法は、a) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物と、流動促進剤、甘味剤および湿潤剤とを混合して第1の混合物を形成する工程；

b) 前記第1の混合物をスクリーニングする工程；

40

c) スクリーニングされた第1の混合物をスクリーニングされた滑沢剤の20%とブレンドして、第1のブレンド混合物を形成する工程；

d) スクリーニングされた充填剤およびスクリーニングされた崩壊剤を前記第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；

e) 前記第2のブレンド混合物の塊をくずして（de-lumping）均一混合物を形成する工程；

f) 前記スクリーニングされた滑沢剤の80%と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および

g) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程を含む。

50

【 0 0 4 8 】

前記投与は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物と充填剤と甘味剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤とを含む少なくとも 1 つの単位投薬形態の 1 日あたり少なくとも 1 回の患者への経口投与を含み、該少なくとも 1 つの投薬形態は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、前記少なくとも 1 つの投与形態は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【 0 0 4 9 】

様々な実施形態において薬学的組成物は粉末であり、それをさらにカプセルに製剤する。他の実施形態では、薬学的組成物を、固体投薬形態（例えば 1 個または複数のミニ錠剤、顆粒、またはペレット）に製剤し、必要に応じて、カプセル、サシェ、プリスターパック、パウチ、ボトルまたは他の容器に封入する。その後、前記固体投薬形態の薬学的組成物、またはカプセルの内容物を患者に 1 日あたり 1 回経口投与することができる。例えば、前記粉末薬学的組成物またはミニ錠剤をカプセルから取り出し、食物に添加し、その後、それを患者に食べさせる。

10

【 0 0 5 0 】

1 つの態様では、本発明は、非晶質または実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤と、必要に応じて湿潤剤とを含む、薬学的組成物を含む。

【 0 0 5 1 】

本態様の 1 つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の約 30 から約 50 重量パーセントの固体分散物を含む。

20

【 0 0 5 2 】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の約 35 重量パーセントの固体分散物を含む。

【 0 0 5 3 】

別の実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の約 47 重量パーセントの固体分散物を含む。

【 0 0 5 4 】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の約 46.9 重量パーセントの固体分散物を含む。

30

【 0 0 5 5 】

1 つの実施形態では、前記充填剤は、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価（polyhydric）アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 5 6 】

別の実施形態では、前記充填剤はマンニトールを含み、該マンニトールは、前記組成物の約 30 から約 80 重量パーセントの量で存在する。

40

【 0 0 5 7 】

さらなる実施形態では、前記充填剤はマンニトールを含み、該マンニトールは、前記組成物の約 42 から約 57.5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 5 8 】

1 つの実施形態では、前記甘味剤は、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテム（aspartame）、ネオテム、アリタム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、シクラマート、タ

50

ウマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、前記甘味剤はスクラロースを含み、該スクラロースは、前記組成物の約 0 . 1 から約 5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 6 0 】

1 つの実施形態において、この実施形態での崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスポビドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム、イオン交換樹脂、食物酸 (f o o d a c i d) およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、重炭酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 6 1 】

さらなる実施形態では、前記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムを含み、該クロスカルメロースナトリウムは、前記組成物の約 1 . 5 から約 8 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 6 2 】

1 つの実施形態において、この実施形態の湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン 2 0 ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、P E G 硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミン E もしくはトコフェロール誘導体、ビタミン E T P G S、トコフェリルエステル、レシチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル、エチレングリコールパルミトステアラート、ポリオキシシルグリセリド、プロピレングリコールモノカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、アルキルアリールポリエーテルアルコールおよびポリグリセリルオレアート、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、前記湿潤剤はラウリル硫酸ナトリウムを含み、該ラウリル硫酸ナトリウムは、前記組成物の約 2 重量パーセント以下の量で存在する。

【 0 0 6 4 】

1 つの実施形態では、前記流動促進剤は、タルク、コロイド状シリカ、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンを含む。

【 0 0 6 5 】

さらなる実施形態では、前記流動促進剤はコロイド状シリカを含み、該コロイド状シリカは、前記組成物の約 0 . 1 から約 5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 6 6 】

1 つの実施形態では、前記滑沢剤は、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアラート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化油、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせを含む。

【 0 0 6 7 】

さらなる実施形態では、前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含み、該ステアリン酸マグネシウムは、前記組成物の約 0 . 1 から約 7 重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 6 8 】

1つの実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の約80重量%の非晶質化合物1、該固体分散物の約19.5重量パーセントのHPMCAS、および該分散物の約0.5重量パーセントのSLSを含む。

【 0 0 6 9 】

別の態様では、本発明は、薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約15から約47重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物1の固体分散物；

該薬学的組成物の約2重量パーセントの量でスクラロース；

該薬学的組成物の約3から約6重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約0から約0.5重量パーセントの量でSLS；

該薬学的組成物の約1重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約1.5重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の約42から約77.5重量パーセントの量でマンニトールを含む薬学的組成物を含む。

【 0 0 7 0 】

別の態様では、本発明の薬学的組成物であって、

該薬学的組成物の約35から約47重量パーセントの量で、非晶質または実質的に非晶質の化合物1の固体分散物；

該薬学的組成物の約2重量パーセントの量でスクラロース；

該薬学的組成物の約3から約6重量パーセントの量でクロスカルメロースナトリウム；

該薬学的組成物の約0から約0.5重量パーセントの量でSLS；

該薬学的組成物の約1重量パーセントの量でコロイド状二酸化ケイ素；

該薬学的組成物の約1.5重量パーセントの量でステアリン酸マグネシウム；および

該薬学的組成物の約42から約57.5重量パーセントの量でマンニトールを含む薬学的組成物を含む。

【 0 0 7 1 】

本態様の1つの実施形態では、前記クロスカルメロースナトリウムは、薬学的組成物の約5重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 7 2 】

別の実施形態では、前記SLSは、薬学的組成物の約0.5重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 7 3 】

1つの実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約47重量パーセントの量で存在する。

【 0 0 7 5 】

1つの実施形態では、薬学的組成物は、1個または複数の顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位投薬形態であり、該単位投薬形態は、約1mgから約150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 0 7 6 】

さらなる実施形態では、前記単位投薬形態は、約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 0 7 7 】

別の実施形態では、前記単位投薬形態は、約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 0 7 8 】

さらなる実施形態では、前記単位投薬形態は、約25から約40個のミニ錠剤を含む。

【0079】

1つの実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約47重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態は、ミニ錠剤を約29個から含む。

【0080】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態は、ミニ錠剤を約38個から含む。

【0081】

1つの実施形態では、薬学的組成物は、顆粒、ペレット、粒子またはミニ錠剤を含む単位投薬形態であり、該単位投薬形態は、約10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0082】

さらなる実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約47重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様 (ellipsoidal)、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約4mmの長さを有する。

【0083】

別の実施形態では、前記固体分散物は、薬学的組成物の約35重量パーセントの量で存在し、前記単位投薬形態は、円柱形様、卵形様、円錐形様、球形様、楕円形様、多角形様、またはその組み合わせである形状を有するミニ錠剤であり、該ミニ錠剤が、その最長寸法または直径として約4mmの長さを有する。

【0084】

本発明の別の態様は、粉末薬学的組成物および/または固体投薬形態の薬学的組成物 (例えば、1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤) を含む少なくとも1単位剤形を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、該薬学的組成物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、この場合の粉末薬学的組成物および/または固体投薬形態の薬学的組成物は、約5mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。例えば、前記固体分散物は、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mgまたは5mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、前記粉末薬学的組成物および/または固体投薬形態の薬学的組成物を患者に1日あたり1回経口投与する。例えば、前記粉末薬学的組成物またはミニ錠剤をカプセルから取りだし、食物に添加し、その後、それを患者に食べさせる。

【0085】

さらに別の態様では、本発明は、粉末薬学的組成物および/または固体投薬形態の薬学的組成物 (例えば、1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤) を含む少なくとも1単位剤形を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供し、該薬学的組成物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、この場合の粉末薬学的組成物および/または固体投薬形態の薬学的組成物は、約1mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。別の実施形態では、前記固体分散物は、約0.1mgから約5mg (この中の値および範囲のすべてを含む) を含む。特定の実施形態では、前記抗体分散物は、0.25mg、0.5mg、0.75mgまたは1mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日に少なくとも1回経口投与する方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日1回経口投与する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日に少なくとも1回経口投与する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中に記載の薬学的組成物を1日2回以上経口投与する方法を提供

10

20

30

40

50

する。

【0086】

1つの態様では、本発明はまた、患者の疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、該方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含み、且つ前記疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症(CBAVD)に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症(例えば、プロテインC欠乏症など)、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症(例えば、家族性高コレステロール血症など)、1型カイロミクロン血症、無リボタンパク質血症、リソソーム蓄積症(例えば、I細胞病/偽ハーラーなど)、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャーII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、骨端軟骨性DI、腎性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッヒャー病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など)、いくつかのポリグルタミン神経障害(例えば、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubralpallidoluysonian)、および筋緊張性ジストロフィなど)、ならびに海綿状脳症(例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質プロセッシング欠損による)など)、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、塩素チャネル病(例えば、先天性筋強直症(トムソン型およびベッカー型)、バーター症候群III型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア(PCD)など)、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害を示す用語(内蔵逆位を伴うPCD(カルタゲナー症候群としても公知)、内蔵逆位を伴わないPCD、および毛様体無形成を含む)から選択される方法を提供する。

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】図1は、本発明の様々な実施形態による例示的ミニ錠剤を作製するのに用いる製造および加工工程を表現した略図を示す。

【0088】

この図は、例として示しており、限定することを意図されていない。

【発明を実施するための形態】

【0089】

(詳細な説明)

本発明は、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-カルボキサミドの固体分散物を含む薬学的組成物、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む薬学的組成物の製造方法、および固体形態の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-カルボキサミドを含む薬学的組成物の投与方法を提供する。

40

【0090】

I. 定義

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的有効成分」または「API」は、生物学的に活性な化合物をいう。例示的APIには、CF増強物質(例えば、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

50

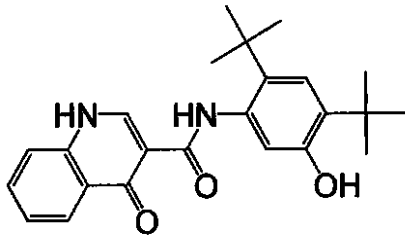
キノリン - 3 - カルボキサミド) が含まれる。

【 0 0 9 1 】

本明細書中で使用する場合、用語「化合物 1」は、「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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサミド」と交換可能に使用され、以下の式

【 0 0 9 2 】

【 化 1 】



10

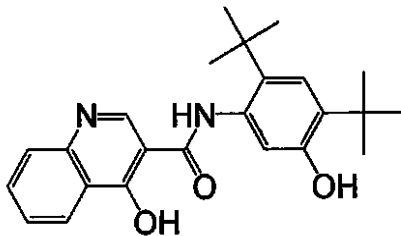
を有する。

【 0 0 9 3 】

「化合物 1」はまた、以下の

【 0 0 9 4 】

【 化 2 】



20

などの互変異性体も意味する。

【 0 0 9 5 】

本明細書中で使用する場合、用語「非晶質」は、その分子の位置において長距離秩序を持たない固体物質をいう。非晶質固体は、一般に、配置（例えば、分子充填）が十分に定義されず、且つ長距離秩序を持たないような無作為な様式で分子が配置された過冷却液体である。非晶質固体は、一般に、等方性を示し（すなわち、全方向で類似の性質を示す）、明確な融点を持たない。例えば、非晶質は、その粉末 X 線回折 (X - r a y p o w e r d i f f r a c t i o n) (X R P D) パターンにおいて鋭い特徴的な結晶ピークを持たない（すなわち、XRPDによって測定した場合に結晶ではない）固体物質である。その代わりに、1つまたはいくつかの広いピーク（例えば、ハロー）がそのXRPDパターン中出现する。広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質と結晶物質とのXRPDの比較については、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 6 2 3 7 号を参照のこと。

30

40

【 0 0 9 6 】

本明細書中で使用する場合、用語「実質的に非晶質の」は、その分子の位置において長距離秩序をほとんど持たないか全く持たない固体物質をいう。例えば、実質的に非晶質の物質の結晶化度は約 1 5 % 未満（例えば、約 1 0 % 未満の結晶化度または約 5 % 未満の結晶化度）である。用語「実質的に非晶質の」には記述語「非晶質の」（結晶化度を持たない (0 %) 物質をいう）が含まれることも留意すべきである。

【 0 0 9 7 】

本明細書中で使用する場合、用語「分散物」は、ある一種の物質（分散相）が個別の単位で第 2 の物質（連続相またはビヒクル）の至るところに分布している分散系をいう。分散相のサイズは、非常に異なり得る（例えば、単一の分子（ナノメートルの寸法のコロイ

50

ド粒子から数ミクロンサイズまで))。一般に、分散相は、固体、液体、または気体であり得る。固体分散物の場合、分散相および連続相は共に固体である。薬学的適用において、固体分散物には、以下が含まれ得る：非晶質ポリマー中の非晶質薬物；結晶性ポリマー中の非晶質薬物；非晶質ポリマー中の結晶性薬物；または結晶性ポリマー中の結晶性薬物。本発明では、固体分散物には、非晶質ポリマー中の非晶質薬物または結晶性ポリマー中の非晶質薬物が含まれ得る。いくつかの実施形態では、固体分散物は分散相を構成するポリマーを含み、薬物は連続相を構成する。あるいは、固体分散物は分散相を構成する薬物を含み、ポリマーは連続相を構成する。

【0098】

本明細書中で使用する場合、用語「固体分散物」は、一般に、2つ以上の構成要素、通常は1つまたは複数の薬物（例えば、1つの薬物（例えば、化合物1））およびポリマーからなる固体分散物を意味するが、固体分散物は他の構成要素（界面活性剤または他の薬学的賦形剤など）を含むかもしれない。ここで、薬物（例えば、化合物1）は実質的に非晶質（例えば、約15%以下（例えば、約10%以下、または約5%以下）である）の結晶性薬物（例えば、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）または非晶質（すなわち、結晶性薬物を持たない）であり、実質的に非晶質の薬物または非晶質薬物の物理的安定性および/または溶解および/または溶解度が他の構成要素によって向上している。固体分散物には、典型的には、適切なキャリア媒質（固体状態のキャリアなど）中に分散した化合物が含まれる。例えば、キャリアはポリマー（例えば、水溶性ポリマーまたは部分的に水溶性のポリマー）を含み、任意選択的な賦形剤（機能性賦形剤（例えば、1つまたは複数の界面活性剤）または非機能性賦形剤（例えば、1つまたは複数の充填剤）など）を含むことができる。別の例示的な固体分散物は、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-カルボキサミドと、少なくとも1つのポリマーとの共沈物または共融解物である。

【0099】

「共沈物」は、溶媒または溶媒混合物中に薬物およびポリマーを溶解させ、その後に溶媒または溶媒混合物を除去した生成物である。時折、ポリマーを、溶媒または溶媒混合物中に懸濁させることができる。溶媒または溶媒混合物には、有機溶媒および超臨界流体が含まれる。「共融解物」は、必要に応じて溶媒または溶媒混合物の存在下で薬物およびポリマーを加熱して融解し、その後に混合し、溶媒の少なくとも一部を除去し、必要に応じて、選択した速度で室温に冷却した生成物である。

【0100】

本明細書中で使用する場合、「結晶化度」は、固体における構造秩序の程度をいう。例えば、実質的に非晶質の化合物1は、約15%未満の結晶化度を有する、すなわち、その固体状態の構造は結晶が約15%未満である。別の例では、非晶質の化合物1は結晶化度がゼロ(0%)である。

【0101】

本明細書中で使用する場合、「CF増強物質」は、細胞表面に存在する変異CFTRタンパク質の開閉機能性をほぼ野生型レベルに増大させることによって特徴づけられる生物学的活性を示す化合物をいう。

【0102】

本明細書中で使用する場合、「固体投薬形態」は、粉末形態または圧縮形態（例えば、顆粒、ペレット、粒子およびミニ錠剤など）のいずれかの薬学的組成物を含有するカプセルおよび錠剤を包含し、特定の量の化合物1を含有する。

【0103】

本明細書中で使用する場合、「賦形剤」は、薬学的組成物中の不活性成分である。賦形剤の例には、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤などが含まれる。本明細書中で使用する場合、「崩壊剤」は、薬学的組成物を水和させ、錠剤分散を補助する賦形剤である。崩壊剤の例には、クロスカルメロースナトリウムおよび/またはグリコ

ール酸デンプンナトリウムが含まれる。

【0104】

本明細書中で使用する場合、「希釈剤」または「充填剤」は、薬学的組成物にかさ高さを付与する賦形剤である。充填剤の例には、マンニトール、セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、ソルビトール、多価アルコール、デキストロース、またはその組み合わせが含まれる。

【0105】

本明細書中で使用する場合、「湿潤剤」は、薬学的組成物の溶解度および/または湿潤性を向上させる賦形剤である。湿潤剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、フマル酸ステアрилナトリウム (SSF)、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレート (例えば、Tween (商標))、またはその任意の組み合わせが含まれる。

10

【0106】

本明細書中で使用する場合、「甘味剤」は、薬学的組成物に甘味を付与し、そして/または他の不快な味を隠す賦形剤である。甘味剤の例には、スクラロース、ソルビトール、キシリトール、およびその組み合わせが含まれる。

【0107】

本明細書中で使用する場合、「流動促進剤」は、薬学的組成物の流動性を向上させる賦形剤である。流動促進剤の例には、コロイド状シリカ、沈降シリカおよび/またはタルクが含まれる。

【0108】

20

本明細書中で使用する場合、「着色剤」は、薬学的組成物に所望の色を付ける賦形剤である。着色剤の例には、市販の色素、例えばFD & C Blue #1 Aluminum Lake、FD & C Blue #2、他のFD & C 青色色素、二酸化チタン、酸化鉄、および/またはその組み合わせが含まれる。

【0109】

本明細書中で使用する場合、「滑沢剤」は、表面への付着を最小にするために薬学的組成物に添加される賦形剤であり、特に、錠剤へと圧縮される薬学的組成物のための賦形剤である。滑沢剤は、圧縮ダイスからの薬学的組成物の錠剤の取り出しを補助する。滑沢剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸 (ステアリン)、硬化油、フマル酸ステアрилナトリウム、またはその任意の組み合わせが含まれる。

30

【0110】

本明細書中で使用する場合、「平均粒径」は、レーザー光散乱、画像分析、または篩分析などの技術を使用して測定した場合の平均的な粒径である。

【0111】

本明細書中で使用する場合、「かさ密度」は、材料の粒子質量を、粒子が占める総容積で割ったものである。前記総容積は、粒子体積、粒子間の空隙容量、および内部細孔容積を含む。かさ密度は、材料固有の性質ではなく、どのようにして材料が加工されるのかに応じて変化し得る。

【0112】

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な塩」は、堅実な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用することに、過度の毒性、刺激およびアレルギー反応などなく、適しており、妥当な損益比に見合う塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントに投与したとき、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残留物を直接または間接的に生じさせることができる、本発明の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。

40

【0113】

薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、本明細書中で参考として援用されるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩は、適切な無機酸、有機酸、無機塩基、および

50

有機塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容可能な非毒性酸付加塩の例は、無機酸（例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されるアミノ基の塩か、イオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。

【0114】

他の薬学的に許容可能な塩には、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、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エジシル酸塩（エタンジスルホン酸塩）、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ の塩が含まれる。本発明はまた、本明細書に開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を企図する。水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物にかかる四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、対イオン（例えば、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアールスルホン酸イオン）を使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【0115】

II. 薬学的組成物

1つの態様では、本発明は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）を含む粉末混合物を含む薬学的組成物を提供する。本明細書中で例示するように、本発明の薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）と本明細書中に記載の1つまたは複数の賦形剤との粉末混合物であり得る。あるいは、薬学的組成物を、前記粉末混合物を含有する単位投薬形態に製剤することができるか、または前記粉末混合物の顆粒、ペレット、粒子または1つもしくは複数のミニ錠剤への圧縮を可能にするための1つまたは複数の機能性賦形剤（例えば湿潤剤および/もしくは滑沢剤）に加えて圧縮固体投薬形態の前記粉末混合物を含有するように製剤された単位投薬形態であり得、該薬学的組成物および/または該単位投薬形態は、特定の量の特定の成分を含む。薬学的組成物を単位投薬形態（例えば、粉末および/または圧縮形態の本発明の薬学的組成物を含有する錠剤、カプセル、サシェ、トローチおよびプリスターバックなど）に製剤することができる。

【0116】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約1mg以下の実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mgまたは約1mgの実質的に非晶質の化合物1を含む。

【0117】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約5mg以下の実質的に非晶質の化合物1を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記薬学的組成物は、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、約

1 m g、約 2 m g、約 3 m g、約 4 m g または約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0118】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 10 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0119】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 15 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

10

【0120】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 20 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0121】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 25 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0122】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 30 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

20

【0123】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 40 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0124】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 50 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

30

【0125】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 75 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0126】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 100 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0127】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 150 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

40

【0128】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 1 m g 以下の非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.25 m g、約 0.5 m g、約 0.75 m g または約 1 m g の非晶質化合物 1 を含む。

【0129】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 5 m g 以下の非晶質化合物 1 を含むものである、薬学

50

的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.5 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg または約 5 mg の非晶質化合物 1 を含む。

【0130】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 10 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0131】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 15 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

10

【0132】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 20 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0133】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 25 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0134】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 30 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

20

【0135】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 40 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0136】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 50 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

30

【0137】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 75 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0138】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 100 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

【0139】

1つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 150 mg の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。

40

【0140】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 1 mg 以下の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.5 mg、約 0.75 mg または約 1 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0141】

1つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 0.1 mg から約 5 mg の実質的

50

に非晶質の化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg または約 5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む。

【0142】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 10 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0143】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 15 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

10

【0144】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 20 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0145】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0146】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0147】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0148】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0149】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 75 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0150】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 100 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

【0151】

1 つの実施形態では、本発明は、実質的に非晶質の化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、約 150 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む薬学的組成物を提供する。

40

【0152】

1 つの実施形態では、本発明は、非晶質化合物 1 および HPMCAS の固体分散物を含む薬学的組成物であって、該固体分散物が約 5 mg 以下の非晶質化合物 1 を含むものである薬学的組成物を提供する。例えば、前記固体分散物は、約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg または約 5 mg の非晶質化合物 1 を含む。

【0153】

50

【 0 1 5 4 】

【 0 1 5 5 】

【 0 1 5 6 】

【 0 1 5 7 】

【 0 1 5 8 】

【 0 1 5 9 】

【 0 1 6 0 】

【 0 1 6 1 】

【 0 1 6 2 】

【 0 1 6 3 】

【 0 1 6 4 】

a. 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物；

b . 充 填 劑 ；

c. 甘味劑；

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

【 0 1 6 5 】

1 つの実施

a. 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物；

b. 填充剂；

c. 甘味劑；

d. 流動促進

e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 5 m g 以下の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 6 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

10

を含み、約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 6 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 6 8 】

20

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 6 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

30

を含み、約 2 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

40

を含み、約 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 7 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;

b . 充填剤 ;

c . 甘味剤 ;

d . 流動促進剤 ; および

e . 滑沢剤

50

を含み、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0172】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0173】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0174】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 75 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0175】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 100 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0176】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 150 mg の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0177】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 1 mg 以下の非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 8 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 5 m g 以下の非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

10

【 0 1 7 9 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 8 0 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【 0 1 8 1 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

30

【 0 1 8 2 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

40

【 0 1 8 3 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 およびポリマーの固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 3 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

50

【 0 1 8 4 】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a．非晶質化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、約40mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0185】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a．非晶質化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、約50mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0186】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a．非晶質化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、約75mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0187】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a．非晶質化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、約100mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0188】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a．非晶質化合物1およびポリマーの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、約150mgの非晶質化合物1を含む、薬学的組成物を提供する。

【0189】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a．実質的に非晶質の化合物1およびHPMCASの固体分散物；
- b．充填剤；
- c．甘味剤；
- d．流動促進剤；および
- e．滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約1mg以下の実質的に非晶質の化合物1を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【0190】

1つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 5 m g 以下の実質的に非晶質の化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 9 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

10

【 0 1 9 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【 0 1 9 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

30

【 0 1 9 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

40

【 0 1 9 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 9 6 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;

50

- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 3 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 9 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 4 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 9 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 1 9 9 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 7 5 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 0 】

30

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 実質的に非晶質の化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 1 5 0 m g の実質的に非晶質の化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;

50

- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、該固体分散物が、約 1 m g 以下の非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、該固体分散物が、約 5 m g 以下の非晶質化合物 1 を含むものである、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

20

を含み、約 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 5 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 6 】

30

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 2 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;

50

- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 2 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 0 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

10

を含み、約 3 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 1 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 4 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 1 1 】

20

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

を含み、約 5 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 1 2 】

別の実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

30

を含み、約 7 5 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 1 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

40

を含み、約 1 0 0 m g の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 2 1 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、薬学的組成物であって、

- a . 非晶質化合物 1 および H P M C A S の固体分散物 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 甘味剤 ;
- d . 流動促進剤 ; および
- e . 滑沢剤

50

を含み、約 150 mg の非晶質化合物 1 を含む、薬学的組成物を提供する。

【0215】

化合物 1、すなわち 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 - カルボキサミドの適切な固体分散物には、限定ではないが、PCT 公開番号 WO 2007 / 079139、WO 2010 / 019239 および WO 2011 / 019413 に記載されている分散物が含まれ、前記参考文献はそれらの全体が本明細書中で参考として援用される。

【0216】

1 つの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、化合物 1 の固体分散物を含む。例えば、前記固体分散物は、約 15 % 未満（例えば、約 10 % 未満または約 5 % 未満）が結晶である実質的に非晶質の化合物 1 と、少なくとも 1 つのポリマーとを含む。別の例では、前記固体分散物は、非晶質化合物 1 を含む、すなわち、化合物 1 は、約 0 % の結晶化度を有する。前記固体分散物中の化合物 1 の濃度は、いくつかの要因、例えば、所望の量の化合物 1 を与えるために必要な薬学的組成物の量、および薬学的組成物の所望の溶解プロフィールに依存する。

10

【0217】

これらの固体分散物において有用なポリマーは、水または生物学的流体に少なくとも部分的に可溶である不活性な薬学的に許容可能なポリマーである。ポリマーは、ホモポリマー（例えば、多糖類）またはコポリマー（例えば、ブロックコポリマー）を包含し得る。1 つの例では、前記固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の 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 - カルボキサミドと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート (H P M C A S)、ポリビニルピロリドン / ビニルアセタートコポリマー (P V P / V A)、ポリビニルピロリドン (P V P)、メタクリル酸 / メタクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、またはその任意の組み合わせから独立して選択される少なくとも 1 つのポリマーとを含む。別の例では、前記固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の 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 - カルボキサミドと、H P M C A S または P V P / V A とを含む。

20

30

【0218】

別の実施形態では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物 1 と H P M C A S とを含有する固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって（例えば、英国の Malvern Instruments から入手できる Malvern Mastersizer を使用して）測定して、約 5 μ m 超（例えば、約 6 μ m 超、約 7 μ m 超、約 8 μ m 超、または約 10 μ m 超）の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と H P M C A S とを含有する固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 5 μ m 超（例えば、約 6 μ m 超、約 7 μ m 超、約 8 μ m 超、または約 10 μ m 超）の平均粒径を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物 1 と H P M C A S とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 7 μ m から約 25 μ m の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と H P M C A S とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 7 μ m から約 25 μ m の平均粒径を有する。さらに別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物 1 と H P M C A S とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 10 μ m から約 35 μ m の平均粒径を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と H P M C A S とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 10 μ m から約 35 μ m の平均粒径を有する。

40

【0219】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物 1 と H P M C A S とを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約 10 μ m から約 100 μ m の平均粒径を有

50

する。

【0220】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約50 μ mから約150 μ mの平均粒径を有する。

【0221】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約100 μ mから約200 μ mの平均粒径を有する。

【0222】

例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、光散乱によって測定して、約150 μ mから約300 μ mの平均粒径を有する。

【0223】

別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約0.10g/cc以上（例えば、約0.15g/cc以上、0.17g/cc以上）のかさ密度を有する。例えば、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物であって、約0.10g/cc以上（例えば、約0.15g/cc以上、0.17g/cc以上）のかさ密度を有する固体分散物を含む、薬学的組成物。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約0.10g/ccから約0.45g/cc（例えば、約0.15g/ccから約0.42g/cc、または約0.17g/ccから約0.40g/cc）のかさ密度を有する。さらに別の例では、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約0.10g/ccから約0.45g/cc（例えば、約0.15g/ccから約0.42g/cc、または約0.17g/ccから約0.40g/cc）のかさ密度を有する。別の例では、薬学的組成物は、実質的に非晶質の化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約0.10g/ccから約0.45g/cc（例えば、約0.15g/ccから約0.42g/cc、または約0.17g/ccから約0.40g/cc）のかさ密度を有する。例えば、薬学的組成物は、非晶質化合物1とHPMCASとを含む固体分散物を含み、該固体分散物は、約0.10g/ccから約0.45g/cc（例えば、約0.15g/ccから約0.42g/cc、または約0.17g/ccから約0.40g/cc）のかさ密度を有する。

【0224】

別の固体分散物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1とHPMCASとを含み、この場合の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1は、該固体分散物の重量に対して少なくとも20重量%（例えば、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも49重量%、または少なくとも50重量%）の量で存在する。いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、HPMCASと、該固体分散物の重量に対して約20重量%から約99重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約40重量%から約90重量%、約42重量%から約88重量%、約45重量%から約85重量%、または約50重量%から約80重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とを含む。例えば、前記固体分散物は、HPMCASと、該固体分散物の重量に対して約40重量%から約60重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約42重量%から約57重量%、約45重量%から約55重量%、または約47重量%から約53重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とを含む。別の例では、前記固体分散物は、HPMCASと、該固体分散物の重量に対して約65重量%から約95重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約67重量%から約92重量%、約70重量%から約90重量%、または約72重量%から約88重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1とを含む。

10

20

30

40

50

【0225】

他の実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して80重量%以下（例えば60重量%以下、55重量%以下、または50重量%以下）のポリマー（例えば、HPMCAS）を含む。いくつかの例では、前記固体分散物は、約1重量%から約80重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約10重量%から約60重量%）のすべてを含む）のポリマー（例えば、HPMCAS）を含む。

【0226】

いくつかの固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約40重量%から約60重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約42重量%から約57重量%、約45重量%から約55重量%、または約47重量%から約53重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質の化合物1と、約60重量%から約40重量%のポリマー（例えば、HPMCAS）とを含む。別の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約40重量%から約60重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約42重量%から約57重量%、約45重量%から約55重量%、または約47重量%から約53重量%）のすべてを含む）の非晶質化合物1と、約60重量%から約40重量%のポリマー（例えば、HPMCAS）とを含む。

10

【0227】

他の固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約65重量%から約95重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約67重量%から約92重量%、約70重量%から約90重量%、または約72重量%から約88重量%）のすべてを含む）の実質的に非晶質の化合物1と、約45重量%から約5重量%のポリマー（例えば、HPMCAS）とを含む。例えば、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約65重量%から約95重量%（この中に含まれる値および範囲（例えば、約67重量%から約92重量%、約70重量%から約90重量%、または約72重量%から約88重量%）のすべてを含む）の非晶質化合物1と、約45重量%から約5重量%のポリマー（例えば、HPMCAS）とを含む。

20

【0228】

別の実施形態では、前記固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約45重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約0.45重量%から約0.55重量%のSLS、および約14.45重量%から約55.55重量%のHPMCASを含む。1つの例示的固体分散物は、該固体分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約49.5重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。別の例示的固体分散物は、約72.4重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約27.1重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。別の例示的固体分散物は、約78.8重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約19.5重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。

30

【0229】

別の例示的固体分散物は、約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、約19.5重量%のHPMCAS、および約0.5重量%のSLSを含有する。

40

【0230】

化合物1の固体分散物に加えて、本発明の薬学的組成物はまた、1つまたは複数の賦形剤、例えば充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、またはその組み合わせを含む。一部の賦形剤は1つより多くの機能を果たすことができること、例えば、一部の充填剤は甘味剤でもあり得、一部の崩壊剤は湿潤剤でもあり得る（例えば、マンニトールは、充填剤および甘味剤であり、SLSは、湿潤剤および滑沢剤である）ことに留意のこと。

【0231】

本発明に適切な充填剤は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該充填剤は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に

50

低減しない。充填剤の例には、マンニトール、ラクトース、スクロース、デキストロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、多価（polyhydric）アルコール、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、酢酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、タルク、デンプン（すなわち、ジャガイモデンプン）、アルファ化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよび炭酸カルシウムが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して少なくとも約10重量%（例えば、少なくとも約20重量%、少なくとも約25重量%、または少なくとも約27重量%）の量で少なくとも1つの充填剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約90重量%（例えば、約10重量%から約60重量%、約20重量%から約55重量%、約25重量%から約50重量%、または約27重量%から約45重量%）の充填剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して少なくとも約20重量%（例えば、少なくとも25重量%または少なくとも27重量%）のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約30重量%から約90重量%（例えば、約30重量%から約80重量%、約30重量%から約60重量%、約35重量%から約55重量%、または約40重量%から約50重量%）のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約45.1重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約80.37重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約82.5重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約82重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約79重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約79.5重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約75重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約59.28重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約43.1重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約55重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約42重量%（すなわち、約42.0重量%または約42.1重量%）マンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約57重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約57.5重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約45.5重量%のマンニトールを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約45.1重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約45重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約54.5重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約54重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約42.5重量%のマンニトールを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の約49.75重量%のマンニトールを含む。

【0232】

薬学的組成物はまた、該組成物の味を隠ぺいし、向上させるための甘味剤を含む。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の甘味剤には単糖類、二糖類および多糖類が含まれるが、これらに限定されない。適切な甘味剤の例には、天然甘味剤と人工甘味剤の両方が含まれる。例には、グルコース、スクロース、マルトース、マンノース、デキストロース、フルクトース、ラクトース、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、タガトース、グリセリン、エリトリトール、イソマルト、マルトース、スクラロース、アスパルテーム、ネオテーム、アリターム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、シクラマート（すなわち、シクラミン酸ナトリウム）、タウマチン、アセスルファムカリウム、サッカリンおよびサッカリンナトリウムが含まれ得るが、これらに限定されない。本組成物中の甘味剤の濃度は、該薬学的組成物の約0.1重量%から約5重量%（例えば、約1重量%から約5重量%、約1重量%から約3重量%、約1.5重量%から約2.5重量%）の範囲であり得る。1つの実施形態では、前記甘

味剤は、スクラロースである。別の実施形態では、薬学的組成物は、約 0.1 重量% から約 5 重量% (例えば、約 1 重量% から約 5 重量%、約 1 重量% から約 3 重量%、約 1.5 重量% から約 2.5 重量%) の濃度でスクラロースを含む。さらなる実施形態では、薬学的組成物は、約 2 重量% の濃度でスクラロースを含む。

【0233】

本発明に適切な崩壊剤は、薬学的組成物の分散を増進し、且つ薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該崩壊剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。例示的崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム (例えば、AcDiSol)、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸、デンプン、アルファ化デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンのコポリマー、クロスボリドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースおよびその誘導体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ダイズ多糖類、クレー、ゴム (すなわち、グアーゴム)、イオン交換樹脂、食物酸およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、および重炭酸ナトリウムが含まれる。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 10 重量% 以下 (例えば、約 8 重量% 以下、約 7 重量% 以下、約 6 重量% 以下、または約 5 重量% 以下) の量で崩壊剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 1 重量% から約 10 重量% (例えば、約 1.5 重量% から約 7.5 重量% または約 2.5 重量% から約 6 重量%) の崩壊剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 10 重量% 以下 (例えば、7 重量% 以下、6 重量% 以下、または 5 重量% 以下) のクロスカルメロースナトリウムを含む。いくつかの例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 0.1 % から約 10 重量% (例えば、約 0.5 重量% から約 7.5 重量% または約 1.5 重量% から約 6 重量%) の崩壊剤を含む。さらに他の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 0.5 % から約 10 重量% (例えば、約 1.5 重量% から約 7.5 重量%、約 3 重量% から約 6 重量% または約 2 重量% から約 5 重量%) の崩壊剤を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 10 重量% (例えば、約 1.5 重量% から約 7.5 重量%、約 1 重量% から約 6 重量%、約 3 重量% から約 6 重量% または約 2 重量% から約 5 重量%) のクロスカルメロースナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 3 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 4 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 4.5 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 5 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 6 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 7 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 8 重量% のクロスカルメロースナトリウムを含む。

【0234】

本発明に適切な湿潤剤および/または界面活性剤は、薬学的組成物の溶解度または湿潤性を向上させ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該湿潤剤および/または界面活性剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の湿潤剤は、1つまたは複数の界面活性剤を含む。湿潤剤/界面活性剤の例には、以下の、ラウリル硫酸ナトリウム (ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) と呼ばれる)、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ゼラチン、カゼイン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ホスファート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (例えば、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20)、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ポリオキシエチレン 20 ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、PEG 硬化ひまし油、脂肪酸のソルビタンエステル、ビタミン E もしくはトコ

10

20

30

40

50

フェロール誘導体、ビタミンE、TPGS、トコフェリルエステル、レシチン、リン脂質およびそれらの誘導体、ポロキサマー、ステアリン酸、オレイン酸、オレイルアルコール、セチルアルコール、モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、脂肪酸のグリセロールエステル（すなわち、グリセロールモノステアレート）、エチレングリコールパルミトステアレート、ポリオキシシルグリセリド、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、アルキルアリアルポリエーテルアルコール（Triton（登録商標））およびポリグリセリルオレートが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%以下（例えば、約5重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下、約0.8重量%以下、または約0.6重量%以下）の量で湿潤剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%から約0.01重量%（例えば、約5重量%から約0.05重量%または約2重量%から約0.1重量%）の湿潤剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%以下（例えば、約5重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下、約0.8重量%以下、または約0.6重量%以下）のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約0.01重量%（例えば、約3重量%から約0.01重量%または約2重量%から約0.05重量%）のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.175重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.205重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.235重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.675重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.705重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約0.735重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む。

【0235】

本発明に適切な流動促進剤は、薬学的組成物の流動性を向上させ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該流動促進剤は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。「流動促進剤」は、粒子間摩擦および凝集力を低減することによって粉体流動を促進する物質である。特定の実施形態では、前記1つまたは複数の賦形剤は、1つまたは複数の流動促進剤を含み得る。流動促進剤の例には、タルク、コロイド状シリカ（例えば、Cabosil M-5P）、沈降シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ロイシンおよびデンプンが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して5重量%以下（例えば、1.75重量%、1.25重量%以下、または1.00重量%以下）の量で流動促進剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約5重量%から約0.1重量%（例えば、約4重量%から約0.02重量%または約3重量%から約0.5重量%）の流動促進剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して5重量%以下（例えば、1.75重量%、1.25重量%以下、または1.00重量%以下）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約5重量%から約0.1重量%（例えば、約4重量%から約0.2重量%または約3重量%から約0.5重量%）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

【0236】

本発明に適切な滑沢剤は、圧縮、および圧縮した薬学的組成物のダイスからの取り出しを改善する。滑沢剤は、付着防止性または粘着防止性をさらに有してもよく、封入などの

操作を含めて本発明の様々な操作中の付着を最小にすることができ、且つ薬学的組成物の成分と適合性である（すなわち、該滑沢剤は、薬学的組成物の溶解度または生物学的活性を実質的に低減しない）。滑沢剤の例には、タルク、脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、グリセリルモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化油（すなわち、硬化植物油）、ポリエチレングリコール、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、グリセリルベヘナート、鉱油、植物油、ロイシン、安息香酸ナトリウム、またはその組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%以下（例えば、2.5重量%、2.0重量%、1.75重量%、1.5重量%以下、1.25重量%以下または約1.00重量%以下）の量で滑沢剤を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約7重量%から約0.10重量%（例えば、約6重量%から約0.15重量%または約5重量%から約0.30重量%）の滑沢剤を含む。別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して10重量%以下（例えば、2.5重量%以下、1.75重量%以下、1.5重量%以下、1.25重量%以下または1.00重量%以下）のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約10重量%から約0.10重量%（例えば、約7重量%から約0.1重量%または約5重量%から約0.30重量%）のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0237】

本発明の薬学的組成物は、必要に応じて、該組成物の視覚的訴求、味および/または香気を向上させるための1つまたは複数の着色剤、フレーバーおよび/または香料を含んでもよい。適切な着色剤、フレーバーまたは香料は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該着色剤、該フレーバーまたは該香料は、薬学的組成物の溶解度も、化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。1つの実施形態では、薬学的組成物は、着色剤、フレーバーおよび/または香料を含む。例えば、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約1重量%未満（例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満）の各任意選択的成分、すなわち着色剤、フレーバーおよび/または香料を含む。別の例では、薬学的組成物は、約1重量%未満（例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満）の着色剤を含む。さらに別の例では、薬学的組成物は、約1重量%未満（例えば、約0.75重量%未満または約0.5重量%未満）の青色着色剤（例えば、FD & C Blue #1および/またはFD & C Blue #2 Aluminum Lake、ペンシルバニア州ウェストポイントのColorcon, Inc. から市販）を含む。

【0238】

適切な着香剤には、例えば、天然フレーバー、人工フレーバーおよびその組み合わせなどの当業者に公知であるフレーバーが含まれ得る。着香剤は、薬学的組成物の成分と適合性である。すなわち、該着香剤は、薬学的組成物の化学的安定性も、物理的安定性も、生物学的活性も実質的に低減しない。着香剤は、例えば、合成フレーバーオイルならびに着香芳香剤および/または油、オレオレジン、植物、葉、花および果実などから得られる抽出物、ならびにその組み合わせから選択することができる。フレーバーオイルの非限定的な例には、ミドリハッカ油、桂皮油、ウインターグリーン油（サリチル酸メチル）、ハッカ油、チョウジ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、ニオイヒバ油、ニクズク油、オールスパイス、セージ油、メース、苦扁桃油およびカシヤ油が含まれる。適切な着香剤にはまた、例えば、人工、天然および合成花由来または果実フレーバー、例えばバニラ、エチルバニリン、柑橘油（例えば、レモン、オレンジ、タンジェリン、ライムおよびグレープフルーツ）、および果実エッセンス（例えば、リンゴ、ナシ、モモ、オレンジ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、セイヨウスモモ、パイナップルおよびアン

ズの天然および／または人工フレーバー)など、ならびにその組み合わせが含まれる。前記着香剤を液体形態で使用しても、固体形態で使用してもよく、そして、上に示したように、個々に使用しても混合物で使用してもよい。他の着香剤には、例えば、特定のアルデヒドおよびエステル、例えば、酢酸シンナミル、シンナムアルデヒド、シト랄ルジエチルアセタール、酢酸ジヒドロカルビル、ギ酸オイゲニルおよびp-メチルアニソール(amisol)など、ならびにその組み合わせが含まれ得る。

【0239】

A. 薬学的組成物の粉末製剤

いくつかの実施形態では、本発明は、変異型のヒトCFTRを有する患者を処置するために使用され得る薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、単位用量の粉末薬学的組成物をそれを必要とする患者に与えるために使用できるカプセル、サシェまたは他の容器に収容されるように製剤された上記薬学的組成物成分の粉末混合物を含むことができる。

10

【0240】

いくつかの実施形態では、前記粉末薬学的組成物または「粉末ブレンド」製剤を、患者が消費する食物に振りかけられるようにまたは患者が消費する液体に振り入れられるように製剤することができる。かかる粉末薬学的組成物は、排他的にはではないが、主として、成人用サイズの錠剤を経口摂取することができない患者またはかかる成人用サイズの錠剤もしくはその断片の嚥下が困難な患者にとって有益である。

20

【0241】

1つの実施形態では、前記粉末薬学的組成物は、固体分散物と賦形剤、例えば充填剤、甘味剤、流動促進剤、滑沢剤およびその組み合わせとを含み、該固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約30重量%から約95重量%の化合物1を含む。

【0242】

いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約45重量%から約85重量%(この中のすべての値および範囲(例えば、約50重量%、約72.4重量%、約78.8重量%、または約80重量%))を含む)の化合物1を含む。

【0243】

1つの例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約70重量%(例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%、約10重量%から約20重量%、約30重量%から約40重量%または約40重量%から約50重量%)の固体分散物(この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む)と;約25重量%から約90重量%の充填剤と;約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と;約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と;約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。または、前記粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約65重量%(例えば、約5重量%から約25重量%、約15重量%から約40重量%または約30重量%から約50重量%)の固体分散物(この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約20重量%のポリマーを含む)と;約10重量%から約90重量%の充填剤と;約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と;約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と;約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

30

40

【0244】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約60重量%(例えば、約5重量%から約55重量%、約15重量%から約50重量%または約30重量%から約50重量%)の固体分散物(この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む)と;約10重量%から約90重量%の充

50

填充剤と；約 0.1 重量% から約 5 重量% の甘味剤と；約 7 重量% から約 0.1 重量% の滑沢剤と；約 5 重量% から約 0.1 重量% の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量% から約 55 重量%（例えば、約 5 重量% から約 50 重量%、約 5 重量% から約 45 重量% または約 5 重量% から約 40 重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量% から約 90 重量% の非晶質化合物 1、および該分散物の重量に対して約 70 重量% から約 10 重量% のポリマーを含む）と；約 10 重量% から約 90 重量% の充填剤と；約 5 重量% から約 0.1 重量% の甘味剤と；約 5 重量% から約 0.1 重量% の流動促進剤と；約 7 重量% から約 0.1 重量% の滑沢剤とを含む。

【0245】

本発明の 1 つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 15 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の非晶質化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 81 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 36.8 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の非晶質化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 59.2 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0246】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 24.6 重量%（200 mg 単位用量中 24.6 mg 力価に相当する）の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 50 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 49.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 71.4 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 34 重量%（200 mg 用量中 49.2 mg 力価に相当する）の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 72.4 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 27.1 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 62 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0247】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 61.6 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 34.4

10

20

30

40

50

重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約68.7重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約27.3重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して約0.4重量%の着色剤を含むことができる。

10

【0248】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含み、該組成物は、約75mgの化合物1を含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約15重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の非晶質化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約81重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1重量%のステアリン酸マグネシウムとを含み、該組成物は、約50mgの化合物1を含む。

20

【0249】

B. 薬学的組成物の圧縮製剤

本発明の別の態様は、顆粒、ペレット、粒子、ミニ錠剤およびスプリンクルなどに製剤または圧縮された薬学的組成物を含む、固体投薬形態および単位投薬形態を提供する。前記固体投薬形態および単位投薬形態は、粉末薬学的組成物の圧縮薬学的組成物への圧縮を促進するためにならびにその圧縮粉末の崩壊および溶解を促進するために1つまたは複数の機能性賦形剤、例えば崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、充填剤および/または湿潤剤を添加した、上記の圧縮粉末薬学的組成物を含む。前記圧縮薬学的組成物（固体投与形態）、例えば顆粒、ペレット、粒子およびミニ錠剤などを、1つまたは複数のかかる固体投薬形態を含有する単位投薬形態（例えば錠剤、カプセル、パウチ、サシェ、ボトルおよびプリスターパック）に製剤することができる。各単位投薬形態に必要な固体投薬形態の数は、各固体投薬形態（例えば、各顆粒、ペレットまたはミニ錠剤）中の化合物1の濃度、その単位投薬形態のサイズ（例えば、カプセル内腔容積）、およびその単位投薬形態に必要とされる化合物1の必要最終量に依存することとなる。単に例示のみを目的として、単位投薬形態（例えば、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパック）が約75mgの最終用量を必要とし、各ミニ錠剤の重量が約7mgであり、各ミニ錠剤が約2.6mgの化合物1を含有する場合には、各カプセルは、約29個のミニ錠剤を含有することができる。単位投薬形態が約75mgの最終用量を必要とし、各ミニ錠剤の重量が約7mgであり、各ミニ錠剤が約2mgの化合物1を含有する場合には、各カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックは、約39個のミニ錠剤を含有することができる。単位投薬形態が約75mgの最終用量を必要とし、各ミニ錠剤の重量が約7mgであり、各ミニ錠剤が約0.84mgの化合物1を含有する場合には、各カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックは、約90個のミニ錠剤を含有することができる。単位投薬形態が約150mgの最終用量

30

40

50

50

7 mg である場合には、各カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックは、約 10 個のミニ錠剤を含有することができる。単位投薬形態が約 150 mg の最終用量を必要とし、各ミニ錠剤が約 10 mg の化合物 1 を含有し、各ミニ錠剤の重量が約 26.7 mg または 35.7 mg である場合には、各カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックは、約 15 個のミニ錠剤を含有することができる。各固体投薬形態の化合物 1 の量は、固体分散物中の化合物 1 の量、圧縮投薬形態の固体分散物の量、圧縮投薬形態の重量、および必要とされる様々な賦形剤成分の化学的比に依存する。

【0250】

いくつかの実施形態では、前記圧縮製剤は、すべての寸法において、サイズが約 1 mm から約 5 mm (例えば、2 mm または 4 mm) である。いくつかの実施形態では、前記圧縮製剤は、不規則な形状を含む任意の形状の顆粒であって、すべての寸法において、サイズが約 1 mm から約 5 mm (例えば、2 mm または 4 mm) である顆粒を含む。例えば、球形顆粒は、約 1 mm から約 5 mm の範囲 (例えば、2 mm または 4 mm) の直径を有する。楕円形顆粒は、約 1 mm から約 5 mm の範囲 (例えば、2 mm または 4 mm) の長さ、および約 1 mm から約 5 mm の範囲 (例えば、2 mm または 4 mm) の直径を有する。ミニ錠剤は、円柱形状を有し、且つ約 1 mm から約 5 mm の範囲 (例えば、2 mm または 4 mm) の直径および約 1 mm から約 5 mm の範囲 (例えば、2 mm または 4 mm) の長さまたは厚みを有することができる。前記圧縮製剤の幾何形状に関して制約はなく、本発明の薬学的組成物の粉末混合物を様々な圧縮固体投薬形態に圧縮するために使用される工具 (すなわち、ダイスおよびパンチ) の幾何形状によってのみ限定される。

【0251】

単に例示のみを目的として、約 2 mm の直径および約 2 mm の長さを有するミニ錠剤を使用して本実施形態を例示する。1 つの薬学的組成物を含むミニ錠剤のバッチを、約 1 mg から約 150 mg の化合物 1、または約 10 mg から約 150 mg、または約 15 mg から約 150 mg の化合物 1 を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパック (単位用量) に製剤する。前記カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックを構成するために使用されるミニ錠剤の数は、1 カプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはプリスターパックにつき、ミニ錠剤 1 個から 200 個まで (例えば 1 個から 150 個まで、1 から 100 個まで、1 個から 50 個まで、1 個から 30 個まで) 変わり得る。下の実施例において例示する各ミニ錠剤バッチは、圧縮粉末薬学的組成物を含み、該組成物は、化合物 1 の固体分散物 (該固体分散物はポリマーを含む)、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む。異なる圧縮薬学的組成物バッチは、同じもしくは異なる量の化合物 1、および / または異なる量の賦形剤を含み得る。

【0252】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、HPMCA S を含む) の固体分散物;
- b) 充填剤;
- c) 甘味剤;
- d) 崩壊剤;
- e) 湿潤剤;
- f) 流動促進剤; および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 1 mg から約 150 mg の範囲の量の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0253】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、HPMCA

Sを含む)の固体分散物；
b) 充填剤；
c) 甘味剤；
d) 崩壊剤；
e) 湿潤剤；
f) 流動促進剤；および
g) 滑沢剤

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約5mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

10

【0254】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
b) 充填剤；
c) 甘味剤；
d) 崩壊剤；
e) 湿潤剤；
f) 流動促進剤；および
g) 滑沢剤

20

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約10mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0255】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
b) 充填剤；
c) 甘味剤；
d) 崩壊剤；
e) 湿潤剤；
f) 流動促進剤；および
g) 滑沢剤

30

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約15mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0256】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
b) 充填剤；
c) 甘味剤；
d) 崩壊剤；
e) 湿潤剤；
f) 流動促進剤；および
g) 滑沢剤

40

を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約20mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0257】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ

50

ニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

10

【0258】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

20

【0259】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

30

【0260】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

40

50

【0261】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該単位投薬形態は、約75mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位投薬形態は、約100mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0263】

いくつかの実施形態では、本発明は、単位投薬形態での1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を提供し、この場合の各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

30

を含み、該単位投薬形態は、約150mgの実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0264】

40

1つの例示的圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約70重量%（例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%または約30重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約1重量%から約10重量%の崩壊剤と；約3重量%から約0.01重量%の湿潤剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。または前記圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約65重量%（例えば、約5重量%から約25重量%、約15重量%から約40重量%または約30重量%から約50重量%

50

%) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量 % から約 90 重量 % の非晶質化合物 1、および該分散物の重量に対して約 70 重量 % から約 10 重量 % のポリマーを含む) と ; 約 10 重量 % から約 90 重量 % の充填剤と ; 約 1 重量 % から約 10 重量 % の崩壊剤と ; 約 3 重量 % から約 0.01 重量 % の湿潤剤と ; 約 0.1 重量 % から約 5 重量 % の甘味剤と ; 約 5 重量 % から約 0.1 重量 % の流動促進剤と ; 約 7 重量 % から約 0.1 重量 % の滑沢剤とを含む。

【 0265 】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量 % から約 60 重量 % (例えば、約 5 重量 % から約 55 重量 %、約 15 重量 % から約 50 重量 % または約 30 重量 % から約 50 重量 %) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量 % から約 90 重量 % の実質的に非晶質の化合物 1、および該分散物の重量に対して約 70 重量 % から約 10 重量 % のポリマーを含む) と ; 約 10 重量 % から約 90 重量 % の充填剤と ; 約 1 重量 % から約 10 重量 % の崩壊剤と ; 約 0.1 重量 % から約 5 重量 % の甘味剤と ; 約 7 重量 % から約 0.1 重量 % の滑沢剤と ; 約 0.01 重量 % から約 3 重量 % の湿潤剤と ; 約 5 重量 % から約 0.1 重量 % の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約 5 重量 % から約 70 重量 % (例えば、約 5 重量 % から約 65 重量 %、約 5 重量 % から約 50 重量 % または約 30 重量 % から約 50 重量 %) の固体分散物 (この固体分散物は、該分散物の重量に対して約 40 重量 % から約 90 重量 % の非晶質化合物 1、および該分散物の重量に対して約 60 重量 % から約 10 重量 % のポリマーを含む) と ; 約 10 重量 % から約 90 重量 % の充填剤と ; 約 1 重量 % から約 10 重量 % の崩壊剤と ; 約 5 重量 % から約 0.1 重量 % の甘味剤と ; 約 3 重量 % から約 0.01 重量 % の湿潤剤と ; 約 5 重量 % から約 0.1 重量 % の流動促進剤と ; 約 7 重量 % から約 0.1 重量 % の滑沢剤とを含む。

【 0266 】

本発明の 1 つの薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量 % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量 % の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS を含む) と ; 該組成物の重量に対して約 45.1 重量 % のマンニトールと ; 該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと ; 該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと ; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS と ; 該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と ; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【 0267 】

本発明の別の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 24.6 重量 % (200 mg 単位に対して 24.6 mg 力価に相当する) の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 50 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 49.5 重量 % の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS を含む) と ; 該組成物の重量に対して約 67.4 重量 % のマンニトールと ; 該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと ; 該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと ; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS と ; 該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と ; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【 0268 】

別の実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 35 重量 % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 72.4 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 27.1 重量 % の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS を含む) と ; 該組成物の重量に対して約 54 重量 % のマンニトールと ; 該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと ; 該組成物の重量に対して約 6 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと ; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量 % の SLS と ; 該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド

状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【 0 2 6 9 】

いくつかの実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 6 1 . 6 重量 % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 8 0 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 3 0 . 4 重量 % のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S と；該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。

10

【 0 2 7 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 6 8 . 7 重量 % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 8 0 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 2 3 . 3 重量 % のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S と；該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の圧縮薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して 0 . 4 重量 % の着色剤を含むことができる。

20

【 0 2 7 1 】

本発明のなおさらなる圧縮薬学的組成物において、該薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 3 4 重量 % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 8 0 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 5 8 重量 % のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S と；該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。

30

【 0 2 7 2 】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、2 5 ~ 3 0 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 7 5 m g の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、2 5 ~ 3 0 個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 5 0 m g、約 4 0 m g、約 3 0 m g、約 2 5 m g、約 2 0 m g、約 1 5 m g、約 1 0 m g または約 5 m g の化合物 1 を含有することができる。

40

【 0 2 7 3 】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、5 ~ 3 0 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 7 5 m g の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、5 ~ 3 0 個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約 5 0 m g、約 4 0 m g、約 3 0 m g、約 2 5 m g、約 2 0 m g、約 1 5 m g、約 1 0 m g または約 5 m g の化合物 1 を含有することができる。

【 0 2 7 4 】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、1 ~ 3 0 個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて 5 0 m g の化合物 1 を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセ

50

ル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、1～30個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約75mg、約50mg、約40mg、約30mg、約25mg、約20mg、約15mg、約10mgまたは約5mgの化合物1を含有することができる。

【0275】

特定の実施形態では、前記圧縮薬学的組成物は、約1～50（例えば、約27から約32）または約35から約42）個のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は合せて75mgの化合物1を含有し、該ミニ錠剤はさらに単位用量、例えばカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックに製剤され得る。他の実施形態では、1～30（例えば、約25、約20、約19、約15、約12、約10、約9、約8、約7、約6、約5、約4、約3、約2または約1）個のミニ錠剤を含有するカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックを含む単位用量は、約50mg、約40mg、約30mg、約25mg、約20mg、約15mg、約10mgまたは約5mgの化合物1を含有することができる。

10

【0276】

本発明のなおさらなる薬学的組成物では、ミニ錠剤圧縮薬学的組成物は、約0.5MPaから約4MPaの平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む前記圧縮薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。特定の実施形態では、単位用量に製剤された前記圧縮薬学的組成物は、75mgの化合物1を有する。

20

【0277】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、3.14MPaの初期平均引張り強さを有するミニ錠剤圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約49.3重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約42.7重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセル、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックは、50mgの化合物1を含有する。

30

40

【0278】

本発明のさらに別の圧縮薬学的組成物では、3.1MPaの初期平均引張り強さを有するミニ錠剤薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約67.4重量%のマニトールと；約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1個のミニ錠剤または複

50

数のミニ錠剤が充填されたカプセルを含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。

【0279】

他の態様では、本発明のミニ錠剤薬学的組成物は、必要に応じて着色剤コーティングを含む。この態様のいくつかの実施形態では、ミニ錠剤形の固体投薬形態は、青色 O P A D R Y (登録商標) I I コーティングを含む。特定の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤の薬学的組成物を含有するカプセルは、25 mg の化合物 1 を含有する。

【0280】

いくつかの実施形態では、20 ~ 40 個のミニ錠剤を含有するカプセルは、約 75 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記ミニ錠剤薬学的組成物は、必要に応じてさらに着色剤コーティングおよび / またはワックスコーティングを含むことができる。いくつかの実施形態では、カプセルに収容された 20 ~ 40 個のミニ錠剤を含む薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。

【0281】

本発明の別の圧縮薬学的組成物において、本明細書に開示する方法で生成されたミニ錠剤は、2.1 MPa と 4.0 MPa の間の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約 61.6 重量 % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量 % の実質的に非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量 % の S L S を含む) と ; 該組成物の重量に対して約 30.4 重量 % のマンニトールと ; 該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと ; 該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと ; 該組成物の重量に対して約 0.1 重量 % の S L S と ; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と ; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、100 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、単位投薬形態 (例えば、カプセル) は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤 (例えば約 20 から約 50 個のミニ錠剤) を含む。いくつかの実施形態では、39 個のミニ錠剤を含有するカプセルは、150 mg の化合物 1 を含有する。

【0282】

本発明の別の薬学的組成物では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 34.1 重量 % の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量 % の S L S を含む) と ; 該組成物の重量に対して約 57.9 重量 % のマンニトールと ; 該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと ; 該組成物の重量に対して約 3 重量 % のクロスカルメロースナトリウムと ; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量 % の S L S と ; 該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と ; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的ミニ錠剤は、1.91 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、ミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、1.72 mg の化合物 1 を含有する。

【0283】

本発明の 1 個または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物をカプセル形態に加工できること、または経口投与のためにサシェに充填できること、または経口もしくは I V 投与のために水性溶媒 (例えば、D I 水もしくは生理食塩水) で再構成することができることにも留意のこと。好ましくは、本明細書中に記載のミニ錠剤薬学的組成物を製剤し、カプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1 個または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物は、パウチ、サシェ、ボトルまたはブリストアパックの中にあり得る。

【0284】

本発明の別の態様は、1 ~ 200 個のミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、C F 増強物質 A P I (例えば、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 - オキシキノリン - 3 - カルボキサ

10

20

30

40

50

ミドの固体分散物)および他の賦形剤(例えば、充填剤、崩壊剤、甘味剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ)(これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される)を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が、約30分で少なくとも約50%(例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%)溶解するものである薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API(例えば、化合物1の固体分散物)および他の賦形剤(例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ)(これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される)を含む約29個のミニ錠剤を含むカプセルからなり、いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、約30分で約50%から約100%(例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%)溶解する。別の例では、薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルからなり、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該カプセルの内容物は、約30分で少なくとも約50%(例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%)溶解する。さらに別の例では、薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルからなり、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含み、該カプセルの内容物は、約30分で約50%から約100%(例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%)溶解する。

10

20

30

40

50

【0285】

1つの実施形態では、カプセルは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約15mg(例えば、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、または少なくとも約50mg)の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とHPMCASポリマーとSLSとを含む固体分散物を含む。別の実施形態では、カプセルは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約15mg(例えば、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、少なくとも約50mg、少なくとも約75mg、少なくとも約100mg、または少なくとも約150mg)の実質的に非晶質または非晶質の化合物1とHPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。

【0286】

溶解は、約37℃の温度でpH6.8の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液に溶解させた0.5%または0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を含む標準的なUSP II型装置で測定することができる。凝集体中に75mg(0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを使用)または150mg(0.7%ラウリル硫酸ナトリウムを使用)の化合物1を含有する複数のミニ錠剤の前記溶解媒質への溶解を記録することによって、ミニ錠剤の溶解を判定する。個々のミニ錠剤は、複数のものの溶解より低い溶解か、それと等価の溶解か、またはそれより高い溶解を示し得るが、それぞれの個別のミニ錠剤の平均溶解は、複数のものの平均溶解と同様である。

【0287】

本発明のもう1つの態様は、CF増強物質API(例えば、化合物1の固体分散物)および他の賦形剤(例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ)(これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される)を含むミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が約0.5MPaから約4MPaの範囲、例えば、少なくとも約0.5MPa、少なくとも約1MPaまたは少なくとも約2MPaの平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API(例えば、化合物1の固体分散物)および他の賦形剤(例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動

促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ) (これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される) を含むミニ錠剤からなり、該ミニ錠剤は、約 0.5 MPa から約 4 MPa の範囲、例えば、少なくとも約 0.5 MPa、少なくとも約 1 MPa または少なくとも約 2 MPa の平均引張り強さを有する。

【0288】

本発明のなおさらなる薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約 0.5 MPa から約 4.1 MPa (例えば、約 0.5 MPa から約 4 MPa、約 0.5 MPa から約 3 MPa、約 0.75 MPa から約 3 MPa、約 1 MPa から約 2 MPa、約 1 MPa から約 1.5 MPa または約 2.1 から約 4.05 MPa) の範囲の平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約 46.7 重量%の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 78.8 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 20.7 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む) と; 該組成物の重量に対して約 45.1 重量%のマンニトールと; 該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと; 該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と; 該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1 個または複数のミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。

10

【0289】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約 0.5 MPa から約 4.1 MPa (例えば、約 0.5 MPa から約 4 MPa、約 0.5 MPa から約 3 MPa、約 0.75 MPa から約 3 MPa、約 1 MPa から約 2 MPa、約 1 MPa から約 1.5 MPa または約 3.14 MPa) の範囲の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約 49.3 重量%の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 50 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 49.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む) と; 該組成物の重量に対して約 42.7 重量%のマンニトールと; 該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと; 該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と; 該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセルは、50 mg の化合物 1 を含有する。

20

30

【0290】

本発明のさらに別の薬学的組成物では、ミニ錠剤薬学的組成物は、約 0.5 MPa から約 4.1 MPa (例えば、約 0.5 MPa から約 4 MPa、約 0.5 MPa から約 3 MPa、約 0.75 MPa から約 3 MPa、約 1 MPa から約 2 MPa、約 1 MPa から約 1.5 MPa または約 3.1 MPa) の範囲の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約 24.6 重量%の固体分散物 (該分散物は、該分散物の重量に対して約 50 重量%の実質的に非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 49.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む) と; 該組成物の重量に対して約 67.4 重量%のマンニトールと; 約 2 重量%のスクラロースと; 該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと; 該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と; 該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と; 該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が充填されたカプセルを含む薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。特定の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤の薬学的組成物を含有するカプセルは、25 mg の化合物 1 を含有する。

40

【0291】

本発明の別の薬学的組成物では、ミニ錠剤組成物は、2.1 MPa から 4.0 MPa の

50

間の初期平均引張り強さを有し、且つ該組成物の重量に対して約 61.6 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 30.4 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、100 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（例えば約 20 から 50 個のミニ錠剤、例えば 43 個のミニ錠剤）を含む圧縮薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、20～40 個のミニ錠剤を含有するカプセルは、約 75 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、カプセル内に収容された 20～40 個のミニ錠剤を含む前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。

【0293】

本発明のなおいっそうさらなる薬学的組成物では、圧縮薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 34 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 58 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。特定の実施形態では、25～30（例えば、約 26）個のミニ錠剤を含有するカプセルを含む前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、20～30 個のミニ錠剤を含有するカプセルを含む前記薬学的組成物は、25、15 または 10 mg の化合物 1 を含有する。

20

【0294】

本発明の別の薬学的組成物では、薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 34.1 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 57.9 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 3 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.5 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記圧縮ミニ錠剤は、1.91 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記ミニ錠剤は、1.72 mg の化合物 1 を含有する。

30

40

【0295】

本発明の 1 個または複数のミニ錠剤を含む圧縮薬学的組成物を含む単位投薬形態を、経口投与のために錠剤形態、カプセル形態に加工することもしくはサシェ、パウチおよびボトルなどに充填することができるか、または経口もしくは IV 投与のために水性溶媒（例えば、DI 水もしくは生理食塩水）で再構成することができることにも留意のこと。また、経口投与のために、前記単位投薬形態を食物媒質（food media）（例えばアップルソース、粉ミルク、湧水、プレーンヨーグルト、アイスクリーム、ベビーフード、イチゴジャム、ライスプディングまたはチョコレートプディング）で投与することができる。好ましくは、本明細書中に記載のミニ錠剤圧縮薬学的組成物を製剤し、カプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤

50

を含む薬学的組成物がパウチ、サシェ、ボトルまたはブリストアパックの中にあり得る。

【0296】

本発明の別の態様は、20～50個のミニ錠剤からなる圧縮薬学的組成物であって、各ミニ錠剤が、CF増強物質API（例えば、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-カルボキサミドの固体分散物）および他の賦形剤（例えば、充填剤、崩壊剤、甘味剤、湿潤剤、流動促進剤、滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤が、約30分で少なくとも約50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%）溶解するものである圧縮薬学的組成物を提供する。1つの例では、薬学的組成物は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む約29個のミニ錠剤を含有するカプセルからなり、いくつかの実施形態では、該ミニ錠剤は、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。別の例では、前記薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルであって、各ミニ錠剤が、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含むものであるカプセルからなり、該カプセルの内容物は、約30分で少なくとも50%（例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%）溶解する。さらに別の例では、前記薬学的組成物は、約29個のミニ錠剤を含むカプセルであって、各ミニ錠剤が、実質的に非晶質または非晶質の化合物1およびHPMCASを含む固体分散物と充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤を含むものであるカプセルからなり、該カプセル中に収容されたミニ錠剤は、全体として、約30分で約50%から約100%（例えば、約55%から約95%、約60%から約90%または約70%から約80%）溶解する。

10

20

【0297】

1つの実施形態において、単位投薬形態は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約5mg（例えば、少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、または少なくとも約50mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1と、HPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。別の実施形態において、カプセルは1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤は、少なくとも約10mg（例えば、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約40mg、少なくとも約50mg、少なくとも約75mg、少なくとも約100mg、または少なくとも約150mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物1と、HPMCASとSLSとを含む固体分散物を含む。

30

【0298】

溶解は、約37℃の温度でpH6.8の900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液に溶解させた0.5%または0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を含む標準的なUSP II型装置で測定することができる。凝集体中に75mg（0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）または150mg（0.7%ラウリル硫酸ナトリウムを使用）の化合物1を含有する複数のミニ錠剤の前記溶解媒質への溶解を記録することによって、ミニ錠剤の溶解を判定する。個々のミニ錠剤は、前記複数のものの溶解より低い溶解か、それと等価の溶解か、またはそれより高い溶解を示し得るが、それぞれ個別のミニ錠剤の平均溶解は、複数のものの平均溶解と同様である。

40

【0299】

本発明のもう1つの態様は、CF増強物質API（例えば、化合物1の固体分散物）お

50

よび他の賦形剤（例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなる薬学的組成物であって、該ミニ錠剤が約 0.5 MPa から約 4 MPa の範囲、例えば、少なくとも約 0.5 MPa、少なくとも約 1 MPa または少なくとも約 2 MPa の平均引張り強さを有するものである薬学的組成物を提供する。1 つの例では、前記薬学的組成物は、CF 増強物質 API（例えば、化合物 1 の固体分散物）および他の賦形剤（例えば、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤、またはその任意の組み合わせ）（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含むミニ錠剤からなり、該ミニ錠剤は、約 0.5 MPa から約 4 MPa の範囲、例えば、少なくとも約 0.5 MPa、少なくとも約 1 MPa または少なくとも約 2 MPa の平均引張り強さを有する。

10

【0300】

III. 薬学的組成物の生成方法

本発明の別の態様は、薬学的組成物の生成方法を提供し、この方法は、実質的に非晶質または非晶質の 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 - カルボキサミドの固体分散物と充填剤と甘味剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤との混合物を提供する工程、および前記混合物をミニ錠剤に圧縮する工程を含む。いくつかの実施形態では、前記ミニ錠剤は、約 30 分で少なくとも約 50 % 溶解する。いくつかのさらなる実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数（例えば、少なくとも 2 個、少なくとも 4 個、少なくとも 10 個、少なくとも 15 個、少なくとも 20 個、少なくとも 25 個）のミニ錠剤は、全体として、約 30 分で少なくとも約 50 % 溶解する。

20

【0301】

この混合物の各成分は、上で説明され、そして以下の実施例において説明される。さらに、前記混合物は、上で説明され、そして以下の実施例において説明される任意選択的添加物、例えば 1 つもしくは複数の着色剤、1 つもしくは複数のフレーバー、および / または 1 つもしくは複数の香料を含むことができる。前記混合物中のこれらの成分（およびあらゆる任意選択的添加物）の各々の相対濃度（例えば、重量 %）はまた、上で示されており、そして以下の実施例において示す。前記混合物を構成する成分は、逐次的に提供されても、添加の任意の組み合わせで提供されてもよく、前記成分または成分の組み合わせは、任意の順序で提供されてもよい。1 つの実施形態では、滑沢剤または滑沢剤の割当分が、圧縮前に前記混合物に添加される最後の成分である。

30

【0302】

別の実施形態では、薬学的組成物の生成方法は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物と充填剤と甘味剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤との混合物を提供する工程、前記混合物が実質的に均一になるまで前記混合物を混合する工程、および上で説明され、そして以下の実施例において説明されるような固体投薬形態に前記混合物を圧縮する工程を含む。または、薬学的組成物の生成方法は、非晶質化合物 1 の固体分散物と充填剤と甘味剤と崩壊剤と湿潤剤と流動促進剤と滑沢剤の混合物を提供する工程、前記混合物が実質的に均一になるまで前記混合物を混合する工程、および上で説明されたか、以下の実施例において説明されるミニ錠剤に前記混合物を圧縮する工程を含む。例えば、手作業による混合、ミキサー、ブレンダー、またはその任意の組み合わせなどを利用する、攪拌、ブレンダーまたは振盪などによって、前記混合物を混合する。成分または成分の組み合わせを逐次的に添加する場合、混合は、連続する添加と添加の間、成分添加の間ずっと連続的に、成分もしくは成分の組み合わせ全ての添加後、またはその任意の組み合わせで行うことができる。加えて、各混合工程の前または後に、適切なサイズのメッシュスクリーンに前記成分もしくはブレンダーを通すことによってさらに篩にかけることができるか、または適切なスクリーンサイズを有するミルを使用して塊を崩すことができる。混合物が実質的に均一な組成になるまで、その混合物を混合する。前記混合物 / 粉末ブレンドを、適切な剤形またはパッケージにさらに充填することができる。すなわち、前記混合物 / 粉末ブレンドを、投与

40

50

のためにパウチ、サシェ、ボトルなどに封入または充填することができる。前記粉末ブレンドをさらに顆粒またはペレットまたはミニ錠剤などに加工することもできる。適切な造粒法（例えば乾式造粒（スラッグングまたはローラーコンパクション）、高剪断湿式造粒、二軸スクリー造粒、流動床造粒、押出・球状化、溶融押出、噴霧乾燥など）を用い、必要に応じて、前記混合物または前記混合物の一部（製剤成分のうちのいくつか）を造粒することができる。顆粒を必要に応じてさらなる成分とブレンドし、錠剤およびミニ錠剤などに圧縮するかまたはカプセル、サシェなどに充填することができる。顆粒、ペレットおよびミニ錠剤などを、投与のために適切な単位投薬形態もしくはパッケージに充填することもできる、すなわち、顆粒、ペレットおよびミニ錠剤などを、パウチ、サシェ、ボトルなどに封入もしくは充填することができるか、または必要に応じてさらなる成分とともにさらに加工し、錠剤およびトローチなどに圧縮することができる。固体分散物、流動促進剤、甘味剤および湿潤剤のブレンド工程中、且つ充填剤および崩壊剤の添加前に、滑沢剤の一部を添加することにより、ミニ錠剤生成のために準備したロータリー式錠剤成形機内での薬学的組成物のブレンド、塊を崩すこと、および圧縮などの加工中の表面への固体分散物損失が改善される結果となることが判明した。1つの実施形態での本発明の薬学的組成物の生産方法を図1に略図で示す。他の実施形態では、本発明のミニ錠剤を以下の工程に従って作製することができる：

- a) 実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1およびポリマー（該ポリマーは、H P M C A S、P V P / V Aまたはその組み合わせを含む）の固体分散物と流動促進剤、甘味剤および湿潤剤を混合して、第1の混合物を形成する工程；
- b) 前記第1の混合物をスクリーニングする工程；
- c) スクリーニングされた第1の混合物をスクリーニングされた滑沢剤の20%とブレンドして、第1のブレンド混合物を形成する工程；
- d) スクリーニングされた充填剤およびスクリーニングされた崩壊剤を前記第1のブレンド混合物とブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する工程；
- e) 前記第2のブレンド混合物の塊を崩して均一混合物を形成する工程；
- f) 前記スクリーニングされた滑沢剤の80%と前記均一混合物を混合して、圧縮用混合物を形成する工程；および
- g) 前記圧縮用混合物を圧縮して、ミニ錠剤を形成する工程。

【0303】

1つの実施形態では、前記混合物は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が粉末形態で提供される（例えば、光散乱によって測定して、 $250\mu\text{m}$ 以下（例えば、 $150\mu\text{m}$ 以下、 $100\mu\text{m}$ 以下、 $50\mu\text{m}$ 以下、 $45\mu\text{m}$ 以下、 $40\mu\text{m}$ 以下、または $35\mu\text{m}$ 以下）の平均径を有する粒子として提供される）。例えば、前記混合物は、非晶質化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が粉末形態で提供される（例えば、光散乱によって測定して、 $250\mu\text{m}$ 以下（例えば、 $150\mu\text{m}$ 以下、 $100\mu\text{m}$ 以下、 $50\mu\text{m}$ 以下、 $45\mu\text{m}$ 以下、 $40\mu\text{m}$ 以下、または $35\mu\text{m}$ 以下）の平均径を有する粒子として提供される）。

【0304】

別の実施形態では、前記混合物は、実質的に非晶質の化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々が実質的に水を含まない。前記各成分は、該成分の重量に対して6重量%未満（例えば、2重量%未満、1重量%未満、0.75重量%未満、0.5重量%未満、または0.25重量%未満）の水を含む。例えば、前記混合物は、非晶質化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、これらの成分の各々は、実質的に水を含まない。

【0305】

別の実施形態では、前記圧縮用混合物を型（例えば、圧縮ダイス）に充填し、その圧縮

用混合物に加圧することによって、ミニ錠剤への前記混合物の圧縮を果たす。この圧縮を、ダイスおよび適切なサイズのパンチを使用してプレスまたは他の同様の装置、例えばロータリー式錠剤成形機で果たすこともできる。型内の圧縮用混合物への加圧を、各圧縮中に同じ圧力を使用してまたは圧縮中に異なる圧力を使用して繰り返すことができることに留意のこと。別の例では、固体投薬形態（例えば、顆粒、ペレット、造形粒子またはミニ錠剤、固体投薬形態）を形成するのに十分な圧力を使用して、前記圧縮用混合物を圧縮することができる。いくつかの実施形態では、2 mm円柱形ミニ錠剤（1ミニ錠剤あたり7 mg）を生成するために使用できる、19臼杵を有する、Kikusui Americaから市販されているロータリー式錠剤成形プレス（Model Virgo）を、本方法のために使用することができる。例えば、適切な工具（圧縮機のダイスおよびパンチ）を使用して圧縮用混合物を圧縮して、約0.5 MPaと約4 MPaの間の平均引張り強さを有する2 mm円柱形ミニ錠剤を生成する。

10

20

30

40

50

【0306】

IV. 薬学的製剤の投与

別の態様では、本発明はまた、患者の疾患を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含み、前記疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、脾炎、脾機能不全、先天性両側精管欠損症（CBAVD）に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性脾炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-繊維素溶解欠乏症（例えば、プロテインC欠乏症など）、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症（例えば、家族性高コレステロール血症など）、1型カイロミクロン血症、無リボタンパク質血症、リソソーム蓄積症（例えば、I細胞病/偽ハラーなど）、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャーII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症（DI）、骨端軟骨性DI、腎性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルツバッヒャー病、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病など）、いくつかのポリグルタミン神経障害（例えば、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral pallidoluysian）、および筋緊張性ジストロフィなど）、ならびに海綿状脳症（例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング欠損による）など）、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、眼乾燥疾患、シェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、骨治癒および骨成長（骨修復、骨再生、骨吸収低減および骨沈着増加を含む）、ゴーラム症候群、塩素チャンネル病（例えば、先天性筋強直症（トムソン型およびベッカー型）、パーター症候群III型、デント病、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、および原発性線毛ジスキネジア（PCD）など）、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害を示す用語（内蔵逆位を伴うPCD（カルタゲナー症候群としても公知）、内蔵逆位を伴わないPCD、および毛様体無形成を含む）から選択される方法を提供する。

【0307】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者（例えば小児患者）の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。本発明の薬学的組成物は、小児患者の処置用に限定されず、本明細書に提供する製剤は、錠剤形態のそれらの医薬品の嚥下が困難な患者、または食物もしくは液体と混合した薬物の摂取を勧められている患者にも適している。これらの患者の一部は、典型的に、摂取のために薬学的組成物を単位投薬形態から食物または液体媒質に移す。

【0308】

特定の実施形態では、前記患者は、変異型のヒトCFTRを有する。他の実施形態では、前記患者は、以下の、ヒトCFTRの F508、R117HおよびG551Dという変異の1つまたは複数を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの F508変異を含む患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの G551D変異を含む患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の薬学的組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの F508変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの F508変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの G551D変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの G551D変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

10

20

【0309】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症を処置するかまたはその重症度を低減することを含み、この方法は、圧縮薬学的組成物、または粉末組成物を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、1mgから約150mgの化合物1を含む粉末薬学的組成物を含有するカプセルを前記患者に投与する。

【0310】

いくつかの実施形態では、前記組成物は、固体分散物と賦形剤、例えば充填剤、甘味剤、流動促進剤、滑沢剤、およびその組み合わせを含む粉末薬学的組成物を含むことができ、該固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約30重量%から約95重量%の化合物1を含む。

30

【0311】

いくつかの実施形態では、前記固体分散物は、該分散物およびポリマーの重量に対して約45重量%から約85重量%（この中のすべての値および範囲を含む）（例えば、約50重量%、約72.4重量%、約78.8重量%、または約80重量%）の化合物1を含む。

【0312】

1つの例示的薬学的組成物は、該組成物に対して、約5重量%から約70重量%（例えば、約5重量%から約65重量%、約5重量%から約50重量%、または約30重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約90重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。または前記粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約65重量%（例えば、約5重量%から約25重量%、約15重量%から約40重量%、または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約20重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

40

50

【0313】

別の例示的薬学的組成物は、該組成物の重量に対して、約5重量%から約60重量%（例えば、約5重量%から約55重量%、約15重量%から約50重量%、または約30重量%から約50重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の実質的に非晶質の化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約0.1重量%から約5重量%の甘味剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤とを含む。または前記薬学的組成物は、該組成物に対して、約5重量%から約55重量%（例えば、約5重量%から約50重量%、約5重量%から約45重量%、または約5重量%から約40重量%）の固体分散物（この固体分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約90重量%の非晶質化合物1、および該分散物の重量に対して約70重量%から約10重量%のポリマーを含む）と；約10重量%から約90重量%の充填剤と；約5重量%から約0.1重量%の甘味剤と；約5重量%から約0.1重量%の流動促進剤と；約7重量%から約0.1重量%の滑沢剤とを含む。

10

【0314】

本発明の1つの粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約15.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約80.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

20

【0315】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約24.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約50重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約49.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約71.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約34重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約72.4重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約27.1重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約62重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

30

40

【0316】

本発明の別の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約61.6重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約34.4重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成

50

物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 0 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。または本発明の粉末薬学的組成物は、該組成物の重量に対して約 6 8 . 7 重量 % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 8 0 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 1 9 . 5 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 5 重量 % の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 2 7 . 3 重量 % のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量 % のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1 . 0 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。必要に応じて、上述の薬学的組成物はまた、該組成物の重量に対して約 0 . 4 重量 % の着色剤を含むことができる。

10

【 0 3 1 7 】

なおさらなる実施形態では、薬学的組成物は、1 ~ 2 0 0 個のミニ錠剤（例えば、約 1 から 5 0 個または約 2 5 から 3 5 個のミニ錠剤）を含む。前記薬学的組成物の各ミニ錠剤は、該組成物の重量に対して約 2 0 重量 % から約 7 0 重量 % の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 3 0 重量 % から約 8 5 重量 % の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 7 0 重量 % から約 1 4 重量 % の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0 . 4 5 重量 % から約 0 . 5 5 重量 % の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 2 2 重量 % から約 7 0 重量 % のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量 % から 5 重量 % のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量 % から約 1 0 重量 % のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0 . 0 1 重量 % から約 3 重量 % の S L S と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量 % から約 3 重量 % のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0 . 1 重量 % から約 7 重量 % のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）をカプセルに充填し、該カプセルは、5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、2 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、3 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、4 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、5 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、7 5 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 0 0 m g の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、1 5 0 m g の化合物 1 を含有する。

20

30

【 0 3 1 8 】

いくつかの実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物をカプセル、ボトルまたはサシェに封入する。他の実施形態では、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物がパウチ、サシェ、ボトルまたはブリスターパックの中にある場合がある。

【 0 3 1 9 】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物のうちの 1 つを該患者に投与する工程を含む。特定の実施形態では、前記患者は、変異型のヒト C F T R を有する。他の実施形態では、前記患者は、以下の、ヒト C F T R の F 5 0 8、R 1 1 7 H および G 5 5 1 D という変異の 1 つまたは複数の有する。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト C F T R の F 5 0 8 変異を有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト C F T R の G 5 5 1 D 変異を有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態では、前記方法は、ヒト C F T R の F 5 0 8 変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の 1 つを該患者に投与する工程を含む。1 つの実施形態で

40

50

は、前記方法は、ヒトCFTRの F508変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの G551D変異を少なくとも一方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、ヒトCFTRの G551D変異を両方の対立遺伝子に有する患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、本明細書中に定義の組成物の1つを該患者に投与する工程を含む。

【0320】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、5mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0321】

いくつかのさらなる態様では、薬学的組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の嚢胞性線維症の重症度を低減することを含み、この方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（1から40個の範囲のミニ錠剤であり、例えば、約5、約10、約22、約24、約26、約28、約29、約30、約31、約33、約35、約37または約39個のミニ錠剤である）を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物中の各ミニ錠剤は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSL5を含む）と；該組成物の重量に対して約45.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約3重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.5重量%のSL5と；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.5重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。

【0322】

いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、

は、前記薬学的組成物は、20 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、30 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物は、40 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、50 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、150 mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0323】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0324】

いくつかの実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0325】

さらに他の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0326】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書中に記載の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0327】

いくつかの実施形態では、前記方法は、患者の骨粗鬆症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

【0328】

特定の実施形態では、患者の骨粗鬆症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（

10

20

30

40

50

該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の S L S を含む)と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 5 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量%から約 3 重量%の S L S と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 7 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、10 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、15 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、20 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の化合物 1 を含有する。

10

20

【0329】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0330】

いくつかの実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

30

【0331】

さらに他の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質の化合物 1 を該患者に投与する工程を含む。

【0332】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0333】

特定の実施形態では、前記方法は、患者の骨減少症の重症度を低減することを含み、この方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む)と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、

40

50

前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0334】

特定の実施形態では、患者の骨減少症を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量% から約 70 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量% から約 85 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量% から約 14 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量% から約 0.55 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量% から約 70 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 5 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% から約 8 重量% のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量% から約 3 重量% の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 3 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 7 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。いくつかのさらなる態様では、前記薬学的組成物は、1 個または複数のミニ錠剤を含む。

【0335】

一部の態様では、本発明は、患者の骨治癒および / または骨修復方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0336】

いくつかの実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0337】

さらに他の実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0338】

特定の実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0339】

いくつかの実施形態では、患者の骨治癒および / または骨修復方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5

重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む)と;該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

10

【0340】

特定の実施形態では、患者の骨治療および/または骨修復方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物(該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSLSを含む)と;該組成物の重量に対して約22重量%から約70重量%のマンニトールと;該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと;該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと;該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSLSと;該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と;該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物(例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤)を、5mgの化合物1を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

20

30

40

【0341】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨吸収を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0342】

いくつかの実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0343】

さらに他の実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

50

【 0 3 4 4 】

特定の実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【 0 3 4 5 】

いくつかの実施形態では、患者の骨吸収を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【 0 3 4 6 】

特定の態様では、患者の骨吸収を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量%から約 70 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の H P M C A S、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の S L S を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 5 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量%から約 3 重量%の S L S と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 7 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。

【 0 3 4 7 】

いくつかの態様では、本発明は、患者の骨沈着を増加させる方法であって、化合物 1 ま

たはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0348】

いくつかの実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0349】

さらに他の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0350】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、本明細書中に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0351】

いくつかの実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロスと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0352】

特定の実施形態では、患者の骨沈着を増加させる方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量%から約 70 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 5 重量%のスクラロスと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量%から約 3 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 7 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化

10

20

30

40

50

合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。

【0353】

いくつかの態様では、本発明は、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

10

【0354】

さらに他の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0355】

特定の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0356】

いくつかの実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約 46.9 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 80 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 19.5 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.5 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 49.1 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 2 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 1.0 重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

20

30

【0357】

特定の実施形態では、患者の COPD を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量%から約 70 重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量%から約 85 重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量%から約 14 重量%の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量%から約 0.55 重量%の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量%から約 70 重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 5 重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量%から約 8 重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量%から約 3 重量%の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量%から約 3 重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1

40

50

重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

10

【0358】

いくつかの態様では、本発明は、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0359】

いくつかの実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

20

【0360】

さらに他の実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0361】

特定の実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0362】

いくつかの実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマンニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、20mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する。

30

40

【0363】

50

特定の実施形態では、患者の喫煙誘導性COPDを処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約20重量%から約70重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約30重量%から約85重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約70重量%から約14重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.45重量%から約0.55重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約22重量%から約70重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約5重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%から約8重量%のクロスカルメロースナトリウムと；該組成物の重量に対して約0.01重量%から約3重量%のSLSと；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約0.1重量%から約7重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5mgの化合物1を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100mgの化合物1を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150mgの化合物1を含有する。

10

20

【0364】

いくつかの態様では、本発明は、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法であって、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0365】

いくつかの実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、実質的に非晶質の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

30

【0366】

さらに他の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、非晶質化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を該患者に投与する工程を含む。

【0367】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を該患者に投与する工程を含む。

【0368】

いくつかの実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、粉末ブレンドを含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該粉末ブレンド組成物は、該組成物の重量に対して約46.9重量%の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約80重量%の実質的に非晶質または非晶質の化合物1、該分散物の重量に対して約19.5重量%のHPMCAS、および該分散物の重量に対して約0.5重量%のSLSを含む）と；該組成物の重量に対して約49.1重量%のマニトールと；該組成物の重量に対して約2重量%のスクラロースと；該組成物の重量に対して約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物は、5mgの化合物1を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、10mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、15mgの化合物1を含む。いくつかの態様では、本

40

50

発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、20 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、25 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、30 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、本発明の粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、40 mg の化合物 1 を含む。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、50 mg の化合物 1 を含有する。いくつかの態様では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記粉末ブレンド薬学的組成物を含む単位用量は、150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

10

【0369】

特定の実施形態では、患者の慢性気管支炎を処置するかまたはその重症度を低減する方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を該患者に投与する工程を含み、該組成物は、該組成物の重量に対して約 20 重量% から約 70 重量% の固体分散物（該分散物は、該分散物の重量に対して約 30 重量% から約 85 重量% の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1、該分散物の重量に対して約 70 重量% から約 14 重量% の HPMCAS、および該分散物の重量に対して約 0.45 重量% から約 0.55 重量% の SLS を含む）と；該組成物の重量に対して約 22 重量% から約 70 重量% のマンニトールと；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 5 重量% のスクラロースと；該組成物の重量に対して約 1 重量% から約 8 重量% のクロスカルメロスナトリウムと；該組成物の重量に対して約 0.01 重量% から約 3 重量% の SLS と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 3 重量% のコロイド状二酸化ケイ素と；該組成物の重量に対して約 0.1 重量% から約 7 重量% のステアリン酸マグネシウムとを含む。いくつかの態様では、前記薬学的組成物（例えば 1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤）を、5 mg の化合物 1 を含有するカプセルに製剤する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、10 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、15 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、20 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、25 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、30 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、40 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、50 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、75 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、100 mg の化合物 1 を含有する。他の実施形態では、前記薬学的組成物は、150 mg の化合物 1 を含有する。

20

30

【0370】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約 1 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0371】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約 5 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

40

【0372】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約 10 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0373】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約 15 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

50

。

【 0 3 7 4 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約20mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

。

【 0 3 7 5 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約25mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

10

。

【 0 3 7 6 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約30mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

。

【 0 3 7 7 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約40mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

20

。

【 0 3 7 8 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約50mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

。

【 0 3 7 9 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約75mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む

30

。

【 0 3 8 0 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約100mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 3 8 1 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約150mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

40

【 0 3 8 2 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約1mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 3 8 3 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約5mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【 0 3 8 4 】

50

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約10mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0385】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約15mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0386】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約20mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

10

【0387】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約25mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0388】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約30mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0389】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約40mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

20

【0390】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約50mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0391】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約75mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

30

【0392】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約100mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0393】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり2回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、約150mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0394】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約1mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

40

【0395】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約5mg以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0396】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約

50

10 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0397】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約15 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0398】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約20 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0399】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約25 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0400】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約30 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0401】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約40 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0402】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約50 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0403】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約75 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0404】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約100 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0405】

本発明の別の態様は、12時間毎に1回患者に経口投与することによる、薬学的組成物の投与方法を提供する。前記組成物は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、約150 mg 以下の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0406】

本発明のさらに他の態様では、本明細書中に記載の薬学的組成物を24時間毎に1回患者に経口投与する。

【0407】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0408】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を1日あたり1回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0409】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1個のミニ錠剤または複数の

10

20

30

40

50

ミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約 25 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0410】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0411】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

10

【0412】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約 100 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0413】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む該組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与することによる方法を提供し、該組成物は、少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

【0414】

本発明の別の態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも 1 個のカプセル（1 つの例では、1 カプセルにつき約 2 から 20、約 2 から 6、約 5 から 15、約 20 から 50、約 25 から 35、または約 27 から約 32 個の範囲のミニ錠剤、例えば 6、10、29 または 48 個のミニ錠剤、および特定の例では、1 カプセルにつき 29 個のミニ錠剤；別の例では、約 1 から約 20 個の範囲のミニ錠剤；別の例では、1 カプセルにつき 1 個のミニ錠剤、または 1 カプセルにつきもしくは複数のカプセルにつき 2、3、4、5、7、8、10、15 もしくは 20 個の錠剤）を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与する工程を含む方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む薬学的組成物を含み、該固体分散物は、約 5 mg 以下（例えば、約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 1.25 mg、約 1.5 mg、約 1.75 mg、約 2 mg、約 2.25 mg、約 2.5 mg、約 2.75 mg、約 3 mg、約 3.25 mg、約 3.5 mg、約 3.75 mg、約 4 mg、約 4.25 mg、約 4.5 mg または約 4.75 mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

20

30

【0415】

本発明のもう 1 つの態様は、薬学的組成物の投与方法であって、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも 1 個のカプセル（例えば、1 カプセルにつき約 20 から 40、約 25 から約 35、または約 27 から約 32 個のミニ錠剤）を 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与する工程を含む方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含む薬学的組成物を含み、ならびに該カプセルは、約 150 mg 以下（例えば、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、または約 150 mg）の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。

40

【0416】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位

50

投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

10

を含み、該単位投薬形態は、約 1 mg から約 150 mg の範囲の量の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0417】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

20

を含み、該単位投薬形態は、約 15 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0418】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

30

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 5 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

40

【0419】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCASを含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；

50

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 10 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0420】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS を含む）の固体分散物；

b) 充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 20 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0421】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS を含む）の固体分散物；

b) 充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 25 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0422】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS を含む）の固体分散物；

b) 充填剤；

c) 甘味剤；

d) 崩壊剤；

e) 湿潤剤；

f) 流動促進剤；および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 30 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0423】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A Sを含む) の固体分散物 ;
- b) 充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 40 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

10

【0424】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A Sを含む) の固体分散物 ;
- b) 充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 50 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

20

【0425】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A Sを含む) の固体分散物 ;
- b) 充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および

g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 75 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

30

【0426】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー (該ポリマーは、H P M C A Sを含む) の固体分散物 ;
- b) 充填剤 ;
- c) 甘味剤 ;
- d) 崩壊剤 ;
- e) 湿潤剤 ;
- f) 流動促進剤 ; および

g) 滑沢剤

40

50

を含み、該単位投薬形態は、約 100 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0427】

いくつかの実施形態では、本発明は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む単位投薬形態を患者に経口投与する工程を含む薬学的組成物の投与方法を提供し、この場合、各ミニ錠剤は、

- a) 実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 およびポリマー（該ポリマーは、HPMCAS を含む）の固体分散物；
- b) 充填剤；
- c) 甘味剤；
- d) 崩壊剤；
- e) 湿潤剤；
- f) 流動促進剤；および
- g) 滑沢剤

を含み、該単位投薬形態は、約 150 mg の実質的に非晶質の化合物 1 または非晶質化合物 1 を含む。

【0428】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の薬学的組成物を 1 日 1 回経口投与する方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の薬学的組成物を 1 日 2 回経口投与する方法を提供する。

【0429】

本発明の別の態様は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与することによる薬学的組成物の投与方法を提供し、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、前記組成物を 1 日あたり 1 回患者に経口投与する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 5 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 15 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 1 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 25 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 30 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該

10

20

30

40

50

ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とのミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 40 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。この方法において有用ないくつかのカプセルは、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 1 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 50 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。この方法において有用ないくつかの薬学的組成物は、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する固体分散物を含む、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 1 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、該ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。本発明の別の態様は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日に少なくとも 1 回患者に経口投与することによる薬学的組成物の投与方法を提供し、該カプセルは、少なくとも約 100 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、前記カプセルを 1 日あたり 1 回患者に経口投与する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、この場合、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 100 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。この方法において有用な他のカプセルは、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含み、該カプセルは、少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む 1 個または複数のカプセルを 1 日あたり 1 回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該 1 個または複数のカプセルは、合せて少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。別の方法での投与は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む 1 個または複数のカプセルを 1 日あたり 2 回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、流動促進剤、および滑沢剤を含み、該 1 個または複数のカプセルは、合せて少なくとも約 150 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する。

【0430】

1 つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1 個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有する少なくとも 1 個のカプセルを 1 日あたり少なくとも 1 回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、非晶質化合物 1 の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤および滑沢剤（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下

10

20

30

40

50

の実施例において説明される)を含む薬学的組成物を含み、この場合の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、少なくとも約5mg(例えば、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70または少なくとも75mg)の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。

【0431】

1つの実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルを1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質または非晶質の化合物1の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含有する薬学的組成物を含み、この場合の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、約10mgから約300mg(例えば、約15mgから約280mg、または約25mgから約260mg、または約30mgから約200mg、または約10mgから約150mg、または約10mgから約100mg、または約15mgから約75mg)の実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含む。または薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルを1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、非晶質化合物1の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含有する薬学的組成物を含み、この場合のカプセルは、約10mgから約300mg(例えば、約15mgから約280mg、または約25mgから約260mg、または約30mgから約200mg、または約10mgから約150mg、または約10mgから約100mg、または約15mgから約75mg)の非晶質化合物1を含む。

【0432】

別の実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルを1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、この場合、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤(これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される)を含有する薬学的組成物を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、少なくとも15mg(例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも約100mg、または少なくとも約150mg)の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。例えば、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む薬学的組成物を含む1個のカプセルを1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含有し、この場合の1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、少なくとも75mg(例えば、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、または少なくとも250mg)の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のカプセル(例えば、2個のカプセル、3個のカプセル、4個または5個のカプセル)を1日あたり1回患者に経口投与する工程を含み、この場合、各カプセルは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含む薬学的組成物を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、少なくとも15mg(例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも約150mg、または少なくとも約250mg)の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物

10

20

30

40

50

1を含む。

【0433】

別の実施形態では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルを1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、この場合、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤（これらのそれぞれは、上で説明されており、そして以下の実施例において説明される）を含有する薬学的組成物を含み、該1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有するカプセルは、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも約150mg、または少なくとも250mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。例えば、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む1個のカプセルを1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、化合物1の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含有する薬学的組成物を含み、この場合のカプセルは、少なくとも75mg（例えば、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、または少なくとも250mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のカプセル（例えば、2個のカプセル、3個のカプセル、4個または5個のカプセル）を1日あたり2回患者に経口投与する工程を含み、この場合、各カプセルは、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含有し、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物と、充填剤と、甘味剤と、崩壊剤と、湿潤剤と、流動促進剤と、滑沢剤とを含む薬学的組成物を含み、該カプセルは、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも約150mg、または少なくとも250mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む。

【0434】

本発明の投与方法が飲料（水またはミルクなど）、食物、および/またはさらなる薬学的組成物（さらなるAPIが含まれる）を経口投与する工程を必要に応じて含むことがあることに留意のこと。本投与方法が、飲料（水またはミルクなど）、食物（標準的な高脂肪高カロリーのカフェ食またはカフェスナックが含まれる）、および/またはさらなる薬学的組成物（さらなるAPIが含まれる）を経口投与する工程を含む場合、該飲料、食物、および/またはさらなるAPIの経口投与は、前記1個のミニ錠剤もしくは複数のミニ錠剤の経口投与と同時に、その経口投与前に、および/またはその投与後に行われ得る。例えば、1つの例では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも1個のカプセルを1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤、および第2のAPIを含有する。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、1個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む）を含む少なくとも1個のカプセル（該カプセルは、少なくとも15mg（例えば、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも約150mg、または少なくとも250mg）の実質的に非晶質の化合物1または非晶質化合物1を含む）を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程、および第2のAPIを含む第2の薬学的組成物を1日あたり少なくとも1回患者に経口投与する工程を含む。さらに他の例では、薬学的組成物の投与方

法は、１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（各ミニ錠剤は、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む）を含有する少なくとも１個のカプセルを１２時間毎に患者に経口投与する工程を含み、この場合、該１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を、成人サイズの錠剤の嚥下が困難な患者、例えば小児患者（年齢１５歳未満、年齢１２歳未満または年齢１０歳未満の者が含まれるが、彼らに限定されない）、が消費する食物または飲料と混合する。

【０４３５】

本発明の投与方法が、本明細書中に記載の薬学的組成物を食物または飲料無しに経口投与する工程を必要に応じて含み得ることに留意のこと。本方法では、患者の飲食直後にまたは患者の飲食後間もなく（例えば、３０分以内に）経口投与を行う。別の実施形態では、食べてからまたは飲んでから少なくとも１時間（例えば、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも８時間、少なくとも１２時間または少なくとも２４時間）後に前記経口投与を行う。例えば、１つの例では、薬学的組成物の投与方法は、１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を含む少なくとも１個のカプセルを１日あたり少なくとも１回患者に経口投与する工程を含み、各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物１または非晶質化合物１の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤、ならびに第２のＡＰＩを含有する。別の例では、薬学的組成物の投与方法は、１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（各ミニ錠剤は、実質的に非晶質の化合物１または非晶質化合物１の固体分散物、充填剤、甘味剤、崩壊剤、湿潤剤、流動促進剤、および滑沢剤を含む）を含む少なくとも１個のカプセル（該カプセルは、少なくとも１５ｍｇ（例えば、少なくとも２５ｍｇ、少なくとも３０ｍｇ、少なくとも３５ｍｇ、少なくとも４０ｍｇ、少なくとも４５ｍｇ、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも５５ｍｇ、少なくとも６０ｍｇ、少なくとも６５ｍｇ、少なくとも７０ｍｇ、少なくとも７５ｍｇ、少なくとも約１５０ｍｇ、または少なくとも２５０ｍｇ）の実質的に非晶質の化合物１または非晶質化合物１を含む）を１日あたり少なくとも１回患者に経口投与する工程、および第２のＡＰＩを含む第２の薬学的組成物を１日あたり少なくとも１回患者に経口投与する工程を含む。さらに他の例では、薬学的組成物の投与方法は、１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤（各ミニ錠剤は、本明細書中に記載の薬学的組成物を含む）を含有する少なくとも１個のカプセルを１２時間毎に患者に経口投与する工程を含み、この場合、該１個のミニ錠剤または複数のミニ錠剤を、成人サイズの錠剤の嚥下が困難な患者（例えば小児患者（年齢１５歳未満、年齢１２歳未満または年齢１０歳未満の者が含まれるが、彼らに限定されない））に投与する。

【０４３６】

本発明の化合物および薬学的に許容可能な組成物を併用療法で用いることができること、すなわち、該化合物および薬学的に許容可能な組成物を、１つまたは複数の他の所望の治療剤または医学的手順と同時に、それらの前にまたは後に投与することができることも認識される。併用レジメンで用いる療法（治療剤または手順）の特定の組み合わせには、所望の治療剤および／または手順の適合性ならびに果たすべき所望の治療効果が考慮される。用いる複数の療法が、同じ障害に対して所望の効果を果たすこともある（例えば、本発明の化合物を同じ障害の処置に使用される別の剤と同時に投与することができる）か、または異なる効果（例えば、任意の有害作用の制御）を果たすこともあることもまた認識されるであろう。本明細書中で使用する場合、特定の疾患、または状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患、または状態に適切」なものとして公知である。

【０４３７】

１つの実施形態では、前記さらなる剤は、粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症剤、抗炎症剤、本発明の化合物１以外のＣＦＴＲ調節物質、または栄養剤から選択される。

【０４３８】

１つの実施形態では、前記さらなる剤は抗生物質である。本明細書中で有用な例示的抗生物質には、トブラマイシン（トブラマイシン吸入用粉末（ＴＩＰ）が含まれる）、アジ

スロマイシン、アズトレオナム（アズトレオナムのエアゾール化形態が含まれる）、アミカシン（そのリポソーム製剤が含まれる）、シプロフロキサシン（吸入による投与に適切なその製剤が含まれる）、レボフロキサシン（levofloxacin）（そのエアゾール化製剤が含まれる）、および２種の抗生物質（例えば、ホスホマイシンおよびトラマイシン）の組み合わせが含まれる。

【 0 4 3 9 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は粘液溶解剤である。本明細書中で有用な例示的粘液溶解剤には、Pulmozyme（登録商標）が含まれる。

【 0 4 4 0 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は気管支拡張剤である。例示的気管支拡張剤には、アルブテロール、硫酸メタプロテネロール、酢酸ピルブテロール、サルメテロール、または硫酸テトラプリンが含まれる。

【 0 4 4 1 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、肺気道表面液の回復に有効である。かかる剤は、細胞内外への塩の移動を改善して肺気道内の粘液をより水和させ、それにより、粘液をより容易にクリアランスする。例示的なかかる剤には、高張食塩水、デヌホソール四ナトリウム（[[(3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシオキソラン - 2 - イル] メトキシ - ヒドロキシホスホリル] [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル] メトキシ - ヒドロキシホスホリル] オキシ - ヒドロキシホスホリル] ハイドロジェンホスファート）、またはブロンキトール（マンニトールの吸入用製剤）が含まれる。

【 0 4 4 2 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、抗炎症剤、すなわち肺の炎症を軽減させることができる剤である。本明細書中で有用な例示的なかかる剤には、イブプロフェン、ドコサヘキサエン酸（docosahexanoic acid）（DHA）、シルデナフィル、吸入用グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキン、またはシンバスタチン（simvastatin）が含まれる。

【 0 4 4 3 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は、化合物 1 以外の CFTR 調節物質、すなわち CFTR 活性を調節する効果を有する剤である。例示的なかかる剤には、アタルレン（「PTC 124（登録商標）」；3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] 安息香酸）、シナブルチド、ランコブチド、デベレスタット（ヒト組換え好中球エラスターゼインヒビター）、コビプロストン（7 - { (2R, 4aR, 5R, 7aR) - 2 - [(3S) - 1, 1 - ジフルオロ - 3 - メチルペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 6 - オキソオクタヒドロシクロペンタ [b] ピラン - 5 - イル } ヘプタン酸）、または (3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸) が含まれる。別の実施形態では、前記さらなる剤は、(3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸である。

【 0 4 4 4 】

別の実施形態では、前記さらなる剤は栄養剤である。例示的なかかる剤には、パンクレリパーゼ（膵酵素置換剤）（Pancrease（登録商標）、Pancreacarb（登録商標）、Ultrase（登録商標）、またはCreon（登録商標）が含まれる）、Liprotomase（登録商標）（以前はTrizyte（登録商標））、Aquadeks（登録商標）、またはグルタチオン吸入剤が含まれる。１つの実施形態では、前記さらなる栄養剤は、パンクレリパーゼである。

【 実施例 】

【 0 4 4 5 】

V．実施例

本明細書中に記載の発明をより完全に理解することができるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は例示のみを目的とし、いかなる方法によっても本発明を制限するとは解釈されないと理解されるべきである。

【 0 4 4 6 】

A．カプセルの製造

実施例 1

実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する中間体 1 の製造

90 重量 % M E K / 10 重量 % D I 水という比に従って製剤した M E K および D I 水の溶媒系を、電磁式攪拌機およびサーマルサーキットを装備した反応器で 20 ~ 30 に加熱した。この溶媒系に、ヒプロメロースアセタートスクシナートポリマー (H P M C A S) (H G グレード)、S L S および N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを、19.5 重量 % ヒプロメロースアセタートスクシナート / 0.5 重量 % S L S / 80 重量 % 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 - カルボキサミドという比にしたがって添加した。得られた混合物は、10.5 重量 % 固形分を含有した。この混合物を生成するために使用した成分および溶媒の実際の量を下の表 1 a に列挙する。

【 0 4 4 7 】

【 表 1 a 】

表 1a: 中間体 1 の固体噴霧分散物成分

	単位	バッチ
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	Kg	70.0
HPMCAS	Kg	17.1
SLS	Kg	0.438
全固形分	Kg	87.5
MEK	Kg	671
水	Kg	74.6
全溶媒	Kg	746
全噴霧溶液重量	Kg	833

混合物温度を 20 ~ 45 の範囲に調整し、混合物が実質的に均一になり、すべての成分が実質的に溶解するまでその混合物を混合した。

【 0 4 4 8 】

アンチ・ベアディング・キャップ (a n t i - b e a r d i n g c a p) を装備した圧力ノズル (開口部 / コアサイズが 54 / 21 である S p r a y S y s t e m s M a x i m u m P a s s a g e s e r i e s S K - M F P) を装着した噴霧乾燥機、N i r o P S D 4 C o m m e r c i a l S p r a y D r y e r を通常噴霧乾燥モード下で、下の表 1 b に列挙する乾式噴霧過程パラメーターに従って使用した。

【 0 4 4 9 】

【表 1 b】

表1b. 中間体1を生成するために用いた乾式噴霧過程パラメーター

パラメーター	値
供給圧	20bar
供給流速	92~100 Kg/時間
入口温度	93~99°C
出口温度	53~57°C
真空乾燥機の温度	80°Cで2時間、その後、 110°C(+/-5°C)
真空乾燥時間	20~24 時間

10

高性能サイクロンによって湿潤生成物を噴霧ガスおよび溶媒蒸気から分離した。この湿潤生成物は、8.5~9.7%MEKおよび0.56~0.83%水を含有し、17~19μmの平均粒径および0.27~0.33g/ccのかさ密度を有した。その湿潤生成物を乾燥するために4000Lステンレススチール製二重コーン真空乾燥機に移して残留溶媒を約5000ppm未満のレベルに低減させ、乾燥中間体1を生成した。この乾燥中間体1は、<0.03%MEKおよび0.3%水を含有した。

【0450】

中間体1は、均一混合物を形成するために熱を加えながら固体噴霧分散物成分を混合することによって、一部形成したと上で説明したが、熱を加えずに固体噴霧分散物成分を混合して、該固体噴霧分散物成分の混合物を形成することもできる。

20

【0451】

実施例2

例示的カプセル1に封入する約75mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンドの製造

表2に列挙する成分量を用いて、1カプセルにつきおよそ75mgの化合物1を有するように、カプセル形成のための粉末ブレンドのバッチを製剤する。

【0452】

【表2】

表2:粉末ブレンドを含有する例示的カプセル1の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	95.2	952
マンニトール	49.1%	99.7	997
スクラロース	2.0%	4.1	41
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	20
ステアリン酸マグネシウム	1.0%	2.0	30
合計	100%	203	2030

30

40

中間体1、マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、スクラロース(Splenda(登録商標)、イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、コロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)およびステアリン酸マグネシウム(Fisher Scientific、またはMallinckrodt Chemicalsから市販されているHyqual(登録商標)として)を20および60メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。

【0453】

50

中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、およびスクラロースを一つにして 25 分間ブレンダーし、20 メッシュスクリーンで篩にかけて一切の塊を除去する。ステアリン酸マグネシウムを 60 メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。中間体 1 混合物をステアリン酸マグネシウムの全量の 20 % に添加し、8 クォート V ブレンダー内で合わせて、20 ~ 24 r p m で 25 分間ブレンダーして、それによって第 1 のブレンダー混合物を形成する。マンニトールを 20 メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。その後、そのマンニトールを第 1 のブレンダー混合物に添加し、さらに 25 分間、20 ~ 24 r p m でブレンダーして、第 2 のブレンダー混合物を形成する。Comill を使用して 024 R スクリーンを通してさらにその第 2 のブレンダー混合物の塊を崩し、その後、そのスクリーニングされた第 2 のブレンダー混合物に全ステアリン酸マグネシウムの残りの 80 % を添加して粉末ブレンダーを形成する。その後、INCAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたは HPMC カプセルを使用して、約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する粉末ブレンダー (合計 203 mg) の 1 単位用量相当量を封入する。

【0454】

実施例 3

例示的カプセル 2 に封入する約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する粉末ブレンダーの製造

表 3 に列挙する成分量を用いて、1 カプセルにつきおよそ 75 mg の化合物 1 を有するように、カプセル形成のための粉末ブレンダーのバッチを製剤した。

【0455】

【表 3】

表3: 粉末ブレンダーを含有する例示的カプセル2の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	93.8	469.07
マンニトール	49.1%	98.2	491.17
スクラロース	2.0%	4.0	20.01
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10.02
ステアリン酸マグネシウム	1.0%	2.0	10.03
合計	100%	200	1000.3

中間体 1 およびスクラロース (イリノイ州 Decatur の Tate and Lytle から市販) を 20 メッシュ (850 マイクロメートル) スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール (Pearlitol (登録商標) 100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販) およびコロイド状二酸化ケイ素 (Cabot Cab-O-Sil (登録商標) M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販) を 20 メッシュ (850 マイクロメートル) スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム (ペンシルバニア州ピッツバーグの Fisher Scientific から市販) を 60 メッシュ (250 マイクロメートル) スクリーンで篩にかけて塊を除去した。

【0456】

4 クォート V ブレンダー内で、6.5 分間、20 ~ 27 r p m で中間体 1 およびスクラロース (共スクリーニングしたもの) とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素 (共スクリーニングしたもの) を一つにブレンダーした。ステアリン酸マグネシウム (予備スクリーニングしたもの) を 4 クォート V ブレンダー内のこのブレンダーに添加し、4 分間、20 ~ 27 r p m でブレンダーした。その後、INCAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたは HPMC カプセルを使用して、前記粉末ブレンダーの 1 単位用量相当量 (合計 200 mg であり、約 75 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する) を封入した。

【 0 4 5 7 】

実施例 4

例示的カプセル 3 に封入する約 7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する粉末ブレンドの製造

表 4 に列挙する成分量を用いて、1 カプセルにつきおよそ 7 5 m g の化合物 1 を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

【 0 4 5 8 】

【表 4】

表4: 粉末ブレンドを含有する例示的カプセル3の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.875%	93.75	234.4
マンニトール	49.375%	98.75	246.8
スクラロース	2.0%	4.0	10
コロイド状二酸化ケイ素	0.875%	1.75	4.4
ステアリン酸マグネシウム	0.875%	1.75	4.4
合計	100%	200	500

10

中間体 1 およびスクラロース（イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販）を 30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販）およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corporation から市販）を 30 メッシュ（600 マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグの Fisher Scientific から市販）を 60 メッシュ（250 マイクロメートル）スクリーンで篩にかけて塊を除去した。

20

【 0 4 5 9 】

2 クォート V ブレンダー内で 7 分間、20 ~ 27 r p m で中間体 1 およびスクラロース（共スクリーニングしたもの）とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素（共スクリーニングしたもの）を一つにブレンドした。Quadro Comil U5 を使用して 5,000 r p m で 0.24 R スクリーン（610 マイクロメートル）でこのブレンドの塊を崩した。ステアリン酸マグネシウム（予備スクリーニングしたもの）を 2 クォート V ブレンダー内のそのブレンドに添加し、5.5 分間、20 ~ 27 r p m でブレンドした。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、HPMC カプセルを使用して、前記粉末ブレンドの 1 単位用量相当量（合計 200 m g であり、約 7 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する）を封入した。

30

【 0 4 6 0 】

実施例 5

例示的カプセル 4 に封入する約 1 5 m g の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する粉末ブレンドの製造

表 5 に列挙する成分量を用いて、1 カプセルにつきおよそ 1 5 m g の化合物 1 を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

40

【 0 4 6 1 】

【表 5】

表5: 粉末ブレンドを含有する例示のカプセル4の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量(mg)	バッチ(g)
中間体1	15.63	18.8	94.05
マンニトール	80.37	96.4	483.16
スクラロース	2	2.4	12.17
コロイド状二酸化ケイ素	1	1.2	6.35
ステアリン酸マグネシウム	1	1.2	6.14
合計	100	120	601.87

10

中間体1およびスクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）を20メッシュ（850マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を20メッシュ（850マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩にかけて塊を除去した。

20

【0462】

4クオートVブレンダー内で6.5分間、20～27rpmで中間体1およびスクラロース（共スクリーニングしたもの）とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素（共スクリーニングしたもの）を一つにブレンドした。ステアリン酸マグネシウム（予備スクリーニングしたもの）を4クオートVブレンダー内のこのブレンドに添加し、4分間、20～27rpmでブレンドした。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたはHPMCカプセルを使用して、前記粉末ブレンドの1単位用量相当量（合計120mgであり、約15mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する）を封入した。

30

【0463】

実施例6

例示のカプセル5に封入する約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する粉末ブレンドの製造

表6に列挙する成分量を用いて、1カプセルにつきおよそ50mgの化合物1を有するように、カプセル形成のために粉末ブレンドのバッチを製剤した。

【0464】

【表 6】

表6: 粉末ブレンドを含有する例示のカプセル5の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量(mg)	バッチ(g)
中間体1	36.76	62.7	368.6
マンニトール	59.28	100.8	592.8
スクラロース	1.96	3.3	19.6
コロイド状二酸化ケイ素	1	1.7	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1.7	10
合計	100	170	1001

40

中間体1およびスクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）を20メッシュ（850マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニング

50

した。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム（ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販）を60メッシュ（250マイクロメートル）スクリーンで篩にかけて塊を除去した。

【0465】

4クォートVブレンダー内で6分間、20～27rpmで中間体1およびスクラロース（共スクリーニングしたもの）とマンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素（共スクリーニングしたもの）を一つにブレンドした。Quadro Comil U5を使用して5000rpmで018Rスクリーンでこのブレンドの塊を崩した。ステアリン酸マグネシウム（予備スクリーニングしたもの）を4Q Vブレンダー内のそのブレンドに添加し、4分間、20～27rpmでブレンドした。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたはHPMCカプセルを使用して、前記粉末ブレンドの1単位用量相当量（合計170mgであり、約50mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する）を封入した。

【0466】

B．ミニ錠剤およびミニ錠剤を含有するカプセルの製造
実施例7

例示的カプセル6（約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル）内用に製剤した例示的ミニ錠剤1

下の表7に列挙する成分量を用いて、円柱形で直径2mm、長さ2mmのミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はそれぞれ約7.0mgの重量である）を、29個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤する。

【0467】

【表7】

表7:カプセル6用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	95.2	952
マンニトール	45.1%	91.6	916
スクラロース	2.0%	4.1	41
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	61
SLS	0.5%	1.0	10
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	20
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	30
合計	100%	203	2030

中間体1、マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販）、スクラロース（Splenda（登録商標）、イリノイ州DecaturのLyle and Tateから市販）、クロスカルメロースナトリウム（FMC Ac-Di-Sol（登録商標）、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販）、Fischer Scientificから入手できるラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）およびステアリン酸マグネシウム（

Hyqual（登録商標）、Mallinckrodt Chemicalsから市販）を30および60メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。

【0468】

中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSを25分間一つにブレンドし、20メッシュスクリーンで篩にかけて一切の塊を除去する。ステアリン酸マグネシウムを60メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。中間体1混合物をステアリン酸マグネシウムの全量の20%に添加し、8クォートVブレンダー内で合わせて、25分間20～24rpmでブレンドし、それによって第1のブレンド混合物を形成する。マンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムと一緒に添加し、20メッシュスクリーンで篩にかけて塊を除去する。その後、そのマンニトールとクロスカルメロースナトリウムの混合物を第1のブレンド混合物に添加し、さらに25分間20～24rpmでブレンドして、第2のブレンド混合物を形成する。Comilを使用して30メッシュスクリーンでさらにその第2のブレンド混合物の塊を崩し、その後、そのスクリーニングされた第2のブレンド混合物に全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を添加して圧縮用混合物を形成する。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物を圧縮のためにKikusui B型ツール臼杵数19のロータリー式打錠機（片面型押し）（ニュージャージー州レークウッドのKikusui USA）に移す。その混合物をミニ錠剤に打錠することにより、2mmの長さを有する直径2mmの円柱形ミニ錠剤を生成し、各ミニ錠剤は、およそ2.63mg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-カルボキサミドを有し、且つ約0.5MPaと約4MPaの間の初期引張り強さを有した。その後、IN-CAP（登録商標）自動卓上カプセル充填機を使用し、硬ゼラチンまたはHPMCカプセルを使用して、約29個のミニ錠剤（合計203mg）を封入する。

【0469】

実施例8

例示的カプセル7（約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル）内用に製剤した例示的ミニ錠剤1

下の表8に列挙する成分量を用いて、浅い凸型の円柱形の直径2mm、長さ2mmのミニ錠剤のバッチ（各ミニ錠剤はそれぞれ約7.0mgの重量である）を、約29個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

【0470】

【表8】

表8:カプセル7用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体1	46.9%	95.2	469
マンニトール	45.1%	91.6	451
スクラロース	2.0%	4.1	20
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	15
合計	100%	203	1000

中間体1、スクラロース（イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販）、ラウリル硫酸ナトリウム（Fischer ScientificのSLS）、およびコロイド状二酸化ケイ素（Cabot Cab-O-Sil（登録商標）M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販）を30メッシュ（600マイクロメートル）スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール（Pearlitol（登録商標）100 SD、アイ

オウ州 K e o k u k の R o q u e t t e A m e r i c a I n c . から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム (F M C A c - D i - S o l (登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアの F M C B i o P o l y m e r C o r p o r a t i o n から市販) を 30 メッシュ (600 マイクロメートル) スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム (H y q u a l (登録商標)、M a l l i n c k r o d t C h e m i d a l s から市販) を 60 メッシュ (250 マイクロメートル) スクリーンで篩にかけた。

【0471】

共スクリーニングした中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよび S L S と、スクリーニングしたステアリン酸マグネシウムの 20 重量% とを 4 クォート V ブレンダー内で 15 分間 20 ~ 27 r p m で一つにブレンドした。共スクリーニングしたマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7 分間 20 ~ 27 r p m でブレンドした。C o m i l を使用して 610 マイクロメートルスクリーンでこの第 2 のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの 80 % を 4 クォート V ブレンダー内のブレンドに添加し、5 分間、20 ~ 27 r p m でブレンドして圧縮用混合物を形成した。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物を K i k u s u i B 型ツールロータリー式打錠機に移した。K i k u s u i 打錠機 (ニュージャージー州レークウッドの K i k u s u i U S A) の 19 の臼杵すべてを使用して、その粉末ブレンドをミニ錠剤に圧縮した。厚さおよそ 2 mm で重量がおよそ 7 m g である直径 2 mm の浅い凸型の円柱形にミニ錠剤を圧縮し、各ミニ錠剤は、およそ 2 . 6 m g の N - [2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを有し、且つおよそ 3 . 1 M P a の平均引張り強さを有した。その後、I N - C A P (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、H P M C カプセルを使用して、約 29 個のミニ錠剤 (合計 203 m g) を封入する。

【0472】

実施例 9

例示的カプセル 8 (約 75 m g の化合物 1 を有するように製剤したカプセル) 内用に製剤した例示的ミニ錠剤 1

下の表 9 に列挙する成分量を用いて、浅い凸型の円柱形の直径 2 mm、長さ 2 mm のミニ錠剤のバッチ (各ミニ錠剤は約 7 . 0 m g の重量である) を、約 29 個のミニ錠剤につきおよそ 75 m g の化合物 1 を有するように製剤した。

【0473】

【表 9】

表9:カプセル8用の例示的ミニ錠剤の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量 (mg)	バッチ (g)
中間体 1	46.9%	95.2	469
マンニトール	45.1%	91.6	451
スクラロース	2.0%	4.1	20
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
コロイド状二酸化ケイ素	1.0%	2.0	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5%	3.0	15
合計	100%	203	1000

中間体 1、スクラロース (イリノイ州 D e c a t u r の T a t e a n d L y l e から市販)、ラウリル硫酸ナトリウム (F i s c h e r S c i e n t i f i c の S L S)、およびコロイド状二酸化ケイ素 (C a b o t C a b - O - S i l (登録商標) M - 5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 A l p h a r e t t a の C a b o t C o r p o r a t i o n から市販) を 30 メッシュ (600 マイクロメートル) スクリーンで共ス

クリーニングした。マンニトール (Pearlitol (登録商標) 100 SD、アイオワ州 Keokuk の Roquette America Inc. から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム (FMC Ac-Di-Sol (登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC BioPolymer Corporation から市販) を 30 メッシュ (600 マイクロメートル) スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム (Hyqual (登録商標)、Mallinckrodt Chemicals から市販) を 60 メッシュ (250 マイクロメートル) スクリーンで篩にかけた。

【0474】

共スクリーニングした中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよび SLS と、スクリーニングしたステアリン酸 Mg の 20 重量% とを 4 クォート V ブレンダー内で 15 分間 20 ~ 27 rpm で一つにブレンドした。共スクリーニングしたマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7 分間 20 ~ 27 rpm でブレンドした。Quadro Comil 197 を使用して 2700 rpm で 024 R スクリーン (610 マイクロメートル) により、このブレンドの塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの 80% を 4 クォート V ブレンダー内の (comil を使用して塊を崩した) ブレンドに添加し、5 分間 20 ~ 27 rpm でブレンドして圧縮用混合物を形成した。圧縮用混合物が最終的に完成したら、その圧縮用混合物を Kikusui B 型ツールロータリー式打錠機に移した。Kikusui 打錠機 (ニュージャージー州レークウッドの Kikusui USA) の 19 の臼杵すべてを使用して、その粉末ブレンドをミニ錠剤に圧縮した。厚さおよそ 2 mm で重量がおよそ 7 mg である直径 2 mm の浅い凸型の円柱形にミニ錠剤を圧縮し、各ミニ錠剤は、およそ 2.6 mg 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-カルボキサミドを有し、且つおよそ 2.5 MPa の平均引張り強さを有した。その後、IN-CAP (登録商標) 自動卓上カプセル充填機を使用し、HPMC カプセルを使用して、約 29 個のミニ錠剤 (合計 203 mg) を封入した。

【0475】

実施例 10

およそ 10 mg の実質的に非晶質または非晶質の化合物 1 を含有する例示的ミニ錠剤 2 表 10 に列挙する成分量を用いて、標準的凸型円柱形の直径 4 mm、厚さおよそ 2.5 ~ 3 mm の錠剤のパッチを、1 個につきおよそ 10 mg の化合物 1 を有するように製剤した。

【0476】

【表 10】

表10:例示的ミニ錠剤2の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量(mg)	パッチ(g)
中間体1	46.9	12.5	468.8
マンニトール	43.1	11.5	431.3
スクラロース	2	0.53	20.1
クロスカルメロースナトリウム	5	1.33	5
SLS	0.5	0.13	50
コロイド状二酸化ケイ素	1	0.27	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.4	14.8
合計	100	26.66	1000

中間体 1、スクラロース (イリノイ州 Decatur の Tate and Lyle から市販)、ラウリル硫酸ナトリウム (Fischer Scientific の SLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素 (Cabot Cab-O-Sil (登録商標) M-5 P ヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州 Alpharetta の Cabot Corp

orationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム(ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩にかけた。

【0477】

共スクリーニングした中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、スクリーニングしたステアリン酸マグネシウムの20重量%とを4クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。共スクリーニングしたマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間20~27rpmでブレンドした。Comilを使用して610マイクロメートルスクリーンでこの第2のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を4クォートVブレンダー内のブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物をPiccola臼杵数8の打錠機に移した。直径4mmの丸い標準的なカップ形工具を使用して、直径4mmの丸い凸型錠剤を圧縮した。各錠剤は、およそ26.7mgの重量であり、約2.5から3mmの厚みを有した。各錠剤は、およそ10mgの化合物1を含有した。

【0478】

実施例11

およそ10mgの実質的に非晶質または非晶質の化合物1を含有する例示的ミニ錠剤3表11に列挙する成分量を用いて、標準的凸型円柱形の直径4mm、厚さおよそ2.5~約3mmの錠剤のバッチを、1個につきおよそ10mgの化合物1を有するように製剤した。

【0479】

【表11】

表11:例示的ミニ錠剤3の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量(mg)	バッチ(g)
中間体1	35	12.5	350.1
マンニトール	55	19.6	550
スクラロース	2	0.71	20
クロスカルメロースナトリウム	5	1.79	5
SLS	0.5	0.18	50
コロイド状二酸化ケイ素	1	0.36	10
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.54	14.7
合計	100	35.7	1000

中間体1、スクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lyleから市販)、ラウリル硫酸ナトリウム(Fischer ScientificのSLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから

市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム(ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩にかけた。

【0480】

共スクリーニングした中間体1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよびSLSと、スクリーニングしたステアリン酸マグネシウムの20重量%とを4クォートVブレンダー内で15分間20~27rpmで一つにブレンドした。共スクリーニングしたマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7分間20~27rpmでブレンドした。Comilを使用して610マイクロメートルスクリーンでこの第2のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの80%を4クォートVブレンダー内のブレンドに添加し、5分間20~27rpmでブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物をPiccola臼杵数8の打錠機に移した。直径4mmの丸い標準的なカップ形工具を使用して、直径4mmの丸い凸型錠剤を圧縮した。各錠剤は、およそ35.7mgの重量であり、約2.5~3mmの厚みを有した。各錠剤は、およそ10mgの化合物1を含有した。

10

【0481】

実施例12

例示的カプセル9(約75mgの化合物1を有するように製剤したカプセル)内用に製剤した例示的ミニ錠剤4

20

下の表12に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径2mm、厚さおよそ2mmのミニ錠剤のバッチ(各ミニ錠剤はおよそ7mgの重量である)を、約38個のミニ錠剤につきおよそ75mgの化合物1を有するように製剤した。

【0482】

【表12】

表12:例示的ミニ錠剤4の成分

製剤	用量百分率 %重量/重量	用量(mg)	バッチ(g)
中間体1	35	93.8	210
マンニトール	55	147.4	330
スクラロース	2	5.36	12
クロスカルメロースナトリウム	5	13.4	30
SLS	0.5	1.34	3
コロイド状二酸化ケイ素	1	2.68	6
ステアリン酸マグネシウム	1.5	4.02	8.8
合計	100	268	599.8

30

中間体1、スクラロース(イリノイ州DecaturのTate and Lytleから市販)、ラウリル硫酸ナトリウム(Fischer ScientificのSLS)、およびコロイド状二酸化ケイ素(Cabot Cab-O-Sil(登録商標)M-5 Pヒュームド二酸化ケイ素、ジョージア州AlpharettaのCabot Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。マンニトール(Pearlitol(登録商標)100 SD、アイオワ州KeokukのRoquette America Inc.から市販)、およびクロスカルメロースナトリウム(FMC Ac-Di-Sol(登録商標)、ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMC BioPolymer Corporationから市販)を30メッシュ(600マイクロメートル)スクリーンで共スクリーニングした。ステアリン酸マグネシウム(ペンシルバニア州ピッツバーグのFisher Scientificから市販)を60メッシュ(250マイクロメートル)スクリーンで篩にかけた。

40

50

【 0 4 8 3 】

共スクリーニングした中間体 1、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロースおよび S L S と、スクリーニングしたステアリン酸マグネシウムの 2 0 重量 % とを 2 クォート V ブレンダー内で 1 5 分間 2 0 ~ 2 7 r p m で一つにブレンドした。共スクリーニングしたマンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムをこのブレンドに添加し、7 分間、2 0 ~ 2 7 r p m でブレンドした。C o m i l を使用して 6 1 0 マイクロメートルスクリーンでこの第 2 のブレンド混合物の塊を崩した。全ステアリン酸マグネシウムの残りの 8 0 % を 4 クォート V ブレンダー内のブレンドに添加し、5 分間 2 0 ~ 2 7 r p m でブレンドして圧縮用混合物を形成した。その圧縮用混合物を P i c c o l a 臼杵数 8 の打錠機に移した。直径 2 m m の丸く浅いカップ形工具を使用して、直径 2 m m の丸い凸型錠剤を圧縮し、各錠剤は、およそ 7 m g の重量であり、約 2 m m の厚みを有した。各錠剤は、およそ 1 . 9 7 m g の化合物 1 を含有する。

10

【 0 4 8 4 】

実施例 1 3

例示的カプセル 1 0 (約 7 5 m g の化合物 1 を有するように製剤したカプセル) 内用に製剤した、乾式造粒法によって作製した例示的ミニ錠剤 5

下の表 1 3 に列挙する成分量を用いて、円柱形の直径 2 m m 、厚さおよそ 2 m m のミニ錠剤のバッチ (各ミニ錠剤はおよそ 7 m g の重量である) を、約 2 9 個のミニ錠剤につきおよそ 7 5 m g の化合物 1 を有するように製剤した。

20

【 0 4 8 5 】

【表 1 3 】

表 13: 例示的ミニ錠剤 5 の成分

製剤	用量百分率 %重量／重量	用量(mg)	バッチ(g)
中間体 1	46.9	93.8	74.6
マンニトール(Pearlitol 25C)	42.1	84.2	66.9
スクラロース	2	4	3.18
クロスカルメロースナトリウム	6	12	9.5
SLS	0.5	1	0.8
コロイド状二酸化ケイ素	1	2	1.6
ステアリン酸マグネシウム	1.5	3	2.4
合計	100	200	159

30

中間体 1 および C a b o s i l を 2 0 メッシュスクリーンで篩にかけ、その後、小型容器内で手作業で混合し、その後、4 0 メッシュスクリーンで共スクリーニングした。その混合物を T u r b u l a ブレンダーで 1 0 分間、3 2 r p m でブレンドした。0 3 2 R スクリーンを使用して 2 0 0 0 r p m で C o m i l 1 9 3 に混合物を通した。マンニトール (P e a r l i t o l 2 5 C) 、 S L S 、スクラロースおよび A c D i S o l を 2 0 メッシュスクリーンでスクリーニングした。このブレンドと、中間体 1 と C a b o s i l の混合物を T u r b u l a ブレンダーで 1 0 分間、3 2 r p m でブレンドした。0 3 2 R スクリーンを使用して 2 0 0 0 r p m でそのブレンドを 1 9 3 に通した。その後、その材料を T u r b u l a ブレンダー内で 1 5 分間、3 2 r p m でブレンドした。ステアリン酸マグネシウムを 4 0 メッシュスクリーンでスクリーニングし、半量を、その 3 倍量の前記ブレンドと手作業でブレンドした。この混合物と前記ブレンドの残部とを T u r b u l a ブレンダー内で 4 分間 3 2 r p m でブレンドした。その後、F - P r e s s を使用して、約 0 . 2 5 M P a の引張り強さを有する約 0 . 5 インチの扁平な円形のスラッグにその粉末ブレンドを圧縮する。乳棒乳鉢を使用して手作業で穏やかにスラッグを微粉碎し、3 0 メッシュスクリーンに通した。スクリーニングしたステアリン酸マグネシウムの残りの半量をその 3 倍量の前記ブレンドと手作業でブレンドした。この混合物と前記ブレンドの残部とを T u r b u l a ブレンダーで 4 分間、3 2 r p m でブレンドして圧縮用ブレンドを

40

50

得た。その後、直径 2 mm の丸く浅いカップ形工具を使用して Key Press でその圧縮用ブレンドを直径 2 mm の凸型 2 mm ミニ錠剤に圧縮し、各ミニ錠剤は、約 7 mg の重量であり、約 2.63 mg の化合物 1 を含有した。

【0486】

当業者には理解されるように、各成分の百分率および/または重量についての上の列挙は、製剤技術分野において一般に予想される偏差も含み得る。例えば、賦形剤、化合物 1 のそれぞれの量、粉末ブレンドの重量、および各ミニ錠剤の重量は、0.01% ほど、または約 0.1%、または約 0.5%、または約 1.0%、または約 1.5%、または約 2%、または約 5% ほど、またはそこで用いる測定装置によって許容される各測定の標準偏差と少なくとも同程度変動し得る。例えば、7 mg ミニ錠剤は、推定した 7 mg より約 0.01% から約 5% 大きい重量であっても、約 0.01% から約 5% 小さい重量であってもよい。同様に、各製剤用量中の化合物 1 の量は、本明細書中に記載の組成物および方法に関して開示する推定量より約 0.01% ~ 約 5% 増える変化があってもよく、該推定量より約 0.01% から約 5% 減る変化があってもよい。

10

【0487】

C. 薬学的製剤の投与

実施例 14

例示的投与 A

ヒト小児患者に表 14 に従って薬学的製剤を経口投与する。

【0488】

20

【表 1 4】

表 14: 本発明の薬学的製剤の小児患者への例示的投与A

投薬頻度(1日あたり)	カプセルの説明	条件
1回投与	任意の実施例 7~9 または 13 のカプセル 1 個に 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 29 個)を投与
1回投与	任意の実施例 12 のカプセル 1 個に 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 38 個)を投与
1回投与	実施例 3 のカプセル 1 個に 1×75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 200mg)を投与
1回投与	実施例 3 のカプセル 2 個に 2×75mg 用量の化合物 1	5~10mL の粉ミルクまたは 5~10mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 400mg)を投与
1回投与	任意の実施例 7~9 または 13 のカプセル 2 個で 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の粉ミルクまたは 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 58 個)を投与
1回投与	任意の実施例 12 のカプセル 1 個で 2×75mg 用量の化合物 1	10mL の粉ミルクまたは 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 76 個)を投与
1回投与	実施例 10 または 11 のミニ錠剤 1 個に 1×10mg の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
1回投与	実施例 10 または 11 のミニ錠剤 2 個に 2×10mg の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与

10

20

30

事前に食事をした被験者に午前中に薬学的製剤を投与し、各投薬時、ほぼ同じ時間(1時間の枠内)に薬学的製剤を与える。投与前にカプセルの内容物を粉ミルクまたはアップルソースに添加し、投与前に約3分間崩壊させる。

40

【0 4 8 9】

実施例 1 5

例示的投与 B

ヒト小児患者に表 1 5 に従って薬学的製剤を経口投与する：

【0 4 9 0】

【表 15】

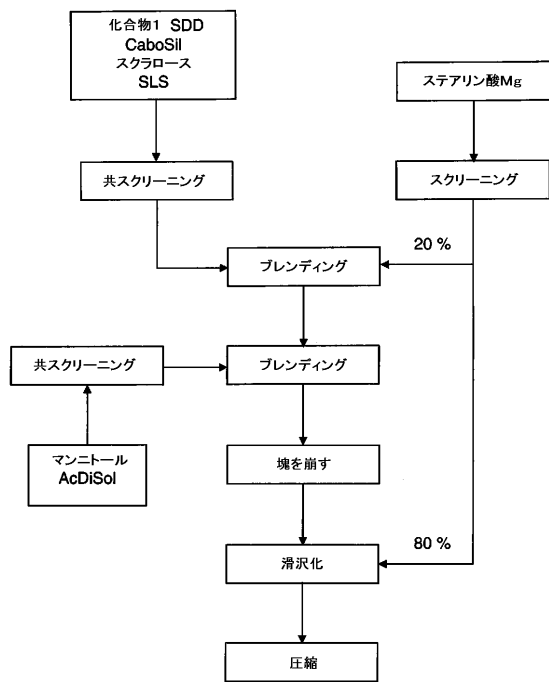
表15: 本発明の薬学的製剤の例示的投与B

投薬頻度	カプセルの説明	条件
12 時間間隔	任意の実施例 7~9 または 13 のカプセル 1 個に 1 × 75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 29 個)を投与
12 時間間隔	任意の実施例 12 のカプセル 1 個に 1 × 75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 38 個)を投与
12 時間間隔	実施例 3 のカプセル 1 個に 1 × 75mg 用量の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 200mg)を投与
12 時間間隔	実施例 3 のカプセル 2 個に 2 × 75mg 用量の化合物 1	5~10mL の粉ミルクまたは 5~10mL のアップルソース中の粉末ブレンド(約 400mg)を投与
12 時間間隔	任意の実施例 7~9 または 13 のカプセル 2 個で 2 × 75mg 用量の化合物 1	10mL の粉ミルクまたは 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 58 個)を投与
12 時間間隔	任意の実施例 12 のカプセル 1 個に 2 × 75mg 用量の化合物 1	10mL の粉ミルクまたは 10mL のアップルソース中のミニ錠剤(約 76 個)を投与
12 時間間隔	実施例 10 または 11 のミニ錠剤 1 個で 1 × 10mg の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与
12 時間間隔	実施例 10 または 11 のミニ錠剤 2 個に 2 × 10mg の化合物 1	5mL の粉ミルクまたは 5mL のアップルソース中のミニ錠剤を投与

薬学的製剤を小児患者におよそ 12 時間毎に投与し、この場合、各投与を食物摂取後に患者に施す。他の実施形態では、75 の化合物 1 を含有する薬学的製剤を成人患者に 12 時間毎に投与する。投与前にカプセルの内容物を粉ミルクまたはアップルソースに添加し、投与前に約 3 分間崩壊させる。

【 図 1 】

FIGURE 1



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/049467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K31/47
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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/019239 A2 (VERTEX PHARMA [US]; ROWE WILLIAM [US]; HURTER PATRICIA [US]; YOUNG CHR) 18 February 2010 (2010-02-18) cited in the application paragraph [0042] claims 1,2,20,107 -----	1-39
X	WO 2007/079139 A2 (VERTEX PHARMA [US]; HURTER PATRICIA [US] VERTEX PHARMA [US]; HURTER PA) 12 July 2007 (2007-07-12) cited in the application page 36, line 33 page 42, line 7 - line 19 claims 1-5 -----	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "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)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "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
 "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
 "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.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2012

Date of mailing of the international search report

02/04/2012

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

Hedegaard, Anette

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/049467

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2010019239	A2	18-02-2010	AU	2009282419 A1		18-02-2010
			CA	2733908 A1		18-02-2010
			CN	102231990 A		02-11-2011
			EA	201170330 A1		31-10-2011
			EP	2328618 A2		08-06-2011
			JP	2011530598 A		22-12-2011
			KR	20110042356 A		26-04-2011
			WO	2010019239 A2		18-02-2010

WO 2007079139	A2	12-07-2007	AU	2006332726 A1		12-07-2007
			BR	PI0620960 A2		29-11-2011
			CA	2635581 A1		12-07-2007
			CN	101384172 A		11-03-2009
			EP	1993360 A2		26-11-2008
			JP	2009522278 A		11-06-2009
			US	2011064811 A1		17-03-2011
			WO	2007079139 A2		12-07-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/04
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 5/48 (2006.01)	A 6 1 P 5/48
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48

1 1 1

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB,

BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I
D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO
, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ドコウ, エレニ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02140, ケンブリッジ, フェアフィールド ストリ
ート 60, ユニット 1

(72)発明者 ジャムザッド, シャーラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478, ベルモント, ロリマー ロード 4

(72)発明者 ダス, ラウラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02129, チャールズタウン, エイス ストリート
42, ユニット 2324

(72)発明者 イスラニ, メグナ ジャイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02115, ボストン, ハンティントン アベニュー
331, ナンバー 13

(72)発明者 ネジック, ドラグティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, フランクリン ストリ
ート 28

(72)発明者 クズミッション, アンドリュー ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズベリー, クリムソン ドライブ
9

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA51 AA53 AA94 AA95 BB01 CC01 CC07 CC10
CC11 CC14 CC15 CC16 CC17 CC21 CC27 CC29 DD24 DD25
DD25B DD26 DD28 DD28C DD29C DD37C DD37X DD38 DD38T DD39X
DD41C DD41X DD45C DD46C DD46X DD47C DD48X DD51C DD55X DD59X
DD61T DD63X DD67 DD67T DD69T DD70X EE16B EE23C EE23X EE30B
EE31 EE31B EE32 EE32B EE36B EE38 EE38B EE38C EE41T EE41X
EE42X EE58C EE58X FF03 FF04 FF06 FF07 FF09 FF31 FF52
FF56
4C086 AA01 AA02 BC29 MA03 MA05 MA34 MA35 MA37 MA41 MA52
NA08 NA12 NA13 ZA15 ZA16 ZA33 ZA53 ZA59 ZA61 ZA66
ZA72 ZA75 ZA81 ZA96 ZA97 ZB13 ZC06 ZC41