

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-505802
(P2025-505802A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/665 (2006.01)	A 6 1 K 31/665	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

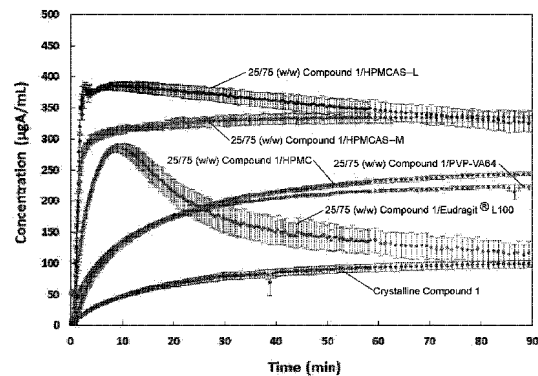
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全70頁)

(21)出願番号	特願2024-548635(P2024-548635)	(71)出願人	519096068 バイキング・セラピューティクス・イン コーポレイテッド アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 2 1・サン・ディエゴ・パシフィック ・ハイツ・ブルヴァード・9 9 2 0・ スイート・3 5 0
(86)(22)出願日	令和5年2月13日(2023.2.13)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85)翻訳文提出日	令和6年10月15日(2024.10.15)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012935	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87)国際公開番号	WO2023/158616	(72)発明者	ブライアン・リアン アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 最終頁に続く
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)		
(31)優先権主張番号	63/311,905		
(32)優先日	令和4年2月18日(2022.2.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/312,650		
(32)優先日	令和4年2月22日(2022.2.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 肝障害の処置のためのTR アゴニストVK2809の経口剤形及びそれを調製する方法

(57)【要約】

本開示は、TR アゴニストVK2809の経口剤形及びそれを調製する方法を対象にする。本開示は、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、コポビドン、ポロキサマー-407、ヒプロメロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、ポリアクリレート、及びそれらの組合せからなる群から選択される1種又は複数のポリマーとの噴霧乾燥を使用することにより、標準条件下での貯蔵を可能にする改善された安定性及び溶解特性を有するVK2809の経口剤形を提供する。

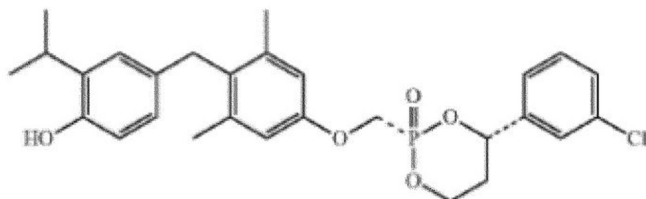


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A)以下の構造を有する化合物1又はその薬学的に許容される塩と

【化 1】



化合物1

10

ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、コポビドン、ポロキサマー407、ヒプロメロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、ポリアクリレート、及びそれらの組合せからなる群から選択される1種又は複数のポリマーと

を含む組成物、並びに

(B)1種又は複数の延性充填剤、脆性充填剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、又はそれらの組合せ

20

を含む経口剤形。

【請求項 2】

ポリマーが、ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)である、請求項1に記載の経口剤形。

【請求項 3】

化合物1及び1種又は複数のポリマーが組み合わさって、噴霧乾燥分散体を形成する、請求項1又は2に記載の経口剤形。

【請求項 4】

化合物1及び1種又は複数のポリマーが組み合わさって、加熱溶融押出物を形成する、請求項1又は2に記載の経口剤形。

30

【請求項 5】

組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比が1:10~10:1である、請求項1から4のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 6】

組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比が1:1~1:4である、請求項5に記載の経口剤形。

【請求項 7】

組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比が1:3である、請求項5又は6に記載の経口剤形。

40

【請求項 8】

組成物が、剤形の5質量%~25質量%を占める、請求項1から7のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 9】

組成物が、剤形の10質量%~15質量%を占める、請求項8に記載の経口剤形。

【請求項 10】

延性充填剤が、微結晶性セルロース及びケイ化微結晶性セルロースから選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 11】

延性充填剤が微結晶性セルロースである、請求項1から10のいずれか一項に記載の経

50

口剤形。

【請求項 1 2】

微結晶性セルロースが、剤形の40質量%～60質量%を占める、請求項11に記載の経口剤形。

【請求項 1 3】

微結晶性セルロースが、剤形の45質量%～55質量%を占める、請求項12に記載の経口剤形。

【請求項 1 4】

微結晶性セルロースが、剤形の50質量%を占める、請求項13に記載の経口剤形。

【請求項 1 5】

脆性充填剤が、ラクトース水和物、噴霧乾燥ラクトース、無水ラクトース、ラクトース水和物、無水ラクトース、マンニトール、及びそれらの組合せを含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の経口剤形。

10

【請求項 1 6】

脆性充填剤が、ラクトース水和物、無水ラクトース、又はマンニトールを含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 1 7】

脆性充填剤が、剤形の10質量%～40質量%を占める、請求項1又は16に記載の経口剤形。

【請求項 1 8】

脆性充填剤が、剤形の20質量%～30質量%を占める、請求項1又は17に記載の経口剤形。

20

【請求項 1 9】

脆性充填剤が、剤形の25質量%を占める、請求項1又は18に記載の経口剤形。

【請求項 2 0】

崩壊剤が、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンクロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、及びポラクリリンカリウムから選択される、請求項1から19のいずれか一項に記載の経口剤形。

30

【請求項 2 1】

崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム又はクロスポビドンである、請求項1から20のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 2 2】

崩壊剤が、剤形の5質量%～15質量%を占める、請求項1から21のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 2 3】

崩壊剤が、剤形の10質量%を占める、請求項1から22のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 2 4】

滑沢剤が、ステアリン酸、タルク、ベヘン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される、請求項1から23のいずれか一項に記載の経口剤形。

40

【請求項 2 5】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項1から24のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 2 6】

滑沢剤が、剤形の0.1質量%～3質量%を占める、請求項1から25のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 2 7】

50

滑沢剤が、剤形の0.1質量%～1質量%を占める、請求項1から26のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項28】

滑沢剤が、剤形の5質量%を占める、請求項1から27のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項29】

流動促進剤が、二酸化ケイ素、デンプン、又はタルクである、請求項1から28のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項30】

流動促進剤が二酸化ケイ素である、請求項1から29のいずれか一項に記載の経口剤形。 10

【請求項31】

流動促進剤が、剤形の0.1質量%～3質量%を占める、請求項1から30のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項32】

流動促進剤が、剤形の0.1質量%～1質量%を占める、請求項1から30のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項33】

流動促進剤が、剤形の5質量%を占める、請求項1から30のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項34】 20

(a)(i)化合物1又はその薬学的に許容される塩と、1種又は複数のポリマー;(ii)延性充填剤;(iii)脆性充填剤;(iv)崩壊剤;(v)流動促進剤;及び(vi)滑沢剤を含む顆粒内部分、並びに

(b)(i)崩壊剤;及び(ii)滑沢剤を含む顆粒外部分を含む、請求項1から33のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項35】

剤形が、50及び周囲相対湿度(RH)で1か月貯蔵した後、化合物1の元の量の90%～100%を有することを特徴とする、請求項1から34のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項36】

剤形が、50及び周囲相対湿度(RH)で1か月貯蔵した後、化合物1の元の量の95%～100%を有することを特徴とする、請求項1から35のいずれか一項に記載の経口剤形。 30

【請求項37】

剤形が、50及び周囲相対湿度(RH)で2か月貯蔵した後、化合物1の元の量の90%～100%を有することを特徴とする、請求項1から34のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項38】

剤形が、50及び周囲相対湿度(RH)で2か月貯蔵した後、化合物1の元の量の95%～100%を有することを特徴とする、請求項1から35のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項39】

請求項1から38のいずれか一項に記載の経口剤形を調製する方法であって、

(a)(i)化合物1と1種又は複数のポリマーとを含む組成物;(ii)延性充填剤;(iii)脆性充填剤;(iv)崩壊剤;及び(v)流動促進剤を含む造粒前プレブレンドを調製する工程、 40

(b)プレブレンド組成物をブレンドする工程、

(c)滑沢剤を造粒前プレブレンドに更に添加する工程、

(d)造粒前プレブレンドをスラッキングする工程、並びに

(e)造粒前プレブレンドを造粒して、顆粒材料を形成する工程

を含む方法。

【請求項40】

(f)崩壊剤を顆粒材料に添加する工程;(g)顆粒材料を更にブレンドする工程;(h)滑沢剤を顆粒材料及びブレンドに更に添加して、最終ブレンドを形成する工程;及び(i)最終ブレンドを剤形に圧縮する工程を更に含む、請求項39に記載の方法。 50

【請求項 4 1】

1種又は複数の脂肪性肝疾患の予防、処置、又は軽快を必要とする対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、それを必要とする前記対象に投与する工程を含み、方法が、請求項1から38のいずれか一項に記載の経口剤形を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 4 2】

前記脂肪性肝疾患が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選択される、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

第2の薬剤の投与を含む、請求項41又は42に記載の方法。

10

【請求項 4 4】

第2の薬剤が、連続又は同時投与される、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記方法によって、線維症、線維性病態、又は線維性症状が予防され、処置され、又は軽快する、請求項41から44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量が低減される、請求項41から45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するコラーゲンの量が低減される、請求項41から46のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 8】

前記方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するI型、Ia型、又はIII型コラーゲンの量が低減される、請求項47に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示の組成物及び方法は、広義には肝障害、線維性疾患及び炎症の処置のための甲状腺ホルモン受容体- (TR)アゴニストの経口剤形分野に関する。

【背景技術】

30

【0002】

甲状腺ホルモン(TH)は、様々な刺激物質(例えば、視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH))に反応して脳下垂体が分泌する甲状腺刺激ホルモン(TSH)に反応して甲状腺で合成される。甲状腺ホルモンは、主に3,3',5,5'-テトラヨードチロニン(T4)として循環に排出されるヨウ素化O-アリールチロシンアナログである。T4は、局所組織においてチロキシン5'-脱ヨウ素酵素によって急速に脱ヨウ素化されて、最も強力なTHである3,3',5'-トリヨードチロニン(T3)になる。T3は、脱ヨウ素化、グルクロン酸抱合、硫酸化、脱アミノ化、及び脱炭酸を伴う経路を含めて様々な経路を介して不活性代謝物に代謝される。循環しているT4及びT3の大半は、肝臓を通して排除される。

【0003】

40

THの生物学的活性は、概ね甲状腺ホルモン受容体(TR)によって媒介される。TRは、核内受容体スーパーファミリーに属し、その共通のパートナーであるレチノイドX受容体とともに、リガンド誘導性転写因子として作用するヘテロダイマーを形成する。他の核内受容体と同様に、TRは、リガンド結合ドメイン及びDNA結合ドメインを有し、DNA応答エレメント(甲状腺応答エレメント、TRE)とのリガンド依存性相互作用によって遺伝子発現を調節する。現在、文献から、TRは、別個の2つの遺伝子(TR 及びTR)によってコードされ、選択的スプライシングを介して複数のアイソフォームが産生されることが示されている(Williams, Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42頁(2000);Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30頁(1996))。今までに同定された主要なアイソフォームは、TR -1、TR -2、TR -1及びTR -2である。TR -1

50

は、ラットにおいて遍在的に発現され、骨格筋及び褐色脂肪で最も高発現される。TR - 1も、遍在的に発現され、肝臓、脳及び腎臓で最も高発現される。TR - 2は、脳下垂体前葉及び視床下部の特有的領域、並びに発達脳及び内耳で発現される。ラット及びマウス肝臓では、TR - 1が、優勢なアイソフォーム(80%)である。ヒト及びラットにおいて見られるTRアイソフォームは、それらのアミノ酸配列に対して相同性が高く、それぞれ特殊機能を果たすということが示唆される。

【0004】

THは、ほぼすべての器官の成長、代謝及び生理機能に影響を及ぼす。THは、血清コレステロール及びトリグリセリドを低下させる。しかし、TH作用の副作用としては、心不整脈、骨量減少、神経過敏、及び不安が挙げられる。

10

【0005】

TR アゴニストは、肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、並びにさまざまな線維性疾患及び障害等の病態の治療薬として有用であり得る。しかし、難溶性であり、かつ/又は望ましくない安定性プロファイルを有し得るTR アゴニストもある。そのような化合物の低水溶解度及び不十分な安定性によって、化合物の特別な貯蔵条件が必要とされる可能性があり、対象への適切な曝露を実現し、標準条件下で貯蔵するとき分解しない製剤を調製する際に難題が提示される可能性がある。

【0006】

したがって、不十分な水溶解度を有する薬物の対象への好適な曝露を実現する薬物製剤を提供することが求められている。更に、薬物が周囲条件下で分解せず、室温貯蔵が利用され得るように改善された安定性を有する薬物製剤が求められている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第7,829,552号

【特許文献2】WO 87/05297、Johnstonら、9月11日公表、1987

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Williams、Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42頁(2000)

【非特許文献2】Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30頁(1996)

30

【非特許文献3】Xu、J. Med. Chem.、2016、59、6553~6579

【非特許文献4】Stewartら、Mol. Pharmaceutics、2017、12、2437~2449

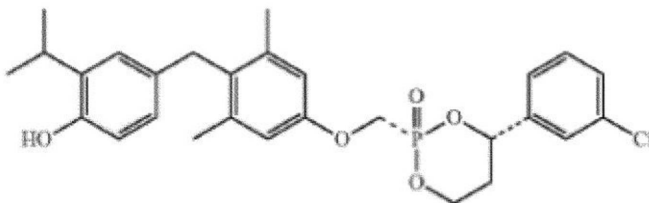
【発明の概要】

【0009】

本開示の第1の態様において、本明細書では、(A)以下の構造を有する化合物1又はその薬学的に許容される塩と

【0010】

【化1】



化合物1

40

【0011】

ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリエチレンオキシド

50

(PEO)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、コポビドン、ポロキサマー407、ヒプロメロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、ポリアクリレート、及びそれらの組合せからなる群から選択される1種又は複数のポリマーを含む組成物、並びに(B)1種又は複数の延性充填剤(ductile filler)、脆性充填剤(brittle filler)、崩壊剤(disintegrant)、流動促進剤(glidant)、滑沢剤(lubricant)、又はそれらの組合せを含む経口剤形を提供する。一部の実施形態において、ポリマーは、ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)とすることができる。

【0012】

第1の態様の一部の実施形態において、化合物1と1種又は複数のポリマーを組み合わせ、噴霧乾燥分散体を形成することができる。他の実施形態において、化合物1と1種又は複数のポリマーを組み合わせ、加熱溶融押出物を形成することができる。

10

【0013】

第1の態様の一部の実施形態において、組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比は、1:10~10:1とすることができる。他の実施形態において、組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比は、1:1~1:4とすることができる。一部の特定の実施形態において、組成物中の化合物1と1種又は複数のポリマーとの質量比は1:3とすることができる。

【0014】

第1の態様の一部の実施形態において、組成物は、剤形の5質量%~25質量%を占めることができる。他の実施形態において、組成物は、剤形の10質量%~15質量%を占めることができる。

20

【0015】

第1の態様の一部の実施形態において、延性充填剤は、微結晶性セルロース及びケイ化微結晶性セルロースから選択される。一部の特定の実施形態において、延性充填剤は微結晶性セルロースである。

【0016】

第1の態様の一部の実施形態において、微結晶性セルロースは、剤形の40質量%~60質量%を占めることができる。他の実施形態において、微結晶性セルロースは、剤形の45質量%~55質量%を占めることができる。一部の実施形態において、微結晶性セルロースは、剤形の50質量%を占めることができる。

30

【0017】

第1の態様の一部の実施形態において、脆性充填剤は、ラクトース-水和物、噴霧乾燥ラクトース、無水ラクトース、ラクトース-水和物、無水ラクトース、マンニトール、及びそれらの組合せを含むことができる。一部の実施形態において、脆性充填剤は、ラクトース-水和物、無水ラクトース、又はマンニトールを含むことができる。

【0018】

第1の態様の一部の実施形態において、脆性充填剤は、剤形の10質量%~40質量%を占めることができる。他の実施形態において、脆性充填剤は、剤形の20質量%~30質量%を占めることができる。一部の実施形態において、脆性充填剤は、剤形の25質量%を占めることができる。

40

【0019】

第1の態様の一部の実施形態において、崩壊剤は、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンクロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、及びポラクリリンカリウムから選択され得る。一部の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム又はクロスポビドンとすることができる。

【0020】

第1の態様の一部の実施形態において、崩壊剤は、剤形の5質量%~15質量%を占める

50

ことができる。他の実施形態において、崩壊剤は、剤形の10質量%を占めることができる。

【0021】

第1の態様の一部の実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸、タルク、ペヘン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択され得る。一部の特定の実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムとすることができる。

【0022】

第1の態様の一部の実施形態において、滑沢剤は、剤形の0.1質量%~3質量%を占めることができる。他の実施形態において、滑沢剤は、剤形の0.1質量%~1質量%を占めることができる。一部の実施形態において、滑沢剤は、剤形の5質量%を占めることができる。

10

【0023】

第1の態様の一部の実施形態において、流動促進剤は、二酸化ケイ素、デンプン、又はタルクとすることができる。一部の特定の実施形態において、流動促進剤は二酸化ケイ素とすることができる。

【0024】

第1の態様の一部の実施形態において、流動促進剤は、剤形の0.1質量%~3質量%を占める。他の実施形態において、流動促進剤は、剤形の0.1質量%~1質量%を占めることができる。一部の実施形態において、流動促進剤は、剤形の5質量%を占めることができる。

20

【0025】

第1の態様の一部の実施形態において、本明細書に記載されている経口剤形は、(a)(i)化合物1又はその薬学的に許容される塩と、1種又は複数のポリマー;(ii)延性充填剤;(iii)脆性充填剤;(iv)崩壊剤;(v)流動促進剤;及び(vi)滑沢剤を含む顆粒内部分、並びに(b)(i)崩壊剤;及び(ii)滑沢剤を含む顆粒外部分を含むことができる。

【0026】

第1の態様の一部の実施形態において、剤形は、50及び周囲相対湿度(RH)で1か月貯蔵した後、化合物1の元の量の90%~100%を有することを特徴とすることができる。他の実施形態において、剤形は、50及び周囲相対湿度(RH)で1か月貯蔵した後、化合物1の元の量の95%~100%を有することを特徴とする。更に他の実施形態において、剤形は、50及び周囲相対湿度(RH)で2か月貯蔵した後、化合物1の元の量の90%~100%を有することを特徴とすることができる。他の実施形態において、剤形は、50及び周囲相対湿度(RH)で2か月貯蔵した後、化合物1の元の量の95%~100%を有することを特徴とすることができる。

30

【0027】

本開示の第2の態様において、本明細書で、本明細書に記載されている経口剤形を調製する方法であって、(a)(i)化合物1と1種又は複数のポリマーとを含む組成物;(ii)延性充填剤;(iii)脆性充填剤;(iv)崩壊剤;及び(v)流動促進剤を含む造粒前(pregranulation)プレブレンドを調製する工程、(b)プレブレンド組成物をブレンドする工程、(c)滑沢剤を造粒前プレブレンドに更に添加する工程、(d)造粒前プレブレンドをスラッキングする工程、並びに(e)造粒前プレブレンドを造粒して、顆粒材料を形成する工程を含む方法を提供する。

40

【0028】

一部の実施形態において、方法は、(f)崩壊剤を顆粒材料に添加する工程、(g)顆粒材料を更にブレンドする工程、(h)滑沢剤を顆粒材料及びブレンドに更に添加して、最終ブレンドを形成する工程、並びに(i)最終ブレンドを剤形に圧縮する工程を更に含むことができる。

【0029】

本開示の第3の態様において、本明細書で、1種又は複数の脂肪性肝疾患の予防、処置

50

、又は軽快を必要とする対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、それを必要とする前記対象に投与する工程を含み、方法が、本明細書に記載されている経口剤形を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0030】

一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選択され得る。

【0031】

一部の実施形態において、方法は、第2の薬剤の投与を含むことができる。一部の実施形態において、第2の薬剤は、連続又は同時投与され得る。

【0032】

一部の実施形態において、方法によって、線維症、線維性病態、又は線維性症状が予防され、処置され、又は軽快し得る。一部の実施形態において、方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量が低減され得る。一部の実施形態において、方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するコラーゲンの量が低減され得る。一部の実施形態において、方法によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するI型、Ia型、又はIII型コラーゲンの量が低減され得る。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】相対散乱吸光度を、37℃におけるストック溶液から生体関連媒体への化合物1の測定濃度と示す図である。

【図2】0.01N HClに30分間曝露した後、0.5%人工腸液含有PBS緩衝液(pH 6.5)における化合物1噴霧乾燥分散体の溶解をUV-Visプローブで測定して示す図である。

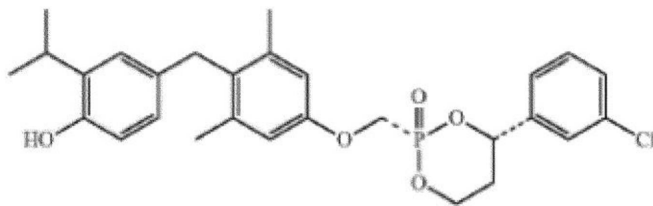
【発明を実施するための形態】

【0034】

本開示は、化合物1の経口投与製剤を提供する。

【0035】

【化2】



(化合物1)

【0036】

化合物1は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を含めて慢性肝疾患の処置の開発において低溶解度の親油性プロドラッグ化合物である。化合物1は、全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,829,552号に記載されている方法を含めて、公知の方法に従って調製することができる。現行の臨床用剤形は、適切な曝露を実現するカプセル化PEGベース製剤であるが、化学安定性の難題のためにコールドチェーン貯蔵を必要とする。本明細書では、室温貯蔵が利用され得るように改善された安定性を有する、現行の製剤によって実現される曝露に匹敵し又はそれを上回る化合物1の固体アモルファス状噴霧乾燥分散体(SDD)を含む即放性錠剤製剤を提供する。

【0037】

定義

「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的な意味で使用される。したがって、それは、具体的にヒトと、イヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、雌ウシ、家畜の水牛、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ヘラジカ、シカ、家畜のアンテロープ、並びに非ヒト霊長類及び他の多くの種等の非ヒト哺乳動物を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

「対象」は、本明細書で使用される場合、処置又は治療のために選択されるヒト、又はイヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、雌ウシ、家畜の水牛、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ヘラジカ、シカ、家畜のアンテロープ、若しくは非ヒト霊長類を含むがこれらに限定されない非ヒト哺乳類を意味する。

【 0 0 3 9 】

「～を患っていると疑われる対象」とは、疾患又は病態の1種又は複数の臨床指標を示す対象を意味する。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、1種又は複数の線維症、線維性病態、又は線維性症状である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、強皮症である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、肝硬変である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、特発性肺線維症である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、アテローム性動脈硬化症である。ある特定の実施形態において、疾患又は病態は、肝炎、アルコール性脂肪性肝疾患、喘息、心筋繊維症、器官移植片線維症、筋線維症、腓線維症、骨髄線維症、肝線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、強皮症、肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症;間質性肺臓炎、剥離性間質性肺臓炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、過敏性肺臓炎、非特異的間質性肺臓炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺臓炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋繊維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎疾患、II型糖尿病、黄斑変性症、ケロイド病変、肥厚性癍痕、腎性全身性線維症、注射による線維症、手術の合併症、移植器官における繊維性慢性移植血管症及び/若しくは慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に伴う線維症、精管切断術後疼痛症候群、関節リウマチに伴う線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の繊維増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性癍痕、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被曝による線維症、乳腺嚢胞破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、又はその症状若しくは後遺症、或いは細胞外マトリックス成分の過度な沈着をもたらす他の疾患又は病態である。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「線維症」は、細胞外マトリックスタンパク質の異常な沈着を指す。そのようなタンパク質としては、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、ケラチン、ケラチン、ケラチン硫酸、フィブリン、パールカン、アグリニン、又はアグリカンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「コラーゲン」は、I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、又はXVIII型が挙げられるがこれらに限定されない、コラーゲンのサブタイプのいずれか1つを指す。例示的なコラーゲンのタイプ及びサブタイプとしては、特にI型、Ia型、II型、III型、IV型、及びV型が挙げられる。本明細書で使用される場合、線維症は、単独で又は別の病態の症状若しくは後遺症として発生する可能性がある。本明細書で使用される場合、線維症は、遺伝的病態、遺伝的素因、環境的侵襲、傷害、傷害の治癒、自己免疫性病態、若しくは慢性炎症、慢性炎症性病態、又は細胞外マトリックス成分の異常な若しくは過度な沈着を引き起こす別の病態に起因する可能性がある。本明細書に言及される線維症は、1種又は複数のバイオマーカーの存在又はレベルをアッセイ又は決定することによって評価され得る。線維症の存在のバイオマーカーとしては、Col1a1、Col3a1、ACTA2、ENPP2、及び/若しくはLGALS1遺伝子、又はそのいずれかの組合せ若しくは産物の発現が挙げられるが、これらに限定されない。線維症の診断又は評価は、I型コラーゲン及び/若しくはヒドロキシプロリン、又はそのいずれかの組合せ若しくは産物の存在若しくはレベルの決定によって更に行われ得る。線維症の診断又は評価は、対象からの1種又は複数の試料の組織学的、組織化学的、又は免疫組織化学的解析によっても行われ得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

「糖原病」は、一般に必要な酵素活性の喪失によるグリコーゲンの合成、輸送、又は利用における機能障害を特徴とする一群の障害のいずれか1種又は複数を意味する。糖原病は、一般にそれらの症状及び病因に応じたタイプによって分類される。公知のタイプとしては、GSD 0型(アグリコジェネシス、グリコーゲン合成酵素欠損症);GSD 1型(フォンギールケ病、グルコース-6-ホスファターゼトランスロカーゼ/トランスポーター欠損症、GSD I);GSD 2型(ポンペ病、-1-4-グルコシダーゼ欠損症、GSD II);GSD 3型(コリー病、フォース病、限界デキストリン症、脱分枝酵素疾患;グルコシダーゼ及び/又はトランスフェラーゼ活性の喪失によるアミロ-1-6-グルコシダーゼ欠損症、GSD III);GSD 4型(アンダーソン病、グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症、分枝酵素欠損症、アミロペクチン症、グリコーゲン分枝酵素欠損症;アミロ-1,4 1,6トランスグルコシダーゼ欠損症、GSD IV);GSD 5型(マッカードル病;グリコーゲンホスホリラーゼ(筋肉型)欠損症、GSD V);GSD 6型(ハース病;グリコーゲンホスホリラーゼE(肝臓型)欠損症、GSD VI);GSD 7型(垂井病;ホスホフルクトキナーゼ欠損症、GSD VII);GSD 8型、9型(ホスホリラーゼ活性化系欠損を伴うGSD;ホスホリラーゼキナーゼ(肝臓又は筋肉アイソフォーム)欠損症、GSD VIII及びGSD IX);GSD 10型(環状AMP依存性キナーゼ欠損症、GSD X);GSD 11型(ファンコニ-ビッケル症候群;グルコーストランスポーター2(GLUT2)型欠損症、GSD XI);及びGSD 12型(アルドラーゼA欠損症、GSD XII)が挙げられる。糖原病のサブタイプも公知であり、特にGSD 1aは、グルコース-6-ホスファターゼ(G6PC)の遺伝子における変異に起因し、さまざまな症状の中でもとりわけ、肝組織におけるグリコーゲン及び脂質の過剰蓄積、肝腫大、肝腺腫、及び肝細胞癌を引き起こす。糖原病の症状としては、血糖の上昇又は低減、インスリン非感受性、筋障害、並びに脂肪症、高脂質血症、高コレステロール血症、心臓肥大症、肝腫大、線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、及び肝細胞癌等の肝臓症状を挙げることができる。症状としては、インスリン非感受性、血中グルコースの上昇若しくは低減、腎機能障害、及び/又は線維症も挙げることができる。

10

20

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「炎症性疾患」は、炎症を特徴とする疾患又は障害を指す。例示的な炎症性疾患としては、ざ瘡、呑酸/胸やけ、加齢黄斑変性症(AMD)、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、貧血、虫垂炎、動脈炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫障害、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、水疱性類天疱瘡、熱傷、滑液包炎、がん、心停止、心炎、セリアック病、蜂窩織炎、子宮頸炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝硬変、大腸炎、うっ血性心不全、結膜炎、シクロホスファミド誘導膀胱炎、嚢胞性線維症、膀胱炎、感冒、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性潰瘍、消化器系疾患、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、線維筋痛、線維症、結合織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、心臓弁機能不全、肝炎、化膿性汗腺炎、ハンチントン病、高脂血症、高血圧、回腸炎、感染症、炎症性腸疾患、炎症性心臓肥大、炎症性ニューロパチー、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、間質性腎炎、虹彩炎、虚血、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、ループス腎炎、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、メタボリックシンドローム(症候群X)、片頭痛、多発性硬化症、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨髄炎、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、膝炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤内炎症性疾患、尋常性天疱瘡、心外膜炎、腹膜炎、咽頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺臓炎、多発性嚢腎炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、腎不全、再灌流傷害、網膜炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、サルコイドーシス、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、狭窄症、口内炎、脳卒中、手術合併症、滑膜炎、腱炎、腱症、腱鞘炎、血栓性静脈炎、扁桃炎、外傷、外傷性脳傷害、移植片拒絶、膀胱三角部炎、結核、腫瘍、尿道炎、ウルシティス、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、及び外陰炎が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に言及される炎症は、1種又は複数のバイオマーカーの存在又はレ

30

40

50

ベルをアッセイ又は決定することによって評価され得る。炎症の存在のバイオマーカーとしては、TNF、CARD15、IL4R、IL23R、CTLA4、ANXA1、ANXA2、LGALS3、及び/若しくはPTPN22遺伝子、又はそのいずれかの組合せ若しくは産物の発現が挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

「アテローム性動脈硬化症」という用語は、大型及び中型動脈の内膜に脂質沈着が不規則に分布し、そのような沈着物が線維症及び石灰化を誘発することを特徴とする病態を指す。アテローム性動脈硬化症は、アンギナ、脳卒中、心臓発作、又は他の心臓若しくは心血管系の病態のリスクを高める。

【0044】

「それを必要とする対象」は、治療又は処置を必要とするものと特定された対象を意味する。

【0045】

治療的効果は、疾患又は障害の症状のうちの1種又は複数がある程度軽減し、疾患又は障害の治癒を含む。「治癒すること」は、活動期の疾患の症状が排除されることを意味する。しかしながら、治癒が得られた後でさえ、疾患のある特定の長期的又は永続的な影響(広範囲の組織損傷等)が存在し得る。

【0046】

「処置する」、「処置」、又は「処置すること」は、本明細書で使用される場合、予防及び/又は治療のための医薬組成物を投与することを指す。「予防処置」という用語は、問題とされる疾患若しくは障害をまだ患っていないが、特定の疾患若しくは障害にかかりやすく、又はその他の点でそのリスクがある患者を処置し、その処置によって、患者が疾患又は障害を発生する可能性が低減されることを指す。「治療処置」という用語は、疾患又は障害を既に患っている患者に処置を投与することを指す。

【0047】

「予防すること」又は「予防」は、病態又は疾患の発症、発生又は進行を何週間、何か月、又は何年かを含めて一定の期間遅延させる又は未然に防ぐことを指す。

【0048】

「軽快」とは、病態又は疾患の少なくとも1種の指標の重症度の低下を意味する。ある特定の実施形態において、軽快は、病態又は疾患の1種又は複数の指標の進行における遅延又は緩徐化を含む。指標の重症度は、当業者に公知の主観的又は客観的尺度によって決定され得る。

【0049】

「モジュレーション」は、機能又は活性の摂動を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、遺伝子発現の増加を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、遺伝子発現の減少を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の全血清中レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の遊離血清中レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の全血清中レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の遊離血清レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の全バイオアベイラビリティの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の全バイオアベイラビリティの増加又は低下を意味する。

【0050】

「投与すること」は、薬剤又は組成物を対象に提供することを意味し、医療専門家による投与及び自己投与を含むが、これらに限定されない。

【0051】

「作用剤(agent)」という用語は、いかなる物質、分子、元素、化合物、実体、又はそ

10

20

30

40

50

これらの組合せを包含する。作用剤としては、例えばタンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣物、有機低分子、多糖、ポリヌクレオチド等が挙げられるが、これらに限定されない。それは、天然物、合成化合物、若しくは化学化合物、又は2種以上の物質の組合せとすることができる。

【0052】

「薬剤」は、対象に投与されると治療的効果をもたらす物質を意味する。

【0053】

「医薬組成物」は、薬剤を含む、個体に投与するのに適した物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び無菌水性溶液を含むことができる。

【0054】

「薬学的に許容される塩」という用語は、関連する化合物の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本明細書における化合物は、フェノール及び/若しくはホスホネート基又はそれらと同様の基の存在により、酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。当業者は、これらの化合物のいずれか又はすべてのプロトン化状態が周囲溶液のpH及びイオン性によって変化し得るということを認識しており、したがって、本開示は各化合物の複数の荷電状態を企図する。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を形成することができる。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機の塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が挙げられ、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第1級、第2級及び第3級アミン、天然置換アミンを含めて置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミン等が挙げられる。多くのこうした塩は、WO 87/05297、Johnstonら、1987年9月11日公表(参照により本明細書にそれ全体が組み込まれる)に記載されている通り、当技術分野において知られている。

【0055】

医薬組成物

上記のように有用な化合物は、本明細書に記載されている病態の処置における使用のための医薬組成物に製剤化され得る。一部の実施形態において、化合物1を含む医薬組成物は、経口投与のために製剤化され得る。一部の特定の実施形態において、化合物1を含む医薬組成物は、錠剤として製剤化され得る。本明細書に記載されている医薬組成物の一部の実施形態は、(a)化合物1又はその薬学的に許容される塩の安全及び治療的に有効な量；及び(b)薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又はその組合せを含む。

【0056】

本明細書に記載されている組成物は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、良好な医療実践に従って、単一用量で、対象への投与に相当する化合物の量を含む組成物である。単一又は単位剤形の調製は、しかしながら、剤形が1日当たり1回又は1治療クール当たり1回投与されることを含意していない。単位剤形は、単回1日用量、又は1日用量を完了するためにいくつかの単位剤形が1日にわたって投与される小部分用量を含むことができる。本開示によれば、単位剤形は、1日1回の頻度より多く又は少なく与えることができ、1クールの治療において1回より多く投与され得る。

【0057】

10

20

30

40

50

本明細書に記載されている化合物1の実際の単位用量は、特定の化合物、及び処置される病態に依存する。一部の実施形態において、用量は、約0.01mg/体重1kg～約120mg以上/体重1kg、約0.05mg以下/体重1kg～約70mg/体重1kg、約0.1mg/体重1kg～約50mg/体重1kg、約1.0mg/体重1kg～約10mg/体重1kg、約5.0mg/体重1kg～約10mg/体重1kg、又は約10.0mg/体重1kg～約20.0mg/体重1kgとすることができる。一部の実施形態において、用量は、100mg未満/体重1kg、90mg/体重1kg、80mg/体重1kg、70mg/体重1kg、60mg/体重1kg、50mg/体重1kg、40mg/体重1kg、30mg/体重1kg、25mg/体重1kg、20mg/体重1kg、10mg/体重1kg、7.5mg/体重1kg、6mg/体重1kg、5mg/体重1kg、4mg/体重1kg、3mg/体重1kg、2.5mg/体重1kg、1mg/体重1kg、0.5mg/体重1kg、0.1mg/体重1kg、0.05mg/体重1kg又は0.005mg/体重1kgとすることができる。一部の実施形態において、実際の単位用量は、0.05、0.07、0.1、0.3、1.0、3.0、5.0、10.0又は25.0mg/体重1kgである。したがって、70kgのヒトに投与する場合、用量範囲は、約0.1mg～70mg、約1mg～約50mg、約0.5mg～約10mg、約1mg～約10mg、約2.5mg～約30mg、約35mg以下～約700mg以上、約7mg～約600mg、約10mg～約500mg、約20mg～約300mg、又は約200mg～約2000mgとなる。一部の実施形態において、実際の単位用量は0.1mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は0.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は1mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は1.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は2mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は2.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は3mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は3.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は4mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は4.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は10mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は20mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は25mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は250mg以下である。一部の実施形態において、実際の単位用量は100mg以下である。一部の実施形態において、実際の単位用量は70mg以下である。

【0058】

一部の実施形態において、化合物1は、約1～50mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、化合物1は、約1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～13.75、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、1～20、1～22.5、1～25、1～27.5、1～30、1.5～2、1.5～3、1.5～4、1.5～5、1.5～6、1.5～7、1.5～8、1.5～9、1.5～10、1.5～11、1.5～12、1.5～13、1.5～13.75、1.5～14、1.5～15、1.5～16、1.5～17、1.5～18、1.5～19、1.5～20、1.5～22.5、1.5～25、1.5～27.5、1.5～30、2.5～2、2.5～3、2.5～4、2.5～5、2.5～6、2.5～7、2.5～8、2.5～9、2.5～10、2.5～11、2.5～12、2.5～13、2.5～13.75、2.5～14、2.5～15、2.5～16、2.5～17、2.5～18、2.5～19、2.5～20、2.5～22.5、2.5～25、2.5～27.5、2.5～30、2.5～7.5、3～4、3～5、3～6、3～7、3～8、3～9、3～10、3～11、3～12、3～13、3～13.75、3～14、3～15、3～16、3～17、3～18、3～19、3～20、3～22.5、3～25、3～27.5、3～30、3.5～6.5、3.5～13.75、3.5～15、2.5～17.5、4～5、4～6、4～7、4～8、4～9、4～10、4～11、4～12、4～13、4～13.75、4～14、4～15、4～16、4～17、4～18、4～19、4～20、4～22.5、4～25、4～27.5、4～30、5～6、5～7、5～8、5～9、5～10、5～11、5～12、5～13、5～13.75、5～14、5～15、5～16、5～17、5～18、5～19、5～20、5～22.5、5～25、5～27.5、5～30、6～7、6～8、6～9、6～10、6～11、6～12、6～13、6～13.75、6～14、6～15、6～16、6～17、6～18、6～19、6～20、6～22.5、6～25、6～27.5、6～30、7～8、7～9、7～10、7～11、7～12、7～13、7～13.75、7～14、7～15、7～16、7～17、7～18、7～19、7～20、7～22.

5、7~25、7~27.5、7~30、7.5~12.5、7.5~13.5、7.5~15、8~9、8~10、8~11、8~12、8~13、8~13.75、8~14、8~15、8~16、8~17、8~18、8~19、8~20、8~22.5、8~25、8~27.5、8~30、9~10、9~11、9~12、9~13、9~13.75、9~14、9~15、9~16、9~17、9~18、9~19、9~20、9~22.5、9~25、9~27.5、9~30、10~11、10~12、10~13、10~13.75、10~14、10~15、10~16、10~17、10~18、10~19、10~20、10~22.5、10~25、10~27.5、10~30、11.5~15.5、12.5~14.5、7.5~22.5、8.5~32.5、9.5~15.5、15.5~24.5、5~35、17.5~22.5、22.5~32.5、25~35、25.5~24.5、27.5~32.5、2~20、2.5~22.5、又は9.5~21.5mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、化合物1は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg/体表面積1m²の用量で投与される。一部の実施形態において、化合物1は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg/体表面積1m²未満の用量で投与される。一部の実施形態において、化合物1は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50mg/体表面積1m²超の用量で投与される。

【0059】

一部の実施形態において、化合物1用量は、約0.1mg~100mg、0.1mg~50mg、0.1mg~20mg、0.1mg~10mg、0.5mg~100mg、0.5mg~50mg、0.5mg~20mg、0.5mg~10mg、1mg~100mg、1mg~50mg、1mg~20mg、1mg~10mg、2.5mg~50mg、2.5mg~20mg、2.5mg~10mg、又は約2.5mg~5mgである。一部の実施形態において、TR- アゴニスト化合物用量は、約5mg~300mg、5mg~200mg、7.5mg~200mg、10mg~100mg、15mg~100mg、20mg~100mg、30mg~100mg、40mg~100mg、10mg~80mg、15mg~80mg、20mg~80mg、30mg~80mg、40mg~80mg、10mg~60mg、15mg~60mg、20mg~60mg、30mg~60mg、又は約40mg~60mgである。一部の実施形態において、投与される化合物1の量は、約20mg~60mg、27mg~60mg、20mg~45mg、又は27mg~45mgである。一部の実施形態において、投与される化合物1の量は、約5mg~7.5mg、5mg~9mg、5mg~10mg、5mg~12mg、5mg~14mg、5mg~15mg、5mg~16mg、5mg~18mg、5mg~20mg、5mg~22mg、5mg~24mg、5mg~26mg、5mg~28mg、5mg~30mg、5mg~32mg、5mg~34mg、5mg~36mg、5mg~38mg、5mg~40mg、5mg~42mg、5mg~44mg、5mg~46mg、5mg~48mg、5mg~50mg、5mg~52mg、5mg~54mg、5mg~56mg、5mg~58mg、5mg~60mg、7mg~7.7mg、7mg~9mg、7mg~10mg、7mg~12mg、7mg~14mg、7mg~15mg、7mg~16mg、7mg~18mg、7mg~20mg、7mg~22mg、7mg~24mg、7mg~26mg、7mg~28mg、7mg~30mg、7mg~32mg、7mg~34mg、7mg~36mg、7mg~38mg、7mg~40mg、7mg~42mg、7mg~44mg、7mg~46mg、7mg~48mg、7mg~50mg、7mg~52mg、7mg~54mg、7mg~56mg、7mg~58mg、7mg

mg ~ 54 mg、43 mg ~ 56 mg、43 mg ~ 58 mg、42 mg ~ 60 mg、45 mg ~ 48 mg、45 mg ~ 50 mg、45 mg ~ 52 mg、45 mg ~ 54 mg、45 mg ~ 56 mg、45 mg ~ 58 mg、45 mg ~ 60 mg、48 mg ~ 50 mg、48 mg ~ 52 mg、48 mg ~ 54 mg、48 mg ~ 56 mg、48 mg ~ 58 mg、48 mg ~ 60 mg、50 mg ~ 52 mg、50 mg ~ 54 mg、50 mg ~ 56 mg、50 mg ~ 58 mg、50 mg ~ 60 mg、52 mg ~ 54 mg、52 mg ~ 56 mg、52 mg ~ 58 mg、又は52 mg ~ 60 mgである。一部の実施形態において、化合物1用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、又は約200 mg超である。一部の実施形態において、化合物1用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、又は約200 mg未満である。一部の実施形態において、化合物1用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、又は約300 mgである。

10

20

30

40

50

【0060】

錠剤製剤

化合物1を1種又は複数のポリマー、次いで別の製剤と組み合わせて、所望の剤形にすることができる。一部の実施形態において、化合物1は、噴霧乾燥分散体(SDD)の形をとる。他の実施形態において、化合物1は、加熱溶融押出物の形をとる。一部の実施形態において、剤形は経口剤形である。一部の特定の実施形態において、経口剤形は錠剤である。他の実施形態において、経口剤形はカプセル剤である。

【0061】

一部の実施形態において、化合物1を含む噴霧乾燥分散体の調製のためのポリマーは、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、コポビドン、ポロキサマー407、ヒプロメロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、Eudragit(登録商標)、及びポリアクリレートの1種又は複数から選択され得る。一部の実施形態において、ポリマーはPVPとすることができる。一部の実施形態において、ポリマーはPVP-VAとすることができる。他の実施形態において、ポリマーはHPMCとすることができる。更に他の実施形態において、ポリマーはHPMCとすることができる。一部の実施形態において、ポリマーはEudragit(登録商標)とすることができる。一部の実施形態において、化合物1の噴霧乾燥分散体の調製のためのポリマーは、PVP-VAとポロキサマー407との組合せとすることができる。

【0062】

化合物1と1種又は複数のポリマーとの噴霧乾燥分散体は、化合物1及びポリマーを好適な溶媒中で組合せ、次いでフィード物を熱乾燥媒体中に噴霧して、溶媒を除去することによって調製され得る。化合物1及び1種又は複数のポリマーの噴霧乾燥分散体(SDD)の調製は、化合物1の水溶解度(その結果として、バイオアベイラビリティ)を高めることができ、化合物1の安定性を、標準条件下での貯蔵が可能となるように高めることができる。

【0063】

一部の実施形態において、SDD中の化合物1のポリマーに対する質量比は、約1:10 ~ 約10:1である。例えば、一部の実施形態において、SDD中の化合物1のポリマーに対する質量比は、約1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、又は5:1である。一部の実施形態において、SDD中の化合物1のポリマーに対する質量比は、約1:1 ~ 5:1、1.5:1 ~ 5:1、2:1 ~ 4:1、2.5:1 ~ 3.5:1、又は3:1 ~ 5:1の範囲とすることができる。

きる。一部の実施形態において、SDD中の化合物1のポリマーに対する質量比は、約1:1~1:5、1:1~1:4、1:1~1:3、又は1:2~1:4の範囲とすることができる。一部の実施形態において、SDD中の化合物1のポリマーに対する質量比は、約1:3とすることができる。

【0064】

化合物1は、それを必要とする対象に経口投与するための錠剤に製剤化され得る。一部の実施形態において、錠剤中の化合物1は、錠剤の約5質量%、6質量%、7質量%、8質量%、9質量%、10質量%、11質量%、12質量%、13質量%、14質量%、15質量%、16質量%、17質量%、18質量%、19質量%、20質量%、21質量%、22質量%、23質量%、24質量%、若しくは25質量%で、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の化合物1は、約5質量%~25質量%、10質量%~20質量%、5質量%~15質量%、又は10質量%~15質量%で存在することができる。

10

【0065】

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、延性充填剤を更に含むことができる。一部の実施形態において、錠剤中の延性充填剤は、錠剤の約30質量%、35質量%、40質量%、45質量%、50質量%、55質量%、60質量%、65質量%、若しくは70質量%で、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の延性充填剤は、約30質量%~70質量%、40質量%~60質量%、45質量%~55質量%、又は50質量%~55質量%で存在することができる。一部の実施形態において、延性充填剤は微結晶性セルロースとすることができる。他の実施形態において、延性充填剤は、ケイ化微結晶性セルロースを含むことができる。

20

【0066】

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、脆性充填剤を更に含むことができる。一部の実施形態において、錠剤中の脆性充填剤は、錠剤の約10質量%、15質量%、20質量%、25質量%、30質量%、35質量%、若しくは40質量%で、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の脆性充填剤は、約10質量%~40質量%、10質量%~30質量%、15質量%~30質量%、又は20質量%~30質量%で存在することができる。一部の実施形態において、脆性充填剤は、ラクトース一水和物、噴霧乾燥ラクトース、無水ラクトース、ラクトース一水和物、無水ラクトース、マンニトール、又はそれらの組合せとすることができる。一部の特定の実施形態において、脆性充填剤はラクトース一水和物とすることができる。他の特定の実施形態において、脆性充填剤はマンニトールとすることができる。更に他の特定の実施形態において、脆性充填剤は無水ラクトースとすることができる。

30

【0067】

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、崩壊剤を更に含むことができる。一部の実施形態において、錠剤中の崩壊剤は、錠剤の約5質量%、6質量%、7質量%、8質量%、9質量%、10質量%、11質量%、12質量%、13質量%、14質量%、15質量%、16質量%、17質量%、18質量%、19質量%、若しくは20質量%で、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の崩壊剤は、約5質量%~20質量%、5質量%~15質量%、10質量%~15質量%、又は10質量%~20質量%で存在することができる。一部の実施形態において、崩壊剤は、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンクロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポラクリリンカリウム、又はそれらのいずれかの組合せとすることができる。一部の特定の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムとすることができる。他の実施形態において、崩壊剤はクロスポビドンとすることができる。

40

【0068】

50

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、流動促進剤を更に含むことができる。一部の実施形態において、錠剤中の流動促進剤は、錠剤の約0.1質量%、0.2質量%、0.3質量%、0.4質量%、0.5質量%、0.6質量%、0.7質量%、0.8質量%、0.9質量%、1.0質量%、1.1質量%、1.2質量%、1.3質量%、1.4質量%、1.5質量%、1.6質量%、1.7質量%、1.8質量%、1.9質量%、若しくは2.0質量%で、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の流動促進剤は、約0.1質量%~2.0質量%、0.3質量%~2.0質量%、0.1質量%~1.0質量%、又は0.5質量%~1.0質量%で存在することができる。一部の実施形態において、流動促進剤は、二酸化ケイ素、デンプン、タルク、又はそれらのいずれかの組合せとすることができる。一部の特定の実施形態において、流動促進剤は二酸化ケイ素とすることができる。 10

【0069】

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、滑沢剤を更に含むことができる。一部の実施形態において、錠剤中の滑沢剤は、錠剤の約0.1質量%、0.2質量%、0.3質量%、0.4質量%、0.5質量%、0.6質量%、0.7質量%、0.8質量%、0.9質量%、1.0質量%、1.1質量%、1.2質量%、1.3質量%、1.4質量%、1.5質量%、1.6質量%、1.7質量%、1.8質量%、1.9質量%、若しくは2.0質量%、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内で存在することができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の滑沢剤は、約0.1質量%~2.0質量%、0.3質量%~2.0質量%、0.1質量%~1.0質量%、又は0.5質量%~1.0質量%で存在することができる。一部の実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸、タルク、ベヘン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、又はそれらのいずれかの組合せとすることができる。一部の特定の実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムとすることができる。 20

【0070】

本明細書に記載されている化合物1の錠剤製剤は、顆粒内成分及び顆粒外成分を含むことができる。例えば、一部の実施形態において、錠剤製剤は、化合物1と1種又は複数のポリマー;延性充填剤;脆性充填剤;崩壊剤;流動促進剤;及び滑沢剤を含む顆粒内成分;崩壊剤及び滑沢剤を含む顆粒外成分を含むことができる。一部の実施形態において、顆粒内成分中の崩壊剤は、顆粒外成分中の崩壊剤と同じでもよい。一部の実施形態において、顆粒内成分中の崩壊剤は、顆粒外成分中の崩壊剤と異なってもよい。一部の実施形態において、顆粒内成分中の滑沢剤は、顆粒外成分中の滑沢剤と同じでもよい。他の実施形態において、顆粒内成分中の滑沢剤は、顆粒外成分中の滑沢剤と異なってもよい。 30

【0071】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物1を含む錠剤製剤は、約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、若しくは25%、又は上記の量のいずれか2つによって画定される範囲内の1種又は複数のポリマーを含む。例えば、一部の実施形態において、錠剤中の1種又は複数のポリマーは、約5質量%~25質量%、10質量%~20質量%、5質量%~15質量%、又は10質量%~15質量%で存在することができる。 40

【0072】

化合物1の現行の臨床製剤とは異なって、本明細書に記載されている化合物1を含む錠剤製剤は、標準貯蔵条件下で安定である。例えば、本明細書に記載されている錠剤製剤は、高密度ポリエチレン瓶中、40 又は50 及び周囲相対湿度(RH)で1、2、及び3か月間貯蔵すると、HPLCで測定して最小限の分解しか示さない。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、40 及び周囲RHで1か月間貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、50 及び周囲RHで1か月貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、40 及び周囲RHで2か月 50

貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、50及び周囲RHで2か月貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、40及び周囲RHで3か月貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。一部の実施形態において、錠剤製剤中の化合物1の量は、密閉瓶中、50及び周囲RHで3か月貯蔵すると、製剤中の化合物1の元の量の95質量%、96質量%、97質量%、98質量%、99質量%又はそれ以上を占めることができる。

10

【0073】

第2の薬剤

本明細書に開示される化合物1の剤形は、1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、本明細書に開示される化合物1の剤形は、1種の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、上記の化合物は、2種の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、上記の化合物は、3種以上の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。

【0074】

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、1種又は複数の第2の薬剤と同時投与され得る。他の実施形態において、本開示の化合物1の剤形は、1種又は複数の第2の薬剤と連続投与され得る。一部の実施形態において、化合物1及び第2の薬剤は、本明細書に記載されている剤形中に一緒に含まれている。

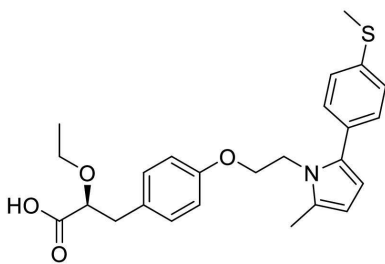
20

【0075】

一態様において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーターと組み合わせて投与され得る。PPARモジュレーターは、例えば対象におけるトリグリセリドレベル及び血糖レベルを低下させるために使用することができる医薬品化合物である。PPARモジュレーターは、PPARモジュレーター、PPARモジュレーター、又はPPARアゴニストと分類され得る。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【0076】

【化3】



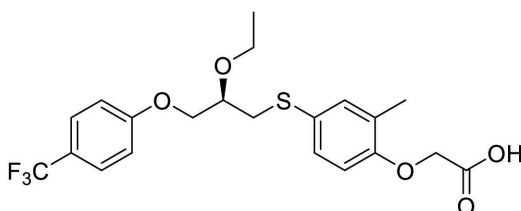
【0077】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

40

【0078】

【化4】



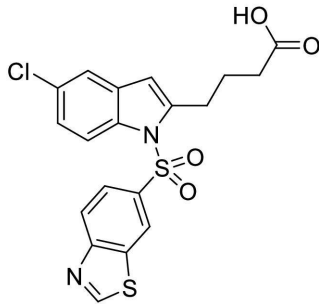
50

【 0 0 7 9 】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【 0 0 8 0 】

【 化 5 】



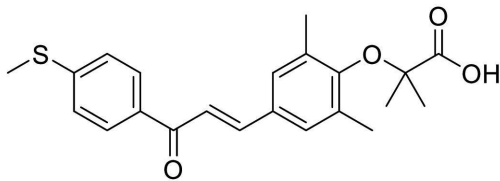
10

【 0 0 8 1 】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【 0 0 8 2 】

【 化 6 】



20

【 0 0 8 3 】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【 0 0 8 4 】

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、フィブリン酸誘導体と組み合わせて投与され得る。フィブリン酸誘導体は、対象の脂質プロファイルを低下させる能力を有する脂質低下薬の一群である。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、フェノフィブラートとすることができる。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、ゲムフィプロジルとすることができる。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、フェノフィブリン酸とすることができる。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、クロフィブラートとすることができる。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

30

【 0 0 8 5 】

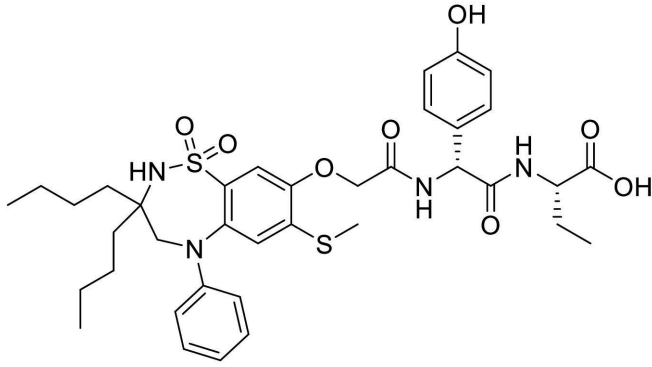
一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、胆汁酸受容体モジュレーターと組み合わせて投与され得る。胆汁酸受容体としては、FXR(ファルネソイドX受容体)及びTGR5が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

40

【 0 0 8 6 】

50

【化7】



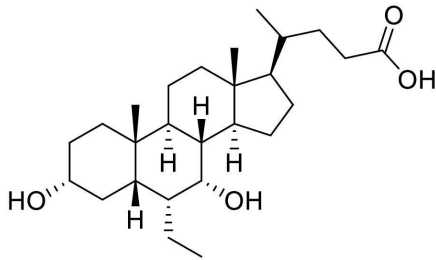
10

【0087】

とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0088】

【化8】



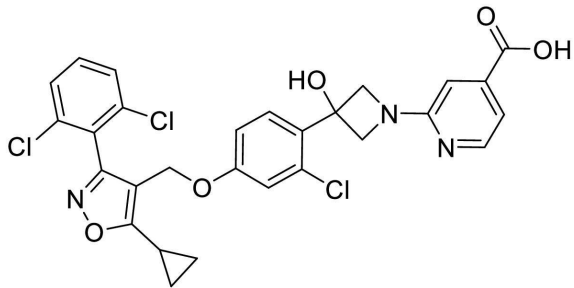
20

【0089】

とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0090】

【化9】



30

【0091】

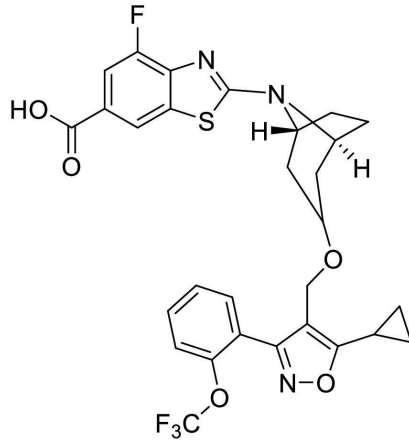
とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0092】

40

50

【化10】



10

【0093】

(トロピフェキソル)とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸モジュレーターは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0094】

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、胆汁酸受容体モジュレーターと組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、FXRアゴニスト、FXRアンタゴニスト、TGRアゴニスト、及びFXR/TGR二重アゴニストからなる群から選択され得る。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

20

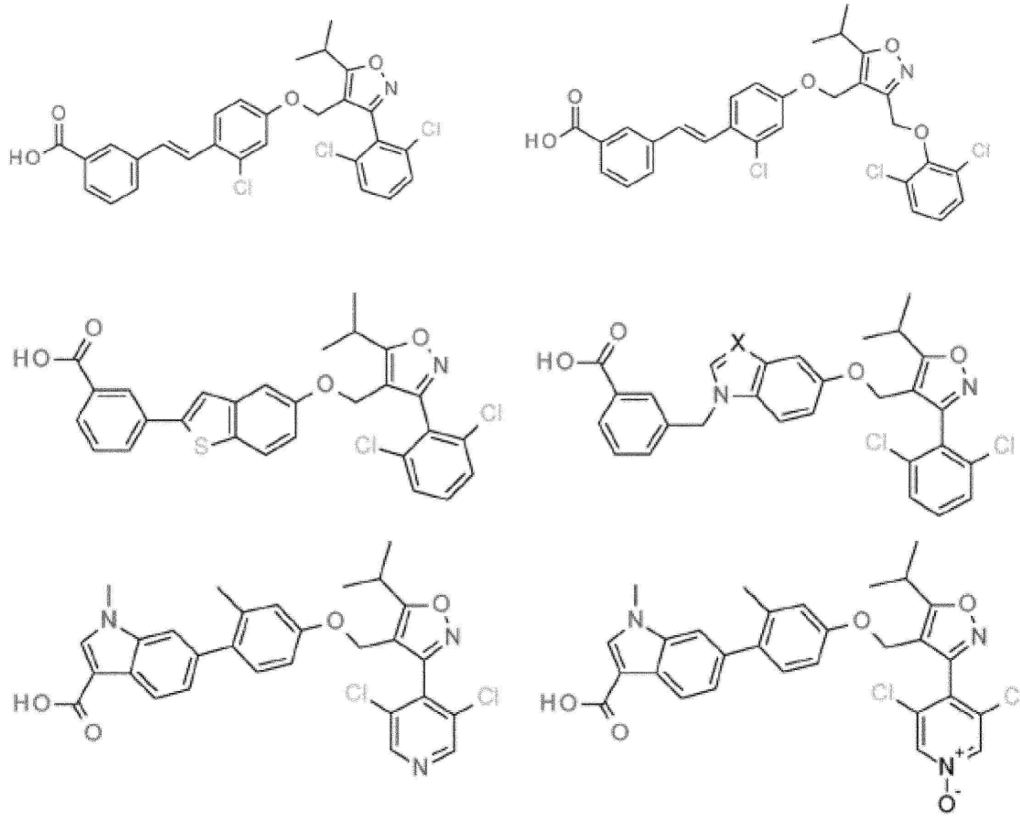
【0095】

30

40

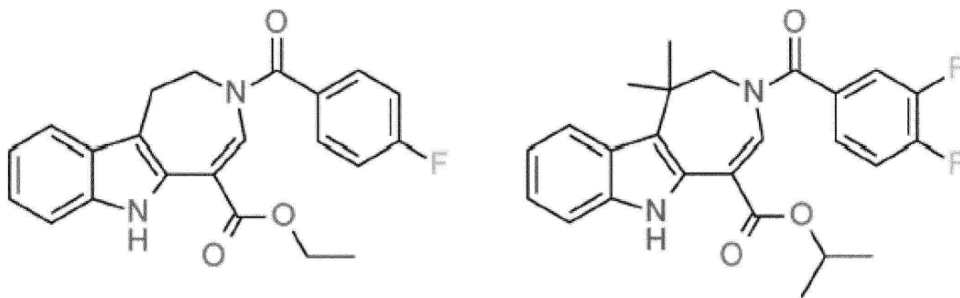
50

【化 1 1】

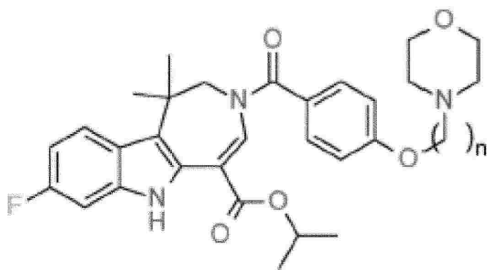


10

20



30



40

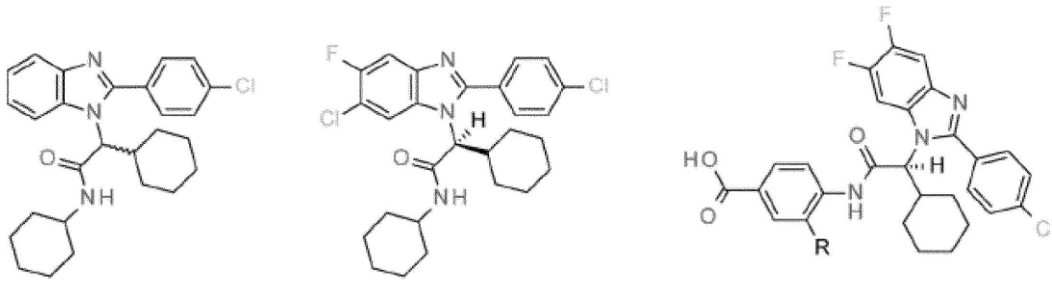
【 0 0 9 6 】

(ここで、nは、2又は3である)、

【 0 0 9 7 】

50

【化12】



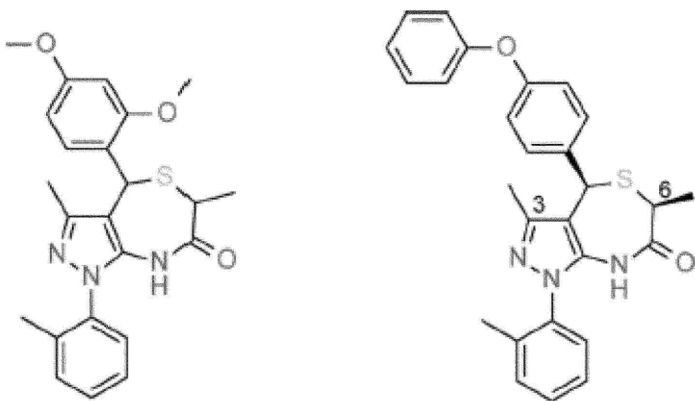
10

【0098】

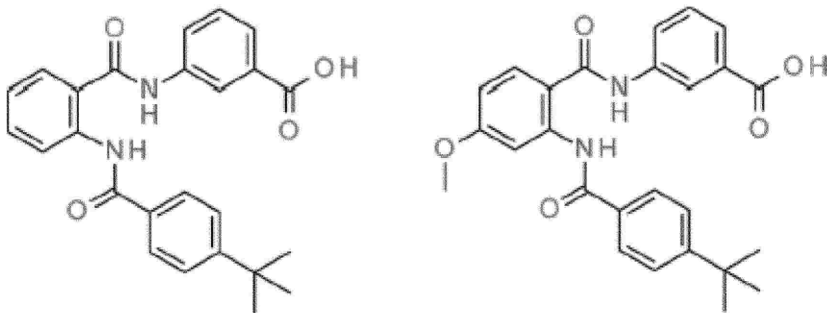
(ここで、Rは、H又はFである)、

【0099】

【化13A】



20



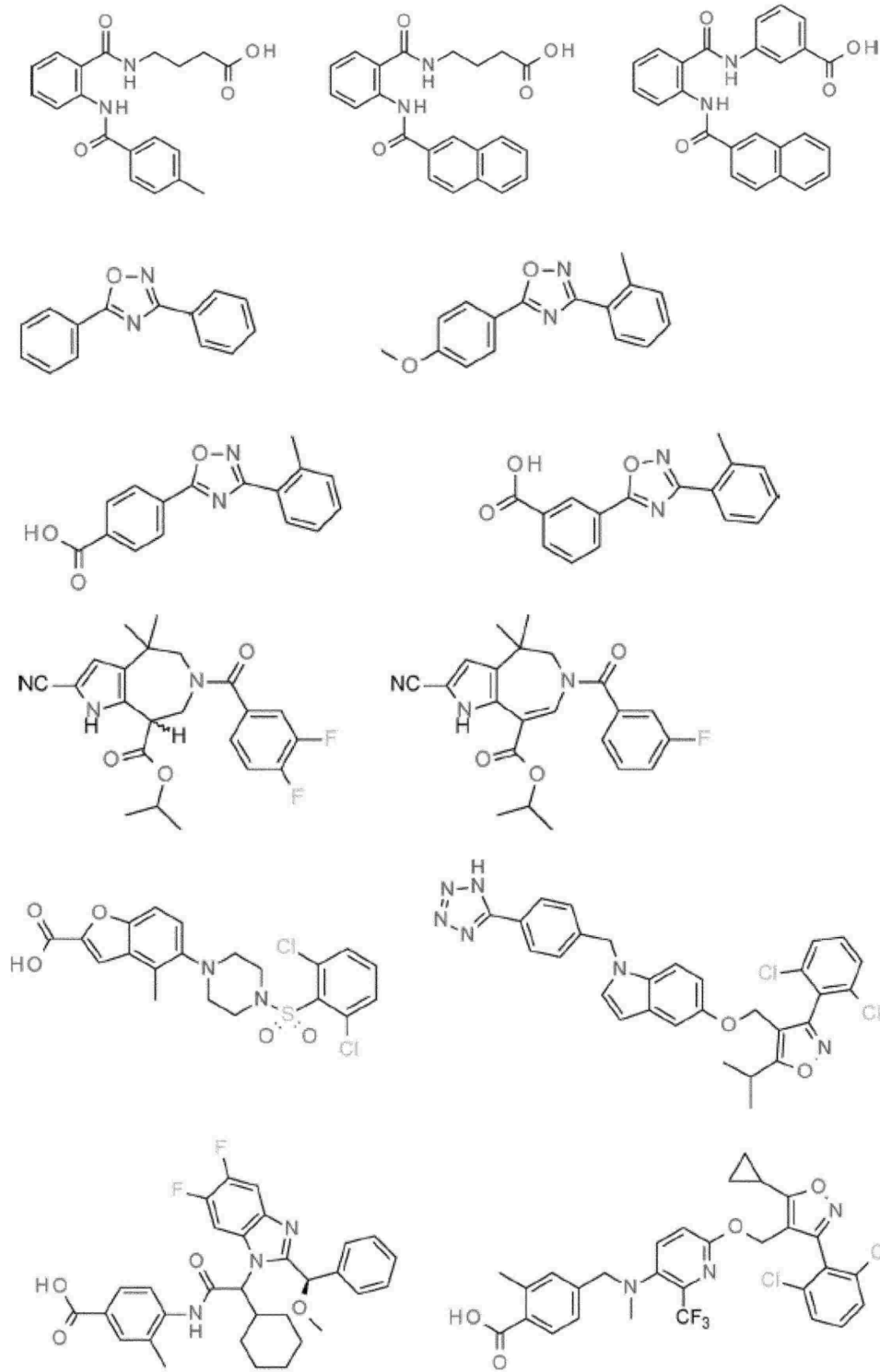
30

【0100】

40

50

【化 1 3 B】



10

20

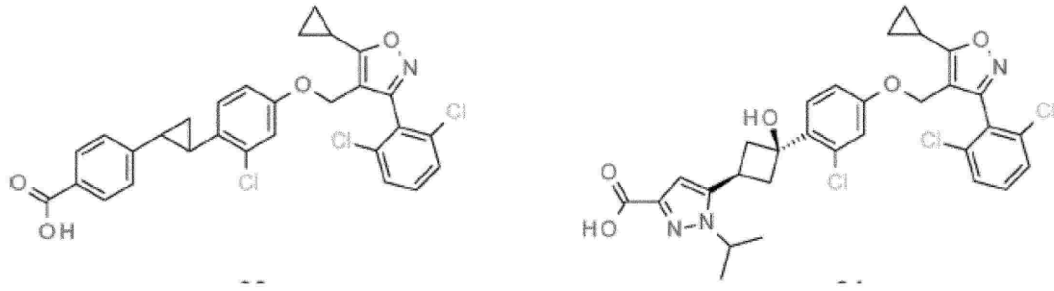
30

40

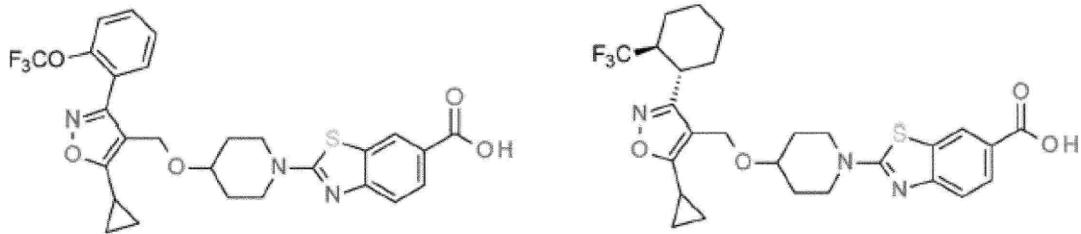
【 0 1 0 1】

50

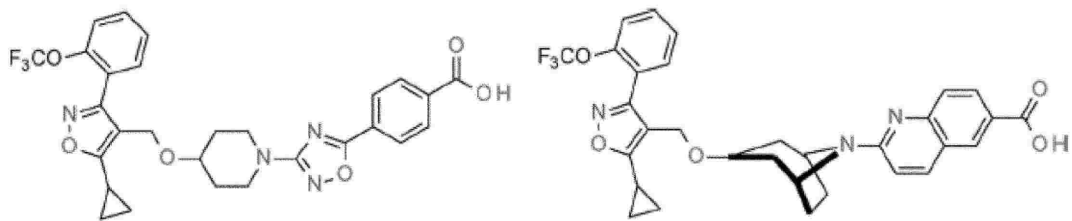
【化 1 3 C】



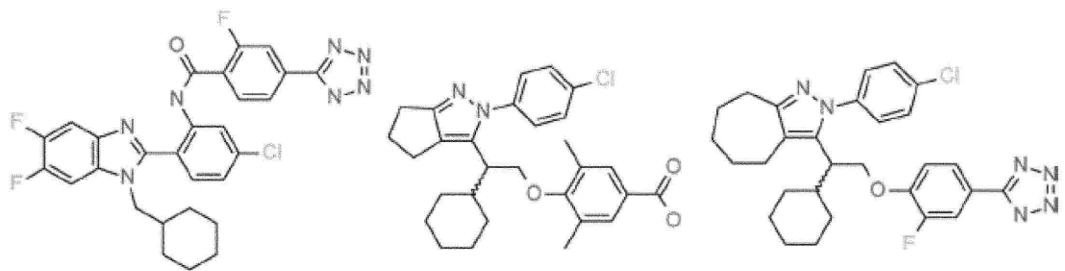
10



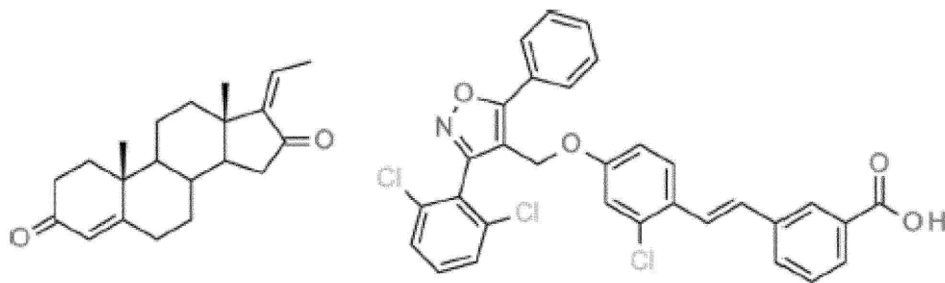
20



30



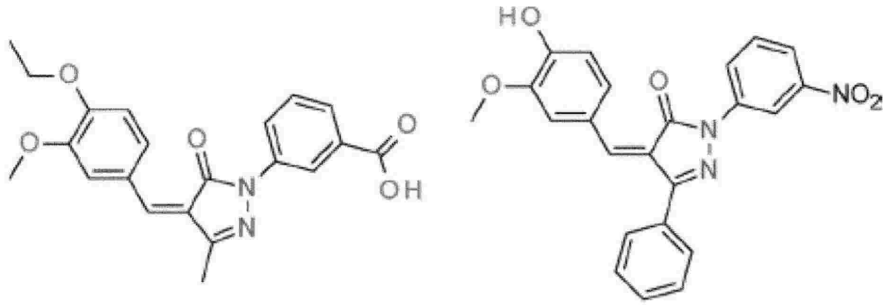
40



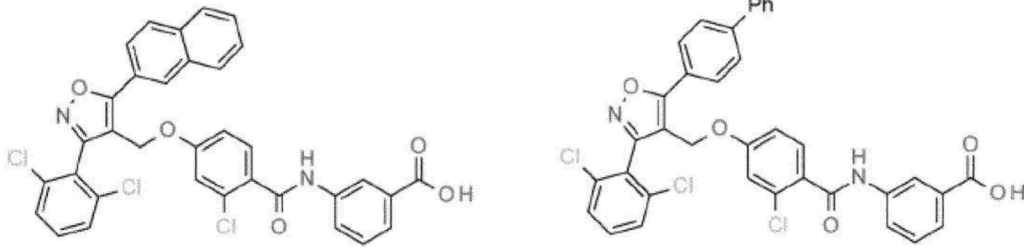
【 0 1 0 2 】

50

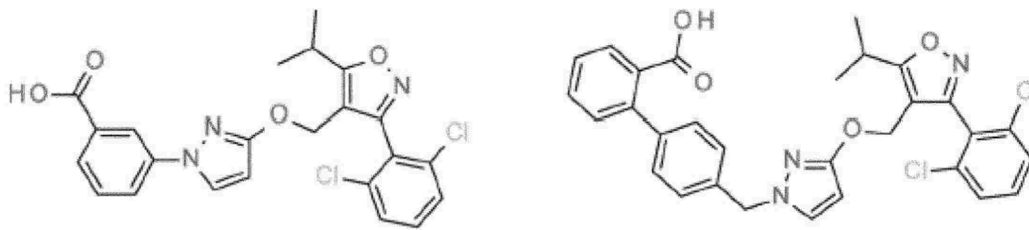
【化 1 3 D】



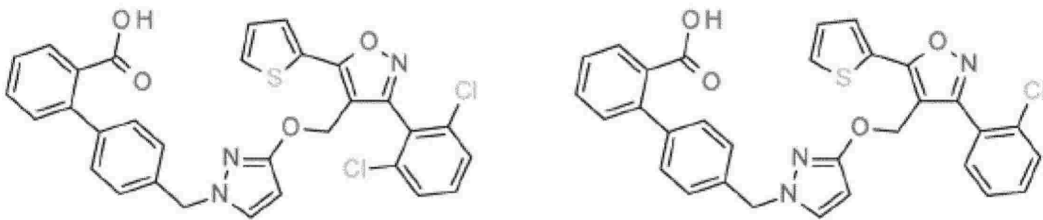
10



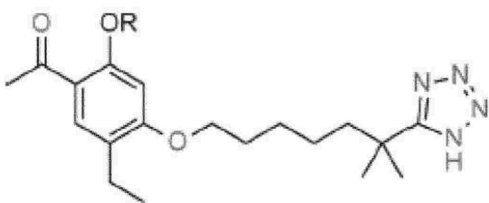
20



30



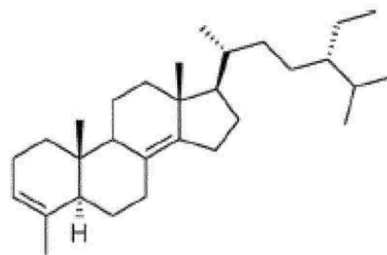
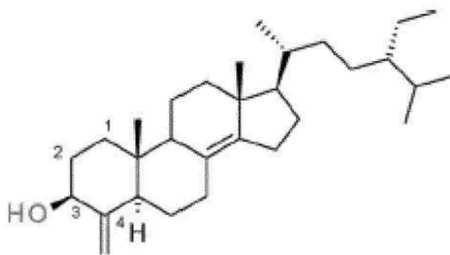
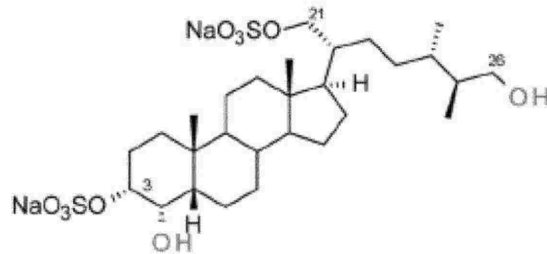
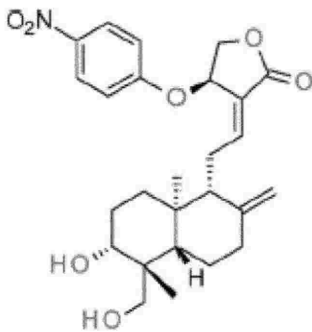
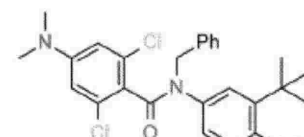
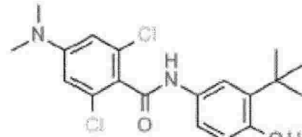
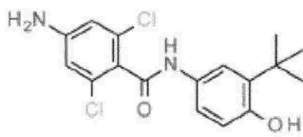
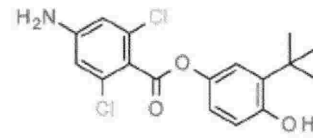
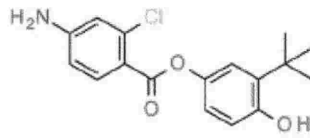
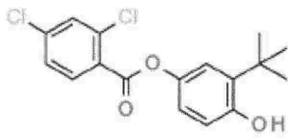
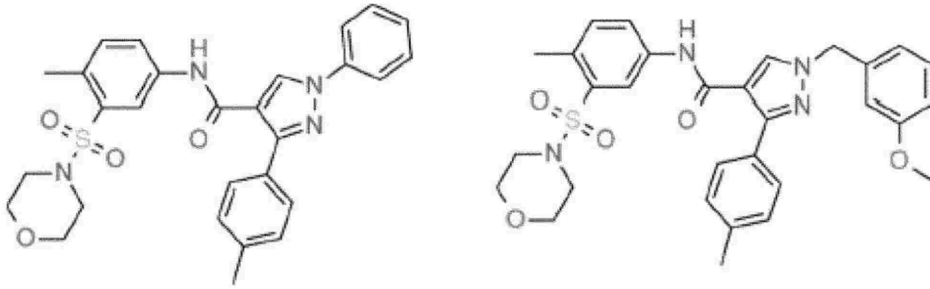
40



【 0 1 0 3 】
 (ここで、Rは、H又はベンジルである)、
 【 0 1 0 4 】

50

【化 1 4 A】



【 0 1 0 5 】

10

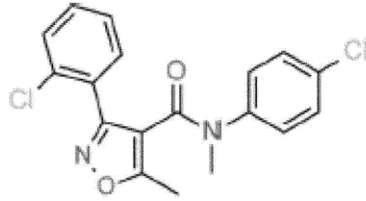
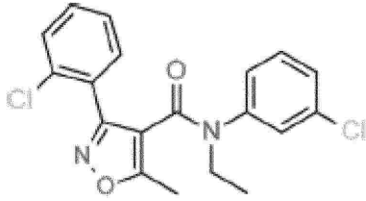
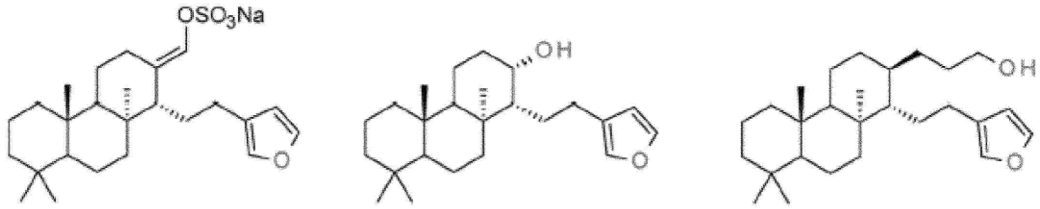
20

30

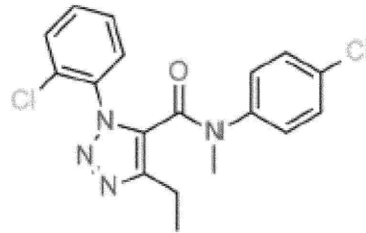
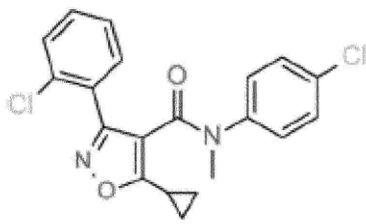
40

50

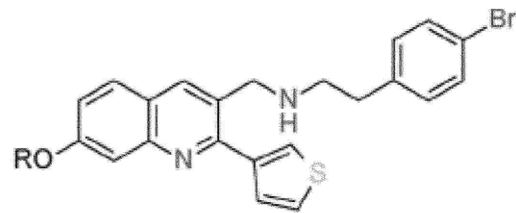
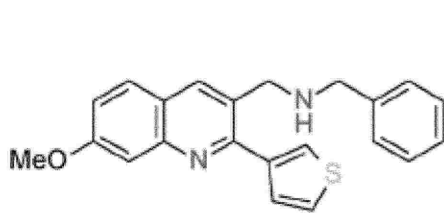
【化 1 4 B】



10



20



30

【 0 1 0 6】

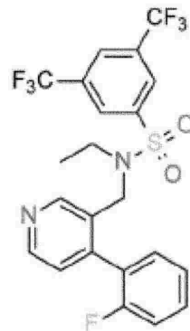
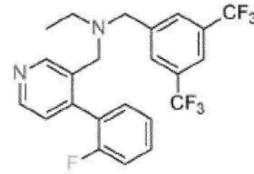
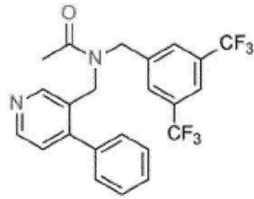
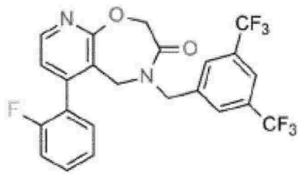
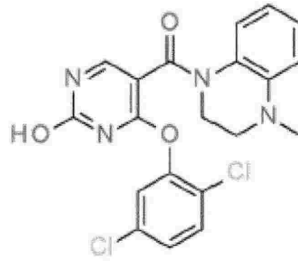
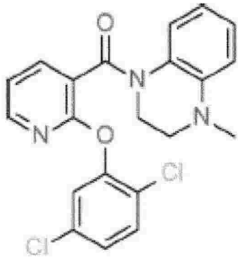
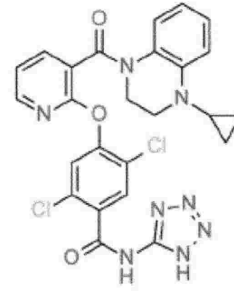
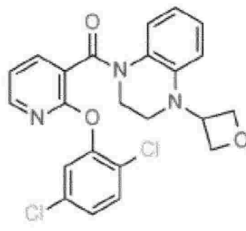
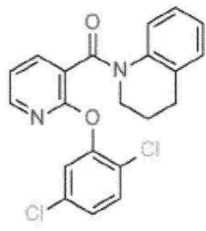
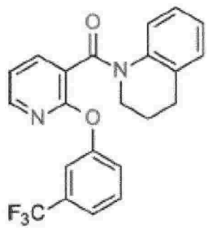
(ここで、Rは、H又はメチルである)、

【 0 1 0 7】

40

50

【化 1 5 A】



【 0 1 0 8 】

10

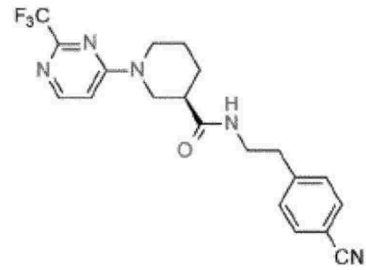
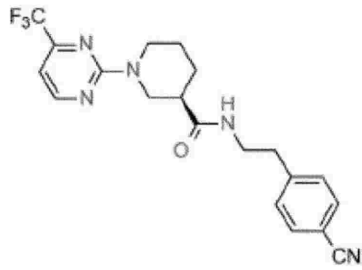
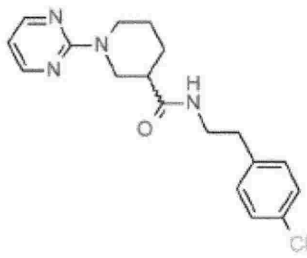
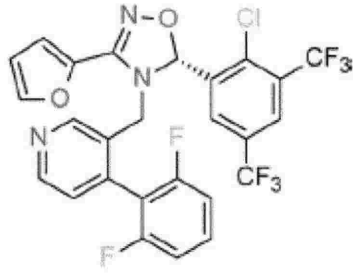
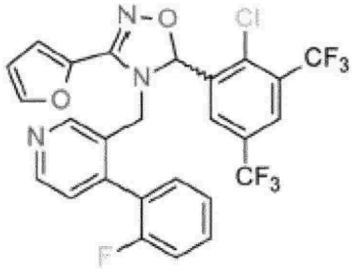
20

30

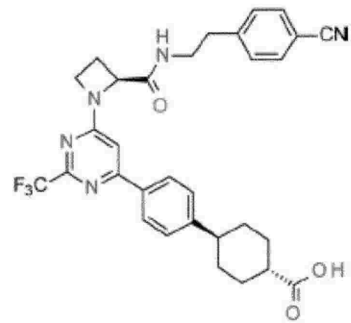
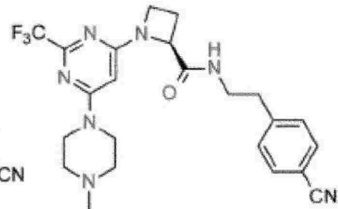
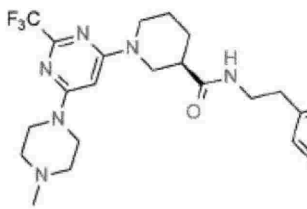
40

50

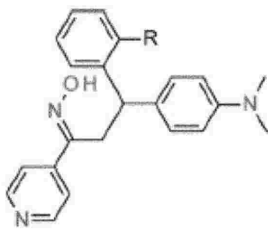
【化 1 5 B】



10



20



30

【 0 1 0 9 】

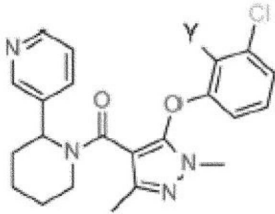
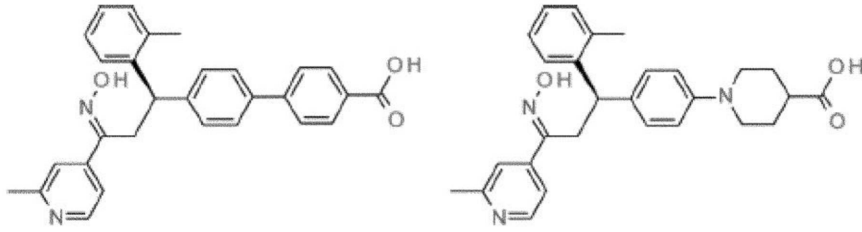
(ここで、Rは、H又はメチルである)、

【 0 1 1 0 】

40

50

【化 1 6】



10

【 0 1 1 1】

(ここで、Yは、F又はClである)、

【 0 1 1 2】

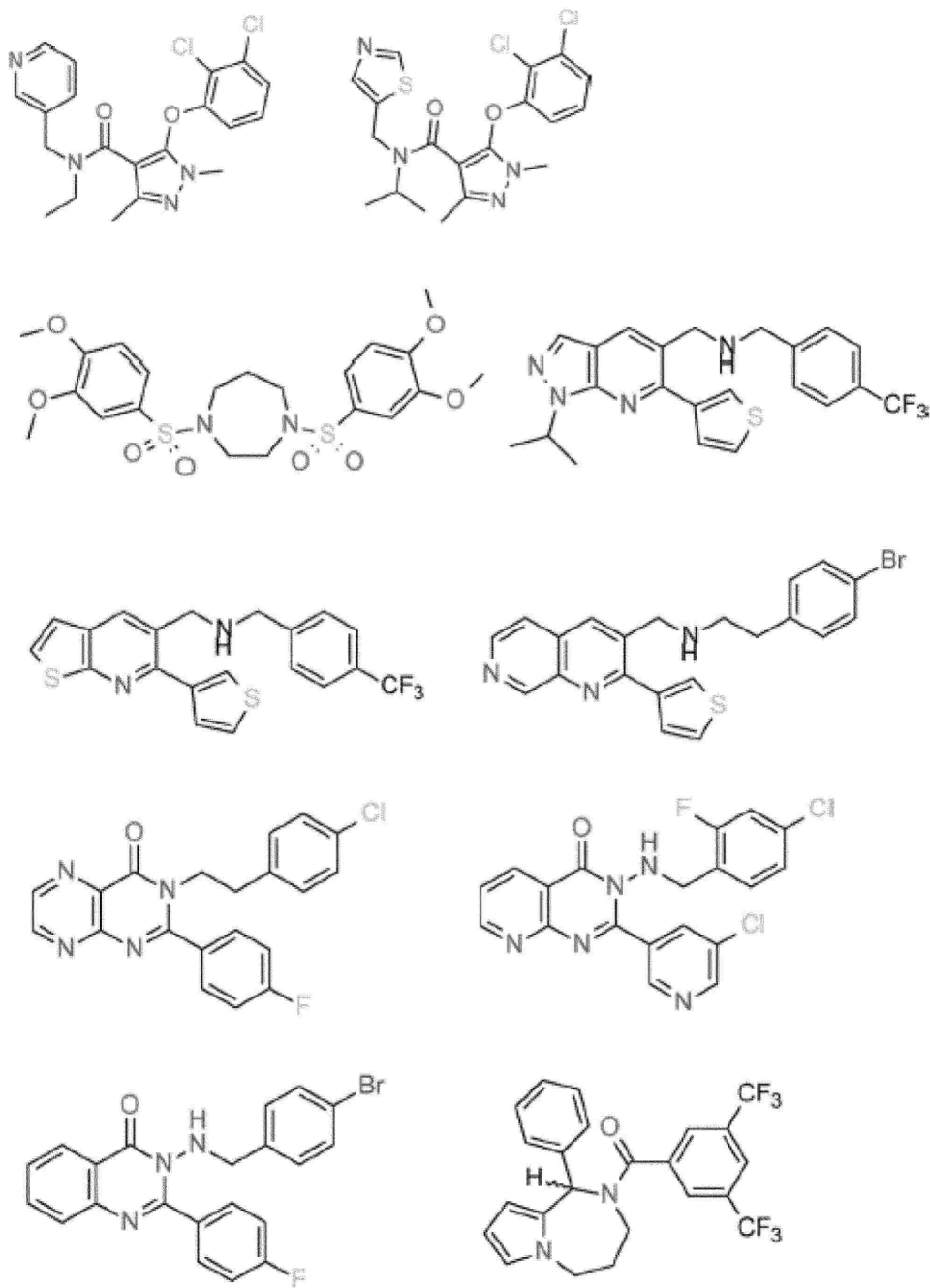
20

30

40

50

【化 1 7 A】



10

20

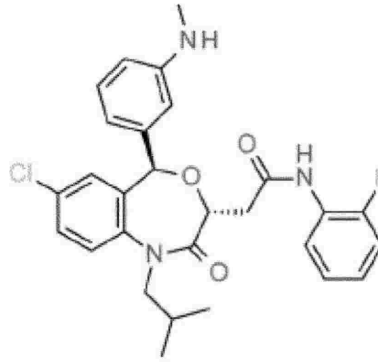
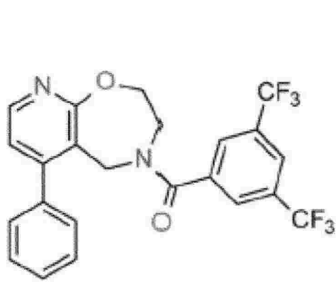
30

【 0 1 1 3】

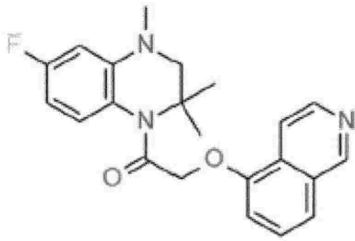
40

50

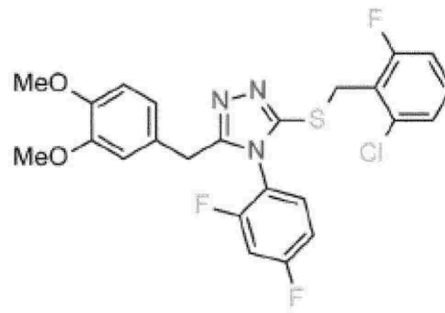
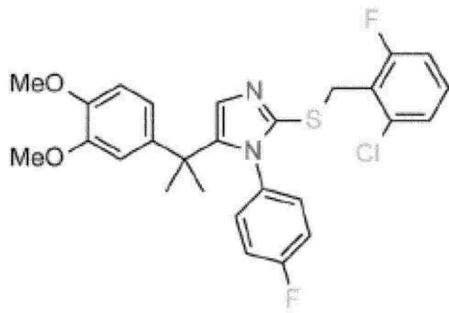
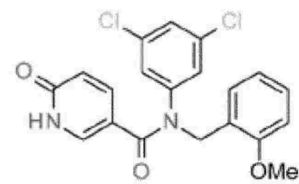
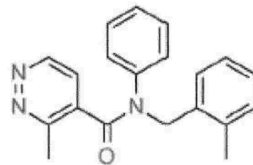
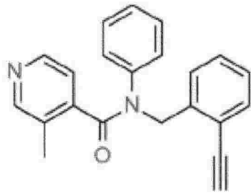
【化 1 7 B】



10



20



30

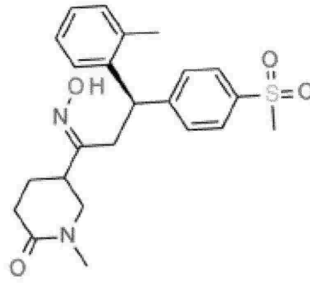
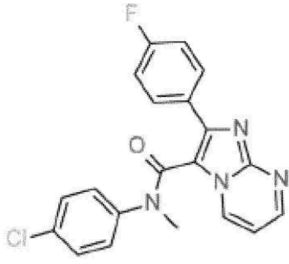


40

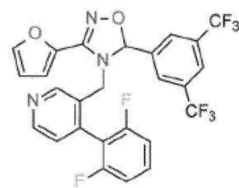
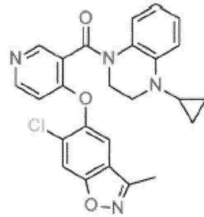
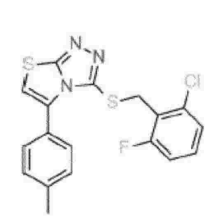
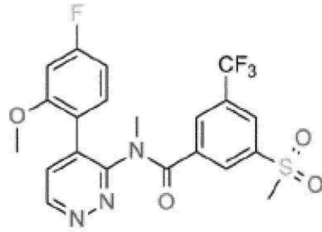
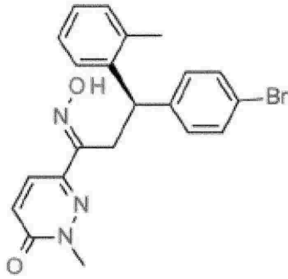
【 0 1 1 4】

50

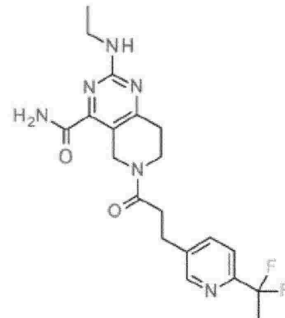
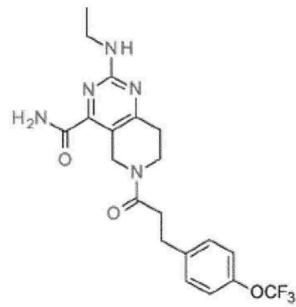
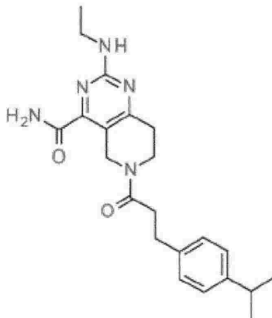
【化 1 7 D】



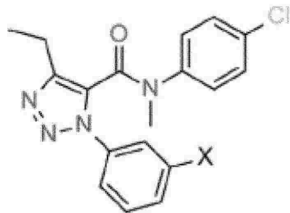
10



20



30



40

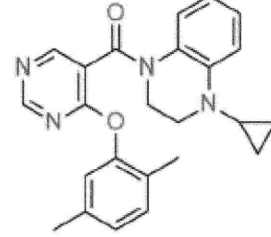
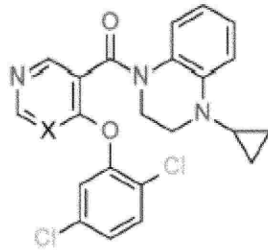
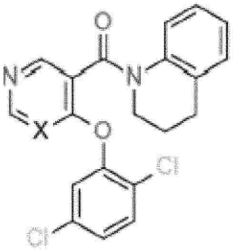
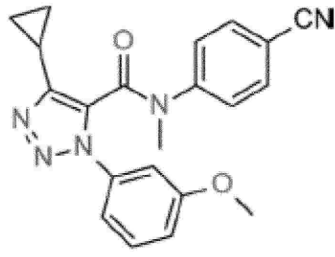
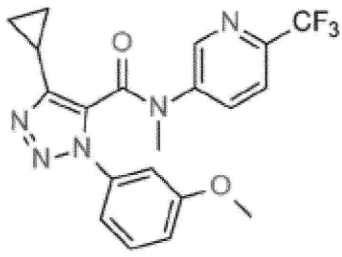
【 0 1 1 6】

(ここで、Xは、H又はOMeである)、

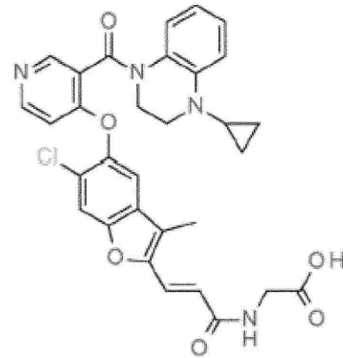
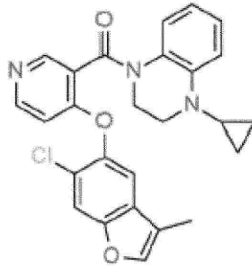
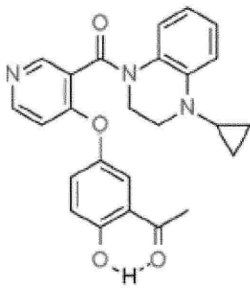
【 0 1 1 7】

50

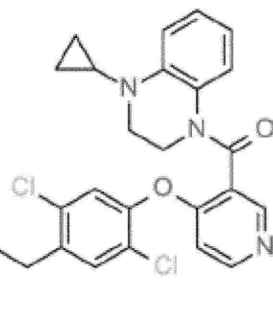
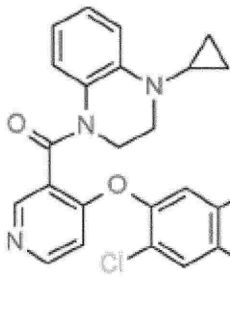
【化 1 8 A】



10

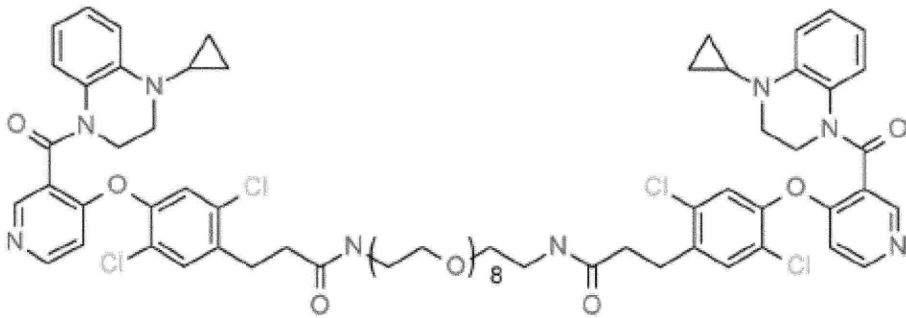


20



30

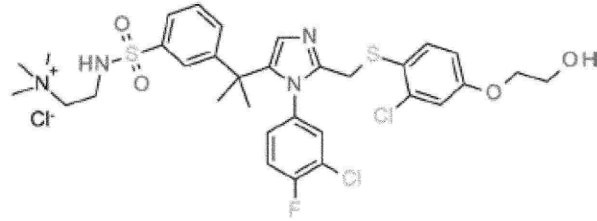
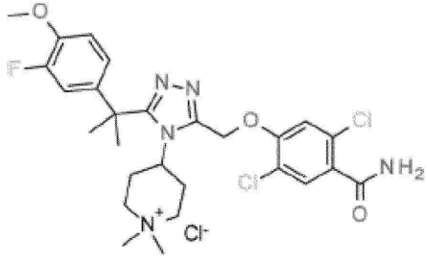
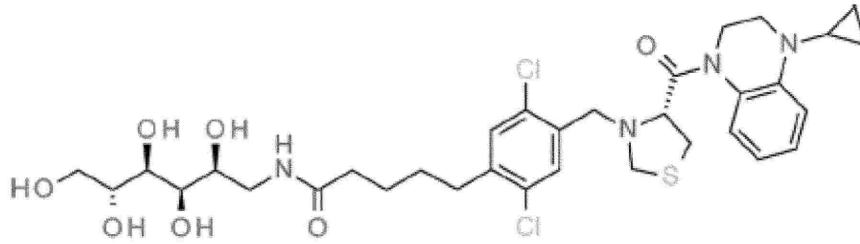
【 0 1 1 8 】



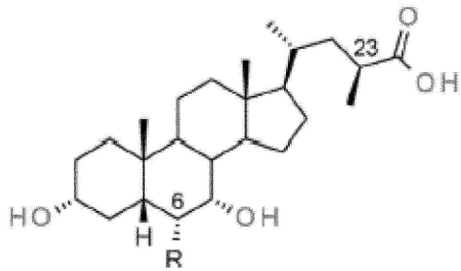
40

50

【化18B】



10



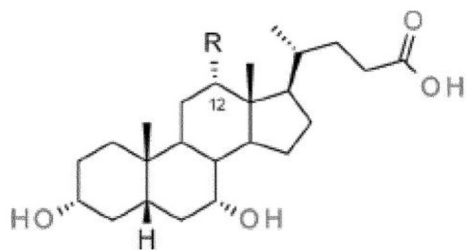
20

【0119】

(ここで、Rは、H又はエチルである)、

【0120】

【化19】



30

【0121】

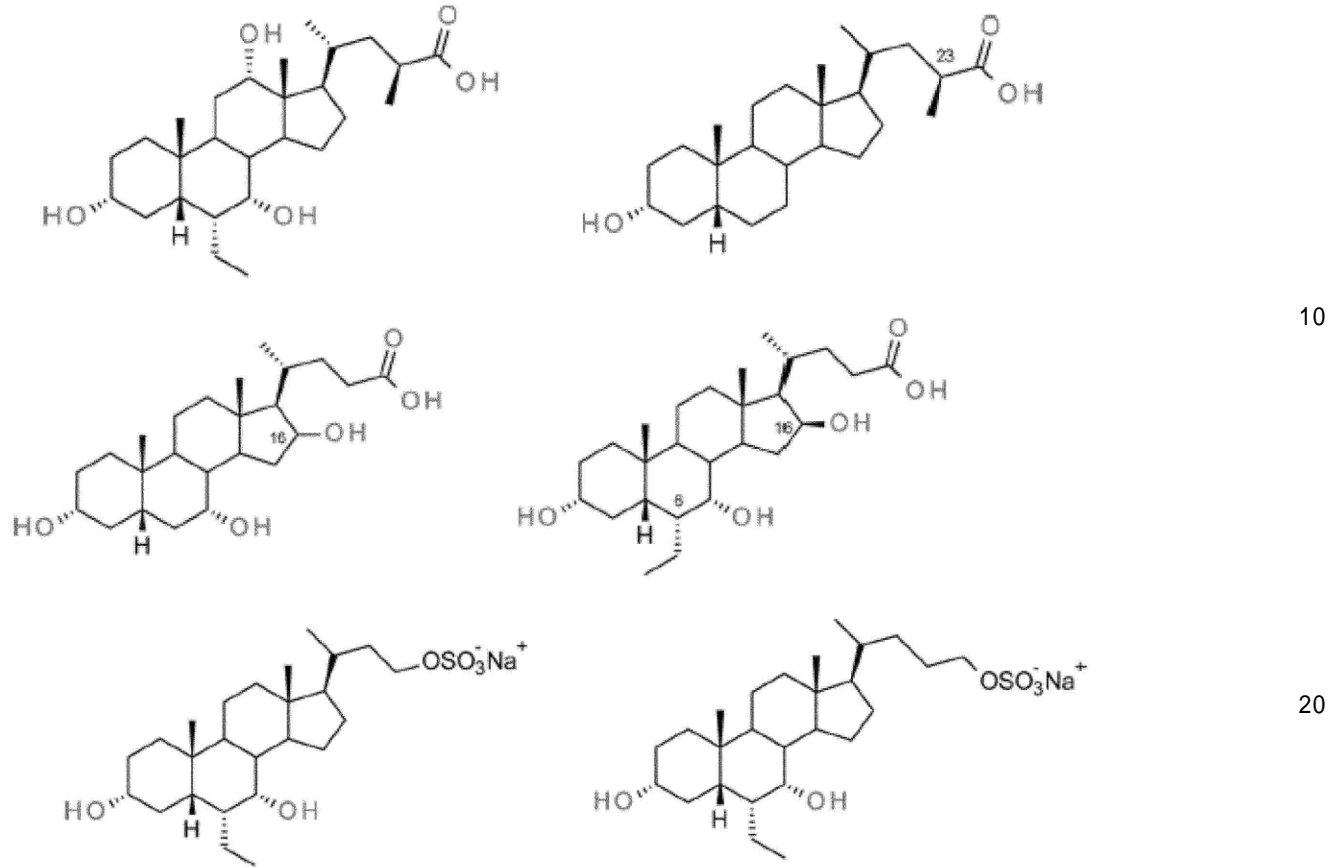
(ここで、Rは、H又はOHである)、

【0122】

40

50

【化20】



【0123】

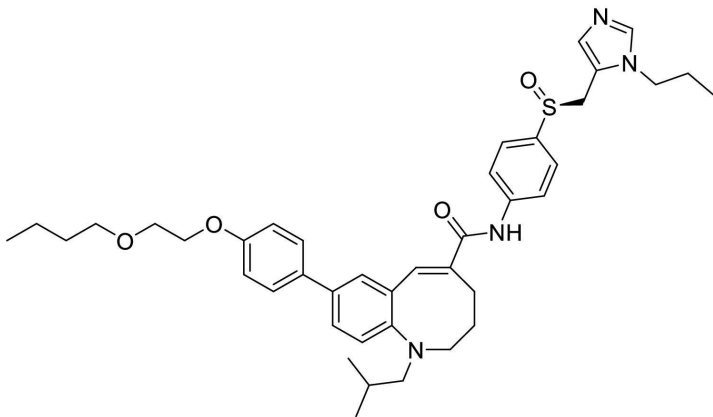
から選択される化合物又は上述のいずれかの薬学的に許容される塩を含めて、全体が参照により本明細書に組み込まれるXu、J. Med. Chem.、2016、59、6553～6579に開示された化合物から選択され得る。

【0124】

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、抗炎症性化合物と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、抗炎症性化合物は、

【0125】

【化21】

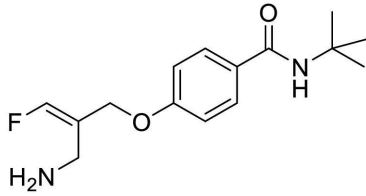


【0126】

とすることができる。一部の実施形態において、抗炎症性化合物は、

【0127】

【化22】



【0128】

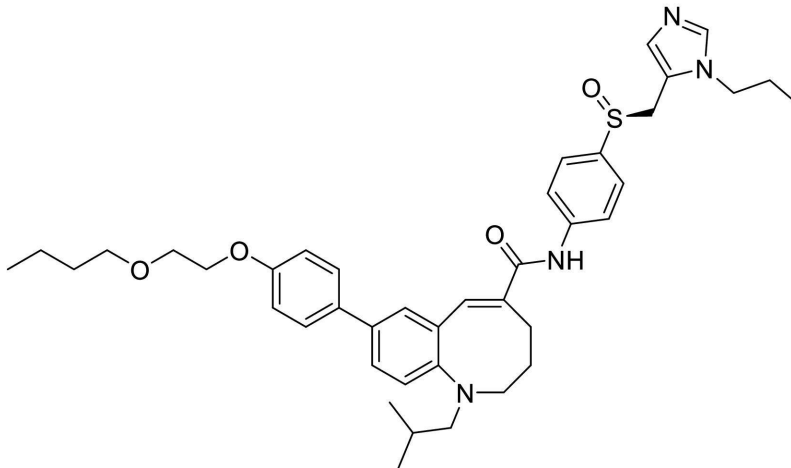
とすることができる。一部の実施形態において、抗炎症性化合物は、ポリクロナール又はモノクロナール抗LPS免疫グロブリンとすることができる。一部の実施形態において、抗LPS免疫グロブリンはIMM-124Eとすることができる。一部の実施形態において、抗炎症性化合物は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0129】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、抗線維化化合物とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、

【0130】

【化23】

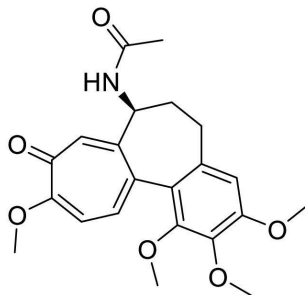


【0131】

とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、

【0132】

【化24】



【0133】

とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0134】

10

20

30

40

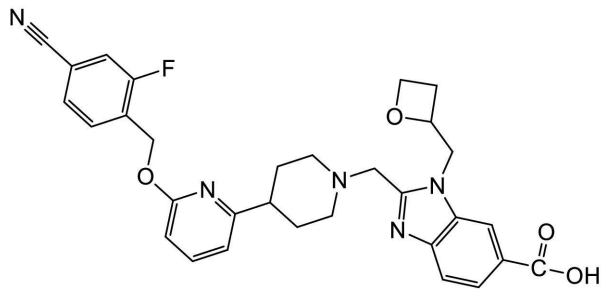
50

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、GLP-1アゴニストと組み合わせて投与され得る。GLP-1は、例えば対象における2型糖尿病を処置するために使用することができる医薬品化合物である。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはデュラグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはエキセナチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはリラグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはアルビグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはリキシセナチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはセマグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはインスリングラルギンとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、

10

【0135】

【化25】



20

【0136】

(PF06882961)である。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0137】

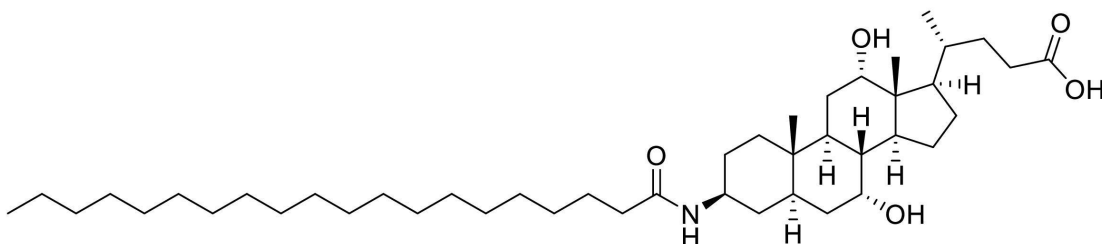
一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、GLP-1代謝モジュレーターと組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは甲状腺ホルモン受容体アゴニストとすることができる。他の実施形態において、代謝モジュレーターは選択的アンドロゲン受容体モジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーターとすることができる。他の実施形態において、代謝モジュレーターは選択的エストロゲン受容体モジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/又は2のインヒビター(SGLT1、SGLT2、又はSGLT1/SGLT2二重インヒビター)とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくは改変類似体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)若しくはそのPEG化変異体とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは

30

40

【0138】

【化26】



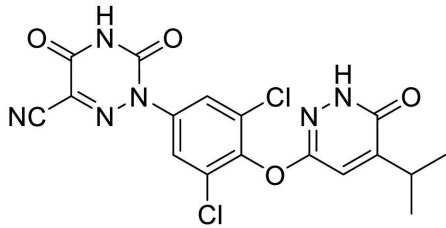
50

【0139】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは

【0140】

【化27】



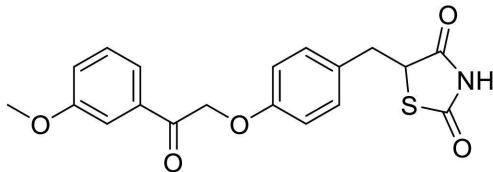
10

【0141】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは

【0142】

【化28】



20

【0143】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0144】

一部の実施形態において、本明細書に提示されている化合物1の剤形は、魚油誘導体と組み合わせて投与され得る。魚油は、末端メチル基から原子3個離れている二重結合を特徴とする多価不飽和脂肪酸(PUFA)である。-3-脂肪酸を含有する。それらは、自然界に広く分布し、ヒトの食餌及びヒトの生理において、特に脂質代謝に関連して重要な役割を果たす。一部の実施形態において、魚油誘導体は、-3-脂肪酸アルキルエステルとすることができる。例えば、魚油誘導体は、-3-脂肪酸メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、又はイソプロピルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は、-3-脂肪酸トリグリセリドとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘキサデカトリエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は、-リノレン酸エチルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルエイコサトリエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルエイコサテトラエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘンエイコサペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルイコサペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘンエイコサペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルテトラコサペンタエノートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はニシン酸エチルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は

30

40

50

、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0145】

投与方法

一部の実施形態において、組成物は、1日当たり1回、2回、3回、又は4回投与され得る。他の実施形態において、組成物は、1週間当たり1回、2回、又は3回投与され得る。他の実施形態において、組成物は、1日おき、2日おき、又は3日おきに投与される。他の実施形態において、組成物は、1週おき、2週おき、又は3週おきに投与される。他の実施形態において、組成物は、1か月当たり1回又は2回投与される。

【0146】

一部の実施形態において、後続の用量(維持用量)より多い初回負荷用量が投与される。維持用量の剤形又は投与様式は、負荷用量のために使用されるものとは異なる可能性がある。本明細書において開示されている実施形態のいずれにおいても、維持用量は、本明細書において熟考された任意の投与スケジュールでの単位剤形の投与を含むことができ、投与スケジュールとしては、月1回又は1か月当たり複数回、2週間に1回又は2週間に複数回、週1回又は1週間当たり複数回、1日に1回又は1日当たり複数回が挙げられるが、これらに限定されない。休薬日が維持用量の投与期間に組み込まれ得ることが本開示内で熟考されている。そのような休薬日は、負荷用量の投与直後又は維持用量の投与期間中の任意の時点で出現し得る。一部の実施形態において、負荷用量は、300mg以下、250mg以下、200mg以下、150mg以下、100mg以下、50mg以下、25mg以下、20mg以下、15mg以下、10mg以下、又は5mg以下である。一部の実施形態において、負荷用量は、300mg、250mg、200mg、150mg、100mg、50mg、25mg、20mg、15mg、10mg、5mg、又は2mgである。一部の実施形態において、維持用量は、300mg以下;200mg以下、100mg以下、50mg以下、25mg以下、20mg以下、15mg以下、10mg以下、5mg以下、2.5mg以下、又は1mg以下である。一部の実施形態において、維持用量は、300mg、250mg、200mg、100mg、50mg、25mg、20mg、15mg、10mg、5mg、2.5mg、又は1mgである。

10

20

【0147】

処置方法

本開示の方法及び組成物による一部の実施形態は、対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物1を1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせてそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は脂肪症とすることができる。他の実施形態において、脂肪性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝疾患とすることができる。一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)とすることができる。一部の実施形態において、対象は、上記の脂肪性肝疾患のうちの2種以上を有し得る。

30

【0148】

本開示の方法及び組成物による一部の実施形態は、細胞外マトリックスタンパク質の沈着の低減又は予防方法によって、有効量の本明細書に記載されている化合物1を本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせてそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態において、細胞外マトリックスタンパク質の前記沈着は、前記タンパク質の異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲン、ケラチン、エラスチン、又はフィブリンのうちの1種又は複数を含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、I型コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、Ia型コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、III型コラーゲンを含むことができる。本開示の組成物及び方法による一部の実施形態は、線維症又はその症状若しくは後遺症の処置方法であって、有効量の本明細書に記載されてい

40

50

る化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。

【0149】

一部の実施形態において、化合物並びに本明細書に記載されている化合物1及び/又は本明細書に記載されている1種若しくは複数の第2の薬剤を含む組成物を使用して、線維症又は炎症から生じる様々な病態、具体的には異常なコラーゲン沈着に伴う病態を処置することができる。病態の例としては、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋繊維症、器官移植片線維症、筋線維症、腓線維症、骨髄線維症、肝臓線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺臓炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、過敏性肺臓炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋繊維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎疾患、II型糖尿病、黄斑変性症、ケロイド病変、肥厚性癍痕、腎性全身性線維症、注射による線維症、手術の合併症、移植器官における繊維性慢性移植血管症及び/若しくは慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に伴う線維症、精管切断術後疼痛症候群、関節リウマチに伴う線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の繊維増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性癍痕、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被曝による線維症、乳腺嚢胞破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、又はその症状若しくは後遺症、或いはコラーゲン等の細胞外マトリックス成分の過度な沈着をもたらす他の疾患又は病態が挙げられる。

【0150】

一部の実施形態において、本開示の方法は、線維性病態の処置、軽快、又は予防方法を含む。一部の実施形態において、前記線維性病態は、別の病態に付随し得る。一部の実施形態において、前記線維性病態又は第一次の病態は、対象の身体の器官、組織、空間領域、又は流体接続区域の慢性炎症を更に含むことができる。一部の実施形態において、前記炎症は、1種又は複数のTGF- 依存性シグナル伝達経路の活性化を含むことができる。一部の実施形態において、前記TGF- 依存性シグナル伝達経路は、T3又はT4に応答する1種又は複数の要素を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、コラーゲン、ケラチン、又はエラスチンのうちの1種又は複数の異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、コラーゲンの異常又は過剰な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、I型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、Ia型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、III型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋繊維症、器官移植片線維症、筋線維症、腓線維症、骨髄線維症、肝臓線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、強皮症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺臓炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、過敏性肺臓炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋繊維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎疾患、II型糖尿病、黄斑変性症、ケロイド病変、肥厚性癍痕、腎性全身性線維症、注射による線維症、手術の合併症、移植器官における繊維性慢性移植血管症及び/又は慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に伴う線維症、精管切断術後疼痛症候群、関節リウマチに伴う線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の繊維増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性癍痕、軟膜線維症、

髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被爆による線維症、乳腺嚢胞破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症のうちの1種又は複数を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、GSD III、GSD IX、非アルコール性脂肪性肝炎、肝臓及び/若しくは脾臓の硬変、強皮症、特発性肺線維症、乾癬、非アルコール性脂肪性肝疾患、デュピュイトラン病、並びに/又はそのいずれかの組合せのうちの1種又は複数を含むことができる。

【0151】

本明細書に開示される方法及び組成物によれば、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、慢性炎症を更に含んでもよい。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、1種又は複数のTGF- β 依存性シグナル伝達経路の活性化を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、1つ又は複数の甲状腺受容体 (TR) 依存性シグナル伝達経路の活性化及び/又は抑圧を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、トリヨードチロニン(T3)、チロキシン(T4)、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に应答するシグナル伝達経路の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、T3、T4、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に应答する受容体の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、TR の関与を含むことができる。

10

20

【0152】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている組成物及び方法は、コラーゲン沈着の処置、軽快、予防又は治療のための組成物及び方法を提供する。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、コラーゲンの異常又は過度な沈着を含む。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、I型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、Ia型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、III型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記コラーゲン沈着は、T3、T4、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に应答する受容体の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、TR の関与を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、1種又は複数のTR アゴニストの投与によって予防、軽快、又は治療される。

30

40

【0153】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物1の剤形を投与することによって、前記組合せが投与された対象においてCol1a1、Col3a1、 α 1(SMA)、及び/若しくはガレクチン1遺伝子、又はそのいずれかの組合せ若しくは産物の発現が低減される。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物1の剤形を投与することによって、前記組合せが投与された対象において組織学、組織化学、免疫組織化学等によって観察可能な線維症の程度が低減され、かつ/或いはI型コラーゲン及び/若しくはヒドロキシプロリン又はそれらのいずれかの組合せの量、蓄積、又は分布が低減される。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物1の剤形を本明細書に開示されるように投与することによって、全血清脂質、全血清コレステロール、全血清トリグリセリド、全肝臓脂質、全肝臓コレステロール、全肝臓トリグリセリド、又はそのいずれかの組合せが低減される。

【実施例】

【0154】

本明細書に記載されている組成物及び方法を、以下の非限定的な実施例によって更に説明する。

50

【 0 1 5 5 】

(実施例1)

化合物1の噴霧乾燥分散体の調製

以下の製剤を調製し、噴霧乾燥して、その後の試験用のアモルファス状噴霧乾燥分散体(SDD)を形成した:(a)25/75(w/w) 化合物1/ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートM型(HPMCAS-M);(b)25/75(w/w) 化合物1/ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートL型(HPMCAS-L);(c)25/75(w/w) 化合物1/ポリビニルピロリジノン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA64);(d)25/75(w/w) 化合物1/Eudragit(登録商標) L100;及び(e) (w/w) 化合物1/HPMC E3。

【 0 1 5 6 】

これらのSDD中間体制剤を、乾燥ガス流量容量35kg/時のBend Lab Dryer(BLD-35)で噴霧乾燥した。BLD-35は、早期実現可能性、薬物動態学的、及び毒性学的供給品のためにバッチサイズ0.5 ~ 1kgのバッチサイズに対応する注文生産の噴霧乾燥機である。BLD-35では、圧力スワールノズルを使用して、噴霧乾燥溶液を小滴に微粒化し、次いで、加熱窒素気流で乾燥し、サイクロンを使用して収集する。製造条件をTable 1(表1)に記載する。5種のSDDはすべて、高収率で製造することに成功した。少量の不溶性粒子がアセトン溶液中に認められたが、方法に影響を及ぼすものではなかったため、それらは、不純物又は他の非化合物1材料であると考えられる。噴霧乾燥分散体は典型的なSDD形態を示し、結晶性の証拠が認められなかった。

【 0 1 5 7 】

【表1】

TABLE 1: 化合物1の噴霧乾燥分散体の製造条件

パラメータ	値				
製剤	25/75 化合物1/HPMCAS-L	25/75 化合物1/HPMCAS-M	25-75 化合物1/PVP-VA64	25/75 化合物1/Eudragit L100	25/75 化合物1/HPMC E3
ロット番号	BREC-2249-002A	BREC-2249-002B	BREC-02249-002C	BREC-02249-002D	BREC-2249-002E
処理日	2019年3月27日				
噴霧乾燥機	BLD-35 (BRI-EQ-0036)				
溶媒	アセトン	約97/3 (質量) アセトン/水		8/2 (質量) アセトン/水	
固形物負荷 (質量%)	6				
バッチサイズ (g)	12				
ノズル	Schlick 2.0 (0.2mmのオリフィス) [C-1037]				
微粒化圧力 (psig)	120				
溶液供給速度 (g/分)	約33	約29	約35	約23	約29
乾燥ガス流量 (g/分)	約500				
入口ガス温度 (°C)	100	98	93	97	100
出口ガス温度 (°C)	43	42	42	43	43
収率 (%)	95	96	91	97	95

【 0 1 5 8 】

(実施例2)

化合物1の水溶解度

結晶質化合物1の37における0.01N HCl及びPBS緩衝液(pH 6.5)における平衡溶解度は、それぞれ各媒体の飽和溶液の化合物1の溶解濃度を測定することによって評価した。Table 2(表2)に列挙した溶解度の実験値は、386,000×gで遠心した後上澄み濃度を測定することによって得た。

【0159】

【表2】

TABLE 2: アモルファス状化合物1の溶解度

媒体	超遠心濃縮(化合物1(μg)/mL)	
	90分	20時間
0.01 N HCl	< 0.05	< 0.05
PBS, pH 6.5	< 0.05	0.6
PBS中0.5%人工腸液(SIF), pH 6.5	92	87

10

20

【0160】

アモルファス状化合物1のアモルファス状溶解度は、有機ストック溶液のAPIを目的の水性媒体にゆっくり添加することによって決定した。アモルファス状溶解度に到達すると、薬物濃縮相が形成し、UV/可視光の散乱及び/又は動的散乱(DLS)による検出によって測定した。

【0161】

アモルファス状化合物1のPBS(pH 6.5)単独及び0.5%人工腸液(SIF)含有PBS(pH 6.5)における溶解度を評価した。図1は、メタノール中のストック溶液の化合物1の測定濃度及び光散乱を時間と共に示す。SIF含有媒体中における散乱の開始が、180~210 μg/mL以降の化合物1で起こった。PBS単独では、ストック溶液が媒体に導入されるとすぐに、化合物1が沈殿し、したがってアモルファス状溶解度の推定値は得られなかった。これは、胆汁酸塩が存在しない場合にPBSにおける結晶質溶解度が非常に低いという初期の溶解度試験と矛盾しない。

30

【0162】

(実施例3)

化合物1の噴霧乾燥分散体の溶解度

人工胃媒体から人工腸媒体への移動時に溶解速度、及び結晶化の阻害をモニターするように設計された非シンク溶解試験で、SDDを評価した。胃から腸への緩衝液(G-IB)移動溶解試験では、pH 2(「胃」;「G」)媒体を各試料に1000 μgの化合物1/mLの標的投与濃度で添加した。胃媒体に30分間曝露させた後、濃縮人工腸緩衝液を添加して、投与濃度の半分(500 μgの化合物1/mL)で、PBS(pH 6.5)中0.5% SIFの最終組成物に到達した。この投与濃度は、溶解速度及び過飽和の持続に基づいて同時に識別しようとして推定アモルファス状溶解度の2倍に選択した。濃度を、in situのUVファイバ光プローブ(攪拌速度:1分当たり100回転)、及びマイクロ遠心(15,800×g)又はウルトラ遠心(300,000×g)による評価によってモニターした。マイクロ遠心機によって、沈殿物(不可溶性薬物)及び全可溶性薬物を分離した。全可溶性薬物は、3種の可溶性種からなる:遊離可溶性薬物(「遊離薬物」)、胆汁酸塩ミセルと会合している薬物(「ミセル結合薬物」)、及びおよそ50~300nmのサイズの小凝集物の薬物(「コロイド状薬物」)。ウルトラ遠心機は、コロイド状薬物を更に分離し、上澄みは遊離薬物及びミセル結合薬物のみ含有する。これら3つの種は、インピボで異なる活性を有し、製剤の識別を助けるために使用することが

40

50

できる。遊離薬物は、最小の種であり、上皮の細胞膜に直接分配すると考えられている唯一の種である。ミセル結合薬物は、遊離可溶性薬物が吸収されることによって濃度勾配が生み出されると、非攪拌粘液境界層を横断し、遊離薬物を供給することができる。最後に、薬物-ポリマーコロイドは、速溶薬の供給源であり、場合によっては、非攪拌粘液境界層を浸透することができる(Stewartら、Mol. Pharmaceutics、2017、12、2437~2449)。

【0163】

G-IB溶解試験の結果を図2及びTable 3(表3)に示す。腸溶性ポリマーを含有するSDD製剤はすべて、10分以内に腸緩衝液中においてアモルファス状溶解度に到達した。これらの分散体は、25/75 化合物1/HPMCAS-L SDDで、IB中コロイドを形成するように見え、最高濃度を可能にする。Eudragit含有SDDのin situ測定値は、遠心後に測定された濃度と一致しなかった。UVプローブからの生データを更に詳細に見ると、間違った測定値を導いた、この試料のスペクトルシフトが明らかになった。このシフトの正確な理由は、現在のところ不明である。不溶解固形物から生じる検出器飽和、又は溶液中での薬物とポリマーの間の特異的相互作用に起因しうる。SDDはすべて、結晶質化合物1と比較して有意に向上した溶解を示した。

【0164】

【表3】

TABLE 3: 化合物1の噴霧乾燥分散体のG-IB溶解

試料	濃度(化合物1(μg/mL))				
	G 20分	IB 10分		IB 90分	
	マイクロ	マイクロ	ウルトラ	マイクロ	ウルトラ
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-M SDD	18	277	251	329	254
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-L SDD	7	407	251	420	252
25/75 (w/w) 化合物1/PVP-VA64 SDD	4	156	191	228	226
25/75 (w/w) 化合物1/Eudragit(登録商標) L100 SDD	15	330	262	319	256
25/75 (w/w) 化合物1/HPMC E3 SDD	30	148	168	240	239
結晶質化合物1	0	39	49	88	88

【0165】

(実施例4)

化合物1の噴霧乾燥分散体の解放安定性

化合物1のSDDを、40 / 75%相対湿度(RH)、解放状態で2週間熟成させて、化合物1 SDD化学安定性の初期評価を提供した。Table 4(表4)の方法を用いたHPLCを使用して、安定性試料を試験した。

【0166】

10

20

30

40

50

【表 4】

TABLE 4: 安定性分析の HPLC 法

作業濃度	約 100 μ g/mL
MPA (35%)	20mM リン酸ナトリウム(水性)、pH 6.1
MPB (65%)	ACN
希釈剤	7:3 ACN:20mM リン酸ナトリウム緩衝液
カラム	XBridge Shield RP18, 5 μ m, 4.6 \times 50mm
カラム温度	30 $^{\circ}$ C
検出波長	280nm
流速	1mL/分
注入量	10 μ L

10

【0167】

安定性試料をアッセイ及び関連物質のために試験した。分析の結果をTable 5(表5)に列挙する。処理に由来する起こりうる分解が、すべてのSDD製剤で認められ、全不純物が0.65%(HPMCAS-M SDD)から1.42%(HPMCAS-L SDD)に増加した。これは、主にAPI処理関連不純物が原因である。

20

【0168】

30

40

50

【表 5】

TABLE 5: 化合物1の噴霧乾燥分散体について解放安定性のHPLCデータ

		化合物1 相対存在 量 (%)	不純物 相対存在 量 (%)
化合物1	室温で貯蔵	97.61	2.47
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-M	5°Cで貯蔵	96.88	3.12
	40°C及び75% RH、解放 状態で2週間	96.33	3.69
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-L	5°Cで貯蔵	96.19	3.89
	40°C及び75% RH、解放 状態で2週間	95.68	4.44
25/75 (w/w) 化合物1/PVP-VA64	5°Cで貯蔵	96.87	3.18
	40°C及び75% RH、解放 状態で2週間	96.78	3.25
25/75 (w/w) 化合物1/Eudragit(登 録商標) L100	5°Cで貯蔵	96.53	3.54
	40°C及び75% RH、解放 状態で2週間	95.47	4.56
25/75 (w/w) 化合物1/HPMC E3	5°Cで貯蔵	96.59	3.46
	40°C及び75% RH、解放 状態で2週間	94.20	5.80

10

20

30

【0169】

PVP-VA含有分散体は、40 °C及び75%RHで最良の化学安定性を示した。中性のPVP-VAポリマーは、化合物1と最も反応しないと思われる。Eudragit及びHPMCを含有する分散体は、40 °C及び75%RHで最悪の化学安定性を有した。これは、たいてい、Eudragit含有SDD中における化合物1の加水分解生成物の成長及びHPMC含有SDD中における不明の分解生成物の成長が原因である。HPMCAS-M及びHPMCAS-Lを含有するSDDでは、全不純物の同様の成長が、40 °C及び75%相対湿度、開放状態で2週間後に認められた。

40

【0170】

(実施例5)

化合物1噴霧乾燥分散体の閉鎖安定性パッケージング研究

40 °C/75%RH、開放状態で2週間後に認められた広範な分解のために、乾燥剤を用いた閉鎖状態での安定性の研究を、化合物1 SDDについて開始した。試料を、4 mLのシンチレーションバイアルに貯蔵し、60ccのHDPEビン中に熱誘導封止及び0.5gの乾燥剤を用いて封止した場合に、安定性について2週、6週、及び3か月目に評価した。

【0171】

閉鎖条件下で2週間後の化合物1 SDDの化学安定性を、本明細書中Table 4(表4)に記載されている方法を用いたHPLCによって評価した。PVP-VA含有SDDは、閉鎖条件下で

50

2週間後に最良の化学安定性を示し、分解はほとんど乃至まったく認められなかった。溶腸性(酸性)ポリマーを含むSDDのうち、HPMCAS-MベースのSDDが最良の化学安定性プロファイルを提供した。セルロース系ポリマーを含有するSDDはすべて、40/75、閉鎖状態で2週間後に不純物の同じ成長を示す。より綿密に調査すると、この不純物は、統合(integration)に使用される閾値未満であるレベルで入ってくるAPI中に存在する。HPMC含有分散体は、閉鎖条件下で最悪の化学安定性を示した。Eudragit含有分散体は、40/75閉鎖状態で化学安定性にとって中等度のリスクを伴い、2週間後に化合物1の加水分解生成物、及び不明の不純物がわずかに増加する。未知の分解生成物が製造時に形成し、既知の合成不純物と共溶出しうるといふ更なる証拠が認められた。2週目における閉鎖状態の安定性分解データをTable 6(表6)に記載し、6週目における閉鎖状態の安定性分解データをTable 7(表7)に記載する。追加的に、40 / 75%RHで6週間後にSDDの粒子形態及び結晶性には、変化は認められなかった。

10

【 0 1 7 2 】

20

30

40

50

【表 6】

TABLE 6: 化合物1の噴霧乾燥分散体について2週間閉鎖安定性のHPLCデータ

		化合物1 相対存在 量 (%)	不純物 相対存在 量 (%)
化合物1	室温で貯蔵	97.07	2.95
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-M	5°Cで貯蔵	96.88	3.12
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.81	3.21
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.59	3.43
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-L	5°Cで貯蔵	96.19	3.89
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.29	3.82
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.04	4.00
25/75 (w/w) 化合物1/PVP-VA64	5°Cで貯蔵	96.87	3.18
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.85	3.15
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.82	3.18
25/75 (w/w) 化合物1/Eudragit(登 録商標) L100	5°Cで貯蔵	96.53	3.54
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.70	3.34
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.58	3.54
25/75 (w/w) 化合物1/HPMC E3	5°Cで貯蔵	96.59	3.46
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.49	3.51
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で2週間	96.14	3.92

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

50

【表 7】

TABLE 7: 化合物1の噴霧乾燥分散体について6週間閉鎖安定性のHPLCデータ

		化合物1 相対存在 量 (%)	不純物 相対存在 量 (%)
化合物1	室温で貯蔵	97.70	2.33
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-M	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.86	3.25
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.34	3.80
25/75 (w/w) 化合物1/HPMCAS-L	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.36	3.72
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	95.89	4.21
25/75 (w/w) 化合物1/PVP-VA64	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.91	3.25
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.87	3.21
25/75 (w/w) 化合物1/Eudragit(登 録商標) L100	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.75	3.30
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	95.21	4.04
25/75 (w/w) 化合物1/HPMC E3	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.59	3.53
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	94.48	4.62

10

20

30

40

【0174】

(実施例6)

化合物1のPVP-VA SDDの閉鎖安定性パッケージング研究

閉鎖条件下における化合物1のPVP-VA含有SDDの化学安定性を、本明細書中Table 4 (表4)に記載されている方法を用いたHPLCによって評価した。25/75(w/w)化合物1 PVP-VA SDDは、閉鎖条件下で3か月貯蔵した後に最小の分解が認められた。25/70/5(w/w/w) 化合物1/PVP-VA/ポロキサマー407 SDDも6週目の分析によって良好な化学安定性が明らかになる。化合物1のPVP-VA含有SDDの安定性データをTable 8(表8)に記載する。

【0175】

50

【表 8】

TABLE 8: 化合物1のPVP-VA含有乾燥分散体について閉鎖安定性のデータ

		化合物1 相対存在 量 (%)	不純物 相対存在 量 (%)
化合物1	室温で貯蔵	97.54	2.33
25/75 (w/w) 化合物1/PVP-VA SDD	5°Cで貯蔵	97.14	2.86
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で3か月	96.97	3.09
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	96.92	3.11
25/70/5 (w/w/w) 化合物1/PVP- VA/ポロキサマー407 SDD	5°Cで貯蔵	97.37	2.63
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	97.38	2.62
	40°C/75% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態で6週間	97.29	2.74

10

20

【0176】

(実施例7)

化合物1の錠剤製剤

滑沢剤を除いたすべての顆粒内材料(すなわち、活性中間体、延性充填剤、脆性充填剤、崩壊剤及び流動促進剤)を組み合わせ、材料を16クォートのV字型シェルブレンダー中、16回転/分(rpm)の速度で60回転ブレンドして、プレブレンドを形成することによって、錠剤を調製した。次いで、Quadro ComilモデルU5で032Rスクリーンを使用し、1500±100rpmの速度でラウンドミル用インペラを使用してブレンドすることによって、プレブレンドを砕塊した。次いで、砕塊された材料を16クォートのV字型シェルブレンダーに戻し、16rpmで180回転ブレンドして、造粒前主ブレンドを形成した。この実施例に従って調製された造粒前ブレンドは、かさ及びタップ密度が高く、Carr指数が比較的低く、それが、造粒前ブレンドはローラー圧密に許容される流動特性を有するはずであることを示している。造粒前ブレンドは、高い圧縮性、打錠性、及び圧密性を示すこともわかった。

30

【0177】

顆粒内滑沢剤を造粒前主ブレンドに添加し、手動で約15~30秒間混合し、次いで#20のメッシュスクリーンに通してブレンダーに戻し、16rpmで48回転混合して、主滑沢剤造粒前ブレンドを形成した。表9の設定を用いたGerties Mini-Pactorを使用して、主滑沢剤造粒前ブレンドをローラー圧密して、顆粒内ブレンドを形成した。

40

【0178】

50

【表 9】

TABLE 9: ローラー圧密設定

パラメータ	設定
ロール設定	
主ロール(下側、左位)	刻み付き
副ロール(上側、右位)	刻み付き
圧縮力(kN/cm)	3.0
プレスローラー開始速度(rpm)	0.5
プレスローラー速度(rpm)	1.5
ギャップ幅(mm)	2.0
PID (無名数:msec:msec)	3:8000:0
フィード設定	
攪拌速度 (rpm)	5
フィード要因	0.7
密度要因	0.7
タンプ/フィード比	180
ギャップ制御活性化(オン/オフ)	オン
トルク制御(オン/オフ)	オフ
造粒装置設定	
造粒装置タイプ	ポケット
造粒装置スクリーンタイプ	四角-メッシュ
造粒装置スクリーンサイズ(mm)	1.00
造粒装置ローターブロック設定(mm)	1.0
造粒装置速度 (rpm)	50
造粒装置 CW/CCW度 ^{a,b}	240/360
^a CW =時計方向回転; CCW =反時計方向回転.	

10

20

30

40

【0179】

顆粒外崩壊剤を顆粒内ブレンドに添加し、8クォートのV字型シェルブレンダー中、18 rpmの速度で180回転ブレンドして、顆粒外主ブレンドを形成した。顆粒外滑沢剤を#20のメッシュスクリーンに通し、顆粒外主ブレンドに添加し、18rpmで48回転ブレンドして、顆粒外滑沢剤ブレンドを形成した。この実施例に従って調製された顆粒外ブレンドは、かさ及びタップ密度が高く、Carr指数が比較的低く、それが、造粒前ブレンドはローラー圧密に許容される流動特性を有するはずであることを示している。

【0180】

次いで、顆粒外滑沢剤ブレンドをKorsch XL100打錠機(9/32インチ SRCツーリング、Sotax ST50錠剤硬度試験機)で圧縮して、標的質量150mgの錠剤を形成した。打

50

錠機を、必要に応じて標的錠剤質量及び硬度を達成するように調整した。次いで、錠剤を振動及び/又は真空除塵機で除塵した。圧縮パラメータを以下に記載する。

【 0 1 8 1 】

【 表 1 0 】

パラメータ	設定
打錠機設定	
ツーリングサイズ及び形状	9/32インチ SRC
ツーリング回数	91270
ツーリングステーション数	5
タレット速度(rpm)	20
フィルカム (mm)	4~10
フィードフレームパドルタイプ	標準
ドージング深さ	5.90
予圧縮挿入深さ (mm)	必要に応じて調整
主圧縮挿入深さ (mm)	必要に応じて調整
主圧縮エッジ厚さ (mm)	1.75
予圧縮力(kN)	0.2
主圧縮力(kN)	4.4
除塵機	あり-圧縮後
バルク錠属性平均(n=50)	
質量(mg)	150.4
錠剤厚さ (mm)	3.9
錠剤硬度 (kp)	7.62

10

20

30

40

50

【 0 1 8 2 】

2ラウンドの製剤及び製造を行った。第1ラウンドである「ラウンドA」では、化合物1/PVP-VA64 25/75(w/w)噴霧乾燥分散体と使用するための製剤の同定に焦点が置かれた。製剤の崩壊時間及び安定性能を評価するために、選択された脆性充填剤及び崩壊剤を変更した。製剤の「ラウンドB」では、ラクトースの形態が異なれば、錠剤内において異なる安定性結果をもたらすかどうかを評価するために、ラクトース一水和物を無水ラクトースで置き換えて評価した。錠剤A1、A2、A3、及びB1は、許容される破砕性(friability)及び溶解性を有すると判定された。製剤をTable 10(表11)にまとめる。製剤C1及びC2は、別の製造バッチであり、製剤A1と同じ組成を有する。

【 0 1 8 3 】

【表 1 1】

TABLE 10: 化合物1の錠剤製剤

製剤		A1/C1/C2	A2	A3	B1
錠剤質量 (mg)		150	150	150	150
錠剤用量目標 (mg)		5.0	5.0	5.0	5.0
機能	材料	ブレンド中の%			
顆粒内					
活性中間体	25/75 VK2809/PVP-VA64 噴霧乾燥分散体	13.30%	13.30%	13.30%	13.30%
延性充填剤	微結晶性セルロース (Avicel PH102)	50.47%	50.47%	50.47%	50.47%
脆性充填剤	ラクトース一水和物 (Fastflo 316)	25.23%	25.23%	--	--
脆性充填剤	無水ラクトース (NF)	--	--	--	25.23%
脆性充填剤	マンニトール(マンノゲムEZ)	--	--	25.23%	--
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol SD-711)	6.00%	--	6.00%	6.00%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	--	6.00%	--	--
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素 (Syloid 244 FP)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
顆粒外					
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol SD-711)	4.00%	--	4.00%	4.00%
崩壊剤	クロスポビドン (PVP-XL)	--	4.00%	--	--
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
合計		100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
ポリマー%		9.98%	9.98%	9.98%	9.98%

10

20

30

40

【 0 1 8 4 】

錠剤 A1、A2、A3、及び B1 を、USP II シンク溶解試験において 1 質量% のラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を用いて 50 で評価した。すべての錠剤は、製剤の平均放出が適切であったことを示し、製剤 A1、A2、及び B1 は 10 分後に 80% より高い放出を有した。

【 0 1 8 5 】

(実施例 8)

錠剤製剤の安定性

錠剤製剤を安定性研究に供した。錠剤をヒートシール HDPE 瓶に、ヘッドスペースを最小限にして包装し、温度制御型の安定性チャンバに 50、40、25、及び 5 で貯蔵

50

した。チャンバの湿度を、周囲湿度であるように制御し、又は周囲湿度とすることができた。それぞれ特定の製剤について、条件を以下のTable 11(表12)に列挙する。

【0186】

錠剤製剤の総合比較によって、製剤A1は、いずれの条件においてもt=0と1か月の間で全不純物の変化が最小であることが示されたので、化学的に最も安定であることが示唆される。

【0187】

【表12A】

TABLE 11: 錠剤製剤安定性

	条件	時点	化合物1 相対存在 量 (%)	不純物 相対存在 量 (%)	
化合物1標準	室温で貯蔵	2か月分析	97.22	2.78	
		3か月分析	97.45	2.55	
25/75 w/w 化合物1/PVP-VA 噴霧乾燥分散体	5°Cで貯蔵	2か月分析	97.23	2.77	
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態	3か月	97.19	2.81	
		40°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.05	2.95
	3か月		96.64	3.36	
	50°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.05	2.95	
		2か月	97.16	2.84	
		3か月	96.90	3.10	
錠剤製剤A1	5°Cで貯蔵	t=0	97.23	2.72	
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態	3か月	97.50	2.50	
		40°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.23	2.77
			2か月	97.56	2.44
	3か月	97.46	2.54		
	50°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.12	2.88	
		2か月	97.29	2.71	
3か月		97.25	2.75		
錠剤製剤A2	5°Cで貯蔵	t=0	97.26	2.66	
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態	3か月	97.47	2.53	
		40°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.15	2.85
			2か月	97.45	2.55
	3か月	97.32	2.68		

【0188】

【表 1 2 B】

	50°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	97.02	2.98
		2か月	97.06	2.94
		3か月	96.97	3.03
錠剤製剤A3	5°Cで貯蔵	t=0	97.01	2.96
		3か月	97.19	2.81
	40°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	96.85	3.15
		2か月	97.10	2.90
		3か月	97.10	2.90
	50°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	96.90	3.10
		2か月	96.98	3.02
3か月		96.97	3.03	
錠剤製剤B1	5°Cで貯蔵	t=0	96.99	2.99
		3か月	97.10	2.90
	40°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	96.84	3.16
		2か月	97.01	2.99
		3か月	96.95	3.05
	50°C、閉鎖状態、周囲 RH	1か月	96.64	3.36
		2か月	96.78	3.22
3か月		96.82	3.18	
錠剤製剤C1	5°Cで貯蔵	t=0	90.2	2.5
		3か月	95.1	3.1
		6か月	94.9	3.0
		9か月	94.9	3.2
		12か月	92.3	3.0
	25°C/60% RH、乾燥剤 を含む閉鎖状態	t=0	95.1	3.1
		3か月	95.8	3.1
		6か月	94.6	3.1
		9か月	94.	3.2
		12か月	91.5	3.1

10

20

30

40

【 0 1 8 9 】

50

【表 1 2 C】

	40°C、閉鎖状態/75% RH、乾燥剤を含む閉鎖状態	t=0	95.1	3.1
		3か月	94.3	3.5
		6か月	94.3	3.9
		9か月	91.8	4.6
		12か月	88.5	5.7
錠剤製剤C2	25°C/60% RH、乾燥剤を含む閉鎖状態	t=0	97.2	3.2
		1か月	99.4	3.3
		3か月	97.9	3.2
		6か月	98.0	3.4
		9か月	98.8	3.5
		12か月	97.6	3.5
		18か月	97.6	3.7
		24か月	96.5	3.7
	40°C、閉鎖状態/75% RH、乾燥剤を含む閉鎖状態	t=0	97.2	3.2
		1か月	99.6	3.4
		3か月	97.4	3.6
		6か月	95.9	4.3
化合物1 (カプセル化PEGベース製剤)*	5°Cで貯蔵	t=0	96.84	3.16
	5°C、周囲湿度	1か月	96.75	3.25
		3か月	96.40	3.60
		6か月	96.36	3.64
		9か月	96.73	3.27
		12か月	95.96	4.04
	25°C/60% RH、乾燥剤を含む閉鎖状態	1か月	95.89	4.11
		3か月	93.77	6.23
		6か月	91.28	8.72

*現行の臨床用剤形

【0190】

本明細書における実質的にいずれかの複数形及び/又は単数形の用語の使用に関して、当業者は、文脈及び/又は適用に適切のように複数形から単数形にかつ/又は単数形から複数形に変えることができる。様々な単数形/複数形の変更を、はっきりさせるために本明細書では明示的に記載することができる。

【0191】

一般に、本明細書で用いられている用語、特に添付の特許請求の範囲(例えば、添付の特許請求の範囲の本文)で用いられている用語が、一般に「オープンな」用語として意図されていることは当業者によって理解されている(例えば、「含むこと(including)」と

10

20

30

40

50

いう用語は、「～を含むが、～に限定されない」と解釈されるべきであり、「有すること (having)」という用語は、「少なくとも～を有する」と解釈されるべきであり、用語「含む (includes)」という用語は、「～を含むが、～に限定されない」と解釈されるべきである等)。導入された請求項の記載の特定の数が意図されている場合は、そのような意図が請求項中に明確に記載され、そのような記載がない場合は、そのような意図が存在しないことも当業者によって更に理解されている。例えば、理解の補助として、以下の添付の特許請求の範囲は、請求項の記載を導入するための「少なくとも1つの」及び「1つ又は複数の」という導入句の使用を含むことができる。しかし、そのような語句の使用は、同じ請求項が導入句「1つ又は複数の」又は「少なくとも1つの」及び「a」又は「an」等の不定冠詞を含むときでさえ、不定冠詞「a」又は「an」による請求項の記載の導入が、そのような導入された請求項の記載を含むいずれか特定の請求項をそのような記載を1つしか含まない実施形態に限定することを示すと解釈されるべきではない(例えば、「a」及び/又は「an」は、「少なくとも1つの」又は「1つ又は複数の」を意味すると解釈されるべきである)。請求項の記載を導入するために使用される定冠詞の使用についても、同じことが当てはまる。更に、導入された請求項の記載の特定の数が明確に記載されている場合でさえ、そのような記載が、少なくとも記載された数を意味するように解釈されるべきであることを当業者は認識する(例えば、他の修飾語を用いない単に「2つの記載」という記載は、少なくとも2つの記載、又は2つ以上の記載を意味する)。更に、「A、B、及びC等の少なくとも1つ」と類似している表記が使用される場合、一般にそのような構造は、当業者なら表記を理解する意味で意図されている(例えば、「A、B、及びCの少なくとも1つを有するシステム」であれば、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び/又はAとBとCと一緒に、等を有するシステムを含むが、これらに限定されない)。「A、B、又はC等の少なくとも1つ」と類似している表記が使用される場合、一般にそのような構造は、当業者なら表記を理解する意味で意図されている(例えば、「A、B、又はCの少なくとも1つを有するシステム」は、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び/又はAとBとCと一緒に、等を有するシステムを含むが、これらに限定されない)。明細書であれ、特許請求の範囲であれ、図面であれ、2つ以上の選択的用語を提示する事実上いかなる離接的単語及び/又は語句も、用語の1つ、用語のどちらか、又は用語の両方を含む可能性を企図するものと理解されるべきであることは、当業者によって更に理解されている。例えば、語句「A又はB」は、「A」若しくは「B」又は「A及びB」の可能性を含むものと理解されている。

【0192】

加えて、本開示の特色又は態様がマーカッシュグループに関して記載されている場合、当業者は、本開示がそれによって、マーカッシュグループの任意の個々のメンバー又はそのメンバーのサブグループに関して記載されていることを認識されよう。

【0193】

当業者によって理解されているように、文書による説明を行うという観点等、すべての目的のために、本明細書に開示されるすべての範囲は、すべての可能なそれらの下位の範囲及び下位の範囲の組合せも包含する。記載された範囲はいずれも、十分に記述され、同じ範囲を少なくとも等分割、3分割、4分割、5分割、10分割等に分解することができる。と容易に認識され得る。非限定的例として、本明細書で論じられている範囲はそれぞれ、下部3分の1、中部3分の1、及び上部3分の1等に容易に分解され得る。やはり当業者によって理解されているように、「～まで」、「少なくとも」、「～より大きい」、「未満」等すべての言語は、記載された数を含み、以上で論じた下位の範囲にその後分解され得る範囲を指す。最後に、当業者によって理解されているように、範囲は、それぞれ個々のメンバーを含む。したがって、例えば、1～3つの物品を有するグループは、1、2、又は3つの物品を有するグループを指す。同様に、1～5つの物品を有するグループは、1、2、3、4、又は5つの物品等を有するグループを指す。

【0194】

様々な態様及び実施形態を本明細書に開示してきたが、他の態様及び実施形態は当業者に明らかである。本明細書に開示される様々な態様及び実施形態は、説明のためであって、限定する意図で用いられたものではなく、真の範囲及び趣旨は、以下の特許請求の範囲によって示される。

【図面】

【図 1】

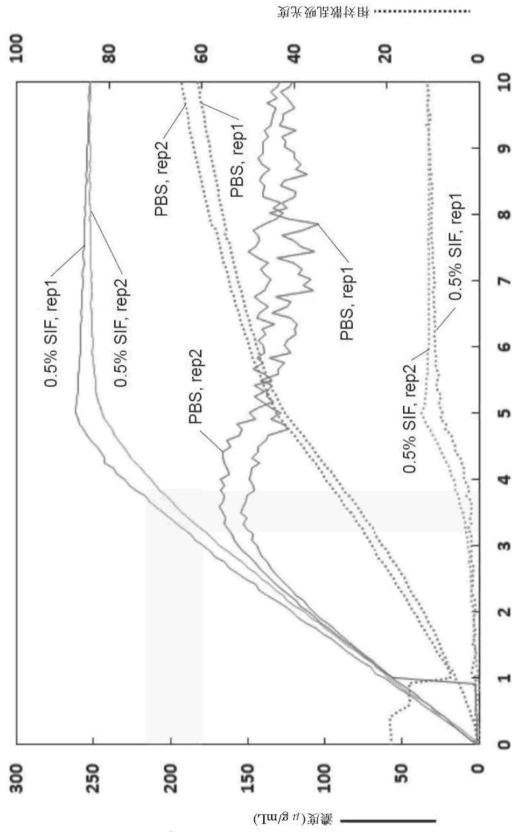


Figure 1

【図 2】

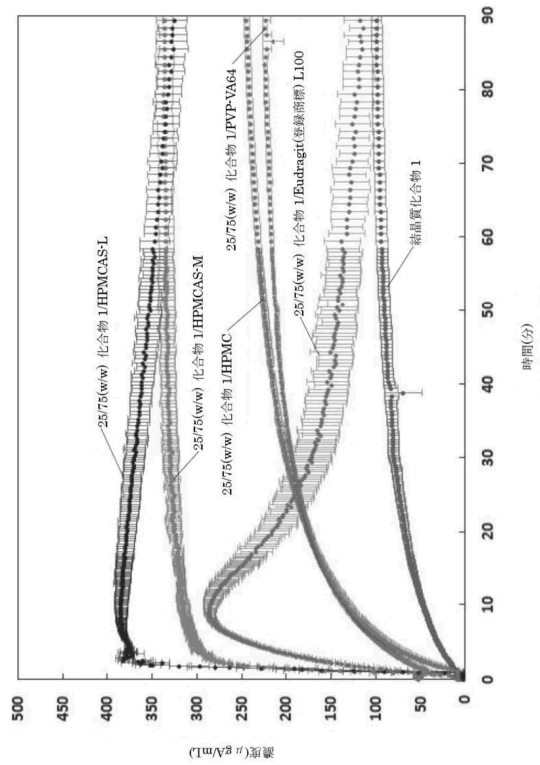


Figure 2

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/012935
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/665 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPOQUE - Database PATENW; STN - Databases CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE and Keywords: MB07811, VK2809, 3Z11398FNQ, polyvinylpyrrolidone, PVP, polyvidone, povidone, polyvinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer, PVP-VA, polyvinyl alcohol, PVA, PVOH, PVAI, polyacrylic acid, PAA, polyethylene oxide, PEO, polyethylene glycol, PEG, hydroxypropylcellulose, HPC, hydroxypropylmethylcellulose, HPMC, hypromellose, copovidone, hypromellose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMCAS, polyacrylate, polymethacrylate, eudragit, spray drying and related terms STN - CAPLUS: Registry Numbers 852948-13-1, 9003-39-8, 25086-89-9, 9002-89-5, 9003-01-4, 25322-68-3, 9004-64-2, 691397-13-4, 71138-97-1, 9004-65-3 Applicant and Inventor Names searched at Patentscope, Pubmed and internal databases provided by IP Australia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" 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 30 March 2023	Date of mailing of the international search report 30 March 2023	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer Leah Walker AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6225 6170	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2023/012935
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/190624 A1 (GANNEX PHARMA CO., LTD.) 30 September 2021 See abstract, page 2 lines 5-21, paragraph bridging pages 2 and 3, page 3 lines 8-12, page 6 line 22 to page 8 line 1, page 3 lines 13-17, page 11 line 8-28, page 6 lines 13-14, page 8 lines 2-27, page 12 lines 2-25, page 14 lines 19-33, paragraph bridging pages 17 and 18, Example 1 Formulations A1, B1, C1, D1, E1, F1, Comparative Example 2 Formulation Number c2 on pages 22-24, Comparative Example 5 on pages 26 and 27	1, 2, 4-34, 39-48
Y	See abstract, page 2 lines 5-21, paragraph bridging pages 2 and 3, page 3 lines 8-12, page 6 line 22 to page 8 line 1, page 3 lines 13-17, page 11 line 8-28, page 6 lines 13-14, page 8 lines 2-27, page 12 lines 2-25, page 14 lines 19-33, paragraph bridging pages 17 and 18, Example 1 Formulations A1, B1, C1, D1, E1, F1, Comparative Example 2 Formulation Number c2 on pages 22-24, Comparative Example 5 on pages 26 and 27	3, 35-38
Y	WO 2007/109605 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 27 September 2007 See page 1 lines 11-25, page 3 lines 10-27, page 5 line 16 to page 6 line 23, page 36 line 18 to page 37 line 29	3, 35-38
Y	EP 1653928 B1 (BEND RESEARCH, INC.) 07 March 2012 See paragraphs [0001], [0033] [0096]-[0099], [0100]-[0112], [0123]	3, 35-38
Y	US 6763607 B2 (BEYERINCK, R. A. et al.) 20 July 2004 See column 2 lines 35-47, column 9 line 9 to column 11 line 19, column 12 lines 14-18, column 12 line 20 to column 18 line 24, column 22 lines 16-23, column 25 line 51 to column 27 line 13, claims 19 and 20	3, 35-38
A	ZHOU et al. "A Liver-Specific Thyromimetic, VK2809, Decreases Hepatosteatosis in Glycogen Storage Disease Type 1a" Thyroid (2019) vol. 29, no. 8, pages 1158-1167	
P,X	WO 2023/280152 A1 (GANNEX PHARMA CO., LTD.) 12 January 2023 See abstract, paragraphs [0005], [0080]-[0084], [0090]-[0092], [0212], [0214], [0225]-[0230], [0240]-[0243], [0274], Test Example 1 paragraph [0315] and Table 1 Formulations A1, B1, C1, D1, E1, F1, Comparative Example 2 paragraphs [0432]-[0351] and Table 4 Formulation Number c2, Comparative Example 5 paragraphs [0366]-[0373] and Table 7	1, 2, 4-34, 39-48
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/012935	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2021/190624 A1	30 September 2021	WO 2021190624 A1	30 Sep 2021
		AU 2021244791 A1	13 Oct 2022
		BR 112022019087 A2	08 Nov 2022
		CA 3176460 A1	30 Sep 2021
		CN 115427022 A	02 Dec 2022
		EP 4125822 A1	08 Feb 2023
		IL 296607 A	01 Nov 2022
		KR 20220150388 A	10 Nov 2022
		US 2021308155 A1	07 Oct 2021
WO 2007/109605 A2	27 September 2007	WO 2007109605 A2	27 Sep 2007
		AR 063468 A1	28 Jan 2009
		AU 2007226984 A1	27 Sep 2007
		AU 2007226984 B2	21 Feb 2013
		AU 2013205948 A1	06 Jun 2013
		BR PI0708957 A2	28 Jun 2011
		CA 2646335 A1	27 Sep 2007
		CN 101448515 A	03 Jun 2009
		CN 103272234 A	04 Sep 2013
		EA 200802008 A1	28 Apr 2009
		EA 018811 B1	30 Oct 2013
		EC SP088759 A	31 Oct 2008
		EP 2001497 A2	17 Dec 2008
		GE P20125378 B	10 Jan 2012
		IL 194176 A	31 Oct 2013
		JP 2009530416 A	27 Aug 2009
		JP 2014037435 A	27 Feb 2014
		KR 20090025187 A	10 Mar 2009
		KR 20140107691 A	04 Sep 2014
		MX 2008011976 A	07 Apr 2009
		NZ 571934 A	25 May 2012
		PE 20080170 A1	10 Mar 2008
		RS 20090406 A	31 Dec 2010
		SG 170087 A1	29 Apr 2011
		TW 200806280 A	01 Feb 2008
		TW I428125 B	01 Mar 2014

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/012935	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
EP 1653928 B1	07 March 2012	TW 201414469 A	16 Apr 2014
		US 2009247468 A1	01 Oct 2009
		US 8853152 B2	07 Oct 2014
		US 2007218012 A1	20 Sep 2007
		US 2014183768 A1	03 Jul 2014
		UY 30225 A1	31 Oct 2007
		ZA 200808030 B	31 Mar 2010
		EP 1653928 A2	10 May 2006
		EP 1653928 B1	07 Mar 2012
		AR 045188 A1	19 Oct 2005
		AR 045203 A1	19 Oct 2005
		AU 2004261058 A1	10 Feb 2005
		AU 2004261061 A1	10 Feb 2005
		BR PI0413313 A	10 Oct 2006
		BR PI0413363 A	10 Oct 2006
		CA 2534129 A1	10 Feb 2005
		CA 2534371 A1	10 Feb 2005
		CL 2004001884 A1	03 Jun 2005
		CN 1863511 A	15 Nov 2006
		CN 1870978 A	29 Nov 2006
		EP 1653926 A1	10 May 2006
		EP 2283822 A2	16 Feb 2011
		JP 2007501217 A	25 Jan 2007
		JP 2007501219 A	25 Jan 2007
		JP 2011016821 A	27 Jan 2011
		KR 20060033033 A	18 Apr 2006
		KR 20060087501 A	02 Aug 2006
		MX PA06001418 A	15 May 2006
		MX PA06001506 A	15 May 2006
		NZ 544892 A	26 Sep 2008
		RU 2006103256 A	27 Jun 2006
		RU 2006102981 A	20 Sep 2007
TW 200524675 A	01 Aug 2005		
TW I290852 B	11 Dec 2007		
TW 200517145 A	01 Jun 2005		

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/012935	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 6763607 B2	20 July 2004	US 2005031692 A1	10 Feb 2005
		US 10383941 B2	20 Aug 2019
		US 2005038007 A1	17 Feb 2005
		WO 2005011634 A1	10 Feb 2005
		WO 2005011636 A2	10 Feb 2005
		ZA 200600179 B	28 Feb 2007
		ZA 200600853 B	25 Apr 2007
		US 2003163931 A1	04 Sep 2003
		US 6763607 B2	20 Jul 2004
		BR 0307333 A	07 Dec 2004
		CA 2472028 A1	07 Aug 2003
		CN 1625389 A	08 Jun 2005
		EP 1469833 A2	27 Oct 2004
		EP 1469833 B1	19 May 2021
		GT 200300018 A	22 Sep 2003
		HK 1074164 A1	04 Nov 2005
		HN 2003000053 A	09 Oct 2003
		JP 2005517689 A	16 Jun 2005
		JP 4865989 B2	01 Feb 2012
		JP 2009149683 A	09 Jul 2009
		KR 20040079970 A	16 Sep 2004
		KR 100664822 B1	04 Jan 2007
		MX PA04007433 A	11 Oct 2004
		PA 8565301 A1	05 Sep 2003
		PE 20030805 A1	19 Sep 2003
		PL 372247 A1	11 Jul 2005
		RS 61604 A	27 Oct 2006
		RU 2004123625 A	27 Jan 2006
		TW 200302749 A	16 Aug 2003
		US 2004185112 A1	23 Sep 2004
US 6973741 B2	13 Dec 2005		
US 2011277339 A1	17 Nov 2011		
US 8343550 B2	01 Jan 2013		
US 2014017314 A1	16 Jan 2014		
US 8828443 B2	09 Sep 2014		

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2023/012935	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2015028503 A1	29 Jan 2015
		US 9339467 B2	17 May 2016
		US 2004194338 A1	07 Oct 2004
		UY 27640 A1	30 Sep 2003
		WO 03063822 A2	07 Aug 2003
		ZA 200404882 B	29 Jul 2005
WO 2023/280152 A1	12 January 2023	WO 2023280152 A1	12 Jan 2023
End of Annex			

10

20

30

40

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

50

フロントページの続き

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

1 2 1 ・サン・ディエゴ・パシフィック・ハイツ・ブルバード・ 9 9 2 0 ・スイート・ 3 5 0 ・
バイキング・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ジェフリー・イー・バーカー

アメリカ合衆国・カリフォルニア・ 9 2 1 2 1 ・サン・ディエゴ・パシフィック・ハイツ・ブルバード・ 9 9 2 0 ・スイート・ 3 5 0 ・バイキング・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

モウリーン・バーンズ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・ 9 2 1 2 1 ・サン・ディエゴ・パシフィック・ハイツ・ブルバード・ 9 9 2 0 ・スイート・ 3 5 0 ・バイキング・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ウィリアム・ホイエ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・ 9 2 1 2 1 ・サン・ディエゴ・パシフィック・ハイツ・ブルバード・ 9 9 2 0 ・スイート・ 3 5 0 ・バイキング・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

F ターム (参考)

4C076 AA36 BB04 BB05 CC16 DD29 DD41C DD67 EE06 EE09 EE16
EE16B EE31 EE32 EE32B EE45 GG01

4C086 AA01 AA02 DA35 GA16 MA01 MA05 MA09 MA10 MA35 MA52
ZA75 ZC06