

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512788
(P2025-512788A)

(43)公表日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00		4 C 0 7 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全147頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-556348(P2024-556348)	(71)出願人	518341459
(86)(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)		シェンチェン ファーマシン シーオー・
(85)翻訳文提出日	令和6年11月22日(2024.11.22)		, エルティーディー・
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/083796		中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンド
(87)国際公開番号	WO2023/179777		ン シェンチェン ナンシャン・ディスト
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		リクト ガオシン・セントラル・1 番ア
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/083105		ベニュー 1 0 バイオーインキュベータ
(32)優先日	令和4年3月25日(2022.3.25)		ー スイート 2-3 0 3
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	110003797
(31)優先権主張番号	PCT/CN2023/079057		弁理士法人清原国際特許事務所
(32)優先日	令和5年3月1日(2023.3.1)	(72)発明者	ワン, ゼレン
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンド
			ン シェンチェン ナンシャン・ディスト
			リクト ガオシン・セントラル・1 番ア
			ベニュー 1 0 バイオーインキュベータ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P R O T A C化合物の医薬組成物及びその使用

(57)【要約】

タンパク質分解標的化キメラ（P R O T A C）は、ユビキチン-プロテアソーム系（U P S）をハイジャックすることによって標的タンパク質を特異的に排除するヘテロ二官能性分解剤である。P R O T A C、親水性ポリマー、界面活性剤、並びに任意選択的に酸及び吸着剤の混合物を含む、医薬組成物が提供される。また、そのような医薬組成物を調製及び使用するための方法も記載される。一態様では、P R O T A Cを含む非晶質固体分散体が本明細書に開示される。

【選択図】 図 5

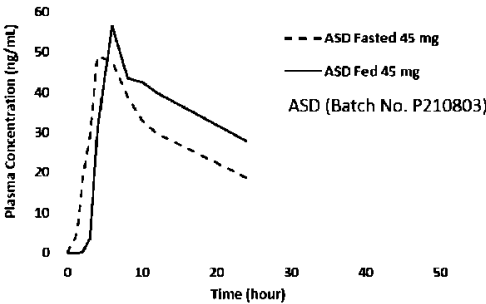


FIG. 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物であって、前記医薬組成物が、

a) 非晶質固体分散体 (A S D) であって、

タンパク質分解標的化キメラ (P R O T A C) 化合物又はその薬学的に許容される塩と、

界面活性剤と、

親水性ポリマーと、

任意選択的に酸と、

任意選択的に吸着剤と、を含み、

10

前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩、前記界面活性剤、前記親水性ポリマー、及び任意選択的な前記酸が、非晶質状態で前記 A S D 中に存在する、A S D と、

b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物が、前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 2 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3】

前記医薬組成物が、前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 3、4、又は 5 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記医薬組成物が、前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 1.5 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 1 又は 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 5】

前記医薬組成物が、前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 2、2.5、又は 3 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 1 又は 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6】

前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 5 倍である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、A S D の一部であることなく前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容

50

される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 1、1、1、5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 倍である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記対応する組成物が、結晶形態又は非晶質状態で前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む、請求項 2～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の前記対象に経口投与されたときに 100% を超えて変化しない前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに 50% を超えて変化しない、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 PROTAC 化合物の前記バイオアベイラビリティが、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに 25% を超えて変化しない、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

前記バイオアベイラビリティが、絶食状態又は摂食状態のイヌモデルにおいて測定される、請求項 2～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物が、錠剤の形態である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、カプセルの形態である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 PROTAC 化合物が、式 (I) の構造によって表され、

30

A-L-B

式 (I)

式中、

—A が、E3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

—L が、リンカーであり、

—B が、標的タンパク質に結合する部分であり、前記標的タンパク質が、E3 ユビキチンリガーゼによって分解可能である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

40

B が、アンドロゲン受容体 (AR) 結合部分である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

B が、エストロゲン受容体結合部分である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 PROTAC 化合物が、アンドロゲン受容体 PROTAC 分解剤である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記 PROTAC 化合物が、エストロゲン受容体 PROTAC 分解剤である、請求項 1～15 又は 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

50

前記 P R O T A C 化合物が、少なくとも 2.0 のオクタノール-水中の log P を有する、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 P R O T A C 化合物が、少なくとも 2.0、少なくとも 2.5、少なくとも 3、少なくとも 3.5、少なくとも 4、少なくとも 4.5、又は少なくとも 5 のオクタノール-水中の log P を有する、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩が、約 10 重量% ～ 30 重量% の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 23】

前記界面活性剤が、約 25 mg ～ 約 250 mg の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記界面活性剤が、約 10 重量% ～ 60 重量% の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記界面活性剤が、約 15 重量% ～ 55 重量% の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、リン脂質、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 27】

前記界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (T P G S)、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリソルベート、レシチン、ポリエチレングリコールヒマシ油、水素化ヒマシ油、オレイン酸ソルビタン、ドデシル硫酸ナトリウム (S D S)、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (P V A c - P V C a p - P E G)、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (T P G S) 若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 29】

前記親水性ポリマーが、約 10 mg ～ 約 500 mg の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記親水性ポリマーが、約 1 重量% ～ 約 80 重量% の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記親水性ポリマーが、約 15 重量% ～ 約 50 重量% の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 32】

前記親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (P V A)、オリゴ糖、多糖類、ポリビニルピロリドン (P V P)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C 若しくはヒプロメロース)、ヒドロキシエチルセルロース (H E C)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート (H P M C P)、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (H P - β - C D)、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (H P M C A S)、ポ

50

リエチレングリコール（PEG）、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-リエチレングリコール（PCL-PVAc-PEG）、又はそれらの組み合わせである、請求項1～31のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-リエチレングリコール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である、請求項1～31のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項34】

前記非晶質固体分散体が、酸を含む、請求項1～33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記酸が、有機酸である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記酸が、無機酸である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、塩酸、硫酸、及びリン酸からなる群から選択される、請求項34～36のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項38】

前記酸が、酒石酸、クエン酸、又はコハク酸である、請求項34～36のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項39】

前記PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩対前記親水性ポリマーの重量比が、約10:1～約1:10である、請求項1～38のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項40】

前記ASDが、吸着剤を含む、請求項1～39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項41】

前記吸着剤が、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、珪藻土、微結晶性セルロース（MCC）、ケイ化微結晶性セルロース（SMCC）、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、並びにソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの糖類又は糖アルコールからなる群から選択される、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記吸着剤が、二酸化ケイ素である、請求項40に記載の医薬組成物。

40

【請求項43】

前記吸着剤が、約10重量%～約35重量%の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項40～42のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記非晶質固体分散体の粒径のD50値が、1μm～1000μmである、請求項1～43のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記D50値が、約1μm～約150μm（例えば、10μm～15μm）である、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

50

前記非晶質固体分散体が、抗酸化剤（例えば、ビタミン E）を更に含む、請求項 1～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記薬学的に許容される担体又は賦形剤が、有機酸を含まない、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記薬学的に許容される担体又は賦形剤が、前記非晶質固体分散体中に存在しない外部酸を含む、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

前記医薬組成物が、 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ で少なくとも 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物が、前記期間の終了時に少なくとも 90 重量%の前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を保持する、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 50】

前記医薬組成物が、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも 2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物が、前記期間の終了時に少なくとも 90 重量%の前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を保持する、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 51】

前記医薬組成物が、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも 2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物が、前記期間の終了時に少なくとも 90 重量%の前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を保持する、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記医薬組成物が、

a) 非晶質固体分散体であって、

前記 ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の前記 PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩と、

前記 ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の前記界面活性剤であって、前記界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、前記界面活性剤と、

30

前記 ASD の約 5 重量%～約 70 重量%の量の前記親水性ポリマーであって、前記親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP- β -CD)、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、又はそれらの組み合わせを含む、前記親水性ポリマーと、

40

任意選択的に前記 ASD の約 1 重量%～50 重量%の量の酸と、を含む、非晶質固体分散体と、

b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

前記医薬組成物が、

a) 非晶質固体分散体であって、

前記 ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の表 1 の PROTAC 化合物又はその薬

50

学的に許容される塩と、

前記 A S D の約 1 重量%～約 50 重量%の量の前記界面活性剤であって、前記界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (T P G S)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (P V A c - P V C a p - P E G)、又はそれらの組み合わせを含む、前記界面活性剤と、

前記 A S D の約 5 重量%～約 70 重量%の量の前記親水性ポリマーであって、前記親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (P V A)、ポリビニルピロリドン (P V P)、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テートサクシネート (H P M C A S)、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート (H P M C P)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (H P - β - C D)、又はスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンを含む、前記親水性ポリマーと、

任意選択的に前記 A S D の約 1 重量%～約 50 重量%の量の酸であって、前記酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はそれらの組み合わせを含む、酸と、を含む、非晶質固体分散体と、

b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩対前記界面活性剤の重量比が、約 1 : 0.5～約 1 : 6、約 1 : 0.8～約 1 : 5、又は約 1 : 1～約 1 : 3 である、先行請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩対前記親水性ポリマーの重量比が、約 1 : 0.5～約 1 : 6、約 1 : 0.8～約 1 : 5、又は約 1 : 1～約 1 : 3 である、先行請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記医薬組成物が、単位剤形で製剤化される、先行請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

前記単位剤形が、

30～300mg の前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩と、

10～500mg の前記界面活性剤と、

10～500mg の前記親水性ポリマーと、

任意選択的に 1～500mg の量の酸と、

任意選択的に 1～500mg の量の吸着剤と、

任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、請求項 56 に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

非晶質固体分散体であって、前記非晶質固体分散体が、

タンパク質分解標的化キメラ (P R O T A C) 化合物又はその薬学的に許容される塩と、

界面活性剤と、

親水性ポリマーと、

任意選択的に酸と、

任意選択的に吸着剤と、を含み、

前記 P R O T A C 化合物又はその薬学的に許容される塩、前記界面活性剤、前記親水性ポリマー、及び任意選択的な前記酸が、非晶質状態で前記 A S D 中に存在する、非晶質固

10

20

30

40

50

体分散体。

【請求項 59】

前記非晶質固体分散体が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 2 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 58 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 60】

前記非晶質固体分散体が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 3、4、又は 5 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 58 又は 59 に記載の非晶質固体分散体。

10

【請求項 61】

前記非晶質固体分散体が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 1.5 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 58～60 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項 62】

前記医薬組成物が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 2、2.5、又は 3 倍である前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 58～60 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

30

【請求項 63】

前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 5 倍である、請求項 58～62 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 64】

前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、ASD の一部であることなく前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して少なくとも 1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 倍である、請求項 58～62 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

40

【請求項 65】

前記対応する組成物が、結晶形態又は非晶質状態で前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩を含む、請求項 58～64 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 66】

前記非晶質固体分散体が、前記 PROTAC 化合物又は前記その薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後の曲線下総面積 (AUC) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の前記対象に経口投与されたときに 100% を超えて変化しない前記バイオアベイラビリティを示す、請求項 58～65 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 67】

50

前記 P R O T A C 化合物又は前記その薬学的に許容される塩の前記バイオアベイラビリティが、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに 50% を超えて変化しない、請求項 58～66 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 68】

前記 P R O T A C 化合物の前記バイオアベイラビリティが、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに 25% を超えて変化しない、請求項 58～67 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 69】

前記バイオアベイラビリティが、絶食状態又は摂食状態のイヌモデルにおいて測定される、請求項 58～67 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 70】

前記 P R O T A C 化合物が、式 (I) の構造によって表され、

A - L - B

式 (I)

式中、

－ A が、E3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

－ L が、リンカーであり、

－ B が、標的タンパク質に結合する部分であり、前記標的タンパク質が、E3 ユビキチンリガーゼによって分解可能である、請求項 58～69 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 71】

B が、アンドロゲン受容体結合部分である、請求項 70 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 72】

B が、エストロゲン受容体結合部分である、請求項 70 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 73】

前記 P R O T A C 化合物が、アンドロゲン受容体 P R O T A C 分解剤である、請求項 58～71 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 74】

前記 P R O T A C 化合物が、エストロゲン受容体 P R O T A C 分解剤である、請求項 58～70 又は 72 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 75】

前記 P R O T A C 化合物が、少なくとも 2.0 のオクタノール－水中の log P を有する、請求項 58～74 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 76】

前記界面活性剤が、約 10 重量%～60 重量%の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 58～75 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 77】

前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、リン脂質、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 58～76 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 78】

前記界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (T P G S)、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリソルベート、レシチン、ポリエチレングリコールヒマシ油、水素化ヒマシ油、オレイン酸ソルビタン、ドデシル硫酸ナトリウム (S D S)、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (P V A c - P V C a p - P E G)、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 58～77 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 79】

前記親水性ポリマーが、約 10 mg～約 500 mg の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 58～78 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

10

20

30

40

50

【請求項 80】

前記親水性ポリマーが、約 1 重量%～約 80 重量%の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 58～79 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 81】

前記親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、オリゴ糖、多糖類、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 若しくはヒプロメロース)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP-β-CD)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール (PCL-PVAc-PEG)、又はそれらの組み合わせである、請求項 58～80 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

10

【請求項 82】

前記非晶質固体分散体が、加えて、酸を含む、請求項 58～81 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 83】

前記酸が、有機酸である、請求項 82 に記載の非晶質固体分散体。

20

【請求項 84】

前記酸が、無機酸である、請求項 82 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 85】

前記酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、及びリン酸からなる群から選択される、請求項 82～84 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 86】

前記 PROTA C 化合物又はその薬学的に許容される塩対前記親水性ポリマーの重量比が、約 10:1～約 1:10、約 1:0.5～約 1:6、約 1:0.8～約 1:5、又は約 1:1～約 1:3 である、請求項 58～85 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

30

【請求項 87】

前記 PROTA C 化合物又はその薬学的に許容される塩対前記界面活性剤の重量比が、約 10:1～約 1:10、約 1:0.5～約 1:6、約 1:0.8～約 1:5、又は約 1:1～約 1:3 である、請求項 58～86 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 88】

吸着剤を更に含む、請求項 58～87 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 89】

前記吸着剤が、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (MCC)、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC)、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、並びにソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの糖類又は糖アルコールから選択される、請求項 88 に記載の非晶質固体分散体。

40

【請求項 90】

前記吸着剤が、約 10 重量%～約 35 重量%の量で前記非晶質固体分散体中に存在する、請求項 58～89 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 91】

前記非晶質固体分散体が、抗酸化剤 (例えば、ビタミン E) を更に含む、請求項 58～

50

90のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項92】

前記非晶質固体分散体の粒径のD50が、1 μm～1000 μmである、請求項58～91のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体。

【請求項93】

前記非晶質固体分散体の前記粒径のD50が、粒径の観点から、約1 μm～約150 μmである、請求項92に記載の非晶質固体分散体。

【請求項94】

疾患又は状態を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、請求項1～93のいずれか一項に記載の医薬組成物又は非晶質固体分散体を投与することを含む、方法。

10

【請求項95】

対象の細胞において標的タンパク質をユビキチン化又は分解する方法であって、対象に請求項1～93のいずれか一項に記載の医薬組成物又は非晶質固体分散体を投与することを含む、方法。

【請求項96】

前記医薬組成物が、食物とともに、又は食物を伴わずに投与される、請求項94又は95に記載の方法。

【請求項97】

前記対象が、絶食状態である、請求項94又は95に記載の方法。

【請求項98】

前記対象が、摂食状態である、請求項94又は95に記載の方法。

20

【請求項99】

前記疾患又は状態が、がんである、請求項94又は96～98のいずれか一項に記載の方法。

【請求項100】

前記がんが、前立腺がん又は乳がんである、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

非晶質固体分散体を調製するための方法であって、

a) (i) タンパク質分解標的化キメラ (PROTAC) 化合物又はその薬学的に許容される塩、(ii) 界面活性剤、(iii) 親水性ポリマー、(iv) 任意選択的に添加剤、及び(v) 溶媒を組み合わせ、

30

それによって、液体混合物又は溶液を生成するステップと、

b) 前記混合物から前記溶媒を除去し、それによって、非晶質固体分散体を生成するステップと、を含む、方法。

【請求項102】

前記溶媒が、有機溶媒又は有機溶媒の混合物である、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

前記溶媒が、アルコールであるか、又はアルコールを含有する、請求項101に記載の方法。

【請求項104】

前記組み合わせることが、前記PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩、前記界面活性剤、及び前記親水性ポリマーを前記溶媒に溶解させることを含む、請求項101～103のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項105】

前記除去することが、真空乾燥、噴霧乾燥、又は回転蒸発を含む、請求項101～104のいずれか一項に記載の方法。

【請求項106】

前記除去することが、吸着剤に前記溶液を噴霧し、流動床装置で乾燥させることを含む、請求項101～104のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その開示が参照によりその全体で本明細書に組み込まれる、2022年3月25日に出願された特許出願第PCT/CN2022/083105号、及び2023年3月1日に出願された同第PCT/CN2023/079057号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、医薬分野に属し、具体的には、医薬組成物、並びにそれらの調製方法及び使用に関する。

【背景技術】

10

【0003】

タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）は、ユビキチン-プロテアソーム系（UPS）をハイジャックすることによって標的タンパク質を特異的に排除するヘテロ二官能性分解剤である。このモダリティは、古典的な標的及び現在まで「薬物の標的にならない」として分類されている疾患関連タンパク質をノックダウンするための小分子阻害剤の使用に対する直交アプローチとして出現している。しかしながら、PROTACはしばしば、その高分子量（MW）及び広い曝露極性表面積（PSA）に起因する不良な細胞透過性による影響を受ける。

【0004】

アンドロゲン受容体（AR）を標的とするPROTAC（登録商標）タンパク質分解剤である、ARV-110。ARV-110は、転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）を有し、かつ既存の治療法で進行した男性の潜在的治療のためにArvinasによって開発されている。その分子量は、812.29であり、その計算されたlog Pは、約4.18である。これは、水溶液に溶解させることが非常に困難であり、食物とともに服用されるべきであることが報告されている。

20

【0005】

エストロゲン受容体（ER）を標的とするPROTAC（登録商標）タンパク質分解剤である、ARV-471。ARV-471は、局所進行性又は転移性エストロゲン受容体（ER）陽性／ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）陰性（ER＋／HER2－）乳がんを有する女性の潜在的治療のためにArvinasによって開発されている。その分子量は、723.92であり、その計算されたlog Pは、約4～6である。これは、水溶液に溶解させることが非常に困難であり、臨床研究では食物とともに服用されるべきであることが報告されている。

30

【0006】

不良な水溶性及び非常に低い経口吸収は、インビボ適用のためのPROTAC分子を開発するための障害である。更に、PROTAC分子のほぼ全てのバイオアベイラビリティは、食物効果を受ける。改善された経口バイオアベイラビリティを有し、より低い用量の投与を可能にし、食物摂取によって引き起こされる吸収の変動を低減し、インビトロでの対象間の吸収の変動を低減する、PROTAC組成物の著しい必要性が存在する。

【0007】

40

参照による組み込み

本明細書で言及される全ての出版物及び特許出願は、各個々の出版物又は特許出願が参照によって組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同じ程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【0008】

本明細書では、医薬組成物が開示され、医薬組成物は、a) 非晶質固体分散体（ASD）であって、i) タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）化合物又はその薬学的に許容される塩と、ii) 界面活性剤と、iii) 親水性ポリマーと、iv) 任意選択的に酸と、v) 任意選択的に吸着剤と、を含み、PROTAC化合物又はその薬学的に許容さ

50

れる塩、界面活性剤、親水性ポリマー、及び任意選択的な酸が、非晶質状態でA D S中に存在する、A S Dと、b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも3、4、又は5倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.5倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2、2.5、又は3倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティは、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも5倍である。いくつかの実施形態では、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティは、A S Dの一部であることなくP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍である。いくつかの実施形態では、対応する組成物は、非晶質状態でP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、対応する組成物は、結晶形態でP R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後の曲線下総面積 (A U C) 又は最大血漿濃度 (C_{max}) として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の当該対象に経口投与されたときに100%、50%、25%を超えて変化しない当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態又は摂食状態のイヌモデルにおいて測定される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、P R O T A C化合物は、式 (I) : A-L-Bの構造によって表され、式中、i) Aは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、ii) Lは、リンカーであり、iii) Bは、標的タンパク質に結合する部分であり、標的タンパク質は、E3ユビキチンリガーゼによって分解可能である。いくつかの実施形態では、Bは、アンドロゲン受容体 (A R) 結合部分である。いくつかの実施形態では、Bは、エストロゲン受容体結合部分である。いくつかの実施形態では、P R O T A C化合物は、アンドロゲン受容体P R O T A C分解剤である。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体P R O T A C分解剤は、A R V-110、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーである。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体P R O T A C分解剤は、

【0009】

10

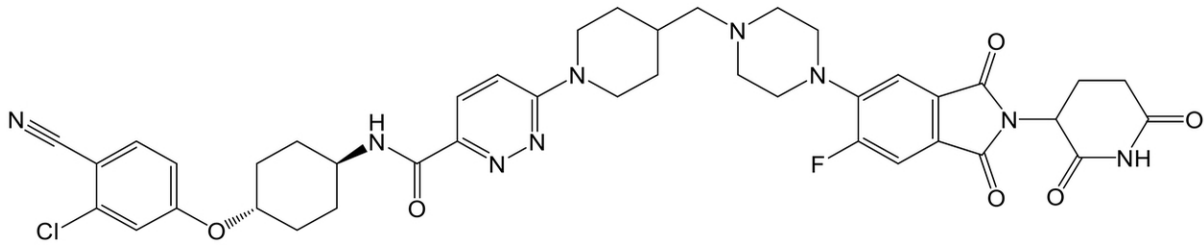
20

30

40

50

【化 1】

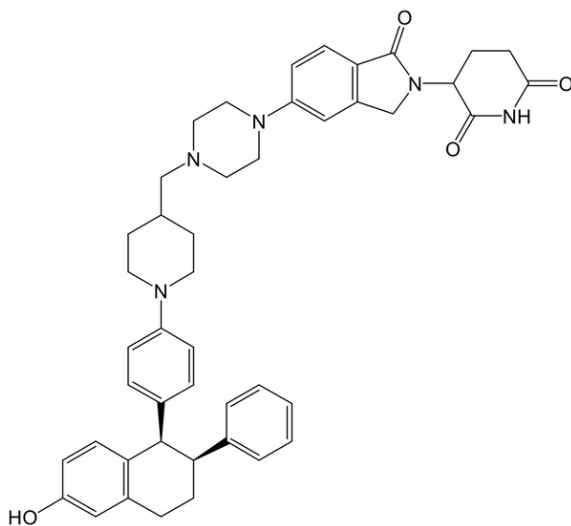


の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーによって表される。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、エストロゲン受容体PROTAC分解剤である。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体PROTAC分解剤は、ARV-471、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーである。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体PROTAC分解剤は、

10

【0010】

【化 2】



20

の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーによって表される。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、少なくとも2.0のオクタノールー水中のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3、少なくとも3.5、少なくとも4、少なくとも4.5、又は少なくとも5のオクタノールー水中のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩は、約10重量%～30重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約25mg～約250mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10重量%～60重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約15重量%～55重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、リン脂質、又はそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(TPGS)、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリソルベート、レシチン、ポリエチレングリコールヒマシ油、水素化ヒマシ油、オレイン酸ソルビタン、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー(PVAc-PVCAp-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(TPGS)若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg～約500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポ

30

40

50

リマーは、約 1 重量%～約 80 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 15 重量%～約 50 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、オリゴ糖、多糖類、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 若しくはヒプロメロース)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP- β -CD)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール (PCL-PVAc-PEG)、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート (例えば、Eudragit)、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、有機酸である。いくつかの実施形態では、酸は、無機酸である。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、及びリン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、クエン酸、又はコハク酸である。いくつかの実施形態では、PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約 10:1～約 1:10 である。いくつかの実施形態では、ASD は、吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (MCC)、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC)、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、並びにソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの糖類又は糖アルコールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 10 重量%～約 35 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の粒径の D50 値は、1 μ m～1000 μ m である。いくつかの実施形態では、D50 値は、約 1 μ m～約 150 μ m (例えば、10 μ m～15 μ m) である。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、抗酸化剤 (例えば、ビタミン E) を更に含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、有機酸を含まない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、非晶質固体分散体中に存在しない外部酸を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C で少なくとも 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも 90 重量%の PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C で少なくとも 2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも 90 重量%の PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、40 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C で少なくとも 2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも 90 重量%の PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する

10

20

30

40

50

。いくつかの実施形態では、医薬組成物は a) 非晶質固体分散体であって、(i) ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、KT-413、又はその薬学的に許容される塩と、(ii) ASD の約 1 重量%～約 60 重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、(iii) ASD の約 5 重量%～約 70 重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、PEG、ポリメタクリレート (例えば、Eudragit)、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP-β-CD)、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、(iv) 任意選択的に ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の酸と、を含む、非晶質固体分散体と、b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、a) 非晶質固体分散体であって、(i) ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の ARV-110、ARV-471、又はその薬学的に許容される塩と、(ii) ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、(iii) ASD の約 5 重量%～約 70 重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、PEG、ポリメタクリレート (例えば、Eudragit)、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、若しくはヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP-β-CD)、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、又はその組み合わせを含む、親水性ポリマーと、(iv) 任意選択的に ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はそれらの組み合わせを含む、酸と、を含む、非晶質固体分散体と、b) 任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む。いくつかの実施形態では、PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約 1:0.5～約 1:6、約 1:0.8～約 1:5、又は約 1:1～約 1:3 である。いくつかの実施形態では、PROTAC 化合物又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約 1:0.5～約 1:6、約 1:0.8～約 1:5、又は約 1:1～約 1:3 である。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 10 重量%～約 40 重量%の量の ARV-110 又はその薬学的に許容される塩と、ASD の約 5 重量%～約 60 重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、TPGS 若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである、界面活性剤と、ASD の約 10 重量%～約 60 重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート (例えば、Eudragit)、ヒプロメロースフタ

10

20

30

40

50

レート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、任意選択的にASDの約5重量%～約40重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸又はクエン酸である、酸と、を含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15重量%～約35重量%の量のARV-110又はその薬学的に許容される塩と、ASDの約10重量%～約50重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、TPGS又はレシチンである、界面活性剤と、ASDの約10重量%～約50重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが

、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、又はHPMCASを含む、親水性ポリマーと、任意選択的にASDの約10重量%～約35重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸又はクエン酸である、酸と、を含む。いくつかの実施形態では、ASDの約10重量%～約40重量%の量のARV-471又はその薬学的に許容される塩と、ASDの約5重量%～約60重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、TPGS又はレシチンである、界面活性剤と、ASDの約10重量%～約60重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、又はHPMCASを含む、親水性ポリマーと、任意選択的にASDの約5重量%～約40重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸又はコハク酸である、酸と、である。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15重量%～約35重量%の量のARV-471又はその薬学的に許容される塩と、ASDの約10重量%～約50重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、TPGS又はレシチンである、界面活性剤と、ASDの約10重量%～約50重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、又はHPMCASを含む、親水性ポリマーと、任意選択的にASDの約10重量%～約35重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸又はコハク酸である、酸と、を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、単位剤形は、30～300mgのPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩と、10～500mgの界面活性剤と、10～500mgの親水性ポリマーと、任意選択的に1～500mgの量の酸と、任意選択的に1～500mgの量の吸着剤と、任意選択的に薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む。

【0011】

本明細書では、非晶質固体分散体が開示され、非晶質固体分散体は、（i）タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）化合物又はその薬学的に許容される塩と、（ii）界面活性剤と、（iii）親水性ポリマーと、（iv）任意選択的に酸と、v．任意選択的に吸着剤と、を含み、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩、界面活性剤、親水性ポリマー、及び任意選択的な酸は、非晶質状態でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、ARV-110又はARV-471である。

【0012】

本明細書では、疾患又は状態を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、本明細書に記載される医薬組成物又は非晶質固体分散体を投与することを含む、方法が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、食物とともに、又は食物を伴わずに投与される。いくつかの実施形態では、対象は、絶食状態にある。いくつかの実施形態では、対象は、摂食状態にある。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、がんである。いく

10

20

30

40

50

つかの場合において、がんは、前立腺がん又は乳がんである。

【0013】

本明細書では、対象の細胞において標的タンパク質をユビキチン化又は分解する方法であって、対象に本明細書に記載される医薬組成物又は非晶質固体分散体を投与することを含む、方法が開示される。

【0014】

本明細書では、非晶質固体分散体を調製するための方法であって、(a) (i) タンパク質分解標的化キメラ (PROTAC) 化合物又はその薬学的に許容される塩、(ii) 界面活性剤、(iii) 親水性ポリマー、(iv) 任意選択的に添加剤、及び(v) 溶媒を組み合わせ、それによって、液体混合物又は溶液を生成するステップと、b) 当該混合物から溶媒を除去し、それによって、非晶質固体分散体を生成するステップと、を含む、方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

本発明の新規の特徴が、添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴及び利点の更なる理解は、本発明の原理が利用される例証的实施形態を説明する以下の詳細な説明、及び添付図面を参照することによって得られるであろう。

【0016】

【図1】 ARV-110 製剤バッチ番号 P210803 の非晶質固体分散体 (ASD) の X 線粉末回折研究を示す。

【図2】 ARV-110 の粒子の X 線粉末回折研究を示す。

【図3】 ARV-110 が、全て絶食条件で、5 mg の API の用量で静脈内 (i.v.) 送達されたか、又は 50 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける医薬品有効成分 (API) ARV-110 の血漿濃度の比較を示す。

【図4】 ARV-110 が摂食及び絶食条件で 45 mg の API の用量で ASD 製剤の一部であることなく経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。

【図5】 ARV-110 の ASD 組成物バッチ番号 P210803 が摂食及び絶食条件で 45 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。

【図6】 ARV-110 の2つの ASD 組成物 (バッチ番号 P220622-1 及び P220622-2) 並びに API のみが摂食条件で 50 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。

【図7】 ARV-110 の ASD 組成物 (バッチ番号 P220802-1) が、全て摂食条件で、50 mg の API、100 mg の API、及び 200 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。

【図8】 ARV-471 組成物バッチ番号 P220215-1 の ASD の X 線粉末回折を示す。

【図9】 ARV-471 の粒子の X 線粉末回折研究を示す。

【図10】 ARV-471 が、絶食条件で 6 mg の API の用量で静脈内 (i.v.) 送達されたか、又は絶食及び摂食条件の両方で 60 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける医薬品有効成分 (API) ARV-471 の血漿濃度の比較を示す。

【図11】 ARV-471 の2つの ASD 組成物 (バッチ番号 P220215-1 及び P220215-2) 並びに API のみが摂食条件で 60 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。

【図12】 ARV-471 の ASD 組成物 (バッチ番号 P220215-1) が摂食条件及び絶食条件で 60 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。

【図13】ARV-471のASD組成物（バッチ番号P220419-1）が、全て絶食条件で、100mgのAPI、150mgのAPI、及び200mgのAPIの用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおけるAPI（ARV-471）の血漿濃度の比較を示す。

【図14】APIのみが摂食及び絶食条件で200mgの高用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおけるAPI（ARV-471）の血漿濃度の比較を示す。

【図15】ARV-471のASD組成物（バッチ番号P220525-1）が摂食条件及び絶食条件で200mgのAPIの高用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおけるAPI（ARV-471）の血漿濃度の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本開示は一般に、本明細書に更に記載されるように、治療を必要とする対象における1つ以上の状態を緩和、軽減、又は排除する治療薬として有用である薬学的活性剤を含む組成物を対象としている。特に、本明細書では、医薬組成物、それらの製造プロセス及び使用が記載され、医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を、PROTACがPROTAC単独と比較して改善されたバイオアベイラビリティを有するような組み合わせで含む。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、1つ以上の界面活性剤、及び任意選択的に酸は、非晶質固体分散体中にある。PROTAC及び好適な賦形剤又は担体を含む、非晶質固体分散体を含む本開示の医薬組成物は、そのようなPROTACの結晶形態又は他の従来の剤形よりも良好なバイオアベイラビリティ及び低減した食物効果を提供する。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、結晶形態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、ASDの一部であることなく非晶質状態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、結晶形態でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、非晶質状態でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、カプセルに充填されたPROTAC化合物を含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、ASDは、PROTAC、界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）、及び親水性ポリマーを含む。

【0018】

定義

この前後で使用される一般的な用語は、好ましくは、本開示の文脈内で、特に指示しない限り、以下の意味を有する。

【0019】

別段の定めのない限り、又は文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される場合、数又は数の範囲に関連する「約」という用語は、記載された数及びその+/-10%の数、又はある範囲について列挙された値の列挙された下限の10%を下回り、かつ列挙された上限の10%を上回ることを意味すると理解される。

【0020】

単数形「a」、「an」、及び、「the」は、文脈で別段の定めのない限り、複数の指示物を含む。したがって、例えば、「界面活性剤」への言及は、1つ以上の具体的な界面活性剤への言及を含み、「抗酸化剤」への言及は、そのような添加剤のうちの1つ以上への言及を含む。

【0021】

本明細書で使用される場合の「対象」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、又はサル、チンパンジー、若しくはヒヒなどの非ヒト霊長類）を指す。

【0022】

本明細書で使用される場合の「AUC」又は「AUC_{inf}」は、ゼロ時間から無限大まで外挿した血漿薬物濃度対時間曲線下の面積を指す。本明細書で使用される場合の「AUC_{last}」は、投与の時間から最後の測定可能な濃度の時間までの曲線下の面積を指

10

20

30

40

50

す。本明細書で使用される場合の「 C_{max} 」は、薬物の血管外用量後に血漿中で観察される最高薬物濃度を指す。本明細書で使用される場合の「 T_{max} 」は、最大血漿濃度に到達するときの薬物の投与後の時間を指す。いくつかの場合において、 AUC 、 AUC_{inf} 、又は C_{max} は、本明細書に記載される API （例えば、 $PROTAC$ ）のバイオアベイラビリティを測定するために使用することができる。いくつかの場合において、様々な経口組成物（例えば、本明細書に記載される ASD 組成物）中の API のバイオアベイラビリティの改善又は差異を、 AUC 、 AUC_{inf} 、又は C_{max} によって評価することができる。いくつかの場合において、 API のバイオアベイラビリティは、摂食状態又は絶食状態の対象で評価される。いくつかの場合において、 API の絶対バイオアベイラビリティは、静脈内注射によって達成される API の血漿濃度を介して測定される。

10

【0023】

「 $D10$ 」、「 $D50$ 」、及び「 $D90$ 」は、粒径分布を説明するために本明細書で使用される。本明細書で使用される場合の「 $D10$ 」は、粒子の全質量の10パーセントがより小さく、90パーセントがより大きい、直径を指す。本明細書で使用される場合の「 $D50$ 」は、粒子の全質量の50パーセントがより大きく、50%がより小さい、中央径である。「 $D90$ 」は、質量分布の90パーセントがより小さい粒径を有し、10パーセントがより大きい粒径を有する、直径を定義する。

【0024】

いくつかの実施形態では、誤差範囲が含まれる。「全誤差範囲（total error band）」という用語は、95%の信頼レベルで計算されたサンプリング及びサンブル調製を含む全ての原因を特定するために本明細書で使用される。一例としては、サイズに関して $+/-5\%$ の全誤差範囲を有する $D50 = 100 \mu m$ である。他の統計が、粒径分布を説明するために使用されることもある。最も一般的な計算は、標準偏差及び分散である。標準偏差（ $St Dev.$ ）。標準偏差規格は、全集団の約68.27%が $+/-1 St Dev$ 以内にあり、95.45%が $+/-2 St Dev$ 以内である、直径を定義する。

20

【0025】

「有効量」及び「十分な量」は、互換的に使用され、意図された目的又は目標を達成するために十分である物質の量を指し得る。

【0026】

本明細書に記載される医薬組成物に関連して使用される場合の「治療有効量」は、それを必要とする対象において治療結果を生じるために十分な1つ以上の薬学的活性剤の量である。

30

【0027】

本明細書に記載される医薬組成物に関連して使用される場合の「治療上同等」とは、薬学的活性剤の遊離塩基又はアルコールの治療有効量と同等である薬学的活性剤の薬学的に許容される塩又はエステルの量又は数量を指す。

【0028】

接頭辞「低級」は、最大で7個、特に最大で4個の炭素原子を含むラジカルを示し、当該ラジカルは、単一又は複数の分岐を有する直鎖状又は分岐状のいずれかである。

40

【0029】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0030】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0031】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0032】

「メトキシル」は、 $-O-Me$ ラジカルを指す。

【0033】

「オキサ」は、 $-O$ ラジカルを指す。

50

【0034】

「オキシ」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0035】

「チオキシ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0036】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0037】

「オキシモ」は、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0038】

「ヒドラジノ」は、 $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

10

【0039】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0040】

「ヒドロキシアミノ」は、 $-NH-OH$ ラジカルを指す。

【0041】

「アシル」は、置換若しくは非置換アルキルカルボニル、置換若しくは非置換アルケニルカルボニル、置換若しくは非置換アルキニルカルボニル、置換若しくは非置換シクロアルキルカルボニル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルカルボニル、置換若しくは非置換アリールカルボニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールカルボニル、アミド、又はエステルを指し、カルボニル基のカルボニル原子は、結合点である。本明細書に別段の記載がない限り、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、アミド基、又はエステル基は、例えば、オキシ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。

20

【0042】

「アシルスルホンアミド」は、カルボニルの炭素原子がスルホンアミド基に結合している、一価ラジカルを指す。例示的なアシルスルホンアミドとしては、 $C(O)NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-C(O)NR^a S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 $-NR^a S(O)_2 C(O)R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^a S(O)_2 C(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^a S(O)_2 NR^a C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^a S(O)_2 NR^a C(O)N(R^a)_2$ 、及び $-C(O)S(O)_2 N(R^a)_2$ が挙げられ、式中、各 R^a は、独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、又はヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である。

30

40

【0043】

「アルキル」は、任意選択的に置換された直鎖、又は任意選択的に置換された分岐鎖飽和炭化水素モノラジカルを指す。アルキル基は、1～約20個の炭素原子、1～約10個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子を有し得る。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メ

50

チル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、及びヘキシル、並びにヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合は常に、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子からなることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の発生も対象とする。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は C_1 アルキルである。本明細書に別段の記載がない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、又は $-C \equiv CH$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

10

20

【0044】

「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、任意選択的に置換された直鎖又は任意選択的に置換された分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~約10個の炭素原子、又は2~約6個の炭素原子を有する。この基は、二重結合についてシス又はトランス配置のいずれかであり得、両方の異性体を含むと理解されるべきである。例としては、エテニル ($-CH=CH_2$)、1-プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル [$-C(CH_3)=CH_2$]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合は常に、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の発生も対象とする。いくつかの実施形態では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、又は C_2 アルケニルである。本明細書に別段の記載がない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

30

40

【0045】

「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、任意選択的に置換された直鎖状又は任意選択的に置換された分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~約10個の炭素原子、より好ましくは、2~約6個の炭素原子を有する。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合は常に、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭

50

素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の発生も対象とする。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、又は C_2 アルキニルである。本明細書に別段の記載がない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリー

ル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

10

【0046】

「アルキレン」は、直鎖又は分岐二価炭化水素鎖を指す。本明細書に別段の記載がない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $-CH_2CH_2CH_2-$ である。

20

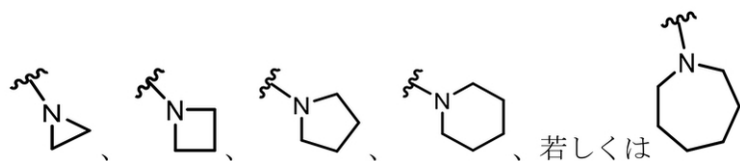
【0047】

「アルキルアミノ」は、式 $-N(R_a)_2$ のラジカルを指し、式中、 R_a は、定義されるアルキルラジカルであるか、又は2つの R_a は、窒素原子と一緒にあって、

30

【0048】

【化3】



などの置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成することができる。本明細書に別段の記載がない限り、アルキルアミノ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

40

【0049】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ のラジカルを指し、式中、 R_a は、定義されるアルキルラジカルである。本明細書に別段の記載がない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換

50

され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

【0050】

「アミノアルキル」は、1つ以上のアミンで置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1つのアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1つ、2つ、又は3つのアミンで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノペンチルを含む。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは、アミノメチルである。

【0051】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリールは、水素及び6～30個の炭素原子を含む。アリールラジカルは、縮合（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合された場合、アリールは芳香族環原子を通して結合される）又は架橋環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であり得る。いくつかの実施形態では、アリールは、6～10員アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、6員アリールである。アリールラジカルとしては、アンスリレン、ナフチレン、フェナンスリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。本明細書に別段の記載がない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $-S(O)_2NH-C_1-C_6$ アルキルなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-S(O)_2NHC(CH_3)_3$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲンで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、又はヘテロアルキルで置換され、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、若しくは $-NO_2$ で置換される。

【0052】

「シクロアルキル」は、縮合（アリール又はヘテロアリール環と縮合された場合、シクロアルキルは非芳香族環原子を通して結合される）、架橋、又はスピロ環系を含み得る、安定した部分又は完全飽和の単環式又は多環式炭素環を指す。代表的なシクロアルキルとしては、3～15個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル）、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル）、又は3～4個の炭素原子を有するシクロアルキル（ $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～6員シクロアルキルである。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、シクロアルキルは、5～6員シクロアルキルである。単環式シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環式シクロアルキル又は炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ〔3.3.0〕オクタン、ビシクロ〔4.3.0〕ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ〔2.1.1〕ヘキサシ、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビシクロ〔2.2.2〕オクタン、ビシクロ〔3.2.2〕ノナン、及びビシクロ〔3.3.2〕デカン、並びに7,7-ジメチル-ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルを含む。部分飽和シクロアルキルは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルを含む。本明細書に別段の記載がない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

【0053】

本明細書で使用される場合の「炭素環」という用語は、環の各原子が炭素原子である、飽和、不飽和、又は芳香族環を指す。炭素環は、3～10員単環式環、6～12員二環式環、及び6～12員架橋環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに縮合され得る。二環式炭素環は、原子価が許容する限り、飽和、不飽和、及び芳香族二環式環の任意の組み合わせを含む。二環式炭素環は、4-5縮合環系、5-5縮合環系、5-6縮合環系、6-6縮合環系、5-7縮合環系、6-7縮合環系、5-8縮合環系、及び6-8縮合環系などの環サイズの任意の組み合わせを含む。例示的な炭素環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニル、インダニル、及びナフチルが挙げられる。「不飽和炭素環」という用語は、少なくとも1の不飽和度を有し、芳香族炭素環を除外する炭素環を指す。不飽和炭素環の例としては、シクロヘキサジエン、シクロヘキセン、及びシクロペンテンが挙げられる。本明細書で使用される場合の「飽和シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環を指す。例示的な飽和シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロヘキシル、及びノルボルナンが挙げられる。炭素環は、本明細書に記載される置換基などの1つ以上の置換基によって任意選択的に置換され得る。

【0054】

複数形が化合物、塩などに使用される場合、これは、単一の化合物、塩なども意味すると解釈される。

【0055】

任意の不斉炭素原子は、(R)-、(S)-、又は(R, S)-構成で、好ましくは(R)-又は(S)-構成で存在し得る。したがって、化合物は、異性体の混合物として、又は純粋な異性体として、好ましくはエナンチオマー純粋ジアステレオマーとして存在し得る。

【0056】

本開示はまた、式(I)の化合物の可能な互変異性体に関する。

【0057】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロである。

【0058】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリール」は、炭素原子と、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群から選択される1つ以上の環ヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香族環と、を含む、環系ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1～13個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子と、を含む、5～14員環系ラジカルである。ヘテロアリールラジカルは、縮合（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合された場合、ヘテロアリールは芳香族環原子を通して結合される）又は架橋環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であり得、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は、任意選択的に酸化され得、窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～6員ヘテロアリールである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[*b*][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1*H*-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフエニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に別段の記載がない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、又は-OMeで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択的に置換される。

【0059】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、又は「複素環式」は、2～12個の炭素原子、並びに窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、安定した3～18員飽和、不飽和、又は芳香族環ラジカルを指す。本明細書に別段の記載がない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合、架橋、又はスピロ環式環系を任意選択的に含む、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系である。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分又は完全飽和であり得る。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を通して分子の残りの部分に結合される。そのようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジ

10

20

30

40

50

ニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に別段の記載がない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたアラルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-CN$ 、 $-R^b-O-R^e-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1又は2である）、及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1又は2である）から選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換される、上記に定義されるヘテロシクリルラジカルを含むように意図されており、式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、又はヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、若しくはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であり、各 R^b は、独立して、直接結合、又は直鎖若しくは分岐アルキレン若しくはアルケニレン鎖であり、 R^e は、直鎖又は分岐アルキレン又はアルケニレン鎖であり、上記の置換基の各々は、別段の指示がない限り、非置換である。

【0060】

医薬品有効成分（API）

本開示は、医薬組成物、並びにその投与及び使用方法、API、親水性ポリマー、界面活性剤を含む、非晶質固体分散体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）は一般的に、PROTAC化合物が非晶質形態である場合でさえも不良な水溶性及び低い経口吸収を有する。これらの特性に起因して、より低い用量における良好な経口バイオアベイラビリティ、及び食物摂取量によって引き起こされる低減した吸収変動を有する、PROTAC組成物を開発することは非常に困難である。本明細書に記載される医薬組成物は、従来の剤形と比較して、著しく改善されたPROTAC経口バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACのための医薬組成物は、非晶質固体分散体（ASD）である。いくつかの実施形態では、ASDは、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙され

るものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、結晶形態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、ASDの一部であることなく非晶質状態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、ASDは、PROTAC、界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）、及び親水性ポリマーを含む。

10

【0061】

いくつかの実施形態では、固体分散体は、API（又はAPI塩）及び親水性ポリマーが、それぞれ、溶質及び溶媒として作用する、固体状態の溶液である。固体分散体は、組成及びサンプル処理履歴に応じて複数の構造を形成することができる。API負荷が親水性ポリマーにおけるAPIの平衡溶解度よりも低い場合、薬物は、ポリマーマトリックス内に分子的に分散され、熱力学的に安定した均質な溶液を形成する。均質な溶液は多くの場合、非常に低いAPI負荷及び／又は高温でのみ達成可能である。より高い負荷については、混合物が過飽和溶液となり、薬物が析出する。これは、親水性ポリマーマトリックス中の結晶性API粒子の分散をもたらし得、薬物濃度が、その温度での平衡溶解度に対応する。代替的に、APIの結晶化が遅いプロセスであり得るため、非晶質API凝集体が非結晶性の非晶質状態のAPIを含む親水性ポリマーマトリックス中に分散している、中間のメタ安定構造が形成され得る。そのような非晶質固体分散体は、結晶性APIと比較して、優れた溶解特性を提供することができる。

20

【0062】

本明細書に記載される非晶質固体分散体は、API、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、均質な非晶質固体分散体である。いくつかの実施形態では、非晶質分散体の構成要素は、溶媒中で混合及び加熱され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成するために除去される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水である。いくつかの実施形態では、溶媒は、極性有機溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は、非極性有機溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン（DCM）、アセトン、テトラヒドロフラン（THF）、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、THF、及びアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、これらの溶媒の混合物から選択される。

30

40

【0063】

本明細書に記載される非晶質固体分散体は、API、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に吸着剤を含み得る。いくつかの実施形態では、API、親水性ポリマー、及び界面活性剤などの非晶質分散体の構成要素は、溶液を形成するために、加熱の有無にかかわらず、溶媒中で混合及び可溶化される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、均質な懸濁液を形成するために溶液中に更に添加され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成する

50

ために除去される。いくつかの実施形態では、溶液は、吸着剤に噴霧され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成するために除去される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素（シリカとも称される）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリン）、微結晶性セルロース（MCC）、ケイ化微結晶性セルロース（SMCC）、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、糖類、及び糖アルコールから選択される。いくつかの実施形態では、糖類及び糖アルコールは、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンを含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。

【0064】

PROTAC化合物

本明細書に記載される様々な実施形態は、有効量の医薬品有効成分（API）を含む組成物を対象としている。「医薬品有効成分」、「API」、「薬物」、「薬学的活性剤」、「生物活性剤」、「治療剤」、及び「活性剤」などは、互換的に使用され得、有効量で投与されると、疾患又は障害の治療における治療効果などの身体に対する測定可能な有益な生理学的効果を有する、化学化合物、複合体、又はPROTACなどの物質を指す。更に、これらの用語が使用される場合、又は特定の活性剤が名称若しくはカテゴリーによって具体的に識別される場合、そのような言及は、活性剤それ自体、及びその薬学的に許容される薬理的に活性な誘導体、又は限定されないが、塩、薬学的に許容される塩、N-オキシド、プロドラッグ、活性代謝物、異性体、断片、類似体、溶媒和物、水和物、放射性同位体などを含む、それに著しく関連する化合物を含むことを意図していることが理解される。

【0065】

本明細書で参照される場合の分配係数（P）は、平衡状態における2つの非混和性溶媒相間の化合物の濃度の比である。最も一般的には、溶媒のうちの一方は、水であり、他方は、疎水性であり、典型的には、1-オクタノールである。この比の対数は、以下に示されるように $\log P$ である（従来は親油性相が分子であり、親水性相が分母である）。

【0066】

【数1】

$$\log P_{\text{オクタノール/水}} = \log \left(\frac{[\text{溶質}]_{\text{オクタノール}}}{[\text{溶質}]_{\text{水}}} \right)$$

【0067】

$\log P$ は、親油性又は疎水性の尺度である。疎水性は、薬物の吸収、バイオアベイラビリティ、疎水性の薬物-受容体相互作用、分子の代謝、及び毒性に影響を与える。親水性化合物は、水（「水を好む」）及び極性溶媒に溶けやすい。親油性化合物は、水及び極性溶媒には溶けにくい（「水を嫌う」又は疎水性）が、有機溶媒にはよく溶ける。したがって、

親水性が低い＝親油性が高い＝ $\log P$ が高い＝不良な水溶性＝不良な吸収性。

親水性が高い＝親油性が低い＝ $\log P$ が低い＝良好な水溶性＝良好な吸収性。

【0068】

分配係数は、実験的に測定することができるか、又は計算を介して推定することができる。 $\log P$ を計算（又は予測）するための様々な方法が開発されており、典型的には、大部分が薬物様である数千個の分子のトレーニングセットについて、計算された $\log P$ 値を実験的に測定された $\log P$ 値と適合させることによって計算される。 $\log P$ の計算は、非常に堅調とみなされ、多くの有機分子を正確に処理する。例えば、分子の $\log P$ の50%超が、0.25未満の誤差を伴って予測される一方で、80%超は、0.5未満の誤差を伴って予測される。構造の3.5%未満は、1.0を超える誤差を伴って予測される。測定された $\log P$ と区別するために、計算された $\log P$ は、 $c \log P$ と表記されることもある。特に指示されに限り、本明細書で使用される場合の

「log P」は、実験的 log P 値を指す。

【0069】

いくつかの実施形態では、APIは、親油性である。APIは、そのlog P又は計算されたlog Pが2.0以上である場合に親油性とみなされる。2.0以上のlog Pは、APIの溶解度が水中よりも親油性溶媒中で100倍以上高いことを示す。いくつかの実施形態では、APIは、極性溶媒に不溶性である。いくつかの実施形態では、APIは、水性培地に不溶性である。いくつかの実施形態では、APIは、水に不溶性である。

【0070】

いくつかの実施形態では、PROTACは、少なくとも2.0、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、又は7.0のlog Pを有する。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるPROTACは、低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で10mg/mL未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で最大で1mg/mLの溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で1mg/mL未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で0.5mg/mL未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で0.1mg/mL未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25℃の水中で0.01mg/mL未満の溶解度を有する。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるAPIは、ヘテロ二官能性小分子である。いくつかの実施形態では、ヘテロ二官能性小分子は、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、第1の活性ドメインを含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ二官能性小分子は、第2の活性ドメインを含む。ヘテロ二官能性小分子は、リンカーを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、第1の活性ドメイン及び第2の活性ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、第1の活性ドメイン及び第2の活性ドメインは、共有結合している。いくつかの実施形態では、第1の活性ドメインは、E3ユビキチンリガーゼに係合する。いくつかの実施形態では、第2の活性ドメインは、標的タンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、分解に向けられている。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、PROTACは、選択的細胞内タンパク質分解を誘導することによって機能する。いくつかの実施形態では、PROTACは、標的タンパク質及びE3リガーゼを一緒にする。いくつかの実施形態では、PROTACは、E3リガーゼ及び標的タンパク質を動員する。いくつかの実施形態では、PROTACによるそのような動員は、プロテアソームを介した標的タンパク質のユビキチン化及び後続の分解をもたらす。いくつかの実施形態では、PROTACは、細胞のユビキチン-プロテアソーム系(UPS)をハイジャックすることによって標的タンパク質の分解を達成する。いくつかの実施形態では、E1リガーゼは、ユビキチンを活性化し、E2リガーゼにコンジュゲートする。いくつかの実施形態では、次いで、E2リガーゼは、E3リガーゼと複合体を形成する。いくつかの実施形態では、E3リガーゼは、ユビキチンを目的のタンパク質に共有結合することによって、目的のタンパク質を標的とする。いくつかの実施形態では、ユビキチン鎖が形成された後に、目的のタンパク質は、26Sプロテアソームによって認識及び分解される。いくつかの実施形態では、PROTACは、標的タンパク質の分解を触媒するE3リガーゼに標的タンパク質を近接させることによってUPS細胞系を利用する。い

40

50

いくつかの実施形態では、PROTACは、標的タンパク質が分解された後にPROTAC自体が再生利用されることを可能にする、触媒機構を有する。本明細書で使用される場合、「PROTAC」及び「PROTAC化合物」という用語は、互換的に使用される。

【0074】

例示的なPROTACとしては、限定されないが、表1に列挙されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

【0075】

10

20

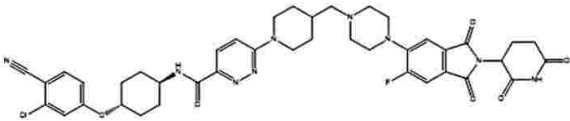
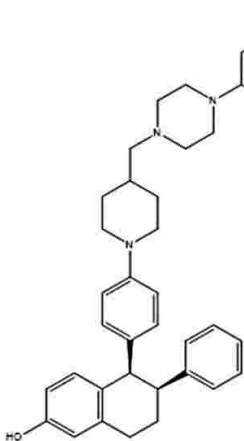
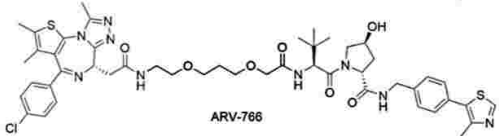
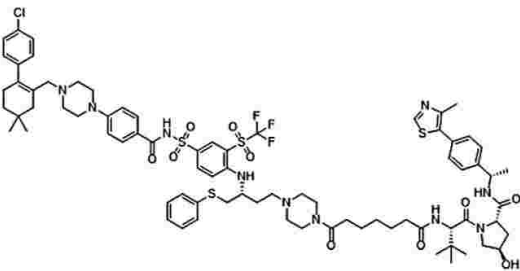
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

名称	IUPAC/化学名/化学構造	計算された log P
ARV-110		5.8 ¹
ARV-471		6.4 ²
CFT7455	---	
AC0682	---	
ARV-766		
BGB-16673	---	
DT2216		12.8 ²
FHD-609	---	
GT20029	---	
HP518	---	

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

HSK29116	--	
KT-474	--	
NX-2127	--	
NX-5948	--	
AC0176	--	
BRD4-CHAMP	--	
KT-413	--	

10

¹Heimbach, T., et al. ; Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Supplement ARV-110 Pharmacokinetics and Confirm Dose Selection in Pediatric Patients; Journal of Pharmaceutical Sciences 108 (2019) 2191-2198

²計算ソース-www. pubchem. ncbi. nlm. nih. govに列挙されたXLogP 3 3. 0 (PubChemリリース2021. 05. 07) によって算出された

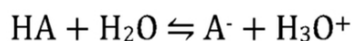
20

【0077】

酸解離定数 K_a (又は酸性度定数) は、溶液、典型的には水中の酸又は塩基の強度の尺度である。これは、酸及び塩基の化学的解離の平衡定数である。水溶液中では、酸解離の平衡は、以下のように書かれる。

【0078】

【数2】



式中、 HA は、 A^- (酸の共役塩基) 及び水素イオン (水分子と組み合わさってヒドロニウムイオン H_3O^+ を作る) に解離する酸である。解離定数は、 H_2O を除いて書くこともできる。

30

【0079】

【数3】



$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

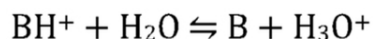
40

【0080】

塩基の共役酸の解離の平衡は、以下のように書かれる。

【0081】

【数4】

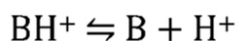


式中、 BH^+ (塩基の共役酸) は、 B (遊離塩基) 及び水素イオンに解離し、これは、水分子と組み合わさってヒドロニウムイオン、 H_3O^+ を形成する。解離定数は、 H_2O を除いて書くこともできる。

【0082】

50

【数 5】



$$K_b = \frac{[\text{B}][\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

【0083】

K_a の対数値である pK_a は、酸又は塩基の共役酸の強／弱を表すためにより頻繁に使用される。

$$pK_a = -\log_{10}(K_a)$$

pK_a の値がプラスになるほど、解離の程度が小さくなり、酸が弱くなる。一般に、酸については、

$pK_a = -2 \sim 12 \rightarrow$ 弱酸（水中ではほとんど解離しないか、部分的にのみ解離する）

$pK_a < -2 \rightarrow$ 強酸（水中では完全に、又は大部分が解離する）

一方で、塩基については、

$pK_a < 12 \rightarrow$ 弱塩基（水中ではほとんど解離しないか、部分的にのみ解離する）

$pK_a \geq 12 \rightarrow$ 強塩基（水中では完全に、又は大部分が解離する）

【0084】

いくつかの実施形態では、API は、弱塩基である。

【0085】

いくつかの実施形態では、API は、弱塩基官能基を含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、API は、3.0 以上の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、3.5 以上の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、4.0 以上の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、4.5 以上の pK_a を有する。いくつかの実施形態では、API は、5.0 以上の pK_a を有する。

【0087】

いくつかの実施形態では、API は、遊離塩基の形態で存在する。いくつかの実施形態では、API は、薬学的に許容される塩の形態で存在する。本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、及びリチウム塩などの金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、並びにアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、API は、PROTAC である。いくつかの実施形態では、API は、表 1 に列挙される PROTAC である。いくつかの実施形態では、API は、ARV-110 又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。いくつかの実施形態では、API は、ARV-110 である。いくつかの実施形態では、API は、ARV-110 の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、API は、PROTAC である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、PROTAC である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

【0088】

ARV-110及びARV-471並びにその類似体を含む例示的なPROTAC化合物
本明細書では、APIを含む非晶質固体分散体を含む医薬組成物が記載される。いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-471である。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、式(I)の化合物であり、

A-L-B

式(I)

式中、

(i) Aは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

(ii) Lは、リンカーであり、

(iii) Bは、標的タンパク質に結合する部分であり、標的タンパク質は、E3ユビキチンリガーゼによって分解可能である。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、Aは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分である。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼ結合部分は、小分子である。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼ結合部分は、E3ユビキチンリガーゼを標的とする。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、フォン・ヒッペル・リンドウ(VLM)、セレブロン(CLM)、マウス二重微小染色体ホモログ2(MLM)、及びIAP(ILM)から選択される。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、VLMである。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、CLMである。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、MLMである。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、ILMである。いくつかの実施形態では、CLMは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、その類似体、そのアイソステア、又はその誘導体からなる群から選択される。

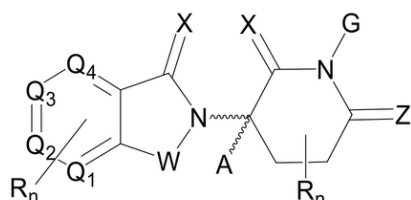
30

【0091】

いくつかの実施形態では、CLMは、式(A)によって表される化学構造を有し、

【0092】

【化4】



式(A)

40

式中、

Wは、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH、及びN-アルキルからなる群から選択され、

各Xは、独立して、O、S、及びH₂からなる群から選択され、

Zは、O、S、及びH₂からなる群から選択され、

Gは、独立して、H、C₁~C₆アルキル(直鎖、分岐、任意選択的に置換される)、

50

OH、R'OCOOR、R'ONR'、CH、R'で任意選択的に置換されたCC₆ヘテロシクリル、及びR'で任意選択的に置換されたベンジルからなる群から選択され、
Q₁、Q₂、Q₃、及びQ₄は、独立して、R_nに結合した炭素原子又は窒素原子であり、

Aは、H、C₁～C₆アルキル（直鎖、分岐、任意選択的に置換される）、シクロアルキル、Cl、及びFの群から選択され、

Rは、-CONR'R''、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-CR'R''、-CR'NR'R''、(-CR'OO)₁R''、C₆アリール、-C₁～C₆ヘテロアリール、C₁～C₆アルキル（直鎖、分岐、任意選択的に置換される）、C₁～C₆シクロアルキル、C₁～C₆ヘテロシクリル、-P(O)(OR'')R''¹⁰、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR'')R''、-OP(O)R'R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF₃、-CN、-NR'SO₂NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR'C(=N-CN)R''、-NR'C(=C-NO)NR'R''、-SO₂NR'COR''、-NO₂、-COR'、-C(C=N-OR'')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R'')R''、-SF₅、及び-OCF₃を含み、

R'及びR''は、独立して、結合、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アリール、C₁～C₆ヘテロアリール、ハロゲン、-C(=O)R、及びC₁～C₆ヘテロシクリルからなる群から選択され、

【0093】

【化5】

~~~~~

20

は、立体特異的((R)若しくは(S))又は非立体特異的であり得る結合を表し、

R<sub>n</sub>は、官能基、結合、又は原子を含み、式中、nは、4～10の整数であり、一方のR<sub>n</sub>は、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、又はQ<sub>4</sub>のうちの1つをリンカー(L)に共有結合する結合であり、任意の多方のR<sub>n</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアリール、ハロゲン、及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロシクリルからなる群から任意選択的に選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、CLMは、式(A)によって表される化学構造を有し、式中、Wは、CH<sub>2</sub>、C=O、及びNHからなる群から選択され、

各Xは、独立して、O及びSからなる群から選択され、

Zは、O及びSからなる群から選択され、

Gは、独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル（直鎖、分岐、任意選択的に置換される）、OHからなる群から選択され、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、及びQ<sub>4</sub>は、独立して、R<sub>n</sub>に結合した炭素原子であり、

Aは、H、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル（直鎖又は分岐）、Cl、及びFの群から選択され、

【0095】

【化6】

~~~~~

30

は、立体特異的((R)若しくは(S))又は非立体特異的であり得る結合を表し、

R_nは、官能基、結合、又は原子を含み、式中、nは、4～10の整数であり、一方のR_nは、Q₁、Q₂、Q₃、又はQ₄のうちの1つをリンカー(L)に共有結合する結合であり、任意の多方のR_nは、H、C₁～C₃アルキル、及びハロゲンからなる群から任意選択的に選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、CLMは、式(A)によって表される化学構造を有し、式中、Wは、CH₂及びC=Oからなる群から選択され、

50

各 X は、O であり、

Z は、O であり、

G は、H であり、

Q₁、Q₂、Q₃、及び Q₄ は、独立して、R_n に結合した炭素原子であり、

A は、H であり、

【0097】

【化7】

~~~~~

は、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表し、

R<sub>n</sub> は、官能基、結合、又は原子を含み、式中、n は、4 であり、各 R<sub>n</sub> は、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、又は Q<sub>4</sub> のうちの 1 つに結合され、一方の R<sub>n</sub> は、Q<sub>2</sub> 又は Q<sub>3</sub> をリンカー（L）に共有結合する結合であり、任意の多方の R<sub>n</sub> は、H 及び F からなる群から任意選択的に選択される。

【0098】

いくつかの実施形態では、CLM は、式（A）によって表される化学構造を有し、式中、W は、C=O であり、各 X は、O であり、Z は、O であり、G は、H であり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、及び Q<sub>4</sub> は、独立して、R<sub>n</sub> に結合した炭素原子であり、A は、H であり、

【0099】

【化8】

~~~~~

は、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表し、

R_n は、官能基、結合、又は原子を含み、式中、n は、4 であり、各 R_n は、Q₁、Q₂、Q₃、又は Q₄ のうちの 1 つに結合し、一方の R_n は、Q₃ をリンカー（L）に共有結合する結合であり、一方の R_n は、Q₂ に結合した F であり、任意の多方の R_n は、H である。

【0100】

いくつかの実施形態では、CLM は、式（A）によって表される化学構造を有し、式中、W は、CH₂ であり、各 X は、O であり、Z は、O であり、G は、H であり、Q₁、Q₂、Q₃、及び Q₄ は、独立して、R_n に結合した炭素原子であり、A は、H であり、

【0101】

【化9】

~~~~~

は、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表し、

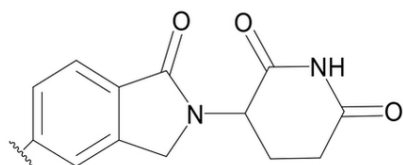
R<sub>n</sub> は、官能基、結合、又は原子を含み、式中、n は、4 であり、各 R<sub>n</sub> は、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、又は Q<sub>4</sub> のうちの 1 つに結合し、一方の R<sub>n</sub> は、Q<sub>2</sub> をリンカー（L）に共有結合する結合であり、任意の多方の R<sub>n</sub> は、H である。

【0102】

いくつかの実施形態では、CLM は、以下によって表される化学構造を有する。

【0103】

【化10】



【0104】

いくつかの実施形態では、CLM は、以下によって表される化学構造を有する。

10

20

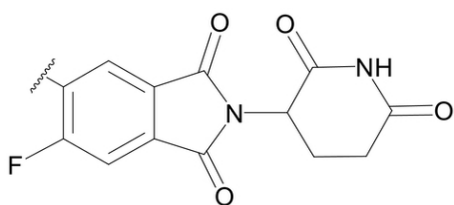
30

40

50

【 0 1 0 5 】

【 化 1 1 】



【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、Lは、リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、結合である。いくつかの実施形態では、リンカーは、A及びBを接続する化学結合部分である。

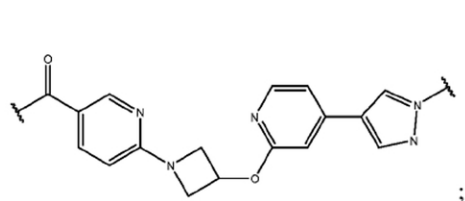
10

【 0 1 0 7 】

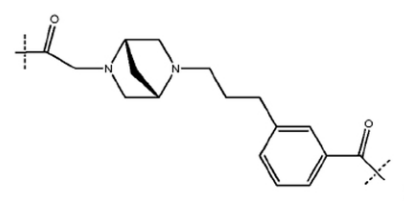
いくつかの実施形態では、Lは、以下から選択され、

【 0 1 0 8 】

【 化 1 2 - 1 】

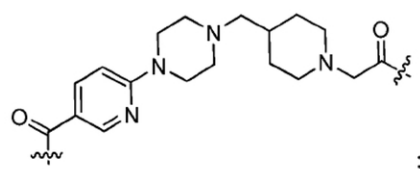


;

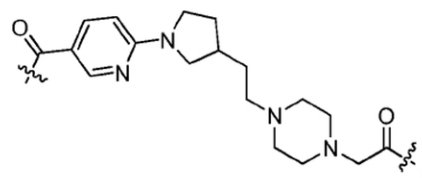


;

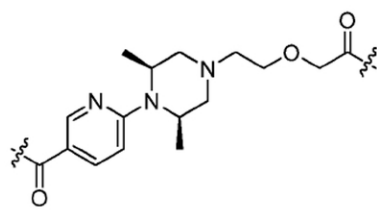
20



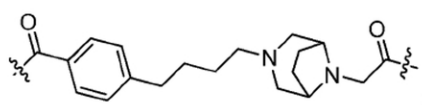
;



;



;



;

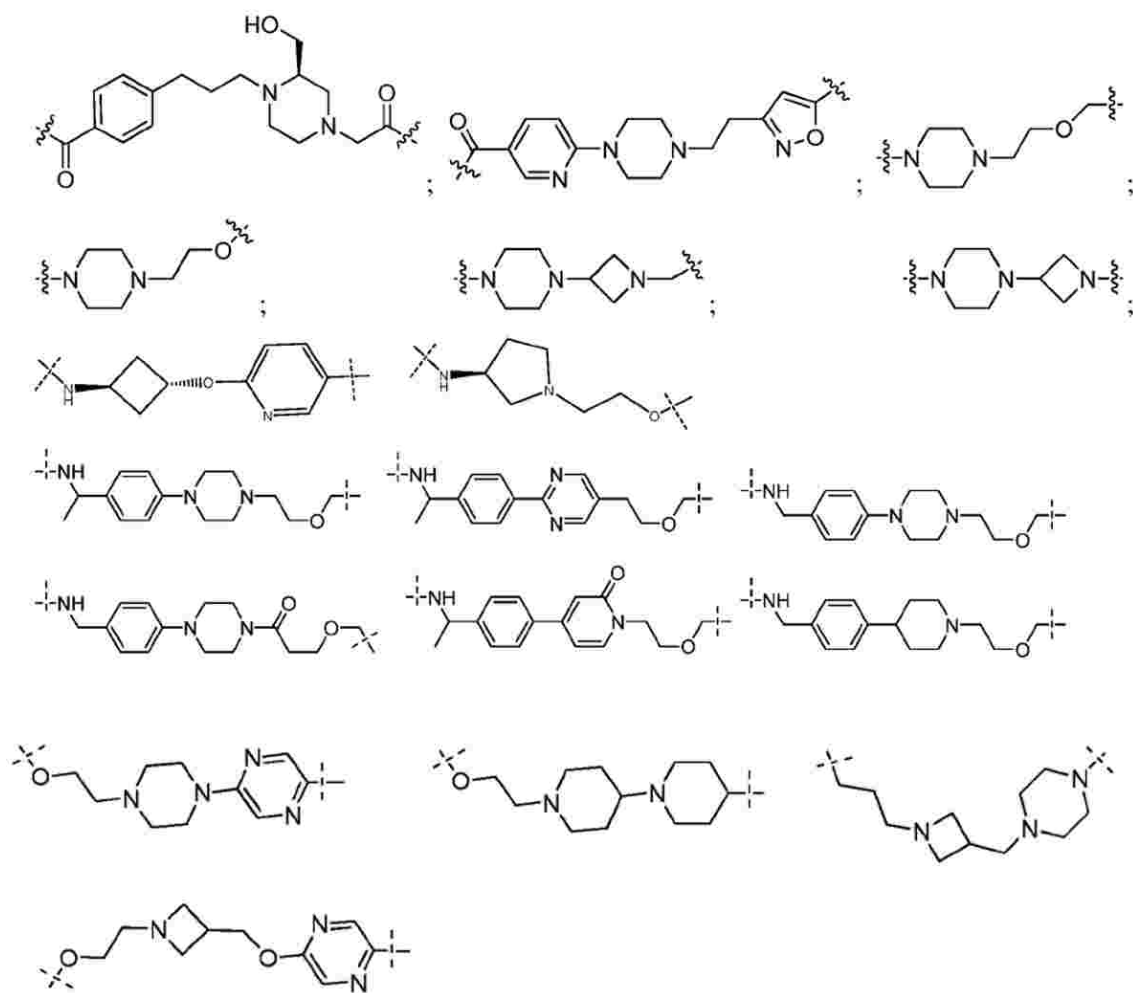
30

【 0 1 0 9 】

40

50

【化 1 2 - 2】



10

20

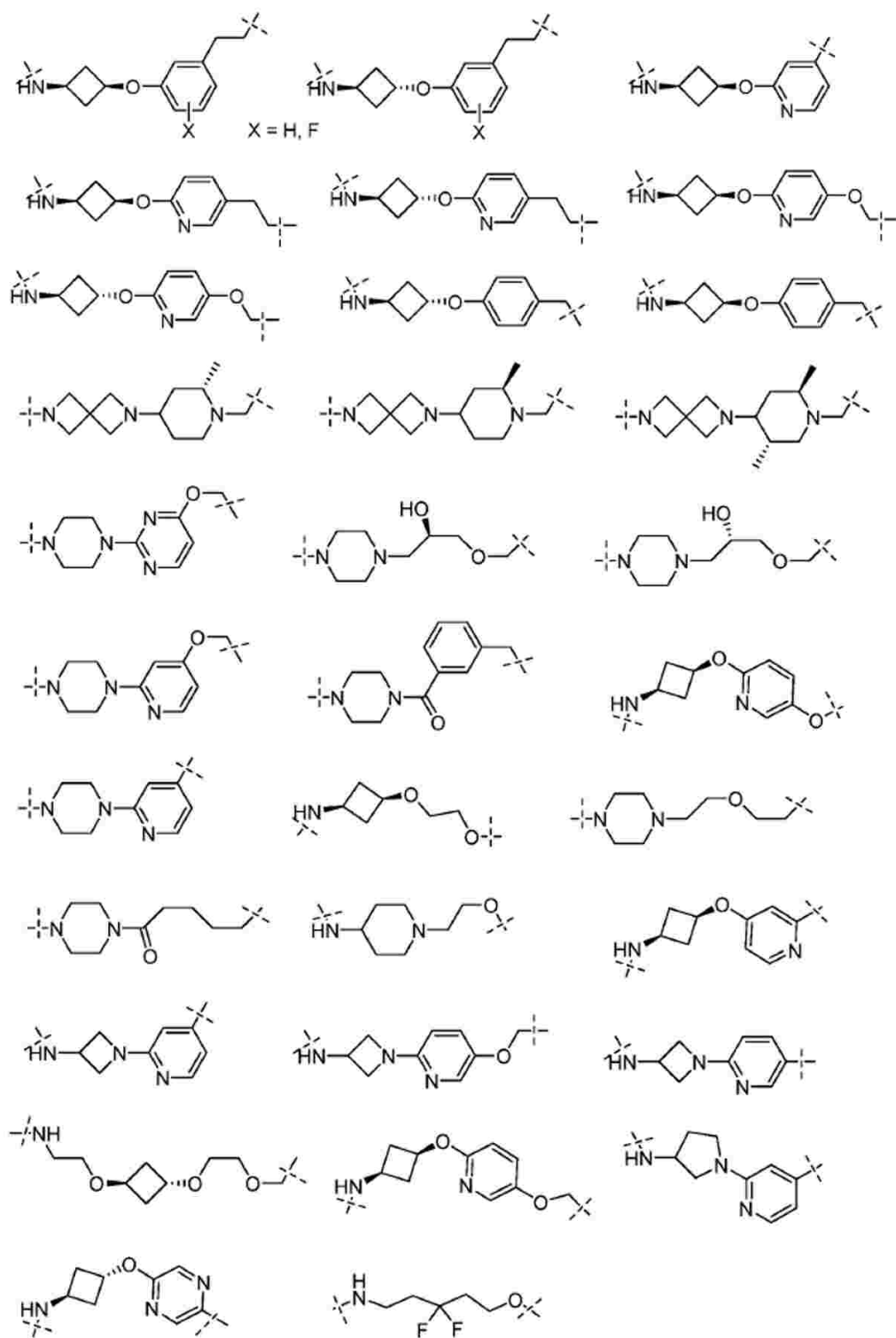
【0 1 1 0】

30

40

50

## 【化 1 2 - 3】



10

20

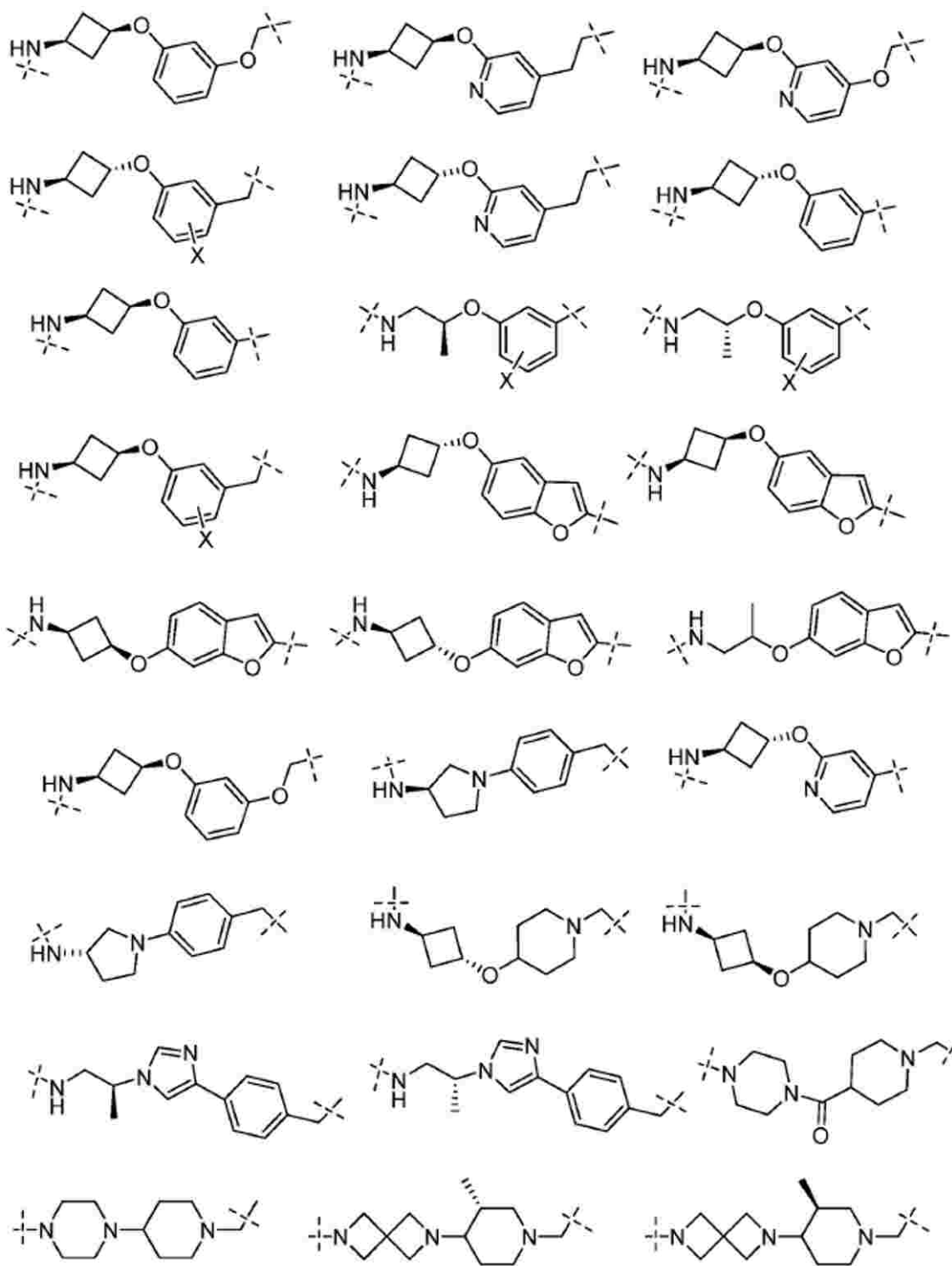
30

40

## 【0 1 1 1】

50

## 【化 1 2 - 4】



10

20

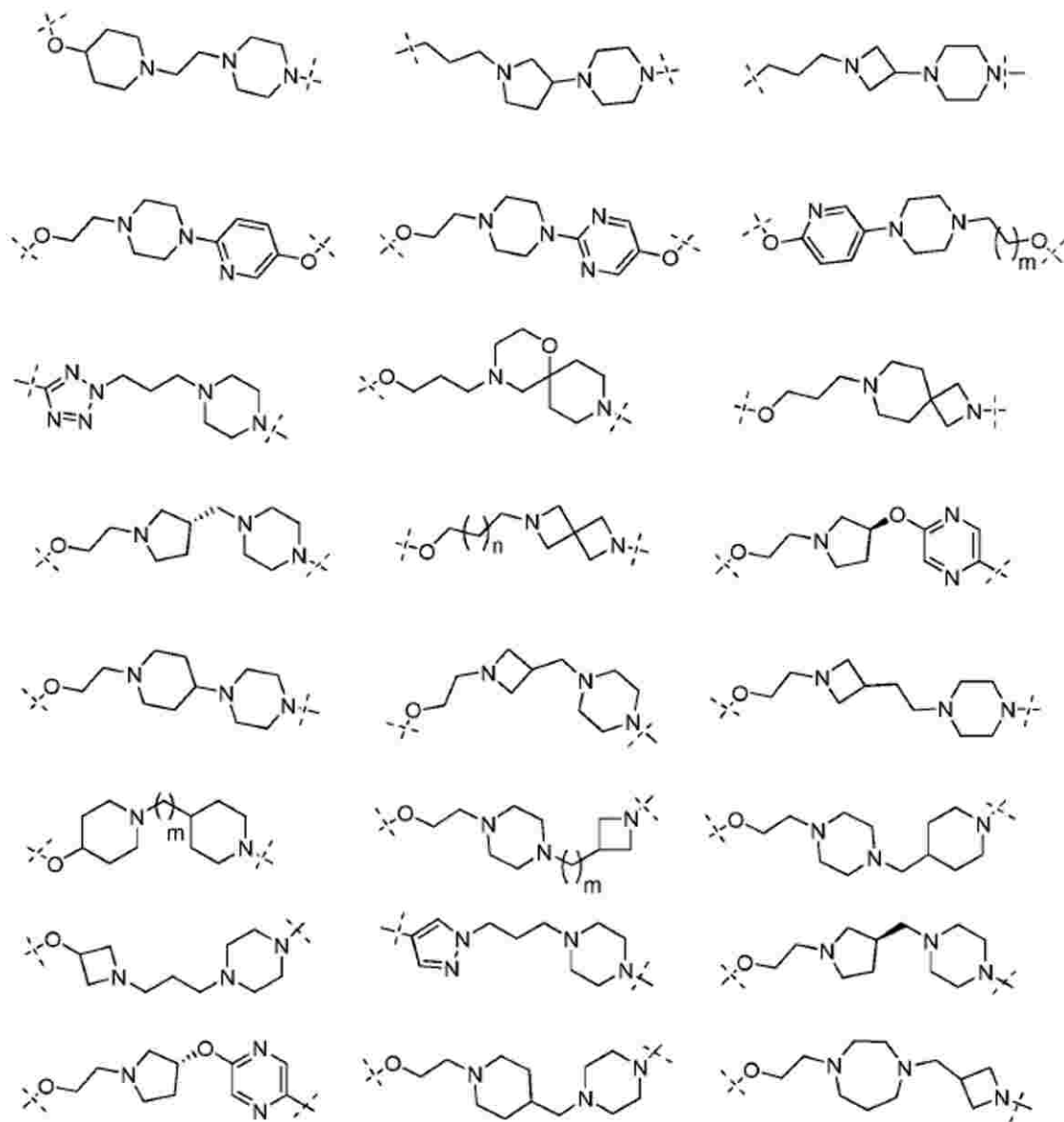
30

40

## 【0 1 1 2】

50

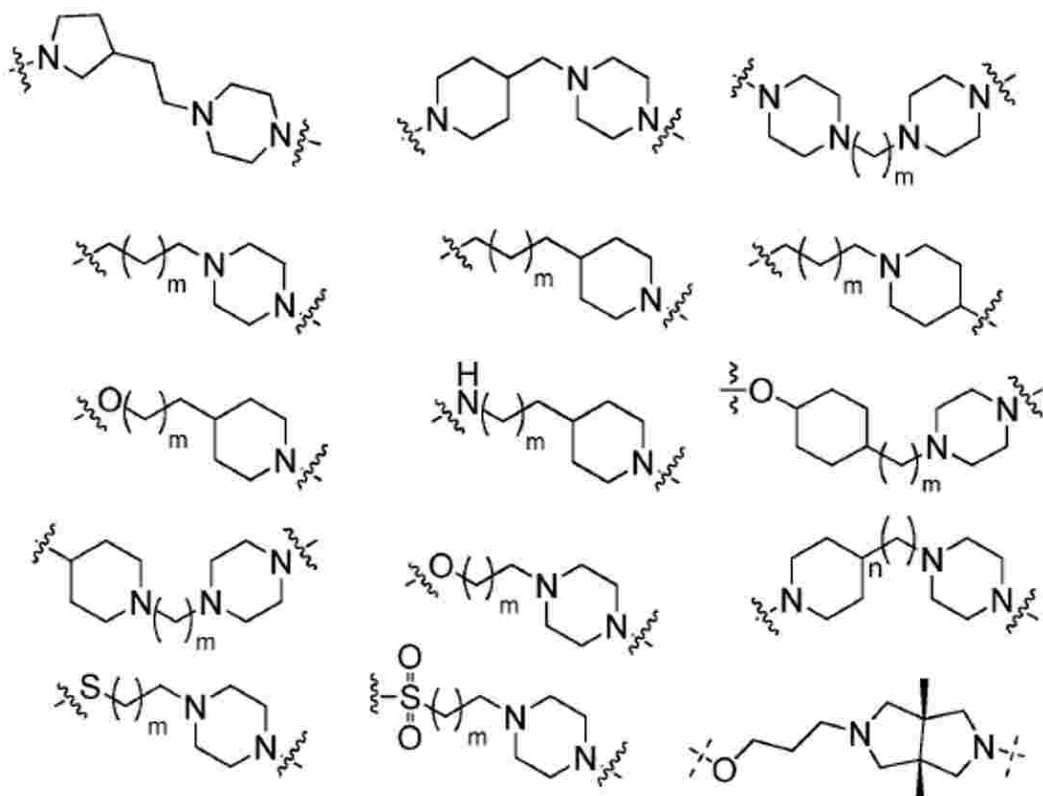
## 【化 1 2 - 5】



## 【 0 1 1 3】



【化 1 4】



10

20

式中、 $m = 1$  又は  $2$  であり、 $n = 0$ 、 $1$  であり、

【0 1 1 7】

【化 1 5】



は、A 又は B への結合点を示す。

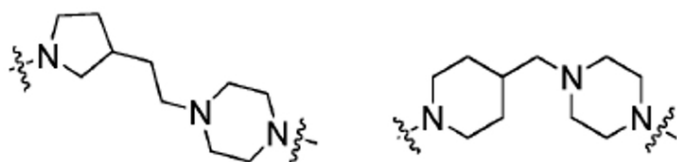
30

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、L は、以下から選択され、

【0 1 1 9】

【化 1 6】



式中、

40

【0 1 2 0】

【化 1 7】



は、A 又は B への結合点を示す。

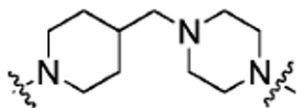
【0 1 2 1】

いくつかの実施形態では、L は、

【0 1 2 2】

50

【化 1 8】



であり、式中、

【0 1 2 3】

【化 1 9】



10

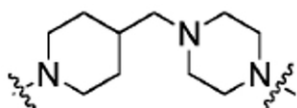
は、A 又は B への結合点を示す。

【0 1 2 4】

いくつかの実施形態では、L は、

【0 1 2 5】

【化 2 0】

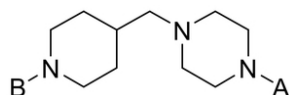


20

であり、式中、L は、式 (I) 中の基 A 及び B を

【0 1 2 6】

【化 2 1】



の順序で結合する。

【0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、B は、アンドロゲン受容体 (AR) 結合部分である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、AR PROTAC 分解剤である。いくつかの実施形態では、B は、エストロゲン受容体 (ER) 結合部分である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ER PROTAC 分解剤である。

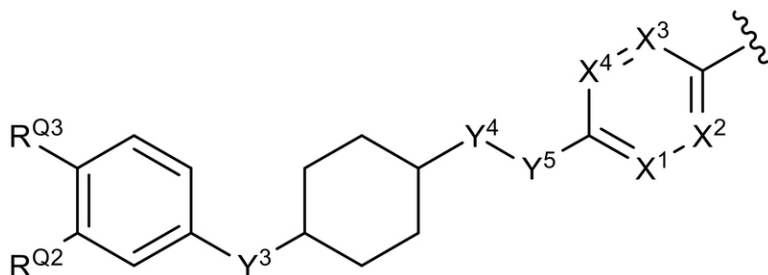
30

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態では、AR 結合部分は、式 (B 1) の構造によって表され、

【0 1 2 9】

【化 2 2】



40

式中、

$Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$  は、各々独立して、結合、O、C=O、NR、CR'、CHR'、ヘテロアリール、又はアリールであり、

【0 1 3 0】

50

## 【化 2 3】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

R' は、各々独立して、H、又は  $C_1 \sim 6$  アルキル（直鎖、分岐、1つ

以上のハロ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシル、 $C_1 \sim 6$  環状、又は  $C_1 \sim 6$  ヘテロシクリルによって任意選択的に置換される）であり、

$RQ^3$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C=CH$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル（直鎖、分岐、1つ以上のハロゲン、 $C_1 \sim 6$  アルコキシルで任意選択的に置換される）、 $C_1 \sim 6$  アルコキシル（直鎖、分岐、1つ以上のハロで任意選択的に置換される）、 $C_1 \sim 6$  アルケニル、 $C_1 \sim 6$  アルキニル、又は  $CF_3$  であり、

$RQ^2$  は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$  アルキル（直鎖、分岐鎖、任意選択的に1つ以上のハロ、又は  $C_4$  アルコキシルで置換される）であるか、又は  $RQ^2$  及び  $RQ^3$  は、それらが結合している原子と一緒に、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成し、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び  $X^4$  は、各々独立して、N 又は  $CR'$  である。

## 【0 1 3 1】

いくつかの実施形態では、AR 結合部分は、式 (B 1) の構造によって表され、式中、

$RQ^3$  は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C=CH$ 、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_1 \sim 3$  アルケニル、 $C_1 \sim 3$  アルキニル、又は  $CF_3$  であり、

$Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$  は、各々独立して、O、 $C=O$ 、 $NR'$  であり、

## 【0 1 3 2】

## 【化 2 4】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

R' は、各々独立して、H、又は  $C_1 \sim 3$  アルキル（直鎖、分岐、1つ

以上のハロゲン、 $C_1 \sim 3$  アルコキシル、 $C_1 \sim 6$  環状、又は  $C_1 \sim 6$  ヘテロシクリルによって任意選択的に置換される）であり、

$RQ^2$  は、H 又はハロゲンであり、

各 X は、独立して、N 又は  $CH$  である。

## 【0 1 3 3】

いくつかの実施形態では、AR 結合部分は、式 (B 1) の構造によって表され、式中、

$RQ^3$  は、H、ハロゲン、CN、又は  $CF_3$  であり、

$Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$  は、各々独立して O、 $C=O$ 、 $NH$  であり、

## 【0 1 3 4】

## 【化 2 5】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

$RQ^2$  は、ハロゲンであり、

$X^1$  及び  $X^2$  は、N であり、

$X^1$  及び  $X^2$  は、 $CH$  である。

## 【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、AR 結合部分は、式 (B 1) の構造によって表され、

式中、  
 $RQ^3$  は、CNであり、  
 $Y^3$  は、Oであり、  
 $Y^4$  は、NHであり、  
 $Y^5$  は、C=Oであり、

【0136】

【化26】



10

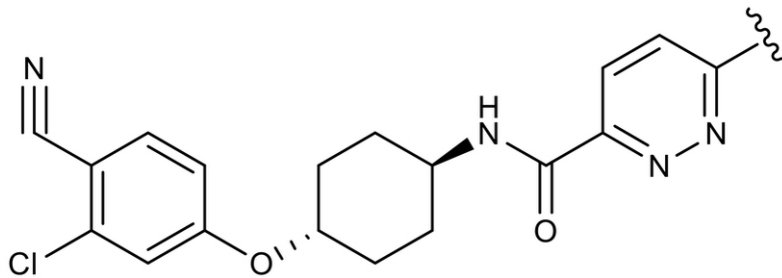
は、リンカー基Lへの結合点を示し、 $RQ^2$  は、Clであり、 $X^1$  及び  $X^2$  は、Nであり、 $X^1$  及び  $X^2$  は、CHである。

【0137】

いくつかの実施形態では、AR結合部分は、

【0138】

【化27】



20

の構造によって表され、式中、

【0139】

【化28】



30

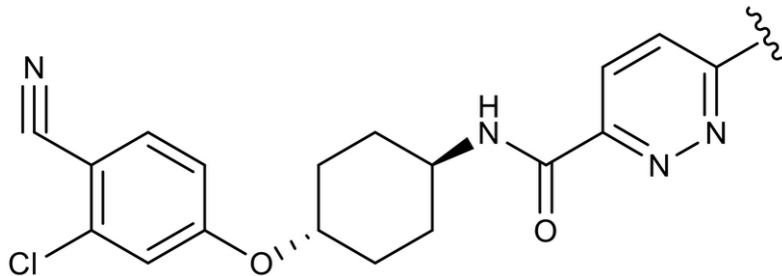
はリンカー基Lへの結合点を示す。

【0140】

いくつかの実施形態では、AR結合部分は、

【0141】

【化29】



40

の構造によって表され、式中、

【0142】

【化30】

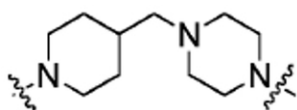


50

は、リンカー基Lへの結合点を示し、Lは、

【 0 1 4 3 】

【 化 3 1 】



である。

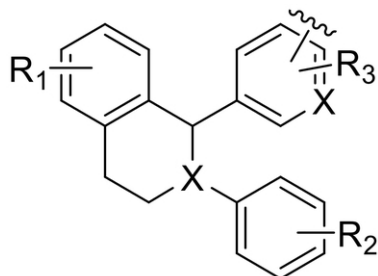
【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、式 ( B 2 ) の構造によって表され、

【 0 1 4 5 】

10

【 化 3 2 】



式 ( B 2 )

20

式中、

各 X は、独立して、C H 又は N であり、

【 0 1 4 6 】

【 化 3 3 】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

各 R<sub>1</sub> は、独立して、H、OH、ハロゲン、アルコキシ、メトキシ、エトキシ、O ( C O ) R ' であり、置換は、一置換、二置換、又は三置換であり得、R ' は、1 ~ 6 個の炭素 30  
又はアリール基を有するアルキル又はシクロアルキル基であり、

各 R<sub>2</sub> は、独立して、H、ハロゲン、C N、C F、直鎖又は分岐アルキル、アルコキシ、メトキシ、エトキシであり、置換は、一置換又は二置換であり得、

各 R<sub>3</sub> は、独立して、H、ハロゲンであり、置換は、一置換又は二置換であり得る。

【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、式 ( B 2 ) の構造によって表され、

式中、

各 X は、独立して、C H であり、

【 0 1 4 8 】

【 化 3 4 】

40



は、リンカー基 L への結合点を示し、

各 R<sub>1</sub> は、独立して、H、OH、又はハロゲンであり、

各 R<sub>2</sub> は、独立して、H、ハロゲン、C N、又は C F であり、

各 R<sub>3</sub> は、独立して、H、又はハロゲンである。

【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、式 ( B 2 ) の構造によって表され、

式中、

50

各 X は、独立して、C H であり、

【 0 1 5 0 】

【 化 3 5 】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

各 R<sub>1</sub> は、独立して、H 又は O H であり、

各 R<sub>2</sub> は、H であり、

各 R<sub>3</sub> は、H である。

10

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、式 ( B 2 ) の構造によって表され、

式中、

各 X は、独立して、C H であり、

【 0 1 5 2 】

【 化 3 6 】



は、リンカー基 L への結合点を示し、

20

各 R<sub>1</sub> は、独立して、H、又は O H であり、式中、1 つの R<sub>1</sub> は、O H であり、

各 R<sub>2</sub> は、独立して、H であり、

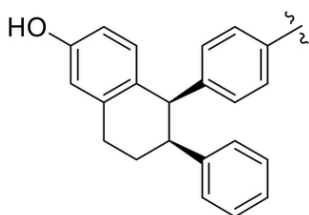
各 R<sub>3</sub> は、独立して、H である。

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、

【 0 1 5 4 】

【 化 3 7 】



30

の構造によって表され、式中、

【 0 1 5 5 】

【 化 3 8 】



は、リンカー基 L への結合点を示す。

40

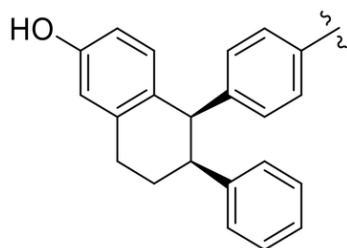
【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、E R 結合部分は、

【 0 1 5 7 】

50

【化 3 9】



の構造によって表され、式中、

【0 1 5 8】

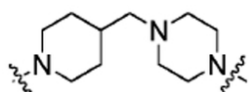
【化 4 0】



は、リンカー基 L への結合点を示し、L は、

【0 1 5 9】

【化 4 1】



である。

【0 1 6 0】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の塩は、例えば、酸付加塩（例えば、有機的又は無機酸を有する）として、塩基性窒素原子を有する式 I の化合物、例えば、薬学的に許容可される塩から形成される。好適な無機酸は、例えば、塩酸、硫酸、又はリン酸などのハロゲン酸である。好適な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、又はスルファミン酸、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えば、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、2-メチルベンゼンスルホン酸、3-メチルベンゼンスルホン酸、若しくは4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチルスルファミン酸、N-エチルスルファミン酸、若しくはN-プロピルスルファミン酸、又はアスコルビン酸などの他の有機プロトン酸である。

【0 1 6 1】

カルボキシ又はスルホなどの負に荷電したラジカルの存在下では、塩はまた、塩基、例えば、金属塩若しくはアンモニウム塩、例えば、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩、又はアンモニア若しくは好適な有機アミン、例えば、三級モノアミン、例えば、トリエチルアミン若しくはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミンを有するアンモニウム塩、あるいは複素環塩基、例えば、N-エチル-ピペリジン又はN, N'-ジメチルピペラジンで形成され得る。

【0 1 6 2】

塩基性基及び酸性基が同じ分子中に存在する場合、式 I の化合物はまた、内部塩も形成

10

20

30

40

50

し得る。

【0163】

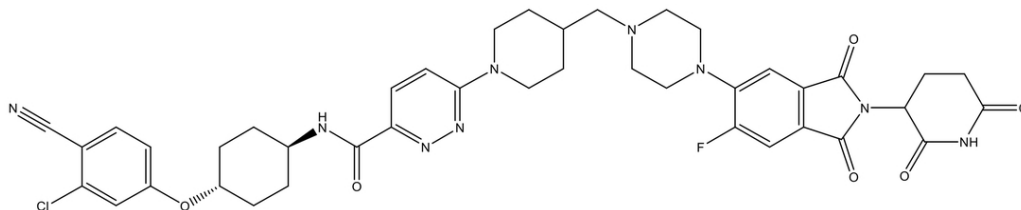
単離又は精製目的のために、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸塩又は過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩又は遊離化合物のみが採用され（医薬調合物の形態で適用可能な場合）、したがって、これらが好まれる。

【0164】

いくつかの実施形態では、PROTACは、AR PROTAC分解剤である。いくつかの実施形態では、PROTACは、AR結合部分であるB基を有する。いくつかの実施形態では、AR PROTAC分解剤は、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、ARV-110化合物は、N-((1r, 4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-S-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミドである。いくつかの実施形態では、ARV-110化合物は、

【0165】

【化42】



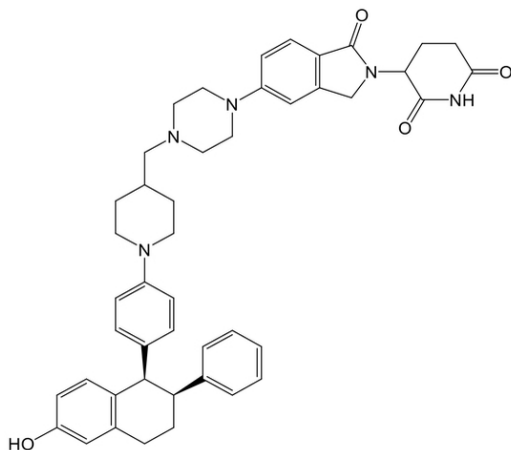
の構造によって表される。

【0166】

いくつかの実施形態では、PROTACは、ER PROTAC分解剤である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ER結合部分であるB基を有する。いくつかの実施形態では、ER PROTAC分解剤は、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。いくつかの実施形態では、ARV-471化合物は、(3S)-3-[5-[4-[1-[4-[(1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソイソインドリン-2-イル]ピペリジン-2, 6-ジオンである。いくつかの実施形態では、ARV-471化合物は、以下の構造によって表される。

【0167】

【化43】



10

20

30

40

50

## 【0168】

いくつかの実施形態では、APIは、本明細書に記載されるPROTAC化合物の薬学的に許容される塩である。薬学的に許容される塩は、酒石酸水素塩、酒石酸水素塩水和物、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸水素ヘミペンタ水和物、ペンタフルオロプロピオン酸塩、臭化水素酸塩、ムチン酸塩、オレイン酸塩、二塩基性リン酸塩、一塩基性リン酸塩、酢酸塩三水和物、ビス（ヘプタフルオロ酪酸塩）、ビス（ペンタフルオロプロピオン酸塩）、ビス（ピリジンカルボン酸塩）、ビス（トリフルオロ酢酸塩）、塩化水素（chlorhydrate）、及び硫酸塩五水和物を含む。他の代表的な薬学的に許容される塩は、例えば、水溶性及び不水溶性の塩、例えば、酢酸塩、アムソネート（amsonate）（4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ニスルホン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳スルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩化水素化物、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フィウナレート（fiunarate）、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート（glycollylarsanilate）、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレソルシネート（hexylresorcinate）、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、ヒドロキシアパタイト（hydroxyapatite）、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（1,1-メチレン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エンボン酸塩）、パントテン酸、リン酸塩／ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸、スラメート（suramate）、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、及び吉草酸塩を含む。XXX水和物は、薬学的に許容される塩の別の例である。

## 【0169】

いくつかの実施形態では、APIは、約6～8のpHで低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で10mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で1.0mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.5mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.1mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.05mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.04mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.03mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.02mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～8の間のpHを有する溶液中で0.01mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8のpHで低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で10mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で1.0mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.5mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.1mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.05mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.04mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.03mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.02mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.01mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約4～8の間のpHを有する溶液中で0.001mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10のpHで低い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で1.0mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で1.0mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.5mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.1mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.05mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.04mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.03mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.02mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.01mg/ml未満の溶解度を有する。いくつかの実施形態では、APIは、約6～10の間のpHを有する溶液中で0.001mg/ml未満の溶解度を有する。

10

20

#### 【0170】

いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlogPを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

30

#### 【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、有機酸を含まない。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、いずれの酸も含まない。

#### 【0172】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるPROTAC（例えば、ARV-110又はARV-471）を含むASDを含む医薬組成物は、許容される貯蔵安定性を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、40℃/75%RHで少なくとも6ヶ月間貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、貯蔵期間の終了時に0.5%未満の任意の不純物を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、25℃/60%RHで少なくとも2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月間貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、貯蔵期間の終了時に0.5%未満の任意の不純物を有する。

40

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、ARV-110若しくはARV-471又はその薬学的に許容される塩などのPROTAC又はその塩）、界面活性剤、及び非イオン性又はイオン性親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつか

50

の実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩は、約10mg～約500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩は、約20mg～約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩は、約25mg、約50mg、約100mg、約150mg、又は約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10mg～約500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約20mg～約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg～約500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約20mg～約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、非イオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンなどのイオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、コポビドン（VA64）である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、腸溶性ポリマーである。いくつかの実施形態では、腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート（例えば、Eudragitという商品名で販売されている）、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、HPMCAS、セルロースフタレートヒドロキシプロピルメチルエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースベンゼン-1,2-ジカルボキシレート、2-ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒプロメロシフタラス（hypromellose phthalas）、Mantrocel HP-55、メチルヒドロキシプロピルセルロースフタレート、又はSoluplusである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、PEG、ポリメタクリレート（例えば、Eudragitという商品名で販売されている）、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（例えば、Soluplusという商品名で販売されている）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

20

30

【0173】

いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約1:1～約1:10である。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約10:1～約8:1、約10:1～約6:1、約10:1～約4:1、約10:1～約2:1、約10:1～約1:1、約10:1～約1:2、約10:1～約1:4、約10:1～約1:6、約10:1～約1:8、約10:1～約1:10、約8:1～約6:1、約8:1～約4:1、約8:1～約2:1、約8:1～約1:1、約8:1～約1:2、約8:1～約1:4、約8:1～約1:6、約8:1～約1:8、約8:1～約1:10、約6:1～約4:1、約6:1～約2:1、約6:1～約1:1、約6:1～約1:2、約6:1～約1:4、約6:1～約1:6、約6:1～約1:8、約6:1～約1:10、約4:1～約2:1、約4:1～約1:1、約4:1～約1:2、約4:1～約1:4、約4:1～約1:6、約4:1～約1:8、約4:1～約1:10、約2:1～約1:1、約2:1～約1:2、約2:1～約1:4、約2:1～約1:6、約2:1～約1:8、約2:1～約1:10、約1:1～約1:2、約1:1～約1:4、約1:1～約1:6、約1:1～約1:8、約1:1～約1:10、約1:2～約1:4、約1:2～約1:6、約1:2～約1:8、約1:2～約1:10、約1:4～約1:6、約1:4～約1:8、約1:4～約1:10、約1:6～約1:8、約1:6～約1:10、又は約1:8

40

50

～約 1 : 10 である。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約 10 : 1、約 8 : 1、約 6 : 1、約 4 : 1、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 4、約 1 : 6、約 1 : 8、又は約 1 : 10 である。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、少なくとも約 10 : 1、約 8 : 1、約 6 : 1、約 4 : 1、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 4、約 1 : 6、又は約 1 : 8 である。いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、最大で約 8 : 1、約 6 : 1、約 4 : 1、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 4、約 1 : 6、約 1 : 8、又は約 1 : 10 である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、2.0 以上の log P を有する。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ARV-110 である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ARV-471 である。

10

20

30

40

50

【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与後の AUC、AUC<sub>inf</sub>、又は AUC<sub>last</sub> として測定されると、結晶形態の PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又は ASD 中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）を含む対応する参照組成物のバイオアベイラビリティよりも優れたバイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後の AUC として測定されると、結晶形態の PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又は ASD 中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、5.5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、又は 10 倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後の C<sub>max</sub> として測定されると、結晶形態の PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）又は ASD 中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、5.5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、又は 10 倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後の AUC として測定されると、非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 又は ARV-471）を含む ASD カプセル中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 若しくは ARV-471）のバイオアベイラビリティよりも少なくとも 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、5.5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、又は 10 倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD 中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 又は ARV-471）のバイオアベイラビリティよりも約 1.1 倍～約 10 倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD 中に存在しない非晶質 PROTAC（例えば、ARV-110 又は ARV-471）のバイオアベイラビリティよりも約 1.1 倍～約 2 倍、約

10

20

30

40

50

ティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、40%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、20%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、10%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、イヌモデルにおいて測定される。いくつかの実施形態では、イヌモデルは、ビーグル犬である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

【0176】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、剤形にPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.2、1.5、2、3、4、5、又は10倍であるPROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示し、PROTACは、結晶形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、剤形にPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.2、1.5、2、3、4、5、又は10倍であるPROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示し、PROTACは、ASDの一部であることなく非晶質形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、剤形にPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩（結晶形態のPROTAC若しくはASDの一部であることなく非晶質形態のPROTACなど）を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2倍であるPROTAC化合物（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）として測定される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（例えば、ASDの一部であることなく）従来の剤形に非晶質形態でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも3、4、又は5倍であるPROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）として測定される。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、結晶形態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、PROTACの従来の剤形は、ASDの一部であることなく非晶質状態でPROTACを含む剤形を含む。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、従来の剤形は、カプセルに充填されたPROTAC化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、剤形にPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩（結晶形態のPROTAC若しくはASDの一部であることなく非晶質形態のPROTACなど）を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.2、1.5、2、3、4、5、又は10倍であるPROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、剤形にPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩（結晶形態のPROTAC若しくはASDの一部であることなく非晶質形態のPROTACなど）を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも6倍であるPROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）として測定される。いくつかの実施形態では、対象は、イヌを含

20

30

40

50

む。いくつかの実施形態では、対象は、6匹のビーグル犬を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0177】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与後のAUC<sub>last</sub>又はC<sub>max</sub>として測定されると、PROTAC（例えば、ARV-110又はARV-471）を含む対応する参照組成物（結晶形態又はASDの一部であることなく非晶質のPROTACなど）のバイオアベイラビリティの約100%～約1500%、120%～約1000%、125%～約500%、約130%～約450%、140%～約400%、又は約150%～約300%であるバイオアベイラビリティを示し、対応する参照医薬組成物は、非晶質固体分散体を含まない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、又は約10倍である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC又はその薬学的に許容される塩を含むASDを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、PROTAC（例えば、ARV-110若しくはARV-471）遊離塩基又はその薬学的に許容される塩を含み、参照組成物は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、ASDの一部であることなく非晶質形態でPROTAC（例えば、ARV-110又はARV-471）を含む。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、摂食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0178】

いくつかの実施形態では、PROTAC（例えば、ARV-110又はARV-471）の化合物の塩は、例えば、酸付加塩（例えば、有機的又は無機酸を有する）として、塩基性窒素原子を有するARV-110の化合物、例えば、薬学的に許容可される塩から形成される。好適な無機酸は、例えば、塩酸、硫酸、又はリン酸などのハロゲン酸である。好適な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、又はスルファミン酸、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えば、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、2-メチルベンゼンスルホン酸、3-メチルベンゼンスルホン酸、若しくは4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチルスルファミン酸、N-エチルスルファミン酸、若しくはN-プロピルスルファミン酸、又はアスコルビン酸などの他の有機プロトン酸である。

#### 【0179】

カルボキシ又はスルホなどの負に荷電したラジカルの存在下では、塩はまた、塩基、例えば、金属塩若しくはアンモニウム塩、例えば、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩、又はアンモニア若しくは好適な有機アミン、例えば、三級モノアミン、例えば、トリエチルアミン若しくはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミンを有するアンモニウム塩、あるいは複素環塩基、例えば、N-エチル-ピペリジン又はN,N'-ジメチルピペラジンで形成

され得る。

【0180】

塩基性基及び酸性基が同じ分子中に存在する場合、PROTACの化合物はまた、内部塩も形成し得る。

【0181】

単離又は精製目的のために、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸塩又は過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩又は遊離化合物のみが採用され（医薬調合物の形態で適用可能な場合）、したがって、これらが好まれる。

【0182】

非晶質固体分散体

本開示は、非晶質固体分散体を含む医薬組成物、その記載される医薬組成物を調製する方法、その投与によって疾患又は状態を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を含む医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を更に含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、吸着剤、酸、又は両方を任意選択的に含む。

【0183】

一態様では、非晶質固体分散体が本明細書に開示され、非晶質固体分散体は、a) PROTAC又はその薬学的に許容される塩であって、PROTACが、2.0以上のオクタノール-水中のlog Pを有する、PROTAC又はその薬学的に許容される塩と、b) 界面活性剤であって、界面活性剤が、ポリマー性界面活性剤及びリン脂質から選択される、界面活性剤と、c) 親水性ポリマーと、d) 任意選択的に吸着剤と、任意選択的に酸と、を含む。

【0184】

いくつかの実施形態では、PROTAC又はその薬学的に許容される塩は、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、式(I)の化合物によって表され、

A-L-B

式(I)

式中、

-Aは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

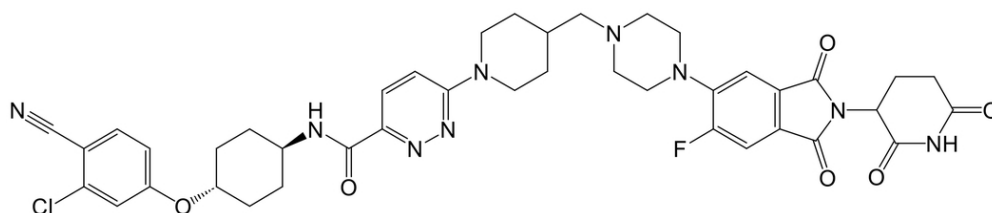
-Lは、リンカーであり、

-Bは、標的タンパク質に結合する部分であり、標的タンパク質は、E3ユビキチンリガーゼによって分解可能である。

いくつかの実施形態では、Bは、AR結合部分である。いくつかの実施形態では、Bは、ER結合部分である。いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、AR PROTAC分解剤である。いくつかの実施形態では、AR PROTAC分解剤は、ARV-110であり、当該化合物は、

【0185】

【化44】



の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくはエナンチオマーによって表される。

【0186】

いくつかの実施形態では、PROTAC化合物は、ER PROTAC分解剤である。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体PROTAC分解剤は、ARV-471で

10

20

30

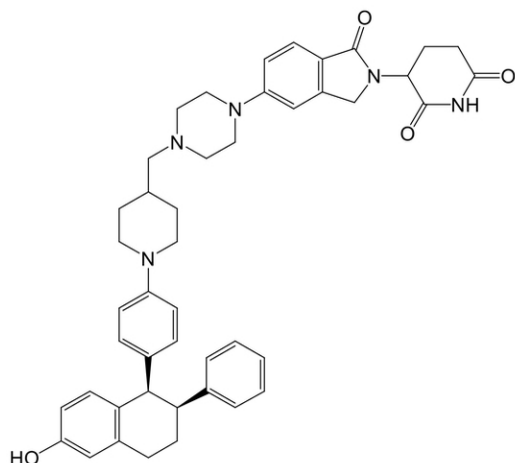
40

50

あり、当該化合物は、以下の構造によって表される。

【0187】

【化45】



10

【0188】

いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT 7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413、その対応する遊離塩基、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1又はその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、PROTAC又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約5重量%～約70重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、1つ以上の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質、レシチン、ポリソルベート、TPGS、Kolliphorシリーズ(RH40)、オレイン酸ソルビタン、SDS、Solutol、及びSoluplus、又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、1つ以上のリン脂質を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、プラズマローゲン、スフィンゴミエリン、及びホスファチジン酸のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約5重量%～約70重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。

20

30

【0189】

いくつかの実施形態では、PROTACは、約5%～約60%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約15%～約50%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約15%～約30%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約15%～約25%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約5%～約10%、約5%～約15%、約5%～約20%、約5%～約25%、約5%～約30%、約5%～約35%、約5%～約40%、約5%～約45%、約5%～約50%、約5%～約55%、約5%～約60%、約10%～約15%、約10%～約20%、約10%～約25%、約10%～約30%、約10%～約35%、約10%～約40%、約10%～約45%、約10%～約50%、約10%～約55%、約10%～約60%、約15%～約20%、約15%～約25%、約15%～約30%、約15%～約35%、約15%～約40%、約15%～約45%、約15%～約50%、約15%～約55%、約15%～約60%、約20%～約25%、約20%～約30%、約20%～約

40

50

35%、約20%～約40%、約20%～約45%、約20%～約50%、約20%～約55%、約20%～約60%、約25%～約30%、約25%～約35%、約25%～約40%、約25%～約45%、約25%～約50%、約25%～約55%、約25%～約60%、約30%～約35%、約30%～約40%、約30%～約45%、約30%～約50%、約30%～約55%、約30%～約60%、約35%～約40%、約35%～約45%、約35%～約50%、約35%～約55%、約35%～約60%、約40%～約45%、約40%～約50%、約40%～約55%、約40%～約60%、約45%～約50%、約45%～約55%、約45%～約60%、約50%～約55%、約50%～約60%、又は約55%～約60%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、又は約60%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、少なくとも約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、又は約55%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、最大で約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、又は約60%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約15%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約20%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約25%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約30%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

20

30

40

50

#### 【0190】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、1つ以上の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の界面活性剤は、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、TGPS、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の界面活性剤は、レシチン及びTPGSを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の界面活性剤は、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の界面活性剤は、TPGSを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の界面活性剤は、ASDの約5重量%～約60重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ASDの約15重量%～約50重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ASDの約20重量%～約40重量%の量で存在する。

#### 【0191】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、非イオン性である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、腸溶性である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、アニオン性である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、カチオン性である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、親水性ポリマーを含むASDを含み、親水性ポリマーは、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）、HPMCP、VA64、又はHPMCASである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ASDの約1重量%～約80重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ASDの約10重量%～約70重量%の量で存在する。いくつかの実施形態で

は、親水性ポリマーは、A S D の約 1 5 重量%～約 6 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、A S D の約 2 0 重量%～約 5 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、A S D の約 2 5 重量%～約 4 5 重量%の量で存在する。

【0192】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される A S D は、任意選択的に吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。いくつかの実施形態では、吸着剤は、A S D の約 1 重量%～約 4 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、A S D の約 1 0 重量%～約 3 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、A S D の約 1 5 重量%～約 2 5 重量%の量で存在する。

10

【0193】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される A S D は、任意選択的に酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、有機酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、A S D の約 1 重量%～約 4 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、A S D の約 1 0 重量%～約 3 0 重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、A S D の約 1 5 重量%～約 2 5 重量%の量で存在する。

【0194】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される A S D は、吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (M C C)、ケイ化微結晶性セルロース (S M C C)、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、並びにソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの糖類又は糖アルコールから選択される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 5 ～約 8 0 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の平均粒径は、1  $\mu$ m～1 0 0 0  $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の平均粒径は、粒径の観点から、約 1 0  $\mu$ m～約 1 5 0  $\mu$ mである。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、固体分散体は、P R O T A C (又はその P R O T A C 塩)及び親水性ポリマーが、それぞれ、溶質及び溶媒として作用する、固体状態の溶液である。固体分散体は、組成及びサンプル処理履歴に応じて複数の構造を形成することができる。P R O T A C 負荷が親水性ポリマーにおける P R O T A C の平衡溶解度よりも低い場合、薬物は、ポリマーマトリックス内に分子的に分散され、熱力学的に安定した均質な溶液を形成する。均質な溶液は多くの場合、非常に低い P R O T A C 負荷及び／又は高温でのみ達成可能である。より高い負荷については、混合物が過飽和溶液となり、薬物が析出する。これは、親水性ポリマーマトリックス中の結晶性 P R O T A C 粒子の分散をもたらし得、薬物濃度が、その温度での平衡溶解度に対応する。代替的に、P R O T A C の結晶化が遅いプロセスであり得るため、非晶質 P R O T A C 凝集体が非結晶性の非晶質状態の P R O T A C を含む親水性ポリマーマトリックス中に分散している、中間のメタ安定構造が形成され得る。そのような非晶質固体分散体は、結晶性 P R O T A C と比較して、優れた溶解特性を提供することができる。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、2.0 以上の  $\log P$  を有する。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 1 1 0 である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 4 7 1 である。

30

40

【0196】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、P R O T A C、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、均質な非晶質固体分散体である。いくつかの実施形態では、非晶質分散体の構成要素は、溶媒中で混合及び加熱され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成するために除去される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水である。いくつかの実施形態では、溶媒は、極性有機溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は、非極性有機溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン(DCM)、アセトン、テトラヒドロフラン(THF)、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、メタノール、酢酸、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、THF、及びアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、これらの溶媒の混合物から選択される。

10

20

#### 【0197】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、P R O T A C、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、P R O T A C、親水性ポリマー、及び界面活性剤などの非晶質分散体の構成要素は、溶液を形成するために、加熱の有無にかかわらず、溶媒中で混合及び可溶化される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、均質な懸濁液を形成するために溶液中に更に添加され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成するために除去される。いくつかの実施形態では、溶液は、吸着剤に噴霧され、溶媒は、非晶質固体分散体を形成するために除去される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素(シリカとも称される)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(ノイシリン)、微結晶性セルロース(MCC)、ケイ化微結晶性セルロース(SMCC)、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、糖類、及び糖アルコールから選択される。いくつかの実施形態では、糖類及び糖アルコールは、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンを含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。

30

#### 【0198】

いくつかの実施形態では、ASDは、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに約5%~約60%を超えて変化しない、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに約25%~約100%を超えて変化しない、P R O T A C化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに、約5%~約10%、約5%~約15%、約5%~約20%、約5%~約25%、約5%~約30%、約5%~約35%、約5%~約40%、約5%~約50%、約5%~約60%、約10%~約15%、約10%~約20%、約10%~約25%、約10%~約30%、約10%~約35%、約10%~約40%、約10%~約50%、約10%~約60%、約15%~約20%、約15%~約25%、約15%~約30%、約15%~約35%、約15%~約40%、約15%~約50%、約15%~約60%、約20%~約25%、約20%~約30%、約20%~約35%、約20%~約40%

40

50

、約20%～約50%、約20%～約60%、約25%～約30%、約25%～約35%、約25%～約40%、約25%～約50%、約25%～約60%、約30%～約35%、約30%～約40%、約30%～約50%、約30%～約60%、約35%～約40%、約35%～約50%、約35%～約60%、約40%～約50%、約40%～約60%、約50%～約60%、約55%～約65%、約60%～約70%、約65%～約80%、約75%～約90%、約80%～約100%、又は約90%～約100%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに最大約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、又は約60%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1から選択されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

20

30

40

50

#### 【0199】

非晶質固体分散体の形成は、ASDのある特定の粒径につながり得る。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約1nm～1mmである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約0.01～1000マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約0.01マイクロメートル～約1,000マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、少なくとも約0.01マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、最大で約1,000マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約1マイクロメートル～約50マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、少なくとも約1マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、最大で約50マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約10マイクロメートル～約15マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約1マイクロメートル～約3マイクロメートル、約1マイクロメートル～約7マイクロメートル、約1マイクロメートル～約10マイクロメートル、約1マイクロメートル～約13マイクロメートル、約1マイクロメートル～約17マイクロメートル、約1マイクロメートル～約20マイクロメートル、約1マイクロメートル～約23マイクロメートル、約1マイクロメートル～約27マイクロメートル、約1マイクロメートル～約30マイクロメートル、約1マイクロメートル～約40マイクロメートル、約1マイクロメートル～約50マイクロメートル、約10マイクロメートル～約13マイクロメートル、約10マイクロメートル～約17マイクロメートル、約10マイクロメートル～約20マイクロメートル、約10マイクロメートル～約23マイクロメートル、約10マイクロメートル～約27マイクロメートル、約10マイクロメートル～約30マイクロメートル、約10マイクロメートル～約40マイクロメートル、約10マイクロメートル～約50マイクロメートル、約20マイクロメートル～約27マイクロメートル、約20マイクロメートル～約30マイクロメートル、約20マイクロメートル～約40マイクロメートル、約20マイクロメートル～約50マイクロメートル、約30マイクロメートル～約40マイクロメートル、約30マイクロメートル～約50マイクロメートル、又は約40マイクロメートル～約50マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約1マイクロメートル～約100マイクロメートルである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、少なくとも約1マイクロメートルからである。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約0.1、1、3、5、7、10、13、17、20、23、25、27、30、33、35、37、40、43、45、47、50、60、70、80、90、又は100マイクロメートル以下である。いくつかの実施形態では、ASDの粒径は、約20マイクロメートル以下である。

#### 【0200】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の粒径の分布が得られる。いくつかの実施

形態では、D10、D50、及び／又はD90という用語が、粒径分布を説明するために使用される。いくつかの実施形態では、ASDのD90粒径は、約1,000 $\mu$ m、950 $\mu$ m、900 $\mu$ m、800 $\mu$ m、700 $\mu$ m、600 $\mu$ m、500 $\mu$ m、400 $\mu$ m、300 $\mu$ m、200 $\mu$ m、100 $\mu$ m、75 $\mu$ m、65 $\mu$ m、50 $\mu$ m、25 $\mu$ m、20 $\mu$ m、15 $\mu$ m、又は10 $\mu$ m以下である。いくつかの実施形態では、ASDのD50粒径は、約500 $\mu$ m、400 $\mu$ m、300 $\mu$ m、200 $\mu$ m、100 $\mu$ m、50 $\mu$ m、35 $\mu$ m、25 $\mu$ m、20 $\mu$ m、15 $\mu$ m、10 $\mu$ m、又は5 $\mu$ m以下である。いくつかの実施形態では、ASDのD10粒径は、約200 $\mu$ m、100 $\mu$ m、50 $\mu$ m、45 $\mu$ m、40 $\mu$ m、35 $\mu$ m、30 $\mu$ m、25 $\mu$ m、20 $\mu$ m、15 $\mu$ m、10 $\mu$ m、9 $\mu$ m、8 $\mu$ m、7 $\mu$ m、6 $\mu$ m、5 $\mu$ m、4 $\mu$ m、3 $\mu$ m、2 $\mu$ m、又は1 $\mu$ m以下である。

10

#### 【0201】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の粒径の分布が得られる。いくつかの実施形態では、D10、D50、及び／又はD90という用語が、粒径分布を説明するために使用される。いくつかの実施形態では、ASDのD90粒径は、約10 $\mu$ m～約1,000 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、ASDのD90粒径は、約10 $\mu$ m～約20 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約150 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約200 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約500 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約750 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約1,000 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約150 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約200 $\mu$ m、約50 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約100 $\mu$ m～約1,000 $\mu$ m、約500 $\mu$ m～約1,000 $\mu$ m、又は約750 $\mu$ m～約1,000 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D90粒径は、少なくとも約10 $\mu$ m、約20 $\mu$ m、約30 $\mu$ m、約50 $\mu$ m、約100 $\mu$ m、約150 $\mu$ m、約200 $\mu$ m、約500 $\mu$ m、又は約750 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D90粒径は、最大で約15 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D90粒径は、最大で約10 $\mu$ m、15 $\mu$ m、20 $\mu$ m、約30 $\mu$ m、約50 $\mu$ m、約100 $\mu$ m、約150 $\mu$ m、約200 $\mu$ m、約500 $\mu$ m、又は約1,000 $\mu$ mである。

20

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の粒径の分布が得られる。いくつかの実施形態では、D10、D50、及び／又はD90という用語が、粒径分布を説明するために使用される。いくつかの実施形態では、ASDのD50値は、約1 $\mu$ m～約100 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、ASDのD50値は、約10 $\mu$ m～約15 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D50粒径は、約5 $\mu$ m～約10 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約15 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約20 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約25 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約5 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約15 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約20 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約25 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約10 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約20 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約25 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約15 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約25 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約20 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約30 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約25 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、約30 $\mu$ m～約40 $\mu$ m、約30 $\mu$ m～約50 $\mu$ m、約30 $\mu$ m～約60 $\mu$ m、約30 $\mu$ m～約75 $\mu$ m、約50 $\mu$ m～約100 $\mu$ m、又は約75 $\mu$ m～約100 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D50粒径は、約5 $\mu$ m、約10 $\mu$ m、約15 $\mu$ m、約20 $\mu$ m、約25 $\mu$ m、約30 $\mu$ m、約40 $\mu$ m、約50 $\mu$ m、約60 $\mu$ m、約75 $\mu$ m、又は約100 $\mu$ mである。いくつかの実施形態では、D50粒径は、少なくとも約0.5 $\mu$ m、5 $\mu$ m、約10 $\mu$ m、約15 $\mu$ m、又は約20 $\mu$ mである

30

40

50

。いくつかの実施形態では、D 50 粒径は、最大で約 10  $\mu\text{m}$ 、約 15  $\mu\text{m}$ 、約 20  $\mu\text{m}$ 、約 25  $\mu\text{m}$ 、約 30  $\mu\text{m}$ 、約 40  $\mu\text{m}$ 、約 50  $\mu\text{m}$ 、約 60  $\mu\text{m}$ 、約 75  $\mu\text{m}$ 、又は約 100  $\mu\text{m}$  である。

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体の粒径の分布が得られる。いくつかの実施形態では、D 10、D 50、及び／又は D 90 という用語が、粒径分布を説明するために使用される。いくつかの実施形態では、ASD の D 10 値は、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 50  $\mu\text{m}$  である。いくつかの実施形態では、D 10 粒径は、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 1  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 2  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 3  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 4  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 5  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 7  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 10  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 20  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 30  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 40  $\mu\text{m}$ 、約 0.1  $\mu\text{m}$ ～約 50  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 2  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 3  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 4  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 5  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 7  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 10  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ ～約 20  $\mu\text{m}$ 、又は 1  $\mu\text{m}$ ～約 50  $\mu\text{m}$  である。いくつかの実施形態では、D 10 粒径は、約 0.1  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ 、約 2  $\mu\text{m}$ 、約 3  $\mu\text{m}$ 、約 4  $\mu\text{m}$ 、約 5  $\mu\text{m}$ 、約 7  $\mu\text{m}$ 、約 10  $\mu\text{m}$ 、約 20  $\mu\text{m}$ 、約 30  $\mu\text{m}$ 、約 40  $\mu\text{m}$ 、又は約 50  $\mu\text{m}$  である。いくつかの実施形態では、D 10 粒径は、少なくとも約 0.1  $\mu\text{m}$ 、約 1  $\mu\text{m}$ 、約 2  $\mu\text{m}$ 、約 3  $\mu\text{m}$ 、約 4  $\mu\text{m}$ 、約 5  $\mu\text{m}$ 、約 7  $\mu\text{m}$ 、約 10  $\mu\text{m}$ 、約 20  $\mu\text{m}$ 、約 30  $\mu\text{m}$ 、又は約 40  $\mu\text{m}$  である。いくつかの実施形態では、D 10 粒径は、最大で約 1  $\mu\text{m}$ 、約 2  $\mu\text{m}$ 、約 3  $\mu\text{m}$ 、約 4  $\mu\text{m}$ 、約 5  $\mu\text{m}$ 、約 7  $\mu\text{m}$ 、約 10  $\mu\text{m}$ 、約 20  $\mu\text{m}$ 、約 30  $\mu\text{m}$ 、約 40  $\mu\text{m}$ 、又は約 50  $\mu\text{m}$  である。

#### 【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される ASD は、表 1 に列挙される PROTAC、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、PROTAC は、2.0 以上の log P を有する。いくつかの実施形態では、ASD は、ARV-110 若しくは ARV-471、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

#### 【0205】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリマー性非イオン性界面活性剤及びリン脂質から選択される。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリマー性非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ポリマー性非イオン性界面活性剤は、約 7000～約 10,000 Da の数平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、界面活性剤 TPGS を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、レシチンなどの 1 つ以上のリン脂質を含む界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、プラズマローゲン、スフィンゴミエリン、及びホスファチジン酸のうちの 1 つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上のリン脂質は、50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%、又は 90 重量%を超えるホスファチジルコリンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固形物に基づいて約 5 重量%～約 70 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固形物に基づいて約 20 重量%～約 60 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、固形物に基づいて約 10 重量%～約 30 重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。

## 【0206】

いくつかの実施形態では、本開示は、i) 表1に列挙されるPROTAC又はその薬学的に許容される塩と、ii) 界面活性剤と、iii) 親水性ポリマーと、iv) 任意選択的に酸と、を含む、ASDを開示する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。いくつかの実施形態では、ASDは、i) 表1に列挙されるPROTAC又はその薬学的に許容される塩と、ii) 界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー(PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、iii) 親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート(HPMCAS)、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン(HP- $\beta$ -CD)、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、iv) 任意選択的に酸と、を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。いくつかの実施形態では、ASDは、i) ASDの約5重量%~約50重量%の量の表1に列挙されるPROTAC又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASDの約1重量%~約60重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー(PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、iii) ASDの約5重量%~約70重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート(HPMCAS)、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン(HP- $\beta$ -CD)、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、iv) 任意選択的にASDの約1重量%~約50重量%の量の酸と、を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

## 【0207】

いくつかの実施形態では、本開示のASDは、i) ASDの約5重量%~約50重量%の量のARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、若しくはKT-413、又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASDの約1重量%~約60重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー(PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、iii) ASDの約5重量%~約70重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート(HPMCAS)、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン(HP- $\beta$ -CD)、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、iv) 任意選択的にASDの約1重量%~約50重量%の量の酸と、を含む。

## 【0208】

いくつかの実施形態では、本開示の ASD は、i) ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の ARV-110 若しくは ARV-471、又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASD の約 1 重量%～約 60 重量%の量の界面活性剤であって、界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、界面活性剤と、iii) ASD の約 5 重量%～約 70 重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、又はヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP- $\beta$ -CD) を含む、親水性ポリマーと、iv) 任意選択的に ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はその組み合わせを含む、酸と、を含む。

10

#### 【0209】

いくつかの実施形態では、本開示は、PROTAC (例えば、ARV-110 及び ARV-471) 又はその薬学的に許容される塩と、界面活性剤と、親水性ポリマーと、任意選択的に吸着剤と、任意選択的に有機酸と、を含む、ASD を開示する。いくつかの実施形態では、本開示は、PROTAC (例えば、ARV-110 及び ARV-471) 又はその薬学的に許容される塩を含む ASD を開示する。いくつかの実施形態では、ASD は、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、ASD は、親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ASD は、吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、ASD は、酸を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチン若しくは TPGS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー若しくは HPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、本開示は、ASD の約 10 重量%～約 40 重量%の量で PROTAC (例えば、ARV-110 及び ARV-471) を含む ASD を開示する。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 5 重量%～約 60 重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS 若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 10 重量%～約 60 重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー若しくは HPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 5 重量%～40 重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、PROTAC は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、2.0 以上の  $\log P$  を有する。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ARV-110 又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ARV-471 又はその薬学的に許容される塩である。

20

30

40

#### 【0210】

いくつかの実施形態では、本開示は、ASD の約 15 重量%～約 35 重量%の量で PROTAC (例えば、ARV-110 及び ARV-471) を含む ASD を開示する。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 10 重量%～約 55 重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS 若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASD は、ASD の約 10 重量%～約 50 重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、

50

ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～35重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

10

#### 【0211】

いくつかの実施形態では、本開示は、ASDの約25重量%の量でPROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）を含むASDを開示する。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、VA64又はHPMCASである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

20

#### 【0212】

いくつかの実施形態では、本開示は、ASDの約20重量%の量でPROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）を含むASDを開示する。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約40重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチン又はリン脂質である。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約40重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）又はビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

30

#### 【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、経口投与後のAUC、AUC<sub>inf</sub>、又はAUC<sub>last</sub>として測定されると、結晶性PROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）又はASD中に存在しない非晶質PROTACを含む対応する参照組成物のバイオアベイラビリティよりも優れたバイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、ASDは、経口投与後のAUCとして測定されると、結晶性PROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）又はASD中に存在しない非晶質PROTACを含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、経口投与後のC<sub>max</sub>として測定されると、結晶性PROTAC（例え

40

50

ば、ARV-110及びARV-471)又はASD中に存在しない非晶質PROTACを含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、経口投与後のAUCとして測定されると、結晶性PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)又はARV-110を含むASDカプセル中に存在しない非晶質PROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、経口投与後のC<sub>max</sub>として測定されると、ARV-110を含むASDカプセル中に存在しないARV-110のバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、結晶性PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)又はASD中に存在しない非晶質PROTACよりも約1.1倍～約10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、ASDは、結晶性PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)又はASD中に存在しない非晶質PROTACよりも約1.1倍～約2倍、約1.1倍～約3倍、約1.1倍～約4倍、約1.1倍～約5倍、約1.1倍～約6倍、約1.1倍～約7倍、約1.1倍～約8倍、約1.1倍～約10倍、約1.5倍～約2倍、約1.5倍～約3倍、約1.5倍～約4倍、約1.5倍～約5倍、約1.5倍～約6倍、約1.5倍～約7倍、約1.5倍～約8倍、約1.5倍～約10倍、約2倍～約4倍、約2倍～約5倍、約2倍～約6倍、約2倍～約7倍、約2倍～約8倍、約2倍～約10倍、約5倍～約10倍、又は約8倍～約10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの場合において、PROTACを含むASDカプセル中に存在しないPROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)は、非晶質状態である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

【0214】

いくつかの実施形態では、ASDは、従来の剤形に(例えば、結晶形態で、又はASDの一部であることなく非晶質状態で)PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2倍であるPROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)として測定される。いくつかの実施形態では、ASDは、従来の剤形に(例えば、結晶形態で、又はASDの一部であることなく非晶質状態で)PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも3、4、又は5倍であるPROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)として測定される。いくつかの実施形態では、ASDは、従来の剤形に(例えば、結晶形態で、又はASDの一部であることなく非晶質状態で)PROTAC(例えば、ARV-110及びARV-471)又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも6倍であるPROTAC

C（例えば、ARV-110及びARV-471）化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態の対象への経口投与後の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）として測定される。いくつかの実施形態では、対象は、イヌを含む。いくつかの実施形態では、対象は、6匹のビーグル犬を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上の $\log P$ を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

#### 【0215】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、経口投与後のAUC<sub>last</sub>又は $C_{max}$ として測定されると、PROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）を含む対応する参照組成物のバイオアベイラビリティの約100%～約1500%、120%～約1000%、125%～約500%、約130%～約450%、140%～約400%、又は約150%～約300%であるバイオアベイラビリティを示し、対応する参照医薬組成物は、非晶質固体分散体を含まない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の約1.1倍～約10倍である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍～約2倍、約1.1倍～約5倍、約1.1倍～約10倍、約1.5倍～約2倍、約2倍～約5倍、約2倍～約10倍、約2.5倍～約3倍、又は約5倍～約10倍である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、又は約10倍である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）遊離塩基又はその薬学的に許容される塩を含むASDを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、PROTAC（例えば、ARV-110及びARV-471）遊離塩基又はその薬学的に許容される塩を含み、参照組成物は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、摂食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上の $\log P$ を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

#### 【0216】

##### 界面活性剤

一態様では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む、非晶質固体分散体（ASD）を含む医薬組成物が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、ASDは、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。界面活性剤は、非晶質状態でASD中に存在し得る。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1のPROTAC又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上の $\log P$ を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0217】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、疎水基（通常は炭化水素鎖）及び親水基を含む化合物又は化合物の混合物である。それらは、溶解度エンハンサー、バイオアベイラビリティエンハンサー、安定性エンハンサー、抗酸化剤、乳剤を含む、1つ以上の役割を果たし得る。界面活性剤に関する当技術分野の他の用語は、乳化剤、乳剤、表面活性剤、湿潤剤、懸濁化剤などを含む。界面活性剤の例としては、リン脂質、レシチン、kolliphorシリーズ（rh40）、オレイン酸ソルビタン、SDS、SolutoL、Soluplus、脂肪酸のスクロースエステル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエ

チレン水素化ヒマシ油、ポリオキシシロキサン40水素化ヒマシ油、マクロゴールグリセロールヒドロキシステアリン酸油、peg-40ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリビニル化プロパチン系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、ラウロマクロゴールarlasolve、ポロキサマー、labrafil、labrasol、tween 80、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS又はビタミンE TPGS）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェリルポリエチレングリコール1000サクシネートである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、少なくとも2.0の計算されたlog P又はlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に酸は、非晶質固体分散体として製剤化される。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、及び酸は、非晶質固体分散体として製剤化される。

10

20

#### 【0218】

本開示で使用される界面活性剤は、1つ以上の非イオン性界面活性剤、1つ以上のイオン性界面活性剤、又はそれらの混合物であり得る。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、その頭部に荷電基を有していない。例示的な非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、脂肪族アルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びオレイルアルコールが挙げられる。例示的な非イオン性界面活性剤としては、ポリエチレングリコールアルキルエーテル（オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ポリオキシシロキサングリセリド（Labrasolという商品名で販売されているカプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド又はPEG-8カプリル酸／カプリン酸グリセリド）、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテルなど）、ポリプロピレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル（デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシドなど）、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル（Triton X-100など）、ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル（ノノキシノール-9など）、グリセロールアルキルエステル（ラウリン酸グリセリルなど）、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル（ポリソルベートなど）、ソルビタンアルキルエステル（Spanなど）、ココミドMEA、ココミドDEA、ドデシルジメチルアミノオキシド、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー（ポロキサマーなど）、ポリエトキシ化獣脂アミン（POEA）、並びにトコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（すなわち、TPGS又はビタミンE TPGS）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェリルポリエチレングリコール1000サクシネートである。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、脂肪族アルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びオ

30

40

50

レイルアルコールのうちの1つ以上を含む。例示的な非イオン性界面活性剤としては、ポリエチレングリコールアルキルエーテル（オクタエチレングリコールモノデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノデシルエーテルなど）、ポリプロピレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル（デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシドなど）、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル（T r i t o n X-100など）、ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル（ノノキシノール-9など）、グリセロールアルキルエステル（ラウリン酸グリセリルなど）、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル（ポリソルベートなど）、ソルビタンアルキルエステル（S p a n s など）、ココミドM E A、ココミドD E A、ドデシルジメチルアミノオキシド、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー（ポロキサマーなど）、ポリエトキシ化獣脂アミン（P O E A）、並びにトコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（T P G S又はビタミンE T P G S）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェリルポリエチレングリコール1000サクシネートである。

10

#### 【0219】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ビタミンE T P G S、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、又はそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシアルキレン単位などの2つ以上の反復単位を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシグリセリド（カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド又はP E G-8カプリル酸／カプリン酸グリセリドなど）を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコールを含む非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマーである。いくつかの実施形態では、A S Dは、2つの界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、2つ以上の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、界面活性剤を含み、界面活性剤は、レシチンである。いくつかの実施形態では、A S Dは、界面活性剤を含み、界面活性剤は、T P G Sである。いくつかの実施形態では、A S Dは、1つ以上の界面活性剤を含み、界面活性剤は、レシチン及びT P G Sを含む。

20

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、イオン性界面活性剤は、その頭部に荷電基を有する。いくつかの実施形態では、イオン性界面活性剤は、アニオン性頭部基又はカチオン性頭部基を有する。いくつかの実施形態では、例示的なイオン性界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム（S L S）、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸カルシウム、オレイン酸トリエタノールアミン、ドキュセートナトリウム、塩化ベンザルコニウム、及び塩化セチルピリジニウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物又は非晶質固体分散体は、S L Sを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、1つ以上の非イオン性界面活性剤及び1つ以上のイオン性界面活性剤の混合物である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、S L S及びT P G Sを含む。

30

#### 【0221】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約1000～約100,000Da、2000～約20,000Da、約4000～約15,000Da、約6000～約12,000Da、又は約7000～約10,000Daの数平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約7,000～約10,000Daの数平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約30重量%～約99重量%、約50重量%～約95重量%、約60重量%～約95重量%、約75重量%～約90重量%、又は約80重量%～約85重量%のエチレングリコール含量を有する。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、約80重量%～約85重量%のエチレングリコール含量を有する。

40

#### 【0222】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、脂肪酸、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質

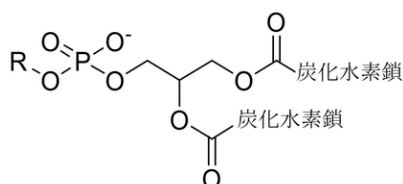
50

、ポリケチド、ステロール脂質、プレノール脂質などから選択される。いくつかの実施形態では、リン脂質は、リン酸基が結合したグリセロール、及び2つの脂肪酸で構成される。リン脂質に関する当該技術分野における他の用語としては、グリセロリン脂質、ホスホグリセリド、ジアシルグリセリドなどが挙げられる。リン酸基は、修飾されていない（すなわち、以下のR = Hの構造にある）か、又は限定されないが、コリン、エタノールアミン、若しくはセリンなどの単純な有機分子への結合によって修飾され得る（すなわち、以下のR ≠ Hの構造にある）。リン脂質は、炭化水素鎖について1つ以上に置換することによって更に修飾され得る。

【0223】

【化46】

10



【0224】

リン脂質

一態様では、本明細書に記載される医薬組成物は、リン脂質である界面活性剤を含むASDを含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、及び／又はリン脂質誘導体から選択される。いくつかの実施形態では、グリセロリン脂質としては、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジイノシトール、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本開示によるリン脂質誘導体としては、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジアラキドノイルホスファチジルコリン（DAPC）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（DPPE）、及びジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（DSPE）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）、ホスファチジイノシトール、ジパルミトイルホスファチジル酸（DPPA）、ジステアロイルホスファチジル酸（DSPA）など、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、リン脂質は、少なくとも40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、又は95重量%のホスファチジルコリンを含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、80%を超えるホスファチジルコリンを含む。

20

30

【0225】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、約25mg～約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、リン脂質は、約50mg～150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、リン脂質は、医薬組成物の総重量の2.5%～20%を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、医薬組成物の総重量の5%～17%を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、80%を超えるホスファチジルコリンを含む。

40

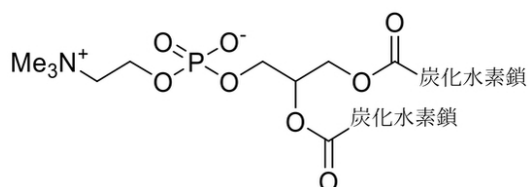
【0226】

いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは、コリン基（Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-）がリン酸基に結合している、リン脂質である。

【0227】

50

## 【化 4 7】



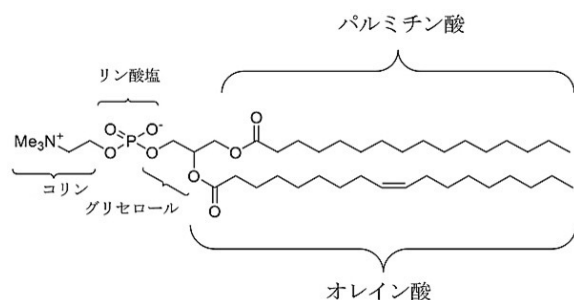
## 【 0 2 2 8】

## ホスファチジルコリン

いくつかの実施形態では、A S D は、ホスファチジルコリンを含む。ホスファチジルコリンの非限定的な例は、以下に示されるような 1-オレオイル-2-パルミトイル-ホスファチジルコリンである。

## 【 0 2 2 9】

## 【化 4 8】



## 【 0 2 3 0】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。レシチンの U S P 4 0 の定義は、「粗植物油源から分離された、トリグリセリド、脂肪酸、及び炭水化物などの様々な量の他の物質と併せて存在する、主にホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチリノシトール、及びホスファチジン酸からなるアセトン不溶性リン脂質の複合混合物」である。いくつかの実施形態では、レシチンは、リン脂質の混合物である。いくつかの実施形態では、レシチンは、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、及びホスファチジン酸を含む、リン脂質の混合物を含む。いくつかの実施形態では、レシチンは、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、及びホスファチジン酸を含む、リン脂質の混合物を含む。レシチンは、卵、大豆、牛乳、海洋資源、菜種、綿実、及びヒマワリを含むがこれらに限定されない、様々な供給源から単離することができる。いくつかの実施形態では、開示された非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物に使用されるレシチンは、卵黄から単離される。レシチンは、E 3 2 2 であり得る。レシチンは、卵レシチンであり得る。レシチンは、L S C 5 0 5 0 であり得る。レシチンは、L S C 6 0 4 0 であり得る。レシチンは、混合大豆ホスファチドであり得る。レシチンは、オボレシチンであり得る。レシチンは、P h o s a l 5 3 M C T であり得る。レシチンは、P r o K o t e L S C であり得る。レシチンは、大豆レシチンであり得る。レシチンは、大豆リン脂質であり得る。レシチンは、S t e r n p u r であり得る。レシチンは、植物レシチンであり得る。レシチンは、1, 2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンであり得る。いくつかの実施形態では、レシチンは、25%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、50%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、60%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、70%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、大豆の抽出物（例えば、C A S [ 8 0 3 0 - 7 6 - 0 ] ）由来である。いくつかの実施形態では、レシチンは、卵黄レシチン（例

えば、CAS [93685-90-6] ) を含む。

【0231】

いくつかの実施形態では、レシチンは、約10%～約95%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約15%～約80%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約20%～約75%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約25%～約70%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約30%～約65%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約35%～約60%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約40%～約55%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約10%、約15%、約20%、約21%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約69%、約70%、約75%、約85%、約90%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約69%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約21%のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約1%～約55%、約1%～約50%、約2%～約40%、約3%～約36%、約5%～約35%、約10%～約30%、約15%～約25%のホスファチジルエタノールアミンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約22%、約24%、約26%、約29%、約30%、約35%、約36%、約40%、約45%、約50%、又は約55%のホスファチジルエタノールアミンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約21%のホスファチジルコリン、約22%のホスファチジルエタノールアミン、及び約19%のホスファチジルイノシトールを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約69%のホスファチジルコリン及び約24%のホスファチジルエタノールアミンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、卵黄レシチンである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは、卵起源に由来する。いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは、大豆起源に由来するか、又は大豆起源である。

【0232】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質である。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ホスファチジルコリンである。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ホスファチジルコリンを含む混合物である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。いくつかの実施形態では、レシチンは、リン脂質の混合物である。いくつかの実施形態では、レシチンは、ホスファチジルコリンで構成される。いくつかの実施形態では、レシチンは、25%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、レシチンは、80%超のホスファチジルコリンを含有する。いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは、卵起源に由来する。いくつかの実施形態では、ホスファチジルコリンは、大豆起源に由来するか、又は大豆起源である。

【0233】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10%～約70%の重量パーセントで本明細書に記載されるASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10%～約60%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10%～約50%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約15%～約45%の重量パーセントでASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約20%～約40%の重量パーセントでASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約20%～約30%の重量パーセントでASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約30%～約40%の重量パーセントでASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10%～約15%、約10%～約20%、約10%～約25%、約10%～約30%、約10%～約35%、約10%～約40%、約10%～約45%、約

10%～約50%、約15%～約20%、約15%～約25%、約15%～約30%、約15%～約35%、約15%～約40%、約15%～約45%、約15%～約50%、約20%～約25%、約20%～約30%、約20%～約35%、約20%～約40%、約20%～約45%、約20%～約50%、約25%～約30%、約25%～約35%、約25%～約40%、約25%～約45%、約25%～約50%、約30%～約35%、約30%～約40%、約30%～約45%、約30%～約50%、約35%～約40%、約35%～約45%、約35%～約50%、約40%～約45%、約40%～約50%、約45%～約50%、約50%～約60%、又は約60%～約70%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、又は約70%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、少なくとも約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、又は約45%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、最大で約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、又は約50%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約20%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約25%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、40%の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGSである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。

10

20

#### 【0234】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約5mg～約5,000mgの量で本明細書に記載されるASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約50mg、約5mg～約80mg、約5mg～約100mg、約5mg～約150mg、約5mg～約200mg、約5mg～約300mg、約5mg～約500mg、約5mg～約5,000mg、約10mg～約20mg、約10mg～約30mg、約10mg～約50mg、約10mg～約80mg、約10mg～約100mg、約10mg～約150mg、約10mg～約200mg、約10mg～約300mg、約10mg～約500mg、約10mg～約5,000mg、約20mg～約30mg、約20mg～約50mg、約20mg～約80mg、約20mg～約100mg、約20mg～約150mg、約20mg～約200mg、約20mg～約300mg、約20mg～約500mg、約20mg～約5,000mg、約30mg～約50mg、約30mg～約80mg、約30mg～約100mg、約30mg～約150mg、約30mg～約200mg、約30mg～約300mg、約30mg～約500mg、約30mg～約5,000mg、約50mg～約80mg、約50mg～約100mg、約50mg～約150mg、約50mg～約200mg、約50mg～約300mg、約50mg～約500mg、約50mg～約5,000mg、約80mg～約100mg、約80mg～約150mg、約80mg～約200mg、約80mg～約300mg、約80mg～約500mg、約80mg～約5,000mg、約100mg～約150mg、約100mg～約200mg、約100mg～約300mg、約100mg～約500mg、約100mg～約5,000mg、約150mg～約200mg、約150mg～約300mg、約150mg～約500mg、約150mg～約5,000mg、約200mg～約300mg、約200mg～約500mg、約200mg～約5,000mg、約300mg～約5,000mg、又は約500mg～約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約50mg、約80mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約500mg、又は約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、少なくとも約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約50

30

40

50

mg、約80mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、又は約500mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、最大で約10mg、約20mg、約30mg、約50mg、約80mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約500mg、又は約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質であるか、又はリン脂質を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、レシチンであるか、又はレシチンを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGSである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS及びレシチンである。いくつかの実施形態では、ASDは、カプセル又は錠剤などの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、10mg～500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、20mg～300mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、30mg～100mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、40mg～80mgの量で医薬組成物中に存在する。

10

#### 【0235】

いくつかの実施形態では、TPGS、SLS、レシチン、又はそれらの組み合わせなどの界面活性剤は、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg、又は250mg以上の量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、レシチンは、約5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg、又は250mgの量で本明細書に開示される非晶質固体分散体中又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、ビタミンEなどの抗酸化剤を含む。

20

30

40

#### 【0236】

いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約2:1～約1:10である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1:0.5～約1:6である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1:0.8～約1:5である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1:0.8～約1:3である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1:1～約1:3である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1:0.8～約1:2.8である。いくつかの実施形態で

50

は、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：0.8～約1：2.5である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：2.5である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：2である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：1.5である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：4である。いくつかの実施形態では、PROTAC対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：3.5である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGSである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

#### 【0237】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、本明細書に記載される医薬組成物の総重量の0.1%～60%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、本明細書に記載される医薬組成物の総重量の0.1%～50%を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非晶質固体分散体である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の1%～40%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の1%～30%を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の5%～20%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の10%～17%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約15%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約16%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約17%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約15～30%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約10～35%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、組成物の総重量の約20～40%を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、0.75を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.0を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.1を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.2を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.3を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.4を超える。いくつかの実施形態では、親水性ポリマー対界面活性剤（例えば、レシチン又はTPGS）の重量比は、1.5を超える。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤又はポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びレシチンを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びレシチンを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、イオン性親水性ポリマー、及びレシチンを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-594

20

30

40

50

8、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

【0238】

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤（例えば、ビタミンE）を含む。

【0239】

親水性ポリマー

一態様では、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に吸着剤を含む、ASDを含む医薬組成物が本明細書に記載される。親水性ポリマーは、非晶質状態でASD中に存在し得る。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1のPROTAC又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

【0240】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、親水性ポリマーを含むASDを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（ポビドン若しくはPVP）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、オリゴ糖、多糖類、HEC、HPC、PEO、HP-β-CD、PEG、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリメタクリレート（例えば、Eudragitという商品名で販売されている）、HPMC、PVP、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー又はKollidon VA64（VA64）、PVA、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、HPMCP、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、並びにポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）又はポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール（PCL-PVAc-PEG、Soluplus（登録商標）とも称される）のうちの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態では、PVPは、PVP K30を含む。いくつかの実施形態では、HMPcは、HPMC E5及びHMPc E50を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、非イオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、イオン性ポリマー、例えば、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、コポビドンを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポビドンを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含む。いくつかの実施形態では、HPMCASは

、HPMCAS-LFである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー又はKollidon VA64 (VA64)を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCAS-LSなどのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、Eudragitなどのポリメタクリレートである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒプロメロースフタレート (HPMCP) である。

#### 【0241】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、非イオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、イオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、カチオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、アニオン性ポリマーである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルアルコール (PVA)、オリゴ糖、多糖類、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC若しくはヒプロメロース)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、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アセテートサクシネート (HPMCAS)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール (PCL-PVAc-PEG、Soluplus (登録商標) とも称される)、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP-β-CD)、あるいはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、HPMC、PVP、HP-β-CD、又はPVAである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、腸溶性ポリマーである。いくつかの実施形態では、腸溶性ポリマーは、メタクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、又はセルロースアセテートフタレートを含む。いくつかの実施形態では、腸溶性ポリマーは、低pHでイオン化されていないままであり、不溶性のままである。いくつかの実施形態では、腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート (例えば、Eudragit)、ヒプロメロースフタレート (HPMCP)、HPMCAS、又はSoluplusを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、アンモニオメタクリレートコポリマー (A型)、アンモニオメタクリレートコポリマー (B型)、塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー (1:1)、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー (1:1)、分散体30%、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー (1:1)、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー (1:2)、ポリアクリレート分散体 (30%)、ポリ (メタクリル酸ブチル、(2-ジメチルアミノエチル) メタクリレート、メタクリル酸メチル) 1:2:1、ポリ (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル) 2:1、ポリ (メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1:1、ポリ (メタクリル酸、アクリル酸エチル) 1:1、ポリ (メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1:2、ポリ (アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸) 7:3:1、ポリ (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1:2:0.2、又はポリ (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1:2:0.1を含む。いくつかの場合において、腸溶性ポリマーは、セルロースフタレートヒドロキシプロピルメチルエーテル、HPMCP、ヒドロキシプロピルメチルセルロースベンゼン-1,2-ジカルボキシレート、2-ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒプロメロシフタラス (hypromellose phthalas)、Mantrocel HP-55、又はメチルヒドロキシプロピルセルロースフタレートを含む。

#### 【0242】

いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約5%~約90%の重量パーセントで本

明細書に記載される A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 5 % ~ 約 7 0 % の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 1 5 % ~ 約 5 0 % の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 2 0 % ~ 約 3 0 % の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 2 5 % ~ 約 4 0 % の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約 5 % ~ 約 1 0 % 、約 5 % ~ 約 2 0 % 、約 5 % ~ 約 3 0 % 、約 5 % ~ 約 4 0 % 、約 5 % ~ 約 5 0 % 、約 5 % ~ 約 6 0 % 、約 5 % ~ 約 7 0 % 、約 5 % ~ 約 8 0 % 、約 5 % ~ 約 9 0 % 、約 1 0 % ~ 約 2 0 % 、約 1 0 % ~ 約 3 0 % 、約 1 0 % ~ 約 4 0 % 、約 1 0 % ~ 約 5 0 % 、約 1 0 % ~ 約 6 0 % 、約 1 0 % ~ 約 7 0 % 、約 1 0 % ~ 約 8 0 % 、約 1 0 % ~ 約 9 0 % 、約 2 0 % ~ 約 3 0 % 、約 2 0 % ~ 約 4 0 % 、約 2 0 % ~ 約 5 0 % 、約 2 0 % ~ 約 6 0 % 、約 2 0 % ~ 約 7 0 % 、約 2 0 % ~ 約 8 0 % 、約 2 0 % ~ 約 9 0 % 、約 3 0 % ~ 約 4 0 % 、約 3 0 % ~ 約 5 0 % 、約 3 0 % ~ 約 6 0 % 、約 3 0 % ~ 約 7 0 % 、約 3 0 % ~ 約 8 0 % 、約 3 0 % ~ 約 9 0 % 、約 4 0 % ~ 約 5 0 % 、約 4 0 % ~ 約 6 0 % 、約 4 0 % ~ 約 7 0 % 、約 4 0 % ~ 約 8 0 % 、約 4 0 % ~ 約 9 0 % 、約 5 0 % ~ 約 6 0 % 、約 5 0 % ~ 約 7 0 % 、約 5 0 % ~ 約 8 0 % 、約 5 0 % ~ 約 9 0 % 、約 6 0 % ~ 約 7 0 % 、約 6 0 % ~ 約 8 0 % 、約 6 0 % ~ 約 9 0 % 、約 7 0 % ~ 約 8 0 % 、約 7 0 % ~ 約 9 0 % 、又は約 8 0 % ~ 約 9 0 % の重量パーセントで非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン ( P V P ) 又はヒドロキシプロピルメチルセルロース H M P C である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン V A 6 4 である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート ( H P M C A S ) を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、H P M C P を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレート (例えば、E u d r a g i t ) を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、A S D は、2 つ以上の親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の親水性ポリマーは、コポビドン、H P M C A S 、及び H P M C から選択される。

10

20

30

40

50

#### 【 0 2 4 3 】

いくつかの実施形態では、P R O T A C 又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、P V A 、オリゴ糖、多糖類、P V P 、H P M C 、H E C 、H P C 、P E O 、H P -  $\beta$  - C D 、H P M C A S 、P E G 、H P M C P 、E u d r a g i t 、及び S o l u p l u s 、又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、非イオン性である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルアルコール ( P V A ) 、オリゴ糖、多糖類、ポリビニルピロリドン ( P V P ) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C 若しくはヒプロメロース ) 、ヒドロキシエチルセルロース ( H E C ) 、ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) 、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン ( H P -  $\beta$  - C D ) 、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート ( H P M C A S ) 、ポリエチレングリコール ( P E G ) 、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー ( P V A c - P V C a p - P E G ) 、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコール ( P C L - P V A c - P E G ) 、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、H P M C 、P V P 、H P -  $\beta$  - C D 、P V A 、H P M C A S 、又は P C L - P V A c - P E G である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、固形物に基づいて約 5 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、P R O T A C 又はその薬学的に許容される塩対親水性ポリマーの重量比は、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 1 1 0 である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 4 7 1 である。

## 【0244】

いくつかの実施形態では、ASDは、カプセル又は錠剤などの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg～約6,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg～約500mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約20mg～約300mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約25mg～約100mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約30mg～約80mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg～約50mg、約10mg～約100mg、約10mg～約150mg、約10mg～約200mg、約10mg～約300mg、約10mg～約500mg、約10mg～約800mg、約10mg～約1,000mg、約10mg～約2,000mg、約10mg～約4,000mg、約10mg～約6,000mg、約50mg～約100mg、約50mg～約150mg、約50mg～約200mg、約50mg～約300mg、約50mg～約500mg、約50mg～約800mg、約50mg～約1,000mg、約50mg～約2,000mg、約50mg～約4,000mg、約50mg～約6,000mg、約100mg～約150mg、約100mg～約200mg、約100mg～約300mg、約100mg～約500mg、約100mg～約800mg、約100mg～約1,000mg、約100mg～約2,000mg、約100mg～約4,000mg、約100mg～約6,000mg、約150mg～約200mg、約150mg～約300mg、約150mg～約500mg、約150mg～約800mg、約150mg～約1,000mg、約150mg～約2,000mg、約150mg～約4,000mg、約150mg～約6,000mg、約200mg～約300mg、約200mg～約500mg、約200mg～約800mg、約200mg～約1,000mg、約200mg～約2,000mg、約200mg～約4,000mg、約200mg～約6,000mg、約300mg～約500mg、約300mg～約800mg、約300mg～約1,000mg、約300mg～約2,000mg、約300mg～約4,000mg、約300mg～約6,000mg、約500mg～約800mg、約500mg～約1,000mg、約500mg～約2,000mg、約500mg～約4,000mg、約800mg～約1,000mg、約800mg～約2,000mg、約800mg～約4,000mg、約800mg～約6,000mg、約1,000mg～約2,000mg、約1,000mg～約4,000mg、約1,000mg～約6,000mg、約2,000mg～約4,000mg、約2,000mg～約6,000mg、又は約4,000mg～約6,000mgの量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、約10mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約500mg、約800mg、約1,000mg、約2,000mg、約4,000mg、又は約6,000mgの量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、少なくとも約10mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約500mg、約800mg、約1,000mg、約2,000mg、又は約4,000mgの量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、最大で約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約500mg、約800mg、約1,000mg、約2,000mg、約4,000mg、又は約6,000mgの量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロースHPMCである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンK30である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（VA64など）である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCPを含む。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンHPMCである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンHPMC E5である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンHPMC E50である。

#### 【0245】

いくつかの実施形態では、約1mg～約500mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約10mg～約400mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約25mg～約200mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約50mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約125mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約100mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約100mg～約125mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロースHPMCである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、VA64などのポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCPを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、2つ以上の親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の親水性ポリマーは、コポビドン、HPMCAS、及びHPMCから選択される。

#### 【0246】

いくつかの実施形態では、約50mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約55mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約60mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約65mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約70mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約80mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約85mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約90mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約95mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約100mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約105mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約110mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約115mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約120mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約125mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約130mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約135mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約140mg～約150mgの親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約145mg

g ～約 150 mg の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース HMP C である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース HMP C である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン VA 64 である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCP を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragit を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、ASD は、2 つ以上の親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の親水性ポリマーは、コポビドン、HPMCAS、及び HPMC から選択される。

10

20

30

40

50

#### 【0247】

いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 5 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 10 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 15 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 20 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 25 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 30 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 40 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、組成物の総重量の約 50 % を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース HMP C である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン VA 64 である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCP を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragit を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、ASD は、2 つ以上の親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の親水性ポリマーは、コポビドン、HPMCAS、及び HPMC から選択される。

#### 【0248】

いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 99 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 80 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 60 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 40 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 20 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 10 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 0.1 重量% ～約 1 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 20 重量% ～約 99 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 20 重量% ～約 80 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 20 重量% ～約 60 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 20 重量% ～約 40 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 30 重量% ～約 99 重量% の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 30 重量

%～約 80 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 30 重量%～約 60 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 30 重量%～約 40 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 40 重量%～約 99 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 40 重量%～約 80 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 40 重量%～約 60 重量%の親水性ポリマーを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される非晶質固体分散体である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される医薬組成物である。

10

#### 【0249】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 1%～約 90%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 1%～約 80%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 10%～約 60%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 20%～約 50%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 20%～約 40%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約 1%、約 10%、約 20%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 80%、又は約 90%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、少なくとも約 1%、約 10%、約 20%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、又は約 80%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、最大で約 10%、約 20%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 80%、又は約 90%の重量パーセントで親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン (PVP) 又はヒドロキシプロピルメチルセルロース HPMC である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、VA64 などのポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCP を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragit を含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、ASD は、2 つ以上の親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の親水性ポリマーは、コポビドン、HPMCAS、及び HPMC から選択される。

20

30

#### 【0250】

酸

いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、加えて、無機酸又は有機酸を含む。無機酸又は有機酸は、非晶質状態で ASD 中に存在し得る。いくつかの実施形態では、有機酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、及び p-トルエンスルホン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、無機酸は、塩酸、硫酸、及びリン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PROTAC は、表 1 の PROTAC 又はその薬学的に許容される塩である。

40

#### 【0251】

一態様では、API 及び 1 つ以上の酸を含む非晶質固体分散体が本明細書に記載される。また、API 及び 1 つ以上の酸を含む医薬組成物も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、API、1 つ以上の酸、及び親水性高分子量材料を

50

含む。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも部分的にプロトン化される。いくつかの実施形態では、APIは、PROTAC（例えば、表1のPROTAC又はその薬学的に許容される塩）である。

#### 【0252】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、1つ以上の有機酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酪酸、炭酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、フッ素化酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、脂肪族スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、メタンジスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、イセチオン酸、2-メルカプト-1-エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ブタンスルホン酸）、芳香族スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、トリルスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸）、及び尿酸のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、メタンスルホン酸、酒石酸、又はその両方を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、メタンスルホン酸及び酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、酢酸を除外する。

10

#### 【0253】

いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約1重量%～約60重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約5重量%～約50重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約10重量%～約40重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約15重量%～約30重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約15重量%～約25重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約20重量%～約30重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、約1重量%～約5重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約15重量%、約1重量%～約20重量%、約1重量%～約25重量%、約1重量%～約30重量%、約1重量%～約35重量%、約1重量%～約40重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約60重量%、約5重量%～約10重量%、約5重量%～約15重量%、約5重量%～約20重量%、約5重量%～約25重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約35重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約50重量%、約5重量%～約60重量%、約10重量%～約15重量%、約10重量%～約20重量%、約10重量%～約25重量%、約10重量%～約30重量%、約10重量%～約35重量%、約10重量%～約40重量%、約10重量%～約50重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約20重量%、約15重量%～約25重量%、約15重量%～約30重量%、約15重量%～約35重量%、約15重量%～約40重量%、約15重量%～約50重量%、約15重量%～約60重量%、約20重量%～約25重量%、約20重量%～約30重量%、約20重量%～約35重量%、約20重量%～約40重量%、約20重量%～約50重量%、約20重量%～約60重量%、約25重量%～約30重量%、約25重量%～約35重量%、約25重量%～約40重量%、約25重量%～約50重量%、約25重量%～約60重量%、約30重量%～約35重量%、約30重量%～約40重量%、約30重量%～約50重量%、約30重量%～約60重量%、約35重量%～約40重量%、約35重量%～約50重量%、約35重量%～約60重量%、約40重量%～約50重量%、約40重量%～約60重量%、又は約50重量%～約60重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、又は約60重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、少なくとも約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%

20

30

40

50

、又は約 50 重量%で ASD 中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、最大で約 5 重量%、約 10 重量%、約 15 重量%、約 20 重量%、約 25 重量%、約 30 重量%、約 35 重量%、約 40 重量%、約 50 重量%、又は約 60 重量%で ASD 中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸又は無機酸は、医薬組成物中に存在し、ASD 中に存在しない。いくつかの実施形態では、有機酸は、リンゴ酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、コハク酸である。

【0254】

いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約 0.1 重量%～約 99 重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約 1 重量%～約 80 重量%、約 1 重量%～約 60 重量%、約 1 重量%～約 50 重量%、約 1 重量%～約 25 重量%、約 1 重量%～約 10 重量%、約 1 重量%～約 5 重量%、約 10 重量%～約 80 重量%、約 10 重量%～約 60 重量%、約 10 重量%～約 50 重量%、約 20 重量%～約 80 重量%、約 20 重量%～約 60 重量%、約 20 重量%～約 50 重量%、約 30 重量%～約 80 重量%、約 30 重量%～約 60 重量%、約 30 重量%～約 50 重量%、又は約 30 重量%～約 40 重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、全組成物の約 25 重量%、約 26 重量%、約 27 重量%、約 28 重量%、約 29 重量%、約 30 重量%、約 31 重量%、約 32 重量%、約 33 重量%、約 34 重量%、約 35 重量%、約 36 重量%、約 37 重量%、約 38 重量%、約 39 重量%、約 40 重量%、約 41 重量%、約 42 重量%、約 43 重量%、約 44 重量%、又は約 45 重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、メタンスルホン酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、約 5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、又は 350 mg を含むがこれらに限定されない、約 1.0 mg～約 1000 mg の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、1 mg～500 mg の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、約 10 mg～約 400 mg、20 mg～約 300 mg、約 25 mg～約 200 mg、約 50 mg～約 150 mg、約 75 mg～約 125 mg、約 75 mg～約 100 mg、約 100 mg～約 125 mg、約 1 mg～約 200 mg、又は約 50 mg～約 200 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、25 mg～250 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、150 mg～250 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、150 mg～200 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、50 mg～200 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、カプセル又は錠剤などの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、有機酸は、1 mg～500 mg の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、10 mg～300 mg の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、30 mg～100 mg の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、有機酸は、30 mg～80 mg の量で医薬組成物中に存

10

20

30

40

50

在する。

【0255】

いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、0.5:1超、1:1超、1.5:1超、2:1超、2.5:1超、又は3:1超のAPIに対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、約0.5:1～約1:1、約0.5:1～約1.5:1、約0.5:1～約2:1、約0.5:1～約2.5:1、約0.5:1～約3:1、約1:1～約1.5:1、約1:1～約2:1、約1:1～約2.5:1、約1:1～約3:1、約1.5:1～約2:1、約1.5:1～約2.5:1、約1.5:1～約3:1、約2:1～約2.5:1、約2:1～約3:1、又は約2.5:1～約3:1のAPIに対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の有機酸は、酒石酸及びメタンスルホン酸を含む。

10

【0256】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、API、1つ以上の酸、及び親水性高分子量材料を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の酸は、第1の酸及び第2の酸を含む。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約0.1:1～約10:1、約0.5:1～約5:1、約0.5:1～約3:1、約0.5:1～約1:1、約0.5:1～約1.5:1、約0.5:1～約2:1、約0.5:1～約2.5:1、約0.5:1～約3:1、約1:1～約1.5:1、約1:1～約2:1、約1:1～約2.5:1、約1:1～約3:1、約1.5:1～約2:1、約1.5:1～約2.5:1、約1.5:1～約3:1、約2:1～約2.5:1、約2:1～約3:1、又は約2.5:1～約3:1である。いくつかの実施形態では、第2の酸のAPI対モル比は、約0.1:1～約10:1、約1:1～約8:1、約2:1～約7:1、約4:1～約7:1、約0.5:1～約3:1、約0.5:1～約1:1、約0.5:1～約1.5:1、約0.5:1～約2:1、約0.5:1～約2.5:1、約0.5:1～約3:1、約1:1～約1.5:1、約1:1～約2:1、約1:1～約2.5:1、約1:1～約3:1、約1.5:1～約2:1、約1.5:1～約2.5:1、約1.5:1～約3:1、約2:1～約2.5:1、約2:1～約3:1、又は約2.5:1～約3:1のAPIに対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの質量比は、約0.1:1～約10:1、約0.2:1～約5:1、約0.5:1～約3:1、約0.2:1～約1.2:1、約0.4:1～約1:1、約0.5:1～約1:1、約0.5:1～約1.5:1、約0.5:1～約2:1、約0.5:1～約2.5:1、約0.5:1～約3:1、約1:1～約1.5:1、約1:1～約2:1、約1:1～約2.5:1、約1:1～約3:1、約1.5:1～約2:1、約1.5:1～約2.5:1、約1.5:1～約3:1、約2:1～約2.5:1、約2:1～約3:1、又は約2.5:1～約3:1のAPIに対するモル比で存在する。いくつかの実施形態では、第1の酸対APIのモル比は、約0.1:1～1.5:1である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、無機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、有機酸である。

20

30

【0257】

いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの質量比は、約0.05:1～約20:1、約0.5:1～約10:1、約0.5:1～約1:1、約0.5:1～約1.5:1、約0.5:1～約2:1、約0.5:1～約2.5:1、約0.5:1～約3:1、約1:1～約1.5:1、約1:1～約2:1、約1:1～約2.5:1、約1:1～約3:1、約1.5:1～約2:1、約1.5:1～約2.5:1、約1.5:1～約3:1、約2:1～約2.5:1、約2:1～約3:1、又は約2.5:1～約3:1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対APIの質量比は、約0.5:1～約10:1である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、無機酸である。いくつかの実施形態では、第1の酸は、有機酸である。

40

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、1つ以上の無機酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、塩酸、

50

臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、及びリン酸のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、塩酸を含む。いくつかの実施形態では、無機酸は、完全にイオン化される。いくつかの実施形態では、無機酸は、部分的にイオン化される。いくつかの実施形態では、部分イオン化は、無機酸の1%以上がイオン化される平衡状態を指す。

#### 【0259】

いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%～約99重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%～約80重量%、1重量%～約80重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約50重量%、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約20重量%～約80重量%、約20重量%～約60重量%、約20重量%～約50重量%、約30重量%～約80重量%、約30重量%～約60重量%、約30重量%～約50重量%、又は約30重量%～約40重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、全組成物の約0.1重量%、約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、又は約45重量%の量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、塩酸を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、約1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、又は350mgを含むがこれらに限定されない、約1.0mg～約1000mgの量で非晶質固体分散体中及び／又は医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の無機酸は、約0.1mg～約100mg、約1mg～約50mg、約2mg～約20mg、約5mg～約15mg、約7mg～約25mg、約7mg～約20mg、又は約10mg～約18mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体及び／又は医薬組成物は、カプセル又は錠剤などの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、無機酸は、1mg～500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、無機酸は、10mg～300mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、無機酸は、30mg～100mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、無機酸は、30mg～80mgの量で医薬組成物中に存在する。

#### 【0260】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体は、第1の酸及び第2の酸を含む。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約0.05：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約0.5：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約1：1～約4：1である。いくつかの実施形態では、第2の酸対第1の酸のモル比は、約2：1である。いくつかの実施形態では、API対第1の酸のモル比は、約0.1：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、API対第1の酸のモル比は、約0.2：1～約5：1、又は約0.5：1～約2：1である。いくつかの実施形態では、AP

I 対第 1 の酸のモル比は、約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、A P I 対第 2 の酸のモル比は、約 0 . 0 5 : 1 ~ 約 2 0 : 1 である。いくつかの実施形態では、A P I 対第 2 の酸のモル比は、約 0 . 1 : 1 ~ 約 5 : 1、又は約 0 . 2 : 1 ~ 約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、A P I 対第 2 の酸のモル比は、約 0 . 5 : 1 である。

#### 【 0 2 6 1 】

##### 吸着剤

一態様では、本明細書に開示される医薬組成物は、P R O T A C、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に吸着剤を含む、A S D を含む。吸着剤は、非晶質状態で A S D 中に存在し得る。いくつかの実施形態では、吸着剤は、非晶質状態で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、非晶質状態で A S D 中に存在せず、非晶質組成物は、吸着剤上に吸着される。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、表 1 の P R O T A C 又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、A S D は、任意選択的に吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、A S D は、任意選択的に 1 つ以上の吸着剤を含む。

10

#### 【 0 2 6 2 】

多くの吸着剤は、固体、多孔質、又は超多孔質の吸着材料である。吸着剤は、その構造内に多数のマイクロ孔又はナノ孔を有し、例えば、 $500\text{ m}^2/\text{g}$  を超える非常に広い表面積を有する。例示的な吸着剤としては、限定されないが、二酸化ケイ素、活性炭、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、珪藻土、微結晶性セルロース (M C C)、ケイ化微結晶性セルロース (S M C C)、タルク、架橋ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンカルボキシメチルナトリウム、並びにソルビトール、マンニトール、ラクトース、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの糖類又は糖アルコールが挙げられる。いくつかの実施形態では、吸着剤は、二酸化ケイ素である。

20

#### 【 0 2 6 3 】

いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素などの吸着剤は、約 1 重量% ~ 約 7 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 1 重量% ~ 約 5 重量%、約 1 重量% ~ 約 1 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 2 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 3 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 1 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 1 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 2 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 3 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 5 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 2 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 3 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 2 0 重量% ~ 約 3 0 重量%、約 2 0 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 2 0 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 2 0 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 2 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 3 0 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 3 0 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 3 0 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 3 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 4 0 重量% ~ 約 5 0 重量%、約 4 0 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 4 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、約 5 0 重量% ~ 約 6 0 重量%、約 5 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、又は約 6 0 重量% ~ 約 7 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 5 重量% ~ 約 4 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 1 0 重量% ~ 約 3 5 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 1 5 重量% ~ 約 3 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約 1 重量%、約 5 重量%、約 1 0 重量%、約 2 0 重量%、約 3 0 重量%、約 4 0 重量%、約 5 0 重量%、約 6 0 重量%、又は約 7 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、少なくとも約 1 重量%、約 5 重量%、約 1 0 重量%、約 2 0 重量%、約 3 0 重量%、約 4 0 重量%、約 5 0 重量%、又は約 6 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、最大で約 5 重量%、約 1 0 重量%、約 2 0 重量%、約 3 0 重量%、約 4 0 重量%、約 5 0 重量%、約 6 0 重量%、又は約 7 0 重量% で A S D 中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、S i O <sub>2</sub> である。

30

40

#### 【 0 2 6 4 】

50

いくつかの実施形態では、吸着剤は、約1mg～約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約1mg～約5mg、約1mg～約10mg、約1mg～約20mg、約1mg～約30mg、約1mg～約50mg、約1mg～約100mg、約1mg～約200mg、約1mg～約500mg、約1mg～約1,000mg、約1mg～約3,000mg、約1mg～約5,000mg、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約50mg、約5mg～約100mg、約5mg～約200mg、約5mg～約500mg、約5mg～約1,000mg、約5mg～約3,000mg、約5mg～約5,000mg、約10mg～約20mg、約10mg～約30mg、約10mg～約50mg、約10mg～約100mg、約10mg～約200mg、約10mg～約500mg、約10mg～約1,000mg、約10mg～約3,000mg、約10mg～約5,000mg、約20mg～約30mg、約20mg～約50mg、約20mg～約100mg、約20mg～約200mg、約20mg～約500mg、約20mg～約1,000mg、約20mg～約3,000mg、約20mg～約5,000mg、約30mg～約50mg、約30mg～約100mg、約30mg～約200mg、約30mg～約500mg、約30mg～約1,000mg、約30mg～約3,000mg、約30mg～約5,000mg、約50mg～約100mg、約50mg～約200mg、約50mg～約500mg、約50mg～約1,000mg、約50mg～約3,000mg、約50mg～約5,000mg、約100mg～約200mg、約100mg～約500mg、約100mg～約1,000mg、約100mg～約3,000mg、約100mg～約5,000mg、約200mg～約500mg、約200mg～約1,000mg、約200mg～約3,000mg、約200mg～約5,000mg、約500mg～約1,000mg、約500mg～約3,000mg、約500mg～約5,000mg、約1,000mg～約3,000mg、約1,000mg～約5,000mg、又は約3,000mg～約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約50mg、約100mg、約200mg、約500mg、約1,000mg、約3,000mg、又は約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、少なくとも約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約50mg、約100mg、約200mg、約500mg、約1,000mg、又は約3,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、最大で約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約50mg、約100mg、約200mg、約500mg、約1,000mg、約3,000mg、又は約5,000mgの量でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、ASDは、カプセル又は錠剤などの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、1mg～500mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、10mg～300mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、30mg～100mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、吸着剤は、30mg～80mgの量で医薬組成物中に存在する。

【0265】

いくつかの実施形態では、吸着剤は、ASD中に存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸着剤粉末は、1～1000nmのD50値を有する。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約0.01～1000nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約0.01nm～約1,000nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、少なくとも約0.01nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、最大で約1,000nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約1nm～約500nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、少なくとも約1nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、最大で約500nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約1nm～約300nm、約1nm～約700nm、約1nm～約100nm、約1nm～約130nm、約1nm～約170nm、約1nm～約200nm、約1nm～約230

nm、約1nm～約270nm、約1nm～約30nm、約1nm～約400nm、約1nm～約500nm、約10nm～約130nm、約10nm～約170nm、約100nm～約200nm、約100nm～約230nm、約100nm～約270nm、約100nm～約300nm、約100nm～約400nm、約100nm～約500nm、約200nm～約270nm、約200nm～約300nm、約200nm～約400nm、約200nm～約500nm、約300nm～約400nm、約300nm～約500nm、又は約400nm～約500nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約1nm～約100nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、少なくとも約1nmである。いくつかの実施形態では、吸着剤のD50値は、約0.1、1、30、50、70、100、130、170、200、230、250、270、300、330、350、370、400、430、450、470、500、600、700、800、900、又は1000nm以下である。いくつかの実施形態では、吸着剤は、1～1000nmの平均直径を有する二酸化ケイ素粉末である。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素のD50値は、約0.01～1000nmである。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素のD50値は、約0.01nm～約1,000nmである。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素のD50値は、約1nm～約100nmである。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素のD50値は、少なくとも約1nmである。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素のD50値は、約0.1、1、30、50、70、100、130、170、200、230、250、270、300、330、350、370、400、430、450、470、500、600、700、800、900、又は1000nm以下である。

10

20

#### 【0266】

いくつかの実施形態では、ASDは、吸着剤を含み、吸着剤は、二酸化ケイ素である。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、顆粒化され、余分な顆粒状の添加剤を有する医薬組成物に組み込まれる。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、余分な顆粒状の添加剤として非晶質固体分散体の外側に存在する。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中に存在するとともに、余分な顆粒状の添加剤である。

#### 【0267】

#### PROTAC 医薬組成物

本明細書では、APIを含む医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、APIは、少なくとも10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、又は200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、APIは、約10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、又は200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、APIは、1000mg、750mg、500mg、400mg、300mg、250mg、225mg、200mg、175mg、150mg、125mg、100mg、90mg、80mg、75mg、60mg、55mg、又は50mg以下の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、APIは、ARV-471である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む、非

30

40

50

晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

#### 【0268】

本明細書では、PROTAC、例えば、表1のPROTAC化合物を含む、医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤又はカプセルなどの単位剤形で製剤化される。いくつかの実施形態では、PROTACは、10mg～1000mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、20mg～500mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、20mg～400mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、30mg～300mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、20mg～300mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、25mg～250mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、30mg～200mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、約50mg、約100mg、又は約150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、50mg、100mg、又は150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、50mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、60mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、100mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、150mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

10

20

30

#### 【0269】

いくつかの実施形態では、約1.0mg～約1000mgの用量で存在するPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

40

#### 【0270】

いくつかの実施形態では、約1.0mg～約1000mgの用量で存在する約ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む、非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化

50

剤を含む。

【0271】

いくつかの実施形態では、約1mg～約500mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約10mg～約400mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約25mg～約200mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約50mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約125mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約100mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約100mg～約125mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

10

20

【0272】

いくつかの実施形態では、約50mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約55mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約60mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約65mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約70mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約75mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約80mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約85mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約90mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約95mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約100mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約105mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約110mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約115mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約120mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約125mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約130mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約135mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約140mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約145mg～約150mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約1mg～約50mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約5mg～約40mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約10mg～約30mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約5mg～約25mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約25mg～約50mgのPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約20mg～約40mg

30

40

50

g の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 10 mg ~ 約 25 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 5 mg ~ 約 20 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 1 mg ~ 約 10 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 1 mg ~ 約 20 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 110 若しくは A R V - 471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、2.0 以上の  $\log P$  を有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、P R O T A C、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

10

【0273】

いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 145 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 140 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 135 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 130 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 125 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 120 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 115 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 110 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 105 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 100 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 95 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 90 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 85 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 80 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 75 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 70 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 65 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 60 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 50 mg ~ 約 55 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 25 mg ~ 約 50 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 40 mg ~ 約 80 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 75 mg ~ 約 125 mg の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 25 mg ~ 約 200 mg の量の P R O T A C を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 110 又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、A R V - 110 である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、P R O T A C は、2.0 以上の  $\log P$  を有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、P R O T A C、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有

20

30

40

50

機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

【0274】

いくつかの実施形態では、PROTACは、組成物の総重量の約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、又は50%を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110若しくはARV-471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約99重量%のPROTAC、又はその間の任意の数及び範囲を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約80重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約60重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約40重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約20重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約10重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約0.1重量%～約1重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約20重量%～約99重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約20重量%～約80重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約20重量%～約60重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約20重量%～約40重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約30重量%～約99重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約30重量%～約80重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約30重量%～約60重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約30重量%～約40重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約40重量%～約99重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約40重量%～約80重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約40重量%～約60重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約5重量%～約70重量%のPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約5%～約35%の重量パーセントでPROTACを含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約5%～約10%、約5%～約15%、約5%～約18%、約5%～約19%、約5%～約20%、約5%～約21%、約5%～約22%、約5%～約24%、約5%～約25%、約5%～約30%、約5%～約35%、約10%～約15%、約10%～約18%、約10%～約19%、約10%～約20%、約10%～約21%、約10%～約22%、約10%～約24%、約10%～約25%、約10%～約30%、約10%～約35%、約15%～約18%、約15%～約19%、約15%～約20%、約15%～約21%、約15%～約22%、約15%～約24%、約15%～約25%、約15%～約30%、約15%～約35%、約18%～約19%、約18%～約20%、約18%～約21%、約18%～約22%、約18%～約24%、約18%～約25%、約18%～約30%、約18%～約35%、約19%～約20%、約19%～約21%、約19%～約22%、約19%～約24%、約19%～約25%、約19%～約30%、約19%～約35%、約20%～

20

30

40

50

約 21%、約 20%～約 22%、約 20%～約 24%、約 20%～約 25%、約 20%～約 30%、約 20%～約 35%、約 21%～約 22%、約 21%～約 24%、約 21%～約 25%、約 21%～約 30%、約 21%～約 35%、約 22%～約 24%、約 22%～約 25%、約 22%～約 30%、約 22%～約 35%、約 24%～約 25%、約 24%～約 30%、約 24%～約 35%、約 25%～約 30%、約 25%～約 35%、又は約 30%～約 35%の重量パーセントで PROTAC を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、約 5%、約 10%、約 15%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 24%、約 25%、約 30%、又は約 35%の重量パーセントで PROTAC を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも約 5%、約 10%、約 15%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 24%、約 25%、又は約 30%の重量パーセントで PROTAC を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、最大で約 10%、約 15%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 24%、約 25%、約 30%、又は約 35%の重量パーセントで PROTAC を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、PROTAC は、ARV-110 若しくは ARV-471、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、表 1 に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC は、2.0 以上の log P を有する。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の吸着剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体は、加えて、1 つ以上の他の添加剤を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、有機酸及び無機酸を含む。いくつかの実施形態では、他の添加剤は、抗酸化剤を含む。

10

20

#### 【0276】

一態様では、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、i) 表 1 に列挙される PROTAC 又はその薬学的に許容される塩と、ii) 1 つ以上の界面活性剤と、iii) 親水性ポリマーと、iv) 任意選択的に酸と、を含む、ASD と、を含む、医薬組成物が本明細書に開示される。

#### 【0277】

いくつかの実施形態では、ASD は、i) 表 1 に列挙される PROTAC 又はその薬学的に許容される塩と、ii) 1 つ以上の界面活性剤であって、1 つ以上の界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、1 つ以上の界面活性剤と、iii) 親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン (HP- $\beta$ -CD)、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、iv) 酸と、を含む。

30

40

#### 【0278】

いくつかの実施形態では、ASD は、i) ASD の約 5 重量%～約 50 重量%の量の表 1 に列挙される PROTAC 又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASD の約 1 重量%～約 50 重量%の量の 1 つ以上の界面活性剤であって、1 つ以上の界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート (TPGS)、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG)、又はそれらの組み合わせを含む、1 つ以上の界面活性剤と、iii) ASD の約 5 重量%～約 70 重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、

50

ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン（HP-β-CD）、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、i v) ASDの約1重量%～約50重量%の量の酸と、を含む。

【0279】

いくつかの実施形態では、ASDは、i) ASDの約5重量%～約50重量%の量のARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、KT-413、又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASDの約1重量%～約60重量%の量の1つ以上の界面活性剤であって、1つ以上の界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS）、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、又はそれらの組み合わせを含む、1つ以上の界面活性剤と、iii) ASDの約5重量%～約70重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCAS、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン（HP-β-CD）、又はそれらの組み合わせを含む、親水性ポリマーと、i v) ASDの約1重量%～約50重量%の量の酸と、を含む。

10

20

【0280】

いくつかの実施形態では、ASDは、i) ASDの約5重量%～約50重量%の量のARV-110、ARV-471、又はその薬学的に許容される塩と、ii) ASDの約1重量%～約50重量%の量の1つ以上の界面活性剤であって、1つ以上の界面活性剤が、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS）、レシチン、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、ポリビニルカプロラクタム系グラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）、又はそれらの組み合わせを含む、1つ以上の界面活性剤と、iii) ASDの約5重量%～約70重量%の量の親水性ポリマーであって、親水性ポリマーが、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCAS、又はヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン（HP-β-CD）を含む、親水性ポリマーと、i v) 任意選択的にASDの約1重量%～約50重量%の量の酸であって、酸が、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はその組み合わせを含む、酸と、を含む。

30

【0281】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与後のAUC、AUC<sub>inf</sub>、又はAUC<sub>last</sub>として測定されると、結晶性PROTAC又はASD中に存在しないPROTACを含む対応する参照組成物のバイオアベイラビリティよりも優れたバイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後のAUCとして測定されると、結晶性PROTAC又はASD中に存在しないPROTACを含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後のC<sub>max</sub>として測定されると、結晶性PROTAC又はASD中に存在しないPROTACを含む対応する組成物のバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍

40

50

、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後のAUCとして測定されると、ARV-110を含むASDカプセル中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与後のC<sub>max</sub>として測定されると、ARV-110を含むASDカプセル中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも約1.1倍～約10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも約1.1倍～約2倍、約1.1倍～約3倍、約1.1倍～約4倍、約1.1倍～約5倍、約1.1倍～約6倍、約1.1倍～約7倍、約1.1倍～約8倍、約1.1倍～約10倍、約1.5倍～約2倍、約1.5倍～約3倍、約1.5倍～約4倍、約1.5倍～約5倍、約1.5倍～約6倍、約1.5倍～約7倍、約1.5倍～約8倍、約1.5倍～約10倍、約2倍～約4倍、約2倍～約5倍、約2倍～約6倍、約2倍～約7倍、約2倍～約8倍、約2倍～約10倍、約3倍～約4倍、約3倍～約5倍、約3倍～約6倍、約3倍～約7倍、約3倍～約8倍、約3倍～約10倍、約4倍～約5倍、約4倍～約6倍、約4倍～約7倍、約4倍～約8倍、約4倍～約10倍、約5倍～約6倍、約5倍～約7倍、約5倍～約8倍、約5倍～約10倍、約6倍～約7倍、約6倍～約8倍、約6倍～約10倍、約7倍～約8倍、約7倍～約10倍、又は約8倍～約10倍高いバイオアベイラビリティを示す。

10

20

#### 【0282】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与後のAUC又はC<sub>max</sub>として測定されると、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも約1.1倍、約1.3倍、約1.5倍、約1.8倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、又は約8倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも約2倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも少なくとも約4倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ASD中に存在しないPROTACのバイオアベイラビリティよりも最大で約1.3倍、約1.5倍、約1.8倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、又は約10倍高いバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食状態のイヌモデルにおいて測定される。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、摂食状態のイヌモデルにおいて測定される。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、経口投与後のAUCとして測定されると、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で投与された場合に、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%、又は10%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、経口投与後のC<sub>max</sub>として測定されると、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で投与された場合に、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%、又は10%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、100%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場

30

40

50

合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、90%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、80%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、70%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、60%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、50%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、40%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物のバイオアベイラビリティは、絶食状態で投与された場合と比較して、摂食状態で経口投与された場合、20%を超えて変化しない。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、イヌモデルにおいて測定される。いくつかの実施形態では、イヌモデルは、ビーグル犬である。

10

#### 【0283】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度( $C_{max}$ )として測定されると、従来の剤形(結晶形態など)でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度( $C_{max}$ )として測定されると、従来の剤形(結晶形態など)でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも3、4、又は5倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

20

#### 【0284】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積(AUC)又は最大血漿濃度( $C_{max}$ )として測定されると、従来の剤形でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.5倍である当該バイオアベイラビリティを示す。医薬組成物が、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが摂食状態の対象への経口投与後の曲線下総面積(AUC)又は最大血漿濃度( $C_{max}$ )として測定されると、従来の剤形でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも2、2.5、又は3倍である当該バイオアベイラビリティを示す、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

30

40

#### 【0285】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが絶食状態の対象への経口投与後のAUC又は最大血漿濃度( $C_{max}$ )として測定されると、従来の剤形でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも5倍である当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以

50

上の  $\log P$  を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

【0286】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、従来の剤形でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも5倍であるPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上の $\log P$ を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

【0287】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、従来の剤形でPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を含む対応する組成物のバイオアベイラビリティと比較して、少なくとも1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍であるPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上の $\log P$ を有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

20

【0288】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに約5%～約60%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに約25%～約100%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、絶食状態と比較して摂食状態の対象に経口投与されたときに、約5%～約10%、約5%～約15%、約5%～約20%、約5%～約25%、約5%～約30%、約5%～約35%、約5%～約40%、約5%～約50%、約5%～約60%、約10%～約15%、約10%～約20%、約10%～約25%、約10%～約30%、約10%～約35%、約10%～約40%、約10%～約50%、約10%～約60%、約15%～約20%、約15%～約25%、約15%～約30%、約15%～約35%、約15%～約40%、約15%～約50%、約15%～約60%、約20%～約25%、約20%～約30%、約20%～約35%、約20%～約40%、約20%～約50%、約20%～約60%、約25%～約30%、約25%～約35%、約25%～約40%、約25%～約50%、約25%～約60%、約30%～約35%、約30%～約40%、約30%～約50%、約30%～約60%、約35%～約40%、約35%～約50%、約35%～約60%、約40%～約50%、約40%～約60%、約50%～約60%、約55%～約65%、約60%～約70%、約65%～約80%、約75%～約90%、約80%～約100%、又は約90%～約100%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、最大で約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、又は約60%を超えて変化しない、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1から選択されるものである。

30

40

【0289】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後のAUC又は $C_{max}$ として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の当該対象に経口投与されたときに50%を超えて変化しない当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTAC

50

Cは、表1から選択されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

【0290】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後のAUC又はC<sub>max</sub>として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の当該対象に経口投与されたときに25%を超えて変化しない当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1から選択されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティが対象への経口投与後のAUC又はC<sub>max</sub>として測定されると、絶食状態と比較して摂食状態の当該対象に経口投与されたときに10%を超えて変化しない当該バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1から選択されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

【0292】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与後のAUC<sub>last</sub>又はC<sub>max</sub>として測定されると、PROTACを含む対応する参照組成物のバイオアベイラビリティの約100%～約1500%、120%～約1000%、125%～約500%、約130%～約450%、140%～約400%、又は約150%～約300%であるバイオアベイラビリティを示し、対応する参照医薬組成物は、非晶質固体分散体を含まない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、医薬組成物の投与量の少なくとも約1.1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、又は約10倍である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、PROTAC遊離塩基又はその薬学的に許容される塩を含むASDを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、PROTAC遊離塩基又はその薬学的に許容される塩を含み、参照組成物は、ASDを含まない。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、絶食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、バイオアベイラビリティは、摂食条件下で測定される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

20

30

【0293】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のバイオアベイラビリティは、イヌモデルを使用して決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のバイオアベイラビリティは、実施例1に記載される条件に従って決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のバイオアベイラビリティは、ヒトにおいて決定される。

40

【0294】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、5±3℃で少なくとも1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも90重量%のPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、25±2℃で少なくとも2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であ

50

り、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも90重量%のPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも12ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも90重量%のPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に少なくとも90重量%のPROTAC化合物又はその薬学的に許容される塩を保持する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ で少なくとも1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に最大で0.5重量%の総不純物を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に最大で0.5重量%の総不純物を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも12ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に最大で0.5重量%の総不純物を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ で少なくとも2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、又は24ヶ月の期間にわたって貯蔵安定性であり、貯蔵安定性の医薬組成物は、その期間の終了時に最大で0.5重量%の総不純物を含有する。

10

20

#### 【0295】

一態様では、API、界面活性剤、親水性ポリマー、任意選択的に酸、及び任意選択的に吸着剤を含む、ASDを含む医薬組成物が本明細書に開示される。一態様では、ASDを含む医薬組成物が本明細書に開示され、ASDは、APIを含む。いくつかの実施形態では、APIは、PROTACである。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1から選択されるものである。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

30

#### 【0296】

いくつかの実施形態では、ARV-110などのPROTAC又はその薬学的に許容される塩を含む、非晶質固体分散体が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質粉末X線回折パターンを提供することによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約5重量%～約70重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約10重量%～約50重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約20重量%～約40重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約10重量%～約30重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。

40

#### 【0297】

いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約10:1～約1:10又はその間の任意の範囲である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約5:1～約1:4である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約2:1～約1:2である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1:1～約1

50

：2である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：1.5である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約0.5：1～約1：3である。いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：3である。

【0298】

いくつかの実施形態では、ARV-471などのPROTAC又はその薬学的に許容される塩を含む、非晶質固体分散体が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、非晶質粉末X線回折パターンを提供することによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約5重量%～約70重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約10重量%～約50重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約20重量%～約40重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩は、固形物に基づいて約10重量%～約30重量%の量で非晶質固体分散体中に存在する。

【0299】

いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約10：1～約1：10又はその間の任意の範囲である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約5：1～約1：4である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約2：1～約1：2である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：2である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：1.5である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約0.5：1～約1：3である。いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩対界面活性剤の重量比は、約1：1～約1：3である。

【0300】

いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約3重量%～約60重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約50重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15重量%～約35重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約20重量%～約30重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471遊離塩基又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

【0301】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約10重量%～約40重量%の量でARV-110を含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～約40重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGSである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約60重量%の量で非イオン性親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～40重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸である。

【0302】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、A S Dの約10重量%～約40重量%の量でA R V-110を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約5重量%～約60重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（T P G S）若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約10重量%～約60重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、P E G、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（H P M C P）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（H P M C A S）、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、E u d r a g i tを含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約5重量%～40重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせである。

10

20

30

40

50

#### 【0303】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、A S Dの約15重量%～約35重量%の量でA R V-110を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約10重量%～約50重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、T P G S若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約10重量%～約50重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、P E G、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（H P M C P）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはH P M C A S、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、E u d r a g i tを含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約10重量%～35重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせである。

#### 【0304】

いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約25重量%の量でA R V-110を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約25重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、A S Dの約25重量%の量の非イオン性親水性ポリマーである、T P G Sである。いくつかの実施形態では、非イオン性親水性ポリマーは、コポビドン（V A 64など）である。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約25重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸である。

#### 【0305】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、A S Dの約20重量%の量でA R V-110を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約40重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンであり、親水性ポリマーは、A S Dの約40重量%の量である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（H P M C A S）である。

#### 【0306】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、A S Dの約20重量%の量でA R V-110を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、T P G S及びレシチンを含む、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、T P G Sは、A S Dの約20重量%の量で存在し、レシチンは、A S Dの約20重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約20重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、コポビドン（V A 64など）である。いくつかの実施形態では、A S Dは、A S Dの約20重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、

クエン酸である。

【0307】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約25重量%の量でARV-110を含む。いくつかの実施形態では、ASDは、TPGS及びレシチンを含む、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、TPGSは、ASDの約25重量%の量で存在し、レシチンは、ASDの約25重量%の量で存在し、親水性ポリマーは、ASDの約25重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である。

【0308】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約10重量%～約40重量%の量でARV-471を含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～約60重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約60重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～40重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはコハク酸、又はそれらの組み合わせである。

【0309】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約15重量%～約45重量%の量でARV-471を含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約50重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約50重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（コポビドンなど）、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～35重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸若しくはコハク酸、又はそれらの組み合わせである。

【0310】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約20～約40重量%の量でARV-471を含む。いくつかの実施形態では、ARV-471は、ASDの約25重量%～約40重量%の量である。いくつかの実施形態では、ARV-471は、ASDの約20重量%～約30重量%の量である。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15重量%～約45重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ASDの約25重量%～約40重量%の量である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ASDの約20重量%～約30重量%の量である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、レシチンである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、リン脂質である。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15重量%～約45重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ASDの約25重量%～約40重量%の量である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ASDの約20重量%～約30重量%の量である。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCAS若しくはコポビドン（VA64など）、又はそれ

らの組み合わせである。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、HPMCASである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約15～約45重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、ASDの約25重量%～約40重量%の量である。いくつかの実施形態では、酸は、ASDの約20重量%～約30重量%の量である。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、クエン酸、若しくはコハク酸、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸である。

#### 【0311】

いくつかの実施形態では、ASDは、約40mg～約250mgの量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、約40mg～約250mgの量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約40重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～約60重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約60重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約5重量%～40重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約15重量%～約35重量%の量でPROTACを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約50重量%の量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～約50重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約10重量%～35重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0313】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるASDは、ASDの約25重量%の量のPROTAC、ASDの約25重量%の量で1つ以上の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、VA64又はHPMCASである。いくつかの実施形態では、ASDは、ASDの約25重量%の量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

#### 【0314】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、約40mg～約250mgの量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、約40mg～約250mgの量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471である。

10

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、約60mg～約150mgの量でPROTAC、例えば、ARV-110又はARV-471を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、約60mg～約150mgの量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、A S Dは、約60mg～約150mgの量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、PEG、ポリメタクリレート、ヒプロメロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ポリメタクリレートは、Eudragitを含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、約60mg～約150mgの量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。

20

【0316】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるA S Dは、約50mg～100mgの量でPROTAC、例えば、ARV-110又はARV-471を含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、約50mg～100mgの量で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、TPGS若しくはレシチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、A S Dは、約50mg～100mgの量で親水性ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、親水性ポリマーは、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー若しくはHPMCAS、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、A S Dは、50mg～約100mgの量で酸を含む。いくつかの実施形態では、酸は、酒石酸、コハク酸、若しくはクエン酸、又はそれらの組み合わせを含む。

30

【0317】

他の添加剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、任意選択的に吸着剤、及び任意選択的に1つ又は複数の追加の添加剤を含む、非晶質固体分散体（A S D）を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1のPROTAC又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの場合において、本明細書に記載される医薬組成物は、A S D及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。いくつかの場合において、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、添加剤を含む。いくつかの場合において、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、有機酸を含まない。いくつかの場合において、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、非晶質固体分散体中に存在しない外部酸を含む。

40

【0318】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の薬学的に許容される有機酸又は無機酸が、内部添加剤として、したがって、固体分散体の一部として含まれる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の薬学的に許容される有機酸又は無機酸が、A S Dの一部ではない外部添加剤として含まれる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の薬学的に許容される有

50

機酸又は無機酸が、医薬組成物に含まれる。薬学的に許容される有機酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、脂肪族スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸など）、及び芳香族スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）からなる群から選択され、薬学的に許容される無機酸は、塩酸、硫酸、リン酸などからなる群から選択される。

【0319】

いくつかの実施形態では、外部酸は、酸粒子及び中性塩層を含む表面修飾酸である。いくつかの実施形態では、中性塩層は、薬学的に許容される塩基と粉末状又は顆粒状の酸との間の反応によって形成される。いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、粉末状又は顆粒状である。いくつかの実施形態では、外部酸は、表面修飾有機酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸からなる群から選択される表面修飾酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、及びマレイン酸からなる群から選択される表面修飾酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、リジン、アルギニン、及びヒスチジンから選択される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基は、炭酸ナトリウムである。

【0320】

いくつかの実施形態では、約1mg～約5,000mgの量の外部酸。いくつかの実施形態では、外部酸は、約1mg～約5mg、約1mg～約50mg、約1mg～約100mg、約1mg～約500mg、約1mg～約1,000mg、約1mg～約3,000mg、約1mg～約5,000mg、約10mg～約50mg、約10mg～約100mg、約10mg～約1,000mg、約10mg～約3,000mg、約10mg～約5,000mg、約20mg～約50mg、約20mg～約100mg、約20mg～約200mg、約50mg～約100mg、約50mg～約200mg、約50mg～約500mg、又は約100mg～約200mgの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、医薬組成物中に存在し、ASD中に存在しない。いくつかの実施形態では、外部酸は、リンゴ酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、コハク酸である。

【0321】

いくつかの実施形態では、外部酸は、約1重量%～約60重量%で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、約5重量%～約35重量%で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、約1重量%～約5重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約15重量%、約1重量%～約20重量%、約1重量%～約25重量%、約1重量%～約30重量%、約1重量%～約35重量%、約1重量%～約40重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約60重量%、約5重量%～約10重量%、約5重量%～約15重量%、約5重量%～約20重量%、約5重量%～約25重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約35重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約50重量%、約5重量%～約60重量%、約10重量%～約15重量%、約10重量%～約20重量%、約10重量%～約25重量%、約10重量%～約30重量%、約10重量%～約35重量%、約10重量%～約40重量%、約10重量%～約50重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約20重量%、約15重量%～約25重量%、約15重量%～約30重量%、約15重量%～約35重量%、約15重量%～約40重量%、約15重量%～約50重量%、約15重量%～約60重量%、約20重量%～約25重量%、約20重量%～約30重量%、約20重量%～約35重量%、約20重量%～約40重量%、約20重量%～約50重量%、約20重量%～約60重量%、約25重量%～約30重量%、約25重量%～約35重量%、約25重量%～約40重量%、約25重量%～約50重量%、約25重量%～約60重量%、約30重量%～約

35重量%、約30重量%～約40重量%、約30重量%～約50重量%、約30重量%～約60重量%、約35重量%～約40重量%、約35重量%～約50重量%、約35重量%～約60重量%、約40重量%～約50重量%、約40重量%～約60重量%、又は約50重量%～約60重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、又は約60重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、少なくとも約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、又は約50重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、最大で約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、又は約60重量%の量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、外部酸は、リンゴ酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、外部酸は、酒石酸である。

10

20

30

40

50

#### 【0322】

本明細書に記載される医薬組成物は、1つ以上の防腐剤を含む。ASDは、1つ以上の防腐剤を含む。防腐剤は、抗菌薬、抗酸化剤、及び無菌状態を増強する薬剤を含むことができる。例示的な防腐剤としては、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、クエン酸、EDTA及びその塩、エリソルビン酸、フマル酸、リンゴ酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、パラベン（メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、及びそれらの塩など）、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、バニリンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非晶質固体分散体組成物又は医薬組成物は、抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、酢酸 $\alpha$ -トコフェロール、アセトン重亜硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、アスコルビン酸、ビタミンE、パルミチン酸アスコルビル、BHA、BHT、システイン、塩酸システイン、d- $\alpha$ -トコフェロール（天然若しくは合成）、ジチオトレイトール、モノチオグリセロール、ノルジヒドログアヤレト酸、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオ尿素、又はトコフェロールを含む。

#### 【0323】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、任意選択的に吸着剤、及び任意選択的に1つ又は複数の追加の添加剤を含む、ASDを含む。いくつかの実施形態では、抗酸化剤又は抗酸化剤の混合物が、内部添加剤として、したがって、固体分散体の一部として含まれる。いくつかの実施形態では、抗酸化剤又は抗酸化剤の混合物が、外部添加剤として含まれる。例示的な抗酸化剤としては、ビタミンE、BHT、BHA、没食子酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、4ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、及びトコフェロールが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0324】

いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、約0.0001重量%～約15重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、約0.0001重量%～約0.1重量%、約0.0001重量%～約1重量%、約0.0001重量%～約2重量%、約0.01重量%～約1重量%、約0.01重量%～約2重量%、約0.01重量%～約10重量%、約1重量%～約2重量%、約1重量%～約5重量%、約1重量%～約7重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約15重量%、約2重量%～約10重量%、約2重量%～約15重量%、約5重量%～約10重量%、約5重量%～約15重量%、又は約10重量%～約15重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤

は、少なくとも約0.0001重量%、約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、約2重量%、約5重量%、約7重量%、又は約10重量%でASD中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、最大で約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、約2重量%、約5重量%、約7重量%、約10重量%、又は約15重量%でASD中に存在する。

#### 【0325】

いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、約0.0001重量%～約15重量%で本明細書に記載される医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、約0.0001重量%～約0.1重量%、約0.0001重量%～約1重量%、約0.001重量%～約0.1重量%、約0.001重量%～約1重量%、約0.01重量%～約10重量%、約0.1重量%～約1重量%、約0.1重量%～約2重量%、約0.1重量%～約5重量%、約0.1重量%～約10重量%、約1重量%～約2重量%、約1重量%～約5重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約15重量%、約2重量%～約5重量%、約2重量%～約10重量%、約5重量%～約7重量%、約5重量%～約10重量%、又は約1重量%～約15重量%で本明細書に記載される医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、少なくとも約0.0001重量%、約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、約2重量%、又は約5重量%の量で本明細書に記載される医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、最大で約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、約2重量%、約5重量%、約7重量%、約10重量%、又は約15重量%の量で本明細書に記載される医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、医薬組成物中に存在するが、ASD中には存在しない。

#### 【0326】

上記の異なる添加剤は、単独で、又は一緒に使用することができる。

#### 【0327】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、滑剤を含む。いくつかの実施形態では、滑剤は、二酸化ケイ素粉末である。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中に存在する。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中には存在しないが、医薬組成物に含まれる。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素は、非晶質固体分散体中に存在するとともに、非晶質固体分散体の外部の医薬組成物の構成要素である。

#### 【0328】

いくつかの実施形態では、ASDは、PROTACを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、少なくとも2.0の計算されたlog P又はlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、若しくはKT-413、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、又はKT-413の薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、ASDと従来的に混合された他の添加剤が含まれる。いくつかの実施形

態では、医薬組成物と従来的に混合された他の添加剤が含まれるが、A S D中には存在しない。そのような添加剤は、当該技術分野で周知である。添加剤としては、抗接着剤（抗粘着剤、滑剤、流動促進剤、潤滑剤）（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒュームドシリカ（Carbosil、Aerosil）、微粉化シリカ（Sylloid No. FP 244、Grace U. S. A.）、ポリエチレングリコール、界面活性剤、ろう、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ステアリン酸誘導体、デンプン、水素化植物油、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ロイシン、PEG-4000、及びラウリル硫酸マグネシウム）、抗凝固剤（例えば、アセチル化モノグリセリド）、消泡剤（例えば、長鎖アルコール及びシリコン誘導体）、抗酸化剤（例えば、BHT、BHA、没食子酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、4ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、トコフェロールなど）、結合剤（接着剤）、すなわち、粒子間結合を通して粉末材料に粘着特性を付与する薬剤、（例えば、マトリックス結合剤（乾燥デンプン、乾燥糖）、フィルム結合剤（、デンプンペースト、セルロース、ベントナイト、スクロース））、化学結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースなどのポリマー性セルロース誘導体、糖シロップ、コーンシロップ、水溶性多糖類（例えば、アカシア、トラガカント、グアー、アルギン酸塩など）、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、寒天、スクロース、デキストロース、非セルロース結合剤（例えば、PEG、アルファデンプン、ソルビトール、グルコースなど）、緩衝剤であって、酸が薬学的に許容される酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンサルホン酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンサルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンサルホン酸、尿酸など）であり、塩基が薬学的に許容される塩基（例えば、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化マグネシウムアルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、又は酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンサルホン酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンサルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンサルホン酸、及び尿酸の薬学的に許容される塩である、緩衝剤、キレート剤（例えば、EDTA塩及びEDTA塩）、凝固剤（例えば、アルギン酸塩）、着色剤又は不透明化剤、（例えば、二酸化チタン、食用色素、レーキ、天然植物着色剤、酸化鉄、ケイ酸塩、硫酸塩、水酸化マグネシウム、及び水酸化アルミニウム）、冷却剤、（例えば、ハロゲン化炭化水素（例えば、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、フルオロトリクロロメタン）、ジエチルエーテル及び液体窒素）、抗凍結剤（例えば、トレハロース、リン酸塩、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、デキストラン、マンニトールなど）、希釈剤又は充填剤、（例えば、ラクトース、マンニトール、タルク、ステアリン酸マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸、噴霧乾燥ラクトース、加水分解デンプン、直接圧縮可能なデンプン、微結晶性セルロース、セルロース誘導体、ソルビトール、スクロース、スクロース系材料、硫酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、及びデキストロース崩壊剤又は超崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、デンプン誘導体、粘土、ゴム、セルロース、セルロース誘導体、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、及び微結晶性セルロース）、水素結合剤、（例えば、酸化マグネシウム）、香味剤又は減感剤、（例えば、噴霧乾燥香味料、精油、及びエチルバ

10

20

30

40

50

ニリン)、イオン交換樹脂(例えば、スチレン/ジビニルベンゼンコポリマー、及び四級アンモニウム化合物)、可塑剤(例えば、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル(例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル)、アセチル化モノグリセリド、グリセリン、トリアセチン、プロピレングリコール、フタル酸エステル(例えば、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル)、ヒマシ油、ソルビトール、及びセバシン酸ジブチル)、防腐剤(例えば、アスコルビン酸、ホウ酸、ソルビン酸、安息香酸、及びその塩、パラベン、フェノール、ベンジルアルコール、及び四級アンモニウム化合物)、溶媒(例えば、アルコール、ケトン、エステル、塩素化炭化水素、及び水)、天然甘味料(例えば、マルトース、スクロース、グルコース、ソルビトール、グリセリン、及びデキストリン)及び人工甘味料(例えば、アスパルテーム、サッカリン、及びサッカリン塩)を含む甘味料、並びに増粘剤(粘度調整剤、増粘剤)、(例えば、糖、セルロース誘導体、ポリマー、及びアルギン酸塩)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0329】

添加剤はまた、タンパク質(例えば、コラーゲン、ゼラチン、ゼイン、グルテン、ムール貝タンパク質、リポタンパク質)、炭水化物(例えば、アルギン酸塩、カラギーナン、セルロース誘導体、ペクチン、デンプン、キトサン)、ゴム(例えば、キサンタンガム、アラビアゴム)、鯨ろう、天然又は合成ろう、カルナウバろう、脂肪酸(例えば、ステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸)、脂肪族アルコール、糖類、糖類(例えば、ラクトース、スクロース、デキストロース)又はデンプンに基づくものなどのシェラック、多糖類系ポリマー(例えば、マルトデキストリン及びマルトデキストリン誘導体、デキストレート、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体)、セルロース系ポリマー(例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、酪酸酢酸セルロース、酢酸セルロース、トリメリット酸塩、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート)、無機物、(例えば、リン酸ニカルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、タルク、及びチタニア)、ポリオール(例えば、マンニトール、キシリトール、及びソルビトール)ポリエチレングリコールエステル)、並びにポリマー(例えば、アルギン酸塩、ポリ(ラクチドコグリコリド)、ゼラチン、架橋ゼラチン、及び寒天)などの材料であり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はグリシン、アラニン、若しくはセリンの酸性塩などのアミノ酸を含む。

20

30

#### 【0330】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、薬学的に許容される担体又は賦形剤を含み、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、ASDの一部ではない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、有機酸を含まない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、無機酸を含まない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、酸を含まない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体又は賦形剤は、非晶質固体分散体中に存在しない外部酸を含む。

40

#### 【0331】

いくつかの実施形態では、外部酸は、表面修飾酸である。いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、粉末状又は顆粒状の酸の外部を少なくとも部分的にコーティングする中性塩層を有する粉末状又は顆粒状の酸を含む。いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、及びグリシン、アラニン、又はセリンの酸性塩から選択される粉末状又は顆粒状の酸を含む。いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、及びリンゴ酸から選択される粉末状又は顆粒状の酸を含む。いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、酒石酸から選択される粉末状又は顆粒状の酸を含む。

50

## 【0332】

いくつかの実施形態では、中性塩層は、活性成分などの組成物の他の構成要素との酸の反応性を減少させる。いくつかの実施形態では、PROTACは、酸の存在下で改善した溶解度を示す。いくつかの実施形態では、表面修飾酸を有する医薬組成物は、活性成分の安定性を維持しながら、増加した溶解度を提供する。

## 【0333】

いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、塩基性溶液を酸粒子（例えば、粉末状又は顆粒状の酸）と反応させて、酸の表面上に中性塩層を形成することによって調製される。いくつかの実施形態では、中性塩層は、酸からのアニオン及び塩基からのカチオンを含む。いくつかの実施形態では、塩基性溶液は、薬学的に許容される塩基を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、リジン、アルギニン、及びヒスチジンから選択される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基は、炭酸塩塩基である。

## 【0334】

いくつかの実施形態では、表面修飾酸は、塩基性溶液を粉末状又は顆粒状の酸と反応させて、酸の表面上に中性塩層を形成することによって調製される。いくつかの実施形態では、重量による医薬組成物中の塩基性溶液の濃度は、約1%～約30%である。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の重量による塩基性溶液の濃度は、約5%～約15%である。いくつかの実施形態では、重量による医薬組成物中の塩基性溶液の濃度は、約1%～約5%、約1%～約10%、約1%～約12.5%、約1%～約15%、約1%～約20%、約1%～約25%、約1%～約30%、約2.5%～約10%、約2.5%～約15%、約2.5%～約20%、約2.5%～約30%、約5%～約7.5%、約5%～約10%、約5%～約20%、約5%～約25%、約10%～約15%、約10%～約20%、約10%～約25%、約10%～約30%、約12.5%～約15%、約12.5%～約20%、約12.5%～約25%、約12.5%～約30%、約15%～約20%、約15%～約25%、約15%～約30%、又は約25%～約30%である。いくつかの実施形態では、重量による医薬組成物中の塩基性溶液の濃度は、最大で約2.5%、約5%、約7.5%、約10%、約12.5%、約15%、約20%、約25%、又は約30%である。いくつかの実施形態では、塩基対酸の重量比は、約1%～約20%である。いくつかの実施形態では、塩基対酸の重量比は、約1%～約5%、約1%～約10%、約1%～約15%、約1%～約20%、約2%～約20%、約5%～約10%、約5%～約15%、約5%～約20%、約10%～約15%、約10%～約20%、又は約15%～約20%である。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の塩基対酸の重量比は、少なくとも約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、又は約15%である。いくつかの実施形態では、塩基対酸の重量比は、最大で約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、又は約20%である。

## 【0335】

例示的な実施形態では、表面修飾酒石酸は、炭酸ナトリウムの塩基性溶液を粉末状の酒石酸と反応させて、酒石酸上に中性塩層を形成することによって調製される。いくつかの実施形態では、炭酸ナトリウム水溶液は、約5%～30%の濃度で製剤化される。炭酸ナトリウムの量は、酒石酸に対する重量比で約1%～10%である。第2に、製剤化された炭酸ナトリウム水溶液は、約40～60メッシュの粒径を有する酒石酸粉末粒子に添加される。攪拌後、酒石酸粉末粒子は、乾燥炉又は流動床で乾燥させられて、修飾酒石酸粉末粒子を生じさせる。

## 【0336】

経口剤形

本医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体を含有するカプセル、粉末、坐剤、エマルジョン、懸濁液の形態、又は使用に好適な他

10

20

30

40

50

の任意の形態をとることができる。好ましい医薬組成物は、経口送達のために製剤化される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるビヒクルは、カプセルである。カプセルは、ハードカプセル又はソフトカプセル、ゼラチン製の押し出し型カプセル、並びにゼラチン及び可塑剤（グリセロール又はソルビトールなど）製のソフト密封カプセルであり得る。いくつかの実施形態では、カプセルは、約1000mgの医薬組成物を含有する。いくつかの実施形態では、カプセルは、1000mg未満の医薬組成物を含有する。カプセルは、任意のサイズであり得る。標準的なサイズの例としては、表2に列挙されるもの（#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4、及び#5）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハードカプセルに充填された液体の剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ソフトカプセルに充填された液体の剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤の剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤の剤形に非晶質固体分散体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、多層錠剤の剤形である。いくつかの実施形態では、錠剤は、1層、2層、3層、4層、又はそれ以上の層を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、内側コア及び外側コアを有する。

10

【0337】

【表2】

表2

20

| サイズ | 体積(mL) | ロック長さ<br>(mm) | 外径(mm) |
|-----|--------|---------------|--------|
| 000 | 1.37   | 26.1          | 9.9    |
| 00  | 0.91   | 23.3          | 8.5    |
| 0   | 0.68   | 21.7          | 7.6    |
| 1   | 0.50   | 19.4          | 6.9    |
| 2   | 0.37   | 18.0          | 6.3    |
| 3   | 0.30   | 15.9          | 5.8    |
| 4   | 0.21   | 14.3          | 5.3    |

30

【0338】

例えば、参照により組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 18<sup>th</sup> ed., 1990)を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるカプセルは、サイズ#00又は#0である。

40

【0339】

#### 投与の方法

本明細書に記載される医薬組成物は、疾患の治療又は予防のために投与される。疾患又は障害を治療又は予防するために使用される場合、医薬組成物は、単独で、又は他の薬剤と組み合わせて、投与又は適用される。医薬組成物はまた、単独で、又は他の薬学的活性剤と組み合わせて、投与又は適用され得る。本明細書では、そのような治療を必要とする対象への治療有効量の本開示の医薬組成物の投与による、治療及び予防の方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、動物、例えば、ヒトなどの哺乳動物である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、界面活性剤、任意選択的に吸着剤、及び任意選択的に有機酸又は無機酸を含む、ASDを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその

50

薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。

【0340】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口液体、半液体、又は半固体剤形で投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体経口剤形として投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体経口剤形として投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、丸剤、錠剤、咀嚼錠、特殊錠、バッカル錠、舌下錠、経口崩壊錠、カプセル、ゲルカプセル、ソフトゲルカプセル、ハードゲルカプセル、特殊カプセル、バッカルカプセル、舌下カプセル、経口崩壊カプセル、粉末、顆粒、結晶、又は経口分散フィルムとして投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体又はカプセルとして投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ソフトゲルカプセルとして投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハードゲルカプセルとして投与される。

10

【0341】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1日1回の投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1日2回の投与のために製剤化される。

20

【0342】

いくつかの実施形態では、ASDを含む医薬組成物は、同じ結晶性PROTAC又はASD中にないPROTACを含む参照組成物よりも低いPROTAC用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、ASDを含む医薬組成物は、同じ結晶性PROTAC又はASD中にないPROTACを含む参照組成物よりも少なくとも5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、又は70%低いPROTAC用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、ASDを含む医薬組成物は、同じ結晶性PROTAC又はASD中にないPROTACを含む参照組成物よりも約10%～約50%低いPROTAC用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、ASDを含む医薬組成物は、同じ結晶性PROTAC又はASD中にないPROTACを含む参照組成物よりも25%低いPROTAC用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、ASDを含む医薬組成物は、同じ結晶性PROTAC又はASD中にないPROTACを含む参照組成物よりも90%低いPROTAC用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0343】

状態

40

一態様では、本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、治療を必要とする対象に医薬組成物又はASDを投与することによって、疾患又は状態を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、精神障害である。本明細書に記載される医薬組成物又はASDはまた、対象の細胞において標的タンパク質をユビキチン化又は分解する際に使用することもでき、対象に投与することを含む。

【0344】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のチロシンキナーゼの阻害を必要とする対象において、そのようなチロシンキナーゼを阻害するために使用され得る。いくつ

50

かの実施形態では、対象は、チロシンキナーゼに関連する疾患又は状態を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。

10

#### 【0345】

一態様では、対象における疾患又は状態を治療する方法が本明細書に記載される。疾患又は状態は、がんであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、がんを治療又は予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、膀胱がん、膵臓がん、肝細胞がん、腎臓がん、肝臓がん、唾液腺がん、脱毛、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄性筋萎縮症、又は加齢黄斑変性を治療又は予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、前立腺がんを治療又は予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、白血病、フィラデルフィア染色体(Ph+)陽性慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、パーキンソン病、去勢抵抗性前立腺がん、転移性去勢抵抗性前立腺がん、去勢再発前立腺がん、高リスク去勢感受性前立腺がん、転移性高リスク去勢感受性前立腺がん、ホルモン耐性前立腺がん、ホルモン抵抗性前立腺がん、アンドロゲン非依存前立腺がん、アンドロゲン遮断抵抗性前立腺がん、アンドロゲンアブレーション抵抗性前立腺がん、アンドロゲン除去非依存性前立腺がん、抗アンドロゲン性再発前立腺がん、ドセタキセルを含む先行化学療法を既に受けたことのある患者における転移性去勢抵抗性前立腺がん、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺がん(mHSPC)、化学療法がまだ臨床的に必要ではないアンドロゲン遮断療法失敗後の無症状、軽症の患者における転移性去勢抵抗性前立腺がん、ドセタキセルをベースとした化学療法レジメン時又はその後に疾患が進行した患者の転移性去勢抵抗性前立腺がんのうちの1つ以上を治療又は予防するために使用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(Ph+CML)を有する新たに診断された成人患者を治療するために使用される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、慢性期(CP)の新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性(Ph+)慢性骨髄性白血病(CML)を有する小児を治療するために使用される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、イマチニブを含んだ先行療法に抵抗性又は不耐性の成人患者における慢性期(CP)及び加速期(AP)のPh+CMLを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びリン脂質又はポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びレシチンを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。

20

30

40

#### 【0346】

いくつかの実施形態では、対象は、成人である。いくつかの実施形態では、対象は、小

50

児である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1歳である。いくつかの実施形態では、対象は、1歳未満である。いくつかの実施形態では、対象は、1～12歳である。いくつかの実施形態では、対象は、1～18歳である。いくつかの実施形態では、対象は、12～18歳である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも18歳である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも24歳である。いくつかの実施形態では、対象は、1～90歳である。一態様では、1つ以上のチロシンキナーゼを阻害する方法が本明細書に記載される。

#### 【0347】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、乳がんからなる群から選択されるがんを治療するために使用され、がんは、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、エイズ関連がん、エイズ関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、例えば、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚路及び視床下部の神経膠腫、気管支腺腫、バーキットリンパ腫、原発不明がん、中枢神経系リンパ腫、小脳星細胞腫、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性増殖性疾患、結腸がん、皮膚T細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫、胚細胞性腫瘍、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、神経膠腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞（肝臓）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、膵島細胞がん、カポジ肉腫、腎がん、喉頭がん、口唇がん及び口腔がん、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、例えば、非小細胞肺がん及び小細胞肺がん、リンパ腫、白血病、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、口腔がん、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、鼻腔がん及び副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔がん、中咽頭がん、骨の骨肉腫／悪性線維性組織球腫、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、膵臓がん、膵島細胞がん、副鼻腔がん及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体星細胞腫、松果体胚腫、下垂体腺腫、胸膜肺芽腫、形質細胞新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂及び尿管移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、皮膚がん、皮膚がんメルケル細胞、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮がん、胃がん、T細胞リンパ腫、咽頭がん、胸腺腫、胸腺がん、甲状腺がん、絨毛性腫瘍（妊娠性）、原発不明部位のがん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、及びウィルムス腫瘍からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、チロシンキナーゼに関連する。

#### 【0348】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、少なくとも1つの他の治療剤との併用療法で使用するすることができる。医薬組成物及び治療剤は、相加的に、又はより好ましくは相乗的に作用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、別の治療剤の投与と同時に投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、別の治療剤の投与の前又は後に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びリン脂質又はポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、PROTAC、親水性ポリマー、及びレシチンを含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1に列挙されるもの、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、2.0以上のlog Pを有する。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性

10

20

30

40

50

ポリマー、及び界面活性剤は、非晶質固体分散体として製剤化される。

【0349】

ARV-110

いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺がんである。いくつかの実施形態では、前立腺がんは、転移性去勢抵抗性前立腺がんである。

【0350】

いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、ARを阻害するために使用され、治療を必要とする対象に医薬組成物又はASDを投与することを含む。

【0351】

いくつかの実施形態では、ARV-110又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、免疫療法剤又は化学療法剤と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、既存の治療法で進行している。いくつかの実施形態では、対象は、成人である。いくつかの実施形態では、対象は、男性である。

【0352】

ARV-471

いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、乳がんである。いくつかの実施形態では、乳がんは、エストロゲン受容体(ER)+／ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)-乳がんである。いくつかの実施形態では、乳がんは、局所進行性又は転移性ER+／HER2-乳がんである。

【0353】

いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、ERを阻害するために使用され、阻害を必要とする対象に医薬組成物又はASDを投与することを含む。

【0354】

いくつかの実施形態では、ARV-471又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載される医薬組成物又はASDは、免疫療法剤又は化学療法剤と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、既存の治療法で進行している。いくつかの実施形態では、対象は、成人である。いくつかの実施形態では、対象は、女性である。

【0355】

製造の方法

本明細書では、(a)(i)API又はその薬学的に許容される塩であって、APIが、PROTACである、API又はその薬学的に許容される塩、(ii)1つ以上の界面活性剤(例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤及びリン脂質)、(iii)親水性ポリマー(例えば、非イオン性親水性ポリマー又はイオン性親水性ポリマー)、(iv)任意選択的に1つ又は複数の吸着剤、(v)任意選択的に1つ又は複数の他の追加の添加剤、及び(vi)溶媒又は溶媒混合物を組み合わせるステップと、(b)当該混合物から溶媒の全て又は一部を除去し、それによって、非晶質固体分散体を生成するステップと、を含む、非晶質固体分散体を調製するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、溶媒は、有機溶媒及び水から選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はメタノール、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、酢酸、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリ

10

20

30

40

50

ル、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン（DCM）、アセトン、及びそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールである。いくつかの実施形態では、アルコールは、エタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、及びアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、これらの溶媒の混合物から選択される。いくつかの実施形態では、組み合わせることは、PROTAC又はその薬学的に許容される塩、界面活性剤、非イオン性若しくはイオン性親水性ポリマー、並びに任意選択的に吸着剤及び／又は追加の添加剤を溶媒に溶解させることを含む。いくつかの実施形態では、吸着剤は、溶媒に懸濁される。いくつかの実施形態では、溶媒の除去は、真空乾燥、噴霧乾燥、又は回転蒸発を含む。いくつかの実施形態では、PROTACは、表1のPROTAC又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-110又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、PROTACは、ARV-471又はその薬学的に許容される塩である。

10

#### 【0356】

本明細書では、(a) (i) 医薬品有効成分又はその薬学的に許容される塩、(ii) 1つ以上の界面活性剤（例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤及びリン脂質）、(iii) 親水性ポリマー（例えば、非イオン性又はイオン性親水性ポリマー）、(iv) 任意選択的に1つ又は複数の吸着剤、及び(v) 任意選択的に酸などの他の追加の添加剤を組み合わせるステップを含む、非晶質固体分散体を調製するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、API、界面活性剤、及び親水性ポリマーは、当該技術分野における任意の好適な方法によって組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、API、界面活性剤、及び親水性ポリマーは、溶融押出（ホットメルト押出又はHMEなど）によって組み合わせられる。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体を調製するための方法は、(a) (i) PROTAC又はその薬学的に許容される塩、(ii) 1つ以上の界面活性剤（例えば、ポリマー性非イオン性界面活性剤及びリン脂質）、(iii) 親水性ポリマー（例えば、非イオン性親水性ポリマー）、(iv) 任意選択的に他の追加の添加剤、及び(v) 溶媒又は溶媒混合物を組み合わせ、液体混合物又は溶液を生成するステップと、(b) 1つ又は複数の吸着剤上に液体混合物又は溶液を噴霧するステップと、(c) 液体混合物又は溶液から溶媒の全て又は一部を除去して、非晶質固体分散体を生成するステップと、を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、有機溶媒及び水から選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はメタノール、n-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ギ酸、ニトロメタン、エタノール、酢酸、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン（DCM）、アセトン、及びそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールである。いくつかの実施形態では、アルコールは、エタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノール、及びアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジオキサンである。いくつかの実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンである。いくつかの実施形態では、溶媒は、クロロホルムである。いくつかの実施形態では、溶媒は、これらの溶媒の混合物から選択される。いくつかの実施形態では、組み合わせることは、PROTAC又はその薬学的に許容される塩、界面活性剤、非イオン性若しくはイオン性親水性ポリマー、及び任意選択的に追加の添加剤を溶媒に溶解させることを含む。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、流動床噴霧及び乾燥プロセスによって生成される。いくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、回転蒸発によって生成される。いくつかの実施形態では、吸着剤は、溶媒に懸濁される。いくつかの実施形態では、溶媒の除去は、真空乾燥、噴霧乾燥、回転蒸発、又は流動床乾燥を含む。いくつかの実施形態では、APIは、表1のAPI又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、溶媒又は溶媒混合物は、表6から選択されるものである。

20

30

40

#### 【0357】

50

## 【表 3】

表 6. ASDを製造するために好適である例示的な溶媒又は溶媒混合物。

| 溶媒又は溶媒混合物           | 体積比 (V/V) |
|---------------------|-----------|
| メタノール               | —         |
| 水                   | —         |
| DCM                 | —         |
| 酢酸エチル               | —         |
| ジオキサン               | —         |
| メチルエチルケトン           | —         |
| テトラヒドロフラン           | —         |
| クロロホルム              | —         |
| アセトニトリル             | —         |
| エタノール               | —         |
| アセトン                | —         |
| 水/メタノール             | 5/5~4/6   |
| メタノール/メチルエチルケトン     | 7/3~6/4   |
| エタノール/アセトニトリル       | 3/7~4/6   |
| イソプロパノール/DCM        | 3/7~5/5   |
| ジクロロメタン (DCM)/メタノール | 7/3~5/5   |
| アセトン/水              | 5/5~8/2   |
| メチルエチルケトン/クロロホルム    | 5/5~4/6   |
| ジオキサン/メタノール         | 7/3~5/5   |
| メタノール/クロロホルム        | 7/3~6/4   |
| アセトニトリル/DCM         | 3/7~4/6   |
| テトラヒドロフラン/アセトニトリル   | 2/8~3/7   |
| 酢酸エチル/DCM           | 5/5~4/6   |
| クロロホルム/水            | 3/7~4/6   |
| アセトニトリル/メタノール       | 3/7~5/5   |

## 【0358】

例示的な製造ワークフローでは、非晶質固体分散体は、最初に、室温の溶媒（例えば、表 6 から選択される溶媒若しくは溶媒混合物）又は水中で、P R O T A C、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に 1 つ又は複数の添加剤を添加することによって形成されるか、あるいは加熱されて透明な溶液を形成する。次いで、透明な溶液は、噴霧乾燥又は真空乾燥させられて、非晶質固体分散体を形成する。加えて、非晶質固体分散体は、最初に、室温の溶媒（例えば、表 6 から選択される溶媒若しくは溶媒混合物）又は水中で、P R O T A C、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に 1 つ又は複数の添加剤によって形成されるか、あるいは加熱されて透明な溶液を形成する。吸着剤又は吸着剤の混合物が、室温で更に添加されるか、又は加熱されて均質な懸濁液を形成する。均質な懸濁

液は、次いで、噴霧乾燥又は真空乾燥させられて、非晶質固体分散体を形成する。非晶質固体分散体の形成後、非晶質固体分散体は、製剤で使用される他の添加剤及び賦形剤と混合される。次いで、混合物は、錠剤に圧搾されるか、又はカプセルに装填される。

#### 【0359】

例示的な製造ワークフローでは、非晶質固体分散体は、最初に、室温で、任意選択的に攪拌しながら、溶媒（例えば、表6から選択される溶媒若しくは溶媒混合物）又は水中にPROTACを分散させることによって形成されるか、あるいは加熱されて透明な溶液を形成する。次いで、親水性ポリマー、界面活性剤、及び任意選択的に1つ又は複数の添加剤が、溶液中に添加される。任意選択的に、吸着剤若しくは吸着剤の混合物が、室温で更に添加されるか、又は加熱されて均質な懸濁液を形成する。次いで、溶液又は懸濁液は、噴霧乾燥させられて、非晶質固体分散体を形成する。次いで、非晶質固体分散体は、噴霧乾燥させられて、非晶質固体分散体を形成する。非晶質固体分散体の形成後、非晶質固体分散体は、製剤で使用される他の添加剤及び賦形剤と混合される。次いで、混合物は、錠剤に圧搾されるか、又はカプセルに装填される。

#### 【0360】

典型的な噴霧乾燥機は、乾燥チャンバー、サイクロンチャンバー、及びサンプル収集チャンバーの3つのチャンバーを含む。噴霧乾燥プロセスの間、噴霧乾燥した分散固形物は、サンプル収集チャンバーに収集される。しかしながら、固形物は、乾燥チャンバー及びサイクロンチャンバーの表面にも存在し、したがって、低い生産収率（サンプル収集チャンバー内の少量の固形物）を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、PROTAC、親水性ポリマー、及び界面活性剤を含む非晶質固体分散体は、低い生産収率を有する。吸着剤がこれらの非晶質固体分散体に組み込まれると、生産収率を著しく増加させることができる。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも10%増加する。明確にするために、パーセンテージの用語は、収率の絶対的な差であることを意味する。例えば、吸着剤を含まない非晶質固体分散体の生産収率が10%であり、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率が20%である場合、収率の増加は、これら2つの収率の差、すなわち、10%である。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも20%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも30%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも40%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも50%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも60%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも70%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも80%増加する。いくつかの実施形態では、吸着剤を含む非晶質固体分散体の生産収率は、吸着剤を含まない固体分散体と比較して、少なくとも90%増加する。

#### 【実施例】

#### 【0361】

以下の実施例は、本開示のいくつかの実施形態を更に例証するために提供されるが、本開示の範囲を限定することを意図しておらず、当業者に公知である他の手順、方法、又は技術が代替的に使用され得ることが、その例示的な性質によって理解されるであろう。

#### 【0362】

実施例1. ビーグル犬におけるPROTAC-ARV-110製剤及びPK研究。

本実施例は、本開示のいくつかの実施形態による、PROTAC-ARV-110の経口吸収を改善し、PROTAC-ARV-110の食物効果を低減又は除去するプロセス

を例証する。

#### 【0363】

タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）は、ユビキチン-プロテアソーム系（UPS）をハイジャックすることによって標的タンパク質を特異的に排除するヘテロ二官能性分解剤である。このモダリティは、古典的な標的及び現在まで「薬物の標的にならない」として分類されている疾患関連タンパク質をロックダウンするための小分子阻害剤の使用に対する直交アプローチとして出現している。しかしながら、PROTACはしばしば、その高分子量（MW）及び広い曝露極性表面積（PSA）に起因する不良な細胞透過性による影響を受ける。アンドロゲン受容体（AR）を標的とするPROTAC（登録商標）タンパク質分解剤であるARV-110は、転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）を有し、かつ既存の治療法で進行した男性の潜在的治療のためにArvinasによって開発されている。その分子量は、812.29であり、そのlog Pは、約4.18である。これは、水溶液に溶解させることが非常に困難であり、報告書は、食物とともに服用されるべきであることを示している。

10

#### 【0364】

表3Aに記載される1つのARV-110製剤（バッチ番号P210803）を調製した。

#### 【0365】

#### 【表4】

表3A. ARV-110 ASD製剤バッチ番号 P210803

20

| 成分 \ バッチ番号 | P210803 | 説明     |
|------------|---------|--------|
| ARV-110    | 100mg   | PROTAC |
| 酒石酸        | 100mg   | 酸      |
| VA64       | 100mg   | ポリマー   |
| TPGS       | 100mg   | 界面活性剤  |

30

#### 【0366】

非晶質固体分散体を、真空乾燥によって調製した。簡潔に述べると、全ての成分を、攪拌しながら混合有機溶媒（例えば、エタノール及びアセトニトリル（3／7、V／V）、メチルエチルケトン及びクロロホルム（5／5、V／V）、ジクロロメタン及びメタノール（7／3、V／V）、酢酸エチル及びDCM（4／6、V／V）、テトラヒドロフラン及びアセトニトリル（2／8、V／V）、又は表6に列挙される任意の混合有機溶媒）に分散させて、透明な溶液を形成した。次いで、溶液を真空乾燥オープンに入れた。パラメータを40℃及び0.05～0.1mPa未満に設定した。1時間後、又は有機溶媒を除去した後、粒子を収集し、カプセルに充填した。

40

#### 【0367】

XRPD試験を、D2-Phaser（Bruker）装置を使用して、以下のパラメータを用いて、APIのみ（ARV-110）及びASD製剤バッチ番号P210803の両方に実施した：発電機、30.0kV／10.0mA；検出器、Lynxeye；波長、Cu Kα1（1.54060）；スキャンモード、連続PSD高速；スキャン範囲、4～40度；ステップサイズ、0.01度；時間／ステップ、0.5秒；サンプルステージ回転、15r／分。結果（図1及び2）は、ARV-110 API及びARV-110組成物バッチ番号P210803のASD粒子の両方が非晶質状態であったことを示唆する。

50

## 【0368】

ARV-110は、臨床段階で依然として開発中である。絶対経口バイオアベイラビリティを測定するために、ARV-110 APIで充填されたカプセルを、絶食状態での経口投与のためにのみ調製した。APIを、注射用のDMA及びSolutol混合溶液に溶解させた。3匹のビーグル犬を2つの投与群で試験し、一方の群は、1匹のイヌ当たり50mg用量の経口用であり、他方の群は、1匹のイヌ当たり5mg用量の注射用であった。試験中、イヌに水を自由に飲ませ、投与前に12時間絶食させ、全てのイヌに薬物投与から4時間後に食物を与えた。各イヌに50mlの水と一緒に投与した。

## 【0369】

血液サンプルを、以下の時点で各動物の群から採取した：0時間（試験薬投与前）、並びに薬物投与から0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、24時間後。ARV-110血漿濃度を、LC-MS/MS法によって分析した。ソフトウェアWinNonlinの非コンパートメントモデルを使用して、各イヌの薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び $AUC_{inf}$ を計算した。各パラメータの幾何平均を、異なる投与前治療下でのインビボ吸収の比較に使用した。

## 【0370】

表3Bに示される結果は、2つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数(CV)を含む。図3はまた、ARV-110が、全て絶食条件で、5mgのAPIの用量で静脈内(i.v.)送達されたか、又は50mgのAPIの用量でASD製剤の一部であることなく経口的に与えられたときのイヌモデルにおける医薬品有効成分(API)ARV-110の血漿濃度の比較も示す。結果は、ARV-110 APIが非晶質であるが、絶食条件では依然として不良な吸収を有することを示した。ARV-110の絶対バイオアベイラビリティは、約6.0%である。

## 【0371】

## 【表5】

表3B. イヌモデルにおいて静脈内注射を介して、又は経口的に送達されたARV-110 APIの薬物動態パラメータ

| ARV-110 APIの研究設計     |       | $C_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ |
|----------------------|-------|-----------|--------------|-------------|
|                      |       | ng/mL     | h*ng/mL      | h*ng/mL     |
| 静脈内注射(5mg)<br>絶食条件   | 平均    | 575.0     | 587.7        | 866.3       |
|                      | CV(%) | 32.7%     | 22.3%        | 16.8%       |
| API 経口(50mg)<br>絶食条件 | 平均    | 10.7      | 161.8        | 278.8       |
|                      | CV(%) | 14.8%     | 19.2%        | 6.0%        |

## 【0372】

次いで、ARV-110 APIで充填されたカプセルを調製して、我々のASD製剤の吸収の利点を比較した。各カプセルは、45mgのARV-110 APIを含有した。カプセルを、2つの異なる投与前治療（高脂肪食品あり又はなし）下で3匹のビーグル犬において経口的に試験した。試験中、イヌに水を自由に飲ませ、投与前に12時間絶食させ、絶食条件の投与前治療については、全てのイヌに薬物投与から4時間後に食物を与えた。各イヌに50mlの水と一緒に投与した。摂食条件の投与前治療については、全てのイヌに、投与の30分前に高脂肪食品を与えた。

## 【0373】

血液サンプルを、以下の時点で各動物の群から採取した：0時間（試験薬投与前）、並びに薬物投与から0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48、72時間後。ARV-110血漿濃度を、LC-MS/MS法によって分析した。ソフトウェアWinNonlinの非コンパートメントモデルを使用して、各イヌの薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び $AUC_{inf}$ を計算した。各パラメータの幾何平均を、異なる投与前治療下でのインビゴ吸収の比較に使用した。

【0374】

表3Cに示される結果は、2つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数（CV）を含む。図4はまた、ARV-110が摂食条件及び絶食条件で45mgのAPIの用量でASD製剤の一部であることなく経口的に与えられたときのイヌモデルにおけるAPI（ARV-110）の血漿濃度の比較を示す。結果は、著しい食物効果を示した。ARV-110 APIは、絶食状態では不良な吸収を有し、高脂肪食品は、経口吸収を著しく増加させ得る。高脂肪摂食状態は、絶食状態と比較して、経口吸収を約6倍増強することができる。

【0375】

【表6】

表3C イヌモデルにおいて絶食及び摂食状態で経口的に送達されたARV-110 APIの薬物動態パラメータ

| ARV-110 API の研究設計      |        | $C_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ |
|------------------------|--------|-----------|--------------|-------------|
|                        |        | ng/mL     | h*ng/mL      | h*ng/mL     |
| 絶食条件での API カプセル (45mg) | 平均     | 7.6       | 218.1        | 278.0       |
|                        | CV (%) | 30.3%     | 58.1%        | 57.2%       |
| 摂食条件での API カプセル (45mg) | 平均     | 56.5      | 1412.9       | 1553.3      |
|                        | CV (%) | 43.9%     | 36.6%        | 36.2%       |

【0376】

最後に、ARV110 ASDカプセル（バッチ番号P210803、各カプセルについて45mgのARV-110を含む）を、2つの異なる投与前治療（高脂肪食品あり又はなし）下で1群当たり3匹のビーグル犬において経口的に試験した。試験中、イヌに水を自由に飲ませ、投与前に12時間絶食させ、絶食条件の投与前治療については、全てのイヌに薬物投与から4時間後に食物を与えた。各イヌに50mLの水と一緒に投与した。摂食条件の投与前治療については、全てのイヌに、投与の30分前に高脂肪食品を与えた。

【0377】

血液サンプルを、以下の時点で各動物の群から採取した：0時間（試験薬投与前）、並びに薬物投与から0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、及び24時間後。ARV-110濃度を、LC-MS/MS法によって分析した。ソフトウェアWinNonlinの非コンパートメントモデルを使用して、各イヌの薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び $AUC_{inf}$ を計算した。各パラメータの幾何平均を、異なる投与前治療下でのインビゴ吸収の比較に使用した。

【0378】

表3Dに示される結果は、2つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数（CV）を含む。図5は、ARV-110のASD組成物（バッチ番号P21080

3) が摂食条件及び絶食条件で 45 mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。結果は、ASD カプセルが著しい吸収改善を有し、曝露が絶食条件と摂食条件との間で非常に近いことを示した。

【0379】

【表 7】

表 3 D. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での ARV-110 ASD 組成物の薬物動態パラメータ

| ASD カプセルバッチ番号<br>P210803 の研究設計     |        | $C_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ |
|------------------------------------|--------|-----------|--------------|-------------|
|                                    |        | ng/mL     | h*ng/mL      | h*ng/mL     |
| 絶食条件での ASD<br>カプセル (45mg の<br>API) | 平均     | 50.9      | 676.3        | 1179.1      |
|                                    | CV (%) | 31.3%     | 18.7%        | 9.2%        |
| 摂食条件での ASD<br>カプセル (45mg の<br>API) | 平均     | 56.5      | 773.7        | 2066.5      |
|                                    | CV (%) | 8.2%      | 35.8%        | 63.6%       |

10

20

【0380】

実施例 2. 追加の ARV-110 製剤。

本実施例は、本開示のいくつかの実施形態による、PROTAC-ARV-110 の経口吸収を改善し、PROTAC-ARV-110 の食物効果を低減又は除去するプロセスを例証する。

【0381】

表 4 A に記載される追加の ARV-110 製剤を調製した。

30

【0382】

40

50

【表 8】

表 4 A. ARV-110 ASD 製剤 バッチ番号 P 2 2 0 6 2 2-1、P 2 2 0 6 2 2-2、P 2 2 0 8 0 2-1、110-A、110-B

| 説明        | バッチ番号<br>成分     | P220622-1 | P220622-2 | P220802-1 | 110-A    | 110-B    |
|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|           |                 |           |           |           |          |          |
| API       | ARV-110 (重量%)   | 25        | 20        | 20        | 20       | 25       |
| 酸         | 酒石酸 (重量%)       | 25        | -         | -         | -        | -        |
|           | クエン酸 (重量%)      | -         | -         | -         | 20       | -        |
| ポリマ<br>ー  | VA64 (重量%)      | 25        | -         | -         | 20       | -        |
|           | HPMCAS-LF (重量%) | -         | 40        | 40        | -        | 25       |
| 界面活<br>性剤 | VE-TPGS (重量%)   | 25        | -         | -         | 20       | 25       |
|           | レシチン (重量%)      | -         | 40        | 40        | 20       | 25       |
| 調製方<br>法  |                 | 噴霧乾燥      | 噴霧乾燥      | 噴霧乾燥      | 噴霧乾<br>燥 | 噴霧<br>乾燥 |

10

20

## 【0383】

非晶質固体分散体を、真空乾燥によって調製することができる。簡潔に述べると、全ての成分を、攪拌しながら溶媒又は混合溶媒（例えば、エタノール及びアセトニトリル（3／7、V／V）、メチルエチルケトン及びクロロホルム（5／5、V／V）、ジクロロメタン及びメタノール（7／3、V／V）、酢酸エチル及びDCM（4／6、V／V）、テトラヒドロフラン及びアセトニトリル（2／8、V／V）、若しくは表 6 に列挙される任意の混合溶媒）に分散させて、透明な溶液を形成した。次いで、溶液を真空乾燥オーブンに入れた。パラメータを 40℃及び 0.05～0.1 mPa 未満に設定した。有機溶媒を除去した後、粒子を収集し、カプセルに充填した。

30

## 【0384】

非晶質固体分散体を、噴霧乾燥方法によって調製することができる。簡潔に述べると、API を、攪拌しながら溶媒又は混合溶媒（例えば、エタノール及びアセトニトリル（3／7、V／V）、メチルエチルケトン及びクロロホルム（5／5、V／V）、ジクロロメタン及びメタノール（7／3、V／V）、酢酸エチル及びDCM（4／6、V／V）、テトラヒドロフラン及びアセトニトリル（2／8、V／V）、又は表 6 に列挙される任意の溶媒若しくは混合有機溶媒）に分散させて、透明な溶液を形成した。次いで、他の成分を溶液中に完全に溶解させた。溶液を、フラッシュ霧化を介して噴霧乾燥機（SD-06AG、Labplant、UK）に導入した。パラメータを以下に設定した：供給速度 4.0～8.0 rpm、入口温度 50～100℃、出口温度 30～80℃、及び霧化圧力 0～4.0 バール。粒子を収集し、カプセルに充填した。

40

## 【0385】

実施例 3. イヌモデルにおいて追加の ARV-110 製剤に実施された PK 研究。

本実施例は、本開示のいくつかの実施形態による、PROTAC-ARV-110 の経口吸収を改善し、PROTAC-ARV-110 の食物効果を低減又は除去するプロセスを例証する。

50

## 【0386】

ARV-110の経口吸収を調査するために、二元クロスオーバー又は三元クロスオーバー設計を実施した。6匹のビーグル犬を2つ又は3つの群に分類した。各群に、様々な用量でAPI又はAPIのみを含む異なる製剤のカプセルを投与し、そのような製剤におけるAPI吸収、また、絶食又は摂食条件でのAPI吸収の任意の差異を比較した。各イヌに合計で50mLの水を投与した。絶対バイオアベイラビリティを測定するために、APIを含む溶液の静脈内注射も実施した。静脈内注射用のAPI溶液を、DMA及びSoluto混合溶液中に溶解させることによって調製した。

## 【0387】

絶食条件では、イヌに水を自由に飲ませ、投与前に12時間絶食させ、次いで、薬物投与から4時間後に食物を与えた。

## 【0388】

摂食条件では、イヌに、2019年2月26日に出版された「Assessing the effects of food on drug in INDS and NDAs—Clinical pharmacology considerations」と題されたFDAガイダンスに従って、投与の30分前に高脂肪食品を与えた。

## 【0389】

血液試料を、薬物投与後の異なる時点で各動物の群から採取した。血漿濃度を、LC-MS/MS法によって分析した。ソフトウェアWinNonlinの非コンパートメントモデルを使用して、各イヌの薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び $AUC_{inf}$ を計算した。各パラメータの幾何平均を、異なる投与前治療下でのインビボ吸収の比較に使用した。

## 【0390】

6匹のイヌの三元クロスオーバー研究を実施して、摂食条件でのビーグル犬におけるARV-110 ASDの経口バイオアベイラビリティを評価した。3つの研究群、すなわち、摂食条件で投与されたARV-110 API、摂食条件で投与されたASD組成物バッチ番号P220622-1、及び摂食条件で投与されたASD組成物バッチ番号P220622-2が存在し、各々、2匹のイヌを含んだ。ARV-110 API粉末、バッチ番号P220622-1からのASD組成物、及びバッチ番号P220622-2からのASD組成物を、それぞれ、カプセルに充填した。カプセルを、摂食条件での各群について経口投与のために1匹のイヌ当たり50mgのAPIの用量で与えた。表4Bに示される結果は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数(CV)を含む。図6はまた、ARV-110の2つのASD組成物(バッチ番号P220622-1及びP220622-2)並びにAPIのみが摂食条件で50mgのAPIの用量で経口的に与えられた後のイヌモデルにおけるAPI(ARV-110)の血漿濃度の比較を示す。ASD組成物バッチ番号P220622-2は、摂食条件でのASD組成物バッチ番号P220622-1及びARV-110 APIと比較して、吸収の著しい改善を示した。ASD組成物バッチ番号P220622-1は、摂食条件でのARV-110 APIとの差を示さなかった。結果は、製剤内の異なる界面活性剤及びポリマーが経口吸収に影響を及ぼし得ることを示した。

## 【0391】

10

20

30

40

50

## 【表 9】

表 4 B. イヌモデルにおける摂食条件での ARV-110 API 及び ASD 組成物の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                              |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|---------------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| API (ARV-110)<br>摂食条件での 50mg          | 平均     | 80.33             | 2571                   | 2998                  |
|                                       | CV (%) | 21.6              | 45.4                   | 47.7                  |
| ASD (P220622-1) 摂食条件<br>での 50mg の API | 平均     | 89.64             | 2697                   | 3277                  |
|                                       | CV (%) | 78                | 87.5                   | 85.5                  |
| ASD (P220622-2) 摂食条件<br>での 50mg の API | 平均     | 239.1             | 7100                   | 8038                  |
|                                       | CV (%) | 37.2              | 50.8                   | 53.5                  |

10

## 【0392】

6 匹のイヌの三元クロスオーバー研究を実施して、摂食条件でのビーグル犬における ARV-110 ASD 用量漸増の経口バイオアベイラビリティを評価した。3つの研究群、すなわち、それぞれ、50mg の API、100mg の API、及び 200mg の API の用量で、摂食条件で投与された ASD 組成物バッチ番号 P220802-1 が存在し、各々、2 匹のイヌを含んだ。ASD 組成物バッチ番号 P220802-1 を、カプセルに充填した。カプセルを、それぞれ、各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 50mg の API、100mg の API、及び 200mg の API の用量で与えた。表 4 C に示される結果は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図 7 はまた、ARV-110 の ASD 組成物 (バッチ番号 P220802-1) が、全て摂食条件で、50mg の API、100mg の API、及び 200mg の API の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-110) の血漿濃度の比較を示す。AUC で計算された薬物動態結果は、ASD (P220802-1) の用量の増加とともに良好な直線性を示し、これは、この製剤が ARV-110 経口バイオアベイラビリティの良好な増強を達成したことを意味する。

20

30

## 【0393】

40

50

## 【表 10】

表 4 C. イヌモデルにおける摂食条件での ARV-110 ASD 用量漸増の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                              |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|---------------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| ASD(P220802-1)<br>摂食条件での 50mg の API   | 平均     | 397.0             | 10570                  | 12100                 |
|                                       | CV (%) | 39.4              | 36.6                   | 33.7                  |
| ASD(P220802-1) 摂食条件<br>での 100mg の API | 平均     | 575.3             | 17450                  | 20850                 |
|                                       | CV (%) | 33.3              | 32.7                   | 34.8                  |
| ASD(P220802-1) 摂食条件<br>での 200mg の API | 平均     | 673.7             | 22200                  | 26260                 |
|                                       | CV (%) | 45.4              | 38.9                   | 39.5                  |

10

## 【0394】

実施例 4. 追加の ARV-471 製剤。

20

本実施例は、本開示のいくつかの実施形態による、PROTAC-ARV-471 の経口吸収を改善し、PROTAC-ARV-471 の食物効果を低減又は除去するプロセスを例証する。

## 【0395】

エストロゲン受容体 (ER) を標的とする PROTAC (登録商標) タンパク質分解剤である、ARV-471。ARV-471 は、局所進行性又は転移性エストロゲン受容体 (ER) 陽性／ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陰性 (ER+／HER2-) 乳がんを有する女性の潜在的治療のために Arvinas によって開発されている。その分子量は、723.92 であり、その計算された log P は、約 4～6 である。これは、水溶液に溶解させることが非常に困難であり、臨床研究では食物とともに服用されるべきであることが報告されている。

30

## 【0396】

表 5 A に記載される ARV-471 製剤を調製した。

## 【0397】

40

50

【表 1 1】

表 5 A. ARV-471 ASD製剤バッチ番号P211222、P220215-1、P220215-2、P220419-1、P220525-1、471-A、471-B

| 説明    | バッチ番号<br>成分    | P211222 | P220215<br>-1 | P220215<br>-2 | P220419-<br>1 | P220525-<br>1 | 471-A | 471-B |
|-------|----------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|
| API   | ARV-471(重量%)   | 25      | 20            | 20            | 20            | 20            | 25    | 20    |
| 酸     | 酒石酸(重量%)       | 25      | -             | -             | -             | -             | -     | -     |
|       | コハク酸(重量%)      | -       | -             | -             | -             | -             | -     | 20    |
| ポリマー  | VA64(重量%)      | -       | -             | -             | -             | -             | -     | 20    |
|       | HPMCAS-LF(重量%) | 25      | 40            | 40            | 40            | 40            | 25    | -     |
| 界面活性剤 | VE-TPGS(重量%)   | 25      | -             | 40            | -             | -             | 25    | 20    |
|       | レシチン(重量%)      | -       | 40            | -             | 40            | 40            | 25    | 20    |
| 調製方法  |                | 真空乾燥    | 噴霧乾燥          | 噴霧乾燥          | 噴霧乾燥          | 噴霧乾燥          | 噴霧乾燥  | 噴霧乾燥  |

## 【0398】

非晶質固体分散体を、真空乾燥によって調製することができる。簡潔に述べると、全ての成分を、攪拌しながら溶媒又は混合溶媒（例えば、エタノール及びアセトニトリル（3／7、V／V）、メチルエチルケトン及びクロロホルム（5／5、V／V）、ジクロロメタン及びメタノール（7／3、V／V）、酢酸エチル及びDCM（4／6、V／V）、テトラヒドロフラン及びアセトニトリル（2／8、V／V）、又は表6に列挙される任意の溶媒若しくは混合有機溶媒）に分散させて、透明な溶液を形成した。次いで、溶液を真空乾燥オープンに入れた。パラメータを40℃及び0.05～0.1mPa未満に設定した。有機溶媒を除去した後、粒子を収集し、カプセルに充填した。

## 【0399】

非晶質固体分散体を、噴霧乾燥方法によって調製することができる。簡潔に述べると、APIを、攪拌しながら溶媒又は混合溶媒（例えば、エタノール及びアセトニトリル（3／7、V／V）、メチルエチルケトン及びクロロホルム（5／5、V／V）、ジクロロメタン及びメタノール（7／3、V／V）、酢酸エチル及びDCM（4／6、V／V）、テトラヒドロフラン及びアセトニトリル（2／8、V／V）、又は表6に列挙される任意の溶媒若しくは混合有機溶媒）に分散させて、透明な溶液を形成した。次いで、他の成分を溶液中に完全に溶解させた。溶液を、フラッシュ霧化を介して噴霧乾燥機（SD-06AG、Labplant、UK）に導入した。パラメータを以下に設定した：供給速度4.0～8.0rpm、入口温度50～100℃、出口温度30～80℃、及び霧化圧力0～

4.0 パール。粒子を収集し、カプセルに充填した。

【0400】

XRPD試験を、D2-Phasher (Bruker) 機器を使用して、以下のパラメータ：発電機、30.0 kV / 10.0 mA；検出器、Lynxeye；波長、Cu Kα1 (1.54060)；スキャンモード、連続PSD高速；スキャン範囲、4～40度；ステップサイズ、0.01度；時間／ステップ、0.5秒；サンプルステージ回転、15 r / 分を用いて、APIのみ (ARV-471) 及び／又は調製されたASD組成物バッチ番号P220215-1に実施した。結果 (図8及び9) は、ARV-471 API及びASD粒子の両方が非晶質状態であったことを示唆する。

【0401】

10

実施例5. イヌモデルにおいてARV-471製剤に実施されたPK研究。

本実施例は、本開示のいくつかの実施形態による、PROTAC-ARV-471の経口吸収を改善し、PROTAC-ARV-471の食物効果を低減又は除去するプロセスを例証する。

【0402】

ARV-471の経口吸収を調査するために、実施例3に記載される同じ研究設計及び手順を実施した。

【0403】

3匹のイヌの二元クロスオーバー研究を実施して、絶食及び摂食条件でのビーグル犬におけるARV-471 APIの経口バイオアベイラビリティを評価した。3匹のイヌの研究を実施して、絶食条件での静脈内注射後のARV-471 APIバイオアベイラビリティを測定した。各カプセルを60 mgのAPI粉末で充填し、6 mg / バイアルのAPI溶液を調製した。1つのカプセル又はAPI溶液の1つのバイアルを、2つの研究の設計に従って各イヌに投与した。表5Bに示される結果は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図10はまた、ARV-471が、絶食条件で6 mgのAPIの用量で静脈内 (i.v.) 送達されたか、又は絶食及び摂食条件の両方で60 mgのAPIの用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける医薬品有効成分 (API) ARV-471の血漿濃度の比較を示す。結果は、ARV-471 APIが非晶質であるが、絶食条件では依然として不良な吸収を有することを示す。ARV-471 APIの絶対バイオアベイラビリティは、約7%であり、高脂肪食品は、経口吸収を2倍増強することができる。

20

30

【0404】

40

50

## 【表 12】

表 5 B. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での ARV-471 API 経口バイオアベイラビリティ、並びに静脈内投与後の絶対バイオアベイラビリティの薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                     |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| ARV-471 静脈内<br>絶食条件での 6mg    | 平均     | 609.0             | 3121                   | 3215                  |
|                              | CV (%) | 17.6              | 6.5                    | 6.6                   |
| ARV-471 経口<br>絶食条件での<br>60mg | 平均     | 200               | 2359                   | 2482                  |
|                              | CV (%) | 2.9               | 3.0                    | 3.1                   |
| ARV-471 経口<br>摂食条件での<br>60mg | 平均     | 427.9             | 5020                   | 5227                  |
|                              | CV (%) | 6.6               | 11.4                   | 12.1                  |

## 【0405】

6 匹のイヌの三元クロスオーバー研究を実施して、摂食条件でのビーグル犬における ARV-471 API 及び ASD 組成物の経口バイオアベイラビリティを評価した。3つの研究群、すなわち、摂食条件で投与された ARV-471 API、摂食条件で投与された ASD 組成物バッチ番号 P220215-1、及び摂食条件で投与された ASD 組成物バッチ番号 P220215-2 が存在し、各々、2 匹のイヌを含んだ。カプセルを、それぞれ、API 粉末、バッチ番号 P220215-1 からの ASD 組成物、及びバッチ番号 P220215-2 からの ASD 組成物で充填した。カプセルを、摂食条件での各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 60 mg の API の用量で与えた。表 5 C に示される結果は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図 11 はまた、ARV-471 の 2つの ASD 組成物 (バッチ番号 P220215-1 及び P220215-2) 並びに API のみが摂食条件で 60 mg の API の用量で経口的に与えられた後のイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。ASD 組成物 P220215-1 は、摂食条件での ASD 組成物 P220215-2 及び API よりも吸収の著しい改善を示した。結果は、製剤中の界面活性剤が API 経口吸収に著しく影響を及ぼし得ることを示した。

## 【0406】

10

20

30

40

50

## 【表 13】

表 5 C. イヌモデルにおける摂食条件での ARV-471 API 及び ASD 組成物の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                                     |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|----------------------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| API<br>摂食条件での<br>60mg                        | 平均     | 380.6             | 5596                   | 5840                  |
|                                              | CV (%) | 22.0              | 23.7                   | 23.6                  |
| ASD 組成物<br>P220215-1<br>摂食条件での<br>60mg の API | 平均     | 902.4             | 12590                  | 12970                 |
|                                              | CV (%) | 22.4              | 21.2                   | 20.8                  |
| API 組成物<br>P220215-2<br>摂食条件での<br>60mg の API | 平均     | 369.5             | 6444                   | 6933                  |
|                                              | CV (%) | 22.2              | 6.5                    | 8.1                   |

## 【0407】

6 匹のイヌの二元クロスオーバー研究を実施して、絶食及び摂食条件でのビーグル犬における ARV-471 ASD の経口バイオアベイラビリティを評価した。2 つの研究群、すなわち、絶食条件及び摂食条件で経口投与された ASD 組成物バッチ番号 P220215-1 が存在し、各々、2 匹のイヌを含んだ。バッチ番号 P220215-1 からの ASD 組成物を、カプセルに充填した。カプセルを、各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 60 mg の API の用量で与えた。表 5 D に示される結果は、2 つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図 12 は、ARV-471 の ASD 組成物 (バッチ番号 P220215-1) が摂食条件及び絶食条件で 60 mg の API の用量で経口的に与えられた後のイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。結果は、薬物動態プロファイルが絶食条件と摂食条件との間で非常に近かったことを示し、これは、ASD 組成物バッチ番号 P220215-1 が絶食条件で経口吸収の著しい改善を有していたことを意味する。

## 【0408】

10

20

30

40

50

## 【表 1 4】

表 5 D. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での ARV-471 ASD 組成物の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                                  |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|-------------------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| 絶食条件での ASD<br>組成物 P220215-1<br>60mg の API | 平均     | 894.1             | 9720                   | 9924                  |
|                                           | CV (%) | 36.0              | 5.3                    | 5.3                   |
| 摂食条件での ASD<br>組成物 P220215-1<br>60mg の API | 平均     | 832.8             | 12420                  | 12740                 |
|                                           | CV (%) | 5.6               | 18.9                   | 17.2                  |

10

## 【0 4 0 9】

6 匹のイヌの三元クロスオーバー研究を実施して、絶食及び摂食条件でのビーグル犬における ARV-471 ASD 用量漸増の経口バイオアベイラビリティを評価した。3つの研究群、すなわち、絶食条件で、100mg の API、150mg の API、及び 200mg の API の用量で経口投与された ASD 組成物バッチ番号 P220419-1 が存在し、各々、2 匹のイヌを含んだ。バッチ番号 P220419-1 からの ASD 組成物が、カプセルに充填され、各カプセルは、50mg の API を含有する。カプセルを、各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 100mg の API、150mg の API、及び 200mg の API の用量で与えた。表 5 E に示される結果は、3つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図 1 3 はまた、ARV-471 の ASD 組成物 (バッチ番号 P220419-1) が、全て絶食条件で、100mg の API (2つのカプセル)、150mg の API (3つのカプセル)、及び 200mg の API (4つのカプセル) の用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。AUC によって計算された薬物動態結果は、ASD 組成物バッチ番号 P220419-1 の用量漸増の良好な直線性を示し、この製剤が ARV-471 の経口吸収の良好な改善を有することを意味する。

20

30

## 【0 4 1 0】

40

50

## 【表 1 5】

表 5 E. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での ARV-471 ASD 組成物の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                                |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|-----------------------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| 絶食条件での ASD 組成物 P220419-1<br>100mg の API | 平均     | 1045              | 14210                  | 14720                 |
|                                         | CV (%) | 48.9              | 58.9                   | 58.4                  |
| 絶食条件での ASD 組成物 P220419-1<br>150mg の API | 平均     | 1317              | 17890                  | 18450                 |
|                                         | CV (%) | 51.2              | 74.8                   | 74.7                  |
| 絶食条件での ASD 組成物 P220419-1<br>200mg の API | 平均     | 1656              | 22100                  | 22640                 |
|                                         | CV (%) | 58.7              | 71                     | 71.1                  |

10

## 【0 4 1 1】

6 匹のイヌの二元クロスオーバー研究を実施して、絶食及び摂食条件でのビーグル犬における ARV-471 API 用量漸増の経口バイオアベイラビリティを評価した。2つの研究群、すなわち、絶食状態及び摂食状態で経口投与された ARV-471 API が存在した。200mg の ARV-471 API を各カプセルに充填した。カプセルを、各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 200mg の API の用量で与えた。表 5 F に示される結果は、2つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (CV) を含む。図 1 4 は、API のみが摂食及び絶食条件で 200mg の高用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける API (ARV-471) の血漿濃度の比較を示す。結果は、200mg での高用量の ARV-471 API でさえも、低用量 API と比較して依然として同様の食物効果を有し、高脂肪食品が、絶食条件での経口吸収と比較して経口吸収を 2 倍増強したことを示す。

20

30

## 【0 4 1 2】

## 【表 1 6】

表 5 F. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での ARV-471 API 高用量の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                 |        | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) |
|--------------------------|--------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| 絶食条件での API ARV-471 200mg | 平均     | 414.7             | 7138                   | 7649                  |
|                          | CV (%) | 50.5              | 51.5                   | 50.8                  |
| 摂食条件での API ARV-471 200mg | 平均     | 860.2             | 14670                  | 15600                 |
|                          | CV (%) | 51.5              | 33.7                   | 31.2                  |

40

## 【0 4 1 3】

6 匹のイヌの二元クロスオーバー研究を実施して、絶食及び摂食条件でのビーグル犬における ARV-471 ASD の経口バイオアベイラビリティを評価した。2つの研究群、すなわち、絶食条件及び摂食条件で経口投与された ARV-471 ASD 組成物パッ

50

チ番号 P 2 2 0 5 2 5 - 1 が存在した。2 0 0 m g の A S D 組成物バッチ番号 P 2 2 0 5 2 5 - 1 を各カプセルに充填した。カプセルを、各群について経口投与のために 1 匹のイヌ当たり 2 0 0 m g の A P I の用量で与えた。表 5 G に示される結果は、2 つの投与群の薬物動態パラメータの幾何平均値並びに変動係数 (C V) を含む。図 1 5 は、A R V - 4 7 1 の A S D 組成物 (バッチ番号 P 2 2 0 5 2 5 - 1) が摂食条件及び絶食条件で 2 0 0 m g の A P I の高用量で経口的に与えられたときのイヌモデルにおける A P I (A R V - 4 7 1) の血漿濃度の比較を示す。A S D 組成物バッチ番号 P 2 2 0 5 2 5 - 1 の A U C 及び C<sub>max</sub> は、絶食条件及び摂食条件の両方で A P I よりも著しく高かった。しかしながら、1 つのカプセル当たり 2 0 0 m g の A P I を含むこの製剤は、依然としていくらかの食物効果を示した。

10

【 0 4 1 4 】

【表 1 7】

表 5 G. イヌモデルにおける絶食及び摂食条件での A S D 組成物バッチ番号 P 2 2 0 5 2 5 - 1 の薬物動態パラメータ

| PK パラメータ                                        |        | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL) | AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL) |
|-------------------------------------------------|--------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 絶食条件での ASD 組成物バッチ番号<br>P220525-1 200mg の<br>API | 平均     | 1717                     | 24030                         | 25050                        |
|                                                 | CV (%) | 45.4                     | 36.2                          | 35.3                         |
| 摂食条件での ASD 組成物バッチ番号<br>P220525-1 200mg の<br>API | 平均     | 2317                     | 42480                         | 44590                        |
|                                                 | CV (%) | 33.4                     | 19.6                          | 19.4                         |

20

30

【 0 4 1 5 】

所与の構成要素がしばしば、当該分野の異なる実務者によって異なるように分類されるか、又はいくつかの異なる機能のうちのいずれかに一般的に使用されるか、又は組成物中のレベルに応じて異なる機能を有し得るため、一般的に使用される上記の列挙された構成要素の間にはかなりの重複があることが理解されるべきである。したがって、上記の列挙された構成要素は、本開示の組成物に含まれ得る成分のタイプの単なる例示に過ぎず、限定的なものではないと解釈されるべきである。

40

50

【図面】

【図 1】

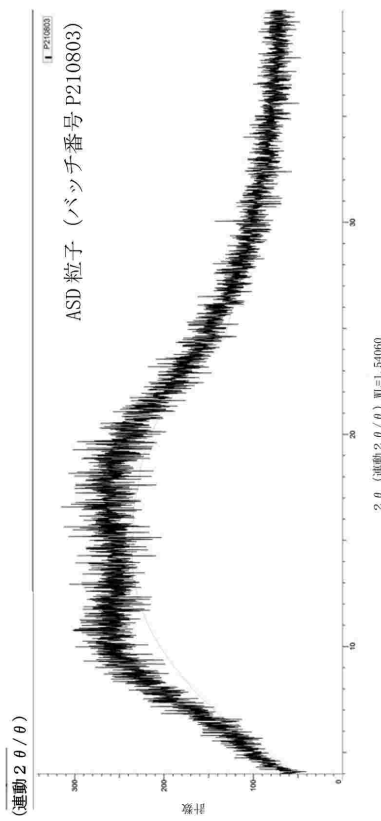


図 1

【図 2】

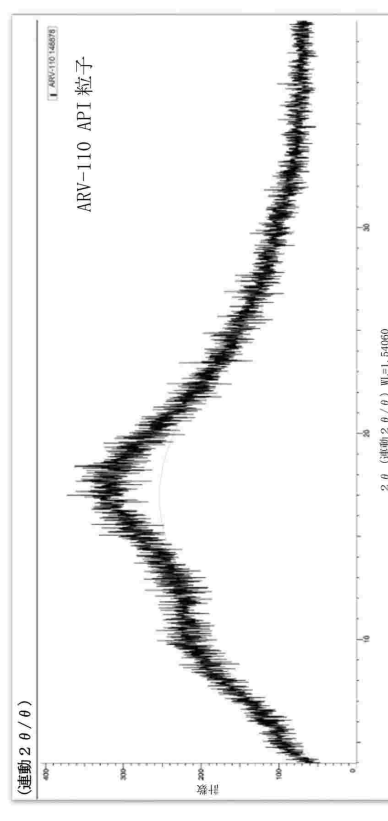


図 2

【図 3】

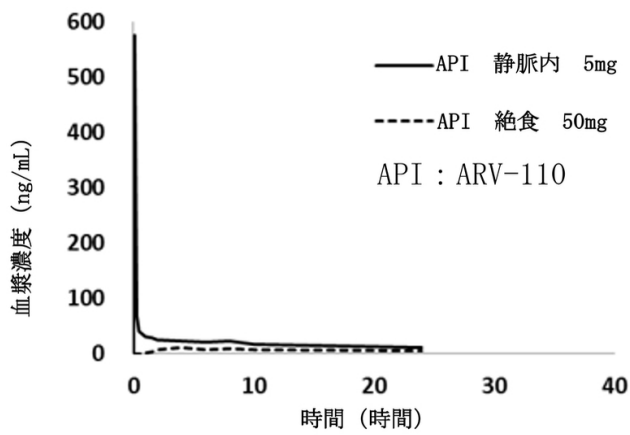


図 3

【図 4】

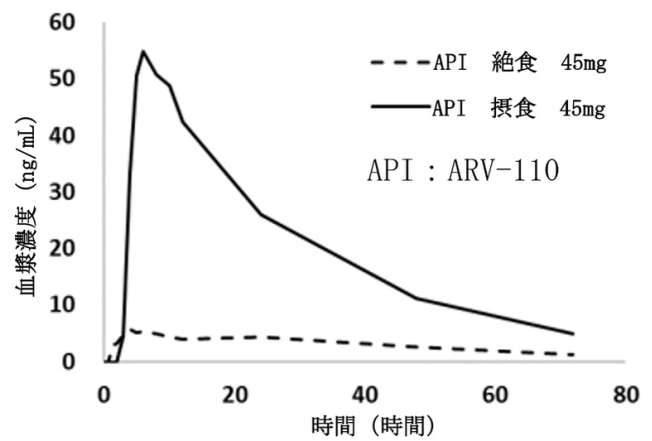


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

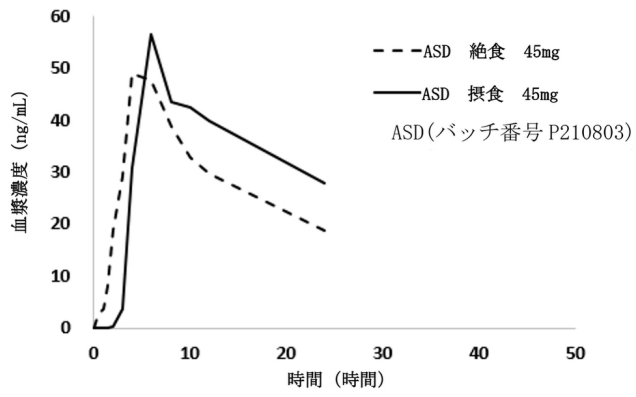


図 5

【図 6】

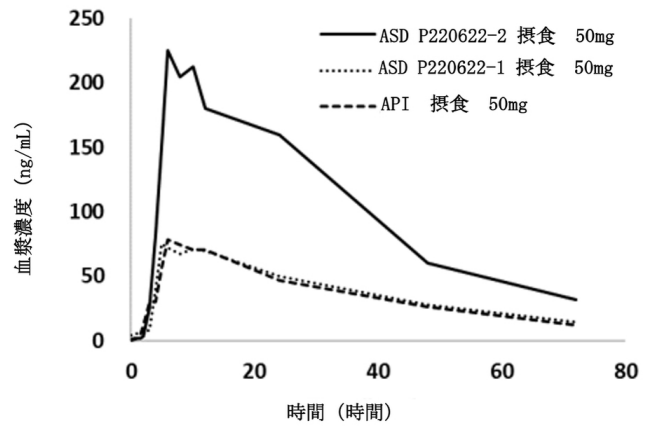


図 6

10

【図 7】

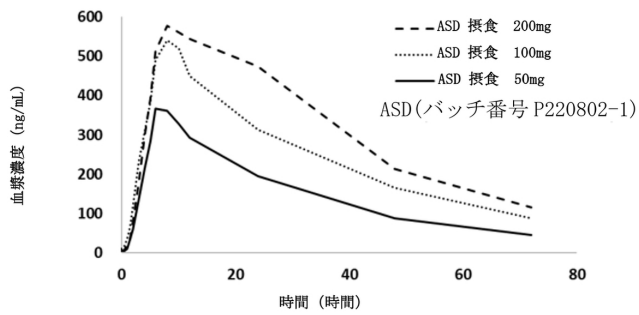


図 7

【図 8】

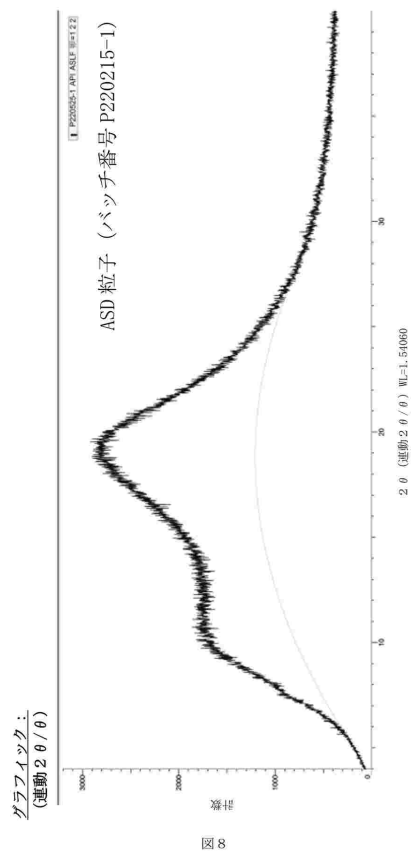


図 8

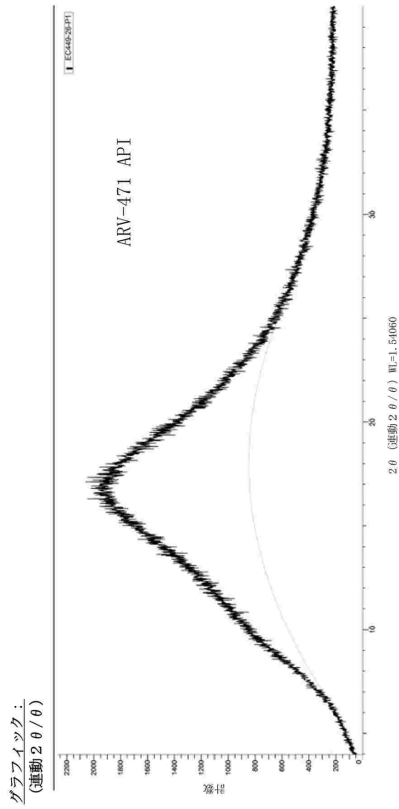
20

30

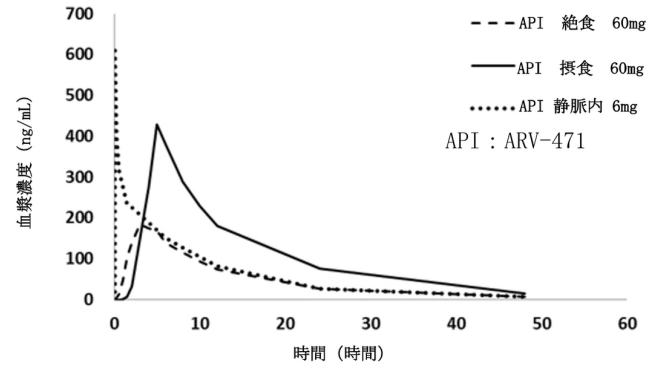
40

50

【図 9】



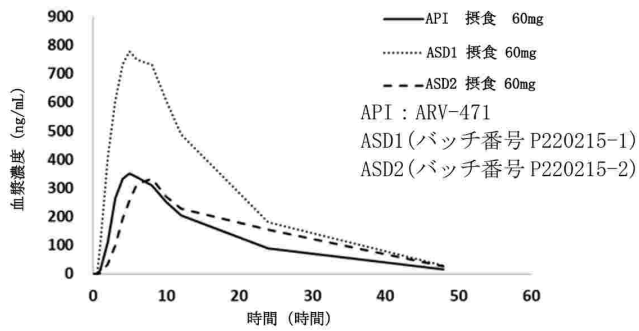
【図 10】



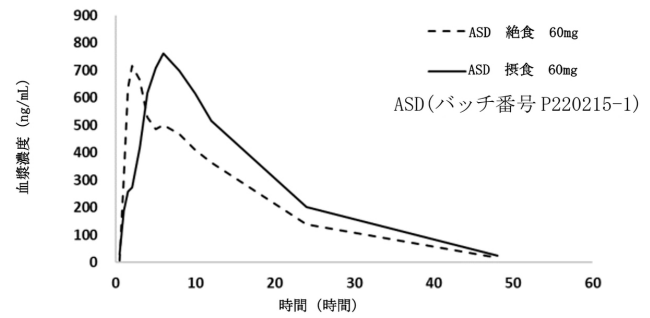
10

20

【図 11】



【図 12】



30

40

50

【図 1 3】

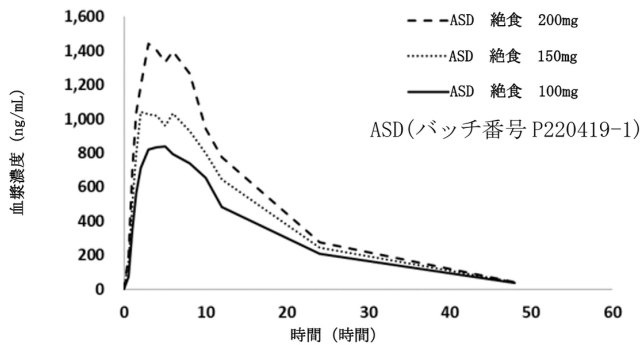


図 1 3

【図 1 4】

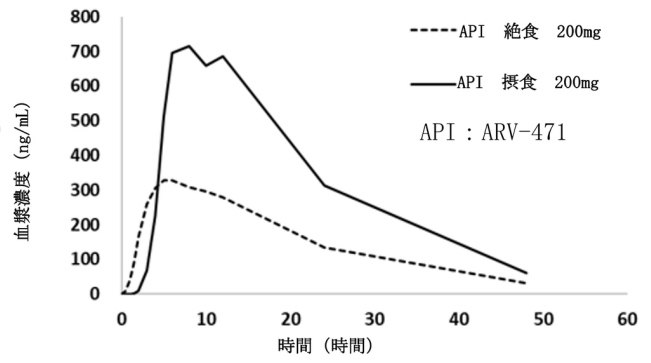


図 1 4

10

【図 1 5】

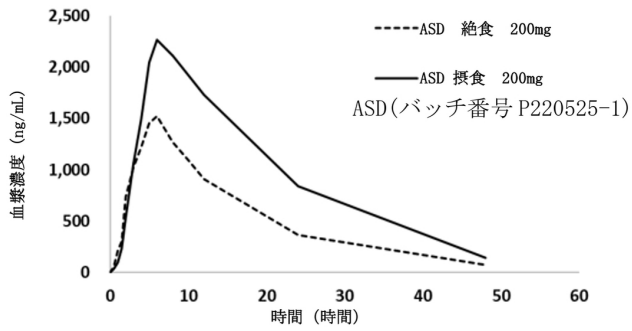


図 1 5

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

CORRECTED  
VERSION

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/083796

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>A61K 31/33(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC: A61K,A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNABS;DWPI;WPABS;WPABSC;VEN;VCN;CNTXT;ENTXT;EXTXTC;USTXT;WOTXT;CNKI;China Medicinal Patent Database;Baidu Scholar;ISI-WEB OF SCIENCE;Pubmed; PROTAC, chimera, E3 ligase, ubiquitin, androgen receptor, amorphous, solid dispersion, spray drying, hydrophilic, polymer, VA64, copovidone, povidone, PVP, HPMCAS, emulsifier, surfactant, TPGS, VE-TPGS, lecithin, phospholipid, acid, absorbent, fasted, fed, cancer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No.                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CN 114163444 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO LTD, SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD) 11 March 2022 (2022-03-11)<br>claims 1-27                                                                                                                                            | 1-106                                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CN 114181277 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO LTD, SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD) 15 March 2022 (2022-03-15)<br>claims 1-28                                                                                                                                            | 1-106                                                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2015119435 A1 (UNIV YALE) 30 April 2015 (2015-04-30)<br>the abstract; paragraphs 9-20, 410                                                                                                                                                                        | 1-106                                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | LIU, Li et al. "Targeting Oncoproteins for Degradation by Small Molecule-Based Proteolysis-Targeting Chimeras (PROTACs) in Sex Hormone-Dependent Cancers." <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , Vol. 13, 18 March 2022 (2022-03-18), ISSN: 1664-2392, Article 839857 | 1-106                                                                             |
| <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:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>30 June 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br><b>07 October 2023</b>      |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION<br/>6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing<br/>100088, China</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Authorized officer<br><br><b>CHEN,Lei</b><br><br>Telephone No. (+86) 010-62411158 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

International application No.  
**PCT/CN2023/083796**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PX        | POESTGES, Florian et al. "Solubility Enhanced Formulation Approaches to Overcome Oral Delivery Obstacles of PROTACs."<br><i>Pharmaceutics</i> , Vol. 15, No. 1, 03 January 2023 (2023-01-03),<br>ISSN: 1999-4923,<br>Article 156 | 1-106                 |

40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/083796

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **94-100**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 94-100 relates to a method of treating a disease or condition, or ubiquitinating or degrading a target protein in a cell of a subject and therefore does not warrant an international search according to the criteria set out in Rule 39.1(iv). Thus, the search is based on the subject matter that could reasonably be expected to be claimed later in the procedure, namely the corresponding use in the manufacture of medicament.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/083796**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |            |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|------------|----|--------------------------------------|
| CN                                        | 114163444  | A  | 11 March 2022                        | None                    |            |    |                                      |
| CN                                        | 114181277  | A  | 15 March 2022                        | None                    |            |    |                                      |
| US                                        | 2015119435 | A1 | 30 April 2015                        | WO                      | 2013170147 | A1 | 14 November 2013                     |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2846784    | A1 | 18 March 2015                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2846784    | A4 | 09 March 2016                        |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |                  |         |        |
|---------|------------------|---------|--------|
| A 6 1 K | 47/54 (2017.01)  | A 6 1 K | 47/54  |
| 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 | 47/10 (2017.01)  | A 6 1 K | 47/10  |
| A 6 1 K | 47/44 (2017.01)  | A 6 1 K | 47/44  |
| A 6 1 K | 47/26 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/26  |
| A 6 1 K | 47/20 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/20  |
| A 6 1 K | 47/32 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/32  |
| 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  |
| A 6 1 K | 47/40 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/40  |
| A 6 1 K | 47/12 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/12  |
| 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 | 9/14 (2006.01)   | A 6 1 K | 9/14   |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 35/00  |
| A 6 1 K | 31/501 (2006.01) | A 6 1 K | 31/501 |
| A 6 1 K | 31/496 (2006.01) | A 6 1 K | 31/496 |
| A 6 1 K | 38/05 (2006.01)  | A 6 1 K | 38/05  |

,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,D  
E,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,S  
M,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,L  
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P  
H,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. LABRASOL

2. TWEEN

3. TRITON

ー スイート 2-303

(72)発明者 チェン、シュン

中華人民共和国 518057 グアンドン シェンチェン ナンシャン・ディストリクト ガオシン  
・セントラル・1番アベニュー 10 バイオーインキュベーター スイート 2-303

Fターム (参考)

4C076 AA29 AA36 AA53 BB01 CC27 CC29 CC41 DD02 DD07 DD21  
DD22 DD22Z DD28 DD29 DD38 DD42 DD42Z DD43 DD43Z DD55 DD57  
DD57Z DD59 DD63 DD67 EE07 EE11 EE16 EE23 EE30 EE31 EE32  
EE33 EE38 EE39 EE47 EE48 EE49 EE50 EE53 EE59 FF01 FF34  
GG05 GG09  
4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA08 BA14 BA23 BA32 DC50 MA05  
MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 NA11 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412  
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA12 GA16 MA03 MA05 MA34 MA35  
MA37 MA43 MA52 NA11 ZB26 ZC41