

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-508822

(P2015-508822A)

(43) 公表日 平成27年3月23日(2015.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/04	
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

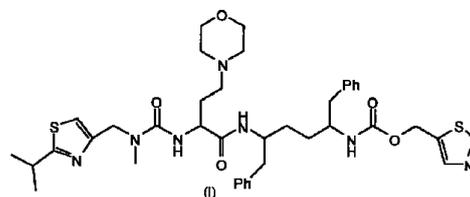
(21) 出願番号	特願2014-560031 (P2014-560031)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成25年2月28日 (2013.2.28)		ギリアード サイエンス、 インコー ポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月30日 (2014.9.30)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティ, レイクサイ ド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/028258	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02013/130766		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成25年9月6日 (2013.9.6)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/605, 341		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成24年3月1日 (2012.3.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴霧乾燥剤

## (57) 【要約】

本発明は、化合物 I またはその塩の噴霧乾燥剤および該噴霧乾燥剤を含む組成物、ならびに該噴霧乾燥剤の作製方法および使用方法を提供する。一実施形態において、本発明は、化合物 I またはその塩、および高ガラス転移温度ポリマーを含む製剤を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を含む錠剤を提供する。

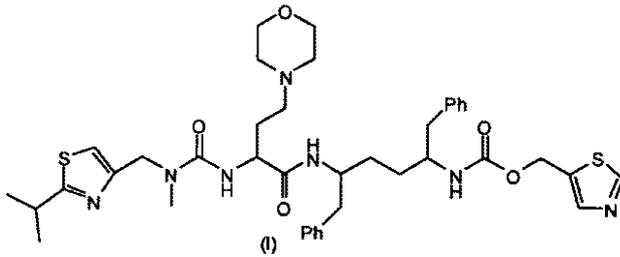


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化合物 I :

## 【化 5】



10

またはその塩、および高ガラス転移温度ポリマーを含む製剤。

## 【請求項 2】

H P M C E 5、P V P、P V P - V A、H M P C - P もしくは H P M C - A S またはこれらの混合物を含む、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記高ガラス転移温度ポリマーが H P M C E 5 である、請求項 2 に記載の製剤。

## 【請求項 4】

化合物 I の前記塩が、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファースルホン酸塩、塩化物、クエン酸塩、ジクロロ酢酸塩、エジシル酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、ケトグルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、ナフタレン硫酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、サッカリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびキシナホ酸塩からなる群より選択される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

20

## 【請求項 5】

化合物 I の前記塩がリン酸塩である、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 6】

さらに二酸化ケイ素を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

## 【請求項 7】

少なくとも約 40 のガラス転移温度を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

30

## 【請求項 8】

少なくとも約 50 のガラス転移温度を有する、請求項 7 に記載の製剤。

## 【請求項 9】

少なくとも約 60 のガラス転移温度を有する、請求項 8 に記載の製剤。

## 【請求項 10】

少なくとも約 70 のガラス転移温度を有する、請求項 9 に記載の製剤。

## 【請求項 11】

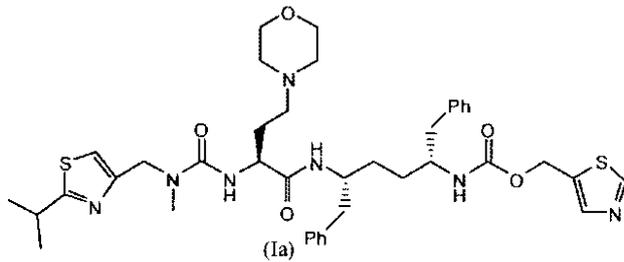
少なくとも約 80 のガラス転移温度を有する、請求項 10 に記載の製剤。

40

## 【請求項 12】

化合物 I が式 ( I a ) :

## 【化 6】



の化合物である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製剤および 2 種類または 3 種類のさらなる治療用薬剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記 2 種類または 3 種類のさらなる薬剤がテノホビルジソプロキシルマレート、エムトリシタピンおよびエルビテグラビルからなる群より選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製剤および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

20

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物を含む錠剤。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるシトクロム P - 450 の活性の障害方法。

## 【請求項 18】

HIV 感染の処置方法であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物を、HIV プロテアーゼ阻害化合物、非ヌクレオシド HIV 逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシド HIV 逆転写酵素阻害薬、ヌクレオチド HIV 逆転写酵素阻害薬、HIV インテグラーゼ阻害薬およびCCR5 阻害薬からなる群より選択される治療有効量の 1 種類以上の治療用薬剤と併用して投与することを含む、方法。

30

## 【請求項 19】

医薬療法における使用のための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物。

## 【請求項 20】

HIV 感染の予防的または治療的処置のための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物の使用。

## 【請求項 21】

哺乳動物の HIV 感染の処置のための医薬の調製における使用のための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤または組成物。

40

## 【請求項 22】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製剤と薬学的に許容され得る賦形剤を組み合わせることで医薬組成物を得ることを含む、医薬組成物の調製方法。

## 【請求項 23】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製剤、テノホビルジソプロキシルマレート、エムトリシタピンおよびエルビテグラビルを組み合わせることで医薬組成物を得ることを含む、医薬組成物の調製方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本出願は 2012 年 3 月 1 日に 出願された 米国特許出願第 61 / 605 , 341 号の優先権の利益を請求する。

## 【 背景技術 】

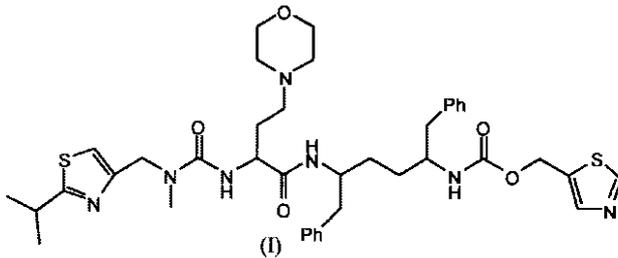
## 【 0 0 0 2 】

国際公開第 2008 / 010921 号に、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼを阻害することにより共投与薬物の薬物動態を改善する化合物および医薬組成物が記載されている。かかる阻害薬の一例は、式 (I) の化合物チアゾール - 5 - イルメチル (2R, 5R) - 5 - ( (S) - 2 - (3 - ( (2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルウレイド) - 4 - モルホリノブタンアミド) - 1, 6 - ジフェニルヘキサン - 2 - イルカルバメートである。

10

## 【 0 0 0 3 】

## 【 化 1 】



20

## 【 0 0 0 4 】

残念ながら、式 I の固体状特性により大規模での取り扱いおよび加工が困難となっている。例えば、その低いガラス転移温度、吸湿性、および結晶性の欠如、ならびに自由流動性でない性質は、加工および製剤化 (例えば、錠剤として) を特に困難にしている。

## 【 0 0 0 5 】

国際公開第 2009 / 135 , 179 号には、式 I の加工に伴う困難性が考察されており、式 I を固形担体粒子と組み合わせ、得られる固形材料の物性を改善することが記載されている。したがって、国際公開第 2009 / 135 , 179 号に記載された固形物の有益な特性を有する、式 I の改善された固体形態の必要性が存在している。

30

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2008 / 010921 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2009 / 135 179 号

## 【 発明の概要 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 7 】

本発明は、国際公開第 2009 / 135 , 179 号で考察された材料の有益な特性の多くを有し、固形投薬形態としての製剤化に適した式 I の化合物の噴霧乾燥製剤を提供する。

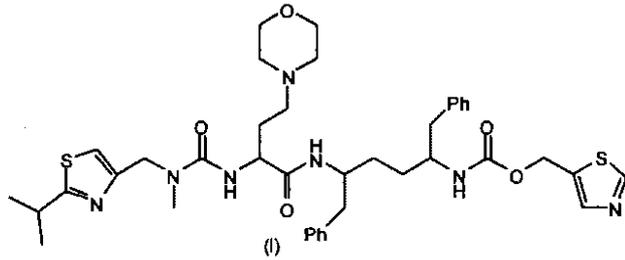
40

## 【 0 0 0 8 】

したがって、一実施形態において、本発明は、化合物 I :

## 【 0 0 0 9 】

## 【化2】



## 【0010】

10

またはその塩、および高ガラス転移温度ポリマーを含む製剤を提供する。

## 【0011】

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0012】

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を含む錠剤を提供する。

## 【0013】

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤および2種類または3種類のさらなる治療用薬剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0014】

20

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤および2種類または3種類のさらなる治療用薬剤を含み、該2種類または3種類のさらなる薬剤がテノビルジソプロキシルマレート、エムトリシタピンおよびエルビテグラビルのうちのいずれかであり得る医薬組成物を提供する。

## 【0015】

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を動物に投与することを含む、動物におけるシトクロムP-450の活性の阻害方法を提供する。

## 【0016】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の製剤を、HIVプロテアーゼ阻害化合物、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオチドHIV逆転写酵素阻害薬、HIVインテグラーゼ阻害薬およびCCR5阻害薬からなる群より選択される治療有効量の1種類以上の治療用薬剤と併用して投与することを含む、HIV感染の処置方法を提供する。

30

## 【0017】

別の実施形態において、本発明は、医薬療法における使用のための本発明の製剤を提供する。

## 【0018】

別の実施形態において、本発明は、HIV感染の予防的または治療的処置のための本発明の製剤を提供する。

## 【0019】

40

別の実施形態において、本発明は、哺乳動物のHIV感染の処置のための医薬の調製における使用のための本発明の製剤を提供する。

## 【0020】

別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤と薬学的に許容され得る賦形剤を組み合わせることで医薬組成物を得ることを含む、医薬組成物の調製方法を提供する。

## 【0021】

別の実施形態において、本発明は、i)本発明の製剤、ii)テノビルジソプロキシルマレート、iii)エムトリシタピン、およびiv)エルビテグラビルを組み合わせることで医薬組成物を得ることを含む、医薬組成物の調製方法を提供する。

## 【図面の簡単な説明】

50

## 【0022】

【図1】図1は、タイプIIのUSP装置を使用し、以下のとおり：0～60分：50rpm、60～75分：75rpm、75～90分：100rpmのパドル速度を用いて、0.5%のSLSを含むpH7.0の50mMリン酸バッファーを含む媒体中でのpH7.0における種々の噴霧乾燥試料の化合物Iでの溶解実験の結果を示す。

【図2】図2は、タイプIIのUSP装置を以下のとおり：0～60分：50rpm、60～75分：100rpmのパドル速度で用いて、0.01N HCLを含む媒体でのpH2における種々の噴霧乾燥試料の化合物Iでの溶解実験の結果を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0023】

10

当業者には、式(I)の化合物が光学活性なラセミ体で存在し、単離され得ることが認識されよう。一部の化合物には多形が存在し得る。本発明は、本明細書に記載の有用な特性を有する化合物Iの任意のラセミ体、光学活性形態、多形体もしくは立体異性体形態またはこれらの混合物を包含することは理解され、どのようにして光学活性形態を調製するかは当該技術分野で周知である（例えば、再結晶手法によるラセミ体の分割、光学活性な出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィーによる分離により）。

## 【0024】

「噴霧乾燥製剤」は、本明細書で用いる場合、化合物(I)またはその塩と適切なポリマーを含む混合物を噴霧乾燥することにより調製される固形材料を含む。

20

## 【0025】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物宿主（ヒト患者など）に、選択された投与経路（例えば、経口）に適合させたさまざまな形態で投与され得る本発明の製剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0026】

本発明の組成物は、1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含むものであり得る。賦形剤としては、限定されないが、本発明の噴霧乾燥製剤のためのビヒクルまたは媒体としての機能を果たし得る物質（例えば、希釈剤または担体）が挙げられる。賦形剤は、硬質または軟質シェルのゼラチンカプセル内に封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、患者の食事の食品に直接組み込んでよい。経口による治療的投与では、活性化合物は1種類以上の賦形剤と組み合わせられてもよく、摂食可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェハー剤などの形態で使用され得る。かかる組成物および調製物は、典型的には少なくとも0.1%の活性化合物を含有する。該組成物および調製物のパーセンテージは当然様々であり得、好都合には所与の単位投薬形態の重量の約2～約60%であり得る。かかる治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投薬量レベルが得られるような量である。

30

## 【0027】

また、錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などには以下のものも含有され得、結合剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース；充填剤、例えば、微晶質セルロース、アルファー化デンプン、デンプン、マンニトール、もしくはラクトース水和物；崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン、もしくはデンプングリコール酸ナトリウム；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくは他のステアリン酸金属塩；および甘味剤、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテムまたは香味剤、例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油、もしくはチェリーフレーバーが添加され得る。単位投薬形態がカプセル剤である場合、これには、上記の型の材料に加えて液状担体、例えば、植物油またはポリエチレングリコールが含有され得る。種々の他の材料は、コーティングとして、または固形単位投薬形態の物理的形態を別の様式で改良するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、ゼラチン、ポリマー、ワックス、シラックまたは糖などでコーティングされ得る。当然、任意の単位投薬形態の調製に

40

50

使用される材料はいずれも、典型的には薬学的に許容され得るものであり、使用量において実質的に無毒性である。また、本発明の組成物を徐放性の調製物中およびデバイス内に組み込んでよい。

【0028】

また、本発明の組成物は局所的に、例えば、経皮、口腔内または舌下に投与され得る。したがって、本発明はまた、かかる局所投与経路のために製剤化された医薬組成物を提供する。式(I)の化合物の有用な投薬量は、動物モデルにおいてそのインビトロ活性およびインビボ活性を比較することにより決定され得る。マウスおよび他の動物で有効な投薬量のヒトへの外挿方法は当該技術分野で公知である。

【0029】

処置における使用のために必要とされる本発明の組成物の量は、投与経路、処置される状態の性質ならびに患者の年齢および状態によって異なり、最終的には担当医または臨床医の裁量による。

【0030】

しかしながら、一般に、化合物Iの好適な用量は約0.05~約100mg/kg、例えば1日あたり約0.05~約50mg/kg体重の範囲、好ましくは0.05~10mg/kg/日の範囲、最も好ましくは0.05~5mg/kg/日の範囲である。

【0031】

該化合物は例えば、約5~500mg、約5~250mgまたは約10~100mgの化合物Iを含む単位投薬形態に簡便に製剤化される。一実施形態において、本発明は、投薬単位に製剤化された約5mg、約25または約100mgの化合物Iおよび1種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物を提供する。

【0032】

化合物IがシトクロムP-450を阻害する能力は、国際公開第2008/010921号に記載のようにして評価され得る。

合剤型製剤

化合物Iは、例えば、シトクロムP-450モノオキシゲナーゼを阻害することにより共投与薬物の薬物動態を改善するために使用され得る。したがって、別の実施形態では、本発明の医薬組成物は少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤をさらに含むものであり得る(特に、該少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤がシトクロムP-450モノオキシゲナーゼによって代謝される場合)。

【0033】

該さらなる治療用薬剤は、本発明の化合物と併用して使用したとき治療効果を有する任意の薬剤であり得る。例えば、化合物Iと併用して使用されるさらなる治療用薬剤は、シトクロムP450酵素、特にシトクロムP450モノオキシゲナーゼ、例えば、1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7などによる酸化的代謝に利用され得る任意の薬剤であり得る。

【0034】

一例において、該さらなる治療用薬剤は、抗ウイルス剤(例えば、抗HIV、抗HCVなど)、抗菌剤、抗真菌剤、免疫調節薬、例えば、免疫抑制薬、抗新生物剤、化学療法剤、心血管の状態、神経学的な状態などの処置に有用な薬剤のいずれかであり得る。別の例では、該さらなる治療用薬剤は、プロトンポンプ阻害薬、抗てんかん薬、NSAID、経口血糖降下剤、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、スルホニル尿素、遮断薬、抗うつ薬、抗精神病薬、もしくは麻酔薬、またはこれらの組合せのいずれかであり得る。

【0035】

別の例では、該さらなる治療用薬剤は、1)マクロライド系抗生物質、例えば、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、2)抗不整脈薬、例えば、キニジン=>3-OH、3)ベンゾジアゼピン、例えば、アルプラゾラム、ジアゼパム=>3-OH、ミダゾラム、トリアゾラム、4)免疫調節薬、例えば、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、5)HIV抗ウイルス薬、例えば、インジナビル、ネルフィナビル

10

20

30

40

50

、リトナビル、サキナビル、6) 運動促進薬、例えば、シサブリド、7) 抗ヒスタミン薬、例えば、アステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェナジン (terfenidine)、8) カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、9) HMG CoAレダクターゼ阻害薬、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、または10) ステロイド6-OH、例えば、エストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロンのいずれかであり得る。

【0036】

別の例では、該さらなる治療用薬剤は、アルフェentanil、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン、TMU、シロスタゾール、コカイン、コデイン-N-脱メチル化物、ダブソン、デキストロメトर्फアン、ドセタキセル、ドンペリドン、エプレレノン、フェンタニル、フィナステリド、グリベック、ハロペリドール、イリノテカン、LAAM、リドカイン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、クエチアピン、キニーネ、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、パクリタキセル、テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレプロン、もしくはゾルピデムまたはこれらの組合せであり得る。

【0037】

具体的な一実施形態において、本発明は、1) 本発明の噴霧乾燥製剤、2) HIVプロテアーゼ阻害化合物、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオチドHIV逆転写酵素阻害薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、非ヌクレオシドHCV阻害薬、CCR5阻害薬およびこれらの組合せからなる群より選択される少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤、ならびに3) 薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0038】

別の実施形態では、本発明は、1) 本発明の噴霧乾燥製剤、2) アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG1859、カブラピリン、エミピリン、デラビルジン(delaviridine)、エファビレンツ、ネビラピン、(+)-カラノライドA、エトラピリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(リルピピリン)、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、RDEA806、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アパカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、MIV-210、ラシビール(ε-FTC)、D-d4FC、ホスファジド(phosphazide)、ホジブジンチドキシル、アプリシタピン(apricitibine)AVX754、アムドキシビル、KP-1461、およびフォサルブジンチドキシル(以前はHDP99.0003)、テノビルジソプロキシルフマレート、アデホビルジビボキシル、GS-9131、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(zintevir)(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA011、エンフビルチド、シフビルチド(sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、AMD-070、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、イムニチン(immunitin)、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-

10

20

30

40

50

1, 2, 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、アブラビロック、ピクリビロック、およびマラビロック、シクロスポリン、FK - 506、ラバマイシン、バクリタキセル、タキソテル、クラリスロマイシン、A - 77003、A - 80987、MK - 639、サキナビル、VX - 478、AG1343、DMP - 323、XM - 450、BILA 2011 BS、BILA 1096 BS、BILA 2185 BS、BMS 186, 318、LB71262、SC - 52151、SC - 629 (N, N - ジメチルグリシル - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ((4 - メトキシフェニル)スルホニル) (2 - メチルプロピル)アミノ) - 1 - (フェニルメチル)プロピル) - 3 - メチル - L - パリンアミド)、KNI - 272、CGP 53437、CGP 57813 および U - 103017 からなる群より選択される少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤；ならびに3) 薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0039】

別の実施形態において、本発明は、1) 本発明の噴霧乾燥剤、および2) 2種類または3種類のさらなる治療用薬剤を含む医薬組成物を提供する。例えば、さらなる治療用薬剤は、HIVプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害薬、ヌクレオチドHIV逆転写酵素阻害薬およびHIVインテグラーゼ阻害薬の類型から選択される。該2種類または3種類のさらなる治療用薬剤は、同じ類型の治療用薬剤から選択される異なる治療用薬剤であってもよく、異なる類型の治療用薬剤から選択されてもよい。

【0040】

別の実施形態において、本発明は、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エルビテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エファビレンツ (efavirenz)、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エムトリシタピン、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エルビテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エルビテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/エルビテグラビル/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/エルビテグラビル/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エルビテグラビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エルビテグラビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エルビテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/エファビレンツ/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エファビレンツ/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エファビレンツ/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エファビレンツ/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/アタザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/アタザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/ダルナビル/リルピピリン、および本発明の噴霧乾燥剤/ラルテグラビル/リルピピリンから選択される3種合剤を含む医薬組成物を提供する。

【0041】

別の実施形態では、本発明は、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン/エルビテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソ

プロキシルフマレート/エムトリシタピン/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/テ  
 ノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン/アタザナビル、本発明の噴霧乾  
 燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン/ダルナビル、本発明  
 の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン/ラルテグラ  
 ビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エムトリシタピン  
 /リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エルピ  
 テグラビル/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレ  
 ート/エルピテグラビル/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキ  
 シルフマレート/エルピテグラビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジ  
 ソプロキシルフマレート/エルピテグラビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/

10

テノホビルジソプロキシルフマレート/エルピテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧  
 乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エファビレンツ/アタザナビル、本発  
 明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エファビレンツ/ダルナビル  
 、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エファビレンツ/ラル  
 テグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/エファビレ  
 ンツ/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート/ア  
 タザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフマレート  
 /アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキシルフ  
 マレート/アタザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソプロキ  
 シルフマレート/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビルジソ

20

プロキシルフマレート/ダルナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/テノホビル  
 ジソプロキシルフマレート/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/G  
 S - 7340/エムトリシタピン/エルピテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7  
 340/エムトリシタピン/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/  
 エムトリシタピン/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エムトリシ  
 タピン/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エムトリシタピン/ラル  
 テグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エムトリシタピン/リルピピリン  
 、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エルピテグラビル/エファビレンツ、本発明  
 の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エルピテグラビル/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥

30

剤/GS - 7340/エルピテグラビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340  
 /エルピテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エファビ  
 レンツ/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エファビレンツ/ダル  
 ナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エファビレンツ/ラルテグラビル、本  
 発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/エファビレンツ/リルピピリン、本発明の噴霧乾  
 燥剤/GS - 7340/アタザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7  
 340/アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/アタ  
 ザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/ダルナビル/ラルテ  
 グラビル、本発明の噴霧乾燥剤/GS - 7340/ダルナビル/リルピピリン、本発明

40

の噴霧乾燥剤/GS - 7340/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製  
 剤/GS - 9131/エムトリシタピン/エルピテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エ  
 ムトリシタピン/エルピテグラビル/エファビレンツ、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリ  
 シタピン/エルピテグラビル/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン  
 /エルピテグラビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エルピテ  
 グラビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エルピテグラビ  
 ル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エファビレンツ/アタザ  
 ナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エファビレンツ/ダルナビル、本発  
 明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピン/エファビレンツ/ラルテグラビル、本発明の噴霧

50

乾燥剤/エムトリシタピン/エファビレンツ/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥剤/  
 エムトリシタピン/アタザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥剤/エムトリシタピ

ン/アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エムトリシタピン/アタザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エムトリシタピン/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エムトリシタピン/ダルナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エムトリシタピン/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/エファビレンツ/アタザナビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/エファビレンツ/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/エファビレンツ/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/エファビレンツ/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/アタザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/アタザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エルビテグラビル/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エファビレンツ/アタザナビル/ダルナビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エファビレンツ/アタザナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エファビレンツ/アタザナビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/エファビレンツ/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/エファビレンツ/ラルテグラビル/リルピピリン、本発明の噴霧乾燥製剤/アタザナビル/ダルナビル/ラルテグラビル、本発明の噴霧乾燥製剤/アタザナビル/ダルナビル/リルピピリン、および本発明の噴霧乾燥製剤/ダルナビル/ラルテグラビル/リルピピリンから選択される4種合剤を含む医薬組成物を提供する。

#### 併用処置方法

一実施形態において、本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物は単独で、例えば、シトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するために使用され得る。別の実施形態では、本発明の組成物は、他の活性化治療用成分または薬剤と併用して使用され得る。好ましくは、該他の活性化治療用成分または薬剤は、シトクロムP450酵素、例えばモノオキシゲナーゼ酵素、例えば、1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7などによって代謝されるもの、または該酵素による酸化的代謝に利用され得るものであり、それにより該他の活性化治療用薬剤または成分が代謝される量または速度が低減され、それによって該他の活性化治療用薬剤または成分の薬物動態が改善される。かかる改善としては、本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物なしで投与された該他の治療用薬剤または成分の血漿レベルと比べたときの、該他の治療用薬剤または成分の血漿レベルの上昇または該他の治療用活性薬剤または成分のより高い治療有効血漿レベルの維持が挙げられ得る。

#### 【0042】

本発明の噴霧乾燥製剤と1種類以上の他の活性化治療用薬剤との共投与は、一般的には、本発明の噴霧乾燥製剤と1種類以上の他の活性化治療用薬剤がともに治療有効量で患者の体内に存在するような本発明の噴霧乾燥製剤と1種類以上の他の活性化治療用薬剤の同時投与または逐次投与を示す。

#### 【0043】

共投与は、単位投薬量の1種類以上の他の活性化治療用薬剤の投与の前または後での単位投薬量の本発明の噴霧乾燥製剤の投与、例えば、1種類以上の他の活性化治療用薬剤の投与の数秒以内、数分以内、または数時間以内の本発明の噴霧乾燥製剤の投与を含む。例えば、単位用量の本発明の噴霧乾燥製剤の化合物が最初に投与され、続いて数秒以内または数分以内に単位用量の1種類以上の他の活性化治療用薬剤が投与され得る。あるいは、単位用量の1種類以上の他の治療用薬剤が最初に投与され、続いて単位用量の本発明の噴霧乾燥製剤が数秒以内または数分以内に投与され得る。一部の 경우에는、単位用量の本発明の噴霧乾燥製剤を最初に投与し、続いて数時間（例えば、1～12時間）後に単位用量の1種類以上の他の活性化治療用薬剤を投与することが望ましかろう。他の場合には、単位用量の1種類以上の他の活性化治療用薬剤を最初に投与し、続いて数時間（例えば、1

～ 12 時間 ) 後に単位用量の本発明の噴霧乾燥製剤を投与することが望ましかろう。

【 0 0 4 4 】

また別の実施形態において、本発明は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改善するための方法であって、前記薬物で処置される患者に、本発明の噴霧乾燥製剤を含む治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 5 】

また別の実施形態において、本出願により、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改善するための方法であって、前記薬物で処置される患者に、本発明の噴霧乾燥製剤を含む治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 4 6 】

また別の実施形態では、本出願により、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A によって代謝される薬物の薬物動態を改善するための方法であって、前記薬物で処置される患者に、本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 7 】

また別の実施形態では、本出願により、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿レベルを増大させるための方法であって、前記薬物で処置される患者に本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 4 8 】

また別の実施形態において、本出願により、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A によって代謝される薬物の血漿レベルを増大させるための方法であって、前記薬物で処置される患者に本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

また別の実施形態では、本出願により、処置を必要とする患者に、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A が阻害されるのに有効な量の本発明の噴霧乾燥製剤を含む本発明の組成物を投与することを含む、患者におけるシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A の阻害方法を提供する。

30

【 0 0 5 0 】

また別の実施形態では、本出願により、処置を必要とする患者に本発明の噴霧乾燥製剤を含む治療有効量の本発明の組成物を、H I V プロテアーゼ阻害化合物、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害薬、ヌクレオチド H I V 逆転写酵素阻害薬、H I V インテグラーゼ阻害薬および C C R 5 阻害薬からなる群より選択される治療有効量の 1 種類以上のさらなる治療用薬剤と併用して投与することを含む、H I V 感染の処置方法を提供する。

【 0 0 5 1 】

また別の実施形態では、本出願により、処置を必要とする患者に本発明の噴霧乾燥製剤を含む治療有効量の本発明の組成物を、アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル ( D M P - 4 5 0 )、J E - 2 1 4 7 ( A G 1 7 7 6 )、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、および G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、A G 1 8 5 9、カブラピリン、エミピリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、( + )カラノライド A、エトラピリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 ( リルピピリン )、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、R D E A 8 0 6、ジドブジン、エムトリシ

40

50

タピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビール(±FTC)、D - d 4 F C、エムトリシタピン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシタピン(A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、フォサルブジンチドキシル(以前はH D P 9 9 . 0 0 0 3)、テノビルジソプロキシルマレート、アデホビルジビボキシル、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル(A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、L - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4 8、およびB A 0 1 1、エンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、およびT R I - 1 1 4 4、A M D - 0 7 0、侵入阻害薬、S P 0 1 A、B M S - 4 8 8 0 4 3、B l o c k A i d e / C R、G 6 P DおよびN A D H - オキシダーゼ阻害薬、イムニチン、アブラビロック、ピクリビロック、マラビロック、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8(P f i z e r)、C C R 5 m A b 0 0 4、B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7(ベピリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン(C y t o l i n)、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0(イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、ならびにP A - 1 0 5 0 0 4 0(P A - 0 4 0)からなる群より選択される治療有効量の1種類以上のさらなる治療用薬剤と併用して投与することを、H I V感染の処置方法を提供する。

10

20

30

40

50

#### 【0052】

また別の実施形態では、本出願により、処置を必要とする患者に本発明の噴霧乾燥製剤を含む治療有効量の本発明の組成物を、ペグ化r I F N - 2 b、ペグ化r I F N - 2 a、r I F N - 2 b、r I F N - 2 a、コンセンサスI F N(インフェルゲン(i n f e r g e n))、レアフェロン、インターマックス(i n t e r m a x)、r - I F N - 、インフェルゲン+アクティミューン、D U R O SによるI F N - 、ロクテロン(l o c t e r o n)、アルブフェロン(a l b u f e r o n)、レビフ、経口インターフェロン、I F N - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インフェルゲン、ならびにペグ化I F N - 、レベトール、コペガス、ピラミジン(タリバピリン)、N M - 2 8 3、パロピシタピン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0(R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L - 2 1 2 5、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8(R 4 0 4 8)、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、G S K 6 2 5 4 3 3、S C H - 5 0 3 0 3 4(S C H - 7)、V X - 9 5 0(テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、I T M N - 1 9 1、M X - 3 2 5 3(セルゴシビル)、U T - 2 3 1 B、I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、M i t o Q、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、A - 6 8 9、ザダキシ(z a d a x i n)、ニタゾキサニド(a l i n e a)、B I V N - 4 0 1(v i r o s t a t)、P Y N - 1 7(a l t i r e x)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン(a c t i l o n)(C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール(c i v a c i r)、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン(t a r v a c i n)、E H C - 1 8、N I M 8 1 1、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、パビツキシマブ、オグルファニド、およびV X - 4 9 7(メリメボジブ)からなる群より選択される治療有効量の1種類以上のさらなる治療用薬剤と併用して投与することを、H C V感染の処置方法を提供する。

本発明の具体的な実施形態

本明細書において特定される具体的な実施形態は例示のためのものである；これらはなんら本発明の他の実施形態を排除するものではない。

【0053】

一実施形態において、本発明の製剤は噴霧乾燥製剤である。

【0054】

一実施形態において、高ガラス転移温度ポリマーは少なくとも約100のガラス転移温度を有する。

【0055】

一実施形態において、高ガラス転移温度ポリマーは、HPMC E5、PVP、PVP-V A、HMP C - PおよびHPMC - A Sまたはその混合物からなる群より選択される。

10

【0056】

一実施形態において、高ガラス転移温度ポリマーはHPMC E5である。

【0057】

一実施形態において、化合物Iの塩は、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファー(camp h o r o)スルホン酸塩、塩化物、クエン酸塩、ジクロロ酢酸塩、エジシル酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、ケトグルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、ナフタレン硫酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、サッカリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびキシナホ酸塩からなる群より選択される塩である。

20

【0058】

一実施形態において、化合物Iの塩はリン酸塩である。

【0059】

一実施形態において、本発明の製剤はさらに賦形剤を含み、該賦形剤が二酸化ケイ素である。

【0060】

一実施形態において、該噴霧乾燥製剤は少なくとも約40のガラス転移温度を有する。

【0061】

別の実施形態において、該噴霧乾燥製剤は少なくとも約50のガラス転移温度を有する。

30

【0062】

別の実施形態において、該噴霧乾燥製剤は少なくとも約60のガラス転移温度を有する。

【0063】

別の実施形態において、該噴霧乾燥製剤は少なくとも約70のガラス転移温度を有する。

【0064】

別の実施形態において、該噴霧乾燥製剤は少なくとも約80のガラス転移温度を有する。

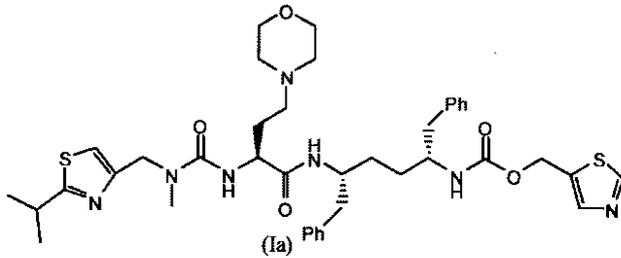
40

【0065】

別の実施形態において、化合物Iは式(I a)：

【0066】

## 【化3】



【0067】

10

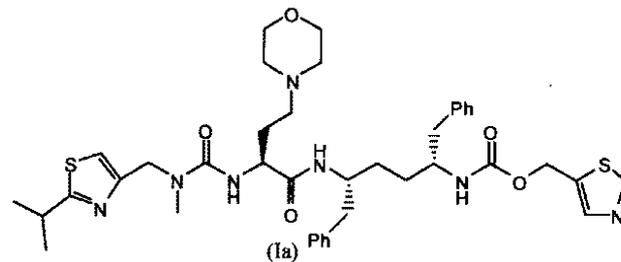
の化合物である。

【0068】

本発明の一実施形態において、化合物Iは、式(Ia)：

【0069】

## 【化4】



20

【0070】

である式(I)の立体異性体である(3R, 6R, 9S)-12-メチル-13-[2-(1-メチルエチル)-4-チアゾリル]-9-[2-(4-ホルホルニル)エチル]-8, 11-ジオキソ-3, 6-ビス(フェニルメチル)-2, 7, 10, 12-テトラアザトリデカン酸の5-チアゾリルメチルエステルが富化されたものである。一実施形態において、化合物Iは、 $85 \pm 5\%$ の富化濃度の式(Ia)の立体異性体を有する。別の実施形態では、化合物Iは、 $90 \pm 5\%$ の富化濃度の式(Ia)の立体異性体を有する。別の実施形態では、化合物Iは、 $95 \pm 2\%$ の富化濃度の式(Ia)の立体異性体を有する。別の実施形態では、化合物Iは、 $99 \pm 1\%$ の富化濃度の式(Ia)の立体異性体を有する。別の実施形態では、化合物Iは純粋な式(Ia)の立体異性体である。

30

【0071】

次に、本発明を以下の非限定的な実施例によって例示する。

【実施例】

【0072】

1. 本発明の代表的な噴霧乾燥組成物の調製(1)

およそ10gの固形物(化合物Iまたは化合物Iの塩とポリマー)を適切な溶媒混合物に溶解させた。あるいは、さらなる賦形剤、例えば二酸化ケイ素を添加した。溶液または懸濁液を、SDマイクロ噴霧乾燥機(GEA-Niro SD Micro(商標) Spray Dryer, GEA Process Engineering, Columbia, MD)を用いて噴霧乾燥した。噴霧乾燥供給溶液の代表的な組成を表1にまとめる。

40

【0073】

【表 1】

表 1. 代表的な噴霧乾燥溶液のまとめ

実行	ポリマー	API	さらなる賦形剤	ポリマー：API比	溶媒	最終固形分濃度 (% w/w)
#1	HPMC-P	化合物 I の遊離塩基	NA	1:1	11%のメタノールを含むアセトン	10
#2	HPMC-E5	化合物 I のリン酸塩	NA	1:1	1:1のメタノール：アセトン	7
#3	PVP/VA	化合物 I のキシナホ酸塩	NA	1:1	アセトン	20
#4	PVP	化合物 I のリン酸塩	5% SiO <sub>2</sub>	1:1	1:1のエタノール：アセトン	7
#5	PVP	化合物 I のリン酸塩	20% SiO <sub>2</sub>	1:1	1:1のエタノール：アセトン	7

10

20

30

## 【0074】

## 2. 本発明の代表的な噴霧乾燥組成物の調製(2)

噴霧乾燥供給溶液を、遊離塩基形態の化合物 I を 10% のメタノールを含む水または 1 : 1 の DCM : メタノールに溶解させることにより調製した。この溶液にリン酸を添加することによってインサイチュでリン酸塩を形成させ、続いて HPMC - E5 を添加した。リン酸塩とポリマーの比率を 1 : 1 に一定に保持した。化合物 I の遊離塩基に対するリン酸のモル比は 0.8、1.0 および 1.2 とした。

## 【0075】

【表 2】

表 2. 代表的な噴霧乾燥溶液のまとめ (インサイチュ塩形成)

実行	酸 (モル当量)	ポリマー : 化合物 I のリン酸塩の比	溶媒
85%リン酸			
#6	1.0	1:1	1:1 DCM: メタノール
#7	1.2	1:1	1:1 DCM: メタノール
#8	0.8	1:1	1:1 DCM: メタノール
無水リン酸			
#9	1.0	1:1	10%の水を含むメタノール
#10	1.0	1:1	1:1 DCM: メタノール

10

## 【0076】

## 3. 熱的特性および吸湿性の測定

変調示差走査熱量測定法 (mDSC) を用いて本発明の組成物を特性評価した。固形試料を、ピンホールを有する密封アルミニウムパンに入れた。TA 機器 (New Castle, DE, USA) 型番 1000 を用いて乾燥窒素パージ下で 2 / 分で加熱した試料に 60 秒間で  $\pm 0.8$  の振幅変調を適用した。

20

## 【0077】

本発明の組成物の吸湿性を、キャップを外したシンチレーションバイアル内におよそ 20 ~ 50 mg の試料を入れることにより測定した。バイアルを、周囲温度で Pyrex (登録商標) ブランドのデシケータ (VWR, International, West Chester, PA) 内に保存した。このデシケータ内の湿度を、それぞれ、亜硝酸マグネシウムおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液を用いて 55% 相対湿度および 75% 相対湿度に制御した。相対湿度を、デジタル式ペン型湿度計 (VWR International, West Chester, PA) を用いて確認した。すべての試料の重量増分を 24 時間後に測定した; この期間後に平衡に達したかどうかは調べなかった。また、目視による湿気誘起性相転移の観察もみとめられた。

30

## 【0078】

選択した本発明の組成物の吸湿性およびガラス転移温度を以下の表 3 に示す。

## 【0079】

【表 3】

表 3. 選択した本発明の組成物の吸湿性およびガラス転移温度のまとめ

実行 #	T <sub>g</sub> (°C)	吸湿性			
		55%RH における重 量増分	相転移	75%RH における重 量増分 (%)	相転移
NA 化合物の 遊離塩基	28,49	1.9	あり	3.7	あり
#1	79	1.4	なし	4.3	なし
#2	75	4.5	なし	8.4	なし
#3	76	2.4	なし	7	なし
#4	73	9.9	なし	17.8	一部
#5	93	8.3	なし	14.7	なし
#6	75.8	4.8	なし	8.1	なし
#7	74.5	4.9	なし	8.1	なし
#8	78.4	4.9	なし	8.2	なし
#9	78.0	4.5	なし	8.6	なし
#10	76.3	4.5	なし	7.8	なし

10

20

30

## 【0080】

## 4. 粒径測定

粒径解析は、Mastersizer 2000 (Malvern Instruments, Worcestershire, UK) を用いて行なった。およそ 50 mg の試料を、ミネラルスピリット (w/v) における 20 ml の 2.5% Span 85 中に超音波処理 (10 ~ 20 秒間) によって懸濁させた。次いで、試料を同分散剤中で適切な強度まで希釈し、粒径を測定した。データを、d(50)、d(90) および体積加重平均粒径として表 4 に報告する。

40

## 【0081】

## 【表 4】

表 4. 選択した本発明の組成物の粒径および密度のデータのまとめ

固形物の組成	サイズ (μm)			かさ密度 (g/mL)	タップ密度 (g/mL)
	d(50)	d(90)	平均		
化合物 I のリン酸塩 : HPMC E5 (2:1)	24.1	62.5	30	0.3	0.47
化合物 I のリン酸塩 : HPMC E5 (3:1)	17.2	45.7	21	0.24	0.37

10

## 【 0 0 8 2 】

## 5. 溶解試験

本発明の組成物および化合物 I (遊離塩基) に対して、USP パドル装置を 50 rpm (0 ~ 60 分)、75 rpm (60 ~ 75 分) および 100 rpm (75 ~ 90 分) で使用し、37 に維持した 500 mL の種々の媒体で溶解試験を行なった。試験媒体には：0.01N HCL (pH 2) および 0.5% の SLS を含むリン酸バッファー (pH 7.0) を含めた。噴霧乾燥粉末を手作業で硬質ゼラチンカプセル内に充填し、これを溶解試験中、シンカーを用いて沈めた。時間の関数としての化合物 I の放出程度を、HPLC により外部参照標準を用いて、240 nm の波長でモニタリングした。結果を図 1 および 2 に示す。

20

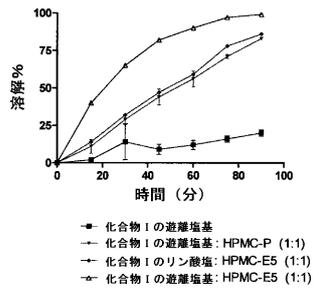
## 【 0 0 8 3 】

刊行物、特許および特許文献はすべて、参照により個々に組み込まれているかのように、本明細書に組み込まれる。本発明を種々の具体的な好ましい実施形態および手法に関して説明した。しかしながら、本発明の精神および範囲内のままで多くの変形および修正が行なわれ得ることを理解されたい。

30

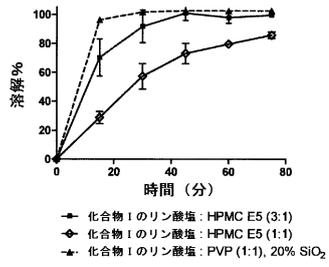
【 図 1 】

図 1. 選択した本発明の組成物の化合物 I の pH 7 における溶解



【 図 2 】

図 2. 選択した本発明の組成物の化合物 I の pH 2 における溶解



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/028258
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00 A61K47/32 A61K47/38 A61K9/14 A61K9/20 A61K31/5377 A61P31/18 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2012/151165 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; KOZIARA JOANNA M [US]; LUNONG ANNE [US]; SUJ) 8 November 2012 (2012-11-08) page 5, line 3 - line 5 examples 13, 15 claim 11 -----	1-23
X, P	WO 2013/004818 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]; GILEAD SCIENCES INC [US]; DELAET URBAIN AL) 10 January 2013 (2013-01-10) example 2 -----	1-3, 6-12, 15-23
X	WO 2010/091197 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; OLIYAI REZA [US]; MENNING MARK M [US]; KOZIA) 12 August 2010 (2010-08-12) examples 1,2 ----- -/--	1,6-23
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 April 2013		07/05/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/028258

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GÓMEZ-CARRACEDO A ET AL: "Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers DSC, TMDSC(R): Oscillatory rheometry study", JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NL, vol. 73, no. 2, 1 August 2003 (2003-08-01), pages 587-596, XP019254704, ISSN: 1572-8943 page 591; table 2 -----	1
X	WO 2009/135179 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; KOZIARA JOANNA M [US]; MENNING MARK M [US];) 5 November 2009 (2009-11-05) cited in the application examples -----	1,6-23
X	WO 2009/006203 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; KEARNEY BRIAN P [US]; MATHIAS ANITA A [US]) 8 January 2009 (2009-01-08) claim 30 page 8, line 13 - line 17 -----	1-3,12, 13,15-23
A	LIANHONG XU ET AL: "Cobicistat (GS-9350): A Potent and Selective Inhibitor of Human CYP3A as a Novel Pharmacoenhancer", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 1, no. 5, 12 August 2010 (2010-08-12), pages 209-213, XP009156835, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ML1000257 [retrieved on 2010-05-17] the whole document -----	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/028258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012151165	A1	08-11-2012	NONE
WO 2013004818	A1	10-01-2013	NONE
WO 2010091197	A2	12-08-2010	AR 075369 A1 30-03-2011 AU 2010210598 A1 25-08-2011 CA 2750521 A1 12-08-2010 CN 102307573 A 04-01-2012 EA 201190125 A1 30-01-2012 EC SP11011307 A 31-10-2011 EP 2393485 A2 14-12-2011 JP 2012517432 A 02-08-2012 KR 20110122729 A 10-11-2011 PE 09942011 A1 24-01-2012 SG 173544 A1 29-09-2011 TW 201040142 A 16-11-2010 US 2010285122 A1 11-11-2010 UY 32424 A 30-09-2010 WO 2010091197 A2 12-08-2010
WO 2009135179	A2	05-11-2009	AU 2009242451 A1 05-11-2009 CA 2720856 A1 05-11-2009 CN 102123700 A 13-07-2011 CO 6321225 A2 20-09-2011 EA 201071173 A1 30-08-2011 EC SP10010636 A 31-03-2011 EP 2296633 A2 23-03-2011 JP 2011522790 A 04-08-2011 KR 20110015581 A 16-02-2011 US 2009324729 A1 31-12-2009 WO 2009135179 A2 05-11-2009
WO 2009006203	A1	08-01-2009	AP 2490 A 04-10-2012 AR 067184 A1 30-09-2009 AU 2008270634 A1 08-01-2009 CA 2691736 A1 08-01-2009 CN 101743004 A 16-06-2010 CO 6251236 A2 21-02-2011 EA 200971096 A1 30-08-2010 EC SP109889 A 31-03-2010 EP 2167089 A1 31-03-2010 JP 2010532373 A 07-10-2010 KR 20100028656 A 12-03-2010 SG 182228 A1 30-07-2012 TW 200916103 A 16-04-2009 US 2009093482 A1 09-04-2009 US 2011009411 A1 13-01-2011 WO 2009006203 A1 08-01-2009

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/675 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/675	
<b>A 6 1 K 31/513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72) 発明者 コジアラ, ジョアンナ エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C076 CC35 DD29 EE07A EE16A EE32A

4C084 AA19 AA23 AA24 NA05 ZC202 ZC412

4C086 AA01 AA02 BC42 BC82 DA38 GA05 GA07 GA09 GA10 MA02

MA03 MA05 MA35 NA14 ZC41 ZC55