

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年3月10日 (2016.3.10)

【公表番号】特表2015-504920(P2015-504920A)

【公表日】平成27年2月16日 (2015.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2015-010

【出願番号】特願2014-554845(P2014-554845)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)
 A 6 1 K 47/10 (2006.01)
 A 6 1 K 47/20 (2006.01)
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)
 A 6 1 K 9/26 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/18
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/26

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月21日(2016.1.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a . 化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A
と、

b . 充填剤と、

c . 崩壊剤と、

d . 界面活性剤と、

e . 潤滑剤と、

f . 結合剤又は滑剤の少なくとも一方と、を含む、経口投与のための錠剤。

【請求項 2】

化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A が、前記錠剤中に、約 25 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で存在する、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

前記錠剤中の化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A の前記量が、前記錠剤の重量に対して約 15 重量% ~ 約 75 重量% の範囲である、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記錠剤中の化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A の前記量が、前記錠剤の重量に対して約 40 重量% ~ 約 70 重量% の範囲である、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 5】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 51】

ローラーコンパクション造粒混合	(%w/w)
化合物1	20~40
微結晶セルロース	30~50
マンニトール	10~30
クロスカルメロースナトリウム	1~5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1~2
コロイドシリカ	0.1~1
ステアリン酸マグネシウム	1~3
錠剤組成物	(%w/w)
ローラーコンパクション造粒混合	99~99.9
ステアリン酸マグネシウム	0.1~1

【請求項 6】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 2】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1	60~70
微結晶セルロース	5~15
クロスカルメロースナトリウム	1~5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1~2
ポリビニルピロリドン	1~5
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	75~89
微結晶セルロース	10~15
クロスカルメロースナトリウム	1~5
ステアリン酸マグネシウム	0.1~5

【請求項 7】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【 数 5 3 】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態Ⅰ	60～70
微結晶セルロース	5～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ポリビニルピロリドン	1～5
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 1～2
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	78～89
微結晶セルロース	10～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ステアリン酸マグネシウム	0. 1～2
フィルムコーティングされた錠剤	(%w/w)
錠剤コア組成物	95～99
フィルムコーティング	1～5
ワックス	微量

【 請 求 項 8 】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 4】

ローラーコンパクション造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	30
微結晶セルロース	42.3
マンニトール	21.2
クロスカルメロースナトリウム	3
ラウリル硫酸ナトリウム	1
コロイドシリカ	0.5
ステアリン酸マグネシウム	2
錠剤組成物	(%w/w)
ローラーコンパクション造粒混合	99.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5

【請求項 9】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 5】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	40～80
微結晶セルロース	20～40
マンニトール	10～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ポリビニルピロリドン	1～10
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1～2
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	95～99
クロスカルメロースナトリウム	1～4
ステアリン酸マグネシウム	0.1～1

【請求項 10】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 6】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	50
微結晶セルロース	30
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

【請求項 1 1】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 7】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

【請求項 1 2】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 8】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態Ⅰ	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

【請求項 1 3】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 5 9】

二軸造粒混合	(%w/w)
化合物1形態Ⅰ	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

【請求項 1 4】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 0】

二軸湿式造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	80.0
微結晶セルロース	13.6
クロスカルメロースナトリウム	2.5
ポリビニルピロリドン	3.1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	12
クロスカルメロースナトリウム	4
ステアリン酸マグネシウム	1

【請求項 15】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 1】

二軸造粒混合	(%w/w)
化合物1形態 I	80.0
微結晶セルロース	13.6
クロスカルメロースナトリウム	2.5
ポリビニルピロリドン	3.1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	12
クロスカルメロースナトリウム	4
ステアリン酸マグネシウム	1
フィルムコーティングされた錠剤	(%w/w)
錠剤コア組成物	97
フィルムコーティング	3
ワックス	微量

【請求項 1 6】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 2】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態 I	200
微結晶セルロース	66
マンニトール	43
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	3
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
高剪断造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg用量)	mg
錠剤コア組成物	400
フィルムコーティング	12
ワックス	微量

【請求項 1 7】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【 数 6 3 】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	200
微結晶セルロース	66
マンニトール	43
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	3
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4

【 請 求 項 1 8 】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数 6 4】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	200
微結晶セルロース	67
マンニトール	45
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	10. 4
ラウリル硫酸ナトリウム	2. 6
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
高剪断造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg用量)	mg
錠剤コア組成物	400
フィルムコーティング	12
ワックス	微量

【請求項 1 9】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 5】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	300
微結晶セルロース	99
マンニトール	64. 5
クロスカルメロースナトリウム	10. 5
ポリビニルピロリドン	19. 5
ラウリル硫酸ナトリウム	4. 5
錠剤コア組成物 (300mg用量)	mg
高剪断造粒混合	498
微結晶セルロース	84
クロスカルメロースナトリウム	12
ステアリン酸マグネシウム	6
フィルムコーティングされた錠剤 (300mg用量)	mg
錠剤コア組成物	600
フィルムコーティング	18
ワックス	微量

【請求項 2 0】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 6】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	300
微結晶セルロース	100. 5
マンニトール	67. 5
クロスカルメロースナトリウム	10. 5
ポリビニルピロリドン	15. 6
ラウリル硫酸ナトリウム	3. 9
錠剤コア組成物 (300mg用量)	mg
高剪断造粒混合	498
微結晶セルロース	84
クロスカルメロースナトリウム	12
ステアリン酸マグネシウム	6
フィルムコーティングされた錠剤 (300mg用量)	mg
錠剤コア組成物	600
フィルムコーティング	18
ワックス	微量

【請求項 2 1】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 7】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態Ⅰ	70
微結晶セルロース	12
マンニトール	11
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

【請求項 2 2】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 8】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態Ⅰ又は形態Ⅱ	61
微結晶セルロース	20.3
マンニトール	13.2
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	2.7
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

【請求項 2 3】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 6 9】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ又は形態Ⅱ	100
微結晶セルロース	33.3
マンニトール	21.7
クロスカルメロースナトリウム	3.3
ポリビニルピロリドン	4.4
ラウリル硫酸ナトリウム	1.1
錠剤コア組成物 (100mg用量)	mg
高剪断造粒混合	163.9
微結晶セルロース	27.6
クロスカルメロースナトリウム	3.9
ステアリン酸マグネシウム	2.0

【請求項 2 4】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 7 0】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	200
微結晶セルロース	34.0
クロスカルメロースナトリウム	6.3
ポリビニルピロリドン	7.8
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	249.9
微結晶セルロース	36.1
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0

【請求項 25】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 71】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態 I	400
微結晶セルロース	68.0
クロスカルメロースナトリウム	12.6
ポリビニルピロリドン	15.6
ラウリル硫酸ナトリウム	3.6
錠剤コア組成物 (400mg用量)	mg
二軸造粒混合	499.8
微結晶セルロース	72.2
クロスカルメロースナトリウム	24.0
ステアリン酸マグネシウム	6.0

【請求項 26】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 7 2】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態 I	200
微結晶セルロース	34. 0
クロスカルメロースナトリウム	6. 3
ポリビニルピロリドン	7. 8
ラウリル硫酸ナトリウム	1. 8
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	249. 9
微結晶セルロース	36. 1
クロスカルメロースナトリウム	12. 0
ステアリン酸マグネシウム	3. 0
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg用量、合計310mg)	mg
錠剤コア組成物	301
フィルムコーティング	9. 0
ワックス	微量

【請求項 2 7】

下記の処方をする、請求項 1 に記載の錠剤。

【数 7 3】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態Ⅰ	400
微結晶セルロース	68. 0
クロスカルメロースナトリウム	12. 6
ポリビニルピロリドン	15. 6
ラウリル硫酸ナトリウム	3. 6
錠剤コア組成物 (400mg用量)	mg
二軸造粒混合	499. 8
微結晶セルロース	72. 2
クロスカルメロースナトリウム	24. 0
ステアリン酸マグネシウム	6. 0
フィルムコーティングされた錠剤 (400mg用量、合計620mg)	mg
錠剤コア組成物	602
フィルムコーティング	18. 0
ワックス	微量

【請求項 2 8】

前記錠剤が更に、少なくとも1つの追加治療薬を含む、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 2 9】

前記追加治療薬がC F T R調節因子である、請求項2 8に記載の錠剤。

【請求項 3 0】

前記C F T R調節因子がC F T R相乗剤である、請求項2 9に記載の錠剤。

【請求項 3 1】

前記C F T R調節因子が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項2 9に記載の錠剤。

【請求項 3 2】

化合物1が、Cu K 線を用いて得られた粉末X線回折において、15 . 2 ~ 15 . 6 度、16 . 1 ~ 16 . 5 度、及び14 . 3 ~ 14 . 7 度の1つ以上のピークによって特徴付けられる形態Ⅰである、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 3 3】

化合物1形態Ⅰが、15 . 4、16 . 3、及び14 . 5 度の1つ以上のピークで特徴付けられる、請求項3 2に記載の錠剤。

【請求項 3 4】

化合物 1 が、図 1 に実質的に類似の回折パターンによって特徴付けられる形態 I である、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 35】

化合物 1 が、図 2 に実質的に類似の回折パターンによって特徴付けられる形態 I である、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 36】

患者における疾患の治療又は重症度の低減のための請求項 1 に記載の錠剤であって、
該疾患は、嚢胞性線維症、ぜんそく、喫煙誘発 COPD、慢性気管支炎、副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、男性不妊、軽い肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 線溶欠乏症、プロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管性水腫、脂質代謝障害、家族性高コレステロール血症、1 型乳び血症、無リボたんぱく血症、リソソーム蓄積症、アイセル病 / 偽ハーラー、ムコ多糖症、サンドホッフ病 / テイ - サックス病、クリグラー・ナジャー症候群 II 型、多腺性内分泌障害 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠乏、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、糖鎖欠損糖タンパク質症候群 1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT 欠乏症、尿崩症（DI）、神経骨端軟骨板性 DI、腎性 DI、シャルコー・マリー・トゥース病、ペリツェウス・メルツバッハー病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経疾患、ハンチントン病、脊髄小脳失調 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、及び筋強直性ジストロフィー、海綿状脳症、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカー症候群、COPD、ドライアイ病、シェーグレン症候群、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、クロライドチャンネル病、先天性筋緊張症、パーター症候群 III 型、デント病、過剰驚愕症、癲癇、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、及び原発性線毛ジスキネジア（PCD）、線毛の構造及び / 又は機能の遺伝性障害、内臓逆位を伴う PCD、内臓逆位を伴わない PCD、及び線毛形成不全から選択され、該錠剤は、該患者に投与されることを特徴とする、錠剤。

【請求項 37】

前記疾患が、嚢胞性線維症、気腫、COPD、又はドライアイ病である、請求項 36 に記載の錠剤。

【請求項 38】

前記疾患が、前記患者が F508del CFTF 突然変異を有する嚢胞性線維症である、請求項 36 に記載の錠剤。

【請求項 39】

前記患者が、F508del のホモ接合型である、請求項 38 に記載の錠剤。

【請求項 40】

前記患者が、F508del のヘテロ接合型である、請求項 38 に記載の錠剤。

【請求項 41】

追加治療薬が投与されることを特徴とする、請求項 36 に記載の錠剤。

【請求項 42】

前記治療薬が、粘液溶解剤、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、CFTF 相乗剤、又は栄養剤から選択される、請求項 41 に記載の錠剤。

【請求項 43】

前記追加治療薬が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - tert - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 41 に記載の錠剤。

【請求項 44】

請求項 1 の錠剤と、別の治療薬又はその医薬組成物と、を含む、キット。

【請求項 45】

前記化合物 1 が形態 I である、請求項 44 に記載のキット。

【請求項 4 6】

前記治療薬が、化合物 1 以外の嚢胞性線維症の修復薬である、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 4 7】

前記治療薬が、嚢胞性線維症の相乗剤である、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 4 8】

前記治療薬が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 4 9】

請求項 1 の錠剤と、前記治療薬とが、別々の容器内にある、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 5 0】

前記別々の容器が瓶である、請求項 4 9 に記載のキット。

【請求項 5 1】

前記別々の容器がバイアルである、請求項 4 9 に記載のキット。

【請求項 5 2】

前記別々の容器がブリスターパックである、請求項 4 9 に記載のキット。

【請求項 5 3】

化合物 1 を含む錠剤を調製するための連続的プロセスであって、

a) 化合物 1、充填剤、及び崩壊剤をブレンダー内で混合する工程であって、混合物を形成する、工程と、

b) 水、結合剤、及び界面活性剤と共に造粒溶液を調製する工程と、

c) 工程 b) の該造粒溶液を添加しながら、工程 a) の該混合物を連続二軸造粒機に供給する工程であって、顆粒を製造する、工程と、

d) 工程 c) の該顆粒を乾燥させてこれを粉砕する工程と、

e) 工程 d) の該粉砕した顆粒を、充填剤、崩壊剤、及び潤滑剤と混合する工程であって、混合物を形成する、工程と、

f) 工程 d) の該混合物を圧縮して錠剤にする工程と、

g) 工程 e) の該錠剤をコーティングする工程と、を含む、プロセス。

【請求項 5 4】

化合物 1 が形態 I である、請求項 5 3 に記載のプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 0】

別の一態様において、本発明は、化合物 1 及び賦形剤をスクリーニング及び秤量する工程と、化合物 1 及び賦形剤をブレンダー内で混合し、この混合物を、界面活性剤及び結合剤を含む造粒液体を好適な時間、好適な速度で加えながら、連続的造粒機に供給し、この混合物を切断して顆粒にする工程と、この顆粒を乾燥させる工程と、この顆粒を追加造粒賦形剤と一緒に好適な時間混合する工程と、混合物を圧縮して錠剤にする工程と、この錠剤をコーティングする工程と、所望により、錠剤の面の一方又は両方にモノグラムを印刷する工程とを含む、二軸湿式造粒プロセスによって、本明細書に記述される医薬組成物を製造するための連続的又は準連続的プロセスを提供する。

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

a . 化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 I I、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A と、

b . 充填剤と、

c . 崩壊剤と、

d . 界面活性剤と、

e . 潤滑剤と、

f . 結合剤又は滑剤の少なくとも一方と、を含む、経口投与のための錠剤。

(項目 2)

化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A が、前記錠剤中に、約 25 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で存在する、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 3)

前記錠剤中の化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A の前記量が、前記錠剤の重量に対して約 15 重量 % ~ 約 75 重量 % の範囲である、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 4)

前記錠剤中の化合物 1、化合物 1 形態 I、化合物 1 形態 II、及び / 又は化合物 1 塩酸塩形態 A の前記量が、前記錠剤の重量に対して約 40 重量 % ~ 約 70 重量 % の範囲である、項目 1 に記載の錠剤。

(項目 5)

下記の処方を含む、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 1】

ローラーコンパクション造粒混合	(%w/w)
化合物 1	20~40
微結晶セルロース	30~50
マンニトール	10~30
クロスカルメロースナトリウム	1~5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1~2
コロイドシリカ	0.1~1
ステアリン酸マグネシウム	1~3
錠剤組成物	(%w/w)
ローラーコンパクション造粒混合	99~99.9
ステアリン酸マグネシウム	0.1~1

(項目 6)

下記の処方を含む、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 2】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1	60～70
微結晶セルロース	5～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1～2
ポリビニルピロリドン	1～5
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	75～89
微結晶セルロース	10～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ステアリン酸マグネシウム	0.1～5

(項目 7)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 3】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	60～70
微結晶セルロース	5～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ポリビニルピロリドン	1～5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1～2
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	78～89
微結晶セルロース	10～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ステアリン酸マグネシウム	0.1～2
フィルムコーティングされた錠剤	(%w/w)
錠剤コア組成物	95～99
フィルムコーティング	1～5
ワックス	微量

(項目 8)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 4】

ローラーコンパクション造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	30
微結晶セルロース	42.3
マンニトール	21.2
クロスカルメロースナトリウム	3
ラウリル硫酸ナトリウム	1
コロイドシリカ	0.5
ステアリン酸マグネシウム	2
錠剤組成物	(%w/w)
ローラーコンパクション造粒混合	99.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5

(項目 9)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 5】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	40～80
微結晶セルロース	20～40
マンニトール	10～15
クロスカルメロースナトリウム	1～5
ポリビニルピロリドン	1～10
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1～2
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	95～99
クロスカルメロースナトリウム	1～4
ステアリン酸マグネシウム	0.1～1

(項目 10)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 6】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	50
微結晶セルロース	30
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

(項目 1 1)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 7】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

(項目 1 2)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 8】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

(項目 1 3)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 5 9】

二軸造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	60
微結晶セルロース	20
マンニトール	13
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

(項目 1 4)

下記の処方をもつ、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 0】

二軸湿式造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	80.0
微結晶セルロース	13.6
クロスカルメロースナトリウム	2.5
ポリビニルピロリドン	3.1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	12
クロスカルメロースナトリウム	4
ステアリン酸マグネシウム	1

(項目 1 5)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 1】

二軸造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	80.0
微結晶セルロース	13.6
クロスカルメロースナトリウム	2.5
ポリビニルピロリドン	3.1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
二軸造粒混合	83
微結晶セルロース	12
クロスカルメロースナトリウム	4
ステアリン酸マグネシウム	1
フィルムコーティングされた錠剤	(%w/w)
錠剤コア組成物	97
フィルムコーティング	3
ワックス	微量

(項目 1 6)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 2】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態I	200
微結晶セルロース	66
マンニトール	43
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	3
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
高剪断造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg用量)	mg
錠剤コア組成物	400
フィルムコーティング	12
ワックス	微量

(項目 1 7)

下記の処方をする、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 3】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態I	200
微結晶セルロース	66
マンニトール	43
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	3
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4

(項 目 1 8)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【 数 6 4 】

高剪断造粒混合	mg
化合物 1 形態 I	200
微結晶セルロース	67
マンニトール	45
クロスカルメロースナトリウム	7
ポリビニルピロリドン	10.4
ラウリル硫酸ナトリウム	2.6
錠剤コア組成物 (200mg 用量)	mg
高剪断造粒混合	332
微結晶セルロース	56
クロスカルメロースナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	4
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg 用量)	mg
錠剤コア組成物	400
フィルムコーティング	12
ワックス	微量

(項 目 1 9)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 5】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態I	300
微結晶セルロース	99
マンニトール	64.5
クロスカルメロースナトリウム	10.5
ポリビニルピロリドン	19.5
ラウリル硫酸ナトリウム	4.5
錠剤コア組成物 (300mg用量)	mg
高剪断造粒混合	498
微結晶セルロース	84
クロスカルメロースナトリウム	12
ステアリン酸マグネシウム	6
フィルムコーティングされた錠剤 (300mg用量)	mg
錠剤コア組成物	600
フィルムコーティング	18
ワックス	微量

(項目 2 0)

下記の処方をする、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 6】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態I	300
微結晶セルロース	100.5
マンニトール	67.5
クロスカルメロースナトリウム	10.5
ポリビニルピロリドン	15.6
ラウリル硫酸ナトリウム	3.9
錠剤コア組成物 (300mg用量)	mg
高剪断造粒混合	498
微結晶セルロース	84
クロスカルメロースナトリウム	12
ステアリン酸マグネシウム	6
フィルムコーティングされた錠剤 (300mg用量)	mg
錠剤コア組成物	600
フィルムコーティング	18
ワックス	微量

(項目 2 1)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 7】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I	70
微結晶セルロース	12
マンニトール	11
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	4
ラウリル硫酸ナトリウム	1
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	97.5
クロスカルメロースナトリウム	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

(項目 2 2)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 8】

高剪断造粒混合	(%w/w)
化合物1形態I又は形態II	61
微結晶セルロース	20.3
マンニトール	13.2
クロスカルメロースナトリウム	2
ポリビニルピロリドン	2.7
ラウリル硫酸ナトリウム	0.7
錠剤組成物	(%w/w)
高剪断造粒混合	83
微結晶セルロース	14
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1

(項目 2 3)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 6 9】

高剪断造粒混合	mg
化合物1形態I又は形態II	100
微結晶セルロース	33.3
マンニトール	21.7
クロスカルメロースナトリウム	3.3
ポリビニルピロリドン	4.4
ラウリル硫酸ナトリウム	1.1
錠剤コア組成物 (100mg用量)	mg
高剪断造粒混合	163.9
微結晶セルロース	27.6
クロスカルメロースナトリウム	3.9
ステアリン酸マグネシウム	2.0

(項目 2 4)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 7 0】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態I	200
微結晶セルロース	34.0
クロスカルメロースナトリウム	6.3
ポリビニルピロリドン	7.8
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	249.9
微結晶セルロース	36.1
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0

(項目 2 5)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 7 1】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態I	400
微結晶セルロース	68.0
クロスカルメロースナトリウム	12.6
ポリビニルピロリドン	15.6
ラウリル硫酸ナトリウム	3.6
錠剤コア組成物 (400mg用量)	mg
二軸造粒混合	499.8
微結晶セルロース	72.2
クロスカルメロースナトリウム	24.0
ステアリン酸マグネシウム	6.0

(項目 2 6)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 7 2】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態I	200
微結晶セルロース	34.0
クロスカルメロースナトリウム	6.3
ポリビニルピロリドン	7.8
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8
錠剤コア組成物 (200mg用量)	mg
二軸造粒混合	249.9
微結晶セルロース	36.1
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0
フィルムコーティングされた錠剤 (200mg用量、合計310mg)	mg
錠剤コア組成物	301
フィルムコーティング	9.0
ワックス	微量

(項目 2 7)

下記の処方を有する、項目 1 に記載の錠剤。

【数 7 3】

二軸造粒混合	mg
化合物1形態I	400
微結晶セルロース	68.0
クロスカルメロースナトリウム	12.6
ポリビニルピロリドン	15.6
ラウリル硫酸ナトリウム	3.6
錠剤コア組成物 (400mg用量)	mg
二軸造粒混合	499.8
微結晶セルロース	72.2
クロスカルメロースナトリウム	24.0
ステアリン酸マグネシウム	6.0
フィルムコーティングされた錠剤 (400mg用量、合計620mg)	mg
錠剤コア組成物	602
フィルムコーティング	18.0
ワックス	微量

(項目 2 8)

前記錠剤が更に、少なくとも1つの追加治療薬を含む、項目1に記載の錠剤。

(項目 2 9)

前記追加治療薬がC F T R調節因子である、項目28に記載の錠剤。

(項目 3 0)

前記C F T R調節因子がC F T R相乗剤である、項目29に記載の錠剤。

(項目 3 1)

前記C F T R調節因子が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、項目29に記載の錠剤。

(項目 3 2)

化合物1が、Cu K 線を用いて得られた粉末X線回折において、15.2 ~ 15.6度、16.1 ~ 16.5度、及び14.3 ~ 14.7度の1つ以上のピークによって特徴付けられる形態Iである、項目1に記載の錠剤。

(項目 3 3)

化合物1形態Iが、15.4、16.3、及び14.5度の1つ以上のピークで特徴付けられる、項目32に記載の錠剤。

(項目 3 4)

化合物1が、図1に実質的に類似の回折パターンによって特徴付けられる形態Iである、項目1に記載の錠剤。

(項目 3 5)

化合物1が、図2に実質的に類似の回折パターンによって特徴付けられる形態Iである、項目1に記載の錠剤。

(項目 3 6)

患者における疾患の治療又は重症度の低減のための方法であって、

項目 1 の錠剤を該患者に投与する工程であって、該疾患は、囊胞性線維症、ぜんそく、喫煙誘発 C O P D、慢性気管支炎、副鼻腔炎、便秘、脾炎、脾機能不全、男性不妊、軽い肺疾患、特発性脾炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (A B P A)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 線溶欠乏症、プロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管性水腫、脂質代謝障害、家族性高コレステロール血症、1 型乳び血症、無 リボたんぱく血症、リソソーム蓄積症、アイセル病 / 偽ハーラー、ムコ多糖症、サンドホッフ病 / テイ - サックス病、クリグラー・ナジャー症候群 I I 型、多腺性内分泌障害 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠乏、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、糖鎖欠損糖タンパク質症候群 1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、A C T 欠乏症、尿崩症 (D I)、神経骨端軟骨板性 D I、腎性 D I、シャルコー・マリー・トゥース病、ペリツェウス・メルツバッハー病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経疾患、ハンチントン病、脊髄小脳失調 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、及び筋強直性ジストロフィー、海綿状脳症、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカー症候群、C O P D、ドライアイ病、シェーグレン症候群、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、クロライドチャンネル病、先天性筋緊張症、バーター症候群 I I I 型、デント病、過剰驚愕症、癲癇、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、及び原発性線毛ジスキネジア (P C D)、線毛の構造及び / 又は機能の遺伝性障害、内臓逆位を伴う P C D、内臓逆位を伴わない P C D、及び線毛形成不全から選択される、工程を含む方法

。

(項目 3 7)

前記疾患が、囊胞性線維症、気腫、C O P D、又はドライアイ病である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記疾患が、前記患者が F 5 0 8 d e l C F T R 突然変異を有する囊胞性線維症である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記患者が、F 5 0 8 d e l のホモ接合型である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記患者が、F 5 0 8 d e l のヘテロ接合型である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記方法が、追加治療薬を投与する工程を含む、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記治療薬が、粘液溶解剤、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、C F T R 相乗剤、又は栄養剤から選択される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記追加治療薬が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

項目 1 の錠剤と、別の治療薬又はその医薬組成物と、を含む、キット。

(項目 4 5)

前記化合物 1 が形態 I である、項目 4 4 に記載のキット。

(項目 4 6)

前記治療薬が、化合物 1 以外の囊胞性線維症の修復薬である、項目 4 4 に記載のキット

。

(項目 4 7)

前記治療薬が、囊胞性線維症の相乗剤である、項目 4 4 に記載のキット。

(項目 4 8)

前記治療薬が、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである、項目 4 4 に記載のキット。

(項目 4 9)

項目 1 の錠剤と、前記治療薬とが、別々の容器内にある、項目 4 4 に記載のキット。

(項目 5 0)

前記別々の容器が瓶である、項目 4 9 に記載のキット。

(項目 5 1)

前記別々の容器がバイアルである、項目 4 9 に記載のキット。

(項目 5 2)

前記別々の容器がプリスターパックである、項目 4 9 に記載のキット。

(項目 5 3)

化合物 1 を含む錠剤を調製するための連続的プロセスであって、

a) 化合物 1、充填剤、及び崩壊剤をブレンダー内で混合する工程であって、混合物を形成する、工程と、

b) 水、結合剤、及び界面活性剤と共に造粒溶液を調製する工程と、

c) 工程 b) の該造粒溶液を添加しながら、工程 a) の該混合物を連続二軸造粒機に供給する工程であって、顆粒を製造する、工程と、

d) 工程 c) の該顆粒を乾燥させてこれを粉砕する工程と、

e) 工程 d) の該粉砕した顆粒を、充填剤、崩壊剤、及び潤滑剤と混合する工程であって、混合物を形成する、工程と、

f) 工程 d) の該混合物を圧縮して錠剤にする工程と、

g) 工程 e) の該錠剤をコーティングする工程と、を含む、プロセス。

(項目 5 4)

化合物 1 が形態 I である、項目 5 3 に記載のプロセス。