

【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 61 K 31/4433 (2006.01)
A 61 K 31/47 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 11/02 (2006.01)
A 61 P 11/06 (2006.01)
A 61 P 1/10 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 1/18 (2006.01)
A 61 P 15/10 (2006.01)
A 61 P 7/00 (2006.01)
A 61 P 7/10 (2006.01)
A 61 P 3/00 (2006.01)
A 61 P 3/06 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 5/18 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 5/14 (2006.01)
A 61 P 9/04 (2006.01)
A 61 P 19/08 (2006.01)
A 61 P 21/02 (2006.01)
A 61 P 21/04 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 25/08 (2006.01)
A 61 P 25/14 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 19/10 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
A 61 K 47/36 (2006.01)
A 61 K 47/10 (2006.01)
A 61 K 47/20 (2006.01)
A 61 K 47/04 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/32 (2006.01)
A 61 K 9/26 (2006.01)

【F I】

A 61 K 31/4433
A 61 K 31/47
A 61 K 45/00
A 61 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25mg～約500mg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52】

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】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数53】

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】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数54】

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】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数55】

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】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数56】

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11】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数57】

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12】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数58】

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13】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数59】

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14】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数60】

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】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数61】

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16】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数62】

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17】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数63】

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18】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数64】

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19】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数65】

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20】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数66】

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21】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数67】

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22】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数68】

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23】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数69】

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24】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数70】

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 2 5】

下記の処方を有する、請求項 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

【請求項 2 6】

下記の処方を有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【数72】

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27】

下記の処方を有する、請求項1に記載の錠剤。

【数73】

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28】

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29】

前記追加治療薬がCFTR調節因子である、請求項28に記載の錠剤。

【請求項30】

前記CFTR調節因子がCFTR相乗剤である、請求項29に記載の錠剤。

【請求項31】

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

【請求項32】

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33】

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32に記載の錠剤。

【請求項34】

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、囊胞性線維症、ぜんそく、喫煙誘発COPD、慢性気管支炎、副鼻腔炎、便秘、肺炎、肺機能不全、男性不妊、軽い肺疾患、特発性肺炎、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、無リポたんぱく血症、リソソーム蓄積症、アイセル病/偽ハーラー、ムコ多糖症、サンドホップ病/ティ・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II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、ゴーラム症候群、クロライドチャネル病、先天性筋緊張症、バーター症候群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、囊胞性線維症、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F508delCFTR突然変異を有する囊胞性線維症である、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、CFTR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-1H-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以外の囊胞性線維症の修復薬である、請求項44に記載のキット。

【請求項 4 7】

前記治療薬が、囊胞性線維症の相乗剤である、請求項44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-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドである、請求項44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44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49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49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49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碎する工程と、

e) 工程d)の該粉碎した顆粒を、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53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】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

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。(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25mg～約500mg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)

下記の処方を有する、項目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

(項目6)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数52】

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)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数53】

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)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数54】

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)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数55】

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)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数56】

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11)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数57】

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12)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数58】

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13)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数59】

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14)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数60】

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15)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数61】

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16)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数62】

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17)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数63】

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18)下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数64】

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19)下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数65】

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20)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数66】

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21)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数67】

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22)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数68】

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23)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数69】

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24)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数70】

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25)

下記の処方を有する、項目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

(項目26)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数72】

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27)

下記の処方を有する、項目1に記載の錠剤。

【数73】

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28)

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29)

前記追加治療薬がCFTR調節因子である、項目28に記載の錠剤。

(項目30)

前記CFTR調節因子がCFTR相乗剤である、項目29に記載の錠剤。

(項目31)

前記CFTR調節因子が、N-(5-ヒドロキシ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-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32)

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33)

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34)

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、項目1に記載の錠剤。

(項目36)

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、肺炎、肺機能不全、男性不妊、軽い肺疾患、特発性肺炎、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、無リポたんぱく血症、リソソーム蓄積症、アイセル病 / 偽ハーラー、ムコ多糖症、サンドホップ病 / 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、ゴーラム症候群、クロライドチャネル病、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-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドである、項目44に記載のキット。

(項目49)

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44に記載のキット。

(項目50)

前記別々の容器が瓶である、項目49に記載のキット。

(項目51)

前記別々の容器がバイアルである、項目49に記載のキット。

(項目52)

前記別々の容器がプリスター・パックである、項目49に記載のキット。

(項目53)

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碎する工程と、

e) 工程d)の該粉碎した顆粒を、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54)

化合物1が形態Iである、項目53に記載のプロセス。