

【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12月15日(2016.12.15)

【公表番号】特表2015-535289(P2015-535289A)

【公表日】平成27年12月10日(2015.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2015-077

【出願番号】特願2015-540796(P2015-540796)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 9/16

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 3/12

A 6 1 P 1/16

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月24日(2016.10.24)

【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】

固定された投薬量の3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジ
オキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イ
ル)安息香酸(化合物1)形態Iと、実質的にアモルファスの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（化合物 2）を含む固体分散物とを含む医薬組成物。

【請求項 2】

PC-I と称される、

- a. 充填剤；
- b. 崩壊剤；
- c. 界面活性剤；および
- d. 結合剤

をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

30～55 重量パーセントの化合物 1 形態 I と、10～45 重量パーセントの実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物とを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

PC-II と称される、下記の配合：

【表 7】

	重量%
化合物 1 形態 I	35-50
実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物	25-40
微結晶性セルロース	10-20
クロスカルメロースナトリウム	1-3
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-2
ポリビニルピロリドン	0-5

を有する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

PC-III と称される、

- a. 化合物 1 形態 I；
- b. 実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物；
- c. 充填剤；
- d. 崩壊剤；
- e. 界面活性剤；
- f. 結合剤；および
- g. 滑沢剤

を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

約 100～250 mg の化合物 1 形態 I、および約 80～150 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

約 200 mg の化合物 1 形態 I、および約 125 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

約 200 mg の化合物 1 形態 I、および約 83 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

約 150 mg の化合物 1 形態 I、および約 125 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

25～50重量パーセントの化合物1形態Iと、15～35重量パーセントの、実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物とを含む、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項11】

PC-I Vと称される、下記の配合：

【表8】

	重量%
化合物1形態I	25-50
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	15-35
微結晶性セルロース	20-30
クロスカルメロースナトリウム	3-10
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-2
ポリビニルピロリドン	0-5
ステアリン酸マグネシウム	0.5-2

を有する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項12】

着色剤およびワックスをさらに含む、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項13】

固体経口医薬組成物である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記固体経口医薬組成物が、顆粒剤である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記顆粒剤が、PC-Vと称される、下記の配合：

【表9】

	重量%
化合物1形態I	43
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	34
微結晶性セルロース	17
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記顆粒剤が、PC-VIと称される、下記の配合：

【表 1 0】

	重量%
化合物1形態I	38
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	40
微結晶性セルロース	16
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、請求項 1 4 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記顆粒剤が、PC-VII と称される、下記の配合：

【表 1 1】

	重量%
化合物1形態I	51
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	27
微結晶性セルロース	16
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、請求項 1 4 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 8】

固体経口医薬組成物である、請求項 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記固体経口医薬組成物が、錠剤である、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記錠剤が、PC-VIII と称される、下記の配合：

【表 1 2】

	重量%
化合物1形態I	35
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	28
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

前記錠剤が、PC - IX と称される、下記の配合：

【表 13】

	重量%
化合物1形態I	31
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	32
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

前記錠剤が、PC - X と称される、下記の配合：

【表 14】

	重量%
化合物1形態I	41
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	22
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

前記錠剤が、PC - XI と称される、下記の配合：

【表 15】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

前記錠剤が、PC - X I I と称される、下記の配合：

【表 16】

	mg
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	129
クロスカルメロースナトリウム	30
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

前記錠剤が、PC - X I I I と称される、下記の配合：

【表 17】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	104
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 26】

前記錠剤が、PC - X I V と称される、下記の配合：

【表 1 8】

	重量%
化合物1形態I	34
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	27
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記錠剤が、P C - X V と称される、下記の配合：

【表 1 9】

	重量%
化合物1形態I	30
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	31
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記錠剤が、P C - X V I と称される、下記の配合：

【表 2 0】

	重量%
化合物1形態I	40
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	21
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記錠剤が、PC - XVI I と称される、下記の配合：

【表 21】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6
着色剤	17

を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記錠剤が、PC - XVII I I と称される、下記の配合：

【表 22】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2	125
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6
着色剤	17

を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記錠剤が、PC - XI X と称される、下記の配合：

【表 2 3】

	mg
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	129
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	15

を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記錠剤が、PC - XX と称される、下記の配合：

【表 2 4】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	104
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	14

を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記錠剤が、PC - XX I と称される、下記の配合：

【表 2 5】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	83
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	14

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 34】

前記錠剤が、PC - XXII と称される、下記の配合：

【表 26】

構成要素	重量%
化合物1形態I	20-40
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	30-40
微結晶性セルロース	20-30
クロスカルメロースナトリウム	1-10
ポリビニルピロリドン	1-5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1-1
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.5

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 35】

前記錠剤が、PC - XXXIII と称される、下記の配合：

【表 27】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	100
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	55
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	11
ラウリル硫酸ナトリウム	3
総顆粒	332
クロスカルメロースナトリウム	18
微結晶性セルロース	53
ステアリン酸マグネシウム	4
総錠剤	407

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 36】

前記錠剤が、PC - XXIV と称される、下記の配合：

【表 2 8】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	65
クロスカルメロースナトリウム	8
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	4
総顆粒	396
クロスカルメロースナトリウム	22
微結晶性セルロース	64
ステアリン酸マグネシウム	5
総錠剤	487

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 37】

前記錠剤が、PC - XXV と称される、下記の配合：

【表 2 9】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	75
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	49
クロスカルメロースナトリウム	6
ポリビニルピロリドン	10
ラウリル硫酸ナトリウム	3
総顆粒	299
クロスカルメロースナトリウム	17
微結晶性セルロース	48
ステアリン酸マグネシウム	4
コア錠剤	368
ピンク色のオパドライ	11
総錠剤	379

を有する、請求項 19 に記載の 医薬組成物。

【請求項 38】

患者において囊胞性線維症を処置するか、その重症度を低くするか、またはそれを対症的に処置するための、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 39】

前記 医薬組成物が、PC - I ~ PC - XXV のいずれか 1 つの配合を有する、請求項 38 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記患者が、 F 5 0 8 C F T R 変異を有する、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記患者が、 F 5 0 8 においてホモ接合型である、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記患者が、 F 5 0 8 においてヘテロ接合型である、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

下記の構成要素：

- a . 化合物 1 形態 I ；
- b . 実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物 ；
- c . 充填剤 ；
- d . 崩壊剤 ；
- e . 界面活性剤 ； および
- f . 結合剤

を湿式造粒することを含む、顆粒剤を調製する方法。

【請求項 4 4】

i) 下記の構成要素：

- a . 化合物 1 形態 I ；
- b . 実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物 ；
- c . 充填剤 ；
- d . 崩壊剤 ；
- e . 界面活性剤 ； および
- f . 結合剤

を含む複数の顆粒状医薬組成物 ；

i i) 崩壊剤 ；

i i i) 充填剤 ； ならびに

i v) 滑沢剤

を圧縮することを含む、錠剤を調製する方法。

【請求項 4 5】

a) 化合物 1 形態 I 、 実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物、 充填剤、 および崩壊剤をブレンダー中で混合し、 ブレンドを形成させるステップと ；

b) 水、 結合剤、 および界面活性剤によって造粒溶液を調製するステップと ；

c) ステップ b) からの前記造粒溶液を加える間に、 ステップ a) からの前記ブレンドを、 連続二軸スクリュウ造粒機中に供給し、 顆粒を生成するステップと ；

d) ステップ c) からの前記顆粒を乾燥させ、 これらをミル加工するステップと ；

e) ステップ d) からの前記ミル加工した顆粒を充填剤、 崩壊剤、 および滑沢剤とブレンドし、 ブレンドを形成させるステップと ；

f) ステップ e) からの前記ブレンドを錠剤に圧縮するステップと

を含む、 化合物 1 形態 I と、 実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物とを含む錠剤を調製する連続方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 に記載の医薬組成物および別個の治療剤を含むキット。

【請求項 4 7】

前記医薬組成物および前記治療剤が、 別個の容器中にある、 請求項 4 6 に記載のキット。

【請求項 4 8】

前記容器が、 ボトル、 パイアル、 もしくはプリスターバック、 またはこれらの組合せである、 請求項 4 7 に記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

固定された投薬量の3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジ
オキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イ
ル)安息香酸(化合物1)形態Iと、実質的にアモルファスの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(化合物2)を含む固体分散物とを含む医薬組成物。

(項目2)

PC-Iと称される、

a. 充填剤；

b. 崩壊剤；

c. 界面活性剤；および

d. 結合剤

をさらに含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目3)

30~55重量パーセントの化合物1形態Iと、10~45重量パーセントの実質的に
アモルファスの化合物2を含む固体分散物とを含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目4)

PC-IIと称される、下記の配合：

【表7】

	重量%
化合物1形態I	35-50
実質的にアモルファスの化合物2を 含む固体分散物	25-40
微結晶性セルロース	10-20
クロスカルメロースナトリウム	1-3
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-2
ポリビニルピロリドン	0-5

を有する、項目2に記載の医薬組成物。

(項目5)

PC-II Iと称される、

a. 化合物1形態I；

b. 実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物；

c. 充填剤；

d. 崩壊剤；

e. 界面活性剤；

f. 結合剤；および

g. 滑沢剤

を含む、医薬組成物。

(項目6)

約100~250mgの化合物1形態I、および約80~150mgの実質的にアモル

ファスの化合物 2 を含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 7)

約 200 mg の化合物 1 形態 I、および約 125 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 8)

約 200 mg の化合物 1 形態 I、および約 83 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 9)

約 150 mg の化合物 1 形態 I、および約 125 mg の実質的にアモルファスの化合物 2 を含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 10)

25 ~ 50 重量パーセントの化合物 1 形態 I と、15 ~ 35 重量パーセントの、実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物とを含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 11)

PC - IV と称される、下記の配合：

【表 8】

	重量%
化合物1形態I	25-50
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	15-35
微結晶性セルロース	20-30
クロスカルメロースナトリウム	3-10
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-2
ポリビニルピロリドン	0-5
ステアリン酸マグネシウム	0.5-2

を有する、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 12)

着色剤およびワックスをさらに含む、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 13)

固体経口医薬組成物である、項目 2 に記載の医薬組成物。

(項目 14)

前記固体経口医薬組成物が、顆粒剤である、項目 13 に記載の医薬組成物。

(項目 15)

PC - V と称される、下記の配合：

【表 9】

	重量%
化合物1形態I	43
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	34
微結晶性セルロース	17
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、項目 1 4 に記載の顆粒剤。

(項目 1 6)

PC - VI と称される、下記の配合：

【表 1 0】

	重量%
化合物1形態I	38
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	40
微結晶性セルロース	16
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、項目 1 4 に記載の顆粒剤。

(項目 1 7)

PC - VII と称される、下記の配合：

【表 1 1】

	重量%
化合物1形態I	51
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	27
微結晶性セルロース	16
クロスカルメロースナトリウム	2
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3

を有する、項目 1 4 に記載の顆粒剤。

(項目 1 8)

固体経口医薬組成物である、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 1 9)

前記固体経口医薬組成物が、錠剤である、項目 1 8 に記載の医薬組成物。

(項目 2 0)

PC - VIII と称される、下記の配合：

【表 1 2】

	重量%
化合物1形態I	35
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	28
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 1)

PC - IX と称される、下記の配合：

【表 1 3】

	重量%
化合物1形態I	31
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	32
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 2)

PC - X と称される、下記の配合：

【表 1 4】

	重量%
化合物1形態I	41
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	22
微結晶性セルロース	26
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 3)

PC - X I と称される、下記の配合：

【表 1 5】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 4)

PC - X I I と称される、下記の配合：

【表 1 6】

	mg
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	129
クロスカルメロースナトリウム	30
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 5)

PC - X I I I と称される、下記の配合：

【表 1 7】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	104
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 6)

PC - X I V と称される、下記の配合：

【表 1 8】

	重量%
化合物1形態I	34
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	27
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 7)

PC - X V と称される、下記の配合：

【表 1 9】

	重量%
化合物1形態I	30
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	31
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 8)

PC - X V I と称される、下記の配合：

【表 2 0】

	重量%
化合物1形態I	40
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	21
微結晶性セルロース	25
クロスカルメロースナトリウム	6
ラウリル硫酸ナトリウム	1
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	1
着色剤	3

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 2 9)

PC - X V I I と称される、下記の配合：

【表 2 1】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6
着色剤	17

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 3 0)

PC - X V I I I と称される、下記の配合：

【表 2 2】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2	125
微結晶性セルロース	150
クロスカルメロースナトリウム	34
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	6
着色剤	17

を有する、項目 19 に記載の錠剤。

(項目 3 1)

PC - X I X と称される、下記の配合：

【表 2 3】

	mg
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	129
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	15

を有する、項目 19 に記載の錠剤。

(項目 3 2)

PC - X X と称される、下記の配合：

【表 2 4】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	104
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	14

を有する、項目 19 に記載の錠剤。

(項目 3 3)

PC - X X I と称される、下記の配合：

【表 2 5】

	mg
化合物1形態I	200
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	83
微結晶性セルロース	128
クロスカルメロースナトリウム	29
ラウリル硫酸ナトリウム	4
ポリビニルピロリドン	13
ステアリン酸マグネシウム	5
着色剤	14

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 3 4)

PC - X X I I と称される、下記の配合：

【表 2 6】

構成要素	重量%
化合物1形態I	20-40
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	30-40
微結晶性セルロース	20-30
クロスカルメロースナトリウム	1-10
ポリビニルピロリドン	1-5
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1-1
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.5

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 3 5)

PC - X X I I I と称される、下記の配合：

【表 2 7】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	100
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	55
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	11
ラウリル硫酸ナトリウム	3
総顆粒	332
クロスカルメロースナトリウム	18
微結晶性セルロース	53
ステアリン酸マグネシウム	4
総錠剤	407

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 3 6)

PC - X X I V と称される、下記の配合：

【表 2 8】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	150
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	65
クロスカルメロースナトリウム	8
ポリビニルピロリドン	13
ラウリル硫酸ナトリウム	4
総顆粒	396
クロスカルメロースナトリウム	22
微結晶性セルロース	64
ステアリン酸マグネシウム	5
総錠剤	487

を有する、項目 1 9 に記載の錠剤。

(項目 3 7)

PC - X X V と称される、下記の配合：

【表 29】

構成要素	mg/錠剤
化合物1形態I	75
実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物	156
微結晶性セルロース	49
クロスカルメロースナトリウム	6
ポリビニルピロリドン	10
ラウリル硫酸ナトリウム	3
総顆粒	299
クロスカルメロースナトリウム	17
微結晶性セルロース	48
ステアリン酸マグネシウム	4
コア錠剤	368
ピンク色のオパドライ	11
総錠剤	379

を有する、項目19に記載の錠剤。

(項目38)

患者に、有効量の項目1に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記患者において囊胞性線維症を処置するか、その重症度を低くするか、またはそれに対症的に処置する方法。

(項目39)

前記医薬組成物が、PC-I~PC-XXVのいずれか1つの配合を有する、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記患者が、F508CFTR変異を有する、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記患者が、F508においてホモ接合型である、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記患者が、F508においてヘテロ接合型である、項目40に記載の方法。

(項目43)

下記の構成要素：

- a. 化合物1形態I；
- b. 実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物；
- c. 充填剤；
- d. 崩壊剤；
- e. 界面活性剤；および
- f. 結合剤

を湿式造粒することを含む、顆粒剤を調製する方法。

(項目44)

i) 下記の構成要素：

- a. 化合物1形態I；
- b. 実質的にアモルファスの化合物2を含む固体分散物；
- c. 充填剤；
- d. 崩壊剤；

e . 界面活性剤 ; および

f . 結合剤

を含む複数の顆粒状医薬組成物 ;

i i) 崩壊剤 ;

i i i) 充填剤 ; ならびに

i v) 滑沢剤

を圧縮することを含む、錠剤を調製する方法。

(項目 4 5)

a) 化合物 1 形態 I、実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物、充填剤、および崩壊剤をブレンダー中で混合し、ブレンドを形成させるステップと ;

b) 水、結合剤、および界面活性剤によって造粒溶液を調製するステップと ;

c) ステップ b) からの前記造粒溶液を加える間に、ステップ a) からの前記ブレンドを、連続二軸スクリー造粒機中に供給し、顆粒を生成するステップと ;

d) ステップ c) からの前記顆粒を乾燥させ、これらをミル加工するステップと ;

e) ステップ d) からの前記ミル加工した顆粒を充填剤、崩壊剤、および滑沢剤とブレンドし、ブレンドを形成させるステップと ;

f) ステップ e) からの前記ブレンドを錠剤に圧縮するステップと

を含む、化合物 1 形態 I と、実質的にアモルファスの化合物 2 を含む固体分散物とを含む錠剤を調製する連続方法。

(項目 4 6)

項目 1 に記載の医薬組成物および別個の治療剤を含むキット。

(項目 4 7)

前記医薬組成物および前記治療剤が、別個の容器中にある、項目 4 6 に記載のキット。

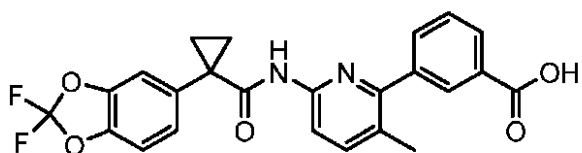
(項目 4 8)

前記容器が、ボトル、バイアル、もしくはプリスターパック、またはこれらの組合せである、項目 4 7 に記載のキット。

要旨

本発明は、下記の構造を有する 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸である化合物 1 形態 I、

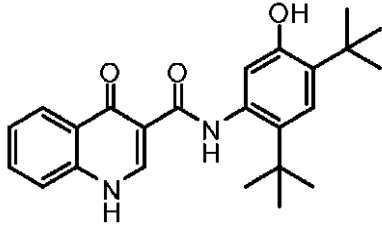
【化 1】



化合物1

および下記の構造を有する実質的にアモルファスの 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化合物 2 の固体分散物

【化2】



化合物2

を含む医薬組成物、処置方法、製造方法、投与方法、ならびにそのキットを特徴とする。