

【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26年10月9日(2014.10.9)

【公表番号】特表2013-536231(P2013-536231A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-049

【出願番号】特願2013-526057(P2013-526057)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26

A 6 1 K 47/36  
A 6 1 K 47/10  
A 6 1 K 47/32  
A 6 1 K 47/12  
A 6 1 K 47/14  
A 6 1 K 47/44  
A 6 1 K 47/18  
A 6 1 K 47/04  
A 6 1 K 47/20  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 11/02  
A 6 1 P 1/10  
A 6 1 P 1/18  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 7/10  
A 6 1 P 3/06  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 5/14  
A 6 1 P 19/00  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 21/02  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 19/10  
A 6 1 P 25/08  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 K 45/06  
A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月19日(2014.8.19)

【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；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 滑沢剤；および
- f . 流動促進剤を含む、経口投与用錠剤。

【請求項2】

化合物1が、化合物1 アモルファス形態である、請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】

化合物1または化合物1 アモルファス形態が、約1mgないし約250mgの範囲の

量で錠剤中に存在する、請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 10 mg ないし約 250 mg の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 25 mg ないし約 250 mg の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 50 mg ないし約 250 mg の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 7】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 10 mg の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 8】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 50 mg の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 9】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 100 mg の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 10】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 1 重量 % ないし約 80 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 11】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 10 重量 % ないし約 50 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 12】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 20 重量 % ないし約 30 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 13】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 4 重量 % である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 14】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 25 重量 % である、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 15】

充填剤が、セルロース、修飾セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテート、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、スクロース、ラクトース、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 16】

充填剤が微結晶セルロース (MCC) であり、錠剤の重量に対して約 10 重量 % ないし約 90 重量 % の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 15 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 17】

希釈剤が、ラクトースー水和物、マンニトール、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖またはそれらの何れかの組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 16 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 18】

希釈剤がラクトースー水和物であり、錠剤の重量に対して約 10 重量 % ないし約 90 重

量%の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項1ないし17のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項19】

崩壊剤が、寒天・寒天、アルギン、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クレ-(clay)、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項1ないし18のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項20】

崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、錠剤の重量に対して6重量%またはそれ以下の濃度で錠剤中に存在する、請求項1ないし19のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項21】

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ロイシン、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ナトリウムステアリルフルマラート、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項1ないし20のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項22】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、錠剤の重量に対して2重量%未満の濃度で錠剤中に存在する、請求項1ないし21のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項23】

流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、コーンデンプン、またはそれらの組み合わせから選択される、請求項1ないし22のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項24】

流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素であり、錠剤の重量に対して3重量%またはそれ以下の濃度で錠剤中に存在する、請求項1ないし23のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項25】

錠剤が着色剤をさらに含む、請求項1ないし24のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項26】

複数の顆粒を含む医薬組成物であって、

- a . 組成物重量に対して約4重量%ないし約50重量%の範囲の量の化合物1 アモルファス形態；
- b . 組成物重量に対して約10重量%ないし約45重量%の範囲の量の充填剤；
- c . 組成物重量に対して約10重量%ないし約45重量%の範囲の量の希釈剤；
- d . 組成物重量に対して約1重量%ないし約5重量%の範囲の量の崩壊剤；
- e . 組成物重量に対して約0.3重量%ないし約3重量%の範囲の量の滑沢剤；および
- f . 組成物重量に対して約0.3重量%ないし約3重量%の範囲の量の流動促進剤を含む、組成物。

【請求項27】

化合物1が化合物1 アモルファス形態であり、噴霧乾燥した分散剤中である、請求項1ないし26のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項28】

噴霧乾燥した分散剤がポリマーを含む、請求項26に記載の錠剤。

【請求項29】

ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、請求項28に記載の錠剤。

【請求項30】

ポリマーが、20重量%ないし70重量%の量で存在する、請求項28または29に記載の錠剤。

【請求項31】

ポリマーが、30重量%ないし60重量%の量で存在する、請求項28ないし30のいずれか一項に記載の錠剤。

**【請求項32】**

ポリマーが、約49.5重量%の量で存在する、請求項28ないし31のいずれか一項に記載の錠剤。

**【請求項33】**

界面活性剤をさらに含む、請求項27ないし32のいずれか一項に記載の錠剤。

**【請求項34】**

界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項33に記載の錠剤。

**【請求項35】**

界面活性剤が、錠剤の重量に対して0.1重量%ないし5重量%の量で錠剤中に存在する、請求項33または34に記載の錠剤。

**【請求項36】**

界面活性剤が、約0.5重量%の量で存在する、請求項33ないし35のいずれか一項に記載の錠剤。

**【請求項37】**

下記処方の錠剤：

**【表1】**

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1／49.5% HPMCAS-HG／0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	50.00	200.0 SDD (100.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.63	90.5
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	90.5
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
<b>粒外混合物</b>			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

**【請求項38】**

下記処方の錠剤：

【表2】

成分	機能	最終混合物組成 % w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.62	45.20
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	45.30
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
<b>粒外混合物</b>			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	200.0

【請求項39】

下記処方の錠剤：

【表3】

成分	機能	最終混合物組成 % w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	9.53	20.00 SDD (10.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	全量	100.00	210.0

【請求項40】

錠剤の投与方法であって、

- a . 約1ないし200mgの化合物1 アモルファス形態；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 界面活性剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

を含む錠剤を、患者に少なくとも1日1回経口投与することを含む、方法。

【請求項41】

錠剤が、約10mgの化合物1 アモルファス形態を含む、請求項40に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

錠剤が、約 5 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

錠剤が、約 1 0 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 0 に記載の方法。  
。

**【請求項 4 4】**

錠剤の投与方法であって、

- a . 約 1 ないし 2 0 0 m g の化合物 1 アモルファス形態；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 界面活性剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

を含む錠剤を、患者に 1 日 2 回経口投与することを含む、方法。

**【請求項 4 5】**

錠剤が、約 1 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 4 に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

錠剤が、約 5 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 4 に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

錠剤が、約 1 0 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 4 に記載の方法。  
。

**【請求項 4 8】**

錠剤の投与方法であって、以下：

- a . 約 1 ないし 2 0 0 m g の化合物 1 アモルファス形態；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 界面活性剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

を含む錠剤を、患者に 1 2 時間毎に 1 回経口投与することを含む、方法。

**【請求項 4 9】**

錠剤が、約 1 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

錠剤が、約 5 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 1】**

錠剤が、約 1 0 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 4 8 に記載の方法。  
。

**【請求項 5 2】**

請求項 1 から 3 9 のいずれか一項記載の錠剤または医薬組成物を対象に投与することを含む、該対象における疾患の処置法または重症度の軽減法であって、該疾患が、囊胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 C O P D 、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症 ( C B A V D ) に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 ( 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 - 繊維素溶解欠乏症、プロテイン C 欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセシング欠損症、家族性高コレステロ - ル血症、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、I 細胞病 / 偽性ハーラー症候群、ムコ多糖沈着症、サンドホフ / テイ・サックス、クリグラー - ナジャ - 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損症、原発

性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシス C D G 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 欠損症、尿崩症（D I）、骨端軟骨性 D I、腎性 D I（neprogenic D I）、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツエーウス・メルバッハ病、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障害、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubal pallidolysian）、筋緊張性ジストロフィー、海綿状脳症、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオントンパク質プロセシング欠損による）、ファブリー病、シュトロイスラー・シャインカー症候群、C O P D、ドライアイ、シェーグレン症候群、骨粗鬆症、骨減少症、ゴーラム症候群、塩素チャネル病、先天性筋強直症（トムソン型およびベッカー型）、バーター症候群 I I I 型、デント病、驚愕過剰症、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、原発性線毛ジスキネジア（P C D）、線毛の構造および／または機能の遺伝性障害、内臓逆位を伴う P C D（カルタゲナー症候群としても公知）、内臓逆位を伴わない P C D、または毛様体無形成から選択される、方法。

【請求項 5 3】

疾患が、囊胞性線維症、気腫、ドライアイ疾患、C O P D または骨粗鬆症である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

疾患が囊胞性線維症である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

該対象が、F 5 0 8 変異を有する囊胞性線維症膜貫通受容体（C F T R）を有する、請求項 5 2 ないし 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

該対象が、R 1 1 7 H 変異を有する囊胞性線維症膜貫通受容体（C F T R）を有する、請求項 5 2 ないし 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

該対象が、G 5 5 1 D 変異を有する囊胞性線維症膜貫通受容体（C F T R）を有する、請求項 5 2 ないし 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

付加的治療剤を投与することを含む、請求項 5 2 ないし 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

付加的治療剤が、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、化合物 1 以外の C F T R モジュレーター、または栄養剤である、請求項 5 8 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

一態様において、化合物 1 は、化合物 1 アモルファス形態であり、噴霧乾燥させた分散剤中である。一態様において、噴霧乾燥させた分散剤は、ポリマーを含む。一態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）である。一態様において、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スクシネ - ト（H P M C A S）である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0027】

他の面において、本発明は、表1に記載の処方の錠剤を特徴とする：

## 【表1】

表1

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	50.00	200.0 SDD (100.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.63	90.5
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	90.5
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
<b>粒外混合物</b>			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

## 【手続補正4】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0028

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0028】

他の面において、本発明は、表2に記載の処方の錠剤を特徴とする：

## 【表2】

表2

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.62	45.20
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	45.30
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
<b>粒外混合物</b>			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	200.0

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

他の面において、本発明は、表3に記載の処方の錠剤を特徴とする：

## 【表3】

表3

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	9.53	20.00 SDD (10.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	全量	100.00	210.0

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0178

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0178】

別の態様において、本発明の医薬組成物は、以下のフローチャートに従い製造され得る

【表 9】

粒内混合
1) 化合物1 アモルファス形態をコロイド状二酸化ケイ素と合わせ、20メッシュのふるいにかける
2) シェーカー・ミキサー中で10分間混合する
3) クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、およびラクトース一水和物を添加し、混合物をシェーカー・ミキサー中でさらに15分混合する
4) 上記の混合物をコーンミルに通す
5) 混合物の2-3倍量のステアリン酸マグネシウムを20メッシュのふるいにかける
6) 4分間混合する

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0182

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0182】

別の態様において、本発明の医薬組成物は、以下のフローチャートに従い製造され得る

【表 14】

乾燥混合
1) 化合物1 アモルファス形態を20メッシュのふるいにかける
2) 微結晶セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムをそれぞれ30メッシュのふるいにかける
3) 必要量のコロイド状二酸化ケイ素を計量し、ふるいにかけたラクトースと予め混合し、ステンレススチール製の30メッシュの標準的な篩いと共にかける
4) 成分をブレンダーに添加し、以下の順に混合する：
a. 約1/3量の微結晶セルロースをブレンダーに添加し、該ブレンダーを48回転させて、シェルの内部表面をコーティングする。この方法は、SDDがブレンダー内壁から剥がれるのを防ぐ。
b. 化合物1 アモルファス形態を該ブレンダーに入れ、微結晶セルロースで灌ぐために容器を維持し、積極的な容器壁の損失を防ぐ。
c. 残量の微結晶セルロースで化合物1 アモルファス形態容器を灌ぎ、ブレンダーに添加する。
d. ブレンダーを密封し、全360回転の混合を行う。
e. ラクトース一水和物およびコロイド状二酸化ケイ素の混合物と、クロスカルメロースナトリウムをブレンダーに加え、360回転で混合する。
f. ふるいにかけたステアリン酸マグネシウムをブレンダーに添加し、96回転で混合する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0184

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0184】

別の態様において、化合物1アモルファス形態は、混合物の50重量%がポリマーおよび界面活性剤と混合され、用いる流動促進剤としてのコロイド状二酸化ケイ素はCabot M5Pであり、用いる崩壊剤としてのクロスカルメロースナトリウムはAcDiSolであり、用いる充填剤としての微結晶セルロースはAvicel PH101であり、用いる希釈剤としてのラクトースー水和物は、Foremost 310である。別の態様において、化合物1アモルファス形態ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)であり、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。別の態様において、化合物1アモルファス形態ポリマーは、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ット(HPMCAS)である。別の態様において、化合物1アモルファス形態ポリマーは、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ット-ハイグレード(HPMCAS-HG)である。

## 【手続補正9】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0291

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0291】

化合物1を含む経口医薬製剤の例

錠剤を、表15-17に列記した成分および量で製造する。

## 【表28】

表15.

成分	機能	最終混合組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50%化合物1/49.5%HPMCAS-HG/0.5%SLS	噴霧乾燥分散体として作用(SSD)	50.00	200.0 SDD(100.0 化合物1)
微結晶セルロース(Avicel PH101)	充填剤	22.63	90.5
ラクトースー水和物(Foremost 310)	希釈剤	22.63	90.5
クロスカルメロースナトリウム(AcDiSol)	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素(Cabot M5P)	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素(Cabot M5P)	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	計	100.00	400.0

【表 29】

表 16.

成分	機能	最終混合組成 %w/w	錠剤 (mg/錠)
50%化合物1/49.5%H PMCAS-HG/0.5%S LS	噴霧乾燥分散 体として作用 (SSD)	50.00	100.0 SDD (50.00 化合物1)
微結晶セルロース (Avicel PH101)	充填剤	22.63	45.25
ラクトース一水和物 (Foremost 310)	希釈剤	22.63	45.25
クロスカルメロースナトリウム(AcDiSol)	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	計	100.00	200.0

【表 30】

表 17.

成分	機能	最終混合組成 %w/w	錠剤 (mg/錠)
50%化合物1/49.5%H PMCAS-HG/0.5%ラ ウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥分散 体として作用 (SSD)	9.53	20.00 SDD (10.00 化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	計	100.00	210.0