

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7387903号
(P7387903)

(45)発行日 令和5年11月28日(2023.11.28)

(24)登録日 令和5年11月17日(2023.11.17)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/4178(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 37 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-540540(P2022-540540)	(73)特許権者	522097843
(86)(22)出願日	令和3年4月23日(2021.4.23)		ヴィコール ファルマ アーベ
(65)公表番号	特表2023-503178(P2023-503178 A)		スウェーデン, エスイー 1 1 1 2 7
(43)公表日	令和5年1月26日(2023.1.26)		ストックホルム, コーンハムストーグ 5 3
(86)国際出願番号	PCT/GB2021/050994	(74)代理人	110001416
(87)国際公開番号	WO2021/214488		弁理士法人信栄事務所
(87)国際公開日	令和3年10月28日(2021.10.28)	(72)発明者	キャンパー, オラ
審査請求日	令和4年8月17日(2022.8.17)		スウェーデン, エスイー - 1 1 1 2 7
(31)優先権主張番号	2006079.4		ストックホルム, コーンハムストーグ 5 3
(32)優先日	令和2年4月24日(2020.4.24)	(72)発明者	エヴェラート, アーノウト
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		ベルギー, 9 0 3 0 マリアケルケ, クライモア 4
早期審査対象出願		(72)発明者	グルーデン, ステファン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経口投与用の新しい乾燥粉末組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃腸管への経口投与用の医薬製剤であって、前記製剤が、粒子状混合物の形態の医薬組成物を含み、前記粒子状混合物が、

(a) N - ブチルオキシカルボニル - 3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチルフェニル) - 5 - イソブチルチオフェン - 2 - スルホンアミドのナトリウム塩の固体粒子と、

(b)

(i) 重量基準の平均直径または体積基準の平均直径が約 1 0 0 μ m 未満であり、粒子密度が N - ブチルオキシカルボニル - 3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチルフェニル) - 5 - イソブチルチオフェン - 2 - スルホンアミドのナトリウム塩の前記固体粒子の粒子密度の約 ± 2 0 % 以内である、担体粒子と、

(i i) 流動促進剤と、のブレンドと、を含み、前記組成物が、そのような経口投与に適したカプセル内に含まれる、医薬製剤。

【請求項 2】

前記カプセルが、ハードシェルツーピースカプセルである、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されている、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

N - ブチルオキシカルボニル - 3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチルフェニル) -

5 - イソブチル - チオフェン - 2 - スルホンアミドのナトリウム塩の一次粒子が、約 50 μm 以下の重量および/または体積基準の平均直径を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】

前記担体粒子が、約 20 μm ~ 約 60 μm の重量および/または体積基準の平均直径を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】

前記担体粒子の材料が、マンニトールを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記流動促進剤が、コロイド状シリカを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

前記流動促進剤材料のより小さな粒子が、前記担体粒子をコーティングしている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

滑沢剤をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 10】

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 11】

本質的に水を含まない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義される製剤を生成するための方法であって、

(a) 前記担体粒子および前記流動促進剤と一緒に混合することと、

(b) 工程 (a) からのブレンドを、N - ブチルオキシカルボニル - 3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェニル) - 5 - イソブチルチオフェン - 2 - スルホンアミドのナトリウム塩の粒子と混合することと、

(c) 工程 (b) からの混合物を、経口投与に適したカプセルに充填することと、を含む、方法。

【請求項 13】

工程 (c) の前に、請求項 9 または請求項 10 で定義される滑沢剤が、工程 (b) からの前記混合物と一緒に混合される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

工程 (a)、および/または工程 (b) からの前記混合物が (滑沢剤を添加する場合、前記滑沢剤を添加する前および/または後に)、ブレンドプロセス中に形成された任意の凝集体を粉砕するために少なくとも 1 回ふるいを通過させられる、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ふるい分け工程の少なくとも 1 つが、約 800 μm のサイズのふるいを通過させることを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

間質性肺疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義される製剤。

【請求項 17】

間質性肺疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義される製剤の使用。

【請求項 18】

前記間質性肺疾患が、特発性肺線維症である、請求項 16 で定義される使用のための製剤。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記間質性肺疾患が、特発性肺線維症である、請求項 1 7 で定義される使用。

【請求項 2 0】

前記間質性肺疾患が、サルコイドーシスである、請求項 1 6 で定義される使用のための製剤。

【請求項 2 1】

前記間質性肺疾患が、サルコイドーシスである、請求項 1 7 で定義される使用。

【請求項 2 2】

呼吸器ウイルス誘発性組織損傷の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項で定義される製剤。

【請求項 2 3】

呼吸器ウイルス誘発性組織損傷の治療用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項で定義される製剤の使用。

【請求項 2 4】

前記損傷が、呼吸器ウイルスにより引き起こされる気道の粘膜組織の傷害および/または機能不全を含む、請求項 2 2 で定義される使用のための製剤。

【請求項 2 5】

前記損傷が、呼吸器ウイルスにより引き起こされる気道の粘膜組織の傷害および/または機能不全を含む、請求項 2 3 で定義される使用。

【請求項 2 6】

前記呼吸器ウイルスが、コロナウイルスまたはインフルエンザウイルスである、請求項 2 4 に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 7】

前記呼吸器ウイルスが、コロナウイルスまたはインフルエンザウイルスである、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記呼吸器ウイルスが、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 である、請求項 2 6 に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 9】

前記呼吸器ウイルスが、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 である、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記治療が、前記ウイルスによって引き起こされているか、または引き起こされた前記疾患の症状の治療を含む、請求項 2 2、2 4、2 6、2 8 のいずれか一項に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 1】

前記治療が、前記ウイルスによって引き起こされているか、または引き起こされた前記疾患の症状の治療を含む、請求項 2 3、2 5、2 7、2 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記損傷または前記疾患の前記症状が、肺、心臓および/または腎臓から選択される内臓のうちの 1 つ以上における咳、呼吸困難、呼吸窮迫、呼吸不全、肺炎、線維症のうちの 1 つ以上を含む、請求項 3 0 に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 3】

前記損傷または前記疾患の前記症状が、肺、心臓および/または腎臓から選択される内臓のうちの 1 つ以上における咳、呼吸困難、呼吸窮迫、呼吸不全、肺炎、線維症のうちの 1 つ以上を含む、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記治療が、関連する状態における罹患および/または死亡の予防を含む、請求項 1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、3 2 のいずれか一項で定義される使用のための製剤。

【請求項 3 5】

10

20

30

40

50

前記治療が、関連する状態における罹患および／または死亡の予防を含む、請求項 1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、3 3のいずれか一項で定義される使用。

【請求項 3 6】

前記組成物が、経口経路によって投与される、請求項 1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4のいずれか一項で定義される使用のための製剤。

【請求項 3 7】

前記組成物が、経口経路によって投与される、請求項 1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、3 3、3 5のいずれか一項で定義される使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、新しい医薬剤形、医薬としてのそれらの使用、および特に、とりわけ、肺疾患、例えば間質性肺疾患を治療するためのそれらの投与に関する。

【背景技術】

【0002】

間質性肺疾患（ILD）は、間質に影響を与える肺疾患の群であり、肺胞周辺の組織が癒痕化および／または肥厚化し、呼吸プロセスを阻害することを特徴とする。

【0003】

ILDは、典型的には気管支および／または細気管支の狭窄（閉塞）により特徴付けられる閉塞性気道疾患（例えば、慢性閉塞性気道疾患（COPD）および喘息）とは異なる。ILDは、異常な治癒反応を引き起こす肺の傷害によって引き起こされる可能性があるが、場合によっては、これらの疾患の原因がわかっていない。ILDは、化学物質（珪肺症、石綿肺、特定の薬物）、感染症（例えば、肺炎）またはその他の疾患（例えば、関節リウマチ、全身性硬化症、筋炎、過敏性肺炎または全身性エリテマトーデス）によって引き起こされ得る。

20

【0004】

最も一般的なILDは、特発性肺線維症（IPF）およびサルコイドーシスであり、その両方が慢性炎症および肺機能の低下により特徴付けられる。

【0005】

サルコイドーシスは原因不明の疾患であり、しこり（肉芽腫）を形成する炎症細胞の集合により特徴付けられ、しばしば、肺（ならびに皮膚および／またはリンパ節であるが、いかなる臓器も罹患し得る）で開始する。サルコイドーシスが肺に影響を与える場合、症状には咳、喘鳴、息切れ、および／または胸痛が含まれる。

30

【0006】

サルコイドーシスの治療は患者によって異なる。ほとんどの場合、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）による対症療法が可能であるが、肺症状を示す患者には、糖質コルチコイド（例えば、プレドニゾンまたはプレドニゾロン）、代謝拮抗剤、および／またはモノクローナル抗腫瘍壊死因子抗体がよく使用される。

【0007】

IPFは原因不明の肺疾患であり、世界中で約500万人が罹患している。まれなケースであるが、肺移植を除いて治療法の選択肢はない。その結果、慢性的で不可逆的な進行性の肺機能の低下が起こり、ほとんどの場合、2～5年以内に死亡する（生存期間中央値2.5～3.5年）。IPFの全体的な予後は不良であるが、個々の患者の進行速度を予測することは困難である。IPFの危険因子には、年齢、男性の性別、遺伝的素因、および喫煙歴が含まれる。年間発生率は10万人当たり5～16人で、10万人当たり13～20例の有病率であり、年齢とともに劇的に増加する（King Jr TE et al., Lancet (2011); 378, 1949-1961; Noble PW et al., J. Clin. Invest. (2012) 122, 2756-2762）。IPFは肺に限定されており、全身性疾患に関連する肺線維症（PF）と区別する免疫系を標的とする治療に不応性である。

40

50

【0008】

I P Fの患者は通常、慢性および進行性の労作性呼吸困難と咳のために医療援助を求め、肺の画像は、古典的に牽引性気管支拡張症、肥厚した腎葉間中隔および胸膜下蜂巢肺を明らかにする。3つの所見がすべて存在し、全身性結合組織病または環境曝露の証拠がない場合、I P Fと診断される可能性が非常に高くなる。明確な診断は通常、肺生検によって行われ、I L Dの経験がある呼吸器科医、放射線科医および病理学者を含む専門知識の学際的なチームが必要である。

【0009】

I P Fは、軽度、中等度、重度として定義される、様々な予後を伴う様々な表現型を示す。軽度の症例は安定した、またはゆっくりとした進行経路をたどり、患者は医学的アドバースを求めのに数年かかることがある。加速されたI P Fは、生存期間が短くなり、はるかに急速に進行し、患者のサブグループ、通常は男性の喫煙者に影響を及ぼす。I P Fの急性増悪は、疾患の急速な悪化として定義され、この亜集団の患者は、短期的には高い死亡率で非常に悪い結果を示す。I P Fの原因は不明であるが、環境および遺伝的要因の相互作用から正常な修復ではなく、線維芽細胞による弱まることのない組織リモデリングを引き起こす可能性が高い疾患であるように思われ、炎症性ではなく、主に線維症による病態形成である。この疾患が肺胞上皮細胞の微小傷害とアポトーシスによって開始され、隣接する上皮細胞を活性化し、腫瘍のような方法で線維芽細胞と筋線維芽細胞の集団の拡大に参与する因子を産生する幹細胞または前駆細胞を引き付けることによって、この疾患が開始される、という証拠が増えていることを示唆している。線維芽細胞の病巣は、過剰な量の細胞外マトリックスを分泌し、それが肺実質を破壊し、最終的には肺機能の喪失につながる。

【0010】

肺機能（肺活量）の平均年間低下率は、0.13～0.21リットルの範囲内である。症状は診断に1～2年先行し、X線写真の徴候は症状に先行する場合がある（（Ley B et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2011); 183, 431-440））。

【0011】

多くの治療アプローチが、抗炎症薬、免疫調節薬、細胞毒性薬、一般的な抗線維症薬、抗酸化薬、抗凝固薬、抗ケモカイン薬、抗血管新生薬物ならびにR A S遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、およびシルデナフィルなど、前臨床モデルおよび臨床試験で試験されており、基本的には限られた利点を与えるか、利点を与えないことが示されている（（Rafii R et al., J. Thorac. Dis. (2013); 5, 48-73））。

【0012】

I P Fの現在の治療には、酸素補給が含まれる。使用される薬にはピルフェニドンまたはニンテダニブが含まれるが、疾患の進行を遅らせることに限られた成功しか収めていない。さらに、これらの薬物は両方とも一般的に（主に胃腸の）副作用を引き起こす。

【0013】

前述のI L D（およびI P F）薬物治療のすべてに関連する欠点があり、より安全でかつ/またはより効果的な治療が実際に臨床的に必要とされている。

【0014】

肺胞上皮を回復させることは、I P Fの治療効果として非常に望ましいため、幹細胞治療も試験されている。いくつかの前臨床研究は、肺の上皮細胞と内皮細胞に分化し、それによって肺の傷害と線維症を修復し得る多能性幹細胞の使用に有望であることを示している。

【0015】

現在、肺移植は、I P F患者の生存率を大幅に改善する唯一の介入である。ただし、感染症や移植片拒絶反応などの合併症は珍しいことではない。

【0016】

10

20

30

40

50

したがって、IPFの新しい治療戦略の開発は重要である。したがって、将来の根本的な課題は、疾患の進行を逆転または停止させる適切な治療アプローチを開発することである。

【0017】

レニン-アンジオテンシン系(RAS)は、血圧の恒常性の重要な調節因子である。プロテアーゼであるレニンは、その唯一の既知の基質(アンジオテンシノーゲン)を切断してアンジオテンシンI(Ang I)を形成し、これが次にアンジオテンシン変換酵素(ACE)の基質として機能してAng IIを形成する。内因性ホルモンAng IIは、線状オクタペプチド(Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸)であり、レニンアンジオテンシン系(RAS)の有効成分である。

10

【0018】

アンジオテンシンIIタイプ1(AT1)受容体は、ほとんどの臓器で発現しており、Ang IIの病理学的影響の大部分の原因であると考えられている。ロサルタン(AT1受容体阻害剤)の安全性および有効性は、IPFに関する小規模な非盲検パイロット試験(www.clinicaltrials.gov識別子NCT00879879)で最近調査された。

【0019】

成人におけるいくつかの研究は、Ang II受容体刺激後の反応の調節において、アンジオテンシンII(AT2)1型受容体の活性化がAT1受容体によって媒介されるものと反対の効果を有することを示しているようである。

20

【0020】

AT2受容体は、アポトーシスおよび細胞増殖の阻害にも関与していることが示されている((de Gasparo Met al., Pharmacol.改訂, 2000; 52: 415-472)。

【0021】

AT2受容体アゴニストは、消化不良および過敏性腸症候群などの消化管の疾患、ならびに多臓器不全の治療および/または予防に潜在的に有用であることもまた示されている(国際特許出願第99/43339号を参照)。

【0022】

AT2受容体のアゴニズムの予想される薬理学的効果は、一般に、de Gasparo Met al. (上記参照)に記載されている。AT2受容体のアゴニズムがIPFの治療に使用され得ることは言及されていない。

30

【0023】

国際特許出願第2002/096883号は、AT2受容体アゴニストとしてのイミダゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルチオフェンスルホンアミドおよび誘導体の調製を記載している。その文献に記載されている化合物(実施例1として)のうち、選択的AT2受容体アゴニストとして約20の関連類似体の群から臨床開発のために選択されたのは、N-ブチルオキシカルボニル-3-(4-イミダゾール-1-イルメチルフェニル)-5-イソブチルチオフェン-2-スルホンアミド(化合物21、または以下で使用する「C21」)である。C21は、現在、AT2受容体アゴニストでの治療がIPFを含むことで有益であると考えられているAT2受容体関連疾患の治療のために臨床開発中である(例えば、国際特許出願第2016/139475号を参照)。

40

【0024】

C21およびその塩に関して実施された配合作業は、非常に困難であることが判明した。問題の一部は、光および水の組み合わせの存在に対するC21およびその塩の、これまで報告されていなかった極端な感受性である。さらに、安定した固体状態の製剤を提供する試みは、たとえ乾燥状態であっても、化学的に不安定な従来の賦形剤とのブレンドを生じてきた。これらの情報は、これまで一般に公開されていなかった。

【0025】

結果として、C21は、以前は水溶液として処方されてきたが、これは保存中に凍結さ

50

れ、次いで経口投与の直前に解凍される。光に触媒される水性分解からC 2 1をこのように保護することは、世界中への医薬品の輸送が考慮される限り、物流の問題を提示する。たとえ、商業的に実行可能な製品の要件ではないにしても、より安定な、薬学的に許容可能な組成物が非常に望ましい。

【0026】

本出願人は、この有効成分を20年近くにわたって研究してきたが、最近まで、周囲温度で保存されたときに有効成分が安定である薬学的に許容される剤形を、再現性のある方法で得ることができなかった。

【0027】

そのような改善された経口カプセル基準の剤形を調製することを試みる際に、本出願人は、以下に記載するように、特定の方法での賦形剤の特定の組み合わせとのドライブレンドによって、上記の問題を解決することが可能であることを見出した。

【発明の概要】

【0028】

本発明の第1の態様によれば、胃腸管への経口投与に適した医薬剤形であって、剤形が、粒子状混合物の形態の医薬組成物を含み、粒子状混合物が、C 2 1、またはその薬学的に許容される塩の固体粒子を、C 2 1、またはその薬学的に許容される塩の固体粒子のそれぞれ重量および/もしくは体積基準の直径、ならびに/または構造(粒子)密度と同様の、重量および/もしくは体積基準の平均直径、ならびに/または構造(粒子)密度を有する担体粒子と、流動促進剤とのブレンドと混合して含み、組成物が、そのような経口投与に適したカプセル内に含まれる、医薬剤形が提供される。このような剤形は、以下、まとめて「本発明の剤形」と呼ばれる。

【0029】

本発明の剤形は、経口投与および胃腸管への完全な剤形としての送達に適している。これは、本発明の剤形が全体として嚥下するのに適しており、胃腸管内でのその後の消費および/または摂取のための完全な剤形であり、使用中、嚥下され、次いでその胃腸管内で消費および/または摂取されることを意味する。

【0030】

適切な薬学的に許容されるカプセルには、例えば、標準的なカプセル充填プロセスにより、ゼラチン、セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)もしくはヒプロメロース)、ヒプロメロースアセテートコハク酸塩(HPMCAS)、デンプンポリマー、プルランまたは他の適切な材料から作製され得る、ソフトシェルまたはハードシェルカプセルが含まれる。

【0031】

しかしながら、カプセルが、ハードシェルのツーピースカプセル、例えば、ゼラチンまたは、より好ましくはHPMCから作製され、分離されて粒子状物質で満たされ、その後、再組み立てされ得る閉じた半分として供給されるカプセルであることが好ましい。そのようなカプセルは、任意のサイズ(例えば、00から5)であり得るが、好ましいカプセルサイズは、サイズ2、サイズ1、またはより好ましくは、サイズ0である。

【0032】

上記のようにカプセル内に含まれる、本発明の剤形の医薬組成物は、それが本質的に水を含まないように保たれる方法で製造および/または保存されることがさらに好ましい。

【0033】

「本質的に水を含まない」とは、C 2 1またはその塩の粒子の両方、およびそれが混合される必須の賦形剤の粒子が、それらが本質的に乾燥している様式で、個別に調製および/または提供され、それらがまた本質的に乾燥状態に保たれる環境で一緒に混合されて乾燥混合物を形成することを確実にするために適切な予防措置が取られることを含む。

【0034】

「本質的に乾燥している」または「本質的に水を含まない」とは、C 2 1 / 塩および必須の賦形剤を含む組成物が、全体として、約5%以下(約2%以下を含む)を含み、例え

10

20

30

40

50

ば、約 0.1% 以下の水などの、約 1% 以下（約 0.5% 以下を含む）を含む。

【0035】

C21 またはその塩、および前述のように定義された必須の賦形剤を含む本発明の剤形の組成物は、一旦調製されると、その後カプセルに充填され得る。そのような組成物が本質的に水を含まない状態で調製されることが好ましいという事実を考慮して、そのような充填はまた、好ましくは、それがそのような状態に保たれる方法で行われる。

【0036】

この点で、薬学的に許容されるカプセル材料は残留量の水を含み得るが、カプセル材料から組成物への水の侵入を最小限に抑えて、高度に感受性の C21 またはその塩を、水との接触から、したがって、光の存在下で、分解から保護するべきである。

10

【0037】

とはいえ、剤形自体を乾燥状態に保ち、かつ光から保護する様式で本発明の剤形を包装することが（必ずしも必須ではないが）好ましい。これには、密閉包装、潮解性材料の使用などが含まれ得る。

【0038】

C21 またはその塩は、粒子の形態で提示され、これは、アモルファスもしくは結晶性または 2 つの混合物であり得る。好ましい粒子は、カプセル充填プロセス中にカプセルに充填される組成物の形成中または保存時のいずれにおいても、分離をもたらさないサイズのものである。

【0039】

20

これに関して、C21 またはその塩は、典型的に、約 1,000 μm 以下、500 μm （約 250 μm を含む）、好ましくは約 100 μm 以下、約 50 μm 以下、例えば約 20 μm 、または約 10 μm 以下の一次（すなわち、非凝集）の重量および/または体積基準の平均直径が、粒子の複数の形態で提供され得る。本発明に従って使用され得る粒子サイズに下限はないが、製造を容易にするために、C21 またはその塩の一次粒子は、重量および/または体積基準の平均直径が、例えば、約 2 μm 、約 3 μm を含む、約 1 μm 以上であることが好ましい。

【0040】

本明細書で使用される場合、「重量基準平均直径」という用語は、平均粒子サイズが、重量による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスにおける既存の分率（相対量）が、例えば、ふるい分け（例えば、湿式ふるい分け）によって得られる重量分率として定義される分布から特徴付けられ、かつ定義されることを含むように当業者に理解される。「体積基準平均直径」という用語は、重量基準平均直径と意味が類似しているが、平均粒子サイズが、体積による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスにおける既存の分率（相対量）が、例えば、レーザー回折によって測定された体積分率として定義される分布から特徴付けられ、かつ定義されることを含むように当業者に理解される。粒子サイズは、Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Germany) などの製造業者から入手可能な乾式分散技術を含む乾式粒子サイズ測定技術などの標準装置で測定され得る。例えば、Malvern Instruments, Ltd. (Worcestershire, UK)、Shimadzu (Kyoto, Japan) および (Elzone, Micromeritics (USA、電気センシングゾーン法) が販売する機器などの、当該分野で周知の他の機器を用いて、粒子サイズを測定し得る。

30

40

【0041】

上記の制限内の重量および/または体積基準の平均直径を有する粒子には、調製されたときおよび本発明による必須の賦形剤と混合する前、ならびに/またはカプセルに充填される前の、粒子の平均直径を含む。二次粒子を形成するための一次粒子のいくつかの凝集が、有効成分の取り扱いおよび/または処理中に起こり得ることが理解されるであろう。とはいえ、これは最小限に抑えるべきである。

【0042】

50

C 2 1 またはその塩はまた、質量中央値直径 (D_{50} ; 対数正規質量中央値直径) を含む、標準的な技術および当技術分野で認められたパラメータによって測定され、質量による平均粒子サイズおよび/または累積 PSD 中の質量の 50% が含まれる直径) および/または幾何標準偏差 (式 $D_{84.13} / D_{50}$ または $D_{50} / D_{15.78}$ で測定される GSD または g 、ここで $D_{84.13}$ および $D_{15.78}$ はそれぞれ質量の 84.13% および 15.78% が含まれる直径であり、 D_{50} は前述のとおりである) の比較的狭い粒子サイズ分布 (PSD) を有する粒子の形態で提供され得る。そのようなパラメータは、前述のような任意の適切なサンプリング方法および粒子サイズ測定技術を使用して、工程内で測定および計算され得る。

【0043】

この点で、C 2 1 またはその塩は、約 3 未満など、約 4 未満の GSD を有する PSD を有することが好ましい。

【0044】

C 2 1 またはその塩の一次粒子は、沈殿、切断 (例えば、圧力下での超臨界流体への溶解、その後の急速な膨張による)、噴霧乾燥などの適切な技術によって調製され得るか、または適切な場合、粉碎、乾式粉碎、ジェット粉碎、湿式粉碎および/または破砕などの当業者に周知の技術によって微粉化され得る。

【0045】

粒子はまた、所望のサイズの画分に分離するためにふるいにかけられ、および/または凝集物を分解するために、および/または微細な物質を除去するためにふるいにかけられ得る。いずれの場合も、未使用の小さめ (細かい) および大きめの材料は、無駄を避けるために再加工され得る。あるいは、粒子は、空気分級機、沈降、力場分別および/または水簸法によって、サイクロン分離を使用して、適切な粒子サイズに分離され得る。

【0046】

C 2 1 またはその塩は、上記の技術の 1 つ以上を使用して、前述の重量または体積に基づく平均直径、粒子サイズ、PSD および/または GSD を選択および/または提供され得るが、本発明の剤形を形成するためにカプセルに充填されるべき組成物を処方することの主な利点の 1 つは、C 2 1 またはその塩が、必須の賦形剤とブレンドする前に、上記の粒子処理技術を必要としないということである。

【0047】

前述のように、我々は、C 2 1 およびその塩は非常に扱いにくい材料であることを見出した。特に、そして以下に説明するように、適合性の研究は、特定の標準的な賦形剤が、C 2 1 およびその塩と共混合されると、有効成分の重大な化学的不安定性を引き起こすことを明らかにした。さらに、C 2 1 およびその塩は、粘着性があり、凝集する傾向がある針状の結晶として形成される。これは、他の標準的な薬学的に許容される成分との乾式混合が非常に困難であり、有効成分の薬学的に許容される含有量の均一性、および/またはカプセル内で同じ用量の均質性を有するブレンドを生成することは容易ではないことを意味する。

【0048】

さらに、以下に説明するように、有効成分の一次粒子を微粉化することも、当業者がそうであると予想したかもしれないので、これらの問題の解決策を提供せず、また、局所加熱および静電気に関連する追加の問題を引き起こすことが見出された。

【0049】

しかしながら、我々は、C 2 1 またはその薬学的に許容される塩を、
(a) C 2 1 / 塩粒子とほぼ同じ寸法の重量および/または体積基準の平均直径を有する担体粒子と、
(b) 流動促進剤と、
の予め混合されたブレンドとブレンドすることによって、前述の問題を回避し、C 2 1 またはその塩が均質かつ一様に分布し、そのような充填後のカプセル間の有効成分の用量均質性を保証するだけでなく、製造中および/もしくは製造後、通常の保管条件下で、なら

10

20

30

40

50

びに／または使用中に、物理的および化学的に安定であるカプセルに充填するための組成物を提供することが可能であることを見出した。

【0050】

本発明の文脈における「均質」および「均質に分布」という用語は、担体材料（および／または使用される他の賦形剤）全体にC21またはその塩の実質的に均一な含有量があることを意味する。言い換えれば、複数の（例えば、少なくとも2、より好ましくは約6、例えば約10から必要に応じて約30以上）サンプルが、有効成分および担体ブレンドを含む混合物から採取される場合、そのようなサンプルの間に存在する有効成分の測定された含有量は、約8%未満、例えば、約6%未満、例えば、約5%未満、特に約4%未満、例えば約3%未満および好ましくは約2%未満の平均量からの標準偏差（すなわち、変動係数および／または相対標準偏差）を生じさせる。

10

【0051】

したがって、本発明によれば、C21またはその薬学的に許容される塩は、本発明の剤形を作製するためにカプセルに直接充填され得る組成物の形態で作製および保存され得、さらに、一旦作製されると、本発明の剤形は、通常の保存条件下で、物理化学的特性のわずかな程度の変化を伴って、そこに含まれる組成物混合物、および／または最も重要なことには、有効成分とともに、経時的に保存され得る。

【0052】

したがって、「物理化学的特性のわずかな程度の変化」は、カプセルに充填された前および後（すなわち、本発明の剤形の形態で）に、前述したように必須の賦形剤と混合されたC21／塩を含む組成物が、物理的安定性および化学的安定性の両方を備えることを含む。

20

【0053】

「化学的安定性」は、本発明のC21／塩および必須の賦形剤を含む乾燥混合物組成物、ならびに本発明の剤形が、通常の保存条件下にて、本発明の剤形、そこに含まれる乾燥混合物、および特に有効成分のわずかな程度の化学的劣化または分解を伴って、（適切な医薬包装の有無にかかわらず）保存され得ることを含む。

【0054】

「物理的安定性」とは、本発明のC21／塩および必須賦形剤を含む乾燥混合物組成物、および本発明の剤形が、通常の保存条件下で、本発明の剤形、そこに含まれる乾燥混合物、および特に有効成分の、わずかな程度の凝集、分離または偏析などの物理的変換、ならびに／または固相転移を含む、性質および／もしくは完全性の変化を伴って、そこに含まれる乾燥混合物、および特に、有効成分が（適切な医薬包装の有無にかかわらず）保存され得ることを含む。

30

【0055】

「通常の保管条件」の例には、マイナス80～プラス50（好ましくは0～40、より好ましくは周囲温度、例えば15～30）の温度、0.1～2バールの圧力（好ましくは大気圧）、5～95%（好ましくは10～60%）の相対湿度、および／または460ルクスのUV／可視光への長期間（すなわち、6か月以上）の曝露が含まれる。

【0056】

そのような条件下で、C21、その塩、および／またはそれらを含む乾燥混合組成物は、約15%未満、より好ましくは約10%未満、とりわけ約5%未満、上記で定義されたように物理的および／化学的に変換されていることが見出され得る。当業者は、温度および圧力の上記の上限および下限が通常の保管条件の極値を表し、これらの極値の特定の組み合わせが通常の保管中に経験されないことを理解する（例えば、50の温度および圧力0.1バール）。

40

【0057】

C21の粒子またはその薬学的に許容される塩と混合される必須の賦形剤は、C21／塩粒子とほぼ同じ重量および／または体積基準の平均直径を有する担体粒子と、流動促進剤とのブレンドを含む。

50

【0058】

適切な担体粒子材料は、炭水化物、例えばラクトースなどの糖、およびマンニトール、ソルビトールおよびキシリトールなどの糖アルコールなどの水に可溶性薬学的に許容される物質、または塩化ナトリウムなどの薬学的に許容可能な無機塩を含み得る。あるいは、担体粒子は、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム二水和物、リン酸二カルシウム二水和物、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、ならびに硫酸バリウム、デンプンおよびアルファ化デンプンなどの、水に不溶性または難溶性である薬学的に許容される物質を含み得る。好ましい担体粒子材料には、ソルビトール、キシリトールおよび、特に、マンニトールなどの糖アルコールを含む炭水化物が含まれる。担体粒子は、これらの材料のいずれかの物理的混合物を含み得、および/またはこれらの材料の1つ以上の複合体を含み得る。

10

【0059】

担体粒子は、本発明の剤形を作製するためにカプセルに充填される組成物に使用される有効成分粒子と同様の粒子サイズ分布および/または構造(粒子)密度を有する。

【0060】

「類似の粒子サイズ分布および/または構造(粒子)密度」とは、担体粒子の重量および/もしくは体積基準の平均直径、ならびに/または粒子密度が、使用されるC21またはその塩の関連する寸法の、約±75%以内、例えば、約±50%(約±40%を含む)、例えば、約±30%、または約±20%(約±10%を含む)であることを意味する。

【0061】

この点に関して、好ましい担体粒子サイズは、約100μm未満(約80μm未満を含む)、例えば約70μm未満(例えば約20μm~約60μmを含む)の重量および/または体積基準の平均直径を含む(例えば、約25μmまたは、より好ましくは約50μm)。

20

【0062】

有効成分と同様のサイズおよび/または上記の範囲内のサイズの担体粒子を使用することにより、ブレンド偏析が回避されることを発見した。

【0063】

本発明の剤形を作製するためにカプセルに充填される乾燥混合組成物を作製するために、有効成分と混合する前に、必要なサイズの担体粒子が適切な流動性材料と予めブレンドされる。流動促進剤は、粒子間の摩擦および/または凝集を低減することによって粉末の流動を促進する、薬学的に許容可能な材料である(ただし、カプセル充填機またはホッパーなどの、外部材料への付着を低減および/または防止する能力は必ずしも有しない)。したがって、適切な薬学的に許容される流動性材料には、タルク、炭酸マグネシウムまたはケイ酸カルシウムが含まれるが、流動促進剤は、シリカゲル、シリカエアロゲル、またはより具体的には、「Sylloid(登録商標)」の登録商標で製造された独自のシリカ(<https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Sylloid/M309c>を参照)、コロイド状シリカ、および/またはヒュームド/パイロジェンシリカを含む様々な形態のシリカのうちの1つ以上などの親水性流動促進剤であることが好ましい。したがって、シリカの好ましい形態

30

40

【0064】

したがって、流動促進剤および担体粒子と一緒に混合して、流動促進剤材料のより小さな粒子で大部分がコーティングされた担体粒子の相互作用(または秩序化)混合物を形成し、次いでこのブレンドを活性成分粒子と混合することが好ましい。

【0065】

我々はまた、有効成分と混合する前に、前述の流動促進剤を担体粒子に添加して最初に賦形剤ブレンドを形成することにより、その賦形剤ブレンドの流動特性が改善されるので

50

、C 2 1 またはその薬学的に許容可能な塩とのより良好な混合につながり、ブレンド偏析の可能性がさらに減少することを見出した。

【0066】

本発明の剤形は、有効成分の経口送達のための当業者に周知である他の賦形剤を含み得る。したがって、必要に応じて、他の賦形剤、例えば、天然に存在するかそうでない染料、抗酸化剤（例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン、尿酸、ユニキオン、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼまたはペルオキシダーゼカタラーゼ）、保存剤および崩壊剤（例えば、Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th ed. (2017) に記載のものを含む）が、本発明による粉末ブレンドに添加され得る。

10

【0067】

しかしながら、他の化学物質に対するC 2 1 およびその塩の極端な感受性を考慮すると、そのような他の賦形剤が本発明の剤形に含まれないことが好ましい。これに関して、粒子状混合物の形態の医薬組成物から本質的になり、粒子状混合物が、C 2 1、またはその薬学的に許容される塩の固体粒子を、C 2 1、またはその薬学的に許容される塩（前述のように定義された）の固体粒子の重量および/もしくは体積基準の平均直径、ならびに/または構造（粒子）密度と同様の、重量および/もしくは体積基準の平均直径、ならびに/または構造（粒子）密度を有する担体粒子と、流動促進剤とのブレンドと混合して含み、組成物が、そのような経口投与に適したカプセル内に含まれる、本発明の剤形が提供される。本発明のこの態様に何らかの形で関連する本発明の他の態様について本明細書で言及されるすべての好ましい特徴が、等しく適用可能である。

20

【0068】

「本質的からなる」という用語は、本発明のこの（そしてこれのみ）態様の範囲が、本発明のこの態様の基本的かつ新規の特性に実質的に影響を及ぼさない他の特徴とともに、上記の特定の本質的な特徴に限定されることを意味すると理解される。

【0069】

この点で、本発明の本質的な特徴ではないが、カプセルに充填する前に、ブレンドが機器（例えば、カプセル充填機やホッパー）に付着するのを防ぐために、滑沢剤（例えばフマル酸ステアリルナトリウムや、好ましくはステアリン酸マグネシウムなど）をブレンドに添加することが好ましくあり得る。これは、本発明のこの態様の基本的かつ新規な特性に実質的に影響を及ぼさない好ましい特徴である。

30

【0070】

あるいは、C 2 1 の固体粒子を含む粒子混合物、または担体粒子と流動促進剤のブレンドと混合されたその薬学的に許容される塩から本質的になるカプセルに充填される組成物は、組成物が少なくとも約95%を含むことを意味し得る（例えば、それらの特定の成分の合計で少なくとも約97重量%など）。

【0071】

さらに、本発明の剤形はまた、有効成分の即時、または改変された放出を付与するか、または付与するように改変され得る。

40

【0072】

上記の賦形剤は、市販されているものでもよいし、そうでなければ、文献、例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006)、およびその中で引用されている文書に記載されており、これらの文書のすべてに関連する開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。そうでなければ、適切な製剤の調製は、日常的な技術を用いて当業者によって創意工夫なく達成され得る。

【0073】

好ましい混合装置には、タンブラー、シェーカー混合（例えば、Turbula）、対

50

流、ホッパー、および流動化ブレンダーなどの標準的な混合装置が含まれる。好ましいブレンダーには、Vブレンダーが含まれる。

【0074】

本発明のさらなる態様によれば、本発明の剤形を生成するための方法が提供され、この方法は、

(a) 前述のように定義された担体粒子および流動促進剤を混合することと、

(b) 工程(a)からのブレンドを、C21の粒子またはその薬学的に許容される塩と混合することと、

(c) 工程(b)からの混合物を、経口投与に適したカプセルに充填することと、を含む。

【0075】

乾燥混合ブレンドは、例えば以下に記載されるように、ブレンドプロセス中に形成される凝集物を分解するために、混合プロセス中のある時点でふるいを通過させられることが好ましい。適切なふるいは、ブレンドの最大成分の粒子サイズと同じくらい小さい(またはそのあたりの)サイズの細孔サイズを有するものである。したがって、適切なふるいサイズは、約50 μm、例えば75 μmであり、100 μmを含み、例えば150 μm、200 μmまたは250 μm(例えば、約300 μm)から約1,000 μmまで、例えば、約400 μm(例えば、約500 μm)から約900 μm(例:約800 μm)までである。

【0076】

C21の薬学的に許容される塩には、酸付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離の酸の形態のC21(以下、「遊離のC21」)を、1当量以上の適切な酸または塩基と、任意で、溶媒中、または塩が不溶である培地中で反応させ、その後、標準的な技術を使用して(例えば、真空中で、凍結乾燥によってまたは濾過によって)、該溶媒、または該培地を除去することによって形成され得る。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の有効成分の対イオンを別の対イオンと交換することによって、調製され得る。C21の好ましい塩には、HCl塩、マグネシウムおよびカルシウム塩などのアルカリ土類塩、ならびにカリウム塩、または、好ましくは、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩が含まれる。

【0077】

本発明の剤形中のC21またはその塩の量は、状態の重症度、またはそのような重症度の予想、ならびに治療される患者に依存し、かつ/または選択され得るが、当業者によって決定され得る。投与の様式はまた、投与のタイミングおよび頻度、ならびに状態の重症度によっても決定され得る。

【0078】

成人患者(平均体重例えば70 kg)におけるC21の適切なより低い1日用量は、1日当たり、約10 mg、例えば約20 mg、例えば約25 mgであり得る。C21の1日用量範囲の適切な上限は、最大約900 mg、例えば約600 mg(約400 mgを含む)および約200 mg、例えば約100 mg(約50 mgを含む)であり得る。

【0079】

上記の用量のすべては、遊離C21として計算される。用量は、1日当たり複数の個別の用量に分割され得る。用量は、1日1回~6回、例えば1日4回、好ましくは1日3回、より好ましくは1日2回与えられ得る。

【0080】

いずれにせよ、開業医または他の当業者は、病態の重症度および投与経路に応じて、個々の患者に最も適した実際の投与量を日常的に決定し得る。上記の投薬量は、平均的な場合の例示であり、当然、より高いまたはより低い投薬量範囲がふさわしい個々の事例が存在し得、そのようなものは本発明の範囲内である。

【0081】

患者に投与される用量は、本発明の文脈において、妥当な時間枠(本明細書上述のように)にわたって、患者において適切な反応をもたらすために十分でなければならない。当

10

20

30

40

50

業者は、正確な用量および組成ならびに最も適切な送達レジメンの選択が、とりわけ、製剤の薬理学的特性、治療される病態の性質、ステージおよび/または重症度、レシピエントの体調および精神状態、ならびに治療される患者の年齢、状態、体重、性別および反応、疾患の病期/重症度、ならびに患者間の遺伝的差異によっても影響されることを認識するであろう。

【0082】

本発明の剤形は、AT₂受容体が発現され、かつそれらの刺激が所望または要求される条件において有用である。

【0083】

この点に関して、本発明の剤形は、血管収縮、線維症、炎症、細胞増殖および/または分化の増加、心臓収縮性の増加、心臓血管肥大の増加、および/または体液および電解質の保持の増加、ならびに皮膚疾患および筋骨格疾患により特徴付けられる状態の治療に示される。

10

【0084】

本発明の剤形は、サルコイドーシスまたは線維症、より具体的にはPF、特にIPFなどのILD、ならびに全身性硬化症、関節リウマチ、筋炎もしくは全身性エリテマトーデスなどのILDを誘発し得る状態、または肺高血圧症および/もしくは肺動脈性肺高血圧症などのILDと関連する状態の治療および/または予防に特に適応されるものである。

【0085】

本発明の剤形はまた、トロンボキサン受容体活性を示し得る。この点に関して、本発明の剤形は、血小板活性化および/もしくは凝集に対する阻害効果(したがって、例えば、抗血栓効果)を有し得、ならびに/または治療の様式で血管収縮および/もしくは気管支収縮を低減し得る。

20

【0086】

本発明の剤形は、ストレス関連疾患の治療、ならびに/または微小循環および/もしくは粘膜保護メカニズムの改善においてさらに適応される。

【0087】

したがって、本発明の剤形は、上記のように特徴付けられ得る疾患の治療において有用であることが期待され、これらは、例えば、胃腸管、心臓血管系、気道、腎臓、免疫系、眼、女性の生殖(排卵)系および中枢神経系(CNS)である。

30

【0088】

言及され得る胃腸管の障害には、食道炎、バレット食道、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化不良(非潰瘍性消化不良を含む)、胃食道逆流、刺激性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、肝障害(肝炎など)、胆嚢疾患、多臓器不全(MOF)および敗血症が含まれる。言及され得る他の胃腸疾患には、口内乾燥症、胃炎、胃不全麻痺、過酸性、胆道の疾患、コエリシア、クローン病、潰瘍性大腸炎、下痢、便秘、大腸炎、食欲不振、嘔吐、悪心、消化不良およびショーグレン症候群が含まれる。

【0089】

言及され得る気道の障害には、喘息などの炎症性疾患、閉塞性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患など)、非感染性肺炎、肺高血圧症、および成人呼吸困難症候群が含まれる。

40

【0090】

言及され得る腎臓の疾患には、腎不全、糖尿病性腎症、腎炎および腎高血圧症が含まれる。

【0091】

言及され得る眼の疾患には、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症および網膜微小血管新生が含まれる。

【0092】

言及され得る女性の生殖器系の疾患には、排卵機能障害および子宮内膜症が含まれる。

【0093】

言及され得る心臓血管系疾患には、高血圧、心臓肥大、心不全(駆出率が維持された状

50

態の心不全を含む)、アテローム性動脈硬化症、動脈血栓症、静脈血栓症、内皮機能障害、内皮病変、バルーン拡張後狭窄、血管新生、糖尿病性合併症、微小血管が含まれる機能不全、アンギナ、心不整脈、間欠性クラウディケート、子癇前症、心筋梗塞、再梗塞、虚血性病変、勃起不全および新生内膜増殖が含まれる。

【0094】

言及され得るCNSの疾患には、認知機能障害、食物摂取の機能障害(空腹/満腹)および喉の渇き、脳卒中、脳出血、脳塞栓および脳梗塞、多発性硬化症(MS)、アルツハイマー病およびパーキンソン病が含まれる。

【0095】

本発明の剤形はまた、成長代謝および増殖の調節、例えば、加齢、肥大性疾患、前立腺肥大症、自己免疫疾患(例えば、関節リウマチなどの関節炎、または全身性エリテマトーデス)、乾癬、肥満、神経細胞の再生、潰瘍の治癒、脂肪組織の過形成の抑制、幹細胞の分化と増殖、線維性疾患、がん(例えば、胃腸管(食道または胃を含む)のまたはその中における)、前立腺、乳房、肝臓、腎臓、ならびにリンパ腫、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、血液悪性腫瘍など)、アポトーシス、腫瘍(一般的に)および肥大、糖尿病、神経病変および臓器拒絶反応の治療においても有用であり得る。

10

【0096】

本発明の剤形はまた、脳卒中、脊髄傷害、鎌状赤血球症、筋ジストロフィー、がん治療関連の心臓毒性、末梢神経障害および、特に、全身性硬化症の治療においても有用である。

【0097】

さらに、本発明の剤形は、呼吸器ウイルスによって誘発される組織損傷の治療に有用であり得、その損傷は、関連する組織の傷害および/または機能不全を含み得る。関連する組織には、気道の(粘膜)組織、特に肺の組織が含まれる。したがって、関連する組織には、気道を湿らせ、ウイルスなどの病原体の侵入から保護する呼吸上皮が含まれる。

20

【0098】

この点で言及され得る呼吸器ウイルスには、インフルエンザウイルス、例えば、A型インフルエンザウイルス(例えば、H1N1およびH3N2ウイルス)、B型インフルエンザウイルスまたはC型インフルエンザウイルス)、より具体的には、SARSコロナウイルス(SARS-CoV)などの重症急性呼吸器症候群(SARS)コロナウイルスを含むコロナウイルス、ならびに、特に、コロナウイルス疾患2019(COVID-19)を引き起こすウイルスであり、その中に多くの遺伝的変異体を有する新型SARSコロナウイルス2(SARS-CoV-2、以前は「2019-nCoV」または「新型コロナウイルス2019」として知られていた)である。

30

【0099】

「組織損傷の治療」とは、C21およびその塩が、そのようなウイルスによって引き起こされた気道の組織損傷に有益な効果をもたらすことだけでなく、関連するウイルスが、例えば、気道内の上皮細胞に侵入したときに発生する、気道内でそのウイルスによって引き起こされたであろう損傷を予防および/または軽減し得ることを含む。

【0100】

したがって、C21およびその塩は、そのようなウイルスによって誘発された組織損傷および/またはそのような損傷または疾患の症状によって引き起こされる疾患の発症を無効にするかまたは防止し得る。

40

【0101】

この点で、C21およびその塩は、呼吸器ウイルスによって引き起こされている、または引き起こされた疾患(すなわち、インフルエンザなどの疾患、ならびに急性肺傷害急性肺傷害(ALI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、特にSARS、ならびにより具体的にはCOVID-19)ならびにその続発症を治療し得るおよび/またはその進行を阻止し得る。C21およびその塩はまた、そのような呼吸器疾患の症状の治療および/または予防を含む、そのようなウイルスによって引き起こされている、または引き起こされた損傷を治療および/または予防し得、これらの症状は、咳、呼吸困難、呼吸窮迫(例えば

50

、補足的／補足的酸素（フェイスマスクまたは鼻カニューレ（高流量またはその他）を介して投与され得る）、および／または機械的人工呼吸／体外膜酸素供給の必要性による兆候）、呼吸不全、ならびに／または直接的（ウイルス性肺炎）および／もしくは間接的（インフルエンザで一般的な二次細菌感染に起因する細菌性肺炎）に発生する可能性のある肺炎、ならびに肺および他の臓器（心臓および腎臓など）の炎症に起因するその後の線維症を含む。さらに、C21およびその塩は、呼吸器ウイルスによって誘発される罹患および／または死亡の進行を防止または阻止し得、C21は、上記で特定された慢性症状のいずれかの発症を治療および／または阻止し得る。

【0102】

さらに、本発明の剤形はまた、線維性結合組織の過剰な蓄積を特徴とする1つ以上の内臓の任意の線維性状態の治療もしくは予防、ならびに／または線維形成およびそれに関連し得る罹患および死亡の治療または予防において有用であり得る。このような線維症は、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、SARS、および多臓器炎症などの急性炎症状態、ならびに内的もしくは外的外傷（例えば、傷害）または感染によって引き起こされ得る傷害および／または不全に関連し得る。

10

【0103】

したがって、そのような状態は、ウイルス、細菌、または真菌感染によって引き起こされる敗血症または敗血症性ショックに起因し得る。さらに、急性肺傷害、ARDSおよび、特に、SARSは、SARS-CoV-2を含むコロナウイルスなどのウイルスによって引き起こされ得、内部組織の損傷ならびに／または関連する内部（例えば、粘膜）組織の、および／もしくは気道上皮などを構成する細胞の機能障害を生じ得る。そのような組織の損傷は、次に、重度の線維症を引き起こし得る。例えば、SARS-CoV-2（コロナウイルス疾患2019またはCOVID-19）によって引き起こされるSARS疾患は、多くの場合、線維症を生じることが知られている。

20

【0104】

しかしながら、本発明の剤形は、サルコイドーシスまたは線維症、より具体的には肺線維症および特にIPFなどのILD、ならびに全身性硬化症、関節リウマチ、筋炎もしくは全身性エリテマトーデスなどのILDを誘発し得る状態、または肺高血圧症および／もしくは肺動脈性肺高血圧症などのそれ以外のILDと関連する状態の治療および／または予防に特に有用である。

30

【0105】

「ILD」という用語は、サルコイドーシス、およびPF、とりわけIPFなどの原因に関係なく、慢性炎症、肺機能の低下および／または癒痕化を含む異常な治癒反応を特徴とするいずれかの肺状態を含むことが、当業者によって理解されるであろう。この用語はまた、全身性硬化症などのそのような肺の状態につながる、および／またはその原因となることが知られている疾患および／または状態を含み得る。この点に関して、全身性硬化症を含むPFまたはIPFなどのILDにつながる、および／またはその原因である状態で使用するための本発明の剤形がさらに提供される。

【0106】

IPFを含むPFの治療において、本発明の剤形は、線維症の減少および細胞外マトリックスのさらなる沈着の防止を伴う、抗線維化効果を有し得る。本発明の剤形は、肺の癒痕化／創傷治癒に影響し、また抗アポトーシス効果も有し、それにより、PFの発症の開始因子である肺胞内皮細胞のアポトーシスを防止し得る。本発明の剤形はまた、抗増殖効果も有するので、PFにおける線維芽細胞および筋線維芽細胞のがん様増殖を低減し得る。本発明の剤形はまた、PFにおける血管リモデリングを改善し、それにより二次性肺高血圧症を軽減し得る。最後に、本発明の剤形は、抗炎症および抗サイトカイン効果を示し得る。

40

【0107】

本発明のさらなる態様によれば、呼吸器ウイルス損傷、およびより具体的には、PF、特にIPFを含むILDを含む上述の状態のいずれかの治療方法が提供され、この方法は

50

、そのような状態に罹患しているか、または罹患しやすい人に、治療有効量の本発明の剤形を投与することを含む。

【0108】

本発明のさらに別の態様によれば、対象における呼吸器ウイルス誘発性組織損傷の治療方法が提供され、この方法は、特に以下の場合において、治療有効量の本発明の剤形を、そのような治療を必要とする対象に投与することを含む。

- ・ 損傷している組織が、呼吸上皮を含む肺組織である、
- ・ 損傷が、呼吸器ウイルスによって引き起こされる気道の粘膜組織の傷害および/または機能障害を含む、
- ・ 治療が、ウイルスによって引き起こされているか、または引き起こされた疾患の治療、および/または進行の阻止を含む、
- ・ 呼吸器ウイルスが、SARS-CoV-2などのコロナウイルスであり、かつ、疾患が、COVID-19などのSARSであるか、または呼吸器ウイルスが、インフルエンザウイルスであり、かつ、疾患が、インフルエンザである、
- ・ 治療が、関連するウイルスによって引き起こされているか、または引き起こされた疾患の症状の治療を含む、
- ・ 損傷または疾患の症状が、咳、呼吸困難、呼吸窮迫（酸素補給および/または機械的人工呼吸の必要性によって現れ得る）、呼吸不全、肺炎、肺、心臓および/もしくは腎臓を含む1つ以上の内臓における線維症のうちの1つ以上を含む、ならびに/または
- ・ 治療が、前述の状態の1つ以上における呼吸器ウイルス誘発性の罹患および/または死亡の予防を含む。

10

20

【0109】

本発明の剤形は、上記状態のうちのいずれかの治療的、対症療法的、および/または診断的治療（例えば、状態が疑われる場合の診断精密検査中に）、ならびに予防的治療（これにより、状態の低下および/または悪化の予防および/または阻止を含む）の両方で示される。

【0110】

「患者」には、鳥類および哺乳動物（特にヒト）の患者が含まれる。ヒトの患者には、成人患者および小児患者の両方が含まれ、後者には、生後約24か月までの患者、約2～約12歳の患者、および約12～約16歳の患者が含まれる。約16歳を超える患者は、本発明の目的のために成人と見なされ得る。これらの異なる患者集団には、異なる用量のC21またはその塩が与えられ得る。

30

【0111】

呼吸器ウイルス誘発性組織損傷などの特定の状態の治療において、C21またはその薬学的に許容される塩が、成人患者、より具体的には、約20歳を超える、例えば、約30歳を超える、約40歳を超える、より好ましくは約50歳を超える、特に約60歳を超える、特に約70歳を超える、より具体的には約80歳を超える対象；および/または以下の基礎疾患の1つ以上を有する患者（そのような患者が上記の年齢層の1つであるかどうかにかかわらず）に投与されることが好ましい：

- ・ 肺線維症、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、その他のILD、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫または気管支炎などの慢性（長期）呼吸器疾患
- ・ 心不全、心房細動または高血圧などの慢性心血管（例えば、心臓）疾患
- ・ 慢性腎疾患
- ・ 肝炎などの慢性肝疾患
- ・ パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、学習障害または脳麻痺などの慢性神経疾患
- ・ 糖尿病
- ・ 患者の脾臓の問題 - 例えば、鎌状赤血球症または脾臓が除去されているかどうか
- ・ HIVおよびAIDSなどの状態、またはステロイド錠剤などの医薬もしくは化学療法の結果としての、低下した免疫系

40

50

- ・肥満（例えば、ボディマス指数（BMI）が40以上）
- ・妊娠。

【0112】

この点に関して、本発明のいくつかのさらなる態様によれば、1つ以上の以下の状態の治療および/または予防の方法が提供される。

- ・「長期COVID」、「慢性COVID症候群」（CCS）および/または「長期COVID」などとして知られる、例えば、SARS-CoV-2感染の急性後遺症（PASC）、
- ・急性腎傷害および/または慢性腎疾患、
- ・肺線維症、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫および/または気管支炎などの呼吸器疾患、ならびに
- ・心筋梗塞、心不全、心房細動、高血圧または血栓症などの心血管疾患、ならびに/または例えば心臓、肺および/もしくは脳における血栓症。

これらのすべては、呼吸器ウイルス（SARS-CoV-2など）によって直接的または間接的に誘発され得、この方法は、C21またはその薬学的に許容される塩を、そのような治療および/または予防を必要とする対象に投与することを含む。

【0113】

（例えば）呼吸器ウイルス誘発性組織損傷の急性治療に関連して、C21またはその塩の用量は、例えば、最大3か月（例えば、2か月）間、1日1回～4回（例えば、1～3回）、最大3週間を含む1か月、例えば、4日または3日などの最大1週間の間、投与され得る。そのような治療期間は、必要に応じて繰り返され得る。

【0114】

肺および他の内臓の線維症など、前述の慢性症状の1つ以上が発症した場合、上記の急性投与に加えて、および/または上記急性投与レジメンの代わりに、C21またはその塩による治療は、継続的であるかおよび/または必要に応じて/要求に応じて行われ得る。

【0115】

ウイルス感染症の患者の治療においてC21との併用療法で使用され得る関連する有効成分には、ウイルス感染症の種々に適用されたより多くの標準的療法が含まれ、以下のものが含まれる。抗体療法（例えば、LY-CoV555/LY-CoV016（バムラニビマブおよびエテセビマブ）、LY-CoV555（バムラニビマブ、Eli Lilly）、REGN-COV2（カシリビマブおよびイムデビマブ）、REGN3048-3051、TZLS-501、SNG001（Synairgen）、エクリズマブ（Soliris; Alexion Pharmaceuticals）、ラプリズマブ（Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals）、レンジルマブ、レロンリマブ、トシリズマブ（Actemra; Roche）、サリルマブ（Kevzara; Regeneron Pharma）、およびオクタガム（Octapharma））、抗ウイルス薬（例えば、オセルタミビル、レムデシビル、ファビラビル、モルヌピラビル、シメプレビル、ダクラタスビル、ソホスブビル、リバビリン、ウミフェノビル、ロピナビル、リトナビル、ロピナビル/リトナビル（Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG）、テイコプラニン、バリシチニブ（Olmiant; Eli Lilly）、ルキソリチニブ（Jakavi; Novartis）、トファシチニブ（Xeljanz; Pfizer）、TMPRSS2阻害剤、カモスタット、またはカモスタットメシレート、アクテンプラ（Roche）、TZLS-501、AT-100（rhSP-D）、MK-7110（CD24Fc; Merck）、OYA1（OyaGen9）、BPI-002（BeyondSpring）、NP-120（Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals）、ガリデシビル（Biocryst Pharma）、抗炎症剤（例えば、NSAID、イブプロフェン、ケトロラック、ナプロキセンなど）、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、インターフェロン（例えば、インターフェロン（インターフェロン-1a）、トシリズマブ（Actemra）、レナリドマイド、ポマリドマイド、サリドマイド）、鎮痛

10

20

30

40

50

剤（例えば、パラセタモールまたはオピオイド）、抗真菌剤（例えば、デキストロメトルファン）、ワクチン接種（例えば、Inovio Pharmaceuticals and Beijing Advaccine BiotechnologyのINO-4800（利用可能な場合）、COVID-19回復血漿（CCP）および/またはSARS-CoVもしくはSARS-CoV-2の感染から回復した人々の血液由来の抗体による受動抗体療法。

【0116】

IPFなどのILDの治療においてC21との併用療法で使用され得る関連する有効成分は、例えば、抗線維薬（例えば、ニンテダニブ、特にピルフェニドン）、ビタミン（例えば、ビタミンB、CおよびD）、粘液溶解薬（例えば、アセチルシステインおよびアンブロソール）、コルチゾンおよびプレドニゾンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどの炎症抑制剤、アザチオプリンおよびミコフェノール酸モフェチルなどの他の免疫抑制剤、ならびにN-アセチルシステインなどの抗酸化剤を含む。サルコイドーシスの治療においてC21と組み合わせて使用され得る関連する有効成分は、例えば、コルチゾン、プレドニゾンおよびプレドニゾンなどのコルチコステロイド、代謝拮抗剤、メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸/ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどの免疫系抑制剤、アミノキノリン、インフリキシマブおよびアダリムマブなどのモノクローナル抗腫瘍壊死因子抗体、例えば、レナリドマイド、ボマリドマイドおよび、特にサリドマイドを含む免疫調節イミド薬、TNF阻害剤であるエタネルセプト、ならびにイブプロフェンおよびパラセタモールなどの鎮痛剤、咳抑制剤および/または去痰剤を含む。

【0117】

誤解を避けるために、上記の「コルチコステロイド」は、天然に存在するコルチコステロイドおよび合成コルチコステロイドの両方を含む。

【0118】

言及され得る天然に存在するコルチコステロイドは、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、アルドステロン、コルチコステロン、コルチゾン、プレグネノロン、プロゲステロン、ならびにコルチコステロイド生合成における天然に存在する前駆体および中間体、ならびに天然に存在するコルチコステロイドの他の誘導体、例えば、11-デオキシコルチゾール、21-デオキシコルチゾール、11-デヒドロコルチコステロン、11-デオキシコルチコステロン、18-ヒドロキシ-11-デオキシコルチコステロン、18-ヒドロキシコルチコステロン、21-デオキシコルチゾン、11-ヒドロキシプレグネノロン、11、17、21-トリヒドロキシプレグネノロン、17、21-ジヒドロキシプレグネノロン、17-ヒドロキシプレグネノロン、21-ヒドロキシプレグネノロン、11-ケトプロゲステロン、11-ヒドロキシプロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロンおよび18-ヒドロキシプロゲステロンを含む。

【0119】

言及され得る合成コルチコステロイドは、以下のものを含む：コルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンブテプラート、ヒドロコルチゾンブチレート、ヒドロコルチゾンバレレート、チキソコルトールおよびチキソコルトールピバレート、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、クロロプレドニゾン、クロプレドノール、ジフルプレドネート、フルドロコルチゾン、フルオシノロン、フルペロロン、フルプレドニゾン、ロテプレドノール、プレドニカルベートおよびトリアムシノロンなどのヒドロコルチゾンタイプ（A群）のもの；アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノロンセトニド、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、シクレソニド、デフラザコート、フォルモコルタル、フルドロキシコルチド、フルニソリッドおよびフルオシノロンアセトニドなどの、アセトニドおよび関連物質（B群）；ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ベタメタゾンジプロピオネートおよびベタメタゾンバレレート、デキサメタゾン、フルオコルトロン、ハロメタゾン、モメタゾンおよびモメタゾンフロエート、アルクロメタゾンおよびアルクロメタゾン

10

20

30

40

50

ジプロピオネート、クロベタゾールおよびクロベタゾールプロピオネート、クロベタゾンおよびクロベタゾンブチレート、クロコルトロン、デソキシメタゾン、ジフロラゾン、ジフロコルトロン、フルクロロン、フルメタゾン、フルオコルチン、フルプレドニデンおよびフルプレドニデンアセテート、フルチカゾン、フルチカゾンフロエートおよびフルチカゾンプロピオネート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニリデン、リメクソロンおよびユーロベタゾールなどの、(ベタ)メタゾン型のもの(C群)；フルゲストン、フルオロメトロン、メドリソンおよびプレベジオロンアセテートなどの、プロゲステロン型のもの；ならびにクロルマジノンアセテート、シプロテロンアセテート、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロールアセテートおよびセゲステロンアセテートなどの、プロゲステロン誘導体(プロゲスチン)；ならびにコルチバゾールおよび6-メチル-11 β , 17 β -ジヒドロキシ-17 α -(1-プロピニル)アンドロスタ-1, 4, 6-トリエン-3-オンなどの他のコルチコステロイド。

【0120】

好ましいコルチコステロイドは、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンおよび、特に、デキサメタゾンを含む。

【0121】

さらに、C21との併用療法(例えば、呼吸器ウイルス感染症の治療)に使用され得る関連する有効成分は、H2受容体遮断薬、抗凝固薬、抗血小板薬、ならびにスタチン、抗菌薬および抗アレルギー/抗喘息薬を含む。

【0122】

言及され得るH2受容体遮断薬は、ファモチジンを含む。言及され得る抗凝固剤は、ヘパリンおよび低分子量ヘパリン(例えば、ベミパリン、ナドロパリン、レビパリン、エノキサパリン、パルナパリン、セルトパリン、ダルテパリン、チンザパリン)、直接作用型経口抗凝固薬(例えば、ダビガトラン、アルガトロバン、リパロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、ダレキサバン、オタミキサバン、レタキサバン、エリバキサバン、ヒルジン、レピルジンおよびビパリルジン)、クマリン型ビタミンK拮抗薬(例えば、クマリン、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチンおよびフェニンジオン)ならびに第Xa因子の合成五糖阻害剤(例えば、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクスおよびイドラピオタパリヌクス)を含む。言及され得る抗血小板薬は、不可逆的シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、スピリンおよびトリフルサル)、アデノシン二リン酸受容体阻害剤(例えば、カングレロル、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロルおよびチクロピジン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シロスタゾール)、プロテアーゼ活性化受容体1拮抗薬(例えば、ボラパキサール)、糖タンパク質IIB/IIIA阻害剤(例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチドおよびチロフィバン)、アデノシン再取り込み阻害薬(例えば、ジピリダモール)、ならびにトロンボキサン阻害剤(例えば、テルトロバン、ラマトロバン、セラトロダストおよびピコタミド)を含む。言及され得るスタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびロスバスタチンを含む。言及され得る抗菌剤は、アジスロマイシン、セフトリアキソン、セフロキシム、ドキシサイクリン、フルコナゾール、ピペラシリン、タゾバクタムおよびテイコプラニンを含む。言及され得る抗アレルギー/抗喘息薬は、クロルフェニラミン、レボセチリジン、モンテルカストを含む。

【0123】

C21との併用療法(例えば、呼吸器系ウイルス感染症の治療)に使用され得るさらなる関連する有効成分には、当技術分野で既知の他のAT2アゴニスト、ならびに当技術分野で既知のAT1受容体拮抗薬との併用、および/またはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤との併用が含まれる。実施形態に従って使用され得るAT1受容体アンタゴニストの非限定的であるが例示的な例には、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、フィマサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、ミルファサルタン、オルメサルタン、ボミサルタン、プラトサルタン、リピアサルタン、サブリスサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタンおよび/またはそれらの組み合わせが含まれる。実施形

10

20

30

40

50

態に従って使用され得るACE阻害剤の非限定的であるが例示的な例には、カプトプリル、ゾフェノプリル、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、フォシノプリル、モエキシプリル、シラザプリル、スピラプリル、テモカプリル、セロナプリル、デレプリル、ムーベルチプリル、および/またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0124】

関連する患者は、そのような有効成分のうちの1つ以上の投与に基づいて関連する状態のために上記された任意の治療および/または他の治療剤のうちの1つ以上を受けてもよく(および/またはすでに受けていてもよく)、このことは、C21またはその塩での治療の前、それに加えて、および/またはその後、本明細書で言及されているこれらの有効成分のうちの1つ以上の処方用量を受け取ることを意味する。

10

【0125】

上記の他の有効成分の薬学的に許容される塩および用量には、当技術分野で公知であり、かつMartindale - The Complete Drug Reference, 38th Edition, Pharmaceutical Press, London (2014)およびそこに引用されている文書などの医学文献において問題の薬物について記載されているものが含まれ、それらのすべての文書における関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0126】

本発明の剤形は、凍結および/または光に曝されることなく、カプセルに含まれる組成物、特に有効成分の薬学的に許容される物理化学的安定性を維持することを含む、通常の保存条件下で製造および保存され得るという利点を有する。

20

【0127】

本発明の剤形はまた、改善された薬物充填を提供し、大量/大用量の活性化化合物が提示されることを可能にし、また、一貫した/均一な様式でそのようなより高い用量の効率的な送達も提供し得る。このことは、次いで、治療の有効性および効率を向上させて、医療費を削減する。

【0128】

本明細書に記載の使用/方法は、他の点では、上記した状態の1つ以上の治療において、特にILDおよび/または呼吸器ウイルス感染症の治療において、それらの状態もしくは他の状態のいずれで使われても、先行技術で公知の同様の方法(治療)よりも、医師および/または患者にとってより便利であり得、より有効であり得、より低毒性であり得、より広い範囲の活性を有し得、より強力であり得、より少ない副作用を生じ得、または他の有用な薬理学的特性を有し得る、という利点を有し得る。

30

【0129】

「約」という言葉が本明細書で使用される場合はいつでも、例えば、数値または量、すなわちサイズ(例えば、粒子サイズ)、用量、(例えば活性)成分の重量もしくは濃度、年齢、温度または期間などの絶対量;または百分率および標準偏差を含む相対量の文脈において、このような変数は近似であり、そのため特定された実際の数値から $\pm 10\%$ 、例えば $\pm 5\%$ 、好ましくは $\pm 2\%$ (例えば $\pm 1\%$)変化し得ることが理解されるであろう。この点において、「約 10% 」という用語は、例えば、数値10について $\pm 10\%$ 、すなわち9%~11%を意味する。

40

【0130】

本発明は、以下の実施例によって示されるが、決して限定されるものではなく、図1は、多数の標準的な賦形剤の存在下でのC21ナトリウム塩の不安定性を示す。

【図面の簡単な説明】

【0131】

【図1】多数の標準的な賦形剤の存在下でのC21ナトリウム塩の不安定性を示す図である。

【実施例】

50

【 0 1 3 2 】

比較例 1

C 2 1 の水中での溶解度

以下の表 1 に要約されるように、遊離 C 2 1 の溶解度を、多くの異なる水性ビヒクル中で調査した。

【 0 1 3 3 】

ビヒクル（供給源とともに）は次のとおりである。塩化ナトリウム（Sigma）、エタノール（99.5%、Kemetyl）、ポリエチレングリコール（BASF）、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）pH 7.4（Sigma）、緩衝液 pH 2.00（クエン酸、水酸化ナトリウム水、塩化水素）、緩衝液 pH 4.00（クエン酸、水酸化ナトリウム）、緩衝液 pH 6.00（クエン酸、水酸化ナトリウム）、緩衝液 pH 8.00（ホウ酸、水酸化ナトリウム、塩化水素）および緩衝液 pH 10.00（ホウ酸、水酸化ナトリウム、塩化水素）（すべてMerck）、および精製水（Elga Option 4 浄水器）。

10

【 0 1 3 4 】

遊離 C 2 1（Syntagon AB、Sodertalje, Swedenから入手）の飽和溶液を 2 回ずつ調製した。分析前に、サンプルを 48 時間磁気的に攪拌し続けた。一部のサンプルについて、添加した物質を溶解し、その後さらに添加して飽和溶液を得た。

【 0 1 3 5 】

48 時間後、pH を測定し、その後、1 mL の溶液を抜き取った。遠心分離（1500 rpm、30 分）により、溶解していない物質を除去した。上澄みを、アセトニトリル / H₂O、30 : 70 で、10 ~ 500 倍に希釈した。

20

【 0 1 3 6 】

C 2 1 含有量を、HPLC で測定した。

30

40

50

【表 1】

表 1

ビヒクル	濃度(mg/mL) ^a	pH
H ₂ O	0.15	7.3
0.9% NaCl	0.12	7.3
0.9% NaCl	1.58 ^b	8.3 ^c
0.9% NaCl	27.40	9.7 ^c
0.9% NaCl/EtOH 95:5v/v	0.57 ^b	7.9
緩衝液/クエン酸 pH2.0	3.95	2.3
緩衝液/クエン酸 pH4.0	0.08	4.0
緩衝液/クエン酸 pH6.0	0.06	6.0
緩衝液/PBS pH7.4	0.24	7.7
緩衝液/ホウ酸 pH8.0	0.50	7.9
緩衝液/ホウ酸 pH10.0	19.10、19.90	8.7
PEG/H ₂ O(25:75)	0.17	5.5
PEG/H ₂ O(50:50)	0.61	6.2
PG/H ₂ O(10:90)	0.22	7.5
PG/H ₂ O(25:75)	0.30	6.9
PEG/EtOH/H ₂ O(40:10:50)	0.83	6.1
PG/EtOH/H ₂ O(40:10:50)	0.79	6.3

^a濃度は2つの別々のサンプルからの平均値である

^b濃度は2回の注入（1つのサンプル）からの平均値である

^cNaOHの添加によりpHを調整した

【0137】

約8.5のpHを超えると、遊離C21の溶解度が著しく増加する。0.9%NaCl溶液中、pH9.7で27.4mg/mLが得られる。

【0138】

溶解度の増加は、研究された共溶媒系でも見られる。ただし、この変化は、pHの変更ほど劇的ではない。

【0139】

C21のナトリウム塩の溶解度は、同様の実験によって測定され、遊離C21よりもかなり高いことがわかった。

【0140】

この実験では、C21ナトリウム塩(Syntagon AB)を一度に少量ずつビヒクルに添加した。試験したすべてのビヒクルに約20~30mgのナトリウム塩が容易に溶解した。飽和溶液を得るために、同じサンプルに塩を連続的に加えた。このようにして、40~60mg/mLなどのより高い量が溶解され得た。試験したビヒクルでは、溶解度はおそらくこれよりもさらに高いが、利用可能な薬物化合物の量が限られていることを考慮して、このことは確立されなかった。結果を、以下の表2に示す。

【表 2】

表 2

ビヒクル	濃度(mg/mL) ^a	pH
H ₂ O	>65	9.8
0.9% NaCl	>40	9.3
PBS pH7.4	>40	9.4

^a濃度は2つの別々のサンプルからの平均値である

10

20

30

40

50

【 0 1 4 1 】

比較例 2

光に対する C 2 1 の水溶液の感受性

0 . 9 % N a C l p H 9 . 4 中の遊離 C 2 1 の安定性を調べた。

【 0 1 4 2 】

1 m g / m L の C 2 1 の溶液を、4 つの異なる保管条件下で 4 週間研究した。安定性試験中の細菌の増殖を最小限にするために、溶液を 0 . 2 2 滅菌シリンジフィルターで濾過した。サンプルを、純度について H P L C で分析した。

【 0 1 4 3 】

結果を以下の表 3 に要約するが、表中、C 2 1 の量は、薬物の初期量の百分率で示す。溶液の p H もまた測定した。これを表 3 の括弧内に示す。

10

【表 3】

表 3

保存時間 (週)	遊離 C21 の量、初期に対する%							
	5°C、暗所		RT、暗所		RT、明所		40°C、暗所	
初期 ^a	100	(9.4)	100	(9.4)	100	(9.4)	100	(9.4)
1 ^a	101	(9.2)	97	(9.2)	96	(9.0)	101	(9.0)
2 ^b	107	(9.2)	109	(8.9)	44	(8.0)	111	(8.6)
3 ^b	108	(9.1)	105	(9.0)	96	(8.5)	106	(8.7)
4 ^b	108	(9.2)	106	(8.9)	13	(7.7)	107	(8.7)

20

^a分析者 A

^b分析者 B

【 0 1 4 4 】

遊離 C 2 1 は、暗所、5、室温 (R T) および 4 0 で 4 週間保存すると、化学的に安定であることがわかった。溶液を室温以上で保存する場合、p H の低下がわずかにあるように見えるが、低温で保存する場合は見えない。

【 0 1 4 5 】

不純物 / 分解生成物に対応する H P L C クロマトグラムピークの後に、それぞれのピーク面積が続いた。総不純物ピーク面積は、5、R T / 暗所および 4 0 で保存したサンプルについて C 2 1 ピーク面積の約 2 . 5 面積%であった。

30

【 0 1 4 6 】

R T / 光で保存されたサンプルでは、不純物ピークの数に明らかな増加があるが、このことは、光に曝されると (少なくとも水の存在下で) 物質が化学的に分解されることを示唆する。特に、この保管条件下では、相対保持時間 0 . 8 4 で 6 . 9 分に相当するピークが現れる。

【 0 1 4 7 】

R T / 光で 2 週間および 4 週間保存したサンプルで沈殿が観察されたので、分析の前に、サンプルを濾過 (0 . 4 5 μ m 、 G H P / A c r o d i s c) した。それぞれ 4 4 % および 1 3 % の比較的低い含有量は、8 . 0 未満の p H で発生し得る C 2 1 の沈殿に起因し得る。しかしながら、含有量の減少は、この保存条件下での分解生成物の形成によるものであることもまた明らかである。他の多くの不純物ピークが H P L C によって観察されたが、これは、おそらく、この保管条件下での C 2 1 の分解に関連している。

40

【 0 1 4 8 】

R T / 光で数週間保存されたサンプルの p H 低下の考えられる説明は、物質の分解が p H の低下を引き起こし、それが C 2 1 自体の溶解度に限界を設定することである。

【 0 1 4 9 】

C 2 1 のナトリウム塩の安定性も、同じ保管条件下で調査した。結果を、以下の表 4 にまとめる。

50

【表 4】

表 4

保存時間 (週)	遊離 C21 の量、初期に対する%							
	5°C、暗所		RT、暗所		RT、明所		40°C、暗所	
初期 ^a	100	(8.3)	100	(8.3)	100	(8.3)	100	(8.3)
1 ^a	108	(8.5)	115	(8.6)	108	(8.4)	111	(8.6)
2 ^b	113	(8.4)	110	(8.8)	96	(8.0)	111	(8.5)
3 ^b	113	(8.5)	111	(8.8)	72	(8.3)	109	(8.7)
4 ^b	112	(8.5)	112	(8.2)	9	(7.3)	118	(8.1)

^a分析者A^b分析者B

10

【 0 1 5 0 】

1週間のサンプルの分析時に、40 でサンプルを保管するための加熱キャビネットが壊れていることに気づいた。これを考慮して、これらのサンプルを、その後、室温で3日間保持した。

【 0 1 5 1 】

遊離 C 2 1 と同様に、ナトリウム塩は、調査したすべての温度で、暗所で保持した場合、4週間後に化学的に安定である。RT / 光で保存されたサンプルの場合、遊離 C 2 1 について観察されたのと同じ相対保持時間でピークが発生する。他にも多くのピークがあるが、これらは光が誘導する劣化に関連していると考えられた。

20

【 0 1 5 2 】

したがって、結論は、光誘導分解はナトリウム塩および遊離 C 2 1 の両方で発生するということである。

【 0 1 5 3 】

このことは、C 2 1 の開発にとって重要な課題を示した。いかなる将来の医薬品についても、医薬品の製造、製剤の製造、包装、輸送および保管の際に、周囲温度（またはそれ以上）、光および湿気を同時に完全に回避することを確実にするのは困難である。

【 0 1 5 4 】

その後、経口投与用の炭酸緩衝液の存在下での水溶液中のナトリウム塩として、さらなる前臨床および臨床開発のために、0.2 および 10 mg / mL の濃度で C 2 1 を処方することが決定された。このような凍結製剤は、ポリエチレンテレフタレート (PET) ボトル中で冷蔵保存した場合3か月間化学的に安定であり、-15 の冷凍庫で保存した場合、36か月間化学的に安定であることが見出され、pHもしくは外観またはアッセイの劣化変化は観察されなかった。

30

【 0 1 5 5 】

比較例 3

ドライブレンドを作製する試み

C 2 1 ナトリウム塩 (Syntagone AB, Sodertalje, Sweden から入手) を含む2つの単純なブレンドカプセル製剤を、67 rpmで20分間の Turbulenta 混合によって製造した。以下の表 5 に示す組成を有する単純なブレンドのそれぞれにおいて、10個のカプセルを充填した。各バッチのカプセルを、冷凍庫、室温および40 で6週間保存の3つの群に分けた。

40

50

【表 5】

表 5

成分	量/カプセル (mgでの公称値)	
	バッチ1	バッチ2
Na塩としてのC21	25	25
D-マンニトール	264	-
デンプングリコール酸ナトリウム	31	-
MCC、Pharmacel 102	-	226
クロスカルメロースナトリウム	-	16
ハードゼラチンカプセル	96	96
公称重量/カプセル	388	363

(供給源：D-マンニトール (Sigma Aldrich) ;デンプングリコール酸ナトリウム (Glycolys (登録商標) ;Roquette) ;微結晶性セルロース (MCC、Pharmacel (登録商標) 102、DFE Pharma) ;クロスカルメロースナトリウム (Vivasol (登録商標) ;JRS Pharma) およびハードゼラチンカプセル (Licaps (登録商標) Gel T0 Orange、Capsugel) 。)

【0156】

各バッチからの3つのカプセルと保管条件を、6週間後に分析した。アッセイの結果、均質性、および関連する不純物を、以下の表6 (バッチ1) および7 (バッチ2) に示す。

【表 6】

表 6

保存条件	カプセル番号	ラベルクレームに見られる C21親(%)	不純物(面積-%)		
			1	2	合計(≥0.05)
冷凍庫/6週間	1	97	0.23	0.02	0.23
	2	98	0.23	0.02	0.23
	3	106	0.25	0.02	0.25
	平均	100	0.24	0.02	0.24
	%RSD	4.9			
RT/6週間	1	95	0.25	0.04	0.25
	2	106	0.25	0.04	0.25
	3	92	0.24	0.04	0.24
	平均	98	0.25	0.04	0.25
	%RSD	7.5			
40°C/6週間	1	94	0.34	0.15	0.49
	2	91	0.33	0.16	0.48
	3	101	0.32	0.14	0.47
	平均	95	0.33	0.15	0.48
	%RSD	5.4			

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7

保存条件	カプセル番号	ラベルクレームに見られるC21親(%)	不純物(面積-%)		
			1	2	合計(≥0.05)
冷凍庫/6週間	1	105	0.25	0.03	0.25
	2	112	0.25	0.02	0.25
	3	97	0.25	0.03	0.25
	平均	105	0.25	0.03	0.25
	%RSD	7.0			
RT/6週間	1	90	0.28	0.02	0.28
	2	95	0.28	0.03	0.28
	3	97	該当なし*	該当なし*	該当なし*
	平均	94	0.28	0.03	0.28
	%RSD	3.8			
40°C/6週間	1	96	0.53	0.03	0.53
	2	91	0.54	0.03	0.54
	3	90	0.55	0.03	0.55
	平均	92	0.54	0.03	0.54
	%RSD	3.6			

*）このサンプルに使用された特定のシリンジフィルターは不純物 1（以前はC 2 1 で知られていた）を吸着するので、不純物の測定から除外した。

【 0 1 5 7 】

各バッチについて、保管条件の冷凍庫での平均アッセイは 1 0 0 % に近いことがわかった。両方のバッチについて、アッセイは次の順序で減少した：冷凍庫、R T、4 0 。さらに、有機不純物の合計は、両方のバッチについて同じ順序で増加する。

【 0 1 5 8 】

カプセルの各セット内で、アッセイ結果に顕著な変動が見られた。バッチ 1 では、不純物の合計は、4 0 での保管で、冷凍庫と比較して 0 . 2 4 面積% 単位高かった。新規不純物 2 は、0 . 0 2 ~ 0 . 1 5 面積% への大幅な増加を構成した。既知の不純物 1 は、0 . 0 9 面積% 単位増加した。報告限界 0 . 0 5 面積% のすぐ下にさらに 2 つの不純物ピークも形成された。

【 0 1 5 9 】

バッチ 2 では、不純物の合計は、冷凍庫と比較して、4 0 での保管で 0 . 2 9 面積% 単位高かった。この増加は、不純物 1 の増加のみによるものである。

【 0 1 6 0 】

周囲室温で保存された各バッチの 3 つのカプセルを、溶解に関して分析した。バッチ 1 は 1 5 分で完全にリリースされ、データの変動は少なかった。バッチ 2 では、3 つのカプセルのうち 2 つが 3 0 分で完全に放出されたが、結果には大きなばらつきがあった。

【 0 1 6 1 】

安定性試験中に見られた 2 つの初期の単純なブレンドカプセル製剤における C 2 1 の分解は、許容できないほど高いと見なされた。C 2 1 カプセル製剤の化学的安定性は、継続的な開発研究の主な焦点となった。また、均質な粉末ブレンドを達成するために、さらなる研究が必要になる可能性がある」と結論付けられた。

【 0 1 6 2 】

比較例 4

相溶性調査

上記の比較例 3 のカプセルで使用した賦形剤を、いくつかの追加のものと一緒に評価した（以下の表 8 を参照）。

【 0 1 6 3 】

これらの実験で使用した C 2 1（ナトリウム塩）を粉砕し、3 0 0 μ m のふるいに通した。各賦形剤および C 2 1 の混合物を、表 8 に指定された量で完全に混合することによ

10

20

30

40

50

て調製した。様々な充填剤（D-マンニトール、MCC、乳糖一水和物およびHPMC）に対するC21の比率を、カプセルの大部分に相当する体積を与えるように調整した。

【0164】

各タイプの3つのカプセルを、C21で満たした。すべての調製物を、分析の前に、60で12日間、加速安定性条件下で保存した。

【表8】

表8

化学物質	サンプル番号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C21(mg)	26	26	25	25	24	26	25	25	25	25
D-マンニトール(mg)	464	-	-	-	-	-	-	-	-	-
デンプングリコール酸 ナトリウム(mg)	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-
MCC, Pharmacel 102(mg)	-	-	229	-	-	-	-	-	-	-
クロスカルメロースナ トリウム(mg)	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-
ハードゼラチンカプセル	-	-	-	-	3個	-	-	-	-	-
MCC, Vivapur 102(mg)	-	-	-	-	-	229	-	-	-	-
乳糖一水和物(mg)	-	-	-	-	-	-	249	-	-	-
HPMC Methocel(mg)	-	-	-	-	-	-	-	259	-	-
HPMCカプセル	-	-	-	-	-	-	-	-	3個	-

(上記で試験した材料とは異なる材料の供給源：MCC (Vivapur (登録商標) 102、JRS Pharma)、乳糖一水和物 (Inhalac (登録商標) 400、Meggle)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、Methocel (商標) K100 Premium、Colorcon)、およびHPMCカプセル (Licaps (登録商標) サイズ0、Capsugel)。)

【0165】

60で12日後の関連する不純物分析の結果を、以下の表9および図1に示す。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

劣化

サンプル 番号	化学物質	不純物の合計 ($\geq 0.05\%$)	個々の不純物(面積%)				
			1	2	3	4	5
1	D-マンニトール	0.26	0.26				
2	デンプングリコール酸 ナトリウム	0.73	0.53	0.20			
3	MCC Pharmacel 102	11.1	11.0				0.0
4	クロスカルメロースナ トリウム	0.52	0.52				
5	Licapsハードゼラチン カプセル	0.28	0.28				
6	MCC Vivapur102	0.56	0.56				
7	ラクトース-水和物	0.48	0.40			0.08	
8	HPMC Methocel	1.74	1.74				
9	Licaps HPMCカプセル	0.35	0.30		0.05		
10 参照	C21のみ	0.26	0.26				

【0166】

加速安定性試験のサンプルNo. 1および5でも、参照サンプルでも、C21の劣化は観察されなかった。サンプルNo. 3では、C21の不純物1への非常に大きな劣化が発生し、サンプルNo. 8も同様の劣化を示した。他のすべての混合物はC21の分解を示し、一部の混合物では、既知の不純物1に加えて新しい分解生成物が形成された。

【0167】

上記の崩壊剤（デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウム）に加えて、2つの異なるタイプ（Kollidon（登録商標）CL（タイプA）およびKollidon（登録商標）CL-SF（タイプB）（両方ともBASF）のクロスポビドン）を試験した。

【0168】

130mgのクロスポビドンおよび200mgのC21の混合物を調製し、Turbulaミキサーを使用して、10分間完全に混合した。これらの調製物はすべて、時間ゼロ、および60で12日間加速安定条件で保存した後に分析した。

【0169】

60で実行した研究に関連する不純物分析の結果を、以下の表10に示す。いずれの混合物でも、C21の有意な劣化は観察されなかった。Kollidon CLを使用して観察された不純物ピーク番号6および7は、最初に存在していた。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10

試験済みのKollidon	時点(日)	不純物の合計 ($\geq 0.05\%$)	個々の不純物(面積%)		
			1	6	7
CL、タイプA	0	0.26	0.26	0.01	0.01
	12	0.28	0.28	0.01	0.01
CL-SF、タイプB	0	0.25	0.25	検出されず ¹	検出されず ¹
	12	0.25	0.25	検出されず ¹	検出されず ¹

¹ピークは < 0.003 面積-%

【0170】

相溶性試験は、C21が、マンニトール、Kollidonの両方のタイプであるCLおよびCL-SF、ならびにLicapsハードゼラチンカプセルと一緒に安定していることを示すが、他のすべての試験された賦形剤には、様々な安定性の問題がある。

【0171】

比較例5

混合研究

初期の単純なブレンドカプセル製剤実験の後、C21ナトリウム塩の均質な粉末混合物を生成する能力は重要な関心事であった(上記の比較例3を参照)。

【0172】

上記の比較例3および4に記載されたものとは異なるグレードのマンニトールが、適切な混合パラメータを決定し、カプセルに装填され得る化学的に安定で均質な粉末混合物を提供する目的で、さらなる研究のために選択された。

【0173】

C21ナトリウム塩を、2つの異なるメーカーの7種類のマンニトールと一緒に使用した。

【0174】

C21およびマンニトールをガラスフラスコに加え、Turbulaミキサーを使用して混合した。30分の混合時間で、各フラスコの均質性をサンプリングし、関連する不純物を分析した。

【0175】

各粉末混合物のアリコートもまた、安定性分析で12日間60に曝された。C21の公称含有量は、1つを除くすべてのマンニトール混合物で7.4% w/w(遊離C21として計算)であり、14.8% w/wの追加強度もまた試験した。

【0176】

結果を、以下の表11に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1

マンニトール	サンプルの調製	ラベルクレームで発見されたC21 (%)
Mannogem EZ 噴霧乾燥	1	98.9
	2	101.8
	3	99.2
	平均値	99.9
	%RSD	1.6
Mannogem EZ 噴霧乾燥 (C21 14.8%w/wを使用)	1	95.3
	2	104.1
	3	89.3
	平均値	96.2
	%RSD	7.7
Mannogem Granular	1	66.5
	2	71.7
	3	67.6
	平均値	68.6
	%RSD	4.0
Mannogem 2080 Granular	1	78.5
	2	108.3
	3	93.6
	平均値	93.5
	%RSD	16
Pearlitol 100 SD	1	99.7
	2	88.7
	3	153.2
	平均値	114
	%RSD	30
Pearlitol 200 SD	1	101.3
	2	132.6
	3	126.0
	平均値	120
	%RSD	14
Pearlitol 300 DC	1	59.6
	2	73.9
	3	75.9
	平均値	70
	%RSD	13
Pearlitol 500 DC	1	70.2
	2	66.5
	3	64.0
	平均値	67
	%RSD	4.6

(供給源：すべてのMannogem (登録商標) タイプ (S P I P h a r m a) およびすべてのPearlitol (登録商標) タイプ (R o q u e t t e) 。)

【0 1 7 7】

許容され得る均質性は、Mannogem EZ 噴霧乾燥マンニトール (平均粒子サイズ直径 150 ~ 200 μm) の両方の強度でのみ観察された。

【0 1 7 8】

ただし、データポイントの変動が観察され、これは、7.4%の強度では妥当であったのに対し、14.8%の強度でははるかに高かった。他のすべてのマンニトールタイプは、不十分な均質性および高いまたは非常に高い変動性を与えた。この点で、Mannogem Granular、Pearlitol 300 DCおよびPearlitol 500 DCが混合されたフラスコでは、材料の一部がガラス壁に強く付着していることが注目された。検出されたC21の量が少ないことに基づいて、その粘着性のある材料に

10

20

30

40

50

はより多くのAPIが存在したと考えられる。

【0179】

60 で12日間実行した加速安定性試験の結果を、以下の表12に示す。

【表12】

表12

化学物質およびタイプ	形成された不純物 $\geq 0.05\%$ (面積%)				
	1	2	3	8	9
C21のみ、参考値	0.26	-	-	-	-
Mannitol Mannogem EZ 噴霧乾燥参照 (C21なし)	-	-	-	-	-
Mannitol Mannogem EZ 噴霧乾燥	0.26	-	-	0.01	0.01
Mannitol Mannogem EZ 噴霧乾燥 14.8% C21	0.26	0.01	0.02	0.01	0.01
Mannitol Mannogem Granular	0.27	0.01	0.02	0.01	0.01
Mannitol Mannogem 2080 Granular	0.27	-	-	0.01	0.01
Mannitol Pearlitol 100SD	0.29	0.01	0.02	0.04	0.04
Mannitol Pearlitol 200SD	0.26	_**	_**	0.01	0.02
Mannitol Pearlitol 300DC	0.28	-	0.02	0.03	0.04
Mannitol Pearlitol 500DC	0.29	0.02	0.06	0.03	0.04
Crospovidone Kollidon CL	0.28	0.01*	0.01*	-	-
Crospovidone Kollidon CL-SF	0.25	-	-	-	-

*) T=0でこのレベルですでに観測されていた

**) 両方ともT=0でレベル0.01面積-%であった

【0180】

試験したすべてのタイプ(上記の番号8および9)で、2つの新しい不純物が形成されたが、C21は、すべてのタイプのマンニトールに対してかなり安定していることがわかった。60での8日間の加速安定性研究で、これら2つの不純物はマンニトールの分解生成物ではないことが示されている。いずれにせよ、これらの不純物のレベルは低かった。

【0181】

Kollidonとの混合実験の初期に、他の2つの不純物が検出された(上記の比較例4を参照)。不純物は、C21の不均質に分布した分解生成物であると疑われた。

【0182】

不純物が行き来しているように見えたが、これは簡単に説明し得る動作ではない。既知の不純物1は、わずかな増加を示した。

【0183】

比較例6

スケールアップ混合の研究

C21および噴霧乾燥したマンニトールMannogem EZをガラスフラスコに加え、Turbulaミキサーで混合した。C21の公称含有量は7.78%w/wであった(遊離C21として計算)。

【0184】

15、30、45、60および90分の混合時間の後、均質性分析のためにフラスコをサンプリングした。最後のサンプルを90分で採取した後、パッチの残りを300 μ mの

10

20

30

40

50

ふるいを通し、ガラスフラスコに入れ、次いでTurbulaミキサーで30分間混合してから、サンプリングした。結果を以下の表13に示す。

【表13】

表13

混合時間(分)	サンプル調製	ラベルクレームで発見されたC21(%)
15	1	103.3
	2	89.7
	3	95.3
	4	91.9
	5	100.8
	平均値	96.2
	%RSD	6.0
30	1	99.5
	2	102.4
	3	99.5
	4	97.4
	5	109.7
	平均値	101.7
	%RSD	4.7
45	1	102.9
	2	105.6
	3	102.9
	4	105.3
	5	96.3
	平均値	102.6
	%RSD	3.7
60	1	103.1
	2	108.8
	3	94.2
	4	110.9
	5	100.0
	平均値	103.4
	%RSD	6.5
90	1	96.6
	2	104.8
	3	103.1
	4	103.1
	5	100.4
	平均値	101.6
	%RSD	3.1
90+ふるい分けおよび混合	1	87.7
	2	89.2
	3	89.1
	4	88.7
	5	88.7
	平均値	88.7
	%RSD	0.67

【0185】

15分の混合時間と比較して30分以上の混合時間を使用した場合、C21のアッセイの平均値は、100%に近い。ただし、90分までの各混合時間でのアッセイには大きな程度のばらつき(3~7%RSD)がある。さらに、逆説的に、均質性は、混合時間の関数として改善しなかった。したがって、異なるタイプのマンニトールのスクリーニング中に噴霧乾燥MannogemEZに見られる良好な均質性(上記の比較例5を参照)は繰り返すことができなかった。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 6 】

最終的なふるい分けおよび混合により、均質な混合物、0.7% RSD が得られたが、C 2 1 のアッセイは、102 ~ 89% に大幅に減少する。この減少は、100 ~ 400 μ m のサイズの凝集体をより多く含む C 2 1 の粒子サイズ分布が原因である可能性が最も高い。

【 0 1 8 7 】

比較例 7

微粉化後の混合

次に、マンニトールとの混合実験を続ける前に、C 2 1 の微粉化を試みるという決定がなされた。

【 0 1 8 8 】

C 2 1 のアリコート、マンニトールとの均質な混合物を作製するために、100 ~ 400 μ m の粒子サイズの凝集体を分解する目的で、ジェットミルによる微粉化のために Jetpharma (Balerna, Switzerland) に送った。

【 0 1 8 9 】

微粉化中に C 2 1 の化学的純度は大きく変化せず、材料中の結晶の粒度分布が狭くなることがわかった。

【 0 1 9 0 】

ジェット粉砕された C 2 1 の光学顕微鏡検査は、結晶が数 μ m ~ 最大 50 μ m の長さの棒状であることを示した。結晶は互いに引き付けられ、緩いクラスターを形成した。

【 0 1 9 1 】

微粉化された C 2 1 およびマンニトール、噴霧乾燥 Mannogem EZ を、上記の比較実施例 6 に記載された方法と同様の方法で混合した。この場合も、45 分以上の混合時間を使用した場合の C 2 1 アッセイの平均値は 100% に近くなったが、各混合時間でのアッセイには大きなばらつきがあった (4 ~ 10% RSD)。

【 0 1 9 2 】

さらに、この場合も、最終的なふるい分けおよび混合により、0.7% RSD の均質な混合物が得られたが、C 2 1 のアッセイは、103% から 88% に大幅に減少した。この減少は、微粉化されていない C 2 1 について上記の比較例 6 で観察された損失と同じ大きさである。

【 0 1 9 3 】

比較例 8

流動促進剤を使用した混合

混合実験中に、粉末混合物の一部がガラスフラスコの壁に強く付着することが観察された。

【 0 1 9 4 】

したがって、混合前の粒子サイズがどれほど均一であったかに関係なく、結果は、C 2 1 が凝集体を形成する傾向があることを強く示した。

【 0 1 9 5 】

コロイダルシリカを添加することにより、この問題を解決しようとした。非微粉化および微粉化 C 2 1 (上記の比較例 7 を参照) の両方を使用し、マンニトール (Mannogem EZ 噴霧乾燥) および Aerosil 200 コロイドシリカと混合した。

【 0 1 9 6 】

C 2 1 を、コロイダルシリカ (Aerosil (登録商標) 200 Pharma, Evonik Industries) と一緒に、ガラスフラスコ内で Turbula ミキサーを使用して 10 分間予備混合した後、混合を続けながらマンニトールを添加した。上記と同じ混合およびサンプリング手順を採用した。

【 0 1 9 7 】

混合中、塊が観察され、混合時間が長くなるにつれて数が減少した。マンニトール自体は、最初から、容易に崩壊する塊を含んでいた。30 分の混合時間で、質量 36 mg (カ

10

20

30

40

50

プセル中の量の約 1 / 1 0 を構成する) の単一の塊が単離され、分析された。

【 0 1 9 8 】

その塊中の C 2 1 の含有量は、公称含有量のわずか 2 4 % であったが、このことは、C 2 1 と混合する前にマンニトールをふるいにかける必要がある可能性があることを示す。

【 0 1 9 9 】

均質性分析では、C 2 1 のアッセイの平均値は、最初は非常に高い (2 0 5 %) が、3 0 分以上の混合時間で約 1 0 0 % に低下した。変動性は混合時間の増加とともに着実に減少するが、せいぜい 6 % である (つまり、許容範囲からはほど遠い) 。

【 0 2 0 0 】

最終的なふるい分けおよび混合により、かなり均質な混合物 (1 . 6 % R S D) が得られたが、C 2 1 のアッセイは、1 0 3 % から 7 5 % に大幅に減少した。この減少は、上記の比較例 5 および 6 (すなわち、コロイド状シリカなし) で観察されたものよりもさらに大きく、これは非常に驚くべきことであった。

10

【 0 2 0 1 】

微粉化された C 2 1 についても同様の結果が観察された。再び、C 2 1 は一緒に凝集する傾向を有した。均質性は、混合の 3 0 分後に増加し、その後、混合時間が長くなると減少した。アッセイは予想外に低くなった (9 0 %) 。変動性は混合時間の増加とともに着実に減少したが、それはせいぜい 1 1 % であった (つまり、許容範囲からはほど遠い) 。

【 0 2 0 2 】

最終的なふるい分けおよび混合により、かなり均質な混合物 (1 . 2 % R S D) が得られたが、C 2 1 のアッセイは 9 0 % から 8 1 % に大幅に減少した。6 0 分後にアッセイを 1 0 0 % 未満の値に減少させる傾向は、深刻な混合の問題を示していた。

20

【 0 2 0 3 】

徹底的な混合とそれに続く最終的なふるい分けおよび混合の後に、均質な混合物に似たものを作るのみが可能であることが見出された。

【 0 2 0 4 】

比較例 9

容器の変更

混合容器の性質が結果に何らかの影響を及ぼしたかどうかを確認する試み。C 2 1 およびマンニトール (M a n n o g e m E Z 噴霧乾燥) を 3 0 0 μ m のふるいにかき、塊を取り除いた。成分をポリエチレン (P E - H D) ジャーに加え、上記のように混合した。

30

【 0 2 0 5 】

再び、混合中に、いくつかの塊が形成され、壁および蓋が粉末の層でコーティングされていることが観察された。

【 0 2 0 6 】

アッセイ C 2 1 の平均値は、最初は 1 0 3 % であったが、6 0 分の時点まで減少した。変動性は大きかったが、混合時間の増加とともに減少した。

【 0 2 0 7 】

最終的なふるい分けおよび混合により均質な混合物 (0 . 9 % R S D) が得られたが、ここでも、C 2 1 のアッセイは大幅に減少し (約 1 6 %) 、このことは、プラスチックジャーはガラスよりも C 2 1 を吸着する傾向があったことを意味する。確かに、蓋を含む瓶の壁は粉末の層で覆われていることがわかった。

40

【 0 2 0 8 】

したがって、要約すると、C 2 1 ナトリウム塩は、多くの従来の賦形剤と乾燥状態で混合すると、予期しない化学的不安定性を引き起こすことがわかった。また、針状の粒子を有し、粘着性があり、凝集しやすいため、従来の賦形剤と容易に混合して、許容され得る含有量の均一性を有する粉末混合物を得ることができない。

【 0 2 0 9 】

さらに、エンドレススクリーを使用した自動計量に機器を使用した場合、A P I がスクリーに付着し、バイアル内で落下しなかった。

50

【0210】

実施例10

本発明の剤形I

賦形剤混合物は、マンニトール (Pearlitol (登録商標) 25C (平均粒子サイズ直径 25 μm ; Roquette; 247.75g) およびコロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil Evonik; 0.25g) を含む組成物で調製した。

【0211】

秤量した量のマンニトールの約半分を、Vブレンダー (Dott) Bonapace、Limbiate、Italy) 中の3L Vシェルに入れ、続いてすべてのコロイド状二酸化ケイ素を入れた。次に、残りのマンニトールをVシェルに加え、ブレンドを30rpmで10分間行った。

10

【0212】

次に、賦形剤ブレンドを800 μm のふるいでふるいにかけて後、30rpmでさらに20分間ブレンドした。

【0213】

この後、500mLのメスシリンダーの重さを量り、それぞれの添加剤ブレンド100mLをシリンダーに注いだ。50gのC21ナトリウム塩 (Ardena (旧 Syntagon AB)、Sodertälje, Swedenで合成) を秤量し、メスシリンダーに移した。バルクボリュウム (Vbulk) を読み取った。

【0214】

次に、さらに添加剤ブレンドを最大370mL (シリンダー上) まで添加した。得られたものを10回軽くたたき、さらに賦形剤ブレンドを350mLまで加えて容量の減少を補い、続いて5回軽くたたきた (最終容量は340mLであった)。装填されたシリンダーの総質量を秤量し、混合物 (dbulk) のかさ密度を0.4g/mLと決定した。

20

【0215】

次に、メスシリンダーの内容物をVブレンダーの3L Vシェルに移し、30rpmで10分間ブレンドした後、500 μm のふるいでふるいにかけて、最後に30rpmで40分間ブレンドした。

【0216】

ブレンドがVシェルの金属壁に付着し、塊が形成されていることがわかった。したがって、800 μm のふるいを通してさらにふるい分け工程を実行し、次に30rpmでさらに30分間ブレンドすることにした。

30

【0217】

ブレンドを調製した後、約270mgのブレンドサンプル (1カプセルの装填重量に相当) を100mLメスフラスコに量り取り、40mLのMilliQ水を加え、20分間超音波処理し、40mLのメタノールを加え、さらに20分間超音波処理することにより、ブレンドの均一性を決定した。室温に平衡化した後、1.0mLのサンプル溶液を10mLメスフラスコに加えた。その後、これをメタノールで希釈して混合した。

【0218】

サンプルを0.45 μm PTFEメンブレンシリンジフィルターで濾過し、濾液の最初の3mLを廃棄した。C21ナトリウム塩の量を、UHPLCによって決定した。得られた溶液には、0.1mg/mLのC21Na塩が含まれている必要がある (公称サンプル濃度の100%の場合)。

40

【0219】

ブレンド均一性の結果を、以下の表14に示す。

50

【表 1 4】

表 1 4

サンプル	アッセイ(%、l.c.)
1	98.0
2	95.4
3	99.9
4	96.7
5	96.2
6	97.6
平均	97.3
RSD	1.6

10

【0 2 2 0】

良好なブレンド均一性の結果（すなわち、95.0～105.0%の平均アッセイ値、l.c.および2.0%未満のRSD）が観察された。

20

【0 2 2 1】

460カプセル（すなわち、3×120および1×100；Vcaps（登録商標）Plus、サイズ0、白不透明；Capsugel）は、手動のFeton（登録商標）カプセル化装置を使用して二次アルテムに装填された。重量選別は、カプセルの正味装填重量に5%の許容限界を適用して行われた。

【0 2 2 2】

内容物の均一性は、上記と同じUHPLCメソッドを使用して決定される（カプセルの重量を量り、開封し、内容物およびシェルを100mLメスフラスコに移したことを除く）。

【0 2 2 3】

30カプセルを評価した。評価は、n = 10（最初の10カプセルを測定）およびn = 30カプセルに対して実行された。結果を以下の表15に示す。

30

40

50

【表 1 5】

表 1 5

複製	アッセイ (%, l.c.)	複製	アッセイ (%, l.c.)	複製	アッセイ (%, l.c.)
1	98.5	11	95.3	21	102.5
2	98.5	12	95.0	22	93.4
3	95.8	13	100.7	23	94.4
4	96.5	14	100.5	24	96.0
5	93.6	15	94.9	25	94.3
6	99.7	16	98.3	26	98.8
7	97.0	17	97.1	27	101.3
8	94.4	18	93.2	28	96.4
9	95.0	19	100.0	29	92.7
10	101.0	20	99.1	30	97.6
n=10	平均	97.1	適用不可		
	SD	2.3	適用不可		
	RSD	2.4	適用不可		
	k	2.4	適用不可		
	AV	7.0	適用不可		
n=30	平均	97.0			
	SD	2.7			
	RSD	2.8			
	k	2.0			
	AV	6.9			

n = 1 0 および n = 3 0 の両方で、許容され得る含有量の均一性の結果が得られた。

【 0 2 2 4】

実施例 1 1

本発明の剤形 I I

最終ブレンド中のマンニトール：シリカの最終比率が 9 9 . 1 7 : 0 . 8 3 であったことを除いて、賦形剤混合物を本質的に上記の実施例 1 0 に記載されたように調製した。

【 0 2 2 5】

製造後、3 7 . 7 2 5 g の賦形剤ブレンドを秤量し、V ブレンダーの 3 L V シェルに添加した。次に、5 0 g の C 2 1 ナトリウム塩を V シェルに加えた。次に、さらに 3 7 . 7 2 5 g の賦形剤ブレンドを V シェルに加え、続いて 3 0 r p m で 1 0 分間ブレンドした。

【 0 2 2 6】

次に、得られたブレンドを 8 0 0 μ m のふるいを通して 2 回ふるいにかけて、続いて 3 0 r p m で 4 0 分間ブレンドした。次に、このブレンドを 8 0 0 μ m のふるいでふるいにかけて、続いて 3 0 r p m で 1 5 分間さらにブレンドした。

【 0 2 2 7】

次に、ブレンドの均一性は、本質的に上記の実施例 1 0 に記載された手順に従って決定された。サンプル調製物の最初のサンプルストック溶液を再希釈し、実験室（希釈）エラーを除外するために再分析した後、正確なブレンド均一性の結果を以下の表 1 6 に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6

サンプル	アッセイ(%、l.c.)
1	98.0
2	100.4
3	100.3
4	99.8
5	100.1
6	100.7
平均	99.9
RSD	1.0

良好なブレンド均一性の結果が観察された。

【0 2 2 8】

上記の実施例 1 0 に記載されたのと同じ U H P L C 法を使用して、カプセルが装填され、内容物の均一性が決定された。結果を以下の表 1 7 に示す。

【表 1 7】

表 1 7

複製	アッセイ (%、l.c.)	複製	アッセイ (%、l.c.)	複製	アッセイ (%、l.c.)
1	98.0	11	99.4	21	98.1
2	98.3	12	99.0	22	97.9
3	102.5	13	99.5	23	95.1
4	99.5	14	99.7	24	95.9
5	101.4	15	99.5	25	97.8
6	96.9	16	99.0	26	98.4
7	98.4	17	96.0	27	100.8
8	100.3	18	97.4	28	96.9
9	103.2	19	96.4	29	95.5
10	98.4	20	96.0	30	99.0
n=10	平均	99.1	適用不可		
	SD	2.1	適用不可		
	RSD	2.1	適用不可		
	k	2.4	適用不可		
	AV	5.0	適用不可		
n=30	平均	98.5			
	SD	2.0			
	RSD	2.0			
	k	2.0			
	AV	3.9			

n = 1 0 および n = 3 0 の両方で、許容され得る含有量の均一性の結果が得られた。

【0 2 2 9】

10

20

30

40

50

実施例 1 2

本発明 I による組成物

賦形剤ブレンドは、2.6 g のコロイド状二酸化ケイ素を計量ボートに計量することによって調製された。次に、197.4 g のマンニトール (Pearlitol (登録商標) 50C、平均粒子サイズの直径がわずかに大きい (50 μm) の同じサプライヤーのマンニトール) を秤量し、その量の約半分を V ブレンダーの 3 L V シェルに注いだ。次に、秤量した量の流動促進剤を V シェルに加え、続いて残りのマンニトールを加えた。得られた混合物を、30 rpm で 10 分間ブレンドした。

【0230】

次に、ブレンドを 800 μm のふるいでふるいにかけて、次にブレンダーに戻し、30 rpm で 20 分間ブレンドした。

【0231】

約 75 mL の添加剤ブレンドを、予め計量した 500 mL メスシリンダーに追加した。26.4 g の C21 ナトリウム塩を秤量し、メスシリンダーに加え、370 mL までブレンドしたさらなる量の賦形剤を加え、続いて 10 回軽くたたいた。容量の減少を補うため、さらに賦形剤ブレンドを 350 mL に加え、続いて軽く 5 回たたいた (確認された最終容量は、340 mL である)。

【0232】

シリンダーの総質量とその内容物を測定し、内容物の正味質量を計算してから、3 L V シェルに移し、30 rpm で 10 分間ブレンドし、得られたブレンドを 400 μm のふるいでふるいにかけて、30 rpm で 20 分さらにブレンドする。

【0233】

上記の容量測定に基づいて、50 mg の C21 / カプセルについての新しい組成を以下の表 18 に示す。

【表 18】

表 18

成分	組成物	
	mg/カプセル	%w/w
C21 ナトリウム塩	52.8	20.44
マンニトール (Pearlitol 50C)	203.38	78.73
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil 200)	2.14	0.83

【0234】

実施例 1 3

本発明 II による組成物

上記の実施例 1 2 に記載されたものと本質的に同じブレンドプロセスを使用して、0.642 g のコロイド状二酸化ケイ素、61.014 g のマンニトール (Pearlitol 50C) および 15.84 g の C21 ナトリウム塩から、120 個の活性カプセルを調製した。

【0235】

賦形剤ブレンドの製造後、その半分を 3 L V シェルに再添加し、次に C21、次に残りの賦形剤ブレンドを加え、次に 30 rpm で 10 分間ブレンドし、800 μm のふるいでふるいにかけて、最後に 30 rpm でさらに 20 分間ブレンドする。

【0236】

ブレンドの均一性は、上記の例 1 0 で説明したように決定され、結果を以下の表 1 9 に示す。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19

サンプル	アッセイ(%、l.c.)
1	99.7
2	98.4
3	97.5
4	101.4
5	98.9
6	98.9
平均	99.1
RSD	1.4

10

【0237】

ブレンドの均一性の結果は許容範囲内であった。手動のFeton(登録商標)カプセル化装置を使用して、120カプセルを二次アルテムに装填した。カプセルの正味装填重量に5%の許容限界を適用して重量分類が行われ、結果は許容範囲内であることがわかった。

20

【0238】

実施例14

本発明の剤形III(スケールアップ)

10,000カプセルは、21.4gのコロイド状二酸化ケイ素、2033.8gのマニトール(Pearlitol 50C)および528gのC21ナトリウム塩(Ardena, Riga, Latvia)を使用して、上記の実施例13に記載されたものと本質的に同じブレンドプロセスを使用して調製した。25LのVシェルを備えたより大きなVブレンダー(Multiblender, Pharmatech, UK)が採用された。

30

【0239】

ブレンドの均一性を、上記の実施例10に記載されているように決定し、以下の表20に示す。

40

50

【表 2 0】

表 2 0

サンプル	アッセイ(%、l.c.)
1	100.3
2	102.1
3	104.1
4	100.9
5	98.7
6	99.3
平均	100.9
RSD	1.9

ブレンドの均一性の結果は、許容範囲内であった。

【0 2 4 0】

この後、26.1gのステアリン酸マグネシウム(Ligamed(登録商標)MF-2-V、Peter Greven, Germany)を800 μ mのふるいでふるいにかき、ブレンドに加え、続いて15rpmで15分間最終ブレンドした。

【0 2 4 1】

最終的な構成は、以下の表 2 1 に示すとおりである。

【表 2 1】

表 2 1

成分	組成物	
	mg/カプセル	%w/w
C21ナトリウム塩	52.8	20.24
マンニトール(Pearlitol 50C)	203.38	77.93
コロイド状二酸化ケイ素(Aerosil 200)	2.14	0.82
ステアリン酸マグネシウム(Ligamed MF-2-V)	2.61	1.00

【0 2 4 2】

約6,700個のカプセルを、MG Compact(MG2、Bologna、Italy)を使用して、投与量サイズ0でカプセル化し、次の設定を適用した。チャンパー-11mm、圧縮-0mm、粉末層30.0mm。

【0 2 4 3】

カプセルの正味装填重量に5%の許容限界を適用して重量選別を行ったところ、18.6%であることがわかった。カプセル化後、カプセルを、乾燥剤を含む小児用安全開封明示キャップ付きの100mL高密度ポリエチレン(HDPE)ジャーに手で一次包装した(56カプセル/ジャー)。合計97個の瓶を製造し、臨床試験で使用するためにラベルを付けた。

【0 2 4 4】

実施例 1 5

本発明の剤形の安定性研究

上記の実施例 1 4 で得られたカプセルを、ICH(国際調和国際会議)保管条件(i) 2 5 および60%RH(長期保管条件)および(ii)での臨床代表包装の安定性を評

価するための研究で試験された。) 40 および 75%RH (加速保管条件)。

【0245】

安定性データを、以下の表 2 2 に示す。

【表 2 2】

表 2 2

状態	時間 (M)	ラベルクレ ームに対す る C21 親(%)	不純物(%、w/w)				溶解
			1	2	3	合計	30 分での Q 平均 (最小-最大)
	最初	100.8	0.16	0.16	<0.10	0.32	95(91-98)
25°Cおよび 60%RH	1	100.0	0.21	0.16	0.10	0.46	99(95-102)
	3	100.1	0.16	0.17	<0.10	0.33	95(94-96)
	6	99.1	0.22	0.16	<0.10	0.38	104(102-107)
	12	99.7	0.17	0.14	<0.10	0.31	100(97-103)
40°Cおよび 75%RH	1	99.6	0.21	0.16	<0.10	0.37	97(93-104)
	3	99.3	0.21	0.18	<0.10	0.38	95(91-99)
	6	100.4	0.25	0.15	<0.10	0.40	101(96-105)

10

【0246】

安定性の結果に有意な変化は観察されず、すべての結果は、25 および 60%RH で 12 か月間保管し、40 および 75%RH で 6 か月間保管した後、該当する許容基準を満たした。

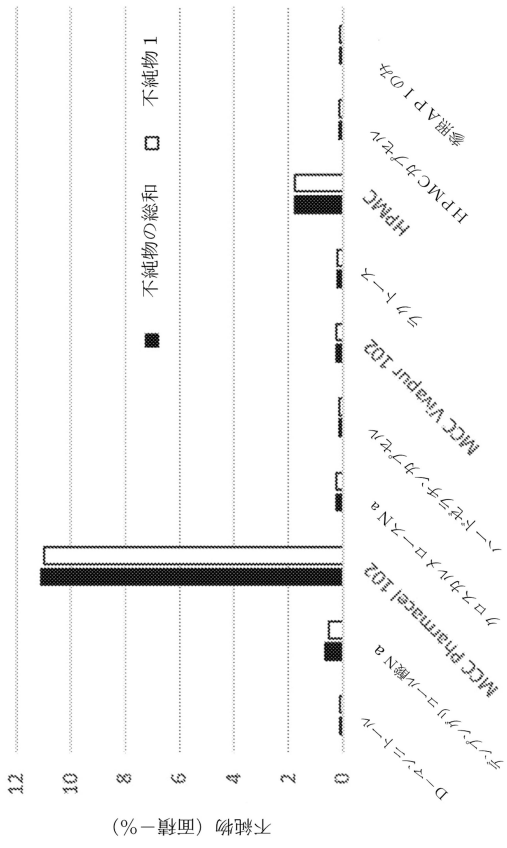
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14

スウェーデン, エスイー - 7 5 2 6 0 ウプサラ, リンベルツヴェーゲン 1 0 エー

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献

特表 2 0 1 8 - 5 0 7 2 4 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 8 3 5 1 3 (W O , A 1)

ファルマシア, 2004年, Vol. 40, No. 9, pp. 822-826

ファルマシア, 2016年, Vol. 52, No. 5, pp. 417-421

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)