

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-513145

(P2019-513145A)

(43) 公表日 令和1年5月23日(2019.5.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4418 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/34 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-551222 (P2018-551222)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成29年3月27日 (2017. 3. 27)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成30年10月15日 (2018. 10. 15)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/024280		E AKTIENGESELLSCHAF
(87) 国際公開番号	W02017/172602		T
(87) 国際公開日	平成29年10月5日 (2017. 10. 5)		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(31) 優先権主張番号	62/314, 933		グレンツァーヘルストラツセ 1 2 4
(32) 優先日	平成28年3月29日 (2016. 3. 29)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100123582
			弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドンの顆粒製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

本開示は、ピルフェニドンの顆粒製剤及びそのような製剤の製造方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドン及び流動促進剤を含む顆粒を含む、5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンの顆粒製剤。

## 【請求項 2】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて少なくとも約 1 重量 % の量で前記流動促進剤を含む、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて少なくとも約 2 重量 % の量で前記流動促進剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

10

## 【請求項 4】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量 % ~ 約 5 重量 % の量で前記流動促進剤を含む、請求項 2 に記載の製剤。

## 【請求項 5】

前記顆粒製剤は、前記製剤の総重量に基づいて 0 重量 % ~ 約 5 重量 % の量で、顆粒外成分として流動促進剤を含む、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 6】

前記顆粒製剤は、顆粒外成分として前記流動促進剤を含み、前記流動促進剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 5 重量 % までの量で存在する、請求項 5 に記載の製剤。

## 【請求項 7】

前記顆粒製剤は、前記製剤の総重量に基づいて、約 0 . 1 重量 % ~ 約 5 重量 % の顆粒外流動促進剤を含む、請求項 6 に記載の製剤。

20

## 【請求項 8】

前記流動促進剤は、シリカ、ケイ化セルロース、ステアリン酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、発熱性シリカ、水和アルミノケイ酸ナトリウム、セルロース、リン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、アルファ化デンプン、タルク、及びそれらの物理的または共処理された組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 9】

前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンは、前記製剤の総重量に基づいて、約 6 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

30

## 【請求項 10】

前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンは、1 0 0 m g ~ 1 1 0 0 m g の量で存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 11】

前記顆粒製剤は、崩壊剤、結合剤、充填剤、及び滑沢剤から選択される 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 12】

前記顆粒は、1 つ以上の崩壊剤、結合剤、及び充填剤を含む、請求項 1 1 に記載の製剤。

40

## 【請求項 13】

前記製剤は、顆粒外成分として崩壊剤を含む、請求項 1 1 に記載の製剤。

## 【請求項 14】

前記崩壊剤は、前記製剤の総重量に基づいて 0 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 1 または 1 4 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 15】

前記崩壊剤は、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及びその塩、セルロース、粘土、コーンスターチ、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ガム、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、架橋ポ

50

リビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 1 6】

前記結合剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 1 0 重量%の量で存在する、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 1 7】

前記結合剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 2 重量% ~ 約 5 重量%の量で存在する、請求項 1 5 に記載の製剤。

【請求項 1 8】

前記結合剤は、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、ポリビニルピロリドン、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、カルボマー、酢酸フタル酸セルロース、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレングリコール及びビニルグリコールグラフト化コポリマー、イソマルト、ポロキサマー、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の製剤。

10

【請求項 1 9】

前記充填剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 2 重量% ~ 約 3 0 重量%の量で存在する、請求項 1 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 2 0】

前記充填剤は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、三塩基性硫酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース及びその塩、セルロース、デキストリン誘導体、デキストリン、ブドウ糖、フルクトース、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖、キシリトール、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項 2 1】

前記滑沢剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 0 . 0 5 重量% ~ 約 2 重量%の量で存在する、請求項 1 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の製剤。

30

【請求項 2 2】

前記滑沢剤は、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記充填剤は微結晶性セルロースであり、前記流動促進剤はシリカであり、前記結合剤はポリビニルピロリドンであり、前記崩壊剤はクロスカルメロスナトリウムであり、前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 1 に記載の製剤。

40

【請求項 2 4】

前記充填剤はラクトースであり、前記流動促進剤はケイ酸アルミニウムマグネシウムであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、崩壊剤がクロスカルメロスナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 1 に記載の製剤。

【請求項 2 5】

前記充填剤はラクトースであり、前記流動促進剤は発熱性シリカであり、前記結合剤はポリビニルピロリドンであり、前記滑沢剤はステアリン酸ナトリウムである、請求項 1 1 に記載の製剤。

【請求項 2 6】

50

請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の製剤であって、  
前記顆粒は、

前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 3 重量%の量の前記流動促進剤、  
前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 10 重量%の量の結合剤、及び  
約 2 重量% ~ 約 30 重量%の量の充填剤、を含み、

前記製剤は、顆粒外成分として、

前記製剤の総重量に基づいて 0 重量% ~ 約 10 重量%の量の崩壊剤、  
前記製剤の総重量に基づいて約 0.05 重量% ~ 約 2 重量%の量の滑沢剤、及び

前記製剤の総重量に基づいて 0 重量% ~ 約 5 重量%の量の流動促進剤のうちの一つ以上、を含む、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の製剤。

10

【請求項 27】

請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の製剤であって、  
前記顆粒は、

前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 2.5 重量%の量の前記流動促進剤、  
前記製剤の総重量に基づいて約 3 重量% ~ 約 5 重量%の量の結合剤、及び  
約 3 重量% ~ 約 10 重量%の量の充填剤、を含み、

前記製剤は、顆粒外成分として、

前記製剤の総重量に基づいて 1 重量% ~ 約 3 重量%の量の崩壊剤、  
前記製剤の総重量に基づいて約 0.1 重量% ~ 約 0.8 重量%の量の滑沢剤、及び

前記製剤の総重量に基づいて 0.2 重量% ~ 約 0.6 重量%の量の流動促進剤のうち  
の 1 つ以上、を含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項 28】

前記崩壊剤及び前記滑沢剤の一方または両方が顆粒外成分である、請求項 11 ~ 27 の  
いずれか一項に記載の製剤。

【請求項 29】

前記顆粒は、充填剤及び結合剤をさらに含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の  
製剤。

【請求項 30】

前記顆粒は、崩壊剤をさらに含む、請求項 29 に記載の製剤。

【請求項 31】

前記顆粒は、少なくとも約 4 の前記製剤の流れ関数係数を提供するのに有効な量の流動  
促進剤を含む、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の製剤。

30

【請求項 32】

前記製剤は、5 ~ 20 の流れ関数係数を有する、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載  
の製剤。

【請求項 33】

前記製剤は湿式造粒物である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 34】

前記製剤は、乾燥減量によって測定した場合に約 3 % 未満の含水量を有する、請求項 1  
~ 33 のいずれか一項に記載の製剤。

40

【請求項 35】

前記製剤は、乾燥減量によって測定した場合に 0 % ~ 約 2.9 % の含水量を有する、請  
求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の製剤を含む、単位用量。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の製剤を含む、錠剤。

【請求項 38】

前記錠剤は、約 80 % ~ 約 95 % の固体画分を有する、請求項 37 に記載の錠剤。

【請求項 39】

50

前記錠剤は、約 2 mm ~ 約 10 mm の厚さを有する、請求項 37 または 38 に記載の錠剤。

【請求項 40】

前記錠剤は、約 801 mg の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンを含み、前記錠剤は、約 5 mm ~ 約 10 mm の厚さを有する、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 41】

前記錠剤は、約 534 mg の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンを含み、前記錠剤は、約 3 mm ~ 約 8 mm の厚さを有する、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項に記載の錠剤。

10

【請求項 42】

前記錠剤は、約 267 mg の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンを含み、前記錠剤は、約 2 mm ~ 約 8 mm の厚さを有する、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 43】

フィルムコーティングをさらに含む、請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 44】

約 200 mg ~ 約 1100 mg の量の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンを含む、請求項 37 ~ 43 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 45】

前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンを 200 mg、267 mg、534 mg、600 mg または 801 mg の量で含む、請求項 45 に記載の錠剤。

20

【請求項 46】

5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンの顆粒製剤の製造方法であって、流動床造粒機中で前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンと顆粒内賦形剤とを混合して顆粒を形成することであって、前記顆粒内賦形剤は流動促進剤を含む、形成すること、及び

場合により、1つ以上の顆粒外賦形剤を前記顆粒に添加することを含む、製造方法。

【請求項 47】

前記顆粒を乾燥させることをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

30

【請求項 48】

前記顆粒を流動床乾燥機で乾燥させる、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記顆粒を、乾燥減量によって測定した場合に 3% 未満の含水量まで乾燥させる、請求項 47 または 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記顆粒を、乾燥減量によって測定した場合に約 0.5% ~ 約 2.9% の含水量まで乾燥させる、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 51】

前記顆粒内賦形剤は充填剤をさらに含む、請求項 46 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 52】

前記充填剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 2 重量% ~ 約 30 重量% の量で存在する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記充填剤は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、三塩基性硫酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース及びその塩、セルロース、デキストリン誘導体、デキストリン、ブドウ糖、フルクトース、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルチデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース、

50

炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖、キシリトール、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 50 または 51 に記載の方法。

【請求項 54】

前記顆粒内賦形剤は結合剤をさらに含む、請求項 46 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記結合剤は、水溶液、水性懸濁液、アルコール溶液、アルコール懸濁液、または水 - アルコール混合物中に存在し、湿式造粒物として顆粒を形成するために適用される、請求項 54 に記載の方法。

10

【請求項 56】

前記結合剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 10 重量% の量で存在する、請求項 54 または 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記結合剤は、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、ポリビニルピロリドン、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、カルボマー、酢酸フタル酸セルロース、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレングリコール及びビニルグリコールグラフト化コポリマー、イソマルト、ポロキサマー、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 54 ~ 56 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 58】

前記顆粒外賦形剤は、崩壊剤、滑沢剤、及び流動促進剤のうちの 1 つ以上を含む、請求項 46 ~ 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記顆粒内賦形剤は、結合剤、充填剤、及び崩壊剤のうちの 1 つ以上を含む、請求項 46 ~ 58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記滑沢剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 0.05 重量% ~ 約 2 重量% の量で存在する、請求項 58 または 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記滑沢剤は、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 58 ~ 60 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 62】

前記崩壊剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 0.1 重量% ~ 約 10 重量% の量で存在する、請求項 58 ~ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

顆粒外賦形剤は、前記製剤の総重量に基づいて 0 重量% ~ 約 10 重量% の量の崩壊剤を含む、請求項 46 ~ 61 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 64】

前記崩壊剤は、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及びその塩、セルロース、粘土、コーンスターチ、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ガム、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、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 58 ~ 63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

前記顆粒外賦形剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 0 重量% ~ 約 5 重量% の量の流動

50

促進剤を含む、請求項 46 ~ 64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

前記顆粒外流動促進剤は、前記製剤の総重量に基づいて約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% の量で存在する、請求項 58 から 65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記流動促進剤は、シリカ、ケイ化セルロース、ステアリン酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、発熱性シリカ、水和アルミノケイ酸ナトリウム、セルロース、リン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、アルファ化デンプン、タルク、及びそれらの物理的または共処理された組み合わせがからなる群から選択される、請求項 46 ~ 66 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 68】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて少なくとも約 1 重量% の量で前記流動促進剤を含む、請求項 46 ~ 67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて少なくとも約 2 重量% の量で前記流動促進剤を含む、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記顆粒は、前記製剤の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 5 重量% の量で前記流動促進剤を含む、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記顆粒製剤に圧縮圧力を加えて錠剤を形成することをさらに含む、請求項 46 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 72】

前記圧縮圧力は、約 50 MPa ~ 約 500 MPa の範囲である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

前記錠剤をフィルムコーティングすることをさらに含む、請求項 71 または 72 に記載の方法。

【請求項 74】

前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンと顆粒内賦形剤とを予備混合することをさらに含む。請求項 46 ~ 73 のいずれかに記載の方法であって、

30

【請求項 75】

混合前または混合中に前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドンと顆粒内賦形剤とを加熱することをさらに含む、請求項 46 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 76】

混合前に前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドン及び顆粒内賦形剤の一方または両方をスクリーニングすることをさらに含む、請求項 46 ~ 75 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

前記顆粒と混合する前に前記顆粒外賦形剤をスクリーニングすることをさらに含む、請求項 46 ~ 76 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 78】

前記顆粒と混合する前に顆粒外賦形剤を予備混合することをさらに含む、請求項 46 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 79】

前記顆粒外賦形剤は、少なくとも 2 つの賦形剤を含み、前記少なくとも 2 つの賦形剤は、前記顆粒に連続的に添加される、請求項 46 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

前記顆粒外賦形剤は、単一工程で前記顆粒に添加される、請求項 46 ~ 78 のいずれか

50

一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

錠剤の製造方法であって、

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の顆粒製剤を所定の錠剤の厚さに圧縮することを  
含む、方法。

【請求項 8 2】

錠剤の製造方法であって、

5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンの顆粒製剤を所定の錠剤の厚さに  
圧縮することを含む、方法。

【請求項 8 3】

前記所定の錠剤の厚さは、約 2 mm ~ 約 1 0 mm である、請求項 8 1 または 8 2 に記載  
の方法。

【請求項 8 4】

前記顆粒製剤は、約 8 0 1 m g の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリ  
ドンを含み、前記所定の錠剤の厚さは、約 5 mm ~ 約 1 0 mm である、請求項 8 3 に記載  
の方法。

【請求項 8 5】

前記顆粒製剤は、約 5 3 4 m g の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリ  
ドンを含み、前記所定の錠剤の厚さは、約 3 mm ~ 約 8 mm である、請求項 8 3 に記載の  
方法。

【請求項 8 6】

前記顆粒製剤は、約 2 6 7 m g の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリ  
ドンを含み、前記所定の錠剤の厚さは、約 2 mm ~ 8 mm である、請求項 8 3 に記載の方  
法。

【請求項 8 7】

ピルフェニドン療法を、それを必要とする患者に施行する方法であって、治療有効量の  
請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の顆粒製剤を投与することを含む、方法。

【請求項 8 8】

前記患者は、突発性肺線維症、肺線維症、閉塞性細気管支炎、慢性肺移植拒絶反応、強  
皮症、原発性巣状分節性糸球体硬化症 ( F S G C ) または膜性増殖性糸球体腎炎 ( M P G  
N )、特発性間質性肺炎、全身性硬化症における間質性肺疾患、肺の線維症状態、自己免  
疫肺疾患、良性前立腺肥大、冠状動脈または心筋梗塞、心房細動、脳梗塞、心筋線維症、  
筋骨格線維症、術後癒着、肝硬変、腎臓の線維性疾患、線維性血管疾患、強皮症、ヘルマ  
ンスキー・パドラック症候群、神経線維腫症、アルツハイマー病、糖尿病性網膜症または  
皮膚病変、H I V に関連するリンパ節線維症、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、炎症性肺  
線維症、関節リウマチ、関節リウマチ関連間質性肺疾患、リウマチ性脊椎炎、変形性関節  
症、痛風、他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗  
血症、毒性ショック症候群、筋筋膜性疼痛症候群 ( M P S )、細菌性赤痢、喘息、成人呼  
吸窮迫症候群、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、湿疹、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎、強  
皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、オーモンド病、自己免疫性胃炎、重症筋無力症、自  
己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、膵臓線維症、肝線維症を  
含む慢性活動性肝炎、急性または慢性的腎疾患、腎線維症、糖尿病性腎症、過敏性腸症候  
群、発熱、再狭窄、脳マラリア、脳卒中または虚血性損傷、神経外傷、アルツハイマー病  
、ハンチントン病、パーキンソン病、急性または慢性的疼痛、アレルギー性鼻炎またはア  
レルギー性結膜炎を含むアレルギー、心肥大、慢性心不全、急性冠症候群、悪液質、マラ  
リア、ハンセン病、リーシュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋変性  
、滑液包炎、腱炎、腱鞘炎、ヘルニア性、破裂性、または脱出性の椎間板症候群、大理石  
骨病、血栓症、珪肺症、肺性サルコシス、骨粗鬆症または多発性骨髄腫関連骨障害等の骨  
吸収疾患、転移性乳癌、結腸直腸癌、悪性黒色腫、胃癌、または非小細胞肺癌を含むがこ  
れらに限定されない癌、移植片対宿主反応、または自己免疫疾患、例えば多発性硬化症、

10

20

30

40

50

狼瘡または線維筋痛症、A I D Sまたは全て他のウイルス性疾患、例えば、帯状疱疹、単純ヘルペスウイルス1型または2型、インフルエンザウイルス、重症急性呼吸器症候群（S A R S）またはサイトメガロウイルス、あるいは糖尿病、増殖性疾患（良性または悪性の過形成の両方を含む）、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、カポジ肉腫、転移性黒色腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌を含む乳癌、結腸直腸癌、悪性黒色腫、胃癌、または非小細胞肺癌N S C L C）、骨転移、神経筋痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛または関節炎痛を含む疼痛性障害、固形腫瘍血管新生、眼血管新生、または乳児血管腫を含む血管新生障害、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2に関連する状態（浮腫、発熱、痛覚消失、または疼痛を含む）を含む、シクロオキシゲナーゼまたはリポキシゲナーゼシグナル伝達経路に関連する状態、器官低酸素症、トロンピン誘発血小板凝集、または原虫病から選択される疾患に罹患する、請求項87に記載の方法。

10

【請求項89】

線維化状態を治療するためまたはサイトカインの作用を阻害するための方法であって、前記線維化状態に罹患しているかまたは前記サイトカインによって媒介される障害に罹患している患者に、請求項1～35のいずれか一項に記載の顆粒製剤を投与することを含む、方法。

【請求項90】

前記線維化状態は、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、ケロイド、真皮線維症、冠動脈再狭窄、術後癒着、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項89に記載の方法。

20

【請求項91】

前記肺線維症は、特発性肺線維症及びヘルマンスキー・パドラック症候群からなる群から選択される、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

前記サイトカインは、T N F - 、T G F - 1、b F G F、P D G F、及びE G Fからなる群から選択される1つ以上を含む、請求項89に記載の方法。

【請求項93】

前記障害は、多発性硬化症、関節炎、喘息、慢性鼻炎、及び浮腫からなる群から選択される、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

1つ以上の単位用量の前記顆粒製剤を患者に1日1回以上投与することを含む、請求項87～93のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項95】

5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンの全摂取量は、1日に少なくとも1200mgである、請求項87～94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項96】

前記顆粒製剤は、錠剤として提供される、請求項87～95のいずれか一項に記載の方法。

【請求項97】

1つ以上の錠剤を1日1回以上投与することを含む、請求項96に記載の方法。

40

【請求項98】

前記錠剤は、267mg、534mg、または801mgの前記5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンを含む、請求項97に記載の方法。

【請求項99】

前記5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンの全摂取量は、約800mg/日～約2405mg/日である、請求項87～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項100】

267mgの前記5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンを1日3回投与することを含む、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

50

534 mg の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドン を 1 日 3 回 投 与 する こと を 含 む、 請 求 項 9 9 に 記 載 の 方 法。

【 請 求 項 1 0 2 】

801 mg の前記 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドン を 1 日 3 回 投 与 する こと を 含 む、 請 求 項 9 9 に 記 載 の 方 法。

【 発 明 の 詳 細 な 説 明 】

【 技 術 分 野 】

【 0 0 0 1 】

本 開 示 は、 ピ ル フ ェ ニ ド ン の 顆 粒 製 剤 及 び ピ ル フ ェ ニ ド ン の 顆 粒 製 剤 の 製 造 方 法 に 関 する。

10

【 背 景 技 術 】

【 0 0 0 2 】

関 連 技 術 の 簡 単 な 説 明

5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドン ( ピルフェニドンとも呼ばれる ) は、 185.23 ダルトンの分子量を有する非ペプチド合成分子である。その化学元素は  $C_{12}H_{11}NO$  として表され、その構造は既知である。ピルフェニドンは、TNF - 発現の低下、PDGF 発現の低下、及びコラーゲン発現の低下を介した抗線維化特性を有する。

【 0 0 0 3 】

ピルフェニドンの 1 つの重要な用途は、ヘルマンスキー・パドラック症候群 ( H P S ) 関 連 肺 線 維 症 及 び 特 発 性 肺 線 維 症 ( I P F ) 等 の 線 維 症 状 態 に 罹 患 する 患 者 に 治 療 効 果 を 提 供 する こと と して 知 ら れ て いる。ピルフェニドンは、肺、皮膚、関節、腎臓、前立腺、及び肝臓の傷害組織を含む傷害組織に関連する線維症に見られる過剰な瘢痕組織を予防または除去する薬理学的能力を示す。公開及び未公開の基礎及び臨床研究は、ピルフェニドンが、線維性病変の進行性拡大を安全に遅延または阻害し、既存の線維性病変を除去し、組織傷害に続く新しい線維性病変の形成を予防し得ることを示唆している。

20

【 0 0 0 4 】

ピルフェニドンがその治療効果を発揮する 1 つの機構は、サイトカイン作用を調節することであることを理解されたい。ピルフェニドンは、線維形成性サイトカイン及び TNF - の強力な阻害剤である。ピルフェニドンは、TGF - 1、bFGF、PDGF、及び EGF 等の種々の線維形成性サイトカインの過剰な生合成または放出を阻害することが十分に立証されている。Zhang S et al., Australian and New England Journal Ophthalmology, 26; S74 - S76, 1998。実験報告は、ピルフェニドンが、マクロファージ及び他の細胞からの過剰な量の TNF - の合成及び放出を阻止することも示している。Cain et al., International Journal Immunopharmacology, 20: 685 - 695 (1998)。

30

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 5 】

本 開 示 の 一 実 施 形 態 に よ れ ば、 ピ ル フ ェ ニ ド ン の 顆 粒 製 剤 は、 ピ ル フ ェ ニ ド ン 及 び 流 動 促 進 剤 の 顆 粒、 なら び に 場 合 に よ り、 顆 粒 と 混 合 さ れ る 1 つ 以 上 の 追 加 の 薬 学 的 に 許 容 さ れ る 賦 形 剤 を 含 む こと が 可 能 である。

40

【 0 0 0 6 】

本 開 示 の 一 実 施 形 態 に よ れ ば、 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンの顆粒製剤の製造方法は、流動床造粒機中で 5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 H ) - ピリドンと顆粒内賦形剤とを混合して顆粒を形成することであって、顆粒は流動化剤を含む、形成すること、及び場合により、1 つ以上の顆粒外賦形剤を顆粒に添加して顆粒製剤を形成することを含むことができる。

【 0 0 0 7 】

前 述 の 実 施 形 態 の い ず れ か に お い て、 流 動 促 進 剤 は、 製 剤 の 総 重 量 に 基 づ い て 少 なく と

50

も 1 重量%の量で顆粒内に含まれ得る。

【 0 0 0 8 】

前述の実施形態のいずれかにおいて、製剤は、顆粒内流動促進剤及び顆粒外崩壊剤を含むことができる。

【 0 0 0 9 】

前述の実施形態のいずれかにおいて、製剤は、ピルフェニドン、充填剤、結合剤、及び流動促進剤とともに顆粒を含むことができる。製剤は、いくつかの実施形態において、顆粒に添加される顆粒外成分として、崩壊剤、滑沢剤、及びさらなる流動促進剤をさらに含むことができる。

【 0 0 1 0 】

本開示の一実施形態によれば、錠剤は、上記の実施形態または本明細書に開示される実施形態のいずれかの製剤を含むことができる。本開示の他の実施形態によれば、錠剤は、上記の実施形態または本明細書に開示される実施形態のいずれかの製剤をからなることができる。本開示の他の実施形態によれば、錠剤は、上記の実施形態または本明細書に開示される実施形態のいずれかの製剤をから本質的になることができる。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 図 1 は、本開示の一実施形態による顆粒製剤及びフィルムコート錠を形成するプロセスの概略図である。

【 図 2 】 図 2 A は、顆粒内流動促進剤を含まない製剤を加工した後の造粒機のボウルの写真である。図 2 B は、本開示の一実施形態による顆粒内流動促進剤を含む製剤を加工した後の造粒機のボウルの写真である。

20

【 図 3 】 2 つの異なる供給源、供給源 1 及び供給源 2 から供給されたピルフェニドンの粒度分布の違いを示すグラフである。

【 図 4 A 】 供給源 2 から供給されたピルフェニドンの走査電子顕微鏡画像である。

【 図 4 B 】 供給源 1 から供給されたピルフェニドンの走査電子顕微鏡画像である。

【 図 5 】 本開示の実施形態による製剤について、崩壊時間と錠剤コア固体画分との相関を示すグラフである。

【 図 6 】 本開示の実施形態による製剤の 3 つの投与強度について崩壊時間と錠剤コアの厚さとの相関を示すグラフである。

30

【 図 7 】 本開示の一実施形態による圧縮剤形の引張強度に対する圧縮圧力の影響を示すグラフである。

【 図 8 】 本開示の一実施形態による圧縮剤形の引張強度に対する固体画分パーセンテージの影響を示すグラフである。

【 図 9 】 9 0 0 m L の H C l 0 . 1 N、酢酸塩 p H 4 . 5、またはリン酸塩 p H 6 . 8 中に市販のピルフェニドンカプセル 2 6 7 m g が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【 図 1 0 】 9 0 0 m L の H C l 0 . 1 N 中に、2 6 7 m g、5 3 4 m g、及び 8 0 1 m g の投与強度を有する本開示の実施形態によるピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

40

【 図 1 1 】 p H 4 . 5 の 9 0 0 m L の酢酸塩中に、2 6 7 m g、5 3 4 m g、及び 8 0 1 m g の投与強度を有する本開示の実施形態によるピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【 図 1 2 】 p H 6 . 8 の 9 0 0 m L のリン酸塩中に、2 6 7 m g、5 3 4 m g、及び 8 0 1 m g の投与強度を有する本開示の実施形態によるピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【 図 1 3 】 9 0 0 m L の蒸留水中に、2 6 7 m g、5 3 4 m g、及び 8 0 1 m g の投与強度を有する本開示の実施形態によるピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【 図 1 4 】 1 0 0 0 m L の蒸留水中に本開示の一実施形態による 2 6 7 m g のピルフェニ

50

ドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントを示すグラフである。

【図15】1000 mLの蒸留水中に本開示の一実施形態による534 mgのピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントを示すグラフである。

【図16】1000 mLの蒸留水中に本開示の一実施形態による801 mgのピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントを示すグラフである。

【図17】900 mLのHCl 0.1 N、酢酸塩 pH 4.5、またはリン酸塩 pH 6.8中に、本開示の一実施形態による267 mgのピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【図18】900 mLのHCl 0.1 N、酢酸塩 pH 4.5、またはリン酸塩 pH 6.8中に、本開示の一実施形態による534 mgのピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【図19】900 mLのHCl 0.1 N、酢酸塩 pH 4.5、またはリン酸塩 pH 6.8中に、本開示の一実施形態による801 mgのピルフェニドン錠剤が溶出する時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【図20】溶出に対する圧縮圧力及び原薬の粒子径の影響を示す、本開示の一実施形態による801 mgのピルフェニドン錠剤の溶出時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【図21】初期段階の溶出に対する圧縮力の影響を示す、本開示の一実施形態による534 mgのピルフェニドン錠剤の溶出時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【図22】初期段階の溶出に対する圧縮力の影響を示す、本開示の一実施形態による267 mgのピルフェニドン錠剤の溶出時間の関数としての、溶出した原薬のパーセントのグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0012】

ピルフェニドンカプセルは、商品名 Esbriet (登録商標)として市販されており、サイズ番号1の267 mgカプセルとして提供される。例えば、特発性肺線維症の治療を含む多くの治療レジメンでは、1日に3回801 mgの投与量が処方されることが多く、患者は1日に9カプセルを服用する必要がある。一部の患者にとって、錠剤製剤は、患者により優しく、かつ準拠したレジメンを意味する。例えば、本開示の実施形態によれば、錠剤は、801 mgのピルフェニドンを含むことができ、1錠を1日3回の、または合計3錠の投与を可能にする。本開示の実施形態による錠剤は、100 mg ~ 1200 mgのピルフェニドンを含むことができる。例えば、投与強度は、本開示の一実施形態による単位用量につき、200 mg、267 mg、534 mg、600 mg、または801 mgのピルフェニドンであり得る。投与強度の多様性は、例えば用量漸増の際に、患者の投与を容易にすることができる。本開示の実施形態による錠剤は、フィルムコーティングすることができる。フィルムコーティングは、例えば、異なる投与強度を区別するために着色

【0013】

投薬要件を考慮すると、ピルフェニドンの経口剤形、特に錠剤は、経口投与向けの扱いやすいサイズである錠剤サイズを提供するために、一般に高濃度のピルフェニドンを必要とする。しかしながら、活性成分としてのピルフェニドンは、例えば製剤加工のための粉末流動性が不良である。剤形に必要とされる高濃度の活性成分を考慮すると、賦形剤がピルフェニドン粉末の流動性及び加工性を改善する助けとなる余地はほとんどない。典型的には、製剤プロセスは、特に加工するのが困難な活性成分に、より高濃度の賦形剤を用いる。しかしながら、そのような従来製の製剤技術は、高濃度の活性物質が必要な場合には利用することができない。本明細書に開示される製剤は、造粒プロセスの間に良好な流動特

10

20

30

40

50

性を示し、標準的な圧縮条件下で錠剤に圧縮され得、亀裂に耐えながら所望の溶出特性を維持する安定した錠剤を提供することが見出された。

【0014】

ピルフェニドンは、106 ~ 112 の融点範囲を有する、高度に結晶性の非吸湿性固体である。ピルフェニドンの粒子径は供給者によって異なることが分かっている。例えば、図3を参照すると、2つの異なる供給源である供給源1及び供給源2からのピルフェニドンは、異なる粒度分布を有することが分かった。具体的には、供給源1からのピルフェニドンは、50  $\mu\text{m}$  ~ 64  $\mu\text{m}$ の粒子径 $d_{90}$ を有することが分かり、供給源2から供給されたピルフェニドンは、114  $\mu\text{m}$  ~ 151  $\mu\text{m}$ の粒子径 $d_{90}$ を有することが分かった。図4A及び図4Bは、異なる供給源のピルフェニドンを観察された粒子径の違いをさらに示す走査電子顕微鏡画像である。図4A及び4Bに示すように、ピルフェニドンは、不規則な形状の一次粒子からなる。一次粒子の形状は、2つの供給源の間で同等である。より小さい一次粒子は、凝集体を形成する傾向があることが分かった。供給源2と比較してより高いレベルの凝集塊が供給源1に見られ、供給源1の原薬の一部のバッチにはより大きな凝集塊が見られた。

10

【0015】

原薬の粒子径の変動は、顆粒製剤から形成された錠剤の硬度（引張強度）に影響を及ぼすことが分かった。しかしながら、驚くべきことに、引張強度ではなく、本開示による錠剤の固体画分が、薬物放出特性に影響を及ぼすことが発見された。したがって、所望の薬物放出特性を確実にするために、固体画分を制御する錠剤の厚さを、錠剤硬度の代わりに錠剤圧縮ステップにおけるパラメータとして使用することができると決定した。図5及び図6は、本開示の一実施形態による錠剤について、崩壊時間と、固体画分及び錠剤の厚さとの間の相関関係をそれぞれ示している。

20

【0016】

ピルフェニドン造粒物を形成し、そのような製剤を錠剤に圧縮する方法は、得られた錠剤の特性を、活性成分の粒子径の変動、及び高せん断混合等の種々の湿式造粒法によって製造される製剤の含水量に対して敏感にすることができることがさらに発見されている。驚くべきことに、流動床造粒プロセス用いた本開示の実施形態によるピルフェニドン製剤の加工は、顆粒の含水量に対して著しく敏感ではなく、活性成分の粒子径の変動に対応できる製剤プロセスを可能にし得る。以下に詳細に説明するように、本開示の実施形態による顆粒製剤を形成する方法は、例えば、供給者ごとに発生し得る原薬の粒子径の変動にもかかわらず、微小亀裂がなく、十分な硬度を有する錠剤のその後の形成を可能にし得る。これは、有利には、錠剤製造プロセスまたは錠剤圧縮条件を変更する必要なく粒子径の変動に対応できる、より堅牢な商業規模プロセスを提供することができる。

30

【0017】

本開示の実施形態によれば、顆粒製剤は、ピルフェニドン及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む顆粒を含むことができる。本明細書で使用される場合、「顆粒内成分」は、顆粒に含まれる成分を指す。顆粒に加えて、顆粒製剤は、顆粒外成分として顆粒に添加される1つ以上の賦形剤を含むことができる。本明細書で使用される場合、「顆粒外成分」は、形成されたままの顆粒に添加される成分を指す。種々の実施形態において、製剤は、ピルフェニドンと、顆粒内成分として流動促進剤とを含むことができる。製剤の少なくとも約1重量%の量で顆粒内に流動促進剤を含有させることは、顆粒及び顆粒製剤の流動性及び加工性を有利に改善することが分かっている。種々の実施形態において、製剤は、例えば、約4 ~ 約20、約5 ~ 約15、または約10 ~ 約14の流動関数係数によって測定されるように、粉末及び/または顆粒の流動特性を改善するための有効量の顆粒内流動促進剤を含む。種々の実施形態において、造粒前の粉末、顆粒、及び/または顆粒製剤は、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20の流れ関数係数を有することができる。

40

【0018】

典型的には、流動促進剤は、打錠機中で形成されたままの顆粒の流れを改善するために

50

顆粒外でのみ用いられるが、従来、造粒中の原薬の流れを改善するためには使用されないかまたは改善することは予想されない。しかしながら、ピルフェニドンを含む本発明の製剤中における顆粒内流動促進剤の使用は、粉末形態の顆粒内成分の流れを改善し、顆粒の加工及び流れを改善し、打錠プロセスにおけるような圧縮中に顆粒外成分を添加してまたは添加せずに顆粒の流れを改善することができることが、有利にかつ予期せずに発見されている。いくつかの実施形態では、本開示の製剤は、顆粒外成分としての流動促進剤の添加を必要とせずに、圧縮、例えば打錠することができる。

#### 【0019】

図2A及び2Bを参照すると、流動促進剤を含む及び含まない製剤を試験した。ピルフェニドン、充填剤、及び流動促進剤の粉末混合物を、湿式造粒プロセスを用いて造粒機のボウル内で造粒し、結合剤を混合物に噴霧した。顆粒が顆粒内流動促進剤を含有する場合、造粒機のボウルの側面に付着した顆粒及び残留粉末の量が減少することが観察された(図2B)。図2Aに示すように、顆粒内流動促進剤を用いないと、顆粒がボウルの側面に付着し、かなりの量の残留粉末が造粒機のボウルに付着したままであることが観察され、これは製剤の粘着性を示唆するものである。

10

#### 【0020】

追加の賦形剤をいくつかの実施形態に含めることができる。賦形剤の例は、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、ならびに顆粒内及び/または顆粒外成分として提供され得るさらなる流動促進剤を含む。例えば、一実施形態では、製剤は、ピルフェニドン、充填剤、結合剤、及び顆粒内成分としての流動促進剤、ならびに顆粒外成分としての崩壊剤、滑沢剤、及びさらなる流動促進剤を含む。

20

#### 【0021】

他に明記しない限り、フィルムコート錠等のコーティングを含む剤形の場合、本明細書で使用される製剤中のピルフェニドンまたは賦形剤の重量パーセント(w/w%)は、コア(例えば錠剤コア)の総重量に基づく重量を指し、外側コーティングのあらゆる重量を除外する。

#### 【0022】

製剤は、製剤の総重量に基づいて約60重量%~95重量%のピルフェニドンを含むことができる。他の適切な量は、約70重量%~約95重量%、約65重量%~約90重量%、約80重量%~約95重量%を含む。例えば、製剤は、製剤の総重量に基づいて約60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94及び95重量%の量のピルフェニドンを含むことができる。本開示の実施形態によれば、単位用量は、約100mg~約1100mgの範囲のピルフェニドンの投与量で提供され得る。例えば、投与強度は、200mg、267mg、534mg、600mg、及び801mgのピルフェニドンを含み得る。別の実施形態では、投与強度は、266mg、268mg、533mg、535mg、及び800mgのピルフェニドンを含み得る。一実施形態では、単位用量は圧縮剤形、例えば錠剤である。

30

#### 【0023】

本開示の実施形態によれば、ピルフェニドンの製剤は、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、及び充填剤からなる群から選択される1つ以上の賦形剤を含むことができる。結合剤、充填剤、流動促進剤、滑沢剤、及び充填剤として従来使用されている賦形剤は、本開示の製剤に使用することができる。適切な賦形剤の例示的なリストを以下に提供する。

40

#### 【0024】

結合剤は、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、ポリビニルピロリドン、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、カルボマー、酢酸フタル酸セルロース、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレングリコール及びビニルグリコールグラフトコポリマー、イソマルト、ポロキサマー、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ならびにそれらの組み合わせから選択され得る。

#### 【0025】

結合剤は、製剤の総重量に基づいて、約1重量%~約10重量%、約2重量%~約10

50

重量%、約2重量%～約5重量%、約4重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、及び約3重量%～約5重量%の範囲の量で含まれてもよい。結合剤の他の適切な量は、製剤の総重量に基づいて、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、及び10重量%を含む。有利には、4重量%を超える結合剤の量は、打錠中の顆粒流動性及び圧密挙動を改善することができることが分かっている。約3.9重量%～約4.8重量%の範囲の結合剤の量は、製剤の溶出及び崩壊特性に著しい影響を与えることなく、顆粒の圧密挙動を改善することが分かった。結合剤の量は、ポリビニルピロリドンを含む任意の適切な結合剤について考えられる。

#### 【0026】

崩壊剤は、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及びその塩、セルロース、粘土、コーンスターチ、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ガム、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、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。種々の実施形態において、崩壊剤は、顆粒の中(顆粒内)及び顆粒外の両方で、顆粒製剤中に提供され得る。あるいは、崩壊剤は、顆粒内のみ、または顆粒外にのみ含まれ得る。

#### 【0027】

崩壊剤は、製剤の総重量に基づいて、約0重量%～約10重量%、0重量%～約10重量%、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約10重量%、約2重量%～約5重量%、約4重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、及び約3重量%～約5重量%の範囲の量で含まれてもよい。崩壊剤の他の適切な量は、約0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、及び10重量%を含む。

#### 【0028】

滑沢剤は、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリルステアレート、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

#### 【0029】

滑沢剤は、製剤の総重量に基づいて約0.05重量%～約2重量%、約0.1重量%～約1.8重量%、約0.5重量%～約1.5重量%、約1重量%～約2重量%、約0.05重量%～約0.5重量%、約0.1重量%～約0.8重量%、または約0.2重量%～約0.6重量%の範囲の量で含まれてもよい。滑沢剤の他の適切な量は、製剤の総重量に基づいて、約0.05、0.06、0.07、0.08、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.2、1.4、1.6、1.8、及び2重量%を含む。

#### 【0030】

充填剤は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、三塩基性硫酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース及びその塩、セルロース、デキストリン誘導体、デキストリン、ブドウ糖、フルクトース、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖、キシリトール、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

#### 【0031】

充填剤は、製剤の総重量に基づいて、約2重量%～約30重量%、約4重量%～約20重量%、約10重量%～約30重量%、約2重量%～約10重量%、及び約6重量%～約

10

20

30

40

50

15重量%の範囲の量で含まれても良い。他の適切な量は、製剤の総重量に基づいて、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、及び30重量%を含む。充填剤の量は、微結晶性セルロースを含む任意の適切な充填剤について考慮される。

#### 【0032】

流動促進剤は、シリカ、ヒュームドシリカ、ケイ化セルロース、ステアリン酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、発熱性シリカ、水和アルミノケイ酸ナトリウム、セルロース、リン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、アルファ化デンプン、タルク、及びそれらの物理的または共処理された組み合わせからなる群から選択され得る。流動促進剤はシリカであってもよく、親水性のヒュームドシリカ（コロイド状二酸化ケイ素としても知られる）であってもよい。流動促進剤は、顆粒内に、また場合により顆粒外に提供されてもよい。流動促進剤が顆粒内及び顆粒外の両方に提供される実施形態では、流動促進剤は同じまたは異なる材料であり得る。

10

#### 【0033】

流動促進剤は、製剤の総重量に基づいて、少なくとも約1重量%、少なくとも約1.5重量%、少なくとも約2重量%、少なくとも約2.5重量%、少なくとも約3重量%、少なくとも約3.5重量%、または少なくとも約4重量%の量で顆粒内に含まれてもよい。例えば、顆粒内に含まれる場合、流動促進剤は、約1重量%～約5重量%、約1.5重量%～約4.5重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、約2重量%～約5重量%、または約1重量%～約4重量%の量であってもよい顆粒内流動促進剤の他の適切な量は、製剤の総重量に基づいて、約1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、及び5重量%を含む。

20

#### 【0034】

流動促進剤は、約0重量%～約5重量%、0重量%～約5重量%、約0.01重量%～約1重量%、約0.03重量%～約0.8重量%、約1重量%～約5重量%、約0.01重量%～約0.05重量%、約0.5重量%～約3重量%、約0.01重量%～約0.2重量%、及び約0.05重量%～約1重量%の量で顆粒外に含まれてもよい。顆粒外流動促進剤の他の適切な量は、製剤の総重量に基づいて、約0、0.01、0.02、0.04、0.06、0.08、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、及び5重量%を含む。流動促進剤の量は、シリカを含む任意の適切な流動促進剤について考慮される。

30

#### 【0035】

ある種類の実施形態において、顆粒外成分は、圧縮製剤の10重量%以下を構成する。顆粒外成分は、例えば、10重量%以下、10重量%以下、8重量%以下、7重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下であってもよいが、または0.01重量%～10重量%、もしくは0.01重量%～8重量%、もしくは0.01重量%～6重量%、もしくは0.01重量%～5重量%、もしくは0.01重量%～4重量%、もしくは0.01～3重量%、もしくは0.01～2重量%、もしくは0.01～1重量%の範囲であってもよい。

40

#### 【0036】

種々の実施形態では、顆粒製剤を圧縮して錠剤製剤にすることができる。本開示による錠剤は、固体画分と相関する薬物放出特性を有することが有利に発見されている。固形率は、最終ブレンドの錠剤コアの寸法（圧縮ツールのサイズ及び錠剤の厚さ）、錠剤重量、及び真密度（かさ密度とは対照的に）を用いて計算された正規化プロセスパラメータである。標準的な錠剤圧縮操作の間、所定の投与強度について、固体画分を定義する他の全ての因子は、錠剤の厚さを除いて、変化しないままである。したがって、錠剤の圧縮中に

50

所定の固体画分を標的とするために、標準的な錠剤圧縮操作における錠剤の厚さの制御を用いることができ、今度はそれを所定のピルフェニドン放出特性を標的とするために用いることができる。

【0037】

種々の実施形態において、製剤は即時放出製剤である。そのような実施形態では、約15分で原薬の少なくとも80%を放出することが望ましい場合がある。そのような放出パラメータを達成するために、圧縮された単位用量、例えば錠剤は、少なくとも80%の固体画分を有することができる。いくつかの実施形態では、固体画分は80%より大きい。例えば、単位用量は、約80%~約95%、約85%~約90%、約90%~約95%、約80%~90%、約81%~95%、及び約82%~約94%の固体画分を有することができる。他の適切な固体画分は、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%及び95%を含む。

10

【0038】

一般に、本開示の実施形態による錠剤は、約2mm~約10mm、約2mm~約8mm、約3mm~約8mm、及び約5mm~約10mmの厚さを有することができる。崩壊時間と固体画分との関係は、試験された実施形態における投与量に応じて概して変化しないが、図6に示すように、錠剤の厚さをパラメータとして用いた場合にある程度の変動が見られた。15分で少なくとも約80%の薬物放出は、約5mm~約10mmの錠剤の厚さを有する801mgのピルフェニドンを有する圧縮剤形、約3mm~約8mmの錠剤の厚さを有する534mgのピルフェニドンを有する圧縮剤形、及び約2mm~約8mmの錠剤の厚さを有する267mgのピルフェニドンを有する圧縮剤形において達成され得ることが分かっている。

20

【0039】

図1を参照すると、一実施形態では、本開示の一実施形態による造粒物を形成するプロセスは、流動床造粒を用いてピルフェニドンを1つ以上の賦形剤と混合することを含むことができる。種々の実施形態において、ピルフェニドンは、流動床造粒を用いて流動促進剤と混合されて顆粒を形成する。1つ以上の賦形剤を顆粒に（顆粒外に）添加することができる。有利には、流動床造粒プロセスの使用は、製剤の加工性及びピルフェニドン粒子径変動の許容性を改善できるだけでなく、造粒物中の含水量の改善された耐性も提供できることが分かっている。例えば、高せん断湿式造粒法を用いる場合、顆粒の圧縮率は含水量に依存し、適切な物理的特性を有する錠剤コアに加工する（適切な硬度値までの錠剤圧縮）ためには、乾燥減量によって測定した場合に1.5%~2.0%の含水量が必要であることが観察された。しかしながら、流動床造粒による加工を用いる本開示による方法は含水量に対してあまり敏感ではなく、3%未満、例えば0%~2.9%の含水量を許容し、それによって、適切な物理的特性を有する錠剤を得ることを可能にする一方で、様々な（乾燥過多及び乾燥不十分の両方）顆粒に対応する。

30

【0040】

従来の高せん断湿式造粒技術を用いて加工された製剤は、ピルフェニドンの異なる供給源からのピルフェニドン粒度分布における変化に敏感であることも判明し、硬度値が低く、しばしば錠剤中に微小亀裂が形成される錠剤を生じた。比較すると、本開示による製剤及び方法は、以下に詳細に論じるように、ピルフェニドンの粒子径の変化及び含水量に対して著しく敏感ではなかった。例えば、流動床造粒を用いることができる。流動床造粒は、例えば、粉末の予熱、造粒、及び乾燥のうちの1つ以上を行うために、同じ容器内で行われる多段階湿式造粒プロセスを可能にすることができる。

40

【0041】

例示的な実施形態において、本開示による製剤の製造方法は、ピルフェニドン及び顆粒内賦形剤を混合して顆粒を形成することを含むことができる。種々の実施形態において、ピルフェニドンを流動促進剤及び結合剤または結合剤溶液または懸濁液と混合して顆粒を形成することができる。顆粒はさらに、ピルフェニドン及び流動促進剤と混合された充填

50

剤を含むことができる。種々の実施形態において、結合剤は、溶液または懸濁液として添加することができる。例えば、結合剤をピルフェニドン及び顆粒内賦形剤に噴霧することができる。結合剤は、例えば、水溶液、水性懸濁液、アルコール溶液、アルコール懸濁液として、または水溶液もしくは懸濁液であり得る水-アルコール混合物中に提供することができる。いくつかの実施形態において、ピルフェニドン及び顆粒内賦形剤は、結合剤を添加する前に予備混合することができる。

#### 【0042】

顆粒は、標的とする含水量まで乾燥させることができる。例えば、乾燥を用いて、例えば結合剤溶液または懸濁液から導入された可能性のある過剰な水分を除去することができる。混合及び乾燥は、例えば、流動床造粒機を使用して完了することができる。次いで、いくつかの実施形態において顆粒をスクリーニングすることができる。例えば、2 mmのスクリーンを用いて、顆粒の塊破碎を助けることができる。乾燥させた、また場合によりスクリーニングした顆粒を、次いで顆粒外成分と混合することができる。一実施形態では、これは、顆粒を崩壊剤及び/またはさらなる量の流動促進剤及び/または滑沢剤と混合することを含むことができる。一実施形態では、顆粒を崩壊剤及びさらなる量の流動促進剤と混合し、次いで得られた混合物を滑沢剤と混合する。別の実施形態では、顆粒外成分を予備混合し、単一工程で顆粒に加える。

10

#### 【0043】

この方法は、場合により、結合剤の溶液または懸濁液の添加前及び/または添加中に、ピルフェニドン及び賦形剤(顆粒内)を加熱することを含み得る。予熱は、結合剤の噴霧の開始時に、混合物が流動化された混合状態にあることを確実にするのに助けることができる。

20

#### 【0044】

複数の顆粒外成分が顆粒に添加される場合、添加は同時にまたは連続的に行うことができる。例えば、一実施形態において、崩壊剤、滑沢剤、及び追加の流動促進剤は、単一ステップで顆粒外に添加される。別の実施形態では、崩壊剤及び流動促進剤が第1のステップで顆粒外に添加されてブレンドされ、次いで、第2のステップでさらにブレンドしながら滑沢剤が添加される。任意の適切な数の添加ステップが用いられ得る。

#### 【0045】

場合により、製剤の原薬及び賦形剤のいずれかまたは全てを、造粒に先立って、例えば造粒機のボウルに成分を充填する前に、予備混合及び/またはスクリーニングすることができる。(例えば)顆粒内成分をミキサーもしくは造粒機に装填する前、または顆粒外賦形剤を顆粒に添加する前の所与の段階で賦形剤を予備混合することは、成分の良好な分布を確実にするのに助けることができる。添加前に賦形剤及び/または予備混合物をスクリーニングすることにより、造粒機に装填する前に製剤成分の塊破碎をさらに助けることができる。

30

#### 【0046】

種々の実施形態において、顆粒製剤は、圧縮剤形、例えば錠剤に圧縮することができる。例えば、製剤は、約50 MPa ~ 約500 MPa、約100 MPa ~ 約400 MPa、約200 MPa ~ 約300 MPa、約100 MPa ~ 約170 MPa、及び約75 MPa ~ 約200 MPaの圧縮圧力を用いて圧縮することができる。他の適切な圧縮圧力は、約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、及び500 MPaを含む。

40

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、完全な主圧縮力の適用前の時間、圧縮プロセス(例えば、錠剤製造)の間、予圧縮力を適用することができる。例えば、主圧縮力の20 ~ 30%の予

50

圧縮力を加えることができる。

【0048】

圧縮力は、溶出の初期段階、一般的には最初の15分以内の溶出プロファイルに影響を与える可能性がある。図21及び22は、圧縮力を変化させることによって生じる可能性がある2つの投与強度（それぞれ、534mg錠剤及び267mg錠剤）の初期段階の溶出プロファイルの変化を示す。

【0049】

種々の実施形態において、圧縮剤形は、フィルムコーティングでさらにコーティングされる。例えば、錠剤はフィルムコーティングでコーティングすることができる。いくつかの実施形態において、コーティングは、即時放出コーティングである。例示的なコーティングは、例えば、Opadry II Yellow、Opadry II Pink、Opadry II Purpleを含む。コーティングは、例えば、色によって異なる投与量を識別するように剤形を着色するために使用することができる。コーティングはまた、いくつかの実施形態において、剤形の光安定性を維持するのを助けることができる遮光剤を含むことができる。圧縮剤形をコーティングする任意のコーティング及び方法を使用することができる。コーティングは、二酸化チタン、酸化鉄、タルク、ポリエチレングリコール、及びポリビニルアルコールのうちの一つ以上を含むことができる。コーティングは、任意の適切なコーティング技術を用いて溶液として適用することができる。コーティングは、例えば投与強度を区別するために着色することができる。種々の実施形態において、着色は、着色酸化鉄、例えば、酸化鉄黒、酸化鉄赤、酸化鉄黄、及びそれらの組み合わせによって提供することができる。種々の実施形態では、コーティングは、製剤、例えば錠剤コアに1%～5%の重量を加える。任意の適切なコーティング量、コート重量、及び追加される重量パーセントを使用することができる。

10

20

【0050】

有利には、本開示の実施形態による製剤は、微小亀裂が形成されない、引張強度を含む適切な錠剤の物理的特性を有する圧縮剤形に圧縮することができる。本開示による方法及び製剤は、原薬の粒子径の違いを許容することができる。図3及び図4は、2つの異なる供給者によって提供される原薬ピルフェニドンの粒度分布の違いを示す。実施例で詳細に示されるように、製剤の打錠性及び緻密性は、粒子径の違いによって影響され得る。例えば、流動床造粒を用いて、本明細書に開示される製剤及びそのような製剤を作製する方法は、原薬の粒子径の変動性にもかかわらず、適切な物理的特性を有する圧縮剤形の形成を可能にし得る。これは、供給者及び粒子径のいかなる変動性にもかかわらず、原薬に対応できる商業規模のプロセス及び製剤を可能にし得る。さらに、粒子径の変動が引張強度の差を生じ得ることが観察されたが、そのような差は剤形の溶出挙動には影響を与えず、代わりに固体画分によって制御されることが分かった。

30

【0051】

本開示の実施形態による製剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせを含むことができる。本開示の実施形態による製剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせからなることができる。本開示の実施形態による製剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせから本質的になることができる。例えば、本開示の一実施形態による製剤は、ピルフェニドン、顆粒内流動促進剤、結合剤、及び場合により、充填剤、崩壊剤、さらなる流動促進剤、及び滑沢剤のうちの一つ以上からなることができる。

40

【0052】

前述の顆粒剤の実施形態のいずれも経口剤形で提供することができる。例えば、本明細書に開示される顆粒剤のいずれも、圧縮剤形、例えば錠剤として提供することができる。錠剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせを含むことができる。錠剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせからなることができる。錠剤は、本明細書に開示される賦形剤の任意の組み合わせから本質的になることができる。例えば、本開示の実施形態に従う錠剤は、ピルフェニドン、顆粒内流動促進剤、結合剤、及び場合により、充填剤、崩壊剤、さらなる流動促進剤、及び滑沢剤のうちの一つ以上からなるこ

50

とができる。

【0053】

治療上の適応症

本開示の一実施形態は、線維化状態及び他のサイトカイン媒介性障害を治療するための方法を提供する。これらの方法は、本開示の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「ピルフェニドン療法を必要とする」患者は、ピルフェニドンの投与から利益を得る患者である。患者は、ピルフェニドン療法が症状の改善に有用であり得る任意の疾患または状態に罹患し得る。ピルフェニドンは既知の抗線維化剤であるため、そのような障害は、肺、腎臓、肝臓、心臓、または他の器官の線維性障害等の線維性障害を含む。ピルフェニドンを用いた療法から利益を得る他の障害は、炎症性障害または自己免疫障害を含む。ピルフェニドンを用いた治療から利益を得るさらに他の障害は、線維症をもたらす疾患、または随伴する線維症が、梗塞（組織死）、感染症、癌、硬変等の疾患の症状または合併症の原因の一部となる疾患を含む。例えば、そのような疾患または障害は、肺線維症、突発性肺線維症、閉塞性細気管支炎、慢性肺移植拒絶反応、強皮症、原発性巣状分節性系球体硬化症（FSGC）または膜性増殖性系球体腎炎（MPGN）、特発性間質性肺炎、全身性硬化症における間質性肺疾患、肺の線維症状態、自己免疫肺疾患、良性前立腺肥大、冠状動脈または心筋梗塞、心房細動、脳梗塞、心筋線維症、筋骨格線維症、術後癒着、肝硬変、腎臓の線維性疾患、線維性血管疾患、強皮症、ヘルマンスキー・パドラック症候群、神経線維腫症、アルツハイマー病、糖尿病性網膜症、及び/または皮膚病変、HIVに関連するリンパ節線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性肺線維症、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、痛風、他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、筋筋膜性疼痛症候群（MPS）、細菌性赤痢、喘息、成人呼吸窮迫症候群、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、湿疹、潰瘍性大腸炎、系球体腎炎、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、オーモンド病、自己免疫性胃炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、膵臓線維症、肝線維症を含む慢性活動性肝炎、急性及び慢性の腎疾患、腎線維症、糖尿病性腎症、過敏性腸症候群、発熱、再狭窄、脳マラリア、脳卒中及び虚血性損傷、神経外傷、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、急性及び慢性の疼痛、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎を含むアレルギー、心肥大、慢性心不全、急性冠症候群、悪液質、マラリア、ハンセン病、リーシュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋変性、滑液包炎、腱炎、腱鞘炎、ヘルニア性、破裂性、または脱出性の椎間板症候群、大理石骨病、血栓症、珪肺症、肺性サルコシス、骨粗鬆症または多発性骨髄腫関連骨障害等の骨吸収疾患、転移性乳癌、結腸直腸癌、悪性黒色腫、胃癌、及び非小細胞肺癌を含むがこれらに限定されない癌、移植片対宿主反応、及び自己免疫疾患、例えば多発性硬化症、狼瘡及び線維筋痛症、AIDS及び他のウイルス性疾患、例えば、帯状疱疹、単純ヘルペスウイルス1型または2型、インフルエンザウイルス、重症急性呼吸器症候群（SARS）及びサイトメガロウイルス、ならびに糖尿病を含む。さらに、実施形態の方法は、増殖性疾患（良性及び悪性の過形成の両方を含む）、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、カボジ肉腫、転移性黒色腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌を含む乳癌、結腸直腸癌、悪性黒色腫、胃癌、または非小細胞肺癌NSCLC）、骨転移等、神経筋痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛及び関節炎痛を含む疼痛障害、固形腫瘍血管新生、眼血管新生、及び乳児血管腫を含む血管新生障害、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2に関連する状態（浮腫、発熱、痛覚消失、及び疼痛を含む）を含むシクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼシグナル伝達経路に関連する状態、器官低酸素症、トロンピン誘発血小板凝集、原虫病を治療するために使用することができる。例えば、IPF及び強皮症（または全身性硬化症）に関連する間質性肺疾患（SSc-ILD）は、重複する病理学的経路、最も顕著には線維芽細胞の活性化及び増殖、線維形成性サイトカイン及び増殖因子の発現、ならびに進行性間質線維症を共有する（Tzouveleakis et al. 2005; Castro and Jimenez 2010; Collard et al. 2010; Hummers

10  
20  
30  
40  
50

2010; van den Blink et al. 2010; Richards et al. 2012; Vij and Noth 2012)。IPF及びSSc-ILDはまた、CCL18、SP-A、SP-D、KL 6、ICAM-1、VCAM1、CCL2、YKL-40、及びvWFを含む共通のバイオマーカーを有する

【0054】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかにおいて、患者は、肺移植/慢性拒絶反応、閉塞性細気管支炎、強皮症、原発性巣状分節性系球体硬化症(FSGC)、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)、腸壁気腫症、スザック症候群、長期カテーテル留置中の微小血管障害、過誤腫性疾患、脊髄損傷後の血管脊髄閉鎖機能障害、角膜穿孔、傍腫瘍性疾患、横紋筋融解症、肺毛細血管炎、慢性高ホモシステイン血症、前頭葉皮質下症候群、ウェゲナー肉芽腫症、急性腸微小血管機能不全、アテローム性動脈硬化疾患、角膜炎、上強膜炎/強膜炎、嚢胞性線維症、多発性嚢胞腎、鎌状赤血球症、認知症、糖尿病性潰瘍、微小血管障害または細小血管症、甲状腺機能低下症、血栓性血小板減少性紫斑病、虚血再灌流障害、及び溶血性尿毒症症候群からなる群から選択される疾患に罹患し得る。

10

【0055】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかにおいて、患者は、以下のうちの1つ以上から選択される疾患または障害に罹患し得る：中枢神経系(CNS)の「自己免疫」障害、アルツハイマー病ではない認知症、ピルフェニドン療法を必要とする患者、場合によっては患者が特発性肺線維症に罹患していないことを条件として、ピルフェニドン投与から利益を受ける者、欠神発作、後天性免疫不全症候群(AIDS)脳炎、急性成人呼吸窮迫症候群、急性冠症候群、急性腸微小血管機能不全、急性骨髄性白血病、急性または慢性の疼痛、急性または慢性の腎疾患、急性滑膜炎、急性組織損傷、アデノウイルス感染、成人呼吸窮迫症候群、進行した良性前立腺肥大(BPH、男性前立腺の非癌性の線維性拡大)、AIDS、気道基底膜コラーゲン沈着、気道過敏症、気道炎症、気道リモデリング、無動発作、アレルゲン誘導慢性気道炎症、アレルギー性及び外傷性障害、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー、同種移植血管症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、急性虚血事象、アテローム性動脈硬化疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、痛覚消失、血管新生障害、健康な正常細胞及び組織に重大なまたは致命的な損傷を与えることなく、新生物組織の異常細胞の増殖を抑止し、その後死滅させること、動脈硬化、関節炎状態、微生物感染によって引き起こされる関節炎、寄生虫によって引き起こされる関節炎、医薬品または薬物(合成小分子、及び精製された天然または合成のペプチドもしくはタンパク質を含む)によって誘導される関節炎、関節炎痛、腹水症、喘息、アテローム性動脈硬化症、脳血管系のアテローム性動脈硬化症、心臓血管系のアテローム性動脈硬化症、末梢血管系のアテローム性動脈硬化症、腎臓血管系のアテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、弛緩性発作、心房細動、自己免疫疾患、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫肺疾患、自己免疫性好中球減少症、細菌感染、細菌性髄膜炎、良性及び悪性の過形成、良性及び悪性の腫瘍、リンパ腫、良性または悪性の過形成、良性前立腺肥大、プレオマイシン誘導性肺線維症、脊髄損傷後の血管脊髄閉鎖機能障害、骨転移、骨吸収疾患、脳震盪または脳挫傷、脳浮腫、乳癌、気管支喘息、閉塞性細気管支炎、滑液包炎、悪液質、癌、癌疼痛、心臓線維症、心肥大、心血管損傷、バルーン血管形成術後の頸動脈初期過形成、脳梗塞、脳マラリア、シャーガス病、慢性活動性肝炎、慢性気管支炎、膜性系球体腎炎、慢性心不全、慢性高ホモシステイン血症、慢性肺移植拒絶反応、慢性骨髄性白血病、慢性閉塞性肺疾患、慢性甲状腺炎、古典的なアレルギー反応、CNS卒中及び梗塞、結腸直腸癌、サイトカイン活性に関連する状態、p38活性に関連する状態、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2に関連する状態、シクロオキシゲナーゼまたはリポキシゲナーゼシグナル伝達経路に関連する状態、うっ血性心不全、角膜穿孔、冠状動脈または心筋梗塞、冠動脈再狭窄、クローン病、嚢胞性線維症、サイトメガロウイルス、認知症、歯痛、皮膚水疱、皮膚熱傷、皮膚損傷、皮膚線維症、皮膚瘢痕、糖尿病、糖尿病(I型)、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性潰瘍、湿疹、浮腫、内毒素血症ショック症候群、内毒素ショック、好酸球性肉芽腫、てんかん状態、上強膜炎/

20

30

40

50

強膜炎、過剰な細胞増殖、急性心筋梗塞を除く、肺移植を除く、創傷治癒を除く、血管からの血管外漏出または隣接組織への出血を伴う血管破裂、血管の閉塞閉塞（凝血または狭窄）、発熱、線維筋痛症、線維症、癌による組織損傷を伴う線維症、硬変による組織損傷を伴う線維症、梗塞による組織損傷を伴う線維症、感染による組織傷害を伴う線維症、関節の損傷組織を含む損傷組織に関連する線維症、腎臓の損傷組織を含む傷害組織に関連する線維症、肝臓の損傷組織を含む傷害組織に関連する線維症、肺の損傷組織を含む傷害組織に関連する線維症、前立腺腺の損傷組織を含む損傷組織に関連する線維症、皮膚の損傷組織を含む損傷組織に関連する線維症、喘息に続発する線維症、移植片対宿主反応に続発する線維症、肺癌に続発する線維症、ウイルス性疾患に続発する線維症、線維化状態及びサイトカインによって媒介される他の障害、線維性障害、心臓の線維性障害、腎臓の線維性障害、肝臓の線維性障害、肺の線維性障害、線維性血管疾患、組織損傷後の新しい線維性病変の形成、前頭葉皮質下症候群、真菌感染症、胃癌、全身または皮膚の外傷性疾患または挫傷、糸球体腎炎、杯細胞過形成、痛風、移植片拒絶反応、移植片宿主病、骨髄移植後の移植片宿主病、移植片対宿主反応、グラム陰性敗血症、大発作、グレース病、溶血性尿毒症症候群、過誤腫性疾患、頭痛、心不全、出血性ショック、ヘルマンスキー・パドラック症候群、ヘルマンスキー・パドラック症候群（HPS）関連肺線維症、ヘルニア性、破裂性、または脱出性の椎間板症候群、単純ヘルペスウイルス1型または2型、単純ヘルペス感染症、ヘルペスウイルス感染症、帯状疱疹、HIVウイルス感染、ハンチントン病、粘液腺の過形成、肥厚性（熱傷後損傷）癍痕、肥厚性癍痕（ケロイド）、甲状腺機能低下症、特発性間質性肺炎、特発性または通常の間質性肺炎、特発性肺線維症、免疫学的現象、乳児血管腫、乳児痙攣、炎症性腸疾患、炎症状態、炎症性肺線維症、インフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス感染、術後の外科的癒着を阻害、肺及び真皮線維芽細胞培養におけるコラーゲン産生量のTGF- $\beta$ 1誘導性の上昇を阻害、TNF- $\alpha$ の合成及び放出に対する阻害効果、虫刺され、インスリン抵抗性、2型糖尿病におけるインスリン抵抗性、全身性硬化症における間質性肺疾患、過敏性腸症候群、虚血再灌流障害、虚血性損傷、カポジ肉腫、角膜炎、平滑筋腫、リーシュマニア症、ハンセン病、白血病、肝硬変、肝臓損傷、肝臓炎症性疾患、限局性浮腫、肺サルコイドーシス、肺移植ノ慢性拒絶、狼瘡、ライム病、HIVに関連するリンパ節線維症、リンパ腫、マラリア、悪性、膜性増殖性糸球体腎炎、転移性乳癌、転移性黒色腫、微小血管障害または細小血管症、糖尿病と無関係の細小血管症または細小血管症、長期カテーテル留置中の微小血管障害、微小血管完全性、粘液過分泌、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫関連骨障害、多発性硬化症、筋肉変性、筋骨格線維症、重症筋無力症、心筋線維症、ミオクロームス性発作、筋筋膜性疼痛症候群、筋線維芽細胞肥大、腫瘍性疾患、神経外傷、神経線維腫症、神経損傷、神経筋痛、非小細胞肺癌、NELL、眼血管新生、器官低酸素症、オーモンド病、変形性関節症、大理石骨病、骨粗鬆症、；他の関節炎状態、他の線維性障害、他のウイルス性疾患、疼痛、疼痛性障害、脾臓損傷、脾臓線維症、傍腫瘍性疾患、パーキンソン症候群、パーキンソン病、小発作、腸壁気腫症、多発性嚢胞腎、腎透析後症候群、術後癒着、子癩前症、圧力挫傷、組織損傷後の新しい線維性病変の形成を防止、一次性及び二次性多発性硬化症、原発性巣状分節性糸球体硬化症、増殖性疾患、原虫病、乾癬、石綿肺、肺毛細血管炎、コラーゲン血管疾患によって引き起こされる肺線維症、過敏性肺炎によって引き起こされる肺線維症、吸入暴露によって引き起こされる肺線維症、サルコイドーシスによって引き起こされる肺線維症、肺気腫性発熱症、放射線及び薬物誘導性肺線維症、放射線被曝、放射線障害、ライター症候群、再発寛解型多発性硬化症、癍痕組織または線維症のリモデリングまたは除去、既存の線維性病変の除去、腎系球体硬化症、脳または心筋の再灌流傷害、再狭窄、横紋筋融解症、関節リウマチ、関節リウマチ関連間質性肺疾患、リウマチ性脊椎炎、強皮症、肺線維症を伴う強皮症、スクレイピー、選択的自己免疫障害、癍痕の拡大を選択的に抑止、敗血症、敗血症性ショック、重症急性呼吸器症候群、重度の肺線維症、細菌性赤痢、鎌状赤血球症、珪肺症、アトピー性皮膚炎蕁麻疹を含む皮膚障害、皮膚病変、線維性病変の進行性の拡大を遅延または阻害する、固形腫瘍の血管新生、脊髄多発性硬化症、脳卒中、上皮下線維症、日焼け、手術、ケロイド切除直後の手術部位、スザック症候群、

10

20

30

40

50

全身性エリテマトーデス、腱炎、腱鞘炎、熱傷、トロンビン誘発血小板凝集、血小板減少症、血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病、組織線維症、細菌または真菌感染によって引き起こされる組織損傷、外傷によって引き起こされる組織損傷、毒性ショック、毒性ショック症候群、外傷性関節炎、呼吸器または真皮における炎症を治療すること、潰瘍性大腸炎、血管再狭窄、春季結膜炎、発疱反応（水疱）、ウイルス感染、CNSのウイルスまたは細菌感染、ならびにウェゲナー肉芽腫症。

【0056】

実施形態によれば、患者は、腎臓血管系、心臓血管系、脳血管系及び/または末梢血管系のアテローム性動脈硬化症を含むが、これに限定されないアテローム性動脈硬化疾患に罹患し得る。別の例として、実施形態のいずれかによれば、患者は、血栓症、急性虚血事象、外科手術、または急性組織損傷に罹患し得る。

10

【0057】

投与は、1回の摂取当たり1つ以上の単位用量で、1日2回または3回であり得る。特定の実施形態によれば、1日総摂取量は、少なくとも1200mgのビルフェニドンである。1日総摂取量は、とりわけ、患者の人口統計的特徴、生理学的及び遺伝的状态、ならびに疾患の予後を含む患者プロファイルに応じて変化し得る。例えば、子供または高齢者には、通常の成人に与えられるよりも少ない1日の量が与えられ得る。

【0058】

ビルフェニドンの抗線維化活性は、*in vivo*動物線維症モデル、ならびにヒトまたは動物の肺線維芽細胞、真皮線維芽細胞、及び線維芽細胞様細胞を用いた*in vitro*細胞培養試験において実証される。これらのデータは、ビルフェニドンが、術後癒着、心筋線維症、腎線維症、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、及び他の線維性障害を予防及び治療するための有効な薬剤であり得ることを示唆している。ヒト間葉様細胞（肺線維芽細胞、皮膚線維芽細胞、前立腺間質細胞、及び腎メサンギウム細胞等を含む）を用いた*in vitro*細胞培養は、サイトカイン増殖因子（TGF- $\beta$ 1、bFGF、PDGF、及びEGF）によって誘導される過剰な細胞増殖のビルフェニドンによる薬理的阻害を示している。細胞培養培地では、段階的濃度のビルフェニドンは、細胞に任意の薬理的に毒性の影響を及ぼすレベルよりも10~20倍低いレベルで有効であった。

20

【0059】

損傷部位において、他の点では正常な常在細胞（例えば、線維芽細胞、周皮細胞、メサンギウム細胞、星状細胞、ミクログリア、及び乏突起膠細胞）は、隣接する組織空間に高濃度の増殖因子を製造して放出する。病理学的に高レベルの増殖因子のこれら常在性の源は、持続的に過剰なレベルの増殖因子の直接的な原因である。それらはコラーゲンまたはアミロイドマトリックスの過度かつ有害な形成を引き起こすだけでなく、隣接細胞への損傷、関連する臓器機能不全、及びしばしば内臓奇形を引き起こす。

30

【0060】

TGF- $\beta$ 1は、その効果がフェムトモル濃度で観察され得る強力な増殖関連ペプチドである。これは遍在していると考えられ、*in vitro*での細胞増殖の二機能性制御因子である。これは、組織濃度及び細胞コンフルエンスの状態に依存して、マイトジェンまたは成長阻害剤のいずれかとして作用する（LJ Striker et al., Lab. Invest. 64: 446-456, 1991）。皮膚切開において、マクロファージ及び線維芽細胞を引きつけた後、TGF- $\beta$ 1は、コラーゲン及びフィブロネクチンの遺伝子の転写を増加させ、プロテアーゼの分泌を減少させ、プロテアーゼ阻害剤の分泌を増加させ、マトリックスタンパク質の細胞レセプターの転写を増加させることによって、細胞外マトリックスの形成を増強する。

40

【0061】

ビルフェニドンの抗線維化活性は、線維性病変を有する実験動物において*in vivo*で、ヒト肺線維芽細胞（WI38）細胞培養を用いて*in vitro*で実証されており、また、重度の肺線維症、良性前立腺肥大、またはケロイドを有する患者におけるオープンパイロット試験によって観察されている。ビルフェニドンは癒痕の拡大を選択的に抑

50

止し、癍痕組織または線維症をリモデリングまたは除去し得る。線維性病変によって引き起こされる機能不全は、ピルフェニドン治療後の線維性病変の減少または除去によって改善され得る。どうやら、臓器及び組織の機能は、たとえ線維症が数年間存在した後であっても回復できるようである。組織に対する外傷、感染、またはアレルギーの等の傷害の直後に投与されると、ピルフェニドンは過剰な癍痕組織または線維性病変の形成を防止することができ、したがって組織の正常な機能及び外観を保持するのを助ける。

【0062】

ピルフェニドンは、局所線維芽細胞の貪食作用によって過剰なコラーゲン線維組織の除去を引き起こし得る。これは、ピルフェニドンで処置した肺線維症を有するイヌ、マウス、ラット、及びハムスターからの肺組織の組織学的切片の光学顕微鏡下での検査により、またピルフェニドンで処置した実験的に誘導した石綿症を有するハムスターから採取した肺組織の組織学的切片の電子顕微鏡写真によっても観察された炎症誘導性好中球、PMN細胞、単球、リンパ球の浸潤は認められなかった。

10

【0063】

PDGFまたはbFGFへの*in vitro*曝露時のWI38線維芽細胞の増強された増殖は、細胞増殖培地に添加されたピルフェニドンによってブロックされ得る。ピルフェニドンはまた、肺及び真皮線維芽細胞培養におけるコラーゲン産生量のTGF-1誘導性の上昇を阻害し得る。

【0064】

ピルフェニドンを用いた治療後のヒト臨床所見は、実験動物で観察された抗線維化効果と一致していた。石綿肺、ブレオマイシン誘導性肺線維症、特発性肺線維症、肺線維症を伴う強皮症、及び肺線維症を特徴とするヘルマンスキー・パドラック症候群に罹患した患者に対して、経口ピルフェニドンを用いたオープンパイロット臨床試験が行われている。

20

【0065】

ピルフェニドンに関する最初の数ヶ月間の有益な反応の臨床基準は、咳の発生率の減少、補給酸素要件の減少、運動耐容能の向上、運動中の呼吸困難の減少、肺気腫の改善、正常な日常作業の再開、体重増加、及び生存を含んでいた。最初の数ヶ月間、胸部X線、肺活量測定、またはCO拡散(DLCO)によって計測された肺機能は、たとえあったとしてもほとんど変化を示さなかった。しかしながら、ピルフェニドンを4~6ヶ月使用した後、肺機能のさらなる低下の阻害または阻止が、一酸化炭素肺拡散能(DLCO)における肺機能検査である肺活量(VC)によって証明された。これらの全体的な観察は、ブレオマイシン誘導性肺炎(早期線維症)からの患者の自発的な回復の間にVan Barmveld et al. (Amer. Rev. Respr. Dis., vol. 135, 48-51, 1987)によって記載されたものに勝るとも劣らない。

30

【0066】

Martinet et al. (NE Jour. Med., vol. 317, 202-209, 1987)は、特発性肺線維症の患者における肺胞マクロファージによるPDGFの過度の放出を記載している。増殖因子(bFGF、PDGF、及びTGF-1)によって引き起こされる有糸分裂誘発及びコラーゲン形成の増強のピルフェニドンによる阻害の*in vitro*実証は、ピルフェニドンの有益な*in vivo*抗線維化作用を部分的に説明し得る。

40

【0067】

臨床的に進行した良性前立腺肥大(BPH、男性前立腺の非癌性の線維性拡大)を有する高齢男性におけるピルフェニドンのオープンパイロット試験において、患者は客観的基準に基づいて機能的改善を経験した。経口ピルフェニドンを服用した後、頻繁な尿意切迫が改善され、夜間頻尿は減多に再発しなかった。別のオープンパイロット試験において、ケロイド切除直後の手術部位へのピルフェニドン軟膏の局所的塗布が、患者における2年間の経過観察で観察されたケロイドの再発を防止している。これらの患者の各々は、そのような手術の後、早期にケロイド再増殖を繰り返すという前病歴を有していた。ピルフェニドンは、ケロイドを減少または除去し、皮膚癍痕を減少または除去し、肥厚性(熱傷後

50

損傷) 癍痕の拘縮を除去または軽減するように、皮膚線維性病変のリモデリングを誘導し得る。同様の条件において、ピルフェニドンはまた、術後の外科的癒着を阻害するように作用する。

【0068】

したがって、制御プロトコル設計及びオープンラベル試験の両方下での臨床研究により、ピルフェニドンが抗線維化作用及び細胞保護作用を発揮することが実証されている。経口投与後に観察された副作用は比較的軽度であった(眠気、胃悪心、または光感受性発疹)。重篤な有害反応は報告されていない。

【0069】

ピルフェニドンのTNF-阻害剤(細胞保護)活性に基づいて、本開示の製剤は、以下の疾患に罹患している患者を治療するために本開示の特定の実施形態に従って投与することができる：

10

【0070】

1) 中枢神経系症候群：再発寛解型多発性硬化症、一次性及び二次性多発性硬化症、脊髄多発性硬化症、脳マラリア、CNSのウイルスまたは細菌感染、細菌性髄膜炎、中枢神経系(CNS)の「自己免疫」障害、CNS卒中及び梗塞、脳浮腫、パーキンソン症候群、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ならびに脳震盪または脳挫傷

【0071】

2) 筋骨格症候群：関節リウマチ、外傷性関節炎、微生物感染または寄生虫によって引き起こされる関節炎、腱炎、及び医薬品または薬物(合成小分子、及び精製された天然または合成のペプチドもしくはタンパク質を含む)によって誘導される関節炎

20

【0072】

3) 肺症候群：急性成人呼吸窮迫症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び肺サルコイドーシス

【0073】

4) 全身免疫性、炎症性、または毒性症候群：内毒素血症ショック症候群、敗血症性ショック、移植片宿主病、同種移植血管症、出血性ショック、脳または心筋の再灌流障害、熱傷、放射線傷害、全身性または皮膚の外傷または挫傷障害、好酸球性肉芽腫、糖尿病(II型)、または全身性エリテマトーデス

【0074】

5) 胃腸症候群：クローン病、潰瘍性大腸炎、及び肝臓炎症性疾患

30

【0075】

6) うっ血性心不全。さらに、ピルフェニドンの抗線維化活性に基づいて、本開示の製剤は、以下の傷害に罹患する患者を治療するために、他の実施形態に従って投与されてもよい：肺線維症、放射線及び薬物誘導性肺線維症、肝線維症、心臓線維症、ケロイド、術後癒着、ヒトにおける良性前立腺肥大、動脈硬化、皮膚線維症、及び冠動脈再狭窄。

【実施例】

【0076】

実施例1及び2：製剤

以下の成分を有する、良好な製造可能性を有する錠剤製剤を生成した：

40

## 【表 1】

表 1：顆粒製剤

成分	機能	実施例 1	実施例 2
		量 (%w/w)	量 (%w/w)
顆粒内成分			
ピルフェニドン	活性	84.23%	85.3%
微結晶性セルロース PH101	充填剤	6.21%	6.2%
シリカ	流動促進剤	2.05%	2.08%
ポリビニルピロリドン K30	結合剤	4.64%	3.83%
顆粒外成分			
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	1.89%	1.92%
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50%	0.19%
シリカ	流動促進剤	0.47%	0.48%
合計（錠剤コア）		100%	100%

10

## 【0077】

## 実施例 3：流動促進剤を含まない製剤との比較

顆粒内流動促進剤を含むピルフェニドン製剤（実施例 1 の製剤）と顆粒内流動促進剤を含まないピルフェニドン製剤（比較例）との比較を行った。比較製剤は以下の成分を有していた。

20

## 【表 2】

表 2：比較例

成分	機能	量 (%w/w)
顆粒内成分		
ピルフェニドン	活性	87.11%
微結晶性セルロース PH101	充填剤	6.33%
シリカ (Aerossil (登録商標) 200)	流動促進剤	0%
ポリビニルピロリドン K30	結合剤	3.92%
顆粒外成分		
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	1.96%
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.20%
シリカ (Aerossil (登録商標) 200)	流動促進剤	0.49%
合計（錠剤コア）		100%

30

## 【0078】

実施例 1 の製剤及び比較例の製剤（表 2）の両方を、流動床造粒を用いて処理した。図 2 A に示すように、比較例では、流動床造粒機の側壁に残留粉末が付着して残った。このような粉末の付着は、顆粒内製剤の粘着性を示唆するものであり、比較例の製剤の商業的規模での加工に対する障害であることが判明した。比較すると、図 2 B に示すように、実施例 1 の製剤では、流動床造粒機の側壁に有意な量の残留粉末は付着しておらず、商業規模で加工することができる顆粒製剤を生じた。

40

## 【0079】

## 実施例 4：流動性分析

流れ関数係数 (FFC) は、粉末流の尺度である。約 4 未満の値は、粉末加工には不十分であり、最適ではないと考えられる。4 ~ 10 の値は、粉末加工に許容される流動値であると考えられる。以下の表 3 に示すように、純粋なピルフェニドン（賦形剤なし）、及び約 1 重量%のシリカまたは約 2 重量%のシリカのいずれかと混合したピルフェニドンと微結晶性セルロースとの二成分粉末混合物について流動挙動を分析した。成分をターブラミキサーで混合し、ブレンドの異なる流動特性を測定した。

## 【表 3】

表3：シリカを含む及び含まない比較試験製剤

	純粋なAPI	約1重量%のシリカを含む二成分混合物	約2重量%のシリカを含む二成分混合物
ピルフェニドン	100%	92.31%	91.40%
微結晶性セルロースP H101		6.70%	6.64%
シリカ		0.99%	1.96%
合計	100%	100%	100%

## 【0080】

純粋なピルフェニドンは、2.3のFFC値を有し、不良な流動挙動を有することが試験により確認された。1%のシリカを添加すると、流動挙動がわずかに改善され、商業的加工に適した境界域の流動特性を有する混合物が得られた。1%シリカ混合物のFFCは3.9であった。2%のシリカを添加すると、流動挙動が顕著に改善され、FFCが5となり、良好な流れが示唆された。

10

## 【表 4】

表4：流れ関数係数

	純粋なAPI (ピルフェニドンのみ)	約1重量%のシリカを含む二成分混合物	約2重量%のシリカを含む二成分混合物
流れ関数係数 (平均)	2.3 (不良な流れ)	3.0 (境界域の流れ)	5.0 (良好な流れ)

20

## 【0081】

## 実施例5：打錠

約100～170MPaの圧縮力を適用し、主圧縮力の20～30%である予圧縮力を用いることによって、実施例1の製剤から錠剤を形成した。そのような圧縮力は、87%～93%の固体画分値及び1.6MPaより大きい引張強度値の錠剤コアを生成した。錠剤は、良好な摩耗特性(0.5%未満の摩耗)を示した。

## 【0082】

図7及び8は、801mg(三角形の記号)、267mg(菱形の記号)、及び534mg(四角形の記号)のピルフェニドン投与量を有する錠剤の打錠性及び緻密性プロフィールを示す。

30

## 【0083】

## 実施例6：分解制御

驚くべきことに、本開示の実施形態によるピルフェニドン錠剤の崩壊は、錠剤の投与強度とは無関係に固体画分のパーセンテージ(正規化された錠剤の厚さ)によって制御することができることが発見された。ピルフェニドンの粒子サイズが錠剤コア硬度に影響を及ぼすことが分かったが、錠剤コアの薬物放出特性に影響を及ぼすことが判明したのは、引張強度ではなく固体画分である。この関係は、50～150 $\mu$ mの $d_{90}$ から広範囲のピルフェニドン粒子径にわたって確認された。この関係を特定することにより、固体画分を制御する錠剤コアの厚さを、錠剤コア硬度の代わりに錠剤圧縮工程における標的パラメータとして使用することができた。

40

## 【0084】

固体画分は、錠剤コアの寸法(圧縮ツールのサイズ及び錠剤の厚さ)、錠剤重量、及び最終ブレンドの真密度を用いて計算された、正規化されたプロセスパラメータである。標準的な錠剤圧縮操作の間、錠剤の厚さを除いて、固体画分を定義する他の全ての因子は変化しないままである。したがって、錠剤の厚さの制御は、錠剤の圧縮中に所定の固体画分を標的とするために使用することができる。文献研究は、錠剤の固体画分は、結果として得られる錠剤コアの機械的強度(または硬度)及びその崩壊特性に強い影響を有し得ることを示している(Hancock et al., "The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release t

50

ablets, " Pharm. Technol. 2003; 27(4): 64 - 80)。しかし、驚くべきことに、本開示によるピルフェニドン製剤では、固体画分（正規化された錠剤の厚さ）と錠剤の崩壊特性との関係は錠剤の機械的強度とは無関係であることが見出された。

【0085】

固体画分の計算のために (Pitt et al., " Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses, " Powder Tech. 2015; 270 (Part B): 490 - 493)、純粋なピルフェニドンの真密度を用いて最終ブレンドの真密度を推定した。ピルフェニドンフィルムコート錠組成物中の薬物負荷は非常に高く、最終ブレンドの真密度は純粋なピルフェニドンの密度に近いと予想された。

10

【数1】

$$SF = \frac{Wt}{\rho_{true} \cdot v}$$

【0086】

図5は、固体画分のパーセンテージに対する崩壊時間の相関を示し、図6は、錠剤コアの厚さに対する崩壊時間の相関を示す。錠剤コアの厚さと薬物放出特性との間のこの関係を特定することは、容易に測定可能で制御可能なパラメータである錠剤の厚さによる薬物放出特性の制御を有利に提供する。

20

【0087】

実施例7：生物学的同等性

本開示による製剤を有するフィルムコート錠と、顆粒内流動促進剤を有しないピルフェニドン製剤である市販のカプセル製剤（ESBRIET（登録商標）カプセルとして販売される）との間の生物学的同等性を実証する生物学的等価性試験を実施した。

## 【表 5】

表5：生物学的同等性試験で使用した製剤

	ESBRIET (登録商標)	
	カプセル	錠剤
説明	267mgの白色の硬質カプセル、サイズ1	801mgのグレーがかった褐色のフィルムコート錠
薬物負荷	82.15%w/w	84.23%w/w <sup>a</sup>
	成分	成分
活性医薬成分	ピルフェニドン	ピルフェニドン
充填剤	微結晶性セルロース	微結晶性セルロース
流動促進剤 (顆粒内)	—	コロイド状二酸化ケイ素
結合剤	ポビドン	ポビドン
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	クロスカルメロースナトリウム
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム
流動促進剤 (顆粒外)	—	コロイド状二酸化ケイ素
フィルムコート	—	フィルムコーティング混合物、紫色

10

20

## 【0088】

フィルムコート錠は、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、及び $C_{max}$ に基づいて、絶食状態でカプセルと比較した場合、90%信頼区間(80.00%~125.00%)の生物学的同等基準を満たした。フィルムコート錠は、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-24}$ に関して摂食状態でカプセルと比較した場合に生物学的等価性基準を満たしたが、 $C_{max}$ については、90%信頼区間の上限が、限度である125.00%をわずかに超えていた。

30

## 【0089】

全体として、生物学的等価性の結果は、ピルフェニドンの経口暴露は、カプセル剤からフィルムコート錠への製剤の変更によって変化しないことが予想されることを示している。

## 【表 6】

表6：絶食状態における生物学的同等性結果のまとめ

対象の状態	変数	単位	錠剤/カプセル比	CI90%下	
				限	CI90%上限
絶食	$AUC_{0-\infty}$	h*ng/mL	99.61%	96.64	102.68
絶食	$AUC_{0-24}$	h*ng/mL	99.63%	96.66	102.69
絶食	$C_{max}$	ng/mL	101.26%	94.41	108.60

40

略語： $AUC_{0-\infty}$ =ゼロから無限大までの曲線下面積、 $AUC_{0-24}$ =ゼロから24時間までの曲線下面積、CI=信頼区間、 $C_{max}$ =最大濃度。

## 【表 7】

表 7：摂食状態における生物学的同等性結果のまとめ

対象の状態	変数	単位	錠剤／カプセル比	CI 90%下 限	CI 90%上 限
摂食	AUC <sub>0-∞</sub>	h * ng / mL	103.05%	99.54	106.69
摂食	AUC <sub>0-24</sub>	h * ng / mL	103.06%	99.55	106.69
摂食	C <sub>max</sub>	ng / mL	116.16%	108.26	125.60

略語：AUC<sub>0-∞</sub>=ゼロから無限大までの曲線下面積、AUC<sub>0-24</sub>=ゼロから24時間までの曲線下面積、CI=信頼区間、C<sub>max</sub>=最大濃度。

## 【0090】

2つのより低用量の錠剤（267mg及び534mg）の生物学的同等性は、生物学的等価性試験で試験した801mg錠剤との比較溶出の方法によって確認された。

## 【0091】

界面活性剤を含まない3つの異なる媒体、すなわち0.1N HCl、酢酸緩衝液pH4.5、リン酸緩衝液pH6.8において、及び提案された市販の溶出媒体（水）において、3つ全ての強度の比較溶出プロファイルが提供される。プロファイルは、50rpmで動作するパドル装置（装置II）を用いて記録した。12個の試料を、上述の溶出媒体900mL中、37で測定した。

## 【0092】

図9は、生物学的等価性試験で用いた硬質カプセル（267mg）の溶出プロファイルを示す。

## 【0093】

図10～13は、4つの異なる媒体で試験した異なる錠剤強度の比較溶出プロファイルを示す：それぞれ、HCl 0.1N、酢酸緩衝液pH4.5、リン酸緩衝液pH6.8、及び水。

## 【0094】

全ての試験媒体において試験した全ての強度（801mg、534mg、及び267mg）で、フィルムコート錠は15分で少なくとも85%の平均溶出率を有することが判明した。このことから、より低用量の錠剤も、カプセルと生物学的に同等であると結論付けられた。

## 【0095】

## 実施例8：溶出試験

実施例6に開示された製剤を有する、本開示によるフィルムコート錠のin vitro性能を、以下を使用して、下に示す条件のマトリックスに従って評価した：Ph Eur. / USP装置II、回転パドル、またはPh Eur. / USP装置I、回転バスケット、及び37の記載される媒体1000mL。

## 【表 8】

表 8：溶出条件

撹拌	蒸留水	HCl 0.1N	酢酸塩 pH4.5	リン酸塩p H6.8
パドル、50rpm	X	X	X	X
パドル、75rpm	X	—	—	—
バスケット、75rpm	X	—	—	—

略語：Dist. = 蒸留。

## 【0096】

アリコートを経時的にサンプリングして、プロファイルの上昇部分及びプラトー段階を反映するデータの生成を確実にした。投薬量のそれぞれについて時間に対する[平均溶出%]のプロットを生成し、媒体を試験した。最小値/最大値はエラーバーによって反映される。図14～16は、それぞれ、267mg、534mg、及び801mgの投与量について、蒸留水中の平均溶出%を経時的に示す。図17～図19は、それぞれ、267mg、534mg、及び801mgの投与量について、HCl、酢酸塩、及びリン酸塩中

10

20

30

40

50

の平均溶出%を経時的に示す。

【0097】

回転バスケット(Ph. Eur. / USP装置I)を使用した75rpmの攪拌、またはパドル(Ph. Eur. / USP装置II)を使用した50/75rpmの攪拌による蒸留水中での溶出は、急速な溶出プロファイル(15分後に>85%)をもたらし、801mgでは最大15~20分までに、また他の強度ではより迅速にプラトーに達することにより、試験開始から最大15分の間に上昇プロファイルを示す。全ての作業条件下で、15分後に約1%~3%の標準偏差を観察することができる。従来のUSP緩衝液(HCl 0.1N、50mM酢酸塩pH4.5、及び50mMリン酸塩pH6.8)中の溶出は、50rpmの回転パドルを用いて水を使用して観察されるのと同様の急速な溶出プロファイルを示す。

10

【0098】

実施例9：錠剤特性に対する原薬の粒子径の影響

本開示の製剤中の原薬の粒子径は、錠剤が同じ固体画分を有する場合、該製剤から形成された錠剤の溶出に影響を及ぼすとは認められなかった。2つの異なる供給源からの原薬を含む製剤を評価した。以下の錠剤は、試験した供給源の粒度分布情報を提供する。

【表9】

表9：ピルフェニドンの2つの供給源の粒度分布

DS PSD ( $\mu\text{m}$ ) バッチID a . . . . .	(D [v, 0.1])	(D [v, 0.5])	(D [v, 0.9])
D-801mg (供給源2)	16	53	133
F-801mg (供給源1)	11	27	58

20

略語：DS=原薬、PSD=粒度分布。

原薬の供給源及びバッチ番号を括弧で示す

【0099】

溶出試験中、10分後にプラトーに達し、両方のバッチが、試験した範囲のプロセスパラメータにわたって急速な溶出を反映した。試験した全ての錠剤は801mgの強度であった。10KN、20KN、及び21KNの主圧縮力を試験した。下の表に示すように、粒度分布の違いは、得られた錠剤の硬度における違いをもたらした。

【表10】

表10：異なる粒度分布でピルフェニドンを有する錠剤の圧縮力の関数としての錠剤硬度

バッチID	主圧縮力 (等価圧密圧力)	錠剤硬度 (等価引張強度)	錠剤の厚さ (等量固体画分)
F-801mg	10KN (56MPa)	176N (1.3MPa)	7.7mm (81.4%)
D-801mg	10KN (59MPa)	114N (0.9MPa)	7.5mm (84.0%)
F-801mg	21KN (119MPa)	265N (2.3MPa)	7.1mm (89.1%)
D-801mg	20KN (112MPa)	177N (1.6MPa)	7.0mm (90.2%)

30

【0100】

図20に示すように、これらの硬度の違いにもかかわらず、データは、溶出が原薬の粒度分布の変化に影響されないことを実証している。また、同様の厚さ値(7.5~7.7mm対7.0~7.1mm)に圧縮された錠剤は、硬度に有意差が見られるが、より同等の溶出率の薬物放出プロファイルを示す錠剤をもたらす。

40

【0101】

実施例10：溶出に対する圧縮力の影響

圧縮力は、溶出の初期段階で、一般的に15分未満後に、溶出プロファイルに影響を及ぼす可能性がある。3つの投与強度(801mg、534mg、及び267mg)の溶出に対する圧縮力の影響を5KNから25KNの範囲にわたって調べた。溶出プロファイルは、圧縮力の影響を受ける可能性があり、一般的に、初期溶出段階(約0~15分)の間

50

にプロファイルの形状における変化という形で現れる。図 2 1 及び 2 2 は、圧縮力を変化させることによって生じる可能性のある 5 3 4 m g 錠剤及び 2 6 7 m g 錠剤の初期溶出プロファイルにおける変化をそれぞれ示している。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 1 : 流動床造粒プロセスのパラメータ

8 つのバッチを、それぞれ、目的の 8 つの流動床造粒及び乾燥設定のうちの 1 つで製造し、最終ブレンドに加工した。各最終ブレンドを 2 つのバッチに分割し、それぞれを異なる硬度設定 ( 1 2 0 N 及び 2 0 0 N ) になるよう錠剤に圧縮した。

【表 1 1】

表 1 1 : 流動床造粒条件

加工	因子名	ラベル	単位	低	標的	高
造粒	入口空気温度 <sup>a</sup>	入口空気温度	℃	5 0	5 8	6 6
	噴霧速度 <sup>a, b, c</sup>	噴霧速度	g / 分	3 7 5	4 5 0	5 2 5
	乾燥時間	乾燥時間	分	1	8	1 5
打錠	錠剤硬度	硬度	N	1 2 0	1 7 0	2 0 0

<sup>a</sup> 造粒段階及び乾燥段階の両方に、同じ設定の入口空気温度及び吸入空気量を使用した。

<sup>b</sup> 噴霧速度及び入口空気流量を公称因子と一緒に組み合わせ、同時に変化させた。対応する空気流量 : 1 6 0 0 ( 低 ) / 1 8 5 0 ( 目標 ) / 2 1 0 0 m<sup>3</sup> / h ( 高 ) 。

<sup>c</sup> 正規化した噴霧速度範囲等価 - 3. 3 ~ 4. 6 g / 分 / k g 。

【 0 1 0 3 】

該当する場合、許容範囲を特定して、顆粒、最終ブレンド、及び錠剤コアの異なる材料属性を反応として測定した。乾燥終了時の生成物温度及び顆粒の乾燥減量を反応として測定し、2 つの反応の間に相関があるかどうかを確認した。最終ブレンドのふるい分析 ( 細粒の量を決定するため )、かさ密度、及び流れ関数係数を、顆粒の流動挙動を示唆する反応として測定した。所定の硬度値の錠剤が製造された場合、主圧縮力及び錠剤の厚さを反応として測定した。UDU ( 質量変動による )、1 5 分での溶出、及び崩壊時間の錠剤コア属性もまた、1 2 0 N 及び 2 0 0 N で得られた錠剤コアについての反応として試験した。

【 0 1 0 4 】

全てのバッチは、単一の前薬供給源を用いて製造し、同じツール ( 2 0 . 0 × 9 . 3 m m ) を使用して 8 0 1 m g 強度の錠剤に圧縮した。

【 0 1 0 5 】

表 1 2 は、得られた顆粒の材料属性に対する影響の要約を示す。

10

20

30

## 【表 1 2】

表 1 2 : 顆粒材料属性の結果

パターン	因子			バッチ番号 (801mg M x x)	反応			かさ密度 (g/c m <sup>3</sup> )	F F C
	入口空気温度 (°C)	噴霧速度-吸入空気量 (g/分-m <sup>3</sup> /時間)	乾燥時間 (分)		乾燥終了時の生成物温度 (°C)	乾燥終了時の LOD (%)	最終ブレンド (細粒%)		
-+-	50	525-2100	1	K	24.0	2.5	10.0	0.44	12.3
+--	66	375-1600	15	L	53.1	0.6	9.4	0.40	11.6
++-	66	525-2100	1	m	32.8	1.0	27.7	0.46	9.7
+++	66	525-2100	15	N	50.4	0.7	33.4	0.50	12.4
-++	50	525-2100	15	O	30.9	1.1	19.1	0.45	16.4
--+	50	375-1600	15	P	32.4	1.1	16.9	0.47	13.1
---	50	375-1600	1	Q	23.7	2.9	13.2	0.45	14.1
+-	66	375-1600	1	R	35.8	0.9	18.0	0.46	10.1
0 <sup>a</sup>	58	450-1850	8	i	37.0	0.8	22.7	0.45	13.4
0 <sup>a</sup>	58	450-1850	8	J	36.7	0.8	25.2	0.45	10.6

略語 : DOE = 実験計画法、F F C = 流れ関数係数、L O D = 乾燥減量。  
擬似中心点。

## 【 0 1 0 6】

表 1 3 は、錠剤コアの材料属性に対する影響の要約を示す。

10

20

【表 1 3】

表 1 3 : 錠剤コア材料属性の結果

パターン	因子			バッチ 番号 (80 1m g)	反応				15分での 溶出AVG (%)	外観
	入口空 気温 度。 (°C)	噴霧速度 -入口空 気流量 (g/分 -m <sup>3</sup> / 時間)	乾燥時 間 (分)		硬度 (N)	主圧縮力 (KN) (圧密圧力 [MP a])	質量変 動 (% RS D)	厚さ (m m) (固体画分 [%])		
--	50	525~ 2100	1	L	200 <sup>a</sup>	16.4 (104.8)	6.66 (97.5)	337	96	許容される
					120 <sup>b</sup>					
++	66	375~1 600	15	L	200 <sup>a</sup>	20.3 (129.8)	6.96(91.5)	678	94	許容される
					120 <sup>b</sup>					
++	66	525~ 2100	1	M	120 <sup>b</sup>	8.5 (54.3)	7.38(85.0)	69	97	許容される
					200 <sup>a</sup>					
++	66	525~ 2100	15	N	200 <sup>a</sup>	19.2 (122.7)	6.94(92.0)	463	97	許容される
					120 <sup>b</sup>					

10

20

30

40

【表 1 4】

表 1 3 (続き)

パターン	因子			バッチ 番号 (80 1 m g)	反応				15分での 溶出A VG (%)	外観
	入口空 気温 度。(°C)	噴霧速 度-入 口空気 流量 (g/ 分-m <sup>3</sup> / 時間)	乾燥時 間 (分)		硬度 (N)	主圧縮力 (KN) (圧密圧力 [MP a])	質量変動 (%R S D)	厚さ (m m) (固体面分 [%])		
-+-	50	525~ 2100	15	120 <sup>b</sup>	10.3 (65.8)	0.45	7.32(86.7)	87	97	許容される
				200 <sup>a</sup>						
-+-	50	375~ 1600	15	120 <sup>b</sup>	9.4 (60.1)	0.66	7.36(85.7)	88	97	許容される
				200 <sup>a</sup>						
---	50	375~ 1600	1	200 <sup>a</sup>	13.8 (88.2)	0.56	6.88(93.7)	308	95	許容される
				120 <sup>b</sup>						
					6.6 (42.2)	0.57	7.19(87.8)	84	96	許容される

10

20

30

40

【表 15】

パターン	因子			バッチ番号 (80 1 m g)	反応				15分 での溶 出AV G (%)	外観	
	入口空 気温 度。(°C)	噴霧速 度-入 口空気 流量 (g/ 分-m <sup>3</sup> /時 間)	乾燥時 間 (分)		硬度 (N)	主圧縮力 (K N) (圧密圧 力 [MP a])	質量変動 (%R S D)	厚さ (m m) (固体画分 [%])			崩壊時間
+---	66	375~ 1600	1	200 <sup>a</sup>	R	17.9 (114.4)	0.69	6.93 (92.3)	364	98	許容される
				120 <sup>b</sup>							
0°	58	450~ 1850	8	200 <sup>a</sup>	I	20.2 (129.1)	0.60	6.92 (92.4)	282	98	許容される
				120 <sup>b</sup>							
0°	58	450~ 1850	8	120 <sup>b</sup>	J	10.6 (67.8)	0.75	7.32 (85.9)	59	97	許容される

略語：AVG=平均、DOE=実験計画法、Hard.=錠剤コア硬度、RSD=相対標準偏差、temp.=温度。

<sup>a</sup> おおよその引張強度=1.7~1.8MPa

<sup>b</sup> おおよその引張強度=0.9~1.0MPa

<sup>c</sup> 擬似中心点

10

20

30

40

## 【0107】

上記は本発明を説明及び例示したものであるが、以下の特許請求の範囲によって定義される本発明を限定することを意図するものではない。本明細書に開示及び特許請求されて

50

いる製剤及び方法の全ては、本開示に照らして、過度の実験を行うことなく作製及び実行することができる。本発明の材料及び方法を特定の実施形態に関して説明してきたが、本発明の概念、主旨、及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される材料及びノもしくは方法に、または本明細書に記載される方法のステップにおいてもしくはステップの順序において変形例が適用され得ることは、当業者には明白であろう。

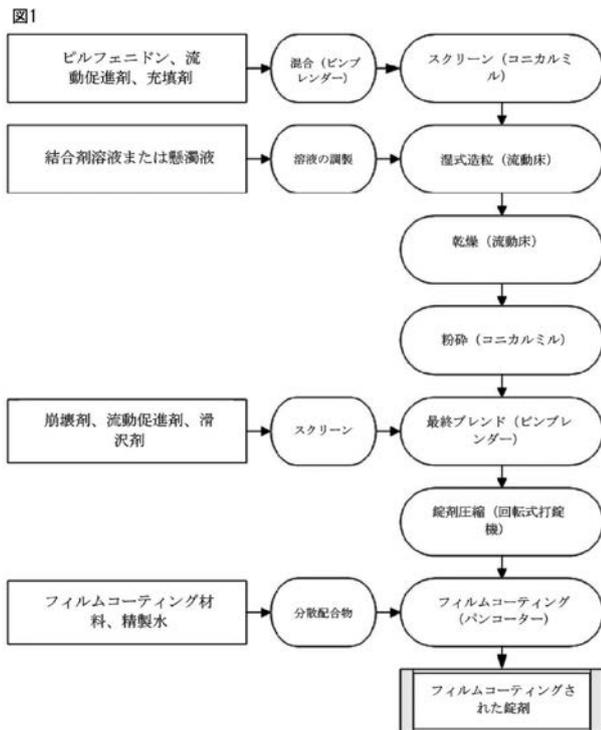
【0108】

本明細書に引用される全ての特許、刊行物、及び参考文献は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。本開示と組み込まれている特許、刊行物、及び参考文献との間に矛盾がある場合、本開示が優先されるべきである。

【0109】

本出願を通じて、用語「約」は、値が、その値を決定するために用いられるデバイスまたは方法の誤差の標準偏差を含むことを示すために使用される。

【図1】



【図2】



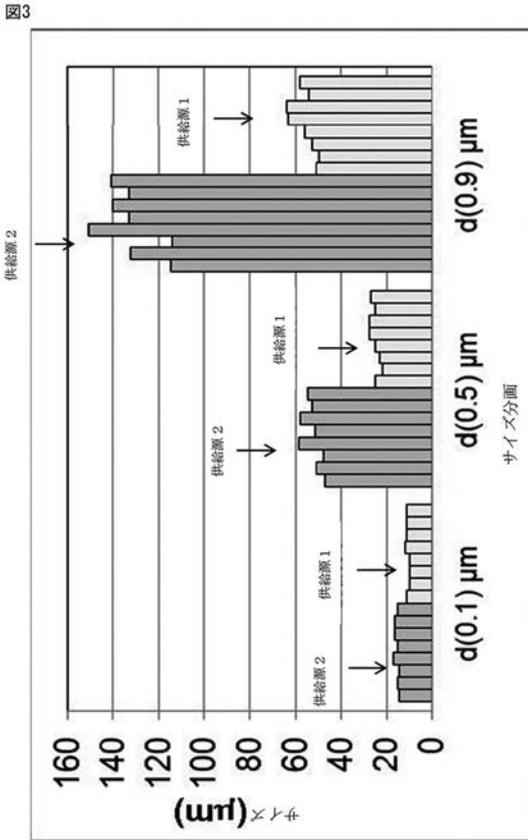
実施例1の製剤(顆粒内流動促進剤を含む)

図2 B

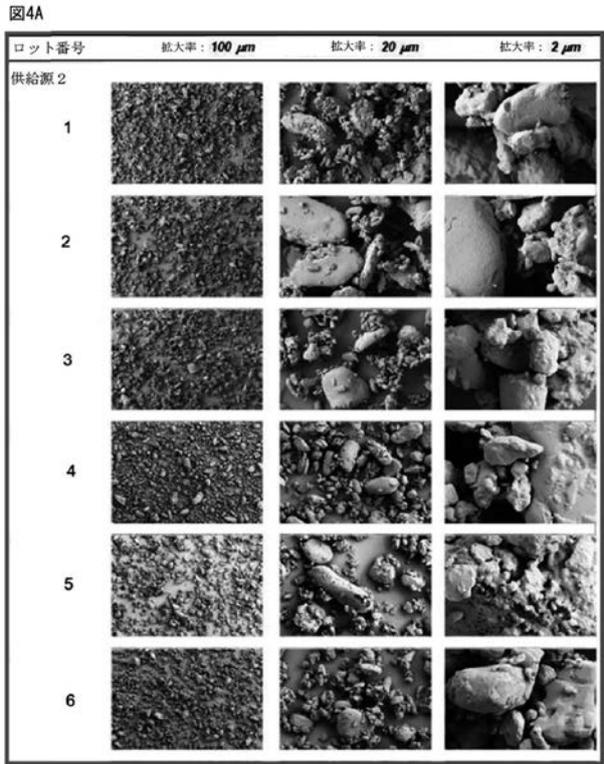
比較例製剤(顆粒内流動促進剤を含まない)

図2 A

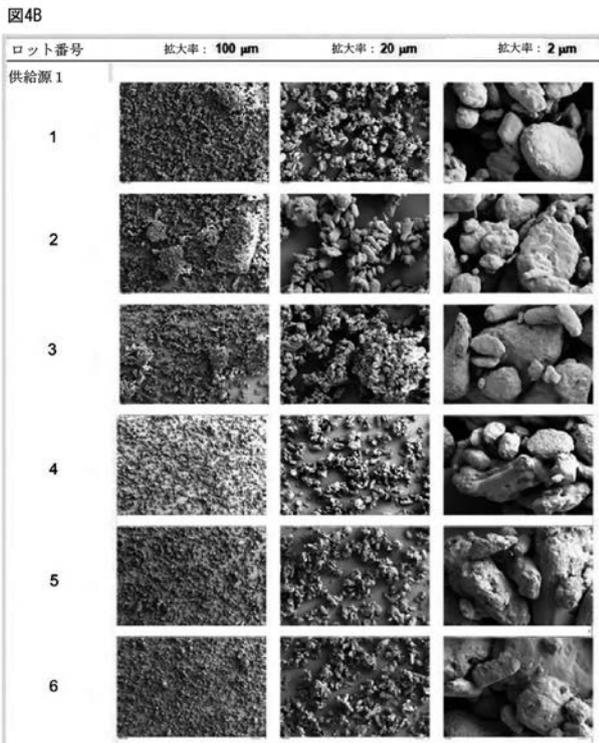
【 図 3 】



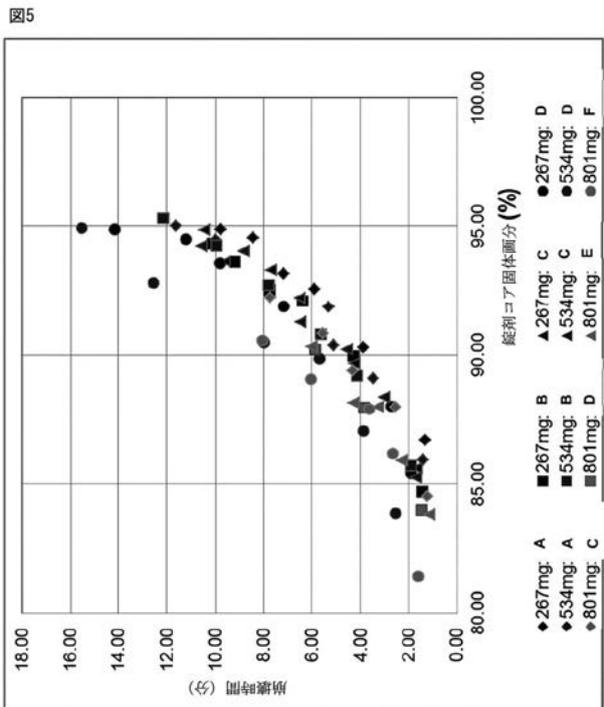
【 図 4 A 】



【 図 4 B 】

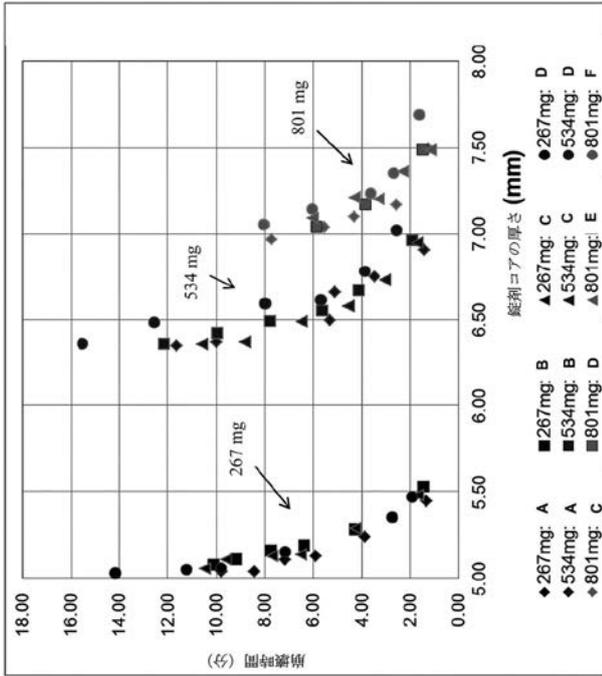


【 図 5 】



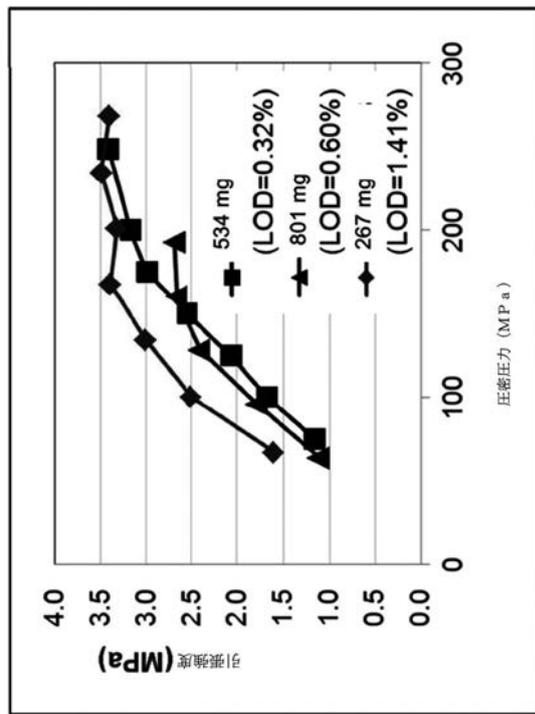
【 図 6 】

図6



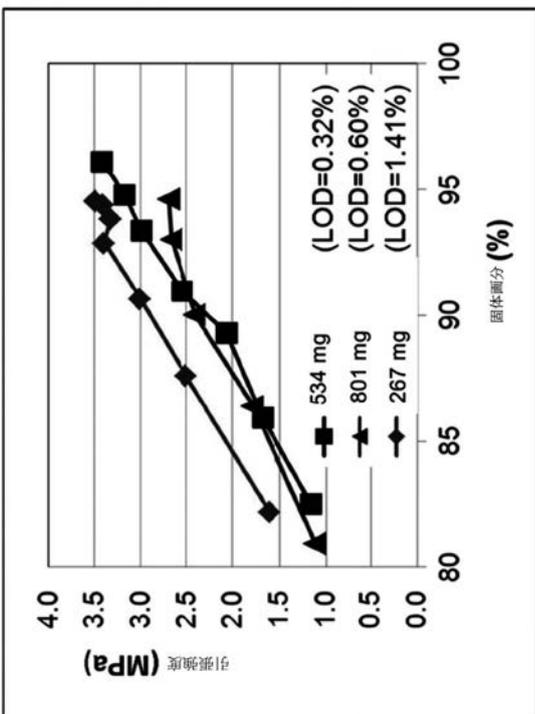
【 図 7 】

図7



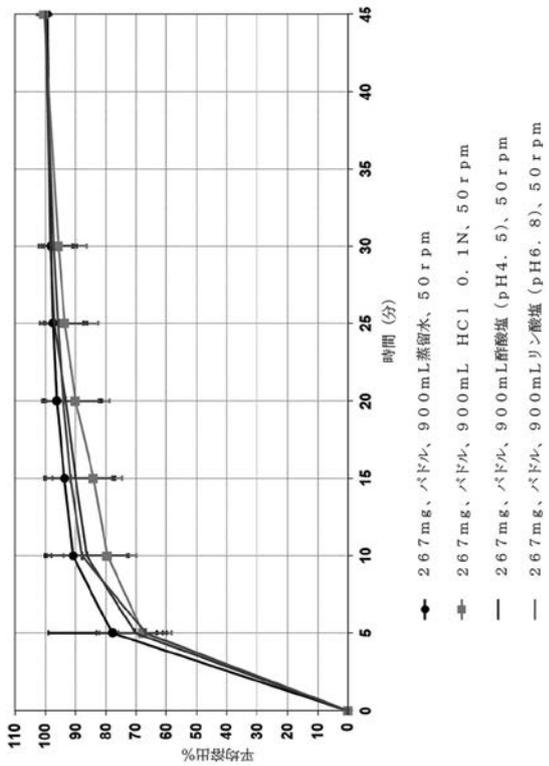
【 図 8 】

図8



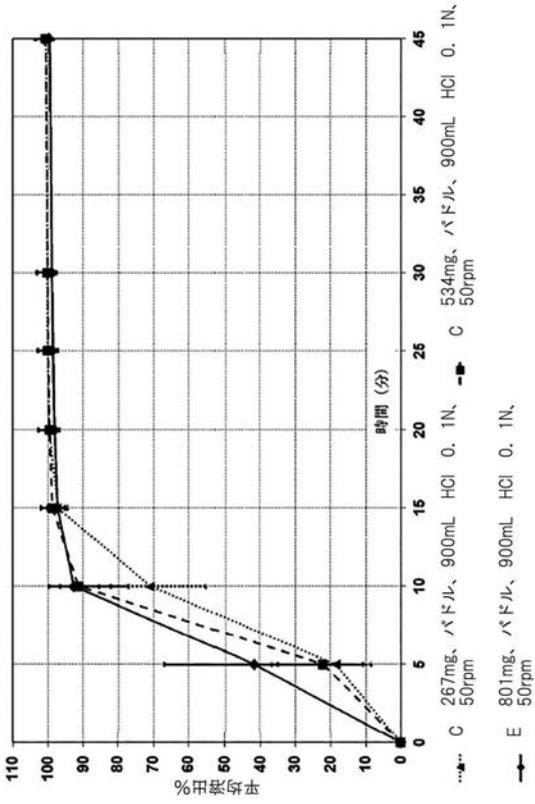
【 図 9 】

図9



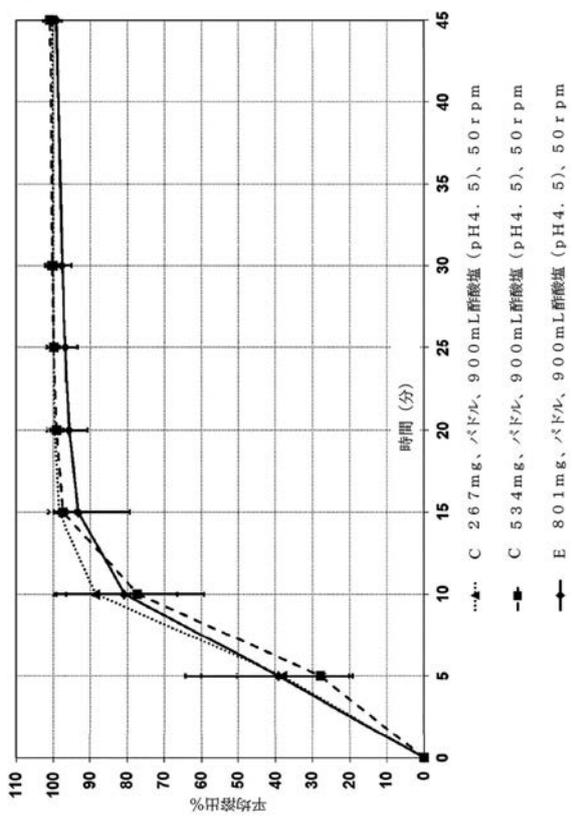
【 図 1 0 】

図10



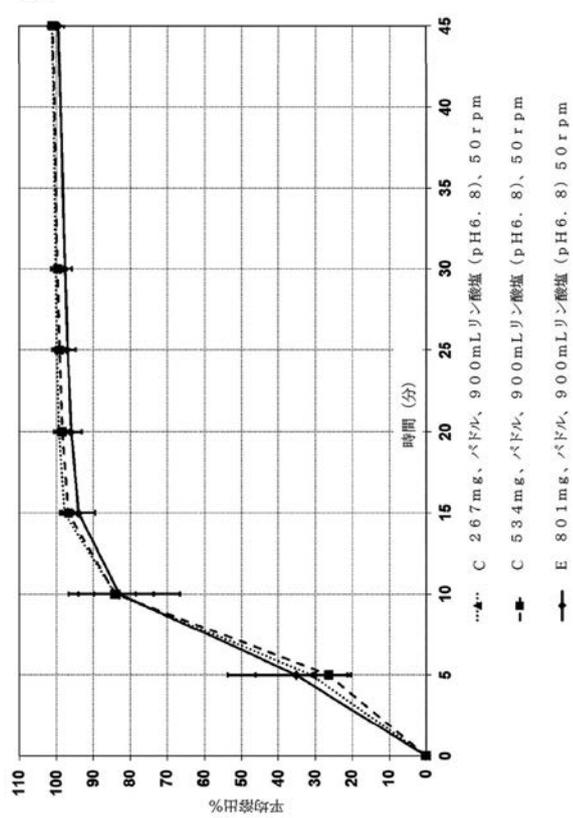
【 図 1 1 】

図11



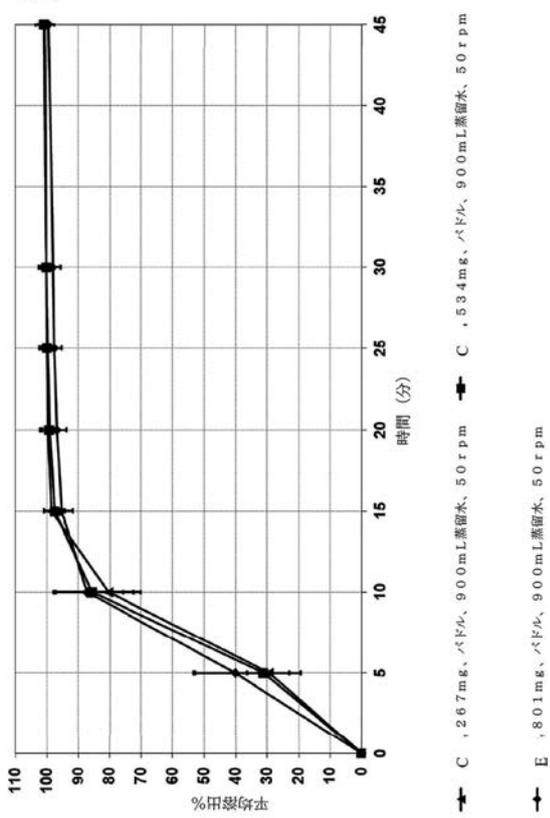
【 図 1 2 】

図12



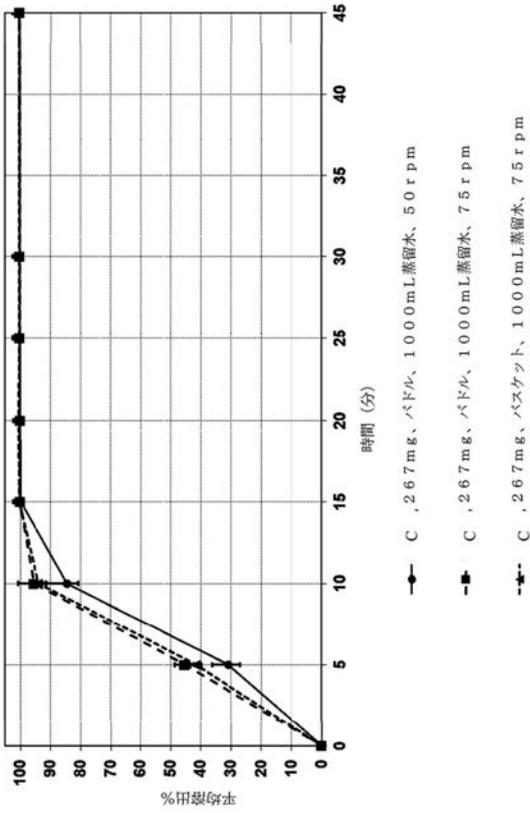
【 図 1 3 】

図13



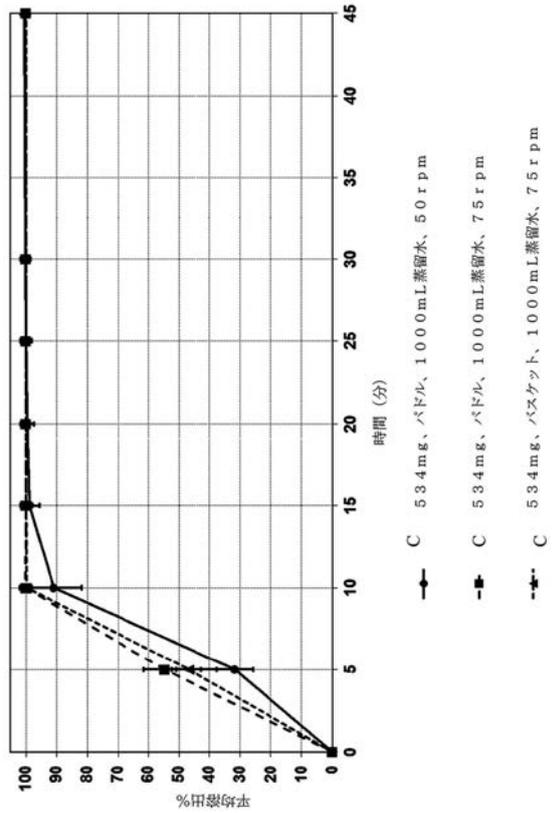
【 図 1 4 】

図14



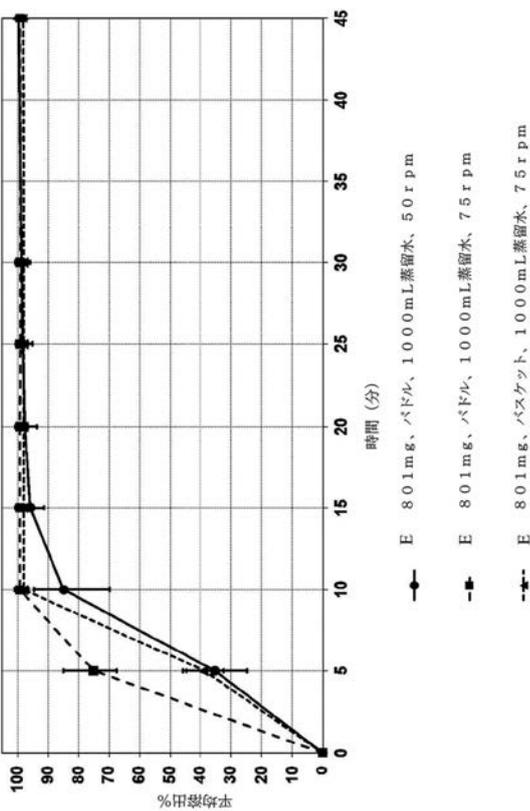
【 図 1 5 】

図15



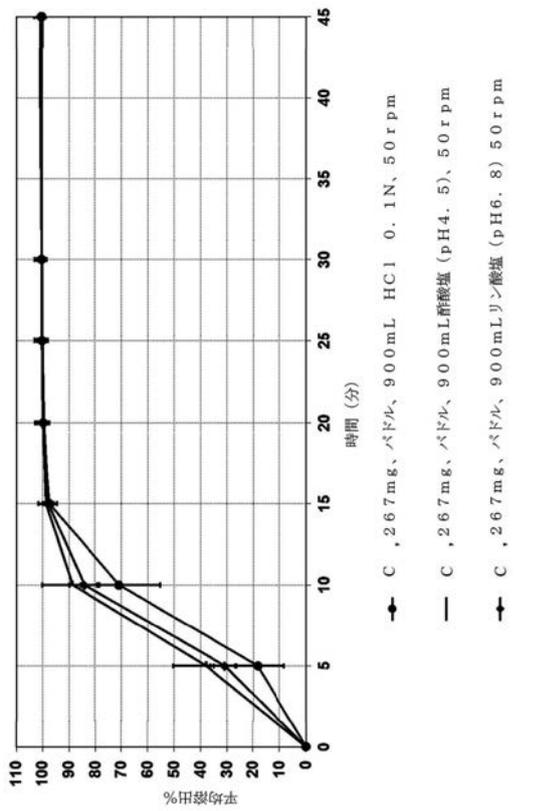
【 図 1 6 】

図16



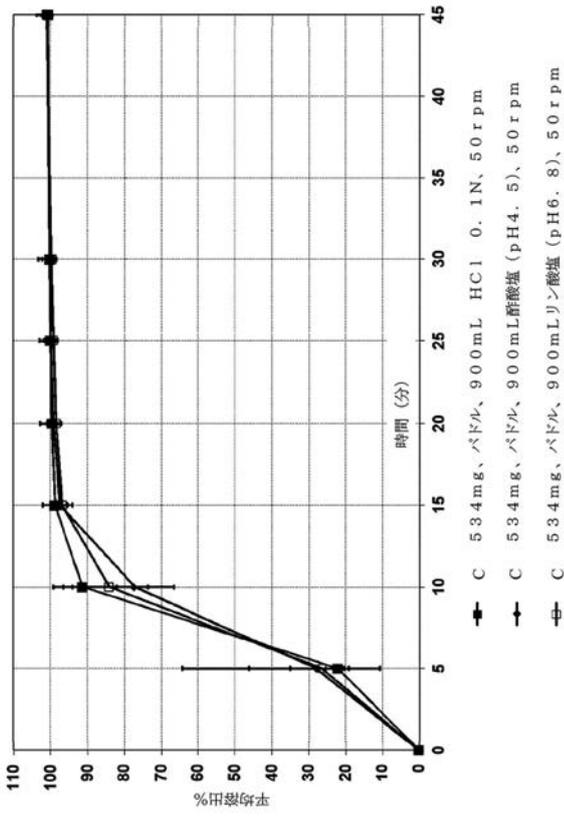
【 図 1 7 】

図17



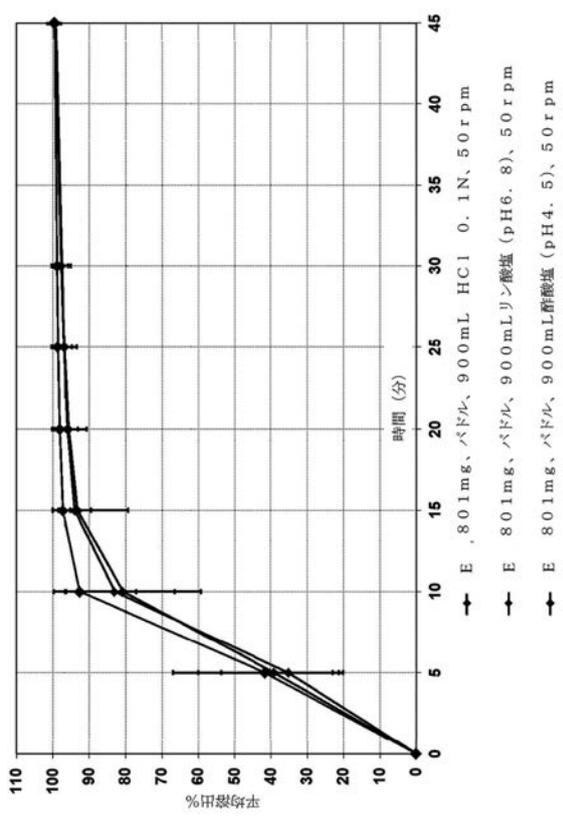
【 図 18 】

図18



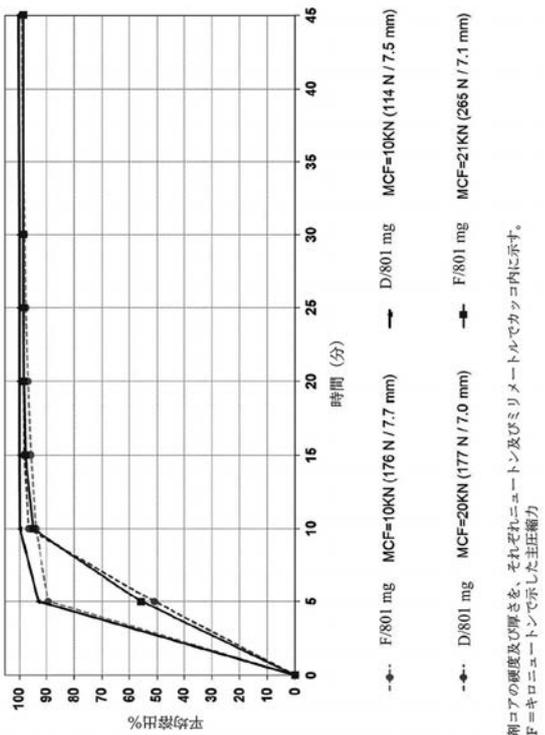
【 図 19 】

図19



【 図 20 】

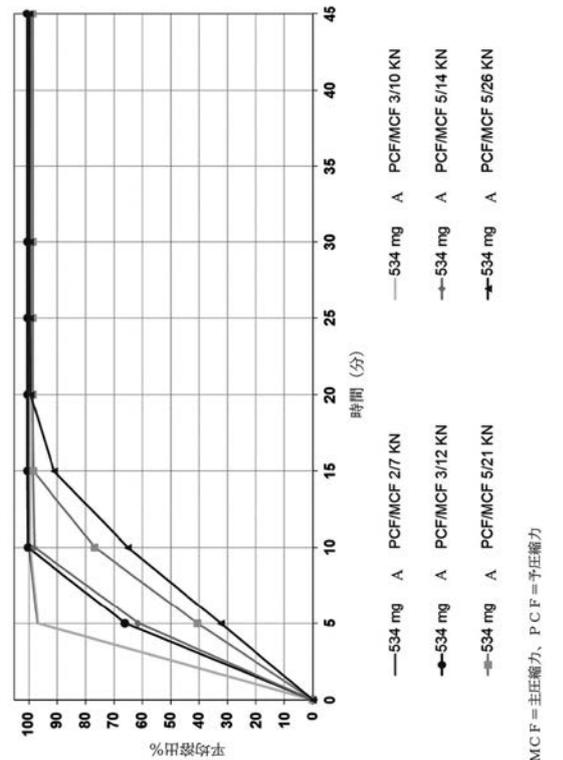
図20



得られた錠剤コアの剛度及び厚さを、それぞれニュートン及びミリメートルでカプセル内に示す。  
略語：MCF=キリニュートンで示した主圧縮力

【 図 21 】

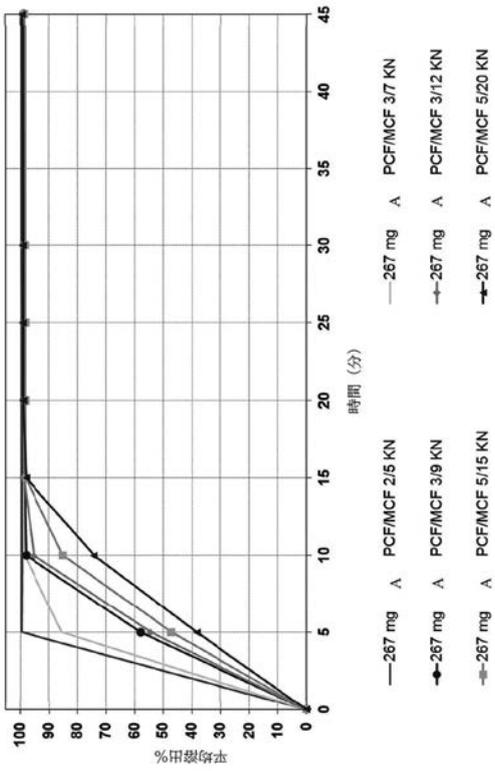
図21



略語：MCF=主圧縮力、PCF=予圧縮力

【 図 2 2 】

図22



略語：MCF=主圧輸力、PCF=平圧輸力

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2017/024280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/4418 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/038315 A2 (INTERMUNE INC [US]; RADHAKRISHNAN RAMACHANDRAN [US]; VLADYKA RONALD [U] 5 April 2007 (2007-04-05) paragraphs [0046] - [0048] -----	1,36,87, 89
X	EP 1 356 816 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 29 October 2003 (2003-10-29)	1-102
Y	paragraphs [0010], [0017], [0019]; example 1 -----	46-80
X	EP 2 735 306 A1 (CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S A DE C V [MX]) 28 May 2014 (2014-05-28)	1-45, 81-102
Y	paragraphs [0022] - [0030] -----	46-80
X	US 3 974 281 A (GADEKAR SHREEKRISHNA M) 10 August 1976 (1976-08-10) example 30 -----	1-45, 81-102
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  22 June 2017		Date of mailing of the international search report  03/07/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Giménez Miralles, J

2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2017/024280

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101 972 236 A (BEIJING H & H MED PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO LTD) 16 February 2011 (2011-02-16) examples  -----	1-45, 81-102

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/024280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2007038315	A2	05-04-2007	AP 2655 A 07-05-2013			
			AU 2006295440 A1 05-04-2007			
			AU 2011201520 A1 28-04-2011			
			BR P10616324 A2 14-06-2011			
			CA 2620380 A1 05-04-2007			
			CA 2762013 A1 05-04-2007			
			CN 101267810 A 17-09-2008			
			CN 103393607 A 20-11-2013			
			CN 103735530 A 23-04-2014			
			CY 1115544 T1 04-01-2017			
			DK 1940364 T3 30-06-2014			
			EA 200800881 A1 29-08-2008			
			EC SP088394 A 30-05-2008			
			EP 1940364 A2 09-07-2008			
			EP 2431025 A1 21-03-2012			
			ES 2496144 T3 18-09-2014			
			GE P20115303 B 10-10-2011			
			HK 1117762 A1 06-02-2015			
			IL 189273 A 29-09-2016			
			JP 5715101 B2 07-05-2015			
			JP 5837732 B2 24-12-2015			
			JP 2009509962 A 12-03-2009			
			JP 2012224641 A 15-11-2012			
			JP 2014169341 A 18-09-2014			
			KR 20080046673 A 27-05-2008			
			KR 20130100381 A 10-09-2013			
			KR 20140029554 A 10-03-2014			
			MA 29875 B1 03-10-2008			
			NZ 565957 A 27-04-2012			
			NZ 591443 A 26-04-2013			
			NZ 600129 A 20-12-2013			
			PT 1940364 E 04-09-2014			
			SI 1940364 T1 30-09-2014			
			UA 99433 C2 27-08-2012			
			US 2009191265 A1 30-07-2009			
			US 2010152250 A1 17-06-2010			
			US 2012015984 A1 19-01-2012			
			US 2013165484 A1 27-06-2013			
			US 2014242159 A1 28-08-2014			
			WO 2007038315 A2 05-04-2007			
			ZA 200802237 B 28-04-2010			
-----	-----	-----	-----			
EP 1356816	A1	29-10-2003	AT 452637 T 15-01-2010			
			EP 1356816 A1 29-10-2003			
			JP 4077320 B2 16-04-2008			
			JP W02002060446 A1 27-05-2004			
			KR 20030072608 A 15-09-2003			
			KR 20070093006 A 14-09-2007			
			TW I314868 B 21-09-2009			
			US 2004048902 A1 11-03-2004			
			US 2011104276 A1 05-05-2011			
			US 2012183615 A1 19-07-2012			
			US 2013115288 A1 09-05-2013			
			US 2015209341 A1 30-07-2015			
			US 2016074375 A1 17-03-2016			
			US 2017100380 A1 13-04-2017			
			WO 02060446 A1 08-08-2002			
			-----	-----	-----	-----

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/024280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2735306	A1	28-05-2014	
		AR 087205 A1	26-02-2014
		AU 2012284627 A1	27-02-2014
		BR 112014001297 A2	21-02-2017
		CA 2842654 A1	24-01-2013
		CL 2014000131 A1	22-08-2014
		CN 103957892 A	30-07-2014
		CO 6970587 A2	13-06-2014
		CR 20140019 A	20-05-2014
		DE 15161929 T1	12-11-2015
		DK 2907506 T1	12-10-2015
		DO P2014000010 A	30-06-2014
		EC SP14013160 A	28-02-2014
		EP 2735306 A1	28-05-2014
		EP 2907506 A1	19-08-2015
		ES 2550227 T1	05-11-2015
		HK 1208172 A1	26-02-2016
		HU E15161929 T1	28-06-2016
		JP 6034380 B2	30-11-2016
		JP 2014522861 A	08-09-2014
		KR 20140057248 A	12-05-2014
		KR 20160074016 A	27-06-2016
		PE 16842014 A1	13-11-2014
		RU 2014101231 A	27-08-2015
		US 2014296300 A1	02-10-2014
		US 2016287567 A1	06-10-2016
		UY 34190 A	28-02-2013
		WO 2013012307 A1	24-01-2013
		ZA 201400386 B	29-04-2015
-----			
US 3974281	A	10-08-1976	
		CA 1049411 A	27-02-1979
		DE 2555411 A1	10-06-1976
		US 3974281 A	10-08-1976
-----			
CN 101972236	A	16-02-2011	NONE
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 シッタールスヤ クリシュナチャンダーン マジウムダール

スイス国, ツェーハー - 4 0 5 5 バーゼル, バルディクホーフアーシュトラッセ 1 2

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 BB01 CC01 CC10 CC11 CC15 CC16 CC18 CC20  
 CC21 CC27 CC34 CC35 DD25B DD26 DD26B DD27 DD28 DD28B  
 DD28C DD38C DD41 DD41C DD44C DD46C DD55 DD55C EE16B EE23  
 EE23C EE27 EE30B EE31 EE31B EE32B EE36B EE38 EE38B EE42B  
 EE42C EE53C FF70 GG05 GG12 GG13  
 4C086 AA01 AA02 AA04 BC17 MA35 MA41 MA52 NA20 ZA01 ZA15  
 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA61 ZA75 ZA81 ZA89  
 ZA91 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB38 ZC35 ZC55