

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6687248号
(P6687248)

(45) 発行日 令和2年4月22日(2020.4.22)

(24) 登録日 令和2年4月6日(2020.4.6)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 47/32	(2006.01)
A 61 K 47/36	(2006.01)
	A 61 K 31/519
	A 61 K 31/505
	A 61 K 47/38
	A 61 K 47/32
	A 61 K 47/36

請求項の数 20 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-533932 (P2017-533932)
(86) (22) 出願日	平成27年12月23日(2015.12.23)
(65) 公表番号	特表2018-500353 (P2018-500353A)
(43) 公表日	平成30年1月11日(2018.1.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/000515
(87) 國際公開番号	W02016/105582
(87) 國際公開日	平成28年6月30日(2016.6.30)
審査請求日	平成30年12月20日(2018.12.20)
(31) 優先権主張番号	62/096,812
(32) 優先日	平成26年12月24日(2014.12.24)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	513288724 プリンシピア バイオファーマ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グランド アベニュー 220
(74) 代理人	100126505 弁理士 佐貫 伸一
(74) 代理人	100131392 弁理士 丹羽 武司
(72) 発明者	ナン, フィリップ エー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94041 マウンテン ビュー マウンテン ビュー アベニュー 242

最終頁に続く

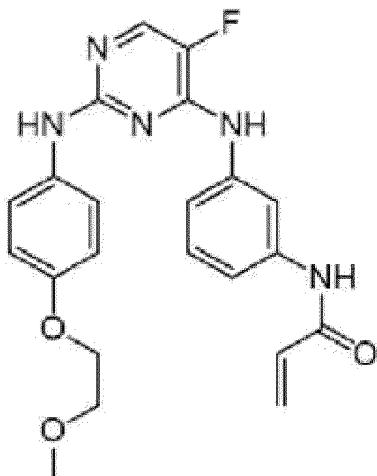
(54) 【発明の名称】回腸-空腸薬物送達用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

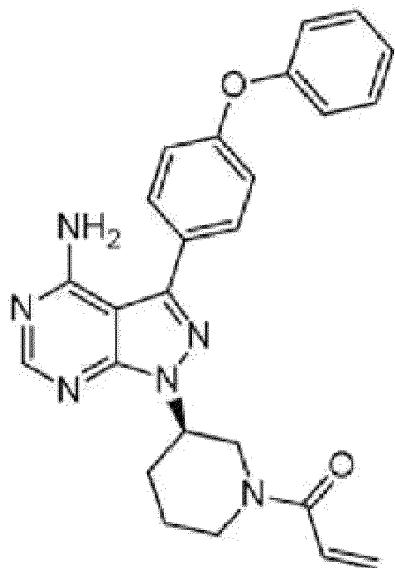
(A) 下記から選ばれる化合物、

【化 1】



及び

【化2】



10

及び／又はその薬学的に受容可能な塩を含有するコア、

(B) 腸溶コーティング、

(C) 前記腸溶コーティングと前記コアとの間のサブコートであって、

(1) ヒドロキシメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、多糖（又は多糖誘導体）、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール (P E G)、ポリプロピレングリコール (P P G)、及び P E G - P P G ブロックコポリマーから選択される低分子量ポリマーである、水溶性又は親水性浸食可能ポリマー、又は、

(2) 水不溶性組成物であって、(i) 前記水不溶性組成物中にチャンネルを形成することができる水溶性化合物の粒子、若しくは(ii) 水性媒体と接触した際に前記サブコートに膨潤を生じさせる水不溶性の親水性粒子、を含有する前記水不溶性組成物

である前記サブコート、並びに、

(D) 薬学的に受容可能な賦形剤

を含有する固体経口製剤であって、

前記固体経口製剤は、前記コア (A) の前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩を、哺乳動物による前記製剤の経口摂取後、前記哺乳動物の小腸の回腸・空腸部分に放出でき、かつ前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の 80 重量 % 以上を、6.4 ~ 7.4 の pH の水性溶液を含有する溶解容器において、120 分間、放出できる、前記固体経口製剤。

【請求項 2】

前記固体経口製剤は、前記コア (A) の前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の 10 重量 % 未満を、3 未満の pH 若しくは 4.5 ~ 5.5 の pH の水性溶液を含有する溶解容器において 1.5 時間で放出でき、かつ、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の 80 重量 % 以上を、6.4 ~ 7.4 の pH の水性溶液を含有する溶解容器において、20 分 ~ 2 時間、放出できる、請求項 1 記載の固体経口製剤。

【請求項 3】

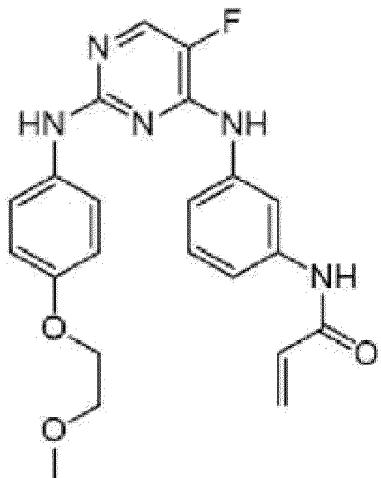
前記コア (A) が、下記の化合物、

20

30

40

【化3】



10

及び／又はその薬学的に受容可能な塩を含有する、請求項1又は2に記載の固体経口製剤。

【請求項4】

前記サブコート(C)が、水溶性化合物の粒子を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

【請求項5】

前記サブコート(C)が、水性媒体と接触した際に前記サブコートに膨潤を生じさせる水不溶性の親水性粒子を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

20

【請求項6】

前記サブコート(C)が、前記固体経口製剤への水の流入と、前記化合物及び／又はその薬学的に受容可能な塩の腸管への拡散を可能とするチャンネルを形成する水溶性化合物の粒子を含有する水不溶性の組成物である、請求項1～3のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

【請求項7】

前記サブコート(C)が、前記化合物及び／又はその薬学的に受容可能な塩に対して不浸透性であるが、水の流入は許容するチャンネルを形成することができ、前記サブコートを膨潤及び破裂させることができ、前記化合物及び／又はその薬学的に受容可能な塩の放出を生じさせることができる水溶性化合物の粒子を含有する水不溶性組成物である、請求項1～3のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

30

【請求項8】

前記水性溶液が、6.4～7.4のpHの擬似腸管液である、請求項1～7のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

【請求項9】

前記固体経口製剤が、前記化合物の薬学的に受容可能な塩を含有する、請求項1～8のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

【請求項10】

40

前記コア(A)が、

(a) 前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の、前記固体経口製剤からの放出の前に、前記固体経口製剤内に酸性水溶液を生じさせるために十分な量の薬学的に受容可能な酸、及び／又は

(b) 50m1の水性媒体中での分解時、その臨界ミセル濃度を超える濃度で存在する界面活性剤

をさらに含有する、請求項1～9のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

【請求項11】

前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の平均粒子サイズが、0.3ミクロン～100ミクロンである、請求項1～10のいずれか1項に記載の固体経口製剤。

50

【請求項 12】

前記腸溶コーティング(B)が、
 (a) 前記コアの重量の 10 % ~ 150 % であり、
 (b) 5 ~ 500 ミクロンの厚さであり、
 (c) 重合ゼラチン、シェラック、メタクリル酸コポリマー型 CNF 、ブチル化フタル酸セルロース、フタル酸水素セルロース、フタル酸プロプリオネートセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル(PVAP)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、酢酸トリメリット酸セルロース(CAT)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ジオキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)、並びに(メタ)アクリル酸ポリマー及びコポリマーから選択され、前記ポリマーは 1 種のモノマーから作られており、前記コポリマーは 2 種以上のモノマーから作られており、前記モノマーは、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸エチルから選択され、
 (d) セルロース誘導体を含有し、及び / 又は
 (e) フタル酸ポリ酢酸ビニル(PVAP)ポリマーを含有する、

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

【請求項 13】

前記腸溶コーティングが、ポリ(メタ)アクリル酸ポリマーを含有する、請求項 12 に記載の固体経口製剤。

10

【請求項 14】

前記腸溶コーティングが、Eudragit(登録商標) L 又は S のシリーズである、請求項 12 又は 13 に記載の固体経口製剤。

20

【請求項 15】

前記腸溶コーティングが、Eudragit(登録商標) L 100 、 L 12.5 、 S 100 、 S 12.5 、又は FS 30D である、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

【請求項 16】

前記セルロース誘導体が、メチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシメチルセルロース(HPMCP)、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCS)、及び酢酸コハク酸ヒドロキシメチルセルロース(HPMCAS)から選択される、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

30

【請求項 17】

前記薬学的に受容可能な賦形剤(D)が、結合剤、界面活性剤、希釈剤、緩衝剤、抗付着剤、流動促進剤、崩壊剤、抗酸化剤、消泡剤、充てん剤、香味剤、着色剤、潤滑剤、吸着剤、保存剤、可塑剤、及び甘味料から独立して選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

【請求項 18】

前記固体経口製剤が、錠剤又はカプセルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

40

【請求項 19】

BTK の阻害により治療可能な疾患の治療用である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の固体経口製剤。

【請求項 20】

前記疾患が、自己免疫疾患、癌、及び炎症性疾患から選択される、請求項 19 に記載の固体経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

50

本出願は、参照によりその内容が本明細書に援用される2014年12月24日に出願された米国仮特許出願第62/096,812号明細書に対する優先権の利益を主張するものである。

【0002】

技術分野

本開示は、胃では活性成分を放出せず、小腸の回腸及び空腸で薬物分子を実質的に放出する、可逆的又は非可逆的な共有結合性薬物分子を含有する経口医薬製剤、ならびに例えば癌及び自己免疫疾患などの、かかる化合物での治療が可能な疾患の治療のためこれら製剤の使用を提供する。

【背景技術】

10

【0003】

標的療法は、キナーゼ阻害剤の抗癌剤としての臨床的效果を理由として、特に癌領域において高い注目を集めている。標的療法の開発に関し現在進行中の試みとしては、一次標的にに対する高選択性の達成、及びその治療効果を最大化するための阻害時間の延長が挙げられる。共有結合性薬剤は、薬剤の全身曝露を大幅に低下させつつ高い選択性を達成させ、ならびに阻害時間を延長させる向上された能力を理由として、次世代標的療法の設計にとって非常に魅力的な手法となっている。共有結合性薬剤は、薬剤分子が結合するタンパク質の活性部位中の特定のシステイン残基との共有結合相互作用によって、高い選択性と非常に優れた効力を得ている。この共有結合によって、薬剤の全身曝露を凌ぐ、向上した作用持続時間を持つ長期効能がさらに提供される。マイケル受容体 (Michael aceptor) としてアクリルアミド部分を含有する薬剤は一般的に、グルタチオンのようなチオールと不可逆的に反応し、また所望の標的以外のタンパク質、特に高反応性システインを有するタンパク質とも不可逆的に反応する場合がある。

20

【0004】

可逆的な共有結合性薬剤分子、すなわち第2の電子求引基を伴うマイケル受容体を含有する薬剤は、その薬剤が経口投与された場合、低い血漿AUC及び/又はC_{max}の値として現れ得る、不十分な生体利用効率、又は体内吸収の遅延を示し得、結果としてin vivoでは最適でない有効性となる。この新種の薬剤の不十分な生体利用効率は、部分的にはこれら薬剤中の可逆的共有結合性マイケル受容体部分の反応性が原因であり得る。したがって、低pHと消化性酵素又は代謝酵素の組み合わせ、及び他のチオール源が生じる胃への可逆的共有結合性薬剤の曝露を制限することにより、この薬剤の全身曝露を大幅に上昇させることができる。

30

【0005】

さらに、不可逆的共有結合性薬剤分子の胃への曝露を制限することにより、この薬剤の全身曝露の大幅な上昇と、例えば下痢、恶心又は嘔吐、及び眩暈などの有害な副作用が発生する可能性の低下がもたらされ得る。たとえば、不可逆的共有結合された薬剤分子であるイブルチニブ (ibrutinib) が十二指腸内に投与された場合、AUCにより測定したところ、直接的な経口投与と比較し、21%から100%へと予想外に生体利用効率が上昇した。(D. M. Goldstein, Formulations Comprising Ibrutinib, WO 2014/004707 published 3 January 2014)。イブルチニブの胃バイパスによって、生体利用効率が上昇し、及び/又は例えば下痢、恶心もしくは嘔吐及び眩暈などのこの薬剤の有害な副作用の可能性が低下、もしくは完全に排除されるはずである。

40

【0006】

さらに、例えばシステインプロテアーゼなどの代謝酵素、ムチン、輸送体、及び例えばグルタチオンなどの胃中の反応性チオール含有分子の発現が、可逆的及び不可逆的な共有結合性マイケル受容体含有薬剤の低い経口生体利用効率の原因となっている可能性もある(例えば、Johnson D. S., et. al., Future Med Chem. 2010 June 1; 2(6):949-964、及びPotashman M. H. et al. J. Med. Chem., Vol 52, No. 5. Pgs. 1231-1246を参照のこと)。例えば、システインプロテアーゼ、ペプシンなどの消化酵素、輸送体、及び例えば胃粘膜中のCYP酵素などの代謝酵素の組み合わせによって、低いpHでの可逆的及び

50

不可逆的な共有結合性マイケル受容体の化学的及び／又は代謝的な高い転換が生じる場合がある。したがって、低pH、及び消化酵素又は代謝酵素の組み合わせ、ならびに他のチオール源が生じる胃に対する可逆的及び不可逆的な共有結合性薬剤の曝露を回避することにより、これら薬剤の全身曝露の大幅な上昇を獲得し得る。したがって、胃に対する曝露の回避は、例えば下痢、及び俗に嘔吐と言われる恶心などのこれら薬剤の有害な副作用の可能性が低下又は完全に排除され得る。

【発明の概要】

【0007】

十二指腸と比較し、空腸及び回腸における本明細書に開示される薬剤分子の吸収が予想外に上昇したこと、及び主に十二指腸の遠位側、そして最適に空腸及び回腸において薬剤分子を放出する剤型で、生体利用効率がさらに改善され得ることを示す。胃腸管の中で薬剤を放出することによって薬剤吸収の路長が減少し、生体利用効率が低下することが予測されていたことから、このことは意外な結果である。

10

【0008】

1つの態様において、哺乳動物による製剤の経口摂取後、腸管の所定の位置で薬剤分子を放出する、固体経口製剤が提供される。

【0009】

他の態様において、哺乳動物の小腸の回腸・空腸に薬剤分子を送達する固体経口製剤が提供される。

20

【0010】

その他において、製剤が、哺乳動物の胃腸管中の特定のpHに直面したときに、薬剤分子を放出する、遅延放出型の固体経口製剤が提供される。

【0011】

他の態様において、(i)コア、及び(ii)哺乳動物の胃において腸溶コーティングが損なわれない、当該コアを覆う少なくとも1つの腸溶コーティング、を含有する経口固体製剤が提供される。

【0012】

他の態様において、哺乳動物の回腸及び／又は空腸中で薬剤を放出し、そのことにより摂取後ただちに放出される薬剤分子と比較し、薬剤分子の生体利用効率が向上する、薬剤分子を含有する固体製剤が提供される。

30

【0013】

他の態様において、哺乳動物の小腸の回腸及び／又は空腸中でボーラスとして薬剤分子を放出し、そのことにより、摂取後ただちに放出される薬剤分子と比較し、薬剤分子の生体利用効率が向上する、固体経口製剤が提供される。

【0014】

他の態様において、哺乳動物の小腸の回腸及び／又は空腸中で薬剤分子を実質的に放出するよう設計された、任意選択で追加のサブコーティング(複数含む)、希釈剤又は賦形剤と組み合わされた薬剤分子を含むコアを含有する、固体経口製剤が提供される。

【0015】

他の態様において、本発明の詳細な説明において定義される薬剤分子、又はその薬学的に受容可能な塩を送達する固体経口製剤が提供される。

40

【0016】

他の態様において、腸管においてボーラスとして、膨張することができ、またはコアへの水の流入が可能となるチャンネルを形成することによりコアを膨張させることができ、サブコーティングを破裂させ、及びコアの内容物を放出させる、水不溶性のサブコーティングにより覆われたコアを含有する固体経口製剤が提供される。

【0017】

他の態様において、コアが腸管を通過するときに、コアへの水の流入と、次いでチャンネルを介した薬剤分子の流出を引き起こすチャンネルを形成することができるサブコーティングにより覆われたコアを含有する経口製剤が提供される。

50

【0018】

他の態様において、腸管において所定のpHで溶解する水溶性ポリマーで覆われたコアを含有する固体経口製剤が提供される。

【0019】

他の態様において、摂取後、薬剤の即時放出を生じさせる製剤と比較して生体利用効率が改善された固体製剤を用いた、BTK阻害剤で治療可能な疾患を治療する方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】約9:1のE/Z比率を有する(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの経口及び十二指腸内の強制投与を比較する薬物動態実験の結果を示す。曲線下面積(AUC)及びC_{max}がプロットされている。

【図2】胃、十二指腸、回腸、空腸及び大腸を含むGI管の様々な領域におけるマイケル反応受容体である、薬理学的に活性な化合物の透過性に関する実験の結果を示す。実験された薬剤は、約9:1のE/Z比率を有する(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリル(P10)、(R,E)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリル(P47)、(R,E)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリル(P61)、8-(3-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)プロピル)-6-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-2-(ジメチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(P13)、1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ)、N-(3-((5-フルオロ-2-((4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(CC-292)、(2E)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジエチルプロパ-2-エナミド(エンタカポン)、及びメチル2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)ジエン-28-酸メチル(バルドキソロンメチル)を含む。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書において使用される場合、不定冠詞の「1つの」(「a」又は「an」)の実体とは、1つ以上のその実体を指し、例えば、1つの化合物(compound)とは、別段の記載がない限り、1つ以上の化合物又は少なくとも1つの化合物を指す。したがって、「1つの」(「a」又は「an」)、「1つ以上の」、及び「少なくとも1つの」という用語は、本明細書において相互交換可能に使用することができる。

【0022】

「独立して」という用語は、本明細書において、同一化合物内で、その同一の又は異なる定義を有する変数の有無にかかわらず、いずれか1つの例において変数が適用されることを示すために使用される。したがって、R"が二度出現し、「独立して炭素又は窒素」と定義されている化合物において、R"は両方とも炭素であってもよく、R"は両方とも窒素であってもよく、又は1つのR"が炭素で、他方は窒素であってもよい。

10

20

30

40

50

【0023】

任意の変数（例えば、 R^1 、 R^{4a} 、Ar、 X^1 又はH e t）が、本発明に使用される、又は本発明で請求される化合物を表し、及び記載するいずれか部分又は式において2回以上出現するとき、各出現でのその定義は、他のすべての出現でのその定義と無関係である。また、置換基及び/又は変数の組み合わせは、かかる化合物が安定化合物を生じさせる場合に限り、許容される。

結合を通り引かれた直線「

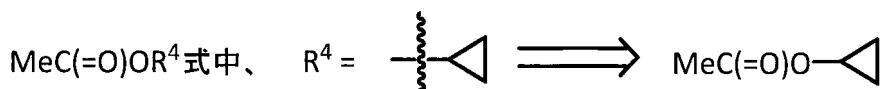
【化1】



10

」は、官能基又は他の化学部分の、それらが一部を成している分子の残りの部分への付加点を指す。したがって、以下の例が挙げられる。

【化2】



（別の頂点への連結とは対照的に）環系内へと引かれた結合は、この結合が、適切な環原子のうちのいずれかに付加され得ることを示す。

20

【0024】

「任意選択」又は「任意選択的に」という用語は、本明細書において用いられる場合、引き続き記載される事象又は環境が、必ずではないが、出現し得ること、ならびにその記載が、その事象又は環境が出現する例、及び出現しない例を含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換された」とは、任意選択的に置換された部分が、水素又は置換基を含みうることを意味する。

【0025】

「約」という用語は、本明細書において、およそ、～の辺り、大体で、又はおおよそを意味するために使用される。「約」という用語が数的な範囲と併せて使用される場合、記載される数値の上下に境界を広げることにより、その範囲が改変される。概して、「約」という用語は本明細書において、5%の分散で記述される値の上下に数値を改変するために使用される。

30

【0026】

本明細書において使用される場合、変数の数値範囲の記述は、本発明が、その範囲内の値のいずれかと等しい変数で実施され得ることを提示することが意図される。したがって、本質的に離散的である変数に関し、その変数は、その範囲の端点を含む、数値範囲の整数値のいずれかと等しくてもよい。同様に、本質的に連続的である変数に関し、その変数は、その範囲の端点を含む、数値範囲の実数値のいずれかと等しくてもよい。例として、0～2の値を有するとして記載される変数は、本質的に離散的である変数に関しては、0、1又は2であってもよく、本質的に連続的である変数に関しては、0.0、0.1、0.01、0.001、又は任意の他の実数値であってもよい。

40

【0027】

1つの態様として、本開示は、患者において、例えばB L K、B M X、E G F R、H E R 2、H E R 4、I T K、T E C、B T K、及びT X Kなどのチロシンキナーゼの阻害により治療可能な疾患を治療する方法を目的としており、当該方法は、その必要があると認識される患者に本明細書に開示される固形経口医薬製剤を投与することを含む。1つの実施形態において、チロシンキナーゼはB T Kである。

【0028】

B T K (U n i P r o t アクセッション番号Q 0 6 1 8 7)は、チロシンキナーゼのT e c ファミリーの1つであり、初期B細胞発生及び成熟B細胞活性化及び生存の重要な制

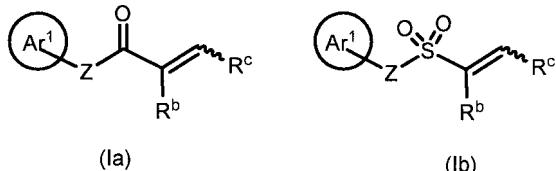
50

御因子であることが示されている (Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611)。

【0029】

本明細書において用いられる「薬剤分子」又は「活性成分」の非限定的な例としては、以下の式 I a 又は I b に従う化合物、及び / 又はその薬学的に受容可能な塩が挙げられる：

【化3】



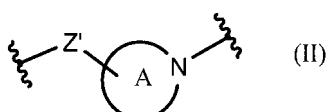
10

式中、

$A r^1$ は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、

Z は、結合、アルキレン、シクロアルキレン、O、-アルキレン-O-、 $N R^a$ 、- (アルキレン)- $N R^a$ - (各 R^a は水素、アルキル、又はシクロアルキルである)、又は式 I I に相当する断片であり、

【化4】



20

式中、 Z' は、結合、アルキレン、 $N R^a$ 、又はOであり、A は、ヘテロシクロアミノ (任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、及びフルオロから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている) であり、

R^b は、シアノ、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、又はアルキルスルホニルであり、

R^c は、アルキル、ハロアルコキシ、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキレン $N R^d R^e$ もしくはシクロアルキレン (アルキレン) $N R^d R^e$ (R^d 及び R^e は独立して水素、アルキル、又はシクロアルキルである)、又はN、O及びSから選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員の飽和单環ヘテロシクリルであり、任意選択的にヒドロキシ、アルキル及びフルオロから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されている。

【0030】

疑念を回避するため、本明細書において用いられる場合、「薬剤分子」又は「BTK 阻害剤」という用語は、遊離塩基又は塩の形態に明示的に限定されていない限り、化合物の遊離塩基のいずれかを指す (例えば、式 I a もしくは I b に従う化合物、及び / 又は式 I a もしくは I b に従う化合物の薬学的に受容可能な塩)。

30

【0031】

1 つの実施形態において、 $A r^1$ は、キノリニル、キナゾリニル、ピロロ [2,3-d] ピリミジニル、5H-ピロロ [2,3-b] ピラジニル、ブリニル、インドリル、チアゾリル、2-ヒドロキシキノリニル、もしくはその互変異性体、インダゾリル、ピリミジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニル、ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジニル、8-アミノ-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジニル、8-アミノイミダゾ [1,2-a] ピラジニル、8-アミノイミダゾ [1,2-a] ピリジニル、8-アミノ-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジニル、又は本明細書に定義されるように置換されたベンズイミダゾリルである。

【0032】

40

50

他の実施形態において、薬剤分子は、可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤である。例えば、1つの非限定的な実施形態において、可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤は、BTK阻害剤である。

【0033】

他の実施形態において、薬剤分子は、可逆的な共有結合性BTK阻害剤である。薬剤標的を調節するための共有結合修飾の使用は概説されている。(I. M. Serfimova et al., *Nature Chem. Biol.* 2012 8:471; R. Mah et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014 24:33-39; J. Sing, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011 10:307)

【0034】

さらに他の実施形態において、薬剤分子は、(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルである。

【0035】

さらに他の実施形態において、薬剤分子は、不可逆的な共有結合性BTK阻害剤である。

【0036】

他の実施形態において、薬剤分子は、イブルチニブ(ibrutinib)、ACP196、アカラブルチニブ(acalabrutinib)、BGB3111、HM71224、ONO-4059、RG7625、RG7880、MSC-2364447、CC-292、PF-06250112、PF-303、X-022、ABT-105、AC0025、EBI-1266、TP-4207、アファチニブ(afatinib)、メレレチニブ(mereletinib)、オシメルチニブ(osimertinib)、ロシレチニブ(roci letinib)、ネラチニブ(neratinib)、ダコミチニブ(dacomitinib)、ポジオチニブ(poziotinib)、スペブルチニブ(spebrutinib)、タルロキソチニブ(tarloxotinib)、セリネキソール(selinexor)、ベルジネキソール(verdine xor)、PF-06747775、BLU-554、NSC-687852、VLX-1500、KU-113、NT-113、BLU-9931、KPT-350、及びAZ-13767370から選択される可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤である。

【0037】

他の実施形態において、薬剤分子は、以下から選択される可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤である：

【0038】

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン、

(R)-4-(8-アミノ-3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、

(S)-7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、

(S)-7-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、

N-(3-((2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド、

1-(3-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-

10

20

30

40

50

[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) オキシ) フェニル) プロ
パ - 2 - エン - 1 - オン、

(R) - 6 - アミノ - 9 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 7 -
(4 - フェノキシフェニル) - 7 H - プリン - 8 (9 H) - オン、

N - (2 - ((6 - ((5 - (5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - オ
キソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン
- 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン
- 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) アクリルアミド、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(S) - 5 - アミノ - 1 - (1 - シアノピペリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 , 4 -
ジフルオロフェノキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

6 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フェノキシフェニル) ニコ
チンアミド、

(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - N - (5 - クロ
ロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
3 - カルボキサミド、

(S , E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((テ
トラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ
) ブタ - 2 - エナミド、

(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [
3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オ
ン、

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 5
- ((4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ
) フェニル) アクリルアミド、

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェ
ニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル
) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ア
ミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ
- 2 - エナミド、

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メトキシキ
ナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エナミド、

1 - (4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メト
キシキナゾリン - 6 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オ
ン、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(E) - 4 - ((4 - ((3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 -
d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - N - ((1 - メチル - 4 - ニ
トロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - アミ
ニウムプロミド、

(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 ,
4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - (ピラジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 ,
4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - (ピリジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

N - ((3 R , 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ピロリジン
- 3 - イル) アクリルアミド、

N - ((3 S , 4 S) - 3 - ((6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アクリルアミド、

(3 E , 5 E) - 1 - アクリロイル - 3 , 5 - ビス (4 - ニトロベンジリデン) ピペリジン - 4 - オン、

(E) - N - (7 - ((1 R , 5 S , 6 S) - 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(3 E , 5 E) - 1 - アクリロイル - 3 , 5 - ビス (4 - フルオロ - 3 - ニトロベンジリデン) アゼパン - 4 - オン、

N - (2 - ((6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルフェニル) アクリルアミド、

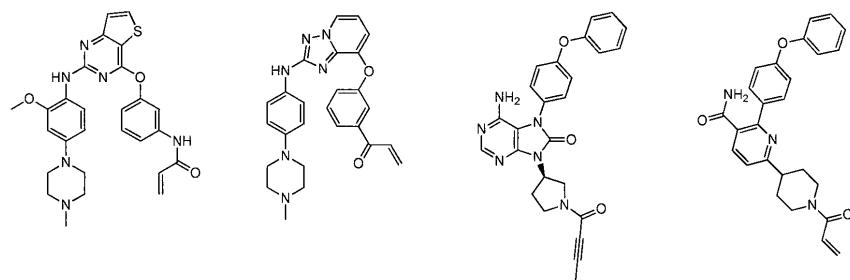
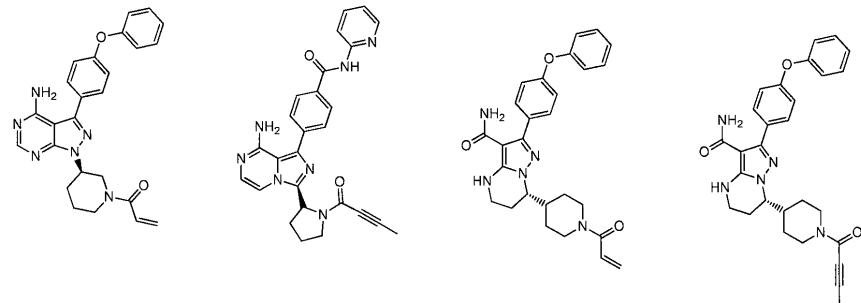
(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - ピバロイルアクリロヒドラジド、及び

N - (2 - ((2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド。

【 0039 】

他の実施形態において、薬剤分子は、以下から選択される可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤である。

【 化 5 】

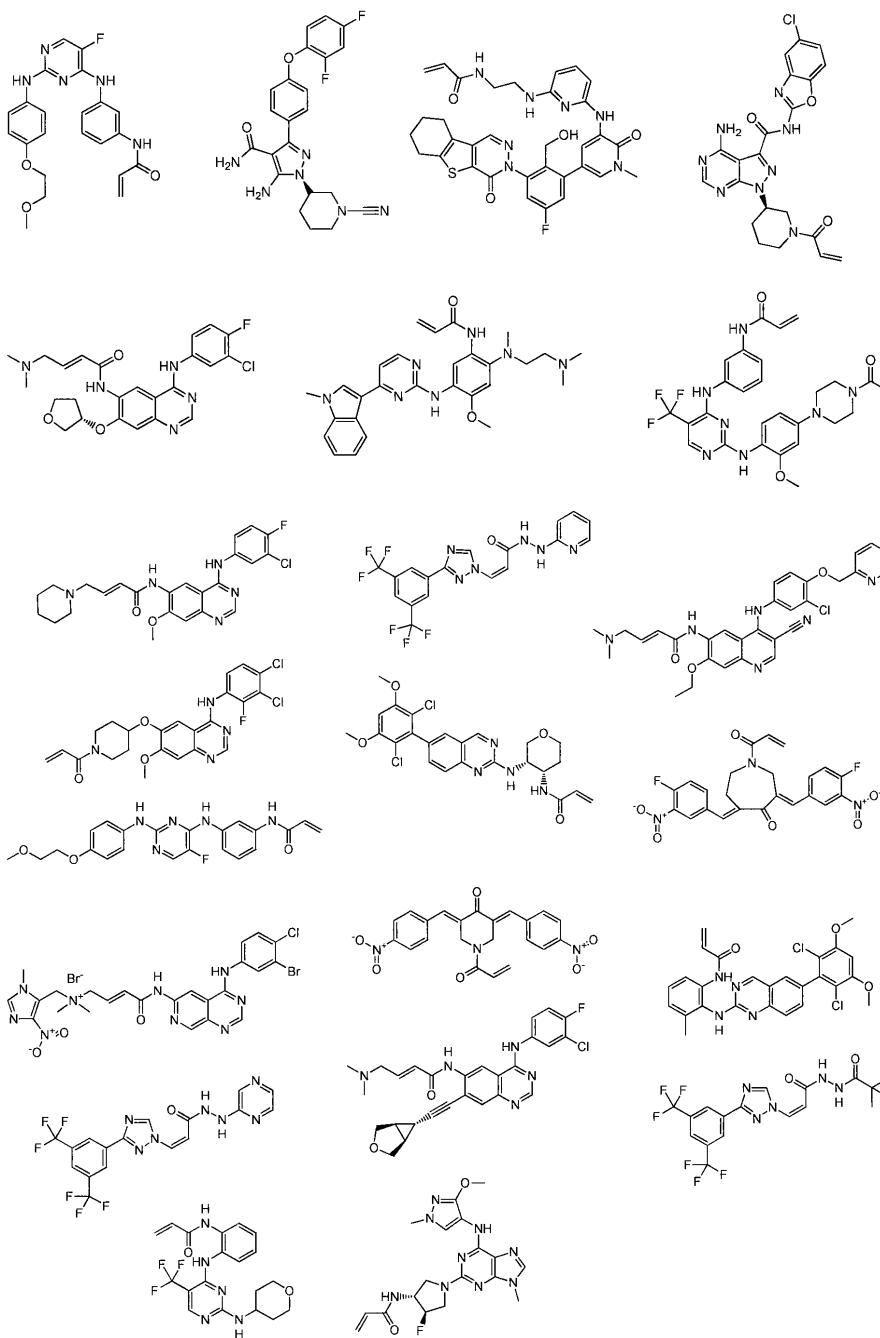


10

20

30

【化 5 - 1】



【0040】

別段の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は、本出願の目的に対して定義されており、以下の意味を有する：

【0041】

本明細書において用いられる場合、「アルキル」とは、1～6個の炭素原子の直鎖状飽和一価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分枝状飽和一価炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル（すべての異性体を含む）、ペンチル（すべての異性体を含む）などがある。

【0042】

「置換アルキル」とは、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、-CONRR'もしくは-NRR'（各Rは水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり、各R'は水素、アルキル、又はシクロアルキルである）、又は

アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、若しくはR及びR'が上述に定義される-CONRR'から独立して選択される1つ又は2つの基で任意選択的に置換されたヘテロシクリル(例えばヘテロシクロアミノ)から独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換された、本明細書に定義されるアルキル基を意味する。

【0043】

本明細書において用いられる場合、「アルキニル」とは、3重結合を含有する、2~6個の炭素原子の直鎖状飽和一価炭化水素基、又は3~6個の炭素原子の分枝状飽和一価炭化水素基を意味し、例えば、エチニル、プロピニル、2-プロピニル、ブチニル(すべての異性体を含む)、ペンチニル(すべての異性体を含む)などがある。

10

【0044】

本明細書において用いられる場合、「アルキレン」とは、別段の記載がない限り、1~6個の炭素原子の直鎖状飽和二価炭化水素基、又は3~6個の炭素原子の分枝状飽和二価炭化水素基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどがある。

【0045】

本明細書において用いられる場合、「アルキルチオ」とは、-SR基を意味し、Rは上記に定義されるアルキルであり、例えばメチルチオ、エチルチオなどがある。

【0046】

本明細書において用いられる場合、「アルキルスルホニル」とは、-SO₂R基を意味し、Rは上記に定義されるアルキルであり、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニルなどがある。

20

【0047】

「アミノ」とは、-NH₂を意味する。

本明細書において用いられる場合、「アルキルアミノ」とは、-NHR基を意味し、Rは上記に定義されるアルキルであり、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、又は2-プロピルアミノなどがある。

【0048】

本明細書において用いられる場合、「アルコキシ」とは、-OR基を意味し、Rは上記に定義されるアルキルであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、又は2-プロポキシ、n-、イソ-、もしくはtert-ブトキシなどがある。

30

【0049】

本明細書において用いられる場合、「アルコキシアルキル」とは、上記に定義される、例えば1つ又は2つのアルコキシ基などの少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている、1~6個の炭素原子の直鎖状一価炭化水素基、又は3~6個の炭素の分枝状一価炭化水素基を意味し、例えば、2-メトキシエチル、1-、2-又は3-メトキシプロピル、2-エトキシエチルなどがある。

【0050】

本明細書において用いられる場合、「アルコキシカルボニル」とは、-C(=O)OR基を意味し、Rは上記に定義されるアルキルであり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがある。

40

【0051】

本明細書において用いられる場合、「アミノカルボニル」とは、-CONRR'基を意味し、Rは、独立して、各々本明細書に定義される水素、アルキル、又は置換アルキルであり、R'は、各々本明細書に定義される水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は置換アルキルであり、この場合において、単独、又は例えばアラルキルなどの他の基の一部のいずれかのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの環は、任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シア

50

ノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、又は置換アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されており、例えば-CONH₂、メチルアミノカルボニル、2-ジメチルアミノカルボニルなどがある。-CONRR'において、Rが水素であり、R'がアルキルである場合、この基は本明細書においてアルキルアミノカルボニルとも呼称され、-CONRR'においてR及びR'の両方がアルキルである場合、この基は本明細書においてジアルキルアミノカルボニルとも呼称される。-CONRR'において、Rが水素であり、R'が置換アルキルである場合、この基は本明細書において置換アルキルアミノカルボニルとも呼称される。

【0052】

10

本明細書において用いられる場合、「アミノスルホニル」とは、-SO₂NRR'基を意味し、Rは、独立して、各々本明細書に定義される水素、アルキル、又は置換アルキルであり、R'は、各々本明細書に定義される水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は置換アルキルであり、この場合において、単独、又は例えばアラルキルなどの他の基の一部のいずれかのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの環は、任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、又は置換アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されており、例えば-SO₂NH₂、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどがある。-SO₂NRR'において、Rが水素であり、R'がアルキルである場合、この基は本明細書においてアルキルアミノスルホニルとも呼称され、-SO₂NRR'においてR及びR'の両方がアルキルである場合、この基は本明細書においてジアルキルアミノスルホニルとも呼称される。

20

【0053】

30

本明細書において用いられる場合、「アシル」とは、-COR基を意味し、Rは、各々本明細書に定義されるアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり、及びこの場合において、単独、又は例えばアラルキルなどの他の基の一部のいずれかのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの環は、任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、又は置換アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されており、例えばアセチル、プロピオニル、ベンゾイル、ピリジニルカルボニルなどがある。Rがアルキルの場合、この基は本明細書においてアルキルカルボニルとも呼称される。

【0054】

30

本明細書において用いられる場合、「アリール」とは、6～10個の環原子の一価の單環又は二環の芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル又はナフチルなどがある。

40

【0055】

本明細書において用いられる場合、「アラルキル」とは、-(アルキレン)-R基を意味し、Rは上記に定義されるアリールである。

本明細書において用いられる場合、「シクロアルキル」とは、3～10個の炭素原子の環状飽和一価炭化水素基を意味し、この場合において1個又は2個の炭素原子がオキソ基により置換されていてもよく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルなどがある。

【0056】

50

本明細書において用いられる場合、「シクロアルキルアルキル」とは、-(アルキレン)-R基を意味し、Rは上記に定義されるシクロアルキルであり、例えばシクロプロピル

メチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、又はシクロヘキシルメチルなどがある。

【0057】

本明細書において用いられる場合、「シクロアルキレン」とは、3～10個の炭素原子の環状飽和二価炭化水素基を意味し、この場合において1個又は2個の炭素原子はオキソ基により置換されていてもよく、例えばシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、又はシクロヘキシレンなどがある。

【0058】

本明細書において用いられる場合、シクロアルキレン（アルキレン）とは、-（アルキレン）-R基を意味し、Rは上記に定義されるシクロアルキレンであり、二価シクロアルキル基の1つの付着点は、アルキレン部分へと向かっている。

【0059】

「カルボキシ」とは-COOHを意味する。

「二置換アミノ」とは、-NRR'基を意味し、R及びR'は独立して、各々本明細書に定義されるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アシル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は置換アルキルであり、この場合において、単独、又は例えばアラルキルなどの他の基の一部のいずれかのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの環は、任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、又は置換アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されており、例えばジメチルアミノ、フェニルメチルアミノなどがある。R基及びR'基がアルキルである場合、二置換アミノ基は本明細書においてジアルキルアミノとも呼称され得る。

【0060】

本明細書において用いられる場合、「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味し、例えばフルオロ又はクロロである。

【0061】

本明細書において用いられる場合、「ハロアルキル」とは、1個以上のハロゲン原子、例えば1～5個のフッ素又は塩素などのハロゲン原子で置換されている上記に定義されるアルキル基を意味し、異なるハロゲンで置換されたものを含み、例えば-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂などがある。アルキルがフルオロのみで置換されている場合、本出願においてはフルオロアルキルと呼称される。

【0062】

本明細書において用いられる場合、「ハロアルコキシ」とは、-OR基を意味し、Rは上記に定義されるハロアルキルであり、例えば-OCH₃、-OCH₂Fなどがある。Rが、アルキルがフルオロのみで置換されているハロアルキルである場合、本出願においてはフルオロアルコキシと呼称される。

【0063】

本明細書において用いられる場合、「ヒドロキシアルキル」とは、1個又は2個のヒドロキシ基で置換されている、1～6個の炭素原子の直鎖状一価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分枝状一価炭化水素基を意味し、2つのヒドロキシ基が存在する条件下では、それら両方とも同じ炭素原子上には無い。代表的な例としては、限定されないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルが挙げられ、例えば、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、及び1-(ヒドロキシメチル)

10

20

30

40

50

- 2 - ヒドロキシエチルである。

【0064】

本明細書において用いられる場合、「ヘテロシクリル」とは、1個又は2個の環原子が、N、O又はS(O)_nから選択されるヘテロ原子である4~8個の環原子の飽和又は不飽和の一価単環基を意味し、nは0~2の整数であり、残りの環原子はCである。アリール及びヘテロアリールの環が単環であるときには、ヘテロシクリル環は任意選択的に本明細書に定義される(1つの)アリール又はヘテロアリール環に縮合される。単環アリール環又は単環ヘテロアリール環に縮合されたヘテロシクリル環は、本出願において「二環式ヘテロシクリル」環とも呼称される。さらに、このヘテロシクリル環中の1個又は2個の環炭素原子は任意選択的に-CO-基により置換されてもよい。より具体的には、ヘテロシクリルという用語には、限定されないが、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、テトラヒドロピラニル、チオモルホリノなどが含まれる。このヘテロシクリル環が不飽和であるとき、環が芳香族でなければ、環は1個又は2個の環二重結合を含有してもよい。ヘテロシクリル基が少なくとも1つの窒素原子を含有する場合、本明細書において、ヘテロシクロアミノとも呼称され、ヘテロシクリル基のサブセットである。ヘテロシクリル基が飽和した環であり、上述のようにアリール又はヘテロアリールの環に縮合されていない場合、本明細書において飽和単環ヘテロシクリルとも呼称される。

【0065】

本明細書において用いられる場合、「ヘテロシクリルアルキル」とは、-(アルキレン)-R基を意味し、Rは上記に定義されるヘテロシクリル環であり、例えばテトライドロフラニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルエチルなどがある。

本明細書において用いられる場合、「ヘテロシクロアミノ」とは、1個又は2個の環原子が、N、O又はS(O)_nから選択されるヘテロ原子である4~8個の環原子の飽和又は不飽和の一価単環基を意味し、nは0~2の整数であり、残りの環原子は、この環原子のうちの少なくとも1つがNである場合には、Cである。さらに、このヘテロシクロアミノ環中の1個又は2個の環炭素原子は、任意選択的に-CO-基により置換されてもよい。このヘテロシクロアミノ環が不飽和であるとき、環が芳香族でなければ、環は1個又は2個の環二重結合を含有してもよい。

【0066】

本明細書において用いられる場合、「ヘテロアリール」とは、5~10個の環原子の一価の単環式又は二環式の芳香族基を意味し、1個以上、例えば1個、2個又は3個の環原子は、N、O、又はSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。代表的な例としては、限定されないが、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられる。

【0067】

本明細書において用いられる場合、「ヘテロアラルキル」とは、-(アルキレン)-R基を意味し、Rは上記に定義されるヘテロアリールである。「置換アリール又は置換ヘテロアリール」とは、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-CO₂R'、-NR" C(O)R'、-NR" C(O)NR'R"、-NR" C(O)₂R'、-SO₂R'、-NR" SO₂R'、-CN、-NO₂、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基で置換されている上記に定義されるアリール又はヘテロアリールを意味し、R'は水素、アルキル、ハロアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、

10

20

30

40

50

R' は水素、アルキルもしくは置換アルキルであり；又は R' 及び R'' は、それらがヘテロシクロアミノから付着されている窒素原子と共にあり；3つの置換基のうちの少なくとも1つが水素ではなく、さらには式中、上述の基のいずれかのアリール（「置換アリール」の場合を除き）、ヘテロアリール（「置換アリール」の場合を除き）、シクロアルキル、ヘテロシクロアミノ、及びヘテロシクリルの環の各々は、任意選択的に以下で置換されている：

【0068】

(i) 水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシリル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-CO₂R'、-NR" C(O)R'、-NR" C(O)NR'R"、-NR" C(O)₂R'、-SO₂R'、-NR" SO₂R'、-CN、-NO₂、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基であり、 R' は、水素、アルキル、ハロアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、もしくはヘテロシクリルアルキルであり、 R'' は水素、アルキル、もしくは置換アルキルであり；又は R' 及び R'' は、それらがヘテロシクロアミノから付着されている窒素原子と共にあり；及びさらに式中、(i)の上述の基のいずれかのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアミノ又はヘテロシクリルの環は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、置換アルキルアミノカルボニル、アミノ、又は一置換アミノもしくは二置換アミノから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている。

【0069】

本明細書において用いられる場合、「ヘテロアルキレン」とは、- (アルキレン) - 基を意味し、このアルキレン鎖の1個、2個又は3個の炭素は、-O-、N(H、アルキル、又は置換アルキル)、S、SO、SO₂ 又はCOにより置換されている。

【0070】

本明細書において用いられる場合、「一置換アミノ」とは、-NH₂Rを意味し、Rは、各々本明細書に定義されるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アシリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は置換アルキルであり、この場合において、単独、又は例えはアラルキルなどの他の基の一部のいずれかのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの環は、任意選択的に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、又は置換アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されており、例えはメチルアミノ、フェニルアミノ、ヒドロキシエチルアミノなどがある。Rがアルキルである場合、一置換アミノ基は本明細書においてアルキルアミノと呼称される場合もある。

【0071】

「固体経口製剤」という用語は、薬剤分子を含有するコアを囲む腸溶コーティングを含有する、患者に投与される経口製剤を指し、そのコアは任意選択的に賦形剤、希釈剤、担体及びコーティングを含有している。

【0072】

本明細書において用いられる場合、「遅延型放出」という用語は、所定の時間、又はGI管の所定の部位のいずれかに製剤が到達するまでの製剤からの薬剤分子の放出を意味する。

【0073】

10

20

30

40

50

「セルロース誘導体」又は「多糖誘導体」という用語は、セルロースポリマー又は多糖を指し、この場合において単糖反復単位上のヒドロキシルの少なくとも一部が反応し、エーテル結合又はエステル結合を形成している。例としては、限定されないが、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、及びカルボキシアルキルセルロースのエステルが挙げられ、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース又はH P M C)、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)などがある。

【0074】

本開示の目的に対し、「親水性」という用語は、水に対する親和性を有する物質に関連している。

【0075】

本開示の目的に対し、「水溶性」という用語は、必要とされる程度まで、約1～約8のpHで、水性媒体中に溶解する物質に関するものであり、特に限定はされない。

【0076】

本開示の目的に対し、「水膨潤性」という用語は、水に比較的不溶性であるが、水を吸収することができる物質に関連している。

【0077】

適切な親水性物質は、水溶性の物質又は水膨潤性の物質を備えている。かかる物質の例としては、塩類、糖類、及びポリマー類が挙げられ、例えばヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、及びカルボキシアルキルセルロースのエステル類などであり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース又はH P M C)、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)、及び前述の物質の1つ以上を含む組み合わせがある。親水性の性質であり、本開示に使用し得るヒドロキシプロピルメチルセルロースは、異なる粘性グレードで販売されており、例えばDow Chemical

Co. から入手可能な商標名Methocel(商標)で販売されているものがある。低粘性グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースの例としては、Methocel E 5、Methocel E - 15 LV、Methocel E 50 LV、Methocel K 100 LV、及びMethocel F 50 LVの商標名で市販されているものが挙げられ、その2重量%の水溶液はそれぞれ5 cP、15 cP、50 cP、100 cP、及び500 cPの粘度を有している。中粘性を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースの例としては、Methocel E 4 M及びMethocel K 4 Mの商標名で市販されているものが挙げられ、その2重量%の水溶液は両方とも4000 cPの粘度を有している。高粘性を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの例としては、Methocel K 15 M及びMethocel K 100 Mの商標名で販売されているものが挙げられ、その2重量%の水溶液はそれ15,000 cP、及び100,000 cPの粘度を有している。ヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーは、約0.1重量%～50重量%の量で本開示の医薬組成物中に存在していてもよい。

【0078】

また本開示に使用し得るヒドロキシプロピルセルロースポリマーとしては例えばNippon Soda Co. から入手可能なKlucel(商標)の商標名で販売されているポリマーが挙げられる。Klucel EF、Klucel LF、Klucel JF、及びKlucel GFの商標名で販売されているヒドロキシプロピルセルロースポリマーが低粘性親水性ポリマーの例であり、その2重量%水溶液は1000 cP未満の粘度を有している。Klucel MEの商標名で販売されているヒドロキシプロピルセルロースポリマーは中粘性親水性ポリマーであり、その2重量%水溶液は4,000～6,500 cPの範囲の粘度を有している。HPC-SL、HPC-L、及びHPC-Mとして販売されているヒドロキシプロピルセルロースポリマーは低粘性親水性ポリマーの例であり、その2重量%水溶液はそれぞれ3～6 cP、6～10 cP、及び150～400 cPの粘度を有している一方で、HPC-Hは中粘性親水性ポリマーの例であり、1,000～4000 cPの粘度を有している。ヒドロキシプロピルセルロースポリマーは約0.1重量%～50重量%の量で存在していてもよい。

10

20

30

40

50

【0079】

遅延放出型製剤の作製に適した水膨潤性の物質は、例えば胃 - 腸管の液体等の水性の液体に曝露された際に膨張することができる化合物である。1つ以上の水膨潤性の化合物、及び任意選択的に1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤がコーティング中に存在してもよい。

【0080】

水膨潤性物質として使用することができる適切な化合物としては例えばL - H P Cなどの低置換ヒドロキシプロピルセルロース、例えばP V P - X L、K o l l i d o n e (商標) C L 及びP o l y p l a s d o n e (商標) X Lなどの架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えばA c - d i - s o l (商標) 及びP r i m e l l o s e (商標) などの架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えばP r i m o j e l (商標) などのデンブングリコール酸ナトリウム、例えばN y m c e l (商標) Z S B 1 0 などのカルボキシメチルセルロースナトリウム、例えばE x p l o t a b (商標) などのカルボキシメチルデンブンナトリウム、例えばD o w e x (商標) 又はA m b e r l i t e (商標) 製品などのイオン交換樹脂、例えばA v i c e l (商標) 製品などの微晶質セルロース、例えばS t a r c h 1 5 0 0 (商標) 及びS e p i s t a b S T 2 0 0 (商標) などのデンブン及びアルファデンブン、例えばP l a s - V i t a (商標) などのホルマリン - カゼイン、及び上述の水膨潤性物質の1つ以上を含む組み合わせが挙げられる。

【0081】

一部の実施形態では、親水性物質として、ポリアルキレンオキシド、多糖類ガム、及び架橋ポリアクリル酸が挙げられる。例えば非置換エチレンオキシドの直線状ポリマーなどの、適切なポリアルキレンオキシドとしては、約100,000~7,000,000の分子量を有するThe Dow Chemical Company (米国) のP o l y o x (商標) 製品が挙げられる。他の有用なポリアルキレンオキシドポリマーは、プロピレンオキシド、又はエチレンオキシドとプロピレンオキシドの混合物から作成される。

【0082】

天然及び改変 (半合成) の両方の多糖類ガムを使用することができる。デキストラン、キサンタンガム、ゼラチンガム、ウェランガム、及びラムザンガムがその例である。

【0083】

使用可能な架橋ポリアクリル酸としては、アルキル置換セルロース及びポリアルキレンオキシドポリマーに関し上述されたものと類似した性質を有するものが挙げられる。有用な架橋ポリアクリル酸としては、(25の1%水溶液に対し) 約4,000~約40,000 c p の粘度を有するものが挙げられる。3つの具体的な例は、C A R B O P O L (商標) のグレード971P、974P、及び934P (The Lubrizol Corporation、クリーブランド、オハイオ州、米国、より販売) である。さらなる例は、G r a i n P r o c e s s i n g C o r p o r a t i o n、マスカティーン、アイオワ州、米国から市販されているデンブン / アクリル酸 / アクリルアミドのコポリマーである、W A T E R L O C K (商標) として公知のポリマーである。

【0084】

これらポリマーの親水性及び水膨潤性によって、経口投与後に水が浸入することにより大きさが膨張するサブコーティングが生じる。サブコーティングからの活性剤の放出速度は、主に水阻害速度、及び活性剤が溶解し膨潤したポリマーから拡散する速度に依存しており、それらは同様に活性剤の溶解性と溶解速度、活性剤の粒子サイズ、及び / 又は製剤中の活性剤濃度に関連している。

【0085】

適切な「疎水性」物質は、水不溶性中性ワックスもしくは合成ワックス、例えばラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、もしくはセトステアリルアルコールなどの脂肪アルコール、脂肪酸、及び脂肪酸エステルをはじめとするその誘導体であり、例えばモノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリ

10

20

30

40

50

セロール、アセチル化モノグリセリド、ステアリン、パルミチン、ラウリン、ミリスチン、セチルエステルワックス、パルミトステアリン酸グリセリン、ベヘン酸グリセリン、水素添加ヒマシ油、綿実油、脂肪酸グリセリド（モノ-、ジ-、及びトリ-グリセリド）、水素化脂肪、炭化水素、通常のワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、炭化水素主鎖を有する物質、及び上述の物質の1つ以上を含有する組み合わせである。適切なワックスとしては、限定されないが、蜜ろう、Glycowax（登録商標）（N,N'-ジステアロイルエチレンジアミン、Lonza社）、キャスターワックス、カルナバワックス、及びワックス様物質が挙げられる。

【0086】

本明細書において用いられる場合、「即時放出型製剤」という用語は、胃で薬剤を放出するが、腸管粘膜と薬剤の接触を遅延させるための保護コーティングを有していない、液体又は固体の製剤を指す。審美的又は味覚的なマスキングコーティングが「即時放出型製剤」に含まれる場合もある。

【0087】

本明細書において用いられる場合、「コア」という用語は、胃の酸性pHで安定で、薬剤分子を含有するコアの胃への曝露を最小化させる働きを持つ外側腸溶コーティングにより囲まれている固体経口製剤のすべての構成要素を指す。コアは薬剤分子、及び任意選択的に他の賦形剤、希釈剤及び担体を含有する。またコアは任意選択的に、本明細書において「サブコート」又は「サブコーティング」とも呼称される追加のコーティング（複数含む）を含有してもよい。

【0088】

本明細書において用いられる場合、「腸溶コーティング」という用語は、胃での薬剤分子の放出もしくは溶解を防ぐ又は最小化するが、小腸では放出させる、pH感受性のポリマーを指す。腸溶コーティングを用いて、胃の酸性環境中での完全分解又は部分的分解から薬剤分子を防御する。

【0089】

本明細書において用いられる場合、「擬似腸管液」という用語は、United States Pharmacopeia33-28NF (2010) and European Pharmacopeia 7.0 (2010)に記載される溶解媒体を指す。

【0090】

「コート」、「サブコート」、「コーティング」、「フィルム」、「層」、「覆い」、「膜」などの用語は相互交換可能である。

【0091】

本明細書において用いられる場合、「チャンネル」という用語は、コアへの水の取り込み、及び/又はコートもしくはサブコートを通過する薬剤分子の流出を許容するコーティング又はサブコーティング中の経路を指す。一部の実施形態において、水の取り込みによってコアの膨潤が生じてもよく、それにより水の流入又は薬剤分子の流出が可能となる。サブコートが水不溶性ポリマーである実施形態において、水の流入を許容し、コアを覆うサブコートを破裂させるために十分なコアの膨潤を生じさせることによってボーラスとして薬剤分子阻害剤を放出させる。

【0092】

C_{max} 及びAUCは、薬剤分子の生体利用効率を評価するために使用されるパラメーターである。本明細書において用いられる場合、 C_{max} という用語は、その製剤の単回投与後に得られる薬剤分子の最大血漿濃度を意味する。本明細書において用いられる場合、「曲線下面積（AUC）」という文言は、時間に対する血漿中の、薬剤濃度のプロットの曲線下の面積（すなわち積分）を指す。AUC（ゼロから無限）は、継時的な総薬剤曝露を表し、線形薬物動態と仮定し身体に吸収された薬剤の総量（すなわち血液循環に達した薬剤の総量）に比例する。

【0093】

「薬学的に受容可能な」という表現は、その物質又は組成物が、製剤を構成する他の成

10

20

30

40

50

分、及び／又はそれを用いて治療される哺乳動物と、化学的及び／又は毒性的に適合可能であることを示す。

【0094】

本明細書において使用される場合、「哺乳動物」は、例えばイヌ、ネコ、およびウマなどの家畜、およびヒトを意味する。好ましくはヒト患者である。

【0095】

化合物の「薬学的に受容可能な塩」という用語は、薬学的に受容可能であり、及び元の化合物の所望される薬理活性を保有している塩を意味する。かかる塩としては以下が挙げられる：(1) 例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、シュウ酸、リン酸などの無機酸で形成される酸付加塩；又は例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンジル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2,2,2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸]、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸で形成される酸付加塩；又は(2) 元の化合物中に存在していた酸性プロトンが、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオンなどの金属イオンにより置換されているか、又は例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合しているかのいずれかであるときに形成される塩。

10

20

30

【0096】

本明細書において用いられる場合、「腸溶コーティング」という用語は、胃での薬剤分子の放出もしくは溶解を防ぐ又は最小化するが、小腸では放出させる、pH感受性のポリマーコーティングを指し、限定されないが、アクリル酸、メタクリル酸及びエタクリル酸のポリマー、及びコポリマー、セルロース誘導体、ならびにポリ酢酸ビニルが挙げられる。アクリル酸、メタクリル酸、及びエタクリル酸のポリマーの性質（主には生物液体への溶解性）は、置換の程度及びタイプによって変化し得る。適切なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマー、及びアンモニウムメタクリル酸コポリマーが挙げられる。The EudragitシリーズのL、S、及びRS (Roehm Pharmaにより製造され、Evonik (登録商標) としても知られる) は、有機溶媒に溶解して、水分散液として、又は乾燥粉末として入手可能である。EudragitシリーズのRL、NE、及びRSは、消化管に不溶性であるが、浸透性であり、主に大腸標的化に使用される。EudragitシリーズのL、L-30D、及びSは、胃に不溶性であり、腸管で溶解する。ポリ(メタ)アクリル酸という用語は、ポリアクリル酸ポリマー、ポリメタクリル酸ポリマー、又は両方のアクリル酸及びメタクリル酸を含有するコポリマーを意味する。

40

【0097】

適切なセルロース誘導体の例としては、エチルセルロース、及びセルロースの部分的酢酸エステルと無水フタル酸の反応混合物が挙げられる。性能は、置換の程度及びタイプによって変化し得る。酢酸フタル酸セルロース(CAP)はpH > 6で溶解する。Aquateric (FMC社)は、水性システムであり、<1 μmの粒子を用いたスプレー乾燥CAP偽ラテックスである。Aquateric中の他の構成要素としては、Pluronics (登録商標)、Tweens (登録商標)、及びアセチル化モノグリセリドが含まれる。他の適切なセルロース誘導体としては、酢酸トリメリト酸セルロース(CAT、Eastman社)、酢酸コハク酸セルロース(CAS)、メチルセルロース(Pharmacoat、Methocel (商標))、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP)、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCS)、及

50

び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S 、例えば A Q O A T (Shin Etsu社)) が挙げられる。性能は、置換の程度及びタイプによって変化し得る。例えば H P - 5 0 、 H P - 5 5 、 H P - 5 5 S 、 H P - 5 5 F グレードの H P M C P などが適切である。適切なグレードの酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、限定されないが、p H 5 で溶解する A S - L G (L F) 、 p H 5 . 5 で溶解する A S - M G (M F) 、及び高い p H で溶解する A S - H G (H F) が挙げられる。これらのポリマーは顆粒として、又は水分散液用の微粉末として販売されている。

【 0 0 9 8 】

フタル酸ポリ酢酸ビニル (P V A P) は 5 よりも高い p H で溶解し、水蒸気及び胃液に 10 対してほとんど透過性が無い。上述のポリマー及びそれらの p H 依存性の溶解性に関する詳細な記載は、<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf> で、Karl Thoma教授及び Karoline Bechtoldによる“Enteric coated hard gelatin capsules”という題名の記事に見出される。

【 0 0 9 9 】

精製ラックとも呼ばれるシェラック (s h e l l a c) は、昆虫の樹脂状分泌物から得られる精製品である。このコーティングは p H > 7 の媒体中に溶解する。ゼイン (z e i n) は、トウモロコシ中に存在するプロラミンタンパク質類である。ゼインは透明、無臭、無味で硬く、水に不溶性で、食用であり、医薬組成物のコーティングとして使用されている。

【 0 1 0 0 】

1 つの実施形態において、腸溶コーティングは、アクリル酸、メタクリル酸、もしくはエタクリル酸のポリマー又はコポリマー、酢酸セルロース (及びそのコハク酸塩誘導体及びフタル酸塩誘導体) 、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、フタル酸ヒドロキシエチルエチルセルロース、酢酸テトラヒドロフタル酸セルロース、アクリル酸樹脂、又はシェラックから作製される。他の実施形態において、ポリマーは、酢酸フタル酸セルロース (C A P 、 p H 6 超で溶解) 、フタル酸ポリ酢酸ビニル (P V A P 、 p H 5 で分解) 、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C P 、グレード H P 5 0 は p H 5 で分解し、 H P 5 0 は 5 . 5 で分解する) 、メチルアクリル酸コポリマー (E u d r a g i t L 1 0 0 及び L 1 2 . 5 は、約 6 ~ 約 7 で分解し、 E u d r a g i t L - 3 0 及び L 1 0 0 - 5 5 は 5 . 5 超の p H で分解し、ならびに E u d r a g i t S 1 0 0 、 S 1 2 . 5 及び F S 3 0 D は 7 超の p H で分解する) から選択される。

【 0 1 0 1 】

腸溶コーティングは、可塑剤を含有してもよく、及び通常は含有する。適切な可塑剤としては、クエン酸トリエチル (C i t r o f l e x 2) 、トリアセチン (三酢酸グリセリン) 、クエン酸アセチルトリエチル (C i t r o f l e c A 2) 、カーボワックス 4 0 0 (ポリエチレングリコール 4 0 0) 、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロース、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、アニオン性カルボン酸アクリル酸ポリマーは通常、 1 0 ~ 2 5 重量 % の可塑剤、とりわけフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール (P E G) 、クエン酸トリエチル、及びトリアセチンを含有する。可塑剤の量は、選択された腸溶コーティング層のポリマー (複数含む) 、選択された可塑剤 (複数含む) 、及び適用される当該ポリマー (複数含む) の量に関連して、各腸溶コーティング層の調合に対して、機械的特性、すなわち腸溶コーティング層 (複数含む) の可塑性、及び例えば V i c k e r s 硬度として例示される硬度を、もし錠剤が所望される場合には腸溶コーティング層 (複数含む) で覆われているペレットの酸耐性が、ペレットから錠剤へと圧縮されている間に大幅に低下することが無いよう調節するといった方法で、最適化される。可塑剤の量は一般的に腸溶コーティング層ポリマー (複数含む) の 5 重量 % 超である (1 つの実施形態では、可塑剤の量は 1 5 ~ 5 0 % である。他の実施形態では可塑剤の量は 2 0 ~ 5 0 % である) 。適用される腸溶コーティングの最大の厚さは、通常、処理条件及び所望される溶

10

20

30

40

50

解プロファイルによってのみ限定される。

【0102】

本明細書に開示される製剤は、別段の記載がない限り、例えば結合剤、界面活性剤、希釈剤、緩衝剤、抗付着剤、流動促進剤、親水性もしくは疎水性のポリマー、遅延剤、分解防止剤もしくは安定剤、崩壊剤もしくはスーパー崩壊剤、分散剤、抗酸化剤、消泡剤、充てん剤、香味剤、着色剤、潤滑剤、吸着剤、保存剤、可塑剤、又は甘味料、又はそれらの組み合わせなどの1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤（複数含む）を含有し、それらは薬剤分子（又は本明細書に開示されるその実施形態）、又はその薬学的に受容可能な塩の、薬学的に使用され得る調製物質への処理を補助する。薬学的に受容可能な賦形剤が、コーティング中、及び／又はコア中にあってもよい。適切であるとして、及び当分野に理解されているとして公知の技術及び賦形剤のいずれかを使用してもよく、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; 及びR.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Second Ed. (Taylor & Francis, 2012)を参照のこと。10

【0103】

例えば分散剤、着色剤、色素ポリマー類（例えば、ポリ（アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル）、固化防止剤及び消泡剤などの添加剤もまた、腸溶コーティング層（複数含む）内に含まれていてもよい。他の化合物を加え、フィルムの厚さを増加させてもよく、及び酸感受性物質への酸性胃液の拡散を低下させてもよい。20

【0104】

一部の実施形態では、製剤は、例えば酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸及び塩酸などの酸、例えば水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、及びトリス-ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基、及びクエン酸／デキストロース、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウムなどの緩衝剤など、pH調節剤又は緩衝剤を1つ以上含有してもよい。かかる酸、塩基、及び緩衝剤は、受容可能な範囲で、組成物のpHを維持するために必要とされる量で含有される。30

【0105】

一部の実施形態では、製剤はまた、組成物の浸透圧を受容可能な範囲にするために必要される量で、1つ以上の塩を含んでもよい。かかる塩としては、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムのカチオン、及び塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、亜硫酸水素塩のアニオンを有する塩が挙げられ、適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、及び硫酸アンモニウムが挙げられる。30

【0106】

一部の実施形態では、製剤はまた、水分散液の凝固、最終フィルム中の泡を生じさせる処理の間の発泡を低下させるための1つ以上の消泡剤を含有してもよく、さもなければ通常、処理が損なわれ得る。例示的な消泡剤としては、シリコンエマルション、又はセスキオレイン酸ソルビタンが挙げられる。40

【0107】

一部の実施形態では、製剤はまた、例えばブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、及びトコフェノールなどの、非チオール系抗酸化剤などの抗酸化剤を1つ以上含有してもよい。特定の実施形態では、抗酸化剤は、必要とされる場合、化学的安定性を高める。

【0108】

一部の実施形態では、製剤はまた、微生物の活動を阻害するための保存剤を1つ以上含有してもよい。適切な保存剤としては、例えばメルフェン及びチオメルサールなどの水銀含有物質、安定化二酸化塩素、及び例えれば塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチル50

アンモニウム、及び塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が挙げられる。
。

【0109】

一部の実施形態では、製剤はまた、1つ以上の結合剤を含有してもよい。結合剤は粘着性を与え、例えば、アルギン酸及びその塩、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、K1ucle（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微晶質セルロース（例えば、Avicel（登録商標））などのセルロース誘導体、微晶質デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、アルファデンプン、トラガカント、デキストリン、例えばスクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））及びラクトースなどの糖、例えばアカシア、トラガカント、イサポール皮のガッチゴムのりなどの天然ゴム又は合成ゴム、ポリビニルピロリドン（例えば、Polyvidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラボガラクタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0110】

一般的に、約10～約70%のレベルの結合剤を、粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用する。錠剤製剤中の結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、又は例えばそれ自身が穏やかな結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用の有無で変化する。当分野の当業者であれば、製剤に対する結合剤のレベルを決定することができるが、錠剤製剤中、結合剤の使用レベルは70%以下が通常である。

【0111】

一部の実施形態では、製剤はまた、分散剤、及び／又は粘度調節剤を含有してもよい。分散剤、及び／又は粘度調節剤としては、液体媒体を介して、又は造粒法を介して、又は混合法を介して分散及び均質性を制御する物質が挙げられる。一部の実施形態では、これらの剤はコーティングマトリクス又は浸食マトリクスの有効性を助長する。例示的な拡散促進剤／分散剤としては、例えば親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）20、60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP、Plasdone（登録商標）として市販）、及び例えばヒドロキシプロピルセルロース（例えば、HPC、HPC-SL及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K100、RPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、トリエチルセルロース、ヒドロキシエチル-セルロース、ヒドロキシプロピル-セルロース、タル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピル-メチルセルロース（HPMCA S）、非結晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドを用いた4-（1,1,3,3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られている）、ポロキサマ（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPleuronics（登録商標）F68、F88、及びF108など）、及びポロキサミン（例えば、プロピレンオキシドとエチレンオキシドをエチレンジアミンに連続添加して得られる四官能性ブロックコポリマーである、Tetronic（登録商標）908.Poloxamine（登録商標）908としても知られる（BASF Corporation, Parsippany, N.J.））、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S-630）、ポリエチレングリコール（例え

10

20

30

40

50

ば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、又は約3350～約4000、又は約7000～5400の分子量を有していてもよい)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、例えばトラガカントゴム及びアカシアゴムなどのゴム、グーガム、キサンタンガムをはじめとするキサンタン、糖類、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール(PVA)、アルギン酸塩、キトサン類、及びそれらの組み合わせなどの、例えば親水性ポリマー、電解質、Tween(登録商標)20、60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン(PVP)、Plasdone(登録商標)として市販)、及び炭水化物ベースの分散剤が挙げられる。
10

【0112】

一部の実施形態では、製剤はまた、送達の前に対象の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す、「希釈剤」を1つ以上含有してもよい。希釈剤はより安定な環境をもたらすことができるため、化合物を安定化させるために使用することもできる。緩衝溶液(pH制御又は維持を提供することもできる)に溶解した塩を、当分野では希釈剤として使用し、リン酸緩衝生理食塩水溶液が挙げられるがこれに限定されない。特定の実施形態では、希釈剤は組成物の体積を増加させて、カプセル充てんのための圧縮を促進させ、又は均質な混合のための十分な体積を生じさせる。かかる化合物としては、例えばラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、例えばAvicel(登録商標)などの微晶質セルロース；第2リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水ラクトース、スプレー乾燥ラクトース；アルファデンプン；例えばDiac-Pac(登録商標)(Amstar社)などの圧縮用糖；ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロースベースの希釈剤、粉砂糖；一塩基性硫酸カルシウム水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストレート；加水分解穀物固形物質、アミロース；粉末化セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどが挙げられる。
20

【0113】

一部の実施形態では、製剤は、親水性/疎水性(水/油)のインターフェースで蓄積することができ、及びそのインターフェースでの表面張力を低下することができる長鎖分子である表面活性剤又は界面活性剤を含有してもよい。結果として、それらによりエマルションを安定化させることができる。一部の実施形態では、界面活性剤は以下を含有してもよい：界面活性剤のTween(登録商標)(ポリオキシエチレンソルベート)ファミリー、界面活性剤のSpan(登録商標)(ソルビタン長鎖カルボン酸エステル)ファミリー、界面活性剤のPluronic(登録商標)(エチレンオキシド又はプロピレンオキシドのブロックコポリマー)ファミリー、界面活性剤のLabrasol(登録商標)、Labrafil(登録商標)、及びLabrafac(登録商標)(それぞれ、ポリグリコール化グリセリド)ファミリー、オレイン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、又は他の長鎖カルボン酸のソルビタンエステル、ポロキサマ(ポリエチレン-ポリプロピレングリコールブロックコポリマー、又はPluronic(登録商標))、他のソルビタン又はスクロースの長鎖カルボン酸エステル、モノグリセリド及びジグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドのPEG誘導体、ならびにそれらの混合物又は上述のうちの2つ以上の混合物。一部の実施形態では、界面活性剤の相は、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween80(登録商標))及びソルビタンモノオレエート(Span80(登録商標))の混合物を含有してもよい。
40

【0114】

一部の実施形態では、製剤はまた、消化管液と接触した際に、製剤の溶解及び分散の両方を含む「崩壊剤」を1つ以上含有してもよい。「崩壊用剤又は崩壊剤」は、物質の分解
50

又は崩壊を促進する。崩壊剤の例としては、例えばトウモロコシデンプンもしくはジャガイモデンプンなどの天然デンプン、例えばNational 11551などのアルファデンプン、又は例えばPromogel(登録商標)もしくはExplotab(登録商標)などのデンブングリコール酸ナトリウムなどのデンプン、例えば木製品などのセルロース、例えばAvicel(登録商標)、Avicel(登録商標)PH101、Avicel(登録商標)PH102、Avicel(登録商標)PH105、E1ceme(登録商標)P100、Emcocel(登録商標)、Vivace(登録商標)、及びSolka-Floc(登録商標)などの微晶質セルロースメチル、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-di-sol(登録商標))などの架橋セルロース、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロース、例えばデンブングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、例えばクロスボビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、例えばアルギン酸などのアルギン酸塩、例えばアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩、例えばVeegum(登録商標)HVなどの粘土(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)、例えばアガード、グアー、イナゴマメ、Karaya、ペクチンもしくはトラガカントなどのゴム、デンブングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、海綿、界面活性剤、例えばカチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘ジュース粕、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0115】

一部の実施形態では、製剤は、浸食促進剤を含有してもよい。「浸食促進剤」とは、消化管中の特定の物質の浸食を制御する物質を含む。浸食促進剤は当分野の当業者に一般的に知られている。例示的な浸食促進剤としては、例えば親水性ポリマー、電解質、タンパク質、ペプチド、及びアミノ酸が挙げられる。

【0116】

一部の実施形態では、製剤は、例えばラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微晶質セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファデンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物を含有する充てん剤を1つ以上含有してもよい。

【0117】

一部の実施形態では、製剤は、1つ以上の香味剤及び/又は「甘味料」を含んでもよく、例えば、アカシア蜜、アセサルファームK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、バナナ、ババロアベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、樟脑、カラメル、チェリー、チェリークリームチョコレート、シナモン、バブルガム、柑橘類、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、チクロ、シラメート、デキストロース、ユーカリノキ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ショウガ、グリチルレチン酸、甘草(リコリス)蜜、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸-アンモニウム、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、パウダー、ラズベリー、ルートビール、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール、スクラロース、ソルビトール、Swissクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トウッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ワインターグリーン、キシリトール、又はこれら香味成分のいずれかの組み合わせがあり、例えば、アニス-メントール、チェリー-アニス、シナモン-オレンジ、チェリー-シナモン、チョコレート-ミント、ハチミツ-レモン、レモン-ライム、レモン-ミント、メントール-ユーカリノキ、オレンジ-クリーム、バニラ-ミント、及びこ

れらの組み合わせなどがある。

【0118】

一部の実施形態では、製剤はまた、物質の付着又は摩擦を予防、低下又は阻害する化合物である潤滑剤及び流動促進剤を1つ以上含んでもよい。例示的な潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、滑石、ステアリルフル酸ナトリウム、炭化水素が挙げられ、例えば鉛物油、又は例えば水素添加大豆油などの水素添加植物油、高級脂肪酸、ならびにそれらのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、滑石、ワックス、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール(例えばPEG4000)、又は例えばCarbowax(登録商標)などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリン、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウムもしくはナトリウム、例えばSylloid(登録商標)、Cabil-O-Sil(登録商標)などのコロイド状シリカ、例えばトウモロコシデンプンなどのデンプン、シリコンオイル、界面活性剤などである。

【0119】

一部の実施形態では、製剤は、たとえばトリアセチン、ケエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドキュセート、ビタミンE-TPGS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリンなどの化合物を含む可溶化剤を1つ以上含んでもよく、例えば、Captisol(登録商標)、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁酸塩、ポリエチレングリコール200~600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドなどがある。1つの実施形態では、可溶化剤はビタミンE-TPGS及び/又はCaptisol(登録商標)である。

【0120】

一部の実施形態では、製剤は、1つ以上の懸濁化剤を含有してもよく、この剤は、例えばポリビニルピロリドンK112、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30などのポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー(S630)、ポリエチレングリコール(例えばこのポリエチレングリコールは、約300~6000、又は約3350~約4000、又は約7000~約5400の分子量を有してもよい)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシメチルセルロース、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、例えばトラガカントゴム及びアカシアゴムなどのゴム、グーガム、キサンタンゴムをはじめとするキサンタン類、糖類、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビン酸モノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどの化合物を含んでいる。

【0121】

一部の実施形態では、製剤はまた、1つ以上の湿润剤を含有してもよく、この剤は例えばオレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン、ナトリウムドキュセート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクセート(sodium doccussate)、トリアセチン、Tween80、ビタミンE-TPGS、アンモニウム塩などの化合物を含有する。

【0122】

10

20

30

40

50

本開示の第1の実施形態において、(a)可逆的もしくは不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤、及び/又はその薬学的に受容可能な塩、(b)空腸及び回腸から選択される1つ以上の哺乳動物の腸管部位における、この化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩の放出のための手段、及び(c)薬学的に受容可能な賦形剤、を含有する固形経口製剤が提供される。

【0123】

第1の従属実施形態において、前記可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤は、式Ia又はIbの化合物から選択される。

【0124】

第2の従属実施形態において、前記可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ、ACP196、アカラブルチニブ、BGB3111、HM71224、ONO-4059、RG7625、RG7880、MSC-2364447、CC-292、PF-06250112、PF-303、X-022、ABT-105、AC0025、EBI-1266、TP-4207、アファチニブ、メレレチニブ、オシメルチニブ、ロシレチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、スペブルチニブ、タルロキソチニブ、セリネキソール、ベルジネキソール、PF-06747775、BLU-554、NSC-687852、VLX-1500、KU-113、NT-113、BLU-9931、KPT-350、及びAZ-13767370から選択される。

【0125】

第3の従属実施形態において、前記可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤は、以下から選択される：

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン、
(R)-4-(8-アミノ-3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、
(S)-7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、

(S)-7-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、

N-(3-((2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド、

1-(3-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)オキシ)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン、

(R)-6-アミノ-9-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-7-(4-フェノキシフェニル)-7H-プリン-8(9H)-オン、

N-(2-((6-(5-(フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-3(4H)-イル)フェニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)アクリルアミド、

N-(3-((5-フルオロ-2-((4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド、

(S)-5-アミノ-1-(1-シアノピペリジン-3-イル)-3-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコ 50

チニアミド、

(R) - 1 - (1 - アクリロイルペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - N - (5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド、

(S, E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 5 - ((4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エナミド、

1 - (4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(E) - 4 - ((4 - ((3 - プロモ - 4 - クロロフェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) - N, N - ジメチル - N - ((1 - メチル - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - アミニウムプロミド、

(Z) - 3 - (3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N' - (ピラジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

(Z) - 3 - (3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N' - (ピリジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

N - ((3R, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 9 - メチル - 9H - プリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アクリルアミド、

N - ((3S, 4S) - 3 - ((6 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アクリルアミド、

(3E, 5E) - 1 - アクリロイル - 3, 5 - ビス (4 - ニトロベンジリデン) ピペリジン - 4 - オン、

(E) - N - (7 - ((1R, 5S, 6S) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(3E, 5E) - 1 - アクリロイル - 3, 5 - ビス (4 - フルオロ - 3 - ニトロベンジリデン) アゼパン - 4 - オン、

N - (2 - ((6 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルフェニル) アクリルアミド、

(Z) - 3 - (3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H - 1, 2, 40

10

20

30

40

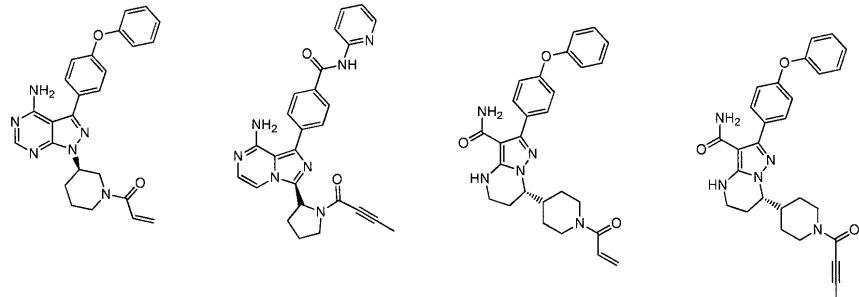
50

4 - トリアゾール - 1 - イル) - N' - ピバロイルアクリロヒドラジド、及び
N - (2 - ((2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリ
フルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド。

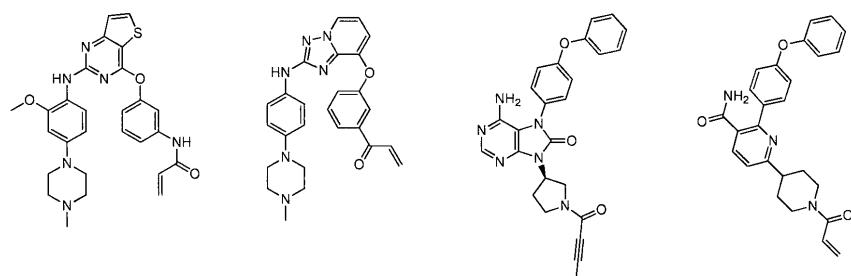
【0126】

第4の従属実施形態において、前記可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤は
、以下から選択される：

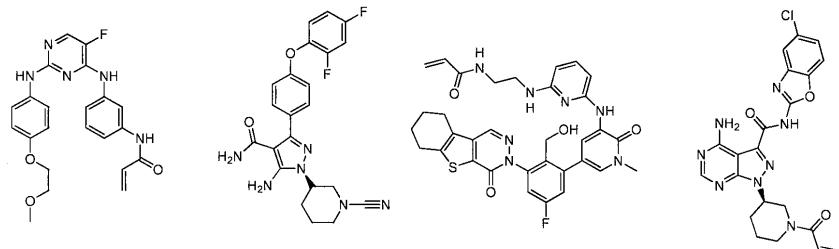
【化6】



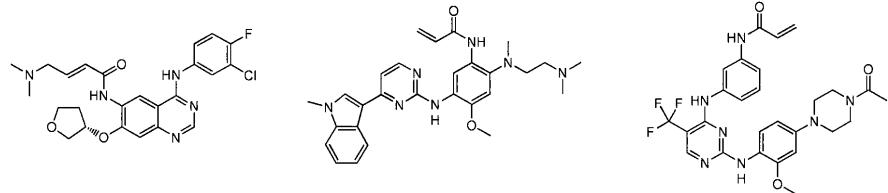
10



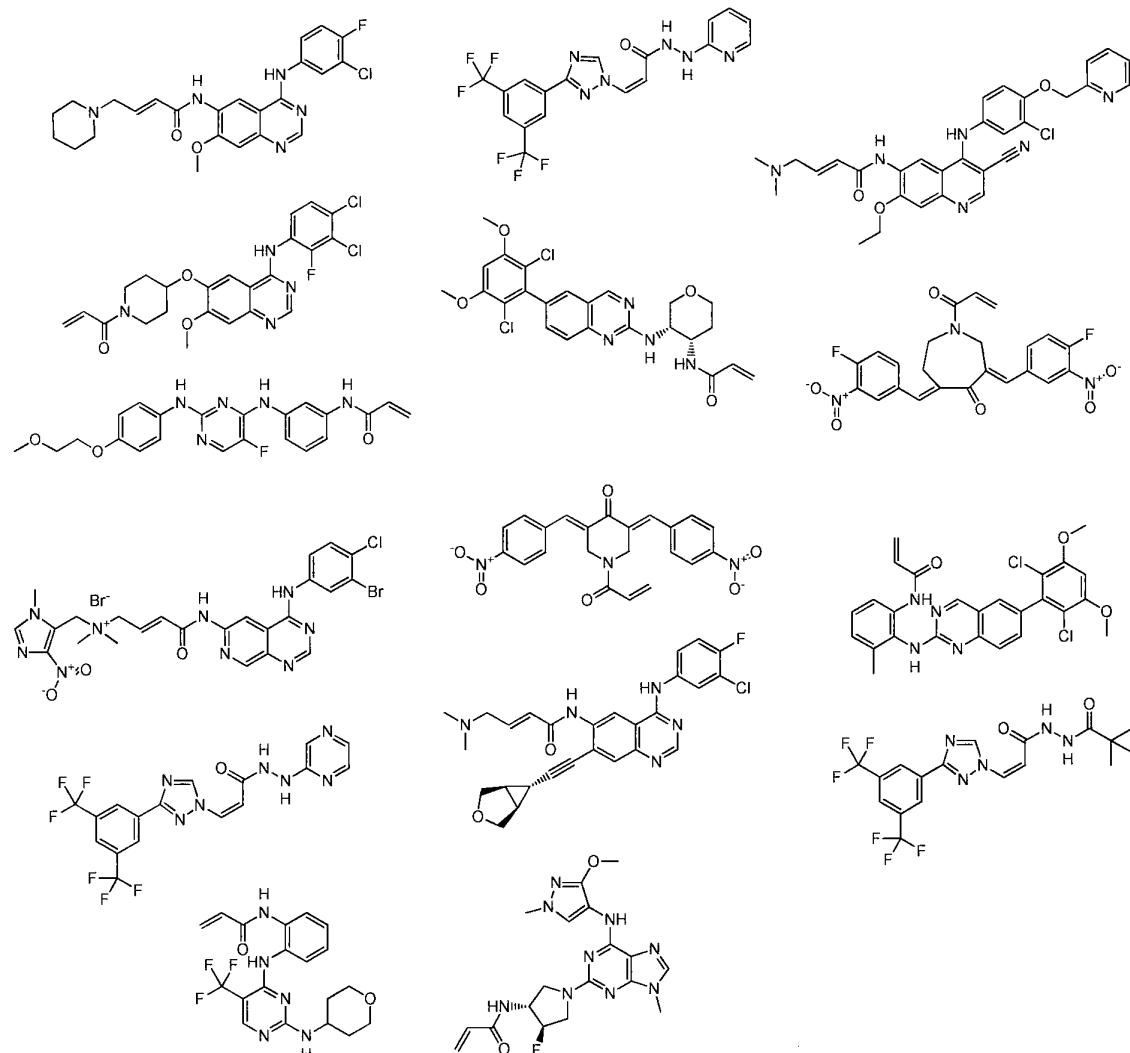
20



30



【化 6 - 1】



[0 1 2 7]

本開示の第2の実施形態において、(a)可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤、及び/又はその薬学的に受容可能な塩を含有するコア、及び(b)前記コアを覆う腸溶コーティング、を含有する固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約10重量%未満を、約3未満のpHで水性溶液を含有する溶解容器において約1.5時間で放出し、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約10重量%未満を、約4.5～約5.5のpHで水性溶液を含有する溶解容器において約1.5時間で放出し、及び前記固体経口製剤は、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80重量%以上を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、20分～約2時間、放出する、前記固体経口製剤。

【 0 1 2 8 】

第1の従属実施形態において、前記コアは、式Iaの化合物を含有する。

【 0 1 2 9 】

第2の従属実施形態において、前記コアは、イブルチニブ、ACP196、アカラブルチニブ、BGB3111、HM71224、ONO-4059、RG7625、RG7880、MSC-2364447、CC-292、PF-06250112、PF-303、X-022、ABT-105、AC0025、EBI-1266、TP-4207、アファチニブ、メレレチニブ、オシメルチニブ、ロシレチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、スペブルチニブ、タルロキソチニブ、セリネキソール、ベルジネキソール

ル、P F - 0 6 7 4 7 7 7 5、B L U - 5 5 4、N S C - 6 8 7 8 5 2、V L X - 1 5 0 0、K U - 1 1 3、N T - 1 1 3、B L U - 9 9 3 1、K P T - 3 5 0、及びA Z - 1 3 7 6 7 3 7 0 から選択される化合物を備えている。

【0130】

第3の従属実施形態において、前記コアは、以下から選択される化合物を含有する：
(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

(R) - 4 - (8 - アミノ - 3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、

(S) - 7 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド、

(S) - 7 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド、

1 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) オキシ) フェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

(R) - 6 - アミノ - 9 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7 H - プリン - 8 (9 H) - オン、

N - (2 - ((6 - ((5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) アクリルアミド、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(S) - 5 - アミノ - 1 - (1 - シアノピペリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (2, 4 - デフルオロフェノキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

6 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フェノキシフェニル) ニコチンアミド、

(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - N - (5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド、

(S, E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 5 - ((4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

10

20

30

40

50

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エナミド、

1 - (4 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

(E) - 4 - ((4 - ((3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - N - ((1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - アミニウムプロミド、

(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - (ピラジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - (ピリジン - 2 - イル) アクリロヒドラジド、

N - ((3 R , 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アクリルアミド、

N - ((3 S , 4 S) - 3 - ((6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アクリルアミド、

(3 E , 5 E) - 1 - アクリロイル - 3 , 5 - ビス (4 - ニトロベンジリデン) ピペリジン - 4 - オン、

(E) - N - (7 - ((1 R , 5 S , 6 S) - 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド、

(3 E , 5 E) - 1 - アクリロイル - 3 , 5 - ビス (4 - フルオロ - 3 - ニトロベンジリデン) アゼパン - 4 - オン、

N - (2 - ((6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルフェニル) アクリルアミド、

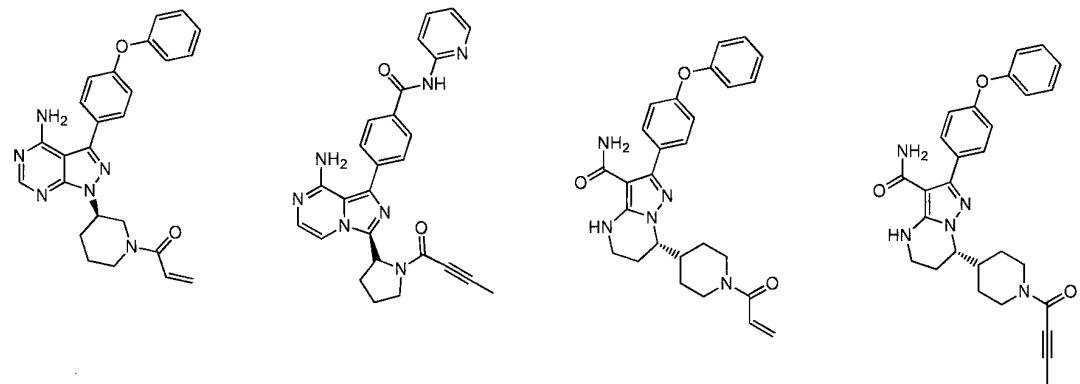
(Z) - 3 - (3 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N ' - ピバロイルアクリロヒドラジド、及び

N - (2 - ((2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド。

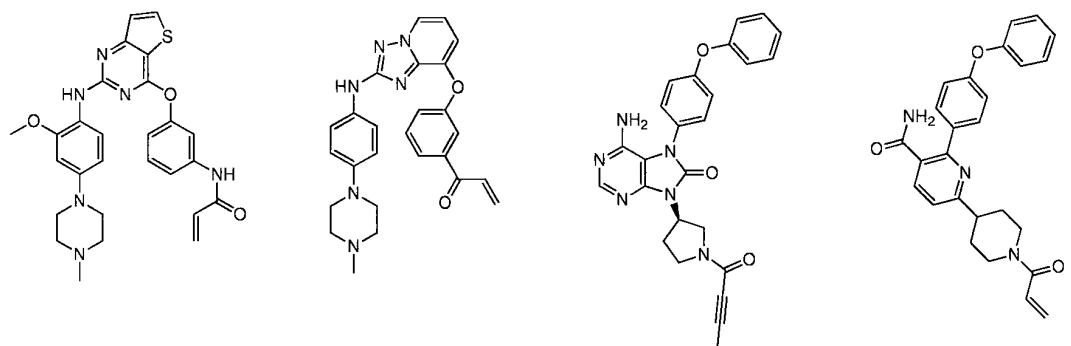
【 0 1 3 1 】

第 4 の従属実施形態において、前記コアは以下から選択される化合物を含有する：

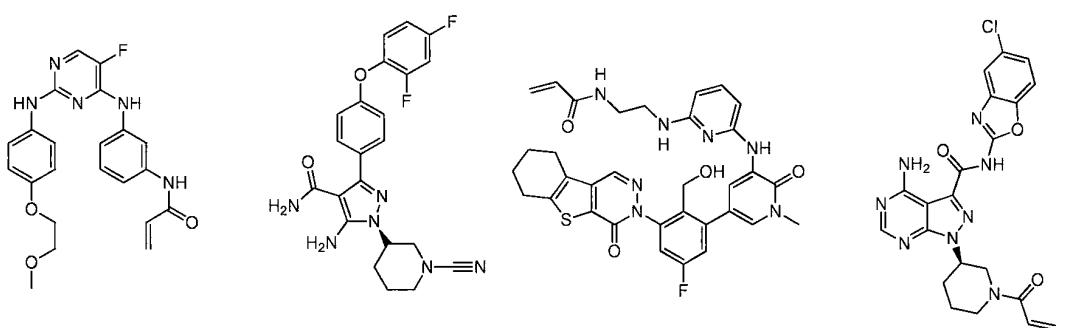
【化 7】



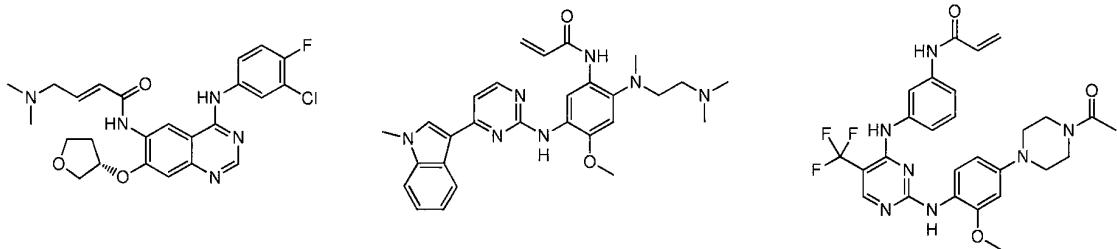
10



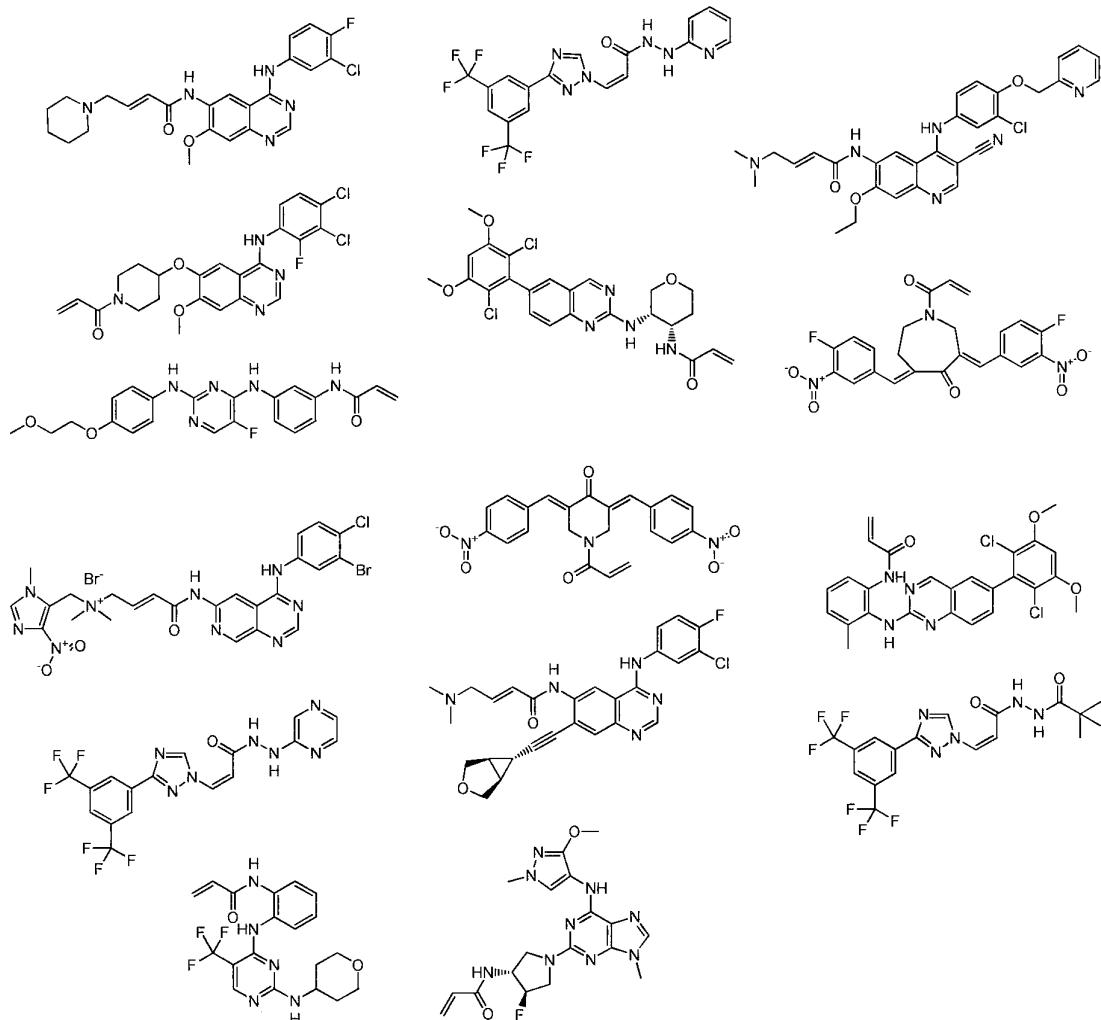
20



30



【化 7 - 1】



【 0 1 3 2 】

30

第5の従属実施形態において、前記コアは、式Iaの化合物を含有しており、及びZは式IIの断片である。第6の従属実施形態において、前記コアは、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80重量%以上を、約6.4～約7のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約20分～約2時間、放出する。第7の従属実施形態において、前記コアは、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80重量%以上を、約6.4～約7のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約20分～約2時間、放出する。

【 0 1 3 3 】

40

本開示の第3の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び/又は前記その薬学的に受容可能な塩の約10重量%未満を、約5.1～約5.5のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約1.5時間で、放出する。第1の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、約20%未満を、約5.1～約5.5のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約1.5時間で、放出する。第2の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、約25%未満を、約5.1～約5.5のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約1.5時間で、放出する。第3の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、約10%未満を、約5.1未満のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約1.5時間で、放出する。

【 0 1 3 4 】

第4の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この

50

場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約10重量%未満を、約5.1～約5.5のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約1.5時間で、放出する。第1の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約25重量%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約15分で、放出する。第2の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約25%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約15分で、放出する。第3の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約35%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約15分で、放出する。

10

【0135】

第5の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80重量%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約30分で、放出する。第1の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約30分で、放出する。第2の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約85%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約30分で、放出する。

20

【0136】

第6の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80重量%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約45分で、放出する。第1の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約45分で、放出する。

【0137】

第7の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約60分で、放出する。従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の約80%未満を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約60分で、放出する。

30

【0138】

第8の実施形態において、第2の実施形態に記載される固体経口製剤が提供され、この場合において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の少なくとも約80%を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約120分で、放出する。第1の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の少なくとも約80%を、約6.4～約7.4のpHで水性溶液を含有する溶解容器において、約60分で、放出する。

40

【0139】

第9の実施形態の、固体経口製剤が提供される第3～第8の実施形態の各検証で、前記水性溶液は、約6.4～約7.4のpHの擬似腸管液である。

【0140】

第10の実施形態において、第1の実施形態に記載される化合物の薬学的に受容可能な塩を含有する、前述の第2～第8の実施形態に記載される固体経口製剤が提供される。他の従属実施形態において、前記固体経口製剤は、第1の実施形態に記載される前記化合物の遊離塩基を含有する。

【0141】

50

第11の実施形態において、固体経口製剤が提供され、この場合において前述の第2～第10の実施形態のいずれかに記載されるコアは、第1の実施形態に記載される化合物の薬学的に受容可能な塩、ならびに前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の溶解を増強するために十分な追加の薬学的に受容可能な酸を含有する。

【0142】

第12の実施形態において、固体経口製剤が提供され、この場合において前述の第2～第12の実施形態のいずれかに記載の前記コアは、前記化合物の薬学的に受容可能な塩、ならびに前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩の放出の前に前記固体経口製剤内に酸性水溶液を生じさせてるために十分な量の薬学的に受容可能な酸を含有する。

【0143】

第13の実施形態において、固体経口製剤が提供され、この場合において前述の第3～第12の実施形態のいずれかに記載の前記コアは、第1の実施形態に記載される化合物の薬学的に受容可能な塩、ならびに50m1の水性媒体中の分解時、その臨界ミセル濃度を超える濃度で存在する界面活性剤を含有する。

【0144】

第14の実施形態において、前記界面活性剤は、約20m1の水性媒体中の分解時、その臨界ミセル濃度を超える濃度で存在する。

【0145】

第15の実施形態において、前述の第2～第14の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩は、固体であり、この場合において、その平均粒子サイズは、約0.3ミクロン～約100ミクロンである。

【0146】

第16の実施形態において、前述の第2～第14の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩は、固体であり、この場合において、その平均粒子サイズは、約1ミクロン～約50ミクロンである。

【0147】

第17の実施形態において、前述の第2～第14の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記化合物及び／又は前記その薬学的に受容可能な塩は、固体であり、この場合において、その平均粒子サイズは、約15ミクロン以下である。

【0148】

第18の実施形態において、前述の第2～第15の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは、前記コアの重量の約10%～約150%である。

【0149】

第19の実施形態において、前記化合物を含有する前述の第2～第15の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングが、前記コアの重量の約20%～約100%である。

【0150】

第20の実施形態において、前述の第2～第15の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは、前記コアの重量の約30%～約60%である。

【0151】

第21の実施形態において、前述の第2～第20の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは、約5～約500ミクロンの厚さである。

【0152】

第22の実施形態において、前述の第2～第20の実施形態のいずれかに記載の固体経

10

20

30

40

50

口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは、約 8 ~ 約 150 ミクロンの厚さである。

【 0153 】

第 23 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 20 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは、約 50 ~ 約 100 ミクロンの厚さである。

【 0154 】

第 24 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 23 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記コアは、重合ゼラチン、シェラック、メタクリル酸コポリマー型 CNF、ブチル化フタル酸セルロース、フタル酸水素セルロース、フタル酸プロプリオネートセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル (P V A P)、酢酸フタル酸セルロース (C A P)、酢酸トリメリット酸セルロース (C A T)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ジオキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース (C M E C)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S)、及び (メタ) アクリル酸ポリマー、ならびにポリマーが 1 種から作られており、コポリマーがアクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸エチルのいずれかから選択される 2 種以上のモノマーから作られているコポリマー、から選択される腸溶コーティングで覆われている。

【 0155 】

第 25 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 24 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングはポリ (メタ) アクリル酸ポリマーを含有する。

【 0156 】

第 26 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 25 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは E u d r a g i t (登録商標) L 又は S のシリーズのポリマーを含有する。

【 0157 】

第 27 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 26 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記腸溶コーティングは E u d r a g i t (登録商標) L 100 、 L 12.5 、 S 100 、 S 12.5 、又は F S 30D を含有する。

【 0158 】

第 28 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 24 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において腸溶コーティングはセルロース誘導体を含有する。

【 0159 】

第 29 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 24 、又は第 28 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において腸溶コーティングは、メチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシメチルセルロース (H P M C P) 、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C S) 、及び酢酸コハク酸ヒドロキシメチルセルロース (H P M C A S) から選択されるセルロース誘導体を含有する。

【 0160 】

第 30 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 24 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において腸溶コーティングは、フタル酸ポリ酢酸ビニル (P V A P) ポリマーを含有する。

【 0161 】

第 31 の実施形態において、前述の第 2 ~ 第 30 の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記コアは、前記腸溶コーティングと前記コアの間にサブコーティングをさらに含有する。

【 0162 】

第 32 の実施形態において、前述の第 31 の実施形態に記載の固形経口製剤が提供され

10

20

30

40

50

、この場合において前記サブコーティングは水溶性又は親水性浸食可能ポリマーである。

【0163】

第33の実施形態において、前述の第31及び第32の実施形態に記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、多糖(又は多糖誘導体)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、及びPEG-PPGブロックコポリマーから選択される低分子量ポリマーである。

【0164】

10

第34の実施形態において、前述の第31の実施形態に記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、例えばポリマーなどの水不溶性の組成物であり、(i)水不溶性組成物中にチャンネルを形成することができる水溶性化合物の粒子、又は(ii)水性媒体と接触した際に前記サブコーティングに膨潤を生じさせる水不溶性の親水性粒子、を含有する。

【0165】

第35の実施形態において、前述の第31又は第33のいずれかの実施形態に記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、チャンネルを形成することができる水溶性化合物の粒子を含有する。

【0166】

20

「水不溶性の親水性粒子」という用語は、本明細書において用いられる場合、限定されないが、ペクチン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、カルシウムキサンテートの粒子をはじめとする多糖、塩によって多糖が水不溶性となる酸性基を含有する多糖の任意の金属塩、微晶質デンプン、不溶性デンプン、任意の水不溶性多糖(例えば、セルロース、又は微晶質セルロース)、架橋により多糖が水不溶性となる任意の共有結合性架橋多糖を含む。かかる架橋剤としては、限定されないが、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、エピクロルヒドリン、二酸クロリド、ジイソシアナート、二酸無水物、及びジアミンが挙げられる。

【0167】

30

第36の実施形態において、前述の第31又は第33の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、水性媒体と接触した際に前記サブコーティングに膨潤を生じさせる水不溶性親水性粒子を含有する。

【0168】

第37の実施形態において、前述の第31～第36の実施形態に記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、水不溶性の組成物であり、前記固体経口製剤への水の流入と、前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩の腸管への拡散を可能とするチャンネルを形成する水溶性化合物の粒子を含有する。

【0169】

40

第38の実施形態において、前述の第31又は第34～第37の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記サブコーティングは、例えば前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩に対して不浸透性であるが、水の流入は許容するチャンネルを形成することができ、前記サブコーティングを膨潤及び破裂させることができ、前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩の放出を生じさせることができる水溶性化合物の粒子を含有するポリマーなどの水不溶性組成物である。

【0170】

第39の実施形態において、前述の第38の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤が提供され、この場合において前記固体経口製剤は、錠剤であるか、又はカプセル内にある。

【0171】

第40の実施形態において、前述の第39の実施形態のいずれかに記載の固体経口製剤

50

が提供され、この場合において前記薬学的に受容可能な賦形剤は、結合剤、界面活性剤、希釈剤、緩衝剤、抗付着剤、流動促進剤、崩壊剤、抗酸化剤、消泡剤、充てん剤、香味剤、着色剤、潤滑剤、吸着剤、保存剤、可塑剤、及び甘味料から選択される。

【0172】

第41の実施形態において、前述の40の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記固形経口製剤の投与から生じるAUCは、等量の前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩を有する即時放出型製剤の投与から生じるAUCよりも少なくとも約500%高い。

【0173】

第42の実施形態において、前述の第2～第40の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記固形経口製剤の投与から生じるAUCは、等量の前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩を有する即時放出型製剤の投与から生じるAUCよりも少なくとも約100%高い。

【0174】

第43の実施形態において、前述の第2～第40の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記固形経口製剤の投与から生じるAUCは、等量の前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩を有する即時放出型製剤の投与から生じるAUCよりも少なくとも約50%高い。

【0175】

第44の実施形態において、前述の43の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤が提供され、この場合において前記固形経口製剤は、小腸の空腸又は回腸において、前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩の放出を発現する。

【0176】

第45の実施形態において、その必要があると認識されている患者において、BTKの阻害により治療可能な疾患を治療する方法が提供され、前記方法は、前記患者に対し、前述の実施形態のいずれかに記載の固形経口製剤に含有される、前記化合物及び/又はその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を、単回投与又は複数回投与にて投与することを含む。

【0177】

第46の実施形態において、実施形態45に記載の方法が提供され、この場合において前記疾患は自己免疫疾患、癌、及び炎症性疾患から選択される。

【0178】

第47の実施形態において、実施形態45に記載の方法が提供され、この場合において前記疾患は白血病又はリンパ腫である。

【0179】

第48の実施形態において、実施形態47に記載の方法が提供され、この場合において前記疾患は、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性白血病(SLL)、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、及びB細胞非ホジキンリンパ腫から選択される。

【0180】

その必要があると認識されている患者において、BTKの阻害により治療可能な疾患を治療する方法であって、前記方法は、前記患者に対し薬剤分子を投与すること、及び前記患者の空腸又は回腸において前記BTKの放出が発現されることを含み、この場合において前記医薬製剤の投与から生じる血漿AUCにより測定される前記薬剤分子の平均全身生体利用効率は、前記薬剤分子又はその薬学的に受容可能な塩の等量を有する即時放出型製剤の平均全身生体利用効率よりも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、又は70%高い。

【0181】

本明細書において用いられる場合、「即時放出型製剤」という用語は、それが投与されてすぐに生体利用可能であり、及び腸管粘膜との接触を遅延させるための防御コーティングを何も有していない製剤を指す。

10

20

30

40

50

【0182】

その必要があると認識されている患者において、BTKの阻害により治療可能な疾患を治療する方法であって、前記方法は、前記患者に対し薬剤分子を投与すること、及び前記患者の空腸又は回腸において前記BTKの放出が発現されることを含み、この場合において前記医薬製剤の投与から生じる血漿AUCにより測定される前記薬剤分子の平均全身生体利用効率は、4時間の絶食後に患者に投与された前記薬剤分子又はその薬学的に受容可能な塩の当量を有する即時放出型製剤の平均全身生体利用効率よりも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、又は70%高い。

【0183】

1つの実施形態では、任意選択でアルカリ性物質又は緩衝剤と混合された、活性剤で層状化されたシーズ又はビーズ（例えば、SODAS（登録商標））を、さらなる処理のためのコア材料として使用してもよい。活性剤で層状化されるシーズは、単独もしくは混合物として異なるオキシド、セルロース、有機ポリマー、及び他の物質を含有する水不溶性シーズであってもよく、又は単独もしくは混合物として、異なる無機塩、糖類、ノン-パレイユ、及び他の物質を含有する水溶性シーズであってもよい。さらにこのシーズは、結晶、凝集体、圧密体などの形態で活性剤を含有してもよい。シーズのサイズは本開示にとって本質的ではないが、およそ0.1～4mmの間で変化し得、例えば2mm未満であり得る。活性剤で層状化されたシーズは、例えば造粒法又はスプレーコーティング層状化装置を用いた、粉末又は溶液／懸濁液の層状化のいずれかにより作製される。シーズは腸溶コーティング又は他のサブコーティングにより覆われていてもよい。

10

【0184】

シーズが層状化される前に、活性成分は、さらなる成分と混合されてもよい。かかる成分は、単独又は混合物として、結合剤、界面活性剤、充てん剤、崩壊剤、アルカリ性添加剤、又は他の及び／もしくは薬学的に受容可能な成分であり得る。

【0185】

他の実施形態において、薬剤分子は、任意選択的に、適切な希釈剤、担体、及び賦形剤と混合され、好ましい操作性能及び処理性能及び適切な濃度の活性剤を得て、次いで標準的な処理装置を利用した押出／球形化、球状化、又は圧縮により作製されたコアを得てもよい。製剤化されたコア物質のサイズはおよそ0.1～4mmであり、例えば0.1～2mmである。製造されたコア物質は、活性剤を含有する追加の成分でさらに層状化されてもよく、及び／又はこれをさらなる処理に使用してもよい。あるいは、前述のコア物質は、スプレー乾燥法又はスプレー凝固法を用いることにより調製されてもよい。

30

【0186】

コアは、任意選択的に、医薬賦形剤を含有する1つ以上の分離層（複数含む）で覆われ、その後に個別のペレットの形態で、コア物質上に腸溶コーティング層（複数含む）が塗布されてもよい。この／これらの分離層（複数含む）は、固形製剤に対し特定の所望される特性を与えるよう、及び例えば単独又は混合物として使用される糖、PEG、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、腸溶コーティングの水溶性の塩、及びその他を含有するよう処方される。例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタニウム、滑石及び他の添加剤などの、可塑剤、着色剤、色素、充てん剤、固化防止剤、及び帯電防止剤などの添加剤がこの分離層（複数含む）に含まれていてもよい。

40

【0187】

任意の分離層がコア物質に塗布される場合、様々な厚さを構成してもよい。多くの場合、分離層（複数含む）の最大の厚さは、処理条件によってのみ限定される。分離層は拡散バリアとして役に立つ場合もあり、及びpH緩衝域として作用する場合もある。任意選択的に塗布される分離層（複数含む）は、必要不可欠ではない。しかしながら、分離層（複数含む）は活性物質の化学的安定性を改善し、及び／又は新規の複合単位の錠剤化製剤の物理的性質を改善する場合がある。

50

【0188】

あるいは、分離層は、コア物質上に塗布された腸溶コーティングポリマー層と、コア物質中のアルカリ反応化合物の間の反応によって、*in situ*で形成されてもよい。したがって、形成された分離層は、腸溶コーティング層ポリマー（複数含む）と、塩を形成する位置にあるアルカリ反応化合物の間に形成された水溶性の塩を含有する。

【0189】

コーティング層及び又は分離層は、任意の適切なコーティング技術を用いることにより、コア物質上に塗布され、又は分離層（複数含む）で覆われたコア物質上に塗布される。コーティング層（複数含む）は任意選択的に1つ以上のオーバーコーティング層（複数含む）でさらに覆われていてもよい。オーバーコーティング層（複数含む）は、例えばコーティングパン、コーティング造粒機などの適切な機器で、又はコーティングもしくは層状化プロセスのための水及び／又は有機溶媒を用いた流動床装置で、コーティング又は層状化の手順により腸溶コーティング層状化ペレットに塗布することができる。別的方法としては、分離層（複数含む）を、粉末塗布技術を用いることによりコア物質に塗布することができる。オーバーコーティング層はさらに、腸溶コーティングペレットが凝固する可能性を予防することができ、さらに圧縮プロセスの間に腸溶コーティング層がひび割れることを予防し、錠剤化プロセスを強化させることができる。塗布されるオーバーコーティング層（複数含む）の最大の厚さは通常、処理条件及び所望される溶解プロファイルにより限定される。オーバーコーティング層はまた、錠剤フィルムコーティング層として使用されてもよい。

10

【0190】

本明細書に開示される医薬調製物はまた、ゼラチンから作製されたカプセル、ならびにゼラチン及び例えればグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤から作製された密封軟カプセルを含む。カプセルはまた、例えればヒプロメロースなどのポリマーから作製されてもよい。カプセルは、上述のされるように、コートされたコアに活性成分を含有することができる。カプセルはさらに、ラクトース、例えればデンプンなどの結合剤、及び／又は例えれば滑石もしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、任意選択的に安定剤を含有してもよい。軟カプセルにおいて、活性化合物は、例えれば脂肪油、液状パラフィン、脂質、可溶化剤、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解又は懸濁されてもよい。さらに安定剤が添加されてもよい。経口投与用のすべての製剤は、かかる投与に適切な用量でなければならない。

20

【0191】

薬剤はエマルションの水層に含まれることが望ましい場合がある。かかる「油中水」エマルションは、薬剤にとって適切な生物物理的環境を提供し、薬剤を分解し得るpH又は酵素の有害な作用から薬剤を防御することができる油-水のインターフェースを提供することができる。さらには、かかる油中水製剤は、身体細胞の脂質と優先的に相互作用することができ、及び細胞膜内への製剤の分配を増大させることができる脂質層を提供することができる。かかる分配により、かかる製剤中の薬剤の循環中への吸収が増大され、それにより薬剤の生体利用効率を上昇させることができる。水層は任意選択的に水及び緩衝液中に懸濁された活性剤を含有してもよい。

30

【0192】

一部の実施形態では、油中水エマルションは、C₈-C₂₂飽和カルボン酸、もしくは不飽和カルボン酸、又は最大で3つの不飽和結合（又は分枝）を有するエステル、又はそのエステルもしくはアルコール、界面活性剤もしくは表面活性剤、から構成される油層を含有し、水層は主に水と活性剤を含有する。

40

【0193】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固形製剤は、非腸溶性時間遅延型放出製剤である。「非腸溶性時間遅延型放出」という用語は、本明細書で使用される場合、薬剤の放出が、遅延放出変更が無い場合に達成される位置よりも遠位の、消化管内の一般的に何らかの予想がされる位置で薬剤の放出が達成される送達を指す。一部の実施形態では、放

50

出遅延の方法は、設定された期間の後に、透過性となる、溶解する、破壊される、及び／又は元の形を保たなくなるコーティングを行うことである。

【0194】

時間遅延型放出製剤のコーティングは、一定時間浸食され、その後に薬剤が放出される（適切なコーティングとしては、例えばH P M Cなどのポリマーコーティングが挙げられる）ものであってもよく、又は崩壊剤（複数含む）、又は膜を介して水を引き込む、例えば塩、親水性ポリマー、典型的にはポリエチレンオキシドもしくはアルキルセルロース、糖などの浸透圧性剤（複数含む）、又はクエン酸及び重炭酸ナトリウムなどのガス生成剤から構成されるコアを有している。膜は、所望される遅延時間後に膨潤圧力が特定の閾値を超えた後、破壊されてもよい。あるいは、膜は、所望される遅延時間後に水性抽出物を浸出させることにより多孔質となってもよい。時間遅延型製剤は、摂食状態での胃内容物排出の変動を回避するために絶食状態で投与される場合もある。

10

【0195】

本発明の1つの態様は、薬剤含有膨潤コアの周囲に水不溶性又は比較的水不溶性の硬いコーティングを伴うコアを含有する送達システム又は送達デバイスである。コーティングは、錠剤へ水を進入させない疎水性ポリマーからなる。コーティングは、膨潤することができる、またはチャンネルを形成することができ、それを介して水溶液が錠剤に侵入する、水溶性又は水不溶性の親水性粒子を用いて埋め込まれている。設計は、コーティングがコアの膨潤中の水取り込み速度を決定するようになっており、水の取り込み速度と、コア自身の膨潤特性に依存し、コーティングの破壊時間を決定する。

20

【0196】

さらにコアの特性によって、コーティングが破壊された後に崩壊する特徴が与えられ、それにより消化管の所定の部位で一気に薬剤が放出される。薬剤はコア物質に埋め込まれ、又は例えば乾燥混合又は湿式造粒によりコア物質と関連付けられる。腸溶コーティングされたコアは、薬剤を含有するマトリクス錠又はカプセルの形態であってもよい。コアは、精製薬剤のペレットの形態であってもよい。あるいはコアは、別のコア物質上に層状化された薬剤のペレットを含有してもよい。あるいはコアは、薬剤物質を含有するマイクロカプセルを含有してもよい。これらの形態のうちの2つ以上が存在してもよく、及び2つ以上の薬剤が同じ送達システムで送達されてもよい。これらの形態のすべてにおいて、コアからの薬剤の放出が有効である。コアは、大きく膨潤し、及びコーティングが破壊された後、速やかに崩壊するための十分な量の液体を吸収することができる必須の特徴を有している。「大きく膨潤する」とは、崩壊を開始させる、及び／又は崩壊を促進する圧力をもたらし、及び生じさせるために十分な膨潤が発生することが意図されている。「速やかに崩壊する」とは、基本的に崩壊が破裂で生じ、この破裂が、送達デバイス又は送達システムから有効量の薬剤が放出されるのに十分であることが意図されている。

30

【0197】

様々な実施形態で、可逆的な共有結合性薬剤分子の回腸・空腸送達を目的とした方法及び組成物が、時限放出製剤の形態で提供され、単位製剤中で即時放出型成分と組み合わされることができる。即時放出型の構成要素は、例えば時限放出型の構成要素などを包む層などの、任意の公知の方法により処方することができる。

40

【0198】

一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤の忍容性を改善する。例えば、1つの非限定的な実施形態において、本明細書に記載される組成物は、例えば下痢、及び一般的には嘔吐と呼ばれる恶心などの、可逆的又は不可逆的な共有結合性キナーゼ阻害剤の有害な副作用の可能性を低下させる、又は消去する。

【0199】

以下の例において、本発明範囲内にある組成物の調製を解説する。これらの組成物は、当分野の当業者が本発明をより明快に理解し、及び実施することができるよう提示されるものである。それらは本発明の範囲を限定するものとみなされるべきではなく、本発明の

50

単なる解説及び代表例である。

【0200】

実施例 1

回腸 - 空腸の浸透活性化製剤

以下の成分を用いて、BTK阻害剤、(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの回腸 - 空腸製剤を調製する。

【表1】

表1

コア層1	
	mg
活性成分	100
クエン酸	30
ラクトース	50
Cabosil (登録商標) (DSM)	3.5
フマル酸ステアリルナトリウム	3.5

10

【表2】

表2

コア層2 (浸透性コア)	
	mg
Polyox (商標) 凝固剤 (Dow)	400
NaCl	100
フマル酸ステアリルナトリウム	3.5

20

30

【表3】

表3

半透過性膜	
	mg
酢酸セルロースN F - 3 9 8 - 1 0	2.5
酢酸セルロースN F - 3 2 0 S	17
ヒプロメロース (H y p o m e l l o s e)	1
U S P	
ポリエチレングリコール3 3 5 0 N F	1

10

【表4】

表4

腸溶コーティング	
	mg
A c y l e e z e (商標) コーティング溶液 (C o l o r c o n社)	20%
再蒸留水	100

20

【0201】

30

各コア層の混合物が計測され、及びさらなる混合を行いながら最後に添加された潤滑剤と共に乾式混合される。2つの混合物を、回転式二層打錠機上で標準的な錠剤化技術により錠剤化させる。また、ヒプロメロース溶液のプレコートを、任意選択的に未コートコアに塗布してもよい。錠剤用混合物を打錠機内で層状化させ、1回の圧縮で錠剤へと圧縮する。

【0202】

半透過性膜の成分を、プロペラミキサーを用いて塩化メチレン：メタノール(4:1 w/w)の溶液に加える。未コート錠剤をスプレーコーティングし、乾燥させる。

【0203】

40

次いで、これらのコート化錠剤を、錠剤が酸性媒体中で2時間、放出しなくなるまで、異なる範囲の水溶液で腸溶コート化し、典型的には6~15%の重量増加を伴い、コーティングの厚さは約50~約150ミクロンの範囲である。

【0204】

実施例2

回腸-空腸送達用の腸溶コート化錠剤

各コート化錠剤に対し、200mgの活性成分を最初に計測し、次いで7mgのクロスカルメロースナトリウム(A c - D i s o l (登録商標))及び143mgの微晶質セルロース(A v i c e l (登録商標) P H 1 0 1)と共にV-ブレンダー中で20~30分間、乾式混合する。このフマル酸ステアリルナトリウム5mgを潤滑剤として加えた後、4~5分間、混合する。この混合物は、回転式打錠機上で、5/16"の標準的な凹穴を用

50

いて錠剤化される。コーティング混合物は、250mgのEudragit (登録商標) L-30 D-55、7.5gのクエン酸トリエチル、37.5gの滑石、及び205gの脱イオン水から調製される。錠剤のコアは、40、15rpmで回転する穴の開いたパン塗工機内に置かれる。この混合物は、44~48の流入空気温度、29~32の排気温度、26の製造温度、30~32rpmの回転、20psiのスプレー圧、及び30~32CFMの気流でスプレーされる。60の流入空気温度、及び15rpmの回転で30分間硬化させた後、加熱器を止め、回転させながら錠剤を室温まで冷却する。コーティング後の重量増加量は、約5~15%、典型的には約10%である。pH 6.8での腸溶コーティングの溶解時間は、1時間で80%超を目的とした。

【0205】

10

実施例3

腸溶コーティング顆粒

300~500ミクロンのサイズ範囲の腸溶コーティング顆粒を、ゼラチンカプセルもしくはヒプロメロースカプセル、サッシェもしくはスティックパック、又は経口懸濁液のいずれかの含有物に組み込む。活性成分及び低粘性ヒプロメロース(約2%)を計測し、Vブレンダー中で混合し、次いで流動床造粒機に加える。希釈ポリビニルピロリドン水溶液を粉末にスプレーするし、次いで45の流動床で顆粒を乾燥させることにより顆粒を形成する。次いで流動床でこれら乾燥顆粒をOpadry (登録商標) clear水溶液でコートし、密封コーティングし、乾燥させる。30%ポリマー、0.7%ラウリル硫酸ナトリウム、及び2.3%Tween (登録商標) 20の水性分散液としてEudragit (登録商標) L-30 D-55を、可塑剤、クエン酸トリエチル、及びモノステアリン酸グリセリンと混合し、流動層において粉末にコーティングする。乾燥後、腸溶コーティング顆粒の最終組成は、約81.8%の活性成分、約1.5%のヒプロメロース、約0.5%のOpadry Clear、約14.5%のメタクリル酸コポリマー、1.45%のクエン酸トリエチル、及び0.25%のモノステアリン酸グリセリンである。乾燥させた顆粒をサイズ0のヒプロメロースカプセル内に充てんする。pH 2でのカプセルの溶解は、2時間で2%未満の放出を示し、このカプセルは理論上の薬剤量の80%超を約45分で放出する。

20

【0206】

30

実施例4

ラットにおける(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの回腸-空腸投与

【0207】

40

(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルを、10mg/mLのクエン酸水溶液にて、Wistar-Hansラットに20mg/kgで投与した。無水クエン酸(0.5当量)を、(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの遊離塩基に加えた。異なる2群を用いて実験を各3回繰り返し、強制経口投与群を1つ、各実験に含めた。空腸内投与(IJ)及び十二指腸内投与は、カニューレ挿管されたラットにおいて行われた。最初の実験において、PO群と比較し、IJ投与群に対するAUCは40倍の増加があり、IJ群中に存在する代謝産物は10倍低下した。3つの実験を図1に要約する。PO投与と比較し、ID投与によって、(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの遊離塩基に加えた。

50

。PO投与と比較し、ID投与によって、(R)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタ-2-エンニトリルの遊離塩基に加えた。

) ピペラジン - 1 - イル) ペンタ - 2 - エンニトリルの AUC 及び C_{max} が増加したこと、及び両実験において IJ 投与は、PO 投与と比較し、AUC 及び C_{max} を大幅に増加させたことが示されている。

【0208】

実施例 5

Ussing チャンバーにおける、ラットの異なる腸管領域を介した In vitro 透過

試薬：10X Krebs - Ringier 緩衝液 (KRB) は、結晶化を防ぐために個々に調製及び保存された 1.26M NaCl (Promega 社、マジソン、WI)、25 mM KCl、250 mM NaHCO₃、12 mM NaH₂PO₄、12 mM MgCl₂、25 mM CaCl₂、及び 18 g/L D-Glucose (すべて Sigma Aldrich 社、セントルイス、MO から購入) で構成された。使用前に 1X のワーキング濃度に希釈し、20 分間、カルボゲンかん流で pH 7.4 (酸素化 KRB)、又は 1M HCl (Alfar Aesar 社、Ward Hill, MA) で pH 3.5、6.5 もしくは 7.4 のいずれかに pH 調整を行った。0.1% のフェノールレッド、アンチピリン、及びアテノロールは、Sigma Aldrich 社、セントルイス、MO から購入した。

【0209】

腸管組織の採取及び調製：4～9 か月齢のメス成獣の未出産 Prague - Drawley ラット (Harlan Laboratories, Livermore, CA) は、実験前に最短で 3 日間、所内で馴化させた。若い動物及び高齢の動物は、胃 - 腸管の形態及び機能に関する加齢関連の差異が生じるのを防ぐために回避するものとする。動物は IACUC の承認を受けた畜産プロトコルの下で飼育され、12 時間の明暗サイクルを含み、標準的な飼料と水を不斷給餌した。組織採取は、組織の活性を維持するため、1 匹ごとに行うものとする。1 匹ずつ、ラットを、10% (v/v) / 分の二酸化炭素をゆっくりとかん流させた密閉ガスチャンバー内で、およそ 3～5 分間、又はつま先をつねっても反応せず、呼吸が浅くなることで判明する鎮静状態となるまで麻酔し、鼻粘膜に対する損傷を最小化した。次いでラットを頸椎脱臼により安楽死させる。

【0210】

改変された文献プロトコルを使用した (D. I. Kosik-Bogacka, et al., (2011) "The effect of L-ascorbic acid and/or tocopherol supplementation on electrophysiological parameters of the colon of rats chronically exposed to lead" Med. Sci. Monit. 2011;17(1):BR16-26)。正中切開を行い、腹腔を開いた。胃から上行結腸への胃 - 腸管組織の長さを一片として切断し、pH 7.4 の氷冷した酸素化 KRB で満たした、前もって冷却した解剖パン中に置いた。素早く組織を pH 7.4 の氷冷 KRB で満たされた新しい解剖パンへと移し、カルボゲンガスで継続的に通気した (95% O₂、5% CO₂) (Cryospec 社、サウスサンフランシスコ、CA)。次いで腸管の異なるセグメントを、概略図に従って外科用メスを用いて分離させた。胃は約 1.5 インチ、十二指腸は約 2 インチ、空腸は約 8～10 インチ、回腸は約 1 インチ、及び上行結腸は約 1 インチを構成していた。

【0211】

次いで各管切片を腸管膜境界に沿って縦方向に切断し、内腔表面を曝した。内腔上皮をかく乱しないよう注意して、腸管内容物を穏やかに洗い流した。各切片をさらにおよそ 8 mm x 10 mm の大きさの小片に切断し、そっと伸ばして、有効表面積 0.49 cm² で、鉛直拡散 Ussing チャンバー (Navicyte (登録商標)、Harvard Apparatus Inc.、Holliston、MA) の半分の上のピンに乗せた。チャンバーのもう半分と結合させる前に、乗せた切片は、破れを目視で検査された。たちに生理学的 pH に合わせた 5 ml の KRB でチャンバーを満たした (粘膜チャンバー：胃は pH 3.5、十二指腸は pH 6.5、空腸は pH 6.5、回腸は pH 7.4、大腸は pH 6.5；漿膜チャンバー：すべての切片が pH 7.4)。完了した Ussing チ

ヤンバーアセンブリの各々を、37℃に維持されたサーモサーチュレートヒートブロック上に連続して載せ、3~5泡/秒の速度でカルボゲンガスを連続して通気させたガス連結管に取り付けた。フェノールレッド(10μL 0.1%)を各粘膜チャンバーに加え、pH平衡を確認し、組織中の微細な破れ形跡を確認した。

【0212】

実験プロトコル：100%DMSO中、10mMストックとして全ての化合物（実験サンプル及び対照サンプル）を最初に調製した。実験の大筋は、(S. Haslam, et al., "Intestinal Ciprofloxacin Efflux: The Role of Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)" Drug Met. Disp. 2011;39(12):2321-28)に従って行われた。簡潔に述べると、同量のKRbを除去して、各化合物量で置き換え、100uMの開始濃度を得た。各実験において最大で総数5つの化合物（基準対照を含む）を用いて、内部基準対照としてアンチピリンとアテノロールを各実験に含めた。t=0及びt=150分で粘膜チャンバーからサンプル(100uL)を取り出し、一方でt=30分、60分、90分及び150分で漿膜チャンバーから100uLのサンプルを取り出した。サンプルを96ウェルプレートに置き、Rapid Fire-LC-MS/MSによる解析のために-80℃で凍結した。装置の透過性、 P_{app} は、 $P_{app} = (dQ/dt) \cdot (1/(A \cdot C_0))$ として表され、dQ/dtは粘膜チャンバーから漿膜チャンバーへの輸送速度であり、Aは組織の有効表面積であり、 C_0 は最初の粘膜濃度である(A. Sjoberg, et al., "Comprehensive study on regional human intestinal permeability and prediction of fraction absorbed of drugs using the Ussing chamber technique" Eur. J. Pharm. Sci. 2013;48: 166-180)。

【0213】

一連の可逆的共有結合性キナーゼ阻害剤に対する結果を図2に示す。多くの場合、胃又は十二指腸のいずれかと比較し、GI管の遠位領域は透過性が上昇しており、特に、空腸、回腸及び大腸の領域において、これらBTK阻害剤及び一部のアナログは統計的に透過性が上昇している。

【0214】

実施例6

溶解度の検証

溶解度の検証は、シンカーダイプ2Aを備えた装置2(75rpmでの混合)を用いたUnited States Pharmacopeia(http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c711h.html)のセクション711に従い行われる。両方の酸(pH2及び3)及びpH6.8に対し、900mLを含有する槽を37℃(±0.5℃)の温度で検証する。

【0215】

上記、及び以下の請求項において開示される、その具体的な形態で、又は開示される機能を実施する手段又は開示される結果を得るための方法もしくはプロセスに関して表された特性は必要に応じて別々に、又はかかる特性のいずれかの組み合わせで、その様々な形態で本発明を認識するために使用することができる。

【0216】

上述の発明は、明確性及び理解を目的として、解説及び例示を用いてある程度詳細に記載されている。当分野の当業者には、添付される請求項の範囲内で変更及び改良が実施され得ることが明らかである。したがって、上記は解説であり、制限は意図されていないことを理解されたい。したがって本発明の範囲は、上記の記載を基準として決定されるものではなく、以下に添付される請求項を基準として、かかる請求項に権利付与される均等のすべての範囲とともに決定されるものである。

【0217】

本明細書に言及される特許、特許出願、及び科学文献は、当分野の当業者の知識を立証するものであり、各々が具体的に及び個々に参照により援用されると示されているのと同程度に、その全体において参照により本明細書に援用される。本明細書に引用されるいず

10

20

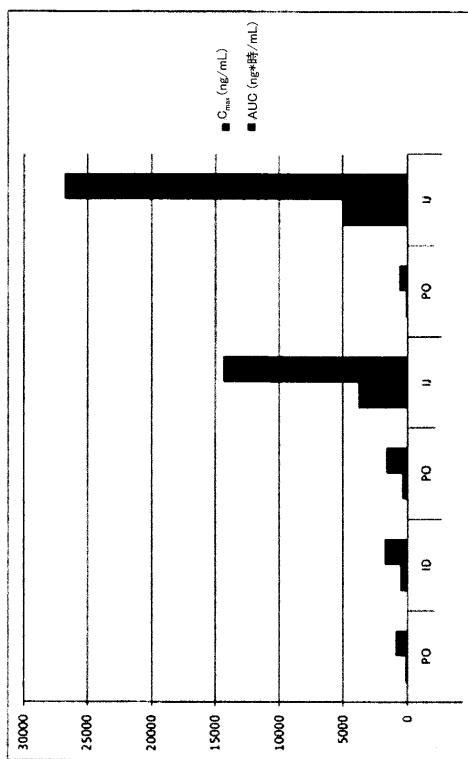
30

40

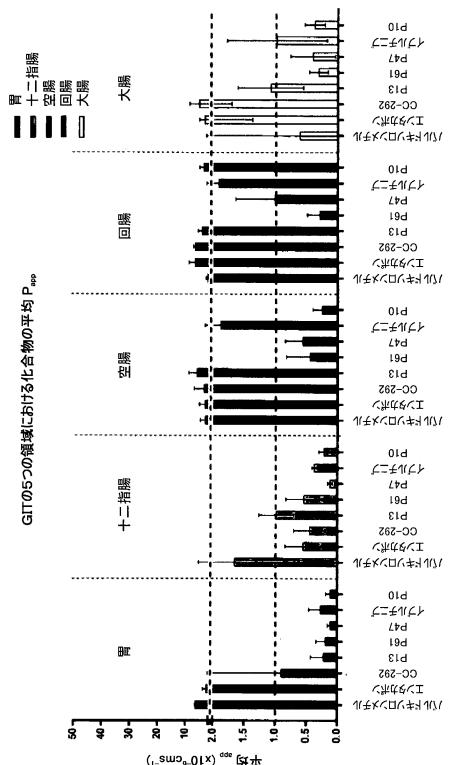
50

れかの参照文献と、本明細書の具体的な教示の間に何らかの矛盾がある場合、後者を基準として解決されるものとする。同様に、当分野に理解される文言又は表現の定義と、本明細書に具体的に教示される文言又は表現の定義の間に何らかの矛盾がある場合、後者を基準として解決されるものとする。

【 図 1 】



【 四 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

(72)発明者 バーナー, ブレット

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94019 ハーフ ムーン ベイ リー アベニュー 42
4

(72)発明者 マスジェディザデ, ムハンマド レザ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95124 サン ホセ エルローズ アベニュー 5341

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第2014/004707 (WO, A1)

国際公開第2013/191965 (WO, A1)

国際公開第2014/107617 (WO, A1)

国際公開第2013/059738 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 519
 A 6 1 K 9 / 20
 A 6 1 K 9 / 48
 A 6 1 K 31 / 505
 A 6 1 K 45 / 00
 A 6 1 K 47 / 32
 A 6 1 K 47 / 34
 A 6 1 K 47 / 36
 A 6 1 K 47 / 38
 A 6 1 K 47 / 42
 A 6 1 K 47 / 44
 A 6 1 P 29 / 00
 A 6 1 P 35 / 00
 A 6 1 P 37 / 02
 A 6 1 P 43 / 00
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)