



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I619516 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：103108829

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K9/22 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/16 美國

61/802,479

2013/08/09 美國

61/864,059

2014/01/31 美國

61/934,428

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：赫畢葛 史考特 麥克斯 HERBIG, SCOTT MAX (US)；奎許那瓦米 斯里藍
KRISHNASWAMI, SRIRAM (US)；庫希納 喬瑟夫 四世 KUSHNER, JOSEPH IV
(US)；嵐貝 曼尼夏 LAMBA, MANISHA (IN)；史塔克 湯瑪斯 C STOCK,
THOMAS C. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012/100949A1

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 110 頁

(54)名稱

托法替尼 (TOFACITINIB) 口服持續釋放劑型

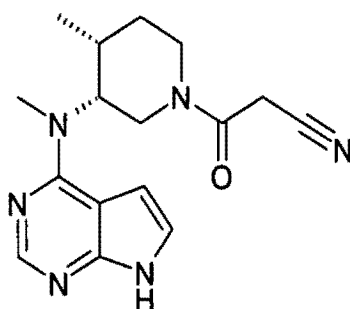
TOFACITINIB ORAL SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

(57)摘要

本發明係關於托法替尼之口服持續釋放調配物及其醫藥學上可接受之鹽。本文所述之調配物具有所需藥物動力學特徵。

The present invention relates to oral sustained release formulations of tofacitinib and pharmaceutical acceptable salts thereof. The formulations described herein have desirable pharmacokinetic characteristics.

特徵化學式：



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

托法替尼 (TOFACITINIB) 口服持續釋放劑型

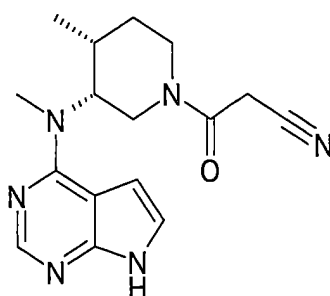
TOFACITINIB ORAL SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

【技術領域】

本發明係關於3-((3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(下文托法替尼(tofacitinib))之口服持續釋放組合物，其適用作蛋白激酶(諸如酵素兩面神激酶(Janus Kinase, JAK))之抑制劑且因此為作為免疫抑制劑用於器官移植、異種移植、狼瘡、多發性硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、I型糖尿病及糖尿病併發症、癌症、哮喘、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病症、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、幼年特發性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、白血病、及需要免疫抑制之其他適應症的有用療法。本發明提供包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之持續釋放調配物。本文所述之調配物具有所需藥物動力學特徵。實例包括AUC、 C_{max} 、劑量調節之AUC、劑量調節之 C_{max} 、及進食/空腹AUC與 C_{max} 比率。

【先前技術】

托法替尼，亦即3-((3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈，具有化學式 $C_{16}H_{20}N_6O$ 及以下結構式



除非在本文中另外指明，否則術語「托法替尼」應理解成包括該化合物之任何醫藥學上可接受之形式及鹽。托法替尼可以結晶或非晶形式存在。托法替尼、托法替尼之鹽、用於合成托法替尼之方法、托法替尼之某些多晶型物及托法替尼之某些用途揭示於 WO01/42246、WO02/096909及WO03/048162。

托法替尼一般已知適用作蛋白激酶(諸如酵素兩面神激酶(JAK))之抑制劑且因此為作為免疫抑制劑用於器官移植、異種移植、狼瘡、多發性硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、I型糖尿病及糖尿病併發症、癌症、哮喘、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、阿茲海默氏病、白血病及需要免疫抑制之其他適應症的有用療法。

托法替尼現在被開發為立即釋放錠劑形式，劑量範圍介於 BID(一日兩次)投與 5 mg至10 mg。托法替尼(如托法替尼之檸檬酸鹽)以商標 XELJANZ™在US經核准。托法替尼醫藥劑型為已知的且描述於 WO01/42246、WO02/096909及WO03/048162中。此外，WO2012/100949意欲描述托法替尼改進釋放調配物。雖然WO2012/100949提及托法替尼可以改進釋放調配物形式調配，但尚未揭示所需藥物動力學特徵。

雖然市售立即釋放錠劑劑型向個體提供有效血液含量之托法替尼(由經24小時時段之托法替尼之平均血漿濃度 C_{ave} 指示)，但使用托法替尼持續釋放劑型可能使給藥數目降低至每日一次(QD)，同時保持一致的治療效應，因此增強便利性且潛在地改良順應性。

出於改良安全性及可耐受性概況之目的，持續釋放劑型通常經設計以提供可能的最長釋放持續時間，以使以下減至最小：1)在給藥間隔期間血漿濃度波動(亦即在給藥間隔期間，最大血漿濃度 $C_{max,ss}$ 與最小血漿濃度 $C_{min,ss}$ 之比率)，及2)取得所需治療效應所需藥物的量。

地發現，為了使投與個體之托法替尼的總劑量減至最小同時提供個體之有效血液含量，持續釋放之持續時間的劑型較佳。

【發明內容】

本發明係關於托法替尼口服持續釋放組合物，其用於治療消炎疾病及自體免疫疾病，且尤其類風濕性關節炎(RA)。托法替尼之持續釋放可藉由醫藥技術中已知的任何方式來實現，包括(但不限於)使用滲透劑型、基質劑型、多顆粒劑型、胃滯留劑型及脈動劑型。

本發明提供一種每日一次的醫藥劑型，其包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中該劑型為持續釋放劑型，且在投與個體時具有每毫克所給予托法替尼約27 ng-hr/mL至每毫克所給予托法替尼約42 ng-hr/mL的投與後血漿濃度對時間曲線下平均面積及約10至約100之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率、較佳約20至約40且更佳約20至約30之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率。醫藥劑型可包含約10 mg至約12 mg托法替尼，較佳11 mg托法替尼。在另一實施例中，醫藥劑型可包含約20至約24 mg托法替尼，較佳22 mg托法替尼。本發明之醫藥劑型亦經24小時給藥間隔提供個體單次約6至約15小時之連續時間超過約17 ng/mL及單次約9至約18小時之連續時間低於約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約6至約9小時之連續時間超過約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約15至約18小時之連續時間低於約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約11至約15小時之連續時間超過約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約9至約13小時之連續時間低於約17 ng/mL。在另一實施例中，本發明之醫藥劑型可使個體具有每毫克所給予托法替尼約3 ng/mL至約6 ng/mL之平均最大血漿濃度(C_{max})。

本發明亦提供一種每日一次的醫藥劑型，其包含托法替尼或其

醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中該劑型為持續釋放劑型，且在投與個體時具有每毫克所給予托法替尼約17 ng-hr/mL至每毫克所給予托法替尼約42 ng-hr/mL的投與後血漿濃度對時間曲線下平均面積及約10至約100之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率、較佳約20至約40且更佳約20至約30之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率。醫藥劑型可包含約10 mg至約12 mg托法替尼，較佳11 mg托法替尼。在另一實施例中，醫藥劑型可包含約20至約24 mg托法替尼，較佳22 mg托法替尼。本發明之醫藥劑型亦經24小時給藥間隔提供個體單次約6至約15小時之連續時間超過約17 ng/mL及單次約9至約18小時之連續時間低於約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約6至約9小時之連續時間超過約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約15至約18小時之連續時間低於約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約11至約15小時之連續時間超過約17 ng/mL。在本發明之另一實施例中，個體具有單次約9至約13小時之連續時間低於約17 ng/mL。在另一實施例中，本發明之醫藥劑型可使個體具有每毫克所給予托法替尼約3 ng/mL至約6 ng/mL之平均最大血漿濃度(C_{max})。

本發明另外提供一種每日一次的醫藥劑型，其包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中該劑型為持續釋放劑型，且在經口投與個體時具有每毫克所給予托法替尼小於約0.3 ng/mL之平均穩態最小血漿濃度(C_{min})。

在另一實施例中，本發明提供一種每日一次的醫藥劑型，其包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中該劑型為持續釋放劑型，且在經口投與個體時具有約0.7至約1.4之血漿濃度對時間曲線下面積的平均進食/空腹比率，且最大血漿濃度(C_{max})之平均進食/空腹比率為約0.7至約1.4，較佳約0.8至約1.25。

個條帶形式。

在本發明之另一實施例中，劑型之基質在托法替尼釋放期間保持實質上完整。

在本發明之另一實施例中，包含基質材料之醫藥學上可接受之載劑係選自由蠟、長鏈醇、脂肪酸酯、二醇化脂肪酸酯、磷酸甘油酯、聚氧化乙烯烷基醚、長鏈羧酸、糖醇及其混合物組成之群。

在本發明之另一實施例中，該基質之外表面由腸溶衣覆蓋。基質可以熔融-凝固之核心形式形成。

在本發明之另一實施例中，劑型之基質包含羥丙基甲基纖維素。

在本發明之另一實施例中，托法替尼包埋於藉由侵蝕釋放托法替尼之基質中。

在本發明之另一實施例中，劑型之基質包含羥丙基甲基纖維素。

在本發明之另一實施例中，劑型之基質包含聚(氧化乙烯)。

在本發明之另一實施例中，劑型之基質包含聚丙烯酸。

在本發明之另一實施例中，托法替尼之儲集囊包裹在限制托法替尼藉由擴散之釋放速率之膜中。

在另一實施例中，本發明之持續釋放醫藥劑型提供呈用膜包衣之錠劑形式的劑型。

在另一實施例中，本發明之持續釋放醫藥劑型提供呈包含顆粒之多顆粒形式的劑型，該等顆粒獨立地用限制托法替尼藉由擴散之釋放速率之膜包衣。

本發明亦提供一種治療個體免疫病症之方法，其包含向有需要之個體投與有效治療該等病症之量的本發明之持續釋放醫藥劑型。免疫病症係選自由以下組成之群：器官移植、異種移植、狼瘡、多發性

硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬、I型糖尿病及糖尿病併發症、癌症、哮喘、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病症、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、幼年特發性關節炎、克羅恩氏病、牛皮癬性關節炎、阿茲海默氏病及白血病，較佳地，免疫病症係選自由器官移植、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、幼年特發性關節炎及克羅恩氏病組成之群。在本發明之另一實施例中，該方法另外包含調節哺乳動物免疫系統之一或多種額外藥劑或具有消炎劑。額外藥劑可選自由非生物DMARD、甲胺喋呤(methotrexate)、糖皮質激素、糖皮質激素受體促效劑、來氟米特(leflunomide)、非類固醇消炎藥、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤(azathioprine)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及5-胺基水楊酸鹽藥物組成之群，額外藥劑較佳選自由非生物DMARD及糖皮質激素受體促效劑組成之群，額外藥劑更佳為甲胺喋呤。

本發明亦提供一種治療個體動脈粥樣硬化之方法，其包含向有需要之個體投與有效治療動脈粥樣硬化之量的本發明之持續釋放醫藥劑型。在本發明之另一實施例中，該方法另外包含投與HMG-CoA還原酶抑制劑，該HMG-CoA還原酶抑制劑較佳為阿托伐他汀(atorvastatin)或其醫藥學上可接受之鹽。

除非在本文中另外指明，否則術語「托法替尼」應理解成包括該化合物之任何醫藥學上可接受之形式及鹽。托法替尼可以結晶或非晶形式存在。本發明係關於一種托法替尼持續釋放劑型，能夠一天投與一次以提供特定藥物動力學特性用於以下目的：1)使取得個體有效血液含量所需之持續釋放劑型中托法替尼的量減至最小，2)使托法替尼結合於JAK 1/3雜二聚體之程度最佳化(如IC₅₀值所量測，其在約17 ng/mL或56 nM之藥物血漿濃度下出現在人類中，如Meyer DM, Jesson MI, Xiong L等人, Anti-inflammatory activity and neutrophil reduction

mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis J. of Inflammation 2010;7:41中所報導，該文獻以引用的方式併入本文中)，其調節免疫反應，從而經24小時給藥間隔提供所需功效水準(基於平均 C_{ave})。本發明之持續釋放劑型為提供上文所需藥物動力學特性(且詳言之上文列舉之每日一次劑量特性)之劑型。本發明之持續釋放劑型較佳在進食狀態投與時未顯著改變托法替尼之藥物動力學概況(亦即顯示出缺乏食物效應)，因為此使與JAK 1/3雜二聚體之最佳覆蓋率之偏差減至最小。

「持續釋放」廣義指托法替尼以比立即釋放慢的速率由口服劑型釋放。口服劑型意欲涵蓋錠劑、膠囊、多顆粒或珠粒。「持續釋放」意欲涵蓋由以下一者或組合組成之口服組合物：

- a) 僅控制釋放組分；
- b) 延遲釋放及控制釋放組分；
- c) 延遲釋放及立即釋放組分

「醫藥學上可接受之形式」意指任何醫藥學上可接受之形式，包括溶劑合物、水合物、同晶型體、多晶型物、共晶體、假晶、中性形式、酸加成鹽形式及前藥。托法替尼之醫藥學上可接受之酸加成鹽以習知方式藉由用約一或兩個化學當量之醫藥學上可接受之酸處理游離鹼之溶液或懸浮液來製備。習知濃縮及再結晶技術用於分離鹽。說明性合適酸為乙酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、苯甲酸、肉桂酸、反丁烯二酸、硫酸、磷酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、胺磺酸、磺酸(諸如甲磺酸、苯磺酸)及相關酸。托法替尼之一些較佳形式包括游離鹼及托法替尼檸檬酸鹽。

術語「個體(subject)」、「患者(patient)」及「個體(individual)」在本文中可互換使用，以指代脊椎動物、較佳哺乳動物、更佳人類。

本發明之「固體口服劑型」為醫藥學上可接受之固體口服劑型，意指該劑型用於投與人類為安全的，且該劑型中之所有賦形劑為醫藥學上可接受的，換言之安全用於人類攝取。

如本文中所用之術語「空腹」定義如下：隔夜空腹(其中0熱量攝入)至少10小時後所定義之給藥狀態。個體可用240 mL水投與劑型。給藥後至少4小時應不允許進食。除藥物投與前後一小時之外，可按需要允許飲水。

如本文中所用之術語「進食」定義如下：隔夜空腹(其中0熱量攝入)至少10小時，個體接著在藥品投與之前30分鐘開始所建議之高脂肪餐後所定義之給藥狀態。個體應在30分鐘或30分鐘以內攝食此餐；然而藥品應在進餐開始後30分鐘投與。藥品可用240 mL水投與。給藥後至少4小時應不允許進食。除藥物投與前後一小時之外，可按需要允許飲水。高脂肪(一餐之總含熱量的約50%來源於脂肪)及高卡路里(約800至1000卡路里)之一餐應在進食條件下用作試驗餐。此試驗餐應分別由蛋白質、糖類及脂肪得到約150、250及500-600卡路里。實例試驗餐兩個在白脫中油煎的雞蛋、兩條培根、兩片具有白脫的土司、四盎司炸薯餅及八盎司全乳。

在血清濃度與時間曲線下計算平均面積(AUC)為醫藥技術中所熟知的程序且描述於例如 Welling, 「Pharmacokinetics Processes and Mathematics,」 ACS Monograph 185 (1986)中。如本文中所用之AUC包括在單次劑量後在濃度-時間曲線下自時間零點外推至無窮大時間的面積，或在穩態/多次劑量後在濃度-時間曲線下自時間零點至給藥間隔結束之時間的面積。此外， $C_{\max}$ 、 $C_{\min,ss}$ 、 $T_{\max}$ 及消除半衰期($t_{1/2}$)之計算亦為一般熟習此項技術者已知且描述於例如 Shargel, Wu-Pong 及 Yu, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005)中。為確定平均進食/空腹比率，首先計算在進食狀態中托法替尼之血漿濃度

對時間曲線下的平均面積(例如AUC_{0-inf})與在空腹狀態中托法替尼之血漿濃度對時間曲線下的平均面積(例如AUC_{0-inf})，且隨後將相應個別比率合起來平均。因此，其為所測定之每一相應個體之比率的平均值。

「溶解測試1」係指以下托法替尼劑型之測試。溶解測試在如美國藥典(USP)溶解測試章節711，儀器2中所揭示之標準USP旋轉漿儀器中進行。漿以50 rpm旋轉且將劑型添加至在37°C下的900 mL 0.05M pH 6.8磷酸鉀緩衝液中。在測試開始(例如劑型插入儀器中)後之適當時間，藉由高效液相層析(HPLC)分析測試介質經過濾之等分試樣(通常1.5 mL)的托法替尼。溶解結果以所測試之托法替尼之總劑量的溶解百分比與時間之形式記錄。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係關於托法替尼口服持續釋放組合物，其用於治療消炎疾病及自體免疫疾病，且尤其類風濕性關節炎(RA)。托法替尼之持續釋放可藉由醫藥技術中已知的任何方式來實現，包括(但不限於)使用滲透劑型、基質劑型、多顆粒劑型、胃滯留劑型及脈動劑型。

持續釋放-基質系統(錠劑)

在一個實施例中，托法替尼併入可侵蝕或不可侵蝕的的聚合物基質錠劑。可侵蝕的基質，在純水中可侵蝕或可膨脹或可溶解或需要存在酸或鹼以使聚合物基質充分離子化導致侵蝕或溶解的意義上，意指水性可侵蝕或遇水膨脹或水性可溶的。當與水性使用環境接觸時，可侵蝕的聚合物基質吸入水且形成水性膨脹的凝膠或「基質」截留托法替尼。水性膨脹的基質逐漸腐蝕、膨脹、崩解、分散或溶解於使用環境中，由此控制托法替尼釋放至使用環境。該等劑型之實例為此項

技術中所熟知。參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2000。

水膨脹基質之關鍵成分為遇水膨脹、可侵蝕或可溶性聚合物，其可一般描述為滲透聚合物(osmopolymer)、水凝膠或遇水膨脹的聚合物。該等聚合物可為線性、分支鏈或交聯的。其可為均聚物或共聚物。例示性聚合物包括天然存在之多醣，諸如幾丁質、聚葡萄糖、葡聚糖及普魯蘭(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠、刺梧桐膠、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、印度膠、瓜爾膠、三仙膠及硬葡聚糖；澱粉，諸如糊精及麥芽糊精；親水膠體，諸如果膠；海藻酸鹽(酯)，諸如海藻酸銨、海藻酸鈉、海藻酸鉀或海藻酸鈣、海藻酸丙二醇酯；明膠；膠原蛋白；及纖維質。「纖維質」意指已藉由醣重複單元上之至少一部分羥基與化合物形成酯連結或醚連結之取代基的反應而修飾的纖維素聚合物。舉例而言，纖維質乙基纖維素具有連接於醣重複單元之醚連結之乙基取代基，而纖維質乙酸纖維素具有酯連結之乙酸酯取代基。

可侵蝕基質之纖維質包含水性可溶及水性可侵蝕的纖維質，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、偏苯三酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)及乙基羥基乙基纖維素(EHEC)。

該等纖維質之尤其較佳類別包含不同等級之低黏度(MW小於或等於50,000道爾頓)及高黏度(MW大於50,000道爾頓)HPMC。市售低黏度HPMC聚合物包括Dow METHOCCEL™系列E3、E5、E15LV、E50LV及K100LV，而高黏度HPMC聚合物包括E4MCR、E10MCR、K4M、

K15M及K100M；在此群組中尤其較佳為METHOCEL™ K系列。HPMC之其他市售類型包括Shin Etsu METOLOSE™ 90SH系列。在一個實施例中，HPMC具有低黏度，意指HPMC於水中之2%(w/v)溶液的黏度小於約120 cp。較佳HPMC為HPMC於水中之2%(w/v)溶液的黏度範圍介於80至120 cp之HPMC(諸如METHOCEL™ K100LV)。

用作可侵蝕基質材料的其他材料包括(但不限於)普魯蘭、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey)及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲胺基乙基)酯及氯化甲基丙烯酸(三甲基胺基乙基)酯之均聚物及共聚物。

可侵蝕基質聚合物亦可含有醫藥技術中已知的添加劑及賦形劑，包括滲透聚合物、滲透原、溶解度增強劑或溶解度阻滯劑及有助於劑型穩定性或加工之賦形劑。

在不可侵蝕的基質系統中，托法替尼分佈於惰性基質中。藥物藉由經由惰性基質擴散而得以釋放。適用於惰性基質之材料的實例包括不溶性塑膠，諸如乙烯及乙酸乙烯酯之共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯及聚乙烯；親水聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素及交聯聚乙烯吡咯啉酮(亦稱為交聯聚維酮)；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及三酸甘油酯。該等劑型另外描述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版 (2000) 中。

持續釋放-基質系統(多顆粒)

在另一實施例中，基質多顆粒包含複數個含有托法替尼之粒子，每一粒子包含托法替尼與經選擇以形成能夠限制托法替尼溶解進

入水性介質之速率之基質之一或多種賦形劑的混合物。用於此實施例之基質材料一般為水不溶性材料，諸如蠟、纖維素或其他水不溶性聚合物。若需要，基質材料可視情況與可用作黏合劑或滲透性調節劑之溶於水的材料一起調配。適用於製造此等劑型之基質材料包括微晶纖維素，諸如Avicel(FMC Corp., Philadelphia, Pa.之註冊商標)，包括已添加諸如羥丙基甲基纖維素之黏合劑的各等級微晶纖維素；蠟，諸如石蠟，經修飾之植物油、巴西棕櫚蠟、氫化蓖麻油、蜂蠟及其類似物；以及合成聚合物，諸如聚(氯乙烯)、聚(乙酸乙烯酯)、乙酸乙烯酯與乙烯之共聚物、聚苯乙烯及其類似物。可視情況調配入基質之水溶性黏合劑或釋放調節劑包括水溶性聚合物，諸如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基纖維素、聚(N-乙基-2-吡咯啉酮)(PVP)、聚(氧化乙烯)(PEO)、聚(乙烯醇)(PVA)、三仙膠、角叉菜膠及其他該等天然與合成材料。此外，充當釋放調節劑之材料包括溶於水的材料，諸如糖或鹽。較佳溶於水的材料包括乳糖、蔗糖、葡萄糖及甘露糖醇，以及HPC、HPMC及PVP。

用於製造基質多顆粒之方法為擠壓/滾圓法。關於此方法，托法替尼與黏合劑濕式聚集成塊，經由多孔板或模具擠壓，且置於轉盤上。擠出物理想地破碎成片，該等碎片在轉板上變圓成球體、球狀體或圓棒。另一方法及用於此方法之組合物涉及使用水使包含約20至75%微晶纖維素與相應地約80至25%托法替尼摻合之摻合物濕式聚集成塊。

用於製造基質多顆粒之另一方法為製備蠟粒。在此方法中，所需量托法替尼與液態蠟一起攪拌形成均勻混合物，冷卻且隨後加壓穿過篩分機形成粒子。較佳基質材料為蠟狀物質。一些較佳蠟狀物質為氫化蓖麻油及巴西棕櫚蠟及硬脂醇。

用於製造基質多顆粒之另一方法涉及使用有機溶劑幫助托法替

尼與基質材料混合。當需要利用具有不適合地高熔點之基質材料時，若該材料以熔體狀態使用，可能導致藥物或基質材料之分解或可能產生不可接受的熔融黏度，由此防止托法替尼與基質材料混合，可使用此技術。托法替尼及基質材料可與適量溶劑組合形成漿料，且隨後加壓穿過篩分機形成粒子，接著自粒子移除溶劑。或者，托法替尼及基質材料可與足夠溶劑組合以完全溶解基質材料，且所得溶液(其可含有固體藥物顆粒)經噴霧乾燥形成顆粒劑型。當基質材料為高分子量合成聚合物(諸如纖維素醚或纖維素酯)時，此技術較佳。通常用於該方法之溶劑包括丙酮、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯及兩者或兩者以上之混合物。

在一個實施例中，基質多顆粒藉由熔融噴霧凝固方法來形成。熔融-凝固核心包含基質材料。基質材料提供兩個功能。第一，基質材料允許形成經得起包衣的相對光滑的圓形核心。第二，基質材料結合視情況選用之賦形劑及/或可併入核心之藥物。基質材料具有以下物理特性：在熔體狀態下足夠低的黏度以形成多顆粒，如下文所詳述；及在冷卻至其熔點以下時迅速凝固成固體。對於在核心中併入藥物之多顆粒，基質較佳具有低於藥物之熔點或分解點的熔點，且實質上不溶解藥物。

熔融-凝固核心基本上由連續相之基質材料及視情況選用之其他賦形劑組成，而視情況選用之藥物顆粒及視情況選用之膨脹劑顆粒囊封於核心內。因此，必須存在足夠量之基質材料以形成大到足以包衣之光滑核心。在核心含有固體顆粒(諸如藥物或膨脹劑)的情況下，核心必須含有足夠量之基質材料以囊封藥物及膨脹劑形成相對光滑的球形核心，其比形狀不規則的核心更易於藉由習知噴霧包衣方法包衣。以未包衣核心之質量計，基質材料可以至少約30重量百分比、至少約50重量百分比、至少約70重量百分比、至少約80重量百分比、至少約

90重量百分比及至多100重量百分比存在於核心中。

為了形成小的、光滑圓形核心，基質材料必須能夠熔融且隨後霧化。基質材料或材料混合物在25°C下為固體。然而，在小於200攝氏度之溫度下，基質材料熔融或能夠在添加視情況選用之加工助劑的情況下熔融，以便適用於如下所述之熔融-凝固加工。基質材料較佳具有在50°C與150°C之間的熔點。雖然術語「熔融」一般係指結晶物質自其結晶至其液體狀態之轉變，該轉變發生在其熔點下，且術語「熔體」一般係指該等結晶物質處於其流體狀態，但如本文中所用之該等術語得以更廣義地使用。在「熔融」情況下，術語用於指充分加熱任何材料或材料混合物使其變成流體，在此意義上，該流體可以類似於流體狀態之結晶物質的方式泵送或霧化。同樣，「熔體」係指在該流體狀態之任何材料或材料混合物。

基質材料係選自由蠟、長鏈醇(C₁₂或更大)、脂肪酸酯、二醇化脂肪酸酯、磷酸甘油酯、聚氧化乙烯烷基醚、長鏈羧酸(C₁₂或更大)、糖醇及其混合物組成之群。例示性基質材料包括經高度純化之形式的蠟，諸如巴西棕櫚蠟、白色及黃色蜂蠟、地蠟、微晶蠟及石蠟；長鏈醇，諸如硬脂醇、鯨蠟醇及聚乙二醇；脂肪酸酯(亦稱為脂肪或甘油酯)，諸如棕櫚酸異丙酯、十四烷酸異丙酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、單烷基甘油酯、二烷基甘油酯及三烷基甘油酯之混合物，包括單蘿酸甘油酯、二蘿酸甘油酯及三蘿酸甘油酯之混合物、三硬脂酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯及氫化植物油，包括氫化棉籽油；二醇化脂肪酸酯，諸如聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇二硬脂酸酯；聚氧化乙烯烷基醚；聚乙氧基化蓖麻油衍生物；長鏈羧酸，諸如硬脂酸；及糖醇，諸如甘露糖醇及赤藻糖醇。基質材料可包含材料混合物，諸如任何上述物之混合物。

核心亦可含有多種其他賦形劑，以未包衣核心之質量計，該等

賦形劑以0至40重量百分比之量存在於核心中。一種較佳賦形劑為溶解增強劑，其可用於增加核心之吸水率及隨之而來的膨脹劑之膨脹率。溶解增強劑為與基質材料不同的材料。溶解增強劑可與基質材料處於分散相或單一相。較佳地，至少一部分溶解增強劑與基質材料相分離。隨著水進入核心，溶解增強劑溶解，留下允許水更迅速地進入核心的通道。一般，溶解增強劑為兩親媒性化合物且一般比基質材料更具親水性。溶解增強劑之實例包括：界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)、多庫酯鹽(docusate salt)、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨醇酯、月桂基硫酸鈉及脫水山梨糖醇單酯；糖，諸如葡萄糖、木糖醇、山梨糖醇及麥芽糖醇；鹽，諸如氯化鈉、氯化鉀、氯化鋰、氯化鈣、氯化鎂、硫酸鈉、硫酸鉀、碳酸鈉、硫酸鎂及磷酸鉀；及胺基酸，諸如丙胺酸及甘胺酸；及其混合物。一種界面活性劑型溶解增強劑為泊洛沙貝塔(poloxambetar)(作為BASF Corp.之LUTROL或PLURONIC系列市售)。

核心亦可含有其他視情況選用之賦形劑，諸如抑制或延遲藥物自多顆粒釋放之藥劑。該等溶解抑制劑一般為疏水性且包括鄰苯二甲酸二烷基酯(諸如鄰苯二甲酸二丁酯)及烴蠟(諸如微晶蠟及石蠟)。另一類有用賦形劑包含可用於調節用於形成核心之熔體進料之黏度的材料。該等黏度調節賦形劑一般佔核心之0至25重量百分比。熔體進料之黏度為獲得具有窄粒徑分佈之核心的關鍵變數。舉例而言，當使用自旋盤霧化器時，較佳為熔體混合物之黏度為至少約1 cp且小於約10,000 cp，較佳至少50 cp且小於約1000 cp。若熔體混合物具有在此等範圍外的黏度，可添加黏度調節劑以獲得在黏度範圍內地熔體混合物。降低黏度之賦形劑之實例包括硬脂醇、鯨蠟醇、低分子量聚乙二醇(亦即小於約1000道爾頓)、異丙醇及水。增加黏度之賦形劑之實例包括微晶蠟、石蠟、合成蠟、高分子量聚乙二醇(亦即大於約5000道

爾頓)、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、二氧化矽、微晶纖維素、矽酸鎂、糖及鹽。

對於在核心中含有藥物之彼等實施例，可添加其他賦形劑以調節藥物自核心釋放之特徵。舉例而言，酸或鹼可包括於組合物中以調節藥物在水性使用環境中釋放之速率。可包括於組合物中之酸或鹼的實例包括檸檬酸、己二酸、蘋果酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、磷酸二鈉及磷酸三鈉、磷酸二鈣及磷酸三鈣、單乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺、碳酸氫鈉及檸檬酸鈉二水合物。以核心之總質量計，該等賦形劑可佔核心之0至25重量百分比。

仍可添加其他賦形劑以改良加工，諸如添加賦形劑以減少核心上之靜電荷或降低基質材料之熔融溫度。該等抗靜電劑之實例包括滑石及二氧化矽。調味劑、著色劑及其他賦形劑亦可以其常用量添加用於其常用目的。以核心之總質量計，該等賦形劑可佔核心之0至25重量百分比。

多顆粒係經由包含以下步驟之熔融凝固方法製得：(a)形成包含藥物、甘油酯(或其他蠟)及任何釋放調節劑之熔體混合物；(b)將步驟(a)之熔體混合物傳遞至霧化構件以形成熔體混合物之小滴；及(c)凝固步驟(b)之小滴以形成多顆粒。

加工條件經選擇以保持藥物之結晶度。熔體混合物之溫度保持在藥物熔點以下。較佳地，至少70重量百分比之藥物在熔體進料內保持結晶，更佳至少80重量百分比且最佳至少90重量百分比。

如本文中所用之術語「熔體混合物」係指藥物、甘油酯(或其他蠟)及任何釋放調節劑之混合物，該等釋放調節劑為充分加熱使混合物充分變成可使混合物形成小滴或霧化之流體所需。熔體混合物之霧化可使用如下所述之任何霧化方法來進行。一般，混合物為熔體，在此意義上，其會在經受一或多種力(諸如壓力、剪切力及離心力，諸

如藉由離心機或自旋盤霧化器施加之離心力)時流動。因此，當藥物/甘油酯/釋放調節劑混合物之任何部分充分變成使混合物整體上可霧化之流體時，藥物/甘油酯/釋放調節劑混合物可視為「熔體」。一般，當熔體混合物之黏度小於約20,000 cp時，混合物為充分用於霧化的流體。常常，在甘油酯/釋放調節劑混合物充分結晶以具有相對準確的熔點的情況下，當混合物在甘油酯/釋放調節劑混合物之熔點以上加熱時；或當甘油酯/釋放調節劑混合物為非晶形時，當混合物在甘油酯/釋放調節劑混合物之軟化點以上加熱時，混合物變成熔體。熔體混合物因此常常為固體顆粒於液體基質中之懸浮液。在一個較佳實施例中，熔體混合物包含實質上結晶的藥物顆粒懸浮於實質上為流體的甘油酯/釋放調節劑混合物中之混合物。在該等情況下，一部分藥物可溶解於甘油酯/釋放調節劑混合物中，且一部分甘油酯/釋放調節劑混合物可仍為固體。

幾乎任何方法可用於形成熔體混合物。一種方法涉及在槽中加熱甘油酯/釋放調節劑混合物，直至其為流體為止且隨後添加藥物至熔體甘油酯/釋放調節劑混合物。一般，加熱甘油酯/釋放調節劑混合物至超出其變成流體之溫度約10°C或10°C以上之溫度。當甘油酯/釋放調節劑組分之一或多者為結晶時，此一般超出混合物最低熔點材料之熔點約10°C或10°C以上。進行該方法以使得至少一部分進料仍為流體直至霧化。在甘油酯/釋放調節劑混合物已變成流體後，可添加藥物至流體載劑或「熔體」。雖然術語「熔融」一般特定指代結晶物質自其結晶至其液體狀態之轉變，該轉變發生在其熔點下，且術語「熔體」一般指代該等結晶物質呈其流體狀態，但如本文中所用之該等術語得以更廣義地使用，就「熔融」而言，係指充分加熱任何材料或材料混合物使其變成流體，在此意義上，其可以類似於流體狀態之結晶物質的方式泵送或霧化。同樣，「熔體」係指在該流體狀態之任

何材料或材料混合物。或者，藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑可添加至槽，且加熱混合物直至混合物已變成流體為止。

在甘油酯/釋放調節劑混合物已變成流體且藥物已添加後，混合熔體混合物以確保藥物均勻分佈於其中。一般使用機械構件，諸如頂置式混合器、磁性驅動混合器及攪拌棒、行星混合器及均質機進行混合。視情況，槽之內容物可自槽泵出且穿過線內靜態混合器或擠壓機且隨後回到槽。用於混合熔體進料之剪切力的量應高到足以確保藥物均勻分佈於熔體載劑中。剪切力的量保持足夠低，使得藥物形式不變化，亦即導致非晶形藥物的量增加或藥物結晶形式之變化。亦較佳為剪切力未高到以致減小藥物晶體之粒徑。熔體混合物可混合數分鐘至數小時，混合時間視進料黏度及藥物與任何視情況選用之賦形劑於載劑中之溶解度而定。

製備熔體混合物之替代性方法為使用兩個槽，在一個槽中熔融甘油酯(或其他蠟)或釋放調節劑且在另一槽中熔融其他組分。藥物添加至此等槽中之一者且如上所述混合。兩種熔體接著泵送穿過線內靜態混合器或擠壓機以產生單一熔體混合物，送往如下所述之霧化方法。

可用於製備熔體混合物之另一方法為使用連續攪拌槽系統。在此系統中，藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑連續添加至配備有連續攪拌構件之加熱槽，同時熔體進料連續自槽中移除。加熱槽之內容物，使得內容物之溫度超出載劑熔點約 10°C 或 10°C 以上。藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑以一定比例添加，使得自槽中移除之熔體混合物具有所需組合物。藥物通常以固體形式添加且可在添加至槽之前預熱。甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑亦可在添加至連續攪拌槽系統之前預熱或甚至預熔融。

在另一方法中，藉由擠壓機形成熔體混合物。「擠壓機」意指藉

由熱量及/或剪切力創造熔體擠出物及/或由固體及/或液體(例如熔體)進料產生均勻混合的擠出物的裝置或裝置集合。該等裝置包括(但不限於)單螺桿擠壓機；雙螺桿擠壓機，包括同轉、反轉、嚙合及非嚙合擠壓機；多螺桿擠壓機；柱塞擠壓機，由加熱圓筒及用於擠壓熔體進料之活塞組成；齒輪泵擠壓機，由一般反轉同時加熱及泵送熔體進料之加熱齒輪泵組成；及傳送擠壓機。傳送擠壓機包含用於運輸固體及/或粉末狀進料之傳送構件，諸如螺旋傳送機或氣動傳送機；及泵。

至少一部分傳送構件加熱至足以產生熔體混合物之高溫。熔體混合物可視情況送往積聚槽，隨後送往泵，泵將熔體混合物送往霧化器。視情況，線內混合器可在泵之前或之後使用以確保熔體混合物實質上均勻。在此等擠壓機之每一者中，混合熔體混合物形成均勻混合的擠出物。該混合可藉由不同機械及加工構件來實現，包括混合元件、捏合元件及藉由回流剪切混合。因此，在該等裝置中，將組合物饋入擠壓機，產生可送往霧化器之熔體混合物。

在一個實施例中，組合物以固體粉末形式饋入擠壓機。粉末狀進料可使用此項技術中熟知之方法製備以便獲得具有高含量均一性之粉末狀混合物。一般，為獲得實質上均一的摻合物，藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑之粒徑需要為類似的。然而，此對本發明之成功實踐並非必要。

用於製備實質上均一的摻合物的方法實例如下。首先，研磨甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑以使其粒徑約與藥物之粒徑相同；接著，使藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑在V摻合機中摻合20分鐘；接著，將所得摻合物去結塊以移除大粒子；最後，將所得摻合物再摻合4分鐘。在一些情況下，難以將甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑研磨至所需粒徑，因為此等材料中有許多傾向於為蠟狀物質且在研

磨法期間產生之熱量可使研磨設備出故障。在該等情況下，可如下所述使用熔融-凝固或噴霧-凝固方法形成甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑之微粒。甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑之所得凝固顆粒可隨後與藥物摻合產生擠壓機進料。

用於產生擠壓機進料之另一方法為在槽中熔融甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑，如上文關於槽系統所述混合於藥物中，且隨後冷卻熔體混合物，產生藥物與載劑之凝固混合物。此凝固混合物可隨後研磨至均一粒徑且饋入擠壓機。

雙進料擠壓機系統亦可用於產生熔體混合物。在此系統中，藥物、甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑(均呈粉末形式)經由相同或不同進料口饋入擠壓機。以此方式消除對摻合組分的需要。

或者，粉末形式之甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑可在一點處饋入擠壓機，使得擠壓機可熔融甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑。藥物接著經由沿著擠壓機長度之部分路線的第二進料傳遞口添加至熔體甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑，由此使藥物與熔體甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑之接觸時間減至最小。第二進料傳遞口距離擠壓機出口愈近，藥物在擠壓機中之滯留時間愈短。當視情況選用之賦形劑包括於多顆粒中時，可使用多進料擠壓機。

在另一方法中，組合物在饋入擠壓機時呈大固體顆粒或固體塊(而非粉末)形式。舉例而言，凝固混合物可如上所述製備且隨後經模製以裝入注塞擠壓機之圓筒且在未研磨的情況下直接使用。

在另一方法中，甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑可首先例如在槽中熔融且以熔體形式饋入擠壓機。通常呈粉末形式之藥物可隨後經由用於將甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑饋入擠壓機之同一或不同傳遞口引入擠壓機。此系統具有使甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑之熔融步驟與混合步驟分開，使藥物與熔體甘油酯(或其他蠟)及釋放調節劑

之接觸減至最少的優勢。

在各上述方法中，擠壓機應經設計以使其產生藥物晶體均勻分佈於甘油酯/釋放調節劑混合物中之熔體混合物。一般，擠出物之溫度應超出藥物及載劑混合物變成流體之溫度約 10°C 或 10°C 以上。擠壓機中之不同區帶應使用此項技術中熟知的程序加熱至適當溫度以獲得所需擠出物溫度以及所需混合或剪切程度。如上文關於機械混合所論述，最小剪切力應用於產生均一的熔體混合物，使得藥物之結晶形式不變且非晶形藥物之溶解或形成減至最少。

進料較佳在凝固之前熔融至少5秒、更佳至少10秒且最佳至少15秒，以確保藥物/甘油酯/釋放調節劑熔融之充足均勻性。熔體混合物亦較佳保持熔體不超過約20分鐘以限制藥物暴露於熔體混合物。如上所述，視所選甘油酯/釋放調節劑混合物之反應性而定，可較佳將混合物熔融的時間進一步減少至遠低於20分鐘以便限制藥物降解至可接受的含量。在該等情況下，該等混合物可維持在熔體狀態不到15分鐘，且在一些情況下甚至不到10分鐘。當擠壓機用於產生熔體進料時，以上時間係指當材料引入擠壓機時至當熔體混合物凝固時之平均時間。該等平均時間可藉由此項技術中熟知的程序測定。在一個例示性方法中，少量染料或其他類似化合物添加至進料，同時擠壓機在標稱條件下操作。接著隨時間推移收集凝固多顆粒且對染料進行分析，由此測定平均時間。

在熔體混合物已形成後，傳遞至霧化器以將熔體進料分解成小滴。幾乎任何方法可用於將熔體混合物傳遞至霧化器，包括使用泵及各種類型之氣動裝置(例如加壓容器、活塞盆)。當擠壓機用於形成熔體混合物時，擠壓機本身可用於將熔體混合物傳遞至霧化器。通常，熔體混合物維持在高溫下，同時傳遞混合物至霧化器以防止混合物凝固及保持熔體混合物流動。

一般，霧化以若干方式中之一者來進行，包括(1)藉由「壓力」或單流體噴嘴；(2)藉由雙流體噴嘴；(3)藉由離心機或自旋盤霧化器；(4)藉由超音波噴嘴；及(5)藉由機械振動噴嘴。霧化方法之詳細描述可見於Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989)或Perry's *Chemical Engineers' Handbook* (第7版1997)。較佳使用離心機或自旋盤霧化器，諸如由Niro A/S (Soeborg, Denmark)製造之FX1 100-mm旋轉霧化器。

在熔體混合物已霧化後，小滴通常藉由與在低於小滴凝固溫度之溫度下的氣體或液體接觸而得以凝固。通常，小滴需要在約60秒以內、較佳約10秒以內、更佳約1秒以內凝固。常常，在環境溫度下凝固導致小滴足夠迅速的凝固。然而，凝固步驟常常發生在封閉空間以簡化多顆粒之收集。在該等情況下，凝固介質(氣體或液體)之溫度隨著小滴引入封閉空間中之時間推移而升高，潛在地影響多顆粒之形成或藥物之化學穩定性。因此，冷卻氣體或液體常常循環穿過封閉空間以保持恆定的凝固溫度。當需要使藥物暴露於高溫之時間減至最少(例如以防止降解)時，冷卻氣體或液體可冷卻至低於環境溫度以促進迅速凝固，由此使降解物形成減至最少。

在形成多顆粒後，可能需要後處理多顆粒以改良藥物結晶性及/或多顆粒之穩定性。

多顆粒亦可與一或多種醫藥學上可接受之材料混合或摻合以形成合適劑型。合適劑型包括錠劑、膠囊、藥囊、口服構成粉末及其類似物。

在形成熔融噴霧凝固多顆粒後，多顆粒可視情況用額外的外部包衣進行包衣。外部包衣可為任何習知包衣，諸如保護膜包衣、提供藥物之延遲或持續釋放之包衣、或提供味覺掩蔽之包衣。

在一個實施例中，包衣為提供藥物之延遲釋放的腸溶衣。「腸溶

衣」意指在約小於4之pH值下保持完整且不溶解之耐酸包衣。腸溶衣圍繞多顆粒以使得固體非晶形分散層不在胃中溶解或腐蝕。腸溶衣可包括腸溶衣聚合物。腸溶衣聚合物一般為 pK_a 為約3至5之多元酸。腸溶衣聚合物之實例包括：纖維素衍生物，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、偏苯三酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、丁二酸乙酸纖維素、羧基甲基乙基纖維素、鄰苯二甲酸甲基纖維素及鄰苯二甲酸乙基羥基纖維素；乙烯基聚合物，諸如聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯-馬來酸酐共聚物；聚丙烯酸酯；及聚甲基丙烯酸酯，諸如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物；及苯乙烯-順丁烯二酸單酯共聚物。此等可單獨或組合、或與除上文提及之聚合物外的聚合物一起使用。

一類腸溶衣材料為醫藥學上可接受之甲基丙烯酸共聚物，其為基於甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的在特徵方面為陰離子型的共聚物。一些此等聚合物為已知的且作為例如在水性介質中在pH 5.5及pH 5.5以上具有溶解度的腸溶聚合物出售，諸如市售EUDRAGIT腸溶聚合物，諸如Eudragit L 30(一種由甲基丙烯酸二甲胺基乙酯合成之聚合物)及Eudragit S及Eudragit FS。

外部包衣可包括習知塑化劑，包括鄰苯二甲酸二丁酯；癸二酸二丁酯；鄰苯二甲酸二乙酯；鄰苯二甲酸二甲酯；檸檬酸三乙酯；苯甲酸苯甲酯；脂肪酸丁酯及脂肪酸乙二醇酯；礦物油；油酸；硬脂酸；鯨蠟醇；硬脂醇；蓖麻油；玉米油；椰子油；及樟腦油；及其他賦形劑，諸如防黏劑、滑動劑等。關於塑化劑，檸檬酸三乙酯、椰子油及癸二酸二丁酯尤其較佳。

外部包衣可使用基於溶劑之包衣方法及熱熔包衣方法形成。在基於溶劑之方法中，藉由首先形成包含溶劑、包衣材料及視情況選用之包衣添加劑之溶液或懸浮液來進行包衣。包衣材料可完全溶解於包

衣溶劑中，或僅分散於溶劑中作為乳液或懸浮液或兩者之組合。乳膠分散液為可在基於溶劑之包衣方法中有用的乳液或懸浮液的實例。在一個態樣中，溶劑在室溫下為液體。

包衣可藉由習知技術來進行，諸如藉由鍋包衣機、旋轉製粒機及流體化床包衣機，諸如頂部噴霧、切向噴霧或底部噴霧(沃斯特包衣(Wurster coating))。頂部噴霧法亦可用於施用包衣。在此方法中，包衣溶液向下噴霧於流化核心上。自經包衣之核心蒸發溶劑且使經包衣之核心在儀器中再流化。繼續包衣直至取得所需包衣厚度為止。用於製得此實施例之多顆粒的組合物及方法詳述於以下美國專利申請案 US 2005-0181062、US 2005-0181062、US 2008-0199527、US 2005-0186285A1中，該等專利申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明之多顆粒一般具有約40至約3,000微米之平均直徑，較佳範圍為50至1,000微米且最佳為約100至300微米。雖然多顆粒可具有任何形狀及紋理，但其較佳為球形，具有光滑表面紋理。多顆粒之此等物理特徵改良其流動特性，允許其經均一地包衣(若需要)。如本文中所用，術語「約」意指 $\pm$ 值之10%。

本發明之多顆粒在引入使用環境時尤其適用於控制釋放或延遲釋放或此兩種釋放曲線之任何組合。如本文中所用，「使用環境」可為胃腸(GI)道之活體內環境或本文所述之活體外溶解測試。有關活體內釋放速率之資訊可使用熟習此項技術者應易於已知的資料之標準反褶積或瓦格納-納爾遜(Wagner-Nelson)處理由藥物動力學概況來測定。

在托法替尼基質多顆粒經由上述方法形成後，其可與可壓縮的賦形劑(諸如乳糖、微晶纖維素、磷酸二鈣及其類似物)摻合且壓縮摻合物形成錠劑或膠囊。亦有效使用諸如羥乙酸澱粉鈉或交聯聚(乙烯

吡咯啉酮)之崩解劑。藉由此方法製備之錠劑或膠囊在置放於水性介質(諸如胃腸道)中時崩解，由此暴露多顆粒基質，自多顆粒基質釋放托法替尼。

其他習知調配物賦形劑可用於本發明之控制釋放部分，包括此項技術中熟知的彼等賦形劑，例如，如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版(2000)中所述。一般，諸如界面活性劑、pH調節劑、填充劑、基質材料、複合劑、增溶劑、顏料、潤滑劑、滑動劑、調味劑等之賦形劑可用於慣用目的且以典型的量使用而不會不利地影響組合物之特性。

實例基質材料、填充劑或稀釋劑包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、可壓縮糖、微晶纖維素、粉末狀纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉、葡萄糖結合劑、葡聚糖、糊精、右旋糖、麥芽糊精、碳酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、氧化鎂、泊洛沙姆、聚氧化乙烯、羥丙基甲基纖維素及其混合物。

持續釋放-滲透系統

在另一實施例中，托法替尼併入此項技術中已知的滲透傳遞裝置或「滲透泵」。滲透泵包含由半透膜圍繞之含有滲透上有效之組合物之核心。在此情形中，術語「半透性」意指水可容易地擴散穿過該膜，但溶解於水中之溶質通常相對於水擴散穿過該膜之速率無法容易地擴散穿過該膜。在使用中，當置放於水性環境中時，裝置由於核心組合物之滲透活性而吸入水。由於圍繞膜之半透性，裝置之內容物(包括托法替尼及任何賦形劑)無法通過膜之無孔區且由滲透壓推動經由預先製造進入劑型之開口或通道離開裝置，或替代地，在滲透壓影響下隨著包衣中有意併入的弱點破裂在胃腸道中在原位處形成。滲透上有效之組合物包括水溶性物質，其產生膠態滲透壓；及遇水膨脹的聚合物。該等劑型之實例為此項技術中所熟知。參見例如Remington:

The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2006 第47章; 第950-1頁且以引用的方式併入本文中。

在本發明之一個實施例中，托法替尼併入雙層滲透傳遞裝置，使得含有托法替尼之組合物必須包括呈遇水膨脹的聚合物形式的夾帶劑及含有遇水膨脹的聚合物及/或滲透活性劑，但不含有任何活性劑之第二推動層或水膨脹層。雙層錠劑或膠囊由含有一或多個開口之半透膜圍繞，該等開口經由諸如雷射鑽孔之技術製造進入劑型。該等遇水膨脹的聚合物常常在醫藥技術中稱為「滲透聚合物」或「水凝膠」。夾帶劑懸浮或夾帶藥物以幫助經由傳遞口傳遞藥物。雖然不希望由任何特別理論所束縛，但咸信在水吸入劑型後，夾帶劑具有足夠黏度以使其可懸浮或夾帶藥物，而同時保持足夠流體性以使得夾帶劑可連同藥物一起通過傳遞口。含有托法替尼之組合物中所存在之夾帶劑的量可介於約20重量%至約95重量%。夾帶劑可為單一材料或材料混合物。非交聯聚氧化乙烯(PEO)可用作夾帶劑。其他合適夾帶劑包括羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基纖維素(HEC)及聚乙烯吡咯啉酮(PVP)以及此等聚合物與PEO之混合物。

PEO之分子量的選擇部分視PEO是否佔含有托法替尼之組合物之非托法替尼部分的本體，或是否包括大量其他低分子量水溶性賦形劑而定；亦即PEO分子量選擇視含有托法替尼之組合物的PEO分率而定。含有托法替尼之組合物不會迅速變成流體，劑型可膨脹且使圍繞核心之包衣破裂，可能導致劑型失效。當含有托法替尼之組合物的賦形劑主要為PEO(例如PEO佔含有托法替尼之組合物之非托法替尼組分的約60重量%或60重量%以上)時，一般較佳為PEO具有約100,000至300,000道爾頓之平均分子量。(如本文中所用，提及聚合物之分子量應意指平均分子量。)

替代性地，本發明之另一實施例在較低分率之非托法替尼賦形劑下使用約500,000至800,000道爾頓之較高分子量的PEO，一部分PEO經流化劑置換。通常，當PEO佔含有托法替尼之組合物之非托法替尼組分的約60重量%或60重量%以上時，分子量為500,000道爾頓或500,000道爾頓以上之PEO使得含有托法替尼之組合物太黏，且可導致包衣破裂或至少托法替尼之釋放延遲。然而，已發現當含有托法替尼之組合物之非托法替尼組分包含小於約60重量%之PEO以及含有流化劑時，該較高分子量PEO較佳。當使用較高分子量PEO時，含有托法替尼之組合物中所存在之流化劑的量可介於含有托法替尼之組合物的約5至約50重量%，較佳10至30重量%。較佳流化劑為低分子量水溶性溶質，諸如水性溶解度為30 mg/mL或30 mg/mL以上之非還原糖及有機酸。合適糖包括木糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇及麥芽糖醇。用作流化劑之鹽包括氯化鈉、乳酸鈉及乙酸鈉。用作流化劑之有機酸包括己二酸、檸檬酸、蘋果酸、反丁烯二酸、丁二酸及酒石酸。

存在流化劑以及相對較低含量之較高分子量PEO(例如約500,000至約800,000道爾頓)使得含有托法替尼之組合物可在吸水後迅速達到低黏度。此外，已發現該實施例能夠傳遞相對較高量之托法替尼。

含有托法替尼之組合物亦可含有其他遇水膨脹的聚合物。舉例而言，含有托法替尼之組合物可含有相對較小量的在水存在下極大擴張的遇水膨脹的聚合物。該等遇水膨脹的聚合物包括以商標名EXPLOTAB出售的羥乙酸澱粉鈉及以商標名AC-DI-SOL出售的交聯羧甲基纖維素鈉。該等聚合物可以介於含有托法替尼之組合物的0重量%至10重量%的量存在。

含有托法替尼之組合物可視情況包括滲透上有效之溶質，常常稱為「滲透原」或「滲透劑」。含有托法替尼之組合物中所存在之滲透劑的量可介於含有托法替尼之組合物的約0重量%至約50重量%，較

佳10重量%至30重量%。合適滲透劑之典型類別為水溶性鹽、糖、有機酸及其他低分子量有機化合物，其能夠吸水由此在周圍包衣之障壁兩端形成滲透壓梯度。典型的適用鹽包括硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉。習知利用諸如氯化鈉之氯化物鹽作為滲透劑。

含有托法替尼之組合物可另外包括提高藥物之水性溶解度的溶解度增強劑或增溶劑，其以介於含有托法替尼之組合物之約0至約30重量%之量存在。與托法替尼一起適用之增溶劑包括有機酸及有機酸鹽、偏甘油酯(例如未充分酯化之甘油衍生物，包括甘油酯、單酸甘油酯、二酸甘油酯、甘油酯衍生物)、聚乙二醇酯、聚丙二醇酯、多元醇酯、聚氧乙烯醚、脫水山梨糖醇酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇酯及碳酸鹽。

較佳類別之增溶劑為有機酸。由於托法替尼為藉由質子化溶解之鹼，且由於其在pH 5或pH 5以上之水性環境中的溶解度降低，咸信添加有機酸至含有托法替尼之組合物有助於溶解且由此有助於托法替尼之吸收。在高pH值下即使水溶液pH值之略微降低導致托法替尼之溶解度驚人的增加。有機酸亦可由於其使托法替尼保持質子化狀態的傾向而在引入使用環境之前的儲存期間提高穩定性。

當選擇適當有機酸作為增溶劑與托法替尼一起用於滲透劑型時，存在多種待考慮之因素。酸不應與托法替尼發生不利的相互作用，應具有適當水溶性，且應提供良好的製造特性。

因此，已發現符合該等準則之有機酸的較佳子集由檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、己二酸、蘋果酸及酒石酸組成。檸檬酸、蘋果酸及酒石酸具有高水溶性及高滲透壓之優勢。琥珀酸及反丁烯二酸提供中等溶解度及中等滲透壓兩者之組合。

遇水膨脹的組合物亦可視情況含有著色劑。著色劑之目的為允

許鑑定錠劑面之含藥物側，用於諸如藉由雷射鑽孔穿過包衣提供傳遞口之目的。可接受之著色劑包括(但不限於)紅色色澱40號、FD C藍色2及FD C黃色6。

含有托法替尼之層及/或遇水膨脹的組合物層及/或功能速率控制膜可視情況含有抗氧化劑，諸如(但不限於)BHT、BHA、偏亞硫酸氫鈉、沒食子酸丙酯、甘油、維生素E、檸檬酸或抗壞血酸棕櫚酸酯。抗氧化劑可以介於含有托法替尼之組合物層及/或遇水膨脹的組合物層及/或功能速率控制膜之0至10重量%之量存在。關於抗氧化劑之額外實例，參見C.-M. Andersson, A. Hallberg及T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research.* 28:65-180, 1996。

遇水膨脹的組合物亦可包括其他習知的醫藥學上適用之賦形劑，諸如黏合劑，包括HPC、HPMC、HEC、MC及PVP；製錠助劑，諸如微晶纖維素；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。

遇水膨脹的組合物係藉由混合遇水膨脹的聚合物與其他賦形劑形成均一摻合物來製備。為獲得均一的摻合物，使用熟習此項技術者已知之類型的方法使具有相似粒徑之成分濕式或乾式粒化或乾式摻合為合乎需要的。

製錠

核心係藉由首先將含有托法替尼之組合物的混合物置放於製錠機中且隨後藉由平緩壓縮壓平混合物來製備。接著將遇水膨脹的組合物置於含有托法替尼之組合物的頂部且壓縮以完成核心之形成。或者，遇水膨脹的組合物可首先置放於製錠機中，接著為含有托法替尼之組合物。

相應量之含有托法替尼之組合物及遇水膨脹的組合物經選擇以提供令人滿意的托法替尼釋放。當需要在相對較小的劑量尺寸中提供

大的托法替尼劑量時，需要使含有托法替尼之組合物的量最大且使遇水膨脹的組合物的量最小，同時仍獲得良好的釋放效能。在本發明之劑型中，當遇水膨脹的組合物中遇水膨脹的聚合物僅為PEO時，含有托法替尼之組合物可包含約50至約85重量%之核心，且較佳約60至約70重量%。此等值相當於含有托法替尼之組合物與遇水膨脹的組合物之重量比為1至約5.7。當遇水膨脹的組合物中所有或部分遇水膨脹的聚合物包含羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉時，含有托法替尼之組合物可包含50至90重量%之核心，且較佳約75至約85重量%。彼等值相當於含有托法替尼之組合物與遇水膨脹的組合物之重量比為1至9。本發明錠劑之直徑與高度之絕對值可在較寬範圍變化。

包衣

在核心形成後，施用半透包衣。包衣應具有高透水性及高強度，而同時易於製造及施用。高透水性為允許足夠體積之水進入核心所需的。高強度為確保包衣在核心隨著吸水膨脹時不破裂，導致核心內容物不受控制的傳遞所需的。最後，包衣必須具有高再現性及產量。

包衣必須具有至少一個傳遞口與包衣之內部及外部連通用於傳遞含有托法替尼之組合物。此外，包衣必須在含有托法替尼之組合物釋放期間未溶解及未侵蝕，一般意指其不溶於水，使得托法替尼相比經由滲透穿過包衣傳遞，實質上完全經由傳遞口傳遞。

具有此等特徵之包衣可使用親水聚合物(諸如塑化及未塑化之纖維素酯、醚及酯-醚)來獲得。尤其合適之聚合物包括乙酸纖維素(CA)、乙酸丁酸纖維素(CAB)及乙基纖維素(EC)。一組聚合物為乙醯基含量為25至42%之乙酸纖維素。一種典型聚合物為乙醯基含量為39.8%之CA，特定言之，CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.)。CA 398-10據報導具有約40,000道爾頓之平均分子

量。乙醯基含量為39.8%之另一典型CA為平均分子量大於約45,000之高分子量CA，且特定言之，CA 398-30 (Eastman Fine Chemical)，其據報導具有50,000道爾頓之平均分子量。

包衣藉由首先形成包衣溶液且隨後藉由浸泡、流化床包衣或鍋包衣加以包衣而以習知方式來進行。為實現此舉，形成包含聚合物及溶劑之包衣溶液。適於與以上纖維素聚合物一起使用之典型溶劑包括丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁基酮、甲基丙基酮、乙二醇單乙醚、乙酸乙二醇單乙酯、二氯甲烷、二氯化乙烯、二氯化丙烯、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙二醇二甲醚及其混合物。包衣溶液通常含有2至15重量%之聚合物。

包衣溶液亦可包括任何量之成孔劑或非溶劑，只要聚合物在用於形成包衣之條件下保持可溶及只要包衣保持可透水且具有足夠強度。成孔劑及其在製造包衣中之用途描述於美國專利第5,698,220號及第5,612,059號，其相關的揭示內容以引用的方式併入本文中。如本文中所用之術語「成孔劑」係指一種材料，其添加至相對於溶劑具有低揮發性或無揮發性之包衣溶液，使其在包衣方法後仍作為包衣之一部分，但充分遇水膨脹或可溶於水，使得在水性使用環境中其提供充滿水的或遇水膨脹的通道或「孔隙」以允許水通過，由此增強包衣之透水性。合適之成孔劑包括(但不限於)羥丙基纖維素(HPC)、聚乙二醇(「PEG」)、PVP及PEO。當使用PEG或HPC作為成孔劑時，為獲得高透水性及高強度之組合，CA:PEG或CA:HPC之重量比應介於約6:4至約9:1。

添加諸如水之非溶劑至包衣溶液產生優越的效能。「非溶劑」意指添加至包衣溶液之任何材料，其實質上溶解於包衣溶液中且減小包衣聚合物在溶劑中之溶解度。一般，非溶劑之功能為賦予所得包衣孔

隙率。如下所述，多孔包衣與相等重量的同一組合物之無多孔包衣相比具有較高透水性，且此孔隙率由包衣密度(質量/體積)之減小來指示。雖然不希望由孔隙形成之任何特別機制所束縛，但一般咸信添加非溶劑在溶劑蒸發期間藉由使包衣溶液在凝固之前進行液體與液體相分離而賦予包衣孔隙率。可藉由逐漸添加候選非溶劑至包衣溶液直至其變混濁為止來評估具體候選材料用作非溶劑之適合性及量。若此在多至包衣溶液之約50重量%的任何添加量下未發生，其一般不適用於非溶劑。當觀察到混濁(稱為「混濁點」)時，達到最大孔隙率之非溶劑的適當含量為僅低於混濁點之量。對於包含7重量% CA及3重量% PEG之丙酮溶液，混濁點在約23重量%水下。當需要較低孔隙率時，可使非溶劑的量減小至低至所需。

合適非溶劑為在溶劑中具有可觀溶解度且降低包衣聚合物在溶劑中之溶解度的任何材料。較佳非溶劑視所選溶劑及包衣聚合物而定。在使用揮發性極性包衣溶劑(諸如丙酮)的情況下，合適非溶劑包括水、甘油、醇(諸如甲醇或乙醇)。

當使用CA 398-10時，CA:PEG 3350:水之包衣溶液重量比為2.4:1.6:5、2.8:1.2:5、3.2:0.8:5及3.6:0.4:5，溶液之其餘部分包含諸如丙酮之溶劑。因此，舉例而言，在CA:PEG 3350:水之重量比為2.8:1.2:5之溶液中，CA佔溶液之2.8重量%，PEG 3350佔溶液之1.2重量%，水佔溶液之5重量%，且丙酮佔剩餘91重量%。同樣，CA:HPC:水之包衣溶液重量比為1.2:0.8:9.8、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9及3.2:0.8:9.8，溶液之其餘部分包含諸如丙酮之溶劑。因此，舉例而言，在CA:HPC:水之重量比為1.2:0.8:10之溶液中，CA佔溶液之1.2重量%，HPC佔溶液之0.8重量%，水佔溶液之10重量%，且丙酮佔剩餘88重量%。另外，CA:HPC:甲醇之包衣溶液重量比為1.8:1.2:19.6、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9及3.2:0.8:9.8，溶液之其餘部分包含諸如丙酮

之溶劑。因此，舉例而言，在CA:HPC:甲醇之重量比為1.8:1.2:19.6之溶液中，CA佔溶液之1.8重量%，HPC佔溶液之1.2重量%，甲醇佔溶液之19.6重量%，且丙酮佔剩餘77.4重量%。

當抗氧化劑併入包衣溶液時，第三溶劑可為確保抗氧化劑良好分散於包衣中所需的。舉例而言，包括0.05重量%溶液之CA:PEG:水為2.4:1.6:5的組合物需要5重量%甲醇及86%丙酮。

由此等包衣溶液形成之包衣一般為多孔的。「多孔」意指乾燥狀態之包衣的密度小於同一材料無孔形式之密度。「無孔形式」意指藉由使用不含有非溶劑或含有產生均勻包衣溶液所需的最小量非溶劑的包衣溶液形成之包衣材料。包衣之乾燥狀態密度可藉由包衣重量(由包衣前後錠劑之重量增加來測定)除以包衣體積(藉由包衣厚度(如藉由光學或掃描電子顯微術所確定)乘以錠劑表面積來計算)來計算。包衣之孔隙率為產生包衣之高透水性及高強度之組合的因素之一。

在核心周圍之包衣的重量視包衣之組成及孔隙率而定，但以未包衣之核心之重量計，一般應以介於3至30重量%之量存在。至少約8重量%之包衣重量對於可靠效能之足夠強度通常為較佳的，但較低包衣重量可用於取得所需高吸水率及隨後托法替尼自劑型之較高釋放速率。

雖然上述基於CA、PEG或HPC及水之多孔包衣轉變為卓越的結果，但其他醫藥學上可接受之材料可用於包衣，只要包衣具有必要的高透水性、高強度之組合，且易於製造及應用。另外，該等包衣可為緻密、多孔或「不對稱」的，具有一或多個緻密層及一或多個多孔層，諸如美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之彼等包衣，該等專利之相關揭示內容以引用的方式併入本文中。

包衣必須亦含有至少一個與包衣之內部及外部連通的傳遞口，以使得含有藥物之組合物可釋放至劑型外部。傳遞口之尺寸可介於約

藥物顆粒之尺寸，且因此可如1至100微米直徑般小且可稱為孔隙，直至約5000微米直徑。口的形狀可為實質上環形、呈縫隙形式或其他容易製造及加工之適宜形狀。口可藉由包衣後機械或熱構件或用光束(例如雷射)、粒子束或其他高能來源形成，或可藉由小部分包衣之破裂在原位處形成。該破裂可藉由將相對較小的薄弱部分有意併入包衣來控制。傳遞口亦可藉由侵蝕水溶性材料塞或藉由破裂核心凹陷上包衣的較薄部分在原位處形成。傳遞口可藉由使核心包衣，使得一或多個小區域保持未包衣來形成。此外，傳遞口可為可在包衣期間形成的許多洞或孔隙，如在更詳細描述於本文中之不對稱膜包衣及美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之類型的情況下，該等專利之揭示內容以引用的方式併入。當傳遞路徑為孔隙時，可存在眾多尺寸介於1微米至大於100微米之該等孔隙。在操作期間，一或多個該等孔隙可在操作期間產生的流體靜壓的影響下擴大。至少一個傳遞口應在與含有托法替尼之組合物相鄰的包衣側上形成，使得含有托法替尼之組合物藉由遇水膨脹的組合物的膨脹作用自傳遞口擠出。認識到一些用於形成傳遞口之方法亦可在與遇水膨脹的組合物相鄰的包衣中形成洞或孔隙。

包衣可視情況包括與遇水膨脹的組合物連通的口。該傳遞口通常不改變劑型之托法替尼釋放特徵，但可提供製造優勢。咸信遇水膨脹的組合物(諸如含有分子量在3,000,000與8,000,000道爾頓之間之PEO的彼等組合物)太黏而無法察覺地退出該口。在傳遞口以機械方式或藉由雷射鑽孔之劑型中，錠劑必須經定向以使得至少一個傳遞口在與含有托法替尼之組合物相鄰的包衣中形成。遇水膨脹的組合物內的著色劑用於在製造中之鑽孔步驟期間使核心劑型定向。藉由在劑型之兩面上提供傳遞口，可消除使劑型定向的需要且著色劑可自遇水膨脹的組合物中移除。

在另一實施例中，托法替尼併入以上揭示之滲透傳遞裝置之變化形式，亦即不對稱膜技術(AMT)。此等裝置已作為滲透藥物傳遞系統中之包衣揭示於Herbig等人，J. Controlled Release, 35, 1995, 127-136及美國專利第5,612,059號及第5,698,220號。此等AMT系統提供滲透控制釋放裝置之一般優勢(與胃腸道中之位置無關的可靠藥物傳遞)，仍不需要添加在包衣中鑽孔之製造步驟，如許多其他滲透系統中所見。在此等多孔包衣之形成中，水不溶性聚合物與水溶性成孔材料組合。混合物包衣於滲透錠劑核心上隔離水與溶劑之組合。隨著包衣乾燥，發生相轉換過程，由此產生多孔的不對稱膜。具有相似生化特性的用於控制藥物釋放的AMT系統之用途描述於美國專利申請公開案US2007/0248671且以引用的方式併入本文中。

雖然已揭示許多材料用作不對稱膜生產中之成孔劑，但先前揭示之材料均將化學或物理穩定性問題帶入系統中。詳言之，許多先前技術材料為液體，其可在儲存期間可能遷移至包衣外。在固體材料中，已教示聚合材料及無機材料。無機材料可出於許多原因而難以使用。詳言之，其常常具有在儲存時結晶及/或吸收水分的傾向。已教示之具體聚合材料包括聚乙炔吡咯啉酮(PVP)及聚乙二醇(PEG)衍生物。此等材料均具有在儲存時形成過氧化物及/或甲醛的強的傾向(參見例如Waterman等人，「Impurities in Drug Products」 in Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals, S. Ajira及K. M. Alsante, 編 2003, 第75-85頁)。許多原料藥與該等聚合物降解產物具有反應性，歸因於其固有反應性及其在儲存時遷移的傾向。然而，此調配空間相對較窄。美國專利第4,519,801號揭示滲透系統中之包衣可用的水溶性聚合組分的廣泛清單，但未能教示AMT系統之水溶性組分的適當選擇。因此，仍需要新的用於AMT系統的成孔材料，其中該等成孔材料不在儲存時產生反應性副產物、結晶或自

包衣遷移。

本發明之一個態樣提供一種劑型，其包含(a)含有至少一種醫藥學活性成分之核心及(b)至少一種不對稱膜技術包衣，其中該包衣包含：

a. 一或多種實質上水不溶性聚合物，及

b. 一或多種水溶性固體聚合材料，其在40°C/75% RH下儲存12週後，不含有大於約0.01% w:w之量的過氧化氫或甲醛。

本發明之一個態樣亦提供一種劑型，其中該劑型主要藉由滲透壓傳遞藥物。在特定實施例中，本發明提供一種劑型，其中醫藥學活性成分為托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。如本發明所用之水不溶性聚合物較佳包含纖維素衍生物，更佳乙酸纖維素。如本發明所用之水溶性固體聚合材料包含重量平均分子量在2000與50,000道爾頓之間的聚合物。在較佳實施例中，水溶性固體聚合材料係選自由水溶性纖維素衍生物、阿拉伯膠、糊精、瓜爾膠、麥芽糊精、海藻酸鈉、澱粉、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇及玉米蛋白組成之群。在特定實施例中，水溶性纖維素衍生物包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素。在某些實施例中，水溶性固體聚合材料之5% w:w水溶液具有小於400 mPa s之黏度。在某些其他實施例中，水溶性固體聚合材料之5% w:w水溶液具有小於300 mPa s之黏度。在其他實施例中，水溶性固體聚合材料具有大於55°C之軟化溫度。

本發明之劑型可為錠劑或多顆粒。在某些實施例中，本發明之核心含有糖。更佳地，糖為山梨糖醇。在某些實施例中，水不溶性聚合物為乙酸纖維素且該水溶性固體聚合材料為羥丙基纖維素。在某些較佳實施例中，本發明之劑型含有托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽作為醫藥學活性成分，而水不溶性聚合物為乙酸纖維素且水溶性固體聚合材料為羥丙基纖維素。

本發明之方法涵蓋使用鍋包衣由丙酮與水之混合物施用包衣之方法。本發明之方法亦涵蓋如下方法，其中不對稱膜包含乙酸纖維素及羥丙基纖維素，該不對稱膜係使用鍋包衣機由丙酮比水在約9:1與6:4之間(w:w)且更佳在約7:3與約6:4之間(w:w)之混合物包衣。詳言之，本發明之方法涵蓋核心包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之方法。

在本發明之不對稱膜包衣製備中，不對稱膜包衣之水不溶性組分較佳由纖維素衍生物形成。詳言之，此等衍生物包括纖維素酯及醚，亦即纖維素之單、二及三醯基酯，其中醯基由二至四個碳原子組成，及纖維素之低碳烷基醚，其中烷基具有一至四個碳原子。纖維素酯亦可為混合酯，諸如乙酸丁酸纖維素，或纖維素酯之摻合物。相同變化形式可見於纖維素醚且包括纖維素酯與纖維素醚之摻合物。可用於製得本發明之不對稱膜的其他纖維素衍生物包括硝酸纖維素、乙醛二甲基纖維素、胺基甲酸乙酯乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、胺基甲酸甲酯乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、二甲胺基乙酸乙酸纖維素、碳酸乙酯乙酸纖維素、二甲胺基乙酸乙酸纖維素、碳酸乙酯乙酸纖維素、氯乙酸乙酸纖維素、草酸乙酯乙酸纖維素、磺酸甲酯乙酸纖維素、磺酸丁酯乙酸纖維素、對甲苯磺酸乙酸纖維素、氰基乙酸纖維素、偏苯三酸乙酸纖維素、甲基丙烯酸纖維素及丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素。尤其較佳的水不溶性組分為乙酸纖維素。尤其較佳的乙酸纖維素包括具有約40%乙醯基含量及約3.5%羥基含量之乙酸纖維素。其他材料亦可用於製造不對稱膜技術包衣，其限制條件為該等材料實質上不溶於水、成膜且在醫藥應用中安全使用。

在本發明之不對稱膜包衣製備中，本發明之水溶性聚合組分包含量大於約0.01% w/w(100百萬分率，ppm)之固體聚合材料，其在40°C/75%相對濕度下儲存12週後不形成過氧化氫或甲醛。依據水溶解

度，水溶性固體聚合材料較佳具有大於0.5 mg/mL之水溶解度；更佳大於2 mg/mL；且更佳大於5 mg/mL。

水溶性固體聚合材料具有超過室溫之熔融或軟化溫度。較佳，固體材料具有超過30°C之熔融或軟化溫度；更佳超過40°C；且最佳超過50°C。熔點及軟化點可使用熔點測定器以肉眼測定，或者可使用差示掃描熱量測定(DSC)量測，如此項技術中已知。聚合物可為均聚物或共聚物。該等聚合物可為天然聚合物，或為天然產物之衍生物，或為完全合成的。該等材料之分子量較佳高到足以防止遷移及幫助成膜，然而仍低到足以允許包衣(如下所論述)。本發明之較佳分子量範圍因此介於2000與50,000道爾頓(加權平均)之間。適用作本發明之不對稱膜技術包衣之水溶性組分的較佳聚合物包括經取代之水溶性纖維素衍生物、阿拉伯膠、糊精、瓜爾膠、麥芽糊精、海藻酸鈉、澱粉、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇及玉米蛋白。尤其較佳的水溶性聚合物包括羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯醇。

若包衣溶液之黏度過高，則難以獲得不對稱膜包衣，且解決此問題之一個途徑為使用較稀的聚合物溶液。由於具有水溶性及有機溶性組分之包衣溶液的相行為，故對水溶性聚合物之濃度可如何低且仍提供可商業化之方法存在限制。為此，較佳為水溶性聚合物不具有過高黏度。黏度可使用 Brookfield LVF 黏度計(可購自 Brookfield Engineering Corp., Middleboro, Mass.)在25°C下測定，而軸及速度組合視5% (w:w)水溶液之黏度水準而定。較佳水溶性聚合物之5% (w:w)溶液的黏度小於400 mPa s；更佳小於300 mPa s。

使用以上準則，尤其較佳的水溶性聚合物包括羥丙基纖維素及羥乙基纖維素，其5% (w:w)之黏度小於300 mPa s。該等聚合物之市售實例包括 Klucel EF.TM.及 Natrasol LR.TM.，均由 Hercules Corp., Hopewell, Va之 Aqualon Division製造。

可藉由將聚合物儲存在溫度及相對濕度(RH)分別為40℃及75% RH之烘箱中來量測水溶性固體聚合材料形成過氧化氫的穩定性。聚合物應暴露於烘箱環境在「開放」條件下儲存。聚合物應儲存至少12週。可如G. M. Eisenberg, 「Colorimetric determination of hydrogen peroxide」 in Ind. Eng. Chem. (Anal. 版), 1943, 15, 327-328中所述投與不同含量之過氧化氫。在此等儲存條件下，本發明之可接受之聚合材料的過氧化氫含量低於100百萬分率(ppm)；更佳低於50 ppm；且最佳低於10 ppm。

類似地，可藉由將聚合物儲存在40℃及75% RH之烘箱中來量測水溶性聚合物形成甲醛的穩定性。聚合物應儲存於密封容器中以避免揮發性甲醛的損失。聚合物應儲存至少12週。甲醛之含量可如M. Ashraf-Khorassani等人，「Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction」 in Pharm. Dev. Tech. 2005, 10, 1-10中所述來測定。在此等儲存條件下，本發明之可接受之水溶性聚合材料的甲醛含量低於100 ppm；更佳低於50 ppm；且最佳低於10 ppm。

熟習此項技術者應瞭解，不對稱膜技術包衣調配物可含有少量其他材料而不顯著改變其功能或使本發明之性質變化。該等添加劑包括滑動劑(例如滑石及二氧化矽)及塑化劑(例如檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯)，其通常在需要時以小於約5% (w:w)之包衣的含量添加。

熟習此項技術者應瞭解，活性醫藥成分亦可呈醫藥學上可接受之鹽形式。本發明之核心亦可採用增溶添加劑。該等添加劑包括pH緩衝添加劑以使核心保持在一定pH值下，其中活性醫藥成分具有足夠高的溶解度以便在溶解狀態下自劑型泵出。活性醫藥成分可以介於約0.1% (w:w)至約75% (w:w)之含量存在於核心中。

核心可含有滲透劑，有助於為藥物傳遞提供推動力。該等滲透

劑包括水溶性糖及鹽。尤其較佳的滲透劑為甘露糖醇或氯化鈉。

AMT系統之核心可含有其他添加劑以提供諸如穩定性、可製造性及系統效能之益處。穩定賦形劑包括pH調節成分、抗氧化劑、螯合劑及如此項技術中已知的其他添加劑。改良可製造性之賦形劑包括幫助流動、壓縮或擠壓之試劑。流動可藉由諸如滑石、硬脂酸鹽及二氧化矽之添加劑而得到幫助。流動亦藉由藥物與賦形劑之造粒而得以改良，如此項技術中已知。該等造粒常常得益於諸如羥丙基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯酮(聚維酮)之黏合劑的添加。壓縮可藉由添加稀釋劑至調配物而得以改良。稀釋劑之實例包括乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素及其類似物，如此項技術中已知。對於藉由擠壓產生之核心，賦形劑之熔融特性可為重要的。一般，該等賦形劑較佳具有低於約100°C之熔融溫度。用於熔融方法之適當賦形劑的實例包括酯化甘油及硬脂醇。對於壓縮劑型，可製造性可藉由添加潤滑劑而得以改良。尤其較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂。

核心可使用標準錠劑壓縮方法來產生，如此項技術中已知。該等方法涉及粉末填充模具，接著使用適當衝壓機壓縮。核心亦可藉由擠壓法產生。擠壓法尤其適於製造小核心(多顆粒)。較佳擠壓法為如WO2005/053653A1(以引用的方式併入)中所述之熔融-噴霧-凝固方法。核心亦可藉由將藥物層壓於種子核心上來製備。該等種子核心較佳由糖或微晶纖維素製成。藥物可藉由噴霧，較佳在流化床操作中施用於核心上，如此項技術中已知。

在本發明之實踐中，核心藉由可提供不對稱膜作為整個核心上之包衣的任何技術用不對稱膜包衣。較佳包衣方法包括鍋包衣及流化床包衣。在兩種包衣方法中，首先將水不溶性聚合物及水溶性聚合物以及任何其他添加劑溶解或分散於適當溶劑或溶劑組合中。為取得合適多孔膜，需要使包衣溶劑之效能最佳化。一般，溶劑經選擇以使得

揮發性較大的溶劑為水不溶性聚合組分之較佳溶劑。結果為在包衣期間，水不溶性聚合組分自溶液沈澱。較佳溶劑及溶劑比率可藉由檢驗系統之多組分溶解度行為來測定。較佳溶劑混合物為丙酮與水，比率介於約9:1與約6:4 (w:w)之間。

在本發明之一個較佳實施例中，托法替尼併入稱為可擠壓核心系統的整體式滲透傳遞裝置，使得含有托法替尼之組合物必須包括稠化聚合物及滲透活性劑，且可視情況包括溶解度增強劑及/或抗氧化劑。整體式錠劑或膠囊由含有一或多個開口之半透膜圍繞，該等開口經由諸如雷射鑽孔之技術製造進入劑型。稠化聚合物懸浮或夾帶藥物以幫助經由傳遞口傳遞藥物。雖然不希望由任何特別理論所束縛，但咸信在水吸入劑型後，稠化聚合物具有足夠黏度以使其可懸浮或夾帶藥物，而同時保持足夠流體性以使得稠化聚合物可連同藥物一起通過傳遞口。含有托法替尼之組合物中所存在的稠化聚合物的量可介於約2重量%至約20重量%，較佳約3至約15%，且更佳約4重量%至約10重量%。稠化聚合物可為單一材料或材料混合物。未交聯聚氧化乙烯(PEO)及羥乙基纖維素(HEC)可用作稠化聚合物。HEC作為稠化聚合物較佳。HEC之分子量可為約300,000至約2,000,000，更佳介於約700,000至約1,500,000之間。

含有托法替尼之組合物亦包括滲透上有效之溶質，常常稱為「滲透原」或「滲透劑」。含有托法替尼之組合物中所存在的滲透劑的量可介於含有托法替尼之組合物的約15重量%至約95重量%、較佳約40重量%至約90重量%、更佳約60%至約85%且最佳約70%至約85%。合適滲透劑之典型類別為水溶性鹽、糖、有機酸及其他低分子量有機化合物，其能夠吸水由此在周圍包衣之障壁兩端形成滲透壓梯度。典型的適用鹽包括硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉。較佳鹽包括

如氯化鈉及氯化鉀。較佳有機酸包括抗壞血酸、2-苯羧酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、麩胺酸、甲苯磺酸及酒石酸。較佳糖包括甘露糖醇、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、乳糖、右旋糖及海藻糖。更佳糖為山梨糖醇。滲透劑可單獨或以兩種或兩種以上滲透劑之組合形式使用。

含有托法替尼之組合物可另外包括提高藥物之水性溶解度的溶解度增強劑或增溶劑，其以介於含有托法替尼之組合物之約0至約30重量%之量存在。與托法替尼一起適用之增溶劑包括有機酸及有機酸鹽、偏甘油酯(例如未充分酯化之甘油衍生物，包括甘油酯、單酸甘油酯、二酸甘油酯、甘油酯衍生物)、聚乙二醇酯、聚丙二醇酯、多元醇酯、聚氧乙烯醚、脫水山梨糖醇酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇酯及碳酸鹽。

較佳類別之增溶劑為有機酸。由於托法替尼為藉由質子化溶解之鹼，且由於其在pH 5或pH 5以上之水性環境中的溶解度降低，咸信添加有機酸至含有托法替尼之組合物有助於溶解且由此有助於托法替尼之吸收。在高pH值下即使水溶液pH值之略微降低導致托法替尼之溶解度驚人的增加。有機酸亦可由於其使托法替尼保持質子化狀態的傾向而在引入使用環境之前的儲存期間提高穩定性。

當選擇適當有機酸作為增溶劑與托法替尼一起用於滲透劑型時，存在多種待考慮之因素。酸不應與托法替尼發生不利的相互作用，應具有適當水溶性，且應提供良好的製造特性。

因此，已發現符合該等準則之有機酸的較佳子集由檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、己二酸、蘋果酸及酒石酸組成。檸檬酸、蘋果酸及酒石酸具有高水溶性及高滲透壓之優勢。琥珀酸及反丁烯二酸提供中等溶解度及中等滲透壓兩者之組合。

含有托法替尼之組合物層及/或功能速率控制膜可視情況含有抗

氧化劑，諸如(但不限於)BHT、BHA、偏亞硫酸氫鈉、沒食子酸丙酯、甘油、維生素E、檸檬酸或抗壞血酸棕櫚酸酯。抗氧化劑可以介於含有托法替尼之組合物層及/或遇水膨脹的組合物層及/或功能速率控制膜之0至10重量%之量存在。關於抗氧化劑之額外實例，參見C.-M. Andersson, A. Hallberg及T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research.* 28:65-180, 1996。

含有托法替尼之組合物係藉由混合稠化聚合物與其他賦形劑形成均一摻合物來製備。為獲得均一的摻合物，使用熟習此項技術者已知之類型的方法使組分濕式或乾式粒化或乾式摻合為合乎需要的。

製錠

核心係藉由首先將含有托法替尼之組合物的混合物置放於製錠機中來製備且壓縮以完成核心之形成。錠劑形狀可包括熟習此項技術者已知的任何錠劑形狀。較佳錠劑形狀包括SRC (標準圓凹形)、卵形、改進卵形、膠囊、囊片及杏仁形。更佳錠劑形狀包括卵形、改進卵形、囊片及膠囊。

包衣

在核心形成後，施用半透包衣。包衣應具有高透水性及高強度，而同時易於製造及施用。高透水性為允許足夠體積之水進入核心所需的。高強度為確保包衣在核心隨著吸水膨脹時不破裂，導致核心內容物不受控制的傳遞所需的。最後，包衣必須具有高再現性及產量。

包衣必須具有至少一個傳遞口與包衣之內部及外部連通用於傳遞含有托法替尼之組合物。此外，包衣必須在含有托法替尼之組合物釋放期間未溶解及未侵蝕，一般意指其不溶於水，使得托法替尼相比經由滲透穿過包衣傳遞，實質上完全經由傳遞口傳遞。

具有此等特徵之包衣可使用親水聚合物(諸如塑化及未塑化之纖維素酯、醚及酯-醚)來獲得。尤其合適之聚合物包括乙酸纖維素(CA)、乙酸丁酸纖維素(CAB)及乙基纖維素(EC)。一組聚合物為乙醯基含量為25至42%之乙酸纖維素。一種典型聚合物為乙醯基含量為39.8%之CA，特定言之，CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.)。CA 398-10據報導具有約40,000道爾頓之平均分子量。乙醯基含量為39.8%之另一典型CA為平均分子量大於約45,000之高分子量CA，且特定言之，CA 398-30 (Eastman Fine Chemical)，其據報導具有50,000道爾頓之平均分子量。

包衣藉由首先形成包衣溶液且隨後藉由浸泡、流化床包衣或鍋包衣加以包衣而以習知方式來進行。為實現此舉，形成包含聚合物及溶劑之包衣溶液。適於與以上纖維素聚合物一起使用之典型溶劑包括丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁基酮、甲基丙基酮、乙二醇單乙醚、乙酸乙二醇單乙酯、二氯甲烷、二氯化乙烯、二氯化丙烯、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙二醇二甲醚及其混合物。包衣溶液通常含有2至15重量%之聚合物。

包衣溶液亦可包括任何量之成孔劑或非溶劑，只要聚合物在用於形成包衣之條件下保持可溶及只要包衣保持可透水且具有足夠強度。成孔劑及其在製造包衣中之用途描述於美國專利第5,698,220號及第5,612,059號，其相關的揭示內容以引用的方式併入本文中。如本文中所用之術語「成孔劑」係指一種材料，其添加至相對於溶劑具有低揮發性或無揮發性之包衣溶液，使其在包衣方法後仍作為包衣之一部分，但充分遇水膨脹或可溶於水，使得在水性使用環境中其提供充滿水的或遇水膨脹的通道或「孔隙」以允許水通過，由此增強包衣之透水性。合適之成孔劑包括(但不限於)羥丙基纖維素(HPC)、聚乙二醇

(「PEG」)、PVP及PEO。當使用PEG或HPC作為成孔劑時，為獲得高透水性及高強度之組合，CA:PEG或CA:HPC之重量比應介於約6:4至約9:1。CA:HPC為較佳包衣組合物。較佳CA:HPC重量比應介於6:4至7:3。較佳CA:PEG重量比應介於6:4至7:3。

添加諸如水或甲醇之非溶劑至包衣溶液產生優越的效能。「非溶劑」意指添加至包衣溶液之任何材料，其實質上溶解於包衣溶液中且減小包衣聚合物在溶劑中之溶解度。一般，非溶劑之功能為賦予所得包衣孔隙率。如下所述，多孔包衣與相等重量的同一組合物之無多孔包衣相比具有較高透水性，且此孔隙率由包衣密度(質量/體積)之減小來指示。雖然不希望由孔隙形成之任何特別機制所束縛，但一般咸信添加非溶劑在溶劑蒸發期間藉由使包衣溶液在凝固之前進行液體與液體相分離而賦予包衣孔隙率。可藉由逐漸添加候選非溶劑至包衣溶液直至其變混濁為止來評估具體候選材料用作非溶劑之適合性及量。若此在多至包衣溶液之約50重量%的任何添加量下未發生，其一般不適於用作非溶劑。當觀察到混濁(稱為「混濁點」)時，達到最大孔隙率之非溶劑的適當含量為僅低於混濁點之量。對於包含7重量% CA及3重量% PEG之丙酮溶液，混濁點在約23重量%水下。當需要較低孔隙率時，可使非溶劑的量減小至低至所需。

合適非溶劑為在溶劑中具有可觀溶解度且降低包衣聚合物在溶劑中之溶解度的任何材料。較佳非溶劑視所選溶劑及包衣聚合物而定。在使用揮發性極性包衣溶劑(諸如丙酮)的情況下，合適非溶劑包括水、甘油、醇(諸如甲醇或乙醇)。

當使用CA 398-10時，CA:PEG 3350:水之包衣溶液重量比為2.4:1.6:5、2.8:1.2:5、3.2:0.8:5及3.6:0.4:5，溶液之其餘部分包含諸如丙酮之溶劑。因此，舉例而言，在CA:PEG 3350:水之重量比為2.8:1.2:5之溶液中，CA佔溶液之2.8重量%，PEG 3350佔溶液之1.2重

量%，水佔溶液之5重量%，且丙酮佔剩餘91重量%。同樣，CA:HPC:水之包衣溶液重量比為1.2:0.8:9.8、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9及3.2:0.8:9.8，溶液之其餘部分包含諸如丙酮之溶劑。因此，舉例而言，在CA:HPC:水之重量比為1.2:0.8:10之溶液中，CA佔溶液之1.2重量%，HPC佔溶液之0.8重量%，水佔溶液之10重量%，且丙酮佔剩餘88重量%。另外，CA:HPC:甲醇之包衣溶液重量比為1.8:1.2:19.6、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9及3.2:0.8:9.8，溶液之其餘部分包含諸如丙酮之溶劑。因此，舉例而言，在CA:HPC:甲醇之重量比為1.8:1.2:19.6之溶液中，CA佔溶液之1.8重量%，HPC佔溶液之1.2重量%，甲醇佔溶液之19.6重量%，且丙酮佔剩餘77.4重量%。

當抗氧化劑併入包衣溶液時，第三溶劑可為確保抗氧化劑良好分散於包衣中所需的。舉例而言，包括0.05重量%溶液之CA:PEG:水為2.4:1.6:5的組合物需要5重量%甲醇及86%丙酮。

由此等包衣溶液形成之包衣一般為多孔的。「多孔」意指乾燥狀態之包衣的密度小於同一材料無孔形式之密度。「無孔形式」意指藉由使用不含有非溶劑或含有產生均勻包衣溶液所需的最小量非溶劑的包衣溶液形成之包衣材料。包衣之乾燥狀態密度可藉由包衣重量(由包衣前後錠劑之重量增加來測定)除以包衣體積(藉由包衣厚度(如藉由光學或掃描電子顯微術所確定)乘以錠劑表面積來計算)來計算。包衣之孔隙率為產生包衣之高透水性及高強度之組合的因素之一。

在核心周圍之包衣的重量視包衣之組成及孔隙率而定，但以未包衣之核心之重量計，一般應以介於3至30重量%之量存在。至少約5重量%之包衣重量對於可靠效能之足夠強度通常為較佳的，但較低包衣重量可用於取得所需高吸水率及隨後托法替尼自劑型之較高釋放速率。對於含有托法替尼之劑型，5-10%之包衣重量增加對取得所需釋放效能為較佳的。

雖然上述基於CA、PEG或HPC及水或甲醇之多孔包衣可轉變為卓越的結果，但其他醫藥學上可接受之材料可用於包衣，只要包衣具有必要的高透水性、高強度之組合，且易於製造及應用。另外，該等包衣可為緻密、多孔或「不對稱」的，具有一或多個緻密層及一或多個多孔層，諸如美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之彼等包衣，該等專利之相關揭示內容以引用的方式併入本文中。

包衣必須亦含有至少一個與包衣之內部及外部連通的傳遞口，以使得錠劑核心內容物可釋放至劑型外部。傳遞口之尺寸可介於約藥物顆粒之尺寸，且因此可如1至100微米直徑般小且可稱為孔隙，至高約5000微米直徑。口的形狀可為實質上環形、呈縫隙形式或其他容易製造及加工之適宜形狀。口可藉由包衣後機械或熱構件或用光束(例如雷射)、粒子束或其他高能來源加以形成，或可藉由小部分包衣之破裂在原位處形成。該破裂可藉由將相對較小的薄弱部分有意併入包衣來控制。傳遞口亦可藉由侵蝕水溶性材料塞或藉由破裂核心凹陷上包衣的較薄部分在原位處形成。傳遞口可藉由將核心加以包覆而使得一或多個小區域保持未包衣來形成。此外，傳遞口可為可在包衣期間形成的許多洞或孔隙，如在更詳細描述於本文中之不對稱膜包衣及美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之類型的情況下，該等專利之揭示內容以引用的方式併入。當傳遞路徑為孔隙時，可存在眾多尺寸介於1微米至大於100微米之該等孔隙。在操作期間，一或多個該等孔隙可在操作期間產生的流體靜壓的影響下擴大。傳遞口之位置可位於錠劑表面上的任何地方。傳遞口之較佳位置包括錠劑面及錠劑帶。更佳位置包括圓形、SRC形錠劑之大致錠劑帶中心及膠囊、囊片、卵形或改進卵形錠劑之大致沿著長軸之錠劑帶中心及/或大致沿著錠劑帶短軸之錠劑帶中心。傳遞口之最佳位置為膠囊、囊片、卵形或改進卵形錠劑之大致沿著錠劑帶長軸之錠劑帶中心。

持續釋放-儲集囊系統

本發明之另一類托法替尼持續釋放劑型包括膜中等的系統或儲集囊系統。在此類別中，托法替尼之儲集囊由限速膜圍繞。托法替尼藉由此項技術中熟知的質量輸送機制橫貫該膜，包括(但不限於)溶解於該膜中，接著擴散橫越該膜或擴散穿過該膜內液體填充之孔隙。此等個別儲集囊系統劑型可較大，如在含有單個大儲集囊之錠劑或多顆粒的情況下，如在含有複數個儲集囊顆粒(各單獨用膜包衣)之膠囊的情況下。包衣可為無孔的，然而仍可透托法替尼(例如托法替尼可直接擴散穿過該膜)，或其可為多孔的。如同本發明之其他實施例一樣，咸信輸送之具體機制並非關鍵。

如此項技術中已知的持續釋放包衣可用於製造膜，尤其聚合物包衣，諸如纖維素酯或醚、丙烯酸聚合物或聚合物之混合物。較佳材料包括乙基纖維素、乙酸纖維素及乙酸丁酸纖維素。聚合物可以在有機溶劑中之溶液形式或以水性分散液或乳膠形式施用。包衣操作可在諸如流化床包衣機、沃斯特包衣機或旋轉床包衣機之標準設備中進行。

若需要，包衣之滲透性可藉由摻合兩種或兩種以上材料來調節。適用於修整包衣孔隙率之方法包含添加預定量細微粉碎的水溶性材料(諸如糖或鹽或水溶性聚合物)至待使用之成膜聚合物的溶液或分散液(例如水性乳膠)。當劑型攝取入胃腸道之水性介質時，此等水溶性膜添加劑自膜浸出，留下有助於藥物釋放之孔隙。膜包衣亦可藉由添加塑化劑來調節，如此項技術中已知。

用於施用膜包衣之方法的有用變化形式包含將包衣聚合物溶解於所選溶劑之混合物中，使得隨著包衣乾燥，在所施用之包衣溶液中發生相轉換，產生具有多孔結構之膜。此類型包衣系統之許多實例在1990年3月7日公開之歐洲專利說明書0 357 369 B1中給出，該專利說

明書以引用的方式併入本文中。

膜之形態不具有關鍵意義，只要符合本文中枚舉之滲透性特徵即可。膜可為非晶形或結晶。其可具有藉由任何特別方法產生之任何類目之形態，且可為例如界面聚合膜(其包含在多孔支撐物上之薄的限速表皮)、多孔親水性膜、多孔疏水性膜、水凝膠膜、離子型膜及其他特徵在於對托法替尼之滲透率經控制之該等材料。

有用的儲集囊系統實施例為具有包含限速膜之材料(包括先前論述之任何膜材料)之殼且以托法替尼藥物組合物填充之膠囊。此組態之特別優勢在於膠囊可獨立於藥物組合物加以製備，因此可能不利地影響藥物之製程條件可用於製備膠囊。一個實施例為具有由多孔或可滲透聚合物製成之殼的膠囊，該聚合物藉由熱成形法製得。另一實施例為呈不對稱膜形式之膠囊殼；例如在一個表面上具有薄表皮且其大部分厚度由高度可滲透多孔材料構成之膜。用於製備不對稱膜膠囊之方法包含溶劑交換相轉換，其中在膠囊形模具上包衣之聚合物溶液藉由用可混溶非溶劑交換溶劑來誘發相分離。適用於本發明之不對稱膜的實例揭示於以上提及之歐洲專利說明書0 357 369 B1中。

儲集囊系統類別之另一實施例包含多顆粒，其中各粒子用經設計以產生托法替尼之持續釋放之聚合物包衣。多顆粒之顆粒各包含托法替尼及一或多種製造及效能所需之賦形劑。如先前所提及，個別顆粒之尺寸一般介於約50微米與約3 mm之間，但此範圍以外之尺寸的珠粒亦可適用。一般，珠粒包含托法替尼及一或多種黏合劑。由於產生較小且易於吞嚥之劑型一般為合乎需要的，故含有相對於賦形劑之高分率托法替尼的珠粒較佳。適用於製造此等珠粒之黏合劑包括微晶纖維素(例如Avicel.RTM., FMC Corp.)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)及相關材料或其組合。一般，適用於造粒及製錠之黏合劑，諸如澱粉、預膠凝化澱粉及聚(N-乙 烯基-2-吡咯啉

酮)(PVP)，亦可用於形成多顆粒。

儲集囊系統托法替尼多顆粒可使用熟習此項技術者已知的技術製備，包括(但不限於)擠壓及滾圓、濕式造粒、流化床造粒及旋轉床造粒之技術。此外，珠粒亦可藉由藥物層壓技術(諸如粉末包衣)在種子核心(諸如扁圓種子)上構建托法替尼組合物(藥物加賦形劑)，或在諸如沃斯特包衣機或旋轉加工機之流化床中藉由噴霧托法替尼於適當黏合劑溶液中之溶液或分散液將托法替尼組合物施用於種子核心上來製備。合適組合物及方法之實例為噴霧托法替尼/羥丙基纖維素組合物於水中之分散液。托法替尼適宜超出其於水中之溶解度極限裝載於水性組合物中。

用於製造此實施例之多顆粒核心的方法為擠壓/滾圓法，如先前關於基質多顆粒所論述。另一方法及用於此方法之組合物涉及使用水使約5至75%微晶纖維素與相應地約95至25%托法替尼之摻合物濕式聚集成塊。在另一實施例中，該方法涉及使用水使約5-30%微晶纖維素與相應地約5-70%托法替尼之摻合物濕式聚集成塊。

如此項技術中已知的持續釋放包衣(尤其聚合物包衣)可用於製造膜，如先前關於儲集囊系統所論述。合適及較佳聚合物包衣材料、設備及包衣方法亦包括先前論述的彼等聚合物包衣材料、設備及包衣方法。

托法替尼自經包衣之多顆粒釋放之速率亦可藉由以下因素來控制，諸如含有藥物之核心的組成及黏合劑含量、包衣之厚度及滲透性、及多顆粒之比表面積。熟習此項技術者應瞭解，增加包衣之厚度會降低釋放速率，而增加包衣之滲透性或多顆粒之比表面積會增加釋放速率。若需要，包衣之滲透性可藉由摻合兩種或兩種以上材料來調節。一系列適用包衣包含水不溶性及水溶性聚合物(例如分別為乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素)之混合物。對包衣之適用改進為添加細

微粉碎的水溶性材料，諸如糖或鹽。當置放於水性介質中時，此等水溶性膜添加劑自膜浸出，留下有助於藥物傳遞之孔隙。膜包衣亦可藉由添加塑化劑來調節，如熟習此項技術者已知。膜包衣之另一適用變化形式利用所選溶劑之混合物，使得隨著包衣乾燥，在所施用之包衣溶液中發生相轉換，產生具有多孔結構之膜。

另一實施例為包含約5-50%托法替尼之多顆粒，個別顆粒用乙基纖維素之水性分散液包衣，其乾燥形成連續膜。

當托法替尼珠粒尺寸小於約400微米且用乙基纖維素或乙酸纖維素之相轉換膜包衣時，獲得另一實施例。

當托法替尼珠粒尺寸小於約400微米且用乙基纖維素之水性分散液包衣(其乾燥形成連續膜)時，獲得另一實施例。

當托法替尼珠粒尺寸小於約300微米且用乙基纖維素之水性分散液包衣(其乾燥形成連續膜)時，獲得另一實施例。

延遲釋放及控制釋放組分

另一類別之劑型包括在托法替尼之控制釋放開始之前併入延遲劑之彼等形式。一個實施例可由以下錠劑來說明，其包含含有托法替尼之核心，該核心用適用於托法替尼控制釋放之類型之聚合材料的第一包衣及適用於當劑型攝取時延遲藥物釋放之類型的第二包衣加以包衣。第一包衣施用在錠劑上且圍繞錠劑。第二包衣施用在第一包衣上且圍繞第一包衣。

錠劑可藉由此項技術中熟知的技術來製備，且含有治療有用量之托法替尼加諸如藉由該等技術形成錠劑所必需之賦形劑。

第一包衣可為如此項技術中已知的控制釋放包衣(尤其聚合物包衣)，可用於製造膜，如先前關於儲集囊系統所論述。合適聚合物包衣材料、設備及包衣方法亦包括先前論述的彼等聚合物包衣材料、設備及包衣方法。

適用於在錠劑上製備第二包衣之材料包括此項技術中已知作為藥品延遲釋放之腸溶衣的聚合物。此等最常見的為pH敏感材料，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、偏苯三酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚(鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯)，及丙烯酸系共聚物，諸如Eudragit L-100 (RohmPharma)、Eudragit L 30 D-55、Eudragit S 100、Eudragit FS 30D，及相關材料，如下文「延遲釋放」下更充分地詳述。延遲釋放包衣之厚度及類型經調節以獲得所需延遲特性。一般，較厚包衣更耐侵蝕，且因而產生較長延遲，如經設計以在pH 7以上溶解之包衣。較佳包衣通常介於約10微米厚至約3 mm厚，且更佳10 μm 至500 μm 。

當攝取時，經兩次包衣之錠劑通過胃，其中第二包衣防止托法替尼在此處普遍的酸性條件下釋放。當錠劑自胃中通過且進入小腸時，此處pH值較高，根據所選材料之物理化學特性，第二包衣侵蝕或溶解。在第二包衣侵蝕或溶解後，第一包衣防止托法替尼之立即或迅速釋放且調節釋放以便防止產生高濃度，由此使副作用減至最少。

另一實施例包含多顆粒，其中每一粒子如上文關於錠劑所述經雙重包衣，首先用經設計以產生托法替尼之控制釋放之聚合物，且隨後用經設計以當攝取劑型時延遲在胃腸道環境中開始釋放之聚合物包衣。珠粒含有托法替尼且可含有一或多種製造及效能所需之賦形劑。相對於黏合劑含有高分率托法替尼之多顆粒為所需的。多顆粒可具有先前關於用於製得儲集囊系統之多顆粒所揭示之組成且藉其所揭示之任何技術製造(包括擠壓及滾圓、濕式造粒、流化床造粒及旋轉床造粒、種子構建等)。

控制釋放包衣可為如此項技術中已知的控制釋放包衣(尤其聚合物包衣)，可用於製造膜，如先前關於儲集囊系統所論述。合適聚合物包衣材料、設備及包衣方法亦包括先前論述的彼等聚合物包衣材

料、設備及包衣方法。

自經控制釋放包衣之多顆粒(例如接受延遲釋放包衣之多顆粒)釋放托法替尼之速率及改進包衣之方法亦由先前關於儲集囊系統托法替尼多顆粒所論述之因素來控制。

經雙重包衣之多顆粒的第二膜或包衣為在第一控制釋放包衣上施用之延遲釋放包衣，如上文關於錠劑所揭示，且可由相同材料形成。應注意，使用所謂「腸溶」材料實踐此實施例與其用於產生習知腸溶劑型顯著不同。使用習知腸溶形式，目標為延遲藥物釋放直至劑型已通過胃為止，且隨後在自胃排空後不久傳遞劑量。然而，由於本發明設法使局部代謝減至最少或避免，故托法替尼直接且完全給藥於十二指腸為不合需要的。因此，若習知腸溶聚合物用於實踐此實施例，可能需要將其施用得比習知實踐中顯著更厚，以便延遲藥物釋放直至劑型達到下部胃腸道為止。然而，較佳為在延遲釋放包衣已溶解或侵蝕後影響托法替尼之控制傳遞，因此該實施例之益處可使用延遲釋放特徵與控制釋放特徵之適當組合來實現，且僅延遲釋放部分可能或可能不一定符合USP腸溶準則。延遲釋放包衣之厚度經調節以獲得所需延遲特性。一般，愈厚的包衣愈耐侵蝕，且因而產生愈長的延遲。

亦應注意，如上文所定義之持續釋放滲透系統亦可定義在當前延遲接著控制釋放的類目中。典型滲透持續釋放系統在藥物以控制方式釋放之前具有0.5-6小時之初始延遲。以此方式，標準滲透整體式或雙層持續釋放系統體現延遲隨後控制釋放之定義。

破裂滲透珠粒及核心(脈動傳遞)

在另一實施例(「破裂滲透核心裝置」)中，托法替尼併入包含錠劑核心或珠粒核心之滲透破裂裝置，該錠劑核心或珠粒核心含有托法替尼及視情況選用之一或多種滲透劑。此類型之裝置一般已揭示於

Baker, 美國專利第3,952,741號，其以引用的方式併入本文中。滲透劑之實例為糖，諸如葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、乳糖及其類似物；及鹽，諸如氯化鈉、氯化鉀、碳酸鈉及其類似物；水溶性酸，諸如酒石酸、反丁烯二酸及其類似物。含有托法替尼之錠劑核心或珠粒核心用形成半透膜(亦即透水但實質上不透托法替尼之膜)之聚合物包衣。提供半透膜之聚合物的實例為乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，較佳為乙酸纖維素。半透性包衣膜可替代性地由一或多種蠟組成，諸如昆蟲蠟及動物蠟(諸如蜂蠟)及植物蠟(諸如巴西棕櫚蠟及氫化植物油)。聚乙二醇(例如聚乙二醇-6000)與氫化油(例如氫化蓖麻油)之熔融混合物可用作包衣，如由 Yoshino 關於異菸胍錠劑所述 (Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 第185-190頁)。一些較佳半透性包衣材料為纖維素酯及纖維素醚、聚丙烯酸衍生物(聚丙烯酸鹽及聚丙烯酸酯)及聚乙烯醇及聚烯烴(諸如乙烯乙醇共聚物)。其他半透性包衣材料為乙酸纖維素及乙酸丁酸纖維素。

當本發明之「破裂滲透核心」實施例之包衣錠劑或珠粒置於水性使用環境中時，水通過半透膜進入核心，溶解一部分托法替尼及滲透劑，生成膠態滲透壓，導致半透膜破裂及托法替尼釋放進入水性環境。藉由選擇珠粒或錠劑核心尺寸及幾何形狀、滲透劑之特性及數量以及半透膜之厚度，可選擇劑型置於水性使用環境與封閉托法替尼釋放之間的時滯。熟習此項技術者應瞭解，增加劑型之比表面積及增加滲透劑之滲透活性用以減小時滯，而增加包衣厚度將增加時滯。本發明之滲透破裂裝置為顯示出實質上未自劑型釋放托法替尼直至劑型已離開胃且已存在於小腸中約15分鐘或15分鐘以上為止的滲透破裂裝置。一些滲透破裂裝置顯示出實質上未自劑型釋放托法替尼直至劑型已離開胃且已存在於小腸中約30分鐘或30分鐘以上為止。其他滲透破

裂裝置顯示出實質上未自劑型釋放托法替尼直至劑型已離開胃且已存在於小腸中約90分鐘或90分鐘以上為止。其他滲透破裂裝置顯示出實質上未自劑型釋放托法替尼直至劑型已離開胃且已存在於小腸中最佳3小時或3小時以上為止，因此確保最少托法替尼在十二指腸及小腸上部中釋放。破裂滲透核心錠劑或珠粒具有可含有約10-95%托法替尼、約0-60%滲透劑(如上所述)及約5-20%其他藥物助劑(諸如黏合劑及潤滑劑)之錠劑或珠粒核心。錠劑上之半透膜包衣(諸如乙酸纖維素包衣)以相當於錠劑核心重量之約2%至約30%、較佳約3%至約10%之重量存在。珠粒上之半透膜包衣(諸如乙酸纖維素包衣)以相當於珠粒核心重量之約2%至約80%之重量存在。在另一實施例中，珠粒上之半透性包衣以相當於珠粒核心重量之3%至30%之重量存在。

破裂滲透核心裝置不具有「感測」裝置已離開胃且進入十二指腸之機制。因此，此類型裝置在進入水性環境後(例如在吞嚥後)預定時間釋放托法替尼。在空腹狀態，難消化的非崩解固體，諸如本發明之「破裂滲透核心裝置」在消化間期移行肌電複合波(Interdigestive Migrating Myoelectric Complex, IMMC)之III階段期間自胃排空，該階段在人類中大致每2小時出現。視在空腹狀態給藥時IMMC之階段而定，破裂滲透核心裝置可在給藥後幾乎立即離開胃，或在給藥後長達2小時之久。在進料狀態，直徑<11 mm的難消化的非崩解固體將與膳食內容一起緩慢自胃排空(Khosla及Davis, Int. J. Pharmaceut. 62 (1990) R9-R11)。若難消化的非崩解固體直徑大於約11 mm(例如約典型錠劑之尺寸)，則其會在膳食消化的持續時間保留在胃中，且會在IMMC III階段期間、在全部膳食已消化且已離開胃後離開進入十二指腸。可延遲托法替尼之釋放直至約15分鐘或15分鐘以上為止。可延遲托法替尼之釋放直至30分鐘或30分鐘以上為止。可延遲托法替尼之釋放直至約90分鐘或90分鐘以上為止。可延遲托法替尼之釋放直至劑型

已離開胃後約3小時或3小時以上為止。破裂滲透核心裝置在進入水性環境後(例如在攝取後)約2.5小時開始釋放托法替尼，以更可靠地確保當在空腹狀態給藥時，裝置在十二指腸遠端釋放托法替尼。另一「破裂滲透核心裝置」會在進入水性環境後約4小時開始釋放托法替尼。此4小時延遲允許在進食狀態給藥，且使得可在進食胃中保留約3.5小時，隨後在劑型已離開胃後延遲大致30分鐘。以此方式，使釋放進入胃腸道最敏感部分(十二指腸)之托法替尼減至最少。

在另一實施例中，如Milosovich, 美國專利第3,247,066號中所述製備「破裂包衣膨脹核心」，亦即含有托法替尼之錠劑或珠粒，其亦包含25-70%可膨脹材料，諸如可膨脹膠體(例如明膠)，該專利以引用的方式併入本文中。膨脹核心材料為水凝膠，例如吸水且膨脹之親水性聚合物，諸如聚氧化乙烯、聚丙烯酸衍生物(諸如聚甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚乙烯醇、聚-N-乙烯基-2-吡咯啉酮、羧甲基纖維素、澱粉及其類似物。用於此實施例之膨脹水凝膠包括聚氧化乙烯、羧甲基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。含有膠體/水凝膠、含有托法替尼之核心錠劑或珠粒至少部分由半透膜包衣。提供半透膜之聚合物的實例為乙酸纖維素及乙酸丁酸纖維素，及乙基纖維素。半透性包衣膜可替代性地由一或多種蠟組成，諸如昆蟲蠟及動物蠟(諸如蜂蠟)及植物蠟(諸如巴西棕櫚蠟及氫化植物油)。聚乙二醇(例如聚乙二醇-6000)與氫化油(例如氫化蓖麻油)之熔融混合物可用作包衣，如由Yoshino關於異菸肼錠劑所述(Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 第185-190頁)。一些半透性包衣材料為纖維素酯及纖維素醚、聚丙烯酸衍生物(諸如聚丙烯酸鹽及聚丙烯酸酯)、聚乙烯醇及聚烯烴(諸如乙烯乙醇共聚物)、乙酸纖維素及乙酸丁酸纖維素。

當具有破裂包衣膨脹核心之包衣錠劑或珠粒置於水性使用環境

中時，水通過半透膜進入核心，使核心膨脹且導致半透膜破裂及托法替尼釋放進入水性環境。藉由選擇珠粒或錠劑核心尺寸及幾何形狀、膨脹劑之特性及數量以及半透膜之厚度，可選擇劑型置於水性使用環境與封閉托法替尼釋放之間的時滯。本發明之較佳破裂包衣膨脹核心裝置為顯示出實質上未自劑型釋放托法替尼直至劑型已離開胃且已存在於小腸中約15分鐘或15分鐘以上、較佳約30分鐘或30分鐘以上為止之彼等破裂包衣膨脹核心裝置，由此確保最少托法替尼在十二指腸中釋放。

破裂包衣膨脹核心錠劑或珠粒具有以下錠劑或珠粒核心，其可含有約10-70%托法替尼；約15-60%膨脹性材料(例如水凝膠)；約0-15%視情況選用之滲透劑；及約5-20%其他藥物助劑(諸如黏合劑及潤滑劑)。錠劑上之半透膜包衣(較佳乙酸纖維素包衣)以相當於錠劑核心重量之約2%至約30%、較佳3%至10%之重量存在。珠粒上之半透膜包衣(較佳乙酸纖維素包衣)以相當於珠粒核心重量之約2%至約80%、較佳3%至30%之重量存在。

破裂包衣膨脹核心裝置不具有感測裝置已離開胃且進入十二指腸之機制。因此，此類型之裝置在進入水性環境後(例如在吞嚥後)的預定時間釋放其托法替尼內容物，如先前關於破裂滲透核心裝置所論述，且應用相同考慮及較佳選擇來製得破裂包衣膨脹核心裝置。破裂包衣膨脹核心裝置可與立即釋放裝置組合以創造會在投與後立即及給藥後一或多個額外預定時間釋放藥物之劑型。

在另一實施例(「pH觸發之滲透破裂裝置」)中，托法替尼併入1994年10月25日發佈的允許共同讓渡的同在申請中的美國專利第5,358,502號中所述之類型的裝置，該專利以引用的方式併入本文中。該裝置包含托法替尼及視情況選用之一或多種滲透劑，至少部分由半透膜圍繞。半透膜可透水且實質上不透托法替尼及滲透劑。適用之滲

透劑與上文關於破裂滲透核心裝置所述之滲透劑相同。適用之半透膜材料與上文關於破裂滲透核心裝置所述之半透膜材料相同。pH觸發構件附接至半透膜。pH觸發構件藉由超過5.0之pH值活化，且觸發托法替尼之突然傳遞。在此實施例中，pH觸發構件包含圍繞半透性包衣之膜或聚合物包衣。pH觸發包衣含有實質上在胃的pH值範圍中不可滲透且不可溶，但在約十二指腸之pH值(約pH 6.0)下變得可滲透且可溶的聚合物。

例示性pH敏感聚合物為聚丙烯醯胺；鄰苯二甲酸衍生物，諸如糖類之酸性鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、其他鄰苯二甲酸纖維素酯、鄰苯二甲酸纖維素醚、鄰苯二甲酸羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯氫鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸乙酸纖維素鈉、酸性鄰苯二甲酸澱粉、苯乙烯-順丁烯二酸鄰苯二甲酸二丁酯共聚物、苯乙烯-順丁烯二酸聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯共聚物；苯乙烯及順丁烯二酸共聚物；聚丙烯酸衍生物，諸如丙烯酸與丙烯酸酯共聚物、聚甲基丙烯酸及其酯、聚丙烯酸甲基丙烯酸共聚物；蟲膠；及乙酸乙烯酯與丁烯酸共聚物。

較佳pH敏感聚合物包括蟲膠；鄰苯二甲酸衍生物，尤其鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素；聚丙烯酸衍生物，尤其聚甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸及丙烯酸酯共聚物之摻合物；及乙酸乙烯酯與丁烯酸共聚物。如上所述，鄰苯二甲酸乙酸纖維素可以商品名 Aquateric.RTM. (FMC Corp., Philadelphia, Pa.之註冊商標)之乳膠形式購得，且丙烯酸系共聚物可以商品名 Eudragit-R.RTM.及 Eudragit-L.RTM.購得。為了在此實施例中適當應用，此等聚合物應利用上述塑化劑塑化。pH觸發包衣亦可

包含聚合物(例如乙酸纖維素及鄰苯二甲酸乙酸纖維素)之混合物。另一合適混合物包含Eudragit-L.RTM.及Eudragit-S.RTM.；兩者之比率及包衣厚度定義「觸發」之敏感性，例如外部pH觸發包衣弱化或溶解之pH值。

pH觸發滲透破裂裝置一般操作如下。在口服攝取後，pH觸發包衣(其圍繞半透性包衣，半透性包衣接著圍繞含有托法替尼之核心錠劑或珠粒)在胃中保持未溶解且完整。在胃中，水可能或可能未開始穿透pH觸發包衣及半透性包衣，由此啟動含有托法替尼及視情況選用之滲透劑之核心的水合作用。在裝置已離開胃且已進入小腸後，pH觸發包衣迅速崩解及溶解，且水通過半透性包衣，溶解核心內托法替尼及視情況選用之滲透劑。隨著半透性包衣兩端之膠態滲透壓超過一些臨限值，半透性包衣失效且裝置破裂，釋放托法替尼。較佳為此破裂及托法替尼釋放出現在pH觸發滲透破裂裝置離開胃且進入十二指腸後約15分鐘或15分鐘以上、較佳30分鐘或30分鐘以上，由此使敏感十二指腸暴露於托法替尼減至最少。

對於pH觸發之滲透破裂裝置，滯後時間或延遲時間藉由核心中滲透劑之選擇及量、半透性包衣之選擇及半透性包衣之厚度來控制。熟習此項技術者應瞭解，例如，愈厚半透性包衣會導致在裝置已離開胃後愈長時間的延遲。較佳pH觸發之滲透破裂裝置為用3-20重量%乙酸纖維素膜包衣、用3-20重量%由約1:1乙酸纖維素/鄰苯二甲酸乙酸纖維素組成之膜包衣之托法替尼與視情況選用之滲透劑之珠粒或錠劑核心。另一較佳pH觸發之滲透破裂裝置為用3-20重量%乙酸纖維素膜包衣、用3-20重量%包含約9:1至約1:1 Eudragit-L.RTM./ Eudragit-S.RTM.之膜包衣之托法替尼與視情況選用之滲透劑之珠粒或錠劑核心。

有利的是，由於pH觸發之滲透破裂裝置具有感測裝置已離開胃

之機制，故胃排空之個體間變化性不顯著。

在另一實施例(「pH觸發之破裂包衣膨脹核心」)中，含有托法替尼及膨脹性材料之錠劑核心或珠粒用半透性包衣加以包衣，其進一步用pH敏感包衣加以包衣。核心組成(包括膨脹性材料之選擇)如上文關於破裂包衣膨脹核心實施例所述。半透性包衣材料及pH敏感包衣材料之選擇如上文關於「pH觸發之滲透核心」實施例所述。此裝置詳細描述於1993年2月25日申請之共同讓渡的同在申請中之美國專利申請案第08/023,227號中，該專利申請案以引用的方式併入本文中。

pH觸發之破裂膨脹核心實施例一般操作如下。在口服攝取後，pH觸發包衣(其圍繞半透性包衣，半透性包衣接著圍繞含有托法替尼之核心錠劑或珠粒)在胃中保持未溶解且完整。在胃中，水可能或可能未開始穿透pH觸發包衣及半透性包衣，由此啟動含有托法替尼及遇水膨脹的材料(較佳水凝膠)之核心的水合作用。當pH觸發之破裂膨脹核心裝置離開胃且進入小腸時，pH觸發包衣迅速崩解及溶解，且水通過半透性包衣，在核心內溶解托法替尼且使遇水膨脹的材料膨脹。隨著半透性包衣兩端之膨脹壓力超過一些臨限值，半透性包衣失效且裝置破裂，釋放托法替尼。此破裂及托法替尼釋放出現在pH觸發之破裂膨脹核心裝置離開胃且進入十二指腸後約15分鐘或15分鐘以上、約30分鐘左右，由此使敏感十二指腸暴露於托法替尼減至最少。

對於「pH觸發之破裂膨脹核心」裝置，滯後時間或延遲時間可藉由核心中膨脹性材料之選擇及量、半透性包衣之選擇及半透性包衣之厚度來控制。熟習此項技術者應瞭解，例如，愈厚半透性包衣會導致在裝置已離開胃後愈長時間的延遲。pH觸發之破裂膨脹核心裝置含有用3-20重量%乙酸纖維素膜包衣、用3-20重量%由約1:1乙酸纖維素/鄰苯二甲酸乙酸纖維素組成之膜包衣之托法替尼與合成水凝膠(較佳羧甲基纖維素)之珠粒或錠劑核心。另一pH觸發之破裂膨脹核心裝

置含有用3-20重量%乙酸纖維素膜包衣、用3-20重量%由約9:1至約1:1 Eudragit-L.RTM./Eudragit-S.RTM組成之膜包衣之托法替尼與合成水凝膠(較佳羧甲基纖維素)之珠粒或錠劑核心。

有利的是，由於pH觸發之破裂膨脹核心裝置具有感測裝置已離開胃之機制，故胃排空之個體間變化性不顯著。pH觸發之破裂膨脹核心裝置可與立即釋放裝置組合以創造會在投與後立即及給藥後在胃腸道之一或多個額外預定位位置釋放藥物之劑型。

此破裂技術之當前回顧為 *Journal of Controlled Release*; 134 (2009) 74-80且全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明之延遲釋放實施例為用於口服之包含托法替尼及醫藥學上可接受之載劑的固體劑型，其將不超過10%之所併入之托法替尼釋放進入哺乳動物的胃，且在進入該哺乳動物的十二指腸後的第一個15分鐘期間釋放不超過額外的10%。托法替尼在胃或十二指腸中之釋放時序可利用多種途徑來測試，包括(但不限於)X射線評估、核磁共振成像、 γ 閃爍攝影術或經由插管法直接取樣胃及十二指腸內容物。此等測試雖然可能，但在人類中可極難以進行。本發明之延遲釋放實施例對更方便的測試為兩階段活體外溶解測試。

本發明將在以下非限制性實例中加以說明。

實例

實例1.可擠壓核心系統滲透錠劑

22 mg錠劑核心

將二分之一批量的山梨糖醇2663.01公克(亦參見下表1)添加至28 L料倉。接著將批量共聚普維酮420.00公克添加至28 L料倉。接著將批量托法替尼623.98 g添加至28 L料倉。接著將批量羥基纖維素560.00公克添加至28 L料倉。將剩餘二分之一批量之山梨糖醇2663.01公克添加至28 L料倉。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合15分

鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約950 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二28 L料倉中。料倉內容物在15 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

硬脂酸鎂70 g通過850微米網篩且添加至料倉，且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合5.5分鐘。最終摻合物轉移至Fette旋轉製錠機之進料斗。錠劑使用0.2620"×0.5240"之改進卵形工具壓縮至400 mg +/- 5%之平均目標重量、5.35 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及13 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表1

編號	材料	功能	組成(%)	公克
1	托法替尼檸檬酸鹽	活性劑	8.914	623.98
2	山梨糖醇	滲透原	76.086	5326.02
3	羥乙基纖維素	稠化劑	8.000	560.00
4	Kollidon VA 64 (共聚普維酮)	黏合劑	6.000	420.00
5	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000	70.00
	核心錠劑重量	---	100%	7000.00 g

11 mg錠劑核心

將二分之一批量的山梨糖醇2819.01公克(亦參見下表2)添加至28 L料倉。接著將批量共聚普維酮420.00公克添加至28 L料倉。接著將批量托法替尼311.99 g添加至28 L料倉。接著將批量羥基纖維素560.00公克添加至28 L料倉。將剩餘二分之一批量之山梨糖醇2819.0公克添加至28 L料倉。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合15分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約950 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二28 L料倉中。料倉內容物在15 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

硬脂酸鎂70 g通過850微米網篩且添加至料倉，且內容物在12 +/-

1 RPM下摻合5.25分鐘。最終摻合物轉移至Fette旋轉製錠機之進料斗。錠劑使用0.2620"×0.5240"之改進卵形工具壓縮至400 mg +/- 5%之平均目標重量、5.35 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及15 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表2

編號	材料	功能	組成(%)	公克
1	托法替尼檸檬酸鹽	活性劑	4.457	311.99
2	山梨糖醇	滲透原	80.543	5638.01
3	羥乙基纖維素	稠化劑	8.000	560.00
4	Kollidon VA 64 (共聚普維酮)	黏合劑	6.000	420.00
5	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000	70.00
	核心錠劑重量	---	100%	7000.00 g

錠劑包衣及鑽孔

根據以下步驟製備4.049公斤包衣溶液：首先，將全部396.0公克水(亦參見下表3)及1464.0公克丙酮添加至5公升器皿且混合5分鐘。將32.4公克羥丙基纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將48.6公克乙酸纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將剩餘2108公克乙酸纖維素添加至混合物且混合3小時。此程序產生2%固體(w/w)溶液。

表3

1期包衣錠劑之組成	包衣中之%	毫克/錠劑	包衣w/w (%)	批量(公克)
1.托法替尼檸檬酸鹽錠劑核心	---	400	-----	-----
2.乙酸纖維素(型號398-10)	1.2%	14.4	3.6	48.6
3.羥丙基纖維素(Klucel EF)	0.8%	9.6	2.4	32.4
4.丙酮	88.2%	(1058.4)	-----	3572.0
5.純水	9.8%	(117.6)	-----	396.0
總重量	100%	424	6.0	4049.0

將900公克的400 mg重卵形錠劑在Vector LCDS-5中用在20 rpm下操作的1.5公升半穿孔鍋及排氣溫度為40℃之30 CFM氣流包衣。施用2%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到6.2%之水準。錠劑接著自包衣鍋移出且在40℃下乾燥16小時。

在卵形錠劑帶之末端鑽一單孔(1000微米)。孔可藉由機械構件或

經由雷射切除來鑽。基於溶解測試1，6%之包衣在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表4)：

表4

時間(hr)	11 mg錠劑之 藥物溶解%	22 mg錠劑之 藥物溶解%
1	11	15
2.5	55	61
5	87	92

實例2. 200 mg可擠壓核心系統滲透錠劑與丙酮:甲醇包衣溶液

11 mg錠劑核心

將二分之一批量的山梨糖醇38.014公斤(亦參見下表5)添加至300 L料倉。接著將批量共聚普維酮6.00公斤添加至300 L料倉。接著將批量托法替尼8.914公斤添加至300 L料倉。接著將批量羥基纖維素8.00公斤添加至300 L料倉。將剩餘二分之一批量之山梨糖醇38.014公克添加至300 L料倉。所有材料經由真空輸送系統添加且通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二300 L料倉中。料倉內容物在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

硬脂酸鎂1.00公斤通過850微米網篩且添加至料倉，且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合5分鐘。錠劑在Manesty Mark IV旋轉製錠機上使用0.2080"×0.4160"之改進卵形工具壓縮至200 mg +/- 5%之平均目標重量、4.17 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及10 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表5

編號	材料	功能	組成(%)	100 kg批次
1	托法替尼檸檬酸鹽	活性劑	8.914	8.914
2	山梨糖醇	滲透原	76.086	76.086
3	羥乙基纖維素	稠化劑	8.000	8.00
4	共聚普維酮	黏合劑	6.000	6.00
5	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000	1.00
	核心錠劑重量	---	100%	100.00 kg

22 mg錠劑核心

將二分之一批量的山梨糖醇33.086公斤(亦參見下表6)添加至300 L料倉。接著將批量膠態二氧化矽1.00 kg添加至300 L料倉。接著將批量共聚普維酮6.00公斤添加至300 L料倉。接著將批量托法替尼8.914公斤添加至300 L料倉。接著將批量羥基纖維素8.00公斤添加至300 L料倉。將剩餘二分之一批量之山梨糖醇33.086公克添加至300 L料倉。所有材料經由真空輸送系統添加且通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二300 L料倉中。料倉內容物在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

硬脂酸鎂1.00公斤通過850微米網篩且添加至料倉，且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合5分鐘。錠劑在Manesty Mark IV旋轉製錠機上使用0.2080"×0.4160"之改進卵形工具壓縮至200 mg +/- 5%之平均目標重量、4.17 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及11 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表6

編號	材料	功能	組成(%)	100 kg批次
1	托法替尼檸檬酸鹽	活性劑	17.828	17.828
2	山梨糖醇	滲透原	66.172	66.172
3	羥乙基纖維素	稠化劑	8.000	8.00
4	共聚普維酮	黏合劑	6.000	6.00
5	膠態二氧化矽	滑動劑	1.000	1.00
6	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000	1.00
	核心錠劑重量	---	100%	100.00 kg

根據以下步驟製備750公斤包衣溶液(亦參見表7)：首先，將全部147.0公斤甲醇及580.5公克丙酮添加至250加侖器皿。將13.5公斤乙酸纖維素添加至混合物。將9.0公斤羥丙基纖維素添加至混合物。混合容器內容物1小時。此程序產生3%固體(w/w)溶液。

表7

經包衣之200 mgW錠劑之組成	包衣中之%	毫克/錠劑	包衣w/w (%)	批量(公斤)
1.托法替尼檸檬酸鹽錠劑核心	---	200	---	-----
2.乙酸纖維素(型號398-10)	1.8%	7.9	4.0	13.5
3.羥丙基纖維素(Klucel EF)	1.2%	5.3	2.6	9.0
4.甲醇	19.6%	(86.2)	---	147.0
5.丙酮	77.4%	(340.6)	---	580.5
總重量	100%	213.2	6.6	750.0

將250公斤的200 mg重卵形錠劑在8 rpm下操作的Vector HC-130及排氣溫度為28°C之1000 CFM氣流中包衣。施用3%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到6.8%之水準。錠劑接著自包衣鍋移出且在45°C下乾燥24小時。

在卵形錠劑帶之末端鑽一單孔(600微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。基於溶解測試1，6.6%之包衣在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表8)：

表8

時間(hr)	11 mg錠劑之藥物溶解%	22 mg錠劑之藥物溶解%
1	11	10
2.5	55	55
5	85	82

實例3. 200 mg可擠壓核心系統滲透錠劑乙酸纖維素及聚乙二醇包衣膜

如實例2中所述製備11 mg及22 mg托法替尼持續釋放錠劑核心。

根據以下步驟製備1200公克包衣溶液(亦參見表9)：首先，將60公克水及19.2公克聚乙二醇添加至5公升器皿且攪拌直至溶液澄清為止。將60公克甲醇及0.504公克BHA添加至溶液且攪拌直至澄清為止。將1031.496公克丙酮及28.8公克乙酸纖維素添加至混合物。混合容器內容物3小時。此程序產生4%固體(w/w)溶液。

表9

編號	材料	組成(%)	公克
1	乙酸纖維素(型號398-10)	2.400%	28.8
2	聚乙二醇(PEG 3350)	1.600%	19.2
3	丁基化羥基甲氧苯(BHA)	0.042%	0.504
4	純水	5.000%	60.0
5	甲醇	5.000%	60.0
6	丙酮	85.958%	1031.496
		100%	

將240公克的200 mg重卵形錠劑在30 rpm下操作的Vector LDCS-5及排氣溫度為28°C之40 CFM氣流中包衣。施用3%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到9.2%之水準。錠劑接著自包衣鍋移出且在40°C下乾燥16小時。

在卵形錠劑帶之末端鑽一單孔(600微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。基於溶解測試1，9%之包衣在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表10)：

表10

時間(hr)	11 mg錠劑之 藥物溶解%	22 mg錠劑之 藥物溶解%
1	28	30
2.5	72	70
5	92	90

實例4.親水性基質控制釋放錠劑

10 L料倉之金屬表面藉由添加批量(亦參見下表11)1484.85 g乳糖

Fast Flo 316且在12 +/- 1 RPM下摻合2分鐘加以預包衣。將批量托法替尼171.15 g添加至10 L料倉且包攏於乳糖單水合物中。托法替尼容器用10 L料倉之一些乳糖單水合物沖洗。將批量羥丙甲纖維素720 g添加至10 L料倉。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二10 L料倉中。料倉內容物在12 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

將粒內硬脂酸鎂6 g添加至料倉且在12 +/- 1 RPM下摻合3分鐘。經潤滑之摻合物經由配備有滾花輥、側輪緣及含有袋轉子及1 mm銼板之線內振盪研磨機之Gerteis輥壓實機進行加工。目標條紋固體分率為0.7 (0.67-0.73)且粒子收集在初始的10 L料倉中。

將粒外硬脂酸鎂18 g添加至料倉且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合3分鐘。最終摻合物固定在Kilian T-100旋轉製錠機上。錠劑使用13/32"SRC工具壓縮至500 mg +/- 5%之平均目標重量及15 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表 11

22 mg托法替尼親水性基質錠劑組成；總錠劑重量500 mg

成分	功能	組成%	公克
托法替尼檸檬酸鹽	活性成分	7.1%	171.15
Methocel K100LV CR優質級	聚合物，提供控制釋放之成凝膠劑	30%	720.00
乳糖單水合物，Fast Flo 316	填充劑	61.9%	1484.85
硬脂酸鎂，蔬菜級(IG)	潤滑劑	0.25%	6.00
硬脂酸鎂，蔬菜級(EG)	潤滑劑	0.75%	18.00
總計		100%	2400.00

基於溶解測試1，壓製錠劑在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表12)。



表12

時間(hr)	藥物溶解%
1	24
2.5	47
5	76

實例5. 20 mg雙層滲透錠劑

批量托法替尼及聚氧化乙烯N80(亦參見表13)通過30目篩子且添加至500 cc琥珀色瓶子。摻合物用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。0.2公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至該瓶活性劑摻合物且混合3分鐘。

批量聚氧化乙烯(凝聚劑級)、藍色色澱染料及氯化鈉通過20或30目篩子且以該順序添加至500 cc瓶子。摻合物用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。0.5公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至該瓶膨脹劑層且混合3分鐘。

錠劑使用9 mm標準圓凸形工具壓縮至400 mg +/- 5%之平均目標重量、7 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及15 kP之目標硬度。

表13

活性劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
托法替尼檸檬酸鹽		33.333	12.5%	5.0
聚氧化乙烯WSR N80級	NF	232	87.0%	34.8
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	1.333	0.5%	0.2
		266.667	100.0%	40

膨脹劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
聚氧化乙烯凝聚劑級 ^a	NF	86	64.5%	64.5
氯化鈉 ^b	USP/EP	46.4	34.8%	34.8
FD&C藍色2號色澱染料 ^d	食品	0.267	0.2%	0.2
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	0.667	0.5%	0.5
		133.333	100.0%	100.0

根據以下步驟製備包衣溶液(亦參見下表14)：首先，將全部194.6公克水及800公克丙酮添加至5公升器皿且混合5分鐘。將24公克羥丙

基纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將36公克乙酸纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將剩餘946.3公克丙酮添加至混合物且混合3小時。此程序產生3%固體(w/w)溶液。

表14

包衣錠劑之組成	包衣中之%	毫克/錠劑6 重量%增加	包衣w/w (%)	批量(公克)
1.托法替尼檸檬酸鹽雙層 核心錠劑核心	---	400	-----	-----
2.乙酸纖維素(型號398-10)	1.8%	14.4	3.6%	36.0
3.羥丙基纖維素(Klucel EF)	1.2%	9.6	2.4%	24.0
4.丙酮	87.3%	(698.4)	-----	1746.3
5.純水	9.7%	(77.6)	-----	194.6
總重量	100%	424	6%	2000.9

將250公克的400 mg重SRC錠劑在Vector LCDS-5中用在30 rpm下操作的0.5公升半穿孔鍋及排氣溫度為40℃之30 CFM氣流包衣。施用3%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到6.2%之水準。錠劑接著自包衣鍋移出且在40℃下乾燥16小時。

在卵形錠劑帶之末端鑽一單孔(1000微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。基於溶解測試1，6%之目標包衣在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表15)：

表15

時間(hr)	6%重量增加 (藥物溶解%)
1	6
2.5	42
5	95

實例6. 11 mg雙層滲透錠劑

批量聚氧化乙烯N80(活性劑層)(亦參見表16)通過30目篩子。棄去篩子上保留的大顆粒。將聚氧化乙烯添加至500 cc琥珀色瓶子且手動摻合以在瓶子內部包衣。添加批量托法替尼且用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。將1.0公克硬脂酸鎂添加至該瓶活性劑摻合物且混合3分鐘。

批量聚氧化乙烯凝聚劑級(膨脹劑層)及氯化鈉通過30目篩子。聚氧化乙烯、批量微晶纖維素、批量藍色色澱染料及氯化鈉粉末以該順序添加至950 cc瓶子。摻合物用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。將1.0公克硬脂酸鎂添加至該瓶膨脹劑層且混合3分鐘。

雙層錠劑使用9/32吋標準圓凸形工具壓縮至180.0 mg +/- 5%之平均目標重量及5.0 mm +/- 0.1 mm之平均目標厚度。

表16

活性劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
托法替尼檸檬酸鹽		17.76	14.80	14.80
聚氧化乙烯WSR N80級 ^a	NF	101.04	84.20	84.20
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	1.20	1.00	1.00
		120.00	100.00	100.00

膨脹劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
聚氧化乙烯凝聚劑級 ^a	NF	32.52	54.20	108.40
微晶纖維素	PhEur/NF	12.00	20.00	40.00
氯化鈉 ^b	USP/EP	15.00	25.00	50.00
FD&C藍色2號色澱染料 ^d	食品	0.18	0.30	0.60
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	0.30	0.50	1.00
		60.00	100.0%	200.00

根據以下步驟製備包衣溶液(亦參見表17)：首先，將180.0公克水添加至4 L混合器皿中之48.6公克PEG 3350且手動混合或漩流直至PEG全部溶解為止。其次，將131.4 g乙酸纖維素添加至含有PEG水溶液之4 L混合器皿。CA以漿液或濕濾餅形式分配。在使用配備有旋轉葉輪之4 L混合器皿時，將2,640.0公克丙酮添加至PEG-水-CA混合物。攪動混合器皿之內容物直至所有固體溶解為止。

表17

編號	材料	組成(%)	公克
1	乙酸纖維素	4.38%	131.4
2	具有100 ppm BHT之聚乙二醇3350 (PEG 3350)	1.62%	48.6
3	丙酮 ⁽¹⁾	88.00%	2640.0
4	純水 ⁽¹⁾	6.00%	180.0
	總計	100.00%	3000.0

組分	包衣溶液重量%	毫克/錠劑
托法替尼檸檬酸鹽雙層核心錠劑核心	-	180.00
包衣組合物		
乙酸纖維素	4.38%	17.08
具有 100 ppm BHT 之聚乙二醇 3350 (PEG 3350)	1.62%	6.32
丙酮 ⁽¹⁾	88.00%	343.20
純水 ⁽¹⁾	6.00%	23.40
總計	100.00%	203.40
⁽¹⁾ 出於包衣組成目的所包括，不存在於最終劑型中		

將250公克的180 mg雙層錠劑核心在Vector LCDS-5中用在30 rpm下操作的0.5公升完全穿孔包衣鍋及排氣溫度為32℃之35 CFM氣流包衣。施用6%固體(w/w)溶液，直至實現每一錠劑加工中包衣重量增加25.2 mg為止。錠劑接著自包衣鍋移出且在40℃下乾燥16小時。

形成1.0 mm直徑之單個傳遞口穿過雙層錠劑之藥物層側表面中心的包衣膜。傳遞口可藉由機械構件或經由雷射切除來形成。基於溶解測試1，23.4 mg之目標包衣含量或13%之目標雙層核心重量在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下提供控制釋放藥物傳遞，顯示出在3.5小時傳遞80%之藥物。額外溶解資料在表18中給出。

表18

時間(小時)	釋放%
1.0	13
2.5	55
5.0	96

實例7.具有抗氧化劑之11 mgA雙層滲透錠劑

實例7之調配物製造如下(亦參見表19)：聚氧化乙烯N80通過30目篩子。棄去篩子上保留的大顆粒聚氧化乙烯N80。分別地，使用研鉢及研杵減小偏亞硫酸氫鈉及丁基化羥基甲氧苯之初始粒徑。四分之一批量之聚氧化乙烯與批量偏亞硫酸氫鈉及丁基化羥基甲氧苯組合，且添加至950 cc琥珀色玻璃瓶且在Turbula瓶摻合機中混合5分鐘。將剩餘聚氧化乙烯N80及批量托法替尼檸檬酸鹽添加至950 cc琥珀色玻璃

瓶且在Turbula瓶摻合機中混合10分鐘。摻合物通過使用0.8 mm篩孔尺寸之小Co-mil以增強組分之混合及分佈。摻合物接著再在Turbula瓶摻合機中混合10分鐘。接著將批量硬脂酸鎂添加至950 cc琥珀色玻璃瓶中之先前混合物，且在Turbula瓶摻合機中混合3分鐘。

聚氧化乙烯凝聚劑級及氯化鈉通過30目篩子且棄去篩子上保留的大顆粒。分別地，使用研鉢及研杵減小偏亞硫酸氫鈉及丁基化羥基甲氧苯之初始粒徑。二分之一批量之聚氧化乙烯與批量偏亞硫酸氫鈉及丁基化羥基甲氧苯組合，且添加至950 cc琥珀色玻璃瓶且在Turbula瓶摻合機中混合5分鐘。將剩餘量聚氧化乙烯凝聚劑級、微晶纖維素、藍色色澱染料及氯化鈉粉末以該順序添加至950 cc琥珀色玻璃瓶且用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。摻合物通過使用0.8 mm篩孔尺寸之小Co-mil以增強組分之混合及分佈。將1.0公克硬脂酸鎂添加至瓶子且混合3分鐘。

雙層錠劑使用9/32吋標準圓凸形工具壓縮至180.0 mg +/- 5%之平均目標重量及5.0 mm +/- 0.1 mm之平均目標厚度。

表19

活性劑層組分	重量%	單位量 (毫克/錠劑)	批量 (公克)
托法替尼檸檬酸鹽	14.80	17.76	29.61
聚氧化乙烯(Polyox WSR N80)	79.30	95.16	158.59
偏亞硫酸氫鈉	4.67	5.60	9.33
丁基化羥基甲氧苯	0.23	0.28	0.47
硬脂酸鎂	1.00	1.20	2.00
總計	100.00	120.00	200.00
膨脹劑層組分：	重量%	單位量 (毫克/錠劑)	批量 (公克)
聚氧化乙烯(Polyox WSR凝聚劑)	51.67	31.00	103.33
微晶纖維素	20.00	12.00	40.00
氯化鈉	25.00	15.00	50.00
偏亞硫酸氫鈉	2.41	1.45	4.82
丁基化羥基甲氧苯	0.12	0.07	0.24
FD&C藍色2號色澱	0.30	0.18	0.60
硬脂酸鎂	0.50	0.30	1.00
總計	100.00	60.00	200.00

根據以下步驟製備包衣溶液(亦參見表20)：首先，將150.0公克水添加至4 L混合器皿中之40.5公克PEG 3350且手動混合或漩流直至PEG全部溶解為止。其次，將109.5 g乙酸纖維素添加至含有PEG水溶液之4 L混合器皿。CA以漿液或濕濾餅形式分配。在使用配備有旋轉葉輪之4 L混合器皿時，將2198.1公克丙酮添加至PEG-水-CA混合物。攪動混合器皿之內容物直至所有固體溶解為止。

表20

編號	材料	組成(%)	公克
1	乙酸纖維素	4.38%	109.5
2	具有100 ppm BHT之聚乙二醇3350 (PEG 3350)	1.62%	40.50
3	偏亞硫酸氫鈉	0.064%	1.60
4	丁基化羥基甲氧苯	0.012%	0.31
5	丙酮 ⁽¹⁾	87.92%	2198.1
6	純水 ⁽¹⁾	6.00%	150.0
	總計	100.00%	2500.0

將250公克的托法替尼雙層錠劑核心在Vector LCDS-5中用在30 rpm下操作的0.5公升完全穿孔包衣鍋及排氣溫度為32℃之35 CFM氣流包衣。施用6%固體(w/w)溶液，直至實現每一錠劑加工中包衣重量增加25.2 mg為止。錠劑接著自包衣鍋移出且在40℃下乾燥16小時。

形成1.0 mm直徑之單個傳遞口穿過雙層錠劑之藥物層側表面中心的包衣膜。傳遞口係藉由機械構件或經由雷射切除來形成。基於溶解測試1，23.7 mg之目標包衣含量或13%之目標雙層核心重量在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下提供控制釋放藥物傳遞，相當於在2.8小時傳遞80%之藥物。額外溶解資料在表21中給出。

表21

時間(小時)	釋放%
1.0	17
2.5	73
5.0	98

實例8. 22 mg雙層滲透錠劑

實例8之調配物製造如下(亦參見表22)：批量聚氧化乙烯N80通過30目篩子。棄去篩子上保留的大顆粒。將聚氧化乙烯N80添加至500 cc琥珀色瓶子且手動摻合以在瓶子內部包衣。添加批量托法替尼且用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。將1.0公克硬脂酸鎂添加至該瓶活性劑摻合物且混合3分鐘。

批量聚氧化乙烯凝聚劑級及氯化鈉通過30目篩子。聚氧化乙烯、批量微晶纖維素、批量藍色色澱染料及氯化鈉粉末以該順序添加至950 cc瓶子。摻合物用Turbula瓶摻合機混合10分鐘。將1.0公克硬脂酸鎂添加至該瓶膨脹劑層且混合3分鐘。

錠劑使用5/16吋標準圓凸形工具壓縮至250.0 mg +/- 5%之平均目標重量及5.6 mm +/- 0.1 mm之平均目標厚度。

表22

活性劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
托法替尼檸檬酸鹽		35.53	21.28%	21.28
聚氧化乙烯WSR N80級 ^a	NF	129.80	77.72%	77.72
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	1.67	1.0%	1.00
		167.00	100.0%	100.00

膨脹劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
聚氧化乙烯凝聚劑級 ^a	NF	44.99	54.20	108.40
微晶纖維素	PhEur/NF	16.60	20.00	40.00
氯化鈉 ^b	USP/EP	20.75	25.00	50.00
FD&C藍色2號色澱染料 ^d	食品	0.25	0.30	0.60
硬脂酸鎂 ^c	NF/EP	0.42	0.50	1.00
		83.00	100.0%	200.00

根據以下步驟製備包衣溶液(亦參見表23)：首先，將180.0公克水添加至4 L混合器皿中之48.6公克PEG 3350且手動混合或漩流直至PEG全部溶解為止。其次，將131.4 g乙酸纖維素添加至含有PEG水溶液之4 L混合器皿。CA以漿液或濕濾餅形式分散。在使用配備有旋轉

葉輪之4 L混合器皿時，將2,640.0公克丙酮添加至PEG-水-CA混合物。攪動混合器皿之內容物直至所有固體溶解為止。

表23

編號	材料	組成(%)	公克
1	乙酸纖維素	4.38%	131.4
2	具有100 ppm BHT之聚乙二醇3350 (PEG 3350)	1.62%	48.6
3	丙酮	88.00%	2640.0
4	純水	6.00%	180.0
	總計	100.00%	3000.0

組分	包衣溶液重量%	毫克/錠劑
托法替尼檸檬酸鹽雙層核心錠劑核心	-	250.00
乙酸纖維素	4.38%	20.08
具有100 ppm BHT之聚乙二醇3350 (PEG 3350)	1.62%	7.43
丙酮 ⁽¹⁾	88.00%	403.33
純水 ⁽¹⁾	6.00%	27.5
總計	100.00%	277.50
⁽¹⁾ 出於包衣組成目的所包括，不存在於最終劑型中		

將250公克的mg雙層錠劑核心在Vector LCDS-5中用在30 rpm下操作的0.5公升完全穿孔包衣鍋或鼓輪及排氣溫度為32℃之35 CFM氣流包衣。施用6%固體(w/w)溶液，直至實現每一錠劑加工中包衣重量增加30.0 mg為止。錠劑接著自包衣鍋移出且在40℃下乾燥16小時。

形成1.0 mm直徑之單個傳遞口穿過雙層錠劑之藥物層側表面中心的包衣膜。傳遞口可藉由機械構件或經由雷射切除來形成。基於溶解測試1，27.5 mg之目標包衣含量或11%之目標雙層核心重量在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下提供控制釋放藥物傳遞，顯示出在3.7小時傳遞80%之藥物。額外溶解資料在表24中給出。

表24

時間(小時)	釋放%
1.0	11
2.5	53
5.0	90

實例9. 20 mg AMT調配物

實例9調配如下(亦參見表25)。使批量托法替尼、甘露糖醇、微晶纖維素及磷酸氫鈣通過30目篩子且添加至500 cc瓶子。用Turbula瓶摻合機使摻合物混合10分鐘。使0.3公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至該瓶活性劑摻合物且混合3分鐘。

將摻合物壓縮成固體分率為約0.70的壓製品。研磨壓製品形成造粒物。使0.2公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至該瓶活性劑造粒物且混合3分鐘。

使用9 mm標準圓凸形工具將錠劑壓縮至400 mg +/- 5%之平均目標重量、7 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及15 kP之目標硬度。

表25

膨脹劑層組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
托法替尼檸檬酸鹽		33.33	8.33%	3.33
甘露糖醇2080	NF/EP	140.00	35%	14
微晶纖維素	NF/EP	60.00	15%	6
磷酸氫鈣	NF/EP	161.67	40.42%	16.17
硬脂酸鎂 ^e	NF/EP	3.00	0.75%	0.3
硬脂酸鎂 ^e	NF/EP	2.00	0.50%	0.2
		400.00	100.0%	40

根據以下步驟製備包衣溶液(亦參見表26)：首先，將115公克水及150公克丙酮添加至2公升器皿且混合5分鐘。將12公克羥丙基纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將28公克乙酸纖維素添加至混合物且混合5分鐘。將剩餘195公克乙酸纖維素添加至混合物且混合3小時。此程序產生8%固體(w/w)溶液。

表26

1期包衣錠劑之組成	包衣中之%	毫克/錠劑7.5重量%增加
1.托法替尼檸檬酸鹽錠劑核心	---	400
2.乙酸纖維素(型號398-10)	5.6%	21.0
3.羥丙基纖維素(Klucel EF)	2.4%	9.0
4.丙酮	69.0%	(258.8)
5.純水	23.0%	(86.2)
總重量	100%	430

將250公克的400 mg重SRC錠劑在Vector LCDS-5中用在30 rpm下操作的0.5公升半穿孔鍋及排氣溫度為40°C之30 CFM氣流包衣。噴霧8%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到7.5%之水準。自包衣鍋移出錠劑且在40°C下乾燥16小時。

實例10. 20 mg雙層滲透膠囊

預混合

使98.94公克聚氧化乙烯(Polyox WSR N80 LEO)及1.06公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至250 ml琥珀色瓶子。使用在49個週期/分鐘下操作的Turbula混合器(型號T2F)使摻合物混合2分鐘。

活性劑層-600 mg重

將283.71 mg預混合物添加至1打蘭小玻璃管且手動振盪以在小玻璃管內預包衣。使32.57 mg托法替尼檸檬酸鹽通過20或30目篩子且添加至1打蘭小玻璃管。然後，將另外的283.71 mg預混合物添加至該1打蘭小玻璃管。接著使用在49個週期/分鐘下操作的Turbula混合器(型號T2F)使小玻璃管內容物摻合5分鐘。摻合物接著轉移至Natoli單台液壓製錠機且使用5.500"B型0.3051"改進球狀上沖桿及4.755"B型0.3051"平面斜邊下沖桿壓縮至15.6 mm之目標厚度。

膨脹劑層-300 mg重

用於實例10調配之膨脹劑層製造如下(亦參見表27)：使批量聚氧化乙烯凝聚劑級、藍色色澱染料、氯化鈉及微晶纖維素通過20或30目篩子，以該順序添加至10公升料倉摻合機。摻合機之內容物在12 rpm下混合10分鐘。接著使摻合物通過在1000 rpm下操作之具有圓葉輪及0.055"圓篩之Comil 197S。將批量硬脂酸鎂添加至料倉摻合機中去結塊的摻合物的中間。摻合機之內容物在12 rpm下混合5分鐘。摻合物接著轉移至Kilian T-100旋轉製錠機且使用5.500"B型0.3051"改進球狀上沖桿及4.755"B型0.3051"平面斜邊下沖桿壓縮至300 mg之目標重量及6.65 mm之目標厚度。

表27

組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
聚氧化乙烯凝聚劑級 ^a	NF	154.50	51.5%	2060.00
氯化鈉 ^b	USP/EP	104.40	34.8%	1392.00
微晶纖維素 ^c	NF/EP	39.00	13.0%	520.00
FD&C藍色2號色澱染料 ^d	食品	0.60	0.2%	8.00
硬脂酸鎂 ^e	NF/EP	1.50	0.5%	20.00
		300.00	100.0%	4000.00

膠囊殼

2.5 kg預包衣溶液係藉由使25公克聚山梨醇酯80與2475公克丙酮組合且混合10分鐘或直至溶解產生1% (w/w)溶液為止來製備。

根據以下步驟製備15 kg功能性包衣溶液(亦參見表28)：首先，將全部375公克水及120公克PEG 3350添加至合適器皿且混合。將14,325公克丙酮添加至混合物且混合。將180公克乙酸纖維素添加至混合物且混合直至獲得均一溶液為止。此程序產生2%固體(w/w)溶液。

表28

膠囊殼之組成	包衣中之%	帽中之mg	主體中之mg	批量(公克)
1.乙酸纖維素(型號398-10)	1.2%	58.5	55.5	180
2.聚乙二醇3350	0.8%	39.0	37.0	120
3.丙酮	95.5%	(4655.6)	(4416.9)	(14,325)
4.純水	2.5%	(121.9)	(115.6)	(375)
總重量	100%	97.5	92.5	15,000

1 kg HDPE膠囊模具(帽子或主體)在Vector LCDS-5中用在18 rpm下操作之1.5公升半穿孔鍋及排氣溫度為40°C之40 CFM氣流包衣。在模具用1% w/w預包衣溶液簡單包衣後，以20公克/分鐘之速率與10 psi之霧化空氣壓力及3吋之槍與床之距離噴霧功能性2%固體(w/w)包衣溶液，直至濕重增加達到12.5%之水準為止。膠囊模具接著自包衣鍋移出且在40°C下乾燥24小時。接著自模具中移出膠囊殼且修邊。

在膠囊主體末端鑽一單孔(2000微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。

組裝

活性劑層藉由預鑽孔插入一半膠囊殼中。膨脹劑層插入膠囊殼之同一半中，首先平面側，與活性劑層齊平。此等組分插入膠囊殼之另一半中以使膠囊閉合。當以此方式製備且組合時，基於溶解測試1，此等組分在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表29)

表29

時間(hr)	藥物溶解%
1	4
2.5	25
5	65

80%之托法替尼在溶解測試1中在約6小時內溶解。

實例11. 20 mg雙層滲透膠囊

預混合

使98.94公克聚氧化乙烯(Polyox WSR N80 LEO)及1.06公克硬脂酸鎂通過30目篩子且添加至250 ml琥珀色瓶子。使用在49個週期/分鐘下操作的Turbula混合器(型號T2F)使摻合物混合2分鐘。

活性劑層-600 mg重

將283.71 mg預混合物添加至1打蘭小玻璃管且手動振盪以在小玻璃管內預包衣。使32.57 mg托法替尼檸檬酸鹽通過20或30目篩子且添加至1打蘭小玻璃管。接著將283.71 mg預混合物添加至1打蘭小玻璃管。接著使用在49個週期/分鐘下操作的Turbula混合器(型號T2F)使小玻璃管內容物摻合5分鐘。摻合物接著轉移至Natoli單台液壓製錠機且使用5.500"B型0.3051"改進球狀上沖桿及4.755"B型0.3051"平面斜邊下沖桿壓縮至15.6 mm之目標厚度。

膨脹劑層

用於實例11調配之膨脹劑層製造如下(亦參見表30)。使批量聚氧化乙烯凝聚劑級、藍色色澱染料、氯化鈉及微晶纖維素通過20或30目

篩子且以該順序添加至10公升料倉摻合機。摻合機之內容物在12 rpm下混合10分鐘。接著使摻合物通過在1000 rpm下操作之具有圓葉輪及0.055"圓篩之Comil 197S。將批量硬脂酸鎂添加至料倉摻合機中去結塊的摻合物的中間。摻合機之內容物在12 rpm下混合5分鐘。摻合物接著轉移至Kilian T-100旋轉製錠機且使用5.500"B型0.3051"改進球狀上沖桿及4.755"B型0.3051"平面斜邊下沖桿壓縮至300 mg之目標重量及6.65 mm之目標厚度。

表30

組分：	等級：	數量 (毫克)/單位：	%	批量(公克)
聚氧化乙烯凝聚劑級 ^a	NF	154.50	51.5%	2060.00
氯化鈉 ^b	USP/EP	104.40	34.8%	1392.00
微晶纖維素 ^c	NF/EP	39.00	13.0%	520.00
FD&C藍色2號色澱染料 ^d	食品	0.60	0.2%	8.00
硬脂酸鎂 ^e	NF/EP	1.50	0.5%	20.00
		300.00	100.0%	4000.00

膠囊殼

2.5 kg預包衣溶液係藉由使25公克聚山梨醇酯80與2475公克丙酮組合且混合10分鐘或直至溶解產生1% (w/w)溶液為止來製備。

根據以下步驟製備15 kg功能性包衣溶液(亦參見表31)：首先，將375公克水及61.5公克PEG 3350添加至合適器皿且混合。將14,325公克丙酮添加至混合物且混合。將225公克乙酸纖維素添加至混合物且混合。將13.5公克TEC添加至混合物且混合直至獲得均一溶液為止。此程序產生2%固體(w/w)溶液。

表31

膠囊殼之組成	包衣中之%	帽中之mg	主體中之mg	批量(公克)
1.乙酸纖維素(型號398-10)	1.50%	73.1	69.38	225
2.聚乙二醇3350	0.41%	20.0	18.69	61.5
3.檸檬酸三乙酯(TEC)	0.09%	4.4	4.16	13.5
4.丙酮	95.5%	(4655.6)	(4416.9)	(14,325)
5.純水	2.5%	(121.9)	(115.6)	(375)
總重量	100%	97.5	92.5	15,000

1 kg HDPE膠囊模具(帽子或主體)在Vector LCDS-5中用在18 rpm下操作之1.5公升半穿孔鍋及排氣溫度為40°C之40 CFM氣流包衣。在模具用1% w/w預包衣溶液簡單包衣後，以20公克/分鐘之速率與10 psi之霧化空氣壓力及3吋之槍與床之距離噴霧功能性2%固體(w/w)包衣溶液，直至濕重增加達到12.5%之水準為止。膠囊模具接著自包衣鍋移出且在40°C下乾燥24小時。接著自模具中移出膠囊殼且修邊。

在膠囊主體末端鑽一單孔(2000微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。

組裝

活性劑層藉由預鑽孔插入一半膠囊殼中。膨脹劑層插入膠囊殼之同一半中，首先平面側，與活性劑層齊平。此等組分插入膠囊殼之另一半中直至膠囊閉合為止。當以此方式製備且組合時，基於溶解測試1，此等組分在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表32)。

表32

時間(hr)	藥物溶解%
1	1
2.5	4
5	21

80%之托法替尼在溶解法1中在約14小時內溶解。

實例12.親水性基質控制釋放錠劑

10 L料倉之金屬表面藉由添加批量(亦參見下表33)963 g乳糖Fast Flo 316且在12 +/- 1 RPM下摻合2分鐘來預包衣。將批量托法替尼164 g添加至10 L料倉且包攏於乳糖單水合物中。托法替尼容器用10 L料倉之一些乳糖單水合物沖洗。將批量羥丙甲纖維素1150 g添加至10 L料倉。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉

輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二10 L料倉中。料倉內容物在12 +/- 1 RPM下摻合10分鐘。

將粒內硬脂酸鎂5.75 g添加至料倉且在12 +/- 1 RPM下摻合3分鐘。經潤滑之摻合物經由配備有滾花輥、側輪緣及含有袋轉子及1 mm銼板之線內振盪研磨機之Gerteis輥壓實機加工。目標條紋固體分率為0.7 (0.67-0.73)且粒子收集在初始10 L料倉中。

將粒外硬脂酸鎂17.25 g添加至料倉且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合3分鐘。最終摻合物固定在Kilian T-100旋轉製錠機上。錠劑使用13/32"SRC工具壓縮至500 mg +/- 5%之平均目標重量及15 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表33

22 mg托法替尼親水性基質錠劑組成；總錠劑重量500 mg

成分	功能	組成%	公克
托法替尼檸檬酸鹽	活性成分	7.1%	164.00
Methocel K100LV CR優質級	聚合物，提供控制釋放之成凝膠劑	50%	1150.00
乳糖單水合物，Fast Flo 316	填充劑	41.9%	963
硬脂酸鎂，蔬菜級(IG)	潤滑劑	0.25%	5.75
硬脂酸鎂，蔬菜級(EG)	潤滑劑	0.75%	17.25
總計		100%	2300.00

基於溶解測試1，壓製錠劑在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表34)。

表34

時間(hr)	藥物溶解%
1	16
2.5	32
5	54

實例13. 10 mg立即釋放錠劑

表35：實例13之調配物之組成

組分名稱	等級	單位組成(mg)
1.托法替尼檸檬酸鹽	Pharm	16.155
2.微晶纖維素	Ph.Eur/NF	245.23
3.乳糖單水合物	Ph.Eur/NF	122.615
4.交聯羧甲基纖維素鈉	Ph.Eur/NF	12.000
5.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF	1.000
6.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF	3.000
錠劑核心重量：		400.000
7.歐巴代II型白(Opadry II White，基於HPMC)	Pharm	12.000
8.純水	Ph.Eur/USP	(68.000)
總計：		412.000mg

根據以下方法製造實例13之錠劑調配物。使用摻合-研磨-摻合程序組合組分1-4且加工。接著將組分5添加至摻合內容物且使用摻合程序組合。此經潤滑之摻合物接著經乾式造粒。接著將組分6添加至乾式造粒物且使用摻合程序組合。使用旋轉製錠機將經潤滑之造粒物壓縮成400 mg重錠劑。錠劑接著使用膜包衣機加以包衣，該膜包衣機噴霧含有組分7及8之溶液直至12 mg包衣已施用於錠劑為止。

實例14. 5 mg立即釋放錠劑

表36：實例14之調配物之組成

組分名稱	等級	單位組成(mg)
1.托法替尼檸檬酸鹽	Pharm	8.078
2.微晶纖維素	Ph.Eur/NF	314.615
3.乳糖單水合物	Ph.Eur/NF	157.307
4.交聯羧甲基纖維素鈉	Ph.Eur/NF	15.000
5.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF	2.500
6.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF	2.500
錠劑核心重量：		500.000
7.歐巴代II型白(基於HPMC)	Pharm	20.000
8.純水	Ph.Eur/USP	(113.333)
總計：		520.000mg

根據以下方法製造錠劑。使用摻合-研磨-摻合程序組合組分1-4且加工。接著將組分5添加至摻合內容物且使用摻合程序組合。此經

潤滑之摻合物接著經乾式造粒。接著將組分6添加至乾式造粒物且使用摻合程序組合。使用旋轉製錠機將經潤滑之造粒物壓縮成500 mg重錠劑。錠劑接著使用膜包衣機加以包衣，該膜包衣機噴霧含有組分7及8之溶液直至20 mg包衣已施用於錠劑為止。

實例15.研究A

對單次劑量之20 mg托法替尼的2種不同口服持續釋放調配物相對於單次劑量之10 mg托法替尼立即釋放(IR)錠劑的相對生物可用率進行測定，且測定托法替尼之以下端點： C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 。測定每一持續釋放調配物相對於IR調配物之托法替尼之相對生物可用率(RBA%)的額外端點。

研究為在12名健康男性個體中進行的隨機、開放標記、單次劑量、3個階段、3次治療、6個順序交叉的研究(參見表36)。個體接受兩種不同的托法替尼持續釋放調配物及立即釋放錠劑調配物，給藥之間具有3天清除期。持續釋放調配物以20 mg單次劑量形式給予且立即釋放調配物以兩個5 mg錠劑形式單次劑量給予。

表36

順序	階段		
	1	2	3
ABC (n=2)	A	B	C
BCA (n=2)	B	C	A
CAB (n=2)	C	A	B
ACB (n=2)	D	E	C
BAC (n=2)	E	A	D
CBA (n=2)	A	E	B

- A：立即釋放錠劑，10 mg；
- B：實例10雙層滲透膠囊，20 mg；
- C：實例11雙層滲透膠囊，20 mg；

個體在研究藥物投與之前空腹隔夜至少8小時。在每一階段第1天早晨，所有個體接受單次口服劑量之研究藥物與240 mL水。個體

在劑量投與後4小時允許享用標準化午餐。

所投與之劑型：

托法替尼10 mg立即釋放對照錠劑(參考)：在實例13中製備。

托法替尼20 mg雙層滲透膠囊：在實例10中製備。

托法替尼20 mg雙層滲透膠囊：在實例11中製備。

在所有研究階段期間，在週期時間點收集血液樣品以提供用於藥物動力學分析之血漿。使用經標準驗證之分析方法分析PK樣品。使用以順序、階段及治療作為固定效應及在順序內之個體作為隨機效應的混合效應模型分析托法替尼之經劑量校正之自然log轉換的 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及 C_{max} 。由該模型獲得經調整之平均差(測試-參考)及相應90%信賴區間的估計值。經調整之平均差及差值之90%信賴區間經指數化以提供經調整之幾何平均值之比率(測試/參考)及比率之90%信賴區間的估計值。立即釋放對照錠劑調配物為參考治療且持續釋放調配物為測試治療。

以關於 AUC_{inf} 之測試及參考之經劑量校正調整之幾何平均值的比率形式估計托法替尼之相對生物可用率。

藉由處理及分析物(當可用時)描述性概述PK參數 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 C_{max} 、 T_{max} 及 $t_{1/2}$ 。關於 AUC_{inf} 及 C_{max} ，個別個體參數分別藉由每一分析物之處理(當可用時)來繪製。濃度係藉由PK取樣時間、處理及分析物(當可用時)描述性列舉及概述。個別個體的濃度-時間資料之平均值及中值概況係藉由處理及分析物(當可用時)來繪製。對於按取樣時間繪製之概括統計量及平均值與中值，使用標稱PK取樣時間，對於按時間繪製之個別個體，使用實際PK取樣時間。

使用套裝軟體WinNonLin (Pharsight Corp)經由疊加法獲得預測穩態值。對於每一個體之藥物動力學概況使用疊加以得出每一個別之穩態藥物動力學概況。PK參數之定義及測定方法在表37中給出。研究

性。特定言之，需要6小時或6小時以上釋放及溶解80%托法替尼且具有需要量之托法替尼以提供與立即釋放劑型相等的AUC值的持續釋放劑型提供的超過17 ng/ml之時間(JAK 1/3受體IC₅₀值)大於立即釋放劑型之超過17 ng/ml之時間。另外，需要14小時釋放及溶解80%托法替尼之持續釋放劑型具有較高的經劑量校正之C_{min,ss}、較低的經劑量校正之AUC及低的與立即釋放劑型之相對生物可用率，其需要增加托法替尼之藥物裝載以具有與立即釋放劑型相等的AUC。此等結果支持托法替尼持續釋放劑型需要不到6小時釋放及溶解80%托法替尼之要求。

實例16.研究B

對22 mg托法替尼的3種不同口服持續釋放調配物相對於單次劑量之10 mg托法替尼立即釋放(IR)錠劑的相對生物可用率進行測定，且測定托法替尼之以下端點：C_{max}、T_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}。測定每一持續釋放調配物相對於IR調配物之托法替尼之相對生物可用率(RBA%)的額外端點。

研究為在30名健康男性個體中進行的隨機、開放標記、單次劑量、4個階段、6次治療、6個順序部分交叉的研究(參見39)。在第一階段，個體以進食狀態接受兩種不同托法替尼持續釋放調配物中之一者。在第二及第三階段，個體接受三種持續釋放調配物中之兩者。在第四階段，個體接受立即釋放錠劑調配物。在給藥之間使用3天清除期。三種持續釋放調配物以22 mg單次劑量形式給予且立即釋放調配物以兩個5 mg錠劑形式以單次劑量給予。

表 39

順序	階段			
	1 (進食)	2 (空腹)	3 (空腹)	4 (空腹)
1 (n=5)	A	C	D	F
2 (n=5)	A	C	E	F
3 (n=5)	B	D	E	F
4 (n=5)	B	D	C	F
5 (n=5)	A	E	C	F
6 (n=5)	B	E	D	F

A：4小時可擠壓核心系統錠劑，22 mg，進食狀態；

B：實例4基質錠劑，22 mg，進食狀態；

C：4小時可擠壓核心系統錠劑，22 mg，空腹狀態；

D：實例4基質錠劑，22 mg，空腹狀態；

E：實例12基質錠劑，22 mg，空腹狀態；

F：立即釋放錠劑，2×5 mg，空腹狀態；

在階段1，在至少8小時隔夜空腹後，在投與研究藥物前30分鐘投與個體標準高脂肪FDA早餐。早餐在30分鐘或不到30分鐘內消耗。個體在早餐開始後30分鐘(+/-5分鐘)接受治療A或治療B投與。給藥後至少4小時不允許享用額外食物。在給藥前1小時及研究藥物投與後1小時拒給水。在階段1、2及3給藥後為最少72小時清除。下一研究階段(階段2、3及4)在前述階段(分別為階段1、2及3)之第4天在72小時PK取樣程序完成後立即開始。在階段2、3及4，研究藥物在至少8小時隔夜空腹後投與。僅在給藥後4小時允許享用食物。在給藥前1小時及研究藥物投與後1小時拒給水。

所投與之劑型：

托法替尼5 mg立即釋放錠劑(參考)：在上文實例14中製備。

托法替尼22 mg可擠壓核心系統錠劑：在上文實例1中製備。

托法替尼22 mg基質錠劑：在上文實例4及12中製備。

在所有研究階段期間，在週期時間點收集血液樣品以提供用於

藥物動力學分析之血漿。研究結果提供於表40中。使用經標準驗證之分析方法分析PK樣品。使用以順序、階段及治療作為固定效應及在順序內之個體作為隨機效應的混合效應模型分析托法替尼之經劑量校正之自然log轉換的 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及 C_{max} 。由該模型獲得經調整之平均差(測試-參考)及相應90%信賴區間的估計值。經調整之平均差及差值之90%信賴區間經指數化以提供經調整之幾何平均值之比率(測試/參考)及比率之90%信賴區間的估計值。立即釋放對照錠劑調配物為參考治療且持續釋放調配物為測試治療。

以關於 AUC_{inf} 之測試及參考之經劑量校正調整之幾何平均值的比率形式估計托法替尼之相對生物可用率。

藉由處理及分析物(當可用時)描述性概述PK參數 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 C_{max} 、 T_{max} 及 $t_{1/2}$ 。關於 AUC_{inf} 及 C_{max} ，個別個體參數分別藉由每一分析物之處理(當可用時)來繪製。濃度係藉由PK取樣時間、處理及分析物(當可用時)描述性列舉及概述。個別個體的濃度-時間資料之平均值及中值概況係藉由處理及分析物(當可用時)來繪製。對於按取樣時間繪製之概括統計量及平均值與中值，使用標稱PK取樣時間，對於按時間繪製之個別個體，使用實際PK取樣時間。

使用套裝軟體WinNonLin (Pharsight Corp)經由疊加法獲得預測穩態值。對於每一個體之藥物動力學概況使用疊加以得出每一個別之穩態藥物動力學概況。

表40

單次劑量，生物可用率評估	10 mg IR 錠劑(參考)	22 mg ECS (測試)	22 mg基質 (實例4) (測試)	22 mg基質 (實例12) (測試)
C_{max} (ng/ml)	108 (28%)	101 (28%)	89 (29%)	59 (29%)
$C_{max,dn}$ (ng/ml/mg)	10.8 (28%)	4.6 (28%)	4.0 (29%)	2.7 (29%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	367 (24%)	757 (23%)	781 (27%)	702 (23%)
$AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg)	36.7 (24%)	34.4 (23%)	35.5 (27%)	31.9(23%)

比率形式存在(90%信賴區間)。

在4-5個小時釋放及溶解80%托法替尼之含有22 mg托法替尼的持續釋放劑型提供與劑量成比例的藥物動力學效能且在空腹狀態給藥時符合所需藥物動力學主張。藉由滲透壓在4小時釋放及溶解80%托法替尼之含有22 mg托法替尼的持續釋放劑型在以進食及空腹狀態投與時提供相似的藥物動力學效能。藉由基質擴散及侵蝕在5小時釋放及溶解80%托法替尼之含有22 mg托法替尼的持續釋放劑型在以進食及空腹狀態投與時不提供相似的C_{max}效能。

實例17.研究C

對11 mg托法替尼的單次劑量口服持續釋放調配物相對於單次劑量之22 mg托法替尼持續釋放錠劑的相對生物可用率進行測定，且測定托法替尼之以下端點：C_{max}、T_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}。測定11 mg持續釋放調配物相對於22 mg持續釋放調配物之托法替尼之經劑量校正之相對生物可用率(RBA%)的額外端點。

研究為在20名健康男性個體中進行的隨機、開放標記、單次劑量、2個階段、2次治療、2個順序交叉的研究(參見表41)。個體接受兩種不同的托法替尼持續釋放調配物，給藥之間具有3天清除期。持續釋放調配物以11或22 mg單次劑量形式給予。

表41

順序	階段	
	1	2
AB (n=10)	A	B
BA (n=10)	B	A

A：可擠壓核心系統錠劑，11 mg；在上文實例1中製備。

B：可擠壓核心系統錠劑，22 mg；在上文實例1中製備。

個體在研究藥物投與之前空腹隔夜至少8小時。在每一階段第1天早晨，所有個體接受單次口服劑量之研究藥物與240 mL水。個體

在劑量投與後4小時允許享用標準化午餐。

所投與之劑型：

托法替尼22 mg持續釋放劑型：在上文實例1中製備。

托法替尼11 mg持續釋放劑型：在上文實例1中製備。

在所有研究階段期間，在週期時間點收集血液樣品以提供用於藥物動力學分析之血漿。研究結果提供於表42中。使用經標準驗證之分析方法分析PK樣品。使用以順序、階段及治療作為固定效應及在順序內之個體作為隨機效應的混合效應模型分析托法替尼之經劑量校正之自然log轉換的 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及 C_{max} 。由該模型獲得經調整之平均差(測試-參考)及相應90%信賴區間的估計值。經調整之平均差及差值之90%信賴區間經指數化以提供經調整之幾何平均值之比率(測試/參考)及比率之90%信賴區間的估計值。22 mg持續釋放調配物為參考治療且11 mg持續釋放調配物為測試治療。

以關於 AUC_{inf} 之測試及參考之經劑量校正調整之幾何平均值的比率形式估計托法替尼之相對生物可用率。

藉由處理及分析物(當可用時)描述性概述PK參數 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 C_{max} 、 T_{max} 及 $t_{1/2}$ 。關於 AUC_{inf} 及 C_{max} ，個別個體參數分別藉由每一分析物之處理(當可用時)來繪製。濃度係藉由PK取樣時間、處理及分析物(當可用時)描述性列舉及概述。個別個體的濃度-時間資料之平均值及中值概況係藉由處理及分析物(當可用時)來繪製。對於按取樣時間繪製之概括統計量及平均值與中值，使用標稱PK取樣時間，對於按時間繪製之個別個體，使用實際PK取樣時間。

使用套裝軟體WinNonLin (Pharsight Corp)經由疊加法獲得預測穩態值。對於每一個體之藥物動力學概況使用疊加以得出每一個別之穩態藥物動力學概況。

研究為在26名健康男性個體中進行的隨機、開放標記、單次劑量、2個階段、2次治療、2個順序交叉的研究(參見表43)。個體接受11 mg托法替尼檸檬酸鹽持續釋放調配物或兩個5 mg托法替尼檸檬酸鹽立即釋放調配物，在給藥之間具有3天清除期。

表43

順序	階段	
	1	2
AB (n=13)	A	B
BA (n=13)	B	A

A：可擠壓核心系統錠劑，11 mg；製備如下：

表44

編號	材料	功能	組成(%)	300 kg批次
1	托法替尼檸檬酸鹽	活性劑	8.885	26.656
2	山梨糖醇	滲透原	76.115	228.344
3	羥乙基纖維素	稠化劑	8.000	24.000
4	共聚普維酮	黏合劑	6.000	18.000
5	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000	3.000
	核心錠劑重量	---	100%	300.000 kg

將二分之一批量的山梨糖醇114.172公斤添加至800 L料倉。接著將批量共聚普維酮18.000公斤添加至800 L料倉。接著將批量托法替尼26.656公斤添加至800 L料倉。接著將批量羥基纖維素24.000公斤添加至800 L料倉。將剩餘二分之一批量之山梨糖醇114.172公克添加至800 L料倉。所有材料經由真空輸送系統添加且通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。所有組分在料倉中在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

摻合物通過配備有0.032"篩子及在約1400 RPM下運轉的圓邊葉輪之Comil旋轉研磨機。摻合物收集在第二800 L料倉中。料倉內容物在12 +/- 1 RPM下摻合20分鐘。

硬脂酸鎂3.000公斤通過850微米網篩且添加至料倉，且內容物在12 +/- 1 RPM下摻合5分鐘。錠劑在Manesty Mark IV旋轉製錠機上使

用0.2080"×0.4160"之改進卵形工具壓縮至200 mg +/- 5%之平均目標重量、4.17 mm +/- 0.05 mm之平均目標厚度及11 kP之目標硬度。錠劑通過除塵器及金屬偵測器。

表45

經包衣之200 mgW錠劑之組成	包衣中之%	毫克/錠劑	包衣w/w (%)	批量(公斤)
1.托法替尼檸檬酸鹽錠劑核心	---	200	---	-----
2.乙酸纖維素(型號398-10)	1.8%	8.4	4.2	13.5
3.羥丙基纖維素(Klucel EF)	1.2%	5.6	2.8	9.0
4.甲醇	19.6%	(91.5)	---	147.0
5.丙酮	77.4%	(361.2)	---	580.5
總重量	100%	214.0	7.0	750.0

根據以下步驟製備750公斤包衣溶液。首先，將全部147.0公斤甲醇及580.5公克丙酮添加至250加侖器皿。將13.5公斤乙酸纖維素添加至混合物。將9.0公斤羥丙基纖維素添加至混合物。混合容器內容物1小時。此程序產生3%固體(w/w)溶液。

將250公斤的200 mg重卵形錠劑在8 rpm下操作的Vector HC-130及排氣溫度為28°C之1500 CFM氣流中包衣。施用3%固體(w/w)溶液直至濕重增加達到7%之水準。錠劑接著自包衣鍋移出且在45°C下乾燥24小時。

在卵形錠劑帶之末端鑽一單孔(600微米)。孔可藉由機械構件或經由雷射切除來鑽。基於溶解測試1，7%之包衣在pH 6.8介質中、在50 rpm攪拌下可提供以下釋放(表8)：

表46

時間(hr)	11 mg錠劑 藥物溶解%
1	8
2.5	49
6	89

B：托法替尼2×5 mg立即釋放錠劑(參考)，製備如下：

表46：5 mg立即釋放錠劑之組成

組分名稱	等級	單位組成(mg)
1.托法替尼檸檬酸鹽	Pharm	8.078
2.微晶纖維素	Ph.Eur/NF/JP	122.615
3.乳糖單水合物	Ph.Eur/NF/JP	61.307
4.交聯羧甲基纖維素鈉	Ph.Eur/NF/JP	6.000
5.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF/JP	0.500
6.硬脂酸鎂	Ph.Eur/NF/JP	1.500
錠劑核心重量：		200.000
7.歐巴代II型白(基於HPMC)	Pharm	6.000
8.純水	Ph.Eur/USP/JP	(34.000)
總計：		206.000mg

根據以下方法製造錠劑。使用摻合-研磨-摻合程序組合組分1-4且加工。接著將組分5添加至摻合內容物且使用摻合程序組合。此經潤滑之摻合物接著經乾式造粒。接著將組分6添加至乾式造粒物且使用摻合程序組合。使用旋轉製錠機將經潤滑之造粒物壓縮成200 mg重錠劑。錠劑接著使用膜包衣機加以包衣，該膜包衣機噴霧含有組分7及8之溶液直至6 mg包衣已施用於錠劑為止。

個體在研究藥物投與之前空腹隔夜至少8小時。在每一階段第1天早晨，所有個體接受單次口服劑量之研究藥物與240 mL水。個體在劑量投與後4小時允許享用標準化午餐。

所投與之劑型：

托法替尼5 mg立即釋放錠劑(參考)：如上所述製備。

托法替尼11 mg持續釋放劑型：如上所述製備。

在所有研究階段期間，在週期時間點收集血液樣品以提供用於藥物動力學分析之血漿。研究結果提供於表47中。使用經標準驗證之分析方法分析PK樣品。使用以順序、階段及治療作為固定效應及在順序內之個體作為隨機效應的混合效應模型分析托法替尼之經劑量校正之自然log轉換的AUC_{inf}、AUC_{last}及C_{max}。由該模型獲得經調整之平均差(測試-參考)及相應90%信賴區間的估計值。經調整之平均差及差

值之90%信賴區間經指數化以提供經調整之幾何平均值之比率(測試/參考)及比率之90%信賴區間的估計值。2×5 mg立即釋放調配物為參考治療且11 mg立即釋放調配物為測試治療。

以關於AUC_{inf}之測試及參考之幾何平均值的比率形式估計托法替尼之相對生物可用率。

藉由處理及分析物(當可用時)描述性概述PK參數AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}及t_{1/2}。關於AUC_{inf}及C_{max}，個別個體參數分別藉由每一分析物之處理(當可用時)來繪製。濃度係藉由PK取樣時間、處理及分析物(當可用時)描述性列舉及概述。個別個體的濃度-時間資料之平均值及中值概況係藉由處理及分析物(當可用時)來繪製。對於按取樣時間繪製之概括統計量及平均值與中值，使用標稱PK取樣時間，對於按時間繪製之個別個體，使用實際PK取樣時間。

使用套裝軟體WinNonLin (Pharsight Corp)經由疊加法獲得預測穩態值。對於每一個體之藥物動力學概況使用疊加以得出每一個別之穩態藥物動力學概況。

表47

單次劑量PK參數	11 mg改進釋放 (測試)	2×5 mg立即釋放 (參考)
C _{max} (ng/ml)	40.8 (29%)	88.2 (29%)
C _{max,dn} (ng/ml/mg)	3.70 (29%)	8.82 (29%)
AUC _{inf} (ng*hr/ml)	297.5 (23%)	286.3 (20%)
AUC _{inf,dn} (ng*hr/ml/mg)	27.0 (23%)	28.6 (20%)
T _{max} (hr)	3.54 (3.00-6.00)	0.50 (0.50-2.00)
t _{1/2} (hr)	5.705 (41%)	3.413 (18%)
C _{max(adj)} 比率(%)	92% (85-100%)	100%
AUC _{inf} 比率(%)	104% (100%-107%)	100%

以上值均以幾何平均值(CV%)形式記錄，T_{max}之中值(範圍)、t_{1/2}之算術平均值(CV%)除外。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。



發明摘要

※ 申請案號：103108829

※ 申請日：103.3.12

※IPC 分類：A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

【發明名稱】

托法替尼 (TOFACITINIB) 口服持續釋放劑型

TOFACITINIB ORAL SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

【中文】

本發明係關於托法替尼之口服持續釋放調配物及其醫藥學上可接受之鹽。本文所述之調配物具有所需藥物動力學特徵。

【英文】

The present invention relates to oral sustained release formulations of tofacitinib and pharmaceutical acceptable salts thereof. The formulations described herein have desirable pharmacokinetic characteristics.

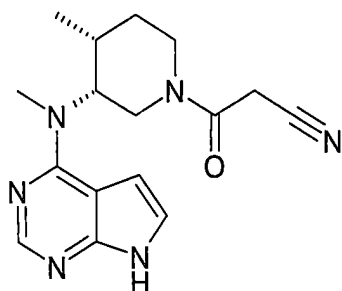
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



舉例而言，WO2012/100949意欲描述具有以下優勢之托法替尼改進釋放調配物：托法替尼經相對較長的時段以均一濃度逐漸釋放，致使患者幾乎沒有血液含量波動。

然而，令人驚訝地發現，托法替尼之生物可用率隨著釋放持續時間延長而減小，因此需要增加待以持續釋放劑型投與之托法替尼的量以便向個體提供有效血液含量。

此外，BID立即釋放錠劑之藥物動力學概況含有在24小時時段期間低於JAK1/3雜二聚體信號傳導之IC50值之時段(「休藥期」(drug holiday))，歸因於所吸收之全部藥物與在給藥間隔期間最大血漿濃度 $C_{max,ss}$ 與最小血漿濃度 $C_{min,ss}$ 之比率的組合。托法替尼為激酶之兩面神激酶(JAK)家族之選擇性抑制劑，具有針對人類基因體之其他激酶的高度選擇性。在激酶分析中，托法替尼抑制JAK1、JAK2、JAK3，及以較小程度抑制酪胺酸激酶(TyK2)。在JAK激酶信號成對的細胞設置中，托法替尼較佳抑制細胞激素經由包括介白素(IL)-2、-4、-6、-7、-9、-15、-21及I型與II型干擾素之JAK3及/或JAK1信號傳導。此等細胞激素為促炎性的且為淋巴細胞功能不可缺少的。抑制其信號可因此導致免疫反應多個方向的調整。過度抑制經由JAK3及/或JAK1之信號傳導可損害身體免疫系統。

令人驚訝地發現，在24時段期間托法替尼相對於JAK1/3信號傳導之IC50值的休藥期時段隨著持續釋放劑型之釋放持續時間延長而增加。因此，如先前技術中所述含有托法替尼持續釋放劑型不會提供可與BID立即釋放錠劑之PK概況相比較的休藥期時段，歸因於如先前技術所述，由持續釋放劑型顯示出的托法替尼的血漿濃度減小。因此，令人驚訝地發現，為了提供托法替尼每日一次投與之最佳PK概況(亦即最佳暴露及最佳 $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ 比率，同時避免升高含量的最大血漿濃度)，持續釋放之持續時間較短的劑型較佳。亦令人驚訝

在另一實施例中，本發明提供一種包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥劑型，其中該劑型為持續釋放劑型，且在添加至37°C下標準USP旋轉漿儀器中包含900 mL 0.05 M pH 6.8的磷酸鉀緩衝液的測試介質中且漿以50 rpm旋轉時，在1小時內溶解不超過30%之藥物，及在2.5小時內溶解不少於35%且不超過75%之藥物，及在5小時內溶解不少於75%之托法替尼；較佳在1小時內溶解不超過25%之藥物，及在2.5小時內溶解不少於40%且不超過70%之藥物。

在另一實施例中，本發明提供一種包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥劑型，其中該劑型為持續釋放劑型且在經口投與個體時提供以立即釋放調配物形式BID投與一定量托法替尼之AUC之80%至125%範圍內之AUC，且其中該持續釋放劑型提供約10至約100之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率，較佳該AUC可在90%至110%範圍內且幾何平均血漿濃度C_{max}與C_{min}之比率可為約20至約40且更佳約20至約30。

在另一實施例中，本發明之醫藥劑型亦可在經口投與個體時提供在以立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼在穩態下之平均血漿C_{max}之70%至125%範圍內的平均血漿C_{max}。在另一實施例中，本發明之醫藥劑型在經口投與個體時提供在以立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼經24小時時段之休藥期之80%至110%範圍內的休藥期。本發明之醫藥劑型可包含約10 mg至約12 mg托法替尼，且以立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼之等效量為5 mg，較佳醫藥劑型包含11 mg托法替尼。本發明之醫藥劑型可包含約20 mg至約24 mg托法替尼，且以立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼之等效量為10 mg，較佳醫藥劑型可包含22 mg托法替尼。在另一實施例中，本發明之醫藥劑型提供經24小時時段約15至約18小時之休藥期。在另一實施

例中，本發明之醫藥劑型提供經 24 小時時段約 9 至約 13 小時之休藥期。

本發明亦提供醫藥組合物以取得此等持續傳遞調配物。在一個實施例中，本發明之持續釋放醫藥劑型包含含有托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物。本發明之持續釋放劑型可主要藉由滲透壓傳遞托法替尼。在本發明之另一實施例中，本發明之持續釋放劑型可包含選自由可擠壓核心系統、可膨脹核心系統或不對稱膜技術組成之群的傳遞系統。

在另一實施例中，水不溶性聚合物包含纖維素衍生物，較佳乙酸纖維素。在本發明之另一實施例中，包衣另外包含平均分子量在 2000 與 100,000 道爾頓之間的水溶性聚合物。在本發明之另一實施例中，水溶性聚合物係選自由水溶性纖維素衍生物、阿拉伯膠、糊精、瓜爾膠、麥芽糊精、海藻酸鈉、澱粉、聚丙烯酸酯及聚乙烯醇組成之群。在本發明之另一實施例中，水溶性纖維素衍生物包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素。

在本發明之另一實施例中，核心含糖，較佳山梨糖醇。

在另一實施例中，本發明之持續釋放醫藥劑型包含托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中該托法替尼包埋於藉由擴散釋放托法替尼之基質中。在一個實施例中，基質之一部分外表面由不可滲透的包衣覆蓋且其餘外表面未經覆蓋。

在本發明之另一實施例中，劑型呈錠劑形式且未經覆蓋之表面呈穿過不可滲透的包衣的開口形式。

在本發明之另一實施例中，劑型呈錠劑形式且未經覆蓋之表面呈穿透整個錠劑之通道形式。

在本發明之另一實施例中，劑型呈錠劑形式且未經覆蓋之表面呈穿過該不可滲透的包衣的一或多個縫隙形式或呈自其移除之一或多

結果展示於表38中。

表37

參數	定義	測定方法
AUC_{last}	在血漿濃度-時間概況下自時間零點至最後可定量濃度(C_{last})之時間的面積	對數-線性梯形法
AUC_{inf}	在血漿濃度-時間概況下自時間零點外推至無窮大時間的面積	$AUC_{last} + (C_{last} * /k_{el})$ ，其中 $C_{last} *$ 為在最後可定量時間點由對數-線性回歸分析估計之預測血漿濃度。
$AUC_{inf,dn}$	在血漿濃度-時間概況下自時間零點外推至無窮大時間的面積除以所投與之劑量	$AUC_{inf}/劑量$
C_{max}	最大血漿濃度	由資料直接觀測
$C_{max,dn}$	最大血漿濃度除以所投與之劑量	$C_{max}/劑量$
T_{max}	C_{max} 之時間	由資料直接觀測作為首次出現的時間
$t_{1/2}$	末端消除半衰期	$\text{Loge}(2)/k_{el}$ ，其中 k_{el} 為由對數-線性濃度-時間曲線之線性回歸計算到的末端階段速率常數。僅彼等判斷描述末端對數-線性下降之資料點用於回歸。
$C_{min,ss}$	在已實現穩態後，在一個24小時時間隔期間的最小血漿濃度	由穩態藥物動力學概況資料所觀測，其係使用疊加法由單次劑量資料計算得到
$C_{min,dn,ss}$	在已實現穩態後，在一個24小時時間隔期間的最小血漿濃度	$C_{min,ss}/劑量$
$C_{max,ss}$	在已實現穩態後，在一個24小時時間隔期間的最大血漿濃度	由穩態藥物動力學概況資料所觀測，其係使用疊加法由單次劑量資料計算得到
$C_{max,ss}/C_{min,ss}$	在已實現穩態後，在一個24小時時間隔期間的最大血漿濃度與最小血漿濃度的比率	$C_{max,ss}/C_{min,ss}$
超過17 ng/ml之時間	在一個24小時時間隔之穩態給藥期間血漿濃度為17 ng/ml之時段	由穩態藥物動力學概況資料所觀測，其係使用疊加法由單次劑量資料計算得到
休藥期 (低於17 ng/ml之時間)	在一個24小時時間隔之穩態給藥期間血漿濃度低於17 ng/ml之時段	由穩態藥物動力學概況資料所觀測，其係使用疊加法由單次劑量資料計算得到

表 38

單次劑量PK參數	10 mg IR錠劑 (參考)	20 mg實例10滲透膠囊 (測試)	20 mg實例11滲透膠囊 (測試)
C _{max} (ng/ml)	121.5 (30%)	41.8 (24%)	18.2 (16%)
C _{max,dn} (ng/ml/mg)	12.1 (30%)	2.1 (24%)	0.9 (16%)
AUC _{inf} (ng*hr/ml)	339.5 (17%)	543.6 (23%)	390.2 (38%)
AUC _{inf,dn} (ng*hr/ml/mg)	34.0 (17%)	27.2 (23%)	18.8 (38%)
t _{1/2} (hr)	3.35 (13%)	5.84 (23%)	6.07 (53%)
T _{max} (hr)	0.5 (0.25-2)	5 (4-10)	13 (4-24)
經劑量校正之C _{max} 比 率(%)	100%	17% (14-20%)	7.5% (6-9%)
經劑量校正之RBA (%)	100%	80% (65-99%)	55% (45-69%)

以上值均以幾何平均值(%變異係數(CV))形式記錄，T_{max}之中值(範圍)、t_{1/2}之算術平均值(CV%)除外。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

預測穩態PK	10 mg IR BID (參考)	20 mg實例10 滲透膠囊 QD (測試)	25 mg實例10 滲透膠囊 QD* (測試)	20 mg實例11 滲透膠囊 QD (測試)	33 mg實例11 滲透膠囊 QD* (測試)
C _{max,ss} (ng/ml)	125.4 (30%)	46.0 (24%)	57.5 (24%)	23.7 (30%)	39.1 (30%)
C _{min,ss} (ng/ml)	3.7 (39%)	6.1 (37%)	7.7 (37%)	9.9 (76%)	16.3 (76%)
C _{min,dn,ss} (ng/ml/mg)	0.19 (39%)	0.31 (37%)	0.31 (37%)	0.50 (76%)	0.50 (76%)
C _{min,ss} 比率(%)	100%	166% (128-215%)	207% (160-268%)	267% (123-581%)	441% (203-958%)
C _{max,ss} /C _{min,ss}	34	7.5	7.5	2.4	2.4
超過17 ng/ml之時 間(hrs)	12.6 (2×6.3 hrs)	13.1	15.1	16.9	18.6
休藥期 (低於 17 ng/ml 之 時 間) (hrs)	11.4	10.9	8.9	7.1	5.4

以上參數以幾何平均值(CV%)形式存在。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

* -在改進釋放之彼等持續時間實現100% RBA的必需劑量調整

此研究結果展示需要6小時或6小時以上釋放及溶解80%托法替尼之持續釋放劑型不符合托法替尼持續釋放劑型所需的藥物動力學屬

T _{max} (hr)	0.5 (0.5-4.0)	4.0 (2.0-6.0)	2.5 (1.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)
t _{1/2} (hr)	3.7 (13%)	5.6 (60%)	5.3 (51%)	6.0 (46%)
C _{max} 比率(%)	100%	92% (82%-104%)	84% (75%-94%)	56% (50%-62%)
經劑量校正之RBA (%)	100%	91% (87%-96%)	97% (92%-101%)	89% (85%-94%)

以上值均以幾何平均值(CV%)形式記錄，T_{max}之中值(範圍)、t_{1/2}之算術平均值(CV%)除外。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

單次劑量，食物影響	22 mg ECS		22 mg基質(實例4)	
評估	空腹 (參考)	進食 (測試)	空腹(參考)	進食 (測試)
C _{max} (ng/ml)	101 (28%)	113 (20%)	89 (29%)	136 (25%)
AUC _{inf} (ng*hr/ml)	757 (23%)	732 (21%)	781 (27%)	823 (24%)
T _{max} (hr)	4.0 (2.0-6.0)	4.0 (3.0-6.0)	2.5 (1.0-6.0)	3.0 (2.0-6.0)
t _{1/2} (hr)	5.6 (60%)	4.9 (31%)	5.3 (51%)	4.8 (56%)
C _{max} 比率(%)	100%	113% (100-128%)	100%	153% (135-174%)
RBA (%)	100%	100% (95-106%)	100%	105% (99-110%)

以上值均以幾何平均值(CV%)形式記錄，T_{max}之中值(範圍)、t_{1/2}之算術平均值(CV%)除外。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

預測穩態PK	10 mg IR BID	22 mg ECS QD	22 mg基質QD (實例4)	22 mg基質QD (實例12)
	空腹 (參考)	空腹 (測試)	空腹 (測試)	空腹 (測試)
C _{max,ss} (ng/ml)	112.7 (30%)	104.5 (30%)	92.6 (32%)	66.2 (27%)
C _{min,ss} (ng/ml)	5.0 (66%)	3.80 (92%)	3.31 (89%)	7.36 (60%)
C _{min,dn,ss} (ng/ml/mg)	0.25 (66%)	0.17 (92%)	0.15 (89%)	0.33 (60%)
C _{min,ss} 比率(%)	100%	74% (59-92%)	64% (51-81%)	159% (134-190%)
C _{max,ss} /C _{min,ss}	23	28	28	9
超過17 ng/ml之時間(hrs)	13.4 (2×6.7 hrs)	13.2	14.1	17.6
休藥期(低於17 ng/ml之時間) (hrs)	10.6	10.8	9.9	6.4

以上參數以幾何平均值(CV%)形式存在。以上比率以幾何平均值

表 42

單次劑量PK參數	11 mg (測試)	22 mg (參考)
C_{max} (ng/ml)	42.2 (32%)	84.4 (22%)
$C_{max,dn}$ (ng/ml/mg)	3.84 (32%)	3.84 (22%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	315.6 (21%)	645.8 (23%)
$AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg)	28.7 (21%)	29.4 (23%)
T_{max} (hr)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)
$t_{1/2}$ (hr)	6.25 (36%)	7.3 (46%)
$C_{max,dn}$ 比率(%)	100% (91-110%)	100%
$AUC_{inf,dn}$ 比率(%)	98% (95-101%)	100%

以上值均以幾何平均值(CV%)形式記錄， T_{max} 之中值(範圍)、 $t_{1/2}$ 之算術平均值(CV%)除外。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

預測穩態PK	11 mg QD (測試)	22 mg QD (參考)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	43.6 (35%)	87.6 (25%)
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	1.7 (53%)	3.5 (75%)
$C_{min,dn,ss}$ (ng/ml/mg)	0.15 (53%)	0.16 (75%)
$C_{min,dn,ss}$ 比率(%)	95% (72-125%)	100%
$C_{max,ss}/C_{min,ss}$	26	25
超過17 ng/ml之時間(hrs)	6.6	11.1
休藥期 (低於17 ng/ml之時間) (hrs)	17.4	12.9

以上參數以幾何平均值(CV%)形式存在。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

根據主張(基於溶解測試1)釋放及溶解托法替尼之含有11 mg及22 mg托法替尼之持續釋放劑型提供與劑量成比例的藥物動力學效能且符合所需藥物動力學主張。

實例18研究D

對11 mg托法替尼持續釋放錠劑相對於單次劑量之兩個5 mg托法替尼立即釋放(IR)錠劑的相對生物可用率進行測定，且測定托法替尼之以下端點： C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 。測定每一持續釋放調配物相對於IR調配物之托法替尼之相對生物可用率(RBA%)的額外端點。

修正
補充 105. 11. 10

預測穩態PK	11 mg改進釋放QD (測試)	2×5 mg立即釋放BID (參考)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	41.6 (31%)	45.0 (28%)
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	1.3 (60%)	1.5 (53%)
$C_{min,dn,ss}$ (ng/ml/mg)	0.12 (60%)	0.15 (53%)
$C_{min,dn,ss}$ 比率(%)	88% (73%-106%)	100%
$C_{max,ss}/C_{min,ss}$	32	30
超過17 ng/ml之小時(hrs)	6.3	5.6
休藥期(低於17 ng/ml之時間) (hrs)	17.7	18.4

以上參數以幾何平均值(CV%)形式存在。以上比率以幾何平均值比率形式存在(90%信賴區間)。

在4-5個小時釋放及溶解80%托法替尼之含有11 mg托法替尼的持續釋放劑型提供與含有10 mg托法替尼之立即釋放劑型相似的藥物動力學效能且在空腹狀態給藥時符合所需藥物動力學主張。

【符號說明】

無

申請專利範圍

修正

本 年 月 日
補充 106. 9. 28

1. 一種醫藥劑型(pharmaceutical dosage form)，其包含含有約11 mg 托法替尼(tofacitinib)或等效量之托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及滲透原(osmagen)以及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物，其中該水不溶性聚合物係選自由以下組成之群：乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，其中該劑型為持續釋放劑型，且在溶解測試中添加至37°C下標準USP旋轉漿儀器中包含900 mL 0.05 M pH 6.8的磷酸鉀緩衝液的測試介質中，且該漿以50 rpm旋轉時，在1小時內溶解不超過30%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽，及在2.5小時內溶解不少於35%且不超過75%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽，及在5小時內溶解不少於75%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
2. 一種每日一次的醫藥劑型，其包含含有約11 mg托法替尼或等效量之托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及滲透原以及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物，其中該水不溶性聚合物係選自由以下組成之群：乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，其中該劑型為持續釋放劑型，且當經口投與個體時可提供以立即釋放調配物形式一日兩次(bis in die；BID)投與的等效量托法替尼之AUC之80%至125%範圍內之AUC，且提供約10至約100之幾何平均血漿(geometric mean plasma)最大血漿濃度(C_{max})與最小血漿濃度(C_{min})之比率，其中該劑型主要藉由滲透壓向個體傳遞托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
3. 如請求項2之醫藥劑型，其中當該劑型經口投與個體時具有每毫

克所給予托法替尼小於約0.3 ng/mL之平均穩態(mean steady-free) C_{min} 。

4. 如請求項2之醫藥劑型，其中當該劑型經口投與個體時具有約0.7至約1.4之血漿濃度對時間曲線下面積的平均進食/空腹比率，及約0.7至約1.4之 C_{max} 之平均進食/空腹比率。
5. 如請求項2之醫藥劑型，其中該AUC範圍為90%至110%且該幾何平均血漿濃度 C_{max} 比 C_{min} 為約20至約40。
6. 如請求項5之醫藥劑型，其中該幾何平均血漿濃度 C_{max} 比 C_{min} 為約20至約30。
7. 如請求項2之醫藥劑型，其中當該劑型經口投與該個體時可提供在立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼在穩態下之平均血漿 C_{max} 之70%至125%範圍內的平均血漿 C_{max} 。
8. 如請求項2之醫藥劑型，其中當該劑型經口投與該個體時可提供相對於立即釋放調配物形式BID投與之托法替尼經24小時時段之休藥期(drug holiday)之80%至110%範圍內的休藥期。
9. 一種每日一次的醫藥劑型，其包含含有約11 mg托法替尼或等效量之托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及滲透原以及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物，其中該水不溶性聚合物係選自由以下組成之群：乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，其中該劑型為持續釋放劑型，且當投與個體時具有每毫克所給予托法替尼約17 ng-hr/mL至每毫克所給予托法替尼約42 ng-hr/mL之投與後血漿濃度對時間曲線下平均面積及約10至約100之幾何平均血漿 C_{max} 與 C_{min} 之比率，其中該劑型主要藉由滲透壓向個體傳遞托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
10. 一種醫藥劑型，其包含含有約22 mg托法替尼或等效量之托法替

尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及滲透原以及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物，其中該水不溶性聚合物係選自由以下組成之群：乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，其中該劑型為持續釋放劑型，且在溶解測試中添加至37°C下標準USP旋轉漿儀器中包含900 mL 0.05 M pH 6.8的磷酸鉀緩衝液的測試介質中，且該漿以50 rpm旋轉時，在1小時內溶解不超過30%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽，及在2.5小時內溶解不少於35%且不超過75%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽，及在5小時內溶解不少於75%之該托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 一種每日一次的醫藥劑型，其包含含有約22 mg托法替尼或等效量之托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽之核心及滲透原以及半透膜包衣，其中該包衣實質上包含水不溶性聚合物，其中該水不溶性聚合物係選自由以下組成之群：乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙基纖維素，其中該劑型為持續釋放劑型，且當經口投與個體時可提供以立即釋放調配物形式BID投與的等效量托法替尼之AUC之80%至125%範圍內之AUC，且提供約10至約100之幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率，其中該劑型主要藉由滲透壓向個體傳遞托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
12. 如請求項9之醫藥劑型，其中該幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率為約20至約40。
13. 如請求項12之醫藥劑型，其中該幾何平均血漿C_{max}與C_{min}之比率為約20至約30。
14. 如請求項9之醫藥劑型，其中該個體經24小時給藥間隔具有單次約6至約15小時之連續時間超過約17 ng/ml及單次約9至約18小時之連續時間低於約17 ng/ml。

15. 如請求項12之醫藥劑型，其中該個體具有單次約6至約9小時之連續時間超過約17 ng/ml。
16. 如請求項12之醫藥劑型，其中該個體具有單次約15至約18小時之連續時間低於約17 ng/ml。
17. 如請求項12之醫藥劑型，其中該個體具有單次約11至約15小時之連續時間超過約17 ng/ml。
18. 如請求項12之醫藥劑型，其中該個體具有單次約9至約13小時之連續時間低於約17 ng/ml。
19. 如請求項9之醫藥劑型，其中該個體具有每毫克所給予托法替尼約3 ng/mL至約6 ng/mL之平均最大血漿濃度(C_{max})。
20. 如請求項9或11之醫藥劑型，其中該劑型藉由選自由可擠壓核心系統、可膨脹核心系統及不對稱膜技術組成之群之系統傳遞托法替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 如請求項9或11之醫藥劑型，其中該包衣另外包含平均分子量在2000與100,000道爾頓之間的水溶性聚合物。
22. 如請求項21之醫藥劑型，其中該水溶性聚合物係選自由水溶性纖維素衍生物、阿拉伯膠、糊精、瓜爾膠、麥芽糊精、海藻酸鈉、澱粉、聚丙烯酸酯及聚乙烯醇組成之群。
23. 如請求項22之醫藥劑型，其中該等水溶性纖維素衍生物包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素。
24. 如請求項9或11之醫藥劑型，其中該滲透原包含糖。
25. 如請求項24之醫藥劑型，其中該糖為山梨糖醇。
26. 一種如請求項9或11之醫藥劑型之用途，其係用於製備治療個體之選自由器官移植、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、幼年特發性關節炎及克羅恩氏病組成之群之免疫病症之藥物。

27. 如請求項26之用途，其中該藥物另外包含或與調節哺乳動物免疫系統之一或多種額外藥劑併用或具有消炎劑。
28. 如請求項27之用途，其中該額外藥劑係選自由非生物疾病調節抗風濕藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug ; DMARD)、甲胺喋呤、糖皮質激素、糖皮質激素受體促效劑、來氟米特、非類固醇消炎藥、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶及5-胺基水楊酸鹽藥物組成之群。
29. 如請求項28之用途，其中該額外藥劑係選自由非生物DMARD及糖皮質激素受體促效劑組成之群。
30. 如請求項29之用途，其中該額外藥劑為甲胺喋呤。