

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-501051
(P2024-501051A)

(43)公表日 令和6年1月10日(2024.1.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36		
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04		
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全69頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-539796(P2023-539796)				
(86)(22)出願日	令和3年12月29日(2021.12.29)				
(85)翻訳文提出日	令和5年8月24日(2023.8.24)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/065443				
(87)国際公開番号	WO2022/147073				
(87)国際公開日	令和4年7月7日(2022.7.7)				
(31)優先権主張番号	63/131,564				
(32)優先日	令和2年12月29日(2020.12.29)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く				
(71)出願人	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4 、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン ・ロード・1				
(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所				
(72)発明者	チウ, イーホン アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 1 、バーノン・ヒルズ、レイク・チャール ズ・ドライブ・1 6 3 4				
(72)発明者	ホワン, イエ アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1 、ガーニー、ノース・サマーフィールド ・ドライブ・3 3 8 7 3 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 持続放出ウパダシチニブ配合物

(57)【要約】

本開示は、ウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩を含む持続放出固形剤形を提供し、固形剤形がpH非依存性薬物放出である。特に、本開示は、ウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種のpH依存性ポリマー及び少なくとも1種の放出制御材料を含む持続放出固形剤形を記載している。

Physical Instability of Uncoated and Coated Tablets Containing Tartaric Acid (TA)

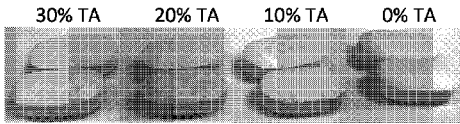


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む持続放出固形剤形。

【請求項 2】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料が、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系を含む、請求項 1 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 3】

腸溶性性フィルムコートを含まない、請求項 1 又は 2 に記載の持続放出固形剤形。

10

【請求項 4】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性性ポリマー又はアニオン性多糖である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 又はアルギン酸である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 6】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、固形剤形の約 20% ～ 約 40% w/w の量で存在し、少なくとも 1 種の放出制御材料が、固形剤形の約 30% ～ 約 60% w/w の量で存在する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

20

【請求項 7】

塩基性 pH 調整剤をさらに含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 8】

塩基性 pH 調整剤が、炭酸ナトリウム、メグルミン又はリン酸三ナトリウム十二水和物である、請求項 7 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 9】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の放出速度調節剤及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む持続放出固形剤形であって、

30

(a) 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、イオン交換樹脂を含む、又は

(b) 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、塩基性 pH 調節剤を含み、持続放出固形剤形が、アニオン性ポリマーをさらに含む、持続放出固形剤形。

【請求項 10】

少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、イオン交換樹脂である、請求項 9 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 11】

イオン交換樹脂が、スチレン及びジビニルベンゼンを含むスルホン化コポリマーを含む、請求項 10 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 12】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及びイオン交換樹脂が、ウパダシチニブーイオン交換樹脂複合体を形成し、ウパダシチニブーイオン交換樹脂複合体が、イオン交換樹脂に結合したウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 10 に記載の持続放出固形剤形。

40

【請求項 13】

少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、塩基性 pH 調節剤であり、持続放出固形剤形が、アニオン性ポリマーをさらに含む、請求項 9 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 14】

塩基性 pH 調整剤が、約 5% ～ 約 20% w/w の量で存在する、請求項 13 に記載の持続放出固形剤形。

50

【請求項 15】

塩基性 pH 調整剤が、炭酸ナトリウム、メグルミン又はリン酸三ナトリウム十二水和物である、請求項 13 又は 14 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 16】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の放出速度調節剤及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含むコア；並びに
コアを部分的に覆うバリア層
を含む持続放出固形剤形。

【請求項 17】

少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、酸性 pH 調節剤である、請求項 16 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 18】

バリア層が、pH 依存性ポリマーを含む、請求項 16 又は 17 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 19】

pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である、請求項 18 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 20】

吸湿性酸性 pH 調整剤を 10 重量%未満含む、請求項 1～19 のいずれかに記載の持続放出固形剤形。

【請求項 21】

吸湿性酸性 pH 調整剤を実質的に含まない、請求項 1～19 のいずれかに記載の持続放出固形剤形。

【請求項 22】

吸湿性酸性 pH 調整剤が、有機酸である、請求項 20 又は 21 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 23】

吸湿性有機酸が、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される、請求項 22 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 24】

少なくとも 1 種の放出制御材料が、放出制御ポリマーである、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 25】

少なくとも 1 種の放出制御ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアルケニルポリエーテルで架橋したアクリル酸のコポリマー（Carbopol）、エチレンオキシドの非イオン性ホモポリマー（Polyox）、多糖類の水溶性天然ゴム、架橋デンプン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 26】

固形剤形が、充てん剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、フィルムコート及びそれらの組合せからなる群から選択される 1 種以上の追加の賦形剤をさらに含み；1 種以上の追加の賦形剤が、固形剤形の 50%w/w 未満の量で存在する、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 27】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含むコア；
コアを覆う半透膜であって、水性流体に対して透過性であり、ウパダシチニブに対して実質的に不透過性である半透膜；及び
ウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩が、コアから持続放出固形剤形の外部の環境に放出され得るような通路を提供する少なくとも 1 つの薬物送達オリフィス

10

20

30

40

50

を含む持続放出固形剤形。

【請求項 28】

コアが、オスモジェントをさらに含む、請求項 27 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 29】

オスモジェントが、無機酸の水溶性塩、浸透圧ポリマー、炭水化物又はその組合せを含む、請求項 28 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 30】

コアが、単層又は多層である、請求項 27 ～ 29 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 31】

コアが、ブッシュ層を含む、請求項 27 ～ 29 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 32】

ブッシュ層が、浸透圧ポリマー、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）を含む、請求項 31 に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 33】

半透膜が、酢酸セルロース（C A）を含む、請求項 27 ～ 32 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形。

【請求項 34】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む、安定な固形剤形であって、最初の時点で、固形剤形中に、0.2 % w / w 以下のウパダシチニブ分解生成物が存在し、貯蔵後の時点で、固形剤形中に、0.5 % w / w 以下のウパダシチニブ分解生成物が存在し；

最初及び貯蔵後の時点が、少なくとも 3 カ月、少なくとも 6 カ月、少なくとも 9 カ月、少なくとも 12 カ月、少なくとも 18 カ月、少なくとも 24 カ月、少なくとも 30 カ月又は少なくとも 36 カ月離れており、その間、組成物が 25 °C ± 2 °C 及び 60 % ± 5 % の相対湿度にあり；

ウパダシチニブ分解生成物が、(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドである、固形剤形。

【請求項 35】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性性ポリマー又はアニオン性多糖である、請求項 34 に記載の安定な固形剤形。

【請求項 36】

少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（H P M C A S）又はアルギン酸である、請求項 35 に記載の安定な固形剤形。

【請求項 37】

ウパダシチニブの約 68 % ～ 約 100 % が、USP I 法を用いて、回転速度 150 r p m で、37 °C の 0.1 N H C l (p H 1.1) 900 m l 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又はウパダシチニブの約 75 % ～ 約 100 % が、USP I 法を用いて、回転速度 150 r p m で、37 °C の 0.1 N H C l (p H 1.1) 900 m l 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、請求項 34 ～ 36 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

【請求項 38】

ウパダシチニブの約 56 % ～ 約 94 % が、USP I 法を用いて、回転速度 150 r p m で、37 °C の 0.1 N H C l (p H 1.1) 900 m l 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、請求項 37 に記載の安定な固形剤形。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

ウパダシチニブの約 51%～約 85%が、USP I 法を用いて回転速度 150 rpm で、37℃の 2.75%の塩化ナトリウムを含有する 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又はウパダシチニブの約 59%～約 99%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 2.75%塩化ナトリウムを含有する 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、請求項 34～36 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

【請求項 40】

ウパダシチニブの約 41%～約 68%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 2.75%塩化ナトリウムを含有する 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、請求項 39 に記載の安定な固形剤形。

10

【請求項 41】

ウパダシチニブの約 60%～約 100%が、USP I 法を用いて、回転速度 150 rpm で、37℃の 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又はウパダシチニブの約 67%～約 100%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、請求項 34～36 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

20

【請求項 42】

ウパダシチニブの約 49%～約 81%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 0.025 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、請求項 41 に記載の安定な固形剤形。

【請求項 43】

ウパダシチニブの約 58%～約 96%が、USP I 法を用いて回転速度 150 rpm で、37℃の 0.050 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又はウパダシチニブの約 65%～約 100%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 0.050 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、請求項 34～36 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

30

【請求項 44】

ウパダシチニブの約 47%～約 79%が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃の 0.050 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、請求項 43 に記載の安定な固形剤形。

【請求項 45】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、単位剤形当たり、ウパダシチニブ遊離塩基相当で 5 mg～50 mg を送達するのに十分な量で固形剤形中に存在する、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は請求項 34～44 のいずれか一項に記載の安定な固形剤形。

40

【請求項 46】

貯蔵後の固形剤形が、(a) 薬学的に許容されるレベルのウパダシチニブ分解生成物及び／又は (b) 最初の溶解プロファイルと実質的に同等の貯蔵後の溶解プロファイルを保持し続ける、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は請求項 34～44 のいずれか一項に記載の安定な固形剤形。

【請求項 47】

固形剤形が、固形剤形の保存期間中、0.5% w/w 以下のウパダシチニブ分解生成物を含み、固形剤形の保存期間が、約 6 カ月、約 12 カ月、約 18 カ月、約 24 カ月、約 30 カ月又は約 36 カ月である、請求項 46 に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

50

【請求項 48】

ウパダシチニブ分解生成物が、(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 3H - イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドである、請求項 46 又は請求項 47 に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

【請求項 49】

固形剤形の貯蔵が、25℃±2℃及び相対湿度60%±5%で、約3カ月～約48カ月、約6カ月～約36カ月又は約12カ月～約24カ月の間である、請求項 46～48 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

【請求項 50】

最初の溶解プロファイルが、約1時間又は約2時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約85%以下、約2時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約10%～約65%、約4時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約35%～約90%、及び／又は約10時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約70%～100%であり；

最初の溶解プロファイルが、USP I 装置を用いて、回転速度150rpmで、37℃±2℃の、(1) 2.75%塩化ナトリウムを含有する、0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)、(2) 0.025Mリン酸緩衝液(pH6.8)、(3) 0.050Mリン酸緩衝液(pH6.8)又は(4) 0.1N HCl(pH1.1)900mL中で測定される、請求項 46～49 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

【請求項 51】

少なくとも1種のpH依存性ポリマーが、腸溶性性ポリマー又はアニオン性多糖である、請求項 46～50 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

【請求項 52】

少なくとも1種のpH依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)又はアルギン酸である、請求項 46～51 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は安定な固形剤形。

【請求項 53】

総重量が400mg未満である、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の持続放出固形剤形又は請求項 34～44 のいずれか一項に記載の安定な固形剤形。

【請求項 54】

総重量約100mg～約300mgの間である、請求項 53 に記載の持続放出固形剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年12月29日出願の米国出願第63/131,564号の優先権を主張し、その全体の内容を、参照により本明細書に組み込む。

【背景技術】

【0002】

ウパダシチニブは、RINVOCという商品名で、メトトレキサートに対して不適切な応答又は不耐容を有する中等度から重度の活動性関節リウマチ(RA)を伴う成人の治療用に米国において販売されているヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤である。市販品は、酸性pH調整剤として酒石酸、放出制御ポリマーとしてヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含む1日1回の持続放出錠剤である。RAの治療用に販売されているウパダシチニブ15mg用量のほか、活動性乾癬性関節炎及び活動性強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)の治療用にもやはり探索されている。日本では、より低用量(7.5mg)が販売されている。高用量(30mg及び45mg)は、

10

20

30

40

50

それぞれ、アトピー性皮膚炎及びIBD疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎などの治療用に計画されている。これらの固形剤形毎の錠剤サイズは、500mg近くであり、特に、嚥下困難を伴う患者、例えば、小児、若年及び／又は高齢の患者などにおいて、嚥下性を妨げるおそれがある。さらに、錠剤が正しく貯蔵されない場合（例えば、低湿度下）、外観、溶解速度、不純物プロファイルに悪影響を及ぼすことが判明している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、市販品の望ましい特徴、例えば、類似の溶解プロファイルを保持するが、マイナスの特徴、例えば、嚥下性の問題及び／又は貯蔵の問題を有さない、ウパダシチニブを含む改善された固形剤形の必要性が、存在する。

10

【課題を解決するための手段】

【0004】

ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む、改善された持続放出固形剤形が本明細書で提供される。

【0005】

一態様では、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む持続放出固形剤形を提供し、固形剤形は、pH非依存性薬物放出を提供する。

【0006】

一実施形態では、固形剤形は、マトリックス系を含む。かかるいくつかの実施形態では、マトリックス系は、pH依存性ポリマーを含む。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、少なくとも1種の放出制御材料をさらに含む。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、吸湿性酸性pH調整剤を10重量%未満含む。

20

【0007】

一実施形態では、固形剤形は、放出速度調節剤を含み、好ましくは、放出速度調節剤は、吸湿性酸性pH調節剤でない。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、イオン交換樹脂である。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、非酸性又は塩基性pH調節剤、例えば、炭酸ナトリウム、メグルミン、リン酸三ナトリウム十二水和物（ $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化カリウム又はリン酸カルシウムなどである。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、アニオン性ポリマー又はアニオン性多糖、例えば、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、メタクリル酸コポリマー（Eudragit L）、アルギン酸、ペクチン、ヒアルロン酸又はカルボキシメチルセルロースなどをさらに含む。

30

【0008】

一実施形態では、固形剤形は、固形剤形の放出表面の一部を覆うバリア層を含む。かかるいくつかの実施形態では、バリア層は、固形剤形の放出表面の一部を覆うコーティングとして作用するポリマー、好ましくはpH依存性ポリマーを含む。かかるいくつかの実施形態では、pH依存性バリア層は、溶媒ベースのコーティング又は圧縮コーティング過程を用いて、剤形（例えば、錠剤）の部分表面に施される。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、放出速度調節剤をさらに含む。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、酸性pH調節剤、例えば、フマル酸である。

40

【0009】

一実施形態では、固形剤形は、浸透圧ポンプ薬物放出系である。かかるいくつかの実施形態では、浸透圧ポンプ薬物放出系は、放出速度調節剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、酸性pH調節剤、例えば、フマル酸である。かかる他の実施形態では、浸透圧ポンプ薬物放出系は、放出速度調節剤を含まない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

50

【図 1 A】非コーティングウパダシチニブ含有錠（図 1 A）及びコーティングウパダシチニブ含有錠（図 1 B）に存在する酒石酸の効果を示す図である。図 1 Aでは、30℃／相対湿度（RH）53％で2カ月間貯蔵した場合、酒石酸（TA）の含有量が増加する、すなわち、含水率が4.2％のTAを0％、10％、20％及び30％で含有する素錠において、斑点／潮解の増加が観察される。特定の理論に縛られるものではないが、斑点や溶解の差は、主に2つの因子、すなわち、（a）例えば、図 1 Aに示される通り、フィルムコート中への酒石酸の潮解及び浸出をもたらし、水中での吸水性有機酸（酒石酸）の可溶化、並びに（b）図 1 B中のストレス錠対非ストレス錠の溶解の変化により示されるような、溶解の変化をもたらし、ポリビニルアルコール（PVA）を含有するフィルムコートとの可溶化酒石酸の架橋によって引き起こされると考えられる。

10

【図 1 B】非コーティングウパダシチニブ含有錠（図 1 A）及びコーティングウパダシチニブ含有錠（図 1 B）に存在する酒石酸の効果を示す図である。図 1 Bでは、表 1 中の「ストレスなし」RINVOQコーティング錠7.5mg対「ストレスあり」RINVOQコーティング錠7.5mg（40℃／RH53％に2カ月を超える期間晒した）の目視の比較によって、50mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH6.8）中での溶解の差が示される。特定の理論に縛られるものではないが、斑点や溶解の差は、主に2つの因子、すなわち、（a）例えば、図 1 Aに示される通り、フィルムコート中への酒石酸の潮解及び浸出をもたらし、水中での吸水性有機酸（酒石酸）の可溶化、並びに（b）図 1 B中のストレス錠対非ストレス錠の溶解の変化により示されるような、溶解の変化をもたらし、ポリビニルアルコール（PVA）を含有するフィルムコートとの可溶化酒石酸の架橋によって引き起こされると考えられる。

20

【図 2】酸、水及びホルムアルデヒドの存在下で、ウパダシチニブの反応から、非遺伝毒性ウパダシチニブヒドロキシメチル不純物（UHM）不純物の形成についての反応スキームを示す図である。

【図 3】pH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、酒石酸を含有する小型の錠剤（200mg）（T1）及び酒石酸を含有しない小型の錠剤（A1）と比較する図である。

【図 4】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するpH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AS1の溶解プロファイルと比較し、配合物AS1は、腸溶性ポリマー（HPMCAS）及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

30

【図 5】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するpH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AS2の溶解プロファイルと比較し、配合物AS2は、腸溶性ポリマー（HPMCAS）及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図 6】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するpH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AS3の溶解プロファイルと比較し、配合物AS3は、腸溶性ポリマー（HPMCAS）及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図 7】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するpH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AS4の溶解プロファイルと比較し、配合物AS4は、腸溶性ポリマー（HPMCAS）及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

40

【図 8】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するpH1.1及びpH6.8におけるRINVOQ（30mg）500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AS5の溶解プロファイルと比較し、配合物AS5は、腸溶性ポリマー（HPMCAS）及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図 9】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するRINVOQ（30mg）pH1.1及びpH6.8における500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AL1の溶解プロファイルと比較し、配合物AL1は、アニオン性多糖のアルギン

50

酸及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図10】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するRINVOQ（30mg）pH1.1及びpH6.8における500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AL2の溶解プロファイルと比較し、配合物AL2は、アニオン性多糖のアルギン酸及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図11】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するRINVOQ（30mg）pH1.1及びpH6.8における500mg錠の溶解プロファイルを、小型の錠剤である、配合物AL3の溶解プロファイルと比較し、配合物AL3は、アニオン性多糖のアルギン酸及び放出制御材料（HPMC）を含有することを示す図である。

【図12】酒石酸及び放出制御材料（HPMC）を含有するRINVOQ（30mg）500mg錠のpH1.1及び6.8における溶解プロファイルを、腸溶性ポリマー（HPMCAS）、放出制御材料（HPMC）及び吸湿性酸性pH調整剤（20%酒石酸）を含有する小型の錠剤である配合物T2の溶解プロファイルと比較する図である。

【図13】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中で、RINVOQ錠30mgの溶解プロファイルを、配合物E1錠15mgの溶解プロファイルと比較する図である。

【図14】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の、配合物E2、E3及びE4錠30mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【図15】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の、配合物E4及びE5錠30mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【図16】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の配合物E6及びE7錠30mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【図17】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の配合物E6及びE8錠30mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【図18】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の配合物E9、E10及びE11錠11.52mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【図19】（1）0.1N HCl及び（2）緩衝液（pH6.8）中の配合物E10及びE12錠11.52mgの溶解プロファイルを比較する図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

ウパダシチニブ（（3S, 4R）-3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル）-N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド）又は薬学的に許容されるその塩を含む持続放出固形剤形、酸性pH調整剤、例えば、酒石酸など、及び放出制御ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などは、WO2017/066775に記載されており、RINVOQ（ウパダシチニブ）として販売されている固形剤形を包含する。‘775号公報に記載され理解される通り、固形剤形は、投与後及び胃中の水への曝露後に侵食が始まるため、酸性pH調整剤及びウパダシチニブは可溶化し、放出制御ポリマーと共に酸性ゲル微小環境を形成し、外部マクロ環境のpH変化にもかかわらず比較的一定の速度で固形剤形中のゲルからのウパダシチニブの持続放出を可能にする。胃腸管のpHは、胃（例えば、pH約1.5～3）から十二指腸（例えば、pH約4～5）、小腸の下部（例えば、pH約6.5～7.5）まで大きく変わり得るため、このような持続放出プロファイルは特に有利であることが認められている。

【0012】

特に貯蔵及び取り扱いに関連して、現在市販されている固形剤形には、いくつかの欠点があることが現在明らかになっている。例えば、適切な防湿をせずに貯蔵時間が長くなると、錠剤の外観はますます斑点状になり（図1を参照のこと）、ウパダシチニブの溶解速度が低下し、非遺伝毒性ウパダシチニブヒドロキシメチル不純物（UHM不純物）（図2を参照のこと）のレベルが上昇する。特定の理論に縛られるものではないが、市販されているRINVOQ錠の貯蔵及び取り扱いにおけるこれらの課題は、吸湿性の有機酸である

10

20

30

40

50

酒石酸が比較的多量（例えば、20%）に存在することが原因の一部であり得る。例えば、経時的に、特に低水環境を維持できない条件下では、水が錠剤に吸収され（酒石酸の水を好む性質によって促進される）、酒石酸をますます可溶化させる。錠剤の斑点は、フィルムコートを紹介した可溶化酒石酸の潮解及び浸出、及び／又はポリビニルアルコール（PVA）を含有するフィルムコートとの可溶化酒石酸の架橋反応のいずれかによるものであり得る。貯蔵後、特に、高温多湿下で溶解速度が低下したのは、可溶化酒石酸が架橋剤としてのPVAと次第に反応することによるものであり得る。可溶化酒石酸量の増加は、UHM不純物量の増加が原因でもあり得、この不純物は、いくつかの賦形剤、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、HPMC、PVA中に存在する、微量のホルムアルデヒドとウパダシチニブの酒石酸触媒反応を介して生成し得る。UHM不純物を低レベルに保って、市販製品の品質仕様（例えば、UHM不純物の約0.5% w/w以下又は約0.1%～約0.5% w/w）を満たすには、24カ月の保存期間中、錠剤の含水量を低く保つ（例えば、約4% w/w以下又は約1%～約4% w/w）ことを要する。錠剤を乾燥させた後、非常に乾燥した条件下で貯蔵する（例えば、乾燥剤を用いる又はアルミホイル包装で密封する）ことは、完全な解決策ではない。

10

【0013】

さらに、市販品を小型化し、それによって、嚥下性を改善させるため、酸性pH調整剤として酒石酸を小型の錠剤に用いると、市販品のRINVOQと比較して、放出が不完全な錠剤になることが発見された。

【0014】

20

本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む新規な固形剤形を提供し、固形剤形は、pH非依存性薬物放出を提供する。

【0015】

かかる固形剤形は、配合物中の特定の酸性pH調整剤、より詳細には、酒石酸などの吸湿性有機酸を低減すること、又はさらに排除することを可能にし得る。配合物中の吸湿性酸のレベルを下げることによって、市販されているウパダシチニブ生成物と類似の放出プロファイルを保持しながら、斑点を減少させ、分解産物（例えば、UHM不純物など）を減少させ、貯蔵安定性の問題を改善することができる。さらに、錠剤中の吸湿性酸のレベルが低いことによって、製造が容易になり、その含有物を補うために必要な充てん剤又は他の賦形剤が少なく済み、したがって、現在販売されているRINVOQ錠に比べてはるかに小さいサイズの剤形が提供される。

30

【0016】

したがって、本開示は、例えば、外観、溶解を改善し、及び／又は分解生成物の形成を減少させるために物理的及び化学的安定性を高める固形剤形を提供し；実質的に500mg未満のサイズの錠剤を提供することによって嚥下性を促進し；実質的に完全な薬物放出を提供し；及び／又はRINVOQの溶解プロファイルに対して改善された、又は類似の溶解プロファイル及び／又はバイオアベイラビリティを有する固形剤形を提供する。

【0017】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種のpH依存性ポリマー及び少なくとも1種の放出制御材料を含む。

40

【0018】

特定の理論に拘束されることを望むものではないが、ウパダシチニブ、pH依存性ポリマー及び放出制御材料を含む固形剤形は、投与後及び胃の低pH環境における水への曝露後に溶解及び浸食が始まると、pH依存性ポリマーが拡散バリアとして作用し、薬物放出速度を低下させる一方、放出制御材料が水和し、粘性物質、ゲルを形成し、及び／又は膨潤し、したがって、胃中のウパダシチニブの放出速度を共に制御すると考えられる。固形剤形が腸のより塩基性のpH環境に移行すると、pH依存性ポリマーが溶解し始め、放出制御材料の浸食を促進し、腸内におけるウパダシチニブの制御放出を可能にする。

【0019】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び放出

50

速度調節剤を含み、放出速度調節剤は、吸湿性酸性 pH 調節剤、例えば、酒石酸ではない。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、イオン交換樹脂である。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、非酸性又は塩基性 pH 調節剤であり、固形剤は、任意選択的にアニオン性ポリマー又はアニオン性多糖をさらに含む。

【0020】

一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び固形剤の放出表面の一部を覆うバリア層を含む。

【0021】

一実施形態では、固形剤は、浸透圧ポンプ薬物放出系を含む。

【0022】

特定の実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、本明細書中で述べた通り、固形剤中で、単位剤当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 5 ～ 約 50 mg の間を送達するのに十分な量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、固形剤中で、単位剤当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 7.5 mg を送達するのに十分な量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、固形剤中で、単位剤当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 15 mg を送達するのに十分な量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、固形剤中で、単位剤当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 30 mg を送達するのに十分な量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、固形剤中で、単位剤当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 45 mg を送達するのに十分な量で存在する。

【0023】

用語「ウパダシチニブ遊離塩基」とは、ウパダシチニブの遊離塩基（非塩、中性）形態を指す。ウパダシチニブ遊離塩基の固体形態の例には、無定形ウパダシチニブ遊離塩基及びウパダシチニブの結晶性遊離塩基が含まれる。ウパダシチニブ遊離塩基固体形態の詳細な例には、それだけには限らないが、無定形ウパダシチニブ遊離塩基、ウパダシチニブ遊離塩基溶媒和物形態 A、ウパダシチニブ遊離塩基水和物形態 B、ウパダシチニブ遊離塩基水和物形態 C（これは半水和物である）、及びウパダシチニブ遊離塩基無水和物形態 D を含み、それぞれ、国際出願 WO 2017/066775 及び WO 2018/165581 に記載されており、その各内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0024】

ウパダシチニブの「薬学的に許容される塩」とは、医薬組成物における使用に適切であり、本明細書に記載の固形剤と適合性がある塩を指す。かかる塩は、例えば、ウパダシチニブ遊離塩基の、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸など又は有機酸、例えば、有機スルホン酸、有機カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸（例えば、（+）若しくは（-）-酒石酸又はそれらの混合物）、アミノ酸（例えば、（+）若しくは（-）-アミノ酸又はそれらの混合物）などとの反応により得ることができる。

【0025】

用語「ウパダシチニブ遊離塩基換算」とは、固体状態の形態でいかなる追加の構成成分をも含まない、例えば、溶媒和物又は水和物（半水和物を含む）の固体状態のいかなる溶媒又は水分子をも含まない、及び薬学的に許容される塩の固体状態のいかなる薬学的に許容される塩対アニオンをも含まない、中性のウパダシチニブ遊離塩基（有効成分）の投与量を指す。例えば、結晶性ウパダシチニブ遊離塩基半水和物（ウパダシチニブ遊離塩基 1 分子当たり 1/2 の水分子を含む）15.4 mg は、ウパダシチニブ遊離塩基換算 15 mg を送達し、結晶性ウパダシチニブ遊離塩基半水和物（ウパダシチニブ遊離塩基 1 分子当たり 1/2 の水分子を含む）30.7 mg は、ウパダシチニブ遊離塩基換算 30 mg を送達する。

10

20

30

40

50

【0026】

化合物に適用される用語「無水物」とは、化合物が結晶格子内に構造水を含有しない固体状態を指す。

【0027】

本明細書において、用語「固形剤形」は、医薬組成物と同義的に用いられ、いずれもヒトへの経口投与に適した固形配合物を指す。模範的な固形剤形には、それだけに限らないが、錠剤（コーティング又は非コーティング）及びカプセルが含まれる。「持続放出」（制御放出又は徐放とも称される）固形剤形は、長期間にわたって、例えば、0～20時間、0～18時間、0～16時間、0～14時間、0～12時間、0～10時間、0～8時間、0～6時間又は0～4時間にわたって、含有される薬物をゆっくりと放出する方式で配合され、実質的に完全な放出は、摂取後（時間0時）、約4時間～約20時間、約4時間～約16時間、約4時間～約10時間、約4時間～約8時間、約4時間～約6時間、約6時間～約8時間、約6時間～約10時間又は約6時間～約12時間に達成される。例えば、短時間（例えば、典型的には約60分又はそれ以下）で有効成分の大部分又は全部の放出を可能にする即時放出固形剤形を比較する。特定の実施形態では、放出は、長期間にわたる固形剤形からのウパダシチニブの実質的に定常的な放出である。特定の実施形態では、放出は、長期間にわたる固形剤形からのウパダシチニブの実質的に完全な放出である。特定の実施形態では、固形剤形は、持続放出錠剤である。本明細書で使用する場合、「実質的に定常的な」とは、長期間にわたる溶解の比較的一定な速度を意味する。さらに、本明細書において、「実質的に完全」とは、長期間にわたってウパダシチニブが固形剤形から少なくとも95%放出されることを指す。完全放出とは、長期間にわたってウパダシチニブが固形剤形から100%放出されることを指す。

【0028】

用語「pH依存性ポリマー」とは、低いpH（例えば、pH1くらいからpH5未満）では不溶性又はわずかに可溶性であるが、高いpH（例えば、pH5以上）では可溶性になるポリマーを指す。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、約pH5以上のpH範囲、例えば、約pH5から約pH9、約pH5から約pH8、約pH5から約pH7又は約pH5から約pH6で可溶性になる可能性があり、これは一般に胃環境よりも酸性度が低く、小腸のpH値にほぼ対応する。模範的なpH依存性ポリマーとしては、それだけに限らないが、(i) 腸溶性ポリマー、例えば、コハク酸ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS））、フタル酸ヒドロキシアルキルメチルセルロース（例えば、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP））、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマーなどのポリ（メタ）アクリレート-メタクリル酸コポリマー（例えば、Eudragit（登録商標）L100又はEudragit（登録商標）S100）及び(ii) アルギン酸、ペクチン、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸（PAA）、Pluronic-g-ポリ（アクリル酸）コポリマーなどのアニオン性多糖類が含まれる。

【0029】

特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、腸溶性ポリマー、アニオン性多糖類及びそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、ヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシアルキルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、ポリ（メタ）アクリレート-メタクリル酸コポリマー、アルギン酸、ペクチン、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸（PAA）、Pluronic-g-ポリ（アクリル酸）コポリマー及びそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、アルギン酸及びそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートである。一実施形態では、pH依存性ポリ

マーは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）である。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、アルギン酸である。

【0030】

特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、（a）pH 1.1～6.8の間で実質的に定常的な薬物放出を提供する；（b）錠剤のサイズに依存しない、特に、500mg未満、例えば、約100mg～約400mgの錠剤の重さに対して実質的に完全な薬物放出を提供する；（c）固形剤形の保存期間中、ウパダシチニブ分解生成物の生成を薬学的に許容されるレベル内に制御する；（d）RINV0Q持続放出錠剤と比較して実質的に類似の溶解プロファイルを提供する；及び／又は（e）固形剤形の保存期間にわたって一貫した溶解プロファイルを提供するのに十分な量で固形剤形中に存在する。

10

【0031】

特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、固形剤形中に、固形剤形の約10重量%～約40重量%（w/w）の量で存在する。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、固形剤形中に、固形剤形の約15重量%～約35重量%（w/w）の量で存在する。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、固形剤形中に、固形剤形の約20重量%～約30重量%（w/w）の量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、pH依存性ポリマーを約20重量%（w/w）含む。かかる他の実施形態では、固形剤形は、pH依存性ポリマーを約25重量%（w/w）含む。さらにかかる他の実施形態では、固形剤形は、pH依存性ポリマーを約30重量%（w/w）含む。

【0032】

本明細書で使用される場合、「放出制御材料」とは、例えば、水中及び／又は低pHで膨潤する及び／又は粘性物質若しくはゲルを形成することにより、剤形からの活性原薬（ウパダシチニブ）の放出期間を変更することが主な機能である賦形剤材料である。特定の実施形態では、放出制御材料は、非ポリマー速度制御材料である。例えば、非ポリマー速度制御材料は、放出制御脂質、例えば、ジベヘン酸グリセリル（例えば、Comprol（登録商標）888）であり得る。他の実施形態では、非ポリマー速度制御材料は、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸のモノー、ジー及びトリグリセリド、脂肪アルコール、融点の異なる天然及び合成起源のワックス、並びに疎水性の非膨潤性のマトリックスにおいて用いられる疎水性ポリマーを含むことができる。例には、ステアリン酸、ラウリル、セチル又はセトステアリルアルコール、ベヘン酸グリセリル、カルナウバワックス、ビーズワックス、カンデリラワックス、微結晶性ワックス及び低分子量ポリエチレンが含まれる。他の実施形態では、非ポリマー速度制御材料は、不溶性ポリマーである。不溶性ポリマーには、アンモニオメタクリレートコポリマーの微粉末（Eudragit（登録商標）RL100、PO、RS100、PO）、ポリ酢酸ビニル又はポビドンとのその混合物（Kollidon（登録商標）SR）、エチルセルロース（Ethocel（登録商標））、酢酸セルロース（CA-398-10）、酢酸酪酸セルロース（CAB-381-20）、酢酸プロピオン酸セルロース（CAP-482-20）及び不溶性ポリマーのラテックス分散液（Eudragit（登録商標）NE-30D、RL-30D、RS-30D、Surelease（登録商標））が含まれる。特定の実施形態では、放出制御材料は、放出制御ポリマーである。かかるいくつかの実施形態では、放出制御ポリマーは、親水性ポリマーである。模範的な放出制御ポリマーには、それだけに限らないが、粘性率が100～100,000mPa-sの間であるセルロース誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロス2208又はE、F及びKシリーズを含む、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの制御放出グレード）、ポリアルケニルポリエーテルで架橋したアクリル酸のコポリマー（例えば、Carbopol（登録商標）ポリマー）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチレンオキシドの非イオン性ホモポリマー（例えば、Polyox（商標））、多糖類の水溶性天然ゴム（例えば、キサンタンガム、アルギン酸、ローカストビーンゴムなど）、架橋デンプン、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドンが含まれる。

20

30

40

【0033】

50

特定の実施形態では、少なくとも1種の放出制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリアルケニルポリエーテルで架橋されたアクリル酸のコポリマー及びそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、少なくとも1種の放出制御材料は、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及びそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、少なくとも1種の放出制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。

【0034】

特定の実施形態では、放出制御材料は、固形剤形の約10重量%～約60重量%（w/w）の量で固形剤形中に存在する。特定の実施形態では、放出制御材料は、固形剤形の約20重量%～約50重量%（w/w）の量で固形剤形中に存在する。

【0035】

特定の実施形態では、固形剤形は、組成物中に低レベル（例えば、15%未満、10%未満、5%未満）の吸湿性酸性pH調整剤を含む。特定の実施形態では、吸湿性酸性pH調整剤は、吸湿性有機酸である。用語「吸湿性の」は、空気又は周囲の雰囲気からかなりの量の湿度を吸収又は吸着する材料、例えば、薬学的に許容される賦形剤を指す形容詞として用いられる。「吸湿性」材料が、前記材料が、徐々に溶解及び／又は液化する程度まで空気又は周囲の雰囲気から湿気を吸収する場合、その材料は「潮解性」と考えられる。潮解は、吸湿性の最も深刻なケースである。特定の実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む固形剤形には、吸湿性酸性pH調整剤15重量%以下（w/w）、吸湿性酸性pH調整剤10重量%以下（w/w）又は吸湿性酸性pH調整剤5重量%以下（w/w）が含まれる。特定の実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む固形剤形には、吸湿性有機酸15重量%以下（w/w）、吸湿性有機酸10重量%以下（w/w）又は吸湿性有機酸5重量%以下（w/w）が含まれる。特定の実施形態では、吸湿性有機酸は、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される。さらなる特定の実施形態では、固形剤形は、組成物中に低量（例えば、15%未満、10%未満、5%未満）の他の吸湿性の薬学的に許容される賦形剤又は材料をさらに含む。一実施形態では、固形剤形は、少なくとも1種の放出速度調節剤を含む。一実施形態では、少なくとも1種の放出速度調節剤は、イオン交換樹脂、塩基性pH調節剤、酸性pH調節剤及びそれらの組合せからなる群から選択される。放出速度調整剤としての使用に適したイオン交換樹脂は、Amberlite（商標）IRP 69又は類似の特徴を有する樹脂である。一実施形態では、少なくとも1種の放出速度調節剤は、Amberlite（商標）IRP 69である。放出速度調節剤としての使用に適した塩基性pH調節剤には、それだけに限らないが、炭酸ナトリウム（ Na_2CO_3 ）、メグルミン、リン酸三ナトリウム十二水和物（ $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化カリウム及びリン酸カルシウムが含まれる。一実施形態では、少なくとも1種の放出速度調節剤は、炭酸ナトリウムである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の放出速度調節剤は、炭酸ナトリウム一水和物である。放出速度調整剤としての使用に適した酸性pH調整剤には、それだけに限らないが、フマル酸が含まれる。一実施形態では、酸性pH調整剤は、吸湿性酸性pH調整剤でない。一実施形態では、少なくとも1種の放出速度調節剤は、フマル酸である。

【0036】

一実施形態では、放出速度調節剤は、固形剤形の約5重量%～約40重量%（w/w）の量で固形剤形中に存在する。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、イオン交換樹脂を含み、イオン交換樹脂は、固形剤形の約20重量%～約35重量%（w/w）の量で固形剤形中に存在する。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、イオン交換樹脂を約30重量%（w/w）含む。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、塩基性pH調整剤を含み、塩基性pH調整剤は、固形剤形の約5重量%～約25重量%（w/w）の量で固形剤形中に存在する。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、塩基性pH調整剤を約10重量%（w/w）含む。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、酸性pH調整剤を含み、酸性pH調整剤は、固形剤形の約10重量%～約35重量%（w/w）

w) の量で固形剤中に存在する。かかるいくつかの実施形態では、固形剤は、酸性 pH 調整剤を約 25 重量% (w/w) 含む。かかる他の実施形態では、固形剤は、酸性 pH 調整剤を約 30 重量% (w/w) 含む。

【0037】

特定の実施形態では、固形剤は、追加の薬学的に許容される賦形剤（例えば、充てん剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤）を含み、追加の薬学的に許容される賦形剤の総量は、固形剤の 50 重量% (w/w) 未満、45% w/w 未満、40% w/w 未満、35% w/w 未満、30% w/w 未満、25% w/w 未満、20% w/w 未満、15% w/w 未満、10% w/w 未満又は 5% w/w 未満である。

【0038】

特定の実施形態では、固形剤は、充てん剤として機能する少なくとも 1 種の賦形剤を含む。充てん剤は、例えば、ポリオール、例えば、デキストロース、イソマルト、マンニトール（例えば、噴霧乾燥マンニトールなど（例えば、Pearlitol（登録商標）100SD、Pearlitol（登録商標）200SD））、ソルビトール、ラクトース及びスクロースなど；天然又はアルファ化デンプン（例えば、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、Starch 1500（登録商標）など）；微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）PH 101 又は Avicel（登録商標）PH 102 など）；乳糖一水和物（例えば、Foremost（登録商標）316 Fast Flo（登録商標））；イソマルツロース誘導体の混合物（例えば、galenIQ（商標）720）；及びそれらの組合せを含むことができる。

【0039】

特定の実施形態では、固形剤には、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール及びそれらの組合せからなる群から選択される充てん剤が含まれる。かかるいくつかの実施形態では、充てん剤は、微結晶セルロースである。かかるいくつかの実施形態では、充てん剤は、ラクトースである。かかるいくつかの実施形態では、充てん剤は、マンニトールである。

【0040】

特定の実施形態では、1 種以上の充てん剤は、約 0.1 重量%～約 50 重量% (w/w) の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、充てん剤は、約 15 重量%～約 45 重量% (w/w) の量で固形剤中に存在する。

【0041】

特定の実施形態では、固形剤は、第 1 の充てん剤及び第 2 の充てん剤を含み、固形剤中に存在する第 1 の充てん剤及び第 2 の充てん剤の総量は、約 15 重量%～約 45 重量% (w/w) である。かかるいくつかの実施形態では、第 1 の充てん剤は、微結晶セルロースである。かかるいくつかの実施形態では、第 2 の充てん剤は、マンニトールである。

【0042】

特定の実施形態では、固形剤は、流動促進剤として機能する少なくとも 1 種の賦形剤を含む。流動促進剤は、例えば、高分散シリカ（Aerosil（登録商標））を含むコロイド状二酸化ケイ素、又は他の適切な流動促進剤、例えば、動物性若しくは植物性脂肪若しくはワックスなどを含むことができる。

【0043】

特定の実施形態では、流動促進剤は、約 0.1 重量%～約 5 重量% (w/w) の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、流動促進剤は、約 0.3 重量%～約 2.5 重量% (w/w) の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、流動促進剤は、約 0.5 重量%～約 1.5 重量% (w/w) の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、固形剤は、流動促進剤を約 0.5 重量% (w/w) 含む。特定の実施形態では、固形剤は、流動促進剤を約 1 重量% (w/w) 含む。特定の実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。

【0044】

特定の実施形態では、固形剤は、滑沢剤として機能する少なくとも 1 種の賦形剤を含

10

20

30

40

50

む。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク又は任意の他の適当な滑沢剤を含むことができる。

【0045】

特定の実施形態では、滑沢剤は、約0.1重量%～約5重量%(w/w)の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、滑沢剤は、約0.3重量%～約2.5重量%(w/w)の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、滑沢剤は、約0.5重量%～約1.5重量%(w/w)の量で固形剤中に存在する。特定の実施形態では、固形剤は、滑沢剤を約1重量%(w/w)含む。特定の実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。特定の実施形態では、滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウムである。

10

【0046】

本明細書中で全般的に述べている通り、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種のpH依存性ポリマー及び少なくとも1種の放出制御材料を含む固形剤を企図する。

【0047】

特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含むマトリックス系の構成成分である。かかるいくつかの実施形態では、pH依存性ポリマーは、固形剤マトリックス中に存在するが、固形剤を取り囲む任意の被膜には実質的に存在しない。pH依存性ポリマー(例えば、腸溶性ポリマー)は、固形剤マトリックスの構成成分であり、腸溶性ポリマーは、さらに長時間の持続放出を可能にするために、任意選択的に及びさらにフィルムコートの一部として存在してもよい。特定の実施形態では、固形剤は、腸溶性コーティングを含まない。

20

【0048】

特定の実施形態では、放出制御材料は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系の構成成分である。

【0049】

特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)であり、放出制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。一実施形態では、pH依存性ポリマーは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP)であり、放出制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。特定の実施形態では、pH依存性ポリマーは、アルギン酸であり、放出制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。かかるいくつかの実施形態では、pH依存性ポリマー及び放出制御材料は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系の構成要素である。

30

【0050】

一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の放出制御材料、少なくとも1種のpH依存性ポリマーを含み、組成物中に吸湿性酸性pH調整剤を実質的に含まない(例えば、約98%、99%、99.9%w/wより大きい)。かかるいくつかの実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の放出制御材料、少なくとも1種のpH依存性ポリマーを含み、吸湿性有機酸を実質的に含まない。一実施形態では、吸湿性有機酸は、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される。

40

【0051】

一実施形態では、固形剤は、任意選択的に、1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を含む。例えば、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の放出制御材料、及び少なくともpH依存性ポリマーを含む固形剤は、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び/又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。

【0052】

50

特定の実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、pH依存性ポリマーとしてのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）、放出制御材料としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤、及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。かかるいくつかの実施形態では、HPMC-AS及びHPMCは、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系の構成成分である。

10

【0053】

一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、pH依存性ポリマーとしてのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、放出制御材料としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。かかるいくつかの実施形態では、HPMCP及びHPMCは、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系の構成成分である。

20

【0054】

特定の実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、pH依存性ポリマーとしてのアルギン酸、放出制御材料としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤、及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。かかるいくつかの実施形態では、アルギン酸及びHPMCは、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系の構成成分である。

30

【0055】

特定の実施形態では、固形剤は、錠剤であり、任意の適当なコーティング、例えば、フィルムコートなどでコーティングすることができる。フィルムコートは、例えば、錠剤が容易に嚥下されることに寄与するために用いてもよい。味を向上させ、エレガントな外観を提供するために、フィルムコートを使用することもできる。フィルムコートは、Opadry（登録商標）などのポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含むことができる。フィルムコートはまた、粘着防止剤としてタルクを含むこともできる。フィルムコートは、錠剤の重量の約5重量%未満を占めることがある。

40

【0056】

本明細書中で全般的に述べている通り、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び少なくとも1種の放出速度調節剤、例えば、イオン交換樹脂などを含む固形剤を企図する。

【0057】

一実施形態では、放出速度調節剤は、イオン交換樹脂である。一実施形態では、イオン交換樹脂は、陽イオン交換樹脂である。一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ-イオン交換樹脂複合体を含む。かかるいくつかの実施形態では、ウパダシチニブ-イオン

50

交換樹脂複合体は、イオン交換樹脂に結合したウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む。

【0058】

本明細書で開示される固形剤形における使用に適したイオン交換樹脂は、水不溶性であり、好ましくは、イオン性である、又は適切な条件下でイオン化することが可能な官能基を含有する、薬理的に不活性な有機及び／又は無機マトリックスを含む。かかるいくつかの実施形態では、有機マトリックスは、合成である（例えば、アクリル酸、メタクリル酸、スルホン化スチレン、スルホン化ジビニルベンゼンのポリマー又はコポリマー）。かかるいくつかの実施形態では、無機マトリックスは、イオン性基を加えることによって修飾されたシリカゲルを含む。

10

【0059】

適当なイオン交換樹脂には、それだけには限らないが、スチレン及びジビニルベンゼンを含むスルホン化コポリマーが含まれる。かかるいくつかの実施形態では、可動性（mobile）、又は交換可能な陽イオンは、ナトリウムである。模範的な陽イオン交換樹脂は、Amberlite（商標）IRP 69（DuPont社）である。

【0060】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び少なくとも1種の放出速度調節剤を含み、組成物中に吸湿性酸性pH調節剤を実質的に含まない（例えば、約98%、99%、99.9% w/wより大きい）。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の放出制御材料、少なくとも1種の放出速度調節剤を含み、吸湿性有機酸を実質的に含まない。一実施形態では、吸湿性有機酸は、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される。

20

【0061】

一実施形態では、固形剤形は、任意選択的に、1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を含む。例えば、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び少なくとも1種の放出速度調節剤を含む固形剤形は、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。

【0062】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、放出速度調節剤としてのイオン交換樹脂、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤、及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。

30

【0063】

本明細書中で全般的に述べている通り、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の放出速度調節剤、例えば、塩基性pH調節剤、任意選択的に、少なくとも1種のpH依存性ポリマーを含む固形剤形を企図する。

40

【0064】

一実施形態では、放出速度調節剤は、塩基性pH調節剤である。模範的な塩基性pH調整剤には、それだけには限らないが、炭酸ナトリウム、メグルミン、リン酸三ナトリウム十二水和物（ $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化カリウム及びリン酸カルシウムが含まれる。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、炭酸ナトリウム一水和物である。

【0065】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の塩基性pH調整剤及びアニオン性ポリマー又はアニオン性多糖、例えば、フタ

50

ル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、メタクリル酸コポリマー（Eudragit L）、アルギン酸、ペクチン、ヒアルロン酸又はカルボキシメチルセルロースなどを含む。

【0066】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の塩基性pH調整剤を含み、組成物中に吸湿性の酸性pH調整剤を実質的に含まない（例えば、約98%、99%、99.9%w/wより大きい）。かかるいくつかの実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の塩基性pH調整剤、少なくとも1種のpH依存性ポリマーを含み、吸湿性有機酸を実質的に含まない。一実施形態では、吸湿性有機酸は、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される。

10

【0067】

一実施形態では、固形剤形は、任意選択的に、1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を含む。例えば、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び少なくとも1種の塩基性pH調整剤を含む固形剤形は、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。別の例として、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の塩基性pH調整剤及び少なくとも1種のpH依存性ポリマーを含む固形剤形は、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。

20

【0068】

一実施形態では、固形剤形は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、放出速度調節剤としての塩基性pH調節剤、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。

30

【0069】

本明細書中で全般的に述べている通り、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及び放出表面の一部を覆うバリア層（例えば、部分的にコーティングされた錠剤）を含む固形剤形を企図する。

【0070】

一実施形態では、固形剤形は、固形剤形の放出表面を部分的に覆うバリア層を含む。かかるいくつかの実施形態では、バリア層は、固形剤形の表面の一部に適用される。例えば、バリア層は、固形剤形の片面にコーティング溶液として適用することができる。別の例として、バリア層は、圧縮コーティングによって固形剤形の片面に適用することができる。

40

【0071】

一実施形態では、バリア層は、pH-依存性ポリマーを含む。かかるいくつかの実施形態では、pH依存性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である。例えば、HPMCAS約5重量%を含有するフィルムコーティング溶液は、固形剤形の一部（例えば、片面）に適用することができる。別の例として、HPMCAS約92重量%を含有する圧縮コーティング層は、固形剤形の一部（例えば、片面）に適用することができる。

【0072】

一実施形態では、固形剤形は、放出速度調節剤をさらに含む。一実施形態では、放出速度調節剤は、酸性pH調節剤である。かかるいくつかの実施形態では、酸性pH調整剤は

50

、吸湿性 pH 調整剤ではない。かかるいくつかの実施形態では、放出速度調節剤は、フマル酸である。

【0073】

一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の非吸湿性酸性 pH 調整剤、pH 依存性ポリマーを含むバリア層を含み、組成物中に吸湿性酸性 pH 調整剤を実質的に含まない（例えば、約 98%、99%、99.9% w/w より大きい）。一実施形態では、吸湿性有機酸は、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群から選択される。

【0074】

一実施形態では、固形剤は、任意選択的に、1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を含む。例えば、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の酸性 pH 調整剤及び pH 依存性ポリマーを含むバリア層を含む固形剤は、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。

【0075】

一実施形態では、固形剤は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、放出速度調節剤としての酸性 pH 調整剤、pH 依存性ポリマーを含むバリア層、任意選択的に、少なくとも1種の充てん剤、少なくとも1種の流動促進剤及び／又は少なくとも1種の滑沢剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の充てん剤は、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール又はその組合せである。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。かかるいくつかの実施形態では、少なくとも1種の滑沢剤は、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸マグネシウムである。

【0076】

本明細書中で全般的に述べている通り、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む固形剤を企図し、固形剤は、浸透圧ポンプ系を含む。

【0077】

模範的な浸透圧ポンプ系では、コアは、少なくとも1つの薬物送達オリフィスを有する半透膜により包まれる。コアは、有効な薬剤及び、任意選択的に、少なくとも1種のオスモジェント（osmogen t）を含む。半透膜は、例えば、水又は生体液などの水性液体に透過性があるが、有効な薬剤は、不透過性である。この系が水性環境に曝露される場合、水は半透膜を通してコアに浸透する。剤形内で浸透圧が上昇し、有効な薬剤（すなわち、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が薬物送達オリフィスを通して放出される。

【0078】

適切なオスモジェントには、それだけに限らないが、無機酸の水溶性塩（例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム）、浸透圧ポリマー（例えば、ポリオキシエチレン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、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（HEC））、炭水化物（例えば、ラフィノース、スクロース、グルコース、ソルビトール、キシリトール）及びこれらの組合せが含まれる。模範的なオスモジェントは、ソルビトールであり、これはNEOSORB（登録商標）P 60 W（Roquette社）として入手可能である。

【0079】

半透膜を形成するのに適した材料には、それだけに限らないが、セルロースエステル、セルロースモノエステル、セルロースジエステル、セルローストリエステル、セルロースエーテル、セルロースエステルエーテル及びそれらの組合せが含まれる。一実施形態では、半透膜は、酢酸セルロース（CA）を含む。模範的な半透膜システムは、Opadry（登録商標）CA Fully Formulated Osmotic Coating System（Colorcon社）である。

【0080】

一実施形態では、コアは、2つ以上の区画又は層を含む。例えば、コアは、有効な薬剤含有層及びプッシュ層（push layer）を有する2層錠剤を含み得る。一実施形態では、コアは、有効な薬剤含有層とプッシュ層との間の分離層（例えば、3層錠剤）を含む。かかるいくつかの実施形態では、プッシュ層は、水性環境に曝露後、プッシュ層の膨潤を促進する浸透圧ポリマーを含む。したがって、浸透圧ポンプ系が水性環境、例えば、胃腸管に曝露される場合、プッシュ層は、膨潤し、薬物送達オリフィスを通して有効な薬剤を押し出す。

【0081】

一実施形態では、浸透圧ポリマーは、膨潤性の親水性ポリマーである。適当な浸透圧ポリマーには、それだけに限らないが、ポリオキシエチレン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、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（HEC）及びそれらの組合せが含まれる。模範的な浸透圧ポリマーは、Natrosol（商標）250HX（Ashland）である。

10

【0082】

浸透圧ポンプは、当技術分野で周知であり、文献に記載されている。例えば、米国特許第4,088,864号、第4,200,098号及び第5,573,776号は、浸透圧ポンプ及びそれらの製造の方法が記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【0083】

一般に、浸透圧ポンプ系は、浸透圧的に活性な薬物（又はオスモジェントと組み合わせた浸透圧的に不活性な薬物）の錠剤を圧縮し、次いで、半透膜で錠剤をコーティングすることにより形成することができる。1つ以上の薬物送達オリフィスを、半透膜に穿設することができる。一実施形態では、薬物送達オリフィスのサイズは、約0.1mm～約4.0mm、例えば、約0.5mm、約1.0mm、約1.5mm、約2.0mm又は約2.5mmである。代替的には、壁を通過するオリフィスは、半透膜中で、浸出可能な孔形成材料を組み込むことによって、in situで形成することもできる。操作中、水性ベースの外液は、半透膜を通して吸収され、少なくとも1種の有効な薬剤と接触して有効な薬剤の溶液又は懸濁液を形成する。次いで、有効な薬剤溶液又は懸濁液は、新鮮な液体が半透膜を通して吸収される時、オリフィスを通して「汲み出される」。

20

30

【0084】

一実施形態では、固形剤形は、（i）ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及びオスモジェントを含む有効な薬剤含有層並びに浸透性ポリマー、例えば、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）を含むプッシュ層を含むコア及び（ii）コアを取り囲む半透膜を含む。いくつかの実施形態では、半透膜は、少なくとも1つの薬物送達オリフィスを含有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの薬物送達オリフィスは、機械的に又はレーザーで半透膜に穿設される。

【0085】

一実施形態では、固形剤形は、任意選択的に、1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を含む。例えば、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、オスモジェント及び浸透圧ポリマーを含む固形剤形のコアは、充てん剤、結合剤、流動促進剤及び／又は滑沢剤として機能する1種以上の追加の薬学的に許容される賦形剤を任意選択的にさらに含むことができる。かかるいくつかの実施形態では、固形剤は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどを任意選択的にさらに含む。

40

【0086】

少なくとも1つの実施形態において、本開示は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を、単一の安定な経口剤形で提供することを対象とする。本明細書に開示された固形剤形は、ヒト対象における医薬用用途を意図している。したがって、ヒトへの経口投与のために適切なサイズ及び重量であるべきである（例えば、これらは、総重量が500mg未満、好ましくは約100mg～約400mg、より好ましくは約150mg～約3

50

00mgであるべきである。)。特定の実施形態では、固形剤は、総重量が400mg未満、350mg未満、300mg未満、250mg未満、200mg未満、150mg未満である。かかるいくつかの実施形態では、固形剤は、総重量が約150mg～約300mgであり、例えば、総重量が、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg又は約300mgである。このような剤形を哺乳動物が摂取しやすくするために、剤形は、適切な形状、例えば、円形や楕円形、細長い形状などに成形してもよい。

【0087】

少なくとも1つの実施形態において、固形剤は、例えば、貯蔵中、流通中及び製品の保存期間中（例えば、室温／周囲条件で2年まで）安定である。

10

【0088】

特定の実施形態では、安定な固形剤の溶解プロファイルは、経時的に、物質的に変化しない。

【0089】

特定の実施形態では、安定な固形剤は、RINV OQと比較して、ウパダシチニブ若しくは薬学的に許容されるその塩の分解が少ないこと及び／又は分解生成物の量が経時的に少ないことを示す。

【0090】

固形剤は、少なくとも2週間、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも9カ月、少なくとも12カ月、少なくとも18カ月、少なくとも24カ月、少なくとも30カ月又は少なくとも36カ月間貯蔵した後の安定性について評価することができる。特に、貯蔵安定性は、1カ月、3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月及び／又は48カ月の時間間隔で評価することができる。貯蔵条件は、長期、中間又は加速条件であり得る。特に、貯蔵条件は、例えば、25℃±2℃／相対湿度(RH)40%±RH5%、25℃±2℃／RH60%±RH5%、30℃±2℃／RH35%±RH5%、30℃±2℃／RH65%±RH5%、30℃±2℃／RH75%±RH5%、40℃±2℃／RH25%±RH5%、40℃±2℃／RH50%±RH5%、40℃±2℃／RH75%±RH5%、50℃±2℃／RH75%±RH5%、60℃±2℃／RH5%±RH5%、60℃±2℃／RH40%±RH5%、60℃±2℃／RH50%±RH5%、70℃±2℃／RH5%±RH5%、70℃±2℃／RH75%±RH5%、80℃±2℃／RH40%±RH5%及び／又は80℃±2℃／RH75%±RH5%であり得る。

20

30

【0091】

特定の実施形態では、固形剤の貯蔵は、25℃±2℃及び相対湿度60%±5%で、約3カ月～約48カ月の間、約6カ月～約36カ月の間又は約12カ月～約24カ月の間である。

【0092】

特定の実施形態では、安定な固形剤は、薬学的に許容されるレベル以下のウパダシチニブ分解生成物を含む。かかるいくつかの実施形態では、固形剤中に含有される賦形剤は、固形剤の保存期間中、薬学的に許容されるレベル内でウパダシチニブ分解生成物の生成を制御する。

40

【0093】

ウパダシチニブの1つの模範的な分解生成物は、図2に示される、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3-(ヒドロキシメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(ウパダシチニブヒドロキシメチル不純物；「UHM不純物」)である。特定の実施形態では、固形剤は、1%以下のUHM不純物を含む。特定の実施形態では、固形剤は、0.5%以下のUHM不純物を含む。特定の実施形態では、固形剤は、0.2%以下のUHM不純物を含む。

50

【0094】

特定の実施形態では、固形剤は、製品放出時に0.2%以下のUHM不純物を含み、剤形の有効期間終了時に0.5%以下のUHM不純物を含む。

【0095】

特定の実施形態では、UHM不純物は、長期、中間又は加速条件下で、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも6カ月、少なくとも9カ月、少なくとも12カ月、少なくとも18カ月、少なくとも24カ月、少なくとも30カ月又は少なくとも36カ月間貯蔵した後、固形剤中に0.5重量%未満の量で存在する。かかるいくつかの実施形態では、貯蔵条件は、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \text{RH } 60\% \pm \text{RH } 5\%$ であり得る。かかるいくつかの実施形態では、貯蔵条件は、 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \text{RH } 75\% \pm \text{RH } 5\%$ であり得る。

10

【0096】

特定の実施形態では、固形剤は、放出時に2.5%以下の含水量を含み、剤形の有効期間終了時に4.0%以下の含水量を含む。

【0097】

特定の実施形態では、固形剤は、固形剤の最初の溶解プロファイル（例えば、貯蔵前）と実質的に同等の貯蔵後の溶解プロファイルを示す。

【0098】

固形剤、より詳細には、錠剤のアッセイ及び分解生成物の決定は、当業者によく知られている方法及び装置、例えば、UV検出を有するHPLCを用いて行うことができる。特定の実施形態では、溶解は、USP装置I（バスケット）を利用して、回転速度150 rpmで、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、2.75%塩化ナトリウムを含有する、0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液900 mL（pH 6.8）中で評価される。特定の実施形態では、溶解は、USP装置I（バスケット）を利用して、回転速度150 rpmで、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液900 mL（pH 6.8）中で評価される。特定の実施形態では、溶解は、USP装置I（バスケット）を利用して、回転速度150 rpmで、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液900 mL（pH 6.8）中で評価される。特定の実施形態では、溶解は、USP装置I（バスケット）を利用して、回転速度150 rpmで、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、0.1N HCl（pH 1.1）900 mL中で評価される。

20

【0099】

特定の実施形態では、固形剤は、回転速度が150 rpmの標準的なUSPバスケット装置中で試験培地に加えた場合、少なくとも4時間、少なくとも6時間又は少なくとも8時間の薬物放出を示す。特定の実施形態では、放出は、ほぼ線形の放出であり、少なくとも4時間、少なくとも6時間又は少なくとも8時間にわたって、単位時間当たり実質的に類似の薬物放出量を示す。

30

【0100】

特定の実施形態では、固形剤は、回転速度が150 rpmの標準的なUSPバスケット装置中で試験培地に加えた場合、約1時間経過後にウパダシニブの固形剤の85%以下が溶解し；約2時間経過後にウパダシニブの固形剤の85%以下が溶解し；約2時間経過後にウパダシニブの固形剤の約10%～約65%が溶解し；約4時間経過後にウパダシニブの固形剤の約35%～約90%が溶解し；及び／又は約10時間経過後にウパダシニブの固体状態の約70%～100%が溶解する。かかるいくつかの実施形態では、試験培地は、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、2.75%の塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液900 mL（pH 6.8）を含む。かかるいくつかの実施形態では、試験培地は、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液900 mL（pH 6.8）を含む。いくつかの実施形態では、試験培地は、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で0.1N HCl 900 mL（pH 1.1）を含む。

40

【0101】

50

特定の実施形態では、固形剤形は、回転速度が150rpmの標準的なUSPバスケット装置中で、37℃±0.5℃で、リン酸ナトリウム緩衝液900mL（pH6.8）を含有する試験培地に加えた場合、約4時間経過後にウパダシチニブの固形剤形の約80%以下が溶解し、及び／又は約10時間経過後にウパダシチニブの固形剤形の約80%～100%が溶解する。

【0102】

溶解プロファイルは、モデルに依存しない方法又はモデルに依存する方法を用いて比較することができる。類似性係数（similarity factor）を用いたモデルに依存しないアプローチ及び比較基準は、SUPAC-MR、Modified Release Solid dosage forms（1997年9月）に記載されている。

10

【0103】

溶解プロファイルは、類似性係数（ f_2 ）を定義する以下の式を用いて比較することができる。

【0104】

【数1】

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2] \times 100 \}$$

【式中、log=10を底とする対数、n=サンプリング時点の数、Σ=全時点の総和、 R_t =参照の時点tの溶解（例えば、初期評価）、 T_t =試験の時点tの溶出量（例えば、貯蔵後の評価）】。

20

【0105】

50～100の間の f_2 の値は、2つの溶解プロファイルが類似していることを示唆している。また、特定の実施形態では、任意の溶解サンプリング時点における平均差は、貯蔵後溶解プロファイルと最初の溶解プロファイルとの間で約25%以下、代替的に約15%以下、代替的に約10%以下であるべきでない。

【0106】

特定の実施形態では、固形剤形は、本明細書中で述べた通り、市販された（又は市販される予定の）RINVOQ持続放出錠剤の配合物の溶解プロファイルと同等の溶解プロファイルを示す。したがって、特定の実施形態では、任意の溶解サンプリング時点における平均差は、固形剤形溶解プロファイルとRINVOQ溶解プロファイルとの間で約25%以下、代替的には約15%以下、又は代替的には約10%以下であるべきである。

30

【0107】

特定の実施形態では、任意の溶解サンプリング時点において固形剤形から放出される化合物のパーセンテージは、市販された（又は市販される予定の）RINVOQ持続放出錠剤から放出される化合物のパーセンテージの約25%以内、代替的に約15%以内、代替的に約10%以内である。例えば、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.1N HCl（pH1.1）900mL中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約91%及び約100%が、それぞれ6時間後及び8時間後に放出された参照試料（例えば、RINVOQ）、試験試料（例えば、本明細書に記載される固形剤形）は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約68%～約100%及び／又は約75%～約100%が、それぞれ6時間後及び8時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.1N HCl（pH1.1）900mL中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約75%、約91%及び約100%が、それぞれ4時間後、6時間後及び8時間後に放出された参照試料（例えば、RINVOQ）、試験試料（例えば、本明細書中に記載した固形剤形）は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約56%～約94%、約68%～約100%及び／又は約75%～約100%が、それぞれ4時間後、6時間後及び8時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。

40

50

【0108】

別の例として、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の2.75%塩化ナトリウムを含む0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約68%及び約79%が、それぞれ6時間後及び8時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約51%~約85%及び/又は約59%~約99%が、それぞれ6時間後及び8時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約54%、約68%及び約79%が、それぞれ、4時間後、6時間後及び8時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約41%~約68%、約51%~約85%及び/又は約59%~約99%が、それぞれ4時間、6時間及び8時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約54%、約68%、約79%及び約86%が、それぞれ、4時間後、6時間後、8時間後及び10時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約41%~約68%、約51%~約85%、約59%~約99%、約65%~約100%及び/又は約68%~約100%が、それぞれ4時間、6時間、8時間、10時間及び12時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約54%、約68%、約79%、約86%、約90%及び約95%が、それぞれ、4時間後、6時間後、8時間後、10時間後、12時間後及び16時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約41%~約68%、約51%~約85%、約59%~約99%、約65%~約100%、約68%~約100%及び/又は約71%~約100%が、それぞれ4時間、6時間、8時間、10時間、12時間及び16時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約54%、約68%、約79%、約86%、約90%、約95%及び約97%が、それぞれ4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間及び18時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約41%~約68%、約51%~約85%、約59%~約99%、約65%~約100%、約68%~約100%、約71%~約100%及び/又は約73%~約100%が、それぞれ4時間、6時間、8時間、10時間、1

10

20

30

40

50

2 時間、1 6 時間及び 1 8 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、は、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 2 . 7 5 % 塩化ナトリウムを含有する 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 5 4 %、約 6 8 %、約 7 9 %、約 8 6 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 7 % 及び約 9 8 % が、それぞれ、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 0 時間後、1 2 時間後、1 6 時間後、1 8 時間後及び 2 0 時間後に放出された参照試料 (例えば R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 4 1 % ~ 約 6 8 %、約 5 1 % ~ 約 8 5 %、約 5 9 % ~ 約 9 9 %、約 6 5 % ~ 約 1 0 0 %、約 6 8 % ~ 約 1 0 0 %、約 7 1 % ~ 約 1 0 0 %、約 7 3 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 7 4 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 4 時間、6 時間、8 時間、1 0 時間、1 2 時間、1 6 時間、1 8 時間及び 2 0 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。

10

【 0 1 0 9 】

さらに別の例として、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 8 0 % 及び約 8 9 % が、それぞれ 6 時間後及び 8 時間後に放出された参照試料 (例えば、R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 6 0 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 6 7 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 6 時間後及び 8 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 6 5 %、約 8 0 % 及び約 8 9 % が、それぞれ、4 時間後、6 時間後及び 8 時間後に放出された参照試料 (例えば、R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 4 9 % ~ 約 8 1 %、約 6 0 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 6 7 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 4 時間、6 時間及び 8 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 6 5 %、約 8 0 %、約 8 9 % 及び約 9 4 % が、それぞれ、4 時間、6 時間、8 時間及び 1 0 時間後に放出された参照試料 (例えば、R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 4 9 % ~ 約 8 1 %、約 6 0 % ~ 約 1 0 0 %、約 6 7 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 7 1 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 4 時間、6 時間、8 時間及び 1 0 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 6 5 %、約 8 0 %、約 8 9 % 及び約 9 4 % が、それぞれ、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 0 時間後及び 1 2 時間後に放出された参照試料 (例えば、R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 4 9 % ~ 約 8 1 %、約 6 0 % ~ 約 1 0 0 %、約 6 7 % ~ 約 1 0 0 %、約 7 1 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 7 3 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 4 時間、6 時間、8 時間、1 0 時間及び 1 2 時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、U S P I 法を用いて、回転速度が 1 5 0 r p m で、3 7 °C の 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m l 中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 6 5 %、約 8 0 %、約 8 9 %、約 9 4 %、約 9 7 % 及び約 1 0 0 % が、それぞれ、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 0 時間後、1 2 時間後及び 1 6 時間後に放出された参照試料 (例えば、R I N V O Q)、試験試料 (例えば、本明細書中に記載した固形剤形) は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約 4 9 % ~ 約 8 1 %、約 6 0 % ~ 約 1 0 0 %、約 6 7 % ~ 約 1 0 0 %、約 7 1 % ~ 約 1 0 0 %、約 7 3 % ~ 約 1 0 0 % 及び / 又は約 7 5 % ~ 約 1 0 0 % が、それぞれ 4 時

20

30

40

50

間、6時間、8時間、10時間、12時間及び16時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。

【0110】

さらに別の例として、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約77%及び約87%が、それぞれ6時間後及び8時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、それぞれ6時間後及び8時間後に、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約58%～約96%及び／又は約65%～約100%が放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約63%、約77%及び約87%が、それぞれ、4時間後、6時間後及び8時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、4時間、6時間及び8時間後にそれぞれ、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約47%～約79%、約58%～約96%及び／又は約65%～約100%が放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約63%、約77%、約87%及び約93%が、それぞれ、4時間、6時間、8時間及び10時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約47%～約79%、約58%～約96%、約65%～約100%及び／又は約70%～約100%が、それぞれ4時間、6時間、8時間及び10時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。かかるいくつかの実施形態では、USP I法を用いて、回転速度が150rpmで、37℃の0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)900ml中で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約63%、約77%、約87%、約93%、約96%及び約100%が、それぞれ、4時間後、6時間後、8時間後、10時間後、12時間後及び16時間後に放出された参照試料(例えば、RINVOQ)、試験試料(例えば、本明細書中に記載した固形剤形)は、同じ条件下で、ウパダシチニブ遊離塩基換算で約47%～約79%、約58%～約96%、約65%～約100%、約70%～約100%、約72%～約100%及び／又は約75%～約100%が、それぞれ4時間、6時間、8時間、10時間、12時間及び16時間後に放出された場合、類似の溶解プロファイルを有すると考えられる。

【0111】

特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、6時間で、市販された(又は市販される予定の)RINVOQ持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、8時間で、市販された(又は市販される予定の)RINVOQ持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、6時間及び8時間で、市販された(又は市販される予定の)RINVOQ持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、4時間、6時間及び8時間で、市販された(又は市販さ

10

20

30

40

50

れる予定の) R I N V O Q 持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、6 時間、8 時間及び 10 時間で、市販された (又は市販される予定の) R I N V O Q 持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、6 時間、8 時間、10 時間及び 12 時間で、市販された (又は市販される予定の) R I N V O Q 持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間及び 16 時間で、市販された (又は市販される予定の) R I N V O Q 持続放出錠剤と類似の溶解プロファイルを有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の固形剤形は、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間及び 16 時間で、市販された (又は市販される予定の) R I N V O Q 持続放出錠剤と類似の溶解プロファイル

10

【0112】

固形剤形は、任意の適当な方法で調製することができる。直接打錠法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法又は溶融造粒などの方法を用いて、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を 1 種以上の賦形剤とブレンドすることができる。

【0113】

特定の実施形態では、固形剤形は、錠剤を含む。かかるいくつかの実施形態では、錠剤は、圧縮錠及び／又は粉碎錠 (milled tablet) である。例えば、いくつかの実施形態では、錠剤は、構成成分 (例えば、有効成分及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む) をブレンドすることにより形成される。その後、構成成分を直接圧縮する、又は圧縮前に 1 種以上の構成成分を造粒することができる。一実施形態では、微粉碎は、任意の適当なサイズのふるい (screen) (例えば、約 600 ~ 約 1400 μm 、又は約 610 μm 若しくは約 1397 μm のふるいサイズ) を付けた微粉碎機を用いて行われる。圧縮は、2 つの可動パンチ間のスチール製ダイなどの打錠機で行うことができる。

20

【0114】

他の実施形態では、圧縮錠及び／又は粉碎錠は、湿式顆粒圧縮法を用いて配合される。湿式顆粒圧縮法の使用は、湿式顆粒圧縮法を行わない圧縮 (例えば、直接打錠法) を用いて錠剤を配合する場合に起こり得る粘着を低減及び／又は除去するのに役立つ。

【0115】

模範的な実施形態

実施形態 1. 一実施形態では、持続放出固体形態は、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む。

実施形態 2. 剤形が、吸湿性酸性 pH 調整剤を 10 重量% 未満含む、実施形態 1 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 3. 剤形が、吸湿性酸性 pH 調整剤を実質的に含まない、実施形態 1 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 4. 吸湿性酸性 pH 調整剤が、有機酸である、実施形態 2 又は 3 に記載の持続放出固形剤形。

40

実施形態 5. 吸湿性有機酸が、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群より選択される、実施形態 4 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 6. 固形剤形が、充てん剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、フィルムコート及びそれらの組合せからなる群から選択される 1 種以上の追加の賦形剤をさらに含み; 1 種以上の追加の賦形剤が、固形剤形の 50 % w/w 未満の量で存在する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 7. 少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料が、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系を含む、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 8. 剤形が、腸溶性性フィルムコートを含まない、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1

50

つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 9．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性ポリマー又はアニオン性多糖である、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 10．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 又はアルギン酸である、実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 11．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、固形剤形の約 20%～約 40% w/w の量で存在し、少なくとも 1 種の放出制御材料が、固形剤形の約 30%～約 60% w/w の量で存在する、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 12．少なくとも 1 種の放出制御材料が、放出制御ポリマーである、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 13．少なくとも 1 種の放出制御ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアルケニルポリエーテルで架橋したアクリル酸のコポリマー (Carbopol)、エチレンオキシドの非イオン性ホモポリマー (Polyox)、多糖類の水溶性天然ゴム、架橋デンプン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン及びそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 14．ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、単位剤形当たり、ウパダシチニブ遊離塩基換算で 5mg～50mg を送達するのに十分な量で固形剤形中に存在する、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 15．貯蔵後、固形剤形が、(a) 薬学的に許容されるレベルのウパダシチニブ分解生成物及び／又は (b) 最初の溶解プロファイルと実質的に同等の貯蔵後の溶解プロファイルを保持し続ける、実施形態 1～14 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 16．固形剤形が、固形剤形の保存期間中、0.5% w/w 以下のウパダシチニブ分解生成物を含み、固形剤形の保存期間が、約 6 カ月、約 12 カ月、約 18 カ月、約 24 カ月、約 30 カ月又は約 36 カ月である、実施形態 15 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 17．ウパダシチニブ分解生成物が、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3-(ヒドロキシメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドである、実施形態 15 又は実施形態 16 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 18．固形剤形の貯蔵が、25℃±2℃及び相対湿度 60%±5% で、約 3 カ月～約 48 カ月、約 6 カ月～約 36 カ月又は約 12 カ月～約 24 カ月の間である、実施形態 15～17 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 19．最初の溶解プロファイルが、約 1 時間又は約 2 時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約 85% 以下、約 2 時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約 10%～約 65%、約 4 時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約 35%～約 90% 及び／又は約 10 時間で固形剤形から放出されるウパダシチニブの約 70%～100% であり；

最初の溶解プロファイルが、USP I 装置を用いて、回転速度 150rpm で、37℃±2℃の、(1) 2.75% 塩化ナトリウムを含有する、0.025M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8)、(2) 0.025M リン酸緩衝液 (pH 6.8)、(3) 0.050M リン酸緩衝液 (pH 6.8) 又は (4) 0.1N HCl (pH 1.1) 900mL 中で測定される、実施形態 15～18 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 20．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性ポリマー又はアニオン性多糖である、実施形態 15～19 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 21．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 又はアルギン酸である、実施形態 15～20 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 22．総重量が 400mg 未満である、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

10

20

30

40

50

実施形態 23．総重量が約 100 mg ～ 約 300 mg の間である、実施形態 22 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 24．他の実施形態では、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む安定な固形剤形が提供され；

最初の時点で、固形剤形中に、0.2 % w / w 以下のウパダシチニブ分解生成物が存在し、貯蔵後の時点で、固形剤形中に、0.5 % w / w 以下のウパダシチニブ分解生成物が存在し；

最初及び貯蔵後の時点は、少なくとも 3 カ月、少なくとも 6 カ月、少なくとも 9 カ月、少なくとも 12 カ月、少なくとも 18 カ月、少なくとも 24 カ月、少なくとも 30 カ月又は少なくとも 36 カ月離れており、その間、組成物が 25 °C ± 2 °C 及び 60 % ± 5 % の相対湿度にあり；

ウパダシチニブ分解生成物は、(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドである。

実施形態 25．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性ポリマー又はアニオン性多糖である、実施形態 24 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 26．少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 又はアルギン酸である、実施形態 25 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 27．ウパダシチニブの約 68 % ～ 約 100 % が、USP I 法を用いて、回転速度 150 rpm で、37 °C の 0.1 N の HCl (pH 1.1) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又は約 75 % ～ 約 100 % のウパダシチニブが、USP I 法を用いて、回転速度 150 rpm で、37 °C の 0.1 N の HCl (pH 1.1) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、実施形態 24 ～ 26 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

実施形態 28．ウパダシチニブの約 56 % ～ 約 94 % が、USP I 法を用いて、回転速度 150 rpm で、37 °C の 0.1 N HCl (pH 1.1) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、実施形態 27 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 29．約 51 % ～ 約 85 % のウパダシチニブが、USP I 法を用いて回転速度 150 rpm で、37 °C の 2.75 % の塩化ナトリウムを含有する 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又は約 59 % ～ 約 99 % のウパダシチニブが、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37 °C の 2.75 % 塩化ナトリウムを含有する 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、実施形態 24 ～ 26 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

実施形態 30．ウパダシチニブの約 41 % ～ 約 68 % が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37 °C の 2.75 % 塩化ナトリウムを含有する 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、実施形態 29 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 31．約 60 % ～ 約 100 % のウパダシチニブが、USP I 法を用いて回転速度 150 rpm で、37 °C の 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又は約 67 % ～ 約 100 % のウパダシチニブが、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37 °C の 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、実施形態 24 ～ 26 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

実施形態 32．ウパダシチニブの約 49 % ～ 約 81 % が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37 °C の 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、実施形態 31 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 33. 約 58%～約 96% のウパダシチニブが、USP I 法を用いて回転速度 150 rpm で、37℃ の 0.050 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 6 時間で固形剤形から放出され、及び／又は約 65%～約 100% のウパダシチニブが、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃ の 0.050 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 8 時間で固形剤形から放出される、実施形態 24～26 のいずれか 1 つに記載の安定な固形剤形。

実施形態 34. ウパダシチニブの約 47%～約 79% が、USP I 法を用いて、回転速度が 150 rpm で、37℃ の 0.050 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 900 ml 中で、約 4 時間で固形剤形から放出される、実施形態 33 に記載の安定な固形剤形。

実施形態 35. ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含み；塩基性 pH 調整剤をさらに含む持続放出固形剤形。

実施形態 36. 塩基性 pH 調整剤が、炭酸ナトリウム、メグルミン又はリン酸三ナトリウム十二水和物である、実施形態 35 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 37. 塩基性 pH 調整剤が、固形剤形の約 5 重量%～約 25 重量% (w/w) の量で固形剤形中に存在する、実施形態 35 又は 36 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 38. 少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマー及び少なくとも 1 種の放出制御材料が、ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含有するマトリックス系を含む、実施形態 35～37 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 39. 剤形が、腸溶性性フィルムコートを含まない、実施形態 35～38 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 40. 少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、腸溶性ポリマー又はアニオン性多糖である、実施形態 35～39 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 41. 少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 又はアルギン酸である、実施形態 35～40 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 42. 少なくとも 1 種の pH 依存性ポリマーが、固形剤形の約 20%～約 40% w/w の量で存在し、少なくとも 1 種の放出制御材料が、固形剤形の約 30%～約 60% w/w の量で存在する、実施形態 35～41 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 43. ウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の放出速度調節剤及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含む持続放出固形剤形であって、(a) 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、イオン交換樹脂を含み、又は (b) 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、塩基性 pH 調整剤を含み、持続放出固形剤形が、アニオン性ポリマーをさらに含む、持続放出固形剤形。

実施形態 44. 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、イオン交換樹脂である、実施形態 43 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 45. イオン交換樹脂が、スチレン及びジビニルベンゼンを含むスルホン化コポリマーを含む、実施形態 44 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 46. ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩及びイオン交換樹脂が、ウパダシチニブ-イオン交換樹脂複合体を形成し、前記ウパダシチニブ-イオン交換樹脂複合体が、イオン交換樹脂に結合したウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む、実施形態 44 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 47. 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、塩基性 pH 調整剤であり、持続放出固形剤形が、アニオン性ポリマーをさらに含む、実施形態 43 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 48. 塩基性 pH 調整剤が、約 5%～約 20% w/w の量で存在する、実施形態 47 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 49. 塩基性 pH 調整剤が、炭酸ナトリウム、メグルミン又はリン酸三ナトリウム十二水和物である、実施形態 47 又は 48 に記載の持続放出固形剤形。

10

20

30

40

50

実施形態 50. ウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の放出速度調節剤及び少なくとも 1 種の放出制御材料を含むコア；並びにコアを部分的に覆うバリア層を含む持続放出固形剤形。

実施形態 51. 少なくとも 1 種の放出速度調節剤が、酸性 pH 調節剤である、実施形態 50 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 52. バリア層が、pH 依存性ポリマーを含む、実施形態 50 又は 51 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 53. pH 依存性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) である、実施形態 52 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 54. 剤形が、吸湿性酸性 pH 調整剤を 10 重量%未満含む、実施形態 35～53 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 55. 剤形が、吸湿性酸性 pH 調整剤を実質的に含まない、実施形態 35～53 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 56. 吸湿性酸性 pH 調整剤が、有機酸である、実施形態 54 又は 55 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 57. 吸湿性有機酸が、酒石酸、クエン酸及びマレイン酸からなる群より選択される、実施形態 54 又は 55 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 58. 少なくとも 1 種の放出制御材料が、放出制御ポリマーである、実施形態 35～57 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 59. 少なくとも 1 種の放出制御ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアルケニルポリエーテルで架橋したアクリル酸のコポリマー (Carbopol)、エチレンオキシドの非イオン性ホモポリマー (Polyox)、多糖類の水溶性天然ゴム、架橋デンプン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン及びそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 35～58 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 60. 固形剤形が、充てん剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、フィルムコート及びそれらの組合せからなる群から選択される 1 種以上の追加の賦形剤をさらに含み；1 種以上の追加の賦形剤が、固形剤形の 50% w/w 未満の量で存在する、実施形態 35～59 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 61. ウパダシチニブ、又は薬学的に許容されるその塩を含むコア；コアを覆う半透膜であって、水性流体に対して透過性であり、ウパダシチニブに対して実質的に不透過性である半透膜；及びウパダシチニブ又は薬学的に許容されるその塩がコアから持続放出固形剤形の外部の環境に放出され得るような通路を提供する少なくとも 1 つの薬物送達オリフィスを含む持続放出固形剤形。

実施形態 62. コアが、オスモジェントをさらに含む、実施形態 61 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 63. オスモジェントが、無機酸の水溶性塩、浸透圧ポリマー、炭水化物又はそれらの組合せを含む、実施形態 62 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 64. コアが、単層又は多層である、実施形態 61～63 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 65. コアが、プッシュ層を含む、実施形態 61～63 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

実施形態 66. プッシュ層が、浸透圧ポリマー、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース (HEC) を含む、実施形態 65 に記載の持続放出固形剤形。

実施形態 67. 半透膜が、酢酸セルロース (CA) を含む、実施形態 61～66 のいずれか 1 つに記載の持続放出固形剤形。

【実施例】

【0116】

例証

本明細書に記載される固形剤形は、以下の実施例を参照することにより、よりよく理解

10

20

30

40

50

されるが、これらの実施例は、本開示の範囲の例示として含まれるものであり、それに限定するものではない。

【0117】

〔実施例1〕 酸性pH調整剤及び放出制御ポリマーを含む、RINVOQ配合物
市販された（又は市販される予定の）RINVOQ持続放出錠剤用の配合物を表1に示す。0%、10%、20%及び30%の酒石酸（TA）を含むウパダシチニブ錠を表2に示す。

【0118】

【表1】

表1. RINVOQ延長放出コーティング錠				
構成成分	機能	錠剤当たりの量(mg)		
		7.5 mg	15 mg	30 mg
顆粒内				
ウパダシチニブ半水和物	原薬	7.7*	15.4*	30.7*
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	2.5	4.9	9.8
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	20.6	41.2	82.3
顆粒外賦形剤				
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH101)	充てん剤	149.5	121.3	64.8
マンニトール	充てん剤	100.6	100.6	100.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	93.5	91.1	86.2
酒石酸(粉末化)	吸湿性 酸性pH調整剤	96.0	96.0	96.0
無水コロイド状シリカ/ コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	2.4	2.4	2.4
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.2	7.2	7.2
合計(素錠)**		480.0	480.0	480.0
フィルムコーティング				
Opadry II PVA***		14.4	14.4	14.4
合計(コーティング錠)		494.4	494.4	494.4

【0119】

10

20

30

40

50

【表 2】

表2. ウパダシチニブ(コーティング又は非コーティング)錠					
構成成分	機能	錠剤当たりの量(mg)			
		0% TA	10% TA	20% TA	30% TA
顆粒内					
ウパダシチニブ半水和物	原薬	30.7	30.7	30.7	30.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	9.54	9.54	9.54	9.54
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH101)	充てん剤	79.9	79.9	79.9	79.9
顆粒外賦形剤					
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	67.2	67.2	67.2	67.2
マンニトール	充てん剤	196.6	148.6	100.6	52.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	86.5	86.5	86.5	86.5
酒石酸(粉末化)	吸湿性 酸性pH 調整剤	0.0	48.0	96.0	144.0
無水コロイド状シリカ/ コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	2.4	2.4	2.4	2.4
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.2	7.2	7.2	7.2
合計(素錠)**		480.0	480.0	480.0	480.0
フィルムコーティング					
Opadry II PVA***	フィルムコート	14.4	14.4	14.4	14.4
合計(コーティング錠)		494.4	494.4	494.4	494.4

表1及び表2の場合:* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Cとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で7.5mg、15mg、又は30mgを送達する量で提供される**。四捨五入による合計との任意の差異。***フィルムコーティング成分:ポリビニルアルコール(PVA)、マクロゴール3350/ポリエチレングリコール3350、タルク、二酸化チタン、及び着色用酸化鉄(黄酸化鉄+黒酸化鉄=緑色(7.5mg);黒酸化鉄+赤酸化鉄=紫色(15mg);赤酸化鉄=赤色(30mg);黄酸化鉄=黄色(すべての臨床及び45mg))。

【0120】

表1のRINVOQ錠にはいくつかの不利な点がある。

【0121】

図1A及び1Bは、0%、10%、20%及び30%の酒石酸RINVOQコーティング錠7.5mgを含有する非コーティングウパダシチニブ含有錠の斑点を示す。表1及び表2を参照のこと。図1Aでは、30℃/相対湿度(RH)53%で2カ月間貯蔵した場合、酒石酸(TA)の増加する量、すなわち、含水率が4.2%であるTA0%、10%、20%及び30%で増加する量を含む素錠において、斑点/潮解の増加が観察される。図1Bでは、表1中の「ストレスなし」RINVOQコーティング錠7.5mg対「ストレスあり」RINVOQコーティング錠7.5mg(40℃/RH53%で2カ月を超える期間をかけた)の目視の比較では、50mMリン酸緩衝液(pH6.8)中での溶解に差を示す。いかなる特定の理論に縛られるものではないが、斑点及び溶解の差は、主に2つの因子、すなわち、(a)図1Aに示すような、フィルムコートからの酒石酸の潮解及び浸出をもたらす、水中での吸水性有機酸の可溶化、並びに(b)図1Bの溶解の変

化によって示されるような、ポリビニルアルコール（PVA）を含有するフィルムコートによる、可溶化酒石酸の架橋によって引き起こされると考えられる。ストレスありのRINVOQ錠は、架橋によりフィルムコートの少なくとも一部が完全に溶解しないため、ゆっくりとした溶解を示した。

【0122】

表1のRINVOQ錠のもう1つの不利な点は、経時的に非遺伝毒性ウパダシチニブヒドロキシメチル不純物（UHM不純物）の不純物レベルの増加である。図2に示される通り、UHM不純物は、水、ウパダシチニブ、酒石酸及び賦形剤、例えば、ポリエチレングリコール、HPMC、PVAなどに存在する微量のホルムアルデヒドとの反応によって形成される。UHM不純物は、標準的な技術、例えば、NMR、HPLC及び／又はKF滴定などを用いて特徴付けることができる。

【0123】

UHM不純物は、40℃／RH75％で6カ月間貯蔵されている表1のRINVOQフィルムコーティング錠において、最大0.19％まで（試験の実用定量限界は0.10％であった。）のレベルで観察された。12カ月、30℃／75％RHでは、UHM不純物は、最大0.07％までのレベルで観察された（試験の実用定量限界は0.03％）。安定性データによって、特に、ウパダシチニブ遊離塩基換算7.5mgを含有する錠剤及び／又はブリスター包装に貯蔵された錠剤について、経時的にUHM不純物が増加することが示された。

【0124】

表3は、本明細書に記載の固形剤形（AS2配合物ブレンド；実施例3を参照のこと）から得られた安定性データ、並びにRINVOQ持続放出錠剤及びRINVOQ錠の賦形剤を含む配合物ブレンドから得られた過去の安定性データをまとめて示す。「配合物ブレンド」とは、錠剤に圧縮する前の固まっていない粉末のブレンドを指す。

【0125】

【表3】

表3. ストレス条件下でのUHM不純物のパーセンテージ			
試験 (条件)	サンプル	保存時間	UHM不純物%
試験#1 (40℃/RH53%)	表1のRINVOQ錠 (非コーティング) 7.5mg	初回	0.02
		1カ月	0.04
		2カ月	0.05
		3カ月	0.05
	表1のRINVOQ錠 (フィルムコーティング) 7.5mg	初回	0.02
		1カ月	0.29
		2カ月	0.25
		3カ月	0.25
試験#2 (80℃/RH75%)	表1のRINVOQ構成成分の 配合物ブレンド 15mg	5日	0.15
試験#3 (60℃/ RH50%)	表6のAS2錠用の 配合物ブレンド 15mg	4週間	不検出

【0126】

【実施例2】 TAを含む及びTAを含まない小型錠剤並びにRINVOQとの比較

本実施例では、表1のRINVOQ錠の別の不利な点、すなわち、比較的大型の錠剤のサイズ（およそ500mg）という欠点に取り組むよう努めた。

【0127】

配合物 A 1（酒石酸を含まない）：ウパダシチニブ 3.84 g、HPMC K4M12.5 g、Avicel PH102 16.4 g、ヒドロキシプロピルセルロース 1.50 g、コロイド状二酸化ケイ素 0.25 g 及びマンニトール 15.00 g を 30 メッシュスクリーンでふるいにかけて、250 mL ボトルに加え、Turbula ブレンダーでおよそ 5 分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム 0.50 g と混合してから、Turbula ブレンダーでおよそ 2 分間混合し、Carver プレスで 200 mg の楕円形錠剤に圧縮した。

【0128】

配合物 T 1（酒石酸入り）：ウパダシチニブ 7.68 g、HPMC K4M12.5 g、Avicel PH102 2.57 g、ヒドロキシプロピルセルロース 1.50 g、コロイド状二酸化ケイ素 0.25 g、マンニトール 15.00 g 及び酒石酸 10.00 g を 30 メッシュのスクリーンでふるいにかけて、250 mL ボトルに加え、Turbula ブレンダーでおよそ 5 分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム 0.50 g と混合してから、Turbula ブレンダーでおよそ 2 分間混合し、Carver プレスで 200 mg の楕円形錠剤に圧縮した。小型の錠剤のための配合物を表 4 に示す。

10

【0129】

【表 4】

表4. 酒石酸を含む及び含まない小型の錠剤					
構成成分	機能	A1 (15 mg w/o TA)		T1 (30 mg w/TA)	
		mg	%	mg	%
ウパダシチニブ*	原薬	15.4	7.7	30.7	15.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	50.0	25.0	50.0	25.0
酒石酸	吸湿性 酸性pH 調整剤	—	—	40.0	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	結合剤	6.0	3.0	6.0	3.0
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	65.6	32.8	10.3	5.2
マンニトール		60.0	30.0	60.0	30.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.0	0.5	1.0	0.5
フマル酸ステアリルナトリウム	滑沢剤	2.0	1.0	2.0	1.0
合計(素錠)**		200.0	100.0	200.0	100.0

20

30

* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Cとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で15mg又は30mgを送達する量で提供される**。四捨五入による合計との任意の差異。

40

【0130】

配合物 A 1（TA を含まない）及び T 1（TA を含む）のインビトロ溶解速度を、USP I 法を用いて、回転速度 150 rpm で、37 °C の、（1）2.75 % 塩化ナトリウムを含有する 0.025 M リン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8）、及び（2）0.1 N HCl（pH 1.1）900 mL を用いて決定し、表 1 の RINVOQ 30 mg 配合物と比較した。試験結果を、表 5 A、5 B 及び図 3 に示す。

【0131】

50

【 表 5 】

表5A. 図3のpH-溶解プロファイル				
配合物	A1 (15 mg w/o TA)		T1 (30 mg w/TA)	
	pH 1.1 [~]	pH 6.8 [^]	pH 1.1 [~]	pH 6.8 [^]
時間	放出%			
1	42	17	34	27
2	59	20	51	42
4	78	26	73	61
6	88	30	86	70
8	93	32	93	75
10	95	35	97	77
12	96	38	98	79
16	97	44	99	81
18	97	46	99	82
20	97	48	99	82

~ 回転数150rpmで2.75%NaClを含む0.1N HCl (pH1.1) ; ^ 回転数150rpmで2.75%塩化ナトリウム含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

【表 6】

表5B. 図3のpH-溶解プロファイル				
配合物	RINVOQ 30 mg			
pH	pH 1.1 [~]	pH 1.1 [~]	pH 6.8 [^]	pH 6.8 [^]
時間(hr)	放出%			
1	31	23 – 39	23	17 – 29
2	49	37 – 61	36	27 – 45
4	75	56 – 94	54	41 – 68
6	91	68 – ≥ 100	68	51 – 85
8	100	75 – ≥ 100	79	59 – 99
10	104	75 – ≥ 100	86	65 – ≥ 100
12	105	75 – ≥ 100	90	68 – ≥ 100
16	106	75 – ≥ 100	95	71 – ≥ 100
18	106	75 – ≥ 100	97	73 – ≥ 100
20	106	75 – ≥ 100	98	74 – ≥ 100

~ 回転数150rpmで2. 75%NaClを含む0. 1N HCl (pH1. 1) ; ^ 回転数150rpmで2. 75%塩化ナトリウム含有する0. 025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6. 8)

【0133】

本データは、RINVOQ 配合物と類似の持続放出プロファイルを有するが、酒石酸が少ない（又は酒石酸を含有しない）ウパダシチニブの小型の錠剤を設計することにおける難しさを実証している。例えば、20%の酒石酸を含有する小型の錠剤配合物T1（200mg）は、pH1. 1及びpH6. 8でRINVOQ（30mg）と同等の放出プロファイルを示したが、pH6. 8では実質的に完全な放出は観察されなかった。15mg用量ではあるが、酒石酸が存在しない小型の錠剤配合物A1（200mg）では、pH1. 1ではRINVOQ（30mg）と同等の放出プロファイルが実証されたが、pH6. 8では異なる放出プロファイルが実証された。小型の錠剤は、表面对質量比が増加し、この比は、異なるpHでの放出速度を損なう要因の1つであり得る。しかしながら、一般に、酒石酸を含有する配合物は、小型の錠剤において効果が低いことが判明し；例えば、pH依存性ポリマー／放出制御材料配合物における酒石酸の使用を検討した実施例4を参照のこと。したがって、錠剤サイズを縮小する場合、市販されているRINVOQと類似の薬物放出を達成するために、代替のアプローチを要した。

【0134】

〔実施例3〕 pH依存性ポリマーとしての腸溶性ポリマー

RINVOQ 錠のより小さい錠剤のサイズ並びに物理的及び化学的安定性を向上するための代替のアプローチを検討するために、腸溶性ポリマー及び放出制御材料を含む小型のウパダシチニブ持続放出配合物を、直接打錠法を用いて調製した。

【0135】

配合物AS1：ウパダシチニブ3. 69g、HPMC K4M 12. 00g、HPMCAS9. 00g、Avicel PH102 5. 01gを35メッシュスクリーンによってふるいにかけ、125mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをステアリン酸マグネシウムと混合してから、Carverプレスで250mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0136】

配合物AS2：ウパダシチニブ3.84g、HPMC K4M20.0g、Avicel PH102 8.91g、ヒドロキシプロピルセルロース1.50g、コロイド状二酸化ケイ素0.25g及びHPMCAS15.00gを30メッシュスクリーンでふるいにかけて、250mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム0.50gと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0137】

配合物AS3：ウパダシチニブ10.24g、HPMC K4M22.5g、Avicel PH102 0.013g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5g、コロイド状二酸化ケイ素0.25g及びHPMCAS15.0gを30メッシュスクリーンでふるいにかけて、250mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム0.50gと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで150mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0138】

配合物AS4：ウパダシチニブ7.68g、HPMC K4M12.5g、Avicel PH102 12.57g、マンニトール5g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5g、コロイド状二酸化ケイ素0.25g及びHPMCAS10gを30メッシュスクリーンでふるいにかけて、250mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム0.50gと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0139】

配合物AS5：ウパダシチニブ7.68g、HPMC K4M10g、Avicel PH102 7.57g、マンニトール12.5g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5g、コロイド状二酸化ケイ素0.25g及びHPMCAS10gを30メッシュスクリーンでふるいにかけて、250mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウム0.50gと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0140】

配合物AS6：ウパダシチニブ1.54g、HPMC K4M 12g、HPMCAS 9g、ラクトース7.16gを35メッシュスクリーンによってふるいにかけて、125mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをステアリン酸マグネシウムと混合してから、Carverプレスで300mgの楕円形錠剤に圧縮した。

配合物AS7：ウパダシチニブ7.68g、HPMC K4M20.0g、Avicel PH102 4.07g、ヒドロキシプロピルセルロース2.50g、コロイド状二酸化ケイ素0.25g及びHPMCAS15.00gを30メッシュスクリーンでふるいにかけて、250mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをステアリン酸マグネシウム0.50gと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0141】

AS1－AS7の配合物を表6A及び6Bに示す。

【0142】

10

20

30

40

50

【表 7】

表6A. HPMC-AS配合物 (AS1～AS4)									
構成成分	機能	AS1 (30 mg)		AS2** (15 mg)		AS3 (30 mg)		AS4 (30 mg)	
		mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)
ウパダシチニブ*	原薬	30.7	12.3	15.4	7.7	30.7	20.5	30.7	15.4
ヒドロキシプロピル メチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御 材料	100.0	40.0	80.0	40.0	67.5	45.0	50.0	25.0
HPMCアセテート サクシネート (AS)	pH依存性 ポリマー	75.0	30.0	60.0	30.0	45.0	30.0	40.0	20.0
ヒドロキシプロピル セルロース (HPC)	結合剤	—	—	6.0	3.0	4.5	3.0	6.0	3.0
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	41.8	16.7	35.6	17.8	0.04	0.03	50.3	25.1
ラクトース		—	—	—	—	—	—	—	—
マンニトール		—	—	—	—	—	—	20.0	10.0
コロイド状二酸化ケイ 素	流動促進剤	—	—	1.0	0.5	0.80	0.5	1.0	0.5
フマル酸ステアリル ナトリウム	滑沢剤	—	—	2.0	1.0	1.5	1.0	2.0	1.0
ステアリン酸 マグネシウム		2.5	1.0.0	—	—	—	—	—	—
タブレット重量		250	100.0	200.0	100.0	150.0	100.0	200.0	100.0

^a 錠剤の総重量に基づく所与のパーセント。四捨五入により合計が100%でないことがある。* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Cとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で15mg又は30mgを送達する量で提供される。** 表3中で言及されたAS2配合物ブレンドは、直接打錠法を行わない粉末としての表6Aの配合物構成成分である。

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表6B. HPMC-AS配合物 (AS5-AS7)							
構成成分	機能	AS5 (30 mg)		AS6 (15 mg)		AS7 (30 mg)	
		mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)
ウパダシチニブ*	原薬	30.7	15.4	15.4	5.1	30.7	15.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御材料	40.0	20.0	120.0	40.0	80	40.0
HPMCアセテートサクシネート (AS)	pH依存性ポリマー	40.0	20.0	90.0	30.0	60.0	30.0
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	結合剤	6.0	3.0	—	—	10.0	5.0
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	30.3	15.1	—	—	16.3	8.1
ラクトース		—	—	71.6	23.9	—	—
マンニトール		50.0	25.0	—	—	—	—
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.0	0.5	—	—	1.0	0.5
フマル酸ステアリルナトリウム	滑沢剤	2.0	1.0	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム		—	—	3.0	1.0	2.0	1.0
タブレット重量		200.0	100.0	300.0	100.0	200.0	100.0

^a 錠剤の総重量に基づく所与のパーセント。四捨五入により合計が100%でないことがある。* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Cとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で15mg又は30mgを送達する量で提供される。

【0144】

配合物AS1、AS2及びAS3のインビトロ溶解速度を、USP I法を用いて、回転速度150rpmで、37℃の(1)2.75%塩化ナトリウムを含む0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)、及び(2)0.1N HCl(pH1.1)900ml中で決定した。配合物AS4及びAS5のインビトロ溶解速度を、USP I法を用いて、回転数150rpmで、37℃の(1)0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)、及び(2)0.1N HCl(pH1.1)900ml中で決定した。表1の溶解プロファイルのRINVOQ(30mg)配合物を表4に示す。表7A及び7B並びに図4～8に示される試験結果から、小型の錠剤配合物AS1～AS5毎に、大型のRINVOQ(30mg)配合物と同等の薬物放出の延長が得られ、AS1～AS3の場合、pH1.1及び6.8で10～12時間までの持続放出並びに実質的に定常的な放出が観察され、AS4及びAS5の場合、8～10時間までの持続放出及び実質的に定常的な放出が観察されたことが示される。配合物AS1～AS5対RINVOQについてのpH1.1及びpH6.8における速度の差は、pH1.1及びpH6.8におけるウパダシチニブの有意な溶解度の差にもかかわらず、小さかった(すなわち、ウパダシチニブの溶解度は、37℃で0.1N HCl培地(pH1.0)中38.4±1.5mg/mLから37℃で50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.02)中0.194±0.001mg/mLまでの範囲である)。

【0145】

10

20

30

40

50

【 表 9 】

表7A. 図4～8のAS1～AS5のpH-溶解プロファイル										
配合物	AS1 (30 mg)		AS2 (15 mg)		AS3 (30 mg)		AS4 (30 mg)		AS5 (30 mg)	
pH	pH 1.1～	pH 6.8 [^]	pH 1.1～	pH 6.8 [^]	pH 1.1～	pH 6.8 [^]	pH 1.1～	pH 6.8 [*]	pH 1.1～	pH 6.8 [*]
時間(hr)	放出%									
0.5	13	1	—	—	—	—	—	—	—	—
1	20	3	23	3	31	3	38	9	45	19
2	—	—	35	12	46	11	56	20	65	35
3	39	23	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	52	38	67	42	78	43	87	64
5	53	46	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	65	60	81	72	90	63	97	86
8	69	75	75	78	90	94	97	82	99	97
10	77	90	83	91	96	104	100	95	100	100
12	84	100	89	99	99	106	101	101	100	100
16	96	106	98	102	101	106	101	101	100	100
18	—	—	100	102	101	106	—	—	—	—
20	—	—	101	102	100	107	—	—	—	—

[^] 回転速度150rpmで2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8) ; ^{*} 回転速度150rpmで0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8) ; ~ 回転速度150rpmで2.75%塩化ナトリウムを含有する0.1N HCl (pH1.1)

【 0 1 4 6 】

【表 10】

表7B. 図4～8のRINVOQ (30mg) のpH-溶解プロファイル						
配合物	RINVOQ (30 mg)					
pH	pH 1.1 [~]	pH 1.1 [~]	pH 6.8 [^]	pH 6.8 [^]	pH 6.8 [*]	pH 6.8 [*]
時間(hr)	放出%					
1	31	23 - 39	23	17 - 29	27	20 - 34
2	49	37 - 61	36	27 - 45	43	32 - 54
4	75	56 - 94	54	41 - 68	65	49 - 81
6	91	68 - ≥ 100	68	51 - 85	80	60 - ≥ 100
8	100	75 - ≥ 100	79	59 - 99	89	67 - ≥ 100
10	104	75 - ≥ 100	86	65 - ≥ 100	94	71 - ≥ 100
12	105	75 - ≥ 100	90	68 - ≥ 100	97	73 - ≥ 100
16	106	75 - ≥ 100	95	71 - ≥ 100	100	75 - ≥ 100
18	106	75 - ≥ 100	97	73 - ≥ 100	—	—
20	106	75 - ≥ 100	98	74 - ≥ 100	—	—

[^] 回転速度150rpmで2.75%塩化ナトリウムを含有する0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)；

^{*} 回転数150rpmで0.025Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)；

[~] 回転速度150rpmで2.75%NaClを含む0.1N HCl (pH1.1)

【0147】

【実施例4】 pH依存性ポリマーとしてのアニオン性多糖類

RINVOQ錠のより小さい錠剤のサイズ並びに物理的及び化学的安定性を向上するための代替のアプローチを検討するために、直接打錠法により、アニオン性多糖（アルギン酸）及び放出制御材料を含む、小型のウパダシチニブ持続放出配合物をも調製した。

【0148】

配合物AL1：ウパダシチニブ4.6g、HPMC K4M 7.5g、アルギン酸9g、Avicel PH102 4.5g、マンニトール3g、ヒドロキシプロピルセルロース0.9g、コロイド状二酸化ケイ素0.15gを35メッシュスクリーンでふるいにかけて、125mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウムと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0149】

配合物AL2：ウパダシチニブ2.3g、HPMC K4M 9.00g、アルギン酸7.5g、Avicel PH102 6.8g、マンニトール3g、ヒドロキシプロピルセルロース0.9g、コロイド状二酸化ケイ素0.15gを35メッシュスクリーンでふるいにかけて、125mLボトルに加え、Turbulaブレンダーでおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウムと混合してから、Turbulaブレンダーでおよそ2分間混合し、Carverプレスで200mgの楕円形錠剤に圧縮した。

【0150】

配合物AL3：ウパダシチニブ2.3g、HPMC K4M 10.5g、アルギン酸7.5g、Avicel PH102 5.3g、マンニトール3g、ヒドロキシプロピ

ルセルロース 0.9 g、コロイド状二酸化ケイ素 0.15 g を 35 メッシュスクリーンでふるいにかけ、125 mL ボトルに加え、Turbula ブレンダーでおよそ 5 分間混合した。その後、この粉末ブレンドをフマル酸ステアリルナトリウムと混合してから、Turbula ブレンダーでおよそ 2 分間混合し、Carver プレスで 200 mg の楕円形錠剤に圧縮した。

【0151】

アルギン酸 (AL) を含有する配合物錠剤を表 8 に示す。

【0152】

【表 11】

表8. アルギン酸(AL)を含有する延長放出錠剤							
構成成分	機能	AL1 (30 mg)		AL2 (15 mg)		AL3 (15 mg)	
		mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)	mg	% ^a (w/w)
ウパダシチニブ*	原薬	30.7	15.4	15.4	7.7	15.4	7.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御ポリマー	50.0	25.0	60.0	30.0	70.0	35.0
アルギン酸	pH依存性ポリマー	60.0	30.0	50.0	25.0	50.0	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	結合剤	6.0	3.0	6.0	3.0	6.0	3.0
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	30.3	15.1	45.6	22.8	35.6	17.8
ラクトース		—	—	—	—	—	—
マンニトール		20.0	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
フマル酸ステアリル ナトリウム	滑沢剤	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
ステアリン酸マグネシウム		—	—	—	—	—	—
タブレット重量		200.0	100.0	200.0	100.0	200.0	100.0

^a 錠剤の総重量に基づく所与のパーセント。四捨五入により合計が100%でないことがある。* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Gとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で15mg又は30mgを送達する量で提供される。

【0153】

配合物 AL1、AL2 及び AL3 のインビトロ溶解速度を、USP I 法を用いて、回転数 150 rpm で、37℃の (1) 0.050 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.8) 及び (2) 0.1 N HCl (pH 1.1) 900 mL 中で決定した。表 9A 及び 9B 並びに図 9～11 に示される試験結果から、小型の錠剤 AS1～AS5 並びに大型の RI

NVOQ (30 mg) 配合物と同等の薬物放出プロファイルを示し、最大 8 ～ 12 時間までの間持続放出が得られ、実質的に定常的な放出は、pH 1.1 及び 6.8 で観察された。AS1 ～ AS5 について記載される通り、pH 1.1 及び pH 6.8 におけるウパダシチニブの溶解度の有意な差にもかかわらず、配合物 AL1 ～ AL3 対 RINVOQ の場合の pH 1.1 及び 6.8 における速度の差は小さかった（すなわち、ウパダシチニブの溶解度は、37℃で、0.1N HCl 培地 (pH 1.0) において $38.4 \pm 1.5 \text{ mg/mL}$ 、37℃で、50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.02) において $0.194 \pm 0.001 \text{ mg/mL}$ の範囲である）。

【0154】

【表12】

10

表9A. 図9～11のAL1～AL3のpH-溶解プロファイル						
配合物	AL1		AL2		AL3	
pH	pH 1.1～	pH 6.8 [#]	pH 1.1～	pH 6.8 [#]	pH 1.1～	pH 6.8 [#]
時間(hr)	放出%					
1	36	19	29	14	31	13
2	53	35	44	26	47	23
4	74	75	65	46	68	42
6	86	98	80	63	81	58
8	92	99	90	79	90	72
10	95	99	96	97	96	85
12	97	98	99	100	99	98
16	97	98	101	101	101	101
18	97	98	101	100	101	101
20	96	97	101	100	101	101

20

[#] 回転数150rpmで0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)；～ 回転数150rpmで2.75%NaClを含む0.1N HCl (pH1.1)

30

【0155】

40

50

【表 1 3】

表9B. 図9~11のRINVOQ (30mg) のpH-溶解プロファイル				
配合物	RINVOQ (30 mg)			
pH	pH 1.1~	pH 1.1~	pH 6.8 [#]	pH 6.8 [#]
時間(hr)	放出%			
1	31	23 - 39	24	18 - 30
2	49	37 - 61	40	30 - 50
4	75	56 - 94	63	47 - 79
6	91	68 - ≥ 100	77	58 - 96
8	100	75 - ≥ 100	87	65 - ≥ 100
10	104	75 - ≥ 100	93	70 - ≥ 100
12	105	75 - ≥ 100	96	72 - ≥ 100
16	106	75 - ≥ 100	100	75 - ≥ 100
18	106	75 - ≥ 100	100	75 - ≥ 100
20	106	75 - ≥ 100	101	75 - ≥ 100

[#] 回転数150rpmで0.050Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)；～ 回転数150rpmで2.75%NaClを含む0.1N HCl (pH1.1)

【0 1 5 6】

【実施例 5】 p H 依存性ポリマー／放出制御ポリマー配合物における吸湿性酸性 p H 調整剤の効果

図 1 2 に示す通り、2 0 % 酒石酸を含有する配合物 T 2 は、p H 1 . 1 では表 1 の R I N V O Q 錠 3 0 m g の溶解プロファイルと同等の溶解を示しながら、p H 6 . 8 では異なる溶解プロファイルが実証されている。本データから、吸湿性酸性 p H 調整剤、例えば、酒石酸をより大量（例えば、2 0 % 以上）に含むことにより、R I N V O Q とは異なる溶解プロファイルをもたらし得るということが示唆される。

【0 1 5 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表10. 酒石酸20%を含むHPMC-AS配合物(T2)			
構成成分	機能	錠剤当たりの量(mg) ^a	w/w (%)
ウパダシチニブ*	原薬	30.7	15.4%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M、 ヒプロメロース2208)	放出制御材料	40.0	20.0%
HPMCアセテートサクシネート (HPMCAS)	pH依存性ポリマー	40.0	20.0%
酒石酸	吸湿性 酸性pH調整剤	40.0	20.0%
微結晶セルロース (MCC、Avicel PH102)	充てん剤	20.2	10.1%
マンニトール		20.0	10.0%
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	結合剤	6.0	3.0%
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.0	0.5%
フマル酸ステアリルナトリウム	滑沢剤	2.0	1.0%
タブレット重量		200	100.0%

^a 錠剤の総重量に基づく所与のパーセント。四捨五入により合計が100%でないことがある。* ウパダシチニブは、半水和物である遊離塩基水和物形態Cとして、ウパダシチニブ遊離塩基換算で30mgを送達する量で提供される。

【0 1 5 8】

配合物 T 2 のインビトロ溶解速度を、USP I 法を用いて、回転速度 1 5 0 r p m で、3 7 °C の (1) 2 . 7 5 % N a C l を含有する 0 . 0 2 5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) 及び (2) 2 . 7 5 % N a C l を含む 0 . 1 N H C l (p H 1 . 1) 9 0 0 m l 中で決定した。T 2 についての実施試験の結果を、表 1 1 に示す。また、同じ溶解条件下での表 1 の R I N V O Q (3 0 m g) 錠の溶解プロファイルと比較した溶解プロファイルも図 1 2 に示す。

【0 1 5 9】

【表 1 5】

表11. 図12のT2のpH-溶解プロファイル		
配合物	T2	
pH	pH 1.1~	pH 6.8 [^]
時間 (hr)	放出%	
1	41	20
2	59	30
4	82	43
6	94	51
8	98	57
10	100	61
12	100	64
16	101	69

～ 回転数150rpmで2.75%NaClを含む0.1N HCl (pH1.1) ;[^] 150rpmで2.75% NaCl含有する0.025Mリン酸
ナトリウム緩衝液 (pH6.8)

【0160】

【実施例6】 放出速度調整剤としてのイオン交換樹脂（IER）の取込み

ウパダシチニブ15mg又は30mgを含有するER親水性マトリックス錠を、直接打錠法により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを速度制御ポリマーとして用いて調製した。錠剤配合物及び参照生成物（RINVOQ錠30mg）の組成物を表1に示す。

【0161】

配合物E1を、以下の通り調製した：ウパダシチニブ0.614g、HPMC K7502.0g、HPC EXF0.3g、Amberlite IRP 69 3.0g、Avicel 102 2.01g、Pearlitol 100 SD 1.926g、コロイド状二酸化ケイ素0.05gを30メッシュのスクリーンでふるいにかけ、Turbulaブレンダー（49rpm）でおよそ5分間混合した。その後、この粉末ブレンドをステアリン酸マグネシウム0.1gとさらに2分間混合してから、Carverプレスで250mgの楕円形錠剤に圧縮した。各錠剤は、ウパダシチニブ（無水物の形態）15mgを含有する。配合物E1及び参照生成物の組成物を表12に示す。

【0162】

配合物E1のインビトロ溶解速度を、USP 1法を用いて、バスケット回転速度100rpmで、それぞれ37℃の（1）50mMリン酸緩衝液（pH6.8）及び（2）50mM塩化ナトリウムを含む0.1N HCl 900ml中で決定した。RINVOQ錠30mgのインビトロ溶解速度を、USP 1法を用いて、バスケット回転速度100rpmで、それぞれ37℃の（1）50mMリン酸緩衝液（pH6.8）及び（2）0.1N HCl 900ml中で決定した。表13及び図13に示した溶出試験結果から、参照生成物（30mg RINVOQ）と比較した場合、類似の持続放出が得られたことが示される。さらに、放出がほぼゼロオーダーであること、錠剤がより小型で嚥下しやすいこと

、pH 1.2及びpH 6.8では原薬の溶解度が有意に異なるにもかかわらず、0.1N HClとpH 6.8との間の放出速度の差が最小であること、すなわち、pH非依存性放出であることといった利点がある。

【0163】
【表16】

表12. 実施例6のウパダシチニブER錠(配合物E1)及びRINV00錠30mgの組成物		
材料	RINV00錠30mg	配合物E1 15mg
ウパダシチニブ*	30.7	15.36
HPMC K750	NA	50.00
HPMC K4M	96.0	NA
HPC EXF	NA	7.50
Amberlite IRP69	NA	75.00
微結晶セルロース	147.2	50.25
マンニトール(Pearlitol 100 SD)	100.6	48.15
酒石酸	96.0	NA
コロイド状二酸化ケイ素(Aerosil R972)	2.4	1.25
ステアリン酸マグネシウム	7.2	2.50
総重量	錠剤当たり480mg	錠剤当たり250mg

*水和物の形態:30mg又は15mgの遊離塩基に等しい

【0164】

【表 1 7】

表13:実施例6のウパダシチニブER錠のpH-溶解プロファイル				
時間(hr)	0. 1N HCl中の 配合物E1	緩衝液(pH6. 8) 中の 配合物E1	0. 1N HCl中の RINVQ-30mg	緩衝液(pH6. 8) 中の RINVQ-30mg
1	23.9	20.7	29	23
2	32.6	29.8	45	37
4	48	44.8	67	56
6	61.7	59.0	82	69
8	73.9	72.5	91	78
10	81.8	83.2	96	83
12	87.2	89.9	99	86
16	89.8	94.5	101	90
20	88.9	95.0	101	93

【0 1 6 5】

【実施例 7】 アニオン性ポリマー及び塩基性 p H 調整剤の組込み

本試験中、放出速度調節剤として、HPMCP（HP－55）又はNa₂CO₃、又はHPMC HP－55及びNa₂CO₃の組合せを含有する3種類の配合物を調製した。ER親水性マトリックス錠の3種類の配合物を、すべて、直接打錠法を用いて調製した。表 1 4 に示した材料を、ブレンドする前に秤量し、30メッシュのスクリーンでふるいにかけた。薬物及びステアリン酸マグネシウム（MgSt）を除くすべての賦形剤を、最初にTurbulaブレンダーで49rpmで5分間ブレンドし、続いて、これにMgStを加え、さらに2分間ブレンドした。最終ブレンドを、楕円形の成形型を用いて、Carverプレスでおよそ3000ポンド（約1360.8kg）で200mgの錠剤に圧縮した。各錠剤は、ウパダシチニブ（無水物の形態）30mgを含有する。

【0 1 6 6】

10

20

30

40

50

【表 1 8】

表14. 実施例7のウパダシチニブER錠の組成物						
	配合物E2		配合物E3		配合物E4	
成分	mg	%	mg	%	mg	%
ウパダシチニブ*	30.7	15.4	30.7	15.4	30.7	15.4
HPMC、Methocel K4M	30.0	15.0	30.0	15.0	30.0	15.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	3.0	6.0	3.0	6.0	3.0
HPMCP HP-55	40.0	20.0	NA	NA	40.0	20.0
Na2CO3一水和物	NA	NA	20.0	10.0	20.0	10.0
微結晶セルロース	50.2	25.1	70.2	35.1	30.2	15.1
マンニトール (Pearlitol 100 SD)	40.0	20.0	40.0	20.0	40.0	20.0
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
ステアリン酸 マグネシウム(MgSt)	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
合計	200.0	100.0	200.0	100.0	200.0	100.0

*水和物の形態：遊離塩基30mgに等しい

【 0 1 6 7 】

インビトロ溶解速度を、USP 1法を用いて、バスケット回転速度100rpmで、それぞれ、37℃の(1)0.1N HCl、(2)50mMリン酸緩衝液(pH6.8)900ml中で決定した。各試験条件下で、少なくとも3種の錠剤を用いた。表15及び図14に示した溶解結果から、3種の配合物すべての場合の延長薬物放出が得られたことが示される。配合物E2及びE3の場合のpH依存的な溶解が得られた。しかしながら、放出速度調節剤としてHPMCP HP-55及びNa2CO3を併用することによって、放出速度のpH依存性は有意に低下し、RINVOQ錠と比較して改善された。

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 19】

表15. 実施例7のウパダシニブER錠のpH-溶解プロファイル						
時間(hr)	0. 1N HCl中の E2	緩衝液 (pH6. 8) 中のE2	0. 1N HCl中 のE3	緩衝液 (pH6. 8) 中の E3	0. 1N HCl中の E4	緩衝液 (pH6. 8) 中の E4
1	41.4	11.6	31.6	8.4	12.9	10.0
2	60.7	21.0	48.4	15.7	22.2	22.7
4	84.5	38.4	78.4	29.3	37.5	53.3
6	94.6	57.5	94.6	38.0	57.5	76.3
8	97.7	78.2	98.2	45.5	73.5	88.0
10	98.4	90.6	99.4	52.3	83.3	89.8
12	98.4	94.8	99.3	57.3	88.8	90.3
16	98.3	96.6	99.3	66.2	93.0	89.9
20	98.7	97.7	99.4	74.4	93.6	91.5

【0169】

【実施例8】 アニオン性ポリマー及び塩基性pH調整剤を含有する錠剤の薬物放出に対する製造工程の効果の試験

湿式顆粒圧縮法をやはり用いて、放出速度調節剤としてHPMCP HP-55及びNa₂CO₃を含有する30mgのウパダシニブ錠を調製した。錠剤配合物E5を、配合物E4と同じ組成を用いて湿式顆粒圧縮法を用いて調製した。ウパダシニブ15.36g、HPMC K4M15g、HPMCP HP-55 20g、炭酸ナトリウム水和物10g、アビセル101 15.10gを、それぞれ最初にふるいにかけて、卓上高速ミキサーにおいて乾式混合した後、水およそ32gを用いて造粒した。湿式顆粒を、60℃で終夜真空乾燥した。乾燥顆粒を、30メッシュのスクリーンでふるいにかけて、Turbulaブレンダー（49rpm）でおよそ5分間、表16の顆粒外賦形剤とブレンドした。その後、この粉末ブレンドを、2分間ステアリン酸マグネシウムと混合した後、Carverプレス機で200mgの楕円形錠剤に圧縮した。各錠剤は、ウパダシニブ（無水物の形態）30mgを含有する。

【0170】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表16. 実施例8のウパダシチニブER錠の組成物		
配合物E5	1錠当たりmg	配合物% (w/w)
粒間		
ウパダシチニブ*	30.7	15.36%
HPMC K4M	30.0	15.00%
HPMCP HP-55	40.0	20.00%
炭酸ナトリウム水和物	20.0	10.00%
微結晶セルロース	30.2	15.10%
顆粒外		
コロイド状二酸化ケイ素	1.00	0.5%
マンニトール(Pearlitol 100 SD)	40.0	20.00%
HPC (Klucel EXF)	6.00	3.00%
ステアリン酸マグネシウム	2.00	1.00%
総重量	200 mg	100.00%

*水和物の形態:遊離塩基30mgに等しい

【 0 1 7 1 】

配合物 E 5 のインビトロ溶解速度を、U S P 1 法を用いて、1 0 0 r p mで、それぞれ、3 7 °Cの（1）0 . 1 N H C l、（2）5 0 m Mリン酸緩衝液（p H 6 . 8）9 0 0 m l中で決定した。各試験条件下で、少なくとも3 種の錠剤を用いた。湿式顆粒圧縮法及び直接打錠法で作製した錠剤の溶解試験の結果を、それぞれ、表 1 7 及び図 1 5 に示す。これらのデータによって、二重放出速度調節剤を含有する親水性マトリックス錠からのウパダシチニブ放出のp H 依存性を、湿式顆粒圧縮法を用いてさらに最小化して、p H 非依存性放出をもたらし得ることが示される。

【 0 1 7 2 】

【表 2 1】

表17:実施例8のウパダシチニブER錠のpH-溶解プロファイル				
時間(hr)	0.1N HCl中の 配合物E4	緩衝液(pH6.8)中の 配合物E4	0.1N HCl中の 配合物E5	緩衝液(pH6.8)中の 配合物E5
1	12.9	10.0	16.4	8.9
2	22.2	22.7	26.8	22.7
4	37.5	53.3	50.4	53.7
6	57.5	76.3	72.6	75.4
8	73.5	88.0	85.2	89.2
10	83.3	89.8	90.5	95.1
12	88.8	90.3	93.4	95.3
16	93.0	89.9	94.7	95.3
20	93.6	91.5	94.8	95.1

【0173】

【実施例9】 放出表面積を調節することによる親水性マトリックスからのウパダシチニブのpH非依存性放出

RINVOQ錠と類似のpH依存性を低減した、ウパダシチニブER親水性マトリックス錠（配合物E6）を、酸性放出速度調節剤及び直接打錠法を用いて調製した。薬物放出のpH依存性をさらに低下させる、又はpH非依存性放出を可能にするために、pH依存性ポリマーを用いて部分的な錠剤表面にバリア層を塗布した。2種類のバリア配合物は、次を用いた。（1）錠剤表面の片面にpH依存性ポリマーコーティング溶液を繰り返し塗布する（配合物E7）（2）圧縮コーティングにより錠剤表面の片面にpH依存性層を塗布する（配合物E8）。

【0174】

参照用錠剤と試験用錠剤の組成及び調製を、以下のセクションに記載する。

【0175】

パートA：参照用ER核錠の調製（配合物E6）

ウパダシチニブER親水性マトリックス錠、配合物E6（ロット：S-211004-korecsa-073）を直接打錠法を用いて調製した。表18に示した材料は、それぞれ、ブレンドする前に秤量し、30メッシュのスクリーンでふるいにかけた。薬物及びフマル酸ステアリルナトリウムを除くすべての賦形剤を、最初に、Turbulaブレンダーで49rpmで5分間ブレンドし、続いて、フマル酸ステアリルナトリウムを加え、さらに2分間混合した。最終ブレンドを、楕円形の成型型を用いて、Carverプレスで3000ポンド（約1360.8kg）の力でモノリシック200mg錠（参照錠剤）に圧縮した。各錠剤は、ウパダシチニブ（無水物の形態）30mgを含有する。

【0176】

パートB：フィルムコーティング溶液の調製

5%（w/w）のコーティング溶液を、完全に溶解するまで攪拌しながら、HPMCASLG4.5g及びPEG 3350 0.5gをアセトン／水（90／10）に混合することにより調製した。

【0177】

パートC：圧縮コーティング層ブレンドの調製

HPMCAS (LG) 9.2 g、Fastflo ラクトース 0.75 g を、35 メッシュのスクリーンでふるいにかけ、Turbula ブレンダー (49 rpm) でおよそ約 5 分間混合した。続いて、この粉末ブレンドを、ステアリン酸マグネシウム 0.05 g と共にさらに 2 分間ブレンドした。

【0178】

パートD：溶媒法を用いた部分コーティング ER 錠の調製（配合物 E 7）

バリア層の塗布を、以下のように行った：各錠剤を、最初にピンセットの先端にはめ込んだ。コーティング液を、液浸及び 4 分間の風乾の操作を繰り返すことにより、錠剤表面の片面に塗布した。このプロセスを 10 回繰り返す。ディップコーティングプロセスの完了後、錠剤を、溶解試験前に少なくとも 24 時間 40 °C のオーブンに入れた。錠剤毎のコーティング／乾燥後の総重量増加は、およそ 8 mg である。

【0179】

パートE：圧縮コーティング法を用いた部分コーティング ER 錠の調製（配合物 E 8）

配合物 E 8 の二層錠を、Carver プレスで以下の通り調製した：配合物 E 6 ブレンド 200 mg を、楕円形の成形型ダイキャビティに充てんし、その後、アッパーパンチにより低いタンピング力を加えた後、これに圧縮コート層ブレンド 40 mg を加え、その後、およそ 3000 ポンド（約 1360.8 kg）で圧縮した。各錠剤は、ウパダシチニブ（無水物の形態）30 mg を含有する。

【0180】

【表 2 2】

表18. 実施例9配合物E6のウパダシチニブER錠の組成		
	配合物E6	
成分	mg	%
ウパダシチニブ*	30.7	15.4
HPMC、Methocel K4M	50.0	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	3.0
フマル酸	60.0	30.0
微結晶セルロース	20.3	10.2
マンニトール (Pearlitol 100 SD)	30.0	15.0
コロイド状二酸化ケイ素	1.0	0.5
フマル酸ステアリルナトリウム (SSF)	2.0	1.0
合計	200.0	100.0

*水和物の形態：遊離塩基30mgに等しい

【0181】

パートF：配合物 E 6、E 7 及び E 8 の溶解試験。

【0182】

試験錠剤及び基準錠剤のインビトロ溶解速度を、USP 1法を用いて、150rpmで、それぞれ37℃の(1)2.7%NaClを含む25mMリン酸緩衝液(pH6.8)、及び(2)0.1N HCl 900ml中で、決定した。各試験条件下で、少なくとも3種の錠剤を用いた。溶解試験結果を、表19に示す。図16は、配合物E6及びE7の比較溶解プロファイルを示し；図17は、配合物E6及びE8の比較溶解プロファイルを示す。これらの図から得られた結果によって、溶媒ベースのコーティング及び圧縮コーティングプロセスのいずれかを用いて、錠剤の部分表面にpH依存性のバリア層を塗布することにより、参照錠剤の放出速度の適度なpH依存性を本質的に排除することができることが示される。

【0183】

【表23】

10

表19. 実施例9のウパダシチニブER錠のpH-溶解データ						
時間 (hr)	0.1N HCl中の 配合物E6	緩衝液(pH6.8) 中の配合物E6	0.1N HCl中の 配合物E7	緩衝液(pH6.8) 中の配合物E7	0.1N HCl中の 配合物E8	緩衝液(pH6.8) 中の配合物E8
1	39.4	21.6	23.4	15.3	25.3	14.9
2	58.5	34.3	37.6	28.3	39.4	26.0
4	82.2	54.8	58.4	51.3	61.1	55.5
6	94.2	73.3	73.2	72.6	75.9	81.0
8	97.6	87.0	83.4	85.2	85.3	93.1
10	99.0	94.4	90.0	92.6	90.2	95.0
12	99.1	98.4	94	95.8	92.1	94.9
16	99.3	99.9	96.8	97.2	92.8	95.6
20	99.2	99.8	97.5	99.3	93.0	95.6

20

30

【0184】

【実施例10】 浸透圧ポンプ錠を用いたpH非依存性ウパダシチニブ放出

ウパダシチニブER錠を、浸透圧ポンプ送達系を用いて調製した。最終的な剤形は、半透膜でコーティングされた浸透圧性薬剤（オスモジェント）を含有する単層の核錠、二層の核錠又は三層の核錠からなる。薬物放出を容易にするために、薬物層の錠剤表面に機械的に穿設することによりオリフィスを形成した。

【0185】

異なる浸透圧ポンプ錠を調製するための配合物及び工程を、以下のセクションにまとめて示す。

【0186】

パートI：薬物層ブレンド及びプッシュ層ブレンドの調製

薬物層ブレンドA：ウパダシチニブ7.68g、ソルビトール（Neosorb P60W）21.32g、ポリエチレンオキシド（polyox WSR N-80N）20g、塩化ナトリウム（微粉碎された）20g、フマル酸25g、HPC（Klucel EXF）5gを、30メッシュのスクリーンでふるいにかけて、Turbulaブレンダー（49rpm）でおよそ5分間混合した。続いて、この粉末ブレンドを、ステアリン酸マグネシウム1gと共にさらに2分間混合した。

40

50

【0187】

薬物層ブレンドB：ウパダシチニブ0.768g、ソルビトール（Neosorb P 60W）2.132g、ポリエチレンオキシド（polyox WSR N-80N）2.0g、塩化ナトリウム（微粉碎された）2.0g、ラクトース2.5g、HPC（Klucel EXF）0.5gを、30メッシュのスクリーンでふるいにかけ、Turbulaブレンダー（49rpm）中でおおよそ5分間混合した。続いて、この粉末ブレンドを、ステアリン酸マグネシウム0.1gと共にさらに2分間混合した。

【0188】

プッシュ層ブレンド：HEC（Natrosol、250 HX）60g、ソルビトール（Neosorb P 60W）20g、塩化ナトリウム（微粉碎された）16g、HPC（Klucel EXF）3.0gを、30メッシュのスクリーンでふるいにかけ、Turbulaブレンダー（49rpm）中でおおよそ5分間混合した。続いて、この粉末ブレンドを、ステアリン酸マグネシウム1gと共にさらに2分間混合した。

10

【0189】

薬物層及びプッシュ層の配合物組成を表20に示す。

【0190】

20

30

40

50

【表 2 4】

表20. 薬物層及びプッシュ層の配合物組成				
配合物	E9、E10、E11		E12	
成分	(単位当たりの mg)	%	(単位当たりの mg)	%
薬物層				
ウパダシチニブ*	11.52	7.68	11.52	7.68
ソルビトール(Neosorb P60 W)	31.98	21.32	31.98	21.32
フマル酸	37.5.0	25.00	-	-
ラクトース	-	-	37.50	25.00
ポリエチレンオキシド、 (POLYOX (商標) WSR N-80 N)	30.00	20.00	30.00	20.00
NaCl (微粉碎された)	30.00	20.00	30.00	20.00
HPC (Klucel EXF)	7.50	5.00	7.50	5.00
着色剤(青色色素)	Trace	Trace	Trace	Trace
ステアリン酸マグネシウム (MgSt)	1.50	1.00	1.50	1.00
サブ重量	150.00	100.00	150.00	100.00
プッシュ層				
HEC (Natrosol、HX) Natrosol 250 HX	90.00	60.00	90.00	60.00
ソルビトール(Neosorb P60 W)	30.00	20.00	30.00	20.00
塩化ナトリウム(微粉碎された)	24.00	16.00	24.00	16.00
HPC (Klucel EXF)	4.50	3.00	4.50	3.00
ステアリン酸マグネシウム (MgSt)	1.50	1.00	1.50	1.00
総重量 (mg及び%)	300.00	100.00	300.00	100.00

*水和物の形態:遊離塩基11. 25mgに等しい

【0191】

パートII：モノリス層錠剤の調製（配合物E9）。

【0192】

モノリス層核錠を、Carverプレスにおいて以下の通り調製した：薬物層ブレンド150mg及びプッシュ層ブレンド150mgを秤量し、十分に混合し、次いで、8mmの丸い凸面の成形型を用いて、ダイキャビティに充てんし、およそ3000ポンドの力で最終錠剤に圧縮した。最終的な核錠重量は、ウパダシチニブ（無水物の形態）11.25mgを含有する300mgであった。

【0193】

パートⅢⅢ：二層錠 A（配合物 E 1 0）の調製

二層核錠を、Carver プレスにおいて以下の通り調製した：150 mg の薬物層 A ブレンド及びプッシュ層ブレンドを別々に秤量した。薬物層のブレンドを、最初に 8 mm の丸い凸面の成形型を用いて、ダイキャビティに充てんし、その後、アッパーパンチで穏やかにタンピングし、次いで、薬物層の上部にプッシュ層を加え、およそ 3000 ポンド（約 1360.8 kg）の最終圧縮力を加えて、二層錠を形成した。最終的な核錠重量は、ウパダシチニブ（無水物の形態）11.25 mg を含有する 300 mg であった。

【0194】

パートⅣ：三層錠（配合物 E 1 1）の調製

三層核錠を、Carver プレスにおいて以下の通り調製した：薬物層ブレンド 150 mg、プッシュ層ブレンド 150 mg 及び分離層（エチルセルロース）25 mg を、別々に秤量した。薬物層のブレンドを、最初に 6 mm の丸い凸面の成形型を用いて、ダイキャビティに充てんし、その後、アッパーパンチで穏やかにタンピングし、次いで、薬物層の上部にプッシュ層を加え、その後、穏やかにもう 1 回タンピングし、最後に、プッシュ層を分離槽の上部に加えた。最終圧縮力およそ 3000 ポンド（約 1360.8 kg）を加えて、三層錠を形成した。最終的な核錠重量は、ウパダシチニブ（無水物の形態）11.25 mg を含有する 325 mg であった。

【0195】

パートⅤ：二層錠 B（配合物 E 1 2）の調製

二層核錠を、Carver プレスにおいて以下の通り調製した：150 mg の薬物層 B ブレンド及びプッシュ層ブレンドを別々に秤量した。薬物層ブレンドを、最初に、8 mm の丸い凸面の成形型を用いてダイキャビティに充てんし、その後、アッパーパンチで穏やかにタンピングし、次いで、プッシュ層を薬物層の上部に加え、最終圧縮力およそ 3000 ポンド（約 1360.8 kg）を加えて、二層錠を形成した。最終的な核錠重量は、ウパダシチニブ（無水物の形態）11.25 mg を含有する 300 mg であった。

【0196】

パートⅥ：コーティング溶液の調製

アセトン 98 g 及び水 2 g をビーカーに秤量し、十分に混合することによりコーティング溶液の溶媒を調製した。5%（w/w）のディップコーティング溶液を、オパドライ C A（Colorcon 社製、完全に調合された浸透圧コーティングシステム 500 F 190012 Clear）5 g を、95 g のアセトン／水溶液 98／2 にゆっくりと加え、溶液が透明になるまで混合することにより調製した。

【0197】

パートⅦⅠ：溶解試験用コーティング錠の調製

配合物 E 9、E 1 0、E 1 1 及び E 1 2 の核錠を、最初に鉗子の鋭利な先端にはめ込んだ。その後、錠剤全体をコーティング液に浸した後、4 分間風乾する。この操作を 25 回繰り返す。コーティングフィルムの塗布が完了した後、錠剤を 40℃のオーブンに移し、少なくとも 24 時間乾燥させた。乾燥後、これらの錠剤を秤量して、コーティング重量の増加を算出した。配合物 E 9、E 1 0、E 1 1 及び E 1 2 の乾燥後の平均重量の増加は、それぞれ、46.5 mg、41.7 mg、46.7 mg 及び 44.05 mg であった。0.5 mm（配合物 E 9）、1.6 mm（配合物 E 1 0 及び配合物 E 1 2）及び 2.0 mm（配合物 E 1 1）のオリフィスサイズを、錠剤をはめ込むために用いた鉗子の先端付近の薬物層側に機械的に穿設した。

【0198】

パートⅦⅡⅠ：配合物 E 9、配合物 E 1 0、配合物 E 1 1 及び配合物 E 1 2 のコーティング錠の溶解

浸透圧ポンプ錠のインビトロ溶解速度を、USP 1 法を用いて、100 rpm で、それぞれ 37℃の（1）50 mM リン酸緩衝液（pH 6.8）、及び 0.1 N HCl（pH 1.2）900 ml 中で決定した。各試験条件下で、少なくとも 3 種の錠剤を用いた。溶解試験の結果を、表 21 に示す。図 18 は、3 種の配合物すべてについて、pH 非依存

10

20

30

40

50

性及びほぼゼロ次の薬物放出が得られたことを示す。図 19 は、酸性放出速度調節剤（例えば、フマル酸など）の存在と無関係に、同じ生成物設計を用いて、pH 非依存性及びほぼゼロ次の薬物放出が達成できることを示す。

【0199】

【表 25】

表21. 実施例10のウパダシチニブ浸透圧ポンプ錠のpH-溶解プロファイル								
時間 (hr)	0.1N HCl 中のE9	緩衝液(pH 6.8)中のE 9	0.1N HCl 中のE10	緩衝液(pH 6.8)中のE 10	0.1N HCl 中のE11	緩衝液(pH 6.8)中のE 11	0.1N HCl 中のE12	緩衝液(pH 6.8)中のE 12
1	0.5	0.6	2.6	1.9	2.1	2.5	1.0	1.3
2	3.2	1.9	7.6	6.0	7.0	6.1	3.3	2.6
4	16.3	14.1	24.2	21.2	27.2	25.0	28.4	20.9
6	29.2	27.1	42.3	40.5	53.1	49.1	65.2	51.5
8	41.3	40.9	61.2	58.5	70.5	65.2	88.9	79.6
10	52.1	52.3	74.7	72.3	85.5	74.5	93.7	86.4
12	60.0	60.6	78.5	75.9	90.2	81.3	96.2	87.3
16	69.2	71.1	83.5	79.5	92.1	86.3	98.3	88.7

10

20

【0200】

他の実施形態

本出願は、発行された様々な特許、公開された特許出願、学术论文及び他の刊行物を参照し、そのそれぞれを、参照により本明細書に組み込む。

30

【0201】

前述のものは、本開示のいくつかの限定されない実施形態について記載している。当業者は、以下の特許請求の範囲に定義される、本開示の精神又は範囲から逸脱することなく、本明細書に対する様々な変更及び修正がなされ得ることを理解する。

【図面】

【図 1 A】

酒石酸 (TA) を含有する非コーティング錠及びコーティング錠の物理的不安定性

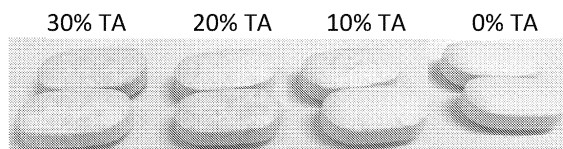


FIG. 1A

【図 1 B】

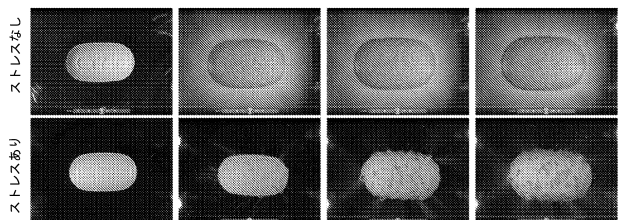


FIG. 1B

40

50

【図 2】

UHM不純物分解生成物の生成

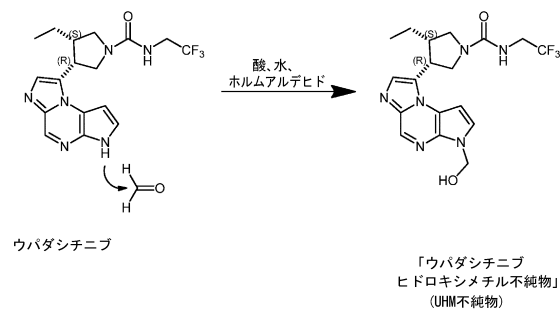


FIG. 2

【図 3】

pH1. 1及び6. 8でRINVOQ(ウパダシチニブ30mg) 500mg錠並びに酒石酸(T1;ウパダシチニブ30mg)を含む及び酒石酸(A1;ウパダシチニブ15mg)を含まない小型の(200mg)配合物の溶解プロファイル

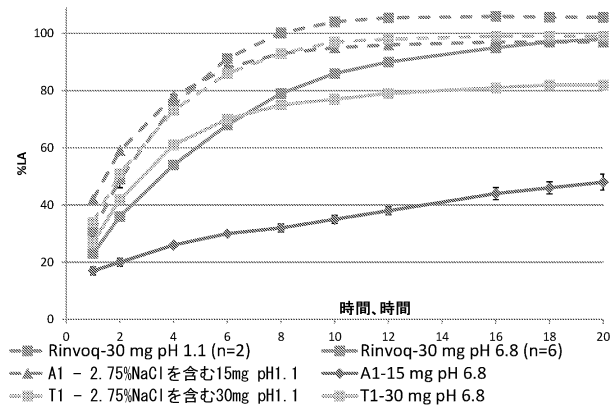


FIG. 3

【図 4】

pH1. 1及び6. 8におけるRINVOQ(ウパダシチニブ30mg) 500mg錠及び配合物AS1 (250mg錠;ウパダシチニブ30mg)の溶解プロファイル

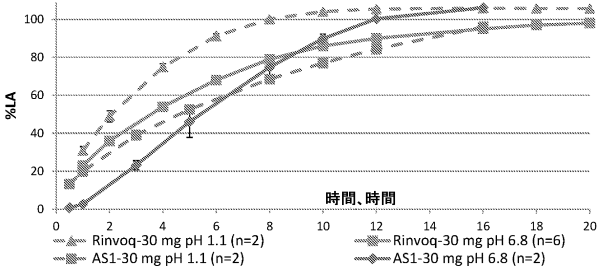


FIG. 4

【図 5】

pH1. 1及び6. 8におけるRINVOQ(ウパダシチニブ30mg) 500mg錠及び配合物AS2 (200mg錠;ウパダシチニブ15mg)の溶解プロファイル

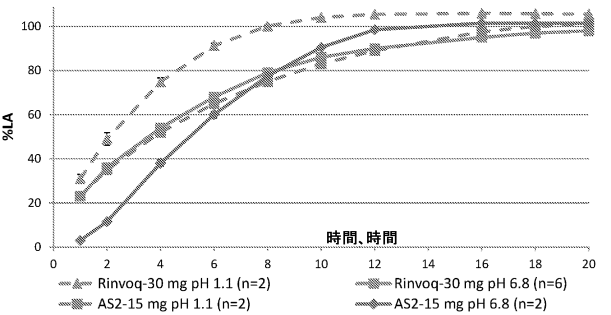


FIG. 5

【図 6】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウバダシチニブ30mg) 500mg錠及び
配合物AS3 (150mg錠:ウバダシチニブ30mg)の溶解プロファイル

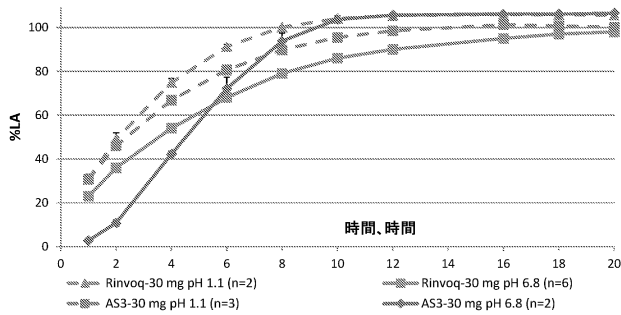


FIG. 6

【図 7】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウバダシチニブ30mg) 500mg錠及び
配合物AS4 (200mg錠:ウバダシチニブ30mg)の溶解プロファイル

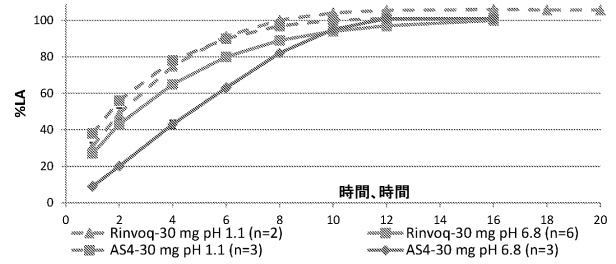


FIG. 7

【図 8】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウバダシチニブ30mg) 500mg錠及び
配合物AS5 (200mg錠:ウバダシチニブ30mg)の溶解プロファイル

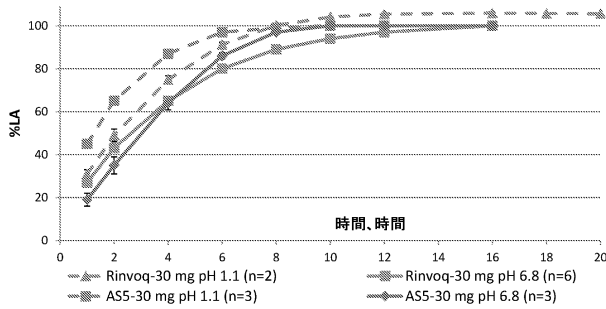


FIG. 8

【図 9】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウバダシチニブ30mg) 500mg錠及び
配合物AL1 (200mg錠:ウバダシチニブ30mg)の溶解プロファイル

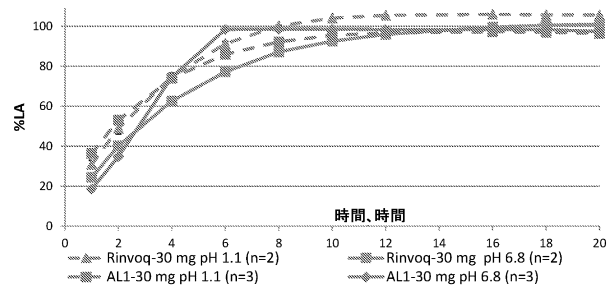


FIG. 9

10

20

30

40

50

【図 10】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウパダシニブ30mg)500mg錠及び配合物AL2(200mg錠:ウパダシニブ15mg)の溶解プロファイル

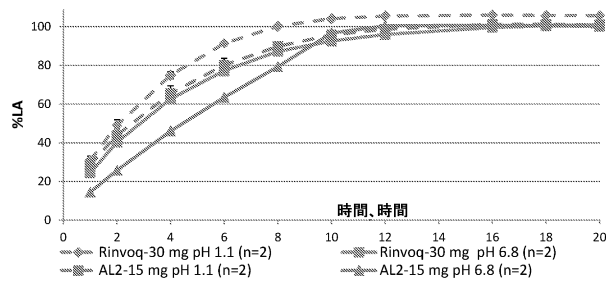


FIG. 10

【図 11】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウパダシニブ30mg)500mg錠及び配合物AL3(200mg錠:ウパダシニブ15mg)の溶解プロファイル

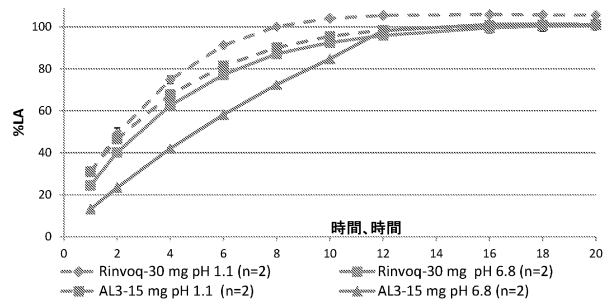


FIG. 11

【図 12】

pH1.1及び6.8におけるRINVOQ(ウパダシニブ30mg)500mg錠及び配合物T2(200mg錠:HPMC-AS、HPMC及びTAを含むウパダシニブ30mg)の溶解プロファイル

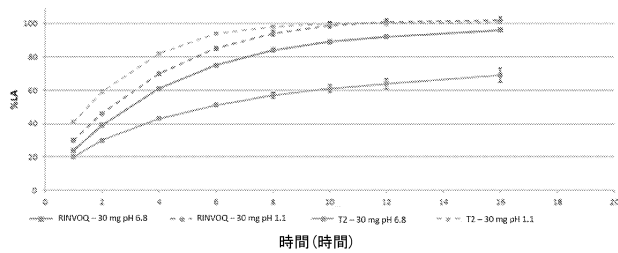


FIG. 12

【図 13】

0.1N HCl及び緩衝液(pH6.8)中のRINVOQ(ウパダシニブ30mg)錠及び配合物E1(ウパダシニブ15mg)錠の溶解プロファイル

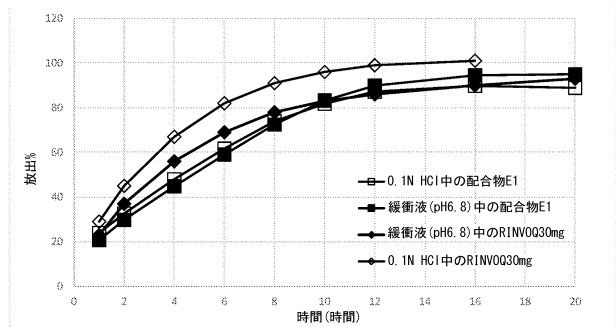


FIG. 13

10

20

30

40

50

【図 1 4】

0.1N HCl 及び緩衝液 (pH6. 8) 中の配合物E2、E3及び
E4 (ウパダシチニブ 30mg) 錠の溶解プロファイル

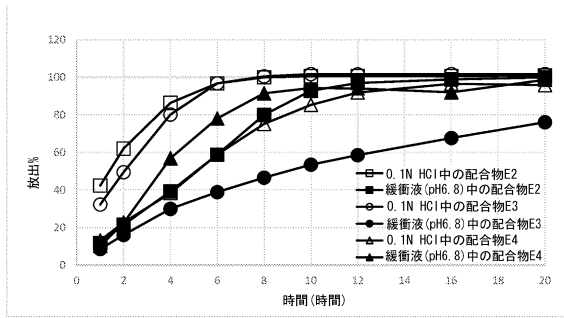


FIG. 14

【図 1 5】

0.1N HCl 及び緩衝液 (pH6. 8) 中の配合物E4及び
E5 (ウパダシチニブ30mg) 錠の溶解プロファイル

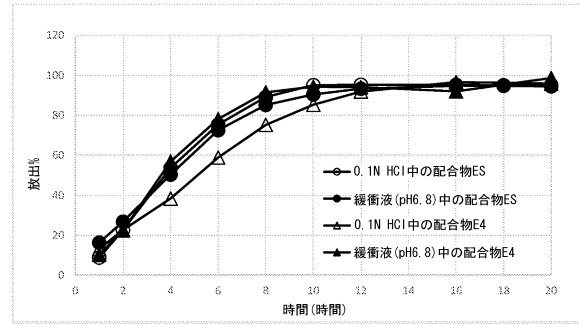


FIG. 15

【図 1 6】

0.1N HCl 及び緩衝液 (pH6. 8) 中の配合物E6及び
E7 (ウパダシチニブ30mg) 錠の溶解プロファイル

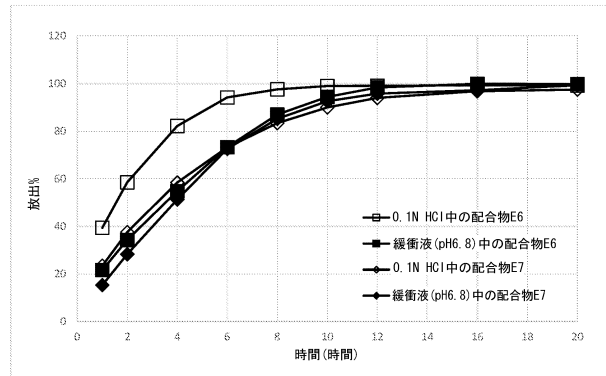


FIG. 16

【図 1 7】

0.1N HCl 及び緩衝液 (pH6. 8) 中の配合物E6及び
E8 (ウパダシチニブ30mg) 錠の溶解プロファイル

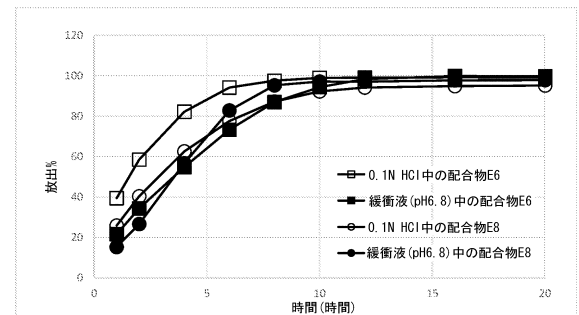


FIG. 17

10

20

30

40

50

【図 1 8】

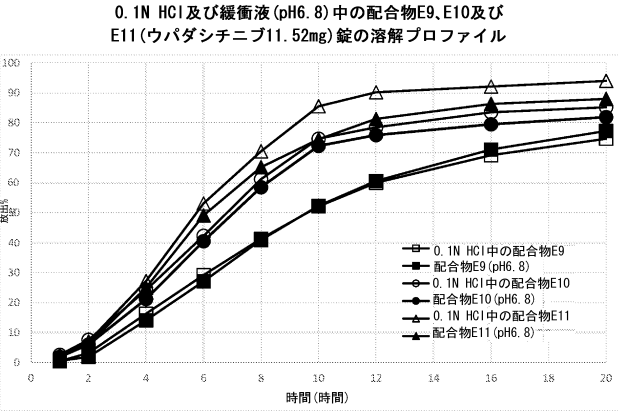


FIG. 18

【図 1 9】

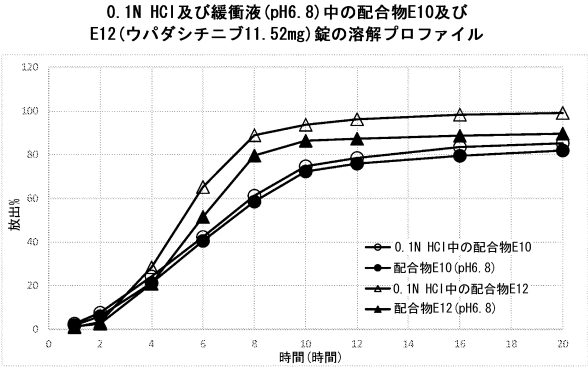


FIG. 19

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/65443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/495; A61K 31/4985; A61K 9/00 (2022.01)

CPC - A61K 31/495; A61K 31/4985; A61K 9/0053

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0046627 A1 (AbbVie Inc.) 14 February 2019 (14.02.2019) Para [0018]; [0711]; [0712]; [0713]; [0724]; [0921]; Table 22	9 and 13-17
---		-----
Y		1-3, 10-12, and 18-19
---		-----
A		34-44
Y	US 2007/0292509 A1 (Tanji et al.) 20 December 2007 (20.12.2007) Para [0016]; [0017]; [0031]	1-3 and 18-19
Y	Akkaramongkolporn et al. Preparation and Evaluation of Differently Sulfonated Styrene Divinylbenzene Cross-linked Copolymer Cationic Exchange Resins as Novel Carriers for Drug Delivery. 19 May 2009 [Retrieved 20 April 2022] Retrieved from Internet URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680819/pdf/12249_2009_Article_9259.pdf >	10-12
A	WO 2020/115212 A1 (Lek Pharmaceuticals D.D) 11 June 2020 Pg. 2 Para 3; Pg. 2 Para 4; Pg. 7 Para 3; Pg. 20 Para 3	34-44

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2022

Date of mailing of the international search report

MAY 05 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/65443

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-8, 20-26, 33, and 45-54
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheets)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 9-19, and 34-44

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/65443

Continuation of Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-3, 9-19, and 34-44 directed toward an extended release solid dosage form comprising upadacitinib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at least one pH dependent polymer and at least one release control material.

Group II: Claims 27-32 directed toward an extended release solid dosage form comprising: a core comprising upadacitinib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a semi-permeable membrane covering the core, wherein the semi-permeable membrane is permeable to aqueous fluid and substantially impermeable to upadacitinib; and at least one drug delivery orifice that provides a passageway such that upadacitinib, or the pharmaceutically acceptable salt thereof, can be released from the core into an environment external to the extended release solid dosage form.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I requires an extended release solid dosage comprising at least one pH dependent polymer, not required by Group II.

Group II requires an extended release solid dosage comprising a semi-permeable membrane covering the core, wherein the semi-permeable membrane is permeable to aqueous fluid and substantially impermeable to upadacitinib; and at least one drug delivery orifice, not required by Group I.

Common Technical Features:

Group I-II share the common technical feature of extended release solid dosage form comprising: a core comprising upadacitinib.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by US 2019/0046527 A1 to AbbVie Inc (hereinafter AbbVie). AbbVie discloses an extended release solid dosage form (Para [0039]) present disclosure is directed to a method for treating Crohn's disease comprising administering to a patient 15 mg to 45 mg of upadacitinib or a pharmaceutically acceptable salt or solid state form; Para [0711] In one embodiment, tablet is a controlled-release formulation, such as an extended release tablet dosage form also referred to herein as a modified release or sustained release formulation) comprising: a core comprising upadacitinib (Para [0018]) a method of inducing clinical remission of Crohn's disease in a patient, said method comprising: a) administering to the patient at least one induction dose of...upadacitinib; Para [0921; Table 22 Example 13 The formulation of the tablet core comprises 25% drug load...provides 7.5 mg of upadacitinib free base equivalent).

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I and II lack unity under PCT Rule 13.

NOTE: Claims 4-8, 20-26, 33, and 45-54 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. P L U R O N I C

(72)発明者 ジョウ、ドーリャン
アメリカ合衆国、イリノイ・ 6 0 0 6 1、バーノン・ヒルズ、ウェスト・コングレッショナル・コ
ート・ 2 7 1

F ターム (参考) 4C076 AA29 AA36 AA94 BB01 DD25Z DD26Z DD42 DD49Z EE06 EE09
EE14 EE23 EE33 EE36 EE38
4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA05 MA34 MA52 NA12 ZA96 ZB15
ZC42