

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-504360

(P2004-504360A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5355	A 6 1 K 31/5355	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-513505 (P2002-513505)	(71) 出願人	500091335
(86) (22) 出願日	平成13年7月11日 (2001.7.11)		ペーリンガー インゲルハイム ファーマ
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月21日 (2003.1.21)		シューティカルズ インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/021860		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 8
(87) 国際公開番号	W02002/007772		7 7 リッジフィールド リッジバリー
(87) 国際公開日	平成14年1月31日 (2002.1.31)		ロード 9 0 0
(31) 優先権主張番号	60/220,387	(74) 代理人	100059959
(32) 優先日	平成12年7月24日 (2000.7.24)		弁理士 中村 稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067013
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CA, JP, MX		弁理士 大塚 文昭
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1 - (5 - t e r t - ブチル - 2 - P - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの改良された経口製

## (57) 【要約】

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの改良された経口製剤を含む製剤、及びその調製方法、抗炎症性を有する化学物質。特定の範囲内の 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの粒状物は、1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの改良された溶解および経口バイオアベイラビリティを提供し、同様に含量均一性を提供する。 - シクロデキストリンのような 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアと錯体を形成できる水溶性包接化合物の製剤への組み込みは、特に高いイオン性環境において、1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの高められた安定性を提供する。約 1 0 % の - シクロデキストリンを含む錠剤のかけ及び崩壊は、4 0 未満の温度で錠剤の表面にポリマーの被覆を施すことによって防ぐことができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 医薬的に有効な量の 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアと、  
(b) 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアをイオン種との相互作用から実質的に保護するために、その水溶液状態で 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアと錯体を形成できる医薬的に非毒性量の水溶性包接化合物とを含む医薬経口製剤。 10

## 【請求項 2】

錠剤である請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 3】

カプセルである請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 4】

キャブレットである請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 5】

トローチである請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 6】

薬包紙である請求項 1 に記載の医薬経口製剤。 20

## 【請求項 7】

カシェ剤である請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 8】

前記水溶性包接化合物がアミロース部分を含む、請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 9】

前記水溶性包接化合物がシクロデキストリンである、請求項 1 に記載の医薬経口製剤。

## 【請求項 10】

前記水溶性包接化合物がベータシクロデキストリンである、請求項 1 に記載の医薬経口製剤。 30

## 【請求項 11】

(a) 粒状 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレア及びシクロデキストリンを含む均質なコアと、

(b) 前記均質なコアを完全に被覆し、水分散性の医薬的に許容されるポリマーを含む被覆物を含む医薬錠剤。

## 【請求項 12】

(a) 粒状 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアと、(b) 少なくとも約 25 % のラクトースを含む医薬錠剤。 40

## 【請求項 13】

(a) 0.1 ~ 35 重量 % の粒状 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアと、

(b) 25 ~ 50 重量 % の結合剤と、

(c) 3 ~ 40 重量 % の錠剤分解物質と、

(d) 25 ~ 60 重量 % の可溶性造粒助剤とを含む医薬錠剤。

## 【請求項 14】

さらに、0.25 ~ 1 % の流動助剤を含む請求項 12 に記載の医薬錠剤。

## 【請求項 15】

1000ミクロンの篩を通り抜けない顆粒の一部が顆粒の約5重量%よりも多い割合を占めず、250ミクロンの篩を通り抜けない顆粒の一部が約60重量%よりも多い割合を占めず、63ミクロンの篩を通り抜ける顆粒の一部が20重量%よりも多い割合を占めない顆粒を含む1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレアの粒状組成物。

【請求項16】

請求項1に記載の1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア粒状組成物を含む医薬製剤

10

【請求項17】

少なくとも約40%のベータシクロデキストリンを含むコア圧縮物及び前記コア圧縮物を実質的に被覆する水溶性ポリマー被覆物を含む医薬製剤。

【請求項18】

1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア及び着色料を含む医薬製剤であって、24時間よりも長い時間周辺光に曝される場合に、前記着色料が1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレアによる任意の色変化をマスキングできる前記医薬製剤。

20

【請求項19】

1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア及び着色料を含む医薬製剤であって、24時間70%の湿度レベルに曝される場合に、前記着色料が1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレアによる任意の色変化をマスキングできる前記医薬製剤。

【請求項20】

約10%よりも多いベータシクロデキストリンを含む圧縮物を被覆する方法であって、約10%よりも多いベータシクロデキストリンを含む圧縮物を得ることと、前記圧縮物を40未満の温度でポリマー材料により被覆することを含む前記方法。

30

【請求項21】

(a)粒状1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア及びシクロデキストリンを含む均質なコアと、

(b)前記均質なコアを完全に被覆し、水分散性の医薬的に許容されるポリマーを含む被覆物とを含む医薬錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

40

1. 発明の分野

本発明は、1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレアの独自の経口製剤、新しい抗炎症活性を示す薬剤に関する。より詳細には、本発明は、イオン性の環境におけるその化合物の高められた安定性、改良された溶解性及び/又は改良された経口バイオアベイラビリティを提供し、独自のプロセス条件を用いて生成される1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレアの経口製剤に関する。

【0002】

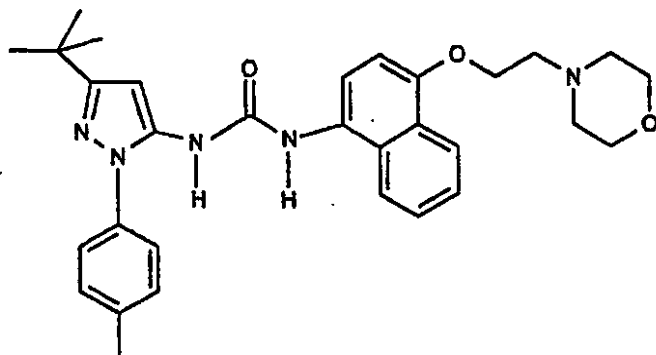
50

## 2. 従来技術の背景

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレア ( 以下、 “ B I R B 7 9 6 ” という ) は、腫瘍壊死因子 ( T N F ) 及びインターロイキン - 1 ( I L - 1 ) のような炎症誘発性サイトカインに関して予想外に有意な阻害活性を有するものとして、同一出願人による同時継続 P C T 出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 9 1 6 5 号に開示されている ( この出願の内容は引用により本明細書に組み込まれるものとする ) 。

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



10

20

【 0 0 0 4 】

B I R B 7 9 6 は、関節炎、乾癬及びクローン病を含む多数の疾病状態の治療のために意味を有する。多くの有利な薬理学的特性を有するが、B I R B 7 9 6 は、乏しい水溶性、乏しい粉体流動特性、及び光照射下で変色する傾向等の決して望ましいとは言えない特定の薬理特性を有することがわかった。

B I R B 7 9 6 の少なくとも 7 つの多形が単離されている ( 薬剤の融点は約 1 5 2 °C であり、 $pK_a$  は約 6 . 1 である ) 。多形は、一般的に細長い針状の形態で存在する。B I R B 7 9 6 は、生理学的環境において相対的に乏しい溶解性である。多形性 B I R B 7 9 6 薬剤物質 ( I V 型 ) の溶解度は、 $pH$  7 . 4 で約 0 . 5  $\mu g / ml$  であり、 $pH$  2 . 0 で約 1 0  $mg / ml$  であると決定されている。

30

【 0 0 0 5 】

B I R B 7 9 6 は技術的に知られている多くの投与経路により投与してもよく、投与経路としては、経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、口内 ( b u c c a l l y ) 、直腸、耳、眼球、経皮等が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい投与経路は、例えば錠剤、カプセル、キャプレット ( c a p l e t ) 、トローチ、甘味入りの錠剤、散剤、カシエ剤、溶液及び懸濁液による経口投与である。核錠は、当業者によって理解されているであろう賦形剤、結合剤、錠剤分解物質、潤滑剤等の添加により調製してもよい。B I R B 7 9 6 を含む核錠は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のような ( しかし、これらに限定されない ) 主な被覆剤で表面被覆してもよい。0 . 5  $mg$  ~ 3 0 0  $mg$  の投与量を与える製剤が調製される。

40

【 0 0 0 6 】

本発明者らは、B I R B 7 9 6 の溶解度がイオン溶液の存在下で悪い方向に減弱されることを既に発見していた。イオン強度の増加により、B I R B 7 9 6 の溶解の全体的な減少を生じることがわかった。ヒト ( 及びその他の哺乳動物 ) の腸管の種々の部分がイオン強度の大きな変動を示し ( 典型的には、 $I = 0 . 1 5 \sim 0 . 4 0 M$  にわたる ) 、腸管のイオン強度がある特定の医薬品及び食品の摂取により著しい影響を受ける場合があるため、イオン強度による B I R B 7 9 6 の溶解性のこの可変性は、B I R B 7 9 6 の全体的なバイオアベイラビリティに著しく不利な影響を与える場合がある。

また、B I R B 7 9 6 の製剤は、決して望ましくない粘着性をもつことがわかった。B

50

IRB 796を含む製剤は、材料の圧縮ダイ及び／又はパンチ表面に粘着する傾向、同様に粉体コンジット、充填チューブ及びその他の処理チャンバーに粘着する傾向をもつことがわかった。従来の範囲内で、製剤における潤滑剤の量の増加は、問題の解決に適していないことがわかった。

従って、薬剤のより良い経口バイオアベイラビリティを提供し、同様に製剤の効率的な調製を可能にする、改良された溶解性及び減弱された粘着性を有するIRB 796の製剤の必要性がある。

#### 【0007】

##### 発明の要約

本発明はIRB 796の製剤、及びそのようなIRB 796の製剤を製造する方法を開示し、改良された流動特性を示すIRB 796の改良された可溶化及び／又はバイオアベイラビリティを提供する。特に、IRB 796の有利な経口製剤を提供する

。IRB 796の製剤原料の流動特性が材料の造粒、続いて規定された範囲内の粒状サイズ（1000ミクロンの篩を通過しない粒状物の一部が全粒状物の約5重量%よりも多い割合を占めず、250ミクロンの篩を通過しない量が約60重量%よりも多い割合を占めず、さらに63ミクロンの篩を通過する粒状物の一部が約20重量%よりも多い割合を占めない）でIRB 796の粒状組成物を形成するための方法で乾燥粒状物のミリングによって有意に改良できること（低減した表面粘着力）が本発明者らにより発見された。そのようなIRB 796の粒状組成物は、種々のrpmで1000ミクロンの石目やすり又は格子スクリーンによりコーンミルセットを用いて得られた。また、1000ミクロンスクリーン、続く700ミクロンスクリーンによるマニュアルミリングは、そのような許容される篩パターンを生成できることがわかった。

#### 【0008】

驚いたことに、IRB 796の溶解度がその周囲の環境のイオン性に特に影響されることが本発明者らにより決定された。詳細には、IRB 796の水への溶解度は、その環境のイオン強度が増加すると、明らかに減少することがわかった。減少した溶解は全体的に見て薬剤のバイオアベイラビリティに影響することがわかった。

イオン相互作用からIRB 796を保護するための多くの可能性が存在するが、本発明者らは、イオン溶液におけるIRB 796の溶解を有意に改善することができる製剤の相対的に安価で、効果的な変更を発見した（多くの不成功に終わった試みの後）。そのような改良された製剤は、ウェット又はドライ造粒による製造を経て、イオン種との相互作用からIRB 796を保護するためにその水溶液状態でIRB 796と錯体を形成することができる、医薬的に非毒性で、水溶性の包接化合物（好ましくはポリマーの形態）を含む。包接化合物とは、明確な追加構造を形成するために無関係の分子とかご構造を形成することができる分子を意味する（かご構造は包接化合物の1つ以上の分子によって形成される）。本発明の好ましい包接化合物はアミロース部分を含む。特に好ましい包接化合物はシクロデキストリンである。特に好ましいシクロデキストリンは - シクロデキストリンである。

#### 【0009】

IRB 796の可溶化のイオンによる減少に対して保護するためにIRB 796と組み合わせて - シクロデキストリンを使用する場合、 - シクロデキストリン：IRB 796の重量比は少なくとも約1であるのが好ましく、より好ましくは少なくとも約2であり、さらに好ましくは少なくとも約3である。そのような混合物により、水溶液においてIRB 796の溶解を有意に高めることが明らかとなり、より高い - シクロデキストリン組成物は一般により良い全体的な効果を提供する。

意外にも、コア錠剤がかなりの量のシクロデキストリン（約10%よりも多く）を含む場合、コア錠剤に対して被覆材料を施す標準的な技術を改良する必要があることを、さらに発見した。被覆は40以上の温度で、従来法で施されるが、圧縮物（すなわち錠剤等）がシクロデキストリンを含む場合、圧縮物がかけること及び最終的に崩壊することを防ぐ

ために、被覆温度を40℃未満に保たなければならないことがわかった。そのようなかけること及び崩壊の問題は、コア錠剤が実質的な量のシクロデキストリン（約40%以上）を含む場合に特に注意される。特に、シクロデキストリンを含む圧縮物（例えばコア錠剤）に施される被覆は、40℃未満、より好ましくは39℃未満の温度で施される必要があり、40℃を超える温度では、圧縮物がかけたり、崩壊したりする。

#### 【0010】

BIRB 796 経口製剤へのシクロデキストリン包接化合物の添加は、12時間（AUC<sub>0-12</sub>）にわたって（薬剤の）BIRB 796の平均全血漿濃度、さらにラクトースを含む製剤と比較して達成される最大血漿濃度（C<sub>max</sub>）を改善することがわかった。また、最大濃度までの時間（T<sub>max</sub>）は、シクロデキストリンのないラクトース製剤と比較して短縮されていることがわかった。

10

本発明の一の局面は、（a）医薬的に有効な量のBIRB 796と、（b）BIRB 796をイオン種との相互作用から実質的に保護するために、その水溶液状態でBIRB 796と錯体を形成できる医薬的に非毒性量の水溶性包接化合物とを含む医薬経口製剤からなる。

#### 【0011】

本発明の他の実施態様において、（a）粒状BIRB 796及びシクロデキストリンを含む均質なコアと、（b）任意の好適な被覆物、好ましくは水分散性の医薬的に許容されるポリマー被覆物等を含み、前記均質なコアを完全に被覆する被覆物を含む医薬錠剤が開示される。

20

本発明のさらに別の実施態様において、（a）約0.1～約35重量%の粒状BIRB 796と、（b）約25～約50重量%の結合剤と、（c）約3～約40重量%の錠剤分解物質と、（d）約25～約60重量%の可溶性造粒助剤とを含む医薬錠剤が開示される。

上記記載、同様に本発明の別の目的、特徴及び利点は、添付図面と併せて、以下の詳細な説明を参照してより完全に理解されるであろう。

#### 【0012】

##### 発明の詳細な説明

本発明は、BIRB 796の決して望ましくない溶解性及び取り扱い適性に関係する多くの問題を克服する。本発明は、経口製剤におけるBIRB 796の溶解性及びバイオ

30

アベイラビリティを改善し、同様に製造に関する粉末流動性を改善するBIRB 796の新規製剤を提供する。溶解性は任意の経口製剤において重要事項である。しかし、また、製剤は、生理化学的に安定な広範囲の経口効能を生成する経済的に実用的な方法の必要性をも考慮しなければならない。さらに、任意の製剤の成分は十分な処理性能を有しなければならない。製剤原料として、BIRB 796は、処理に関して、決して望ましくないものにする良くない流動性を有する微粉末である。また、BIRB 796はあまり溶解しない結晶性物質である。本発明は、改良されたバイオアベイラビリティを有するBIRB 796の生理学的に安定な経口製剤の経済的な生成及び処理を提供する。

#### 【0013】

40

BIRB 796の流動性及び溶解速度の両方を改良するために、BIRB 796結晶のウェット及びドライ粒状物の両方を研究し、両方とも成功した。性能を高めるために、ウェット粒状物を選択した。続いて、700ミクロンスクリーンを有する振動ミルでウェット粒状物（乾燥後）をミリングした。そのような粒状物を組み入れた製剤が錠剤ダイ/パンチ及びフローチューブに付着する傾向を有することがわかった。0.75%～0.125%の従来の錠剤潤滑剤の範囲内の製剤における潤滑剤レベルの増加は、問題を解決するのに十分ではなかった。

ウェット粒状物によって調製されるBIRB 796粒状物のコーンミリングは、ダスティングを減少させ、生成される粒状物の均質性をより制御するために、続いて試みられた。種々のミクロンの石目やすり又は格子スクリーンを有するコーンミルを使用した。造粒

50

物をすり潰すための隆起した領域を有するコーンミルが明らかにダスティングを減少させることがわかった。ミルのロータースピード及び石目やすりのスクリーンサイズは、異なる粒子サイズ分布を生成するために繰り返し調整された。次いで、優れた溶解性、優れたバルクフロー、許容される含量均一性及び粉末又は錠剤の付着の証拠がないことを示す造粒に関して、許容される篩パターンを決定するために、そのような造粒を試験した。

#### 【 0 0 1 4 】

幾つかの石目やすりスクリーンメッシュサイズを、ロータースピードを調整して研究し、1000ミクロンの石目やすりスクリーンを有するコーンミリングにより、優れた含量均一性を保証する適切な粒子サイズ分布の粒状物を生成することができることがわかった。この発明された方法により、B I R B 7 9 6 の許容される溶解結果を保証し、同様に付

10

着の問題に煩わされない材料を得る。粒状物サイズの定義された分布範囲を有するB I R B 7 9 6 の粒状物が、B I R B 7 9 6 の均一性の実質的な改善を提供すること、同様に装置材料の加工に関する実質的に付着性のないことがわかった。許容される篩パターンは、含量均一性の医薬的に許容される改善を達成するために、1000ミクロンの篩を通過しない粒状物の一部が全粒状物の約5重量%よりも多い割合を占めず、250ミクロンの篩を通過しない量が約60重量%よりも多い割合を占めず、63ミクロンの篩を通過する粒状物の一部が約20重量%よりも多い割合を占めないことを示唆する。そのような許容される篩パターンは、不適切なミリング技術による薬剤ダスティングを考慮しない（小さな粒子はおそらく1～5ミクロンのサイズであり、静電気によってより大きな粒状物に付着するため、薬剤ダスティングは篩分析によって測定できない）。許容される篩パターンの代表的な例を下記表1に示す。

20

#### 【 0 0 1 5 】

##### 【表1】表1

粒状B I R B 7 9 6 の許容される篩パターン

篩の直径（ミクロン）	許容される篩パターン（全粒子の%）		
	試料1	試料2	試料3
1000	2.3	0.34	3.0
500	30	18	16
250	25	26	39
125	22	23	24
63	13	20	13
<63	7	13	6

30

40

#### 【 0 0 1 6 】

当業者によって理解されるように、そのように許容される分布を生成するのに有用なロータースピード（同様にミリング時間）は、実質的にコーンミルのモデル間で、同様に選択される石目やすりのスクリーンサイズにより異なる。そのような選択は、十分に当業者の技術の範囲内である。また、もちろん、技術的に知られているその他のミリング方法もそのような粒状物分布を生成するために使用してもよい。例えば、1000ミクロン、次いで700スクリーンによる連続的なマニュアルミリングは、上記で定義された許容される篩パターン範囲内に入るB I R B 7 9 6 の粒状物の分布を生成するために使用された。乾燥前の造粒物のウェットミリングは、そのような粒状物の分布を生成するために利用し

50

てもよい他の方法である。

意外にも、本発明者らは、B I R B 796の溶解性が高いイオン性水溶液によって悪影響を受けることを発見した。図1は、pH 2のHCl/KCl水溶液(上部曲線)、及びホスフェートを含む水溶液(下部曲線)に関して、溶液のイオン強度が増加するにつれて、B I R B 796の溶解度が減少することを示す。同様に、図2において示されるように、pH 7.4のリン酸緩衝液中のB I R B 796の溶解度は、溶液のイオン強度が増加するにつれて、ほぼ直線的に減少する。従って、B I R B 796の溶解度の減少は、生理学的に適切なpH値で観測される。薬剤の水への溶解度の減少は、製剤性能に深刻な影響があるかもしれない。

#### 【0017】

10

本発明者らは、その水溶液状態で(及び好ましくは固体状態においても)B I R B 796と錯体を形成することができる医薬的に非毒性の水溶性包接化合物(好ましくはポリマーの形態)を組み込むことによって、B I R B 796の溶解度が、特に高いイオン性溶液において明らかに高められうることを発見した。試みた多くの包接化合物-B I R B 796の組み合わせの中で、意外にも、アミロース部分を含む化合物がB I R B 796の溶解を助けるのに有用であることを発見した。特に好ましい包接化合物はシクロデキストリンである。使用したシクロデキストリンの中でも、-シクロデキストリンは特に有利であることがわかった。

-シクロデキストリンは少なくともおよそB I R B 796の量でB I R B 製剤に組み入れられるのが好ましく、より好ましくはB I R B 796の約2倍であり、さらに好ましくはB I R B 796の約3倍である。-シクロデキストリンをB I R B 796と使用して錠剤を形成する場合、一般的に低い圧縮力(ラクトース製剤に適しているよりも)が錠剤崩壊を保証するために使用されるべきであることがわかった。

20

水溶性B I R B 796包接化合物を有する/有しない錠剤からB I R B 796の溶解のイオン強度の影響を評価するために、ラクトース及び異なる量の-デキストリンを含む製剤について研究を行った。

#### 【0018】

図3a及び3bは、1部のB I R B 796に対して3.7部のラクトースを含む製剤(下部曲線)、1部のB I R B 796に対して2部の-シクロデキストリン(BCD)及び1.7部のラクトースを含む製剤(中間曲線)、及び1部のB I R B 796に対して3部の-シクロデキストリン及び0.7部のラクトースを含む製剤(最上部曲線)について、pH 2(37)、イオン強度 $I = 0.25\text{ M}$ (図3a)及び $I = 0.50\text{ M}$ (図3b)でのリン酸水溶液におけるB I R B 796の溶解度の-デキストリンの影響を(溶解した100mgのB I R B 796のパーセントで)図示する。データは、すべての場合において、両方のイオン強度でシクロデキストリンを含む製剤と比較して、溶解がラクトース製剤で最も低いことを示している(1(B I R B 796):3(BCD)>1:2>ラクトース)。イオン強度の増加は、錠剤の溶解の全体的な減少を生じた。

30

-デキストリンが、イオン種と相互作用しないようにB I R B 796を錯化することによって媒体のイオン強度の影響を低減することが仮定される。

#### 【0019】

40

図4a及び4bは、1部のB I R B 796に対して3.7部のラクトースを含む製剤(下部曲線)、1部のB I R B 796に対して2部の-シクロデキストリン及び1.7部のラクトースを含む製剤(中間曲線)、及び1部のB I R B 796に対して3部の-シクロデキストリン及び0.7部のラクトースを含む製剤(最上部曲線)について、pH 2(37)、イオン強度 $I = 0.25\text{ M}$ (図4a)及び $I = 0.50\text{ M}$ (図4b)のHCl/KCl水溶液に溶解した100mgのB I R B 796の溶解の-デキストリンの影響を図示する。図3a及び3bのリン酸水溶液で見られるのと同じ傾向の溶解挙動が、HCl/KCl水溶液(pH 2)で観測され、溶解の順序は、1部のB I R B 796に対して3部の-シクロデキストリン(上部曲線)>1部のB I R B 796に対して2部の-シクロデキストリン(中間曲線)>1部のB I R B 796に対して3.7部のラクトース(下部曲線)である。

50



7部のラクトース（下部曲線）である。図3a及び3bのリン酸水溶液において見られるように、60分で溶解される最大量は、いずれの製剤についてもイオン強度によって有意に影響されない。

#### 【0020】

また、pH 2（37）でのリン酸水溶液及びpH 2（37）でのHCl/KCl水溶液におけるBIRB 796の溶解度の $\alpha$ -デキストリンの影響（溶解した100mgのBIRB 796のパーセントで）は、相対的に低いイオン強度 $I = 0.12\text{ M}$ でも決定された。リン酸水溶液に関して、統計的有意性（ $p < .05$ ）はどの点でも認められないが、 $\alpha$ -シクロデキストリンは60分間にわたって全体的に溶解を改善することがわかった。一方、HCl/KCl水溶液に関して、 $\alpha$ -デキストリンは、錠剤の溶液への初期の曝露後、最初の10分間のほとんどで溶解を改善することがわかったが、 $\alpha$ -デキストリンの組み込みは、次の50分間で、BIRB 796の溶解を減少させているように見えた。そのような減少は、イオン強度がすべての場合においてNaClの添加により制御されるために、共通のイオン効果（塩化物）による影響であると考えられる（そのような効果は、HCl/KCl水溶液で試験されるより高いイオン強度では実質的に重要ではない）。

試験を行った代表的な溶液及び製剤について、イオン強度の関数として溶解の初期速度（ $\text{mg/min}$ ）を以下の表2に示す。

#### 【0021】

【表2】表2

BIRB 796錠剤（100mg）の溶解の初期速度におけるイオン強度の影響

溶解媒体	製剤処方	イオン強度の関数としての溶解の初期速度 (mg/min)		
		0.12M	0.25M	0.5M
ホスフェート、 pH 2	ラクトース	17.05	11.75	9.16
	1:2 BCD	17.24	14.74	11.09
	1:3 BCD	17.19	16.32	13.18
HCl/KCl、 pH 2	ラクトース	13.33	9.74	8.72
	1:2 BCD	15.31	12.85	10.45
	1:3 BCD	17.07	15.00	13.07

#### 【0022】

このようなデータは、 $\alpha$ -シクロデキストリンが、腸管の様々な部分が $I = 0.15 \sim 0.40\text{ M}$ の範囲のイオン強度の大きな変化を示すために製剤特性に悪影響を与え、全体的なバイオアベイラビリティに悪影響を与えるかもしれないバルク溶剤特性から保護することを示唆する。

BIRB 796 $\alpha$ -シクロデキストリン試験製剤に対するBIRB 796-ラクトース試験製剤のインビボ特性における違いを評価するために、相対的なバイオアベイラビリティ研究をイヌに対して行った。6匹のイヌ（それぞれ約10キログラム）に、ラクトース又は $\alpha$ -シクロデキストリンのいずれかを含む100mgの試験錠剤により、交差様式（crossover fashion）で投与した。この研究で使用した錠剤の組成を

下記表 3 に示す。

【 0 0 2 3 】

【表 3】表 3

イヌのバイオアベイラビリティ研究において評価した錠剤の組成

成分	量 (mg)	
	ラクトース製剤	$\beta$ -シクロデキストリン製剤
BIRB 796	100.0	100.0
$\beta$ -シクロデキストリン	0.0	200.0
微結晶性セルロース	225.0	225.0
ラクトース	365.0	165.0
コロイド状二酸化ケイ素	7.5	7.5
$\alpha$ 化デンプン	30.0	30.0
ナトリウムスターチグリコレート	15.0	15.0
ステアリン酸マグネシウム	7.5	7.5
合計錠剤重量 (mg)	750.0	750.0

10

20

【 0 0 2 4 】

30

薬物動態学的パラメータを決定するために、血液サンプルを時間をかけて採取した。図 5 は、3 . 7 部のラクトースに対して 1 部の B I R B 7 9 6 を含む 1 0 0 m g の B I R B 7 9 6 錠剤（下部曲線）、及び 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 1 . 7 部のラクトースに対して 1 部の B I R B 7 9 6 を含む 1 0 0 m g の B I R B 7 9 6 錠剤（上部曲線）の経口投与後の平均 B I R B 7 9 6 血漿濃度をグラフで示す。

$\beta$ -シクロデキストリンの B I R B 7 9 6 経口製剤への添加は、1 2 時間にわたって B I R B 7 9 6 の平均血漿濃度（ $AUC_{0-12}$ ）を改善し（約 1 . 5 8 倍）、同様にラクトースと比較して達成される最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）を改善（約 1 . 6 2 倍）することがわかった。また、最大濃度までの時間（ $T_{max}$ ）は、ラクトース製剤（すなわち、 $\beta$ -シクロデキストリンがない）と比較して短縮されることがわかった。これらのパラメータの測定値を下記表 4 に示す。

40

【 0 0 2 5 】

【表 4】表 4

イヌへの経口投与後の B I R B 7 9 6 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	製剤	
	ラクトース	1:2 BCD
$AUC_{0-12} \pm SD$ (ng・hr/mL)	13586 $\pm$ 4666	21537 $\pm$ 7426
$C_{max}$ (ng/mL)	4718	7647
$T_{max}$ (hr)	1.92	1.67

10

## 【0026】

- シクロデキストリンはBIRB 796の溶解及びバイオアベイラビリティにおいて予期しない改善を与えることがわかったが、驚いたことに、被覆が施される場合の錠剤のかけ及び崩壊のために、シクロデキストリンを含むコア錠剤がラクトースペース製剤と同じ条件で被覆され得ないことが実験研究の際にわかった。そのような影響に関連するかもしれない幾つかの可能性のあるパラメータを調べた後、温度が重要な制御変数であることが決定された。低温被覆が行われる場合にのみ、ラクトースペース製剤と同じ被覆溶液/処理/装置を用いて、被覆を行うことができた。被覆の際に生成物の温度が40を超え

るために、- シクロデキストリンの実質的な量(約40%以上)を含む錠剤は、錠剤の完全な状態が保持されなくなるまでその点で崩壊することがわかった。より大きな錠剤(例えば、12mmの錠剤)では特に、40を超える生成物の温度はかけ及び崩壊の問題を生じる。しかし、プロセス温度が約40未満、より好ましくは約39未満である場合、許容できる被覆錠剤が生成でき、適切な被服強度及び厚さを示す。たいていの場合、そのような問題を克服する好ましい被覆温度は、(1)約30~約40の吸気温度、(2)35~39の予熱コア錠剤、(3)約25~約39の生成物の温度、及び(4)約35~約39の最終生成物の温度である(1~4の各場合に、ターゲット、特に好ましい温度は約35である)。

20

## 【0027】

BIRB 796を含む経口製剤の調製において、錠剤の幾つかの効力が同じブレンドの異なる重量を用いて調製される“共通ブレンド”アプローチを使用してもよい。ブレンドは、錠剤、充填硬カプセル(異なるサイズ及び/又は正味の充填量)、キャプレット、薬包紙、カシェ剤、粒状物等の多くの経口製剤をなすために使用してもよい。

コア錠剤が光又は熱にさらされた場合に、BIRB 796がBIRB 796を含むコア錠剤の変色を誘導することを発見した。そのような着色を、特に光/熱吸収被覆、好ましくは水分散性の医薬的に許容されるポリマーを有するBIRB 796コア錠剤を被覆すること、又は光/熱吸収材料のコア錠剤への組み込みによって防ぐことができることがわかった。錠剤被覆は、BIRB 796錠剤の重量で、好ましくは2~3%、より好ましくは約2.5%含む。また、変色のマスキングは医薬的に許容される製剤を生成するために使用でき、例えばドライ着色料(イエローNo. 10酸化鉄レーキ等)を製剤に混合する。

30

40

## 【0028】

BIRB 796は、水和したラクトースー水和物、- シクロデキストリン、ポビドン、微結晶性セルロース、化デンプン、ナトリウムスターチグリコレート、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムを含む多くの化合物と医薬的に混和性であることがわかった。BIRBの好ましい錠剤製剤は、可溶性造粒助剤(例えば、ラクトースー水和物)、結合剤、好ましくは粒状化結合剤(例えば、ポビドン)及び/又はドライ結合剤(例えば、微結晶性セルロース)、1つ以上の錠剤分解物質(例えば、化デンプン及びナトリウムスターチグリコレート)、流動助剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)

50

、及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含む。医薬的に適した溶解速度及び圧縮特性を有するB I R B 796錠剤を生成するためには、可溶性造粒助剤は錠剤重量の40～50%含み、ドライ結合剤は錠剤重量の30～50%含み、錠剤分解物質は錠剤重量の5～40%含み、流動助剤は錠剤重量の0.25～1%含み、潤滑剤は錠剤重量の0.5～1%含むことが好ましい。また、緩衝剤を添加してもよい（典型的には、合計錠剤重量の1%未満を含む）。コア錠剤のサイズ及び形状（size and dimension）に依存して、医薬的に有用な錠剤は、約0.5KN～約12KNの加圧力を用いて、そのような組成から生成することがわかった。

#### 【0029】

##### 実施例1 B I R B 796錠剤生成物

B I R B 796、ラクトース水和物、及びポビドンをドラムミキサーで5分間ドライ混合した。次いで、得られたドライ混合物をせん断ミキサーで水と共に粒状化した。次いで、ウェット粒状物をステンレススチールトレイに広げ、オープンで、40～50℃で2%のLODに乾燥した。次いで、乾燥した粒状物をコーンミルの18メッシュ（1mm）スクリーンによりミリングした。

次いで、微結晶性セルロース、化デンプン、ナトリウムスターチステアレート、及びコロイド状二酸化ケイ素を18メッシュ（1mm）スクリーンを通してミリングした粒状物に篩にかけ、得られた混合物をドラムミキサーで12分間、約30rpmで混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム、潤滑剤を混合したブレンドの一部と予めブレンドし、18メッシュのスクリーンを通して篩にかけ、ドラムに戻して、さらに14分間、同じ条件で混合した。次いで、錠剤成形型を用い、適した効能の錠剤重量を調整して、得られたブレンドを錠剤に形成した。ブレンドをコア錠剤に圧縮した後、錠剤をフィルム被覆した。錠剤は被覆により2～3%重量増加した。

#### 【0030】

##### 実施例2 B I R B 796錠剤生成物

B I R B 796をpH 2のリン酸緩衝液に溶解して散布液を調製した。ラクトース水和物及びポビドンK30を混合し、小型流動床造粒機（Uniglat）の低流動化で加熱した。薬液を流動床造粒機の混合粉末にスプレーした。緩衝剤、続いて純水のリン溶液を用いて薬剤損失を最小限にした。粒状物を同じユニットで2%のLOD（メトラールJ16テスター）に乾燥した。

次いで、乾燥した粒状物を18メッシュ（1mm）の格子スクリーンを有するコーンミルで、低速でミリングした。次いで、微結晶性セルロース、化デンプン、ナトリウムスターチグリコレート、及びコロイド状二酸化ケイ素を18メッシュのスクリーンを通してミリングした粒状物中に篩にかけ、得られた混合物をドラムミキサーで、約12分間30rpmで混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム、潤滑剤を混合ブレンドの一部と予めブレンドし、18メッシュのスクリーンを通して篩にかけ、ドラムに戻してさらに4分間、同じ条件で混合した。次いで、ブレンドを錠剤にし、約2～約3%の重量増加で被覆した。

#### 【0031】

幾つかのブレンドを調製してもよい（製造された最も高い効力のもの（300mg）、高い効力の服用量の“共通ブレンド”（20、25、50、100及び200mg）、低い効力の5mgの服用量のもの、及び製造された最も低い効力の“共通ブレンド”（0.5、1.25及び2.5mg））。錠剤成形型を用い、適した効能の錠剤重量を調整して、それぞれの共通ブレンドから錠剤を調製してもよい。ブレンドを錠剤に加圧した後、錠剤をフィルム被覆した。錠剤は、約2～約3%、好ましくは約2.5%の重量増加で被覆してもよい。

本発明は好ましい実施態様に関して説明されるが、当業者は種々の変更及び/又は修正が特許請求の範囲に記載される本発明の意図又は範囲から離れることなしに本発明に対して行い得ることを容易に理解するであろう。本明細書で引用されるすべての文献はそのまま本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】pH 2 の HCl / KCl 水溶液（下部曲線）及びリン酸水溶液（上部曲線）でのイオン強度に対する BIRB 796 の溶解度（ $\mu\text{g} / \text{ml}$ ）のグラフである。

【図 2】pH 7.4 のリン酸水溶液でのイオン強度に対する BIRB 796 の溶解度（ $\mu\text{g} / \text{ml}$ ）のグラフである。

【図 3 A】1 部の BIRB 796 に対して 3.7 部のラクトースを含む製剤（下部曲線）、1 部の BIRB 796 に対して 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 1.7 部のラクトースを含む製剤（中間曲線）、及び 1 部の BIRB 796 に対して 3 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 0.7 部のラクトースを含む製剤（上部曲線）について、pH 2（37）、イオン強度  $I = 0.25$  のリン酸水溶液に溶解した 100 mg の BIRB 796 のパーセンテージのグラフである。

10

【図 3 B】1 部の BIRB 796 に対して 3.7 部のラクトースを含む製剤（下部曲線）、1 部の BIRB 796 に対して 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 1.7 部のラクトースを含む製剤（中間曲線）、及び 1 部の BIRB 796 に対して 3 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 0.7 部のラクトースを含む製剤（上部曲線）について、pH 2（37）、イオン強度  $I = 0.50$  のリン酸水溶液に溶解した 100 mg の BIRB 796 のパーセンテージのグラフである。

【図 4 A】1 部の BIRB 796 に対して 3.7 部のラクトースを含む製剤（下部曲線）、1 部の BIRB 796 に対して 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 1.7 部のラクトースを含む製剤（中間曲線）、及び 1 部の BIRB 796 に対して 3 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 0.7 部のラクトースを含む製剤（最上部曲線）について、pH 2（37）、イオン強度  $I = 0.25$  の HCl / KCl 水溶液に溶解した 100 mg の BIRB 796 のパーセンテージのグラフである。

20

【図 4 B】1 部の BIRB 796 に対して 3.7 部のラクトースを含む製剤（下部曲線）、1 部の BIRB 796 に対して 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 1.7 部のラクトースを含む製剤（中間曲線）、及び 1 部の BIRB 796 に対して 3 部の  $\beta$ -シクロデキストリン及び 0.7 部のラクトースを含む製剤（最上部曲線）について、pH 2（37）、イオン強度  $I = 0.50$  の HCl / KCl 水溶液に溶解した 100 mg の BIRB 796 のパーセンテージのグラフである。

【図 5】3.7 部のラクトースに対して 1 部の BIRB 796 を含む 100 mg の BIRB 796 錠剤（下部曲線）、及び 2 部の  $\beta$ -シクロデキストリンに対して 1 部の BIRB 796 及び 1.7 部のラクトースを含む 100 mg の BIRB 796 錠剤（上部曲線）の経口投与後の平均 BIRB 796 血漿濃度のグラフである。

30

【 図 1 】

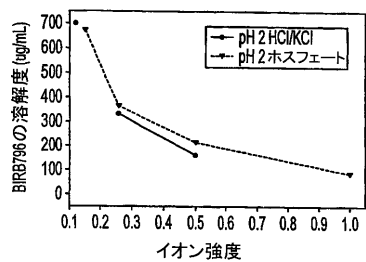


FIG. 1

【 図 2 】

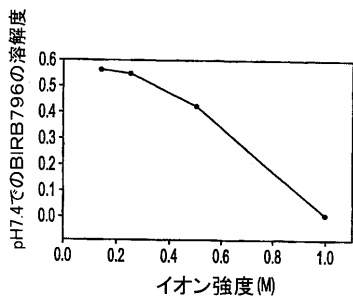


FIG. 2

【 図 3 A 】

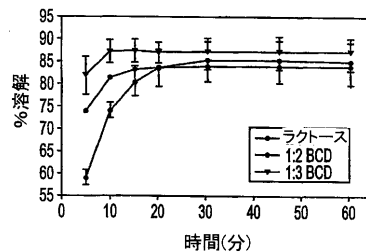


FIG. 3A

【 図 3 B 】

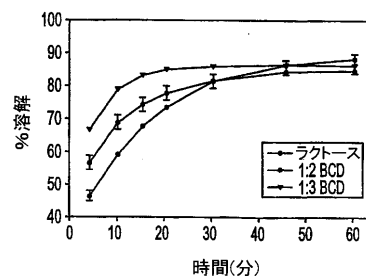


FIG. 3B

【 図 4 A 】

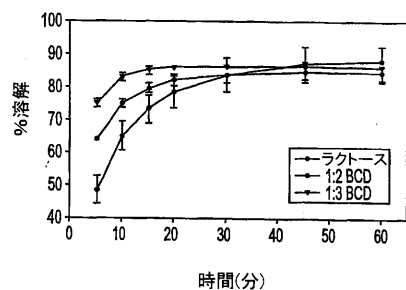


FIG. 4A

【 図 5 】

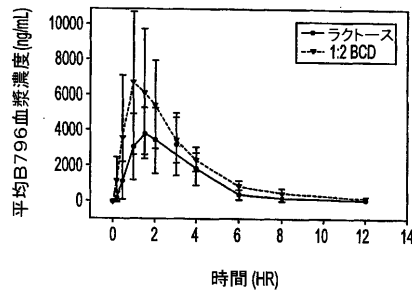


FIG. 5

【 図 4 B 】

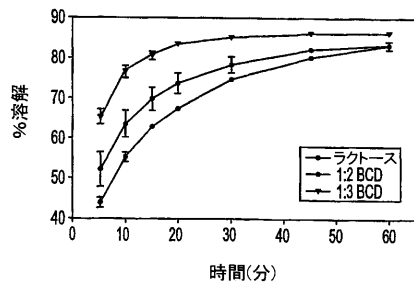


FIG. 4B

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/07772 A2**

- (51) International Patent Classification: **A61K 47/48** Row, Bethel, CT 06801 (US), **WAY, Susan**, 36 Apple Blossom Lane, Danbury, CT 06811 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/21860
- (22) International Filing Date: 11 July 2001 (11.07.2001) (74) Agents: **RAYMOND, Robert, P.** et al., Boehringer Ingelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (national): CA, JP, MX.
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Priority Data: 60/220,387 24 July 2000 (24.07.2000) US  
(71) Applicant: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US], 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- Published:  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.
- (72) Inventors: **CAPPOLA, Michael, L.**, 27 Richards Lane, Wilton, CT 06897 (US). **GEREG, George, W.**, 13 Maple



- WO 02/07772 A2** (54) Title: IMPROVED ORAL DOSAGE FORMULATIONS OF 1-(5-TERT-BUTYL-2-P-TOLYL-2H-PYRAZOL-3-YL)-3-[4-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETHOXY)-NAPHTHALEN-1-YL]-UREA
- (57) Abstract: A formulation comprising, and process for preparing, improved oral dosage forms of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, a chemical entity with anti-inflammatory properties. Granulation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea within specified ranges provides improved dissolution of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and oral bioavailability, as well as content uniformity. Incorporation into the formulation of an aqueous soluble inclusion compound capable of forming a complex with 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, such as beta-cyclodextrin provides enhanced stability of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, in particular in highly ionic environments. Chipping and disintegration of tablets containing more than about 10 % betacyclodextrin can be prevented by applying a polymeric coat to the surface of the tablet at a temperature below 40 °C.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 1 -

**IMPROVED ORAL DOSAGE FORMULATIONS OF 1-(5-TERT-BUTYL-2-P-TOLYL-2H-PYRAZOL-3-YL)-3-[4-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETHOXY)-NAPHTHALEN-1-YL]-UREA**

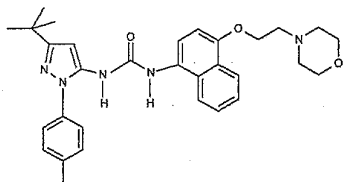
**BACKGROUND OF THE INVENTION**

**1. Field of the Invention**

The present invention relates to unique oral dosage formulations of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, a pharmacological agent exhibiting novel anti-inflammatory activity. More particularly, the present invention relates to oral dosage formulations of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea that provide enhanced stability of the compound in ionic environments, improved solubility, and/or improved oral bioavailability, and are produced using unique process conditions.

**2. Background of the Related Art**

1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea (hereinafter, "BIRB 796") is disclosed in commonly assigned co-pending PCT Application No. PCT/US99/29165, herein incorporated by reference, as





WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 2 -

possessing unexpectedly significant inhibitory activity with respect to proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1). BIRB 796 has implications for the treatment of numerous disease states including arthritis, psoriasis and Crohn's disease. While having many advantageous pharmacological properties, BIRB 796 has been found to possess certain less than desirable pharmaceutical properties, including poor aqueous solubility, poor powder flow properties, and a tendency to discolor in the presence of light.

At least seven polymorphs of BIRB 796 have been isolated (the melt point of the drug is about 152°C and the pKa about 6.1). The polymorphs generally exist in the form of elongated needles. BIRB 796 is relatively poorly soluble in physiological environments. The solubility of polymorphic BIRB 796 drug substance (Form IV) has been determined to be about 0.5 ug/ml at pH 7.4 and about 10 mg/ml at pH 2.0.

BIRB 796 may be administered by the many routes of administration known in the art, including, but not limited to, orally, intravenously, intraperitoneally, intramuscularly, subcutaneously, buccally, rectally, aurally, ocularly, transdermally, etc. A preferred route of administration is oral administration by way of, for example, tablets, capsules, caplets, troches, lozenges, powder, cachets, solutions and suspensions. Core tablets may be prepared by addition of excipient, binder, disintegrant, lubricant and so on, as would be understood by one of ordinary skill in the art. Core tablets containing BIRB 796 may be subjected to surface coating with a main coating agent such as, but not limited

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 3 -

to, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose and the like. Formulations have been prepared which deliver doses from 0.5 mg to 300 mg.

The present inventors have recently discovered that the solubility of BIRB 796 is adversely diminished when in the presence of ionic solutions. Increasing ionic strength has been found to result in an overall decrease in the dissolution of BIRB 796. As the various parts of the human (and other mammalian) intestinal tract show considerable variability in ionic strength (typically ranging from  $I = 0.15 - 0.40$  M), and as the ionic strength of the intestinal tract may be significantly affected by intake of certain pharmaceutical products and foodstuffs, this variability of the solubility of BIRB 796 with ionic strength may have significant adverse impacts on the overall bioavailability of BIRB 796.

BIRB 796 formulations have also been discovered to be plagued with less than desirable adherence characteristics. Formulations containing BIRB 796 have been found to suffer from the tendency of materials to stick to compression dies and/or punch faces, as well as to stick to powder conduits, filling tubes, and other processing chambers. Within conventional ranges, increases in the amount of lubricant in the formulation have not been found to be adequate to resolve the problem.

There is a need therefore for formulations of BIRB 796 with improved solubility and diminished adherence characteristics, which provide better oral bioavailability of the drug as well as allow for efficient preparation of dosage forms.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 4 -

**SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention discloses formulations of BIRB 796, and processes for manufacturing such BIRB 796 formulations, that provide for improved solubilization and/or bioavailability of BIRB 796, and which display improved flow characteristics. In particular, advantageous oral dosage formulations of BIRB 796 are provided.

It has been discovered by the present inventors that the flow properties of BIRB 796 drug substance may be significantly improved (adherence to surfaces reduced), by granulation of the material followed by milling of the dried granules in such a manner so as to form a granular composition of BIRB 796 within a defined range of granule sizes - such that the portion of granules which do not pass through a 1000 micron sieve do not account for more than about 5 percent by weight of the total granules, the amount that do not pass through a 250 micron sieve does not account for more than about 60 percent by weight, and the portion of granules which pass through a 63 micron sieve do not account for more than about 20 percent by weight. Such granular compositions of BIRB 796 have been obtained using a cone mill set at various rpms with a 1000 micron rasp or grate screen. Manual milling through a 1000 micron screen, followed by a 700 micron screen has also been found capable of producing such acceptable sieve patterns.

Surprisingly, it has been determined by the present inventor that BIRB 796 solubility is peculiarly affected by the ionicity of its attendant milieu. In particular, aqueous solubility of BIRB 796 has been found to significantly decrease as the ionic

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 5 -

strength of its milieu increases. Decreased dissolution has been found to affect overall bioavailability of drugs.

Presented with numerous possibilities for protecting BIRB 796 from ionic interaction, the present inventor has discovered (after numerous failed attempts) a relatively cheap and effective alteration in formulation that may be made that significantly improves BIRB 796 dissolution in ionic solutions. Such improved formulation includes a pharmaceutically non-toxic, aqueous-soluble, inclusion compound (preferably polymeric in form) that is capable of forming a complex with BIRB 796 via manufacture by wet or dry granulation and in its aqueous state so as to protect BIRB 796 from interaction with ionic species. By inclusion compound it is meant a compound capable of forming a cage structure with an unrelated molecule so as to form a well-defined addition structure (the cage structure being formed by one or more molecules of inclusion compound). A preferred inclusion compound of the present invention contains amylose moieties. A particularly preferred inclusion compound is cyclodextrin. A particularly preferred cyclodextrin is  $\beta$ -cyclodextrin.

When employing beta-cyclodextrin in combination with BIRB 796 to protect against ion-induced diminishment of BIRB 796 solubilization, it is preferred that the beta-cyclodextrin:BIRB 796 weight ratio be at least about 1, more preferably to be at least about 2, and yet more preferably to be at least about 3. Such mixtures have been found to significantly enhance the dissolution of BIRB 796 in aqueous solutions, with the higher beta-cyclodextrin composition generally providing a better overall effect.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 6 -

Unexpectedly, it further has been discovered that standard techniques for application of coating material to core tablets need to be altered when the core tablet contains significant amounts of a cyclodextrin (greater than about 10%). While coatings are conventionally applied at temperatures of 40°C or above, it has been found that when a compression (i.e. tablets and the like) contains cyclodextrins that the coating temperature must be kept below 40°C in order to prevent chipping and ultimately disintegration of the compression. Such chipping and disintegration problem is particularly noted when the core tablet contains substantial amounts of cyclodextrin ( $\geq$  about 40%). In particular, coatings applied to compressions (such as core tablets) containing beta-cyclodextrin need to be applied at temperatures below 40°C, more preferably below 39°C, temperatures above 40°C causing chipping and disintegration of the compression.

The addition of cyclodextrin inclusion compounds to the BIRB 796 oral formulation was seen to improve the average total plasma concentration of BIRB 796 (in dogs) over a twelve hour period ( $AUC_{0-12}$ ), as well as the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) attained as compared to formulations containing lactose. The time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) was also seen to be reduced as compared to lactose formulations lacking cyclodextrin.

One aspect of the present invention consists of a pharmaceutical oral dosage form comprising: (a) a pharmaceutically effective dose of BIRB 796; and (b) a pharmaceutically non-toxic amount of an aqueous soluble inclusion compound that is

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 7 -

capable of forming a complex with BIRB 796 in its aqueous state so as to substantially protect BIRB 796 from interaction with ionic species.

In another embodiment of the present invention, there is disclosed pharmaceutical tablet comprising: (a) a homogenous core comprising granulated BIRB 796 and a cyclodextrin; and (b) a coating completely covering said homogenous core which comprises any suitable coating, and preferably a water dispersible pharmaceutically-acceptable polymer coating, or the like.

In yet another embodiment of the present invention, there is disclosed a pharmaceutical tablet comprising: (a) between about 0.1 to about 35% by weight granulated BIRB 796; (b) between about 25 to about 50% by weight binding agent; (c) between about 3 to about 40% by weight disintegrant; and (d) between about 25 to about 60% by weight soluble granulation aid.

#### **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

The above description, as well as further objects, features and advantages of the present invention will be more fully understood with reference to the following detailed description when taken in conjunction with the accompanying drawings, wherein:

*Fig. 1* is a graph of the solubility ( $\mu\text{g/ml}$ ) of BIRB 796 versus ionic strength at pH 2 of an aqueous HCl/KCl solution (lower curve) and aqueous phosphate solution (upper curve).

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 8 -

*Fig. 2* is a graph of the solubility ( $\mu\text{g/ml}$ ) of BIRB 796 versus ionic strength at pH 7.4 of an aqueous phosphate solution.

*Fig. 3a* is a graph of the percentage of 100 mg of BIRB 796 dissolved in an aqueous phosphate solution at pH 2 (37°C) at ionic strength  $I = 0.25$  for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve).

*Fig. 3b* is a graph of the percentage of 100 mg of BIRB 796 dissolved in an aqueous phosphate solution at pH 2 (37°C) at ionic strength  $I = 0.50$  for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve).

*Fig. 4a* is a graph of the percentage of 100 mg of BIRB 796 dissolved in an aqueous HCl/KCl solution at pH 2 (37°C) at ionic strength  $I = 0.25$  for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve).

*Fig. 4b* is a graph of the percentage of 100 mg of BIRB 796 dissolved in an aqueous HCl/KCl solution at pH 2 (37°C) at ionic strength  $I = 0.50$  for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin to

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 9 -

1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve).

*Fig. 5* is a graph of mean BIRB 796 plasma concentration after oral administration of a 100 mg BIRB 796 tablet containing 1 part BIRB 796 to 3.7 parts lactose (lower curve), and administration of a 100 mg BIRB 796 tablet containing 1 part BIRB 796 to 2 parts beta-cyclodextrin and 1.7 parts of lactose (upper curve).

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention overcomes many of the problems associated with the less than desirable solubility and handling characteristics of BIRB 796. The present invention provides novel formulations of BIRB 796 that improve the solubility and bioavailability of BIRB 796 in oral dosage forms, as well as its powder flow properties related to manufacture.

Dissolution performance is an important consideration in any oral formulation. Formulation, however, must also take into account the need for economically practicable methods to produce a wide range of oral potencies that are physiochemically stable. Further, components of any formulation must possess satisfactory processing properties. As a drug substance, BIRB 796 is a fine powder with poor flow characteristics making it less than desirable with respect to processing. BIRB 796 is also a poorly soluble crystalline material. The present invention provides for the economical production and



WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 10 -

processing of physiochemically stable oral dosage forms of BIRB 796 with improved bioavailability.

In order to improve both the flow characteristics and dissolution rate of BIRB 796, both wet and dry granulation of BIRB 796 crystals were investigated and both found successful. Due to enhanced performance, wet granulation was chosen. Wet granulations (after drying) were subsequently milled in an oscillating mill with a 700 micron screen. It was found that formulations incorporating such granules had the tendency to stick to the tablet die/punch and flow tubes. Increases in lubricant level in the formulation within conventional tablet lubricant ranges, from 0.75% to 0.125%, was not sufficient to correct the problem.

Cone milling of the BIRB 796 granules prepared by wet granulation was subsequently attempted in order to reduce dusting and to gain more control over the homogeneity of the granules produced. A cone mill with various micron rasp or grate screens was employed. It was found that a cone mill having a raised area for grating the granulation significantly reduced dusting. The rotor speed of the mill and rasp screen size were repeatedly adjusted to produce different particle size distributions. Such granulations were then tested to determine acceptable sieve patterns with respect to granulations exhibiting good solubility, good bulk flow, acceptable content uniformity and no evidence of powder or tablet sticking.

While several rasp screen mesh sizes were investigated, with adjustment of rotor speed, cone milling with a 1000 micron rasp screen was found capable of producing

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 11 -

granules of appropriate particle size distribution insuring good content uniformity. This devised procedure insured acceptable dissolution results with BIRB 796 as well as resulted in a material which did not suffer from sticking problems.

BIRB 796 granules having a defined distribution range of granule sizes were found to provide both substantial improvements in BIRB 796 uniformity as well as to possess insubstantial sticking properties with respect to process apparatus materials. Acceptable sieve patterns suggest that to effectuate pharmaceutically acceptable improvement in content uniformity, the portion of granules that do not pass through a 1000 micron sieve should not account for more than about 5 percent by weight of the total granules, the amount that do not pass through a 250 micron sieve should not account for more than about 60 percent by weight, and the portion of granules which pass through a 63 micron sieve should not account for more than about 20 percent by weight. Such acceptable sieve patterns does not take into account drug dusting due to inappropriate milling techniques (drug dusting can not be measured by sieve analysis as the small particles mostly likely are in the 1 - 5 micron size and adhere to the larger granules by static charge). Representative examples of acceptable sieve patterns are set forth in Table 1 below:

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 12 -

Table 1

## Acceptable Sieve Patterns For Granulated BIRB 796

Sieve Diameter (microns)	Acceptable Sieve Patterns (Percent of Total Particles)		
	Sample 1	Sample 2	Sample 3
1000	2.3	0.34	3.0
500	30	18	16
250	25	26	39
125	22	23	24
63	13	20	13
< 63	7	13	6

As would be understood by one of ordinary skill in the art, rotor speeds (as well as the duration of milling) useful for producing such acceptable distributions differ substantially between models of cone mills, as well as with the rasp screen size selected. Such selections are well within the skill of one of ordinary skill in the art. Of course, other milling methods known in the art may also be used to produce such a granule distribution. For example, successive manual milling through a 1000 micron and then 700 screen was used to produce BIRB 796 granule distributions coming within the above defined acceptable sieve pattern range. Wet milling of granulation prior to drying is another technique that may be utilized to produce such granule distribution.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 13 -

Unexpectedly, the present inventors have discovered that BIRB 796 solubility is adversely affected by highly ionic aqueous solutions. Fig. 1 demonstrates that with respect to a HCl/KCl aqueous solution at pH 2 (upper curve), and an aqueous solution containing phosphate (lower curve), as the ionic strength of the solution increases the solubility of BIRB 796 decreases. Similarly, as shown in Fig. 2, the solubility of BIRB 796 in phosphate buffer at pH 7.4 decreases nearly linearly as the ionic strength of the solution increases. The decrease in BIRB 796 solubility therefore is observed at physiological relevant pH values. The decrease in aqueous solubility of the drug may have profound effects on dosage form performance.

The present inventors have discovered that by incorporating a pharmaceutically non-toxic, aqueous-soluble inclusion compound (preferably polymeric in form) that is capable of forming a complex with BIRB 796 in its aqueous state (and preferably also in its solid state), that the solubility of BIRB 796 can be significantly enhanced, in particular in highly ionic solutions. Among the numerous inclusion compound-BIRB 796 combinations attempted, it has been discovered that compounds comprising amylose moieties are unexpectedly useful in aiding dissolution of BIRB 796. A particularly preferred inclusion compound is cyclodextrin. Among the cyclodextrins employed,  $\beta$ -cyclodextrin has been found to be particularly advantageous.

It is preferred (but not required) that beta-cyclodextrin be incorporated into a BIRB formulation in an amount (weight basis) at least about that of BIRB 796, more preferably approximately twice that of BIRB 796, and yet more preferably approximately

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 14 -

three times that of BIRB 796. When beta-cyclodextrin is used with BIRB 796 to form tablets, it has been found that a generally lower compressional force (than that with matching lactose formulas) should be used to assure tablet disintegration.

In order to evaluate the effect of ionic strength on the dissolution of BIRB 796 from tablets with/without aqueous soluble BIRB 796 inclusion compounds, studies were conducted with formulations containing lactose and different amounts of beta-cyclodextrin.

*Figs. 3a and 3b* illustrate in graphic form the effect of beta-cyclodextrin on BIRB 796 solubility (as a percent of 100 mg of BIRB 796 dissolved) in an aqueous phosphate solution at pH 2 (37°C) at ionic strengths  $I = 0.25$  M (*Fig. 3a*) and  $I = 0.50$  M (*Fig. 3b*), for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin (BCD) to 1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve). The data evidences that in all cases dissolution was lowest with the lactose formulation as compared to formulations containing cyclodextrin ( $1(\text{BIRB } 796):3(\text{BCD}) > 1:2 > \text{lactose}$ ) at both ionic strengths. Increasing ionic strength resulted in an overall decrease in the dissolution of the tablets. It is hypothesized that beta-cyclodextrin reduces the impact of the ionic strength of the medium by complexing the BIRB 796 such that it does not interact with the ionic species.

*Figs. 4a and 4b* illustrate in graphic form the effect of beta-cyclodextrin on the dissolution of a 100 mg BIRB 796 tablet dissolved in an aqueous HCl/KCl solution at

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 15 -

pH 2 (37°C) at ionic strengths  $I = 0.25$  M (Fig. 4a) and  $I = 0.05$  M (Fig. 4b) for formulations containing 3.7 parts lactose to 1 part BIRB 796 (lower curve), 2 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 1.7 parts lactose (middle curve), and 3 parts beta-cyclodextrin to 1 part BIRB 796 and 0.7 parts lactose (uppermost curve). The same trends in dissolution behavior as seen with the aqueous phosphate solution of Figs. 3a and 3b were observed with the HCl/KCl aqueous solution (pH 2) with rank order of dissolution being: three parts beta-cyclodextrin to one part BIRB 796 (uppermost curve) > two parts beta-cyclodextrin to one part BIRB 796 (middle curve) > 3.7 parts lactose to one part BIRB 796 (lower curve). As in the aqueous phosphate solution of Figs. 3a and 3b, the maximum amount dissolved in 60 minutes was not impacted significantly by ionic strength for any of the formulations.

The effect of beta-cyclodextrin on BIRB 796 solubility (as a percent of 100 mg of BIRB 796 dissolved) in an aqueous phosphate solution at pH 2 (37°C) and an aqueous HCl/KCl solution at pH 2 (37°C) was also determined at the relatively low ionic strength  $I = 0.12$  M. With respect to the aqueous phosphate solution, beta-cyclodextrin was found overall to improve dissolution over a sixty-minute time frame, although statistical significance ( $p < .05$ ) was not discerned at any one point. With respect to the aqueous HCl/KCl solution, on the other hand, while beta-cyclodextrin was found to improve dissolution over most of the first ten minutes after initial exposure of the tablet to the solution, beta-cyclodextrin incorporation was seen to reduce dissolution of the BIRB 796 for the next 50 minutes. It is believed that such decrease is artifactual due to a common ion effect (chloride) as ionic strength was controlled by addition of NaCl in all

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 18 -

cases (such effect being substantially unimportant at the higher ionic strengths tested in the aqueous HCl/KCl solutions).

The initial rate of dissolution (mg/min) as a function of ionic strength for the representative solutions and formulations tested is set forth below in Table 2:

Table 2

Effect of ionic strength on initial rates of dissolution of BIRB 796 tablets (100 mg)

Dissolution Medium	Tablet Formulation	Initial Rate of Dissolution (mg/min) As a Function of Ionic Strength		
		0.12 M	0.25 M	0.5 M
phosphate, pH 2	Lactose	17.05	11.75	9.16
	1:2 BCD	17.24	14.74	11.09
	1:3 BCD	17.19	16.32	13.18
HCl/KCl, pH 2	Lactose	13.33	9.74	8.72
	1:2 BCD	15.31	12.85	10.45
	1:3 BCD	17.07	15.00	13.07

Such data suggests that beta-cyclodextrin affords protection from bulk solvent properties that may adversely effect on dosage form performance, and adversely impact on overall bioavailability as various parts of the intestinal tract show considerable variability of ionic strength, ranging from I = 0.15 to 0.40 M.

To evaluate differences in *in vivo* performance of BIRB 796-lactose test formulations versus BIRB 796-beta-cyclodextrin test formulations, a relative bioavailability study was conducted in dogs. Six dogs (approximately 10 kilograms each) were dosed in a crossover fashion with 100 mg test tablets containing either lactose or

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 17 -

beta-cyclodextrin. The composition of the tablets used in the study are set forth below in

Table 3:

Table 3Composition of Tablets Evaluated in Dog Bioavailability Studies

Component	Amount (mg)	
	Lactose Formulation	Beta-Cyclodextrin Formulation
BIRB 796	100.0	100.0
Beta-cyclodextrin	0.0	200.0
Microcrystalline Cellulose	225.0	225.0
Lactose	365.0	165.0
Colloidal Silicon Dioxide	7.5	7.5
Pregelatinized Starch	30.0	30.0
Sodium Starch Glycolate	15.0	15.0
Magnesium Stearate	7.5	7.5
<i>Total tablet weight (mg)</i>	750.0	750.0

Blood samples were taken over time to determine pharmacokinetic parameters. Fig. 5 sets in graphical form mean BIRB 796 plasma concentration after oral administration of a 100 mg BIRB 796 tablet containing 1 part BIRB 796 to 3.7 parts lactose (lower curve), and administration of a 100 mg BIRB 796 tablet containing 1 part BIRB 796 to 2 parts beta-cyclodextrin to 1.7 parts lactose (upper curve).

The addition of beta-cyclodextrin to the BIRB 796 oral formulation was seen to improve the average plasma concentration of BIRB 796 over a twelve hour period ( $AUC_{0-12}$ ) (by a factor of about 1.58), as well as the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) (by a factor of about 1.62) attained as compared to lactose. The time to maximum



WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 18 -

concentration ( $T_{max}$ ) was also seen to be reduced as compared to lactose formulations (i.e., lacking cyclodextrin). Measured values for such parameters are set forth in Table 4 below:

Table 4

## BIRB 796 Pharmacokinetic Parameters Following Oral Administration To Dogs

Parameter	Formulation	
	Lactose	1:2 BCD
$AUC_{0-12} \pm SD$ (ng·hr/mL)	13586 $\pm$ 4666	21537 $\pm$ 7426
$C_{max}$ (ng/mL)	4718	7647
$T_{max}$ (hr)	1.92	1.67

While beta-cyclodextrin has been seen to offer unexpected improvement in BIRB 796 dissolution and bioavailability, surprisingly it noted during experimental work that core tablets containing cyclodextrins could not be coated under the same conditions as lactose-based formulas, due to tablet chipping and disintegration when the coating was applied. After investigating several possible parameters which might relate to such effect, it was determined that temperature is a critical control variable. Coating was able to be performed using the same coating solution/process/equipment as that for lactose-based formulas only when low temperature coating was performed. As product temperatures moved above 40°C during coating, tablets containing substantial amounts of beta-cyclodextrin ( $\geq$  about 40%) were seen to disintegrate to the point until no tablet integrity was left. Product temperatures above 40°C especially with larger tablets (e.g., 12 mm tablets) create chipping and crumbling problems. However, when process temperatures were less than about 40°C, more preferably less than about 39°C, acceptably coated tablets could be produced, displaying adequate coating hardness and thickness. Preferred coating

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 19 -

temperatures overcoming in most cases such problems are: (1) inlet air temperature between about 30 to about 40 °C; (2) preheat core tablets between 35 - 39 °C; (3) product temperature between about 25 to about 39 °C; and (4) final product temperature between about 35 to about 39 °C (in each case 1 - 4, a target, and particularly preferred temperature is about 35 °C).

In the preparation of oral dosage forms containing BIRB 796, use may be made of a "common blend" approach in which several potencies of tablets are prepared using different weights of the same blend. The blend may be used to make a number of oral dosage forms including tablets, filled hard gelatin capsules (of different sizes and/or net fills), caplets, powder papers, cachets, granules, etc.

It has been discovered that BIRB 796 may lead to discoloration of a core tablet in which it is contained when that core tablet is exposed to light or heat. It has been found that such coloration can be prevented by coating the BIRB 796 core tablet in particular with a light/heat absorbing coating, preferably a water dispersible pharmaceutically-acceptable polymer, or incorporation of a light/heat absorbing material into the core tablet. Tablet coatings preferably comprise 2 - 3%, more preferably about 2.5%, by weight of the BIRB 796 tablet. Masking of the color change may also be used to create a pharmaceutically acceptable dosage form, as for example, mixing dry colorants (including yellow no. 10 iron oxide lake) into the formulation.

BIRB 796 has been found to be pharmaceutically compatible with a number of compounds including hydrous lactose monohydrate, beta-cyclodextrin,

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 20 -

povidone, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate. A preferred tablet formulation of BIRB 796 includes a soluble granulation aid (such as lactose monohydrate), a binding agent, preferably a granulating binding agent (such as povidone) and/or dry binding agent (such as microcrystalline cellulose), one or more disintegrants (such as pre-gelatinized starch and sodium starch glycolate), a flow aid (such as colloidal silicon dioxide), and a lubricant (such as magnesium stearate). It is preferred in order to produce a BIRB 796 tablet with a pharmaceutically adequate dissolution rate and compaction profile that the soluble granulation aid(s) comprise between 40 to 50% of the tablet weight, the dry binding agent(s) comprise between 30 to 50% of the tablet weight, the disintegrant(s) comprise between 5 - 40% of the tablet weight, the flow aid(s) comprise between 0.25 to 1 % of the tablet weight, and the lubricant(s) comprise between 0.5 to 1% of the tablet weight. Buffering agents may also be added (typically comprising less than 1% of the total tablet weight). Depending on the size and dimensions of the core tablet pharmaceutically useful tablets have been found to be made from such compositions using compressional forces between about 0.5 KN to about 12 KN.

#### Example 1 - BIRB 796B Tablet Production

BIRB 796, lactose monohydrate, and povidone were dry mixed in a drum mixer for 5 minutes. The resulting dry mix was then granulated in a shear mixer with water. The wet granulation was then spread onto stainless steel trays and dried in an oven

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 21 -

at 40 - 50°C to an LOD of 2%. The dried granules were then milled through an 18 mesh (1mm) screen in cone mill.

Microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, sodium starch glycolate, and colloidal silicon dioxide were then screened through an 18 mesh (1 mm) screen into the milled granules and the resulting mixture mixed in a drum mixer for 12 minutes at approximately 30 rpm. Magnesium stearate, a lubricant, was then pre-blended with some of the mixed blend, screened through an 18 mesh screen and returned to the drum to be mixed an additional 4 minutes under the same conditions. The resulting blend was then tableted using tablet tooling and adjusting the tablet weight for the appropriate potency. After the blend was compressed into core tablets, the tablets were film coated. Tablets were coated to a weight increase of 2 - 3%.

#### Example 2 - BIRB 796 Tablet Production

BIRB 796 was solubilized in a pH 2, phosphate buffer to prepare a spray solution. Lactose monohydrate and povidone K30 were mixed and heated with low fluidization in a small fluid bed granulator (Uniglatt). The drug solution was sprayed onto the mixed powders in the fluid bed granulator. A rinse solution of buffer followed by purified water was used to minimize drug loss. The granulation was dried in the same unit to an LOD of 2% (Mettler LJ16 tester).

The dried granules were then milled in a cone mill with an 18 mesh (1 mm) grate screen at low speed. Microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, sodium starch

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 22 -

glycolate, and colloidal silicon dioxide were then screened through an 18 mesh screen into the milled granules and the resultant mixture mixed in a drum mixer for approximately 12 minutes at 30 rpm. Magnesium stearate, a lubricant, was then pre-blended with some of the mixed blend, screened through an 18 mesh screen and returned to the drum to be mixed an additional 4 minutes under the same conditions. The blend was then tableted, and coated to a weight increase of about 2 to about 3%.

Several blends may be prepared, one for the highest potency manufactured (300mg), one "common blend" for the high potency dosages (20, 25, 50, 100 and 200mg), one for the low potency 5mg dosage, and one "common blend" for the lowest potencies manufactured (0.5, 1.25 and 2.5 mg). Tablets may be prepared from the respective common blend using tablet tooling and adjusting the tablet weight for the appropriate potency. After the blend is compressed into tablets, the tablets may be film coated. Tablets may be coated to a weight increase of about 2 to about 3%, preferably about 2.5%.

While the invention has been described with respect to preferred embodiments, those skilled in the art will readily appreciate that various changes and/or modifications can be made to the invention without departing from the spirit or scope of the invention as defined by the appended claims. All documents cited herein are incorporated in their entirety herein.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 23 -

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A pharmaceutical oral dosage form comprising:
  - (a) a pharmaceutically effective amount of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
  - (b) a pharmaceutically non-toxic amount of an aqueous soluble inclusion compound that is capable of forming a complex with 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea in its aqueous state so as to substantially protect 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea from interaction with ionic species.
2. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 which is a tablet.
3. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 which is a capsule.
4. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 which is a caplet.
5. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 which is a troche.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 24 -

6. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1, which is a powder paper.

7. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 which is a cachet.

8. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 wherein said aqueous soluble inclusion compound contains amylose moieties.

9. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 wherein said aqueous soluble inclusion compound is a cyclodextrin.

10. The pharmaceutical oral dosage form of Claim 1 wherein said aqueous soluble inclusion compound is beta-cyclodextrin.

11. A pharmaceutical tablet comprising:

(a) a homogenous core comprising granulated 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and a cyclodextrin;

(b) a coating completely covering said homogenous core which comprises a water dispersible pharmaceutically-acceptable polymer.

11. A pharmaceutical tablet comprising:

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 25 -

(a) a homogenous core comprising granulated 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and a cyclodextrin;

(b) a coating completely covering said homogenous core which comprises a water dispersible pharmaceutically-acceptable polymer.

12. A pharmaceutical tablet comprising:

(a) granulated 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;

(b) at least about 25% lactose.

13. A pharmaceutical tablet comprising:

(a) between 0.1 to 35% by weight granulated 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;

(b) between 25 to 50% by weight binding agent;

(c) between 3 to 40% by weight disintegrant; and

(d) between 25 to 60% by weight soluble granulation aid.

14. The pharmaceutical tablet of Claim 12 further comprising 0.25 to 1% flow aid.



WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 26 -

15. A granular composition of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea containing granules dimensioned such that the portion of granules which do not pass through a 1000 micron sieve do not account for more than about 5 percent by weight of the granules, the portion of granules that do not pass through a 250 micron sieve does not account for more than about 60 percent by weight, and the portion of granules that pass through a 63 micron sieve do not account for more than 20 percent by weight.

16. A pharmaceutical dosage form containing the 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea granular composition as asserted in Claim 1.

17. A pharmaceutical dosage form comprising a core compression comprising at least about 40% betacyclodextrin and a water-soluble polymeric coating substantially covering said core compression.

18. A pharmaceutical dosage form comprising 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and a colorant, said colorant being capable of masking any color change due to the 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea when such is exposed for more than twenty-four hours of ambient light.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

- 27 -

19. A pharmaceutical dosage form comprising 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and a colorant, said colorant being capable of masking any color change due to the 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea when such is exposed to a 70% humidity level for more than 24 hours

20. A method for coating a compression containing more than about 10% betacyclodextrin, said method comprising:  
obtaining a compression containing more than about 10% betacyclodextrin;  
coating said compression with a polymeric material at a temperature below 40°C.

21. A pharmaceutical tablet comprising:  
(a) a homogenous core comprising granulated 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and a cyclodextrin;  
(b) a coating completely covering said homogenous core which comprises a water dispersible pharmaceutically-acceptable polymer.

WO 02/07772

PCT/US01/21860

1/5

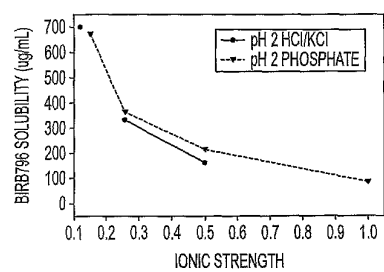


FIG. 1

WO 02/07772

PCT/US01/21860

2/5

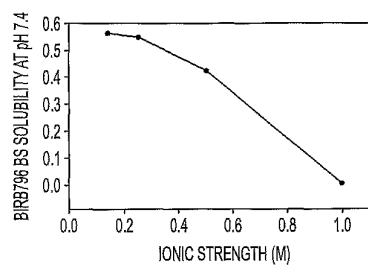


FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/07772

PCT/US01/21860

3/5

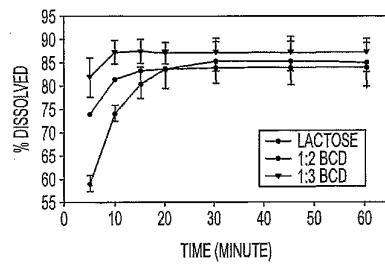


FIG. 3A

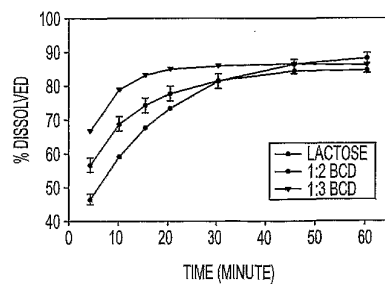


FIG. 3B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/07772

PCT/US01/21860

4/5

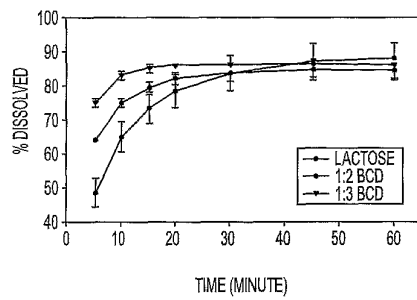


FIG. 4A

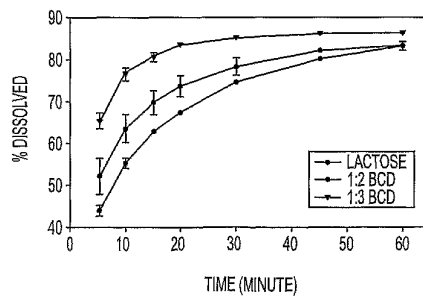


FIG. 4B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/07772

PCT/US01/21860

5/5

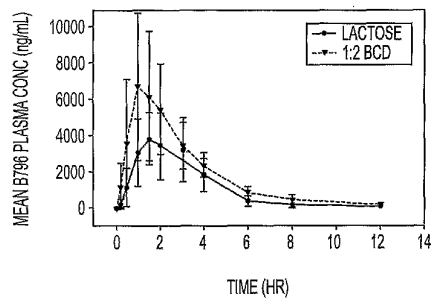


FIG. 5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/007772 A3**

- (51) International Patent Classification: **A61K 47/48**,  
31/535, 9/28 Row, Bethel, CT 06801 (US); WAY, Susan; 36 Apple Blossom Lane, Danbury, CT 06811 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/21860 (74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer Ingelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (22) International Filing Date: 11 July 2001 (11.07.2001) (81) Designated States (national): CA, JP, MX.
- (25) Filing Language: English (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/220,387 24 July 2000 (24.07.2000) US Published: — with international search report
- (71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). (88) Date of publication of the international search report: 17 October 2002
- (72) Inventors: CAPPOLA, Michael, L.; 27 Richards Lane, Wilton, CT 06897 (US). GEREG, George, W.; 13 Maple

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/007772 A3

(54) Title: IMPROVED ORAL DOSAGE FORMULATIONS

(57) Abstract: A formulation comprising, and process for preparing, improved oral dosage forms of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, a chemical entity with anti-inflammatory properties. Granulation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea within specified ranges provides improved dissolution of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and oral bioavailability, as well as content uniformity. Incorporation into the formulation of an aqueous soluble inclusion compound capable of forming a complex with 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, such as beta-cyclodextrin provides enhanced stability of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea, in particular in highly ionic environments. Chipping and disintegration of tablets containing more than about 10 % betacyclodextrin can be prevented by applying a polymeric coat to the surface of the tablet at a temperature below 40 °C.



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/21860
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48 A61K31/535 A61K9/28		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 43384 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 July 2000 (2000-07-27) cited in the application claims	12-16, 18, 19
P, X	WO 01 04115 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 January 2001 (2001-01-18) claims	12-16, 18, 19
P, A	US 6 254 888 B1 (CAPFOLA MICHAEL L) 3 July 2001 (2001-07-03) claims	12-16, 18, 19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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* inter 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2002		Date of mailing of the international search report 02/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2520 HM Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3340, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Berte, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 01/21860

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0043384	A	27-07-2000	AU	1752200	A	07-08-2000
			BG	105653	A	31-01-2002
			BR	9916930	A	30-10-2001
			CN	1333767	T	30-01-2002
			CZ	20012635	A3	14-11-2001
			EP	1147104	A1	24-10-2001
			NO	20013559	A	18-07-2001
			SK	10192001	A3	03-12-2001
			WO	0043384	A1	27-07-2000
			US	6319921	B1	20-11-2001
			US	6333325	B1	25-12-2001
			US	2002058678	A1	16-05-2002
			US	6329415	B1	11-12-2001
			US	2002065285	A1	30-05-2002
			US	6372773	B1	16-04-2002
WO 0104115	A	18-01-2001	EP	1200411	A2	02-05-2002
			WO	0104115	A2	18-01-2001
US 6254888	B1	03-07-2001	AU	3649901	A	07-08-2001
			EP	1212044	A2	12-06-2002
			WO	0154670	A2	02-08-2001
			US	2001012519	A1	09-08-2001

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

FI

テーマコード（参考）

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/40

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

弁理士 今城 俊夫

弁理士 小川 信夫

弁理士 村社 厚夫

弁理士 西島 孝喜

弁理士 箱田 篤

アメリカ合衆国 コネチカット州 06897 ウィルトン リチャーズ レーン 27

アメリカ合衆国 コネチカット州 06801 ベゼル メイプル ロウ 13

アメリカ合衆国 コネチカット州 06811 ダンバリー アップル プロッサム レーン 36

CC09 CC20 CC47 EE38 EE39 FF34 FF36 FF37 FF46

MA41 MA43 MA52 NA03 NA11 ZA66 ZA89 ZB11

(54) 【発明の名称】 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - P - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ナフタレン - 1 - イル ] - ウレアの改良された経口製剤