

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6041823号  
(P6041823)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/30</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/30</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>

請求項の数 21 外国語出願 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-45951 (P2014-45951)
(22) 出願日	平成26年3月10日 (2014.3.10)
(65) 公開番号	特開2014-181234 (P2014-181234A)
(43) 公開日	平成26年9月29日 (2014.9.29)
審査請求日	平成27年7月29日 (2015.7.29)
(31) 優先権主張番号	61/802,479
(32) 優先日	平成25年3月16日 (2013.3.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/864,059
(32) 優先日	平成25年8月9日 (2013.8.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/934,428
(32) 優先日	平成26年1月31日 (2014.1.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(72) 発明者	スコット マックス ハービッグ アメリカ合衆国 06333 コネチカッ ト州 イースト・ライム市 ヘリテッジ・ ロード 39
(72) 発明者	スリラム クリシュナスワミ アメリカ合衆国 06333 コネチカッ ト州 イースト・ライム市 プラム・ヒル ・ロード 29

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トファシチニブの経口持続放出剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

10mg ~ 12mg のトファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩、  
 医薬剤形の 6.0 ~ 8.5 wt % のオスマゲン、および  
 医薬剤形の 2 ~ 20 wt % の高粘性化ポリマー、  
 を含有するコア、  
 およびコアを囲む半透膜コーティングを含む、前記コーティングが少なくとも1つの開口  
 部を含む、前記コーティングが水不溶性ポリマーを含む、前記水不溶性ポリマーがセルロ  
 ース誘導体である、  
 1日1回の医薬剤形。

【請求項2】

20mg ~ 24mg のトファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩、  
 医薬剤形の 6.0 ~ 8.5 wt % のオスマゲン、および  
 医薬剤形の 2 ~ 20 wt % の高粘性化ポリマー、  
 を含有するコア、  
 およびコアを囲む半透膜コーティングを含む、前記コーティングが少なくとも1つの開口  
 部を含む、前記コーティングが水不溶性ポリマーを含む、前記水不溶性ポリマーがセルロ  
 ース誘導体である、  
 1日1回の医薬剤形。

【請求項3】

10

20

少なくとも1つの開口部はレーザーによって剤形に作り込まれている、  
請求項1または2に記載の1日1回の医薬剤形。

【請求項4】

医薬剤形の3～15wt%の高粘性化ポリマーを有する、  
請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項5】

医薬剤形の4～10wt%の高粘性化ポリマーを有する、  
請求項4に記載の医薬剤形。

【請求項6】

高粘性化ポリマーは非架橋ポリエチレンオキシドおよびヒドロキシエチルセルロースからなる群から選択される、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項7】

高粘性化ポリマーはヒドロキシエチルセルロースである、  
請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項8】

医薬剤形の70～85wt%のオスマゲンを有する、  
請求項1～3に記載の医薬剤形。

【請求項9】

オスマゲンは硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、2-ベンゼンカルボン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、トルエンスルホン酸、酒石酸、マンニトール、スクロース、ソルビトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、およびトレハロースからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬剤形。  
医薬剤形。

【請求項10】

オスマゲンはソルビトールである、請求項9に記載の医薬剤形。

【請求項11】

可溶化剤をさらに含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項12】

医薬剤形の0～30wt%の可溶化剤を有する、請求項11に記載の医薬剤形。

【請求項13】

可溶化剤は有機酸または有機酸塩からなる群から選択される、請求項11または請求項12に記載の医薬剤形。

【請求項14】

有機酸はクエン酸、コハク酸、フマル酸、アジピン酸、リンゴ酸、および酒石酸からなる群から選択される、請求項13に記載の医薬剤形。

【請求項15】

半透膜コーティングはさらに酸化防止剤を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項16】

酸化防止剤はBHT、BHA、メタ重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセリン、ビタミンE、クエン酸およびパルミチン酸アスコルビルからなる群から選択される、請求項15に記載の医薬剤形。

【請求項17】

医薬剤形の0～10wt%の酸化防止剤を有する、請求項16に記載の医薬剤形。

【請求項18】

セルロース誘導体が酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロースおよびエチルセルロースから

なる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 19】

コーティングが、平均分子量が 2000 ~ 100,000 ダルトンの間である水溶性ポリマーをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 20】

前記水溶性ポリマーが、水溶性セルロース誘導体、アカシア、デキストリン、グアーガム、マルトデキストリン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ポリアクリレート、およびポリビニルアルコールからなる群から選択される、請求項 19 に記載の医薬剤形。

【請求項 21】

前記水溶性セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロースを含む、請求項 20 に記載の医薬剤形。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素ヤヌスキナーゼ (JAK) などのタンパク質キナーゼの阻害薬として有用であり、そのため臓器移植、異種移植術、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、I 型糖尿病および糖尿病の合併症、がん、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、ならびに免疫抑制が望ましいであろう他の適応症のための免疫抑制剤として有用な療法である、3 - ( (3R, 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオニトリル (以下ではトファシチニブ) の経口持続放出組成物に関する。本発明は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩を含む持続放出製剤を提供する。本明細書に記載の製剤は、望ましい薬物動態学的特性を有する。例として、AUC、C<sub>max</sub>、用量調整した AUC、用量調整した C<sub>max</sub>、ならびに AUC および C<sub>max</sub> の摂食時 / 絶食時比が挙げられる。

20

【背景技術】

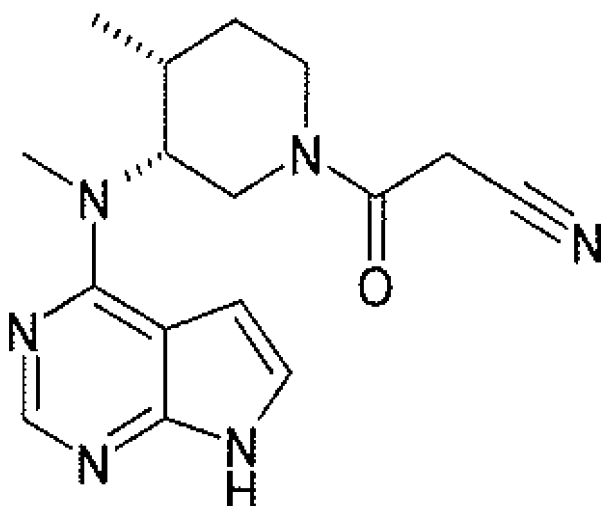
【0002】

トファシチニブ、すなわち 3 - ( (3R, 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオニトリルは、化学式が C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O であり、次の構造式を有する。

30

【0003】

## 【化 1】



10

20

## 【0004】

用語「トファシチニブ」は、本明細書で別段指摘しない限り、この化合物の薬学的に許容できるいかなる形態および塩も包含すると理解すべきである。トファシチニブは、結晶質形態または非晶質形態で存在する場合がある。トファシチニブ、トファシチニブの塩、トファシチニブの合成方法、トファシチニブのある特定の多形体、およびトファシチニブのある特定の使用が、WO 01 / 42246、WO 02 / 096909、およびWO 03 / 048162で開示されている。

## 【0005】

トファシチニブは、一般に、酵素やヌスキナーゼ（JAK）などのタンパク質キナーゼの阻害薬として有用であることが知られており、そのため臓器移植、異種移植術、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、I型糖尿病および糖尿病の合併症、がん、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、ならびに免疫抑制が望ましいであろう他の適応症のための免疫抑制剤として有用な療法である。

30

## 【0006】

トファシチニブは、5 mg ~ 10 mg の範囲の用量がBID（1日2回）投与される即時放出錠剤形態として開発されている。トファシチニブのクエン酸塩としてのトファシチニブが、XELJANZ（商標）のブランドで米国において承認されている。トファシチニブの医薬剤形は、知られており、WO 01 / 42246、WO 02 / 096909、およびWO 03 / 048162に記載されている。加えて、WO 2012 / 100949は、トファシチニブの放出調整製剤について述べるという趣旨である。WO 2012 / 100949は、トファシチニブを放出調整製剤に製剤できる可能性に言及しているが、望ましい薬物動態学的特性は開示されていない。

40

## 【0007】

市販の即時放出錠剤剤形でも、トファシチニブの有効血中レベル（トファシチニブの24時間の平均血漿濃度である $C_{av}$ によって規定される）が対象に提供されるが、トファシチニブの持続放出剤形では、一定の治療効果を維持しながら、したがって、利便性を高め、潜在的に服薬遵守を改善しながら、投薬の回数を1日1回（QD）に減らすことが可能となりうる。

## 【0008】

50

持続放出剤形は通常、安全性および忍容性プロファイルを改善する目的で、可能な最長放出持続時間を実現して、1) 投薬区間の血漿濃度の変動(すなわち、投薬区間の最大血漿濃度  $C_{max,ss}$  の最小血漿濃度  $C_{min,ss}$  に対する比)、および2) 所望の治療効果を達成するのに必要となる薬物の量が最小限に抑えられるように設計される。たとえば、WO 2012/100949 は、トファシチニブが均一な濃度で比較的長期間にわたり徐々に放出され、その結果、患者において血中レベルの変動がほとんどなくなるという利点を有するトファシチニブの放出調整製剤について述べるという趣旨である。

#### 【0009】

しかし、意外にも、トファシチニブの生物学的利用能は、放出の持続時間が長くなるにつれて低下し、その結果、対象に有効な血中レベルを提供するのに、持続放出剤形にして投与するトファシチニブの量の増量が必要となることがわかった。

10

#### 【0010】

加えて、吸収された合計薬物量と、投薬区間の最大血漿濃度  $C_{max,ss}$  の最小血漿濃度  $C_{min,ss}$  に対する比が組み合わさることにより、BID 即時放出錠剤の薬物動態学的プロファイルは、24 時間の間に、JAK1/3 ヘテロダイマーシグナル伝達について IC50 より下になる期間(「ドラッグホリデー」)を含んでいる。トファシチニブは、ヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーのキナーゼの選択的阻害薬であり、ヒトゲノムにある他のキナーゼに対して高度な選択性を有する。キナーゼ検定において、トファシチニブは、JAK1、JAK2、JAK3、および、それほどでない程度にチロシンキナーゼ(TYK2)を阻害する。JAKキナーゼが対になってシグナル伝達する、細胞の環境では、トファシチニブは、インターロイキン(IL)2、4、6、7、9、15、21、ならびにI型およびII型インターフェロンを始めとする、JAK3および/またはJAK1を介してシグナル伝達するサイトカインを優先的に阻害する。これらのサイトカインは、炎症促進性であり、リンパ球機能に不可欠である。したがって、そのシグナル伝達を阻害すると、結果として、免疫応答の複数の側面をモジュレートすることができる。JAK3および/またはJAK1を介するシグナル伝達が過度に阻害されれば、身体の免疫系が損なわれかねない。

20

#### 【0011】

意外にも、JAK1/3シグナル伝達についてのIC50を基準とした、24時間の間のトファシチニブのドラッグホリデー期間は、持続放出剤形からの放出持続時間が長くなるにつれて延長されることがわかった。そのため、トファシチニブを含有する、先行技術に記載されているような持続放出剤形では、先行技術による記載のとおり、持続放出剤形によって示されるトファシチニブの血漿濃度が低下しているために、BID 即時放出錠剤のPKプロファイルと比較できるドラッグホリデー期間がもたらされないことになる。したがって、意外にも、トファシチニブの1日1回の投与に最適なPKプロファイル(すなわち、最大血漿濃度のレベルの上昇を回避しながらの、最適な暴露および最適な  $C_{max,ss}/C_{min,ss}$  比)を得るには、持続放出の持続時間がより短い剤形が好ましいことがわかった。また、意外にも、対象において有効な血中レベルを実現しながら、対象に投与するトファシチニブの合計用量を最小限に抑えるためにも、持続放出の持続時間がより短い剤形が好ましいことがわかった。

30

40

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0012】

【特許文献1】WO 01/42246

【特許文献2】WO 02/096909

【特許文献3】WO 03/048162

【特許文献4】WO 2012/100949

【特許文献5】US 2005-0181062

【特許文献6】US 2008-0199527

【特許文献7】US 2005-0186285 A1

50

- 【特許文献8】米国特許第5,698,220号
- 【特許文献9】米国特許第5,612,059号
- 【特許文献10】US2007/0248671
- 【特許文献11】米国特許第4,519,801号
- 【特許文献12】WO2005/053653A1
- 【特許文献13】欧州特許第0357369(B1)号
- 【特許文献14】米国特許第3,952,741号
- 【特許文献15】米国特許第3,247,066号
- 【特許文献16】米国特許第5,358,502号
- 【特許文献17】米国特許出願第08/023,227号 10
- 【非特許文献】
- 【0013】
- 【非特許文献1】Meyer DM、Jesson MI、Xiong L、Anti-inflammatory activity and neutrophil reduction mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis、J. of Inflammation 2010;7:41
- 【非特許文献2】Welling、「Pharmacokinetics Processes and Mathematics」、ACS Monograph 185(1986) 20
- 【非特許文献3】Shargel、Wu-Pong、およびYu、Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics(2005)
- 【非特許文献4】Remington:The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000
- 【非特許文献5】Lefebvre、Atomization and Sprays(1989)
- 【非特許文献6】Perry's Chemical Engineers' Handbook(第7版、1997)
- 【非特許文献7】Remington:The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2006、第47章、950~1頁 30
- 【非特許文献8】C.-M. Andersson、A. Hallberg、およびT. Hoegberg、Advances in the development of pharmaceutical antioxidants、Advances in Drug Research、28:65~180、1996
- 【非特許文献9】Herbig、J. Controlled Release、35、1995、127~136
- 【非特許文献10】Waterman、Impurities in Drug Products、出典:Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals、S. AjiraおよびK. M. Alsante共編、2003、75~85頁 40
- 【非特許文献11】G. M. Eisenberg、「Colorimetric determination of hydrogen peroxide」、出典:Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.)、1943、15、327~328
- 【非特許文献12】M. Ashraf-Khorassani、「Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction」、出典:Pharm. Dev. Tech. 2005、10、1~10
- 【非特許文献13】Capsugel Symposia Series、Current 50

t Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, 185~190頁

【非特許文献14】KhoslaおよびDavis、Int. J. Pharmaceut. 62 (1990) R9-R11

【非特許文献15】Journal of Controlled Release; 134 (2009) 74~80

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、炎症性および自己免疫性疾患、特に関節リウマチ(RA)を治療するためのトファシチニブの経口持続放出組成物に関する。トファシチニブの持続放出は、限定はしないが、浸透圧剤形、マトリックス剤形、多粒子剤形、胃内滞留剤形、およびパルス剤形の使用を含めて、医薬品業界で知られているいかなる手段によって実現してもよい。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む、1日1回の医薬剤形であって、持続放出剤形であり、対象に投与されたとき、投与後の血漿濃度対時間曲線下平均面積が、投薬されたトファシチニブ1mgあたり約27ng·hr/mL~投薬されたトファシチニブ1mgあたり約42ng·hr/mLであり、幾何平均血漿C<sub>max</sub>のC<sub>min</sub>に対する比が約10~約100であり、好ましくは、幾何平均血漿C<sub>max</sub>のC<sub>min</sub>に対する比が約20~約40、より好ましくは約20~約30である、医薬剤形を提供する。医薬剤形は、約10mg~約12mgのトファシチニブ、好ましくは11mgのトファシチニブを含んでもよい。別の実施形態では、医薬剤形は、約20~約24mgのトファシチニブ、好ましくは22mgのトファシチニブを含んでもよい。また本発明の医薬剤形では、対象において、24時間の投薬区間で、約17ng/mLを上回る単一連続時間が約6~約15時間となり、約17ng/mLを下回る単一連続時間が約9~約18時間となる。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを上回る単一連続時間が約6~約9時間である。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを下回る単一連続時間が約15~約18時間である。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを上回る単一連続時間が約11~約15時間である。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを下回る単一連続時間が約9~約13時間である。別の実施形態では、本発明の医薬剤形により、対象において、平均最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)が、投薬されたトファシチニブ1mgあたり約3ng/mL~投薬されたトファシチニブ1mgあたり約6ng/mLとなりうる。

【0016】

本発明はまた、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む、1日1回の医薬剤形であって、持続放出剤形であり、対象に投与されたとき、投与後の血漿濃度対時間曲線下平均面積が、投薬されたトファシチニブ1mgあたり約17ng·hr/mL~投薬されたトファシチニブ1mgあたり約42ng·hr/mLであり、幾何平均血漿C<sub>max</sub>のC<sub>min</sub>に対する比が約10~約100であり、好ましくは、幾何平均血漿C<sub>max</sub>のC<sub>min</sub>に対する比が約20~40、より好ましくは約20~30である、医薬剤形を提供する。医薬剤形は、約10mg~約12mgのトファシチニブ、好ましくは11mgのトファシチニブを含んでもよい。別の実施形態では、医薬剤形は、約20~約24mgのトファシチニブ、好ましくは22mgのトファシチニブを含んでもよい。また本発明の医薬剤形では、対象において、24時間の投薬区間で、約17ng/mLを上回る単一連続時間が約6~約15時間となり、約17ng/mLを下回る単一連続時間が約9~約18時間となる。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを上回る単一連続時間が約6~約9時間である。本発明の別の実施形態では、対象において、約17ng/mLを下回る単一連続時間が約15~約18時間

10

20

30

40

50

である。本発明の別の実施形態では、対象において、約  $17 \text{ ng/ml}$  を上回る単一連続時間が約  $11 \sim 15$  時間である。本発明の別の実施形態では、対象において、約  $17 \text{ ng/ml}$  を下回る単一連続時間が約  $9 \sim 13$  時間である。別の実施形態では、本発明の医薬剤形により、対象において、平均最大血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) が、投薬されたトファシチニブ  $1 \text{ mg}$  あたり約  $3 \text{ ng/mL}$  ～投薬されたトファシチニブ  $1 \text{ mg}$  あたり約  $6 \text{ ng/mL}$  となりうる。

#### 【0017】

本発明はさらに、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む、1日1回の医薬剤形であって、持続放出剤形であり、対象に経口投与されたとき、平均定常状態最小血漿濃度 ( $C_{\text{min}}$ ) が、投薬されたトファシチニブ  $1 \text{ mg}$  あたり約  $0.3 \text{ ng/mL}$  未満である、医薬剤形を提供する。

10

#### 【0018】

別の実施形態では、本発明は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む、1日1回の医薬剤形であって、持続放出剤形であり、対象に経口投与されたとき、血漿濃度対時間曲線下面積の摂食時/絶食時平均比が約  $0.7 \sim 1.4$  であり、最大血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) の摂食時/絶食時平均比が約  $0.7 \sim 1.4$ 、好ましくは約  $0.8 \sim 1.25$  である、医薬剤形を提供する。

#### 【0019】

別の実施形態では、本発明は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬剤形であって、持続放出剤形であり、標準のUSP回転パドル装置において37℃で、 $0.05 \text{ M}$  の  $\text{pH} 6.8$  リン酸カリウム緩衝液  $900 \text{ mL}$  を含む試験媒質に加え、パドルを  $50 \text{ rpm}$  で回転させたとき、1時間で薬物の30%以下、2.5時間で薬物の35%以上かつ75%以下、5時間でトファシチニブの75%以上が溶解し、好ましくは、1時間で薬物の25%以下、2.5時間で薬物の40%以上かつ70%以下が溶解する、医薬剤形を提供する。

20

#### 【0020】

別の実施形態では、本発明は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬剤形であって、持続放出剤形であり、対象に経口投与されたとき、AUCが、即時放出製剤BIDとして投与される一定量のトファシチニブのAUCの80%～125%の範囲となり、幾何平均血漿  $C_{\text{max}}$  の  $C_{\text{min}}$  に対する比が約  $10 \sim 100$  となる、医薬剤形を提供し、好ましくは、AUCは、90%～110%の範囲にあってよく、幾何平均血漿濃度  $C_{\text{max}}$  の  $C_{\text{min}}$  に対する比は、約  $20 \sim 40$ 、より好ましくは約  $20 \sim 30$  でよい。

30

#### 【0021】

別の実施形態では、本発明の医薬剤形はまた、対象に経口投与されたとき、平均血漿  $C_{\text{max}}$  が、定常状態で、即時放出製剤BIDとして投与されるトファシチニブの平均血漿  $C_{\text{max}}$  の70%～125%の範囲となりうる。別の実施形態では、本発明の医薬剤形は、対象に経口投与されたとき、ドラッグホリデーが、24時間の間で、即時放出製剤BIDとして投与されるトファシチニブのドラッグホリデーの80%～110%の範囲となる。本発明の医薬剤形は、約  $10 \text{ mg} \sim 12 \text{ mg}$  のトファシチニブを含んでもよく、即時放出製剤BIDとして投与されるトファシチニブの同等量は、 $5 \text{ mg}$  であり、医薬剤形は、 $11 \text{ mg}$  のトファシチニブを含むことが好ましい。本発明の医薬剤形は、約  $20 \text{ mg} \sim 24 \text{ mg}$  のトファシチニブを含んでもよく、即時放出製剤BIDとして投与されるトファシチニブの同等量は、 $10 \text{ mg}$  であり、好ましくは、医薬剤形は、 $22 \text{ mg}$  のトファシチニブを含んでもよい。別の一実施形態では、本発明の医薬剤形は、ドラッグホリデーが、24時間の間で約  $15 \sim 18$  時間となる。別の一実施形態では、本発明の医薬剤形は、ドラッグホリデーが、24時間の間で約  $9 \sim 13$  時間となる。

40

#### 【0022】

本発明では、こうした持続送達製剤を実現するための医薬組成物も提供される。一実施形態では、本発明の持続放出医薬剤形は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその

50



塩を含有するコアと、半透膜コーティングとを含み、前記コーティングは、実質的に水不溶性ポリマーからなる。本発明の持続放出剤形は、トファシチニブを、主として浸透圧によって送達するものでよい。本発明の別の実施形態では、本発明の持続放出剤形は、押出性コア系、膨潤性コア系、または非対称膜技術からなる群から選択される送達系を含んでもよい。

【 0 0 2 3 】

別の実施形態では、水不溶性ポリマーは、セルロース誘導体、好ましくは酢酸セルロースを含む。本発明の別の実施形態では、コーティングは、平均分子量が2000～100,000ダルトンの間である水溶性ポリマーをさらに含む。本発明の別の実施形態では、水溶性ポリマーは、水溶性セルロース誘導体、アカシア、デキストリン、グアーガム、マルトデキストリン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ポリアクリレート、およびポリビニルアルコールからなる群から選択される。本発明の別の実施形態では、水溶性セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロースを含む。

10

【 0 0 2 4 】

本発明の別の実施形態では、コアは、糖、好ましくはソルビトールを含む。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、本発明の持続放出医薬剤形は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含み、前記トファシチニブは、拡散によってトファシチニブを放出するマトリックスに包埋されている。一実施形態では、マトリックスの外表面の一部分が不透性コーティングで覆われ、外表面の残部は覆われていない。

20

【 0 0 2 6 】

本発明の別の実施形態では、剤形は、錠剤の形態であり、覆われていない表面は、不透性コーティングを貫く開口部の形態である。

【 0 0 2 7 】

本発明の別の実施形態では、剤形は、錠剤の形態であり、覆われていない表面は、錠剤全体を貫通する通路の形態である。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施形態では、剤形は、錠剤の形態であり、覆われていない表面は、前記不透性コーティングを貫く1つまたは複数のスリットの形態、またはそこから取り去られた1つまたは複数の細片の形態である。

30

【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態では、剤形のマトリックスは、トファシチニブ放出期間中、実質的に無傷のままである。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の実施形態では、マトリックス材料を含む薬学的に許容できる担体は、蠟、長鎖アルコール、脂肪酸エステル、グリコール化(glycolized)脂肪酸エステル、ホスホグリセリド、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、長鎖カルボン酸、糖アルコール、およびこれらの混合物からなる群から選択される。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の実施形態では、前記マトリックスの外表面は、腸溶コーティングで覆われている。マトリックスは、熔融凝結したコアとして形成されていてもよい。

40

【 0 0 3 2 】

本発明の別の実施形態では、剤形のマトリックスは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【 0 0 3 3 】

本発明の別の実施形態では、トファシチニブは、浸食によってトファシチニブを放出するマトリックスに包埋されている。

【 0 0 3 4 】

本発明の別の実施形態では、剤形のマトリックスは、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

50

ースを含む。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の実施形態では、剤形のマトリックスは、ポリ（エチレンオキシド）を含む。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態では、剤形のマトリックスは、ポリアクリル酸を含む。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の実施形態では、トファシチニブのレザバーは、拡散によるトファシチニブの放出速度を制限する膜で包まれている。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において、本発明の持続放出医薬剤形では、剤形は、膜でコーティングされた錠剤の形態である。

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、本発明の持続放出医薬剤形では、剤形は、拡散によるトファシチニブの放出速度を制限する膜で独立にコーティングされている粒子を含む多粒子の形態である。

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、対象における免疫学的障害の治療方法であって、本発明の持続放出医薬剤形を、そのような障害の治療に有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。免疫学的障害は、臓器移植、異種移植術、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、I型糖尿病および糖尿病の合併症、がん、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、乾癬性関節炎、アルツハイマー病、ならびに白血病からなる群から選択され、好ましくは、免疫学的障害は、臓器移植、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、およびクローン病からなる群から選択される。本発明の別の実施形態では、方法は、哺乳動物の免疫系をモジュレートする1種または複数の追加の薬剤、または抗炎症剤を投与することをさらに含む。追加の薬剤は、非生物学的DMARD、メトトレキサート、糖質コルチコイド、糖質コルチコイド受容体作動薬、レフルノミド、非ステロイド性抗炎症薬、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、スルファサジン、および5-アミノサリチル酸薬物からなる群から選択されてもよく、好ましくは、追加の薬剤は、非生物学的DMARDおよび糖質コルチコイド受容体作動薬からなる群から選択され、より好ましくは、追加の薬剤は、メトトレキサートである。

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、対象におけるアテローム性動脈硬化症の治療方法であって、本発明の持続放出医薬品を、アテローム性動脈硬化症の治療に有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。本発明の別の実施形態では、方法は、HMG-CoA還元酵素阻害薬を投与することをさらに含み、HMG-CoA還元酵素阻害薬は、アトルバスタチンまたは薬学的に許容できるその塩であることが好ましい。

【 0 0 4 2 】

用語「トファシチニブ」は、本明細書で別段指摘しない限り、この化合物の薬学的に許容できるいかなる形態および塩も包含すると理解すべきである。トファシチニブは、結晶質形態または非晶質形態で存在する場合がある。本発明は、1)対象において有効な血中レベルを達成するのに必要となる、持続放出剤形中のトファシチニブの量を最小限に抑え、2)トファシチニブのJAK1/3ヘテロダイマーへの結合(IC<sub>50</sub>によって測定される。参照により本明細書に援用されるMeyer DM, Jesson MI, Xiong Lら、Anti-inflammatory activity and neutrophil reduction mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis, J. of Inflammation 2010; 7:41で報告されているとおり、ヒトでは約17 ng/mlまたは56 nMの薬物

10

20

30

40

50

血漿濃度で起こる)の程度を最適化し、それによって免疫応答を調節して、24時間の投薬区間で、所望のレベルの有効性(平均 $C_{ave}$ に基づく)を得る目的のために、1日1回の投与で、特定の薬物動態学的性質を実現するのを可能にする、トファシチニブの持続放出剤形に関する。本発明の持続放出剤形は、上記の所望の薬物動態学的性質、詳細には、上で挙げた1日1回投与特性を提供するものである。本発明の持続放出剤形は、摂食状態で投与されたとき、トファシチニブの薬物動態学的プロファイルを有意に変更しない(すなわち、食効の不在を示す)ことが、JAK1/3ヘテロダイマーの最適有効範囲からの逸脱が最小限に抑えられるので好ましい。

#### 【0043】

「持続放出」とは、広く、トファシチニブが、経口剤形から、即時放出より緩やかな速度で放出されることを意味する。経口剤形は、錠剤、カプセル剤、多粒子、またはビーズを包含するものとする。「持続放出」は、以下のものの1つまたは組合せからなる経口組成物を包含するものとする。

a) 制御放出成分のみ

b) 遅延放出および制御放出成分

c) 遅延放出および即時放出成分

#### 【0044】

「薬学的に許容できる形態」とは、溶媒和物、水和物、同形体、多形体、共結晶、仮晶、中性形態、酸付加塩形態、およびプロドラッグを含めて、薬学的に許容できる任意の形態を意味する。トファシチニブの薬学的に許容できる酸付加塩は、遊離塩基の溶液または懸濁液を、約1または2化学当量の薬学的に許容できる酸で処理することによる従来の形式で調製される。塩の単離には、従来の濃縮および再結晶技術を用いる。好適な酸の実例は、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メシル酸、トシル酸、安息香酸、ケイ皮酸、フマル酸、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、メタンスルホン酸やベンゼンスルホン酸および同類の酸などのスルホン酸である。トファシチニブのいくつかの好ましい形態として、遊離塩基およびトファシチニブクエン酸塩が挙げられる。

#### 【0045】

用語「対象」、「患者」、および「個体」は、本明細書では、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトを指すのに区別なく使用する。

#### 【0046】

本発明の「固体経口剤形」は、剤形がヒトへの投与に関して安全であり、剤形中のすべての賦形剤が薬学的に許容できる、換言すれば、ヒトが摂取しても安全であるという意味で、薬学的に許容できる固体経口剤形である。

#### 【0047】

本明細書で使用する用語「絶食」とは、少なくとも10時間の一晚の絶食(生じているカロリー摂取量が0である)後に規定される投薬状態であると定義される。対象は、剤形を240mLの水と共に適用することができる。食物は、服用後少なくとも4時間は許容されるべきでない。水は、薬物投与の前後1時間を除き、必要に応じて許容されることもある。

#### 【0048】

本明細書で使用する用語「摂食」とは、少なくとも10時間の一晚の絶食(生じているカロリー摂取量が0である)後に規定され、対象がその後、薬物製品適用の30分前に、推奨される高脂肪食を開始する、投薬状態であると定義される。対象は、この食事を30分以内で取るべきであるが、しかし、薬物製品は、食事開始から30分後に適用すべきである。薬物製品は、240mLの水と共に適用することができる。食物は、服用後少なくとも4時間は許容されるべきでない。水は、薬物投与の前後1時間を除き、必要に応じて許容されることもある。高脂肪(食事の総カロリー含量のおよそ50パーセントが脂肪由来である)および高カロリー(およそ800~1000カロリー)食を、摂食条件下の試験食として使用すべきである。この試験食は、およそ150、250、および500~6

10

20

30

40

50

00 カロリーを、それぞれタンパク質、炭水化物、および脂肪から得たものとすべきである。試験食の一例を挙げれば、卵2個のバター炒め、ベーコン2枚、バターを添えたトースト2枚、ハッシュポテト4オンス、および全乳8オンスとなる。

#### 【0049】

血清濃度対時間曲線下平均面積 (AUC) の算出は、医薬品業界でよく知られた手順であり、たとえば、Wellington, 「Pharmacokinetics Processes and Mathematics」、ACS Monograph 185 (1986) に記載されている。本明細書で使用する AUC は、1 回の服用後の、0 時間からの、無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積、または定常状態 / 複数回の服用後の、0 時間から投薬区間の終了時までの濃度 - 時間曲線下面積を包含する。加えて、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 、 $T_{max}$ 、および排出半減期 ( $t_{1/2}$ ) の算出も、当業者に知られており、たとえば、Shargel、Wu-Pong、および Yu、Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005) に記載されている。摂食時 / 絶食時平均比を求めるには、摂食状態でのトファシチニブの血漿濃度対時間曲線下平均面積 (たとえば、 $AUC_{0-\infty}$ ) の、絶食状態でのトファシチニブの血漿濃度対時間曲線下平均面積 (たとえば、 $AUC_{0-\infty}$ ) に対する個々の比をまず算出し、次いで、対応する個々の比をまとめて平均する。この方式において、求められるのは、対応する個々の各比の平均である。

#### 【0050】

「溶解試験 1」とは、トファシチニブの剤形の次のような試験を指す。溶解試験は、米国薬局方 (USP) 溶解試験第 711 章、装置 2 において開示されているとおり、標準の USP 回転パドル装置で行う。パドルを 50 rpm で回転させ、37 °C の 0.05 M pH 6.8 リン酸カリウム緩衝液 900 mL に剤形を加える。試験開始後の適切な時点で (たとえば、剤形の装置への挿入)、試験媒質から濾過した一定分量 (通常は 1.5 mL) を、トファシチニブについて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分析する。溶解結果は、溶解させた試験トファシチニブの合計用量に対するパーセントとして時間に対して報告する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0051】

本発明は、炎症性および自己免疫性疾患、特に関節リウマチ (RA) を治療するためのトファシチニブの経口持続放出組成物に関する。トファシチニブの持続放出は、限定はしないが、浸透圧剤形、マトリックス剤形、多粒子剤形、胃内滞留剤形、およびパルス剤形の使用を含めて、医薬品業界で知られているいかなる手段によって実現してもよい。

#### 【0052】

持続放出 - マトリックス系 (錠剤)

一実施形態では、トファシチニブは、浸食性または非浸食性のポリマー性マトリックス錠剤に組み込まれる。浸食性マトリックスとは、純水中で浸食性または膨潤性または溶解性のいずれかである、またはポリマー性マトリックスが、浸食または溶解を引き起こすのに十分なだけイオン化するのに、酸または塩基の存在が必要になるという意味の、水性浸食性または水膨潤性または水性溶解性という意味である。水性の使用環境と接触させたとき、浸食性ポリマー性マトリックスは、吸水し、トファシチニブを閉じ込める含水膨潤ゲルまたは「マトリックス」を形成する。含水膨潤したマトリックスは、使用環境中で徐々に浸食、膨潤、崩壊、分散または溶解し、それによって、トファシチニブの使用環境への放出が制御される。そのような剤形の例は、当業界でよく知られている。たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第 20 版、2000 を参照されたい。

#### 【0053】

水で膨潤したマトリックスの重要な成分は、一般に、オスモポリマー (osmopolymer)、ヒドロゲル、または水膨潤性ポリマーとして記載されることもある、水膨潤性、浸食性、または可溶性ポリマーである。このようなポリマーは、線状でも、分枝状で

10

20

30

40

50

も、または架橋したものでよい。こうしたポリマーは、ホモポリマーでもコポリマーでもよい。例となるポリマーとして、キチン、キトサン、デキストラン、プルランなどの自然発生する多糖；アガーガム、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、キサンタンガム、およびスクレログルカン；デキストリンやマルトデキストリンなどのデンプン；ベクチンなどの親水コロイド；アルギン酸アンモニウム、アルギン酸ナトリウム、カリウム、またはカルシウム、アルギン酸プロピレングリコールなどのアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；およびセルロース化合物が挙げられる。「セルロース化合物」とは、糖繰り返し単位上のヒドロキシル基の少なくとも一部分を化合物と反応させて、エステル結合またはエーテル結合した置換基を形成することにより修飾されているセルロースポリマーを意味する。たとえば、セルロース化合物のエチルセルロースは、糖繰り返し単位に結合しているエーテル結合したエチル置換基を有し、セルロース化合物の酢酸セルロースは、エステル結合した酢酸置換基を有する。

10

#### 【0054】

浸食性マトリックス用のセルロース化合物は、エチルセルロース（EC）、メチルエチルセルロース（MEC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAT）、エチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）などの水性可溶性および水性浸食性セルロース化合物を包含する。

20

#### 【0055】

このようなセルロース化合物の特に好ましいクラスは、種々のグレードの低粘性（MW 50,000ダルトン以下）および高粘性（MW 50,000ダルトン超）HPMCを包含する。市販品として入手可能な低粘性HPMCポリマーとしては、Dow METHOCCEL（商標）シリーズE3、E5、E15LV、E50LV、およびK100LVが挙げられ、高粘性HPMCポリマーとしては、E4MCR、E10MCR、K4M、K15M、およびK100Mが挙げられ、この群の中で特に好ましいのは、METHOCCEL（商標）Kシリーズである。市販品として入手可能な他の種類のHPMCとして、信越METOLLOSE（商標）90SHシリーズも挙げられる。一実施形態では、HPMCは、HPMCの2%（w/v）水溶液の粘性が約120cp未満であるという意味で、粘性が低い。好ましいHPMCは、HPMCの2%（w/v）水溶液の粘性が80～120cpの範囲にあるもの（METHOCCEL（商標）K100LVなど）である。

30

#### 【0056】

浸食性マトリックス材料として有用な他の材料として、限定はしないが、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、エタクリル酸またはメタクリル酸のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）、Rohm America, Inc.、ニュージャージー州Piscataway）、ならびに他のアクリル酸誘導体、たとえば、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレート、および（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマーおよびコポリマーが挙げられる。

40

#### 【0057】

浸食性マトリックスポリマーは、オスモポリマー、オスマゲン（osmagen）、溶解性増強剤または抑制剤、および剤形の安定性を増進または加工を円滑にする賦形剤を含めて、医薬品業界で知られている添加剤および賦形剤も含有してよい。

#### 【0058】

非浸食性マトリックス系では、トファシチニブは、不活性マトリックス中に分布してい

50

る。薬物は、不活性マトリックスを通しての拡散によって放出される。不活性マトリックスに適する材料の例として、不溶性プラスチック、たとえば、エチレンと酢酸ビニルのコポリマー、アクリル酸メチル - メタクリル酸メチルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン；親水性ポリマー、たとえば、エチルセルロース、酢酸セルロース、架橋ポリビニルピロリドン（クロスロピドンとしても知られる）；および脂肪族化合物、たとえば、カルナウバ蠟、マイクロクリスタリンワックス、トリグリセリドが挙げられる。このような剤形については、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版（2000）においてさらに記載されている。

#### 【0059】

持続放出 - マトリックス系（多粒子）

10

別の実施形態では、マトリックス多粒子は、複数のトファシチニブ含有粒子を含み、各粒子は、トファシチニブと、トファシチニブの水性媒質への溶解速度を制限しうるマトリックスが形成されるように選択された1種または複数の賦形剤との混合物を含む。この実施形態に有用なマトリックス材料は、一般に、蠟、セルロース、他の水不溶性ポリマーなどの、水に不溶性の材料である。必要となれば、マトリックス材料に、結合剤または透過性改変剤として使用することのできる水溶性材料を場合により配合してもよい。こうした剤形の製造に有用なマトリックス材料としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤が加えられているグレードの微結晶性セルロースを含めて、Avicel（FMC Corp.（ペンシルヴェニア州フィラデルフィア）の登録商標）などの微結晶性セルロース、パラフィン、変性植物油、カルナウバ蠟、硬化ヒマシ油、蜜蠟などの蠟、ならびにポリ（塩化ビニル）、ポリ（酢酸ビニル）、酢酸ビニルとエチレンのコポリマー、ポリスチレンなどの合成ポリマーが挙げられる。マトリックスに場合により配合することのできる水溶性結合剤または放出調整剤としては、水溶性ポリマー、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、ポリ（N - ビニル - 2 - ピロリジノン）（PVP）、ポリ（エチレンオキシド）（PEO）、ポリ（ビニルアルコール）（PVA）、キサンタンガム、カラゲナン、ならびに他のそうした天然および合成材料が挙げられる。加えて、放出調整剤として機能する材料として、糖や塩などの水溶性材料も挙げられる。好ましい水溶性材料としては、ラクトース、スクロース、グルコース、およびマンニトール、ならびにHPC、HPMC、およびPVPが挙げられる。

20

30

#### 【0060】

マトリックス多粒子の製造プロセスは、押出し / 球形化プロセスである。このプロセスでは、トファシチニブを、結合剤と共に湿式塊状化し（wet-massed）、多孔板または打抜型で押し出し、回転盤に載せる。押出物は、理想的に破砕されて断片になり、これが回転板上で丸められて、球形、回転楕円体、または丸みを帯びた棒になる。この方法のための別のプロセスおよび組成は、水を使用して、約20～75%の微結晶性セルロースを含む、それに応じて約80～25%のトファシチニブと混和された混和物を湿式塊状化するものである。

#### 【0061】

マトリックス多粒子の別の製造プロセスは、蠟顆粒の調製である。このプロセスでは、所望の量のトファシチニブを液体蠟と共に攪拌して、均質な混合物を形成し、冷却し、次いでスクリーンに押し通して顆粒を形成する。好ましいマトリックス材料は、蠟様物質である。いくつかの好ましい蠟様物質は、硬化ヒマシ油、カルナウバ蠟、およびステアリルアルコールである。

40

#### 【0062】

マトリックス多粒子の別の製造プロセスは、有機溶媒を使用して、トファシチニブのマトリックス材料との混合を助長するものである。この技術は、材料を溶融した状態で用いた場合、薬物またはマトリックス材料の分解が引き起こされる、または溶融粘度が許容されないものとなり、それによって、トファシチニブのマトリックス材料との混合が妨げられる、不適当に高い融点を有するマトリックス材料の利用が求められるときに使用するこ

50

とができる。トファシチニブおよびマトリックス材料を適量の溶媒と合わせてペーストを形成し、次いでスクリーンに押し通して顆粒を形成し、次いで、これから溶媒を除去することができる。別法としては、トファシチニブおよびマトリックス材料を、マトリックス材料を完全に溶解させるのに十分な溶媒と合わせ、得られる溶液（固体薬物粒子を含有することもある）をスプレー乾燥して、粒状剤形を形成することもできる。この技術は、マトリックス材料がセルロースエーテルやセルロースエステルなどの高分子量合成ポリマーであるときに好ましい。プロセスに通常用いられる溶媒として、アセトン、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、および2種以上の混合物が挙げられる。

#### 【0063】

一実施形態では、マトリックス多粒子は、溶融スプレー凝結プロセスによって形成する。溶融凝結コアは、マトリックス材料を含む。マトリックス材料は、2つの機能に役立つ。第一に、マトリックス材料により、コーティングしやすい、比較的滑らかな、丸みのあるコアの形成が可能になる。第二に、マトリックス材料に、コアに組み込まれてもよい任意選択の賦形剤および/または薬物が結合される。マトリックス材料は、次の物理的性質を有する：すなわち、以下で詳述するとおり、溶融した状態で、粘性が多粒子の形成に十分な低さであること、およびその融点より低く冷却したとき、急速に固体に凝結すること。コアに薬物が組み込まれている多粒子については、マトリックスは、融点が薬物の融点または分解点より低く、薬物を実質的に溶解しないことが好ましい。

#### 【0064】

溶融凝結コアは、本質的に、マトリックス材料と、場合により他の賦形剤とからなる連続相からなり、任意選択の薬物粒子および任意選択の膨潤剤粒子が中に封入されている。このため、コーティングするのに十分な大きさのある滑らかなコアを形成するのに十分な量のマトリックス材料が存在しなければならない。薬物や膨潤剤などの固体粒子を含有するコアの場合では、コアは、薬物および膨潤剤を封入するのに十分な量のマトリックス材料を含有して、従来のスプレーコーティングプロセスによって、でこぼこした形状のものより容易にコーティングされる、比較的滑らかで球形のコアを形成しなければならない。マトリックス材料は、コア中に、コーティングされていないコアの質量を基準として、少なくとも約30重量パーセント、少なくとも約50重量パーセント、少なくとも約70重量パーセント、少なくとも約80重量パーセント、少なくとも約90重量パーセントから、100重量パーセントまで存在してよい。

#### 【0065】

小さく滑らかな丸みのあるコアを形成するために、マトリックス材料は、溶融させ、次いで微粒化することができるものでなければならない。マトリックス材料または材料の混合物は、25で固体である。しかし、マトリックス材料は、200未満の温度で、溶融し、または任意選択の加工助剤が加えられて溶融しうるため、以下で述べる溶融凝結加工に適するようになる。マトリックス材料は、融点が50～150の間であることが好ましい。用語「溶融する」とは、一般に、結晶質材料の、その融点で起こる、その結晶質状態からその液体状態への転移を指し、用語「溶融した」とは、一般に、そのような結晶質材料がその流体状態にあることを指すが、本明細書では、これら用語をより大まかに用いる。「溶融する」の場合、この用語は、任意の材料または材料の混合物が、流体状態の結晶質材料と同じようにしてポンピングまたは微粒化することができるという意味で流体になるのに十分に、これを加熱することを指すのに使用する。同様に「溶融した」とは、そのような流体状態にある、任意の材料または材料の混合物を指す。

#### 【0066】

マトリックス材料は、蠟、長鎖アルコール（ $C_{12}$ 以上）、脂肪酸エステル、グリコール化脂肪酸エステル、ホスホグリセリド、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、長鎖カルボン酸（ $C_{12}$ 以上）、糖アルコール、およびこれらの混合物からなる群から選択される。例となるマトリックス材料として、精製度の高い形態の蠟、たとえば、カルナウバ蠟（Carnauba wax）、白色および黄色蜜蠟、セレシン蠟、ミクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス；長鎖アルコール、たとえば、ステアリルアルコール、セ

チルアルコール、ポリエチレングリコール；脂肪酸エステル（脂肪またはグリセリドとしても知られる）、たとえば、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、モノ、ジ、およびトリベヘン酸グリセリルの混合物を始めとする、モノ、ジ、およびトリアルキルグリセリドの混合物、トリストアリン酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリル、および硬化綿実油を始めとする硬化植物油；グリコール化脂肪酸エステル、たとえば、ステアリン酸ポリエチレングリコールおよびジステアリン酸ポリエチレングリコール；ポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体；ステアリン酸などの長鎖カルボン酸；ならびにマンニトールやエリトリトールなどの糖アルコールが挙げられる。マトリックス材料は、前述のもののいずれかの混合物などの、材料の混合物を含むものでもよい。

10

#### 【0067】

コアは、コーティングされていないコアの質量を基準として0～40重量パーセントの量でコア中に存在する、他の様々な賦形剤も含有してよい。好ましい賦形剤の一つは、コアが水を取り込み、引き続いて膨潤剤が膨張する速度を増大させるのに使用することのできる溶解増強剤である。溶解増強剤は、マトリックス材料とは異なる材料である。溶解増強剤は、別の相にしてもよいし、またはマトリックス材料と一緒に単一の相にしてもよい。溶解増強剤の少なくとも一部分は、マトリックス材料と相が別であることが好ましい。水がコアに浸入するにつれて、溶解増強剤は、水より急速なコアへの浸入を可能にする流路を残しながら、溶解する。一般に、溶解増強剤は、両親媒性化合物であり、一般にマトリックス材料より親水性である。溶解増強剤の例として、ポロキサマー、ドキュセート塩、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノエステルなどの界面活性剤；グルコース、キシリトール、ソルビトール、マルチトールなどの糖；塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸カリウムなどの塩；アラニンやグリシンなどのアミノ酸、およびこれらの混合物が挙げられる。界面活性剤タイプの溶解増強剤の一つが、ポロキサマー（BASF Corp. から LUTROL または PLURONIC シリーズとして市販されている）である。

20

#### 【0068】

コアは、薬物の多粒子からの放出を阻害し、または遅らせる薬剤などの、任意選択の他の賦形剤も含有してよい。そのような溶解阻害剤は、一般に疎水性であり、フタル酸ジブチルなどのジアルキルフタレート、およびミクロクリスタリンワックスやパラフィンワックスなどの炭化水素蠟がこれに含まれる。有用な別のクラスの賦形剤は、コアの形成に使用される溶融した供給材料の粘性の調整に使用することのできる材料を包含する。このような粘性を調整する賦形剤は、一般に、コアの0～25重量パーセントを占める。溶融した供給材料の粘性は、粒径分布の狭いコアを得ることに重要な変動要素である。たとえば、回転盤アトマイザー（spinning-disk atomizer）を用いるとき、溶融混合物の粘性は、少なくとも約1cPかつ約10,000cP未満、好ましくは少なくとも50cPかつ約1000cP未満であることが好ましい。溶融混合物がこれらの範囲外の粘性を有する場合、粘性調整剤を加えて、その粘性範囲内で溶融混合物を得ることができる。粘性を低下させる賦形剤の例としては、ステアリルアルコール、セチルアルコール、低分子量ポリエチレングリコール（すなわち、約1000ダルトン未満）、イソプロピルアルコール、および水が挙げられる。粘性を増大させる賦形剤の例としては、ミクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、合成蠟、高分子量ポリエチレングリコール（すなわち、約5000ダルトン超）、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、二酸化ケイ素、微結晶性セルロース、ケイ酸マグネシウム、糖、および塩が挙げられる。

40

#### 【0069】

コアに薬物を含有する実施形態については、他の賦形剤を加えて、コアからの薬物の放

50



出特性を調整してもよい。たとえば、酸または塩基を組成物中に含めて、薬物が水性の使用環境中に放出される速度を調整することができる。組成物中に含めることのできる酸または塩基の例として、クエン酸、アジピン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸三ナトリウム (di- and tribasic sodium phosphate)、リン酸水素カルシウムおよびリン酸三カルシウム (di- and tribasic calcium phosphate)、モノ、ジ、およびトリエタノールアミン、炭酸水素ナトリウム、ならびにクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられる。このような賦形剤は、コアの合計質量を基準として、コアの 0 ~ 25 重量パーセントを占めてよい。

#### 【0070】

コア上の静電荷を低減するまたはマトリックス材料の熔融温度を下げる賦形剤などの、さらに他の賦形剤を加えて、加工を改善してもよい。そのような帯電防止剤の例として、タルクおよび二酸化ケイ素が挙げられる。着香剤、着色剤、および他の賦形剤も、その通常の目的で、その通常の量で加えることができる。このような賦形剤は、コアの合計質量を基準として、コアの 0 ~ 25 重量パーセントを占めてよい。

#### 【0071】

多粒子は、(a) 薬物、グリセリド (または他の蠟)、およびいずれかの放出調整剤を含む熔融混合物を形成するステップと、(b) ステップ (a) の熔融混合物を微粒化手段に送出して、熔融混合物から液滴を形成するステップと、(c) ステップ (b) からの液滴を凝結させて、多粒子を形成するステップとを含む熔融凝結プロセスによって作製される。

#### 【0072】

加工条件は、薬物の結晶化度が維持されるように選択する。熔融混合物の温度は、薬物の融点より低く保つ。薬物の少なくとも 70 重量パーセント、より好ましくは少なくとも 80 重量パーセント、最も好ましくは少なくとも 90 重量パーセントが、熔融した供給材料内で結晶質のままであることが好ましい。

#### 【0073】

本明細書で使用する用語「熔融混合物」とは、十分に加熱された結果、混合物が、液滴形成または微粒化ができるほど十分に流動性になっていることが求められる、薬物と、グリセリド (または他の蠟) と、いずれかの放出調整剤とからなる混合物を指す。熔融混合物の微粒化は、以下で述べる微粒化法のいずれかを使用して実施することができる。一般に、混合物は、遠心式または回転盤アトマイザーによって及ぼされるような、圧力、せん断、遠心力などの 1 つまたは複数の力がかかったときに流れるという意味で、熔融している。したがって、薬物 / グリセリド / 放出調整剤混合物は、薬物 / グリセリド / 放出調整剤混合物のいずれかの部分が、全体としての混合物を微粒化することのできるほど十分に流動性になっているとき、「熔融した」とみなすことができる。一般に、混合物は、熔融混合物の粘性が約 20,000 cP 未満であるとき、微粒化するのに十分に流動性である。多くの場合、混合物は、グリセリド / 放出調整剤混合物が、比較的鮮明な融点を示すのに十分に結晶質である場合では、混合物がグリセリド / 放出調整剤混合物の融点より高く加熱されるときに、またはグリセリド / 放出調整剤混合物が非晶質である場合、グリセリド / 放出調整剤混合物の軟化点より高温で、熔融状態になる。したがって、熔融混合物は、多くの場合、固体粒子の流体マトリックス懸濁液である。好ましい一実施形態では、熔融混合物は、実質的に結晶質の薬物粒子が、実質的に流体であるグリセリド / 放出調整剤混合物に懸濁した混合物を含む。このような場合において、薬物の一部分は、グリセリド / 放出調整剤混合物に溶解していてもよく、グリセリド / 放出調整剤混合物の一部分は、固体のままでもよい。

#### 【0074】

事実上どのプロセスを使用して熔融混合物を形成してもよい。一つの方法は、タンクに入ったグリセリド / 放出調整剤混合物を、これが流体になるまで加熱し、次いで、熔融したグリセリド / 放出調整剤混合物に薬物を加えるものである。一般に、グリセリド / 放出

10

20

30

40

50

調整剤混合物は、これが流体になる温度より約 10 以上高い温度に加熱する。グリセリド / 放出調整剤成分のうち 1 つまたは複数が結晶質であるとき、温度は、一般に、混合物のうち融点が最低である材料の融点より約 10 以上高い。このプロセスは、微粒化するまで、供給材料の少なくとも一部分が流体のままになるように実施する。グリセリド / 放出調整剤混合物が流体になったなら、流体担体または「溶融物」に薬物を加えることができる。用語「溶融する」とは、一般に、結晶質材料の、その融点で起こる、その結晶質状態からその液体状態への転移を厳密に指し、用語「溶融した」とは、一般に、そのような結晶質材料がその流体状態にあることを指すが、本明細書では、これら用語をより大まかに用い、「溶融する」の場合、任意の材料または材料の混合物が、流体状態の結晶質材料と同じようにしてポンピングまたは微粒化することができるという意味で流体になるのに十分に、これを加熱することを指す。同様に「溶融した」とは、そのような流体状態にある、任意の材料または材料の混合物を指す。別法として、薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤をタンクに加え、混合物を流体になるまで加熱してもよい。

#### 【0075】

グリセリド / 放出調整剤混合物が流体になり、薬物を加えたなら、溶融混合物を混合して、そこでの薬物の均一な分布を確実にする。混合は、一般に、オーバーヘッドミキサー、磁気駆動のミキサーおよび攪拌子、遊星ミキサー、ホモジナイザーなどの機械的手段を使用して行う。場合により、タンクの中身は、タンクからポンプで汲み出し、インライン静的ミキサーまたは押出機に通し、次いでタンクに戻すこともできる。溶融した供給材料の混合に使用するせん断の量は、薬物の溶融担体への均一な分布が確実になるのに十分な程度に強くすべきである。せん断の量は、薬物の形態が変化しない、すなわち、非晶質薬物の量の増加または薬物の結晶質形態の変化が生じない程度に少なく保つ。せん断はまた、薬物結晶の粒径を小さくするほど強いことが好ましい。溶融混合物は、数分～数時間混合することができ、混合時間は、供給材料の粘性、ならびに薬物および担体中の任意選択のいずれかの賦形剤の溶解度に応じて決まる。

#### 【0076】

溶融混合物を調製する代替法は、2つのタンクを使用し、グリセリド（もしくは他の蠟）または放出調整剤のいずれかを一方のタンクで、他方の成分を別のタンクで溶融させることである。これらのタンク的一方に薬物を加え、上述のとおり混合する。次いで、2種の溶融物を、ポンプで、インライン静的ミキサーまたは押出機に通して、以下で述べる微粒化プロセスに向けられる、単一の溶融混合物を生成する。

#### 【0077】

溶融混合物の調製に使用することのできる別の方法は、継続的な攪拌によるタンク系を使用することである。この系では、継続的な攪拌のための手段を備え付けた加熱されたタンクに、薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤を継続的に加え、一方、溶融した供給材料は、タンクから継続的に除去する。タンクの中身は、中身の温度が、担体の融点より約 10 以上高くなるように加熱する。薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤は、タンクから除去される溶融混合物が所望の組成を有するようになる割合で加える。薬物は通常、固体形態で加えられ、タンクに加える前に予熱してもよい。グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤も、継続的な攪拌によるタンク系に加える前に、予熱してもよく、または予備溶融さえすることができる。

#### 【0078】

溶融混合物を形成する別の方法は、押出機によるものである。「押出機」とは、熱および / またはせん断力によって、溶融した押出物を創出し、かつ / または固体および / または液体（たとえば、溶融した）供給材料から、均一に混合された押出物を生成する、デバイスまたはデバイスの集合を意味する。このようなデバイスとして、限定はしないが、一軸スクリュウ押出機；同回転、反転、かみ合い、および非かみ合い押出機を含めた、二軸スクリュウ押出機；多軸スクリュウ押出機；熱シリンダーと、溶融した供給材料を押し出すピストンとからなる、ラム押出機；溶融した供給材料を同時に加熱およびポンプ送出する、一般に反転式の、熱歯車ポンプからなる歯車ポンプ押出機；ならびにコンベヤー押出

10

20

30

40

50

機が挙げられる。コンベヤー押出機は、スクリュコンベヤーや空気コンベヤーなどの、固体および／または粉末状の供給材料を輸送するためのコンベヤー手段と、ポンプとを含む。

【 0 0 7 9 】

コンベヤー手段の少なくとも一部分は、熔融混合物の生成に十分な高温に加熱される。熔融混合物は、熔融混合物をアトマイザーに振り向けるポンプへと向かわせる前に、場合により蓄積タンクに向かわせてもよい。場合により、ポンプの前または後にインラインミキサーを使用して、熔融混合物が実質的に均質になるのを確実にしてもよい。こうした押出機のそれぞれにおいて、熔融混合物が混合されて、均一に混合された押出物が形成される。このような混合は、混合素子、混練素子、および逆流によるせん断混合を含めた、種々の機械的手段および加工手段によって実現することができる。したがって、このようなデバイスでは、組成物が押出機に供給され、押出機によって熔融混合物が生成され、熔融混合物をアトマイザーに振り向けることができる。

10

【 0 0 8 0 】

一実施形態では、組成物は、固体粉末の形態で押出機に供給される。粉末状の供給材料は、当業界でよく知られている、含量均一性の高い粉末状混合物を得るための方法を使用して調製することができる。一般に、実質的に均一な混和物を得るには、薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤の粒径が同様であることが望ましい。しかし、これは、本発明の実施の成功に必須ではない。

【 0 0 8 1 】

20

実質的に均一な混和物を調製するプロセスの一例は、次のとおりである。まず、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤を、その粒径が薬物の粒径とほぼ同じになるように粉碎し、次に、薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤をVブレンダーで20分間混和し、次いで、得られる混和物をほぐして（*de-lumped*）、大きな粒子を除去し、最後に、得られる混和物をさらに4分間混和する。場合によっては、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤は、こうした材料の多くが、蠟様物質になる傾向があり、粉碎プロセスの間に生じる熱によって、粉碎設備が粘着物により動かなくなる場合があるため、所望の粒径に粉碎することが難しい。そのような場合では、以下で述べるような熔融またはスプレー凝結プロセスを使用して、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤の小さい粒子を形成することができる。得られる、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤の凝結粒子を、次いで薬物と混和して、押出機への供給材料を生成することができる。

30

【 0 0 8 2 】

押出機への供給材料を生成する別の方法は、タンクに入ったグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤を熔融させ、上でタンク系について述べたとおりに薬物に混合し、次いで熔融混合物を冷却して、薬物と担体の凝固した混合物を生成することである。次いで、この凝固した混合物を均一な粒径に粉碎し、押出機に供給することができる。

【 0 0 8 3 】

熔融混合物の生成に、二供給押出機系を使用することもできる。この系では、すべてが粉末状の形態である、薬物、グリセリド（または他の蠟）、および放出調整剤が、押出機に、同じまたは異なる供給口から供給される。このように、成分を混和する必要がなくなる。

40

【 0 0 8 4 】

別法として、粉末形態のグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤を一度に押出機に供給して、押出機によるグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤の熔融を可能にしてもよい。次いで、熔融したグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤に、途中まで押出機の長さに沿った、第二の供給材料送出口から薬物を加え、したがって、薬物が熔融したグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤と接触する時間は、最小限に抑えられる。第二の供給材料送出口が押出機出口に近いほど、押出機における薬物の滞在時間は短い。任意選択の賦形剤を多粒子に含めるとき、多供給押出機を使用することができる。

50

## 【 0 0 8 5 】

別の方法では、組成物は、押出機に供給されるとき、粉末というより、大きい固体粒子または固体塊の形態である。たとえば、凝固した混合物を上述のとおり調製し、次いで、ラム押出機のシリンダーに適合するように成形し、粉碎せずにそのまま使用することができる。

## 【 0 0 8 6 】

別の方法では、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤を、たとえばタンクにおいてまず溶融させ、溶融した形態で押出機に供給することができる。次いで、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤を押出機に供給するのに使用したのと同じまたは異なる送出口から、通常は粉末状の形態である薬物を、押出機に導入することができる。この系は、グリセリド（または他の蠟）および放出調整剤の溶融ステップを、混合ステップと分ける利点を有し、薬物の、溶融したグリセリド（または他の蠟）および放出調整剤との接触が最小限に抑えられる。

10

## 【 0 0 8 7 】

上の方法のそれぞれにおいて、押出機は、グリセリド / 放出調整剤混合物中に薬物結晶が均一に分布している溶融混合物が生成されるように設計すべきである。一般に、押出物の温度は、薬物および担体混合物が流体になる温度より約 10 以上高くすべきである。押出機における種々の区画は、当業界でよく知られている手順を使用して、所望の押出物温度ならびに所望の度合いの混合またはせん断を実現するのに適切な温度に加熱すべきである。機械的な混合について上で論述したように、薬物の結晶質形態が変化せず、非晶質薬物の溶解または形成が最小限に抑えられるような、最小限のせん断を使用して、均一な溶融混合物を生成すべきである。

20

## 【 0 0 8 8 】

供給材料は、薬物 / グリセリド / 放出調整剤溶融物の適正な均質性が確保されるように、凝結させる前に、少なくとも 5 秒間、より好ましくは少なくとも 10 秒間、最も好ましくは少なくとも 15 秒間溶融させることが好ましい。溶融混合物が溶融したままとなるのを約 20 分以下にして、薬物の溶融混合物への暴露を制限することも好ましい。上述のとおり、選択されたグリセリド / 放出調整剤混合物の反応性に応じて、薬物の分解を許容されるレベルに制限するために、混合物を溶融させる時間を、20 分よりかなり短くさらに短縮することが好ましい場合もある。このような場合では、こうした混合物は、15 分間未満、場合によってはさらには 10 分間未満、溶融状態に維持されてもよい。押出機を使用して溶融した供給材料を生成するとき、上記の時間とは、材料が押出機に導入される時点から溶融混合物が凝結する時点までの平均時間を指す。このような平均時間は、当業界でよく知られている手順によって求めることができる。例となる一方法では、供給材料に少量の染料または他の同様の化合物を加え、押出機は通常の条件下で操作する。次いで、凝結させた多粒子を時間をかけて収集し、染料を分析し、それから平均時間を求める。

30

## 【 0 0 8 9 】

溶融混合物が形成されたなら、それを、溶融した供給材料を小滴に破碎するアトマイザーに送出する。溶融混合物のアトマイザーへの送出には、ポンプおよび種々のタイプの空気デバイス（たとえば、加圧容器、ピストンポット）の使用を含めて、事実上どの方法を使用してもよい。押出機を使用して溶融混合物を形成するとき、押出機それ自体を使用して、溶融混合物をアトマイザーに送出することができる。通常、溶融混合物は、混合物をアトマイザーに送出する間、高めの温度に維持して、混合物の凝固を防ぎ、溶融混合物を流動性に保つ。

40

## 【 0 0 9 0 】

一般に、微粒化は、（ 1 ）「圧力」または単流体ノズルによるもの、（ 2 ）二流体ノズルによるもの、（ 3 ）遠心式または回転盤アトマイザーによるもの、（ 4 ）超音波ノズルによるもの、および（ 5 ）機械的振動ノズルによるものを含めて、いくつかの方式の 1 つにおいて行われる。微粒化プロセスについての詳細な説明は、L e f e b v r e、A t o m i z a t i o n a n d S p r a y s（ 1 9 8 9 ）または P e r r y ' s C h e m

50

ical Engineers' Handbook (第7版、1997)で見ることができる。Niro A/S (デンマーク、Soeborg) 製造のFX1 100-mm 回転アトマイザーなどの、遠心式または回転盤アトマイザーを使用することが好ましい。

#### 【0091】

溶融混合物が微粒化されたなら、通常は、液滴の凝固温度より低い温度の気体または液体と接触させることにより、液滴を凝結させる。通常、液滴は、約60秒未満、好ましくは約10秒未満、より好ましくは約1秒未満で凝結させることが望ましい。多くの場合、周囲温度で凝結させると、液滴は十分に急速に凝固する。しかし、凝結ステップは、多粒子の収集を簡単にするために、多くの場合、密閉された空間で行われる。このような場合では、凝結媒質（気体または液体のいずれか）の温度は、液滴が密閉された空間に導入されるにつれて、時間と共に上昇し、多粒子の形成または薬物の化学的安定性に影響を及ぼす可能性もある。したがって、多くの場合、密閉された空間全体に冷却用の気体または液体を循環させて、一定の凝結温度を維持する。たとえば分解を防ぐために、薬物が高温にさらされる時間を最小限に抑えることが望ましいとき、冷却用の気体または液体を周囲温度より低く冷却すると、急速な凝結を促進し、したがって分解物の形成を最小限に抑えることができる。

#### 【0092】

多粒子を形成した後、多粒子を後処理して、薬物結晶化度および/または多粒子の安定性を向上させることが所望される場合もある。

#### 【0093】

多粒子は、1種または複数の薬学的に許容できる材料と混合または混和して、好適な剤形を形成してもよい。好適な剤形として、錠剤、カプセル剤、サシェ剤、構成のための経口散剤などが挙げられる。

#### 【0094】

溶融スプレー凝結多粒子を形成した後、多粒子は、追加の外面コーティングで場合によりコーティングしてもよい。外面コーティングは、薬物の遅延もしくは持続放出、または矯味を実現するコーティングである保護フィルムコーティングなどの、従来のどんなコーティングでもよい。

#### 【0095】

一実施形態では、コーティングは、薬物の遅延放出をもたらす腸溶コーティングである。「腸溶コーティング」とは、約4未満のpHで無傷のままであり、溶解しない耐酸性コーティングを意味する。腸溶コーティングが多粒子を取り囲む結果、固体非晶質分散層は、胃において溶解または浸食されなくなる。腸溶コーティングは、腸溶コーティングポリマーを含んでもよい。腸溶コーティングポリマーは、一般に、 $pK_a$ が約3~5であるポリ酸である。腸溶コーティングポリマーの例として、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロースなどのセルロース誘導体；酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマーなどのビニルポリマー；アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、メタクリレート-メタクリル酸-アクリル酸オクチルコポリマーなどの、ポリアクリレートおよびポリメタクリレート；ならびにスチレン-マレイン酸モノエステルコポリマーが挙げられる。これらは、単独でもしくは組み合わせて使用してもよいし、または上で挙げたもの以外のポリマーと一緒に使用してもよい。

#### 【0096】

腸溶コーティング材料のクラスは、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルを主体とした、アニオン性の特徴を有するコポリマーである、薬学的に許容できるメタクリル酸コポリマーである。市販品として入手可能なEUDRAGIT腸溶性ポリマー、たとえば、メタクリル酸ジメチルアミノエチルから合成されるポリマーであるEudragit L30、ならびにEudragit SおよびEudragit FSなどの、こうしたポリマーの一部が、たとえば、pH5.5以上の水性媒質への溶解性を有する腸溶性ポリマ

10

20

30

40

50

ーとして知られており、販売されている。

【0097】

外面コーティングは、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、クエン酸トリエチル、安息香酸ベンジル、脂肪酸のブチルおよびグリコールエステル、鉱油、オレイン酸、ステアリン酸、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ヒマシ油、トウモロコシ油、ヤシ油、およびショウノウ油を始めとする従来の可塑剤、ならびに粘着防止剤や流動促進剤などの他の賦形剤を含んでもよい。可塑剤については、クエン酸トリエチル、ヤシ油、およびセバシン酸ジブチルが特に好ましい。

【0098】

外面コーティングは、溶媒系およびホットメルトコーティングプロセスを使用して形成することができる。溶媒系プロセスでは、コーティングは、溶媒、コーティング材料、および任意選択のコーティング添加剤を含む溶液または懸濁液をまず形成することにより作製する。コーティング材料は、コーティング溶媒に完全に溶解していてもよいし、または乳濁液もしくは懸濁液または2つの組合せとして溶媒中に分散しているだけでもよい。ラテックス分散液は、溶媒系コーティングプロセスなどにおいて有用となりうる乳濁液または懸濁液の一例である。一態様では、溶媒は、室温で液体である。

【0099】

コーティングは、パンコーター、回転式造粒器、流動床コーター、たとえば、トップスプレー、接線スプレー、またはボトムスプレー（ワースターコーティング）によるものなどの従来の技術によって行うことができる。トップスプレー法も、コーティングの適用に使用することができる。この方法では、コーティング溶液を流動化したコアに吹き付ける。コーティングされたコアから溶媒が蒸発し、コーティングされたコアは、装置において再び流動化される。コーティングは、所望のコーティング厚さに到達するまで継続する。この実施形態の多粒子を作製するための組成および方法は、全体が参照として本明細書に援用される、米国特許出願US 2005-0181062、US 2008-0199527、US 2005-0186285 A1に詳述されている。

【0100】

本発明の多粒子は、一般に、平均直径が約40～約3,000ミクロンのものであり、好ましい範囲は、50～1,000ミクロン、最も好ましくは約100～300ミクロンである。多粒子は、どんな形状およびテクスチャーを有するものでもよいが、球形で、表面のテクスチャーが滑らかであることが好ましい。多粒子のこうした物理特性により、その流れ特性が改善され、（所望されるなら）その均一なコーティングが可能になる。本明細書で使用するとき、用語「約」とは、値の+/-10%を意味する。

【0101】

本発明の多粒子は、使用環境に導入するとき、制御放出もしくは遅延放出、またはこれら2種の放出プロファイルのいずれかの組合せに特に適する。本明細書で使用するとき、「使用環境」は、胃腸（GI）管のin vivo環境または本明細書に記載のin vitro溶解試験のいずれかの場合がある。in vivo放出速度についての情報は、薬物動態学的プロファイルから、当業者に容易に知られるところとなるはずの標準のデコンボリューションまたはWagner-Nelsonデータ処理を使用して、求めることができる。

【0102】

上述の方法によってトファシチニブマトリックス多粒子が形成されたなら、多粒子を、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウムなどの圧縮性賦形剤と混和し、混和物を圧縮して、錠剤またはカプセル剤を形成することができる。デンプングリコール酸ナトリウムや架橋ポリ（ビニルピロリドン）などの崩壊剤も、有益に用いられる。この方法によって調製された錠剤またはカプセル剤は、（胃腸管などの）水性媒質中に入ると崩壊し、それによって多粒子マトリックスが露出し、そこからトファシチニブが放出される。

【0103】

10

20

30

40

50

たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版(2000)に記載されているような、当業界でよく知られている賦形剤を含めて、他の従来の製剤賦形剤を本発明の制御放出部分に用いてもよい。一般に、界面活性剤、pH調整剤、充填剤、マトリックス材料、錯化剤、可溶化剤、色素、滑沢剤、流動促進剤、着香剤などの賦形剤は、従来通りの目的で、組成物の性質に悪影響を及ぼすことのない典型的な量で使用してよい。

#### 【0104】

マトリックス材料、充填剤、または希釈剤の例として、ラクトース、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、圧縮性の糖、微結晶性セルロース、粉末状セルロース、デンプン、変性デンプン、デキストレート、デキストラン、デキストリン、デキストロース、マルトデキストリン、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ボロキサマー、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびこれらの混合物が挙げられる。

#### 【0105】

持続放出 - 浸透圧系

別の実施形態では、トファシチニブは、浸透圧送達デバイス、または当業界で知られているとおりの「浸透圧ポンプ」に組み込まれる。浸透圧ポンプは、半透膜に取り囲まれた浸透圧的に有効な組成物を含有するコアを含む。用語「半透性」とは、この文脈では、水は、膜を介して容易に拡散しうるが、水に溶解した溶質は、水が膜を介して拡散する速度の割に、通常は膜を介して容易に拡散できないことを意味する。使用の際、水性環境に置かれたとき、デバイスは、コア組成物の浸透圧活性により、吸水する。取り囲んでいる膜が半透性の性質であるために、デバイスの中身(トファシチニブおよび任意の賦形剤を含む)は、膜の多孔質でない領域を通過することができず、浸透圧によって、剤形に予め作り込まれ、または別法として、コーティングに意図的に組み込まれた弱点が浸透圧の影響下で破裂するようなことにより胃腸管においてその場で形成された開口部または通路を通して、デバイスから押し出される。浸透圧的に有効な組成物としては、コロイド浸透圧を生じさせる水溶性の種、および水膨潤性ポリマーが挙げられる。このような剤形の例は、当業界でよく知られている。たとえば、参照として本明細書に援用される、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2006、第47章、950~1頁を参照されたい。

#### 【0106】

本発明の一実施形態では、トファシチニブは、トファシチニブ含有組成物が、水膨潤性ポリマーの形態の共留剤と、水膨潤性ポリマーおよび/または浸透活性剤を含有するが、いかなる活性薬剤も含有しない第二の押込層(push layer)または水膨潤層とを含まなければならないような、二層浸透圧送達デバイスに組み込まれる。二層の錠剤またはカプセル剤は、レーザー穿孔などの技術によって剤形に作り込まれた1つまたは複数の開口部を含んだ半透膜に取り囲まれている。このような水膨潤性ポリマーは、医薬品業界で、「オスモポリマー」または「ヒドロゲル」と呼ばれることが多い。共留剤は、(1つまたは複数の)送出口からの薬物の送達が助長されるように、薬物を懸濁させ、または共留する。特定の理論にとらわれるつもりはないが、剤形に水が吸収されると、共留剤は、薬物の懸濁または共留を可能にするだけの粘性を有するが、同時に、十分に流動性のままとなって、共留剤が薬物と共に(1つまたは複数の)送出口を通過することが可能になると考えられている。トファシチニブ含有組成物中に存在する共留剤の量は、約20wt%~約95wt%の範囲でよい。共留剤は、単一の材料でも、または材料の混合物でもよい。非架橋ポリエチレンオキシド(PEO)は、共留剤として使用することができる。他の好適な共留剤として、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、およびポリビニルピロリドン(PVP)、ならびにこれらのポリマーのPEOとの混合物が挙げられる。

## 【0107】

P E Oの分子量の選択は、一つには、P E Oが、トファシチニブ含有組成物の非トファシチニブ部分の大部分を占めるのかどうか、または他の低分子量水溶性賦形剤が相当量含まれるのかどうかに応じて決まる、すなわち、P E O分子量の選択は、P E Oであるトファシチニブ含有組成物の分率次第である。トファシチニブ含有組成物が速やかに流体になれば、剤形が膨張し、コアを取り囲むコーティングを破裂させる場合があり、剤形の機能喪失を引き起こす可能性がある。トファシチニブ含有組成物の賦形剤が主としてP E Oである（たとえば、P E Oが、トファシチニブ含有組成物の非トファシチニブ成分の約60wt%以上を占める）場合では、P E Oは、平均分子量が約100,000~300,000ダルトンであることが一般に好ましい。（本明細書で使用する時、ポリマーの分子量への言及は、平均分子量を意味すると解釈すべきである。）

10

## 【0108】

別法として、本発明の別の実施形態は、非トファシチニブ賦形剤をより少ない分率とし、P E Oの一部分を流動化剤で置き換えて、約500,000~800,000ダルトンのより高分子量のP E Oを使用するものである。普通、P E Oがトファシチニブ含有組成物の非トファシチニブ成分の約60wt%以上を占めるとき、500,000ダルトン以上の分子量を有するP E Oでは、トファシチニブ含有組成物があまりに粘性になる結果、コーティングが破裂し、または少なくともトファシチニブの放出が遅れる場合がある。しかし、トファシチニブ含有組成物の非トファシチニブ成分が約60wt%未満のP E Oを含み、流動化剤も含有するとき、このようなより高分子量のP E Oは好ましいことがわ

20

## 【0109】

比較的低いレベルのより高分子量のP E O（たとえば、約500,000~約800,000ダルトン）と共に、流動化剤が存在することで、トファシチニブ含有組成物は、吸水すると、低い粘性に速やかに到達することが可能になる。加えて、このような実施形態は、比較的多い量のトファシチニブを送達できることもわかっている。

30

## 【0110】

トファシチニブ含有組成物は、他の水膨潤性ポリマーも含有してよい。たとえば、トファシチニブ含有組成物は、水の存在下で著しく膨張する、比較的少量の水膨潤性ポリマーを含有してよい。このような水膨潤性ポリマーとして、商品名EXPLATABで販売されているデンプングリコール酸ナトリウム、および商品名AC-DI-SOLで販売されているクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。このようなポリマーは、トファシチニブ含有組成物の0wt%~10wt%の範囲の量で存在してよい。

40

## 【0111】

トファシチニブ含有組成物は、しばしば「オスマゲン」または「オスマジェント」と呼ばれる、浸透圧的に有効な溶質を場合により含んでもよい。トファシチニブ含有組成物中に存在するオスマジェントの量は、トファシチニブ含有組成物の約0wt%~約50wt%、好ましくは10wt%~30wt%の範囲でよい。典型的なクラスの好適なオスマジェントは、水溶性の塩、糖、有機酸、および、吸水して、それによって、取り囲んでいるコーティングのバリアの向こう側への浸透圧勾配を確立することのできる他の低分子量有機化合物である。有用な典型的な塩として、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウムが挙げられる。慣例的に

50



は、塩化ナトリウムなどの塩化物塩がオスマジェントとして利用される。

【 0 1 1 2 】

トファシチニブ含有組成物は、トファシチニブ含有組成物の約 0 ~ 約 3 0 w t % の範囲の量で存在する、薬物の水性溶解性を増進する溶解性増強剤または可溶化剤をさらに含んでもよい。トファシチニブと用いるのに有用な可溶化剤としては、有機酸および有機酸塩、部分グリセリド、たとえば、グリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、グリセリド誘導体を含めた、グリセリンの不完全エステル化誘導体、ポリエチレングリコールエステル、ポリプロピレングリコールエステル、多価アルコールエステル、ポリオキシエチレンエーテル、ソルピタンエステル、ポリオキシエチレンソルピタンエステル、ならびに炭酸塩が挙げられる。

10

【 0 1 1 3 】

好ましいクラスの可溶化剤は、有機酸である。トファシチニブは、プロトン付加によって可溶化される塩基であり、p H 5 以上の水性環境におけるその溶解度は低下するので、トファシチニブ含有組成物に有機酸を加えることが、トファシチニブの可溶化、したがって吸収に役立つと考えられている。高 p H 水溶液のわずかな p H の低下でさえ、トファシチニブの溶解度が劇的に向上する結果となる。有機酸は、トファシチニブをプロトン付加された状態に維持する傾向があるため、使用環境に導入する前の貯蔵中の安定性も増進しうる。

【 0 1 1 4 】

浸透圧剤形においてトファシチニブと共に可溶化剤として使用するのに適切な有機酸を選択する際、検討すべき様々な要素がある。有機酸は、トファシチニブと不都合に相互作用すべきでなく、水への適切な溶解性を有するべきであり、良好な製造特性をもたらすべきである。

20

【 0 1 1 5 】

これに応じて、このような基準を満たす有機酸の好ましい部分集合は、クエン酸、コハク酸、フマル酸、アジピン酸、リンゴ酸、および酒石酸からなることが見出された。クエン酸、リンゴ酸、および酒石酸は、水への溶解性が高く、浸透圧が高いという利点を有する。コハク酸およびフマル酸では、適度な溶解性と適度な浸透圧が兼備される。

【 0 1 1 6 】

水膨潤性組成物は、場合により着色剤を含有してもよい。着色剤の目的は、コーティングを貫くレーザー穿孔などによって送出口を設ける目的で、錠剤面の薬物を含有する側の識別を可能にすることである。許容される着色剤として、限定はしないが、Red Lake No. 40、FD C Blue 2 および FD C Yellow 6 が挙げられる。

30

【 0 1 1 7 】

トファシチニブ含有層および / または水膨潤性組成物層および / または速度制御機能膜は、場合により、限定はしないが、BHT、BHA、メタ重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセリン、ビタミン E、クエン酸、パルミチン酸アスコルビルなどの酸化防止剤を含有してもよい。酸化防止剤は、トファシチニブ含有組成物層および / または水膨潤性組成物層および / または速度制御機能膜の 0 ~ 1 0 w t % の範囲の量で存在してよい。酸化防止剤の追加の例については、C. - M. Andersson、A. Hallberg、および T. Hoegberg、Advances in the development of pharmaceutical antioxidants、Advances in Drug Research、28 : 65 ~ 180、1996 を参照されたい。

40

【 0 1 1 8 】

水膨潤性組成物は、薬学的に有用な従来の他の賦形剤、たとえば、HPC、HPMC、HEC、MC、および PVP を始めとする結合剤、微結晶性セルロースなどの打錠助剤、ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も含んでよい。

【 0 1 1 9 】

50

水膨潤性組成物は、水膨潤性ポリマーと他の賦形剤を混合して、均一な混和物を形成することにより調製する。均一な混和物を得るには、当業者に知られているタイプのプロセスを使用して、同様の粒径を有する成分を、湿式もしくは乾式造粒または乾式混和することが望ましい。

#### 【 0 1 2 0 】

打錠

コアは、まず、トファシチニブ含有組成物の混合物を錠剤成形機に入れ、次いで、混合物を緩やかな圧縮によって均展することにより調製する。次いで、トファシチニブ含有組成物の上部に水膨潤性組成物を載せ、圧縮して、コアの形成を完了する。別法として、錠剤成形機に最初に水膨潤性組成物を入れてから、トファシチニブ含有組成物を入れることもできる。

10

#### 【 0 1 2 1 】

トファシチニブ含有組成物および水膨潤性組成物のそれぞれの量は、トファシチニブが申し分なく放出されるように選択する。比較的小さい剤形サイズで多量のトファシチニブ用量を提供することが所望されるとき、良好な放出性能をなお実現しながら、トファシチニブ含有組成物の量を最大にし、水膨潤性組成物の量を最小限に抑えることが望まれる。本発明の剤形では、水膨潤性組成物中の水膨潤性ポリマーが P E O だけであるとき、トファシチニブ含有組成物は、コアの約 5 0 ~ 約 8 5 w t %、好ましくは約 6 0 ~ 約 7 0 w t % を占めてよい。これらの値は、トファシチニブ含有組成物の水膨潤性組成物に対する重量比で 1 ~ 約 5 . 7 に相当する。水膨潤性組成物中の水膨潤性ポリマーの全部または一部がデンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウムを含むとき、トファシチニブ含有組成物は、コアの 5 0 ~ 9 0 w t %、好ましくは約 7 5 ~ 約 8 5 w t % を占めてよい。これらの値は、トファシチニブ含有組成物の水膨潤性組成物に対する重量比で 1 ~ 9 に相当する。本発明の錠剤の直径および高さの絶対値は、広い範囲で様々となりうる。

20

#### 【 0 1 2 2 】

コーティング

コアの形成に続いて、半透性コーティングを適用する。コーティングは、高い透水性および高い強度を備えながら、同時に製作および適用が容易であるべきである。高い透水性は、水を十分な体積でコアに浸入させるのに必要となる。高い強度は、コアが吸水するにつれて膨張したとき、コーティングが破裂して、コアの中身が制御されずに送達されることがないように徹底するために必要となる。最後に、コーティングは、再現性および収率が高くなければならない。

30

#### 【 0 1 2 3 】

コーティングは、コーティングの内部および外部と通じている、トファシチニブ含有組成物を送出するための少なくとも 1 つの送出口を有することが不可欠である。さらに、コーティングを介した浸透による送達とは対照的に、コーティングは、一般に、トファシチニブが ( 1 つまたは複数の ) 送出口から実質的に完全に送出される程度に水に不溶性になるという意味で、トファシチニブ含有組成物が放出される間、非溶解および非浸食でなければならない。

40

#### 【 0 1 2 4 】

こうした特性を有するコーティングは、可塑化および非可塑化セルロースエステル、エーテル、およびエステル - エーテルなどの親水性ポリマーを使用して得ることができる。特に好適なポリマーとしては、酢酸セルロース ( C A )、酢酸酪酸セルロース ( C A B )、およびエチルセルロース ( E C ) が挙げられる。ポリマーの一部類は、アセチル基含量が 2 5 ~ 4 2 % である酢酸セルロースである。典型的なポリマーの一つは、アセチル基含量が 3 9 . 8 % である C A、特に C A 3 9 8 - 1 0 ( E a s t m a n F i n e C h e m i c a l s、テネシー州キングズポート) である。C A 3 9 8 - 1 0 は、平均分子量が約 4 0 , 0 0 0 ダルトンであると報告されている。アセチル基含量が 3 9 . 8 % である別の典型的な C A は、平均分子量が約 4 5 , 0 0 0 より大きい高分子量 C A、特に、平均分

50

子量が50,000ダルトンであると報告されているCA398-30(Eastman Fine Chemical)である。

【0125】

コーティングは、まずコーティング溶液を形成し、次いで、浸漬、流動床コーティング、またはバンコーティングによってコーティングすることにより、従来のようにして行う。これを実現するために、ポリマーと溶媒とを含むコーティング溶液を形成する。上記セルロース化合物ポリマーと用いるのに有用な典型的な溶媒として、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、およびこれらの混合物が挙げられる。コーティング溶液は通常、2~15wt%のポリマーを含有する。

【0126】

コーティング溶液は、コーティングの形成に使用する条件においてポリマーが可溶性のままとなる限り、またコーティングが透水性のままとなり、十分な強度を有する限り、細孔形成剤または非溶媒をいかなる量で含んでもよい。細孔形成剤、およびコーティングの製作におけるその使用については、米国特許第5,698,220号および第5,612,059号に記載されており、その該当する開示を参照により本明細書に援用する。用語「細孔形成剤」とは、本明細書で使用するときに、溶媒に比べて揮発性が低いまたは揮発性がないために、コーティングプロセスの後にコーティングの一部として残るが、十分に水膨潤性または水溶性であるために、水性の使用環境において、水で満たされたまたは水で膨張した流路または「細孔」を提供して、水の通過を可能にし、その結果、コーティングの透水性が増強される、コーティング溶液に加える材料を指す。好適な細孔形成剤として、限定はしないが、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリエチレングリコール(「PEG」)、PVP、およびPEOが挙げられる。PEGまたはHPCを細孔形成剤として使用するとき、高い透水性と高い強度の兼備を実現するために、CA:PEGまたはCA:HPCの重量比は、約6:4~約9:1の範囲にすべきである。

【0127】

水などの非溶媒をコーティング溶液に加えると、並外れた性能が得られる。「非溶媒」とは、コーティング溶液に実質的に溶解し、(1または複数の)コーティングポリマーの溶媒への溶解度を低下させる、コーティング溶液に加えられる任意の材料を意味する。一般に、非溶媒の機能は、得られるコーティングに多孔性を付与することである。以下で述べるように、多孔質コーティングは、多孔質でない同じ組成の同等の重量のコーティングより高い透水性を有し、この多孔性は、コーティングの密度(質量/体積)の減少によって示される。細孔形成の特定の機序にとらわれるつもりはないが、非溶媒が加えられると、溶媒が蒸発する間、コーティング溶液が凝固前に液体と固体の相分離を経ることにより、コーティングに多孔性が付与されると一般に考えられている。コーティング溶液に候補非溶媒を濁りが出るまで漸進的に加えることにより、非溶媒としての使用について、特定の候補材料の適性および量を評価することができる。コーティング溶液の約50wt%までのいずれかの添加レベルで濁りが生じない場合、一般に、非溶媒としての使用に適切でない。「曇り点」と呼ばれる濁りが認められるとき、最大多孔度に適切な非溶媒のレベルは、曇り点の直下の量である。7wt%のCAおよび3wt%のPEGを含むアセトン溶液では、曇り点は、約23wt%の水のところにある。より少ない多孔度が所望されるとき、非溶媒の量は、所望されるだけ少なく減らすことができる。

【0128】

好適な非溶媒は、溶媒への溶解性がはっきりと認められ、コーティングポリマーの溶媒への溶解性を低下させる、いずれかの材料である。好ましい非溶媒は、選択した溶媒およびコーティングポリマーに応じて決まる。アセトンなどの揮発性極性コーティング溶媒を使用する場合では、好適な非溶媒として、水、グリセロール、メタノールやエタノールな

どのアルコールが挙げられる。

【0129】

CA398-10を使用するとき、CA:PEG3350:水のコーティング溶液重量比は、2.4:1.6:5、2.8:1.2:5、3.2:0.8:5、および3.6:0.4:5であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:PEG3350:水の重量比が2.8:1.2:5である溶液では、CAが溶液の2.8wt%を占め、PEG3350が溶液の1.2wt%を占め、水が溶液の5wt%を占め、アセトンが残りの91wt%を占める。同様に、CA:HPC:水のコーティング溶液重量比は、1.2:0.8:9.8、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9、および3.2:0.8:9.8であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:HPC:水の重量比が1.2:0.8:10である溶液では、CAが溶液の1.2wt%を占め、HPCが溶液の0.8wt%を占め、水が溶液の10wt%を占め、アセトンが残りの88wt%を占める。さらに、CA:HPC:メタノールのコーティング溶液重量比は、1.8:1.2:19.6、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9、および3.2:0.8:9.8であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:HPC:メタノールの重量比が1.8:1.2:19.6である溶液では、CAが溶液の1.8wt%を占め、HPCが溶液の1.2wt%を占め、メタノールが溶液の19.6wt%を占め、アセトンが残りの77.4wt%を占める。

10

【0130】

コーティング溶液に酸化防止剤を組み込むとき、酸化防止剤のコーティングへの良好な分散を確実にするために、第三の溶媒が必要となる場合もある。たとえば、溶液の0.05wt%の酸化防止剤を含む2.4:1.6:5のCA:PEG:水の組成には、5wt%のメタノールおよび86%のアセトンが必要となる。

20

【0131】

こうしたコーティング溶液から形成されたコーティングは、一般に多孔質である。「多孔質」とは、乾燥状態にあるコーティングが、非多孔質形態にした同じ材料の密度より低い密度を有することを意味する。「非多孔質形態」とは、非溶媒を含有しない、または均質なコーティング溶液を生成するのに必要な最小限の量の非溶媒しか含有しないコーティング溶液を使用して形成されたコーティング材料を意味する。コーティングの乾燥状態密度は、コーティング重量(コーティング前後の錠剤の重量増加から求める)を、コーティング体積(光学または走査電子顕微鏡法によって求められるコーティング厚さに、錠剤表面積を掛けることにより算出する)で割ることにより算出できる。コーティングの多孔性は、コーティングに高い透水性と高い強度を兼備させる要素の一つである。

30

【0132】

コア周囲のコーティングの重量は、コーティングの組成および多孔度次第であるが、一般に、コーティングされていないコアの重量を基準として3~30wt%の範囲の量で存在すべきである。少なくとも約8wt%のコーティング重量が、信頼できる性能に十分な強度にするために通常は好ましいが、より少ないコーティング重量を使用しても、所望の速い吸水速度、ひいてはトファシチニブの剤形からのより速い放出速度を実現することができる。

40

【0133】

上述の、CA、PEGまたはHPC、および水を主体とした多孔質コーティングは、優秀な結果をもたらすが、コーティングが、高い透水性、高い強度、ならびに製作および適用の容易さを必要条件として兼備する限り、薬学的に許容できる他の材料をコーティングに使用してもよいことになる。さらに、このようなコーティングは、その該当する開示が参照により本明細書に援用される、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号で開示されているものなどの、1または複数の稠密層と、1または複数の多孔質層とを備えて、稠密、多孔質、または「非対称」になるものでよい。

【0134】

50

コーティングは、薬物含有組成物を剤形の外部に放出させるために、コーティングの内部および外部と通じている少なくとも1つの送出口も含んでいなければならない。送出口は、大きさが、薬物粒子と同じくらいの大きさからの範囲に及ぶものでよく、したがって、直径が1～100ミクロン程度の小ささでもよいことになり、直径約5000ミクロンまでは細孔と呼ばれることもある。送出口の形状は、スリットの形態で実質的に円形でもよいし、または製造および加工を容易にするのに好都合な他の形状でもよい。(1つまたは複数の)送出口は、コーティング後の機械的もしくは熱的手段によって、または光のビーム(たとえばレーザー)、粒子のビーム、もしくは他の高エネルギー源を用いて形成してもよいし、またはコーティングの狭い一部分を破裂させることによりその部分に形成してもよい。このような破裂は、コーティングに比較的狭い弱い一部分を意図的に組み込むことによって制御することができる。送出口は、水溶性材料の栓を浸食させ、またはコアのへこみを覆っているコーティングのより薄い一部分を破裂させることにより、その部分に形成することもできる。1つまたは複数の狭い領域がコーティングされないままとなるようにコアをコーティングすることによって、送出口を形成することもできる。加えて、送出口は、本明細書でより詳細に述べる非対称膜コーティング、ならびにその開示が参照により援用される、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号で開示されているタイプの場合でのように、コーティングする間に形成しうる多数の孔または細孔にすることもできる。送達経路が細孔であるとき、大きさが1ミクロン～100ミクロン超の範囲である多数の細孔が存在しうる。作業の間、このような細孔の1つまたは複数が、作業中に発生した静水圧力の影響を受けて広がることもある。少なくとも1つの送出口は、トファシチニブ含有組成物が、水膨潤性組成物の膨張作用によって送出口から押し出されるように、トファシチニブ含有組成物に近接している側のコーティング上に形成すべきである。送出口を形成するプロセスによっては、水膨潤性組成物に近接するコーティングにも孔または細孔が形成されることがあると理解される。

#### 【0135】

コーティングは、場合により、水膨潤性組成物と通じている出口を含んでもよい。そのような送出口は、剤形のトファシチニブ放出特性を通常は変更しないが、製造上の利点をもたらすことがある。分子量が3,000,000～8,000,000ダルトンの間であるPEOを含有するものなどの水膨潤性組成物は、粘性が高すぎて、認めうるほどに送出口を出ることができないと考えられている。送出口が機械的に、またはレーザーによって穿孔される剤形では、少なくとも1つの送出口がトファシチニブ含有組成物に近接するコーティングに形成されるように、錠剤の向きを合わせて配置しなければならない。製造において穿孔ステップの間にコア剤形の向きを合わせて配置するのに、水膨潤性組成物内に着色剤が使用される。剤形の両面に送出口を設けることにより、剤形の向きを合わせて配置する必要をなくすことができ、水膨潤性組成物から着色剤を除外することができる。

#### 【0136】

さらに別の実施形態では、トファシチニブを、上述の浸透圧送達デバイスの変形形態である、非対称膜技術(AMT)に組み込む。こうしたデバイスは、Herbigら、J. Controlled Release、35、1995、127～136ならびに米国特許第5,612,059号および第5,698,220号で、浸透圧薬物送達系におけるコーティングとして開示されている。このようなAMT系では、浸透圧制御放出デバイスの一般の利点(胃腸管での位置と無関係の信頼性のある薬物送達)が得られ、それでも、いくつかの他の浸透圧系で見られるような、コーティングに孔を開ける追加の製造ステップが必要とならない。こうした多孔質コーティングの形成では、水不溶性ポリマーを水溶性の細孔形成材料と合わせる。この混合物を、水と溶媒の組合せから、浸透圧錠剤コアにコーティングする。コーティングが乾燥するにつれて、多孔質の非対称膜を生成させる転相の過程が起こる。生理化学的性質の類似した薬物の制御放出へのAMT系の使用は、米国特許出願公開US 2007/0248671に記載されており、参照として本明細書に援用される。

#### 【0137】

10

20

30

40

50

非対称膜の生成における細孔形成剤としての使用について、いくつかの材料が開示されているが、これまでに開示された材料はすべて、系に化学的または物理的安定性の問題をもたらす。詳細には、先行技術材料の多くは、液体であり、ことによると貯蔵中にコーティングの外に滲出する可能性がある。固体である材料の中では、ポリマー材料および無機材料の両方が教示されている。無機材料は、いくつかの理由で使用しにくい場合がある。詳細には、無機材料は、貯蔵すると結晶する、および/または水分を吸着する傾向を有することが多い。教示されている詳細なポリマー材料には、ポリビニルピロリドン(PVP)およびポリエチレングリコール(PEG)誘導体がある。これらの材料は両方とも、貯蔵すると過酸化水素および/またはホルムアルデヒドを形成する傾向が強い(たとえば、Watermanら、「Impurities in Drug Products」、出典: Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals, S. AjiraおよびK. M. Alsanter共編、2003、75~85頁を参照されたい)。多くの原薬は、その固有の反応性と、貯蔵すると滲出する傾向の両方の理由で、このようなポリマー分解生成物と反応性である。しかし、この配合の余地は比較的狭い。米国特許第4,519,801号は、浸透圧系におけるコーティングに有用な水溶性ポリマー成分の広範なリストを開示しているが、AMT系用の水溶性成分の適切な選択については教示していない。したがって、貯蔵しても反応性副生物を発生させず、結晶せず、またはコーティングから滲出ししない、AMT系用の新しい細孔形成材料が、依然として求められている。

#### 【0138】

本発明の一態様は、(a)少なくとも1種の薬学的活性成分を含有するコアと、(b)少なくとも1層の非対称膜技術コーティングとを含む剤形であって、前記コーティングが、

- a. 実質的に水に不溶性の1種または複数のポリマーと、
  - b. 40 / 75パーセントRHで12週間貯蔵した後、約0.01パーセントw:wより多い量の過酸化水素またはホルムアルデヒドを含有しない、1種または複数の固体水溶性ポリマー材料と
- を含む、剤形を提供する。

#### 【0139】

本発明の一態様は、薬物を主として浸透圧によって送達する剤形も提供する。詳細な実施形態では、本発明は、薬学的活性成分がトファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩である剤形を提供する。本発明で使用する水不溶性ポリマーは、セルロース誘導体、より好ましくは酢酸セルロースを含むことが好ましい。本発明で使用する固体水溶性ポリマー材料は、重量平均分子量が2000~50,000ダルトンの間であるポリマーを含む。好ましい実施形態では、固体水溶性ポリマー材料は、水溶性セルロース誘導体、アカシア、デキストリン、グアーガム、マルトデキストリン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、およびゼインからなる群から選択される。詳細な実施形態では、水溶性セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースを含む。ある特定の

#### 【0140】

本発明の剤形は、錠剤または多粒子でよい。ある特定の実施形態では、本発明のコアは、糖を含有する。糖は、ソルビトールであることがより好ましい。ある特定の実施形態では、水不溶性ポリマーは、酢酸セルロースであり、前記固体水溶性ポリマー材料は、ヒドロキシプロピルセルロースである。好ましいある特定の実施形態では、本発明の剤形は、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩を薬学的活性成分として含有し、水不溶

性ポリマーは酢酸セルロースであり、固体水溶性ポリマー材料はヒドロキシプロピルセルロースである。

【0141】

本発明のプロセスは、パンコーティングを使用して、アセトンと水の混合物からコーティングを適用するプロセスを包含する。本発明のプロセスは、非対称膜が、アセトン対水が約9:1~6:4 w:wの間、より好ましくは約7:3~約6:4 w:wの間である混合物からパンコーターを使用してコーティングされる酢酸セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含むプロセスも包含する。特に、本発明のプロセスは、コアが、トファシチニブまたは薬学的に許容できるその塩を含むプロセスを包含する。

【0142】

本発明の非対称膜コーティングの調製において、非対称膜コーティングの水不溶性成分は、セルロース誘導体から形成することが優先される。詳細には、こうした誘導体には、セルロースエステルおよびエーテル、すなわち、アシル基が2個~4個の炭素原子からなる、モノ、ジ、およびトリアシルエステル、ならびにアルキル基が1個~4個の炭素原子を有するセルロースの低級アルキルエーテルが含まれる。セルロースエステルは、酢酸酪酸セルロースなどの混合エステル、またはセルロースエステルの混和物でもよい。同じ変形形態を、セルロースのエーテルにも認めることができ、セルロースエステルとセルロースエーテルの混和物を含める。本発明の非対称膜の作製において使用することのできる他のセルロース誘導体として、硝酸セルロース、アセトアルデヒドジメチルセルロース、酢酸エチルカルバミン酸セルロース (cellulose acetate ethyl carbamate)、酢酸フタル酸セルロース、酢酸メチルカルバミン酸セルロース (cellulose acetate methyl carbamate)、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ジメタミノ酢酸セルロース (cellulose acetate dimethaminoacetate)、酢酸エチル炭酸セルロース (cellulose acetate ethyl carbonate)、酢酸クロロ酢酸セルロース、酢酸エチルシュウ酸セルロース (cellulose acetate ethyl oxalate)、酢酸メチルスルホン酸セルロース (cellulose acetate methyl sulfonate)、酢酸ブチルスルホン酸セルロース (cellulose acetate butyl sulfonate)、酢酸p-トルエンスルホン酸セルロース、シアノ酢酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、メタクリル酸セルロース、および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。特に好ましい水不溶性成分は、酢酸セルロースである。特に好ましい酢酸セルロースとして、アセチル基含量が約40パーセントであり、ヒドロキシシル基含量が約3.5パーセントであるものが挙げられる。実質的に水不溶性であり、フィルム形成性であり、薬学的用途における使用に安全であるという前提で、他の材料も、非対称膜技術コーティングの製作に使用してよい。

【0143】

本発明の非対称膜コーティングの調製において、本発明の水溶性ポリマー成分は、40/相対湿度75パーセントで12週間貯蔵しても過酸化水素またはホルムアルデヒドを約0.01パーセントw/w(100百万分率、ppm)より高い量で形成しない固体ポリマー材料を含む。水への溶解度に関して、固体水溶性ポリマー材料は、水への溶解度が0.5mg/mLより高い、より好ましくは2mg/mLより高い、さらにより好ましくは5mg/mLより高いことが優先される。

【0144】

固体水溶性ポリマー材料は、溶融または軟化温度が室温より高い。固体材料は、溶融または軟化温度が30より高い、より優先的には40より高い、最も優先的には50より高いことが優先される。融点および軟化点は、融点装置を使用して視覚的に求めることができ、または別法として、当業界で知られているような示差走査熱量測定(DSC)を使用して測定することができる。ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーのどちらでもよい。こうしたポリマーは、天然ポリマーでも、天然産物の誘導体でも、または完全

10

20

30

40

50

な合成品でもよい。このような材料の分子量は、滲出を防ぎ、フィルム形成を助長するのに十分な高さであり、さらにコーティングを可能にするのに十分な低さであることが優先される（以下で論述するとおり）。したがって、本発明の好ましい分子量範囲は、2000～50,000ダルトンの間（重量平均）である。非対称膜技術コーティングの水溶性成分として本発明に適する好ましいポリマーとして、置換水溶性セルロース誘導体、アカシア、デキストリン、グアーガム、マルトデキストリン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、およびゼインが挙げられる。特に好ましい水溶性ポリマーとして、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびポリビニルアルコールが挙げられる。

#### 【0145】

コーティング溶液の粘性が高すぎる場合、非対称膜コーティングを得ることは難しく、この問題を解決する一つの手法は、ポリマーのより希薄な溶液を使用することである。水溶性と有機溶媒溶性の両方の成分を有するコーティング溶液の相挙動のために、水溶性ポリマーの濃度をどれだけ低くできるか、およびそれでも製品化可能なプロセスを提供することには限界がある。この理由で、水溶性ポリマーは、粘性が高すぎないことが好ましい。粘度は、Brookfield LVF粘度計（Brookfield Engineering Corp.（マサチューセッツ州ミドルバラ）から入手可能）を、5パーセント（w:w）水溶液での粘性レベルに応じたスピンドルとスピードの組合せで使用して、25で求めることができる。好ましい水溶性ポリマーは、5パーセント（w:w）溶液での粘度が400 mPa・s未満、より好ましくは300 mPa・s未満である。

#### 【0146】

上記基準を使用すると、特に好ましい水溶性ポリマーとして、5パーセント（w:w）での粘度が300 mPa・s未満であるヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。このようなポリマーの市販品として入手可能な例としては、どちらもHercules Corp.（ヴァージニア州ホープウェル）のAqualon事業部が製造するKlucel EF（商標）およびNatrasol LR（商標）が挙げられる。

#### 【0147】

水溶性固体ポリマー材料の、過酸化水素の形成に対する安定性は、温度および相対湿度（RH）がそれぞれ40および75パーセントRHであるオープンにおいてポリマーを貯蔵することにより測定できる。ポリマーは、「開放された」条件下でオープン環境にさらして貯蔵すべきである。ポリマーは、少なくとも12週間貯蔵すべきである。過酸化水素のレベルは、G.M.Eisenberg、「Colorimetric determination of hydrogen peroxide」、出典：Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.)、1943、15、327～328に記載のとおり管理することができる。このような貯蔵条件下で、本発明にとって許容できるポリマー材料は、過酸化水素レベルが100百万分率（ppm）未満、より好ましくは50 ppm未満、最も好ましくは10 ppm未満である。

#### 【0148】

同様に、水溶性ポリマーの、ホルムアルデヒドの形成に対する安定性も、40および75パーセントRHのオープンにおいてポリマーを貯蔵することにより測定できる。ポリマーは、揮発性のホルムアルデヒドの損失を回避するために密封容器で貯蔵すべきである。ポリマーは、少なくとも12週間貯蔵すべきである。ホルムアルデヒドのレベルは、M.Ashraf-Khorassaniら、「Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction」、出典：Pharm. Dev. Tech. 2005、10、1～10に記載のとおり求めることができる。このような貯蔵条件下で、本発明にとって許容できる水溶性ポリマー材料は、ホルムアルデヒドレベルが100 ppm未満、より好ましくは50 ppm未満、最も好ましくは10 ppm未満である。

#### 【0149】



非対称膜技術コーティング製剤が、その機能を大きく変化させ、または本発明の性質を変更することなく、少量の他の材料を含有する場合があることは、当業者には理解されよう。そのような添加剤としては、流動促進剤（たとえばタルクおよびシリカ）および可塑剤（たとえばトリエチルシトレートおよびトリアセチン）が挙げられ、これらは通常、必要なときに、コーティングの約5パーセント（w:w）未満のレベルで加えられる。

#### 【0150】

活性医薬成分が薬学的に許容できる塩の形態にもなる場合があることは、当業者には理解されよう。本発明のコアには、可溶化添加剤も用いる場合がある。そのような添加剤として、コアを、活性医薬成分が溶液になって剤形の外にポンプで汲み出されるのに十分な高い溶解性を有するpHで維持するためのpH緩衝添加剤が挙げられる。活性医薬成分は、コア中に約0.1パーセント（w:w）～約75パーセント（w:w）の範囲のレベルで存在してよい。

10

#### 【0151】

コアは、薬物送達のための駆動力を与える助けとなる浸透圧剤（osmotic agent）を含有する場合がある。このような浸透圧剤として、水溶性の糖および塩が挙げられる。特に好ましい浸透圧剤は、マンニトールまたは塩化ナトリウムである。

#### 【0152】

AMT系のコアは、安定性、製造性、システム性能などの利益を提供するための他の添加剤を含有することがある。安定化賦形剤としては、pH調整成分、酸化防止剤、キレート化剤、および当業界で知られているような他の添加剤が挙げられる。製造性を向上させる賦形剤には、流動、圧縮、または押出しに役立つ薬剤が含まれる。流動には、タルク、ステアリン酸塩、シリカなどの添加剤が役立つことがある。流動は、当業界で知られているような、薬物および賦形剤の造粒によっても改善される。そうした造粒には、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン（ポビドン）などの結合剤を加えることが多くの場合有益となる。圧縮は、製剤に希釈剤を加えることにより向上しうる。希釈剤の例としては、当業界で知られているように、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロースなどが挙げられる。押出しによって生成されるコアについては、賦形剤の溶解特性が重要となる場合がある。一般に、このような賦形剤は、溶解温度が約100未満であることが好ましい。溶解プロセスに適切な賦形剤の例としては、エステル化グリセリンおよびステアリルアルコールが挙げられる。圧縮剤については、滑沢剤を加えて製造性を向上させることができる。特に好ましい滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

20

30

#### 【0153】

コアは、当業界で知られているような、標準の錠剤圧縮プロセスを使用して生成することができる。そのようなプロセスは、打抜型に粉末を充填した後、適切な押抜き具を使用して圧縮するものである。コアは、押出しプロセスによって生成することもできる。押出しプロセスは、小さいコア（多粒子）の作製に特に好適である。好ましい押出しプロセスは、参照により援用されるWO2005/053653A1に記載されているような、溶解スプレー凝結プロセスである。コアは、シードコアに薬物を層状に重ねることにより調製することもできる。そのようなシードコアは、糖または微結晶性セルロース製であることが優先される。薬物は、優先的には当業界で知られているような流動床作業において、吹付けによってコアに適用することができる。

40

#### 【0154】

本発明の実施においては、コア全体にわたるコーティングとしての非対称膜を設けることのできるいずれかの技術によって、コアを非対称膜でコーティングする。好ましいコーティング法として、パンコーティングおよび流動床コーティングが挙げられる。どちらのコーティングプロセスにおいても、水不溶性ポリマーおよび水溶性ポリマーならびに他のいずれかの添加剤を、まず適切な溶媒または溶媒の組合せに溶解または分散させる。適度に多孔質の膜を得るには、コーティング溶媒を性能について最適化する必要がある。一般に、溶媒は、揮発性が高い溶媒ほど水不溶性ポリマー成分に良好な溶媒であるというよう

50

に選択される。その結果、コーティングの際に、水不溶性ポリマー成分が溶液から沈殿する。好ましい溶媒および溶媒比は、系の多成分溶解性挙動を調べることにより求めることができる。好ましい溶媒混合物は、約 9 : 1 ~ 約 6 : 4 (w : w) の間の比であるアセトンと水である。

#### 【0155】

本発明の好ましい実施形態では、トファシチニブは、押出性コア系として知られている一体式の浸透圧送達デバイスに組み込まれるため、トファシチニブ含有組成物は、高粘性化ポリマー (viscosifying polymer) および浸透活性剤を含まなければならない、溶解性増強剤および/または酸化防止剤を場合により含んでもよい。一体式の錠剤またはカプセル剤は、レーザー穿孔などの技術によって剤形に作り込まれた 1 つまたは複数の開口部を含んでいる半透膜に取り囲まれている。高粘性化ポリマーは、(1 つまたは複数の) 送出口からの薬物の送出口が助長されるように、薬物を懸濁させ、または共留する。特定の理論にとらわれるつもりはないが、剤形に水が吸収されると、高粘性化ポリマーは、薬物の懸濁または共留を可能にするだけの粘性を有するが、同時に、十分に流動性のままとなって、高粘性化ポリマーが薬物と共に (1 つまたは複数の) 送出口を通過することが可能になると考えられている。トファシチニブ含有組成物中に存在する高粘性化ポリマーの量は、約 2 wt % ~ 約 20 wt %、好ましくは約 3 ~ 約 15 %、より好ましくは約 4 wt % ~ 約 10 wt % の範囲でよい。高粘性化ポリマーは、単一の方法でも、または材料の混合物でもよい。非架橋ポリエチレンオキシド (PEO) およびヒドロキシエチルセルロース (HEC) は、高粘性化ポリマーとして使用することができる。HEC が、高粘性化ポリマーとして好ましい。HEC の分子量は、約 300,000 ~ 約 2,000,000、より好ましくは約 700,000 ~ 約 1,500,000 の間とすることができる。

#### 【0156】

トファシチニブ含有組成物は、しばしば「オスマゲン」または「オスマジェント」と呼ばれる、浸透圧的に有効な溶質も含む。トファシチニブ含有組成物中に存在するオスマジェントの量は、トファシチニブ含有組成物の約 15 wt % ~ 約 95 wt %、好ましくは約 40 wt % ~ 約 90 wt %、より好ましくは約 60 % ~ 約 85 %、最も好ましくは約 70 % ~ 約 85 % の範囲でよい。典型的なクラスの好適なオスマジェントは、水溶性の塩、糖、有機酸、および、吸水して、それによって、取り囲んでいるコーティングのバリアの向こう側への浸透圧勾配を確立することのできる他の低分子量有機化合物である。有用な典型的な塩として、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウムが挙げられる。好ましい塩としては、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムが挙げられる。好ましい有機酸としては、アスコルビン酸、2 - ベンゼンカルボン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、トルエンスルホン酸、および酒石酸が挙げられる。好ましい糖としては、マンニトール、スクロース、ソルビトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、およびトレハロースが挙げられる。より好ましい糖は、ソルビトールである。オスマジェントは、単独で、または 2 種以上のオスマジェントの組合せとして使用することができる。

#### 【0157】

トファシチニブ含有組成物は、トファシチニブ含有組成物の約 0 ~ 約 30 wt % の範囲の量で存在する、薬物の水性溶解性を増進する溶解性増強剤または可溶化剤をさらにも含む。トファシチニブと用いるのに有用な可溶化剤としては、有機酸および有機酸塩、部分グリセリド、たとえば、グリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、グリセリド誘導体を含めた、不完全エステル化グリセリンの誘導体、ポリエチレングリコールエステル、ポリプロピレングリコールエステル、多価アルコールエステル、ポリオキシエチレンエーテル、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ならびに炭酸塩が挙げられる。

## 【0158】

好ましいクラスの可溶化剤は、有機酸である。トファシチニブは、プロトン付加によって可溶化される塩基であり、pH 5以上の水性環境におけるその溶解度は低下するので、トファシチニブ含有組成物に有機酸を加えることが、トファシチニブの可溶化、したがって吸収に役立つと考えられている。高pH水溶液のわずかなpHの低下でさえ、トファシチニブの溶解度が劇的に向上する結果となる。有機酸は、トファシチニブをプロトン付加された状態に維持する傾向があるため、使用環境に導入する前の貯蔵中の安定性も増進しうる。

## 【0159】

浸透圧剤形においてトファシチニブと共に可溶化剤として使用するのに適切な有機酸を選択する際、検討すべき様々な要素がある。有機酸は、トファシチニブと不都合に相互作用すべきでなく、水への適切な溶解性を有するべきであり、良好な製造特性をもたらすべきである。

10

## 【0160】

これに応じて、このような基準を満たす有機酸の好ましい部分集合は、クエン酸、コハク酸、フマル酸、アジピン酸、リンゴ酸、および酒石酸からなることが見出された。クエン酸、リンゴ酸、および酒石酸は、水への溶解性が高く、浸透圧が高いという利点を有する。コハク酸およびフマル酸では、適度な溶解性と適度な浸透圧が兼備される。

## 【0161】

トファシチニブ含有組成物層および/または速度制御機能膜は、場合により、限定はしないが、BHT、BHA、メタ重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセリン、ビタミンE、クエン酸、パルミチン酸アスコルビルなどの酸化防止剤を含有してもよい。酸化防止剤は、トファシチニブ含有組成物層および/または水膨潤性組成物層および/または速度制御機能膜の0~10wt%の範囲の量で存在してよい。酸化防止剤の追加の例については、C.-M. Andersson、A. Hallberg、およびT. Hoegberg、Advances in the development of pharmaceutical antioxidants、Advances in Drug Research、28:65~180、1996を参照されたい。

20

## 【0162】

トファシチニブ含有組成物は、高粘性化ポリマーと他の賦形剤を混合して、均一な混和物を形成することにより調製する。均一な混和物を得るには、当業者に知られているタイプのプロセスを使用して、成分を湿式もしくは乾式造粒または乾式混和することが望ましい。

30

## 【0163】

打錠

コアは、まずトファシチニブ含有組成物の混合物を錠剤成形機に入れ、圧縮して、コアの形成を完了することにより調製する。錠剤の形状には、当業者に知られているどんな錠剤形状も含めることができる。好ましい錠剤形状として、SRC（標準丸凹形）、楕円、変形楕円、カプセル、カプレット、およびアーモンドが挙げられる。より好ましい錠剤形状として、楕円、変形楕円、カプレット、およびカプセルが挙げられる。

40

## 【0164】

コーティング

コアの形成に続いて、半透性コーティングを適用する。コーティングは、高い透水性および高い強度を備えながら、同時に製作および適用が容易であるべきである。高い透水性は、水を十分な体積でコアに浸入させるのに必要となる。高い強度は、コアが吸水するにつれて膨張したとき、コーティングが破裂して、コアの中身が制御されずに送達されることがないように徹底するために必要となる。最後に、コーティングは、再現性および収率が高くなければならない。

## 【0165】

コーティングは、コーティングの内部および外部と通じている、トファシチニブ含有組

50

成物を送出するための少なくとも1つの送出口を有することが不可欠である。さらに、コーティングを介した浸透による送達とは対照的に、コーティングは、一般に、トファシチニブが(1つまたは複数の)送出口から実質的に完全に送出される程度に水に不溶性になるという意味で、トファシチニブ含有組成物が放出される間、非溶解および非浸食でなければならない。

#### 【0166】

こうした特性を有するコーティングは、可塑化および非可塑化セルロースエステル、エーテル、およびエステル-エーテルなどの親水性ポリマーを使用して得ることができる。特に好適なポリマーとしては、酢酸セルロース(CA)、酢酸酪酸セルロース(CAB)、およびエチルセルロース(EC)が挙げられる。ポリマーの一部類は、アセチル基含量が25~42%である酢酸セルロースである。典型的なポリマーの一つは、アセチル基含量が39.8%であるCA、特にCA398-10(Eastman Fine Chemicals、テネシー州キングズポート)である。CA398-10は、平均分子量が約40,000ダルトンであると報告されている。アセチル基含量が39.8%である別の典型的なCAは、平均分子量が約45,000より大きい高分子量CA、特に、平均分子量が50,000ダルトンであると報告されているCA398-30(Eastman Fine Chemical)である。

#### 【0167】

コーティングは、まずコーティング溶液を形成し、次いで、浸漬、流動床コーティング、またはパンコーティングによってコーティングすることにより、従来のようにして行う。これを実現するために、ポリマーと溶媒とを含むコーティング溶液を形成する。上記セルロース化合物ポリマーと用いるのに有用な典型的な溶媒として、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、およびこれらの混合物が挙げられる。コーティング溶液は通常、2~15wt%のポリマーを含有する。

#### 【0168】

コーティング溶液は、コーティングの形成に使用する条件においてポリマーが可溶性のままとなる限り、またコーティングが透水性のままとなり、十分な強度を有する限り、細孔形成剤または非溶媒をいかなる量で含んでもよい。細孔形成剤、およびコーティングの製作におけるその使用については、米国特許第5,698,220号および第5,612,059号に記載されており、その該当する開示を参照により本明細書に援用する。用語「細孔形成剤」とは、本明細書で使用するときに、溶媒に比べて揮発性が低いまたは揮発性がないために、コーティングプロセスの後にコーティングの一部として残るが、十分に水膨潤性または水溶性であるために、水性の使用環境において、水で満たされたまたは水で膨張した流路または「細孔」を提供して、水の通過を可能にし、その結果、コーティングの透水性が増強される、コーティング溶液に加える材料を指す。好適な細孔形成剤として、限定はしないが、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリエチレングリコール(「PEG」)、PVP、およびPEOが挙げられる。PEGまたはHPCを細孔形成剤として使用するとき、高い透水性と高い強度の兼備を実現するために、CA:PEGまたはCA:HPCの重量比は、約6:4~約9:1の範囲にすべきである。CA:HPCが、好ましいコーティング組成である。好ましいCA:HPC重量比は、6:4~7:3の範囲になるはずである。好ましいCA:PEG重量比は、6:4~7:3の範囲になるはずである。

#### 【0169】

水やメタノールなどの非溶媒をコーティング溶液に加えると、並外れた性能が得られる。「非溶媒」とは、コーティング溶液に実質的に溶解し、(1または複数の)コーティングポリマーの溶媒への溶解度を低下させる、コーティング溶液に加えられる任意の材料を

10

20

30

40

50

意味する。一般に、非溶媒の機能は、得られるコーティングに多孔性を付与することである。以下で述べるように、多孔質コーティングは、多孔質でない同じ組成の同等の重量のコーティングより高い透水性を有し、この多孔性は、コーティングの密度（質量／体積）の減少によって示される。細孔形成の特定の機序にとらわれるつもりはないが、非溶媒が加えられると、溶媒が蒸発する間、コーティング溶液が凝固前に液体と固体の相分離を経ることにより、コーティングに多孔性が付与されると一般に考えられている。コーティング溶液に候補非溶媒を濁りが出るまで漸進的に加えることにより、非溶媒としての使用について、特定の候補材料の適性および量を評価することができる。コーティング溶液の約 50 wt % までのいずれかの添加レベルで濁りが生じない場合、一般に、非溶媒としての使用に適切でない。「曇り点」と呼ばれる濁りが認められるとき、最大多孔度に適切な非溶媒のレベルは、曇り点の直下の量である。7 wt % の CA および 3 wt % の PEG を含むアセトン溶液では、曇り点は、約 23 wt % の水のところにある。より少ない多孔度が所望されるとき、非溶媒の量は、所望されるだけ少なく減らすことができる。

10

## 【0170】

好適な非溶媒は、溶媒への溶解性がはっきりと認められ、コーティングポリマーの溶媒への溶解性を低下させる、いずれかの材料である。好ましい非溶媒は、選択した溶媒およびコーティングポリマーに応じて決まる。アセトンなどの揮発性極性コーティング溶媒を使用する場合では、好適な非溶媒として、水、グリセロール、メタノールやエタノールなどのアルコールが挙げられる。

## 【0171】

20

CA398-10を使用するとき、CA:PEG3350:水のコーティング溶液重量比は、2.4:1.6:5、2.8:1.2:5、3.2:0.8:5、および3.6:0.4:5であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:PEG3350:水の重量比が2.8:1.2:5である溶液では、CAが溶液の2.8 wt %を占め、PEG3350が溶液の1.2 wt %を占め、水が溶液の5 wt %を占め、アセトンが残りの91 wt %を占める。同様に、CA:HPC:水のコーティング溶液重量比は、1.2:0.8:9.8、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9、および3.2:0.8:9.8であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:HPC:水の重量比が1.2:0.8:10である溶液では、CAが溶液の1.2 wt %を占め、HPCが溶液の0.8 wt %を占め、水が溶液の10 wt %を占め、アセトンが残りの88 wt %を占める。さらに、CA:HPC:メタノールのコーティング溶液重量比は、1.8:1.2:19.6、2.4:1.6:19.6、1.6:0.4:4.9、および3.2:0.8:9.8であり、溶液の残りの分は、アセトンなどの溶媒を含む。したがって、たとえば、CA:HPC:メタノールの重量比が1.8:1.2:19.6である溶液では、CAが溶液の1.8 wt %を占め、HPCが溶液の1.2 wt %を占め、メタノールが溶液の19.6 wt %を占め、アセトンが残りの77.4 wt %を占める。

30

## 【0172】

コーティング溶液に酸化防止剤を組み込むとき、酸化防止剤のコーティングへの良好な分散を確実にするために、第三の溶媒が必要となる場合もある。たとえば、溶液の0.05 wt %の酸化防止剤を含む2.4:1.6:5のCA:PEG:水の組成には、5 wt %のメタノールおよび86%のアセトンが必要となる。

40

## 【0173】

こうしたコーティング溶液から形成されたコーティングは、一般に多孔質である。「多孔質」とは、乾燥状態にあるコーティングが、非多孔質形態にした同じ材料の密度より低い密度を有することを意味する。「非多孔質形態」とは、非溶媒を含有しない、または均質なコーティング溶液を生成するのに必要な最小限の量の非溶媒しか含有しないコーティング溶液を使用して形成されたコーティング材料を意味する。コーティングの乾燥状態密度は、コーティング重量（コーティング前後の錠剤の重量増加から求める）を、コーティング体積（光学または走査電子顕微鏡法によって求められるコーティング厚さに、錠剤表

50

面積を掛けることにより算出する)で割ることにより算出できる。コーティングの多孔性は、コーティングに高い透水性と高い強度を兼備させる要素の一つである。

【0174】

コア周囲のコーティングの重量は、コーティングの組成および多孔度次第であるが、一般に、コーティングされていないコアの重量を基準として3~30wt%の範囲の量で存在すべきである。少なくとも約5wt%のコーティング重量が、信頼できる性能に十分な強度にするために通常は好ましいが、より少ないコーティング重量を使用しても、所望の速い吸水速度、ひいてはトファシチニブの剤形からのより速い放出速度を実現することができる。トファシチニブ含有剤形については、所望の放出性能を実現するのに、5~10%のコーティングによる重量増加が好ましい。

10

【0175】

上述の、CA、PEGまたはHPC、および水またはメタノールを主体とした多孔質コーティングは、優秀な結果をもたらすが、コーティングが、高い透水性、高い強度、ならびに製作および適用の容易さを必要条件として兼備する限り、薬学的に許容できる他の材料をコーティングに使用してもよいことになる。さらに、このようなコーティングは、その該当する開示が参照により本明細書に援用される、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号で開示されているものなどの、1または複数の稠密層と、1または複数の多孔質層とを備えて、稠密、多孔質、または「非対称」になるものでよい。

【0176】

コーティングは、錠剤コアの中身を剤形の外部に放出させるために、コーティングの内部および外部と通じている少なくとも1つの送出口も含んでいなければならない。送出口は、大きさが、薬物粒子と同じくらいの大きさからの範囲に及ぶものでよく、したがって、直径が1~100ミクロン程度の小ささでもよいことになり、直径約5000ミクロンまでは細孔と呼ばれることもある。送出口の形状は、スリットの形態で実質的に円形でもよいし、または製造および加工を容易にするのに好都合な他の形状でもよい。(1つまたは複数の)送出口は、コーティング後の機械的もしくは熱的手段によって、または光のビーム(たとえばレーザー)、粒子のビーム、もしくは他の高エネルギー源を用いて形成してもよいし、またはコーティングの狭い一部分を破裂させることによりその部分に形成してもよい。このような破裂は、コーティングに比較的狭い弱い一部分を意図的に組み込むことによって制御することができる。送出口は、水溶性材料の栓を浸食させ、またはコアのへこみを覆っているコーティングのより薄い一部分を破裂させることにより、その部分に形成することもできる。1つまたは複数の狭い領域がコーティングされないままとするようによりコアをコーティングすることによって、送出口を形成することもできる。加えて、送出口は、本明細書でより詳細に述べる非対称膜コーティング、ならびにその開示が参照により援用される、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号で開示されているタイプの場合でのように、コーティングする間に形成しうる多数の孔または細孔にすることもできる。送達経路が細孔であるとき、大きさが1ミクロン~100ミクロン超の範囲である多数の細孔が存在しうる。作業の間、このような細孔の1つまたは複数が、作業中に発生した静水圧力の影響を受けて広がることもある。(1つまたは複数の)送出口の場所は、錠剤表面のどこに配置してもよい。(1つまたは複数の)送出口の好ましい場所として、錠剤の面および錠剤帯域が挙げられる。より好ましい場所としては、丸いSRC形状の錠剤での、錠剤帯域のほぼ中央、ならびにカプセル、カプレット、楕円、または変形楕円形状の錠剤での、錠剤帯域の長軸に沿った錠剤帯域のほぼ中央、および/または短軸に沿った錠剤帯域のほぼ中央が挙げられる。(1つまたは複数の)送出口の最も好ましい場所は、カプセル、カプレット、楕円、または変形楕円形状の錠剤での、錠剤帯域の長軸に沿った錠剤帯域のほぼ中央である。

20

30

40

【0177】

持続放出 - レザバー系

別のクラスの本発明のトファシチニブ持続放出剤形として、膜調節またはレザバー系が挙げられる。このクラスにおいて、トファシチニブのレザバーは、律速膜に取り囲まれて

50

いる。トファシチニブは、限定はしないが、膜に溶解した後、膜の向こう側へ拡散するもの、または膜内の、液体で満たされた細孔を通して拡散するものを含めて、当業界でよく知られている物質輸送機序によって膜を横断する。こうした個々のレザバー系剤形は、単一の大きなレザバーを含有する錠剤の場合でのように大きくてもよいし、または、それぞれが個々に膜でコーティングされている複数のレザバー粒子を含有するカプセル剤の場合でのように多粒子でもよい。コーティングは、多孔質ではないが、トファシチニブに対して透過性であるものでもよく（たとえば、トファシチニブは、膜から直接拡散してもよい）、または多孔質のものでもよい。本発明の他の実施形態でのように、特定の輸送機序が肝要であるとは考えられていない。

【0178】

10

膜の製作には、当業界で知られているような持続放出コーティング、特に、セルロースエステルもしくはエーテル、アクリル酸ポリマー、またはポリマーの混合物などのポリマーコーティングを用いることができる。好ましい材料として、エチルセルロース、酢酸セルロース、および酢酸酪酸セルロースが挙げられる。ポリマーは、有機溶媒の溶液として、または水性分散液もしくはラテックスとして適用することができる。コーティング作業は、流動床コーター、ワースターコーター、回転床コーターなどの標準設備において行うことができる。

【0179】

所望であれば、2種以上の材料を混和することにより、コーティングの透過性を調整してもよい。コーティングの多孔度を調節するのに有用なプロセスは、糖または塩や水溶性ポリマーなどの予め決められた量の微粉化した水溶性材料を、使用する膜形成ポリマーの溶液または分散液（たとえば、水性ラテックス）に加えることを含む。剤形が摂取されて胃腸管の水溶性媒質中に入ると、こうした水溶性膜添加剤は、薬物の放出を促進する細孔を残しながら、膜の外に浸出する。膜コーティングは、当業界で知られているような可塑性を加えて改変することもできる。

20

【0180】

膜コーティングを適用するプロセスの有用な変形形態は、コーティングが乾燥するにつれて、適用されたコーティング溶液中で転相が起こる結果、多孔質構造を有する膜が得られるような、選択された溶媒の混合物にコーティングポリマーを溶解させることを含む。このタイプのコーティング系の数多くの例が、参照により本明細書に援用される、1990年3月7日公開の欧州特許第0357369（B1）号に示されている。

30

【0181】

膜の形態は、本明細書で挙げる透過性の特徴を満たす限り、決定的な重要事項ではない。膜は、非晶質でも、結晶質でもよい。膜は、特定のいずれかのプロセスによって生成されるいかなる範疇の形態を有するものでもよく、たとえば、界面重合による膜（多孔質支持体上に薄い律速スキンを含む）、多孔質親水性膜、多孔質疎水性膜、ヒドロゲル膜、イオン性膜、およびトファシチニブに対する透過性が制御されることを特徴とする他の材料でよい。

【0182】

有用なレザバー系実施形態は、以前に論述した膜材料のいずれかを始めとする律速膜の材料を含む殻を有し、トファシチニブ薬物組成物で満たされている、カプセル剤である。この構成の詳細な利点は、カプセルを、薬物組成物と無関係に調製することができ、したがって、カプセルの調製に、薬物に悪影響を及ぼすと思われるプロセス条件を使用してよいことである。一実施形態は、熱による形成プロセスによって作製された、多孔質または透過性ポリマー製の殻を有するカプセル剤である。別の実施形態は、非対称膜の形態のカプセル殻、たとえば、一方の表面上に薄いスキンを有し、その厚さのほとんどが、透過性の高い多孔質材料で構成されている膜である。非対称膜カプセルの調製プロセスは、カプセル形状の型にコーティングされたポリマーの溶液を、溶媒を混和性非溶媒と交換することによって相分離させる、溶媒交換転相を含む。本発明において有用な非対称膜の例は、前述の欧州特許第0357369（B1）号で開示されている。

40

50

## 【 0 1 8 3 】

レザパー系のクラスの別の実施形態は、トファシチニブの持続放出をもたらすように設計されたポリマーで各粒子がコーティングされている多粒子を含む。多粒子粒子は、それぞれが、トファシチニブと、製作および性能のための必要に応じて、1種または複数の賦形剤とを含む。個々の粒子の大きさは、以前に言及したとおり、一般に、約50ミクロン～約3mmの間であるが、この範囲外の大きさのビーズも有用となる場合がある。一般に、ビーズは、トファシチニブと、1種または複数の結合剤とを含む。小さく、飲み込みやすい剤形を生成することが一般に望ましいので、賦形剤に対して多い分率のトファシチニブを含有するビーズが好ましい。こうしたビーズの作製において有用な結合剤としては、微結晶性セルロース（たとえば、Avicel（登録商標）、FMC Corp.）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、および同類の材料、またはこれらの組合せが挙げられる。一般に、デンプン、化デンプン、ポリ（N-ビニル-2-ピロリジノン）（PVP）などの、造粒および打錠において有用である結合剤も、多粒子の形成に使用することができる。

10

## 【 0 1 8 4 】

レザパー系トファシチニブ多粒子は、限定はしないが、押出しおよび球形化、湿式造粒、流動床造粒、ならびに回転床造粒の技術を始めとする、当業者に知られている技術を使用して調製することができる。加えて、ビーズは、トファシチニブ組成物（薬物プラス賦形剤）を、パウダーコーティングなどの薬物成層技術により、シードコア（ノンパレイユシードなど）上に構築することによって、またはワースターコーターや回転式加工装置などの流動床において、適切な結合剤溶液中のトファシチニブの溶液または分散液をシードコアに吹き付けてトファシチニブ組成物を適用することによって調製することもできる。好適な組成物および方法の一例は、トファシチニブ/ヒドロキシプロピルセルロース組成物の水分散液を吹き付けることである。有利なことに、トファシチニブは、水性組成物中に、その水への溶解度の限界を超えて、投入することができる。

20

## 【 0 1 8 5 】

この実施形態の多粒子コアの製造方法は、マトリックス多粒子について以前に論述したような押出し/球形化プロセスである。この方法のための別のプロセスおよび組成は、水を使用して、約5～75%の微結晶性セルロースを、それに応じて約95～25%のトファシチニブと湿塊混和するものである。別の実施形態では、プロセスは、水を使用して、約5～30%の微結晶性セルロースを、それに応じて約5～70%のトファシチニブと湿塊混和するものである。

30

## 【 0 1 8 6 】

レザパー系について以前に論述したように、当業界で知られているような持続放出コーティング、特にポリマーコーティングを、膜の製作に用いることができる。好適で好ましいポリマーコーティング材料、設備、およびコーティング方法としても、以前に論述したものが挙げられる。

## 【 0 1 8 7 】

コーティングされた多粒子からのトファシチニブ放出の速度は、薬物含有コアの組成および結合剤含量、コーティングの厚さおよび透過性、多粒子の表面对体積比などの要素によって制御することもできる。コーティングの厚さが増すと、放出速度が低下し、コーティングの透過性または多粒子の表面对体積比が増すと、放出速度が上昇することは、当業者には理解されよう。所望であれば、2種以上の材料を混和することにより、コーティングの透過性を調整してもよい。有用な一連のコーティングは、水不溶性と水溶性のポリマー、たとえば、それぞれ、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物を含む。コーティングに対する有用な改変は、糖や塩などの微粉化した水溶性材料を加えることである。こうした水溶性膜添加剤は、水性媒質中に入ると、薬物の送達を促進する細孔を残しながら、膜の外に浸出する。膜コーティングは、当業者に知られているような可塑剤を加えて改変することもできる。膜コーティングの別の有用な変形形態は、コーティングが乾燥するにつれて、適用されたコーティング溶液中で転相が起こる結果、多

40

50



孔質構造を有する膜が得られるような、選択された溶媒の混合物を利用するものである。

【0188】

別の実施形態は、乾燥して連続フィルムを形成するエチルセルロースの水性分散液で個々の粒子がコーティングされている、約5～50%のトファシチニブを含む多粒子である。

【0189】

別の実施形態は、トファシチニブピーズが約400ミクロン未満の大きさであり、エチルセルロースまたは酢酸セルロースの転相膜でコーティングされているときに得られる。

【0190】

別の実施形態は、トファシチニブピーズが約400ミクロン未満の大きさであり、乾燥して連続フィルムを形成するエチルセルロースの水性分散液でコーティングされているときに得られる。

【0191】

別の実施形態は、トファシチニブピーズが約300ミクロン未満の大きさであり、乾燥して連続フィルムを形成するエチルセルロースの水性分散液でコーティングされているときに得られる。

【0192】

遅延放出および制御放出成分

別のクラスの剤形として、トファシチニブの制御放出が始まる前に遅れが組み込まれている形態が挙げられる。一実施形態は、トファシチニブの制御放出に有用なタイプのポリマー材料からなる第一のコーティングと、剤形が摂取されたときに薬物の放出を遅らせるのに有用なタイプの第二のコーティングでコーティングされたトファシチニブを含有するコアを含む錠剤を実例として挙げることができる。第一のコーティングは、錠剤を覆って適用され、錠剤を取り囲む。第二のコーティングは、第一のコーティングを覆って適用され、これを取り囲む。

【0193】

錠剤は、当業界でよく知られている技術によって調製することができ、治療に有用な量のトファシチニブに加え、そのような技術による錠剤の形成に必要な賦形剤を含有する。

【0194】

第一のコーティングは、レザバー系について以前に論述したように、膜を製作するための、当業界で知られているような制御放出コーティング、特にポリマーコーティングでよい。好適なポリマーコーティング材料、設備、およびコーティング方法としても、以前に論述したものが挙げられる。

【0195】

錠剤上の第二のコーティングの調製に有用な材料としては、医薬品の遅延放出のための腸溶コーティングとして当業界で知られているポリマーが挙げられる。これらは、最も一般的には、「遅延放出」において下記でより十分に詳述しているとおり、感pH性材料、たとえば、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリト酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ(酢酸フタル酸ビニル)、ならびにアクリル酸コポリマー、たとえば、Eudragit L-100(RohmPharma)、Eudragit L30D-55、Eudragit S100、Eudragit FS30D、および同類の材料である。遅延放出コーティングの厚さおよびタイプは、所望の遅延特性が得られるように調整する。一般に、より厚いコーティングは、浸食に対する耐性がより強く、その結果として、7より高いpHで溶解するように設計されているコーティングに関しては、より長い遅延がもたらされる。好ましいコーティングは、通常、厚さ約10ミクロン～厚さ約3mm、より好ましくは10μm～500μmの範囲である。

【0196】

2回コーティングされた錠剤は、摂取されると、胃を通過するが、胃では、第二のコーティングが、そこで優勢な酸性条件下でのトファシチニブの放出を妨げる。錠剤が胃を通

10

20

30

40

50

り過ぎ、pHがより高い小腸に入ると、第二のコーティングは、選択された材料の物理化学的性質に従って、浸食され、または溶解する。第二のコーティングが浸食され、または溶解すると、第一のコーティングが、トファシチニブの即時または急速の放出を妨げ、高い濃度が生じないように放出をモジュレートし、それによって副作用が最小限に抑えられる。

#### 【0197】

別の実施形態は、各粒子が、最初に、トファシチニブの制御放出をもたらすように設計されたポリマーで、次いで、剤形が摂取されたとき、胃腸管の環境において放出の開始を遅らせるように設計されたポリマーで、錠剤について上述したように二重コーティングされている、多粒子を含む。ビーズは、トファシチニブを含有し、製作および性能のための必要に応じて、1種または複数の賦形剤を含有してもよい。結合剤に対して多い分率のトファシチニブを含有する多粒子が望ましい。多粒子は、レザパー系の作製に使用する多粒子について以前に開示した技術（押出しおよび球形化、湿式造粒、流動床造粒、および回転床造粒、シード構築などが含まれる）のいずれかによる組成のものでよく、それによって製作したものでよい。

10

#### 【0198】

制御放出コーティングは、レザパー系について以前に論述したように、膜を製作するための、当業界で知られているようなもの、特にポリマーコーティングでよい。好適なポリマーコーティング材料、設備、およびコーティング方法としても、以前に論述したものが挙げられる。

20

#### 【0199】

制御放出コーティングされた多粒子（たとえば、遅延放出コーティングがなされる前の多粒子）からのトファシチニブ放出の速度、およびコーティングを改変する方法はまた、レザパー系トファシチニブ多粒子について以前に論述した要素によって制御される。

#### 【0200】

二重コーティングされた多粒子のための第二の膜またはコーティングは、錠剤について上で開示したとおり、第一の制御放出コーティングを覆って適用される遅延放出コーティングであり、同じ材料から形成されたものでよい。この実施形態を実施するための、いわゆる「腸溶性」材料の使用は、従来の腸溶剤形を生成するためのその使用とは著しく異なることを留意すべきである。従来の腸溶性形態では、目的は、剤形が胃を通過してしまうまで薬物の放出を遅らせ、次いで、胃から排出された後、用量をすぐに送達することである。しかし、トファシチニブが十二指腸に直接かつ完全に投薬されることは、本発明が最小限に抑え、または回避しようとしている局所代謝のために、望ましくない。したがって、従来の腸溶性ポリマーをこの実施形態の実施に使用する場合、剤形が下位の胃腸管に到達するまで薬物放出を遅らせるには、慣行の場合より著しく厚く適用することが必要となりうる。しかし、遅延放出コーティングが溶解し、または浸食された後は、トファシチニブの制御された送達を実現することが好ましく、したがって、この実施形態の利益は、遅延放出性が制御放出性と正しく組み合わせることで実現でき、遅延放出部分だけでは、USP腸溶性基準に必ずしも合致するかどうか定かでない。遅延放出コーティングの厚さは、所望の遅延特性が得られるように調整する。一般に、より厚いコーティングは、浸食に対する耐性がより強く、その結果として、より長い遅延がもたらされる。

30

40

#### 【0201】

また、上で規定したような持続放出浸透圧系も、現在の、遅延に次ぐ制御放出の範疇の中に定める場合があってよいことを留意すべきである。典型的な浸透圧持続放出系では、0.5～6時間の初期遅延の後、制御された形で薬物が放出される。この形式において、標準の浸透圧一体式または二層持続放出系は、遅延に続く制御放出の定義が具体化されたものである。

#### 【0202】

破裂浸透圧ビーズおよびコア（パルス送達）

さらなる一実施形態（「破裂浸透圧コアデバイス」）では、トファシチニブが、トファ

50

シチニブと、場合により１種または複数のオスマジェントとを含有する錠剤コアまたはビーズコアを含む浸透圧破裂デバイスに組み込まれている。このタイプのデバイスは、参照により本明細書に援用される、Bakerの米国特許第3,952,741号で一般に開示されている。オスマジェントの例は、グルコース、スクロース、マンニトール、ラクトースなどの糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩、酒石酸やフマル酸などの水溶性の酸である。トファシチニブを含有する錠剤コアまたはビーズコアは、半透膜、すなわち、水に対しては透過性であるが、トファシチニブに対しては実質的に不透過性である膜を形成するポリマーでコーティングされている。半透膜となるポリマーの例は、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、およびエチルセルロースであり、好ましくは酢酸セルロースである。別法として、半透性コーティング膜は、１種または複数の蠟、たとえば、蜜蝋などの昆虫および動物蠟、ならびにカルナウバ蠟や硬化植物油などの植物蠟から構成されたものでもよい。イソニアジド錠剤についてYoshinoが記載しているように(Capsugel Symposia Series, Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, 185~190頁)、ポリエチレングリコール、たとえばポリエチレングリコール-6000と、硬化油、たとえば硬化ヒマシ油の溶融混合物を、コーティングとして使用してもよい。一部の好ましい半透性コーティング材料は、セルロースエステルおよびセルロースエーテル、ポリアクリレートやポリアクリル酸エステルなどのポリアクリル酸誘導体、ならびにエチレンビニルアルコールコポリマーなどのポリビニルアルコールとポリアルケンである。他の半透性コーティング材料は、酢酸セルロースおよび酢酸酪酸セルロースである。

#### 【0203】

本発明の「破裂浸透圧コア」実施形態のコーティングされた錠剤またはビーズが水性の使用環境に置かれると、水が半透膜を通過してコアに入って、トファシチニブおよびオスマジェントの一部分を溶解させ、コロイド浸透圧を発生させる結果、半透膜が破裂し、トファシチニブが水性環境中に放出される。ビーズまたは錠剤コアの大きさおよび幾何学的配置、オスマジェントの実体および量、ならびに半透膜の厚さの選択により、剤形が水性の使用環境に置かれた時間と、封入されたトファシチニブが放出される時間とのずれを選択することができる。剤形の表面对体積比を増大させること、およびオスマジェントの浸透圧活性を増大させることが、時間のずれを小さくするのに役立ち、コーティングの厚さを増大させることが、時間のずれを大きくすることは、当業者には理解されよう。本発明の浸透圧破裂デバイスは、剤形が胃を出て行き、小腸に約15分間以上滞在するまで、剤形からのトファシチニブの放出を実質的に示さないものである。一部の浸透圧破裂デバイスは、剤形が胃を出て行き、小腸に約30分間以上滞在するまで、剤形からのトファシチニブの放出を実質的に示さない。他の浸透圧破裂デバイスは、剤形が胃を出て行き、小腸に約90分間以上滞在するまで、剤形からのトファシチニブの放出を実質的に示さない。さらに他の浸透圧破裂デバイスは、剤形が胃を出て行き、小腸に、最も好ましくは3時間以上滞在するまで、剤形からのトファシチニブの放出を実質的に示さず、したがって、十二指腸および上位小腸において最小限のトファシチニブしか放出されないことが確実になる。破裂浸透圧コア錠剤またはビーズは、トファシチニブを約10~95%、上述のようなオスマジェントを約0~60%、結合剤や滑沢剤などの他の医薬助剤を約5~20%含有してよい錠剤またはビーズコアを有する。酢酸セルロースコーティングなどの錠剤上の半透膜コーティングは、錠剤コアの重量の約2%~約30%、好ましくは約3%~約10%に相当する重量で存在する。酢酸セルロースコーティングなどのビーズ上の半透膜コーティングは、ビーズコアの重量の約2%~約80%に相当する重量で存在する。別の実施形態では、ビーズ上の半透性コーティングは、ビーズコアの重量の3%~30%に相当する重量で存在する。

#### 【0204】

破裂浸透圧コアデバイスは、デバイスが胃を出て行き、十二指腸に入ったことを「感知する」機序を有していない。したがって、このタイプのデバイスは、水性環境に入った後

、たとえば、飲み込まれた後、予め決められた時間にトファシチニブを放出する。絶食状態において、本発明の「破裂浸透圧コアデバイス」などの、非消化性非崩壊性固体は、ヒトではおよそ2時間毎に起こる、消化管間欠伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Myoelectric Complex) (IMMC) の第II期の間に胃から排出される。絶食状態における投薬時のIMMCの段階に応じて、破裂浸透圧コアデバイスは、胃を、投薬のほとんど直後に出て行く場合もあれば、または投薬後2時間程度で出て行く場合もある。摂食状態において、直径が11mm未満である非消化性非崩壊性固体は、食事の内容と共にゆっくりと胃から排出される (KhoslaおよびDavis, Int. J. Pharmaceut. 62 (1990) R9 - R11)。非消化性非崩壊性固体が直径約11mmより大きい、たとえば、典型的な錠剤とほぼ同じ大きさである場合、食事が消化される期間の間、胃の中に滞留し、全部の食事が消化され、胃を出て行った後、IMMCの第III期の間に十二指腸へと出て行く。トファシチニブの放出は、約15分以上先まで遅らせることができる。トファシチニブの放出は、30分以上先まで遅らせることもできる。トファシチニブの放出は、約90分以上先まで遅らせることもできる。トファシチニブの放出は、剤形が胃を出て行った後、約3時間以上先まで遅らせることもできる。破裂浸透圧コアデバイスは、絶食状態で服用されたとき、水性環境に入ってから、たとえば摂取されてから、約2.5時間後にトファシチニブを放出し始めて、デバイスがそのトファシチニブを十二指腸より遠位に放出することがより確実になる。別の「破裂浸透圧コアデバイス」は、水性環境に入ってから約4時間後にトファシチニブを放出し始める。この4時間の遅れにより、摂食状態での投薬が可能になり、摂食時の胃における約3.5時間の滞留に続いて、剤形が胃を出て行った後、およそ30分の遅れを許容する。このようにして、胃腸管の最も敏感な部分である十二指腸へのトファシチニブの放出が最小限に抑えられる。

#### 【0205】

さらなる一実施形態では、参照により本明細書に援用されるMilosovichの米国特許第3,247,066号に記載されているように、膨潤性コロイド(たとえばゼラチン)などの膨潤性材料も25~70%含むトファシチニブ含有錠剤またはビーズである、「破裂コーティング膨潤コア」を調製する。膨潤コア材料は、ヒドロゲル、たとえば、水を吸って膨張する親水性ポリマー、たとえば、ポリエチレンオキシド、ポリアクリル酸誘導体、たとえば、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリ-N-ビニル-2-ピロリドン、カルボキシメチルセルロース、デンプンなどである。この実施形態のための膨潤ヒドロゲルとしては、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、およびクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。コロイド/ヒドロゲルを含有するトファシチニブ含有コア錠剤またはビーズは、少なくとも一部が、半透膜によってコーティングされる。半透膜となるポリマーの例は、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、およびエチルセルロースである。別法として、半透性コーティング膜は、1種または複数の蠟、たとえば、蜜蝋などの昆虫および動物蠟、ならびにカルナウバ蠟や硬化植物油などの植物蠟から構成されたものでもよい。イソニアジド錠剤についてYoshinoが記載しているように(Capsugel Symposia Series, Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, 185~190頁)、ポリエチレングリコール、たとえばポリエチレングリコール-6000と、硬化油、たとえば硬化ヒマシ油の熔融混合物を、コーティングとして使用してもよい。いくつかの半透性コーティング材料は、セルロースエステルおよびセルロースエーテル、ポリアクリレートやポリアクリル酸エステルなどのポリアクリル酸誘導体、エチレンビニルアルコールコポリマーなどのポリビニルアルコールとポリアルケン、酢酸セルロース、ならびに酢酸酪酸セルロースである。

#### 【0206】

破裂コーティング膨潤コアを有するコーティングされた錠剤またはビーズが、水性の使用環境に置かれると、水が半透膜を通過してコアに入って、コアを膨潤させる結果、半透

10

20

30

40

50

膜が破裂し、トファシチニブが水性環境中に放出される。ビーズまたは錠剤コアの大きさおよび幾何学的配置、膨潤剤の実体および量、ならびに半透膜の厚さの選択により、剤形が水性の使用環境に置かれた時間と、封入されたトファシチニブが放出される時間とのずれを選択することができる。本発明の好ましい破裂コーティング膨潤コアデバイスは、剤形が胃を出て行き、小腸に約 15 分間以上、好ましくは約 30 分間以上滞在するまで、剤形からのトファシチニブの放出を実質的に示さず、したがって、十二指腸において最小限のトファシチニブしか放出されないことが確実になるものである。

#### 【0207】

破裂コーティング膨潤コア錠剤またはビーズは、トファシチニブを約 10 ~ 70 %、膨潤材料、たとえばヒドロゲルを約 15 ~ 60 %、任意選択のオスマジエントを約 0 ~ 15 %、結合剤や滑沢剤などの他の医薬助剤を約 5 ~ 20 % 含有してよい錠剤またはビーズコアを有する。錠剤上の半透膜コーティング、好ましくは酢酸セルロースコーティングは、錠剤コアの重量の約 2 % ~ 約 30 %、好ましくは 3 % ~ 10 % に相当する重量で存在する。ビーズ上の半透膜コーティング、好ましくは酢酸セルロースコーティングは、ビーズコアの重量の約 2 % ~ 約 80 %、好ましくは 3 % ~ 30 % に相当する重量で存在する。

#### 【0208】

破裂コーティング膨潤コアデバイスは、デバイスが胃を出て行き、十二指腸に入ったことを感知する機序を有していない。したがって、このタイプのデバイスは、破裂浸透圧コアデバイスについて以前に論述したように、水性環境に入った後、たとえば、飲み込まれた後、予め決められた時間にそのトファシチニブ内容物を放出し、同じ考察および選好が、破裂コーティング膨潤コアデバイスの作製に当てはまる。破裂コーティング膨潤コアデバイスを、即時放出デバイスと組み合わせて、投与直後と、投薬後の予め決められた追加の 1 または複数の時点の両方において薬物を放出する剤形を創出することもできる。

#### 【0209】

さらなる一実施形態「pH 誘発性浸透圧破裂デバイス」では、トファシチニブが、参照により本明細書に援用される、1994 年 10 月 25 日発行の、認められた、同一出願人による同時係属の米国特許第 5,358,502 号に記載されているタイプのデバイスに組み込まれている。デバイスは、少なくとも一部が半透膜に取り囲まれた、トファシチニブと、場合により 1 種または複数のオスマジエントとを含む。半透膜は、水に対しては透過性であり、トファシチニブおよびオスマジエントに対しては実質的に不透過性である。有用なオスマジエントは、破裂浸透圧コアデバイスについて上で述べたものと同じである。有用な半透膜材料は、破裂浸透圧コアデバイスについて上で述べたものと同じである。pH 誘因手段は、半透膜に取り付ける。pH 誘因手段は、5.0 より高い pH によって活性化され、トファシチニブの急な送達を誘発する。この実施形態では、pH 誘因手段は、半透性コーティングを取り囲む膜またはポリマーコーティングを含む。pH 誘因コーティングは、胃の pH 範囲では実質的に不透過性および不溶性であるが、十二指腸とほぼ同じ pH、すなわち pH 約 6.0 で透過性および可溶性になるポリマーを含有する。

#### 【0210】

例としての感 pH 性ポリマーは、ポリアクリルアミド、フタル酸誘導体、たとえば、炭水化物の酸性フタレート、酢酸フタル酸アミロース、酢酸フタル酸セルロース、他のセルロースエステルフタレート、セルロースエーテルフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸メチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、ポリビニルアセテート水素フタレート、酢酸フタル酸セルロースナトリウム、酸性フタル酸デンプン (starch acid phthalate)、スチレン - マレイン酸ジブチルフタレートコポリマー、スチレン - マレイン酸ポリビニルアセテートフタレートコポリマー、スチレンとマレイン酸のコポリマー、ポリアクリル酸誘導体、たとえば、アクリル酸とアクリル酸エステルのコポリマー、ポリメタクリル酸およびそのエステル、ポリアクリル酸メタクリル酸コポリマー、セラック、ならびに酢酸ビニルとクロトン酸のコポリマーである。

## 【0211】

好ましい感pH性ポリマーとしては、セラック；フタル酸誘導体、詳細には、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、およびフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリアクリル酸誘導体、詳細には、メタクリル酸ポリメチルをアクリル酸とアクリル酸エステルのコポリマーと混和したもの；ならびに酢酸ビニルとクロトン酸のコポリマーが挙げられる。上述のとおり、酢酸フタル酸セルロースは、Aqua t e r i c（登録商標）（F M C C o r p .（ペンシルヴェニア州フィラデルフィア）の登録商標）の商品名でラテックスとして入手可能であり、アクリル酸コポリマーは、E u d r a g i t - R（登録商標）およびE u d r a g i t - L（登録商標）の商品名で入手可能である。この実施形態における適切な適用について、これらのポリマーは、上述の可塑剤を利用して可塑化すべきである。pH誘因コーティングは、ポリマーの混合物、たとえば、酢酸セルロースと酢酸フタル酸セルロースを含むものでもよい。別の好適な混合物は、E u d r a g i t - L（登録商標）とE u d r a g i t - S（登録商標）を含み、2者の比およびコーティングの厚さによって、「誘因」の感度、たとえば、外側のpH誘因コーティングが脆弱化または溶解するpHが規定される。

10

## 【0212】

pH誘発性浸透圧破裂デバイスは、一般に、次のように動作する。トファシチニブを含有するコア錠剤またはビーズを取り囲む半透性コーティングをさらに取り囲むpH誘因コーティングは、経口摂取された後、胃の中で溶解せず、無傷のままとなる。胃において、水が、pH誘因コーティングおよび半透性コーティングを透過し始め、したがって、トファシチニブおよび任意選択のオスマジエントを含有するコアの水和が開始されるかどうかは定かでない。デバイスが胃を出て行き、小腸に入った後、pH誘因コーティングは、急速に崩壊および溶解し、水が半透性コーティングを通過して、コア内のトファシチニブおよび任意選択のオスマジエントを溶解させる。半透性コーティングの向こう側へのコロイド浸透圧がある閾値を超えると、半透性コーティングは機能しなくなり、デバイスは破裂して、トファシチニブを放出する。この破裂およびトファシチニブの放出は、pH誘発性浸透圧破裂デバイスが胃を出て行き、十二指腸に入ってから、約15分以上後、好ましくは30分以上後に起こり、したがって、敏感な十二指腸のトファシチニブへの暴露が最小限に抑えられることが好ましい。

20

## 【0213】

pH誘発性浸透圧破裂デバイスについて、ずれ時間または遅延時間は、コア中のオスマジエントの選択および量、半透性コーティングの選択、ならびに半透性コーティングの厚さによって制御される。たとえば、より厚い半透性コーティングでは、デバイスが胃を出て行った後、より長い遅れが生じることは、当業者には理解されよう。好ましいpH誘発性浸透圧破裂デバイスは、トファシチニブと任意選択のオスマジエントのビーズまたは錠剤コアが、3～20重量%の酢酸セルロース膜でコーティングされたものが、約1：1の酢酸セルロース／酢酸フタル酸セルロースで構成された3～20重量%の膜でコーティングされたものである。好ましい別のpH誘発性浸透圧破裂デバイスは、トファシチニブと任意選択のオスマジエントのビーズまたは錠剤コアが、3～20重量%の酢酸セルロース膜でコーティングされたものが、約9：1～約1：1のE u d r a g i t - L（登録商標）／E u d r a g i t - S（登録商標）を含む3～20重量%の膜でコーティングされたものである。

30

40

## 【0214】

有利なことに、pH誘発性浸透圧破裂デバイスは、デバイスが胃を出て行ったことを感知する機序を有するので、胃内容排出に対象間でばらつきがあることが重大にならない。

## 【0215】

さらなる一実施形態「pH誘発性破裂コーティング膨潤コア」では、トファシチニブおよび膨潤材料を含有する錠剤コアまたはビーズが、感pH性コーティングでさらにコーティングされている半透性コーティングでコーティングされている。膨潤材料の選択を含めたコア組成は、破裂コーティング膨潤コア実施形態について上で述べたとおりである。半

50

透性コーティング材料および感 pH 性コーティング材料の選択は、「pH 誘発性浸透圧コア」実施形態について上で述べたとおりである。このデバイスについては、参照により本明細書に援用される、1993 年 2 月 25 日出願の、同一出願人による同時係属の米国特許出願第 08 / 023 , 227 号に詳述されている。

#### 【0216】

pH 誘発性破裂膨潤コア実施形態は、一般に、次のように動作する。トファシチニブを含有するコア錠剤またはビーズを取り囲む半透性コーティングをさらに取り囲む pH 誘因コーティングは、経口摂取された後、胃の中で溶解せず、無傷のままとなる。胃において、水が、pH 誘因コーティングおよび半透性コーティングを透過し始め、したがって、トファシチニブおよび水膨潤性材料、好ましくはヒドロゲルを含有するコアの水和が開始されるかどうかは定かでない。pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスが胃を出て行き、小腸に入ると、pH 誘因コーティングは、急速に崩壊および溶解し、水が半透性コーティングを通過して、コア内のトファシチニブを溶解させ、水膨潤性材料を膨張させる。半透性コーティングの向こう側への膨潤圧力がある閾値を超えると、半透性コーティングは機能しなくなり、デバイスは破裂して、トファシチニブを放出する。この破裂およびトファシチニブの放出は、pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスが胃を出て行き、十二指腸に入ってから、約 15 分以上後、約 30 分程度後に起こり、したがって、敏感な十二指腸のトファシチニブへの暴露が最小限に抑えられる。

#### 【0217】

「pH 誘発性破裂膨潤コア」デバイスについて、ずれ時間または遅延時間は、コア中の膨潤材料の選択および量、半透性コーティングの選択、ならびに半透性コーティングの厚さによって制御することができる。たとえば、より厚い半透性コーティングでは、デバイスが胃を出て行った後、より長い遅れが生じることは、当業者には理解されよう。pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスは、トファシチニブと合成ヒドロゲル、好ましくはカルボキシメチルセルロースのビーズまたは錠剤コアが、3 ~ 20 重量%の酢酸セルロース膜でコーティングされたものが、約 1 : 1 の酢酸セルロース / 酢酸フタル酸セルロースで構成された 3 ~ 20 重量%の膜でコーティングされたものを含有する。別の pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスは、トファシチニブと合成ヒドロゲル、好ましくはカルボキシメチルセルロースのビーズまたは錠剤コアが、3 ~ 20 重量%の酢酸セルロース膜でコーティングされたものが、約 9 : 1 ~ 約 1 : 1 の E u d r a g i t - L (登録商標) / E u d r a g i t - S (登録商標) で構成された 3 ~ 20 重量%の膜でコーティングされたものを含有する。

#### 【0218】

有利なことに、pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスは、デバイスが胃を出て行ったことを感知する機序を有するので、胃内容排出に対象間でばらつきがあることが重大にならない。pH 誘発性破裂膨潤コアデバイスを、即時放出デバイスと組み合わせて、投与直後と、投薬後の、胃腸管における予め決められた追加の 1 または複数の場所での両方において薬物を放出する剤形を創出することもできる。

#### 【0219】

この破裂技術に関する最新の総説は、J o u r n a l o f C o n t r o l l e d R e l e a s e ; 134 (2009) 74 ~ 80 であり、その全体を参照として本明細書に援用する。

#### 【0220】

本発明の遅延放出実施形態は、その組み込まれているトファシチニブを哺乳動物の胃に 10 % 以下しか放出せず、前記哺乳動物の十二指腸に入った後、最初の 15 分の間にさらに 10 % 以下しか放出しない、トファシチニブと薬学的に許容できる担体とを含む、経口投与用の固体剤形である。胃または十二指腸におけるトファシチニブの放出のタイミングは、限定はしないが、x 線評価、核磁気共鳴像法、シンチグラフィ、または挿管による胃および十二指腸の内容物の直接のサンプル採取を始めとする様々な手法を利用して試験することができる。これらの試験は、可能ではあるが、ヒトにおいて実施することが非常に難しい場合がある。本発明の遅延放出実施形態のためのより好都合な試験は、2 段階の

*i n v i t r o* 溶解試験である。

【 0 2 2 1 】

本発明について、以下の非限定的な実施例において例示する。

【実施例 1】

【 0 2 2 2 】

押出性コア系浸透圧錠剤

2 2 m g 錠剤コア

1 回分量の半分のソルビトール 2 6 6 3 . 0 1 グラム（以下の表 1 も参照のこと）を、  
2 8 L 容器に加えた。次いで、2 8 L 容器に、1 回分量のコポビドン 4 2 0 . 0 0 グラム  
を加えた。次いで、2 8 L 容器に、1 回分量のトファシチニブ 6 2 3 . 9 8 g を加えた。  
次いで、2 8 L 容器に、1 回分量のヒドロキシセルロース 5 6 0 . 0 0 グラムを加えた。  
2 8 L 容器に、残りの 1 回分量の半分のソルビトール 2 6 6 3 . 0 1 グラムを加えた。成  
分すべてを、容器において 1 2 + / - 1 R P M で 1 5 分間混和した。

【 0 2 2 3 】

混和物を、0 . 0 3 2 " スクリーン、およびおよそ 9 5 0 R P M で回転する丸刃インペ  
ラを備え付けた C o m i l 回転ミルに通した。混和物を第二の 2 8 L 容器に集めた。容器  
の中身を 1 5 + / - 1 R P M で 1 0 分間混和した。

【 0 2 2 4 】

ステアリン酸マグネシウム 7 0 g を、8 5 0 ミクロンメッシュのスクリーンに通し、容  
器に加え、中身を 1 2 + / - 1 R P M で 5 . 5 分間混和した。最終混和物を、F e t t e  
回転錠剤成形機のホッパーに移した。0 . 2 6 2 0 " x 0 . 5 2 4 0 " 変形楕円成形型を  
使用して、平均目標重量 4 0 0 m g + / - 5 %、平均目標厚さ 5 . 3 5 m m + / - 0 . 0  
5 m m、および目標硬さ 1 3 k P に錠剤を圧縮した。錠剤をデグスターおよび金属検出器  
に通した。

【 0 2 2 5 】

【表 1】

表 1

#	材料	機能	組成(%)	グラム数
1	トファシチニブクエン酸塩	活性薬剤	8.914	623.98
2	ソルビトール	オスマゲン	76.086	5326.02
3	ヒドロキシエチルセルロース	高粘性化剤	8.000	560.00
4	Kollidon VA 64 (コポビドン)	結合剤	6.000	420.00
5	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.000	70.00
	コア錠剤重量	- - -	100%	7000.00 g

【 0 2 2 6 】

1 1 m g 錠剤コア

1 回分量の半分のソルビトール 2 8 1 9 . 0 1 グラム（以下の表 2 も参照のこと）を、  
2 8 L 容器に加えた。次いで、2 8 L 容器に、1 回分量のコポビドン 4 2 0 . 0 0 グラム



を加えた。次いで、28 L 容器に、1 回分量のトファシチニブ 311.99 g を加えた。次いで、28 L 容器に、1 回分量のヒドロキシセルロース 560.00 グラムを加えた。28 L 容器に、残りの 1 回分量の半分のソルビトール 2819.0 グラムを加えた。成分すべてを、容器において 12 + / - 1 R P M で 15 分間混和した。

【0227】

混和物を、0.032" スクリーン、およびおよそ 950 R P M で回転する丸刃インペラを備え付けた Comil 回転ミルに通した。混和物を第二の 28 L 容器に集めた。容器の中身を 15 + / - 1 R P M で 10 分間混和した。

【0228】

ステアリン酸マグネシウム 70 g を、850 ミクロンメッシュのスクリーンに通し、容器に加え、中身を 12 + / - 1 R P M で 5.25 分間混和した。最終混和物を、Fette 回転錠剤成形機のホッパーに移した。0.2620" x 0.5240" 変形楕円成形型を使用して、平均目標重量 400 mg + / - 5%、平均目標厚さ 5.35 mm + / - 0.05 mm、および目標硬さ 15 k P に錠剤を圧縮した。錠剤をデダスターおよび金属検出器に通した。

【0229】

【表 2】

表2

#	材料	機能	組成(%)	グラム数
1	トファシチニブクエン酸塩	活性薬剤	4.457	311.99
2	ソルビトール	オスマゲン	80.543	5638.01
3	ヒドロキシエチルセルロース	高粘性化剤	8.000	560.00
4	Kollidon VA 64 (コポビドン)	結合剤	6.000	420.00
5	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.000	70.00
	コア錠剤重量	- - -	100%	7000.00 g

【0230】

錠剤コーティングおよび穿孔

4.049 キログラムのコーティング溶液を、次のステップに従って調製した。最初に、全 396.0 グラムの水（以下の表 3 も参照のこと）および 1464.0 グラムのアセトンを、5 リットル容器に加え、5 分間混合した。混合物に、32.4 グラムのヒドロキシプロピルセルロースを加え、5 分間混合した。混合物に、48.6 グラムの酢酸セルロースを加え、5 分間混合した。混合物に、残りの 2108 グラムのアセトンを加え、3 時間混合した。この手順によって、2% 固体 (w / w) 溶液が生じた。

【0231】

【表 3】

表3

持続時間 1 のコーティング錠剤の組成	コーティング中%	mg/錠剤	コーティング w/w(%)	1 回分量 (グラム)
1. トファシチニブクエン酸塩錠剤コア	---	400	-----	-----
2. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.2%	14.4	3.6	48.6
3. ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	0.8%	9.6	2.4	32.4
4. アセトン	88.2%	(1058.4)	-----	3572.0
5. 精製水	9.8%	(117.6)	-----	396.0
合計重量	100%	424	6.0	4049.0

10

## 【 0 2 3 2 】

1 . 5 リットルの半多孔 ( s e m i - p e r f o r a t e d ) パンを備えた V e c t o r L D C S - 5 において、2 0 r p m および風量 3 0 C F M で動作させ、排気温度を 4 0 として、4 0 0 m g 重量の楕円形錠剤 9 0 0 グラムをコーティングした。湿重量増加が 6 . 2 % のレベルに達するまで、2 % 固体 ( w / w ) 溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、4 0 で 1 6 時間乾燥させた。

20

## 【 0 2 3 3 】

楕円形錠剤の帯域の端に、単一の孔 ( 1 0 0 0 ミクロン ) を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。6 % のコーティングでは、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現された ( 表 4 ) 。

## 【 0 2 3 4 】

## 【表 4】

表4

30

時間(hr)	11mg錠剤溶解薬物%	22mg錠剤溶解薬物%
1	11	15
2.5	55	61
5	87	92

## 【実施例 2】

## 【 0 2 3 5 】

アセトン：メタノールコーティング溶液を用いた 2 0 0 m g 押出性コア系浸透圧錠剤 1 1 m g 錠剤コア

40

1 回分量の半分のソルビトール 3 8 . 0 1 4 キログラム ( 以下の表 5 も参照のこと ) を、3 0 0 L 容器に加えた。次いで、3 0 0 L 容器に、1 回分量のコポリドン 6 . 0 0 キログラムを加えた。次いで、3 0 0 L 容器に、1 回分量のトファシチニブ 8 . 9 1 4 キログラムを加えた。次いで、3 0 0 L 容器に、1 回分量のヒドロキシセルロース 8 . 0 0 キログラムを加えた。3 0 0 L 容器に、残りの 1 回分量の半分のソルビトール 3 8 . 0 1 4 キログラムを加えた。材料はすべて、真空移送システムによって加え、0 . 0 3 2 " スクリーン、およびおよそ 1 4 0 0 R P M で回転する丸刃インペラを備え付けた C o m i l 回転ミルに通した。成分すべてを、容器において 1 2 + / - 1 R P M で 2 0 分間混和する。

50

## 【 0 2 3 6 】

混和物を、0.032"スクリーン、およびおよそ1400RPMで回転する丸刃インペラを備え付けたComil回転ミルに通した。混和物を第二の300L容器に集めた。容器の中身を12+/-1RPMで20分間混和した。

## 【 0 2 3 7 】

ステアリン酸マグネシウム1.00キログラムを、850ミクロンメッシュのスクリーンに通し、容器に加え、中身を12+/-1RPMで5分間混和した。Manesty Mark IV回転錠剤成形機において、0.2080"×0.4160"変形楕円成形型を使用して、平均目標重量200mg+/-5%、平均目標厚さ4.17mm+/-0.05mm、目標硬さ10kPに錠剤を圧縮した。錠剤をデグスターおよび金属検出器に通した。

10

## 【 0 2 3 8 】

## 【表5】

表5

#	材料	機能	組成(%)	1回分100kg
1	トファシチニブクエン酸塩	活性薬剤	8.914	8.914
2	ソルビトール	オスマゲン	76.086	76.086
3	ヒドロキシエチルセルロース	高粘性化剤	8.000	8.00
4	コポビドン	結合剤	6.000	6.00
5	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.000	1.00
	コア錠剤重量	- - -	100%	100.00 kg

20

30

## 【 0 2 3 9 】

## 22mg錠剤コア

1回分量の半分のソルビトール33.086キログラム(以下の表6も参照のこと)を、300L容器に加えた。次いで、300L容器に、1回分量のコロイド状二酸化ケイ素1.00kgを加えた。次いで、300L容器に、1回分量のコポビドン6.00キログラムを加えた。次いで、300L容器に、1回分量のトファシチニブ8.914キログラムを加えた。次いで、300L容器に、1回分量のヒドロキシセルロース8.00キログラムを加えた。300L容器に、残りの1回分量の半分のソルビトール33.086キログラムを加えた。材料はすべて、真空移送システムによって加え、0.032"スクリーン、およびおよそ1400RPMで回転する丸刃インペラを備え付けたComil回転ミルに通した。成分すべてを、容器において12+/-1RPMで20分間混和した。

40

## 【 0 2 4 0 】

混和物を、0.032"スクリーン、およびおよそ1400RPMで回転する丸刃インペラを備え付けたComil回転ミルに通した。混和物を第二の300L容器に集めた。容器の中身を12+/-1RPMで20分間混和した。

50

## 【 0 2 4 1 】

ステアリン酸マグネシウム 1 . 0 0 キログラムを、8 5 0 ミクロンメッシュのスクリーンに通し、容器に加え、中身を 1 2 + / - 1 R P M で 5 分間混和した。M a n e s t y M a r k I V 回転錠剤成形機において、0 . 2 0 8 0 " × 0 . 4 1 6 0 " 変形楕円成形型を使用して、平均目標重量 2 0 0 m g + / - 5 %、平均目標厚さ 4 . 1 7 m m + / - 0 . 0 5 m m、目標硬さ 1 1 k P に錠剤を圧縮した。錠剤をデグスターおよび金属検出器に通した。

## 【 0 2 4 2 】

## 【表 6】

表6

#	材料	機能	組成(%)	1回分100kg
1	トファシチニブクエン酸塩	活性薬剤	17.828	17.828
2	ソルビトール	オスマゲン	66.172	66.172
3	ヒドロキシエチルセルロース	高粘性化剤	8.000	8.00
4	コポビドン	結合剤	6.000	6.00
5	コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.000	1.00
6	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.000	1.00
	コア錠剤重量	- - -	100%	100.00 kg

## 【 0 2 4 3 】

7 5 0 キログラムのコーティング溶液を、次のステップに従って調製した（表 7 も参照のこと）。最初に、全 1 4 7 . 0 キログラムのメタノールおよび 5 8 0 . 5 キログラムのアセトンを、2 5 0 ガロンの容器に加えた。混合物に、1 3 . 5 キログラムの酢酸セルロースを加えた。混合物に、9 . 0 キログラムのヒドロキシプロピルセルロースを加えた。容器の中身を 1 時間混合した。この手順によって、3 % 固体（w / w）溶液が生じた。

## 【 0 2 4 4 】

【表 7】

表7

コーティング 200mgW 錠剤の組成	コーティング中%	mg/錠剤	コーティング w/w(%)	1 回分量 (キログラム)
1. トファシチニブクエン酸塩錠剤コア	---	200	---	-----
2. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.8%	7.9	4.0	13.5
3. ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	1.2%	5.3	2.6	9.0
4. メタノール	19.6%	(86.2)	---	147.0
5. アセトン	77.4%	(340.6)	---	580.5
合計重量	100%	213.2	6.6	750.0

10

## 【 0 2 4 5 】

V e c t o r H C - 1 3 0 において、8 r p m および風量 1 0 0 0 C F M で動作させ、排気温度を 2 8 として、2 0 0 m g 重量の楕円形錠剤 2 5 0 キログラムをコーティングした。湿重量増加が 6 . 8 % のレベルに達するまで、3 % 固体 ( w / w ) 溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、4 5 で 2 4 時間乾燥させた。

## 【 0 2 4 6 】

楕円形錠剤の帯域の端に、単一の孔 ( 6 0 0 ミクロン ) を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。6 . 6 % のコーティングでは、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現された ( 表 8 ) 。

20

## 【 0 2 4 7 】

## 【表 8】

表8

時間(hr)	11mg錠剤溶解薬物%	22mg錠剤溶解薬物%
1	11	10
2.5	55	55
5	85	82

30

## 【実施例 3】

## 【 0 2 4 8 】

酢酸セルロースおよびポリエチレングリコールコーティング膜を用いた 2 0 0 m g 押出性コア系浸透圧錠剤

40

1 1 m g および 2 2 m g のトファシチニブ持続放出錠剤コアを、実施例 2 に記載のとおり調製した。

## 【 0 2 4 9 】

1 2 0 0 グラムのコーティング溶液を、次のステップに従って調製した ( 表 9 も参照のこと ) 。最初に、6 0 グラムの水および 1 9 . 2 グラムのポリエチレングリコールを、5 リットル容器に加え、溶液が透明になるまで攪拌した。溶液に、6 0 グラムのメタノールおよび 0 . 5 0 4 グラムの B H A を加え、透明になるまで攪拌した。混合物に、1 0 3 1 . 4 9 6 グラムのアセトンおよび 2 8 . 8 グラムの酢酸セルロースを加えた。容器の中身を 3 時間混合した。この手順によって、4 % 固体 ( w / w ) 溶液が生じた。

## 【 0 2 5 0 】

50

【表 9】

表9

#	材料	組成(%)	グラム数
1	酢酸セルロース(398-10タイプ)	2.400%	28.8
2	ポリエチレングリコール(PEG3350)	1.600%	19.2
3	ブチルヒドロキシアニソール(BHA)	0.042%	0.504
4	精製水	5.000%	60.0
5	メタノール	5.000%	60.0
6	アセトン	85.958%	1031.496
		100%	

## 【 0 2 5 1 】

Vector LDCS - 5において、30rpmおよび風量40CFMで動作させ、排気温度を28℃として、200mg重量の楕円形錠剤240グラムをコーティングした。湿重量増加が9.2%のレベルに達するまで、3%固体(w/w)溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃で16時間乾燥させた。

## 【 0 2 5 2 】

楕円形錠剤の帯域の端に、単一の孔(600ミクロン)を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。9%のコーティングでは、溶解試験1に基づき、pH6.8の媒質、50rpmのパドルにおいて、以下の放出が実現される(表10)。

## 【 0 2 5 3 】

## 【表 10】

表10

時間(hr)	11mg錠剤溶解薬物%	22mg錠剤溶解薬物%
1	28	30
2.5	72	70
5	92	90

## 【実施例 4】

## 【 0 2 5 4 】

親水性マトリックス制御放出錠剤

1回分量(以下の表11も参照のこと)1484.85gのLactose Fast Flow 316を加え、12+/-1RPMで2分間混和することにより、10L容器の金属表面を予めコーティングした。10L容器に、1回分量のトファシチニブ171.15gを加え、ラクトース水和物中に混ぜ込んだ。トファシチニブ容器を、10L容器からのラクトース水和物の一部ですすいだ。10L容器に、1回分量のヒプロメロース720gを加えた。成分すべてを、容器において12+/-1RPMで10分間混和した。

## 【 0 2 5 5 】

混和物を、0.032"スクリーン、およびおよそ1400RPMで回転する丸刃インペラを備え付けたComil回転ミルに通した。混和物を第二の10L容器に集めた。容器の中身を12+/-1RPMで10分間混和した。

## 【 0 2 5 6 】

粒内ステアリン酸マグネシウム 6 g を容器に加え、12 + / - 1 R P M で 3 分間混和した。滑沢剤処理した混和物を、刻み付ローラーと、サイドリムと、ポケットローターおよび 1 mm ラスピングプレートで収容するインライン振動ミルとを備え付けた G e r t e i s ローラー圧縮機で加工した。目標リボン状固形分率は 0 . 7 ( 0 . 6 7 ~ 0 . 7 3 ) であり、顆粒を最初の 1 0 L 容器に集めた。

【 0 2 5 7 】

容器に、粒外ステアリン酸マグネシウム 1 8 g をに加え、中身を 12 + / - 1 R P M で 3 分間混和した。最終混和物を K i l l i a n T - 1 0 0 回転錠剤成形機に載せた。13 / 32 " S R C 成形型を使用して、平均目標重量 5 0 0 m g + / - 5 %、目標硬さ 1 5 k P に錠剤を圧縮した。錠剤をデダスターおよび金属検出器に通した。

10

【 0 2 5 8 】

【表 1 1 】

表11

22mg トファシチニブ親水性マトリックス錠剤組成、合計錠剤重量 500mg

成分	機能	組成%	グラム数
トファシチニブクエン酸塩	活性成分	7.1%	171.15
Methocel K100LV CR プレミアムグレード	ポリマー、制御放出を もたらずゲル形成剤	30%	720.00
ラクトース水和物、 Fast Flo 316	充填剤	61.9%	1484.85
ステアリン酸マグネシウム、 植物グレード(IG)	滑沢剤	0.25%	6.00
ステアリン酸マグネシウム、 植物グレード(EG)	滑沢剤	0.75%	18.00
合計		100%	2400.00

20

30

【 0 2 5 9 】

この圧縮錠剤では、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現される（表 1 2 ）。

【 0 2 6 0 】

【表 12】

表 12

時間(hr)	溶解薬物%
1	24
2.5	47
5	76

10

【実施例 5】

【0261】

20mg 二層浸透圧錠剤

1 回分量のトファシチニブおよびポリエチレンオキシド N80 (表 13 も参照のこと) を、30 メッシュスクリーンに通し、500cc 褐色びんに加えた。混和物を Turbulator ボトルブレンダーで 10 分間混合した。0.2 グラムのステアリン酸マグネシウムを 30 メッシュスクリーンに通し、活性混和物のびんに加え、3 分間混合した。

20

【0262】

1 回分量のポリエチレンオキシド (凝固剤グレード)、青色レーキ染料、および塩化ナトリウムを、20 または 30 メッシュスクリーンに通し、500cc びんにこの順序で加えた。混和物を Turbulator ボトルブレンダーで 10 分間混合した。0.5 グラムのステアリン酸マグネシウムを 30 メッシュスクリーンに通し、膨潤剤層 (sweller layer) のびんに加え、3 分間混合した。

【0263】

9mm 標準丸凸形成型を使用して、平均目標重量 400mg + / - 5%、平均目標厚さ 7mm + / - 0.05mm、目標硬さ 15kP に錠剤を圧縮した。

30

【0264】



【表 13】

表 13

活性層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
トファシチニブクエン酸塩		33.333	12.5%	5.0
ポリエチレンオキシドWSR N80グレード	NF	232	87.0%	34.8
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	1.333	0.5%	0.2
		266.667	100.0%	40

10

膨潤剤層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
ポリエチレンオキシド凝固剤グレード <sup>a</sup>	NF	86	64.5%	64.5
塩化ナトリウム <sup>b</sup>	USP/EP	46.4	34.8%	34.8
FD&C青色No2レーキ染料 <sup>d</sup>	食品	0.267	0.2%	0.2
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	0.667	0.5%	0.5
		133.333	100.0%	100.0

【0265】

20

コーティング溶液は、次のステップに従って調製した（以下の表14も参照のこと）。最初に、全194.6グラムの水および800グラムのアセトンに5リットル容器に加え、5分間混合した。混合物に、24グラムのヒドロキシプロピルセルロースを加え、5分間混合した。混合物に、36グラムの酢酸セルロースを加え、5分間混合した。混合物に、残りの946.3グラムのアセトンを加え、3時間混合した。この手順によって、3%固体（w/w）溶液が生じた。

【0266】

【表 14】

表 14

30

コーティング錠剤の組成	コーティング中%	mg/錠剤 6%重量増加	コーティング w/w(%)	1回分量 (グラム)
1. トファシチニブクエン酸塩二層コア錠剤コア	---	400	-----	-----
2. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.8%	14.4	3.6%	36.0
3. ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	1.2%	9.6	2.4%	24.0
4. アセトン	87.3%	(698.4)	-----	1746.3
5. 精製水	9.7%	(77.6)	-----	194.6
合計重量	100%	424	6%	2000.9

40

【0267】

0.5リットルの半多孔パンを備えたVector LDCS-5において、30rpmおよび風量30CFMで動作させ、排気温度を40℃として、400mg重量のSRC錠剤250グラムをコーティングした。湿重量増加が6.2%のレベルに達するまで、3%固体（w/w）溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃で16時間乾燥させた。

【0268】

楕円形錠剤の帯域の端に、単一の孔（1000ミクロン）を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。6%の目標コーティングでは、溶解

50

試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現された（表 1 5 ）。

【 0 2 6 9 】

【表 1 5 】

表15

時間(hr)	6%重量増加 (溶解薬物%)
1	6
2.5	42
5	95

10

20

【実施例 6 】

【 0 2 7 0 】

1 1 m g 二層浸透圧錠剤

1 回分量のポリエチレンオキシド N 8 0 （活性層）（表 1 6 も参照のこと）を 3 0 メッシュスクリーンに通した。スクリーンに残った大きい粒子を廃棄した。ポリエチレンオキシドを 5 0 0 c c 褐色びんに加え、手作業で混和して、びんの内側をコーティングした。1 回分量のトファシチニブを加え、T u r b u l a ボトルブレンダーで 1 0 分間混合した。活性混和物のびんに 1 . 0 グラムのステアリン酸マグネシウムを加え、3 分間混合した。

【 0 2 7 1 】

1 回分量のポリエチレンオキシド凝固剤グレード（膨潤剤層）および塩化ナトリウムを 3 0 メッシュスクリーンに通した。ポリエチレンオキシド、1 回分量の微結晶性セルロース、1 回分量の青色レーキ染料、および塩化ナトリウム粉末を、9 5 0 c c びんにこの順序で加えた。混和物を T u r b u l a ボトルブレンダーで 1 0 分間混合した。膨潤剤層のびんに 1 . 0 グラムのステアリン酸マグネシウムを加え、3 分間混合した。

30

【 0 2 7 2 】

9 / 3 2 インチ標準丸凸形成形型を使用して、平均目標重量 1 8 0 . 0 m g + / - 5 % 、平均目標厚さ 5 . 0 m m + / - 0 . 1 m m に、二層錠剤を圧縮した。

【 0 2 7 3 】

## 【表 16】

表16

活性層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
トファシチニブクエン酸塩		17.76	14.80	14.80
ポリエチレンオキシドWSR N80 グレード <sup>a</sup>	NF	101.04	84.20	84.20
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	1.20	1.00	1.00
		120.00	100.00	100.00

10

膨潤剤層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
ポリエチレンオキシド凝固剤グ レード <sup>a</sup>	NF	32.52	54.20	108.40
微結晶性セルロース	PhEur/NF	12.00	20.00	40.00
塩化ナトリウム <sup>b</sup>	USP/EP	15.00	25.00	50.00
FD&C青色No2レーキ染料 <sup>d</sup>	食品	0.18	0.30	0.60
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	0.30	0.50	1.00
		60.00	100.0%	200.00

20

## 【0274】

コーティング溶液は、次のステップに従って調製した（表17も参照のこと）。最初に、4 L 混合容器に入った48.6グラムのPEG3350に、180.0グラムの水を加え、PEGが完全に溶解するまで、手作業で混合またはかき回した。次に、PEG - 水溶液を含有する4 L 混合容器に、131.4 gの酢酸セルロースを加えた。CAが、スラリーまたは湿ったケーキとして分配された。回転インペラを備え付けた4 L 混合容器を使用しながら、PEG - 水 - CA混合物に、2,640.0グラムのアセトンを加えた。すべての固体が溶解するまで、混合容器の中身を撹拌した。

30

## 【0275】

【表 17】

表17

#	材料	組成(%)	グラム数
1	酢酸セルロース	4.38%	131.4
2	BHT 100ppm含有ポリエチレングリコール3350 (PEG3350)	1.62%	48.6
3	アセトン <sup>(1)</sup>	88.00%	2640.0
4	精製水 <sup>(1)</sup>	6.00%	180.0
	合計	100.00%	3000.0

10

成分	コーティング溶液重量%	mg/錠剤
トファシチニブクエン酸塩二層コア錠剤コア	-	180.00
コーティング組成		
酢酸セルロース	4.38%	17.08
BHT 100ppm含有ポリエチレングリコール3350 (PEG3350)	1.62%	6.32
アセトン <sup>(1)</sup>	88.00%	343.20
精製水 <sup>(1)</sup>	6.00%	23.40
合計	100.00%	203.40
<sup>(1)</sup> コーティング組成上の目的で含めており、最終剤形中には存在しない		

20

30

## 【0276】

0.5リットルの完全多孔コーティングパンを備えたVector LDCS-5において、30rpmおよび風量35CFMで動作させ、排気温度を32℃として、180mgの二層錠剤コア250グラムをコーティングした。1錠あたり25.2mgのプロセス内コーティング重量増加が実現されるまで、6%固体(w/w)溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃で16時間乾燥させた。

## 【0277】

二層錠剤の薬物層側の面の中央に位置する、コーティング膜を貫く直径1.0mmの単一送出口を形成した。送出口は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって形成してもよい。23.4mgまたは目標二層コア重量の13%の目標コーティングレベルでは、溶解試験1に基づき、pH6.8の媒質、50rpmのパドルにおいて、3.5時間で80%の薬物の送達を示す制御放出薬物送達を実現された。追加の溶解データを表18に示す。

40

## 【0278】

【表 18】

表18

時間(hr)	放出%
1.0	13
2.5	55
5.0	96

10

## 【実施例 7】

## 【0279】

酸化防止剤を含有する 11mg 二層浸透圧錠剤

実施例 7 の製剤は、次のとおりに作製した（表 19 も参照のこと）。ポリエチレンオキシド N80 を 30 メッシュスクリーンに通した。スクリーンに残った大きいポリエチレンオキシド N80 粒子を廃棄した。別途、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールの一次粒径を、乳鉢と乳棒を使用して小さくした。4 分の 1 回分量のポリエチレンオキシドを、1 回分量のメタ重亜硫酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールと合わせ、950cc 褐色ガラスびんに加え、Turbula ボトルブレンダーで 5 分間混合した。950cc 褐色ガラスびんに、残りのポリエチレンオキシド N80 および 1 回分量のトファシチニブクエン酸塩を加え、Turbula ボトルブレンダーで 10 分間混合した。混和物を、0.8mm スクリーンサイズを使用して mini Co-mil に通して、成分の混合および分布を強化した。次いで、混和物を Turbula ボトルブレンダーでさらに 10 分間混合した。次いで、950cc 褐色ガラスびんに入った先の混合物に、1 回分量のステアリン酸マグネシウムを加え、Turbula ボトルブレンダーで 3 分間混合した。

20

## 【0280】

ポリエチレンオキシド凝固剤グレードおよび塩化ナトリウムを 30 メッシュスクリーンに通し、スクリーンに残った大きい粒子を廃棄した。別途、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールの一次粒径を、乳鉢と乳棒を使用して小さくした。1 回分量の半分のポリエチレンオキシドを、1 回分量のメタ重亜硫酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールと合わせ、950cc 褐色ガラスびんに加え、Turbula ボトルブレンダーで 5 分間混合した。残りの量のポリエチレンオキシド凝固剤グレード、微結晶性セルロース、青色レーキ染料、および塩化ナトリウム粉末を、950cc 褐色ガラスびんにこの順序で加え、Turbula ボトルブレンダーで 10 分間混合した。混和物を、0.8mm スクリーンサイズを使用して mini Co-mil に通して、成分の混合および分布を強化した。1.0g のステアリン酸マグネシウムをびんに加え、3 分間混合した。

30

## 【0281】

9/32 インチ標準丸凸形成形型を使用して、平均目標重量 180.0mg + / - 5%、平均目標厚さ 5.0mm + / - 0.1mm に二層錠剤を圧縮した。

40

## 【0282】

## 【表 19】

表19

活性層成分	重量%	単位量	1回分量
		(mg/錠剤)	(グラム数)
トファシチニブクエン酸塩	14.80	17.76	29.61
ポリエチレンオキシド(Polyox W SR N80)	79.30	95.16	158.59
メタ重亜硫酸ナトリウム	4.67	5.60	9.33
ブチルヒドロキシアニソール	0.23	0.28	0.47
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.20	2.00
合計	100.00	120.00	200.00
膨潤剤層成分:	重量%	単位量	1回分量
		(mg/錠剤)	(グラム数)
ポリエチレンオキシド(Polyox W SR凝固剤)	51.67	31.00	103.33
微結晶性セルロース	20.00	12.00	40.00
塩化ナトリウム	25.00	15.00	50.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	2.41	1.45	4.82
ブチルヒドロキシアニソール	0.12	0.07	0.24
FD&C青色No2レーキ	0.30	0.18	0.60
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.30	1.00
合計	100.00	60.00	200.00

## 【0283】

コーティング溶液は、次のステップに従って調製した（表20も参照のこと）。最初に、4 L 混合容器に入った40.5グラムのPEG3350に、150.0グラムの水を加え、PEGが完全に溶解するまで、手作業で混合またはかき回した。次に、PEG - 水溶液を含有する4 L 混合容器に、109.5 gの酢酸セルロースを加えた。CAが、スラリーまたは湿ったケーキとして分配された。回転インペラを備え付けた4 L 混合容器を使用しながら、PEG - 水 - CA混合物に、2198.1グラムのアセトンを加えた。すべての固体が溶解するまで、混合容器の中身を撈拌した。

## 【0284】

## 【表20】

表20

#	材料	組成(%)	グラム数
1	酢酸セルロース	4.38%	109.5
2	BHT 100ppm含有ポリエチレングリコール3350 (PEG3350)	1.62%	40.50
3	メタ重亜硫酸ナトリウム	0.064%	1.60
4	ブチルヒドロキシアニソール	0.012%	0.31
5	アセトン <sup>(1)</sup>	87.92%	2198.1
6	精製水 <sup>(1)</sup>	6.00%	150.0
	合計	100.00%	2500.0

## 【0285】

0.5リットルの完全多孔コーティングパンを備えたVector LDCS - 5にお

いて、30rpmおよび風量35CFMで動作させ、排気温度を32℃として、250グラムのトファシチニブ二層錠剤コアをコーティングした。1錠あたり25.2mgのプロセス内コーティング重量増加が実現されるまで、6%固体(w/w)溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃で16時間乾燥させた。

#### 【0286】

二層錠剤の薬物層側の面の中央に位置する、コーティング膜を貫く直径1.0mmの単一送出口を形成した。送出口は、機械的手段またはレーザー切除のどちらかによって形成した。23.7mgまたは目標二層コア重量の13%の目標コーティングレベルでは、溶解試験1に基づき、pH6.8の媒質、50rpmのパドルにおいて、2.8時間で80%の薬物の送達に相当する制御放出薬物送達を実現される。追加の溶解データを表21に示す。

#### 【0287】

#### 【表21】

表21

時間(hr)	放出%
1.0	17
2.5	73
5.0	98

#### 【実施例8】

#### 【0288】

#### 22mg二層浸透圧錠剤

実施例8の製剤は、次のとおりに作製した(表22も参照のこと)。1回分量のポリエチレンオキシドN80を30メッシュスクリーンに通した。スクリーンに残った大きい粒子を廃棄した。ポリエチレンオキシドN80を500cc褐色びんに加え、手作業で混和して、びんの内側をコーティングした。1回分量のトファシチニブを加え、Turbulaボトルブレンダーで10分間混合した。活性混和物のびんに1.0グラムのステアリン酸マグネシウムを加え、3分間混合した。

#### 【0289】

1回分量のポリエチレンオキシド凝固剤グレードおよび塩化ナトリウムを30メッシュスクリーンに通した。ポリエチレンオキシド、1回分量の微結晶性セルロース、1回分量の青色レーキ染料、および塩化ナトリウム粉末を、950ccびんにこの順序で加えた。混和物をTurbulaボトルブレンダーで10分間混合した。膨潤剤層のびんに、1.0グラムのステアリン酸マグネシウムを加え、3分間混合した。

#### 【0290】

5/16インチ標準丸凸形成形型を使用して、平均目標重量250.0mg+/-5%、平均目標厚さ5.6mm+/-0.1mmに錠剤を圧縮した。

#### 【0291】

## 【表 2 2】

表22

活性層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
トファシチニブクエン酸塩		35.53	21.28%	21.28
ポリエチレンオキシドWSR N80 グレード <sup>a</sup>	NF	129.80	77.72%	77.72
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	1.67	1.0%	1.00
		167.00	100.0%	100.00

10

膨潤剤層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
ポリエチレンオキシド凝固剤グ レード <sup>a</sup>	NF	44.99	54.20	108.40
微結晶性セルロース	PhEur/NF	16.60	20.00	40.00
塩化ナトリウム <sup>b</sup>	USP/EP	20.75	25.00	50.00
FD&C青色No2レーキ染料 <sup>d</sup>	食品	0.25	0.30	0.60
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	0.42	0.50	1.00
		83.00	100.0%	200.00

20

## 【0 2 9 2】

コーティング溶液は、次のステップに従って調製した（表 2 3 も参照のこと）。最初に、4 L 混合容器に入った 48.6 グラムの PEG 3350 に、180.0 グラムの水を加え、PEG が完全に溶解するまで、手作業で混合またはかき回した。次に、PEG - 水溶液を含有する 4 L 混合容器に、131.4 g の酢酸セルロースを加えた。CA が、スラリーまたは湿ったケーキとして分配された。回転インペラを備え付けた 4 L 混合容器を使用しながら、PEG - 水 - CA 混合物に、2,640.0 グラムのアセトンを加えた。すべての固体が溶解するまで、混合容器の中身を撹拌した。

## 【0 2 9 3】



## 【表 2 3】

表23

#	材料	組成(%)	グラム数
1	酢酸セルロース	4.38%	131.4
2	BHT 100ppm含有ポリエチレングリコール3350 (PEG3350)	1.62%	48.6
3	アセトン	88.00%	2640.0
4	精製水	6.00%	180.0
	合計	100.00%	3000.0

10

成分	コーティング溶液重量%	mg/錠剤
トファシチニブクエン酸塩二層コア錠剤コア	-	250.00
酢酸セルロース	4.38%	20.08
BHT 100ppm含有ポリエチレングリコール3350 (PEG3350)	1.62%	7.43
アセトン <sup>(1)</sup>	88.00%	403.33
精製水 <sup>(1)</sup>	6.00%	27.5
合計	100.00%	277.50
<sup>(1)</sup> コーティング組成上の目的で含めており、最終剤形中には存在しない		

20

30

## 【 0 2 9 4 】

0.5リットルの完全多孔コーティングパンまたはドラムを備えたV e c t o r L D C S - 5において、30rpmおよび風量35CFMで動作させ、排気温度を32℃として、二層錠剤コア250グラムをコーティングした。1錠あたり30.0mgのプロセス内コーティング重量増加が実現されるまで、6%固体(w/w)溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃で16時間乾燥させた。

## 【 0 2 9 5 】

二層錠剤の薬物層側の面の中央に位置する、コーティング膜を貫く直径1.0mmの単一送出口を形成した。送出口は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって形成してもよい。27.5mgまたは目標二層コア重量の11%の目標コーティングレベルでは、溶解試験1に基づき、pH6.8の媒質、50rpmのパドルにおいて、3.7時間で80%の薬物の送達を示す制御放出薬物送達を実現された。追加の溶解データを表24に示す。

40

## 【 0 2 9 6 】

【表 2 4】

表24

時間(hr)	放出%
1.0	11
2.5	53
5.0	90

10

## 【実施例 9】

## 【0297】

20mg AMT製剤

実施例 9 は、次のように製剤する（表 2 5 も参照のこと）。1 回分量のトファシチニブ、マンニトール、微結晶性セルロース、およびリン酸水素カルシウムを、30 メッシュスクリーンに通し、500 cc 褐色びんに加える。混和物を Turbulator ボトルブレンダーで 10 分間混合する。0.3 グラムのステアリン酸マグネシウムを 30 メッシュスクリーンに通し、活性混和物のびんに加え、3 分間混合する。

## 【0298】

20

混和物を、固形分率が約 0.70 である圧縮物に圧縮する。圧縮物を粉碎して、造粒物を形成する。0.2 グラムのステアリン酸マグネシウムを 30 メッシュスクリーンに通し、活性造粒物のびんに加え、3 分間混合する。

## 【0299】

9 mm 標準丸凸形成型を使用して、平均目標重量 400 mg + / - 5 %、平均目標厚さ 7 mm + / - 0.05 mm、目標硬さ 15 kP に錠剤を圧縮する。

## 【0300】

## 【表 2 5】

表25

30

膨潤剤層成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
トファシチニブクエン酸塩		33.33	8.33%	3.33
マンニトール2080	NF/EP	140.00	35%	14
微結晶性セルロース	NF/EP	60.00	15%	6
リン酸水素カルシウム	NF/EP	161.67	40.42%	16.17
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	3.00	0.75%	0.3
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	2.00	0.50%	0.2
		400.00	100.0%	40

40

## 【0301】

コーティング溶液は、次のステップに従って調製する（表 2 6 も参照のこと）。最初に、115 グラムの水および 150 グラムのアセトンに 2 リットル容器に加え、5 分間混合する。混合物に、12 グラムのヒドロキシプロピルセルロースを加え、5 分間混合する。混合物に、28 グラムの酢酸セルロースを加え、5 分間混合する。混合物に、残りの 195 グラムの酢酸セルロースを加え、3 時間混合する。この手順によって、8 % 固体（w / w）溶液が生じる。

## 【0302】

【表 26】

表26

持続時間 1 のコーティング錠剤の組成	コーティング中%	mg/錠剤 7.5%重量増加
1. トファシチニブクエン酸塩錠剤コア	---	400
2. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	5.6%	21.0
3. ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	2.4%	9.0
4. アセトン	69.0%	(258.8)
5. 精製水	23.0%	(86.2)
合計重量	100%	430

10

## 【0303】

0.5 リットルの半多孔パンを備えた Vector LDCS-5 において、30 rpm および風量 30 CFM で動作させ、排気温度を 40 として、400 mg 重量の SRC 錠剤 250 グラムをコーティングする。湿重量増加が 7.5% のレベルに達するまで、8% 固体 (w/w) 溶液を吹き付ける。錠剤をコーティングパンから取り出し、40 で 16 時間乾燥させる。

20

## 【実施例 10】

## 【0304】

20 mg 二層浸透圧カプセル剤  
プレミックス

98.94 グラムのポリエチレンオキシド (Polyox WSR N80 LEO) および 1.06 グラムのステアリン酸マグネシウムを、30 メッシュ篩に通し、250 ml 褐色びんに加えた。49 サイクル/分で動作する Turbula ミキサー (モデル T2F) を使用して、混和物を 2 分間混合した。

## 【0305】

活性薬剤層 - 600 mg 重量

283.71 mg のプレミックスを 1 ドラムガラスバイアルに加え、手作業で振盪して、ガラスバイアルの内側を予めコーティングした。32.57 mg のトファシチニブクエン酸塩を 20 または 30 メッシュ篩に通し、1 ドラムガラスバイアルに加えた。次いで、1 ドラムガラスバイアルに、追加の 283.71 mg のプレミックスを加えた。次いで、ガラスバイアルの中身を、49 サイクル/分で動作する Turbula ミキサー (モデル T2F) を使用して 5 分間混和した。次いで、混和物を Natoli 単ステーション液圧錠剤成形機に移し、5.500" B 型 0.3051" Modified Ball Upper Punch と 4.755" B 型 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch を使用して、目標厚さ 15.6 mm に圧縮した。

30

40

## 【0306】

膨潤剤層 - 300 mg 重量

実施例 10 の製剤のための膨潤剤層を、次のとおりに作製した (表 27 も参照のこと)。1 回分量のポリエチレンオキシド凝固剤グレード、青色レーキ染料、塩化ナトリウム、および微結晶性セルロースを、20 または 30 メッシュスクリーンに通し、10 リットルピンブレンダーにこの順序で加えた。ブレンダーの中身を 12 rpm で 10 分間混合した。次いで、混和物を、丸インペラおよび 0.055" 丸スクリーンを備えた、1000 rpm で動作する Comil 197S に通した。ピンブレンダー中のほぐした混和物の中央に、1 回分量のステアリン酸マグネシウムを加えた。ブレンダーの中身を 12 rpm で 5 分間混合した。次いで、混和物を Kilian T-100 回転錠剤成形機に移し、5

50

. 500 " B 型 0 . 3051 " Modified Ball Upper Punch と  
4 . 755 " B 型 0 . 3051 " Flat Face Bevel Edge Lower  
Punch を使用して、目標重量 300 mg、目標厚さ 6 . 65 mm に圧縮した。

【 0307 】

【 表 27 】

表27

成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量 (グラム)
ポリエチレンオキシド凝固剤グレード <sup>a</sup>	NF	154.50	51.5%	2060.00
塩化ナトリウム <sup>b</sup>	USP/EP	104.40	34.8%	1392.00
微結晶性セルロース <sup>c</sup>	NF/EP	39.00	13.0%	520.00
FD&C 青色 No2 レーキ染料 <sup>d</sup>	食品	0.60	0.2%	8.00
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	1.50	0.5%	20.00
		300.00	100.0%	4000.00

10

【 0308 】

カプセル殻

25 グラムのポリソルベート 80 を 2475 グラムのアセトンと合わせ、10 分間または溶解するまで混合して 1 % ( w / w ) 溶液を得ることにより、2 . 5 kg のプレコーティング溶液を調製した。

20

【 0309 】

15 kg の機能コーティング溶液を、次のステップに従って調製した ( 表 28 も参照のこと ) 。最初に、全 375 グラムの水および 120 グラムの PEG 3350 を好適な容器に加え、混合した。混合物に、14 , 325 グラムのアセトンを加え、混合した。混合物に、180 グラムの酢酸セルロースを加え、均一な溶液が得られるまで混合した。この手順によって、2 % 固体 ( w / w ) 溶液が生じた。

【 0310 】

【 表 28 】

30

表28

カプセル殻の組成	コーティン グ中%	キャップ中 mg	ボディ中 mg	1 回分量 (グラム)
1. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.2%	58.5	55.5	180
2. ポリエチレングリコール 3350	0.8%	39.0	37.0	120
3. アセトン	95.5%	(4655.6)	(4416.9)	(14,325)
4. 精製水	2.5%	(121.9)	(115.6)	(375)
合計重量	100%	97.5	92.5	15,000

40

【 0311 】

1 . 5 リットル半多孔パンを備えた Vector LDCS - 5 において、18 rpm および風量 40 CFM で動作させ、排気温度を 40 として、1 kg の HDPE カプセル型 ( キャップまたはボディいずれか ) をコーティングした。型を 1 % w / w プレコーティング溶液で簡単にコーティングした後、機能 2 % 固体 ( w / w ) コーティング溶液を、微粒化空気圧を 10 psi、噴霧機と床の距離 ( gun - to - bed distance ) を 3 インチとして、湿重量増加が 12 . 5 % のレベルに達するまで、20 グラム / 分の速度で吹き付けた。次いで、カプセル型をコーティングパンから取り出し、40 で 24 時間乾燥させた。次いで、カプセル殻を型から外し、トリミングした。

50

## 【 0 3 1 2 】

カプセルボディーの端に、単一の孔（ 2 0 0 0 ミクロン ）を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。

## 【 0 3 1 3 】

組み立て

活性層を、予め孔が開けられたカプセル殻の片方に挿入した。同じ方のカプセル殻に、膨潤剤層を平らな側面から挿入して、激しく膨らんで活性層にぶつかるようにした。これらの構成要素を、カプセル殻のもう片方に挿入して、カプセルを閉じた。このようにして調製し、合体させたとき、これらの構成要素では、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現された（表 2 9 ）。

10

## 【 0 3 1 4 】

## 【表 2 9 】

表 29

時間(hr)	溶解薬物%
1	4
2.5	25
5	65

20

## 【 0 3 1 5 】

溶解試験 1 において、トファシチニブの 8 0 % が約 6 時間で溶解した。

## 【実施例 1 1 】

30

## 【 0 3 1 6 】

2 0 m g 二層浸透圧カプセル剤  
プレミックス

9 8 . 9 4 グラムのポリエチレンオキシド（ P o l y o x W S R N 8 0 L E O ）および 1 . 0 6 グラムのステアリン酸マグネシウムを 3 0 メッシュ篩に通し、2 5 0 m l 褐色びんに加えた。4 9 サイクル / 分で動作する T u r b u l a ミキサー（モデル T 2 F ）を使用して、混和物を 2 分間混合した。

## 【 0 3 1 7 】

活性層 - 6 0 0 m g 重量

2 8 3 . 7 1 m g のプレミックスを 1 ドラムガラスバイアルに加え、手作業で振盪して、ガラスバイアルの内側を予めコーティングした。3 2 . 5 7 m g のトファシチニブクエン酸塩を 2 0 または 3 0 メッシュ篩に通し、1 ドラムガラスバイアルに加えた。次いで、1 ドラムガラスバイアルに、2 8 3 . 7 1 m g のプレミックスを加えた。次いで、ガラスバイアルの中身を、4 9 サイクル / 分で動作する T u r b u l a ミキサー（モデル T 2 F ）を使用して 5 分間混和した。次いで、混和物を N a t o l i 単一ステーション液圧錠剤成形機に移し、5 . 5 0 0 " B 型 0 . 3 0 5 1 " M o d i f i e d B a l l U p p e r P u n c h と 4 . 7 5 5 " B 型 0 . 3 0 5 1 " F l a t F a c e B e v e l E d g e L o w e r P u n c h を使用して、目標厚さ 1 5 . 6 m m に圧縮した。

40

## 【 0 3 1 8 】

膨潤剤層

50

実施例 11 の製剤のための膨潤剤層を、次のとおりに作製した（表 30 も参照のこと）。1 回分量のポリエチレンオキシド凝固剤グレード、青色レーキ染料、塩化ナトリウム、および微結晶性セルロースを、20 または 30 メッシュスクリーンに通し、10 リットルピンブレンダーにこの順序で加えた。ブレンダーの中身を 12 rpm で 10 分間混合した。次いで、混和物を、丸インペラおよび 0.055" 丸スクリーンを備えた、1000 rpm で動作する Comil 1975 に通した。ピンブレンダー中のほぐした混和物の中央に、1 回分量のステアリン酸マグネシウムを加えた。ブレンダーの中身を 12 rpm で 5 分間混合した。次いで、混和物を Kilian T-100 回転錠剤成形機に移し、5.500" B 型 0.3051" Modified Ball Upper Punch と 4.755" B 型 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch を使用して、目標重量 300 mg、目標厚さ 6.65 mm に圧縮した。

【0319】

【表 30】

表 30

成分:	グレード:	量 (mg)/単位:	%	1回分量(グラム)
ポリエチレンオキシド凝固剤 グレード <sup>a</sup>	NF	154.50	51.5%	2060.00
塩化ナトリウム <sup>b</sup>	USP/EP	104.40	34.8%	1392.00
微結晶性セルロース <sup>c</sup>	NF/EP	39.00	13.0%	520.00
FD&C 青色 No2 レーキ染料 <sup>d</sup>	食品	0.60	0.2%	8.00
ステアリン酸マグネシウム <sup>e</sup>	NF/EP	1.50	0.5%	20.00
		300.00	100.0%	4000.00

【0320】

カプセル殻

25 グラムのポリソルベート 80 を 2475 グラムのアセトンと合わせ、10 分間または溶解するまで混合して 1% (w/w) 溶液を得ることにより、2.5 kg のプレコーティング溶液を調製した。

【0321】

15 kg の機能コーティング溶液を、次のステップに従って調製した（表 31 も参照のこと）。最初に、375 グラムの水および 61.5 グラムの PEG 3350 を好適な容器に加え、混合した。混合物に、14,325 グラムのアセトンを加え、混合した。混合物に、225 グラムの酢酸セルロースを加え、混合した。混合物に、13.5 グラムの TEC を加え、均一な溶液が得られるまで混合した。この手順によって、2% 固体 (w/w) 溶液が生じる。

【0322】

【表 31】

表 31

カプセル殻の組成	コーティン グ中%	キャップ中 mg	ボディ中 mg	1 回分量 (グラム)
1. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.50%	73.1	69.38	225
2. ポリエチレングリコール 3350	0.41%	20.0	18.69	61.5
3. クエン酸トリエチル(TEC)	0.09%	4.4	4.16	13.5
4. アセトン	95.5%	(4655.6)	(4416.9)	(14,325)
5. 精製水	2.5%	(121.9)	(115.6)	(375)
合計重量	100%	97.5	92.5	15,000

## 【 0 3 2 3 】

1 . 5 リットル半多孔パンを備えた V e c t o r L D C S - 5 において、1 8 r p m および風量 4 0 C F M で動作させ、排気温度を 4 0 として、1 k g の H D P E カプセル型（キャップまたはボディいずれか）をコーティングした。型を 1 % w / w プレコーティング溶液で簡単にコーティングした後、機能 2 % 固体（w / w）コーティング溶液を、微粒化空気圧を 1 0 p s i、噴霧機と床の距離を 3 インチとして、湿重量増加が 1 2 . 5 % のレベルに達するまで、2 0 グラム / 分の速度で吹き付けた。次いで、カプセル型をコーティングパンから取り出し、4 0 で 2 4 時間乾燥させた。次いで、カプセル殻を型から外し、トリミングした。

## 【 0 3 2 4 】

カプセルボディーの端に、単一の孔（2 0 0 0 ミクロン）を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。

## 【 0 3 2 5 】

組み立て

活性層を、予め孔が開けられたカプセル殻の片方に挿入する。同じ方のカプセル殻に、膨潤剤層を平らな側面から挿入して、激しく膨らんで活性層にぶつかるようにする。これらの構成要素を、カプセル殻のもう片方に、カプセルが閉じるまで挿入する。このようにして調製し、合体させたとき、これらの構成要素では、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、5 0 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現される（表 3 2 ）。

## 【 0 3 2 6 】

## 【表 3 2 】

表 32

時間(hr)	溶解薬物%
1	1
2.5	4
5	21

## 【 0 3 2 7 】

溶解方法 1 において、トファシチニブの 8 0 % が約 1 4 時間で溶解する。

## 【実施例 1 2 】

## 【 0 3 2 8 】

親水性マトリックス制御放出錠剤

1 回分量（以下の表 3 3 も参照のこと）9 6 3 g の L a c t o s e F a s t F l o 3 1 6 を加え、1 2 + / - 1 R P M で 2 分間混和することにより、1 0 L 容器の金属表面を予めコーティングした。1 0 L 容器に、1 回分量のトファシチニブ 1 6 4 g を加え、ラクトース水和物中に混ぜ込んだ。トファシチニブ容器を、1 0 L 容器からのラクトース水和物の一部ですすいだ。1 0 L 容器に、1 回分量のヒプロメロース 1 1 5 0 g を加えた。成分すべてを、容器において 1 2 + / - 1 R P M で 1 0 分間混和した。

## 【 0 3 2 9 】

混和物を、0 . 0 3 2 " スクリーン、およびおよそ 1 4 0 0 R P M で回転する丸刃インペラを備え付けた C o m i l 回転ミルに通した。混和物を第二の 1 0 L 容器に集めた。容

器の中身を 12 + / - 1 R P M で 10 分間混和した。

【 0 3 3 0 】

粒内ステアリン酸マグネシウム 5 . 7 5 g を容器に加え、 12 + / - 1 R P M で 3 分間混和した。滑沢剤処理した混和物を、刻み付ローラーと、サイドリムと、ポケットローターおよび 1 mm ラスピングプレートを含むインライン振動ミルとを備え付けた G e r t e i s ローラー圧縮機で加工した。目標リボン状固形分率は 0 . 7 ( 0 . 6 7 ~ 0 . 7 3 ) であり、顆粒を最初の 10 L 容器に集めた。

【 0 3 3 1 】

容器に、粒外ステアリン酸マグネシウム 17 . 2 5 g を加え、中身を 12 + / - 1 R P M で 3 分間混和した。最終混和物を K i l l i a n T - 100 回転錠剤成形機に載せた。13 / 32 " S R C 成形型を使用して、平均目標重量 500 mg + / - 5 %、目標硬さ 15 k P に錠剤を圧縮した。錠剤をデグスターおよび金属検出器に通した。

【 0 3 3 2 】

【表 3 3 】

表 33

22mg トファシチニブ親水性マトリックス錠剤組成、合計錠剤重量 500mg

成分	機能	組成%	グラム数
トファシチニブクエン酸塩	活性成分	7.1%	164.00
Methocel K100LV CR プレミアムグレード	ポリマー、制御放出を もたらずゲル形成剤	50%	1150.00
ラクトース水和物、 Fast Flo 316	充填剤	41.9%	963
ステアリン酸マグネシウム、 植物グレード(IG)	滑沢剤	0.25%	5.75
ステアリン酸マグネシウム、 植物グレード(EG)	滑沢剤	0.75%	17.25
合計		100%	2300.00

【 0 3 3 3 】

この圧縮錠剤では、溶解試験 1 に基づき、p H 6 . 8 の媒質、50 r p m のパドルにおいて、以下の放出が実現される ( 表 3 4 )。

【 0 3 3 4 】



【表 3 4】

表 34

時間(hr)	溶解薬物%
1	16
2.5	32
5	54

10

【実施例 1 3】

【 0 3 3 5】

1 0 m g 即時放出錠剤

【 0 3 3 6】

20

【表 3 5】

表35:実施例13の製剤の組成

成分名	グレード	単位組成(mg)
1. トファシチニブクエン酸塩	医薬	16.155
2. 微結晶性セルロース	Ph.Eur/NF	245.23
3. ラクトース水和物	Ph.Eur/NF	122.615
4. クロスカルメロースナトリウム	Ph.Eur/NF	12.000
5. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF	1.000
6. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF	3.000
錠剤コア重量:		400.000
7. Opadry II White (HPMCベース)	医薬	12.000
8. 精製水	Ph.Eur/USP	(68.000)
合計:		412.000mg

30

40

【 0 3 3 7】

実施例 1 3 の錠剤製剤は、次のプロセスに従って製造する。成分 1 ~ 4 を合わせ、混和 - 粉碎 - 混和手順を使用して加工する。次いで、混和物内容に成分 5 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。次いで、この滑沢剤処理された混和物を乾式造粒する。次いで、乾式造粒物に成分 6 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。滑沢剤処理された造粒物を、回転錠剤成形機を使用して、4 0 0 m g 重量の錠剤に圧縮する。次いで、成分 7 および 8 を含有する溶液を吹き付けるフィルムコーターを使用して、錠剤に 1 2 m g のコーティングが適用されるまで、錠剤をコーティングする。

50

## 【実施例 14】

## 【0338】

5 mg 即時放出錠剤

## 【0339】

## 【表 36】

表36:実施例14の製剤の組成

成分名	グレード	単位組成(mg)
1. トファシチニブクエン酸塩	医薬	8.078
2. 微結晶性セルロース	Ph.Eur/NF	314.615
3. ラクトース水和物	Ph.Eur/NF	157.307
4. クロスカルメロースナトリウム	Ph.Eur/NF	15.000
5. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF	2.500
6. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF	2.500
錠剤コア重量:		500.000
7. Opadry II White (HPMCベース)	医薬	20.000
8. 精製水	Ph.Eur/USP	(113.333)
合計:		520.000mg

## 【0340】

次のプロセスに従って錠剤を製造する。成分 1 ~ 4 を合わせ、混和 - 粉碎 - 混和手順を使用して加工する。次いで、混和物内容に成分 5 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。次いで、この滑沢剤処理された混和物を乾式造粒する。次いで、乾式造粒物に成分 6 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。滑沢剤処理された造粒物を、回転錠剤成形機を使用して、500 mg 重量の錠剤に圧縮する。次いで、成分 7 および 8 を含有する溶液を吹き付けるフィルムコーターを使用して、錠剤に 20 mg のコーティングが適用されるまで、錠剤をコーティングする。

## 【実施例 15】

## 【0341】

## 研究 A

20 mg トファシチニブの異なる 2 種の経口持続放出製剤の単一用量の、10 mg トファシチニブ即時放出 (IR) 錠剤の単一用量を基準とした相対的生物学的利用能を実施し、トファシチニブについて、次の終点:  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$  を求めた。各持続放出製剤に関するトファシチニブの相対的生物学的利用能 (% RBA) について、追加の終点を、IR 製剤を基準として求めた。

## 【0342】

研究は、12 人の健康な男性対象における無作為化された非盲検、単一用量、3 期、3 治療、6 シーケンスのクロスオーバー研究とした (表 37 を参照のこと)。対象に、トファシチニブの異なる 2 種の持続放出製剤および即時放出錠剤製剤を、服用の間に 3 日の休薬期間を設けて与えた。持続放出製剤は、20 mg の単一用量として与え、即時放出製剤は、単一用量で 2 個の 5 mg 錠剤として与えた。

## 【0343】

【表 37】

表 37

シーケンス	期間		
	1	2	3
ABC (n=2)	A	B	C
BCA (n=2)	B	C	A
CAB (n=2)	C	A	B
ACB (n=2)	D	E	C
BAC (n=2)	E	A	D
CBA (n=2)	A	E	B

10

A: 即時放出錠剤、10mg:

20

B: 実施例 10 二層浸透圧カプセル剤、20mg:

C: 実施例 11 二層浸透圧カプセル剤、20mg:

【0344】

研究薬物の投与前に、対象を少なくとも8時間終夜絶食させた。各期間の1日目の朝に、全対象に、単一経口用量の研究薬物を240mLの水と共に与えた。用量を投与してから4時間後に、対象に標準化された軽食を許可した。

【0345】

投与した剤形:

トファシチニブ10mg 即時放出対照錠剤(参照): 実施例13で調製したもの

30

トファシチニブ20mg 二層浸透圧カプセル剤: 実施例10で調製したもの

トファシチニブ20mg 二層浸透圧カプセル剤: 実施例11で調製したもの

【0346】

すべての研究期間の間、薬物動態学的分析用の血漿を得るための血液サンプルは、周期的時点で採取した。PKサンプルは、標準の有効な分析方法を使用して分析した。用量について正規化した、自然対数変換された $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、および $C_{max}$ を、固定効果としてのシーケンス、期間、および治療と、変量効果としてのシーケンス内対象とを含む混合効果モデルを使用して、トファシチニブについて分析する。モデルから、調整平均差(試験-参照)の推定値および対応する90%信頼区間を取得した。調整平均差、および差についての90%信頼区間を累乗して、調整幾何平均の比(試験/参照)の推定値および比についての90%信頼区間を得た。即時放出対照錠剤製剤を参照治療とし、持続放出製剤を試験治療とした。

40

【0347】

トファシチニブの相対的生物学的利用能は、 $AUC_{inf}$ に関する、試験と参照についての用量正規化調整幾何平均の比として推定した。

【0348】

PKパラメータの $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、および $t_{1/2}$ は、治療および分析物によって説明的に要約した(適用できる場合)。 $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ については、個々の対象パラメータを、各分析物について別個に、治療によってプロットした(適用できる場合)。濃度は、PKサンプル採取時間、治療、および分

50

析物によって説明的に列挙および要約した（適用できる場合）。個々の対象、濃度 - 時間データの平均および中央値プロファイルは、治療および分析物によってプロットした（適用できる場合）。要約統計値、ならびにサンプル採取時間による平均および中央値プロットについては、名目上のPKサンプル採取時間を使用し、時間による個々の対象プロットについては、実際のPKサンプル採取時間を使用した。

【 0 3 4 9 】

予測定常状態値は、ソフトウェアパッケージWinNonLin (Pharsight Corp) を使用して、重ね合わせ法によって取得した。個々の各薬物動態学的プロファイルにおいて重ね合わせを使用して、各個体の定常状態薬物動態学的プロファイルを作成した。PKパラメータの定義および決定方法を表38に示す。研究の結果は、表39に示す。

【 0 3 5 0 】

【表 3 8】

表38

パラメータ	定義	決定方法
$AUC_{last}$	0時間から最終数量化可能濃度( $C_{last}$ )の時間までの血漿濃度-時間プロファイル下面積	対数線形台形法
$AUC_{inf}$	無限時間まで外挿した0時間からの血漿濃度-時間プロファイル下面積	$AUC_{last} + (C_{last} * k_{el})$ 、ここで、 $C_{last}^*$ は、対数線形回帰分析から推定した最終数量化可能時点での予測血漿濃度である。
$AUC_{inf,dn}$	無限時間まで外挿した0時間からの血漿濃度-時間プロファイル下面積を、投与した用量で割ったもの	$AUC_{inf}/\text{用量}$
$C_{max}$	最大血漿濃度	データから直接観察される
$C_{max,dn}$	投与した用量で割った最大血漿濃度	$C_{max}/\text{用量}$
$T_{max}$	$C_{max}$ の時間	最初の発生の時間として、データから直接観察される
$t_{1/2}$	終末排出半減期	$\text{Loge}(2)/k_{el}$ 、ここで、 $k_{el}$ は、対数線形濃度-時間曲線の線形回帰によって算出される終末期速度定数である。終末対数線形減少を描くと判断されたデータ点だけが、回帰において使用される。
$C_{min,ss}$	定常状態に達してからの、1つの24時間の区間が経過する間の最小血漿濃度	重ね合わせ法を使用して単一用量データから算出される、定常状態薬物動態学的プロファイルデータから観察される
$C_{min,dn,ss}$	定常状態に達してからの、1つの24時間の区間が経過する間の最小血漿濃度を、投与した用量で割ったもの	$C_{min,ss}/\text{用量}$
$C_{max,ss}$	定常状態に達してからの、1つの24時間の区間が経過する間の最大血漿濃度	重ね合わせ法を使用して単一用量データから算出される、定常状態薬物動態学的プロファイルデータから観察される
$C_{max,ss}/C_{min,ss}$	定常状態に達してからの、1つの24時間の区間が経過する間の最大血漿濃度と最小血漿濃度の比	$C_{max,ss}/C_{min,ss}$
17ng/mlを上回る時間	定常状態投薬の1つの24時間の区間が経過する間の、血漿濃度が17ng/mlを上回る期間	重ね合わせ法を使用して単一用量データから算出される、定常状態薬物動態学的プロファイルデータから観察される
ドラッグホリデー (17ng/mlを下回る時間)	定常状態投薬の1つの24時間の区間が経過する間の、血漿濃度が17ng/mlを下回る期間	重ね合わせ法を使用して単一用量データから算出される、定常状態薬物動態学的プロファイルデータから観察される

10

20

30

40

【表 3 9】

表39

単一用量PKパラメータ	10mgのIR錠剤 (参照)	20mgの実施例10 浸透圧カプセル剤 (試験)	20mgの実施例11 浸透圧カプセル剤 (試験)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	121.5 (30%)	41.8 (24%)	18.2 (16%)
C <sub>max,dn</sub> (ng/ml/mg)	12.1 (30%)	2.1 (24%)	0.9 (16%)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/ml)	339.5 (17%)	543.6 (23%)	390.2 (38%)
AUC <sub>inf,dn</sub> (ng*hr/ml/mg)	34.0 (17%)	27.2 (23%)	18.8 (38%)
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.35 (13%)	5.84 (23%)	6.07 (53%)
T <sub>max</sub> (hr)	0.5 (0.25~2)	5 (4~10)	13 (4~24)
用量正規化C <sub>max</sub> 比(%)	100%	17% (14~20%)	7.5% (6~9%)
用量正規化RBA (%)	100%	80% (65~99%)	55% (45~69%)

上の値は、Tmaxについての中央値(範囲)、t<sub>1/2</sub>についての算術平均(%CV)を除き、すべてについて幾何平均(%変動係数(CV))として報告する。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

予測定常状態PK	10mgのIR BID (参照)	20mgの実施例 10浸透圧カプセル剤QD (試験)	25mgの実施例 10浸透圧カプセル剤QD* (試験)	20mgの実施例 11浸透圧カプセル剤QD (試験)	33mgの実施例 11浸透圧カプセル剤QD* (試験)
C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	125.4 (30%)	46.0 (24%)	57.5 (24%)	23.7 (30%)	39.1 (30%)
C <sub>min,ss</sub> (ng/ml)	3.7 (39%)	6.1 (37%)	7.7 (37%)	9.9 (76%)	16.3 (76%)
C <sub>min,dn,ss</sub> (ng/ml/mg)	0.19 (39%)	0.31 (37%)	0.31 (37%)	0.50 (76%)	0.50 (76%)
C <sub>min,ss</sub> 比(%)	100%	166% (128~215%)	207% (160~268%)	267% (123~581%)	441% (203~958%)
C <sub>max,ss</sub> /C <sub>min,ss</sub>	34	7.5	7.5	2.4	2.4
17ng/mlを上回る時間(hr)	12.6 (2x6.3hr)	13.1	15.1	16.9	18.6
ドラッグホリデー (17ng/mlを下回る時間) (hr)	11.4	10.9	8.9	7.1	5.4

上のパラメータは、幾何平均(%CV)として示す。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

\* -こうした放出調整持続時間で100%のRBAを実現するのに必要な用量調整

## 【 0 3 5 2 】

この研究の結果は、トファシチニブの80%の放出および溶解に6時間以上を要する持続放出剤形が、トファシチニブ持続放出剤形の所望の薬物動態学的属性を満たさないことを示している。詳細には、トファシチニブの80%の放出および溶解に6時間以上を要し、かつ即時放出剤形と同等なAUC値を示すのに必要な量のトファシチニブを有する持続放出剤形では、17ng/ml(JAK1/3受容体IC<sub>50</sub>値)を上回る時間が、即時放出剤形での17ng/mlを上回る時間より長くなる。さらに、トファシチニブの80

%の放出および溶解に14時間を要する持続放出剤形は、用量正規化 $C_{min,ss}$ がより高く、用量正規化AUCがより小さく、即時放出剤形に対する相対的生物学的利用能が低いため、AUCを即時放出剤形と同等にするのに、トファシチニブの薬物負荷量の増加が必要となる。これらの結果は、トファシチニブの80%の放出および溶解に6時間未満しか必要としないトファシチニブの持続放出剤形という要件を裏付けるものである。

#### 【実施例16】

#### 【0353】

#### 研究B

22mgトファシチニブの異なる3種の経口持続放出剤形の、10mgトファシチニブ即時放出(IR)錠剤の単一用量を基準とした相対的生物学的利用能を実施し、トファシチニブについて、次の終点： $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ を求めた。各持続放出剤形に関するトファシチニブの相対的生物学的利用能(%RBA)について、追加の終点を、IR錠剤を基準として求めた。

#### 【0354】

調査は、30人の健康な男性対象における無作為化された非盲検、単一用量、4期、6治療、6シーケンスの部分的クロスオーバー研究とした(表40を参照のこと)。第1期では、対象に、摂食状態で、トファシチニブの異なる3種の持続放出剤形のうちの1種を与えた。第2および第3期では、対象に、3種の持続放出剤形のうちの2種を与えた。第4期では、対象に、即時放出錠剤製剤を与えた。服用の間に3日の休薬期間を使用した。3種の持続放出剤形は、22mgの単一用量として与え、即時放出剤形は、単一用量で2個の5mg錠剤として与える。

#### 【0355】

#### 【表40】

表 40

シーケンス	期間			
	1 (摂食)	2 (絶食)	3 (絶食)	4 (絶食)
1 (n=5)	A	C	D	F
2 (n=5)	A	C	E	F
3 (n=5)	B	D	E	F
4 (n=5)	B	D	C	F
5 (n=5)	A	E	C	F
6 (n=5)	B	E	D	F

A: 4hr 押出性コア系錠剤、22mg、摂食状態;

B: 実施例4マトリックス錠剤、22mg、摂食状態;

C: 4hr 押出性コア系錠剤、22mg、絶食状態;

D: 実施例4マトリックス錠剤、22mg、絶食状態;

E: 実施例12マトリックス錠剤、22mg、絶食状態;

F: 即時放出錠剤、2×5mg、絶食状態;

#### 【0356】

第1期では、少なくとも8時間の終夜の絶食後、対象に、標準の高脂肪FDA朝食を、研究薬物を投与する30分前に供与した。朝食は、30分以内に消費された。対象は、朝食を開始してから30分(+/-5分)後に、治療Aまたは治療Bどちらかの投与を受けた。服用後少なくとも4時間は、追加の食物を許可しなかった。服用前1時間および研究薬物投与後1時間は、水を差し控えた。第1、第2、および第3期における投薬に続いて、72時間の最小限の休薬を行った。研究の次の期(第2、第3、および第4期)は、先

行する期（それぞれ第 1、第 2、および第 3 期）の 4 日目に、72 時間の PK サンプル手順が完了してから直ちに開始した。第 2、第 3、および第 4 期では、少なくとも 8 時間終夜絶食させた後、研究薬物を投与した。服用してから 4 時間後に限り食物を許可した。服用前 1 時間および研究薬物投与後 1 時間は水を差し控えた。

【0357】

投与した剤形：

トファシチニブ 5 mg 即時放出錠剤（参照）：上記実施例 14 で調製したもの

トファシチニブ 22 mg 押出性コア系錠剤：上記実施例 1 で調製したもの

トファシチニブ 22 mg マトリックス錠剤：上記実施例 4 および 12 で調製したもの

【0358】

すべての研究期間の間、薬物動態学的分析用の血漿を得るための血液サンプルは、周期的時点で採取した。研究結果は、表 41 に示す。PK サンプルは、標準の有効な分析方法を使用して分析した。用量について正規化した、自然対数変換された  $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、および  $C_{max}$  を、固定効果としてのシーケンス、期間、および治療と、変量効果としてのシーケンス内対象とを含む混合効果モデルを使用して、トファシチニブについて分析した。モデルから、調整平均差（試験 - 参照）の推定値および対応する 90% 信頼区間を取得した。調整平均差、および差についての 90% 信頼区間を累乗して、調整幾何平均の比（試験 / 参照）の推定値および比についての 90% 信頼区間を得た。即時放出対照錠剤製剤を参照治療とし、持続放出製剤を試験治療とした。

【0359】

トファシチニブの相対的生物学的利用能は、 $AUC_{inf}$  に関する、試験と参照についての用量正規化調整幾何平均の比として推定した。

【0360】

PK パラメータの  $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、および  $t_{1/2}$  は、治療および分析物によって説明的に要約する（適用できる場合）。 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  については、個々の対象パラメータを、各分析物について別個に、治療によってプロットした（適用できる場合）。濃度は、PK サンプル採取時間、治療、および分析物によって説明的に列挙および要約する（適用できる場合）。個々の対象、濃度 - 時間データの平均および中央値プロファイルは、治療および分析物によってプロットした（適用できる場合）。要約統計値、ならびにサンプル採取時間による平均および中央値プロットについては、名目上の PK サンプル採取時間を使用し、時間による個々の対象プロットについては、実際の PK サンプル採取時間を使用した。

【0361】

予測定常状態値は、ソフトウェアパッケージ WinNonLin (Pharsight Corp) を使用して、重ね合わせ法によって取得した。個々の各薬物動態学的プロファイルにおいて重ね合わせを使用して、各個体の定常状態薬物動態学的プロファイルを作成した。

【0362】

10

20

30



【表 4 1】

表41

単一用量、生物学的利用能評価	10mg IR錠剤 (参照)	22 mg ECS (試験)	22mgマトリックス(実施例4) (試験)	22mgマトリックス(実施例12) (試験)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	108 (28%)	101 (28%)	89 (29%)	59 (29%)
C <sub>max,dn</sub> (ng/ml/mg)	10.8 (28%)	4.6 (28%)	4.0 (29%)	2.7 (29%)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/ml)	367 (24%)	757 (23%)	781 (27%)	702 (23%)
AUC <sub>inf,dn</sub> (ng*hr/ml/mg)	36.7 (24%)	34.4 (23%)	35.5 (27%)	31.9(23%)
T <sub>max</sub> (hr)	0.5 (0.5~4.0)	4.0 (2.0~6.0)	2.5 (1.0~6.0)	3.0 (2.0~4.0)
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.7 (13%)	5.6 (60%)	5.3 (51%)	6.0 (46%)
C <sub>max</sub> 比(%)	100%	92% (82%~104%)	84% (75%~94%)	56% (50%~62%)
用量正規化RBA (%)	100%	91% (87%~96%)	97% (92%~101%)	89% (85%~94%)

上の値は、Tmaxについての中央値(範囲)、t<sub>1/2</sub>についての算術平均(%CV)を除き、すべてについて幾何平均(%CV)として報告する。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

単一用量、食効	22 mg ECS		22mgマトリックス (実施例4)	
評価	絶食 (参照)	摂食 (試験)	絶食 (参照)	摂食 (試験)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	101 (28%)	113 (20%)	89 (29%)	136 (25%)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/ml)	757 (23%)	732 (21%)	781 (27%)	823 (24%)
T <sub>max</sub> (hr)	4.0 (2.0~6.0)	4.0 (3.0~6.0)	2.5 (1.0~6.0)	3.0 (2.0~6.0)
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.6 (60%)	4.9 (31%)	5.3 (51%)	4.8 (56%)
C <sub>max</sub> 比(%)	100%	113% (100~128%)	100%	153% (135~174%)
RBA (%)	100%	100% (95~106%)	100%	105% (99~110%)

上の値は、Tmaxについての中央値(範囲)、t<sub>1/2</sub>についての算術平均(%CV)を除き、すべてについて幾何平均(%CV)として報告する。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

予測定常状態PK	10 mg IR BID	22 mg ECS QD	22 mgマトリックス スQD (実施例4)	22mgマトリックス スQD (実施例12)
	絶食 (参照)	絶食 (試験)	絶食 (試験)	絶食 (試験)
C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	112.7 (30%)	104.5 (30%)	92.6 (32%)	66.2 (27%)
C <sub>min,ss</sub> (ng/ml)	5.0 (66%)	3.80 (92%)	3.31 (89%)	7.36 (60%)
C <sub>min,dn,ss</sub> (ng/ml/mg)	0.25 (66%)	0.17 (92%)	0.15 (89%)	0.33 (60%)
C <sub>min,ss</sub> 比(%)	100%	74% (59~92%)	64% (51~81%)	159% (134~190%)
C <sub>max,ss</sub> /C <sub>min,ss</sub>	23	28	28	9
17ng/mlを上回る 時間(hr)	13.4 (2x6.7hr)	13.2	14.1	17.6
ドラッグホリデー (17ng/mlを下回る 時間) (hr)	10.6	10.8	9.9	6.4

上のパラメータは、幾何平均(%CV)として示す。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

4～5時間でトファシチニブの80%を放出し、溶解させる、22mgのトファシチニブを含有する持続放出剤形は、絶食状態で服用されたとき、用量に比例する薬物動態学的性能を示し、所望の薬物動態学的要求を満たす。トファシチニブの80%を浸透圧によって4時間で放出し、溶解させる、22mgのトファシチニブを含有する持続放出剤形は、摂食および絶食どちらの状態でも、同様の薬物動態学的性能を示す。トファシチニブの80%をマトリックス拡散および浸食によって5時間で放出し、溶解させる、22mgのトファシチニブを含有する持続放出剤形は、摂食および絶食どちらの状態でも、同様のC<sub>max</sub>性能を示さない。

【実施例17】

【0364】

10

研究C

11mgトファシチニブの経口持続放出剤形の単一用量の、22mgトファシチニブ持続放出錠剤の単一用量を基準とした相対的生物学的利用能を実施し、トファシチニブについて、次の終点：C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub>を求める。11mg持続放出剤形に関するトファシチニブの用量正規化相対的生物学的利用能(%RBA)について、追加の終点を、22mg持続放出剤形を基準として求めた。

【0365】

研究は、20人の健康な男性対象における無作為化された非盲検、単一用量、2期、2治療、2シーケンスのクロスオーバー研究とした(表42を参照のこと)。対象に、トファシチニブの異なる2種の持続放出剤形を、服用の間に3日の休薬期間を設けて与えた。持続放出剤形は、11mgまたは22mgの単一用量として与えた。

20

【0366】

【表42】

表 42

シーケンス	期間	
	1	2
AB (n=10)	A	B
BA (n=10)	B	A

30

A: 押出性コア系錠剤、11mg、上記実施例1で調製したもの

B: 押出性コア系錠剤、22mg、上記実施例1で調製したもの

【0367】

研究薬物の投与前に、対象を少なくとも8時間終夜絶食させた。各期間の1日目の朝に、全対象に、単一経口用量の研究薬物を240mLの水と共に与えた。用量を投与してから4時間後に、対象に標準化された軽食を許可した。

40

【0368】

投与した剤形：

トファシチニブ22mg持続放出剤形：上記実施例1で調製したもの

トファシチニブ11mg持続放出剤形：上記実施例1で調製したもの

【0369】

すべての研究期間の間、薬物動態学的分析用の血漿を得るための血液サンプルは、周期的時点で採取した。研究結果は、表43に示す。PKサンプルは、標準の有効な分析方法を使用して分析した。用量について正規化した、自然対数変換されたAUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub>、およびC<sub>max</sub>を、固定効果としてのシーケンス、期間、および治療と、変量効果としてのシーケンス内対象とを含む混合効果モデルを使用して、トファシチニブに

50

ついて分析した。モデルから、調整平均差（試験 - 参照）の推定値および対応する 90 % 信頼区間を取得した。調整平均差、および差についての 90 % 信頼区間を累乗して、調整幾何平均の比（試験 / 参照）の推定値および比についての 90 % 信頼区間を得た。22 mg 持続放出製剤を参照治療とし、11 mg 持続放出製剤を試験治療とした。

【0370】

トファシチニブの相対的生物学的利用能は、 $AUC_{inf}$  に関する、試験と参照についての用量正規化調整幾何平均の比として推定した。

【0371】

PKパラメータの $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、および $t_{1/2}$ は、治療および分析物によって説明的に要約した（適用できる場合）。 $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ については、個々の対象パラメータを、各分析物について別個に、治療によってプロットする（適用できる場合）。濃度は、PKサンプル採取時間、治療、および分析物によって説明的に列挙および要約した（適用できる場合）。個々の対象、濃度 - 時間データの平均および中央値プロファイルは、治療および分析物によってプロットした（適用できる場合）。要約統計値、ならびにサンプル採取時間による平均および中央値プロットについては、名目上のPKサンプル採取時間を使用し、時間による個々の対象プロットについては、実際のPKサンプル採取時間を使用した。

【0372】

予測定常状態値は、ソフトウェアパッケージWinNonLin (Pharsight Corp) を使用して、重ね合わせ法によって取得した。個々の各薬物動態学的プロファイルにおいて重ね合わせを使用して、各個体の定常状態薬物動態学的プロファイルを作成した。

【0373】

10

20

【表 4 3】

表43

単一用量PKパラメータ	11 mg (試験)	22 mg (参照)
$C_{max}$ (ng/ml)	42.2 (32%)	84.4 (22%)
$C_{max,dn}$ (ng/ml/mg)	3.84 (32%)	3.84 (22%)
$AUC_{inf}$ (ng*hr/ml)	315.6 (21%)	645.8 (23%)
$AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg)	28.7 (21%)	29.4 (23%)
$T_{max}$ (hr)	3.0 (2.0~4.0)	3.0 (2.0~4.0)
$t_{1/2}$ (hr)	6.25 (36%)	7.3 (46%)
$C_{max,dn}$ 比(%)	100% (91~110%)	100%
$AUC_{inf,dn}$ 比(%)	98% (95~101%)	100%

上の値は、 $T_{max}$ についての中央値(範囲)、 $t_{1/2}$ についての算術平均(%CV)を除き、すべてについて幾何平均(%CV)として報告する。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

予測定常状態PK	11 mg QD (試験)	22 mg QD (参照)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	43.6 (35%)	87.6 (25%)
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	1.7 (53%)	3.5 (75%)
$C_{min,dn,ss}$ (ng/ml/mg)	0.15 (53%)	0.16 (75%)
$C_{min,dn,ss}$ 比(%)	95% (72~125%)	100%
$C_{max,ss}/C_{min,ss}$	26	25
17ng/mlを上回る時間(hr)	6.6	11.1
ドラッグホリデー(17ng/mlを下回る時間) (hr)	17.4	12.9

上のパラメータは、幾何平均(%CV)として示す。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

## 【 0 3 7 4 】

(溶解試験 1 に基づく) 要求に従ってトファシチニブを放出し、溶解させる、11 mg および 22 mg のトファシチニブを含有する持続放出剤形は、用量に比例する薬物動態学的性能を示し、所望の薬物動態学的要求を満たす。

## 【実施例 1 8】

## 【 0 3 7 5 】

## 研究 D

11 mg トファシチニブ持続放出錠剤の、2 個の 5 mg トファシチニブ即時放出 (IR) 錠剤の単一用量を基準とした相対的生物学的利用能を実施し、トファシチニブについて、次の終点:  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$  を求めた。各持続放出製剤に関するトファシチニブの相対的生物学的利用能 (%RBA) について、追加の終点を、IR 製剤を基準として求めた。

## 【 0 3 7 6 】

研究は、26 人の健康な対象における無作為化された非盲検、単一用量、2 期、2 治療、2 シーケンスのクロスオーバー研究とした(表 4 4 を参照のこと)。対象に、トファシチニブクエン酸塩の 11 mg 持続放出製剤またはトファシチニブクエン酸塩の 2 個の 5 mg 即時放出製剤のどちらかを、服用の間に 3 日の休薬期間を設けて与えた。

## 【 0 3 7 7 】

【表 4 4】

表 44

シーケンス	期間	
	1	2
AB (n=13)	A	B
BA (n=13)	B	A

10

A: 押出性コア系錠剤、11mg、以下のとおりに調製したもの:

【 0 3 7 8】

【表 4 5】

表45

#	材料	機能	組成(%)	1回分300kg
1	トファシチニブクエン 酸塩	活性薬剤	8.885	26.656
2	ソルビトール	オスマゲン	76.115	228.344
3	ヒドロキシエチルセル ロース	高粘性化剤	8.000	24.000
4	コポビドン	結合剤	6.000	18.000
5	ステアリン酸マグネシ ウム	滑沢剤	1.000	3.000
	コア錠剤重量	- - -	100%	300.000 kg

20

30

【 0 3 7 9】

1 回分量の半分のソルビトール 1 1 4 . 1 7 2 キログラムを、8 0 0 L 容器に加えた。次いで、8 0 0 L 容器に、1 回分量のコポビドン 1 8 . 0 0 0 キログラムを加えた。次いで、8 0 0 L 容器に、1 回分量のトファシチニブ 2 6 . 6 5 6 キログラムを加えた。次いで、8 0 0 L 容器に、1 回分量のヒドロキシセルロース 2 4 . 0 0 0 キログラムを加えた。8 0 0 L 容器に、残りの 1 回分量の半分のソルビトール 1 1 4 . 1 7 2 キログラムを加えた。材料はすべて、真空移送システムによって加え、0 . 0 3 2 " スクリーン、およびおよそ 1 4 0 0 R P M で回転する丸刃インペラを備え付けた C o m i l 回転ミルに通した。成分すべてを、容器において 1 2 + / - 1 R P M で 2 0 分間混和する。

40

【 0 3 8 0】

混和物を、0 . 0 3 2 " スクリーン、およびおよそ 1 4 0 0 R P M で回転する丸刃インペラを備え付けた C o m i l 回転ミルに通した。混和物を第二の 8 0 0 L 容器に集めた。容器の中身を 1 2 + / - 1 R P M で 2 0 分間混和した。

【 0 3 8 1】

50

ステアリン酸マグネシウム 3.000 キログラムを、850 ミクロンメッシュのスクリーンに通し、容器に加え、中身を 12 + / - 1 RPM で 5 分間混和した。Manesty Mark IV 回転錠剤成形機において、0.2080 " x 0.4160 " 変形楕円成形型を使用して、平均目標重量 200 mg + / - 5 %、平均目標厚さ 4.17 mm + / - 0.05 mm、目標硬さ 11 k p に錠剤を圧縮した。錠剤をデダスターおよび金属検出器に通した。

【0382】

【表46】

表46

コーティング 200mgW 錠剤の組成	コーティング中%	mg/錠剤	コーティング w/w(%)	1 回分量(キログラム)
1. トファシチニブクエン酸塩錠剤コア	---	200	---	-----
2. 酢酸セルロース(398-10 タイプ)	1.8%	8.4	4.2	13.5
3. ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	1.2%	5.6	2.8	9.0
4. メタノール	19.6%	(91.5)	---	147.0
5. アセトン	77.4%	(361.2)	---	580.5
合計重量	100%	214.0	7.0	750.0

【0383】

750 キログラムのコーティング溶液を、次のステップに従って調製した。最初に、全 147.0 キログラムのメタノールおよび 580.5 キログラムのアセトンを、250 ガロン容器に加えた。混合物に、13.5 キログラムの酢酸セルロースを加えた。混合物に、9.0 キログラムのヒドロキシプロピルセルロースを加えた。容器の中身を 1 時間混合した。この手順によって、3 % 固体 (w / w) 溶液が生じた。

【0384】

Vector HC - 130 において、8 rpm および風量 1500 CFM で動作させ、排気温度を 28 °C として、200 mg 重量の楕円形錠剤 250 キログラムをコーティングした。湿重量増加が 7 % のレベルに達するまで、3 % 固体 (w / w) 溶液を適用した。次いで、錠剤をコーティングパンから取り出し、45 °C で 24 時間乾燥させた。

【0385】

楕円形錠剤の帯域の端に、単一の孔 (600 ミクロン) を開けた。孔は、機械的手段またはレーザー切除のどちらによって開けてもよい。7 % のコーティングでは、溶解試験 1 に基づき、pH 6.8 の媒質、50 rpm のパドルにおいて、以下の放出が実現された (表 47)。

【0386】

10

20

30

【表 4 7】

表47

時間(hr)	11mg錠剤 溶解薬物%
1	8
2.5	49
6	89

10

【 0 3 8 7】

B：以下のとおりに調製したトファシチニブ 2 × 5 m g 即時放出錠剤（参照）：

【 0 3 8 8】

【表 4 8】

表48: 5mg即時放出錠剤の組成

20

成分名	グレード	単位組成(mg)
1. トファシチニブクエン酸塩	医薬	8.078
2. 微結晶性セルロース	Ph.Eur/NF/JP	122.615
3. ラクトース水和物	Ph.Eur/NF/JP	61.307
4. クロスカルメロースナトリウム	Ph.Eur/NF/JP	6.000
5. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF/JP	0.500
6. ステアリン酸マグネシウム	Ph.Eur/NF/JP	1.500
錠剤コア重量:		200.000
7. Opadry II White(HPMCベース)	医薬	6.000
8. 精製水	Ph.Eur/USP/JP	(34.000)
合計:		206.000mg

30

40

【 0 3 8 9】

次のプロセスに従って錠剤を製造する。成分 1 ～ 4 を合わせ、混和 - 粉碎 - 混和手順を使用して加工する。次いで、混和物内容に成分 5 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。次いで、この滑沢剤処理された混和物を乾式造粒する。次いで、乾式造粒物に成分 6 を加え、混和手順を使用して混ぜ合わせる。滑沢剤処理された造粒物を、回転錠剤成形機を使用して、200 mg 重量の錠剤に圧縮する。次いで、成分 7 および 8 を含有する溶液を吹き付けるフィルムコーターを使用して、錠剤に 6 mg のコーティングが適用されるまで、錠剤をコーティングする。

【 0 3 9 0】

50

研究薬物の投与前に、対象を少なくとも8時間終夜絶食させた。各期間の1日目の朝に、全対象に、単一経口用量の研究薬物を240 mLの水と共に与えた。用量を投与してから4時間後に、対象に標準化された軽食を許可した。

【0391】

投与した剤形：

トファシチニブ5 mg 即時放出錠剤（参照）：上記のとおり調製したもの

トファシチニブ11 mg 持続放出剤形：上記のとおり調製したもの

【0392】

すべての研究期間の間、薬物動態学的分析用の血漿を得るための血液サンプルは、周期的時点で採取した。研究結果は、表49に示す。PKサンプルは、標準の有効な分析方法を使用して分析した。用量について正規化した、自然対数変換された $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、および $C_{max}$ を、固定効果としてのシーケンス、期間、および治療と、変量効果としてのシーケンス内対象とを含む混合効果モデルを使用して、トファシチニブについて分析した。モデルから、調整平均差（試験 - 参照）の推定値および対応する90%信頼区間を取得した。調整平均差、および差についての90%信頼区間を累乗して、調整幾何平均の比（試験 / 参照）の推定値および比についての90%信頼区間を得た。2 × 5 mg 即時放出製剤を参照治療とし、11 mg 持続放出製剤を試験治療とした。

【0393】

トファシチニブの相対的生物学的利用能は、 $AUC_{inf}$ に関する、試験と参照についての幾何平均の比として推定した。

【0394】

PKパラメータの $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、および $t_{1/2}$ は、治療および分析物によって説明的に要約した（適用できる場合）。 $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ については、個々の対象パラメータを、各分析物について別個に、治療によってプロットする（適用できる場合）。濃度は、PKサンプル採取時間、治療、および分析物によって説明的に列挙および要約した（適用できる場合）。個々の対象、濃度 - 時間データの平均および中央値プロファイルは、治療および分析物によってプロットした（適用できる場合）。要約統計値、ならびにサンプル採取時間による平均および中央値プロットについては、名目上のPKサンプル採取時間を使用し、時間による個々の対象プロットについては、実際のPKサンプル採取時間を使用した。

【0395】

予測定常状態値は、ソフトウェアパッケージWinNonLin (Pharsight Corp) を使用して、重ね合わせ法によって取得した。個々の各薬物動態学的プロファイルにおいて重ね合わせを使用して、各個体の定常状態薬物動態学的プロファイルを作成した。

【0396】

10

20

30



【表 4 9】

表49

単一用量PKパラメータ	11mg放出調整 (試験)	2×5mg即時放出 (参照)
$C_{max}$ (ng/ml)	40.8 (29%)	88.2 (29%)
$C_{max, dn}$ (ng/ml/mg)	3.70 (29%)	8.82 (29%)
$AUC_{inf}$ (ng*hr/ml)	297.5 (23%)	286.3 (20%)
$AUC_{inf, dn}$ (ng*hr/ml/mg)	27.0 (23%)	28.6 (20%)
$T_{max}$ (hr)	3.54 (3.00~6.00)	0.50 (0.50~2.00)
$t_{1/2}$ (hr)	5.705 (41%)	3.413 (18%)
$C_{max(adj)}$ 比(%)	92% (85~100%)	100%
$AUC_{inf}$ 比(%)	104% (100%~107%)	100%

上の値は、 $T_{max}$ についての中央値(範囲)、 $t_{1/2}$ についての算術平均(%CV)を除き、すべてについて幾何平均(%CV)として報告する。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

予測定常状態PK	11mg放出調整QD (試験)	2×5mg即時放出 BID (参照)
$C_{max, ss}$ (ng/ml)	41.6 (31%)	45.0 (28%)
$C_{min, ss}$ (ng/ml)	1.3 (60%)	1.5 (53%)
$C_{min, dn, ss}$ (ng/ml/mg)	0.12 (60%)	0.15 (53%)
$C_{min, dn, ss}$ 比(%)	88% (73%~106%)	100%
$C_{max, ss}/C_{min, ss}$	32	30
17ng/mlを上回る時間(hr)	6.3	5.6
ドラッグホリデー(17ng/mlを下回る時間) (hr)	17.7	18.4

上のパラメータは、幾何平均(%CV)として示す。上の比は、幾何平均比(90%信頼区間)として示す。

## 【 0 3 9 7 】

4 ~ 5 時間でトファシチニブの 8 0 % を放出し、溶解させる、1 1 m g のトファシチニブを含有する持続放出剤形は、絶食状態で服用されたとき、1 0 m g のトファシチニブを含有する即時放出剤形と同様の薬物動態学的性能を示し、所望の薬物動態学的要求を満たす。

## 【 符号の説明 】

## 【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	

## 前置審査

- (72)発明者 ジョセフ クシュナー フォー  
アメリカ合衆国 0 2 8 0 8 ロード・アイランド州 ブラッドフォード市 ビーチウッド・ハロ  
ウ 2 9
- (72)発明者 マニシャ ラムバ  
アメリカ合衆国 0 6 3 8 5 コネチカット州 ウォーターフォード市 ギオヴァンニ・ドライブ  
8
- (72)発明者 トーマス シー . ストック  
アメリカ合衆国 1 9 4 2 5 ペンシルヴァニア州 チェスター・スプリングス市 チャンティリ  
ー・レーン 1 7 0 3

審査官 長岡 真

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 2 / 1 0 0 9 4 9 (WO, A 1)  
特表2 0 0 5 - 5 0 8 9 9 5 (JP, A)  
特表2 0 0 7 - 5 0 4 2 6 6 (JP, A)  
Lancet, 2013.2, vol.381, p.451-460

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9  
A 6 1 K 9 / 3 0  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
CAplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

