

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-91663

(P2021-91663A)

(43) 公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/32	
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 O 1	
審査請求 未請求 請求項の数 16 O L 外国語出願 (全 166 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-189237 (P2020-189237)	(71) 出願人	593141953
(22) 出願日	令和2年11月13日 (2020.11.13)		ファイザー・インク
(31) 優先権主張番号	62/935, 450		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
(32) 優先日	令和1年11月14日 (2019.11.14)		ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		カンド・ストリート235
(31) 優先権主張番号	63/024, 174	(74) 代理人	100118902
(32) 優先日	令和2年5月13日 (2020.5.13)		弁理士 山本 修
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74) 代理人	100107386
			弁理士 泉谷 玲子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドの組み合わせおよび経口剤形

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 関節リウマチ等の疾患の治療に有用な、1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドのより高い単位有効成分含有量を含む経口投与製剤を提供する。

【解決手段】 活性コアとしての1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミド (P F - 0 6 6 5 0 8 3 3) 又は当量のその薬学的に許容される塩の形態の P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 、 1 以上のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、1 以上の潤滑剤、及び前記活性コアに施されるコーティングとを含み、前記コーティングが浸透膜と可塑剤とを含む、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤とする。また、併用療法も提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性コアとしての 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド(PF-06650833)または当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、前記活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、前記コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含む、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 2】

前記オスモゲンがデキストレート類および塩化ナトリウムであり、前記懸濁化剤がヒドロキシエチルセルロースであり、前記滑剤がコロイド状二酸化ケイ素であり、前記打錠助剤がコポリドンであり、前記潤滑剤がステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムであり、前記浸透膜が酢酸セルロースであり、前記可塑剤がポリエチレングリコールである、請求項 1 に記載の経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 3】

前記デキストレート類量が 275～385 mg であり、前記塩化ナトリウム量が 150～250 mg であり、前記ヒドロキシエチルセルロース量が 45～100 mg であり、前記コロイド状二酸化ケイ素量が 1～5 mg であり、前記コポリドン量が 60～120 mg であり、前記ステアリン酸マグネシウム量が 1～10 mg であり、前記フマル酸ステアリルナトリウム量が 1～10 mg であり、前記酢酸セルロース量が 10～45 mg であり、前記ポリエチレングリコール量が 1～20 mg である、請求項 2 に記載の経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 4】

前記デキストレート類量が 320～340 mg であり、前記塩化ナトリウム量が 195～215 mg であり、前記ヒドロキシエチルセルロース量が 70～74 mg であり、前記コロイド状二酸化ケイ素量が 2～2.5 mg であり、前記コポリドン量が 79～83 mg であり、前記ステアリン酸マグネシウム量が 4～5 mg であり、前記フマル酸ステアリルナトリウム量が 4～5 mg であり、前記酢酸セルロース量が 26～30 mg であり、前記ポリエチレングリコール量が 7～9 mg であり、前記 PF-06650833 が未粉碎である、請求項 2 に記載の経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 5】

前記デキストレート類量が 330 mg であり、前記塩化ナトリウム量が 205 mg であり、前記ヒドロキシエチルセルロース量が 72 mg であり、前記コロイド状二酸化ケイ素量が 2.25 mg であり、前記コポリドン量が 81 mg であり、前記ステアリン酸マグネシウム量が 4.5 mg であり、前記フマル酸ステアリルナトリウム量が 4.5 mg であり、前記酢酸セルロース量が 28 mg であり、前記ポリエチレングリコール量が 8 mg であり、前記 PF-06650833 が未粉碎である、請求項 2 に記載の経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 6】

活性コアとしての 20～24% の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、34～39% のデキストレート類、20～24% の塩化ナトリウム、7～9% のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30% のコロイド状二酸化ケイ素、7～11% のコポリドン、0.40～0.60% のステアリン酸マグネシウムおよび 0.40～0.60% のフマル酸ステアリルナトリウムと、前記活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、前記コーティングが、75～81% の酢酸セルロースと、20～24% のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833 が未粉碎である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

【請求項 7】

活性コアとしての 2,2,2-トリフルオロ-1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび 0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、前記活性コアに施されるコーティングとを含み、前記コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833 が未粉碎である、請求項 6 に記載の経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤。

10

【請求項 8】

患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の 1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を、このような治療を必要とする前記患者に経口投与するステップを含む方法。

【請求項 9】

前記治療上有効量が、1日1回、経口摂取される1つの 200 mg MR-FORM 3 錠剤である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記治療上有効量が、1日1回、同時にまたは順に、経口摂取される2つの 200 mg MR-FORM 3 錠剤である、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 11】

2つの 200 mg MR-FORM 3 錠剤と1つの 11 mg のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせ。

【請求項 12】

患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、同時にまたは順に、摂取される、2つの 200 mg MR-FORM 3 錠剤と1つの 11 mg のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、このような治療を必要とする前記患者に経口投与するステップを含み、自然免疫系および適応免疫系からの炎症活性が低下する、方法。

30

【請求項 13】

単球および B 細胞のレベルが前記炎症部位で低下する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

IL-8 レベルが前記炎症部位で低下する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

好中球レベルが前記炎症部位で低下する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

単球、B 細胞、好中球および IL-8 のレベルが前記炎症部位で低下する、請求項 12 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患を治療または予防するための、1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (PF-06650833) のための新たな経口投与製剤の発見に関する。本発明はまた、患者の免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患を治療または予防するための、1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含む併用療法に関する。

50

【背景技術】

【0002】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、インターロイキン(IL)-1受容体関連キナーゼ4(IRAK4)の阻害によって改善される状態を治療するために開発されている、IRAK4の選択的な可逆的阻害剤である。IRAK4は、IL-1ファミリー受容体(IL-1R、IL-18RおよびIL-33R)ならびにToll様受容体によって活性化される。IRAK4の阻害は、自己免疫疾患および炎症性疾患の重要な駆動因子であるI型インターフェロン、腫瘍壊死因子、IL-1、IL-6およびIL-12などの炎症性サイトカインの産生を遮断する。したがって、IRAK4阻害剤は、免疫疾患、自己免疫疾患および炎症疾患の魅力的な治療標的である。

10

【0003】

関節リウマチ(RA)を治療するための第II相試験で使用された1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの製剤は、膨潤性コア技術(SCT)修飾放出(MR)錠剤(MR-FORM1)であった。SCT錠剤は、PF-06650833を含有する一方の層とコーティングされている錠剤の外にPF-06650833を放出する／押し出す賦形剤を含有する他方の層の2つの層で構成されていた。SCTを使用して達成可能な単位有効成分含有量は、20mgおよび100mgに制限され、より高い投与量を達成するためには複数の錠剤を患者に投与することを必要とする。そのため、患者への複数の錠剤の投与を減少させて、それによって患者のコンプライアンスを改善する可能性を提供するためにより高い単位有効成分含有量(dosage strength)のPF-06650833を含む製剤を発見することが必要であった。

20

【0004】

本発明は、PF-06650833と、錠剤の外にPF-06650833を放出する／押し出す賦形剤が、コーティングされている活性コア中に合わせてブレンドされている、新たな押し出し可能なコアシステム(ECS)単層MR錠剤に関する。ECSの単層構造は(SCTの二層と対照的に)、より高い200mg単位有効成分含有量のPF-06650833を含む錠剤の製造を可能にしながら、より低い投与量のSCT MR-FORM1錠剤と同等の溶解速度を維持する。ECS 200mg錠剤は、錠剤負荷を減少させ、それによって、より高用量のPF-06650833を必要とする治療について患者のコンプライアンスを向上させることができる。

30

【0005】

本発明はまた、免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患を治療するための、IRAK4阻害剤と、JAK阻害剤とを含む医薬組み合わせに関する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第9937181号

【特許文献2】国際公開第2015/150995号

40

【特許文献3】国際公開第2015/083028号

【特許文献4】国際公開第01/042246号

【特許文献5】国際公開第02/096909号

【特許文献6】国際公開第03/048162号

【特許文献7】米国特許出願第2005-0181062号

【特許文献8】米国特許出願第2008-0199527号

【特許文献9】米国特許出願第2005-0186285号

【特許文献10】米国特許第5,698,220号

【特許文献11】米国特許第5,612,059号

【特許文献12】米国特許出願公開第2007/0248671号

50

- 【特許文献13】米国特許第4,519,801号
- 【特許文献14】国際公開第2005/053653号
- 【特許文献15】欧州特許明細書第0357369号
- 【特許文献16】米国特許第3,952,741号
- 【特許文献17】米国特許第3,247,066号
- 【特許文献18】米国特許第5,358,502号
- 【特許文献19】米国特許出願第08/023,227号
- 【非特許文献】
- 【0007】
- 【非特許文献1】FiresteinおよびMcInnes、Immunity、2017年2月21日、46(2)、183~196 10
- 【非特許文献2】N. SuzukiおよびT. Saito、Trends in Immunology、2006、27、566
- 【非特許文献3】T. Kawagoe、S. Sato、A. Jung、M. Yamamoto、K. Matsui、H. Kato、S. Uematsu、O. TakeuchiおよびS. Akira、Journal of Experimental Medicine、2007、204、1013
- 【非特許文献4】J. Fraczek、T. W. Kim、H. Xiao、J. Yao、Q. Wen、Y. Li、J. -L. Casanova、J. PryjmaおよびX. Li、Journal of Biological Chemistry、2008、283、31697 20
- 【非特許文献5】T. W. Kim、K. Staschke、K. Bulek、J. Yao、K. Peters、K. -H. Oh、Y. Vandenburg、H. Xiao、W. Qian、T. Hamilton、B. Min、G. Sen、R. GilmourおよびX. Li、Journal of Experimental Medicine、2007、204、1025
- 【非特許文献6】M. Koziczak-Holbro、A. Littlewood-Evans、B. Pollinger、J. Kovarik、J. Dawson、G. Zenke、C. Burkhardt、M. MullerおよびH. Gram、Arthritis & Rheumatism、2009、60、1661 30
- 【非特許文献7】M. HernandezおよびJ. F. Bastian、Current Allergy and Asthma Reports、2006、6、468
- 【非特許文献8】E. Lavine、R. Somech、J. Y. Zhang、A. Puel、X. Bossuyt、C. Picard、J. L. CasanovaおよびC. M. Roifman、Journal of Allergy and Clinical Immunology、2007、120、948
- 【非特許文献9】M. Rekhter、K. Staschke、T. Estridge、P. Rutherford、N. Jackson、D. Gifford-Moore、P. Foxworthy、C. Reidy、X. -d. Huang、M. Kalbfleisch、K. Hui、M. -S. Kuo、R. GilmourおよびC. J. Vlahos、Biochemical and Biophysical Research Communications、2008、367、642 40
- 【非特許文献10】O'Neill, L. A. (2003). 「Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases.」 Curr Opin Pharmacol 3(4):396
- 【非特許文献11】Kanzler, H (2007) 「Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists.」 Nature Medicine 13:552 50

【非特許文献12】Wagner, H. (2006) 「Endogenous TLR ligands and autoimmunity」 *Advances in Immunol* 91:159

【非特許文献13】Ngo, V. N. ら (2011) 「Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma」 *Nature* 470:115

【非特許文献14】Org. Processs Res. Dev. 2018、22、1835～1845

【非特許文献15】IP. COM開示番号：IPCOM000256080D (2018年11月2日)

【非特許文献16】Thorarensen ら、*J. Med. Chem.* 2017、60、1971～1993

【非特許文献17】Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000

【非特許文献18】Lefebvre、Atomization and Sprays (1989)

【非特許文献19】Perry's Chemical Engineers' Handbook (第7版 1997)

【非特許文献20】Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2006 第47章; 950-1頁

【非特許文献21】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22】Herbig ら、*J. Controlled Release*、35、1995、127～136

【非特許文献23】Waterman ら、「Impurities in Drug Products」*Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals*、S. Ajira および K. M. Alsante 編、2003、75～85頁

【非特許文献24】G. M. Eisenberg、「Colorimetric determination of hydrogen peroxide」*Ind. Eng. Chem. (Anal. 編)*、1943、15、327～328

【非特許文献25】M. Ashraf-Khorassani ら、「Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction」*Pharm. Dev. Tech.* 2005、10、1～10

【非特許文献26】Yoshino (Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 185～190頁)

【非特許文献27】Khosla および Davis、*Int. J. Pharmaceut.* 62 (1990) R9～R11

【発明の概要】

【0008】

本発明は、200mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む経口投与製剤を提供する。

【0009】

別の態様では、本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療また

10

20

30

40

50

は予防する方法であって、1つまたは複数の錠剤を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、錠剤が、1日1回服用される200mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含み、2つ以上の錠剤が同時にまたは順に服用される、方法を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供する。

10

【0011】

別の態様では、本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、組み合わせが、1日1回、同時にまたは順次に投与される、方法を提供する。

20

【0012】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するために、1日1回、同時投与または順次投与するための、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0013】

別の態様では、本発明は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、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)ペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(トファシチニブ)またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供する。

30

【0014】

別の態様では、本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、組み合わせが、1日1回、同時にまたは順次に投与される、方法を提供する。

40

【0015】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するために、1日1回、同時経口投与または順次経口投与するための、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供

50

する。

【0016】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するための、1日1回、経口投与するための1つまたは複数の100mg MR-FORM3錠剤であって、2つ以上の錠剤が同時にまたは順に服用される、錠剤を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するための、1日1回、経口投与するための1つまたは複数の200mg MR-FORM3錠剤であって、2つ以上の錠剤が同時にまたは順に服用される、錠剤を提供する。

10

【0018】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するために、1日1回、同時投与または順次投与するための、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療または予防に使用するために、1日1回、同時経口投与または順次経口投与するための、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】図1Aは、200mg MR-FORM2錠剤についての溶解プロファイルを示す図である。図1Bは、100mg MR-FORM1錠剤についての溶解プロファイルを示す図である。

30

【図1B】図1Aは、200mg MR-FORM2錠剤についての溶解プロファイルを示す図である。図1Bは、100mg MR-FORM1錠剤についての溶解プロファイルを示す図である。

【図2】1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(PF-06651600)を共投与したおおよびしていない1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド(PF-06650833)についての血漿濃度-時間プロファイルを示す図である。

40

【図3】100mg MR-FORM1錠剤(絶食時)対100mg MR-FORM2錠剤(絶食時)；4つの100mg MR-FORM1錠剤(絶食時)対2つの200mg MR-FORM2錠剤(絶食時)；おおよび100mg MR-FORM2錠剤(摂食時)対2つの200mg MR-FORM2錠剤(摂食時)の健康なヒトでの経口投与後の中央血漿濃度-時間プロファイルと比較する図である。

【図4】100mg MR-FORM1錠剤(絶食時)対100mg MR-FORM2錠剤(絶食時)の健康なヒトでの経口投与後の中央血漿濃度-時間プロファイルと比較する図である。

【図5】4つの100mg MR-FORM1錠剤(絶食時)対2つの200mg MR-FORM2錠剤(絶食時)の健康なヒトでの経口投与後の中央血漿濃度-時間プロファ

50

イルを比較する図である。

【図6】100mg MR-FORM2錠剤（絶食時）対100mg MR-FORM2錠剤（摂食時）の健康なヒトでの経口投与後の中央血漿濃度－時間プロファイルと比較する図である。

【図7】2つの200mg MR-FORM2錠剤（絶食時）対2つの200mg MR-FORM2錠剤（摂食時）の健康なヒトでの経口投与後の中央血漿濃度－時間プロファイルと比較する図である。

【図8】BioMAP用語、図形およびグラフ表示の説明を示す図である。

【図9】BioMAP用語、図形およびグラフ表示の説明を示す図である。

【図10】BioMAP用語、図形およびグラフ表示の説明を示す図である。

10

【図11-1】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンおよびトファシチニブの生物学的活性を評価するために使用されるBioMAP系の説明を示す図である。

【図11-2】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンおよびトファシチニブの生物学的活性を評価するために使用されるBioMAP系の説明を示す図である。

20

【図12】500nmol/dm³ (500nM)、170nmol/dm³ (170nM)、56nmol/dm³ (56nM) および19nmol/dm³ (19nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドのBioMAP分析を示す図である。

【図13】5400nmol/dm³ (5400nM)、1600nmol/dm³ (1600nM)、600nmol/dm³ (600nM) および200nmol/dm³ (200nM) の濃度の1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンのBioMAP分析を示す図である。

30

【図14】1000nmol/dm³ (1000nM)、330nmol/dm³ (330nM)、110nmol/dm³ (110nM) および37nmol/dm³ (37nM) の濃度のトファシチニブのBioMAP分析を示す図である。

【図15】500nmol/dm³ (500nM)、170nmol/dm³ (170nM)、56nmol/dm³ (56nM) および10nmol/dm³ (10nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての3C、SagおよびHDF3CGF系におけるBioMAP分析を示す図である。

40

【図16】1000nmol/dm³ (1000nM)、330nmol/dm³ (330nM)、110nmol/dm³ (110nM) および37nmol/dm³ (37nM) の濃度のトファシチニブについての3C、SagおよびHDF3CGF系におけるBioMAP分析を示す図である。

【図17】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (500nmol/dm³ (500nM)) ; トファシチニブ (1000nmol/dm³ (1000nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SagおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図18】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロ

50

リジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (500 nmol/dm³ (500 nM)) ; トファシチニブ (330 nmol/dm³ (330 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図19】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (500 nmol/dm³ (500 nM)) ; トファシチニブ (110 nmol/dm³ (110 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図20】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (500 nmol/dm³ (500 nM)) ; トファシチニブ (37 nmol/dm³ (37 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図21】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (170 nmol/dm³ (170 nM)) ; トファシチニブ (1000 nmol/dm³ (1000 nM)) ; およびこれらの組み合わせ (167 nmol/dm³ (167 nM) + 1000 nmol/dm³ (1000 nM)) についての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図22】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (170 nmol/dm³ (170 nM)) ; トファシチニブ (330 nmol/dm³ (330 nM)) ; およびこれらの組み合わせ (167 nmol/dm³ (167 nM) + 330 nmol/dm³ (330 nM)) についての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図23】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (170 nmol/dm³ (170 nM)) ; トファシチニブ (110 nmol/dm³ (110 nM)) ; およびこれらの組み合わせ (167 nmol/dm³ (167 nM) + 110 nmol/dm³ (110 nM)) についての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図24】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (170 nmol/dm³ (170 nM)) ; トファシチニブ (37 nmol/dm³ (37 nM)) ; およびこれらの組み合わせ (167 nmol/dm³ (167 nM) + 37 nmol/dm³ (37 nM)) についての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図25】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (56 nmol/dm³ (56 nM)) ; トファシチニブ (1000 nmol/dm³ (1000 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図26】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (56 nmol/dm³ (56 nM)) ; トファシチニブ (330 nmol/dm³ (330 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図27】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (56

10

20

30

40

50

nmol/dm^3 (56 nM)) ; トファシチニブ (110 nmol/dm^3 (110 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図28】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (56 nmol/dm^3 (56 nM)) ; トファシチニブ (37 nmol/dm^3 (37 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図29】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (19 nmol/dm^3 (19 nM)) ; トファシチニブ (1000 nmol/dm^3 (1000 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図30】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (19 nmol/dm^3 (19 nM)) ; トファシチニブ (330 nmol/dm^3 (330 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図31】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (19 nmol/dm^3 (19 nM)) ; トファシチニブ (110 nmol/dm^3 (110 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図32】1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (19 nmol/dm^3 (19 nM)) ; トファシチニブ (37 nmol/dm^3 (37 nM)) ; およびこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系におけるBioMAP比較分析を示す図である。

【図33】 500 nmol/dm^3 (500 nM)、 170 nmol/dm^3 (170 nM)、 56 nmol/dm^3 (56 nM) および 19 nmol/dm^3 (19 nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ; 1000 nmol/dm^3 (1000 nM)、 330 nmol/dm^3 (330 nM)、 110 nmol/dm^3 (110 nM) および 37 nmol/dm^3 (37 nM) の濃度のトファシチニブ ; ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図34】 500 nmol/dm^3 (500 nM)、 170 nmol/dm^3 (170 nM)、 56 nmol/dm^3 (56 nM) および 19 nmol/dm^3 (19 nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ; 1000 nmol/dm^3 (1000 nM)、 330 nmol/dm^3 (330 nM)、 110 nmol/dm^3 (110 nM) および 37 nmol/dm^3 (37 nM) の濃度のトファシチニブ ; ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAgおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図35】 500 nmol/dm^3 (500 nM)、 170 nmol/dm^3 (170 nM)、 56 nmol/dm^3 (56 nM) および 19 nmol/dm^3 (19 nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ; 1000 nmol/dm^3 (1000 nM)、 330 nmol/dm^3 (330 nM)、 110 nmol/dm^3 (110 nM) および 37 nmol/dm^3 (37 nM) の濃度のトファシ

10

20

30

40

50

チニブ；ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAGおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図36】 500nmol/dm^3 (500nM)、 170nmol/dm^3 (170nM)、 56nmol/dm^3 (56nM) および 19nmol/dm^3 (19nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド； 1000nmol/dm^3 (1000nM)、 330nmol/dm^3 (330nM)、 110nmol/dm^3 (110nM) および 37nmol/dm^3 (37nM) の濃度のトファシチニブ；ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAGおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図37】 500nmol/dm^3 (500nM)、 170nmol/dm^3 (170nM)、 56nmol/dm^3 (56nM) および 19nmol/dm^3 (19nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド； 1000nmol/dm^3 (1000nM)、 330nmol/dm^3 (330nM)、 110nmol/dm^3 (110nM) および 37nmol/dm^3 (37nM) の濃度のトファシチニブ；ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAGおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図38】 500nmol/dm^3 (500nM)、 170nmol/dm^3 (170nM)、 56nmol/dm^3 (56nM) および 19nmol/dm^3 (19nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド； 1000nmol/dm^3 (1000nM)、 330nmol/dm^3 (330nM)、 110nmol/dm^3 (110nM) および 37nmol/dm^3 (37nM) の濃度のトファシチニブ；ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAGおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図39】 500nmol/dm^3 (500nM)、 170nmol/dm^3 (170nM)、 56nmol/dm^3 (56nM) および 19nmol/dm^3 (19nM) の濃度の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド； 1000nmol/dm^3 (1000nM)、 330nmol/dm^3 (330nM)、 110nmol/dm^3 (110nM) および 37nmol/dm^3 (37nM) の濃度のトファシチニブ；ならびにこれらの組み合わせについての3C、SAGおよびHDF3CGF系における Log_{10} 比を示す図である。

【図40】3C、SAGおよびHDF3CGF系についての有意性包絡線 (Significance Envelope) Log_{10} 比を示す図である。

【図41】45%超の相対湿度での100mg MR-FORM2錠剤の不安定性を示す図である。

【図42】予測できない／一貫性のない溶解プロファイルをもたらす60%酢酸セルロースおよび40%ヒドロキシプロピルセルロースを含む活性層に施されたコーティングを有する、200mg MR-FORM2活性層と同一の活性層を含む錠剤の不安定性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

別の態様では、本発明は、1～400mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (PF-06650833) または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

【0022】

10

20

30

40

50

別の態様では、本発明は、50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

【0023】

別の態様では、本発明は、100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

10

【0024】

別の態様では、本発明は、100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

【0025】

別の態様では、本発明は、200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

20

【0026】

別の態様では、本発明は、200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む経口投与製剤錠剤またはカプセル剤を提供する。

【0027】

別の態様では、本発明は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、1つまたは複数のオスモゲン(osmogen)と、懸濁化剤と、滑剤と、打錠助剤と、1つまたは複数の潤滑剤とを含み、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0028】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0029】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾

50

放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0030】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0031】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0032】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0033】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0034】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、ACE Excel

50

cel 2 C4 2. 1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0035】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2. 1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0036】

別の態様では、本発明は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが1~400mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、1つまたは複数のオスモゲンと、懸濁化剤と、滑剤と、打錠助剤と、1つまたは複数の潤滑剤とを含み、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0037】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1~400mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0038】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1~400mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0039】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての1~400mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤

の溶解が、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、 $\text{pH} 6.8$ の $50 \text{ nmol} / \text{dm}^3$ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に $80\% \pm 10\%$ 、好ましくは $80\% \pm 5\%$ である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0040】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $1 \sim 400 \text{ mg}$ の $1 - ((2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{S}) - 3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 5 - \text{オキソピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシ} - 7 - \text{メトキシイソキノリン} - 6 - \text{カルボキサミド}$ または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、 $25^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH}$ で13カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0041】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $1 \sim 400 \text{ mg}$ の $1 - ((2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{S}) - 3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 5 - \text{オキソピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシ} - 7 - \text{メトキシイソキノリン} - 6 - \text{カルボキサミド}$ または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2. $1 \times 150 \text{ mm}$ $2 \mu\text{m}$ カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46分実行時間および 210 nm でのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、 $25^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH}$ で13カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0042】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $1 \sim 400 \text{ mg}$ の $1 - ((2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{S}) - 3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 5 - \text{オキソピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシ} - 7 - \text{メトキシイソキノリン} - 6 - \text{カルボキサミド}$ または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、 $40^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH}$ で6カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0043】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $1 \sim 400 \text{ mg}$ の $1 - ((2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{S}) - 3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 5 - \text{オキソピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシ} - 7 - \text{メトキシイソキノリン} - 6 - \text{カルボキサミド}$ または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2. $1 \times 150 \text{ mm}$ $2 \mu\text{m}$ カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46分実行時間および 210 nm でのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、 $40^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH}$ で6カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0044】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $1 \sim 400 \text{ mg}$ の $1 - ((2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{S}) - 3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 5 - \text{オキソピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシ} - 7 - \text{メトキシイソキノリン} - 6 - \text{カルボキサミド}$ または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投

50

与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含み、P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 が未粉碎であり、錠剤の溶解が、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、 $\text{pH} 6.8$ の $50 \text{ nmol} / \text{dm}^3$ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8 時間後に $80\% \pm 10\%$ 、好ましくは $80\% \pm 5\%$ であり、錠剤が、A C E E x c e l 2 C 4 2. $1 \times 150 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46 分実行時間および 210 nm での UV 吸光度検出器を備える U P L C により、 $40^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH}$ で 6 カ月後、N M T 0. 05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0045】

別の態様では、本発明は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、活性コアが、 $50 \sim 300 \text{ mg}$ の 1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 と、デキストレート類 (d e x t r a t e s) と、塩化ナトリウムと、ヒドロキシエチルセルロースと、コロイド状二酸化ケイ素と、コポリドンと、ステアリン酸マグネシウムと、フマル酸ステアリルナトリウムとを含み、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含む、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0046】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $50 \sim 300 \text{ mg}$ の 1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の P F - 0 6 6 5 0 8 3 3、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 が未粉碎である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0047】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $50 \sim 300 \text{ mg}$ の 1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の P F - 0 6 6 5 0 8 3 3、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8 時間後に $80\% \pm 10\%$ 、好ましくは 8 時間後に $80\% \pm 5\%$ である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0048】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての $50 \sim 300 \text{ mg}$ の 1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の P F - 0 6 6 5 0 8 3 3、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、 $\text{pH} 6.8$ の $50 \text{ nmol} / \text{dm}^3$ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8 時間後に $80\% \pm 5\%$ 、好ましくは 8 時間後に $80\% \pm 5\%$ である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0049】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポビドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0050】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポビドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0051】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポビドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³(50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0052】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポビドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40%/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0053】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-

50

7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0054】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての50～300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0055】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポリドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0056】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポリドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0057】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3

S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、275~385 mg のデキストレート類、150~250 mg の塩化ナトリウム、45~100 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~5 mg のコロイド状二酸化ケイ素、60~120 mg のコポリドン、1~10 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 1~10 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45 mg の酢酸セルロースと、1~20 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8 時間後に 80% ± 10%、好ましくは 8 時間後に 80% ± 5% である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0058】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 100~200 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、275~385 mg のデキストレート類、150~250 mg の塩化ナトリウム、45~100 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~5 mg のコロイド状二酸化ケイ素、60~120 mg のコポリドン、1~10 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 1~10 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45 mg の酢酸セルロースと、1~20 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃ ± 0.5℃ で、pH 6.8 の 50 nmol/dm³ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8 時間後に 80% ± 10%、好ましくは 8 時間後に 80% ± 5% である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0059】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 100~200 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、275~385 mg のデキストレート類、150~250 mg の塩化ナトリウム、45~100 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~5 mg のコロイド状二酸化ケイ素、60~120 mg のコポリドン、1~10 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 1~10 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45 mg の酢酸セルロースと、1~20 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60% RH で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0060】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 100~200 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、275~385 mg のデキストレート類、150~250 mg の塩化ナトリウム、45~100 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~5 mg のコロイド状二酸化ケイ素、60~120 mg のコポリドン、1~10 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 1~10 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45 mg の酢酸セルロースと、1~20 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1 × 150 mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46 分実行時間および 210 nm での UV 吸光度検出器を備える UPLC により、25℃/60% RH で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

40

50

【0061】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポビドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³(50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0062】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポビドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0063】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポビドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

40

【0064】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100～200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポビドン、1～10mgのステア

50

リン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH 6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0065】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、1つまたは複数のオスモゲン、懸濁化剤、滑剤、打錠助剤、および1つまたは複数の潤滑剤と、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、浸透膜と、可塑剤とを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0066】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、デキストレート類、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、コポリドン、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤またはカプセル剤であって、コーティングが、酢酸セルロースと、ポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0067】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポリドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0068】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275～385mgのデキストレート類、150～250mgの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポリドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

50

【0069】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0070】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³(50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0071】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0072】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を

40

50

備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0073】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0074】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0075】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mgの塩化ナトリウム、45~100mgのヒドロキシエチルセルロース、1~5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60~120mgのコポビドン、1~10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1~10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10~45mgの酢酸セルロースと、1~20mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0076】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての100mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、275~385mgのデキストレート類、150~250mg

gの塩化ナトリウム、45～100mgのヒドロキシエチルセルロース、1～5mgのコロイド状二酸化ケイ素、60～120mgのコポビドン、1～10mgのステアリン酸マグネシウムおよび1～10mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、10～45mgの酢酸セルロースと、1～20mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0077】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0078】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0079】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0080】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態

50

のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0081】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0082】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0083】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7～15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35～50%のデキストレート類、22～32%の塩化ナトリウム、4～12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中

40

50

0. 1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0084】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7~15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35~50%のデキストレート類、22~32%の塩化ナトリウム、4~12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73~83%の酢酸セルロースと、17~27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0085】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7~15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35~50%のデキストレート類、22~32%の塩化ナトリウム、4~12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73~83%の酢酸セルロースと、17~27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0086】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての7~15%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、35~50%のデキストレート類、22~32%の塩化ナトリウム、4~12%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73~83%の酢酸セルロースと、17~27%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

40

【0087】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9~13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態

50

のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0088】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0089】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0090】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム-水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0091】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状

二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0092】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0093】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0094】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0095】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0096】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての9～13%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、40～47%のデキストレート類、25～30%の塩化ナトリウム、6～10%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.35～0.65%のステアリン酸マグネシウムおよび0.35～0.65%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、76～80%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

30

【0097】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0098】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと

50

、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0099】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0100】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0101】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0102】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、

46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0103】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポリドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0104】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポリドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0105】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポリドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0106】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての11.11%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形

態のPF-06650833、43.61%のデキストレート類、27.03%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0107】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0108】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0109】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0110】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3

50

S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、310~350 mg のデキストレート類、185~225 mg の塩化ナトリウム、66~80 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~4 mg のコロイド状二酸化ケイ素、74~88 mg のコポリドン、2~7.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 2~7.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21~35 mg の酢酸セルロースと、5~14 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH 6.8 の 50 nmol/dm³ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8 時間後に 80%±10%、好ましくは 8 時間後に 80%±5% である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0111】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 175~225 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、310~350 mg のデキストレート類、185~225 mg の塩化ナトリウム、66~80 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~4 mg のコロイド状二酸化ケイ素、74~88 mg のコポリドン、2~7.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 2~7.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21~35 mg の酢酸セルロースと、5~14 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60% RH で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0112】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 175~225 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、310~350 mg のデキストレート類、185~225 mg の塩化ナトリウム、66~80 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~4 mg のコロイド状二酸化ケイ素、74~88 mg のコポリドン、2~7.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 2~7.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21~35 mg の酢酸セルロースと、5~14 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150 mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46 分実行時間および 210 nm での UV 吸光度検出器を備える UPLC により、25℃/60% RH で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0113】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 175~225 mg の 1-((2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態の PF-06650833、310~350 mg のデキストレート類、185~225 mg の塩化ナトリウム、66~80 mg のヒドロキシエチルセルロース、1~4 mg のコロイド状二酸化ケイ素、74~88 mg のコポリドン、2~7.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび 2~7.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21~35 mg の酢酸セルロースと、5~14 mg のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH 6.8 の 50 nmol/dm³ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性

40

50

媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0114】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS修飾放出錠剤を提供する。

10

【0115】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS修飾放出錠剤を提供する。

20

30

【0116】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての175～225mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、310～350mgのデキストレート類、185～225mgの塩化ナトリウム、66～80mgのヒドロキシエチルセルロース、1～4mgのコロイド状二酸化ケイ素、74～88mgのコポビドン、2～7.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび2～7.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、21～35mgの酢酸セルロースと、5～14mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0117】

50

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0118】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0119】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0120】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0121】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)

50

ー7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0122】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0123】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0124】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が

、40℃／75％RHで6カ月後、NMT0.05％総分解生成物を有する、経口投与ECS修飾放出錠剤を提供する。

【0125】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1％過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃／75％RHで6カ月後、NMT0.05％総分解生成物を有する、経口投与ECS修飾放出錠剤を提供する。

10

【0126】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての190～210mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、320～340mgのデキストレート類、195～215mgの塩化ナトリウム、70～74mgのヒドロキシエチルセルロース、2～2.5mgのコロイド状二酸化ケイ素、79～83mgのコポビドン、4～5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4～5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、26～30mgの酢酸セルロースと、7～9mgのポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25％ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80％±10％、好ましくは8時間後に80％±5％であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1％過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃／75％RHで6カ月後、NMT0.05％総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

30

【0127】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、330.75mgのデキストレート類、205mgの塩化ナトリウム、72mgのヒドロキシエチルセルロース、2.25mgのコロイド状二酸化ケイ素、81mgのコポビドン、4.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4.5mgのフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86mgの酢酸セルロースと、8.14mgのポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00mgである、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0128】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、330.75mgのデキストレート類、205mgの塩化ナ

50

トリウム、72 mg のヒドロキシエチルセルロース、2.25 mg のコロイド状二酸化ケイ素、81 mg のコポリドン、4.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mg の酢酸セルロースと、8.14 mg のポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mg であり、P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 が未粉碎である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0129】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mg の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F - 0 6 6 5 0 8 3 3、330.75 mg のデキストレート類、205 mg の塩化ナトリウム、72 mg のヒドロキシエチルセルロース、2.25 mg のコロイド状二酸化ケイ素、81 mg のコポリドン、4.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mg の酢酸セルロースと、8.14 mg のポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mg であり、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0130】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mg の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F - 0 6 6 5 0 8 3 3、330.75 mg のデキストレート類、205 mg の塩化ナトリウム、72 mg のヒドロキシエチルセルロース、2.25 mg のコロイド状二酸化ケイ素、81 mg のコポリドン、4.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mg の酢酸セルロースと、8.14 mg のポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mg であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH 6.8の50 nmol/dm³ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0131】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mg の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F - 0 6 6 5 0 8 3 3、330.75 mg のデキストレート類、205 mg の塩化ナトリウム、72 mg のヒドロキシエチルセルロース、2.25 mg のコロイド状二酸化ケイ素、81 mg のコポリドン、4.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mg の酢酸セルロースと、8.14 mg のポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mg であり、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT 0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0132】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mg の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F - 0 6 6 5 0 8 3 3、330.75 mg のデキストレート類、205 mg の塩化ナ

トリウム、72 mg のヒドロキシエチルセルロース、2.25 mg のコロイド状二酸化ケイ素、81 mg のコポリドン、4.5 mg のステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mg のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mg の酢酸セルロースと、8.14 mg のポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mg であり、錠剤が、A C E E x c e l 2 C 4 2.1×150mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210 nmでのUV吸光度検出器を備えるU P L Cにより、25℃/60%RHで13カ月後、N M T 0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0133】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F-06650833、330.75 mgのデキストレート類、205 mgの塩化ナトリウム、72 mgのヒドロキシエチルセルロース、2.25 mgのコロイド状二酸化ケイ素、81 mgのコポリドン、4.5 mgのステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mgの酢酸セルロースと、8.14 mgのポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mgであり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH 6.8の50 nmol/dm³ (50 nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、A C E E x c e l 2 C 4 2.1×150mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210 nmでのUV吸光度検出器を備えるU P L Cにより、25℃/60%RHで13カ月後、N M T 0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0134】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F-06650833、330.75 mgのデキストレート類、205 mgの塩化ナトリウム、72 mgのヒドロキシエチルセルロース、2.25 mgのコロイド状二酸化ケイ素、81 mgのコポリドン、4.5 mgのステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mgの酢酸セルロースと、8.14 mgのポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mgであり、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、N M T 0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 修飾放出錠剤を提供する。

【0135】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200 mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のP F-06650833、330.75 mgのデキストレート類、205 mgの塩化ナトリウム、72 mgのヒドロキシエチルセルロース、2.25 mgのコロイド状二酸化ケイ素、81 mgのコポリドン、4.5 mgのステアリン酸マグネシウムおよび4.5 mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86 mgの酢酸セルロースと、8.14 mgのポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00 mgであり、錠剤が、A C E E x c e l 2 C 4 2.1×150mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210 nmでのUV吸光度検出

10

20

30

40

50

器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS修飾放出錠剤を提供する。

【0136】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての200mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、330.75mgのデキストレート類、205mgの塩化ナトリウム、72mgのヒドロキシエチルセルロース、2.25mgのコロイド状二酸化ケイ素、81mgのコポビドン、4.5mgのステアリン酸マグネシウムおよび4.5mgのフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、28.86mgの酢酸セルロースと、8.14mgのポリエチレングリコールとを含み、総錠剤重量が937.00mgであり、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

20

【0137】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17~28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31~42%のデキストレート類、17~28%の塩化ナトリウム、5~11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73~83%の酢酸セルロースと、17~27%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0138】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17~28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31~42%のデキストレート類、17~28%の塩化ナトリウム、5~11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73~83%の酢酸セルロースと、17~27%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0139】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17~28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31~42%のデキストレート類、17~28%の塩化ナトリウム、5~11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10~0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5~13%のコポビドン、0.25~0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25~0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施さ

50

れるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0140】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0141】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0142】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアрилナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供する。

【0143】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド

状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0144】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0145】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0146】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての17～28%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、31～42%のデキストレート類、17～28%の塩化ナトリウム、5～11%のヒドロキシエチルセルロース、0.10～0.40%のコロイド状二酸化ケイ素、5～13%のコポビドン、0.25～0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび0.25～0.75%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、73～83%の酢酸セルロースと、17～27%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³（50nM）リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時

40

50

間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0147】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0148】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0149】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0150】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM) リン酸

二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0151】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0152】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0153】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³(50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

40

【0154】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形

50

態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0155】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0156】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての20～24%の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、34～39%のデキストレート類、20～24%の塩化ナトリウム、7～9%のヒドロキシエチルセルロース、0.20～0.30%のコロイド状二酸化ケイ素、7～11%のコポビドン、0.40～0.60%のステアリン酸マグネシウムおよび0.40～0.60%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、75～81%の酢酸セルロースと、20～24%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0157】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含む、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0158】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0159】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

20

【0160】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³ (50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

30

【0161】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、25℃/60%RHで13カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

40

【0162】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-(((2S, 3S, 4

50

S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形
態の PF - 06650833、36.75% のデキストレート類、22.78% の塩化ナ
トリウム、8.00% のヒドロキシエチルセルロース、0.25% のコロイド状二酸化ケ
イ素、9.00% のコポリドン、0.50% のステアリン酸マグネシウムおよび 0.50
% のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投
与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00% の酢酸セルロースと
、22.00% のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2
C4 2.1 × 150 mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、
46 分実行時間および 210 nm での UV 吸光度検出器を備える UPLC により、25℃
/ 60% RH で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単
層修飾放出錠剤を提供する。

10

【0163】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 22.22% の 1 - (((2 S, 3 S, 4
S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形
態の PF - 06650833、36.75% のデキストレート類、22.78% の塩化ナ
トリウム、8.00% のヒドロキシエチルセルロース、0.25% のコロイド状二酸化ケ
イ素、9.00% のコポリドン、0.50% のステアリン酸マグネシウムおよび 0.50
% のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投
与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00% の酢酸セルロースと
、22.00% のポリエチレングリコールとを含み、錠剤の溶解が、37℃ ± 0.5℃ で
、pH 6.8 の 50 nmol / dm³ (50 nM) リン酸二水素ナトリウム一水和物およ
び 0.25% ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8 時間後に 80% ± 10%、好
ましくは 8 時間後に 80% ± 5% であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.
1 × 150 mm 2 μm カラム、移動相アセトニトリル中 0.1% 過塩素酸、46 分実行
時間および 210 nm での UV 吸光度検出器を備える UPLC により、25℃ / 60% R
H で 13 カ月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出
錠剤を提供する。

20

【0164】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 22.22% の 1 - (((2 S, 3 S, 4
S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形
態の PF - 06650833、36.75% のデキストレート類、22.78% の塩化ナ
トリウム、8.00% のヒドロキシエチルセルロース、0.25% のコロイド状二酸化ケ
イ素、9.00% のコポリドン、0.50% のステアリン酸マグネシウムおよび 0.50
% のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投
与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00% の酢酸セルロースと
、22.00% のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、40℃ / 75% RH で 6 カ
月後、NMT 0.05% 総分解生成物を有する、経口投与 E C S 単層修飾放出錠剤を提供
する。

30

40

【0165】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての 22.22% の 1 - (((2 S, 3 S, 4
S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形
態の PF - 06650833、36.75% のデキストレート類、22.78% の塩化ナ
トリウム、8.00% のヒドロキシエチルセルロース、0.25% のコロイド状二酸化ケ
イ素、9.00% のコポリドン、0.50% のステアリン酸マグネシウムおよび 0.50
% のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投
与 E C S 単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00% の酢酸セルロースと

50

、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0166】

別の態様では、本発明は、活性コアとしての22.22%の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833、36.75%のデキストレート類、22.78%の塩化ナトリウム、8.00%のヒドロキシエチルセルロース、0.25%のコロイド状二酸化ケイ素、9.00%のコポビドン、0.50%のステアリン酸マグネシウムおよび0.50%のフマル酸ステアリルナトリウムと、活性コアに施されるコーティングとを含む経口投与ECS単層修飾放出錠剤であって、コーティングが、78.00%の酢酸セルロースと、22.00%のポリエチレングリコールとを含み、PF-06650833が未粉碎であり、錠剤の溶解が、37℃±0.5℃で、pH6.8の50nmol/dm³(50nM)リン酸二水素ナトリウム一水和物および0.25%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水性媒体中、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%であり、錠剤が、ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム、移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸、46分実行時間および210nmでのUV吸光度検出器を備えるUPLCにより、40℃/75%RHで6カ月後、NMT0.05%総分解生成物を有する、経口投与ECS単層修飾放出錠剤を提供する。

【0167】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療する方法であって、治療上有効量の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0168】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0169】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0170】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤および1つの200mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0171】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0172】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および1つの100mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0173】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および1つの200mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0174】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤、1つの100mg MR-FORM2錠剤、および1つの200mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0175】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および2つの200mg MR-FORM2錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0176】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0177】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤を、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0178】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤および1つの200mg MR-FORM3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0179】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0180】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および1つの100mg MR-FORM3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0181】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および1つの200mg MR-FORM3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0182】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤、1つの100mg MR-FORM3錠剤、および1つの200mg MR-FORM3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0183】

別の態様では、本発明は、患者の化膿性汗腺炎を治療または予防する方法であって、1日1回、1つまたは複数の20mg MR-FORM1錠剤および2つの200mg M

50

R－FORM 3錠剤を、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0184】

本発明はまた、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、特発性肺線維症（IPF）、関節リウマチ（RA）、アトピー性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、うっ滞性皮膚炎、ループス、強直性脊椎炎、脱毛症、白斑および化膿性汗腺炎（HS）などの免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患を治療することに関する。このような疾患を治療するための本発明の組み合わせは、1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と1－（（（2S，5R）－5－（（7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－メチルピペリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オンまたはその薬学的に許容される塩；および1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩とトファシチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。特に、関節リウマチが、本発明の併用療法で治療され得る。

【0185】

関節リウマチは、個々の患者で多様な経路から生じる共通の臨床表現型を有する自然免疫系および適応免疫系の調節不全を特徴とする。前RA段階は数カ月～数年間続き、循環自己抗体の存在、炎症性サイトカインおよびケモカインの濃度および範囲の増加、ならびに代謝変化を特徴とする。最終的に、RA患者は、関節損傷をもたらす明白な炎症、間質コンパートメントの変化および組織修飾を特徴とする滑膜炎を発症する。

【0186】

近年のデータは、前RA患者に一般的に見られる翻訳後修飾タンパク質に対する適応免疫系によって産生される自己抗体が、最終的に破骨細胞を認識する能力を拡大することを示唆する。自己抗体－破骨細胞相互作用の1つの結果は、疼痛の誘発、ならびにその後の白血球動員および関節炎症への経路を提供するIL－8の放出である。新たな自然免疫細胞および適応免疫細胞の動員は、追加のサイトカインおよびケモカインの産生をもたらす間質細胞活性化を促進して、終了に必要とされる不十分な負の調節因子による正のフィードバックループおよび自己永続的プロセスを作り出す。現在、RAの治療法はない。（FiresteinおよびMcInnes、Immunity、2017年2月21日、46（2）、183～196）。

【0187】

別の態様では、本発明は、1つの1～400mgの1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06650833の錠剤またはカプセル剤と、1つの1～200mgの1－（（（2S，5R）－5－（（7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－メチルピペリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オン（PF－06651600）または当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0188】

別の態様では、本発明は、1つの100～300mgの1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06650833の錠剤またはカプセル剤と、1つの50～150mgの1－（（（2S，5R）－5－（（7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－メチルピペリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組

み合わせを提供する。

【0189】

別の態様では、本発明は、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0190】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

10

【0191】

別の態様では、本発明は、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0192】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

20

【0193】

別の態様では、本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0194】

別の態様では、本発明は、患者の炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、特発性肺線維症(IPF)、関節リウマチ(RA)、アトピー性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、うっ滞性皮膚炎、ループス、強直性脊椎炎、脱毛症、白斑または化膿性汗腺炎(HS)を治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0195】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボ

50

キサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0196】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの0.5~200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0197】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの0.5~200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0198】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの0.5~200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0199】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの50~150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0200】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの50~150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0201】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの50~150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学

50

的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0202】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0203】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0204】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0205】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0206】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの0.5~200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0207】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの0.5~200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

50

【0208】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの0.5～200mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0209】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの50～150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0210】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの50～150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0211】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの50～150mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0212】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0213】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0214】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

10

20

30

40

50

日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0215】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0216】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、自然免疫系および適応免疫系からの炎症活性が低下する、方法を提供する。

20

【0217】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、単球およびB細胞のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0218】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0219】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α レベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0220】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許

50

容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0221】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0222】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0223】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0224】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セ렉チンおよびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0225】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eセ렉チンおよびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0226】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-

50

メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セ렉チンおよびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0227】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セ렉チンおよびIL-17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0228】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8およびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0229】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8およびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

30

【0230】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8およびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0231】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8およびIL-17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0232】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

50

日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0233】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0234】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0235】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

30

【0236】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0237】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを

50

含み、Eーセ렉チン、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0238】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

10

【0239】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

20

【0240】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0241】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、TNF α およびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

30

【0242】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、TNF α およびIL-17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0243】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S

50

、5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－8、TNF α およびIL－17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0244】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR－FORM3錠剤と、1つの100mgの1－((2 S, 5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－8、TNF α およびIL－6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0245】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR－FORM3錠剤と、1つの100mgの1－((2 S, 5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－8、TNF α およびIL－6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0246】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR－FORM3錠剤と、1つの100mgの1－((2 S, 5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－8、TNF α およびIL－17Fのレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0247】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR－FORM3錠剤と、1つの100mgの1－((2 S, 5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－8、TNF α およびIL－17Fのレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0248】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR－FORM2錠剤と、1つの100mgの1－((2 S, 5 R)－5－((7 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－メチルピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF－06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL－17F、IL－6、E－セ렉チン、IL－8およびTNF α のレベルが炎

症部位で低下する、方法を提供する。

【0249】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-17F、IL-6、E-セレクトイン、IL-8およびTNF α のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0250】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-17F、IL-6、E-セレクトイン、IL-8およびTNF α のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0251】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-17F、IL-6、E-セレクトイン、IL-8およびTNF α のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0252】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-1、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトイン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの1つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0253】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-1、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトイン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0254】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

50

日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0255】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの4つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0256】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの5つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0257】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの6つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0258】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの7つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0259】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

10

20

30

40

50

日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの8つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0260】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの9つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0261】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの10個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0262】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの11個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0263】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの12個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0264】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

10

20

30

40

50

日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0265】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの1つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0266】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0267】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0268】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの4つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0269】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

10

20

30

40

50

日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの5つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0270】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの6つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0271】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの7つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0272】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの8つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0273】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの9つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0274】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

10

20

30

40

50

日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの10個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0275】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの11個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0276】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルのうちの12個が炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0277】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの100mgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06651600の錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-6、PAI-I、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-1 α 、PGE₂およびTNF α のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0278】

別の態様では、本発明は、1つの1~400mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833の錠剤またはカプセル剤と、1つの1~20mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0279】

別の態様では、本発明は、1つの100~300mgの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833の錠剤またはカプセル剤と、1つの5~11mgのトファシチニ

10

20

30

40

50

ブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0280】

別の態様では、本発明は、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0281】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

10

【0282】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの錠剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせであって、トファシチニブがクエン酸の塩である、医薬組み合わせを提供する。

【0283】

別の態様では、本発明は、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

20

【0284】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

【0285】

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの錠剤とを含む医薬組み合わせを提供する。

別の態様では、本発明は、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせであって、トファシチニブがクエン酸の塩である、医薬組み合わせを提供する。

30

【0286】

別の態様では、本発明は、患者の免疫疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、トファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブとを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0287】

別の態様では、本発明は、患者の炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、特発性肺線維症(IPF)、関節リウマチ(RA)、アトピー性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、うっ滞性皮膚炎、ループス、強直性脊椎炎、脱毛症、白斑または化膿性汗腺炎(HS)を治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、トファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブとを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0288】

50

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のPF-06650833と、トファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブとを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0289】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0290】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0291】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0292】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0293】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0294】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0295】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0296】

50

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0297】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0298】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0299】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0300】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0301】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0302】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgの、クエン酸塩であるトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0303】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0304】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に

50

経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0305】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの1~22mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0306】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0307】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0308】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの5~11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0309】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0310】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0311】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの錠剤またはカプセル剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0312】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの100mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0313】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、1つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0314】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与する

10

【0315】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含む方法を提供する。

【0316】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgの、クエン酸塩であるトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、この

20

【0317】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、自然免疫系および適応免疫系からの炎症活性が低下する、方法を提供する。

【0318】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、単球およびB細胞のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0319】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-8レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0320】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、VCAM-1レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0321】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む

50

医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、M I Gレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0322】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、好中球レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0323】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、自然免疫系および適応免疫系からの炎症活性が低下する、方法を提供する。

10

【0324】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、単球およびB細胞のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0325】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0326】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、V C A M-1レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0327】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、M I Gレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0328】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、好中球レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0329】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与する

50

ステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0330】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0331】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0332】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、T N F αレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0333】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、T N F αレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0334】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0335】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0336】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、I L-8、V C A M-1、M I Gおよび好中球のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0337】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α レベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0338】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、TNF α レベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0339】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et α 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0340】

20

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et α 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの2つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0341】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et α 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの2つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0342】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et α 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの2つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0343】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et α 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、

50

方法を提供する。

【0344】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの3つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0345】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの4つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0346】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの4つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0347】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの5つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0348】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの5つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0349】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの6つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0350】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの6つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0351】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの7つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

10

【0352】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの7つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

20

【0353】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0354】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0355】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM2錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-6、MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトイン、CD69、IL-8、IL-1 α 、IL-17F、PGE₂、TNF α 、Et o 3、P-セレクトイン、CD38、IL-2、MIG、ITAC、単球、好酸球、好塩基球、B細胞およびT細胞のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

40

【0356】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1

50

日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの3つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0357】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの3つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0358】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの4つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0359】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの4つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

30

【0360】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの5つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0361】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、E-セレクトイン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、P-セレクトイン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの5つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0362】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む

50

医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの6つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0363】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの6つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

10

【0364】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの7つが炎症部位で低下する、方法を提供する。

20

【0365】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルのうちの7つが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

【0366】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

30

【0367】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、Eーセ렉チン、IL-8、TNF α 、Et o 3、VCAM-1、Pーセ렉チン、IL-17FおよびIL-6のレベルが炎症部位で50%以上低下する、方法を提供する。

40

【0368】

別の態様では、本発明は、患者の関節リウマチを治療または予防する方法であって、1日1回、2つの200mg MR-FORM3錠剤と、1つの11mgのトファシチニブまたは当量のその薬学的に許容される塩の形態のトファシチニブの持続放出錠剤とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に経口投与するステップを含み、IL-6、MCP-1、VCAM-1、CD40、Eーセ렉チン、C

50

D69、IL-8、IL-1 α 、IL-17F、PGE₂、TNF α 、Eto3、P-セ
レクチン、CD38、IL-2、MIG、ITAC、単球、好酸球、好塩基球、B細胞お
よびT細胞のレベルが炎症部位で低下する、方法を提供する。

【0369】

プロテインキナーゼは、チロシンおよびセリン／トレオニンキナーゼに広く分類される
、タンパク質中の特定の残基のリン酸化を触媒する酵素のファミリーである。様々な機構
による一定のキナーゼの調節不全から生じる不適切な活性は、それだけに限らないが、がん、
心血管疾患、アレルギー、喘息、呼吸器疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、
代謝疾患、ならびに神経疾患および神経変性疾患を含む多くの疾患の原因の根底にあると
考えられている。よって、キナーゼの強力で選択的な阻害剤が、様々なヒト疾患のための
潜在的な治療として求められている。

10

【0370】

免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療で自然免疫系を標的化することに相当
の関心がある。自然免疫系の受容体は、細菌およびウイルスによる傷害に対する防御の第
一線を提供する。これらの受容体は、細菌およびウイルス産物ならびに炎症性サイトカイン
を認識し、それによって、TNF α 、IL6およびインターフェロンなどの炎症性サイ
トカインの上方制御を最終的にもたらすシグナル伝達カスケードを開始する。近年、核酸
などの自己産生リガンドならびに高移動度タンパク質B1（HMGB1）および終末糖化
産物（AGE）などの炎症産物が、自然免疫系の重要な受容体であるToll様受容体（
TLR）のリガンドであることが明らかになった（O'Neill 2003、Kanzlerら 2007、Wagner 2006）。このことは、自己免疫による炎症の開
始および持続におけるTLRの役割を実証する。

20

【0371】

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ4（IRAK4）は、自然免疫の調節に関与
する普遍的に発現されるセリン／トレオニンキナーゼである（Suzuki & Saito
2006）。IRAK4は、TLRおよびIL-1/18受容体ファミリーのメンバー
からのシグナル伝達の開始を担う。マウスにおけるIRAK4のキナーゼ不活性ノックイ
ンおよび標的化欠失が、TLRおよびIL-1誘導炎症性サイトカインの減少を引き起こ
すことが報告された（Kawagoeら 2007；Fraczekら 2008；Kimら 2007）。IRAK4キナーゼデッドノックインマウスが、抗原誘導関節炎（A
IA）および血清移入誘導（K/BxN）関節炎モデルで誘導関節炎に抵抗性であること
も示された（Koziczak-Holbro 2009）。同様に、ヒトIRAK4欠
損も、TollリガンドおよびIL-1による曝露に応答することができないことを示す
ように思われる（Hernandez & Bastian 2006）。しかしながら、I
RAK4-ヌル個体の免疫不全表現型は、グラム陽性菌による曝露に狭く制限されるが、
グラム陰性菌、ウイルスまたは真菌による曝露には制限されない。このグラム陽性感受性
は年齢によっても減少し、IRAK4の非存在下での自然免疫の重複性または代償性の機
構を意味する（Lavineら 2007）。

30

【0372】

これらのデータは、IRAK4キナーゼ活性の阻害剤が、最小限の免疫抑制副作用で、
サイトカインによって駆動される免疫疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療におい
て治療的価値を有し得ることを示す。追加の近年の研究は、IRAK4の標的化が、粥
状動脈硬化およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫などの他の炎症性病態で有用となり得
ることを示唆する（Rekhterら 2008；Ngoら 2011）。そのため、I
RAK4キナーゼ活性の阻害剤は、それだけに限らないが、自己免疫疾患、炎症疾患、心
血管疾患、がんおよび代謝疾患を含む多種多様な疾患の潜在的な治療法となる。追加の情
報については以下の参考文献を参照されたい：N. SuzukiおよびT. Saito、
Trends in Immunology、2006、27、566。T. Kawagoe、S. Sato、A. Jung、M. Yamamoto、K. Matsui、H.
Kato、S. Uematsu、O. TakeuchiおよびS. Akira、Jour

40

50

nal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1013. J. Fraczek, T. W. Kim, H. Xiao, J. Yao, Q. Wen, Y. Li, J. -L. Casanova, J. Pryjma および X. Li, Journal of Biological Chemistry, 2008, 283, 31697. T. W. Kim, K. Staschke, K. Bulek, J. Yao, K. Peters, K. -H. Oh, Y. Vandenburg, H. Xiao, W. Qian, T. Hamilton, B. Min, G. Sen, R. Gilmour および X. Li, Journal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1025. M. Koziczak-Holbro, A. Littlewood-Evans, B. Pollinger, J. Kovarik, J. Dawson, G. Zenke, C. Burkhardt, M. Muller および H. Gram, Arthritis & Rheumatism, 2009, 60, 1661. M. Hernandez および J. F. Bastian, Current Allergy and Asthma Reports, 2006, 6, 468. E. Lavine, R. Somech, J. Y. Zhang, A. Puel, X. Bossuyt, C. Picard, J. L. Casanova および C. M. Roifman, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007, 120, 948. M. Rekhter, K. Staschke, T. Estridge, P. Rutherford, N. Jackson, D. Gifford-Moore, P. Foxworthy, C. Reidy, X. -d. Huang, M. Kalbfleisch, K. Hui, M. -S. Kuo, R. Gilmour および C. J. Vlahos, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 367, 642. O'Neill, L. A. (2003). 「Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases.」 Curr Opin Pharmacol 3(4):396. Kanzler, H. (2007) 「Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists.」 Nature Medicine 13:552. Wagner, H. (2006) 「Endogenous TLR ligands and autoimmunity」 Advances in Immunol 91:159. Ngo, V. N. (2011) 「Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma」 Nature 470:115.

【0373】

別の態様では、本発明は、患者の多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ギランバレー症候群、自己免疫性脳脊髄炎、アルツハイマー病、大うつ病、外傷性脳損傷、てんかん、パーキンソン病または双極性疾患などの神経変性疾患または神経炎症疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-(((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0374】

別の態様では、本発明は、患者の多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ギランバレー症候群、自己免疫性脳脊髄炎、アルツハイマー病、大うつ病、外傷性脳損傷、てんかん、パーキンソン病または双極性疾患などの神経変性疾患または神経炎症疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-

フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－メトキシイソキノリン－６－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０３７５】

別の態様では、本発明は、患者の若年性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性発症関節リウマチ、少関節型関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、腸炎性関節炎、若年性ライター症候群、若年性強直性脊椎炎、ＳＥＡ症候群、反応性関節炎（反応性関節症）、乾癬性関節症、若年性腸炎性関節炎、リウマチ性多発筋痛症、腸炎性脊椎炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、若年性乾癬性関節炎、巨細胞性動脈炎、または炎症性疾患からの続発性骨関節炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、１－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－メトキシイソキノリン－６－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、１－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルピペリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０３７６】

別の態様では、本発明は、患者の若年性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性発症関節リウマチ、少関節型関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、腸炎性関節炎、若年性ライター症候群、若年性強直性脊椎炎、ＳＥＡ症候群、反応性関節炎（反応性関節症）、乾癬性関節症、若年性腸炎性関節炎、リウマチ性多発筋痛症、腸炎性脊椎炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、若年性乾癬性関節炎、巨細胞性動脈炎、または炎症性疾患からの続発性骨関節炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、１－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－メトキシイソキノリン－６－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０３７７】

別の態様では、本発明は、患者の全身性エリテマトーデス、若年性全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症（全身性強皮症）、レイノー現象、若年性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性筋炎－皮膚筋炎、混合性結合組織病、サルコイドーシス、線維筋痛症、顕微鏡的多発血管炎、血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（以前はチャグ・ストラウス症候群として知られていた）、多発血管炎性肉芽腫症（以前はウェゲナー肉芽腫症として知られていた）、結節性多発動脈炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性血小板減少性血栓性紫斑病、若年性血管炎、結節性多発動脈炎（結節性汎動脈炎、結節性動脈周囲炎、クスマウル病、クスマウルマイアー病またはＰＡＮとしても知られている）、血清病、重症筋無力症、高安動脈炎、ベーチェット症候群、川崎病（皮膚粘膜リンパ節症候群）、バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）、フォークト・小柳・原田症候群、アジソン病、橋本甲状腺炎、硬化性胆管炎、膜性糸球体症、多発性筋炎、筋炎、粥状動脈硬化、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性精巣炎またはグッドパスチャー病を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、１－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－メトキシイソキノリン－６－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、１－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メチルピペリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０３７８】

別の態様では、本発明は、患者の全身性エリテマトーデス、若年性全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症（全身性強皮症）、レイノー現象、若年性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性筋炎－皮膚筋炎、混合性結合組織病、サルコイドーシス、線維筋痛症、顕微鏡的多発血管炎、血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（以前はチャグ・ストラウス症候群として知られていた）、多発血管炎性肉芽腫症（以前はウェゲナー肉芽腫症として知られていた）、結節性多発動脈炎、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、特発性血小板減少性血栓性紫斑病、若年性血管炎、結節性多発動脈炎（結節性汎動脈炎、結節性動脈周囲炎、クスマウル病、クスマウルマイアー病またはPANとしても知られている）、血清病、重症筋無力症、高安動脈炎、ベーチェット症候群、川崎病（皮膚粘膜リンパ節症候群）、バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）、フォクト・小柳・原田症候群、アジソン病、橋本甲状腺炎、硬化性胆管炎、膜性糸球体症、多発性筋炎、筋炎、粥状動脈硬化、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性精巣炎またはグッドパスチャー病を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1－（（（2S, 3S, 4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0379】

別の態様では、本発明は、患者のセリアックスブルー、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、悪性貧血を伴う自己免疫性萎縮性胃炎、または肥満細胞症を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1－（（（2S, 3S, 4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1－（（2S, 5R）－5－（（7H－ピロロ[2, 3-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－メチルピペリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0380】

別の態様では、本発明は、患者のセリアックスブルー、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、悪性貧血を伴う自己免疫性萎縮性胃炎、または肥満細胞症を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1－（（（2S, 3S, 4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0381】

別の態様では、本発明は、患者の尋常性乾癬、滴状乾癬、乾癬性表皮過形成、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、アトピー性皮膚炎、湿疹皮膚炎、皮膚炎、掻痒、自己免疫性脱毛症、表皮過形成、若年性皮膚筋炎または皮膚筋炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1－（（（2S, 3S, 4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1－（（2S, 5R）－5－（（7H－ピロロ[2, 3-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－メチルピペリジン－1－イル）プロパー2－エン－1－オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0382】

別の態様では、本発明は、患者の尋常性乾癬、滴状乾癬、乾癬性表皮過形成、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、アトピー性皮膚炎、湿疹皮膚炎、皮膚炎、掻痒、自己免疫性脱毛症、表皮過形成、若年性皮膚筋炎または皮膚筋炎を治療または予防する方法であって

50

、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0383】

別の態様では、本発明は、患者の自己免疫性肝炎、慢性活動性肝炎または原発性硬化性胆管炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0384】

別の態様では、本発明は、患者の自己免疫性肝炎、慢性活動性肝炎または原発性硬化性胆管炎を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0385】

別の態様では、本発明は、患者のグレーブス病、非伝染性ブドウ膜炎、ドライアイ症候群、交感性眼炎、コーガン症候群、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎および水晶体原性ブドウ膜炎を含むブドウ膜炎、角膜炎、角膜ヘルペス、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、乾性角結膜炎(ドライアイ)、フリクテン、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、眼血管新生または増殖性糖尿病性網膜症を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0386】

別の態様では、本発明は、患者のグレーブス病、非伝染性ブドウ膜炎、ドライアイ症候群、交感性眼炎、コーガン症候群、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎および水晶体原性ブドウ膜炎を含むブドウ膜炎、角膜炎、角膜ヘルペス、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、乾性角結膜炎(ドライアイ)、フリクテン、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、眼血管新生または増殖性糖尿病性網膜症を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0387】

別の態様では、本発明は、患者の喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患または急性呼吸器疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4

50

S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1 - (
(2 S, 5 R) - 5 - ((7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 -
メチルピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オンまたはその薬学的に許
容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする
患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0388】

別の態様では、本発明は、患者の喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患または急性呼吸
器疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1 - ((2 S, 3 S, 4
S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 -
メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファ
シチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に
、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0389】

別の態様では、本発明は、患者の消化管／胃腸管がん、結腸がん、肝臓がん、皮膚がん
(肥満細胞腫瘍および扁平上皮癌を含む)、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、白血病、急
性骨髄性白血病、T細胞性急性リンパ芽球性白血病または成人T細胞白血病、びまん性大
細胞型B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎がん、肺がん、筋
がん、骨がん、膀胱がん、脳がん、黒色腫(口腔および転移性黒色腫を含む)、カボジ肉
腫、多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、膵がん、脳腫瘍、ま
たは神経膠腫(星細胞腫を含む)を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、
1 - ((2 S, 3 S, 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 -
イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたはその薬学的
に許容される塩と、1 - ((2 S, 5 R) - 5 - ((7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミ
ジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 -
オンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、こ
のような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0390】

別の態様では、本発明は、患者の消化管／胃腸管がん、結腸がん、肝臓がん、皮膚がん
(肥満細胞腫瘍および扁平上皮癌を含む)、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、白血病、急
性骨髄性白血病、T細胞性急性リンパ芽球性白血病または成人T細胞白血病、びまん性大
細胞型B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎がん、肺がん、筋
がん、骨がん、膀胱がん、脳がん、黒色腫(口腔および転移性黒色腫を含む)、カボジ肉
腫、多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、膵がん、脳腫瘍、ま
たは神経膠腫(星細胞腫を含む)を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、
1 - ((2 S, 3 S, 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 -
イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドまたはその薬学的
に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み
合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを
含む方法を提供する。

【0391】

別の態様では、本発明は、患者のI型糖尿病、II型糖尿病または若年型糖尿病を治療
または予防する方法であって、治療上有効量の、1 - ((2 S, 3 S, 4 S) - 3 - エ
チル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイ
ソキノリン - 6 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、1 - ((2 S, 5 R
) - 5 - ((7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチル
ピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オンまたはその薬学的に許容される塩と
を含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与
するステップを含む方法を提供する。

【0392】

別の態様では、本発明は、患者のⅠ型糖尿病、ⅠⅠ型糖尿病または若年型糖尿病を治療または予防する方法であって、治療上有効量の、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩と、トファシチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組み合わせを、同時にまたは順に、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

定義

本明細書で使用される「錠剤の平均溶解」という用語は、温度、RHおよび持続時間などの一定の条件下での、少なくとも20個の錠剤についての、溶解した錠剤の平均百分率、または錠剤溶解プロファイルを意味する。

10

【0393】

本明細書で使用される「修飾放出」または「制御放出」という用語は、溶解が、8時間後に80%±10%、好ましくは8時間後に80%±5%である図1Aと同様の錠剤溶解プロファイルを意味する。錠剤製造プロセスが、個々の錠剤に8時間後に70%~90%、好ましくは8時間後に75%~85%の個々の溶解プロファイルを与え得ることが理解されるべきである。

【0394】

「NMT」という用語は、以下を意味する。

本明細書で使用される「20mg MR-FORM1」という用語は、活性層として20mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、ポリエチレンオキシド(分子量200,000)およびステアリン酸マグネシウムを含むSCT二層修飾放出錠剤を意味する。ポリエチレンオキシド(分子量5,000,000)、塩化ナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよびFD&Cブルーアルミニウムレーキ2号が膨潤層を構成する。コーティングとしての酢酸セルロースおよびポリエチレングリコール中、アセトンおよび精製水が加工中の溶媒として使用された。

20

【0395】

本明細書で使用される「100mg MR-FORM1」という用語は、活性層と、膨潤性層と、二層(すなわち、活性層および膨潤性層)に施されるコーティングとを含むSCT二層修飾放出錠剤を意味する。活性層は、100.00mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、395.00mgのポリエチレンオキシド(分子量200,000)と、5.00mgのステアリン酸マグネシウムとを含み、総活性層重量は500.00mgとなる。膨潤性層は、138.21mgのポリエチレンオキシド(分子量5,000,000)と、76.50mgの塩化ナトリウムと、38.25mgの微結晶セルロースと、1.275mgのステアリン酸マグネシウムと、0.765mgのFD&Cブルーアルミニウムレーキ2号とを含み、総膨潤性層重量は255.00mgとなる。二層(すなわち、活性層および膨潤性層)を囲むコーティングは、39.00mgの酢酸セルロースと、11.00mgのポリエチレングリコールとを含み、総コーティング重量は50.00mgとなり、総錠剤重量は805.00mgとなる。適切な生理学的条件下で、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが錠剤を出ることを可能にする錠剤中のレーザー穿孔吐出口を除く、二層のほぼ100%をコーティングが覆うことが理解されるべきである。

30

40

【0396】

本明細書で使用される「100mg MR-FORM2」という用語は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含むECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが、100.000mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、316.000mgのソルビトールと、240.000mgの塩化ナトリウム

50

と、64.000mgのヒドロキシエチルセルロースと、72.000mgのコポビドンと、4.000mgのステアリン酸マグネシウムと、4.000mgのフマル酸ステアリルナトリウムとを含み、総活性コア重量が800.000mgとなるECS単層修飾放出錠剤を意味する。活性コアに施されるコーティングは、44.100mgの酢酸セルロースと、18.900mgのポリエチレングリコールとを含み、総コーティング重量が63.000mgとなり、総錠剤重量が863.000mgとなる。100mg MR-FORM2錠剤は、水和物、溶媒和物、共結晶、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含むことができ、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの総量は100mgである。適切な生理学的条件下で、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが錠剤を出ることを可能にする錠剤中のレーザー穿孔吐出口を除く、活性コアのほぼ100%をコーティングが覆うことが理解されるべきである。

10

【0397】

本明細書で使用される「200mg MR-FORM2」という用語は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含むECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが、200.000mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、216.000mgのソルビトールと、240.000mgの塩化ナトリウムと、64.000mgのヒドロキシエチルセルロースと、72.000mgのコポビドンと、4.000mgのステアリン酸マグネシウムと、4.000mgのフマル酸ステアリルナトリウムとを含み、総活性コア重量が800.000mgとなるECS単層修飾放出錠剤を意味する。活性コアに施されるコーティングは、44.100mgの酢酸セルロースと、18.900mgのポリエチレングリコールとを含み、総コーティング重量が63.000mgとなり、総錠剤重量が863.000mgとなる。200mg MR-FORM2錠剤は、水和物、溶媒和物、共結晶、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含むことができ、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの総量は200.000mgである。適切な生理学的条件下で、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが錠剤を出ることを可能にする錠剤中のレーザー穿孔吐出口を除く、活性コアのほぼ100%をコーティングが覆うことが理解されるべきである。

20

30

【0398】

本明細書で使用される「100mg MR-FORM3」という用語は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含むECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが、100.000mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含み、392.480mgのデキストレート類と、243.270mgの塩化ナトリウムと、72.00mgのヒドロキシエチルセルロースと、2.250mgのコロイド状二酸化ケイ素と、81.00mgのコポビドンと、4.50mgのステアリン酸マグネシウムと、4.50mgのフマル酸ステアリルナトリウムとをさらに含み、総活性コア重量が900.00mgとなるECS単層修飾放出錠剤を意味する。活性コアに施されるコーティングは、28.860mgの酢酸セルロースと、8.140mgのポリエチレングリコールとを含む。100mg MR-FORM3錠剤は、水和物、溶媒和物、共結晶

40

50

、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含むことができ、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの総量は100mgである。適切な生理学的条件下で、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが錠剤を出ることを可能にする錠剤中のレーザー穿孔吐出口を除く、活性コアのほぼ100%をコーティングが覆うことが理解されるべきである。

【0399】

本明細書で使用される「200mg MR-FORM3」という用語は、活性コアと、活性コアに施されるコーティングとを含むECS単層修飾放出錠剤であって、活性コアが、200.000mgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、330.750mgのデキストレート類と、205.000mgの塩化ナトリウムと、72.000mgのヒドロキシエチルセルロースと、2.250mgのコロイド状二酸化ケイ素と、81.000mgのコポビドンと、4.500mgのステアリン酸マグネシウムと、4.500mgのフマル酸ステアリルナトリウムとを含み、総活性コア重量が900.000mgとなるECS単層修飾放出錠剤を意味する。活性コアに施されるコーティングは、28.860mgの酢酸セルロースと、8.140mgのポリエチレングリコールとを含み、総コーティング重量が37.000mgとなり、総錠剤重量が937.000mgとなる。200mg MR-FORM3錠剤は、水和物、溶媒和物、共結晶、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含むことができ、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの総量は200.000mgである。適切な生理学的条件下で、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが錠剤を出ることを可能にする錠剤中のレーザー穿孔吐出口を除く、活性コアのほぼ100%をコーティングが覆うことが理解されるべきである。

【0400】

本明細書で使用される「11mgのトファシチニブの錠剤または11mgのトファシチニブの持続放出錠剤」という用語は、米国特許第9937181号に記載される製剤を意味し、当量のクエン酸塩としてのトファシチニブを含む。

【0401】

本明細書で使用される「炎症部位で」という用語は、1つまたは複数の炎症部位を意味する。

本明細書で使用される「患者」または「対象」という用語は、本明細書に記載される治療または療法を必要とするヒトを意味する。

【0402】

本明細書で使用される「PF-06650833-00、PF-06650833、833および833」という用語は、構造

【0403】

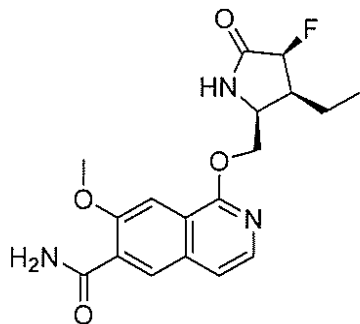
10

20

30

40

【化 1】



10

【0404】

を有する 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを意味し、水和物、溶媒和物、共結晶、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態を含む。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの一定の形態は、3つの文献全てが、全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2015/150995号、Org. Process Res. Dev. 2018、22、1835~1845およびIP. COM開示番号：IPC OM000256080D(2018年11月2日)に開示される実験手順に従って調製され得る。

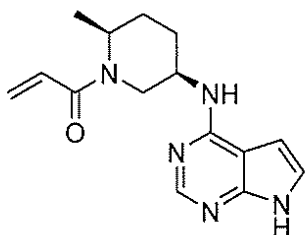
20

【0405】

本明細書で使用される「PF-06651600-00、PF-06651600、'600および600」という用語は、構造

【0406】

【化 2】



30

【0407】

を有する 1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンを意味し、水和物、溶媒和物、共結晶、塩およびこれらの組み合わせを含む任意の薬学的に許容される結晶形態または非晶質形態を含む。1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの一定の形態は、両文献とも全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2015/083028号およびThorarensenら、J. Med. Chem. 2017、60、1971~1993に開示される実験手順に従って調製され得る。

40

【0408】

本明細書で使用される「PF-04524477-00、PF-04524477、477、'477、トファシチニブまたはtofa」という用語は、構造

【0409】

CN1C[C@H](C2=CN3C=CC=NC3=C2)CCN1CC(=O)CC#N

10

10

20

20

30

30

40

40

40

周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000を参照されたい。

【0414】

水膨潤マトリックスの重要な成分は、水膨潤性、侵食性または可溶性ポリマーであり、これは一般に、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得る。このようなポリマーは、直鎖であっても、分岐であっても、架橋されていてもよい。これらはホモポリマーであっても、コポリマーであってもよい。例示的なポリマーは、キチン、キトサン、デキストランおよびプルランなどの天然に存在する多糖類；寒天ガム、アラビアゴム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガン
トガム、カラギーナン、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；デキストリンおよびマルトデキストリンなどのデンプン；ペクチンなどの親水性コロ
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、ブ
ロピレングリコールアルギネートなどのアルギン酸塩；ゼラチン；コラーゲン：ならびに
セルロース系を含む。「セルロース系」とは、糖反復単位上のヒドロキシル基の少なくと
も一部と化合物が反応して、エステル連結またはエーテル連結置換基を形成することによ
って修飾されたセルロースポリマーを意味する。例えば、セルロース系エチルセルロース
は、糖反復単位に結合したエーテル連結エチル置換基を有し、セルロース系酢酸セルロース
は、エステル連結アセテート置換基を有する。

10

【0415】

侵食性マトリックスのためのセルロース系は、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)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、セルロースア
セテートトリメリテート (CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)
、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピル
メチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS)、ヒドロキシプロピルメチル
セルロースアセテートトリメリテート (HPMCAT) およびエチルヒドロキシエチルセル
ロース (EHEC) などの水溶性および水侵食性セルロース系を含む。

20

【0416】

このようなセルロース系の特に好ましいクラスは、様々なグレードの低粘度 (50, 0
00ダルトン以下のMW) および高粘度 (50, 000ダルトン超のMW) HPMCを含む。
商業的に入手可能な低粘度HPMCポリマーは、Dow METHOCCEL (商標)
シリーズE3、E5、E15LV、E50LVおよびK100LVを含み、高粘度HPMC
Cポリマーは、E4MCR、E10MCR、K4M、K15MおよびK100Mを含む；
このグループで特に好ましいのはMETHOCCEL (商標) Kシリーズである。他の商業
的に入手可能な種類のHPMCは、Shin Etsu METLOSE (商標) 90
SHシリーズを含む。一態様では、HPMCが低粘度を有し、これはHPMCの水中2%
(w/v) 溶液の粘度が約0.120 Pa・s (120 cP) 未満であることを意味する。
好ましいHPMCは、HPMCの水中2% (w/v) 溶液の粘度が、0.080~0.
120 Pa・s (80~120 cP) に及ぶものである (METHOCCEL (商標) K1
00LVなど)。

30

40

【0417】

侵食性マトリックス材料として有用な他の材料は、それだけに限らないが、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.、ピスカ
タウェイ、ニュージャージー州) および他のアクリル酸誘導体、例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を含む。

50

【0418】

侵食性マトリックスポリマーはまた、オスモポリマー、オスモゲン、溶解促進剤または溶解遅延剤、および剤形の安定性または加工を促進する賦形剤を含む、製薬分野で知られている添加剤および賦形剤を含有し得る。

【0419】

非侵食性マトリックス系では、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが不活性材料に分配される。薬物は、不活性マトリックスを通じた拡散によって放出される。不活性マトリックスに適した材料の例は、エチレンと酢酸ビニルのコポリマー、メチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、ポリ塩化ビニルおよびポリエチレンなどの不溶性プラスチック；エチルセルロース、酢酸セルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン（クロスボビドンとしても知られている）などの親水性ポリマー；ならびにカルナウバ蠟、マイクロクリスタリンワックスおよびトリグリセリドなどの脂肪化合物を含む。このような剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版（2000）にさらに記載されている。

【0420】

別の態様では、マトリックス多粒子が、複数の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有粒子を含み、各粒子が1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの水性媒体への溶解速度を制限することができるマトリックスを形成するように選択される1つまたは複数の賦形剤の混合物を含む。この態様に有用なマトリックス材料は、一般に、ワックス、セルロースまたは他の水不溶性ポリマーなどの水不溶性材料である。必要であれば、マトリックス材料は、場合によりバインダーまたは透過性修正剤として使用され得る水溶性材料を用いて製剤化され得る。これらの剤形の製造に有用なマトリックス材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのバインダーが添加された微結晶セルロースのグレードを含むAvicel（FMC Corp.、フィラデルフィア、Pa.の登録商標）などの微結晶セルロース、パラフィン、修飾植物油、カルナウバ蠟、硬化ヒマシ油、蜜蝋などのワックス、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を含む。場合によりマトリックスに製剤化され得る水溶性バインダーまたは放出修正剤は、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、カラギーナンならびに他のこのような天然および合成材料などの水溶性ポリマーを含む。さらに、放出修正剤として機能する材料は、糖または塩などの水溶性材料を含む。好ましい水溶性材料は、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を含む。

【0421】

マトリックス多粒子を製造するプロセスは、押出し／球形化プロセスである。このプロセスのために、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、バインダーで湿式集塊され、穿孔プレートまたはダイを通して押し出され、回転ディスクに置かれる。押出成形物は、理想的には粉碎して、回転プレート上で球、スフェロイドまたは円形ロッドに丸められる。この方法のための別のプロセスおよび組成は、ブレンドを湿式集塊するために水を使用することを伴う。

【0422】

マトリックス多粒子を製造する別のプロセスは、ワックス顆粒の調製である。このプロセスでは、所望の量の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、液体ワックスと攪拌されて均質な混合物を形成し、冷却され、次いで、スクリーンに押し通されて、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、硬化ヒマシ油およびカルナウバ蠟およびステアリルアルコールである。

【0423】

マトリックス多粒子を製造するさらなるプロセスは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとマトリックス材料の混合を助けるために有機溶媒を使用することを伴う。不適切に高い融点を有するマトリックス材料を利用することが望ましい場合、材料を溶融状態で使用すると、薬物もしくはマトリックス材料の分解を引き起こす、または許容できない融解粘度をもたらす、それによって 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとマトリックス材料の混合が妨げられる場合に、この技術が使用され得る。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびマトリックス材料が適度な量の溶媒と合わせられて、ペーストを形成し、次いで、スクリーンに押し通されて顆粒を形成し、次いで、そこから溶媒が除去される。あるいは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびマトリックス材料が、マトリックス材料を完全に溶解するのに十分な溶媒と合わせられ、得られた溶液（固体薬物粒子を含有し得る）が噴霧乾燥されて、粒子状剤形を形成し得る。マトリックス材料がセルロースエーテルまたは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場合に、この技術が好ましい。プロセスに典型的に使用される溶媒は、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 種以上の混合物を含む。

【0424】

別の態様では、マトリックス多粒子が融解噴霧凝固造粒 (spray congeal) プロセスによって形成される。融解凝固コアは、マトリックス材料を含む。マトリックス材料は 2 つの機能を果たす。第 1 に、マトリックス材料は、コーティングを行いやすい比較的滑らかな、丸いコアの形成を可能にする。第 2 に、マトリックス材料は、コアに組み込まれ得る任意の賦形剤および／または薬物に結合する。マトリックス材料は、以下の物理特性を有する：以下に詳述されるように、多粒子を形成するための溶融状態で十分に低い粘度；および融点未満に冷却されると、急速に固体に凝固する。薬物をコアに組み込む多粒子のために、マトリックスは、好ましくは薬物の融点または分解点未満の融点を有し、薬物を実質的に溶解しない。

【0425】

融解凝固コアは、マトリックス材料と、場合により任意の薬物粒子および任意の膨潤剤粒子が中にカプセル化された他の賦形剤との連続相から本質的になる。このため、コーティングするのに十分大きい滑らかなコアを形成するため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。薬物または膨潤剤などの固体粒子を含有するコアの場合、コアは、不規則な形状のコアよりも、従来の噴霧コーティングプロセスによって、より容易にコーティングされる比較的滑らかで球状のコアを形成するために、薬物および膨潤剤をカプセル化するのに十分な量のマトリックス材料を含有しなければならない。

【0426】

小さく、滑らかな丸いコアを形成するために、マトリックス材料は、融解し、次いで、微粒化することができなければならない。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。しかしながら、マトリックス材料は、以下に記載される融解凝固加工に

適するために、200℃未満の温度で、任意の加工助剤の添加によって融解するまたは融解することができる。好ましくは、マトリックス材料は、50℃～150℃の間の融点を有する。「融解」という用語は、一般的に、融点で起こる、結晶から液体状態への結晶性材料の移行を指し、「溶融」という用語は、一般的に、流体状態のこのような結晶性材料を指し、本明細書で使用される場合、これらの用語はより広義に使用される。「融解」の場合、この用語は、流体状態の結晶性材料と同様にポンピングするまたは微粒化することができるという意味で、十分に流体になる任意の材料または材料の混合物の加熱を指すために使用される。同様に、「溶融」は、このような流体状態の任意の材料または材料の混合物を指す。

【0427】

マトリックス材料は、ワックス、長鎖アルコール(C₁₂以上)、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(C₁₂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。例示的なマトリックス材料は、カルナウバ蠟、白蠟および黄蠟、セレシン蠟、マイクロクリスタリンワックスおよびパラフィンワックスなどの高度に精製された形態のワックス；ステアシルアルコール、セチルアルコールおよびポリエチレングリコールなどの長鎖アルコール；イソプロピルパルミテート、イソプロピルミリステート、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルモノー、ジーおよびトリベヘネートの混合物を含むモノー、ジーおよびトリアルキルグリセリドの混合物、グリセリルトリスステアレート、グリセリルトリパルミテートならびに硬化綿実油を含む硬化植物油などの脂肪酸エステル(脂肪またはグリセリドとしても知られている)；ポリエチレングリコールステアレートおよびポリエチレングリコールジステアレートなどのグリコール化脂肪酸エステル；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およびエリスリトールなどの糖アルコールを含む。マトリックス材料は、前記のいずれかの混合物などの材料の混合物を含み得る。

【0428】

コアはまた、様々な他の賦形剤を含有し得る。1つの好ましい賦形剤は、コアによる水の取り込みおよび結果として生じる膨潤剤の膨張の速度を増加させるために使用され得る、溶解促進剤である。溶解促進剤は、マトリックス材料とは異なる材料である。溶解促進剤は、マトリックス材料と別の相にあっても、単一相にあってもよい。好ましくは、溶解促進剤の少なくとも一部が、マトリックス材料から離れた相である。水がコアに侵入すると、溶解促進剤が溶解し、チャンネルを出て、水がコアにより急速に侵入することを可能にする。一般に、溶解促進剤は、両親媒性化合物であり、一般に、マトリックス材料よりも親水性である。溶解促進剤の例は、ポロキサマー、ドクサート塩、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および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、ソルビトールおよび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、硫酸マグネシウムおよびリン酸カリウムなどの塩；ならびにアラニンおよびグリシンなどのアミノ酸；ならびにこれらの混合物を含む。1つの界面活性剤型溶解促進剤は、poloxambetar(BASF Corp. からLUTROLまたはPLURONIC(登録商標)シリーズとして商業的に入手可能)である。

【0429】

コアはまた、多粒子からの薬物の放出を阻害するまたは遅延させる薬剤などの他の任意の賦形剤を含有し得る。このような溶解阻害剤は、一般的に、疎水性であり、ジブチルフタレートなどのジアルキルフタレート、ならびにマイクロクリスタリンワックスおよびパラフィンワックスなどの炭化水素ワックスを含む。別の有用なクラスの賦形剤は、コアを形成するために使用される溶融フィードの粘度を調整するために使用され得る材料を含む。このような粘度調整賦形剤は、一般的に、コアの0～25重量%を構成する。溶融フィー

10

20

30

40

50

ドの粘度は、狭い粒径分布を有するコアを得る重要な変数である。例えば、回転盤噴霧器が使用される場合、溶融混合物の粘度が少なくとも約 $0.001 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (1 cP) かつ約 $10 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ ($10,000 \text{ cP}$) 未満、好ましくは少なくとも $0.050 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (50 cP) かつ約 $1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (1000 cP) 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度を有する場合、粘度範囲内の溶融混合物を得るために、粘度調整剤が添加され得る。粘度低下賦形剤の例は、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を含む。粘度増加賦形剤の例は、ミクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、合成ワックス、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、微結晶セルロース、ケイ酸マグネシウム、糖および塩を含む。

10

【0430】

コア中に薬物を含有する態様では、コアからの薬物の放出特色を調整するために他の賦形剤が添加され得る。例えば、薬物が水性使用環境中に放出される速度を修正するために、酸または塩基が組成物に含められ得る。組成物に含められ得る酸または塩基の例は、クエン酸、アジピン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、第二リン酸ナトリウムおよび第三リン酸ナトリウム、第二リン酸カルシウムおよび第三リン酸カルシウム、モノー、ジーおよびトリエタノールアミン、重炭酸ナトリウムならびにクエン酸ナトリウム二水和物を含む。

20

【0431】

コア上の静電荷を減少させるため、またはマトリックス材料の融解温度を低下させるための賦形剤などの、さらに他の賦形剤が、加工を改善するために添加され得る。このような帯電防止剤の例は、タルクおよび二酸化ケイ素を含む。香味剤、着色剤および他の賦形剤も、その通常目的のための通常の量で添加され得る。

【0432】

多粒子は、(a) 薬物、グリセリド（または他のワックス）、および任意の放出修正剤を含む溶融混合物を形成するステップと；(b) ステップ (a) の溶融混合物を微粒化手段に送達して、溶融混合物から液滴を形成するステップと；(c) ステップ (b) からの液滴を凝固して多粒子を形成するステップとを含む融解凝固プロセスを介して製造される。

30

【0433】

加工条件は、薬物の結晶化度を維持するように選択される。溶融混合物の温度は、薬物の融点未満に保たれる。好ましくは、薬物の少なくとも 70 重量%、より好ましくは、少なくとも 80 重量%、最も好ましくは少なくとも 90 重量%が溶融フィード中で結晶のままである。

【0434】

本明細書で使用される「溶融混合物」という用語は、混合物が液滴に形成され得るまたは微粒化され得るのに十分に流体になるのに十分に加熱されることを要する、薬物、グリセリド（または他のワックス）および任意の放出修正剤の混合物を指す。溶融混合物の微粒化は、以下に記載される微粒化方法のいずれかを使用して行われ得る。一般に、混合物は、遠心噴霧器または回転盤噴霧器によって及ぼされるような圧力、せん断および遠心力などの1つまたは複数の力に供されると、流動するという意味で溶融している。よって、薬物／グリセリド／放出修正剤混合物は、薬物／グリセリド／放出修正剤混合物のいずれかの部分が、混合物が全体として微粒化され得るのに十分に流体となる場合に、「溶融している」とみなされ得る。一般に、混合物は、溶融混合物の粘度が約 $20 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ ($20,000 \text{ cP}$) 未満である場合に、微粒化のために十分に流体である。多くの場合、混合物がグリセリド／放出修正剤混合物の融点より上に加熱される場合、グリセリド／放出修正剤混合物が比較的鋭い融点を有するのに十分に結晶性である場合；またはグリセリド／放出修正剤混合物が、グリセリド／放出修正剤混合物の軟化点より上で非晶質である場合に

40

50

、混合物が溶融となる。したがって、溶融混合物は、多くの場合、固体粒子の流体マトリックス中懸濁液である。1つの好ましい態様では、溶融混合物が、実質的に流体であるグリセリド／放出修正剤混合物に懸濁した実質的に結晶性の薬物粒子の混合物を含む。このような場合、薬物の一部がグリセリド／放出修正剤混合物に溶解され得、グリセリド／放出修正剤混合物の一部が固体のままであり得る。

【0435】

溶融混合物を形成するために、事実上任意のプロセスが使用され得る。1つの方法は、グリセリド／放出修正剤混合物を、流体になるまで、タンク内で加熱し、次いで、薬物を溶融グリセリド／放出修正剤混合物に添加することを伴う。一般に、グリセリド／放出修正剤混合物が約10℃の温度、またはこれが流体になる温度より上に加熱される。グリセリド／放出修正剤成分のうちの1つまたは複数が結晶性である場合、これは一般的に約10℃または混合物の最低融点材料の融点より上となる。プロセスは、フィードの少なくとも一部が微粒化されるまで流体のままであるように行われる。いったんグリセリド／放出修正剤混合物が流体になると、薬物が流体担体または「融解」に添加され得る。「融解」という用語は、一般的に、融点で起こる、結晶から液体状態への結晶性材料の移行を指し、「溶融」という用語は、一般的に、流体状態のこのような結晶性材料を指し、本明細書で使用される場合、これらの用語はより広義に使用され、「融解」の場合、流体状態の結晶性材料と同様にポンピングするまたは微粒化することができるという意味で、十分に流体になる任意の材料または材料の混合物の加熱を指す。同様に、「溶融」は、このような流体状態の任意の材料または材料の混合物を指す。あるいは、薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤がタンクに添加され、混合物が、流体になるまで加熱され得る。

【0436】

いったんグリセリド／放出修正剤混合物が流体になり、薬物が添加されると、溶融混合物が、薬物が確実にその中に均一に分配されるように混合される。混合は、一般的に、オーバーヘッドミキサー、磁気駆動ミキサーおよび攪拌棒、遊星型ミキサー、およびホモジナイザーなどの機械的手段を使用して行われる。場合により、タンクの内容物が、タンクの外に押し出され、インライン静的ミキサーまたは押し出し機を通り、次いで、タンクに戻され得る。溶融フィードを混合するために使用されるせん断の量は、薬物の溶融担体中への均一な分配を確保するのに十分高くなければならない。せん断の量は、薬物の形態が変化しないように、すなわち、非晶質薬物の量の増加または薬物の結晶形態の変化を引き起こさないように十分低く保たれる。せん断が薬物結晶の粒径を減少させるほど高くないことも好ましい。溶融混合物は、数分～数時間混合され得、混合時間は、フィードの粘度ならびに担体中での薬物および任意の賦形剤の溶解度に依存する。

【0437】

溶融混合物を調製する代替方法は、2つのタンクを使用することであり、グリセリド（もしくは他のワックス）または放出修正剤を一方のタンクで融解し、他の成分を他方のタンクで融解する。薬物はこれらのタンクの一方に添加され、上記のように混合される。次いで、2つの融解物がインライン静的ミキサーまたは押し出し機を通して押し出され、単一溶融混合物を生成し、これが以下に記載される微粒化プロセスに向けられる。

【0438】

溶融混合物を調製するために使用され得る別の方法は、連続攪拌タンクシステムを使用することである。このシステムでは、薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤が、連続攪拌手段を備えた加熱タンクに連続的に添加され、溶融フィードがタンクから連続的に取り出される。タンクの内容物は、内容物の温度が約10℃または担体の融点より上になるように加熱される。薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤は、タンクから取り出される溶融混合物が所望の組成を有するような割合で添加される。薬物は、典型的には固体形態で添加され、タンクに添加される前に予熱され得る。グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤も、連続攪拌タンクシステムに添加される前に予熱されても、または事前融解さえされてもよい。

【0439】

溶融混合物を形成する別の方法は、押し出し機による。「押し出し機」とは、熱および／またはせん断力により溶融押出成形物を作り出す、ならびに／あるいは固体および／または液体（例えば、溶融）フィードから均一に混合された押出成形物を製造する装置または装置の集合を意味する。このような装置は、それだけに限らないが、単軸押し出し機；共回転、逆回転、噛み合いおよび非噛み合い押し出し機を含む二軸押し出し機；多軸押し出し機；加熱シリンダーと、溶融フィードを押し出すためのピストンとからなるラム押し出し機；溶融フィードを同時に加熱し、押し出す、一般的に逆回転の加熱歯車ポンプからなる歯車ポンプ押し出し機；ならびにコンベヤ押し出し機を含む。コンベヤ押し出し機は、スクリュコンベヤまたは空気コンベヤおよびポンプなどの、固体フィードおよび／または粉末状フィードを輸送するためのコンベヤ手段を備える。

10

【0440】

コンベヤ手段の少なくとも一部は、溶融混合物を製造するのに十分に高温に加熱される。溶融混合物は、場合により蓄積タンクに向けられた後、溶融混合物を噴霧器に向けるポンプに向けられ得る。場合により、確実に溶融混合物を実質的に均質にするためにポンプの前後にインラインミキサーが使用され得る。これらの押し出し機の各々では、溶融混合物が混合されて、均一に混合された押出成形物を形成する。このような混合は、混合要素、混練要素および逆流によるせん断混合を含む様々な機械的手段および加工手段によって達成され得る。よって、このような装置では、組成物が押し出し機に供給され、押し出し機が噴霧器に向けられ得る溶融混合物を製造する。

20

【0441】

別の態様では、組成物が、固体粉末の形態で押し出し機に供給される。粉末状フィードは、高い内容物均一性を有する粉末状混合物を得るための当技術分野で周知の方法を使用して調製され得る。一般に、実質的に均一なブレンドを得るために、薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の粒径が類似していることが望ましい。しかしながら、これは本発明の実施の成功に必須ではない。

【0442】

実質的に均一なブレンドを調製するプロセスの例は以下の通りである。最初に、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤が、これらの粒径が薬物の粒径とほぼ同じになるように粉砕される；次に、薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤がVブレンダー中で20分間ブレンドされる；次いで、得られたブレンドが碎塊（delump）されて、大きな粒子が除去される；得られたブレンドが最終的にさらに4分間ブレンドされる。場合によっては、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の多くが蠟様物質である傾向があり、粉砕プロセス中に生成される熱が粉砕機器をべとべとにするおそれがあるために、これらの材料を所望の粒径に粉砕することが困難である。このような場合、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の小粒子が、以下に記載されるように、融解—または噴霧—凝固造粒プロセスを使用して形成され得る。次いで、得られたグリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の凝固粒子が薬物とブレンドされて、押し出し機のためのフィードをもたらすことができる。

30

【0443】

押し出し機へのフィードを製造する別の方法は、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤をタンク内で融解し、タンクシステムについて上に記載されるように薬物中に混合し、次いで、溶融混合物を冷却し、薬物および担体の凝固混合物を製造することである。次いで、この凝固混合物が均一な粒径に粉砕され、押し出し機に供給され得る。

40

【0444】

溶融混合物を製造するために、二フィード押し出しシステムも使用され得る。このシステムでは、全て粉末形態の、薬物、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤が、同じまたは異なる供給口を通して押し出し機に供給される。このようにして、成分をブレンドする必要性が排除される。

【0445】

50

あるいは、粉末形態のグリセリド（または他のワックス）および放出修正剤がある時に押し出し機に供給され、押し出し機がグリセリド（または他のワックス）および放出修正剤を融解することを可能にし得る。次いで、薬物が、押し出し機の長さに沿って第2の供給吐出口部分を通して溶融グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤に添加され、よって、薬物と溶融グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の接触時間が最小化される。第2の供給吐出口が押し出し機出口に近いほど、薬物の押し出し機中での滞留時間が短くなる。任意の賦形剤が多粒子に含められる場合、複数供給押し出し機が使用され得る。

【0446】

別の方法では、組成物が、押し出し機に供給される際、粉末ではなくむしろ大きな固体粒子または固体塊の形態である。例えば、凝固混合物が上記のように調製され、次いで、ラム押し出し機のシリンダーにはまるように成形され、粉碎することなく直接使用され得る。

【0447】

別の方法では、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤が最初に、例えばタンク中で融解され、溶融形態で押し出し機に供給され得る。次いで、典型的には粉末形態の薬物が、グリセリン（または他のワックス）および放出修正剤を押し出し機に供給するために使用されるのと同じまたは異なる吐出口を通して押し出し機に導入され得る。このシステムは、グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤についての融解ステップを混合ステップと分離し、薬物と溶融グリセリド（または他のワックス）および放出修正剤の接触を最小化するという利点を有する。

【0448】

上記方法の各々では、押し出し機が、薬物結晶がグリセリド／放出修正剤混合物中に均一に分配された溶融混合物を製造するように設計されるべきである。一般に、押出成形物の温度は、約10℃または薬物および担体混合物が流体となる温度より上であるべきである。押し出し機中の様々な区域が、当技術分野で周知の手順を使用して、所望の押出成形物温度ならびに所望の混合またはせん断の程度を得るために適切な温度に加熱されるべきである。機械的混合について上に論じられるように、薬物の結晶形態が変化せず、非晶質薬物の溶解または形成が最小化されるように、均一な溶融混合物を製造するために最小限のせん断が使用されるべきである。

【0449】

フィードは、好ましくは薬物／グリセリド／放出修正剤融解物の十分な均質性を確保するために、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、凝固前に溶融される。薬物の溶融混合物への曝露を制限するために、溶融混合物が溶融したままであるのが20分以下であることも好ましい。上記のように、選択されるグリセリド／放出修正剤混合物の反応性に応じて、薬物分解を許容されるレベルに制限するために、混合物が溶融する時間を20分よりずっと下にさらに減少させることが好ましくなり得る。このような場合、このような混合物は、15分未満、ある場合には、さらには10分未満の間、溶融状態に維持され得る。溶融フィードを製造するために押し出し機が使用される場合、上記の時間は、材料が押し出し機に導入される時から溶融混合物が凝固される時までの平均時間を指す。このような平均時間は、当技術分野で周知の手順によって決定され得る。1つの例示的な方法では、押し出し機が基準条件下で作動している間に、少量の色素または他の類似の化合物がフィードに添加される。次いで、凝固された多粒子が時間とともに回収され、色素について分析され、そこから平均時間が決定される。

【0450】

いったん溶融混合物が形成されると、溶融混合物は、溶融フィードを小液滴に破壊する噴霧器に送達される。ポンプおよび様々な種類の空気装置（例えば、加圧容器、ピストンポット）の使用を含む、事実上任意の方法が、溶融混合物を噴霧器に送達するために使用され得る。溶融混合物を形成するために押し出し機が使用される場合、溶融混合物を噴霧

器に送達するために押し出し機自体が使用され得る。典型的には、混合物の凝固を防ぎ、溶融混合物を流動状態に保つために、混合物を噴霧器に送達している間、溶融混合物が高温で維持される。

【0451】

一般に、微粒化は、(1)「圧力」または一流体ノズル；(2)二流体ノズル；(3)遠心噴霧器または回転盤噴霧器、(4)超音波ノズル；および(5)機械振動ノズルを含むいくつかの方法のうちの1つで起こる。微粒化プロセスの詳細な説明は、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 (1989)またはP e r r y ' s C h e m i c a l E n g i n e e r s ' H a n d b o o k (第7版 1997)に見出され得る。好ましくは、N i r o A / S (セーボー、デンマーク)によって製造されるF X 1 1 0 0 m m回転噴霧器などの遠心噴霧器または回転盤噴霧器が使用される。

10

【0452】

いったん溶融混合物が微粒化されると、典型的には液滴の凝固温度より低い温度のガスまたは液体との接触によって、液滴が凝固される。典型的には、液滴が、約60秒未満、好ましくは約10秒未満、より好ましくは約1秒未満で凝固されることが望ましい。多くの場合、周囲温度での凝固が、液滴の十分に迅速な凝固をもたらす。しかしながら、凝固ステップは、多くの場合、多粒子の回収を単純化するために閉鎖空間で起こる。このような場合、液滴が多粒子の形成または薬物の化学的安定性を潜在的にもたらす閉鎖空間に導入されるので、凝固媒体(ガスまたは液体)の温度が時間とともに上昇する。よって、一定の凝固温度を維持するために、多くの場合、冷却ガスまたは液体が閉鎖空間を通して循環させられる。例えば分解を防ぐために、薬物が高温に曝露される時間を最小化することが望ましい場合、急速な凝固を促進し、よって分解物の形成を最小化するために、冷却ガスまたは液体が周囲温度未満に冷却され得る。

20

【0453】

多粒子の形成後、薬物の結晶化度および／または多粒子の安定性を改善するために、多粒子を後処理することが望まれる場合がある。

適切な剤形を形成するために、多粒子はまた、1つまたは複数の薬学的に許容される材料と混合またはブレンドされ得る。適切な剤形は、錠剤、カプセル剤、サシェ、構成用の経口散剤などを含む。

30

【0454】

融解噴霧凝固造粒多粒子の形成後、多粒子は、場合により追加の外部コーティングでコーティングされ得る。外部コーティングは、保護フィルムコーティング、薬物の遅延放出もしくは徐放を提供する、または味のマスキングを提供するためのコーティングなどの任意の従来コーティングであり得る。

【0455】

別の態様では、コーティングが、薬物の遅延放出を提供するための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でインタクトなままであり、溶解しない酸耐性コーティングを意味する。腸溶コーティングは、固体非晶質分散層が胃で溶解も侵食もしないように、多粒子を囲む。腸溶コーティングは、腸溶コーティングポリマーを含み得る。腸溶コーティングポリマーは、一般的に、 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は、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートスクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロースフタレートおよびエチルヒドロキシセルロースフタレートなどのセルロース誘導体；ポリビニルアセテートフタレート、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；ポリアクリレート；ならびにメチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、メタクリレート-メタクリル酸-オクチルアクリレートコポリマーなどの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を含む。これらは、単独で、または上述のもの以外の他のポリマーと組み合わせてもしくは一緒に使用され得る。

40

50

【0456】

腸溶コーティング材料の1つのクラスは、メタクリル酸およびメチルメタクリレートに基づく、アニオン特性のコポリマーである薬学的に許容されるメタクリル酸コポリマーである。これらのポリマーのいくつかは知られており、ジメチルアミノエチルメタクリレートから合成されたポリマーであるEudragit L30およびEudragit SおよびEudragit FSなどの商業的に入手可能なEUDRAGIT腸溶ポリマーなどの、例えばpH5.5以上の水性媒体中で溶解性を有する腸溶ポリマーとして販売されている。

【0457】

外部コーティングは、ジブチルフタレート；ジブチルセバケート；ジエチルフタレート；ジメチルフタレート；トリエチルシトレート；ベンジルベンゾエート；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；コーン油；ヤシ油；およびショウノウ油を含む従来の可塑剤；ならびに粘着防止剤、滑剤などの他の賦形剤を含み得る。可塑剤については、トリエチルシトレート、ヤシ油およびジブチルセバケートが特に好ましい。

【0458】

外部コーティングは、溶媒型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され得る。溶媒型プロセスでは、コーティングが、最初に溶媒、コーティング材料および任意のコーティング添加剤を含む溶液または懸濁液を形成することによって調製される。コーティング材料は、コーティング溶媒に完全に溶解され得る、またはエマルジョンもしくは懸濁液もしくは2つの組み合わせとして溶媒中に分散されるだけであり得る。ラテックス分散液は、溶媒型コーティングプロセスで有用となり得るエマルジョンまたは懸濁液の例である。一側面では、溶媒が室温で液体である。

【0459】

コーティングは、パンコーター、ロータリー造粒機、およびトップスプレー、接線スプレーまたはボトムスプレーなどの流動層コーター（Wursterコーティング）などの従来技術によって行われ得る。コーティングを施すためにトップスプレー法も使用され得る。この方法では、コーティング溶液が流動コア上に噴霧される。溶媒がコーティングされたコアから蒸発し、コーティングされたコアが装置中で再流動化される。所望のコーティング厚さが達成されるまで、コーティングが続く。この態様の多粒子を調製するための組成物および方法は、全体が参照として本明細書に組み込まれる以下の米国特許出願、米国特許出願第2005-0181062号、米国特許出願第2005-0181062号、米国特許出願第2008-0199527号、米国特許出願第2005-0186285号に詳述されている。

【0460】

本発明の多粒子は、使用環境に導入される場合の制御放出もしくは遅延放出またはこれら2つの放出プロファイルの任意の組み合わせに特に適している。本明細書で使用される場合、「使用環境」は、胃腸（GI）管のインビボ環境または本明細書に記載されるインビトロ溶解試験であり得る。インビボ放出速度についての情報は、当業者に容易に知られるはずであるデータの標準的なデコンボリューションまたはWagner-Nelson処理を使用して、薬物動態プロファイルから決定され得る。

【0461】

いったん1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドマトリックス多分子が上記の方法を通して形成されると、これらは、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸二カルシウムなどの圧縮性賦形剤とブレンドされて、ブレンドが圧縮されて錠剤またはカプセル剤を形成し得る。デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋ポリ(ビニルピロリドン)などの崩壊剤も有用に使用される。この方法によって調製された錠剤またはカプセル剤は、水性媒体中（GI管など）に置かれると崩壊し、それによって多粒子マトリックスを露出して、そこから1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-

フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドを放出する。

【0462】

例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版（2000）に記載される当技術分野で周知の賦形剤を含む、他の従来の製剤賦形剤が本発明の制御放出部分に使用され得る。一般に、界面活性剤、pH修正剤、充填剤、マトリックス材料、錯化剤、可溶化剤、顔料、潤滑剤、滑剤、香味剤などの賦形剤が、慣用的な目的で、組成物の特性に悪影響を及ぼすことのない典型的な量で使用され得る。

【0463】

例のマトリックス材料、充填剤または希釈剤は、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、圧縮糖、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デンプン、アルファ化デンプン、デキストレート類、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、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリキサマー、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を含む。

【0464】

別の態様では、1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドが、当技術分野で知られているように、浸透圧送達装置または「浸透圧ポンプ」に組み込まれる。浸透圧ポンプは、半透膜によって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。本文脈における「半透性」という用語は、水が膜を通して容易に拡散することができるが、水に溶解した溶質が、典型的には、膜を通した水の拡散速度と比較して、膜を通して容易には拡散できないことを意味する。使用時、水性環境中に置かれると、装置は、コア組成物の浸透活性により水を吸収する。周囲の膜の半透性の性質のために、（1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドおよび任意の賦形剤を含む）装置の内容物は、膜の非多孔質領域を通過することができず、浸透圧によって、剤形中に予め製造された、または代わりに浸透圧の影響下でコーティング中に意図的に組み込まれた弱い点を破裂させることなどによって、GI管内でその場で形成された、開口部または通路を通して、装置を出るよう駆動される。浸透圧的に有効な組成物は、コロイド浸透圧を生成する水溶性種、および水膨潤性ポリマーを含む。このような剤形の例は当技術分野で周知である。例えば、参照として本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2006 第47章；950－1頁を参照されたい。

【0465】

本発明の一態様では、1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミドが、1－（（（2S，3S，4S）－3－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル）メトキシ）－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド含有組成物が水膨潤性ポリマーの形態の連行剤（entraining agent）と、水膨潤性ポリマーおよび／または浸透圧的に活性な薬剤を含有するが、いずれの活性剤も含有しない第2のプッシュ層または水膨潤層とを必然的に含むように、二層浸透圧送達装置に組み込まれる。二層錠剤またはカプセル剤は、レーザー穿孔のような技術を通して剤形中に製造される1つまたは複数の開口部を含有する半透膜によって囲まれる。このような水膨潤性ポリマーは、多くの場合、製薬分野で、「オスモポリマー」または「ヒドロゲル」と呼ばれる。連行剤は、吐出口（複数可）を通した薬物の送達を助けるために、薬物を懸濁または連行する。特定の理論によって拘束されることを望むものではないが、水が剤形に吸収されると、連行剤は、薬物を懸濁または連行することを可能にするのに十分な粘度

10

20

30

40

50

を有しながら、同時に、連行剤が薬物と一緒に吐出口（複数可）を通過することを可能にするのに十分に流体のままであると考えられる。連行剤は単一材料であってもよいし、材料の混合物であってもよい。非架橋ポリエチレンオキシド（PEO）が連行剤として使用され得る。他の適切な連行剤は、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とPEOの混合物を含む。

【0466】

PEOについての分子量の選択は、部分的には、PEOが1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の非1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド部分のバルクを構成するかどうか、または有意な量の他の低分子量水溶性賦形剤が含まれるかどうかに依存する；すなわち、PEO分子量選択は、PEOである1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の割合に依存する。1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物が急速に流体にならなかったら、剤形は膨潤し、コアを囲むコーティングを破裂させ、剤形の破損を潜在的に引き起こし得る。1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の賦形剤は主にPEOである。好ましい流動化剤は、30mg/mL以上の水溶解度を有する非還元糖および有機酸などの低分子量水溶性溶質である。適切な糖は、キシリトール、マンニトール、ソルビトールおよびマルチトールを含む。流動化剤として有用な塩は、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムを含む。流動化剤として有用な有機酸は、アジピン酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸および酒石酸を含む。

【0467】

1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物はまた、他の水膨潤性ポリマーを含有し得る。例えば、1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物は、比較的少量の、水の存在下で大いに膨張する水膨潤性ポリマーを含有し得る。このような水膨潤性ポリマーは、商品名EXPLOTAB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-DIOSOLで販売されているクロスカルメロースナトリウムを含む。

【0468】

1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物は、場合により、多くの場合「オスモゲン」または「オスマгент（osmagent）」と呼ばれる、浸透圧的に有効な溶質を含み得る。適切なオスモゲンの典型的なクラスは、水溶性の塩、糖、有機酸、および水を吸収して、それによって周囲のコーティングのバリアを横切る浸透圧勾配を確立することができる他の低分子量有機化合物である。典型的な有用な塩は、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、塩化カリウムおよび硫酸ナトリウムを含む。慣用的に、塩化ナトリウムなどの塩化物塩がオスモゲンとして利用される。

【0469】

1-（（（2S, 3S, 4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物は、

薬物の水溶解度を促進する溶解促進剤または可溶化剤をさらに含み得る。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドで有用な可溶化剤は、有機酸および有機酸塩、部分グリセリド、例えばグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、グリセリド誘導体を含むグリセリンの完全未満のエステル化誘導体、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を含む。

【0470】

可溶化剤の好ましいクラスは有機酸である。浸透圧剤形の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドで可溶化剤として使用するために適した有機酸を選択する場合に考慮される様々な因子が存在する。酸は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと有害に相互作用すべきでなく、適切な水溶解度を有するべきであり、優れた製造特性を提供するべきである。

【0471】

水膨潤性組成物はまた、場合により着色剤を含有し得る。着色剤の目的は、コーティングを通したレーザー穿孔などによって吐出口を提供する目的で、錠剤面の薬物含有側の特定を可能にすることである。許容される着色剤は、それだけに限らないが、赤色レーキ40号、FD C青色2およびFD C黄色6を含む。

【0472】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有層および/または水膨潤性組成物層および/または機能的速度制御膜は、場合により、それだけに限らないが、BHT、BHA、二亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセリン、ビタミンE、クエン酸またはパルミチン酸アスコルビルなどの抗酸化剤を含有し得る。抗酸化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。

【0473】

水膨潤性組成物はまた、HPC、HPMC、HEC、MCおよびPVPを含むバインダー、微結晶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潤滑剤などの他の従来の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。

【0474】

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ブレンドを形成することによって調製される。均一なブレンドを得るために、当業者に公知の種類のプロセスを使用して、類似の粒径を有する成分を湿式もしくは乾式造粒、または乾式ブレンドすることが望ましい。

【0475】

コアは、最初に1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の混合物を打錠機に入れ、次いで、穏やかな圧縮によって混合物をレベリングすることによって調製される。次いで、水膨潤性組成物が、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の上に置かれ、コアの形成を完了するために圧縮される。あるいは、水膨潤性組成物が最初に打錠機に入れられ、引き続いて1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物が入れ

10

20

30

40

50

られ得る。

【0476】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物および水膨潤性組成物のそれぞれの量は、満足な1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出をもたらすように選択される。

【0477】

コアの形成後、半透性コーティングが施される。コーティングは、高い水透過性および高い強度を有しながら、同時に容易に製作され、施されるべきである。高い水透過性は、水が十分な体積でコアに侵入することを可能にするために要求される。高い強度は、コアが水を吸収するにつれて膨潤した場合に、コーティングが破裂して、コア内容物の制御されない送達をもたらさないことを確保するために要求される。最終的に、コーティングは、高い再現性および収率を有さなければならない。

【0478】

コーティングが、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物を送達するためにコーティングの内側および外側と連通した少なくとも1つの吐出口を有することが必須である。さらに、コーティングは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の放出中、非溶解性および非侵食性でなければならず、これは一般に、コーティングを通した透過を介する送達と対照的に、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが吐出口（複数可）を通して実質的に完全に送達されるようにコーティングが水不溶性であることを意味する。

【0479】

これらの特色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、エーテルならびにエステル-エーテルなどの親水性ポリマーを使用して得られ得る。特に適したポリマーは、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)を含む。ポリマーの1つのセットは、アセチル含有量25~42%を有する酢酸セルロースである。1つの典型的なポリマーは、アセチル含有量39.8%を有するCA、具体的には、CA398-10(Eastman Fine Chemicals、キングSPORT、Tenn.)である。CA398-10は、平均分子量約40,000ダルトンを有することが報告されている。アセチル含有量39.8%を有する別の典型的なCAは、平均分子量約45,000超を有する高分子量CA、具体的には、平均分子量50,000ダルトンを有することが報告されているCA398-30(Eastman Fine Chemical)である。

【0480】

コーティングは、最初にコーティング溶液を形成し、次いで、浸漬、流動層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って従来様式で行われる。これを達成するために、ポリマーおよび溶媒を含むコーティング溶液が形成される。上記のセルロース系ポリマーで有用な典型的な溶媒は、アセトン、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテート、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、メチレンジクロリド、エチレンジクロリド、プロピレンジクロリド、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を含む。コーティング溶液は、典型的には2~15重量%のポリマーを含有する。

【0481】

コーティング溶液はまた、ポリマーがコーティングを形成するために使用される条件で可溶性のままである限り、およびコーティングが水透過性のままであり、十分な強度を有する限り、任意の量の細孔形成剤または無溶媒を含み得る。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は、その関連する開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,698,220号および同第5,612,059号に記載されている。本明細書で使用される「細孔形成剤」という用語は、コーティングプロセス後にコーティングの一部として残るように溶媒に対して揮発性が低いまたはないが、水性使用環境中で、水の通過を可能にし、それによってコーティングの水透過性を促進するための水充填もしくは水膨潤チャネルまたは「細孔」を提供するように、十分に水膨潤性または水溶性である、コーティング溶液に添加される材料を指す。適切な細孔形成剤は、それだけに限らないが、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を含む。高い水透過性と高い強度の組み合わせを得るために、PEGまたはHPCが細孔形成剤として使用される場合、CA：PEGまたはCA：HPCの重量比は、約6：4～約9：1に及ぶべきである。

【0482】

水などの無溶媒をコーティング溶液に添加することにより、例外的な性能が得られる。「無溶媒」とは、コーティング溶液に実質的に溶解し、溶媒中のコーティングポリマー（複数可）の溶解度を低下させる、コーティング溶液に添加される任意の材料を意味する。一般に、無溶媒の機能は、得られるコーティングに多孔性を付与することである。以下に記載されるように、多孔性コーティングは、多孔性でない当重量の同じ組成のコーティングよりも高い水透過性を有し、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。細孔形成のいずれか特定の機構に拘束されることを望むものではないが、無溶媒の添加が、コーティング溶液に凝固前に液体および液相分離を受けさせることによって、溶媒の蒸発中にコーティングに多孔性を付与すると一般的に考えられる。特定の候補材料の適切性および量は、候補無溶媒をコーティング溶液に、溶液が濁るまで進行的に添加することによって、無溶媒としての使用について評価され得る。コーティング溶液の最大約50重量%のいずれかの添加レベルでこれが起こらない場合、この候補材料は一般的に無溶媒としての使用に適していない。「曇点」と呼ばれる、濁りが観察されたら、最大多孔性にとって適切なレベルの無溶媒はこの曇点の真下の量である。7重量%のCAおよび3重量%のPEGを含むアセトン溶液については、曇点が約23重量%の水である。より低い多孔性が望まれる場合、無溶媒の量を所望通り低く減少させることができる。

【0483】

適切な無溶媒は、溶媒への明らかな溶解度を有し、溶媒へのコーティングポリマーの溶解度を低下させる任意の材料である。好ましい無溶媒は、選択される溶媒およびコーティングポリマーに依存する。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、適切な無溶媒は、水、グリセロール、メタノールまたはエタノールなどのアルコールを含む。

【0484】

CA398-10を使用する場合、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、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、CA：PEG3350：水の重量比2.8：1.2：5を有する溶液では、CAが溶液の2.8重量%を構成し、PEG3350が溶液の1.2重量%を構成し、水が溶液の5重量%を構成し、アセトンが残りの91重量%を構成する。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、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、CA：HPC：水の重量比1.2：0.8：10を有する溶液では、CAが溶液の1.2重量%を構成し、HPCが溶液の0.8重量%を構成し、水が溶液の10重量%を構成し、アセトンが残りの88重量%を構成する。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、2.4：1.6：1

9. 6、1. 6 : 0. 4 : 4. 9 および 3. 2 : 0. 8 : 9. 8 であり、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、CA : HPC : メタノールの重量比 1. 8 : 1. 2 : 19. 6 を有する溶液では、CA が溶液の 1. 8 重量% を構成し、HPC が溶液の 1. 2 重量% を構成し、メタノールが溶液の 19. 6 重量% を構成し、アセトンが残りの 77. 4 重量% を構成する。

【0485】

抗酸化剤をコーティング溶液に組み込む場合、抗酸化剤のコーティングへの良好な分散を確保するために第3の溶媒が必要とされ得る。例えば、溶液の 0. 05 重量% を含む CA : PEG : 水組成 2. 4 : 1. 6 : 5 は、5 重量% のメタノールおよび 86 重量% のアセトンを要する。

【0486】

これらのコーティング溶液から形成されるコーティングは、一般的に多孔質である。「多孔質」とは、乾燥状態のコーティングが、非多孔質形態の同じ材料の密度未満の密度を有することを意味する。「非多孔質形態」とは、無溶媒を含有しない、または均質なコーティング溶液を製造するために必要な最小量の無溶媒を含有するコーティング溶液を使用することによって形成される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決定される）をコーティング体積（光学または走査型電子顕微鏡法によって決定されるコーティング厚さに錠剤表面積を掛けることによって計算される）で割ることによって計算され得る。コーティングの多孔性は、コーティングの高い水透過性と高い強度の組み合わせをもたらす因子の1つである。

【0487】

上記の CA、PEG または HPC、および水に基づく多孔質コーティングは優れた結果になるが、コーティングが高い水透過性、高い強度ならびに製作および施用の容易さの必要な組み合わせを有する限り、コーティング中に他の薬学的に許容される材料が使用され得るだろう。さらに、このようなコーティングは、その関連する開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5, 612, 059 号および同第 5, 698, 220 号に開示されるものなどの、1つまたは複数の高密度層および1つまたは複数の多孔質層を有する、高密度、多孔質または「非対称」であり得る。

【0488】

コーティングはまた、剤形の外側への薬物含有組成物の放出を可能にするためにコーティングの内側および外側と連通した少なくとも1つの吐出口を含有しなければならない。吐出口は、サイズが、ほぼ薬物粒子のサイズから、よって直径 1 ~ 100 μm (1 ~ 100 ミクロン) と小さくなり得、細孔と呼ばれ、直径最大約 5000 μm (5000 ミクロン) に及び得る。吐出口の形状は実質的に円形、スリットの形態、または製造および加工を容易にするための他の簡便な形状であり得る。吐出口（複数可）は、コーティング後機械的もしくは熱手段、または光ビーム（例えば、レーザー）、粒子ビームもしくは他の高エネルギー源によって形成され得る、あるいはコーティングのほんの一部分の破裂によってその場で形成され得る。このような破裂は、比較的小さな弱い部分をコーティングに意図的に組み込むことによって制御され得る。吐出口はまた、水溶性材料のプラグの侵食、またはコア中の圧入上のコーティングのより薄い部分の破裂によってその場で形成され得る。吐出口は、1つまたは複数の小さな領域が未コーティングのままであるようにコアをコーティングすることによって形成され得る。さらに、吐出口は、本明細書により詳細に記載され、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5, 612, 059 号および同第 5, 698, 220 号に開示される種類の非対称膜コーティングの場合のように、コーティング中に形成され得る多数の孔または細孔であり得る。送達経路が細孔である場合、サイズが 1 μm (1 ミクロン) ~ 100 μm (100 ミクロン) 超に及ぶ多数のこのような細孔が存在し得る。作動中、1つまたは複数のこのような細孔が、作動中に生成される静水圧の影響下で膨張し得る。水膨潤性組成物の膨潤作用によって 1 - ((2S, 3S, 4S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

メトキシ)ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド含有組成物が吐出口から押し出されるように、少なくとも1つの吐出口が1ー((2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル)メトキシ)ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド含有組成物に隣接するコーティングの側に形成されるべきである。吐出口を形成するためのいくつかのプロセスが水膨潤性組成物に隣接するコーティング中の孔または細孔を形成することもできることが認識される。

【0489】

コーティングは、場合により水膨潤性組成物と連通した口を含み得る。このような吐出口は、典型的には剤形の1ー((2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル)メトキシ)ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド放出特色を変化させないが、製造上の利点を提供し得る。分子量3,000,000~8,000,000ダルトンのPEOを含有する組成物などの水膨潤性組成物は、吐出口から明らかに出るには粘着性すぎると考えられる。吐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つの吐出口が1ー((2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル)メトキシ)ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド含有組成物に隣接するコーティング中に形成されるように錠剤が配向されなければならない。製造における穿孔ステップ中にコア剤形を配向させるために、水膨潤性組成物内の着色剤が使用される。剤形の両面に吐出口を用意することによって、剤形を配向する必要性が排除され、水膨潤性組成物から着色剤が除去され得る。

【0490】

さらに別の態様では、1ー((2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル)メトキシ)ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミドが、上に開示される浸透圧送達装置、非対称膜技術(AMT)の変形に組み込まれる。これらの装置は、浸透圧薬物送達システムにおけるコーティングとして、Herbigら、J. Controlled Release、35、1995、127~136ならびに米国特許第5,612,059号および同第5,698,220号に開示されている。これらのAMTシステムは、浸透圧制御放出装置(胃腸管内の位置と無関係の信頼できる薬物送達)の一般的な利点を提供するが、いくつかの他の浸透圧システムで見られるようなコーティング中に孔を穿孔する追加の製造ステップを要さない。これらの多孔質コーティングの形成では、水不溶性ポリマーが水溶性、細孔形成材料と合わせられる。混合物が、水および溶媒の組み合わせからの浸透圧錠剤コア上にコーティングされる。コーティングが乾燥するにつれて、転相プロセスが起こり、それによって多孔質非対称膜が製造される。類似の物理化学的特性を有する薬物を制御放出するためのAMTシステムの使用は、米国特許出願公開第2007/0248671号に記載されており、参照として本明細書に組み込まれる。

【0491】

いくつかの材料が非対称膜の製造における細孔形成剤としての使用について開示されているが、以前開示された材料は全て、システムへの化学的または物理的安定性の問題をもたらす。特に、先行技術の材料の多くは液体であり、貯蔵中にコーティングから潜在的に移動し得る。固体であるものの中で、ポリマー材料と無機材料の両方が教示されている。無機材料は、いくつかの理由のために使用が困難となり得る。特に、これらは、多くの場合、貯蔵時に結晶化するおよび/または湿気を吸着する傾向がある。教示されている特定のポリマー材料は、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)誘導体を含む。これらの材料の両方が、貯蔵時に過氧化物および/またはホルムアルデヒドを形成する傾向が強い(例えば、Watermanら、「Impurities in Drug Products」Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals、S. AjiraおよびK. M. Alsante編、2003、75~85頁参照)。多くの原体が、固有の反応性と、貯蔵時に移動する傾向の両方の

ために、このようなポリマー分解生成物と反応性である。しかしながら、この製剤空間は比較的狭い。米国特許第4,519,801号は、浸透圧システムで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システムのための水溶性成分の適切な選択を教示していない。そのため、細孔形成材料が、貯蔵時に反応性副産物を生成せず、結晶化せず、コーティングから移動もしない、AMTシステムのための新たな細孔形成材料が依然として必要とされている。

【0492】

別の態様では、本発明は、(a)少なくとも1つの医薬品有効成分を含有するコアと、(b)少なくとも1つ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. 1つまたは複数の実質的に水不溶性のポリマーと、
- b. 40℃/75%RHで12週間の貯蔵後に、約0.01%w:w超の量の過酸化水素もホルムアルデヒドも含有しない、1つまたは複数の固体、水溶性ポリマー材料とを含む、剤形を提供する。

【0493】

本発明の一側面はまた、主に浸透圧によって薬物を送達する剤形を提供する。特定の態様では、本発明は、医薬有効成分が1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩である剤形を提供する。本発明で 사용되는水溶性ポリマーは、好ましく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。固体水溶性ポリマー材料は、2000~50,000ダルトンの間の重量平均分子量を有するポリマーを含む。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。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。固体水溶性ポリマー材料は、400mPa・s未満の5%w:w水溶液についての粘度を有する。固体水溶性ポリマー材料は、300mPa・s未満の5%w:w水溶液についての粘度を有する。他の態様では、固体水溶性ポリマー材料が、55℃超の軟化温度を有する。

【0494】

本発明のプロセスは、コーティングが、バンコーティングを使用して、アセトンと水の混合物から施されるプロセスを包含する。本発明のプロセスはまた、非対称膜が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み、バンコーターを使用して、アセトンと水の約9:1~6:4の間(w:w)、より好ましくは約7:3~約6:4の間(w:w)の混合物からコーティングされる、プロセスを包含する。特に、本発明のプロセスは、コアが1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含むプロセスを包含する。

【0495】

本発明の非対称膜コーティングの調製では、非対称膜コーティングの水不溶性成分が、セルロース誘導体から優先的に形成される。特に、これらの誘導体は、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2~4個の炭素原子からなるモノー、ジーおよびトリアシルエステル、ならびにアルキル基が1~4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を含む。セルロースエステルはまた、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ブレンドであることもできる。同じ変形がセルロースのエーテルでも見られ、セルロースエステルとセルロースエーテルのブレンドを含むことができる。本発明の非対称膜を製造するのに使用され得る他のセルロース誘導体は、ニトロセルロース、アセトアルデヒドジメチルセルロース、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートジメタミノアセター

10

20

30

40

50

ト (cellulose acetate dimethaminoacetate)、セルロースアセテートエチルカルボネート、セルロースアセテートジメタミノアセテート、セルロースアセテートエチルカルボネート、セルロースアセテートクロロアセテート、セルロースアセテートエチルオキサレート、セルロースアセテートメチルスルホネート、セルロースアセテートブチルスルホネート、セルロースアセテートp-トルエンスルホネート、セルロースシアノアセテート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースメタクリレートおよびヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネートを含む。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は、アセチル含有量約40%およびヒドロキシル含有量約3.5%を有するものを含む。他の材料も、実質的に水不溶性で、膜形成性で、医薬用途で使用するのに安全である限り、非対称膜技術コーティングの製作に使用され得る。

10

【0496】

本発明の非対称膜コーティングの調製では、本発明の水溶性ポリマー成分が、40℃/75%相対湿度で12週間の貯蔵時に、約0.01%w/w(100百万分率、ppm)超の量の過酸化水素もホルムアルデヒドも形成しない固体ポリマー材料を含む。水溶性に関しては、固体ポリマー水溶性材料は、優先的に0.5mg/mL超；より好ましくは2mg/mL超；さらにより好ましくは5mg/mL超の水溶解度を有する。

【0497】

固体ポリマー水溶性材料は、室温より上の融解温度または軟化温度を有する。優先的に、固体材料は、30℃より上；より優先的に40℃より上；最も優先的に50℃より上の融解温度または軟化温度を有する。融点および軟化点は、融点装置を使用して視覚的に決定され得る、あるいは、当技術分野で公知のように示差走査熱量測定(DSC)を使用して測定され得る。ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであることができる。このようなポリマーは、天然ポリマーであることも、天然生成物の誘導体であることも、または完全に合成であることもできる。このような材料の分子量は、優先的には移動を防ぎ、膜形成を助けるのに十分高いが、コーティングを可能にするのに十分低い(以下に論じられる)。そのため、本発明についての好ましい分子量範囲は、2000~50,000ダルトン(重量平均)の間である。本発明についての非対称膜技術コーティングの水溶性成分として適した好ましいポリマーは、置換された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

20

30

【0498】

コーティング溶液の粘度が高すぎる場合、非対称膜コーティングを得ることが困難であり、この問題を解決するための1つのアプローチは、ポリマーのより希薄な溶液を使用することである。水溶性成分と有機可溶性成分の両方を有するコーティング溶液の相挙動のために、どれほど低い濃度の水溶性ポリマーが可能で、商業化プロセスを提供することができるかの制限がある。この理由のために、水溶性ポリマーが高すぎる粘度を有さないことが好ましい。粘度は、5%(w:w)水溶液について、粘度に応じたスピンドルと速度の組み合わせで、Brookfield LVF粘度計(Brookfield Engineering Corp.、ミドルバラ、Mass.から入手可能)を使用して、25℃で決定され得る。好ましい水溶性ポリマーは、400mPa・s未満；より好ましくは300mPa・s未満の5%(w:w)水溶液についての粘度を有する。

40

【0499】

上記の基準を使用して、特に好ましい水溶性ポリマーは、300mPa・s未満の5%(w:w)についての粘度を有す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を含む。このようなポリマーの商業的に入手可能な例は、共にHercules Corp.のAqualon Division、ホープウェル、Va.によって製造される、Klucel EF(商標)およびNatrasol LR(商標)を含む

50

。

【0500】

過酸化水素の形成に対する水溶性固体ポリマー材料の安定性は、ポリマーを、それぞれ40℃および75%RHの温度および相対湿度(RH)を有するオープン中で貯蔵することによって測定され得る。ポリマーは、「開いた」条件下でオープン環境に曝露されて貯蔵されるべきである。ポリマーは少なくとも12週間貯蔵されるべきである。過酸化水素のレベルは、G. M. Eisenberg、「Colorimetric determination of hydrogen peroxide」Ind. Eng. Chem. (Anal. 編)、1943、15、327～328に記載されるように管理され得る。これらの貯蔵条件下で、本発明のための許容されるポリマー材料は、100百万分率(ppm)未満；より好ましくは50ppm未満；最も好ましくは10ppm未満の過酸化水素レベルを有する。

10

【0501】

同様に、ホルムアルデヒドの形成に対する水溶性ポリマーの安定性は、ポリマーを、40℃および75%RHのオープン中で貯蔵することによって測定され得る。ポリマーは、揮発性ホルムアルデヒドの損失を回避するために密封容器に貯蔵されるべきである。ポリマーは少なくとも12週間貯蔵されるべきである。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」Pharm. Dev. Tech. 2005、10、1～10に記載されるように決定され得る。これらの貯蔵条件下で、本発明のための許容される水溶性ポリマー材料は、100ppm未満、より好ましくは50ppm未満、最も好ましくは10ppm未満のホルムアルデヒドレベルを有する。

20

【0502】

非対称膜技術コーティング製剤は、その機能を有意に変化させることなく、または本発明の性質を変化させることなく、少量の他の材料を含有することができることが当業者によって認識されるだろう。このような添加剤は、滑剤（例えば、タルクおよびシリカ）および可塑剤（例えば、トリエチルシトレートおよびトリアセチン）を含み、これらは、典型的には、必要な場合に、コーティングの約5%（w:w）未満のレベルで添加される。

【0503】

医薬品有効成分はまた、薬学的に許容される塩の形態であることもできることが当業者によって認識されるだろう。本発明のためのコアは、可溶化添加剤を使用することもできる。このような添加剤は、コアを一定pHに維持するためのpH緩衝添加剤を含み、医薬品有効成分は、剤形から溶液に押し出されるために十分に高い溶解度を有する。

30

【0504】

コアは、薬物送達のための駆動力を提供するのに役立つ浸透圧剤を含有することができ。このような浸透圧剤は、水溶性の糖および塩を含む。特に好ましい浸透圧剤は、デキストレート類および塩化ナトリウムである。

【0505】

AMTシステムのコアは、安定性、製造性およびシステム性能のような利益を提供するための他の添加剤を含有することができ。安定化賦形剤は、pH修正成分、抗酸化剤、キレート剤、および当技術分野で知られているような他の添加剤を含む。製造性を改善する賦形剤は、流動、圧縮または押出しを助ける薬剤を含む。流動は、タルク、ステアレートおよびシリカのような添加剤によって助けられ得る。流動は、当技術分野で知られているように、薬物および賦形剤の造粒によっても改善される。このような造粒は、多くの場合、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン（ポビドン）などのバインダーの添加から利益を得る。圧縮は、製剤への希釈剤の添加によって改善され得る。希釈剤の例は、当技術分野で知られているように、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロースなどを含む。押出しによって製造されるコアについては、賦形剤の融解特性が重要となり得る。一般に、このような賦形剤が約100℃未満の融解温度を有する

40

50

ことが好ましい。融解プロセスに適した賦形剤の例は、エステル化グリセリンおよびステアリルアルコールを含む。圧縮剤形については、製造性が、潤滑剤の添加によって改善され得る。好ましい潤滑剤はステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムである。

【0506】

コアは、当技術分野で知られているように、標準的な錠剤圧縮プロセスを使用して製造され得る。このようなプロセスは、粉末充填型、引き続いて適切なパンチを使用した圧縮を伴う。コアはまた、押出しプロセスによっても製造され得る。押出しプロセスは、小さなコア（多粒子）を製造するのに特によく適している。好ましい押出しプロセスは、参照により組み込まれる、国際公開第2005/053653号に記載される融解噴霧凝固造粒プロセスである。コアはまた、薬物をシードコア上に積層することによっても調製され得る。このようなシードコアは、優先的に糖または微結晶セルロースでできている。薬物は、当技術分野で知られているように、優先的には流動層操作で、噴霧によってコア上に施用され得る。

【0507】

本発明の実施では、コアが、コア全体上のコーティングとして非対称膜を提供することができる任意の技術によって非対称膜でコーティングされる。好ましいコーティング方法は、パンコーティングおよび流動層コーティングを含む。両コーティングプロセスでは、水不溶性ポリマーおよび水溶性ポリマーならびに任意の他の添加剤が、最初に適切な溶媒または溶媒組み合わせに溶解または分散される。適切に多孔質の膜を達成するために、コーティング溶媒が性能について最適化される必要がある。一般に、溶媒は、より揮発性の溶媒が水不溶性ポリマー成分にとって優れた溶媒となるよう選択される。結果として、コーティング中、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、システムの多成分溶解性挙動を調べることによって決定され得る。

【0508】

本発明の別の態様では、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物が、粘着性ポリマーおよび浸透圧的活性剤を含み、場合により溶解促進剤および／または抗酸化剤を含み得るように、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、押出可能なコアシステムとして知られる、一体化浸透圧送達装置に組み込まれる。一体化錠剤またはカプセル剤は、レーザー穿孔のような技術を通して剤形に製造される1つまたは複数の開口部を含む半透膜によって囲まれる。粘着性ポリマーは、吐出口（複数可）を通した薬物の送達を助けるために薬物を懸濁または連行する。特定の理論によって拘束されることを望むものではないが、水が剤形に吸収されると、粘着性ポリマーが、薬物を懸濁または連行することを可能にするのに十分な粘度を有しながら、同時に粘着性ポリマーが薬物と共に吐出口（複数可）を通過することを可能にするのに十分に流体のままであると考えられる。粘着性ポリマーは単一材料であっても、材料の混合物であってもよい。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）が粘着性ポリマーとして使用され得る。

【0509】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物はまた、多くの場合「オスモゲン」または「オスマгент」と呼ばれる、浸透圧的に有効な溶質を含む。適切なオスモゲンの典型的なクラスは、水溶性の塩、糖、有機酸、および水を吸収して、それによって周囲のコーティングのバリアを横切る浸透圧勾配を確立することができる他の低分子量有機化合物である。典型的な有用な塩は、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、硫酸ナトリウムおよびデキストレート類を含む。好ましい塩は塩化ナトリウムである。好ましい有機酸は、アスコル

10

20

30

40

50

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を含む。好ましい糖は、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を含む。オスモゲンは単独でも、2つ以上のオスモゲンの組み合わせとしても使用され得る。

【0510】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物は、薬物の水溶解度を促進する溶解促進剤または可溶化剤をさらに含み得る。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドで有用な可溶化剤は、有機酸および有機酸塩、部分グリセリド、例えばグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、グリセリド誘導体を含むグリセリンの完全未満のエステル化誘導体、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を含む。

10

【0511】

可溶化剤の好ましいクラスは有機酸である。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドがプロトン化によって可溶化される塩基である場合、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物への有機酸の添加が、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの可溶化、よって吸収を助けると考えられる。有機酸はまた、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドをプロトン化形態で維持する傾向のために、使用環境への導入前の貯蔵中の安定性を促進することもできる。

20

【0512】

浸透圧剤形の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドで可溶化剤として使用するために適した有機酸を選択する場合に考慮される様々な因子が存在する。酸は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと有害に相互作用すべきでなく、適切な水溶解度を有するべきであり、優れた製造特性を提供するべきである。

30

【0513】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物層および／または機能的速度制御膜は、場合により、それだけに限らないが、BHT、BHA、二亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセリン、ビタミンE、クエン酸またはパルミチン酸アスコルビルなどの抗酸化剤を含有し得る。抗酸化剤は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物層および／または水膨潤性組成物層および／または機能的速度制御膜の0~10重量%に及ぶ量で存在し得る。抗酸化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

【0514】

50

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物は、粘着性ポリマーと他の賦形剤を混合して均一なブレンドを形成することによって調製される。均一なブレンドを得るために、当業者に公知の種類のプロセスを使用して、成分を湿式もしくは乾式造粒、または乾式ブレンドすることが望ましい。

打錠

コアは、最初に1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の混合物を打錠機に入れることによって調製され、コアの形成を完了するために圧縮される。錠剤形状は、当業者に公知の任意の錠剤形状を含み得る。好ましい錠剤形状は、SRC(標準丸形凹面(standard round concave))、楕円形、修正された楕円形、カプセル形、カプレット形およびアーモンド形を含む。より好ましい錠剤形状は、楕円形、修正された楕円形、カプレット形およびカプセル形を含む。

【0515】

コアの形成後、半透性コーティングが施される。コーティングは、高い水透過性および高い強度を有しながら、同時に容易に製作され、施されるべきである。高い水透過性は、水が十分な体積でコアに侵入することを可能にするために要求される。高い強度は、コアが水を吸収するにつれて膨潤した場合に、コーティングが破裂して、コア内容物の制御されない送達をもたらさないことを確保するために要求される。最終的に、コーティングは、高い再現性および収率を有さなければならない。

【0516】

コーティングが、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物を送達するためにコーティングの内側および外側と連通した少なくとも1つの吐出口を有することが必須である。さらに、コーティングは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有組成物の放出中、非溶解性および非侵食性でなければならず、これは一般に、コーティングを通した透過を介する送達と対照的に、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが吐出口(複数可)を通して実質的に完全に送達されるようにコーティングが水不溶性であることを意味する。

【0517】

これらの特色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、エーテルならびにエステル-エーテルなどの親水性ポリマーを使用して得られ得る。特に適したポリマーは、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)を含む。ポリマーの1つのセットは、アセチル含有量25~42%を有する酢酸セルロースである。1つの典型的なポリマーは、アセチル含有量39.8%を有するCA、具体的には、CA398-10(Eastman Fine Chemicals、キングSPORT、Tenn.)である。CA398-10は、平均分子量約40,000ダルトンを有することが報告されている。アセチル含有量39.8%を有する別の典型的なCAは、平均分子量約45,000超を有する高分子量CA、具体的には、平均分子量50,000ダルトンを有することが報告されているCA398-30(Eastman Fine Chemical)である。

【0518】

コーティングは、最初にコーティング溶液を形成し、次いで、浸漬、流動層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って従来様式で行われる。これを達成するために、ポリマーおよび溶媒を含むコーティング溶液が形成される。上記のセルロース系ポリマーで有用な典型的な溶媒は、アセトン、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテート、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、メチレンジクロリド、エチレングリコール、プロピレンジクロリド、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を含む。コーティング溶液は、典型的には2～15重量%のポリマーを含有する。

【0519】

コーティング溶液はまた、ポリマーがコーティングを形成するために使用される条件下で可溶性のままである限り、およびコーティングが水透過性のものであり、十分な強度を有する限り、任意の量の細孔形成剤または無溶媒を含み得る。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は、その関連する開示が参照により本明細書に組み込まれる、
10
米国特許第5, 698, 220号および同第5, 612, 059号に記載されている。本明細書で使用される「細孔形成剤」という用語は、コーティングプロセス後にコーティングの一部として残るように溶媒に対して揮発性が低いまたはないが、水性使用環境中で、水の通過を可能にし、それによってコーティングの水透過性を促進するための水充填もしくは水膨潤チャネルまたは「細孔」を提供するように、十分に水膨潤性または水溶性である、コーティング溶液に添加される材料を指す。適切な細孔形成剤は、それだけに限らないが、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を含む。高い水透過性と高い強度の組み合わせを得るために、PEGまたはHPCが細孔形成剤として使用される場合、CA：PEGまたはCA：HPCの重量比は、約6：4～約9：1に及ぶべきである。CA：HPCが好ましいコーティ
20
ング組成物である。好ましいCA：HPC重量比は、6：4～7：3に及ぶべきである。好ましいCA：PEG重量比は、6：4～7：3に及ぶべきである。

【0520】

水またはメタノールなどの無溶媒をコーティング溶液に添加することにより、例外的な性能が得られる。「無溶媒」とは、コーティング溶液に実質的に溶解し、溶媒中のコーティングポリマー（複数可）の溶解度を低下させる、コーティング溶液に添加される任意の材料を意味する。一般に、無溶媒の機能は、得られるコーティングに多孔性を付与することである。以下に記載されるように、多孔性コーティングは、多孔性でない当重量の同じ組成のコーティングよりも高い水透過性を有し、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構に拘束されることを望むものではないが、無溶媒の添加が、コーティング溶液に凝固前に液体および液相分離を受けさせることによって、溶媒の蒸発中にコーティングに多孔性を付与すると一般的に考えられる。特定の候補材料の適切性および量は、候補無溶媒をコーティング溶液に、溶液が濁るまで進行的に添加することによって、無溶媒としての使用について評価され得る。コーティング溶液の最大約50重量%の任意の添加レベルでこれが起こらない場合、この候補材料は一般的に無溶媒としての使用に適していない。「曇点」と呼ばれる、濁りが観察されたら、最大多孔性にとって適切なレベルの無溶媒はこの曇点の真下の量である。7重量%のCAおよび3重量%のPEGを含むアセトン溶液については、曇点が約23重量%の水である。より低い多孔性が望まれる場合、無溶媒の量を所望通り低く減少させることができる。
30
40

【0521】

適切な無溶媒は、溶媒への明らかな溶解度を有し、溶媒へのコーティングポリマーの溶解度を低下させる任意の材料である。好ましい無溶媒は、選択される溶媒およびコーティングポリマーに依存する。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、適切な無溶媒は、水、グリセロール、メタノールまたはエタノールなどのアルコールを含む。

【0522】

CA 398-10を使用する場合、CA：PEG 3350：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、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、CA：PE
50

G 3 3 5 0 : 水の重量比 2 . 8 : 1 . 2 : 5 を有する溶液では、C A が溶液の 2 . 8 重量 % を構成し、P E G 3 3 5 0 が溶液の 1 . 2 重量 % を構成し、水が溶液の 5 重量 % を構成し、アセトンが残りの 9 1 重量 % を構成する。同様に、C A : H P C : 水のコーティング溶液重量比は、1 . 2 : 0 . 8 : 9 . 8 、 2 . 4 : 1 . 6 : 1 9 . 6 、 1 . 6 : 0 . 4 : 4 . 9 および 3 . 2 : 0 . 8 : 9 . 8 であり、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、C A : H P C : 水の重量比 1 . 2 : 0 . 8 : 1 0 を有する溶液では、C A が溶液の 1 . 2 重量 % を構成し、H P C が溶液の 0 . 8 重量 % を構成し、水が溶液の 1 0 重量 % を構成し、アセトンが残りの 8 8 重量 % を構成する。さらに、C A : H P C : メタノールのコーティング溶液重量比は、1 . 8 : 1 . 2 : 1 9 . 6 、 2 . 4 : 1 . 6 : 1 9 . 6 、 1 . 6 : 0 . 4 : 4 . 9 および 3 . 2 : 0 . 8 : 9 . 8 であり、溶液の残りはアセトンなどの溶媒を含む。よって、例えば、C A : H P C : メタノールの重量比 1 . 8 : 1 . 2 : 1 9 . 6 を有する溶液では、C A が溶液の 1 . 8 重量 % を構成し、H P C が溶液の 1 . 2 重量 % を構成し、メタノールが溶液の 1 9 . 6 重量 % を構成し、アセトンが残りの 7 7 . 4 重量 % を構成する。

10

【 0 5 2 3 】

抗酸化剤をコーティング溶液に組み込む場合、抗酸化剤のコーティングへの良好な分散を確保するために第 3 の溶媒が必要とされ得る。例えば、溶液の 0 . 0 5 重量 % を含む C A : P E G : 水組成 2 . 4 : 1 . 6 : 5 は、5 重量 % のメタノールおよび 8 6 重量 % のアセトンを要する。

【 0 5 2 4 】

これらのコーティング溶液から形成されるコーティングは、一般的に多孔質である。「多孔質」とは、乾燥状態のコーティングが、非多孔質形態の同じ材料の密度未満の密度を有することを意味する。「非多孔質形態」とは、無溶媒を含有しない、または均質なコーティング溶液を製造するために必要な最小量の無溶媒を含有するコーティング溶液を使用することによって形成される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決定される）をコーティング体積（光学または走査型電子顕微鏡法によって決定されるコーティング厚さに錠剤表面積を掛けることによって計算される）で割ることによって計算され得る。コーティングの多孔性は、コーティングの高い水透過性と高い強度の組み合わせをもたらす因子の 1 つである。

20

30

【 0 5 2 5 】

上記の C A 、 P E G または H P C 、および水またはメタノールに基づく多孔質コーティングは優れた結果になるが、コーティングが高い水透過性、高い強度ならびに製作および施用の容易さの必要な組み合わせを有する限り、コーティング中に他の薬学的に許容される材料が使用され得るだろう。さらに、このようなコーティングは、その関連する開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5 , 6 1 2 , 0 5 9 号および同第 5 , 6 9 8 , 2 2 0 号に開示されるものなどの、1 つまたは複数の高密度層および 1 つまたは複数の多孔質層を有する、高密度、多孔質または「非対称」であり得る。

【 0 5 2 6 】

コーティングはまた、剤形の外側への錠剤コア内容物の放出を可能にするためにコーティングの内側および外側と連通した少なくとも 1 つの吐出口を含有しなければならない。吐出口は、ほぼ薬物粒子のサイズから、よって直径 1 ~ 1 0 0 μm (1 ~ 1 0 0 ミクロン) と小さくなり得、細孔と呼ばれ、直径最大約 5 0 0 0 μm (5 0 0 0 ミクロン) のサイズに及び得る。吐出口の形状は実質的に円形、スリットの形態、または製造および加工を容易にするための他の簡便な形状であり得る。吐出口（複数可）は、コーティング後機械的もしくは熱手段、または光ビーム（例えば、レーザー）、粒子ビームもしくは他の高エネルギー源によって形成され得る、あるいはコーティングのほんの一部分の破裂によってその場で形成され得る。このような破裂は、比較的小さな弱い部分をコーティングに意図的に組み込むことによって制御され得る。吐出口はまた、水溶性材料のプラグの侵食、またはコア中の圧入上のコーティングのより薄い部分の破裂によってその場で形成され得る

40

50

。吐出口は、1つまたは複数の小さな領域が未コーティングのままであるようにコアをコーティングすることによって形成され得る。さらに、吐出口は、本明細書により詳細に記載され、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,612,059号および同第5,698,220号に開示される種類の非対称膜コーティングの場合のように、コーティング中に形成され得る多数の孔または細孔であり得る。送達経路が細孔である場合、サイズが $1\mu\text{m}$ (1ミクロン) ~ $100\mu\text{m}$ (100ミクロン) 超に及ぶ多数のこのような細孔が存在し得る。作動中、1つまたは複数のこのような細孔が、作動中に生成される静水圧の影響下で膨張し得る。吐出口 (複数可) の位置は、錠剤表面上のどこに位置してもよい。吐出口 (複数可) の好ましい位置は、錠剤の面および錠剤帯を含む。より好ましい位置は、丸形、SRC形状錠剤については、錠剤帯のほぼ中心、カプセル形、カプレット形、楕円形または修正された楕円形の形状の錠剤については、長軸に沿った錠剤帯のほぼ中心および/または錠剤帯の短軸に沿った錠剤帯のほぼ中心を含む。吐出口 (複数可) の最も好ましい位置は、カプセル形、カプレット形、楕円形または修正された楕円形の形状の錠剤については錠剤帯の長軸に沿った錠剤帯のほぼ中心である。

【0527】

本発明の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド徐放剤形の別のクラスは、膜緩和システムまたはリザーバーシステムを含む。このクラスでは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドのリザーバーが速度制限膜によって囲まれる。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、それだけに限らないが、膜への溶解、引き続いて膜を横切る拡散または膜内の液体充填細孔を通じた拡散を含む、当技術分野で周知の物質移動機構によって膜を横断する。これらの個々のリザーバーシステム剤形は、単層リザーバーを含有する錠剤の場合、大きくなり得る、または各々が個別に膜でコーティングされた複数のリザーバー粒子を含有するカプセル剤の場合、多粒子となり得る。コーティングは非多孔質であるが、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドに対して透過性であることができる (例えば、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが直接膜を通して拡散し得る)、またはコーティングは多孔質であり得る。

【0528】

当技術分野で知られている徐放性コーティングが、膜、特にセルロースエステルもしくはエーテル、アクリル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製作するために使用され得る。好ましい材料は、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を含む。ポリマーは、有機溶媒中溶液として、または水性分散液もしくはラテックスとして施用され得る。コーティング操作は、流動層コーター、Wursterコーターまたは回転層コーターなどの標準的な機器で行われ得る。

【0529】

所望であれば、コーティングの透過性が、2つ以上の材料のブレンドによって調整され得る。コーティングの多孔性を適合させるのに有用なプロセスは、使用される膜形成ポリマーの溶液または分散液 (例えば、水性ラテックス) に、所定の量の糖または塩または水溶性ポリマーなどの微細化水溶性材料を添加することを含む。剤形がGI管の水溶性媒体中で消化されると、これらの水溶性膜添加剤が、薬物の放出を促進する細孔を出て、膜の外に浸出する。膜コーティングはまた、当技術分野で知られているように、可塑剤の添加によっても修正され得る。

【0530】

膜コーティングを施すプロセスの有用な変形は、コーティングが乾燥するにつれて、施されたコーティング溶液で転相が起こり、多孔質構造を有する膜をもたらすように選択さ

10

20

30

40

50

れた溶媒の混合物にコーティングポリマーを溶解することを含む。この種のコーティングシステムの多数の例が、参照により本明細書に組み込まれる、1990年3月7日に公開された欧州特許明細書第0357369号に与えられる。

【0531】

膜の形態は、本明細書に列挙される透過特色が満たされる限り、決定的に重要ではない。膜は非晶質であることも、結晶性であることもできる。膜は、任意の特定のプロセスによって製造される任意のカテゴリの形態を有することができ、例えば、界面重合膜（多孔質支持体上に薄い速度制限皮を含む）、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1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドに対する制御された透過性を特徴とする他のこのような材料であることができる。

10

【0532】

有用なリザーバーシステム態様は、前に論じられた膜材料のいずれかを含む速度制限膜の材料を含むシェルを有し、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド薬物組成物が充填されたカプセルである。この構成の特定の利点は、カプセルが薬物組成物と独立して調製され得るので、カプセルを調製するために、薬物に悪影響を及ぼすようなプロセス条件が使用され得ることである。一態様は、熱形成プロセスによって製造された多孔質または透過性ポリマーでできたシェルを有するカプセルである。別の態様は、非対称膜；例えば、一面に薄皮を有し、その厚さのほとんどが高度透過性多孔質材料で構成される膜の形態のカプセルシェルである。非対称膜カプセルを調製するプロセスは、カプセル形状の型の上にコーティングされたポリマーの溶液が、溶媒を混和性無溶媒と交換することによって、相分離するよう誘導される、溶媒交換転相を含む。本発明で有用な非対称膜の例は、上記欧州特許明細書第0357369号に開示される。

20

【0533】

リザーバーシステムのクラスの別の態様は、各粒子が、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの徐放をもたらすように設計されたポリマーでコーティングされている多粒子を含む。多粒子状粒子は、それぞれ、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、製作および性能に必要とされる1つまたは複数の賦形剤とを含む。個々の粒子のサイズは、前に言及されるように、一般的に約50 μm (50 ミクロン) ~ 約3 mmの間であるが、この範囲外のサイズのビーズも有用となり得る。一般に、ビーズは、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、1つまたは複数のバインダーとを含む。小さく、飲み込みやすい剤形を製造することが一般的に望ましいので、賦形剤に対して高い割合の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを含有するビーズが好ましい。これらのビーズの製作に有用なバインダーは、微結晶セルロース（例えば、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）および関連する材料またはこれらの組み合わせを含む。一般に、多粒子を形成するために、デンプン、アルファ化デンプンおよびポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン)（PVP）などの、造粒および打錠に有用なバインダーも使用され得る。

30

40

【0534】

リザーバーシステム1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド多粒子は、それだけに限らないが、押出しおよび球形化、湿式造粒、流動層造粒および回転層造粒の技術を含む、当業者に公知の技術を使用して調製され得る。さらに、ビー

50

ズはまた、粉末コーティングなどの薬物積層技術によってシードコア（ノンパレル（non-pareil）シード）上に1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド組成物（薬物+賦形剤）を形成することによって、または1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの適切なバインダー溶液中溶液または分散液をWursterコーターもしくは回転プロセッサなどの流動層中でシードコアに噴霧することによって1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド組成物を施用することによっても調製され得る。適切な組成物および方法の例は、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド組成物の水中分散液を噴霧することである。有利には、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、その水中の溶解度限界を超えて水性組成物に充填され得る。

10

【0535】

この態様の多粒子コアを製造する方法は、マトリックス多粒子について前に論じられる押出し/球形化プロセスである。この方法についての別のプロセスおよび組成物は、約5~75%の未結晶セルロースと、対応して約95~25%の1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの湿潤塊ブレンドに対して水を使用することを伴う。

20

【0536】

当技術分野で知られる徐放性コーティング、特にポリマーコーティングは、リザーバシステムについて前に論じられる膜を製作するために使用され得る。適切で好ましいポリマーコーティング材料、機器、およびコーティング方法は、前に論じられるものも含む。

【0537】

コーティングされた多粒子からの1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出速度は、薬物含有コアの組成およびバインダー含有量、コーティングの厚さおよび透過性、ならびに多粒子の表面对体積比などの因子によっても制御され得る。コーティングの厚さを増加させると放出速度が低下する一方、コーティングの透過性または多粒子の表面对体積比を増加させると放出速度が増加することが当業者によって認識されるだろう。所望であれば、コーティングの透過性が、2つ以上の材料をブレンドすることによって調整され得る。有用な一連のコーティングは、水不溶性ポリマーと水溶性ポリマー、例えばそれぞれ、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修正は、糖または塩などの微細化水溶性材料の添加である。水性媒体中に置かれると、これらの水溶性膜添加剤は、薬物の送達を促進する細孔を出て、膜から浸出する。膜コーティングは、当業者に知られているように、可塑剤の添加によっても修正され得る。膜コーティングの別の有用な変形は、コーティングが乾燥するにつれて、施されたコーティング溶液で転相が起こり、多孔質構造を有する膜をもたらすように選択される溶媒の混合物を利用する。

30

40

【0538】

剤形の別のクラスは、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの制御放出の開始前に遅延を組み込む剤形である。一態様は、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの制御放出に有用な種類のポリマー材料の第1のコーティングと、剤形が消化された場合に、薬物の放出を遅延させるのに有用な種類の第2のコーティングとでコーティングされた1-（（（2S，3S，4S）-3

50

ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドを含有するコアを含む錠剤によって例示され得る。第１のコーティングは、錠剤上に施され、錠剤を囲む。第２のコーティングは、第１のコーティング上に施され、第１のコーティングを囲む。

【０５３９】

錠剤は、当技術分野で周知の技術によって調製され得、治療上有用な量の１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドと、このような技術によって錠剤を形成するために必要な賦形剤を含有する。

【０５４０】

第１のコーティングは、当技術分野で知られる制御放出コーティング、特にリザーバーシステムについて前に論じられる膜を製作するためのポリマーコーティングであり得る。適切なポリマーコーティング材料、機器、およびコーティング方法は、前に論じられるものも含む。

【０５４１】

錠剤上の第２のコーティングを調製するのに有用な材料は、医薬品の遅延放出のための腸溶コーティングとして当技術分野で公知のポリマーを含む。これらは、最も一般的には、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ（ビニルアセテートフタレート）、および Eudragit L-100（Roehm Pharma）、Eudragit L 30 D-55、Eudragit S 100、Eudragit FS 30 Dなどのアクリルコポリマー、および「遅延放出」の下で以下により完全に詳述される関連する材料などの pH 感受性材料である。遅延放出コーティングの厚さおよび種類は、所望の遅延特性を与えるように調整される。一般に、より厚いコーティングは侵食により耐性であり、結果として、pH 7 より上で溶解するように設計されているコーティングのように長い遅延をもたらす。好ましいコーティングは、典型的には厚さ約 10 μm（10 ミクロン）～厚さ約 3 mm、より好ましくは 10 μm（10 ミクロン）～550 μm（550 ミクロン）に及ぶ。

【０５４２】

消化される際、二重コーティング錠剤が胃を通過し、ここでは第２のコーティングが、ここで優勢な酸性条件下での１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドの放出を防ぐ。錠剤が胃を通り抜けて、pH がより高い小腸に入ると、第２のコーティングが選択された材料の物理化学的特性によって侵食または溶解する。第２のコーティングが侵食または溶解すると、第１のコーティングが、１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドの即時のまたは急速な放出を防ぎ、高濃度の生成を防ぐように放出をモジュレートし、それによって副作用を最小化する。

【０５４３】

別の態様は、各粒子が、錠剤について上に記載されるように、最初に１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミド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、剤形が消化される際に、GI 管の環境中での放出の開始を遅延させるように設計されたポリマーで二重コーティングされている、多粒子を含む。ビーズは、１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドを含有し、製作および性能に必要とされる１つまたは複数の賦形剤を含有し得る。バインダーに対して高い割合の１ー（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）ー３ーエチルー４ーフルオロー５ーオキソピロリジンー２ーイル）メトキシ）ー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボキサミドを含有する多粒子が望ましい。多粒子は、リザーバーシステムを製造するために使用される、多

10

20

30

40

50

粒子について前に開示される技術（押出しおよび球形化、湿式造粒、流動層造粒、および回転層造粒、シード構築などを含む）のいずれかによる組成物であり得、これらによって製作され得る。

【0544】

制御放出コーティングは、当技術分野で知られている通りであり得、特にリザーバーシステムについて前に論じられる、膜を製作するためのポリマーコーティングであり得る。適切なポリマーコーティング材料、機器、およびコーティング方法は、前に論じられるものも含む。

【0545】

制御放出コーティング多粒子（例えば、遅延放出コーティングを受ける前の多粒子）からの1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出速度およびコーティングを修正する方法も、リザーバーシステム1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド多粒子について前に論じられる因子によって制御される。

【0546】

二重コーティング多粒子のための第2の膜またはコーティングは、錠剤について上に開示される、第1の制御放出コーティング上に施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得る。この態様を実施するためのいわゆる「腸溶」材料の使用は、従来の腸溶剤形を製造するためのその使用とは有意に異なることに留意されるべきである。従来の腸溶形態では、目的が、剤形が胃を通過するまで薬物の放出を遅延させ、次いで、胃から出た後すぐに用量を送達することである。しかしながら、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの十二指腸への直接的および完全な投与は局所代謝のために望ましくなく、これは本発明によって最小化または回避しようとする。そのため、従来の腸溶ポリマーがこの態様を実施するための使用される場合、剤形が下部GI管に到達するまで薬物放出を遅延させるために、従来の実施よりも有意に厚く、腸溶ポリマーを施すことが必要となり得る。しかしながら、遅延放出コーティングが溶解または侵食した後、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの制御放出を行うことが好ましいので、この態様の利点は、遅延放出特性と制御放出特性の適切な組み合わせで実現され、遅延放出部分単独では、USP腸溶基準に適合し得る場合と、必ずしも適合しない場合がある。遅延放出コーティングの厚さは、所望の遅延特性をもたらすように調整される。一般に、より厚いコーティングは侵食に対してより耐性であり、結果として、より長い遅延をもたらす。

【0547】

上に定義される徐放浸透圧システムはまた、本遅延、次いで、制御放出カテゴリーにおいても定義され得ることにも留意されるべきである。典型的な浸透圧徐放システムは、制御様式での薬物放出前に0.5～6時間の初期遅延を有する。このように、標準的な浸透圧一体化または二層徐放システムは、遅延、引き続いて制御放出の定義を具体化する。

【0548】

別の態様（「破裂浸透圧コア装置」）では、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、1-（（（2S，3S，4S）-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、場合により、1つまたは複数のオスモゲン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装置に組み込まれる。この種の装置は、参照により本明細書に組み込まれる、Baker、米国特許第3,952,741号に一般的に開示されている。オスモゲンの例は、グルコース、スクロース、マンニトール、ラクトース、デキス

トレート類などの糖；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、フマル酸などの水溶性酸である。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有錠剤コアまたはビーズコアは、半透膜、すなわち、水に対して透過性であるが、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドに対して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る。半透膜を提供するポリマーの例は、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、好ましくは酢酸セルロースである。あるいは、半透性コーティング膜は、蜜蝋などの昆虫および動物ワックス、ならびにカルナウバ蝋および硬化植物油などの植物性ワックスなどの1つまたは複数のワックスで構成され得る。ポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール-6000と硬化油、例えば硬化ヒマシ油の融解混合物が、Yoshino (Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 185~190頁)によりイソニアジド錠剤について記載されるコーティングとして使用され得る。いくつか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、ポリアクリレートおよびポリアクリレート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および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。

【0549】

本発明の「破裂浸透圧コア」態様のコーティング錠剤またはビーズが水性使用環境中に置かれると、水が半透膜を通してコアに入り、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびオスモゲン（複数可）の一部を溶解し、コロイド浸透圧を生成し、半透膜の破裂および1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの水性環境中への放出をもたらす。ビーズまたは錠剤のコアサイズおよび幾何学、オスモゲン（複数可）の素性および量、ならびに半透膜の厚さの選択によって、剤形の水性使用環境への配置と封入される1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出との間の時間差が選択され得る。剤形の表面对体積比を増加させること、およびオスモゲン（複数可）の浸透圧活性を増加させることが、時間差を減少させるのに役立つ一方、コーティングの厚さを増加させることが時間差を増加させることが当業者によって認識されるだろう。本発明の浸透圧破裂装置は、剤形が胃を出て、小腸に約15分以上留まるまで、剤形からの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出を実質的に示さないものである。ある浸透圧破裂装置は、剤形が胃を出て、小腸に約30分以上留まるまで、剤形からの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出を実質的に示さない。他の浸透圧破裂装置は、剤形が胃を出て、小腸に約90分以上留まるまで、剤形からの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出を実質的に示さず、よって、十二指腸および上部小腸で最小限の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドしか放出されないことを確実にする。

【0550】

破裂浸透圧コア装置は、装置が胃を出て、十二指腸に侵入したことを「感知する」ための機構を所有しない。よって、この種の装置は、水性環境に侵入した後、例えば、飲み込まれた後、所定の時間で1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを放出する。絶食状態では、本発明の「破裂浸透圧コア装置」などの不消化非崩壊固体が、ヒトでおよそ2時間毎に起こる空腹期伝播性筋放電群(IMMC)のIII相中に胃から出る。絶食状態での投与時点でのIMMCの段階に応じて、破裂浸透圧コア装置は、ほぼ投与直後に、または投与の2時間後に、胃を出る場合がある。摂食状態では、直径11mm未満の不消化非崩壊固体は、食事の内容物と共に胃からゆっくり出る(KhoslaおよびDavis, Int. J. Pharmaceut. 62(1990)R9~R11)。不消化非崩壊固体が直径約11mmより大きい場合、例えばほぼ典型的な錠剤のサイズである場合、これは食事の消化の持続時間にわたって、胃に保持され、全食事が消化されて、胃を出た後、IMMCのIII相中に十二指腸へと出ていくだろう。

10

【0551】

さらなる態様では、25~70%の、参照により本明細書に組み込まれる、Milosovich、米国特許第3,247,066号に記載される膨潤性コロイド(例えば、ゼラチン)などの膨潤性材料も含む、「破裂コーティング膨潤コア」、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有錠剤またはビーズが調製される。膨潤コア材料は、ヒドロゲル、例えば水を吸収し、膨潤する親水性ポリマー、例えばポリエチレンオキシド、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリルアミドなどのポリアクリル酸誘導体、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。この態様のための膨潤ヒドロゲルは、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を含む。コロイド/ヒドロゲル含有1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有コア錠剤またはビーズは、少なくとも部分的に、半透膜によってコーティングされる。半透膜を提供するポリマーの例は、酢酸セルロースおよび酢酸酪酸セルロースおよびエチルセルロースである。あるいは、半透性コーティング膜は、蜜蝋などの昆虫および動物ワックス、ならびにカルナウバ蝋および硬化植物油などの植物性ワックスなどの1つまたは複数のワックスで構成され得る。ポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール-6000と硬化油、例えば硬化ヒマシ油の融解混合物が、Yoshino(Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 185~190頁)によりイソニアジド錠剤について記載されるコーティングとして使用され得る。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、ポリアクリレートおよびポリアクリレート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およびポリアルケン、酢酸セルロースおよび酢酸酪酸セルロースである。

20

30

40

【0552】

破裂コーティング膨潤コアを有するコーティング錠剤またはビーズが水性使用環境中に置かれると、水が半透膜を通してコアに入り、コアを膨潤させ、半透膜の破裂および1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの水性環境中への放出をもたらす。ビーズまたは錠剤のコアサイズおよび幾何学、膨潤剤の素性および量、ならびに半透膜の厚さの選択によって、剤形の水性使用環境への配置と封入される1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出との間の時間差が選択

50

され得る。本発明の好ましい破裂コーティング膨潤コア装置は、剤形が胃を出て、小腸に約15分以上、好ましくは約30分以上留まるまで、剤形からの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出を実質的に示さず、よって、十二指腸で最小限の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドしか放出されないことを確実にするものである。

【0553】

破裂コーティング膨潤コア装置は、装置が胃を出て、十二指腸に侵入したことを感知するための機構を所有しない。よって、この種の装置は、破裂浸透圧コア装置について前に論じられるように、水性環境に侵入した後、例えば、飲み込まれた後、所定の時間で1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド内容物を放出し、同じ考慮および優先度を破裂コーティング膨潤コア装置の製造に適用する。破裂コーティング膨潤コア装置は、投与直後と、投与後の1つまたは複数の追加の所定の時間の両方で薬物を放出する剤形を作り出すために即時放出装置と組み合わせられ得る。

【0554】

さらなる態様では、「pH誘発浸透圧破裂装置」、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、参照により本明細書に組み込まれる、1994年10月25日に発行された本発明の譲受人に譲渡された同時継続の米国特許第5,358,502号に記載される種類の装置に組み込まれる。この装置は、少なくとも部分的に半透膜によって囲まれた、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、場合により1つまたは複数のオスモゲンを含む。半透膜は、水に対して透過性であり、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびオスモゲンに対して実質的に不透過性である。有用なオスモゲンは、破裂浸透圧コア装置について上に記載されるものと同じである。有用な半透膜材料は、破裂浸透圧コア装置について上に記載されるものと同じである。pH誘発手段は半透膜に取り付けられる。pH誘発手段は、pH5.0より上で活性化され、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの突然の送達を誘発する。この態様では、pH誘発手段が、半透膜コーティングを囲む膜またはポリマーコーティングを含む。pH誘発コーティングは、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、約pH6.0のおよそ十二指腸のpHでは透過性および可溶性になるポリマーを含有する。

【0555】

例示的なpH感受性ポリマーは、ポリアクリルアミド、炭水化物の酸フタレート、アミロースアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、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、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアセテート水素フタレート、ナトリウムセルロースアセテートフタレート、デンプン酸フタレート、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などのフタレート誘導体、スチレンおよびマレイン酸コポリマー、アクリル酸およびアクリル酸エステルコポリマーなどのポリアクリル酸誘導体、ポリメタクリル酸およびそのエステル、ポリアクリルメタクリル酸コポリマー、シェラック、ならびに酢酸ビニルおよびクロトン酸コポリマーである。

【0556】

好ましいpH感受性ポリマーは、シェラック；フタレート誘導体、特にセルロースアセ

テートフタレート、ポリビニルアセテートフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ポリアクリル酸誘導体、特にアクリル酸およびアクリル酸エステルコポリマーとブレンドされたポリメチルメタクリレート；ならびに酢酸ビニルおよびクロトン酸コポリマーを含む。上記のように、セルロースアセテートフタレートは、商品名 Aquateric（登録商標）（FMC Corp.、フィラデルフィア、Pa. の登録商標）でラテックスとして入手可能であり、アクリルコポリマーは、商品名 Eudragit-R（登録商標）および Eudragit-L（登録商標）で入手可能である。この態様での適切な施用のために、これらのポリマーは、上記の可塑剤を利用して可塑化されるべきである。pH 誘発コーティングはまた、ポリマー、例えば酢酸セルロースとセルロースアセテートフタレートの混合物を含み得る。別の適切な混合物は、Eudragit-L（登録商標）および Eudragit-S（登録商標）を含み；2つの比、およびコーティング厚さが、「トリガー」の感受性、例えば外側 pH 誘発コーティングが弱くなるまたは溶解する pH を定義する。

【0557】

pH 誘発浸透圧破裂装置は、一般的に以下の通り作動する。経口摂取後、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有コア錠剤またはビーズを囲む半透性コーティングを囲む pH 誘発コーティングは、胃の中で未溶解およびインタクトなままである。胃の中で、水は pH 誘発コーティングおよび半透性コーティングを通じた透過、よって 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、任意のオスモゲン（複数可）とを含有するコアの水和を開始しても、しなくてもよい。装置が胃を出て、小腸に侵入した後、pH 誘発コーティングが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 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、任意のオスモゲンとを溶解する。半透性コーティングを横切る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が破綻し、装置が破裂し、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを放出する。この破裂および 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出が、pH 誘発浸透圧破裂装置が胃を出て、十二指腸に侵入した、約 15 分以上後、好ましくは 30 分以上後で起こり、よって、感受性十二指腸の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドへの曝露を最小化することが好ましい。

【0558】

pH 誘発浸透圧破裂装置では、時間差または遅延時間が、コア中のオスモゲン（複数可）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。例えば、より厚い半透性コーティングは、装置が胃を出た後、より長い遅延をもたらすことが当業者によって認識されるだろう。

【0559】

有利には、pH 誘発浸透圧破裂装置が、装置が胃を出たことを感知するための機構を所有するので、胃内容排出の対象間変動が有意でない。

さらなる態様では、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、膨潤材料とを含有する「pH 誘発破裂コーティング膨潤コア」、錠剤コアまたはビーズが、pH 感受性コーティングでさらにコーティングされた半透性コーティングでコーティングされる。膨潤材料の選択を含むコア組成は、破裂コーティング膨潤コア態様について上に記載される通りである。半透性コーティング材料および pH 感受性コーティング材料の選択は、「pH 誘発浸透圧コア」態様について上に記載される通りである。この

装置は、参照により本明細書に組み込まれる、1993年2月25日に出願された本発明の譲受人に譲渡された同時継続の米国特許出願第08/023,227号に詳細に記載される。

【0560】

pH誘発破裂膨潤コア態様は、一般的に以下の通り作動する。経口摂取後、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド含有コア錠剤またはビーズを囲む半透性コーティングを囲むpH誘発コーティングは、胃の中で未溶解およびインタクトなままである。胃の中で、水はpH誘発コーティングおよび半透性コーティングを通じた透過、よって1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと、水膨潤性材料、好ましくはヒドロゲルとを含有するコアの水和を開始しても、しなくてもよい。pH誘発破裂膨潤コア装置が胃を出て、小腸に侵入すると、pH誘発コーティングが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1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを溶解し、水膨潤性材料を膨潤させる。半透性コーティングを横切る膨潤圧がある閾値を超えると、半透性コーティングが破綻し、装置が破裂し、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドを放出する。この破裂および1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの放出は、pH誘発破裂膨潤コア装置が胃を出て、十二指腸に侵入した、約15分以上後、およそ約30分後で起こり、よって、感受性十二指腸の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドへの曝露を最小化する。

【0561】

「pH誘発破裂膨潤コア」装置では、時間差または遅延時間が、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され得る。例えば、より厚い半透性コーティングは、装置が胃を出た後、より長い遅延をもたらすことが当業者によって認識されるだろう。pH誘発破裂膨潤コア装置は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと合成ヒドロゲル、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を含有する。

【0562】

有利には、pH誘発破裂膨潤コア装置が、装置が胃を出たことを感知するための機構を所有するので、胃内容排出の対象間変動が有意でない。pH誘発破裂膨潤コア装置は、投与直後と、投与後のGI管内の1つまたは複数の追加の所定の位置の両方で薬物を放出する剤形を作り出すために即時放出装置と組み合わせられ得る。

【0563】

RAを有し、メトトレキサートへの反応が不十分な対象におけるRF-0665083の安全性および有効性を評価するための第二相試験で使用した1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの製剤は、単位有効成分含量20mgおよび100mgを有するSCT修正放出錠剤(それぞれ、20mg MR-FORM1および100mg MR-FORM-1)であった。SCT二層システムは、100mg超の投与量を取り扱うことができなかったため、より高い投与量を達成するために複数の錠剤が対象に投与された。より高い用量のPF-06650833を達成するために複数の錠剤を対象に投与することを排除するために、100mgおよび200mg単位有効成分含有量での将来の臨床試験での使用可能性のために、4つの新たなECS単層MR錠剤が開発された(100mg MR-FORM2、200mg MR-FORM2、100mg

MR-FORM3および200mg MR-FORM3)。100mg MR-FORM2および200mg MR-FORM2製剤は、オスモゲンとしてソルビトールおよびNaClを含有し、100mg MR-FORM3および200mg MR-FORM3製剤は、オスモゲンとしてデキストレート類およびNaClを含有する。

【0564】

表Aは、RAを治療するためのPF-06650833を評価するための前の第二相臨床試験ならびに健康な対象でのMR-FORM1製剤の相対的生物学的利用能および食物効果（表3）を評価するための第一相臨床試験で使用した、10000個（バッチ）の100mg錠剤（100mg MR-FORM1）を調製するために使用したSCT二層MR製剤を提供する。

【0565】

【表1】

表A

SCT 二層 100mg MR 錠剤製剤
(100mg MR-FORM1)

成分	機能	量(グラム)
PF-06650833	有効成分	1000.00 ^a
ポリエチレンオキシド(200,00 mol.重量)	連行ポリマー	3950.00 ^b
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	50.00
バッチ重量		5000.00
ポリエチレンオキシド(5,000,00 mol.重量)	膨潤剤	1382.10
塩化ナトリウム	オスモゲン	765.00
微結晶セルロース	打錠助剤	382.50
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	12.75
FD&C 青色アルミニウムレーキ 2号	着色剤	7.65
総膨潤層バッチ重量		2550.00
総二層コア錠剤重量		7550.00
酢酸セルロース	浸透膜	390.00
ポリエチレングリコール	可塑剤	110.000
アセトン	加工助剤	必要に応じて ^c
精製水	加工助剤	必要に応じて ^c
総浸透圧コーティングバッチ重量		500.00
総錠剤バッチ重量		8050.000

^a 100%の理論上の効力に基づく。錠剤1個当たりのPF-06650833の量は、測定された効力に基づいて調整され得る。

^b 一定の錠剤重量を維持するためのPF-06650833の測定された効力に基づく重量。

^c 溶媒は加工中に除去される。所望のコーティング属性を達成するために必要とされる量。

【0566】

表Bは、健康な対象でのMR-FORM2製剤の相対的生物学的利用能および食物効果（表3）を評価するための第一相臨床試験で使用した100mg錠剤（100mg MR-FORM2）を調製するために使用した、オスモゲンソルビトールおよびNaClを含有する、ECS単層MR製剤を提供する。

【0567】

【表 2】

表B

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する

ECS 単層 100mg MR 錠剤製剤

(100mg MR-FORM2)

成分	機能	量(mg)
PF-06650833	有効成分	100.000 ^a
ソルビトール	オスモゲン	316.000 ^b
塩化ナトリウム	オスモゲン	240.000
ヒドロキシエチルセルロース	懸濁化剤	64.000
コポビドン	打錠助剤	72.000
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	4.000
フマル酸ステアリルナトリウム	潤滑剤	4.000
総活性コア重量		800.000
酢酸セルロース	浸透膜	44.100
ポリエチレングリコール	可塑剤	18.900
アセトン	加工助剤	必要に応じて ^c
精製水	加工助剤	必要に応じて ^c
総浸透圧コーティング重量		63.000
総錠剤重量		863.000

^a 100%の理論上の効力に基づく。錠剤 1 個当たりの PF-06650833 の量は、測定された効力に基づいて調整され得る。

^b 一定の錠剤重量を維持するための PF-06650833 の測定された効力に基づく重量。

^c 溶媒は加工中に除去される。所望のコーティング属性を達成するために必要とされる量。

【0568】

表 B 1 は、オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する ECS 単層 100 mg MR 錠剤 (100 mg MR-FORM2) についての安定性データを提供する。

【0569】

【表 3】

表B1

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する
ECS 単層 100mg MR 錠剤(100mg MR-FORM2)についての
安定性データ

貯蔵条件	時間	全分解 生成物 (%)	外観
-20℃、HDPE ¹ ボトル 23個の錠剤	初期	NMT ² 0.05	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
25℃/60%RH ³ HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
	9カ月	NMT 0.05	灰白色
	12カ月	NMT 0.05	灰白色
	18カ月	NMT 0.05	灰白色
	24カ月	NMT 0.05	灰白色
30℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
	12カ月	NMT 0.05	灰白色
	24カ月	NMT 0.05	灰白色
40℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
UV-FL ⁴ 、HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	8日	NMT 0.05	灰白色
UV-FL、開いたペトリ皿 23個の錠剤	初期	-	灰白色
	8日	-	淡黄色

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

² NMTは「以下」を意味する。

³ RHは相対湿度を意味する。

⁴ 紫外線および蛍光ランプを使用したICH光安定性

【0570】

表 B 2 は、オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する ECS 単層 100 mg MR 錠剤 (100 mg MR-FORM2) についての溶解データを提供する。

【0571】

【表 4】

表B2

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する
ECS 単層 100mg MR 錠剤(100mg MR-FORM2)についての
溶解データ

貯蔵条件	時間	平均%溶解		
		2 時間	6 時間	12 時間
-20℃、HDPE ¹ ボトル 23個の錠剤	初期	15	64	92
	6週間	15	63	91
25℃/60%RH ² HDPEボトル 23個の錠剤	初期	15	64	92
	6週間	14	62	92
	3カ月	14	62	91
	6カ月	14	62	91
	9カ月	14	62	91
	12カ月	14	61	90
	18カ月	15	63	91
	24カ月	14	63	90
30℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	15	64	92
	6カ月	13	58	89
	12カ月	12	56	88
	24カ月	11	56	83
40℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	15	64	92
	6週間	12	57	88
	3カ月	11	53	86
	6カ月	11	52	85

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

² RHは相対湿度を意味する。

【0572】

表Cは、健康な対象でMR-FORM2製剤の相対的生物学的利用能および食物効果（表3）を評価するための第一相臨床試験で使用した200mg錠剤（200mg MR-FORM2）を調製するために使用した、オスモゲンソルビトールおよびNaClを含有する、ECS単層MR製剤を提供する。

【0573】

【表 5】

表C

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する

ECS 単層 200mg MR 錠剤製剤

(200mg MR-FORM2)

成分	機能	量(mg)
PF-06650833	有効成分	200.000 ^a
ソルビトール	オスモゲン	216.000 ^b
塩化ナトリウム	オスモゲン	240.000
ヒドロキシエチルセルロース	懸濁化剤	64.000
コポビドン	打錠助剤	72.000
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	4.000
フマル酸ステアリルナトリウム	潤滑剤	4.000
総活性コア重量		800.000
酢酸セルロース	浸透膜	44.100
ポリエチレングリコール	可塑剤	18.900
アセトン	加工助剤	必要に応じて ^c
精製水	加工助剤	必要に応じて ^c
総浸透圧コーティング重量		63.000
総錠剤重量		863.000

^a 100%の理論上の効力に基づく。錠剤 1 個当たりの PF-06650833 の量は測定された効力に基づいて調整され得る。

^b 一定の錠剤重量を維持するための PF-06650833 の測定された効力に基づく重量。

^c 溶媒は加工中に除去される。所望のコーティング属性を達成するために必要とされる量。

【0574】

表 C 1 は、オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する ECS 単層 200 mg MR 錠剤 (200 mg MR-FORM2) についての安定性データを提供する。

【0575】

【表 6】

表C1

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する
ECS 単層 200mg MR 錠剤(200mg MR-FORM2)についての
安定性データ

貯蔵条件	時間	全分解 生成物 (%)	外観
-20℃、HDPE ¹ ボトル 23個の錠剤	初期	NMT ² 0.05	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
25℃/60%RH ³ HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.07	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
	9カ月	NMT 0.05	灰白色
	12カ月	NMT 0.05	灰白色
	18カ月	NMT 0.05	灰白色
	24カ月	NMT 0.05	灰白色
30℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
	12カ月	NMT 0.05	灰白色
	24カ月	NMT 0.05	灰白色
40℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	6週間	NMT 0.05	灰白色
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
UV-FL ⁴ 、HDPEボトル 23個の錠剤	初期	NMT 0.05	灰白色
	8日	NMT 0.05	灰白色
UV-FL、開いたペトリ皿 23個の錠剤	初期	-	灰白色
	8日	-	淡黄色

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

² NMTは「以下」を意味する。

³ RHは相対湿度を意味する。

⁴ 紫外線および蛍光ランプを使用したICH光安定性

【0576】

表C2は、オスモゲンとしてソルビトールおよびNaClを含有するECS単層200mg MR錠剤(200mg MR-FORM2)についての溶解データを提供する。

【0577】

10

20

30

40

【表 7】

表C2

オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する
ECS 単層 200mg MR 錠剤(200mg MR-FORM2)
についての溶解データ

貯蔵条件	時間	平均%溶解		
		2 時間	6 時間	12 時間
-20℃、HDPE ¹ ボトル 23個の錠剤	初期	19	65	91
	6週間	18	65	91
25℃/60%RH ² HDPEボトル 23個の錠剤	初期	19	65	91
	6週間	18	65	91
	3カ月	17	63	91
	6カ月	18	65	91
	9カ月	17	65	91
	12カ月	16	61	89
	18カ月	17	64	91
	24カ月	15	60	89
30℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	19	65	91
	6カ月	15	59	87
	12カ月	15	60	89
	24カ月	12	55	86
40℃/75%RH HDPEボトル 23個の錠剤	初期	19	65	91
	6週間	17	63	91
	3カ月	13	57	89
	6カ月	12	53	85

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

² RHは相対湿度を意味する。

【 0 5 7 8 】

【表 8】

表D

オスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する

ECS 単層 100mg MR 錠剤製剤

(100mg MR-FORM3)

成分	機能	量(mg)
PF-06650833	有効成分	100.000 ^a
デキストレート類	オスモゲン	392.480 ^b
塩化ナトリウム	オスモゲン	243.270
ヒドロキシエチルセルロース	懸濁化剤	72.000
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	2.250
コポビドン	打錠助剤	81.000
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	4.500
フマル酸ステアリルナトリウム	潤滑剤	4.500
総活性コア重量		900.000
酢酸セルロース	浸透膜	28.860
ポリエチレングリコール	可塑剤	8.140
アセトン	加工助剤	必要に応じて ^c
精製水	加工助剤	必要に応じて ^c
総浸透圧コーティング重量		37.000
総錠剤重量		937.000

^a 100%の理論上の効力に基づく。錠剤 1 個当たりの PF-06650833 の量は、測定された効力に基づいて調整され得る。

^b 一定の錠剤重量を維持するための PF-06650833 の測定された効力に基づく重量。

^c 溶媒は加工中に除去される。所望のコーティング属性を達成するために必要とされる量。

【0579】

表 1 は、化膿性汗腺炎を治療するための PF-06650833 を評価するための第二相臨床試験；RA を治療するための併用療法 PF-06650833 と PF-06651600 を評価するための第二相臨床試験；および RA を治療するための併用療法 PF-06650833 とトファシニブを評価するための第二相臨床試験に使用するための 200mg 錠剤（200mg MR-FORM3）を調製するために使用した、オスモゲンデキストレート類および NaCl を含有する、ECS 単層 MR 製剤を提供する。

【0580】

【表 9】

表1

オスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する

ECS 単層 200mg MR 錠剤製剤

(200mg MR-FORM3)

成分	機能	量(mg)
PF-06650833	有効成分	200.000 ^a
デキストレート類	オスモゲン	330.750 ^b
塩化ナトリウム	オスモゲン	205.000
ヒドロキシエチルセルロース	懸濁化剤	72.000
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	2.250
コポリドン	打錠助剤	81.000
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	4.500
フマル酸ステアリルナトリウム	潤滑剤	4.500
総活性コア重量		900.000
酢酸セルロース	浸透膜	28.860
ポリエチレングリコール	可塑剤	8.140
アセトン	加工助剤	必要に応じて ^c
精製水	加工助剤	必要に応じて ^c
総浸透圧コーティング重量		37.000
総錠剤重量		937.000

^a 100%の理論上の効力に基づく。錠剤 1 個当たりの PF-06650833 の量は測定された効力に基づいて調整され得る。

^b 一定の錠剤重量を維持するための PF-06650833 の測定された効力に基づく重量。

^c 溶媒は加工中に除去される。所望のコーティング属性を達成するために必要とされる量。

【 0 5 8 1 】

表 2 は、オスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する ECS 単層 200 mg MR 錠剤 (200 mg MR-FORM3) についての安定性データを提供する。

【 0 5 8 2 】

【表 10】

表2

オスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する
ECS 単層 200mg MR 錠剤(200mg MR-FORM3)についての
安定性データ

貯蔵条件	時間	全分解 生成物 (%)	外観
5℃ HDPE ¹ ボトル 20個の錠剤	初期	-	-
	3カ月	NMT ² 0.05	灰白色
	28週間	NMT 0.05	灰白色
	13カ月	NMT 0.05	灰白色
25℃/60%RH ³ HDPE ⁴ ボトル 20個の錠剤	初期	-	-
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色
	13カ月	NMT 0.05	灰白色
40℃/75%RH HDPEボトル 20個の錠剤	初期	-	-
	3カ月	NMT 0.05	灰白色
	6カ月	NMT 0.05	灰白色

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

² NMTは「以下」を意味する。

³ RHは相対湿度を意味する。

⁴ 紫外線および蛍光ランプを使用したICH光安定性

【0583】

表2Aは、オスモゲンとしてデキストレート類およびNaClを含有するECS単層200mg MR錠剤(200mg MR-FORM3)についての溶解データを提供する。

【0584】

10

20

30

【表 1 1】

表2A

オスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する
ECS 単層 200mg MR 錠剤(200mg MR-FORM3)についての
溶解データ

貯蔵条件	時間	平均%溶解		
		2 時間	6 時間	12 時間
5℃ HDPE ¹ ボトル 20個の錠剤	初期	-	-	-
	3カ月	19	66	92
	28週間	19	65	91
	13カ月	19	67	93
25℃/60%RH ² HDPEボトル 20個の錠剤	初期	-	-	-
	3カ月	18	63	91
	6カ月	19	65	91
	13カ月	19	65	92
40℃/75%RH HDPEボトル 20個の錠剤	初期	-	-	-
	3カ月	17	60	89
	6カ月	16	58	87

¹ HDPEは高密度ポリエチレンを意味する。

【0 5 8 5】

表 2 B は、オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する ECS 単層 1 0 0 m g MR 錠剤 (1 0 0 m g MR - F O R M 2) ; オスモゲンとしてソルビトールおよび NaCl を含有する ECS 単層 ECS 単層 2 0 0 m g MR 錠剤 (2 0 0 m g MR - F O R M 2) ; およびオスモゲンとしてデキストレート類および NaCl を含有する ECS 単層 2 0 0 m g MR 錠剤 (2 0 0 m g MR - F O R M 3) についての比較溶解データを提供する。溶解データは、3 7 ° C ± 5 ° C で精製水 (1 8 . 2 Ω グレード) 中 0 . 2 5 % ドデシル硫酸ナトリウムを含む 5 0 m m o l / d m ³ (5 0 m M) リン酸ナトリウム緩衝液 (p H 6 . 8) で構成された媒体 1 0 0 0 ± 1 0 m L 中 1 0 0 分⁻¹ (1 0 0 r p m) で U S P 装置 I I (パドル) を使用して生成された。溶解した P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 は、U V 分光法 (3 5 3 n m) によって検出され、標準溶液に対して比較された。

【0 5 8 6】

【表 1 2】

表2B

(100mg MR-FORM2)、(200mg MR-FORM2)および
(200mg MR-FORM3)錠剤についての比較溶解データ

	平均%溶解						
	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間	12 時間	16 時間
100 mg MR-FORM2	15	-	64	-	-	92	-
200 mg MR-FORM2	19	-	65	-	-	91	-
200 mg MR-FORM3	19	44	63	75	83	88	93

10

20

30

40

50

【0587】

100mg MR-FORM2、200mg MR-FORM2、100mg MR-FORM3および200mg FORM3錠剤を調製するために使用した残りの溶媒または加工助剤は、アセトンを含む。表B、C、Dおよび1のMR錠剤でアセトンの非存在を決定するために使用した方法は以下を利用した：J&W Scientific DB-624 30m×0.32mm 1.8μmまたは当量；流量1.6mL/分のキャリアガスとしてのヘリウム；注入温度180℃ 分割比30：1；カラム/オープン温度40℃で6分間を、30℃/分で225℃に上昇させ、225℃で4分間維持した（典型的な実行時間16.17分）。

【0588】

表B1、C1および2のPF-06650833MR錠剤の分解生成物を決定するために使用した方法は、逆相超高速高分離液体クロマトグラフィー（UPLC）であった。使用したUPLC条件は以下を含んでいた：ACE Excel 2 C4 2.1×150mm 2μmカラム；移動相アセトニトリル中0.1%過塩素酸；46分実行時間；および210nmでのUV吸光度検出器。分解生成物の定量化は、面積%によって達成された。新たなMR錠剤、100mg MR-FORM2、200mg MR-FORM2および200mg FORM3は、表B1、C1および2に記載される様々な持続時間、温度および%RH下で0.05%以下（NMT）の全分解物を有することが分かった。

【0589】

薬物の生物学的性能（bioperformance）に最も関連する特性は、溶解速度である。PF-06650833についての標的溶解放出プロファイルは、制御または修正様式において、8時間で80%±10%、好ましくは80%±5%のPF-06650833を放出することである。さらに、剤形は、用量ダンピングも、溶解試験の最後（例えば、16時間）での有意に不完全な放出も有するべきでない。表2Bに提供される比較溶解データは、100mg MR-FORM2、200mg MR-FORM2および200mg MR-FORM3錠剤全てが、8時間後におよそ80%の溶解という類似の許容される溶解プロファイルを実証することを実証する。

【0590】

100mg MR-FORM2および200mg MR-FORM2錠剤は所望の溶解放出プロファイルをもたらすが、これらは、十分な物理的安定性を有するために湿度（NMT約45%RT）から保護された貯蔵を要する。約45%RHより高い湿度条件に曝露されると、ソルビトール含有製剤である100mg MR-FORM2および200mg MR-FORM2は、潮解を受ける。大気からの水の吸収は、錠剤内のPF-06650833の溶解、引き続いて図41に示されるように吐出口からの漏出をもたらす。オスモゲント系をソルビトールおよびNaClからデキストレート類およびNaClに変更することによって、約63%RHで周囲温度下での200mg MR-FORM3錠剤の物理的安定性が改善された。

【0591】

コーティングに関して、ECS錠剤は、所望のインビトロおよびインビボ溶解プロファイルを達成するために、溶解中安定である半透膜を要する。不適切な組成物を含む膜は、溶解中に破裂し、所望の溶解プロファイルを達成することができないことがある。例えば、200mg MR-FORM2錠剤は、溶解試験中に錠剤の大部分で破裂する60%酢酸セルロース（CA）および40%ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）でコーティングされ、一貫性のない溶解プロファイルをもたらした。図42は、溶解中に破裂する60%CA/40%HPCコーティングを有する錠剤についての溶解速度に対する効果を実証する。ロット166-4 20は、コーティングの破裂により、最初の3時間以内にあまりに多いPF-06650833を放出したが、ロット166-8-2 5は、コーティングの破裂時にPF-06650833をあまりに遅く放出した。不安定なコーティングの全体的な効果は、予測できない／一貫性のない溶解プロファイルである。78%酢酸セルロース（CA）および22%ポリエチレングリコール（PEG）で構成されるコーテ

10

20

30

40

50

ィングは、200mg MR-FORM2錠剤について、8時間後に約80%の溶解を達成するPF-06650833の許容される修正放出をもたらす安定な／非破裂コーティングを提供することが発見された。

【0592】

比較薬物動態（pK）評価、表3は、それぞれ、81.5kgおよび25.6kg/m²の平均体重およびボディマス指数（BMI）を有する24～51歳の24人の健康な男性に、1日1回、100mg MR-FORM1錠剤、100mg MR-FORM2錠剤および200mg MR-FORM2錠剤を経口投与して行われた。表3の結果は、100mg MR-FORM2および200mg MR-FORM2錠剤が、健康な男性対象で絶食時または摂食時に投与された100mg MR-FORM1錠剤と類似のpKプロファイルを有することを実証する。

10

【0593】

【表13】

表 2C

ジェットミル粉碎、フィッツミル粉碎および未粉碎加工についての
PF-06650833 の比較粒径

粉碎 プロセス	D[v, 0.1] (μm)	D[v, 0.5] (μm)	D[v, 0.9] (μm)	D[4,3] (μm)
ジェット ミル粉碎	0.7	3.9	9.6	4.6
フィッツ ミル粉碎	2.0	10.0	35.0	17.0
未粉碎	4.6	22.3	61.6	28.4

20

【0594】

ジェットミル粉碎PF-06650833粒子が、SCT二層錠剤（20mgおよび100mg FORM1錠剤）の製造に使用された。オスモゲンとしてソルビトールおよびNaClを含有するECS錠剤については、100mgおよび200mg単層ECS錠剤（100mg MR-FORM2および200mg MR-FORM2錠剤）を調製するためにフィッツミル粉碎PF-06650833粒子が使用された。製剤化されたブレンドによって示される乏しい流動特性を補うために、ジェットミル粉碎およびフィッツミル粉碎PF-06650833粒子は、乾式造粒プロセスを要した。

30

【0595】

粒径が結晶化を介して直接制御される未粉碎PF-06650833が、製造特性、特に流速を改善することが発見された。より大きな粒径は、オスモゲンとしてデキストレート類およびNaClを含有する100mgおよび200mg ECS錠剤（100mgおよび200mg MR-FORM3錠剤）を製造するための直接圧縮の使用を可能にし、プロセスレインを著しく単純化した。

40

【0596】

【表 1 4】

表 3

100mg MR-FORM1、100mg MR-FORM2 および 200mg MR-FORM2 錠剤についての
ヒトでの比較 pK データ

パラメーター (単位)	4×100 mg MR-FORM1 絶食時	2×200 mg MR-FORM2 絶食時	1×100 mg MR-FORM1 絶食時	1×100 mg MR-FORM2 絶食時	2×200 mg MR-FORM2 摂食時	1×100 mg MR-FORM2 摂食時
N、n	24, 24	23, 21	23, 19	24, 21	10, 8	12, 12
AUC _{inf} (ng・ 時間/mL)	1558 (49)	1478 (53)	671.8 (59)	581.3 (61)	2201 (58)	797.4 (47)
AUC _{last} (ng・ 時間/mL)	1520 (49)	1420 (51)	662.9 (56)	579.4 (59)	1914 (65)	776.4 (49)
C _{max} (ng/mL)	76.73 (50)	68.34 (57)	39.05 (43)	35.49 (45)	239.7 (55)	83.34 (66)
T _{max} (時間)	8.01 (2.00-24.0)	8.00 (2.00-24.0)	10.0 (2.00-24.0)	9.00 (2.00-24.0)	4.20 (2.00-6.02)	4.01 (2.00-6.03)
t _{1/2} (時間)	12.38 ± 5.34	10.49 ± 2.82	8.538 ± 2.28	9.401 ± 2.61	12.28 ± 3.17	11.84 ± 4.32
CL/F (L/時間)	256.8 (49)	270.6 (53)	148.9 (59)	171.9 (61)	182.0 (58)	125.3 (47)
V _z /F (L)	4238 (54)	3964 (47)	1779 (54)	2243 (50)	3102 (68)	1999 (54)
T _{lag} (時間)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000 ^b
AUC _{inf} (dn) (ng・時間 /mL/mg)	3.894 (49)	3.695 (53)	6.718 (59)	5.813 (61)	5.499 (58)	7.974 (47)
AUC _{last} (dn) (ng・時間 /mL/mg)	3.799 (49)	3.550 (51)	6.629 (56)	5.794 (59)	4.789 (65)	7.764 (49)
C _{max} (dn) (ng/mL/mg)	0.1919 (50)	0.1710 (57)	0.3905 (43)	0.3549 (45)	0.6003 (55)	0.8334 (66)
t _{1/2} (時間)	12.38 ± 5.34	10.49 ± 2.82	8.538 ± 2.28	9.401 ± 2.61	12.28 ± 3.17	11.84 ± 4.32
CL/F (L/時間)	256.8 (49)	270.6 (53)	148.9 (59)	171.9 (61)	182.0 (58)	125.3 (47)
V _z /F (L)	4238 (54)	3964 (47)	1779 (54)	2243 (50)	3102 (68)	1999 (54)

N は処置群の対象の数である; n は、t_{1/2}、AUC_{inf}、AUC_{inf}(dn)、CL/F および V_z/F が決定された対象の数である。

【0 5 9 7】

C_{max} は、1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドの観察された最大濃度を意味する。

【0 5 9 8】

T_{max} は、C_{max} についての時間を意味する。

T_{lag} は、1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドについての吸収期の開始前の時間差を意味する。

【0 5 9 9】

T_{1/2} は、Ln (2) k_{e1} (式中、k_{e1} は、対数線形濃度 - 時間曲線の線形回帰によって計算される終末期速度定数である) として計算される、1 - (((2 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミドについての終末半減期を意味する。

【0 6 0 0】

AUC_{inf} は、式 AUC_{last} + (C_{last} / k_{e1}) (式中、C_{last} は、

対数線形回帰分析から推定される最後の定量可能な時点での予測血漿濃度である)を使用して計算される、0時間から無限時間まで外挿した1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての血漿濃度-時間プロファイル下面積を意味する。

【0601】

AUC_{last}は、線形/対数台形法を使用して計算される、0時間から最後の定量可能な濃度(C_{last})の時間までの1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての血漿濃度-時間プロファイル下面積を意味する。

10

【0602】

CL/Fは、式、用量/AUC_{inf}を使用して計算される、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの見かけの経口クリアランスを意味する。

【0603】

V_z/Fは、式、用量/(AUC_{inf} × k_{el})を使用して計算される、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての見かけの分布容積を意味する。

【0604】

C_{max}(dn)は、式C_{max}/用量を使用して計算される、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての用量正規化C_{max}を意味する。

20

【0605】

AUC_{inf}(dn)は、式AUC_{inf}/用量を使用して計算される、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての用量正規化AUC_{inf}を意味する。

【0606】

AUC_{last}(dn)は、式AUC_{last}/用量を使用して計算される、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての用量正規化AUC_{last}を意味する。

30

【0607】

100mg MR-FORM1絶食時と比較した100mg MR-FORM2絶食時の相対的生物学的利用能は、それぞれ、用量正規化AUC_{inf}、AUC_{last}およびC_{max}について81.41%、85.32%および90.75%であった。400mg MR-FORM1(4×100mg MR-FORM1)絶食時と比較した400mg MR-FORM2(2×200mg MR-FORM2錠剤)絶食時の相対的生物学的利用能は、それぞれ、用量正規化AUC_{inf}、AUC_{last}およびC_{max}について96.32%、95.41%および88.96%であった。

40

【0608】

絶食状態での1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの曝露と比較して、高脂肪食と共に投与されると、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの曝露が増加した。絶食状態と比較した、高脂肪食と共に投与されたMR-FORM2 100mgの用量正規化AUC_{inf}、AUC_{last}およびC_{max}は、それぞれ、127.26%、125.55%および240.84%であ

50

った。同様に、400mgでも、絶食状態と比較した、高脂肪食と共に投与されたMR-FORM2の用量正規化AUC_{inf}、AUC_{last}およびC_{max}は、それぞれ、159.81%、147.72%および340.55%であった。

薬物-薬物相互作用

1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンでのCYP3A4時間依存性阻害および1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドでのCYP3A4クリアランスの優勢のリスクの可能性に基づいて、ラットで1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンと1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとの間で併用経口薬物動態試験が実施された。雄Wister Hanにおいて、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの用量は10mg/kgおよび50mg/kgであり、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの用量は30mg/kgおよび100mg/kgであった。1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの薬物動態に対する1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの有意な効果はなかった。

【0609】

10mg/kgおよび50mg/kgの1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンは、30mg/kg（それぞれAUC比1.6および3.3）および100mg/kg（それぞれAUC比2.3および5.9）の1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド濃度を用量依存的に増加させた。

【0610】

トファシチニブと1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとの間で有意な相互関係は見られなかった。ラットでの13週毒物学試験では、雌ラットにおける50mg/kgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドまたは雄ラットにおける100mg/kgの1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドに対する10mg/kgのトファシチニブの有意な効果はなかった。トファシチニブに対する1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドによって誘発される有意な曝露変化もなかった。

BioMAPデータ

BioMAP系は、インビトロ形式でヒトの体の様々な側面をモデル化するように設計されたヒト初代細胞に基づく系からなる。試験された12の系が、様々なヒト疾患状態をモデル化する広範な系のセットにわたって試験化合物を特徴付けた。BioMAP系は、ヒト組織または病理学的状態で自然に生じる関連するシグナル伝達ネットワークを捕捉するために加えられる刺激（サイトカインまたは成長因子など）を用いて、健康なヒトドナー由来の1つまたは複数の初代細胞型で構築された。血管生物学が、Th1（3C系）とTh2（4H系）炎症環境の両方、ならびに動脈平滑筋細胞に特異的なTh1炎症状態（C

A S M 3 C系)でモデル化された。追加の系は、単球によって駆動されるT h 1炎症(L P S系)またはT細胞刺激(S A g系)、マクロファージ活性化によって駆動される慢性T h 1炎症(／M p h g系)および胚中心で生じるB細胞のT細胞依存性活性化(B T系)を含む全身免疫応答の側面を要約した。B E 3 C系(T h 1)およびB F 4 T系(T h 2)は肺の気道炎症を表し、M y o F系は筋線維芽細胞－肺組織リモデリングをモデル化した。最後に、皮膚生物学が、T h 1皮膚炎症をモデル化したK F 3 C T系および創傷治癒をモデル化したH D F 3 C G F系で扱われた。

【0611】

全ての細胞が、商業的に購入され、製造業者の推奨に従って取り扱われた複数のドナー(n = 2 ~ 6)のプール由来であった。ヒト血液由来C D 1 4 + 単球は、／M p h g系に添加される前にインビトロでマクロファージに分化された。略語が以下の通り使用された：ヒト臍帯静脈内皮細胞(H U V E C)、末梢血単核球(P B M C)、ヒト新生児皮膚線維芽細胞(H D F n)、B細胞受容体(B C R)、T細胞受容体(T C R)およびT o l l様受容体(T L R)。各系で使用された細胞型および刺激は以下の通りであった：

3 C系 [H U V E C + (I L - 1 β 、T N F α およびI F N γ)] ；

4 H系 [H U V E C + (I L - 4およびヒスタミン)] ；

L P S系 [P B M CおよびH U V E C + L P S (T L R 4リガンド)] ；

S A g系 [P B M CおよびH U V E C + T細胞受容体(T C R)リガンド] ；

B T系 [C D 1 9 + B細胞およびP B M C + (α - I g MおよびT C Rリガンド)] ；

B F 4 T系 [気管支上皮細胞およびH D F n + (T N F α およびI L - 4)] ；

B E 3 C系 [気管支上皮細胞 + (I L - 1 β 、T N F α およびI F N γ)] ；

C A S M 3 C系 [冠状動脈平滑筋細胞 + (I L - 1 β 、T N F α およびI F N γ)] ；

H D F 3 C G F系 [H D F n + (I L - 1 β 、T N F α 、I F N γ 、E G F、b F G FおよびP D G F - B B)] ；

K F 3 C T系 [ケラチノサイトおよびH D F n + (I L - 1 β 、T N F α およびI F N γ)] ；

M y o F系 [分化肺筋線維芽細胞 + (Y N F α およびT G F β)] および

I M p h g系 [H U V E CおよびM 1マクロファージ + ザイモサン (T L R 2リガンド)] 。

【0612】

系は、単細胞型または共培養系から誘導された。接着細胞型は、96または384ウェルプレートでコンフルエンスまで培養され、引き続いてP B M C (S A gおよびL P S系)が添加された。B T系は、P B M Cと共培養され、B C R活性化因子および低レベルのT C R刺激で刺激されたC D 1 9 + B細胞からなっていた。試験薬剤はD M S O中で調製され(最終濃度0.1%以下)、刺激の1時間前に添加され、24時間またはそうでなければ指示されるように(48時間、M y o F系；72時間、B T系(可溶性読出し)；168時間、B T系(分泌I g G))、培養されたままであった。各プレートは、各系に適した薬物対照(例えば、1.1 μ Mのレガシー対照試験薬剤コルヒチン)、陰性対照(例えば、非刺激条件)およびビヒクル対照(例えば、0.1% D M S O)を含有していた。細胞関連標的および細胞膜標的のバイオマーカーレベルを測定するために直接的E L I S Aが使用された。H T R F (登録商標)検出、ビーズベースのマルチプレックスイムノアッセイまたは捕捉E L I S Aを使用して、上清からの可溶性因子が定量化された。細胞増殖および生存率に対する試験薬剤の明白な有害効果(細胞傷害性)は、接着細胞についてはスルホローダミンB (S R B)染色、および浮遊細胞についてはa l a m a r B l u e (登録商標)還元によって検出された。増殖アッセイのために、個々の細胞型は、サブコンフルエンスで培養され、各系について最適化された時点で測定された(48時間：3 CおよびC A S M 3 C系；72時間：B TおよびH D F 3 C G F系；96時間：S A g系)。接着細胞についての細胞傷害性は、S R Bによって(24時間：3 C、4 H、L P S、S A g、B F 4 T、B E 3 C、C A S M 3 C、H D F 3 C G F、K F 3 C Tおよび／M p h g系；48時間：M y o F系)、浮遊細胞については、a l a m a r B l u e染色によ

って（24時間：S A g系；42時間：B T系）、指示される時点で測定された。

【0613】

各試験された化合物は、個々の系環境内でのタンパク質バイオマーカー読出しの変化から作り出されたサインB i o M A Pプロファイルを生成した。バイオマーカー読出し（1つの系当たり7～17）が治療および生物学的関連性について選択され、疾患転帰または具体的な薬物効果を予測し、公知の作用機序（M o A）を有する薬剤を使用して検証された。各読出しは、タンパク質を検出する免疫ベースの方法（例えば、E L I S A）または増殖および生存率を測定する機能的アッセイによって定量的に測定された。B i o M A P読出しは多様であり、細胞表面受容体、サイトカイン、ケモカイン、マトリックス分子および酵素を含んでいた。全体として、B i o M A P系は、特定のB i o M A P系の生理学的状況内で起こる生物学的変化を捕捉する148のバイオマーカー読出しを含んでいた。

10

【0614】

試験薬剤処置試料のバイオマーカー測定値が、対照試料（同じプレートからの少なくとも6つのビヒクル対照）の平均で割られて、比が得られ、次いで、これが $\log_{10}$ 変換された。95%信頼区間でヒストリカルビヒクルコントロールデータを使用して、有意性予測包絡線が計算された。

【0615】

ビヒクル対照に対する同じ方向の2つ以上の連続的濃度変化が、有意性包絡線の外側にあり、20%超の効果量（ $|\log_{10} \text{比}| > 0.1$ ）を有する少なくとも1つの濃度を有する場合、バイオマーカー活性がアノテートされた。バイオマーカーの重要な活性が、ある系では増加したが、他では減少した場合、これらの活性はモジュレートされたと記載された。全タンパク質レベルが50%超低下した場合（S R Bまたはa l a m a r B l u eレベルの $\log_{10}$ 比 < -0.3 ）、細胞傷害性状態が注記され、X軸の上に薄い黒色矢印によって示された。細胞傷害性が3つ以上の系で検出された場合、化合物は、広範な細胞傷害性を有するとみなされた。検出可能な広範な細胞傷害性を有する試験薬剤の濃度は、バイオマーカー活性アノテーションおよび下流ベンチマーキング、類似性検索およびクラスター分析から除外された。抗増殖効果は、より低密度で蒔かれた細胞からの0.1未満のS R Bまたはa l a m a r B l u e $\log_{10}$ 比值によって定義され、X軸の上に灰色矢印によって示された。細胞傷害性および抗増殖性矢印は、プロファイルアノテーションについて示される閾値を満たす1つの濃度を要するのみであった。

20

30

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドB i o M A Pデータ

B i o M A P結果（図12）は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、炎症性メディエーターP G E₂、T N F α 、I L-1 α およびM C P 1の産生を含む、T L R刺激によって誘導されるP B M CからのT h 1および自然免疫応答を特異的に阻害することを示した（L P S系）。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、B細胞のT細胞依存性活性化に対する効果をほとんど有さなかった（B T系）。

40

【0616】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、14のアノテートされた読出しで活性であり、12の組織および疾患モデルで刺激された複数の初代ヒト細胞型に対する明白な細胞傷害性の証拠はなかった。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、初代細胞型のいずれに対する抗増殖性効果も有さなかった。

【0617】

50

1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、炎症関連活性 (E-セレクトイン、MCP-1、VCAM-1、IL-6、IL-8、IL-1 α 、分泌TNF α 、分泌PGE₂の減少)、免疫調節活性 (CD40、CD69、M-CSF、分泌IL-17Fの減少) および止血関連活性 (TFの減少) に影響を及ぼした。

【0618】

1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、単球活性化反応をモデル化するLPS系で、全ての試験濃度にわたって主に活性であった。CD14+由来マクロファージを含むMphg系からのデータ (活性が見られなかった) と合わせたLPS系データは、単球に影響を及ぼすための高程度の選択性を明らかにしたが、マクロファージ反応についてはなかった。1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、単球によって媒介される免疫活性化を選択的に遮断したが、マクロファージ型によって媒介される免疫活性化は遮断しなかった。

【0619】

1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの追加の活性は、BTおよびCASM3C系における中程度の効果、ならびに分泌IL-17Fの濃度関連減少、ならびにより高い2つの濃度のみでの分泌TNF α およびIL-6の阻害を含んでいた。

【0620】

まとめると、データは、1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドが、血管炎症生物学のヒト初代細胞ベースのモデルで単球活性化反応を強力かつ選択的に阻害することを示した。これらの活性は、自己免疫適応症COPDおよびIBDなどの大部分は対処されていないニーズを有する先天的な炎症疾患のための治療法としての1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの開発に大いに関連し得る。

【0621】

【表15】

表4

1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドBioMAPプロファイル

生物学および疾患関連カテゴリー	低下した活性
炎症関連活性	MCP-1, VCAM-1, E-セレクトイン, IL-6, IL-8, IL-1 α , *sTNF α , *sPGE ₂
免疫調節活性	CD40, CD69, M-CSF, *sIL-17F
止血関連活性	TF

* sは分泌を意味する

【0622】

1-(((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、LPS系でMCP-1、VCAM-1、E-セレクトイン、IL-8、IL-1 α 、sTNF α 、sPGE₂、CD40、CD69、M-CSFおよびTFを阻害し、BT系でIL-6および

s I L - 1 7 F の中程度の阻害を示した。

【 0 6 2 3 】

単球走化性タンパク質 - 1 (M C P - 1) は、単球および T 細胞の炎症部位への動員を調節する走化性因子サイトカイン (すなわち、ケモカイン) である。L P S 系における M C P - 1 は、H D A C、ヒスタミン H 1 R、I K K 2 および p 3 8 M A P K 経路によって調節される。

【 0 6 2 4 】

血管細胞接着分子 1 (V C A M - 1) は、単球および T 細胞の内皮細胞への接着を媒介する細胞接着分子である。L P S 系における V C A M - 1 は、H D A C および I K K 2 経路によって調節される。

10

【 0 6 2 5 】

E - セレクチンは、白血球 - 内皮細胞相互作用を媒介する内皮細胞上でのみ発現される細胞接着分子である。L P S 系における E - セレクチンは、H D A C、I K K 2 および p 3 8 M A P K 経路によって調節される。

【 0 6 2 6 】

インターロイキン - 8 (I L - 8) は、急性炎症部位への好中球動員を媒介するケモカインである。L P S 系における I L - 8 は、I K K および p 3 8 M A P K 経路によって調節される。

【 0 6 2 7 】

インターロイキン - 1 アルファ (I L - 1 α) は、内皮細胞活性化および好中球動員に
関与する分泌炎症性サイトカインである。L P S 系における I L - 1 α は、H D A C、H
M G - C o A レダクターゼ、I K K 2 および p 3 8 M A P K 経路によって調節される。

20

【 0 6 2 8 】

腫瘍壊死因子アルファ (T N F α) は、T h 1 血管炎症に関与する分泌炎症性サイトカインである。分泌 T N F α (s T N F α) は、L P S 系において、E G F R、グルココルチコイド受容体、H D A C、ヒスタミン H 1 R、I K K 2、P D E 4、P I 3 K、P K C、R A R / R X R、S r c、ビタミン D 受容体および p 3 8 M A P K によって調節される。

【 0 6 2 9 】

プロスタグランジン E₂ (P G E₂) は、筋収縮性、炎症疼痛および腎機能に関与する免疫調節性脂質メディエーターである。L P S 系における分泌 P G E₂ (s P G E₂) は、以下の経路によって調節される：I K K 2、M E K、P K C、R A R / R X R、ビタミン D 受容体、m T O R および p 3 8 M A P K。

30

【 0 6 3 0 】

M C P - 1、V C A M - 1、C D 4 0、E - セレクチン、I L - 8、I L - 1 α、s T N F α および s P G E₂ は、単球 T h 1 血管炎症をモデル化する L P S 系において炎症性活性に関連する。

【 0 6 3 1 】

C D 4 0 は、抗原提示細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞および上皮細胞上で発現される、T 細胞活性化のための細胞表面接着受容体および共刺激受容体である。C D 4 0 は、L P S 系においてヒスタミン H 1 R、I K K 2、P I 3 K、R A R / R X R、S r c および m T O R 経路によって調節される。

40

【 0 6 3 2 】

C D 6 9 は、L P S 系においてヒスタミン H 1 R および I K K 2 経路によって調節される細胞表面活性化抗原である。

C D 4 0 および C D 6 9 は、単球によって駆動される T h 1 血管炎症をモデル化する L P S 系において免疫調節関連活性として分類される。

【 0 6 3 3 】

マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) は、マクロファージ分化を媒介する分泌および細胞表面サイトカインである。M - C S F は、L P S 系において H D A C、I K

50

K2、RAR/RXRおよびp38 MAPK経路によって調節される、単球によって駆動されるTh1血管炎症をモデル化するLPS系において組織リモデリング関連活性として分類される。

【0634】

組織因子(TF)は、血栓症および凝固のプロセス中にトロンビンの形成を促進する第VII因子の凝固のための細胞表面受容体である。組織因子は、単球によって駆動されるTh1血管炎症をモデル化するLPS系において止血関連活性として分類され、LPS系においてIKK2およびp38 MAPK経路によって調節される。

【0635】

インターロイキン-17F(IL-17F)は、サイトカイン、ケモカインおよび接着分子産生を誘導し、炎症部位への好中球動員を媒介する、T細胞によって産生される炎症性サイトカインである。sIL-17は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、JAK、MEK、微小管、PKC、RAR/RXR、Src、TNFα、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

10

【0636】

インターロイキン-6(IL-6)は、分泌炎症性サイトカインおよび急性相反応物質である。分泌IL-6(sIL-6)は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PI3K、PKC、Src、TNFα、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

20

【0637】

分泌IL-17FおよびIL-6は、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系において免疫調節関連活性として分類される。

トファシチニブBioMAPデータ

トファシチニブのBioMAP分析(図14)は、21のアノテートされた読出しで活性を示し、12の組織および疾患モデルにおいて刺激された複数の初代ヒト細胞型に対する明白な細胞傷害性の証拠はなかった。トファシチニブは、T細胞に対して選択的に抗増殖性であり、IL-2によって駆動されるT細胞増殖を媒介する。トファシチニブは、B細胞、血管細胞型または線維芽細胞に対する細胞増殖抑制効果を有さなかった。トファシチニブは、炎症関連活性(エオタキシン3、MCP-1、VCAM-1、ITAC、MIG、P-セレクチンの減少; IL-1α、分泌PGE₂の増加; およびモジュレートされた分泌TNFα)、免疫調節活性(分泌IgG、CD38、分泌IL-6、CD69、分泌IL-17Fの減少; 分泌IL-2の増加)、および組織リモデリング活性(MMP-9の増加)に影響を及ぼした。

30

【0638】

トファシチニブは、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系およびIL-4によって駆動される炎症をモデル化する2つの系(4HおよびBF4T)において、全ての試験した濃度にわたって活性であった。トファシチニブの全ての濃度で、BT系における分泌IL-2の増加が観察された。これは、この系でサイトカイン刺激を遮断する代償性フィードバック効果に関連し得る、見られるバイオマーカー活性である。

40

【0639】

LPS系では、トファシチニブが、IL-1α、分泌PGE₂および分泌TNFαのレベル上昇を示した。LPS系では、分泌PGE₂が、単球および内皮細胞を含む複数の細胞型によって産生された。

【0640】

【表 16】

表5

トファシチニブBioMAPプロフィール

生物学的および 疾患関連カテゴリー	低下した活性	増加した 活性	調節された 活性
炎症関連活性	MCP-1, Eot3, VCAM-1, P-セレクチ ン, ITAC, MIG	IL-1 α , *sPGE ₂	*sTNF α
免疫調節活性	CD38, CD69, *sIgG, *sIL-6, *sIL-17F	*sIL-2	
組織リモデリング活性		MMP9	

* sは分泌を意味する

【0641】

トファシチニブは、4H系でMCP-1、Eot3、VCAM-1、P-セレクチン；SAG系でCD38およびCD69；BT系でsIgG、sIL-17F、sIL-6およびsTNF α ；BF4T系でEot3およびVCAM-1；CASM3C系でMIG；HDF3CGF系でVCAM-1およびITAC；ならびにKF3CT系でMCP-1を阻害した。トファシチニブは、LPS系でIL-1 α 、sPGE₂およびsTNF α ；BT系でsIL-2；ならびにBF4T系でMMP9の産生を刺激した。

【0642】

トファシチニブはまた、SAG系で抗増殖活性を有した。SAG系における増殖は、適応免疫と、RA、PsA、MSおよびIBDなどの多くの自己免疫疾患の両方を駆動する重要なイベントであるT細胞増殖の尺度である。SAG系における増殖は、カルシニューリン、EFGR、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、微小管、PI3K、PKC、RAR/RXR、SrcおよびmTOR経路によって調節される。

【0643】

単球走化性タンパク質-1（MCP-1）は、単球およびT細胞の炎症部位への動員を調節する走化性因子サイトカインである。MCP-1は、4H系において、HMG-CoAレダクターゼおよびヒスタミンH1R経路によって調節される。

【0644】

エオタキシン-3（Eot3）は、好酸球および好塩基球の組織炎症部位への動員を媒介するケモカインである。Eot3は、4H系において、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAKおよびRAR/RXR経路によって調節される。

【0645】

血管接着分子1（VCAM-1）は、単球およびT細胞の内皮細胞への接着を媒介する細胞接着分子である。VCAM-1は、4H系において、カルシニューリン、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAKおよびRAR/RXR経路によって調節される。

【0646】

P-セレクチンは、血小板-内皮細胞および白血球-内皮相互作用を媒介する細胞接着分子である。P-セレクチンは、4H系において、JAKおよびPI3K経路によって調節される。

【0647】

MCP-1、Eot3、VCAM-1、P-セレクチンは、Th2血管炎症をモデル化する4H系において炎症関連活性として分類される。

CD38は、T細胞活性化/共刺激および走化性に関与する、細胞表面酵素および細胞活性化のマーカーである。SAG系におけるCD38は、カルシニューリン、HDAC、IKK2、JAK、MEK、PI3K、PKCおよびRAR/RXR経路によって調節さ

10

20

30

40

50

れる。

【0648】

CD69は、免疫活性化中に初期に誘導され、リンパ球増殖および活性化に関与する細胞表面抗原である。SAG系におけるCD69は、カルシニューリン、EGFR、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PKCおよびSrc経路によって調節される。

【0649】

CD38およびCD69は、T細胞によって駆動されるTh1血管炎症をモデル化するSAG系において免疫調節関連活性として分類される。

分泌IgG (sIgG) は、B細胞によって産生され、病原体に対する応答を媒介する血管および細胞外液に見られる主な種類の抗体である。IgGは、BT系において、カルシニューリン、EGFRグルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、微小管、PDE4、PI3K、PKC、Src、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

10

【0650】

インターロイキン-17F (IL-17F) は、サイトカイン、ケモカインおよび接着分子産生を誘導し、炎症部位への好中球動員を媒介する、T細胞によって産生される炎症性サイトカインである。IL-17Fは、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、JAK、MEK、微小管、PKC、RAR/RXR、Src、TNFα、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

20

【0651】

インターロイキン-6 (IL-6) は、分泌炎症性サイトカインおよび急性相反応物質である。分泌IL-6 (sIL-6) は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PKC、Src、TNFα、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

【0652】

腫瘍壊死因子アルファ (TNFα) は、Th1血管炎症に関与する分泌炎症性サイトカインである。分泌TNFα (sTNFα) は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PI3K、PKC、RAR/RXR、Src、TNFα、ビタミンD受容体およびmTOR経路によって調節される。

30

【0653】

sIgG、sIL-17F、sIL-6およびsTNFαは、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系において炎症性関連活性として分類される。

エオタキシン3 (Eot3) は、好酸球および好塩基球の組織部位への動員を媒介するケモカインである。Eot3は、BF4T系において、EGFRおよびRAR/RXR経路によって調節される。

【0654】

血管細胞接着分子1 (VCAM-1) は、白血球-内皮細胞接着および白血球動員を媒介する細胞接着分子である。

Eot3およびVCAM-1は、BF4T系において、Th2気道炎症をモデル化する炎症関連活性として分類される。

40

【0655】

インターフェロンガンマ誘導モノカイン (MIG) は、T細胞動員を媒介するケモカインである。MIGは、Th1血管平滑筋炎症をモデル化するCASM3C系において炎症関連活性として分類される。MIGは、CASM3C系において、HDAC、IKK2およびJAK経路によって調節される。

【0656】

50

血管細胞接着分子1 (VCAM-1) は、内皮細胞に対して単球およびT細胞を媒介する細胞接着分子である。VCAM-1 は、HDF3CGF系において、IKK2、JAK、MEK、RAR/RXR、SrcおよびビタミンD受容体によって調節される。

【0657】

インターフェロン誘導性T細胞アルファ走化性因子 (ITAC) は、T細胞および単球走化性を媒介するケモカインである。ITACは、HDF3CGF系において、HDAC、JAKおよびRAR/RXR経路によって調節される。

【0658】

VCAM-1 およびITACは、皮膚の創傷治癒およびマトリックスリモデリングに参与するTh1炎症をモデル化するHDF3CGF系において炎症関連活性として分類される。

10

【0659】

単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) は、単球およびT細胞の炎症部位への動員を調節する走化性因子サイトカイン (ケモカイン) である。MCP-1 は、Th1皮膚炎症をモデル化するKF3CT系において炎症関連活性として分類される。MCP-1 は、KF3CT系において、IKK2経路によって調節される。

【0660】

インターロイキン-1アルファ (IL-1 α) は、内皮細胞活性化および好中球動員に参与する分泌性炎症性サイトカインである。LPS系におけるIL-1 α は、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、IKK2およびp38 MAPK経路によって調節される。

20

【0661】

プロスタグランジンE₂ (PGE₂) は、筋収縮性、炎症疼痛および腎機能に参与する免疫調節性脂質メディエーターである。LPS系における分泌PGE₂ (sPGE₂) は、以下の経路によって調節される：IKK2、MEK、PKC、RAR/RXR、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK。

【0662】

腫瘍壊死因子アルファ (TNF α) は、Th1血管炎症に参与する分泌炎症性サイトカインである。分泌TNF α (sTNF α) は、LPS系において、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、PDE4、PI3K、PKC、RAR/RXR、Src、ビタミンD受容体およびp38 MAPKによって調節される。

30

【0663】

IL-1 α 、sTNF α およびsPGE₂は、単球Th1血管炎症をモデル化するLPS系において炎症活性に関連する。

インターロイキン-2 (IL-2) は、リンパ球増殖を調節し、T細胞分化を促進する、T細胞によって産生される分泌炎症性サイトカインである。分泌IL-2 (sIL-2) は、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系において免疫調節関連活性として分類される。BT系におけるsIL-2は、カルシニューリン、EGFRグルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PI3K、PKC、RAR/RXR、Src、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

40

【0664】

マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) は、コラーゲンIVおよびゼラチンを分解し、気道マトリックスリモデリングに参与するゼラチナーゼBである。MMP-9は、Th2気道炎症をモデル化するBF4T系において組織リモデリング関連活性として分類される。

1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンBioMAPデータ

50

1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンのBioMAP分析(図13)は、LPS系におけるTNF α ；SAg系におけるIL-8；BT系におけるsIgG、sIL-17A、sIL-17F、sIL-6およびTNF α ；ならびにHDF3CGF系におけるPAI-Iの阻害を示した。SAg系ではT細胞の増殖が阻害され、BT系ではB細胞増殖が阻害された。

【0665】

【表17】

表6

10

1-((2S,5R)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロ
パ-2-エン-1-オンBioMAPプロファイル

生物学のおよび 疾患関連カテゴリー	低下した活性
炎症関連活性	*sIL-17A, *sIL-17F, *sIL-6, IL-8, *sTNF α ,
免疫調節活性	*sIgG, B細胞増殖, T細胞増殖
組織リモデリング活性	PAI-I

*sは分泌を意味する

20

【0666】

TNF α は、Th1血管炎症に関与する分泌炎症性サイトカインである。分泌TNF α は、LPS系において、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、PDE4、PI3K、PKC、RAR/RXR、Src、ビタミンD受容体およびp38 MAPKによって調節される。

【0667】

IL-8は、急性炎症部位への好中球動員を媒介するケモカインであり、T細胞によって駆動されるTh1血管炎症をモデル化するSAg系において炎症関連活性として分類される。SAg系におけるIL-8は、カルシニューリン、HMG-CoAレダクターゼ、IKK2、JAK、MEK、PKC、Src、TNF α およびp38 MAP経路によって調節される。

30

【0668】

分泌IgG(sIgG)は、B細胞によって産生され、病原体に対する免疫応答を媒介する、血液および細胞外液に見られる主な種類の抗体である。BT系におけるsIgGは、カルシニューリン、EGFR、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、微小管、PDE4、PI3K、PKC、Src、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAP経路によって調節される。

【0669】

40

分泌インターロイキン-17A(sIL-17A)は、サイトカイン産生を誘導し、炎症部位への単球および好中球動員を媒介する、T細胞によって産生される炎症性サイトカインである。BT系におけるIL-17Aは、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、微小管、PI3K、PKC、Src、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAP経路によって調節される。

【0670】

分泌インターロイキン-17F(sIL-17F)は、サイトカイン、ケモカインおよび接着分子産生を誘導し、炎症部位への好中球動員を媒介する、T細胞によって産生される炎症性サイトカインである。BT系におけるIL-17Fは、カルシニューリン、EG

50

FR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、JAK、MEK、微小管、PKC、RAR/RXR、Src、TNF α 、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAP経路によって調節される。

【0671】

インターロイキン-6 (IL-6) は、分泌炎症性サイトカインおよび急性相反応物質である。分泌IL-6 (sIL-6) は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PKC、Src、TNF α 、ビタミンD受容体、mTORおよびp38 MAPK経路によって調節される。

【0672】

腫瘍壊死因子アルファ (TNF α) は、Th1血管炎症に關与する分泌炎症性サイトカインである。分泌TNF α (sTNF α) は、BT系において、カルシニューリン、EGFR、グルココルチコイド受容体、HDAC、HMG-CoAレダクターゼ、ヒスタミンH1R、IKK2、JAK、MEK、PI3K、PKC、RAR/RXR、Src、TNF α 、ビタミンD受容体およびmTOR経路によって調節される。

【0673】

sIgG、sIL-17A、sIL-17F、sIL-6およびTNF α は、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系において免疫調節関連活性として分類される。

プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1 (PAI-1) は、セリンプロテイナーゼ阻害剤ならびに組織プラスミノゲン活性化因子およびウロキナーゼの阻害剤であり、組織リモデリングおよび線維素溶解に關与する。PAI-1は、皮膚の創傷治癒およびマトリックスリモデリングに關与するTh1炎症をモデル化するHDF3CGF系において組織リモデリング関連活性として分類される。HDF3CGF系におけるPAI-1は、EGFR、ヒスタミンH1R、MEK、PDE4、PI3K、RAR/RXR、SrcおよびmTOR経路によって調節される。

【0674】

本明細書に注記されるように、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについてのBioMAPデータは、単球についての顕著な特徴の活性化反応である、TNF α の堅牢な阻害を含む、TLR刺激に応じた単球活性化をモデル化するLPS系における炎症性分子および免疫調節分子(MCP-1、VCAM-1、CD40、E-セレクトリン、CD69、IL-8、IL-1 α 、M-CSF、sPGE₂およびsTNF α)のレベル低下を示した。この薬剤はまた、BT系(sIL-17FおよびsTNF α)およびCASM3C系(IL-6)で中程度の阻害効果を有した。

【0675】

対照的に、トファシチニブは、T細胞依存性B細胞活性化をモデル化するBT系(sIgG、sIL-17F、sIL-2、IL-6およびsTNF α)において強力な抗炎症活性および免疫調節活性を示し、B細胞抗増殖活性も示した。4H系では、より高用量で、トファシチニブは、単球およびT細胞の炎症部位への動員に關連するMCP-1；好酸球および好塩基球の炎症部位への動員に關連するEot3；単球およびT細胞の内皮細胞への接着に關連するVCAM-1；ならびに血小板-内皮および白血球-内皮細胞相互作用の媒介に關連するP-セレクトリンを阻害した。SAG系では、より高用量で、トファシチニブは、T細胞活性化/刺激/走化性に關与する細胞表面酵素であるCD38、ならびにリンパ球増殖および活性化に關与する細胞表面抗原であるCD69を阻害した。また、より高用量で、トファシチニブは、T細胞動員に關与するケモカインMIG(CASM3C系)、ITAC(HDF3CGF系)およびMCP-1(KF3CT系)を阻害した。LPS系では、トファシチニブは、単球によって駆動されるTh1血管炎症に關連するIL-1 α 、sPGE₂およびsTNF α の産生を刺激した。

【0676】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-

10

20

30

40

50

2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびトファシチニブについて作成されたBioMAPデータは、これらの生物学的活性の差を実証した。1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、単球活性化生物学をモデル化するLPS系において活性化反応を強力に阻害した。対照的に、トファシチニブは、BT系において反応を強力に阻害すると同時に、T細胞活性化(SAg)またはサイトカイン(4H、CASM3CおよびHDF3CGF)によって刺激される系における追加の活性を有した。これらのデータは、2つの薬剤が、単球対T細胞によって駆動される炎症生物学に関連する重複しない免疫活性化状態を阻害することを示した。このデータは、ヒトのIBD、潰瘍性大腸炎、クローン病、白斑および特に関節リウマチなどの免疫障害、自己免疫障害および炎症性障害を治療するための併用療法として合わせた両薬剤の開発を支持する。

10

【0677】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドおよびトファシチニブの活性が、3C、SAgおよびHDF3CGF BioMAP系で別々におよび組み合わせで評価された。3C系は、Th1型の血管炎症、単球およびT細胞接着ならびに動員を促進し、抗血管新生性である環境をモデル化する。この系は、慢性炎症性疾患、血管炎症および再狭窄に関係する。SAg系は、Th1型の慢性炎症および共刺激によるTCRシグナル伝達に対するT細胞エフェクター応答をモデル化する。この系は、移植、関節リウマチ、乾癬、クローン病および多発性硬化症を含む、T細胞が役割を果たす炎症状態に関係する。HDF3CGF系は、Th1型炎症の状況で、創傷治癒およびマトリックス/組織リモデリングをモデル化する。この系は、線維症、関節リウマチ、乾癬および腫瘍の間質生物学を含む様々な疾患に関係する。

20

【0678】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドは、単独で、19、56、170および500nmol/dm³(ナノモル濃度)で、3CおよびSAg系において活性を示さなかった。HDF3CGF系では、より高い用量で、VCAM-1、Col-IIIおよびTIMP2の中程度の阻害が達成された。

30

【0679】

トファシチニブは、単独で、1000、330、110および37nmol/dm³(ナノモル濃度)で、3C系において活性を示さなかった。最高濃度では、トファシチニブは、SAg系においてCD69、ならびにHDF3CGF系においてVCAM-1およびITACを中程度に阻害した。

【0680】

1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとトファシチニブの組み合わせは、T細胞によって駆動される血管炎症生物学をモデル化するSAg系においてIL-8レベルの予想外の低下を示し、疾患生物学に対する新規な影響につながるこれらの薬剤の間の協同的相互作用を示した。HDF3CGF系では、最も高い濃度で、組み合わせは、VCAM-1の阻害増強およびMIGレベルの相乗的低下を示した。

40

【0681】

これらの結果は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドとトファシチニブが、別々に、3C、SAgおよびHDF3CGF系における異なる活性を有することを実証した。組み合わせると、これらの薬剤は一緒に相互作用して、SAg系においてIL-8レベルを予想外に低下させ、HDF3CGF系においてMIGレベルを相乗的に低下させ、HDF3CGF系においてVCAM-1の減少を増強した。

【0682】

50

S A g系における I L-8 レベルに関して、L o g₁₀ モル比が全て有意性包絡線内にあったので、両薬剤は、単独では、全ての濃度で阻害効果を示さなかった。予想外に、いくつかの異なる組み合わせ濃度のこれらの薬剤の組み合わせは、I L-8 レベルの低下を示す L o g₁₀ モル比をもたらした（図 35）。S A g系では、I L-8 が、急性炎症部位への好中球動員を媒介し、T 細胞によって駆動される T h 1 血管炎症での役割も有する。

【0683】

H D F 3 C G F系では、170nmol/dm³ (170nM) の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと1000nmol/dm³ (1000nM) のトファシチニブの組み合わせが、M I Gレベルの低下についての相乗効果を示した。170nmol/dm³ (170nM) の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての L o g₁₀ モル比は-0.041214であった。1000nmol/dm³ (1000nM) のトファシチニブについての L o g₁₀ モル比は-0.066522であり、-0.107736の相加効果をもたらした。167nmol/dm³ (167nM) の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと1000nmol/dm³ (1000nM) のトファシチニブの組み合わせは、-0.11897895の L o g₁₀ モル比という予想外の相乗結果を予想外にもたらした（図 38）。H D F 3 C G F系では、インターフェロンガンマ誘導モノカイン (M I G) が、T 細胞動員を媒介し、皮膚の創傷治癒およびマトリックスリモデリングに関連する炎症活性を有する。

【0684】

本明細書に注記されるように、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドについての B i o M A P データは、単球についての顕著な特徴の活性化反応である、T N F α の堅牢な阻害を含む、T L R 刺激に応じた単球活性化をモデル化する L P S 系における炎症性分子および免疫調節分子 (M C P-1、V C A M-1、C D 40、E-セレクトリン、C D 69、I L-8、I L-1 α、M-C S F、s P G E₂ および s T N F α) のレベル低下を示した。この薬剤はまた、B T 系 (s I L-17 F および s T N F α) および C A S M 3 C 系 (I L-6) で中程度の阻害効果を有した。

【0685】

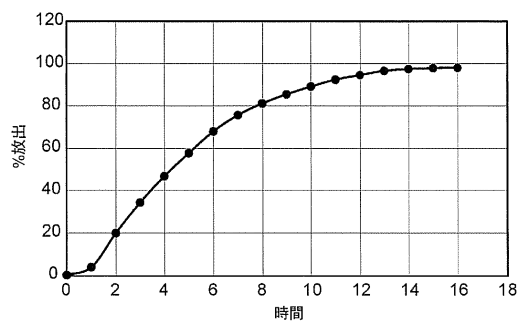
対照的に、1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンは、T 細胞依存性 B 細胞活性化をモデル化する B T 系 (s I g G、s I L-17 A、s I L-17 F、I L-6 および s T N F α) において強力な抗炎症活性および免疫調節活性を示し、B 細胞抗増殖活性も示した。L P S 系では、より高い用量で、s T N F α レベルが低下した。また、S A g 系では、より高い用量で、s I L-s 8 レベルが低下した。

【0686】

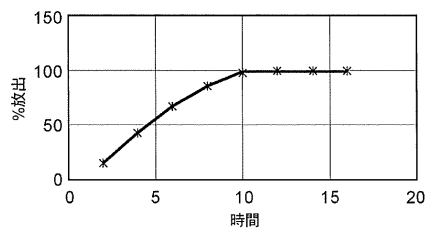
これらの結果は、1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドと1-((2S, 5R)-5-((7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンが、別々に、L P S 系および B T 系において異なる阻害活性を有することを実証した。これらの2つの薬剤について示される異なる B i o M A P プロファイルは、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、特発性肺線維症 (I P F)、関節リウマチ (R A)、アトピー性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、うっ滞性皮膚炎、ループス、強直性脊椎炎、脱毛症、白斑および化膿性汗腺炎 (H S)、特に関節リウマチなどの炎症性疾患、免疫疾患および

自己免疫疾患を治療するための併用療法としてのこれらの使用を支持する。

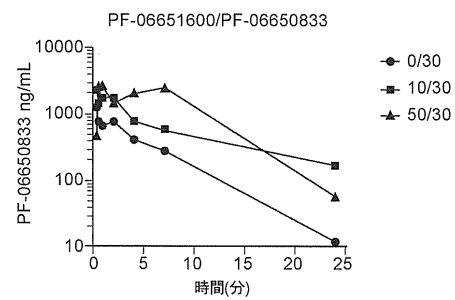
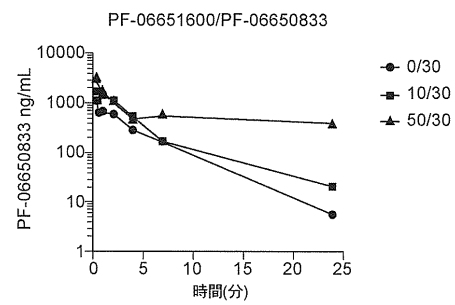
【図 1 A】



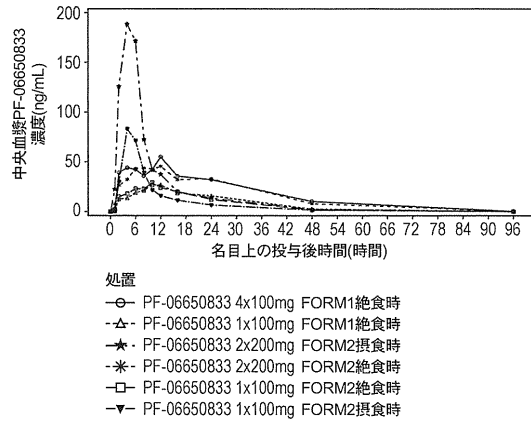
【図 1 B】



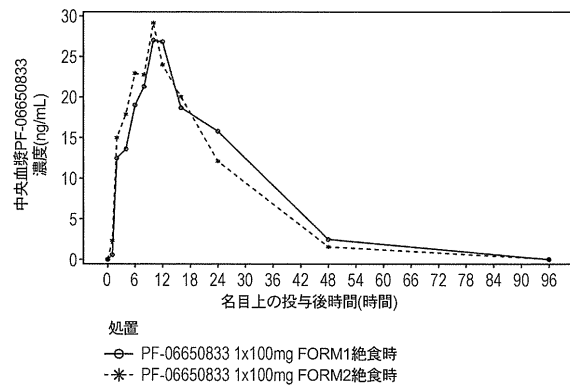
【図 2】



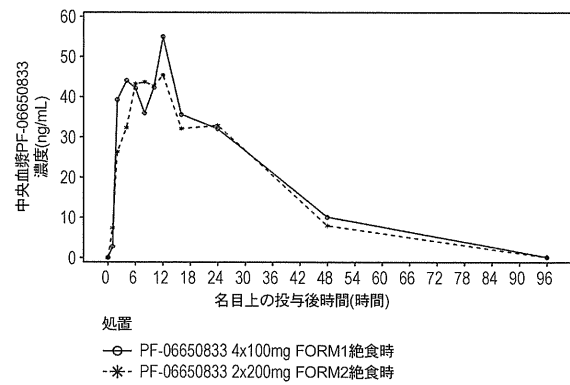
【図 3】



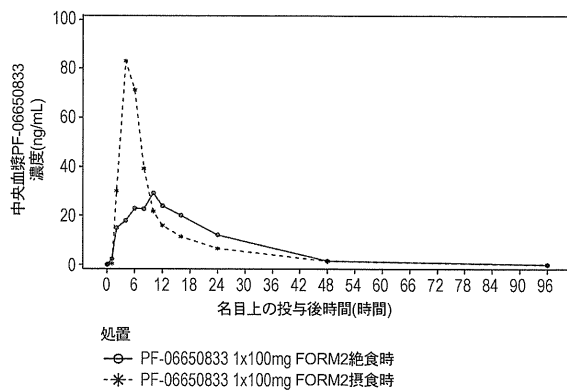
【図 4】



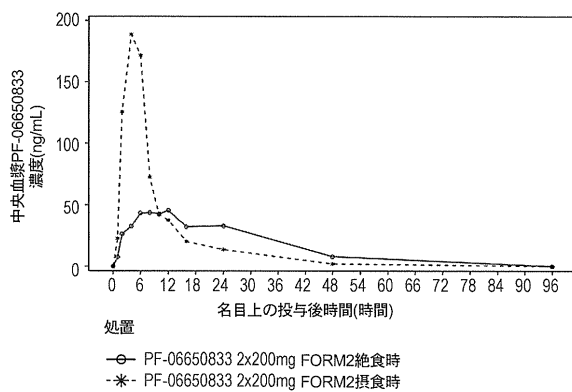
【図 5】



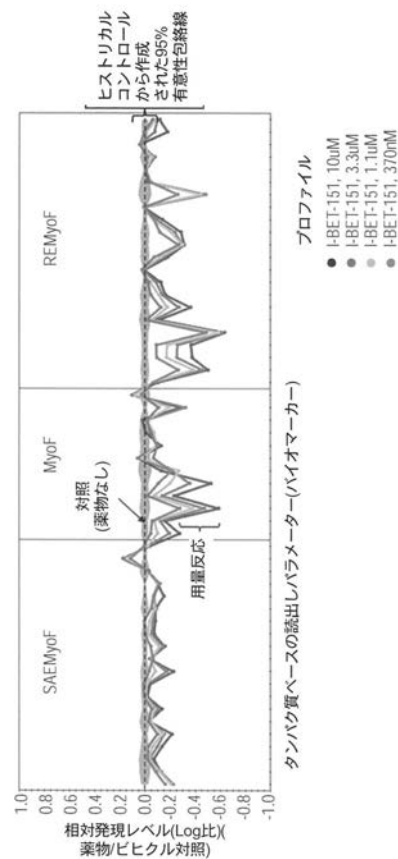
【図 6】



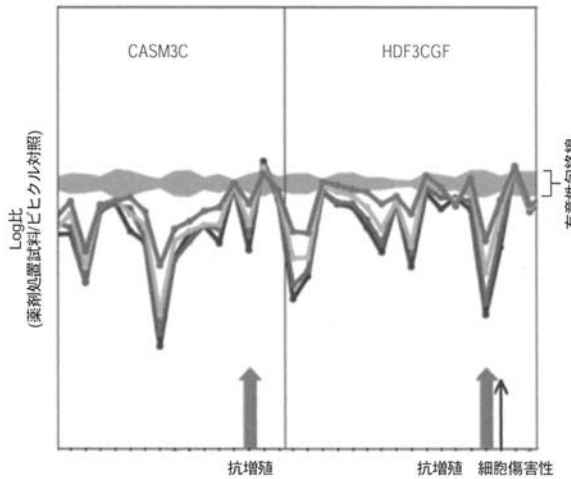
【図 7】



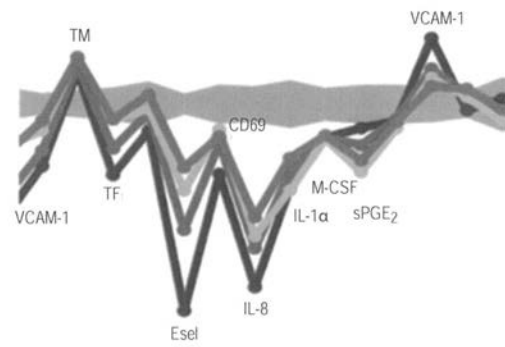
【図 8】



【図 9】



【図 10】



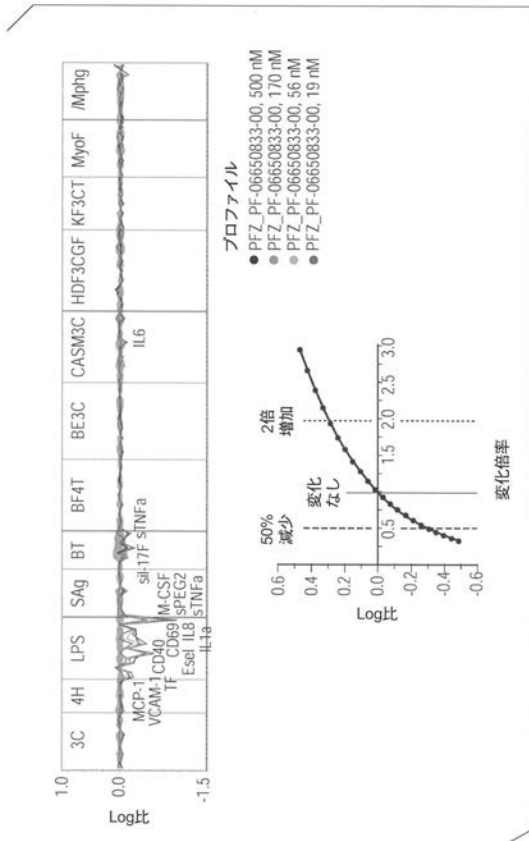
【図 11-1】

系の名称	細胞(複数可)	疾患	読出し
3C	細静脈内皮細胞	心血管疾患、慢性炎症	CCL2/MCP-1、CD106/VCAM-1、CD141/トロンボモジュリン、CD142/組織因子、CD54/ICAM-1、CD62E/E-セレクトリン、CD87/uPAR、CXCL9/MIG、HLA-DR、増殖、SRB
4H	細静脈内皮細胞	アレルギー、喘息、自己免疫	CCL2/MCP-1、CCL26/エオタキシン-3、CD106/VCAM-1、CD62P/P-セレクトリン、CD87/uPAR、SRB、VEGFR2
LPS	末梢血単核球、細静脈内皮細胞	心血管疾患、慢性炎症	CCL2/MCP-1、CD106/VCAM-1、CD141/トロンボモジュリン、CD142/組織因子、CD40、CD62E/E-セレクトリン、CD69、CXCL8/IL-8、IL-1α、M-CSF、sPGE2、SRB、sTNF-α
SAG	末梢血単核球、細静脈内皮細胞	自己免疫疾患、慢性炎症	CCL2/MCP-1、CD38、CD40、CD62E/E-セレクトリン、CD69、CXCL8/IL-8、CXCL9/MIG、PBMC細胞傷害性、増殖、SRB
BT	B細胞、末梢血単核球	アレルギー、喘息、自己免疫、腫瘍学	B細胞増殖、PBMC細胞傷害性、分泌IgG、sIL-17A、sIL-17F、sIL-2、sIL-6、sTNF-α
BF4T	気管支上皮細胞、皮膚線維芽細胞	アレルギー、喘息、線維症、肺炎症	CCL2/MCP-1、CCL26/エオタキシン-3、CD106/VCAM-1、CD54/ICAM-1、CD90、CXCL8/IL-8、IL-1α、ケラチン8/18、MMP-1、MMP-3、MMP-9、PAI-I、SRB、tPA、uPA

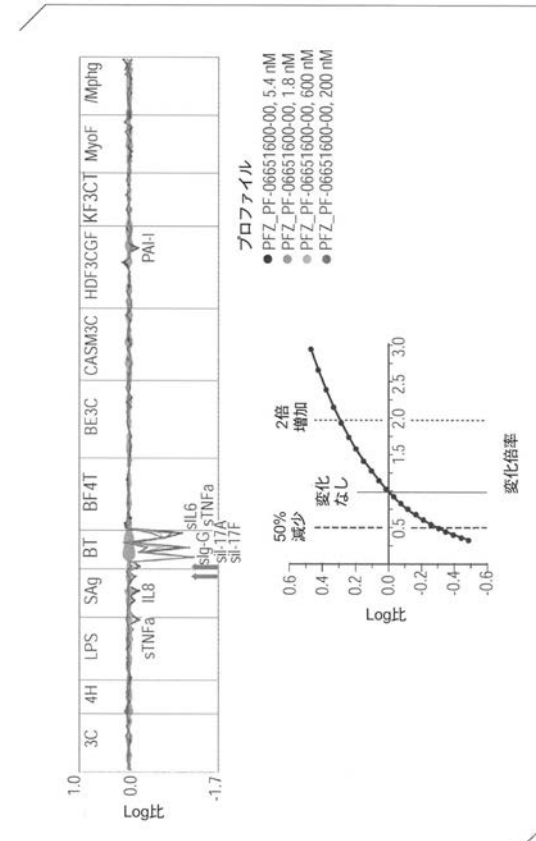
【図 11-2】

系の名称	細胞(複数可)	疾患	読出し
BE3C	気管支上皮細胞	COPD、肺炎症	CD54/ICAM-1、CD87/uPAR、CXCL10/IP-10、CXCL11/I-TAC、CXCL8/IL-8、CXCL9/MIG、EGFR、HLA-DR、IL-1α、ケラチン8/18、MMP-1、MMP-9、PAI-I、SRB、tPA、uPA
CASM3C	冠状動脈平滑筋細胞	心血管炎症、再狭窄	CCL2/MCP-1、CD106/VCAM-1、CD141/トロンボモジュリン、CD142/組織因子、CD87/uPAR、CXCL8/IL-8、CXCL9/MIG、HLA-DR、IL-6、LDLR、M-CSF、PAI-I、増殖、血清アミロイドA、SRB
HDF3CGF	皮膚線維芽細胞	慢性炎症、線維症	CCL2/MCP-1、CD106/VCAM-1、CD54/ICAM-1、コラーゲンI、コラーゲンIII、CXCL10/IP-10、CXCL11/I-TAC、CXCL8/IL-8、CXCL9/MIG、EGFR、M-CSF、MMP-1、PAI-I、増殖_72時間、SRB、TIMP-1、TIMP-2
KF3CT	皮膚線維芽細胞、ケラチノサイト	皮膚炎、乾癬	CCL2/MCP-1、CD54/ICAM-1、CXCL10/IP-10、CXCL8/IL-8、CXCL9/MIG、IL-1α、MMP-9、PAI-I、SRB、TIMP-2、uPA
MyoF	肺線維芽細胞	慢性炎症、線維症、マトリックスリモデリング、創傷治癒	α-SMAアクチン、bFGF、CD106/VCAM-1、コラーゲンI、コラーゲンIII、コラーゲンIV、CXCL8/IL-8、デコリン、MMP-1、PAI-I、SRB、TIMP-1
/Mphg	マクロファージ、細静脈内皮細胞	心血管疾患、慢性炎症、再狭窄	CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1α、CD106/VCAM-1、CD40、CD62E/E-セレクトリン、CD69、CXCL8/IL-8、IL-1α、M-CSF、sIL-10、SRB、SRB-Mphg

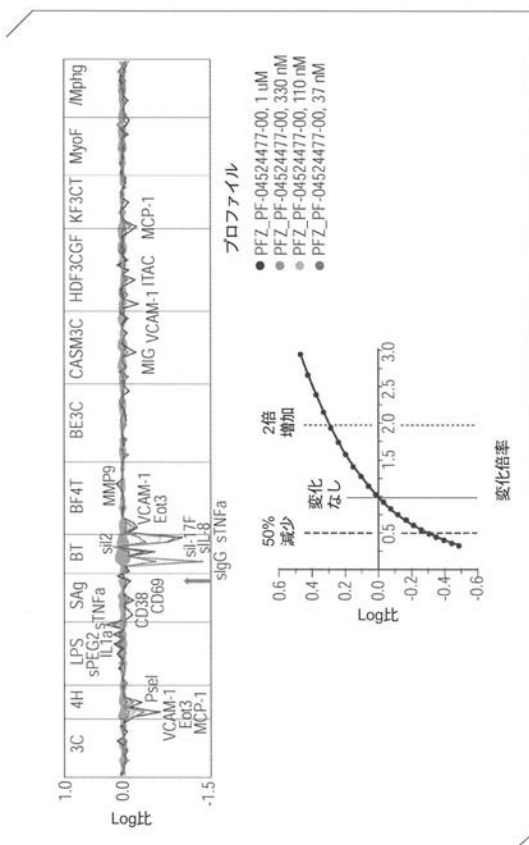
【図 1 2】



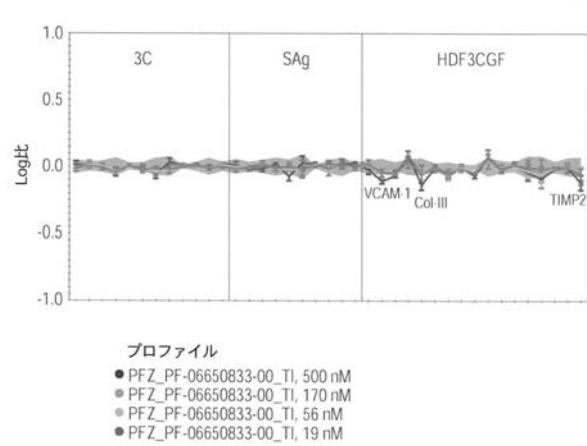
【図 1 3】



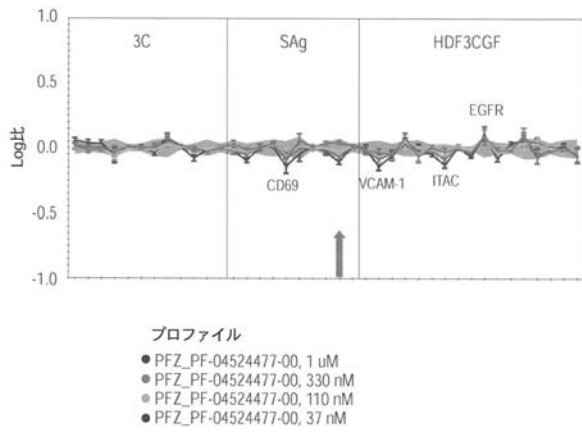
【図 1 4】



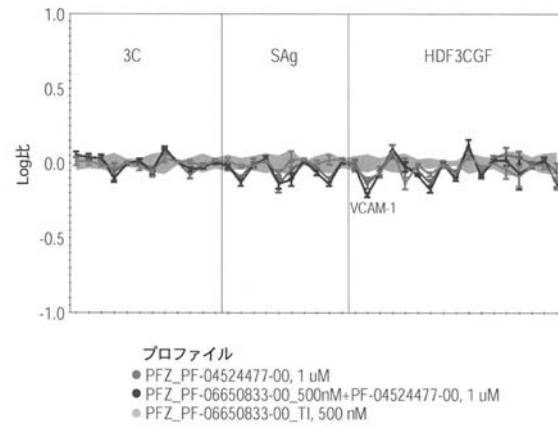
【図 1 5】



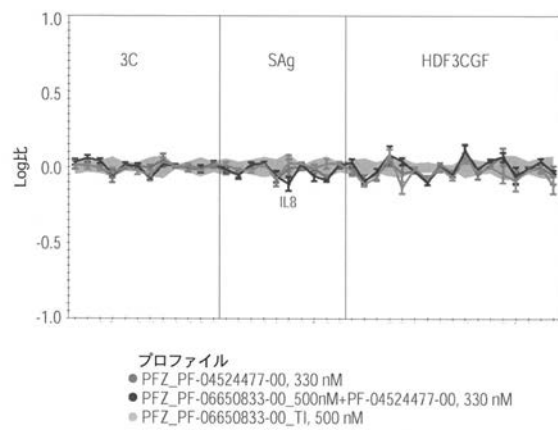
【図 16】



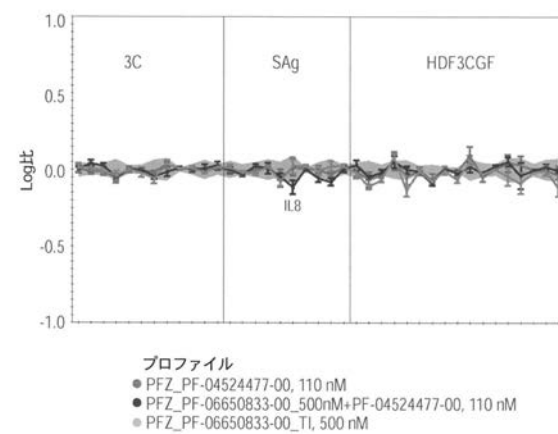
【図 17】



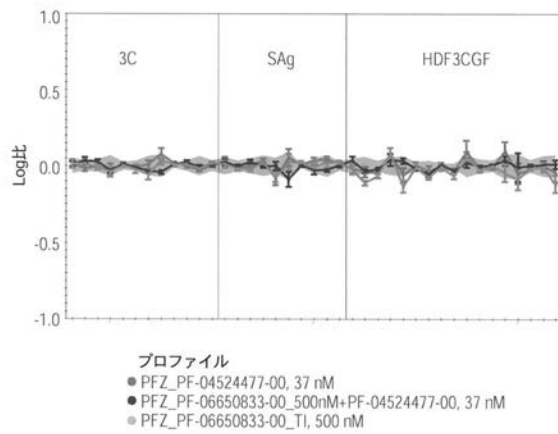
【図 18】



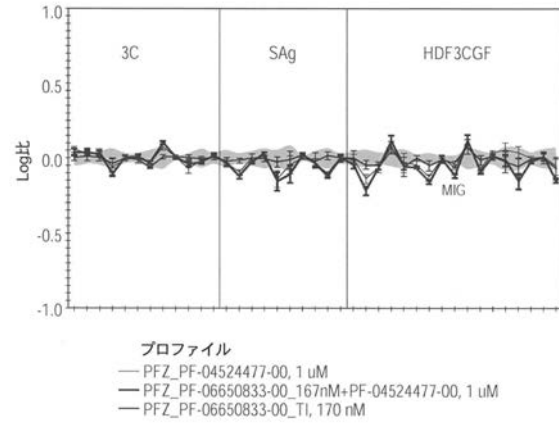
【図 19】



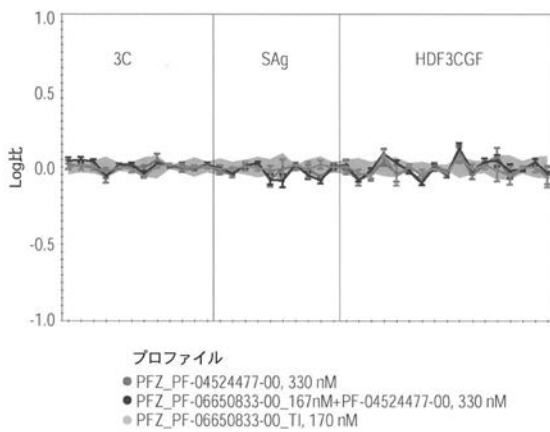
【図 20】



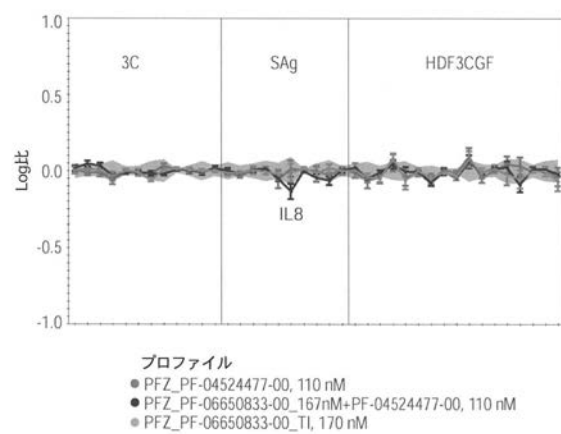
【図 21】



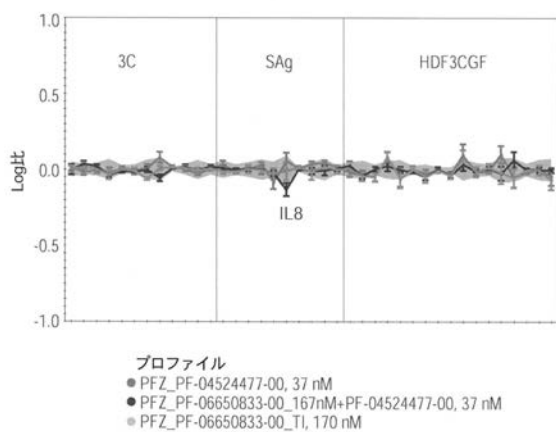
【図 22】



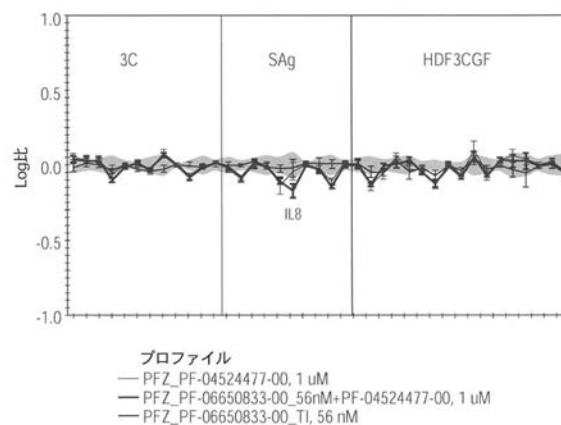
【図 23】



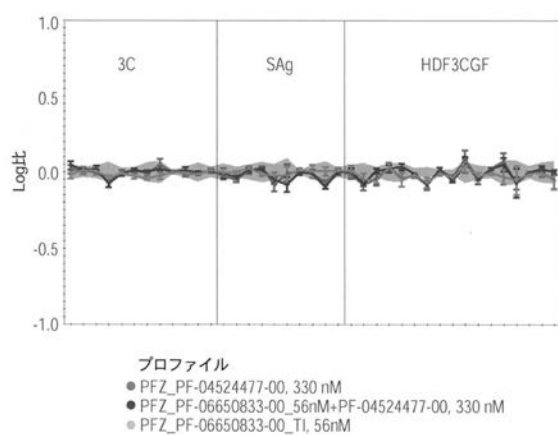
【図 2 4】



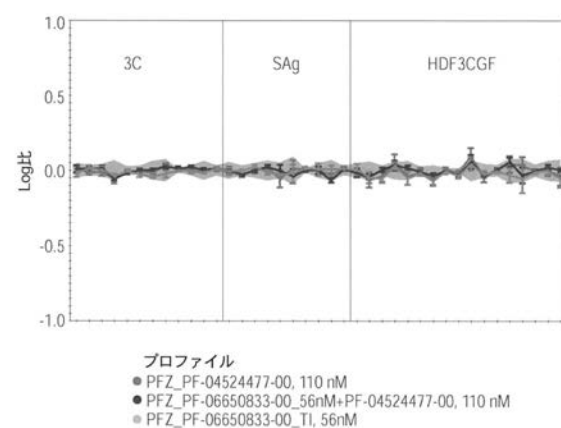
【図 2 5】



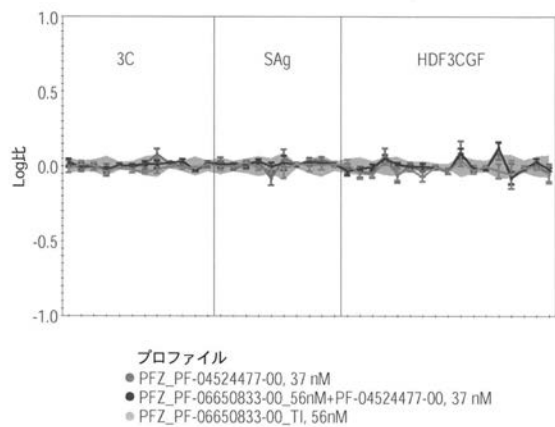
【図 2 6】



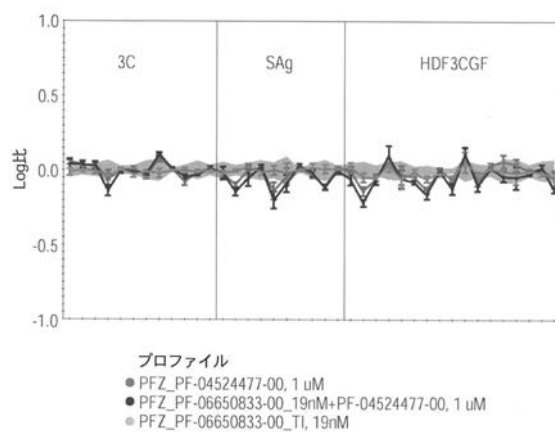
【図 2 7】



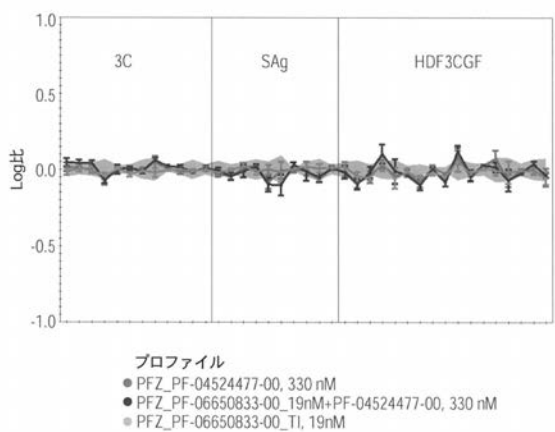
【図 28】



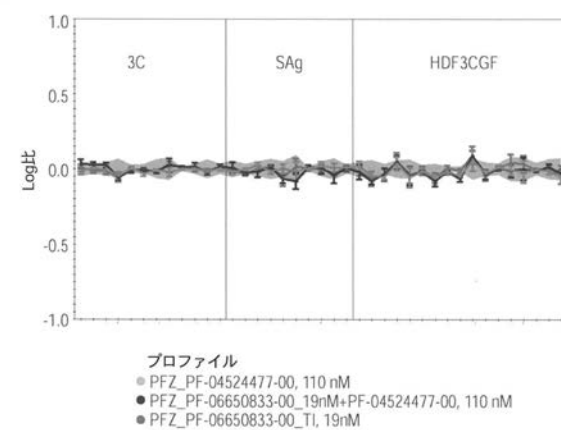
【図 29】



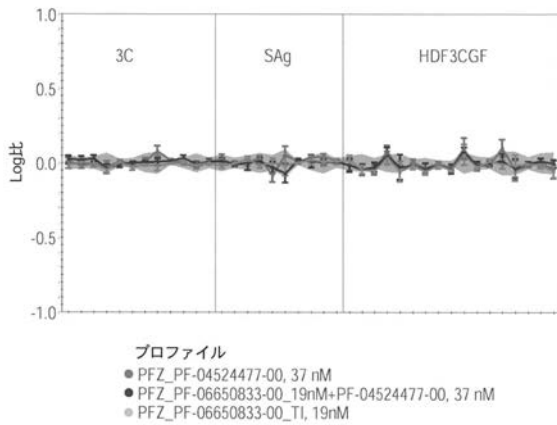
【図 30】



【図 31】



【図 3 2】



【図 3 3】

化合物、用量 (nmol/dm ³ (nM))	3C CCL2/MCP-1	3C CD106/ VCAM-1	3C CD141/ H3ボ ミ リ ン	3C CD142/ 組織因子	3C 3CD54/ ICAM-1	3C CD62E/ E-セレクチン
833, 500 nM	0.0098199	0.009838588	-0.010313055	-0.041683253	0.000792849	-0.025035532
833, 170 nM	0.000591144	0.01240643	-0.000909043	-0.03697271	0.000506346	-0.011626193
833, 56 nM	-0.018579772	0.011136953	0.001822484	-0.04175796	-0.007418308	-0.02988091
833, 19 nM	-0.015474344	0.004410627	-0.006544115	-0.04629442	0.00248346	-0.03433075
Tofa, 1000nM	0.055580158	0.03503253	0.030960193	-0.06042917	-0.002154872	0.004676273
Tofa, 330nM	0.014389145	0.004911519	-0.002722667	-0.064630136	-0.00304558	0.007169915
Tofa, 110 nM	0.001579301	-0.014771374	-0.012983084	-0.06139743	-0.008737921	-0.007943584
Tofa, 37 nM	0.010676852	-0.019403772	-0.009466931	-0.028469628	0.006111903	-0.007825035
833, 500 nM Tofa, 1000nM	0.05418331	0.039819147	0.031494264	-0.10597872	-0.003475092	0.011944799
833, 500 nM Tofa, 330 nM	0.030936722	0.054907627	0.03675264	-0.04938582	0.01405761	0.004067095
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.002230387	0.040093094	0.02197162	-0.049857523	0.001757385	-0.005511359
833, 500 nM Tofa, 37 nM	0.008364744	0.032563567	0.024292132	-0.032663774	0.009501794	-0.011831227
833, 167 nM Tofa, 1000nM	0.037138976	0.03954503	0.02421232	-0.10978948	0.002026746	0.007464269
833, 167 nM Tofa, 330 nM	0.040065274	0.04688618	0.03423282	-0.056608513	0.013318845	0.012591504
833, 167 nM Tofa, 110 nM	0.013854882	0.044421904	0.031572748	-0.03754949	-0.007209875	-0.014436727
833, 167 nM Tofa, 37 nM	-0.003170234	0.033875216	0.017471453	-0.041250188	-0.012256943	-0.019634193
833, 56 nM Tofa, 1000nM	0.038319636	0.028114313	0.029006816	-0.10511335	-0.011995607	0.016267454
833, 56 nM Tofa, 330 nM	0.03997493	0.012323026	0.016627533	-0.0809521	-0.011153657	0.010534882
833, 56 nM Tofa, 110 nM	0.009210713	0.006588269	0.012137016	-0.056732234	-0.017756026	-0.000504207
833, 56 nM Tofa, 37 nM	0.019208789	-0.003951591	-0.001535328	-0.025897522	0.001683894	-0.000237886
833, 19 nM Tofa, 1000nM	0.0371	0.03312846	0.02864353	-0.1390118	-0.005064673	-0.011882501
833, 19 nM Tofa, 330 nM	0.04425196	0.039928745	0.03777506	-0.076267354	-0.001833675	0.00672801
833, 19 nM Tofa, 110 nM	0.029643275	0.02244713	0.024052653	-0.057537284	-0.007910606	-0.013166308
833, 19 nM Tofa, 37 nM	0.023037096	0.018443858	0.028833108	-0.040772825	-0.011296674	-0.002481747

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;Tofa=トファシニブ;太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 4】

化合物、用量 (nM)	3C CD87/uPAR	3C CXCL8/IL-8	3C CXCL9/MIG	3C HLA-DR	3C 増殖	3C SRB
833, 500 nM	-0.05896924	0.032311913	0.005572187	0.007492634	-0.019230368	0.015883213
833, 170 nM	-0.06308659	0.007328928	0.012643075	0.005712475	-0.004057803	0.003957038
833, 56 nM	-0.04280014	-0.027404191	0.000413116	-0.008639678	-0.013598926	0.010882154
833, 19 nM	-0.011233145	-0.023212347	-0.002927346	0.000817737	-0.01456467	0.000578272
Tofa, 1000nM	-0.04145447	0.07942544	0.007081722	-0.07913477	-0.015338814	0.005201793
Tofa, 330nM	-0.007855119	0.046128783	0.002666176	-0.013074063	-0.016891252	0.00644299
Tofa, 110 nM	-0.018338751	0.0301367	0.005660188	-0.001689356	-0.010331372	0.008174727
Tofa, 37 nM	0.006080813	0.07727348	0.017970853	-0.002506638	-0.030917902	0.00295866
833, 500 nM Tofa, 1000nM	-0.06513496	0.100658834	0.004955684	-0.0451646	-0.028914696	0.005698697
833, 500 nM Tofa, 330 nM	-0.07602035	0.014108369	0.011081685	0.005177002	-0.013791904	0.021306692
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.048208848	-0.018888993	0.008824329	0.001988777	0.004538668	0.025122594
833, 500 nM Tofa, 37 nM	-0.03534871	-0.044616282	0.010172234	0.021624586	-0.008420702	0.006814658
833, 167 nM Tofa, 1000nM	-0.03028169	0.104450084	0.002859443	-0.04085982	-0.028315531	0.015276402
833, 167 nM Tofa, 330 nM	-0.04472296	0.021241037	0.007113614	0.010489655	-0.007658782	0.01320688
833, 167 nM Tofa, 110 nM	-0.018908653	-0.02204106	0.00509187	0.000211676	-0.010714516	0.01733611
833, 167 nM Tofa, 37 nM	-0.003473636	-0.057403944	0.007145503	0.014977944	-0.005002538	0.016004473
833, 56 nM Tofa, 1000nM	-0.037990805	0.06528671	0.006243739	-0.08484166	-0.011673859	0.005574524
833, 56 nM Tofa, 330 nM	-6.89712E-05	0.022250494	-0.001632001	0.01472842	-0.006328629	0.007309721
833, 56 nM Tofa, 110 nM	0.001322701	0.023101898	0.009387787	0.019938529	0.001754124	0.010513952
833, 56 nM Tofa, 37 nM	0.013037994	0.008470341	0.020397842	0.032792512	-0.027916547	0.019265775
833, 19 nM Tofa, 1000nM	-0.02718089	0.10357505	0.010100979	-0.046556365	-0.032325666	0.011372605
833, 19 nM Tofa, 330 nM	-0.01694714	0.05839448	0.019956876	0.012501329	-0.019621447	0.006690804
833, 19 nM Tofa, 110 nM	-0.02137684	0.022838261	0.00883227	0.012087183	-0.022959925	0.014547108
833, 19 nM Tofa, 37 nM	0.004462639	0.005349171	0.012753264	0.032804485	-0.007849136	0.007927759

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;Tofa=トファシニブ;太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 5】

化合物、用量 (nM)	SAg CCL2/MCP-1	SAg CD38	SAg CD40	SAg CD62E/ E-セレクチン	SAg CD69	SAg CXCL8/IL-8
833, 500 nM	0.010061204	-0.021707192	-0.019831102	0.015517626	-0.07895246	0.025335226
833, 170 nM	-0.014877741	-0.016929122	0.002754653	-0.004147775	-0.02747931	-0.011405818
833, 56 nM	-0.004629599	-0.005708902	0.02444674	-0.014357919	-0.02747931	-0.02246841
833, 19 nM	-0.02191236	-0.002820482	0.019920975	-0.016796157	-0.001892818	-0.019388407
Tofa, 1000nM	-0.026780041	-0.09813011	0.002813261	0.010632772	-0.1395281	-0.044594858
Tofa, 330nM	-0.028219638	-0.052361134	0.009327727	0.02527236	-0.085612975	-0.006521232
Tofa, 110 nM	-0.013909661	-0.032048155	-0.001633982	0.018685488	-0.05724016	0.014057253
Tofa, 37 nM	0.027962493	-0.015270722	-0.000333388	0.030158445	-0.082867846	0.0539755
833, 500 nM Tofa, 1000nM	-0.017182138	-0.13011855	-0.014324991	0.032967217	-0.13514861	-0.11092095
833, 500 nM Tofa, 330 nM	-0.017822875	-0.05507959	0.012935311	0.025841938	-0.061969917	-0.11226503
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.003373846	-0.03427838	0.01904683	0.005791709	-0.04793242	-0.11686225
833, 500 nM Tofa, 37 nM	0.0207653	-0.003722976	0.024892557	-0.005897826	-0.001358795	-0.08986888
833, 167 nM Tofa, 1000nM	-0.033722475	-0.12660308	-0.022152545	0.030653426	-0.15731035	-0.109699085
833, 167 nM Tofa, 330 nM	-0.009757648	-0.044182435	0.006751078	0.02326426	-0.08222444	-0.09018862
833, 167 nM Tofa, 110 nM	0.00063904	-0.019242423	0.007186417	0.011836879	-0.049718417	-0.13644396
833, 167 nM Tofa, 37 nM	0.006293098	-0.003497177	0.005121944	-0.002331123	-0.027373637	-0.13138756
833, 56 nM Tofa, 1000nM	-0.020521538	-0.08206115	0.014435614	-0.016853245	-0.10924709	-0.17438857
833, 56 nM Tofa, 330 nM	-0.011388971	-0.036741607	0.014621005	0.016761126	-0.053914532	-0.08413486
833, 56 nM Tofa, 110 nM	-0.00103408	-0.02895801	0.002036072	0.020129738	-0.005245425	-0.039241027
833, 56 nM Tofa, 37 nM	0.008725758	0.008544845	0.011113705	0.030235289	-0.003901275	0.020200051
833, 19 nM Tofa, 1000nM	-0.021602903	-0.14401804	-0.053134482	0.020278268	-0.20046441	-0.09065926
833, 19 nM Tofa, 330 nM	-0.00970292	-0.045706373	-0.013077062	0.017974732	-0.10111336	-0.103058964
833, 19 nM Tofa, 110 nM	0.004575472	-0.028425192	-0.019584212	0.007432396	-0.068617016	-0.08189551
833, 19 nM Tofa, 37 nM	0.011131828	-0.00846095	-0.003711169	0.010534512	-0.031751093	-0.072654076

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;Tofa=トファシニブ;太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 6】

化合物、用量 (nM)	SAg CXCL9/MIG	SAg PBMC 細胞傷害性	SAg 増殖	SAg SRB	HDF3CGF CCL2/MCP-1	HDF3CGF CD106/VCAM-1
833, 500 nM	0.021326926	-0.009327157	0.021112718	0.018903216	-0.022416625	-0.11282101
833, 170 nM	0.012354104	-0.015239545	0.016178325	4.30762605	0.002718373	-0.04812344
833, 56 nM	0.011720934	0.006270726	0.004699945	0.009733511	0.004628351	-0.047466945
833, 19 nM	0.003519046	0.018420955	0.006731098	0.008573564	0.01535647	-0.048515353
Tofa, 1000nM	0.008347209	-0.029992778	-0.109659486	0.011624949	-0.003049803	-0.14016402
Tofa, 330nM	-0.001710707	-0.012730219	-0.07001088	0.009838807	-0.016452594	-0.08677038
Tofa, 110 nM	0.003322836	0.000722315	-0.034610007	0.011624949	-0.016674936	-0.0658463
Tofa, 37 nM	0.006889789	0.033297684	0.04275772	0.014238355	-0.018116383	-0.04099324
833, 500 nM Tofa, 1000nM	0.015609533	-0.06081695	-0.14156678	0.009101196	-0.020987283	-0.21372259
833, 500 nM Tofa, 330 nM	0.018303873	-0.061289884	-0.086173944	0.014550909	0.026904123	-0.09431195
833, 500 nM Tofa, 110 nM	0.004001019	-0.058619432	-0.081883594	0.001226001	0.028875804	-0.05240148
833, 500 nM Tofa, 37 nM	0.002053507	-0.030229656	-0.024213796	0.003047844	0.03422604	-0.03522501
833, 167 nM Tofa, 1000nM	0.022619458	-0.03693215	-0.12205637	-0.002007778	-0.042187814	-0.21879746
833, 167 nM Tofa, 330 nM	0.017370671	-0.05543995	-0.08726321	0.000796219	0.014663243	-0.08672126
833, 167 nM Tofa, 110 nM	-0.003817045	-0.04605972	-0.06451883	0.002833906	0.02206106	-0.052477136
833, 167 nM Tofa, 37 nM	0.003265591	-0.010474264	-0.007023389	0.005819492	0.023840345	-0.044084422
833, 56 nM Tofa, 1000nM	0.000385464	-0.02501502	-0.14608453	0.000796219	0.004054992	-0.13223684
833, 56 nM Tofa, 330 nM	-0.002099693	-0.013331966	-0.096461035	-0.001683314	-0.000685413	-0.07994631
833, 56 nM Tofa, 110 nM	0.003894867	-0.00053542	-0.0680915	0.006880818	-0.018825758	-0.042706203
833, 56 nM Tofa, 37 nM	0.005289098	0.027912872	0.019115007	0.014863239	-0.035797574	-0.020357313
833, 19 nM Tofa, 1000nM	0.03218127	-0.018943246	-0.114615254	-0.00537484	-0.05945263	-0.21904166
833, 19 nM Tofa, 330 nM	0.030187296	-0.013876994	-0.052479222	0.004542467	-0.01837898	-0.09749711
833, 19 nM Tofa, 110 nM	0.012746367	0.00477905	-0.04466474	0.002191458	-0.021304509	-0.08316626
833, 19 nM Tofa, 37 nM	0.017964039	0.010397712	0.003536716	0.006350479	-0.01680578	-0.046764433

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド; Tofa=トファシニブ; 太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 7】

化合物、用量 (nM)	HDF3CGF CD54/ICAM-1	HDF3CGF コラーゲンI	HDF3CGF コラーゲンIII	HDF3CGF CXCL10/IP-10	HDF3CGF CXCL11/I-TAC	HDF3CGF CXCL8/IL-8
833, 500 nM	-0.0684109	0.080710955	-0.1364715	-0.010474525	-0.07556566	-0.006810378
833, 170 nM	-0.049598787	0.08257636	-0.05826767	0.000547812	-0.051746972	-0.009421872
833, 56 nM	-0.057992544	0.0317054	-0.050722804	-0.019140739	-0.07124312	-0.008836933
833, 19 nM	-0.054771632	0.03395749	-0.05826767	-0.017189775	-0.058088943	-0.019930314
Tofa, 1000nM	-0.061838143	0.05481533	-0.032354645	-0.042182017	-0.13180476	0.005642207
Tofa, 330nM	-0.049092658	0.032970205	-0.043028805	-0.021676335	-0.08714689	0.012137632
Tofa, 110 nM	-0.040615644	0.051355217	-0.044792283	-0.0104895	-0.06185056	0.006178984
Tofa, 37 nM	-0.045604765	0.07908447	-0.062509425	0.001685053	-0.03302486	-0.005524999
833, 500 nM Tofa, 1000nM	-0.06420869	0.09593735	-0.024000276	-0.078668475	-0.17450021	-0.001993513
833, 500 nM Tofa, 330 nM	-0.029175181	0.080317214	0.037277933	-0.030296944	-0.10164877	-0.001669968
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.017521525	0.049878918	-0.002439627	-0.014476089	-0.08501159	0.006841975
833, 500 nM Tofa, 37 nM	-0.023958767	0.03837269	0.032530088	-0.018759003	-0.053846978	0.008986227
833, 167 nM Tofa, 1000nM	-0.06322675	0.1202751	-0.054478854	-0.063407965	-0.15723166	-0.004735326
833, 167 nM Tofa, 330 nM	-0.02354767	0.0870112	0.025836838	-0.025263622	-0.103817694	-0.003095373
833, 167 nM Tofa, 110 nM	-0.011799189	0.042421207	-0.006224229	-0.008681307	-0.07951788	-0.008055809
833, 167 nM Tofa, 37 nM	0.002053812	0.021395752	-0.002749064	-0.013917268	-0.052612413	0.001252559
833, 56 nM Tofa, 1000nM	-0.009704586	0.007004902	0.030553775	-0.052145824	-0.12555905	0.00313318
833, 56 nM Tofa, 330 nM	0.007177012	0.020492502	0.03457493	-0.013381777	-0.08347062	0.017727049
833, 56 nM Tofa, 110 nM	0.003021184	0.033299547	0.014789431	-0.012207519	-0.035964977	-0.005445242
833, 56 nM Tofa, 37 nM	-0.009001528	0.049561914	0.010607223	-0.00527966	-0.003923853	-0.011423925
833, 19 nM Tofa, 1000nM	-0.06661654	0.09574731	-0.057724383	-0.08025697	-0.1620775	-0.005967553
833, 19 nM Tofa, 330 nM	-0.020877691	0.10197521	-0.012711689	-0.039316118	-0.103380546	0.002122646
833, 19 nM Tofa, 110 nM	-0.03555493	0.04188358	-0.048434645	-0.022176007	-0.08223227	-0.019952804
833, 19 nM Tofa, 37 nM	-0.029041402	0.045952946	-0.027829299	-0.0181032	-0.04147239	-0.01877001

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド; Tofa=トファシニブ; 太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 8】

化合物、用量 (nM)	HDF3CGF CXCL9/MIG	HDF3CGF EGFR	HDF3CGF M-CSF	HDF3CGF MMP-1	HDF3CGF PAH	HDF3CGF 増殖 72時間
833, 500 nM	-0.0674175	0.058131333	-0.030395368	-0.002263677	-0.04698292	-0.08889167
833, 170 nM	-0.041214	0.07582245	-0.015300592	0.012188418	-0.021444017	-0.056244038
833, 56 nM	-0.037962228	0.04203375	-0.027689375	-0.003824901	-0.033939715	-0.05538558
833, 19 nM	-0.046816453	0.055240702	-0.02823893	0.011455324	-0.008972747	-0.01920085
Tofa, 1000nM	-0.06652256	0.10683968	-0.08089416	0.036796097	0.0576722	0.037526775
Tofa, 330nM	-0.032604004	0.08895896	-0.051152524	0.016445568	0.069946654	-0.072528705
Tofa, 110 nM	-0.015300512	0.09036492	-0.047705118	0.000950985	0.040690884	0.03181137
Tofa, 37 nM	-0.03150608	0.096440166	-0.018942265	-0.014879596	0.10088122	-0.051458377
833, 500 nM Tofa, 1000nM	-0.10761854	0.12438074	-0.08513246	0.02073426	0.017626898	-0.06756123
833, 500 nM Tofa, 330 nM	-0.050635073	0.10811275	-0.014829881	0.044589907	0.06702408	-0.053161494
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.02603133	0.015358698	-0.020830264	0.0254446	0.050883647	-0.039058693
833, 500 nM Tofa, 37 nM	-0.03195168	0.021764107	-0.003118033	0.004509551	0.03313817	-0.008292271
833, 167 nM Tofa, 1000nM	-0.11897895	0.12499254	-0.09155914	0.014813137	-0.014212091	-0.15414338
833, 167 nM Tofa, 330 nM	-0.052370958	0.12315454	-0.023669738	0.035248596	0.040497616	-0.027163936
833, 167 nM Tofa, 110 nM	-0.048477072	0.06111619	-0.015708957	0.0181766	0.022086697	-0.090376444
833, 167 nM Tofa, 37 nM	-0.039219715	0.03257723	-0.011222387	0.004552768	-0.024632644	0.059927788
833, 56 nM Tofa, 1000nM	-0.0864255	0.055125825	-0.073597655	0.033705667	0.025051348	0.02388142
833, 56 nM Tofa, 330 nM	-0.056815576	0.048410393	-0.04487264	0.019556476	0.047805715	-0.07270717
833, 56 nM Tofa, 110 nM	-0.03251346	0.056988828	-0.036913183	0.003492695	0.055343285	-0.03462121
833, 56 nM Tofa, 37 nM	-0.03889242	0.08551777	-0.016164891	-0.018977549	0.12401467	-0.0790001
833, 19 nM Tofa, 1000nM	-0.1242566	0.11127919	-0.10397274	0.014105602	-0.04263053	-0.048916157
833, 19 nM Tofa, 330 nM	-0.084902585	0.11890978	-0.0400263	0.025506375	0.015789151	-0.07057042
833, 19 nM Tofa, 110 nM	-0.06794638	0.086641155	-0.037540633	0.004304208	-0.013163079	-0.03984605
833, 19 nM Tofa, 37 nM	-0.039354064	0.069310665	-0.01960768	-0.000391031	0.011548086	-0.036423605

833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド; Tofa=トファシニブ; 太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 3 9】

化合物、用量 (nM)	HDF3CGF SRB	HDF3CGF TIMP-1	HDF3CGF TIMP-2
833, 500 nM	-0.01961261	-0.007018396	-0.1175797
833, 170 nM	-0.004512625	-0.004322372	-0.06746954
833, 56 nM	-0.011143204	-0.005415614	-0.055367824
833, 19 nM	-0.00633651	-0.012136104	-0.056862228
Tofa, 1000nM	-0.005073005	0.012740687	-0.058041774
Tofa, 330nM	-0.004792725	-0.00298061	-0.05258872
Tofa, 110 nM	-0.003533697	-0.003432991	-0.038389046
Tofa, 37 nM	-0.023251766	0.003815116	-0.045215778
833, 500 nM Tofa, 1000nM	-0.020628504	0.020567466	-0.13928014
833, 500 nM Tofa, 330 nM	-0.011143204	0.037750863	-0.031482745
833, 500 nM Tofa, 110 nM	-0.00563411	0.01802205	-0.00959077
833, 500 nM Tofa, 37 nM	-0.001026537	0.010360008	0.010431498
833, 167 nM Tofa, 1000nM	-0.02339979	0.010603533	-0.1513739
833, 167 nM Tofa, 330 nM	-0.016579108	0.03160885	-0.038718432
833, 167 nM Tofa, 110 nM	0.010215298	0.010230072	-0.02186799
833, 167 nM Tofa, 37 nM	-0.000748856	0.000123056	-0.005734245
833, 56 nM Tofa, 1000nM	-0.010149232	0.02178715	-0.04689139
833, 56 nM Tofa, 330 nM	-0.001582434	0.019137505	-0.002019797
833, 56 nM Tofa, 110 nM	-0.005493765	0.021264847	0.001169597
833, 56 nM Tofa, 37 nM	-0.02019283	0.027897106	-0.021732166
833, 19 nM Tofa, 1000nM	-0.026479647	0.018388873	-0.12794739
833, 19 nM Tofa, 330 nM	-0.025743928	0.035947982	-0.03848313
833, 19 nM Tofa, 110 nM	-0.013709627	0.013692538	-0.028024418
833, 19 nM Tofa, 37 nM	-0.002975298	0.011284678	-0.003883911

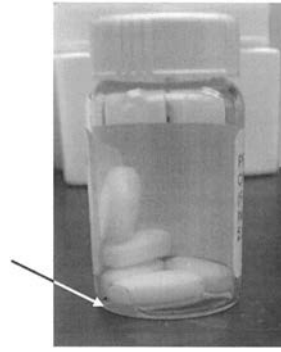
833=1-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド; Tofa=トファシニブ; 太字のLog₁₀モル比は有意性包絡線から外れている

【図 40】

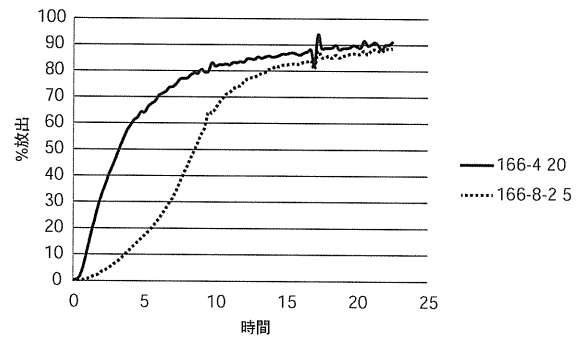
3C、SAGおよびHDF3CGF系についての有意性包絡線Log₁₀比

3C CCL2/ MCP-1	3C CD106/ VCAM-1	3C CD141/ H2ホモロジ	3C CD142/組織 因子	3C CD54/ ICAM-1	3C CD62E/ E-セレクトリン	3C CD87/ uPAR
-0.05043 -0.05043	-0.03503 -0.03503	-0.04202 -0.04202	-0.06642 -0.06642	-0.02921 -0.02921	-0.03272 -0.03272	-0.06562 -0.06562
3C CXCL8/IL-8	3C CXCL9/MIG	3C HLA-DR	3C 増殖	3C SRB	SAG CCL2/MCP-1	SAG CD38
0.0741 -0.0741	0.01314 -0.01314	0.03517 -0.03517	0.06323 -0.06323	0.03658 -0.03658	0.05549 -0.05549	0.0348 -0.0348
SAG:CD40	SAG CD62E/ E-セレクトリン	SAG CD69	SAG CXCL8/ IL-8	SAG CXCL9/ MIG	SAG PBMC 細胞傷害性	SAG 増殖
0.05089 -0.05089	0.06799 -0.06799	0.05318 -0.05318	0.09454 -0.09454	0.01598 -0.01598	0.05127 -0.05127	0.07161 -0.07161
SAG SRB	HDF3CGF CCL2/MCP-1	HDF3CGF CD106/VCAM-1	HDF3CGF CD54/ICAM-1	HDF3CGF コラーゲンI	HDF3CGF コラーゲンIII	HDF3CGF CXCL10/IP-10
0.03094 -0.03094	0.05069 -0.05069	0.06152 -0.06152	0.0342 -0.0342	0.0618 -0.0618	0.06255 -0.06255	0.02958 -0.02958
HDF3CGF CXCL11/IL-TAC	HDF3CGF CXCL8/IL-8	HDF3CGF CXCL9/MIG	HDF3CGF EGFR	HDF3CGF M-CSF	HDF3CGF MMP-1	HDF3CGF PAI-I
0.03529 -0.03529	0.02057 -0.02057	0.01791 -0.01791	0.07032 -0.07032	0.04694 -0.04694	0.03905 -0.03905	0.08255 -0.08255
HDF3CGF 増殖 72時間	HDF3CGF SRB	HDF3CGF TIMP-1	HDF3CGF TIMP-2			
0.0791 -0.0791	0.04261 -0.04261	0.06832 -0.06832	0.07374 -0.07374			

【図 41】



【図 42】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	9/22	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
		A 6 1 K	47/12	
		A 6 1 K	47/10	

- (72)発明者 アラン・ジョセフ・ハッチンス
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, イースタン・ポイント・ロード 4 4 5
, ビルディング 9 8, ケア・オブ・ファイザー・インク
- (72)発明者 ブルース・クリントン・マクドナルド
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, イースタン・ポイント・ロード 4 4 5
, ビルディング 9 8, ケア・オブ・ファイザー・インク
- (72)発明者 ビクラム・ラマ・ラオ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン・ストリート 6 1 0, ケア・オブ・ファイザー・インク
- (72)発明者 デグイ・タン
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, イースタン・ポイント・ロード 4 4 5
, ビルディング 9 8, ケア・オブ・ファイザー・インク
- (72)発明者 ウィーリー・ユー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, イースタン・ポイント・ロード 4 4 5
, ビルディング 9 8, ケア・オブ・ファイザー・インク

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 AA94 BB01 CC05 CC09 DD23D DD29 DD38D DD41C
DD47C EE16 EE23H EE32F EE33H EE48 FF01 FF09 FF21 FF31
FF70
4C086 AA01 AA02 BC30 CB05 GA07 GA16 MA03 MA05 MA35 MA52
NA05 NA12 NA20 ZA96 ZB15 ZB21 ZC41 ZC75

【外国語明細書】
2021091663000001.pdf