

## 公告本

發明專利說明書

中文說明書替換頁(103年01月) 3日

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096122889

※ 申請日期：96.6.25

※IPC 分類：A61K<sup>31/565, 31/57; C07D 475/04</sup>

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 15/8

含四氫葉酸之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A  
TETRAHYDROFOLIC ACID

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳知識產權公司

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 約格 湯麥爾

THOMAIER, JOERG

2. 凱 坎普曼

KAMPMANN, KAI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國蒙爾海姆市阿弗雷德-諾貝爾街10號

ALFRED-NOBEL-STR. 10, D 40789 MONHEIM, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

克莉絲汀納 金

KING, KRISTINA

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2006年07月06日；06014002.7

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於固體醫藥組合物，尤其係關於口服避孕藥，其包含孕激素，諸如屈螺酮(drospirenone)；雌激素，諸如炔雌醇；四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽，諸如5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣；及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。本發明之組合物在儲存時提供四氫葉酸之良好穩定性同時仍確保組合物中所存在之雌激素及孕激素之快速及可靠釋放。

## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to solid pharmaceutical compositions, in particular to oral contraceptives, comprising a progestogen, such as drospirenone; an estrogen, such as ethinylestradiol; a tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate; and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier. The compositions of the invention provide good stability of the tetrahydrofolic acid upon storage while still ensuring a fast and reliable release of the estrogen and the progestogen present in the composition.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於固體醫藥組合物，尤其係關於口服避孕藥，其包含四氫葉酸，諸如5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣。經儲存之本發明所提供之組合物提供四氫葉酸之良好穩定性同時還確保該組合物中所存在之雌激素及孕激素之快速及可靠釋放。

### 【先前技術】

在孕婦中，糾正低的葉酸血清含量花費至少兩個月，且儲量只可持續數週。根據公共衛生署推薦，所有可懷孕之婦女因而應每天消耗400 µg葉酸以減少先天缺陷之風險(MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1992；41(RR-14):1-7)。在中止使用口服避孕藥之前立即或在已得到陽性妊娠試驗之後立即補充葉酸可不足以最佳保護發育中的胎兒。另外，對接受口服避孕藥之婦女的多種研究顯示，相對於未接受口服避孕藥之對照組而言葉酸血清含量降低。該現象所報導之假定機制包括聚麩胺酸(polyglutamate)吸收減少、葉酸排泄增加、葉酸結合蛋白質產生增加及葉酸依賴性肝微粒酵素誘導。因此，對於在中止使用口服避孕藥後三至六個月內懷孕之該等使用者，減少口服避孕藥使用者中葉酸血清含量造成另外之風險。

相應地，在理想狀況下應將葉酸添加於口服避孕藥，因為圍孕期過程中足夠的葉酸攝入有助於防止許多先天畸形，包括神經管缺陷，諸如脊柱裂(脊髓及脊柱之不完全

閉合)、無腦(嚴重的大腦發育不全)及腦膨出(腦組織自頭骨中異常開口突出至皮膚)。所有該等缺陷在懷孕頭28天過程中出現-通常在婦女甚至知曉其懷孕之前。

然而，將葉酸併入口服避孕藥可造成嚴重的健康風險，因為其將抑止維生素B12缺乏症狀，諸如貧血症。例如，葉酸可糾正與維生素B12缺乏相關之貧血症，但不幸地是，葉酸不糾正因維生素B12缺乏所導致之神經系統之改變。若維生素B12缺乏不經治療可因而發生永久性神經損害。因而本發明者已建議將四氫葉酸(諸如天然葉酸衍生物5-甲基-(6S)-四氫葉酸，其以前藥葉酸之相當複雜的分解代謝路徑形成)併入口服避孕藥。將四氫葉酸(諸如5-甲基-(6S)-四氫葉酸)併入口服避孕藥中可提供所有與葉酸相關之有益作用，但無掩蓋因維生素B12缺乏引起之貧血症之潛在缺點。

然而，四氫葉酸極其不穩定且高度易受氧化作用及濕度影響。相應地，自調配觀點來看將四氫葉酸併入固體口服醫藥(諸如口服避孕藥)表示大的挑戰性。不但所得固體醫藥組合物應展示令人滿意之儲存穩定性(關於四氫葉酸)，而且吾人認為組合物自身之真正製造是有問題的，因為預期在製造過程中暴露於氧化賦形劑、濕度及/或外界空氣引起四氫葉酸降解且因此應避免其發生。此外，自本文所提供之實例顯而易見地是，使四氫葉酸穩定之問題不能被孤立解決，因為已證明，在許多情況下四氫葉酸之穩定性令人驚訝地引起組合物之其他活性劑釋放不足。

此外，在口服避孕藥中，考慮四氫葉酸為活性成份。因而，關於口服避孕藥，維生素補充產品中所一般使用之標準穩定措施(諸如過量用藥及較寬泛的規格限制)不適用。維生素補充產品中之典型過量高至25%且一些維生素補充產品中Metafolin<sup>®</sup>之劑量比推薦日劑量(0.45 mg)高0.6 mg至5.6 mg。因為當以低濃度併入醫藥組合物時穩定問題更顯著，含低劑量四氫葉酸之穩定醫藥組合物之製備就其自身而言為一富有挑戰性之任務。

然而，令人驚訝地，經由仔細選擇關鍵賦形劑及/或製造方法，本發明者已成功製備了口服避孕藥，其一方面關於四氫葉酸展示令人滿意之穩定性且另一方面關於組合物中所存在之雌激素及孕激素之釋放及因而生物可用性仍滿足必需要求。

WO 03/070255描述用於避孕及激素替代療法之套組，其含有一或多種類固醇，諸如雌激素及孕激素；一或多種四氫葉酸組份；及維生素B12。

US 6,190,693針對醫藥組合物，其適於用作口服避孕藥或用於激素替代療法中，其含有葉酸。

US 6,011,040係關於用於影響高半胱胺酸含量(尤其用於幫助高半胱胺酸之再次甲基取代作用)之四氫葉酸之使用。

US 6,441,168描述5-甲基四氫葉酸之穩定結晶鹽。

### 【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於包含孕激素、雌激素、四

氫葉酸或其鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之固體醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於包含根據本發明之組合物之固體口服劑型。

自以下揭露案及所附申請專利範圍，本發明之其他態樣將顯而易見。

### 【實施方式】

術語"雌激素"旨在包含展示雌激素活性之所有化合物(天然或合成類固醇或非類固醇化合物)。該等化合物尤其包含展示雌激素活性之共軛雌激素、雌激素受體特異促效劑及非類固醇化合物。該術語進一步旨在包含雌激素之所有異構及實體形式，包括水合物、溶劑合物、鹽類及複合物，諸如與環糊精之複合物。更特定言之，雌激素可選自由下列物質組成之群：炔雌醇、雌二醇、胺基磺酸雌二醇、戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇、雌酮、美雌醇(mestranol)、雌三醇、琥珀酸雌三醇及共軛雌激素(包括共軛馬雌激素，諸如硫酸雌酮、硫酸17 $\beta$ -雌二醇、硫酸17 $\alpha$ -雌二醇、硫酸馬烯雌甾酮、硫酸17 $\beta$ -二氫馬烯雌甾酮、硫酸17 $\alpha$ -二氫馬烯雌甾酮、硫酸馬茶雌甾酮、硫酸17 $\beta$ -二氫馬茶雌甾酮及硫酸17 $\alpha$ -二氫馬茶雌甾酮)。尤其引起關注之雌激素選自由炔雌醇、雌二醇、胺基磺酸雌二醇、戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇、雌酮、美雌醇及硫酸雌酮組成之群。更佳地，雌激素選自由炔雌醇、雌二醇及美雌醇組成之群。最佳雌激素為炔雌醇。

在本文中，術語"孕激素"(有時亦稱作"促孕激素")包括發揮抗雌激素(抵消體內雌激素作用)及抗促性腺(抑制性類固醇及性腺之產生)性質之合成激素化合物。孕激素之特定實例包括但不限於選自由下列物質組成之群之孕激素：左炔諾孕酮、炔諾孕酮、炔諾酮(諾塞甯酮)、地諾孕素、乙酸炔諾酮(諾塞甯酮)、雙乙酸炔諾醇、地屈孕酮(dydrogesterone)、乙酸甲羥孕酮、異炔諾酮、烯丙雌烯醇、炔雌烯醇、乙酸奎孕醇(quingestanol acetate)、美屈孕酮(medrogestone)、三烯炔諾酮、二甲炔甯酮、乙炔基甯九酮、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、甲地孕酮、普美孕酮(promegestone)、去氧孕烯、3-酮基-去氧孕烯、諾孕酯(norgestimate)、孕二烯酮、替勃龍(tibolone)、乙酸環丙孕酮及屈螺酮(drospirenone)。尤其較佳孕激素為屈螺酮。

術語"治療等效量之炔雌醇"意謂以引起與指定量之炔雌醇同樣治療作用之量投與其他雌激素。同樣，術語"治療等效量之屈螺酮"意謂以引起與指定量之屈螺酮同樣治療作用之量投與其他孕激素。對於熟習此項技術者，當已知炔雌醇及/或屈螺酮之有效劑量時，測定治療等效量或劑量之該等其他雌激素及/或孕激素為例行程序。例如，Timmer及Geurts之論文提供如何可測定等效劑量之指導(參見 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53, 1999中"以公開、隨機、單劑量、3路徑跨接進行之絕經後婦女中三種不同雌二醇調配物之生物等效評估

(Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomised, single-dose, 3-way cross-over)"). 而且，參考 EP 1 253 607，其一方面提供治療等效量之炔雌醇及雌二醇之詳述且另一方面提供治療等效量之多種孕激素之詳述。對於有關多種雌激素及孕激素之等效劑量之測定的進一步詳述，參考 "Arzneimittelforschung" (Pharmaceutical Agent Research) 27, 2a, 296-318 (1977) 中 F. Neumann 等人的 "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" [Problems of Dose-Finding: Sex Hormones]；以及參考 Gynäkologe" [Gynecologist] 25: 231-240 (1992) 中 H. Kuhl 的 "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" [Current Developments in Hormonal Contraception]。

當在本文中使用时，術語 "微米尺寸化" 旨在意謂粒徑分布為至少 90% 的微粒之粒徑小於 30  $\mu\text{m}$  (在假定為球形微粒下自體積分布曲線計算)，意即  $d_{90}$  值最大為 30  $\mu\text{m}$ 。因而，注意到下面之情況是重要的：在本文中無論何時使用術語 "粒徑分布"、"粒徑"、" $d_{90}$ " 等，應理解關於其所使用之特定值或範圍總是意謂在假定為球形微粒下自體積分布曲線測定。

自本揭露案 (包括本文所提供之實例) 應理解，最重要的是在中性或酸性條件下以快速及可靠之方式釋放雌激素以及孕激素。因此，在本文中，術語 "快速釋放" 或 "立即釋放"，當關於術語雌激素被使用时，意謂在 30 分鐘內至少

70%的雌激素(例如炔雌醇)自組合物溶解,如藉由USP XXIX攪拌漿法II用37°C下水或0.1 N HCl作為溶解介質及攪拌速率為50 rpm進行測定。在本發明之一較佳實施例中,當如上述進行檢定時,在30分鐘內至少75%(更佳至少80%,甚至更佳至少85%)的雌激素(例如炔雌醇)自組合物溶解。

以類似方式,關於術語孕激素無論何時使用術語"快速釋放"或"立即釋放",其意謂在30分鐘內至少70%的孕激素(例如屈螺酮)自組合物溶解,如用37°C下水或0.1 N HCl作為溶解介質及攪拌速率為50 rpm藉由USP XXIX攪拌漿法II測定。在本發明之一較佳實施例中,當如上述進行檢定時,在30分鐘內至少75%(更佳至少80%,甚至更佳至少85%)的孕激素(例如屈螺酮)自組合物溶解。

同樣,關於術語四氫葉酸,無論何時使用術語"快速釋放"或"立即釋放",其意謂在30分鐘內至少70%的四氫葉酸(例如5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣)自組合物溶解,如藉由USP XXIX攪拌漿法II用37°C下0.03%抗壞血酸水溶液(用0.05 M磷酸鹽緩衝液調節至pH 3.5)作為溶解介質及攪拌速率為50 rpm測定。在本發明之一較佳實施例中,當如上述進行檢定時,在30分鐘內至少75%(更佳至少80%,甚至更佳至少85%或至少90%)的四氫葉酸(例如5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣))自組合物溶解。

術語"顆粒組合物"指粉末組合物,其中經用液體處理或藉由壓縮增加粉末粒徑。液體可為任何類型之合適的水溶

劑或有機溶劑或其混合物，其視情況進一步包含黏合劑。因此，術語"顆粒組合物"包括顆粒、球粒及壓縮粉末或藉由顆粒化、球粒化或壓縮粉末形成之任何微粒使得形成至少約100  $\mu\text{m}$ 之平均粒徑( $d_{50}$ )。

將術語"顆粒化"理解為機械過程，藉此使包含活性組份及賦形劑之粉末部分聚結成其粒徑大於未經處理之粉末之微粒及/或顆粒。在一實施例中，使粉末狀混合物與顆粒化液體(其可含有黏合劑)接觸，使其膨脹、部分溶入或全部溶入顆粒化液體中。顆粒化液體可為任何合適之溶劑，但一般水溶液或僅水適用。在一實施例中，用適於濕顆粒化之設備(諸如流體化床設備)使粉末狀混合物與顆粒化液體接觸。此外，可使用高剪切顆粒化代替流體化床顆粒化。

術語"雌激素-環糊精複合物"或"與環糊精複合之雌激素"旨在意謂雌激素及環糊精之間的複合物，其中雌激素分子至少部分插入環糊精分子腔。可將雌激素與環糊精之間的莫耳比調節至任何所需值。在本發明之引起關注之實施例中，雌激素及環糊精之間的莫耳比為約2:1至1:10，較佳為約1:1至1:5，最佳為約1:1至1:3，諸如1:1或1:2。此外，雌激素分子可至少部分插入兩個或兩個以上環糊精分子腔，例如可將單個雌激素分子插入兩個環糊精分子中以使環糊精與雌激素之間的比率為2:1。類似地，複合物可含有一個以上至少部分插入單個環糊精分子之雌激素分子，例如，兩個雌激素分子可至少部分插入單個環糊精分子以使

環糊精與雌激素之間的比率為1:2。藉由該技術中已知之方法(例如，如US 5,798,338及EP 1 353 700中所述)可得到雌激素與環糊精之間的複合物。

術語"炔雌醇- $\beta$ -環糊精複合物"旨在意謂任何莫耳比之炔雌醇及 $\beta$ -環糊精之複合物。然而，本文所述之炔雌醇- $\beta$ -環糊精複合物一般為一分子炔雌醇與兩分子 $\beta$ -環糊精之間的複合物(意即1:2炔雌醇- $\beta$ -環糊精複合物)。

術語"孕激素-環糊精複合物"或"與環糊精複合之孕激素"旨在意謂孕激素與環糊精之間的複合物，其中孕激素分子至少部分插入環糊精分子腔。可將孕激素與環糊精之間的莫耳比調節至任何所需值。在本發明之引起關注之實施例中，孕激素與環糊精之間的莫耳比為約2:1至1:10，較佳約1:1至1:5，最佳約1:1至1:3。此外，孕激素分子可至少部分插入兩個或兩個以上環糊精分子腔，例如單個孕激素分子可插入兩個環糊精分子中以使環糊精與孕激素之間的比率為2:1。類似地，複合物可含有一個以上至少部分插入單個環糊精分子之孕激素分子，例如兩個孕激素分子可至少部分插入單個環糊精分子以使環糊精與孕激素之間的比率為1:2。藉由該技術中已知之方法可得到孕激素與環糊精之間的複合物，例如，如US 6,610,670及其中參考案中所述。

術語"屈螺酮- $\beta$ -環糊精複合物"旨在意謂如US 6,610,670中所述之任何莫耳比之屈螺酮及 $\beta$ -環糊精之間的複合物。然而，屈螺酮- $\beta$ -環糊精複合物一般為一個分子的屈螺酮

與三個分子的 $\beta$ -環糊精之間的複合物(意即1:3之屈螺酮- $\beta$ -環糊精複合物)。

術語"環糊精"旨在意謂環糊精或其衍生物以及多種環糊精之混合物、多種環糊精衍生物之混合物及多種環糊精及其衍生物之混合物。環糊精可選自由下列物質組成之群： $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精及其衍生物。環糊精可經修飾使得大環之一些或所有第一或第二羥基經烷基化或醯化。熟習此項技術者熟知修飾該等羥基之方法且許多該等經修飾之環糊精可購得。因此，環糊精之一些或所有羥基可已經O-R基團或O-C(O)-R基團取代，其中R為視情況經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $C_{2-6}$ 烯基、視情況經取代之 $C_{2-6}$ 炔基、視情況經取代之芳基或雜芳基。因此，R可為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，意即O-C(O)-R可為乙酸酯。此外，僅在大環一表面上，羥基可經過苄化、過苯甲醯化、苄化或苯甲醯化，意即僅1、2、3、4、5或6個羥基經苄化或苯甲醯化。天然地，僅在大環之一表面上，羥基亦可經過烷基化或經過醯化(諸如經過甲基化或過乙醯化)、烷基化或醯化(諸如甲基化或乙醯化)，意即僅1、2、3、4、5或6個羥基經烷基化或醯化(諸如甲基化或乙醯化)。

應瞭解，本發明之固體組合物含有至少一種(諸如一種)如上所定義之雌激素。雌激素可選自由下列物質組成之群：炔雌醇、雌二醇、胺基磺酸雌二醇、戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇、雌酮、美雌醇及硫酸雌酮，包括其微米尺寸

化形式。在本發明之一高度較佳實施例中，雌激素為炔雌醇，尤其係微米尺寸化炔雌醇。在本發明之一實施例中，雌激素，尤其係炔雌醇，與環糊精複合，此情況如 EP 1 353 700 中所述。環糊精一般選自由  $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精及其衍生物組成之群。在本發明之一尤其引起關注之實施例中，環糊精為  $\beta$ -環糊精或其衍生物。有利地，雌激素-環糊精複合物可為微米尺寸化形式。

另外，本發明之固體組合物含有至少一種(諸如一種)如上所定義之孕激素。孕激素可選自由下列物質組成之群：左炔諾孕酮、炔諾孕酮、炔諾酮(諾塞甯酮)、乙酸炔諾酮(諾塞甯酮)、地諾孕素、雙乙酸炔諾醇、地屈孕酮、乙酸甲羥孕酮、異炔諾酮、烯丙雌烯醇、炔雌烯醇、乙酸奎孕醇、美屈孕酮、三烯炔諾酮、二甲炔甯酮、乙炔基甯丸酮、乙酸氯地孕酮、甲地孕酮、普美孕酮、去氧孕烯、3-酮基-去氧孕烯、諾孕酯、孕二烯酮、替勃龍、乙酸環丙孕酮及屈螺酮。在本發明之一較佳實施例中，孕激素選自由下列物質組成之群：左炔諾孕酮、炔諾孕酮、炔諾酮(諾塞甯酮)、乙酸炔諾酮(諾塞甯酮)、地諾孕素、雙乙酸炔諾醇、去氧孕烯、諾孕酯、孕二烯酮、乙酸環丙孕酮及屈螺酮。在本發明之一高度較佳實施例中，孕激素為屈螺酮，尤其係微米尺寸化屈螺酮。

相應地，在本發明之一較佳實施例中，組合物包含左炔諾孕酮及炔雌醇、炔諾孕酮及炔雌醇、炔諾酮(諾塞甯酮)及炔雌醇、乙酸炔諾酮(諾塞甯酮)及炔雌醇、地諾孕素及

炔雌醇、雙乙酸炔諾醇及炔雌醇、去氧孕烯及炔雌醇、諾孕酯及炔雌醇、孕二烯酮及炔雌醇、乙酸環丙孕酮及炔雌醇及屈螺酮及炔雌醇。在本發明之一高度較佳實施例中，組合物包含屈螺酮及炔雌醇，更佳地，微米尺寸化屈螺酮及微米尺寸化炔雌醇，例如微米尺寸化屈螺酮及微米尺寸化炔雌醇-環糊精複合物(諸如微米尺寸化屈螺酮及微米尺寸化炔雌醇- $\beta$ -環糊精複合物)。

除雌激素及孕激素之外，本發明組合物進一步包含四氫葉酸或其鹽。該等四氫葉酸之特定實例包括5-甲基-(6S)-四氫葉酸、(6S)-四氫葉酸、5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸、10-甲醯基-(6R)-四氫葉酸、5,10-亞甲基-(6R)-四氫葉酸、5,10-次甲基-(6R)-四氫葉酸、5-亞胺甲基-(6S)-四氫葉酸，包括該等四氫葉酸之醫藥學上可接受之鹽及該等四氫葉酸之麩胺醯基衍生物。在本發明之一較佳實施例中，四氫葉酸為5-甲基-(6S)-四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之一更佳實施例中，5-甲基-(6S)-四氫葉酸之鹽為鹼土金屬鹽，尤其係鈣鹽。5-甲基-(6S)-四氫葉酸之鹽(諸如鈣鹽)應較佳為結晶形式，諸如US 6,441,168中所述之類型I結晶形式。5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之類型I結晶形式可購自Merck KGaA(商標為Metafolin®)。較佳地，本發明組合物不含有其它維生素，尤其係本發明組合物不含有維生素B，諸如維生素B6及/或維生素B12。相應地，在本發明之一較佳實施例中，組合物含有四氫葉酸以作為唯一維生素組份。

本發明固體醫藥組合物含有一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。該等賦形劑可(例如)為：

- 惰性稀釋劑或填充劑，

諸如蔗糖、山梨醇、糖、甘露醇、微晶纖維素、澱粉、氯化鈉、磷酸鈉、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、乳糖(例如乳糖單水合物)或其組合。惰性稀釋劑或填充劑的存在量一般係佔組合物之10-99重量%。較佳地，惰性稀釋劑或填充劑的存在量係佔組合物之50-99重量%(更佳佔組合物之75-99重量%，甚至更佳佔組合物之80-97重量%，最佳佔組合物之85-97重量%)。自本文所提供之實例應理解，高度較佳之惰性填充劑為乳糖，尤其係乳糖單水合物及微晶纖維素。

因此，在一較佳實施例中，本發明組合物包含如前所示之量之乳糖單水合物、微晶纖維素或乳糖單水合物與微晶纖維素之組合。相應地，在本發明之一引起關注之實施例中，組合物包含微晶纖維素。微晶纖維素的存在量一般係佔組合物之10-99重量%(較佳佔組合物之50-99重量%，更佳佔組合物之75-99重量%，甚至更佳佔組合物之80-97重量%，最佳佔組合物之85-97重量%)。微晶纖維素可為組合物中所存在之僅有的或唯一填充劑(意即，本發明組合物可不含其他不同於微晶纖維素之填充劑)。在本發明之另一引起關注之實施例中，組合物包含乳糖單水合物。乳糖單水合物的存在量一般係佔組合物之10-99重量%(較佳佔組合物之50-99重量%，更佳佔組合物之75-99重量%，

甚至更佳佔組合物之80-97重量%，最佳佔組合物之85-97重量%)。乳糖單水合物可為組合物中所存在之僅有的或唯一的填充劑(意即，本發明組合物可不含其他不同於乳糖單水合物之填充劑)。在本發明之一極較佳實施例中，組合物包含微晶纖維素及乳糖單水合物。微晶纖維素的存在量一般係佔組合物之20-80重量%且乳糖單水合物的存在量係佔組合物之20-80重量%。在本發明之該態樣之一實施例中，微晶纖維素構成微晶纖維素-乳糖單水合物填充劑系統之主要部分，意即，組合物包含佔組合物之20-60重量%之量的乳糖單水合物及佔組合物之40-80重量%之量的微晶纖維素，諸如佔組合物之20-45重量%之量的乳糖單水合物及佔組合物之40-70重量%之量的微晶纖維素(例如佔組合物之25-36重量%之量的乳糖單水合物及佔組合物之52-63重量%之量的微晶纖維素)。微晶纖維素及乳糖單水合物可為組合物中所存在之僅有的填充劑，意即，本發明組合物可不含其他不同於微晶纖維素及乳糖單水合物之填充劑。在本發明之該態樣之另一及當前較佳實施例中，乳糖單水合物構成微晶纖維素-乳糖單水合物填充劑系統之主要部分，意即組合物包含佔組合物之20-60重量%之量的微晶纖維素及佔組合物之40-80重量%之量的乳糖單水合物。更佳地，組合物包含佔組合物之20-45重量%之量的微晶纖維素及佔組合物之40-70重量%之量的乳糖單水合物。最佳地，組合物包含佔組合物之25-36重量%之量的微晶纖維素及佔組合物之52-63重量%之量的乳糖單水合物。微晶纖維素及

乳糖單水合物可為組合物中所存在之僅有的填充劑，意即，本發明組合物可不含其他不同於微晶纖維素及乳糖單水合物之填充劑。

可購得不同粒徑及濕度等級之微晶纖維素。可購得之微晶纖維素製劑之實例包括購自FMC Biopolymer之Avicel<sup>®</sup> PH-系列、購自Penwest Pharmaceuticals Co.之Emcocel<sup>®</sup> M-系列及購自Rettenmaier & Söhne GmbH之Vivapur<sup>®</sup>系列。用於本文所述目的之尤其較佳商品為Avicel<sup>®</sup> PH-101。同樣，可購得具有不同物理性質(諸如粒徑分布及流動特點)之多種乳糖單水合物等級。乳糖單水合物等級可取決於要製備之特定劑型而改變。例如，與粉末或結晶乳糖單水合物相比，乳糖單水合物之直接壓縮等級(諸如Tablettose<sup>®</sup>(經聚集))或用於粉末摻合物之等級(諸如Pharmatose<sup>®</sup> DCL 11(經噴霧乾燥))具有更好之流動性質且更易於壓縮。對於本文所述之目的，該等乳糖單水合物製劑並非尤其較佳。而是以更精細等級之乳糖單水合物製劑為佳，諸如粉末或結晶乳糖單水合物，尤其係結晶乳糖單水合物(其中90%的微粒之直徑為小於0.1 mm)。

- 黏合劑，

諸如蔗糖、葡萄糖、山梨醇、阿拉伯膠、褐藻酸、海藻酸鈉、明膠、澱粉、預膠凝化澱粉、鋁矽酸鎂、羧甲基纖維素鈉(CMC鈉)、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基丙基-纖維素(HPC)、聚乙酸乙烯酯或聚乙二醇。黏合劑的存在量一般係佔組合物之0.1-10

重量%。較佳地，黏合劑的存在量係佔組合物之0.2-5重量%(諸如佔組合物之0.5-5重量%，更佳地，佔組合物之1-3重量%)。在本發明之一較佳實施例中，黏合劑為HPC。應注意儘管在許多情況中聚乙烯吡咯酮(PVP)為"所選擇之黏合劑"，尤其係關於濕顆粒化處理，但因為該賦形劑之氧化潛力，將PVP併入本發明組合物不是所需要的。實際上，本發明者發現PVP促進5-甲基-(6S)-四氫葉酸(資料未展示)之分解。

因此，因為氧化敏感性四氫葉酸之降解，本發明組合物中PVP之量應保持於絕對最小值且較佳應避免。因此，本發明組合物一般含有組合物之小於2重量%的PVP(較佳地，組合物之小於1重量%的PVP，更佳地，組合物之小於0.5重量%的PVP)。最佳地，本發明組合物基本上不含PVP。

- 潤滑劑，包括助流劑及抗黏著劑，

諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、二氧化矽、氫化植物油或滑石。潤滑劑的存在量一般係佔組合物之0.1-10重量%。較佳地，潤滑劑的存在量一般係佔組合物之0.2-5重量%(諸如佔組合物之0.5-5重量%)，更佳地，佔組合物之1-3重量%。在本發明之一較佳實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

- 崩解劑，

諸如羧基乙酸澱粉鈉、玉米澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、交聯聚乙烯吡咯酮或羧甲基纖維素基崩解劑。羧甲基纖維素基崩解劑可以游離酸形式存在，但較佳為鹽之形式，例如為鹼金屬鹽之形式，諸如鉀鹽或鈉鹽，尤其係鈉

鹽，或為二價金屬離子鹽之形式，諸如鎂鹽、鈣鹽或鋅鹽，尤其係鈣鹽。羧甲基纖維素基崩解劑可係交聯或非交聯。較佳非交聯羧甲基纖維素基崩解劑之特定實例包括羧甲基纖維素鈣(羧甲基纖維素鈣)及羧甲基纖維素鈉(羧甲基纖維素鈉)，尤其係羧甲基纖維素鈣。在本發明之高度較佳實施例中，羧甲基纖維素基崩解劑係交聯。較佳交聯羧甲基纖維素基崩解劑之特定實例為交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素鈉)。可購得商標為Ac-Di-Sol<sup>®</sup>、Explocel<sup>®</sup>及Solutab<sup>®</sup>之交聯羧甲基纖維素鈉。崩解劑的存在量一般係佔組合物之0.1-10重量%。較佳地，崩解劑的存在量係佔組合物之0.2-5重量%(諸如佔組合物之0.5-5重量%)，更佳地，佔組合物之1-4重量%。

- 界面活性劑及濕潤劑，

諸如天然產生之磷脂，例如卵磷脂或大豆卵磷脂；環氧乙烷與(例如)脂肪酸、長鏈脂肪醇或衍生自脂肪酸之偏酯及己糖醇或己糖醇酐之縮合產品，例如聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇單油酸酯等等；或長鏈脂族磷酸酯之鹽，諸如月桂基硫酸鈉。

可併入本發明固體醫藥組合物之其他醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括著色劑、芳香劑、增塑劑、保濕劑、緩衝劑等等。

在其中醫藥調配物為固體口服劑型(尤其係固體單位劑型(例如錠劑、藥囊或膠囊，尤其係錠劑))之形式之該等情況下，劑型經調適成經口投服且可具有塗層(諸如薄膜塗

層、糖塗層或其類似物)。因此，適於根據本發明之劑型之塗層可(例如)為糖塗層或基於一或多種下列成份之薄膜塗層：羥基丙基甲基-纖維素(HPMC)、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基甲基-纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、丙烯酸酯聚合物(例如Eudragit®)、聚乙二醇或聚乙烯吡咯啉酮。

在本發明之一高度較佳實施例中，劑型為錠劑(較佳為經塗覆之錠劑，更佳為經薄膜塗覆之錠劑)之形式。

未經塗覆之錠劑一般具有在50-150 mg之範圍中(諸如60-125 mg之範圍中，例如60-100 mg之範圍中，較佳在70-90 mg之範圍中，例如約80 mg)之重量。

劑型一般含有對應於0.25-4 mg屈螺酮之治療等效量之孕激素的量(諸如對應於1-4 mg屈螺酮之治療等效量之量，例如對應於2-4 mg屈螺酮之治療等效量之量，較佳對應於2.5-3.5 mg屈螺酮之治療等效量之量，最佳對應於約3 mg屈螺酮之治療等效量之量)。如上所述，孕激素可與環糊精複合。

而且，固體口服劑型一般含有對應於0.005-0.05 mg炔雌醇之治療等效量之雌激素的量(諸如對應於0.01-0.05 mg炔雌醇之治療等效量之量，較佳對應於0.015-0.035 mg炔雌醇之治療等效量之量，最佳對應於約0.02 mg或約0.03 mg炔雌醇之治療等效量之量)。如上所述，雌激素可與環糊精複合。

因此，在本發明之一尤其引起關注之實施例中，劑型包

含 0.25-4 mg 屈螺酮及 0.005-0.05 mg 炔雌醇 (諸如 1-4 mg 屈螺酮及 0.005-0.05 mg 炔雌醇, 例如 2-4 mg 屈螺酮及 0.01-0.05 mg 炔雌醇), 較佳 2.5-3.5 mg 屈螺酮及 0.015-0.035 mg 炔雌醇, 更佳約 3 mg 屈螺酮及約 0.03 mg 炔雌醇, 或約 3 mg 屈螺酮及約 0.02 mg 炔雌醇。

儘管較佳孕激素為屈螺酮, 併入其他孕激素的確亦在本發明之範疇內。更特定言之, 劑型可包含 0.05-0.5 mg (較佳 0.075-0.25 mg, 諸如 0.1 mg、0.125 mg 或 0.15 mg) 之量之去氧孕烯; 0.25-2 mg (較佳 0.75-1.5 mg, 諸如 1 mg) 之量之雙乙酸炔諾醇; 0.025-0.3 mg (較佳 0.075-0.25 mg, 諸如 0.1 mg 或 0.15 mg) 之量之左炔諾孕酮; 0.2-1.5 mg (較佳 0.3-1.25 mg, 諸如 0.4 mg、0.5 mg 或 1 mg) 之量之炔諾酮 (諾塞啉酮); 0.5-2 mg (較佳 1-1.5 mg, 諸如 1 mg 或 1.5 mg) 之量之炔諾酮 (諾塞啉酮) 乙酸酯; 0.1-1 mg (較佳 0.25-0.75 mg, 諸如 0.3 mg 或 0.5 mg) 之量之炔諾孕酮; 0.1-0.5 mg (較佳 0.15-0.3 mg, 諸如 0.18 mg、0.215 mg 或 0.25 mg) 之量之諾孕酯; 1-2 mg (較佳 2 mg) 之量之環丙孕酮乙酸酯; 2-3 mg (較佳 2 mg) 之量之地諾孕素; 0.05-0.1 mg (較佳 0.06-0.075 mg, 諸如 0.075 mg) 之量之孕二烯酮; 2-3 mg (諸如 2.5 mg) 之量之替勃龍。同樣, 儘管較佳雌激素為炔雌醇, 併入其他雌激素的確亦在本發明範疇內。更特定言之, 劑型可包含 1-4 mg 之量之雌二醇或 0.01-0.1 mg 之量之美雌醇 (較佳 0.025-0.075 mg, 諸如 0.05 mg)。下表給出孕激素-雌激素組合之特定實例 (包括較佳劑量):

| 孕激素           | 雌激素            | 產品名                                              |
|---------------|----------------|--------------------------------------------------|
| 屈螺酮           | 炔雌醇            |                                                  |
| 0.25-4 mg     | 0.005-0.05 mg  |                                                  |
| 1-4 mg        | 0.005-0.05 mg  |                                                  |
| 2-4 mg        | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 2.5-3.5 mg    | 0.015-0.035 mg |                                                  |
| 3 mg          | 0.03 mg        | Yasmin <sup>®</sup> ，單相                          |
| 3 mg          | 0.02 mg        | Yaz <sup>®</sup> ，單相，24天方案                       |
| 環丙孕酮乙酸酯       | 炔雌醇            |                                                  |
| 1-2 mg        | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 2 mg          | 0.035 mg       | Diane-35 <sup>®</sup> ，單相                        |
| 地諾孕素          | 炔雌醇            |                                                  |
| 2-3 mg        | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 2 mg          | 0.03 mg        | Valette <sup>®</sup> ，單相                         |
| 孕二烯酮          | 炔雌醇            |                                                  |
| 0.05-0.1 mg   | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 0.06-0.075 mg | 0.015-0.035 mg |                                                  |
| 0.075 mg      | 0.03 mg        | Femovan <sup>®</sup> ，單相                         |
| 去氧孕烯          | 炔雌醇            |                                                  |
| 0.05-0.5 mg   | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 0.075-0.25 mg | 0.015-0.035 mg |                                                  |
| 0.15 mg       | 0.03 mg        | Desogen <sup>®</sup> ，單相                         |
| 0.15 mg(21天)  | 0.02 mg(21天)   | Mircette <sup>®</sup> ，雙相                        |
| 0.01 mg(5天)   |                |                                                  |
| 0.1 mg        | 0.025 mg       | Cyclessa <sup>®</sup> ，三相                        |
| 0.125 mg      | 0.025 mg       |                                                  |
| 0.15 mg       | 0.025 mg       |                                                  |
| 雙乙酸炔諾醇        | 炔雌醇            |                                                  |
| 0.25-2 mg     | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 0.75-1.5 mg   | 0.015-0.035 mg |                                                  |
| 1 mg          | 0.035 mg       | Demulen 1/35 <sup>®</sup> ，單相                    |
| 1 mg          | 0.05 mg        | Demulen 1/50 <sup>®</sup> ，單相                    |
| 左炔諾孕酮         | 炔雌醇            |                                                  |
| 0.025-0.3 mg  | 0.01-0.05 mg   |                                                  |
| 0.075-0.25 mg | 0.015-0.035 mg |                                                  |
| 0.1 mg        | 0.02 mg        | Levlite <sup>®</sup> ，Miranova <sup>®</sup> ，單相  |
| 0.125 mg      | 0.03 mg        | Monostep <sup>®</sup> ，單相                        |
| 0.15 mg       | 0.03 mg        | Levlen <sup>®</sup> ，Microgynon <sup>®</sup> ，單相 |

|              |                |                                                                                 |
|--------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 0.05 mg      | 0.03 mg        | Triphasil <sup>®</sup> , Novastep <sup>®</sup> , Triquilar <sup>®</sup> ,<br>三相 |
| 0.075 mg     | 0.04 mg        |                                                                                 |
| 0.125 mg     | 0.03 mg        |                                                                                 |
| 炔諾酮          | 炔雌醇            |                                                                                 |
| 0.2-1.5 mg   | 0.01-0.05 mg   |                                                                                 |
| 0.3-1.25 mg  | 0.015-0.035 mg |                                                                                 |
| 0.4 mg       | 0.035 mg       | Ovcon-35 <sup>®</sup> , 單相                                                      |
| 0.5 mg       | 0.035 mg       | Modicon <sup>®</sup> , 單相                                                       |
| 1 mg         | 0.035 mg       | Ortho-Novum 1-35 <sup>®</sup> , 單相                                              |
| 1 mg         | 0.05 mg        | Ovcon 50 <sup>®</sup> , 單相                                                      |
| 0.5 mg       | 0.035 mg       | Ortho Novum 10-11 <sup>®</sup> , 雙相                                             |
| 1 mg         | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 0.5 mg       | 0.035 mg       | Ortho Novum 7-7-7 <sup>®</sup> , 三相                                             |
| 0.75 mg      | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 1 mg         | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 0.5 mg       | 0.035 mg       | Tri-Norinyl <sup>®</sup> , 三相                                                   |
| 1 mg         | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 0.5 mg       | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 炔諾酮          | 美雌醇            |                                                                                 |
| 0.2-1.5 mg   | 0.01-0.1 mg    |                                                                                 |
| 0.3-1.25 mg  | 0.025-0.075 mg |                                                                                 |
| 1 mg         | 0.050 mg       | Ortho-Novum 1-50 <sup>®</sup> , 單相                                              |
| 炔諾酮乙酸酯       | 炔雌醇            |                                                                                 |
| 0.5-2 mg     | 0.01-0.05 mg   |                                                                                 |
| 1-1.5 mg     | 0.015-0.035 mg |                                                                                 |
| 1 mg         | 0.02 mg        | Loestrin 1-20 <sup>®</sup> , 單相                                                 |
| 1 mg         | 0.02 mg        | Loestrin 24 FE <sup>®</sup> , 24天方案                                             |
| 1.5 mg       | 0.03 mg        | Loestrin 1.5-30 <sup>®</sup> , 單相                                               |
| 1 mg         | 0.02 mg        | Estrostep <sup>®</sup> , 三相                                                     |
| 1 mg         | 0.03 mg        |                                                                                 |
| 1 mg         | 0.035 mg       |                                                                                 |
| 炔諾孕酮         | 炔雌醇            |                                                                                 |
| 0.1-1 mg     | 0.01-0.05 mg   |                                                                                 |
| 0.25-0.75 mg | 0.015-0.035 mg |                                                                                 |
| 0.3 mg       | 0.03 mg        | Lo-Ovral <sup>®</sup> , 單相                                                      |
| 0.5 mg       | 0.05 mg        | Ovral <sup>®</sup> , 單相                                                         |
| 諾孕酯          | 炔雌醇            |                                                                                 |
| 0.1-0.5 mg   | 0.01-0.05 mg   |                                                                                 |

|             |                |                          |
|-------------|----------------|--------------------------|
| 0.15-0.3 mg | 0.015-0.035 mg |                          |
| 0.25 mg     | 0.025 mg       | Ortho Tri-Cyclen Lo®     |
| 0.25 mg     | 0.035 mg       | Ortho-Cyclen®, 單相        |
| 0.18 mg     | 0.035 mg       | Ortho- Tri-Cyclen®, 三相   |
| 0.215 mg    | 0.035 mg       |                          |
| 0.25 mg     | 0.035 mg       |                          |
| 0.18 mg     | 0.025 mg       | Ortho-Tri-Cyclen Lo®, 三相 |
| 0.215 mg    | 0.025 mg       |                          |
| 0.25 mg     | 0.025 mg       |                          |

固體口服劑型一般含有0.1-5 mg之量(諸如0.1-2.5 mg之量, 例如0.2-0.8 mg之量, 較佳0.3-0.7 mg之量, 更佳0.4-0.6 mg之量, 最佳0.42-0.49 mg之量)之四氫葉酸。如上所闡明, 四氫葉酸較佳為5-甲基-(6S)-四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽, 諸如鹼土金屬鹽, 尤其係鈣鹽。5-甲基-(6S)-四氫葉酸之鹽(諸如鈣鹽)應較佳為結晶形式, 諸如US 6,441,168中所述之類型I結晶形式。

多種賦形劑可以如前所述之量併入本發明之劑型。然而, 在本發明之一引起關注之實施例中, 劑型包含微晶纖維素、乳糖單水合物或微晶纖維素與乳糖單水合物之組合。相應地, 在本發明之一引起關注之實施例中, 劑型包含5-80 mg(諸如10-80 mg)之量之微晶纖維素。較佳地, 劑型包含40-80 mg之量的微晶纖維素。更佳地, 劑型包含60-80 mg之量的微晶纖維素。甚至更佳地, 劑型包含65-80 mg之量之微晶纖維素。最佳地, 劑型包含65-77 mg之量之微晶纖維素。微晶纖維素可為劑型中所存在之僅有或唯一填充劑, 意即, 本發明之劑型可不含其他不同於微晶纖維素之填充劑。在本發明之另一引起關注之實施例中,

劑型包含5-80 mg(諸如10-80 mg)之量之乳糖單水合物。較佳地，劑型包含40-80 mg之量之乳糖單水合物。更佳地，劑型包含60-80 mg之量之乳糖單水合物。甚至更佳地，劑型包含65-80 mg之量之乳糖單水合物。最佳地，劑型包含65-77 mg之量之乳糖單水合物。乳糖單水合物可為劑型中所存在之僅有或唯一填充劑，意即，本發明之劑型可不含其他不同於乳糖單水合物之填充劑。在本發明之高度引起關注之實施例中，劑型包含15-65 mg之量之微晶纖維素及15-65 mg之量之乳糖單水合物。在本發明之該態樣之一實施例中，微晶纖維素構成微晶纖維素-乳糖單水合物填充劑系統之主要部分，意即劑型包含15-50 mg之量之乳糖單水合物及25-65 mg之量之微晶纖維素。甚至更佳地，劑型包含15-35 mg之量之乳糖單水合物及30-55 mg之量之微晶纖維素。最佳地，劑型包含20-30 mg之量之乳糖單水合物及40-50 mg之量之微晶纖維素。在本發明之該態樣之另一及當前較佳實施例中，乳糖單水合物構成微晶纖維素-乳糖單水合物填充劑系統之主要部分，意即，劑型包含15-50 mg之量之微晶纖維素及25-65 mg之量之乳糖單水合物。甚至更佳地，劑型包含15-35 mg之量之微晶纖維素及30-55 mg之量之乳糖單水合物。最佳地，劑型包含20-30 mg之量之微晶纖維素及40-50 mg之量之乳糖單水合物。

本發明者驚奇地發現關於四氫葉酸穩定性之問題以及與自藉由直接壓縮而製備之錠劑得到孕激素之快速釋放相關之問題可實際上(至少部分)藉由顆粒化製備組合物而解

決，意即，在一較佳實施例中，本發明組合物為顆粒組合物；因為在顆粒化處理之過程中暴露於機械應力及濕度下，技術人員不會設想藉由顆粒化製備含四氫葉酸之組合物，因為其預期在該等製造條件下空氣及濕度敏感性四氫葉酸將顯著降解。然而，本發明者反對該偏見且發現藉由使顆粒化與正確選擇之賦形劑相結合可得到穩定的(關於四氫葉酸)顆粒組合物，其同時滿足關於雌激素及孕激素之快速釋放之必要要求。

因此，自前文所述及本文所提供之實例應理解，本發明組合物較佳經顆粒化處理來製備，意即包括四氫葉酸以及適當之賦形劑之藥物經過顆粒化處理(較佳濕顆粒化處理，諸如流化床顆粒化處理)。相應地，在一較佳實施例中，本發明組合物為顆粒組合物。在顆粒化處理之後，顆粒可經進一步處理成最終劑型。在本發明之一實施例中，可將顆粒裝入藥囊或膠囊，諸如硬明膠膠囊。然而，在本發明之一較佳實施例中，藉由壓縮將顆粒處理成錠劑且隨後使其經薄膜塗覆。應瞭解，在本發明之一實施例中，在顆粒化處理前或過程中可添加四氫葉酸。在該情況下，可將四氫葉酸視為"內相"組份，因為其形成如此之顆粒部分。在本發明之另一實例中，在顆粒化處理末尾或在已完成顆粒化處理之後將四氫葉酸添加至顆粒，意即，可將四氫葉酸視作"外相組份"。因此，四氫葉酸可以"內相"組份、"外相"組份或其組合形式併入顆粒。在本發明之一較佳實施例中，四氫葉酸係以"外相"組份形式存在。

相應地，本發明亦針對用於製造根據本發明之組合物之過程，其包含下列步驟：

- (i) 使孕激素、雌激素及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑經過顆粒化處理，
- (ii) 使四氫葉酸或其鹽與步驟(i)中所形成之顆粒混合，及
- (iii) 視情況繼續顆粒化過程，及/或
- (iv) 視情況收集顆粒。

在步驟(i)中，將孕激素、雌激素及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑(諸如乳糖單水合物、微晶纖維素或其組合)裝入製粒機(流體化床製粒機較佳)。然後施加顆粒化液體(一般含有黏合劑，諸如HPC)，且在流體化床顆粒化之情況下，將顆粒化液體持續噴霧於流體化床上同時加熱流體化床之氣流。為避免在顆粒化處理過程中四氫葉酸降解，較佳地，在顆粒化處理結束時、即將結束時或結束後使四氫葉酸或其鹽與步驟(i)中所形成之顆粒混合。然而，必要時，在添加四氫葉酸之後，可持續顆粒化處理。一般地，亦使崩解劑及潤滑劑與步驟(i)中所形成之顆粒以及四氫葉酸混合。

可將藉由上述過程所得到之顆粒進一步處理成所要劑型，例如藉由擠壓處理成錠劑。因此，在另一態樣中，本發明亦針對一種用於製造根據本發明之固體口服劑型之方法，其包含下列步驟：

- (i) 根據根據本發明之方法製備顆粒，及
- (ii) 將顆粒調配成固體口服劑型。

雖然本發明組合物較佳為可隨後處理成所要劑型之顆粒

組合物之形式，但預期若製備低劑量孕激素劑型，與該活性組份相關之快速釋放問題將不如劑型中要求高劑量孕激素(尤其係屈螺酮)時顯著。相應地，本發明亦係關於錠劑，尤其係藉由直接壓縮製備之錠劑，其包含孕激素、雌激素、四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，其中孕激素之量為0.025-1.5 mg(諸如0.025-1 mg、0.05-1 mg、0.075-0.75 mg或0.1-0.5 mg)。應理解上文所做之所有陳述(尤其係關於較佳賦形劑、較佳孕激素、較佳雌激素、較佳四氫葉酸以及該等組份之相關量之陳述)，加以必要之變更，施用於本發明之此態樣。

此外，儘管本發明組合物較佳包含孕激素以及雌激素，應理解，可根據本發明製備組合物及劑型，但其中該等組合物及劑型不含有雌激素。該種劑型之一實例為Microlut<sup>®</sup>(亦稱為"小劑量口服避孕丸")，其含有0.03 mg左炔諾孕酮且不含雌激素。相應地，在另一態樣中，本發明係關於包含孕激素、四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之固體醫藥組合物。應瞭解，上文所進行之所有陳述(尤其係關於較佳賦形劑、較佳孕激素、較佳四氫葉酸以及該等組份之相關量之陳述)，加以必要之變更，施用於本發明之此態樣。

關於四氫葉酸之穩定性，必須施用活性成份之標準規格限制。合適之參考案為USP XXIX專論"Folic acid tablets(葉酸錠劑)"，其指出葉酸之公開量的90-115%之含

量必須隨後可以在產品中經確認。本發明所提供之組合物及劑型滿足上述調節要求。經不同表示，本發明之組合物或劑型具有一穩定性使得於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存24個月之後四氫葉酸初始量的至少80%存在於組合物或劑型中。另外，或者，本發明之組合物或劑型具有一穩定性使得於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存12個月之後四氫葉酸初始量的至少90%(較佳至少95%)存在於組合物或劑型中。在本文中，關於四氫葉酸使用之術語"初始含量"指在製造組合物或劑型之後或者於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存不超過5天之後立即測定的四氫葉酸之測得量。因此，術語"初始量"既不指四氫葉酸之公開量亦不指(所添加之)四氫葉酸之理論量，而是指在其製造之後或在儲存如上述一段短時期之後立即測定的組合物或劑型中所存在之四氫葉酸之測得量。

在另一實施例中，本發明之組合物或劑型具有一穩定性使得於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存24個月之後四氫葉酸公開量之至少80%存在於組合物中或劑型中。另外，或者，本發明之組合物或劑型具有一穩定性使得於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存12個月之後四氫葉酸公開量之至少90%(較佳至少95%)存在於組合物中或劑型中。在本文中，術語"公開量"指組合物或劑量中所存在之四氫葉酸之官方公開量。自傳單中所提供之資訊，四氫葉酸之公開量通常顯而易見。

在另一實施例中，本發明之組合物或劑型具有一穩定性

使得於25℃及60%相對濕度下在密閉容器儲存12個月之後四氫葉酸分解產品之總和最多為10%，較佳最多為8%，更佳最多為6%，甚至更佳最多為5%，最佳最多為4%。可如本文中標題為"分解產品測定"之部分所述測定四氫葉酸分解產品之總和。

在另一實施例中，本發明之組合物或劑型具有一穩定性使得於40℃及75%相對濕度下在密閉容器儲存1個月、2個月或3個月之後四氫葉酸分解產品之總和最多為10%，較佳最多為8%，更佳最多為6%，甚至更佳最多為5%，最佳最多為4%。可如本文中標題為"分解產品測定"之部分所述測定四氫葉酸分解產品之總和。

自本文揭露案顯而易見，本發明之組合物或劑型係適於抑止女性排卵，意即用於提供女性避孕。另外，因為四氫葉酸或其鹽之存在，本發明之組合物及劑型亦用於治療或防止葉酸缺乏，包括貧血症及出血症。

在另一特定實施例中，本發明係關於一種基本上由21、22、23或24(尤其係21或24)個放置於包裝單元中經分別包裝及可個別移除之根據本發明之固體口服劑量單元及7、6、5或4個(尤其係7個或4個)放置於包裝單元中經分別包裝及可個別移除之含有四氫葉酸作為唯一活性劑之固體口服劑量單元組成的醫藥製劑或套組。

可藉由該技術中已知之任一方法製備含有四氫葉酸以作為唯一活性劑之劑型，只要四氫葉酸仍滿足本文所論述之穩定性標準。在一實施例中，含有四氫葉酸以作為唯一活

性劑之劑型與本文所述之劑型基本上等同，但不包括孕激素及雌激素。

製劑(或套組)可為單相製劑，意即，其中孕激素及雌激素之量在整個21、22、23或24天之時段內保持穩定之製劑。或者，任一或兩種活性劑(意即孕激素及雌激素)之量在21、22、23或24天之時段內可變化以生成多相製劑，例如雙相或三相製劑，如US 4,621,079中所述。因此，儘管製劑可為單相或多相製劑，四氫葉酸之量較佳在整個週期(意即全部28天)保持穩定。

可以類似於製造其他口服避孕藥之方式製備包含上述劑型之包裝單元。例如，其可為習知發泡包裝或用於此目的之已知任何其他形式，例如在以硬紙板、厚紙板、箔或塑膠襯底及以合適之蓋密封之密封發泡包裝中包含適當數目之劑量單元(在此情況下一般為28或28的倍數)之包裝。

同樣，本發明之組合物或劑型亦適於治療與婦女雌激素內因性含量不足相關之疾病、病症或症狀。在此情況下，上述孕激素較佳與選自由雌二醇、胺基磺酸雌二醇、戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇組成之群之雌激素組合。較佳劑型之特定實例包含0.25-3 mg屈螺酮及0.5-2 mg雌二醇(諸如1-3 mg屈螺酮及0.5-2 mg雌二醇)，較佳1.5-2.5 mg屈螺酮及0.5-1.5 mg雌二醇，更佳約2 mg屈螺酮及約1 mg雌二醇(Angeliq<sup>®</sup>)。其他實例包括包含戊酸雌二醇及環丙孕酮乙酸酯、戊酸雌二醇及地諾孕素、炔雌醇及孕二烯酮及炔雌醇及左炔諾孕酮之組合物或劑型。雌激素含量不足的發生

原因有許多種。例如，雌激素含量不足可由(例如)自然停經、更年期、停經後、性腺機能減退、切除或原發性卵巢功能衰竭所引起。低含量之雌激素(無論何種原因)導致婦女生活品質全面降低。症狀、疾病及病症範圍可自僅生活不便至生命受威脅。本文所述之組合物及劑型可有效減輕雌激素缺乏所引起之所有生理及心理徵候。治療領域當然包括暫時症狀(諸如血管收縮徵候及心理症狀)。血管收縮徵候包含但不限於熱潮、出汗(諸如盜汗)及心悸。雌激素缺乏之心理症狀包含(但不限於)失眠及其他睡眠病症、記憶力差、信任喪失、情緒改變、焦慮、性慾喪失、注意力不易集中、優柔寡斷、精力及動力減少、易怒及易哭。前述症狀之治療可與婦女生命之更年期階段或停經後或有時在停經後長時間相關。預期本文所述之組合物及劑型適用於更年期階段、停經或停經後階段過程中之該等及其他暫時症狀。而且，若雌激素缺乏之原因為性腺機能減退、切除或原發性卵巢功能衰竭，可減輕前述症狀。在本發明之另一實施例中，本文所述之組合物或劑型係用於治療雌激素缺乏之永久作用。永久作用包含實體改變，諸如泌尿生殖器萎縮症、乳房萎縮症、心血管疾病、頭髮分布改變、頭髮厚度改變、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症。吾人認為泌尿生殖器萎縮症及與其相關之病症(諸如陰道乾燥症、陰道pH增加及隨後菌群變化)，或導致該萎縮症之事件(諸如血管供應降低、彈性纖維斷裂、膠原蛋白纖維融合或細胞體積減小)為與用本文所述之組合物或劑型治療尤其有關

之症狀。此外，吾人認為本文所述之組合物或劑型係與涉及以下情況之其他泌尿生殖器改變有關：雌激素缺乏、黏液產生減少、細胞群改變、肝糖產生減少、乳酸桿菌生長減少或鏈球菌、葡萄球菌或大腸桿菌生長增加。吾人認為藉由投服本文所述之組合物或劑型可預防其他可導致陰道易受傷害或感染之相關改變，諸如滲出性排出、陰道炎及性交困難。此外，泌尿道感染及失禁為與低雌激素含量相關之其他常見症狀。本發明之其他實施例包括預防及減輕與雌激素缺乏相關之實體改變(諸如皮膚改變、頭髮分布改變、頭髮厚度改變、乳房萎縮或骨質疏鬆症)。骨質疏鬆症(最顯著的是停經後骨質疏鬆症)之預防及處理為本發明之尤其引起關注之實施例。此外，吾人認為骨脫礦質、骨量及密度減少、骨柱(trabeculae)變薄及中斷及/或併發骨折或骨變形增加尤其有關。骨質疏鬆症之預防性治療為本發明之組合物或劑型之引起關注之治療應用。本發明之尤其引起關注之實施例係針對減輕下列疾病之頻率、持久性、持續時間及/或嚴重程度：熱潮、出汗、心悸、睡眠病症、情緒改變、緊張、焦慮、記憶力差、信任喪失、性慾喪失、注意力差、精力減少、動力減少、易怒、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮、心血管病、頭髮分布改變、頭髮厚度改變、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症(包括預防骨質疏鬆症)，最顯著的是熱潮、出汗、心悸、睡眠病症、情緒改變、緊張、焦慮、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮以及骨質疏鬆症之預防或處理。本發明之另一引起關注之實施例係針

對熱潮、出汗、心悸、睡眠病症、情緒改變、緊張、焦慮、記憶力差、信任喪失、性慾喪失、注意力差、精力減少、動力減少、易怒、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮、心血管病、頭髮分布改變、頭髮厚度改變、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症(包括預防骨質疏鬆症)之治療，最顯著的是熱潮、出汗、心悸、睡眠病症、情緒改變、緊張、焦慮、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮以及骨質疏鬆症之預防或處理。

藉由以下非限制性實例進一步例示本發明。

## 原料及方法

### 分解產品測定

用外部校準標準藉由HPLC在逆相柱上進行5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣及其降解之分離及量化(Ph. Eur. 2.2.9, USP <621>, JP No. 27)。必須毫不延遲地分析樣本。

|        |                                                                              |         |         |         |
|--------|------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| 偵測器：   | 280 nm處UV偵測<br>用於識別：DAD偵測器210-250 nm                                         |         |         |         |
| 注射體積：  | 10 µl                                                                        |         |         |         |
| 柱：     | 鋼，長度：5 cm；內徑：4.6 mm                                                          |         |         |         |
| 固定相：   | Atlantis® C18；3 µm或等效物                                                       |         |         |         |
| 柱烘箱溫度： | 35°C                                                                         |         |         |         |
| 流動速率：  | 2 ml/min                                                                     |         |         |         |
| 移動相：   | A：用磷酸將0.05 M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 調節至pH 3.50-3.55<br>B：甲醇<br>C：水 |         |         |         |
| 梯度：    | 時間(分鐘)                                                                       | %A(v/v) | %B(v/v) | %C(v/v) |
|        | 開始                                                                           | 99      | 1       | 0       |
|        | 26                                                                           | 73      | 27      | 0       |
|        | 26                                                                           | 0       | 27      | 73      |
|        | 27                                                                           | 0       | 27      | 73      |
|        | 27                                                                           | 0       | 90      | 10      |
|        | 35                                                                           | 0       | 90      | 10      |

| 分配峰值                | 註釋   | t <sub>R</sub> (rel) |
|---------------------|------|----------------------|
| ABGA                | 降解產品 | 0.39                 |
| L-MEFOX             | 降解產品 | 0.75                 |
| 5-甲基-(6S)-<br>四氫葉酸鈣 | 活性成份 | 1                    |

### 溶解

藉由 USP XXIX 攪拌漿法 II 用 37°C 之水作為溶解介質且攪拌速率為 50 rpm 研究炔雌醇及屈螺酮之溶解。

藉由 USP XXIX 攪拌漿法 II 用 37°C 下之 0.03% 抗壞血酸水溶液 (用 0.05 M 磷酸鹽緩衝液調節至 pH 3.5) 作為溶解介質且攪拌速率為 50 rpm 研究 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之溶解。

### 實例

#### 實例 1-直接壓縮；微晶纖維素

藉由直接壓縮製備具有以下組成之 80 mg 之錠劑核心：

| 成份                                | 量(mg)  |
|-----------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化β-環糊精複合物)              | 0.030  |
| 微米尺寸化屈螺酮                          | 3.000  |
| Metafolin <sup>®</sup>            | 0.451  |
| 微晶纖維素(Avicel <sup>®</sup> PH-101) | 73.319 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                         | 1.600  |
| 硬脂酸鎂                              | 1.600  |

測試經在多種條件下儲存之 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之穩定性。得到以下分別經儲存於 25°C / 60% RH 及 40°C / 75% RH 下之穩定性資料 (參見下表 1 及 2)。在敞開及密閉容器中測試穩定性。

表1：以%表示之分解產品之總和

| 月  | 25°C/60% RH<br>密閉 | 25°C/60% RH<br>敞開 | 40°C/75% RH<br>密閉 | 40°C/75% RH<br>敞開 |
|----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0  | 2.1               | 2.1               | 2.1               | 2.1               |
| 1  | 2.4               | 2.6               | 3.0               | 7.2               |
| 3  | 2.7               | 2.6               | 3.2               | 15.0              |
| 6  | 3.2               | -                 | 4.2               | -                 |
| 9  | 3.6               | -                 | 5.1               | -                 |
| 12 | 5.2               | -                 | -                 | -                 |

表2：以%表示之Metafolin®之量

| 月  | 25°C/60% RH<br>密閉 | 40°C/75% RH<br>密閉 |
|----|-------------------|-------------------|
| 0  | 101.2             | 101.2             |
| 1  | 103.1             | 101.2             |
| 3  | 99.2              | 96.0              |
| 6  | 99.8              | 94.3              |
| 9  | 98.8              | 96.6              |
| 12 | 103.1             | -                 |

可以看到，於25°C下，甚至在允許錠劑暴露於外界空氣之條件下，得到5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之令人滿意之穩定性。此外，於40°C下得到令人滿意之穩定性(密閉容器)，而看到於40°C下儲存錠劑且同時暴露於外界空氣時5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣顯著降解。圖1中亦描述上述穩定性資料。

圖2中展示溶解曲線。如自圖2可看到，炔雌醇及5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣自錠劑組合物立即釋放，而屈螺酮之溶解減慢，令人不滿意。該發現是令人驚訝的，尤其係因為在所使用之條件下錠劑在5分鐘內崩解。

## 實例2-直接壓縮；Cellactose®(乳糖單水合物/纖維素粉末)

藉由直接壓縮製備具有以下組成之80 mg錠劑核心：

| 成份                           | 量(mg)  |
|------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化 $\beta$ -環糊精複合物) | 0.030  |
| 微米尺寸化屈螺酮                     | 3.000  |
| Metafolin®                   | 0.451  |
| Cellactose®                  | 73.319 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                    | 1.600  |
| 硬脂酸鎂                         | 1.600  |

測試經在多種條件下儲存之5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之穩定性。得到以下分別經儲存於25°C /60% RH及40°C /75% RH下之穩定性資料(參見下表3及4)。在敞開及密閉容器中測試穩定性。

表3：以%表示之分解產品之總和

| 月  | 25°C/60% RH<br>密閉 | 25°C/60% RH<br>敞開 | 40°C/75% RH<br>密閉 | 40°C/75% RH<br>敞開 |
|----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0  | 2.3               | 2.3               | 2.3               | 2.3               |
| 1  | 3.0               | 3.3               | 3.9               | 12.7              |
| 9  | 4.3               | -                 | 5.9               | -                 |
| 12 | 5.1               | -                 | 7.9               | -                 |

表4：以%表示之Metafolin®之量

| 月  | 25°C/60% RH<br>密閉 | 40°C/75% RH<br>密閉 |
|----|-------------------|-------------------|
| 0  | 96.0              | 96.0              |
| 1  | 97.0              | 95.0              |
| 9  | 97.1              | 94.9              |
| 12 | 96.1              | -                 |

可以看到，於25°C下得到5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之令

人滿意之穩定性。然而，如實例1中，屈螺酮溶解減慢，令人不滿意。

### 實例3-直接壓縮；Tablettose<sup>®</sup>(乳糖單水合物)

藉由直接壓縮製備具有以下組成之80 mg錠劑核心：

| 成份                           | 量(mg)  |
|------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化 $\beta$ -環糊精複合物) | 0.030  |
| 微米尺寸化屈螺酮                     | 3.000  |
| Metafolin <sup>®</sup>       | 0.451  |
| Tablettose <sup>®</sup>      | 74.119 |
| 澱粉1500 <sup>®</sup>          | 1.600  |
| 硬脂酸鎂                         | 0.800  |

吾人發現當分別儲存於25°C /60% RH及40°C /75% RH下時5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之穩定性不令人滿意。如在實例1及2中，屈螺酮溶解減慢，不令人滿意。

### 實例4-直接壓縮；微晶纖維素/乳糖單水合物

為研究是否可使屈螺酮溶解增加，吾人決定根據實例1製備錠劑，但其中藉由乳糖單水合物置換約三分之一的微晶纖維素(儘管乳糖單水合物對5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣具有不穩定性作用，參考實例2及3)。

因此，藉由直接壓縮製備具有以下組成之80 mg錠劑核心：

| 成份                                     | 量(mg)  |
|----------------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化 $\beta$ -環糊精複合物)           | 0.030  |
| 微米尺寸化屈螺酮                               | 3.000  |
| Metafolin <sup>®</sup>                 | 0.451  |
| 微晶纖維素(Avicel <sup>®</sup> PH-101)      | 48.899 |
| 乳糖單水合物(Pharmatose <sup>®</sup> DCL 11) | 24.420 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                              | 1.600  |
| 硬脂酸鎂                                   | 1.600  |

觀測經多種儲存條件之5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之令人滿意之穩定性。

圖3中展示溶解曲線，且可自圖3看到屈螺酮溶解減慢，不令人滿意，且其幾乎與實例1中所製備之錠劑之所得釋放曲線等同。

#### 實例5-流體化床顆粒化；微晶纖維素/乳糖單水合物

製備具有以下組成之80 mg錠劑核心：

| 成份量                               | (mg)   |
|-----------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化 $\beta$ -環糊精複合物)      | 0.020  |
| 微米尺寸化屈螺酮                          | 3.000  |
| Metafolin <sup>®</sup>            | 0.451  |
| 微晶纖維素(Avicel <sup>®</sup> PH 101) | 24.800 |
| 乳糖單水合物，結晶                         | 45.319 |
| HPC，黏度5                           | 1.600  |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                         | 3.200  |
| 硬脂酸鎂                              | 1.600  |

藉由將屈螺酮、炔雌醇、乳糖單水合物、微晶纖維素裝入流體化床製粒機及啟動流體化床製備顆粒製劑。將黏合

劑(HPC)之水溶液持續噴霧於流體化床上同時藉由加熱流體化床之氣流進行乾燥。在該過程末尾，藉由保持流體化床將5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣、交聯羧甲基纖維素及硬脂酸鎂吸入製粒機且使其與顆粒混合。用錠劑壓機將所得顆粒壓縮成錠劑核心。

觀測到經多種儲存條件之5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之令人滿意之穩定性。

此外，且如自圖3可看到，觀測到屈螺酮之立即釋放曲線，意即，屈螺酮溶解可比得上含屈螺酮之口服避孕藥Yasmin<sup>®</sup>之溶解曲線。

#### 實例6-流體化床顆粒化；微晶纖維素

製備具有以下組成之80 mg錠劑核心：

| 成份                                | 量(mg)  |
|-----------------------------------|--------|
| 炔雌醇(作為微米尺寸化 $\beta$ -環糊精複合物)      | 0.030  |
| 微米尺寸化屈螺酮                          | 3.000  |
| Metafolin <sup>®</sup>            | 0.451  |
| 微晶纖維素(Avicel <sup>®</sup> PH 101) | 71.719 |
| HPC，黏度5                           | 1.600  |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                         | 1.600  |
| 硬脂酸鎂                              | 1.600  |

藉由如實例5中所述製備顆粒製劑。觀測到經多種儲存條件之5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之令人滿意之穩定性。

如自圖3可看到，與實例5中所製備之錠劑相比，屈螺酮自該錠劑之釋放減緩。然而，屈螺酮之釋放仍是令人滿意的，且可比得上含屈螺酮之口服避孕藥Yaz<sup>®</sup>。

## 【圖式簡單說明】

圖 1 展示如實例 1 中所述所製備之錠劑中之 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣之穩定性。Y 軸指示經儲存 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣餘留之百分比，以及分解產品之總和。X 軸指示以月表示之儲存時間。關於以 % 表示之 Metafolin<sup>®</sup> 之量：● 25°C / 60% RH(密閉容器)；◆ 40°C / 75% RH(密閉容器)；關於以 % 表示之分解產品之總和：■ 25°C / 60% RH(密閉容器)；▲ 40°C / 75% RH(密閉容器)。

圖 2 展示屈螺酮、炔雌醇及 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣自實例 1 中所製備之錠劑之溶解。Y 軸指示溶解量，且 X 軸指示以分鐘表示之溶解測試時間。▲ 屈螺酮；■ 炔雌醇；◆ 5-甲基-(6S)-四氫葉酸鈣。

圖 3 展示屈螺酮自實例中所製備之錠劑之溶解。Y 軸指示溶解量，且 X 軸指示以分鐘表示之溶解測試時間。◆ 實例 1；■ 實例 4；▲ 實例 5；X 實例 6；△ Yasmin<sup>®</sup>；□ Yaz<sup>®</sup>。

## 十、申請專利範圍：

公 告 本

### 1. 一種固體口服單位劑型，其包含：

- i) 5-甲基-(6S)-四氫葉酸或其醫藥上可接受之鹽，及
- ii) 包含孕激素及微晶纖維素之顆粒其中使用37°C之水作為溶解介質並使用50 rpm之攪拌速率，由USP XXIX攪拌槳法(Paddle Method)II所測得之該孕激素之活體外溶解為至少70%於30分鐘內自該劑型中溶解，且該劑型不含維生素B12。

### 2. 如請求項1之劑型，其中該孕激素係選自由下列物質組成之群：左炔諾孕酮(levo-norgestrel)、炔諾孕酮(norgestrel)、炔諾酮(norethindrone)(諾塞甯酮(norethisterone))、炔諾酮(諾塞甯酮)乙酸酯、地諾孕素(dienogest)、雙乙酸炔諾醇(ethynodiol diacetate)、地屈孕酮(dydrogesterone)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、異炔諾酮(norethynodrel)、烯丙雌烯醇(allylestrenol)、炔雌烯醇(lynestrenol)、奎孕醇乙酸酯(quinestanol acetate)、美屈孕酮(medrogestone)、三烯炔諾酮(norgestrienone)、二甲炔甯酮(dimethisterone)、乙炔基甯丸酮(ethisterone)、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、甲地孕酮(megestrol)、普美孕酮(promegestone)、去氧孕烯(desogestrel)、3-酮基-去氧孕烯、諾孕酯(norgestimate)、孕二烯酮(gestodene)、替勃龍(tibolone)、環丙孕酮乙酸酯(cyproterone acetate)及屈螺

酮(drospirenone)。

3. 如請求項2之劑型，其中該孕激素為屈螺酮。
4. 如請求項1至3中任一項之劑型，其包含雌激素。
5. 如請求項4之劑型，其中該雌激素係選自由炔雌醇(ethinylestradiol)、雌二醇(estradiol)、胺基磺酸雌二醇(estradiol sulfamate)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、苯甲酸雌二醇(estradiol benzoate)、雌酮(estrone)、美雌醇(mestranol)及硫酸雌酮(estrone sulphate)組成之群。
6. 如請求項5之劑型，其中該雌激素為炔雌醇。
7. 如請求項4之劑型，其中該孕激素為屈螺酮且該雌激素為炔雌醇。
8. 如請求項7之劑型，其中該5-甲基-(6S)-四氫葉酸之鹽為鈣鹽。
9. 如請求項8之劑型，其中該5-甲基-(6S)-四氫葉酸之鈣鹽為結晶形式。
10. 如請求項9之劑型，其中該結晶形式係為類型I結晶形式。
11. 如請求項1至3中任一項之劑型，其中該固體口服劑量單位係呈錠劑、膠囊或藥囊形式。
12. 如請求項3之劑型，其包含2-4 mg屈螺酮。
13. 如請求項6之劑型，其包含0.01-0.05 mg炔雌醇。
14. 一種用於製造如請求項1至13中任一項之劑型之方法，其包含下列步驟：
  - (i) 使孕激素及微晶纖維素經過粒化程序處理，

(ii) 使 5-甲基-(6S)-四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽類  
與步驟(i)中所形成之顆粒混合，及

(iii)將該等顆粒調配成固體口服劑型。

15. 如請求項14之方法，其中藉由流化床粒化作用來執行該  
粒化步驟。

16. 一種醫藥套組，其基本上係由置放於包裝單元中之21  
個、22個、23個或24個經獨立包裝且可個別移除的如請  
求項1至13中任一項之固體口服劑量單位及置放於包裝  
單元中之7個、6個、5個或4個經獨立包裝且可個別移除  
的含有5-甲基-(6S)-四氫葉酸或其醫藥學上可接受之鹽類  
作為唯一活性劑之固體口服劑量單位所組成。

十一、圖式：

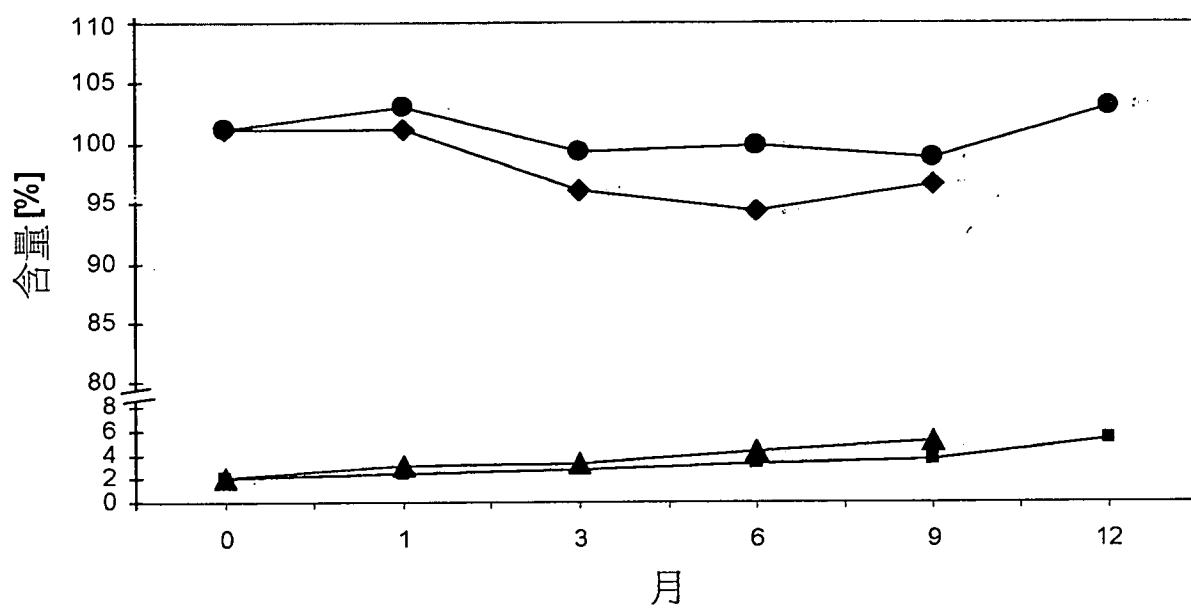


圖1

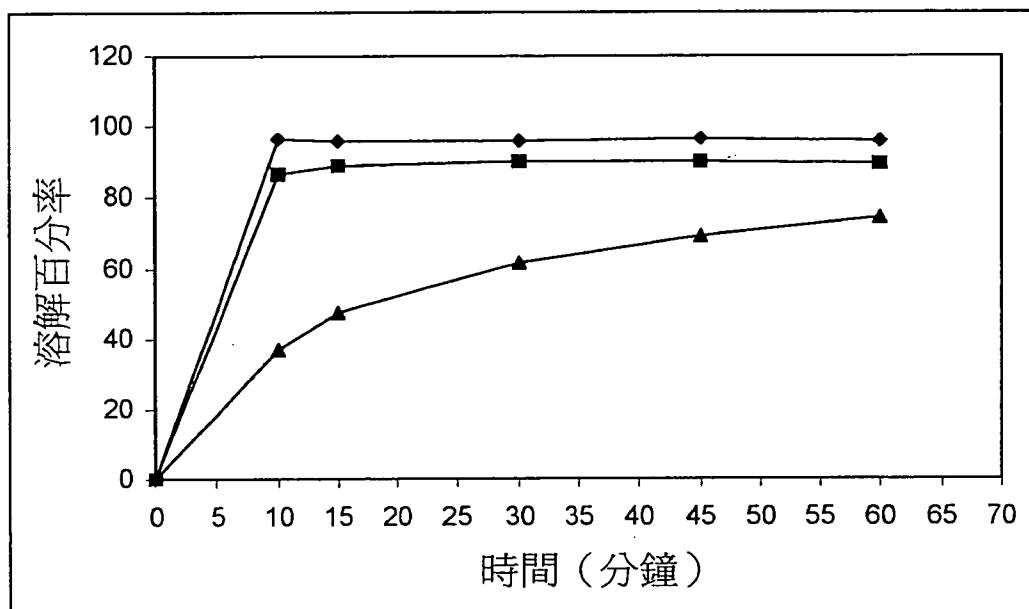


圖2

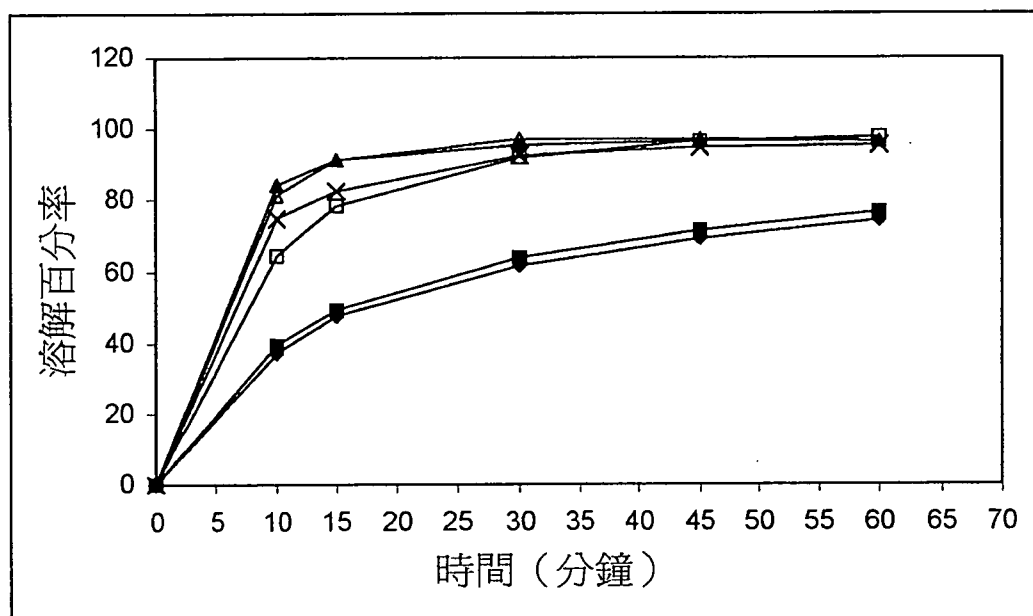


圖3