



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201622707 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：104111464

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/10 美國

61/977,806

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：波洛特 菲利普 BOUILLOT, PHILIPPE (FR) ; 瑞納奧德 愛默瑞克 REYNAUD, EMERIC (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 36 頁

(54)名稱

免疫抑制性調配物

IMMUNOSUPPRESSANT FORMULATION

(57)摘要

本發明係關於一種較佳用於立即釋放之包含西普尼莫德(siponimod)、防潮劑及其他醫藥賦形劑之劑型，及用於生產該劑型之方法。

The present invention concerns a dosage form, preferably for immediate release, comprising siponimod, a moisture-protective-agent and further pharmaceutical excipients and methods for producing said dosage form.

指定代表圖：

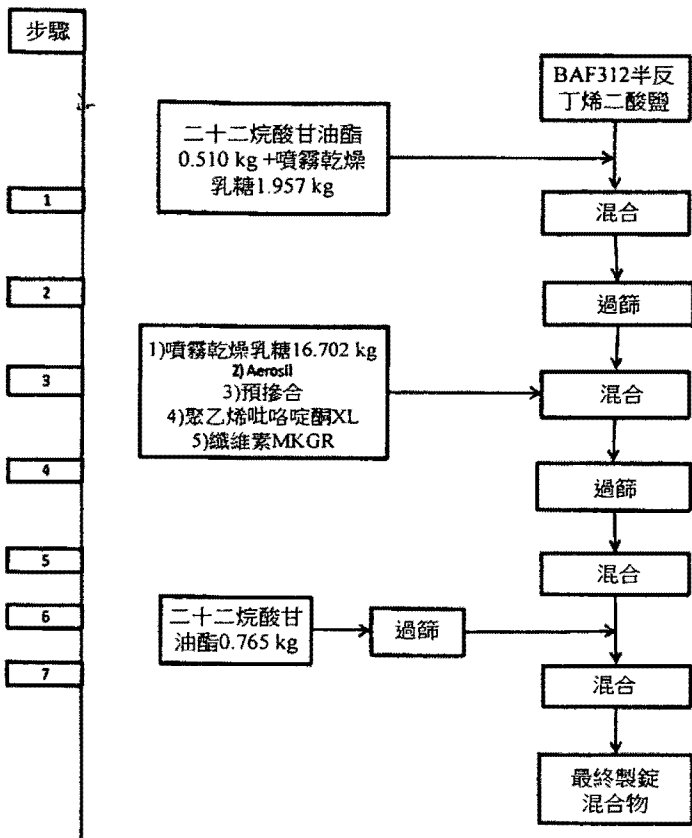


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：104111464

※ 申請日：104.4.9

※IPC 分類：

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

【發明名稱】

免疫抑制性調配物

IMMUNOSUPPRESSANT FORMULATION

【中文】

● 本發明係關於一種較佳用於立即釋放之包含西普尼莫德 (siponimod)、防潮劑及其他醫藥賦形劑之劑型，及用於生產該劑型之方法。

【英文】

The present invention concerns a dosage form, preferably for immediate release, comprising siponimod, a moisture-protective-agent and further pharmaceutical excipients and methods for producing said dosage form.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

免疫抑制性調配物

IMMUNOSUPPRESSANT FORMULATION

【技術領域】

本發明係關於一種西普尼莫德(siponimod) (BAF312)及其醫藥學上可接受之鹽之劑型，其中該劑型較佳可藉由特定摻合製程獲得或包含特定量之化合物。此外，本發明係關於一種用於生產該劑型之方法及包含西普尼莫德及防潮劑之聚結物供生產儲存穩定劑型之用途。

【先前技術】

西普尼莫德(BAF312)為神經鞘胺醇-1-磷酸鹽(sphingosine-1-phosphate, S1P)受體調節劑。S1P受體屬於緊密相關的脂質活化G-蛋白質偶合受體家族。S1P1、S1P3、S1P2、S1P4及S1P5 (亦分別稱為EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6及EDG-8)經識別為對S1P具有特異性之受體。某些S1P受體與藉由淋巴細胞相互作用介導之疾病相關，該等淋巴細胞相互作用例如在移植排斥反應、自體免疫疾病、發炎性疾病、感染性疾病及癌症中。

WO 2012/093161 A1公開一種包含1-{4-[1-(4-環己基-3-三氟甲基-苯甲氧基亞胺基)-乙基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸(BAF312，西普尼莫德)之固相醫藥組合物或其藥理學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中API不曝露於鹼性化合物。歸因於不曝露於鹼性化合物，組合物中之西普尼莫德之穩定性可增加。

然而，仍需要進一步增強西普尼莫德在醫藥應用中之穩定性。

因此，本發明之目標為提供一種劑型，較佳為錠劑，其使所含

5

有之西普尼莫德穩定以使得即使在延長的儲存時間段之後仍提供活性藥理學成分。此外，應提供具有有利的含量均勻性之劑型。

【發明內容】

根據本發明，以上目標藉由一種劑型出乎意料地解決，該劑型係藉由包含本發明中所描述之步驟的方法獲得。此外，以上缺點可藉由用於製備包含西普尼莫德之劑型的特定方法來解決，該製備係藉由將活性藥理學成分與防潮劑預摻合達成。

因此，本發明之目標為一種劑型，其可藉由包含以下步驟之方法獲得：

- i) 提供西普尼莫德，
- ii) 將步驟i)之化合物與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑預摻合，
- iii) 將步驟ii)之混合物與醫藥賦形劑摻合，
- iv) 將步驟iii)之混合物加工成劑型，
- v) 視情況，將劑型薄膜包衣。

出乎意料地發現，在本發明之劑型中，西普尼莫德為穩定的。同時，劑型形成之方法歸因於西普尼莫德與防潮劑之預摻合而經促進，因為混合物之可壓縮性出人意料地增加。

此外，本發明涉及一種含有0.2%至12% (w/w)西普尼莫德、1%至8% (w/w)防潮劑及80%至98.8% (w/w)醫藥賦形劑之劑型。

此外，本發明涉及一種用於生產劑型之方法，其包含以下步驟：

- i) 提供西普尼莫德，
- ii) 將步驟i)之化合物與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑預摻合，
- iii) 將步驟ii)之混合物與醫藥賦形劑摻合，

- iv) 將步驟iii)之混合物加工成劑型，
- v) 視情況，將劑型薄膜包衣。

此外，本發明涉及包含西普尼莫德及防潮劑之聚結物供生產固體口服劑型之用途，該固體口服劑型在室溫(亦即25℃)下具有至少2年之存放期。較佳地，聚結物可如下文所描述製備，例如藉由將西普尼莫德與防潮劑摻合。

【圖式簡單說明】

圖1為摻合製程之一個實施例之流程圖，該摻合製程作為根據本發明之形成劑型的方法之一部分。

【實施方式】

為避免疑問，特此陳述在本說明書中先前於標題「背景技術」下所揭示之資訊係與本發明有關且應將其解讀為本發明之揭示內容之一部分。

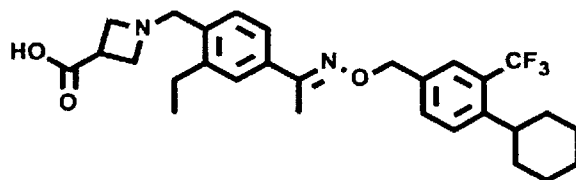
在整個本說明書之描述及申請專利範圍中，措詞「包含」及「含有」及其變化形式意謂「包括(但不限於)」，且其不意欲(且不)排除其他部分、添加劑、組分、整數或步驟。

在整個本說明書之描述及申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則單數涵蓋複數。特定言之，除非上下文另有要求，否則在使用不定冠詞的情況下，本說明書(其術語涵蓋描述與申請專利範圍兩者)應理解為涵蓋複數以及單數。

結合本發明之特定態樣、實施例或實例描述之特徵、整數、特性、化合物、化學部分或基團應理解為適用於本文所描述之任何其他態樣、實施例或實例，除非與之不相容。本說明書中所揭示之所有特徵(包括任何隨附申請專利範圍、摘要及圖式)及/或如此揭示之任何方法或製程之所有步驟可以任何組合形式組合，該等特徵及/或步驟中之至少一些相互排斥之組合除外。本發明不限於任何前述實施例之細

節。本發明擴展至本說明書(包括任何隨附申請專利範圍、摘要及圖式)中所揭示之特徵之任何新穎一者或任何新穎的組合，或擴展至如此揭示之任何方法或製程之步驟的任何新穎一者或任何新穎組合。

如本文所用，「西普尼莫德」理解為包含式(I)化合物



(I)

以及其醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑合物及/或水合物。如本文所用，西普尼莫德具有IUPAC名稱1-{4-[1-((*E*)-4-環己基-3-三氟甲基-苯甲氧基亞胺基)-乙基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸(BAF312)。

在本發明之一較佳實施例中，西普尼莫德以結晶西普尼莫德或西普尼莫德鹽之形式存在。在本發明之一最佳實施例中，西普尼莫德以結晶西普尼莫德半反丁烯二酸鹽之形式存在。

術語「結晶」可在本發明之上下文中用於描述固體物質之狀態，所述固體物質之組分原子、分子或離子以在所有三個空間維度中延伸之有序模式配置。

本發明之呈醫藥組合物形式之西普尼莫德可由純粹結晶西普尼莫德組成。或者，其亦可含有少量非結晶西普尼莫德組分。在本發明之一實施例中，本發明劑型中所含之西普尼莫德可為85 wt%至99.999 wt%，更佳為90 wt%至99.99 wt%，最佳為95 wt%至99.9 wt%結晶西普尼莫德。

在一較佳實施例中，本發明之劑型為固體口服劑型，較佳為膠囊或錠劑，特定言之為錠劑。

在一尤其較佳實施例中，本發明之劑型包含西普尼莫德作為唯

一的醫藥活性劑。

在根據本發明之步驟i)中，提供西普尼莫德。如上文所描述，西普尼莫德可以其游離鹼、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑合物或水合物之形式提供。在一較佳實施例中，其以西普尼莫德半反丁烯二酸鹽之形式提供。此外，西普尼莫德較佳以粒狀形式提供。以劑型之總重量計，西普尼莫德較佳以0.2 wt%至12 wt%，較佳1.3 wt%至12 wt%，更佳1.3 wt%至3.0 wt%，尤其2.0 wt%至2.7 wt%西普尼莫德之量提供。

通常，以wt%為單位給出的本發明之劑型之組分之量較佳參考不具有薄膜衣之劑型。

此外，以呈游離鹼形式之西普尼莫德之量計，西普尼莫德較佳以0.1 mg至10 mg，較佳0.2 mg至5 mg，特定言之1 mg或2 mg之量提供。特定言之，本發明之劑型包含2 mg西普尼莫德。由於活性劑可以鹽之形式存在，各別酸之量必須相應地添加。

包含於本發明之劑型中之西普尼莫德可較佳具有5 μm 至100 μm ，更佳15 μm 至80 μm ，甚至更佳30 μm 至70 μm ，最佳40 μm 至50 μm 之平均粒徑X90。

粒徑X90 (其亦表示為積分體積分佈之X90值)在本發明之上下文中定義為90體積%之粒子具有與對應於X90值之直徑相比較小的直徑的粒徑。同樣地，10體積%之粒子具有與X90值相比較大的直徑。X10及X50值相應地定義。

此外，包含於本發明之劑型中之西普尼莫德可較佳具有1 μm 至25 μm ，更佳2 μm 至22 μm ，甚至更佳4 μm 至20 μm ，尤其較佳5 μm 至17 μm 之平均粒徑X50。

又此外，包含於本發明之劑型中之西普尼莫德可較佳具有0.5 μm 至5 μm ，更佳1 μm 至4 μm ，甚至更佳1.2 μm 至3 μm ，尤其較佳1.5 μm ^S

至2.7 μm 之粒徑X10。

在一較佳實施例中，比率X90/X50可為1.0至100，較佳為1.2至10，更佳為2.0至5.0，最佳為2.5至4.0。在一較佳實施例中，比率X50/X10可為1.1至10，較佳為1.2至5，更佳為2.5至4.0。

以體積計之粒徑分佈可藉由使用雷射繞射測定法量測。特定言之，其可藉由使用 Sympatec Helos 裝置(來自 Sympatec GmbH, Germany)使用光析槽(Cuvette)分散裝置來量測。為進行量測，藉由使用渦旋混合原料藥與分散助劑(Octastat[®] 5000 (Octel corp))直至形成平滑且均勻的膏體來製備儲備分散液。隨後使用石油溶劑將膏體稀釋且混合至3 ml至6 ml之最終體積。保持最終溶液之光學濃度低於5%。藉由Sympatec儀器之軟體由平均累積體積尺寸曲線計算百分比值。

粒狀西普尼莫德可藉由研磨獲得，諸如濕式噴射研磨、針式研磨、濕式球磨。在西普尼莫德粒子係衍生自粗糙西普尼莫德粒子晶體之情況下，粗糙晶體可例如藉由WO2010/071794、WO2010/08045或WO2010/080409中所闡述之方法獲得。

在本發明之步驟ii)中，將西普尼莫德與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑(例如填充劑)預摻合。特徵「預摻合」可指將固體及/或粒狀西普尼莫德與固體及/或粒狀防潮劑例如在如下文所描述之裝置中混合。較佳地，預摻合產生包含西普尼莫德及防潮劑之聚結物。已出乎意料地發現，此等聚結物提供有利的儲存特性，亦即其可用於提供儲存穩定的西普尼莫德劑型。在一個實施例中，與防潮劑之預摻合不產生控制釋放型西普尼莫德調配物。

通常，防潮劑為醫藥賦形劑，其能夠黏附至西普尼莫德粒子上且在後續製程步驟期間保護西普尼莫德粒子免受濕氣損害。如本文所用，「黏附」必須在廣義上理解。該術語可涵蓋粒子之吸附或聚結。其亦可涵蓋具有不同尺寸的粒子之聚結，亦即較大的防潮劑及/或填

充劑聚結物粒子與較小的西普尼莫德粒子。

在本發明之一個實施例中，防潮劑為疏水性化合物或包含疏水性殘基之化合物。在一較佳實施例中，防潮劑為化合物，較佳為醫藥賦形劑，其具有0.1至20、較佳1至15、更佳5至13、特定言之6至12、尤其為7至11之正辛醇/水分配係數($\log P$)。

較佳 $\log P$ 測定方法為搖瓶方法(*shake-flask method*)，該方法由在25℃下分別向10 ml體積正辛醇及10 ml蒸餾水中添加1 g防潮劑組成。隨後，藉由UV/VIS光譜法量測溶質在各溶劑中之溶解濃度。

分配係數為兩種溶液之間未離子化溶質(防潮劑)濃度之比率。溶劑中的濃度比之對數稱為 $\log P$ 。

$$\bullet \quad \log P_{\text{辛醇/水}} = \log \left(\frac{[\text{溶質}]_{\text{辛醇}}}{[\text{溶質}]_{\text{水}}^{\text{未離子化}}} \right)$$

此外，防潮劑可為蠟質化合物。蠟質化合物可為例如具有100 g/mol至2000 g/mol之分子量的有機材料。蠟質化合物較佳在室溫(亦即25℃)下為固體，更佳具有35℃至120℃、更佳45℃至80℃之熔點。

此外，如本文所用，蠟質化合物較佳由在25℃下具延展性之疏水性化合物組成或包含該等疏水性化合物。蠟質化合物可包含脂肪酸及C₆-C₃₀、較佳C₈-C₁₈醇之酯，諸如棕櫚酸三十烷酯或棕櫚酸十六烷酯。蠟質化合物之實例為天然蠟，諸如蜂蠟、羊毛蠟、含有蠟酸三十烷酯之巴西棕櫚蠟(*Carnauba wax*)、蓖麻蠟、堪地里拉蠟(*candelilla wax*)、小冠椰子蠟、甘蔗蠟、熱他莫蠟(*retamo wax*)及動物脂。蠟質化合物亦可包含甘油及脂肪酸(諸如二十二烷酸、油酸、硬脂酸、棕櫚油酸、花生酸、棕櫚酸、月桂酸、肉豆蔻酸及蓖麻油酸)之單酯、二酯及三酯，以及磷脂。甘油及脂肪酸之二酯及三酯可分別包含至多兩種及三種不同的脂肪酸。

在一較佳實施例中，防潮劑具有10至250、較佳50至220、更佳

100至200、再更佳125至185之皂化值。皂化值可根據ASTM D5558量測。

在一較佳實施例中，防潮劑選自由以下各者組成之群：氫化植物油、蓖麻油、硬脂酸棕櫚油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯及二十二烷酸甘油酯。

在一最佳實施例中，防潮劑為二十二烷酸甘油酯。

「二十二烷酸甘油酯」通常為由甘油及二十二烷酸製成的二十二烷酸之甘油酯之混合物。較佳地，如本發明中所用之二十二烷酸甘油酯包含10%至20%單甘油酯、47%至59%二甘油酯、26%至38%三甘油酯及不超過2.5%游離二十二烷酸。此外，如本發明中所用之二十二烷酸甘油酯較佳具有不超過4之酸值，如根據ASTM D 974量測。較佳地，如本發明中所用之二十二烷酸甘油酯具有145至165之皂化值，如根據ASTM D5558量測。較佳地，如本發明中所用之二十二烷酸甘油酯具有不超過3之碘值，如根據ASTM D 5554量測。

在一較佳實施例中，硬脂酸鎂不用作防潮劑。

包含於本發明之劑型中之防潮劑可較佳具有70 μm 至130 μm 、更佳80 μm 至120 μm 、最佳90 μm 至110 μm 之平均粒徑X90。

包含於本發明之劑型中之防潮劑可較佳具有30 μm 至80 μm 、更佳40 μm 至70、最佳50 μm 至60 μm 之平均粒徑X50。

包含於本發明之劑型中之防潮劑可較佳具有5 μm 至30 μm 、更佳10 μm 至25 μm 、最佳15 μm 至20 μm 之平均粒徑X10。

包含於本發明之劑型中之防潮劑可較佳具有0.10至0.25、更佳0.14至0.20、最佳0.15至0.18之比率X10/X90。

以劑型之總重量計，防潮劑較佳以1 wt%至8 wt%、較佳1.5 wt%至6 wt%、更佳1.5 wt%至4 wt%、特定言之1.3 wt%至3 wt%之量提供。

此外，防潮劑較佳以0.5 mg至8 mg、較佳0.75 mg至5.0 mg、更佳1.0 mg至3.0 mg、特定言之1.25 mg至2.6 mg之量在劑型中提供。

在一個較佳實施例中，防潮劑為二十二烷酸甘油酯且以0.5 mg至8 mg、較佳0.75 mg至5.0 mg、更佳1.0 mg至3.0 mg、特定言之1.25 mg至2.6 mg之量在劑型中提供。

在本發明之一個實施例中，在預摻合步驟ii)中之西普尼莫德與防潮劑之比率(w/w)為1:8至3:1，較佳為1:3.5至2:1，最佳為1:2至1.4:1。

在本發明之一個實施例中，西普尼莫德在步驟ii)中與防潮劑及填充劑預摻合。

填充劑(其有時亦稱為「膨化劑」或「稀釋劑」)為原料藥增加體積及/或質量，從而有助於在劑型之製備中精確計量及處理。填充劑通常亦填滿錠劑或膠囊之尺寸，從而使其實際可生產且方便消費者使用。

良好的填充劑應通常呈惰性、與調配物之其他組分相容、非吸濕、相對便宜、可壓實且較佳為無味的或具有合意的口味。

在一較佳實施例中，填充劑係指單一填充劑或若干填充劑之混合物。

填充劑之實例為植物纖維素(純植物填充劑)、羥丙基纖維素、磷酸氫鈣、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、碳酸鈣及硬脂酸鎂。

在一實施例中，填充劑係選自磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、碳酸鈣、碳酸鎂、鋁矽酸鎂、糖醇(諸如甘露糖醇、麥芽糖醇、異麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蘇糖醇及赤藻糖醇)、三甘油酯(諸如氫化植物油)、膠漿(諸如角叉菜膠、瓊脂及果膠)、單醣(諸如阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖)、雙醣(諸如異麥芽糖、麥芽糖、乳糖、蔗糖)、寡醣(諸如棉子糖、果寡糖、環糊精、麥芽糊精)、s

多醣(諸如澱粉(諸如玉米澱粉)、肝糖)及纖維素(諸如微晶纖維素)及其混合物。

較佳地，填充劑係選自磷酸鈣、磷酸氫鈣、甘露糖醇、木糖、葡萄糖、半乳糖、麥芽糖、乳糖、蔗糖、麥芽糊精、澱粉、微晶纖維素及其混合物。

在另一較佳實施例中，填充劑可較佳選自微晶纖維素、葡萄糖、乳糖、甘露糖醇及澱粉及其混合物。更佳地，填充劑為乳糖、微晶纖維素或其混合物。

在一個實施例中，乳糖用作填充劑。較佳地，用作填充劑之乳糖具有在70 μm 至130 μm 、較佳80 μm 至120 μm 、更佳90 μm 至110 μm 範圍內之X50值。

若步驟ii)中存在填充劑，則以劑型之總重量計，填充劑較佳以1 wt%至20 wt%、較佳2 wt%至17 wt%、更佳3 wt%至12 wt%之量在步驟ii)中提供。

在本發明之一個實施例中，在步驟ii)中之填充劑/西普尼莫德與防潮劑之比率(w/w)為5:1至2:1，較佳為4.5:1至2.5:1，最佳為4:1至3:1。

預摻合可用混合裝置進行，例如在如Turbula[®] T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland)或Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器或高剪切混合器中進行。摻合可進行例如1分鐘至30分鐘，較佳2分鐘至10分鐘。若使用擴散混合器，則摻合可在例如15 rpm至50 rpm、較佳15 rpm至30 rpm下進行。

預摻合通常在室溫(亦即25°C)下進行。

在一替代實施例中，可進行預摻合以使得西普尼莫德ii)與第一部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物在混合裝置中混合，例如

在高剪切或擴散混合器中混合。在此第一混合步驟之後，可添加第二部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物，接著為第二混合步驟。可重複此程序直至最後一部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物經使用，較佳一至五次。

在步驟ii)中之預摻合之後，所得混合物可在於步驟iii)中與一或多種醫藥賦形劑(其較佳包含西普尼莫德與防潮劑之聚結物)摻合之前經過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

在步驟iii)中，步驟ii)之混合物與一或多種醫藥賦形劑摻合。一或多種醫藥賦形劑較佳選自由以下各者組成之群：填充劑、滑動劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。

填充劑如上文所定義。

在一實施例中，填充劑係選自磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、碳酸鈣、碳酸鎂、鋁矽酸鎂、糖醇(諸如甘露糖醇、麥芽糖醇、異麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蘇糖醇及赤藻糖醇)、三甘油酯(諸如氫化植物油)、膠漿(諸如角叉菜膠、瓊脂及果膠)、單醣(諸如阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖)、雙醣(諸如異麥芽糖、麥芽糖、乳糖、蔗糖)、寡醣(諸如棉子糖、果寡糖、環糊精、麥芽糊精)、多醣(諸如澱粉(諸如玉米澱粉)、肝糖)及纖維素(諸如微晶纖維素)及其混合物。

較佳地，填充劑係選自磷酸鈣、磷酸氫鈣、甘露糖醇、木糖、葡萄糖、半乳糖、麥芽糖、乳糖、蔗糖、麥芽糊精、澱粉、微晶纖維素。

在另一較佳實施例中，填充劑可較佳選自微晶纖維素、葡萄糖、乳糖、甘露糖醇及澱粉及其混合物。

更佳地，填充劑為乳糖、微晶纖維素或其混合物。

S

在一尤其較佳實施例中，填充劑為微晶纖維素與乳糖之混合物。

滑動劑可用於改進流動性。較佳滑動劑為膠態二氧化矽，其較佳具有80 m²/g至250 m²/g之比表面積，該比表面積係根據Pharm. Eur 6.0, 2.9.26藉由氣體吸附測定。較佳地，以劑型之總重量計，滑動劑可以0 wt%至3 wt%、更佳0.1 wt%至2.7 wt%、特定言之0.3 wt%至2.5 wt%之量存在。在一個實施例中，滑動劑可以0 mg至6 mg、較佳0.1 mg至5.0 mg、更佳0.2 mg至4.0 mg、特定言之0.5 mg至3.0 mg之量存在於劑型中。

崩解劑為可增強中間物在與液體(較佳為水)接觸時斷裂成較小碎片之能力的物質。較佳崩解劑為瓜爾豆半乳甘露聚糖、羧甲基澱粉鈉(交聯羧甲纖維素鈉)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯普維酮(crospovidone))、羧甲基羥乙酸鈉、碳酸氫鈉或其混合物，最佳的為交聯聚乙烯吡咯啉酮。以劑型之總重量計，崩解劑可較佳以0 wt%至10 wt%、較佳0.1 wt%至8 wt%、特定言之0.2 wt%至6 wt%之量存在。在一個實施例中，崩解劑可以0 mg至15 mg、較佳0.5 mg至12 mg、更佳1 mg至8.5 mg、特定言之1.5 mg至6.5 mg之量在劑型中提供。

黏合劑為確保粒劑或錠劑可形成有所需機械強度之物質。黏合劑可為例如蔗糖、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、纖維素衍生物(諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC))。以劑型之總重量計，黏合劑可較佳以0 wt%至最多10 wt%、較佳2 wt%至8 wt%、特定言之2.5 wt%至6.5 wt%之量存在。在本發明之另一實施例中，黏合劑係以0 mg至20 mg、較佳0.5 mg至15 mg、更佳1 mg至10 mg、特定言之1.5 mg至8.5 mg之量在劑型中提供。

在一較佳實施例中，特定言之在微晶纖維素用作填充劑或其部分時，不使用黏合劑。

通常使用潤滑劑以便減小滑動摩擦力。特定言之，意欲減小在製錠期間在模具中之向上及向下移動的衝頭與模具壁之間(一方面)及在錠劑邊緣與模具壁之間(另一方面)所發現的滑動摩擦力。適合的潤滑劑為例如硬脂酸、己二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉及/或二十二烷酸甘油酯，較佳為二十二烷酸甘油酯。較佳地，以劑型之總重量計，潤滑劑可以0 wt%至最多8 wt%、更佳0.5 wt%至6 wt%、特定言之1 wt%至4.5 wt%之量存在。在本發明之另一實施例中，潤滑劑係以0 mg至8 mg、較佳0.1 mg至6 mg、更佳0.2 mg至4.5 mg、特定言之0.3 mg至4.0 mg之量在劑型中提供。

較佳地，在步驟iii)中不添加潤滑劑。

在一較佳實施例中，步驟ii)之混合物在步驟iii)中與填充劑、崩解劑及滑動劑摻合。

若在步驟ii)中，西普尼莫德與防潮劑及醫藥賦形劑(例如填充劑)預摻合，則在步驟iii)中，與在步驟ii)中相同的賦形劑可再次添加至由步驟ii)產生的混合物中。或者，若至少一種醫藥賦形劑(例如填充劑)係由第一化合物與第二化合物(例如乳糖與微晶纖維素)之混合物構成，則混合物之第一化合物可在步驟ii)中添加，第二化合物在步驟iii)中添加，視情況連同其他醫藥賦形劑一起。又此外，若至少一種醫藥賦形劑(例如填充劑)係由第一化合物與第二化合物(例如乳糖與微晶纖維素)之混合物構成，則混合物之第一化合物之第一部分可在步驟ii)中添加，第一化合物之第二部分及第二化合物可在步驟iii)中添加，視情況連同其他醫藥賦形劑一起。

較佳地，以劑型之總重量計，填充劑係以29 wt%至97.7 wt%、較佳40.3 wt%至92.5 wt%、更佳62.8 wt%至90.5 wt%之量在步驟iii)中提供。

在一個實施例中，劑型中填充劑之總量為17.8 mg至84.3 mg，較s

佳為31.8 mg至82.05 mg，更佳為52.4 mg至80.6 mg，特定言之為58.1 mg至78.25 mg。

應注意，歸因於醫藥賦形劑之性質，無法排除某種化合物滿足上文所揭示的一種以上醫藥賦形劑之要求。

在本發明之上下文中，為清楚起見，用作特定賦形劑之物質較佳不同時亦用作另一醫藥賦形劑。舉例而言，若微晶纖維素用作填充劑，則其不亦用作例如崩解劑，儘管微晶纖維素亦展現一定的崩解作用。對於此通用規則，有一個例外適用：用作防潮劑之賦形劑亦可用作潤滑劑(較佳在步驟iiia中)，參見下文。

一或多種醫藥賦形劑與步驟ii)之後的混合物之摻合可用習知混合裝置進行，例如在如Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland)或Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器中進行。摻合可在例如3 rpm至30 rpm、較佳5 rpm至15 rpm下進行例如1分鐘至40分鐘、較佳5分鐘至25分鐘。

摻合通常在室溫(亦即25°C)下進行。

在步驟iii)中之摻合之後，所得混合物可經過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

在本發明之另一實施例中，在步驟iii)之後獲得之混合物在步驟iiia)中與至少一種另一醫藥賦形劑摻合。至少一種醫藥賦形劑較佳選自由以下各者組成之群：潤滑劑、黏合劑、滑動劑、崩解劑及填充劑，其係根據以上關於步驟iii)之註解定義。在一最佳實施例中，在步驟iiia)中經摻合之至少一種醫藥賦形劑為潤滑劑。

在本發明之一個實施例中，用於步驟iiia)之潤滑劑選自包含以下各者之群：硬脂酸、己二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉及二十二烷酸甘油酯。在一較佳實施例中，潤滑劑為二十二烷酸甘油酯。

較佳地，以劑型之總重量計，潤滑劑可以0 wt%至最多8 wt%、更佳0.5 wt%至6 wt%、特定言之1 wt%至4.5 wt%之量存在。在本發明之另一實施例中，潤滑劑係以0 mg至8 mg、較佳0.1 mg至6 mg、更佳0.2 mg至4.5 mg、特定言之0.3 mg至4.0 mg之量在劑型中提供。

在一較佳實施例中，來自視情況選用之步驟iia)之至少一種醫藥賦形劑可在與獲自步驟iii)之混合物摻合之前藉由使用篩磨機過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

至少一種醫藥賦形劑與在步驟iii)之後獲得的混合物在視情況選用之步驟iia)中之摻合可用習知混合裝置進行，例如在如Turbula[®] T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland)或Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器中進行。摻合可在例如3 rpm至30 rpm、較佳5 rpm至15 rpm下進行例如1分鐘至30分鐘、較佳2分鐘至10分鐘。

在本發明之一實施例中，在步驟iia)中之摻合之後，所得混合物可經過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

在步驟iv)中，來自步驟iii)或步驟iia)之混合物可經進一步加工成劑型。在一個較佳實施例中，將來自步驟iii)或步驟iia)之混合物加工成劑型之步驟iv)可包括將各別混合物壓縮成錠劑。

來自步驟iii)或步驟iia)之混合物之壓縮可較佳為直接壓縮。此直接壓縮步驟可較佳在輪轉壓機上進行，例如在Fette[®] 102i (Fette GmbH, Germany)或Riva[®] piccola (Riva, Argentina)上。更佳地，錠劑係在Korsch PH250或Korsch XL400 (Korsch AG, Germany)上形成。壓實力可在1 kN至60 kN、較佳2 kN至30 kN、更佳3 kN至15 kN範圍內。

在視情況選用之步驟v)中，劑型(較佳為錠劑)經薄膜包衣。然而，上文所提及之西普尼莫德、防潮劑及賦形劑之量係關於未經包衣之劑型。

對於薄膜衣，較佳使用巨分子物質，諸如改質纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯及/或蟲膠。在一較佳實施例中，包衣可具有2 μm 至80 μm ，更佳5 μm 至50 μm 之厚度。

如上文所提及，在一較佳實施例中，防潮劑與潤滑劑可為相同化合物，同時具有兩種不同功能。在步驟ii)中添加至西普尼莫德中之化合物充當防潮劑，亦即其可黏附至西普尼莫德粒子上，同時在步驟iii)及/或步驟iiia)中進一步添加之相同化合物可充當潤滑劑。當防潮劑與潤滑劑為相同化合物時，以劑型之總重量計，在劑型中之潤滑劑與防潮劑之組合量為1 wt%至16 wt%，較佳為2 wt%至12 wt%，更佳為3.0 wt%至6.0 wt%。在一較佳實施例中，二十二烷酸甘油酯在步驟ii)中用作防潮劑且在步驟iii)及/或步驟iiia)中用作潤滑劑。在一較佳實施例中，當二十二烷酸甘油酯用作防潮劑且用作潤滑劑時，本發明之劑型包含0.5 mg至16 mg、較佳1 mg至12 mg、更佳2 mg至8 mg、尤其2.5 mg至6 mg二十二烷酸甘油酯。

在一較佳實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

- 0.2 wt%至12 wt%，較佳1.3 wt%至12 wt%，更佳1.3 wt%至3.0 wt%，尤其為2.0 wt%至2.7 wt%西普尼莫德，
- 1 wt%至8 wt%，較佳1.5 wt%至6 wt%，更佳1.5 wt%至4 wt%，特定言之1.5 wt%至3 wt%防潮劑，
- 0 wt%至8 wt%，較佳0.5 wt%至6 wt%，特定言之1 wt%至4.5 wt%潤滑劑，
- 0 wt%至10 wt%，較佳2 wt%至8 wt%，特定言之2.5 wt%至6.5

wt%黏合劑，

- 0 wt%至3 wt%，較佳0.1 wt%至2.7 wt%，特定言之0.3 wt%至2.5 wt%滑動劑，

- 0 wt%至10 wt%，更佳0.1 wt%至8 wt%，特定言之0.2 wt%至6 wt%崩解劑，

- 49 wt%至98.7 wt%，更佳57.3 wt%至94.5 wt%，特定言之74.8 wt%至93.5 wt%填充劑，

其中wt%係以劑型之總重量計。

在一較佳實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

- 1.0 wt%至2.7 wt%西普尼莫德，

- 1.0 wt%至2.5 wt%防潮劑，

- 2.5 wt%至3.5 wt%潤滑劑，

- 0 wt%黏合劑，

- 0.3 wt%至0.6 wt%滑動劑，

- 5.2 wt%至6.2 wt%崩解劑，

- 84.5 wt%至90.0 wt%填充劑，

其中wt%係以劑型之總重量計。

在一較佳實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

- 0.2 mg至10 mg，較佳1.0 mg至10 mg，更佳1.0 mg至2.6 mg，特定言之1.7 mg至2.3 mg西普尼莫德，

- 0.5 mg至8 mg，較佳0.75 mg至5.0 mg，更佳1.0 mg至3.0 mg，特定言之1.25 mg至2.6 mg防潮劑，

- 0 mg至8 mg，較佳0.1 mg至6.0 mg，更佳0.2 mg至4.5 mg，特定言之0.3 mg至4.0 mg潤滑劑，

- 0 mg至20 mg，較佳0.5 mg至15 mg；更佳1 mg至10 mg，特定言之1.5 mg至8.5 mg黏合劑，

- 0 mg至6 mg，較佳0.1 mg至5.0 mg，更佳0.2 mg至4.0 mg，特定言之0.5 mg至3.0 mg滑動劑，

- 0 mg至15 mg，較佳0.5 mg至12 mg，更佳1 mg至8.5 mg，特定言之1.5 mg至6.5 mg崩解劑，

- 17.8 mg至84.3 mg，較佳31.8 mg至82.05 mg，更佳52.4 mg至80.6 mg，特定言之58.1 mg至78.25 mg填充劑，

在一較佳實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

- 1.7 mg至2.3 mg西普尼莫德，
- 0.8 mg至5.0 mg防潮劑，
- 2.0 mg至2.7 mg潤滑劑，
- 0 mg黏合劑，
- 0.25 mg至0.55 mg滑動劑，
- 4.5 mg至5.9 mg崩解劑，
- 68.55 mg至75.75 mg填充劑。

在另一實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

0.2 mg至10 mg西普尼莫德，
 0.5 mg至8 mg防潮劑，
 0 mg至8 mg潤滑劑，
 0 mg至20 mg黏合劑，
 0 mg至6 mg滑動劑，
 0 mg至15 mg崩解劑，及
 17.8 mg至84.3 mg填充劑。

在一較佳實施例中，本發明之劑型可較佳包含以下量之組分：

- 1.7 mg至2.3 mg西普尼莫德，
- 0.8 mg至5.0 mg二十二烷酸甘油酯，其較佳作為防潮劑，
- 2.0 mg至2.7 mg二十二烷酸甘油酯，其較佳作為潤滑劑，

- 0 mg黏合劑，
- 0.25 mg至0.55 mg Aerosil® 200，其較佳作為滑動劑，
- 4.5 mg至5.9 mg交聯普維酮，其較佳作為崩解劑，
- 68.55 mg至75.75 mg乳糖及微晶纖維素(= MCC)，其較佳作為填充劑，其中乳糖及MCC較佳以具有1:1至10:1、更佳4:1至5:1之乳糖/MCC比之混合物的形式存在。

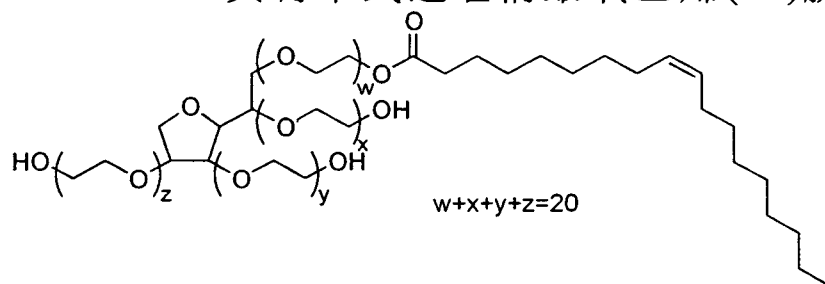
在一較佳實施例中，本發明之劑型具有0.1 wt%至低於8 wt%、較佳1 wt%至7 wt%、更佳3 wt%至6 wt%之殘餘水含量。殘餘水含量可根據如Ph. Eur.第6版，章節2.5.12中所描述之卡爾費雪方法(Karl Fischer Method)測定。測定係藉由庫侖法(coulometry)進行，其中庫侖計(coulometer)係在105°C下使用，較佳為Metrohm 831 KF庫侖計，其包括不具有隔膜之滴定池。通常，分析劑型之350 mg樣品。水含量可藉由選擇適當成分及/或乾燥來達成。

在一較佳實施例中，劑型為錠劑。

錠劑較佳具有90%至110%、較佳95%至105%、更佳96%至104%、尤其97%至103%平均含量之含量均勻性。含量均勻性係根據Ph. Eur., 7.0測定。此意謂劑型之二十個個別樣品中之每一者均具有在90%與110%、較佳95%至105%、甚至更佳98%至102%彼等二十個個別樣品之平均含量之間的西普尼莫德含量。

在另一實施例中，根據本發明之劑型之西普尼莫德活體外釋放在30 min之後為不低於80% (立即釋放，IR)。此意謂根據USP應用程式II (漿式，劑量濃度≤ 0.25 mg為500 ml，劑量濃度> 0.25 mg為900 ml，磷酸鹽緩衝液+ 0.1% (m/v) Tween® 80，60 rpm，37°C，藉由HPLC偵測測定)之在30分鐘後的本發明劑型之釋放曲線較佳指示不低於80%、較佳超過90%且較佳為高達95%或95%以上、較佳高達100%之含量釋放。

Tween® 80具有下式之名稱聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯



且具有在25°C下之大約1.06 g/mL至1.09 g/mL之密度、在25°C下之300 mPa·s至500 mPa·s之黏度及15.0之HLB值(親水性-親脂性平衡值)，其係藉由Griffin之方法測定。

在本發明之劑型之一實施例中，0 wt%至4 wt%西普尼莫德在25°C、60%濕度下6個月之後分解。

本發明之另一目標為一種用於生產劑型之方法，其包含以下步驟：

- i) 提供西普尼莫德，
- ii) 將步驟i)之化合物與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑預摻合，
- iii) 將步驟ii)之混合物與醫藥賦形劑摻合，
- iv) 將步驟iii)之混合物加工成劑型，
- v) 視情況將劑型薄膜包衣。

通常，所有關於本發明之劑型之較佳實施例的解釋，例如關於組分西普尼莫德、防潮劑及其他醫藥賦形劑及其量等，亦適用於本發明之方法。為完整性起見，方法之一些較佳實施例在下文中再次提及。

在根據本發明之步驟i)中，提供西普尼莫德。如上文所描述，西普尼莫德可以其游離鹼、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑合物、水合物或前藥之形式提供。在一較佳實施例中，其以西普尼莫德半反丁烯二酸鹽之形式提供。

在本發明之步驟ii)中，將西普尼莫德與防潮劑預摻合。防潮劑具有包衣西普尼莫德粒子且在劑型形成製程期間保護其免受濕氣損害之目標。

在另一實施例中，西普尼莫德在步驟ii)中與防潮劑及如上文所揭示之醫藥賦形劑(較佳為填充劑)預摻合。

較佳地，預摻合步驟ii)係在室溫(亦即25°C)下進行。

預摻合可用習知混合裝置進行，例如在如Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland) 或 Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器中進行。摻合可在例如15 rpm至50 rpm、較佳15 rpm至30 rpm下進行例如1分鐘至30分鐘、較佳2分鐘至不到10分鐘。

在一替代實施例中，可進行混合以使得在步驟ii)中之西普尼莫德與第一部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物在混合裝置中混合，例如在高剪切或轉鼓混合器中混合。在此第一混合步驟之後，可添加第二部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物，接著為第二混合步驟。可重複此程序直至最後一部分之防潮劑或防潮劑與醫藥賦形劑之混合物經使用，較佳一至五次。

在步驟ii)中之預摻合之後，所得混合物可在與一或多種醫藥賦形劑在步驟iii)中摻合之前經過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 µm至1000 µm、較佳200 µm至800 µm之篩孔尺寸。

在步驟iii)中，步驟ii)之混合物與一或多種醫藥賦形劑摻合。一或多種醫藥賦形劑較佳選自由以下各者組成之群：潤滑劑、黏合劑、滑動劑、崩解劑及填充劑。

較佳地，iii)係在室溫(亦即25°C)下進行。

一或多種醫藥賦形劑與步驟ii)之後的混合物之摻合可用習知混合

裝置進行，例如在如 Turbula[®] T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland)或Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器中進行。摻合可在例如3 rpm至30 rpm、較佳5 rpm至15 rpm下進行例如1分鐘至40分鐘、較佳5分鐘至25分鐘。

在一替代實施例中，可進行混合以使得步驟ii)之混合物與第一部分之至少一種醫藥賦形劑在混合裝置中混合，例如在高剪切或轉鼓混合器中混合。在此第一混合步驟之後，可添加第二部分之至少一種醫藥賦形劑，接著為第二混合步驟。可重複此程序直至最後一部分之至少一種醫藥賦形劑經使用，較佳一至五次。

在另一替代實施例中，可進行混合以使得步驟ii)之混合物與至少一種醫藥賦形劑之第一醫藥賦形劑在混合裝置中混合，例如在高剪切或轉鼓混合器中混合。在此第一混合步驟之後，添加至少一種醫藥賦形劑之第二醫藥賦形劑，接著為第二混合步驟。因此，混合步驟之數目對應於步驟iii)之醫藥賦形劑之數目。

若在步驟ii)中，西普尼莫德與防潮劑及醫藥賦形劑預摻合，則在步驟iii)中，與在步驟ii)中相同的賦形劑可再次添加至由步驟ii)產生的混合物中。或者，若至少一種醫藥賦形劑(例如填充劑)係由第一化合物與第二化合物(例如乳糖與微晶纖維素)之混合物構成，則混合物之第一化合物可在步驟ii)中添加，第二化合物在步驟iii)中添加，最終連同其他醫藥賦形劑一起。又此外，若至少一種醫藥賦形劑(例如填充劑)係由第一化合物與第二化合物(例如乳糖與微晶纖維素)之混合物構成，則混合物之第一化合物之第一部分可在步驟ii)中添加，第一化合物之第二部分及第二化合物可在步驟iii)中添加，視情況連同其他醫藥賦形劑一起。

在步驟iii)中之摻合之後，所得混合物可經過篩。在一較佳實施

例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

在本發明之一實施例中，在步驟iii)之後獲得之混合物在視情況選用之步驟iiia)中與至少一種其他醫藥賦形劑摻合。至少一種醫藥賦形劑較佳選自由以下各者組成之群：潤滑劑、黏合劑、滑動劑、崩解劑及填充劑，其係根據以上關於步驟iii)之註解定義。

在一較佳實施例中，來自視情況選用之步驟iiia)之至少一種醫藥賦形劑可在與獲自步驟iii)之混合物摻合之前藉由使用篩磨機過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

至少一種醫藥賦形劑與在步驟iii)之後獲得的混合物在視情況選用之步驟iiia)中之摻合可用習知混合裝置進行，例如在如Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Switzerland)或Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)之擴散混合器中進行。摻合可在例如3 rpm至30 rpm、較佳5 rpm至15 rpm下進行例如1分鐘至30分鐘、較佳2分鐘至10分鐘。

在一替代實施例中，可進行混合以使得步驟iii)之混合物與第一一部分之至少一種醫藥賦形劑在混合裝置中混合，例如在高剪切或轉鼓混合器中混合。在此第一混合步驟之後，可添加第二部分之至少一種醫藥賦形劑，接著為第二混合步驟。可重複此程序直至最後一部分之至少一種醫藥賦形劑經使用，較佳一至五次。

在另一替代實施例中，可進行混合以使得步驟iii)之混合物與至少一種醫藥賦形劑之第一醫藥賦形劑在混合裝置中混合，例如在高剪切或轉鼓混合器中混合。在此第一混合步驟之後，添加至少一種醫藥賦形劑之第二醫藥賦形劑，接著為第二混合步驟。因此，混合步驟之數目對應於步驟iiia)之醫藥賦形劑之數目。

在一較佳實施例中，一種醫藥賦形劑在步驟iiia)中混合。

S

在本發明之一實施例中，在步驟iia)中之摻合之後，所得混合物可經過篩。在一較佳實施例中，篩具有100 μm 至1000 μm 、較佳200 μm 至800 μm 之篩孔尺寸。

在步驟iv)中，來自步驟iii)或步驟iia)之混合物可經進一步加工成劑型。在一個較佳實施例中，將來自步驟iii)或步驟iia)之混合物加工成劑型之步驟iv)可包括將各別混合物壓縮成錠劑。

來自步驟iii)或步驟iia)之混合物之壓縮可較佳為直接壓縮。此直接壓縮步驟可較佳在輪轉壓機上進行，例如在Fette® 102i (Fette GmbH, Germany)或Riva® piccola (Riva, Argentina)上。更佳地，錠劑係在Korsch PH250或Korsch XL400上形成。

若應用輪轉壓機，則主壓實力可在1 kN至60 kN、較佳2 kN至30 kN、更佳3 kN至15 kN範圍內。

在視情況選用之步驟v)中，劑型(較佳為錠劑)經薄膜包衣。出於此目的，可使用薄膜包衣錠劑之標準方法。然而，上文所提及之西普尼莫德、防潮劑及賦形劑之量係關於未經包衣之錠劑。

對於薄膜衣，較佳使用巨分子物質，諸如改質纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯及/或蟲膠。

實例

實例1-製程摻合

為獲得準備加工成劑型(例如錠劑)之最終混合物，根據圖1之流程圖將具有18 μm 之X90值的西普尼莫德半反丁烯二酸鹽與不同的賦形劑摻合。因此，西普尼莫德半反丁烯二酸鹽在步驟1中與二十二烷酸甘油酯(作為防潮劑)與噴霧乾燥乳糖(作為填充劑)之混合物預摻合。預摻合係在擴散混合器Bohle PM400S (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany)中在10 rpm下持續10 min進

行。步驟1之混合物隨後在步驟2中使用具有800 μm之篩孔尺寸的篩磨機過篩。經過篩混合物隨後在步驟3中與另外的噴霧乾燥乳糖(作為填充劑)、Aerosil (作為滑動劑)、聚乙烯聚吡咯啉酮XL (交聯普維酮)(作為崩解劑)及微晶纖維素GR (作為填充劑)在擴散混合器Bohle PM400S中在10 rpm下持續5 min摻合。所得混合物在步驟4中使用具有800 μm篩孔尺寸的振盪篩磨機Frewitt GLA ORV再次過篩，且在步驟5中於擴散混合器Bohle PM400S中在10 rpm下持續25 min混合。在步驟6中，將已使用具有800 μm篩孔尺寸的振盪篩磨機Frewitt GLA ORV篩分之二十二烷酸甘油酯(作為潤滑劑)添加至步驟5之混合物中，且在步驟7中於擴散混合器Bohle PM400S中在10 rpm下持續10 min混合，從而產生最終劑型混合物。

由摻合製程產生之最終劑量混合物隨後經加工成劑型，較佳為錠劑。錠劑係使用旋轉製錠機形成，該製錠機為具有6 kN之壓縮力之Korsch PH 250或Korsch XL400。錠劑隨後用Krämer除塵機(Krämer AG, Switzerland)除塵，且最終藉由多孔盤包衣機Glatt Coater GC 750 (Glatt GmbH, Germany)包衣。

實例2-西普尼莫德薄膜包衣錠劑之製造製程

根據實例1之製程，可製備具有根據表1至表4之每一錠劑組成之薄膜包衣錠劑。

表1：

組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 18 μm)	0.33	0.278
乳糖-預摻合步驟1	7.32	6.220
乳糖-步驟3	65.85	55.977
乳糖總量	73.17	62.197
微晶纖維素	15.0	12.750
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
二十二烷酸甘油酯-步驟1	2.0	1.7

二十二烷酸甘油酯-步驟6	3.0	2.55
二十二烷酸甘油酯總量	5.0	4.250
核心錠劑總量	100%	85.000 mg
包衣預混物	5.134	4.6
薄膜衣錠劑總量	100%	89.600 mg

*鹽因子為1.112

表2：

組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 18 µm)	0.65	0.556
乳糖-預摻合步驟1	7.29	6.192
乳糖-步驟3	65.56	55.727
乳糖總量	72.85	61.919
微晶纖維素	15.0	12.750
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
二十二烷酸甘油酯-步驟1	2.0	1.7
二十二烷酸甘油酯-步驟6	3.0	2.55
二十二烷酸甘油酯總量	5.0	4.250
核心錠劑總量	100%	85.000 mg
包衣預混物	5.134	4.6
薄膜衣錠劑總量	100%	89.600 mg

*鹽因子為1.112

表3：

組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 18 µm)	1.31	1.112
乳糖-預摻合步驟1	7.22	6.136
乳糖-步驟3	64.97	55.227
乳糖總量	72.19	61.363
微晶纖維素	15.0	12.750
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
二十二烷酸甘油酯-步驟1	2.0	1.7
二十二烷酸甘油酯-步驟6	3.0	2.55
二十二烷酸甘油酯總量	5.0	4.250
核心錠劑總量	100%	85.000 mg
包衣預混物	5.134	4.6
薄膜衣錠劑總量	100%	89.600 mg

*鹽因子為1.112

表4：

組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 18 µm)	2.62	2.224
乳糖-預摻合步驟1	7.09	6.025
乳糖-步驟3	63.79	54.226
乳糖總量	70.88	60.251
微晶纖維素	15.0	12.750
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
二十二烷酸甘油酯-步驟1	2.0	1.7
二十二烷酸甘油酯-步驟6	3.0	2.55
二十二烷酸甘油酯總量	5.0	4.250
核心錠劑總量	100%	85.000 mg
包衣預混物	5.134	4.6
薄膜衣錠劑總量	100%	89.600 mg

*鹽因子為1.112

實例3-製程摻合

已進行根據實例1之製程，其中乳糖及聚乙烯聚吡咯啉酮XL (交聯普維酮)已分別經甘露糖醇及交聯羧甲纖維素鈉替換。

實例4-西普尼莫德2 mg薄膜包衣錠劑之製造製程

根據實例3之製程，可製備具有根據表5之每一錠劑組成之薄膜包衣錠劑。

表5：

組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 18 µm)	2.62	2.224
甘露糖醇-預摻合步驟1	7.09	6.025
甘露糖醇-步驟3	63.79	54.226
甘露糖醇總量	70.88	60.251
微晶纖維素	15.0	12.750
交聯羧甲纖維素鈉	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0.425
二十二烷酸甘油酯-步驟1	2.0	1.7
二十二烷酸甘油酯-步驟6	3.0	2.55
二十二烷酸甘油酯總量	5.0	4.250
核心錠劑總量	100%	85.000 mg
包衣預混物	5.134	4.6
薄膜衣錠劑總量	100%	89.600 mg

*鹽因子為1.112

實例5-穩定性測試

已生產具有根據表6之組成的兩種不同錠劑。已根據實例1 (亦即包含與二十二烷酸甘油酯(其作為防潮劑)之預摻合)生產實例5-1之錠劑，已根據實例1生產比較實例5-2之錠劑，然而尚未進行預摻合步驟。其意謂，對於比較實例5-2之錠劑之生產，僅已在步驟6中向西普尼莫德與賦形劑之混合物添加二十二烷酸甘油酯作為潤滑劑。用於錠劑形成製程之西普尼莫德半反丁烯二酸鹽粒子具有6 μm 之X90值。

表6：

	實例5-1	比較實例5-2
組分	每單位組成[%]	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 6 μm)	0.278	0.278
乳糖	58.797	58.797
微晶纖維素	17.0	17.0
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	2.55	2.55
Aerosil 200	0.425	0.425
二十二烷酸甘油酯	5.95	5.95
核心錠劑總量	85.000 mg	85.000 mg
與二十二烷酸甘油酯預摻合	是	否

*鹽因子為1.112

在形成(T0)之後直接分析由此獲得的錠劑之西普尼莫德含量/純度。隨後，錠劑在40°C及75%濕度下儲存四週。在儲存(T4w)之後進行錠劑之分析。結果概括於下表7中。

表7：

	分析T0至T4w (%)
實例5-1	-2.3
比較實例5-2	-4.6

結果清楚地顯示，包含防潮劑與西普尼莫德之聚結物之錠劑在四週之後顯示較低降解且因此顯示更高穩定性。

使用包含西普尼莫德及防潮劑之聚結物使得能夠生產具有有利存放期的劑型。

實例6-穩定性測試

已生產具有根據表8之組成的錠劑。已根據實例1 (亦即包含與二十二烷酸甘油酯(其作為防潮劑)之預摻合)生產實例6之錠劑。用於錠劑形成製程之西普尼莫德半反丁烯二酸鹽粒子具有49 μm 之X90值。

表8：

實例6	
組分	每單位組成[毫克/單位]
西普尼莫德半反丁烯二酸鹽* (X90 = 49 μm)	0.278
乳糖	62.197
微晶纖維素	12.75
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	5.1
Aerosil 200	0.425
二十二烷酸甘油酯	4.25
核心錠劑總量	85.000 mg
與二十二烷酸甘油酯預摻合	是

*鹽因子為1.112

由此獲得之錠劑經包衣。直接(T0)分析薄膜包衣錠劑之西普尼莫德含量/純度。隨後，在40°C及75%濕度下將錠劑儲存在具有乾燥劑之HDPE瓶中六週。在儲存(T4w)之後進行錠劑之分析。結果概括於下表9中。

表9：

	分析T0-T6w (%)
實例6	-1.6

實例7-溶解測試

對於溶解測試，已使用USP溶解設備2 (槳式)。

溶解條件概括於下表10中。已根據USP <711>「溶解(Dissolution)」進行溶解測試。

表10：

旋轉速度	60 $\pm$ 2 rpm
測試介質	磷酸鹽緩衝液pH 6.8 + 0.1% (m/v) Tween 80
測試介質之體積	0.25 mg劑量濃度為500 mL 0.5 mg、1 mg及2 mg劑量濃度為900 mL
溫度	37 $\pm$ 0.5°C

實例2之西普尼莫德錠劑之溶解率概括於下表11中。

表11：

劑量濃度	在以下時間之後的溶解率[%]					
	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
0.25 mg	34%	92%	99%	100%	100%	100%
0.5 mg	36%	91%	98%	99%	99%	99%
1 mg	37%	87%	97%	99%	100%	100%
2 mg	50%	87%	96%	98%	99%	100%

根據表11中之結果，西普尼莫德之活體外釋放為立即釋放。

實例8-含量均勻性

實例2之錠劑之含量均勻性已根據Ph. Eur. 7.0測定。結果概括於下表12中。

表12：

劑量濃度	含量均勻性[%]
0.25 mg	94.7 - 103.8
0.5 mg	97.0 - 101.6
1 mg	97.8 - 102.7
2 mg	95.3 - 100.4

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種劑型，其可藉由包含以下步驟之方法獲得：
 - i) 提供西普尼莫德(siponimod)，
 - ii) 將步驟i)之化合物與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑預摻合，
 - iii) 將步驟ii)之混合物與醫藥賦形劑摻合，
 - iv) 將步驟iii)之混合物加工成劑型，
 - v) 視情況，將該劑型薄膜包衣。
2. 一種劑型，其含有0.2%至12% (w/w)西普尼莫德、1%至8% (w/w)防潮劑及80%至98.8% (w/w)醫藥賦形劑。
3. 如請求項1或2之劑型，其中以呈游離鹼形式之西普尼莫德之量計，西普尼莫德係以0.2 mg至10 mg之量存在。
4. 如請求項1至3中任一項之劑型，其中西普尼莫德之活體外釋放在30分鐘後為不低於80%。
5. 如請求項1至4中任一項之劑型，其中西普尼莫德粒徑X90/X50之比率為2至5。
6. 如請求項1至5中任一項之劑型，其中該防潮劑具有0.1至20、較佳1至15之正辛醇/水分配係數($\log P$)。
7. 如請求項1至6中任一項之劑型，其中該防潮劑選自氫化植物油、蓖麻油、硬脂酸棕櫚油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯及二十二烷酸甘油酯。
8. 如請求項1至7中任一項之劑型，其中該等醫藥賦形劑係選自潤滑劑、黏合劑、滑動劑、崩解劑及填充劑。
9. 如請求項1至8中任一項之劑型，其中該潤滑劑及該防潮劑為相同化合物，其中潤滑劑與防潮劑之組合量為1%至16% (w/w)。

10. 如請求項1至9中任一項之劑型，其含有
0.2 wt%至12 wt%西普尼莫德，
1 wt%至8 wt%防潮劑，
0 wt%至8 wt%潤滑劑，
0 wt%至10 wt%黏合劑，
0 wt%至3 wt%滑動劑，
0 wt%至10 wt%崩解劑，及
49 wt%至98.7 wt%填充劑，其係以該劑型之總重量計。
11. 如請求項1至10中任一項之劑型，其含有
0.2 mg至10 mg西普尼莫德，
0.5 mg至8 mg防潮劑，
0 mg至8 mg潤滑劑，
0 mg至20 mg黏合劑，
0 mg至6 mg滑動劑，
0 mg至15 mg崩解劑，及
17.8 mg至84.3 mg填充劑。
12. 如請求項1至12中任一項之劑型，其中該劑型為具有90%至110%
含量均勻性之錠劑。
13. 如請求項1至13中任一項之劑型，其中0 wt%至4 wt%西普尼莫德
在25°C下於60%濕度下6個月之後分解。
14. 一種用於生產劑型之方法，其包含以下步驟：
 - i) 提供西普尼莫德，
 - ii) 將步驟i)之化合物與防潮劑及視情況選用之醫藥賦形劑預
摻合，
 - iii) 將步驟ii)之混合物與醫藥賦形劑摻合，
 - iv) 將步驟iii)之混合物加工成劑型，

v) 視情況，將該劑型薄膜包衣。

15. 一種包含西普尼莫德及防潮劑之聚結物供生產固體口服劑型之用途，該固體口服劑型具有至少2年之在25°C下的存放期。

圖式

