



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I704915 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：108144916

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/225 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K9/28 (2006.01)*

(30)優先權：2013/12/12

歐洲專利局

EP 13382504

(71)申請人：西班牙商阿爾米雷爾有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：普拉內利斯希梅內斯 瑪麗亞 PLANELLS JIMENEZ, MARIA (ES)；杜阿爾特洛佩

斯 碧甘納 DUARTE LOPEZ, BEGONA (ES)；圭羅科爾 佩雷 GUIRO COLL,

PERE (ES)

(74)代理人：張耀暉；莊志強

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

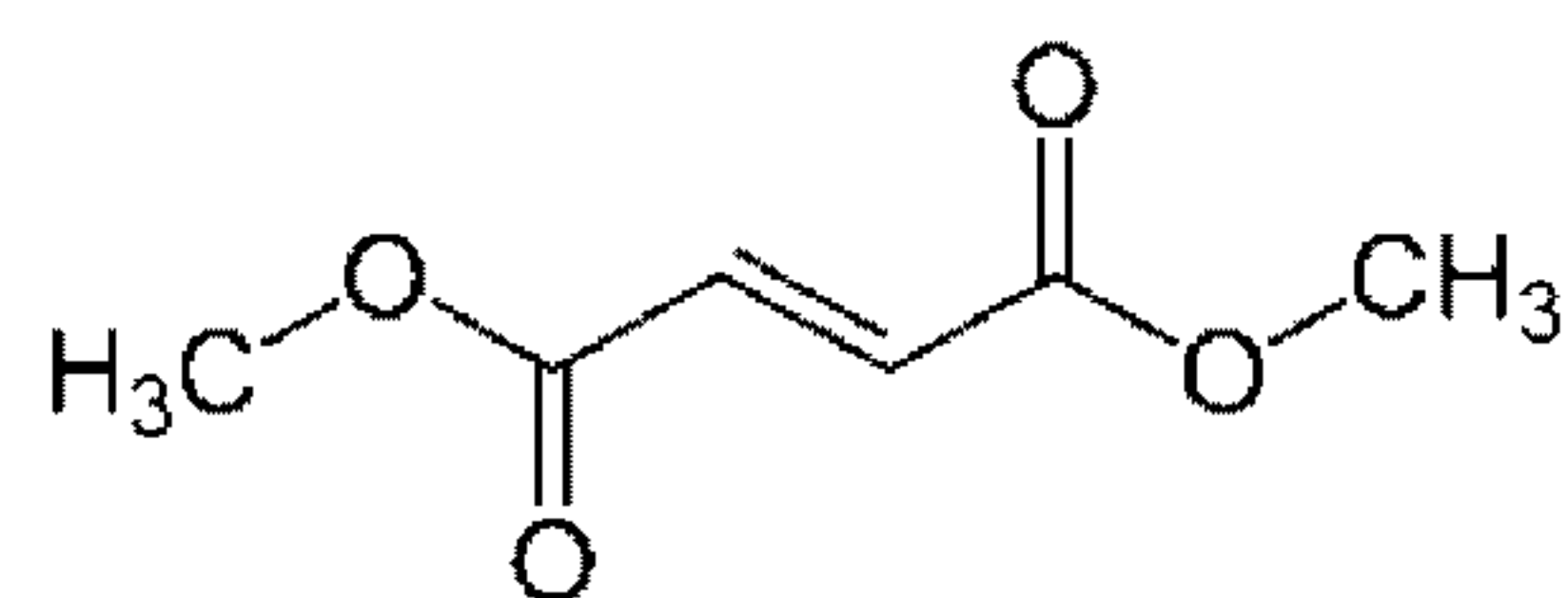
包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物及其用途

(57)摘要

一種醫藥組成物，其包含(a)反丁烯二酸二甲酯；(b)稀釋劑，其選自單糖、雙糖、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；以及(d)交聯羧甲基纖維素鈉，其中該反丁烯二酸二甲酯不由一耐胃包衣覆蓋。此等組成物意欲用於治療一些炎性自體免疫疾病或病症。

Pharmaceutical compositions are described comprising (a) dimethyl fumarate, (b) a diluent selected from monosaccharides, disaccharides, starch and starch derivatives, calcium and magnesium inorganic salts, sugar alcohols, and mixtures thereof, (c) microcrystalline cellulose and (d) croscarmellose sodium, wherein the dimethyl fumarate is not covered with a gastro-resistant coating. These compositions are intended for the treatment of some inflammatory autoimmune diseases or disorders.

特徵化學式：





I704915

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物及其用途

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING
DIMETHYL FUMARATE AND USES THEREOF

【中文】

一種醫藥組成物，其包含(a)反丁烯二酸二甲酯；(b)稀釋劑，其選自單糖、雙糖、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；以及(d)交聯羧甲基纖維素鈉，其中該反丁烯二酸二甲酯不由一耐胃包衣覆蓋。此等組成物意欲用於治療一些炎性自體免疫疾病或病症。

【英文】

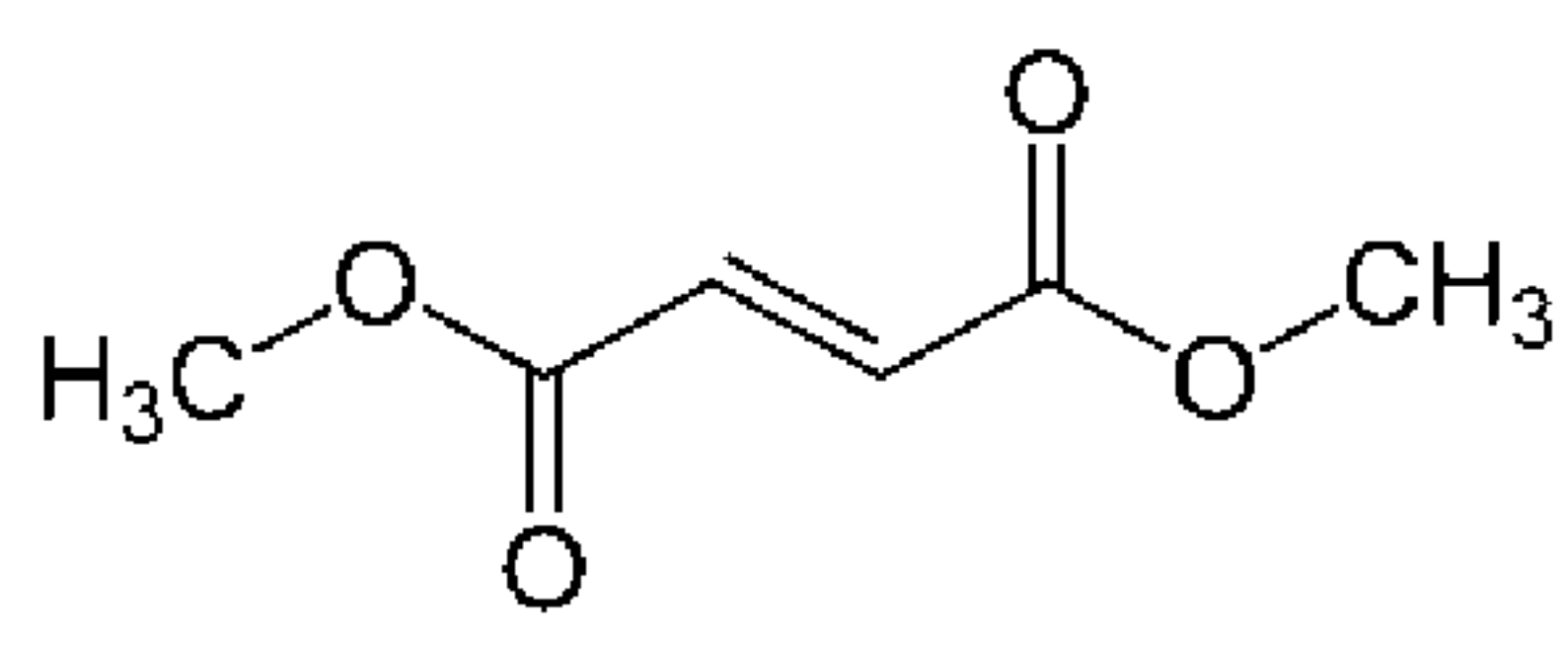
Pharmaceutical compositions are described comprising (a) dimethyl fumarate, (b) a diluent selected from monosaccharides, disaccharides, starch and starch derivatives, calcium and magnesium inorganic salts, sugar alcohols, and mixtures thereof, (c) microcrystalline cellulose and (d) croscarmellose sodium, wherein the dimethyl fumarate is not covered with a gastro-resistant coating. These compositions are intended for the treatment of some inflammatory autoimmune diseases or disorders.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物及其用途

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING DIMETHYL FUMARATE AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含以下者之醫藥組成物：(a)反丁烯二酸二甲酯；(b)稀釋劑，其選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c) 微晶纖維素；以及(d)交聯羧甲基纖維素鈉，其中該反丁烯二酸二甲酯不由耐胃包衣覆蓋。

【0002】 本發明進一步係關於藉由投與此等組成物來治療一些炎性自體免疫疾病或病症之方法。

【先前技術】

【0003】 炎性或自體免疫疾病或病症尤其為工業化國家之主要健康負擔，該等炎性或自體免疫疾病或病症諸如類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬。此等病症一般而言無法治癒，但在許多狀況下病狀可獲控制或減輕。

【0004】 反丁烯二酸酯(FAE)為衍生自不飽和二羧反丁烯二酸之化合物，且多年來已用於治療牛皮癬，此最初係由德國化學家 Walter Schweckendiek所建議。

【0005】 在1994年，Fumaderm® (Fumapharm AG)在德國核准用於治療牛皮癬，該Fumaderm®為一種反丁烯二酸二甲酯(DMF)與反丁烯二酸單乙酯(MEF)之鈣鹽、鎂鹽及鋅鹽之混合物。Fumaderm®可以兩種不

同的劑量強度來利用：低強度錠劑(Fumaderm® initial)，其含有30 mg 反丁烯二酸二甲酯、67 mg Ca-乙基氫化反丁烯二酸鹽、5 mg Mg-乙基氫化反丁烯二酸鹽及3 mg Zn-乙基氫化反丁烯二酸鹽；以及，高強度錠劑(Fumaderm®)，其含有120 mg反丁烯二酸二甲酯、87 mg Ca-乙基氫化反丁烯二酸鹽、5 mg Mg-乙基氫化反丁烯二酸鹽及3 mg Zn-乙基氫化反丁烯二酸鹽。

【0006】 Fumaderm® initial及Fumaderm®二者皆為含有以下賦形劑之腸溶衣錠劑：交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、硬脂酸鎂、著色劑E171及E132（僅於Fumaderm®中）、甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)、甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)、Macrogol 6000、聚二甲矽氧烷、聚乙烯吡咯酮、檸檬酸三乙酯、微晶纖維素及高度分散二氧化矽。

【0007】另外，錠劑應在不高於25 °C下儲存。(Fumaderm® initial/Fumaderm®；產品特性要旨(Summary of Product Characteristics，2009年2月版)。

【0008】FAE療法與諸如胃腸病苦、潮紅或淋巴球計數降低的不利事件相關聯。為改良Fumaderm®之安全性及效力，適於用FAE治療嚴重牛皮癬之準則在1999年建立(Mrowietz U.等人，British Journal of Dermatology 1999, 141, 424-429)。兩種劑量強度之Fumaderm®意欲以個別基本劑量方案來施用，該方案係以上升劑量之Fumaderm® initial開始，且在數週(例如三週)之治療之後，切換為Fumaderm®。

【0009】在2013年3月，Tecfidera® (Biogen Idec)由US FDA核准用於治療患有復發性形式之多發性硬化症的患者，該Tecfidera®為用於口服使用的反丁烯二酸二甲酯延遲釋放膠囊。

【0010】 Tecfidera®係提供為用於口服施用之硬明膠延遲釋放膠囊，

其含有120 mg或240 mg之反丁烯二酸二甲酯且含有以下賦形劑：微晶纖維素、矽化微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、矽膠、二氧化矽、硬脂酸鎂、檸檬酸三乙酯、甲基丙酸烯酸共聚物-A型、甲基丙酸烯酸共聚物分散體、聚二甲矽氧烷(30%乳液)、十二烷基硫酸鈉及聚山梨醇酯80。另外，膠囊應在15至25℃下儲存(Tecfidera®核准標示本文，日期：2013年3月27日)。

【0011】 Tecfidera®必須以上升劑量投與，即前7天每天投與兩次120 mg，且在此之後，每天投與兩次240 mg劑量。

【0012】 固體劑型(亦即錠劑、膠囊等等)之外觀對其藉由患者感知之方式而言為十分重要的。錠劑之宏觀外觀、其形狀、大小、顏色及標記物全部可有助於患者對藥物之期望值，而諸如表面粗糙度及顏色均質性之微觀外觀易於作為品質之量度獲感知。典型地，新產品係由於藉由形狀、大小、顏色及表面標記物之組合所達成的獨特外觀來識別。

【0013】 Fumaderm®及Tecfidera®皆利用以下劑量方案：以較低劑量開始，且數天/週之治療之後，切換至較高劑量。在兩種狀況下，兩種強度之組成物就定性及定量而言有所不同，且因此具有獨立的製造程序，從而增加製造成本。

【0014】 另外，患者辨別低劑量及高劑量之唯一方式係經由顏色辨別，此對視障人士而言有所限制。

【0015】 此外，Fumaderm®及Tecfidera®呈現限制性儲存條件。限制性的儲存規範可增加產品之經濟成本，減小其儲放壽命，為藥劑師帶來不便，阻礙藥局儲放產品，且一旦其放於患者家中即會不利地影響產品效能。

【0016】 因此，對克服包含反丁烯二酸酯、尤其反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物在限制性儲存條件及不同強度方面之上述缺點存在需要，該

等醫藥組成物就定性及定量而言有所不同且可僅由患者就顏色而言來進行辨別。

【0017】此項技術中已知包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物。例如，EP 0 312 697描述呈腸溶衣錠劑形式之醫藥組成物，該等醫藥組成物包含反丁烯二酸二甲酯與反丁烯二酸單乙酯之鈣鹽、鎂鹽及鋅鹽。

【0018】US 6,355,676及US 6,509,376描述呈包含反丁烯二酸二甲酯之腸溶衣微錠劑或微丸粒形式之醫藥組成物，其中丸粒或微錠劑分別之大小或平均直徑在300至2,000 μm 範圍內，尤其在500或1,000 μm 之範圍內。根據US 6,355,676及US 6,509,376，微錠劑可相對習知錠劑呈現於胃腸道中之改良耐受性。

【0019】WO 2010/126605描述呈含有腸溶衣微錠劑之膠囊形式的包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物。

【0020】WO 2006/037342、WO 2007/042034、WO 2010/079221及WO 2010/079222描述受控釋放醫藥組成物，其包含作為活性物質的一或多種反丁烯二酸酯，該等反丁烯二酸酯選自反丁烯二酸之二($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷酯，亦即反丁烯二酸二甲酯，以及反丁烯二酸之單($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷酯。詳言之，此等文件描述的是：反丁烯二酸酯，尤其反丁烯二酸二甲酯係呈顆粒、粒子或(微)晶體形式，其在製造成錠劑或膠囊之前由耐胃腸包衣覆蓋，該等錠劑或膠囊隨後予以腸溶衣包衣。反丁烯二酸二甲酯顆粒、粒子或(微)晶體之包衣允許活性成分以相較於Fumaderm®延長、緩慢及/或延遲之方式遞送。

【0021】WO 2013/076216描述反丁烯二酸二甲酯之粒子，該等粒子係藉由包含醫藥學上可接受之pH依賴性耐腸聚合物的至少一個層包衣。

【0022】WO 2013/119677描述包含反丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物，其中組成物中反丁烯二酸二甲酯之總量在43至95 wt.%範圍變化。

【0023】然而，此等文件中無一者描述可用於獲得具有不同反丁烯二酸二甲酯強度之不同醫藥組成物(亦即，位似錠劑(homothetic tablet))之散裝醫藥組成物，該等醫藥組成物具有相同定性組成且維持相同wt.%之所有組分，而僅錠劑質量有所變化。

【發明內容】

【0024】本申請案係關於醫藥組成物，其包含(a)反丁烯二酸二甲酯；(b)稀釋劑，其選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；以及(d)交聯羧甲基纖維素鈉，其中該反丁烯二酸二甲酯不由耐胃包衣覆蓋。

【0025】本發明之作者已令人驚訝地發現：如上定義之醫藥組成物可用作散裝醫藥組成物，其允許獲得具有不同反丁烯二酸二甲酯強度的用於口服施用之醫藥組成物(亦即，位似錠劑核心(包衣之前))，該等醫藥組成物具有相同定性組成且維持相同wt.%之所有組分，而僅錠劑核心質量有所變化。特別關注此醫藥組成物係藉由錠劑之大小來區別不同強度而非僅藉由顏色來區別，從而有利於視障人士。

【0026】另外，就減少製造程序且同時減小製造成本而言，散裝醫藥組成物為有益的。

【0027】此外，本發明之醫藥組成物呈現改良儲存條件，亦即，本發明之醫藥組成物之儲存條件比在對Fumaderm®及Tecfidera®之規定資訊中所指示的條件限制性更小。

【0028】最後，儘管已自Fumaderm®減少活性成分之數量且具有不同賦形劑，但本發明之醫藥組成物仍呈現類似於Fumaderm®之溶解概況。

【0029】本發明進一步係關於如上定義之醫藥組成物，其適用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症，尤其選自以下者之炎性或自體免疫疾病或病症：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側

索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其適用於治療或預防多發性硬化症或牛皮癬。

【0030】本發明進一步係關於如上定義之醫藥組成物用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症，尤其選自以下者之炎性或自體免疫疾病或病症：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其適用於治療或預防多發性硬化症或牛皮癬。

【0031】本發明進一步係關於一種用於治療罹患炎性或自體免疫疾病或病症，尤其罹患選自以下者之炎性或自體免疫疾病或病症的受試者之方法：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其為用於治療罹患多發性硬化症或牛皮癬之受試者之方法；該方法包含向該受試者投與治療有效量之如上定義之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0032】如本文所使用之術語「治療」係關於治療人類患者之疾病或醫學病狀，其包括：

(a)預防疾病或醫學病狀發生，亦即，患者之預防性治療；

- (b)改善疾病或醫學病狀，亦即，引起患者之疾病或醫學病狀減退；
(c)抑制疾病或醫學病狀，亦即，減慢患者之疾病或醫學病狀之發展；

或

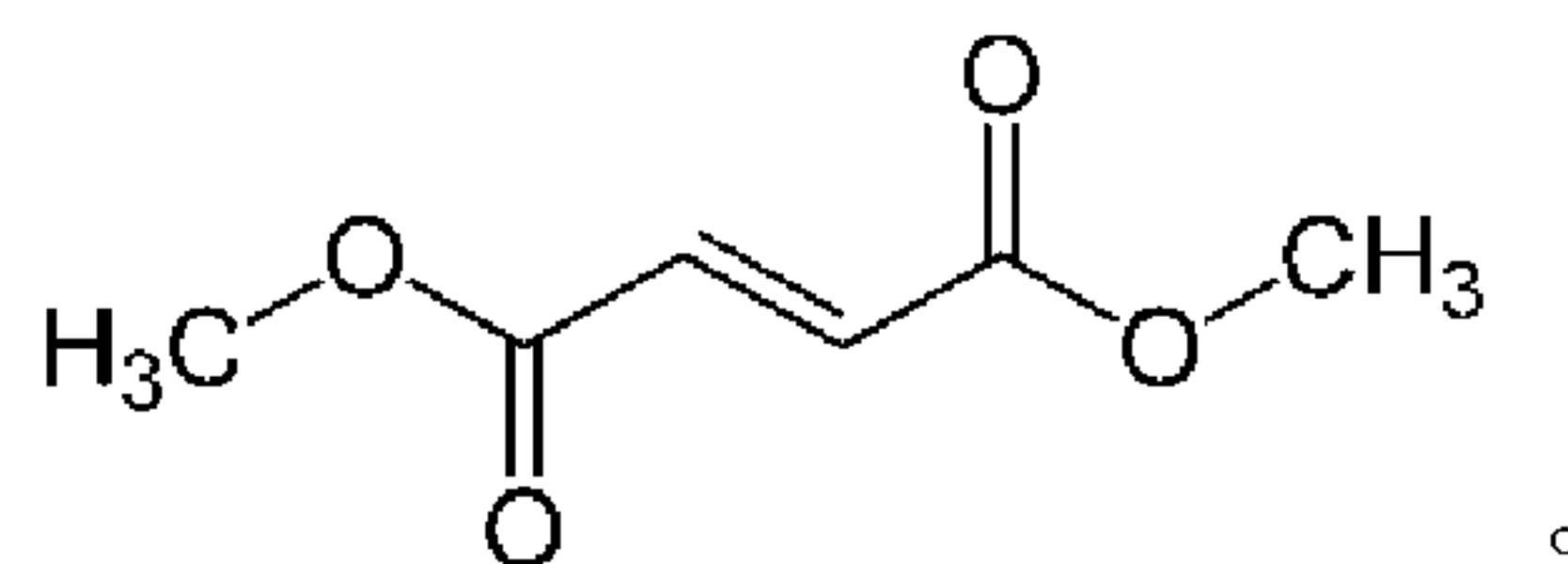
- (d)減輕患者之疾病或醫學病狀之症狀。

【0033】如本文所使用之術語化合物之「治療有效量」意指足以治癒、減輕或部分阻止給定疾病及其併發症之臨床表現的量。足夠達成其之量係定義為「治療有效量」。適於每一目的之有效量將取決於疾病或傷害之嚴重性以及受試者之體重及一般狀態。將理解的是，可使用常規實驗，藉由構建值之矩陣且測試矩陣中之不同點來達成對適當劑量之判定，此全部在受訓醫師之一般技藝範圍內。

【0034】如本文所使用之術語「不由耐胃包衣覆蓋」意指：反丁烯二酸二甲酯粒子先前不由醫藥學上可接受之聚合物或親水性賦形劑來包衣，該等聚合物諸如乙基纖維素、甲基丙烯酸烯/丙烯酸共聚物或鉸基甲基丙烯酸酯共聚物(諸如鉸基甲基丙烯酸酯共聚物A或B型，或甲基丙烯酸烯酸共聚物A或B)、聚乙酸乙烯酯聚合物、甲基丙烯醯基-乙基丙烯酸酯聚合物；該等親水性賦形劑諸如聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯酮、羥丙基纖維素(HPC)、羥乙基澱粉(HES)或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

(a)反丁烯二酸二甲酯

【0035】反丁烯二酸二甲酯((E)-丁烯二酸二甲酯；CAS RN 624-49-7)為反丁烯二酸之甲酯，其呈現分子式 $C_6H_8O_4$ 及分子質量144.13 g/mol，以及以下化學式



【0036】根據German Medicines Codex 2004 (DAC 2004)，其為白色結晶粉末，具有在102-105°C範圍內之熔點。

【0037】反丁烯二酸二甲酯之結晶性質描述於Kooijman H等人, *Acta Cryst.* (2004), E60, o917-o918中。

【0038】反丁烯二酸二甲酯可藉由使反丁烯二酸與甲醇於作為觸媒之濃硫酸之存在下反應而獲得(Ma Hongfei, *Chemical industry Times*, 2005, 第19卷, 第4期, 18-19)。

【0039】典型地，將反丁烯二酸二甲酯篩分及/或研磨來控制其黏徑。在一較佳實施例中，反丁烯二酸二甲酯具有以下黏徑分佈：在5-20 μm 之間的d (10)、在30-70 μm 之間的d (50)，及在80-150 μm 之間的d (90)，其係使用雷射衍射黏徑分析儀Mastersizer 2000 (Malvern Instruments) 來量測。

(b)稀釋劑

【0040】稀釋劑為指定來在藥物劑量本身不足以產生劑型(亦即錠劑)之所需容積時，用以構成此容積之填充劑(*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 第三版, 1986, ISBN 0-8121-0977-5)。

【0041】典型地，稀釋劑係選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物。

【0042】單醣為無色、結晶固體，其可自由地溶於水但不可溶於非極性溶劑。最簡單的單醣為兩種三碳丙醣：甘油醛，其為醛丙醣；以及二羥丙酮，其為酮丙醣。在其主鏈中具有四、五、六及七個碳原子之單醣分別稱為：四醣、五醣、六醣及七醣(*Lehninger Principles of Biochemistry*, 第4版)。根據本發明之適合的單醣為D-核糖、D-五碳糖、D-木糖、D-葡萄糖(右旋糖)、D-甘露糖、D-半乳糖及D-果糖。

【0043】雙醣由以O-醣苷鍵共價接合的兩個單醣組成，該O-醣苷鍵在一種糖之羥基與另一種糖之變旋碳反應時形成(*Lehninger Principles of Biochemistry*, 第4版)。根據本發明之適合的雙醣為乳糖、麥芽糖(α -D-

葡萄糖吡喃糖苷-(1-4)-D-葡萄糖吡喃糖)、蔗糖(α -D-葡萄糖吡喃糖苷 β -D-果吡喃糖苷)及海藻糖(α -D-葡萄糖吡喃糖苷 α -D-葡萄糖吡喃糖苷)。

【0044】澱粉(CAS RN 9005-25-8；分子式 $(C_6H_{10}O_5)_n$ ，其中 $n = 300-1000$)為天然同元多醣，其由直鏈澱粉糖及支鏈澱粉(兩種基於 α -(d)-葡萄糖之多糖)組成。兩種聚合物以半晶質結構來組織，且在澱粉顆粒中，支鏈澱粉形成結晶部分。澱粉以無臭及無味、精細、白色至灰白色粉末存在。其由極小球形或卵形顆粒或晶粒(**grain**)組成，該等顆粒或顆粒之大小與形狀為每一植物品種之特徵(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009; ISBN 9780853697923, UK)。

【0045】根據本發明之澱粉衍生物係指部分或完全預糊化澱粉(已受化學及/或機械處理來破裂澱粉顆粒之所有或部分的澱粉)、水解澱粉、糊精化澱粉、鹼性改質澱粉(具有氫氧化鈉或氫氧化鉀)、漂白澱粉(具有過氧化氫)、酶處理澱粉、單澱粉磷酸酯、羥丙基化澱粉、羥乙基澱粉、辛烯基琥珀酸酐(OSA)澱粉、陽離子澱粉(對澱粉增加正電荷)、羧甲基化澱粉(具有增加負電荷之單氯乙酸)，其混合物。

【0046】根據本發明之鈣及鎂無機鹽係指碳酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、碳酸鎂或其混合物。

【0047】糖醇為由將單醣中之羰基還原成羥基而產生的多元醇。糖醇為白色、水溶性固體，其天然地存在且作為增稠劑及甜味劑廣泛用於食品行業中。根據本發明之適合的糖醇為赤蘚醇、異麥芽糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇及木糖醇。

【0048】較佳地，稀釋劑(b)係選自乳糖、D-葡萄糖(右旋糖)、蔗糖(D-蔗糖)、果糖(D-果糖)、半乳糖(D-半乳糖)、澱粉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、異麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇及其混合物。

【0049】 在一較佳實施例中，稀釋劑(b)係選自果糖、乳糖、磷酸氫鈣、甘露糖醇及其混合物。在一更佳實施例中，稀釋劑(b)為乳糖。

果糖

【0050】 果糖(D-果糖)為一種以極具甜味之無臭、無色晶體或白色結晶粉末存在的單醣(CAS RN 57-48-7；分子式 $C_6H_{12}O_6$ ；分子量180.16 g/m)。果糖天然地存在於蜂蜜及大量水果中。其可藉由許多方法自菊糖、右旋糖或蔗糖製備。在商業上，果糖主要藉由自來源於水解及異構化穀類澱粉或甘蔗及甜菜糖之高果糖糖漿結晶來製造(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009)。

乳糖

【0051】 乳糖為自牛乳獲得的天然單醣，其由半乳糖及葡萄糖部分組成。乳糖以白色至灰白色結晶粒子或粉末存在。其為無臭及輕微帶甜味的。*The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009描述根據本發明為適合的不同乳糖類型：無水乳糖(CAS RN 63-42-3；分子式 $C_{12}H_{22}O_{11}$ ；分子量342.30 g/m)；吸入乳糖，其為乳糖一水化物(CAS RN 5989-81-1；分子式 $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$ ；分子量360.31 g/m)；以及噴霧乾燥乳糖，其為非晶形乳糖(α -乳糖及 β -乳糖之1:1混合物)與乳糖一水化物之混合物。

【0052】 在一較佳實施例，乳糖係選自乳糖一水化物或噴霧乾燥乳糖，較佳為噴霧乾燥乳糖。

【0053】 典型地，噴霧乾燥乳糖具有在 0.55 g/cm^3 與 0.68 g/cm^3 之間的容積密度，及在 0.65 g/cm^3 與 0.75 g/cm^3 之間的敲緊密度。在一較佳實施例中，噴霧乾燥乳糖具有以下黏徑分佈(保持在噴漆篩上，累計)：75 μm (US標準#200) 60-80%、106 μm (US標準#140) 30-55%及250 μm (US標準#60) 0.0-0.5%。

磷酸氫鈣

【0054】根據本發明之磷酸氫鈣係指無水磷酸氫鈣及磷酸氫鈣水合物。

【0055】無水磷酸氫鈣(無水二鹽基性的磷酸鈣；CAS RN 7757-93-9；分子式 CaHPO_4 ；分子量136.06 g/m)為以三斜晶體存在的白色、無臭、無味粉末或結晶固體(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009)。

【0056】二水合磷酸氫鈣(二水合二鹽基性的磷酸鈣；CAS RN 7789-77-7；分子式 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ；分子量172.09 g/m)為以單斜晶體存在的白色、無臭、無味粉末或結晶固體(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009)。

【0057】在一較佳實施例中，磷酸氫鈣為無水磷酸氫鈣。

甘露糖醇

【0058】甘露糖醇(D-甘露糖醇；CAS RN 69-65-8；分子式 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ ；分子量182.17 g/m)為與甘露糖相關的六元醇且與山梨糖醇為異構物。甘露糖醇以白色、無臭、結晶粉末或自由流動顆粒存在。其具有甜味，大致與葡萄糖一樣甜且為蔗糖甜味的一半，且在口中賦予涼爽感覺。*The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009描述根據本發明為適合的不同市售級別的甘露糖醇，諸如Pearlitol 300 DC、Pearlitol 400 DC及Pearlitol 500 DC；全部藉由Roquette Frères製造。

(c)微晶纖維素

【0059】微晶纖維素(CAS RN 9004-34-6；分子式 $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ ，其中n大致為220；分子量大致為36000 g/m)為純化、部分解聚纖維素，其以由多孔粒子構成的白色、無臭、無味、結晶粉末存在(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009)。

【0060】典型地，微晶纖維素具有在 0.28 g/cm^3 與 0.33 g/cm^3 之間的容積密度。在一較佳實施例中，微晶纖維素具有以下黏徑分佈：在 $25\text{-}50\text{ }\mu\text{m}$ 之間的 $d(10)$ 、在 $100\text{-}150\text{ }\mu\text{m}$ 之間的 $d(50)$ ，及在 $195\text{-}280\text{ }\mu\text{m}$ 之間的 $d(90)$ ，其係使用雷射衍射黏徑分析儀Mastersizer (Malvern Instruments)來量測。

(d)交聯羧甲基纖維素鈉

【0061】交聯羧甲基纖維素鈉(纖維素、羧甲基醚、鈉鹽，交聯；CAS RN 74811-65-7)為羧甲基纖維素鈉之交聯聚合物。交聯羧甲基纖維素鈉以無臭、白色或灰白色粉末存在(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版, 2009)。

【0062】典型地，交聯羧甲基纖維素鈉具有約 0.529 g/cm^3 之容積密度及約 0.819 g/cm^3 之敲緊密度。在一較佳實施例中，微晶纖維素具有以下黏徑分佈：不超過 $25\text{ }\mu\text{m}$ 的 $d(10)$ 、在 $25\text{-}55\text{ }\mu\text{m}$ 之間的 $d(50)$ ，及不少於 $60\text{ }\mu\text{m}$ 的 $d(90)$ ，其係使用雷射衍射黏徑分析儀Mastersizer (Malvern Instruments)來量測。

醫藥組成物

【0063】典型地，本發明提供醫藥組成物，其包含(a)反丁烯二酸二甲酯；(b)稀釋劑，其選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；以及(d)交聯羧甲基纖維素鈉，其中該反丁烯二酸二甲酯不由耐胃包衣覆蓋。

【0064】較佳地，稀釋劑(b)係選自乳糖、D-葡萄糖(右旋糖)、蔗糖、果糖、半乳糖、澱粉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、異麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇及其混合物。

【0065】在一較佳實施例中，稀釋劑(b)係選自乳糖、磷酸氫鈣、異麥芽糖醇、甘露糖醇及其混合物。在一更佳實施例中，稀釋劑(b)為乳糖。

【0066】 在一特定較佳實施例，本發明提供醫藥組成物，其包含(a)反丁烯二酸二甲酯、(b)乳糖、(c) 微晶纖維素，以及(d) 交聯羧甲基纖維素鈉。

【0067】 在一較佳實施例中，如上定義之醫藥組成物進一步包含 (e) 至少一種助流劑。

【0068】 典型地，助流劑(e)係選自磷酸鈣、矽酸鈣、粉末纖維素、矽酸鎂、三矽酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、十二烷基硫酸鎂、十二烷基硫酸鈉、澱粉、二氧化矽、滑石、矽膠、無水矽膠(膠狀二氧化矽或煅製二氧化矽)及其混合物。

【0069】 較佳地，助流劑(e)係選自無水矽膠、滑石或其組合，更佳為無水矽膠。

【0070】 在一較佳實施例中，如上定義之醫藥組成物進一步包含(f)至少一種潤滑劑。

【0071】 典型地，潤滑劑(f)係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯基反丁烯二酸鈉、聚乙二醇(尤其聚乙二醇4000及6000)、十二烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鎂、苯甲酸鈉、苯甲酸鉀、輕質礦物油、氫化植物油(尤其氫化蓖麻油)、甘油單硬脂酸酯、二十二酸甘油酯、棕櫚醯硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸鋅及其混合物。

【0072】 較佳地，潤滑劑(f)為硬脂酸鎂。

【0073】 在一較佳實施例中，在如上定義之醫藥組成物中，(c)微晶纖維素與(b)稀釋劑之重量比在2:5至5:2範圍內，較佳在2:1至1:2範圍內，更佳為4:3。

【0074】 在另一較佳實施例中，在如上定義之醫藥組成物中，(c)微晶纖維素與(a)反丁烯二酸二甲酯之重量比在5:1至1:5範圍內，較佳在3:1至1:3範圍內，更佳為8:5。

【0075】在另一較佳實施例中，在如上定義之醫藥組成物中，(b)稀釋劑與(a)反丁烯二酸二甲酯之重量比在5:1至1:5範圍內，較佳在3:1至1:3範圍內，更佳為6:5。

【0076】在另一較佳實施例中，在如上定義之醫藥組成物中，(c)微晶纖維素與(d)交聯羧甲基纖維素鈉之重量比在30:1至1:5範圍內，較佳在20:1至1:2範圍內，更佳為10:1。

【0077】在另一較佳實施例中，在如上定義之醫藥組成物中，(b)稀釋劑與(d)交聯羧甲基纖維素鈉之重量比在20:1至1:5範圍內，較佳在10:1至1:3範圍內，更佳為15:2。

【0078】本發明之醫藥組成物可視需要含有其他習知成分，諸如抗氧化劑、著色劑、芳香劑、防腐劑及味道掩蔽劑。

【0079】在一較佳實施例中，本發明之醫藥組成物係口服投與(經口投與；per os (拉丁語))。

【0080】典型地，本發明之醫藥組成物為固體劑型，亦即，立即釋放錠劑、立即釋放膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊、持續釋放錠劑、持續釋放膠囊、可溶性錠劑、可分散錠劑、發泡性錠劑、可咀嚼錠劑、可咀嚼膠、口頰錠劑、舌下錠劑、口服崩解性錠劑、口含劑、片劑(pastille)、硬明膠膠囊或軟明膠膠囊。

【0081】較佳地，本發明之醫藥組成物呈延遲釋放錠劑形式，更佳地為耐胃(腸溶衣)錠劑。耐胃錠劑為延遲釋放錠劑，其意欲抵抗胃液並且在腸介質中釋放其活性物質。通常，其由已由耐胃包衣覆蓋的顆粒或粒子製備，或在某些狀況下藉由用耐胃包衣覆蓋錠劑核心(腸溶衣錠劑)來製備(*European Pharmacopoeia* 6.0, 2007, ISBN 9789287160546)。在一較佳實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，其藉由用耐胃包衣覆蓋錠劑核心來製備。

【0082】如先前所指示，反丁烯二酸二甲酯不由耐胃包衣覆蓋，亦即，當製備錠劑核心(包衣之前的錠劑)時，反丁烯二酸二甲酯粒子先前不由醫藥學上可接受之聚合物或親水性賦形劑包衣。

【0083】錠劑摻合物可經直接壓製或藉由滾筒壓製以形成錠劑。錠劑摻合物或摻合物之部分可在製錠之前替代地經濕式粒化、乾式粒化或熔融粒化；熔融凝結；或擠出。錠劑之調配詳細地論述於*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, 2005, ISBN 0781746736中。

【0084】錠劑核心上之包衣通常由物質之混合物組成，例如一或多種塑化劑、一或多種聚合物、一或多種共聚物、一或多種助流劑、一或多種顏料或其混合物。錠劑核心之包衣詳細地論述於*Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, 2008, ISBN 9780470259580。

【0085】包衣中適合的塑化劑之實例(減小最小形膜溫度以及玻璃轉移溫度之化合物)包括以下一或多者：檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、苯甲酸苄酯、乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯、氯丁醇、糊精、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯(dibutyl sebacate)、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、甘油、甘油單硬脂酸酯、羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯、甘露糖醇、礦物油、羊毛脂醇、棕櫚酸、聚乙二醇、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯、丙二醇、2-吡咯啉酮、山梨糖醇、硬脂酸、三乙酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、三乙醇胺、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇及丙二醇。

【0086】包衣中適合的聚合物之實例包括以下一或多者：甲基丙烯酸酯聚合物、丙烯酸聚合物、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、乙酸琥珀酸羥基丙基纖維素(HPMCAS)、乙基纖維素(EC)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、聚(乙烯醇)(PVA)及聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯(PVAP)。此等聚合物可作

為水性分散液、粉末或有機溶液(例如醇、丙酮)獲得。市售有機溶液之實例為聚(乙烯醇)、甲基丙酸烯酸共聚物-C型、聚乙二醇、滑石、中和劑及顏料之混合物；由Colorcon, Inc以商標名OPADRY® 200出售。

【0087】 包衣中適合的共聚物之實例包括以下一或多者：甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯(50:50)共聚物、甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯(30:70)共聚物、甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯(50:50)共聚物，或甲基丙酸烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物。此等共聚物可作為水性分散液、粉末或有機溶液(例如醇、丙酮)獲得。市售共聚物之實例包括由Evonik以商標名EUDRAGIT®出售的甲基丙酸烯酸共聚物，其包括 EUDRAGIT® L 30 D-55(甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)，30%水性分散液)、EUDRAGIT® L 100-55(甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)，粉末形式)、EUDRAGIT® L 100(甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)，粉末形式)、EUDRAGIT® L 12,5(甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)，12.5%有機溶液)、EUDRAGIT® S 100(甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)，粉末形式)、EUDRAGIT® S 12,5 (甲基丙酸烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)，12.5%有機溶液)，以及EUDRAGIT® FS 30 D (甲基丙酸烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物，30%水性分散液)。

【0088】 包衣中適合的助流劑之實例包括滑石或甘油單硬脂酸酯。

【0089】 包衣中適合的顏料之實例包括二氧化鈦、鋁色澱、靛青洋紅色澱或氧化鐵顏料。

【0090】 在一特定實施例中，包衣係藉助於包含以下者之包衣調配物來進行：i)一或多種聚合物及/或共聚物、ii)一或多種助流劑、iii)一或多種塑化劑，以及iv)一或多種顏料。視需要，包衣調配物可包含一或多種消泡劑。

【0091】 在一特定實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠

劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

(a) 20-30 wt.%之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；

(b) 25-35 wt.%之稀釋劑，其選自乳糖、D-葡萄糖(右旋糖)、蔗糖、果糖、半乳糖、澱粉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、異麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇及其混合物；

(c) 35-45 wt.%之微晶纖維素；

(d) 1-10 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉。

【0092】 在另一特定實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

(a) 20-30 wt.%之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；

(b) 25-35 wt.%之稀釋劑，其選自乳糖、磷酸氫鈣、異麥芽糖醇、甘露糖醇及其混合物；

(c) 35-45 wt.%之微晶纖維素；

(d) 1-10 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉。

【0093】 在一特定較佳實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

(a) 20-30 wt.%之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；

(b) 25-35 wt.%之乳糖；

(c) 35-45 wt.%之微晶纖維素；

(d) 1-10 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉。

【0094】 在一較佳實施例中，如上定義之呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式之醫藥組成物進一步包含(e)至少一種助流劑。

【0095】 較佳地，助流劑(e)係選自無水矽膠、滑石或其組合，更佳為無水矽膠。

【0096】 當如上定義之耐胃(腸溶衣)錠劑包含(e)至少一種助流劑，助

流劑(或助流劑之組合)以在0.1至5 wt.%範圍變化、較佳在0.2至3 wt.%範圍變化、更佳0.1至1 wt.%範圍變化之量存在，此係以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計。

【0097】 在另一較佳實施例中，如上定義之呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式之醫藥組成物進一步包含(f)至少一種潤滑劑。

【0098】 較佳地，潤滑劑(f)為硬脂酸鎂。

【0099】 當如上定義之耐胃(腸溶衣)錠劑包含(f)至少一種潤滑劑，潤滑劑(或潤滑劑之組合)以在0.1至10 wt.%範圍變化、較佳在0.2至5 wt.%範圍變化、更佳0.1至2 wt.%範圍變化之量存在，此係以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計。

【0100】 在一特定實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

- (a) 20-30 wt.%之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；
- (b) 25-35 wt.%之乳糖；
- (c) 35-45 wt.%之微晶纖維素；
- (d) 1-10 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 0.1-5 wt.%之至少一種助流劑；較佳選自無水矽膠、滑石或其組合；更佳為無水矽膠；
- (f) 0.1-10 wt.%之至少一種潤滑劑，較佳為硬脂酸鎂。

【0101】 在一較佳實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

- (a) 25 wt.%之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；
- (b) 30 wt.%之乳糖；
- (c) 40 wt.%之微晶纖維素；
- (d) 4 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 0.5 wt.%之至少一種助流劑；較佳選自無水矽膠、滑石或其組合；更佳為無水矽膠；

(f) 0.5 wt.%之至少一種潤滑劑，較佳為硬脂酸鎂。

【0102】 在一特定較佳實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

(a) 30 mg 之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；

(b) 36 mg 之乳糖；

(c) 48 mg 之微晶纖維素；

(d) 4.8 mg 之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 0.6 mg 之無水矽膠；

(f) 0.6 mg 之硬脂酸鎂。

【0103】 在另一特定較佳實施例中，本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式，且以包衣之前錠劑(錠劑核心)之總重量計，包含：

(a) 120 mg 之反丁烯二酸二甲酯(先前不由耐胃包衣覆蓋)；

(b) 144 mg 之乳糖；

(c) 192 mg 之微晶纖維素；

(d) 19.2 mg 之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 2.4 mg 之無水矽膠；

(f) 2.4 mg 之硬脂酸鎂。

【0104】 在一較佳實施例中，當本發明之醫藥組成物呈耐胃(腸溶衣)錠劑形式時，錠劑核心不含有不同於以上所述者之其他賦形劑，亦即(b)稀釋劑、(c)微晶纖維素、(d)交聯羧甲基纖維素鈉及視需要(e)無水矽膠；以及(f)硬脂酸鎂。

【0105】 本發明亦係關於如上定義之醫藥組成物，其適用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症，尤其選自以下者之炎性或自體免疫疾病

或病症：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其適用於治療或預防多發性硬化症或牛皮癬。

【0106】 本發明亦提供如上定義之醫藥組成物用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症，尤其選自以下者之炎性或自體免疫疾病或病症：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其適用於治療或預防多發性硬化症或牛皮癬。

【0107】 本發明進一步係關於一種用於治療罹患炎性或自體免疫疾病或病症，尤其罹患選自以下者之炎性或自體免疫疾病或病症的受試者之方法：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I型糖尿病或牛皮癬；尤其適用於治療罹患多發性硬化症或牛皮癬之受試者；該方法包含向該受試者投與治療有效量之如上定義之醫藥組成物。

【0108】 本發明亦係關於用於製造如上所述之醫藥組成物的方法，該方法包含以下步驟：

i) 將以下者混合來形成均質摻合物：(a)反丁烯二酸二甲酯，其中反丁烯二酸二甲酯先前不由耐胃包衣覆蓋；(b)稀釋劑，其選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；

(d)交聯羧甲基纖維素鈉，以及視需要其他醫藥賦形劑；以及
ii)視需要篩分該摻合物。

【0109】 本發明亦提供可藉由此方法獲得的醫藥組成物。

【0110】 在一較佳實施例中，用於製造如上所述之醫藥組成物的方法包含以下步驟：

i) 將以下者混合來形成均質摻合物：(a)反丁烯二酸二甲酯，其中反丁烯二酸二甲酯先前不由耐胃包衣覆蓋；(b)稀釋劑，其選自單醣、雙醣、澱粉及澱粉衍生物、鈣及鎂無機鹽、糖醇及其混合物；(c)微晶纖維素；(d)交聯羧甲基纖維素鈉，以及(e)至少一種助流劑；

ii) 視需要篩分該摻合物；

iii) 向先前摻合物添加(e)至少一種助流劑且混合所得摻合物；以及

iv) 視需要篩分最終摻合物。

【0111】 本發明亦係關於可藉由此方法獲得的醫藥組成物。

【0112】 本發明亦係關於用於製造如上所述之耐胃(腸溶衣)錠劑的方法，該方法包含以下步驟：

i)將上述摻合物製錠來獲得錠劑核心；以及

ii)將錠劑核心包衣。

【0113】 本發明亦提供可藉由此方法獲得的耐胃(腸溶衣)錠劑。

【0114】 本發明亦提供包含以下者之組合：(1)如上定義之醫藥組成物及(2)治療有效量的減少或消除潮紅之化合物。

【0115】 自早期臨床研究以來已知潮紅為反丁烯二酸酯之副作用，且潮紅導致一些患者之治療中斷(Nieboer C等人., *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989, 20:4, 601-608)；Nieboer C等人., *Dermatologica*, 1990, 181:33-37)。因此，「減少或消除潮紅之化合物」係指化合物減少潮紅發生時之嚴重性的能力，或化合物產生比其他發生

情況更少潮紅事件之能力。如本文所使用，術語「治療有效量」意指足以減少潮紅發生時之嚴重性的量，或產生比其他發生情況更少潮紅事件之量。足以達成其之量係定義為「治療有效量」。

【0116】組合中之活性化合物可在同一醫藥組成物或不同組成物中共同投與，該等組成物意欲藉由同一路線或不同路線單獨、同時、相伴或連續投與。

【0117】亦提供一種產品，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，及(2)治療有效量的減少或消除潮紅之化合物，其作為在治療遭受或易患如上定義之病理性病狀或疾病之人類或動物患者中供同時、單獨或連續使用之組合製劑。

【0118】亦提供一種部件之套組，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，連同與(2)治療有效量的減少或消除潮紅之化合物組合來進行同時、獨立或連續使用之說明書，該套組係用於治療遭受或易患如上定義之病理性病狀或疾病之人類或動物患者。

【0119】亦提供一種包裝，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，及(2)治療有效量的減少或消除潮紅之化合物，其在治療如上定義之病理性病狀或疾病中供同時、單獨或連續使用。

【0120】典型地，減少或消除潮紅之化合物(2)係選自乙醯基柳酸、laropripant((-)-[(3R)-4-(4-氯苄基)-7-氟-5-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫環戊[b]吡啶-3-基]乙酸)、COX抑制劑或其組合。

【0121】如本文所使用，術語COX抑制劑係指抑制環氧合酶-1酶及環氧合酶-2酶兩者之化合物。在一個實施例中，在人類全血分析中，化合物具有之環氧合酶-1 IC₅₀值為小於約200 μM 、較佳小於約100 μM 、更佳小於約50 μM 、甚至更佳小於約20 μM ，且具有之環氧合酶-2 IC₅₀值為小於約50 μM 、較佳小於25 μM 、更佳小於約15 μM 、甚至更佳小於約2 μM (如

Brideau等人., Inflamm Res., 45: 68-74 (1996)中所述)並且具有之環氧合酶-2抑制對環氧合酶-1抑制之選擇性比率(測定為 IC_{50} COX-1/ IC_{50} COX-2之比率)為至少0.1、較佳至少0.5、更佳至少1、甚至更佳至少2且最佳至少10。

【0122】在一實施例中，COX抑制劑係選自由以下組成之群：昔康類、吡羅昔康、美洛昔康、伊索昔康、替諾昔康、舒多昔康、CP-14,304、柳酸酯、雙柳酸酯、撲炎痛、痛炎寧、痛熱甯、索普林、二氟尼柳、芬度柳、乙酸衍生物、醋氯芬酸、雙氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、伊索克酸、吡羅芬酸、硫平酸、齊多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐滅酸、clindanac、奧昔平酸、聯苯乙酸、依託度酸、酮咯酸、芬那酸類、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟滅酸、托芬那酸、丙酸衍生物、乙醯胺苯酚(撲熱息痛)、布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、吡酮洛芬、非諾洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬、噻洛芬、吡唑、苯基丁氮酮、羥基保泰松、非普拉宗、阿紮丙宗、三甲保泰松、阿派昔布、塞來昔布、西米考昔、地拉考昔、艾托考昔、羅美昔布、帕瑞考昔鈉、羅非考昔、塞諾考昔-1、伐地考昔、2-(3,4-二氟-苯基)-4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-5-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2H-噻嗪-3-酮(ABT-963)、4-(4-環己基-2-甲基噁唑-5-基)-2-氟苯磺醯胺(JTE-522)、N-[2-環己基氧基-4-硝基苯基]甲烷磺醯胺(NS 398)、(E)-(5)-(3,5-二第三丁基-4-羥基亞苳基)-2-乙基-1,2-異噻唑啉-1,1-二氧化物(S-2474)、5(R)-硫基磺基醯胺-3(2H)-苯并呋喃酮(SVT-2016)、N-[7-[(甲烷磺醯基)胺基]-4-側氧基-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺(T-614)、BMS-347070 (Bristol Myers Squibb)、GSK-644784 (GlaxoSmithKline)、RS 57067 (Roche Bioscience)、SC-75416

(Pfizer)、SC-58125 (Pfizer)、SD-8381、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡咯、2-(4-乙氧基苯基)-4-甲基-1-(4-胺磺醯基苯基)-1H-吡咯、3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、3-(4-chlorophenoxy)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、3-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、3-(4-氯-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、3-(4-氯-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、(S)-3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、(S)-3-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、(S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、(R)-3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、(R)-3-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、

【0123】 (R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4H-哌喃-4-酮、4-(3-(2-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、4-(2-側氧基-3-間甲苯基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、4-(2-側氧基-3-對甲苯基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、(R)-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮、(S)-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮、4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮、5-氯-6'-甲基-3-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,3'-聯吡啶、(S)-5-氯-6'-甲基-3-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,3'-聯吡啶、(R)-5-氯-6'-甲基-3-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,3'-聯吡啶及其醫藥學上可接受之鹽、其溶劑化物、其N-氧化物其立體異構物或其氘化衍生物。

【0124】 在一較佳實施例中，COX抑制劑係選自由以下組成之群：醋

氯芬酸、雙氯芬酸、乙醯胺苯酚(撲熱息痛)、布洛芬、萘普生、阿派昔布、塞來昔布、西米考昔、地拉考昔、艾托考昔、羅美昔布、帕瑞考昔鈉、羅非考昔、塞諾考昔-1、伐地考昔、2-(3,4-二氟-苯基)-4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-5-(4-甲磺醯基-苯基)-2H-噻嗪-3-酮(ABT-963)、4-(4-環己基-2-甲基噁唑-5-基)-2-氟苯磺醯胺 (JTE-522), N-[2-環己基氧基-4-硝基苯基]甲磺醯胺(NS 398)、(E)-(5)-(3,5-二第三丁基-4-羥基亞苄基)-2-乙基-1,2-異噁唑啉-1,1-二氧化物(S-2474)、5(R)-硫基磺基醯胺-3(2H)-苯并呋喃酮(SVT-2016)、N-[7-[(甲磺醯基)胺基]-4-側氧基-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺(T-614)、3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-呋喃-4-酮, 4-(3-(2-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、4-(2-側氧基-3-間甲苯基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、4-(2-側氧基-3-對甲苯基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺及其醫藥學上可接受之鹽、其溶劑化物、其N-氧化物其立體異構物或其氘化衍生物。

【0125】 在另一較佳實施例中，COX抑制劑係選自由以下組成之群：醋氯芬酸、雙氯芬酸、乙醯胺苯酚(撲熱息痛)、布洛芬、萘普生、阿派昔布、塞來昔布、西米考昔、地拉考昔、艾托考昔、羅美昔布、帕瑞考昔鈉、羅非考昔、塞諾考昔-1、伐地考昔、3-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-4H-呋喃-4-酮, 4-(3-(2-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺、4-(2-側氧基-3-m-tolyl-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺, 4-(2-側氧基-3-p-tolyl-2,3-二氫噁唑-4-基)苯磺醯胺及其醫藥學上可接受之鹽、其溶劑化物、其N-氧化物其立體異構物或其氘化衍生物。

【0126】 本發明亦提供一種組合，其包含(1)如上定義之醫藥組成物及(3)治療有效量之質子泵抑制劑(PPI)。質子泵抑制劑為一組藥物，其主要作用為胃酸產生之顯著及長期持久減少，因此減少胃腸痛苦。

【0127】 典型地，質子泵抑制劑(PPI)係選自右旋蘭索拉唑、艾美拉唑、艾普拉唑、蘭索拉唑、奧美拉挫、泮托拉唑、雷貝拉唑或其混合物。

【0128】 在一較佳實施例中，質子泵抑制劑(PPI)係選自蘭索拉唑、奧美拉挫、泮托拉唑或其混合物。

【0129】 組合中之活性化合物可在同一醫藥組成物或不同組成物中共同投與，該等組成物意欲藉由同一路線或不同路線單獨、同時、相伴或連續投與。

【0130】 亦提供一種產品，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，及(3)治療有效量之質子泵抑制劑，其作為在治療遭受或易患如上定義之病理性病狀或疾病之人類或動物患者中供同時、單獨或連續使用之組合製劑。

【0131】 亦提供一種部件之套組，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，連同與(3)治療有效量之質子泵抑制劑組合來進行同時、獨立或連續使用之說明書，該套組係用於治療遭受或易患如上定義之病理性病狀或疾病之人類或動物患者。

【0132】 亦提供一種包裝，其包含(1)如上定義之醫藥組成物，及(3)治療有效量之質子泵抑制劑，其在治療如上定義之病理性病狀或疾病中供同時、單獨或連續使用。

【0133】 本發明亦提供一種三重組合，其包含(1)如上定義之醫藥組成物、(2)如上定義之治療有效量的減少或消除潮紅之化合物，以及(3)如上定義之治療有效量之質子泵抑制劑(PPI)。

【0134】 給出以下實例以便為熟習此項技術者提供對本發明之足夠清晰及完全的解釋，但不應視為對其受試者之基本態樣之極限，如本說明書之先前部分所闡述。

實例

實例1-散裝組成物

【0135】 60 kg散裝組成物藉由混合表1中詳細列出之量之成分來製備。

表1-散裝組成物

成分	重量(Kg)	%
反丁烯二酸二甲酯	15	25
乳糖	18	30
微晶纖維素	24	40
交聯羧甲基纖維素鈉	2.4	4
無水矽膠	0.3	0.5
硬脂酸鎂	0.3	0.5
總計	60	100

【0136】 將反丁烯二酸二甲酯、乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及無水矽膠混合在一起以形成摻合物。隨後使摻合物通過0.8 mm篩。再次混合篩分摻合物。隨後再次使所得物通過0.8 mm篩且再次最終混合。

【0137】 硬脂酸鎂通過0.5 mm篩，且添加至先前摻合物，從而混合獲得最終摻合物。

實例2-錠劑

2.1. 本發明之錠劑

【0138】 實例1之最終摻合物分成兩個位似部分，以便獲得具有不同強度之錠劑(30及120 mg之反丁烯二酸二甲酯)。藉由用旋轉製錠機器直接壓製來對12 Kg散裝組成物製錠，以便獲得最終重量為120 mg (30 mg之反丁烯二酸二甲酯)且直徑為6.5 mm之100,000錠劑核心。

【0139】 藉由用旋轉製錠機器直接壓製來對48 Kg散裝組成物製錠，以便獲得最終重量為480 mg (120 mg之反丁烯二酸二甲酯)且直徑為11 mm之100,000錠劑核心。

【0140】 隨後，由水性膜包衣懸浮液包衣錠劑核心，該懸浮液包含懸浮於水中之檸檬酸三乙酯、聚二甲矽氧烷、滑石及二氧化鈦，以及甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1) 30%水性分散液(參見表2中之量)。在 120 mg之反丁烯二酸二甲酯錠劑核心的狀況下，包衣懸浮液亦含有靛青洋紅色澱及氫氧化鈉。

表2-具有乳糖之錠劑

	成分	30 mg錠劑	120 mg錠劑
		重量(mg)	重量(mg)
核心	反丁烯二酸二甲酯	30	120
	乳糖	36	144
	微晶纖維素	48	192
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.8	19.2
	無水矽膠	0.6	2.4
	硬脂酸鎂	0.6	2.4
包衣	甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1) 30%水性分散液	11.56	45.98
	滑石	5.78	22.94
	檸檬酸三乙酯	1.16	4.61
	聚二甲矽氧烷	0.06	0.24
	二氧化鈦	0.29	4.61
	靛青洋紅色澱		1.77
	1 N氫氧化鈉溶液		5.29

【0141】 以上所述之腸溶衣錠劑可不僅藉由顏色而且藉由大小(較低

劑量-較小直徑；較高劑量-較高直徑)來辨別，此對視障人士為有益的。

【0142】 另外，按照人類使用之藥品登記的技術要求之國際協調會議(ICH)之穩定性準則，用以上所述之腸溶衣錠劑進行穩定性研究。將錠劑於氣候室中在40℃ /75 %相對濕度下儲存6月、在30℃ /65 %相對濕度下儲存12個月，且在25℃ /60 %相對濕度下儲存24個月。以常規間隔測試外觀、水含量、硬度、溶解及相關本質。結果得出，錠劑為穩定的。因此，不需要對儲存條件之限制。

2.2. 本發明之其他錠劑

【0143】 以如上所述之相同方式，製備30及120 mg反丁烯二酸二甲酯腸溶衣錠劑，但如表3、4及5所指示，由果糖、甘露糖醇及磷酸氫鈣(CaHPO₄ 2 H₂O)置換乳糖。在氣候室中，在40℃ /75 %相對濕度下用此錠劑進行穩定性研究。結果得出，錠劑為穩定的。

表3-具有果糖之錠劑

	成分	30 mg錠劑	120 mg錠劑
		重量(mg)	重量(mg)
核心	反丁烯二酸二甲酯	30	120
	果糖	36	144
	微晶纖維素	48	192
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.8	19.2
	無水矽膠	0.6	2.4
	硬脂酸鎂	0.6	2.4
包衣	甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1) 30% 水性分散液	11.56	45.98

	滑石	5.78	22.94
	檸檬酸三乙酯	1.16	4.61
	聚二甲矽氧烷	0.06	0.24
	二氧化鈦	0.29	4.61
	靛青洋紅色澱		1.77
	1 N 氫氧化鈉溶液 (4.54%水性分散液)		5.29

表4-具有甘露糖醇之錠劑

	成分	30 mg錠劑	120 mg 錠劑
		重量(mg)	重量(mg)
核心	反丁烯二酸二甲酯	30	120
	甘露糖醇	36	144
	微晶纖維素	48	192
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.8	19.2
	無水矽膠	0.6	2.4
	硬脂酸鎂	0.6	2.4
包衣	甲基丙酸烯酸-丙烯酸 乙酯共聚物(1:1) 30% 水性分散液	11.56	45.98
	滑石	5.78	22.94
	檸檬酸三乙酯	1.16	4.61
	聚二甲矽氧烷	0.06	0.24
	二氧化鈦	0.29	4.61

	靛青洋紅色澱		1.77
	1 N氫氧化鈉溶液		5.29

表5-具有磷酸氫鈣之錠劑

	成分	30 mg錠劑	120 mg錠劑
		重量(mg)	重量(mg)
核心	反丁烯二酸二甲酯	30	120
	磷酸氫鈣	36	144
	微晶纖維素	48	192
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.8	19.2
	無水矽膠	0.6	2.4
	硬脂酸鎂	0.6	2.4
包衣	甲基丙酸烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1) 30%水性分散液	11.56	45.98
	滑石	5.78	22.94
	檸檬酸三乙酯	1.16	4.61
	聚二甲矽氧烷	0.06	0.24
	二氧化鈦	0.29	4.61
	靛青洋紅色澱		1.77
	1 N氫氧化鈉溶液		5.29

2.3. 比較實驗

【0144】以如上所述相同之方式，製備120 mg反丁烯二酸二甲酯腸溶衣錠劑，但由微晶纖維素置換乳糖。在氣候室中，在40°C/75 %相對濕度下用此錠劑進行穩定性研究。結果得出，錠劑為不穩定的。

實例3-溶解測試

【0145】按照用於固體劑型之標準溶解試驗來測定以上所述之本發明之腸溶衣錠劑中反丁烯二酸二甲酯之溶解速率。此等溶解試驗描述於European Pharmacopoeia 6.0, 第 2.9.3 章中及 US Pharmacopoeia USP36-NF31,第711章中。

【0146】溶解測試如下進行：使用具有1 L容器之USP設備II (槳式)。將浴溫度設定至37°C ±0.5°C，且槳速度設定至75 rpm。將一個錠劑置放於含有750 mL 0.1N HCl (pH 1.2)之一個容器中2 h。之後，藉由添加220 mL 0.2 M磷酸鈉緩衝液(0.05 M磷酸鹽緩衝液)使pH變化至6.2。將錠劑維持於緩衝pH下2 h。此後，在每一樣本時間點(每10或20 min)取出樣本。由UV偵測反丁烯二酸二甲酯；單元體積0.1 cm³、偵測器波長220 nm、參考波長400-500 nm。

【0147】本發明之醫藥組成物呈現類似於Fumaderm®之溶解概況，儘管已使活性成分之數量減少且具有不同賦形劑。另外，在錠劑核心中使用乳糖、果糖、甘露糖醇或磷酸氫鈣所獲得的本發明之醫藥組成物之不同溶解概況之間未觀察到相關差異。

【0148】不影響、改變、變化或修改所描述醫藥組成物之基本態樣的修改包括在本發明之範疇內。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組成物，其呈一耐胃錠劑形式，該醫藥組成物以腸溶衣包衣並且包含以包衣之前該錠劑之總重量計：

(a) 20-30 wt.%之反丁烯二酸二甲酯；

(b) 25-35 wt.%之稀釋劑，其係選自乳糖、D-葡萄糖(右旋糖)、蔗糖、果糖、半乳糖、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、異麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇及其混合物；

(c) 35-45 wt.%之微晶纖維素；以及

(d) 1-10 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉，

其中，該反丁烯二酸二甲酯不由一耐胃包衣覆蓋。

【第2項】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其進一步包含(e)至少一種助流劑。

【第3項】 如請求項 2 所述之醫藥組成物，其中，該助流劑(e)係選自磷酸鈣、矽酸鈣、粉末纖維素、矽酸鎂、三矽酸鎂、二氧化矽、滑石、矽膠、無水矽膠及其混合物。

【第4項】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其進一步包含(f)至少一種潤滑劑。

【第5項】 如請求項 4 所述之醫藥組成物，其中，該潤滑劑(f)係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯基反丁烯二酸鈉、聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鎂、苯甲酸鈉、苯甲酸鉀、輕質礦物油、氫化植物油、甘油單硬脂酸酯、二十二酸甘油酯、棕櫚醯硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸鋅及其混合物。

【第6項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之醫藥組成物，其包含以包衣之前該錠劑之該總重量計：

- (a) 25 wt.%之反丁烯二酸二甲酯；
- (b) 30 wt.%之乳糖；
- (c) 40 wt.%之微晶纖維素；
- (d) 4 wt.%之交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 0.5 wt.%之至少一種助流劑；以及
- (f) 0.5 wt.%之至少一種潤滑劑。

【第7項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之醫藥組成物，其適用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症。

【第8項】 如請求項 7 所述之醫藥組成物，其中該炎性或自體免疫疾病或病症選自：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I 型糖尿病及牛皮癬。

【第9項】 一種如請求項 1 至 6 中任一項所述之醫藥組成物之用途，係用於製造用於治療或預防炎性或自體免疫疾病或病症之藥劑。

【第10項】 如請求項 9 所述之用途，其中，該炎性或自體免疫疾病或病症選自：類風溼性關節炎、多發性硬化症(MS)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、急性散播性腦脊髓炎、特發性血小板減少性紫癜、休格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、I 型糖尿病及牛皮癬。