



(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 201542245 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：103131660

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/30 (2006.01)* *A61K31/18 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61K47/38 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/13 歐洲專利局 13184229.6
 2013/09/16 歐洲專利局 13184539.8

(71)申請人：拜耳製藥公司(德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
 德國

(72)發明人：史崔爾 安奇 STROYER, ANKE (DE)；史克雷斯 蘇珊尼 SKRABS, SUSANNE (DE)；弗麥爾 麥可 FORMELL, MICHAEL (DE)；威特 葛雷利 WINTER, GABRIELE (DE)；奇斯貝克 羅斯梅爾 KISSENBECK, ROSEMARIE (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：6 共 72 頁

(54)名稱

包含瑞法替尼(Refametinib)的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING REFAMETINIB

(57)摘要

本發明係關於含有瑞法替尼(refametinib)、其水合物、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或其多晶型物且包覆有維持穩定性之包衣之醫藥組合物、製備該等組合物之方法及該等組合物作為單獨藥劑或與其他抗癌療法組合用於治療過度增生性病變及/或血管生成病變(諸如癌症)之用途。

The present invention relates to pharmaceutical compositions which contain refametinib, a hydrate, solvate, metabolite or pharmaceutically acceptable salt thereof or a polymorph thereof, and which are coated with a stability-maintaining coating, to processes of preparing such compositions, and to uses of such compositions for treating hyper-proliferative disorders and/or angiogenesis disorders, such as cancer, either as a sole agent or in combination with other anti-cancer therapies.

40°C/75% r.h. 下之開放式儲存對分別用含有不同量之聚乙二醇3350或不含聚乙二醇(實例2)的基於羥丙基甲基纖維素之包衣料包衣之瑞法替尼錠劑之溶解的影響

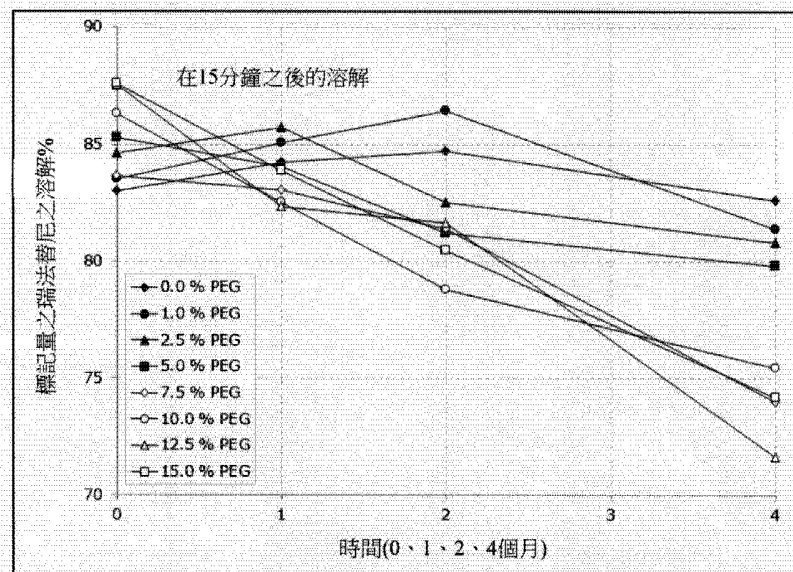
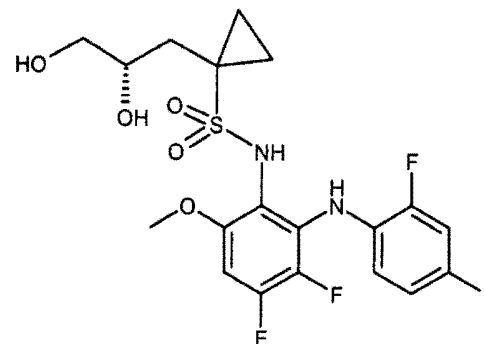


圖6



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】

包含瑞法替尼(Refametinib)的醫藥組合物

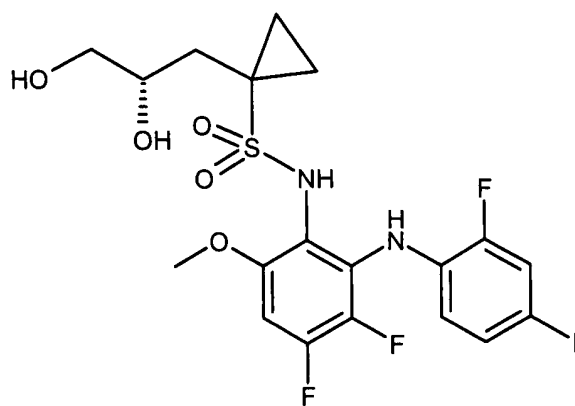
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING
REFAMETINIB

【技術領域】

本發明係關於含有瑞法替尼(refametinib)、其水合物、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或其多晶型物且包覆有維持穩定性之包衣之醫藥組合物、製備該等組合物之方法及該等組合物作為單獨藥劑或與其他抗癌療法組合用於治療過度增生性病變及/或血管生成病變(諸如癌症)之用途。

【先前技術】

瑞法替尼(其為式(I)之(S)-N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羥丙基)環丙烷-1-磺醯胺



(I) ,

且亦稱為「BAY 86-9766」或「RDEA 119」)為當前在臨床試驗中正在開發的用於治療對於其他抗癌療法頑固或不耐受之晚期癌症患者之高度強力及選擇性之MEK1/2抑制劑[*vide* C. Iverson, G. Larson,

C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderna, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, 於Cancer Res. 2009, 69, 6839-6847中]。

非晶形化合物形式之瑞法替尼公開於PCT申請案WO 2007/014011 A2中且結晶形態之瑞法替尼(在下文中稱為「多晶型物A」)公開於PCT申請案WO 2009/018233中。

瑞法替尼之初始合成公開於US 2008/0058340中，其包含經烯丙基磺醯胺取代之核心之鐵催化二羥基化，接著為使用對掌性固定相對映異構體進行層析分離。瑞法替尼之另一合成在PCT專利申請案WO 2011/009541 A1中公開為對掌性製備(R)-及(S)-N-{3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6-甲氧基苯基}-1-[2,3-二羥基-丙基]環丙烷磺醯胺及其受保護衍生物。瑞法替尼之對掌性合成公開於PCT申請案WO 2012/163799中，其使用1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧環戊-4-基]甲基}環丙烷磺酸鈉。

- 瑞法替尼及索拉非尼(sorafenib)之醫藥組合公開於PCT申請案WO 2009/018238中；

- 瑞法替尼及吉西他濱(gemcitabine)之醫藥組合公開於歸於PCT/US2010/27060下之PCT申請案中。

含有瑞法替尼之醫藥組合物公開於PCT申請案WO 2009/129246中，其呈如下之調配物形式：

- 20 mg瑞法替尼劑量調配物：

- a) 關於20 mg瑞法替尼膠囊調配物，WO 2009/129246：

- 在實例102中具體例示膠囊形式之20 mg瑞法替尼劑量調配物；

- 在第[0012]段中一般描述將所有賦形劑當作載劑之20 mg瑞法替尼劑量膠囊；

- 在技術方案1中一般主張20 mg瑞法替尼劑量調配物；及

- 在技術方案5中一般主張膠囊形式之20 mg瑞法替尼劑量調配物。

b) 關於20 mg瑞法替尼錠劑調配物，WO 2009/129246：

- 不具體例示錠劑形式之20 mg瑞法替尼劑量調配物作為實例；
- 在技術方案1中一般主張20 mg瑞法替尼劑量調配物；及
- 在技術方案5中一般主張錠劑形式之20 mg瑞法替尼劑量調配物。

- 10 mg瑞法替尼劑量調配物：

a) 關於10 mg瑞法替尼膠囊調配物，WO 2009/129246：

- 在實例95A中具體例示膠囊形式之10 mg瑞法替尼劑量調配物；

- 在說明書中，例如在第[0008]段及第[0012]段中一般描述將所有賦形劑當作載劑之10 mg瑞法替尼劑量調配物；亦在第[0015]段中，亦在第[0018]及[0022]段中描述，但在瑞法替尼之R-異構體之情況下；

- 在技術方案10中一般主張10 mg瑞法替尼劑量調配物；
- 在取決於技術方案10之技術方案中未一般主張膠囊形式之10 mg瑞法替尼劑量調配物；

b) 關於10 mg瑞法替尼錠劑調配物，WO 2009/129246：

- 不具體例示錠劑形式之10 mg瑞法替尼劑量調配物作為實例；
- 未一般描述錠劑形式之10 mg瑞法替尼劑量調配物；
- 在申請專利範圍中未一般主張10 mg瑞法替尼劑量調配物；
- 在取決於獨立技術方案之技術方案中未一般主張錠劑形式之10 mg瑞法替尼劑量調配物；

不管上文所述之進展，仍需要含有瑞法替尼之改良口服醫藥組合物，其在物理及機械特性(諸如獨立於儲存條件之高硬度、抗壓碎

性及抗變形性、低脆度及脆性)方面、在調配物之尺寸及載藥量方面優於當前已知瑞法替尼調配物。另外，仍需要在處理期間具有較好可吞咽性、改良之患者順應性及便利性及較高安全性之新穎醫藥組合物。此外，仍需要顯示良好物理及化學穩定性特性之口服醫藥組合物，特定言之避免及/或減少活性劑及/或包含活性劑之醫藥組合物之降解且避免及/或減少錠劑硬度之變化、崩解及藥物溶解之組合物。適合之口服醫藥組合物尤其允許在製造及/或儲存期間使活性劑之量保持於治療有效劑量且降解雜質之量保持最小且溶解概況保持恆定。此在例如活性物質對特定賦形劑或物質(例如水)敏感時與製造尤其相關，且在例如需要長期儲存及/或儲存於極端條件下(例如儲存於高溫及/或高濕條件下)時與儲存尤其相關。

口服醫藥組合物必須提供足以進行有效治療之活性劑之血漿含量。此取決於活性劑之溶解度及釋放特性。在固體醫藥組合物之情況下，崩解及/或溶解特性及化學及機械穩定性為重要的。為了支持高順應性，口服醫藥組合物較佳應不必一日服用三次以上，愈少愈好，且在錠劑之情況下，錠劑尺寸不應太大。在每一投藥之情況下，同時服用之錠劑數目較佳應不超過兩個。錠劑尺寸取決於對於有效治療所需的活性劑之量及賦形劑之量。此外，就瑞法替尼而言，錠劑調配物，且特定言之包衣錠劑相較於膠囊調配物較佳，因為硬膠囊之機械強度有限。在機械應力下，硬膠囊可斷裂或開口且內含物(諸如含有原料藥之粉末摻合物)可溢出，引起顯著安全性風險。阻止在處理期間使包衣錠劑粉化且使偶然暴露於原料藥之風險降到最低。

藥物投與之較佳途徑為經由口腔。此途徑提供給藥之最大舒適性及便利性。錠劑為醫藥組合物用於經口投與之較佳形式。為了便利地投與固體調配物，通常需要包衣。包衣之目的可為提供均勻外觀、在儲存期間遮蔽褪色、為產品鑑別添加顏色、遮蔽不良口味、阻止處

理期間的粉化、阻止錠劑之磨耗或摩擦、增加機械穩定性、在吞咽錠劑時(尤其在尺寸較大時)促進及獲得更適宜的感覺、為藥物提供光保護或保護藥物免受濕氣影響。

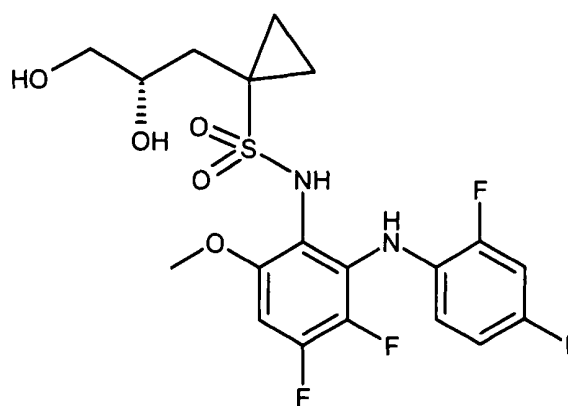
因此期望製備呈包衣錠劑形式，特定言之含有10、20、30及50 mg瑞法替尼之瑞法替尼劑量調配物。

已出乎意料地發現(且此構成本發明之基礎)在水膜包衣製程中包覆的包覆有標準非功能性HPMC包衣(由羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)及著色劑(二氧化鈦及氧化鐵)組成)之瑞法替尼立即釋放錠劑顯示不充分穩定性。出於不同原因塗覆包衣，例如用以提供均勻外觀、為產品鑑別添加顏色、減少處理錠劑期間的粉化及便於吞咽。當比較此等包衣瑞法替尼錠劑與未包衣錠劑核心之穩定性資料時，變得顯而易見的是錠劑之穩定性藉由塗覆包衣而減損：在儲存期間觀測到包衣錠劑之藥物溶解的顯著減少。

在水膜包衣製程中塗覆替代性的基於HPMC之包衣系統(由HPMC、滑石及著色劑(二氧化鈦及氧化鐵)組成)或替代性的基於PVA之包衣系統(Opadry™ II 85G32407 yellow，由聚乙烯醇(部分水解)[總混合物之44重量%]、聚乙二醇(PEG 3350)[總混合物之12.4重量%]、卵磷脂(大豆)、氧化鐵、二氧化鈦及滑石組成；或其不含卵磷脂之變化形式)出人意料地未在儲存之後觀測到藥物溶解之該減損。用此替代性HPMC包衣或替代性基於PVA之包衣進行包覆，錠劑顯示極佳長期穩定性，無藥物溶解之減少。

【發明內容】

本發明因此係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含瑞法替尼，其為：



(I),

瑞法替尼之水合物、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或其多晶型物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中醫藥組合物係由如本文所定義之維持穩定性之包衣包覆，例如由基於HPMC、不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣或包含按該維持穩定性之包衣之重量計0到19%聚乙二醇(PEG)及視情況存在之一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑的基於聚乙烯醇(PVA)之包衣包覆。

根據第一態樣，如申請專利範圍中定義之本發明係關於：

*包含以下之包衣錠劑：

• 核心，其包含：

○ 瑞法替尼、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及

○ 一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及

• 不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

○ 維持穩定性之成膜劑，其為羥丙基甲基纖維素；

○ 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

○ 以及視情況存在之，

○ 一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。

根據第二態樣，如申請專利範圍中定義之本發明係關於：

*包含以下之包衣錠劑：

- 核心，其包含：

- 瑞法替尼、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及

- 一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及

- 維持穩定性之包衣，其包含：

- 維持穩定性之成膜劑，其為聚乙烯醇，特定言之部分水解之聚乙烯醇；

- 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

- 塑化劑，其為聚乙二醇；

- 以及視情況存在之，

- 一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。

根據本發明之醫藥組合物可用於藉由向有需要之患者投藥達成所需藥理學效果。出於本發明之目的，患者為需要治療特定病狀或疾病之哺乳動物，包括人類。因此，本發明包括由醫藥學上可接受之賦形劑及醫藥有效量之本發明化合物構成之醫藥組合物。醫藥學上可接受之賦形劑為任何在與活性成分之有效活性一致之濃度下對患者相對無毒及無害以使得可歸因於載劑的任何副作用不使活性成分之有益效果削弱之賦形劑。化合物之醫藥有效量為對所治療之特定病狀產生效果或施加影響之彼量。

術語「式(I)化合物」或「瑞法替尼」係指如描繪於式(I)中之(S)-N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羥丙基)環丙烷-1-磺醯胺。

術語「本發明化合物」或「活性劑」或「活性成分」係指瑞法替尼、瑞法替尼之水合物、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或其多晶型物。

出於本發明之目的，溶劑合物為溶劑分子形成固態之化學計量

錯合物之彼等形式之化合物或其鹽且包括(但不限於)例如水、乙醇及甲醇。

水合物為溶劑合物之特定形式，其中溶劑分子為水。本發明化合物或其鹽之水合物為化合物或鹽與水之化學計量組合物，諸如半水合物、單水合物或二水合物。較佳為瑞法替尼之單水合物。

出於本發明之目的，鹽較佳為本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽。適合之醫藥學上可接受之鹽已為熟習此項技術者所熟知且包括無機酸及有機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸(甲苯磺酸鹽)、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、草酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、苯甲酸、柳酸、苯乙酸及杏仁酸之鹽。另外，醫藥學上可接受之鹽包括無機鹼之鹽，諸如含有鹼性陽離子(例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+)、鹼土金屬陽離子(例如 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 或 Ba^{+2})、銨陽離子之鹽，以及有機鹼，包括脂族及芳族取代銨，及四級銨陽離子之酸鹽，諸如從三乙胺、*N,N*-二乙胺、*N,N*-二環己基胺、離胺酸、吡啶、*N,N*-二甲胺基吡啶(DMAP)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)之質子化或全烷基化產生之彼等酸鹽。較佳為瑞法替尼之鹽酸鹽、甲磺酸鹽或苯基磺酸鹽。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含實質上非晶形之瑞法替尼，諸如如WO 2007/014011 A2中製備及例示之瑞法替尼。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含實質上結晶之瑞法替尼，諸如在WO 2009/018233中製備及例示且在本文中被稱作「多晶型物A」之瑞法替尼。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含結晶之瑞法替尼。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含呈如定義於上述WO

2009/018233中之多晶型物A形式之瑞法替尼。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含以結晶形態使用之瑞法替尼，該結晶形態在如定義於上述WO 2009/018233中的穩定多晶型物A中以至少80%存在。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含為結晶、在如WO 2009/018233中定義之穩定多晶型物A中以至少80%存在且以微粉化形式用於製造根據本發明之醫藥組合物之瑞法替尼。

根據一實施例，本發明之包衣錠劑包含呈微粉化形式且呈如定義於上述WO 2009/018233中之多晶型物A形式之瑞法替尼。

可藉由熟習此項技術者已知之標準研磨方法，較佳藉由噴氣研磨達成微粉化。微粉化原料藥之平均粒度 $\times 50$ 較佳小於10 μm ，更佳在1至8 μm 範圍內。 $\times 90$ 較佳最大為30 μm ，更佳最大為25 μm 。指定粒度 $\times 50$ (粒度分佈之平均值)及 $\times 90$ (90%分率)係藉由熟習此項技術者已知之雷射繞射量測(量測器件：HELOS, Sympatec)。

典型的維持錠劑穩定性之成膜劑為羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物)、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠。包覆劑可與其他可適用包衣賦形劑混合或可使用市售之即用包衣混合物。

如上文所述，根據第一態樣，如申請專利範圍中定義之本發明係關於：

*包含以下之包衣錠劑：

- 核心，其包含：

- 瑞法替尼、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及

- 一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及

- 不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

- 維持穩定性之成膜劑，其為羥丙基甲基纖維素；

- 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

- 以及視情況存在之，

- 一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該等包衣錠劑包含選自由以下組成之群之該維持穩定性之成膜劑：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HMPC))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(諸如Kollidon® VA64 BASF)、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠或其混合物。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該瑞法替尼呈微粉化形式。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該瑞法替尼呈多晶型物A形式。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該另一維持穩定性之成膜劑係選自由以下組成之群：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(諸如Kollidon® VA64 BASF)、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠或其混合物。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該另一維持穩定性之成膜劑為聚乙烯醇(PVA)。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該羥丙基甲基纖維素以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計30%至100%之量存在。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該羥丙基甲基纖維素以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計40%至55%之量存在。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，本發明之該等包衣錠劑包含為羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HPMC))且以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計50.6%之量存在之該維持穩定性之成膜劑。

如上文所述，根據第二態樣，如申請專利範圍中定義之本發明係關於：

*包含以下之包衣錠劑：

- 核心，其包含：

- 瑞法替尼、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及

- 一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及

- 維持穩定性之包衣，其包含：

- 維持穩定性之成膜劑，其為聚乙烯醇，特定言之部分水解之聚乙烯醇；

- 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

- 塑化劑，其為聚乙二醇；

- 以及視情況存在之，

- 一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該瑞法替尼呈微粉化形式。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該瑞法替尼呈多晶型物A形式。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該另一維持穩定性之成膜劑係選自由以下組成之群：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(諸如 Kollidon® VA64 BASF)、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠或其混合物。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該等包衣錠劑包含為聚乙烯醇(部分水解)(PVA)且以按該維持穩定性之包衣之重量計30%至100%之量存在之該維持穩定性之成膜劑。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該等包衣錠劑包含為聚乙烯醇(部分水解)(PVA)且以按該維持穩定性之包衣之重量計30%至60%之量存在之該維持穩定性之成膜劑。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該等包衣錠劑包含為聚乙烯醇(部分水解)(PVA)且以按該維持穩定性之包衣之重量計40%至55%之量存在之該維持穩定性之成膜劑。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該等包衣錠劑包含為聚乙烯醇(部分水解)(PVA)且以按該維持穩定性之包衣之重量計44%之量存在之該維持穩定性之成膜劑。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣可為另一基於HPMC之包衣系統(包含HPMC、滑石及著色劑(二氧化鈦及氧化鐵))。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該維持穩定性之包衣可為替代性基於PVA之包衣系統(Opadry™ II 85G32407 yellow，其包含聚乙烯醇(部分水解)[總混合物之44重量%]、聚乙二醇(PEG 3350)[總混合物之12.4重量%]、卵磷脂(大豆)、氧化鐵、二氧化鈦及滑石；或其不含卵磷脂之變化形式：本發明之包衣錠劑亦可包括如本文所定義之不含大豆之包衣變化形式，特定言之僅包含PVA、聚乙二醇(PEG)3350、滑石、二氧化鈦及氧化鐵(紅色、黃色及/或黑色)之Opadry包衣之不含大豆卵磷脂之替代物。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，存在於該維持穩定性之包衣中之該一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑選自由以下組成之群：

- * 一或多種塑化劑，其不為聚乙二醇；
- * 一或多種著色劑；
- * 一或多種抗黏劑；及
- * 一或多種遮光劑。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種塑化劑選自由以下組成之群：丙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇、丙三醇、麥芽糖醇、木糖醇、甘露糖醇、赤藻糖醇、丙三醇三油酸酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、硬脂酸、中鏈三酸甘油酯或其混合物。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種塑化劑以按該維持穩定性之包衣之重量計0至35%之總量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種著色劑選自由以下組成之群：天然或合成染料或顏料，諸如紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、黑色氧化鐵、二氧化鈦、靛藍、日落黃FCF、酒石黃、紅螢素、喹啉黃、碳黑、花青素、核黃素、胭脂紅、薑黃素、葉綠素、胡蘿蔔素或其混合物，較佳為二氧化鈦及氧化鐵，諸如黃色氧化鐵、紅色氧化鐵及/或黑色氧化鐵，更佳為氧化鐵及二氧化鈦。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種著色劑以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至50%、較佳15%至45%之總量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種抗黏劑選自由以下組成之群：滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸、卵磷脂、大豆卵磷脂、礦物油、巴西棕櫚蠟、乙醯化單酸甘油酯及/或聚山梨醇酯或其混合物，較佳為滑石、卵磷脂、大豆卵磷脂及/或聚山梨醇酯或其混合物，更佳為滑石、卵磷脂及大豆卵磷脂。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種抗黏

劑以按該維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之總量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種遮光劑選自由以下組成之群：滑石及二氧化鈦。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該一或多種遮光劑以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之總量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，存在於該核心中之該一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑選自由以下組成之群：

- * 一或多種填充劑或乾式黏合劑；
- * 一或多種崩解劑；
- * 一或多種界面活性劑，特定言之濕潤劑；
- * 一或多種黏合劑(用於濕式造粒)；
- * 一或多種潤滑劑。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該填充劑或乾式黏合劑係選自由以下組成之群：粉末狀纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乙基纖維素、磷酸二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、三矽酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如無水形式或水合物形式，諸如單水合物形式)、右旋糖、麥芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麥芽糊精沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉及澱粉，較佳為微晶纖維素、甘露糖醇及/或乳糖，更佳為甘露糖醇、微晶纖維素及/或乳糖。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該填充劑或乾式黏合劑以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該崩解劑係選自由以下組成之群：交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮(交聯聚乙炔吡咯

啉酮)、澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、泊拉可林(polacrillin)鉀、褐藻酸、褐藻酸鈉、部分水解澱粉、羧甲基澱粉鈉及澱粉鈉，較佳為交聯羧甲纖維素鈉及/或交聯聚維酮，更佳為交聯羧甲纖維素鈉。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該崩解劑以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該濕潤劑(或「界面活性劑」)係選自由以下組成之群：十七伸乙基氧基十六醇、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、辛苯聚醇9、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Span 20、40、60、80或85)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80)、脂肪醇硫酸酯之鈉鹽(諸如月桂基硫酸鈉)、磺基丁二酸酯之鈉鹽(諸如磺基丁二酸二辛酯鈉)、脂肪酸與醇之偏酯(諸如甘油單硬脂酸酯)、脂肪醇與聚氧乙烯之醚、脂肪酸與聚氧乙烯之酯、環氧乙烷及環氧丙烷之共聚物(Pluronic®)、苯紫氯銨及乙氧基化三酸甘油酯，較佳為月桂基硫酸鈉。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該濕潤劑以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該黏合劑(用於濕式造粒)係選自由以下組成之群：羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素、聚維酮(聚乙烯吡咯啉酮，PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明膠、液體葡萄糖、阿拉伯膠、褐藻酸及預糊化澱粉，較佳為可溶於水性造粒液體中之親水性黏合劑，更佳為羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)及/或聚

乙烯吡咯啉酮，更佳為羥丙甲纖維素。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，可溶於水性造粒液體中之該黏合劑以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該潤滑劑係選自由以下組成之群：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、反丁烯二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、丙三醇二山嵎酸酯、丙三醇二硬脂酸酯、雙棕櫚酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵎醯基甘油酯礦物油及聚乙二醇，較佳為硬脂酸鎂。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該潤滑劑以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量存在。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該包衣錠劑包含：

- 核心，其包含：
 - 瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及
 - 醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：
- 填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇；
- 崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉；
- 界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉；
- 黏合劑，其為羥丙甲纖維素；
- 潤滑劑，其為硬脂酸鎂；

及

- 不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：
 - 維持穩定性之成膜劑，其為羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HPMC))；
 - 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；
- 以及視情況存在之，

- 醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：
 - 著色劑，其為氧化鐵及/或二氧化鈦；
 - 抗黏劑，其為滑石、卵磷脂及/或大豆卵磷脂；及
 - 遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該包衣錠劑包含：

- 核心，其包含：
 - 瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及
 - 醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：
 - 填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇；
 - 崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉；
 - 界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉；
 - 黏合劑，其為羥丙甲纖維素；
 - 潤滑劑，其為硬脂酸鎂；

及

- 維持穩定性之包衣，其包含：
 - 維持穩定性之成膜劑，其為聚乙烯醇(PVA)；
 - 以按該維持穩定性之包衣之重量計0至19%之量的聚乙二醇(PEG)；

以及視情況存在之，

- 醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：
 - 著色劑，其為氧化鐵及/或二氧化鈦；
 - 抗黏劑，其為滑石、卵磷脂及/或大豆卵磷脂；及
 - 遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦。

根據本發明之第一態樣的一個實施例，該包衣錠劑包含：

- 核心，其包含：
 - 瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及

○醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

- 填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇，且其以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在；

- 崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量包含；

- 界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉，其以按該核心之總重量計0.5重量%至1重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在；

- 黏合劑，其為羥丙甲纖維素，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在；

- 潤滑劑，其為硬脂酸鎂，其以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量包含；

及

- 不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

- 維持穩定性之成膜劑，其為：

- 羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HPMC))，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計30%至100%、較佳40%至55%之量存在；

以及視情況存在之，

- 醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

- 著色劑，其為氧化鐵或二氧化鈦，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計10%至50%之量存在；

- 抗黏劑，其為滑石，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之量存在；及

- 遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之量存在。

根據本發明之第二態樣的一個實施例，該包衣錠劑包含：

- 核心，其包含：

- 瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及

- 醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

- 填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇，且其以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在；

- 崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量包含；

- 界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉，其以按該核心之總重量計0.5重量%至1重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在；

- 黏合劑，其為羥丙甲纖維素，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在；

- 潤滑劑，其為硬脂酸鎂，其以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量包含；

及

- 維持穩定性之包衣，其包含：

- 維持穩定性之成膜劑，其為：

- 聚乙烯醇(部分水解)(PVA)，其以按該維持穩定性之包衣之重量計30%至100%、較佳40%至55%之量存在；

- 聚乙二醇(PEG)，其以按該維持穩定性之包衣之重量計0至19%之量存在；

以及視情況存在之，

- 醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

- 著色劑，其為氧化鐵或二氧化鈦，其以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至50%之量存在；

- 抗黏劑，其為滑石，其以按該維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之量存在；及

- 遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦，其以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之量存在。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，該包衣錠劑含有10、20、30或50 mg瑞法替尼。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，本發明之該包衣錠劑含有10 mg瑞法替尼。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，本發明之該包衣錠劑含有20 mg瑞法替尼。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，本發明之該包衣錠劑含有30 mg瑞法替尼。

根據本發明之第一或第二態樣的一個實施例，本發明之該包衣錠劑含有50 mg瑞法替尼。

待使用本發明之醫藥組合物較佳經由經口途徑投與之活性成分(瑞法替尼)之總量一般將在每日每公斤體重約0.1毫克至約50毫克範圍內。基於已知用於評估適用於治療過度增生性病徵之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試且藉由用於判定對哺乳動物之以上所鑑別之病狀之治療的標準藥理學分析，以及藉由比較此等結果與用於治療此等病狀之已知藥物之結果，熟習此項技術者可容易地確定本發明之醫藥組合物的有效劑量。投與之活性成分之量可根據諸如所用特定化合物及劑量單位；投與模式及時間；療程；所治療之患者之年齡、性別及一般狀況；治療之病狀之性質及程度；藥物代謝及排泄速率；潛在藥物組合及藥物-藥物相互作用及其類似者之考慮因素而變化極大。

醫藥組合物中之瑞法替尼之量較佳為4至400 mg，較佳10至200 mg，更佳10至100 mg，特定言之10、20、30或50 mg。

本發明備受關注之一個態樣為包含4至400 mg，較佳地10至200

mg，更佳10至100 mg，特定言之10、20、30或50 mg之量的瑞法替尼之醫藥組合物。

瑞法替尼之日劑量為4至800 mg，較佳10至400 mg，更佳10至200 mg，特定言之20、40、60或100 mg。

本發明之醫藥組合物每日投與一或多次，較佳至多三次，更佳至多兩次。較佳為經由經口途徑投藥。在每一投藥之情況下，同時服用之錠劑或膠囊之數目較佳地不超過兩個。

儘管如此，取決於患者體重、性別及/或年齡及一般狀況、對活性成分之個別行為、製備類型及影響投藥之時間或時間間隔，背離指定量在某些情況下可為有利的。舉例而言，小於前述最小量可在某些情況下為充足的，而在其他情況下必須超過指定上限。在相對較大量之投藥之情況下，將此等較大量分成在一天中的若干個別劑量可為可取的。

此醫藥組合物將用於藉由較佳向有需要之患者經口投與達成所需藥理學效果，且將具有就在哺乳動物中之藥物釋放、生物可用性及/或順應性而言之有利特性。出於本發明之目的，患者為需要治療特定病狀或疾病之哺乳動物，包括人類。

較佳為一種為立即釋放錠劑之醫藥組合物。

本發明之醫藥組合物較佳為固體醫藥組合物且經口或經直腸、較佳經口投與。

本發明之醫藥組合物之錠劑核心視情況包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，諸如填充劑及乾式黏合劑、黏合劑、崩解劑、界面活性劑及潤濕劑、懸浮劑、滑動劑及潤滑劑。

填充劑及乾式黏合劑包括(但不限於)粉末狀纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乙基纖維素、磷酸二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、三矽酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如無

水形式或水合物形式，諸如單水合物形式)、右旋糖、麥芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麥芽糊精沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉及澱粉。較佳為微晶纖維素、甘露糖醇及/或乳糖，更佳為甘露糖醇。

崩解劑包括(但不限於)交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮(交聯聚乙烯吡咯啉酮)、澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、泊拉可林鉀、褐藻酸、褐藻酸鈉、部分水解澱粉、羧甲基澱粉鈉及澱粉鈉。較佳為交聯羧甲纖維素鈉及/或交聯聚維酮，更佳為交聯羧甲纖維素鈉。

黏合劑(用於濕式造粒)包括(但不限於)羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素、聚維酮(聚乙烯吡咯啉酮，PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明膠、液體葡萄糖、阿拉伯膠、褐藻酸及預糊化澱粉。較佳為可溶於水性造粒液體中之親水性黏合劑，更佳為羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)及/或聚乙烯吡咯啉酮，最佳為羥丙甲纖維素。

界面活性劑及潤濕劑包括(但不限於)十七伸乙基氧基十六醇、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、辛苯聚醇9、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Span 20、40、60、80或85)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80)、脂肪醇硫酸酯之鈉鹽(諸如月桂基硫酸鈉)、磺基丁二酸酯之鈉鹽(諸如磺基丁二酸二辛酯鈉)、脂肪酸與醇之偏酯(諸如甘油單硬脂酸酯)、脂肪醇與聚氧乙烯之醚、脂肪酸與聚氧乙烯之酯、環氧乙烷及環氧丙烷之共聚物(Pluronic®)、苯紮氯銨及乙氧基化三酸甘油酯。較佳為月桂基硫酸鈉。

潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂

酸、反丁烯二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、丙三醇二山嵎酸酯、丙三醇二硬脂酸酯、雙棕櫚酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵎醯基甘油酯礦物油及聚乙二醇。較佳為硬脂酸鎂。

此外，本發明之醫藥組合物之包衣視情況包含一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑，諸如塑化劑、著色劑、遮光劑、抗黏劑、分散劑及懸浮劑。

上文及下文中所引用之所有公開案、申請案及專利以引用之方式併入本文中。

除非另外說明，否則重量資料為重量百分比且份數為重量份。

【圖式簡單說明】

圖1顯示實例1之錠劑之溶解概況。

圖2顯示實例2之錠劑之溶解概況。

圖3顯示實例3之錠劑之溶解概況。

圖4顯示比較實例A之錠劑之溶解概況。

圖5顯示分別用含有不同量之聚乙二醇3350或不含聚乙二醇(實例2)的基於羥丙基甲基纖維素之包衣料包衣之錠劑之溶解概況。

圖6顯示40°C /75% r.h.下之開放式儲存對分別用含有不同量之聚乙二醇3350或不含聚乙二醇(實例2)的基於羥丙基甲基纖維素之包衣料包衣之瑞法替尼錠劑之溶解的影響。

【實施方式】

實例

實例1：包含瑞法替尼之包衣錠劑

a) 造粒

為製造20 mg及30 mg錠劑，製備0.050 kg羥丙基纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於2.30 kg水中之溶液。隨後添加0.417 kg微粉化瑞法替尼至此溶液中且經均勻懸浮。在28至34°C之產品溫度下使用

流體化床造粒機將所得懸浮液噴灑至1.79 kg甘露糖醇及0.125 kg交聯羧甲纖維素鈉之粉末層上。

為製造50 mg錠劑，製備0.050 kg羥丙甲纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於2.30 kg水中之溶液。隨後添加0.500 kg微粉化瑞法替尼至此溶液中且經均勻懸浮。在28至34℃之產品溫度下使用流體化床造粒機將所得懸浮液噴灑至1.70 kg甘露糖醇及0.125 kg交聯羧甲纖維素鈉之粉末層上。

b) 製錠

以0.8 mm篩選步驟a)之顆粒。隨後將顆粒與0.075 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.031 kg硬脂酸鎂摻合。在旋轉製錠機上將此等即壓摻合物壓縮為分別含有20 mg、30 mg及50 mg瑞法替尼之錠劑。

c) 膜包衣

為對20 mg錠劑進行包衣，將52.7 g羥丙甲纖維素5 cP、10.6 g滑石、38.8 g二氧化鈦及2.1 g黃色氧化鐵均勻分散於0.590 kg水中。

為對30 mg錠劑進行包衣，將42.1 g羥丙甲纖維素5 cP、8.5 g滑石、22.9 g二氧化鈦及9.9 g黃色氧化鐵均勻分散於0.470 kg水中。

為對50 mg錠劑進行包衣，將40.5 g羥丙甲纖維素5 cP、8.1 g滑石及31.4 g黃色氧化鐵均勻分散於0.450 kg水中。

在40至55℃之出口空氣溫度下在穿孔滾筒包覆機中將此等包衣懸浮液分別噴灑至步驟b)之20 mg、30 mg、50 mg錠劑上。包覆製程產生具有光滑表面的均勻包衣錠劑。不能觀測到包衣缺陷。

表1：含有瑞法替尼之實例1之錠劑之組成

	20 mg錠劑	30 mg錠劑	50 mg錠劑
	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]
核心			
微粉化瑞法替尼 Refametinib micronized	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	85.73	128.60	170.32

交聯羧甲纖維素鈉	9.60	14.40	20.00
月桂基硫酸鈉	0.77	1.15	1.55
羥丙甲纖維素5 cP	2.40	3.60	5.00
硬脂酸鎂	1.50	2.25	3.13
包衣			
羥丙甲纖維素5 cP Hypromellose 5 cP	2.53	3.03	4.05
滑石	0.51	0.61	0.81
黃色氧化鐵	0.10	0.71	3.14
氧化鈦	1.86	1.65	-
總計	125.00	186.00	258.00
錠劑形態	圓形	圓形	圓形
錠劑尺寸	直徑：7 mm	直徑：8 mm	直徑：9 mm

實例2：包含瑞法替尼之包衣錠劑

a) 造粒

為製造20 mg及30 mg錠劑，製備0.089 kg羥丙甲纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於1.55 kg水中之溶液。在28至34℃之產品溫度下使用流體化床造粒機將此溶液噴灑至0.400 kg微粉化瑞法替尼、1.66 kg甘露糖醇及0.120 kg交聯羧甲纖維素鈉之粉末層上。

為製造50 mg錠劑，製備0.089 kg羥丙甲纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於1.55 kg水中之溶液。在28至34℃之產品溫度下使用流體化床造粒機將此溶液噴灑至0.485 kg微粉化瑞法替尼、1.59 kg甘露糖醇及0.121 kg交聯羧甲纖維素鈉之粉末層上。

b) 製錠

以0.8 mm篩選步驟a)之顆粒。隨後將預期用於製造20 mg或30 mg錠劑之顆粒與0.072 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.048 kg硬脂酸鎂摻合。在旋轉製錠機上將此即壓摻合物壓縮為含有20 mg及30 mg瑞法替尼之錠劑。將用於50 mg錠劑之顆粒與0.073 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.049 kg硬脂酸鎂摻合。在旋轉製錠機上將此即壓摻合物壓縮為含有50 mg瑞法替尼之錠劑。

c) 膜包衣

為對20 mg錠劑進行包衣，將50.6 g羥丙甲纖維素5 cP、10.2 g滑石、37.2 g二氧化鈦及2.0 g黃色氧化鐵均勻分散於0.570 kg水中。

為對30 mg錠劑進行包衣，將40.7 g羥丙甲纖維素5 cP、8.2 g滑石、22.2 g二氧化鈦及9.5 g黃色氧化鐵均勻分散於0.460 kg水中。

為對50 mg錠劑進行包衣，將39.2 g羥丙甲纖維素5 cP、7.8 g滑石及30.4 g黃色氧化鐵均勻分散於0.440 kg水中。

在40至55℃之出口空氣溫度下在穿孔滾筒包覆機中將此等包衣懸浮液分別噴灑至步驟b)之20mg、30 mg、50 mg錠劑上。包覆製程產生具有光滑表面的均勻包衣錠劑。不能觀測到包衣缺陷。

表2：含有瑞法替尼之實例2之錠劑之組成

	20 mg錠劑	30 mg錠劑	50 mg錠劑
	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]
核心			
微粉化瑞法替尼	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	82.80	124.20	164.20
交聯羧甲纖維素鈉	9.60	14.40	20.00
月桂基硫酸鈉	0.77	1.16	1.60
羥丙甲纖維素5 cP	4.43	6.64	9.20
硬脂酸鎂	2.40	3.60	5.00
包衣			
羥丙甲纖維素5 cP	2.53	3.03	4.05
滑石	0.51	0.61	0.81
黃色氧化鐵	0.10	0.71	3.14
氧化鈦	1.86	1.65	-
總計	125.00	186.00	258.00
錠劑形態	圓形	圓形	圓形
錠劑尺寸	直徑：7 mm	直徑：8 mm	直徑：9 mm

實例3：包含瑞法替尼之包衣錠劑

a) 造粒

為製造20 mg及30 mg錠劑，製備0.096 kg羥丙甲纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於2.30 kg水中之溶液。隨後添加0.417 kg微粉化瑞法替尼至此溶液且經均勻懸浮。在28至34℃之產品溫度下使用流體化床造粒機將所得懸浮液噴灑至1.84 kg甘露糖醇之粉末層上。

為製造50 mg錠劑，製備0.092 kg羥丙甲纖維素5 cP及0.016 kg月桂基硫酸鈉於2.30 kg水中之溶液。隨後添加0.500 kg微粉化瑞法替尼至此溶液中且經均勻懸浮。在28至34°C之產品溫度下使用流體化床造粒機將所得懸浮液噴灑至1.77 kg甘露糖醇之粉末層上。

b) 製錠

以0.8 mm篩選步驟a)之顆粒。隨後將用於20 mg及30 mg錠劑之顆粒與0.096 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.031 kg硬脂酸鎂摻合。將用於50 mg錠劑之顆粒與0.092 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.031 kg硬脂酸鎂摻合。在旋轉製錠機上將所得即壓摻合物壓縮為分別含有20 mg、30 mg及50 mg瑞法替尼之錠劑。

c) 膜包衣

為對20 mg錠劑進行包衣，將104.2 g Opadry™ II 85G32407 yellow均勻分散於0.590 kg水中。

為對30 mg錠劑進行包衣，將83.4 g Opadry™ II 85G32407 yellow均勻分散於0.470 kg水中。

為對50 mg錠劑進行包衣，將80.0 g Opadry™ II 85G32407 yellow均勻分散於0.450 kg水中。

在35至45°C之出口空氣溫度下在穿孔滾筒包覆機中將此等包衣懸浮液分別噴灑至步驟b)之20 mg、30 mg、50 mg錠劑上。包覆製程產生具有光滑表面的均勻包衣錠劑。不能觀測到包衣缺陷。

市售之Opadry™ II 85G32407 yellow含有聚乙烯醇(部分水解)[總混合物之44重量%]、聚乙二醇(PEG 3350)[總混合物之12.4重量%]、卵磷脂(大豆)、氧化鐵、二氧化鈦及滑石。

表3：含有瑞法替尼之實例3之錠劑之組成

	20 mg錠劑	30 mg錠劑	50 mg錠劑
	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]
核心			
微粉化瑞法替尼	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	88.51	132.78	176.86
交聯羧甲纖維素鈉	4.61	6.91	9.23
月桂基硫酸鈉	0.77	1.15	1.55
羥丙甲纖維素5 cP	4.61	6.91	9.23
硬脂酸鎂	1.50	2.25	3.13
包衣			
Opadry II 85G32407 yellow	5.00	6.00	8.00
總計	125.00	186.00	258.00
錠劑形態	圓形	圓形	圓形
錠劑尺寸	直徑：7 mm	直徑：8 mm	直徑：9 mm

比較實例A：用於比較的包覆有標準HPMC包衣之錠劑

如下製造等效於如實例3(a-b)中所述製造之未包衣錠劑之錠劑核心且包覆膜衣：

為對20 mg錠劑進行包衣，將62.5 g羥丙甲纖維素15 cP、20.8 g PEG 3350、19.8 g二氧化鈦及1.0 g黃色氧化鐵均勻分散於1.28 kg水中。

為對30 mg錠劑進行包衣，將50.0 g羥丙甲纖維素15 cP、16.7 g PEG 3350、11.7 g二氧化鈦及5.0 g黃色氧化鐵均勻分散於1.03 kg水中。

為對50 mg錠劑進行包衣，將48.0 g羥丙甲纖維素15 cP、16.0 g PEG 3350及16.0 g黃色氧化鐵均勻分散於0.98 kg水中。

在40至55℃之出口空氣溫度下在穿孔滾筒包覆機中將此等包衣懸浮液分別噴灑至20 mg、30 mg、50 mg錠劑核心上。包覆製程產生具有光滑表面的均勻包衣錠劑。不能觀測到包衣缺陷。

表4：含有瑞法替尼之比較實例A之錠劑之組成

	20 mg錠劑	30 mg錠劑	50 mg錠劑
	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]	[毫克/錠劑]
核心			
微粉化瑞法替尼	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	88.51	132.78	176.86
交聯羧甲纖維素鈉	4.61	6.91	9.23
月桂基硫酸鈉	0.77	1.15	1.55
羥丙甲纖維素5 cP	4.61	6.91	9.23
硬脂酸鎂	1.50	2.25	3.13
包衣			
羥丙甲纖維素15 cP	3.00	3.60	4.80
PEG 3350	1.00	1.20	1.60
黃色氧化鐵	0.05	0.36	1.60
氧化鈦	0.95	0.84	-
總計	125.00	186.00	258.00
錠劑形態	圓形	圓形	圓形
錠劑尺寸	直徑：7 mm	直徑：8 mm	直徑：9 mm

測試結果：

實例1至3及比較實例A之間的比較

在下文中，例示性地呈現實例1-3及實例A之30 mg劑量強度調配物之溶解結果的比較。然而，得出之結論對於其他劑量強度亦有效，因為亦對於20 mg及50 mg錠劑發現類似結果。

緊接著製造之後藉由實例1-3及實例A之未包衣錠劑核心及包衣錠劑進行溶解測試(漿式裝置，具有0.05%月桂基硫酸鈉之900 mL 0.1 M HCL，75 rpm，37°C)。另外，在應力條件(40°C/75%相對濕度)下將包衣錠劑儲存於透濕標準封裝材料(HDPE瓶)中持續至少2個月之儲存期。在於高溫及高濕下儲存之後，包衣錠劑再次進行溶解測試(圖1至圖4)。

對於所有給定實例，不管所塗覆之包衣的類型，錠劑之溶解不受塗覆包衣顯著影響。

然而，在應力條件下之儲存導致包覆有標準HPMC包衣之比較實例A之錠劑溶解的顯著減損(圖4)。藉由在40°C/75%相對濕度下儲存2

個月，在15分鐘、30分鐘及60分鐘之後釋放之藥物量分別減少14.5%、13.2%及8.5%，表明比較實例A之包衣錠劑之嚴重儲存不穩定性。

在相同或類似錠劑核心上塗覆根據本發明之實例1、2及3之不同包衣系統獲得穩定調配物。在40°C/75%相對濕度下分別儲存2或3個月並未不利地影響自實例1、2及3之包衣錠劑之溶解(圖1至圖3)。

出人意料地，如存在於許多標準基於羟丙基甲基纖維素之包衣中的包衣中之大量塑化劑聚乙二醇3350顯著減損瑞法替尼立即釋放錠劑之穩定性。在於濕度應力條件下儲存(40°C，75%相對濕度(r.h)下之開放式儲存)之後，含有大量聚乙二醇3350之錠劑顯示明顯較慢及不太完全之藥物釋放：在初始階段之溶解顯著較慢(圖5及圖6)且在60 min之後達到的溶解之平線區相比於具有不含聚乙二醇之包衣的實例2之瑞法替尼錠劑顯著較低(圖5)。

因此，根據一實施例，本發明亦關於一種製備如本文所定義之包衣錠劑之方法，其包含以下步驟：

a) 造粒，其中：

i) 將該黏合劑及該濕潤劑置放於水中且經溶解，因此提供造粒液體；

ii) 在諸如20至35°C、較佳28至34°C之溫度下於例如流體化床造粒機中將該造粒液體塗覆(諸如藉由噴塗)至例如呈粉末層形式之微粉化多晶型物A瑞法替尼、該填充劑/乾式黏合劑及該崩解劑之混合物上；

因此提供含有瑞法替尼之顆粒；

b) 製錠，其中：

i) 將該顆粒篩選以達到適合之尺寸，諸如0.5至1.0 mm，較佳0.8 mm，因此提供經篩選之含瑞法替尼之顆粒；

ii) 將該經篩選之含瑞法替尼之顆粒與該崩解劑及該潤滑劑摻合，因此提供即壓含瑞法替尼之摻合物；

iii) 在諸如旋轉製錠機上將該含瑞法替尼之摻合物壓縮為錠劑，因此提供含瑞法替尼之未包衣錠劑，其含有例如10、20、30或50 mg 瑞法替尼；

c) 膜包衣，其中：

i) 將該維持穩定性之成膜劑、該抗黏劑、該遮光劑及該等著色劑以及視情況存在之該等塑化劑分散於水中，因此提供包衣分散液；

ii) 在例如35至60°C、較佳40至55°C之溫度下諸如於穿孔滾筒塗佈機中諸如藉由噴塗將該包衣分散液塗覆至該等含瑞法替尼之未包衣錠劑上；

因此提供如本文所定義之本發明之包衣錠劑。

根據一實施例，本發明係關於一種製備如本文所定義之包衣錠劑之方法，其包含以下步驟：

a) 造粒，其中：

i) 將該黏合劑及該濕潤劑置放於水中且經溶解以形成該瑞法替尼懸浮於其中之溶液，因此提供含瑞法替尼之造粒懸浮液；

ii) 在諸如20至35°C、較佳28至34°C之溫度下於例如流體化床造粒機中將該含瑞法替尼之造粒懸浮液塗覆(諸如藉由噴塗)至諸如呈粉末層形式之填充劑/乾式黏合劑及該崩解劑之該混合物上；

因此提供含瑞法替尼之顆粒；

b) 製錠，其中：

i) 將該顆粒篩選以達到適合之尺寸，諸如0.5至1.0 mm，較佳0.8 mm，因此提供經篩選之含瑞法替尼之顆粒；

ii) 將該經篩選之含瑞法替尼之顆粒與該崩解劑及該潤滑劑摻合，因此提供即壓含瑞法替尼之摻合物；

iii) 在諸如旋轉製錠機上將該含瑞法替尼之摻合物壓縮為錠劑，因此提供含瑞法替尼之未包衣錠劑，其含有例如10、20、30或50 mg 瑞法替尼；

c) 膜包衣，其中：

i) 將該維持穩定性之成膜劑、該抗黏劑、該等遮光劑及該等著色劑以及視情況存在之該等塑化劑分散於水中，因此提供包衣分散液；

ii) 在例如35至60°C、較佳40至55°C之溫度下於諸如穿孔滾筒塗佈機中將該包衣分散液塗覆(諸如藉由噴塗)至該等含瑞法替尼之未包衣錠劑上；

因此提供如本文所定義之本發明之包衣錠劑。

組合療法

本發明之包衣錠劑可以單一藥劑之形式或與一或多種其他藥劑組合投與，其中該組合不會引起不可接受之不良作用。本發明亦關於該等組合。

出於本發明之目的，「組合」不僅意謂含有所有組分之劑型(所謂的固定組合)，及含有彼此分離之組分的組合封裝，且亦意謂同時或依序投與之組分，只要其用於預防或治療相同疾病。

舉例而言，本發明之包衣錠劑可與已知之抗過度增生劑或其他適應症藥劑及其類似物以及與其混合物及組合組合。其他適應症藥劑包括(但不限於)抗血管生成劑、有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝物、DNA嵌入抗生素(DNA-intercalating antibiotic)、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑或抗激素。

根據一實施例，本發明係關於包含以下之醫藥組合：

- 如本文所定義之本發明之包衣錠劑，及
- 一或多種選自化學治療抗癌劑之第二活性成分。

術語「化學治療抗癌劑」包括(但不限於)：

131I-chTNT、阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地介白素、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶、阿那曲唑(anastrozole)、阿哥拉賓(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、copanlisib (BAY 80-6946)、BAY 1000394、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、亞葉酸鈣(calcium folinate)、左亞葉酸鈣(calcium levofolinate)、卡西他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸、氯法拉濱(clofarabine)、克瑞特培(crisantaspase)、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dactinomycin)、更生黴素、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素(denileukin diftitox)、地諾單抗(denosumab)、地洛瑞林(deslorelin)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷、小紅莓、小紅莓+雌酮(estrone)、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、伊屈潑帕(eltrombopag)、內皮生長抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄

醇(epitiostanol)、依泊汀 α 、依泊汀 β (epoetin beta)、依鉑、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、硝酸鎂(gallium nitrate)、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histreltin)、羥基碳醯胺、I-125晶種、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuporelin)、左旋咪唑、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥助孕酮、甲地孕酮、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiothane)、巯基嘌呤(mercaptapurine)、甲胺喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、甲睾酮(methyltestosterone)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露糖醇(mitobronitol)、丙脒脲(mitoguanzone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、奧伐組單抗

(ofatumumab)、奧美拉唑(omeprazole)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕利夫明(palifermin)、鈾-103晶種、帕米膦酸(pamidronic acid)、盤尼圖單抗(panitumumab)、帕佐泮尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-依泊汀 β (甲氧基PEG-依泊汀 β)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、噴他佐辛(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、畢西巴尼(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、多醣-K、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、喹高利特(quinagolide)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、沙格司亭(sargramostim)、西普亮塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲佐菌素、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他索納明(tasonermin)、替西介白素(teceleukin)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶+吉莫斯特(gimeracil)+奧替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、鞣醑、替曲膦(tetrofosmin)、沙立度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托珠單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗

(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺(trofosfamide)、色胺酸(tryptophan)、烏苯美司(ubenimex)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、釔-90玻璃微球體、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)或其組合。

其他藥劑可為依維莫司(afinitor)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫膦酸(alendronic acid)、阿法菲酮(alfaferone)、亞利崔托寧(alitreteinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、阿普姆(aloprim)、阿樂喜(aloxi)、六甲蜜胺(altretamine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺磷汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安茲美特(anzmet)、安然愛斯普(aranesp)、阿哥拉賓(arglabin)、三氧化二砷、阿諾新(aromasin)、5-氮雜胞苷(5-azacytidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、copanlisib (BAY 80-6946)、BCG或tice BCG、貝他定(bestatin)、乙酸倍他米松(betamethasone acetate)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)、貝瑟羅汀(bexarotene)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)、溴尿苷(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、降血鈣素(calcitonin)、坎帕斯(campath)、卡西他賓(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、康士得(casodex)、塞芬酮(cefesone)、西莫介白素(celmoleukin)、司比定(cerubidine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D(dactinomycin)、柔紅黴素脂質體(DaunoXome)、達卡多農

(decadron)、磷酸達卡多農(decadron phosphate)、戊酸雌二醇(delestrogen)、地尼介白素、狄波-美卓樂(depo-medrol)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、大扶康(diflucan)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、經道諾紅黴素(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、艾利加德(eligard)、埃立特(elitek)、表阿黴素(ellence)、止敏吐(emend)、表柔比星(epirubicin)、依泊汀 α (epoetin alfa)、益比奧(epogen)、依鉑(eptaplatin)、爾吉咪唑(ergamisol)、微粒雌二醇(estrace)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、益護爾(ethyol)、羥乙磷酸(etidronic acid)、凡畢複(etopophos)、依託泊苷(etoposide)、法屈唑(fadrozole)、法斯通(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那雄安(finasteride)、來格司亭(fligrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟去氧尿苷單磷酸鹽、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲甾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福斯替賓(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、伽馬加德(gammagard)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、格列衛(gleevec)、格立得(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、鹽酸格拉司瓊(granisetron HCl)、組胺瑞林(histrelin)、和美新(hycamtin)、氫化可的松(hydrocortone)、赤-羥壬基腺嘌呤、羥基脲、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、干擾素 α 、干擾素- $\alpha 2$ 、干擾素 α -2A、干擾素 α -2B、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、介白素-2、甘樂能(intron A)、易瑞沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、康泉(kytril)、拉帕替尼、硫酸香菇多糖(lentinan sulphate)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙瑞林

(leuprolide)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、左福寧酸鈣鹽(levofolinic acid calcium salt)、左甲狀腺素鈉(levothroid)、左旋甲狀腺素(levoxyl)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬里諾(marinol)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲鈷胺(mecobalamin)、乙酸甲羟助孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、酯化雌激素(menest)、6-巰基嘌呤、美司鈉(Mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、美特維克(metvix)、滅特複星(miltefosine)、二甲胺四環素(minocycline)、絲裂黴素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、曲洛司坦(Modrenal)、莫西特(Myocet)、奈達鉑(nedaplatin)、紐拉思塔(neulasta)、紐密伽(neumega)、雷普根(neupogen)、尼魯米特(nilutamide)、諾瓦得士(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽(octreotide)、鹽酸恩丹西酮(ondansetron HCl)、歐羅普瑞(orapred)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、派地普瑞(pediapred)、培門冬酶(pegaspargase)、派羅欣(Pegasys)、噴司他丁(pentostatin)、畢西巴尼(picibanil)、鹽酸匹魯卡品(pilocarpine HCl)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、潑尼莫司汀(prednimustine)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、普力馬林(premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、普羅克里特(procrit)、雷替曲塞(raltitrexed)、利比(rebif)、依替膦酸銻-186(rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅擾素-A(roferon-A)、羅莫肽(romurtide)、舒樂津(salagen)、善寧(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、司莫司汀(semustine)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甲強龍(solu-medrol)、膦門冬酸(sparfosic acid)、幹細胞療法、鏈脲佐菌素(streptozocin)、氯化鋇-

89、舒尼替尼、斯尼若德(synthroid)、他莫昔芬(tamoxifen)、他蘇洛辛(tamsulosin)、他索納明(tasonermin)、睪內酯(testolactone)、紫杉德(taxotere)、替西介白素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊甙(teniposide)、丙酸睪酮(testosterone propionate)、特斯曲德(testred)、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、促甲狀腺素(thyrotropin)、替魯羅酸(tiludronic acid)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲西樂(trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙(trimetrexate)、乙酸曲普瑞林(triptorelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、UFT、尿苷、戊柔比星(valrubicin)、維司力農(vesnarinone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維力金(virulizin)、右雷佐生(zinecard)、淨司他丁斯酯、樞複寧(zofran)、ABI-007、阿考比芬(acolbifene)、干擾素 α -1b(actimmune)、阿菲他克(affinitak)、胺基蝶呤(aminopterin)、阿佐普芬(arzoxifene)、索普瑞尼(asoprisnil)、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、索拉非尼(sorafenib, BAY 43-9006)、阿瓦斯汀(avastin)、CCI-779、CDC-501、西樂葆(celebrex)、西妥昔單抗(cetuximab)、瑞斯那托(crisnatol)、乙酸環丙氯地孕酮(cyproterone acetate)、地西他濱(decitabine)、DN-101、羥道諾紅黴素-MTC、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、艾多康瑞(edotecarin)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、依喜替康(exatecan)、芬維A胺(fenretinide)、二鹽酸組胺、植入型組胺瑞林水凝膠(histreltin hydrogel implant)、鈦-166 DOTMP、伊班膦酸(ibandronic acid)、干擾素 γ 、甘樂能-PEG(intron-PEG)、伊沙匹隆(ixabepilone)、匙孔螺血氰蛋白(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、蘭瑞肽(lanreotide)、拉索昔芬(lasofoxifene)、利寶拉(libra)、洛那法尼(lonafarnib)、米潑昔

芬(miproxifene)、米諾膦酸鹽(minodronate)、MS-209、脂質MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、鯊癌靈(neovastat)、諾拉曲特(nolatrexed)、奧利默森(oblimersen)、onco-TCS、奧斯德姆(osidem)、聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel polyglutamate)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、誇西洋(quazepam)、R-1549、雷諾昔酚(raloxifene)、豹蛙酶(ranpirnase)、13-順-視黃酸、賽特鉑(satraplatin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、T-138067、特羅凱(tarceva)、他克普辛(taxoprexin)、胸腺素 $\alpha 1$ 、噻唑呋林(tiazofurine)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉紫明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、TransMID-107R、伐司朴達(valsopodar)、伐普肽(vapreotide)、凡塔藍尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)或其組合。

可添加至組合物中之可選用的抗過度增生劑包括(但不限於)Merck Index,(1996) 第11版(該文獻以引用的方式併入本文中)中針對癌症化學治療藥物方案所列之化合物，諸如天冬醯胺酶、博萊黴素(bleomycin)、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉帕酶(colaspase)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、羥道諾紅黴素(阿黴素(adriamycin))、表柔比星、艾普塞隆、艾普塞隆衍生物、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、羥基脲、異環磷醯胺、伊立替康、甲醯四氫葉酸、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、6-巯基嘌呤、美司鈉、甲胺喋呤、絲裂黴素C、米托蒽醌、潑尼松龍、潑尼松、丙卡巴肼、雷諾昔酚、鏈脲佐菌素、他莫昔芬、硫鳥嘌呤、拓朴替康、長春鹼、長春新鹼及長春地辛。

適用於本發明之組合物之其他抗過度增生劑包括(但不限於)

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第九版)，Molinoff等人編，McGraw-Hill發行，第1225-1287頁，(1996)(該文獻以引用的方式併入本文中)中公認用於治療贅生性疾病之彼等化合物，諸如胺魯米特、L-天冬醯胺酶、硫唑嘌呤、5-氮雜胞苷、克拉屈濱(cladribine)、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟去氧胞苷、歐洲紫杉醇、赤黴壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟去氧尿苷、5-氟去氧尿苷單磷酸鹽、磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羥助孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、依達比星、干擾素、乙酸甲羥助孕酮、乙酸甲地孕酮、美法侖、米托坦、太平洋紫杉醇、噴司他丁、N-磷醯乙醯基-L-天冬胺酸酯(PALA)、普卡黴素、司莫司汀、替尼泊甙、丙酸睾酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷及長春瑞濱。

適用於本發明之組合物之其他抗過度增生劑包括(但不限於)其他抗癌劑，諸如艾普塞隆及其衍生物、伊立替康、雷諾昔酚及拓朴替康。

本發明之包衣錠劑亦可與蛋白質治療劑組合投與。適用於治療癌症或其他血管生成病症且適用於本發明之組合物之該等蛋白質治療劑包括(但不限於)干擾素(例如干擾素 α 、干擾素 β 或干擾素 γ)超促效單株抗體、杜賓根(Tuebingen)、TRP-1蛋白疫苗、初乳素(Colostrinin)、抗FAP抗體、YH-16、吉妥珠單抗、英利昔單抗(infliximab)、西妥昔單抗、曲妥珠單抗、地尼介白素、利妥昔單抗、胸腺素 $\alpha 1$ 、貝伐單抗(bevacizumab)、美卡舍明(mecasermin)、美卡舍明-林菲培(mecasermin rinfabate)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、那他珠單抗(natalizumab)、rhMBL、MFE-CP1 + ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2特異性免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培(rinfabate)、AS-1402、B43-染料木素(B43-genistein)、L-19基放射性免疫治療劑、AC-9301、

NY-ESO-1 疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、阿維庫明(aviscumine)、MDX-1307、Her-2 疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、內皮抑制素(Endostatin)、沃洛昔單抗(volociximab)、PRO-1762、來沙木單抗(lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠單抗(pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2 融合蛋白、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、替加泊肽(tigapotide)、CAT-3888、拉貝珠單抗(labetuzumab)、發射 α 粒子之放射性同位素連接的林妥珠單抗(alpha-particle-emitting radioisotope-linked lintuzumab)、EM-1421、超急性疫苗(HyperAcute vaccine)、土庫珠單抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、加利昔單抗(galiximab)、HPV-16-E7、加福林-前列腺癌(Javelin-prostate cancer)、加福林-黑素瘤(Javelin-melanoma)、NY-ESO-1 疫苗、EGF 疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1 肽、奧戈伏單抗(oregovomab)、奧法姆單抗(ofatumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、辛曲德克-貝蘇多托(cintredekin besudotox)、WX-G250、白蛋白干擾素(Albuferon)、阿柏西普(aflibercept)、狄諾塞麥(denosumab)、疫苗、CTP-37、依芬古單抗(efungumab)或 ^{131}I -chTNT-1/B。適用作蛋白質治療劑的單株抗體包括(但不限於)莫羅單抗-CD3(muromonab-CD3)、阿昔單抗(abciximab)、依決洛單抗(edrecolomab)、達利珠單抗(daclizumab)、真吐珠單抗(gentuzumab)、棱突珠單抗(alemtuzumab)、布突默單抗(ibritumomab)、西妥昔單抗、白唯珠單抗(bevacizumab)、艾法珠單抗(efalizumab)、阿達木單抗(adalimumab)、奧馬珠單抗(omalizumab)、木羅默單抗-CD3(muromomab-CD3)、利妥昔單抗(rituximab)、達利珠單抗(daclizumab)、曲妥珠單抗、帕利珠單抗(palivizumab)、巴絲麗單抗(basiliximab)及英利昔單抗。

本發明之包衣錠劑亦可與生物治療劑(諸如抗體(例如阿瓦斯汀、

美羅華(rituxan)、愛必妥(erbitux)、赫賽汀(herceptin))或重組蛋白)組合。

根據一實施例，本發明係關於包含以下之醫藥組合：

- 如本文所定義之本發明之包衣錠劑；

及

- 一或多種選自以下之藥劑：紫杉烷(taxane)，諸如歐洲紫杉醇(Docetaxel)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、拉帕替尼、舒尼替尼或紫杉醇(Taxol)；艾普塞隆，諸如伊沙匹隆(Ixabepilone)、帕土匹隆(Patupilone)或沙戈匹隆(Sagopilone)；米托蒽醌(Mitoxantrone)；潑尼松龍(Prednisolone)；地塞米松(Dexamethasone)；雌莫司汀(Estramustin)；長春花鹼(Vinblastin)；長春新鹼(Vincristin)；小紅莓(Doxorubicin)；阿黴素(Adriamycin)；艾達黴素(Idarubicin)；道諾黴素(Daunorubicin)；博萊黴素(Bleomycin)；依託泊苷(Etoposide)；環磷醯胺(Cyclophosphamide)；異環磷醯胺(Ifosfamide)；丙卡巴肼(Procarbazine)；美法侖(Melphalan)；5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)；卡培他濱(Capecitabine)；氟達拉濱(Fludarabine)；阿糖胞苷(Cytarabine)；Ara-C；2-氯-2'-去氧腺苷；硫鳥嘌呤(Thioguanine)；抗雄激素，諸如氟他胺(Flutamide)、乙酸環丙氯地孕酮(Cyproterone acetate)或比卡魯胺(Bicalutamide)；硼替佐米(Bortezomib)；鉑衍生物，諸如順鉑(Cisplatin)或卡鉑(Carboplatin)；苯丁酸氮芥(Chlorambucil)；甲胺喋呤(Methotrexate)；及利妥昔單抗(Rituximab)。

本發明之包衣錠劑亦可與抗血管生成劑組合，諸如與阿瓦斯汀、阿西替尼(axitinib)、DAST、西地尼布(recentin)、索拉非尼(sorafenib)或舒尼替尼(sunitinib)組合。與蛋白酶體抑制劑或mTOR抑制劑或抗激素或類固醇新陳代謝酶抑制劑之組合亦為可能的。

一般而言，與本發明之包衣錠劑組合使用細胞毒性及/或細胞生長抑制劑將用以：

- (1) 如與僅投與任一種藥劑相比，在減少腫瘤生長或甚至消除腫瘤方面產生較佳功效；
- (2) 投與較少量之所投與之化學治療劑；
- (3) 提供化學治療性治療，該治療以比單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀測到之併發症少的有害藥理學併發症而在患者中良好耐受；
- (4) 提供對哺乳動物、尤其人類之多種不同癌症類型之治療；
- (5) 在所治療之患者中提供較高反應率；
- (6) 在所治療之患者中提供比標準化學療法治療長的存活期；
- (7) 提供更長腫瘤進展時間，及/或
- (8) 與其他癌症藥劑組合產生拮抗效應的已知情況相比，產生至少與單獨使用之彼等藥劑同樣良好的功效及耐受性結果。

使細胞對輻射敏感之方法

在本發明之相異實施例中，本發明之包衣錠劑可用於使細胞對輻射敏感。亦即，與細胞未經本發明化合物之任何處理之情況相比，在對細胞進行輻射處理之前用本發明之化合物處理細胞會使細胞更易於DNA損傷及細胞死亡。在一態樣中，用至少一種本發明之化合物處理細胞。

因此，本發明亦提供一種殺死細胞之方法，其中對細胞投與經包衣之一或多種本發明化合物以及習知放射療法。

本發明亦提供一種使細胞更易於細胞死亡之方法，其中在對細胞進行處理之前用本發明之一或多種化合物處理該細胞以引起或誘導細胞死亡。在一態樣中，在用本發明之一或多種化合物處理細胞之後，用至少一種化合物或至少一種方法或其組合處理該細胞，以便引

起DNA損傷而達成抑制正常細胞功能或殺死細胞之目的。

在一個實施例中，藉由用至少一種DNA損傷劑處理細胞來殺死該細胞。亦即，在用本發明之一或多種化合物處理細胞使得該細胞對細胞死亡敏感之後，用至少一種DNA損傷劑處理該細胞以殺死該細胞。適用於本發明之DNA損傷劑包括(但不限於)化學治療劑(例如順鉑)、電離輻射(X射線、紫外線輻射)、致癌劑及誘變劑。

在另一實施例中，藉由用至少一種方法處理細胞以引起或誘導DNA損傷來殺死該細胞。該等方法包括(但不限於)活化細胞信號傳導路徑，從而在該路徑活化時引起DNA損傷；抑制細胞信號傳導路徑，從而在該路徑受抑制時引起DNA損傷；及誘導細胞中之生物化學變化，其中該變化會引起DNA損傷。藉助於非限制性實例，可抑制細胞中之DNA修復路徑，從而阻止DNA損傷之修復且引起細胞中DNA損傷之異常積累。

在本發明之一態樣中，在以輻射或以其他方式誘導細胞中之DNA損傷之前，將本發明之化合物投與至該細胞。在本發明之另一態樣中，在以輻射或以其他方式誘導細胞中之DNA損傷的同時，將本發明之化合物投與至該細胞。在本發明之又一態樣中，在開始以輻射或以其他方式誘導細胞中之DNA損傷之後立即將本發明之化合物投與至該細胞。

在另一態樣中，細胞在活體外。在另一實施例中，細胞在活體內。

如上文所述，已出人意料地發現，本發明化合物有效抑制MKNK-1，且因此可用於治療或預防不受控制細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎性反應之疾病、或伴有不受控制細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎性反應之疾病，尤其其中不受控制細胞生長、增殖及/或存活、不當細

胞免疫反應或不當細胞發炎性反應由MKNK-1介導，諸如血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞肺腫瘤及小細胞肺腫瘤)、胃腸腫瘤、內分泌腫瘤、乳房腫瘤及其他婦科腫瘤、泌尿腫瘤(包括腎腫瘤、膀胱腫瘤及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移。

因此，根據另一態樣，本發明涵蓋一種如本文所定義之本發明之包衣錠劑，其如上所述用於治療或預防疾病。

本發明之另一特定態樣因此為如本文所定義之本發明之包衣錠劑用於預防或治療疾病之用途。

前兩段中所提及之疾病為不受控制細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病、或伴有不受控制細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病，尤其其中不受控制細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應係藉由allo-MEK介導，諸如血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸腔腫瘤(包括非小細胞肺腫瘤及小細胞肺腫瘤)、胃腸腫瘤、內分泌腫瘤、乳房腫瘤及其他婦科腫瘤、泌尿腫瘤(包括腎臟、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移。

在本發明之上下文內，特定言之在「不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應」中，如本文所用，術語「不當」應理解為較佳意謂小於或大於正常程度且與該等疾病之病理有關、導致或引起該等疾病之病理的反應。

該用途較佳用於治療或預防疾病，其中該等疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

治療過度增生性病症之方法

本發明係關於一種使用如本文所定義之本發明之包衣錠劑治療哺乳動物過度增生性病症之方法。該等包衣錠劑可用於使細胞增生及/或細胞分裂得以抑制、阻斷、減少、降低等及/或產生細胞凋亡。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療病症之本發明之包衣錠劑或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。過度增生性病症包括(但不限於)例如牛皮癬、癬痕瘤及影響皮膚之其他過度增生；良性前列腺增生(BPH)；實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移。彼等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺胚細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦膠質瘤(hypophtalamic glioma)、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體腫瘤。

男性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。女性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及陰門癌以及子宮肉瘤。

消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰腺癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜胚細胞瘤。

肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌以及鱗狀細胞癌。淋巴瘤包括(但不限於)AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及中樞神經系統之淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓白血病、急性淋巴胚細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

該等病症在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如本文通篇所述之術語「治療」係以習知含義使用，例如處理或護理個體以達到對抗、減輕、減少、緩解、改善疾病或病症(諸如癌瘤)之病狀等之目的。

治療激酶病症之方法

本發明亦提供治療與異常有絲分裂原細胞外激酶活性有關之病症的方法，該等病症包括(但不限於)中風、心力衰竭、肝腫大、心肥大、糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、異種移植排斥反應之症狀、敗血性休克或哮喘。

有效量之本發明之包衣錠劑可用於治療該等病症，包括上文先前技術部分中所提及之彼等疾病(例如癌症)。儘管如此，不論作用機

制及/或激酶與病症之間的關係如何，該等癌症及其他疾病均可用本發明之包衣錠劑治療。

片語「異常激酶活性」或「異常酪胺酸激酶活性」包括編碼激酶之基因或該基因所編碼之多肽的任何異常表現或活性。該異常活性之實例包括(但不限於)基因或多肽之過表現；基因擴增；產生組成性活性或活性過高之激酶活性的突變；基因突變、缺失、取代、添加等。

本發明亦提供抑制激酶活性、尤其有絲分裂原細胞外激酶活性之方法，該等方法包含投與有效量之本發明之包衣錠劑，包括其鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如酯)及其非對映異構形式。可抑制細胞中(例如活體外)或哺乳動物個體，尤其為需要治療之人類患者之細胞中的激酶活性。

治療血管生成病症之方法

本發明亦提供治療與過度及/或異常血管生成相關之病症及疾病的方法。

血管生成之不當及異位表現可對有機體有害。大量病理學病狀與額外血管之生長有關。此等病狀包括例如糖尿病性視網膜病變、缺血性視網膜靜脈阻塞及早產兒視網膜病[Aiello等人 *New Engl. J. Med.* **1994**, 331, 1480；Peer等人 *Lab. Invest.* **1995**, 72, 638]、年齡相關黃斑變性[AMD；參見Lopez等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1996**, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維組織增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(RA)、再狹窄、血管支架內再狹窄、血管移植再狹窄等。另外，與癌性及贅生性組織相關之增加的血液供應促進生長，導致快速腫瘤擴大及癌轉移。此外，腫瘤中新血管及淋巴管的生長向反叛細胞提供逃脫途徑，從而促進癌症之轉移及由此引起的擴散。因此，可使用本發明之包衣錠劑例如藉由抑制及/或減少血

管形成；藉由使內皮細胞增生或涉及血管生成之其他類型細胞增生得以抑制、阻斷、減少、降低等，以及促使該等細胞類型之細胞死亡或細胞凋亡來治療及/或預防任何前述血管生成病症。

劑量及投藥

基於已知用於評估可用於治療過度增生性病徵及血管生成病症之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試且藉由用於判定對哺乳動物之以上所鑑別之病狀之治療的標準藥理學分析，以及藉由此等結果與用於治療此等病狀之已知藥劑之結果的比較，可容易地確定用於治療各種預期適應症之本發明包衣錠劑的有效劑量。在治療此等病狀中之一者時待要投與之活性成分之量可依據諸如以下考慮因素而變化極大：所用特定包衣錠劑及劑量單位、投藥模式、療程、所治療之患者之年齡及性別，及所治療之病狀之性質及程度。

待要經口投與之瑞法替尼之總量一般在每日每公斤體重約0.001 mg至約200 mg且較佳每日每公斤體重約0.01 mg至約20 mg範圍內。臨床上有用的給藥時程之範圍為一天給藥一至三次至每四週給藥一次。此外，「藥物假期」(其中，患者在一定時期內不給與藥物)可有益於藥理學作用與耐受性之間的整體平衡。單位劑量可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成份且可每日投與一或多次或一天投與不到一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投藥之每日平均劑量較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經直腸劑量方案較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經陰道劑量方案較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日局部劑量方案較佳為0.1至200 mg，每天投與次數介於一次至四次之間。經皮濃度較佳為維持0.01至200 mg/kg之日劑量所需之濃度。平均每日吸入劑量方案較佳為每公斤總體重0.01至100 mg。

當然，各患者之具體初始及連續劑量方案將根據如主治診斷醫

師所確定之病狀性質及嚴重程度、所用具體化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物組合及其類似因素而變。所需治療模式及本發明之包衣錠劑之劑量數目可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

關於該方法之疾病較佳為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

本發明之包衣錠劑尤其可用於治療及預防(prevention, 亦即 prophylaxis)腫瘤生長及轉移, 尤其在有或無腫瘤生長之預治療之情況下用於所有適應症及階段之實體腫瘤。

特定藥理學或藥物特性之測試方法為熟習此項技術者所熟知。

對於一般熟習此項技術者應顯而易見的是可在不背離如在本文中闡述之本發明之精神或範疇的情況下對以上實例作出變化及修改。

【符號說明】

無

201542245

發明摘要

※ 申請案號：103131660

※ 申請日：

103.9.12

※IPC 分類：A61K 31/18 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

包含瑞法替尼(Refametinib)的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING

REFAMETINIB

【中文】

本發明係關於含有瑞法替尼(refametinib)、其水合物、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或其多晶型物且包覆有維持穩定性之包衣之醫藥組合物、製備該等組合物之方法及該等組合物作為單獨藥劑或與其他抗癌療法組合用於治療過度增生性病變及/或血管生成病變(諸如癌症)之用途。

【英文】

The present invention relates to pharmaceutical compositions which contain refametinib, a hydrate, solvate, metabolite or pharmaceutically acceptable salt thereof or a polymorph thereof, and which are coated with a stability-maintaining coating, to processes of preparing such compositions, and to uses of such compositions for treating hyperproliferative disorders and/or angiogenesis disorders, such as cancer, either as a sole agent or in combination with other anti-cancer therapies.

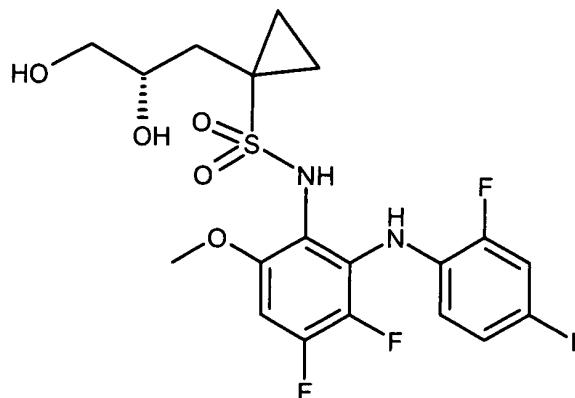
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（6）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】：



申請專利範圍

1. 一種包衣錠劑，其包含：

核心，其包含：

瑞法替尼(refametinib)、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及

一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及

不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

維持穩定性之成膜劑，其為羥丙基甲基纖維素；

視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

以及視情況存在之，

一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。

2. 如請求項1之包衣錠劑，其中該瑞法替尼呈微粉化形式。

3. 如請求項1或2之包衣錠劑，其中該瑞法替尼呈多晶型物A形式。

4. 如請求項1、2或3中任一項之包衣錠劑，其中該另一維持穩定性之成膜劑係選自由以下組成之群：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(諸如Kollidon[®] VA64 BASF)、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物)、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠或其混合物。

5. 如請求項1至4中任一項之包衣錠劑，其中該另一維持穩定性之成膜劑為聚乙烯醇(PVA)。
6. 如請求項1至5中任一項之包衣錠劑，其中該羥丙基甲基纖維素以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計30%至100%之量存在。
7. 如請求項1至6中任一項之包衣錠劑，其中該羥丙基甲基纖維素以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計40%至55%之量存在。
8. 一種包衣錠劑，其包含：
 核心，其包含：
 瑞法替尼、其水合物、溶劑合物、多晶型物、代謝物或其醫藥學上可接受之鹽；及
 一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑；及
 維持穩定性之包衣，其包含：
 維持穩定性之成膜劑，其為聚乙烯醇，特定言之部分水解之聚乙烯醇；
 視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；
 塑化劑，其為聚乙二醇；
 以及視情況存在之，
 一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑。
9. 如請求項8之包衣錠劑，其中該瑞法替尼呈微粉化形式。
10. 如請求項8或9之包衣錠劑，其中該瑞法替尼呈多晶型物A形式。
11. 如請求項8至10中任一項之包衣錠劑，其中該維持穩定性之成膜劑為聚乙烯醇(部分水解)(PVA)且以較佳按該維持穩定性之包衣之重量計40%至55%之量存在。
12. 如請求項8至11中任一項之包衣錠劑，其中該另一維持穩定性之

成膜劑係選自由以下組成之群：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(諸如Kollidon® VA64 BASF)、乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯蔗糖、聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯之共聚物(諸如丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯與三甲基甲基丙烯酸銨之共聚物、二甲基胺基甲基丙烯酸及中性甲基丙烯酸酯之共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯之聚合物、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之共聚物、甲基丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物、丙烯酸及丙烯酸甲酯之共聚物)、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及蟲膠或其混合物。

13. 如請求項1至12中任一項之包衣錠劑，其中存在於該維持穩定性之包衣中之該一或多種醫藥學上可接受之包衣賦形劑選自由以下組成之群：
 - 一或多種塑化劑，其不為聚乙二醇；
 - 一或多種著色劑；
 - 一或多種抗黏劑；及
 - 一或多種遮光劑。
14. 如請求項13之包衣錠劑，其中該一或多種塑化劑選自由以下組成之群：丙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇、丙三醇、麥芽糖醇、木糖醇、甘露糖醇、赤藻糖醇、丙三醇三油酸酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、硬脂酸、中鏈三酸甘油酯或其混合物。
15. 如請求項149之包衣錠劑，其中該一或多種塑化劑以按該維持穩定性之包衣之重量計0至35%之總量存在。
16. 如請求項13至15中任一項之包衣錠劑，其中該一或多種著色劑

選自由以下組成之群：天然或合成染料或顏料，諸如紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、黑色氧化鐵、二氧化鈦、靛藍、日落黃FCF、酒石黃、紅螢素、喹啉黃、碳黑、花青素、核黃素、胭脂紅、薑黃素、葉綠素、胡蘿蔔素或其混合物，較佳為二氧化鈦及氧化鐵，諸如黃色氧化鐵、紅色氧化鐵及/或黑色氧化鐵，更佳為氧化鐵及二氧化鈦。

17. 如請求項16之包衣錠劑，其中該一或多種著色劑以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至50%、較佳15%至45%之總量存在。
18. 如請求項13至17中任一項之包衣錠劑，其中該一或多種抗黏劑選自由以下組成之群：滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸、卵磷脂、大豆卵磷脂、礦物油、巴西棕櫚蠟、乙醯化單酸甘油酯及/或聚山梨醇酯或其混合物，較佳為滑石、卵磷脂、大豆卵磷脂及/或聚山梨醇酯或其混合物，更佳為滑石、卵磷脂及大豆卵磷脂。
19. 如請求項18之包衣錠劑，其中該一或多種抗黏劑以按該維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之總量存在。
20. 如請求項13至19中任一項之包衣錠劑，其中該一或多種遮光劑選自由以下組成之群：滑石及二氧化鈦。
21. 如請求項20之包衣錠劑，其中該一或多種遮光劑以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之總量存在。
22. 如請求項1至21中任一項之包衣錠劑，其中存在於該核心中之該一或多種醫藥學上可接受之核心賦形劑選自由以下組成之群：
 - 一或多種填充劑或乾式黏合劑；
 - 一或多種崩解劑；
 - 一或多種界面活性劑，特定言之濕潤劑；
 - 一或多種黏合劑(用於濕式造粒)；
 - 一或多種潤滑劑。

23. 如請求項22之包衣錠劑，其中該填充劑或乾式黏合劑係選自由以下組成之群：粉末狀纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乙基纖維素、磷酸二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、三矽酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如無水形式或水合物形式，諸如單水合物形式)、右旋糖、麥芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麥芽糊精沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉及澱粉，較佳為微晶纖維素、甘露糖醇及/或乳糖，更佳為甘露糖醇、微晶纖維素及/或乳糖。
24. 如請求項23之包衣錠劑，其中該填充劑或乾式黏合劑以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在。
25. 如請求項22至24中任一項之包衣錠劑，其中該崩解劑係選自由以下組成之群：交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮(交聯聚乙烯吡咯啉酮)、澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、泊拉可林(polacrillin)鉀、褐藻酸、褐藻酸鈉、部分水解澱粉、羧甲基澱粉鈉及澱粉鈉，較佳為交聯羧甲纖維素鈉及/或交聯聚維酮，更佳為交聯羧甲纖維素鈉。
26. 如請求項25之包衣錠劑，其中該崩解劑以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量存在。
27. 如請求項22至26中任一項之包衣錠劑，其中該濕潤劑(或「界面活性劑」)係選自由以下組成之群：十七伸乙基氧基十六醇；卵磷脂；聚氧乙烯硬脂酸酯；壬苯醇醚9；壬苯醇醚10；辛苯聚醇9；例如Span 20、40、60、80或85之脫水山梨糖醇脂肪酸酯；例如聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80之聚山梨醇酯；諸如月桂基硫酸鈉之脂肪醇硫酸酯之鈉鹽；諸如磺基丁二酸二辛酯鈉之磺基丁二酸酯之鈉鹽；諸如甘油單硬脂酸酯之脂肪酸與

醇之偏酯；脂肪醇與聚氧乙烯之醚；脂肪酸與聚氧乙烯之酯；環氧乙烷及環氧丙烷之共聚物(Pluronic®)；苯紫氯銨；及乙氧基化三酸甘油酯，較佳為月桂基硫酸鈉。

28. 如請求項27之包衣錠劑，其中該濕潤劑以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在。
29. 如請求項22至28中任一項之包衣錠劑，其中該黏合劑(用於濕式造粒)係選自由以下組成之群：羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素、聚維酮(聚乙烯吡咯啉酮，PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明膠、液體葡萄糖、阿拉伯膠、褐藻酸及預糊化澱粉，較佳為可溶於水性造粒液體中之親水性黏合劑，更佳為羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素，HPMC)及/或聚乙烯吡咯啉酮，更佳為羥丙甲纖維素。
30. 如請求項29之包衣錠劑，其中可溶於水性造粒液體中之該黏合劑以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在。
31. 如請求項22至30中任一項之包衣錠劑，其中該潤滑劑係選自由以下組成之群：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、反丁烯二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、丙三醇二山嵎酸酯、丙三醇二硬脂酸酯、雙棕櫚酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵎醯基甘油酯礦物油及聚乙二醇，較佳為硬脂酸鎂。
32. 如請求項31之包衣錠劑，其中該潤滑劑以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量存在。
33. 如請求項1至7或13至32中任一項之包衣錠劑，其包含：
核心，其包含：

瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及
醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇；

崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉；

界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉；

黏合劑，其為羥丙甲纖維素；

潤滑劑，其為硬脂酸鎂；

及

不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

維持穩定性之成膜劑，其為羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HPMC))；

視情況存在之另一維持穩定性之成膜劑；

以及視情況存在之，

醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

著色劑，其為氧化鐵及/或二氧化鈦；

抗黏劑，其為滑石、卵磷脂及/或大豆卵磷脂；及

遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦。

34. 如請求項8至32中任一項之包衣錠劑，其包含：

核心，其包含：

瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及

醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇；

崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉；

界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉；

黏合劑，其為羥丙甲纖維素；

潤滑劑，其為硬脂酸鎂；

及

維持穩定性之包衣，其包含：

維持穩定性之成膜劑，其為聚乙烯醇(PVA)；

以按該維持穩定性之包衣之重量計0至19%之量的聚乙二醇(PEG)；

以及視情況存在之，

醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

著色劑，其為氧化鐵及/或二氧化鈦；

抗黏劑，其為滑石、卵磷脂及/或大豆卵磷脂；及

遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦。

35. 如請求項1至7或13至33中任一項之包衣錠劑，其包含：

核心，其包含：

瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及

醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇，且其以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在；

崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量包含；

界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉，其以按該核心之總重量計0.5重量%至1重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在；

黏合劑，其為羥丙甲纖維素，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在；

潤滑劑，其為硬脂酸鎂，其以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量包含；

及

不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣，其包含：

維持穩定性之成膜劑，其為：

羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素(HPMC))，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計30%至100%、較佳40%至55%之量存在；

以及視情況存在之，

醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

著色劑，其為氧化鐵或二氧化鈦，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計10%至50%之量存在；

抗黏劑，其為滑石，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之量存在；及

遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦，其以按該不含聚乙二醇、維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之量存在。

36. 如請求項8至32或34中任一項之包衣錠劑，其包含：

核心，其包含：

瑞法替尼，其為微粉化多晶型物A；及

醫藥學上可接受之核心賦形劑，其為：

填充劑及乾式黏合劑，其為甘露糖醇，且其以按該核心之總重量計0至95重量%、較佳30重量%至80重量%之量存在；

崩解劑，其為交聯羧甲纖維素鈉，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳3重量%至10重量%之量包含；

界面活性劑，其為月桂基硫酸鈉，其以按該核心之總重量計0.5重量%至1重量%、較佳0.1重量%至2重量%之量存在；

黏合劑，其為羥丙甲纖維素，其以按該核心之總重量計0至15重量%、較佳0.5重量%至8重量%之量存在；

潤滑劑，其為硬脂酸鎂，其以按該核心之總重量計0至5重量%、較佳0.2重量%至3重量%之量包含；

及

維持穩定性之包衣，其包含：

維持穩定性之成膜劑，其為：

聚乙烯醇(部分水解)(PVA)，其以按該維持穩定性之包衣之重量計30%至100%、較佳40%至55%之量存在；

聚乙二醇(PEG)，其以按該維持穩定性之包衣之重量計0至19%之量存在；

以及視情況存在之，

醫藥學上可接受之包衣賦形劑，其為：

著色劑，其為氧化鐵或二氧化鈦，其以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至50%之量存在；

抗黏劑，其為滑石，其以按該維持穩定性之包衣之重量計1%至40%、較佳3%至25%之量存在；及

遮光劑，其為滑石及/或二氧化鈦，其以按該維持穩定性之包衣之重量計10%至60%之量存在。

37. 如請求項1至36中任一項之包衣錠劑，其含有10、20、30或50 mg瑞法替尼。

38. 一種製備如請求項1至37中任一項之包衣錠劑之方法，其包含以下步驟：

a) 造粒，其中：

i) 將該黏合劑及該濕潤劑置放於水中且經溶解，因此提供造粒液體；

ii) 在諸如20至35°C、較佳28至34°C之溫度下於例如流體化床造粒機中諸如藉由噴塗將該造粒液體塗覆至例如呈粉末層形式之微粉化多晶型物A瑞法替尼、該填充劑/乾式黏合劑及該崩解劑之混合物上；

因此提供含瑞法替尼之顆粒；

b) 製錠，其中：

i) 將該顆粒篩選以達到適合之尺寸，諸如0.5至1.0 mm，較佳0.8 mm，因此提供經篩選之含瑞法替尼之顆粒；

ii) 將該經篩選之含瑞法替尼之顆粒與該崩解劑及該潤滑劑摻合，因此提供即壓含瑞法替尼之摻合物；

iii) 在諸如旋轉製錠機上將該含瑞法替尼之摻合物壓縮為錠劑，因此提供含瑞法替尼之未包衣錠劑，其含有例如10、20、30或50 mg瑞法替尼；

c) 膜包衣，其中：

i) 將該維持穩定性之成膜劑、該抗黏劑及該等著色劑以及視情況存在之該等塑化劑分散於水中，因此提供包衣分散液；

ii) 在例如35至60°C、較佳40至55°C之溫度下於諸如穿孔滾筒塗佈機中諸如藉由噴塗將該包衣分散液塗覆至該等含瑞法替尼之未包衣錠劑上；

因此提供如請求項1至37中任一項之包衣錠劑。

39. 如請求項1至37中任一項之包衣錠劑，其用於治療或預防疾病，特定言之癌症。

40. 一種如請求項1至37中任一項之包衣錠劑之用途，其用於預防或治療疾病，特定言之癌症。

41. 如請求項39或40之用途，其中該疾病為肝細胞癌、胰臟癌、結

腸直腸癌、非小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)及乳癌。

42. 一種治療諸如癌症，較佳肝細胞癌、胰臟癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤及乳癌之哺乳動物過度增生性疾病及/或血管生成病症之方法，其係藉由向有需要之個體投與如請求項1至37中任一項之包衣錠劑來實現。
43. 如請求項42之方法，其與諸如抗過度增生劑或細胞毒性劑、信號轉導抑制劑之一或多種活性劑，或與其他抗癌劑或療法，或其他適應症藥劑以及與其混合物及組合組合。

