



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113262205 A

(43) 申请公布日 2021.08.17

(21) 申请号 202110530137.8

A61K 9/28 (2006.01)

(22) 申请日 2015.11.19

A61K 9/48 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/12 (2006.01)

62/081,907 2014.11.19 US

A61K 47/32 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/38 (2006.01)

201580073819.3 2015.11.19

A61K 31/225 (2006.01)

(71) 申请人 比奥根MA公司

A61P 25/00 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61P 37/02 (2006.01)

(72) 发明人 S·B·卡基 P·扎瓦纳 梁绰睿

林毅清

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

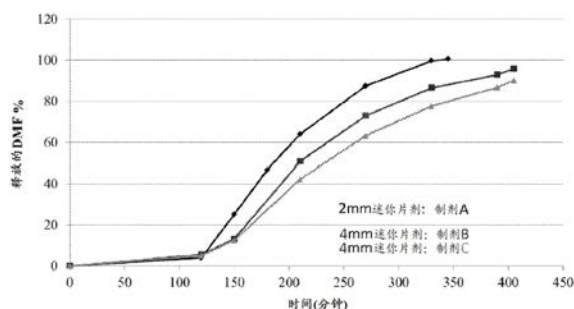
权利要求书5页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

包含富马酸二甲酯的药物基质制剂

(57) 摘要

本发明提供了富马酸二甲酯的新型药物组合物。本发明的药物组合物呈片剂的形式,并且包含一种或多种缓释聚合物基质。还提供了呈包含本发明的一个或多个片剂的胶囊形式的药物组合物。还包括使用本发明的药物组合物治疗多发性硬化症的方法。



1. 一种呈片剂形式的药物组合物,其包含:(i)作为活性物质的富马酸二甲酯,其中所述活性物质以所述片剂的30-90重量%的量存在;和(ii)以所述片剂的1-70重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质,其中所述活性物质分布在所述整个所述基质中。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述活性物质以40-80重量%的量存在并且所述缓释聚合物基质以所述片剂的1-25重量%的量存在。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述片剂具有2-10mm的长度和宽度的平均值。

4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为2-8mm、2-7mm或2-6mm。

5. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为2.5-6.5mm。

6. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为3.0-6.0mm。

7. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为3.0-5.0mm。

8. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为3.5-4.5mm、3.6-4.4mm、3.7-4.3mm、3.8-4.2mm或3.9-4.1mm。

9. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为4.0mm。

10. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为4.5-5.5mm、4.6-5.4mm、4.7-5.3mm、4.8-5.2mm或4.9-5.1mm。

11. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为5.5-6.5mm、5.6-6.4mm、5.7-6.3mm、5.8-6.2mm或5.9-6.1mm。

12. 如权利要求3所述的药物组合物,如权利要求3所述的药物组合物,其中所述长度和宽度的平均值为6.0mm。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述片剂具有1-3mm的厚度。

14. 如权利要求13所述的药物组合物,其中所述片剂具有1-2mm的厚度。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物选自以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷(PEO)、单硬脂酸甘油酯、SoluPlus、聚乙烯醇(PVA)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、乙烯乙酸乙烯酯(EVA)、甲基丙烯酸酯(Eudragit™)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚(乙二醇)、聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、PLA/PGA和聚己内酯(PCL)的共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯(Kollidon VA-64)、聚氨酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(酸酐-酰亚胺)、聚(酸酐-酯)、聚(亚氨基碳酸酯)、聚(磷腈)、聚(磷酸酯)、藻酸、卡波姆共聚物、卡波姆均聚物、卡波姆互聚物、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维醋丁酯、乙基纤维素水性分散体、乙基纤维素分散体B型、单油酸甘油酯、瓜尔胶、羟丙基β环糊精、聚乙酸乙烯酯分散体、虫胶、藻酸钠、淀粉、预胶化淀粉和预胶化改性黄原胶。

16. 如权利要求15所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物为HPMC。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的药物组合物,其中所述活性物质以所述片剂的60-70重量%的量存在。

18. 如权利要求17所述的药物组合物,其中所述活性物质以所述片剂的65重量%的量存在。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物以所述片剂的5-20重量%的量存在。

20. 如权利要求19所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物以所述片剂的10-20重量%的量存在。

21. 如权利要求20所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物以所述片剂的10重量%的量存在。

22. 如权利要求21所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物以所述片剂的13重量%的量存在。

23. 如权利要求20所述的药物组合物,其中所述缓释聚合物以所述片剂的17重量%的量存在。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的药物组合物,其中所述片剂还用肠溶包衣包被。

25. 如权利要求24所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣包含选自由以下组成的组的赋形剂:甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素。

26. 如权利要求24所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

27. 如权利要求26所述的药物组合物,其中所述共聚物中甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的比例为0.8:1至1.2:1。

28. 如权利要求26所述的药物组合物,其中所述共聚物中甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的比例为约1:1。

29. 如权利要求14-28中任一项所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣还包含增塑剂。

30. 如权利要求29所述的药物组合物,其中所述增塑剂选自由以下组成的组:柠檬酸乙酰三乙酯、苯甲酸苄酯、蓖麻油、氯丁醇、二乙酰化单甘油酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、甘露醇、聚乙二醇、聚乙二醇单甲醚、丙二醇、普鲁兰多糖、山梨醇、山梨醇脱水山梨醇溶液、三乙酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯和维生素E。

31. 如权利要求30所述的药物组合物,其中所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

32. 如权利要求31所述的药物组合物,其中柠檬酸三乙酯与所述甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的摩尔比为1:5。

33. 如权利要求24-32中任一项所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣以所述片剂的1-20重量%的量存在。

34. 如权利要求33所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣以所述片剂的10-15重量%的量存在。

35. 如权利要求34所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣以所述片剂的12重量%的量存在。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的药物组合物,其中所述片剂包含填充剂。

37. 如权利要求36所述的药物组合物,其中所述填充剂选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、淀粉糊、淀粉钠、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、藻酸盐、藻酸钠、藻酸、纤维素、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、共聚维酮、

山嵛酸甘油酯、含水乳糖、微晶纤维素(MCC)、甘露醇、磷酸钙、蔗糖、山梨醇、木糖醇、氨基甲基丙烯酸酯共聚物、铵基甲基丙烯酸酯共聚物、铵基甲基丙烯酸酯共聚物分散体、碳酸钙、无水磷酸氢二钙、脱水磷酸氢二钙、磷酸三钙、硫酸钙、纤维醋丁酯、硅化微晶纤维素、粉状纤维素、乙酸钠、玉米糖浆、玉米糖浆固体、右旋糖酐盐、糊精、右旋糖、右旋糖赋形剂、赤藓糖醇、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、果糖、异麦芽酮糖醇、高岭土、 $\alpha$ -乳白蛋白、乳糖醇、无水乳糖、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物分散体、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物分散体、聚右旋糖、聚乙二醇、单辛酸丙二酯、普鲁兰多糖、二甲基硅油、氯化钠、预胶化淀粉、预胶化改性淀粉、玉米淀粉、羟丙基玉米淀粉、预胶化羟丙基玉米淀粉、豌豆淀粉、羟丙基豌豆淀粉、预胶化羟丙基豌豆淀粉、马铃薯淀粉、羟丙基马铃薯淀粉、预胶化羟丙基马铃薯淀粉、木薯淀粉、小麦淀粉、氢化淀粉水解物、可压缩糖、糖粉、滑石和海藻糖。

38. 如权利要求37所述的药物组合物,其中所述填充剂为乳糖。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的药物组合物,其中所述填充剂以所述片剂的1-50重量%的量存在。

40. 如权利要求39所述的药物组合物,其中所述填充剂以所述片剂的10-40重量%的量存在。

41. 如权利要求39所述的药物组合物,其中所述填充剂以所述片剂的20-30重量%的量存在。

42. 如权利要求39所述的药物组合物,其中所述填充剂以所述片剂的20-25重量%的量存在。

43. 一种呈片剂形式的药物组合物,其包含:(i)作为活性物质的富马酸二甲酯,其中所述活性物质以所述片剂的64重量%-66重量%的量存在,(ii)以所述片剂的23-25重量%的量存在的填充剂;以及(iii)以所述片剂的9重量%-11重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质,其中所述片剂的宽度和长度的平均值为3.5-4.5mm;所述缓释聚合物为HPMC并且所述活性物质分布在所述基质中,并且其中所述片剂用包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的肠溶包衣来包被,其中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比例为1:1并且所述肠溶包衣的重量百分比为所述片剂的11-13重量%。

44. 如权利要求43所述的药物组合物,其中所述片剂的长度和宽度的平均值为3.6-4.4mm、3.7-4.3mm、3.8-4.2mm或3.9-4.1mm。

45. 如权利要求43所述的药物组合物,其中所述片剂的长度和宽度的平均值为4.0mm。

46. 一种呈片剂形式的药物组合物,其包含:(i)作为活性物质的富马酸二甲酯,其中所述活性物质以所述片剂的64重量%-66重量%的量存在,(ii)以所述片剂的20-22重量%的量存在的填充剂;以及(iii)以所述片剂的12重量%-14重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质,其中所述片剂的宽度和长度的平均值为3.5-4.5mm;所述缓释聚合物为HPMC并且所述活性物质分布在所述基质中,并且其中所述片剂用包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的肠溶包衣来包被,其中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比例为1:1并且所述肠溶包衣的重量百分比为所述片剂的11-13重量%。

47. 如权利要求46所述的药物组合物,其中所述片剂的长度和宽度的平均值为3.6-4.4mm、3.7-4.3mm、3.8-4.2mm或3.9-4.1mm。

48. 如权利要求46所述的药物组合物,其中所述片剂的长度和宽度的平均值为4.0mm。
49. 如权利要求43-48中任一项所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣还包含增塑剂。
50. 如权利要求49所述的药物组合物,其中所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。
51. 如权利要求50所述的药物组合物,其中柠檬酸三乙酯与所述甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的摩尔比为1:5。
52. 如权利要求1-51中任一项所述的药物组合物,其中所述片剂还包含润滑剂。
53. 如权利要求52所述的药物组合物,其中所述润滑剂选自由以下组成的组:山嵛酰聚氧乙烯甘油酯、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化椰子油、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、月桂酸NF32、硬脂酸镁、轻质矿物油、肉豆蔻酸、氢化棕榈油、棕榈酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚氧乙烯10油基醚、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯20十八十六醚、聚氧乙烯35蓖麻油、氢化聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、苯甲酸钾、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、硬脂酰富马酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、硬脂酸、硬脂酸、纯化蔗糖硬脂酸酯、滑石、I型氢化植物油和硬脂酸锌。
54. 如权利要求52所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。
55. 如权利要求52-54中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂以所述片剂的0.1-10重量%的量存在。
56. 如权利要求55所述的药物组合物,其中所述润滑剂以所述片剂的0.1-5重量%的量存在。
57. 如权利要求55所述的药物组合物,其中所述润滑剂以所述片剂的0.1-1重量%的量存在。
58. 如权利要求55所述的药物组合物,其中所述润滑剂以所述片剂的0.5重量%的量存在。
59. 如权利要求1-58中任一项所述的药物组合物,其中所述片剂还包含助流剂。
60. 如权利要求59所述的药物组合物,其中所述助流剂选自由以下组成的组:磷酸三钙、硅酸钙、粉状纤维素、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、牙科类型的二氧化硅、疏水胶体二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸钠和滑石。
61. 如权利要求59所述的药物组合物,其中所述助流剂为二氧化硅。
62. 如权利要求59-61中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂以所述片剂的0.1-10重量%的量存在。
63. 如权利要求62所述的药物组合物,其中所述助流剂以所述片剂的0.1-5重量%的量存在。
64. 如权利要求62所述的药物组合物,其中所述助流剂以所述片剂的0.1-1重量%的量存在。
65. 如权利要求62所述的药物组合物,其中所述助流剂以所述片剂的0.5重量%的量存在。
66. 如权利要求1-65中任一项所述的药物组合物,其中当经受体外溶解试验时在所述试验的前2小时期间采用0.1N盐酸作为溶解介质并且然后在USP装置2中采用不含胰液素的

USP模拟肠液作为溶解介质,所述组合物具有以下溶解曲线:

在所述试验的前2小时内,所述片剂中少于10重量%的所述活性物质被释放;  
在所述试验的前4小时内,所述片剂中30-70重量%的所述活性物质被释放;并且  
在所述试验的前7小时内,所述片剂中50-100重量%的所述活性物质被释放。

67. 如权利要求66所述的药物组合物,其中所述组合物具有以下溶解曲线:

在所述试验的前2小时内,所述片剂中少于10重量%的所述活性物质被释放;  
在所述试验的前4小时内,所述片剂中50-70重量%的所述活性物质被释放;并且  
在所述试验的前7小时内,所述片剂中90-100重量%的所述活性物质被释放。

68. 如权利要求1-65中任一项所述的药物组合物,其中当经受体外溶解试验时在所述试验的前2小时期间采用不含胃蛋白酶的USP模拟胃液作为溶解介质并且然后在USP装置4中采用不含胰液素的USP模拟肠液作为溶解介质,所述组合物具有以下溶解曲线:

在所述试验的前2小时内,所述片剂中少于10重量%的所述活性物质被释放;  
在所述试验的前4小时内,所述片剂中15-25重量%的所述活性物质被释放;并且  
在所述试验的前9小时内,所述片剂中50-100重量%的所述活性物质被释放。

69. 一种呈胶囊形式的药物组合物,其包含如权利要求1-68中任一项所述的一个或多个片剂。

70. 如权利要求69所述的药物组合物,其中所述胶囊包含5至30个片剂。

71. 如权利要求69所述的药物组合物,其中所述胶囊包含14至20个片剂。

72. 如权利要求69所述的药物组合物,其中所述胶囊包含16个片剂。

73. 一种治疗患有多发性硬化症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-72中任一项所述的药物组合物。

74. 如权利要求73所述的方法,其中每天向所述受试者施用240mg的活性物质。

75. 如权利要求73所述的方法,其中每天向所述受试者施用480mg的活性物质。

76. 如权利要求73-75中任一项所述的方法,其中向所述受试者每天一次口服施用有效量的所述药物组合物。

77. 如权利要求73-76中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用第二治疗剂。

78. 如权利要求77所述的方法,其中所述第二治疗剂为Nrf-2调节剂。

79. 如权利要求73-78中任一项所述的方法,其中所述受试者患有复发形式的多发性硬化症。

80. 如权利要求79所述的方法,其中所述受试者患有复发-缓解性多发性硬化症。

## 包含富马酸二甲酯的药物基质制剂

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2015/061448进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为201580073819.3,申请日为2015年11月19日,发明名称为“包含富马酸二甲酯的药物基质制剂”)的分案申请。

[0002] 相关申请的引用

[0003] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款(35U.S.C. §119(e))要求2014年11月19日提交的美国临时申请号62/081,907的交发日期的权益,所述申请的全部内容(包括所有图形、公式、说明书和权利要求书)以引用的方式并入本文。

### 背景技术

[0004] **Tecfidera**<sup>®</sup> (富马酸二甲酯) 于2013年3月被FDA批准用于治疗患有复发形式的多发性硬化症(MS)的成人。目前批准的 **Tecfidera**<sup>®</sup> 制剂的起始剂量为每天两次口服120mg。7天后,剂量增加至每天两次口服240mg的维持剂量。

[0005] 富马酸二甲酯(DMF)很快被体内吸收并转化为富马酸单甲酯(MMF)。MMF的半衰期显示为约1小时(在大鼠中在100mg/Kg的口服剂量下为0.9小时)。DMF和MMF都通过在胃肠道(GI tract)、血液和组织中普遍存在的酯酶进行代谢。

[0006] DMF在第3期临床试验中已经表明了可接受的安全性曲线。然而,观察到了耐受性问题,诸如面红和胃肠事件。虽然这些事件在严重程度通常是轻度至中度的,但是期望减少这些副作用。还期望开发不同于当前的一天两次的制剂的一天一次的给药制剂,以改进患者的依从性和方便性。

[0007] 因此,需要具有改进的药代动力学曲线和/或给药方案的富马酸二甲酯的新药物制剂。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了富马酸二甲酯的新型药物聚合物基质组合物,其具有适于每天一次的给药方案的药代动力学曲线。本发明的药物组合物具有与当前批准的每日两次的制剂相当的AUC和/或 $C_{max}$ 。另外,本发明的药物组合物具有期望的缓释曲线,其可以降低针对当前制剂观察到的胃肠副作用。

[0010] 具体地,已经出人意料地发现,当与整体式片剂(例如,片剂的长度和宽度的平均值为8mm或更大)和微片剂(即片剂的长度和宽度的平均值为2mm或更小)相比时,呈迷你片剂形式(例如,片剂的长度和宽度的平均值为2mm至8mm)的聚合物基质制剂具有更理想的缓释曲线。2mm微片剂的缓释系统不能保持完整;而10mm整体式片剂不能得到所需的释放曲线。剂量倾卸也可能是整体式片剂的问题。相比之下,本发明的迷你片剂保持完整的时间足够长以在没有剂量倾卸(整体式片剂的潜在问题)的情况下起到有效的缓释作用。本药物组合物的缓释曲线使得它们适用于每天一次的给药方案使用,其具有对于当前每天两次的制剂观察到的潜在的胃肠副作用。

[0011] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈片剂形式,并且包含(i)作为活性物质

以片剂的30-90重量%的量存在的富马酸二甲酯;和(ii)以片剂的1-70重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质,其中所述活性物质分布在整个基质中。

[0012] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物呈包含上述多种片剂中的一种的胶囊形式。

[0013] 在又一个实施方案中,本发明提供一种治疗患有多发性硬化症的受试者的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述的本发明的药物组合物。

[0014] 本发明还提供了本文所述的用于治疗患有多发性硬化症的受试者的药物组合物。

[0015] 本发明还包括本文所述的药物组合物用来制备治疗多发性硬化症的药物的用途。

[0016] 附图简述

[0017] 图1示出了使用溶解试验1的本发明制剂A、B和C的体外溶解曲线。

[0018] 图2示出了使用溶解试验2的本发明制剂A、B和C的体外溶解曲线。

[0019] 图3示出了使用溶解试验3的本发明制剂A、B和C的体外溶解曲线。

[0020] 图4示出了与当前批准的Tecfidera制剂相比,制剂A的体内药代动力学曲线。

[0021] 图5示出了制剂B和C的体内药代动力学曲线。

[0022] 发明详述

[0023] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈片剂形式,其包含作为活性物质的富马酸二甲酯以及一种或多种缓释聚合物基质,其中所述活性物质分布在整个基质中。

[0024] 如本文所用,术语“片剂”是指固体药物剂量。速溶药物制剂的片剂可以被制成任何形状和大小。在某些实施方案中,片剂具有使患者吞咽容易和方便的形状,诸如具有没有任何尖锐边缘的圆形或棒状形状 of 片剂。

[0025] 在一个实施方案中,本发明的片剂的长度和宽度的平均值为2-10mm、2-9mm、2-8mm、2-7mm或2-6mm。在另一个实施方案中,长度和宽度的平均值为2.5-7.5mm、2.5-7.0mm、2.5-6.5mm、2.5-6.0mm、2.5-5.5mm、2.5-5.0mm、2.5-4.5mm、3.0-7.0mm、3.0-6.5mm、3.0-6.0mm、3.0-5.5mm、3.0-5.0mm。在另一个实施方案中,长度和宽度的平均值为3.1-4.9mm、3.2-4.8mm、3.3-4.7mm、3.4-4.6mm、3.5-4.5mm、3.6-4.4mm、3.7-4.3mm、3.8-4.2mm或3.9-4.1mm。在另一个实施方案中,长度和宽度的平均值为3.5mm、3.6mm、3.7mm、3.8mm、3.9mm、4.0mm、4.1mm、4.2mm、4.3mm、4.4mm或4.5mm。在又一个实施方案中,长度和宽度的平均值为4.0mm。或者,长度和宽度的平均值为4.5-5.5mm(例如4.6mm、4.7mm、4.8mm、4.9mm、5.0mm、5.1mm、5.2mm、5.3mm、5.4mm或5.5mm)、4.6-5.4mm、4.7-5.3mm、4.8-5.2mm或4.9-5.1mm。在一个实施方案中,长度和宽度的平均值为5.0mm。在另一个替代方案中,长度和宽度的平均值为5.5-6.5mm(例如5.5mm、5.6mm、5.7mm、5.8mm、5.9mm、6.0mm、6.1mm、6.2mm、6.3mm、6.4mm或6.5mm)、5.6-6.4mm、5.7-6.3mm、5.8-6.2mm或5.9-6.1mm。在一个实施方案中,长度和宽度的平均值为6.0mm。

[0026] 如本文所用,“长度”是指片剂的最长轴的尺寸,而“宽度”是指在片剂的最大平面中垂直于最长轴的轴的尺寸。

[0027] 在一个实施方案中,本发明的片剂具有圆盘形状。圆盘的直径可以位于2mm与10mm之间。在一个实施方案中,圆盘具有2mm至8mm的直径。在另一个实施方案中,圆盘具有2mm至6mm(例如2mm、3mm、4mm、5mm或6mm)的直径。或者,圆盘具有2mm、4mm或6mm的直径。在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈具有4mm的直径的迷你片剂的形式。



[0028] 在另一个实施方案中,本发明的片剂具有有角边缘或圆形边缘的长方体形状。在一个实施方案中,所述片剂具有棒形状。

[0029] 本发明的片剂还可以在厚度上变化。在一个实施方案中,片剂具有1-3mm的厚度。或者,片剂具有1-2.5mm或1-2mm的厚度。

[0030] 如本文所用,“厚度”是指垂直于片剂的最大平面的轴的尺寸。

[0031] 如本文所用,“缓释聚合物基质”是指以与立即释放制剂相比延长的方式释放活性物质富马酸二甲酯的聚合物基质。

[0032] 术语“延长”意指活性物质在比 **Tecfidera<sup>®</sup>** (富马酸二甲酯) 的当前可商购获得的制剂更长的时间段期间释放,诸如至少在比 **Tecfidera<sup>®</sup>** 的当前可商购获得的制剂大至少1.2倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍的时间段期间。

[0033] 可在本文所述药物组合物中使用的缓释聚合物包括但不限于羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷(PEO)、单硬脂酸甘油酯、SoluPlus、聚乙烯醇(PVA)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、乙烯乙酸乙烯酯(EVA)、甲基丙烯酸酯(Eudragit<sup>™</sup>)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚(乙二醇)、聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、PLA/PGA和聚己内酯(PCL)的共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯(Kollidon VA-64)、聚氨酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(酸酐-酰亚胺)、聚(酸酐-酯)、聚(亚氨基碳酸酯)、聚(磷腈)、聚(磷酸酯)、藻酸、卡波姆共聚物、卡波姆均聚物、卡波姆互聚物、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维醋丁酯、乙基纤维素水性分散体、乙基纤维素分散体B型、单油酸甘油酯、瓜尔胶、羟丙基β环糊精、聚乙酸乙烯酯分散体、虫胶、藻酸钠、淀粉、预胶化淀粉和预胶化改性黄原胶。

[0034] 在一个实施方案中,缓释聚合物为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0035] 在某些实施方案中,对于本文所述的药物片剂组合物,片剂的30-90重量%为富马酸二甲酯。更具体地,片剂的40-80重量%为富马酸二甲酯。甚至更具体地,片剂的60-70重量%(例如,60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%)为富马酸二甲酯。在一个甚至更具体的实施方案中,活性物质富马酸二甲酯以片剂的65重量%的量存在。

[0036] 在某些实施方案中,对于本文所述的药物片剂组合物,缓释聚合物以片剂的1-70重量%的量存在。更具体地,缓释聚合物以片剂的1-25重量%或5-20重量%的量存在。甚至更具体地,缓释聚合物以片剂的10-20重量%(例如,10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%)的量存在。在一个甚至更具体的实施方案中,缓释聚合物以片剂的10重量%的量存在。或者,缓释聚合物以片剂的13重量%的量存在。在另一个替代方案中,缓释聚合物以片剂的17重量%的量存在。

[0037] 如本文所用,术语“片剂的重量%”是指核片剂中每种成分的重量百分比,不包括任何外部包衣。

[0038] 在一个实施方案中,本文所述的药物片剂组合物包含片剂的40-80重量%的量的富马酸二甲酯以及片剂的1-25重量%的本文所述的缓释聚合物。

[0039] 在又一个实施方案中,本文所述的药物片剂组合物包含片剂的60-70重量%的量的富马酸二甲酯以及片剂的10-20重量%的本文所述的缓释聚合物。

[0040] 本发明的片剂可以包含其它药学上可接受的赋形剂,诸如填充剂、润滑剂、助流剂等。

[0041] 在某些实施方案中,本文所述的片剂还包含一种或多种填充剂。可以在本发明中使用的示例性填充剂包括但不限于,羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、淀粉糊、淀粉钠、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、藻酸盐、藻酸钠、藻酸、纤维素、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、共聚维酮、山嵛酸甘油酯、含水乳糖、微晶纤维素(MCC)、甘露醇、磷酸钙、蔗糖、山梨醇、木糖醇、氨基甲基丙烯酸酯共聚物、铵基甲基丙烯酸酯共聚物、铵基甲基丙烯酸酯共聚物分散体、碳酸钙、无水磷酸氢二钙、脱水磷酸氢二钙、磷酸三钙、硫酸钙、纤维醋丁酯、硅化微晶纤维素、粉状纤维素、乙酸纤维素、玉米糖浆、玉米糖浆固体、右旋糖酐盐、糊精、右旋糖、右旋糖赋形剂、赤藓糖醇、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、果糖、异麦芽酮糖醇、高岭土、 $\alpha$ -乳白蛋白、乳糖醇、无水乳糖、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物分散体、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物分散体、聚右旋糖、聚乙二醇、单辛酸丙二酯、普鲁兰多糖、二甲基硅油、氯化钠、预胶化淀粉、预胶化改性淀粉、玉米淀粉、羟丙基玉米淀粉、预胶化羟丙基玉米淀粉、豌豆淀粉、羟丙基豌豆淀粉、预胶化羟丙基豌豆淀粉、马铃薯淀粉、羟丙基马铃薯淀粉、预胶化羟丙基马铃薯淀粉、木薯淀粉、小麦淀粉、氢化淀粉水解物、可压缩糖、糖粉、滑石和海藻糖。在一个具体实施方案中,所述填充剂为乳糖。

[0042] 所述填充剂可以以片剂的1-50重量%、10-40重量%或20-30重量%的量存在。更具体地,填充剂以片剂的20-25重量%(例如,20%、21%、22%、23%、24%或25%)的量存在。

[0043] 本文所述的本发明的片剂还可以包含一种或多种润滑剂。示例性润滑剂包括但不限于山嵛酰聚氧乙烯甘油酯、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化椰子油、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、月桂酸NF32、硬脂酸镁、轻质矿物油、肉豆蔻酸、氢化棕榈油、棕榈酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚氧乙烯10油基醚、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯20十八十六醚、聚氧乙烯35蓖麻油、氢化聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、苯甲酸钾、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、硬脂酰富马酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、硬脂酸、硬脂酸、纯化蔗糖硬脂酸酯、滑石、I型氢化植物油和硬脂酸锌。在一个具体的实施方案中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0044] 在某些实施方案中,所述润滑剂以片剂的0.1-10重量%、0.1-5重量%或0.1-1重量%(例如0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1.0%)的量存在。在一个具体的实施方案中,所述润滑剂以片剂的0.5重量%的量存在。

[0045] 本发明的片剂还可以包含一种或多种助流剂。示例性助流剂包括但不限于磷酸三钙、硅酸钙、粉状纤维素、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、牙科类型的二氧化硅、二氧化硅、疏水胶体二氧化硅、胶体二氧化硅、气相二氧化硅、硬脂酸钠和滑石。在一个具体的实施方案中,所述助流剂为二氧化硅(例如Aerosil®)。

[0046] 在某些实施方案中,所述助流剂以片剂的0.1-10重量%、0.1-5重量%或0.1-1重

量% (例如0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1.0%) 的量存在。在一个具体的实施方案中,所述润滑剂以片剂的0.5重量%的量存在。

[0047] 本发明的片剂还可以用肠溶包衣来包被。如本文所用,“肠溶包衣”是指在胃中存在的高酸性pH(例如,pH~3)下稳定但在较低酸性pH(例如,pH 7-9)下快速分解的包衣。本领域已知的任何肠溶包衣材料可以用于本发明。

[0048] 在某些实施方案中,所述肠溶包衣包含选自由以下组成的组中的赋形剂:甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素。更具体地,所述肠溶包衣包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。甚至更具体地,所述共聚物中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比例为0.8:1至1.2:1(例如1:1)。在一个甚至更具体的实施方案中,所述肠溶包衣包含 EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100(聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1)。

[0049] 在某些实施方案中,本发明的肠溶包衣还包含一种或多种增塑剂。示例性增塑剂包括但不限于柠檬酸乙酰三乙酯、苯甲酸苄酯、蓖麻油、氯丁醇、二乙酰化单甘油酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、甘露醇、聚乙二醇、聚乙二醇单甲醚、丙二醇、普鲁兰多糖、山梨醇、山梨醇脱水山梨醇溶液、三乙酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯和维生素E。在一个更具体的实施方案中,所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

[0050] 在一个实施方案中,本发明的肠溶包衣包含 EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100和柠檬酸三乙酯。更具体地,柠檬酸三乙酯与 EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100的摩尔比为1:1至1:20。甚至更具体地,柠檬酸三乙酯与 EUDRAGIT<sup>®</sup>L100的摩尔比为1:5。

[0051] 在某些实施方案中,对于本发明的片剂,肠溶包衣以片剂的1-20重量%或5-15重量%的量存在。所述片剂的重量是所述核片剂的总重量,不包括任何外部包衣,诸如肠溶包衣。更具体地,肠溶包衣以片剂的10-15重量%(例如,10%、11%、12%、13%或15%)的量存在。甚至更具体地,肠溶包衣以片剂的12重量%的量存在。

[0052] 在一个实施方案中,本发明的药物片剂组合物包含片剂的40-80重量%的量的富马酸二甲酯以及片剂的1-25重量%的量的本文所述的缓释聚合物,其中所述片剂还用片剂的1-20重量%的量的肠溶包衣来包被。更具体地,缓释聚合物为HPMC,并且肠溶包衣包含 EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100和柠檬酸三乙酯。甚至更具体地, EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100与柠檬酸三乙酯的摩尔比为5:1。在一个甚至更具体的实施方案中,片剂具有4-8mm、优选为4-6mm、更优选为4mm的直径。

[0053] 在又一个实施方案中,本文所述的药物片剂组合物包含片剂的60-70重量%的量的富马酸二甲酯以及片剂的10-15重量%的量的本文所述的缓释聚合物,其中所述片剂还用片剂的10-15重量%的量的肠溶包衣来包被。更具体地,缓释聚合物为HPMC,并且肠溶包衣包含 EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100和柠檬酸三乙酯。甚至更具体地, EUDRAGIT<sup>®</sup>L 100与柠檬酸三乙酯的摩尔比为5:1。在一个甚至更具体的实施方案中,片剂具有4-8mm、优选为4-6mm、更优选为4mm的直径。

[0054] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈具有4mm的直径的片剂形式,其包含(i)作为活性物质的富马酸二甲酯,其中所述活性物质以片剂的64重量%-66重量%的量存

在, (ii) 以片剂的23-25重量%的量存在的填充剂; 以及 (iii) 以片剂的9重量%-11重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质, 其中所述缓释聚合物为HPMC并且所述活性物质分布在整个基质中, 并且其中所述片剂用包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的肠溶包衣来包被, 其中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比例为1:1并且所述肠溶包衣的重量百分比为片剂的11-13重量%。更具体地, 肠溶包衣包含柠檬酸三乙酯作为增塑剂, 并且柠檬酸三乙酯与甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的摩尔比为1:5。甚至更具体地, 所述填充剂为乳糖 (例如, Flowlac)。所述药物组合物还可以包含本文所述的一种或多种润滑剂以及本文所述的一种或多种助流剂。更具体地, 所述润滑剂为硬脂酸镁并且所述助流剂为二氧化硅 (例如, Aerosil)。

[0055] 在另一个实施方案中, 本发明的药物组合物呈具有4mm的直径的片剂形式, 其包含 (i) 作为活性物质的富马酸二甲酯, 其中所述活性物质以片剂的64重量%-66重量%的量存在, (ii) 以片剂的20-22重量%的量存在的填充剂; 以及 (iii) 以片剂的12重量%-14重量%的量存在的一种或多种缓释聚合物基质, 其中所述缓释聚合物为HPMC并且所述活性物质分布在整个基质中, 并且其中所述片剂用包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的肠溶包衣来包被, 其中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比例为1:1并且所述肠溶包衣的重量百分比为片剂的11-13重量%。更具体地, 肠溶包衣包含柠檬酸三乙酯作为增塑剂, 并且柠檬酸三乙酯与甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的摩尔比为1:5。甚至更具体地, 所述填充剂为乳糖 (例如, Flowlac)。所述药物组合物还可以包含本文所述的一种或多种润滑剂以及本文所述的一种或多种助流剂。更具体地, 所述润滑剂为硬脂酸镁并且所述助流剂为二氧化硅 (例如, Aerosil)。

[0056] 本发明的片剂在经受溶解试验时提供活性物质富马酸二甲酯的缓释。溶解试验可以根据USP-NF公布的标准程序进行。

[0057] 在一个实施方案中, 本发明的片剂的溶解曲线通过使所述片剂经受体外溶解试验来确定, 所述体外溶解试验在试验的前2小时期间采用0.1N盐酸作为溶解介质, 并且然后在USP装置II (桨式装置) 中采用不含胰液素的USP模拟肠液 (SIF) 作为溶解介质 (试验1)。或者, 所述溶解曲线通过使本发明的片剂经受体外溶解试验来确定, 所述体外溶解试验在试验的前2小时期间采用不含胃蛋白酶的USP模拟胃液 (SGF) 作为溶解介质, 并且然后在USP装置IV (流通池) 中采用不含胰液素的USP模拟肠液 (SIF) 作为溶解介质 (试验2)。在又一替代方案中, 所述溶解曲线通过使本发明的片剂经受体外溶解试验来确定, 所述体外溶解试验在USP装置IV (流通池) 中采用不含胰液素的USP模拟肠液 (SIF) (试验3)。USP SIF和SGF溶液可以根据USP35-NF30中所述的程序制备。

[0058] 在某些实施方案中, 当经受溶解试验1时, 本发明的片剂组合物具有以下溶解曲线:

[0059] 在试验的前2小时内, 所述片剂中少于10重量%的活性物质被释放;

[0060] 在试验的前4小时内, 所述片剂中30-70重量%的活性物质被释放; 并且

[0061] 在试验的前7小时内, 所述片剂中50-100重量%的活性物质被释放。

[0062] 在某些实施方案中, 当经受溶解试验1时, 本发明的片剂组合物具有以下溶解曲线:

[0063] 在试验的前2小时内, 所述片剂中少于10重量%的活性物质被释放;

- [0064] 在试验的前4小时内,所述片剂中50-70重量%的活性物质被释放;并且
- [0065] 在试验的前7小时内,所述片剂中90-100重量%的活性物质被释放。
- [0066] 在某些实施方案中,当经受溶解试验2时,本发明的片剂组合物具有以下溶解曲线:
- [0067] 在试验的前2小时内,所述片剂中少于10重量%的活性物质被释放;
- [0068] 在试验的前4小时内,所述片剂中15-25重量%的活性物质被释放;并且
- [0069] 在试验的前9小时内,所述片剂中50-100重量%的活性物质被释放。
- [0070] 在某些实施方案中,在体内药代动力学研究中,本发明的药物组合物在3-10小时内、优选在4-8小时内、更优选4-6小时内从所述组合物中释放80%的富马酸二甲酯。特别地,向狗施用含有240mg的DMF的本发明的药物组合物。
- [0071] 本发明还提供了呈包含本文所述的一个或多个片剂的胶囊形式的药物组合物。在一个实施方案中,所述胶囊包含5-30个片剂。更具体地,所述胶囊包含14至20个片剂,诸如14、15、16、17、18、19或20个片剂。甚至更具体地,所述胶囊包含16个片剂。
- [0072] 在某些实施方案中,本文所述的药物组合物中的富马酸二甲酯的量为10mg至960mg,更具体地为15mg至480mg。在某些实施方案中,本文所述的单个片剂中富马酸二甲酯的量为10mg至50mg。更具体地,本文所述的单个片剂中富马酸二甲酯的量为15mg。或者,本文所述的单个片剂中富马酸二甲酯的量为30mg。在又一个实施方案中,本文所述的单个胶囊中富马酸二甲酯的量为90mg至960mg,更具体地为120mg至480mg。在一个实施方案中,本文所述的单个胶囊中富马酸二甲酯的量为240mg。或者,本文所述的单个胶囊中富马酸二甲酯的量为480mg。
- [0073] 本发明还提供了治疗患有多发性硬化症(例如复发-缓解性MS、继发进行性MS、原发进行性MS、进行复发性MS)的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的药物组合物。在一个实施方案中,本发明的方法用于治疗复发-缓解性MS。
- [0074] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指获得期望的药理学和/或生理学作用。所述作用可以是治疗性的,其包括部分或基本上实现以下结果中的一个或多个:部分或完全降低疾病、病症或综合征的程度;改善或改进与所述病症相关的临床症状或指征;或者延迟、抑制或减少疾病、病症或综合征进展的可能性。
- [0075] 如本文所用,术语“受试者”和术语“患者”可以互换使用,并且它们是指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,所述受试者为需要治疗的人。
- [0076] 本文所述的施用来治疗患者的药物组合物的有效量或治疗剂量取决于许多因素,其包括但不限于患者的体重和年龄、施用途径、待治疗的疾病的根本原因以及待治疗的疾病的严重程度。在一个实施方案中,所述有效剂量可以在1mg/kg至50mg/kg(例如,2.5mg/kg至20mg/kg或2.5mg/kg至15mg/kg)范围内。在一个实施方案中,待施用于受试者(例如口服施用)的DMF的有效量可以为每天0.1g至1g,例如每天200mg至800mg(例如每天240mg至720mg、或每天480mg至720mg、或每天480mg或每天720mg)。
- [0077] 日剂量可以在但不限于以下范围的总量:60mg至800mg、60mg至720mg、60mg至500mg、60mg至480mg、60mg至420mg、60mg至360mg、60mg至240mg、60mg至220mg、60mg至200mg、60mg至180mg、60mg至160mg、60mg至140mg、60mg至120mg、60mg至100mg、60mg至80mg、

80mg至480mg、100mg至480mg、120mg至480mg、140mg至480mg、160mg至480mg、180mg至480mg、200mg至480mg、220mg至480mg、240mg至480mg、300mg至480mg、360mg至480mg、400mg至480mg、450mg至500mg、480mg至500mg、80至400mg、100至300mg、120至180mg或140mg至160mg。

[0078] 在一个实施方案中,日剂量为240mg。或者,日剂量为480mg。

[0079] DMF的日剂量可以在单次施用中施用或以2、3、4或6份同等剂量的单独施用方式施用。在一个实施方案中,有效日剂量为每天480mg,并且以一个剂量施用于有需要的受试者。在另一个实施方案中,有效日剂量为每天240mg,并且以一个剂量施用于有需要的受试者。

[0080] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在有需要的受试者食用食物之前或之后至少1小时施用。在受试者经历副作用(例如面红或胃肠不适)的情况下,所述受试者可以在施用所述药物组合物之前短时间内(例如,30分钟至1小时)食用食物。

[0081] 在一个实施方案中,施用本发明的药物组合物的受试者可以在服用所述药物组合物之前(例如,10分钟至1小时,例如30分钟之前)服用一种或多种非甾体抗炎药物(例如,阿司匹林)。在一个实施方案中,施用所述药物组合物的受试者服用一种或多种非甾体抗炎药物(例如,阿司匹林)以控制副作用(例如面红)。在另一个实施方案中,一种或多种非甾体抗炎药物选自阿司匹林、布洛芬、萘普生、酮洛芬、塞来昔布、MK-0524及其组合组成的组。一种或多种非甾体抗炎药物可以以50mg至500mg的量在服用上述剂型之前施用。在一个实施方案中,受试者在服用上述每种剂型之前服用325mg阿司匹林。

[0082] 在一个实施方案中,需要治疗的受试者在第一给药时间段施用本文所述的药物组合物的第一剂量;并且在第二给药时间段施用本文所述的药物组合物的第二剂量。在一个实施方案中,第一剂量低于第二剂量(例如,第一剂量是第二剂量的一半)。在一个实施方案中,第一给药时间段为至少一周(例如1-4周)。在一个实施方案中,所述药物组合物的第一剂量包含240mg的DMF,并且所述药物组合物在第一给药时间段每天一次施用于受试者。在一个实施方案中,所述药物组合物的第二剂量包含480mg的DMF,并且所述药物组合物在第二给药时间段每天一次施用于受试者。在一个实施方案中,如果受试者在第二给药时间段施用所述剂量之后经历超过预期水平的副作用(例如面红或胃肠紊乱),那么受试者可以使用较低剂量(例如,第一给药时间段的剂量)持续足以使副作用在回到第二给药时间段的剂量之前降低的时间段(例如1-4周或更多)。

[0083] 在一个实施方案中,所述药物组合物的第一剂量包含240mg的DMF,并且将所述药物组合物每天一次施用至受试者持续至少一周,而所述药物组合物的第二剂量包含480mg的DMF,并且将所述药物组合物每天一次施用至受试者持续至少两周。

[0084] 在一个实施方案中,受试者被施用第一剂量持续一周并且施用第二剂量持续至少48周的给药时间段。在另一个实施方案中,受试者被施用第一剂量持续一周并且施用第二剂量持续至少两年的给药时间段。在另一个实施方案中,受试者被施用第一剂量持续一周并且施用第二剂量直到受试者不需要治疗。

[0085] 在某些实施方案中,本文所述的治疗具有多发性硬化症的受试者的方法还包括向受试者施用第二治疗剂。

[0086] 在一个实施方案中,所述第二治疗剂为疾病改性剂。在一个实施方案中,所述第二治疗剂减轻富马酸二甲酯的副作用。例如,所述第二治疗剂可以是减少面红(例如阿司

匹林)或胃肠紊乱(例如洛哌丁胺)的治疗剂。

[0087] 在另一个实施方案中,所述第二治疗剂为Nrf-2调节剂。

[0088] 在又一个实施方案中,所述第二治疗剂可以为,例如,干扰素 $\beta$ -1a (Avonex.RTM.、Rebif.RTM.)、格拉替雷(Copaxone.RTM.)、莫达非尼、硫唑嘌呤、泼尼松龙、霉酚酸酯(mycophenolate,mofetil)、米托蒽醌、那他珠单抗(Tysabri.RTM.)、鞘氨醇-1磷酸盐调节剂(例如芬戈莫德(Gilenya.RTM.))以及可用于MS治疗的其它药物(诸如特立氟胺(Aubagio.RTM.)、吡罗昔康和菲尼酮)。

[0089] 本发明的药物DMF组合物和第二治疗剂可以同时施用(作为单独的组合物或以单一剂型一起)或在重叠或非重叠间隔内连续施用。在依次施用中,DMF组合物和第二治疗剂可以以任何顺序施用。在一些实施方案中,重叠间隔的长度大于2、4、6、12、24、48周或更长。

[0090] 为了更充分地理解本文所述的发明,列出了以下实施例。应理解,这些实施例仅出于说明性目的且不应解释为以任何方式限制本发明。

## 实施例

[0091] 实施例1.用于制备本发明药物组合物的方法

[0092] 首先将API富马酸二甲酯与填充剂、助流剂、润滑剂和缓释聚合物在混合器中共混预定的时间段,例如15分钟。然后使用压片机压制共混的粉末。最后,使用具有Wurster包衣插入件的流化床造粒机将片剂肠溶包衣以进行酸保护。

[0093] 使用上述方法制备以下药物组合物。制剂A为具有2mm的直径和约2.3mm的厚度的微片剂制剂。制剂B和C为具有4mm直径和约1.8mm的厚度的迷你片剂制剂。表中所示的百分比为重量百分比。所有三种制剂均用片剂的12重量%的量的肠溶包衣来包被。所述肠溶包衣包含摩尔比为5:1的Eudragit L100和柠檬酸三乙酯。

[0094] 表1.

[0095]

制剂	制剂A	制剂B	制剂C
DMF	65%	65%	65%
Flowlac	17%	24%	21%
HPMC K15M	17%	10%	13%
硬脂酸镁	0.5%	0.5%	0.5%
Aerosil	0.5%	0.5%	0.5%

[0096] 实施例2.体外溶解曲线

[0097] 本药物组合物的体外溶解曲线根据下述方法来确定,所述方法是USP-NF公布的使用USP装置II和IV的标准程序。

[0098] 试验1.将本发明的药物组合物经受体外溶解试验,所述体外溶解试验在试验的前2小时期间采用0.1N盐酸作为溶解介质,并且然后在USP装置II(桨式装置)中采用不含胰液素的USP模拟肠液(SIF)作为溶解介质。

[0099] 试验2.将本发明的药物组合物经受体外溶解试验,所述体外溶解试验在试验的前2小时期间采用不含胃蛋白酶的USP模拟胃液(SGF)作为溶解介质,并且然后在USP装置IV(流通池)中采用不含胰液素的USP模拟肠液(SIF)作为溶解介质。

[0100] 试验3.将本发明的药物组合物经受体外溶解试验,所述体外溶解试验在USP装置

IV (流通池) 中采用不含胰液素的USP模拟肠液 (SIF) 作为溶解介质。

[0101] USP SIF可以根据USP35-NF30中所述的程序制备。对于1L规模, SIF溶液可以通过将6.8g磷酸二氢钾溶解在250mL水中、然后混合来制备。依次添加77mL的0.2N氢氧化钠和500mL的水。用0.2N氢氧化钠或0.2N盐酸调节所得溶液的pH至 $6.8 \pm 0.1$ 的pH, 然后用水稀释至1000mL。USP SGF可以根据USP35-NF30中所述的程序制备。对于1L规模, SGF溶液可以通过将2.0g氯化钠 (NaCl) 溶解在7.0mL盐酸 (HCl) 中并添加足量的水以达到1000mL来制备。

[0102] 制剂A、B和C的溶解曲线示于图1 (使用试验1)、图2 (使用试验2) 和图3 (使用试验3) 中。所有三种制剂在体外释放曲线中显示出缓释。2mm微片剂制剂A具有比4mm迷你片剂制剂B和C更快的释放曲线。

[0103] 实施例3. 体内药代动力学曲线

[0104] 选择制剂A、B和C用于狗PK研究。

[0105] 将雄性狗分为6个试验组和1个对照组, 每组4只。向对照组中的狗施用目前批准的Tecfidera<sup>®</sup> 制剂。向试验组中的狗施用制剂D、E或F或其它DMF制剂。将狗禁食过夜直到剂量后1小时。向狗口服施用0号胶囊中的240mg DMF, 然后施用药约10mL水。如果必需, 可以施用药约10mL水的第二次冲洗以确保胶囊递送。

[0106] 在10个血液收集时间点从每个动物收集约1mL的血液: 在剂量前, 和在剂量后0.25、0.5、1、2、4、8、12、16和24小时。经由颈静脉将血液收集到含有肝素钠抗凝血剂的管中。在血液收集之前, 向每个收集管中添加40μL的250mg/mL氟化钠水性溶液。NaF溶液可以在研究前一天制备并在使用之间冷冻储存, 并且在每次使用之前平衡至环境温度并涡旋。头静脉可以用作替代血液收集部位。

[0107] 在每个方案规定的时间点, 将1mL的血液收集到冷却的肝素钠/氟化钠管中, 并且通过温和地倒置管5至7次来立即混合以确保均匀混合。避免剧烈晃动以防止血液样品的溶血将血液样品置于湿冰或低温架中。在收集的30分钟内在4℃下以1500x g离心样品15分钟。将血浆等分至1.8或2mL冷冻管内并维持在干冰上直到在约-70℃储存。

[0108] 然后分析血浆。使用<sup>13</sup>C-MMF作为内标, 通过LC-MS/MS用10ng/mL-5000ng/mL的校正范围来定量血浆中的MMF。如果必需, 可以以1:10稀释稀释血浆。

[0109] 如图4所示, 2mm微片剂制剂A具有与目前批准的Tecfidera制剂 (其为具有肠溶包衣的立即释放片剂制剂) 相似的PK曲线。数据表明, 即使溶解试验显示出6小时的释放曲线, 2mm微片剂的缓释系统仍然不能保持完整。

[0110] 相比之下, 制剂B和C展示出了缓释PK曲线 (图5和表2), 且制剂B在4.1小时处释放了80%的药物而制剂C在9小时处释放了80%的药物。

制 剂	AUC <sub>∞</sub> /D [ng <sup>*</sup> h <sup>*</sup> kg/mL/mg]		C <sub>max</sub> /D [kg <sup>*</sup> ng/mL/mg]		t <sub>max</sub> [小时]		t <sub>1/2</sub> [小时]	
	平均值/ 中位值	标准差	平均值/ 中位值	标准差	平均值/ 中位值	标准差	平均值/ 中位值	标准差

[0111]



[0112]

制剂 <b>B</b>	836		161		2.0		1.0	
制剂 <b>C</b>	836	116	219	96	1.0	0	1.8	0.5

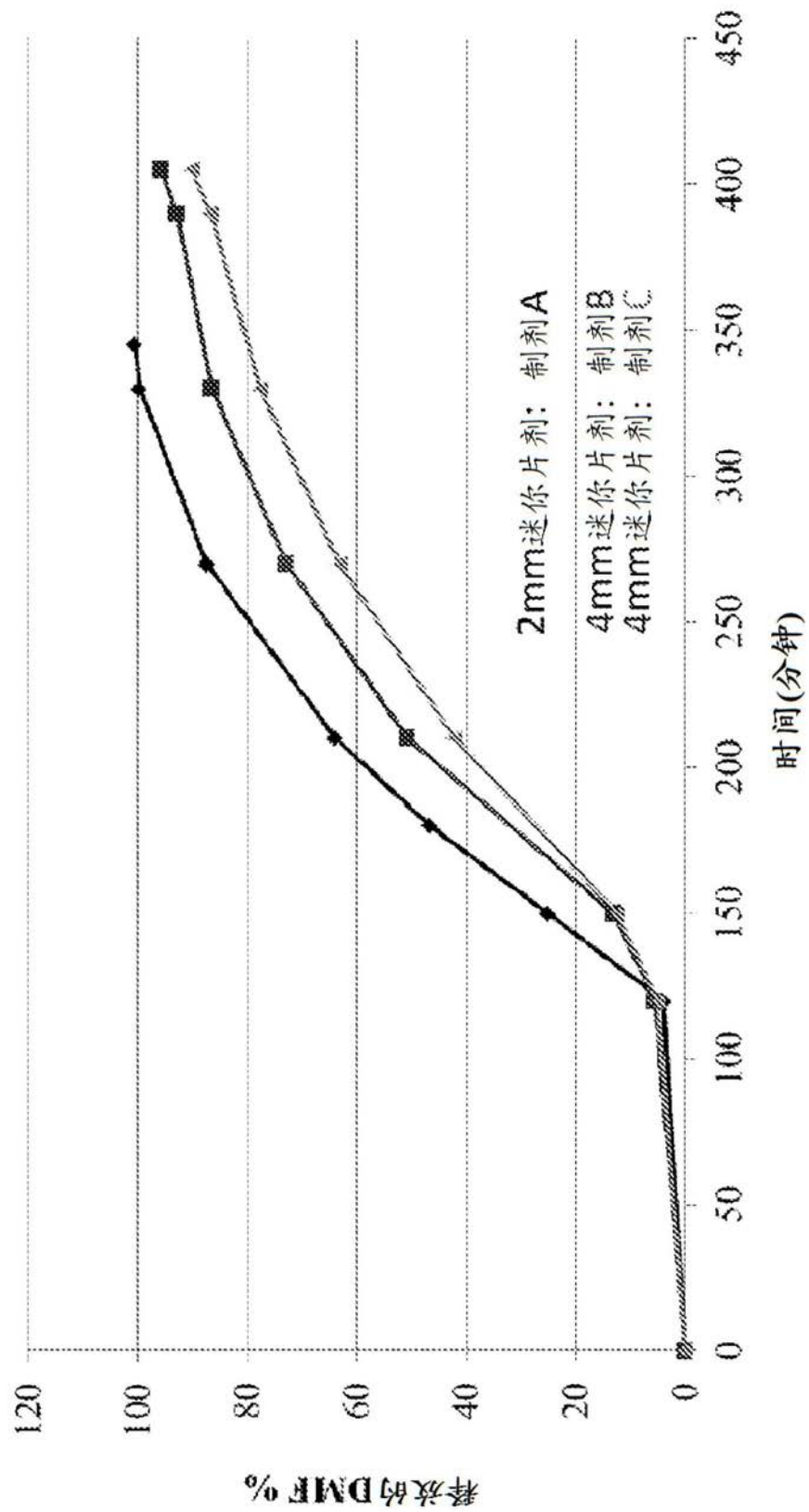


图1

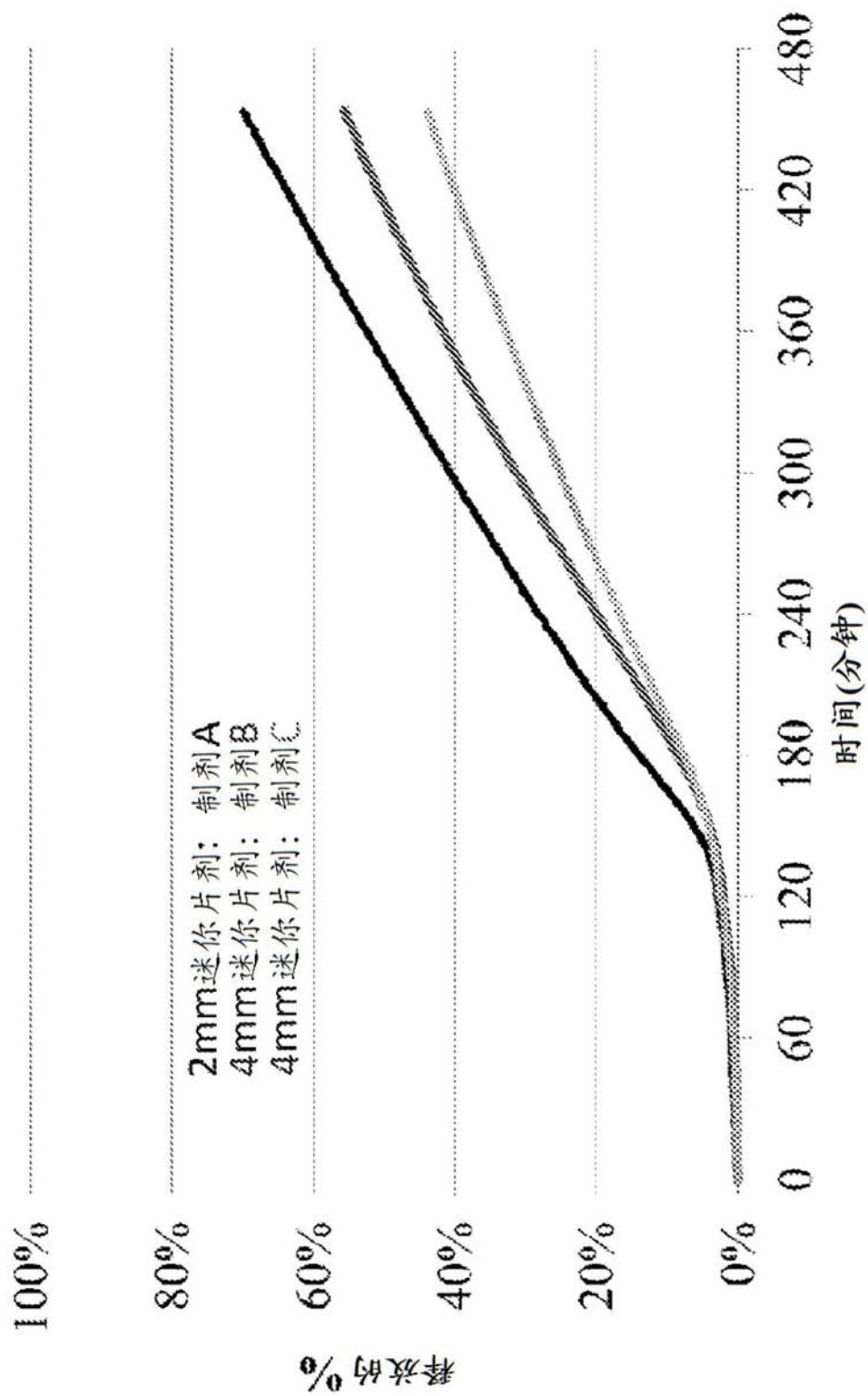


图2

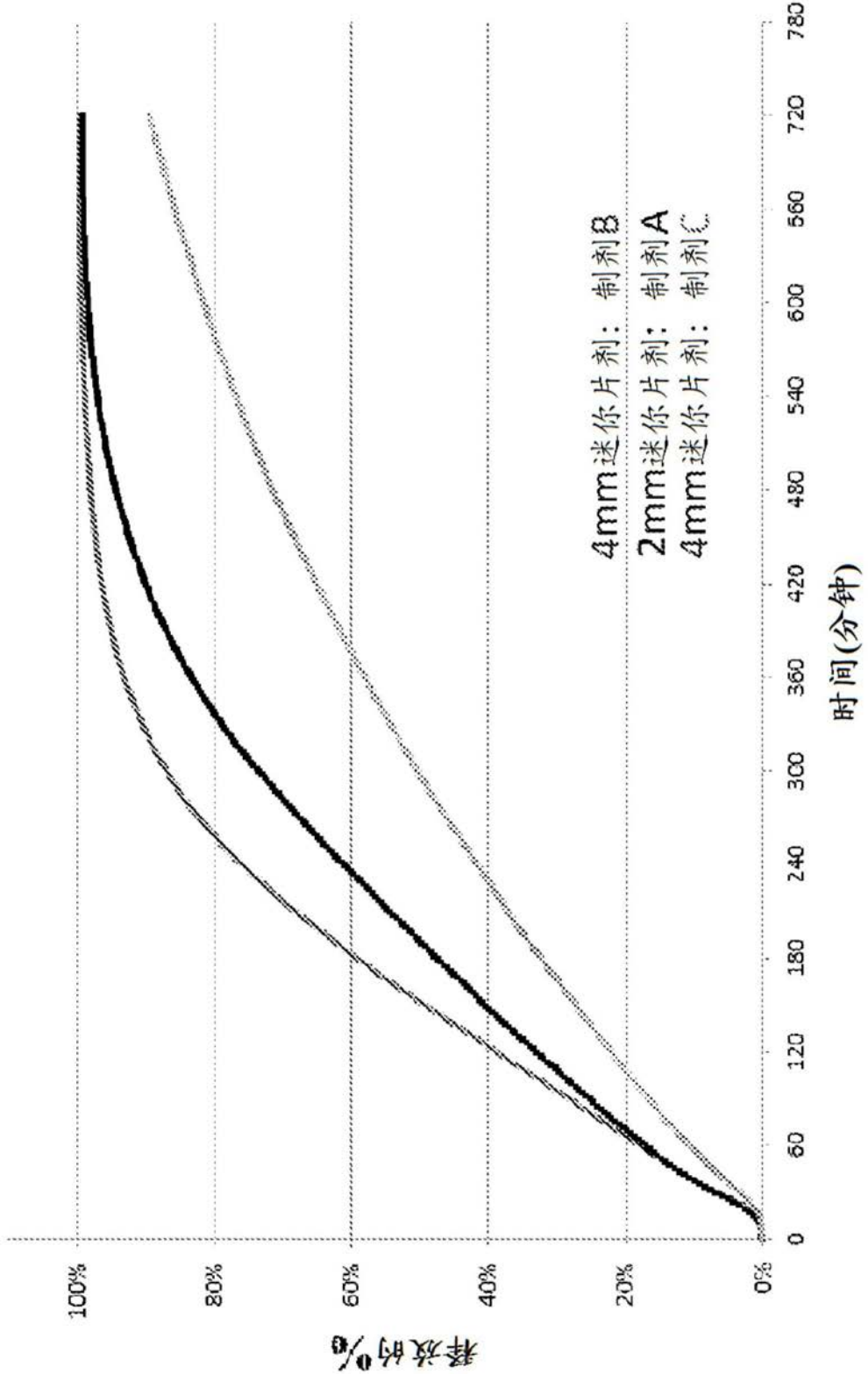


图3

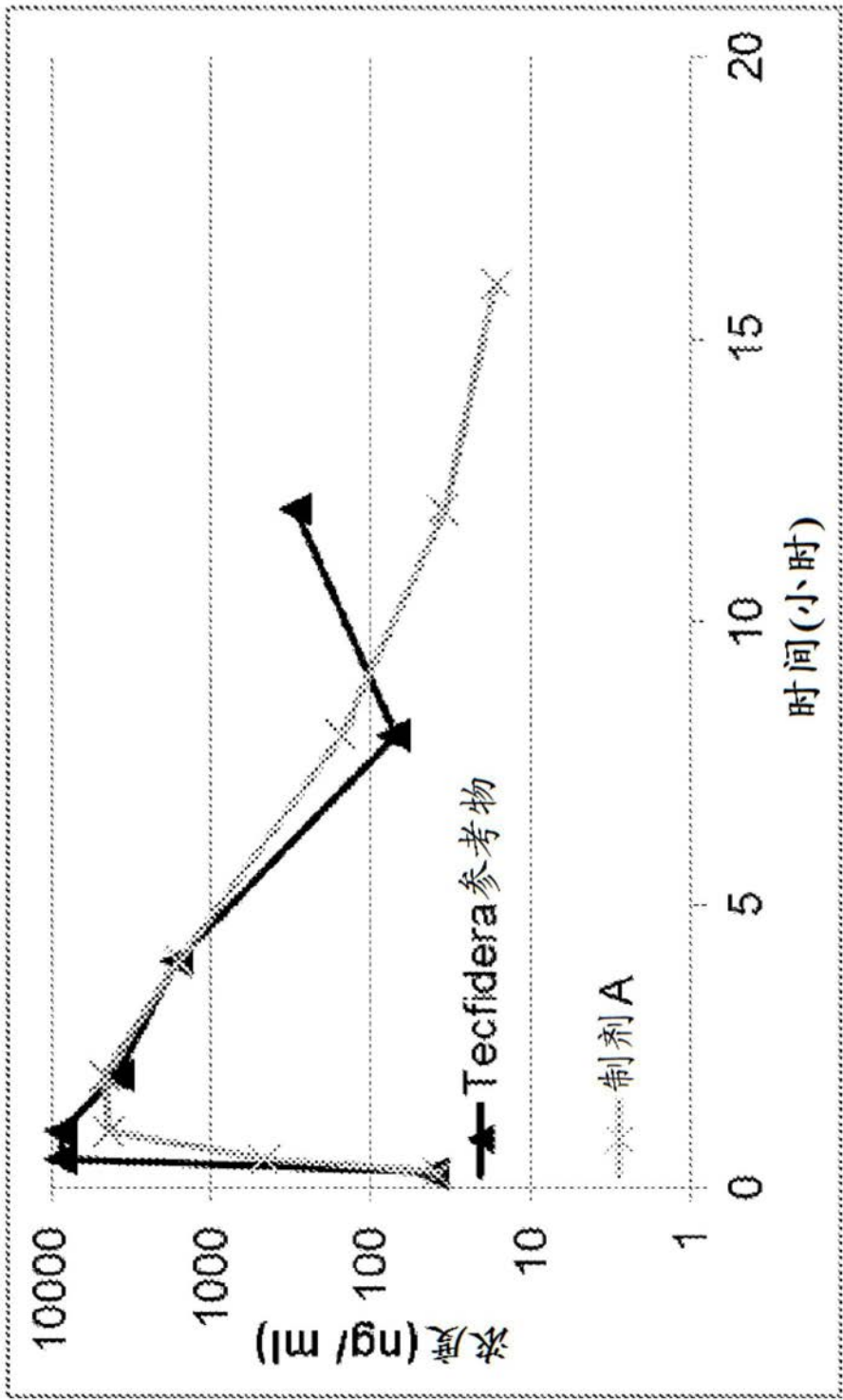


图4

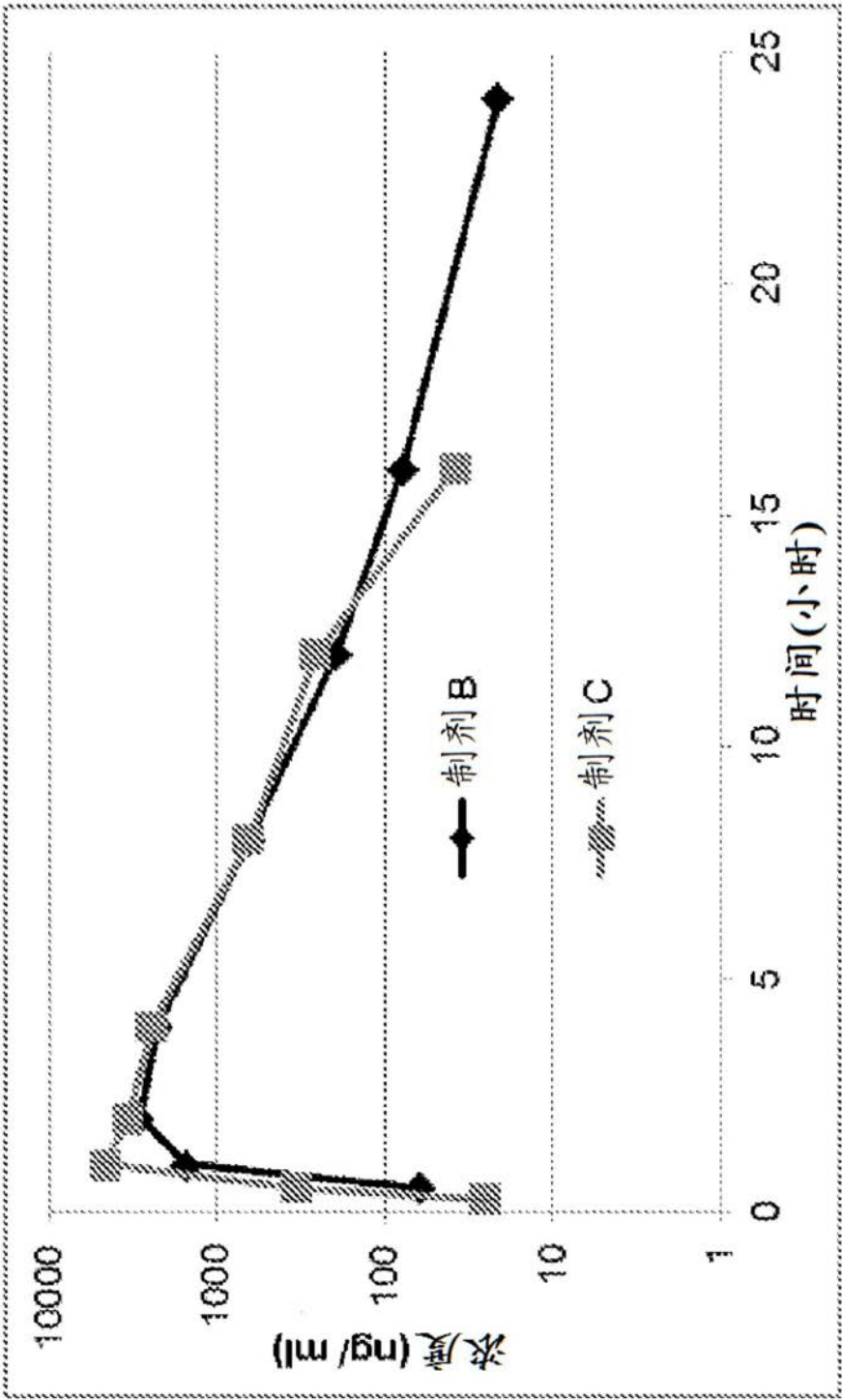


图5