



(21)申請案號：106127330 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 07 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/20* (2006.01) *A61K9/32* (2006.01)
 A61K9/48 (2006.01) *A61K47/02* (2006.01)
 A61K47/14 (2006.01) *A61K47/38* (2006.01)
 A61K45/06 (2006.01) *A61K31/616* (2006.01)
 A61P29/00 (2006.01) *A61P37/02* (2006.01)

(30)優先權：2012/02/07 美國 61/596,202
 2012/04/17 美國 61/625,621
 2012/11/06 美國 61/723,048

(71)申請人：美商拜健麻州公司 (美國) BIOGEN MA INC. (US)
 美國

(72)發明人：高登曼 大衛 GOLDMAN, DAVID (US)

(74)代理人：林志剛

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：3 共 92 頁

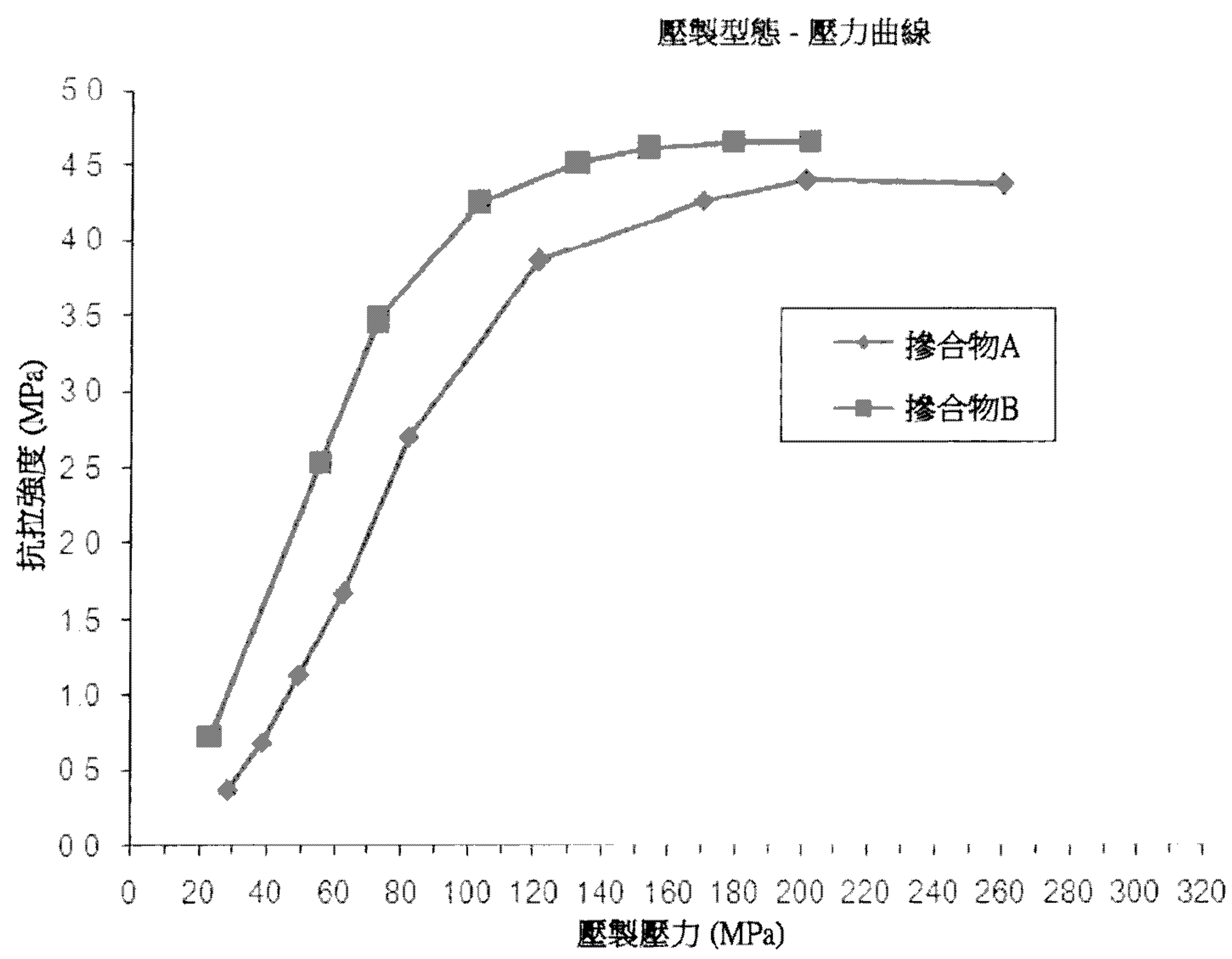
(54)名稱
含有反式丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物

(57)摘要

本發明提供含有可代謝成反式丁烯二酸單甲酯之化合物或醫藥學上可接受之鹽且具有某些藥物動力學參數的組成物以及使用該組成物以治療、預防或改善個體之包括多發性硬化之神經退化性疾病的方法，其中若該組成物含有反式丁烯二酸二甲酯，則該組成物中反式丁烯二酸二甲酯之總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w。

Provided herein are compositions containing compounds, or pharmaceutically acceptable salts, that metabolize to monomethyl fumarate with certain pharmacokinetic parameters and methods for treating, prophylaxis, or amelioration of neurodegenerative diseases including multiple sclerosis using such compositions in a subject, wherein if the compositions contain dimethyl fumarate, the total amount of dimethyl fumarate in the compositions ranges from about 43% w/w to about 95% w/w.

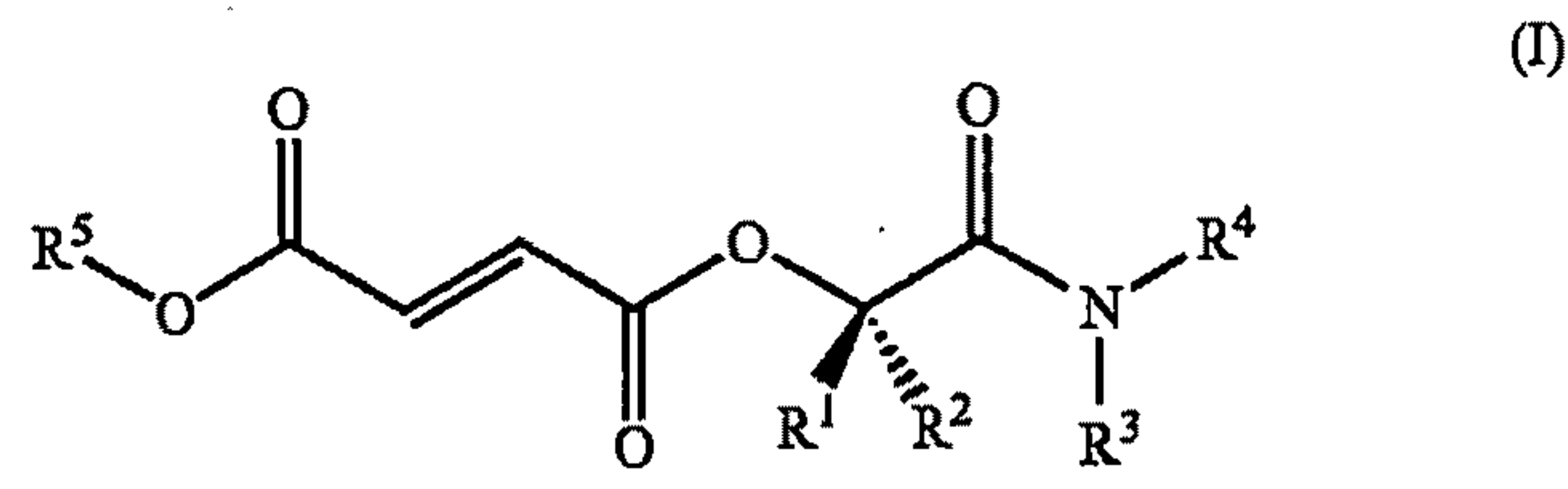
指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：

式(I)



I697338

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

含有反式丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物

Pharmaceutical compositions containing dimethyl fumarate

【中文】

本發明提供含有可代謝成反式丁烯二酸單甲酯之化合物或醫藥學上可接受之鹽且具有某些藥物動力學參數的組成物以及使用該組成物以治療、預防或改善個體之包括多發性硬化之神經退化性疾病的方法，其中若該組成物含有反式丁烯二酸二甲酯，則該組成物中反式丁烯二酸二甲酯之總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w。

【英文】

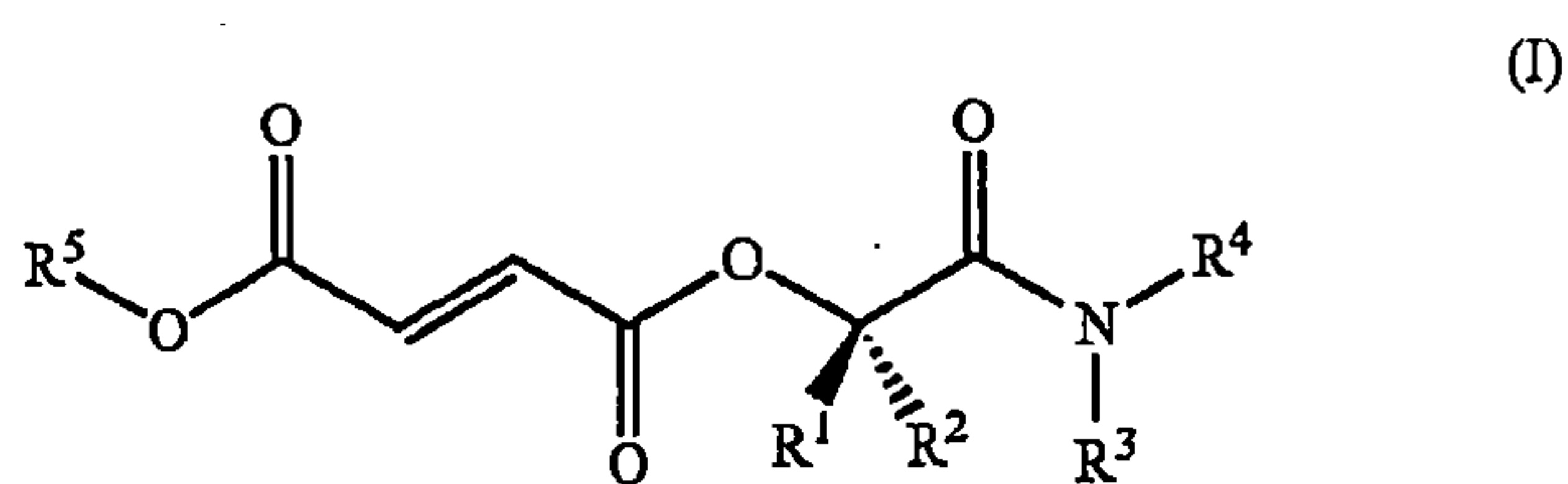
Provided herein are compositions containing compounds, or pharmaceutically acceptable salts, that metabolize to monomethyl fumarate with certain pharmacokinetic parameters and methods for treating, prophylaxis, or amelioration of neurodegenerative diseases including multiple sclerosis using such compositions in a subject, wherein if the compositions contain dimethyl fumarate, the total amount of dimethyl fumarate in the compositions ranges from about 43% w/w to about 95% w/w.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(I)



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】(中文/英文)

含有反式丁烯二酸二甲酯之醫藥組成物

Pharmaceutical compositions containing dimethyl fumarate

【技術領域】

本發明關於含有反式丁烯二酸二甲酯（DMF）之醫藥組成物。

【先前技術】

多發性硬化（MS）為一種具有針對中樞神經系統（CNS）抗原之自體免疫活性的自體免疫疾病。該疾病的特徵在於部分 CNS 中之發炎，導致包裹於神經元軸突周圍之髓鞘喪失（髓鞘脫失）、軸突喪失及神經元、寡樹突細胞（oligodendrocyte）及膠質細胞最終死亡。關於針對 MS 及當前療法之綜述，參見例如 McAlpine's Multiple Sclerosis, Alastair Compston 等人，第 4 版，Churchill Livingstone Elsevier, 2006。

DMF 已經研究可經口服治療 MS。在兩項最近完成之第 III 期研究中，含有 DMF 作為唯一活性成分之 BG-12 在以 240 mg DMF 每天兩次（BID）給藥或以 240 mg DMF 每天三次（TID）給藥時相較於安慰劑顯著改善臨床及神經放射學終點。在兩項第 III 期研究中，均投予患者含有

120 mg DMF 之膠囊。這意謂患者每天須服用 4 或 6 個膠囊，此會對患者造成負擔且挑戰患者之順應性。為促進治療依從性，需要藉由增加劑型（例如膠囊）之藥物負載量以減少患者每天須服用之膠囊數目。

【發明內容】

本發明提供含有可代謝成反式丁烯二酸單甲酯（MMF）之化合物或醫藥學上可接受之鹽的組成物以及使用該組成物以治療、預防或改善個體之神經退化性疾病（其包括多發性硬化）的方法。在一實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為 DMF。

另一實施態樣為一種治療、預防或改善神經退化性疾病（其包括多發性硬化）的方法，該方法包括投予有需要之個體含有可代謝成 MMF 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組成物，其中投予該組成物會提供以下一或多種藥物動力學參數：（a）平均血漿 MMF T_{max} 介於約 1.5 小時至約 3.5 小時；（b）平均血漿 MMF C_{max} 介於約 1.03 mg/L 至約 3.4 mg/L；（c）平均血漿 MMF $AUC_{總}$ 介於約 4.81 h.mg/L 至約 11.2 h.mg/L；（d）平均血漿 MMF AUC_{0-12} 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.5 h.mg/L；及（e）平均 $AUC_{0-無限}$ 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.6 h.mg/L。

一實施態樣為一種組成物，其包含 DMF 及賦形劑，其中該組成物中 DMF 之總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w。

另一實施態樣為一種製備組成物之方法，其包括將約 43% w/w 至約 95% w/w 之 DMF、約 3.5% w/w 至約 55% w/w 之一或多種填充劑、約 0.2% w/w 至約 20% w/w 之一或多種崩解劑、約 0.1% w/w 至約 9.0% w/w 之一或多種助流劑及約 0.1% w/w 至約 3.0% w/w 之一或多種潤滑劑組合以形成組成物。

另一實施態樣為一種組成物，其包含 DMF 及一或多種賦形劑，其中約 80%（例如 97%）或高於 80% 之 DMF 具有 250 微米或小於 250 微米之粒度。

另一實施態樣為一種組成物，其包含 DMF，其中該組成物呈包覆包衣之微錠劑形式。各個無包衣之微錠劑含有總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w（例如約 50% w/w 至約 80% w/w）之 DMF。投予該組成物之患者所展現的平均血漿 MMF $T_{\max}$ 介於約 1.5 小時至約 3.5 小時。

一實施態樣為一種膠囊，其包含呈微錠劑形式之組成物且該微錠劑包含 DMF，其中各個無包衣之微錠劑中 DMF 之總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w 且在介於約 25 MPa 至約 200 MPa 之施加壓力下該微錠劑之抗拉強度介於約 0.5 MPa 至約 5 MPa。使用與該微錠劑相同之成分製成的壓製品（例如 10 mm 圓柱形壓製品）（亦即微錠劑與壓製品之間的唯一差別為形狀）在約 100 MPa 之施加壓力下顯示出等於或大於 1.5 MPa（例如 2.0 MPa-5.0 MPa）之抗拉強度。該相應壓製品之抗拉強度類似於或高於使用 42% w/w 或低於 42% w/w 之量的 DMF 製成之壓製品。

另一實施態樣為包含以下之微錠劑：

約 43% w/w 至約 95% w/w 之 DMF，

總量介於約 3.5% w/w 至約 55% w/w 之填充劑，

總量介於約 0.2% w/w 至約 20% w/w 之崩解劑，

總量介於約 0.1% w/w 至約 9.0% w/w 之助流劑；及

總量介於約 0.1% w/w 至約 3.0% w/w 之潤滑劑；

其中該微錠劑在介於約 25 MPa 至約 200 MPa 之施加壓力下的抗拉強度介於約 0.5 MPa 至約 5 MPa，且相應壓製品在約 100 MPa 之施加壓力下之抗拉強度等於或大於 1.5 MPa（例如 2.0 MPa 至 5.0 MPa）。

另一實施態樣為一種製備包含 DMF 之微錠劑的方法，其中無包衣之微錠劑中 DMF 的量介於約 43% w/w 至約 95% w/w 且相應壓製品在約 100 MPa 之施加壓力下之抗拉強度等於或大於 2.0 MPa（例如 2.0 MPa 至 5.0 MPa）。

其他實施態樣為使用本發明之組成物以及一或多種非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈（aspirin））以治療、預防或改善個體之神經退化性疾病（其包括多發性硬化）的方法。

〔發明詳細說明〕

定義

除非另作說明，否則本文所用之「一個（種）」

（a）」或「一個（種）（an）」意謂一或多個（種）。

開放性術語，諸如「包括 (include)」、「包括 (including)」、「含有 (contain)」、「含有 (containing)」及其類似術語意謂「包含」。

術語「治療」係指有效改善與病症有關之病狀、症狀或參數的量、方式或模式的投予療法。

術語「預防」或術語「改善」係指具有統計上顯著水準或為熟習此項技術者可偵測之程度上防止病症或防止病症進展。

術語「或」可為連接詞或轉折詞。

術語「安慰劑」係指不含活性劑（例如 DMF）之組成物。安慰劑組成物可藉由已知方法製備，其包括本文所述者。

術語「壓製品」意謂包含 DMF 及一或多種賦形劑之經壓縮組成物。DMF 與賦形劑可在壓製品中均質或異質混合。

術語「微錠劑」意謂包含 DMF 及一或多種賦形劑的直徑（不包括任何包衣）介於約 1 mm 至約 3 mm 之小（微）錠劑形式的壓製品。DMF 與賦形劑可在微錠劑中均質或異質混合。

術語「包覆包衣之微錠劑」意謂由一或多種包衣完全或部分包覆的微錠劑。

除非另作說明（例如在下表 2 中），否則術語「% w/w」為不包括完全或部分包覆微錠劑之任何包衣組分（例如形成腸溶包衣之共聚物）之重量的組成物（例如微

錠劑) 中成分百分比。

在某些實施態樣中，本發明涵蓋數值範圍。數值範圍包括範圍端點。另外，當提供範圍時，所有子範圍及其中個別值均存在，如同明確寫出一般。

如本文所用之術語「烷基」單獨或作為另一基團之一部分係指具有至多 24 個碳之直鏈及分支鏈基團。烷基包括直鏈及分支鏈 C_1 - C_{24} 烷基，例如 C_1 - C_{10} 烷基。 C_1 - C_{10} 烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、庚基、1-甲基己基、2-乙基己基、1,4-二甲基戊基、辛基、壬基及癸基。除非另外指示，否則本文所述之所有烷基均包括未經取代及經取代之烷基。此外，各烷基可包括其氙化對應物。

如本文所用之術語「芳基」單獨或作為另一基團之一部分係指在環部分中含有 5 至 50 個碳之單環、雙環或三環芳族基團。芳基包括 C_{5-15} 芳基，例如苯基、對甲苯基、4-甲氧基苯基、4-(第三丁氧基)苯基、3-甲基-4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3-硝基苯基、3-胺基苯基、3-乙醯胺基苯基、4-乙醯胺基苯基、2-甲基-3-乙醯胺基苯基、2-甲基-3-胺基苯基、3-甲基-4-胺基苯基、2-胺基-3-甲基苯基、2,4-二甲基-3-胺基苯基、4-羥基苯基、3-甲基-4-羥基苯基、1-萘基、3-胺基-萘基、2-甲基-3-胺基-萘基、6-胺基-2-萘基、4,6-二甲氧基-2-萘基、茚滿基、聯

苯、菲基、蒽基及蒾基。除非另外指示，否則本文所述之所有芳基均包括未經取代及經取代之芳基。

烷基上視情況存在之取代基包括獨立地選自鹵素、羥基、羧基、胺基、硝基或氰基之一或多個取代基。

芳基上視情況存在之取代基包括獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基或胺基之一或多個取代基。

鹵基包括氟、氯、溴及碘。

本發明之某些化合物可以立體異構體（其包括光學異構體）形式存在。本發明包括所有立體異構體及該等立體異構體之外消旋混合物以及可根據一般技術者所熟知之方法分離的個別對映異構體。

引言

已發現一種組成物，其包含總量介於約 43% w/w 至約 95% w/w（例如約 50% w/w 至約 80% w/w 或約 60% w/w 至約 70% w/w）之 DMF 及一或多種賦形劑，該組成物係經某種方式調配以使得約 160 mg DMF 至約 500 mg DMF（例如約 240 mg 至約 480 mg DMF）可納入單一劑型，從而該劑型可例如每天一次（QD）、每天兩次或每天三次投予。舉例而言，一個膠囊（例如 0 號）可含有約 240 mg DMF。再舉例而言，一個膠囊可含有約 480 mg DMF。

一般而言，當固體口服劑型（例如錠劑或微錠劑）之藥物負載量（或活性成分之重量百分比）顯著增加時，賦

形劑之重量百分比須減少（尤其在固體口服劑型之尺寸保持相同的情況下）。固體口服劑型常常會因賦形劑（例如功能在於將所有組分一起保持在內聚混合物中的黏合劑）之量的減少而變得不穩定。出人意料的是，在增加 DMF 之量（例如自 120 mg 增加至 240 mg）且減少黏合劑之量的情況下，雖然保持固體口服劑型之尺寸（例如膠囊型號）相同，但固體劑型之強度或完整性不受影響。

另外，已發現一種組成物可投予有需要之個體以治療、預防或改善多發性硬化，該組成物含有可代謝成 MMF 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中投予該組成物可提供以下一或多種藥物動力學參數：（a）平均血漿 MMF T_{max} 介於約 1.5 小時至約 3.5 小時；（b）平均血漿 MMF C_{max} 介於約 1.03 mg/L 至約 3.4 mg/L；（c）平均血漿 MMF $AUC_{總}$ 介於約 4.81 h.mg/L 至約 11.2 h.mg/L；（d）平均血漿 MMF AUC_{0-12} 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.5 h.mg/L；及（e）平均 $AUC_{0-無限}$ 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.6 h.mg/L。

本文揭示之所有各個方面、實施態樣及選擇方案可組合成任何及所有變體。所提供之組成物及方法屬例示性且不意欲限制所主張之實施態樣的範疇。

論述

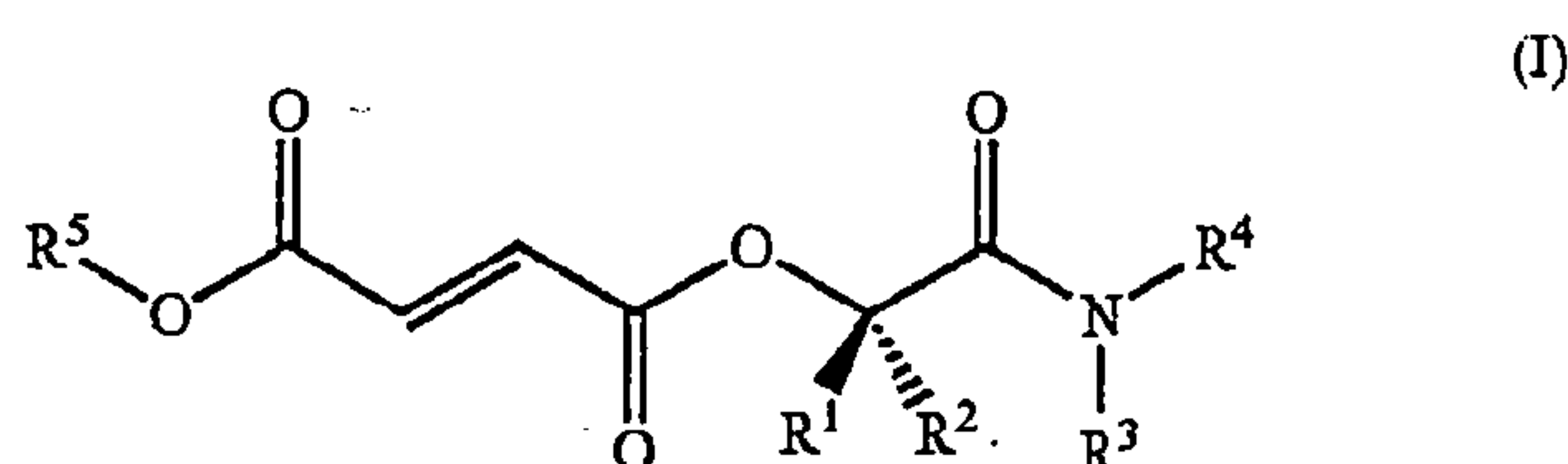
在一實施態樣中，一種治療、預防或改善多發性硬化之方法包括投予有需要之個體含有可代謝成 MMF 之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽的組成物，其中投予該組成物可提供以下一或多種藥物動力學參數：（a）平均血漿 MMF $T_{\max}$ 介於約 1.5 小時至約 3.5 小時；（b）平均血漿 MMF $C_{\max}$ 介於約 1.03 mg/L 至約 3.4 mg/L；（c）平均血漿 MMF AUC_總 介於約 4.81 h.mg/L 至約 11.2 h.mg/L；（d）平均血漿 MMF AUC₀₋₁₂ 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.5 h.mg/L；及（e）平均 AUC_{0-無限} 介於約 2.4 h.mg/L 至約 5.6 h.mg/L。

在另一實施態樣中，該組成物經口服投予有需要之個體。

在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為 DMF。

在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 及 R^2 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 及 R^4 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代之 C_{1-6} 雜烷基、 C_{4-12} 環烷基烷基、經取代之 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{7-12} 芳基烷基及經取代

之 C_{7-12} 芳基烷基；或 R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_{5-10} 雜芳基、經取代之 C_{5-10} 雜芳基、 C_{5-10} 雜環烷基及經取代之 C_{5-10} 雜環烷基；且

R^5 係選自甲基、乙基及 C_{3-6} 烷基；

其中各取代基獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、苯甲基、 $-C(O)NR^{11}_2$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 及 $-NR^{11}_2$ ，其中各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基；

限制條件為當 R^5 為乙基時，則 R^3 及 R^4 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，各取代基獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 及 $-NR^{11}_2$ ，其中各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基。在某些實施態樣中，各取代基獨立地選自 $-OH$ 及 $-COOH$ 。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，各取代基獨立地選自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基及 $-COOR^{11}$ ，其中 R^{11} 係選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 各自為氫。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者為 C_{1-4} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 獨立地選自氫、甲基及乙基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 各自為氫；在某些實施態樣中， R^3 及 R^4 各自為甲基；且在某些實施態樣中， R^3 及 R^4 各自為乙基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 為氫；且 R^4 係選自 C_{1-4} 烷基、經取代之 C_{1-4} 烷基，其中取代基係選自 $=O$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 及 $-NR^{11}_2$ ，其中各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 為氫；且 R^4 係選自 C_{1-4} 烷基、苯甲基、2-甲氧基乙基、羧甲基、羧丙基、1,2,4-硫二氧雜環戊烯基 (thiadoxolyl)、甲氧基、2-甲氧羰基、2-側氧基 (1,3-噁唑啉基)、2- (甲基乙氧基) 乙基、2-乙氧基乙基、 (第三丁氧羰基) 甲基、 (乙氧羰基) 甲基、羧甲基、 (甲基乙基) 氧羰基甲基及乙氧羰基甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_{5-6} 雜環烷基、經取

代之 C_{5-6} 雜環烷基、 C_{5-6} 雜芳基及經取代之 C_{5-6} 雜芳基環。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_5 雜環烷基、經取代之 C_5 雜環烷基、 C_5 雜芳基及經取代之 C_5 雜芳基環。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_6 雜環烷基、經取代之 C_6 雜環烷基、 C_6 雜芳基及經取代之 C_6 雜芳基環。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環：哌嗪、1,3-噁唑啉基、吡咯啉及嗎啉環。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成 C_{5-10} 雜環烷基環。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 為乙基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 為 C_{3-6} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 係選自甲基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者為 C_{1-6} 烷基； R^3 為氫； R^4

係選自氫、C₁₋₆ 烷基及苯甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 中之一者為氫且 R¹ 及 R² 中之另一者為 C₁₋₆ 烷基；R³ 為氫；R⁴ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基及苯甲基；且 R⁵ 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 中之一者為氫且 R¹ 及 R² 中之另一者係選自氫及 C₁₋₆ 烷基；且 R³ 及 R⁴ 各自為 C₁₋₆ 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 中之一者為氫且 R¹ 及 R² 中之另一者係選自氫及 C₁₋₆ 烷基；R³ 及 R⁴ 各自為 C₁₋₆ 烷基；且 R⁵ 為甲基。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 各自為氫；R³ 及 R⁴ 各自為 C₁₋₆ 烷基；且 R⁵ 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 中之一者為氫且 R¹ 及 R² 中之另一者係選自氫及 C₁₋₄ 烷基；R³ 為氫；R⁴ 係選自 C₁₋₄ 烷基、經取代之 C₁₋₄ 烷基，其中取代基係選自 =O、-OR¹¹、-COOR¹¹ 及 -NR¹¹₂，其中各 R¹¹ 獨立地選自氫及 C₁₋₄ 烷基；且 R⁵ 為甲基。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 中之一者為氫且 R¹ 及 R² 中之另一者為甲基；R³ 為氫；R⁴ 係選自 C₁₋₄ 烷基、經取代之 C₁₋₄ 烷基，其中取代基係選自 =O、-OR¹¹、-COOR¹¹ 及 -NR¹¹₂，其中各 R¹¹ 獨立地選自氫及 C₁₋₄ 烷基；且 R⁵ 為甲基。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，R¹ 及 R² 各自為氫；R³ 為氫；R⁴ 係選自 C₁₋₄ 烷基、經取代之 C₁₋₄ 烷基，其中取代基係選自 =O、-OR¹¹、-COOR¹¹ 及 -NR¹¹₂，其中

各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基；且 R^5 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成 C_{5-10} 雜環烷基環。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者係選自氫及 C_{1-6} 烷基； R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_{5-6} 雜環烷基、經取代之 C_{5-6} 雜環烷基、 C_{5-6} 雜芳基及經取代之 C_{5-6} 雜芳基環；且 R^5 為甲基。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者為甲基； R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_{5-6} 雜環烷基、經取代之 C_{5-6} 雜環烷基、 C_{5-6} 雜芳基及經取代之 C_{5-6} 雜芳基環；且 R^5 為甲基。在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 各自為氫； R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環： C_{5-6} 雜環烷基、經取代之 C_{5-6} 雜環烷基、 C_{5-6} 雜芳基及經取代之 C_{5-6} 雜芳基環；且 R^5 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者係選自氫及 C_{1-6} 烷基；且 R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環：嗎啉、哌嗪及 N 上經取代之哌嗪。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 及 R^2 中之一者為氫且 R^1 及 R^2 中之另一者係選自氫及 C_{1-6} 烷基； R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環：嗎啉、哌嗪及 N 上經取代之哌嗪；且 R^5 為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^5 不為甲基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中， R^1 為氫，且在某些實施態樣中， R^2 為氫。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，該化合物係選自：(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N,N-二乙基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 [N-苯甲基胺甲醯基] 甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-丁基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 [N-(2-甲氧基乙基) 胺甲醯基] 甲酯甲酯；2-{2-[(2E) -3-(甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基] 乙醯胺基} 乙酸；4-{2-[(2E) -3-(甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基] 乙醯胺基} 丁酸；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 (N-(1,3,4-噻二唑-2-基) 胺甲醯基) 甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N,N-二甲基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸雙-(2-甲氧基乙基胺基) 胺甲醯基] 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 [N-(甲氧羰基) 胺甲醯基] 甲酯甲酯；4-{2-[(2E) -3-(甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基] 乙醯胺基} 丁酸鈉鹽；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-側氧基-2-哌嗪基乙酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-側氧基-2-(2-側氧基(1,3-噁唑啉-3-基) 乙酯)；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-[2-(二甲胺基) 乙基] 胺甲醯基} 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-(4-甲基哌嗪基)-2-側氧基乙酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲

酯 {N-[(丙胺基) 羰基]胺甲醯基}甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 2-(4-乙醯基哌嗪基)-2-側氧基乙酯甲酯 ;
 (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N,N-雙[2-(甲基乙氧基)乙基]胺甲醯基}甲酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-(4-苯甲基哌嗪基)-2-側氧基乙酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 [N,N-雙(2-乙氧基乙基)胺甲醯基]甲酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 2-{(2S)-2-[(第三丁基)氧羰基]吡咯啉基}-2-側氧基乙酯甲酯 ; 1-{2-{(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]乙醯基}(2S)吡咯啉-2-甲酸 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-{[(第三丁基)氧羰基]甲基}-N-甲基胺甲醯基)甲酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-(乙氧羰基)甲基}-N-甲基胺甲醯基}甲酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 1-甲基-2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 [N,N-雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]乙酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N,N-二甲基胺甲醯基)乙酯甲酯 ; 2-{2-[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]-N-甲基乙醯胺基}乙酸 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-{[(第三丁基)氧羰基]甲基}胺甲醯基)甲酯甲酯 ;
 (2E) 丁-甲基-N-{[(甲基乙基)氧羰基]甲基}胺甲醯基)甲基 (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-[(乙氧羰基) 甲基]-N-苯甲基胺甲醯基}甲酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-[(乙氧羰基) 甲基]-N-苯甲基胺甲醯基}乙酯甲酯 ; (2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-[(乙氧羰基) 甲基]-N-甲基胺甲醯基}乙酯甲酯 ; (2E)

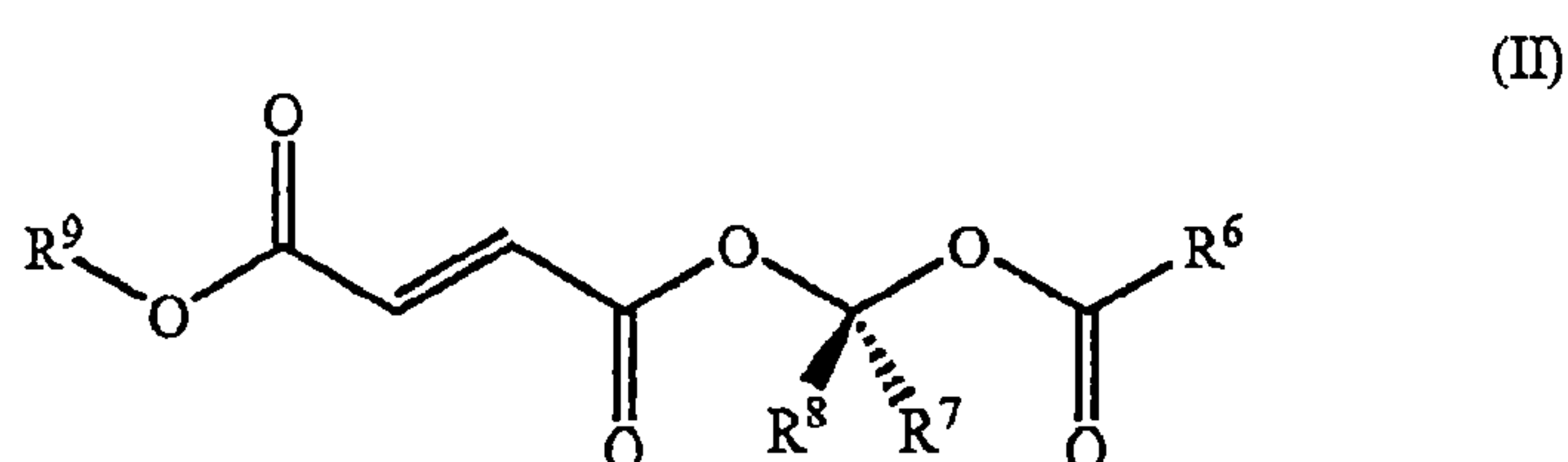
丁-2-烯-1,4-二酸 (1S) -1-甲基-2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (1S) -1-[N,N-雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]乙酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (1R) -1-(N,N-二乙基胺甲醯基)乙酯甲酯；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在式(I)化合物之某些實施態樣中，該化合物係選自：(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N,N-二乙基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯[N-苯甲基胺甲醯基]甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-丁基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸[N-(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]甲酯甲酯；2-{2-[(2E) -3-(甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基]乙醯胺基}乙酸；{2-[(2E) -3-(甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基]乙醯胺基}丁酸；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 (N-(1,3,4-噻二唑-2-基) 胺甲醯基) 甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N,N-二甲基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基) 甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸雙-(2-甲氧基乙基胺基) 胺甲醯基]甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸[N-(甲氧羰基) 胺甲醯基]甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-側氧基-2-哌嗪基乙酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-側氧基-2-(2-側氧基(1,3-噁唑啉-3-基) 乙酯)；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 {N-[2-(二甲胺基) 乙基]胺甲醯基}甲酯甲酯；(2E) 丁-2-烯-1,4-二酸 (N-[(甲氧羰基) 乙基]胺

甲醯基) 甲酯甲酯; 2-{2-[(2E) -3- (甲氧羰基) 丙-2-烯醯基氧基]乙醯胺基}丙酸; 及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中, R^3 及 R^4 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、經取代之 C_{6-10} 芳基、 C_{4-12} 環烷基烷基、經取代之 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{7-12} 芳基烷基、經取代之 C_{7-12} 芳基烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代之 C_{1-6} 雜烷基、 C_{6-10} 雜芳基、經取代之 C_{6-10} 雜芳基、 C_{4-12} 雜環烷基烷基、經取代之 C_{4-12} 雜環烷基烷基、 C_{7-12} 雜芳基烷基、經取代之 C_{7-12} 雜芳基烷基; 或 R^3 及 R^4 連同其所鍵結之氮一起形成選自以下之環: C_{5-10} 雜芳基、經取代之 C_{5-10} 雜芳基、 C_{5-10} 雜環烷基及經取代之 C_{5-10} 雜環烷基。

在某些實施態樣中, 可代謝成 MMF 之化合物為式 II 化合物:



或其醫藥學上可接受之鹽, 其中

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代之 C_{1-6} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-8} 芳基、經取代之 C_{6-8} 芳基及 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、經取代之 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-10} 芳基及經取代之 C_{6-10} 芳基;

R^7 及 R^8 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷

基；且

R^9 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；

其中各取代基獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、苯甲基、 $-C(O)NR^{11}_2$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 及 $-NR^{11}_2$ ，其中各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中，各取代基獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 及 $-NR^{11}_2$ ，其中各 R^{11} 獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (I) 化合物之某些實施態樣中，各取代基獨立地選自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基及 $-COOR^{11}$ ，其中 R^{11} 係選自氫及 C_{1-4} 烷基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^7 及 R^8 中之一者為氫且 R^7 及 R^8 中之另一者為 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^7 及 R^8 中之一者為氫且 R^7 及 R^8 中之另一者為 C_{1-4} 烷基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^7 及 R^8 中之一者為氫且 R^7 及 R^8 中之另一者係選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^7 及 R^8 各自為氫。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^9 係選自經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{11}$ ，其中 R^{11} 獨立地為 C_{1-4} 烷基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^9 為 C_{1-6} 烷基，在某些實施態樣中， R^9 為 C_{1-3} 烷基；且在某些實施

態樣中， R^9 係選自甲基及乙基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^9 為甲基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^9 係選自乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^9 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^6 為 C_{1-6} 烷基； R^7 及 R^8 中之一者為氫且 R^7 及 R^8 中之另一者為 C_{1-6} 烷基；且 R^9 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^6 為 $-OR^{10}$ 。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^{10} 係選自 C_{1-4} 烷基、環己基及苯基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自甲基、乙基、正丙基及異丙基； R^7 及 R^8 中之一者為氫且 R^7 及 R^8 中之另一者係選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^6 為經取代之 C_{1-2} 烷基，其中一或多個取代基各自係選自 $-COOH$ 、 $-NHC(O)CH_2NH_2$ 及 $-NH_2$ 。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自乙氧基、甲基乙氧基、異丙基、苯基、環己基、環己氧基、 $-CH(NH_2CH_2COOH)$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOH$ 、 $-CH(NHC(O)CH_2NH_2)-CH_2COOH$ 及

-CH₂CH (NHC(O)CH₂NH₂) -COOH。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中，R⁹ 係選自甲基及乙基；R⁷ 及 R⁸ 中之一者為氫且 R⁷ 及 R⁸ 中之另一者係選自氫、甲基、乙基、正丙基及異丙基；且 R⁶ 係選自 C₁₋₃ 烷基；經取代之 C₁₋₂ 烷基，其中一或多個取代基各自係選自 -COOH、-NHC(O)CH₂NH₂ 及 -NH₂；-OR¹⁰，其中 R¹⁰ 係選自 C₁₋₃ 烷基及環己基；苯基；及環己基。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中，該化合物係選自：(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸乙氧羰基氧基乙酯甲酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯 (甲基乙氧羰基氧基) 乙酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸 (環己氧羰基氧基) 乙酯甲酯；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在式 (II) 化合物之某些實施態樣中，該化合物係選自：(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯 (2- 甲基丙醯氧基) 乙酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯苯基羰氧基乙酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸環己基羰氧基丁酯甲酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸 [(2E) -3- (甲氧羰基) 丙 -2- 烯醯基氧基] 乙酯甲酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯 2- 甲基 -1- 苯基羰氧基丙酯；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

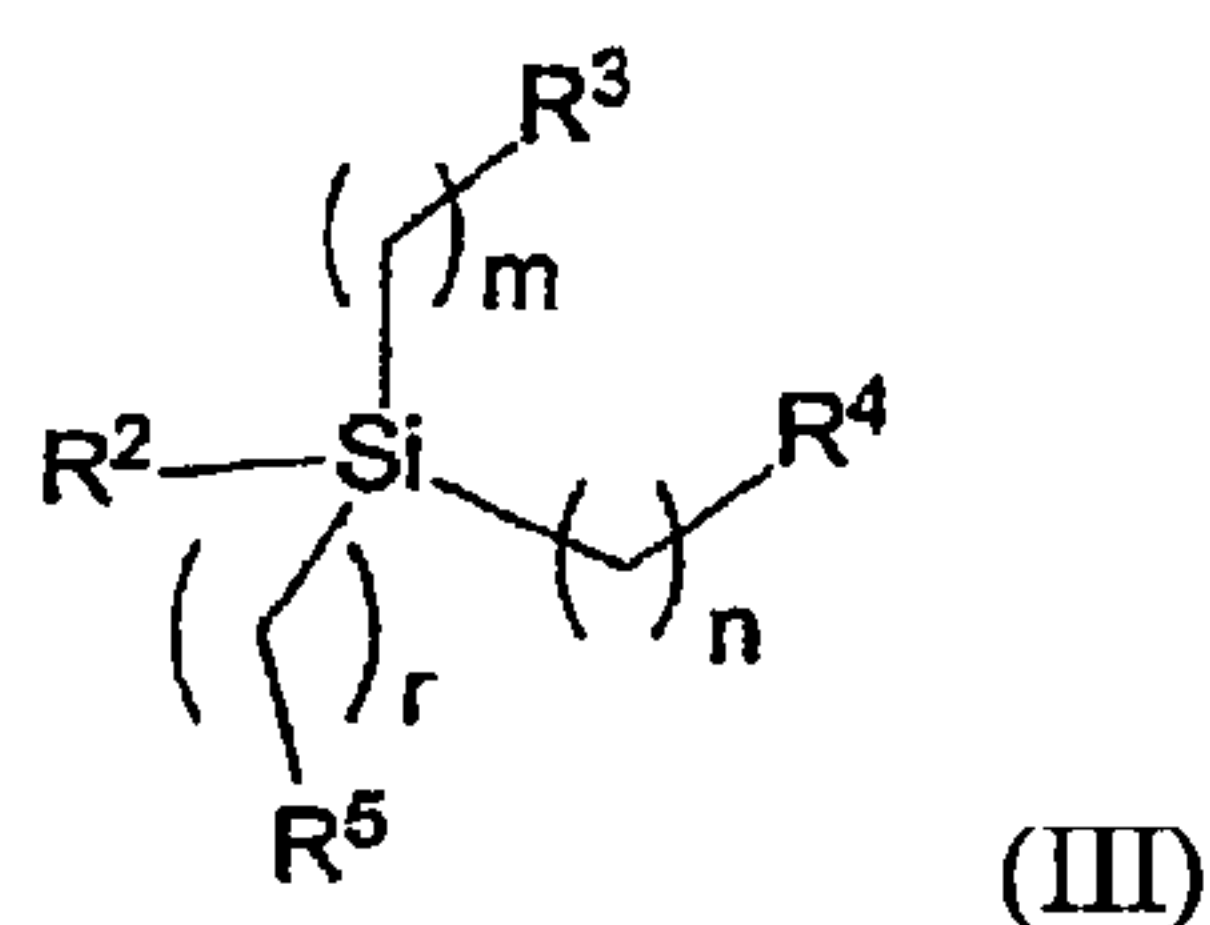
在式 (II) 化合物之某些實施態樣中，該化合物係選自：(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸乙氧羰基氧基乙酯甲酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯 (甲基乙氧羰基氧基) 乙酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯 (2- 甲基丙醯氧基) 乙酯；(2E) 丁 -2- 烯 -1,4- 二酸甲酯苯基羰氧基乙酯；(2E) 丁 -

2-烯-1,4-二酸環己基羰氧基丁酯甲酯；(2E)丁-2-烯-1,4-二酸[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]乙酯甲酯；(2E)丁-2-烯-1,4-二酸(環己氧羰基氧基)乙酯甲酯；(2E)丁-2-烯-1,4-二酸甲酯 2-甲基-1-苯基羰氧基丙酯；3-({[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]甲基}氧羰基)(3S)-3-胺基丙酸 2,2,2-三氟乙酸；3-({[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]甲基}氧羰基)(2S)-2-胺基丙酸 2,2,2-三氟乙酸；3-({[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]甲基}氧羰基)(3S)-3-(2-胺基乙醯胺基)丙酸 2,2,2-三氟乙酸；3-({[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]甲基}氧羰基)(2S)-2-胺基丙酸 2,2,2-三氟乙酸；3-{[(2E)-3-(甲氧羰基)丙-2-烯醯基氧基]乙氧羰基氧基}(2S)-2-胺基丙酸氯化物；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

式(I)-(II)之化合物可使用為熟習此項技術者所知之方法或美國專利第 8,148,414 B2 號中所揭示之方法製備。

在另一實施態樣中，提供含矽化合物，其如同 DMF 及式(I)-(II)之化合物可在投藥時代謝成 MMF。

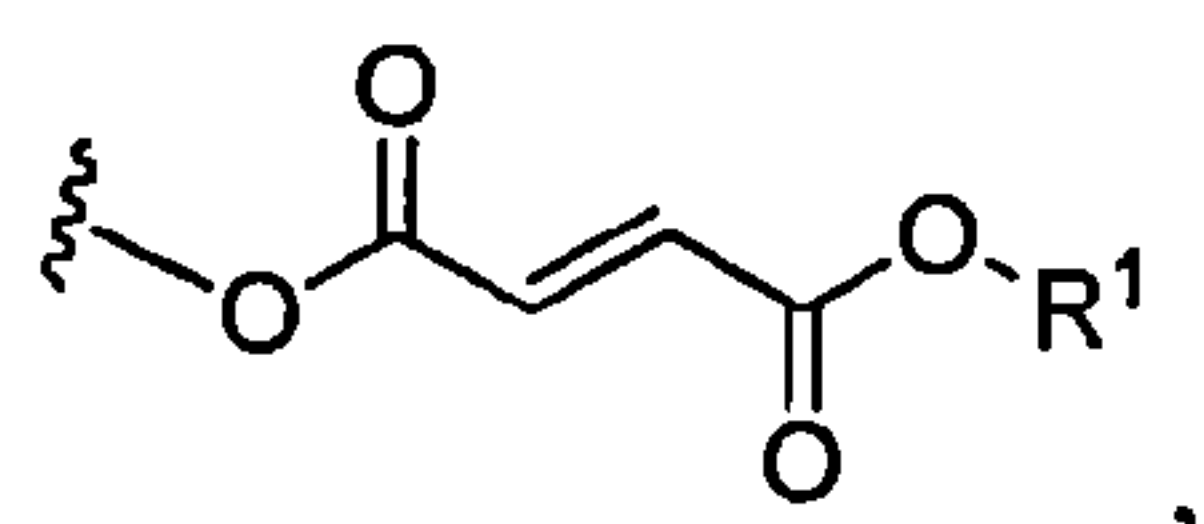
在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式(III)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 為 C_1-C_{10} 烷基、 C_5-C_{15} 芳基、羥基、 $-O-C_1-C_{10}$ 烷基或 $-O-C_5-C_{15}$ 芳基；

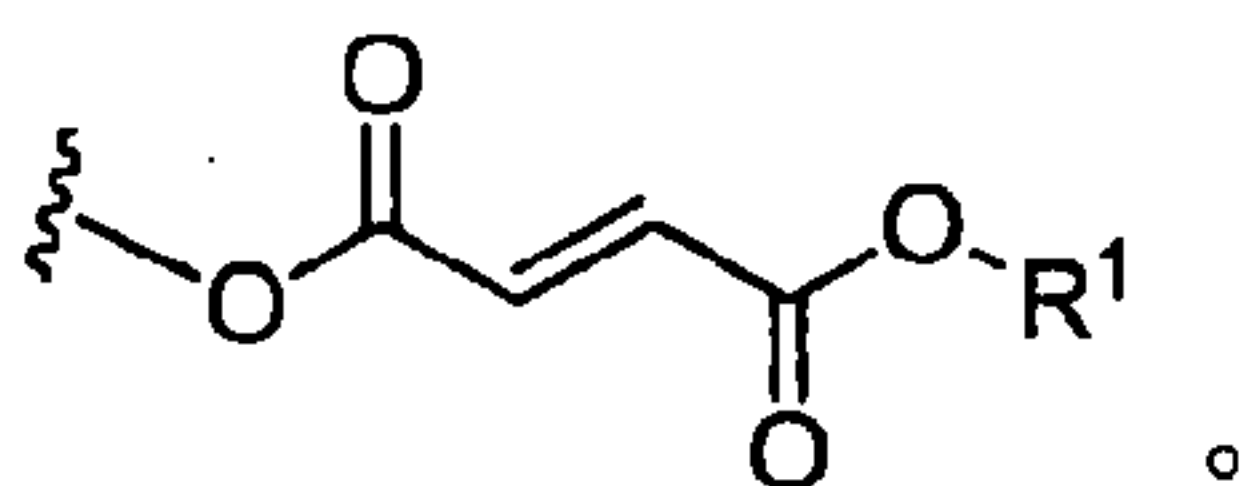
R^3 、 R^4 及 R^5 各自獨立地為 C_1-C_{10} 烷基、 C_5-C_{15} 芳基、羥基、 $-O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-O-C_5-C_{15}$ 芳基或



其中 R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_5-C_{50} 芳基；其各自可視情況經取代；且

m 、 n 及 r 各自獨立地為 0-4；

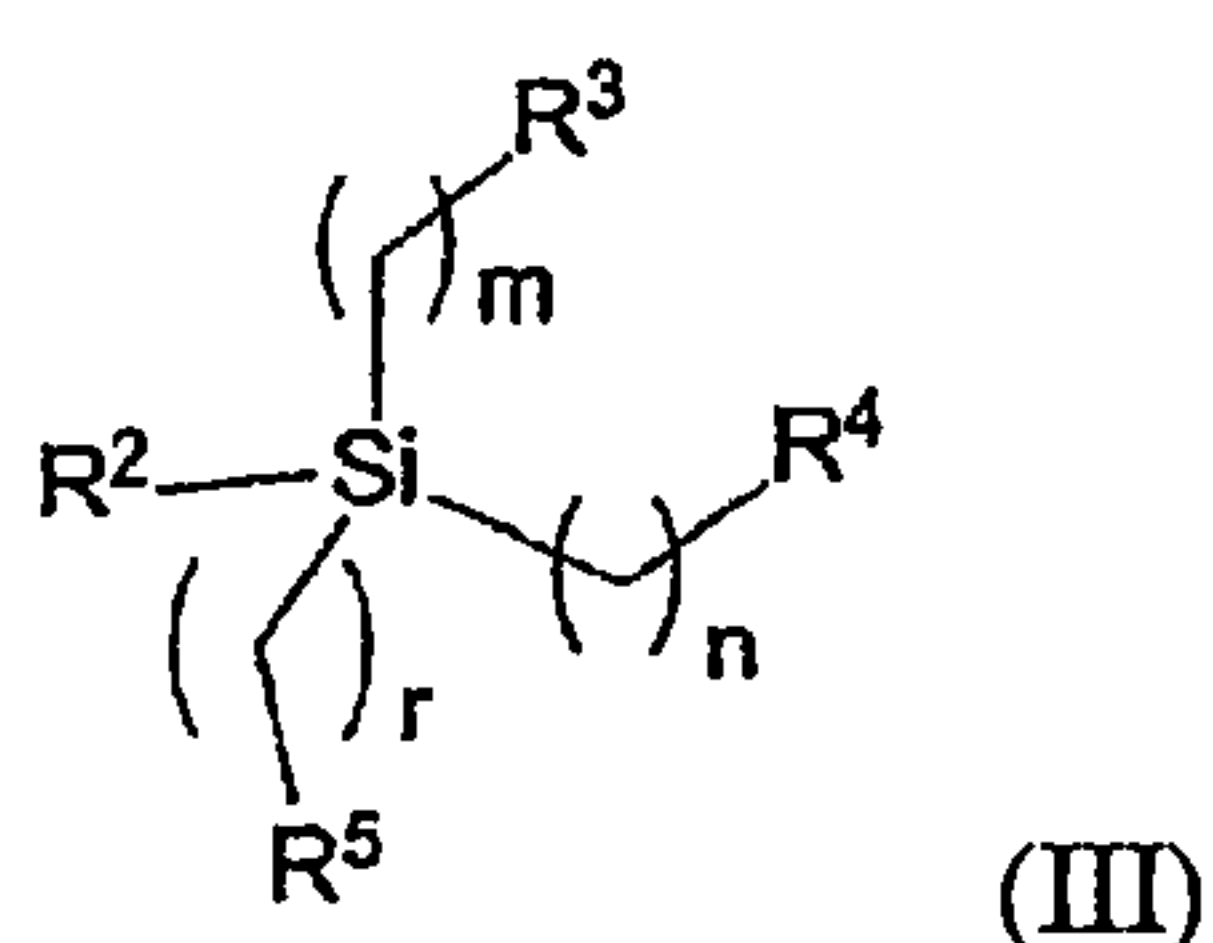
限制條件為 R^3 、 R^4 及 R^5 中之至少一者為



另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_{24} 烷基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之甲

基、乙基或異丙基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{50} 芳基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為 C_1-C_{10} 烷基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 C_5-C_{15} 芳基。另一組式 III 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。

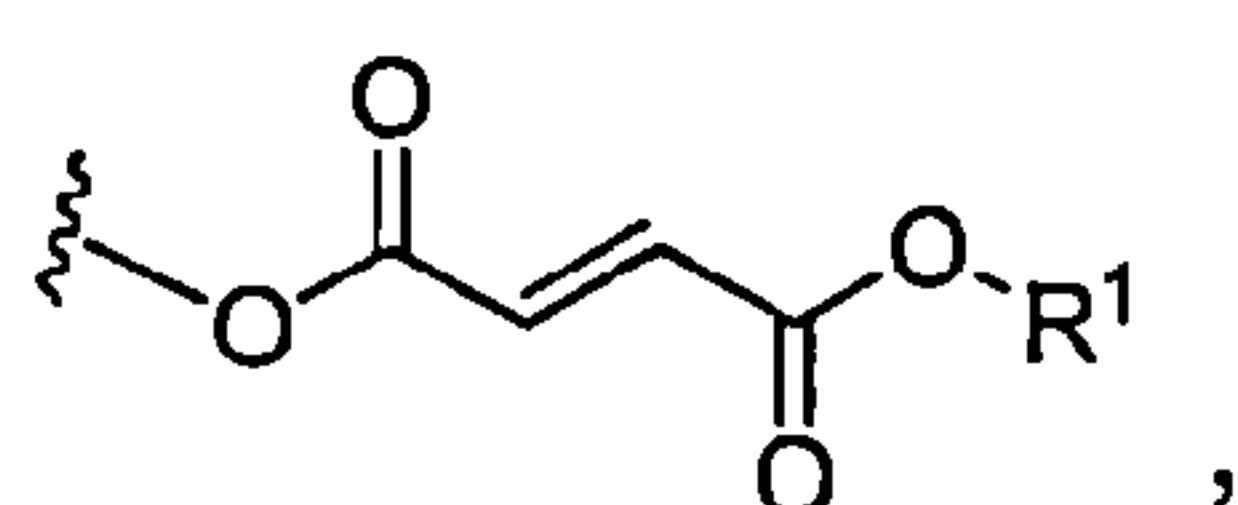
在另一實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (III) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2 為 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、羥基、 $-O-C_1-C_{10}$ 烷基或 $-O-C_6-C_{10}$ 芳基；

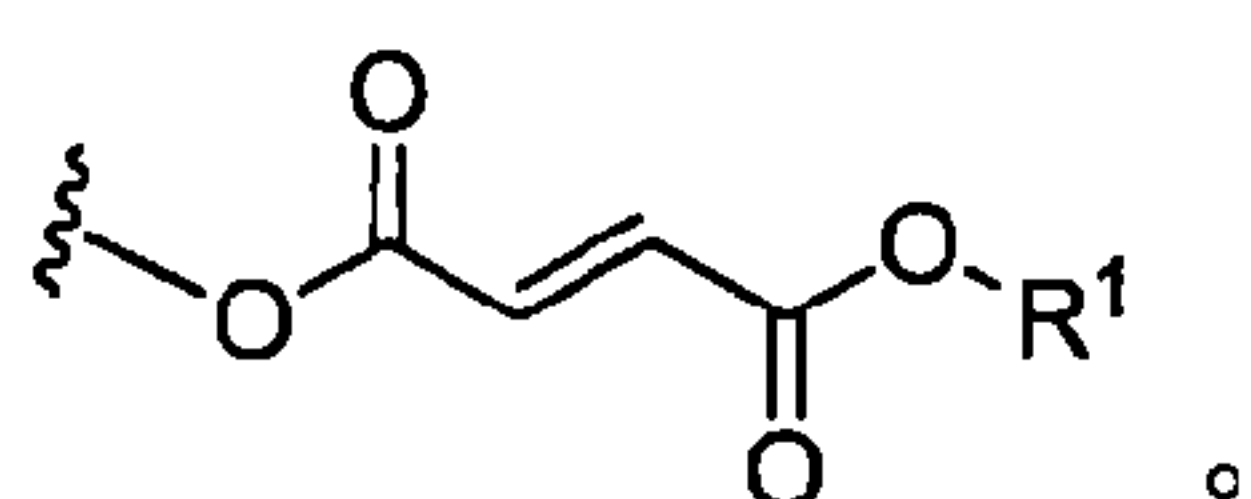
R^3 、 R^4 及 R^5 各自獨立地為 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、羥基、 $-O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-O-C_6-C_{10}$ 芳基或



其中 R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_6-C_{10} 芳基；其各自可視情況經取代；且

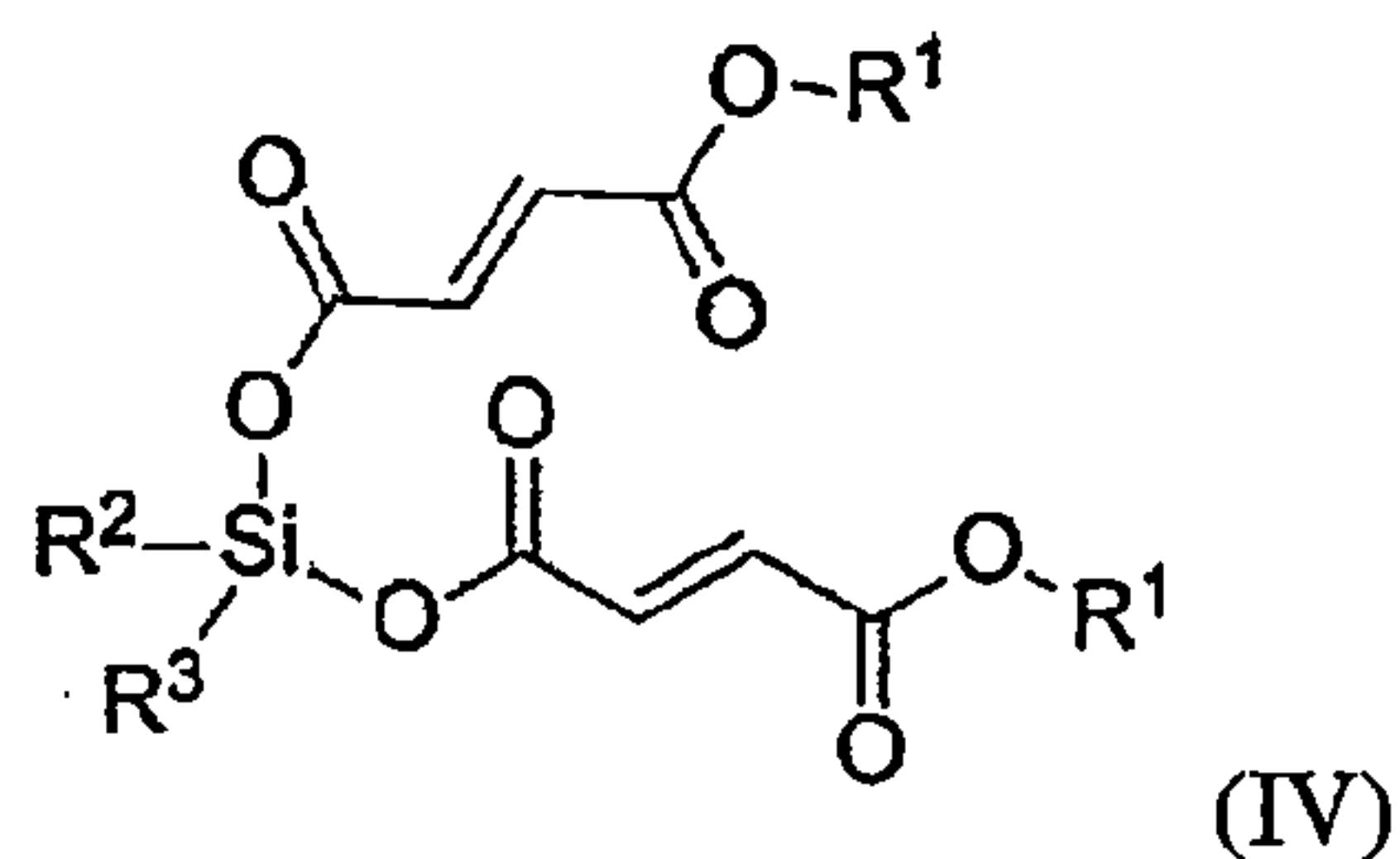
m 、 n 及 r 各自獨立地為 0-4；

限制條件為 R^3 、 R^4 及 R^5 中之至少一者為



在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物係選自二反式丁烯二酸（二甲基矽烷二基）酯二甲酯；反式丁烯二酸甲酯（（三甲氧基矽烷基）甲基）酯；反式丁烯二酸甲酯（（三羥基矽烷基）甲基）酯；三反式丁烯二酸三甲酯（甲基矽烷三基）酯；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式（IV）化合物：



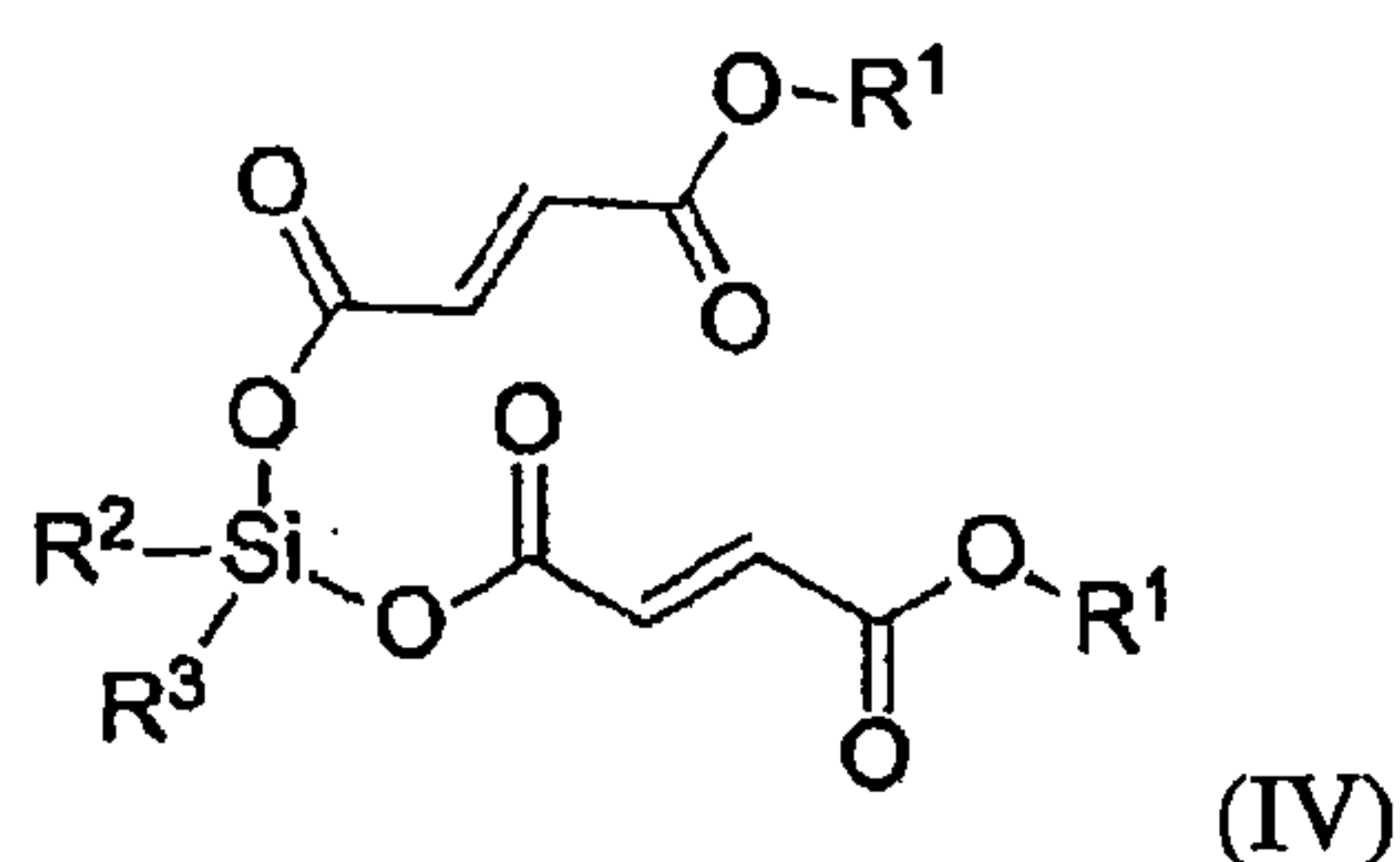
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 及 R^3 各自獨立地為 C_1-C_{10} 烷基或 C_5-C_{15} 芳基；

R^2 與 R^3 可相同或不同，且可視情況經取代，且可獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_{10} 烷基或 C_5-C_{15} 芳基。

在另一實施態樣中，式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_{24} 烷基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{50} 芳基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為視情況經取代之 C_5-C_{15} 芳基。另一組式 IV 化合物包括如下化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。

在另一實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (IV) 化合物：

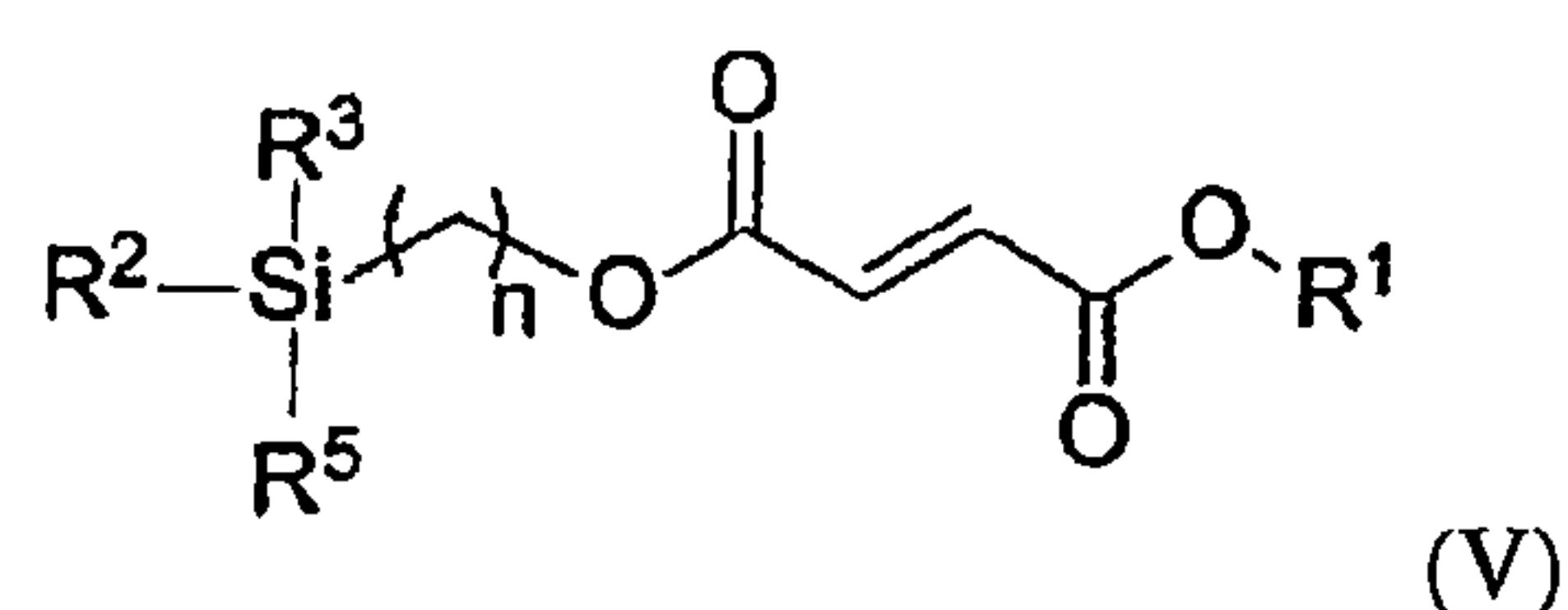


或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_6-C_{10} 芳基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地為 C_1-C_{10} 烷基或 C_6-C_{10} 芳基。

在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (V) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_5-C_{50} 芳基；

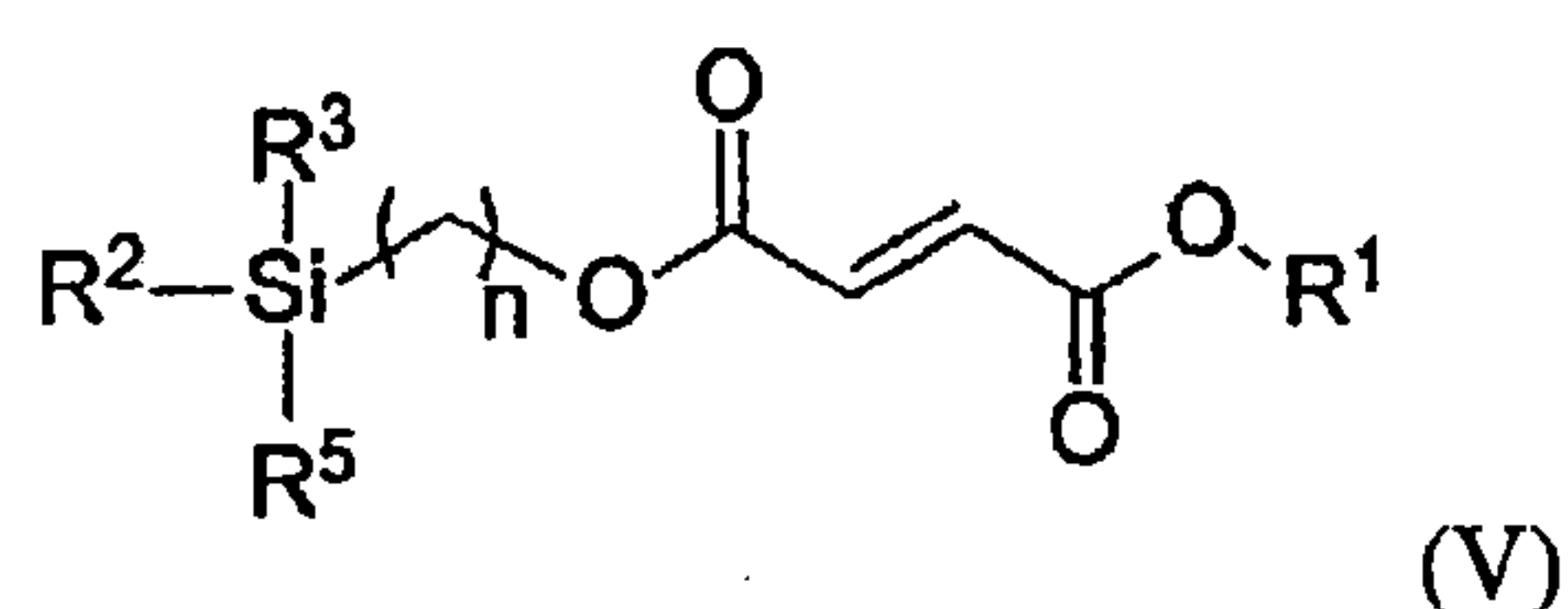
R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為羥基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_5-C_{15} 芳基、 $-O-C_1-C_{10}$ 烷基或 $-O-C_5-C_{15}$ 芳基；且

n 為 1 或 2。

在另一實施態樣中，式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_{24} 烷基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{50} 芳基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為羥基。另一組式 V 化合物

包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_{10} 烷基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為視情況經取代之 C_5 - C_{15} 芳基。另一組式 V 化合物包括如下化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為視情況經取代之 C_5 - C_{10} 芳基。

在另一實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (V) 化合物：



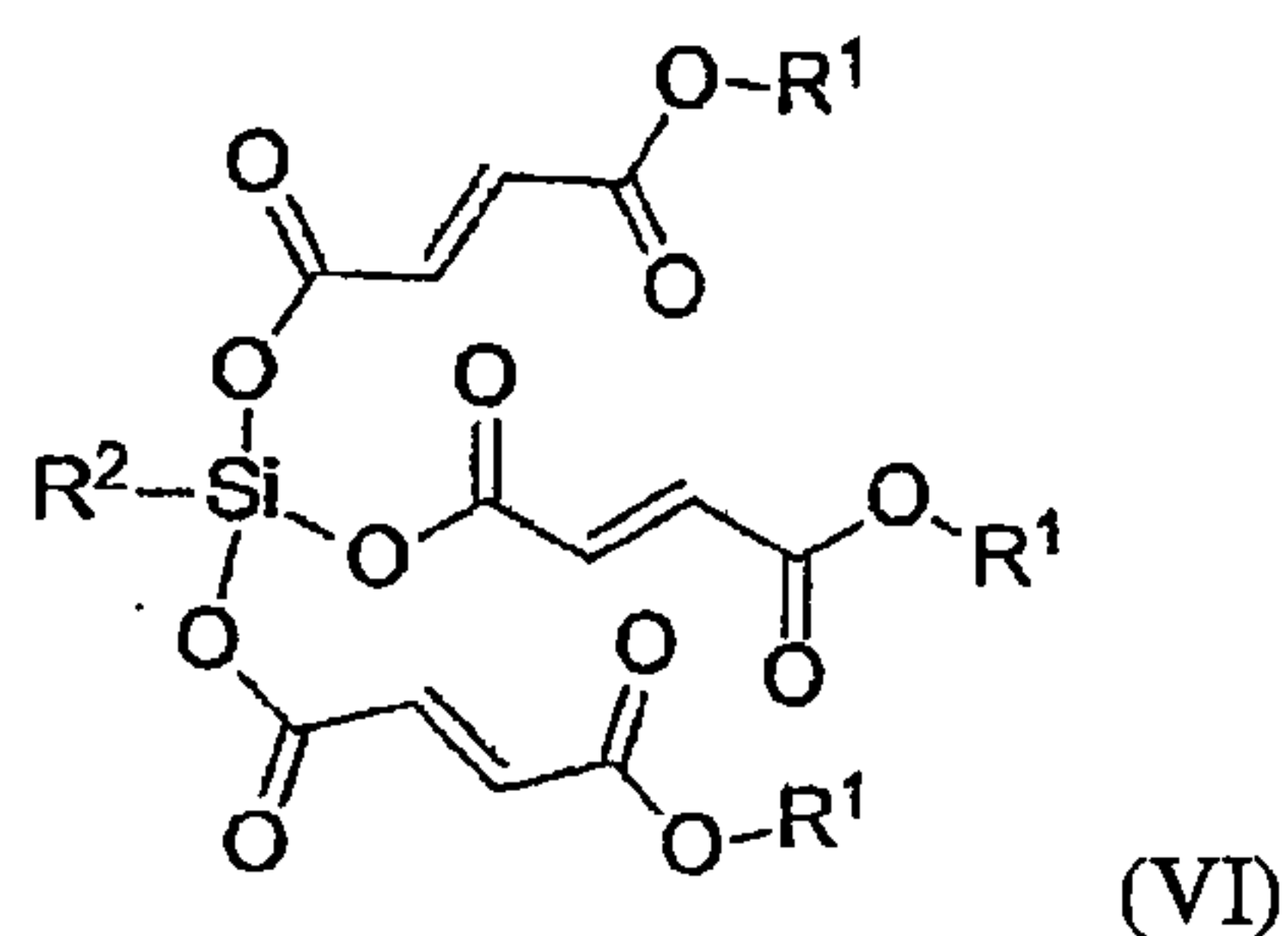
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_1 - C_{24} 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基；

R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地為羥基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-O-C_1$ - C_{10} 烷基或 $-O-C_6$ - C_{10} 芳基；且

n 為 1 或 2。

在某些實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (VI) 化合物：



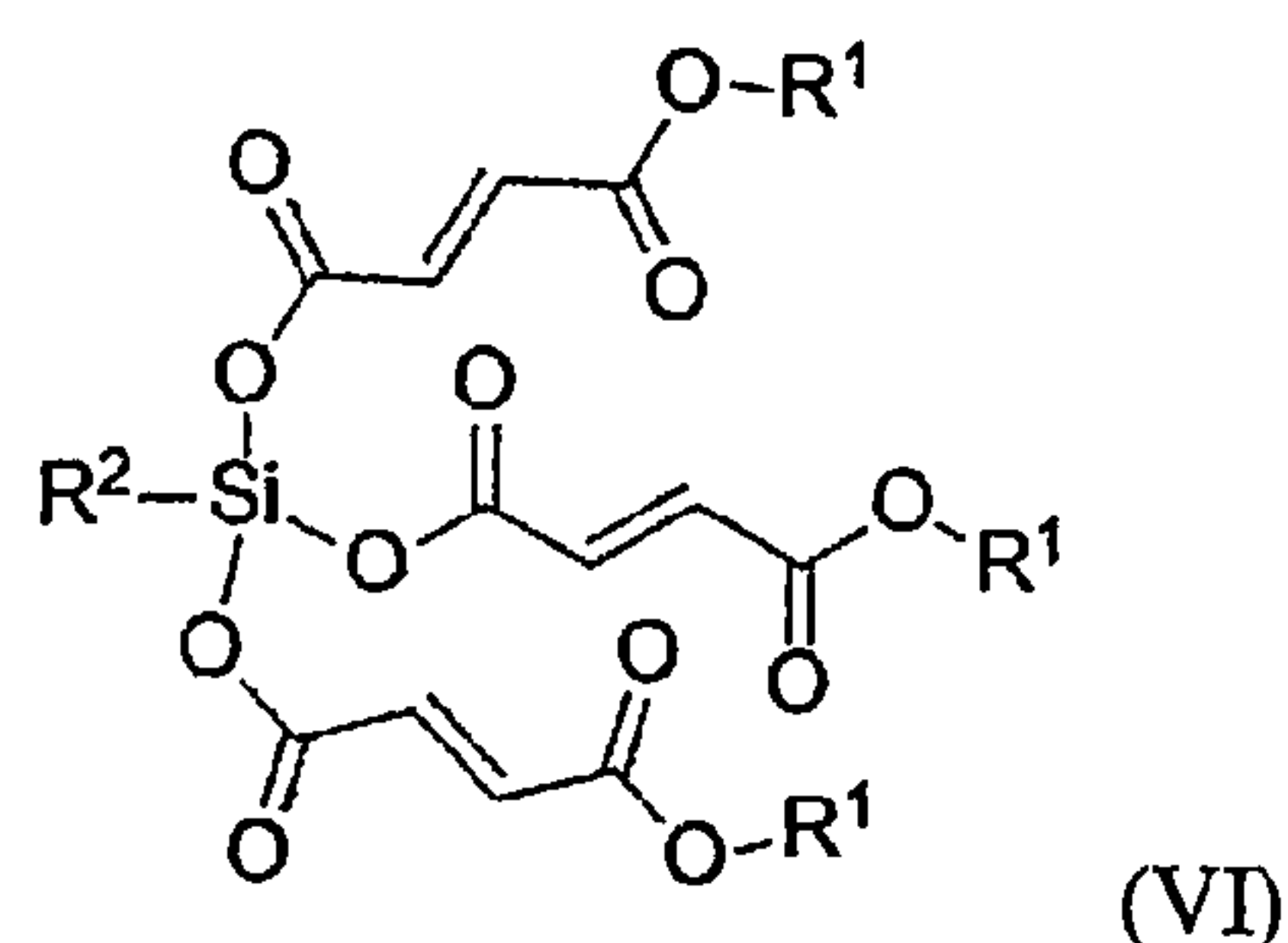
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_5-C_{50} 芳基；且

R^2 為 C_1-C_{10} 烷基。

在另一實施態樣中，式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_{24} 烷基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{50} 芳基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。另一組式 VI 化合物包括如下化合物，其中 R^2 為視情況經取代之甲基、乙基或異丙基。

在另一實施態樣中，可代謝成 MMF 之化合物為式 (VI) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

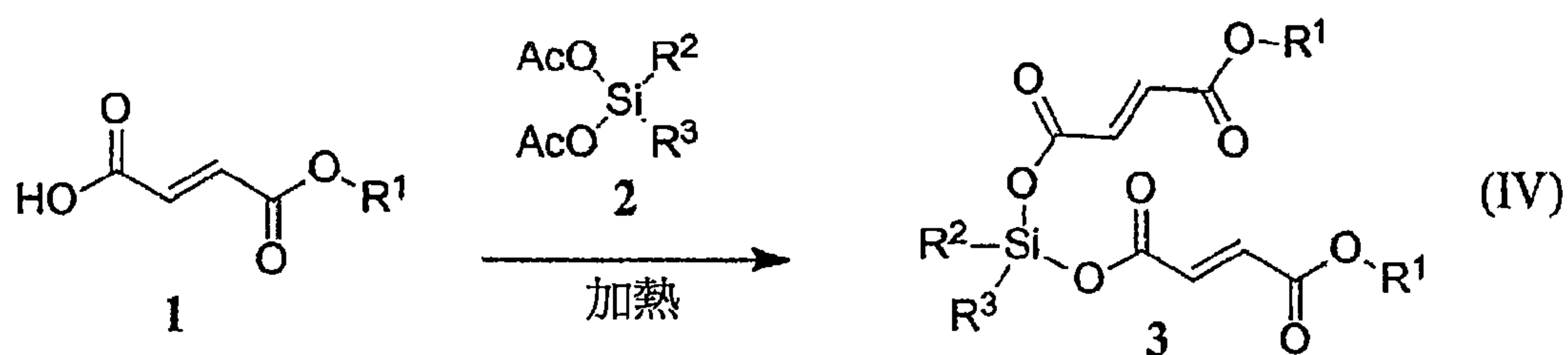
R^1 為 C_1-C_{24} 烷基或 C_6-C_{10} 芳基；且

R^2 為 C_1-C_{10} 烷基。

式 (III) - (VI) 之化合物可使用為熟習此項技術者所知之方法或本發明所揭示之方法製備。

特定地，本發明之式 IV 化合物可藉由反應圖 1 例示之反應製備。

反應圖 1



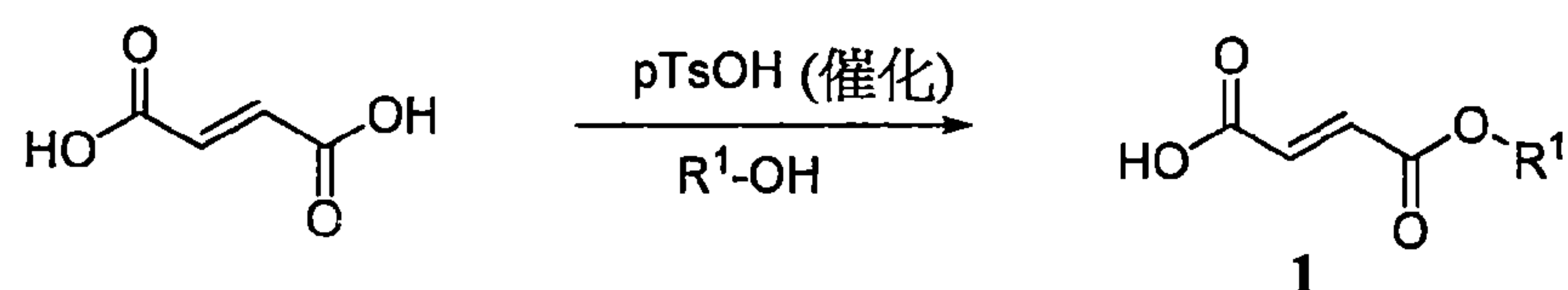
其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自如上文對於式 IV 所定義者。

使反式丁烯二酸酯 1 與矽烷二乙酸酯中間物 2 在回流有機溶劑（諸如乙醚、甲苯或己烷）中反應，得到所需之矽氧烷 3。

某些反式丁烯二酸酯 1 為市售可得的。反式丁烯二酸酯 1 亦可例如使用為一般技術者所知之合成方法製備。舉

例而言，可藉由如反應圖 2 所示與醇 (R^1 -OH) 及催化量之對甲苯磺酸在室溫下反應幾小時至隔夜以使反式丁烯二酸轉化。

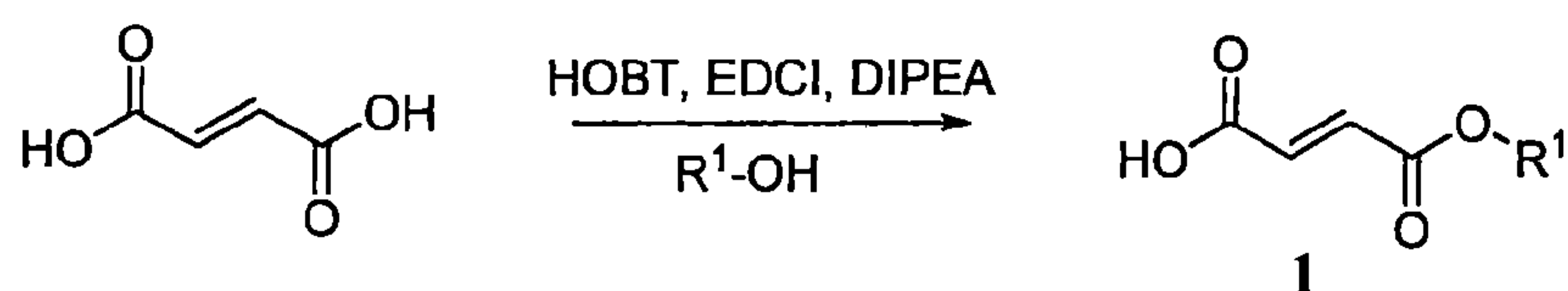
反應圖 2



其中 R^1 係如上文對於式 III 所定義者。

或者，可藉由如反應圖 3 所示與醇 (R^1 -OH) 在羥基苯并三唑 (HOBT)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺 (EDCI) 及二異丙胺 (DIPEA) 之偶合條件下反應以製備反式丁烯二酸酯 1。

反應圖 3



其中 R^1 係如上文對於式 III 所定義者。

可用於本發明之某些矽烷為市售可得的。市售可得之鹵化矽烷包括氯化三甲基矽烷、二氯甲基苯基矽烷、二甲基二氯矽烷、甲基三氯矽烷、(4-胺基丁基) 二乙氧基甲基矽烷、三氯(氯甲基)矽烷、三氯(二氯苯基)矽烷、三氯乙基矽烷、三氯苯基矽烷及三甲基氯矽烷。鹵化矽烷

之商業來源包括 Sigma Aldrich 及 Acros Organics。

用於本發明之矽烷可例如使用為一般技術者所知之合成方法製備。舉例而言，三氯矽烷可藉由反應圖 4 例示之反應製備。

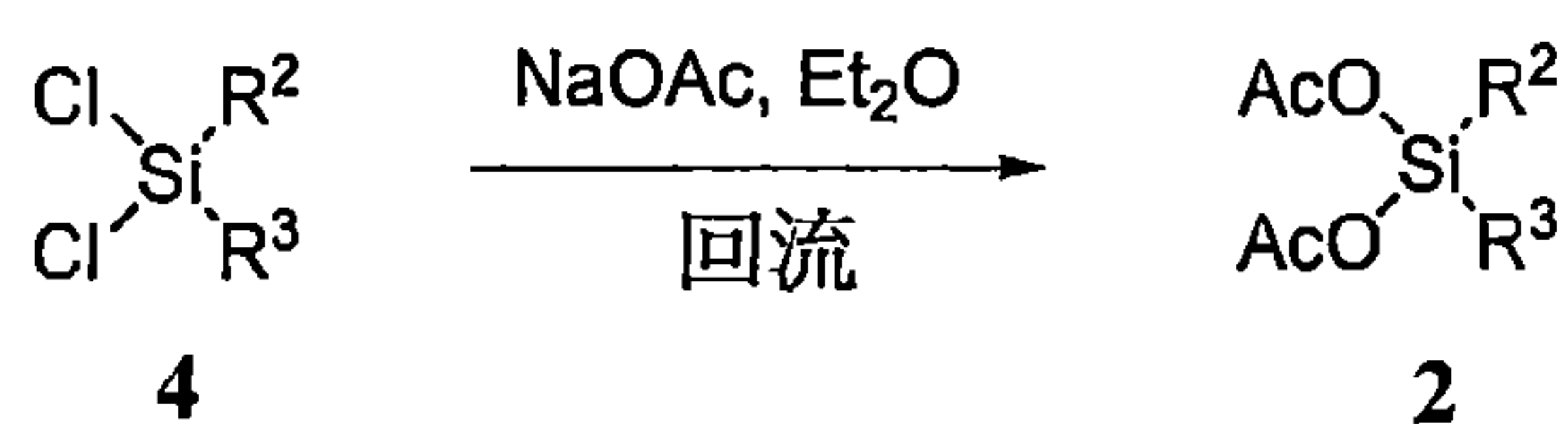
反應圖 4



藉由鈀催化使苯乙烯衍生物矽烷化描述於 Zhang, F. 及 Fan, Q.-H., *Organic & Biomolecular Chemistry* 7:4470-4474 (2009) 以及 Bell, J.R. 等人, *Tetrahedron* 65:9368-9372 (2009) 中。

可藉由如反應圖 5 所示在乙醚中在回流下使用乙酸鈉處理經二氯取代之矽化合物 4 以製備二乙酸酯中間物 2。

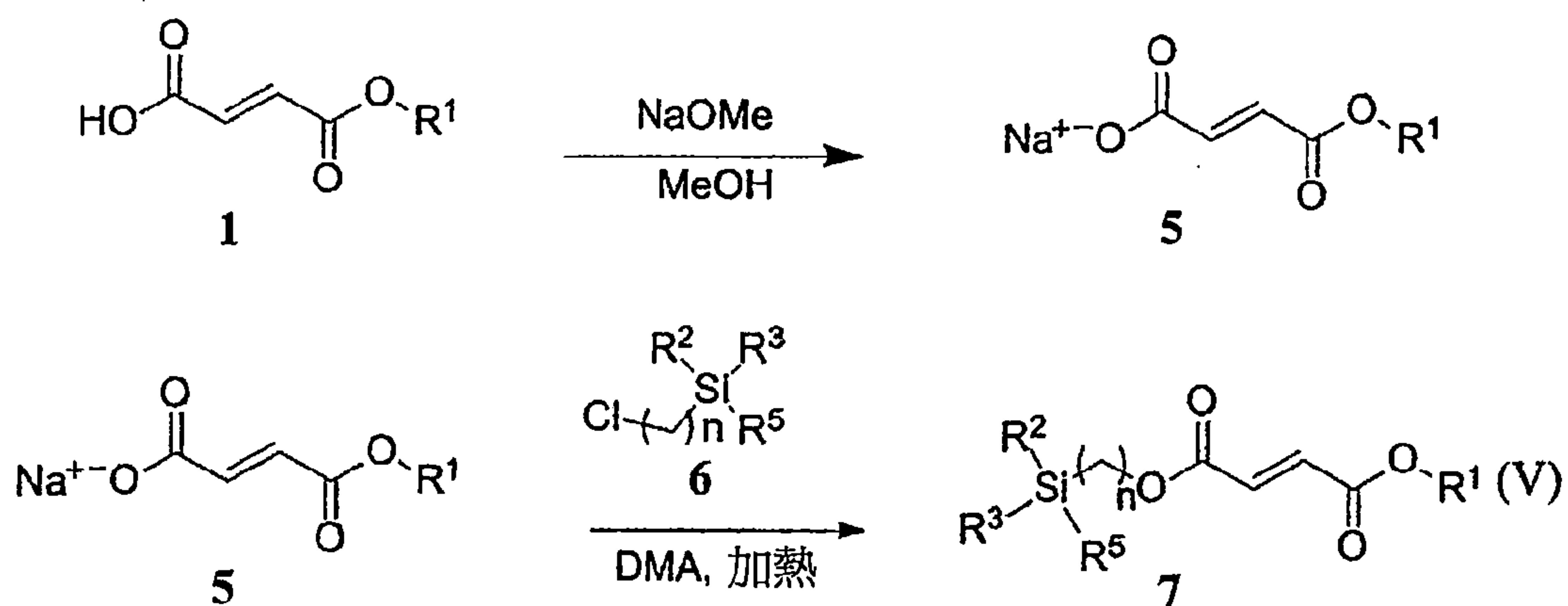
反應圖 5



其中 R^2 及 R^3 各自係如上文對於式 IV 所定義者。

特定地，本發明之式 V 化合物可藉由反應圖 6 例示之反應製備。

反應圖 6

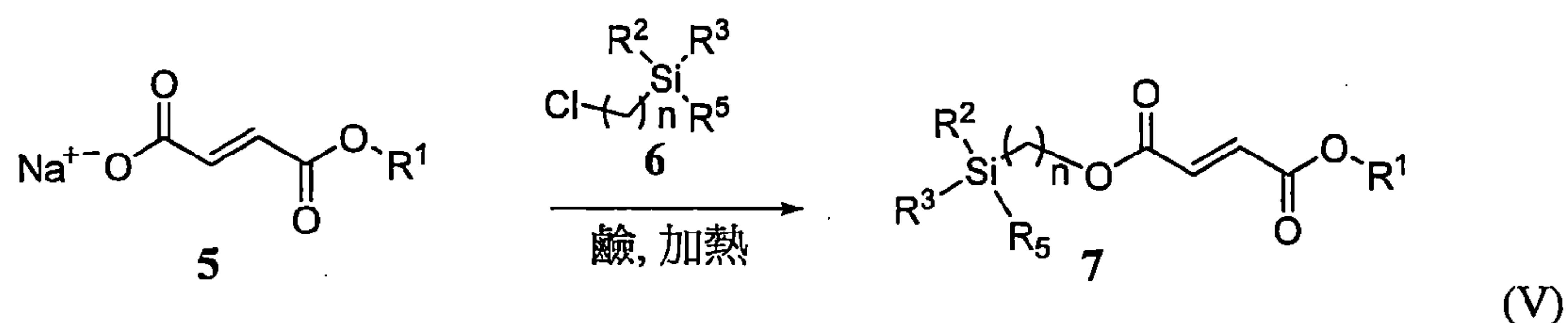


其中 R¹、R²、R³ 及 R⁵ 係如上文對於式 V 所定義者。

可使用例如甲醇鈉在甲醇中於室溫下使反式丁烯二酸酯 1 轉化成鈉鹽 5。移除溶劑，得到鈉鹽 5。在有機溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中於回流下使用矽烷 6 處理鈉鹽 5，得到酯 7。結構相關之（三甲氧基矽烷基）甲酯之合成係描述於 Voronkov, M.G.等人, *Zhurnal Obshchei Khimii* 52:2052-2055 (1982) 中。

或者，本發明之式 V 化合物可藉由反應圖 7 例示之反應製備。

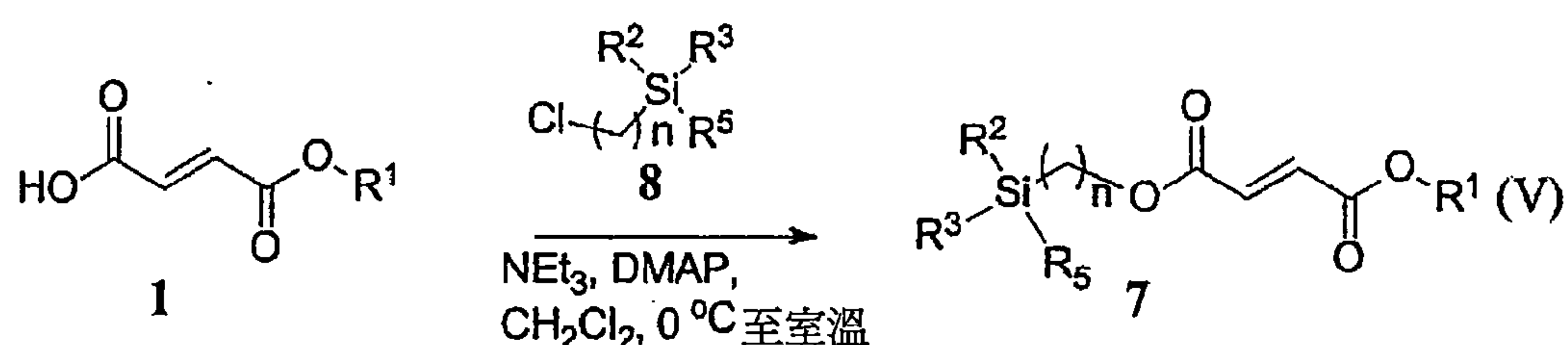
反應圖 7



其中 R¹、R⁴、R⁵、R⁶ 及 n 係如上文對於式 V 所定義者。

在有機溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中於加熱下在酸清除劑之存在或不存在下使用矽烷 **6** 處理鈉鹽 **5**，得到酯 **7**。

反應圖 8

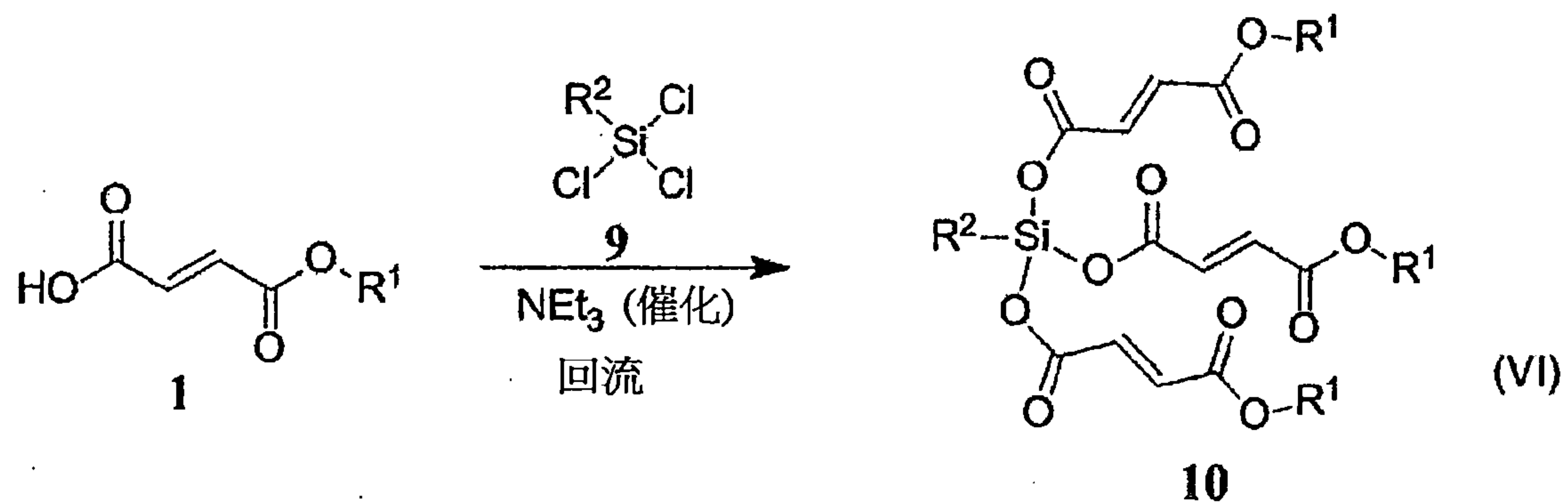


其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 係如上文對於式 V 所定義者。

使反式丁烯二酸酯 **1** 與三取代之矽烷醇 **8** 在二氯甲烷中在弱鹼（諸如三乙胺及 4-*N,N*-二甲基胺基吡啶（DMAP））之存在下於室溫下反應，得到反式丁烯二酸酯 **7**。參見 Coelho, P.J.等人, *Eur. J. Org. Chem.* 3039-3046 (2000)。

特定地，本發明之式 VI 化合物可藉由反應圖 9 例示之反應製備。

反應圖 9



其中 R¹ 及 R² 係如上文對於式 VI 所定義者。

在回流有機溶劑（諸如己烷或甲苯）中使用催化量之鹼（諸如三乙胺）使反式丁烯二酸 1 與三氯矽烷 9 反應，得到三反式丁烯二酸酯矽烷 10。乙酸及甲基丙烯酸與 1-矽烷基金剛烷之反應係描述於 Fedotov, N.S. 等人, *Zhurnal Obshchei Khimii* 52:1837-1842 (1982) 中。

本發明之化合物及醫藥組成物可藉由任何可達成其預期目的之方式進行投予。舉例而言，可藉由非經腸、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、經皮、經頰、鞘內、顱內、鼻內或局部途徑進行投藥。或者或同時，可藉由經口途徑投藥。所投予之劑量將視接受者之年齡、健康情況及體重、可能存在之並行治療之種類、治療頻率及所需作用之性質而定。

可與載劑物質組合以製備單個劑型之活性成分的量將視所治療宿主及特定投藥方式而變化。然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健

康情況、性別、膳食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷以及所治療之特定疾病之嚴重度。活性成分之量亦可視可能存在之與該成分共同投予之治療劑或預防劑而定。

在某些實施態樣中，本發明之化合物及醫藥組成物可以約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg（例如約 2.5 mg/kg 至約 20 mg/kg 或約 2.5 mg/kg 至約 15 mg/kg）之量投予。所投予之本發明化合物及醫藥組成物之量亦將如熟習此項技術者所瞭解視投藥途徑、賦形劑使用及與其他治療性處理（其包括使用其他治療劑）共同使用之可能性而變化。

舉例而言，可例如經口投予個體每天約 0.1 g 至約 1 g 之量，或例如每天約 100 mg 至約 800 mg 之量的本發明化合物及醫藥組成物。

該量之本發明化合物及醫藥組成物可每天投予一次或每天分 2 次、3 次、4 次、5 次或 6 次相等劑量之單獨投藥進行投予。

除以化學原料形式投予化合物之外，本發明之化合物亦可作為醫藥製劑之一部分進行投予，該醫藥製劑含有適合之醫藥學上可接受之載劑，該等載劑包含賦形劑及助劑，其有助於將化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑。舉例而言，製劑，尤其是可經口投予且可用於較佳投藥類型之彼等製劑（諸如錠劑、糖衣藥丸及膠囊）以及可經直腸投予之製劑（諸如栓劑）以及適用於藉由注射或經口投予之溶液含有約 0.01% 至 99%，較佳約 0.25% 至 75% 之活

性化合物以及賦形劑。

本發明化合物之無毒性醫藥學上可接受之鹽亦包括在本發明範疇內。酸加成鹽係藉由將可代謝成 MMF 之化合物的溶液與醫藥學上可接受之無毒性酸之溶液混合而形成，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順式丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。可接受之鹼鹽包括鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及二乙醇胺鹽。

本發明之醫藥組成物可投予任何可能受本發明化合物之有益作用的動物。該等動物中最主要的是哺乳動物，例如人及獸醫學動物，但本發明不意欲因此受限。

本發明之醫藥製劑可以本身已知之方式，例如藉助於習知混合、粒化、製備糖衣藥丸、溶解或凍乾方法進行製造。因此，經口使用的醫藥製劑可如下獲得：將活性化合物與固體賦形劑組合，視情況研磨所得混合物，且在必要時或必需時添加適合助劑之後加工顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。

適合之賦形劑尤其為填充劑，諸如醣（例如乳糖或蔗糖）、甘露醇或山梨糖醇、纖維素製劑及/或鈣磷酸鹽

(例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣)，以及黏合劑，諸如澱粉糊，使用例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮。必要時，可添加崩解劑，諸如上述澱粉以及羧甲基澱粉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。助劑尤其為流動調節劑及潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸或其鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)及/或聚乙二醇。糖衣藥丸核心具有適合之包衣，該等包衣必要時可抵抗胃液。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。為製備可抵抗胃液之包衣，使用適合之纖維素製劑(諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素或鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素)之溶液。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中例如以便鑒別或表徵活性化合物劑量之組合。

在一實施態樣中，醫藥製劑包含一種膠囊，該膠囊含有呈包覆腸溶包衣之微錠劑形式的本發明化合物或醫藥組成物。該微錠劑之包衣可由不同層構成。第一層可為甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物/異丙基溶液，其隔離錠劑核心以防止由隨後塗覆之水懸浮液使錠劑核心發生潛在水解。錠劑之腸溶包衣接著可由甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物之水性懸浮液賦予。

當投予人可代謝成 MMF 之化合物時，該化合物快速

代謝成 MMF。因此，基於投藥後血漿中 MMF 之濃度，量測藥物動力學特性（例如 C_{max} 及 AUC）。可在單次給藥後或在穩定狀態下測定藥物動力學特性。在某些實施態樣中，經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的達至最高血漿 MMF 濃度之時間（ T_{max} ）為例如約 1.5 小時至約 3.5 小時、約 1.75 小時至約 3.25 小時，或約 2 小時至約 2.5 小時。

在某些實施態樣中，經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的自時間零點至第 12 小時之平均 MMF 血漿曲線下面積（ AUC_{0-12} ）為約 2.36 h.mg/L 至約 5.50 h.mg/L、約 2.75 h.mg/L 至約 5.10 h.mg/L，或約 3.14 h.mg/L 至約 4.91 h.mg/L。在一實施態樣中，患者所展現出之平均 AUC_{0-12} 為約 3.93 h.mg/L。

在某些實施態樣中，經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的自時間零點至無限時間之平均 MMF 血漿曲線下面積（ $AUC_{0-無限}$ ）為約 2.4 h.mg/L 至約 5.6 h.mg/L、約 2.75 h.mg/L 至約 5.10 h.mg/L，或約 3.14 h.mg/L 至約 4.91 h.mg/L。在一實施態樣中，患者所展現出之平均 $AUC_{0-無限}$ 為約 3.93 h.mg/L。

在某些實施態樣中，每天兩次經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的平均 MMF 血漿總曲線下面積（ $AUC_{總}$ ）為約 4.81 h.mg/mL 至約 11.2 h.mg/mL 或約 6.40 h.mg/L 至約 10.1 h.mg/L。在一實施態樣中，當每天兩次經口投予該等劑型時，患者展現出約

8.02 h.mg/L 之平均 AUC_總。

在某些實施態樣中，經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的平均 MMF 血漿濃度（C_{max}）為約 1.45 mg/L 至約 3.39 mg/L、約 1.69 mg/L 至約 3.15 mg/L，或約 1.93 mg/L 至約 3.03 mg/L。在一實施態樣中，患者所展現出之平均 C_{max} 為約 2.42 mg/L。

在一實施態樣中，每天兩次經口投予上述含有可代謝成 MMF 之化合物之劑型的患者所展現出的平均 C_{max} 為約 1.02 mg/L 至約 2.41 mg/L，或約 1.37 mg/L 至約 2.15 mg/L。在一實施態樣中，當每天兩次經口投予該等劑型時，患者展現出約 1.72 mg/L 之平均 C_{max}。

在另一實施態樣中，提供一種組成物，其包含反式丁烯二酸二甲酯及一或多種賦形劑，其中該組成物中反式丁烯二酸二甲酯之總量以例如該組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計為介於約 43% w/w 至約 95% w/w。

組成物中反式丁烯二酸二甲酯之總量可以例如該組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計為介於約 43% w/w 至約 95% w/w、約 50% w/w 至約 95% w/w、約 50% w/w 至約 85% w/w、約 55% w/w 至約 80% w/w、約 60% w/w 至約 75% w/w、約 60% w/w 至約 70% w/w 或約 65% w/w 至約 70% w/w。

組成物可包含以例如該組成物之重量（不包括任何包衣之重量）計約 43% w/w、約 45% w/w、約 50% w/w、約 55% w/w、約 60% w/w、約 65% w/w、約 70% w/w、約

75% w/w、約 80% w/w、約 90% w/w 或約 95% w/w 之反式丁烯二酸二甲酯。舉例而言，組成物可含有約 65%至約 95% w/w（例如 65% w/w）之 DMF。

組成物中某些或所有反式丁烯二酸二甲酯的粒度可為 250 微米或小於 250 微米。舉例而言（且不限於），組成物中至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%之反式丁烯二酸二甲酯的粒度可為 250 微米或小於 250 微米。可例如藉由過篩分析、空氣淘析分析、光電分析、電學計數法、電阻計數法、沈降技術、雷射繞射法、聲譜學或超音波衰減光譜學以量測粒度。在一實施態樣中，使用雷射繞射法量測粒度。

組成物可包含總量以例如該組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計為約 5.0% w/w 至約 57% w/w 之量的賦形劑。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物可包含之賦形劑的總量為例如以下範圍內之量：約 5% w/w 至約 57% w/w、約 15% w/w 至約 57% w/w、約 20% w/w 至約 57% w/w、約 25% w/w 至約 57% w/w、約 30% w/w 至約 57% w/w、約 35% w/w 至約 57% w/w、約 40%至約 57% w/w、約 45% w/w 至約 57% w/w、約 50% w/w 至約 57% w/w、約 55% w/w 至約 57% w/w、約 5% w/w 至約 55% w/w、約 5% w/w 至約 50% w/w、約 5% w/w 至約 45% w/w、約 5% w/w 至約 40% w/w、約 5% w/w 至約 35% w/w、約 5% w/w 至約 30% w/w、約 5% w/w 至約

25% w/w、約 5% w/w 至約 20% w/w、約 5% w/w 至約 15% w/w、約 15% w/w 至約 55% w/w、約 20% w/w 至約 50% w/w、約 25% w/w 至約 45% w/w、約 30% w/w 至約 40% w/w、約 35%至約 40% w/w。

賦形劑可爲例如選自由填充劑（或黏合劑）、助流劑、崩解劑、潤滑劑或其任何組合組成之群的一或多者。

組成物中可包括之賦形劑的數目不受限。

填充劑或黏合劑之實例包括（但不限於）海藻酸鉍、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、纖維素、乙酸纖維素、可壓縮糖、粉糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、赤藻糖醇、乙基纖維素、果糖、棕櫚基硬脂酸甘油酯、I 型氫化植物油、異麥芽酮糖醇、高嶺土、乳糖醇、乳糖、甘露醇、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、麥芽糖、甘露醇、中鏈三酸甘油酯、微晶纖維素、聚右旋糖、聚甲基丙烯酸酯、聚二甲矽氧烷、海藻酸鈉、氯化鈉、山梨糖醇、澱粉、蔗糖、糖球、磺基丁醚 β -環糊精、滑石、黃耆膠、海藻糖、聚山梨醇酯 80 及木糖醇。在一實施態樣中，填充劑爲微晶纖維素。微晶纖維素可爲例如 PROSOLV SMCC® 50、PROSOLV SMCC® 90、PROSOLV SMCC® HD90、PROSOLV SMCC® 90 LM 及其任何組合。

崩解劑之實例包括（但不限於）羥丙基澱粉、海藻酸、海藻酸鈣、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、粉末狀纖維素、聚葡萄糖胺糖、膠狀二氧化矽、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、多庫酯鈉、瓜爾膠、羥基丙基纖維素、

低取代羥基丙基纖維素、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、波拉克林鉀（polacrillin potassium）、聚維酮（povidone）、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、澱粉及預膠凝澱粉。在一實施態樣中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。

助流劑之實例包括（但不限於）磷酸鈣、矽酸鈣、粉末狀纖維素、矽酸鎂、三矽酸鎂、二氧化矽、滑石以及膠狀二氧化矽及無水膠狀二氧化矽。在一實施態樣中，助流劑為無水膠狀二氧化矽、滑石或其組合。

潤滑劑之實例包括（但不限於）菜籽油、羥乙基纖維素、月桂酸、白胺酸、礦物油、泊洛沙姆（poloxamer）、聚乙烯醇、滑石、辛基十二烷醇、玻尿酸鈉、可滅菌玉米澱粉、三乙醇胺、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、單硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、I 型氫化植物油、輕質礦物油、月桂基硫酸鎂、中鏈三酸甘油酯、礦物油、肉豆蔻酸、棕櫚酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸鉀、苯甲酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅。在一實施態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物所包含之填充劑的總量可為該組成物之約 3.5% w/w 至約 55% w/w 之量。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中可包含例如總量例如在以下範圍內之填充劑：約 5% w/w 至約 55% w/w、約 10% w/w 至約 55% w/w、約

15% w/w 至約 55% w/w、約 20% w/w 至約 55% w/w、約 25% w/w 至約 55% w/w、約 30% w/w 至約 55% w/w、約 35% w/w 至約 55% w/w、約 40% w/w 至約 55% w/w、約 3.5% w/w 至約 55% w/w、約 3.5% 至約 50%、約 3.5% w/w 至約 40% w/w、約 3.5% w/w 至約 30% w/w、約 3.5% w/w 至約 25% w/w、約 3.5% w/w 至約 20% w/w、約 3.5% w/w 至約 15% w/w、約 15% w/w 至約 40% w/w、約 20% w/w 至約 35% w/w 或約 25% w/w 至約 30% w/w。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中所包含之填充劑的總量可為例如約 5% w/w、約 7% w/w、約 10% w/w、約 12% w/w、約 14% w/w、約 16% w/w、約 18% w/w、約 20% w/w、約 22% w/w、約 24% w/w、約 26% w/w、約 28% w/w、約 30% w/w、約 32% w/w、約 34% w/w、約 36% w/w、約 38% w/w、約 40% w/w、約 42% w/w、約 44% w/w、約 46% w/w、約 48% w/w、約 50% w/w、約 52% w/w、約 54% w/w 或約 55% w/w。

組成物可包含總量為例如以該組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計約 0.2% w/w 至約 20% w/w 之量的崩解劑。

以組成物之重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中可含有例如總量在以下範圍內之崩解劑：約 0.2% w/w 至約 19% w/w、約 0.2% w/w 至約 15% w/w、約 0.2% w/w 至約 12% w/w、約 0.2% w/w 至約 6% w/w、約 0.2%

w/w 至約 5% w/w、約 0.2% w/w 至約 4% w/w、約 0.2% w/w 至約 3% w/w、約 0.2% w/w 至約 2% w/w、約 0.2% w/w 至約 20% w/w、約 3% w/w 至約 20% w/w、約 4% w/w 至約 20% w/w、約 5% w/w 至約 20% w/w、約 6% w/w 至約 20% w/w、約 7% w/w 至約 20% w/w、約 8% w/w 至約 20% w/w、約 9% w/w 至約 20% w/w、約 2% w/w 至約 20% w/w，或約 3% w/w 至約 20% w/w。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中所含之崩解劑的總量可為例如約 1% w/w、約 2% w/w、約 3% w/w、約 4% w/w、約 5% w/w、約 6% w/w、約 7% w/w、約 8% w/w、約 9% w/w、約 10% w/w、約 12% w/w、約 14% w/w、約 16% w/w、約 18% w/w 或約 19% w/w。

組成物中可含有例如總量以該組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計為約 0.1% w/w 至約 9.0% w/w 之助流劑。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中可含有例如總量在以下範圍內之助流劑：約 0.1% w/w 至約 9.0% w/w、約 0.1% w/w 至約 8% w/w、約 0.1% w/w 至約 6% w/w、約 0.1% w/w 至約 4% w/w、約 0.1% w/w 至約 2.8% w/w、約 0.1% w/w 至約 2.6% w/w、約 0.1% w/w 至約 2.4% w/w、約 0.1% w/w 至約 2.2% w/w、約 0.1% w/w 至約 2.0% w/w、約 0.1% w/w 至約 1.8% w/w、約 0.1% w/w 至約 1.6% w/w、約 0.1% 至約 1.4%

w/w、約 0.1% w/w 至約 1.2% w/w、約 0.1% w/w 至約 1.0% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.8% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.4% w/w、約 0.2% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.4% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.6% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.8% w/w 至約 3.0% w/w、約 1.0% w/w 至約 3.0% w/w、約 1.2% w/w 至約 9.0% w/w、約 1.4% w/w 至約 9.0% w/w、約 1.6% w/w 至約 9.0%、約 1.8% w/w 至約 9.0% w/w、約 2.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 2.2% w/w 至約 9.0% w/w、約 2.4% w/w 至約 9.0% w/w、約 2.6% w/w 至約 9.0% w/w、約 2.8% w/w 至約 9.0% w/w、約 3.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 4.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 5.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 6.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 7.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 8.0% w/w 至約 9.0% w/w、約 0.5% w/w 至約 2.5% w/w 或約 1.0% w/w 至約 2.0% w/w。

以組成物之總重量（不包括任何包衣之重量）計，組成物中所含之助流劑的總量可為例如約 0.1% w/w、約 0.2% w/w、約 0.3% w/w、約 0.4% w/w、約 0.5% w/w、約 0.6% w/w、約 0.7% w/w、約 0.8% w/w、約 0.9% w/w、約 1.0% w/w、約 1.2% w/w、約 1.4% w/w、約 1.6% w/w、約 1.8% w/w、約 2.0% w/w、約 2.2% w/w、約 2.4% w/w、約 2.6% w/w、約 2.8% w/w、約 3% w/w、約 4% w/w、約 5% w/w、約 6% w/w、約 7% w/w、約 8% w/w，或約 9% w/w。

組成物中可含有例如總量以該組成物之總重量（不包

括任何包衣之重量) 計為約 0.1% w/w 至約 3.0% w/w 之潤滑劑。

以組成物之總重量(不包括任何包衣之重量)計, 組成物中可含有例如總量在以下範圍內之潤滑劑: 約 0.1% w/w 至約 2% w/w、約 0.1% w/w 至約 1% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.7% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.6% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.5% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.4% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.3% w/w、約 0.1% w/w 至約 0.2% w/w、約 0.2% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.3% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.4% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.5% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.6% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.7% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.8% w/w 至約 3.0% w/w、約 0.9% w/w 至約 3.0% w/w、約 1% w/w 至約 3.0% w/w、約 2% w/w 至約 3% w/w、約 0.2% w/w 至約 0.7% w/w、約 0.3% w/w 至約 0.6% w/w 或約 0.4% w/w 至約 0.5% w/w。

以組成物之總重量(不包括任何包衣之重量)計, 組成物中所含之潤滑劑的總量可為例如約 0.1% w/w、約 0.2% w/w、約 0.3% w/w、約 0.4% w/w、約 0.5% w/w、約 0.6% w/w、約 0.7% w/w、約 0.8% w/w、約 0.9% w/w、約 1.0% w/w、約 2.0% w/w, 或約 3.0% w/w。

在某些實施態樣中, 例如, 組成物包含總量介於約 3.5% w/w 至約 55% w/w 之一或多種填充劑、總量介於約 0.2% w/w 至約 20% w/w 之一或多種崩解劑、總量介於約 0.1% w/w 至約 9.0% w/w 之一或多種助流劑, 以及總量介

於約 0.1% w/w 至約 3.0% w/w 之一或多種潤滑劑。

在某些實施態樣中，例如，組成物包含填充劑、崩解劑、助流劑及潤滑劑。在某些實施態樣中，填充劑為微晶纖維素，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉，助流劑為無水膠狀二氧化矽，且潤滑劑為硬脂酸鎂。在其他實施態樣中，填充劑為微晶纖維素，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉，助流劑為無水膠狀二氧化矽與滑石之組合，且潤滑劑為硬脂酸鎂。

組成物中之成分可例如均質或異質混合。可例如藉由任何已知方法來混合組成物成分，該方法包括振盪、攪拌、用加壓空氣混合、在旋轉容器中混合及其類似方法。可例如一次性混合所有組成物成分或藉由逐步添加一或多種成分來混合組成物成分。組成物成分可按任何次序混合，例如個別地、分組或以所有成分之摻合物形式混合。舉例而言，可將助流劑與 DMF 及/或崩解劑混合，之後與任何或所有填充劑及/或潤滑劑混合。亦可藉由將 DMF、崩解劑（例如交聯羧甲纖維素鈉）與一部分黏合劑（例如微晶纖維素）混合，之後接著使其通過篩網或濾網來製備摻合物。可將剩餘之黏合劑與潤滑劑（例如硬脂酸鎂）混合，之後使其通過篩網或濾網。接著可組合此等兩種混合物且混合，之後添加助流劑（例如無水膠狀二氧化矽）。亦可將助流劑添加至上述混合物中之一者或兩者中，之後將其組合且混合以產生最終摻合物。

組成物之流動性指數可例如介於約 8 mm 至約 24

mm。舉例而言，流動性指數可在以下範圍內：約 12 mm 至約 22 mm、約 12 mm 至約 20 mm、約 12 mm 至約 18 mm、約 12 mm 至約 16 mm、約 12 mm 至約 14 mm、約 14 mm 至約 24 mm、約 16 mm 至約 24 mm、約 18 mm 至約 24 mm、約 20 mm 至約 24 mm、約 22 mm 至約 24 mm、約 14 mm 至約 22 mm 或約 16 mm 至約 20 mm。

在助流劑之量介於約 0.1% w/w 至約 2.0% w/w（例如 1.0% w/w）的情況下，流動指數可例如小於 18 mm（例如約 8 mm、約 12 mm、約 14 mm、約 16 mm）。

可例如在 FLODEX 裝置（由 Hanson Research 製造）上量測流動性指數。可例如使用以下方案：將樣品粉末（例如 50 g）裝載於 FLODEX 裝置上之圓筒中以使得粉末距離圓筒頂部約 1 cm 以內。最少過 30 秒後開始測試。以 16 mm 流動圓盤開始，緩慢轉動釋放桿直至在不振動的情況下截流物落空為止。當自頂部向下看時底部上之開孔可見時測試呈陽性。若獲得陽性結果，則用愈來愈小之圓盤孔重複測試直至測試呈陰性為止。對於陰性結果，增加流動圓盤孔之尺寸直至測試呈陽性為止。流動性指數為在連續三次測試中樣品通過之最小孔的直徑。

組成物可具有例如介於約 15%至約 28%之壓縮指數。壓縮指數可例如在以下範圍內：17%至約 28%、約 19%至約 28%、約 21%至約 28%、約 23%至約 28%、約 25%至約 28%、約 15%至約 26%、約 15%至約 24%、約 15%至約 22%、約 15%至約 20%、約 15%至約 18%、約 17%至約

26%、約 19%至約 24%或約 20%至約 22%。

組成物之壓縮指數可為例如約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%、約 26%或約 27%。

壓縮指數可例如由下式定義： $\left(\left(V_o - V_f \right) / V_o \right) \times 100\%$ ，其中 V_o 為粒子之未壓緊表觀體積且 V_f 為粉末之最終敲緊體積。壓縮指數可例如如下測定：將粉末置放於容器中且記錄粉末之未壓緊表觀體積（ V_o ）。隨後，將粉末敲緊直至體積不進一步發生變化為止。此時，量測粉末之最終敲緊體積（ V_f ）。接著藉由使用上式計算壓縮指數。

在某些實施態樣中，組成物可呈粉末（未壓縮）或壓製品（經壓縮）形式。壓製品之形狀不受限且可為例如立方形、球形或圓柱形（例如圓盤形）。

壓製品可例如呈錠劑、囊片或微錠劑形式。壓製品可藉由此技術中已知之任何方式製備。舉例而言，若壓製品呈微錠劑形式，則可藉由使用任何已知方法壓縮上述組成物以製備微錠劑，諸如使用裝備有多尖工具且具有凹形尖頭之旋轉式製錠機。

可例如使用多尖製錠工具。舉例而言，具有約 16 個尖頭至約 40 個尖頭且使用例如約 2 mm 直徑之尖頭之多尖工具。在此情況下，施加壓縮力可表示為平均每個尖頭千牛頓（kN）數。舉例而言，在 16 個尖頭之多尖工具下使用 2 kN 之施加壓縮力會產生每個尖頭約 0.125 kN 之施

加壓縮力。同樣地，在 16 個尖頭之多尖工具下使用約 15 kN 之施加壓縮力會產生每個尖頭約 0.94 kN 之施加壓縮力。

微錠劑之平均直徑（不包括任何包衣）可介於例如約 1 mm 至約 3 mm。舉例而言，微錠劑之平均直徑可介於約 1 mm 至約 2.5 mm。微錠劑之平均直徑可為約 1.0 mm、約 2.0 mm 或約 3.0 mm。

可藉由此技術中已知之任何方式測定壓製品之抗拉強度。舉例而言，可使用以下方案。首先，使用經裝備以用直徑為約 10 mm 之圓形平坦工具量測壓縮力的儀器化之旋轉式製錠機將壓製品壓縮至約 360 mg 重量。隨後，使用適合之錠劑硬度測試儀量測徑向抗壓強度且接著藉由 Newton (Newton, J. M., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26: 215-216 (1974)) 報導之程序計算抗拉強度。亦參見 Pandeya 及 Puri, *KONA Powder and Particle Journal*, 30: 211-220 (2013) ; Jarosz 及 Parrott, *J. Pharm. Sci.* 72 (5) :530-535 (1983) ; 及 Podczek, *Intl. J. Pharm.* 436:214-232 (2012)。

呈壓製品形式之組成物在約 100 MPa 之施加壓力或壓製壓力下可具有等於或大於 1.5 MPa 之抗拉強度。舉例而言，在約 100 MPa 之施加壓力或壓製壓力下，抗拉強度可介於約 2.0 MPa 至約 5.0 MPa (例如約 2.5 MPa 至約 4.5 MPa，或約 3.0 MPa 至約 4.5 MPa 或約 3.5 MPa 至約 4.5 MPa)。舉例而言，在約 100 MPa 之施加壓力或壓製壓力

下，抗拉強度可為約 4.0 MPa。

使用 16 個尖頭之多尖工具製備的呈一或多種微錠劑形式之壓製品在微錠劑由介於 2 kN 至約 15 kN 之壓縮力形成且微錠劑具有 2 mm 直徑、2 mm 厚度及 1.8 mm 凸面半徑時可具有介於約 8 N 至約 35 N 之硬度或斷裂強度或抗壓強度。在一實施態樣中，對於約 4 kN 至約 7 kN 之壓縮力，各自具有 2 mm 直徑、2 mm 厚度及 1.8 mm 凸面半徑之微錠劑具有介於約 17 N 至約 24 N 之硬度。對於約 10 kN 至約 15 kN 之壓縮力，硬度可為例如約 23 N 至約 27 N（例如約 24 N、約 25 N 或約 26 N）。可例如使用 Erweka 測試儀或 Schleuniger 測試儀測定硬度或斷裂強度或抗壓強度，如 Lachman, L. 等人, *The Theory & Practice of Industrial Pharmacology*（第 3 版, 1986），第 298 頁中所述。

在某些實施態樣中，組成物可視情況由一或多種包衣包覆或部分包覆。包衣可為非 pH 值依賴型或 pH 值依賴型。包衣可為例如腸溶包衣、密封包衣或腸溶包衣與密封包衣之組合。

密封包衣可含有例如一或多種增塑劑、一或多種共聚物、一或多種聚合物或其組合。

增塑劑可為例如以下一或多者：檸檬酸乙醯三丁酯、檸檬酸乙醯三乙酯、苯甲酸苯甲酯、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、氯丁醇、糊精、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、甘油、單硬脂酸

甘油酯、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素、甘露醇、礦物油、羊毛脂醇、棕櫚酸、聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、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、三乙醇胺及檸檬酸三乙酯。

共聚物可為例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

另外，密封包衣可含有一或多種聚合物，例如纖維素衍生物，諸如羥乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基及甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、乙基纖維素及乙基纖維素水性分散液（AQUACOAT[®]、SURELEASE[®]）、EUDRAGIT[®] RL 30 D、OPADRY[®]、EUDRAGIT[®] S、EUDRAGIT[®] L 及其類似物。

若密封包衣中存在一或多種共聚物及/或一或多種聚合物，則其在密封包衣中之總量可例如以密封包衣之重量計為大於 0% w/w 之正量至約 100% w/w。以密封包衣之重量計，密封包衣中一或多種共聚物及/或一或多種聚合物之量可在例如以下範圍內：約 10% w/w 至約 100% w/w、約 20% w/w 至約 100% w/w、約 30% w/w 至約 100% w/w、約 40% w/w 至約 100% w/w、約 50% w/w 至約 100% w/w、約 60% w/w 至約 100% w/w、約 70% w/w 至約 100% w/w、約 80% w/w 至約 100% w/w 或約 90% w/w 至約 100% w/w。

以密封包衣之重量計，密封包衣中一或多種共聚物及

/或一或多種聚合物之量可爲例如約 10% w/w、約 20% w/w、約 30% w/w、約 35% w/w、約 40% w/w、約 45% w/w、約 50% w/w、約 55% w/w、約 60% w/w、約 65% w/w、約 70% w/w、約 75% w/w、約 80% w/w、約 85% w/w、約 90% w/w 或約 95% w/w。

若密封包衣中存在增塑劑，則其在密封包衣中之平均量可例如以密封包衣之重量計爲大於 0% w/w 之正量至約 70% w/w。

腸溶包衣可含有例如一或多種增塑劑、一或多種填充劑、一或多種潤滑劑、一或多種共聚物、一或多種聚合物及其任何組合。

腸溶包衣中之增塑劑可與密封包衣中可能存在之任何增塑劑相同或不同，且可爲上列增塑劑中之一或多者。

腸溶包衣中之填充劑可與組成物中之任何填充劑相同或不同。另外，腸溶包衣中之填充劑可與密封包衣中可能存在之任何填充劑相同或不同，且可爲上列填充劑中之一或多者。

腸溶包衣中之潤滑劑可與組成物中之任何潤滑劑相同或不同。另外，腸溶包衣中之潤滑劑可與密封包衣中可能存在之共聚物相同或不同，且可爲上列潤滑劑中之一或多者。在一實施態樣中，潤滑劑爲視情況經微粉化之滑石。

腸溶包衣中之共聚物可與密封包衣中可能存在之共聚物相同或不同，且可爲上列共聚物中之一或多者。在一實施態樣中，腸溶包衣含有丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲

基丙烯酸共聚物（EUDRAGIT® FS 30 D）、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及甲基丙烯酸-乙酸乙酯共聚物中之一或多者。

用於本發明中之腸溶聚合物可藉由與不具 pH 值敏感性之其他已知包衣產品混合或分層來改質。該等包衣產品之實例包括乙基纖維素、羥基丙基纖維素、含一小部分甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物的中性甲基丙烯酸酯（當前以商標名 EUDRAGIT® RS 及 EUDRAGIT® RL 出售）；不含任何官能基之中性酯分散液（以商標名 EUDRAGIT® NE 30 D 出售）；及其他非 pH 值依賴性包衣產品。

以腸溶包衣之重量計，腸溶包衣中共聚物及/或聚合物之總量可介於例如約 25% w/w 至約 100% w/w。

若腸溶包衣中存在潤滑劑，則以腸溶包衣之重量計，腸溶包衣中潤滑劑之總量可為例如大於 0% w/w 之正量至約 58% w/w。

若腸溶包衣中存在填充劑，則以腸溶包衣之重量計，腸溶包衣中填充劑之總量可為例如大於 0% w/w 之正量至約 5.0% w/w。

用於塗覆包衣材料之溶劑可為（但不限於）水、丙酮、己烷、乙醇、甲醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第二丁醇、第三丁醇、二氯甲烷、三氯甲烷、氯仿及其類似物。

包衣可藉由任何已知方式（包括噴霧）塗覆。在某些實施態樣中，組成物包覆有或部分包覆有一或多種密封包

衣，例如一種、兩種、三種或三種以上密封包衣。在某些實施態樣中，組成物包覆有或部分包覆有一或多種腸溶包衣，例如一種、兩種、三種或三種以上腸溶包衣。在某些實施態樣中，組成物包覆有一或多種密封包衣及一或多種腸溶包衣。在某些實施態樣中，組成物包覆有一種密封包衣及一種腸溶包衣。

在一實施態樣中，組成物呈某種劑型形式以使得單一組成物可提供總 DMF 劑量。在其他實施態樣中，該劑型含有多個組成物以提供總 DMF 劑量。舉例而言，劑型可含有多個壓製品，諸如微錠劑，藉以提供所需之總 DMF 劑量。

若劑型含有多個壓製品，諸如多個微錠劑以提供所需之總 DMF 劑量，則該劑型中之壓製品可彼此不同。舉例而言，劑型可含有兩種或兩種以上不同之微錠劑類型（例如膠囊可含有一組僅包覆有腸溶包衣之微錠劑及另一組僅包覆有密封包衣之微錠劑，或一組包覆有在較低 pH 值下釋放之腸溶包衣的微錠劑及另一組包覆有在較高 pH 值下釋放之腸溶包衣的微錠劑）。

在某些實施態樣中，組成物係置放於膠囊中。在其他實施態樣中，呈微錠劑形式之組成物係置放於膠囊中。膠囊可含有例如約 30 個微錠劑至約 60 個微錠劑、約 35 個微錠劑至約 55 個微錠劑或約 40 個微錠劑至約 50 個微錠劑（例如約 44 個、約 45 個、約 46 個、約 47 個或約 48 個微錠劑）。

該劑型可投予例如哺乳動物或有需要之哺乳動物。該劑型可投予例如人或有需要之人。

每天可投予該劑型例如 1 次、2 次、3 次、4 次、5 次或 6 次。可投予一或多個劑型持續例如一天、兩天、三天、四天、五天、六天或七天。可投予一或多個劑型持續例如一週、兩週、三週或四週。可投予一或多個劑型持續例如一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月或更長時間。可投予一或多個劑型直至患者、個體、哺乳動物、有需要之哺乳動物、人或有需要之人不需要治療、預防或改善諸如神經退化性病徵之任何疾病或病狀為止。神經退化性病徵包括例如 MS（其包括復發緩解型多發性硬化（RRMS）、繼發性進展型多發性硬化（SPMS）、原發性進展型多發性硬化（PPMS）、進展性復發型多發性硬化（PRMS））、肌萎縮性側索硬化（ALS）、阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、帕金森氏病（Parkinson's disease）及其任何組合。

在某些實施態樣中，本發明之方法包括經口投予提供總量為約 60 mg 至約 1000 mg 之反式丁烯二酸二甲酯的劑型。劑型可例如含有有效治療、預防或改善多發性硬化之總量的 DMF。有效量可（但不限於）在以下總量之範圍內：約 60 mg 至約 800 mg DMF、約 60 mg 至約 720 mg DMF、約 60 mg 至約 500 mg DMF、約 60 mg 至約 480 mg DMF、約 60 mg 至約 420 mg DMF、約 60 mg 至約 360 mg

DMF、約 60 mg 至約 240 mg DMF、約 60 mg 至約 220 mg DMF、約 60 mg 至約 200 mg DMF、約 60 mg 至約 180 mg DMF、約 60 mg 至約 160 mg DMF、約 60 mg 至約 140 mg DMF、約 60 mg 至約 120 mg DMF、約 60 mg 至約 100 mg DMF、約 60 mg 至約 80 mg DMF、約 80 mg 至約 480 mg DMF、約 100 mg 至約 480 mg DMF、約 120 mg 至約 480 mg DMF、約 140 mg 至約 480 mg DMF、約 160 mg 至約 480 mg DMF、約 180 mg 至約 480 mg DMF、約 200 mg 至約 480 mg DMF、約 220 mg 至約 480 mg DMF、約 240 mg 至約 480 mg DMF、約 300 mg 至約 480 mg DMF、約 360 mg 至約 480 mg DMF、約 400 mg 至約 480 mg DMF、約 450 mg 至約 500 mg DMF、約 480 mg 至約 500 mg DMF、約 80 mg 至約 400 mg DMF、約 100 mg 至約 300 mg DMF、約 120 mg 至約 180 mg DMF 或約 140 mg 至約 160 mg DMF。

劑型可含有（但不限於）以下總量之 DMF：約 60 mg DMF、約 80 mg DMF、約 100 mg DMF、約 120 mg DMF、約 140 mg DMF、約 160 mg DMF、約 180 mg DMF、約 200 mg DMF、約 220 mg DMF、約 240 mg DMF、約 260 mg DMF、約 280 mg DMF、約 300 mg DMF、約 320 mg DMF、約 340 mg DMF、約 360 mg DMF、約 380 mg DMF、約 400 mg DMF、約 420 mg DMF、約 450 mg DMF、約 480 mg DMF 或約 500 mg DMF。

在某些實施態樣中，DMF 為組成物中唯一之活性成分。

對於治療 MS（例如復發形式之 MS，諸如 RRMS），投予患者或有需要之患者之劑型可為具有含有 DMF 作為唯一活性成分之微錠劑的膠囊，其中有效量為每天約 480 mg DMF，且患者可以經口服用之方式以每天兩個膠囊形式接受該有效量，亦即 240 mg DMF BID。

DMF 已知會在某些患者體內引起潮紅及胃腸（GI）副作用。雖然在患者開始進行治療後不久副作用會大體消退，但起始劑量為 120 mg DMF，每天兩次經口投予，持續前 7 天。劑量可增加至 240 mg DMF BID 之有效劑量（亦即每天 480 mg DMF）。對於經受 GI 或潮紅副作用之彼等患者，連同食物一起服用 DMF 可改善可耐受性。

在健康志願者研究中，發現在 DMF 給藥之前 30 分鐘投予 325 mg 未包覆腸溶包衣之阿司匹靈可降低參加之個體潮紅之出現率及嚴重度。一些經受潮紅且有胃腸副作用之患者可暫時將劑量減少至 120 mg DMF BID。應在一個月內回到 240 mg DMF BID 之有效劑量。

在一實施態樣中，投予上述劑型之患者可在服用上述劑型之前（例如之前 10 分鐘至 1 小時，例如 30 分鐘）服用一或多種非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈）。在一實施態樣中，投予該劑型之患者服用一或多種非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈）以減少潮紅。在另一實施態樣中，一或多種非類固醇消炎藥係選自由以下組成之群：阿司匹靈、

布洛芬 (ibuprofen) 、 萘普生 (naproxen) 、 酮洛芬 (ketoprofen) 、 塞內昔布 (celecoxib) 及其組合。一或多種非類固醇消炎藥可在服用上述劑型之前以約 50 mg 至約 500 mg 之量投予。在一實施態樣中，患者在服用上述各劑型之前服用 325 mg 阿司匹靈。

在某些實施態樣中，在服用上述劑型之前經口投予一或多種非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈）的患者所展現之藥物動力學特性（例如 C_{max} 及 AUC）與在未投予一或多種非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈）的情況下經口投予上述劑型之患者相同。

在一實施態樣中，每天兩次投予患有多發性硬化之患者含有 240 mg DMF 之膠囊達 480 mg 之總日劑量，其中該膠囊含有多個微錠劑，該等微錠劑包含以不含任何包衣之微錠劑的重量計約 43% w/w 至約 95% w/w（例如約 50%至約 80% w/w）之 DMF。在一實施態樣中，首先用密封包衣包覆微錠劑且接著用腸溶包衣包覆。在一實施態樣中，投予膠囊劑型之患者展現出一或多種上述藥物動力學參數。

以下實施例屬說明性且不限制所主張之實施態樣之範疇。

【圖式簡單說明】

第 1 圖描繪在不同施加壓力或壓製壓力 (MPa) 下形成的含有 42% w/w 與 65% w/w DMF 之壓製品之抗拉強度

(MPa) 的比較。

第 2 圖描繪在不同施加壓力或壓製壓力 (MPa) 下形成的含有 42% w/w、60% w/w、65% w/w 與 70% w/w DMF 之壓製品之抗拉強度 (MPa) 的比較。

第 3 圖描繪在不同施加壓力或壓製壓力 (MPa) 下形成的含有 65% w/w、95% w/w 與 99.5% w/w DMF 之壓製品之抗拉強度 (MPa) 的比較。

【實施方式】

實施例 1：含有 42% 及 65% w/w 之反式丁烯二酸二甲酯的組成物

根據下表 1 所述之量將反式丁烯二酸二甲酯 (DMF)、交聯羧甲纖維素鈉、滑石及無水膠狀二氧化矽混合於一起，形成摻合物。接著使摻合物通過篩網（例如具有 800 微米孔徑之篩網）且將微晶纖維素（PROSOLV SMCC® HD90）添加至摻合物中且混合。將硬脂酸鎂添加至摻合物中且再混合摻合物。接著在裝備有 16 個尖頭之多尖工具的適合之旋轉式製錠機上壓縮所得摻合物，該多尖工具具有 2 mm 圓形凹形尖頭。

下表 1 提供使用上述方法製備之兩種類型之微錠劑中存在之成分的重量百分比。含有用摻合物 A 製成之微錠劑的 0 號膠囊含有約 120 mg DMF，而含有用摻合物 B 製成之微錠劑的相同型號之膠囊含有約 240 mg DMF。

表 1

成分	組成，% w/w	
	摻合物 A	摻合物 B
DMF	42	65
交聯羧甲纖維素鈉	5.0	5.0
Prosolv SMCC® HD90	--	29
Avicel PH200	44	--
硬脂酸鎂	1.7	0.5
滑石	6.6	--
無水膠狀二氧化矽	0.86	0.60
總計	100	100

由於微錠劑之凹形形狀，所以藉由量測相應 10 mm 圓柱形壓製品之抗拉強度以估算用摻合物 A 及 B 製成之微錠劑的抗拉強度。藉由使用經裝備以用直徑為約 10 mm 之圓形平坦工具量測壓縮力的儀器化之旋轉式製錠機壓縮約 360 mg 之摻合物 A 及 B 以製備相應壓製品。接著使用適合之錠劑硬度測試儀（例如 Key International 硬度測試儀 HT500）量測由摻合物 A 及 B 製成之壓製品的徑向抗壓強度且接著藉由 Newton（Newton, J. M., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26: 215-216 （1974））所報導之程序計算抗拉強度。

第 1 圖圖示用摻合物 A 及摻合物 B 製成之壓製品的抗拉強度。雖然具有較少賦形劑，諸如微晶纖維素（黏合劑），但用摻合物 B 製成之壓製品的抗拉強度出人意料地展示出與用摻合物 A 製成之壓製品相似（或甚至某種程度改良）。用摻合物 A 及 B 製成之微錠劑的抗拉強度反映

出相同之趨向。

實施例 2：形成含有微錠劑之膠囊

根據下表 2 所述之量將反式丁烯二酸二甲酯、交聯羧甲纖維素鈉、滑石及無水膠狀矽 (silicon) 混合於一起，形成摻合物。使摻合物通過篩網。將適合等級之微晶纖維素，例如 PROSOLV SMCC[®] 90 或 PROSOLV SMCC[®] HD90 添加至摻合物中且混合。將硬脂酸鎂添加至摻合物中且再混合摻合物。

接著在裝備有多尖工具（例如 16 個尖頭之多尖工具）的適合之旋轉式製錠機上壓縮摻合物，該多尖工具具有 2 mm 圓形凹形尖頭。使用甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及檸檬酸三乙酯於異丙醇中之溶液（參見下表 2 之量）包覆所得之 2 mm 大小之微錠劑。接著用由懸浮於水中之甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚山梨醇酯 80、月桂基硫酸鈉、檸檬酸三乙酯、聚二甲矽氧烷及微粉化之滑石組成的第二層包衣（參見下表 2 中之量）包覆已包覆包衣之微錠劑。

使用膠囊機將所需量之包覆包衣之微錠劑囊封於兩件式硬明膠膠囊中。舉例而言，將包覆包衣之微錠劑囊封於膠囊中以使得每個膠囊中反式丁烯二酸二甲酯之量為約 240 mg。

在下表 2 中，% w/w 係以包覆包衣之微錠劑之總重量計（例如在此表中，% w/w 包括包衣之重量組成）。

表 2

成分	淨膠囊含量，膠囊組分之% w/w									
實例編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
反式丁烯二酸二甲酯	43.01	72.30	58.40	54.08	83.60	73.90	39.50	65.00	33.90	42.00
交聯羧甲纖維素鈉	1.26	0.33	3.72	4.17	0.46	0.89	4.43	4.00	4.24	3.00
微晶纖維素	41.82	15.91	17.31	23.57	7.00	9.42	31.31	13.66	37.18	35.79
硬脂酸鎂	1.05	0.25	0.69	0.41	0.26	0.63	1.32	0.40	1.41	0.48
無水膠狀二氧化矽	1.21	0.22	0.78	0.97	0.43	0.29	0.69	0.40	0.73	0.68
甲基丙烯酸-丙烯酸 甲酯共聚物	1.01	1.27	0.98	1.51	0.11	1.66	1.87	1.21	1.55	1.32
甲基丙烯酸-丙烯酸 乙酯共聚物	6.23	4.98	11.12	8.97	4.34	8.21	9.93	7.72	9.04	9.98
檸檬酸三乙酯	1.61	1.74	2.33	2.12	0.97	1.67	2.31	2.09	2.15	2.32
滑石	2.56	2.81	4.32	3.90	2.65	3.06	8.32	5.30	9.46	4.12
聚二甲矽氧烷	0.03	0.02	0.03	0.05	0.02	0.03	0.02	0.02	0.06	0.02
聚山梨醇酯80	0.15	0.11	0.24	0.20	0.11	0.18	0.22	0.14	0.21	0.21
月桂基硫酸鈉	0.06	0.06	0.08	0.07	0.05	0.06	0.08	0.06	0.06	0.08

實施例 3：形成微錠劑

根據下表 3 所述之量將反式丁烯二酸二甲酯、交聯羧甲纖維素鈉、滑石及無水膠狀矽（silicon）混合於一起，形成摻合物 1、2、4、5 及 6。使各摻合物通過篩網。根據表 3 中之量將微晶纖維素（PROSOLV SMCC® HD90）添加至摻合物中且混合。接著將硬脂酸鎂添加至各摻合物中且再混合摻合物。接著在裝備有 16 個尖頭之多尖工具的適合之旋轉式製錠機上壓縮各摻合物，該多尖工具具有 2 mm 圓形凹形尖頭。

可使用與上文所述相同之方法製備摻合物 3、7、8 及 9。

表 3

成分	核心微錠劑之% w/w組成								
	摻合物 1	摻合物 2	摻合物 3	摻合物 4	摻合物 5	摻合物 6	摻合物 7	摻合物 8	摻合物 9
反式丁烯二 酸二甲酯	42.0	42.0	50.0	60.0	65.0	70.0	75.0	85.0	95.0
交聯羧甲纖 維素鈉	5.0	5.0	3.0	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	0.4
微晶纖維素	44.0	50.0	43.0	32.0	28.3	23.0	22.0	13.0	4.0
硬脂酸鎂	1.7	1.7	0.5	1.7	0.5	1.3	0.4	0.4	0.4
無水膠狀二 氧化矽	0.9	1.2	1.5	1.0	1.2	0.9	0.6	0.5	0.5
滑石	6.6	--	2.0	--	--	--	1.0	--	--
總計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**實施例 4：含有 42% w/w、60% w/w 及 70% w/w 反式
丁烯二酸二甲酯之壓製品及對照壓製品**

將反式丁烯二酸二甲酯、交聯羧甲纖維素鈉及無水膠狀二氧化矽摻合於一起以形成摻合物。使摻合物通過篩網。將適合等級之微晶纖維素添加至過篩之摻合物中且混合摻合物。適合等級之微晶纖維素為例如 PROSOLV SMCC® 90，其藉由雷射繞射所量測之平均粒度為約 60 μm 且鬆密度介於約 0.38 至約 0.50 g/cm³。將硬脂酸鎂添加至混合之摻合物中且完成再混合。

在適合之旋轉式壓機（例如旋轉式製錠機）上壓縮各別摻合物質以形成壓製品（10 mm 圓柱形壓製品）。

下表提供由此方法製備之代表性壓製品的百分比。根據上述實施例 1 所述之方法量測含有 DMF 之壓製品（亦即含有 42%、60%及 70% w/w 之 DMF 的壓製品）的抗拉

強度且圖示於第 2 圖。實施例 1 中摻合物 B（含有 65% w/w DMF）之抗拉強度亦圖示於第 2 圖中。

表 4

成分	42%	60%	70%
反式丁烯二酸二甲酯	42	60	70
交聯羧甲纖維素鈉	5.0	5.0	5.0
微晶纖維素	50	32	23
硬脂酸鎂	1.7	1.7	1.7
無水膠狀二氧化矽	1.2	1.0	0.9

實施例 5：含有 65% w/w、95% w/w 及 99.5% w/w 反式丁烯二酸二甲酯之組成物

根據上述實施例 4 所述之方法，使用如下表 5 所述之量以製備四種含有 DMF 之摻合物。亦如上文所述量測摻合物之抗拉強度且圖示於第 3 圖中。如以下實施例 6 所述，量測流動性。

表 5

成分	組成，重量%			
	摻合物93	摻合物97	摻合物104	摻合物108
反式丁烯二酸二甲酯	65	95	99.5	95
Prosolv SMCC 90	28.9	2	--	2
交聯羧甲纖維素鈉	5	2	--	2
無水膠狀二氧化矽	0.6	0.6	--	0.6
硬脂酸鎂	0.5	0.4	0.5	0.4
反式丁烯二酸二甲酯 之粒度	14%<250 μ	14%<250 μ	15%<250 μ	84%<250 μ
Flodex(mm)	4	4	4	6
鬆密度(g/ml)	0.66	0.66	0.74	0.69
敲緊密度(g/ml)	0.79	0.78	0.83	0.83
可壓縮性，%	17	16	17	17

實施例 6：量測粉末摻合物之流動性

將樣品粉末（例如 50 g）裝載於 FLODEX 裝置上之圓筒中以使得粉末距離圓筒頂部約 1 cm 以內。最少過 30 秒後開始測試。以 16 mm 流動圓盤開始，緩慢轉動釋放桿直至在不振動的情況下截流物落空為止。當自頂部向下看時底部上之開孔可見時測試呈陽性。若獲得陽性結果，則用愈來愈小之圓盤孔重複測試直至測試呈陰性為止。對於陰性結果，增加流動圓盤孔之尺寸直至測試呈陽性為止。流動性指數為在連續三次測試中樣品通過之最小孔的直徑。結果展示於下文中。

例如如下得出壓縮指數：將粉末置放於容器中且記錄粉末之未壓緊表觀體積（ V_o ）。隨後，將粉末敲緊直至體積不進一步發生變化為止。此時，量測粉末之最終敲緊體積（ V_f ）。使用下式計算壓縮指數： $((V_o - V_f) / V_o)$

×100%。壓縮指數（例如卡爾指數（Carr Index））提供於下表中：

表 6

	組成物中 DMF之量 (% w/w)	鬆密度 g/ml	敲緊密度 g/ml	卡爾指數 (可壓縮性，%)	Flodex* 最小開口 (mm)
1	42	0.44	0.54	18	--
2	42	--	--	--	18
3	60	0.54	0.67	19	12
4	65	0.52	0.66	20	14

實施例 7：量測含有微錠劑之膠囊中含有 120 mg DMF 及 240 mg DMF 之醫藥組成物的 PK 參數且評估生物等效性

招收八十一位個體且針對治療序列將其隨機化。

序列 1 有 41 位個體，其中 2 個各自含有 120 mg DMF（42% w/w）之膠囊形式經口服給予對照產品（給藥階段 1），繼而以單一膠囊形式經口服給予含 240 mg DMF（65% w/w）之測試產品（給藥階段 2）；或

序列 2 有 40 位個體，其中以單一膠囊形式經口服給予含 240 mg DMF 之測試產品（給藥階段 1），繼而 2 個各自含有 120 mg DMF 之膠囊形式經口服給予對照產品（給藥階段 2）。

兩個治療序列之所有個體皆完成給藥階段 2，且 77 位個體完成給藥階段 2。77 位個體完成研究。序列 1 之所有個體（41 位）皆完成研究。序列 2 之 36 位個體完成研

究。

序列 2 之 4 位個體在給藥階段 2 之前洗脫時間間隔期間退出研究：2 位因不利影響而退出，1 位因家庭原因而退回知情同意書，且 1 位因研究者決定而退出。

研究群體由青年人組成，男性（57%）與女性（43%）個體之間保持平衡。大部分個體為白種人（85%）。在所有個體中，中值年齡為 28 歲，範圍為 19 歲至 56 歲。中值體重為 73.6 公斤，範圍為 48.8 公斤至 96.5 公斤。

定義為接受兩種治療中之至少一者且具有至少一種可量測 MMF 濃度之所有個體的 PK 群體包括 77 位接受對照產品給藥的個體及 81 位接受測試產品給藥之個體。

在給藥階段 1 及 2 期間按下列時程針對各治療序列抽取 PK 樣品：第 15 分鐘、第 30 分鐘、第 60 分鐘、第 90 分鐘、第 2 小時、第 3 小時、第 4 小時、第 5 小時、第 6 小時、第 7 小時、第 8 小時、第 10 小時及第 12 小時。

使用 WinNonLn（版本 5.2）經由非隔室分析（NCA）分析血漿濃度-時間曲線。

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 及 C_{max} 為用於確定生物等效性（BE）之主要終點。將藉由構建測試產品（含 240 mg DMF 之單個膠囊）與對照產品（2 個含 120 mg DMF 之膠囊）之幾何平均值比率的 90% 置信區間以在 $\alpha=0.05$ 水準下檢驗兩個單側假設。使用標準 80% 至 125% 等效準則。

在用測試產品及對照產品經口服投藥後，MMF 濃度

(反式丁烯二酸單甲酯濃度) - 時間曲線呈現較短之滯後時間，其中平均值小於 0.5 小時。對於對照產品及測試產品，在平均約 2.5 小時之時間 ($T_{\max}$) 達到最高濃度 ($C_{\max}$)。 $C_{\max}$ 值極為相似 (對照產品之平均值為 2.34 mg/L，相較而言，測試產品之平均值為 2.42 mg/L)。計算 AUC_{0-12} 值亦極為相似 (對照產品之平均值為 3.85 h.mg/L，相較而言，測試產品之平均值為 3.93 h.mg/L)，外推 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 值亦極為相似 (對照產品之平均值為 3.87 h.mg/l，相較而言，測試產品之平均值為 3.98 h.mg/l)。

此實施例展示含 240 mg DMF 之單一膠囊與以兩個膠囊 (各含 120 mg DMF) 形式投予的相等劑量具生物等效性。

實施例 8：DMF 與阿司匹靈之組合

對健康成人志願者進行隨機化、雙盲、安慰劑對照研究，其中將總共 56 位個體隨機化以接受用 DMF 240 mg BID、DMF 240 mg TID、DMF 360 mg BID 或安慰劑進行的 4 天治療，其中在各次 DMF 或 DMF 安慰劑給藥之前 30 分鐘投予 325 mg 阿司匹靈或匹配阿司匹靈安慰劑。將另外 8 位患者分配至變更之給藥組中以每天接受 120 mg DMF 或安慰劑 6 次 (早上以 1 小時時間間隔給藥 3 次且晚上以 1 小時時間間隔再給藥 3 次)。除變更之給藥方案之外，每組有 6 位個體，其中將另外 2 位個體分配至安慰

劑組中。

藉由在第 1 天及第 4 天於 14 個時間點（第 0 小時、第 0.5 小時、第 1 小時、第 1.5 小時、第 2 小時、第 2.5 小時、第 3 小時、第 4 小時、第 5 小時、第 6 小時、第 7 小時、第 8 小時、第 9 小時、第 10 小時）量測個體血漿之初級代謝物 MMF 以評定 DMF 之藥物動力學型態。藉由高壓液相層析及串聯式質譜分析，使用反式丁烯二酸單甲酯作為內標以測定 MMF 之濃度。藉由非隔室分析推導出其他藥物動力學參數。

藉由 2 個確定之個體報告之量度，即整體潮紅嚴重度量表（global Flushing Severity Scale，GFSS）及潮紅嚴重度量表（Flushing Severity Scale，FSS）以評定潮紅嚴重度，該等量表係改編自 Norquist JM 等人，*Curr Med Res Opin* 23:1547-1560（2007）所述之潮紅量表。此等兩個量度按 0-10 分之量表評定潮紅嚴重度，其中 0 分=不潮紅，1 至 3 分=輕度潮紅，4 至 6 分=中度潮紅，7 至 9 分=重度潮紅，且 10 分=極度潮紅。GFSS 為量測在前 24 小時內經受之皮膚發紅、溫熱、麻刺感及發癢的視覺模擬量表。個體在第 1 天至第 4 天即將進行第一次研究藥物給藥（第 0 小時）之前完成 GFSS，在第 5 天第 0 小時再次完成 GFSS 且在第 11 天隨訪時再次完成 GFSS。在 FSS 上，個體評定其在給與問卷時之總體潮紅及描述特定潮紅症狀（發紅、溫熱、麻刺感、發癢）之 4 個項目。在第 1 天至第 4 天在 12 小時內 16 個時間點（第 0 小時、第 0.5 小

時、第 1 小時、第 1.5 小時、第 2 小時、第 2.5 小時、第 3 小時、第 4 小時、第 5 小時、第 6 小時、第 7 小時、第 8 小時、第 9 小時、第 10 小時、第 11 小時、第 12 小時）給與 FSS 量表且在第 5 天（在第 4 天第一次給藥後 24 小時）給與 FSS 量表一次以即時評定個體報告之潮紅症狀的性質及強度。個體評定僅與自其上一次回答問卷及/或接受研究藥物以後之時段有關的 5 個項目。

藉助於 2 個個體報告之工具：總體 GI 症狀量表（OGISS）及急性 GI 症狀量表（AGIS），評定 GI 症狀之嚴重度。OGISS 與 AGIS 使用相似之 10 分評分量表，其中 0 分=無 GI 症狀，1 至 3 分=輕度症狀，4 至 6 分=中度症狀，7 至 9 分=重度症狀且 10 分=極度症狀。OGISS 為評定在前 24 小時內經受之總體 GI 症狀（腹瀉、嘔吐、噁心、胃脹/氣脹及胃痛）的視覺模擬量表。個體按照 GFSS 在第 1 天至第 4 天即將接受研究藥物之前完成 OGISS，在第 5 天第 0 小時再次完成 OGISS 且在第 11 天隨訪時再次完成 OGISS。AGIS 為量測個體自其上一次回答問卷及/或接受研究藥物後對以下總體消化道症狀之評價的 5 項目問卷：噁心、胃痛、胃脹/氣脹及嘔吐。將其按照 FSS 在第 1 天至第 4 天於 12 小時內 16 個時間點給與且在第 5 天給與一次。

使用雷射杜卜勒血流灌注（Laser Doppler perfusion）作為潮紅期間面部皮膚血流灌注之研究性定量量度。此技術使用對淺表組織血液灌注之非侵入性成像，在相關單位

量表上記錄為血液灌注單位。在與 FSS 相同之 16 個時間點量測雷射杜卜勒血流灌注。

藉由量測血漿及尿中 PGD_2 之代謝物以評定 PGD_2 在潮紅反應之潛在重要性。在即將給藥之前且在第 1 天及第 4 天第 0.5 小時、第 1 小時、第 2 小時、第 3 小時、第 4 小時、第 6 小時、第 8 小時、第 10 小時及第 12 小時抽取血漿樣品，量測 $9\alpha\text{-PGF}_{2\alpha}$ 。藉由氣相層析-質譜分析 (GC-MS) 使用 $\text{d4-8-異-PGF}_{2\alpha}$ 作為內標來測定 $9\alpha\text{-PGF}_{2\alpha}$ 之濃度。 PGD_2 之主要尿代謝物為前列腺素 D-M (PGD-M)。藉由對在第 -1 天收集 8 小時及在第 1 天及第 4 天第 0 小時與第 8 小時之間收集之彙集尿樣品進行 GC-MS 以分析尿中 PGD-M 含量。使用 ^{18}O 標記之 PGD-M 作為內標。

亦評估組織胺在潮紅反應之潛在作用；藉由使用 d4- 組織胺作為內標對第 1 天及第 4 天收集之樣品進行液相層析-質譜分析來測定血漿組織胺濃度。

結果

所有治療組之 MMF 血漿濃度-時間關係 (第 1 天及第 4 天) 不規則且受高個體間變異性影響。用阿司匹靈進行預治療未對任一組之濃度-時間曲線產生明顯影響。雖然中值參數的特徵為高個體間變異，但各治療組內第 1 天與第 4 天之中值參數相似。相較於每天兩次給藥，每天三次給藥之 $T_{\max}$ 值始終較高，正如第二次給藥 (之後 4 小時投予) 時存在來自第一次給藥之暴露延滯 (carryover) 所

預期。自第 0 小時至第 10 小時之 AUC 的值($AUC_{0-10 \text{ 小時}}$)與劑量成比例且 $t_{1/2}$ 值極短（但濃度-時間曲線之不規則形狀使得此參數尤其難以解釋）。

除每個治療組中產生極低值之 1 或 2 位個體之外，在第 4 天量測之給藥前血漿 MMF 濃度低於定量下限（LLOQ）。給藥前來自先前劑量之暴露延滯量不超過後續最高值之 2%，亦即任何方案不存在暴露量之累積。此係藉由比較在存在及不存在阿司匹靈的情況下各給藥組在第 1 天與第 4 天之 $C_{\max}$ 及 $AUC_{0-10 \text{ 小時}}$ 值來確定。在 4 天內，此等參數中之任一者未出現系統性增加。在 4 天內時間依賴性參數，諸如 $T_{1/2}$ 、 $T_{\max}$ 及滯後時間未出現任何系統性變化，指示暴露之形狀及程度不隨任何給藥方案而變化。

表：中值藥物動力學參數之概述				
	BG-12 240 mg BID		BG-12 240 mg TID	
	不存在 阿司匹靈	存在 阿司匹靈	不存在 阿司匹靈	存在 阿司匹靈
n	6	6	6	6
AUC ₀₋₁₀ (h·ng/mL)				
第 1 天	2800.0	3020.0	5075.0	5875.0
第 4 天	2865.0	2590.0	5815.0	5885.0
C _{max} (ng/mL)				
第 1 天	1335.0	1625.0	1935.0	1970.0
第 4 天	1730.0	1135.0	2050.0	1995.0
t _{max} (小時)				
第 1 天	4.0	2.8	6.0	5.0
第 4 天	3.0	3.5	5.5	3.5
t _{1/2} (小時)				
第 1 天	0.81	0.59	0.85	0.81
第 4 天	0.63	0.56	1.05	0.88
滯後時間(小時)				
第 1 天	0.5	0.25	0.5	1.75
第 4 天	0.25	0.25	1.0	1.0

用 DMF 及 325 mg 阿司匹靈治療之個體的平均 GFSS 得分大體低於用單獨 DMF 治療之個體，該等平均 GFSS 得分量測過去 24 小時內潮紅之嚴重度。與阿司匹靈治療分配無關，GFSS 得分較低（表示輕度症狀），以類似方式隨時間推移而降低，且直至第 11 天（在最後一次 DMF 給藥後 7 天）隨訪時回到基線。當單獨 DMF 組中之平均 GFSS 得分在 1.5 分至 3.5 分範圍內（輕度）時，在第 2 天（給藥第一天）潮紅嚴重度係評定為最高。用阿司匹靈進行預治療會降低接受 DMF 之個體潮紅的發生率及強度，其中在嚴重度最高之日（第 2 天）評分在 0.3 分至 1.0 分範圍內。安慰劑組（存在或不存在阿司匹靈）之得分在整

個治療階段中保持極低。

類似於用 GFSS 得到之研究結果，用 DMF 及 325 mg 阿司匹靈治療之個體的平均 FSS 得分大體低於用單獨 DMF 治療之個體，該等平均 FSS 得分量測即時潮紅嚴重度。由於 FSS 量測在給與該工具時潮紅之嚴重度，所以所有組在第 1 天潮紅嚴重度一般係評定為最高。再次，用 325 mg 阿司匹靈進行預治療看似可降低用 DMF 治療之個體的潮紅事件之強度。總體上，在第 1 天，用單獨 DMF 治療之個體在 FSS 上將潮紅嚴重度評定為輕度至中度，其中嚴重度隨時間推移不斷降低。DMF+阿司匹靈組中之個體甚至在第 1 天將潮紅嚴重度評定為輕度，其中嚴重度隨時間推移不斷降低。如同 GFSS，安慰劑組（存在或不存在阿司匹靈）之平均總 FSS 得分在整個研究期間保持極低。

杜卜勒血流灌注曲線展示自基線之中值變化百分比存在高度個體間變異性；然而，阿司匹靈預治療可減少反應之量值。對用單獨 DMF 治療之個體的平均杜卜勒血流灌注曲線進行目視檢查展示峰值看似對應於與最高血漿 MMF 暴露量有關之時間。

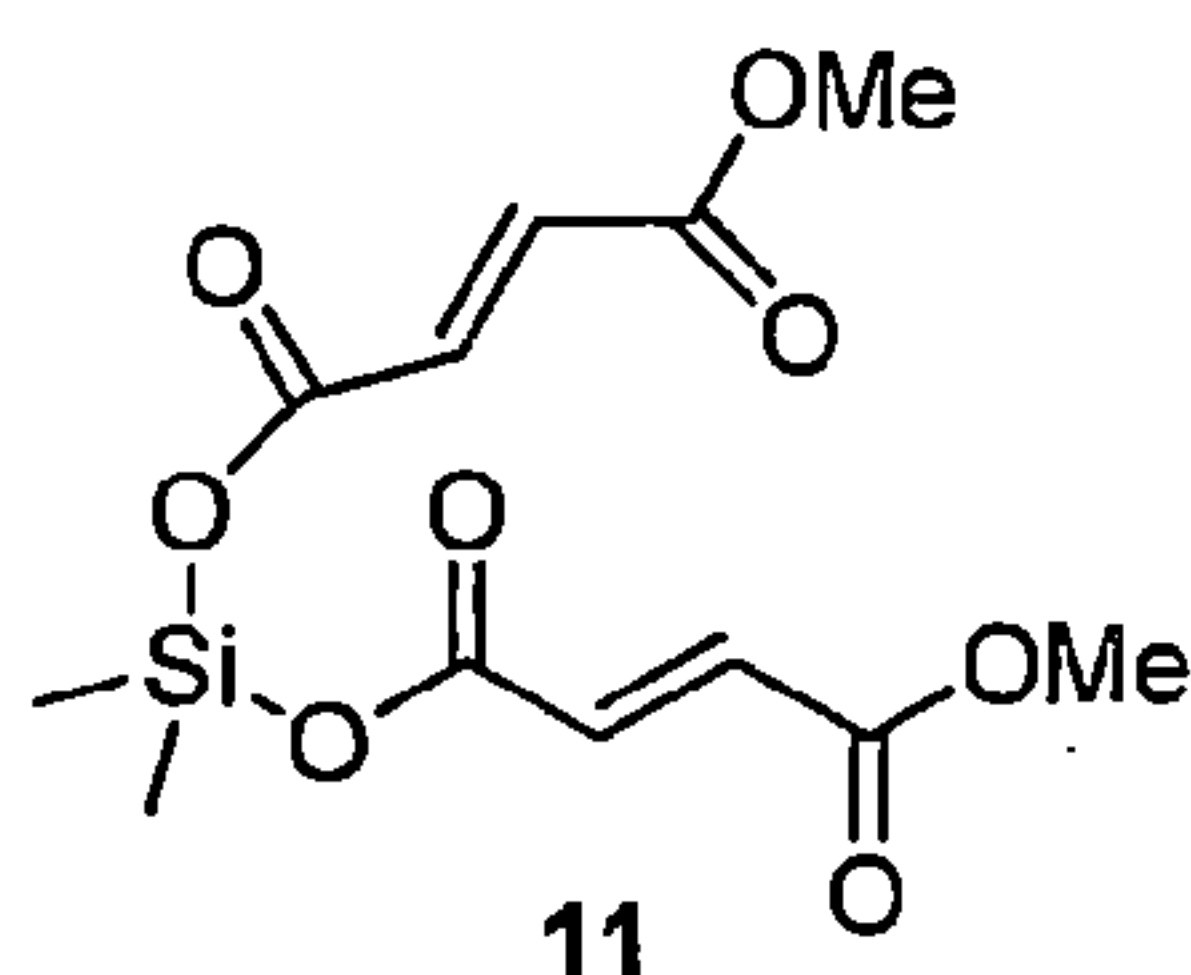
所有治療組之平均 OGISS 得分在整個研究期間較低（ ≤ 1.0 分）且反映輕度症狀，該等平均 OGISS 得分量測在過去 24 小時內之 GI 症狀。GI 症狀不存在明顯之與治療或給藥相關之差異，且阿司匹靈看似不改變此量表上症狀之發生率或強度。

如同 OGISS，所有治療組之平均 AGIS 得分較低（ ≤ 0.2 分）且反映輕度症狀，該等平均 AGIS 得分量測自上一次評定或投予研究藥物以後之總體 GI 症狀。GI 症狀不存在明顯之與治療或給藥相關之差異，且用阿司匹靈進行預治療看似不改變此量表上急性 GI 症狀之報告。

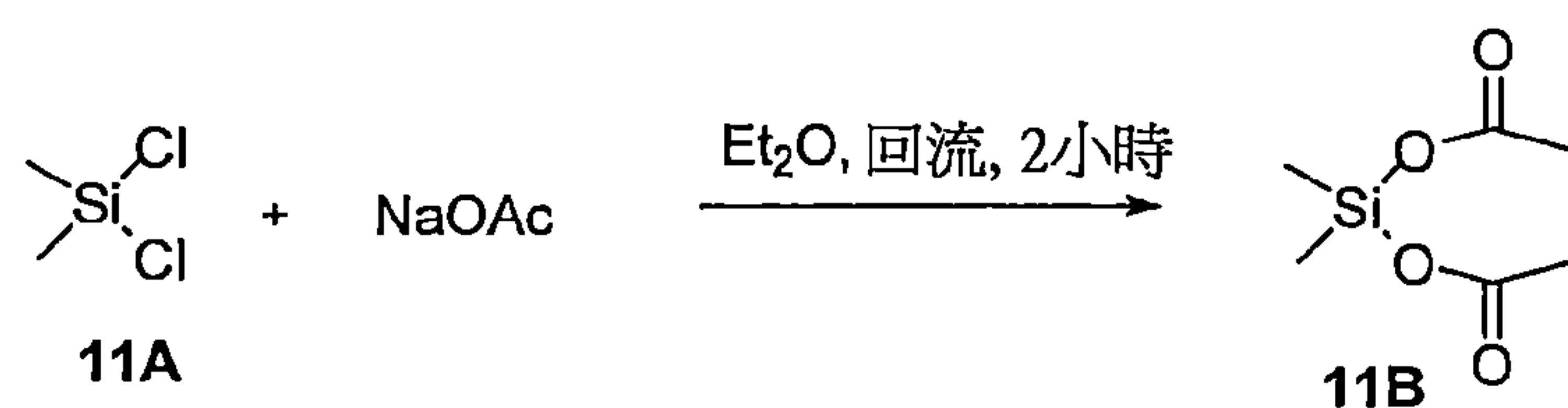
用單獨 DMF 治療之個體的 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2 α} (PGF_{2 α} 之主要代謝物) 血漿濃度在第 1 天約第 2 小時至第 4 小時升高。在第 4 天, 血漿中此代謝物未出現明顯的較大幅度升高。用 DMF 及阿司匹靈治療之個體的 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2 α} 血漿濃度在任一評定日均未展示出升高。

用單獨 DMF 治療之某些個體的尿 PGD-M (PGD_{2α} 之主要尿代謝物) 含量自基線至第 1 天有所升高，所有個體之尿 PGD-M 直至第 4 天回到基線附近。在安慰劑組或用 DMF 及阿司匹靈治療之個體中未觀測到此升高。

實施例 9：合成二反式丁烯二酸 (E)-O,O'-(二甲基矽烷二基) 酯二甲酯 (化合物 11)

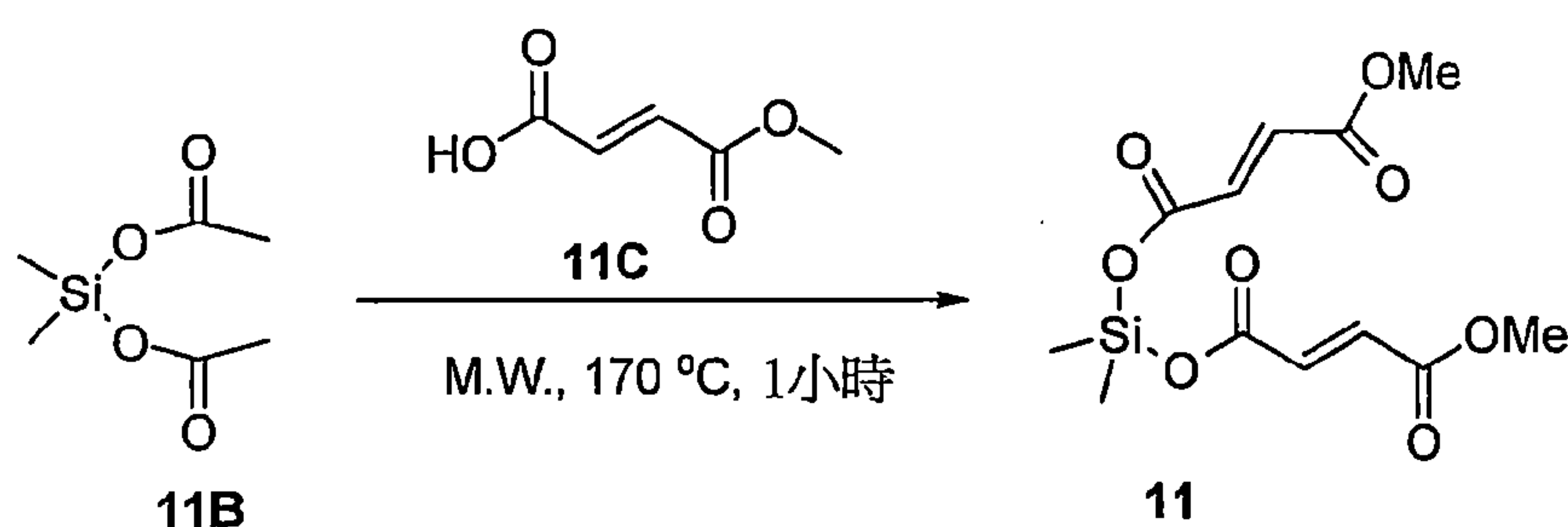


步驟 1：製備二乙酸二甲基矽烷二酯 **1B**



對乙酸鈉（8.2 g，100 毫莫耳，2.0 當量）於無水乙醚（40 mL）之漿料緩慢添加二甲基二氯矽烷 **11A**（6.45 g，50 毫莫耳，1.0 當量）於無水乙醚（10 mL）中之溶液。完成添加後，在回流下加熱混合物 2 小時，且接著在 N_2 下過濾。在真空下於 40°C 下濃縮濾液，得到呈無色油狀之二乙酸酯 **11B**（6.1 g，70%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm: 2.08（s, 6H），0.48（s, 6H）。

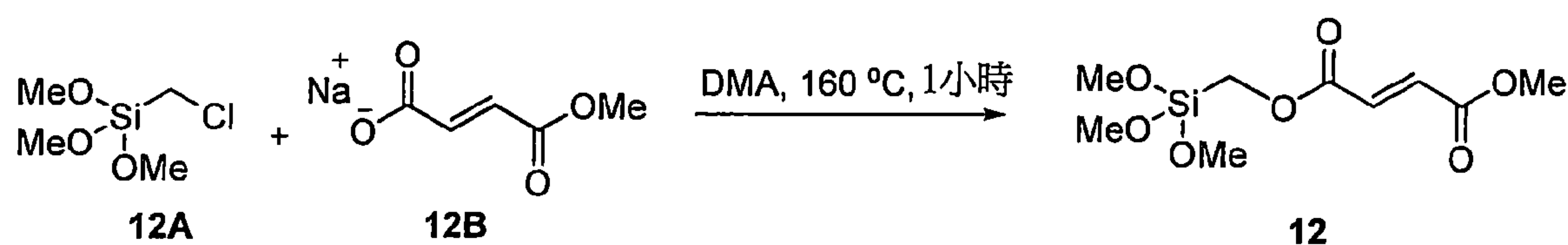
步驟 2：製備二反式丁烯二酸（*E*）-*O,O'*-（二甲基矽烷二基）酯二甲酯 **11**



在微波條件下於攪拌下在 170°C 下在密封管中加熱 **11B**（2.0 mL，12 毫莫耳，1.5 當量）與 **11C**（1.04 g，8.0 毫莫耳，1.0 當量）之混合物 1 小時。冷卻至 50°C 後，將混合物轉移至圓底燒瓶中且在真空下於 100°C 下移除過量二氧化矽反應物 **11B**，得到呈棕色油狀之化合物 **11**（1.47

g, 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.82-6.80 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 0.57 (s, 6H)。

實施例 10：合成反式丁烯二酸甲酯（（三甲氧基矽烷基）甲基）酯（化合物 12）

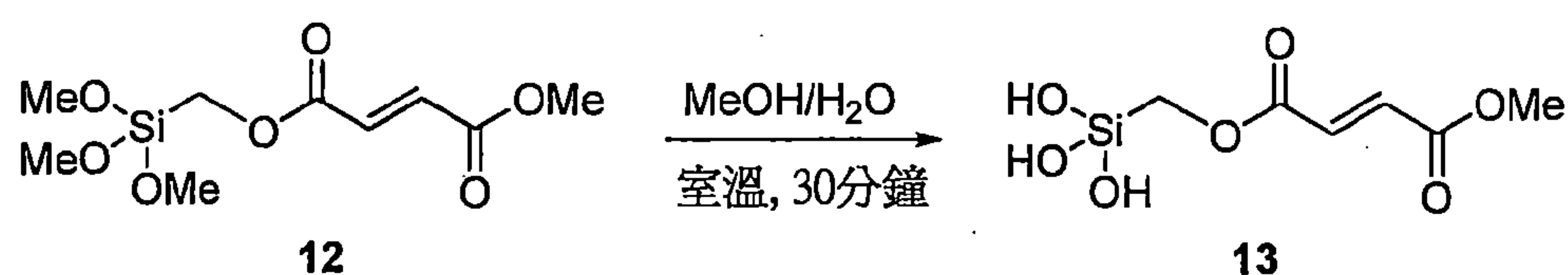


室溫下對反式丁烯二酸單甲酯（3.5 g, 27 毫莫耳，1.0 當量）於無水 THF（35 mL）中之攪拌溶液分數小份添加氫化鈉（1.08 g, 27 毫莫耳，1.0 當量）。添加後，將混合物加熱至回流持續 3 小時，且接著冷卻至室溫。藉由過濾收集固體且用乙醚洗滌兩次，且在真空中進一步乾燥，得到 3.8 g **12B**（93%）。

100 °C 下於氮氣下對 **12B**（760 mg, 5.0 毫莫耳，1.0 當量）於無水 DMA（5 mL）中之懸浮液逐滴添加 **12A**（1.03 g, 6.0 毫莫耳，1.2 當量）於無水 DMA（1 mL）中之溶液。將所得混合物加熱至 160 °C 且攪拌 1 小時，且接著冷卻至室溫。過濾固體，且在減壓下蒸發濾液，得到呈紅色黏性液體狀之標題化合物 **12**（513 mg, 37%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.90-6.86 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 9H)。

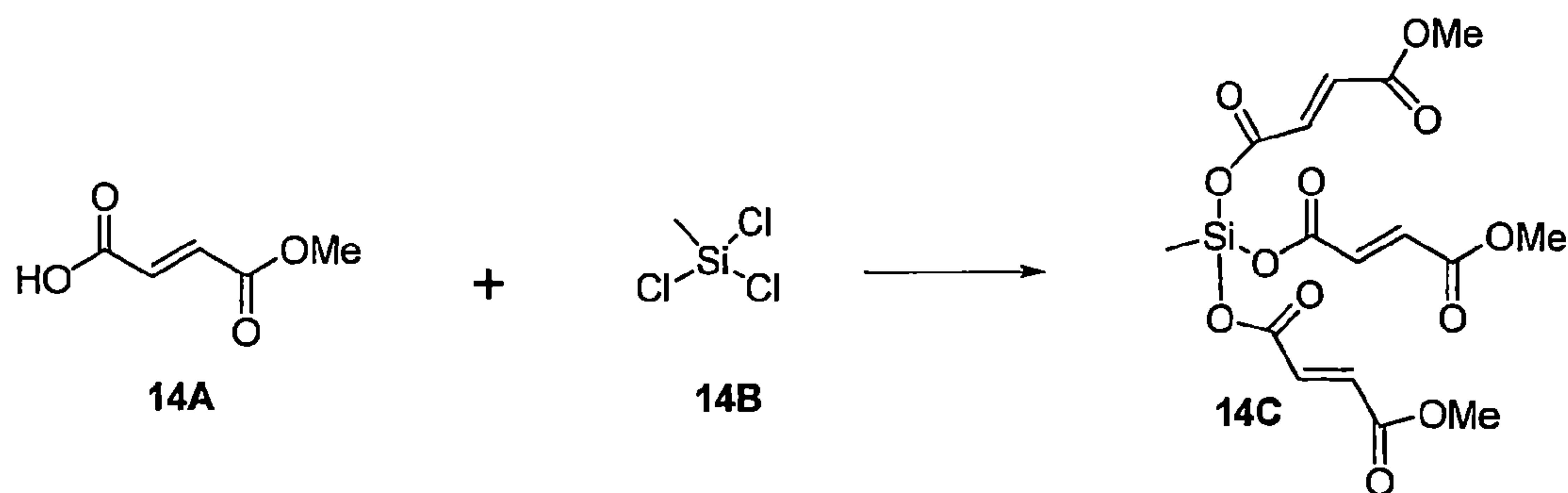
實施例 11：合成反式丁烯二酸甲酯（（三羟基矽烷基）甲酯（化合物 13））



室溫下對 **12**（1.0 g，3.8 毫莫耳，1.0 當量，實施例 2 所製備）於 MeOH（10 mL）中之溶液逐滴添加水（341 mg，19.0 毫莫耳，5.0 當量）。添加後，室溫下攪拌混合物 30 分鐘，其中白色固體沈澱。經由過濾收集固體，使用甲醇洗滌三次，且在真空中於 60℃ 下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物 **13**（500 mg，59%）。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm: 6.79-6.74（m, 2H），3.91-3.58（m, 6H），3.18-3.15（m, 2H）。

實施例 12：合成三反式丁烯二酸三甲酯（甲基矽烷三基）酯（化合物 14））



遵循反應圖 9 所述之程序，使反式丁烯二酸單甲酯 **14A** 與三氯甲烷-矽烷 **14B** 在回流甲苯或己烷中在催化量之三乙胺存在下反應，得到三反式丁烯二酸（ $2'E, 2''E$ ）-三甲酯 O, O', O'' -（甲基矽烷三基）酯 **14C**。

本文參考之所有公開案、專利及專利申請案係以全文引用之方式併入本文。

倘若本文之術語與所併入之參考文獻之術語之間相抵觸，則以本文之術語為主。

申請專利範圍

1. 一種固體口服劑型，其包含壓製品，該壓製品包含反式丁烯二酸二甲酯及多種賦形劑，其中該多種賦形劑包含一或多種填充劑、一或多種崩解劑、一或多種助流劑及一或多種潤滑劑，該一或多種填充劑包含矽化微晶纖維素且該一或多種潤滑劑包含硬脂酸鎂，其中矽化微晶纖維素之量係介於該壓製品之約 2% w/w 至約 35% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量，且硬脂酸鎂之量係介於該壓製品之約 0.1% w/w 至約 1% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量，其中：

(1) 於該壓製品中反式丁烯二酸二甲酯之量係介於該壓製品之約 65% w/w 至約 95% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量；

(2) 該壓製品係藉由包含壓縮最終摻合物之方法製造，該最終摻合物包含反式丁烯二酸二甲酯及該多種賦形劑，其中該最終摻合物具有約 15%至約 28%之壓縮指數；且

(3) 該壓製品在約 100 MPa 之施加或壓製壓力下具有等於或大於約 1.5 MPa 之抗拉強度。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固體口服劑型，其中該最終摻合物具有約 8 mm 至約 24 mm 之流動性指數。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該壓製品在約 100 MPa 之施加或壓製壓力下具有約 2.0 至約 5.0 MPa 之抗拉強度。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該壓製品在約 100 MPa 之施加或壓製壓力下具有約 2.5 至約 4.5 MPa 之抗拉強度。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中於該壓製品中反式丁烯二酸二甲酯之量係約 65% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量。

6. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該壓製品在約 100 MPa 之施加或壓製壓力下具有約 2.0 至約 5.0 MPa 之抗拉強度。

7. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該壓製品在約 100 MPa 之施加或壓製壓力下具有約 2.5 至約 4.5 MPa 之抗拉強度。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該壓製品係呈微錠劑形式。

9. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該壓製品係呈微錠劑形式。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該固體口服劑型係呈膠囊形式，該膠囊包含多個微錠劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項之固體口服劑型，其中反式丁烯二酸二甲酯為該微錠劑之唯一活性成分。

12. 如申請專利範圍第 8 項之固體口服劑型，其中呈無包衣形式之微錠劑的平均直徑係介於約 1 mm 至約 3 mm。

13. 如申請專利範圍第 10 項之固體口服劑型，其中該微錠劑經部分或完全腸溶包衣。

14. 如申請專利範圍第 11 項之固體口服劑型，其中該微錠劑經部分或完全腸溶包衣。

15. 如申請專利範圍第 10 項之固體口服劑型，其中該膠囊含有約 35 至約 55 個微錠劑。

16. 如申請專利範圍第 9 項之固體口服劑型，其中該微錠劑經下述之一或多者包衣：甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纖維素、羥基丙基纖維素及丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。

17. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中於該固體口服劑型中反式丁烯二酸二甲酯之量係約 240 mg。

18. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該矽化微晶纖維素係 PROSOLV SMCC® HD90。

19. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該多種賦形劑包含矽化微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、無水膠狀二氧化矽及硬脂酸鎂。

20. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該矽化微晶纖維素之量係介於該壓製品之約 20% w/w 至約 35% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量。

21. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該矽化微晶纖維素之量係介於該壓製品之約 25% w/w 至約

30% w/w，該量不包括任何包衣組分之重量。

22. 如申請專利範圍第 20 項之固體口服劑型，其中該壓製品係呈微錠劑形式，其中呈無包衣形式之微錠劑的平均直徑係介於約 1 mm 至約 3 mm。

23. 如申請專利範圍第 5 項之固體口服劑型，其中該壓製品包含(1)佔該壓製品之約 5.0% w/w 的量之交聯羧甲纖維素鈉，該量不包括任何包衣組分之重量；(2)佔該壓製品之約 29% w/w 的量之 PROSOLV SMCC® HD90，該量不包括任何包衣組分之重量；(3)佔該壓製品之約 0.5% w/w 的量之硬脂酸鎂，該量不包括任何包衣組分之重量；及(4)佔該壓製品之約 0.6% w/w 的量之無水膠狀二氧化矽，該量不包括任何包衣組分之重量。

24. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該壓製品係製程之產物，該製程包含(a)於與任何或所有該一或多種填充劑及/或該一或多種潤滑劑混合以形成摻合物之前，令反式丁烯二酸二甲酯與該一或多種崩解劑和該一或多種助流劑混合；及(b)壓縮該摻合物以得到壓製品。

25. 如申請專利範圍第 24 項之固體口服劑型，其中經步驟(a)組合之反式丁烯二酸二甲酯的至少 90%具有 250 微米或小於 250 微米之粒度。

26. 如申請專利範圍第 24 項之固體口服劑型，其中經步驟(a)組合之反式丁烯二酸二甲酯的至少 97%具有 250 微米或小於 250 微米之粒度。

27. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其中該壓製品係錠劑。

28. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其係用於治療或改善有需要彼之個體的多發性硬化，其中該固體口服劑型經口服投予。

29. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之固體口服劑型，其係與一或多種非類固醇消炎藥組合以用於治療或改善多發性硬化，其中該一或多種非類固醇消炎藥之量能有效減少潮紅，且其中該固體口服劑型與該一或多種非類固醇消炎藥係經口服投予。

30. 如申請專利範圍第 29 項之固體口服劑型，其中於該固體口服劑型之前，投予該一或多種非類固醇消炎藥。

31. 如申請專利範圍第 30 項之固體口服劑型，其中該一或多種非類固醇消炎藥為阿司匹靈(aspirin)。

32. 如申請專利範圍第 28 項之固體口服劑型，其中以 240 mg 反式丁烯二酸二甲酯之劑量每天投予該固體口服劑型 2 次。

33. 如申請專利範圍第 31 項之固體口服劑型，其中以 240 mg 反式丁烯二酸二甲酯之劑量每天投予該固體口服劑型 2 次。

34. 如申請專利範圍第 33 項之固體口服劑型，其中於每天投予 120 mg 反式丁烯二酸二甲酯 2 次達 7 天後，投予該固體口服劑型。

35. 如申請專利範圍第 32 項之固體口服劑型，其中該反式丁烯二酸二甲酯之量係與食物投予。

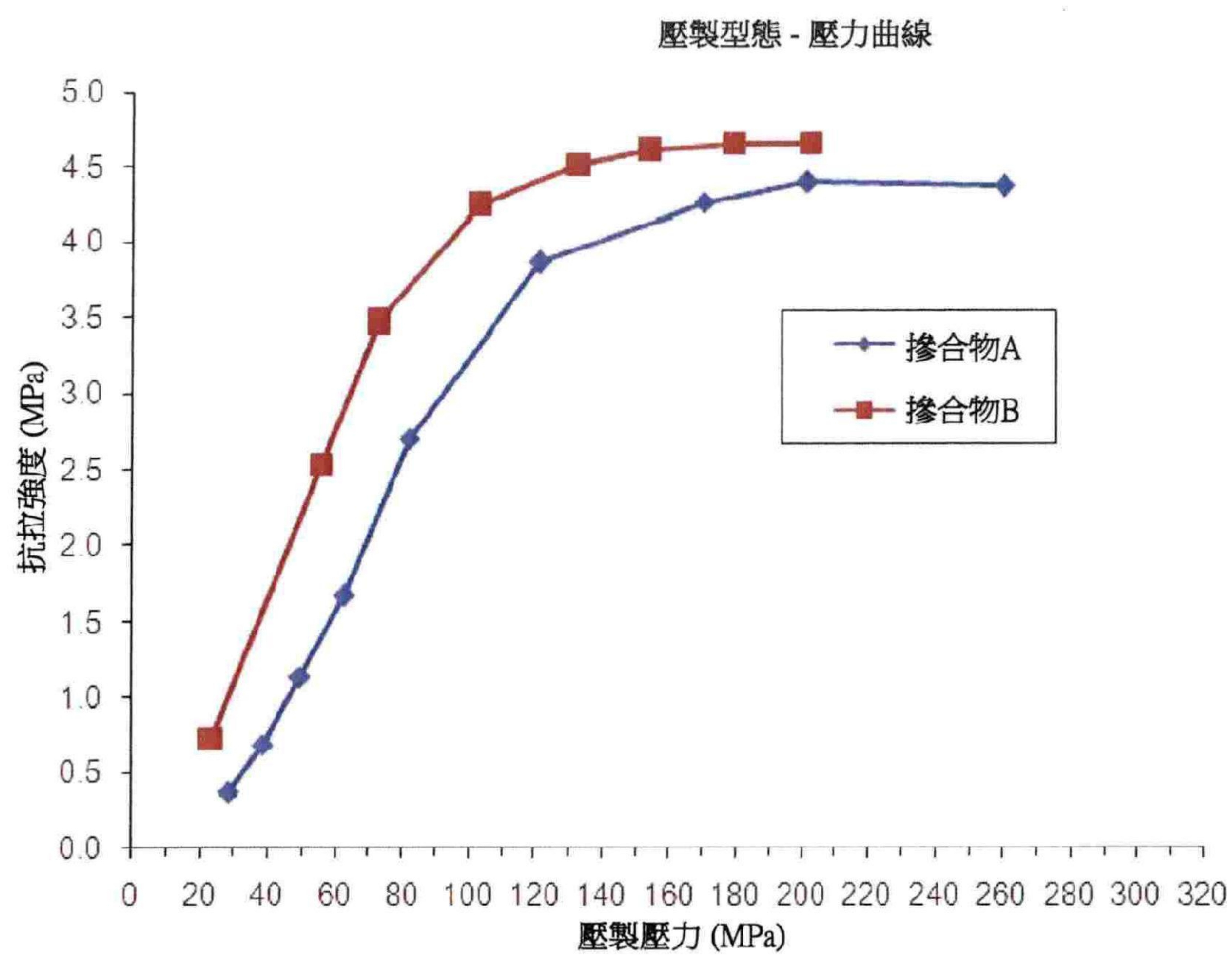
36. 如申請專利範圍第 33 項之固體口服劑型，其中該反式丁烯二酸二甲酯之量係與食物投予。

37. 如申請專利範圍第 31 項之固體口服劑型，其中該阿司匹靈未經腸溶包衣。

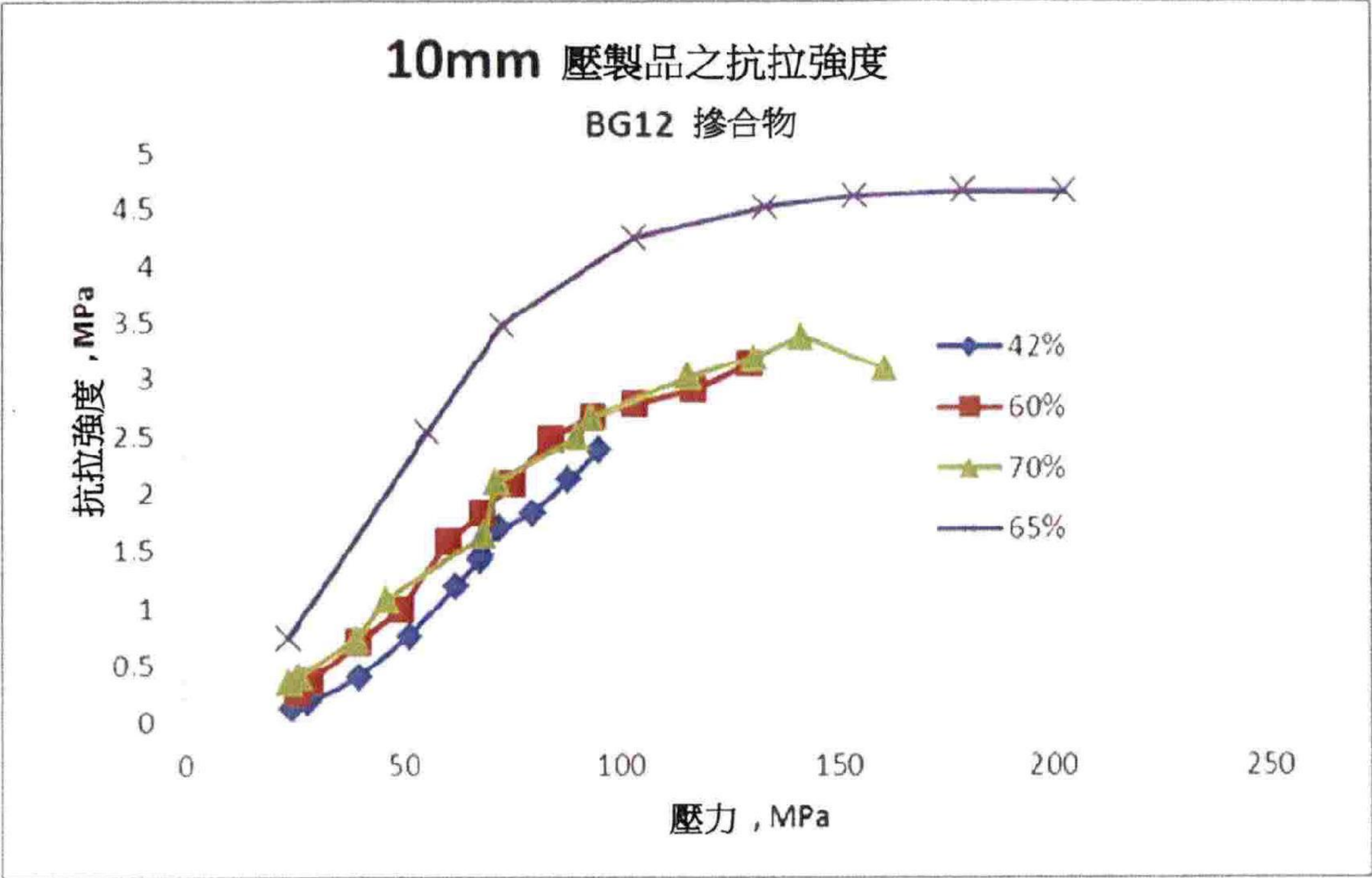
38. 一種如申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項之固體口服劑型於製備藥物之用途，該藥物係用於治療或改善有需要彼之個體的多發性硬化，其中該藥物經口服投予。

39. 一種如申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項之固體口服劑型於製備藥物之用途，該藥物係與一或多種非類固醇消炎藥組合以用於治療或改善多發性硬化，其中該一或多種非類固醇消炎藥之量能有效減少潮紅，且其中該藥物與該一或多種非類固醇消炎藥係經口服投予。

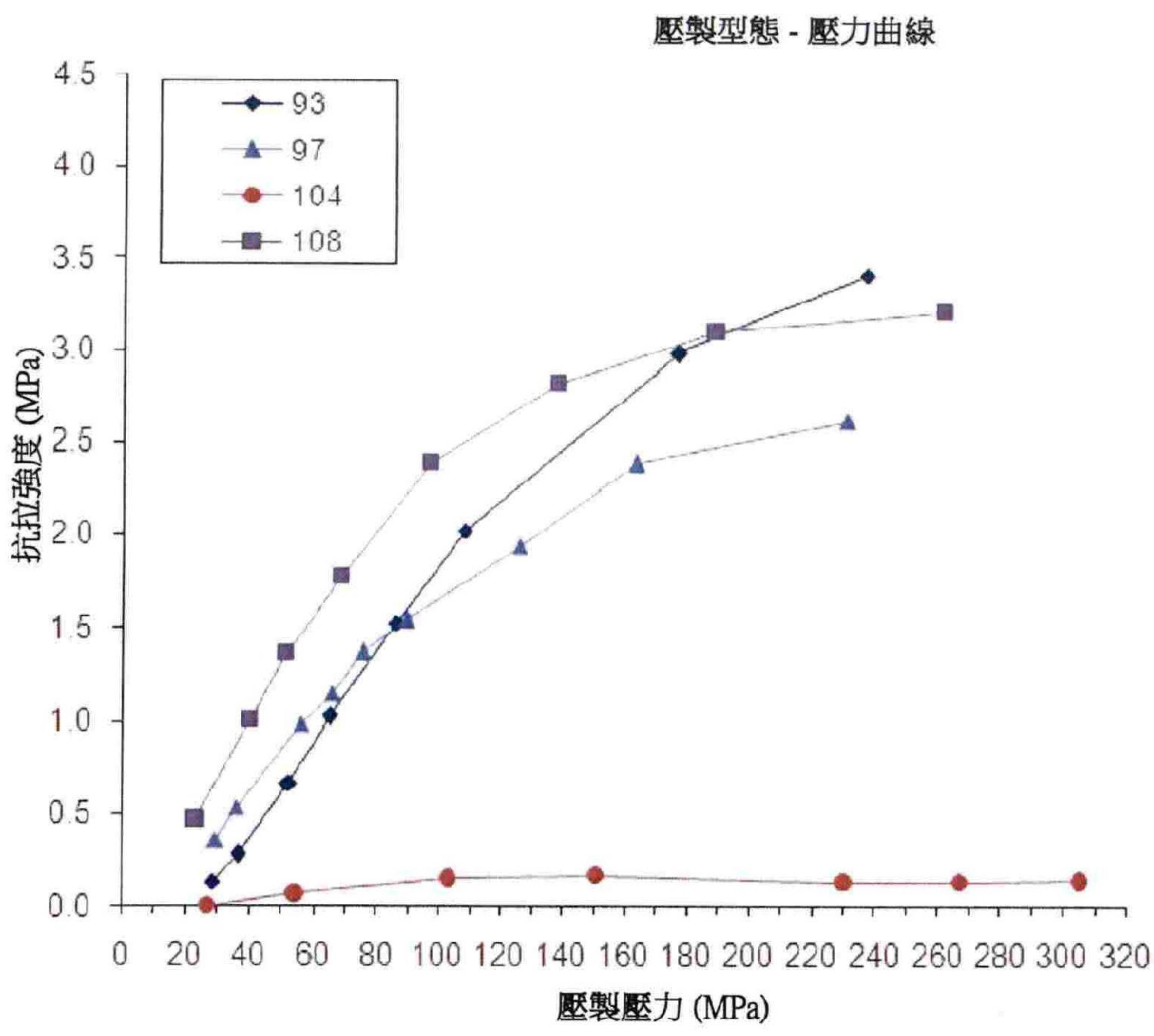
圖 式



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖