



(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 201740932 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106112907

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 18 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/195 (2006.01)*

A61K9/20 (2006.01)

A61K9/22 (2006.01)

A61K9/30 (2006.01)

(30) 優先權：2016/04/19 美國

62/324,416

(71) 申請人：菲林公司 (荷蘭) FERRING B. V. (NL)

荷蘭

(72) 發明人：梁 阿爾夫列德 奇 葉 LIANG, ALFRED CHI YEH (US)；迪卡里 凡卡塔拉瑪

娜 DINGARI, VENKATARAMANA (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：13 共 51 頁

(54) 名稱

美沙拉吡的口服醫藥組成物

ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF MESALAZINE

(57) 摘要

本案描述用於經口投予美沙拉吡的醫藥組成物，以及製造所述醫藥組成物的方法，以及使用其之治療方法。所述組成物包含美沙拉吡之延遲-立即釋放和延遲-延長釋放調配物。

Described herein are pharmaceutical compositions for the oral administration of mesalazine, as well as methods of making such pharmaceutical compositions, and therapeutics methods for using them. The compositions comprise delayed-immediate release and delayed-extended release formulation of mesalazine.

指定代表圖：

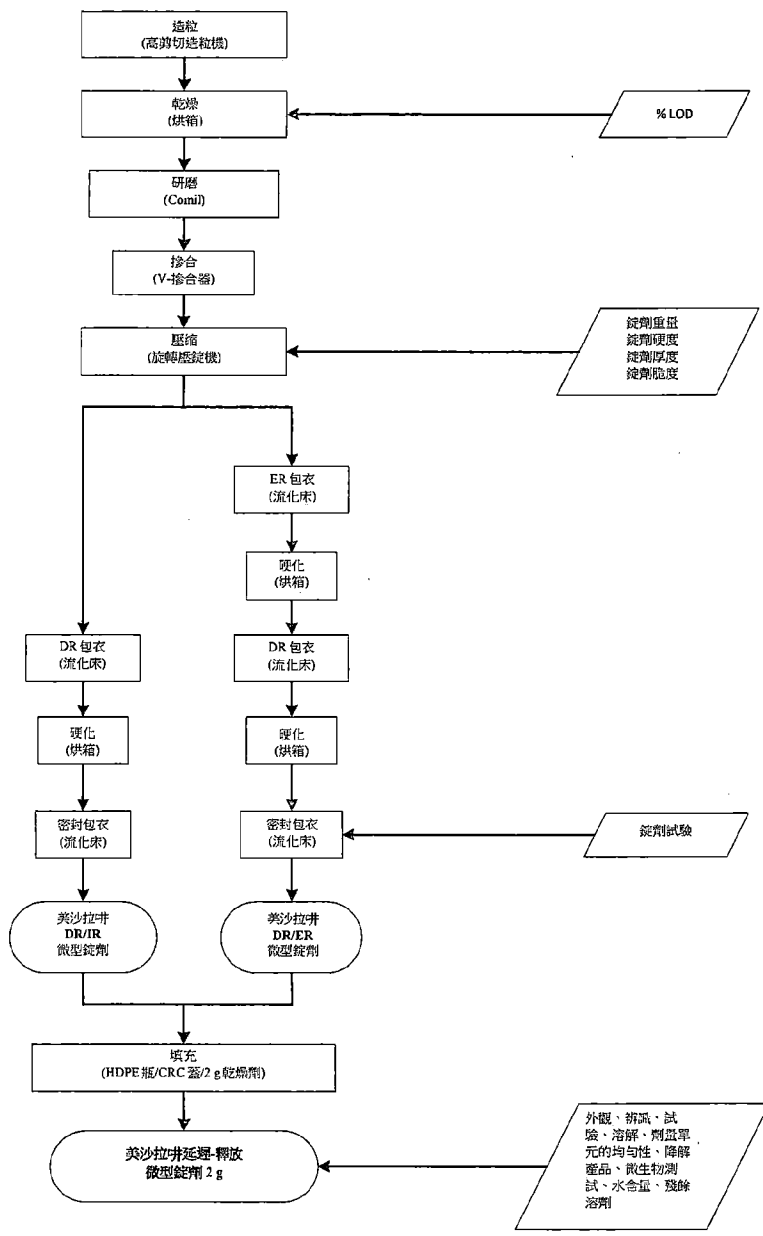


圖 1

發明摘要

※ 申請案號： **106112907**

※ 申請日： **106/04/18**

※IPC 分類： **A61K31/195** (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K9/22 (2006.01)

A61K9/30 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

美沙拉吡的口服醫藥組成物

ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF MESALAZINE

【中文】

本案描述用於經口投予美沙拉吡的醫藥組成物，以及製造所述醫藥組成物的方法，以及使用其之治療方法。所述組成物包含美沙拉吡之延遲-立即釋放和延遲-延長釋放調配物。

【英文】

Described herein are pharmaceutical compositions for the oral administration of mesalazine, as well as methods of making such pharmaceutical compositions, and therapeutics methods for using them. The compositions comprise delayed-immediate release and delayed-extended release formulation of mesalazine.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

美沙拉吡的口服醫藥組成物

ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF MESALAZINE

相關申請案

【0001】 本案主張提申於 2016 年 4 月 19 日的美國臨時申請案 62/324,416 之優先權，其全部內容以參照的方式併入本案中。

【技術領域】

【0002】 本案描述用於經口投予之美沙拉吡 (mesalazine) 的醫藥組成物，以及製造該等醫藥組成物之方法，和使用其之治療方法。

【先前技術】

【0003】 美沙拉吡 (亦稱為 5-胺基-2-羥基苯甲酸、5-ASA 或美沙拉邁 (mesalamine)) 為用於治療發炎性腸疾病 (諸如潰瘍性結腸炎和輕度至中度的克隆氏症 (Crohn's disease)) 之抗發炎藥。美沙拉吡對於此等病狀的活性主要是局部的，且因此美沙拉吡典型地以藉由劑型以及能將美沙拉吡傳遞至活性之所欲的部位 (例如，結腸或小腸) 的投予途徑來投予。因此，美沙拉吡可用於多種劑型 (包括口服和直腸用的調配物) 且可用於具有不同釋放機制的調配物，諸如時間依賴性/非 pH 依賴性的釋放機制 (諸如 Pentasa®) 以及 pH 依賴性的釋放機制 (諸如 Asacol®或 Delzicol®)。目前可

用的美沙拉吡之口服劑型包括單一錠劑、珠粒和膠囊。

【0004】 然而，由於患有發炎性腸疾病之患者表現出在位置與程度上不同的胃腸道症狀，仍需要具有不同釋放模式之用於口服投予美沙拉吡的醫藥組成物。

【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，本案提供一種用於向個體經口投予美沙拉吡的單位劑量醫藥產品，其包含：(a)複數個具有 pH-依賴性腸溶包衣的延遲-立即釋放微型錠劑，其包含含有美沙拉吡的經壓縮基質，其中該延遲-立即釋放微型錠劑選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡；及(b)複數個具有內部的非 pH-依賴性延長釋放包衣及外部的 pH-依賴性腸溶包衣的延遲-延長釋放微型錠劑，其包含含有美沙拉吡的經壓縮基質，其中該延遲-延長釋放微型錠劑選擇性地在結腸釋放美沙拉吡；其中該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的 10 至 90 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中；且該單位劑量醫藥產品中的美沙拉吡的總量為從約 0.4 至約 6 g。

【0006】 在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑在約 5.5 或大於 5.5 之 pH 釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 6.8 下於 120 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型 (Type 1 Basket)，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 6.8 緩衝液 2

小時。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 6.8 下於 90 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 6.8 緩衝液 2 小時。

【0007】 在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑在約 5.5 或大於 5.5 之 pH 釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 120 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 90 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。

【0008】 在一些具體實例中，該(a)之延遲-立即釋放微型錠劑在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 50% w/w。在一些具體實例中，該(a)之延遲-立即釋放微型錠劑在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 70% w/w。在一些具體實例中，該(a)之延遲-立即釋放微型錠劑在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 30% w/w。

【0009】 在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑在 7 或大於 7

之 pH 釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 4 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 6 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 8 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 12 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。

【0010】 在一些具體實例中，該(b)之延遲-延長釋放微型錠劑在結腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 50% w/w。在一些具體實例中，該(b)之延遲-延長釋放微型錠劑在結腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 70% w/w。

【0011】 在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 50 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 60 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 65 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 70 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 75 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 80 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 85 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥產品中所提供的美沙拉吡的至少 90 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中。

【0012】 在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中美沙拉吡的總量為從約 0.4 g 至約 6 g。在一些具體實例中，該單位劑量醫藥產品中美沙拉吡的總量為約 2g 或約 4 g。

【0013】 在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基

質包含至少 85% w/w 的美沙拉吡。在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含至少 90% w/w 的美沙拉吡。

【0014】 在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含微粉化的美沙拉吡。在一些具體實例中，該微粉化的美沙拉吡具有第 90 百分位 $D(v, 0.9)$ 不超過 $30\ \mu\text{m}$ 的粒徑分布。在一些具體實例中，該微粉化的美沙拉吡具有典型值 $D(v, 0.9)$ 為約 $16\text{-}17\ \mu\text{m}$ 的粒徑分布。

【0015】 在一些具體實例中，該美沙拉吡具有第 90 百分位不超過 $100\ \mu\text{m}$ 的粒徑分布。在一些具體實例中，該美沙拉吡具有典型值 $D(v, 0.9)$ 為約 $40\text{-}50\ \mu\text{m}$ 的粒徑分布。

【0016】 在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡及醫藥上可接受的黏合劑。在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡及聚維酮(povidone)。在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡、醫藥上可接受的黏合劑、醫藥上可接受的填充劑及醫藥上可接受的潤滑劑。在一些具體實例中，該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡、聚維酮、微晶纖維素及硬脂酸鎂。在一些具體實例中，該(a)的 pH-依賴性腸溶包衣包含一或多種選自由以下者所組成之群的聚合物：聚[甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯(1:1)]（甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)）、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯。在一些具體實例中，該(b)的 pH-依賴性腸溶包衣包含一或多種選自由以下者所組成之群的聚合物：聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)[7:3:1]、甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)及羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯。在一些具體實

例中，該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含非 pH-依賴性延長釋放聚合物及孔洞形成劑。在一些具體實例中，該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含乙基纖維素及孔洞形成劑。在一些具體實例中，該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。在一些具體實例中，該(a)之微型錠劑及/或該(b)之微型錠劑進一步包含在該 pH-依賴性腸溶包衣外部的密封包衣。

【0017】 在一些具體實例中，該(a)之微型錠劑及該(b)之微型錠劑具有 1-4 mm 的直徑。在一些具體實例中，該(a)之微型錠劑及該(b)之微型錠劑具有 1-4 mm 的長度。

【0018】 在一些具體實例中，該(a)之微型錠劑及該(b)之微型錠劑於小袋、膠囊或小瓶中提供。

【0019】 在另一態樣中，本案提供向有需要的個體投予美沙拉吡或治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病的炎症性腸病的方法，其包含向該個體經口投予如本案中所描述之單位劑量醫藥產品。

【0020】 在另一態樣中，本案提供美沙拉吡之用途，其係用於製備用於向有需要的個體經口投予美沙拉吡或治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病的炎症性腸病的醫藥品，其中該醫藥品包含如本案中所描述之單位劑量醫藥產品。

【0021】 在另一態樣中，本案提供如本案中所描述之包含美沙拉吡的單位劑量醫藥產品，其係用於向有需要的個體經口投予美沙拉吡或治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病的炎症性腸病。

【圖式簡單說明】

【0022】 圖 1 是說明用於製造本案所描述之單位劑量醫藥產品之製造方法的概要流程表。

【0023】 圖 2 是說明用於製造本案所描述之單位劑量醫藥產品的調配物之製造方法的流程表。

【0024】 圖 3 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-立即釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0025】 圖 4 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-立即釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0026】 圖 5 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-延長釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0027】 圖 6 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-延長釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0028】 圖 7 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-延長釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0029】 圖 8 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-延長釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0030】 圖 9 是本案所描述的包含美沙拉吡之延遲-延長釋放微型錠劑的溶解模式的圖形描繪。

【0031】 圖 10 是本案所描述的包含含有美沙拉吡之延遲-延長釋放及延遲-立即釋放微型錠劑的組合產品之溶解模式的圖形描繪。

【0032】 圖 11 是本案所描述的包含含有美沙拉吡之延遲-延長釋放及

延遲-立即釋放微型錠劑的組合產品之溶解模式的圖形描繪。

【0033】 圖 12 是本案所描述的包含含有美沙拉吡之延遲-延長釋放及延遲-立即釋放微型錠劑的組合產品之溶解模式的圖形描繪。

【0034】 圖 13 是本案所描述的包含含有美沙拉吡之延遲-延長釋放及延遲-立即釋放微型錠劑的組合產品之溶解模式的圖形描繪。

【實施方式】

【0035】 本案描述用於經口投予美沙拉吡的醫藥組成物、製造所述醫藥組成物的方法以及使用其之治療方法。根據一些具體實例，所述組成物在足以達成治療功效的期間將美沙拉吡遞送至下胃腸道，諸如末端迴腸及/或結腸。根據一些具體實例，提供包含以下者的組成物：(a)複數個包含美沙拉吡的延遲-立即釋放微型錠劑，其選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡及(b)複數個包含美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑，其選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，所述組成物以包含以下者之單位劑量醫藥產品的形式提供：(a)複數個包含美沙拉吡的延遲-立即釋放微型錠劑，其選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡及(b)複數個包含美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑，其選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。

定義

【0036】 除非特別定義，本案所使用之技術及科學用語具有本案相關之醫藥調配物的領域中具有通常知識者共同瞭解的意義。本案參照了多種發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法學。可利用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的合適材料及/或方法來實施本案之揭示內容。

然而，本案描述了特定的材料及方法。除非特別註明，在以下敘述及實施例中所參照的材料、試劑等等係可從商業來源獲得者。

【0037】 除非明確地說明僅指涉單數，如本案中所使用，單數形式「一(a)」、「一(an)」和「該(the)」同時指涉單數及複數。

【0038】 如本案中所使用，術語「約」意指該數字或範圍不限於所列的確切數字或範圍，而是如發明所屬技術領域中具有通常知識者所能瞭解地，依據使用所述數字或範圍的前後文，涵蓋在所述數字或範圍附近的值。除非以前後文或是技術領域中的慣例來說是明顯的，「約」意指特定用語之至多增或減 10%。

【0039】 如本案中所使用，「個體」指稱任何哺乳動物，包括人類。舉例來說，個體可能罹患病況或處於發展病況的風險，該病況可被診斷、以美沙拉吡來治療或預防，或是出於其他目的服用美沙拉吡之組合。

【0040】 本案中所使用之術語「投予(administer/administration/administering)」係指(1)提供、給予、給藥及/或開藥，諸如由健康的專業人士或在其指示下其所授權的代理者，及(2)放入、服用或使用，諸如由健康的專業人士或該個體。

【0041】 本案中所使用的術語「治療(treat/treating/treatment)」包括減輕、緩和或改善疾病或病況或其一或多種症狀，無論該疾病或病況是否被視為「治癒」或「痊癒」及是否所有症狀都被解決。該術語亦包括減少或預防疾病或病況或其一或多種症狀之進程、阻礙或預防疾病或病況或其一或多種症狀之根本機制及達成任何治療性或預防性的效益。

【0042】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指提供特定藥理學

功效的劑量，藥物被投予至有需要此種治療的個體以達成此功效。要強調的是，即使發明所屬技術領域中具有通常知識者認為某種劑量為治療有效量，該量不會總是能有效治療本案所描述的病況。僅為了方便起見，以下提供了對於成年人類個體的例示性劑量及治療有效量。發明所屬技術領域中具有通常知識者能夠視需要根據標準實務調整所述之量以治療特定的個體及/或病況/疾病。

【0043】 如本案中所使用，在消化道的特定區域（例如：末端迴腸或結腸）「選擇性地釋放」活性成分（例如：美沙拉吡）的組成物係指在經口投予後，在該區域釋放其活性成分中的大部分的組成物，諸如：在該組成物抵達該消化道的特定區域之前，不釋放超過活性成分總量的 25% w/w、超過 30% w/w、超過約 40% w/w 或超過約 50% w/w，及/或：在該消化道的特定區域中釋放該組成物中之活性成分總量的超過約 50% w/w、超過約 60% w/w、超過約 70% w/w 或超過約 75% w/w。在消化道的特定區域「選擇性地釋放」活性劑的組成物可在消化道的較上部（較早）、消化道的較下部（較晚）或其兩者展現活性劑之釋放。

【0044】 如本案中所使用，術語「美沙拉吡」包括美沙拉吡（亦稱為「美沙拉邁」）及其醫藥上可接受的鹽類及酯類。相較之下，術語「5-胺基水楊酸」及「5-ASA」係用於特定指涉美沙拉吡，與其醫藥上可接受的鹽類及酯類區別。

【0045】 如本案中所使用，術語「微型錠劑」係指經由將活性成分（例如：美沙拉吡）與一或多種醫藥上可接受的賦形劑（包括但不限於填充劑、黏合劑、潤滑劑及其類似物）壓縮而製備的固體形式，典型地係藉由使用

產生一致的形狀及尺寸之平滑錠劑的製錠機器（諸如旋轉壓錠機）。微型錠劑典型地具有直徑範圍從約 1 mm 至約 3 mm 的尺寸，且視需要可具有一或多種醫藥上可接受的包衣。

美沙拉吡

【0046】 如前面所提到的，本案所描述的組成物包含美沙拉吡（或其醫藥學上可接受的鹽類或酯類）。美沙拉吡亦稱為 5-胺基水楊酸、2-羥基 5-胺基苯甲酸、3-羧基-4-羥基苯胺、美沙拉邁及 5-胺基-2-羥基苯甲酸，且具有分子式 $C_7H_7NO_3$ 及分子量 153.14。其登錄為 CAS 登錄號 89-57-6 及 EINECS 201-919-1。

【0047】 例示性的醫藥上可接受的鹽類包括酸加成鹽，諸如鹽酸鹽。可使用任何醫藥上可接受的鹽類，諸如鈉鹽及鈣鹽。其他非限制性的例示性鹽類包括與羧酸基團、鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽一起形成的鹽類。非限制性的醫藥上可接受的酯類的例子包括直鏈或支鏈 C_1 - C_{18} 烷基酯，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二基、十四基、十六基、及十八基及其類似物；直鏈或支鏈 C_2 - C_{18} 烯基酯，包括乙烯基、烯丙基、十一烯基、油烯基、亞麻烯基、及其類似物； C_3 - C_8 環烷基酯，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基及其類似物；芳基酯，包括苯基、甲苯甲酯基、二甲苯基、萘基、及其類似物；脂環酯，包括莖基及其類似物；或芳烷基酯，包括苯甲基、苯乙基、及其類似物。

【0048】 本案所描述的組成物及單位劑量醫藥產品可包括治療有效量的美沙拉吡。治療有效量可依被治療的個體、被治療的病狀、所欲功效、

及該組成物及產品的治療效果之預期持續期間而定。用於治療炎症性腸病之經口投予的美沙拉吡之治療有效量為對成年人類個體約 2 g 至約 6 g/天，視需要以分開的二至四次劑量投予(例如：一天一次約 4 g、一天兩次約 2 g、一天四次約 1 g 等等)。舉例來說，對於任何疾病程度超過直腸炎的活動性潰瘍性結腸炎的患者，美沙拉吡治療劑量典型地在一天從約 2 g 至約 5 g，包括從約 2.4 至約 4.8 g/天，伴隨有或沒有直腸療法。因此，本案所描述的單位劑量醫藥產品可包括每單位劑量從約 0.4 g 至約 6 g 美沙拉吡，包括約 0.4 g、0.5 g、約 1 g、約 1.2 g、約 2 g、約 2.4 g、約 3 g、約 3.6 g、約 4 g、約 4.8 g、約 5 g 或約 6 g，諸如 0.5 g、1 g、2 g、3 g、4 g、5 g 或 6 g 及任何介於該等數值之間的量。

組成物

【0049】 如前面所提到的，根據一些具體實例，提供包含以下者的組成物：(a)複數個包含美沙拉吡的延遲-立即釋放微型錠劑，其選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡及(b)複數個包含美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑，其選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。本案中所描述的微型錠劑為經壓縮錠劑，與一或多種包衣一起提供以達成所欲的藥物遞送模式。

微型錠劑：微型錠劑基質

【0050】 本案所描述之組成物的經壓縮之微型錠劑可具有任何形狀，諸如為球形、實質上的球形、圓形、實質上的圓形、卵形、矩形、多邊形等等。該經壓縮的微型錠劑可具有在任何維度從約 1 mm 至約 4 mm 的最長直徑，包括約 2 mm，諸如具有 1 mm、2 mm、3 mm 或 4 mm 的最長直徑。在一些具體實例中，該經壓縮的微型錠劑具有約 1 mm、約 2 mm、約 3

mm 或約 4 mm 的最長直徑，包括在任何維度 1 mm、2 mm、3 mm 或 4 mm 的最長直徑。

【0051】 在一些具體實例中，所述微型錠劑包含經壓縮的基質（一般排除任何包衣），其包含美沙拉吡及一或多種醫藥上可接受的賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、潤滑劑及其類似物，如以下所更詳盡地討論。

【0052】 在一些具體實例中，該基質包含微粉化的美沙拉吡。在一些具體實例中，該微粉化的美沙拉吡具有第 90 百分位不超過 30 μm 的粒徑分布（例如： $D(v, 0.9)$ 為 30 μm ）。在一些具體實例中，該微粉化的美沙拉吡具有典型值 $D(v, 0.9)$ 為約 16-17 μm 的粒徑分布。

【0053】 在其他具體實例中，該基質包含具有 $D(v, 0.9)$ 不超過 100 μm 之美沙拉吡，諸如具有典型值 $D(v, 0.9)$ 為約 40-50 μm 之美沙拉吡。

【0054】 該微型錠劑之未包衣的美沙拉吡基質可包含至少 85% 或更多的美沙拉吡，諸如至少 85% w/w、至少 86% w/w、至少 87% w/w、至少 88% w/w、至少 89 % w/w、至少 90% w/w、至少 91% w/w、至少 92% w/w、至少 93% w/w、至少 94% w/w、至少 95% w/w、至少 96% w/w、至少 97% w/w、至少 98% w/w 或至少 99% w/w 的美沙拉吡，諸如約 85-98% w/w、約 86-98% w/w、約 87-98% w/w、約 88-98% w/w、約 89-98% w/w 或約 90-98% w/w。在一些具體實例中，該未包衣的微型錠劑包含約 88-98% w/w 的美沙拉吡，包括約 88% w/w、89% w/w 或 90% w/w 的美沙拉吡。

【0055】 該微型錠劑的基質可包含一或多種醫藥上可接受的賦形劑，其量足以達成該賦形劑預期的功效。給定之醫藥上可接受的賦形劑之合適的量可由發明所屬技術領域中具有通常知識者決定。

【0056】 如前面所提到的，微型錠劑的基質可包含一或多種醫藥上可接受的賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、潤滑劑及其類似物。

【0057】 填充劑之非限制性實例包括蔗糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、木糖醇、右旋糖、微晶纖維素、共加工之微晶纖維素（諸如 Avicel® CL-611、Avicel® RC-581、Avicel® RC-591、Avicel® CE、Avicel® DG、Avicel® HFE、Avicel® PH-102、Avicel® HFE-102、Avicel® PH-200、及 Avicel® PH-302）、糖（諸如蔗糖、葡萄糖、直鏈澱粉、麥芽糊精、右旋糖及其類似物）、麥芽糖、山梨醇、磷酸鈣、硫酸鈣、矽酸鎂鋁及其類似物中之一或多者。在一些具體實例中，醫藥上可接受的填充劑包含微晶纖維素。

【0058】 合適的黏合劑之非限制性實例包括一或多種纖維素，諸如經修飾之纖維素（諸如低取代羥丙基纖維素、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC，Hypromellose)、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素及乙基纖維素）、纖維素膠、黃原膠、鹿角菜膠、幾丁聚醣、果膠酯酸、海藻酸鈉、諸如玉米或馬鈴薯澱粉部分預糊化澱粉（諸如 Starch 1500®）之澱粉、聚乙酸乙烯酯（Kollicoat® SR）、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物（Kollicoat® IR）、乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物（共聚維酮(copovidone)）、丙烯酸聚合物（Carbopol®）、泊洛沙姆(poloxamer)、聚卡波(polycarbophil)、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮（聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone)，PVP）及其類似物。在一些具體實例中，醫藥上可接受的黏合劑包含聚維酮。

【0059】 潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鈣、甘油單硬脂酸酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石粉末及膠態二氧化矽中之一或多者。在一些具體實例中，醫藥上

可接受的潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0060】 崩解劑之非限制性實例包括澱粉，諸如玉米或馬鈴薯澱粉、經修飾澱粉（諸如澱粉羥乙酸鈉）及部分預糊化澱粉（諸如 Starch 1500）；交聯聚乙烯吡咯啉酮（交聯聚維酮(crospovidone)）、交聯羧甲基纖維素鈉（交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)）、離子交換樹脂（諸如波拉克林鉀(Polacrilin potassium)、Polacrilex）Neusilins 及低取代羥丙基纖維素中之一或多者。

【0061】 在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之基質與該延遲-延長釋放微型錠劑之基質相同，例如：該未經包衣的微型錠劑是相同的。在其他具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之基質與該延遲-延長釋放微型錠劑之基質不同，例如：該未經包衣的微型錠劑是不同的。

【0062】 在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡及一或多種醫藥上可接受的黏合劑、醫藥上可接受的填充劑及醫藥上可接受的潤滑劑。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡和聚維酮。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡、聚維酮、微晶纖維素及硬脂酸鎂。

【0063】 在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡及一或多種醫藥上可接受的黏合劑、醫藥上可接受的填充劑及醫藥上可接受的潤滑劑。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡和聚維酮。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之基質包含美沙拉吡、聚維酮、微晶纖維素及硬脂酸鎂。

微型錠劑：微型錠劑包衣

【0064】 如前面所提到的，根據一些具體實例，本案所描述的組成物可包含複數個包含美沙拉吡的延遲-立即釋放微型錠劑，其選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，藉由提供本案中所描述的微型錠劑延遲釋放包衣來達成延遲-立即釋放，該延遲釋放包衣實質上地延遲美沙拉吡從微型錠劑中釋放，直到該微型錠劑到達末端迴腸，以達成在末端迴腸的選擇性釋放。在一些具體實例中，該延遲釋放包衣為 pH-依賴性腸溶包衣，其在大於或等於約 5.5 之 pH 達成美沙拉吡之釋放。

【0065】 如前面所提到的，根據一些具體實例，本案所描述的組成物可包含複數個包含美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑，其選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，藉由提供本案中所描述的微型錠劑內部延長釋放包衣及外部延遲釋放包衣來達成延遲-延長釋放，該延遲釋放包衣實質上地延遲美沙拉吡從微型錠劑中釋放，直到該微型錠劑到達結腸，以達成在結腸的選擇性釋放。在一些具體實例中，該內部延長釋放包衣為非 pH-依賴性延長釋放包衣且該外部延遲釋放包衣為 pH-依賴性腸溶包衣，其在大於或等於約 7 之 pH 達成美沙拉吡之釋放。

pH-依賴性腸溶包衣

【0066】 如前面所提到的，在一些具體實例中，該組成物包含具有延遲釋放包衣的微型錠劑。在一些具體實例中，該延遲釋放包衣是 pH-依賴性腸溶包衣。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑具有 pH-依賴性腸溶包衣，其在約 5.5 或大於 5.5 之 pH 達成美沙拉吡之釋放。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑具有 pH-依賴性腸溶包衣，其在約 7 或大於 7 之 pH 達成美沙拉吡之釋放。

【0067】 在特定 pH 值達成釋放之 pH-依賴性腸溶包衣為技術領域中所習知，且典型地包含具有 pH-依賴性之在胃腸道中的水性環境中之可溶性的聚合物（稱為「腸溶包衣」）。用於此目的的典型聚合物包括甲基丙烯酸共聚物、聚山梨醇酯聚合物、纖維素乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、酞酸乙酸聚乙烯、纖維素乙酸酯偏苯三酸酯(cellulose acetate trimellitate)、羧甲基乙基纖維素及蟲膠。市面上可購得的腸溶聚合物包括由贏創工業(Evonik Industries)以 Eudragit®之商標所販售的聚合物，包括 Eudragit® L（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1）及 Eudragit® S（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2）。例如，Eudragit® L 30 D-55（甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物 1:1 分散體）及 Eudragit® L 100-55（甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物 1:1）被報導在高於 pH 5.5 下溶解、Eudragit® L 100（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1）及 Eudragit® L 12.5（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1 溶液）被報導在高於 pH 6.0 下溶解、且 Eudragit® S 100（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2）、Eudragit® S 12.5（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2 分散體）及 Eudragit® FS 30D（聚（丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸）7:3:1 分散體）被報導在高於 pH 7.0 下溶解。另一種市面上可購得的腸溶聚合物由信越(ShinEtsu)以 AQOAT®販售（羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯）。

【0068】 pH-依賴性腸溶包衣可包含單一腸溶聚合物或腸溶聚合物之混合物。可獨立地選擇延遲釋放包衣中腸溶聚合物的相對量及包衣施用在微型錠劑上的厚度以達成在所欲 pH（例如：在胃腸道的所欲位置）之釋放。

例如，可以相對量選擇並組合聚合物並以一厚度施用以達成在目標 pH（例如，在約 5.5 之 pH 或在約 7 之 pH 或更高之 pH）之溶解。

【0069】 在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑之 pH-依賴性腸溶包衣包含甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物(1:1)（例如 Eudragit® L 30D-55）、經丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及經丙基甲基纖維素酞酸酯中之一或多者。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之 pH-依賴性腸溶包衣包含聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) [7:3:1]及經丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯中之一或多者。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之 pH-依賴性腸溶包衣包含甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2（例如：Eudragit® S 100）。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之 pH-依賴性腸溶包衣包含聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) [7:3:1]及檸檬酸三乙酯（例如：PlasACRYL™ T20）。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑之 pH-依賴性腸溶包衣包含甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2（例如：Eudragit® S 100）及檸檬酸三乙酯（例如：PlasACRYL™ T20）。

非 pH-依賴性延長釋放包衣

【0070】 如前面所提到的，在一些具體實例中，該組成物包含具有延長釋放包衣的微型錠劑。在一些具體實例中，該延長釋放包衣是非 pH-依賴性延長釋放包衣。

【0071】 非 pH-依賴性延長釋放包衣為技術領域中所習知，且可包含延長釋放聚合物及孔洞形成劑。

【0072】 適合此目的之延長釋放聚合物為技術領域中所習知，且包括

疏水性聚合物，其溶解模式在 1-9 的 pH 範圍內實質上是固定的。適合此目的之孔洞形成劑為技術領域中所習知，且包括於水性環境中溶解、在包衣中留下孔洞、從而讓活性劑得以經由孔洞釋放之劑。

【0073】 用於此目的之典型延長釋放聚合物包括諸如纖維素醚之疏水性聚合物。合適之纖維素醚的非限制性實例包括乙基纖維素、乙酸纖維素及其類似物；聚乙烯酯，諸如聚乙酸乙酯、聚丙烯酸酯、甲基丙烯酸與丙烯酸酯聚合物（非 pH-依賴性類型）；高分子量聚乙烯醇及蠟，諸如脂肪酸及甘油酯、甲基丙烯酸酯天然聚合物、聚乙烯醇-順丁烯二酐共聚物及其類似物；丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物；甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物；及其混合物。在一些具體實例中，該非 pH-依賴性延長釋放包衣包含乙基纖維素。

【0074】 用於此目的之典型孔洞形成劑包括共聚維酮；水溶性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP)；水溶性纖維素衍生材料，諸如羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素（hydroxypropyl cellulose，亦稱作 hypromellose）；無機鹽；糖；羥基化合物，包括聚乙烯醇及二醇，諸如乙二醇及聚丙二醇；pH-依賴性成孔劑，諸如甲基丙烯酸共聚物，諸如 Eudragit® L（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1）、Eudragit® S（甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2）、Eudragit® FS 30D（聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) 7:3:1）、Eudragit® L30D-55（甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物 1:1 分散體）及 Eudragit® L100-55（甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物 1:1）；海藻酸及海藻酸鹽及其類似物；崩解劑及其任何二或多者之混合物。在一些具體實例中，該非 pH-依賴性延長釋放包衣包括作為

孔洞形成劑之羥丙基甲基纖維素 (hypromellose)。

【0075】 崩解劑之非限制性實例包括澱粉，諸如玉米或馬鈴薯澱粉、經修飾澱粉（諸如澱粉羥乙酸鈉）及部分預糊化澱粉（諸如 Starch 1500）；交聯聚乙烯吡咯啉酮（交聯聚維酮）、交聯羧甲基纖維素鈉（交聯羧甲纖維素鈉）、離子交換樹脂（諸如波拉克林鉀、Polacrilex）Neusilins 及低取代羥丙基纖維素中之一或多者。在一些具體實例中，崩解劑可用作孔洞形成劑。

【0076】 或者，非 pH-依賴性延長釋放包衣可包含蠟質材料及親水性聚合物。用於此目的之典型蠟質材料包括疏水性蠟質材料，諸如棕櫚蠟、白蠟、小燭樹蠟、蜂蠟、鯨蠟酯蠟、褐煤蠟、微晶蠟、卵磷脂、氫化獸脂、石蠟、蟲膠蠟(sellac wax)、軟石蠟、二十二酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯 (glyceryl palmitoesterate)、二硬脂酸甘油酯(glyceryl diestearate)、山箭酸甲酯 (tribehenin)、諸如二十二酸甘油酯與棕櫚酸硬脂酸甘油酯之甘油酯、脂肪醇（特別是具有 12-24 個碳原子的脂肪醇，諸如鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕櫚醇等）、脂肪酸（特別是具有 12-24 個碳原子的脂肪酸，諸如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、棕櫚酸等）、蓖麻蠟（即，氫化蓖麻油）、C₁₆₋₃₀ 脂肪酸三酸甘油酯、硬脂醯 polyoxil-32 甘油酯、二十二醯(behenoyl) polyoxil-8 甘油酯、月桂醯 polyoxil 甘油酯、及甾醯(steral)polyoxil 甘油酯中之一或多者。例如，該蠟質材料可包含白蠟、二十二酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯及諸如鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕櫚醇之脂肪醇中之一或多者。

【0077】 用於此目的之典型親水性聚合物包括聚乙烯醇、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、聚乙烯吡

咯啉酮、共聚維酮澱粉或其衍生物、海藻酸鈉、海藻酸鈣、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、具有分子量大於 1000 數均分子量之聚乙二醇 (PEG) (例如: PEG 3350、PEG 4600、PEG 6000、PEG 8000、PEG 12000 及 PEG 20000)、聚氧化乙烯及腸溶聚合物中之一或多者。

【0078】 在一些具體實例中,該延長釋放包衣包含乙基纖維素及孔洞形成劑,諸如羥丙基甲基纖維素。

【0079】 可獨立地選擇延長釋放包衣中延長釋放聚合物與孔洞形成劑(或蠟質物質與親水性聚合物)的相對量及包衣施用在微型錠劑上的厚度以達成所欲的延長釋放模式。例如,增加孔洞形成劑的相對量一般會增加釋放速率,而增加微型錠劑上包衣的厚度一般會降低釋放速率。例示性的延長釋放包衣的包衣重量說明於實施例中,且包含從約 2%至約 15%之包衣重量。在一些具體實例中,延長釋放包衣以從約 3%至約 10%之包衣重量施用至美沙拉吡微型錠劑。

【0080】 本案中所描述的任何包衣亦可包含潤滑劑及/或塑化劑。用於此目的的典型潤滑劑包括硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉及月桂基硫酸鈉之一或多者。在一些具體實例中,包衣包括潤滑劑。用於此目的的典型塑化劑包括甘油、聚乙二醇、聚乙二醇單甲基醚、丙二醇、山梨醇去水山梨醇溶液、乙醯檸檬酸三丁酯、乙醯檸檬酸三乙酯、蓖麻油、二乙醯化單甘油酯、癸二酸二丁酯、酞酸二乙酯、三乙酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯及硬脂醯反丁烯二酸鈉中之一或多者。在一些具體實例中,包衣包括塑化劑,諸如癸二酸二丁酯或檸檬酸三乙酯。

【0081】 本案中所描述的任何包衣亦可包括其他組分，諸如防黏劑，諸如滑石、及/或膠態二氧化矽、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂及任何二或多者之組合。在一些具體實例中，包衣包括滑石。

【0082】 本案中所描述的任何包衣亦可包括界面活性劑。用於此目的的典型界面活性劑包括十二基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 85、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 61、泊洛沙姆 188 及聚乙二醇甘油蓖麻酸酯(macrogolglycerol ricinoleate)中之一或多者。

延遲-立即釋放錠劑

【0083】 如前面所提及，本案中所描述之延遲-立即釋放微型錠劑（DR/IR 微型錠劑）包含如前所述之含有美沙拉吡的經壓縮基質，其具有如前所述之 pH-依賴性腸溶包衣。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑在約 5.5 或大於 5.5 之 pH 釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡，且在消化道中較後端/較晚時可持續釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，該延遲-立即釋放微型錠劑在該微型錠劑到達末端迴腸之前，不釋放美沙拉吡總量之超過 25% w/w、超過 30% w/w、超過約 40% w/w 或超過約 50% w/w，及/或在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量之至少約 50% w/w，諸如在末端迴腸釋放至少 50% w/w、約 50 % w/w、至少 60 % w/w、約 60 % w/w、至少 70 % w/w、約 70 % w/w、至少 75 % w/w、約 75 % w/w 或更多。

【0084】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試

時，本案所述延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 6.8 下於 120 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 6.8 緩衝液 2 小時。

【0085】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，本案所述延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 120 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。

【0086】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，本案所述延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 6.8 下於 90 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 6.8 緩衝液 2 小時。

【0087】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，本案所述延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 90 分鐘內實質上釋放全部美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。

【0088】 該美沙拉吡 DR/IR 微型錠劑在 pH 約 5.5 或 5.5 以上所達成之美沙拉吡的延遲-立即釋放達成了美沙拉吡對末端迴腸的標靶遞送及選擇性釋放，從而對美沙拉吡可發揮治療功效的末端迴腸提供美沙拉吡。

延遲-延長釋放錠劑

【0089】 如前面所提及，本案中所描述之美沙拉吡延遲-延長釋放微型錠劑（DR/ER 微型錠劑）包含如前所述之含有美沙拉吡的經壓縮基質，其具有如前所述之內部的非 pH-依賴性延長釋放包衣及如前所述之外部的 pH-依賴性腸溶包衣。在一些具體實例中，該美沙拉吡延遲-延長釋放微型錠劑選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，本案中所描述的美沙拉吡延遲-延長釋放微型錠劑在約 7 或更高的 pH 下釋放美沙拉吡。在一些具體實例中，該延遲-延長釋放微型錠劑在該微型錠劑到達結腸之前，不釋放美沙拉吡總量之超過 25% w/w、超過 30% w/w、超過約 40% w/w 或超過約 50% w/w，及/或在結腸釋放其美沙拉吡總含量之至少約 50% w/w，諸如在結腸釋放至少 50% w/w、約 50 % w/w、至少 60 % w/w、約 60 % w/w、至少 70 % w/w、約 70 % w/w、至少 75 % w/w、約 75 % w/w 或更多。

【0090】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下至少 4 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。在一些具體實例中，延遲-延長釋放錠劑在 7.0 或更高的 pH 下可在 12 小時內、在 18 小時內、在 24 小時內、在 36 小時內或在 48 小時內展現美沙拉吡至少 90% 的釋放。

【0091】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，美沙拉吡的延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡

實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下至少 6 小時的期間、至少 8 小時的期間或至少 12 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。在一些具體實例中，延遲-延長釋放錠劑在 7.0 或更高的 pH 下可在 12 小時內、在 18 小時內、在 24 小時內、在 36 小時內或在 48 小時內展現美沙拉吡至少 90% 的釋放。

【0092】 該美沙拉吡 DR/ER 微型錠劑所達成之美沙拉吡的延遲-延長釋放達成了美沙拉吡在結腸的標靶遞送及選擇性延長釋放，從而對美沙拉吡可發揮治療功效的結腸提供美沙拉吡。

其他包衣

【0093】 在一些具體實例中，本案中所描述的延遲-立即釋放微型錠劑和本案中所描述的延遲-延長釋放微型錠劑之一者或兩者可進一步包含額外的醫藥上可接受之包衣。在一些具體實例中，提供一或兩種類型的微型錠劑，其具有在 pH-依賴性腸溶包衣外側的密封包衣及/或在 pH-依賴性腸溶包衣外側的經著色包衣。

單位劑量醫藥產品

【0094】 如前面所提及，本案亦提供單位劑量醫藥產品，其包含：(a) 複數個如本案中所述的延遲-立即釋放微型錠劑，其選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡及(b)複數個如本案中所述的延遲-延長釋放微型錠劑，其選擇性地在結腸釋放美沙拉吡。

【0095】 本案所描述的單位劑量醫藥產品包含美沙拉吡的單位劑量，其可為美沙拉吡的治療有效量，包括美沙拉吡的每日治療有效劑量或

美沙拉吡的每日治療有效劑量的分開劑量。如前面所討論的，用於治療炎症性腸病（諸如，潰瘍性結腸炎和輕度至中度的克隆氏症）的美沙拉吡治療有效量對於成年人類個體一般是每天約 2 至約 6 g，視需要以分開的二至四次劑量投予（例如：一天一次約 4 g、一天兩次約 2 g、一天四次約 1 g 等等）。舉例來說，對於任何疾病程度超過直腸炎的活動性潰瘍性結腸炎的患者，美沙拉吡治療劑量典型地在一天從約 2 g 至約 5 g，包括從約 2.4 至約 4.8 g/天，伴隨有或沒有直腸療法。因此，本案所描述的單位劑量醫藥產品可包括每單位劑量從約 0.4 g 至約 6 g 美沙拉吡，包括約 0.4 g、0.5 g、約 1 g、約 1.2 g、約 2 g、約 2.4 g、約 3 g、約 3.6 g、約 4 g、約 4.8 g、約 5 g、或約 6 g，諸如 0.5 g、1 g、2 g、3 g、4 g、5 g 或 6 g 及任何介於該等數值之間的量。

【0096】 本案所描述的單位劑量醫藥產品可經調配以遞送一個量的美沙拉吡至末端迴腸並將第二個量的美沙拉吡遞送至結腸，其係藉由將第一個所選擇的量的美沙拉吡提供於延遲-立即釋放(DR/IR)微型錠劑中並將第二個所選擇的量的美沙拉吡提供於延遲-延長釋放(DR/ER)微型錠劑中。每個種類的微型錠劑所提供的美沙拉吡的量可基於要治療的特定疾病或病況來選擇，諸如在消化道中各個區域（諸如末端迴腸及/或結腸）之疾病狀態的本質與程度。因此，單位劑量醫藥產品中所提供之美沙拉吡的從約 10 至約 90% w/w 可存在於延遲-立即釋放(DR/IR)微型錠劑中，且美沙拉吡的從約 90 至約 10% w/w 可存在於延遲-延長釋放(DR/ER)微型錠劑中。例如，基於延遲-立即釋放微型錠劑及延遲-延長釋放微型錠劑中所提供之美沙拉吡的總重量，單位劑量醫藥產品中所提供之美沙拉吡的至少 50% w/w，諸如約

50% w/w，或至少 70% w/w，諸如約 70% w/w、約 75% w/w、約 80% w/w 或更多可存在於延遲-延長釋放(DR/ER)微型錠劑中。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品中所提供之美沙拉吡的約 50% w/w 係提供於 DR/IR 微型錠劑中且美沙拉吡的約 50% w/w 係提供於 DR/ER 微型錠劑中。在其他具體實例中，至少約 50% w/w、至少約 60% w/w、至少約 70% w/w、至少約 75% w/w、或至少約 80% w/w 的美沙拉吡係提供於 DR/ER 微型錠劑中，諸如 50% w/w、50-80% w/w、約 60% w/w、約 65% w/w、約 70% w/w、約 70% w/w、約 75% w/w、約 75 % w/w、約 80 % w/w、約 85 % w/w 及約 90 % w/w 的美沙拉吡係提供於 DR/ER 微型錠劑中。

【0097】 在一些具體實例中，當根據以下條件進行試管內溶解測試時，本案所描述的單位劑量醫藥產品在 2 小時時展現的美沙拉吡釋放為 $\leq$ 10%，在 6 小時時為 45-75%，且在 14 小時時為 $\geq$ 90%：USP 裝置 2，在 37°C 及 100 rpm 下於 750 mL 的 0.1N HCL 中 2 小時，接著 1000 mL 的 pH 7 磷酸鹽緩衝液 12 小時。

【0098】 在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係呈含有 DR/IR 及 DR/ER 微型錠劑之單位劑量的小袋、膠囊或小瓶的形式。

製造方法

【0099】 本案所描述的組成物可用領域中已知的方法製作。一般來說，微型錠劑基質可藉由來濕造粒、碾壓或直接壓縮方法來製造。在一些具體實例中，DR/IR 微型錠劑是藉由以 pH-依賴性腸溶包衣包覆微型錠劑基質來製作。在一些具體實例中，DR/ER 微型錠劑是藉由以非 pH-依賴性延長釋放包衣及 pH-依賴性腸溶包衣包覆微型錠劑基質來製作，在包覆之間有適

當的乾燥時間。單位劑量醫藥產品係藉由以 DR/IR 與 DR/ER 微型錠劑的單位劑量填充容器（例如：小袋、膠囊或小瓶）來製備。

【0100】 在一些具體實例中，微型錠劑基質具有約 1.0-3.0 kp 的硬度，包括約 1.0、約 2.0 或約 3.0 kp 的硬度。在一些具體實例中，微型錠劑基質具有不超過約 1.0%的脆度。在一些具體實例中，微型錠劑基質具有不超過約 0.7%的脆度。在一些具體實例中，微型錠劑基質具有不超過約 0.5%的脆度。根據此等具體實例，所述微型錠劑比用於目前美沙拉吡產品中的顆粒更堅固。

【0101】 在圖 1 所說明的一些具體實例中，微型錠劑基質係藉由將美沙拉吡、填充劑及黏合劑造粒、於烘箱中乾燥及研磨的方法來製作。經研磨的顆粒接著與潤滑劑摻合，並且接著壓縮成所欲重量、硬度、厚度及脆度的微型錠劑基質。

【0102】 為製備 DR/IR 微型錠劑，在一些具體實例中，將經壓縮的微型錠劑基質以 pH-依賴性腸溶包衣包覆並可硬化(cured)，例如在烘箱中。可對硬化的 DR/IR 錠劑施加密封包衣。

【0103】 為製備 DR/ER 微型錠劑，在一些具體實例中，將經壓縮的微型錠劑基質以非 pH-依賴性延長釋放包衣包覆並可硬化，例如在烘箱中。可對經非 pH-依賴性延長釋放包衣包覆的微型錠劑基質施加 pH-依賴性腸溶包衣作為外部包衣，其可再次硬化，例如在烘箱中。可對雙層包覆的 DR/ER 微型錠劑施加密封包衣。

治療方法

【0104】 本案亦提供對有需要的個體投予美沙拉吡的方法，其包含向

該個體經口投予本案所描述的組成物或單位劑量醫藥產品。該個體可能罹患或處於發展出炎症性腸病（包括潰瘍性結腸炎或克隆氏病）的風險。該個體可能罹患活動性炎症性腸病或是可能在緩解中。因此，治療個體包括降低活動性炎症性腸病的症狀及/或期間並增加緩解期間的長度（例如：降低病發的可能性）。

【0105】 如前面所描述，本案所描述之組成物的經口投予提供了美沙拉吡在末端迴腸的延遲-立即釋放（例如：「爆發」釋放）且亦提供美沙拉吡在結腸的延長釋放。不欲受理論所侷限，由於罹患潰瘍性結腸炎的個體具有更大規模的疾病（例如，在末端迴腸與結腸中更大規模的發炎），咸信這樣的個體可特別受益於本案所描述的方法。同樣地，不欲受理論所侷限，罹患全結腸炎(pancolitis)或大規模性結腸炎（例如：發生在超過脾彎曲(explenic flexure)之上）及/或具有反洗迴腸炎(backwash ileitis)（例如：潰瘍性結腸炎中的末端迴腸發炎）的個體可特別受益於本案所描述的方法，例如，受益於以經口投予組成物的治療，該組成物提供美沙拉吡在末端迴腸的「爆發」釋放以及美沙拉吡在結腸的延長釋放，因為這樣的患者會受益於美沙拉吡在這些位置的局部作用。

【0106】 不欲受理論所侷限，亦咸信罹患克隆氏病的個體會受益於本案所描述的方法，特別是那些罹患迴腸、迴腸結腸或結腸疾病的個體。

【0107】 因此，本案亦提供治療炎症性腸病（包括潰瘍性結腸炎或克隆氏病）的方法，其包含向有需要的個體經口投予本案所述的組成物或單位劑量醫藥產品。如前面所注意到的，合適的個體可罹患潰瘍性結腸炎、全結腸炎、大規模性結腸炎、反洗迴腸炎之一或多種及/或克隆氏病、迴腸

疾病、迴腸結腸疾病及結腸疾病之一或多種。

【0108】 該方法可包含每天一或多次投予本案中所描述的組成物或單位劑量醫藥產品，諸如每天一、二、三、四、五或更多次。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係一天投予一次。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係一天投予兩次。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係一天投予三次。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係一天投予四次。在一些具體實例中，單位劑量醫藥產品係一天投予五次。

實施例

【0109】 包括以下具體實施例以作為本案所描述的組成物及單位劑量醫藥產品之說明。這些實施例絕非意欲限制揭示內容的範圍。揭示內容的其他方面對於揭示內容所相關的領域中的通常知識者而言是明顯的。

【0110】 可使用以下程序以生產以上描述的組成物及單位劑量醫藥產品。

實施例 1：延遲-立即釋放微型錠劑

【0111】 可藉由將美沙拉吡與諸如微晶纖維素之載劑連同諸如聚維酮（例如：聚維酮的水性溶液）的黏合劑造粒來製作美沙拉吡微型錠劑的基質，例如使用高剪切造粒方法，且接著乾燥該顆粒，諸如在烘箱中，例如，直到乾燥失重（LOD）低於 3.0%。經乾燥的顆粒接著可被研磨且經研磨的顆粒可與諸如硬脂酸鎂之潤滑劑摻合，諸如使用 V-摻合器。接著可藉由壓縮基質摻合物形成微型錠劑，諸如使用旋轉壓錠機。該等步驟說明於圖 1 及圖 2 的上方三分之一。

【0112】 DR/IR 微型錠劑可藉由將經壓縮的微型錠劑包衣接著硬化來製作，諸如使用流化床包覆裝置、使用腸溶包衣組成物，諸如包含含有諸如癸二酸二丁酯之塑化劑與諸如滑石的防黏劑之延遲-釋放包衣（諸如 Eudragit® L30D-55 的水性懸浮液）的組成物。視需要的密封包衣可施用至硬化的 DR/IR 微型錠劑，諸如使用流化床包衣裝置。該等步驟說明於圖 1 及圖 2 的中間三分之一的左側。

【0113】 以此方式製作的 DR/IR 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 3 中。

實施例 2：延遲-立即釋放微型錠劑

【0114】 如實施例 1 所述地製備的美沙拉吡微型錠劑基質可用於製備 DR/IR 微型錠劑，其係藉由將經壓縮的微型錠劑包衣，諸如藉由使用流化床包衣裝置、使用延長-釋放包衣（諸如包含羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(AQOAT®)的水性懸浮液腸溶包衣組成物），該包衣含有諸如檸檬酸三乙酯之塑化劑、諸如滑石的防黏劑及諸如月桂基硫酸鈉的潤滑劑/界面活性劑。

【0115】 以此方式製作的 DR/IR 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 4 中。

實施例 3：延遲-延長釋放微型錠劑

【0116】 如實施例 1 所述地製備的美沙拉吡錠微型劑基質可用於製備 DR/ER 微型錠劑，其係藉由將經壓縮的微型錠劑包衣，諸如藉由使用流化床包衣裝置、使用延長釋放包衣（諸如含有乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、檸檬酸三乙酯與滑石的水與酒精包衣懸浮液），以包衣重約 3%來施用。硬化後，該 ER-包衣微型錠劑進一步以延遲-釋放包衣包覆，諸如藉由使用流化床包衣裝置、使用延遲釋放包衣（諸如包含 Eudragit® FS30D 及

PlasACRYL™ T20 的組成物) 的水性懸浮液，接著硬化。視需要的密封包衣可施用至硬化的 DR/ER 微型錠劑上，諸如使用流化床包衣裝置。該等步驟說明於圖 1 及圖 2 的中間三分之一的右側。

【0117】 以此方式製作的 DR/ER 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 5 中。

實施例 4：延遲-延長釋放微型錠劑

【0118】 可以如上所述之方式製作 DR/ER 微型錠劑，使用含有乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、檸檬酸三乙酯與滑石的水與酒精 (hydroalcoholic) 包衣懸浮液作為延長釋放包衣，以包衣重約 7.5% 來施用，並使用 Eudragit® FS30D 及 PlasACRYL™ T20 的水性懸浮液作為延遲-釋放包衣。

【0119】 以此方式製作的 DR/ER 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 6 中。

實施例 5：延遲-延長釋放微型錠劑

【0120】 可以如上所述之方式製作 DR/ER 微型錠劑，使用含有乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、檸檬酸三乙酯與滑石的水與酒精包衣懸浮液作為延長釋放包衣，以包衣重約 10% 來施用，並使用 Eudragit® FS30D 及 PlasACRYL™ T20 的水性懸浮液作為延遲-釋放包衣。

【0121】 以此方式製作的 DR/ER 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 7 中。

實施例 6：延遲-延長釋放微型錠劑

【0122】 可以如上所述之方式製作 DR/ER 微型錠劑，使用含有乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素的水與酒精包衣懸浮液作為延長釋放包衣，以包衣重約 3% 來施用，並使用 Eudragit® FS30D 及 PlasACRYL™ T20 的水性懸浮液作為延遲-釋放包衣。

【0123】 以此方式製作的 DR/ER 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 8 中。

實施例 7：延遲-延長釋放微型錠劑

【0124】 可以如上所述之方式製作 DR/ER 微型錠劑，使用含有乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素的水與酒精包衣懸浮液作為延長釋放包衣，以包衣重約 5%來施用，並使用 Eudragit® S 100 及檸檬酸三乙酯的醇類溶液作為延遲-釋放包衣。

【0125】 以此方式製作的 DR/ER 微型錠劑的釋放模式顯示於圖 9 中。

實施例 8：DR/IR 微型錠劑+DR/ER 微型錠劑

【0126】 將如實施例 1 所述來製備的 DR/IR 微型錠劑及如實施例 5 所述來製備的 DR/ER 微型錠劑以 30:70 的比例組合。此組合產品的釋放模式顯示於圖 10 中。

【0127】 為製備醫藥產品，該組合的 DR/IR 及 DR/ER 微型錠劑可填入容器中，如圖 1 及圖 2 的底部三分之一所說明。為製備單位劑量醫藥產品，該組合的 DR/IR 及 DR/ER 微型錠劑之單位劑量可填入容器中。

實施例 9：DR/IR 微型錠劑+DR/ER 微型錠劑

【0128】 將如實施例 1 所述來製備的 DR/IR 微型錠劑及如實施例 5 所述來製備的 DR/ER 微型錠劑以 50:50 的比例組合。此組合產品的溶解模式顯示於圖 11 中。為製備醫藥產品，該組合的 DR/IR 及 DR/ER 微型錠劑可填入容器中，如圖 1 及圖 2 的底部三分之一所說明。為製備單位劑量醫藥產品，該組合的 DR/IR 及 DR/ER 微型錠劑之單位劑量可填入容器中。

實施例 10：DR/IR 微型錠劑+DR/ER 微型錠劑

【0129】 將如實施例 1 所述來製備的 DR/IR 微型錠劑及如實施例 6

所述來製備的 DR/ER 微型錠劑以 30:70 的比例組合。此組合產品的釋放模式顯示於圖 12 中。

實施例 11：DR/IR 微型錠劑+DR/ER 微型錠劑

【0130】 將如實施例 1 所述來製備的 DR/IR 微型錠劑及如實施例 7 所述來製備的 DR/ER 微型錠劑以 30:70 的比例組合。此組合產品的釋放模式顯示於圖 13 中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種用於向個體經口投予美沙拉吡(mesalazine)的單位劑量醫藥產品，其包含：
 - (a) 複數個具有 pH- 依賴性腸溶包衣的延遲-立即釋放微型錠劑(minitabket)，其包含含有美沙拉吡的經壓縮基質，其中該延遲-立即釋放微型錠劑選擇性地在末端迴腸釋放美沙拉吡；及
 - (b) 複數個具有內部的非 pH- 依賴性延長釋放包衣及外部的 pH- 依賴性腸溶包衣的延遲-延長釋放微型錠劑，其包含含有美沙拉吡的經壓縮基質，其中該延遲-延長釋放微型錠劑選擇性地在結腸釋放美沙拉吡；其中：

該單位劑量醫藥產品中(a)及(b)的相對量使得該單位劑量醫藥品中所提供的美沙拉吡的 10 至 90 % w/w 存在於(b)的延遲-延長釋放微型錠劑中；

該單位劑量醫藥產品中的美沙拉吡的總量為從約 0.4 至 6 g。
2. 如請求項 1 之單位劑量醫藥產品，其中該延遲-立即釋放微型錠劑在約 5.5 或大於 5.5 之 pH 釋放美沙拉吡。
3. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 120 分鐘內實質上釋放全部的美沙拉吡：USP 第 1 籃型(Type 1 Basket)，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。
4. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下

條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-立即釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於 90 分鐘內實質上釋放全部的美沙拉吡：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液。

5. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)之延遲-立即釋放微型錠劑在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 50% w/w。
6. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)之延遲-立即釋放微型錠劑在末端迴腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 30% w/w。
7. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該延遲-延長釋放微型錠劑在約 7 或大於 7 之 pH 釋放美沙拉吡。
8. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 4 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。
9. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 6 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2

小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。

10. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 8 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。
11. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中，當根據以下條件下進行試管內溶解測試時，該延遲-延長釋放微型錠劑在 pH 1.2 及 pH 4.5 下展現美沙拉吡實質上的零釋放，並在 pH 7.0 下於至少 12 小時的期間展現美沙拉吡的延長釋放：USP 第 1 籃型，在 37°C 及 100 rpm 下於 500 mL、pH 1.2 緩衝液的溶解介質中 2 小時，接著 pH 4.5 緩衝液 2 小時，接著 pH 7.0 緩衝液 12 小時。
12. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)之延遲-延長釋放微型錠劑在結腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 50% w/w。
13. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)之延遲-延長釋放微型錠劑在結腸釋放其美沙拉吡總含量的至少 70% w/w。
14. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該單位劑量醫藥產品中的美沙拉吡的總量為約 0.4 g 至約 6 g。
15. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該單位劑量醫藥產品中的美沙拉吡的總量為約 2 g 或約 4 g。
16. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮

基質及該(b)的經壓縮基質包含至少 85% w/w 的美沙拉吡。

17. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含至少 90% w/w 的美沙拉吡。
18. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含微粉化的美沙拉吡。
19. 如請求項 18 所述的單位劑量醫藥產品，其中該微粉化的美沙拉吡具有第 90 百分位 ($D(v,0.9)$) 不超過 30 μm 的粒徑分布。
20. 如請求項 18 或 19 所述的單位劑量醫藥產品，其中該微粉化的美沙拉吡具有典型值 $D(v,0.9)$ 為約 16-17 μm 的粒徑分布。
21. 如請求項 1-17 中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該美沙拉吡具有第 90 百分位 ($D(v,0.9)$) 不超過 100 μm 的粒徑分布。
22. 如請求項 1-17 中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該美沙拉吡具有典型值 $D(v,0.9)$ 為約 40-50 μm 的粒徑分布。
23. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡及醫藥上可接受的黏合劑。
24. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡及聚維酮 (povidone)。
25. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡、醫藥上可接受的黏合劑、醫藥上可接受的填充劑及醫藥上可接受的潤滑劑。
26. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的經壓縮基質及該(b)的經壓縮基質包含美沙拉吡、聚維酮、微晶纖維素及硬脂

酸鎂。

27. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(a)的 pH-依賴性腸溶包衣包含一或多種選自由以下者所組成之群的聚合物：甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯共聚物 1:1、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯。
28. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)的 pH-依賴性腸溶包衣包含一或多種選自由以下者所組成之群的聚合物：甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2、聚（丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸）[7:3:1]及羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯。
29. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含非 pH-依賴性延長釋放聚合物及孔洞形成劑。
30. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含乙基纖維素及孔洞形成劑。
31. 如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品，其中該(b)的非 pH-依賴性延長釋放包衣包含乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。
32. 一種向有需要的個體投予美沙拉吖之方法，其包含向該個體經口投予如前述請求項中任一項所述的單位劑量醫藥產品。
33. 一種治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病（Crohn's disease）的炎症性腸病的方法，其包含向個體經口投予如請求項 1-31 中任一項所述的單位劑量醫藥產品。
34. 一種美沙拉吖之用途，其係用於製備用於向有需要的個體經口投予美沙拉吖之醫藥品，其中該醫藥品包含如請求項 1-31 中任一項所述的單

位劑量醫藥產品。

35. 一種用於向有需要的個體經口投予美沙拉吖之如請求項 1-31 中任一項所述的單位劑量醫藥產品。
36. 一種用於治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病的炎症性腸病之如請求項 1-31 中任一項所述的單位劑量醫藥產品。
37. 一種美沙拉吖之用途，其係用於製備用於治療諸如潰瘍性結腸炎及輕度至中度克隆氏病的炎症性腸病之醫藥品，其中該醫藥品包含如請求項 1-31 中任一項所述的單位劑量醫藥產品。

圖式

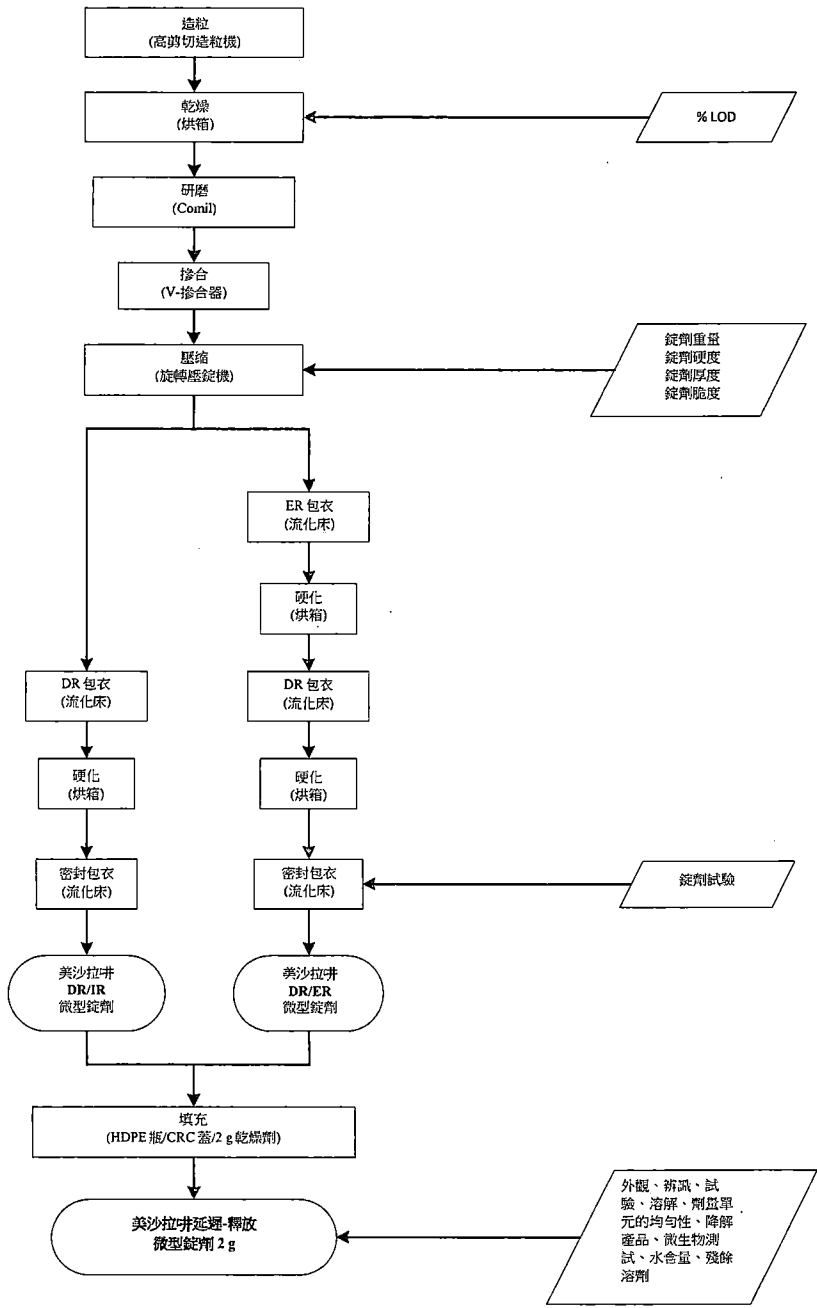


圖1

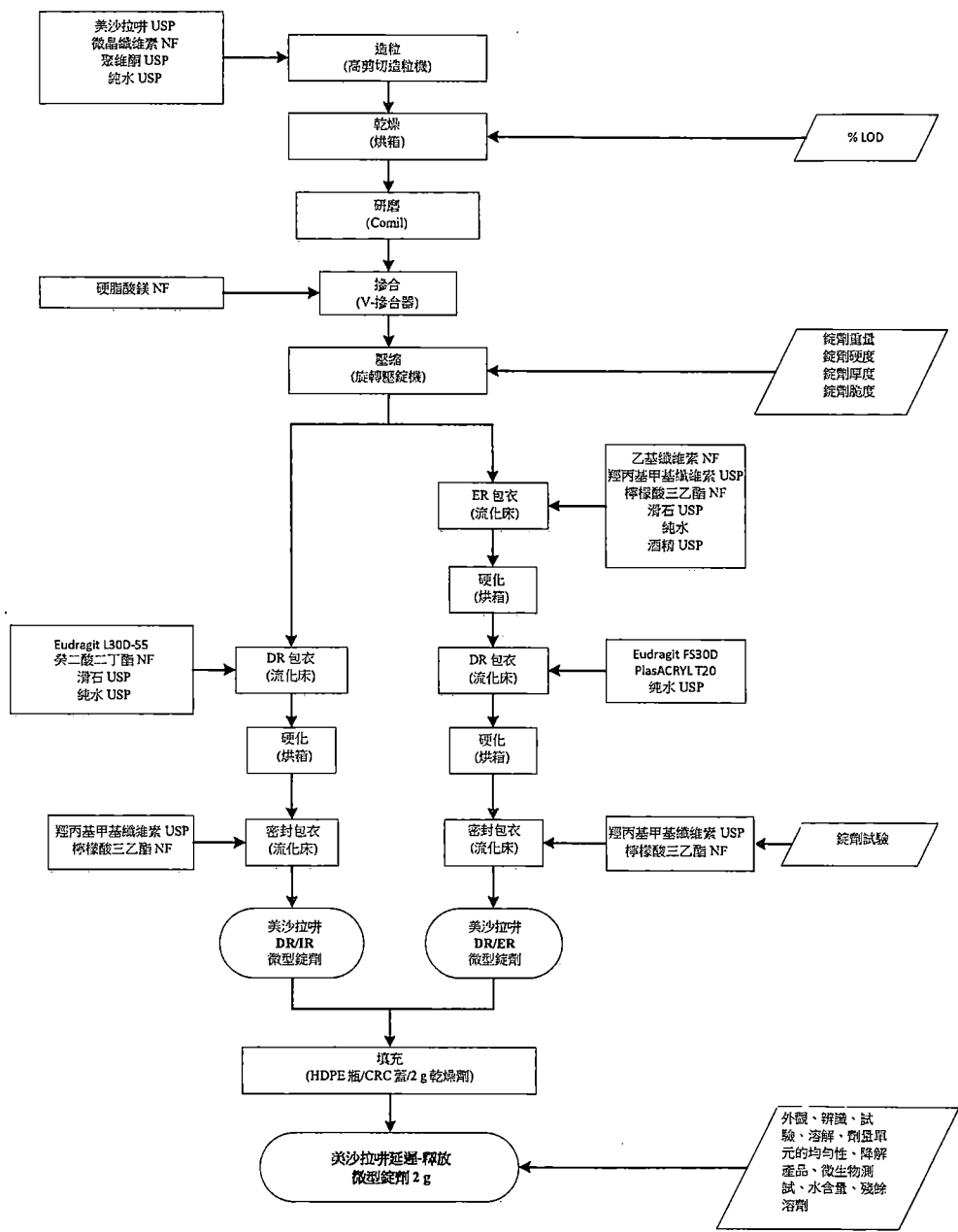


圖2

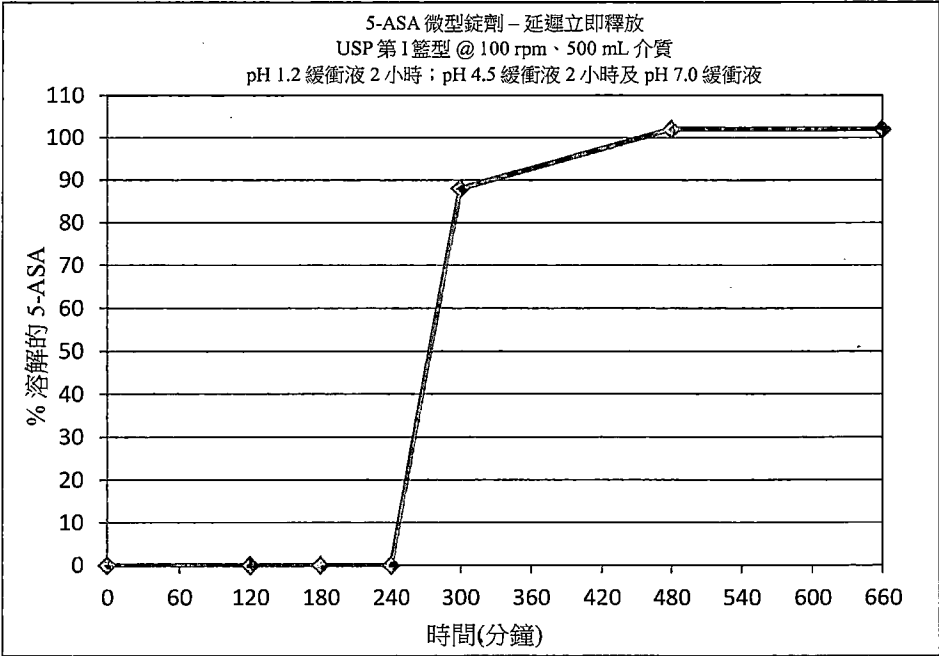


圖3

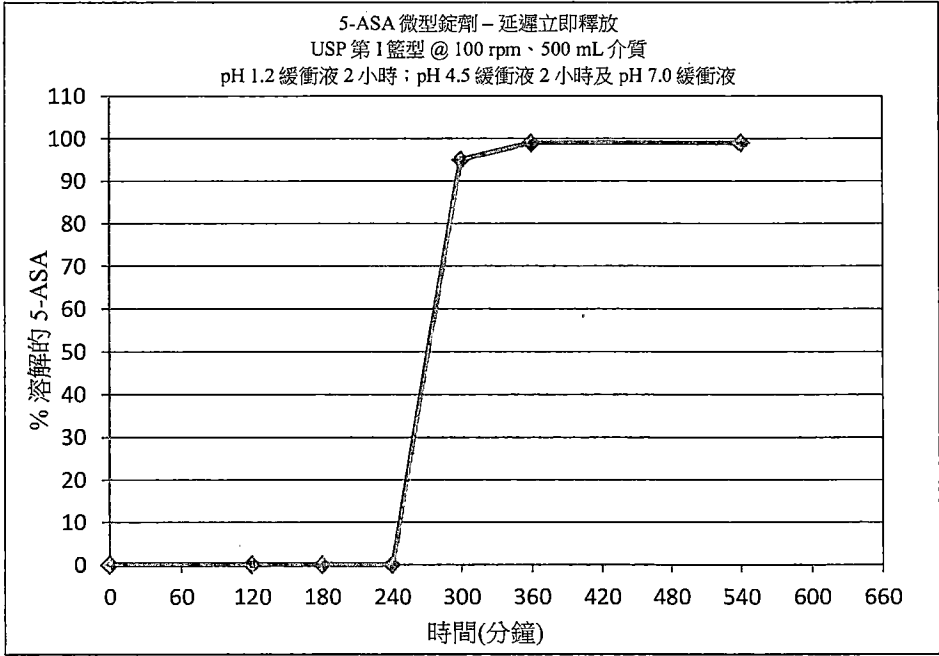


圖4

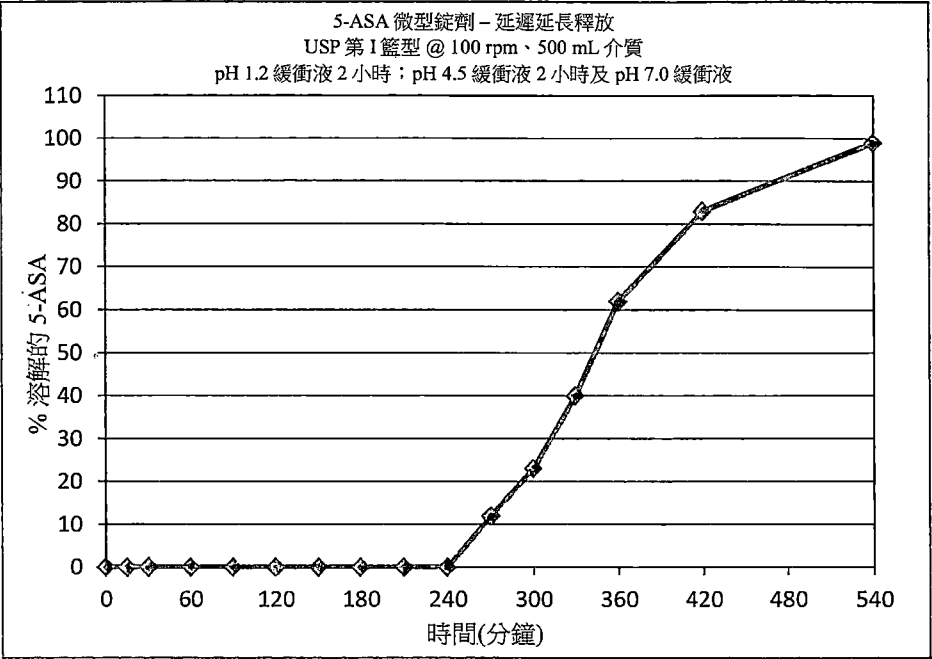


圖5

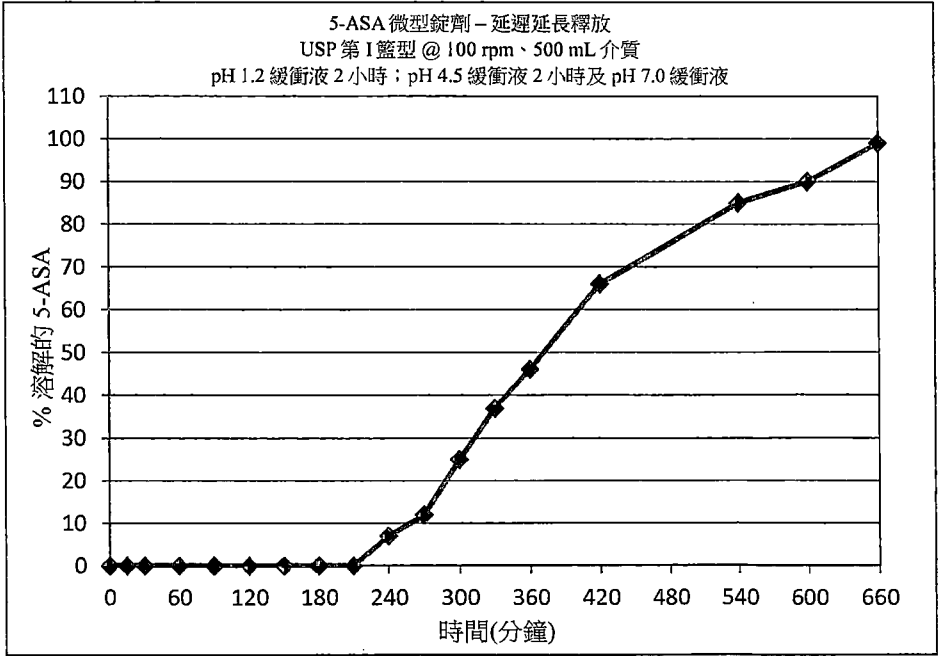


圖6

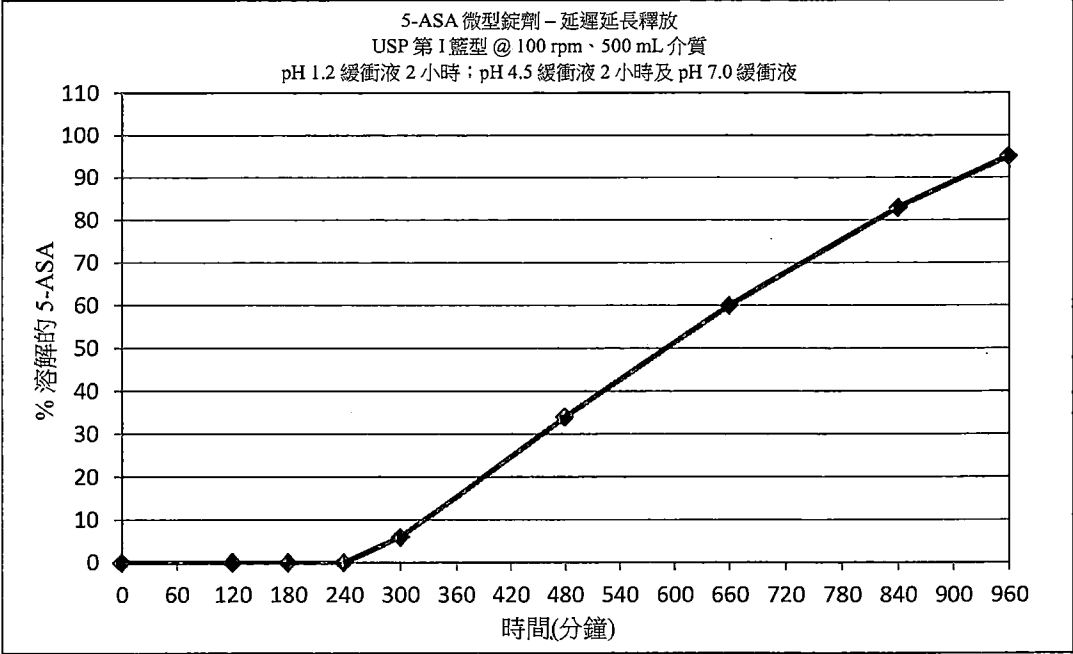


圖7

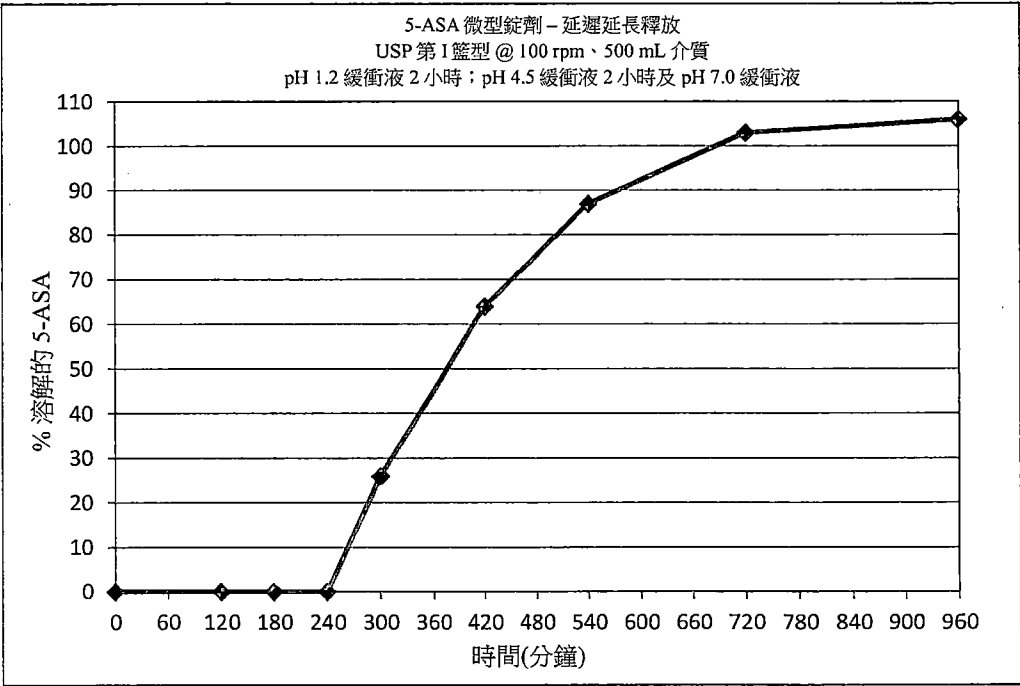


圖8

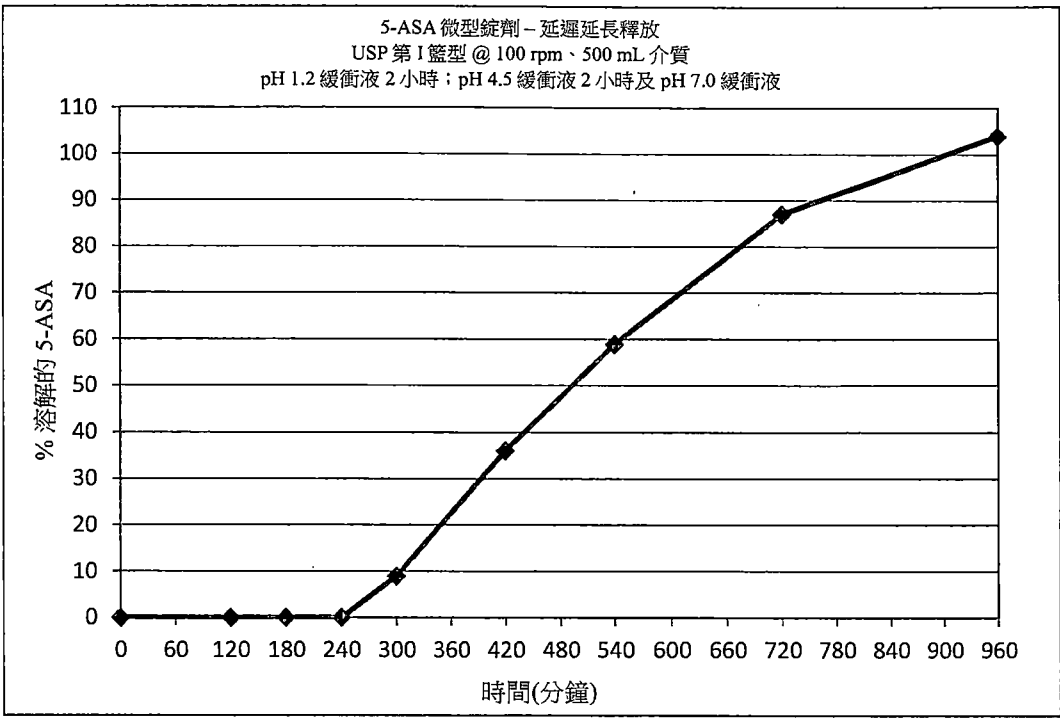


圖9

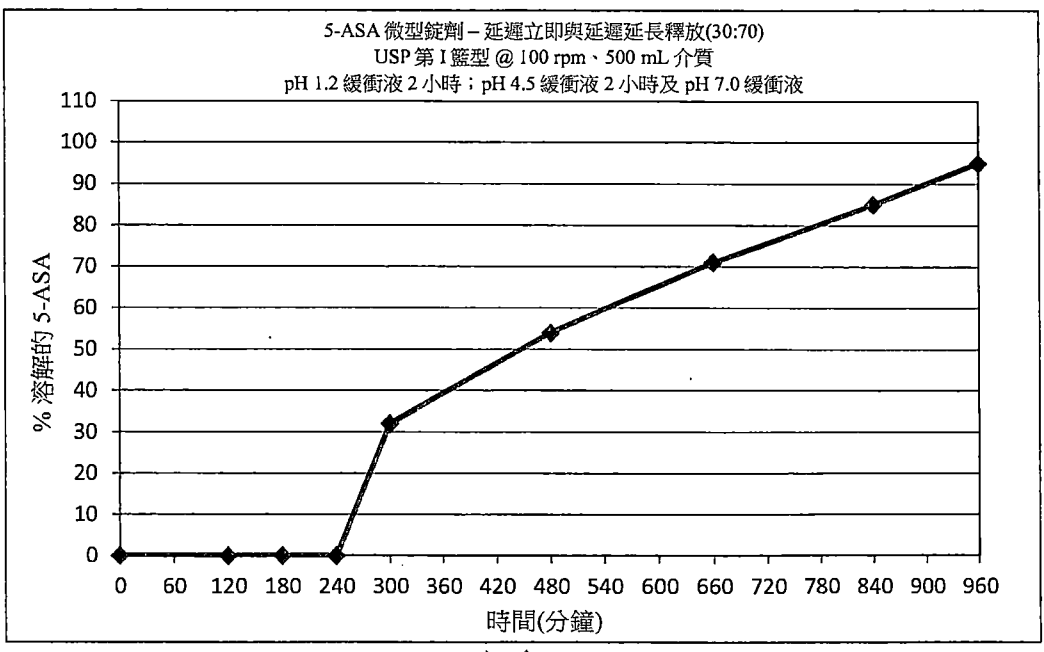


圖10

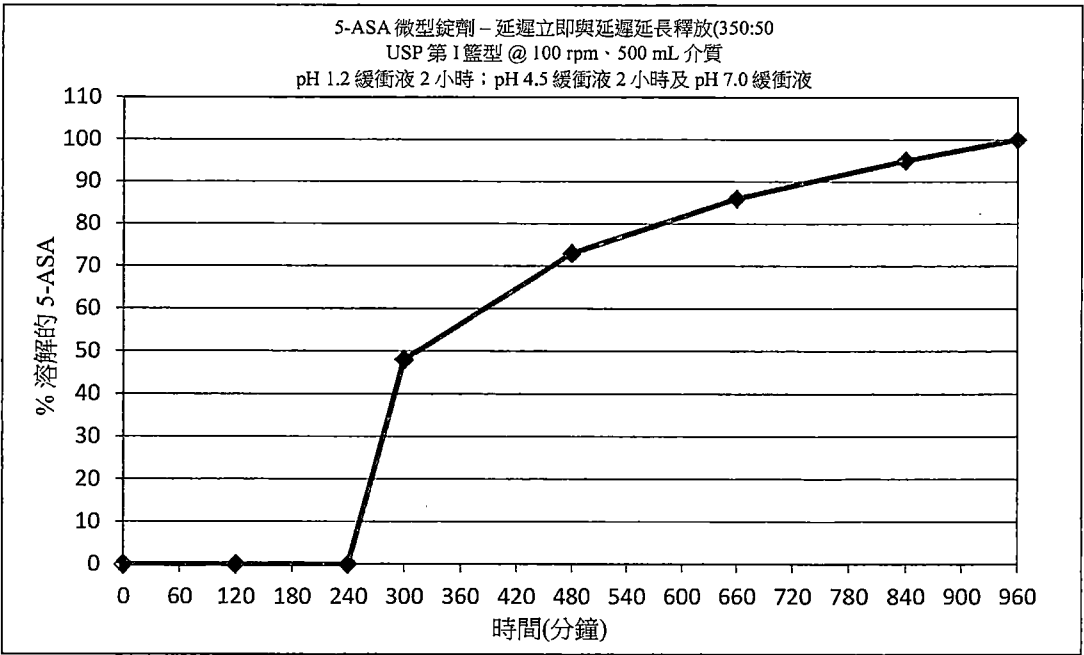


圖11

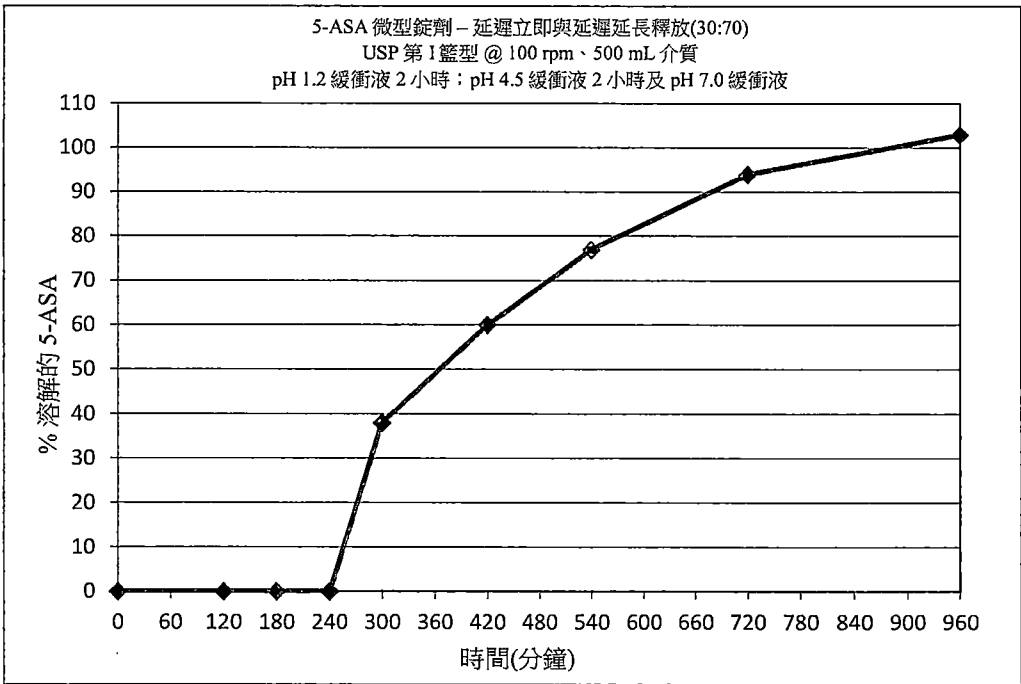


圖12

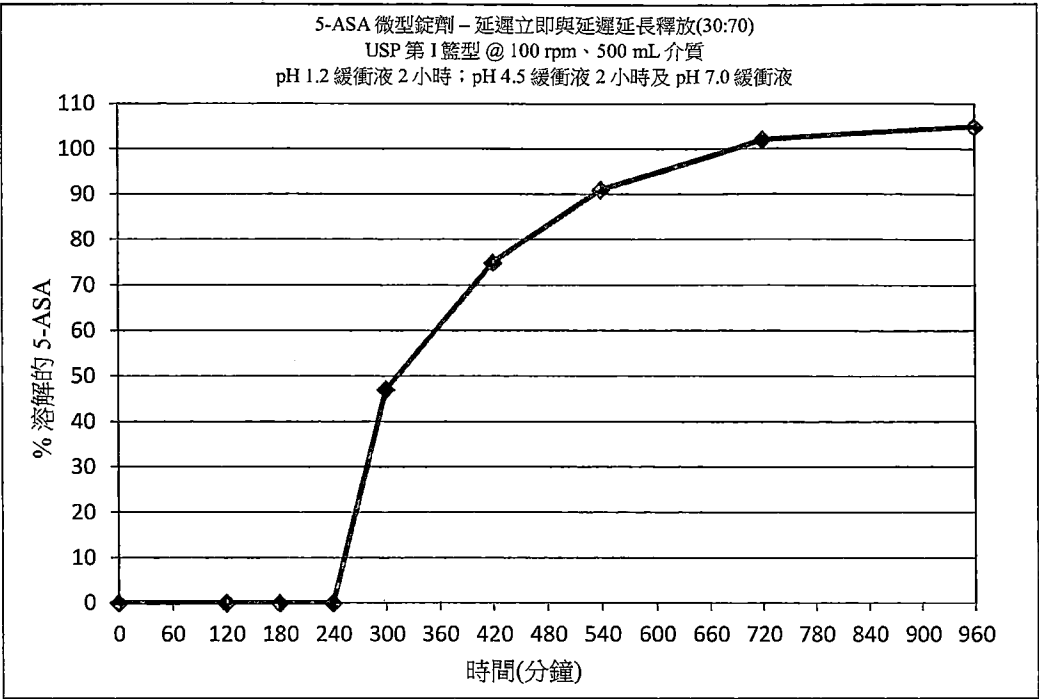


圖13