



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105682648 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

(21) 申请号 201480047438. 3

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2014. 08. 26

代理人 段菊兰 彭昶

(30) 优先权数据

13181735. 5 2013. 08. 26 EP

13190304. 9 2013. 10. 25 EP

14180569. 7 2014. 08. 11 EP

61/870096 2013. 08. 26 US

61/895740 2013. 10. 25 US

62/035898 2014. 08. 11 US

(51) Int. Cl.

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 31/225(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/068094 2014. 08. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/028472 EN 2015. 03. 05

(71) 申请人 前进制药公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 C. 加莱茨卡 C. 伦德费尔特

R. 鲁普 P. M. 安德森

权利要求书2页 说明书21页

(54) 发明名称

用于以低的日剂量施用的含富马酸二甲酯的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及含富马酸二甲酯(DMF)的药物组合物。更具体地,本发明涉及用于通过施用在 $410\text{mg}\pm 5\%$ 或 $400\text{mg}\pm 5\%$ 范围内的低的日剂量的富马酸二甲酯来治疗高增生性、炎性或自身免疫性疾病的口服使用的药物组合物,其中所述药物制剂呈溶蚀性骨架片剂的形式。

1. 药物组合物, 其在多发性硬化治疗中用于口服使用, 其中所述组合物呈包含片芯和一种或更多种包衣的溶蚀性骨架片剂的形式, 其中所述片芯包含

- i) 10重量%至80重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯, 和
- ii) 1重量%至50重量%的一种或更多种速率控制剂,

其中所述一种或更多种包衣中的至少一种是以所述芯的1.5重量%至3.5重量%的水平施加的肠溶衣, 并且

其中待向需要治疗多发性硬化的对象口服施用的富马酸二甲酯的剂量是每天410mg $\pm$ 5%或每天400mg $\pm$ 5%。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述待施用的剂量为每天410mg或400mg。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 其中所述片芯包含

- i) 30重量%至60重量%的富马酸二甲酯; 和
- ii) 3重量%至40重量%的一种或更多种速率控制剂。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物, 其中所述速率控制剂是水溶性聚合物。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物, 其中所述速率控制剂是纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述速率控制剂选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素和它们的混合物。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中所述速率控制剂是羟丙基纤维素。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述片芯另外包含粘合剂。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中所述粘合剂是乳糖。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素; 和
- iii) 40重量%-60重量%的乳糖。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素; 和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-10重量%的羟丙基纤维素; 和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

13. 根据权利要求11或12所述的药物组合物, 其中羟丙基纤维素的量是3重量%-6重量%。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述片芯另外包含0.15重量%-0.7重量%的硬脂酸镁和, 任选地, 0.05重量%至0.25重量%的二氧化硅。

15. 方法, 其治疗需要治疗多发性硬化的对象, 所述方法包括以权利要求1-14中任一项的药物组合物向有其需要的对象口服施用每天410mg $\pm$ 5%或每天400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

16. 权利要求15所述的方法,其中多发性硬化包括复发缓解型或进展型多发性硬化。

17. 根据权利要求15-16中任一项所述的方法,其中每天施用所述药物组合物一次、两次或三次。

18. 权利要求17所述的方法,其中在一天的不同时间以两个相等的剂量施用每天410mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

19. 权利要求18所述的方法,其中在早晨施用约205 mg富马酸二甲酯,并在当天的晚些时候施用剩余部分。

20. 权利要求17所述的方法,其中在一天的不同时间以两个相等的剂量施用每天400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

21. 权利要求20所述的方法,其中在早晨施用约200 mg富马酸二甲酯,并在当天的晚些时候施用剩余部分。

22. 方法,其治疗需要治疗多发性硬化的对象,所述方法包括向有其需要的对象口服施用每天410mg $\pm$ 5%或每天400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

23. 权利要求22所述的方法,其中多发性硬化包括复发缓解型或进展型多发性硬化。

24. 权利要求20-23中任一项所述的方法,其中所述富马酸二甲酯被配制成单元剂型,并且每日施用所述单元剂型一次、两次或三次。

25. 权利要求24所述的方法,其中在一天的不同时间以两个相等的剂量施用每天410mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

26. 权利要求25所述的方法,其中在早晨施用约205 mg富马酸二甲酯,并在当天的晚些时候施用剩余部分。

27. 权利要求24所述的方法,其中在一天的不同时间以两个相等的剂量施用每天400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

28. 权利要求27所述的方法,其中在早晨施用约200 mg富马酸二甲酯,并在当天的晚些时候施用剩余部分。

用于以低的日剂量施用的含富马酸二甲酯的药物组合物

[0001] 发明领域

本发明涉及含富马酸二甲酯(DMF)的药物组合物。更具体地,本发明涉及用于通过施用在 $410\text{mg} \pm 5\%$ 或 $400\text{mg} \pm 5\%$ 范围内的低的日剂量的富马酸二甲酯来治疗高增生性(hyperproliferative)、炎性或自身免疫性疾病的口服使用的药物组合物,其中所述药物制剂呈溶蚀性骨架片剂(erosion matrix tablet)的形式。

[0002] 发明背景

富马酸酯,即富马酸二甲酯与富马酸氢乙酯的盐的组合已持续多年被用在银屑病的治疗中。所述组合以商品名Fumaderm®进行销售。它呈用于口服使用的肠溶衣片剂的形式。

[0003] 可获得两种不同的剂量强度的Fumaderm® (Fumaderm® initial和Fumaderm®):

	Fumaderm® initial	Fumaderm®
富马酸二甲酯	30 mg	120 mg
富马酸氢乙酯, Ca 盐	67 mg	87 mg
富马酸氢乙酯, Mg 盐	5 mg	5 mg
富马酸氢乙酯, Zn 盐	3 mg	3 mg

旨在基于单独(individually)剂量方案中施加所述两种强度,所述剂量方案以剂量逐步增加的Fumaderm® initial开始,和随后在例如3周的治疗之后,换成Fumaderm®。但是,频繁出现的副作用导致一些患者在治疗早期就停药(discontinuation)。预期胃肠副作用和潮红可至少部分由处方制剂的释放性质来解释,其导致肠粘膜上的高局部药物浓度和随后的高药物代谢物血浆浓度。

[0004] 为降低副作用,EP-A-1 131 065、EP-A-1 059 920和EP-A-1 123 092建议含有DMF和/或MMF的微片剂的制备。

[0005] 降低非期望的副作用的另一方法是如在WO 2006/037342 A2中所公开的控释制剂的制备。

[0006] 此外,在WO 2010/079222 A1中公开了特定的控释制剂。此类控释制剂包含在溶蚀性骨架片剂中的一种或更多种富马酸酯,所述溶蚀性骨架片剂具有比本领域中常见的肠溶衣更薄的肠溶衣。在WO 2010/079222中公开的药物制剂显示极好的药物动力学参数。

[0007] 2008年,Kappos等人公开了关于口服富马酸酯制剂“BG00012”在患有复发-缓解型多发性硬化的患者中的效力和安全性的IIb期研究结果。研究结果显示关于主要终点(脑疾病活动,包括Gd+损害和新的或新扩大的T2-高信号损害的平均总数),与安慰剂相比,120 mg/天的剂量和360 mg/天的剂量都不表现统计上的显著差异。与安慰剂相比,发现仅720 mg/天的剂量具有统计上的显著效果。

[0008] 在那之后,随后的III期临床研究(DEFINE和CONFIRM)显示,在多发性硬化的治疗中,480 mg/天的DMF的剂量在几乎每个所测量的终点都具有与720 mg/天的剂量相类似的效力。

[0009] 在临床试验中施用的DMF制剂和给药方案已与潮红和胃肠(GI)副作用相关联,所述胃肠副作用例如腹泻、胃疼、胃痛、腹痛、腹部绞痛(abdominal cramps)、恶心、气胀、里急后重、腹中积气、大便次数增多、饱胀感和/或上腹部绞痛。

[0010] 鉴于以上内容,通过本发明欲解决的目的是降低用于治疗高增生性、炎性或自身免疫性疾病的有效的口服制剂中的富马酸二甲酯的日剂量。

[0011] 发明公开

已令人惊讶地发现解决以上目的的方案是使用剂量为每天410 mg $\pm$ 5%或每天400mg $\pm$ 5%的作为溶蚀性骨架片剂中唯一活性成分的富马酸二甲酯。

[0012] 溶蚀性骨架制剂将使得活性成分DMF在肠内腔(enteric lumen)内能够缓慢且受控的释放。缓慢的释放使得肠免疫系统甚至在吸收进入体循环之前和在吸收过程期间,能够持续延长的时间段暴露于有效成分(active principle)。除了全身性药理作用之外,该局部暴露局部诱导免疫调节。除了可能的全身效应之外,这些局部调节的免疫细胞介导全身性药理作用。通过这种缓慢且受控的释放,改善了DMF对于局部免疫系统细胞的活性,使得每天410mg $\pm$ 5%或400mg $\pm$ 5%的意想不到的低剂量水平的药物的药理活性成为可能。

[0013] 更具体地,本发明涉及以下方面:

根据第一个方面,本发明针对用于治疗高增生性、炎性或自身免疫性疾病的口服使用的药物组合物,其中所述组合物呈包含片芯和一种或更多种包衣的溶蚀性骨架片剂的形式,其中所述片芯包含

- i) 10重量%至80重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯,和
- ii) 1重量%至50重量%的一种或更多种速率控制剂,

其中所述一种或更多种包衣中的至少一种是以所述芯的1.5重量%至3.5重量%的水平施加的肠溶衣,并且

其中待向需要治疗高增生性、炎性或自身免疫性疾病的对象施用的富马酸二甲酯的剂量为每天410mg $\pm$ 5%或400mg $\pm$ 5%。

[0014] 富马酸二甲酯是包含在所述药物制剂中的唯一活性成分。

[0015] 根据本发明另一优选的方面,根据上述方面的药物组合物的片芯包含

- i) 30重量%至60重量%的富马酸二甲酯;和
- ii) 3重量%至40重量%的一种或更多种速率控制剂。

[0016] 优选所述速率控制剂是水溶性聚合物。甚至更优选所述速率控制剂是纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物。

[0017] 根据本发明另一优选的方面,所述速率控制剂选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素和它们的混合物。最优选地,所述速率控制剂是羟丙基纤维素。

[0018] 根据本发明另一优选的方面,根据以上方面中的任一方面的药物组合物的片芯包含粘合剂。根据一个优选的实施方案,所述粘合剂是乳糖。

[0019] 根据本发明更具体的实施方案,根据以上方面中的任一方面的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%-60重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 30重量%-60重量%的乳糖。

[0020] 更优选地,所述片芯包含:

- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 40重量%-60重量%的乳糖。

[0021] 更优选地,所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0022] 甚至更优选地,所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-10重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0023] 在本发明的另一方面,羟丙基纤维素在以上定义的片芯中的量为3重量%-6重量%。

[0024] 根据本发明的其它优选的实施方案,根据以上方面中的任一方面的所述药物组合物的所述片芯另外包含0.15重量%-0.7重量%的硬脂酸镁和,任选地,0.05重量%-0.25重量%的二氧化硅。

[0025] 在本发明的一个方面,所述药物组合物用于每日施用一次、两次或三次。优选每日施用一次或两次。

[0026] 根据以上方面中的任一方面的药物组合物用于治疗以下疾病:银屑病(包括中度至重度斑块型银屑病)、银屑病关节炎、神经性皮炎、炎性肠病,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎、多关节炎、多发性硬化,包括复发-缓解型多发性硬化(MS,包括RR-MS和进展型MS)、幼年型糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、SLE(系统性红斑狼疮)、皮肤红斑狼疮、舍格伦综合征、恶性贫血、慢性活动性(类狼疮性)肝炎、类风湿性关节炎(RA)、狼疮肾炎、重症肌无力、葡萄膜炎、难治性葡萄膜炎、春季结膜炎、寻常性天疱疮、硬皮病、视神经炎、恶性黑素瘤、局限性脱发、皮肤结节病、疼痛,例如神经根性疼痛(radicular pain)、与神经根病相关的疼痛、神经病性疼痛或坐骨神经痛/坐骨疼痛、器官移植(预防排斥)、结节病、脂性渐进性坏死或环形肉芽肿。

[0027] 最优选的是银屑病和多发性硬化的治疗。

[0028] 此外,本发明涉及以下实施方案:

1. 药物组合物,其呈包含片芯和一种或更多种包衣的溶蚀性骨架片剂的形式,其中所述片芯包含

- i) 10重量%至80重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯,和
- ii) 1重量%至50重量%的一种或更多种速率控制剂,

其中所述一种或更多种包衣中的至少一种是以所述芯的1.5重量%-3.5重量%的水平施加的肠溶衣,并且

其中所述溶蚀性骨架片剂包含410mg $\pm$ 5%或400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯。

[0029] 2. 上文第1项所述的药物组合物,其中所述片芯包含

- i) 30重量%至60重量%的富马酸二甲酯;和
- ii) 3重量%至40重量%的一种或更多种速率控制剂。

[0030] 3. 第1项或第2项所述的药物组合物,其中所述速率控制剂是水溶性聚合物。

[0031] 4. 第1-3项中任一项所述的药物组合物,其中所述速率控制剂是纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物。

[0032] 5. 第4项所述的药物组合物,其中所述速率控制剂选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素和它们的混合物。

[0033] 6. 第5项所述的药物组合物,其中所述速率控制剂是羟丙基纤维素。

[0034] 7. 前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述片芯另外包含粘合剂。

[0035] 8. 第7项所述的药物组合物,其中所述粘合剂是乳糖。

[0036] 9. 第1-8项中任一项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-60重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 30重量%-60重量%的乳糖。

[0037] 10. 第9项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 40重量%-60重量%的乳糖。

[0038] 11. 第10项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0039] 12. 第11项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-10重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0040] 13. 第1-8项中任一项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-60重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-6重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 30重量%-60重量%的乳糖。

[0041] 14. 第13项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-6重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 40重量%-60重量%的乳糖。

[0042] 15. 第14项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-6重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0043] 16. 第15项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-48重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%-5.5重量%的羟丙基纤维素;和
- iii) 48重量%-60重量%的乳糖。

[0044] 17. 前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述片芯另外包含0.15重量%-0.7重量%的硬脂酸镁和,任选地,0.05重量%至0.25重量%的二氧化硅。

[0045] 18. 前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述溶蚀性骨架片剂包含约410 mg的富马酸二甲酯。

[0046] 19. 前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述溶蚀性骨架片剂包含约400 mg的富马酸二甲酯。

[0047] 20. 前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述富马酸二甲酯呈结晶粉末的形式。

[0048] 21. 治疗有其需要的对象的银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化或类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向所述对象施用呈包含片芯和一种或更多种包衣的溶蚀性骨架片剂形式的药物制剂,其中所述片芯包含

- i) 10重量%至80重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯,和
- ii) 1重量%至50重量%的一种或更多种速率控制剂,

其中所述一种或更多种包衣中的至少一种是以所述芯的1.5重量%-3.5重量%的水平施加的肠溶衣,并且

其中待施用的富马酸二甲酯的剂量是每天410mg $\pm$ 5%或400mg $\pm$ 5%。

[0049] 22. 第21项所述的方法,其中所述片芯包含

- i) 30重量%至60重量%的富马酸二甲酯;和
- ii) 3重量%至40重量%的一种或更多种速率控制剂。

[0050] 23. 第21项或第22项所述的方法,其中所述速率控制剂是水溶性聚合物。

[0051] 24. 第21-23项中任一项所述的方法,其中所述速率控制剂是纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物。

[0052] 25. 第24项所述的方法,其中所述速率控制剂选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素和它们的混合物。

[0053] 26. 第25项所述的方法,其中所述速率控制剂是羟丙基纤维素。

[0054] 27. 第21-26项中任一项所述的方法,其中所述片芯另外包含粘合剂。

[0055] 28. 第27项所述的方法,其中所述粘合剂是乳糖。

[0056] 29. 第21-28项中任一项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:

- i) 35重量%-60重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 30重量%-60重量%的乳糖。
- [0057] 30. 第29项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 40重量%-60重量%的乳糖。
- [0058] 31. 第30项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-12重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 45重量%-60重量%的乳糖。
- [0059] 32. 第31项所述的药物组合物,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-10重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 45重量%-60重量%的乳糖。
- [0060] 33. 第32项中任一项所述的方法,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-55重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-6重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 40重量%-60重量%的乳糖。
- [0061] 34. 第33项所述的方法,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-50重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-6重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 45重量%-60重量%的乳糖。
- [0062] 35. 第34项所述的方法,其中所述片芯包含:
- i) 35重量%-48重量%的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%-5.5重量%的羟丙基纤维素;和
 - iii) 48重量%-60重量%的乳糖。
- [0063] 36. 第21-35项中任一项所述的方法,其中所述片芯另外包含0.15重量%-0.7重量%的硬脂酸镁,和任选地,0.05重量%至0.25重量%的二氧化硅。
- [0064] 37. 第21-36项中任一项所述的方法,其中待施用的富马酸二甲酯的剂量为每天约410 mg或约400 mg的富马酸二甲酯。
- [0065] 38. 第21-37项中任一项所述的方法,其中所述富马酸二甲酯呈结晶粉末的形式。
- [0066] 39. 第21-38项中任一项所述的方法,其中每日施用所述组合物一次、两次或三次。
- [0067] 40. 第39项所述的方法,其中所述溶蚀性骨架片剂包含410mg $\pm$ 5%或400mg $\pm$ 5%的富马酸二甲酯,且每日施用所述溶蚀性骨架片剂一次。
- [0068] 41. 第40项所述的方法,其中所述溶蚀性骨架片剂包含约410mg或400mg的富马酸二甲酯。
- [0069] 42. 第21项所述的方法,其中所述方法包括向有其需要的对象施用上文第1项所

述的溶蚀性骨架片剂,其中在禁食条件下口服施用所述溶蚀性骨架片剂之后,富马酸二甲酯一经水解,在所述对象的血浆中出现富马酸单甲酯,且所述对象的血浆中的富马酸单甲酯的C_{max}为介于约0.3 mg/L和约2 mg/L之间。

[0070] 43. 第21项所述的方法,其中所述方法包括向有其需要的对象施用第1项所述的溶蚀性骨架片剂,其中在禁食条件下口服施用所述溶蚀性骨架片剂之后,富马酸二甲酯一经水解,在所述对象的血浆中出现富马酸单甲酯,且所述对象的血浆中的富马酸单甲酯的T_{max}为介于约1.5 h和约4.5 h之间。

[0071] 44. 第21项所述的方法,其中所述方法包括向有其需要的对象施用第1项所述的溶蚀性骨架片剂,其中在禁食条件下口服施用所述溶蚀性骨架片剂之后,富马酸二甲酯一经水解,在所述对象的血浆中出现富马酸单甲酯,且开始于施用后的第一个小时之内的所述对象的血浆中的富马酸单甲酯的循环血浆浓度经约1h至4.5h具有至少50%的所获得的C_{max},并可总共在约5h至8h的过程中测量。

[0072] 45. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有银屑病。

[0073] 46. 第45项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有轻度至中度斑块型银屑病、中度至重度斑块型银屑病或重度斑块型银屑病。

[0074] 47. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有银屑病关节炎。

[0075] 48. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有多发性硬化。

[0076] 49. 第48项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有复发-缓解型多发性硬化或进展型MS。

[0077] 50. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有类风湿性关节炎。

[0078] 51. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有皮肤红斑狼疮,包括皮肤盘状红斑狼疮。

[0079] 52. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有环形肉芽肿。

[0080] 53. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有皮肤结节病。

[0081] 54. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有局限性脱发。

[0082] 55. 第21-44项中任一项所述的方法,其中所述有其需要的对象具有脂性渐进性坏死。

[0083] 本发明的详细描述

根据本申请呈骨架片剂形式的药物组合物是以持续的方式释放活性成分,即富马酸二甲酯的控释制剂。更具体地,溶蚀性骨架优选导致富马酸二甲酯的释放-当经受在37℃和100 rpm的桨速下进行的体外溶出试验时,其中在所述试验的第一个2小时期间采用0.1 N 盐酸作为溶出介质,并随后采用0.05 M磷酸盐缓冲液pH 6.8作为溶出介质-如下:

在所述试验开始后的第一个2小时内,释放包含在所述药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的约0% w/w至约10% w/w,优选0% w/w至约5% w/w,更优选0% w/w至≤2% w/w,和

在所述试验开始后的第一个2.5小时内,释放包含在所述药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的约2% w/w至约20% w/w,和

在所述试验开始后的第一个3.5小时内,释放包含在所述药物组合物中的富马酸二甲

酯的总量的约35% w/w至约65% w/w,例如25% w/w至约65%,和

在所述试验开始后的第一个6小时内,释放包含在所述药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的 $\geq 85\%$ w/w。

[0084] 在本文上下文中,可互换地使用术语“API”(其为“活性药物成分”的缩写)和术语“活性物质”,并且指的是将从根据本发明的药物制剂中释放的富马酸二甲酯。

[0085] 关于体外方法,可利用建立完善的方法,特别是由官方专著像例如美国药典(United States Pharmacopeia: USP)或欧洲药典(European Pharmacopeia)描述的方法。本领域技术人员会知晓选择哪种方法以及如何选择具体的条件,以进行所述体外试验。例如,USP规定在 37 ± 1.0 例如 37 ± 0.5 摄氏度(degrees Celsius)/摄氏度(Centigrade)下进行体外试验。在一方面,合适的溶出试验是如美国药典中所描述地测定溶出曲线的试验,在 37°C 下使用以100 rpm的桨式溶出装置,在所述试验的第一个2小时期间采用0.1 N盐酸作为溶出介质,并随后针对剩余的试验期间采用0.05 M磷酸盐缓冲液pH 6.8作为溶出介质。本领域技术人员会知晓如何调节所施加的条件,如温度、pH、桨速、持续时间等。在又一方面,如下进行体外溶出试验:使用具有1升容器的II型USP装置(桨式)。将浴温设定为 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$,并将桨速设定为100 rpm。将一片片剂放置在一个含有750 ml 0.1N HCl (pH 1.2)的容器中超过2h。在那之后,通过添加220 ml-250 ml 0.2M磷酸钠缓冲液将pH变为6.8。至少在2h、2.5h、3.5h和6h后取出2.5 ml样品,即刻将之储存在 2°C - 8°C 下,并通过HPLC分析DMF。HPLC参数设定如下:柱:Phenomenex Luna C18, 50×4.6 mm, $3\mu\text{m}$;柱加热炉温度 30°C ;流动相:甲醇:20 mM磷酸盐缓冲液pH 3.0 (35:65 v/v),注射体积:5 μl ,流速:0.8 ml/min,UV-检测器波长:210 nm,运行时间5 min,DMF保留时间约3.5 min。

[0086] 可通过以下步骤试验体内释放:在预定的时间段测量血浆浓度,从而获得富马酸二甲酯或(若相关)其代谢物的血浆浓度对时间的曲线。此外,预期代谢已经在胃肠道内或在通过胃肠粘膜期间发生。因此,当施用富马酸二甲酯时,在血浆中寻找的相关组分可为富马酸的单甲酯而不是二甲酯。

[0087] 还可使用其它试验来测定或测量活性物质的体内释放。因此,可使用动物(如小型猪、狗、猴子等)作为模型。所述动物接受研究中的组合物,并在规定的时间段后,收集血样,并测定血浆或特定器官中活性成分(或其代谢物,若相关)的含量,或从肠内容物中提取活性成分(或其代谢物,若相关)。

[0088] 另一试验牵涉动物肠或人肠的特定区段的使用。将所述区段放置在合适的装置中,所述装置含有由该区段分隔的两个隔间(供给隔间和接收隔间),并将研究中的组合物放置在一个隔间(供给隔间)中的合适的介质中。所述组合物将释放活性物质,所述活性物质随后被转运穿过肠区段。因此,在接收隔间中,以合适的时间间隔测量活性物质(或其代谢物,若相关)的浓度。

[0089] 本领域技术人员将能够使上述方法适用于特定的组合物。

[0090] 在本文上下文中,术语“相对生物利用率”指在施用两种不同的制剂或参考产品之后,体内吸收药物的量(表示为曲线下的面积(AUC))的比较。在本文上下文中,可检测以施用的实际药物的形式,或作为其代谢物的形式的吸收的药物的量(表示为AUC)。可将相对生物利用率表示为参考AUC的百分比,即AUC%。

[0091] 在本文上下文中,术语“变异性”指在施用药物制剂或参考制剂之后,PK参数(如

C_{max}和AUC)的变异性。可将变异性表示为PK参数的变异系数(CV),即标准偏差与平均值的比。本文参考PK参数值,例如C_{max}和T_{max},指从饱食或禁食对象的人临床研究中获得的平均值。

[0092] 在本文上下文中,术语“耐受性”指对象和/或患者忍受药物的潜力。一方面,将“耐受性”确定为在治疗的早期,例如在治疗开始的头三个月内,例如在治疗开始的第一个月内,例如在治疗开始的头两周内,例如在治疗开始的第一周内,例如在治疗开始的头三天内,例如在治疗开始的第一天内,例如在治疗的第一剂量之后对象和/或患者忍受药物的潜力。与具有较差的耐受性的药物相比,具有较好的耐受性的药物在对象和/或患者中产生较少的副作用。

[0093] 在本文上下文中,术语“基本上不存在”指少于约1%,例如少于约0.5%,例如少于约0.3%,例如约0.0%的水平。

[0094] 在本文上下文中,可互换地使用术语“速率控制剂”和“呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂”,并且指能够持续和/或延长活性物质的体内和/或体外释放的试剂。

[0095] 如上所述,活性物质的体内和/或体外释放是“受控的”,即与市售的Fumaderm® 组合物相比延长和/或缓慢的。在本文上下文中,术语“受控的”意欲表明在比Fumaderm® 更长的时间段期间,例如至少在比Fumaderm® 长至少1.2倍,例如,如至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍的时间段期间释放活性物质。因此,若例如在合适的试验开始后的3小时,从Fumaderm® 片剂释放100%的富马酸二甲酯,那么至少在合适的试验开始后的3.6小时释放根据本发明的组合物中的100%的富马酸二甲酯。

[0096] 预期根据本发明的制剂提供改善的耐受性,例如较少和/或较不严重的胃肠(GI)副作用,例如较少和/或较不严重的发红发作(redness episode),例如较少和/或较不严重的潮红发作。

[0097] 如在本发明中所使用的,胃肠(GI)副作用可包括,但不限于腹泻、呕吐、胃疼、胃痛、腹痛、腹部绞痛、恶心、气胀、里急后重、腹中积气、大便次数增多、饱胀感和/或上腹部绞痛。

[0098] 在本文上下文中,GI相关的副作用的降低意欲表示将施用根据本发明的制剂之后观察到的GI副作用与施用Fumaderm® 之后观察到的GI副作用相比,在给定的经治疗的患者人群中的严重性和/或发病率的降低。因此根据该定义,可将GI相关的副作用的降低解释为以上列举的任何GI副作用的发病率的显著降低,例如发病率降低至少10%,或更优选发病率降低至少20%,或甚至更优选发病率降低超过30%。也可将GI相关的副作用的降低表示为以上列举的任何GI副作用的严重性的显著降低,例如腹泻、呕吐、胃疼、胃痛、腹痛、腹部绞痛、恶心、气胀、里急后重、腹中积气、大便次数增多、饱胀感或上腹部绞痛的严重性和/或频率降低。可在临床试验场所中监测如上所述的GI相关的副作用的降低,将根据本发明的制剂的施用直接与Fumaderm® 或与安慰剂相比较。在安慰剂对照试验的情况下,可将与安慰剂组相比较的GI相关的副作用在接受根据本发明的制剂的患者中的发病率与将Fumaderm® 与安慰剂相比较的历史试验相比较(见例如Altmeyer等人, J. Am. Acad. Dermatol. 1994;充分参考:Altmeyer PJ等人,富马酸衍生物的抗银屑病作用. 100例患者的多中心双盲研究结果(Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients). J. Am. Acad. Dermatol. 1994;

30: 977-81)。

[0099] 在另一方面,根据本发明的制剂-经口服施用并与口服施用等效剂量的Fumaderm®片剂之后所获得的相比较-降低了(GI)副作用(频率和/或严重性)。

[0100] WO 2010/079222 A1公开了溶蚀性骨架制剂经口服施用并与口服施用等效剂量的Fumaderm®片剂之后所获得的相比较,降低了非期望的副作用,特别是潮红(频率和/或严重性)。鉴于400 mg±5%或410 mg±5%的低日剂量,这些和其它副作用的频率和强度被进一步降低。

[0101] 在本文上下文中,术语“潮红”描述皮肤发红,伴随脸部和/或颈部以及很少上干和腹部或全身的温热感或灼烧感一起的阵发性发作(episodic attacks)。正是所述发作的短暂特性将潮红与光敏性的持续性红斑或急性接触反应区分开来。经延长的时间段的重复性潮红可导致毛细血管扩张,且偶尔导致典型的脸部玫瑰痤疮(rosacea)(Greaves MW. 潮红和潮红综合征、玫瑰痤疮和口周皮炎(Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis). 在:Champion RH, 等人, 编Rook/Wilkinson/Ebling皮肤病学教材, 第6版, 第3卷, 牛津, UK: Blackwell Scientific, 1998:2099-2104)。

[0102] 在本文上下文中,潮红的减少意欲表示与施用Fumaderm®之后观察到的潮红相比,施用根据本发明的制剂之后观察到的潮红在给定的经治疗的患者人群中的严重性和/或发病率/频率降低,并可例如,如O' Toole等人. Cancer 2000, 88(4): 第770-776页所描述地进行测量。因此根据该定义,可将潮红的减少解释为潮红的发病率和/或严重性的降低。在本发明的一个方面,潮红的发病率降低至少约1/4,在本发明的又一方面,发病率降低至少约1/3,在本发明的又一方面,发病率降低至少约1/2,和在本发明的另一方面,潮红发病率降低约2/3或更多。类似地,在本发明的一个方面,严重性降低至少约1/4,在本发明的又一方面,降低至少约1/3,在本发明的又一方面,降低至少1/2,和在本发明的另一方面,降低至少约2/3。最优选,但不要求潮红发病率和严重性降低100%。可在临床试验场所中监测如上所述的潮红的减少,例如,将根据本发明的化合物的施用与例如,Fumaderm®的施用相比较。在Fumaderm®对照试验的情况下,可比较与Fumaderm®组相比较的接受根据本发明的化合物的患者的潮红的发病率和严重性(定义为轻度、中度或重度)。

[0103] 在一个方面,将潮红的严重性确定为所涉及的体表面积。

[0104] 在一个实施方案中,可根据“患者的临床试验”如上所述进行此类临床试验。在另一实施方案中,可根据“健康志愿者的临床试验”如上所述进行此类临床试验。

[0105] 在另一方面,根据本发明的制剂-经口服施用并与口服施用等效剂量的Fumaderm®片剂之后所获得的相比较-减少了发红(频率和/或严重性)。

[0106] 在本文上下文中,术语“发红”描述了皮肤发红的阵发性发作。在一个方面,所述发红发生于脸部、颈部和较少地,上干和腹部。

[0107] 在本文上下文中,发红的减少意欲表示与施用Fumaderm®之后观察到的发红相比较,施用根据本发明的制剂之后观察到的发红在给定的经治疗的患者人群中的严重性和/或发病率/频率降低,并可,例如由临床医师或护士评估。

[0108] 因此根据该定义,可将发红的减少解释为发红的发病率和/或严重性的降低。在本发明的一个方面,发红的发病率降低至少约1/4,在本发明的又一方面,发病率降低至少约1/3,在本发明的又一方面,发病率降低至少约1/2,和在本发明的另一方面,发红发病率降

低约2/3或更多。类似地,在本发明的一个方面,严重性降低至少约1/4,在本发明的又一方面,降低至少约1/3,在本发明的又一方面,降低至少1/2,和在本发明的另一方面,降低至少约2/3。最优选,但不要求发红发病率和严重性降低100%。可在临床试验场所中监测如上所述的发红的减少,例如,将根据本发明的化合物的施用与例如,Fumaderm®的施用相比较。在Fumaderm®对照试验的情况下,可比较与Fumaderm®组相比较的接受根据本发明的化合物的患者的发红的发病率和严重性(定义为轻度、中度或重度)。

[0109] 在一个方面,将发红的严重性确定为所涉及的体表面积。

[0110] 在一个实施方案中,可根据“患者的临床试验”如上所述进行此类临床试验。

[0111] 在又一实施方案中,可根据“健康志愿者的临床试验”如上所述进行此类临床试验。

[0112] 在一个实施方案中,与Fumaderm®相比,本发明的制剂的相对生物利用率为至少约75%,例如至少约80%,例如至少约85%,例如至少约90%,例如至少约95%,例如约100%。

[0113] 在本文上下文中,术语“溶蚀性骨架”指下述骨架:其中API的释放不取决于本征扩散过程,而是骨架溶蚀速率的结果。通过采取控制良好的方式剥去可溶蚀的骨架层,将获得预定量的API,且API的释放取决于骨架的溶胀和溶出或溶蚀的速率,并取决于API的溶出速率、溶解度和扩散速率。

[0114] 在本发明的一个方面,速率控制剂是水溶性聚合物。如本文所使用的,术语“水溶性聚合物”表示用于药物用途的常规聚合物,所述聚合物在水中具有大于10 mg/ml的溶解度。合适的水溶性聚合物包括,但不限于,例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素。根据优选的实施方案,水溶性聚合物是羟丙基纤维素。

[0115] 如本文所使用的,术语“水不溶性聚合物”表示用于药物用途的常规聚合物,所述聚合物在水中具有不大于10 mg/ml的溶解度。

[0116] 在本发明的另一方面,所述溶蚀性骨架基本不含水不溶性聚合物。在又一方面,所述溶蚀性骨架不含水不溶性聚合物。

[0117] 在本文上下文中,术语“基本不(含)”指少于约1%,例如少于约0.5%,例如少于约0.3%,例如约0.0%的水平。

[0118] 在本发明的一个方面,所述速率控制剂是水溶性聚合物,且所述溶蚀性骨架基本不含水不溶性聚合物。

[0119] 根据本发明优选的方面,所述速率控制剂是水溶性聚合物,且所述溶蚀性骨架不含水不溶性聚合物。

[0120] 在本发明的一个实施方案中,所述速率控制剂是纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物。可提到的作为纤维素聚合物或纤维素衍生物或它们的混合物的非限制性实例有羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素和它们的混合物。

[0121] 根据本发明最优选的实施方案,所述速率控制剂是羟丙基纤维素。

[0122] 根据,例如,其分子量、醚化度、粘度等,存在许多不同等级的羟丙基纤维素。市售的羟丙基纤维素的非限制性的示例性实施方案可例如,以商品名Klucel® HPC-L、HPC-SL、HPC-SSL、HPC-M、HPC-H等从5 Aqualon或Nippon Soda获得。在本发明的一个实施方案中,所述速率控制剂为具有3.0 mPa.s-5.9 mPa.s粘度的羟丙基纤维素,如在含有2重量%的干HPC

的水溶液在20℃下所测量地。在本发明的一个实施方案中,所述速率控制剂是HPC-SL。

[0123] 根据本发明,所述速率控制剂以下述量存在:1重量%-50重量%,1重量%-40重量%,例如3重量%-35重量%,例如4重量%-15重量%,例如4重量%-10重量%,例如3重量%-15重量%,例如3重量%-12重量%,例如3重量%-10重量%,例如3重量%-6重量%,例如3重量%-5.5重量%和例如4重量%-6重量%。

[0124] 在一方面,本发明涉及包含溶蚀性骨架的药物制剂,所述溶蚀性骨架包含:

i) 10重量%至80重量%,例如20重量%至70重量%,例如20重量%至60重量%,例如30重量%至60重量%,例如35重量%至60重量%,例如35重量%至55重量%,例如40重量%至55重量%,例如40重量%至50重量%,例如44重量%至55重量%,例如42重量%至48重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;和

ii) 1重量%至50重量%,例如1重量%至40重量%,例如3重量%至40重量%,例如3重量%至20重量%的一种或更多种速率控制剂;

其中所述溶蚀性骨架的溶蚀允许所述活性物质的控释。

[0125] 速率控制剂的量根据以下因素变化:所使用的特定的速率控制剂、作为目标的释放曲线、存在于芯片(core tablet)中的任何赋形剂和添加剂的水平和性质等。

[0126] 根据本发明的一个优选的实施方案,所述药物组合物另外包含粘合剂。

[0127] 粘合剂的非限制性的实例包括水溶性的糖和糖醇,例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇等。在一个特别优选的实施方案中,所述粘合剂是乳糖。取决于,即,所使用的导致一系列颗粒尺寸、颗粒尺寸分布等的制造方法,乳糖以众多不同的等级进行市售。乳糖的实例包括,但不限于无水乳糖、由 α -乳糖-1水合物制备的乳糖、团聚乳糖、粒状的乳糖、结晶乳糖、结晶的筛分乳糖、筛分乳糖(如PrismaLac[®],例如PrismaLac[®] 40)、结晶的研磨乳糖(如GranuLac[®],例如GranuLac[®] 70、GranuLac[®] 140、GranuLac[®] 200、GranuLac[®] 230和GranuLac[®] 400)、改良乳糖、团聚乳糖(如Tablettose[®],例如Tablettose[®] 70、Tablettose[®] 80和Tablettose[®] 100)、改良乳糖、喷雾干燥的乳糖(FlowLac[®],例如FlowLac[®] 90和FlowLac[®] 100。乳糖可以商品名PrismaLac[®]、Capsulac[®],例如Capsulac[®] 60、SacheLac[®]、SpheroLac[®]、Inhalac[®]、GranuLac[®],例如GranuLac[®] 70、GranuLac[®] 140、GranuLac[®] 200、GranuLac[®] 230和GranuLac[®] 400、SorboLac[®]、Tablettose[®],例如Tablettose[®] 70、Tablettose[®] 80和Tablettose[®] 100、25 FlowLac[®],例如FlowLac[®] 90和FlowLac[®] 100获得自,例如Meggler Pharma。

[0128] 在一个方面,所述乳糖是团聚乳糖。在又一方面,所述乳糖是喷雾干燥的乳糖。在另一方面,所述乳糖是研磨乳糖。

[0129] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

i) 35重量%至60重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;和

ii) 30重量%至60重量%、优选35重量%至60重量%的粘合剂,优选乳糖。

[0130] 根据本发明另一优选的实施方案,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

i) 35重量%至55重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;

ii) 3重量%至12重量%的速率控制剂;

iii) 40重量%至60重量%的粘合剂。

[0131] 甚至更优选的是其中本发明的药物组合物的片芯包含以下物质的实施方案:

- i) 35重量%至50重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%至12重量%的羟丙基纤维素,特别是3重量%至6重量%;
- iii) 45重量%至60重量%的乳糖。

[0132] 在本发明另一优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至50重量%的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%至10重量%的羟丙基纤维素,特别是3重量%至6重量%;
- iii) 45重量%-60重量%的乳糖。

[0133] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物另外包含一种或更多种润滑剂。

[0134] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物另外包含一种或更多种润滑剂和/或一种或更多种流动调节剂。

[0135] 更具体地,在本发明的一个实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至55重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%至12重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;
 - iii) 40重量%至60重量%的粘合剂,例如乳糖;
 - iv) 0.15重量%和0.7重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- 和任选地,0.05重量%-0.25重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0136] 在本发明的一个甚至更优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至50重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%至12重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;
 - iii) 45重量%至60重量%的粘合剂,例如乳糖;
 - iv) 0.15重量%-0.7重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- 和任选地,0.05重量%-0.25重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0137] 在本发明的一个甚至更优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至50重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
 - ii) 3重量%至10重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;
 - iii) 45重量%至60重量%的粘合剂,例如乳糖;
 - iv) 0.15重量%-0.7重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- 和任选地,0.05重量%-0.25重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0138] 在本发明另一甚至更优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至50重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%至6重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;
- iii) 45重量%-60重量%的粘合剂,例如乳糖;
- iv) 0.2重量%-0.5重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- v) 和任选地,0.05重量%-0.2重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0139] 在本发明又一特别优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 45重量%至60重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%至5.5重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;

- iii) 35重量%至50重量%的粘合剂,例如乳糖;
- iv) 0.2重量%-0.5重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- v) 和任选地,0.05重量%-0.2重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0140] 在本发明最优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物的片芯包含:

- i) 35重量%至48重量%的作为活性物质的富马酸二甲酯;
- ii) 3重量%至5.5重量%的速率控制剂,例如羟丙基纤维素;
- iii) 48重量%至60重量%的粘合剂,例如乳糖;
- iv) 0.2重量%-0.5重量%的润滑剂,例如硬脂酸镁;
- v) 和任选地,0.05重量%-0.2重量%的流动调节剂,例如二氧化硅。

[0141] 根据本发明,任何本领域中常用的药学上可接受的润滑剂可用在本发明的药物组合物中。硬脂酸镁可优选用作润滑剂。

[0142] 根据本发明,任何本领域中常用的药学上可接受的流动调节剂可用在本发明的药物组合物中。二氧化硅可优选用作流动调节剂。

[0143] 在一个实施方案中,根据本发明的制剂可另外包含药学上可接受的赋形剂和添加剂,其选自润滑剂、助流剂、崩解剂、流动调节剂、增溶剂、pH值控制剂、表面活性剂和乳化剂。可调节此类赋形剂和添加剂的量以使所述药物组合物的性质不变质。

[0144] 在一个实施方案中,制造根据本发明的制剂,其中没有使用崩解剂,即,优选本发明的药物组合物不含任何崩解剂。但是,允许小量的崩解剂,只要崩解剂的存在不引起溶蚀性骨架片剂崩解。

[0145] 根据本发明,一种或更多种包衣中的至少一种是肠溶衣。

[0146] 肠溶衣材料可选自任何众多市售的30种包衣材料。其非限制性的实例包括Eudragit® E, L, S, L30 D-55、Kollicoat® 30D、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素(Hypromellose Phthalate)。根据一个优选的实施方案,用作用于制备必要的肠溶衣的包衣溶液的溶液包含Eudragit® L30 D-55、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯和聚山梨醇酯80。

[0147] 根据本发明,以片芯的1.5重量%至3.5重量%,例如片芯的2.0重量%至3.5重量%,例如片芯的2重量%至3重量%的水平施加所述必要的肠溶衣。根据一个特别优选的实施方案,包衣另外满足以下条件:其通常被施加至芯片的约2.0 mg/cm²至约3.5 mg/cm²,例如芯片的约2.5 mg/cm²至约3.5 mg/cm²,例如芯片的约2.8 mg/cm²至约3.3 mg/cm²的水平。

[0148] 肠溶衣是防止或最小化药物在胃里释放,并允许在小肠中释放的建立完善的方法。此类肠溶聚合物包衣基于pH依赖的溶解度的原理起作用:在胃的低pH条件下不可溶,但是在具有在5-6范围内的pH的近端小肠的近中性pH环境下可溶。

[0149] 对于要求在小肠中吸收的药物,这仅保持开放窄的释放窗口,例如约6小时,例如约5小时,例如约4小时,例如约3小时,其为介于肠溶衣的溶出和从制剂中的API的释放之间的小时数。已发现通过施加相对薄的包衣,即相对于片芯的1.5重量%至3.5重量%的肠溶衣的量,肠溶衣的快速溶出是可能的,同时令人惊讶地依然获得对抗胃的酸性环境所需的保护,如例如由一包含在制剂中的富马酸酯的少于10%,例如少于5%,例如少于2%,例如约0%的释放所示(当使其经受在2小时期间采用0.1 N盐酸作为溶出介质的体外溶出试验时)。

[0150] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的制剂包含肠溶衣,且富马酸二甲酯的

体内释放显示了比现有技术制剂Fumaderm®更早发生的释放,例如在禁食条件下比Fumaderm®早至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少70分钟、至少80分钟、至少90分钟、至少100分钟、至少110分钟或至少120分钟。

[0151] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的制剂包含肠溶衣,且富马酸二甲酯的体内释放显示了在禁食条件下的15分钟至2小时的滞后时间,例如在禁食条件下至多120分钟、至多110分钟、至多100分钟、至多90分钟、至多80分钟、至多70分钟、至多60分钟、至多50分钟、至多40分钟、至多30分钟、至多20分钟或至多15分钟的滞后时间。

[0152] 根据本发明一个优选的实施方案,富马酸二甲酯的释放-当经受在试验的第一个2小时期间采用0.1 N盐酸作为溶出介质,并随后采用0.05 M磷酸盐缓冲液pH 6.8作为溶出介质的体外溶出试验时-如下:

在试验开始后的第一个2小时内,释放包含在药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的约0% w/w至约10% w/w,优选0% w/w至约5% w/w,更优选0% w/w至<2% w/w,和

在试验开始后的第一个2.5小时内,释放包含在药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的约2% w/w至约20% w/w,和

在试验开始后的第一个3.5小时内,释放包含在药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的约25% w/w至约65%,例如35% w/w至约65% w/w,和

在试验开始后的第一个5小时内,释放包含在药物组合物中的富马酸二甲酯的总量的>85% w/w。

[0153] 在实施方案中,根据本发明的药物组合物用于每日施用一次、两次或三次。

[0154] 根据一个优选的实施方案,所述药物组合物用于每日施用一次。在此类情况下,根据本发明的药物组合物可优选含有400 mg $\pm$ 5%,优选约400 mg,或410 mg $\pm$ 5%,优选约410 mg总量的作为活性物质的富马酸二甲酯。最优选作为活性物质的富马酸二甲酯的总量为约400 mg。

[0155] 根据另一优选的根据本发明的实施方案,所述药物组合物用于每日施用两次。若总的日剂量为410 mg,那么在此类情况下,所述药物组合物优选含有205 mg总量的富马酸二甲酯。若总的日剂量为400 mg,那么在此类情况下,所述药物组合物优选含有200 mg总量的富马酸二甲酯。

[0156] 施用以治疗患者的根据本发明的控释药物组合物的日剂量取决于众多因素,其中包括,但不限于,重量和年龄和待治疗的病症或疾病的潜在病因,并且在医生技术所及的范围内来确定。

[0157] 根据本发明,富马酸二甲酯的日剂量为410 mg $\pm$ 5%,即389.5 mg至430.5 mg的范围。可以,例如一个剂量、两个剂量或三个剂量给予所述日剂量。

[0158] 根据一个备选的实施方案,富马酸二甲酯的日剂量为400 mg $\pm$ 5%,即380 mg至420 mg的范围。可以,例如一个剂量、两个剂量或三个剂量给予所述日剂量。在以两个剂量施用总量400 mg的日剂量的情况下,可能每日两次(b.i.d.)施用两种口服剂型,例如两种片剂。在此类情况下,口服剂型,例如片剂,含有100 mg的作为活性物质的DMF。在具有量为100 mg的作为活性成分的DMF的片剂的情况下,优选所述片剂包含:45重量%至60重量%的作为活性成分的富马酸二甲酯,30重量%至50重量%的乳糖和3重量%至12重量%,优选3重量%至6重量%的HPC。

[0159] 可通过制粒、随后通过压片、对获得的芯片进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣获得根据本发明的溶蚀性骨架片剂的制备。可例如通过常规的湿法制粒或持续制粒,例如挤出,随后将颗粒压缩成片剂制备芯。随后可使用合适的技术,优选通过空气悬浮法对所述芯进行包衣。

[0160] 本发明的一个方面是用于制备根据本发明的制剂的方法,包括以下步骤:

a)将富马酸酯和任选地呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂中的一者或二者溶解(或悬浮)于水中,以获得它们的水悬浮液;

b)持续足以在其之上获得均匀包衣的时间段将所述水悬浮液喷雾在富马酸酯和/或粘合剂的颗粒上;

c)干燥所获得的颗粒;

d)任选地筛分或研磨所述颗粒;

e)采用本身已知的方式共混任何药学上可接受的赋形剂和添加剂,以获得片剂制剂;

f)采用本身已知的方式对所述片剂制剂进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣;

其中以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过45℃的温度下进行。

[0161] 在本发明的实施方案中,以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过40℃,例如不超过35℃,例如不超过30℃的温度下进行。因此,已令人惊讶地显示可通过仅使用水作为溶剂获得根据本发明的制剂的制备,从而消除了对任何有机溶剂的需求。此外,所有的工艺步骤可在相当低的温度下进行。因此,使活性药物成分的任何升华最小化或减少,并获得了节能(energy-efficient)的工艺,减轻了API的损失,从而降低了成本以及改善了环境安全和人员安全。

[0162] 在本文上下文中,通过本领域技术人员已知的常规筛分析法测量颗粒尺寸。

[0163] 优选在以上步骤a)之前,例如,通过筛分或研磨来减小活性药物成分(富马酸二甲酯)的平均颗粒尺寸,以使至少50%的颗粒具有小于800μm,例如小于600μm,例如小于500μm,例如小于400μm,例如小于300μm,例如小于200μm的颗粒尺寸。

[0164] 在另一优选的实施方案中,在以上步骤a)之前,例如,通过筛分或研磨来减小活性药物成分(富马酸二甲酯)的平均颗粒尺寸,以使至少80%的颗粒具有小于800μm,例如小于600μm,例如小于500μm,例如小于400μm,例如小于200μm的颗粒尺寸。

[0165] 根据一个优选的实施方案,在以上步骤a)之前,例如,通过筛分或研磨来减小结晶活性药物成分富马酸二甲酯的平均颗粒尺寸,以使至少90%的颗粒具有小于800μm,例如小于600μm,例如小于500μm,例如小于400μm,例如小于200μm的颗粒尺寸。

[0166] 在本发明的一个实施方案中,可例如,通过筛分或研磨减小结晶活性药物成分富马酸二甲酯的平均颗粒尺寸,其中进行所述筛分或研磨产生最小量的热。因此,使活性药物成分的任何升华最小化或减少,并获得节能的工艺,减轻了API的损失,从而降低了成本以及改善了环境安全和人员安全。可作为单个筛分或研磨步骤或可任选地重复数次进行筛分和研磨以获得所需的颗粒分布。

[0167] 在本发明的一个实施方案中,作为两步法进行筛分和研磨。

[0168] 在本发明的一个实施方案中,其中作为数个步骤进行筛分和研磨,在步骤之间添加用于减少团聚的试剂。

[0169] 在一个方面,较低量的速率控制剂使得能够制造具有高药物载量的片剂,所述高

药物载量例如以总片剂重量为基计的至少35%、40%、45%、50%、55%或60%的富马酸二甲酯。

[0170] 在本发明的一个实施方案中,在流化床制粒机中进行步骤b)。

[0171] 本发明的另一方面是用于制备根据本发明的制剂的方法,包括以下步骤:

a)将呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂溶解(或悬浮)于水中,以获得它的水悬浮液;

b)持续足以在其之上获得均匀包衣的时间段将所述水悬浮液喷雾在富马酸酯的颗粒上;

c)干燥所获得的颗粒;

d)任选地筛分或研磨所述颗粒;

e)采用本身已知的方式共混任何药学上可接受的赋形剂和添加剂,以获得片剂制剂;

f)采用本身已知的方式对所述片剂制剂进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣。

[0172] 其中以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过45℃的温度下进行。在本发明的一个实施方案中,以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过40℃,例如不超过35℃,例如不超过30℃的温度下进行。因此,使活性药物成分的任何升华最小化或减少,并获得了节能的工艺,减轻了API的损失,从而降低了成本以及改善了环境安全和人员安全。

[0173] 在本发明的一个实施方案中,在流化床制粒机中进行步骤b)。

[0174] 本发明的另一实施方案是用于制备根据本发明的制剂的方法,包括以下步骤:

a)筛分和/或研磨富马酸酯的晶体;

b)通过直接压缩来共混所述富马酸酯的晶体,任选地呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂和任何药学上可接受的赋形剂和添加剂,以获得片剂制剂;

c)采用本身已知的方式对所述片剂制剂进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣;

其中以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过45℃的温度下进行。在本发明的一个实施方案中,以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过40℃,例如不超过35℃,例如不超过30℃的温度下进行。因此,使活性药物成分的任何升华最小化或减少,并获得节能的工艺,减轻了API的损失,从而降低了成本以及改善了环境安全和人员安全。

[0175] 本发明的另一实施方案是用于制备根据本发明的制剂的方法,包括以下步骤:

a)共混富马酸酯的晶体,任选地呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂和任何药学上可接受的赋形剂和添加剂;

b)研磨共混的混合物(blended mix),添加更多添加剂并通过直接压缩获得片剂制剂;

c)采用本身已知的方式对所述片剂制剂进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣;

其中以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过45℃的温度下进行。在本发明的一个实施方案中,以上步骤中的任何步骤或所有步骤在允许产品温度不超过40℃,例如不超过35℃,例如不超过30℃的温度下进行。因此,使活性药物成分的任何升华最小化或减少,并获得节能的工艺,减轻了API的损失,从而降低了成本以及改善了环境安全和人员安全。

[0176] 本发明的另一实施方案是用于制备根据本发明的制剂的方法,包括以下步骤:

a)任选地筛分或研磨富马酸酯的晶体;

b)采用本身已知的方式将所述富马酸酯的晶体与任何药学上可接受的赋形剂和任选地呈聚合物骨架材料形式的速率控制剂共混,以获得片剂制剂;

c)对该共混物进行碾压,并进行筛分/研磨,以获得颗粒;

d)将任何其它药学上可接受的赋形剂掺合到颗粒中,以获得准备压片的最终混合物;

e)压缩成片剂;

f)对所述片剂进行肠溶包衣和任选地进行薄膜包衣。

[0177] 在本发明的一个实施方案中,在以上步骤a)之前,将富马酸酯与一种或更多种药学上可接受的赋形剂预共混。

[0178] 可通过测量片剂的初始体外溶出曲线和在不同的储存期之后的体外溶出曲线,并对比所获得的体外溶出曲线来测定根据本发明的制剂的稳定性。在本发明的一个实施方案中,所述片剂持续至少6个月,例如至少9个月,例如至少12个月,例如至少18个月,例如至少24个月,例如36个月为稳定的。

[0179] 也可通过用于测量例如分析(assay)、颜色或降解产物中的任何改变的标准化方法来测定根据本发明的制剂的稳定性。

[0180] 在本发明的一个实施方案中,可通过客观标准定义制剂的稳定性,所述客观标准例如,如当将初始试验时间点与在稍晚的时间点试验相比较时,在标准化体外溶出试验期间在预定时间点释放的API的量的一定的最大改变。在本发明的一个实施方案中,从储存在ICH条件(例如℃/60% RH,例如30℃/65% RH,例如40℃/75% RH)下一定时间段(例如至少1个月,例如至少3个月,例如至少6个月,例如至少9个月,例如至少12个月,例如至少18个月,例如至少24个月,例如至少36个月)的制剂中释放的API的量与初始时间点(时间=0,记下(set down)稳定性试验)相比-当经受在试验的第一个两小时期间采用0.1 N盐酸作为溶出介质,并随后采用0.05 M磷酸盐缓冲液pH 6.8作为溶出介质的体外溶出试验时-如下:

在试验开始后1小时,观察到从制剂中释放的活性药物成分的量的小于10个百分点,例如小于9个百分点,例如小于8个百分点,例如小于6个百分点,例如小于4个百分点,例如小于2个百分点,例如小于1个百分点的差异,和/或

在试验开始后2小时,观察到从制剂中释放的活性药物成分的量的小于10个百分点,例如小于9个百分点,例如小于8个百分点,例如小于6个百分点,例如小于4个百分点,例如小于2个百分点,例如小于1个百分点的差异,和/或

在试验开始后3小时,观察到从制剂中释放的活性药物成分的量的小于10个百分点,例如小于9个百分点,例如小于8个百分点,例如小于6个百分点,例如小于4个百分点,例如小于2个百分点,例如小于1个百分点的差异,和/或

在试验开始后4小时,观察到从制剂中释放的活性药物成分的量的小于10个百分点,例如小于9个百分点,例如小于8个百分点,例如小于6个百分点,例如小于4个百分点,例如小于2个百分点,例如小于1个百分点的差异,和/或

在试验开始后5小时,观察到从制剂中释放的活性药物成分的量的小于10个百分点,例如小于9个百分点,例如小于8个百分点,例如小于6个百分点,例如小于4个百分点,例如小于2个百分点,例如小于1个百分点的差异。

[0181] 根据本发明的药物制剂用于以下疾病的治疗:银屑病、银屑病关节炎、神经性皮炎、炎性肠病,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎、多关节炎、多发性硬化(MS)、幼年型糖尿病、

桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、SLE(系统性红斑狼疮)、舍格伦综合征、恶性贫血、慢性活动性(类狼疮性)肝炎、类风湿性关节炎(RA)、狼疮肾炎、重症肌无力、葡萄膜炎、难治性葡萄膜炎、春季结膜炎、寻常性天疱疮、硬皮病、视神经炎、疼痛,例如神经根性疼痛、与神经根病相关的疼痛、神经病性疼痛或坐骨神经痛/坐骨疼痛、器官移植(预防排斥)、结节病、脂性渐进性坏死或环形肉芽肿。

[0182] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,根据本发明的组合物用于银屑病,包括轻度至中度、中度至重度或重度斑块型银屑病的治疗。

[0183] 在本发明的一个优选的实施方案中,根据本发明的组合物用于银屑病关节炎的治疗。

[0184] 在本发明另一特别优选的实施方案中,根据本发明的组合物用于多发性硬化,包括复发-缓解型或进展型多发性硬化的治疗。

[0185] 在本发明的另一优选的实施方案中,根据本发明的组合物用于类风湿性关节炎的治疗。

[0186] 应理解本发明不限于所描述的具体实施方案,因为此类实施方案当然可改变。还应理解本文所使用的术语仅用于描述具体的实施方案的目的,并不意欲限制,因为本发明的范围将仅由所附的权利要求书来限制。在提供值的范围的情况下,应理解介于那个范围的上限和下限之间的各居间值(除非上下文清楚地另外规定,否则至下限的十分之一单位),和在那个所述范围内的任何其它所述值或居间值均被包括在本发明内。这些较小的范围的上限和下限可独立地被包括在较小的范围中,并包括在本发明内,且以在所述范围中的任何明确排除的限定为条件。在所述范围包括一个或两个界限的情况下,排除那些被包括的界限中的一个或两个的范围也包括在本发明中。除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的意义。尽管类似于或等同于本文描述的那些的任何方法和材料也可用在本发明的实践或试验中,但是描述了优选的方法和材料。本文提到的所有出版物均通过引用并入本文,以公开并描述与所援引的出版物相关的方法和/或材料。必须注意如本文和在所附的权利要求书中使用的,单数形式“一”(“a”, “an”)和“所述”(“the”)包括复数指代,除非上下文清楚地另外规定。

[0187] 尽管已通过为了理解清楚的目的的说明和举例的方式相当详细地描述了前述发明,但是对于本领域普通技术人员容易显而易见的是根据本发明的教导,可随之作出某些改变和修改,而不偏离所附的权利要求书的精神或范围。

实施例

[0188] 在进行实施例中的所有以下步骤期间,采取必要的预防措施(具有外部空气供给的防护服、双层手套、护臂、呼吸面具等和/或必须使用的封闭式设备)。

[0189] 实施例1

芯片的制备

将1212 g的富马酸二甲酯与2.9 g的Aerosil®共混,并研磨通过613 μ m筛来解团聚-约3% $>$ 500 μ m,约20% $>$ 250 μ m和约25% $<$ 100 μ m。平均颗粒尺寸为165 μ m。

[0190] 将1105 g的经研磨的材料另外与107.5 g的HPC-SL和1278 g的粒状乳糖(Tablettose® 100)共混。最后,添加9.1 g的硬脂酸镁,并再次将混合物共混。将共混物压

制成具有465 mg重量的细长的片剂。如下所述,对芯片进行肠溶包衣。

[0191] 实施例2

芯片的制备

将1150 g的富马酸二甲酯与2.8 g的Aerosil®共混,并研磨通过613 μ m筛来解团聚-约3%>500 μ m,约22%>250 μ m和约25%<100 μ m。平均颗粒尺寸为175 μ m。

[0192] 将1048.5 g的经研磨的材料另外与102 g的HPC-SL和1341 g的粒状乳糖(Tablettose® 100)共混。最后,添加8.7 g的硬脂酸镁,并再次将混合物共混。将共混物压制成具有490 mg重量的细长的片剂。如下所述,对芯片进行肠溶包衣。

[0193] 实施例3

芯片的制备

将1095 g的富马酸二甲酯与2.7 g的Aerosil®共混,并研磨通过613 μ m筛来解团聚-约3%>500 μ m,约22%>250 μ m和约25%<100 μ m。平均颗粒尺寸为175 μ m。

[0194] 将997.5 g的经研磨的材料另外与97 g的HPC-SL和1397 g的粒状乳糖(Tablettose® 100)共混。最后,添加8.3 g的硬脂酸镁,并再次将混合物共混。将共混物压制成具有515 mg重量的细长的片剂。如下所述,对芯片进行肠溶包衣。

[0195] 实施例4

芯片的制备

将1528 g的富马酸二甲酯与3.8 g的Aerosil®共混,并研磨通过613 μ m筛来解团聚-约3%>500 μ m,约22%>250 μ m和约25%<100 μ m。平均颗粒尺寸为175 μ m。

[0196] 将1392.5 g的经研磨的材料另外与125 g的HPC-SL和973.5 g的粒状乳糖(Tablettose® 100)共混。最后,添加9 g的硬脂酸镁,并再次将混合物共混。将共混物压制成具有180 mg重量的细长的片剂。如下所述,对芯片进行肠溶包衣。

[0197] 实施例5

芯片的制备

将1375 g的富马酸二甲酯与3.5 g的Aerosil®共混,并研磨通过613 μ m筛来解团聚-约3%>500 μ m,约22%>250 μ m和约25%<100 μ m。平均颗粒尺寸为175 μ m。

[0198] 将1253.25 g的经研磨的材料另外与118.75 g的HPC-SL和1118.75 g的粒状乳糖(Tablettose® 100)共混。最后,添加9.5 g的硬脂酸镁,并再次将混合物共混。将共混物压制成具有400 mg重量的细长的片剂。如下所述,对芯片进行肠溶包衣。

[0199] 实施例6

肠溶包衣

通过以下步骤制备耐胃酸的包衣液:将8.7 kg的净化水加热至70℃-80℃,随后添加166 g的柠檬酸三乙酯、49 g的单硬脂酸甘油酯(Cutina GMS V)和20 g的Tween 80,并使用UltraTurrax搅拌10分钟,获得均质混合物。添加10.7 kg的净化水,并使用螺旋桨式搅拌器来搅拌混合物,直至乳液达到室温。随后缓慢地将该乳液添加至5.5 kg的Eudragit® L30 D 55分散体中。在多孔鼓式涂布机(perforated drum coater)中将所得的耐胃酸包衣液直接喷雾到芯片上。在那之后,将片剂在40℃下经2小时固化。待喷雾到片剂上的固体的量对应于2.75%的重量增加,导致与芯片相比,包衣片剂的实际重量增加约2.4%。

[0200] 实施例7

肠溶包衣

通过以下步骤制备耐胃酸的包衣液：将8.7 kg的净化水加热至70℃-80℃，随后添加166 g的柠檬酸三乙酯、49 g的单硬脂酸甘油酯(Cutina GMS V)和20 g的Tween 80，并使用UltraTurrax搅拌10分钟，获得均质混合物。添加10.7 kg的净化水，并使用螺旋桨式搅拌器来搅拌混合物，直至乳液达到室温。随后缓慢地将该乳液添加至5.5 kg的Eudragit® L30 D 55分散体中。在多孔鼓式涂布机中将所得的耐胃酸包衣液直接喷雾到芯片上。在那之后，将片剂在40℃下经2小时固化。待喷雾到片剂上的固体的量对应于3.2%的重量增加，导致与芯片相比，包衣片剂的实际重量增加约2.8%。

[0201] 实施例8

肠溶包衣

通过以下步骤制备耐胃酸的包衣液：将8.7 kg的净化水加热至70℃-80℃，随后添加166 g的柠檬酸三乙酯、49 g的单硬脂酸甘油酯(Cutina GMS V)和20 g的Tween 80，并使用UltraTurrax搅拌10分钟，获得均质混合物。添加10.7 kg的净化水，并使用螺旋桨式搅拌器来搅拌混合物，直至乳液达到室温。随后缓慢地将该乳液添加至5.5 kg的Eudragit® L30 D 55分散体中。在多孔鼓式涂布机中将所得的耐胃酸包衣液直接喷雾到芯片上。在那之后，将片剂在40℃下经2小时固化。待喷雾到片剂上的固体的量对应于2.4%的重量增加，导致与芯片相比，包衣片剂的实际重量增加约2.1%。

[0202] 实施例9

可使用上述方法制备配制成肠溶衣溶蚀性骨架片剂的基本上由如410 mg±5%、205 mg±5%或102.5 mg±5%富马酸二甲酯组成的单元剂型(unit dosage form)。在一个实施方案中，每日施用410 mg剂量的富马酸二甲酯一次。在另一实施方案中，每日施用205 mg单元剂型两次。且在又一实施方案中，一天施用作为两种片剂的102.5 mg单元剂型两次。此类低给药方案在降低与富马酸二甲酯疗法相关的副作用上特别有利。

[0203] 实施例10

可使用上述方法制备配制成肠溶衣溶蚀性骨架片剂的基本上由如400 mg±5%、200 mg±5%或100 mg±5%富马酸二甲酯组成的单元剂型。在一个实施方案中，每日施用400 mg剂量的富马酸二甲酯一次。在另一实施方案中，每日施用200 mg单元剂型两次。且在又一实施方案中，一天施用作为两种片剂的100 mg单元剂型两次。此类低给药方案在降低与富马酸二甲酯疗法相关的副作用上特别有利。

[0204] 在一些实施方案中，为增加对于富马酸二甲酯(die thy fumarate)的耐受性，在最初给药阶段将患者上滴定(uptitrate)至400 mg或410 mg的日剂量，所述最初给药阶段包括，例如，在施用400 mg或410 mg的每日维持剂量之前持续至少一周施用100 mg、200 mg或205 mg。在一个实施例(working example)中，持续一至两周向患者施用200 mg，随后每周施用每天400mg的日剂量。在另一实施例中，持续一至两周向患者施用100 mg，随后是持续一段时间施用200 mg的期间，和随后施用400mg的日剂量。