I873741

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I873741 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：112128074 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/19 (2006.01)*
A61P21/00 (2006.01) *A61P5/14 (2006.01)*

(30)優先權：2022/07/28 美國 63/369,696
2023/07/17 美國 63/514,038

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：克雷賽維克 約翰 愛德華 KRESEVIC, JOHN EDWARD (US)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；朱淑尹

(56)參考文獻：

WO 2020/232325A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：1 共 27 頁

(54)名稱

嗒伐咪迪(Tafamidis)的醫藥組合物

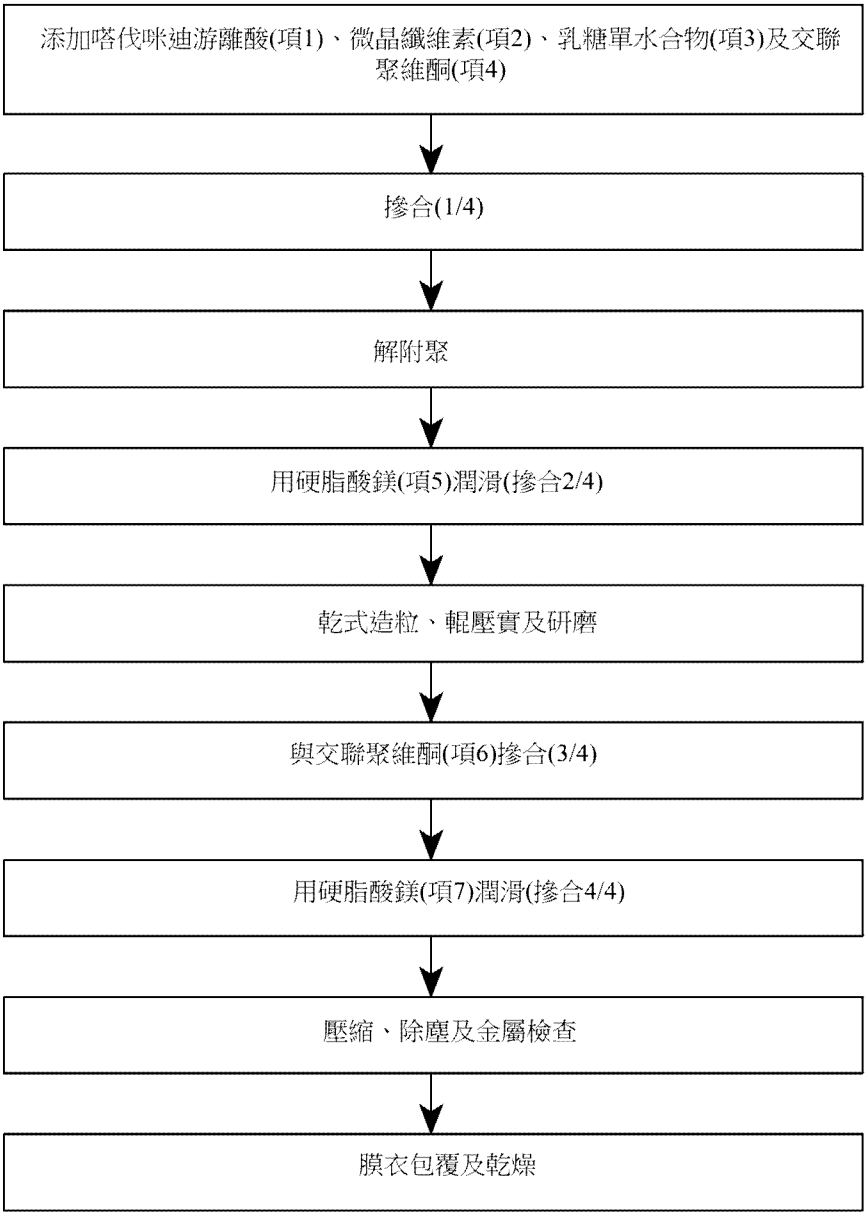
(57)摘要

本發明提供一種醫藥組合物，其為包含嗒伐咪迪游離酸、一或多種稀釋劑、7 至 9% (w/w%)崩解劑及潤滑劑之錠劑。一種代表性實例為包含約 11.6% (w/w%)嗒伐咪迪游離酸；約 53.1% (w/w%)微晶纖維素；約 26.55% (w/w%)乳糖單水合物；約 8.0% (w/w%) b 型交聯聚維酮及約 0.75% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

The present invention provides a pharmaceutical composition which is a tablet comprising tafamidis free acid, one or more diluents, 7-9% (w/w%) disintegrant and a lubricant. A representative example is a tablet comprising about 11.6% (w/w%) tafamidis free acid; about 53.1% (w/w%) microcrystalline cellulose; about 26.55% (w/w%) lactose monohydrate; about 8.0% (w/w%) crospovidone type b and about 0.75% (w/w%) magnesium stearate.

指定代表圖：

塔伐咪迪12.2 mg及61.0 mg膜衣錠劑之製造製程之流程圖。



【圖1】

公告本

I873741

【發明摘要】

【中文發明名稱】

塔伐咪迪(Tafamidis)的醫藥組合物

【英文發明名稱】

TAFAMIDIS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明提供一種醫藥組合物，其為包含塔伐咪迪游離酸、一或多種稀釋劑、7至9% (w/w%)崩解劑及潤滑劑之錠劑。一種代表性實例為包含約11.6% (w/w%)塔伐咪迪游離酸；約53.1% (w/w%)微晶纖維素；約26.55% (w/w%)乳糖單水合物；約8.0% (w/w%) b型交聯聚維酮及約0.75% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

【英文】

The present invention provides a pharmaceutical composition which is a tablet comprising tafamidis free acid, one or more diluents, 7-9% (w/w%) disintegrant and a lubricant. A representative example is a tablet comprising about 11.6% (w/w%) tafamidis free acid; about 53.1% (w/w%) microcrystalline cellulose; about 26.55% (w/w%) lactose monohydrate; about 8.0% (w/w%) crospovidone type b and about 0.75% (w/w%) magnesium stearate.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

塔伐咪迪(Tafamidis)的醫藥組合物

【英文發明名稱】

TAFAMIDIS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 運甲狀腺素蛋白(ATTR)類澱粉變性病係罕見進行性疾病，其特徵為由身體之器官及組織中錯誤摺疊運甲狀腺素蛋白所組成之澱粉樣沉積物之異常累積。ATTR類澱粉變性病可影響身體內許多器官及組織，包括周邊神經系統及器官(諸如心臟、腎臟、胃腸道及眼睛)。運甲狀腺素蛋白心肌病(ATTR-CM)及運甲狀腺素蛋白多發性神經病變(ATTR-PN)為該疾病之兩種表現。ATTR-CM影響心臟且導致限制性心肌病及進行性心臟衰竭。ATTR-CM存在兩種亞型：遺傳性，此係由運甲狀腺素蛋白基因之突變引起且可最早在人50多歲及60多歲時發生；或與老化相關聯之野生型形式，且被認為更常用，通常影響60歲以後的男性。通常僅在症狀已變得嚴重後才診斷出ATTR-CM。ATTR-PN由運甲狀腺素蛋白基因之基因突變引起，該突變造成類澱粉原纖維形成於周邊神經及自主神經中。ATTR-PN通常發生在活躍的成年時期，在一些患者中，發病早至30多歲，接著是疾病進展，其在自疾病發病起平均約10年內可達到終末期。

【0002】 以商標名Vyndaqel®及Vyndamax®銷售的塔伐咪迪為用於治療患有特定形式之運甲狀腺素蛋白澱粉樣變性病的成人之口服運甲狀腺素蛋白穩定劑藥品。塔伐咪迪可用於治療遺傳形式以及野生型運甲狀腺素

蛋白類澱粉變性病。塔伐咪迪藉由選擇性結合至運甲狀腺素蛋白且使四聚運甲狀腺素蛋白之四級結構穩定並減慢類澱粉之形成而起作用。塔伐咪迪游離酸可藉由方法(諸如彼等描述於美國專利7,214,695、WO 04056315、US 9,770,441及WO 2016/038500中者)來製備。

【發明內容】

【0003】 本發明提供包含塔伐咪迪游離酸之口服醫藥組合物。該等口服醫藥組合物包含呈口服錠劑劑型之塔伐咪迪游離酸。本發明特定言之提供塔伐咪迪游離酸之即時釋放型錠劑調配物，其中該錠劑可經膜衣包覆。塔伐咪迪經調配為常用摻合物以製備即時釋放型錠劑核，其可接著經膜衣包覆以製備膜衣錠劑，諸如12.2 mg塔伐咪迪游離酸及61 mg塔伐咪迪游離酸錠劑藥物產品。

【0004】 塔伐咪迪12.2 mg及61 mg膜衣錠劑已經調配用於即時釋放來口服治療運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病(諸如ATTR-CM及ATTR-PN)。該等錠劑核係自常用摻合物使用乾式造粒製程製成且可接著藉由分批製程膜衣包覆以提供膜衣錠劑藥物產品。

【0005】 以下為本發明之代表性實施例且不應以限制性方式解釋。

【0006】 E1為一種醫藥組合物，其為包含塔伐咪迪游離酸、一或多種稀釋劑、7至9% (w/w%)崩解劑及潤滑劑之錠劑。

【0007】 E2為如E1之醫藥組合物，其為錠劑，其中該崩解劑為交聯聚維酮。

【0008】 E3為如E1或E2之醫藥組合物，其為錠劑，其中該崩解劑為b型交聯聚維酮。

【0009】 E4為如E1至E3中任一項之醫藥組合物，其為錠劑，其中

該一或多種稀釋劑選自微晶纖維素及乳糖單水合物。

【0010】 E5為如E1至E4中任一項之醫藥組合物，其為錠劑，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0011】 E6為如E1至E5中任一項之醫藥組合物，其為包含約8% (w/w%) b型交聯聚維酮之錠劑。

【0012】 E7為如E1至E6中任一項之醫藥組合物，其為包含約11.6% (w/w%)塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0013】 E8為如E1至E7中任一項之醫藥組合物，其為包含12.2 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0014】 E9為如E1至E7中任一項之醫藥組合物，其為包含61 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0015】 E10為如E1至E9中任一項之醫藥組合物，其為錠劑，其包含約79.65% (w/w%)之一或多種稀釋劑，該等稀釋劑選自微晶纖維素及乳糖單水合物。

【0016】 E11為如E1至E10中任一項之醫藥組合物，其為包含約53.1% (w/w%)微晶纖維素及約26.55%乳糖單水合物之錠劑。

【0017】 E12為如E1至E11中任一項之醫藥組合物，其為包含約0.75% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

【0018】 E13為如E1至E12中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【0019】 E14為如E13之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【0020】 E15為如E13或E14之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣為該膜

衣錠劑之總重量之約4% (w/w)。

【0021】 E16為一種醫藥組合物，其為包含約11.6% (w/w%)嗒伐咪迪游離酸、約53.1% (w/w%)微晶纖維素；約26.55% (w/w%)乳糖單水合物；約8.0% (w/w%) b型交聯聚維酮及約0.75% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

【0022】 E17為一種醫藥組合物，其為包含11.6% ± 0.1% (w/w%)嗒伐咪迪游離酸、53.1% ± 0.1% (w/w%)微晶纖維素；26.55% ± 0.1% (w/w%)乳糖單水合物；8.0% ± 0.1% (w/w%) b型交聯聚維酮及0.75% ± 0.1% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

【0023】 E18為如E16或E17之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【0024】 E19為如E16至E18中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【0025】 E20為如E18或E19之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣為該膜衣錠劑之總重量之4.0% ± 0.1% (w/w%)。

【0026】 E21為一種醫藥組合物，其為包含約12.20 mg嗒伐咪迪游離酸、約55.85 mg微晶纖維素、約27.92 mg乳糖單水合物、約8.42 mg b型交聯聚維酮及約0.79 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0027】 E22為如E21之醫藥，其為包含12.20 mg嗒伐咪迪游離酸、55.85 mg微晶纖維素、27.92 mg乳糖單水合物、8.42 mg b型交聯聚維酮及0.79 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0028】 E23為如E21或E22之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【0029】 E24為如E23之醫藥組合物，其中錠劑膜衣包含羥丙基甲基

纖維素及乳糖。

【0030】 E25為如E23或E24之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣重4.21 mg。

【0031】 E26為一種醫藥組合物，其為包含約61.00 mg塔伐咪迪游離酸、約279.25 mg微晶纖維素、約139.6 mg乳糖單水合物、約42.10 mg b型交聯聚維酮及約2.95 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0032】 E27為如E26之醫藥組合物，其為包含61.00 mg塔伐咪迪游離酸、279.25 mg微晶纖維素、139.6 mg乳糖單水合物、42.10 mg b型交聯聚維酮及2.95 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0033】 E28為如E26或E27之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【0034】 E29為如E28之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【0035】 E30為如E28或E29之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣重21.05 mg。

【0036】 E31為如E1至E7中任一項之醫藥組合物，其為包含約13.0 mg、約13.5 mg、約14.0 mg、約14.5 mg、約15.0 mg、約15.5 mg、約59.0 mg、約60.0 mg或約62 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0037】 E32為如E31之醫藥組合物，其為包含13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5 mg、15.0 mg、15.5 mg、59.0 mg、60.0 mg或62.0 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0038】 E33為如E32之醫藥組合物，其為包含13.0 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【0039】 E34為如E33之醫藥組合物，其為包含13.0 mg嗒伐咪迪游離酸、59.51 mg微晶纖維素、29.75 mg乳糖單水合物、8.98 mg b型交聯聚維酮及0.85 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0040】 E35為如E32之醫藥組合物，其為包含13.5 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0041】 E36為如E35之醫藥組合物，其為包含13.5 mg嗒伐咪迪游離酸、61.80 mg微晶纖維素、30.89 mg乳糖單水合物、9.32 mg b型交聯聚維酮及0.88 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0042】 E37為如E32之醫藥組合物，其為包含14.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0043】 E38為如E37之醫藥組合物，其為包含14.0 mg嗒伐咪迪游離酸、64.09 mg微晶纖維素、32.04 mg乳糖單水合物、9.66 mg b型交聯聚維酮及0.91 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0044】 E39為如E32之醫藥組合物，其為包含14.5 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0045】 E40為如E39之醫藥組合物，其為包含14.5 mg嗒伐咪迪游離酸、66.38 mg微晶纖維素、33.18 mg乳糖單水合物、10.00 mg b型交聯聚維酮及0.94 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0046】 E41為如E32之醫藥組合物，其為包含15.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0047】 E42為如E41之醫藥組合物，其為包含15.0 mg嗒伐咪迪游離酸、68.69 mg微晶纖維素、34.33 mg乳糖單水合物、10.36 mg b型交聯聚維酮及0.97 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0048】 E43為如E32之醫藥組合物，其為包含15.5 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0049】 E44為如E43之醫藥組合物，其為包含15.5 mg嗒伐咪迪游離酸、70.96 mg微晶纖維素、35.47 mg乳糖單水合物、10.70 mg b型交聯聚維酮及1.00 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0050】 E45為如E32之醫藥組合物，其為包含59.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0051】 E46為如E45之醫藥組合物，其為包含59.0 mg嗒伐咪迪游離酸、270.09 mg微晶纖維素、135.02 mg乳糖單水合物、40.72 mg b型交聯聚維酮及3.82 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0052】 E47為如E32之醫藥組合物，其為包含60.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0053】 E48為如E47之醫藥組合物，其為包含60.0 mg嗒伐咪迪游離酸、274.67 mg微晶纖維素、137.31 mg乳糖單水合物、41.40 mg b型交聯聚維酮及3.89 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0054】 E49為如E32之醫藥組合物，其為包含62.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【0055】 E50為如E49之醫藥組合物，其為包含62.0 mg嗒伐咪迪游離酸、283.83 mg微晶纖維素、141.89 mg乳糖單水合物、42.80 mg b型交聯聚維酮及4.01 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【0056】 E51為如E31至E50中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【0057】 E52為如E51之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲

基纖維素及乳糖。

【0058】 E53為如E52之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣為該膜衣錠劑之總重量之約4% (w/w)。

【0059】 E54為一種治療患者之運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病之方法，其包括對該患者投與如E1至E53中任一項之醫藥組合物。

【0060】 E55為如請求項54之方法，其中該運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病為運甲狀腺素蛋白心肌病變(ATTR-CM)或運甲狀腺素蛋白多發性神經病變(ATTR-PN)。

【0061】 E56為一種如E1至E53中任一項之醫藥組合物於治療運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病之用途。

【0062】 E57為如E56之用途，其中該運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病為運甲狀腺素蛋白心肌病變(ATTR-CM)或運甲狀腺素蛋白多發性神經病變(ATTR-PN)。

【圖式簡單說明】

【0063】 圖1：塔伐咪迪12.2 mg及61.0 mg膜衣錠劑之製造製程之流程圖。

【實施方式】

【0064】 用於塔伐咪迪錠劑或膜衣錠劑中之賦形劑為全球可接受的且只不過交聯聚維酮以先前含量存在於調配物中。錠劑成分之量可表示為錠劑之重量百分比(亦即w/w%)。要使用的是，術語約可為加上或減去0.2%或或者0.1% (亦即± 0.2%或± 0.1%)。交聯聚維酮通常以1至5% (w/w%)含量使用且用於製備本發明之錠劑核之塔伐咪迪常用摻合物之有利實施例含有8%交聯聚維酮。在開發期間在4、6、8及10% (w/w%)濃度下評

估交聯聚維酮且相應調整微晶纖維素/乳糖單水合物稀釋劑以管理錠劑核重量。與目前市售的塔伐咪迪葡甲胺20 mg軟明膠膠囊產品相比，基於生物醫藥模型化聯合使用差別性溶解方法(活體外)達成生物等效性(BE)之最佳釋放特性係在8% (w/w%)交聯聚維酮濃度下達成。在批次評價期間，與塔伐咪迪葡甲胺20 mg軟明膠膠囊相比，如表2中所提供的在降低之6% (w/w%)交聯聚維酮崩解劑含量下評價之替代調配物未能達成生物等效性。此資料指示，達成與20 mg塔伐咪迪葡甲胺凝膠膠囊之生物等效性所需之交聯聚維酮崩解劑含量之臨界性。

【0065】 與替代調配物相比，調配物達成生物等效性(BE)之更改包括增加之崩解劑含量、交聯聚維酮粒度之變化及消除乾黏結劑(乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物或通常稱為交聯聚維酮)。假設在製造製程之顆粒外部分中使用減小粒度之交聯聚維酮用於含有交聯聚維酮之調配物充當崩解劑/乾黏結劑，因此消除活體內在錠劑內之原料藥滯留，這可能是替代調配物BE失敗之根本原因，如利用不具有崩解性質之乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物(乾黏結劑)所指出般。已進行研究以評價賦形劑於藥物產品製造及性能上之影響。微晶纖維素及乳糖單水合物為用於本發明塔伐咪迪調配物中之稀釋劑且在口服錠劑中以所建議含量具有先例。此等成分以2:1比使用以促進粉末流動及錠劑壓縮期間之壓實性。交聯聚維酮包括在錠劑核調配物中作為口服錠劑中之崩解劑。添加崩解劑促進錠劑崩解且在輥壓實完成後添加於顆粒外部分中充當崩解劑以及乾黏結劑。硬脂酸鎂包括在錠劑核調配物中作為錠劑中之潤滑劑。硬脂酸鎂用作錠劑核調配物中之潤滑劑以有助於錠劑壓縮。Opadry® II黃及Opadry® II白為分別用於12.2 mg及61 mg錠劑之專屬膜衣包覆體系。

低劑量塔伐咪迪游離酸錠劑之劑量調整估算

【0066】 為了估算低劑量塔伐咪迪游離酸(FA)錠劑(相當於一個20 mg葡甲胺鹽(MS)膠囊)之潛在劑量調整範圍，使用在研究B3461103中獲得的12.2 mg FA錠劑與20 mg塔伐咪迪MS膠囊之C_{max}及AUC_{inf}比率。假設塔伐咪迪FA錠劑之C_{max}及AUC_{inf}隨著劑量自12.2 mg增加至17 mg而成比例增加。具有各種強度之塔伐咪迪FA錠劑與20 mg塔伐咪迪MS膠囊之估算的C_{max}及AUC_{inf}比率列於表A中。

表A. 藉由在B3461103中觀測到的臨床資料計算得的經劑量調整塔伐咪迪游離酸錠劑(測試)與20 mg葡甲胺膠囊(參考)之估算的C_{max}及AUC_{inf}比率。

劑量(mg)	C_{max}比率(FA Tab/MS Cap)	AUC_{inf}比率(FA Tab/MS Cap)
12	79.67	91.65
12.2 (觀測值)	81.00	93.18
13	86.31	99.29
14	92.95	106.39
15	99.59	114.57
15.5	102.91	118.38
16	106.23	122.20
17	112.87	129.84

【0067】 低劑量塔伐咪迪FA錠劑(相當於20 mg塔伐咪迪MS膠囊)之潛在劑量調整範圍經估算為12.2 mg至16 mg，因為估算的C_{max}及AUC_{inf}比率在0.8至1.25內。更保守之估算值將劑量範圍設定在13 mg至15.5 mg之間，因為估算的C_{max}及AUC_{inf}比率將在0.85至1.20範圍內。

高劑量塔伐咪迪游離酸錠劑之劑量調整估算

【0068】 為了估算高劑量塔伐咪迪FA錠劑(相當於4 x 20 mg葡甲胺鹽膠囊)之潛在劑量調整範圍，使用在研究B3461030及研究B3461051中獲得的48.8 mg或58 mg塔伐咪迪FA錠劑與4 x 20 mg塔伐咪迪MS膠囊之C_{max}及AUC_{inf}比。假設塔伐咪迪FA錠劑之C_{max}及AUC_{inf}隨著劑量自48.8

mg增加至71 mg而成比例增加。

【0069】 可使用在研究B3461030 (48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑對4 x 20 mg嗒伐咪迪MS膠囊)及研究B3461051 (48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑或58 mg嗒伐咪迪游離酸錠劑對4 x 20 mg嗒伐咪迪MS膠囊)中獲得的臨床資料來計算得估算的C_{max}及AUC_{inf}比率。具有各種強度之嗒伐咪迪FA錠劑與4 x 20 mg嗒伐咪迪MS膠囊之估算的C_{max}及AUC_{inf}比率列於表B中。

【0070】 基於研究B3461030中48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑之所觀測到的rBA資料(表B2)，高劑量嗒伐咪迪FA錠劑(相當於4 x 20 mg葡甲胺鹽膠囊)之劑量調整範圍經估算為51 mg至70 mg，因為估算的C_{max}及AUC_{inf}比率在0.8至1.25範圍內。利用相同接受標準，使用研究B3461051中48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑之所觀測到的rBA資料(表B2)，劑量調整範圍經估算為53 mg至67 mg，及使用研究B3461051中58 mg嗒伐咪迪FA錠劑之所觀測到的rBA資料，經估算為56 mg至65 mg (表B3)。

【0071】 為了以更保守方法估算劑量調整範圍，C_{max}及AUC_{inf}比率之接受標準可設定為0.85至1.20。在此情況下，使用研究B3461030之48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑rBA資料，該潛在劑量調整範圍經估算為51至67 mg (表B)，使用研究B3461051之48.8 mg嗒伐咪迪FA錠劑rBA資料，經估算為56至64 mg (表B2)，及使用研究B3461051之58 mg嗒伐咪迪FA錠劑rBA資料，經估算為59至62 mg (表B3)。由於所有計算範圍涵蓋59至62 mg，因此此劑量調整範圍(59至62 mg)可為較佳。

【0072】 總而言之，所觀測到的臨床資料表明，高劑量嗒伐咪迪FA錠劑之劑量調整範圍可能在51 mg至70 mg之間。此劑量範圍包括藉由上述方法計算得的所有估算範圍。在此劑量調整範圍內，59 mg至62 mg為

較佳，因為其係所有估算範圍之交集。

表B. 經劑量調整塔伐咪迪游離酸錠劑(測試)與4 x 20 mg葡甲胺膠囊(參考)之間之估算的C_{max}及AUC_{inf}比率。

【0073】 使用在研究1030中之48.8 mg塔伐咪迪游離酸錠劑與4 x 20 mg塔伐咪迪葡甲胺鹽膠囊之間之rBA資料計算得的C_{max}及AUC_{inf}比率。

劑量(mg)	C_{max}比率(FA Tab/MS Cap)	AUC_{inf}比率(FA Tab/MS Cap)
48.8 (觀測值)	79.67	89.00
50	78.46	90.78
51	80.03	92.56
52	81.60	94.34
53	83.17	96.12
54	84.74	97.90
55	86.31	99.68
60	94.16	108.58
61	95.73	108.58
62	97.29	110.35
63	98.86	112.13
64	100.43	113.91
65	102.00	115.69
66	103.57	117.47
67	105.14	119.25
68	106.71	121.03
69	108.28	122.81
70	109.85	124.59
71	111.42	126.37

表B2：使用在研究1051中之48.8 mg塔伐咪迪游離酸錠劑與4 x 20 mg塔伐咪迪葡甲胺鹽膠囊之間之rBA資料計算得的C_{max}及AUC_{inf}比率

劑量(mg)	C_{max}比率(FA Tab/MS Cap)	AUC_{inf}比率(FA Tab/MS Cap)
48.8 (觀測值)	74.48	90.93
50	76.31	93.17
51	77.84	95.03
52	79.36	96.89
53	80.89	98.76
54	82.42	100.62
55	83.94	102.48
56	85.47	104.35
57	87.00	106.21
58	88.52	108.07
59	90.05	109.94
60	91.57	111.80
61	93.10	113.66

62	94.63	115.53
63	96.15	117.39
64	97.68	119.25
65	99.20	121.12
66	100.73	122.98
67	102.26	124.84
68	103.78	126.71
69	105.31	128.57

表B3：使用在研究1051中之58 mg嗒伐咪迪游離酸錠劑與4 x 20 mg嗒伐咪迪葡甲胺鹽膠囊之間之rBA資料計算得的C_{max}及AUC_{inf}比率

劑量(mg)	C_{max}比率(FA Tab/MS Cap)	AUC_{inf}比率(FA Tab/MS Cap)
58 (觀測值)	83.68	111.15
55	79.35	105.40
56	80.79	107.32
57	82.24	109.23
58	83.68	111.15
59	85.12	113.07
60	86.57	114.98
61	88.01	116.90
62	89.45	118.82
63	90.89	120.73
64	92.34	122.65
65	93.78	124.56
66	95.22	126.48

調配物

【0074】 嗒伐咪迪經調配為常用摻合物以製備即時釋放型錠劑核，諸如12.2 mg及61 mg即時釋放型錠劑核。提供於表1中之調配物由微晶纖維素及乳糖單水合物(稀釋劑)、交聯聚維酮(崩解劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)組成。市售嗒伐咪迪錠劑核係使用乾式造粒製造平臺接著進行膜衣包覆步驟來製造。錠劑經膜衣包覆有適宜膜衣。例如，該等錠劑可包覆羥丙基甲基纖維素/基於乳糖之Opadry® II調配物，其中針對12.2 mg錠劑為黃色及針對61 mg錠劑為白色。

實例

錠劑製備之一般程序

【0075】 將微晶纖維素(項2)、顆粒內交聯聚維酮(項4)、嗒伐咪迪

游離酸(項1)及乳糖單水合物(項3)添加至適宜尺寸之中間散裝容器(Intermediate Bulk Container) (IBC)中且以12 ± 1轉數/分鐘(rpm)摻合20 ± 1分鐘以提供第一摻合物[指定摻合物1/4]。

【0076】 將該IBC之內容物(摻合1/4)通過配備有032R或024R篩網及以750 ± 50 rpm操作之圓邊葉輪之Comil U20或等效物(例如配備有以1320 ± 80 rpm操作之0.6至0.8 mm篩之Comil U10 / 197 S)。收集IBC中之所得摻合物。預先篩選(1 mm篩網，US Sieve # 20)顆粒內硬脂酸鎂(項5)且添加至該IBC。以12 ± 1 rpm摻合3 ± 1分鐘以提供第二摻合物[指定摻合物2/4]。在Gerteis 3W Macropactor或等效物上輥壓實及研磨該摻合物2/4。收集IBC中之所得顆粒。

【0077】 將顆粒外交聯聚維酮(項6) (若需要，則針對產率調整)添加至IBC中且摻合20 ± 1分鐘。預先篩選(1 mm篩網，US Sieve # 20)顆粒外硬脂酸鎂(項7)且添加至該IBC，若需要，則針對產率調整。以12 ± 1 rpm摻合3 ± 1分鐘[摻合物4/4]，以12 ± 1 rpm摻合±1分鐘 [指定摻合物3/4]。

【0078】 使用旋轉壓機，使用6.5 mm工具，將錠劑壓縮至105.2 ± 5 % (± 5.2 mg)之目標平均重量及5 ± 2 kP (49 ± 19 N)之目標硬度。前一句子係針對12.2 mg錠劑及類似錠劑壓縮製程係用於製備61 mg錠劑。壓縮後，將該等核除塵且使其通過金屬偵測器。

【0079】 對於12.2 mg錠劑，使用Opadry II黃(33G120011) (項8)及純水(項9)，製備18%固體w/w膜衣包覆懸浮液。應過量製備此懸浮液以把加工損失計算在內。使用Opadry II白及純水製備類似膜衣包覆懸浮液以用於61 mg錠劑。

【0080】 用適宜量之錠劑核填充適宜包覆盤。基於平均核錠劑重量

施覆足夠膜衣至4%之最小目標重量增益。

【0081】 前述程序以類似方式用於製備含有13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5 mg、15.0 mg、15.5 mg、59.0 mg、60 mg或62.0 mg嗒伐咪迪之錠劑核且用4重量%膜衣包覆彼等核。

【0082】 使用如上所述的錠劑製備之一般程序來製備實例1及實例2。

表1：實例1及實例2——使用8% (w/w)崩解劑B型交聯聚維酮之嗒伐咪迪12.2 mg及61 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	12.2 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例1) (mg/錠劑)	61 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例2) (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	12.20	61.00
微晶纖維素	稀釋劑	55.85	279.25
乳糖單水合物	稀釋劑	27.92	139.6
B型交聯聚維酮 (超細) [a]	崩解劑	4.21	21.05
硬脂酸鎂 [a c]	潤滑劑	0.53	2.65
B型交聯聚維酮 (超細) [b]	崩解劑	4.21	21.05
硬脂酸鎂 [b c]	潤滑劑	0.26	1.30
總錠劑核重量		105.18	525.90
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	4.21	--
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--	21.05
總膜衣錠劑重量		109.39	546.95

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

比較例A

表2：比較例A——使用6% (w/w)崩解劑A型交聯聚維酮之嗒伐咪迪12.2 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	12.2 mg嗒伐咪迪錠劑 (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	12.20
微晶纖維素	稀釋劑	55.14

乳糖單水合物	稀釋劑	27.58
A型交聯聚維酮 [a]	崩解劑	2.10
硬脂酸鎂 [a c]	潤滑劑	0.53
A型交聯聚維酮 [b]	崩解劑	4.21
共聚維酮	乾黏結劑	3.16
硬脂酸鎂 [b c]	潤滑劑	0.26
總錠劑核重量		105.18
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	4.21
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--
總膜衣錠劑重量		109.39

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

【0083】 以類似於上文針對實例1及實例2所述之一般方法之方式製備上述錠劑。在研究中，此調配物未能展現等效於20 mg塔伐咪迪葡甲胺凝膠膠囊之性質且因此經確定為作為商業上可接受之調配物不可行。

比較例B

表3：使用4% (w/w)崩解劑A型交聯聚維酮之塔伐咪迪12.2 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	12.2 mg塔伐咪迪錠劑 (mg/錠劑)
塔伐咪迪(游離酸)	活性成分	12.20
微晶纖維素	稀釋劑	55.14
乳糖單水合物	稀釋劑	27.58
A型交聯聚維酮 [a]	崩解劑	2.10
硬脂酸鎂 [a c]	潤滑劑	0.53
A型交聯聚維酮 [b]	崩解劑	4.21
共聚維酮	乾黏結劑	3.16
硬脂酸鎂 [b c]	潤滑劑	0.26
總錠劑核重量		105.18
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	4.21
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--
總膜衣錠劑重量		109.39

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

實例3至12

表1A：實例3及4——使用8% (w/w)崩解劑B型共聚维酮之嗒伐咪迪13.0 mg及13.5 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	13.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例3) (mg/錠劑)	13.5 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例4) (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	13.00	13.50
微晶纖維素	稀釋劑	59.51	61.80
乳糖單水合物	稀釋劑	29.75	30.89
B型交聯聚維酮 (超細)[a]	崩解劑	4.49	4.66
硬脂酸鎂[a c]	潤滑劑	0.57	0.59
B型交聯聚維酮 (超細)[b]	崩解劑	4.49	4.66
硬脂酸鎂[b c]	潤滑劑	0.28	0.29
總錠劑核重量		112.09	116.39
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	4.48	4.66
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--	
總膜衣錠劑重量		116.57	121.05

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

表1B：實例5及6——使用8% (w/w)崩解劑B型交聯聚維酮之嗒伐咪迪14.0 mg及14.5 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	14.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例5) (mg/錠劑)	14.5 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例6) (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	14.00	14.50
微晶纖維素	稀釋劑	64.09	66.38
乳糖單水合物	稀釋劑	32.04	33.18
B型交聯聚維酮 (超細)[a]	崩解劑	4.83	5.00
硬脂酸鎂[a c]	潤滑劑	0.61	0.63
B型交聯聚維酮 (超細)[b]	崩解劑	4.83	5.00
硬脂酸鎂[b c]	潤滑劑	0.30	0.31
總錠劑核重量		120.70	125.00
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	4.83	5.00
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--	--
總膜衣錠劑重量		125.53	130.00

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

表1C：實例7及8——使用8% (w/w)崩解劑B型交聯聚維酮之嗒伐咪迪15.0 mg及15.5 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	15.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例7) (mg/錠劑)	15.5 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例8) (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	15.00	15.50
微晶纖維素	稀釋劑	68.69	70.96
乳糖單水合物	稀釋劑	34.33	35.47
B型交聯聚維酮 (超細) [a]	崩解劑	5.18	5.35
硬脂酸鎂 [a c]	潤滑劑	0.65	0.67
B型交聯聚維酮 (超細) [b]	崩解劑	5.18	5.35
硬脂酸鎂 [b c]	潤滑劑	0.32	0.33
總錠劑核重量		129.35	133.63
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	5.17	5.35
Opadry® II白	膜衣包覆劑	--	--
總膜衣錠劑重量		134.52	138.98

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

表1D：實例9、10及11——使用8% (w/w)崩解劑B型交聯聚維酮之嗒伐咪迪59.0 mg、60.0 mg及62.0 mg膜衣錠劑之組成

成分	功能	59.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例9) (mg/錠劑)	60.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例10) (mg/錠劑)	62.0 mg嗒伐咪迪錠劑 (實例11) (mg/錠劑)
嗒伐咪迪(游離酸)	活性成分	59.00	60.0	62.0
微晶纖維素	稀釋劑	270.09	274.67	283.83
乳糖單水合物	稀釋劑	135.02	137.31	141.89
B型交聯聚維酮 (超細) [a]	崩解劑	20.36	20.70	21.40
硬脂酸鎂 [a c]	潤滑劑	2.56	2.61	2.69
B型交聯聚維酮 (超細) [b]	崩解劑	20.36	20.70	21.40
硬脂酸鎂 [b c]	潤滑劑	1.26	1.28	1.32

總錠劑核重量		508.65	517.27	534.53
Opadry® II黃	膜衣包覆劑	--	--	--
Opadry® II白	膜衣包覆劑	20.35	20.69	21.38
總膜衣錠劑重量		529.00	537.96	555.91

[a] 顆粒內
[b] 顆粒外
[c] 非牛

【0084】上文所述的所有專利及公開案以其全文引用之方式併入本文中。儘管本發明已根據各種較佳實施例及特定實例進行描述，但本發明應理解為不受前述詳細描述的限制，而是由隨附申請專利範圍及其等效物限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其為包含11.6% ± 0.1% (w/w%)嗒伐咪迪游離酸、53.1% ± 0.1% (w/w%)微晶纖維素；26.55% ± 0.1% (w/w%)乳糖單水合物；8.0% ± 0.1% (w/w%) b型交聯聚維酮及0.75% ± 0.1% (w/w%)硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【請求項3】

如請求項2之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【請求項4】

如請求項3之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣為該膜衣錠劑之總重量之4.0% ± 0.1% (w/w%)。

【請求項5】

一種醫藥組合物，其為包含12.20 mg嗒伐咪迪游離酸、55.85 mg微晶纖維素、27.92 mg乳糖單水合物、8.42 mg b型交聯聚維酮及0.79 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項6】

如請求項5之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其中錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣重4.21 mg。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其為包含61.00 mg塔伐咪迪游離酸、279.25 mg微晶纖維素、139.6 mg乳糖單水合物、42.10 mg b型交聯聚維酮及2.95 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項10】

如請求項9之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【請求項11】

如請求項10之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣重21.05 mg。

【請求項13】

一種醫藥組合物，其為包含11.6% (w/w%)塔伐咪迪游離酸、8% (w/w%) b型交聯聚維酮、微晶纖維素、乳糖單水合物及硬脂酸鎂之錠劑，其中塔伐咪迪游離酸之重量為約13.0 mg、約13.5 mg、約14.0 mg、約14.5 mg、約15.0 mg、約15.5 mg、約59.0 mg、約60.0 mg或約62 mg塔伐咪迪游離酸。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其為包含11.6% (w/w%)塔伐咪迪游離酸、8% (w/w%) b型交聯聚維酮、微晶纖維素、乳糖單水合物及硬脂酸鎂之錠劑，其中塔伐咪迪游離酸之重量為13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5

mg、15.0 mg、15.5 mg、59.0 mg、60.0 mg或62.0 mg塔伐咪迪游離酸。

【請求項15】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含13.0 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項16】

如請求項15之醫藥組合物，其為包含13.0 mg塔伐咪迪游離酸、59.51 mg微晶纖維素、29.75 mg乳糖單水合物、8.98 mg b型交聯聚維酮及0.85 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項17】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含13.5 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項18】

如請求項17之醫藥組合物，其為包含13.5 mg塔伐咪迪游離酸、61.80 mg微晶纖維素、30.89 mg乳糖單水合物、9.32 mg b型交聯聚維酮及0.88 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項19】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含14.0 mg塔伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項20】

如請求項19之醫藥組合物，其為包含14.0 mg塔伐咪迪游離酸、64.09 mg微晶纖維素、32.04 mg乳糖單水合物、9.66 mg b型交聯聚維酮及0.91 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項21】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含14.5 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項22】

如請求項21之醫藥組合物，其為包含14.5 mg嗒伐咪迪游離酸、66.38 mg微晶纖維素、33.18 mg乳糖單水合物、10.00 mg b型交聯聚維酮及0.94 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項23】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含15.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項24】

如請求項23之醫藥組合物，其為包含15.0 mg嗒伐咪迪游離酸、68.69 mg微晶纖維素、34.33 mg乳糖單水合物、10.36 mg b型交聯聚維酮及0.97 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項25】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含15.5 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項26】

如請求項25之醫藥組合物，其為包含15.5 mg嗒伐咪迪游離酸、70.96 mg微晶纖維素、35.47 mg乳糖單水合物、10.70 mg b型交聯聚維酮及1.00 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項27】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含59.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項28】

如請求項27之醫藥組合物，其為包含59.0 mg嗒伐咪迪游離酸、270.09 mg微晶纖維素、135.02 mg乳糖單水合物、40.72 mg b型交聯聚維酮及3.82 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項29】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含60.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項30】

如請求項29之醫藥組合物，其為包含60.0 mg嗒伐咪迪游離酸、274.67 mg微晶纖維素、137.31 mg乳糖單水合物、41.40 mg b型交聯聚維酮及3.89 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項31】

如請求項14之醫藥組合物，其為包含62.0 mg嗒伐咪迪游離酸之錠劑。

【請求項32】

如請求項31之醫藥組合物，其為包含62.0 mg嗒伐咪迪游離酸、283.83 mg微晶纖維素、141.89 mg乳糖單水合物、42.80 mg b型交聯聚維酮及4.01 mg硬脂酸鎂之錠劑。

【請求項33】

如請求項13至32中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑經膜衣包覆。

【請求項34】

如請求項33之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣包含羥丙基甲基纖維素及乳糖。

【請求項35】

如請求項34之醫藥組合物，其中該錠劑膜衣為該膜衣錠劑之總重量之約4% (w/w)。

【請求項36】

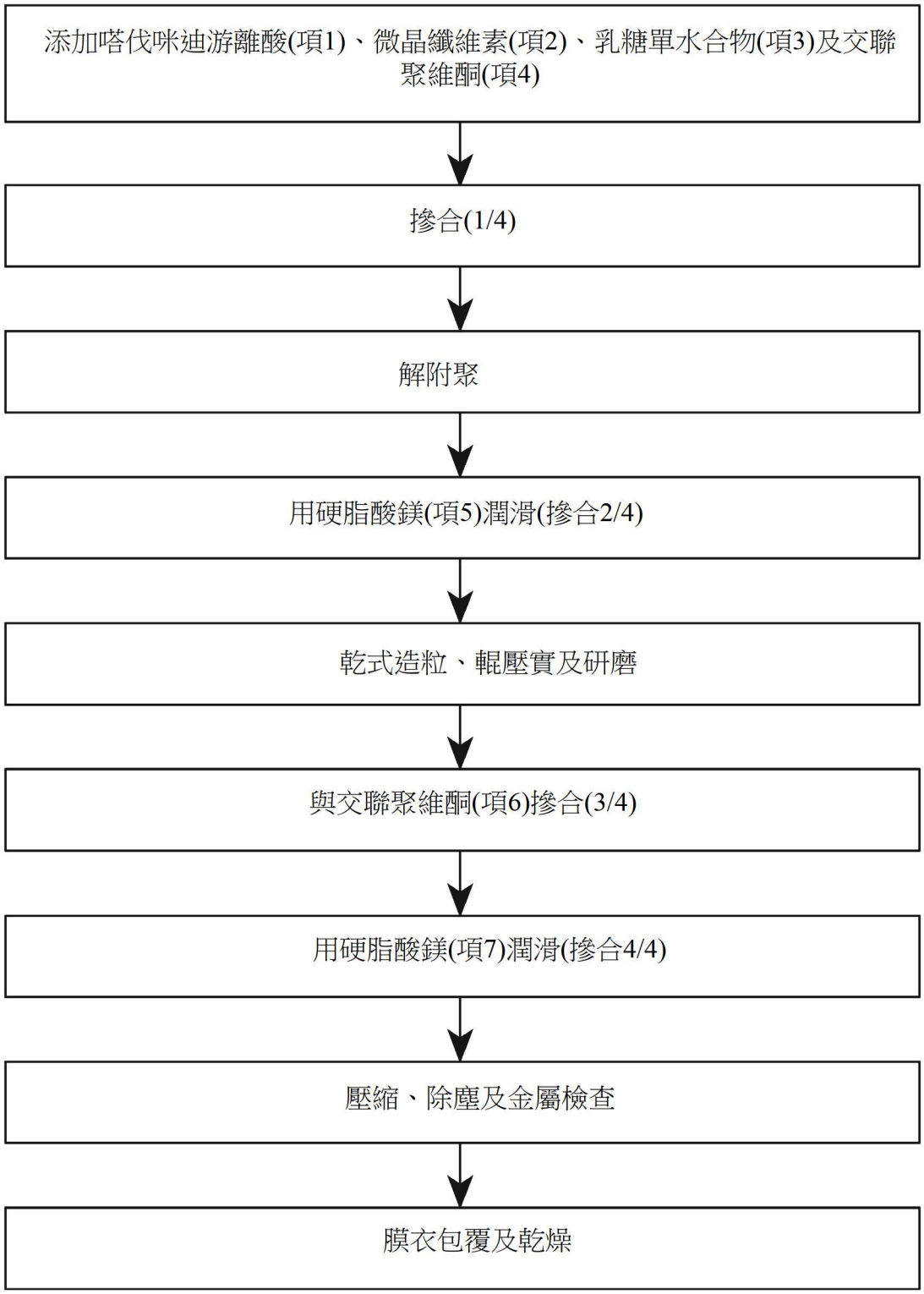
一種如請求項1至35中任一項之醫藥組合物於製造用於治療患者之運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病之藥物之用途。

【請求項37】

如請求項36之用途，其中該運甲狀腺素蛋白類澱粉變性病為運甲狀腺素蛋白心肌病變(ATTR-CM)或運甲狀腺素蛋白多發性神經病變(ATTR-PN)。

【發明圖式】

塔伐咪迪12.2 mg及61.0 mg膜衣錠劑之製造製程之流程圖。



【圖1】