

## 公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

92/32008

※申請日期：

92/11/14

※IPC 分類：

A61K 31/454

9/20, 9/48

壹、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/50

沙利竇邁(THALIDOMIDE)之醫藥組合物及劑型

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS OF  
THALIDOMIDE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商西建公司

CELGENE CORPORATION

代表人：(中文/英文)

索羅 J 貝瑞爾

BARER, SOL J.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州華倫市保得霍路7號

7 POWDER HORN DRIVE WARREN, NJ 07059, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

保羅 D' 安吉爾

PAUL D' ANGIO

住居所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州貝司丁山侃伯頓區29號

29 COMPTON COURT BASKING RIDGE, NJ 07920, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年11月14日；60/426,016
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年11月14日；60/426,016
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

本發明主張於2002年11月14日提出申請之臨時申請案60/426,016之優先權，其以參考文獻完整併入本文中。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明部份係關於包含沙利竇邁(thalidomide)及其醫藥上容許之前藥、鹽類、溶劑化物、水合物或晶籠化合物之醫藥組合物及單一單位劑型。

### 【先前技術】

商品名 THALOMID® 之沙利竇邁為一種外消旋化合物固體，其化學名為  $\alpha$ -(N-酞醯亞胺)戊二醯亞胺或 2-(2,6-二氧-3-哌啶基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮。沙利竇邁原先發展為治療早晨病，但由於致畸胎之效果，而被撤回使用。沙利竇邁目前於美國被允許用於人類癩瘋的結節狀紅斑(erythema nodosum leprosum)之治療，Physician's Desk Reference®, 1081-1085(55th ed., 2001)。

已有報告沙利竇邁使用於癩瘋病、慢性移植對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、數種炎症性皮膚病及炎症性腸病之病患上，一般可參閱 Koch, H.P., 22 *Prog. Med. Chem.* 165-242(1985)亦可參閱 Moller, D.R., et al., 159 *J. Immunol.* 5157-5161(1997); Vasiliasukas, E.A., et al., 117 *Gastroenterology* 1278-1287(1999); 及 Ehrenpreis, E.D., et al., 117 *Gastroenterology* 1271-1277(1999)。且沙利竇邁更據稱可與其他藥物合併用於治療局部缺血/再灌流相關之冠狀動脈及腦阻塞。U.S.專利案5,643,915號。

近來，沙利竇邁已被用於治療特定種類之癌症，此等包括難治的多發性骨髓瘤、腦、黑色素瘤、乳房、結腸、間皮瘤及腎細胞癌，參閱Singhal, S., et al., 341(21) *New England J. Med.*, 1565-1571(1999)；及Marx, G. M., et al., 18 *Proc. Am. Soc. Clin. Oncology*, 454a(1999)。更已報告使用沙利竇邁於鼠中預防由多柔比星(doxorubicin)引起之慢性心肌病之發展，Costa, P.T., et al., 92(10:suppl. 1) *Blood*, 235b(1998)。其他報告關於沙利竇邁之使用於特定癌症之治療者包括與卡鉑(carboplatin)組合用於惡性腦神經膠質瘤(glioblastoma multiforme)之治療，McCann, J., *Drug Topics* 41-42(June 21, 1999)。沙利竇邁已報告用於作為治療星形細胞瘤時之止吐劑，Zwart, D., 16(12) *Arzneim-Forsch.*, 1688-1689(1966)。由U.S.專利案6,235,756 B1揭示之抑制血管新生之方法，其以參考文獻併入本文中。

沙利竇邁以口服投予病患，目前，沙利竇邁以含總組合物重量之12.5重量百分比於尺寸#0之膠囊殼中口服投予，膠囊填充重量為400 mg，因此每顆膠囊僅包含50 mg之沙利竇邁。然而，於治療疾病如癌症之用途中，通常需要200 mg至800 mg之劑量，因此，病患可能必須吞下4至16顆沙利竇邁膠囊以達到此藥之治療上有效量。由於需要大尺寸之#0膠囊及大量沙利竇邁以治療某些疾病及病症，在病患之服從性上可能有問題，特別是某些病患可能不會服用目前沙利竇邁通常可取得之口服劑型或必須大量以有效治療其疾病時。因此，存有沙利竇邁之新醫藥劑型之需求。

**【發明內容】**

本發明包含沙利竇邁之新穎醫藥劑型及其醫藥上容許前藥、鹽類、溶劑化物、水合物及晶籠化合物。本發明另包含治療或預防疾病及病症之方法，例如(但不限於)癲瘋病、慢性移植物-對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、炎症病症、炎症性腸病及癌症，使用沙利竇邁及其醫藥上容許前藥、鹽類、溶劑化物、水合物及晶籠化合物於本文所述之新穎醫藥劑型中。

**定義**

於本文中使用时，除非有其他指明，否則"實質上無"化合物之組合物意指組合物中含有此化合物少於約20重量百分比，更佳為少於約10重量百分比，更較佳少於約5重量百分比，且最佳少於約3重量百分比。

於本文中使用时，除非有其他指明，否則一組合物為"立體異構上純的"化合物意指一種組合物包含化合物之一種立體異構物且實質上無此化合物之其他立體異構物。例如，一種具有1個對掌中心之化合物之立體異構上純的組合物為實質上無此化合物之相對鏡像異構物，一種具有2個對掌中心之化合物之立體異構上純的組合物為實質上無此化合物之其他非對映異構物。典型之立體異構上純的化合物包含大於約80重量百分比之此化合物之一種立體異構物且少於約20重量百分比之此化合物之其他立體異構物，更佳為大於約90重量百分比之此化合物之一種立體異構物且少於約10重量百分比之此化合物之其他立體異構物。更較佳

者大於約95重量百分比之此化合物之一種立體異構物且少於約5重量百分比之此化合物之其他立體異構物，且最佳者為大於約97重量百分比之此化合物之一種立體異構物且少於約3重量百分比之此化合物之其他立體異構物。

於本文中使用时，除非有其他指明，否則"鏡像異構上純的"一詞意指一種具1個對掌中心之化合物之立體異構上純的組合物。

於本文中使用时，除非有其他指明，否則"醫藥上容許鹽"於本文中使用时包括(但不限於)沙利竇邁之酸或鹼部分之鹽類。鹼性部分能夠與無機及有機酸形成一種廣泛種類之鹽類，酸可用於製備此種鹼性化合物之醫藥上容許酸加成鹽為彼等形成無毒性酸加成鹽，即，含有藥理學上容許陰離子之鹽類。適當有機酸包括(但不限於)順丁烯二酸、反丁烯二酸、苯甲酸、抗壞血酸、丁二酸、乙酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水楊酸、檸檬酸、葡萄糖醛酸、乳酸、苯乙醇酸、肉桂酸、油酸、單寧酸、天門冬酸、硬脂酸、棕櫚酸、乙醇酸、麩胺酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、己糖酸、異菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸或班莫酸(pamoic acid)(即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-苯甲酸鹽))。適當無機酸包括(但不限於)氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。除了上述酸外，包括胺基部份之化合物可與各種胺基酸形成醫藥上容許鹽。實質上為酸性之化學部分能夠與各種藥理學上容許陽離子形成鹼鹽，此等鹽類之例子為鹼金屬或鹼土金屬鹽，且特別是鈣、鎂、鈉、

鋰、鋅、鉀或鐵鹽。

於本文中用以描述一種化合物或化學部分時，"衍生物"意指一種化合物或化學部分中至少一個鍵之飽和程度被改變(例如單鍵改變成雙鍵或三鍵)或其中至少一個氫原子經不同原子或化學部分取代。不同原子及化學部分之例子包括(但不限於)鹵素、氧、氮、硫、羥基、甲氧基、烷基、胺、醯胺、酮及醛。

於本文中使用时，除非有其他指明，否則"前藥"一詞意指化合物之衍生物於生物條件下(試管中或活體中)可水解、氧化或其他反應以提供此化合物，前藥之例包括(但不限於)沙利竇邁之衍生物包括生物可水解部分，如生物可水解醯胺、生物可水解酯、生物可水解胺甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解脲及生物可水解磷酸酯類似物。其他前藥之例包括沙利竇邁之衍生物包括-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO或-ONO<sub>2</sub>部分。

於本文中使用时，除非有其他指明，否則"生物可水解胺甲酸酯"、"生物可水解碳酸酯"、"生物可水解脲"，"生物可水解磷酸酯"之詞分別意指化合物之胺甲酸酯、碳酸酯、脲或磷酸酯：1)不會干擾化合物之生物活性但可賦予化合物於活體中之有利性質，如攝取、作用期間或作用起始；或2)為生物上不活化但於活體中轉化成生物學上活性物質。生物可水解胺甲酸酯包括(但不限於)低級烷基胺類、經取代乙二胺類、胺基酸類、羥基烷基胺類、雜環及雜芳族胺類，以及聚醚胺類。

於本文中使用时，除非有其他指明，"生物可水解酯"意指化合物之一種酯，其：1)不會干擾化合物之生物活性但可賦予化合物於活體中之有利性質，如攝取、作用期間或作用起始；或2)為生物上不活化但於活體中轉化成生物學上活性物質。生物可水解酯類包括(但不限於)低級烷基酯類、烷氧基醯氧基酯類、烷基醯基胺基烷基酯類，及膽鹼酯類。

於本文中使用时，除非有其他指明，"生物可水解醯胺"意指化合物之一種醯胺，其：1)不會干擾化合物之生物活性但可賦予化合物於活體中之有利性質，如攝取、作用期間或作用起始；或2)為生物上不活化但於活體中轉化成生物學上活性物質。生物可水解醯胺之例包括(但不限於)低級烷基醯胺、 $\alpha$ -胺基酸醯胺、烷氧基醯基醯胺及烷基胺基烷基羰基醯胺。

### 【實施方式】

本發明包含沙利竇邁之新穎醫藥劑型及其醫藥容許前藥、溶劑化物、鹽類、水合物及晶籠化合物，適合口服投予病患之較佳劑型。沙利竇邁之較佳口服劑型包含一種較高於沙利竇邁先前口服劑型之重量百分比，沙利竇邁之較佳口服劑型為此藥目前經美國食品及藥物管理局允許之口服劑型之生物相等物，或提供較目前允許劑型之生物可利用性為佳者。

本發明亦涵括包含本發明醫藥組合物及劑型之套組，亦涵括以本發明治療及預防疾病及病症之方法，其包含投予

需要病患之本發明醫藥組合物及劑型。

例如，本發明涵括適合口服投予人類之單一單位劑型，其包含：大於約1、5、10、15、20、25 mg或30 mg之活性成分；及賦形劑；其中活性成分為沙利竇邁或其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物。較佳者為當活性成分約為1至約5 mg時，活性分量約為5至約10重量百分比。

本發明之詳細具體實施例涵括一種適於口服投予人類之單一單位劑型，其包含：大於約25 mg之活性成分；及賦形劑；其中活性成分為沙利竇邁或其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物。為當活性成分約為25 mg或更多時，較佳活性分量約為30至約50重量百分比，更佳約40重量百分比。

此具體實施例之特定例為適於口服投予人類之單一單位劑型，其包含：約50 mg之活性成分；其中活性成分為沙利竇邁或其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物；約74 mg之載劑、稀釋劑或填充劑，其中載劑、稀釋劑或填充劑包含預明膠化玉米澱粉或微結晶纖維素或矽化微結晶纖維素或磷酸二鈣；及約1 mg之硬脂酸鎂；其中單一單位劑型為尺寸#0之膠囊。

另一特定例涵括適於口服投予人類之單一單位劑型，其包含：約40重量百分比之活性成分；其中活性成分為沙利竇邁或其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物；約53重量百分比之結合劑，其中結合劑包含預明膠化玉米澱粉或微結晶纖維素；約4重量百分比之界面活性劑；約2

重量百分比之崩散劑；及約1重量百分比之潤滑劑；其中單一單位劑型為錠劑。

本發明之另一具體實施例包含一種治療或預防癩瘋病、慢性移植物-對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、炎症病症、炎症性腸病或癌症，其包含投予需要之病患本發明治療或預防之單一單位劑型。於較佳之方法中，此疾病為癌症。

本發明包含外消旋或立體異構上純的沙利竇邁及其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物之醫藥組合物及單一單位劑型。

沙利竇邁為商業上可取得的，但亦可以此項技藝中已知方法製備，例如參閱**The Merck Index**, p. 9182(11th ed.; 1989)及其中所揭示之參考文獻。

### 醫藥組合物及醫藥劑型

本發明之醫藥組合物及劑型含有一種預防上或治療上有效量之活性成分(即沙利竇邁或其醫藥容許前藥、鹽類、溶劑化物或晶籠化合物)及賦形劑。較佳劑型為適於口服投藥，並可經塗覆以降低或避免活性成分在腸胃道之降解。

本發明之醫藥組合物及劑型亦可含有一或多種第二活性成分，第二活性成分之例包括(但不限於)抗癌藥。抗癌藥之例包括(但不限於)阿西維辛(acivicin)、阿克拉路賓(aclarubicin)、阿考達唑(acodazole)鹽酸鹽、阿克寧(acronine)、阿多來新(adozelesin)、阿地白介素(aldesleukin)、六甲蜜胺(altretamine)、安波黴素(ambomycin)、阿美蔥醌乙酸鹽(ametantrone acetate)、胺魯

米特 (aminoglutethimide)、安吡啉 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、蒽黴素 (anthramycin)、天冬醯胺酶 (asparaginase)、阿斯普靈 (asperlin)、氮雜胞苷 (azacitidine)、氮雜替派 (azetepa)、氮雜黴素 (azotomycin)、巴馬司他 (batimastat)、苯并替派 (benzodepa)、白卡羅他邁 (bicalutamide)、比生群 (bisantrene) 鹽酸鹽、雙奈法德 (bisnafide) 二甲磺醯鹽、比折來新 (bizelesin)、博萊黴素 (bleomycin) 硫酸鹽、布列奎納 (brequinar sodium)、溴匹立明 (bropirimine)、白消安 (busulfan)、放射菌素 C (cactinomycin)、卡路絲酮 (calusterone)、卡醋胺 (caracemide)、卡貝替姆 (carbetimer)、卡鉑 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、柔紅黴素 (carubicin) 鹽酸鹽、卡折來新 (carzelesin)、西地費果 (cedefingol)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、西羅黴素 (cirolemycin)、順鉑 (cisplatin)、卡拉賓 (cladribine)、克利斯那托甲磺醯鹽 (crisnatol mesylate)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine)、達卡班 (dacarbazine)、更生黴素 (dactinomycin)、柔紅黴素 (daunorubicin) 鹽酸鹽、地西他濱 (decitabine)、右奧馬鉑 (dexormaplatin)、地雜胍寧 (dezaguanine)、地雜甲磺醯鹽甲磺醯鹽 (dezaguanine mesylate)、地吡醌 (diaziquone)、多西大 (docetaxel)、阿黴素 (doxorubicin)、阿黴素 (doxorubicin) 鹽酸鹽、屈落昔芬 (droloxifene)、屈落昔芬 (droloxifene) 檸檬酸鹽、屈他雄酮 (dromostanolone) 丙酸鹽、阿佐黴素 (duazomycin)、依達曲

沙(edatrexate)、依氟鳥氨酸(eflornithine)鹽酸鹽、依沙蘆星(elsamitrucin)、恩洛鉑(enloplatin)、恩普胺酯(enpromate)、依匹哌啉(epipropidine)、表柔比星(epirubicin)鹽酸鹽、表柔比星(erbulozole)、依索比星(esorubicin)鹽酸鹽、雌莫司汀(estramustine)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、依他硝唑(etanidazole)、依托泊苷(etoposide)、依托泊苷(etoposide phosphate)、依托普(etoprine)、法區唑(fadrozole)鹽酸鹽、法雜拉賓(fazarabine)、芬維地胺(fenretinide)、氟嘧啉(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、氟脲嘧啶(flurouracil)、氟西他賓(flucitabine)、磷喹酮(fosquidone)、佛崔西(fostriecin sodium)、吉西他賓(gemcitabine)、吉西他賓鹽酸鹽、羥基脲(hydroxyurea)、伊達比星(idarubicin)鹽酸鹽、昇環磷醯胺(ifosfamide)、伊默福新(ilmofosine)、介白素II(包括重組介白素II或rIL2)、干擾素 $\alpha$ -2a、干擾素 $\alpha$ -2b、干擾素 $\alpha$ -n1、干擾素 $\alpha$ -n3、干擾素 $\beta$ -I a、干擾素 $\gamma$ -I b、伊普鉑(iproplatin)、伊利達肯(irinotecan)鹽酸鹽、拉瑞肽(lanreotide)乙酸鹽、來屈唑(letrozole)、來普利地(leuprolide)乙酸鹽、利羅唑(liarozole)鹽酸鹽、諾美崔諾鈉(lometrexol sodium)、諾莫司汀(lomustine)、洛索蔥醌(losoxantrone)鹽酸鹽、馬索普芬(masoprocol)、美他西(maytansine)、氮芥(mechlorethamine)鹽酸鹽、梅格斯托(megestrol)乙酸鹽、梅倫格斯托(melengestrol)乙酸鹽、美法倫(melphalan)、美濃格利(menogaril)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲氮蝶呤

(methotrexate)、甲氫蝶呤鈉、美托普林(metoprine)、美妥替哌(meturedopa)、米丁度胺(mitindomide)、米托卡西(mitocarcin)、米托卡蜜(mitocromin)、米托格林(mitogillin)、米托馬西(mitomalcin)、米托黴素(mitomycin)、米托斯培(mitosper)、替托天(mitotane)、米托雜崔(mitoxantrone)鹽酸鹽、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾考達唑(nocodazole)、諾格拉黴素(nogalamycin)、奧馬鉑(ormaplatin)、奧克蘇拉(oxisuran)、紫杉醇(paclitaxel)、培門冬酶(pegaspargase)、培利歐黴素(peliomycin)、奈莫司汀(pentamustine)、培普黴素(peplomycin)硫酸鹽、培磷醯胺(perfosfamide)、哌泊溴烷(pipobroman)、哌泊舒凡(piposulfan)、吡諾蒽醌(piroxantrone)鹽酸鹽、皮黎卡黴素(plicamycin)、普洛美坦(plomestane)、普飛瑪鈉(porfimer sodium)、普非洛黴素(porfiromycin)、匹尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)鹽酸鹽、普羅黴素(puromycin)、普羅黴素鹽酸鹽、吡唑呔林(pyrazofurin)、利波腺苷(riboprine)、羅谷並胺(rogetimide)、沙菲果(safingol)、沙菲果鹽酸鹽、司莫司汀(semustine)、辛曲秦(simtrazene)、斯帕弗鈉(sparfosate sodium)、斯帕索黴素(sparsomycin)、螺吉瑪(spirogermanium)鹽酸鹽、螺莫司汀(spiromustine)、螺鉑(spiroplatin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、尿佐菌素(streptozocin)、磺氯苯脲(sulofenur)、塔利索黴素(talisomycin)、替可卡鈉(tecogalan sodium)、替加氟(tegafur)、替洛蒽醌(teloxantrone)鹽酸鹽、

替瑪普費 (temoporfin)、替尼普苷 (teniposide)、替羅昔隆 (teroxirone)、辜內脂 (testolactone)、塞咪普林 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)、塞替派 (thiotepa)、噻唑呔林 (tiazofurin)、替拉雜明 (tirapazamine)、托米費檸檬酸鹽 (toremifene citrate)、崔斯酮乙酸鹽 (trestolone acetate)、崔西利濱 (triciribine) 磷酸鹽、三甲曲沙 (trimetrexate); 三甲曲沙葡糖醛酸鹽、曲普瑞林 (triptorelin)、妥布氣唑 (tubulozole) 鹽酸鹽、烏拉莫司汀 (uracil mustard)、烏瑞替派 (uredepa)、伐普肽 (vapreotide)、維他普費 (verteporfin)、常春鹼 (vinblastine) 硫酸鹽、長春新鹼 (vincristine) 硫酸鹽、長春地辛 (vindesine)、長春地辛硫酸鹽、長春匹定硫酸鹽 (vinepidine sulfate)、長春甘酯 (vinglycinate) 硫酸鹽、長春羅辛 (vinleurosine) 硫酸鹽、長春瑞濱 (vinorelbine) 酒石酸鹽、長春羅定 (vinrosidine) 硫酸鹽、長春利定 (vinzolidine) 硫酸鹽、伏氣唑 (vorozole)、折尼鉑 (zeniplatin)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin) 鹽酸鹽。其他抗癌藥包括(但不限於): 20-表-1,25二羥基維他命D3、5-乙炔尿嘧啶、阿畢拉特酮 (abiraterone)、阿克拉黴素 (acliarubicin)、醯氟凡 (acylfulvene)、阿地潘醇 (adecyphenol)、阿多來新、阿地白介素、ALL-TK拮抗劑、六甲密胺、安莫司汀 (ambamustine)、安咪竇 (amidox)、阿米福汀 (amifostine)、胺基乙醯丙酸 (aminolevulinic acid)、胺柔比星 (amrubicin)、安吡啶 (amsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、安那斯諾 (anastrozole)、穿心蓮內酯

(andrographolide)、血管新生抑制劑、拮抗劑D、拮抗劑G、安大利可舒 (antarelix)、抗後背形態發生蛋白質-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗雄性素 (antiandrogen)、前列腺癌、抗雌性素 (antiestrogen)、抗癌製劑 (antineoplaston)、反意寡核苷酸、愛非第可林胺基乙酸鹽 (aphidicolin glycinate)、細胞凋零基因調節劑、細胞凋零調節劑、脫嘌呤核酸 (apurinic acid)、ara-CDP-DL-PTBA、精胺酸脫胺酶、阿蘇拉庫 (asulacrine)、安大莫坦 (atamestane)、阿莫司汀 (atrimustine)、阿克那司汀 1(axinastatin 1)、阿克那司汀 2(axinastatin 2)、阿克那司汀 3(axinastatin 3)、阿扎司瓊恩 (azasetron)、阿那毒素 (azatoxin)、重氮酪氨酸 (azatyrosine)、巴卡丁 (baccatin)III 衍生物、巴拉諾 (balanol)、巴馬司他 (batimastat)、BCR/ABL 拮抗劑、苯并克林 (benzochlorins)、苜醯星狀孢子素 (benzoylstauroporine)、 $\beta$  內醯胺衍生物、 $\beta$ -阿內喜 ( $\beta$ -alethine)、 $\beta$  克拉黴素 B ( $\beta$ -clamycin B)、白樺脂酸 (betulinic acid)、bFGF抑制劑、白卡羅他邁 (bicalutamide)、比生群 (bisantrene)、雙氮啖司匹明 (bisaziridinylspermine)、雙奈法德 (bisnafide)、比斯崔汀 A(bistratene A)、比折來新 (bizelesin)、布雷菲 (breflate)、溴匹立明 (bropirimine)、布度鈦 (budotitane)、丁基硫代硫氧胺 (buthionine sulfoximine)、鈣泊三醇 (calcipotriol)、卡福斯汀 C(calphostin C)、卡匹司列辛 (camptothecin) 衍生物、金絲雀痘 (canarypox)IL-2、卡培他濱 (capecitabine)、甲醯胺

-胺基-三唑、羧基醯胺三唑、CaRest M3、CARN 700、軟骨衍生之抑制劑、卡折來新(carzelesin)、酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)、栗樹精胺(castanospermine)、天蠶素B(cecropin B)、西曲瑞克(cetrorelix)、可洛林(chlorlins)、氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)、西卡普斯(cicaprost)、順-佛菲林(cis-porphyrin)、克拉屈濱(cladribine)、氯米芬(clomifene)類似物、克黴唑(clotrimazole)、可林黴素A(collismycin A)、可林黴素B(collismycin B)、可佩他司汀(combretastatin A4)、可佩他司汀類似物、可那基(conagenin)、克姆貝汀(crambescidin)816、克利那托(crisnatol)、克托菲辛(cryptophycin)8、克托菲辛(cryptophycin)A衍生物、庫拉辛(curacin)A、環戊蒽醌酮(cyclopentantraquinones)、環鉑(cycloplatain)、賽佩黴素(cypemycin)、帕區膦酸二鈉(cytarabine ocfosfate)、細胞溶解因子、胞司他汀(cytostatin)、羅植平(dacliximab)、地西他濱(decitabine)、(dehydrodidemnin)B、地洛瑞林(deslorelin)、地塞米松(dexamethasone)、右旋異環磷醯胺(dexifosfamide)、右丙亞胺(dexrazoxane)、右維拉帕米(dexverapamil)、吡醌(diaziquone)、膜海鞘素(didemnin)B、地都克斯(didox)、二乙基諾斯匹明(diethylnorspermine)、二氫-5-氮雜胞嘧啶、9-二氫達醇(dihydrotaxol)、(dioxamycin)、(diphenyl spiromustine)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、二十二烷醇(docosanol)、多拉司瓊恩(dolasatron)、去氧氟尿苷

(doxifluridine)、屈洛昔芬(droloxifene)、屈大麻酚(dronabinol)、都卡黴素(duocarmycin)SA、依布硒(ebselen)、依考莫司汀(ecomustine)、依地福新(edelfosine)、(單株抗體製劑)edrecolomab、依氟鳥氨酸(eflornithine)、攪香烯(elemene)、依密替芙(emitefur)、依波柔比星(epirubicin)、愛普列特(epristeride)、雌二醇氮芥(estramustine)類似物、雌激素激動劑、雌激素拮抗劑、依他硝唑(etanidazole)、依託泊苷(etoposide)磷酸鹽、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、法扎拉濱(fazarabine)、芬維A胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、非那雄安(finasteride)、法拉弗畢醇(flavopiridol)、費拉斯汀(flezelastine)、法斯特酮(fluasterone)、氟達拉濱(fludarabine)、(fluorodaunorunicin)鹽酸鹽、福費尼美(forfenimex)、福美司坦(formestane)、磷曲星(fostriecin)、福莫司汀(fotemustine)、釷德葉晰(gadolinium texaphyrin)、鎳硝酸鹽、加洛他濱(galocitabine)、甘尼利舒(ganirelix)、明膠酶抑制劑、幾西他濱(gemcitabine)、麩胱氨酸抑制劑、哈舒費(hepsulfam)、哈甘林(heregulin)、己亞甲基雙乙醯胺、金絲桃素(hypericin)、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊達比星(idarubicin)、艾多昔芬(idoxifene)、伊多曼托(idramantone)、伊莫福新(ilmofosine)、伊莫馬斯他(ilomastat)、咪唑吡啶酮、咪喹莫特(imiquimod)、免疫刺激劑胜肽、類胰島素生長因子-1受器抑制劑、干擾素激動劑、干擾素、介白素、都班胍(iobenguane)、碘多柔比星、4-蕃

薯寧(4-ipomeanol)、伊洛帕(iroplact)、伊索拉定(irsogladine)、都班瓜唑(isobengazole)、(isohomohalicondrin)B、依他思瓊(itasetron)、賈帕諾利(jasplakinolide)、海蛞蝓提煉的抗癌劑(kahalalide)F、拉美拉林(lamellarin)-N 三乙酸鹽、蘭瑞肽(lanreotide)、列納黴素(leinamycin)、里格斯丁(lenograstim)、蘑菇多糖(lentinan)硫酸鹽、里托斯他汀(leptolstatin)、來曲唑(letrozole)、白血病抑制因子、白血球 $\alpha$ 干擾素、丙立得(leuprolide)+雌激素+黃體激素、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、利阿唑(liarozole)、直線型聚胺類似物、親脂性雙糖胜肽、親脂性鉑化合物、利索醯胺(lissoclinamide)7、羅帕潘(lobaplatin)、羅布西(lombricine)、洛梅曲索(lometrexol)、氯尼達明(lonidamine)、洛索萸醌(losoxantrone)、洛伐他汀(lovastatin)、洛利濱(loxoribine)、勒托替康(lurtotecan)、lutetium texaphyrin、利索費林(lysofylline)、溶解性胜肽、美坦辛(maitansine)、蔓洛斯他汀(mannostatin)A、馬利馬斯他(marimastat)、馬索囉酚(masoprocol)、馬斯濱(maspin)、馬崔路西(matrilysin)抑制劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、美諾立爾(menogaril)、麥爾巴隆(merbarone)、麥崔林(meterelin)、甲硫胺酸酶、甲氧氯普胺(metoclopramide)、MIF 抑制劑、美服培酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、咪利莫丁(mirimostim)、誤配對雙股RNA、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)類似物、米托萘胺(mitonafide)、絲裂素

(mitotoxin)、纖維母細胞生長因子-肥皂草素(saporin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫法囉汀(mofarotene)、莫格莫斯汀(molgramostim)、單株抗體、人類慢性性腺激素；單磷脂A + 分支桿菌細胞壁sk、莫大摩(mopidamol)、多重藥物抗性基因抑制劑、多重腫瘤抑制劑-1系之治療、芥菜抗癌劑、mycaperoxide B、分支桿菌細胞壁提取物、米瑞伯同(myriaporone)、N-acetyldinaline、N-經取代苯醯胺、那法瑞林(nafarelin)、那葛絲蒂(nagrestip)、那囉克松(naloxone) + 潘他唑新(pentazocine)、那帕文(napavin)、那非替濱(naphterpin)、那托格汀(nartograstim)、荼達鉑(nedaplatin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、奈立膦酸(neridronic acid)、中性內胜肽酶、尼魯米特(nilutamide)、尼沙黴素(nisamycin)、一氧化氮調節劑、一氧化氮抗氧化劑、尼吐林(nitrullyn)、O6-苜鳥嘌呤、奧曲肽(octreotide)、歐江塞酮(okicenone)、寡核苷酸、歐那司酮(onapristone)、昂丹司瓊恩(ondansetron)、歐雷西(oracin)、口服胞激素誘導劑、奧馬鉑(ormaplatin)、歐斯瓊(osaterone)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奧諾黴素(oxaunomycin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、太平洋紫杉醇類似物、太平洋紫杉醇衍生物、帕盧胺(palauamine)、palmitoylrhizoxin、帕米膦酸(pamidronic acid)、人參三醇(panaxytriol)、潘密費(panomifene)、旁菌素(parabactin)、帕折普汀(pazelliptine)、培門冬酵素(pegaspargase)、培第西(peldesine)、戊聚糖聚硫酸鈉、噴司他丁(pentostatin)、潘崔唑(pentozole)、培福柏

(perflubron)、培磷醯胺(perfosfamide)、紫蘇子醇(perillyl alcohol)、芬那諾黴素(phenazinomycin)、苯乙酸鹽、磷酸酶抑制劑、匹西班牙尼(picibanil)、匹羅卡品(pilocarpine)鹽酸鹽、吡柔比星(pirarubicin)、吡曲克辛(piritrexim)、placetin A、placetin B、血漿素原活化子抑制劑、鉑複合物、鉑化合物、鉑-三胺複合物、波費美鈉(porfimer sodium)、波費洛黴素(porfiromycin)、布第尼松(prednisone)、丙基雙吡啶、前列腺素J2、proteasome抑制劑、蛋白質A系免疫調節劑、蛋白質激酶C抑制劑、微藻、蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、嘌呤核苷酸磷酸酶抑制劑、紫嘌呤、吡唑吡啶、吡氧化血紅素聚氧乙烯共軛物、raf拮抗劑、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊恩(ramosetron)、ras法尼基(farnesyl)蛋白質轉移酶抑制劑、ras抑制劑、ras-GAP抑制劑、去甲基化雷利匹丁(retelliptine)、銻Re 186依磷(etidronate)、利索新(rhizoxin)、核酸酵素(ribozymes)、RII視黃醯胺(retinamide)、羅格替胺(rogletimide)、羅哈土克(rohitukine)、羅莫肽(romurtide)、羅奎莫克斯(roquinimex)、路濱酮(rubiginone)B1、路波西(ruboxyl)、沙費醇(safingol)、沙托濱(saintopin)、SarCNU、沙可費醇(sarcophytol)A、沙格司亭(sargramostim)、Sdi 1類似劑、司莫司汀(semustine)、衰老衍生抑制劑1、正意寡核苷酸、訊號傳導抑制劑、訊號傳導調節劑、單鏈抗原結合蛋白、西佐糖(sizofiran)、布佐生(sobuzoxane)、硼卡鈉(sodium borocaptate)、苯基乙酸鈉、蘇凡醇(solverol)、生長激素結

合蛋白質、索納明(sonermin)、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、斯匹卡黴素(spicamycin)D、螺莫司汀(spiromustine)、斯皮潘丁(splenopentin)、海綿素(spongistatin)1、鯊烯胺(squalamine)、幹細胞抑制劑、幹細胞分化抑制劑、絲第帕醯胺(stipiamide)、基質裂解素(stromelysin)抑制劑、硫諾辛(sulfinosine)、過度活動血管活動腸胜肽拮抗劑、蘇拉第達(suradista)、蘇拉明(suramin)、苦馬豆素(swainsonine)、合成葡萄糖胺聚糖、他莫司汀(tallimustine)、甲碘他莫芬(tamoxifen methiodide)、牛磺莫司汀(tauromustine)、他佐囉汀(tazarotene)、替可嘎蘭鈉(tecogalan sodium)、替加氟(tegafur)、銻吡喃鎗(tellurapyrylium)、端粒酶抑制劑(telomerase inhibitors)、替莫波芬(temoporfin)、替英唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、tetrachlorodecaoxide、四氮明(tetrazomine)、阿樸菲型異喹啉生物鹼(thaliblastine)、硫卡洛林(thiocoraline)、血小板生成素、血小板生成素類似物、胸腺法新(thymalfasin)、胸腺生成素受器激動劑、斯摩崔那(thymotriganin)、甲狀腺刺激荷爾蒙、茜草紫(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、二氯二茂鈦(titanocene bichloride)、托西丁(topsentin)、托瑞米芬(toremifene)、全能性幹細胞因子、轉譯抑制劑、A酸(tretinoin)、三乙酰尿苷酸(triacetyluridine)、曲西利濱(triciribine)、曲美沙特(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、托比西隆(tropisetron)、托羅利德(turosteride)、酪胺酸激酶抑制劑、蒂菲斯丁(tryphostins)、

UBC抑制劑、烏苯美司(ubenimex)、尿生殖甞衍生長抑制因子、尿激酶受器拮抗劑、維普德(vapreotide)、伐利林(variolin)B、載體系統、紅血球基因治療、維利蘇(velaresol)、維利明(veramine)、維丁(verdins)、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞賓(vinorelbine)、比尼拉第(vinxaltine)、維塔辛(vitaxin)、伏氣唑(vorozole)、扎諾特倫(zanoterone)、折尼鉑(zeniplatin)、亞苳維(zilasorb)及淨司他丁司替美(zinostatin stimalamer)。

較佳醫藥組合物及劑型含有大於約25重量百分比活性成分(即沙利竇邁或其醫藥上容許前藥、鹽類、溶劑化物、水合物或晶籠化合物)。醫藥組合物及劑型包含於本發明中者含有活性成分之量約30重量百分比至約50重量百分比，較佳約35重量百分比至約45重量百分比，且最佳為約40重量百分比之總組合物或劑型。

本發明之醫藥組合物及劑型較佳含有少於約75重量百分比之總組合物或劑型之量之一或多種賦形劑。醫藥組合物及劑型包含於本發明中者含有賦形劑之量約50重量百分比至約70重量百分比，較佳約55重量百分比至約65重量百分比，且最佳為約60重量百分比之總組合物或劑型。

賦形劑包括載劑、稀釋劑、填充劑、潤滑劑及助滑劑，本發明之一具體實施例中包含一種包括沙利竇邁及載劑、稀釋劑或填充劑之醫藥組合物，此載劑、稀釋劑或填充劑較佳由約50重量百分比至約75重量百分比，較佳為約55重量百分比至約65重量百分比。一較佳醫藥組合物另包括其

量為約0.01重量百分比至約4重量百分比之潤滑劑或助滑劑，較佳為約0.1重量百分至約1重量百分比。於另一具體實施例中，此組合物另包括分散劑，較佳為含量約1至約8重量百分比，更佳為約1至約3重量百分比。

適合用於醫藥組合物及劑型之載劑、稀釋劑及填充劑包括(但未限於)碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、三價硫酸鈣、羧基甲基纖維素鈣、纖維素、纖維素(例如微結晶纖維素、矽化微結晶纖維素及纖維素乙酸鹽)、dextrates、糊精、右旋糖(葡萄糖)、果糖、乳糖醇、乳糖、碳酸鎂、氧化鎂、matitol、麥芽糊精、麥芽糖、山梨糖醇、澱粉(例如預明膠化澱粉)、蔗糖、糖及木糖醇。

預明膠化澱粉之一例為SPRESS B-820。微結晶纖維素之適合型式包括(但不限於)市售商品如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(可取自FMC公司，American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)、PROSOLV SMCC 90HD(Penwest, Patterson, NY)及其混合物。載劑、稀釋劑及填充劑亦可使用於預混合。

可用於本發明醫藥組合物及劑型之潤滑劑包括(但不限於)瓊脂、硬脂酸鈣、油酸乙酯、月桂酸乙酯、甘油、甘油棕櫚酸硬脂酸酯、氫化植物油(例如玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、芝麻油、大豆油及葵花油)、氧化鎂、硬脂酸鎂、己六醇、泊洛沙姆(poloxamer)、二醇(如乙二醇)、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鈉、山梨糖醇、硬脂酸、滑石、硬脂酸鋅及其混合物。

助滑劑包括，例如合成矽石膠體二氧化矽之凝固型噴霧劑、三矽酸鎂、粉末纖維素、熱解二氧化矽產物(例如麻州波士頓 Cabot Co. 販售之 CAB-O-SIL)、澱粉、矽膠(syloid)矽石膠(AEROSIL 200，由 W.R. Grace Co. of Baltimore, MD 製造)、滑石、三價磷酸鈣及其混合物。若需要時，一般併入醫藥組合物或劑型所使用潤滑劑之量少於約1重量百分比。

本發明組合物中使用崩散劑以提供當暴露於水溶液環境中時錠劑之分解，含有太多崩散劑之錠劑可能於儲存時即會分解，而含太少崩散劑之錠劑可能於所欲條件下不能以所述速率分解，因此，足量之崩散劑不僅不能太多亦不能太少以不利地改變形成本發明組合物所使用之活性成分之釋放。使用之崩散劑之量依據調配物型式而變化，且為此項技藝中熟習此藝者所容易辨別。可用於本發明醫藥組合物及劑型之崩散劑包括(但未限於)瓊脂-瓊脂、藻膠(例如藻膠酸)、碳酸鈣、羧基甲基纖維素、纖維素(例如羥基丙基纖維素、微結晶纖維素及矽化微結晶纖維素)、黏土、膠體二氧化矽、交聯纖維素鈉、交聯聚乙烯聚吡咯烷酮、樹膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、polacrilin potassium、藻膠酸鈉、乙醇酸鈉澱粉、澱粉(例如預明膠化澱粉、馬鈴薯澱粉及木薯粉澱粉)及其混合物。

醫藥組合物及劑型亦可含有濕潤劑、乳化劑及pH緩衝劑。

適於投藥之本發明醫藥組合物可以個別劑量型式呈現，例如膠囊劑(例如 gelcaps)、粒劑、錠劑、口含錠、菱形劑、消散劑及栓劑，各含有預定量之活性成分，呈粉末或顆粒、

溶液或懸浮液，於水溶液或非水溶液、水包油乳劑或油包水液體乳劑中。由於其投藥情形，錠劑、粒劑及膠囊劑以較佳口型單位劑型呈現。

較佳錠劑、粒劑及膠囊劑含有約 50 mg 至約 500 mg 之醫藥組合物(即活性成分及賦形劑)，更較佳約 125 mg 至約 500 mg 之組合物。本發明特定單一單位劑型含 50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、750 或 1000 mg 之活性成分。膠囊劑可為任何尺寸，標準尺寸之例包括 #000、#00、#0、#1、#2、#3、#4 及 #5，參閱 Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18<sup>th</sup> ed., 1990)，本發明較佳膠囊劑之尺寸為 #0、#2 或 #4。

本發明之特定具體實施例包含單一單位劑型，重約 125 mg，其中約 50 mg 為活性成分。在此具體實施例中，此組合物較佳係裝載於尺寸 #4 之膠囊中。另一具體實施例中重約 250 mg，其中約 100 mg 為活性成分，於此具體實施例中，組合物較佳係裝載於尺寸 #2 之膠囊中。再另一具體實施例中重約 500 mg，其中約 200 mg 為活性成分，於此具體實施例中，組合物較佳係裝載於尺寸 #0 之膠囊中。

表 1 說明包含於本發明之沙利竇邁口服劑型之例：

表 1 包含於膠囊劑中之沙利竇邁之劑量

| 膠囊劑尺寸 | 膠囊劑重量 (mg) | 沙利竇邁劑量 (mg) |
|-------|------------|-------------|
| #0    | 500        | 200         |
| #2    | 250        | 100         |
| #4    | 125        | 50          |

由於水可促進某些化合物之降解，本發明亦涵括含有活性成分之無水醫藥組合物及劑型，例如，水之添加(例如5%)於製藥領域上係廣泛被接受的，為一種模擬上架週期之方法，即，長期保存以測定過期之上架週期特徵或調配物穩定性，參閱Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。實際上，水及熱會加速分解，因此，水於調配物之影響可為重要顯著，由於水氣及/或溼度為調配物於製造、處理、包裝、儲存、運送及使用時一般會遭遇者。

無水醫藥組合物應可被製備及儲存而維持無水的性質，因此，無水組合物較佳使用已知可防止暴露於水之物質來包裝，使其可包裝於處方套組中。適當包裝之例包括(但未限於)完全密封的封裝 foils、塑膠等、單位劑量容器、發泡劑包及長條包。

在此方面，本發明涵括一種製備固體醫藥調配物之方法，包括活性成分及賦形劑混合於無水或低水氣/溼度條件下之一種活性成分，其中此成分實質上不含水。此方法可近一步包括於低溼度條件中包裝此無水或無吸濕性固體調配物。經使用此條件，降低與水接觸之風險且可預防或實質上降低活性成分之降解。

本發明另涵括無乳糖醫藥組合物及劑型。包含為一級或二級胺之活性成分之組合物及劑型較佳者為無乳糖，如本文中使用者，"無乳糖"一詞意指乳糖存在之量(若含有時)為實質上不足以增加為一級或二級胺之活性成分降解之

量。

本發明無乳糖組合物可包含此項技藝中所熟知及 USP(XXI)/NF(XVI)所列出者，其以引用文獻併入本文。一般而言，無乳糖組合物包含活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑，以醫藥上相容及醫藥上容許之量。較佳無乳糖劑型包含一種活性成分、微結晶纖維素、預明膠化澱粉及硬脂酸鎂。

### 劑型之製法

本發明之劑型可以製藥上任何方法製備，但所有方法包括將活性成分帶入相關賦形劑之步驟，而賦形劑由一或多種必要成分所組成。一般而言，以均勻混合活性成分及液體賦形劑或細微分開固體賦形劑，或兩者皆有，而製備此組合物，必要時，將產物塑形至所欲呈現者。若需要時，錠劑可以標準水溶液或非水溶液技術塗覆。

本發明之錠劑或粒劑可經歷製或模塑而製備，可選擇含一或多種輔助成分，壓製錠劑可經於適當機器中壓製活性成分為不流動的型式，如粉劑或顆粒，可選擇與上述賦形劑及/或表面活性或消散劑混合。經模塑錠劑可以於適當機器中模塑與惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物。本發明之膠囊化劑型可使用甲基纖維素、藻膠酸鈣或明膠之膠囊而製成。

### 篩選

製造本發明醫藥組合物之方法較佳包括活性成分之篩選，較佳者為將活性成分通過具有孔徑約430微米至約750微米之篩網，更較佳為將活性成分通過具有孔徑約600微米

至約720微米之篩網。於一具體實施例中，將沙利竇邁通過具有孔徑約710微米之篩網。依據使用之賦形劑，篩網孔徑可作變化，例如，崩散劑及結合劑較佳通過具有孔徑約430微米至約750微米之篩網，更較佳為通過具有孔徑約600微米至約720微米之篩網，最佳為通過具有孔徑約710微米之篩網。潤滑劑較佳通過較小孔徑，例如約150微米至約250微米之篩網。於一具體實施例中，將潤滑劑通過210微米孔徑之篩網。

### 預混合

將成分篩選過後，賦形劑及活性成分較佳混合於擴散混合器中，於一具體實施例中，混合時間約為1分鐘至約50分鐘，較佳約5分鐘至約45分鐘，更較佳地，混合時間約10分鐘至約40分鐘，且最佳混合時間約10分鐘至約25分鐘。於另一具體實施例中，混合時間約15分鐘。

當使用一種以上賦形劑時，在與活性成分混合之前，賦形劑可於攪動攪拌中混合約1分鐘至約20分鐘，較佳約5分鐘至約10分鐘。

### 滾輪壓製

於一具體實施例中，預混合物可通過於排放處連接著槌擊軋模器之滾輪壓製機。

### 終混合

當使用潤滑劑時，例如硬脂酸鎂，潤滑劑與完成此醫藥組合物製程終點之預混合物混合，此額外混合較佳約1分鐘至約10分鐘，更較佳約3分鐘至約5分鐘。

## 封裝於膠囊

然後將此調配物混合物封裝於所欲尺寸膠囊殼之膠囊中，例如使用膠囊填充機或迴轉錠劑壓製機。

## 套組

含有本文揭示之醫藥組合物或劑型之醫藥包裝或套組亦涵括於本發明中，一套組之例包含依官方規範製造、藥品或生物製品之使用及銷售所指示之告示，該告示反應出於官方許可製造、使用或銷售於人類給藥。

## 治療及預防之方法

本發明亦關於治療及預防病患中廣範圍疾病及病症之方法(例如哺乳動物，包括人類)。此等疾病及病症之例包括(但未限於)癩瘋病、慢性移植物-對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、炎症性病症(例如皮膚炎症)、炎症性腸病及癌症。可使用本發明醫藥組合物及劑型治療之癌症例如包括(但未限於)頭、頸、眼、口、喉、皮下組織、淋巴結、食道、胸腔、骨頭、腸、肺、結腸、直腸、胃、心臟、前列腺、乳房、卵巢、腎上腺、腎臟、肝臟、胰臟及腦之原發性及移轉性癌。可被治療癌症之特定例包括(但未限於)AIDS相關白血病及成人T-細胞白血病淋巴瘤；肛門上皮細胞癌；星狀細胞瘤；膽管癌；膀胱癌，包括膀胱上皮細胞癌；腦炎，包括神經膠質母細胞瘤及骨髓母細胞瘤；乳癌，包括乳房上皮細胞癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；結腸癌，包括結腸直腸上皮細胞癌；子宮內膜癌；食道癌；尤文氏(Ewing's)肉瘤；胃癌；懷孕滋養層上皮細胞癌；神經膠質瘤；多毛

細胞白血病；頭及頸上皮細胞癌；血液腫瘤，包括急性及慢性淋巴細胞及脊髓性白血病；肝細胞癌；卡波西氏(Kaposi's)肉瘤；腎癌；多發性骨髓瘤；上皮內贅瘤，包括鮑溫病(Bowen's disease)及柏哲德氏病(Paget's disease)；肝癌；肺癌，包括小細胞癌；淋巴瘤，包括何傑金氏病(Hodgkin's disease)、淋巴細胞淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、柏特氏(Burkitt's)淋巴瘤、擴散大細胞淋巴瘤、濾泡混合性淋巴瘤及淋巴母細胞性淋巴瘤；淋巴細胞性白血病；神經母細胞瘤；口腔癌，包括鱗狀細胞癌；卵巢癌，包括由彼等上皮細胞、基質細胞、生殖細胞及間質引起之癌症；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；肉瘤，包括軟組織肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤及骨肉瘤；皮膚癌，包括黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、基質細胞癌及鱗狀細胞癌；睪丸癌，包括睪丸上皮細胞癌及生殖細胞腫瘤(例如精細胞瘤、非精細胞瘤[奇胎瘤、絨毛膜癌])、基質瘤及生殖細胞瘤；甲狀腺癌，包括甲狀腺腺癌及髓質癌；及腎癌，包括腺癌及韋姆氏(Wilm's)瘤。"結腸直腸癌(colorectal carcinoma)"係指結腸、乙狀結腸及/或直腸以及結腸、乙狀結腸及/或直腸附近之皮膚組織、器官、血液及血管之疾病。

可使用本發明醫藥組合物治療之其他疾病及病症揭示於D'Amato之U.S.專利案5,712,291及6,235,756號，兩者皆以引用文獻併入本文中。

本發明亦涵括降低或預防與化療或放射線治療有關之副作用之方法，其包含投予需要之病患本發明有效量之治療

或預防之醫藥組合物或劑型以降低與化療或放射線治療有關之副作用。此具體實施例包括醫藥組合物及劑型之使用以防止或治療與化療或放射線治療有關之副作用，包括引起病患對化療或放射線治療之耐受性。

與化療或放射線治療有關之副作用之例包括(但不限於)：胃腸中毒，如(但未限於)早期及後期形成腹瀉及腸胃脹氣；反胃；嘔吐；厭食；白血球減少；貧血；中性球減少；衰弱；腹部痙攣；發燒；疼痛；體重減輕；脫水；脫毛症；呼吸困難；失眠症；暈眩；黏膜炎；口乾及腎衰竭。

投予病患活性成分之確實量可依據各種因子變化，例如(但未限於)欲治療或預防之疾病或病症、特定活性成分及其投予方法。例如，劑量及/或劑量頻率亦可依據病患之年齡、體重、反應及過去醫療病史。彼等熟習此藝者依據下列因子可輕易選擇適當劑量療法，例如文獻中報告之劑量及Physician's Desk Reference®(55<sup>th</sup> ed., 2001)所建議者。

本發明之一具體實施例中，口服投予活性成分且每日投予量約50至約2000 mg，較佳約50至約1000 mg，且更較佳約50至約800 mg。於一較佳具體實施例中，活性成分之推薦量為約200 mg至約800 mg。

### 實施例

參考下列實施例可更完全了解本發明之具體實施例，雖然此等實施例意欲作為依據本發明製作之醫藥組合物及劑型之例證，但無意限制本發明於下列實施例中。所有組成成分以重量表示，除非有其他具體指明者。

### 實施例 1：200 mg 沙利竇邁膠囊劑

表 2 說明一組調配物及 200 mg 沙利竇邁單一劑量單位之單一調配物，即，約 40 重量百分比，於尺寸 #0 膠囊中。

表 2. 200 mg 沙利竇邁膠囊劑之調配物

| 材料          | 重量百分比  | 總量(mg/錠) | 總量(kg/組) |
|-------------|--------|----------|----------|
| 沙利竇邁        | 40.0%  | 200 mg   | 16.80 kg |
| 預明膠化玉米澱粉，NF | 59.5%  | 297.5 mg | 24.99 kg |
| 硬脂酸鎂        | 0.5%   | 2.5 mg   | 0.21 kg  |
| 總數          | 100.0% | 500 mg   | 42.00 kg |

將預明膠化玉米澱粉 (SPRESS B-820) 及沙利竇邁成分通過 710  $\mu$ m 篩子，然後裝載於具有插入板之擴散混合器中混合 15 分鐘，將硬脂酸鎂通過 210  $\mu$ m 篩子並加至擴散混合器中，然後使用 Dosator 型膠囊填充機將混合物封入尺寸 #0 之膠囊中，每個膠囊 500 mg (每組 8400 顆膠囊)。

### 實施例 2：100 mg 沙利竇邁錠劑

表 3 說明一組調配物及 100 mg 沙利竇邁單一劑量單位之單一調配物，即，40 重量百分比之沙利竇邁單一劑量錠劑。

表 3. 100 mg 沙利竇邁錠劑之調配物

| 材料                       | 重量百分比  | 總量(mg/錠)  | 總量(kg/組) |
|--------------------------|--------|-----------|----------|
| 沙利竇邁                     | 40.0%  | 100.00    | 20.00    |
| 微結晶纖維素，NF                | 53.5%  | 133.75    | 26.75    |
| 泊洛尼克(pluronic)F-68 界面活性劑 | 4.0%   | 10.00     | 2.00     |
| A 型交聯纖維素鈉，NF             | 2.0%   | 5.00      | 1.00     |
| 硬脂酸鎂，NF                  | 0.5%   | 1.25      | 0.25     |
| 總數                       | 100.0% | 250.00 mg | 50.00 kg |

將微結晶纖維素、交聯纖維素鈉及沙利竇邁成分通過 #30 網孔之篩子 (約 430  $\mu$  至約 655  $\mu$ )，將泊洛尼克 F-68® (JRH Biosciences, Inc. of Lenexa, KS 製造) 界面活性劑通過 #20 網孔之篩子 (約 457  $\mu$  至約 1041  $\mu$ )。將泊洛尼克 F-68® 界面活性

劑及0.5 kg交聯纖維素鈉裝載於16 qt.雙殼翻滾攪拌器中並混合5分鐘，然後將此混合物移轉至3立方呎雙殼翻轉攪拌器，於此中加入微結晶纖維素並攪拌約5分鐘，加入沙利竇邁並混合25分鐘，將此預混合通過於排放處連接著槌擊軋模器之滾輪壓製機並往回移動至翻轉攪拌器中，將殘留交聯纖維素鈉及硬脂酸鎂加至翻轉攪拌器中並混合3分鐘，最終混合物於旋轉錠劑壓製機中壓製每顆為250 mg之錠劑（每組200,000顆錠劑）。

### 實施例3：先前技藝之沙利竇邁劑量單位

表4說明先前技藝之一組調配物及50 mg沙利竇邁單一劑量單位之單一調配物，即，12.5重量百分比之沙利竇邁單一劑量膠囊劑，尺寸為#0。

表4. 50 mg沙利竇邁單一劑量單位之調配物，尺寸為#0

| 材料                                | 重量百分比  | 總量(mg/錠) | 總量(kg/組) |
|-----------------------------------|--------|----------|----------|
| 沙利竇邁                              | 12.5%  | 50.0     | 7.50     |
| 微結晶纖維素                            | 15.0%  | 60.0     | 9.00     |
| 科利當(Kollidon)90F USP <sup>1</sup> | 3.0%   | 12.0     | 1.80     |
| 硬脂酸 NF                            | 1.0%   | 4.0      | 0.60     |
| 膠體二氧化矽                            | 0.2%   | 0.8      | 0.12     |
| 交聯普維酮(Crospovidone)NF             | 4.0%   | 16.0     | 2.40     |
| 無水乳糖，NF                           | 64.3%  | 257.3    | 38.58    |
| 總數                                | 100.0% | 400.0 mg | 60.00 kg |

<sup>1</sup> 亦由BASF製造為普維酮90F USP

將微結晶纖維素、科利當90F、硬脂酸、膠體二氧化矽、交聯普維酮及無水乳糖個別秤重並通過710  $\mu$  篩網，將此粗材料轉移至鉢或費爾德攪拌器中。隨後，將磨碎的秤重沙利竇邁並加至通過篩網之粗材料中，隨後加入無水乳糖

中。將混合物混合約2.5分鐘至約6分鐘，直到混合物為均質的。將混合物通過旋轉錠劑壓製機 (Alexanderwerk Compactor WP 50 N/75) 中壓製，之後，使用 Zanasi AZ20 封膠機將混合物裝入膠囊中 (每組 150,000 顆膠囊)，將摻混之混合物裝載至尺寸 #0 之硬明膠膠囊中，成為所欲之填充粉末及 50 mg 之沙利竇邁。

雖然本發明已關於特定具體實施例作描述，但對彼等熟習此藝者在不違反本發明之精神及如申請專利範圍定義之範疇下可作各種改變及改質，亦計畫將此等改質包含於附錄之申請專利範圍之範疇中。

## 伍、中文發明摘要：

本發明揭示沙利竇邁(thalidomide)及其醫藥上容許前藥、鹽類、溶劑化物、水合物或晶籠化合物之醫藥組合物及單一單位劑型。亦揭示使用本文揭示之新穎劑型於治療及預防疾病和病症之方法，例如(但不限於)癩瘋病、慢性移植對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、炎症性病症、炎症性腸病及癌症。

## 陸、英文發明摘要：

Pharmaceutical compositions and single unit dosage forms of thalidomide and pharmaceutically acceptable prodrugs, salts, solvates, hydrates, or clathrates are disclosed. Also disclosed are methods of treating and preventing diseases and conditions such as, but not limited to, leprosy, chronic graft-vs-host disease, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, an inflammatory condition, inflammatory bowel disease, and cancer using the novel dosage forms disclosed herein.

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)

100年8月29日  
修正  
補充

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種尺寸4膠囊劑形式之單一單位劑型，其係包含50 mg沙利竇邁及74 mg預明膠化玉米澱粉之均勻摻和物。
2. 如申請專利範圍第1項之劑型，其進一步包含硬脂酸鎂。
3. 如申請專利範圍第2項之劑型，其中硬脂酸鎂存在之量為1 mg。
4. 如申請專利範圍第1項之劑型，其內容物重125 mg。
5. 一種尺寸2膠囊劑形式之單一單位劑型，其內容物重250 mg，且其係包含100 mg沙利竇邁及預明膠化玉米澱粉。
6. 如申請專利範圍第5項之劑型，其進一步包含硬脂酸鎂。
7. 一種尺寸0膠囊劑形式之單一單位劑型，其係包含200 mg沙利竇邁及297.5 mg預明膠化玉米澱粉之均勻摻和物。
8. 如申請專利範圍第7項之劑型，其進一步包含硬脂酸鎂。
9. 如申請專利範圍第8項之劑型，其中硬脂酸鎂存在之量為2.5 mg。
10. 如申請專利範圍第7項之劑型，其內容物重500 mg。
11. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之劑型，其係用於以醫藥組合物治療或預防癩瘋病、慢性移植物-對-宿主疾病、類風濕關節炎、類肉瘤病、炎症性病症、炎症性腸病或癌症。
12. 如申請專利範圍第11項之劑型，其中該疾病為癌症。
13. 如申請專利範圍第12項之劑型，其中該癌症為頭、頸、眼、口、喉、皮下組織、淋巴結、食道、胸腔、骨頭、腸、肺、結腸、直腸、胃、心臟、前列腺、乳房、卵巢、

- 腎上腺、腎臟、肝臟、胰臟或腦之原發性及移轉性癌。
14. 如申請專利範圍第13項之劑型，其中該癌症為結腸直腸癌。
  15. 一種供以膠囊投藥之醫藥組合物，其包含以組合物之總重量計約40%之沙利竇邁及以組合物之總重量計約60%之預明膠化澱粉。
  16. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其進一步包含以組合物之總重量計約0.005至0.008%之硬脂酸鎂。