

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： 97135778

A61K 31/573

※ 申請日期： 97.9.18

※IPC 分類：

A61K 31/519

C07J 7/00

C07D 487/04

一、發明名稱：(中文/英文)

治療免疫發炎失調之治療試劑/THERAPEUTIC REGIMENS FOR THE
TREATMENT OF IMMUNOINFLAMMATORY DISORDERS

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

康拜那托雷克斯股份有限公司/COMBINATORX, INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

亞歷克西斯 伯里西/ALEXIS BORISY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州，劍橋市，16 樓，第 1 街 245 號

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

馬黑旭 帕德瓦/PADVAL, MAHESH

國 籍：(中文/英文)

印度/INDIA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2007/9/19、60/994,421

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於治療免疫發炎失調之治療試劑。

【先前技術】

在第二階段臨床發展上，脫氫皮醇(prednisolone)和雙嘧啶氨醇(dipyridamole)的組合為治療免疫發炎失調的口服組合藥物之候選者。複方藥物包含兩種化合物係設計成透過多種路徑進行協同作用來提供治療效果，以達成只投予相同劑量的任一單獨成分所無法達成的效果。脫氫皮醇(prednisolone)和雙嘧啶氨醇(dipyridamole)的組合係設計為用來選擇性地增強脫氫皮醇(prednisolone)中某些元素的抗發炎效果和免疫調節活性，且不會複製類固醇的副作用。

適當的配方是使複方藥物發揮最大治療效果的必要條件。

【發明內容】

本發明提供投予雙嘧啶氨醇(dipyridamole)和皮質類固醇(corticosteroid)的方法、組成物和套組。此種組合可用於免疫發炎失調的治療。

因此，在第一個方面，本發明之特徵為提供對一需要的個體治療免疫發炎失調的方法，(i)在時間為 T_0 時對此個體投予皮質類固醇(corticosteroid)的第一劑；和(ii)在時間 T_0 之後的 3 到 8 小時，對此個體投予皮質類固醇(corticosteroid)的第二劑，在此第一次對第二次的劑量

比例為 1.5-2.5:1。在某些實施例中，第一次和第二次的劑量比例為 1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1、2.0:1、2.1:1、2.2:1、2.3:1、2.4:1 或甚至達 2.5:1。在另外一些實施例中，以單位劑量配方投予的第一劑包含從 1 到 10 mg，依需要可為 1 到 8 mg、1 到 5 mg、1.25 到 3 mg，1.4 到 2.3 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；以單位劑量配方投予的第二劑包含 0.5 到 5 mg，依需要可為 0.5 到 4 mg、0.5 到 3 mg、0.5 到 2 mg、0.75 到 2 mg、0.70 到 1.2 mg 或 0.75 到 1.25 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)。在另一些實施例中，單位劑量配方內第一劑的投予為包含 1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 或 2.0 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；單位劑量配方內第二劑的投予為包含 0.7、0.8、0.9 或 1.0 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)。在某些實施例中，皮質類固醇(corticosteroid)係配製為立即釋放。此方法可進一步包含以單位劑量形式對投予此個體雙嘧啶氮醇(dipyridamole)，例如 40 到 200 mg、40 到 180 mg、45 到 200 mg、50 到 200 mg、70 到 200 mg、90 到 200 mg、49 到 180 mg 和 120 到 180 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。在某些實施例中，以單位劑量形式投予此個體 180 mg、120 mg、90 mg、60 mg 或 45 mg 的雙嘧

啖氮醇(dipyridamole)。

在本發明的一相關方面為提供單位劑量形式的藥學組合物，包含(i) 1 到 10 mg，依需要可為 1 到 8 mg、1 到 5 mg、1.25 到 3 mg、1.4 到 2.3 mg 或 1.5 到 2.5 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii)40 到 200 mg、40 到 180 mg、45 到 200 mg、50 到 200 mg、70 到 200 mg、90 到 200 mg、90 到 180 mg、120 到 180 mg 的雙嘧啖氮醇(dipyridamole)。在某些實施例中，藥學組合物包含(i) 1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 或 2.0 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii)180 mg、120 mg、90 mg、60 mg 或 45 mg 的雙嘧啖氮醇(dipyridamole)。例如，此藥學組合物包含(i)1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii)180 mg、90 mg 或 45 mg 的雙嘧啖氮醇(dipyridamole)。

本發明另外的特色為提供單位劑量形式的藥學組合物，包含(i) 0.5 到 5 mg，依需要可為 0.5 到 4 mg、0.5 到 2 mg、0.75 到 2 mg、0.70 到 1.2 mg 或 0.75 到 1.25 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii)40 到 200 mg、40 到 180 mg、45 到 200 mg、50 到 200 mg、70 到 200 mg、90 到 200 mg、40 到 180 mg、120 到 180 mg 的雙嘧啖氮醇(dipyridamole)。在某些實施例中，藥學組合物包含(i)

0.7、0.8、0.9 或 1.0 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii) 180 mg、120 mg、90 mg、60 mg 或 45 mg 的雙嘧啶氨醇(dipyridamole)。例如，此藥學組合物包含(i) 0.9 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii) 180 mg、90 mg 或 45 mg 的雙嘧啶氨醇(dipyridamole)。

在上述的一實施例中，皮質類固醇(corticosteroid)和雙嘧啶氨醇(dipyridamole)係皆配製為立即釋放。在上述的其他實施例中，雙嘧啶氨醇(dipyridamole)為配製成一勻相顆粒(homogeneous bead)；在上述更其他的實施例中，皮質類固醇(corticosteroid)為配製在一塗佈的糖膜(non-pareil bead)上。

本發明提供單位劑量形式的藥學組合物，包含雙嘧啶氨醇(dipyridamole)的勻相顆粒(homogeneous bead)。在某些實施例中，此單位劑量形式包含從 40 到 200 mg、40 到 180 mg、45 到 200 mg、50 到 200 mg、70 到 200 mg、90 到 200 mg、90 到 180 mg、120 到 180 mg 的雙嘧啶氨醇(dipyridamole)。在其他實施例中，此單位劑量形式包含 180 mg、120 mg、90 mg、60 mg 和 45 mg 的雙嘧啶氨醇(dipyridamole)。

在其他方面，本發明提供一套組，包含(i)本發明的一第一藥學組合物包含脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)，和雙嘧

啖氮醇(dipyridamole)；(ii)本發明的一第二藥學組合物包含脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)，和雙嘧啖氮醇(dipyridamole)；和(iii)在第一藥學組合物之後的3到8小時投予第二藥學組合物的使用說明。在某些實施例中，此套組包含在第一藥學組合物之後的3到8、3到7、3到6、4到8、4到7、和4到6小時投予第二藥學組合物的使用說明在其他實施例中，此套組包含在醒來時投予第一藥學組合物。在更其他的實施例中，此套組包含投予第一和第二藥學組合物來治療一免疫發炎疾病的使用說明。

在相關方面，此發明提供一套組，包含(i)單位劑量配方內的一第一藥學組合物包含從1到10 mg，依需可要為1到8 mg、1到5 mg、1.25到3 mg、1.4到2.3 mg或1.5到2.5 mg的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(ii)單位劑量配方內的一第二藥學組合物包含從0.5到4 mg、0.5到3 mg、0.5到2 mg、0.75到2 mg、0.70到1.2 mg或0.75到1.25 mg的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和(iii)在第一藥學組合物之後的3到8小時投予第二藥學組合物的使用說明。在某些實施例中，此第一藥學組合物包含1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0 mg的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)；和第二藥學組合物包含0.7、0.8、0.9

或 1.0 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)，或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)。在某些實施例中，皮質類固醇(corticosteroid)係配製為立即釋放。而無論第一藥學組合物和第二藥學組合物都可進一步包含雙嘧啶氮醇(dipyridamole)，例如 40 到 200 mg、40 到 180 mg、45 到 200 mg、50 到 200 mg、70 到 200 mg、90 到 200 mg、40 到 180 mg、120 到 180 mg。在某些實施例中，無論第一藥學組合物和第二藥學組合物都包含 180 mg、120 mg、90 mg、60 mg 和 45mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

在某些實施例中，本發明的套組包含投予第一藥學組合物和第二藥學組合物來治療一免疫發炎疾病的使用說明。

在上述所有的方法、組合物和套組中，皮質類固醇(corticosteroid)擇自脫氫皮醇(prednisolone)、脫氫可體松(prednisone)、布地奈得(budesonide)、甲基脫氫皮醇(methylprednisolone)、氟替卡松(Fluticasone)、倍它美松(betamethasone)和地夫可特(deflazacort)，但不以此為限。

在上述所有方法和套組中，可在此個體剛醒來時(例如時間為 T_0 時)投予皮質類固醇(corticosteroid)的第一劑，當投予此個體第二劑時，舉例來說是在時間 T_0 之後的 3 到 8、3 到 7、4 到 8、4 到 7 或 4 到 6 小時。

“治療”是代表投予一個藥學組合物以達到預防(和/或)醫療的目的。用來“疾病預防”是代表治療一未生病

的個體，但可能受影響，或在其他的風險下而得到一特別的疾病。“治療疾病”或“醫藥治療”是代表給予一已經遭受疾病的個體治療、改善或控制此個體的情況。因此，在這些申請專利範圍和實施例中，治療代表的是給予一個體預防或醫療的目的。

“免疫發炎失調”一詞包含各種症狀，包含自體免疫疾病、增殖型皮膚疾病及發炎性皮膚炎。免疫發炎疾病為因發炎過程、免疫系統失去週期及非所欲的細胞增殖造成健康組織損傷。免疫發炎疾病為例如痤瘡、急性呼吸不足症狀、艾迪森氏症(Addison's disease)、過敏性鼻炎、過敏性眼內發炎疾病、ANCA—相關小血管血管炎、關節僵硬脊椎炎、關節炎、氣喘、動脈硬化、異位性皮膚炎、自體免疫肝炎、自體免疫敗血性貧血、自體免疫肝炎、貝雪氏疾病(Behcet's disease)、貝爾氏麻痺(Bell's palsy)、類天皰瘡、腦性缺血、慢性阻塞肺疾病、肝硬化、口卡氏症候(Cogan's syndrome)、接觸性皮膚炎、COPD、克隆氏症(Crohn's disease)、克虛氏症候(Cushing's syndrome)、皮膚肌肉炎、糖尿病、圓盤狀紅斑性狼瘡、嗜酸性粒細胞性筋膜炎、多節紅斑、鱗片狀皮膚炎、纖維肌痛、局部腎絲球體硬化、局部分節性腎絲球體硬化、巨細胞關節炎、痛風、痛風性關節炎、移植者與供體者排斥疾病、手濕疹、漢諾—絲貢連紫斑(Henoch-Schonlein purpura)、孕期疱疹、多毛症、原發性角質鞏膜炎、原發性肺纖維化、原發性血小板紫斑、免疫血小板紫斑發炎性

結腸或胃腸疾病、發炎性皮膚炎、扁平苔癬、腎炎狼瘡、淋巴性支氣管炎、斑狀濕疹、多發性硬化、重肌無力症、肌炎、非特異性纖維化肺病、骨關節炎、胰臟炎、孕期天皰疹(pemphigoid gestationis)、尋常天皰疹(pemphigus vulgaris)、牙周炎、多動脈炎結節、多肌痛風濕症、陰囊搔癢、搔癢炎/發炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、肺部組織胞漿炎、風濕性關節炎、復發性多軟骨炎、肉狀瘤病引起的玫瑰紅斑、硬皮症引起的玫瑰紅斑、斯威氏症候(Sweet's syndrome)引起的玫瑰紅斑、紅斑性狼瘡引起的玫瑰紅斑、蕁麻疹引起的玫瑰紅斑、帶狀疱疹相關疼痛引起的玫瑰紅斑、肉狀瘤、硬皮病、結狀腎絲球硬化症、敗血性休克症候、網球肩或黏液囊炎、卓格林氏症候(Sjogren's syndrome)、絲蒂爾氏病(Still's disease)、中風導致腦細胞死亡、斯威氏症(Sweet's disease)、紅斑性狼瘡、全身性硬化、隆康氏關節炎(Takayasu's arteritis)、顛關節炎、毒性表皮壞死、移植排斥及移植排斥相關疾病、肺結核、第1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、及韋格那腎絲球炎(Wegener's granulomatosis)。

“皮質類固醇”係指任何天然產生或合成的類固醇荷爾蒙，可由膽固醇衍生出來並依靠氫化的環戊烷多氫菲環系統(hydrogenated cyclopentanoperhydrophenanthrene ring system)鑑定。天然產生的皮質醇通常由腎上腺皮質(adrenal cortex)

所製造。合成的皮質類固醇可能會被鹵化。產生活性所需要的官能基包含一在 $\Delta 4$ 的雙鍵、一在第3碳上的酮基和一在第20碳上的酮基。皮質類固醇可含有類皮質糖 (glucocorticoid) 和 / 或礦物性皮質素 (mineralcorticoid) 的活性。在較佳的實施例中，此皮質類固醇可以為氟氫可體松 (fludrocortisone) 或脫氫皮醇 (prednisolone)。皮質類固醇舉例如下：11- α , 17- α , 21-三羥基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- α , 17- α , 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione)；11- β , 16- α , 17, 21-四羥基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- β , 16- α , 17, 21-tetrahydroxypregn-4-ene-3, 20-dione)；11- β , 16- α , 17, 21-四羥基娠-1, 4-二烯-3, 20-二酮 dione (11- β , 16- α , 17, 21-tetrahydroxypregn-1, 4-diene-3, 20-dione)；11- β , 17- α , 21-三羥基-6- α -甲基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- β , 17- α , 21-trihydroxy-6- α -methylpregn-4-ene-3, 20-dione)；11-去氫皮質酮 (11-dehydrocorticosterone)；11-去氧皮質醇 (11-deoxycortisol)；11-羥基-1, 4-androstadiene-3, 17-二酮 (11-hydroxy-1, 4-androstadiene-3, 17-dione)；睪丸硬甾酮 (11-ketotestosterone)；14-羥基雄固-4-烯-3, 6, 17-三酮 (14-hydroxyandrost-4-ene-3, 6, 17-trione)；15, 17-二羥基黃體固酮 (15, 17-

dihydroxyprogesterone) ; 16 - 甲基氫化皮質酮 (16 - methylhydrocortisone) ; 17, 21 - 二羥基 - 16 - α - 甲基娠 - 1, 4, 9(11) - 三烯 - 3, 20 - 二酮 (17, 21 - dihydroxy - 16 - alpha - methylpregna - 1, 4, 9(11) - triene - 3, 20 - dione) ; 17 - α - 羥基娠 - 4 - 烯 - 3, 20 - 二酮 (17 - alpha - hydroxypregn - 4 - ene - 3, 20 - dione) ; 17 - α - 羥基孕烯醇酮 (17 - alpha - hydroxypregnenolone) ; 17 - 羥基 - 16 - β - 甲基 - 5 - β - 娠 - 9(11) - 烯 - 3, 20 - 二酮 (17 - hydroxy - 16 - beta - methyl - 5 - beta - pregn - 9(11) - ene - 3, 20 - dione) ; 17 - 羥基 - 4, 6, 8(14) - 娠烷三烯 - 3, 20 - 二酮 (17 - hydroxy - 4, 6, 8(14) - pregnatriene - 3, 20 - dione) ; 17 - 羥基娠烷 - 4, 9(11) - 二烯 - 3, 20 - 二酮 (17 - hydroxypregna - 4, 9(11) - diene - 3, 20 - dione) ; 18 - 羥基皮質酮 (18 - hydroxycorticosterone) ; 18 - 羥基皮質酮 (18 - hydroxycortisone) ; 18 - 氧皮質醇 (18 - oxocortisol) ; 21 - 已醯氧孕烯醇酮 (21 - acetoxypregnenolone) ; 21 - 去氧醛固酮 (21 - deoxyaldosterone) ; 21 - 去氧皮質酮 (21 - deoxycortisone) ; 2 - 去氧甾皮激素 (2 - deoxyecdysone) ; 2 - 甲基皮質酮 (2 - methylcortisone) ; 3 - 去氫甾皮激素 (3 - dehydroecdysone) ; 4 - 娠烯 - 17 - α , 20 - β , 21 - 三醇

— 3, 11 — 二 酮 (4 — pregnene — 17 — alpha, 20 — beta, 21 — triol — 3, 11 — dione); 6, 17, 20 — 三 羥 基 娠 — 4 — 烯 — 3 — 酮 (6, 17, 20 — trihydroxypregn — 4 — ene — 3 — one); 6 — alpha — hydroxycortisol (6 — α — 羥 基 皮 質 醇); 6 — α — 氟 潑 尼 松 龍 (6 — alpha — fluoroprednisolone); 6 — α — 甲 基 潑 尼 松 龍 (6 — alpha — methylprednisolone); 6 — α — 甲 基 潑 尼 松 龍 21 — 醋 酸 酯 (6 — alpha — methylprednisolone 21 — acetate); 6 — α — 甲 基 潑 尼 松 龍 21 — 半 琥 珀 酸 鈉 鹽 (6 — alpha — methylprednisolone 21 — hemisuccinate sodium salt); 6 — β — 羥 基 皮 質 醇 (6 — beta — hydroxycortisol); 6 — α , 9 — α — 二 氟 潑 尼 松 龍 21 — 醋 酸 酯 17 — 丁 酸 酯 (6 — alpha, 9 — alpha — difluoroprednisolone 21 — acetate 17 — butyrate); 6 — 羥 基 皮 質 酮 (6 — hydroxycorticosterone); 6 — 羥 基 地 塞 米 松 (6 — hydroxydexamethasone); 6 — 羥 基 潑 尼 松 龍 (6 — hydroxyprednisolone); 9 — 氟 皮 質 酮 (9 — fluorocortisone); 阿 氯 米 松 二 丙 酸 鹽 (alclometasone dipropionate); 醛 固 酮 (aldosterone); 阿 爾 孕 酮 (algestone); 阿 法 德 摩 (alphaderm); 阿 馬 地 酮 (amadinone); 安 西 奈 德 (amcinonide); 阿 那 孕 酮 (anagestone); 雄 烯 二 酮 (androstenedione); 醋 酸 阿 奈 可 他 (anecortave acetate); 倍 氯 米 松 (beclomethasone); 二 丙 酸 倍 氯 米 松 (beclomethasone dipropionate); 倍 他 米 松 17 — 戊 酸 鹽 (betamethasone 17

- valerate) ; 倍他米松醋酸鈉 (betamethasone sodium acetate) ; 倍他米松磷酸鈉 (betamethasone sodium phosphate) ; 倍他米松戊酸鹽 (betamethasone valerate) ; 勃拉暉酮 (bolasterone) ; 布地奈德 (budesonide) ; 卡普暉酮 (calusterone) ; 氯地孕酮 (chlormadinone) ; 氯潑尼松 (chloroprednisone) ; 醋酸氯潑尼松 (chloroprednisone acetate) ; 膽固醇 (cholesterol) ; 環索奈德 (ciclesonide) ; 氯倍他索 (clobetasol) ; 丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate) ; 可洛貝他松 (clobetasone) ; 氯可托龍 (clocortolone) ; 特戊酸氯可托龍 (clocortolone pivalate) ; 氯孕酮 (clogestone) ; 氯潑尼醇 (cloprednol) ; 皮質酮 (corticosterone) ; 皮質醇 (cortisol) ; 醋酸皮質醇 (cortisol acetate) ; 丁酸皮質醇 (cortisol butyrate) ; 環戊丙酸皮質醇 (cortisol cypionate) ; 辛酸皮質醇 (cortisol octanoate) ; 皮質醇磷酸鈉 (cortisol sodium phosphate) ; 皮質醇琥珀酸鈉 (cortisol sodium succinate) ; 戊酸皮質醇 (cortisol valerate) ; 皮質酮 (cortisone) ; 醋酸皮質酮 (cortisone acetate) ; 可的伐唑 (cortivazol) ; 可托多松 (cortodoxone) ; 達土羅龍 (daturaolone) ; 地氟可特 (deflazacort) ; 21-去氧皮質醇 (21 - deoxycortisol) 、 去氫表雄酯酮 (dehydroepiandrosterone) ; 地馬孕酮 (delmadinone) ; 去氧皮質酮 (deoxycorticosterone) ; 地潑羅酮

(deprodone) ; 地西龍 (descinolone) ; 地奈德 (desonide) ; 去羥米松 (desoximethasone) ; 地沙芬 (dexafen) ; 地塞米松 (dexamethasone) ; 地塞米松 21-醋酸鹽 (dexamethasone 21-acetate) ; 地塞米松醋酸鹽 (dexamethasone acetate) ; 地塞米松磷酸鹽 (dexamethasone sodium phosphate) ; 二氯松 (dichlorisone) ; 二氟拉松 (diflorasone) ; 二氟拉松二醋酸鹽 (diflorasone diacetate) ; 二氟可龍 (diflucortolone) ; 二氟潑尼酯 (difluprednate) ; 二氫苦瓜苦素 (dihydroelatericin a) ; 多潑尼酯 (domoprednate) ; 多倍他索 (doxibetasol) ; 蛻皮激素 (ecdysone) ; 蛻皮甾酮 (ecdysterone) ; 艾摩索龍 (emoxolone) ; 恩甲羥松 (endrysone) ; 甘草次酸 (enoxolone) ; 氟扎可特 (fluazacort) ; 氟新龍 (flucinolone) ; 氟氯奈德 (flucloronide) ; 氟氫可體松 (fludrocortisone) ; 氟氫可體松醋酸鹽 (fludrocortisone acetate) ; 氟孕酮 (flugestone) ; 雙氟美松 (flumethasone) ; 特戊酸雙氟美松 (flumethasone pivalate) ; 二氟米松 (flumoxonide) ; 氟尼縮松 (flunisolide) ; 氟欣諾隆 (fluocinolone) ; 丙酮氟欣諾隆 (fluocinolone acetonide) ; 醋酸氟氫鬆 (fluocinonide) ; 丁基氟可丁 (fluocortin butyl) ; 9-氟皮質酮 (9-fluorocortisone) ; 氟可龍 (fluocortolone) ; 氟羥基雄烯二酮

(fluorohydroxyandrostenedione) ; 氟米龍
(fluorometholone) ; 福托容醋酸鹽 (fluorometholone
acetate) ; 氟甲羰酮 (fluoxymesterone) ; 醋酸氟培龍
(fluperolone acetate) ; 氟潑尼定 (fluprednidene) ; 氟
潑尼定 (fluprednisolone) ; 氟氫縮松
(flurandrenolide) ; 氟替卡松 (fluticasone) ; 氟替卡松
丙酸酯 (fluticasone propionate) ; 甲醯勃龍
(formebolone) ; 福美斯坦 (formestane) ; 福莫可他
(formocortal) ; 孕諾酮 (gestonorone) ; 葛來德尼
(glyderinine) ; 哈西奈德 (halcinonide) ; 丙酯烏倍他索
(halobetasol propionate) ; 鹵米松 (halometasone) ; 鹵
潑尼松 (halopredone) ; 鹵孕酮 (haloprogesterone) ; 氫
可他酯 (hydrocortamate) ; 環戊丙酸氫化皮質酮
(hydrocortiosone cypionate) ; 氫化皮質酮
(hydrocortisone) ; 氫化皮質酮 21 - 丁酸鹽
(hydrocortisone 21 - butyrate) ; 醋丙氫化皮質酮
(hydrocortisone aceponate) ; 醋酸氫化皮質酮
(hydrocortisone acetate) ; 丁丙氫化皮質酮
(hydrocortisone buteptrate) ; 丁酸氫化皮質酮
(hydrocortisone butyrate) ; 環戊丙酸氫化皮質酮
(hydrocortisone cypionate) ; 半琥珀酸氫化皮質酮
(hydrocortisone hemisuccinate) ; 氫化皮質酮
(hydrocortisone probutate) ; 氫化皮質酮磷酸鈉
(hydrocortisone sodium phosphate) ; 氫化皮質酮琥珀

酸鈉 (hydrocortisone sodium succinate) ; 戊酸氫化皮質酮 (hydrocortisone valerate) ; 羥基黃體固酮 (hydroxyprogesterone) ; 牛膝甾酮 (inokosterone) ; 異氟潑尼龍 (isoflupredone) ; 醋酸異氟潑尼龍 (isoflupredone acetate) ; 異潑尼定 (isoprednidene) ; 氯替潑諾 (loteprednol etabonate) ; 甲氯松 (meclorisone) ; 美可多龍 (mecortolon) ; 美屈孕酮 (medrogestone) ; 甲羥孕酮 (medroxyprogesterone) ; 甲羥松 (medrysone) ; 甲地孕酮 (megestrol) ; 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate) ; 美侖孕酮 (melengestrol) ; 甲潑尼松 (meprednisone) ; 美雄酯酮 (methandrostenolone) ; 甲潑尼龍 (methylprednisolone) ; 醋丙甲潑尼龍 (methylprednisolone aceponate) ; 醋酸醋丙甲潑尼龍 (methylprednisolone acetate) ; 半琥珀酸甲潑尼龍 (methylprednisolone hemisuccinate) ; 甲潑尼龍琥珀酸鈉 (methylprednisolone sodium succinate) ; 甲基睾丸素 (methyltestosterone) ; 美曲勃龍 (metribolone) ; 莫米松 (mometasone) ; 糠酸莫米松 (mometasone furoate) ; 單水糠酸莫米松 (mometasone furoate monohydrate) ; 尼松 (nisone) ; 諾美孕酮 (nomegestrol) ; 諾孕美特 (norgestomet) ; 諾乙烯酮 (norvinisterone) ; 羥甲睾酮 (oxymesterone) ; 帕拉米松 (paramethasone) ; 醋酸帕拉米松 (paramethasone acetate) ; 坡那甾酮 (ponasterone) ; 潑尼卡酯 (prednicarbate) ; 潑尼索酯

(prednisolamate)；潑尼松龍 (prednisolone)；潑尼松龍 21 - 二乙胺基醋酸鹽 (prednisolone 21 - diethylaminoacetate)；潑尼松龍 21 - 半琥珀酸鹽 (prednisolone 21 - hemisuccinate)；醋酸潑尼松龍 (prednisolone acetate)；法呢酸潑尼松龍 (prednisolone farnesylate)；半琥珀酸潑尼松龍 (prednisolone hemisuccinate)、潑尼松龍 - 21(β - D - 葡萄糖醛酸甙)(prednisolone - 21(beta - D - glucuronide))；間硫苯酸潑尼松龍 (prednisolone metasulphobenzoate)；潑尼松龍磷酸鈉 (prednisolone sodium phosphate)；司替潑尼松龍 (prednisoldne steaglate)；潑尼松龍醋酸特丁酯 (prednisolone tebutate)；四氫鄰苯二甲酸潑尼松龍 (prednisolone tetrahydrophthalate)；潑尼松 (prednisone)；皮質激素 (prednival)；潑尼立定 (prednylidene)；孕烯醇酮 (pregnenolone)；普西奈德 (procinonide)；曲洛奈德 (tralonide)；黃體固酮 (progesterone)；普美孕酮 (promegestone)；漏蘆甾酮 (rhapontisterone)；利美索龍 (rimexolone)；羅昔勃龍 (roxibolone)；紅甾酮 (rubrosterone)；stizophyllin；替可的松 (tixocortol)；托普雄酯酮 (topterone)；曲安西龍 (triamcinolone)；丙酮曲安西龍 (triamcinolone acetone)；丙酮曲安西龍 21 - 棕櫚酸鹽 (triamcinolone acetone 21 - palmitate)；苯曲安奈德 (triamcinolone benetonide)；二醋酸曲安西龍 (triamcinolone

diacetate)；六丙酮曲安西龍 (triamcinolone hexacetonide)；曲美孕酮 (trimegestone)；土克甾酮 (turkesterone)；以及渥曼青黴素 (wortmannin)。依需要此皮質類固醇為氟氫可體松 (fludrocortisone) 或脫氫皮醇 (prednisolone)。

“有效數量”係指在本發明的組合中，治療或預防一免疫發炎的疾病所需要一化合物的數量。此活性化合物的有效數量用是來實施在此發明中的醫藥治療或幫助在一發炎疾病的變化，為依照病患的年齡、體重和平常健康情況的狀況所給予。最後由此主治的內科醫生或獸醫來決定適當的量和攝取劑量。這些數量稱為有效數量。

“等量、等效數量”係指皮質類固醇的劑量，該劑量對於病患能產生和脫氫皮醇 (prednisolone) 所述之劑量有相同的抗發炎效果。

“立即釋放”代表此治療的活性成分例如一皮質類固醇，在投予後的兩小時內，配方中 80 %、85 %、90 % 和 95 % 的成分被病患的血漿所吸收。一藥學組合物是否為立即釋放可由測量此配方藥物動力學上所得的數據圖表來判斷。

“藥學上可接受的鹽類 (pharmaceutically acceptable salt)”表示在合理的醫學判斷範圍內，適合用來與人體組織與較低等動物接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應以及相似反應的鹽類，同時其具有適當的效益 / 風險比 (benefit/risk ratio)。藥學上可接受的鹽類

為習知技術。該等鹽類可在本發明之化合物的最後分離與純化期間同時製備，或個別地將適當的有機酸與自由鹼反應而得。代表性的酸添加鹽類包含：乙酯(acetate)、天門冬胺酸鹽(aspartate)、苯甲酸酯(benzoate)、檸檬酸鹽(citrate)、二葡萄糖酸酯(digluconate)、反丁烯二酸酯(fumarate)、葡萄糖庚糖酸(glucoheptonate)、甘油磷酸鹽(glycerophosphate)、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽(heptonate)、己酸鹽(hexanoate)、溴化氫(hydrobromide)、氯化氫(hydrochloride)、碘化氫(hydroiodide)、乳酸鹽(lactate)、蘋果酸鹽(malate)、順丁烯二酸酯(maleate)、丙二酸酯(malonate)、甲磺醯酯(mesylate)、草酸鹽(oxalate)、磷酸鹽(phosphate)、琥珀酸鹽(succinate)、硫酸鹽(sulfate)、酒石酸鹽(tartrate)、硫氰酸鹽(thiocyanate)、戊酸鹽(valerate salts)以及類似物。代表性的鹼或鹼土鹽類包含：鈉離子、鋰離子、鉀離子、鈣離子、鎂離子及其類似物，也包含無毒性的銨離子(ammonium)、四級銨離子(quaternary ammonium)和胺陽離(amine cations)，包含但不只限制為：銨離子(ammonium)、四甲基銨離子(tetramethylammonium)、四乙基銨離子(tetraethylammonium)、甲基胺(methylamine)、二甲基胺(dimethylamine)、三甲基胺(trimethylamine)、三乙基胺(triethylamine)、乙基胺(ethylamine)及其類似物。

“單位劑量形式(unit dosage form)”和“單位劑量

配方 (unit dosage formulation)”是指單一藥劑適合的物理可分離單位，例如一藥丸 (pill)、錠劑 (tablet)、片劑 (caplet)、硬膠囊 (hard capsule) 和軟膠囊 (soft capsule)，每單位包含已預先決定好的雙嘧啶氨醇 (dipyridamole) 和 / 或皮質類固醇 (corticosteroid) 之量。

”勻相顆粒 (homogeneous bead)”是指一顆粒的配方包含雙嘧啶氨醇 (dipyridamole) 和其他藥學上可接受的賦形劑 (excipients) 分散在顆粒中，例如稀釋劑 (diluent) 和黏合劑 (binders)。勻相顆粒 (homogeneous bead) 的準備會在下列實施例中描述。

“塗佈 (coated)”是指一顆粒配方包含一皮質類固醇，例如像是脫氫皮醇 (prednisolone)，使用在載體的表面，像是一糖膜的種子。塗佈顆粒 (coated bead) 的製備會在下列實施例中描述。

本發明的特徵和優點、將會在接下來的描述、圖案和申請專利範圍中顯現。

以下將更詳細地說明本發明。

【實施方式】

本發明提供單位劑量形式的藥學組合物，包含脫氫皮醇和一皮質類固醇。此組合物可用於免疫發炎失調的治療。

皮質類固醇 (Corticosteroids):

本發明的組合包含從選擇性皮質類固醇受體拮抗劑

(selective glucocorticosteroid receptor agonists, SEGRAs)分類中選擇的一皮質類固醇，包含但不只限制為：
 11- α , 17- α , 21-三羥基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- α , 17- α , 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione); 11- β , 16- α , 17, 21-四羥基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- β , 16- α , 17, 21-tetrahydroxypregn-4-ene-3, 20-dione); 11- β , 16- α , 17, 21-四羥基娠-1, 4-二烯-3, 20-二酮 dione (11- β , 16- α , 17, 21-tetrahydroxypregn-1, 4-diene-3, 20-dione); 11- β , 17- α , 21-三羥基-6- α -甲基娠-4-烯-3, 20-二酮 (11- β , 17- α , 21-trihydroxy-6- α -methylpregn-4-ene-3, 20-dione); 11-去氫皮質酮 (11-dehydrocorticosterone); 11-去氧皮質醇 (11-deoxycortisol); 11-羥基-1, 4-androsteradiene-3, 17-二酮 (11-hydroxy-1, 4-androsteradiene-3, 17-dione); 睪丸硬甾酮 (11-ketotestosterone); 14-羥基雄固-4-烯-3, 6, 17-三酮 (14-hydroxyandrost-4-ene-3, 6, 17-trione); 15, 17-二羥基黃體固酮 (15, 17-dihydroxyprogesterone); 16-甲基氫化皮質酮 (16-methylhydrocortisone); 17, 21-二羥基-16- α -甲基娠-1, 4, 9(11)-三烯-3, 20-二酮 (17, 21-dihydroxy-16- α -methylpregna-1, 4, 9(11)-triene-3, 20-dione); 17- α -羥基娠-4-烯-3, 20

- 二酮 (17 - alpha - hydroxypregn - 4 - ene - 3, 20 -
 dione) ; 17 - α - 羥基孕烯醇酮 (17 - alpha -
 hydroxypregnenolone) ; 17 - 羥基 - 16 - β - 甲基 - 5 -
 β - 娠 - 9(11) - 烯 - 3, 20 - 二酮 (17 - hydroxy - 16 -
 beta - methyl - 5 - beta - pregn - 9(11) - ene - 3, 20 -
 dione) ; 17 - 羥基 - 4, 6, 8(14) - 娠烷三烯 - 3, 20 - 二酮
 (17 - hydroxy - 4, 6, 8(14) - pregnatriene - 3, 20 -
 dione) ; 17 - 羥基娠烷 - 4, 9(11) - 二烯 - 3, 20 - 二
 酮 (17 - hydroxypregna - 4, 9(11) - diene - 3, 20 -
 dione) ; 18 - 羥基皮質酮 (18 -
 hydroxycorticosterone) ; 18 - 羥基皮質酮 (18 -
 hydroxycortisone) ; 18 - 氧皮質醇 (18 - oxocortisol) ;
 21 - 已醯氧孕烯醇酮 (21 - acetoxypregnenolone) ; 21 -
 去氧醛固酮 (21 - deoxyaldosterone) ; 21 - 去氧皮質酮
 (21 - deoxycortisone) ; 2 - 去氧蜕皮激素 (2 -
 deoxyecdysone) ; 2 - 甲基皮質酮 (2 -
 methylcortisone) ; 3 - 去氫蜕皮激素 (3 -
 dehydroecdysone) ; 4 - 娠烯 - 17 - α , 20 - β , 21 - 三醇
 - 3, 11 - 二酮 (4 - pregnene - 17 - alpha, 20 - beta, 21
 - triol - 3, 11 - dione) ; 6, 17, 20 - 三羥基娠 - 4 - 烯 - 3
 - 酮 (6, 17, 20 - trihydroxypregn - 4 - ene - 3 - one) ; 6 -
 α - hydroxycortisol (6 - α - 羥基皮質醇) ; 6 -
 α - 氟潑尼松龍 (6 - alpha - fluoroprednisolone) ; 6 -
 α - 甲基潑尼松龍 (6 - alpha - methylprednisolone) ; 6

- α - 甲基潑尼松龍 21 - 醋酸酯 (6 - alpha - methylprednisolone 21 - acetate); 6 - α - 甲基潑尼松龍 21 - 半琥珀酸鈉鹽 (6 - alpha - methylprednisolone 21 - hemisuccinate sodium salt); 6 - β - 羥基皮質醇 (6 - beta - hydroxycortisol); 6 - α , 9 - α - 二氟潑尼松龍 21 - 醋酸酯 17 - 丁酸酯 (6 - alpha, 9 - alpha - difluoroprednisolone 21 - acetate 17 - butyrate); 6 - 羥基皮質酮 (6 - hydroxycorticosterone); 6 - 羥基地塞米松 (6 - hydroxydexamethasone); 6 - 羥基潑尼松龍 (6 - hydroxyprednisolone); 9 - 氟皮質酮 (9 - fluorocortisone); 阿氯米松二丙酸鹽 (alclometasone dipropionate); 醛固酮 (aldosterone); 阿爾孕酮 (algestone); 阿法德摩 (alphaderm); 阿馬地酮 (amadinone); 安西奈德 (amcinonide); 阿那孕酮 (anagestone); 雄烯二酮 (androstenedione); 醋酸阿奈可他 (anecortave acetate); 倍氯米松 (beclomethasone); 二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate); 倍他米松 17 - 戊酸鹽 (betamethasone 17 - valerate); 倍他米松醋酸鈉 (betamethasone sodium acetate); 倍他米松磷酸鈉 (betamethasone sodium phosphate); 倍他米松戊酸鹽 (betamethasone valerate); 勃拉羣酮 (bolasterone); 布地奈德 (budesonide); 卡普羣酮 (calusterone); 氯地孕酮 (chlormadinone); 氯潑尼松 (chloroprednisone); 醋酸

氯潑尼松 (chloroprednisone acetate) ; 膽固醇 (cholesterol) ; 環索奈德 (ciclesonide) ; 氯倍他索 (clobetasol) ; 丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate) ; 可洛貝他松 (clobetasone) ; 氯可托龍 (clocortolone) ; 特戊酸氯可托龍 (clocortolone pivalate) ; 氯孕酮 (clogestone) ; 氯潑尼醇 (cloprednol) ; 皮質酮 (corticosterone) ; 皮質醇 (cortisol) ; 醋酸皮質醇 (cortisol acetate) ; 丁酸皮質醇 (cortisol butyrate) ; 環戊丙酸皮質醇 (cortisol cypionate) ; 辛酸皮質醇 (cortisol octanoate) ; 皮質醇磷酸鈉 (cortisol sodium phosphate) ; 皮質醇琥珀酸鈉 (cortisol sodium succinate) ; 戊酸皮質醇 (cortisol valerate) ; 皮質酮 (cortisone) ; 醋酸皮質酮 (cortisone acetate) ; 可的伐啞 (cortivazol) ; 可托多松 (cortodoxone) ; 達土羅龍 (daturaolone) ; 地氟可特 (deflazacort) ; 21-去氧皮質醇 (21 - deoxycortisol) 、 去氫表雄酯酮 (dehydroepiandrosterone) ; 地馬孕酮 (delmadinone) ; 去氧皮質酮 (deoxycorticosterone) ; 地潑羅酮 (deprodone) ; 地西龍 (descinolone) ; 地奈德 (desonide) ; 去羥米松 (desoximethasone) ; 地沙芬 (dexafen) ; 地塞米松 (dexamethasone) ; 地塞米松 21-醋酸鹽 (dexamethasone 21 - acetate) ; 地塞米松醋酸鹽 (dexamethasone acetate) ; 地塞米松磷酸鹽 (dexamethasone sodium phosphate) ; 二氯松

(dichlorisone)；二氟拉松(diflorasone)；二氟拉松二醋酸鹽(diflorasone diacetate)；二氟可龍(diflucortolone)；二氟潑尼酯(difluprednate)；二氫苦瓜苦素(dihydroelatericin a)；多潑尼酯(domoprednate)；多倍他索(doxibetasol)；蛻皮激素(ecdysone)；蛻皮甾酮(ecdysterone)；艾摩索龍(emoxolone)；恩甲羥松(endrysone)；甘草次酸(enoxolone)；氟扎可特(fluazacort)；氟新龍(flucinolone)；氟氯奈德(flucoronide)；氟氫可體松(fludrocortisone)；氟氫可體松醋酸鹽(fludrocortisone acetate)；氟孕酮(flugestone)；雙氟美松(flumethasone)；特戊酸雙氟美松(flumethasone pivalate)；二氟米松(flumoxonide)；氟尼縮松(flunisolid)；氟欣諾隆(flucinolone)；丙酮氟欣諾隆(flucinolone acetonide)；醋酸氟輕鬆(flucinonide)；丁基氟可丁(flucortin butyl)；9-氟皮質酮(9-fluorocortisone)；氟可龍(flucortolone)；氟羥基雄烯二酮(fluorohydroxyandrostenedione)；氟米龍(fluorometholone)；福托容醋酸鹽(fluorometholone acetate)；氟甲甾酮(fluxymesterone)；醋酸氟培龍(fluperolone acetate)；氟潑尼定(fluprednidene)；氟潑尼定(fluprednisolone)；氟氫縮松(flurandrenolide)；氟替卡松(fluticasone)；氟替卡松

丙酸酯 (fluticasone propionate) ; 甲醯勃龍 (formebolone) ; 福美斯坦 (formestane) ; 福莫可他 (formocortal) ; 孕諾酮 (gestonorone) ; 葛來德尼 (glyderinine) ; 哈西奈德 (halcinonide) ; 丙酯烏倍他索 (halobetasol propionate) ; 鹵米松 (halometasone) ; 鹵潑尼松 (halopredone) ; 鹵孕酮 (haloprogesterone) ; 氫可他酯 (hydrocortamate) ; 環戊丙酸氫化皮質酮 (hydrocortisone cypionate) ; 氫化皮質酮 (hydrocortisone) ; 氫化皮質酮 21 - 丁酸鹽 (hydrocortisone 21 - butyrate) ; 醋丙氫化皮質酮 (hydrocortisone aceponate) ; 醋酸氫化皮質酮 (hydrocortisone acetate) ; 丁丙氫化皮質酮 (hydrocortisone buteprate) ; 丁酸氫化皮質酮 (hydrocortisone butyrate) ; 環戊丙酸氫化皮質酮 (hydrocortisone cypionate) ; 半琥珀酸氫化皮質酮 (hydrocortisone hemisuccinate) ; 氫化皮質酮 (hydrocortisone probutate) ; 氫化皮質酮磷酸鈉 (hydrocortisone sodium phosphate) ; 氫化皮質酮琥珀酸鈉 (hydrocortisone sodium succinate) ; 戊酸氫化皮質酮 (hydrocortisone valerate) ; 羥基黃體固酮 (hydroxyprogesterone) ; 牛膝甾酮 (inokosterone) ; 異氟潑尼龍 (isoflupredone) ; 醋酸異氟潑尼龍 (isoflupredone acetate) ; 異潑尼定 (isoprednidene) ; 氯替潑諾 (loteprednol etabonate) ; 甲氯松

(meclorisone) ; 美可多龍 (mecortolon) ; 美屈孕酮 (medrogestone) ; 甲羥孕酮 (medroxyprogesterone) ; 甲羥松 (medrysone) ; 甲地孕酮 (megestrol) ; 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate) ; 美侖孕酮 (melengestrol) ; 甲潑尼松 (meprednisone) ; 美雄酯酮 (methandrostenolone) ; 甲潑尼龍 (methylprednisolone) ; 醋丙甲潑尼龍 (methylprednisolone aceponate) ; 醋酸醋丙甲潑尼龍 (methylprednisolone acetate) ; 半琥珀酸甲潑尼龍 (methylprednisolone hemisuccinate) ; 甲潑尼龍琥珀酸鈉 (methylprednisolone sodium succinate) ; 甲基睾丸素 (methyltestosterone) ; 美曲勃龍 (metribolone) ; 莫米松 (mometasone) ; 糠酸莫米松 (mometasone furoate) ; 單水糠酸莫米松 (mometasone furoate monohydrate) ; 尼松 (nisone) ; 諾美孕酮 (nomegestrol) ; 諾孕美特 (norgestomet) ; 諾乙烯酮 (norvinisterone) ; 羥甲睾酮 (oxymesterone) ; 帕拉米松 (paramethasone) ; 醋酸帕拉米松 (paramethasone acetate) ; 坡那甾酮 (ponasterone) ; 潑尼卡酯 (prednicarbate) ; 潑尼索酯 (prednisolamate) ; 潑尼松龍 (prednisolone) ; 潑尼松龍 21 - 二乙胺基醋酸鹽 (prednisolone 21 - diethylaminoacetate) ; 潑尼松龍 21 - 半琥珀酸鹽 (prednisolone 21 - hemisuccinate) ; 醋酸潑尼松龍 (prednisolone acetate) ; 法呢酸潑尼松龍 (prednisolone farnesylate) ; 半琥珀酸潑尼松龍 (prednisolone

hemisuccinate)、潑尼松龍-21(β -D-葡萄糖醛酸
甙)(prednisolone-21(beta-D-glucuronide)); 間硫
苯酸潑尼松龍(prednisolone metasulphobenzoate); 潑
尼松龍磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate); 司替
潑尼松龍(prednisoldne steaglate); 潑尼松龍醋酸特丁
酯(prednisolone tebutate); 四氫鄰苯二甲酸潑尼松龍
(prednisolone tetrahydrophthalate); 潑尼松
(prednisone); 皮質激素(prednival); 潑尼立定
(prednylidene); 孕烯醇酮(pregnenolone); 普西奈德
(procinonide); 曲洛奈德(tralonide); 黃體固酮
(progesterone); 普美孕酮(promegestone); 漏蘆甾酮
(rhapontisterone); 利美索龍(rimexolone); 羅昔勃龍
(roxibolone); 紅甾酮(rubrosterone); stizophyllin;
替可的松(tixocortol); 托普雄酯酮(topterone); 曲安
西龍(triamcinolone); 丙酮曲安西龍(triamcinolone
acetone); 丙酮曲安西龍 21-棕櫚酸鹽(triamcinolone
acetone 21-palmitate); 苯曲安奈德(triamcinolone
benetonide); 二醋酸曲安西龍(triamcinolone
diacetate); 六丙酮曲安西龍(triamcinolone
hexacetone); 曲美孕酮(trimegestone); 土克甾酮
(turkesterone); 以及渥曼青黴素(wortmannin)。

各種類固醇/疾病組合的標準建議劑量提供在表 1 如
下：

表 1: 標準建議的皮質類固醇劑量

症狀	路徑	藥物	劑量	排程
牛皮癬	口服	脫氫皮醇(prednisolone)	7.5-60 mg	每日或分成每日兩次(divided b.i.d)
	口服	脫氫可體松(prednisone)	7.5-60 mg	每日或分成每日兩次(divided b.i.d)
氣喘	吸入	二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)	42 μ g/每噴	每日兩次/一次噴 4-8 下
	吸入	布地奈得(budesonide)	200 μ g/ 吸入量	每日兩次/一次 1-2 吸入量
	吸入	氟尼縮松(flunisolide)	250 μ g/ 每噴	每日兩次/一次噴 2-4 下
	吸入	氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)	44、110 或 220 μ g/每噴	每日兩次/一次噴 2-4 下
	吸入	丙酮曲安西龍(triamcinolone acetonide)	100 μ g/ 每噴	每日兩次/一次噴 2-4 下
COPD	口服	脫氫皮醇(prednisolone)	30-40 mg	每日
克隆氏症 (Crohn' s disease)	口服	布地奈得(budesonide)	9 mg	每日
潰瘍性大腸炎	口服	脫氫可體松(prednisone)	40-60 mg	每日
	口服	氫化皮質酮(hydrocortisone)	300 mg(IV)	每日
	口服	甲基脫氫皮醇 (methylprednisolone)	40-60 mg	每日
類風濕性關節炎	口服	脫氫皮醇(prednisolone)	10 mg	每日

其他皮質類固醇標準建議劑量可參考：Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th ED. MH Beers et al., Merck & Co.) 和 Physician' s Desk Reference 2003(57th Ed. Medical Economics Staff et al. Medical Economics Co., 2002)。在一個實施例中，投予皮質類固醇之劑量和脫氫皮醇的劑量相等，如此處所定義。例如，

一低劑量的一皮質類固醇可被認為是和一低劑量的脫氫皮醇等量。

臨床劑量的等量效力 (equivalent potency) 是已知的。等量皮質類固醇劑量的相關資訊可以在 British National Formulary (BNF), 37 March 1999, 找到。

BNF 的規範包含在表 2 如下。更精確地說表 2 提供了相當於 5 mg 的脫氫皮醇和相當於 1 mg 的脫氫皮醇的皮質類固醇之劑量，在本發明即依照此表來投予。

表 2: 相對於脫氫皮醇的等量劑量

藥物	相對於 1 mg 的 脫氫皮醇	相對於 1 mg 的 脫氫皮醇
倍他米松 (betamethasone)	750 μ g	150 μ g
醋酸可體松(cortisone acetate)	25 mg	5 mg
地夫可特 (deflazacort)	6 mg	1.2 mg
地塞米松 (dexamethasone)	750 μ g	150 μ g
氫化可體松(hydrocortisone)	20 mg	4 mg
甲基潑尼松(methyl prednisone)	4 mg	0.8 mg
曲安西龍(triamcinolone)	4 mg	0.8 mg

目前可從 (BNF 37 March 1999) 得知臨床劑量相等於曲安西龍 (triamcinolone)、氟替卡松 (fluticasone) 和布地奈德 (budesonide) 的劑量，大致上和鼻腔投予相同 (110 μ g、100 μ g 和 200 μ g)。

二到多種的皮質類固醇可投予在相同的治療法中，或存在於相同的套組或單位劑量配方中。

配方：

本發明的組合可選擇性地以一藥學上可接受的鹽類來投予，像是常用在藥學產業上的無毒性酸性添加鹽類或金屬錯合物。酸性添加鹽的例子包含：醋酸 (acetic acid)、乳酸 (lactic acid)、巴母酸 (pamoic acid)、馬來酸 (maleic acid)、檸檬酸 (citric acid)、抗壞血酸 (ascorbic acid)、苯甲酸 (benzoic acid)、棕櫚酸 (pamiltic acid)、軟木酸 (suberic acid)、水楊酸 (salicylic acid)、酒石酸 (tartaric acid)、甲基磺酸 (methanesulfonic acid)、甲苯磺酸 (toluenesulfonic acid) 或三氟醋酸 (trifluoroacetic acid) 及其類似物；高分子酸包含：單寧酸 (tannic acid)、羧甲基纖維素 (carboxymethyl cellulose) 等類似物；和無機酸包含：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及其類似物。金屬錯合物包含像鋅和鐵及其類似物。

用於口服的配方包含片錠含有活性成分和無毒性藥學上可接受的賦形劑，在 GRAS 名單較佳。這些賦形劑可能為像是惰性的稀釋物或填充物例如蔗糖 (sucrose) 和山梨醇 (sorbitol)、潤滑劑、助溶劑 (glidants) 和抗黏著劑 (antiadhesives) 例如硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、矽石 (silicas)、氫化的蔬菜油或滑石 (talc)。

用以口服的配方可也以像可嚼食的錠劑、錠劑、片劑和膠囊 (硬明膠膠囊的活性成分和一硬的稀釋物混合，軟明膠膠囊的活性成分和水或油性介質混合)。

本發明的配方包含稀釋劑例如乳糖 (lactose)

monohydrate)、纖維素(cellulose)、甘油單硬脂酸酯(glyceryl monostearate)和/或磷酸氫鈣(dibasic calcium phosphate)等和黏合劑例如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、海美洛斯(hypromellose)、蔗糖(sucrose)、關華豆膠(Guar Gum)和/或澱粉。任何已習知技術的稀釋物或黏合劑都可用在此發明的方法、組合物和套組中。

套組：

本發明的獨立的或是單獨的配方劑可包裝在一起，或是獨立地做為一套組。此套組包含但不限於：兩種藥丸、藥丸和藥粉，裝在小瓶子中的栓劑(suppository)和液體和兩種局部用乳霜等。此套組包含可選擇的成分來援助對於投予病患的單位劑量，像是瓶裝的粉末形式調配物、注射用針筒、定作 IV 傳遞系統、吸入器等。此外，此單位劑量套組可包含組合物的製備和投予的使用說明。

該套組可製成供一個病患使用的一單一使用單位劑量、供特定病患使用的多樣使用形式(連續劑量或在治療過程中可改變個別化合物的效力)；或該套組可包含適用於多種病患的多種劑量(“大量包裝(bulk packaging)”)。該套組之組成成分可用紙盒、單板包裝(b blister packs)、瓶子、管子以及相似物包裝。套組也應該包含用來對投予藥學組合物的任何指示和/或描述治療劑量的使用說明。更詳細的套組描述在下列實施例中。

下列實施例的提出，用以提供此技術領域具有通常知

識者來完整地揭露和描述如何產生、製作和評估在本發明中的方法和化合物，且企圖只單純作為本發明的示範，而非用以限制本發明的範圍。

藥物產品：

雙嘧啶氨醇和脫氫皮醇為配製成顆粒並壓縮進一標準大小為‘0’的膠囊。製造六個不同強度的膠囊來提供不同量的脫氫皮醇，在早上和下午時投予且為所允許的劑量範圍。此雙嘧啶氨醇和脫氫皮醇的劑量在每成分最強為1.8 mg 雙嘧啶氨醇加上180 mg 脫氫皮醇。是以能塞進標準大小為‘0’的膠囊的最大量為基準並且已顯示在對於患有風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)和骨關節炎(osteoarthritis, OA)的個體有效。亦即：早上8點時2 mg 雙嘧啶氨醇加上200 mg 脫氫皮醇和下午一點時1 mg 雙嘧啶氨醇加上100 mg 脫氫皮醇。此強度標示在表3：

表3：雙嘧啶氨醇和脫氫皮醇在膠囊中的含量

投藥時間	脫氫皮醇含量/膠囊	雙嘧啶氨醇含量/膠囊
早上8點		
	1.8 mg	45 mg
	1.8 mg	90 mg
	1.8 mg	180 mg
下午1點		
	0.9 mg	45 mg
	0.9 mg	90 mg
	0.9 mg	180 mg

此膠囊中組合物的量提供在表4和表5，第一個表提供3種藥劑強度的組合物含量，其中含0.9 mg 脫氫皮醇

和各種含量的雙嘧啶氨醇。第二個表提供含 1.8 mg 脫氫皮醇的 3 種藥劑強度的組合物含量。

表 4：含 0.9 mg 脫氫皮醇的藥物產品劑量組成

每膠囊含量					
成分	功能	標準	0.9/45 mg	0.9/90 mg	0.9/180 mg
乾燥微細化的脫氫皮醇	活性	USP/EP	0.90 mg	0.90 mg	0.90 mg
雙嘧啶氨醇	活性	USP/EP/BP	45.00 mg	90.00 mg	180.00 mg
微結晶纖維素(Celphere Cp-708)	脫氫皮醇載體	USP/EP	87.03 mg	87.03 mg	87.03 mg
微結晶纖維素(Avicel PH 102)	稀釋劑	USP/NF/EP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 30)	黏著劑	USP/EP	3.29 mg	5.99 mg	11.39 mg
預糊化澱粉(Pregelatinized starch)	稀釋劑，黏著劑	USP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
純水 ^b	造粒劑	USP	QS	QS	QS

^b在製造過程中移除

縮寫：EP= European Pharmacopeia; NF= National Formulary; QS=足夠量; USP= United States Pharmacopeia

表 5：含 1.8 mg 脫氫皮醇的藥物產品劑量組成

每膠囊含量					
成分	功能	標準	1.8/45 mg	1.8/90 mg	1.8/180 mg
乾燥微細化的脫氫皮醇	活性	USP/EP	1.80 mg	1.80 mg	1.80 mg
雙嘧啶氨醇	活性	USP/EP/BP	45.00 mg	90.00 mg	180.00 mg
微結晶纖維素 (Celphere Cp-708)	脫氫皮醇 載體	USP/EP	87.03 mg	87.03 mg	87.03 mg
微結晶纖維素 (Avicel PH 102)	稀釋劑	USP/NF/EP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	黏著劑	USP/EP	3.87 mg	6.57 mg	11.97 mg
預糊化澱粉 (Pregelatinized starch)	稀釋劑， 黏著劑	USP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
純水 ^b	造粒劑	USP	QS	QS	QS

^b在製造過程中移除

縮寫：EP= European Pharmacopeia; NF= National Formulary; QS=足夠量; USP= United States Pharmacopeia

製造過程：

本發明組合物配方之製造過程包含 3 個製造步驟然後進行包裝：脫氫皮醇顆粒的製造、雙嘧啶氨醇顆粒的製造和膠囊的製造及包裝。

脫氫皮醇顆粒製造過程：

此脫氫皮醇顆粒是由塗佈脫氫皮醇在糖膜種子上製造而來。此過程詳細的描述如下並表示在圖 1 中。使用一 'Lightnin' 混合器將 PVP (Kollidon 30) 溶解在純水中。

然後將脫氫皮醇加入到 PVP 和水組成的溶液中並且混合至形成均勻的懸浮物。MCC (Celphere CP-708) 的糖膜種子裝填於一流體床塗佈機的碗中並且預先用流體將床的溫度調成 40-50 °C。將此脫氫皮醇懸浮物以大約 100 g/min 的速度噴灑上此已用流體預調節過的糖膜種子，來確保不會因為過濕而造成顆粒的結塊。要注意確保維持適當的噴灑速度已預防脫氫皮醇乾掉。維持入口的空氣溫度在 60-70 °C 來維持此產品床的溫度在 40-50 °C。直到噴灑過程完畢後，將裝載脫氫皮醇的顆粒以小於 2 % 的濕度乾燥。將此乾燥的顆粒排出並用一 #20 網目的篩網去除結塊物。此過濾後的顆粒儲存在室溫 25 °C (15 到 30 °C) 的纖維板桶內並以聚乙烯袋做雙內襯。此脫氫皮醇顆粒經效力 (試驗) 分析，以判斷製造膠囊適合的填充重量。表 6 整理了脫氫皮醇膠囊的組成物含量。

表 6: 脫氫皮醇膠囊的組成物:

成分	功能	標準	0.9 mg	1.8 mg
乾燥微細化的脫氫皮醇	活性	USP/EP	0.9 mg	1.80 mg
微結晶纖維素 (Celphere Cp-708)	脫氫皮醇 載體	USP/NF/EP	87.03 mg	87.03 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	黏著劑	USP/EP	0.585 mg	1.17 mg
純水 ^b	造粒劑	USP	QS	QS

^b在製造過程中移除

縮寫: EP= European Pharmacopeia; NF= National Formulary; QS=足夠量; USP= United States Pharmacopeia

雙嘧啶氨醇顆粒製造過程：

此雙嘧啶氨醇顆粒是由壓出一團球 (Extrusion-Spheronization) 所製成。此雙嘧啶氨醇顆粒的製造過程將詳細的描述如下並表示在圖 2 中。雙嘧啶氨醇在一 # 20 的網眼篩網 (mesh screen) 上擺動研磨出合適的顆粒，並傳輸到高剪切率顆粒機 (high shear granulator) 中。將 MCC、預糊化澱粉和 PVP 加入擺動研磨機中並洗掉任何殘存的雙嘧啶氨醇。此經研磨後的材料轉移至高剪切率顆粒機的碗中乾混合 5 分鐘。對濕的樣品做乾混合的目的只為收集資訊。然後用純水做為造粒劑並以 1200 g/min 的速度噴灑，將此乾燥的雙嘧啶氨醇混合物潤濕造粒直至成麵糊狀。將樣品由此濕的成分移除做為判斷用。大約在 800 r.p.m 的轉速下將此雙嘧啶氨醇麵糊物的濕塊通過一 0.8 mm 的擠壓網並使之成圓球狀約 7 分鐘直至圓型的顆粒形成。將此濕的顆粒放入 60 °C 的烤箱中烘乾並使其潮濕的成分降至 1.4 % 以下。此乾燥的顆粒儲存在纖維板桶內並以聚乙烯塑膠袋做雙內襯。此雙嘧啶氨醇顆粒經效力 (試驗) 分析，以判斷製造膠囊適合的填充重量。表 7 整理了雙嘧啶氨醇膠囊的組成物含量。

表 7: 雙嘧啶氨醇膠囊的組成物:

每膠囊含量					
成分	功能	標準	45 mg	90 mg	180 mg
雙嘧啶氨醇	活性	USP/EP/BP	45 mg	90 mg	180 mg
微結晶纖維素 (Avicel PH 102)	稀釋劑	USP/NF/EP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
預糊化澱粉 (Pregelatinized starch)	稀釋劑， 黏著劑	USP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	黏著劑	USP/EP	2.7 mg	5.40 mg	10.80 mg
微結晶纖維素(Celphere Cp-708)	脫氫皮醇 載體	USP/NF/EP	100 mg	-	-
純水 ^b	造粒劑	USP	QS	QS	QS

^b 在製造過程中移除

縮寫: EP= European Pharmacopeia; NF= National Formulary; QS=足夠量; USP= United States Pharmacopeia

膠囊製造過程:

此膠囊製造過程描述如下並表示於圖 3 中。每個膠囊的填充物重量是基於脫氫皮醇和雙嘧啶氨醇顆粒的百分之重量/重量效力值來計算。秤重膠囊所需每種型態的顆粒之數量並伴隨著空膠囊加入到 Bosch GKF 400 密封器中。脫氫皮醇和雙嘧啶氨醇的顆粒被裝進大小為‘0’的灰/灰膠囊中。在密封的過程中，以預定的間隔時作檢查，以檢示膠囊的填充重量變動和膠囊適當密封。機器被調整成可發現在和已建立的填充重量有任何誤差。經填充後的膠囊儲存在 25 °C 室溫(15 到 30 °C)的纖維板桶內並以聚乙烯塑膠袋做雙內襯。最後測試膠囊的活性成分的特性、脫氫皮醇和雙嘧啶氨醇的效力、成分一致性、溶解度、相

關物質的存在及數量和釋放前的生物負擔(bioburden)。

包裝：

雙嘧啶氨醇/脫氫皮醇膠囊為用一 Uhlman 包裝機包裝在膜泡包裝(blister pack)中。大的膠囊放置在 Uhlman 包裝機的托盤上用液體填飽膜泡凹洞。封裝層放置在每條含 5 個膠囊的帶上並做加熱密封。此密封帶在過程的開始、結尾和過程中每 30 分鐘為間隔檢查正確密封、忽略的凹洞，並將鑑定為良好的放置在一標示的保存容器內。此保存容器儲存在倉庫內等待二次封裝。

其他實施例：

雖然本發明已以數個較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作任意之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為製造脫氫皮醇(prednisolone)顆粒的流程圖。

第 2 圖為製造雙嘧啶氨醇(dipyridamole)顆粒的流程圖。

第 3 圖為脫氫皮醇(prednisolone)/雙嘧啶氨醇(dipyridamole)膠囊製造過程的流程圖。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明之特徵為治療免疫發炎失調的藥學組合物和劑量療法。

六、英文發明摘要：

The invention features pharmaceutical compositions and dosing regimens for the treatment of immunoinflammatory disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種對於需要之個體治療免疫發炎失調的方法，該方法包含：

(i) 在時間為 T_0 投予該個體一皮質類固醇 (corticosteroid) 的第一劑；及

(ii) 在時間為 T_0 之後的 3-8 小時投予該個體一皮質類固醇 (corticosteroid) 的第二劑，其中該第一劑對第二劑的比例為 1.5-2.5:1。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該第一劑對第二劑的比例為 2:1。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該第一劑是以一單位劑量配方投予，該單位劑量配方包含從 1.4 到 2.3 mg 的脫氫皮醇 (prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇 (corticosteroid)，及該第二劑是以一單位劑量配方投予，該單位劑量配方包含從 0.7 到 1.20 mg 的脫氫皮醇 (prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇 (corticosteroid)。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中該第一劑是以一單位劑量配方投予，該單位劑量配方包含從 1.8 mg 的脫氫皮醇 (prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇 (corticosteroid)，及該第二劑是以一單位劑量配方投予，該單位劑量配方包含從 0.9 mg 的脫氫皮醇 (prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇 (corticosteroid)。

5. 如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述之方法，其中該皮質類固醇(corticosteroid)擇自下列組成之族群：脫氫皮醇(prednisolone)、脫氫可體松(prednisone)、布地奈得(budesonide)、甲基脫氫皮醇(methylprednisolone)、氟替卡松(Fluticasone)、倍它美松(betamethasone)和地夫可特(deflazacort)。

6. 如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述之方法，其中該第一劑是在該個體醒來時對其投予。

7. 如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述之方法，其中該第二劑是在時間為 T_0 之後的 4-6 小時對該個體投予。

8. 如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述之方法，其中該皮質類固醇(corticosteroid)係配製為立即釋放。

9. 如申請專利範圍第 1-4 項任一項所述之方法，更包含以單位劑量形式對該個體投予雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該單位劑量形式包含 40-200 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該單位劑量形式包含 180 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

12. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該單位劑量形式包含 90 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

13. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該單位劑量形式包含 45 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

14. 如申請專利範圍第 9-14 項任一項所述之方法，

其中該雙嘧啶氮醇(dipyridamole)係配製為立即釋放。

15. 一種單位劑量形式之藥學組合物，包含：

(i) 1.4-2.3 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 40-200 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 180 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 90 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

18. 如申請專利範圍第 15 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 45 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

19. 一種在單位劑量形式內的藥學組合物包含：

(i) 0.70-1.20 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 40-200 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 0.9 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 180 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

21. 如申請專利範圍第 19 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 0.9 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 90 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

22. 如申請專利範圍第 19 項所述之藥學組合物，包含：

(i) 0.9 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);及

(ii) 45 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

23. 如申請專利範圍第 15-22 項任一項所述之藥學組合物，其中該藥學組合物係配製為立即釋放。

24. 如申請任何在專利範圍第 15-22 項任一項所述之藥學組合物，其中該皮質類固醇(corticosteroid)擇自下列組成之族群：脫氫皮醇(prednisolone)、脫氫可體松(prednisone)、布地奈得(budesonide)、甲基脫氫皮醇(methylprednisolone)、氟替卡松(Fluticasone)、倍它美松(betamethasone)和地夫可特(deflazacort)。

25. 如申請專利範圍第 15-22 項任一項所述之藥學

組合物，其中該雙嘧啶氮醇(dipyridamole)的配方為勻相顆粒(homogeneous bead)。

26. 如申請專利範圍第 15-22 項任一項所述之藥學組合物，其中該皮質類固醇(corticosteroid)的配方為塗佈的糖膜(non-pareil bead)。

27. 一種以單位劑量為形式的藥學組合物，包含雙嘧啶氮醇(dipyridamole)的勻相顆粒(homogeneous bead)。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之藥學組合物，其中該單位劑量形式包含從 40 到 200 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

29. 如申請專利範圍第 28 項所述之藥學組合物，其中該單位劑量形式包含 180 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

30. 如申請專利範圍第 29 項所述之藥學組合物，其中該單位劑量形式包含 90 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述之藥學組合物，其中該單位劑量形式包含 45 mg 的雙嘧啶氮醇(dipyridamole)。

32. 一種套組，包含：

(i) 如申請專利範圍第 15-18 項任一項所述之一第一藥學組合物；

(ii) 如申請專利範圍第 19-22 項任一項所述之一第二藥學組合物；及

(iii) 在該第一藥學組合物之後 3-8 小時投予該第二藥學上的組合的使用說明。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述之套組，包含在該第一藥學組合物之後 4-6 小時投予該第二藥學組合物的使用說明。

34. 如申請專利範圍第 32 項所述之套組，更包含在醒來時投予該第一藥學組合物的使用說明。

35. 如申請專利範圍第 32 項所述之套組，更包含對於免疫發炎疾病之治療而投予該第一藥學上之組合物和該第二藥學上之組合物的使用說明。

36. 一種套組，包含：

(i) 單位劑量配方內的一第一藥學組合物，包含從 1.4 到 2.3 mg 的脫氫皮醇(prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);和

(ii) 單位劑量配方內的一第二藥學組合物，包含從 0.7 到 1.2 mg 的脫氫皮醇(prednisolone) 或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid);和

(iii) 在該第一藥學組合物之後 3-8 小時投予該第二藥學上的組合之使用說明。

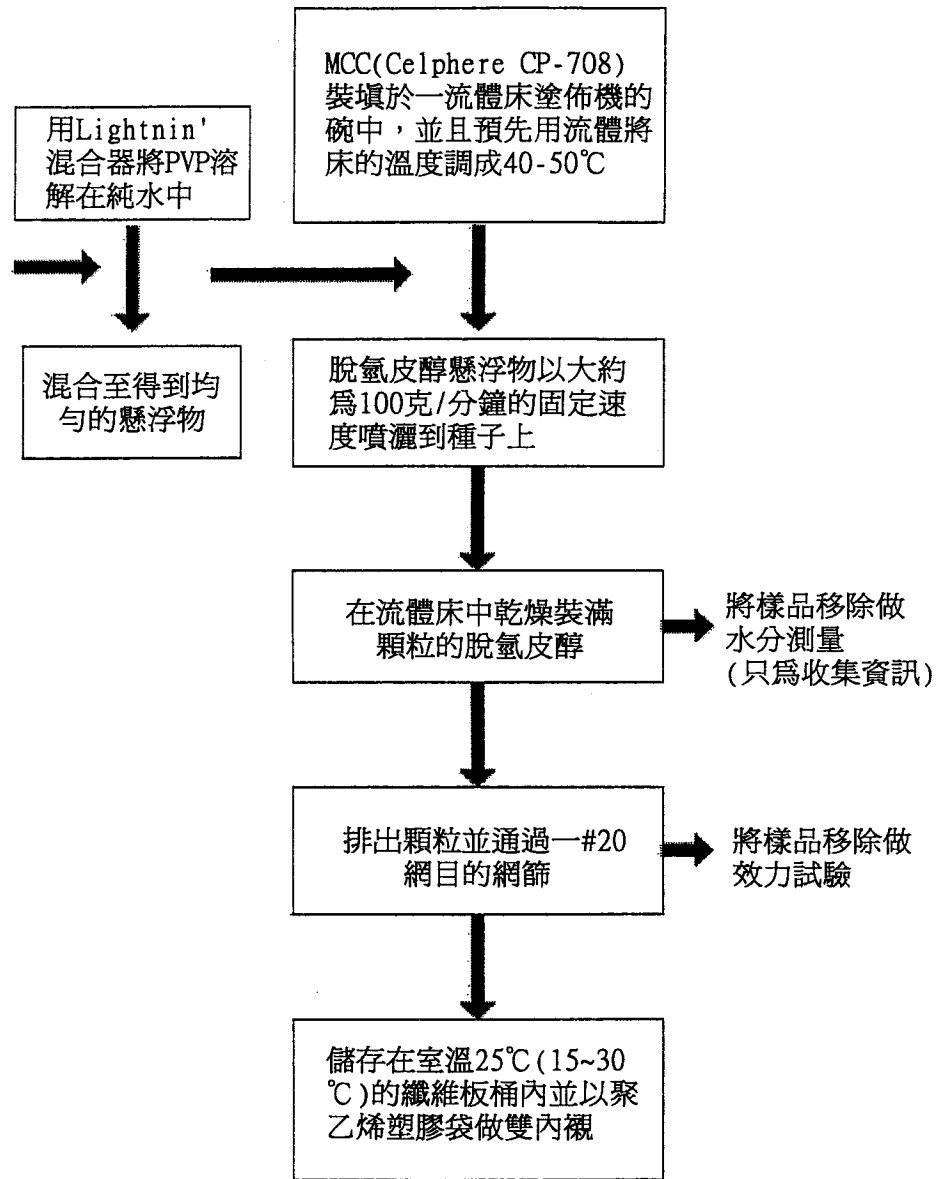
37. 如申請專利範圍第 36 項所述之套組，其中該第一藥學組合物包含 1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)，及該第二藥學組合物包含 1.8 mg 的脫氫皮醇(prednisolone)或其他等量、等效數量的皮質類固醇(corticosteroid)。

38. 如申請專利範圍第 36 項所述之套組，其中該皮質類固醇(corticosteroid)擇自下列組成之族群：脫氫皮醇(prednisolone)、脫氫可體松(prednisone)、布地奈得(budesonide)、甲基脫氫皮醇(methylprednisolone)、氟替卡松(Fluticasone)、倍它美松(betamethasone)和地夫可特(deflazacort)。

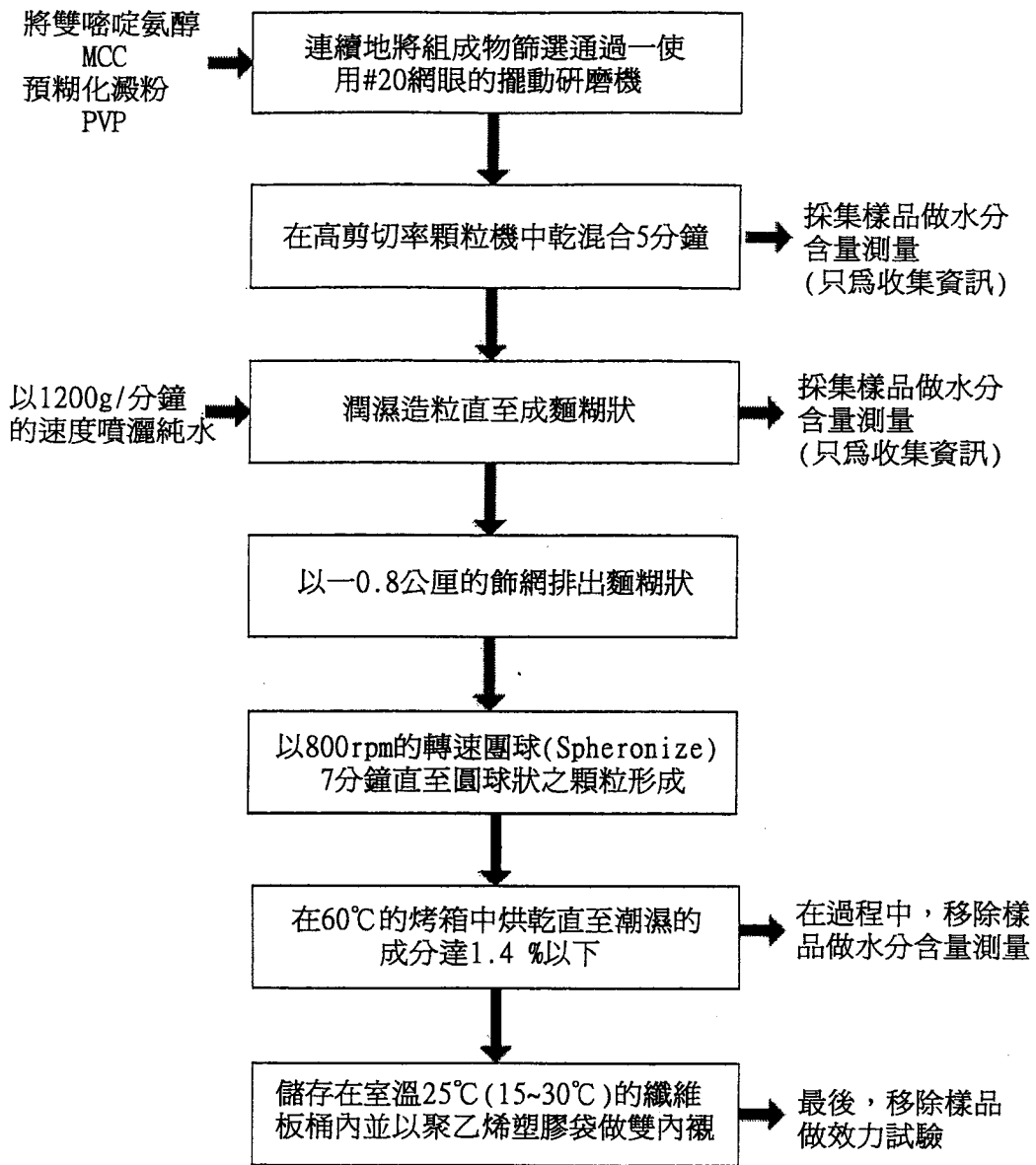
39. 如申請專利範圍第 36 項所述之套組，包含在該第一藥學組合物之後 4-6 小時投予該第二藥學組合物的使用說明。

40. 如申請專利範圍第 36 項所述之套組，包含在醒來時投予該第一藥學組合物的使用說明。

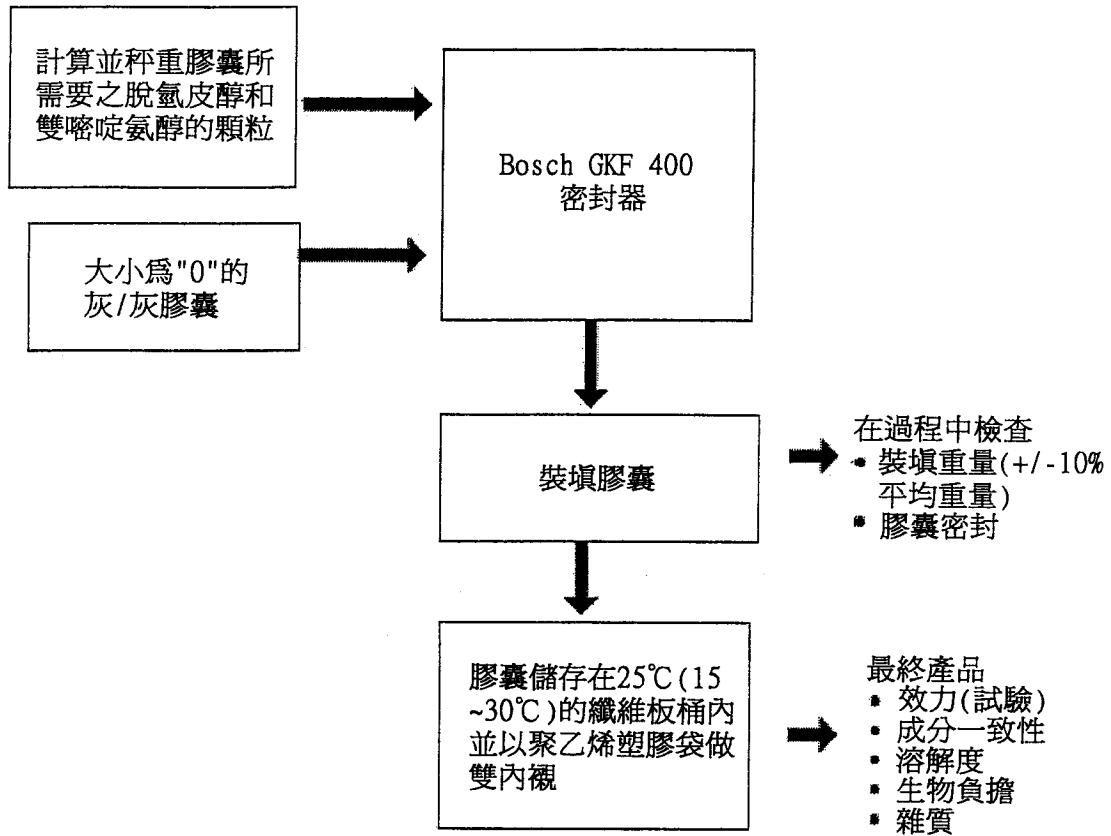
41. 如申請專利範圍第 36 項所述之套組，包含對於免疫發炎疾病之治療而投予該第一藥學組合物和該第二藥學組合物的使用說明。



第1圖



第2圖



第3圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無