



(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 I636784 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：101111875 (22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 03 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4709 (2006.01)* *C07D409/12 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/05 美國 61/471,911
 2011/12/27 美國 61/580,540

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本

(72)發明人：廣瀨毅 HIROSE, TSUYOSHI (JP)；前田健二 MAEDA, KENJI (JP)；菊地哲朗
 KIKUCHI, TETSURO (JP)；戶田正文 TODA, MASAFUMI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：
 JP 2008-115172A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 121 頁

(54)名稱

含 7-〔4-(4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮之醫藥組成物與套組，以及彼之用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND KIT COMPRISING 7-[4-(4-BENZO[B]THIOPHEN-4-YL-PIPERAZIN-1-YL)BUTOXY]-1H-QUINOLIN-2-ONE AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種與已知典型的抗精神病藥和非典型的抗精神病藥相比而具有更廣效的治療、引起較少的副作用及卓越的耐受性和安全性之藥物。本發明係關於一種含有下列者之組合的藥物：(I) 化合物，其為 7-〔4-(4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮或其鹽，及(II)至少一種選自下列者之藥：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

The present invention provides a medicament having a wider treatment spectrum, causing a fewer side effects and superior in tolerability and safety, as compared to known typical antipsychotic agents and atypical antipsychotic agents. The present invention related to a medicament containing (I) a compound which is 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-one or a salt thereof, and (II) at least one drug selected from the group consisting of a mood stabilizer, a serotonin reuptake inhibitor, a norepinephrine reuptake inhibitor, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, an antianxiety drug, a tricyclic antidepressant, a tetracyclic antidepressant, an antipsychotic drug and an anti-ADHD drug, in combination.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種包含 7-〔4-（4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌啶-1-基）丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮或其鹽及至少一種選自下列者之藥的組合之藥物：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

【先前技術】

已知 7-〔4-（4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌啶-1-基）丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮（在下文稱為化合物（I））或其鹽具有多巴胺 D₂ 受體部分激動劑活性（D₂ 受體部分激動劑活性）、血清素 5-HT_{2A} 受體拮抗劑活性（5-HT_{2A} 受體拮抗劑活性）及腎上腺素性 α₁ 受體拮抗劑活性（α₁ 受體拮抗劑活性），且除了上述以外，其同時具有血清素吸收抑制活性（或血清素再吸收抑制活性）（專利文件 1 和專利文件 2）。

文件列表

專利文件

〔專利文件 1〕 WO2006/112464

〔專利文件 2〕 JP2008-115172

【發明內容】

本發明的目標係提供與已知典型的抗精神病藥和非典型的抗精神病藥相比而具有更廣效的治療、引起較少的副作用及卓越的耐受性和安全性之藥物。

本發明者進行各種嘗試解決上述問題的研究且發現上述問題可使用至少一種選自下列目前在臨床上使用的藥與化合物（I）或其鹽之組合來解決：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD藥。本發明係基於此等發現而完成。

本發明較佳地提供在下列項目 1 至項目 20 中所示之藥物，項目 21 中所示之醫藥組成物，項目 22 中所示用於製造醫藥組成物之方法，項目 23 和項目 24 中所示之套組，項目 25 和項目 26 中所示用於預防或治療疾病之方法，項目 27 和項目 28 中所示之用途，及項目 29 和項目 30 中所示之藥物。

項目 1：一種藥物，其包含下列者之組合：

（I）化合物（I）或其鹽，及

（II）至少一種選自下列者之藥：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD藥。

項目 2：項目 1 之藥物，其為包含下列者之組成物：

(I) 化合物 (I) 或其鹽，及

(II) 至少一種選自下列者之藥：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

項目 3：項目 1 之藥物，其包含

(I) 一種包含下化合物 (I) 或其鹽之組成物，及

(II) 一種包含至少一種選自下列者之藥的組成物：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥和三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥，

其中 (I) 之組成物係與 (II) 之組成物組合使用。

項目 4：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該 (II) 之藥為情緒安定劑。

項目 5：項目 4 之藥物，其中該情緒安定劑為至少一種選自下列者之藥：鋰、丙戊酸鈉、雙丙戊酸鈉 (divalproex sodium)、卡馬西平 (carbamazepine)、奧卡馬西平 (oxcarbazepine)、唑尼沙胺 (zonisamide)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、托吡酯 (topiramate)、加巴噴丁 (gabapentin)、雷泰拉他 (levetiracetam)、氯硝西泮 (clonazepam)、苯妥因 (phenytoin)、普加巴林 (

pregabalin)、甲狀腺激素、替加賓 (tiagabine)、 ω -3 脂肪酸及其鹽。

項目 6：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該 (II) 之藥為血清素再吸收抑制劑。

項目 7：項目 6 之藥物，其中該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀 (fluoxetine)、西泰普蘭 (citalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、艾司西酞普蘭 (escitalopram) 及其鹽。

項目 8：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該 (II) 之藥為正腎上腺素再吸收抑制劑。

項目 9：項目 8 之藥物，其中該正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：委玻西汀 (reboxetine)、阿托莫西汀 (atomoxetine)、丁氫苯丙酮 (bupropion) 及其鹽。

項目 10：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該 (II) 之藥為血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑。

項目 11：項目 10 之藥物，其中該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛 (venlafaxine)、杜羅西汀 (duloxetine)、米那西藍 (milnacipran)、迪斯文拉法辛 (desvenlafaxine) 及其鹽。

項目 12：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該 (II) 之藥為正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥。

項目 13：項目 12 之藥物，其中該正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥為至少一種選自下列者之藥：米爾塔扎平（mirtazapine）及其鹽。

項目 14：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該（II）之藥為抗焦慮藥。

項目 15：項目 14 之藥物，其中該抗焦慮藥為至少一種選自下列者之藥：苯並二氮雜卓（benzodiazepine）抗焦慮藥及血清素 5-HT_{1A} 受體激動劑抗焦慮藥。

項目 16：項目 15 項之藥物，其中該苯並二氮雜卓抗焦慮藥為至少一種選自下列者之藥：地西泮（diazepam）、勞拉西泮（lorazepam）、氯氮卓（chlordiazepoxide）、氯噁唑侖（cloxazolam）、氯噁西泮（clotiazepam）、阿普唑侖（alprazolam）、依替唑侖（etizolam）、噁唑侖（oxazolam）及其鹽，及該血清素 5-HT_{1A} 受體激動劑抗焦慮藥為至少一種選自下列者之藥：坦度螺酮（tandospirone）、丁螺酮（buspirone）及其鹽。

項目 17：項目 1 至 3 中任一項之藥物，其中該（II）之藥為抗-ADHD 藥。

項目 18：項目 17 之藥物，其中該抗-ADHD 藥為至少一種選自下列者之藥：哌甲酯（methylphenidate）、右哌甲酯（dexmethylphenidate）、阿托莫西汀（atomoxetine）、右苯丙胺（dextroamphetamine）、混合型安非他命（amphetamine）鹽、莫達非尼（modafinil）、胍法辛（guanfacine）、可樂定（clonidine）及其鹽。

項目 19：項目 1 至 18 中任一項之藥物，其係用於預防或治療中樞神經系統疾病。

項目 20：項目 19 之藥物，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：精神分裂症；執拗性、頑固性或慢性精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症（例如，第 I 型躁鬱症和第 II 型躁鬱症）；燥症；抑鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感精神病症；焦慮症（例如，恐慌發作、恐慌症、廣場恐怖症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力症、全身性焦慮症和急性壓力症）；軀體形式病症（例如，歇斯底里症、軀體症狀病症、轉化性病、疼痛病症和疑心病）；人為性病；分裂性病；性功能病症（例如，性功能障礙、性慾病症、性喚醒病症和勃起功能障礙）；飲食病症（例如，厭食症和飽食症）；睡眠症；失調症；物質-相關病症（例如，酒精濫用、酒精中毒與藥物成癮、興奮劑中毒和麻醉劑中毒）；快感缺乏（例如，醫源性快感缺乏、精神或心理原因之快感缺乏、與抑鬱症有關之快感缺乏、與精神分裂症相關之快感缺乏）；譫妄；認知損害；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症，帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉症（自閉症（autism））；妥瑞氏

症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；及唐氏症候群。

項目 21：一種醫藥組成物，其包含項目 1 至 18 中任一項之藥物及至少一種醫藥上可接受之載劑。

項目 22：一種製造醫藥組成物之方法，其包含將項目 1 至 18 中任一項之藥物與醫藥上可接受之載劑混合。

項目 23：一種套組，其包含

(I) 含有化合物 (I) 或其鹽的藥物，及

(II) 含有至少一種選自下列者之藥的藥物：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

項目 24：項目 23 之套組，其為用於預防或治療中樞神經系統疾病之套組。

項目 25：一種預防或治療哺乳動物中的疾病之方法，其包含

將有效量之化合物 (I) 或其鹽投予哺乳動物，及

將有效量之 (II) 至少一種選自下列者之藥投予哺乳動物：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

項目 26：項目 25 之方法，其中該疾病為中樞神經系

統疾病。

項目 27：一種化合物（I）或其鹽及（II）至少一種選自下列者之藥用於製造藥物之用途，該（II）之藥係選自：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD藥，該藥物係藉由使用該（II）之藥與化合物（I）或其鹽一起的組合治療來治療中樞神經系統疾病，其中將該（I）之化合物與該（II）之藥調配成單藥之一部分，或調配成欲同時或在不同的時間點投予之個別藥。

項目 28：一種（II）之藥的用途，該（II）之藥係至少一種選自下列者：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD藥之用途，其係用於與化合物（I）或其鹽一起治療中樞神經系統疾病。

項目 29：一種用於預防或治療中樞神經系統疾病之藥物，其包含化合物（I）或其鹽與至少一種選自下列者之藥的組合：鋰、丙戊酸鈉、雙丙戊酸鈉、卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、雷泰拉他、氯硝西泮、苯妥因、普加巴林、甲狀腺激素、替加賓、 ω -3 脂肪酸、氟西汀、西泰普蘭、氟伏沙明、帕羅西

汀、舍曲林、艾司西酞普蘭、委玻西汀、阿托莫西汀、丁氨苯丙酮、文拉法辛、杜羅西汀、米那西藍、迪斯文拉法辛、米爾塔扎平、地西泮、勞拉西泮、氯氮卓、氯噁唑侖、氯噻西泮、阿普唑侖、依替唑侖、噁唑侖、坦度螺酮、丁螺酮、哌甲酯、右哌甲酯、右苯丙胺、混合型安非他命鹽、莫達非尼、胍法辛、可樂定及其鹽。

項目 30：項目 29 之藥物，其中中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：精神分裂症；執拗性、頑固性或慢性精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症（例如，第 I 型燥鬱症和第 II 型燥鬱症）；燥症；抑鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感精神病症；焦慮症（例如，恐慌發作、恐慌症、廣場恐怖症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力症、全身性焦慮症和急性壓力症）；軀體形式病症（例如，歇斯底里症、軀體症狀病症、轉化性病、疼痛病症和疑心病）；人為性病；分裂性病；性功能病症（例如，性功能障礙、性慾病症、性喚醒病症和勃起功能障礙）；飲食病症（例如，厭食症和飽食症）；睡眠症；失調症；物質-相關病症（例如，酒精濫用、酒精中毒與藥物成癮、興奮劑中毒和麻醉劑中毒）；快感缺乏（例如，醫源性快感缺乏、精神或心理原因之快感缺乏、與抑鬱症有關之快感缺乏、與精神分裂症相關之快感缺乏）；譫妄；認知損害；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症

，帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉症（自閉症（autism））；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；及唐氏症候群。

【實施方式】

具體例的說明

在本發明中可有用的 7-〔4-（4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌咩-1-基）丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮之較佳的鹽之實例包括無機酸之鹽，諸如硫酸鹽、硝酸鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽、氫溴酸鹽和類似者；有機酸之鹽，諸如，乙酸鹽、磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽和類似者、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽和類似者。

在本發明中有用的化合物（I）或其鹽亦包含相同的經同位素標記之化合物，其中將一或多個原子以一或多個具有特定原子量或原子數之原子替代。可併入化合物（I）或其鹽的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和類似者。含有上述的同位素及/或其他原子之其他同位素的特定經同位素標記之化合物（I）或其鹽（例如，併入放射活性同位素（諸如 ^3H 、 ^{14}C 和類似者）之

化合物 (I) 或其鹽) 有用於藥組織分布檢定法及/或基質組織分布檢定法。以氕 (亦即 ^3H) 或碳-14 (亦即 ^{14}C) 同位素特別佳，因為容易製備及可檢測性。此外，期待以較重的同位素 (諸如氘 (亦即 ^2H) 和類似者取代而提供改進之代謝穩定性及特殊的治療優勢，其可歸因於增加之活體內半生期或減低之必要的投予量。化合物 (I) 或其鹽的經同位素標記之化合物通常可根據在 WO2006/112464 中所揭示之方法製備，該製備係藉由以可輕易取得的經同位素標記之試劑來取代未經同位素標定之試劑。

化合物 (I) 或其鹽、其製造方法、其欲使用之劑量和類似者係揭示於 WO2006/112464 中，且其揭示內容構成本說明書的一部分以供參考。

可與本發明的化合物 (I) 或其鹽組合使用的上述 (II) 之藥 (在下文稱為藥 (II)) 的實例包括選自下列之藥。該藥 (II) 可單獨使用或二或多種該藥組合使用。以化合物 (I) 或其鹽及一種選自下列者之藥的組合使用較佳。

(1) 情緒安定劑

作為情緒安定劑起作用的化合物可廣泛地用作為情緒安定劑，且其為本技藝的一般熟諳者所知。

可述及鋰、丙戊酸鈉、雙丙戊酸鈉、卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、雷泰拉他、氯硝西泮、苯妥因、普加巴林、甲狀腺激素，替加賓、 ω -3 脂肪酸及其鹽作為本發明中有用的情緒安定劑之

非限制性名單。較佳地可述及拉莫三嗪、唑尼沙胺、托吡酯、鋰、雙丙戊酸鈉、卡馬西平及其鹽。

(2) 血清素再吸收抑制劑

已知的化合物可廣泛地用作為血清素再吸收抑制劑，只要彼等作為血清素再吸收抑制劑起作用。

在血清素再吸收抑制劑之中，以那些藉由 Wong 等人之方法 (Neuropsychopharmacology, 8, pp 337-344 (1993)) 而顯示 1000 nM 更少的 IC50 值 (抑制 50% 之血清素再吸收之藥) 之藥較佳，該方法為習知標準的藥理檢定法。

此等血清素再吸收抑制劑的實例包括氟伏沙明、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、西泰普蘭、艾司西酞普蘭、曲唑酮 (trazodone)、奈法唑酮 (nefazodone) 及其鹽和類似者。其較佳的實例包括氟伏沙明、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、艾司西酞普蘭及其鹽。

(3) 正腎上腺素再吸收抑制劑

已知的化合物可廣泛地用作為正腎上腺素再吸收抑制劑，只要彼等作為正腎上腺素再吸收抑制劑起作用。此等正腎上腺素再吸收抑制的實例包括委玻西汀、阿托莫西汀、丁氨苯丙酮及其鹽。較佳為委玻西汀、阿托莫西汀及其鹽。

(4) 血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑

已知的化合物可廣泛地用作為血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑，只要彼等作為血清素與正腎上腺素再吸收抑

制起作用。此等血清素與正腎上腺素再吸收抑制的實例包括文拉法辛、杜羅西汀、米那西藍、迪斯文拉法辛及其鹽和類似者。

(5) 正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥

正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥的實例包括米爾塔扎平及其鹽和類似者。

(6) 抗焦慮藥

可述及苯並二氮雜卓抗焦慮藥，諸如地西泮、勞拉西泮、氟氮卓、氟噁唑侖、氟噻西泮、阿普唑侖、依替唑侖、噁唑侖及其鹽和類似者，血清素 5-HT_{1A} 受體激動劑抗焦慮藥，包括坦度螺酮、丁螺酮及其鹽和類似者作為本發明中有用的抗焦慮藥之非限制性清單。

(7) 三環抗抑鬱藥

可述及阿米替林 (amitriptyline)、丙米嗪 (imipramine)、多塞平 (doxepin)、氯米帕明 (clomipramine)、去甲替林 (nortriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、曲米帕明 (trimipramine)、洛非帕明 (lofepramine)、多沙平 (dosulepin)、普羅替林 (protriptyline)、地昔帕明 (desipramine) 及其鹽和類似者作為本發明中有用的三環抗抑鬱藥之非限制性清單。

(8) 四環抗抑鬱藥

可述及馬普替林 (maprotiline)、米塞林 (mianserin)、塞剔替林 (setiptiline)、米爾塔扎平及其鹽和類似者作為本發明中有用的四環抗抑鬱藥之非限制性清單。

(9) 抗精神病藥

可述及阿立哌唑 (aripiprazole) 、 奧氮平 (olanzapine) 、 喹硫平 (quetiapine) 、 利培酮 (risperidone) 、 齊拉西酮 (ziprasidone) 、 氨磺必利 (amisulpride) 、 氯氮平 (clozapine) 、 氯丙嗪 (chlorpromazine) 、 氟哌啶醇 (haloperidol) 癸酸鹽、帕潘立酮 (paliperidone) 、 莫沙普明 (mosapramine) 、 佐替平 (zotepine) 、 布南色林 (blonanserin) 、 阿塞那平 (asenapine) 、 伊洛培酮 (iloperidone) 、 卡利拉嗪 (cariprazine) 及其鹽和類似者作為本發明中有用的抗精神病藥之非限制性清單。

(10) 抗-ADHD 藥

可述及哌甲酯、右哌甲酯、阿托莫西汀、右苯丙胺、混合型安非他命鹽、莫達非尼、胍法辛、可樂定及其鹽和類似者作為本發明中有用的抗-ADHD 藥之非限制性清單。

選自上述 (1) 情緒安定劑、(2) 血清素再吸收抑制劑、(3) 正腎上腺素再吸收抑制劑、(4) 血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、(5) 正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、(6) 抗焦慮藥、(7) 三環抗抑鬱藥、(8) 四環抗抑鬱藥、(9) 抗精神病藥及 (10) 抗-ADHD 藥之藥可呈自由鹼或鹽 (酸加成鹽) 的任何形式。另外，該等藥可為消旋物或 R 或 S 鏡像異構物。該等藥可用作為單藥，或必要時可使用二或多種其之組合。使用單藥較佳。

該等藥可輕易以醫藥上可接受之酸形成酸加成鹽。此

等酸的實例包括無機酸，諸如硫酸、硝酸、鹽酸、磷酸、氫溴酸和類似者；及有機酸，諸如乙酸、p-甲苯磺酸、甲烷磺酸、草酸鹽、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸和類似者。該等酸加成鹽亦可以與自由形式之藥相同的方式用作為本發明中的活性成分化合物。

在該等藥之中，在與醫藥上可接受之鹼性化合物反應時，具有酸性基團之化合物可輕易地形成鹽。此等鹼性化合物的實例包括金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣和類似者；鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀和類似者；金屬醇化物，諸如甲醇鈉、乙醇鉀和類似者；和類似者。

因此獲得的鹽形式之藥可根據通用的分離方法從反應系統分離且進一步純化。分離及純化方法的實例包括蒸餾、溶劑萃取、稀釋、再結晶、管柱層析術、離子交換層析術、凝膠層析術、親和力層析術、製備性薄層層析術和類似者。

可組合使用的化合物（I）或其鹽與藥（II）的較佳組合

當化合物（I）或其鹽與至少一種情緒安定劑組合時，則以下的組合較佳：化合物（I）或其鹽與卡馬西平之組合；化合物（I）或其鹽與奧卡馬西平之組合；化合物（I）或其鹽與唑尼沙胺之組合；化合物（I）或其鹽與拉

莫三嗪之組合；化合物（I）或其鹽與托吡酯之組合；化合物（I）或其鹽與加巴噴丁之組合；化合物（I）或其鹽與雷泰拉他之組合；化合物（I）或其鹽與氟硝西泮之組合；化合物（I）或其鹽與鋰之組合；化合物（I）或其鹽與雙丙戊酸鈉之組合；及化合物（I）或其鹽與普加巴林之組合。

當化合物（I）或其鹽至少一種血清素再吸收抑制劑組合時，則以下的組合較佳：化合物（I）或其鹽與西泰普蘭之組合；化合物（I）或其鹽與氟伏沙明之組合；化合物（I）或其鹽與氟西汀之組合；化合物（I）或其鹽與帕羅西汀之組合；化合物（I）或其鹽與舍曲林之組合；及化合物（I）或其鹽與艾司西酞普蘭之組合。

當化合物（I）或其鹽至少一種正腎上腺素再吸收抑制劑組合時，則以下的組合較佳：化合物（I）或其鹽與委玻西汀之組合；及化合物（I）或其鹽與阿托莫西汀之組合。

當化合物（I）或其鹽至少一種血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑組合時，則以下的組合較佳：化合物（I）或其鹽與文拉法辛之組合；化合物（I）或其鹽與杜羅西汀之組合；化合物（I）或其鹽與迪斯文拉法辛之組合；及化合物（I）或其鹽與米那西藍之組合。

當化合物（I）或其鹽至少一種正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥組合時，則以下的組合較佳：化合物（I）或其鹽與米爾塔扎平之組合。

當化合物 (I) 或其鹽至少一種抗焦慮藥組合時，則以下的組合較佳：化合物 (I) 或其鹽與苯並二氮雜卓抗焦慮藥 (地西泮、勞拉西泮、氟氮卓、氟噻唑侖、氟噻西泮、阿普唑侖、依替唑侖、噁唑侖等) 之組合；及化合物 (I) 或其鹽與血清素 5-HT_{1A} 受體激動劑抗焦慮藥 (坦度螺酮、丁螺酮等) 之組合。

含有上述較佳組合的醫藥組成物提供卓越的效應。因此，此等組成物引起較少的副作用及具有卓越的安全性輪廓。

化合物 (I) 或其鹽及藥 (II) 可經口服或非經腸投予。

在本發明說明書中，當使用包含化合物 (I) 或其鹽與藥 (II) 之組合的藥物時，不限制化合物 (I) 或其鹽及藥 (II) 之投予時間，化合物 (I) 或其鹽及藥 (II) 可同時調配成單製劑，或化合物 (I) 或其鹽或其醫藥組成物及藥 (II) 或其醫藥組成物可同時或以交錯方式投予對象。當投予化合物 (I) 或其鹽及藥 (II) 時，該等可同時投予。另一選擇地，可事先投予藥 (II)，及接著可投予化合物 (I) 或其鹽，可事先投予或化合物 (I) 或其鹽，及接著可投予藥 (II)。交錯方式投予的時間差別係取決於欲投予之活性成分、劑型及投予方法而改變。例如，當事先投予藥 (II) 時，可述及包括以下方式之方法：在投予藥 (II) 之後，在 1 分鐘-3 天內投予化合物 (I) 或其鹽，較佳為 10 分鐘-1 天，更佳為 15 分鐘-1 小時。藥 (II)

之劑量可類似於臨床上使用的劑量，且可根據投予對象、投予途徑、疾病、組合和類似者而予以適當地決定。未特別限制本發明藥物的投予形式藥物，且化合物（I）或其鹽及藥（II）只需要在投予時組合。此等投予形式的實例包括（1）投予藉由同時調配化合物（I）或其鹽及藥（II）而獲得的單製劑，（2）以相同的投予途徑同時投予藉由單獨調配化合物（I）或其鹽及藥（II）而獲得的兩種製劑，（3）以相同的投予途徑以交錯方式投予藉由單獨調配化合物（I）或其鹽及藥（II）而獲得的兩種製劑（例如，以化合物（I）或其鹽；一或多種藥（II）之次序投予，或以相反的次序投予），（4）以不相同的投予途徑同時投予藉由單獨調配化合物（I）或其鹽及藥（II）而獲得的兩種製劑，（5）以不同的投予途徑以交錯方式投予藉由單獨調配化合物（I）或其鹽及藥（II）而獲得的一或多種製劑（例如，以化合物（I）或其鹽；一或多種藥（II）之次序投予，或以相反的次序投予），和類似者。

包含本發明的構成組份之化合物（I）或其鹽、藥（II）及/或組合之化合物（I）或其鹽及藥（II）的本發明藥物顯示低毒性，且可將例如化合物（I）或其鹽及/或藥（II）與醫藥上可接受之載劑根據已知的方法混合，得到醫藥組成物，諸如錠劑（包括糖衣錠、膜衣錠）、藥粉、顆粒、膠囊（包括軟膠囊）、液體、注射液、栓劑、持續性緩釋製劑和類似者，其可安全地經口服或非經腸投予（例如，局部、直腸、靜脈和類似者）。注射液可經靜脈內、

肌肉內、皮下或器官內投予，或直接投予患處。適當地使用賦形劑、崩散劑、黏結劑、流化劑、潤滑劑、包衣劑、著色劑、懸浮劑、調味劑或界面活性劑作為可用於製造本發明的醫藥上可接受之載劑，且根據已知的方法形成通用的醫藥製劑。醫藥製劑的實例包括藥粉、錠劑、藥丸、膠囊和類似者。

賦形劑的實例包括乳糖、無水乳糖、純化蔗糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山梨醇、木糖醇、赤藻糖醇、糊精、晶性纖維素、微晶性纖維素、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、無水磷酸氫鈣和類似者。

崩散劑的實例包括羧甲基纖維澱粉鈉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯的羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮（crospovidone）、低取代的羥丙基纖維素、部分預糊化之澱粉和類似者。

黏結劑的實例包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、預糊化之澱粉、糖漿、澱粉糖漿和類似者。

流化劑的實例包括輕無水矽酸，合成的矽酸鋁、水合二氧化矽、硬脂酸鈣、偏矽酸鎂鋁、滑石和類似者。

潤滑劑的實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、矽酸鎂、氧化鎂、滑石、氫化油脂、蔗糖脂肪酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉和類似者。

包衣劑的實例包括羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、聚山梨酯、聚乙二醇、滑石和類似者。

著色劑的實例包括黃色三氧化二鐵、棕色氧化鐵、三氧化二鐵、黑色氧化鐵、氧化鈦、食品藍色 1 號、食品紅色 2 號、食品紅色 3 號、食品黃色 4 號和類似者。

懸浮劑的實例包括聚山梨酯、聚乙二醇、阿拉伯膠、甘油、明膠和類似者。

甜味劑的實例包括阿斯巴甜、糖精、糖精鈉、澱粉糖漿、果糖和類似者。

界面活性劑的實例包括月桂硫酸鈉、聚山梨酯、聚氧乙烯氫化蓖麻子油和類似者。

膠囊係根據已知的方法填充硬膠囊（諸如膠質膠囊、經丙基甲基纖維素膠囊、聚乙烯醇膠囊和類似者）及以明膠為主的軟膠囊而製得。習知的各種有機或無機載劑物質可用作為製備起始材料且其實例包括用於固體製劑的賦形劑、潤滑劑、黏結劑及崩散劑，及用於液體製劑的溶劑、溶解劑、懸浮劑、等滲劑、緩衝劑及鎮靜劑，和類似者。此外，在必要時，可適當地使用適量的添加劑，諸如通常的防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑和類似者。

劑量

在本發明中所使用之藥（II）的劑量係考慮欲組合使用的各成分之性質、在組合後的藥之性質及病患症狀來決定。如上文所示，化合物（I）或其鹽與藥（II）可單獨投予而不組合在一種組成物。可適用以下的準則作為劑量的

一般概要。

在以下的劑量說明中，例如，“約 0.05-約 50 毫克/2 次/1 天”意謂每天投予 2 次各約 0.05-約 50 毫克的投藥。

化合物 (I) 或其鹽：通常約 0.1-約 100 毫克/1 次/1 天 (或約 0.05-約 50 毫克/2 次/1 天)，較佳約 1-約 3 毫克/1 次/1 天 (或約 0.5-約 1.5 毫克/2 次/1 天)。

化合物 (I) 或其鹽可與至少一種選自下列者之 (藥 (II)) 在指定的劑量範圍內組合或可單獨投予：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥：

(1) 情緒安定劑

鋰：通常約 200-約 2400 毫克/1 天，或約 200-約 1200 毫克/2-3 次/1 天。

丙戊酸鈉：通常約 400-約 2000 毫克/1 天。

雙丙戊酸鈉：通常約 250-約 3600 毫克/1 天。

卡馬西平：通常約 100-約 1600 毫克/1 天。

奧卡馬西平：通常約 600-約 2400 毫克/1 天。

唑尼沙胺：通常約 100-約 600 毫克/1 天。

拉莫三嗪：通常約 25-約 500 毫克/1 天，較佳約 100-約 400 毫克/1 天。

托吡酯：通常約 50-約 600 毫克/1 天。

加巴噴丁：通常約 600-約 2400 毫克/1 次/1 天。

雷泰拉他：通常約 250-約 3000 毫克 /1 天。

氟硝西泮：通常約 0.1-約 6 毫克 /1 天。

苯妥因：通常約 20-約 300 毫克 /1 天。

普加巴林：通常約 10-約 1000 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 50-約 600 毫克 /2-3 次 /1 天。

替加賓：通常約 4-約 56 毫克 /1 天。

(2) 血清素再吸收抑制劑

氟西汀：通常約 1-約 80 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 10-約 40 毫克 /1 次 /1 天。

西泰普蘭：通常約 5-約 50 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 10-約 30 毫克 /1 次 /1 天。

氟伏沙明：通常約 20-約 500 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 50-約 300 毫克 /1-2 次 /1 天。

帕羅西汀：通常約 10-約 100 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 20-約 50 毫克 /1 次 /1 天。

舍曲林：通常約 20-約 500 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 50-約 200 毫克 /1 次 /1 天。

艾司西酞普蘭：通常約 5-約 30 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 10-約 20 毫克 /1 次 /1 天。

(3) 正腎上腺素再吸收抑制劑

委玻西汀：通常約 1-約 30 毫克 /1-4 次 /1 天，較佳約 5-約 30 毫克 /2 次 /1 天。

阿托莫西汀：通常約 5-約 120 毫克 /1-2 次 /1 天，較佳約 0.5-約 1.2 毫克 /公斤 /1 次 /1 天 (或約 0.25-約 0.6 毫克 /

公斤 / 2 次 / 1 天) 。

丁氦苯丙酮：通常約 10-約 600 毫克 / 1-3 次 / 1 天，較佳約 150-約 450 毫克 / 1 次 / 1 天 (或約 75-約 225 毫克 / 2 次 / 1 天) 。

(4) 血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑

文拉法辛：通常約 10-約 300 毫克 / 1-3 次 / 1 天，較佳約 37.5-約 225 毫克 / 1 次 / 1 天 (或約 37.5-約 75 毫克 / 2-3 次 / 1 天) 。

迪斯文拉法辛：通常約 10-約 150 毫克 / 1 次 / 1 天，較佳約 50-約 100 毫克 / 1 次 / 1 天。

杜羅西汀：通常約 1-約 100 毫克 / 1 次 / 1 天，較佳約 20-約 60 毫克 / 1 次 / 1 天。

米那西藍：通常約 10-約 100 毫克 / 1-2 次 / 1 天，較佳約 25-約 50 毫克 / 2 次 / 1 天。

(5) 正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥

米爾塔扎平：通常約 5-約 100 毫克 / 1 次 / 1 天，較佳約 15-約 45 毫克 / 1 次 / 1 天。

(6) 抗焦慮藥

地西泮：通常約 1-約 15 毫克 / 1-4 次 / 1 天，較佳約 2-約 5 毫克 / 2-4 次 / 1 天 (原則上在 15 毫克之內 / 1 天) 。

勞拉西泮：通常約 0.1-約 30 毫克 / 1-3 次 / 1 天，較佳約 0.33-約 1 毫克 / 2-3 次 / 1 天。

氦氦卓：通常約 2.5-約 100 毫克 / 1-3 次 / 1 天，較佳約 2.5-約 20 毫克 / 2-4 次 / 1 天。

氟噻唑侖：通常約 0.1-約 30 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 1-約 4 毫克 /3 次 /1 天。

氟噻西泮：通常約 1-約 100 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 5-約 10 毫克 /3 次 /1 天。

阿普唑侖：通常約 0.1-約 10 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 0.4-約 0.8 毫克 /3 次 /1 天。

依替唑侖：通常約 0.1-約 10 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 1 毫克 /3 次 /1 天。

噁唑侖：通常約 1-約 60 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 3.3-約 6.7 毫克 /3 次 /1 天。

坦度螺酮：通常約 3-約 120 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 10-約 20 毫克 /3 次 /1 天。

丁螺酮：通常約 1.5-約 100 毫克 /1-2 次 /1 天，較佳約 7.5-約 30 毫克 /2 次 /1 天。

(7) 三環抗抑鬱藥

阿米替林：初劑量為 30-75 毫克 /天，逐漸增加至 150 毫克 /天，以分次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可增加至 300 毫克。

丙米嗪：初劑量為 25-75 毫克 /天，逐漸增加至 200 毫克 /天，以分次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可增加至 300 毫克。

多塞平：初劑量為 25-50 毫克，每天分 2 至 3 次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可逐漸增加至 300 毫克 /天。

氦米帕明：50-100 毫克/天，分 1 至 3 次劑量。最大的日劑量為至多 220 毫克。

去甲替林：10-25 毫克/天，分 1 至 3 次劑量經口服，或 10-25 毫克/天，分 2 次劑量經口服。最大的劑量為至多 150 毫克/天，分 2 至 3 次劑量經口服。

阿莫沙平：初劑量為 25-75 毫克/天，逐漸增加至 200 毫克/天，以分次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可增加至 300 毫克。

曲米帕明：初劑量為 50-100 毫克/天，逐漸增加至 200 毫克/天，以分次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可增加至 300 毫克。

洛非帕明：10-25 毫克，每天分 2 至 3 次劑量經口服。劑量可逐漸增加至 150 毫克/天。

多沙平：75-150 毫克，每天分 2 至 3 次劑量經口服。

普羅替林：15-40 毫克，每天分 3 至 4 次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可逐漸增加至 60 毫克/天。

地昔帕明：初劑量為 50-75 毫克/天，逐漸增加至 150 毫克/天，以分次劑量經口服。在鮮少的情況下，劑量可逐漸增加至 200 毫克/天。

(8) 四環抗抑鬱藥

馬普替林：30-75 毫克，每天分 2 至 3 次劑量經口服。

米塞林：初劑量為 30 毫克/天，逐漸增加至 60 毫克/天，以分次劑量經口服。

塞剔替林：初劑量為 3 毫克/天，逐漸增加至 6 毫克/天，以分次劑量經口服。

米爾塔扎平：通常約 5-約 100 毫克/1 次/1 天，較佳約 15-約 45 毫克/1 次/1 天。

(9) 抗精神病藥

阿立哌唑：初劑量為 6-12 毫克/天，且維持劑量為 6-24 毫克/天，分單次或 2 次劑量經口服。日劑量不應超過 30 毫克。

奧氮平：用於精神分裂症，初劑量為 5-10 毫克/天，且維持劑量為 10 毫克/天，每天經口服投予 1 次。日劑量不應超過 20 毫克。

喹硫平：初劑量為 25-75 毫克/天，分 2 至 3 次劑量經口服。通常日劑量為 150-600 毫克。日劑量不應超過 750 毫克。

利培酮：初劑量為 1 毫克，每天分 2 次劑量經口服，且維持劑量為 2-6 毫克，每天分 2 次劑量經口服。日劑量不應超過 12 毫克。

齊拉西酮：40-60 毫克/天，分 2 次劑量經口服。日劑量不應超過 80 毫克。

氮磺必利：50-800 毫克/天，以分次劑量經口服。

氮氮平：初劑量為第 1 天 25 毫克，及第 2 天 50 毫克，每天經口服投予 1 次。第 3 天及往後的劑量係取決於徵候而以每天增加 25 毫克，原則上至多 200 毫克經 3 週。若日劑量超過 50 毫克，則應將其分 2 至 3 次劑量經口服。

投予。維持劑量為 200-400 毫克/天，分 2 至 3 次劑量經口服。每次增劑量之間的時間應至少 4 天，且劑量增加不應超過 100 毫克/天。最大的日劑量為至多 600 毫克。

氯丙嗪：10-450 毫克/天，以分次劑量經口服。

氟哌啶醇癸酸鹽：經肌肉內 50-150 毫克之單劑量，以 4 週間隔。標準的初劑量為 10-15 次口服氟哌啶醇劑量，且其不應超過 100 毫克。

帕潘立酮：6 毫克，每天經口服投予 1 次。劑量可在不超過 12 毫克/天之範圍內適當地增加或減少。然而，每次增劑量之間的時間應至少 5 天，且日劑量應以 3 毫克增加。

莫沙普明：30-150 毫克/天，分 3 次劑量經口服。劑量可增加至 300 毫克/天。

佐替平：75-150 毫克/天，以分次劑量經口服。劑量可增加至 450 毫克/天。

布南色林：初劑量為每次投予 4 毫克，每天 2 次經口服，逐漸增加。維持劑量為 8-16 毫克/天，分 2 次劑量經口服。最大劑量不應超過 24 毫克/天。

阿塞那平：5-10 毫克，每天分 2 次劑量經舌下。

伊洛培酮：初劑量為 1 毫克/天，分 2 次劑量經口服。第 2 天以 2 毫克/天，分 2 次劑量經口服。隨後劑量可以每天 2 毫克逐漸增加到至多 12 毫克。

(10) 抗-ADHD 藥

哌甲酯：通常約 10-約 100 毫克/1-2 次/1 天，較佳約

10-約 72 毫克 /1 次 /1 天。

右哌甲酯：通常約 1-約 50 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 5-約 40 毫克 /1 次 /1 天。

阿托莫西汀：通常約 5-約 120 毫克 /1-2 次 /1 天，較佳約 0.5-約 1.2 毫克 /公斤 /1 次 /1 天（或約 0.25-約 0.6 毫克 /公斤 /2 次 /1 天）。

右苯丙胺：通常約 1-約 100 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 5-約 60 毫克 /1 次 /1 天（或約 2.5-約 30 毫克 /2 次 /1 天）。

混合型安非他命鹽：通常約 1-約 50 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 2.5-約 40 毫克 /1 次 /1 天。

莫達非尼：通常約 10-約 500 毫克 /1-3 次 /1 天，較佳約 200-約 400 毫克 /1 次 /1 天。

胍法辛：通常約 0.1-約 10 毫克 /1 次 /1 天，較佳約 1-約 4 毫克 /1 次 /1 天。

可樂定：通常約 0.05-約 1 毫克 /1-2 次 /1 天，較佳約 0.1-約 0.4 毫克 /1-2 次 /1 天。

在本發明中，欲使用之化合物（I）或其鹽及藥（II）之比例通常可為相對於 1 重量份的前者計約 0.01-約 500 重量份，較佳約 0.1-約 100 重量份之後者。

在本發明的治療藥中之化合物（I）或其鹽與藥（II）的混合物可根據投予對象、投予途徑、投予途徑、疾病和類似者而適當地決定。例如，雖然在本發明的治療藥中之化合物（I）或其鹽及藥（II）的總比例係取決製劑形式而改變混合物，但是其通常以相對總製劑計約 0.01-約 99.99

重量%，較佳約 0.1-約 99.9 重量%，更佳約 1-約 30 重量%。
。剩餘部分為上述醫藥上可接受之載劑的使用量。

另外，當化合物（I）或其鹽及藥（II）係單獨調配時，可使用類似的劑量。

本發明亦可具有套組形式，其包含單獨調配之含有化合物（I）或其鹽的藥物及含有藥（II）的藥物。未特別限制製劑的種類，且可述及錠劑（包括糖衣錠、膜衣錠）、藥粉、顆粒、膠囊（包括軟膠囊）、液體、注射液、栓劑、持續性緩釋製劑和類似者。較佳的是例如，套組包含含有化合物（I）或其鹽（錠劑、藥粉、顆粒、膠囊或液體）之口服製劑，及含有藥（II）（錠劑、藥粉、顆粒、膠囊或液體）之口服製劑。

雖然本發明的藥物或醫藥組成物之劑量係取決於化合物（I）或其鹽的種類、年齡、體重、徵候、劑型、投予方法、服藥期和類似者而改變，但是例如化合物（I）或其鹽及藥（II）之各者通常經靜脈內每天投予一次或每天分幾份投予每位病患約 0.01-約 1000 毫克/公斤/天，較佳約 0.01-約 100 毫克/公斤/天，更佳約 0.1-約 100 毫克/公斤/天，特別約 0.1-約 50 毫克/公斤/天，尤其約 1.5-約 30 毫克/公斤/天（成人病患，體重約 60 公斤）。不用說，因為劑量係取決於如上述的各種條件而改變，所以比前述劑量少的量有時足夠了，而有時需要投予超出範圍的量。可使用任何量的藥（II），只要副作用不構成任何問題。藥（II）之日劑量係取決於投予病患的徵候程度、年齡、性

別、體重，敏感性差別、投予階段、間隔、性質、調配、醫藥製劑的種類、活性成分的種類和類似者而改變，且不受特別的限制。藥之劑量通常以每公斤哺乳動物體重計經口服投予例如約 0.001-約 2000 毫克，較佳約 0.01-約 500 毫克，更佳約 0.1-約 100 毫克，該量通常以一天投予 1 至 4 份。

本發明的效應

本發明的藥物及醫藥組成物具有 D_2 受體部分激動劑效應， $5-HT_{2A}$ 受體拮抗劑效應及血清素吸收抑制效應（或血清素再吸收抑制效應）。

D_2 受體部分激動劑效應抑制多巴胺激導性（多巴胺：DA）神經傳導（當其增強時）及加速多巴胺激導性神經傳導（當其降低時），而因此具有穩定 DA 神經傳導至正常狀態的功能（多巴胺系統穩定劑）。根據此功能針對 DA 異常的神經傳導（增強及降低）發展出極佳的臨床改進效應，比 D_2 拮抗劑更少的副作用，例如對正面和負面徵候的改進效應、對認知損害的改進效應、對抑鬱徵候的改進效應等（參見 Michio Toru: *Clinical Psychiatry*, vol. 46, pages 855-864 (2004)，Tetsuro Kikuchi 和 Tsuyoshi Hirose: *Brain Science*, vol. 25, pages 579-583 (2004)，及 Harrison, T. S. and Perry, C. M.: *Drugs* 64: 1715-1736, 2004)。

$5-HT_{2A}$ 受體拮抗劑效應降低錐體外副作用，發展出卓

越的臨床效應之作用且有效於例如負面徵候的改進、認知損害的改進、抑鬱徵候的改進、失眠的改進和類似者（參見 Jun Ishigooka 和 Ken Inada : Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 4, pages 1653-1664 (2001) , Mitsukuni Murasaki : Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, pages 5-22 (1998) , Pullar, I.A.等人 : Eur. J. Pharmacol., 407 : 39-46, 2000 , 及 Meltzer, H. Y.等人 : Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27 : 1159-1172, 2003) 。

血清素吸收抑制效應（或血清素再吸收抑制效應）有效於例如抑鬱徵候的改進（參見 Mitsukuni Murasaki : Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, pages 5-22 (1998) ）。

本發明的藥物及醫藥組成物在所有該三種效應中皆為優等，或該等效應中之一或二者為顯著優等的。

另外，除了上述效應以外，本發明的一些藥物及醫藥組成物亦具有 α_1 受體拮抗劑效應。 α_1 受體拮抗劑效應有效於改進精神分裂症之正面徵候（參見 Svensson, T. H. : Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27 : 1145-1158, 2003 ）。

因此，本發明的藥物及醫藥組成物對中樞神經系統疾病具有廣效的治療及極佳的臨床效應。

據此，本發明的藥物及醫藥組成物非常有效於改進各種中樞神經系統病症，包括精神分裂症、執拗性、頑固性

或慢性精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症（例如，第 I 型躁鬱症和第 II 型躁鬱症）；燥症；抑鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感情神病症；焦慮症（例如，恐慌發作、恐慌症、廣場恐怖症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力症、全身性焦慮症、急性壓力症等）；軀體形式病症（例如，歇斯底里症、軀體症狀病症、轉化性病、疼痛病症、疑心病等）；人為性病；分裂性病；性功能病症（例如，性功能障礙、性慾病症、性喚醒病症、勃起功能障礙等）；飲食病症（例如，厭食症、飽食症等）；睡眠症；失調症；物質-相關病症（例如，酒精濫用、酒精中毒與藥物成癮、興奮劑中毒、麻醉劑中毒等）；快感缺乏（例如，醫源性快感缺乏、精神或心理原因之快感缺乏、與抑鬱症有關之快感缺乏、與精神分裂症相關之快感缺乏等）；譫妄；認知損害；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症，帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉症（自閉症（autism））；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；唐氏症候群；和類似者。

心理錯亂（諸如情緒失調症，包括抑鬱症和重症抑鬱症、躁鬱症、焦慮症、精神分裂症和類似者）屬於非常異

質性疾病群。雖然其臨床原因尚不清楚，但是據稱涉入了血清素、正腎上腺素、多巴胺和類似者的單胺能中樞神經系統之異常及各種激素和肽之異常（Masaharu Kubota 等人：Japanese Journal of Clinical Psychiatry, vol. 29, pages 891-899（2000））。在異質性疾病群中，廣效性治療最終可提高臨床效果，且可保證安全及耐受性。廣效性治療可藉由具有特別不同的作用機制之藥的組合使用而達成。因此，在本發明中，與單獨投予化合物（I）或其鹽或藥（II）相比，下文所顯示之效應可藉由組合化合物（I）或其鹽與選自下列者之藥（II）而展現：情緒安定劑，血清素再吸收抑制劑，正腎上腺素再吸收抑制劑，血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑，正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥，抗焦慮藥及抗-ADHD 藥，該等藥（II）具有與與化合物（I）或其鹽不同的作用機制。

（1）口服投予是可行的且可減少劑量。

（2）可使治療範圍變寬，且亦對治療不足或對現有藥物的單一治療無法顯出效應的執拗性病患提供效應。

（3）可設定較短的治療期間，亦即簡短的治療是可行的。

（4）可減少有效劑量，其導致卓越的耐受性和安全性及降低的副作用。

（5）可使治療效應持續。

（6）可獲得加乘效應。

（7）可根據病患的徵候（輕微、嚴重等）來選擇與

化合物 (I) 或其鹽組合的藥 (II) 。

而且，本發明的藥物及醫藥組成物可減少錐體外副作用和靜坐不能的發生率。

藥理試驗 1

在小鼠的強迫游泳試驗中的抗抑鬱作用之評估

強迫游泳試驗為由 Porsolt 等人所設計用於評估藥的抗抑鬱作用之動物模式。當動物 (小鼠) 被放入以水 (水溫度 23-25°C) 填充到至多約 10 公分的圓柱水箱 (直徑約 9 公分，高度 25 公分) 中，過了一會顯示小鼠不能動了。當事先投予抗抑藥時，不能動時間縮短。縮短不能動時間被用作為欲評估之抗抑鬱作用的指數。此試驗方法被廣泛地用作反映臨床抗抑鬱效應之實驗動物模式。

在此試驗中，比較 7- [4- (4- 苯並 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌啶 -1- 基) 丁氧基] -1H- 喹啉 -2- 酮 (化合物 (I)) 與 9 種抗抑鬱藥 (血清素再吸收抑制劑或血清素與正腎上腺素再吸收抑制) 的組合使用對不能動時間的作用。

使用 ddY 雄性小鼠 (5 至 6 週齡) 作為動物。在開始試驗之前，將各種抗抑鬱藥及化合物 (I) 或各媒劑投予小鼠，將小鼠放入圓柱水箱中，以具有紅外線感應器的行為分析裝置 (SCANET ; Melquest Co., Ltd.) 測量在開始游泳後 2 分鐘至 4 分鐘期間的不能動時間。

將化合物 (I) 溶解在 1% 乳酸 - 生理食鹽水中，及將各種抗抑鬱藥懸浮或溶解在 5% 阿拉伯膠 - 蒸餾水中且使用。

在開始試驗前 60 分鐘經口服投予各種抗抑鬱藥（氟西汀（75 毫克/公斤）、艾司西酞普蘭（60 毫克/公斤）、帕羅西汀（10 毫克/公斤）、舍曲林（15 毫克/公斤）、文拉法辛（15 毫克/公斤）、米那西藍（30 毫克/公斤）、氟伏沙明（75 毫克/公斤）），在開始試驗前 30 分鐘經口服投予杜羅西汀（20 毫克/公斤）和迪斯文拉法辛（20 毫克/公斤），及在開始試驗前 15 分鐘經腹膜內投予化合物（I）（0.001 或 0.003 毫克/公斤）。將結果顯示於表 1-1 和 1-2 中。

[表 1-1]

化合物(I)	劑量(毫 克/公斤)	藥(II)	劑量(毫 克/公斤)	數量	不能動時間(在開始游泳後 3-6 分鐘, 單位: 秒) (平均 ± 標準誤差)	相對於對照組(%)
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	226.5 ± 4.4	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	10	227.4 ± 2.7	100
媒劑 1	0	氟西汀	75	10	209.3 ± 10.0	92
化合物(I)	0.003	氟西汀	75	10	180.6 ± 8.4 ***	80
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	232.2 ± 2.8	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	10	223.1 ± 4.3	96
媒劑 1	0	艾司西酞普蘭	60	10	221.5 ± 7.7	95
化合物(I)	0.003	艾司西酞普蘭	60	10	208.7 ± 8.6 *	90
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	223.0 ± 3.9	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	10	220.7 ± 6.0	98
媒劑 1	0	帕羅西汀	10	10	217.3 ± 4.7	98
化合物(I)	0.003	帕羅西汀	10	10	189.5 ± 13.7 *	87
媒劑 1	0	媒劑 2	0	7	222.6 ± 5.8	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	7	194.7 ± 7.4	87
媒劑 1	0	舍曲林	15	7	203.6 ± 6.3	91
化合物(I)	0.003	舍曲林	15	7	172.2 ± 7.7 ***	77
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	231.9 ± 1.8	100
化合物(I)	0.001	媒劑 2	0	10	228.8 ± 3.2	99
媒劑 1	0	文拉法辛	15	10	223.6 ± 4.3	96
化合物(I)	0.001	文拉法辛	15	10	198.1 ± 15.4 *	85
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	223.9 ± 3.5	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	10	226.8 ± 4.5	101
媒劑 1	0	米那西藍	30	10	217.9 ± 6.9	97
化合物(I)	0.003	米那西藍	30	10	200.4 ± 9.7 *	89

[表 1-2]

化合物(I)	劑量(毫克/公斤)	藥(II)	劑量(毫克/公斤)	數量	不能動時間(在開始游泳後 3-6 分鐘, 單位: 秒)	
					(平均 ± 標準誤差)	相對於對照組(%)
媒劑 1	0	媒劑 2	0	7	216.8 ± 7.7	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	7	213.5 ± 9.5	98
媒劑 1	0	杜羅西汀	20	7	205.6 ± 12.3	95
化合物(I)	0.003	杜羅西汀	20	7	170.9 ± 17.0 *	79
媒劑 1	0	媒劑 2	0	10	213.4 ± 7.8	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	10	214.8 ± 5.1	100
媒劑 1	0	氣伏沙明	75	10	203.3 ± 6.2	95
化合物(I)	0.003	氣伏沙明	75	10	179.5 ± 9.3 **	84
媒劑 1	0	媒劑 2	0	8	227.8 ± 1.7	100
化合物(I)	0.003	媒劑 2	0	8	218.3 ± 8.4	96
媒劑 1	0	迪斯文拉法辛	20	8	215.7 ± 5.9	95
化合物(I)	0.003	迪斯文拉法辛	20	8	181.9 ± 10.5 ***	80

化合物(I)之媒劑(媒劑 1: 1%之乳酸-生理食鹽水)

各抗抑鬱藥之媒劑(媒劑 2: 5%之阿拉伯膠-蒸餾水)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; 與各媒劑 1 + 媒劑 2 組比較(在分析變異數之後, 單向配置 Dunnett 試驗)。

當化合物 (I) 與 氟西汀、艾司西酞普蘭、帕羅西汀、舍曲林、文拉法辛、米那西藍、杜羅西汀、氟伏沙明或迪斯文拉法辛組合使用時，與單使用化合物 (I)、氟西汀、艾司西酞普蘭、帕羅西汀、舍曲林、文拉法辛、米那西藍、杜羅西汀、氟伏沙明或迪斯文拉法辛相比而顯示顯著的高不能動時間縮短作用 (抗抑鬱作用) 。

藥理試驗 2

尾懸掛試驗

尾懸掛試驗係由 Steru 等人 (Psychopharmacology (Berl) . 1985 ; 85 (3) : 367-70.) 所設計。尾巴被懸掛的小鼠顯示騷動和不能動的期限。試驗化合物的抗抑鬱藥活性可以用縮短的不能動時間作為指數來檢測。此試驗被廣泛地用作為臨床情況中預測抗抑鬱藥活性的實驗動物模式。將小鼠以其尾巴懸掛，且測量在特定的時間期限的不能動時間，例如以尾懸掛試驗裝置為 6 分鐘。藉由此試驗方法可確定包含化合物 (I) 及藥 (II) 的本發明藥物顯示不可預測而卓越的抗抑鬱作用及情緒擾亂的改進效果。

藥理試驗 3

運動活力增強模式

使用 Frey 等人 (Frey, B.N. 等人 : Life Sci., 79 : 281-286, 2006) 部分修改的躁鬱症模式進行實驗。因為以安非他命或甲基安非他命投予小鼠會顯著地增加小鼠的運動活

力，所以小鼠的運動活力增加被認為是躁鬱症模式。以運動活力監控裝置測量在以甲基安非他命投予小鼠後以特定的時間期限（例如，1 小時）測量運動活力。藉由此試驗方法可確定包含化合物（I）及藥（II）的本發明藥物顯示不可預測而卓越的躁鬱症改進效應。

藥理試驗 4

藉由化合物（I）與抗焦慮藥或抗抑鬱藥的組合使用對小鼠大理石埋藏行為的增強效應

大理石埋藏行為試驗為行為評估試驗，其係利用小鼠將大理石埋藏在草墊上的行為。因為將無害的玻璃大理石埋藏在草墊中的此特性行為反映動物的焦慮狀態，且顯然類似於強迫症病患的強迫行為，其以非理性認可的重覆行為，特別認為是強迫症模式^{1), 2), 3), 4)}。曾報導一般的抗焦慮藥、選擇性血清素再吸收抑制劑（SSRI）及選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑（SNRI）在此試驗系統中抑制埋藏行為而不抑制機動細胞活性。

在此試驗中，使用此模式考慮抗焦慮藥或抗抑鬱藥（被認為有效於強迫症）與化合物（I）的組合使用對在大理石埋藏行為中所反映之抗焦慮或強迫症改進作用的增強效應。

使用 ddY 雄性小鼠（6-至 7-週齡）作為動物。在試驗時，將隔音室中的塑膠籠子（26×32×17 公分）以木屑填充至約 5 公分深，且將 25 個大理石（直徑 15 毫米，重量

約 6 公克) 以等距離放在木屑上。將各小鼠經口服投予化合物 (I) 及同時投予抗焦慮藥或抗抑鬱藥或其媒劑，且在 30 分鐘之後，將各小鼠放入有大理石的籠子中。在 30 分鐘之後，從籠子取出小鼠，且以目測計算 2/3 的大理石數目被木屑覆蓋。

化合物 (I) (0.1 毫克/公斤) 及各種抗抑鬱藥 (氟西汀 (10 毫克/公斤)、帕羅西汀 (10 毫克/公斤)、舍曲林 (10 毫克/公斤)、氟伏沙明 (15 毫克/公斤)) 懸浮在 5% 阿拉伯膠-蒸餾水中，及將地西泮 (抗焦慮藥, 1 毫克/公斤) 以生理食鹽水稀釋且使用。所有的藥及媒劑係在開始試驗前 30 分鐘經口服投予。將結果顯示於表 2 中。

參考文獻

- 1) Njung'e K, Handley SL. Evaluation of Marble-Burying Behavior as a Model of Anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 38 (1) :63-67.
- 2) Ichimaru Y, et al. 5HT_{1A}-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior. *Jpn J Pharmacol.* 1995;68 (1) :65-70.
- 3) Yamanaka K, et al. Effect of repeated dosing of sertraline on marble-burying behavior in mice. *Jpn J Neuropsychopharmacol.* 1997;19 (6) :387-393.
- 4) Sugimoto Y, et al. Effects of the Serotonin and

Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) Milnacipran on
Marble Burying Behavior in Mice. Biol. Pharm. Bull.
2007;30 (12) :2399-2401.

[表 2]

化合物 (I)	劑量 (毫克/公斤)	藥 (II)	劑量 (毫克/公斤)	數目	所埋藥的大理石數量	
					(平均 ± 標準誤差)	相對於對照組 (%)
化合物 (I)	0	煤劑 2	0	10	15.0±2.2	100
化合物 (I)	0.1	煤劑 2	0	10	14.4±2.0	96
煤劑 1	0	地西泮	1	10	12.8±2.0	85
化合物 (I)	0.1	地西泮	1	10	5.5±2.0 ***	37
煤劑 1	0	煤劑 1	0	10	17.6±1.7	100
化合物 (I)	0.1	煤劑 1	0	10	14.4±2.0	82
煤劑 1	0	氟西汀	10	10	17.3±1.5	98
化合物 (I)	0.1	氟西汀	10	10	7.8±1.4 ***	44
煤劑 1	0	煤劑 1	0	10	12.6±2.3	100
化合物 (I)	0.1	煤劑 1	0	10	11.3±1.5	90
煤劑 1	0	帕羅西汀	10	10	8.5±2.0	60
化合物 (I)	0.1	帕羅西汀	10	10	5.2±1.4 *	47
煤劑 1	0	煤劑 1	0	10	13.4±1.8	100
化合物 (I)	0.1	煤劑 1	0	10	12.2±2.2	91
煤劑 1	0	舍曲林	10	10	7.5±0.7 *	56
化合物 (I)	0.1	舍曲林	10	10	3.3±1.1 **	25
煤劑 1	0	煤劑 1	0	10	16.2±1.1	100
化合物 (I)	0.1	煤劑 1	0	10	14.0±1.6	86
煤劑 1	0	氟伏沙明	15	10	13.5±2.1	83
化合物 (I)	0.1	氟伏沙明	15	10	3.8±1.1 ***	23

化合物 (I) 及各抗抑鬱藥之煤劑 (煤劑 1 : 5% 之阿拉伯膠-蒸餾水)
地西泮之煤劑 (煤劑 2 : 生理食鹽水)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 ; 與各煤劑+煤劑組比較 (在分析變異數之後, 單向配置 Dunnett 氏試驗)。



藥理試驗 5

化合物 (I) 對 SHR (先天性高血壓大鼠) 在新穎環境中的動突活力 (locomotor activity) 之評估

與屬於 SHR 物種之 WKY-Kyoto 大鼠相比時，已知在突變後的 SHR 變成先天性高血壓，在紋狀體中顯示低的多巴胺激導性神經元活性，且在新穎環境中於正常情況下顯示高的運動活力。認為此狀態反映 ADHD 之高活動性，且曾報導備認為有效於人類 ADHD 之藥 (諸如哌甲酯及安非他命) 降低在此模式中與 WKY-Kyoto 大鼠相比的增加之動突活力 (Sagvolden T, 等人 Biol Psychiatry. 2005; 57 (11):1239-47)。

在此試驗中，為了評估化合物 (I) 與抗-ADHD 藥的組合使用在 ADHD 中之治療效應，故檢查對 SHR 大鼠在新穎環境中增加之運動活力的效應。在此試驗中，使用 12-至 14-週齡大的 SHR 大鼠，投予欲評估之藥及其媒劑，且在既定的時間之後，將大鼠放進新穎環境中，例如運動活力監控裝置，且接著使用具有紅外線感應器的運動活力監控裝置 (Supermex: Muromachi Kikai Co., Ltd.) 測糧隨後 1 小時的自發性運動活力。例如，對 ADHD 之治療效應可使用化合物 (I) 與代表的抗-ADHD 藥的組合及使此組合接受此試驗來評估。

藥理試驗 6

當化合物 (I) 添加至精神刺激藥顯示不足的治療效

應之 ADHD 成人病患中的精神刺激藥時，以多中心，隨機性雙盲之安慰劑控制研究來檢查化合物（I）的安全性及治療效應

試驗方法

階段 A（單盲性預期治療階段）

將以 DSM-IV-TR 為基準診斷為 ADHD 之 18-至 55 歲病患登記為預期治療階段（階段 A）。在階段 A 中，以單盲方式由對象服用在 USA 許可且由研究員選擇的精神刺激藥或安慰劑（只有研究員知道藥物的種類，而病患不知道藥物的種類）。

階段 B（雙盲性隨機階段）

在階段 A 的最後一天，顯示治療效應不足的對象轉移至 6 週的雙盲性隨機階段（階段 B），且進行包括階段 A 與階段 B 的總計 11 週之治療。以雙盲方式將對象分配成以下各組。

- 安慰劑+精神刺激藥
- 化合物（I）0.25-2 毫克/天+精神刺激藥

評估方法

藉由比較從階段 A 的最後一天（第 5 週，醫院就診）至階段 B 的最後一天（第 11 週，醫院就診）在化合物（I）組及安慰劑組之間的 ADHD 之改進來評估化合物（I）

的安全性和耐受性的主要終點。

除了包括包括不良事件，體檢結果，生命體徵平穩，12-誘發之 ECG、血清泌乳素及測量體重的實驗室試驗以外，使用錐體外系症狀量表（Simpson-Angus Scale）（SAS）、AIMS（異常不自主運動）和巴恩斯（Barnes）靜坐不能評定量表（BARS）的末次觀察前推法（LOCF）用於錐體外副作用和靜坐不能兩者的副作用評估。

包含化合物（I）的調配物實例說明於下，不將其解釋成限制。

有效於長期（至少 1 週；更佳為 2、3 或 4 週；又更佳為超過 6 週）用於治療中樞神經系統病症（諸如精神分裂症）之藥劑型是有用的，因為改進病患順從性，且可減低復發的機率。

然而，已知化合物（I）或其鹽沒有此等長期有效的劑型。

本發明的目的係提供能使化合物（I）或其鹽長期有效的組成物或劑型；及其製備方法。

咸信本發明組成物具有諸如（但非限制）一或多個下列優勢。

本發明組成物容許化合物（I）的投予較不頻繁。任何給藥頻率的減少被視為帶給病患方便性及順從性的材料改進。

減少給藥頻率以減低人類的藥治療成本（例如，減少由醫師監督藥投予所需之時間）而供給超越目前的給藥制

度之顯著的藥物經濟學優勢。

本發明組成物亦提供每天一次之劑量制度，其中使化合物（I）的釋放受到控制。與目前有效的每天一次之劑量制度相比，認為此控制釋放可減低副作用輪廓，及/或提供更有效的每天一次之劑量制度。

除非本文另有其他指示，否則術語“化合物（I）”係指 7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、其醫藥上可接受之鹽及其混合物。“醫藥上可接受之鹽”包括化合物（I）之衍生物，其中化合物（I）係製成其無毒性酸或鹼鹽而修改，且進一步係指此等鹽的醫藥上可接受之溶劑化物。醫藥上可接受之鹽的實例包括（但非限制）化合物（I）之胺官能性的無機或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括例如從有機及無機酸所形成之化合物（I）的無毒性鹽及四級銨鹽。此等鹽包括那些自無機酸所衍生之鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸和硝酸；金屬鹽，諸如諸如鈉鹽、鉀鹽和銻鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽和鎂鹽；及前述之組合。醫藥上可接受之有機鹽包括自有機酸所製備之鹽，諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、羥乙酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺醯酸、乙磺醯酸、甲苯磺醯酸、對胺苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸和 $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ （其中 $n=0-4$ ）

；及自胺基酸所製備之鹽諸如精胺酸鹽、天冬醯胺酸鹽和麩胺酸鹽。較佳的醫藥上可接受之有機鹽包括有機酸所製備之鹽，諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、羥乙酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺醯酸、乙磺醯酸、甲苯磺醯酸、對胺苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸和 $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (其中 $n=0-4$)；及自胺基酸所製備之鹽諸如精胺酸鹽、天冬醯胺酸鹽和麩胺酸鹽。術語“醫藥上可接受之鹽”亦包括化合物(I)之前述衍生物中之任一者的混合物。

吾等以術語“經口可輸送”包括適合於經口(包括經口和經口內，例如舌下或頰內)投予之方式。本發明組成物較佳地經設計以口投予病患，亦即吞嚥(例如，吃或喝)。

吾等以術語“控制釋放”包括在投予後控制化合物(I)的釋放，使得可提供其中可投予化合物(I)之劑量制度，例如比每天一次少的頻率(然而，改進之每天投予一次之釋放輪廓亦包括於此)。此可包括延遲及/或延長及/或持續釋放化合物(I)，使得可增加在化合物(I)的劑量之間的時間。此延遲及/或延長及/或持續釋放亦可由本發明組成物中較高的單一劑量之化合物(I)完成。

本發明組成物適合於控制釋放的每天一次之劑量制度，且以比OD少的頻率之劑量制度。吾等以比OD少的頻

率之劑量制度包括每 2、3、4、5 或 6 天一次；每週三次；每週兩次（TW）；每週一次（OW）；及其組合。較佳的劑量制度之群組為 OD；每 2 天一次（亦即每隔一天）；TW 和 OW，例如，每 2 天一次；及 TW 和 OW。

本發明組成物的控制釋放特性可以關於彼之試管內或活體內釋放輪廓；或以如下文更詳細定義之相關值（諸如 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC）來定義。

例如，本發明組成物可展現試管內釋放輪廓，其中平均不超過約 60%，較佳為不超過約 50%，更佳為不超過約 40% 之化合物（I）在放入標準的溶解試驗後 3 小時之內溶解。

除非另有其他指示，否則如本文所使用之術語“標準的溶解試驗”意謂根據美國藥典中所述之“攪槽法（Paddle Method）”在 100 rpm 下於 900 毫升溶解介質中，以介於 1 與 7 之間的 pH 範圍在 37°C 的水性生理觀點所進行的試驗；或實質上等同該方法的其他試驗條件進行，例如 0.1 M 鹽酸及 pH 4.0 之磷酸鹽緩衝液。

如上文所註明，本發明係關於提供具有低頻率給藥或日劑量的釋放控制之劑量制度。具有上文所定義之試管內釋放輪廓的組成物可適合於 OD 投予及需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予的這兩者之劑量制度，如下文更詳細的解釋。

爲了避免困擾，吾等以如本文所使用與具有本文所述之控制釋放特性（例如，試管內釋放輪廓）之本發明組成

物有關的“需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予”的用語包括每 2、3、4、5 或 6 天一次；每週三次；每週兩次（TW）；每週一次（OW）；及其組合。

可適合於 OD 投予之本發明組成物典型地可展現試管內釋放輪廓，其中平均約 10 至約 50%之化合物（I）（諸如約 15 至約 45%；例如約 15 至約 30%）在放入標準的溶解試驗後 3 小時之內溶解。

可適合於需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予之本發明組成物典型地可展現試管內釋放輪廓，其中平均約 2 至約 40%之化合物（I）（例如，約 2 至約 30 或 35%，諸如約 5 至約 25%，例如約 10 至約 20%）在放入標準的溶解試驗後 3 小時之內溶解。

可適合於 OD 投予之本發明組成物典型地可展現試管內釋放輪廓，其中平均約 25 至約 100%之化合物（I）（諸如約 30 至約 100%；例如約 40 至約 100%，或約 50 至約 100%）在放入標準的溶解試驗後 8 小時之內溶解。

可適合於需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予之本發明組成物典型地可展現試管內釋放輪廓，其中平均不超過約 70%之化合物（I）（較佳為不超過約 60%，更佳為不超過約 50%；例如不超過約 40%）在放入標準的溶解試驗後 8 小時之內溶解。此等組成物典型地展現試管內釋放輪廓，其中平均約 10 至約 65%之化合物（I）（諸如約 15 至約 55%；例如約 20 至約 45%）在放入標準的溶解試驗後 8 小時之內溶解。

本發明組成物可在放入標準的溶解試驗後展現試管內溶解速率，其中：

約 2 至約 50%之化合物 (I) 在 2 小時後釋放；

約 5 至約 80%之化合物 (I) 在 4 小時後釋放；

25%或更多化合物 (I) 在 8 小時後釋放；及

40%或更多化合物 (I) 在 12 小時後釋放。

試管內釋放率較佳地取決介於 1 與 7 之間的 pH。

具有上文所定義之試管內釋放輪廓的組成物可適合於 OD 投予及需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予的這兩者之劑量制度，如下文更詳細的解釋。

可適合於 OD 投予之本發明組成物典型地可在放入標準的溶解試驗後展現試管內溶解速率，其中：

約 5 至約 40%之化合物 (I) (例如，10 至 30%) 在 2 小時後釋放；

約 15 至約 70%之化合物 (I) (例如，20 至 50%) 在 4 小時後釋放；及

50%或更多化合物 (I) (例如，60%或更多) 在 8 小時後釋放。

試管內釋放率較佳地取決介於 1 與 7 之間的 pH。

可適合於需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予之本發明組成物典型地可在放入標準的溶解試驗後展現試管內溶解速率，其中：

約 2 至約 35%之化合物 (I) (諸如約 2 至約 25%，例如 5 至 15%) 在 2 小時後釋放；

約 5 至約 50%之化合物 (I) (例如 , 10 至 40) 在 4 小時後釋放 ;

約 25 至約 80%之化合物 (I) (例如 , 30 至 60) 在 8 小時後釋放 ; 及

40%或更多化合物 (I) (例如 , 50%或更多) 在 12 小時後釋放 。

試管內釋放率較佳地取決介於 1 與 7 之間的 pH 。

本發明組成物可在單劑量口服投予後展現活體內化合物 (I) 之血漿吸收輪廓 , 其中使 50%之化合物 (I) 吸收至血漿 (人類或動物病患) 中的時間為至少 2 小時 , 較佳為至少 3 小時 , 更佳為至少 4 小時 (例如 , 至少約 5 或 6 小時) 。

用語 “ 化合物 (I) 之血漿吸收輪廓 ” 意欲指在投予人類或動物病患後隨時間的化合物 (I) 之血漿濃度 。 如熟諳本技藝者所知 , 血漿吸收輪廓可以連續釋放之藥物動力學相對於立即釋放之參考物的反褶積來測量 。

具有上文所定義之活體內釋放輪廓之組成物可適合於 OD 投予及需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予的這兩者之劑量制度 , 如下文更詳細的解釋 。

可適合於 OD 投予之本發明組成物典型地可在單劑量口服投予後展現活體內化合物 (I) 之血漿吸收輪廓 , 其中使 50%之化合物 (I) 吸收至血漿中的時間為約 2 至約 12 小時 , 諸如約 3 至約 10 小時 ; 例如約 4 至約 9 小時 , 或約 5 至約 7 小時 (例如 , 約 6 小時) 。

可適合於需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予之本發明組成物典型地可在單劑量口服投予後展現活體內化合物 (I) 之血漿吸收輪廓，其中使 50% 之化合物 (I) 吸收至血漿中的時間為約 6 至約 24 小時，諸如約 7 至約 20 小時；例如約 8 至約 18 小時，或約 10 至約 16 小時。

本發明組成物亦可以口服投予後在活體內於指定期間內自組成物釋放的化合物 (I) 之量為角度而予以定義。例如，本發明組成物可典型地展現釋放輪廓，其中：

- 約 2 至約 50% 之化合物 (I) 係在投予後 2 小時之內釋放；
- 約 5 至約 80% 之化合物 (I) 係在投予後 4 小時之內釋放；
- 25% 或更多化合物 (I) 係在投予後 8 小時之內釋放；及
- 40% 或更多化合物 (I) 係在投予後 12 小時之內釋放。

具有上文所定義之活體內釋放輪廓之組成物可適合於 OD 投予及需要甚至比 OD 更不頻繁的含藥之組成物投予的這兩者之劑量制度，如下文更詳細的解釋。

可適合於 OD 投予之本發明組成物可典型地展現活體內化合物 (I) 之血漿吸收輪廓，其中：

- 約 5 至約 40% (例如，10 至 30%) 之化合物 (I) 係在投予後 2 小時之內釋放；
- 約 15 至約 70% (例如，20 至 50%) 之化合物 (I) 係在投予後 4 小時之內釋放；及

50%或更多（例如，60%或更多）之化合物（I）係在投予後8小時之內釋放。

可適合於需要甚至比OD更不頻繁的含藥之組成物投予之本發明組成物可典型地展現活體內化合物（I）之血漿吸收輪廓，其中：

約2至約35%之化合物（I）（諸如約2至約25%，例如，5至15%）係在投予後2小時之內釋放；

約5至約50%之化合物（I）（例如，10至40%）係在投予後4小時之內釋放；

約25至約80%之化合物（I）（例如，30至60%）係在投予後8小時之內釋放；及

40%或更多化合物（I）（例如，50%或更多）係在投予後12小時之內釋放。

可適合於OD投予之本發明組成物的控制釋放特性可以關於化合物（I）在投予人類或動物時之波峰血漿濃度（ C_{max} ）而予以定義。例如，可適合於OD投予之本發明組成物在口服投予後典型地展現使用習知的化合物（I）立即釋放（IR）劑型以相同的劑量經口服投予時所達成的 C_{max} 值之約10至約99%，諸如約20至約80%，例如約25至約70%（例如，約30至約60%）的化合物（I）之 C_{max} 值。

“習知的化合物（I）立即釋放（IR）劑型”包括劑型實質上釋放其中所含有的全部化合物（I）之意義；例如，在投予30分鐘之內。換言之，此等IR劑型典型地不

具有實質上以延遲及/或延長及/或持續釋放之化合物 (I) 起作用的組份。

可適合於 OD 投予之本發明組成物的控制釋放特性可以投予人類或動物病患時及投予任何另外劑量前的化合物 (I) 之波峰血漿濃度 (C_{max}) 對投予後 24 小時的化合物 (I) 之血漿濃度 (C_{24}) 之比而予以定義。本發明組成物典型地展現少於約 3:1, 較佳為少於約 2:1, 更佳為少於約 1.5:1 (諸如 1.1:1 至約 1.5:1, 例如約 1:1) 的 C_{max} 對 C_{24} 之比, 較佳地在穩態條件下。

本發明組成物可展現上文所定義之控制釋放輪廓中之一或多者。

本發明組成物包含治療有效量之化合物 (I) 及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。為了達成上文所定義之控制釋放輪廓中之一或多者, 可以多種不同的方式調配有有效量之化合物 (I), 包括 (但不限於) 擴散控制型調配物 (諸如蠟基質或小粒)、溶解控制型調配物 (諸如壓製包衣調配物)、溶解/擴散控制型調配物、易投予型調配物 (諸如可咀嚼、快速溶解、噴霧或掩蓋氣味型調配物)、腸溶型調配物、滲透泵技術調配物、抗干擾調配物、侵蝕控制型調配物、離子交換樹脂及前述者之組合。上述調配物將於下文更詳細說明。

本文所述本發明組成物之調配物係經設計主要用於口服投予。適合的口服劑型包括 (但不限於) 前述調配物之膠囊、錠劑、液體、藥粉、顆粒、懸浮液、基質、微球、

粒種、小粒及/珠粒。該等劑型的組合亦可用於本發明中。例如，含有化合物（I）的口服劑型可呈封入膠囊內的微錠形式，例如羥丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊或膠質膠囊。可使用任何適合的膠質膠囊；例如可使用已知為CAPSUGEL的硬膠質膠囊。

上述固體口服劑型典型地可利用可具有平均粒徑大於100奈米，較佳為大於500奈米、1000奈米或2000奈米（例如，大於2500奈米）之藥物質。

本發明組成物可為擴散控制型調配物。吾等以術語“擴散控制型調配物”包括其中經溶解之化合物（I）從調配物擴散在控制從調配物釋放化合物（I）的速度中扮演重要角色之調配物。然而，亦涉入溶解方法。典型的擴散控制型調配物包括所謂的“儲庫系統”，其中將化合物（I）核心以聚合物（典型為不溶性聚合物）包衣；及所謂的“基質系統”，其中將化合物（I）分散在整個可經隨意地包衣之基質（例如，可膨脹基質）中。在任一系統中，經溶解之藥的流動及排出受到控制，以便達成上文所定義之釋放輪廓中之一或多者。

本發明組成物可以基質技術為基準。在此技術中，將化合物（I）埋置在賦形劑中，製成稱為基質的不可崩散之核心。（經溶解）化合物（I）的擴散係經核心發生。

本發明的控制型釋放組成物較佳地經調配而使得達到顯著的化合物（I）之血漿濃度前至少延遲一些時間。換言之，本發明組成物可具有延遲及/或持續及/或延長釋放

組份。此等組成物可避免化合物 (I) 的初期爆發，或可經調配而延緩化合物 (I) 在胃腸道的特別部位 (例如，胃) 釋放。此可有用於使與化合物 (I) 有關的不良事件輪廓減至最低。

亦希望為可保護胃免於化合物 (I) 的任何刺激影響之腸溶型調配物。此等調配物可以組成物包衣，該組成物無毒性且包括以優勢地溶於腸液但實質上不溶於胃液的醫藥上可接受之腸溶性聚合物。

與呈已知的立即釋放劑型的化合物 (I) 釋放相比，本發明組成物典型地使化合物 (I) 延長例如數小時釋放。

本發明組成物可包含釋放延緩材料。釋放延緩材料具有例如基質或包衣劑形式。本發明組成物可包含例如可與釋放延緩材料組合的化合物 (I) 粒子。釋放延緩材料典型為准許化合物 (I) 在水性介質中以持續的速率釋放之材料。可選擇性地挑選釋放延緩材料，以便在與其他的陳述性質組合時達到所欲釋放速率。

釋放延緩材料可為親水性及/或疏水性聚合物及/或材料。適合的釋放延緩材料包括 (但不限於) 丙烯酸系聚合物、烷基纖維素、蟲膠、玉米蛋白、氫化植物油、氫化蓖麻油及包含前述材料中之一或多者的組合。本發明組成物典型地含有介於約 1% 與約 80% (重量) 之間的釋放延緩材料。

適合的丙烯酸系聚合物包括例如丙烯酸和甲基丙烯酸

共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚(內烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯醯胺、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物及包含前述聚合物中之一或多者的組合。

適合的烷基纖維素包括例如乙基纖維素。那些熟諳本技藝者將察覺可以其他的纖維素聚合物(包括其他的烷基纖維素烷基聚合物)取代一部分或全部的乙基纖維素。

其他適合的疏水性材料典型為不溶性且可具有約 30°C 至約 200°C 之熔點，較佳約 45°C 至約 90°C。疏水性材料可包括天然或合成蠟、脂肪醇(諸如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟醇或較佳為鯨蠟硬脂醇)、脂肪酸，包括脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(單-、二-和三-甘油酯)、氫化脂肪、烴、硬化油或脂肪(例如，硬化萊服子油、蓖麻油、牛脂、棕櫚油、大豆油)、蠟、硬脂酸、硬脂醇、聚乙二醇、具有烴骨架之疏水性和親水性材料及包含前述材料中之一或多者的組合。

適合的蠟包括蜂蠟、糖蠟(glycowax)、蓖麻蠟、巴西棕櫚蠟和蠟樣物質(例如，在室溫下正常為固體材料且具有約 30°C 至約 100°C 之熔點)，及包含前述材料中之二或多者的組合。

釋放延緩材料亦可包含可消化之長鏈（例如， C_8-C_{50} ，較佳為 $C_{12}-C_{40}$ ），經取代或未經取代之烴，諸如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、礦油和植物油、蠟及包含前述材料中之二或多者的組合。可使用具有約 25°C 至約 90°C 之溶點的烴。本發明組成物可含有至多約 60 重量%之至少一種可消化之長鏈烴及/或至多 60 重量%之至少一種聚伸烷二醇。

釋放延緩材料亦可包含聚乳酸、聚羥乙酸或乳酸與羥乙酸之共聚物。延遲釋放材料隨意地包括其他的添加劑，諸如侵蝕促進劑（例如，澱粉和膠）及/或半滲透性聚合物。

影響組成物的釋放性質之釋放修飾劑可隨意地用於本發明組成物中。釋放修飾劑可作為孔形成劑起作用。孔形成劑典型地產生促進（例如，加速）藥釋放之通道。孔形成劑可為有機或無機，且可包括可從使用環境中的包衣溶解、萃取或溶濾之材料。孔形成劑可包含一或多種親水性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素、乳糖、金屬硬脂酸鹽（例如，鹼金屬硬脂酸鹽，諸如硬脂酸鎂）、聚碳酸酯（碳酸之直鏈聚酯，其中碳酸酯基團重複出現在聚合物鏈中），及包含前述釋放修飾劑中之二或多者之組合。

釋放延緩材料亦可包括出口設施，其包含至少一個通路、孔口或類似者。通路可具有任何形狀，諸如圓形、三角形、方形或橢圓形。此一出口設施可用於在本文更詳細說明之滲透泵調配物中。

除了上述成分以外，本發明組成物亦可含有適量的其他材料，例如在醫藥技藝中習知的稀釋劑、潤滑劑、黏結劑、造粒助劑、著色劑、調味劑和助滑劑。

適合的潤滑劑之實例包括硬脂酸、硬脂酸鎂、山萘酸甘油酯、滑石和礦油（在 PEG 中）。適合的黏結劑之實例包括水溶性聚合物，諸如改質性澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇等。適合的填充劑之實例包括乳糖和微結晶纖維素。助滑劑之實例為二氧化矽。

本發明組成物可包括一或多種包含化合物（I）之基質。可將此等基質以包含釋放延緩材料之持續-及/或延遲-及/或延長釋放包衣劑包衣。此等組成物可用於多微粒系統中，諸如珠粒、離子交換樹脂珠、球體、微球、晶粒、小粒、基質、顆粒和其他多微粒系統，以便獲得所欲控制的化合物（I）釋放。多微粒系統可呈現於膠囊或其他適合的單位劑型中，諸如錠劑或藥囊中。

在特定的例子中，可使用一種以上的多微粒系統，各系統展現不同的特性，諸如 pH 依賴性釋放、各種介質（例如，酸、鹼、模擬之腸液）中的釋放時間、活體內試放、尺寸及組成物。

在一些例子中，可將促進球體化之賦形劑與形行成球體的活性成分一起使用。微結晶纖維素及含水乳糖極細粒為此等球體化劑的實例。另外（或另一選擇地），球體可含不溶性聚合物，較佳為丙烯酸系聚合物；丙烯酸系共聚物，諸如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物；或乙基纖維

素。在此一調配物中，任何存在的持續釋放型包衣劑可包括不溶水性材料，諸如單獨或與脂肪醇摻合之蠟，或蟲膠或玉米蛋白。

以活性成分包衣之球體或珠粒可藉由將化合物（I）溶解在水中及接著將溶液噴霧在基質（諸如糖球）上而製備。在包衣珠粒之前，可隨意地添加額外的成分，以幫助活性成分與基質結合及/或使溶液著色等。可將所得基質-活性材料以阻隔材料表面包衣，使化合物（I）與緊鄰材料（例如，釋放延緩材料）的包衣劑分隔。阻隔材料可為包含羥丙基甲基纖維素之材料。然而，可使用本技藝中已知的任何膜形成劑。阻隔材料較佳地增加在加工期間的穩定性及/或半生期，而不影響最終產物的溶解速率。

爲了達成所欲釋放特性，可將化合物（I）以釋放延緩材料包衣，其使用量足以獲得約 1 至約 80%（例如，約 2 至約 40%）之重量增益水平；然而，可取決於例如所欲釋放速率而使用較多或較少的釋放延緩材料量。而且，可在包衣劑以及各種其他的醫藥賦形劑中使用一種以上的釋放延緩材料。

釋放延緩材料可呈膜包衣劑形式，該包衣劑包含疏水性聚合物之分散液。典型地用於塗覆釋放延緩型包衣劑之溶劑包括醫藥上可接受之溶劑，諸如水、醇（例如，甲醇或乙醇）、二氯甲烷及包含前述溶劑中之一或多者的組合。

可改變本發明組成物的活體內及/或試管內釋放輪廓

；例如，釋放輪廓可藉由使用一種以上的釋放延緩材料，藉由改變釋放延緩材料的厚度、改變所使用之特殊的釋放延緩材料、改變釋放延緩材料的相對量、改變任何存在的塑化劑添加方式、改變相對於延緩材料的塑化劑之量、包括額外的成分或賦形劑、改變製造方法或前述者之組合而最優化。

除了存在於基質中以外或不存在於基質中，釋放延緩劑可具有包衣劑形式。可將核心隨意地以持續及/或延遲及/或延長釋放型包衣劑（諸如那些本文所述者）包衣或可將膠質膠囊進一步以該包衣劑包複。包衣劑可包括足以獲得增加約 1 至約 80%（例如，約 2 至約 40%）之劑型重量的疏水性材料量，雖然包衣劑可取決於在其他變量中的所欲釋放速率而增加更大比例的劑型重量。

本發明組成物較佳地緩慢釋放化合物（1），例如當吸納且暴露於胃液及接著於腸液時。可改變調配物的控制釋放輪廓，例如藉由改變釋放延緩劑（例如，疏水性材料）之量、藉由改變相對於疏水性材料的任何塑化劑之量、藉由包括額外的成分或賦形劑、藉由改變製造方法或前述者之組合。

本發明組成物可以化合物（1）呈非晶形形式或結晶形式的此一方式製備。術語“非晶形”意欲表示由不具有可區分之晶格的分子無序排列所組成。形成包含非晶形化合物（1）之組成物的典型方法包含將化合物（1）與水及醫藥上可接受之聚合物載劑混合及將混合物乾燥，以形成

包含非晶形化合物 (I) 及聚合物載劑之組成物。

適合的醫藥上可接受之聚合物載劑包括例如羥丙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、纖維素乙酸酯酞酸酯、纖維素乙酸酯丁酸酯、羥乙基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯醇、聚丙烯、聚葡萄糖、糊精、羥丙基- β -環糊精、聚葡萄糖胺糖、乳酸/乙交酯共聚物、聚原酸酯、聚無水物、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯乙酸乙酯、凝集素、聚羧乙烯、矽彈性體、聚丙烯酸系聚合物、麥芽糊精、乳糖、果糖、肌醇、菌藻糖、麥芽糖、棉子糖、聚乙烯吡咯啉酮 (PVP)、聚乙二醇 (PEG)、 α -、 β -和 γ -環糊精；及前述載劑之的組合。

較佳的聚合物載劑為聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物及聚乙二醇中之一或多者。聚乙烯吡咯啉酮 (PVP) 典型地具有約 2,500 至約 3,000,000 之平均分子量，例如約 10,000 至約 450,000。

聚合物載劑較佳為 (i) 與化合物 (I) 自由鹼及其醫藥上可接受之鹽 (尤其為鹽酸鹽) 兩者可混溶；(ii) 能夠在以蒸發移除水之後保持鹽在均勻的非結晶固態分散液中；(iii) 關於化合物 (I) 呈化學惰性；及 (iv) 至少部分水溶性，而更佳為完全水溶性。

將化合物 (I)、聚合物載劑與水以任何次序組合。該等典型地以形成化合物 (I) 與聚合物載劑之溶液的方式組合。在形成聚合物載劑與水之溶液時，通常沒必要在

較低的濃度下加熱；然而，較佳的是在較高的濃度下，其先決條件係溫度不導致任何材料分解或降解。爲了形成澄清溶液，較佳的是在聚合物載劑溶解在水中之後添加化合物（I），適合在約 25 至約 100°C 下，例如約 45 至約 80°C。

化合物（I）對聚合物載劑之比取決於例如所需之精確的釋放輪廓而改變。聚合物載劑對化合物（I）之典型的重量比係在約 100：1 至約 0.5：1，較佳約 50：1 至約 1：1，諸如約 20：1 至約 2：1（例如，約 5：1）之範圍內。

在形成溶液（較佳爲澄清）時，繼續藉由回收水以形成化合物（I）在聚合物載劑中的固態分散液之方法。可使用任何提供均勻的固態分散液之移除水的方法；適合的方法包括在真空下蒸發或噴霧乾燥。在真空下蒸發之方法包括旋轉蒸發、靜態真空乾燥及其組合。熟諳醫藥條配技藝者可輕易地決定可移除水的合理溫度，其先決條件係溫度不會太高而引起材料的分解或降解。蒸發典型地發生在約 25°C 至約 100°C。水的蒸發應提供均勻且實質上沒有水的固態分散液。“實質上沒有水”意謂著固態分散液典型地含有少於 20 重量%之殘餘水，較佳爲少於 10%，更佳爲少於 5%，最佳爲少於 1%。

可將任何適合的醫藥上可接受之賦形劑添加至本發明組成物中。醫藥上可接受之賦形劑的實例包括稀釋劑、用於化合物（I）之媒劑、黏結劑、崩散劑、助滑劑、甜味

劑、壓縮助劑、著色劑、調味劑、懸浮劑、分散劑、膜形成劑、印刷油墨、潤滑劑及/或防腐劑。該等賦形劑可以習知的方式及單獨或以任何組合使用。

醫藥組成物可以習知的摻合方法調配，諸如摻合、填充、造粒和壓縮。直接壓縮及濕式造粒為可用於調配本發明組成物的兩種方法。該等及其他方法在下文更詳細說明及/或示例。

可因為許多理由而添加賦形劑；例如容易製造、提高穩定性、控制理由、提高產物特性、提高生物利用率、提高病患接受性及其組合。

可用於幫助劑型固定在一起的示例之黏結劑包括聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、糖及其組合。崩散劑（諸如交聯羧甲基纖維素鈉）係在弄濕時膨脹，引起錠劑破裂分開。潤滑劑典型地助於粉末材料加工。示例之潤滑劑包括硬脂酸鈣、山萘酸甘油酯、硬脂酸鎂、礦油、聚乙二醇、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石、植物油、硬脂酸鋅及其組合。助滑劑的實例為二氧化矽。

本文所述之調配物可含有填充劑，諸如不溶於水或水溶性填充劑，或其組合。典型的不溶於水填充劑包括二氧化矽、二氧化鈦、滑石、氧化鋁、澱粉、高嶺土、波拉克林（polacrillin）鉀，粉末狀纖維素、微結晶纖維素及其組合。典型的水溶性填充劑包括水溶性糖和糖醇，較佳為乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露糖、右旋糖、半乳糖、對

應之糖醇和其他糖醇，諸如甘露醇、山梨醇、木糖醇及其組合。

可將化合物（I）及隨意的添加劑製備成子單元或小粒，例如以熔融粒化技術。在此技術中，將細碎形式的化合物（I）與黏結劑及其他隨意的惰性成分組合及隨後將混合物粒化；例如藉由將混合物在高剪切混合器中經機械加工，以形成小粒。吾等以術語“小粒”包括小粒、顆粒、球粒及珠粒。然後將小粒過篩，以獲得必需的尺寸。

黏結劑材料亦可呈微粒形式，且典型地具有約 40°C 之熔點。適合的黏結劑物質包括氫化蓖麻油、氫化植物油、其他的氫化脂肪、脂肪醇、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯及其組合。

可製備口服劑型，其包括有效量之含有化合物（I）的子單元及呈多粒或多小粒形式於膠囊內之隨意的其他活性劑。例如，可將許複數個多微粒放入足以提供如上文所定義之釋放輪廓的量明膠膠囊內。

可將子單元（例如，呈多微粒形式）使用習知的製錠儀器及標準技術壓縮成口服錠劑。錠劑調配物可包括賦形劑，諸如惰性稀釋劑（例如，乳糖）、造粒和崩散劑（例如，玉米澱粉）、黏結劑（例如，澱粉）及潤滑劑（例如，硬脂酸鎂）。

另一選擇地，可使含有化合物（I）及隨意地含有額外的活性劑之子單元接受擠壓法，接著使所得擠壓物以本技藝中的已知方法形成錠劑。擠壓機孔口或排出口的直徑

可經調整以改變擠出之細條的厚度。此外，擠壓機排出口可具有任何適合的形狀，例如圓形、矩形或長方形。排出之細線可使用適合的方法縮減成粒子，例如以熱絲切刀或剪斷機。

熔融擠出之多微粒系統可取決於擠壓機排出孔而呈例如顆粒、球體、小粒或類似者形式。術語“熔融擠出之多微粒”、“熔融擠出之多微粒系統”及“熔融擠出之粒子”在本文可交換使用，且典型地包括複數個子單元，較佳為類似尺寸及/或形狀。熔融擠出之多微粒典型具有約 0.1 至約 12 毫米長度及約 0.1 至約 5 毫米直徑。另外，熔融擠出之多微粒可具有在此尺寸範圍內的任何幾何形狀。另一選擇地，可將擠出物簡單地切割成所欲長度且分成化合物 (I) 之單位劑量，而不須要粒化步驟。

本文所述之許多口服劑型含有化合物 (I) 及呈粒子形式之隨意額外的活性劑。可將此等粒子壓縮成錠劑，可存在於包衣劑型之核心成分中，諸如掩蓋氣味劑型、壓製包衣劑型或腸溶劑型；或可容納於膠囊、滲透泵劑型或其他劑型內。

關於在包衣劑型之核心成分中存在的粒子（例如，粉末粒子），該粒子可具有約 1 微米至約 250 微米之粒徑，較佳約 25 微米至約 200 微米，更佳約 35 微米至約 150 微米。核心成分典型地具有平均約 100 微米之粒徑分布。

不一致的尺寸及形狀可導致不一致的包衣。在此使含有化合物 (I) 之粒子具有不同的尺寸及形狀，使聚合物

包衣材料（諸如乙基纖維素）可不同地沉積在各粒子上。因此，較佳的是劑型的大部分粒子（若非全部）具有實質上相同的尺寸及形狀之包衣劑型，使得更好控制且維持包衣過程。

本文所述之組成物可以包衣材料包衣。包衣物典型地包含約 0 至約 90 重量%之組成物。包衣材料典型地包括聚合物，較佳為膜形成聚合物，例如，甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥氧基丁基甲基纖維素、纖維素乙酸酯、纖維素丙酸酯、纖維素乙酸酯丙酸酯、纖維素乙酸酯丁酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、羧甲基纖維素、纖維素三乙酸酯、纖維素硫酸鈉鹽、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸乙酯）、聚（甲基丙烯酸丁酯）、聚（甲基丙烯酸異丁酯）、聚（甲基丙烯酸己酯）、聚（甲基丙烯酸苯酯）、聚（丙烯酸甲酯）、聚（丙烯酸異丙酯）、聚（丙烯酸異丁酯）、聚（丙烯酸十八烷酯）、低或高密度聚乙烯、聚丙烯、聚（乙二醇）、聚（環氧乙烷）、聚（對苯二甲酸乙酯）、聚（乙烯基醇）、聚（乙烯基異丁醚）、聚（乙烯基乙酸酯）、聚（氯乙烯）、聚乙烯吡咯啉酮其組合。

包衣材料可溶於水或不溶於水。就特定應用而言（諸如掩飾氣味），較佳的是使用不溶水性聚合物。適合的不溶水性聚合物包括乙基纖維素或乙基纖維素之分散液；丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯聚合物；纖維素乙酸酯、丁酸酯或丙酸酯、或具有低的四級銨含量之丙烯酸酯或甲基丙烯

酸酯之共聚物；及前述聚合物的組合。

用於本發明組成物中較佳的疏水性或不溶性聚合物包括例如甲基丙烯酸酯、乙基纖維素、纖維素乙酸酯、聚乙烯醇-順丁烯二酸酐共聚物、 β -蒎烯聚合物、木樹脂之甘油酯及前述者的組合。

包衣材料亦可包括一或多種單體材料，諸如糖（例如，乳糖、蔗糖、果糖和甘露醇）、鹽（例如，氯化鈉和氯化鉀）及有機酸（例如，反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸和乳酸）。包衣材料亦可包括於其中的填充劑，諸如早先所述。

包衣組成物可包括改進包衣膜之物理性質的添加劑。例如，包衣組成物可包含塑化劑。例如，因為乙基纖維素具有相對高的玻璃轉換溫度及在正常的包衣條件下不形成可撓性膜，所以可利於塑化劑添加至用作為包衣材料之前的乙基纖維素中。通常在包衣溶液中所包括的塑化劑量係以聚合物濃度為基準典型以包衣組成物計從 0 至約 50 重量%之範圍內。適合的塑化劑濃度可以慣例的實驗來決定。

用於乙基纖維素和其他的纖維素之塑化劑的實例包括塑化劑，諸如癸二酸二丁酯、酞酸二丁酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、甘油三乙酸酯、乙醯化單甘油酯、酞酸酯、蓖麻油及其組合。

丙烯酸系聚合物之塑化劑的實例包括檸檬酸酯（諸如檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯）、酞酸二丁酯、1,2-丙二

醇、聚乙二醇、丙二醇、酞酸二丁酯、蓖麻油、甘油三乙酸酯、乙醯化單甘油酯、酞酸酯、蓖麻油及其組合。

典型的包衣材料包含 (a) 差的可滲水組份，諸如烷基纖維素 (例如，乙基纖維素)，諸如 AQUACOAT (30% 溶液) 或 SURELEASE (25% 溶液)；及 (b) 水溶性組份，例如，在水合或溶解可溶性組份時可形成通過差的可滲水組份之通道的劑。

水溶性組份 (b) 較佳為低分子量聚合物材料，例如羥烷基纖維素、羥烷基 (烷基纖維素)、羧甲基纖維素或其鹽。該等水溶性聚合物材料的特殊實例包括羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素 (例如，METHOCEL)、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其組合。水溶性組份 (b) 較佳地具有相對低的分子量，較佳為少於約 25,000，較佳為少於約 21,000。

在包衣材料中，水溶性組份 (b) 對差的可滲水組份 (a) 之重量比典型為約 1:4 至約 2:1，諸如約 1:2 至約 1:1，例如約 2:3。包衣材料典型地構成以總組成物重量計約 1 至約 90 重量%，諸如約 2% 至約 50%，例如，約 5 至約 30%。

包衣較佳地可為連續的包衣層及實質上沒有孔洞。此特別有利，例如在包衣提供掩飾氣味時。用語“實質上連續的包衣”意謂包括在掃描式電子顯微鏡下放大 1000 倍時保留平順且連續外觀之包衣，且其中包衣明顯沒有孔洞或破裂。包衣典型地具有約 0.005 至約 25 微米厚度，較

佳約 0.05 至約 5 微米。

本文所述之包衣中之一或多種可用於本發明組成物中。若有二或多種包衣存在，則用於各包衣之包衣材料可相同或不同。

可使用任何適合的方法進行包衣。可使用的方法包括簡單或複雜的凝聚、界面聚合反應、液體乾燥、熱及/或離子膠凝、噴霧乾燥、噴霧急冷、流化床包衣、盤包衣和靜電沉積。可藉由在具有低露點的乾燥氣體中從化合物（1）於包衣組成物溶液中的懸浮液或分散液噴霧乾燥而達成實質上連續的包衣，該包衣組成物溶液包括於溶劑中的聚合物。

當使用溶劑進行包衣時，則溶劑較佳為有機溶劑，其對包衣材料為好的溶劑及對化合物（1）為差的溶劑。雖然可將化合物（1）部分溶解在溶劑中，但較佳的是活性成分比包衣材料更快在噴霧乾燥過程期間自溶劑沉澱。溶劑可選自醇，諸如甲醇和乙醇；鹵化烴，諸如二氯甲烷；烴，諸如環己烷；及其組合。

聚合物在溶劑中的濃度正常係少於約 75 重量%，典型為約 10 至約 30 重量%。在包衣之後，典型地容許包衣劑型在約 50°C 至約 60°C 之溫度經約 1 至約 2 小時固化。

劑型（例如，錠劑）可以那些熟諳醫藥調配化學技藝者輕易明白的各種習知的混合、粉碎和製造技術來製備。此等技術的實例為直接壓縮（使用裝配至適合的旋轉製錠壓縮機之適當的衝壓器及模具），使用裝配至壓縮單元之

適合的模型注射或壓縮模製，造粒和接著壓縮，及擠壓至模型中或將擠壓物切成長段。

當粒子或錠劑係以直接壓縮而製得時，添加潤滑劑至粒子/錠劑可有助益的，且有時具有促進粉末流動及在釋出壓力時防止粒子封堵（粒子的一部分破裂）。可使用本文先前所述之潤滑劑中之任一者。較佳的潤滑劑包括硬脂酸鎂及/或硬脂基反丁烯二酸鈉（典型具有約 0.1 至約 10%，例如約 0.25 至約 3 重量%之濃度於粉末混合物中）及氫化植物油，例如可使用約 1 至約 5 重量%之氫化和精製之硬脂酸及棕櫚酸三甘油酯於粉末混合物中。可添加額外的賦形劑，以提高粉末流動性及減低黏附性。以直接壓縮所製得的本發明組成物更詳細說明於實例中。

可製備包括有效量之熔融擠壓之子單元以多粒子形式於膠囊內的口服劑型。例如可將複數個熔融擠壓之多微粒以足在經口服投予時提供所欲釋放輪廓之量放入膠質膠囊內。另一選擇地，組成物可以微錠形式封入膠質膠囊內。微錠典型地具有 0.5 至 7 毫米之最大直徑，諸如 1 至 6 毫米，例如 3 至 4 毫米。

在下文說明許多具有較佳組份的調配物。應瞭解在所述用於一種類型的調配物中的組份中之任一者亦可用另一類型的調配物，即使未列出等組份可用於其他的調配物中。而且，下述之調配物亦可含有上述之賦形劑中之任一者，或事實上在本技藝中已知的賦形劑中之任一者。

本發明組成物呈蠟調配物形式。蠟調配物為包含於蠟

狀基質中的化合物 (I) 之固體劑型。

在本發明組成物中所使用之蠟材料可為例如非晶形蠟、陰離子蠟、陰離子乳化蠟、漂白蠟、巴西棕櫚蠟、鯨蠟酯蠟、蜂蠟、蓖麻蠟、乳化蠟 (諸如陽離子乳化蠟、溴化十六烷基三甲銨 (cetrimide) 乳化蠟或非離子乳化蠟)、山萘酸甘油酯、微結晶蠟、非離子蠟、石蠟、石油蠟、鯨蠟、白蠟及前述蠟中之一或多者的組合。

適合於本發明使用的鯨蠟酯蠟典型地具有約 470 至約 490 之分子量，且為含有飽和脂肪醇與飽和脂肪酸之一級酯的混合物。適合於本發明組成物使用的蠟基質含有巴西棕櫚蠟及其他非蠟狀材料。其他適合的蠟基質包括巴西棕櫚蠟和山萘酸甘油酯。適合於本發明使用的蠟基質可與或不與包衣使用。

可使用以基質材料的總重量之約 30 至約 95%，較佳為 40 至約 85%，更佳為 45 至約 80%，最佳為約 50% 至約 75 重量%之範圍內的蠟材料。剩餘的基質材料典型為化合物 (I)，雖然亦可有其他隨意的組份 (例如，脂肪酸皂；參見於下) 存在。當使用蠟的組合時，可使用任何適合的比之組份蠟。例如，若使用巴西棕櫚蠟與山萘酸甘油酯的組合，則各蠟之相對量典型為約 99 至 60 份巴西棕櫚蠟 (例如，99 至約 85 份) 及約 1 至約 40 份山萘酸甘油酯 (例如，1 至約 15 份)。在具有巴西棕櫚蠟與蓖麻蠟的組合之調配物中，各蠟之相對量典型為約 99 至 60 份巴西棕櫚蠟 (例如，99 至約 85 份) 及約 1 至約 40 份蓖麻蠟 (例如

， 1 至約 15 份）。當有巴西棕櫚蠟、山萣酸甘油酯及蓖麻蠟的存在時，則巴西棕櫚蠟典型地包含至少約 85% 之存在的蠟材料，餘量係由山萣酸甘油酯與蓖麻蠟的組合來補足。

脂肪酸和脂肪酸皂可存在於蠟狀劑型中。在一些例子中，脂肪酸及 / 或脂肪酸皂可代替一部分的蠟材料。該等隨意的脂肪酸和脂肪酸皂可為那些通常在醫藥工業中用作為製錠潤滑劑者。此等脂肪酸和脂肪酸皂包括固體脂肪酸（例如，具有約 16 至約 22 個碳原子之脂肪酸）、其鹼土金屬鹽（特別為鎂和鈣鹽）及前述者之組合。

例如，脂肪酸可為硬脂酸。當有隨意的脂肪酸和脂肪酸皂存在時，該等典型的使用量係以基質材料總重量計至多約 10%，諸如約 1 至約 9%，例如約 2 至約 8%，或約 3 至約 6%。

為了製備蠟調配物，可將蠟或蠟等熔融且用於使用熔融-造粒技術的化合物（I）造粒。可容許顆粒冷卻及接著研磨成適當的尺寸。顆粒最好研磨成約 75 微米至約 850 微米之平均粒徑，較佳約 150 微米至約 425 微米。可將研磨之顆粒與隨意的加工助劑混合。加工助劑包括例如疏水性膠態二氧化矽。疏水性二氧化矽典型的使用量可以基質材料計少於或等於約 0.5 重量%；然而，在必要時可改變個別的調配物。可將蠟狀顆粒與若有的任何加工助劑之混合物壓縮及接著隨意地包衣。

可將蠟調配物調配成任何適合的劑型，例如，包衣（

例如，以功能性包衣組成物或無功能性相關的包衣組成物）或未包衣錠、容納在膠囊內的壓縮小粒或以鬆散粉末或粉末填充之膠囊。

當包衣組成物為功能性包衣組成物時，其典型地包含不溶性組份及溶性組份。當包衣組成物為無功能性包衣組成物，其典型地包含溶性組份，較佳為不溶性組份不存在。包衣組成物可包含醫藥上可接受之染料、顏料或其混合物。

如上述，除了化合物（I）以外，本發明組成物可包含一或多種活性劑。因此，蠟調配物亦可包括除了化合物（I）以外的活性劑於基質中。

本文所述之蠟調配物可藉由將蠟狀材料熱熔融以形成熔融物及將化合物（I）以熔融物造粒以形成顆粒而製得。接著將顆粒研磨及壓縮，以形成基質。該方法可進一步包含在壓縮顆粒以形成基質之前，將顆粒與加工助劑摻合。該方法可進一步包含將基質以功能性及/或無功能性包衣劑包衣。

本發明組成物可呈壓製包衣調配物。此等調配物包含含有化合物（I）之核心組成物與壓製包衣於核心上的包衣組成物。核心組成物典型地包含含有化合物（I）之蠟狀材料。包衣組成物典型地包含親水性聚合物及隨意的化合物（I）。

核心組成物之蠟狀材為典型能夠提供控制化合物（I）的釋放之疏水性蠟狀材料。此等蠟狀材料可為例如巴西

棕櫚蠟、三山萣精 (tribehenin)、脂肪醇 (特別為那些具有 12-24 個碳原子者, 諸如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕櫚醇等)、脂肪酸 (特別為那些具有 12-24 個碳原子者, 諸如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、棕櫚酸等)、聚乙烯、蓖麻蠟、C₁₆₋₃₀ 脂肪酸三甘油酯、蜂蠟及前述蠟中之一或多者的組合。

包衣組成物之親水性聚合物典型地經挑選以輔助控制化合物 (I) 的釋放。此親水性聚合物的實例為膜形成聚合物, 諸如親水性纖維素聚合物, 特別為羥烷基纖維素聚合物。羥烷基纖維素聚合物的實例包括羥乙基纖維素 (HEC)、羥丙基纖維素 (HPC)、羥丙基甲基纖維素 (HMPC)、羥丙基乙基纖維素 (HPEC)、羥丙基纖維素 (HPPC)、羥丙基丁基纖維素 (HPBC) 及前述聚合物中之一或多者的組合。

核心組成物及包衣組成物兩者可獨立包括填充劑, 諸如溶水性或不溶水性填充劑或其混合物。不溶水性填充劑的實例包括滑石及鈣鹽, 諸如磷酸鈣, 例如磷酸二鈣。若包衣組成物中有填充劑, 則其可與核心組成物中若有的任何填充劑相同或不同。例如, 核心組成物可包括溶水性填充劑, 而包衣組成物可包括不溶水性填充劑。

隨意的賦形劑亦可存在於核心組成物及 / 或包衣組成物中。此等賦形劑包括潤滑劑 (諸如滑石和硬脂酸鎂)、助滑劑 (諸如煙氧化矽或膠態氧化矽)、pH 修飾劑 (諸如酸、鹼和緩衝劑系統)、醫藥上有用的加工助劑及前述

賦形劑中之一或多者的組合。在組成物中的賦形劑可與那些在核心組成物中的賦形劑相同或不同。

爲了形成壓製包衣調配物，將核心組成物組份（化合物（I）、蠟材料及隨意的賦形劑）典型地摻合在一起且壓縮成適合的核心。摻合可以適合的添加次序進行。可將核心與最小的體積組份開始摻合及接著相繼添加較大體積的組份。可替代的方法爲將蠟熔融及將化合物（I）及隨意的賦形劑摻合至熔融之蠟中。另一選擇地，可將化合物（I）、蠟及任何隨意的賦形劑摻合在一起及接著接受使蠟熔融之溫度。一旦冷卻時，可將固體團塊研磨成用於緊實成核心的顆粒。

典型地將核心組成物以包衣組成物壓製包衣，以形成錠劑。可將錠劑進一步以隨意額外的包衣劑包衣。額外的包衣劑可爲 pH-依賴性或非 pH-依賴性、美觀的或功能的，且可含有化合物（I）或不同的活性劑。

若化合物（I）存在於包衣組成物中，則在核心中的化合物（I）對包衣組成物中的化合物（I）之莫耳比爲約 500：1 至約 1：10，諸如約 100：1 至約 1：5，例如約 10：1 至約 1：1。

較佳的壓製包衣調配物包含核心組成物，該組成物包含以包含羥丙基甲基纖維素（HPMC）之包衣組成物包衣之化合物（I）。核心組成物隨意地包含一或多種蠟狀材料，例如巴西棕櫚蠟；及包衣組成物隨意地包含化合物（I）。此等壓製包衣調配物可藉由將包衣組成物壓製包衣

在核心組成物上而製備。

可本發明組成物使用滲透泵技術調配。滲透泵技術使用滲透壓以控制速率輸送化合物 (I)。滲透泵劑量調配物典型地包括包圍核心的半滲透性薄膜，該核心含有至少兩種組份，一種組份包含化合物 (I)，另一者包含滲透推進層 (滲透活性可擴展之驅動成分)，諸如滲透活性聚合物。在吞嚥劑型之後，水以主要由薄膜本性所決定的速率進入薄膜中。此引起推進層膨脹，藉由滲透活性驅動薄膜的作用以控制速率通過包含通路或孔口 (例如，激光鑽孔) 的排出設施釋放化合物 (I)。

滲透泵調配物典型地包含半滲透性薄膜，例如膠囊、錠劑或其他劑型，該薄膜典型地具有包含選擇性半滲透性材料之外壁。選擇性半滲透性材料較佳地具有以下特性：(i) 其對宿主或動物沒有不利的影響；(ii) 其滲透至外部水性流體的路徑，諸如水或生物流體，同時維持基本上滲透至化合物 (I) 的路徑，(iii) 其實質上不溶於體液中，(iv) 其無毒性，及 (v) 其不侵蝕接受其之環境。

形成選擇性半滲透性壁的代表性材料包括半滲透性均聚物和共聚物。適合的材料包括例如纖維素酯、纖維素單酯、纖維素二酯、纖維素三酯、纖維素醚、纖維素酯-醚及其組合。該等纖維素聚合物在其無水葡萄糖單元上具有大於 0 至約 3 之取代度 (DS)。" 取代度 " 為已經取代基替換或轉換成另一基團之原存在於無水葡萄糖單元上之羥基的平均數量。可將無水葡萄糖單元以半滲透性聚合物形

成基團（諸如鹽基、烷鹽基、芳鹽基、烯基、烷氧基、鹵素、碳烷基、胺基甲酸烷酯、碳酸烷酯、磺酸烷酯及胺磺酸烷酯）部分或完全取代。

其他的選擇性半滲透性材料包括例如纖維素丙烯酸酯；纖維素二丙烯酸酯；纖維素三丙烯酸酯；纖維素乙酸酯；纖維素二乙酸酯；纖維素三乙酸酯；單-、二-和三-纖維素烷基化物；單-、二-和三-烯基化物；單-、二-和三-芳鹽基化物；及前述材料的組合。示例之聚合物包括具有 1.8 至 2.3 之 DS 及約 32 至約 40% 之乙鹽基含量的纖維素乙酸酯；具有 1 至 2 之 DS 及約 21 至約 35% 之乙鹽基含量的纖維素二乙酸酯；及具有 2 至 3 之 DS 及約 34 至約 45% 之乙鹽基含量的纖維素三乙酸酯。纖維素聚合物的其他實例包括具有 1.8 之 DS 及約 38.5% 之丙鹽基含量的纖維素丙酸酯；具有約 1.5 至約 7% 之乙鹽基含量及約 39 至約 42% 之丙鹽基含量的纖維素乙酸酯丙酸酯；及具有約 2.5% 至約 3% 之乙鹽基含量、約 39 至約 45% 之平均丙鹽基含量及約 2.8% 至約 5.4% 之羥基含量的纖維素乙酸酯丙酸酯。另一示例之纖維素聚合物包括具有 1.8 之 DS、約 13 至約 15% 之乙鹽基含量及約 34% 至約 39% 之丁鹽基含量的纖維素乙酸酯丁酸酯；及具有約 2 至約 29.5% 之乙鹽基含量、約 17 至約 53% 之丁鹽基含量及約 0.5% 至約 4.7% 之羥基含量的纖維素乙酸酯丁酸酯。適合的纖維素聚合物的又另一實例包括具有 2.9 至 3 之 DS 的纖維素三丙烯酸酯，諸如纖維素三戊酸酯、纖維素三月桂酸酯、纖維素三棕櫚酸酯

、纖維素三辛酸酯和纖維素丙酸酯；具有 2.2 至 2.6 之 DS 的纖維素二酯，諸如纖維素二琥珀酸酯、纖維素二棕櫚酸酯、纖維素二辛酸酯和纖維素二辛酸酯；混合型纖維素酯，諸如纖維素乙酸酯戊酸酯、纖維素乙酸酯琥珀酸酯、纖維素丙酸酯琥珀酸酯、纖維素乙酸酯辛酸酯、纖維素戊酸酯棕櫚酸酯和纖維素乙酸酯庚酸酯；及前述纖維素聚合物的組合。

其他可能適合的半滲透性聚合物包括例如乙醛二甲基纖維素乙酸酯，纖維素乙酸酯乙基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯甲基胺基甲酸酯、纖維素二甲基胺基乙酸酯、半滲透性聚醯胺、半滲透性聚胺基甲酸酯、半滲透性聚四磺胺、半滲透性磺酸化聚苯乙烯、藉由聚陰離子與聚陽離子之共沉澱所形成的交聯之選擇性半滲透性聚合物、半滲透性的肖膠、半滲透性聚苯乙烯衍生物、半滲透性聚（苯乙烯磺酸鈉）、半滲透性聚（乙烯基苯甲基三甲基）氯化銨聚合物；及包含前述聚合物的組合，包括與先前段落中所列示之選擇性半滲透性材料中之一或多者的組合。

滲透泵劑型的滲透性可擴展之驅動成分（或滲透推進層）典型為可膨脹及可擴展之內層。適合於形成滲透推進層之材料包括聚合物材料及/或與滲透劑摻合之聚合物材料，兩者典型地與水生物流體交互作用、吸收流體及在流體的存在下膨脹或擴展至平衡狀態而不溶解。聚合物較佳地應展現保留大部分經吸收之流體於聚合物分子結構中的能力。此等聚合物可為可膨脹至非常高程度之凝膠聚合

物，例如展現約 2 至約 50-倍體積增加。

亦已知為滲透聚合物之適合的可膨脹親水性聚合物可為未經交聯或經輕微交聯。交聯物可與聚合物的二價或離子鍵。聚合物可為植物、動物或合成來源。有用於本發明目的聚合物材料包括具有約 5,000 至約 5,000,000 之分子量的聚（羥烷基甲基丙烯酸酯）；具有約 10,000 至約 360,000 之分子量的聚乙烯吡咯啉酮；陰離子和陽離子水凝膠；聚（電解質）複合物；具有低乙酸酯殘基的聚（乙烯基醇）；瓊脂與羧甲基纖維素之可膨脹混合物；包含與微交聯之瓊脂混合的甲基纖維素之可膨脹組成物；以順丁烯二酸酐與苯乙烯、乙烯、丙烯或異丁烯之細碎共聚物的分散液所製造之水可膨脹共聚物；N-乙烯基內醯胺之水可膨脹聚合物；及前述者之組合聚合物。

有用於形成滲透推進層的其他可膠凝之流體吸收及保留聚合物包括具有約 30,000 至約 300,000 之範圍內的分子量之果膠；多醣，諸如瓊脂、阿拉伯膠，刺梧桐樹膠，黃耆膠，藻膠和瓜膠；聚（羧酸）和彼之鹽衍生物；聚丙烯醯胺；水可膨脹之節順丁烯二酸酐聚合物；具有約 80,000 至約 200,000 之分子量的聚丙烯酸；具有約 100,000 至約 5,000,000（但可能更高）之分子量的聚環氧乙烷聚合物；澱粉接枝共聚物、聚陰離子與聚陽離子交換聚合物、澱粉-聚丙烯腈共聚物、具有約 100 至約 600 倍其原始重量的吸水性之丙烯酸酯聚合物；聚葡萄糖之二酯；交聯之聚乙烯醇與聚（N-乙烯基-2-吡咯啉酮）之混合物；玉米蛋

白（可以醇溶蛋白取得）；具有約 4,000 至約 100,000 之分子量的聚（乙二醇）；及前述者之組合聚合物。

滲透泵劑型的滲透性可擴展之驅動層可進一步含有效滲透之化合物（滲透劑），可這樣使用或與上文討論的可膨脹之聚合物均勻或不均勻地摻合。此等滲透劑典型為有效滲透之溶質，其可溶於吸收至可膨脹聚合物中的流體中，且展現跨過半滲透性壁對著外部流體之滲透壓梯度。

適合的滲透劑包括例如固體化合物，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、硫酸鈉、甘露醇、尿素、山梨醇、肌醇、蔗糖、葡萄糖及其組合。滲透劑之滲透壓典型為約 0 至約 500 大氣壓，但可能更高。

除了提供從劑型輸送化合物（I）之驅動力以外，滲透性可擴展之驅動層的可膨脹、可擴展聚合物亦作為有效滲透化合物（或滲透劑）之支撐基質起作用。滲透性化合物可與聚合物均勻或不均勻地摻合，得到所欲可擴展彼或可擴展袋。典型的滲透泵劑型可包含以調配物總重量為基準計約 20 至約 90 重量%之聚合物及約 80 至約 10 重量%之滲透性化合物，較佳約 35 至約 75 重量%之聚合物及約 65 至約 25 重量%之滲透性化合物。

可滲透泵劑型中的化合物（I）以任何適合的方式調配成例如熱反應性調配物，其中將化合物（I）分散在熱反應性組成物中。另一選擇地，滲透泵劑型可含有熱反應性成分，其包含在滲透推進層與化合物（I）組成物之界面上的熱反應性組成物。代表性熱反應性組成物（包括在

括弧內的彼之熔點) 為可可脂 (32°C-34°C) ; 可可脂和 2%之蜂蠟 (35°C-37°C) ; 丙二醇單硬脂酸酯和二硬脂酸酯 (32°C-35°C) ; 氫化油, 諸如氫化植物油 (36°C-37.5°C) ; 80%之氫化植物油和 20%之山梨糖酐單棕櫚酸酯 (39°C-39.5°C) ; 80%之氫化植物油和 20%之聚山梨酸酯 60 (36°C-37°C) ; 77.5%之氫化植物油、20%之山梨糖酐三油酸酯、2.5%之蜂蠟和 5.0%之蒸餾水 (37°C-38°C) ; 具有 8-22 個碳原子之酸的單-、二-和三甘油酯, 包括飽和與不飽和酸, 諸如棕櫚酸, 硬脂酸, 油酸, 亞麻油酸和花生四烯酸; 飽和脂肪酸與單-和二甘油酯之三甘油酯 (34°C-35.5°C) ; 丙二醇單-和二硬脂酸酯 (33°C-34°C) ; 部分氫化之棉籽油 (35°C-39°C) ; 聚氧伸烷與丙二醇之嵌段共聚物; 1,2-環氧丁烷與環氧乙烷之嵌段共聚物; 環氧丙烷與環氧乙烷之嵌段共聚物、硬化脂肪醇和脂肪 (33°C-36°C) ; 己二醇和含水羊毛脂三乙醇胺單硬脂酸甘油酯 (38°C) ; 單-、二-和三-甘油酯之低共溶混合物 (35°C-39°C) ; WITEPSOL H15, 飽和植物脂肪酸與單甘油酯之三甘油酯 (33.5°C-35.5°C) ; WITEPSOL H32, 不含羥基 (31°C-33°C) ; WITEPSOL W25, 具有 225-240 之皂化值 (33.5°C-35.5°C) ; WITEPSOL E75, 具有 220-230 之皂化值 (37°C-39°C) ; 聚伸烷二醇, 諸如聚乙二醇 1000; 環氧乙烷之直鏈聚合物 (38°C-41°C) ; 聚乙二醇 1500 (38°C-41°C) ; 聚乙二醇單硬脂酸酯 (39°C-42.5°C) ; 33%之聚乙二醇 1500、47%之聚乙二醇 6000 和 20%之蒸餾水 (

39°C-41°C)；30%之聚乙二醇 1500、40%之聚乙二醇 4000 和 30%之聚乙二醇 400 (33°C-38°C)；具有 11 至 17 個碳原子之飽和脂肪酸的單-、二-與三甘油酯之混合物 (33°C-35°C)；及前述者之混合物。

包括熱反應性載劑之熱反應性組成物被視為有用於固體組成物中的化合物 (I) 貯存在約 20°C 至約 33°C 之溫度，維持在膨脹組成物界面上的不混溶邊界及劑在約 33°C，較佳約 33°C 至約 40°C 之溫度分散在可流動之組成物中。

當使用上述含化合物 (I) 之熱反應性調配物時，亦存在於此等滲透泵調配物中的半滲透性薄膜的完整性較佳地不因熱反應性調配物的存在而受到連累 (例如，熔融或侵蝕)。

在滲透泵劑型中的化合物 (I) 可以本技藝中已知的任何適合的技術調配；例如以濕式造粒或流化床造粒，如下文更詳細的說明。

首先，將化合物 (I) 與包含化合物 (I) 層之成分使用有機溶劑摻合，諸如 80:20 v/v (體積:體積) 之異丙醇-二氯乙烷作為造粒流體。可就此目的使用其他的造粒流體，諸如 100% 之變性醇。形成化合物 (I) 層之成分單獨通過篩網 (諸如 40-網目篩) 及接著在混合器中徹底摻合。接著將包含化合物 (I) 層的其他成分溶解在一部分造粒流體中。接著將後來製備的濕式摻合物緩慢地添加至混合器中連續攪拌的化合物 (I) 摻合物中。添加造粒流體，直到產生濕式摻合物為止，接著將其濕團塊強迫通過

篩網（諸如 20-網目篩）及接著置於烘箱盤上。將摻合物在約 30°C 至約 50°C 經約 18 至約 24 小時乾燥。接著將乾燥的顆粒篩網（諸如 20-網目篩）分級。接下來將潤滑劑通過篩網（諸如 80-網目篩）及添加至乾顆粒摻合物中。將混合物放入磨缸中且在缸式磨機中混合約 1 至約 15 分鐘。推進層亦可以相同的濕式造粒技術製得。將組成物在 KILIAN 壓層壓製機中壓製成彼等個別的層。

可用於提供化合物（I）層及滲透性可擴展之驅動層的另一製造方法包含將各層的粉末狀成分單獨在流化床造粒機中摻合。在粉末狀成分在造粒機中乾燥摻合之後，將造粒流體（例如，在水中的聚（乙烯基-吡咯啉酮）、變性醇、95：5 之乙醇/水，或乙醇與水之摻合物）噴霧在粉末上。可將成分隨意地溶解或懸浮在造粒流體中。接著典型地將包衣粉末在造粒機中乾燥。此方法係以存在於其中的成分造粒，同時添加造粒流體。在顆粒乾燥之後，將潤滑劑（諸如硬脂酸或硬脂酸鎂）添加至造粒機中。接著將用於各分離之層的顆粒以上述濕式造粒方法所述方式壓製。

滲透推進劑型的滲透推進化合物（I）調配物及滲透推進層亦可藉由將化合物（I）與組成物形成成分混合及將混合物壓製成固體疊層。在另一可替代的製造方法中，將化合物（I）、任何其他的組成物形成成分及溶劑典型地以諸如球磨、壓延、攪拌或輥磨之方法混合成固體或半固體；及接著壓製成預選擇之層形成形。接下來將包含滲

透聚合物及隨意的滲透劑之組成物層典型地來與包含化合物 (I) 之層接觸。將包含化合物 (I) 之第一層與包含滲透聚合物及隨意的滲透劑組成物之第二層的層化可使用習知的層壓製技術而實現。

藉由將經歷製之雙層形狀模製、噴霧或浸泡至壁形成材料中而施予半滲透壁。亦可使用空氣懸浮包衣程序形成滲透性調配物的半滲透壁，該程序包括將兩層懸浮且翻滾於目前的空氣中，直到以壁形成組成物包圍層為止。

滲透劑型的分配器可呈例如硬或軟膠囊形式。膠囊亦可具有滲透性。

硬膠囊可由兩個部分 (封蓋及主體) 所組成，該等典型地在以化合物 (I) 填充主體 (其通常比封蓋大) 之後安裝在一起。硬膠囊可藉由將主體段上的封蓋段打滑且伸縮而安裝在一起，因此完全包圍且封裝化合物 (I) 。

滲透劑型的硬膠囊可為一件式軟膠囊。軟膠囊典型地包含封裝化合物 (I) 的密封構造。膠囊可由各種方法製成，諸如平板法 (plate process)、旋轉式模具法、往復式模具法及連續法。

有用於形成滲透劑型之膠囊的材料可為市場上可取得的材料，包括明膠 (典型地具有約 5 至約 30 毫泊之黏度及至多約 150 公克之布倫膠強度 (bloom strength) ; 或具有約 150 至約 250 之布倫膠值的明膠)，包含明膠、甘油、水與二氧化鈦之組成物；包含明膠、赤蘚紅、氧化鐵與二氧化鈦之組成物；包含明膠、甘油、山梨醇、山梨

醇鉀與二氧化鈦之組成物；包含明膠、阿拉伯膠、甘油與水之組成物；及其組合。亦可使用市場上可取得的膠質膠囊（例如，CAPSUGEL）。

半滲透壁形成組成物可藉由模製、成形、空氣噴霧、浸泡或刷塗而施予含化合物（I）之組份及/或以疊層配置之膠囊的外表面。可用於施予半滲透壁之可替代技包括空氣懸浮程序及盤包衣程序。例如，空氣懸浮程序包括將膠囊配置懸浮且翻滾於目前的空氣中，直到壁包圍膠囊且使膠囊包衣為止。此程序可以不同的半滲透壁形成組成物重複，以形成半滲透層疊壁。

適合於製造的半滲透壁之示例溶劑包括對滲透泵調配物中所使用之材料（例如，膠囊壁、化合物（I）、熱反應性組成物、可膨脹薄膜及最終的分配器）沒有不利的損害之惰性無機及有機溶劑。此等溶劑包括水性溶劑、醇、酮、酯、醚、脂族烴、鹵化溶劑、環脂族、芳族、雜環溶劑及其組合。特別的溶劑包括丙酮、二丙酮醇、甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁酮、甲基丙酮、正己烷、正庚烷、乙二醇單乙醚、乙二醇乙酸單乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化碳、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、乙醚、異丙醚、環己烷、環辛烷、苯、甲苯、石腦油、1,4-二噁烷、四氫呋喃、水及其混合物，諸如丙酮與水、丙酮與甲醇、丙酮與乙醇、二氯甲烷與甲醇、及二氯乙烷、甲醇，及前述者之組合。

在滲透泵調配物中用於釋放化合物（I）之排出設施或孔洞可在製造期間或使用中產生。例如，排出設施或孔洞可以機械或激光鑽孔，或以侵蝕在壁中的易侵蝕成分（諸如明膠塞）而形成。孔口可為插入半滲透壁之聚合物，該聚合物為（微）多孔聚合物，其典型地具有至少一個（微）孔。

用於在胃及胃腸道中控制化合物（I）釋放之調配物的實例為其中將化合物（I）分散在水可膨脹而非僅是親水性的聚合物基質中。此等水可膨脹之基質典型地亦具有實質上比其膨脹速率更慢的侵蝕速率，且主要以擴散來釋放化合物（I）。

化合物（I）從基質擴散之速率可藉由改變調配物的許多特性而修改。例如，化合物（I）之擴散速率可藉由增加化合物（I）之粒徑、藉由挑選在基質中所使用之聚合物及/或藉由挑選聚合物的分子量而減慢。基質典型為相對高分子量聚合物，其在攝取時膨脹，較佳為尺寸至少約 2 倍其未膨脹之體積；其此可能另外促進胃滯留。在膨脹時，基質可經延長的時間（諸如約 1 至約 48 小時，例如約 2 至約 24 小時，或約 3 至約 12 小時）從玻璃狀或結晶聚合物轉化成橡膠狀稠度之聚合物。

穿透流體典型地藉由溶液擴散方法而引起化合物（I）以逐漸且延長的方式釋放，亦即將化合物（I）溶解在穿透流體中及經溶解之藥擴散回到基質。

基質本身典型地在投予前為固體；且一旦投予時，在

胃液中維持不溶解（亦即不以胃液侵蝕）而經足以容許大部分的化合物（I）以溶液擴散的控制方式（如以上述之釋放輪廓所定義）釋放的時間期。因此，咸信釋放化合物（I）的速率限制因素為控制化合物（I）從基質擴散而不是基質的侵蝕、溶解或化學分解。

形成基質的水可膨脹之聚合物為無毒性，在吸收水（及/或其他流體）時以尺寸不受限制的方式膨脹且提供併入之化合物（I）持續釋放的聚合物。適合的聚合物之實例包括例如纖維素聚合物和彼之衍生物（諸如羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素和微結晶纖維素）；多醣和其衍生物；聚環氧烷、聚乙二醇、聚葡萄糖胺糖、聚（乙烯醇）、多醣膠、順丁烯二酸酐共聚物、聚（乙烯基吡咯啉酮）、澱粉和以澱粉為底質之聚合物、聚（2-乙基-2-噁唑啉）、聚（乙烯亞胺）、聚胺基甲酸酯水凝膠、交聯之聚丙烯酸和彼之衍生物；前述聚合物的共聚物，包括嵌段共聚物和接枝聚合物（例如，PLURONIC 和 TECTONIC，其為聚環氧乙烷-聚環氧丙烷嵌段共聚物）；及其混合物。

除非另有其他陳述，否則如本文所使用之術語“纖維素”及“纖維素的”表示無水葡萄糖的直鏈聚合物。適合的纖維素聚合物包括例如經烷基取代之纖維素聚合物，其最終以可預測的延遲方式溶解在胃腸（GI）道中。特殊實例為甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素和羧甲基纖維素。適合的經烷

基取代之纖維素聚合物的黏度在 20°C 以 2% 之水溶液典型為約 100 至約 110,000 厘泊，或在 20°C 以 1% 之水溶液為約 1,000 至約 4,000 厘泊。示例的經烷基取代之纖維素為羥乙基纖維素和羥丙基甲基纖維素。羥乙基纖維素的特殊實例為 NATRASOL 250HX NF。

適合的聚環氧烷為那些具有上文以經烷基取代之纖維素聚合物所述之性質者。聚環氧烷的實例為聚（環氧乙烷）（PEO），在本文所使用之術語表示未經取代之環氧乙烷的直鏈聚合物。適合的 PEO 聚合物典型地具有大於約 4,000,000 之分子量，較佳約 4,500,000 至約 10,000,000，更佳約 5,000,000 至約 8,000,000。較佳的聚環氧乙烷為那些具有重量平均分子量在約 1×10^5 至約 1×10^7 ，較佳約 9×10^5 至約 8×10^6 之範圍內者。適合的 PEO 在 20°C 下以 2% 之水溶液典型地具有約 50 至約 2,000,000 厘泊之黏度。PEO 的兩種特殊實例為 POLYOX NF，WSR Coagulant 級，分子量 5,000,000；及 WSR 303 級，分子量 7,000,000。

適合的多醣膠之實例為天然或改質之（半合成）多醣膠，諸如聚葡萄糖、黃原膠、結蘭膠、威蘭膠和侖沙（rhamsan）膠。

適合的交聯之聚丙烯酸包括那些性質與上文以經烷基取代之纖維素和聚環氧烷聚合物所述之性質相同或類似者。此等交聯之聚丙烯酸在 25°C 以 1% 之水溶液典型地具有約 4,000 至約 40,000 厘泊之黏度。三種特殊實例為

CARBOPOL NF 級 971P、974P 和 934P。更多實例包括已知為 WATER LOCK 聚合物之聚合物，其為澱粉/丙烯酸酯/丙烯酸醯胺共聚物。

如上述，上文所討論之聚合物的親水性和水膨脹性引起含化合物 (I) 之基質在胃腔中由於水及/或其它流體的侵入而使尺寸膨脹。此膨脹促進基質在已進食階段期間保留在胃中。親水性和水膨脹性亦引起基質打滑，其提供抗蠕動且進一步促進其在胃中滯留。

化合物 (I) 從基質釋放之速率主要取決於水吸收速率及化合物 (I) 溶解且從膨脹之聚合物擴散之速率，其依次與化合物 (I) 在基質中的溶解度和溶解速率、化合物 (I) 粒徑及化合物 (I) 濃度有關。另外，因為該等基質形成聚合物典型地非常緩慢地溶解於胃液中，所以基質在至少經相當長的時間期維持其物理完整性，典型地經至少 70 或 80% 之給藥期，而在許多例子中至少 90%，且甚至超過 100% 之給藥期。通常粒子接著緩慢地溶解或分解。不可能發生完全溶解或分解，直到投予後 24 小時或更久；雖然在許多例子中，完全溶解或分解係發生給藥期之後 10 至 24 小時之內。

可膨脹之基質劑型可包括賦予低程度的疏水特性之添加劑，以進一步延緩化合物 (I) 至胃液的釋放速率。此等釋放速率延緩劑的實例為單硬脂酸甘油酯、脂肪酸和脂肪酸之鹽（例如，肉豆蔻酸鈉）。添加劑對化合物 (I) 之重量比係在約 1:10 至約 10:1 之範圍內，例如約 1:5

至約 5 : 1。

相對於化合物 (I) 之聚合物的量可取決於所欲釋放輪廓之精確本性、分子量及可存在於調配物中的賦形劑而改變。然而，聚合物的量將足以使得聚合物基質實質上維持完整，直到釋放所有的化合物 (I) 為止。本文所使用之術語“實質上完整”表示其中聚合物部分實質上保留其尺寸及形狀，不由於溶解於胃液中或由於分裂成片段或小粒子而變差的聚合物基質。

水可膨脹之聚合物可單獨或組合使用。特定的組合常提供比單獨使用彼之組份時更控制化合物 (I) 的釋放。此等組合包括以纖維素為底質之聚合物 (例如，羥乙基纖維素或羥丙基纖維素) 或與膠 (例如，黃原膠) 組合之聚 (環氧乙烷) 。

可膨脹之基質劑型的好處典型地以廣泛的化合物 (I) 裝載量而達成，例如，約 0.001 : 1 至約 10 : 1 之化合物 (I) 對聚合物之重量比。典型的裝載量 (以化合物 (I) 相對於組合的化合物 (I) 與聚合物之重量 % 為角度來表示) 為約 0.001 % 至約 50 %，較佳約 0.01 % 至約 40 %，諸如約 0.1 % 至約 30 %，例如約 1 % 至約 20 %。

當投予消化狀態 (亦稱為飯後或“已進食”模式) 之病患時，亦發現可膨脹之基質調配物的重大利用性。飯後模式係以不同的胃十二指腸運動活力型態而與消化期間 (或“進食”) 模式區別，該型態決定胃內容物的胃保留或胃過境時間。

因此，在消化狀態期間投予調配物導致化合物（I）在胃及小腸中釋放的區位化，及降低及/或防止顯著的結腸降解、失活或喪失生物利用率。

少年和老年病患常需要容易吞嚥的劑型，例如降低在投予時窒息的風險及/或改進病患的順從性。本發明組成物可呈易投予劑型，使得其更適合使病患順從。此易投予型調配物包括例如噴霧劑型、掩蓋氣味之液體劑型、快速溶解劑型和可咀嚼劑型：

應瞭解下文所述之任何易投予劑型可包含上述調配物中之任一者，以便提供具有根據本發明的化合物（I）所欲之釋放輪廓的組成物。

可咀嚼劑型的實例為含化合物（I）之可咀嚼錠。此一可咀嚼錠包含可咀嚼基底及隨意的甜味劑。可咀嚼基底典型地包含賦形劑，諸如甘露醇、山梨醇、乳糖或其組合。在可咀嚼劑型中所使用之隨意的甜味劑可為例如蔗糖、液態葡萄糖、山梨醇、右旋糖、異麥芽酮糖醇、液態麥芽糖、阿斯巴甜、乳糖或其組合。在特定的例子中，可咀嚼基底及甜味劑可為相同的組份。可咀嚼基底及隨意的甜味劑典型地包含以可咀嚼劑型總重量為基準計約 50% 至約 90 重量%。

可咀嚼劑型可另外含有防腐劑、延緩及/或防止黏附於口腔和糖結晶之劑、調味劑，酸味劑、著色劑及前述中之一或多者的組合。甘油、卵磷脂、氫化棕櫚油或單硬脂酸單甘油酯可用作為糖結晶的保護劑，典型的量係以成分

總重量計約 0.01 至約 2 重量%。此等保護劑有助於避免黏附於口腔及改進劑型的軟性質和可咀嚼性。另外或另一選擇地，異麥芽酮糖醇或液態麥芽糖可用於提高可咀嚼劑型的咀嚼性質。

包含上述化合物 (1) 之可咀嚼劑型的製造方法類似於製造軟糖所使用之方法。此方法典型地包含形成煮沸之糖-玉米糖漿摻合物，於其中添加蛋泡糖混合物。煮沸之糖-玉米糖漿摻合物可從 90:10 至 10:90 之重量份比摻合之糖與玉米糖漿製備。可將此摻合物加熱至 120°C 以上，以移除水及形成熔融團塊。蛋泡糖混合物可從明膠、蛋白、乳蛋白 (諸如酪蛋白)、植物蛋白 (諸如大豆蛋白質) 類似者製備，將該等添加至明膠溶液中且在周圍溫度下快速混合，以形成充氣的似海綿團塊。接著將蛋泡糖混合物添加至熔融之糖基底中且混合，直到均勻為止，典型地在介於 60°C 與約 120°C 之間。接著可將基質、錠劑或含有化合物 (1) 的其他調配物添加至約 60°C 至約 90°C 之溫度的混合物，此時可添加額外的成分，諸如調味劑、著色劑和防腐劑。接著典型地將調配物冷卻及形成所欲尺寸的小片。

快速溶解劑型可包含微粒子及一或多種冒泡劑，能使劑型在嘴內快速崩散，同時提供適當的掩飾氣味。另一選擇地，快速溶解劑型可含有活性劑及包括非直接壓縮填充劑和潤滑劑之基質。美國專利案號 5,178,878 及美國專利案號 6,221,392 提供關於快速溶解劑型之技術。

用於本發明的典型快速溶解劑型包括併有水-及/或唾液活化之冒泡劑、崩散劑與微粒子之混合物。微粒子典型地同時併有化合物(I)與實質上包含化合物(I)之保護性材料。術語“實質上包含”包括保護性材料庇護化合物(I)免與微粒子外部的環境接觸之意義。因此，各微粒子可併有以保護性材料包衣之化合物(I)的離散團塊，可將在此例子中的微粒子稱為“微膠囊”或“微錠”。另一選擇地或另外，各微粒子可具有分散或溶解在保護性材料之基質中的化合物(I)，隨意地以如本文所述之包衣組成物包衣。

包括微粒子和冒泡劑之混合物典型地以適合於直接口服投予病患之尺寸和形狀之錠劑存在。錠劑在暴露於水及/或唾液時實質上完全崩散。當錠劑放入病患嘴內時，冒泡崩散劑係以足以輔助錠劑崩散及提供獨特的冒泡感覺之量存在。

冒泡感覺典型地不僅使病患愉快，亦傾向刺激唾液的產生，從而提供額外的水以輔助進一步的冒泡作用。因此，一旦將錠劑放入病患嘴內時，其通常會快速且實質上完全崩散而不以病患的自願行動。因此，即使病患不咀嚼錠劑，亦應快速地進行崩散。在錠劑崩散時，釋放微粒子且可以微粒子的漿液或懸浮液吞嚥。微粒子因此轉移至病患的胃，使化合物(I)在消化道中溶解及分布全身。

術語“冒泡劑”及“崩散劑”包括釋出氣體的化合物。此等劑可利用發生在彼等暴露於水及/或嘴內的唾液時

之化學反應而釋出氣體。氣泡或氣體產生反應最常為可溶性酸源及（鹼金屬）碳酸鹽源的反應結果。該兩種一般分類之化合物的反應係在與唾液中的水接觸時產生二氧化碳氣體。

此等唾液-水活化材料應保存在通常很少或沒有吸收之水分的無水狀態下或呈穩定的水合形式，因為暴露於水將使錠劑過早崩散。例如，可將劑型在投予前貯存在實質上氣密式包裝中。

酸源可為對人類消費安全的任何酸源且通常可包括食物酸、酸酐和酸鹽。食物酸包括檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、己二酸、琥珀酸等。因為該等酸直接攝取，所以其在水中的整體溶解度不比若意欲使調配物溶解在一杯水中重要。亦可使用上述酸之酸酐和酸鹽。酸鹽可包括鈉、磷酸二氫鹽、焦磷酸二氫二鈉、酸式檸檬酸鹽和酸式亞硫酸鈉。

碳酸鹽源包括無水固體碳酸鹽和碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸氫鉀和碳酸鉀、碳酸鎂和二碳酸氫鈉、甘胺酸碳酸鈉、L-賴胺酸碳酸鹽、精胺酸碳酸鹽、非晶形碳酸鈣及其組合。

雖然冒泡崩散劑典型為一種在反應時形成二氧化碳之劑，但這不是基本的。亦可使用釋出對人類病患安全的氧或其他氣體的冒泡的崩散劑。

當冒泡劑包括兩種互相反應的組份時，諸如酸源和碳酸鹽源，較佳的是兩種組份實質上完全反應。因此，以等

莫耳比之酸和碳酸鹽源較佳。例如，若所使用之酸為二質子酸，則應使用兩倍莫耳量之單反應性碳酸鹼或等莫耳量之二-反應鹼以實現完全中和。然而，酸或碳酸鹽源的量可超過其他組份的量。此可有用於提高含任一過量組份的錠劑之氣味及/或性能。在此等例子中，可接受任一組份的額外量維持不反應。

快速溶解劑型（例如，錠劑）典型地含有效輔助在經口服投予之錠劑快速且完全崩散的冒泡崩散劑量。應瞭解以“快速”係使錠劑應在病患的嘴內以少於 10 分鐘崩散，諸如約 15 秒至約 7 分鐘，例如約 30 秒至約 5 分鐘。在嘴內的崩散時間可藉由觀察錠劑在約 37°C 之水中的崩散時間來測量。將錠劑浸入未強制攪動的水中。崩散時間為從錠劑插入至實質上完全分散之以肉眼所測定的時間。如本文所使用之術語錠劑的“完全崩散”不需要溶解或崩散微膠囊或其他的離散內含物。

爲了達成此崩散，典型於快速溶解劑型中所使用之冒泡劑或崩散劑的量爲以最終組成物計約 5%至約 50 重量%，較佳約 15%至約 40 重量%，更佳約 20%至約 30 重量%。

上述錠劑可以熟知的製錠程序製造。

如上述，各微粒子典型地併有化合物（I）連同保護性材料。微粒子可以微膠囊、微錠或基質型微粒子提供。微膠囊可併有以離散單獨可觀察之保護性材料包衣包圍的化合物（I）之離散團塊。反之，在基質型粒子，將化合

物 (I) 溶解、懸浮或以另外方式分散於整個保護性材料中。特定的微粒子可包括微膠囊及基質型粒子兩者的屬性。例如，微粒子可併有併入在第一保護性材料中的化合物 (I) 之分散劑中的核心及第二保護性材料的包衣劑，該第二保護性材料可與包圍核心的第一保護性材料相同或不同。另一選擇地，微粒子可併有基本上由化合物 (I) 及併有保護性材料之包衣劑所組成，包衣劑本身具有一些分散於其中的化合物 (I)。微粒子典型地具有約 75 至約 600 微米之平均直徑，較佳約 150 至約 500 微米，例如約 200 至約 450 微米。微粒子可具有約 200 至約 30 網目 (美國標準尺寸)，例如約 100 至約 35 網目。

適合於上述快速溶解劑型使用的保護性材料典型地包括習知用於形成微粒子 (諸如基質型微粒子、微錠和微膠囊) 之聚合物。其中該等為纖維素材料，諸如天然生成之纖維素、合成之纖維素衍生物、丙烯酸系聚合物和乙烯基聚合物。亦可使用其他簡單的聚合物，諸如蛋白質材料 (例如，明膠、多肽)，以及天然與合成蟲膠和蠟。保護性聚合物亦可包括乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素和丙烯酸系樹脂材料。

在上述快速溶解劑型中使用包衣時，其典型地包含以所得粒子的總重量為基準計至少約 5 重量%，較佳為至少約 10 重量%。所使用之保護性包衣材料的上限通常不重要。在特定的具體例中，可能使用大於 100 重量份之核心的包衣，以提供相對厚的包衣。然而，包衣材料的量不應太

大而阻礙在劑型排出前釋放有效量的化合物 (I) 。

快速溶解劑型的實例為硬的經壓縮之快速溶解劑型，其適合於直接口服給藥。此一劑型典型地包括常呈經保護之粒子形式的化合物 (I) 和基質。基質典型地包括填充劑和潤滑劑；然而，其可包括其他額外的成分。雖然劑型適合於病患嘴內快速溶解，但是當根據 USP 測試時，其具有約 2% 或更少的易脆性。通常劑型亦具有至少約 1.5 或 2.0 kP 之硬度。不僅劑型快速溶解，其亦以此方式提供病患正感官感覺。特別地，劑型溶解而具有少量不愉悅的粗粒，其在觸覺上與劑型的感官感覺非常不一致。

填充劑典型地包含非直接壓縮填充劑。示例之填充劑包括例如非直接壓縮糖和糖醇。此等糖和糖醇包括右旋糖、甘露醇、山梨醇、乳糖和蔗糖。右旋糖例如可以直接壓縮糖 (亦即經改質以增加其壓縮性之糖) 或非直接壓縮糖存在。填充劑的百分比典型以微粒子計約 25 至約 98 重量 % 之範圍內，較佳約 50 至約 95%，例如約 60 至約 90%。

在上文討論的快速溶解劑型中，典型地使用相對高比例的潤滑劑。潤滑劑 (特別為疏水性潤滑劑，諸如硬脂酸鎂) 的使用量可以調配物計約 0.25 至約 5 重量 %，較佳約 1 至約 3 重量 %，例如約 1.5 至約 2 重量 %。雖然使用相對高比例潤滑劑，但是調配物典型地展現極佳的壓縮性、硬度及在嘴內的快速溶解。

疏水性潤滑劑包括例如鹼土金屬硬脂酸鹽、硬脂酸、礦油和植物油、山萸酸甘油酯、硬脂基反丁烯二酸鈉及其

組合。亦可使用親水性潤滑劑。

硬壓縮之快速溶解劑型典型地具有至少約 1.5 kP 之硬度，且經設計在病患嘴內以少於 90 秒內自發且快速溶解，從而釋出粒子。劑型較佳地以少於約 60 秒，而甚至更佳為約 30 至約 45 秒溶解。此硬度測量係以使用直徑少於 0.25 英吋之小錠劑為基準。較大的錠劑之硬度以至少約 2.0 kP 較佳。以直接壓縮技術形成該等錠劑較佳。

噴霧劑型為使用本發明組成物之調配物的另一容易投予之形式。噴霧劑型典型地包含呈小粒、顆粒、微錠或微膠囊形式之化合物 (I)，隨意地具有功能性或無功能性包衣。在使用時，病患或照顧者可將微粒/粒化劑量噴霧至飲料中或軟食物上。噴霧劑型可包含具有在其主要尺寸的平均直徑約 10 至約 100 微米之粒子，例如約 50 至 70 微米。

噴霧劑型的實例為可輕易打開的膠囊，其密封複數個含化合物 (I) 之微小粒。每個微小粒典型地包含以化合物 (I) 與聚乙炔吡咯啉酮的第一包衣混合物包衣之粒種；及約 90 至約 70 重量%之非親水性聚合物（例如，乙基纖維素）混合物與約 10 至約 30 重量%之親水性聚合物（例如，羥丙基甲基纖維素）混合物的第二包衣混合物。例如，第二包衣混合物可包含約 3 份乙基纖維素至約 1 份羥丙基纖維素。第二包衣混合物的重量為施予第二包衣劑前之微小粒計約 5-10 重量%。第二包衣劑隨意地含有化合物 (I)。

在第一包衣劑中所使用之聚乙炔吡咯啉酮典型地具約 30,000 至約 50,000 之分子量，例如約 40,000。噴霧劑型的粒種可為糖粒種且具有 60/80 之網目尺寸。

掩蓋氣味劑型為使用本發明組成物之調配物的另一容易投予之形式。掩蓋氣味劑型可為液體或固體。

固體掩蓋氣味劑型典型地包含核心成分，其包含化合物 (I) 和包圍核心成分之包衣材料。包含化合物 (I) 的核心成分典型地呈 (微) 小粒、(微) 錠、(微) 膠囊、非晶形固體、小粒、顆粒、粉末或基質形式。除了化合物 (I) 以外，核心成分可包括載劑或賦形劑、填充劑、調味劑、穩定劑及 / 或著色劑。

掩蓋氣味劑型典型地包括以劑型總重量為基準計約 50 至約 99 重量%，較佳約 65 至約 95 重量%，例如約 80 至約 90 重量%之含化合物 (I) 之核心成分。掩蓋氣味劑型典型地包括以劑型總重量為基準計約 1 至約 50 重量%，較佳約 5 至約 35 重量%，例如約 10 至約 20 重量%之包圍核心成分之包衣材料。

核心成分典型地包括約 20 至約 90 重量%之補充組份，其係選自蠟、不溶性聚合物、腸溶性聚合物及部分水溶性聚合物；其他適合的醫藥賦形劑；及其組合。

核心成分隨意地包括載劑或賦形劑、填充劑、調味劑、穩定劑、著色劑及其組合。適合的填充劑包括例如不溶性材料，諸如二氧化矽、二氧化鈦、滑石、氧化鋁、澱粉、高嶺土、波拉克林鉀、粉末狀纖維素和微結晶纖維素

；及包含前述填充劑中之一或多者的組合。可溶性填充劑包括例如甘露醇、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化鈉、山梨醇及包含前述填充劑中之一或多者的組合。填充劑可以劑型總重量為基準計至多約 75 重量%之量存在。

核心成分可呈粉末形式，例如具有約 35 微米至約 125 微米之粒徑範圍。此小粒徑促進在嘴內的實質上無粗粒感。小粒徑亦減少粒子在嘴內破裂減少，例如以牙齒。當呈粉末形式時，掩蓋氣味劑型可直接投予嘴內，或與載劑（諸如水或半液體組成物，諸如糖漿、酸奶和類似者）混合。然而，可將掩蓋氣味化合物（I）提供在任何適合的單位劑型內。

掩蓋氣味型調配物之包衣材料可採用提供實質上連續包衣且提供掩飾氣味的形式。包衣亦可提供控制化合物（I）的釋放。在掩蓋氣味劑型包衣中所使用之聚合物可為不溶性聚合物，諸如乙基纖維素。掩蓋氣味劑型之包衣材料可進一步包括塑化劑。

製備掩蓋氣味型醫藥調配物（諸如粉末狀調配物）之方法典型地包括將核心成分與包衣材料在稀釋劑中混合及將混合物噴霧乾燥，以形成掩蓋氣味型調配物。在溶劑中的醫藥活性成分及聚合物之噴霧乾燥包含將空氣流隨意地在乾燥室中噴霧至霧化懸浮液中，引起溶劑蒸發及留下以聚合物包衣材料包衣之化合物（I）。

關於溶劑，諸如二氯甲烷，在乾燥室中的溶劑濃度典型地維持在約 40,000 至約 100,000 ppm 之有機溶劑。用於

此等溶劑之噴霧乾燥法可在約 5°C 至約 35°C 之加工溫度進行。劑型的噴霧乾燥可利用設置在並流或混流式噴霧乾燥機中的旋轉、氣動或壓力式霧化；或其各種變型進行。可將乾燥空氣加熱或冷卻，以控制乾燥速率。可使用低於溶劑沸點的溫度。入口溫度可為約 40 至約 120°C 及出口溫度約 5°C 至 35°C。

可使包衣形成最優化，以符合材料或應用的要求。控制方法參數容許形成從濃稠、連續、非多孔包衣至更多孔微膠囊/聚合物基質為範圍之包衣範圍，該等參數為諸如溫度、溶劑濃度、噴霧乾燥器容量、霧化空氣壓力、液滴尺寸、黏度和系統與溶劑系統中的空氣總壓力。

可使用後處理步驟移除任何殘餘溶劑。後處理可包括後乾燥步驟，包括將最終產物在盤上及/或在足以移除過量溶劑但不使化合物 (I) 降解之溫度下乾燥。乾燥溫度較佳在約 35°C 至約 40°C 之範圍內。一旦完成時，以適合的方法收集產物，諸如以儲袋過濾收集或旋風收集。

示例之掩蓋氣味型可咀嚼劑型包含約 10 微米至約 1.5 毫米直徑之微膠囊，其具有包含化合物 (I) 之核心及具有足以支撐咀嚼之彈力的聚合物混合物包衣。聚合物混合物包衣典型地包含約 30 至約 70 重量%之聚合物，其在至少約 30°C 之溫度形成聚合物膜（例如，乙基纖維素），及約 30 至約 70 重量%之共聚物，其在低於約 25°C 之溫度下形成聚合物膜。聚合物混合物包衣適合使劑型展現在此說明書早先討論之釋放輪廓。

在低於約 25°C 之溫度形成聚合物膜的共聚物典型為甲基丙烯酸酯共聚物（具有例如約 800,000 之重量平均分子量）或苯乙烯丙烯酸酯共聚物。

上述掩蓋氣味型化合物（I）劑型的核心可包含稀釋劑及/或塑化劑。適合的塑化劑包括（但不限於）聚乙二醇、甘油三乙酸酯、乙烯基吡咯啉酮、酞酸二丁酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸酯及其組合。

固體掩蓋氣味劑型（例如，以聚合物包衣之化合物（I）粉末）可在使用前於液體媒劑（諸如水）中重組成在液體媒劑中的懸浮液。此有利的是可重組之固體掩蓋氣味劑型典型地具有比許多液體掩蓋氣味劑型更長的半生期；且一旦重組之懸浮液具有適當的掩飾氣味。

本發明提供如申請專利範圍中所定義的經口服可輸送之醫藥組成物用於治療神經學及/或精神學病況之用途。

吾等以術語“神經及/或精神病況”包括從神經系統之病理學所衍生之所有病況。此等病況的特殊實例於下文更詳細說明。

用語“治療神經學及/或精神學病況”意欲包括用於神經學、神經精神病學、精神病學及神經變性疾病的急性、慢性及/或預防性治療。

據此，有許多可藉由投予或使用本發明組成物治療的病況。

本發明有用於選自下列的病況：精神分裂症；執拗性、頑固性或慢性精神分裂症；情緒性障礙；精神性病況；

情感性病徵；躁鬱症；燥症；抑鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；情緒不良病徵；循環性情感精神病徵；焦慮症；軀體形式病徵；人爲性病徵；分裂性病徵；性功能病徵；飲食病徵；睡眠症；失調症；物質-相關病徵；快感缺乏；譫妄；認知損害；與神經變性疾病相關之認知損害；由神經變性疾病引起之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛（痛）；精神障礙；自閉症；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行爲障礙；及唐氏症候群。

除了化合物（I），本發明組成物可包含一或多種活性劑。

例如，本發明組成物可包含另一非典型的抗精神病藥（例如，阿立哌唑、奧氮平、喹硫平、利培酮、氮磺必利、氮氮平、氮丙嗪或氟哌啶醇癸酸鹽）、抗帕金森氏症劑（例如，L-DOPA、多巴胺拮抗劑）、鎮靜劑（例如，苯並二氮雜卓鎮靜劑或非巴比妥鹽（non-barbiturate）鎮靜劑）、削懼劑（例如，苯並二氮雜，諸如勞拉西泮、氮氮卓、氮羰氧二氮卓（oxazepam）、氮拉酸（clorazepate）、地西泮及阿普唑侖）、抗抑鬱藥和情緒安定劑（例如，拉莫三嗪、鋰、丙戊酸鹽、卡馬西平和奧卡馬西平）。

抗帕金森氏症劑可用於治療與神經抑制劑使用有關的遲發性運動不能。當非典型的抗精神病藥的肌肉副作用使病患不舒服時，則顯示需要亦稱爲“副作用藥物”之抗帕

金森氏症劑。抗帕金森氏症劑典型為抗膽鹼能藥，實例包括苯紮托品（benztropine）甲磺酸鹽、苯海索（trihexyphenidyl）、丙環定（procyclidine）和金剛烷胺（amantadine）。

適合的抗抑鬱藥包括三環抗抑鬱藥（諸如阿米替林，丙米嗪，多塞平和氫米帕明）、單胺氧化酶 A 或 B 抑制劑（諸如苯乙肼（phenelzine）和增賽普明（tranylcypromine））、四環抗抑鬱藥（例如，馬普替林）和血清素再吸收抑制劑（諸如氟西汀、cipramil、S-cipramil，帕羅西汀和舍曲林鹽酸鹽）、血清素與正腎上腺素再吸收抑制（諸如文拉法辛和杜羅西汀）、正腎上腺素再吸收抑制（諸如委玻西汀和維洛沙嗪（viloxazine）），及所有其他類別的抗抑鬱藥。

當然，本文所述之化合物（I）調配物可用於治療除了精神分裂症以外的許多其他病況。此等病況可能需要以不同於關於精神分裂症治療的那些上述者之額外的活性劑（除了化合物（I）以外）。

本發明現將以下列的非限制性實例例證。

實例 1：化合物（I）組成物

30 毫克直接壓縮（DC）及濕式造粒（WG）的控制釋放之錠劑係如下文所述來製造。

直接壓縮錠劑

將表 3 中所列示之成分一起在行星式混合機中摻合 5 分鐘。將摻合物在旋轉製錠機中壓縮（使用 7.0 毫米直徑圓形 n/c 衝壓器）。錠劑破裂強度為 2.5 kp 至 3.5 kp。

表 3：直接壓縮組成物

成分	%	錠劑 毫克	批組 公克
化合物 (I)	20	30	100
Methocel (註冊商標) K4M	35	52.5	175
Avicel (註冊商標) PH 200	44	66	220
硬脂基反丁烯二酸鈉	1	1.5	5
	100	150	500

濕式造粒錠劑

在以純水濕式造粒之前，將表 4 中列示之成分（除了硬脂基反丁烯二酸鈉以外）一起在行星式混合機中摻合 5 分鐘。將濕粉末在 70°C 之入口溫度的流化床乾燥器中經 15 分鐘乾燥。乾燥之顆粒具有 2.5% 重量/重量之乾燥損失值。將顆粒通過 850 微米網篩過篩且與硬脂基反丁烯二酸鈉經 1 分鐘摻合。將 150 毫克摻合物在旋轉製錠機中壓縮（使用 7.0 毫米直徑圓形 n/c 衝壓器）。錠劑破裂強度為 5.0 kp 至 6.0 kp。

表 4：濕式造粒組成物

成分	%	錠劑 毫克	批組 公克
化合物 (1)	20	30	100
Methocel (註冊商標) K4M	35	52.5	175
Avicel (註冊商標) PH 200	39	58.5	195
PVPK30	5	7.5	25
硬脂基反丁烯二酸鈉	1	1.5	5
	100	150	500

PVPK30：聚乙炔吡咯啉酮 K30

在本文所引述之任何發表案中所揭示之內容（包括專利和專利申請案）特此以其經揭示之程度的完整內容併入本文以供參考。

本申請案係以美國臨時專利申請案號 61/471,911 及 61/580,540 為基礎，將其內容全不併入本文以供參考。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101111875

A61K 31/4709 (2006.01)

※申請日：101 年 04 月 03 日

※IPC 分類：C07D 409/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含 7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮之醫藥組成物與套組，以及彼之用途

Pharmaceutical composition and kit comprising 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-one and use thereof

二、中文發明摘要：

本發明提供一種與已知典型的抗精神病藥和非典型的抗精神病藥相比而具有更廣效的治療、引起較少的副作用及卓越的耐受性和安全性之藥物。本發明係關於一種含有下列者之組合的藥物：(I) 化合物，其為 7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，及(II) 至少一種選自下列者之藥：情緒安定劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素與專一性血清素抗抑鬱藥、抗焦慮藥、三環抗抑鬱藥、四環抗抑鬱藥、抗精神病藥及抗-ADHD 藥。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a medicament having a wider treatment spectrum, causing a fewer side effects and superior in tolerability and safety, as compared to known typical antipsychotic agents and atypical antipsychotic agents. The present invention related to a medicament containing (I) a compound which is 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-one or a salt thereof, and (II) at least one drug selected from the group consisting of a mood stabilizer, a serotonin reuptake inhibitor, a norepinephrine reuptake inhibitor, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, an antianxiety drug, a tricyclic antidepressant, a tetracyclic antidepressant, an antipsychotic drug and an anti-ADHD drug, in combination.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於預防或治療中樞神經系統疾病之醫藥組成物，其包含：

(I) 化合物，其為 7- [4- (4- 苯並 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌啶 -1- 基) 丁氧基] -1H- 喹啉 -2- 酮或其鹽，及

(II) 至少一種選自下列所組成之群組之藥：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥；

其中，

該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、艾司西酞普蘭 (escitalopram) 及其鹽；

該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛 (venlafaxine)、杜羅西汀 (duloxetine)、米那西藍 (milnacipran)、迪斯文拉法辛 (desvenlafaxine) 及其鹽；以及

該抗焦慮藥為地西泮 (diazepam) 或其鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 (II) 之藥為血清素再吸收抑制劑。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 (II) 之藥為血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 (II) 之藥為抗焦慮藥。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症；燥症；抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感精神病症；焦慮症；軀體形式病症；人為性病；分裂性病；性功能病症飲食病症；睡眠病症；失調症；物質-相關病症；快感缺乏；譫妄；認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉疾病 (autistic disorder)；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；及唐氏症候群。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：執拗性、頑固性或慢性精神分裂症；第 I 型燥鬱症；第 II 型燥鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；恐慌發作；恐慌症；廣場恐怖症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；全身性焦慮症；急性壓力症；歇斯底里症；軀體症狀病症；轉化性病；疼痛病症；疑心病；性功能障礙；性慾病症；性喚醒病症；勃起功能障礙；厭食症；飽食症；酒精濫用；酒精中毒；藥物成癮；興奮劑中毒；麻醉劑中毒；醫源性快感缺乏；精神或心理原因之快感缺乏；與抑鬱症有關快感缺乏；與精神分裂症相關之快感缺乏；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症、帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；

因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；及自閉症（autism）。

7. 一種用於預防或治療中樞神經系統疾病之醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥組成物及至少一種醫藥上可接受之載劑。

8. 一種用於預防或治療中樞神經系統疾病之套組，其包含

（I）含有下述化合物的醫藥組成物，該化合物為 7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，及

（II）含有至少一種選自下列者之藥的醫藥組成物：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥；

其中，

該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀（fluoxetine）、氟伏沙明（fluvoxamine）、帕羅西汀（paroxetine）、舍曲林（sertraline）、艾司西酞普蘭（escitalopram）及其鹽；

該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛（venlafaxine）、杜羅西汀（duloxetine）、米那西藍（milnacipran）、迪斯文拉法辛（desvenlafaxine）及其鹽；以及

該抗焦慮藥為地西泮（diazepam）或其鹽。

9. 一種（I）7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-

基) 丁氧基] -1H-喹啉-2-酮或其鹽之化合物及 (II) 至少一種選自下列者之藥用於製造藥物之用途，該 (II) 之藥係選自：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥，該藥物係藉由使用該 (II) 之藥與該 (I) 之化合物一起的組合治療來治療中樞神經系統疾病，其中將該 (I) 之化合物與該 (II) 之藥調配成單藥之一部分，或調配成欲同時或在不同的時間點投予之個別藥；

該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、艾司西酞普蘭 (escitalopram) 及其鹽；

該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛 (venlafaxine)、杜羅西汀 (duloxetine)、米那西藍 (milnacipran)、迪斯文拉法辛 (desvenlafaxine) 及其鹽；以及

該抗焦慮藥為地西泮 (diazepam) 或其鹽。

10. 一種至少一選自下列者之藥的用途，該藥係至少一選自下列者：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥，其係用於與 7-[4-(4-苯並 [b] 噻吩-4-基-哌啶-1-基) 丁氧基] -1H-喹啉-2-酮或其鹽之化合物一起用於製造治療中樞神經系統疾病之藥物；

其中，

該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：
氟西汀（fluoxetine）、氟伏沙明（fluvoxamine）、帕羅西汀（paroxetine）、舍曲林（sertraline）、艾司西酞普蘭（escitalopram）及其鹽；

該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛（venlafaxine）、杜羅西汀（duloxetine）、米那西藍（milnacipran）、迪斯文拉法辛（desvenlafaxine）及其鹽；以及

該抗焦慮藥為地西泮（diazepam）或其鹽。

11. 一種組合物用於製造預防或治療中樞神經系統疾病之藥物之用途，該組合物包含 7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽之化合物與至少一種選自下列者之藥的組合：氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、舍曲林、艾司西酞普蘭、文拉法辛、杜羅西汀、米那西藍、迪斯文拉法辛、地西泮及其鹽。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症；燥症；抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感精神病症；焦慮症；軀體形式病症；人為性病；分裂性病；性功能病症；飲食病症；睡眠症；失調症；物質-相關病症；快感缺乏；譫妄；認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉疾病（autistic disorder）；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；及唐氏

症候群。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之用途，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：執拗性、頑固性或慢性精神分裂症；第 I 型燥鬱症；第 II 型燥鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；恐慌發作；恐慌症；廣場恐怖症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；全身性焦慮症；急性壓力症；歇斯底里症；軀體症狀病症；轉化性病症；疼痛病症；疑心病；性功能障礙；性慾病症；性喚醒病症；勃起功能障礙；厭食症；飽食症；酒精濫用；酒精中毒；藥物成癮；興奮劑中毒；麻醉劑中毒；醫源性快感缺乏；精神或心理原因之快感缺乏；與抑鬱症有關快感缺乏；與精神分裂症相關之快感缺乏；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症、帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；及自閉症（autism）。

14. 一種含 7-〔4-〔4-苯並〔b〕噻吩-4-基-吡啶-1-基〕丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮或其鹽之化合物的醫藥組成物於製造預防或治療病患中樞神經系統疾病之藥物之用途，該病患被投與至少一種選自下列者之藥：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥；

其中，該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀（fluoxetine）、氟伏沙明

(fluvoxamine) 、 帕 羅 西 汀 (paroxetine) 、 舍 曲 林 (sertraline) 、 艾 司 西 酞 普 蘭 (escitalopram) 及 其 鹽 ；

該 血 清 素 與 正 腎 上 腺 素 再 吸 收 抑 制 劑 為 至 少 一 種 選 自 下 列 者 之 藥 ； 文 拉 法 辛 (venlafaxine) 、 杜 羅 西 汀 (duloxetine) 、 米 那 西 藍 (milnacipran) 、 迪 斯 文 拉 法 辛 (desvenlafaxine) 及 其 鹽 ； 以 及

該 抗 焦 慮 藥 為 地 西 泮 (diazepam) 或 其 鹽 。

15. 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 14 項 之 用 途 ， 其 中 該 中 樞 神 經 系 統 疾 病 為 選 自 下 列 者 之 中 樞 神 經 系 統 疾 病 ； 精 神 分 裂 症 ； 情 緒 性 障 礙 ； 精 神 性 病 症 ； 情 感 性 病 症 ； 躁 鬱 症 ； 燥 症 ； 抑 鬱 症 ； 情 緒 不 良 病 症 ； 循 環 性 情 感 精 神 病 症 ； 焦 慮 症 ； 軀 體 形 式 病 症 ； 人 為 性 病 症 ； 分 裂 性 病 症 ； 性 功 能 病 症 ； 飲 食 病 症 ； 睡 眠 症 ； 失 調 症 ； 物 質 - 相 關 病 症 ； 快 感 缺 乏 ； 譫 妄 ； 認 知 損 害 ； 嘔 吐 ； 動 暈 症 ； 肥 胖 症 ； 偏 頭 痛 ； 疼 痛 ； 精 神 障 礙 ； 自 閉 疾 病 (autistic disorder) ； 妥 瑞 氏 症 ； 抽 搐 症 ； 注 意 力 缺 乏 / 過 動 症 ； 行 為 障 礙 ； 及 唐 氏 症 候 群 。

16. 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 15 項 之 用 途 ， 其 中 該 中 樞 神 經 系 統 疾 病 為 選 自 下 列 者 之 中 樞 神 經 系 統 疾 病 ； 執 拗 性 、 頑 固 性 或 慢 性 精 神 分 裂 症 ； 第 I 型 燥 鬱 症 ； 第 II 型 燥 鬱 症 ； 內 源 性 抑 鬱 症 ； 重 症 抑 鬱 症 ； 憂 鬱 且 執 拗 性 抑 鬱 症 ； 恐 慌 發 作 ； 恐 慌 症 ； 廣 場 恐 怖 症 ； 社 交 恐 懼 症 ； 強 迫 症 ； 創 傷 後 壓 力 症 ； 全 身 性 焦 慮 症 ； 急 性 壓 力 症 ； 歇 斯 底 里 症 ； 軀 體 症 狀 病 症 ； 轉 化 性 病 症 ； 疼 痛 病 症 ； 疑 心 病 ；

性功能障礙；性慾病症；性喚醒病症；勃起功能障礙；厭食症；飽食症；酒精濫用；酒精中毒；藥物成癮；興奮劑中毒；麻醉劑中毒；醫源性快感缺乏；精神或心理原因之快感缺乏；與抑鬱症有關快感缺乏；與精神分裂症相關之快感缺乏；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症、帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；及自閉症（autism）。

17. 一種用於預防或治療中樞神經系統疾病之醫藥組合，其包含：

(I) 化合物，其為 7-〔4-〔4-苯並〔b〕噻吩-4-基-哌啶-1-基〕丁氧基〕-1H-喹啉-2-酮或其鹽，及

(II) 至少一種選自下列所組成之群組之藥：血清素再吸收抑制劑、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑、及抗焦慮藥；

其中，該醫藥組合包括分別調配的含該 (I) 之化合物的組成物以及含該 (II) 之藥的組成物，以及含該 (I) 之化合物的該組成物以及含該 (II) 之藥的該組成物係組合使用；

其中，

該血清素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：氟西汀（fluoxetine）、氟伏沙明（fluvoxamine）、帕羅西汀（paroxetine）、舍曲林（sertraline）、艾司西酞普

蘭 (escitalopram) 及其鹽；

該血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑為至少一種選自下列者之藥：文拉法辛 (venlafaxine)、杜羅西汀 (duloxetine)、米那西藍 (milnacipran)、迪斯文拉法辛 (desvenlafaxine) 及其鹽；以及

該抗焦慮藥為地西泮 (diazepam) 或其鹽。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥組合，其中該 (II) 之藥為血清素再吸收抑制劑。

19. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥組合，其中該 (II) 之藥為血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑。

20. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥組合，其中該 (II) 之藥為抗焦慮藥。

21. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥組合，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：精神分裂症；情緒性障礙；精神性病；情感性病；躁鬱症；燥症；抑鬱症；情緒不良病症；循環性情感精神病症；焦慮症；軀體形式病症；人為性病；分裂性病；性功能病症飲食病症；睡眠病症；失調症；物質-相關病症；快感缺乏；譫妄；認知損害；嘔吐；動暈症；肥胖症；偏頭痛；疼痛；精神障礙；自閉疾病 (autistic disorder)；妥瑞氏症；抽搐症；注意力缺乏/過動症；行為障礙；及唐氏症候群。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之醫藥組合，其中該中樞神經系統疾病為選自下列者之中樞神經系統疾病：執

拗性、頑固性或慢性精神分裂症；第 I 型燥鬱症；第 II 型燥鬱症；內源性抑鬱症；重症抑鬱症；憂鬱且執拗性抑鬱症；恐慌發作；恐慌症；廣場恐怖症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；全身性焦慮症；急性壓力症；歇斯底里症；軀體症狀病症；轉化性病症；疼痛病症；疑心病；性功能障礙；性慾病症；性喚醒病症；勃起功能障礙；厭食症；飽食症；酒精濫用；酒精中毒；藥物成癮；興奮劑中毒；麻醉劑中毒；醫源性快感缺乏；精神或心理原因之快感缺乏；與抑鬱症有關快感缺乏；與精神分裂症相關之快感缺乏；與阿滋海默症相關之認知損害；帕金森氏症與其他神經變性疾病；因阿滋海默症、帕金森氏症與相關之神經變性疾病所致之認知損害；精神分裂症之認知損害；因執拗性、頑固性或慢性精神分裂症所致之認知損害；及自閉症（autism）。