

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：951 328 52

※ 申請日期：95. 9. 06

※IPC 分類：A61k 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

藥學劑型及組成物/PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U. S. A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 古斯 克里斯南杜 / GHOSH, KRISHNENDU
2. 納吉 爾溫德 S. / NAGI, ARWINDER S.
3. 潘小紅 / PAN, XIAOHONG
4. 林 梅莉莎 / LIN, MELISSA
5. 林柏格 里昂 / LINBERG, LEONID
6. 蔡平 / CAI, PING
7. 布朗尼 艾立克 N.C. / BROWNE, ERIC N.C.
8. 貝納契斯 麥克 / BERNATCHEZ, MICHEL
9. 藍考 馬克 / LANKAU, MARK
10. 拉傑 桑吉塔 / RAJE, SANGEETA

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 4. -6. 美國 / U. S. A.
3. 中國 / CHINA

7. -9. 加拿大 / CANADA
10. 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：。

☒ 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、 2005/09/09、 60/715,417

☐ 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】

相關申請案之交互參照

此申請案主張2005年9月9日所提出的美國申請案案號
5 60/715,417之優先權，此公告全文以參考之方式併於本文。

發明領域

本發明係關於一種例如新穎的調配物，及傳遞4-氰基
-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-
丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相
10 關的化合物及/或新陳代謝產物之方法；和這些調配物的用
途及治療疾病之方法。

【先前技術】

發明背景

最近的資料已建議5-HT_{1A}受體係與認知過程有關。可
15 參見例如雀趣特 (Schechter) L.E. 等人之“列扣肉坦
(lecozotan)(SRA-333)：一種可提高麩胺酸鹽及乙醯膽鹼在
海馬中的刺激性釋放且擁有認知提高性質之選擇性血清素
1A受體拮抗劑”，*JPET* 314：1274-1289，**2005**。5-HT_{1A}受
體拮抗劑(4-氰基-N-[(2R)-[4-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁吡-5-
20 基)哌啶-1-基]丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸(列扣肉坦))，
其在試管內及活體內的多重藥理學試驗中之特徵為其可作
為治療認知障礙用的藥物。試管內之黏結及內在活性的測
量已闡明出列扣肉坦為一種強效及選擇性5-HT_{1A}受體拮抗
劑。使用活體內微透析可了解，列扣肉坦(0.3毫克/公斤皮

下注射)能拮抗因8-OH-DPAT之激發免疫反應劑量(0.3毫克/公斤皮下注射)所引發的海馬細胞外5-HT減少，且其單獨在10倍高的劑量下並無效應。列扣肉坦可明顯增強麩胺酸鹽及乙醯膽鹼在海馬的齒狀回中之氯化鉀刺激性釋放。慢慢

5 給藥列扣肉坦不會在5-HT_{1A}受體功能的行為模式適應症中引發5-HT_{1A}受體耐受性或去過敏性。在藥物鑑別力研究中，列扣肉坦(0.01-1毫克/公斤肌肉內注射)並非代替8-OH-DPAT，且可產生一劑量相關的5-HT_{1A}同效劑辨別刺激信號阻斷。在經時效處理的恆河猴(aged rhesus monkey)

10 中，列扣肉坦可在最理想之劑量(1毫克/公斤口服)下，於任務表現效率上產生明顯的改良。在狢猴中，由麩胺酸鹽性拮抗劑MK-801所引起(由知覺情結(perceptually complex)及視覺空間分辨來評估)及由海馬的特定膽鹼激素性病灶所引起(由視覺空間分辨來評估)之學習不足，可由列扣肉坦(2

15 毫克/公斤肌肉內注射)來徹底改變。列扣肉坦所影響的異種突觸本質(heterosynaptic nature)可在針對阿茲海默氏(Alzheimer's)症中，於潛在認知喪失之生化病狀上，對此化合物灌輸一新穎的作用機制。

因為4-氯基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二

20 噁吡-5-基)-哌吡-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺(列扣肉坦)及其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物、新陳代謝產物及其組合在阿茲海默症上的治療重要，重要的是，提供這些有效成分之調配物，以提供最理想的生物效性及功效。本發明係關於這些和其它重要的需求。

【發明內容】

發明概要

本發明尤其提供一種調配物，其包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺(亦指為列扣肉坦)、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物、新陳代謝產物及其組合。

由本發明所提供的化合物包括：

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽)及其結構相關的化合物及新陳代謝產物，其包括(但不限於)：

{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-胺或其醫藥上可接受的鹽；4-氰基-N-{(2S)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氰基-N-(2-哌啶-1-基-丙基)-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-丙基]-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-羥基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥

上可接受的鹽；

4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(3- 羥基 -2,3- 二氫 - 苯并 [1,4] 二
 呋喃-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥
 上可接受的鹽；

- 5 4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(2- 羥基 -2,3- 二氫 - 苯并 [1,4] 二
 呋喃-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥
 上可接受的鹽；

4- 氰基 -N-(2R-2-哌啶-1-基-丙基)-N-吡啶-2-基-苯醯胺
 其醫藥上可接受的鹽；

- 10 4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯
 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4-
 苯并二呋喃-5-基]-2-甲基丙基}-2,3-二氫-1,4-苯并二
 呋喃-5-基)哌啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯醯胺或其醫藥上
 可接受的鹽；

- 15 4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯
 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4-
 苯并二呋喃-5-基]丁基}-2,3-二氫-1,4-苯并二呋喃-5-基)哌
 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

- 20 4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯
 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4-
 苯并二呋喃-5-基]己基}-2,3-二氫-1,4-苯并二呋喃-5-基)哌
 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯
 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4-

苯并二喹啉-5-基]甲基}-2,3-二氫-1,4-苯并二喹啉-5-基)哌
 啉-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯醯
 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啉-1-基)-2,3-二氫-1,4-

- 5 苯并二喹啉-5-基]乙基}-2,3-二氫-1,4-苯并二喹啉-5-基)哌
 啉-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯醯胺或其醫藥上可接受的
 鹽；及

4-氰基-N-[2(R)-(4-氰基-苯醯胺基)-丙基]-N-吡啶-2-基
 -苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

- 10 在一個具體實施例中，該化合物為顆粒形式。在一個
 觀點中，該顆粒之平均直徑不超過約20微米。在另一個觀
 點中，該顆粒的平均直徑從約0.75至約10微米。在另一個
 觀點中，該顆粒之平均直徑從約2至約8微米。

- 本發明的組成物包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-
 15 苯并[1,4]二喹啉-5-基)-哌啉-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯
 醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-[4-(2,3-二
 氫-苯并[1,4]二喹啉-5-基)-哌啉-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-
 苯醯胺鹽酸鹽)、其如描述於本文之結構相關的化合物或新
 陳代謝產物。在某些具體實施例中，本發明之組成物包含
 20 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二喹啉-5-基)-哌
 啉-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的
 鹽形式，及一或多種結構相關的化合物及/或新陳代謝藥
 物。在某些具體實施例中，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-
 苯并[1,4]二喹啉-5-基)-哌啉-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯

胺或其醫藥上可接受的鹽形式，及其結構相關的化合物及/或新陳代謝產物，以顆粒形式存在於該組成物中。在一個觀點中，該顆粒之平均直徑不超過約20微米。在另一個觀點中，該顆粒的平均直徑從約0.75至約10微米。在另一個觀點中，該顆粒之平均直徑從約2至約8微米。在某些具體實施例中，該結構相關的化合物及/或新陳代謝產物，當以含有4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽)的組成物提供時，其每種的量皆少於約0.1重量百分比。在某些具體實施例中，本發明之組成物進一步包含一醫藥上可接受的載劑。

在某些具體實施例中，本發明之組成物及劑型(包括4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式)實質上無一或多種4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺之二聚物。如使用在此上下文中，“實質上無”意謂著該些二聚物每種將以少於約0.5重量%的量存在於該組成物中，每種的量少於約0.3重量%較佳，每種的量少於約0.2重量%更佳及每種的量少於約0.1重量%甚至更佳(以該組成物之總重量為準)；且每種在該劑型中的量少於約0.5重量%，每種的量少於約0.3重量%較佳，每種的量少於約0.2重量%更佳及每種的量少於約0.1重量%甚至更佳(以在該劑型中

的有效成分之重量為準)。因此，本發明提供一種調配物，其包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式，其實質上無4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺)及/或其它4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺之結構相關的化合物之二聚物。典型的4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺之二聚物如顯示在式7及8中。

本發明之劑型包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽)、如描述於本文之結構相關的化合物或新陳代謝產物。在某些具體實施例中，本發明之劑型將包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式，及一或多種結構相關的化合物及/或新陳代謝產物。在某些具體實施例中，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式及其結構相關的化合物及/或新陳代謝產物，以顆粒形式之劑型存在。在一個觀點中，該顆粒的平均直徑不超過約20微米。在另一個觀點中，該顆粒之平

均直徑從0.75至約10微米。在另一個觀點中，該顆粒的平均直徑從約2至約8微米。在某些具體實施例中，該結構相關的化合物及/或新陳代謝產物，當以4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽)之劑型提供時，其量少於約0.1重量%(以該劑型的總重量為準)。

名稱“有效成分”指為4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式(例如，4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽)、結構相關的化合物或新陳代謝產物(如顯示於本文中)及其醫藥上可接受的鹽。

在某些具體實施例中，除了有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式)外，該醫藥組成物及/或劑型包含至少一種速率控制聚合物及至少一種有機酸。在某些具體實施例中，該有機酸為檸檬酸酐、檸檬酸單水合物、抗壞血酸、天冬胺酸、麩胺酸、反丁烯二酸、蘋果酸或酒石酸。在某些具體實施例中，該有機酸為檸檬酸或多官能基有機酸。在某些具體實施例中，該至少一種釋放速率控制聚合物為甲基纖維素。在某些具體實施例中，該聚合物為羥丙基甲基纖維素、羥丙基

纖維素、羥乙基纖維素或羥丙基甲基纖維素酞酸酯。在某些具體實施例中，該羥丙基甲基纖維素為羥丙甲纖維素2208或2910(例如，美多秀(Methocel)TM K4M、美多秀TM K15M、美多秀TM K100M、美多秀TM E10M、美多秀TM E4M、
5 美多秀TM K100LV、美多秀TM E50LV、美多秀TM E5、美多秀TM E6或美多秀TM E15LV。在某些具體實施例中，該有機酸為檸檬酸及該速率控制聚合物為羥丙甲纖維素2208(例如，美多秀TM K4M優質(premium)CR及/或美多秀TM K100M優質CR)。

10 在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型進一步包含至少一種充填劑。在某些具體實施例中，該充填劑為微晶纖維素、乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、麥芽糖糊精、右旋糖、果糖、麥芽糖、甘露醇、澱粉或蔗糖。在某些具體實施例中，該微晶纖維素為經矽化的微晶纖維素及該乳糖為
15 乳糖單水合物。在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型更包含至少一種潤滑劑。在某些具體實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂、滑石、硬脂酸或膠態二氧化矽。此外，在某些具體實施例中，除了有效成分外，本發明之醫藥組成物及/或劑型包含至少一種速率控制聚合物、至少一種有機酸、至少一種充填劑及至少一種潤滑劑。
20

在某些具體實施例中，本發明之醫藥組成物及/或劑型於每份的有效成分下包含約2至約45或46份之釋放速率控制聚合物及約1至約5份之有機酸。在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型包含約0.4至約10毫克的有效成

分。在某些具體實施例中，本發明之醫藥組成物及/或劑型包含約50至約150毫克的速率控制聚合物、約5至約50毫克的有機酸、約85至約179毫克的充填劑及約1毫克的潤滑劑。在某些具體實施例中，其含有約2至約50毫克之有機酸。

5 在某些具體實施例中，除了有效成分(例如，4-氟基-N-{(2R)-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式)外，本發明之醫藥組成物及/或劑型包含至少一種充填劑及至少一種潤滑劑。在某些具體實施例中，該充填劑為微晶
10 纖維素、乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、麥芽糖糊精、右旋糖、果糖、麥芽糖、甘露醇、澱粉、蔗糖或其混合物。在某些具體實施例中，該充填劑為微晶纖維素、乳糖或其混合物。在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型進一步包含至少一種潤滑劑。在某些具體實施例中，該潤滑劑為硬脂
15 酸鎂、滑石、硬脂酸或膠態二氧化矽。在某些具體實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型於每份的有效成分下包含約15至約300份之充填劑及約0.1至約3份之潤滑劑。在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑
20 型包含約0.1至約5毫克的4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽形式。在某些具體實施例中，該醫藥組成物及/或劑型包含約80至約150毫克的一或多種充填劑及至少約0.75毫克的一或多種潤滑劑。

在某些具體實施例中，本發明之劑型為錠劑形式。在一個觀點中，該錠劑塗佈一薄膜。

在某些具體實施例中，本發明之組成物或劑型為一乾混合物形式。

- 5 本發明提供一種可提供本發明之組成物及劑型的方法。在某些具體實施例中，該組成物在有效形成其錠劑之條件下壓緊一段時間。在某些具體實施例中，該錠劑進一步塗佈一薄膜。

- 10 本發明亦提供一種包括混合該有效成分、至少一種速率控制聚合物及至少一種有機酸，因此形成一混合物的方法。在某些具體實施例中，該方法進一步包括在有效形成其錠劑之條件下壓緊該混合物一段時間。在某些具體實施例中，該錠劑進一步塗佈一薄膜。

- 15 本發明亦提供一種包括混合該有效成分、至少一種填充劑及至少一種潤滑劑，因此形成一混合物的方法。在某些具體實施例中，該方法進一步包括在可有效形成其錠劑之條件下壓緊該混合物一段時間。在某些具體實施例中，該錠劑進一步塗佈一薄膜。

在某些具體實施例中，本發明之劑型無鹼。

- 20 在某些具體實施例中，本發明提供一種將本發明之劑型、化合物或組成物給藥至哺乳動物(例如，人類)的方法及過程。在某些具體實施例中，該劑型、化合物或組成物經口服給藥。在一個觀點中，它們每12或24小時口服給藥一次。在另一個觀點中，它們每48小時口服給藥一次。在某

些特別佳的具體實施例中，給藥該劑型、化合物或組成物，以治療阿茲海默症。

在某些觀點中，本發明提供一種將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者的方法。在某些具體實施例中，該方法包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約5:1至約1.1:1。在某些具體實施例中，該 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約3:1至約1.1:1、約2.8:1至約1.1:1或約2.3:1至約1.1:1。在某些觀點中，在將單一劑量的口服劑型給藥至患者後，測量該 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，該口服劑型包含約5毫克的列扣肉坦。在某些觀點中，在患者群中之平均 $t_{\max}$ 為約3.5小時或較多，或約5小時或較多。在某些觀點中，在患者群中的平均 $C_{\max}$ 為約100奈克/毫升或較低。在某些具體實施例中，給藥這些劑型，以減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用。在某些具體實施例中，這些方法包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險，隨後將該口服劑型給藥至患者之步驟。在某些觀點中，該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

在某些具體實施例中，該給藥列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之方法包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者，且可在患者中達成一最

大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4:1至約1.1:1。在某些具體實施例中，該 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2.3:1至約1.1:1、約2:1至約1.1:1、約1.9:1至約1.1:1或約1.5:1至約1.1:1。在某些觀點中，於禁食群中，在穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，每日對患者提供約10毫克的列扣肉坦。在某些觀點中，在患者群中之平均 $C_{\max}$ 為約350奈克/毫升。在某些具體實施例中，給藥這些劑型可減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用。在某些具體實施例中，這些方法包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險，隨後將該口服劑型給藥至患者之步驟。在某些觀點中，該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

本發明亦提供一種包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者的方法，其可在患者群中達成一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中達成一平均24小時血漿濃度(C_{24})，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約5:1至約0.5:1。在某些觀點中，該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 之比率從約2.8:1至約1.1:1、約2:1至約1.1:1或約1.5:1至約1.1:1。在某些觀點中，在將單一劑量之口服劑型給藥至患者後，測量該 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在其它觀點中，於禁食群中，在穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，該口服劑型包含約5毫克的列扣肉坦。在某些具體實施例中，給藥這些劑型可減少與將列扣肉坦給藥至患者相關

之負面副作用。在某些具體實施例中，這些方法包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險，隨後將該口服劑型給藥至患者之步驟。在某些觀點中，該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

本發明亦提供一種包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者的方法，且可在患者群中達成一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中達成一平均12小時血漿濃度(C_{12})，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約3:1至約0.5:1。在某些具體實施例中，該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 之比率從約2:1至約1.1:1或從約1.5:1至約1.1:1。在某些具體實施例中，給藥這些劑型可減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用。在某些具體實施例中，這些方法包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險，隨後將該口服劑型給藥至患者之步驟。在某些觀點中，該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

在某些具體實施例中，本發明提供一種將列扣肉坦給藥至患者的方法，其包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至該患者，其中當在37°C下，於USP型式II溶解裝置中，以50 rpm，在900毫升的USP pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中測量，且對每種劑型使用一沉降劑時，該劑型具有一試管內溶解曲線，其在該裝置中，於約2小時的測量下將釋放出不超過40%之列扣肉坦；及在該裝

置中，於約十二小時的測量下將釋放出約50%至約85%之列扣肉坦。

在某些具體實施例中，本發明提供一種將列扣肉坦給藥至患者的方法，其包括將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型給藥至患者，及其可(i)在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物中將相等劑量之列扣肉坦給藥至該患者群而獲得的平均 $C_{\max}$ ；(ii)在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物中將相等劑量之列扣肉坦給藥至該患者群而獲得的 $t_{\max}$ ；及(iii)達成一列扣肉坦濃度對時間之曲線，該曲線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其與從立即釋放劑型中將相等劑量的列扣肉坦給藥至該患者群所獲得之AUC實質上相同。

在某些具體實施例中，該口服劑型可獲得約100奈克/毫升或較少的平均 $C_{\max}$ 及/或約4小時至約8小時之平均 $t_{\max}$ 及/或約2000至約2500奈克小時/毫升的平均AUC。在一個觀點中，於給藥單一劑量之口服劑型(例如，單一劑量5毫克的列扣肉坦)後，度量這些測量值。在某些具體實施例中，該口服劑型可獲得少於400奈克/毫升的平均 $C_{\max}$ (例如，約350奈克/毫升之平均 $C_{\max}$)，及/或約4小時至約8小時之平均 $t_{\max}$ 及/或約5500至約6300奈克小時/毫升之平均AUC。在某些觀點中，於禁食群中，在穩定狀態下度量這些測量值。在某些觀點中，每日將10毫克的列扣肉坦給藥至患者。在某些具體實施例中，給藥這些劑型可減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用。在某些具體實施例中，這些方法

包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險，隨後將該口服劑型給藥至患者之步驟。在某些觀點中，該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

5 圖式簡單說明

第1圖為在給藥單一劑量5毫克的列扣肉坦後，三種持續釋放型調配物與一種立即釋放型調配物之平均列扣肉坦濃度對時間的曲線圖。

第2圖為在接受多重口服劑量之立即釋放(每日兩次5毫克)及持續釋放(每日一次10毫克)調配物的阿茲海默症患者中，其平均列扣肉坦血漿濃度對時間數據之曲線圖。

第3圖為在接受單一及多重口服劑量(QD)之10毫克列扣肉坦持續釋放型調配物(如描述在實例8的部分2中)的阿茲海默症患者中，其列扣肉坦血漿濃度對時間數據之曲線圖。第1天顯示出0至24小時的資料。第28天顯示出0至72小時的資料。

第4圖為在接受多重口服劑量IR(5毫克)及SR(10毫克QD)調配物的阿茲海默症患者中，列扣肉坦平均血漿濃度對時間數據之比較曲線圖。

20 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明尤其提供一種調配物，其包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相

關的化合物及/或新陳代謝產物。如使用於本文，名稱“調配物”指為一化合物、組成物及劑型，諸如例如，立即釋放及持續釋放劑型。

本發明亦提供一種製造該調配物的製程及將其給藥至
5 哺乳動物之方法。

可使用於本發明之較佳調配物有可作用為血清素激活藥且具有5-HT_{1A}黏結活性的那些。特別是，該較佳的化合物可作用為5-HT_{1A}拮抗劑。參見例如US-B-6,784,294、
US-B-6,713,626、US-B-6,469,007、US-B-6,586,436、
10 US-A-5,710,149、US-A-6,127,357及WO 97/03982，此些公告其全文以參考之方式併於本文而用於全部目的。本發明之化合物和包含多於本發明之一種化合物的組成物可由熟知有機合成技藝之人士，利用熟知的方法，使用容易可獲得的試劑及起始物質來製備，參見例如，EP-B-0512755、
15 WO 97/03982、US-B-6,127,357、US-B-6,469,007、US-B-6,713,626、US-B-6,784,294及US-A-20030208075A1，此些公告其全文以參考之方式併於本文而用於全部目的。

此方法包括以胺基磺酸鹽4,5-二氫-5S-甲基-3-(2-吡啶基)-3H[1.2.3]嘔嗪啞-2,2-二氧化物來烷基化1-(2,3-二氫
20 -1,4-苯并二嘔啉-5-基)哌啉鹽酸，而獲得一胺基磺酸中間物，其可水解成{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二嘔啉-5-基)-哌啉-1-基]-丙基}吡啶-2-基-胺，然後以4-氰基苄醯基氯來處理該{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二嘔啉-5-基)-哌啉-1-基]-丙基}吡啶-2-基-胺，而獲得4-氰基

-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹼。以氫氯酸來處理4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹼，以獲得其鹽酸鹽。

- 5 在本發明的某些具體實施例中，進一步加工及純化一包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺及其醫藥上可接受的鹽之製劑。例如，在一個具體實施例中，將一包含p4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺(利用揭示於本文之方法來製備)的製劑溶解在有機溶劑中，以矽凝膠處理及過濾，以移除該結構相關的化合物(例如，由式7及8表示之二聚物)。然後，可濃縮及再結晶該剩餘產物，以提供例如4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽。
- 10
- 15

- 可使用本發明的較佳調配物來調整(例如，拮抗或同效)5-HT_{1A}受體活性及有用地治療疾病，諸如CNS病症，包括(但不限於)精神分裂症(及其它精神病，諸如妄想狂及壓力-抑鬱(mano-depressive)病症)、帕金森氏(Parkinson's)疾病及其它運動病症、焦慮(例如，廣泛性焦慮症、恐慌發作及強迫觀念及強迫行為症)、抑鬱(諸如，因血清素再吸收抑制劑及血清素正腎上腺素再攝取抑制劑之增效作用)、阿茲海默氏症、托雷德氏(Tourette's)症候群、偏頭痛、自閉症、注意力不足症及活動過度病症。較佳的調配物可有用地用
- 20

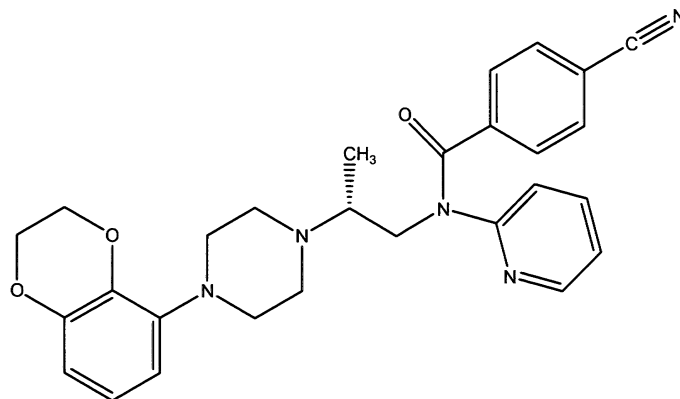
來治療睡眠障礙、社交恐懼症、疼痛、體溫調節病症、內分泌病症、小便失禁、血管痙攣、中風、不正常食慾障礙(諸如例如肥胖、厭食及食慾過旺)、性功能障礙及醇、藥物與尼古丁脫癮之治療。

- 5 本發明的較佳調配物亦可有用地用來治療認知障礙，包括(但不限於)與輕度知能障礙(MCI)相關之認知障礙、阿茲海默症及其它癡呆(包括路易體、血管及中風後癡呆)。根據本發明，亦可治療與外科程序、外傷性腦損傷或中風相關的認知障礙。再者，較佳的調配物可有用地用來治療
- 10 知障礙為一共病的疾病，諸如例如，帕金森氏症、自閉症及注意力不足病症。

- 儘管其在水中的溶解度高(在25°C下約51毫克/毫升)，以微粒化形式來提供4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺及其鹽較佳。就其本身來說，本發明提供一種調配物，其包含經微粒化及未經微粒化的形式之4-氰基
- 15 -N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物或新陳代謝產物。為了本發明之目的，微粒化
- 20 形式的化合物為具有平均直徑不超過約20微米之顆粒形式。需了解的是，本發明之化合物可為具有平均直徑大於約20微米的顆粒形式，例如具有平均直徑約20微米至約300或約500微米之顆粒形式。該顆粒具有平均直徑約10微米較佳，平均直徑從約0.75至約10微米更佳，從約2至約8微米

甚至更佳。微小化或顆粒尺寸減少方法已熟知，因此於本文中不詳細描述。

如將了解，可由下式表示出4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-5-苯醯胺；



式1

在本發明中，式1之化合物可製備成醫藥上可接受的鹽形式。如使用於本文，名稱“醫藥上可接受的鹽”指為從一醫藥上可接受的無毒酸所製備之鹽，包括無機鹽及有機鹽。合適的非有機鹽包括例如無機及有機酸，諸如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、蘋果酸、馬來酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸及其類似物。氫氯酸、氫溴酸、磷酸及硫酸特別佳，且鹽酸鹽最佳。

在某些具體實施例中，該包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-

丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽之調配物將亦包含一或多種結構相關的化合物(其可使用熟知的方法來偵測及定量)。此結構相關的化合物之實例包括(但不限於)由式2-9所表示的化合物及其醫藥上可接受的鹽之那些，包括例如：

{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氟基-N-[(2S)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氟基-N-(2-哌啶-1-基-丙基)-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4-氟基-N-[(2R)-2-哌啶-1-基-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氟基-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-丙基]-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氟基-N-[(2R)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-丙基]-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氟基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氟基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽；

4- 氰基 -N- {(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基]-2-甲基丙基}-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基)哌啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基 苄 醯 胺或其醫藥上

5 可接受的鹽；

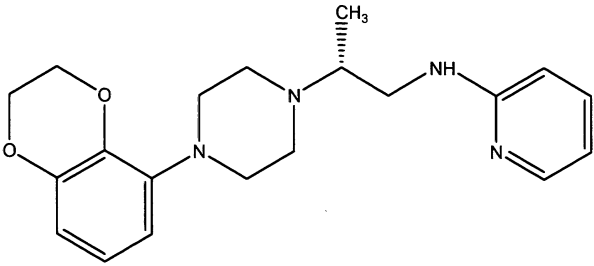
4- 氰基 -N- {(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基]丁基}-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基)哌 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基 苄 醯 胺或其醫藥上可接受的鹽；

10 4- 氰基 -N- {(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基]己基}-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基)哌 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基 苄 醯 胺或其醫藥上可接受的鹽；

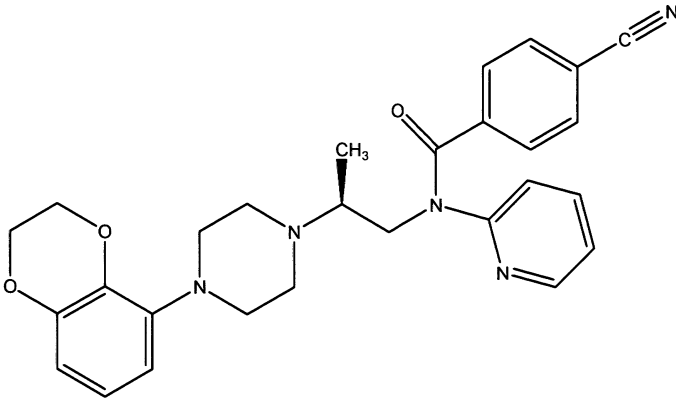
15 4- 氰基 -N- {(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基]甲基}-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基)哌 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基 苄 醯 胺或其醫藥上可接受的鹽；

20 4- 氰基 -N- {(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4- 氰基 苄 醯 基)(吡啶-2-基)胺基]-1-甲基乙基}哌啶-1-基)-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基]乙基}-2,3-二氫-1,4- 苯并二𠵼啶-5-基)哌 啶-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基 苄 醯 胺或其醫藥上可接受的 鹽；及

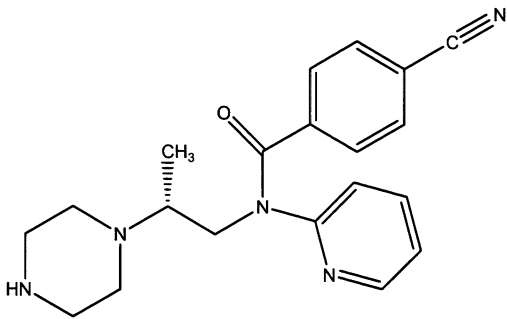
4- 氰基 -N-[2(R)-(4- 氰基 - 苄 醯 胺)-丙基]-N-吡啶-2-基 - 苄 醯 胺或其醫藥上可接受的鹽。



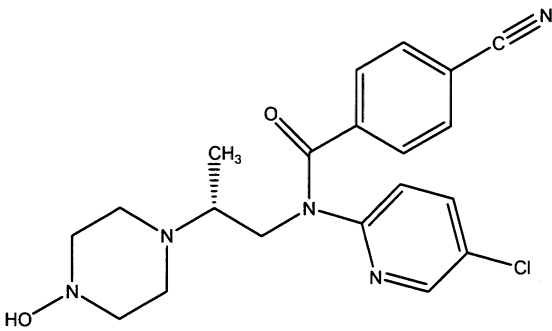
式 2



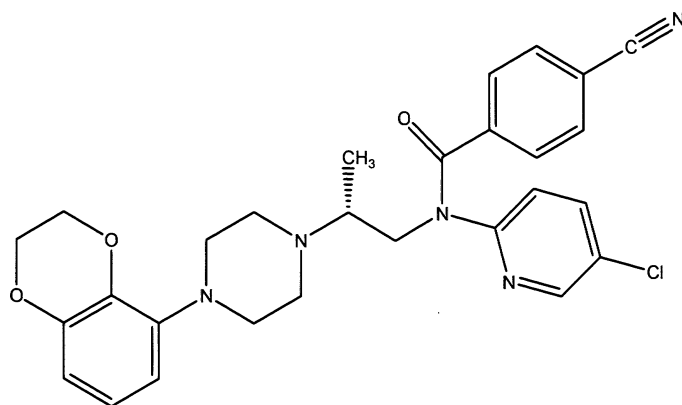
式 3



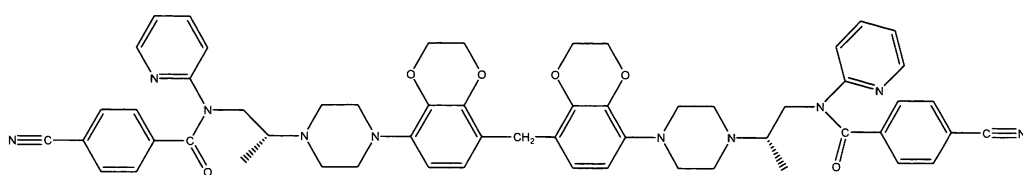
式 4



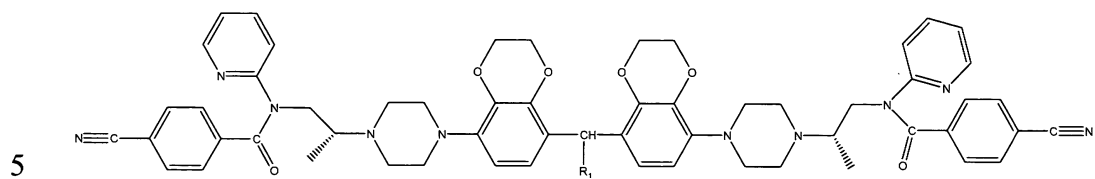
式 5



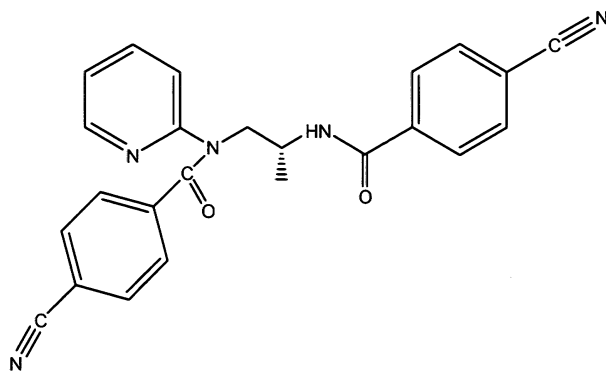
式 6



式 7



式 8



式 9

10 其中 R_1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在某些具體實施例中，本發明提供一種調配物，其包含一或多種由式2、3、4、5、6、7、8或9所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在本發明的某些觀點中，該些調配物將包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二

5 噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽，及一或多種式2、3、4、5、6、7、8或9之化合物或其醫藥上可接受的鹽。在某些具體實施例中，例如，本發明之調配物可包括4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯

10 胺或其醫藥上可接受的鹽、{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-胺或其醫藥上可接受的鹽、及4-氰基-N-{(2S)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽。因此，本發明提供一種包含4-氰基

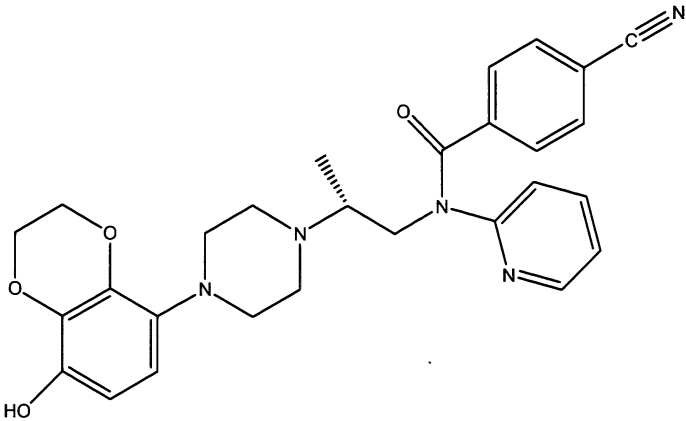
15 -N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽、{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-胺及4-氰基-N-{(2S)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽的調配物。當上

20 述描述之結構相關的化合物存在於含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽之組合物中時，前者佔支配量較佳及後者以少於約10%的量存在於該組成物中較佳，且存在量少於約5%更佳及此量少於約

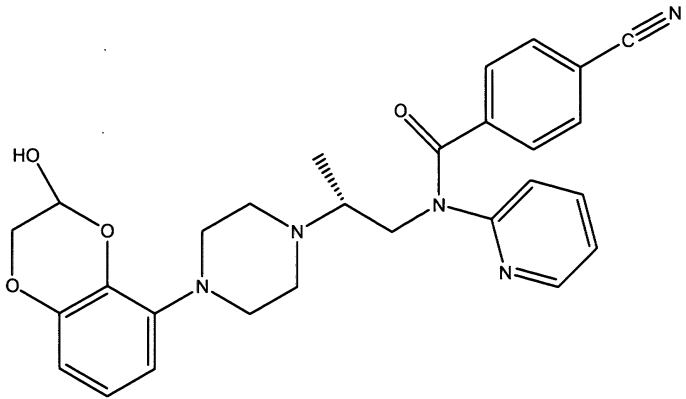
1%或0.1%甚至更佳(例如，其量在約0.08%至約0.27%間)。

4- 氟基 -N-{2-[4-(2,3- 二氫 - 苯并 [1,4] 二 噁 吩 -5- 基) - 哌 吩 -1- 基] - 丙 基} -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 包 括 一 個 對 掌 性 中 心，且可更大量地使用R-異構物。本發明之調配物(例如，
5 化合物、組成物或劑型)可包括R及S異構物二者，且不限於單一鏡像物或特別鏡像物的混合物。

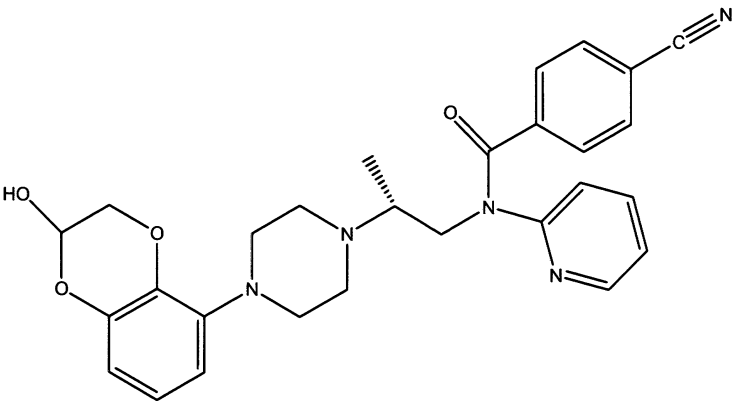
本發明亦提供一種調配物，其包含4- 氟基 -N-{(2R)-2-[4-(2,3- 二氫 - 苯并 [1,4] 二 噁 吩 -5- 基) - 哌 吩 -1- 基] - 丙 基} -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 的 新 陳 代 謝 產 物。該新陳代謝產
10 物包括(但不限於)4- 氟基 -N-{(2R)-2-[4-(8- 羥 基 -2,3- 二氫 - 苯 并 [1,4] 二 噁 吩 -5- 基) - 哌 吩 -1- 基] - 丙 基) -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽、4- 氟基 -N-{(2R)-2-[4-(3- 羥 基 -2,3- 二氫 - 苯 并 [1,4] 二 噁 吩 -5- 基) - 哌 吩 -1- 基] - 丙 基} -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽、4- 氟基 -N-{(2R)-2-[4-(2-
15 羥 基 -2,3- 二氫 - 苯 并 [1,4] 二 噁 吩 -5- 基) - 哌 吩 -1- 基] - 丙 基} -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽、及 4- 氟基 -N-(2R-2- 哌 吩 -1- 基 - 丙 基) -N- 吡 啶 -2- 基 - 苯 醯 胺 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽。如所了解，這些新陳代謝產物由式10-13表
示。將了解的是，這些新陳代謝產物可憑其本身的條件使
20 用作為一醫藥活性化合物，且以單獨或與其它醫藥活性化合物之組合的藥學劑型來使用。



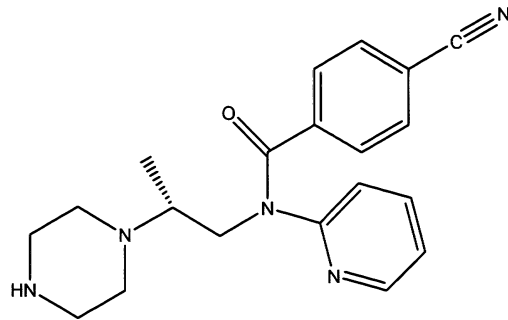
式 10



式 11



式 12



式 13

本發明提供一種包含一或多種有效成分之立即釋放及
 5 持續釋放劑型，例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并
 [1,4]二嘮咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡咩-2-基-苯醯胺、
 其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物及其具有5-HT_{1A}
 黏結活性的新陳代謝產物。

藥物“釋放速率”指為每單位時間從劑型中所釋放出的
 10 藥物量，例如，每小時釋放出的毫克藥物(毫克/小時)。可
 例如在技藝中已熟知之試管內劑型溶解測試條件下來計算
 藥物釋放速率。如使用於本文，“在給藥後”於特定的時間
 處所獲得之藥物釋放速率指為在適當的溶解測試完成後，
 於特定的時間處所獲得之試管內藥物釋放速率。進行溶解
 15 測試或釋放速率試驗的方法已在技藝中熟知。已釋放出特
 定百分比之在該劑型內的藥物之時間可提出如為“T_x”值，
 其中“x”為已釋放出的藥物百分比。在評估從口服劑型中所
 釋放出的藥物時，通常使用之參考度量為在該劑型內的藥
 物已釋放出70%或90%時的時間。對該劑型來說，此度量指
 20 為“T₇₀”或“T₉₀”。

對本發明之目的來說，名稱“立即釋放型調配物”指為一可從該調配物中提供相當快速及非逐漸釋放出的活性化合物之調配物；例如，一包括活性化合物且不會妨礙該活性化合物從該調配物中釋放出之快速溶解載劑的調配物。

- 5 此立即釋放型調配物缺乏釋放速率控制聚合物或其它會妨礙該活性化合物從該調配物中釋放出的物種，或所包含的此類聚合物或物種之量足夠少而不會阻礙從該調配物釋放出該活性化合物(相對於其它方面缺乏此聚合物或物種的相同調配物)。此立即釋放型調配物的實例之一有混合在微
- 10 晶纖維素(諸如，阿維梭(Avicel)[®](來自FMC股份(有限)公司(FMC Corporation)的商標))中的有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物或新陳代謝產物)，其可在少於0.25小時內，於
- 15 0.1N的HCl溶液中產生大於75%之有效成分溶解度。

- 如使用於本文，名稱“持續釋放”、“持續釋放型調配物”、“持續釋放劑量調配物”及其類似名稱指為一包含可妨礙該活性化合物從該調配物中釋放出之物質的調配物(相對於如上所述的“立即釋放”調配物，例如，相對於其它方面缺乏釋放速率控制聚合物或其它釋放阻礙物質的相同調配物)。因此，名稱“持續釋放”可應用至任何數目的延長釋放形式，且其視為實質上與延遲釋放、限時釋放、加長釋放、限時程式化的釋放、經限時釋放、經限時塗佈的釋放、持續釋放、慢速作用、長效作用、延遲作用、間隔釋放、
- 20

限時間隔釋放、延長作用、延長的作用及其類似名詞同義。

名稱“慢速釋放”、“中速釋放”及“快速釋放”意欲指為如描述於本文的持續釋放型調配物，其可以彼此相對呈慢速、中速或快速的速率來釋放該活性化合物。

- 5 將了解的是，該持續釋放型調配物可導致該活性化合物以一速率從該劑型中釋放出，使其能有效地增加到達最大治療濃度時將花掉的時間(如與立即釋放型調配物比較)，例如(不限於)其可增加50%或更多、100%或更多、150%或更多或200%或更多的時間(如與立即釋放型調配物比較，例如，與其它方面缺乏釋放速率控制聚合物或其它阻礙釋放物質的相同調配物比較)。該持續釋放型調配物亦可導致該活性化合物以一速率從該劑型中釋放出，使其能有效地減低該化合物的最大治療濃度(與立即釋放型調配物比較)，例如(不限於)其可減低至少10%、至少20%、至少
- 10 25%、至少30%、至少40%或至少50%(與立即釋放型調配物比較)。該持續釋放型調配物亦可導致該活性化合物以一速率從該劑型中釋放出，使其能有效地增加維持該活性化合物的醫藥有效濃度之時間量(相對於立即釋放型調配物)，例如(不限於)其可增加至少25%、至少50%、至少75%、至少
- 15 100%或至少125%的時間量(相對於立即釋放型調配物可維持該活性化合物之醫藥有效濃度的時間量)。滿足前述的任何標準即足以將一調配物製成該“持續釋放型”調配物。
- 20

本發明提供一種包括將所揭示的劑型給藥至患者以持續釋放出該有效成分之方法。在一個觀點中，從該劑型中

釋放出活性化合物的速率為零級數。在另一個觀點中，從該劑型中釋放出有效成分的速率為上升型。

如使用於本文，名稱“釋放速率控制聚合物”意欲指為任何合適於藥學劑型的聚合物物質，其可妨礙該藥物物質從此劑型中釋放出。該釋放速率控制聚合物可抑制該藥物在胃中釋放出較佳。該釋放速率控制聚合物為一可吸入及/或吸收液體，因此防止該藥物在胃中釋放出的水凝膠較佳。可在雷明頓氏醫藥科學(*Remington's Pharmaceutical Sciences*)(第18版，由珍拿羅(Gennaro)編輯，馬克出版公司(Mack Publishing Co.)，伊士頓(Easton)，PA，1990)中發現合適的釋放速率控制聚合物實例。

合適於使用在本發明中的某些較佳釋放速率控制聚合物包括(但不限於)羥丙基纖維素類、甲基纖維素類、聚甲基丙烯酸酯類、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、醋酸纖維素、乙基纖維素類、羥乙基纖維素類、羥甲基纖維素類、羥丙基乙基纖維素類、聚醋酸乙烯酯-酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、聚環氧乙烷類、羥丙基甲基纖維素類(諸如例如，羥丙甲纖維素2208及2910)及其二或更多種之組合。合適的釋放速率控制聚合物可從商業來源購得，諸如美多秀TM K4M、美多秀TM K15M、美多秀TM K100M、美多秀TM E4M、美多秀TM K100LV、美多秀TM E50LV、美多秀TM E5、美多秀TM E6、美多秀TM E15LV；及可從卡樂康(Colorcon)購得的蘇利釋(Surelease)TM；及尤追吉特(Eudragit)TM、RS尤追吉特TM RL(可從隆公司(Rohm GmbH & Co.)購得)。在

某些具體實施例中，本發明之調配物將包含高密度基質形成的羥丙基甲基纖維素、低密度基質形成的羥丙基甲基纖維素或其組合。

5 本發明之持續釋放型調配物包含至少一種釋放速率控制聚合物。該釋放速率控制聚合物在該調配物中的範圍從約10%至約75重量%較佳，且約20%至約60重量%更佳。在本發明的一個具體實施例中，該釋放速率控制聚合物在250毫克的劑型中之量為約50至約150毫克。在某些具體實施例中，該釋放速率控制聚合物為纖維素醚，諸如例如，基質
10 形成的羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素或羥乙基纖維素，例如，美多秀™ K4M優質CR或美多秀™ K100M優質CR。

除了包含至少一種釋放速率控制聚合物外，本發明之持續釋放劑型通常包含至少一種可改善在腸中的釋放速率
15 之試劑(例如，有機酸)。對使用於本文來說，名稱“有機酸”包括任何可由哺乳動物安全攝取的酸。雖然不意欲由任何特別的理論所限制，咸信該酸可改善該藥物產物在腸中的釋放度。合適於使用在本發明中的有機酸實例包括(但不限於)酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、天冬胺酸、麩胺酸、甘
20 胺酸鹽酸、己二酸、琥珀酸、抗壞血酸、油酸或檸檬酸。較佳的有機酸有檸檬酸或多官能基有機酸。該有機酸在該調配物中的範圍從約1%至約30%較佳，從約2%至約10重量%更佳。在本發明的一個具體實施例中，該有機酸在250毫克的劑型中之量可從約5至約50毫克，從約5至約25毫克較

佳。在某些具體實施例中，該有機酸的量從約2至約50毫克。

該持續釋放型調配物實質上無鹼較佳。對使用於本文中來說，實質上無鹼的調配物、劑型或組成物指為該調配物、劑型或組成物含有少於約10%的鹼，少於約5%的鹼較佳及少於約1%或0.1%的鹼更佳。如使用於本文，名稱“鹼”指為一功能作為質子接受者的化學化合物。

除了該活性化合物及釋放速率控制聚合物外，本發明之調配物可包含任何多種可授予該調配物有益的性質之其它物質。此物質包括例如溶解度改質劑，諸如界面活性劑，諸如例如，硫酸月桂酯鈉、酸性化合物、抗氧化劑、pH改質劑、螯合劑、充填劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、安定劑、賦形劑(包括可溶於水的賦形劑，諸如糖類；及水分散賦形劑，諸如例如，微晶纖維素、膠態二氧化矽、經矽化的微晶纖維素及澱粉)。在某些具體實施例中，在pH約6或較低(例如，在pH約1至約6)下提供該調配物。

該可溶於水的賦形劑或水分散賦形劑之非為限制的實例包括乳糖、甘露醇、蔗糖及其類似物。該可溶於水的賦形劑可依所需之特別的治療目標而存在於一定範圍內(重量百分比)。對使用於本發明中來說，除非其它方面有所提及，否則百分比及份皆以重量份或重量百分比來表示。通常來說，可溶於水的賦形劑範圍可例如從約0%至約50%或至約99%，或從約2%至約25%。該水可分散的賦形劑實例包括微晶纖維素、膠態聚矽氧二氧化物、經矽化的微晶纖維素(普羅梭夫(Prosolv)TM)、澱粉類、交聯羧甲纖維素鈉及

其類似物。

該安定劑之非為限制的實例包括抗氧化劑，諸如BHA、BHT、抗壞血酸類、生育酚類及其類似物。合適的金屬螯合劑之非為限制的實例包括EDTA、檸檬酸及其類似物。該pH改質劑之非為限制實例包括檸檬酸、反丁烯二酸及其類似物。該結合劑之非為限制的實例包括澱粉類、PVP(聚乙烯吡咯啉酮)、HPMC(羥丙基甲基纖維素類)、HPC(羥丙基纖維素)及其類似物。該流動輔助劑之非為限制的實例包括硬脂酸鎂及其類似物。該溶解度改質劑之非為限制的實例包括界面活性劑，如硫酸月桂酯鈉或聚山梨酸酯(例如，屯(Tween)80)及其類似物。

在較佳的具體實施例中，本發明之持續釋放型調配物包含該有效成分、至少一種釋放速率控制聚合物、有機酸、至少一種充填劑及至少一種潤滑劑。

該潤滑劑的實例包括(但不限於)硬脂酸、硬脂酸鎂、山俞酸甘油酯、滑石、礦物油(在PEG中)、膠態二氧化矽及其類似物。但是，可察知的是，可在描述於本文的調配物中使用任何已在技藝中熟知之潤滑劑。該潤滑劑的範圍可例如從約0.2%至約5重量%。在本發明的一個具體實施例中，該潤滑劑於250毫克劑型中的量為約1毫克。

該充填劑之實例包括(但不限於)經矽化的微晶纖維素、微晶纖維素、纖維素醋酸酯、纖維素二醋酸酯、纖維素三醋酸酯、乳糖單水合物、無水乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣(例如，二元無水物)、麥芽糖糊精、右旋糖、果糖、麥芽糖、

甘露醇、澱粉、澱粉(例如，經預膠凝化)、蔗糖及乳糖。但是，需察知的是，可在描述於本文的調配物中使用任何已在技藝中熟知之充填劑。該充填劑的範圍可例如從約25%至約75%，或至約99重量%。在本發明的一個具體實施例(例如，典型的持續釋放型調配物)中，存在於250毫克的劑型中之充填劑量從約85至約179毫克。

本發明之持續釋放劑型可包含任何方便的百分比及份(相對於其它成分)之該活性化合物。典型來說，該調配物所包含的有效成分(以百分比)從約0.3%至約25%，較佳為約0.3%至約15%。在某些具體實施例中，該調配物所包含的有效成分(以百分比)從約1%至約25%，較佳為約2%至約15%。

在較佳的具體實施例中，該持續釋放型調配物將包含約2至約46份之釋放相對控制聚合物及約0.4至約10份的藥劑，以改善每份有效成分在腸中的釋放速率。包含約10至約46份的釋放速率控制聚合物及約1至約5份的藥劑更佳，以改善每份的有效成分在腸中之釋放速率。

例如，在一個具體實施例中，一快速持續釋放型調配物在每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約10份的釋放速率控制聚合物及約5份的有機酸。

在另一個具體實施例中，一中速持續釋放型調配物於每份的有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約10份的釋放速率控制聚合物及約5份的有機酸。

[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約25份之釋放速率控制聚合物及約5份的有機酸。

5 在另一個具體實施例中，一慢速持續釋放型調配物於每份的有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約30份之釋放速率控制聚合物及約1份的有機酸。

10 在另一個具體實施例中，該持續釋放型調配物於每份的有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約18份之釋放速率控制聚合物及約1份的有機酸。

15 在另一個具體實施例中，該持續釋放型調配物於每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約46份的釋放速率控制聚合物及約1份之有機酸。

20 在某些具體實施例中，該持續釋放型調配物包含約5毫克的有效成分、約50至150毫克之釋放速率控制聚合物、約5至約50毫克的有機酸、約85至約179毫克之充填劑及約1毫克的潤滑劑。

在某些具體實施例中，該持續釋放型調配物包含約2毫克的有效成分、約50至150毫克之釋放速率控制聚合物、約

2至約50毫克的有機酸、約85至約179毫克之充填劑及約1毫克的潤滑劑。

在某些具體實施例中，典型的持續釋放型調配物在250毫克之錠劑中包含約5毫克的有效成分及約50毫克的釋放速率控制聚合物。此典型的調配物可進一步包含例如約169毫克之充填劑、約25毫克的有機酸(或其它可改善在腸中的釋放速率之試劑)及約1毫克的潤滑劑。

在某些具體實施例中，典型的持續釋放型調配物在250毫克之錠劑中包含約5毫克的有效成分及約125毫克之釋放速率控制聚合物。此典型的調配物可進一步包含例如約94毫克之充填劑、約25毫克的有機酸(或其它可改善在腸中的釋放速率之試劑)及約1毫克之潤滑劑。

在某些具體實施例中，典型的持續釋放型調配物在250毫克之錠劑中包含約5毫克的有效成分及約150毫克之釋放速率控制聚合物。此典型的調配物可進一步包含例如約89毫克之充填劑、約5毫克的有機酸(或其它可改善在腸中之釋放速率的試劑)及約1毫克之潤滑劑。

在某些具體實施例中，典型的持續釋放型調配物在250毫克之錠劑中包含約5毫克的有效成分及約92毫克之釋放速率控制聚合物。此典型的調配物可進一步包含例如約150毫克之充填劑、約5毫克的有機酸(或其它可改善在腸中之釋放速率的試劑)及約1毫克之潤滑劑。

在某些具體實施例中，典型的持續釋放型調配物在250毫克之錠劑中包含約2毫克的有效成分及約92毫克之釋放

速率控制聚合物。此典型的調配物可進一步包含例如約150毫克之充填劑、約2毫克的有機酸(或其它可改善在腸中之釋放速率的試劑)及約1毫克之潤滑劑。

由本發明所思量的持續釋放型調配物可為任何合適於
5 給藥至哺乳動物之形式且不限於顯現於此的實例。

在某些具體實施例中，本發明之調配物為經塗敷的丸粒或球形形式。此調配物之一個非為限制實例為一球形物，其包括一在惰性基質中的活性化合物核心，且塗敷以一如揭示於本文之釋放速率控制聚合物。合適的釋放速率
10 控制聚合物之非為限制的實例有描述於本文之與pH相依或無關的聚合物，諸如聚甲基丙烯酸酯類、尤追吉特TM IVS、尤追吉特TM RS/RL、醋酸纖維素、乙基纖維素類、羥丙基甲基纖維素類、羥丙基纖維素類、羥丙基乙基纖維素類及其類似物。

15 在某些具體實施例中，本發明之調配物為丸粒形式。此調配物之實例包括包含丸粒的那些，其中該丸粒包含一在惰性核心(例如，糖球)的表面上之活性化合物層，及一包含一或多種釋放速率控制聚合物的表面塗層。在其它具體實施例中，該調配物為膠囊形式(例如，硬或軟明膠膠囊
20 及/或粉末)。

在某些具體實施例中，本發明之調配物為錠劑形式。在此型式的典型調配物中之活性化合物的重量百分比從約0.3%至約25%，且約0.3%至約15%較佳。在某些具體實施例中，於此型式的典型調配物中之活性化合物的重量百分比

為約1%至約25%，且約2%至約15%較佳。此錠劑之非為限制的實例有經共壓緊的錠劑，例如，“錠劑在錠劑中(tablet-in-tablet)”及基質錠劑。

該經共壓緊的錠劑可包括一核心及一外部壓緊塗層。

- 5 該核心及外部壓緊塗層的任一種或二者可包含該活性化合物及/或一或多種釋放速率控制聚合物。在某些具體實施例中，該劑型為一種經共壓緊的錠劑，其中該核心及外在壓緊塗層二者皆包括該活性化合物及至少一種釋放速率控制聚合物(其之一為羥丙基甲基纖維素較佳)。較佳的基質形成
- 10 聚合物包括選自於下列之羥丙基甲基纖維素：美多秀™ K4M、美多秀™ K15M、美多秀™ K100M、美多秀™ E10M、美多秀™ E10M、美多秀™ E4M、美多秀™ K4M、美多秀™ K100LV、美多秀™ E50LV、美多秀™ E5、美多秀™ E6、美多秀™ E15LV或其二或更多種之組合。

- 15 在某些具體實施例中，該錠劑為一種基質錠劑。該基質形成組成物可包括蠟、膠、聚環氧乙烷類、卡巴波類(carbapols)、羥丙基甲基纖維素類、羥丙基纖維素類、羥乙基纖維素類、聚甲基丙烯酸酯類或其它如描述於本文的釋放速率控制聚合物。在某些具體實施例中，此基質錠劑可
- 20 藉由將該活性化合物與基質形成聚合物混合在一起，及壓緊該混合物來製備。

在某些具體實施例中，該錠劑為一包括蠟基質的基質錠劑(matrix-tablet)。此錠劑可如下製備：例如，熔融一蠟(諸如巴西棕櫚蠟、十八醇十六醇混合物或脂肪酸或其組合)，

且一起加入該活性化合物與一充填劑(諸如微晶纖維素和其它賦形劑、充填劑、潤滑劑及其類似物)，並冷卻該混合物。所製備的調配物可選擇性塗敷或包含一或多種可溶於水的或釋放速率控制釋放聚合物。該蠟可以總量(以重量計)

5 例如約10%至約60%(從約20%至約40%較佳)存在於該調配物中。廣泛多種合適的蠟可適應本發明。此蠟之非為限制的實例包括巴西棕櫚蠟、十八醇十六醇混合物、脂肪酸或其二或更多種之混合物。該基質錠劑亦可包含一或多種如描述於本文的釋放速率控制聚合物。

10 在某些具體實施例中，該基質錠劑為一包含聚環氧乙烷基質的錠劑，其中該基質可例如(不限於)為聚環氧乙烷樹脂，諸如山崔波麗歐斯(Sentry Polyox)TM(聯盟碳化物股份(有限)公司(Union Carbide Corporation))或其相等物。合適的波麗歐斯包括波麗歐斯TM WSR N-10、N-6K、WSR-1105N
15 或WSR 303。波麗歐斯TM之分子量範圍可例如為100,000至7,000,000，或900,000至5,000,000。該聚環氧乙烷可以總量(以重量計)例如為該調配物之約5%或約10%至約40%或約75%存在於該調配物中，從約5%至約40%或從約10%至約20%較佳。該基質錠劑亦可包括一或多種如描述於本文的
20 釋放速率控制聚合物。

在某些具體實施例中，該基質錠劑為一包含一或多種如描述於本文的釋放速率控制聚合物(作為該基質形成聚合物)之錠劑。在某些具體實施例中，此錠劑包含一或多種如描述於本文的基質形成羥丙基甲基纖維素類作為該基質

形成聚合物。在某些較佳具體實施例中，可優良地使用高黏度的羥丙基甲基纖維素(諸如，美多秀TM K4M)，其量(以重量計)例如從約15%至約70%，且約18%至約50%較佳。亦可使用其它高黏度聚合物，諸如例如，美多秀TM K15M、美多秀TM K100M或美多秀TM E4M及其類似物。在某些具體實施例中，可使用低黏度的羥丙基甲基纖維素，諸如美多秀TM E5OLV、美多秀TM E5、美多秀TM E6或美多秀TM E15LV或其組合及其類似物。在某些具體實施例中，可在該基質中使用高黏度與低黏度羥丙基甲基纖維素二者。在某些具體實施例中，當該低密度的羥丙基甲基纖維素類之存在範圍從約15%至約70%(較佳約25%至約50%)時，該高密度之羥丙基甲基纖維素的存在量(以重量計)為約20%至約50%。

通常來說，該活性化合物或成分可包含在本發明之劑形的任何層中，且可使用釋放速率控制聚合物(其包含在含該活性化合物之層中；或在任何層中(包括包含該活性化合物之層)，例如腸溶衣)來達成該活性化合物之持續釋放。此腸溶衣亦可塗佈至包含該活性化合物的丸粒、小珠或橢球體，或該活性化合物可包含在該腸溶衣其自身中。

在本發明的基質錠劑調配物之某些具體實施例中，該活性化合物的存在量(以重量計)為約0.02%至約16%，較佳為約0.02%至約4%。

本發明之錠劑可塗敷可溶於水的薄膜塗層、著色劑，或可塗敷與pH相依或與pH無關的聚合物，以進一步控制該活性化合物之釋放速率。在某些具體實施例中，該錠劑塗

敷一底層、腸溶衣或外罩、或其任何組合。在某些較佳具體實施例中，本發明之調配物的錠劑塗敷一薄膜。

本發明提供一種用來製備包含 4- 氰基
-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-
5 丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相
關的化合物及/或新陳代謝產物之持續釋放型調配物的方
法及/或製程。在一個具體實施例中，於可有效形成錠劑之
條件下，壓緊一包含該有效成分與至少一種速率控制聚合
物及至少一種有機酸的組成物一段時間。在某些具體實施
10 例中，該錠劑進一步塗敷例如一薄膜。

在另一個具體實施例中，該有效成分與至少一種釋放
速率控制聚合物及最少一種有機酸混合，因此形成一混合
物。該混合物可在形成錠劑之條件下進一步壓緊一段時
間。在某些具體實施例中，該錠劑進一步塗敷例如一薄膜。
15 在較佳的具體實施例中，該混合物為一乾混合物。

在某些具體實施例中，利用滾筒壓實來製備該調配
物。例如，可藉由粒化接著研磨來製備一錠劑。在某些具
體實施例中，粒化該有效成分、充填劑(例如，微晶纖維素)
及聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素)，然後研磨。然後，混
20 合該經研磨的細粒與其它賦形劑(諸如例如，檸檬酸及硬脂
酸鎂)。

根據本發明，亦包括許多已存在可用來獲得持續釋放
型口服調配物的任何技術，其包括上述描述的那些、和微
及巨膠囊、纖維、聚合(高密度及低密度)及非聚合基質二

者、泡沫塑料、脂粒、微膠粒、凝膠、將藥物物理分散在聚合物、多孔、稍微多孔或非多孔基質中、吸附到離子交換樹脂上、與化學或生物可分解的基質及其類似物混合或吸附到其上面。可使用能讓該藥物達到單一最大濃度的方法來配製該活性化合物，或可將該藥物配製成能利用二或更多個波峰脈衝來輸送。可經由液體或固體劑型的方式來口服傳遞。該液體劑型包括糖漿、懸浮液、乳液、藥液醃及其類似物。該液體載劑可包括有機或水性鹼，且可進一步以合適的醫藥添加劑來改質，諸如溶解劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、增甜劑、調味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、黏度調節劑、安定劑或滲透調節劑(osmoregulators)、或其組合。該水性載劑亦可包括例如聚合物質或油。

本發明亦提供立即釋放劑型。本發明之立即釋放劑型可包含該有效成分，例如，4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-15 苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物或新陳代謝產物。如在該持續釋放型調配物中般，在某些具體實施例中，該有效成分可經微粒化。該立即釋放型調配物實質上無鹼較佳。

20 在較佳的具體實施例中，該立即釋放型調配物包含該有效成分、至少一種充填劑及至少一種潤滑劑。本發明之調配物可額外包括任何多種能對該調配物授予有益性質的物質。此物質包括例如溶解度改質劑(諸如界面活性劑，諸如例如，硫酸月桂酯鈉、酸性化合物)、充填劑、潤滑劑、

抗氧化劑、pH改質劑、螯合劑、崩解劑、結合劑、安定劑、賦形劑(其包括可溶於水的賦形劑，諸如糖類；及水分散賦形劑，諸如微晶纖維素、膠態聚矽氧二氧化物、經矽化的微晶纖維素及澱粉)。該潤滑劑的典型範圍從約例如0.2%至
5 約5重量%。在本發明的一個具體實施例中，該潤滑劑在150毫克劑型中之量從約0.5至約1毫克。該充填劑的範圍可例如從約70%至約99重量%。在本發明的一個具體實施例中，該充填劑在150毫克劑型中之量從約80至約149毫克。

● 本發明之立即釋放劑型可包括任何方便百分比及份
10 (相對於其它成分)的活性化合物。該調配物典型包含約0.05%至約10%百分比的有效成分。

例如，在一個具體實施例中，該立即釋放型調配物於每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或
15 其醫藥上可接受的鹽)下包含約297份的充填劑及約1.5份的潤滑劑。

● 在另一個具體實施例中，該立即釋放型調配物於每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫
20 藥上可接受的鹽)下包含約29份的充填劑及約0.15份的潤滑劑。

在另一個具體實施例中，該立即釋放型調配物於每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫

藥上可接受的鹽)下包含約148份的充填劑及約0.75份的潤滑劑。

在另一個具體實施例中，該立即釋放型調配物於每份之有效成分(例如，4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺或其醫藥上可接受的鹽)下包含約58份的充填劑及約0.3份的潤滑劑。

由本發明所預計的立即釋放型調配物可為任何合適於給藥至哺乳動物的形式，且不限於在此所顯現之實例。

10 本發明提供一種包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽及/或其新陳代謝產物之立即釋放型調配物的製備方法及/或製程。在一個具體實施例中，於可有效形成錠劑之條件下，壓緊一包含該有效成分與至少
15 一種充填劑及至少一種潤滑劑的組成物一段時間。在某些具體實施例中，該錠劑進一步塗敷例如一薄膜。

在某些具體實施例中，該有效成分與至少一種充填劑及至少一種潤滑劑混合，因此形成一混合物。在可形成錠劑之條件下，進一步壓緊該混合物一段時間。在某些具體
20 實施例中，該錠劑進一步塗敷例如一薄膜。

在某些具體實施例中，利用滾筒壓實來製備該調配物。

該立即釋放劑型可如持續釋放劑型般例如為一經塗敷的丸粒、球形、膠囊、粉末或錠劑形式。

因此，根據本發明，已提供持續釋放及立即釋放劑型，

其包括口服及非口服的持續釋放劑量調配物。因此，本發明包括許多已存在可用於立即釋放的非口服劑量調配物之每種技術。根據本發明之活性化合物可經由黏膜、陰道、直腸、眼睛、經皮、子宮內途徑及其類似途徑來傳遞。

- 5 因此，本發明尤其提供一種4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物及/或新陳代謝產物之劑型、一種立即傳遞4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物及/或新陳代謝產物之方法、及一種持續傳遞4-
10 氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物及/或新陳代謝產物超過一段延長的
15 時間週期之方法。在某些具體實施例中，可每24小時給藥該劑型一次、每12小時一次或每6小時一次。

- 描述於本文的劑型可經由許多途徑(包括口服給藥)來促進該活性化合物在哺乳動物中立即或持續釋放。在某些較佳的具體實施例中，該劑型包括化合物4-氰基
20 -N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺(其鹽酸鹽較佳，通常指為列扣肉坦)。

 在本發明的較佳具體實施例中，提供一種包含該藥物列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服持續釋放劑型。

在一個觀點中，包含列扣肉坦之持續釋放劑型(諸如描述於本文的那些)擁有經改良的藥物動力學曲線(如與立即釋放劑型比較)。當給藥至患者群時，包含列扣肉坦的口服劑型可在患者群中獲得平均最大(例如，波峰)的列扣肉坦血漿濃度($C_{\max}$)，及在患者群中獲得平均最小的列扣肉坦血漿濃度($C_{\min}$)。本發明之較佳持續釋放劑型將在患者群中減少其在 $C_{\max}$ 與 $C_{\min}$ 血漿程度間的變動。特別是，本發明之較佳持續釋放劑型將在患者群中減少其在最大與谷底血漿程度間的變化。

如使用於本文，有效成分(諸如，列扣肉坦)在血漿中的波峰或最大濃度($C_{\max}$)、有效成分(諸如，列扣肉坦)在血漿中於濃度對時間曲線(AUC)下之面積及有效成分(諸如，列扣肉坦)在血漿中到達最大血漿濃度的時間($t_{\max}$)，皆為熟知此技藝之人士所熟知的藥物動力學參數。(應用生物藥劑學及藥物動力學 (*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*)，第7章；史卡鈞(Scargle)及游(Yu)，第4版，1999)。除非其它方面有所指出，否則在禁食群中，於穩定狀態下測量該些藥物動力學參數。濃度對時間曲線可度量出在口服給藥一劑型後，於患者的血清中之有效成分的濃度對時間之關係。“ $C_{\max}$ ”為在將該劑型給藥至標的物後，於患者之血清中的有效成分之最大濃度。“ $t_{\max}$ ”為在將該劑型給藥至患者後，該有效成分於患者的血清中到達最大濃度之時間。在給藥該藥物後之任何時間點處的血漿藥物濃度提出為 $C_{\text{時間}}$ (如 $C_{9\text{小時}}$ 或 $C_{24\text{小時}}$)。“ $C_{\text{谷底}}$ ”指為在劑量區間

的底端處之血漿藥物濃度。“血漿藥物濃度”或“血漿濃度”通常表示為每單位體積的質量，典型為每毫升之奈克數。

熟知技藝之人士將察知，在各別患者中所獲得的血漿藥物濃度將由於在患者間對影響藥物之吸收、分佈、新陳代謝及排泄的許多參數上之變化性而變化。為此理由，除非其它方面有所指出，否則於本文中使用的從患者組(“患者群”)中所獲得的平均值。

如使用於本文，根據線性化/註銷(linear up/log down)梯形法則來計算該有效成分(例如，列扣肉坦)於血漿中之濃度對時間的曲線下之面積(AUC)。藉由比較到達最大濃度($C_{\max}$)的時間($t_{\max}$)來估計“傳遞速率”或“吸收速率”。使用無母數方法來分析 $C_{\max}$ 及 $t_{\max}$ 二者。使用變異數分析(ANOVA)來進行立即及持續釋放型調配物的藥物動力學之比較。 $P < 0.05$ 視為顯著。結果以平均值 $\pm$ SEM來提供。等值的藥物動力學參數通常指為該測試調配物對該參考調配物的藥物動力學參數之中心值的比率其90%之信賴區間包含在約0.8至約1.25內。

在本發明的一個觀點中，該持續釋放型調配物將在患者中達成一 $C_{\max}$ 及在患者中達成一 C_{24} ，其中在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約5:1至約1.1:1。在某些較佳具體實施例中，於患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約3:1至約1.1:1、約2.8:1至約1.1:1、約2.5至約1.1:1、約2.3:1至約1.1:1或甚至約2:1至約1.1:1或約1.5:1至約1.1:1。因此，在某些具體實施例中，在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均

比率為約5。在其它具體實施例中，在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率為約3、約2.8、約2.5或甚至約2.3、約2或約1.5。在某些具體實施例中，在將單一劑量的藥物給藥至患者後來測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，給藥5毫克之單一劑量的藥物。在其它具體實施例中，於禁食群中，在穩定狀態下測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。

在本發明的一個觀點中，該持續釋放型調配物將在患者中達成一 $C_{\max}$ 及在患者中達成一 C_{24} ，其中在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4:1至約1.1:1、約2.3:1至約1.1:1、約2:1至約1.1:1、約1.9至約1.1:1、約1.5:1至約1.1:1或約1.25:1至約1.1:1。因此，在某些具體實施例中，在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率為約2.3。在其它具體實施例中，在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率為約2、約1.9、約1.5或甚至約1.25。在一個觀點中，於禁食群中，在穩定狀態下(例如，在將該藥物之28次每日劑量給藥至患者後)測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，以10毫克的每日劑量來給藥該藥物。在其它具體實施例中，在將單一劑量的藥物給藥至患者後，測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。

在某些具體實施例中，在患者群中之 $C_{\max}$ 與 C_{12} 或 C_{24} 間的變化可由百分比變化來表現出其特徵。例如，在某些觀點中，在已給藥列扣肉坦之患者群中，其 $C_{\max}/C_{24}$ 或 $C_{\max}/C_{12}$ 之平均比率變化將不超過約250%。在其它具體實施例中，在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 或 $C_{\max}/C_{12}$ 的平均比率變化將不超過約100%、約50%、約30%或甚至約25%。在某些具體

實施例中，在穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{12} 或 C_{24} 。在其它具體實施例中，在將單一劑量的藥物給藥至患者後，測量 $C_{\max}$ 及 $C_{\min}$ 。

在本發明的某些觀點中，該持續釋放型調配物將在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ 及在患者群中達成一平均 C_{24} ，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約5：1至約1.1：1。在某些較佳具體實施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約2.8：1至約1.1：1、約2：4至約1.1：1、約2.3至約1.1：1、約2：1至約1.1：1、約1.5：1至約1.1：1或甚至約1.25：1至約1.1：1。

10 因此，在某些具體實施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 之比率為約5、約2.8、約2.4、約2.3、約2、約1.5或甚至約1.25。在一個觀點中，在將單一劑量之藥物至給藥患者後，測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。在某些具體實施例中，給藥5毫克的單一劑量藥物。在一個觀點中，於禁食群中，在穩定狀態下(例如，

15 在將該藥物之28次每日劑量給藥至患者後)，測量這些 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。

在本發明的一個觀點中，該持續釋放型調配物將在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ 及在患者群中達成一平均 C_{12} ，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 之比率從約3：1至約1.1：1。在某些較佳具體實施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率從約2.3：1至約1.1：1、約2：1至約1.1：1、約1.9至約1.1：1、約1.5：1至約1.1：1或約1.25：1至約1.1：1。因此，在某些具體實施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 之比率為約2.3。在其它具體實施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率為約2、約1.9、約1.75或甚至

20

約1.5、約1.4、約1.3、約1.25、約1.2或約1.1。在某些具體實施例中，在穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{12} 。在其它具體實施例中，在將單一劑量的藥物給藥至患者後，測量 $C_{\max}$ 及 C_{12} 。在某些具體實施例中，以5毫克的劑量給藥該藥物。

- 5 某些較佳的持續釋放型調配物可將列扣肉坦之治療程度維持超過24小時的劑量週期，從而可提供每日一次的劑量。較佳的持續釋放型調配物亦可減低與列扣肉坦治療相關的副作用之發生率或嚴重性。該負面副作用包括頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

- 10 減少副作用的發生率指為當在給藥立即釋放型列扣肉坦調配物之比較用的群組中進行度量時，在患者群中之副作用的發生率會減低，而非該副作用全部消失。

- 較佳的是，該具有經改良的藥物動力學曲線之持續釋放型調配物具有一溶解曲線，其在約2小時的度量處將釋放出不超過約40%之列扣肉坦，及在約12小時的度量處將釋放出約50至85%之列扣肉坦。
- 15

- 可於37°C下，使用裝置II(槳式)，以50 rpm，在900毫升的USP pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中(當傳至USP中時)，來測量該持續釋放型錠劑或口服劑型之溶解度。可對每種錠劑或劑型使用一沉降劑。在詳細指明的時間處採集該溶解媒質之經過濾的樣品。可在逆相高性能液相層析管柱上，利用色層分析法來分析該樣品且與熟知濃度的標準品一起，來測量所溶解的有效成分之量。藉由比較該樣品的色譜圖之波峰反應與伴隨所獲得的標準色譜圖之波峰反應，來測量
- 20

在每個樣品中的有效成分之濃度。

某些持續釋放型調配物可較佳地減低該列扣肉坦的波峰血漿程度，而在列扣肉坦的 $C_{\min}$ (例如，谷底)程度上或列扣肉坦在患者中之吸收範圍上沒有實質上的衝擊。當與立即釋放劑型比較時，該持續釋放型調配物可達成某些藥物動力學參數較佳。此立即釋放型調配物的一個實例有混合在微晶纖維素(諸如阿維梭[®] (FMC股份(有限)公司的商標)、乳糖單水合物及硬脂酸鎂中的列扣肉坦，其在0.1N的HCl溶液中，可於少於0.25小時內產生大於75%之有效成分的溶解度。

本發明之某些持續釋放型調配物可較佳地在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其低於在給藥立即釋放劑量形式的患者群中所達成之平均 $C_{\max}$ 。該平均波峰血漿程度減低至少約10%較佳，至少約20%更佳。在某些具體實施例中，該平均波峰血漿程度減低至少約30%或更多。在某些具體實施例中，該平均波峰血漿程度減低大於50%。單一劑量5毫克的口服劑量調配物在患者群中達成約100奈克/毫升或較低之平均 $C_{\max}$ 較佳。在本發明的另一個觀點中，10毫克的列扣肉坦之多重每日劑量可在患者群中達成約350奈克/毫升的平均 $C_{\max}$ 。在某些具體實施例中，在穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 。在其它具體實施例中，在將單一劑量的藥物給藥至患者後來測量 $C_{\max}$ 。

本發明的某些持續釋放型調配物可較佳地在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於在給藥立即釋放劑型之患者群中所

達成的平均 $t_{\max}$ 。該 $t_{\max}$ 為二倍、三倍或甚至四倍較佳。在本發明之某些具體實施例中，在給藥列扣肉坦的持續釋放劑型之患者群中所達成的平均 $t_{\max}$ 為約4至約8小時。

本發明之持續釋放型調配物可較佳地在患者群中達成一平均 $C_{\text{谷底}}$ ，其實質上等於在給藥立即釋放劑型之患者群中所達成的 $C_{\text{谷底}}$ 。維持可與由立即釋放劑型所獲得的那些谷底程度比較之谷底程度即可維持該有效成分的治療功效。本發明的較佳持續釋放型調配物應該可達成至少80%之平均 $C_{\text{谷底}}$ 超過24小時的區間，當與超過12小時區間的立即釋放劑型比較時。在某些具體實施例中，當與立即釋放劑型比較時，該平均 $C_{\text{谷底}}$ 為其至少約90%或至少約95%。

為了維持該治療功效，亦較佳的是，在24小時之劑量區間內從該持續釋放劑型所吸收的列扣肉坦總量(AUC)實質上等於從該立即釋放型調配物所吸收之列扣肉坦總量。因此，在較佳的具體實施例中，該持續釋放劑型可在患者群中達成一平均AUC，其實質上等於在給藥立即釋放劑型的患者群中所達成之平均AUC。例如，當與在24小時區間內的立即釋放劑型比較時，本發明的較佳持續釋放型調配物應該達成至少約80%之平均AUC。在某些具體實施例中，當與在24小時區間內的立即釋放劑型比較時，該平均AUC為其至少約90%或至少95%。該AUC應該不超過該立即釋放型調配物之AUC的約125%。

本發明提供一種包括將該持續釋放劑型給藥至患者的方法。在某些具體實施例中，給藥該持續釋放劑型，以在

患者中治療阿茲海默症。在某些具體實施例中，該給藥持續釋放劑型的方法亦包括透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險之步驟。在本發明的典型具體實施例中，為了根據本發明之方法來鑑別可治療的標的患者，

- 5 可使用經認可的篩選方法來測量在患者中之阿茲海默症狀況。在某些觀點中，可採取例行的醫療過程來決定該患者是否已經遭受或易於遭受一或多種與給藥立即釋放劑型的列扣肉坦相關之副作用。已經遭受一或多種這些副作用或易於遭受一或多種這些副作用之患者可透過給藥列扣肉坦
- 10 在副作用風險上分類為患者。在其它觀點中，可進行心電圖測量，以決定該患者是否具有任何心臟異常(例如，心搏數變慢)，其可指示出他或她可由具有減低的 C_{max} 之調配物來較好地治療。這些及其它例行的方法允許臨床醫生鑑別出需要使用本發明之方法及調配物治療的患者。

- 15 本發明的較佳持續釋放型調配物可在患者群中達成某些平均藥物動力學參數。可根據用來進行隨機化研究的標準程序來選擇患者群。該患者群包含至少12個經選擇的人，此些人沒有此種類的藥物將在其身體中引起代謝之方面的背景知識。

20 實例

實例1：鑑別4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二嘧啶-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺的新陳代謝產物

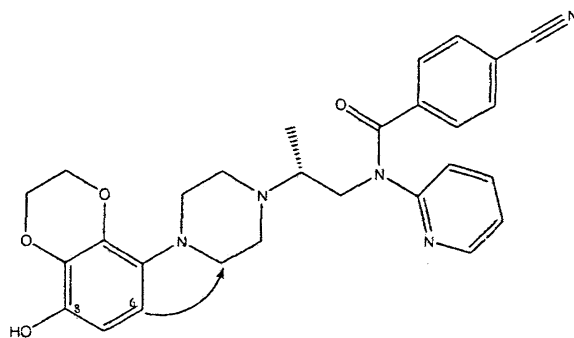
使用溶劑(包含10%的甲醇之醋酸乙酯)來萃取，接著進

行半製備型HPLC來分離出四種指為M8、M11、M12及M13的新陳代謝產物。在西泰拉(xTerra)C18管柱(7.8×300毫米，10微米)上進行半製備型HPLC來分離，且使用包含10 mM醋酸銨的梯度乙腈/水(pH=4.5)作為該動相。

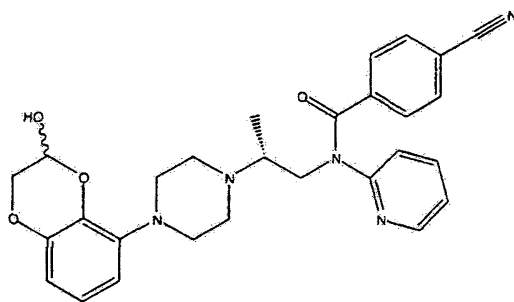
5 根據NMR及質譜資料來決定該新陳代謝產物的結構。對NMR來說，將全部的樣品溶解在CD₃CN中。對樣品M11來說，加入約10%的D₂O以增加溶解度。在全部樣品上獲得質子及COSY資料。對包含M11及M12的樣品來說，亦可獲得HSQC及HMBC資料以決定結構。

10 透過在二氫苯并-[1,4]二噁吡-哌吡部分處進行羥化來形成M11、M12及M13新陳代謝產物。進行NMR研究，以決定在這些新陳代謝產物中的羥化場所及確認M8之結構。

M11：M11之1D質子光譜顯示出2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡部分的二個芳香族質子，而取代如在母化合物中之3
15 個，此指示出在苯環上發生羥化。該二個質子訊號為雙峰，此建議已在C₆或C₈位置上發生羥化。為了區別二種位置異構物(regio isomer)，進行1D NOE實驗，因為對C₈羥化來說，在苯質子H₆與哌吡質子間預計有相當強的NOE相關聯性，但是對C₆羥化來說則無此關係。可在該1D NOE實驗中
20 更確切地觀察到此NOE相關聯性。因此，M11的結構如顯示在下列，其中該羥基在2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡部分的C₈上。



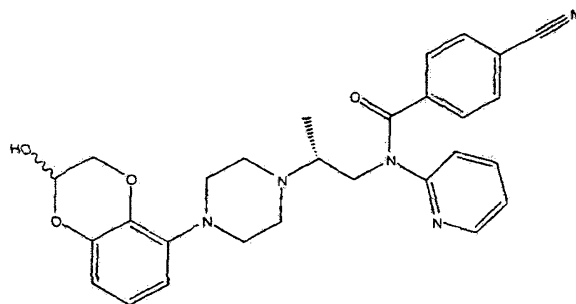
M12：M12的1D質子光譜比對該代謝物之預期更複雜。但是，小心分析該光譜建議該樣品包括異構物。比較M12代謝物與其母化合物之質子光譜指出，在M12中的芳香族部分及哌啶部分很完整。但是，該1,4-二哌啶環之質子相當不同。可在5.5、5.15及5.1 ppm處觀察到三個次甲基訊號。對樣品來說，這些次甲基質子可整合成一當量的質子。HSQC資料顯示出這些次甲基的碳偏移在80至88 ppm間，此建議在二哌啶亞甲基之一上經羥化。COSY光譜顯示出低磁場次甲基質子與二哌啶環的亞甲基質子相互相關，此証實在二哌啶環上經羥化。觀察到多於二組訊號的事實顯示出在該樣品中存在有對掌性異構物。該對掌性異構物是由酵素產生或經由在樣品純化步驟中之外消旋作用產生並不清楚。以該NMR結果為準，該M12之結構如下列所顯示：



M13：比較M13與M12的質子光譜建議M12與M13非常類似。在母化合物中所觀察到的全部芳香族質子皆可在M13中觀察到，此建議該芳香族部分在該代謝物中完整。已顯示出在M13中，亦可在二噁吩環上發生羥化。類似於

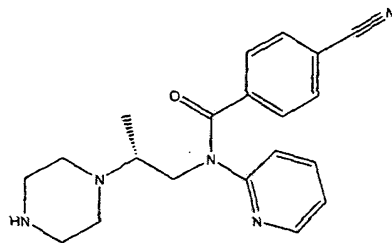
5 M12，該M13包括異構物，此如可由在5.5、5.19、5.10及4.86 ppm處觀察到的四個次甲基質子指出。需注意的是，這四個次甲基的訊號強度會隨著時間而改變，此建議該些異構物的比率已改變。在M12中可觀察到類似的改變。與M12的分析結果結合可顯示出，所觀察到之M12及M13的NMR光譜

10 不可代表其原始組分。該NMR分析指出M12及M13可藉由在二噁吩環(其各別與2及3位置相符合)上羥化而產生。M12及M13可重新排列且二者可經外消旋化。



M8：對此樣品獲得M8的質子及COSY光譜。根據由

15 DSM所進行的MS/MS分析，該資料與所建議之M8結構一致。該吡啶部分、哌啶部分及氰基-丙基苯醯胺部分全部完整。與該母化合物比較，唯一省略的基團為2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩部分。



實例2：與4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺具結構相關的化合物之鑑別

- 5 可鑑別出由式2-9所表示之結構相關的化合物。利用製備型色層分析法，從包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺的製劑，分離出該結構相關的化合物，其量約1毫克及純度約90%。利用核磁共振光譜、電灑離子化質譜儀及測量可
- 10 交換的質子數目來建立出結構。

- 如下進一步加工一包含4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸鹽之製劑。藉由以氫氧化鈉水溶液及醋酸乙酯來處理，將起始物質轉換成鹼。共沸乾燥所產生的醋酸乙酯
- 15 溶液，以庚烷來稀釋，以獲得3：1的醋酸乙酯/庚烷混合物及以矽凝膠處理。重覆地過濾及濃縮所得的混合物，以移除庚烷。在醋酸乙酯溶液中，以1.0當量在醋酸乙酯中的氯化氫來處理該鹼。將該產物溶解在經熱變質的乙醇中。過濾及濃縮該混合物。藉由冷卻來結晶該產物及利用過濾來
- 20 分離。乾燥最後的濾泥餅。此方法可減低4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺的二聚體雜質程度。

實例3：本發明的典型持續釋放型調配物

成分	成分功能	每錠劑的量(毫克)		
		快速	中速	慢速
活性核心：				
4- 氟基-N-{{(2R)-2-[4-(2,3- 二氫- 苯并 [1,4] 二 噁 吡-5- 基)- 哌 吡-1- 基]- 丙 基)-N-吡 啶-2-基- 苯 醯 胺鹽 酸 ^a	活性	5.0	5.0	5.0
矽化的微晶纖維素(普羅梭夫 [®] HD90)	充填劑	169.0	94.0	88.75
HPMC(美多秀 [™] K4M優質CR)	聚合物	50.0	125.0	37.5
HPMC(美多秀 [™] K100M優質CR)	聚合物	-	-	112.75
硬脂酸Mg NF	潤滑劑	1.0	1.0	1.0
無水檸檬酸	以改善在腸中的釋放速率	25.0	25.0	5.0
核心重量(毫克)		250	250	250
薄膜塗層：				
歐巴代(Opadry)白色(YS-1-18202A)	白色薄膜	7.5	7.5	7.5
歐巴代透明(YS-1-19025A)	透明薄膜	1.25	1.25	1.25
總錠劑重量(毫克)		258.75	258.75	258.75

a：可根據其釋放效力而需要調整該有效成分的量。

實例4：本發明的典型持續釋放型調配物。

成分	成分功能	每錠劑的量(毫克)	
4- 氰基 -N-{(2R)-2-[4-(2,3- 二氫 - 苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸 ^a	活性	5.0	2.0
微晶纖維素(阿維梭®PH 112)	充填劑	46.5	52.5
快速流動乳糖	充填劑	100.00	100.00
HPMC (美多秀™ K4M優質CR)	聚合物	55.00	55.00
HPMC (美多秀™ K100LV優質CR LH)	聚合物	37.50	37.50
硬脂酸Mg NF	潤滑劑	1.0	1.0
無水檸檬酸	以改善在腸中的釋放速率	5.00	2.00
核心重量(毫克)		250	250
歐巴代白色(YS-1-18202A)	白色薄膜	7.5	7.5
歐巴代透明(YS-1-19025A)	透明薄膜	1.25	1.25
總錠劑重量(毫克)		258.75	258.75

a：可根據其釋放效力而需要調整該有效成分的量。

實例5：本發明之典型立即釋放型調配物。

0.5毫克的錠劑

成分	要求(毫克)	重量/重量%	輸入量 (毫克/錠劑)
經微粒化的有效成分 ^{a,b}	0.5	0.33	0.50
乳糖單水合物，NF ^b		79.17	118.75
微晶纖維素，NF		20.00	30.00
硬脂酸鎂，NF		.50	0.75
總共		100.0	150.00

該有效成分為4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸。

a：該活性部分(自由態鹼)理論上為93%的4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸藥物物質。所加入的實際量以鹽酸藥物物質之效力為準。在上述表中所編列的輸入量以該有效成分的重量為準。

b：若該鹽酸藥物物質的效力不在100%處，必需調整該藥物物質的輸入量，使其與乳糖單水合物之輸入量的調整相符合。

c：包括過量。理論量為0.075公斤。

1.0毫克的錠劑

成分	要求(毫克)	重量/重量%	輸入量 (毫克/錠劑)
經微粒化的有效成分 ^{a,b}	1.0	0.67	1.0
乳糖單水合物，NF ^b		78.83	118.25
微晶纖維素，NF		20.00	30.00
硬脂酸鎂，NF		0.50	0.75
總共		100.0	150.00

該有效成分為4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸。

a：該活性部分(自由態鹼)理論上為93%的4-氟基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌啶-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸藥物物質。所加入的實際量以該鹽酸藥物物質之效力為準。編列在上述表中的輸入量以該有效成分之重量為準。

b：若該鹽酸藥物物質的效力不在100%，必需調整該藥物物質的輸入量，以與該乳糖單水合物之輸入量的調整相符合。

c：包括過量。理論量為0.075公斤。

2.5毫克的錠劑

成分	要求(毫克)	重量/重量%	輸入量 (毫克/錠劑)
經微粒化的有效成分 ^{a,b}	2.5	1.67	2.50
乳糖單水合物, NF ^b		77.83	116.75
微晶纖維素, NF		20.00	30.00
硬脂酸鎂, NF		.50	0.75
總共		100.0	150.00

該有效成分為4-氟基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸。

a: 該活性部分(自由態鹼)理論上為93%的4-氟基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸藥物物質。所加入的實際量以該鹽酸藥物物質效力為準。編列在上述表中的輸入量以該有效成分之重量為準。

b: 若該鹽酸藥物物質的效力不在100%，必需調整該藥物物質的輸入量以與乳糖單水合物之輸入量的調整相符合。

c: 包括過量。理論量為0.075公斤。

5.0毫克錠劑

成分	要求(毫克)	重量/重量%	輸入量 (毫克/錠劑)
經微粒化的有效成分 ^{a,b}	5.0	3.33	5.0
乳糖單水合物, NF ^b		76.17	114.25
微晶纖維素, NF		20.00	30.00
硬脂酸鎂, NF		.50	0.75
總共		100.0	150.00

該有效成分為4-氟基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸。

a: 該活性部分(自由態鹼)理論上為93%的4-氟基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌啶-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸藥物物質。所加入的實際量以該鹽酸藥物物質之效力為準。編列在上述表中的輸入量以該有效成分之重量為準。

b: 若該鹽酸藥物物質的效力不在100%，必需調整該藥物物質輸入量以與乳糖單水合物之輸入量的調整相符合。

c: 包括過量。理論量為0.075公斤。

實例6：典型的立即釋放錠劑之典型製造說明

1. 將乳糖單水合物及微晶纖維素給料至合適的容器中。
2. 將4-氰基-N-{(2R)-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-
5-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯醯胺鹽酸給料至合適
5 尺寸的翻滾機混合槽中。加入小部分該已給料的乳糖單
水合物且將其混入一翻滾混合器中。
3. 讓來自步驟2的預混合物、接著為微晶纖維素通過500微
米的篩網，而進入一合適尺寸的翻滾機混合槽中。混合。
4. 將來自步驟3之預混合物傳送至一合適尺寸的翻滾混合
10 器槽中。讓剩餘的乳糖單水合物通過500微米篩網而進入
該混合槽中。混合。
5. 稱重該混合物及計算該配料所需的硬脂酸鎂量。將該硬
脂酸鎂給料至合適的容器中，且與來自步驟4的部分混合
物混合。
- 15 6. 讓此預混合物通過500微米篩網及進入在該混合槽中的
剩餘混合物中。混合該最後的混合物。
7. 使用安裝有適當工具的合適壓緊機器來壓緊該來自步驟
6的混合物，以製造出具有所需求的重量及硬度之錠劑。
8. 除塵、檢查重量及視覺檢查所完成的錠劑。

20 **實例7：在列扣肉坦之三種持續釋放型調配物與一種立即釋
放型調配物間的單一劑量研究**

此研究為在列扣肉坦之三種經改質釋放的調配物與一
種立即釋放型調配物間，於健康的實驗對象上之單一劑
量、隨機化、4週期、交叉、生體相等性研究。在過夜禁食

至少10小時後，口服給藥該劑量。在此研究中所使用的調配物為5毫克立即釋放型(IR)、5毫克經改質的快速釋放型調配物(MR(快速))、5毫克經改質的中速釋放型調配物(MR(中速))及5毫克經改質的慢速釋放型調配物(MR(慢速))。這些調配物提供在實例3中。在測試物體給藥的2小時內及在測試物體給藥後之0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、30、36及48小時處，獲得列扣肉坦分析用的血液樣品。

對四週期交叉研究使用變異數分析，在四種調配物間比較列扣肉坦的血漿濃度資料及PK參數。額外估計列扣肉坦的最大觀察濃度($C_{\max}$)之幾何平均(對數-轉換)相對生物效性、在濃度-時間曲線下之面積(AUC)及AUC上至最後可以計量的濃度之時間(AUC_T)及其90%信賴界限，以決定這些參數在4種調配物間之差異量。使用列扣肉坦立即釋放錠劑作為參考治療。使用2次單邊檢驗程序，以對數刻度來建構出對參數評估的90%信賴界限。若90%信賴界限落在區間(0.80,1.25)內時，該4種治療(調配物)判斷為具生體相等性。

總共20個實驗對象參與此分析的藥物動力學資料。第1圖提供四種調配物之列扣肉坦的平均濃度對時間之關係。如第1圖所顯示，IR調配物的平均 $C_{\max}$ 為278.5奈克/毫升。該經改質的釋放調配物之平均值低於100奈克/毫升。該MR(快速)及MR(中速)調配物之 $C_{\max}$ 值各別為99.7及95.1奈克/毫升。該MR(慢速)調配物之 $C_{\max}$ 值為58.4奈克/毫升。該IR調配物的 $T_{\max}$ 發生在0.88小時處。該MR(快速)、MR(中速)及MR(慢速)的 $T_{\max}$ 值各別發生在5.63、8.83及7.90小時處。

該IR、MR(快速)及MR(中速)調配物的AUC值範圍從2058.8至2246.8奈克小時/毫升。該MR(慢速)調配物之AUC值為1565.0奈克小時/毫升。對MR(快速)及MR(中速)來說，MR對IR調配物的平均AUC比率大於100%。MR(慢速)與IR之AUC的平均比率為79.3%。 $C_{\max}$ 列扣肉坦濃度在24小時處之平均比率($C_{\max}/C_{24\text{小時}}$ 比率)範圍從23(對IR調配物來說)至值2.8、2.3及3.5(各別對MR(快速)、MR(中速)、MR(慢速)調配物來說)。

實例8：在列扣肉坦之三種持續釋放型調配物與一種立即釋放型調配物間的多重劑量研究

此研究為一隨機化、雙盲試驗、安慰劑控制的研究，以評估下列的安全性、耐受性、藥物動力學及藥力學研究：

- 1)使用立即釋放(IR)調配物，將0.5、1、2.5及5毫克的列扣肉坦上升多重劑量口服給藥(如為每日兩次攝藥法(q12h))
- 15 至患有溫和至適當的阿茲海默症患者(AD；年齡範圍=53至80歲)；及2)使用持續釋放(SR)調配物，將10毫克的多重劑量口服給藥(如為每日一次的攝藥法(QD))至患有溫和至適當的阿茲海默症患者。

部分1：IR調配物

20 在0.5、1及2.5毫克的劑量群組(族群1-3)中，有六個實驗對象接受列扣肉坦及2個接受安慰劑；然而，在5毫克之劑量群組(族群4)中，有12個實驗對象接受列扣肉坦及4個接受安慰劑。在第1及28天時，於測試物體給藥的2小時內及在測試物體給藥後之0.5、1、1.5、2、4、8、24(僅有第1天)

及28(僅有第28天)小時處，獲得列扣肉坦分析用的血液樣品。

部分2：SR調配物

在此研究部分中，12個實驗對象接受列扣肉坦(10毫克 QD的SR調配物)及4個接受安慰劑。在第1天時，於初始劑量(在測試物體給藥的2小時內)、0.5、1、1.5、2、4、8、24小時劑量後；及在第28天時，於初始劑量、1、2、4、8、24、48及72小時劑量後，獲得列扣肉坦分析用的血液樣品。

總共11個AD患者(年齡範圍=52至90歲)參與此分析的藥物動力學資料。在單一及多重劑量給藥SR調配物二者後，可對全部的實驗對象看見高原似的濃度對時間曲線(上至24小時的時期)，且在穩定狀態下波峰/谷底變動(即 $C_{\max}/C_{\min}$)=1.9。在24小時後，可看見列扣肉坦濃度開始減退。在部分1中，於給藥單一及多重劑量二者後，可看見列扣肉坦與IR調配物的平均 $t_{\max}$ 範圍為1-1.5小時。比較上，在單一及多重劑量後，列扣肉坦與SR調配物之平均 $t_{\max}$ 值各別為8及4小時。在單一劑量給藥SR調配物後，於劑量5毫克及10毫克處之劑量相依性藥物動力學參數 $C_{\max}$ 及 AUC_{0-24} 如下：5毫克的SR單一劑量： $C_{\max}$ =99.7奈克/毫升， AUC_{0-24} =1845奈克小時/毫升；10毫克的SR單一劑量： $C_{\max}$ =210.4奈克/毫升， AUC_{0-24} =3738.3奈克小時/毫升。

根據以5毫克之SR調配物所獲得的單一劑量血漿濃度資料之藥物動力學模型，可預測在穩定狀態下，該SR調配物的QD攝藥法預測可達成類似的曝露(AUC_{0-24})、較低的

$C_{\max}$ 及類似的 $C_{\min}$ (與q12h攝藥法和IR調配物比較)。與這些預測一致，在AD患者中，於給藥5毫克的q12h IR調配物後，平均列扣肉坦穩定狀態每日總曝露(AUC_{0-24})為5788奈克*小時/毫升；及在給藥10毫克之QDSR調配物後為6111奈克*小時/毫升。5毫克的q12h IR攝藥法之平均列扣肉坦穩定狀態 $C_{\max}$ 為450奈克/毫升(預測的模型=425奈克/毫升)，與10毫克的QD SR調配物比較，其平均穩定狀態 $C_{\max}$ 為353奈克/毫升(預測的模型=319奈克/毫升)。對5毫克的q12h IR及10毫克的QD SR調配物來說，在劑量區間的最後處之谷底濃度各別為180奈克/毫升及184奈克/毫升。對10毫克的QD SR調配物來說，在穩定狀態下之平均 $C_{\max}/C_{\min}$ 比率為1.91。對5毫克的q12h IR來說，在穩定狀態下之平均 $C_{\max}/C_{\min}$ 比率為2.4。5毫克的q12h IR攝藥法之平均 $t_{\max}$ 為0.8，同時10毫克的QD SR調配物之平均 $t_{\max}$ 為4.2。

15 實例9：副作用

下表可闡明在以持續釋放型調配物列扣肉坦治療後的副作用之發生率減低(如與列扣肉坦的立即釋放型調配物比較)。

緊急副作用的治療(TEAEs)
立即釋放型(IR)對持續釋放型調配物

TEAE	列扣肉坦5毫克 IR	列扣肉坦5毫克 SR-快速	列扣肉坦5毫克 SR-中速
頭痛	1	0	0
頭昏眼花	9	0	1
感覺異常	1	0	0
視覺失常	2	0	0
耳鳴	1	0	0
總共	14	0	1

雖然為了清楚了解的目的已以實例來詳細描述出前述
5 發明，但將應由技工明瞭的是，可由該公告理解到可在所
附加的申請專利範圍之範圍內實施某些改變及改質而沒有
過度實驗，其經由說明來顯現但不為限制。

在上文中所引用的全部公告及專利文件，其全文藉此
以參考方式併入本文而用於全部目的，其程度與如每篇如
10 於此各別指示出般相同。

【圖式簡單說明】

第1圖為在給藥單一劑量5毫克的列扣肉坦後，三種持
續釋放型調配物與一種立即釋放型調配物之平均列扣肉坦
濃度對時間的曲線圖。

15 第2圖為在接受多重口服劑量之立即釋放(每日兩次5
毫克)及持續釋放(每日一次10毫克)調配物的阿茲海默症患
者中，其平均列扣肉坦血漿濃度對時間數據之曲線圖。

第3圖為在接受單一及多重口服劑量(QD)之10毫克列

扣肉坦持續釋放型調配物(如描述在實例8的部分2中)的阿茲海默症患者中，其列扣肉坦血漿濃度對時間數據之曲線圖。第1天顯示出0至24小時的資料。第28天顯示出0至72小時的資料。

- 5 第4圖為在接受多重口服劑量IR(5毫克)及SR(10毫克QD)調配物的阿茲海默症患者中，列扣肉坦平均血漿濃度對時間數據之比較曲線圖。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係關於例如一種新穎調配物及4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-哌咩-1-基]-丙基}-N-吡啶啉-2-基-苯醯胺、其醫藥上可接受的鹽、結構相關的化合物及/或新陳代謝產物之傳遞方法；和這些調配物的用途及其用來治療疾病之方法。

六、英文發明摘要：

The invention relates to, for example, novel formulations and methods for the delivery of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds and/or metabolites; as well as to use of these formulations and methods for treating disease.

十、申請專利範圍：

1. 一種包括將一口服劑型給藥至患者的方法，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且其可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者患者中達成一24
5 小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約5：1至約1.1：1。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中在將單一劑量之口服劑型給藥至患者後測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
3. 如申請專利範圍第2項之方法，其中該口服劑型包含約5
10 毫克的列扣肉坦。
4. 如申請專利範圍第2項之方法，其中該在患者群中的平均 $C_{\max}$ 為約100奈克/毫升或較低。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約3：1至約1.1：1。
- 15 6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中在將單一劑量的口服劑型給藥至患者後測量該 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2.8：1至約1.1：1。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該在患者群中的
20 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2.3：1至約1.1：1。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該在患者群中的平均 $t_{\max}$ 為約3.5小時或較多。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該在患者群中的平均 $t_{\max}$ 為約5小時或較多。

11. 一種包括將一口服劑型給藥至患者的方法，其中該劑型包括列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且其可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4：1至約1.1：1。
12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中在禁食群中，於穩定狀態下測量該 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中每日對患者提供約10毫克的列扣肉坦。
14. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該平均 $C_{\max}$ 為約350奈克/毫升。
15. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2.3：1至約1.1：1。
16. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2：1至約1.1：1。
17. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約1.9：1至約1.1：1。
18. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約1.5：1至約1.1：1。
19. 一種包括將一口服劑型給藥至患者的方法，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且其可在患者群中達成一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中達成一平均24小時血漿濃度(C_{24})，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 之比率從約5：1至約0.5：1。

20. 如申請專利範圍第19項之方法，其中在將單一劑量的口服劑型給藥至患者後，測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
21. 如申請專利範圍第20項之方法，其中該口服劑型包含約5毫克的列扣肉坦。
- 5 22. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約2.8：1至約1.1：1。
23. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率從約2：1至約1.1：1。
24. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的
10 比率從約1.5：1至約1.1：1。
25. 一種包括將一口服劑型給藥至患者的方法，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且其可在患者群中達成一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中達成一平均12小時血漿濃度(C_{12})，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12}
15 之比率從約3：1至約0.5：1。
26. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率從約2：1至約1.1：1。
27. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率從約1.5：1至約1.1：1。
- 20 28. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關之負面副作用的方法，其包括將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥可接受的載劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比

率從約5：1至約1.1：1。

29. 如申請專利範圍第28項之方法，其中在將單一劑量之口服劑型給藥至患者後，測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
30. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之方法，其包括將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約2.4：1至約1.1：1。
31. 如申請專利範圍第30項之方法，其中在禁食群中，於穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
32. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之方法，其包括：
- 透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險；及
- 將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約5：1至約1.1：1。
33. 如申請專利範圍第32項之方法，其中在將單一劑量之口服劑型給藥至患者後，測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。
34. 如申請專利範圍第32項之方法，其中該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。

35. 如申請專利範圍第32項之方法，其中該負面副作用的發生率可減低。

36. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之方法，其包括：

5 透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險；及

 將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦及一醫藥上可接受的載劑，可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，
10 其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4:1至約1.1:1。

37. 如申請專利範圍第36項之方法，其中在禁食群中，於穩定狀態下測量 $C_{\max}$ 及 C_{24} 值。

38. 如申請專利範圍第36項之方法，其中該負面副作用為頭痛、頭昏眼花、感覺異常、視覺失常、耳鳴或其組合。
15

39. 如申請專利範圍第36項之方法，其中該負面副作用的發生率可減低。

40. 一種將列扣肉坦給藥至患者的方法，該方法包括將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，其中當在USP型式II溶解裝置中，以
20 50 rpm，在900毫升USP pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中，於37°C下測量，且對每個劑型使用一沉降劑時，該劑型具有一試管內溶解曲線，其中：

 在該裝置中，於約2小時的測量處釋放不超過40%之

列扣肉坦；及

在該裝置中，於約十二小時的測量處釋放約50%至約85%之列扣肉坦。

- 5 41. 一種將列扣肉坦給藥至患者的方法，該方法包括將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，及其

(i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

- 10 (ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之 $t_{\max}$ ；及

- 15 (iii) 可達成一列扣肉坦濃度對時間的曲線，該曲線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上與從立即釋放劑型將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之AUC相同。

42. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑型可達成約100奈克/毫升或較少的平均 $C_{\max}$ 。

- 20 43. 如申請專利範圍第42項之方法，其中當在給藥單一劑量之口服劑形後，測量 $C_{\max}$ 。

44. 如申請專利範圍第43項之方法，其中該口服劑型包含約5毫克的列扣肉坦。

45. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑型可達成約4小時至約8小時的平均 $t_{\max}$ 。

46. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑型可達成約2000至約2500奈克小時/毫升的平均AUC。
47. 如申請專利範圍第46項之方法，其中當在給藥單一劑量的口服劑型後，測量平均AUC。
- 5 48. 如申請專利範圍第47項之方法，其中該口服劑型包含約5毫克的列扣肉坦。
49. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑型可達成少於400奈克/毫升的平均 $C_{\max}$ 。
50. 如申請專利範圍第49項之方法，其中該口服劑型可達成約350奈克/毫升的平均 $C_{\max}$ 。
- 10 51. 如申請專利範圍第49項之方法，其中當在禁食群中，於穩定狀態下測量該 $C_{\max}$ 。
52. 如申請專利範圍第51項之方法，其中每日將10毫克的列扣肉坦給藥至患者。
- 15 53. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑量形式可達成約4小時至約8小時的平均 $t_{\max}$ 。
54. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該口服劑型可達成約5500至約6300奈克小時/毫升的平均AUC。
55. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之方法，該方法包括將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，及其
- 20 (i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

(ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之 $t_{\max}$ ；及

5 (iii) 可達成一系列扣肉坦濃度對時間的曲線，該曲線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上與從立即釋放劑量形式將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之AUC相同。

56. 一種用來減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之方法，其包括：

10 透過給藥列扣肉坦來鑑別患者其在負面副作用上的風險；及

將一口服劑型給藥至患者，其中該劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，及其

15 (i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

(ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之平均 $t_{\max}$ ；及

20 (iii) 可達成一系列扣肉坦濃度對時間的曲線，該曲線可在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上與從立即釋放劑型將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之AUC相同。

57. 一種治療阿茲海默症患者之方法，其包括將一系列扣肉坦

的持續釋放型調配物給藥至該患者。

58. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一包含其與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，且其可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約5：1至約1.1：1。
59. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4：1至約1.1：1。
60. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，且可在患者群中達成一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中達成一平均24小時血漿濃度(C_{24})，其中該平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{24} 之比率從約5：1至約0.5：1。
61. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，且可達成在患者群中一平均最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者群中一平均12小時血漿濃度(C_{12})，其中該平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{12} 之比率從約3：1至約0.5：1。
62. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一能減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之口服劑型形式的藥劑，其中該口服劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接

受的載劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中的 $C_{\max}/C_{24}$ 之平均比率從約5：1至約1.1：1。

- 5 63. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一能減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之口服劑型形式的藥劑，其中該口服劑型包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑，且可在患者中達成一最大血漿濃度($C_{\max}$)及在患者中達成一24小時血漿濃度(C_{24})，其中該在患者群中之 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率從約2.4：1至約1.1：1。
- 10 64. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，其中當在USP型式II溶解裝置中，以50 rpm，在900毫升USP pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中，於37°C下測量，且對每個劑型使用一沉降劑時，該劑型具有一試管內溶解曲線，其中：
- 15

在該裝置中，於約2小時的測量處將釋放出不超過40%之列扣肉坦；及

在該裝置中，於約十二小時的測量處將釋放出約50%至約85%之列扣肉坦。

- 20 65. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一可使用於患者而包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，及其

(i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時

所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

(ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之 $t_{\max}$ ；及

5 (iii) 可達成一列扣肉坦的濃度對時間之曲線，該曲線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上與從立即釋放劑型將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之AUC相同。

66. 一種列扣肉坦的用途，可使用來製備一可使用於患者而
10 包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口服劑型形式的藥劑，及其

(i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

15 (ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之 $t_{\max}$ ；及

(iii) 可達成一列扣肉坦的濃度對時間之曲線，該曲線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上
20 與從立即釋放劑量形式將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所獲得之AUC相同。

67. 一種列扣肉坦的用途，其可使用來製備一能減少與將列扣肉坦給藥至患者相關的負面副作用之口服劑型形式的藥劑，其包括：

透過給藥列扣肉坦來鑑別患者在負面副作用上的
風險；及

將一包含列扣肉坦與一醫藥上可接受的載劑之口
服劑型給藥至患者，及其

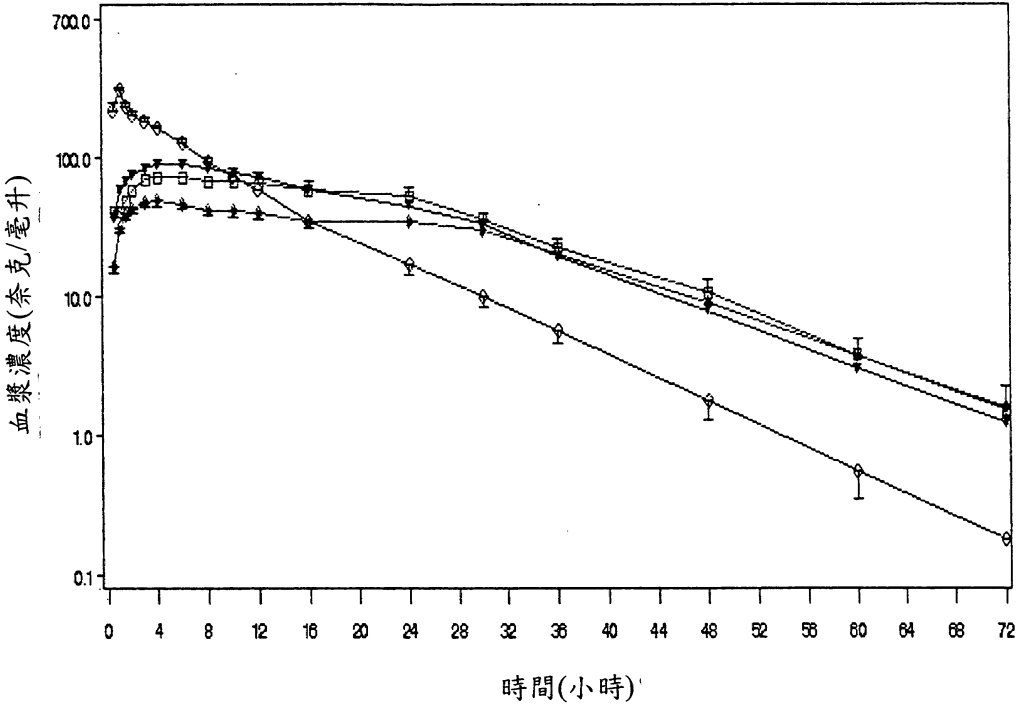
5 (i) 可在患者群中達成一平均 $C_{\max}$ ，其少於從立即
釋放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時
所獲得之平均 $C_{\max}$ ；

(ii) 可在患者群中達成一平均 $t_{\max}$ ，其大於從立即釋
放型調配物將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者群時所
10 獲得之平均 $t_{\max}$ ；及

(iii) 可達成一列扣肉坦的濃度對時間之曲線，該曲
線在患者群中具有一在曲線下之面積(AUC)，其實質上
與從立即釋放劑型將相等劑量的列扣肉坦給藥至患者
群時所獲得之AUC相同。

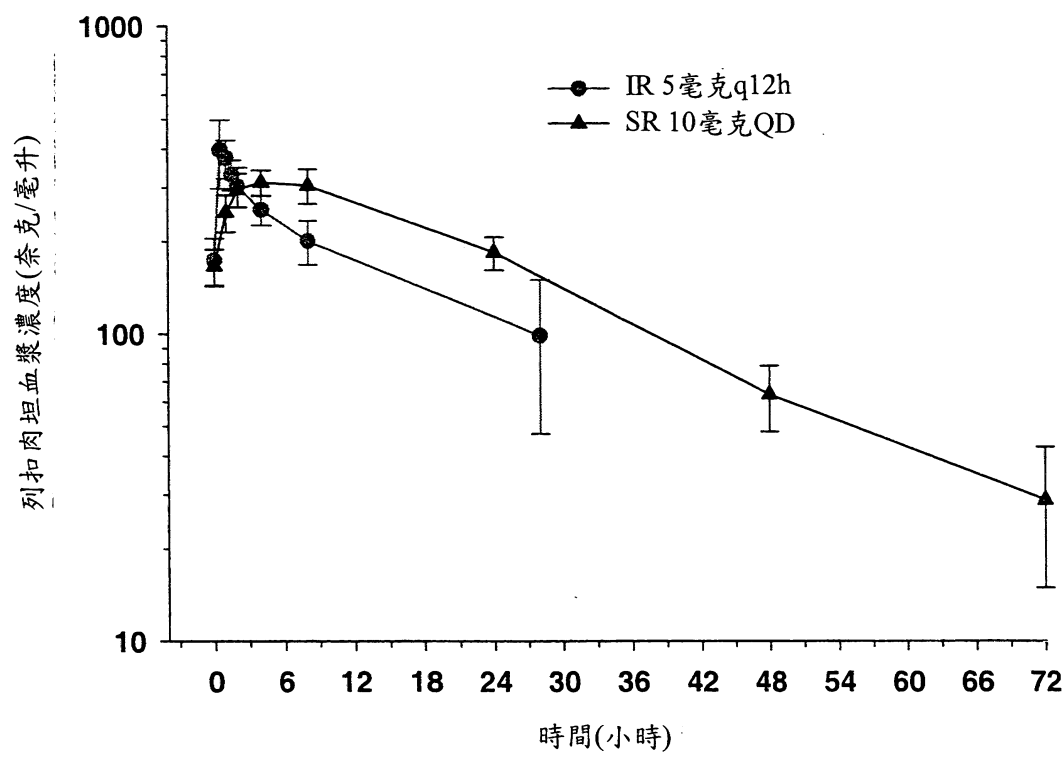
15 68. 如申請專利範圍第57至66項之任何一項的用途，其中該
藥劑可使用來治療患者的阿茲海默症。

第 1 圖

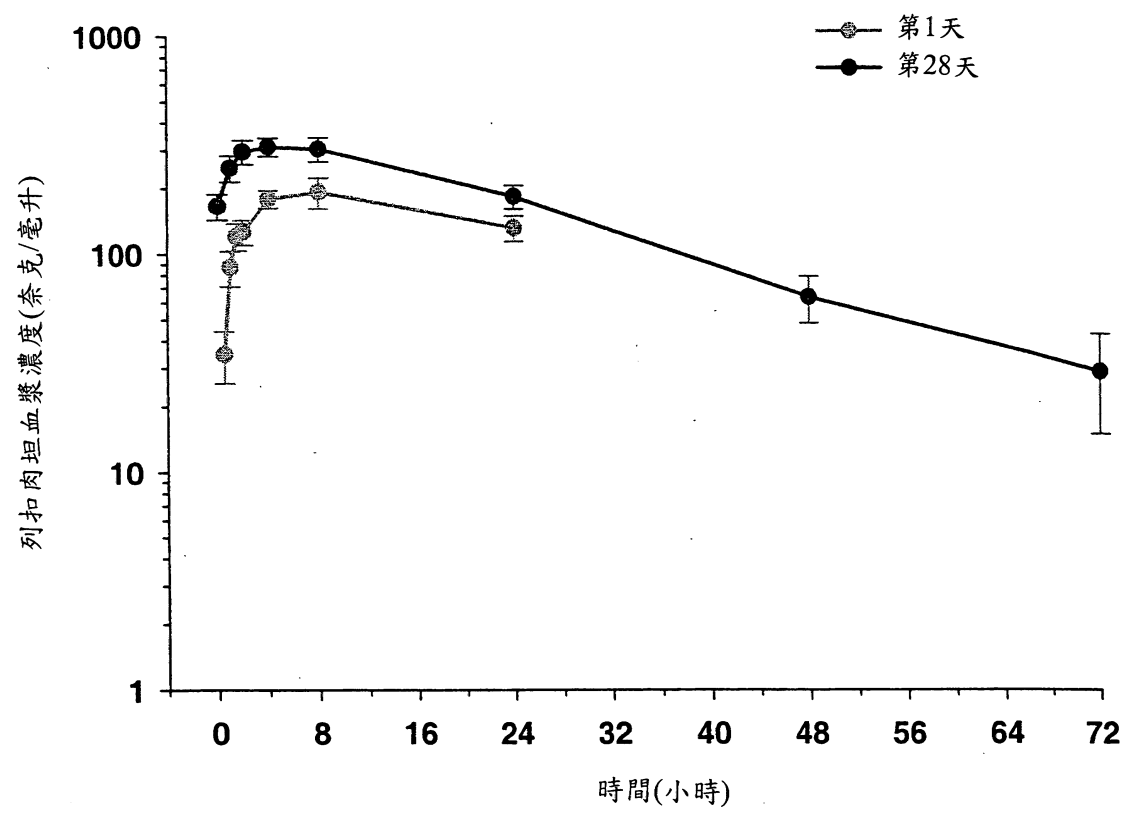


- SRA-333 IR
- ◆ SRA-333 MR(慢速)
- SRA-333 MR(中速)
- ▼ SRA-333 MR(快速)
- + SE 棒

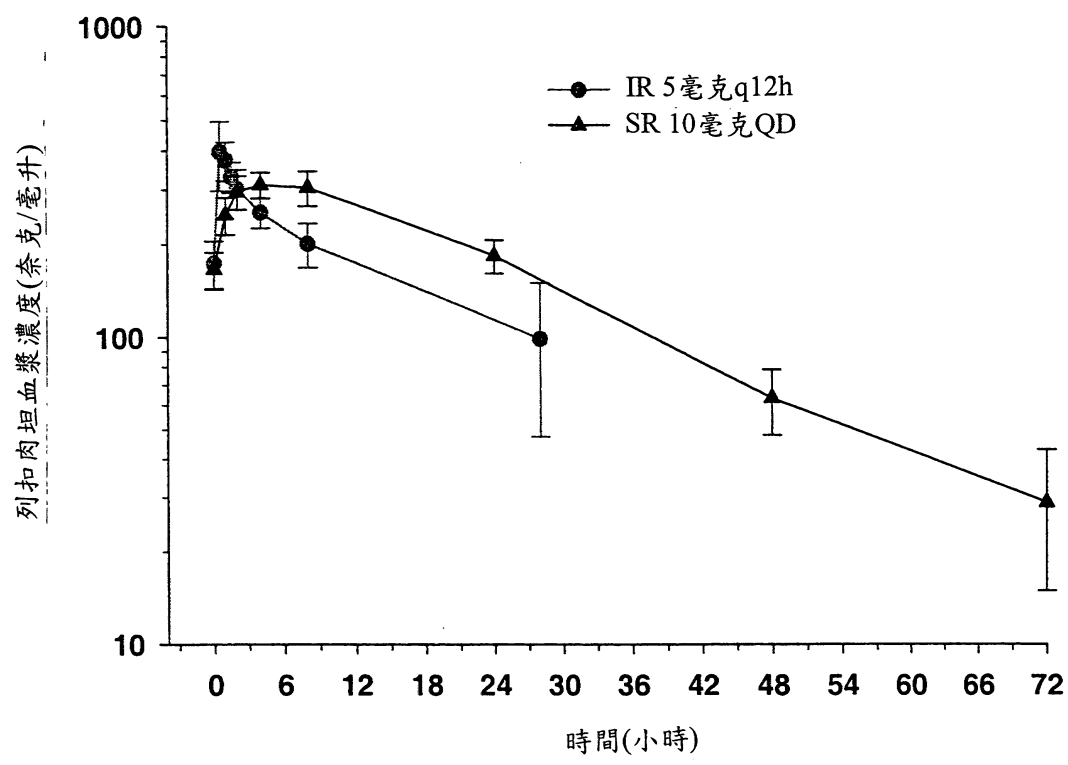
第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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)