



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219399 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100127868

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/052(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/04

歐洲專利局

10008117.3

(71)申請人：固朗索有限公司(德國) GRUENENTHAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：葛如寧 納達 GRUENING, NADJA (DE)；史奇拉 馬克 SCHILLER, MARC (DE)；黑曼尼 亞希 HEMANI, ASHISH (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 62 頁

(54)名稱

含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺之藥學劑型

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING 6'-FLUORO-(N-METHYL-OR N,N-DIMETHYL)-4-PHENYL-4',9'-DIHYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE

(57)摘要

本發明係有關一種用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予之藥學劑型，其含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺或其生理上可接受的鹽。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219399 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100127868

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/052(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/04

歐洲專利局

10008117.3

(71)申請人：固朗索有限公司(德國) GRUENENTHAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：葛如寧 納達 GRUENING, NADJA (DE)；史奇拉 馬克 SCHILLER, MARC (DE)；黑曼尼 亞希 HEMANI, ASHISH (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 62 頁

(54)名稱

含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺之藥學劑型

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING 6'-FLUORO-(N-METHYL-OR N,N-DIMETHYL)-4-PHENYL-4',9'-DIHYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE

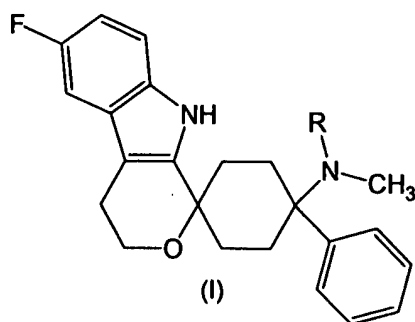
(57)摘要

本發明係有關一種用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予之藥學劑型，其含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺或其生理上可接受的鹽。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種較佳用於每日兩次、每日一次或較低頻率口服投予之藥學劑型，其含有如通式(I)之藥理活性劑，



其中 R 為 -H 或 -CH₃，或其生理上可接受的鹽。

該等通式(I)之藥理活性劑也可稱為 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺。除非另有明確說明，否則此術語也包括生理上可接受的鹽。

【先前技術】

根據本發明之藥理活性劑係從先前技術得知且可口服、經口、腸胃外、靜脈內、腹膜內、皮內，肌肉、鼻內、經頰、經直腸或局部地投予(例如)至皮膚、黏膜或進入眼睛。該等化合物呈現止痛性質且特別適合於治療急性、內臟性、神經病性或慢性之疼痛(參見，例如，WO 2004/043967 和 WO 2008/040481)。

習知止痛劑通常可作為提供立即釋放之調配物或提供延長釋放之調配物。

一方面，提供立即釋放之調配物口服投予時具有彼等導致在胃腸道快速釋放止痛劑之優點。結果，迅速吸收比較高劑量的止痛劑而在很短的時間內導致高血漿含量，並產生減輕疼痛之迅速起效，即止痛作用在投予不久後開始。此在急性疼痛時是特別想要的。

然而，同時，通常觀察到止痛作用之迅速減少，因為止痛劑之代謝和/或排泄造成其血漿含量下降。為此原因，通常需要頻繁投予提供立即釋放止痛劑的調配物，例如每天 8 次。這不僅不利於患者的順應性，而且還可能造成比較高的峰值血漿濃度及峰和谷血漿藥物濃度之間的高波動，此又可惡化耐受性。

另一方面，提供延長釋放之調配物口服投予時具有彼等需要投予的頻率較低之優點，一般每日一次或每日兩次。此可提高患者的順應性，還可以降低峰值血漿藥物濃度及峰和谷血漿藥物濃度之間的波動，此又可改良耐受性。

然而，同時，止痛劑在胃腸道的釋放是長期的。結果，迅速吸收比較低劑量的止痛劑，導致低血漿含量並造成減輕疼痛的遲延起效，即止痛作用在第一投予之後相當長的一段時間開始。

再者，由於提供延長釋放之調配物通常包含高於提供立即釋放之調配物的止痛劑劑量，因此彼等承受著被誤用的較高風險。老年患者特別是經常難以服用固體藥物劑型

。爲了對付這個問題，已經開發各種裝置，利用該裝置可粉碎或磨細（“錠劑壓碎機”）固體藥物劑型。該等裝置例如由老人院照顧人員使用。藥物劑型則不以錠劑而是以粉末投予至被照顧的人，例如以避開涉及吞嚥錠劑之困難。然而，如果藥學劑型爲延長釋放調配物，用該等裝置粉碎藥學劑型是有問題的。通常，粉碎則導致藥學劑型的內部結構之破壞，該結構負責延長釋放，所以廢除長期釋放作用。因此，投予之後，經常原本包含在藥學劑型中之所有生理活性物質在較短的時間內釋出，據此，經歷較短的時間突然達到該物質相對非常高的血漿濃度（劑量傾卸）。以此方式，最初延長釋放調配物變成立即釋放調配物。然而，視物質的生理活性而定，此可能會引起相當大的副作用，且在極端情況下甚至可能導致患者死亡（參見，例如，J. E. Mitchell, Oral Pharmaceutical dosage forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update, Hospital Pharmacy, 2000; H.Miller 等人，To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R.Griffith 等人，Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof.Nurse 2003）。故意咀嚼延長釋放調配物也可能導致其中所包含的物質過量。有時患者因爲他們希望有更快的效果而故意咀嚼藥學劑型，雖然經常在不知情長期緩釋劑的類型和目的下。

提供雙重釋出模式之調配物，即立即釋放與延長釋放之組合，爲已知（參見，例如，C.M.Lopez 等人，Compressed Matrix Core Tablet as a Quick/Slow Dual-Component

Delivery System Containing Ibuprofen, AAPS PharmSciTech 2007; 8(3), E1-E8)。然而，這些調配物一般依賴彼此局部性地分開之立即釋放單元和延長釋放單元，且因此，該等藥物劑型只能由特定且昂貴的方法製備。

【發明內容】

本發明之一目的為提供包含 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]-吡啶]-4-胺之藥學劑型，其相較於先前技術之藥學劑型具有優點。特別是，藥物劑型應提供良好的生物利用率和第一次投予後的迅速減輕疼痛，但還應該具有高耐受性、良好順應性和安全性。

此目的已由專利申請範圍之標的達成。

已令人驚訝地發現：6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺具有較差的水溶性。此外，已令人驚訝地發現：儘管該水溶性差，但可製備提供 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺之立即釋放並提供良好的生物利用率的藥物劑型。仍進一步地，已令人驚訝地發現：6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺具有較大藥物動力學半生期時間($t_{1/2}$)且因此，投予之後提供相對延長時間期限的藥理活性。

因此，已經令人驚訝地發現：較佳口服投予包含本發

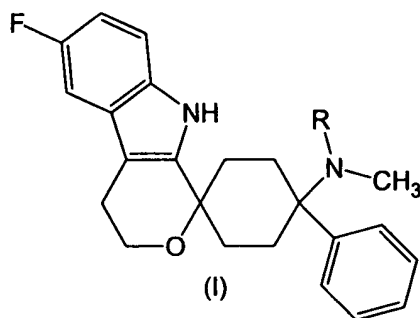
明藥理活性劑之藥學劑型時，可達成減輕疼痛之迅速起效，然後是延長時間的止痛作用，雖然，或即使藥學劑型提供立即釋放。因此，根據本發明之藥學劑型結合提供立即釋放之習知調配物的有利性質(由於剛投予藥學組成物之後足夠高濃度的活性組分而迅速減輕疼痛)與提供長時間釋放之習知調配物的有利性質(由於經歷長時間之足夠高含量的活性組分而提供長效止痛作用)，且同時甚至克服該等習知調配物的缺點。藉由服用根據本發明調配物之藥理活性劑，患者可以急性有效地抵抗他的疼痛，同時，如果有效則治療長時間而沒有進一步的措施且僅藉由在 12(或例如，24)小時間隔定期投予。

尤其令人驚訝地是：當根據本發明之藥學劑型第一次投予時，該藥學劑型由於立即釋放不僅使藥理活性劑開始在血漿迅速流動，導致病人之減輕疼痛迅速起效，且同時確保經歷較長時間(至少 12 小時)的持久療效。因此，當投予根據本發明之藥學劑型時，患者所受之疼痛可得以迅速減輕，而沒有止痛作用再次迅速衰減。

根據本發明之藥學劑型具有良好的患者順應性和安全性。即使根據本發明之藥學劑型利用例如錠劑破碎機破壞，不會發生劑量大量放出-粉碎藥學劑型不會進一步加速立即釋放情形。

【實施方式】

本發明係有關一種包含通式(I)藥理活性劑之藥學劑型



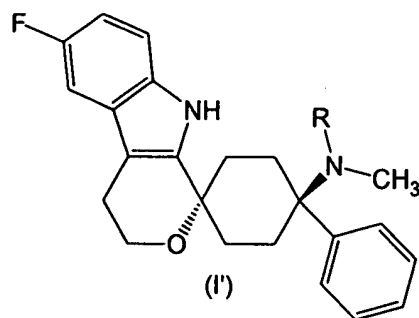
其中 R 為 -H 或 -CH₃，

或其生理上可接受的鹽；

該藥學劑型係用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予。

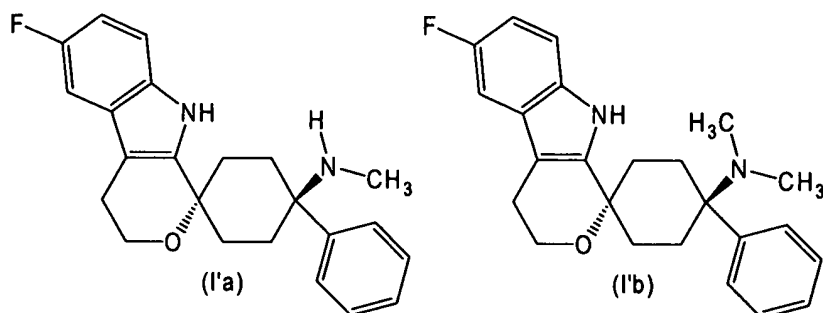
通式 (I) 之藥理活性劑當 R 為 -H 時，也可稱為“6'-氟-N-甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺”；而當 R 為 -CH₃ 時，也可稱為“6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺”；基於本說明書之目的，通式 (I) 之藥理活性劑也可稱為“6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺”。

在一較佳體系中，通式 (I) 之藥理活性劑具有通式 (I') 之立體化學，



其中 R 為 -H 或 -CH₃，或其生理上可接受的鹽。

在根據本發明藥學劑型之另一體系中，式(I)化合物係選自



，其係呈游離鹼或其生理上可接受的鹽之形式。

通式(I'a)之游離鹼系統上可分別稱為“1,1-(3-甲胺基-3-苯基五亞甲基)-6-氟-1,3,4,9-四氫哌喃並[3,4-b]吲哚(反式)”或稱為“(1r,4r)-6'-氟-N-甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺”。

通式(I'b)之游離鹼系統上可分別稱為“1,1-(3-二甲胺基-3-苯基五亞甲基)-6-氟-1,3,4,9-四氫哌喃並[3,4-b]吲哚(反式)”或稱為“(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺”。

通式(I)藥理活性劑之定義如使用於本文中包括於任何可能形式的 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺-[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺、其衍生物和其立體異構物，從而特別地包括溶劑合物和多形體、鹽類，特別是酸加成鹽類和對應溶劑合物和多形體。

在一較佳體系中，通式(I)藥理活性劑係以通式(I')之單一非鏡像異構物存在。

在另一較佳體系中，通式(I)藥理活性劑係以非鏡像異構物之混合物存在。該類混合物包含任何比例之非鏡像異構物。非鏡像異構物混合物可(例如)包含 60±5：40±5、70±5：30±5、80±5：20±5 或 90±5：10±5 比例之非鏡像異構物。較佳地，根據本發明之藥學劑型包含至少 50%de，更佳地至少 60%de，又更佳地至少 70%de，仍更佳地至少 80%de，甚至更佳地至少 90%de，最佳地至少 95%de，且特別是至少 98%de 的非鏡像異構物過量(de)之通式(I')非鏡像異構物，相對於其他非鏡像異構物(即分別為反式對順式和逆側對同側)。

6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺可以游離鹼形式或以酸加成鹽形式存在於根據本發明之藥學劑型中，據此可以使用任何能形成酸加成鹽的合適酸。

6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基-)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺轉化成對應加成鹽(例如，經由與適當酸反應)可以熟習該項技術者已

知的方式產生。適當酸類包括但不限制於鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、丁二酸、酒石酸、扁桃酸、反丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸及/或天門冬胺酸。鹽的形成較佳在溶劑(例如、二乙醚、二異丙醚、乙酸烷酯、丙酮及/或 2-丁酮)中產生。此外，水溶液中之三甲基氯矽烷也是適用於鹽酸鹽之製備。

通式(I)之藥理活性劑係以治療有效量包含在藥學劑型中。構成治療有效量的量根據化合物、正在接受治療病況、該病況的嚴重程度、正在接受治療之患者、以及藥學劑型是針對立即或延遲釋放所設計而改變。

在一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在根據本發明之藥學劑型中的含量為最多 95 重量%，更佳地最多 50 重量%，仍更佳地最多 25 重量%，又更佳地最多 10 重量%，甚至更佳地最多 5 重量%，最佳地最多 1.0 重量%，且特別是最多 0.5 重量%。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在根據本發明之藥學劑型中的含量為至少 0.001 重量%，更佳地至少 0.005 重量%，仍更佳地至少 0.01 重量%，又更佳地至少 0.05 重量%，甚至更佳地至少 0.1 重量%，最佳地至少 0.5 重量%，且特別是至少 1.0 重量%。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在根據本發明之藥學劑型中的含量係在 0.320 ± 0.315 重量%，更佳地 0.320 ± 0.310 重量%，又更佳地 0.320 ± 0.305 重量%，仍更佳地 0.320 ± 0.300 重量%，甚至更佳地 0.320 ± 0.295 重量%

%，最佳地 0.320 ± 0.290 重量%，且特別是 0.320 ± 0.285 重量%之範圍內。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在根據本發明之藥學劑型中的含量係在 0.040 ± 0.035 重量%，更佳地 0.040 ± 0.030 重量%，又更佳地 0.040 ± 0.025 重量%，仍更佳地 0.040 ± 0.020 重量%，甚至更佳地 0.040 ± 0.015 重量%，最佳地 0.040 ± 0.010 重量%，且特別是 0.040 ± 0.005 重量%之範圍內。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在根據本發明之藥學劑型中的含量係在 0.6 ± 0.35 重量%，更佳地 0.6 ± 0.30 重量%，又更佳地 0.6 ± 0.25 重量%，仍更佳地 0.6 ± 0.20 重量%，甚至更佳地 0.6 ± 0.15 重量%，最佳地 0.6 ± 0.10 重量%，且特別是 0.6 ± 0.05 重量%之範圍內。

除非另有明確說明，在本發明的意義中，指示“重量%”應表示按藥學劑型總重量之個別組分重量。在經不包含任何量通式(I)藥理活性劑且圍繞包含總量之通式(I)藥理活性劑的核心之包覆介質薄膜塗布或包覆之藥學劑型的情形中，指示“重量%”應表示按形成該核心的組成物總重量之個別組分重量。

當藥學劑型經包覆或薄膜塗布時，通式(I)之藥理活性劑較佳均勻地分布在藥學劑型之核心中。較佳地，包覆介質或薄膜塗層不包含任何通式(I)之藥理活性劑。

通式(I)藥理活性劑的劑量較佳係在 0.1 微克至 5000 微克之範圍內，更佳地在 0.1 微克至 1000 微克之範圍內

，且最佳地在 1.0 微克至 100 微克之範圍內或在 30 微克至 600 微克之範圍內。

在一較佳體系中，通式(I)藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 25 ± 20 微克，更佳地 25 ± 15 微克，又更佳地 25 ± 10 微克，且最佳地 25 ± 5 微克之範圍內。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 40 ± 35 微克，更佳地 40 ± 30 微克，又更佳地 40 ± 25 微克，仍更佳地 40 ± 20 微克，甚至更佳地 40 ± 15 微克，最佳地 40 ± 10 微克，且特別是 40 ± 5 微克之範圍內。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 50 ± 35 微克，更佳地 50 ± 30 微克，又更佳地 50 ± 25 微克，仍更佳地 50 ± 20 微克，甚至更佳地 50 ± 15 微克，最佳地 50 ± 10 微克，且特別是 50 ± 5 微克之範圍內。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 60 ± 35 微克，更佳地 60 ± 30 微克，又更佳地 60 ± 25 微克，仍更佳地 60 ± 20 微克，甚至更佳地 60 ± 15 微克，最佳地 60 ± 10 微克，且特別是 60 ± 5 微克之範圍內。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 100 ± 90 微克，更佳地 100 ± 80 微克，又更佳地 100 ± 60 微克，仍更佳地 100 ± 40 微克，甚至更佳地 100 ± 20 微克，最佳地 100 ± 10 微克，且特別是 100 ± 5 微克之範圍內。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 200 ± 175 微克，更佳地 200 ± 150 微克，又更佳地 200 ± 125 微克，仍更佳地 200 ± 100 微克，甚至更佳地 200 ± 75 微克，最佳地 200 ± 50 微克，且特別是 200 ± 25 微克之範圍內。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑在藥學劑型中的含量係在 400 ± 350 微克，更佳地 400 ± 300 微克，又更佳地 400 ± 250 微克，仍更佳地 400 ± 200 微克，甚至更佳地 400 ± 150 微克，最佳地 400 ± 100 微克，且特別是 400 ± 50 微克之範圍內。

在一較佳體系中，該藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 50 微克至 3000 微克之範圍內，更佳地在 100 微克至 1000 微克之範圍內，甚至更佳地在 300 微克至 500 微克之範圍內，且最佳地在 350 微克至 450 微克之範圍內。

在另一較佳體系中，藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 200 微克至 400 微克之範圍內，且特別是在 250 微克至 350 微克之範圍內。

爲了本發明之目的，用語“係用於疼痛的治療”相當於“係適合使用於疼痛的治療”。

在一較佳體系中，藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 200 微克至 400 微克之範圍內，且特別是在 250 微克至 350 微克之範圍內。

。在一較佳體系中，藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 250 微克至 450 微克之範圍內，且特別是在 300 微克至 400 微克之範圍內。

在另一較佳體系中，藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 300 微克至 500 微克之範圍內，且特別是在 350 微克至 450 微克之範圍內。

在又另一較佳體系中，藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 350 微克至 550 微克之範圍內，且特別是在 400 微克至 500 微克之範圍內。

即使在另一較佳體系中，該藥學劑型係使用於急性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 400 微克至 600 微克之範圍內，且特別是在 450 微克至 550 微克之範圍內。

在另一較佳體系中，該藥學劑型係使用於慢性疼痛的治療，其中通式(I)藥理活性劑之劑量較佳係在 0.1 微克至 500 微克之範圍內，更佳地在 1 微克至 250 微克之範圍內，甚至更佳地在 5 微克至 100 微克之範圍內，且最佳地在 10 微克至 50 微克之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型係用於口服投予，即該藥學劑型適用於口服投予。根據本發明藥學劑

型之適當替代投予路徑包括但不限制於陰道和直腸投予。

根據本發明之藥學劑型係用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予，即該藥學劑型適用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型係用於每日兩次投予。

爲了本發明之目的，“每日兩次投予”(bid)較佳表示該藥學劑型適用於根據一種包含投予根據本發明之第一藥學劑型及接著投予根據本發明之第二藥學劑型的治療方案，其中第一和第二藥學劑型二者是在約 24 小時之時間間隔期間投予，但其中第二藥學劑型係在第一藥學劑型投予後不早於 6 小時，較佳不早於 8 小時，更佳地不早於 10 小時投予且特別是在約 12 小時之後投予。

在另一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型係用於每日一次投予。

爲了本發明之目的，“每日一次投予”(sid)較佳表示該藥學劑型適用於根據一種包含投予根據本發明之第一藥學劑型及接著投予根據本發明之第二藥學劑型的治療方案，其中第一和第二藥學劑型二者是在約 48 小時之時間間隔期間投予，但其中第二藥學劑型係在第一藥學劑型投予後不早於 18 小時，較佳不早於 20 小時，更佳地不早於 22 小時投予且特別是在約 24 小時之後投予。

在另一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型係用於每日一次或較低頻率投予。

在另一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型係用於低於每日一次之頻率投予，較佳四天內三次(3/4)、三天內二次(2/3)、五天內三次(3/5)、二天內一次(1/2)、一週內三次(3/7)、五天內二次(2/5)、三天內一次(1/3)、一週內二次(2/7)、四天內一次(1/4)、五天內一次(1/5)、六天內一次(1/6)、或一週內一次(1/7)。根據此體系，二天期間予投予一次(1/2)為特佳。

熟習該項技術者完全明白投予治療方案“每日兩次、每日一次或較低頻率”可藉由在特定時間點投予單一藥學劑型實現，該單一藥學劑型包含所要投予之全量通式(I)藥理活性劑，或者，藉由在該特定時間點投予多個劑量單位，即二、三或多個劑量單位實現，該多個劑量單位之總和包含所要投予之通式(I)藥理活性劑的全量，其中個別劑量單位係同時投予或在短時間內，例如在 5、10 或 15 分鐘內投予。

較佳地，根據本發明之藥學劑型提供通式(I)藥理活性劑之立即釋放。較佳地，該藥學劑型係特別設計成根據 Ph Eur 提供通式(I)藥理活性劑之活體外立即釋放。當藥學劑型例如以溶於胃液的塗料塗覆時，較佳在塗料已溶解之後監控釋放動力學。

為了說明之目的，術語“立即釋放”係指滿足至少一個(較佳兩個)以下要求之任何釋出情形。第一，該藥學劑型在暴露於崩解介質後 10 分鐘或更短時間內崩解。測定崩解時間的方法為熟習該項技術者已知的。例如，彼等可根

據 USP XXIV 崩解測試步驟，使用例如 Erweka ZT-71 崩解測試器測定。第二，該藥學劑型在暴露於溶解介質後 15 分鐘內釋出至少 70 重量%的藥物。較佳地，根據本發明藥學劑型之活體外釋出性質係根據使用 50、75 或 100 rpm 之沈子的槳式法測定，較佳在活體外條件下， $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ，在 900 毫升人工胃液中於 pH 1.2 下，或在相同條件下在非人工胃液中。

在一較佳體系中，根據使用 100 rpm 之沈子的槳式法，藥學劑型在活體外條件下在 900 毫升人工胃液中於 pH 1.2 和 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下 30 分鐘之後釋出至少 50 重量%，更佳地至少 60 重量%，又更佳地至少 70 重量%，仍更佳地至少 80 重量%，最佳地至少 90 重量%，且特別是至少 95 重量%的通式(I)藥理活性劑，該釋出量是以最初包含在該藥學劑型中的通式(I)藥理活性劑的總量為基準計。

根據本發明之藥學劑型呈現極佳貯存壽命和貯存穩定性，即無論是藥學劑型之化學組成、物理特性或溶出情形在儲存後沒有顯著改變。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型提供包含在其中之通式(I)藥理活性劑之足夠穩定性，所以藥學劑型在 $40\pm2^{\circ}\text{C}$ 、於 75% RH $\pm$ 5%下儲存最少 6 週，較佳 3 個月之後，非所要降解物和雜質(分別地較佳由通式(I)藥理活性劑之降解或分解所產生)的濃度為最多 1.0 重量%，更佳地最多 0.8 重量%，又更佳地最多 0.6 重量%，仍更佳地最多 0.4 重量%，甚至更佳地最多 0.2 重量%，最佳地最多 0.1

重量%，且特別是最多 0.05 重量%，相對於通式(I)藥理活性劑在該藥學劑型中之最初含量，即藥學劑型進行儲存之前的其含量。

頃發現通式(I)之藥理活性劑可藉由脫去 -NRCH₃ 基團而分解，藉此產生 6'-氟-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己-3-烯-1,1'-哌喃並[3,4-b]吡啶]，其呈現藥理不活性。較佳地，藥學劑型在 40±2℃ 和 75% RH±5% 下或在 25±2℃ 和 60% RH±5% 下儲存最少 6 週，較佳 3 個月之後，6'-氟-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己-3-烯-1,1'-哌喃並[3,4-b]吡啶]之濃度為最多 1.0 重量%，更佳地最多 0.8 重量%，又更佳地最多 0.6 重量%，仍更佳地最多 0.4 重量%，甚至更佳地最多 0.2 重量%，最佳地最多 0.1 重量%，且特別是最多 0.05 重量%，相對於通式(I)藥理活性劑在該藥學劑型中之最初含量，即藥學劑型進行儲存之前的其含量。

根據 ICH 和 FDA 指引用於測定藥物穩定性之一般所接受的加速測試係關於包含藥物之藥學調配物的儲存(例如，在其容器和包裝中)。根據 ICH 指引，所謂的加速儲存測試應使藥學調配物在 40±2℃ 和 75% RH±5% 下進行 6 個月之最少時間。另外，所謂的長期儲存測試應使藥學調配物在 25±2℃、不小於 60% RH±5% 下進行 12 個月之最少時間。在符合 6 個月期間之加速儲存測試和長期儲存測試條件之所有標準的情況下，長期儲存測試可縮短至 6 個月，且加倍對應數據以獲得 12 個月期間的評估數據。

在儲存期間，在指定時間間隔抽出藥學調配物之樣品

並分析其藥物含量、雜質的存在、其釋出曲線且如果適用的話，其他參數。根據 ICH 指引，在所有樣品中藥物之純度應為 $\geq 98\%$ ，藥物含量應為 $95-105\%$ (FDA 指引： $90-110\%$)。再者，藥學調配物應在 30 分鐘內釋出 $>80\%$ 的藥物。

在包含小於 50 毫克藥物的錠劑和膠囊之情形中，應另外進行 10 個隨機選擇的劑型之含量均勻性測試。如果沒有個別含量超出平均含量之 85 至 115% 的限制，則藥學調配物符合。在個別含量超出這些限制之情形中，必須分析另 30 個膠囊。如果超過 3 個個別含量超出平均含量之 85 至 115% 的限制或如果一或多個個別含量超出平均含量之 75% 至 125% 的限制，則製劑不符合測試。

在一較佳體系中，藥學劑型在密封玻璃容器中於長期儲存條件 (25°C 和 60% 相對濕度) 下儲存 6 個月之後，通式 (I) 藥理活性劑之降解不超過 2.0%，更佳地 1.5%，又更佳地 1.0%，且最佳地 0.5%。

在另一較佳體系中，藥學劑型在密封玻璃容器中於加速儲存條件 (40°C 和 75% 相對濕度) 下儲存 6 個月之後，通式 (I) 藥理活性劑之降解不超過 4%，更佳地 3%，又更佳地 2%，仍更佳地 1%，且最佳地 0.5%。

較佳地，藥學劑型於長期儲存條件 (25°C 和 60% 相對濕度) 下儲存 6 個月之後，根據使用 100 rpm 之沈子的漿式法該藥學劑型在活體外條件下在 900 毫升人工胃液中於 pH 1.2 和 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下 30 分鐘之後釋出至少 50 重量%，更

佳地至少 60 重量%，又更佳地至少 70 重量%，且最佳地至少 80 重量%的通式(I)藥理活性劑，該釋出量是以最初包含在該藥學劑型中的通式(I)藥理活性劑的總量為基準計。

較佳地，藥學劑型在加速儲存條件(40℃和 75%相對濕度)下儲存 6 個月之後，根據使用 100 rpm 之沈子的槳式法該藥學劑型在活體外條件下在 900 毫升人工胃液中於 pH 1.2 和 37±0.5℃下 30 分鐘之後釋出至少 50 重量%，更佳地至少 60 重量%，又更佳地至少 70 重量%，且最佳地至少 80 重量%的通式(I)藥理活性劑，該釋出量是以最初包含在該藥學劑型中的通式(I)藥理活性劑的總量為基準計。

以藥學劑型投予的藥理活性劑之吸收性質可以藥物動力學參數 C_{max} 、 t_{max} 和 AUC_{0-t} 描述。 C_{max} 和 t_{max} 之測量，以及 AUC 之計算為熟習該項技術者已知的且描述於例如 Bauer, Frömming, Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 第 6 版(1999), 和於 Shargel, Wu-Pong, Yu, "Applied Biopharmaceuticals & Pharmacokinetics", 第 5 版(2005)。

有指示通式(I)藥理活性劑之 AUC_{0-t} 和 C_{max} 與劑量成比例之實驗證據。

為了本發明之目的， C_{max} 為藥學劑型之單一投予之後達成的藥理活性劑之最高血漿濃度。

為了本發明之目的， t_{max} 是為達到 C_{max} 之時間。

爲了本發明之目的， AUC_{0-t} 爲單一投予後至最後一個包含分析量化濃度的藥理活性劑之樣品的時間 t 的曲線下面積。

爲了本發明之目的， AUC_{0-72h} 爲單一投予後至其後 72 小時的曲線基線下面積。

較佳地，該 $C_{max}/劑量$ 比例係在從 0.01 至 3.00 米⁻³ 之範圍內，仍更佳地在從 0.02 至 2.50 米⁻³ 之範圍內，更佳地在從 0.04 至 2.00 米⁻³ 之範圍內，且最佳地在從 0.06 至 1.69 米⁻³ 之範圍內。在一較佳體系中，該 $C_{max}/劑量$ 比例係在 0.40±0.35 米⁻³，更佳地 0.40±0.30 米⁻³，又更佳地 0.40±0.25 米⁻³，仍更佳地 0.40±0.20 米⁻³，甚至更佳地 0.40±0.15 米⁻³，最佳地 0.40±0.10 米⁻³，且特別是 0.40±0.05 米⁻³ 之範圍內。在另一較佳體系中，該 $C_{max}/劑量$ 比例係在 0.80±0.70 米⁻³，更佳地 0.80±0.60 米⁻³，又更佳地 0.80±0.50 米⁻³，仍更佳地 0.80±0.40 米⁻³，甚至更佳地 0.80±0.30 米⁻³，最佳地 0.80±0.20 米⁻³，且特別是 0.80±0.10 米⁻³ 之範圍內。在又另一較佳體系中，該 $C_{max}/劑量$ 比例係在 1.20±1.05 米⁻³，更佳地 1.20±0.90 米⁻³，又更佳地 1.20±0.75 米⁻³，仍更佳地 1.20±0.60 米⁻³，甚至更佳地 1.20±0.45 米⁻³，最佳地 1.20±0.30 米⁻³，且特別是 1.20±0.15 米⁻³ 之範圍內。

較佳地， t_{max} 係在從 15 分鐘至 24 小時之範圍內，又更佳地在從 20 分鐘至 20 小時之範圍內，仍更佳地在從 0.5 至 16 小時之範圍內，最佳地在從 1 至 12 小時之範圍

內，且特別是在從 2 至 10 小時之範圍內。在一較佳體系中， $t_{\max}$ 係在 4 ± 3.5 小時，更佳地 4 ± 3 小時，又更佳地 4 ± 2.5 小時，仍更佳地 4 ± 2 小時，甚至更佳地 4 ± 1.5 小時，最佳地 4 ± 1 小時，且特別是 4 ± 0.5 小時之範圍內。在另一較佳體系中， $t_{\max}$ 係在 8 ± 7 小時，更佳地 8 ± 6 小時，又更佳地 8 ± 5 小時，仍更佳地 8 ± 4 小時，甚至更佳地 8 ± 3 小時，最佳地 8 ± 2 小時，且特別是 8 ± 1 小時之範圍內。在又另一較佳體系中， $t_{\max}$ 係在 12 ± 11 小時，更佳地 12 ± 9 小時，又更佳地 12 ± 7 小時，仍更佳地 12 ± 5 小時，甚至更佳地 12 ± 3 小時，最佳地 12 ± 2 小時，且特別是 12 ± 1 小時之範圍內。

較佳地，該 $AUC_{0-t}/\text{劑量}$ 比例係在從 0.3 至 20 小時/米³ 之範圍內，更佳地在從 0.4 至 18 小時/米³ 之範圍內，又更佳地在從 0.5 至 16.5 小時/米³ 之範圍內且最佳地在從 0.55 至 12.5 小時/米³ 之範圍內。在一較佳體系中，該 $AUC_{0-t}/\text{劑量}$ 比例係在 3 ± 2.5 小時/米³，更佳地 3 ± 2 小時/米³，又更佳地 3 ± 1.5 小時/米³，仍更佳地 3 ± 1 小時/米³，甚至更佳地 3 ± 0.75 小時/米³，最佳地 3 ± 0.5 小時/米³，且特別是 3 ± 0.25 小時/米³ 之範圍內。在另一較佳體系中，該 $AUC_{0-t}/\text{劑量}$ 比例係在 6 ± 5 小時/米³，更佳地 6 ± 4 小時/米³，又更佳地 6 ± 3 小時/米³，仍更佳地 6 ± 2 小時/米³，甚至更佳地 6 ± 1.5 小時/米³，最佳地 6 ± 1 小時/米³，且特別是 6 ± 0.5 小時/米³ 之範圍內。在又另一較佳體系中，該 $AUC_{0-t}/\text{劑量}$ 比例係在 9 ± 8 小時/米³，更佳地 9 ± 7 小時/

米³，又更佳地 9 ± 5 小時/米³，仍更佳地 9 ± 4 小時/米³，甚至更佳地 9 ± 3 小時/米³，最佳地 9 ± 2 小時/米³，且特別是 9 ± 1 小時/米³ 之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型為整塊的。

在另一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型含有被塗料或包覆材料包圍的核心。在一較佳體系中，該核心為液體且通式(I)之藥理活性劑係分散(較佳溶解)在該液體中。

較佳地，根據本發明之藥學劑型提供於自-(微)乳化藥物遞送系統、固溶體、奈米粒子、環糊精複合物、脂質體、微胞、微粉化且/或非晶態之形式的通式(I)藥理活性劑。

從總體上看，不良水溶性藥物的調配物的選項包括結晶固體、非晶和脂質調配物。

藥理活性劑從結晶調配物之溶解率可藉粒徑減少而提高，從而增加用於溶解之表面積，例如藉由藥理活性劑的習知微粉化至約 2-5 微米之粒子大小。在一些情況下，這是不夠的且應用奈米晶技術。奈米晶顯示 100-250 奈米的粒子大小，其可藉由球磨或稠密氣體或超臨界流體技術獲得。

固溶體提供和維持藥理活性劑以非晶態固定在聚合物中。非晶溶液可包含界面活性劑和聚合物，從而在與水接觸而分散期間提供界面活性。固溶體可使用各種技術諸如噴霧乾燥和熔融擠出而形成。

呈現不特性之脂質調配物可用以分散及形成微胞溶液

，包括簡單溶液和自乳化藥物遞送系統 (SEDDS)。視賦形劑而定，一些需要消化 (如簡單油液體)，其他可很容易被吸收而無需消化。脂質調配物已根據脂質調配物分類系統 (LFCS) 分類如下：

調配物中之賦形劑	調配物之含量(重量%)				
	類型 I	類型 II	類型 IIIA	類型 IIIB	類型 IV
油：三酸甘油酯類或混合單-和二酸甘油酯類	100	40-80	40-80	<20	-
水不溶性界面活性劑(HLB<12)	-	20-60	-	-	0-20
水溶性界面活性劑(HLB>12)	-	-	20-40	20-50	30-80
親水性共溶劑	-	-	0-40	20-50	0-50

另一選項為形成環糊精複合物，其中藥理活性劑位於環糊精孔隙中，從而以更可溶形式之分子方式存在於所存在的水介質中。配適的成功很大程度上取決於環糊精的品質以及藥理活性劑的理化性質和大小。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型可視為一種自乳化藥物遞送系統 (SEDDS)。

為了該目的，通式 (I) 之藥理活性劑較佳嵌入自乳化調配物中。所謂的自乳化藥物遞送系統 (SEDDS) 為一種以化學而非機械方法達成的乳液之藥物遞送系統。即，以藥物調配物的固有性質而不是由特殊混合和處理。該調配物稀釋於水性介質中並產生乳液。在平均液滴大小為小於或等於 50 奈米之情形中，自乳化藥物遞送系統 (SEDDS) 係稱為自微乳化藥物遞送系統 (SMEDDS)。根據脂質調配物分類

系統，這些調配物通常指定為類型 III 調配物之群組。

SEDDS 之較佳亞組為自乳化油性調配物(SEOF)。SEOF 通常含有天然或合成油、界面活性劑和親水性溶劑且有時是共溶劑。SEOF 的主要特性為彼等在以水相稀釋後適度攪拌能夠形成細水包油型乳液或微乳液的能力。這些調配物一旦以胃腸液稀釋時可分散在胃腸腔中而形成微乳液或細乳液。

在另一較佳體系中，藥學劑型包含於固溶體形式之通式(I)藥理活性劑，即以分子方式分散在基質中。固溶體較佳含有分子分散形式之通式(I)藥理活性劑和具有較大比表面積之非晶聚合物基質。通式(I)之藥理活性劑較佳以分子分散形式存在，即該化合物真正溶解且均勻分散在固化溶液中。化合物之粒子大小不是微晶也不是細晶。典型粒子大小較佳為從 0.1-1 微米。

在又另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑係利用奈米技術調配物提供具有較佳小於 1 微米之奈米粒子的平均大小。在一較佳體系中，通式(I)藥理活性劑係以奈米化形式提供。在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑係與奈米粒子(較佳選自有機奈米粒子和無有機奈米粒子)摻合，且因此吸附於該等粒子表面上。

有機奈米粒子較佳包含以小蛋白質之團簇或黏聚物存在的小蛋白質、寡肽或脂質。

無機奈米粒子較佳包含結晶矽酸鹽。這些矽酸鹽為礦物來源或人工矽酸鹽像金屬矽酸鹽類(例如沸石)。在一較

佳體系中，奈米粒子係以彼等具有靜電荷之方式改質。奈米粒子較佳為超細研磨矽酸鹽類和通式(I)之藥理活性劑較佳結合至該等奈米粒子之微孔表面。

奈米粒子之形成為熟習該項技術者已知的。一方法為藉由在壓力下及於界定溫度下將通式(I)之藥理活性劑與適當載體材料像魚精蛋白一起通過噴嘴噴霧進入強冷卻塔產生膠體奈米粒子作為用於口服藥物釋放之載體，該噴嘴裝備有穿孔過濾器。快速冷卻的結果為由奈米粒子組成的非晶相。另一種方法為通式(I)藥理活性劑與適當大分子摻合在溶液中。藉由加入疏水性化合物，從溶液中除去溶劑分子，且去溶劑化發生。由於此原因，發生非常微細的粒子之形成，其中通式(I)之藥理活性劑積累。為了所形成之奈米粒子的硬化，可將交聯劑添加到溶液中。

為了產生例如固體脂質奈米粒子，可使用高壓均化且隨後噴霧冷卻之方法。較佳地，通式(I)藥理活性劑係溶解在適當溶劑中或次微米粒子之形式。如果適用，脂質媒液和界面活性劑可加至溶液中。最後可加入作為外相之填料材料以及助流劑和進一步的界面活性劑以將所得調配物填充到例如膠囊諸如硬明膠膠囊。

在又另一較佳體系中，通式(I)藥理活性劑係以環糊精(包含物)複合物提供。

環糊精是由形成環且通常含有 5 或多個經由 1-4 位置連接之 α -D-吡喃葡萄糖苷單元之糖分子組成。連接糖單體之一般數目在從 6 至 8 單元範圍。六員糖環分子稱為 α -環

糊精。七員糖環分子稱為 β -環糊精和八員糖環分子稱為 γ -環糊精。這些化合物的形狀為暴露於溶劑之較大和較小開口的環體(toroid)。由於此形成，環體的內部不是疏水性，但比水環境少很多的親水性，且因此能夠作為疏水性分子主體。環體的外部具充分的親水性而使環糊精為水溶性。

通式(I)藥理活性組分納入環糊精大為改良物理及化學性質。在大多數情況下，該等複合物及由此產生的藥物釋放的控制降解機制係以水溶液 pH 值的變化為基礎，導致環糊精和所包括分子之間的氫或離子鍵的裂解。斷裂複合物之替代方法利用加熱或酵素的作用能夠裂解 α -D-吡喃葡萄糖苷之間的 α -1-4 鍵聯。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑係提供於脂質體之形式。脂質體較佳由磷脂類組成且較佳為球形。此形狀的外殼較佳為層狀或雙層結構。另一類型之磷脂類排列為單層。

磷脂類含有具有兩親特性之分子，即該等分子具有疏水性(親脂性)和親水性(疏脂性)部分。在水存在下，親水性部分是吸引水且形成面對水的表面，而疏水性部分是排斥水且形成離水的表面。因此兩親分子本身排列在所提到的類型之一。

雙層結構較佳以球形排列排列，其中內部充滿水溶液。此類型稱為“脂質體”。分子之疏水性部分在層之中央彼此面向及分子之親水性分面向脂質體外之水分子。脂質體

內之水溶液與脂質體外之水溶液相同。溶解在此水溶液中之組分，例如通式(I)之藥理活性劑，以此方式在脂質體內。脂質體的典型直徑係介於 25 奈米和 1 微米之間。較小者(25 奈米-200 奈米)係由一個單一雙層製造，較大者(200 奈米-1 微米)在彼此頂部含有更多的雙層殼。

單層結構也以球形排列。由於分子之兩親特性和單層結構之球形，球形結構之內部充滿/形成疏水性分子之部分。這些類型稱為微胞。結構內部沒有溶劑。在一較佳體系中，微胞之內部包含通式(I)藥理活性劑。

在另一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑係以微粉化狀態提供。利用微粉化技術，可製備具有奈米級直徑的通式(I)藥理活性劑之粒子。該等粒子具有大表面對體積比。

碾磨和研磨是一種獲得奈米級粒子的有效方法。用於微粉化的尖端技術，包括 RESS(超臨界溶液的快速膨脹)、SAS(超臨界抗溶劑)和 PGSS(來自氣體飽和溶液之粒子)。

RESS 法使用一種超臨界流體，其中通式(I)之藥理活性劑係在高壓力和溫度下溶解，藉此產生一種均勻超臨界相。溶液通過噴嘴膨脹後，形成小粒子。由於在噴嘴終端膨脹，溶解之通式(I)藥理活性劑沈澱為晶體且包覆少量的溶劑。溶劑從超臨界流體狀態改變至正常狀態，較佳氣相，且由內而外打破晶體。以此方式且由於晶體彼此碰撞的事實，形成具有奈米級直徑的粒子。

在 SAS 法中，通式(I)之藥理活性劑係溶解在較佳有

機溶劑中。在壓力下將超臨界流體加至溶液且因此也迫使溶解在溶劑中。因而，完整體系之體積增加且通式(I)藥理活性劑之溶解度減少。由於其溶解度減少，式(I)化合物沈澱並形成具有小直徑的粒子。

PGSS 法類似於 SAS 法。在此，通式(I)之藥理活性劑被熔化且超臨界流體被溶解在該熔體中。由於通過噴嘴的膨脹，通式(I)之藥理活性劑沈澱並形成具有小直徑的粒子。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型包含

- 非離子界面活性劑(例如 Cremophor[®] EL、Cremophor[®] RH 40、Cremophor[®] RH 60、d-阿伐生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯、聚山梨糖醇酯 20、聚山梨糖醇酯 80、Solutol[®] HS 15、山梨醇酐單油酸酯、poloxamer 407、Labrafil[®] M-1944CS、Labrafil[®] M-2125CS、Labrasol[®]、Gelucire[®] 44/14、Softigen[®] 767、及 PEG300、400 或 1750 之單-和二-脂肪酸酯類)；且/或
- 陰離子界面活性劑諸如月桂基硫酸鈉(十二基硫酸鈉，例如 Texapon[®] K12)、鯨蠟基硫酸鈉(例如 Lanette E[®])、鯨蠟基硬脂醯基硫酸鈉、硬脂醯基硫酸鈉、二辛基磺酸基丁二酸鈉(多庫酯鈉(docusate sodium))；且/或
- 水不溶脂質(例如蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油和椰子油及棕櫚籽油之中鏈三甘油酯)；且/或
- 有機液體/半固體(例如蜂蠟、d-阿伐生育酚、油酸、中鏈

單 - 和二甘油酯類)；且 / 或

- 環糊精 (例如阿伐 - 環糊精、貝他 - 環糊精、羥丙基 - 貝他 - 環糊精、和磺酸基丁基醚 - 貝他 - 環糊精)；且 / 或

- 磷脂 (例如氫化大豆卵磷脂、二硬脂醯基磷脂醯基 - 甘油、L-阿伐 - 二肉豆蔻醯基卵磷脂、和 L-阿伐 - 二肉豆蔻醯基磷脂醯基 - 甘油)。

較佳地，通式 (I) 之藥理活性劑成分子狀地分散在基質中。

在一較佳體系中，通式 (I) 之藥理活性劑成分子狀地散在非晶基質中。

在另一較佳體系中，通式 (I) 之藥理活性劑成分子狀地散在非非晶基質中。

較佳地，通式 (I) 之藥理活性劑係均勻地分布在根據本發明之藥學劑型中。各具有 1.0 毫米³ 之體積的藥學劑型之兩部分的通式 (I) 之藥理活性劑的含量，彼此偏離較佳不大於 ±10%，更佳地不大於 ±7.5%，又更佳地不大於 ±5.0%，最佳地不大於 ±2.5%，且特別是不大於 ±1.0%。當藥學劑型被包覆或薄膜塗覆時，該各具有 1.0 毫米³ 之體積的藥學劑型之兩部分各自較佳為核心部分，即分別不包含任何包覆介質或薄膜塗料。

較佳地，根據本發明之藥學劑型其特徵在於比較均勻的密度分佈。較佳地，各具有 1.0 毫米³ 之體積的藥學劑型之兩部分的密度，彼此偏離不大於 ±10%，更佳地不大於 ±7.5%，又更佳地不大於 ±5.0%，最佳地不大於 ±2.5%，且

特別是不大於 $\pm 1.0\%$ 。當藥學劑型被包覆時，該各具有 1.0 毫米³之體積的藥學劑型之兩部分各自較佳為核心部分，即分別不包含任何包覆介質或薄膜塗料。

在一較佳體系中，藥學劑型另外包含界面活性劑。

為了本發明之目的，術語“界面活性劑”係指任何包含至少一個疏水性基團和至少一個親水性基團之化合物。較佳地，該界面活性劑包含至少一個末端疏水性基團(尾端)和至少一個末端親水性基團(頭端)。

疏水性基團較佳係選自由烴、烷基醚、氟碳和矽氧烷基團所組成之群組。

在一較佳體系中，界面活性劑包含至少一個含有至少 3 個碳原子，更佳地至少 4 個碳原子，又更佳地至少 6 個碳原子，仍更佳地 6 至 30 個碳原子，且最佳地 8 至 24 個碳原子之脂族基團。脂族基團可為飽和或不飽和支鏈或非支鏈(直鏈)、末端或內部脂族基團。

較佳地，界面活性劑包含至少一個衍生自飽和或不飽和脂肪酸或自飽和或不飽和脂肪醇之基團，該基團較佳為醚、羧酸酯或硫酸酯基團。較佳地，該飽和或不飽和脂肪酸或脂肪醇包含至少 6 個碳原子，仍更佳地 6 至 30 個碳原子，且最佳地 8 至 24 個碳原子。

在一較佳體系中，界面活性劑包含至少一個衍生自飽和或不飽和脂肪酸，較佳 C₆ 至 C₃₀ 脂肪酸，更佳地 C₈ 至 C₂₄ 脂肪酸，且最佳地 C₁₂ 至 C₂₂ 脂肪酸之基團。適當脂肪酸之例子為月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、花生酸

、蘿酸、二十四酸、12-羥基硬脂酸和蓖麻油酸。

在另一較佳體系中，界面活性劑包含至少至少一個衍生自飽和或不飽和脂肪醇，較佳 C_6 至 C_{30} 脂肪醇，更佳地 C_8 至 C_{24} 脂肪醇，且最佳地 C_{12} 至 C_{22} 脂肪醇之基團。適當脂肪醇類之例子為鯨蠟醇、硬脂醇、2-辛基十二烷-1-醇和 2-己基癸烷-1-醇。

較佳地，界面活性劑具有最多 20,000 克/莫耳，更佳地最多 15,000 克/莫耳，又更佳地最多 10,000 克/莫耳，仍更佳地最多 5,000 克/莫耳，甚至更佳地最多 4,000 克/莫耳，最佳地最多 3,000 克/莫耳，且特別是在從 100 克/莫耳至 2,500 克/莫耳之範圍內的分子量。

較佳地，界面活性劑係包含在通式(I)之藥理活性劑分散(較佳以分子狀)在其中之基質中。

在一較佳體系中，通式(I)之藥理活性劑和界面活性劑緊密均勻地分佈在基質中，致使基質不包含任何其中通式(I)之藥理活性劑存在而沒有界面活性劑或界面活性劑存在而沒有通式(I)之藥理活性劑的部分。

在一較佳體系中，藥學劑型包含界面活性劑。在另一較佳體系中，藥學劑型包含二或多種界面活性劑的混合物。

在一較佳體系中，界面活性劑充當 O/W 乳化劑。在另一較佳體系中，界面活性劑充當 W/O 乳化劑。

較佳地，藥學劑型包含具有至少 10 或至少 11 的親水-親脂平衡(HLB)之界面活性劑。更佳地，親水-親脂平

衡 (HLB) 爲至少 12 或至少 13。更佳地，親水-親脂平衡 (HLB) 在 14 和 16 之範圍內。

在另一較佳體系中，界面活性劑之親水-親脂平衡 (HLB) 爲至少 27，更佳地至少 29，又更佳地至少 31，仍更佳地至少 33，甚至更佳地至少 35，最佳地至少 37 且特別是至少 39。此類型之一特佳界面活性劑爲具有約 40 之 HLB 值的月桂基硫酸鈉。

在一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 10 ± 3.5 ，更佳地 10 ± 3 ，又更佳地 10 ± 2.5 ，仍更佳地 10 ± 2 ，甚至更佳地 10 ± 1.5 ，最佳地 10 ± 1 ，且特別是 10 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 12 ± 3.5 ，更佳地 12 ± 3 ，又更佳地 12 ± 2.5 ，仍更佳地 12 ± 2 ，甚至更佳地 12 ± 1.5 ，最佳地 12 ± 1 ，且特別是 12 ± 0.5 之範圍內。在又另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 14 ± 3.5 ，更佳地 14 ± 3 ，又更佳地 14 ± 2.5 ，仍更佳地 14 ± 2 ，甚至更佳地 14 ± 1.5 ，最佳地 14 ± 1 ，且特別是 14 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 15 ± 3.5 ，更佳地 15 ± 3 ，又更佳地 15 ± 2.5 ，仍更佳地 15 ± 2 ，甚至更佳地 15 ± 1.5 ，最佳地 15 ± 1 ，且特別是 15 ± 0.5 之範圍內。在又另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 16 ± 3.5 ，更佳地 16 ± 3 ，又更佳地 16 ± 2.5 ，仍更佳地 16 ± 2 ，甚至更佳地 16 ± 1.5 ，最佳地 16 ± 1 ，且特別是 16 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 18 ± 3.5 ，更佳地 18 ± 3 ，又更佳地 18 ± 2.5 ，仍更佳

地 18 ± 2 ，甚至更佳地 18 ± 1.5 ，最佳地 18 ± 1 ，且特別是 18 ± 0.5 之範圍內。

在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 30 ± 3.5 ，更佳地 30 ± 3 ，又更佳地 30 ± 2.5 ，仍更佳地 30 ± 2 ，甚至更佳地 30 ± 1.5 ，最佳地 30 ± 1 ，且特別是 30 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 32 ± 3.5 ，更佳地 32 ± 3 ，又更佳地 32 ± 2.5 ，仍更佳地 32 ± 2 ，甚至更佳地 32 ± 1.5 ，最佳地 32 ± 1 ，且特別是 32 ± 0.5 之範圍內。在又另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 34 ± 3.5 ，更佳地 34 ± 3 ，仍更佳地 34 ± 2.5 ，仍更佳地 34 ± 2 ，甚至更佳地 34 ± 1.5 ，最佳地 34 ± 1 ，且特別是 34 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 36 ± 3.5 ，更佳地 36 ± 3 ，又更佳地 36 ± 2.5 ，仍更佳地 36 ± 2 ，甚至更佳地 36 ± 1.5 ，最佳地 36 ± 1 ，且特別是 36 ± 0.5 之範圍內。在又另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 38 ± 3.5 ，更佳地 38 ± 3 ，又更佳地 38 ± 2.5 ，仍更佳地 38 ± 2 ，甚至更佳地 38 ± 1.5 ，最佳地 38 ± 1 ，且特別是 38 ± 0.5 之範圍內。在另一較佳體系中，界面活性劑之 HLB 值係在 40 ± 3.5 ，更佳地 40 ± 3 ，又更佳地 40 ± 2.5 ，仍更佳地 40 ± 2 ，甚至更佳地 40 ± 1.5 ，最佳地 40 ± 1 ，且特別是 40 ± 0.5 之範圍內。

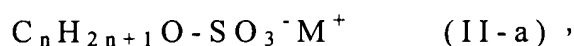
界面活性劑可為離子、兩性或非離子。

適當兩性界面活性劑包括磷脂類，特別是卵磷脂諸如大豆卵磷脂。

在一較佳體系中，藥學劑型包含離子界面活性劑，特別是陰離子界面活性劑。

適當陰離子界面活性劑包括但不限制於硫酸酯類諸如月桂基硫酸鈉(十二基硫酸鈉，例如 Texapon® K12)、鯨蠟基硫酸鈉(例如 Lanette E®)、鯨蠟基硬脂基硫酸鈉、硬脂基硫酸鈉、二辛基磺酸基丁二酸鈉(多庫酯鈉)、二-[2-乙基己基]-丁二酸酯；和彼等之對應鉀或鈣鹽類。

較佳地，該陰離子界面活性劑具有通式(II-a)



其中 n 為從 8 至 30，較佳 10 至 24，更佳地 12 至 18 之整數；和 M 係選自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 $1/2\text{Mg}^{2+}$ 、 $1/2\text{Ca}^{2+}$ 。

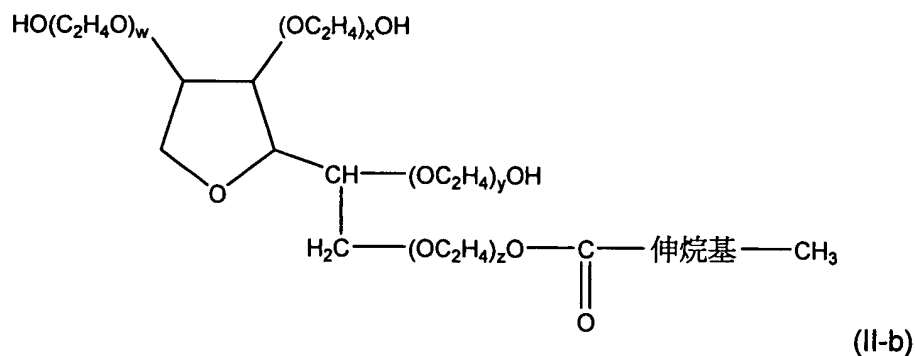
另外適當陰離子界面活性劑包括膽酸之鹽類，包括甘胺膽酸鈉(例如 Konakion® MM, Cernevit®)、牛磺膽酸鈉和對應鉀或鉍鹽類。

在另一較佳體系中，藥學劑型包含非離子界面活性劑。適當非離子界面活性劑包括但不限制於

- 可為直鏈或支鏈之脂肪醇類，諸如鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟基硬脂醇、2-辛基十二烷-1-醇和 2-己基癸烷-1-醇；
- 固醇類，諸如膽固醇；
- 山梨醇酐之部分脂肪酸酯類諸如山梨醇酐單月桂酸酯、山梨醇酐單棕櫚酸酯、山梨醇酐單硬脂酸酯、山梨醇酐三

硬脂酸酯、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐倍半油酸酯和山梨醇酐三油酸酯；

-聚氧乙烯山梨醇酐之部分脂肪酸酯類(聚氧乙烯-山梨醇酐-脂肪酸酯類)，較佳聚氧乙烯山梨醇酐之脂肪酸單酯、聚氧乙烯山梨醇酐之脂肪酸二酯、或聚氧乙烯山梨醇酐之脂肪三酯；例如單-和三-月桂基、棕櫚基、硬脂基和油基酯類，諸如名為“polysorbat”且商業上可以商標名“Tween”獲得之已知類型，包括 Tween[®] 20[聚氧乙烯(20)山梨醇酐單月桂酸酯]、Tween[®] 21[聚氧乙烯(4)山梨醇酐單月桂酸酯]、Tween[®] 40[聚氧乙烯(20)山梨醇酐單棕櫚酸酯]、Tween[®] 60[聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯]、Tween[®] 65[聚氧乙烯(20)山梨醇酐三硬脂酸酯]、Tween[®] 80[聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯]、Tween 81[聚氧乙烯(5)山梨醇酐單油酸酯]、和 Tween[®] 85[聚氧乙烯(20)山梨醇酐三油酸酯]；較佳通式(II-b)之聚氧乙烯山梨醇酐的脂肪酸單酯：

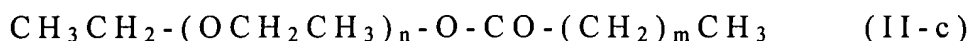


其中 $(w+x+y+z)$ 係在從 15 至 100，較佳 16 至 80，更佳 17

至 60，又更佳地 18 至 40 且最佳地 19 至 21 之範圍內；和伸烷基為任意含有 6 至 30 個碳原子，更佳地 8 至 24 個碳原子且最佳地 10 至 16 個碳原子之不飽和伸烷基基團；

-聚氧乙烯甘油脂肪酸酯類諸如甘油之單-、二-和三酯類和具有分子量在從 200 至 4000 克/莫耳範圍內之聚乙二醇類 (macrogols) 之二-和單酯的混合物，例如，聚乙二醇甘油癸醯基癸酸酯 (caprylocaprates)、聚乙二醇甘油月桂酸酯、聚乙二醇甘油椰油酸酯、聚乙二醇甘油亞麻油酸酯、聚乙二醇-20-甘油單硬脂酸酯、聚乙二醇-6-甘油癸醯基癸酸酯、聚乙二醇甘油油酸酯；聚乙二醇甘油硬脂酸酯、聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯 (例如 Cremophor[®] RH 40)、和聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯 (例如 Cremophor[®] EL)；

-聚氧乙烯脂肪酸酯類，該脂肪酸較佳具有從約 8 至約 18 個碳原子，例如聚乙二醇油酸酯、聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、12-羥基硬脂酸之聚氧乙烯酯類，諸如已知類型和商業上可得之商標名“Solutol HS 15”；較佳通式 (II-c)



其中 n 為從 6 至 500，較佳 7 至 250，更佳地 8 至 100，又更佳地 9 至 75，仍更佳地 10 至 50，甚至更佳地 11 至 30，最佳地 12 至 25，且特別是 13 至 20 之整數；和其中 m 為從 6 至 28；更佳地 6 至 26，又更佳地 8 至 24，

仍更佳地 10 至 22，甚至更佳地 12 至 20，最佳地 14 至 18 且特別是 16 之整數；

-聚氧乙烯脂肪醇醚類，例如聚乙二醇鯨蠟基硬脂基醚、聚乙二醇月桂基(laryl)醚、聚乙二醇油基醚、聚乙二醇硬脂基醚；

-聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆類(poloxamers))；

-蔗糖之脂肪酸酯類；例如蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖二油酸酯、蔗糖二棕櫚酸酯、蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖單油酸酯、蔗糖單棕櫚酸酯、蔗糖單肉豆蔻酸酯和蔗糖單月桂酸酯；

-聚甘油之脂肪酸酯類，例如聚甘油油酸酯；

-阿伐-丁二酸生育酚酯之聚氧乙烯酯類，例如 D-阿伐-生育酚基-PEG-1000-丁二酸酯(TPGS)；

-聚乙二醇化甘油類，諸如已知類型且商業上可得之商標名“Gelucire 44/14”、“Gelucire 50/13”和“Labrasol”；

-天然或氫化蓖麻油與環氧乙烷之反應產物諸如已知且商業上可得之商標名“Cremophor”的各種液體界面活性劑；
和

-多官能醇類之部分脂肪酸酯類，諸如甘油脂肪酸酯類，例如單-和三-月桂基、棕櫚基、硬脂基和油基酯類，例如甘油單硬脂酸酯、甘油單油酸酯，例如單油酸甘油酯 40、已知且商業上可得之商標名“Peceol”；甘油二蘿酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油單亞麻油酸酯；乙二醇單硬脂酸酯、乙二醇單棕櫚硬脂酸酯、新戊四醇單硬脂酸酯。

包含在根據本發明之藥學劑型中的此類特佳界面活性

劑為具有至少 10 的親水-親脂平衡(HLB)之非離子界面活性劑，特別是具有至少 12 的 HLB 之非離子界面活性劑，更特別是具有 14 和 16 範圍的 HLB 之非離子界面活性劑。此類界面活性劑之例子為上列界面活性劑“Tween® 80”和“Solutol® HS 15”。

Solutol® HS-15 為聚乙二醇 660 12-羥基硬脂酸酯和聚乙二醇的混合物。其在室溫下為白色漿料，在約 30℃ 下變為液體且具有約 15 之 HLB。

Tween® 80[聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯]在室溫下為液體、具有 375-480 mPa·s 之黏度且具有約 15 之 HLB。

在一較佳體系中，界面活性劑的含量以該藥學劑型之總重量為基準計為至少 0.001 重量%或至少 0.005 重量%，更佳地至少 0.01 重量%或至少 0.05 重量%，又更佳地至少 0.1 重量%、至少 0.2 重量%或至少 0.3 重量%，仍更佳地至少 0.4 重量%、至少 0.5 重量%或至少 0.6 重量%，且特別是至少 0.7 重量%、至少 0.8 重量%、至少 0.9 重量%或至少 1.0 重量%。

在另一較佳體系中，特別是當藥學劑型包含經包覆之核心時，界面活性劑的含量以該形成核心的組成物之總重量為基準計為至少 10 重量%，更佳地至少 15 重量%，又更佳地至少 20 重量%，仍更佳地至少 25 重量%且特別是至少 30 重量%。在一較佳體系中，界面活性劑的含量範圍在以該形成核心的組成物之總重量為基準計較佳從 0.1 重

量%至 95 重量%，更佳地從 1 重量%至 95 重量%，又更佳地從 5 重量%至 90 重量%，仍更佳地從 10 重量%至 80 重量%，最佳地從 20 重量%至 70 重量%，且特別是從 30 重量%至 75 重量%。

在另一較佳體系中，特別是當藥學劑型為錠劑時，界面活性劑的含量以該藥學劑型之總重量為基準計範圍在較佳從 0.001 重量%至 95 重量%，更佳從 0.01 重量%至 50 重量%，又更佳地從 0.1 重量%至 20 重量%，仍更佳地從 0.15 重量%至 15 重量%，最佳地從 0.20 重量%至 10 重量%，且特別是從 0.25 重量%至 5 重量%。在一較佳體系中，界面活性劑的含量以該藥學劑型之總重量為基準計為最多 25 重量%，更佳地最多 20 重量%，又更佳地最多 15 重量%，仍更佳地最多 10 重量%且特別是最多 5 重量%。在該劑型經塗覆之情形中，指示“重量%”較佳係指界面活性劑之重量/形成核心的組成物(即沒有其塗層之藥學劑型)的總重量。

在一較佳體系中，界面活性劑的含量係在 1.00 ± 0.70 重量%，更佳地 1.00 ± 0.60 重量%，又更佳地 1.00 ± 0.50 重量%，仍更佳地 1.00 ± 0.40 重量%，甚至更佳地 1.00 ± 0.30 重量%，最佳地 1.00 ± 0.20 重量%，且特別是 1.00 ± 0.10 重量%之範圍內。

根據本發明藥學劑型之較佳體系 A¹ 至 A²⁰ 總結在下表中：

體系	A ¹		A ²		A ³		A ⁴	
組分	性質	含量	性質	含量	性質	含量	性質	含量
通式(I)- 藥理活性劑	Y ¹	0.04±0.035	Y ¹	0.04±0.025	Y ²	0.04±0.02	Y ³	0.04±0.01
界面活性劑	Z ¹	2.75±2.50	Z ²	1.00±0.50	Z ³	1.00±0.20	Z ⁴	1.00±0.10
體系	A ⁵		A ⁶		A ⁷		A ⁸	
組分	性質	含量	性質	含量	性質	含量	性質	含量
通式(I)- 藥理活性劑	Y ¹	0.32±0.30	Y ¹	0.32±0.25	Y ²	0.32±0.20	Y ³	0.32±0.10
界面活性劑	Z ¹	2.75±2.50	Z ²	1.00±0.50	Z ³	1.00±0.20	Z ⁴	1.00±0.10
體系	A ⁹		A ¹⁰		A ¹¹		A ¹²	
組分	性質	含量	性質	含量	性質	含量	性質	含量
通式(I)- 藥理活性劑	Y ¹	0.50±0.45	Y ¹	0.50±0.30	Y ²	0.50±0.20	Y ³	0.50±0.10
界面活性劑	Z ¹	2.75±2.50	Z ²	1.00±0.50	Z ³	1.00±0.20	Z ⁴	1.00±0.10
體系	A ¹³		A ¹⁴		A ¹⁵		A ¹⁶	
組分	性質	含量	性質	含量	性質	含量	性質	含量
通式(I)- 藥理活性劑	Y ¹	0.60±0.55	Y ¹	0.60±0.40	Y ²	0.60±0.20	Y ³	0.60±0.10
界面活性劑	Z ¹	2.75±2.50	Z ²	1.00±0.50	Z ³	1.00±0.20	Z ⁴	1.00±0.10

其中

性質係指組分之化學性質；

含量係指以該劑型之總重量為基準計之組分的含量，以重量 % 表示；

Y¹ 表示通式 (I) 之藥理活性劑或其生理上可接受的鹽；

Y² 表示通式 (I') 之藥理活性劑或其生理上可接受的鹽；

Y³ 表示 (1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺、或 (1r,4r)-6'-氟-N-甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吡啶]-4-胺、或其生理上可接受的鹽；

Z¹ 表示具有至少 10 之 HLB 值的界面活性劑；

Z² 表示具有至少 30 之 HLB 值的陰離子界面活性劑；

Z³ 表示選自由月桂基硫酸鈉 (十二基硫酸鈉，例如 Texapon[®] K12)、鯨蠟基硫酸鈉 (例如 Lanette E[®])、鯨蠟基

硬脂基硫酸鈉、硬脂基硫酸鈉、二辛基磺酸基丁二酸鈉(多庫酯鈉)、二-[2-乙基己基]-丁二酸酯；和彼等之對應鉀或鈣鹽類所組成群組之陰離子界面活性劑；

Z⁴ 表示月桂基硫酸鈉。

例如，根據上表，體系 A⁹ 關於根據本發明之藥學劑型，其包含以該劑型之總重量為基準計量為 0.50 ± 0.45 重量%之通式(I)藥理活性劑和量為 2.75 ± 2.50 重量%的具有至少 10 之 HLB 值的界面活性劑。

在一特佳體系中，

-該藥學劑型包含具有至少 10 之 HLB 值的界面活性劑，其量以該藥學劑型之總重量為基準計為至少 0.001 重量%；
且/或

-該藥學劑型係用於口服投予；且/或

-該藥學劑型包含 0.01%至 95%之藥理活性劑(A)；且/或

-該藥學劑型具有在從 0.1 毫克至 2,000 毫克之範圍內之重量；且/或

-該藥學劑型包含具有分子量在從 1,000 克/莫耳至 15 百萬克/莫耳之範圍內之聚合物；且/或

-該藥學劑型為錠劑；且/或

-該藥學劑型係用濕式造粒法或直接製錠法製備；且/或

-該藥學劑型所含通式(I)藥理活性劑的劑量為從 10 微克至 50 微克或從 300 微克至 500 微克；且/或

-該藥學劑型根據 Ph.Eur 提供通式(I)之藥理活性劑的活體外立即釋放；且/或

- $t_{\max}$ 係在從 0.5 至 16 小時之範圍內；且/或

-該 AUC_{0-1} /劑量比例係在從 0.5 至 16.5 小時/米³之範圍內；且/或

- $C_{\max}$ /劑量比例係在從 0.06 至 1.69 m⁻³之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型為錠劑、咀嚼錠、口香糖、膜衣錠或粉末(任意充入膠囊)，但特佳為錠劑。

在另一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型以多粒子的形式存在，較佳以微錠劑、微膠囊、顆粒、小粒或活性物質結晶的形式，特佳以微錠劑、顆粒、或小粒(任意充入膠囊)或壓縮以形成錠劑。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型為錠劑，其較佳具有 6 ± 3.0 微米，更佳地 6 ± 2.5 微米，甚至更佳地 6 ± 2.0 微米，又更佳地 6 ± 1.5 微米，最佳地 6 ± 1.0 微米，且特別是 6 ± 0.5 微米之直徑。

根據本發明之藥學劑型可包含熟習該項技術者已知的藥學賦形劑，包括習知防黏劑、黏合劑、崩解劑、填料、稀釋劑、助流劑、潤滑劑和防腐劑。

可包含在藥學劑型中之適當防黏劑為硬脂酸鎂。在一較佳體系中，該防黏劑的含量係在從 0.001 至 5.0 重量%之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型另外包含黏合劑。適當黏合劑包括但不限制於明膠、纖維素、改質纖維素諸如微晶纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱

粉、蔗糖和聚乙二醇；特佳為聚乙烯吡咯啉酮且/或微晶纖維素。在一較佳體系中，防黏劑的含量係在從 0.001 至 30 重量%，更佳地 0.1 至 25 重量%之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型另外包含填料且/或稀釋劑，較佳選自由但不限制於纖維素、二磷酸鈣、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和碳酸鈣所組成之群組；特佳為由微晶纖維素和乳糖。在一較佳體系中，填料且/或稀釋劑的含量係在從 0.001 至 90 重量%，更佳地 0.1 至 80 重量%，最佳地 10 至 75 重量%之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型另外包含潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸和硬酯。在一較佳體系中，潤滑劑的含量係在從 0.001 至 5.0 重量%之範圍內。

在一較佳體系中，根據本發明之藥學劑型另外包含崩解劑諸如交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium))、交聯聚乙烯吡咯啉酮和澱粉乙醇酸鈉。在一較佳體系中，該崩解劑的含量係在從 0.001 至 5.0 重量%之範圍內。

該藥學劑型可另外包含至少一種防腐劑。適當防腐劑包括但不限制於抗氧化劑，諸如維生素 A、維生素 E、維生素 C、棕櫚酸視黃酯和硒；半胱胺酸、甲硫胺酸、檸檬酸、檸檬酸鈉、對羥苯甲酸甲酯和對羥苯甲酸丙酯。

在一較佳體系中，藥學劑型另外包含塗層，特別是以聚合物為底質之塗層，更特別是以聚乙烯醇為底質之塗層諸如該等商業上可以商標名“Opadry”獲得者。

較佳地，該塗層使藥學劑型防止水份，但溶解在胃液中。更佳地，該經塗布之劑型具有在胃液中小於 5 分鐘，更佳地最多 4.5 分鐘，又更佳地最多 4 分鐘，仍更佳地最多 3.5 分鐘，甚至更佳地最多 3 分鐘，最佳地最多 2.5 分鐘且特別是最多 2 分鐘之崩解時間。

爲了製造根據本發明之藥學劑型，各種固體輔助物質和通式 (I) 之藥理活性劑較佳用濕式、乾式或熔化造粒法均質化、加工以形成顆粒、並壓縮以形成錠劑。或者，彼等藉由將輔助物質和通式 (I) 之藥理活性劑直接製錠而製造。

在一較佳體系中，藥學劑型係用濕式造粒法從包含通式 (I) 藥理活性劑之造粒流體，特別是從包含該藥理活性劑和界面活性劑之水性造粒流體製備。較佳地，然後將所產生之造粒流體頂噴或底噴於包含至少一種輔助物質之固體調配物上以產生可壓縮顆粒，其可任意與另外的輔助物質混合。

本發明另一方面係有關用於治療疼痛的如上所述之本發明藥學劑型。

本發明另一方面係有關一種治療疼痛之方法，其含有將根據本發明之藥學劑型以每日兩次、每日一次或較低頻率較佳口服投予至需要該治療之對象。

較佳地，該疼痛係選自急性、內臟性、神經病性或慢性疼痛。

實例

預示例：

根據本發明之藥學劑型的預示例係提供於下表 1 中。彼等之組成是爲了示範且應了解該等組分、其量和獲得劑型之步驟可改變。

例如，下列實例之組分可分成粒內和粒外組分以及由其形成造粒溶液之組分，以便藉由根據本發明實例 1 之流體床造粒處理劑型；或彼等可以替代方法處理，諸如乾式造粒或直接壓縮。

表1

組分[毫克]	PE-1	PE-2	PE-3	PE-4	PE-5	PE-6
乳糖—水合物	69.65	69.65	64.00	64.00	59.65	59.65
Avicel® (PH101或 PH 102)	20.00	20.00	25.00	25.00	30.00	30.00
交聯羧甲基纖維素鈉	3.00	3.00	2.50	2.50	3.00	3.00
化合物(I'b)	0.60	0.60	0.30	0.30	0.60	0.60
聚乙烯吡咯啉酮	5.00	5.00	5.50	5.50	5.00	5.00
鯨蠟基硬脂基硫酸鈉	1.00	—	2.00	-	1.00	—
二辛基磺酸基丁二酸鈉	—	1.00	-	2.00	—	1.00
硬脂酸鎂	0.75	0.75	0.70	0.70	0.75	0.75

非預示例：

下列實例進一步說明本發明但不解釋爲限制其範圍。

實例 1：

藥學劑型係根據以下組成藉由流體床造粒而製造：

表2

組分	含量(劑量：40微克)		含量(劑量：600微克)	
	重量%	每錠之量 [毫克]	% (w/w)	每錠之量 [毫克]
粒內				
乳糖一水合物(200 M)	50.21	50.21	49.65	49.65
乳糖一水合物(100 M)	20.00	20.00	20.00	20.00
Avicel® PH101	10.00	10.00	10.00	10.00
交聯羧甲基纖維素鈉	1.50	1.50	1.50	1.50
造粒溶液				
化合物(I ^b)	0.04	0.04	0.6	0.6
聚乙烯吡咯啉酮	5.00	5.00	5.00	5.00
月桂基硫酸鈉	1.00	1.00	1.00	1.00
純化水	-	-		
粒外				
交聯羧甲基纖維素鈉	1.50	1.50	1.50	1.50
Avicel® PH102	10.00	10.00	10.00	10.00
硬脂酸鎂	0.75	0.75	0.75	0.75

Avicel® PH101 和 Avicel® PH102 為具有不同平均粒子大小(50 和 100 微米)之微晶纖維素。純化水用作造粒流體之部分，但在造粒方法期間除去。

一般步驟

關於流體床造粒方法，將所有粒內組分[乳糖一水合物(200M 和 100M)、Avicel® PH101、交聯羧甲基纖維素鈉]稱重和通過 710 微米篩到 5 升 Pharmatech 殼中。然後使用 Pharmatech 摻合機以 25 rpm 將材料混合 10 分鐘。造粒

溶液是由將月桂基硫酸鈉溶解在 600 克純化水中製得。然後將對應溶液用於溶解式 (I') 之藥理活性劑 (1,1-(3-甲胺基-3-苯基五亞甲基)-6-氟-1,3,4,9-四氫吡喃並 [3,4-b] 吡啶 (反式)) 和黏合劑 (聚乙烯吡咯啉酮)，以形成藥物懸浮液。使用 Diosna minilab 機以適當速率將藥物懸浮液頂噴在粒內材料上以產生可壓縮顆粒。然後將可壓縮顆粒加到粒外組分 (交聯羧甲基纖維素鈉 (Croscarmellose sodium)、Avicel® PH102、硬脂酸鎂) 並混合。然後使用 6.00 毫米 NCCP 工具之單沖壓 Manesty F3 壓縮機進行壓縮成錠劑。用以聚乙烯醇為底質之塗料系統 OPADRY® AMB 塗布該等錠劑。

關於劑量 50 微克，在 25°C 和 60% rh 儲存之後下以及在 40°C 和 75% RH 下儲存之後經歷 6 個月，分解產物 6'-氟-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺 [環己-3-烯-1,1'-吡喃並 [3,4-b] 吡啶] 之後所測得之含量為 <0.1%。

實例 2：

進行臨床研究以測定在骨科手術 (拇指滑液囊腫切除術 (bunionectomy)) 之後的急性術後疼痛之患者中單一劑量之式 (I'b) 化合物 (200 微克、400 微克和 600 微克，以游離鹼的含量為基準計；化合物 (I'b) 在聚乙二醇 400 中之半檸檬酸鹽 (hemicitrate) 口服溶液) 的止痛效力和耐受性，相較於嗎啡 (60 毫克、控制釋放形式) 和安慰劑。

為此目的，隨機、安慰劑-控制、雙-盲臨床試驗之平行組研究中包含任一性別之 258 位患者。治療組有關人口

統計變項和基線特性方面為良好平衡且基線疼痛和族群性為輕微不平衡。

手術後，所有患者最初經由膈段以局部術後麻醉治療。由於式(I'b)化合物和嗎啡的不同動力學，於略不同時間使用兩種藥物之一或用安慰劑治療患者：

膈段停止之前一小時，將患者隨機化且彼等之部分以單一劑量之式(I'b)化合物(200 微克、400 微克或 600 微克)或安慰劑給藥，而其他在膈段停止之後 2 小時接受嗎啡或安慰劑。

主要效力評估終點是經 24 小時之絕對疼痛強度。疼痛強度係使用 11 數字評定量表(NRS)測量。在每個時間點，指示患者評估其有關 11 數字評定量表之目前疼痛強度。零分代表無疼痛，10 分代表最糟的疼痛。患者之缺少預定疼痛評估以最後觀察值結轉估算(LOCF)。所產生之經 24 小時平均 NRS 值描繪於圖 1 中。

使用具有治療之因素及位置和基線疼痛強度評分(使用疼痛強度 NPRS 評分)之共變數分析(ANCOVA)模式分析不同時間段的疼痛強度差異總和。只列入非缺少基線疼痛強度的對象。2 至 10 小時期間分析之總結列於表 3。所產生之 p-值總結於表 4 中。

表3

	n	LS 平均	SE	LS平均	Δ安慰劑	SE	P- 值
安慰劑	45	49.13	2.85				
化合物(I'b) 200微克	52	46.05	2.78	-3.08		3.49	0.3776
化合物(I'b) 400微克	47	35.28	2.81	-13.85		3.57	0.0001
化合物(I'b) 600微克	55	35.15	2.67	-13.98		3.45	< 0.0001
嗎啡，控制釋放60毫克	49	42.01	2.83	-7.12		3.54	0.0454

LS平均：最小平方平均；SE：統計誤差

表4

p-值 (疼痛強度差異的總和)	2-6 h	2-10 h	2-12 h	2-14 h	2-18 h	2-24 h
化合物(I'b) 200微克	0.4514	0.3776	0.3387	0.3427	0.3205	0.2923
化合物(I'b) 400微克	0.0009	0.0001	< 0.0001	0.0001	0.0005	0.0008
化合物(I'b) 600微克	0.0009	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0001
嗎啡、控制釋放60毫克	0.4664	0.0454	0.0084	0.0036	0.0014	0.0005

因此，就主參數而言，觀察到已接受 400 微克或 600 微克劑量的化合物 (I'b) 的群組和安慰劑群組之間的統計上顯著差異，而觀察到已接受 200 微克的化合物 (I'b) 群組沒有統計上顯著差異。

表 5 和 6 總結五組治療組經歷治療出現的不良反應 (TEAE)。

表5

	安慰劑	化合物(I'b) 200 微克	化合物(I'b) 400 微克	化合物(I'b) 600 微克	嗎啡 60 毫克
具有TEAE之對象(n(%))	32 (68.1)	37 (67.3)	38 (77.6)	48 (84.2)	46 (92.0)
相關(n (%))	17 (36.2)	24 (43.6)	32 (65.3)	43 (75.4)	42 (84.0)
嚴重(n(%))	1 (2.1)	0	0	0	0
TEAE的總數(n)	74	75	125	198	144
相關(n(%))	32 (43.2)	37 (49.3)	74 (59.2)	146 (73.7)	99 (68.8)
具有SAE之對象	1 (2.1)	0	0	0	0
死亡人數	0	0	0	0	0

TEAE：治療出現的不良反應；SAE：嚴重不良反應

表6

	安慰劑	化合物(I'b) 200微克	化合物(I'b) 400微克	化合物(I'b) 600微克	嗎啡 60毫克
噁心	17.0	29.1	49.0	64.9	66.0
嘔吐	2.1	9.1	20.4	49.1	40.0
眩暈	6.4	20.0	22.4	26.3	24.0
嗜睡	2.1	1.8	10.2	14.0	16.0
ASAT增加	2.1	1.8	6.1	1.8	2.0
熱潮紅	0	1.8	4.1	7.0	4.0
瘙癢	0	0	6.1	3.5	2.0
多汗症	0	0	0	5.3	6.0

100% = 對應治療組中之對象總數；

ASAT：天冬胺酸酯胺基轉移酶

從表 5 和 6 變得顯而易知：四組活性治療在這些情況下全部耐受性良好且出現最頻繁的不良反應均符合可從 μ -類鴉片受體作用劑所預計者。關於用化合物(I'b)治療之患者組，不良反應的發生率隨劑量增加，並在 600 微克的劑量，不良反應的發生率可媲美嗎啡組患者。

實例 3：

進行臨床研究以測定包含劑量強度為 400 微克之化合物(I'b)的錠劑調配物之生物可用率，相較於化合物(I'b)在聚乙二醇 400 調配物中之半檸檬酸(hemicitrate)口服溶液(400 微克、400 微克/毫升口服溶液)單一口服投予之後。在一項隨機、開放標籤、3-交叉，單中心的臨床試驗中包括 24 位健康白人男性對象。主藥物動力學參數為 AUC_{0-1} 、 AUC_{0-72h} 和 C_{max} 。

結果總結於表 7 至 9 中。

表7

藥物動力學參數	$t_{\max}$ [h]	$C_{\max}$ [pg/mL]	AUC_{0-72h} [h·pg/mL]	AUC_{0-t} [h·pg/mL]
400 微克/毫升 口服溶液	6.00 (2.08; 6.00)	120 ± 45.9 (38.3%)	2861 ± 1251 (43.7%)	4148 ± 2773 (66.8%)
400 微克 錠劑	6.00 (3.50; 10.0)	135 ± 52.5 (38.8%)	3066 ± 1225 (40.0%)	4501 ± 2658 (59.1%)

N = 22; 該表列出算術平均值 $\pm$ 標準差(變異係數)。

表8

比較 錠劑/口服溶液	$C_{\max}$	AUC_{0-72h}	AUC_{0-t}
400 微克錠劑/ 400 微克/毫升口服溶液	108% (101%-118%)	108% (102%-115%)	110% (103%-118%)

表9

	對象的總數 (N)	具有TEAE之對象		TEAE e
		n	%	
400 微克錠劑	23*	14	60.9	21
400 微克/毫升口服溶液	24	19	79.2	40

n：具有至少一個TEAE(治療出現的不良反應)之對象的數目；

%：經歷TEAE之對象的對應比例；

e：TEAE的數目；*：1-由於與不良反應無關而退出

因此，400 微克錠劑和 400 微克/毫升口服溶液之相對生物可用率根據 AUC_{0-72h} 為 108%，與在用於評估生物等效性之 80%至 125%範圍內之 90%-CI。

400 微克錠劑和 400 微克/毫升口服溶液之相對生物可用率根據 $C_{\max}$ 也為 108%，與在用於評估生物等效性之 80%至 125%範圍內之 90%-CI。

400 微克之化合物(I'b)的單一口服劑量投予安全且耐受性良好而與醫師的處方無關。無嚴重不良反應發生。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示在骨科手術(拇指滑液囊腫切除術(bunionectomy))之後的急性術後疼痛之患者中投予不同單一劑量之式(I'b)化合物(200、400、600 微克)後經 24 小時期間所測定之平均數字評定量表(NRS)值，相較於嗎啡和安慰劑。

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：100127868

※申請日：100 年 08 月 04 日

※IPC 分類：

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺之藥學劑型

Pharmaceutical dosage form comprising 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine

二、中文發明摘要：

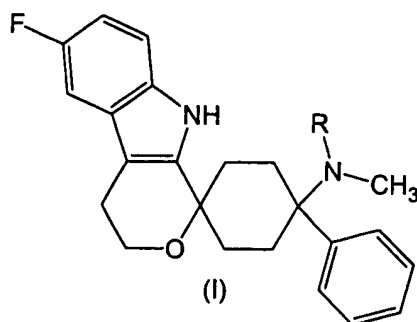
本發明係有關一種用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予之藥學劑型，其含有 6'-氟-(N-甲基-或 N,N-二甲基)-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-吡喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺或其生理上可接受的鹽。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a pharmaceutical dosage form for administration twice daily, once daily or less frequently, which contains 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine or a physiologically acceptable salt thereof.

七、申請專利範圍：

1.一種用於每日兩次、每日一次或較低頻率投予之藥學劑型，其含有如通式(I)之藥理活性劑



其中 R 為 -H 或 -CH₃，
或其生理上可接受的鹽。

2.根據申請專利範圍第 1 項之藥學劑型，其根據歐洲藥典 (Ph.Eur) 提供通式 (I) 之藥理活性劑的活體外立即釋放。

3.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其為錠劑。

4.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其另外含有一或多種選自由防黏劑、黏合劑、崩解劑、填料、稀釋劑、助流劑、潤滑劑和防腐劑所組成群組之藥學賦形劑。

5.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其另外含有界面活性劑。

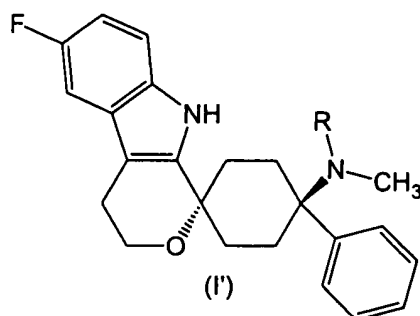
6.根據申請專利範圍第 5 項之藥學劑型，其中
-該界面活性劑具有至少 10 之 HLB 值；且 / 或

-該界面活性劑之含量以該藥學劑型之總重量為基準計為至少 0.001 重量 %。

7.根據申請專利範圍第 5 項之藥學劑型，其係從含有通式 (I) 藥理活性劑和該界面活性劑的水性造粒流體藉濕式造粒法製備。

8.根據申請專利範圍第 5 項之藥學劑型，其中該界面活性劑係選自由聚氧乙烯脂肪酸酯類、聚氧乙烯山梨醇酐之部分脂肪酸酯類、和硫酸酯類所組成之群組。

9.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其中通式 (I) 之藥理活性劑具有通式 (I') 之立體化學，



其中 R 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

10.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其中該通式 (I) 之藥理活性劑為 (1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺、(1r,4r)-6'-氟-N-甲基-4-苯基-4',9'-二氫-3'H-螺[環己烷-1,1'-哌喃並[3,4,b]吲哚]-4-胺、或其生理上可接受的鹽。

11.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其在

活體外條件下在 900 毫升人工胃液中於 pH 1.2 下 30 分鐘之後釋出至少 80 重量 % 的通式 (I) 藥理活性劑，該釋出量是以最初包含在該劑型中的通式 (I) 藥理活性劑的總量為基準計。

12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其所含通式 (I) 藥理活性劑的劑量為從 10 微克至 50 微克或從 300 微克至 500 微克。

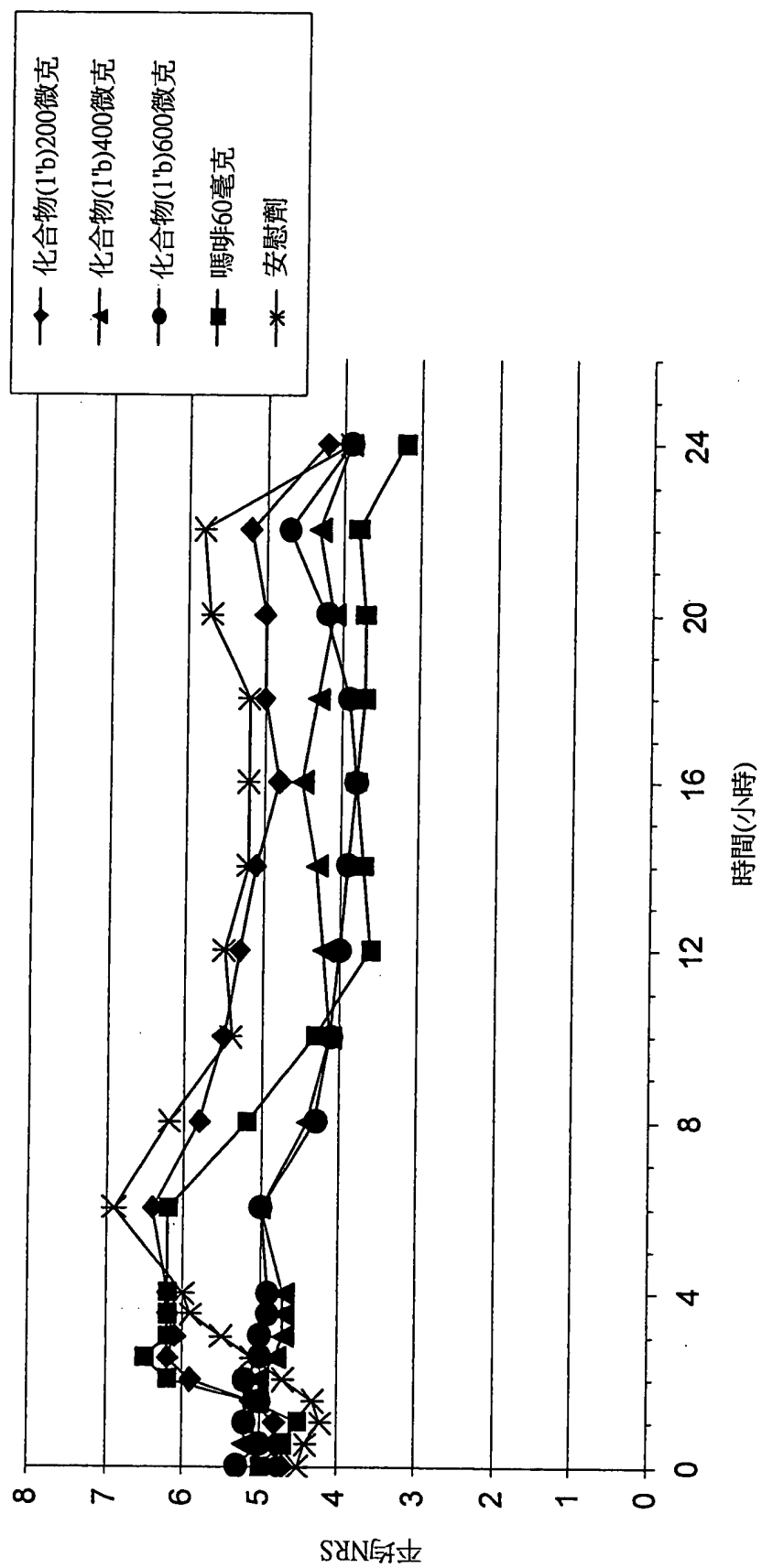
13. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其中

- 藥物動力學參數 t_{max} 係在從 0.5 至 16 小時之範圍內；且 / 或
- 藥物動力學參數 AUC_{0-t} / 劑量的比例係在從 0.3 至 20 小時 / 米³ 之範圍內；且 / 或
- 藥物動力學參數 C_{max} / 劑量的比例係在從 0.04 至 2.00 米⁻³ 之範圍內。

14. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學劑型，其係用於治療疼痛。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之藥學劑型，其中該疼痛係選自急性、內臟性、神經病性或慢性之疼痛。

圖1



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