



(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 201827051 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106142147

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4745(2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/02 美國

62/429,652

(71)申請人：美商神經性分泌生物科學公司(美國) NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：歐布萊恩 克里斯多福 F O'BRIEN, CHRISTOPHER F. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：1 共 58 頁

(54)名稱

戊苯那嗪 (VALBENAZINE) 於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之用途

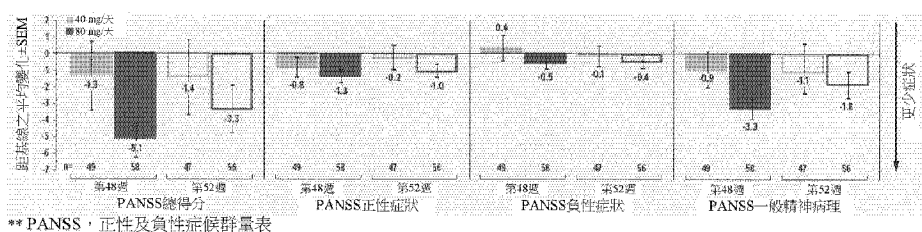
USE OF VALBENAZINE FOR TREATING SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

(57)摘要

本發明提供治療精神分裂症或情感性精神分裂症之方法，其藉由向有需要之個體投與(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯、或其同位素變體或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物來達成。

Provided herein are methods for treating schizophrenia or schizoaffective disorder by administering to a subject in need thereof (S)-2-amino-3-methyl-butyrac acid (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a] isoquinolin-2-yl ester, or an isotopic variant thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or polymorph thereof.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

戊苯那嗪（VALBENZAZINE）於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之用途

【英文發明名稱】

USE OF VALBENZAZINE FOR TREATING SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

【技術領域】

本發明提供治療精神分裂症或情感性精神分裂症的方法，其藉由向有需要之個體投與(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯、或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物。

【先前技術】

精神分裂症影響約1%成人群體，且通過病症對自我照顧及身體健康之影響以及通過自殺使預期壽命平均降低20至25年。目前精神分裂症之潛在病因學機制未充分地理解。精神分裂症臨床上診斷基於精神病、無組織之特徵症狀且因此稱為『負性』症狀(代表情感表達之範圍減小、語言產生減少及缺少意願/動機)；疾病之持續時間；受損功能；及排除其他疾病(諸如自閉症及躁鬱症)。對於臨床醫師，辨認哪些精神病性患者患有精神分裂症需要臨床洞察力及熟悉DSM-IV或ICD-10診斷手冊(參見例如 Corvin, BMC Biol. 2011; 9: 77)。

抗精神病藥物療法係精神分裂症之治療中的支柱。此等抗精神病藥物，亦稱為精神安定劑，通常引起精神分裂症之『正性』症狀(亦即精神

病、思維混亂及錯亂型行為)減少。抗精神病藥通常對認知及疾病之『負性』症狀影響較小，該等症狀包括缺少動機及情緒、社會退縮、缺少對日常活動的興趣及規劃或進行活動之能力減弱。

第一代或「典型」抗精神病藥在精神分裂症及其他精神病性病之治療中已使用超過50年。最先出售的抗精神病藥為氯丙嗪；其他典型抗精神病藥包括氟非那嗪(fluphenazine)、氟派醇、洛克塞平(loxapine)、嗎茛酮(molindone)、配非那靜、哌迷清(pimozide)、舒必利(sulpiride)、硫利達井及三氟拉嗪(trifluoperazine)。此等典型抗精神病藥均通過D2多巴胺受體拮抗作用獲得其主要療效且具有引起運動障礙之傾向，包括巴金森氏症(震顫、僵硬、動作遲緩及步態不穩)以及肌肉緊張不足、運動困難(例如遲發性運動障礙)及靜坐不能。

研發出第二代或「非典型」抗精神病藥，且此等藥物在長期投與之情況下具有導致TD及相關運動障礙之較低風險。此等藥物包括阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、氯氮平、伊潘立酮(iloperidone)、奧氮平、帕潘立酮(paliperidone)、喹硫平(quetiapine)、利培酮及齊拉西酮。此等非典型抗精神病藥均通過D2多巴胺受體拮抗作用以及對其他神經傳遞物之受體的額外影響發揮其主要療效。此等非典型抗精神病藥與足以影響預期壽命的代謝副作用有關。此等副作用包括誘導體重增加之傾向，以及相關的代謝紊亂(諸如高三酸甘油酯血症及高血糖症)。在治療嚴重精神疾病時氯氮平呈現為最有效的，但其具有額外的嚴重醫療副作用，包括顆粒性白血球缺乏症之顯著發病率，作為對於使用該藥物之要求其需要頻繁監測病患的白血球計數。

除治療精神分裂症或情感性精神分裂症以外，某些抗精神病藥劑已

被批准作為躁鬱症、重度抑鬱症(MDD)及自閉譜系疾患之治療。仿單核准適應症外之用途係普遍的，尤其非典型者，其用於治療各種病狀，包括焦慮、注意力缺失過動疾患(ADHD)、失智、抑鬱、失眠、強迫症(OCD)、物質濫用及妥瑞氏症。

因為與投與抗精神病藥劑有關的副作用可顯著影響病患之健康及安適感，所以需要目前療法之替代方案。

由3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(亦稱為四苯那嗪(tetrabenazine，TBZ))對囊狀單胺轉運子-2系統(VMAT2)之可逆抑制改善各種神經病症之治療。然而，該等治療之缺點為波動反應、由於TBZ之快速代謝需要頻繁攝入及副作用。與TBZ有關之副作用包括鎮靜、抑鬱、靜坐不能及巴金森氏症。

TBZ含有兩個對掌性中心且為兩種立體異構體之外消旋混合物，其在活體內迅速且充分代謝成其還原形式：3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇，亦稱為二氫四苯那嗪(DHTBZ)。認為DHTBZ以四種單獨異構體之形式存在：(±)α-DHTBZ及(±)β-DHTBZ。認為(2R, 3R, 11bR)或(+)-α-DHTBZ為活性代謝物之絕對構型(Kilbourn等人, Chirality, 1997, 9, 59-62)。在某些歐洲國家中四苯那嗪批准用於患有亨廷頓氏病(Huntington's disease)之患者中之舞蹈症的療法。然而，四苯那嗪迅速地代謝且必須在全天中頻繁投與。(Muller, Expert Opin. Investig. Drugs, 2015, 24, 737-742)。因此，在所屬領域中存在未滿足之需要以產生用於治療神經病症(包括精神分裂症或情感性精神分裂症)的有效療法。

戊苯那嗪(Valbenazine) ((S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R, 3R,11bR)-3-異

丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯) 為二氫四苯那嗪之(+)- α -異構體的經純化前藥，其亦係囊狀單胺轉運子-2系統(VMAT2)之抑制劑。

【發明內容】

本發明提供藉由向有需要之個體投與VMAT2抑制劑或包含VMAT2抑制劑之醫藥組合物以用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症的方法。

本發明亦提供治療精神分裂症或情感性精神分裂症的方法，其藉由向有需要之個體投與(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯、或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物。

本發明亦提供用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之醫藥組合物，其包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物。

【圖式簡單說明】

圖1表示在長期戊苯那嗪治療(第48週)之後及治療戒斷(第52週)之後如藉由正性及負性症候群量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)所量測的自基線得分中的平均變化。僅向患有精神分裂症/情感性精神分裂症(40mg, n=154; 80mg, n=155)之個體投與PANSS。

【實施方式】

定義

為便於理解本文所闡述之本發明，下文定義多個術語。

一般而言，本文所用之命名法及本文所述之有機化學、醫藥化學及

藥理學中之實驗室程序為熟知且常用於此項技術中之命名法及實驗室程序。除非另外規定，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。

術語「個體」係指動物,包括但不限於靈長類(例如人類)、母牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠 術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用，其指例如哺乳動物個體，諸如人類個體，在一個實施例中，人類。

如本文所使用，「經同位素增濃」係指原子具有除彼原子之天然同位素組成外之同位素組成。「經同位素增濃」亦可係指化合物含有至少一種具有除彼原子之天然同位素組成外之同位素組成的原子。

關於本文所提供之化合物，當特定原子位置指定為具有氘或「D」時，應理解在位置處氘之豐度基本上超過氘之天然豐度(其為約0.015%)。在具體實施例中，指定為具有氘之位置的最低同位素增濃因數通常為在各指定氘位置處至少1000 (15%氘併入)、至少2000 (30%氘併入)、至少3000 (45%氘併入)、至少3500 (52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5 %氘併入)。

本文所提供之化合物之同位素增濃可使用一般熟習此項技術者已知的常規分析方法來測定，包括質譜法、核磁共振光譜法及結晶學。

先前已由一些類別之藥物證明藥物之同位素增濃(例如氘化作用)可改良藥物動力學(「PK」)、藥效動力學(「PD」)及毒性概況。參見例如，

Lijinsky等人，Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982)；Lijinsky等人，J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982)；Mangold等人，Mutation Res. 308: 33 (1994)；Gordon等人，Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987)；Zello等人，Metabolism, 43: 487 (1994)；Gately等人，J. Nucl. Med., 27: 388 (1986)；Wade D，Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)。

藥物之同位素增濃可例如用以(1)減少或消除非所需代謝物，(2)增加母體藥物之半衰期，(3)使達成所需效果需要的劑量之數量減小，(4)降低獲得所需效果所必要的劑量之量，(5)增加活性代謝物之形成(若形成任何活性代謝物)及/或(6)降低特定組織中有害代謝物之產生及/或創造用於組合療法之更有效藥物及/或更安全藥物，無論組合療法是否為有意的。

用原子之一種同位素置換原子通常將引起化學反應之反應速率變化。此現象被稱為動力學同位素效應(「KIE」)。舉例而言，若C-H鍵在化學反應中之速率判定步驟(亦即，具有最高過渡態能量之步驟)期間斷裂，則用氘取代該氫將使得反應速率降低且進程將減緩。此現象被稱為氘動力學同位素效應(「DKIE」)。(參見例如Foster等人，Adv. Drug Res.，第14卷，第1-36頁(1985)；Kushner等人，Can. J. Physiol. Pharmacol.，第77卷，第79-88頁(1999))。

DKIE之量值可表述為C-H鍵斷裂之既定反應與用氘取代氫之相同反應之速率之間的比率。DKIE可在約1 (無同位素作用)至極大數量，諸如50或大於50之範圍內，意謂反應可比用氘取代氫時慢50倍或大於50倍。高DKIE值可部分地由於被稱為穿隧之現象，該現象係測不準原理之結果。穿隧歸因於小氫原子團，且因與質子有關之過渡態有時可在不存在所需活化能之情況下形成而發生。因為氘之質量高於氫，在統計上其進行此

現象之可能性更低。

氚(「T」)為氫之放射性同位素，其用於科學研究、聚變反應器、中子發生器及放射性藥物中。氚為細胞核中具有2個中子且原子量接近3之氫原子。其以極低濃度在環境中天然存在，最常以T₂O存在。氚緩慢衰變(半衰期=12.3年)且發射低能量β粒子，β粒子無法穿透人類皮膚外層。體內曝露為與此同位素相關之主要風險，但其必須大量地攝取才可造成嚴重的健康危險。如與氘相比，達到危險程度之前所食用之氚的量較小。用氚(「T」)取代氫比用氘取代氫產生甚至更強的鍵，且造成較大數值的同位素效應。類似地，用同位素取代其他元素(包括(但不限於)碳之¹³C或¹⁴C，硫之³³S、³⁴S或³⁶S，氮之¹⁵N及氧之¹⁷O或¹⁸O)將導致類似動力學同位素效應。

舉例而言，DKIE可能藉由限制反應性物質(諸如氯化三氟乙醯基)之產生用以減小鹵乙烷之肝毒性。然而，此方法可能不適用於所有藥物類別。舉例而言，氘併入可能導致代謝轉換。代謝轉換之概念提出當藉由I期酶鉗合時，xenogens可暫時結合且在化學反應(例如氧化反應)之前以多種構形再結合。此假設係藉由多種I期酶中相對大尺寸之結合口袋及多種代謝反應之混雜性質來支持。代謝轉換可能潛在地引起不同比例之已知代謝物以及完全新的代謝物。此新的代謝型態可能或多或少賦予毒性。

動物體表現多種酶以達到自其循環系統消除外來物質(諸如治療劑)之目的。此類酶之實例包括細胞色素P450酶(「CYP」)、酯酶、蛋白酶、還原酶、去氫酶及單胺氧化酶以與這些外來物質反應並且將這些外來物質轉換為更具極性之中間物或代謝物以用於腎排泄。一些最常見之醫藥化合物之代謝反應涉及將碳-氫(C-H)鍵氧化成碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) π 鍵。所

得代謝物在生理條件下可為穩定或不穩定的，並且相對於親本化合物可具有實質上不同之藥物動力學、藥效動力學以及急性及長期之毒性概況。對於許多藥物而言，此類氧化反應為快速的。因此，此等藥物通常需要投與多次或較高之日劑量。

因此，本文提供之化合物在某些位置的同位素增濃可產生可偵測之 KIE，與具有天然同位素組成之類似化合物相比其會影響本文提供之化合物之藥物動力學、藥理學及/或毒理學概況。

術語「同位素變體」係指在構成該治療劑之一或多個原子處含有非天然比例之同位素的治療劑。在某些實施例中，治療劑之「同位素變體」含有非天然比例之一或多個同位素，包括但不限於氫(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。在某些實施例中，治療劑之「同位素變體」含有非天然比例之一或多個同位素，包括但不限於氫(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37

(³⁷Cl)、溴-79 (⁷⁹Br)、溴-81 (⁸¹Br)、碘123 (¹²³I)、碘-125 (¹²⁵I)、碘-127 (¹²⁷I)、碘-129 (¹²⁹I)及碘-131 (¹³¹I)。

應理解在治療劑中，在根據熟習此項技術者之判斷為可行時，任何氫可為例如²H，或任何碳可為例如¹³C，或任何氮可為例如¹⁵N，且任何氧可為例如¹⁸O。在某些實施例中，治療劑之「同位素變體」含有非天然比例之氘(D)。

術語「治療(treat/treating/treatment)」意謂包括緩解或消除病症、疾病、或病狀、或與該病症、疾病或病狀相關聯之一或多種症狀；或緩解或根除該病症、疾病或病狀本身之起因。

術語「預防(prevent/preventing/prevention)」意謂包括一種實現以下目的之方法：延緩及/或排除病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀之發作；防止個體罹患病症、疾病或病狀；或降低個體罹患病症、疾病或病狀之風險。

如本文所使用且除非另外說明，否則術語「處理(manage/managing/management)」係指預防或減緩疾病或病症或其一或多種症狀之進展、擴散或惡化。通常，來源於預防劑及/或治療劑之個體之有益作用並不會治癒疾病或病症。就此而言，術語「處理」涵蓋治療罹患特定疾病之個體，以試圖預防疾病復發或減至最少。

如本文所使用，藉由投與特定醫藥組合物減輕特定病症之症狀係指可歸因於組合物之投與或與組合物之投與有關的任何減輕，無論永久或臨時、持續或暫時。

如本文中所使用術語「病症」通常意欲與術語「疾病」、「症候群」及「病狀」(如在醫學病狀中)同義且可互換地使用，其中全部反映人類或

動物身體或其部位中之一者之損害正常功能的異常情況，其通常藉由突出的病徵及症狀體現。

術語「治療有效量」意謂包括在投與時足以防止所治療之病症、疾病或病狀之一或多種症狀之發展或在一定程度上緩解該一或多種症狀的化合物之量。術語「治療有效量」亦指足以引起研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求的生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應的化合物之量。

如本文所使用且除非另外說明，否則化合物之「預防有效量」為足以預防疾病或病症或預防其復發之量。化合物之預防有效量意味著單獨或與一或多種其他藥劑組合之治療劑在疾病預防中提供預防性益處之量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防或增強另一種預防劑之預防功效的量。

術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，各組分在與醫藥調配物之其他成分相容之意義上為「醫藥學上可接受的」，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或與合理益處/風險比相匹配之其他問題或併發症。參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 22 版； Pharmaceutical Press: 2012； Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第7版； Rowe 等人，編； The Pharmaceutical Press: 2012； Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版； Ash及Ash 編； Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation

and Formulation, 第2版; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

除非上下文明確規定，否則術語「劑量」、「劑量單位」及「劑量濃度」貫穿本發明可互換地使用。

如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非上下文明確規定，否則不定冠詞「一(a)」及「一(an)」以及定冠詞「所述(the)」包含複數以及單數指示物。

術語「約(about)」或「大約(approximately)」意謂由本領域具有通常知識者測定的可接受特定值誤差，其部分視所述值如何量測或測定而定。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在1、2、3或4個標準差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在給定值或範圍之30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合向個體投與以用於治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀的化合物。如本文所使用，「活性成分」及「活性物質」可為本文所描述之化合物的光學活性異構體或同位素變異體。

術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指向個體投與以用於治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀的化合物或其醫藥組合物。

術語「溶劑合物」係指由溶質(例如，本文中所提供之化合物)之一或多個分子及溶劑(其以化學計量或非化學計量之量存在)之一或多個分子形成的複合物或聚集物。適合之溶劑包括但不限於水、甲醇、乙醇、正丙

醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受的。在一個實施例中，複合物或聚集物呈結晶形式。在另一個實施例中，複合物或聚集物呈非結晶形式。在溶劑為水的情況下，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

如本文所使用且除非另外指明，否則術語「多晶型物」及「多晶形式」係指化合物或複合物之固體結晶形式。相同化合物之不同多晶型物可展現不同物理、化學及/或光譜特性。不同物理特性包括但不限於穩定性(例如對熱或光)、可壓縮性及密度(調配及產品製造中為重要的)及溶解速率(其可影響生物可用性)。穩定性之差異可由化學反應性(例如差異氧化，使得包含一種多晶型物之劑型相比包含另一多晶型物之劑型較快速變色)或機械特徵(例如錠劑在儲存時由於動力學上有利之多晶型物轉變成熱力學上更穩定之多晶型物而破碎)或兩者(例如一種多晶型物之錠劑在高濕度下更易於破裂)之變化引起。多晶型物之不同物理特性可影響其加工。舉例而言，由於例如粒子形狀或尺寸分佈，一種多晶型物可比另一多晶型物更有可能形成溶劑合物或可更難以過濾或洗滌至不含雜質。

分子之多晶型物可藉由此項技術中已知之多種方法獲得。該等方法包括但不限於熔體再結晶、熔體冷卻、溶劑再結晶、去溶劑化、快速蒸發、快速冷卻、減緩冷卻、蒸氣擴散及昇華。多晶型物可使用熟知技術偵測、識別、分類及特徵化，該等技術諸如但不限於差示掃描量熱法(DSC)、熱解重量分析(TGA)、X射線粉末繞射測定法(XRPD)、單晶X射線繞射測定法、振動光譜法、溶液量熱法、固態核磁共振(NMR)、紅外(IR)光譜法、拉曼光譜法、熱載台光學顯微法、掃描電子顯微法(SEM)、

電子結晶學及定量分析、粒徑分析(PSA)、表面積分析、溶解度及溶解速率。

化合物之術語「結晶形式」可指化合物呈自由酸、化合物呈游離鹼、呈化合物之酸加成鹽、化合物之鹼加成鹽、化合物之複合物、化合物之溶劑合物(包括水合物)或化合物之共晶的任何結晶形式。化合物之術語「固體形式」可指化合物之任何結晶形式，或化合物呈自由酸、化合物呈游離鹼、呈化合物之酸加成鹽、化合物之鹼加成鹽、化合物之複合物或化合物之溶劑合物(包括水合物)或化合物之共沈澱的任何非晶形式。在許多情況下，術語「結晶形式」及「固體形式」可指醫藥學上可接受之彼等形式，包括例如醫藥學上可接受之加成鹽、醫藥學上可接受之複合物、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之共晶及醫藥學上可接受之共沈澱之彼等形式。

術語「精神分裂症或情感性精神分裂症」包括但不限於描述異常社會行為及不能理解何為真實之疾病。精神分裂症以正性及負性(或缺乏)症狀之術語描述。正性症狀為大部分個體通常不會遭受但在患有精神分裂症的人中存在的彼等症狀。症狀可包括妄想、混亂的思維及語言、及觸覺、聽覺、視覺、嗅覺及味覺幻覺，通常視為精神病之表現。幻覺亦通常與妄想主題之內容有關。負性症狀為缺乏正常情感反應或其他思維過程。其通常包括表情平淡或幾乎沒有情緒、語言貧乏、不能體驗愉悅、缺少對形成關係之期望及缺少動機。

術語「VMAT2」係指人類囊狀單胺轉運子同功異型物2：用以將單胺(尤其神經傳遞素,諸如多巴胺、正腎上腺素、血清素及組胺)自細胞胞液質轉移至突觸突觸囊泡中的完整膜蛋白。

術語「VMAT2抑制劑」、「抑制VMAT2」或「VMAT2之抑制」係指本文所揭示之化合物改變VMAT2之功能的能力。VMAT2抑制劑可藉由在抑制劑與VMAT2之間形成可逆或不可逆的共價鍵或通過形成非共價結合複合物來VMAT2之活性。阻止或降低該等抑制可為僅表現於特定細胞類型中或可視特定生物事件而定。術語「VMAT2抑制劑」、「抑制VMAT2」或「VMAT2之抑制」亦關於藉由降低在VMAT2與天然受質之間形成複合物之概率來改變VMAT2之功能。在一些實施例中，VMAT2之調節可使用描述於以下中之方法評定：WO 2005077946；WO 2008/058261；EP 1716145；Kilbourn等人，European Journal of Pharmacology 1995, (278), 249-252；Lee等人，J. Med. Chem. , 1996, (39), 191-196；Scherman等人，Journal of Neurochemistry 1988, 50(4), 1131-36；Kilbourn等人，Synapse 2002, 43(3), 188-194；Kilbourn等人，European Journal of Pharmacology 1997, 331(2-3), 161-68；及Erickson等人，Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6(4), 277-87。

「醫藥學上可接受之鹽」係指本文所提供之化合物之保留其生物特性且無毒性或以其他方式對醫藥用途不合需要的任何鹽。該等鹽可衍生自所屬領域中所熟知的多種有機及無機相對離子。該等鹽包括但不限於：(1)由有機酸或無機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸或無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、胺磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗壞血酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苄醯基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、苦杏仁酸、鄰苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸、

4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、環己基胺磺酸、奎尼酸、黏康酸及類似酸；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子(a)由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鋅及氫氧化鋇；氨)置換時或(b)與有機鹼(諸如脂族、脂環族或芳族有機胺，諸如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基伸乙基-二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、普魯卡因(procaine)、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡萄糖胺哌嗪、三(羥甲基)-胺基甲烷、氫氧化四甲基銨及類似者)配位時所形成之鹽。

醫藥學上可接受之鹽另外包括(僅借助於實例且非限制性地)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及類似者、且當化合物含有鹼性官能基時無毒有機酸或無機酸之鹽，諸如氫鹵化物(例如鹽酸鹽及氫溴酸鹽)、硫酸鹽、磷酸鹽、胺基磺酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、三氯乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊基丙酸鹽、羥乙酸鹽、戊二酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、山梨酸鹽、抗壞血酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苄醯基)苯甲酸鹽、苦味酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、月桂酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate/mesylate)、乙磺酸鹽、1,2-乙烷-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、4-氯苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲苯磺酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-

烯-1-羧酸鹽、葡萄糖酸鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、第三乙酸丁鹽、十二基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、奎尼酸鹽、黏康酸鹽及類似者。

術語「胺基酸」係指天然存在及合成之 α 、 β 、 γ 或 δ 胺基酸，且包括但不限於在蛋白質中存在之胺基酸，亦即甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、離胺酸、精胺酸及組胺酸。在一個實施例中，胺基酸呈L-組態形式。或者，胺基酸可為以下各者之衍生物：丙胺醯基、纈胺醯基、白胺醯基、異白胺醯基、脯胺醯基、苯丙胺醯基、色胺醯基、甲硫胺醯基、甘胺醯基、絲氨酸醯基、蘇胺醯基、半胱胺醯基、酪胺醯基、天冬醯胺醯基、麩醯胺醯基、天冬胺醯基、麩胺醯基、離胺醯基、精胺醯基、組胺醯基、 β -丙胺醯基、 β -纈胺醯基、 β -白胺醯基、 β -異白胺醯基、 β -脯胺醯基、 β -苯丙胺醯基、 β -色胺醯基、 β -甲硫胺醯基、 β -甘胺醯基、 β -絲氨酸醯基、 β -蘇胺醯基、 β -半胱胺醯基、 β -酪胺醯基、 β -天冬醯胺醯基、 β -麩醯胺醯基、 β -天冬胺醯基、 β -麩胺醯基、 β -離胺醯基、 β -精氨酸醯基或 β -組氨酸醯基。

治療方法及藥物製劑及組合物

VMAT2抑制劑(及其生理學上可接受之鹽)可藉由抑制囊狀單胺轉運子同功異型物2 (VMAT2)降低中樞神經系統中單胺之供應。VMAT2抑制引起神經傳遞素系統(例如多巴胺及血清素)之調節。

在一個實施例中，本文所述的係VMAT2抑制劑用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之用途。在另一實施例中，VMAT2抑制劑包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六

氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物。在一些實施例中，本文提供(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)或其同位素變體或其多晶型物之用途，其用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為四苯那嗪(3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑經氘化。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為氘化四苯那嗪(TBZ)。氘化四苯那嗪包括3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(d₆-TBZ)。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) α -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)；或(+) α -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) α -HTBZ)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) β -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)；或(+) β -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) β -HTBZ)。

在一些實施例中，精神分裂症或情感性精神分裂症包括但不限於與正性及負性症狀有關的病症。

在一些實施例中，本文提供用於治療、預防或改善精神分裂症或情感性精神分裂症之一或多個症狀之方法，該方法包含向個體投與VMAT2抑制劑或包含本文所述之VMAT2抑制劑的醫藥組合物。在某些實施例中，VMAT2抑制劑包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物。

在一些實施例中，本文提供用於治療、預防或改善精神分裂症或情感性精神分裂症之一或多個症狀的方法，該方法包含向個體投與(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物；或本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為四苯那嗪(3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑經氘化。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化四苯那嗪(TBZ)。氘化四苯那嗪包括3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(d₆-TBZ)。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) α -3-異丁基-

9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)；或(+)α-3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+)α-HTBZ)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+)β-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+)β-HTBZ)；或(+)β-3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+)β-HTBZ)。

在其他實施例中，(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯(或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物)可預防與精神分裂症或情感性精神分裂症有關之症狀、降低其發生之可能性、減緩其進展、延緩其表現或治療該症狀。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為四苯那嗪(3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑經氘化。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化四苯那嗪(TBZ)。氘化四苯那嗪包括3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(d₆-TBZ)。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+)α-3-異丁基-

9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)；或(+)α-3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+)α-HTBZ)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+)β-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+)β-HTBZ)；或(+)β-3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+)β-HTBZ)。

在一些實施例中，在患有精神分裂症或情感性精神分裂症之個體中用(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯(或其同位素變體、或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物)治療可改善或有效地減輕與精神分裂症或情感性精神分裂症有關的一或多個症狀。在一些實施例中，症狀包括但不限於正性症狀及負性症狀。在一些實施例中，症狀包括(借助於實例)正性症狀，諸如妄想、混亂的思維及語言、及觸覺、聽覺、視覺、嗅覺及味覺幻覺，其通常視為精神病之表現。幻覺亦通常與妄想主題之內容有關。在一些實施例中，症狀包括(借助於實例)負性症狀，諸如表情平淡或幾乎沒有情緒、語言貧乏、不能體驗愉悅、缺少對形成關係之期望及缺少動機。在一些實施例中，負性症狀包括呈現造成生活品質不佳、功能能力較差及使其他人負擔的彼等症狀。

在一些實施例中，在患有精神分裂症或情感性精神分裂症之個體中用(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯(或其同位素變體、或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物)治療可處理與精神分裂症或情感性精神分裂症有關之行為問題，該等問題包含但不限於與正性及負性(或缺乏)

症狀有關之彼等問題。

精神分裂症或情感性精神分裂症之原因包括環境及遺傳因素。可能的環境因素包括在城市中撫養、使用大麻、某些感染、父母親年齡及懷孕期間營養較差。遺傳因素包括多種常見及罕見的基因變異。其依據觀察到的行為、個人所報告的經歷及與個人熟悉之其他人的報告來診斷。在診斷期間亦必須考慮個人的文化。精神分裂症並非暗示「人格分裂」或「多重人格障礙」一眾所周知常與該等病狀混淆。

治療之主體為抗精神病藥物治療以及輔導、職業訓練及社會復建。仍不清楚典型抗精神病藥更好還是非典型抗精神病藥更好。在較嚴重之情況下(其中對自身或其他人有危險之情況)，可能係必需非自願住院，儘管如此，相較於過去，現在的住院期仍然較短且頻率較低。

精神病性症狀可能出現在數種其他精神病症中，包括躁鬱症、邊緣型人格障礙、藥物中毒及藥物誘導之精神病。妄想(「非怪異型」)亦會出現在妄想症中，且社會退縮亦出現在社交焦慮症、迴避型人格障礙、及分裂型人格障礙中。分裂型人格障礙之症狀類似於精神分裂症之彼等症狀但較不嚴重。儘管在OCD中發生的強迫症與精神分裂症之妄想症很難區分，但與強迫症(OCD)一起發生精神分裂症的頻率顯然比以巧合發生來解釋的頻率更高。少數戒斷苯二氮平(benzodiazepine)的人會經歷持續長時間的嚴重戒斷症候群。其可能類似精神分裂症，且因此而誤診。

可能需要更通用的醫療及神經檢查以排除可罕見地產生精神病性類精神分裂症症狀之醫療疾病，諸如代謝紊亂、全身性感染、梅毒、HIV/AIDS、癲癇症、邊緣性腦炎及腦損傷。中風、多發性硬化症、甲狀腺功能亢進症、甲狀腺功能低下症及失智(諸如阿茲海默氏症、亨廷頓氏

病、額顳葉型失智症及路易體失智症)也可能伴隨有類精神分裂症之精神病性症狀。可能必需排除譫妄，其可能藉由視覺幻覺、急性發作及意識程度波動來區分，且顯示有潛在醫學疾病。在兒童中幻覺必須與典型的兒童幻想分開。

精神分裂症與大腦結構中的細微差異相關，該等差異存在於40至50%的案例中且存在於急性精神病狀態期間的大腦化學中。使用神經心理學測試及大腦成像技術(諸如fMRI (功能性磁共振成像)及PET)以檢查大腦活性中之功能性差異的研究已顯示差異似乎最常發生在額葉、海馬體及顳葉中。在額葉皮質及額葉中已報告大腦體積之減少小於在阿茲海默氏症中所見之彼等減少。不確定此等體積的變化是否為進行性的，或在疾病發作之前存在。此等差異與常常相關聯於精神分裂症之神經認知缺陷有關。

精神分裂症基於美國精神醫學學會的精神病症診斷與統計手冊之第五版(DSM 5)或世界衛生組織的疾病及有關健康問題國際統計分類系統(ICD-10)任一者中之標準診斷。此等標準使用個人之自我報告的經歷及在行為中所報告的異常，隨後由心理健康專業人員臨床評估。與精神分裂症相關之症狀在人群中沿著連續區出現且在作出診斷之前必須達到特定嚴重程度。正性及負性症候群量表(PANSS)為用於量測患有精神分裂症之個體中症狀嚴重程度的30項、7分評級工具。評估由經培訓之訪問者施予約45分鐘的時間段。PANSS上的各項附有完整定義以及所有七個評級得分之詳細錨定標準(Stanley R. Kay, The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, 1987, 13, 262-276)。30項分為三個分量表-正性症狀(妄想及幻覺)、負性症狀(社會退縮、情感平淡/遲鈍)及一般精神病理學。此等3個分量表可加起來以得到

總得分。

在某些實施例中，在患有精神分裂症或情感性精神分裂症之個體中用(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯(或其同位素變體、或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物)治療可改善或有效地減輕與精神分裂症或情感性精神分裂症有關的一或多個症狀。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為四苯那嗪(3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑經氘化。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化四苯那嗪(TBZ)。氘化四苯那嗪包括3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(d₆-TBZ)。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) α -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)；或(+) α -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) α -HTBZ)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) β -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)；或(+) β -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-

1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氙化(+) β -HTBZ)。

在一些實施例中，個體包括已由熟悉此項醫療技術者進行診斷之個體。與精神分裂症或情感性精神分裂症相關之症狀包括但不限於正性症狀及負性症狀。在一些實施例中，患有精神分裂症之個體可遭受幻覺(大部分報告為聽到聲音)、妄想(常常為古怪的或迫害性質)及錯亂型思維及語言。最後一個可在喪失思路順序至意義上僅鬆散連接的語句至不可理解的語言(稱為語詞沙拉)之範圍內。社會退縮、服裝及衛生邋遢且喪失動機及判斷在精神分裂症中均為常見的。自我體驗之扭曲(諸如感覺好像個人的思想或感情實際上不為個人所有至相信思想係插入至個人的頭腦中的，有時稱為被動現象)亦為常見的。常常存在情感困難之可觀察的模式，例如反應缺失。社會認知之減損與精神分裂症相關，如同偏狂之症狀。通常出現社會隔離。亦通常出現工作及長期記憶、注意力、執行功能及處理速度之困難。在一種不常見亞型中，個人可能基本上無聲、以古怪的姿勢保持靜止或展現無目的之激動，其均為緊張症之跡象。約30至50%患有精神分裂症之人不能接受他們患有疾病或順從其之所建議的治療。治療可對理解有一些效果。患有精神分裂症的人常常發現難以感知面部情緒。

戊苯那嗪可根據美國專利第8,039,627號及第8,357,697號製備，其之揭示內容各以全文引用的方式併入本文中。四苯那嗪可藉由多種方法投與，該等方法包括揭示於PCT公開案WO 2010/018408、WO 2011/019956及WO 2014/047167中之調配物，其之揭示內容各以全文引用的方式併入本文中。在另一實施例中，用於本文提供之組合物及方法的戊苯那嗪呈如揭示於美國專利第15/338,214號中之多晶形式I，其之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，投與如揭示於美國專利第8,524,733號中之d₆-四苯那嗪引起在特定時間段內血漿中之適當濃度的代謝物(+) α -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) α -HTBZ)或氘化(+) β -HTBZ。可藉由多種方法投與d₆-四苯那嗪，該等方法包括如揭示於PCT公開案WO 2014/047167中之調配物，其之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

醫藥組合物

本發明亦提供用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之醫藥組合物，其包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物作為有效藥劑成份，與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合。在一些實施例中，醫藥組合物包含(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在某些實施例中，醫藥組合物包含VMAT2抑制劑。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為四苯那嗪(3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮)。在其他實施例中，醫藥組合物包含氘化VMAT2抑制劑。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化四苯那嗪(TBZ)。氘化四苯那嗪包括3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-酮(d₆-TBZ)。在一些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯。在某些實施例中，VMAT2抑制劑為氘化(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡

啖并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) α -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啖并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)；或(+) α -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啖并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) α -HTBZ)。在其他實施例中，VMAT2抑制劑為(+) β -3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啖并[2,1-a]異喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)；或(+) β -3-異丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啖并[2,1-a]異喹啉-2-醇(氘化(+) β -HTBZ)。

賦形劑之選擇在很大程度上取決於諸如特定投與模式、賦形劑對溶解度之影響及活性成份之穩定性及劑型之性質的因素。

本文所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型提供。如本文所使用之單位劑型係指適用於投與人類及動物個體之實體離散單元，且如此項技術中已知地個別封裝。各單位劑量含有預定量之活性成分，其與所需醫藥載劑或賦形劑結合足以產生所需要的治療作用。單位劑型之實例包括安瓿、注射器及個別封裝之錠劑及膠囊。單位劑型可以其部分或多份來投與。多重劑型為封裝於單一容器中待以分離之單位劑型形式投與的複數個相同單位劑型。多重劑型之實例包括小瓶、錠劑瓶或膠囊瓶或品脫(pint)瓶或加侖(gallon)瓶。

本文所提供之醫藥組合物可單獨投與或與一或多個本文所提供之其他化合物、一或多種其他活性成分組合投與。本文所提供之醫藥組合物可以用於口服、非經腸及局部投與之各種劑型之形式調配。醫藥組合物亦可調配為改進釋放劑型，包括延遲釋放、緩釋、延長釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程控釋放，及胃滯留

劑型。此等劑型可根據常規方法及熟習此項技術者已知之技術製備(參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 見上文; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone 等人, 編, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: 紐約, NY, 2002; 第126 卷)。

本文所提供之醫藥組合物可一次性或以時間間隔多次投與。應理解, 精確劑量及治療持續時間可隨所治療之患者的年齡、體重及條件而變化, 且可使用已知測試協定憑經驗確定或藉由自活體內或活體外測試或診斷資料外推來確定。此外, 應理解, 對於任何特定個體, 應根據個體需要及投與調配物或監督調配物投與之個人的專業判斷隨時間推移而調整具體劑量方案。

經口投與

本文所提供之醫藥組合物可以用於經口投與之固體、半固體或液體劑型提供。如本文所使用, 經口投與亦包括頰內、經舌及舌下投與。適合之經口劑型包括但不限於錠劑、膠囊、丸劑、糖衣錠、口含錠、片劑、軟錠劑、扁囊劑、丸劑、藥用口嚼錠、顆粒、散裝粉末、發泡性或非發泡性粉末或顆粒、溶液、乳劑、懸浮液、薄片、噴灑劑、酏劑及糖漿劑。除活性成份以外, 醫藥組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑, 包括但不限於黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助滑劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑及調味劑。

黏合劑或造粒劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮之後保持完整。適合之黏合劑或造粒劑包括(但不限於)澱粉, 諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝澱粉(例如 STARCH 1500); 明膠; 糖, 諸如蔗糖、葡萄糖、右

旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、褐藻酸、褐藻酸鹽、角叉菜(Irish moss)之提取物、潘沃膠(Panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、洋車前子(isabgol)果殼之黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、維格姆(Veegum)、松木多醣(larch arabogalactan)、粉末狀黃蓍及瓜爾豆膠；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合之填充劑包括但不限於滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。黏合劑或填充劑可以約50至約99重量%存在於本文所提供之醫藥組合物中。

適合之稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、無水澱粉及粉末狀糖。當以足夠量存在時，某些稀釋劑，諸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖及肌醇，可賦予一些壓縮錠劑可藉由咀嚼而在口中崩解之特性。此類壓縮錠劑可用作咀嚼錠。

適合之崩解劑包括但不限於瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木材產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；褐藻酸；膠，諸如瓜爾豆膠及維格姆HV；柑桔渣；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉

米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝澱粉；黏土；對準劑；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中之崩解劑之量視調配物類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.5重量%至約15重量%或約1重量%至約5重量%之崩解劑。

適合之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇，諸如二十二酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石鬆；二氧化矽或二氧化矽凝膠，諸如AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, MA)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%之潤滑劑。

適合之助滑劑包括膠態二氧化矽、CAB-O-SIL[®] (MA，波士頓之Cabot Co.)及不含石棉之滑石。著色劑包括經批准、鑑定之可溶於水的FD&C染料及懸浮於水合氧化鋁上之不溶於水的FD&C染料及色澱及其混合物中之任一者。色澱為由水溶性染料吸附至重金屬之含水氧化物而形成之組合，產生染料之不可溶形式。調味劑包括萃取自植物(諸如水果)之天然調味劑，及產生令人愉快的味覺感覺之化合物的合成摻合物，諸如胡椒薄荷及水楊酸甲酯。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜。適合之乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、黃蓍、皂土及界面活性劑，諸如聚氧化乙烯山梨糖醇酐單油酸酯(TWEEN[®] 20)、聚氧化乙烯山梨糖醇酐單油酸酯80 (TWEEN[®] 80)及油酸三乙醇胺。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、維格姆、阿拉

伯膠、碳甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。防腐劑包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸添加、苯甲酸鈉及酒精。潤濕劑包含丙二醇單硬脂酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂醚。溶劑包括甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。乳液中採用的非水性液體之實例包含礦物油及棉籽油。有機酸包含檸檬酸及酒石酸。二氧化碳之來源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應理解，即使在相同調配物內，許多載劑及賦形劑可提供數種功能。本文所提供之醫藥組合物可以壓縮錠劑、研製錠劑、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、多重壓縮錠劑或腸溶包衣錠劑、糖衣錠或膜衣錠劑形式提供。包覆腸溶包衣錠劑為壓縮錠劑，其包覆有抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解之物質，由此保護活性成分不受胃之酸性環境影響。腸溶包衣包括但不限於脂肪酸、脂肪、柳酸苯基酯、蠟、蟲膠(shellac)、氨化蟲膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。糖衣錠為由糖衣包覆之壓縮錠劑，其可有利地遮蓋令人不快的口味或氣味且保護錠劑免於氧化。膜衣錠劑為壓縮錠劑，其由水溶性材料之薄層或薄膜覆蓋。膜包衣包括但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。膜衣提供與糖衣相同的一般特徵。多重壓縮錠劑為藉由一個以上壓縮循環製備之壓縮錠劑，包括分層錠劑及壓縮包衣或乾燥包衣錠劑。

錠劑劑型可由單獨的呈粉末、結晶或顆粒形式之活性成分或其與一或多種本文中所描述之載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)之組合製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

本文所提供之醫藥組合物可以軟膠囊或硬膠囊形式提供，其可由明

膠、甲基纖維素、澱粉或褐藻酸鈣製備。硬明膠膠囊，亦稱為乾式填充膠囊(DFC)，由兩部分組成，一部分在另一部分上滑動，由此完全包裹活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為軟的球狀殼，諸如明膠殼，其藉由添加甘油、山梨醇或類似多元醇而塑化。軟明膠殼可含有防腐劑以防止微生物生長。合適之防腐劑為如本文所描述之彼等防腐劑，包括對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯，及山梨酸。本文所提供之液體、半固體及固體劑型可囊封在膠囊中。適合之液體及半固體劑型包括於碳酸伸丙酯、植物油或甘油三酯中之溶液及懸浮液。含有此類溶液之膠囊可如美國專利第4,328,245號；第4,409,239號；及第4,410,545號中所描述製備。亦可如熟習此項技術者已知地塗佈膠囊以修改或維持活性成分之溶解。

本文所提供之醫藥組合物可以液體及半固體劑型提供，包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿。乳液為兩相系統，其中一種液體以小球體形式遍及另一種液體分散，其可為水包油或油包水。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇性溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳數烷基醛(術語「低碳數」意謂具有1與6個碳原子之間的烷基)之二(低碳數烷基)縮醛，例如乙醛二乙縮醛；及具有一或多個羥基之可與水混溶的溶劑，諸如丙二醇及乙醇。酏劑為澄清、加糖及水醇性溶液。糖漿劑為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型(例如於聚乙二醇中之溶液)可用足量醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋，以方便地量測用於投與。

其他適用液體及半固體劑型包括(但不限於)含有本文所提供之活性成分及以下物質的彼等劑型：二烷基化單烷二醇或聚烷二醇，包括1,2-二甲

氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之大致平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、對苯二酚、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯及二硫代胺基甲酸酯。

本文所提供的用於經口投藥之醫藥組合物亦可以脂質體、膠束、微球體或奈米系統之形式提供。膠束劑型可如美國專利第6,350,458號中所述來製備。

本文所提供之醫藥組合物可以非發泡或發泡顆粒及粉末形式提供，其待復原成液體劑型。用於非發泡顆粒或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用於發泡顆粒或粉末之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

著色劑及調味劑可用於所有以上劑型中。本文所提供之醫藥組合物可呈直接釋放劑型或改進釋放劑型形式，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放形式。

本文所提供之醫藥組合物可與其他活性成分(其不會減損所需治療性作用)或與增補所需作用之物質(諸如製酸劑、質子泵抑制劑及H₂-受體拮抗劑)共調配。

本文所提供之醫藥組合物可藉由注射、灌注或植入而非經腸投與，以用於局部或全身投與。如本文所使用，非經腸投與包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內及皮下

投與。

非經腸投與

本文所提供之醫藥組合物可以適合於非經腸投與之任何劑型任何形式調配，包括溶液、懸浮液、乳化液、膠束、脂質體、微球體、奈米系統及在注射之前適合於液體中之溶液或懸浮液的固體形式。此類劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法製備(參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 見上文)。

意欲非經腸投藥之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括但不限於水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH值調節劑及惰性氣體。

適合之水性媒劑包括但不限於水、食鹽水、生理食鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性媒劑包括但不限於植物來源之非揮發性油，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、氫化大豆油及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。水可混溶性媒劑包括但不限於乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

適合之抗微生物劑或防腐劑包括但不限於苯酚、甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(methyl and propyl

p-hydroxybenzoates)、硫柳汞、苯紮氯銨、苄索氯銨、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(methyl- and propyl-parabens)以及山梨酸。適合之等滲劑包括但不限於氯化鈉、甘油及右旋糖。適合之緩衝劑包括但不限於磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合之抗氧化劑為如本文所述之彼等抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之局部麻醉劑包括但不限於鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適合之懸浮劑及分散劑為如本文所述之懸浮劑及分散劑，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之乳化劑包括本文中所描述之乳化劑，包括聚氧化乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧化乙烯山梨糖醇酐單油酸酯80及油酸三乙醇胺。適合之鉗合劑或螯合劑包括但不限於EDTA。適合之pH值調節劑包括但不限於氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合之錯合劑包括但不限於環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺基丁醚- β -環糊精及磺基丁醚7- β -環糊精(CAPTISOL[®]，CyDex，Lenexa，KS)。

本文所提供之醫藥組合物可經調配用於單一劑量或多重劑量投與。單一劑型經封裝於安瓿、小瓶或注射器中。多重劑量非經腸調配物必須含有在抑菌或抑制真菌濃度下之抗微生物劑。如此項技術中已知及實踐的，所有非經腸調配物必須為無菌的。

在一個實施例中，醫藥組合物以即用型無菌溶液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物以待在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥可溶產品形式提供，包括凍乾粉末及皮下錠劑。在又一實施例中醫藥組合物以即用型無菌懸浮液形式提供。在又另一個實施例中，醫藥組合物以待在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥不可溶產品形式提供。在再一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳化液形式提供。

本文所提供之醫藥組合物可呈直接釋放劑型或改進釋放劑型形式，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放形式。

醫藥組合物可以懸浮液、固體、半固體或搖變減黏液體形式調配，用於以植入貯庫形式投與。在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物分散於固體內部基質中，該內部基質由在體液中不可溶但允許醫藥組合物中之活性成分擴散通過之外部聚合膜包裹。

適合之內部基質包括但不限於聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯。

適合之外部聚合膜包括但不限於聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

局部投與

本文所提供之醫藥組合物可局部投與至皮膚、毛孔或黏膜。如本文所用，局部投藥包括經皮(皮內)、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、透皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸道及經直腸投藥。

本文所提供之醫藥組合物可以任何適用於局部投藥之劑型調配以獲得局部或全身作用，包括乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、敷粉、敷料、酞劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊劑、發泡體、膜、氣霧劑、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及經皮貼片。本文所提供之醫藥組合物之局部調配物亦可包含脂質體、膠束、微球體、奈米系統及其混合物。

適用於本文所提供之局部調配物之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括但不限於水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、滲透增強劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

醫藥組合物亦可藉由電穿孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法或微針或無針注射局部投與，諸如POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) 及 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

本文所提供之醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠形式提供。適合之軟膏媒劑包括油性或烴基質，包括豬油、安息香豬油、橄欖油、棉籽油及其他油、白石蠟脂；可乳化或吸收基質，諸如親水性石蠟脂、烴基硬脂硫酸酯及無水羊毛脂；水可移除基質，諸如親水性軟膏；水可溶軟膏基質，包括不同分子量之聚乙二醇；乳液基質，油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包括鯨蠟基醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 見上文)。此等媒劑為潤膚劑，但通常需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適合之乳膏基質可為水包油或油包水。乳膏媒劑可為水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其通常包含石蠟脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇。水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。

凝膠為半固體、懸浮液式系統。單相凝膠含有遍及液體載劑實質上均勻分佈之有機大分子。適合之膠凝劑包括交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomer)、羧基聚亞烷基、Carbopol[®]；親水性聚合物，諸如聚氧乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙烯醇；纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸酯及甲基纖維素；膠，諸如黃蓍及三仙膠；褐藻酸鈉；及明膠。為製備均勻凝膠，可添加諸如乙醇或甘油之分散劑，或可藉由研磨、機械混合及/或攪拌來使膠凝劑分散。

本文所提供之醫藥組合物可以栓劑、子宮托、桿劑、泥罨劑或熱罨劑、糊劑、粉末、敷料、乳膏、石膏、避孕藥、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、發泡體、噴霧劑或灌腸劑形式經直腸、經尿道、經陰道或在陰道周圍投與。此等劑型可使用如 **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 見上文中所描述之習知方法製造。

經直腸、經尿道及經陰道栓劑為用於插入身體孔口之固態物體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化以在孔口內部釋放活性成分。經直腸及經陰道栓劑中所用的醫藥學上可接受之載劑包括基質或媒劑，諸如硬化劑，其在與本文所提供之醫藥組合物調配時產生接近體溫之熔點；及如本文所描述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之媒劑

包括但不限於可可豆油(可可油)；甘油-明膠；聚乙二醇(聚氧化乙烯二醇)；鯨蠟；石蠟；白色及黃色蠟；及脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯之適當混合物；水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥基乙酯、聚丙烯酸；甘油明膠。可使用各種媒劑之組合。經直腸及經陰道栓劑可藉由壓縮法或藉由模製來製備。經直腸及經陰道栓劑之典型重量為約2至約3 g。

本文所提供之醫藥組合物可以溶液、懸浮液、軟膏、乳液、成膠溶液、用於溶液之粉末、凝膠、眼部插入物及植入劑形式經眼投與。

本文所提供之醫藥組合物可鼻內投與或藉由吸入向呼吸道投與。醫藥組合物可以噴霧劑或溶液形式(單獨或與適合的推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合))提供，以用於使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(諸如使用電流體動力學以產生精細薄霧之霧化器)或霧化器傳遞。醫藥組合物亦可以用於吹入之乾粉(單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合)；及鼻用滴劑形式提供。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，包括聚葡萄糖胺糖或環糊精。

用於加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或適合之用於本文所提供之活性成分之分散、溶解或延長釋放之替代性試劑；作為溶劑之推進劑；及/或界面活性劑，諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

本文所提供之醫藥組合物可微米尺寸化為適用於藉由吸入傳遞之尺寸，諸如50微米或50微米以下，或10微米或10微米以下。此類尺寸之粒子可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法製備，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、用於形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器之膠囊、泡殼及濾筒可經調配以含有以下物質之粉末混合物：本文所提供之醫藥組合物；適合的粉末基質，諸如乳糖或澱粉；及效能改良劑，諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合之賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文所提供之用於吸入/鼻內投藥之醫藥組合物可進一步包含適合之香料，諸如薄荷醇及左薄荷腦；或甜味劑，諸如糖精或糖精鈉。

本文所提供之用於局部投藥之醫藥組合物可經調配以立即釋放或改進釋放，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放。

改進釋放

本文所提供之醫藥組合物可調配為改進釋放劑型。如本文所使用，術語「改進釋放」係指在藉由相同途徑投與時，其中活性成份之釋放速率或位置不同於立即劑型之速率或位置的劑型。改進釋放劑型包括延遲釋放、緩釋、延長釋放、持續釋放、脈衝或經脈衝釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程控釋放，及胃滯留劑型。改進釋放劑型中之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之多種改進釋放裝置及方法製備，包括但不限於基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶衣、多層包衣、微粒、脂質體及其組合。亦可藉由改變活性成分之粒度及多形現象來改良活性成分之釋放速率。

改進釋放之實例包括但不限於描述於以下各者中之實例：美國專利第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；第4,008,719號；第5,674,533號；第5,059,595號；第5,591,767號；第

5,120,548 號；第 5,073,543 號；第 5,639,476 號；第 5,354,556 號；第 5,639,480 號；第 5,733,566 號；第 5,739,108 號；第 5,891,474 號；第 5,922,356 號；第 5,972,891 號；第 5,980,945 號；第 5,993,855 號；第 6,045,830 號；第 6,087,324 號；第 6,113,943 號；第 6,197,350 號；第 6,248,363 號；第 6,264,970 號；第 6,267,981 號；第 6,376,461 號；第 6,419,961 號；第 6,589,548 號；第 6,613,358 號；及第 6,699,500 號。

基質控制釋放裝置

本文所提供之呈改進釋放劑型的醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置製造(參見，Takada 等人於「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery」，第2卷, Mathiowitz 版, Wiley, 1999 中)。

在一個實施例中，本文所提供之呈改進釋放劑型的醫藥組合物使用可侵蝕基質裝置調配，其係水可膨侵蝕或可溶聚合物，包括合成聚合物及天然存在之聚合物及衍生物，諸如多糖及蛋白質。

適用於形成可侵蝕基質之材料包括但不限於幾丁質、聚葡萄糖胺糖、聚葡萄糖及普魯蘭(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠、加拉亞膠(gum karaya)、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、哥地膠、瓜爾豆膠、三仙膠及硬葡聚糖；澱粉，諸如糊精及麥芽糊精；親水性膠體，諸如果膠；磷脂，諸如卵磷脂；褐藻酸鹽；褐藻酸丙二醇酯；明膠；膠原蛋白；及纖維素材料，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羥丙基甲基苯偏三酸乙酸纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙

烯吡咯啉酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸與甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®]，Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)；聚乳酸交酯；L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲胺基乙基)甲基丙烯酸酯及(三甲基胺基乙基)氯化甲基丙烯酸酯之均聚物及共聚物。

在另一實施例中，醫藥組合物用非可侵蝕基質裝置調配。活性成分經溶解或分散於惰性基質中且在投與後主要藉由擴散通過惰性基質來釋放。適用作非可侵蝕基質裝置之材料包括但不限於不可溶塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；及親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及甘油三酯。

在基質控制釋放系統中，所需釋放動力學可經控制，例如經由所採用的聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成份之粒徑、活性成份對聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑。

本文所提供之呈改進釋放劑型的醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，包括直接壓縮、乾式或濕式造粒隨後壓縮，及熔融造粒隨後壓縮。

滲透控制釋放裝置

本文所提供之呈改進釋放劑型的醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置製造，該裝置包括單腔室系統、二腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠壓核心系統(ECS)。通常，此類裝置具有至少兩個組件：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個傳遞端口之半滲透膜，其包封核心。半滲透膜控制水自水性使用環境流入核心，以便藉由擠壓通過傳遞口來引起藥物釋放。

除活性成分以外，滲透裝置之核心視情況包括滲透劑，其產生用於使水自使用環境輸送至裝置核心中之驅動力。一類滲透劑係水可膨脹親水性聚合物，其亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」，包括但不限於親水性乙烯基聚合物及丙烯酸聚合物、多糖(諸如褐藻酸鈣)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP與疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之共聚物、含有較大PEO嵌段之親水性聚氨酯、交聯羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、褐藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及羥乙酸澱粉鈉。

另一類滲透劑為滲透原，其能夠吸取水以跨越周圍包衣之障壁影響滲透壓梯度。適合之滲透原包括但不限於無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、

氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬酸、馬來酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

可採用不同溶解速率之滲透劑以影響活性成分最初自劑型傳遞之速率。舉例而言，非晶形糖(諸如Mannogem EZ (SPI Pharma, Lewes, DE))可用於在最初的數小時期間提供更快的傳遞以迅速地產生所需治療作用，且逐漸及持續釋放剩餘量以在延長時段內維持治療或預防性作用之所需含量。在此情況下，活性成分以此類速率釋放以置換代謝及排泄之活性成分之量。

核心亦可包括廣泛多種如本文所描述之其他賦形劑及載劑，以增強劑型之效能或促進穩定性或加工。

適用於形成半滲透膜之材料包括不同等級之水可滲透且在生理學上相關pH值下不溶於水，或對藉由化學變化(諸如交聯)使得易呈現不溶於水之丙烯酸聚合物、聚乙烯、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物。適用於形成包衣之適合聚合物的實例包括塑化、非塑化及強化乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基甲酸CA、琥珀酸CA、乙酸苯偏三酸纖維素(CAT)、二甲基胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、乙酸瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、二甲基乙酸乙醛、刺槐

豆膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG 共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸及酯以及聚(甲基丙烯)酸及酯及其共聚物、澱粉、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、膠原蛋白、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半滲透膜亦可為疏水性微孔膜，其中孔隙實質上填充有氣體且不藉由水性介質濕潤但對水為可透的，如美國專利第5,798,119號中所揭示。此類疏水性但水可滲透膜通常由疏水性聚合物(諸如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟)構成。

半滲透膜上之傳遞口可在包覆包衣後藉由機械或雷射鑽孔形成。傳遞口亦可藉由沖蝕水可溶材料之栓塞或藉由核心中凹口上膜之較薄部分之破裂而在原位形成。此外，傳遞口可在包覆包衣製程期間形成，如在揭示於美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中之類型的不對稱膜包衣的情況下。

所釋放之活性成分的總量及釋放速率可基本上經由半滲透膜之厚度及孔隙度、核心之組成以及傳遞口之數目、尺寸及位置來調節。

滲透控制釋放劑型中之醫藥組合物可進一步包含其他如本文所描述之習知賦形劑以有助於調配物之效能或加工。

滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備(參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 見上文；Santus及Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21；Verma等人, Drug

Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708 ; Verma等人, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)。

在某些實施例中，本文中提供之醫藥組合物調配為AMT控制釋放劑型，其包含包覆核心之不對稱滲透膜，該核心包含活性成分及其他醫藥學上可接受之賦形劑。參見美國專利第5,612,059號及WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備，包括直接壓縮、乾式造粒、濕式造粒及浸塗方法。

在某個實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配為ESC控制釋放劑型，其包含包覆核心之滲透膜，該核心包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥學上可接受之賦形劑。

多微粒控制釋放裝置

本文所提供之呈改進釋放劑型的醫藥組合物可製成多微粒控制釋放裝置，該裝置包含直徑在約10 μm 至約3 mm、約50 μm 至約2.5 mm或約100 μm 至1 mm範圍內的大量粒子、顆粒或丸劑。此類多微粒物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製造，包括濕式及乾式造粒、擠壓/滾圓、滾筒壓實、熔融凝結及藉由噴霧包覆種核心。參見例如Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994 ; 及 Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989。

如本文所描述之其他賦形劑可與醫藥組合物摻合以幫助加工及形成多微粒物。所得微粒本身可構成多微粒裝置或可由不同成膜材料(諸如腸聚合物、水可膨脹及水可溶聚合物)包覆。多微粒物可進一步加工成膠囊或錠劑。

靶向傳遞

本文所提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向所治療之個體之身體的特定組織、受體或其他區域，包括基於脂質體、基於重包封紅血球及基於抗體之傳遞系統。實例包括但不限於美國專利第6,316,652號；第6,274,552號；第6,271,359號；第6,253,872號；第6,139,865號；第6,131,570號；第6,120,751號；第6,071,495號；第6,060,082號；第6,048,736號；第6,039,975號；第6,004,534號；第5,985,307號；第5,972,366號；第5,900,252號；第5,840,674號；第5,759,542號及第5,709,874號。

劑量

在治療、預防或改善精神分裂症或情感性精神分裂症或與VMAT2抑制相關之其他病況、病症或疾病之一或多個症狀中，適當劑量濃度通常為約0.001至100 mg每千克患者體重每天(mg/kg每天)，約0.01至約80 mg/kg每天，約0.1至約50 mg/kg每天，約0.5至約25 mg/kg每天或約1至約20 mg/kg每天，其可以單一劑量或多重劑量投與。在此範圍內劑量可為0.005至0.05、0.05至0.5或0.5至5.0、1至15、1至20或1至50 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.001至100 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約5.0至150 mg每天，且在某些實施例中10至100 mg每天。在其他實施例中，劑量濃度為25至100 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.01至約40 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.1至約80 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.1至約50 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.1至約40 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.5至約80 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.5至約40 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約0.5

至約25 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約1至約80 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約1至約75 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約1至約50 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約1至約40 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約1至約25 mg/kg每天。在某些實施例中，劑量濃度為約80 mg/天。在某些實施例中劑量濃度為約40 mg/天。

為了經口投與，醫藥組合物可以含有1.0至1,000 mg活性成份之錠劑之形式提供，尤其約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約75、約80、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900及約1,000 mg活性成份，用於待治療之患者之症狀調節劑量。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約100 mg活性成份之錠劑之形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約80 mg活性成份之錠劑之形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約75 mg活性成份之錠劑之形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約50 mg活性成份之錠劑之形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約40 mg活性成份之錠劑之形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物可以含有約25 mg活性成份之錠劑之形式提供。組合物可按每天1至4次之療程投與，包括每天一次、每天兩次、每天三次及每天四次。

然而，應瞭解對於任何特定患者而言，特定劑量水準及給藥頻率可變化且將取決於各種因素，包括所採用之特定化合物的活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重性及經受治療之主體。

本發明亦提供調節VMAT2活性之方法，該方法包含使轉運子與如本文所提供之呈一或多種固體形式的化合物接觸。在一個實施例中，轉運子由細胞表現。

本文所提供之化合物亦可與其他藥劑合併或組合使用，該等劑適用於治療、預防或改善本文所提供之化合物適用的疾病或病狀之一或多個症狀，該等疾病或病況包括精神分裂症或情感性精神分裂症及通常用抗精神病藥物治療來治療的其他病狀。

在一個實施例中，本文所提供之化合物亦可與典型抗精神病藥合併或組合使用。在具體實施例中，典型抗精神病藥為氟非那嗪、氟派醇、洛克塞平、嗎茛酮、配非那靜、哌迷清、舒必利、硫利達井或三氟拉嗪。在其他具體實施例中，抗精神病藥為非典型抗精神病藥。在更具體實施例中，非典型抗精神病藥為阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮、奧氮平、帕潘立酮、喹硫平、利培酮或齊拉西酮。在一個特定實施例中，非典型抗精神病藥為氯氮平。

此類其他藥劑或藥物可以其常用途徑及量與本文所提供之化合物同時或依序投與。當同時使用本文提供之微粒與一或多種其他藥物時，可採用除本文所提供之化合物以外含有此類其他藥物之醫藥組合物，但並非必需的。因此，除本文提供之化合物以外，本文提供之醫藥組合物亦包括包含一或多種其他活性成分或治療劑之彼等醫藥組合物。

本文所提供之化合物與第二活性成分的重量比可變化，且將視各成分之有效劑量而定。通常，將使用各自之有效劑量。因此，例如當本文所提供之化合物與第二藥物或含有此類其他藥物之醫藥組合物組合使用時，微粒對第二藥物之重量比可在約1,000:1至約1:1,000、或約200:1至約

1:200之範圍內。本文所提供之微粒與其他活性成分之組合通常亦將在前述範圍內，但在各情況下應使用各活性成份之有效劑量。

藥物動力學性質

在某些實施例中，(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物在活體內代謝為其活性形式，(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(亦稱為二氫四苯那嗪)：(+) α -DHTBZ，其認為係活性最強的代謝物(參見例如Kilbourn等人 Chirality, 1997, 9, 59-62)。

在一個實施例中，本文提供用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之方法，該方法包含向有需要之個體投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物，其呈在8小時之時間段內足以達成(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之最大血漿濃度($C_{\max}$)在每mL血漿約15 ng至約60 ng之間，且(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之最低程度血漿濃度($C_{\min}$)為至少每mL血漿15 ng 的量。

在其他實施例中，在本文所描述之方法中提及(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之血漿濃度包括氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)及未

氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)兩者。對熟習此項技術者顯而易見的係，若向個體投與如本文所述之氘化VMAT2抑制劑(例如氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇)，則氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇將出現於該個體之血漿中且待量測。若向個體投與如本文所述之未氘化VMAT2抑制劑(例如，未氘化(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或未氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇)，則未氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇將出現於該個體之血漿中且待量測。若向個體投與如本文所述之氘化及未氘化VMAT2抑制劑之組合，則氘化及未氘化(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇兩者將出現於該個體之血漿中且皆待量測。

在某些實施例中，(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇((R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL或約60 ng/mL血漿。在某些實施例中， C_{min} (2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)在8小

時、12小時、16小時、20小時、24小時、28小時或32小時之時間段內為至少15 ng/mL、至少20 ng/mL、至少25 ng/mL、至少30 ng/mL或至少35 ng/mL血漿。在某些實施例中，(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{min} 在約15 ng/mL至約35 ng/mL之間。

在一個實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且 C_{min} 在24小時時間段內為 C_{max} 之至少約33%的量投與醫藥組合物。在另一實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在24小時時間段內 C_{min} 為 C_{max} 之至少約50%的量投與醫藥組合物。在某些具體實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在24小時時間段內 C_{min} 約為 C_{max} 之約至少33%-50%之間的量投與醫藥組合物。

在某些實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且 C_{min} 在12小時時間段內為 C_{max} 之至少約33%的量投與醫藥組合物。在又一特定實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 C_{max} 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在12小時時間段內 C_{min} 為 C_{max} 之至少約50%的量投與醫藥組合物。在

某些具體實施例中，以足以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 $C_{\max}$ 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在12小時時間段內 $C_{\min}$ 約為 $C_{\max}$ 之至少約33%-50%之間的量投與醫藥組合物。

在另一實施例中，以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 $C_{\max}$ 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在24小時時間段內 $C_{\min}$ 在約5 ng/mL至約30 ng/mL血漿之間的量向有需要之個體投與醫藥組合物。在又一實施例中，以使(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之 $C_{\max}$ 為約15 ng/mL至約60 ng/mL血漿且在24小時時間段內 $C_{\min}$ 在約7.5 ng/mL至約30 ng/mL血漿之間的量向有需要之個體投與醫藥組合物。

在另一實施例中，本文提供用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之方法，該方法包含向有需要之個體投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯(或其同位素變體；或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物)作為有效藥劑成份，其呈足以提供以下之量：(i)每mL血漿約15 ng至約60 ng (2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之治療性濃度範圍；及(ii)在約8小時至約24小時之時間段內每mL血漿至少15 ng (2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之低限濃度。

在某些實施例中，治療性濃度範圍為每mL血漿約15 ng至約35 ng、

至約40 ng、至約45 ng、至約50 ng或至約55 ng (2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)。

在某些實施例中，在約8小時、約12小時、約16小時、約20小時、約24小時、約28小時或約32小時時間段內(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之低限濃度為約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL或約60 ng/mL血漿。在一個特定實施例中，在約8小時至約24小時之時間段內(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇(R,R,R DHTBZ)之低限濃度在約15 ng/mL至約35 ng/mL之間。

(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-醇及如本文所揭示之化合物的血漿濃度可藉由如以下中所述之方法量測：Derangula等人, Biomedical Chromatography 2013 27(6): 792-801，Mehvar等人, Drug Metabolism and Distribution 1987 15(2): 250-55，且通常藉由串聯質譜法量測。

可鑒於以上實施方式來對實施例進行此等及其他變化。儘管本文為達成說明之目的描述具體實施例，但對熟習此項技術者而言顯而易見之上述模式用於實施本發明之各種變體意欲在以下申請專利範圍之範疇內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用之方式併入本文中，如同各此類公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入。



201827051

【發明摘要】

【中文發明名稱】

戊苯那嗪（VALBENZAZINE）於治療精神分裂症或情感性精神分裂症之用途

【英文發明名稱】

USE OF VALBENZAZINE FOR TREATING SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

【中文】

本發明提供治療精神分裂症或情感性精神分裂症之方法，其藉由向有需要之個體投與(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯、或其同位素變體或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物來達成。

【英文】

Provided herein are methods for treating schizophrenia or schizoaffective disorder by administering to a subject in need thereof (S)-2-amino-3-methyl-butyric acid (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl ester, or an isotopic variant thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or polymorph thereof.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯或其同位素變體或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物之用途，其用於製造供治療精神分裂症或情感性精神分裂症用之藥物。

【第2項】

一種(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯或其同位素變體或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物之用途，其用於製造供治療與精神分裂症或情感性精神分裂症相關之行為問題用之藥物。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物為(S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)，或其同位素變體，或其多晶型物。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥物係用於治療正性症狀。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥物係用於治療負性症狀。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物係呈劑量單位形式。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該劑量單位含有25至100 mg (S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)，或其同位素變體，或其多晶型物。

【第8項】

如請求項7之用途，其中該劑量單位含有40 mg (S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)，或其同位素變體，或其多晶型物。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該劑量單位含有80 mg (S)-(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氫-1H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基2-胺基-3-甲基丁酸酯二(4-甲基苯磺酸鹽)，或其同位素變體，或其多晶型物。

【第10項】

如請求項6至8中任一項之用途，其中該劑量單位為錠劑或膠囊。

【第11項】

一種化合物(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-異丁基-9,10-二

甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基酯，或其同位素變體，或其醫藥學上可接受之鹽或多晶型物，其用於治療精神分裂症或情感性精神分裂症。

【第12項】

如請求項1或2之用途，其中該藥物用於經口投與。

【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該藥物為單一劑型。

