



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I589292 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：103109070

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 13 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4402 (2006.01)

A61K31/4415 (2006.01)

A61K31/525 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P1/08 (2006.01)

(30) 優先權：2013/07/22 美國

61/856,971

(71) 申請人：達契斯奈股份有限公司 (加拿大) DUCHESNAY INC. (CA)

加拿大

(72) 發明人：維安德克 曼儂 VRANDERICK, MANON (CA)；聖昂吉 珍路克 ST-ONGE, JEAN-LUC (CA)；加洛 米契爾 GALLO, MICHELE (CA)；加維亞斯 艾利克 GERVAIS, ERIC (CA)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

(56) 參考文獻：

US 6197329B1

US 6340695B1

US 7704542B2

1、Can J Clin Pharmacol Vol 16 (3) Fall 2009:e400-e406; October 29, 2009

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：5 共 62 頁

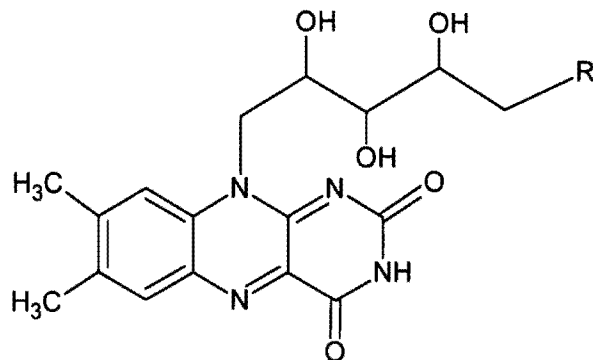
(54) 名稱

用於控管噁心及嘔吐之組合物

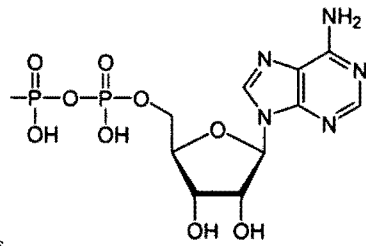
COMPOSITION FOR THE MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING

(57) 摘要

本案提供一種醫藥給藥系統，其包含(a)有效量之以下一或多者：杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽；(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物，及(vi)(i)-(v)中任一者之鹽；以及(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)

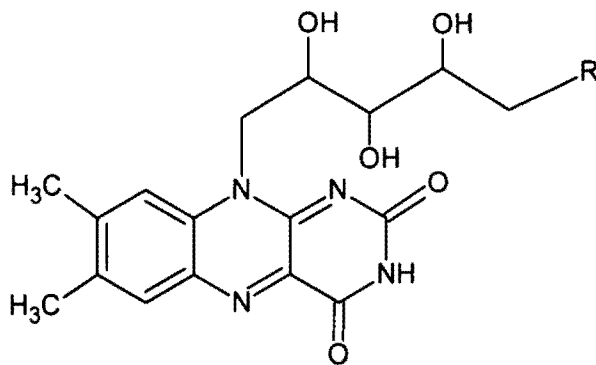


其中 R 為 H、 PO_3^- 或

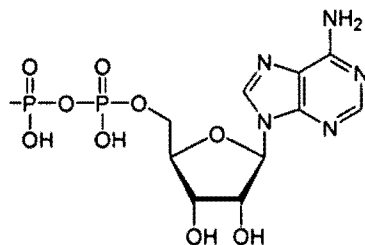
。該系統相對於現行 Diclectin®/Diclegis® 調配物展

現改良之藥物動力學概況，且適用於例如減輕噁心及嘔吐症狀，例如適用於減輕妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀。

A pharmaceutical dosage system comprising (a) an effective amount of one or more of Doxylamine, an analog thereof, a derivative thereof, a prodrug thereof, a metabolite thereof and/or a salt thereof; (b) an effective amount of one or more of (i) Pyridoxine, (ii) an analog thereof, (iii) a derivative thereof, (iv) a prodrug thereof, (v) a metabolite thereof and (vi) a salt of any of (i)-(v); and (c) an effective amount of one or more compounds of formula (I)



(I)



wherein R is H, PO_3^- or

. The system exhibits an improved pharmacokinetic profile relative to the current Diclectin®/Diclegis® formulation and is useful for example for the alleviation of the symptoms of nausea and vomiting, for example in the case of nausea and vomiting of pregnancy (NVP).

指定代表圖：

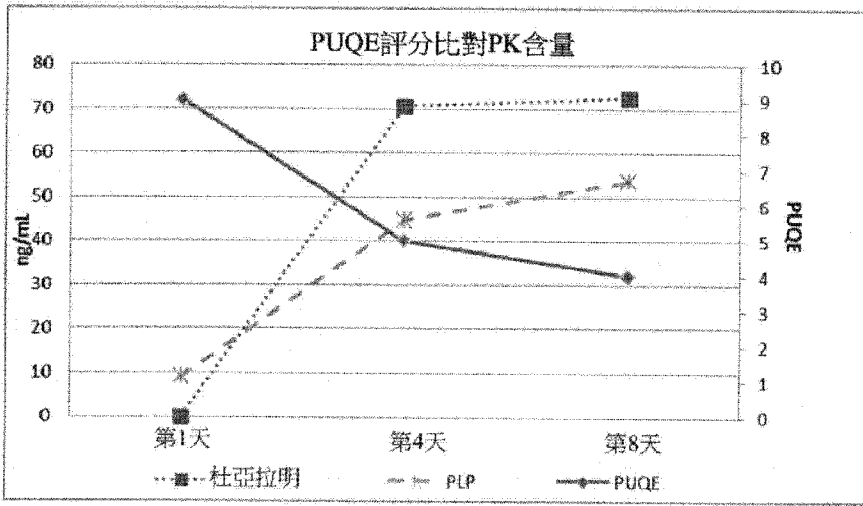
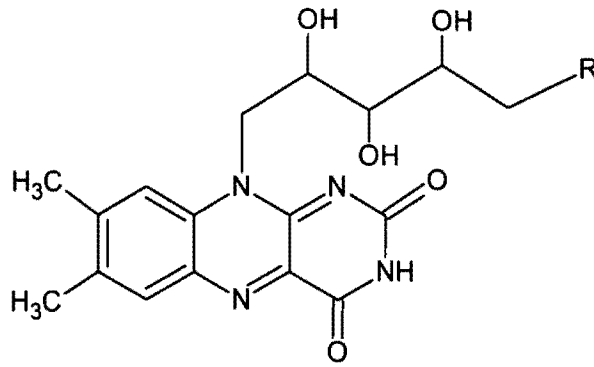


圖 1

特徵化學式：



(I)

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103109070

※ 申請日：103.3.13

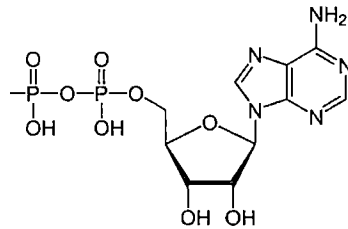
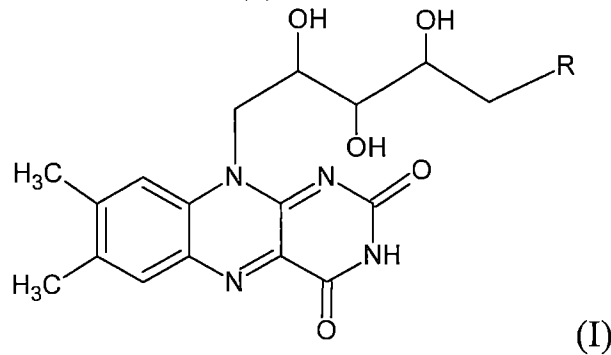
【發明名稱】(中文/英文)

用於控管噁心及嘔吐之組合物

COMPOSITION FOR THE MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING

【中文】

本案提供一種醫藥給藥系統，其包含(a)有效量之以下一或多者：杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽；(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物，及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及(c)有效量之一或多種式(I)化合物

其中 R 為 H、 PO_3^- 或

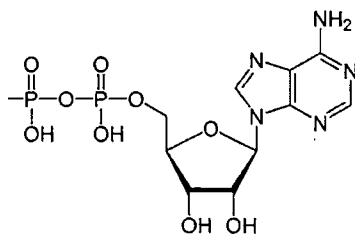
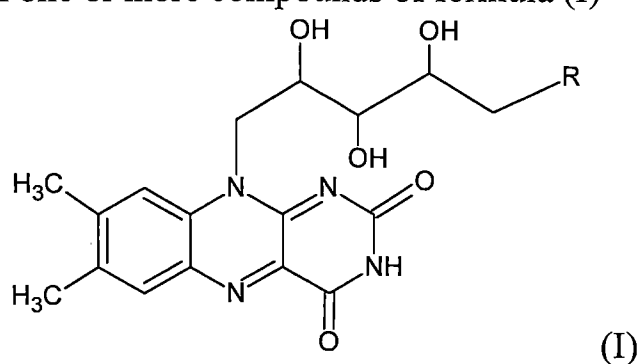
。該系統相對於現行

Diclectin®/Diclegis®調配物展現改良之藥物動力學概況，且適用於例如減輕

噁心及嘔吐症狀，例如適用於減輕妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀。

【英文】

A pharmaceutical dosage system comprising (a) an effective amount of one or more of Doxylamine, an analog thereof, a derivative thereof, a prodrug thereof, a metabolite thereof and/or a salt thereof; (b) an effective amount of one or more of (i) Pyridoxine, (ii) an analog thereof, (iii) a derivative thereof, (iv) a prodrug thereof, (v) a metabolite thereof and (vi) a salt of any of (i)-(v); and (c) an effective amount of one or more compounds of formula (I)



wherein R is H, PO_3^- or

. The system exhibits an improved pharmacokinetic profile relative to the current Diclectin®/Diclegis® formulation and is useful for example for the alleviation of the symptoms of nausea and vomiting, for example in the case of nausea and vomiting of pregnancy (NVP).

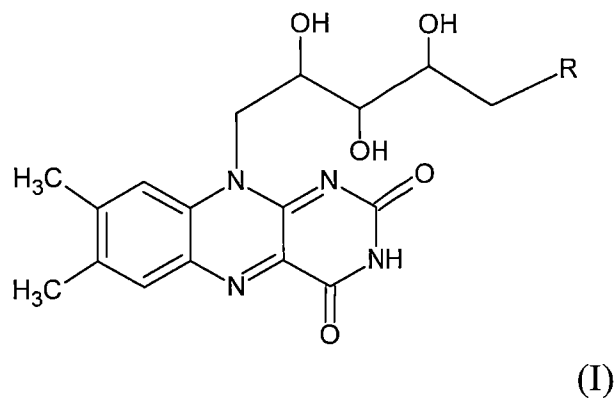
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於控管噁心及嘔吐之組合物

COMPOSITION FOR THE MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張 2013 年 7 月 22 日申請之美國臨時申請案第 61/856,971 號之權益，該案係以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明一般係關於醫藥組合物及給藥系統，諸如適用於控管噁心及嘔吐，諸如用於預防及/或治療妊娠期噁心及嘔吐(NVP)之醫藥組合物及給藥系統。

【先前技術】

【0003】 妊娠期噁心及嘔吐(NVP)亦稱為「孕吐(morning sickness)」，且極為常見。其使 50%至 80%孕婦受到嚴重程度不同之折磨。

【0004】 NVP 通常在妊娠的前 4 至 16 週內發生，但約 20%婦女將經歷 NVP 持續較長時期。一些婦女可能遭受 NVP 直至妊娠結束。噁心及嘔吐可具有嚴重不良作用。足夠嚴重時，NVP 甚至可引起脫水以及相關之鹽及維生素失衡。該等及其他作用可對婦女健康及其寶寶安康有害。在最嚴重形式下，NVP 本身可能表現為妊娠劇吐，其為影響 0.5%至 2%妊娠的可能危及生命之病狀，特徵在於持續嘔吐、乾嘔、嚴重脫水及體重減輕，因而需要住院治療。

【0005】 在加拿大以商品名 Diclectin®且在美國以商品名 Diclegis®銷售之琥珀酸杜亞拉明(Doxylamine succinate)/鹽酸吡哆醇(各 10 mg)之延遲釋放組合為加拿大及美國唯一批准用於治療 NVP 之藥物。其治療 NVP 之安全性及有效性得到醫學界認可，且其在整個妊娠期內之安全性已得到長期公認。

【0006】 儘管如此，仍然需要開發用於控管噁心及嘔吐(諸如在 NVP

中)之新穎的醫藥組合物、給藥系統及劑型。

【0007】 本說明書涉及多個文件，其內容係以全文引用之方式併入本文中。

【發明內容】

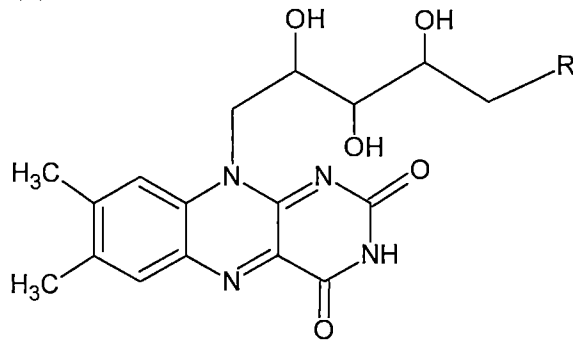
【0008】 本發明係關於醫藥組合物及給藥系統，以及相關方法、用途及套組。該等醫藥組合物、給藥系統、方法、用途以及套組可用於例如控管噁心及嘔吐，諸如用於預防及/或治療妊娠期噁心及嘔吐(NVP)。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種醫藥給藥系統，其包含：

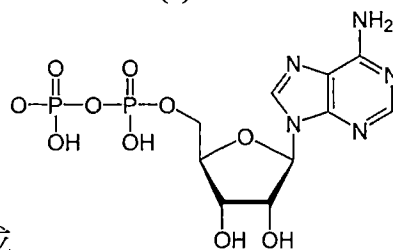
(a)約 5 至約 40 mg 的以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)約 5 至約 80 mg 的以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)約 20 至約 100 mg 的一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或其醫藥學上可接受之鹽。

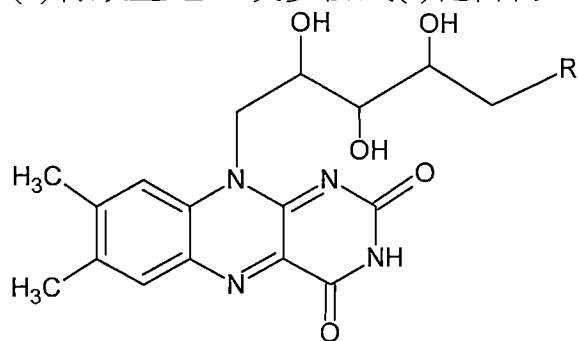
【0010】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐症狀的給藥系統，該系統包含：

(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

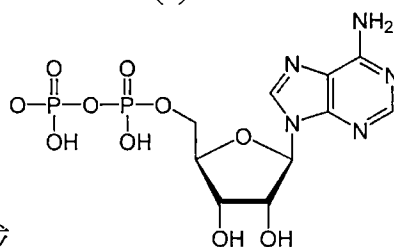
(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)

其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



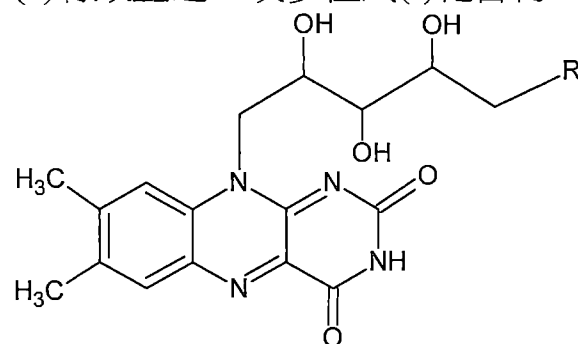
其中 R 為羥基、磷酸基或
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其基本上由以下組成：

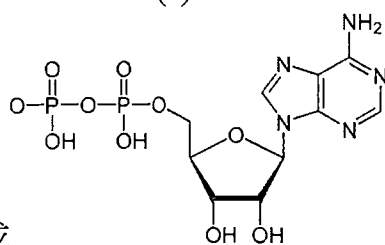
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或
受之鹽。

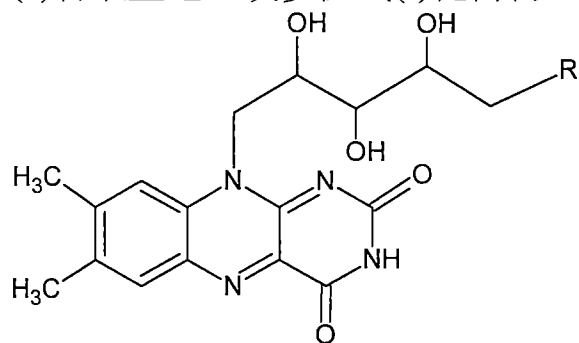
，或其醫藥學上可接

【0012】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐症狀的方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與：

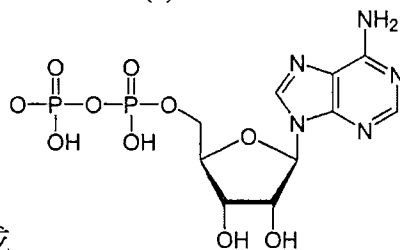
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或接受之鹽。

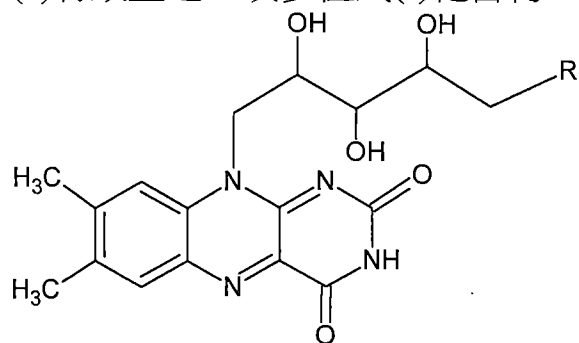
，或其醫藥學上可

【0013】 在另一態樣中，本發明提供以下之用途：

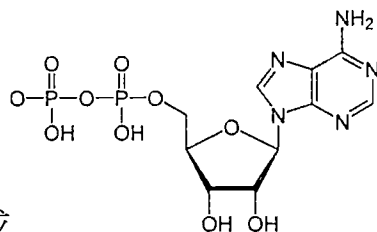
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或受之鹽，

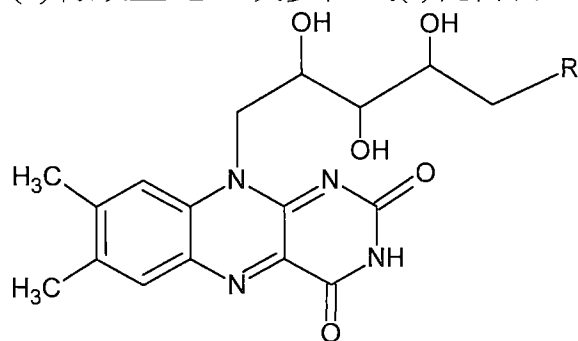
其係用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供以下之用途：

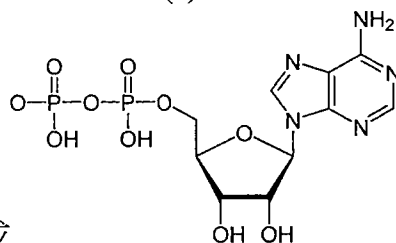
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或受之鹽，

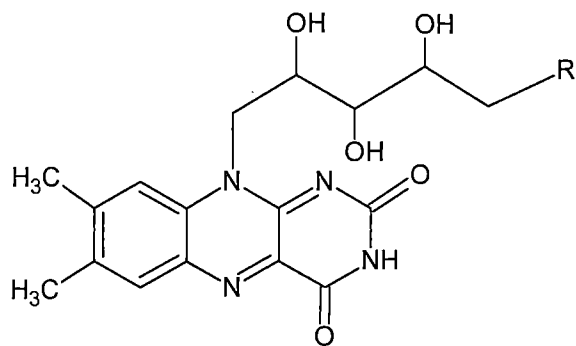
其係用於製備用於減輕 NVP 症狀之藥物。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含：

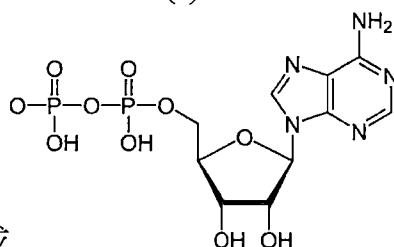
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或受之鹽，

或其醫藥學上可接

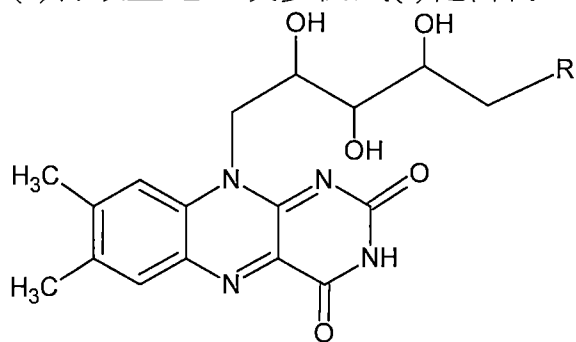
其係用於減輕 NVP 症狀。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含：

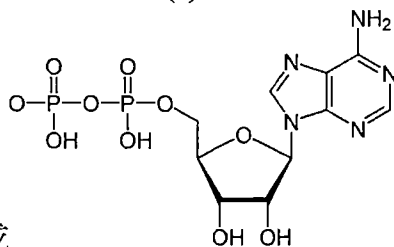
(a)有效量之以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)



其中 R 為羥基、磷酸基或受之鹽，

或其醫藥學上可接

其係用於製備用於減輕 NVP 症狀之藥物。

【0017】 在一個實施例中，R 為羥基。在另一實施例中，R 為磷酸基。

【0018】 在一個實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 35 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0019】 在另一實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 30 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0020】 在另一實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 20 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0021】 在另一實施例中，上述系統包含約 10 mg 至約 20 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0022】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0023】 在另一實施例中，上述系統包含約 10 mg 的(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0024】 在一個實施例中，上述杜亞拉明鹽為琥珀酸杜亞拉明。

【0025】 在一個實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 70 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0026】 在另一實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 50 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0027】 在另一實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 30 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0028】 在另一實施例中，上述系統包含約 5 mg 至約 20 mg 的(i)吡

哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0029】 在另一實施例中，上述系統包含約 10 mg 至約 20 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0030】 在另一實施例中，上述系統包含約 10 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0031】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 的(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。

【0032】 在一個實施例中，上述系統包含鹽酸吡哆醇。

【0033】 在一個實施例中，上述系統包含至少約 20 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0034】 在一個實施例中，上述系統包含約 20 mg 或 25 mg 至約 90 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0035】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 或 25 mg 至約 80 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0036】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 或 25 mg 至約 60 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0037】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 或 25 mg 至約 50 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0038】 在另一實施例中，上述系統包含約 20 mg 或 25 mg 至約 40 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0039】 在另一實施例中，上述系統包含約 30 mg 至約 50 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0040】 在另一實施例中，上述系統包含約 30 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0041】 在另一實施例中，上述系統包含約 40 mg 的該一或多種式(I)

化合物。

【0042】 在另一實施例中，上述系統包含約 50 mg、60 mg、70 mg、80 mg 或 90 mg 的該一或多種式(I)化合物。

【0043】 在一個實施例中，上述(a)、(b)及(c)處於同一醫藥組合物中。在另一實施例中，上述(a)、(b)及(c)處於複數個醫藥組合物中。

【0044】 在一個實施例中，上述系統包含立即釋放組分及延遲釋放組分。

【0045】 在一個實施例中，上述立即釋放組分包含(a)及(b)。

【0046】 在一個實施例中，上述延遲釋放組分包含(a)、(b)及(c)。

【0047】 在一個實施例中，上述系統進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0048】 在一個實施例中，上述系統包含一或多種口服劑型。在另一實施例中，上述一或多種口服劑型呈錠劑、丸劑、膠囊、溶液或可流動散劑之形式。

【0049】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀的方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與上述系統。

【0050】 在另一態樣中，本發明提供上述系統用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀的用途。

【0051】 在另一態樣中，本發明提供上述系統用於製備用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之藥物的用途。

【0052】 在另一態樣中，本發明提供上述系統，其係用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀。

【0053】 在另一態樣中，本發明提供上述系統，其係用於製備用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀的藥物。

【0054】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐症狀的方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與上述系統。

【0055】 在另一態樣中，本發明提供上述系統用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀的用途。

【0056】 在另一態樣中，本發明提供上述系統用於製備用於減輕

NVP 症狀之藥物的用途。

【0057】 在另一態樣中，本發明提供上述系統，其係用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀。

【0058】 在另一態樣中，本發明提供上述系統，其係用於製備用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀的藥物。

【0059】 在閱讀以下僅參考附圖以舉例方式給出之特定實施例的非限制性描述時，本發明之其他目標、優點及特徵將會更明白。

【圖式簡單說明】

【0060】 在隨附圖式中：

圖 1 展示杜亞拉明及 PLP (5-磷酸吡哆醛，一種吡哆醇代謝物)在受試者中在投與 Diclectin®之後的指示時點之平均血漿含量(左軸)對比妊娠-嘔吐及噁心獨特量化(PUQE)評分之結果，該等結果表示 NVP 之嚴重性；

圖 2 展示在給藥之後的 0-12 h 時段之 PLP 濃度(如由曲線下面積 AUC 所量測)以及對於不同受試者組之單因子 ANOVA 分析結果的盒形圖；PA-DR=兩個 Diclectin®錠劑，延遲釋放調配物每錠劑包含 10 mg 琥珀酸杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl；PLP=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明與 10 mg 吡哆醛-5'-磷酸之口服溶液；PYL=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明與 10 mg 吡哆醛-HCl 之口服溶液；R5P=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明、10 mg 吡哆醇-HCl 及 40 mg 核黃素-5-磷酸(I)之口服溶液；

圖 3 展示在給藥之後的 0-2 h 時段之 PLP 濃度(如由曲線下面積 AUC 所量測)以及對於不同受試者組之單因子 ANOVA 分析結果的盒形圖；PA-IR=20 mg 琥珀酸杜亞拉明與 20 mg 吡哆醇-HCl 之溶液，相當於兩個 Diclectin®錠劑但以立即釋放形式；PLP=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明與 10 mg 吡哆醛-5'-磷酸之口服溶液；PYL=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明與 10 mg 吡哆醛-HCl 之口服溶液；R5P=一個 Diclectin®錠劑加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明、10 mg 吡哆醇-HCl 及 40 mg 核黃素-5-磷酸(I)之口服溶液；

圖 4 展示以下群體中的 PLP 之血漿濃度之比較：(1)服用兩個

Diclectin®錠劑(PA-DR；20 mg 琥珀酸杜亞拉明與 20 mg 吡哆醇-HCl，以延遲釋放形式)之健康婦女，(2)服用以立即釋放形式之相等劑量(PA-IR；20 mg 琥珀酸杜亞拉明與 20 mg 吡哆醇-HCl 之口服溶液)的健康婦女，以及(3)服用一個 Diclectin®錠劑(10 mg 琥珀酸杜亞拉明與 10 mg 吡哆醇-HCl，以延遲釋放形式)加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明、10 mg 吡哆醇-HCl 以及 40 mg 核黃素-5-磷酸(新的)之口服溶液(立即釋放)的健康婦女；

圖 5 展示核黃素、黃素單核苷酸(FMN)及黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)之間的代謝相互關係。核黃素可經由核黃素激酶之催化活性(在 ATP 之存在下)酶促轉化為 FMN，並且 FAD 可由胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(ENPP1_3)酶促轉化為 FMN。

【實施方式】

【0061】 在本文所述之研究中，本發明者已展示一種給藥系統，其包含黃素單核苷酸(FMN，亦稱為核黃素-5-磷酸或 R5P)、核黃素之代謝物、以及杜亞拉明與吡哆醇之組合，該給藥系統相對於包含杜亞拉明與吡哆醇(及/或其代謝物)之組合但缺乏 FMN 之給藥系統而言呈現改良之藥物動力學概況。更特定而言，FMN 之使用已展示造成代謝物吡哆醛-5'-磷酸(PLP)之藥物動力學(例如，較快的血漿中出現時間)的改良。已論證杜亞拉明及 PLP 之血漿含量與 NPV 症狀之嚴重度呈負相關(圖 1)，提供 PLP 為吡哆醇之活性代謝物的證據，並且亦提供以下合理預測：改良的藥物動力學將改進在減輕 NVP 症狀方面之功效。與投與 FMN 相比，投與 PLP(或吡哆醛(PYL)，另一種吡哆醇代謝物)以及杜亞拉明與吡哆醇之組合不會造成如此之改良(例如，較快的 PLP 出現時間)。因此確定投與 FMN 造成 PLP 藥物動力學之改良，這不是藉由直接投與 PLP 自身而獲得的。

【0062】 核黃素為輔因子 FMN 及黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)之前驅體。FAD 及 FMN 用作某些酶之輔因子，諸如牽涉於能量代謝中之氧化還原酶。FMN 係核黃素在細胞及組織中所見之主要形式。核黃素、黃素單核苷酸(FMN)及黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)之間的代謝相互關係描繪在圖 5 中。核黃素經由核黃素激酶之催化活性(在 ATP 之存在下)酶促轉化為 FMN，並且 FAD 由胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(ENPP1_3)酶促轉化為 FMN。因

此，FMN 可經由投與前驅體核黃素或代謝物 FAD 直接或間接地投與，FAD 隨後在正常代謝條件下酶促轉化為 FMN。

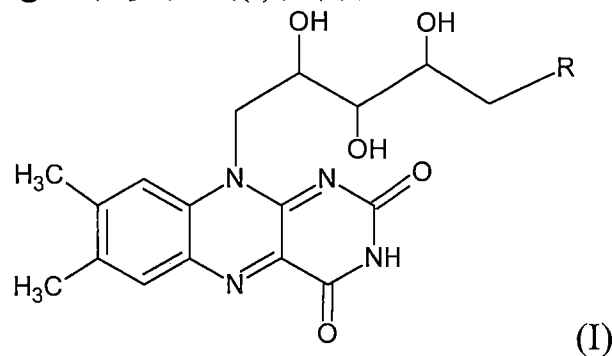
【0063】 因此，本發明係關於以下三種生物活性劑之組合：(1)杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽，(2)吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽，以及(3)核黃素化合物，亦即核黃素、或其輔因子(FMN 或 FAD)或其鹽，以及如此之組合在控管噁心及嘔吐，諸如用於預防及/或治療 NVP 之用途。本文所用之「生物活性劑」意謂化合物本身或其代謝物，其當投與受試者時對某些細胞呈現一或多種生物效應。

【0064】 因此，在第一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其包含：

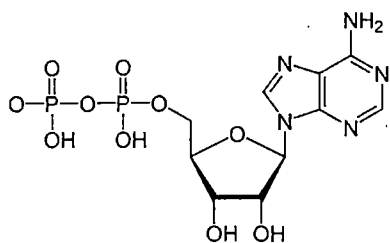
(a)約 5 mg 至約 40 mg 的杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)約 5 mg 至約 80 mg 的吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)至少約 20 mg 一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基(OH)、磷酸基(PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0065】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其包含：

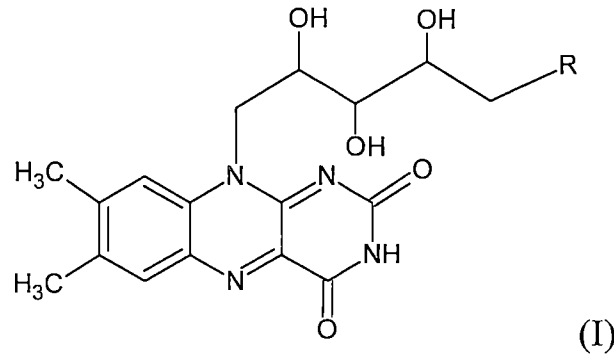
(a)約 5 mg 至約 40 mg 的杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：

(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

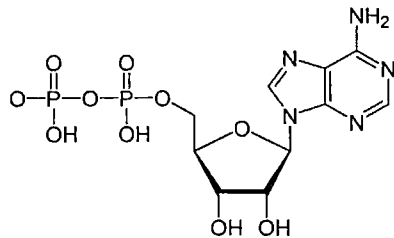
(b)約 5 mg 至約 80 mg 的吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：

(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)約 20 mg 至約 100 mg 的一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基(OH)、磷酸基(PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



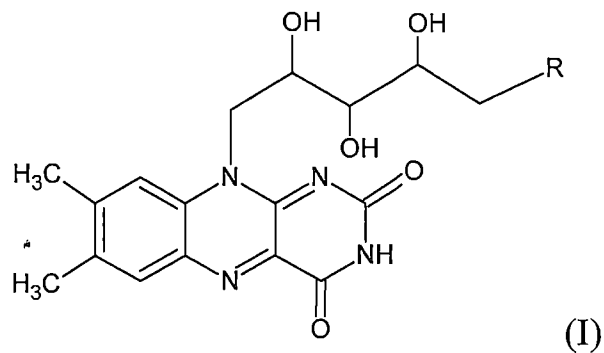
，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐症狀的給藥系統，該系統包含：

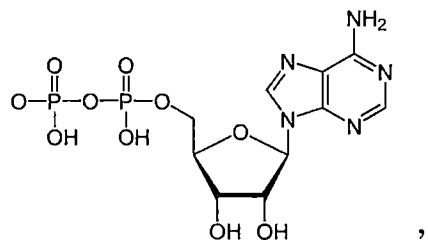
(a)有效量之杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



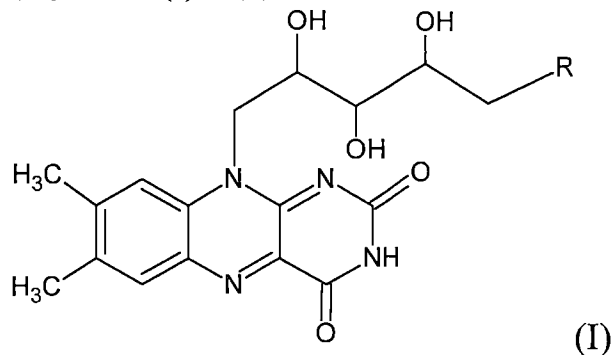
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其基本上由以下組成：

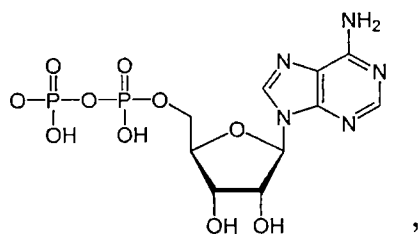
(a)有效量之杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)有效量之吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



或其醫藥學上可接受之鹽；以及

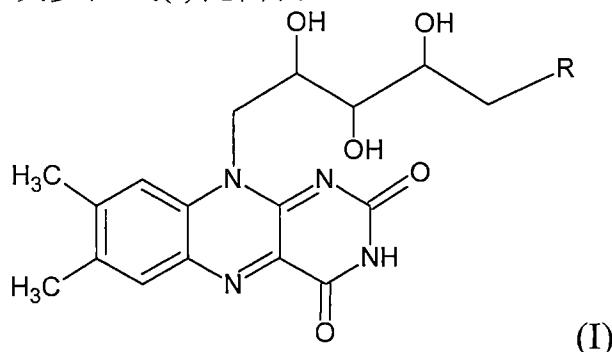
(d)一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0068】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其由以下組成：

(a)有效量之杜亞拉明組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

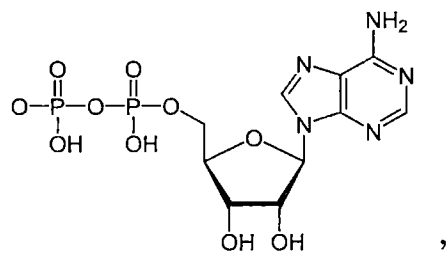
(b)有效量之吡哆醇組分(或化合物)，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(c)有效量之一或多種式(I)化合物



(I)

其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



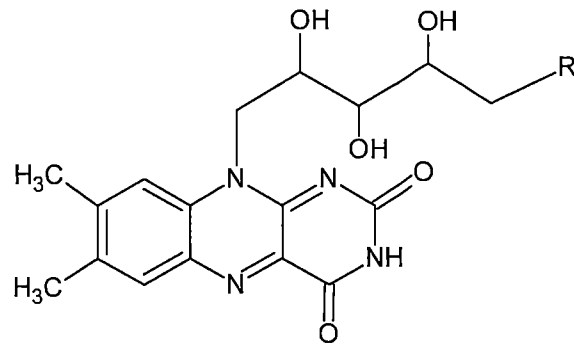
或其醫藥學上可接受之鹽；以及

(d)一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

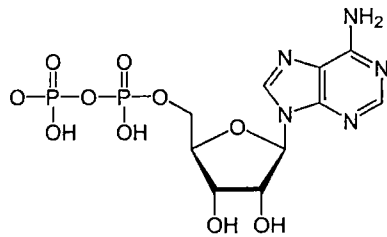
【0069】 在另一態樣中，本發明提供一種雙重釋放給藥系統，其包含

(a)有效量之杜亞拉明組分，亦即以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；(b)有效

量之吡哆醇組分，亦即以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽，以及(c)有效量之一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



該雙重釋放口服給藥系統包含：

(A)包含(a)、(b)及/或(c)之立即釋放組分；以及

(B)包含(a)、(b)及/或(c)之延遲釋放組分：

其中該立即釋放組分係用於實現在胃腸道內自該延遲釋放組分釋放(a)、(b)及/或(c)之前開始釋放其中所包含的(a)、(b)及/或(c)。

【0070】 在本說明書通篇中，術語「(a)」或「成分(a)」係用於指示「杜亞拉明組分」或「杜亞拉明化合物」，術語「(b)」或「成分(b)」係用於指示「吡哆醇組分」或「吡哆醇化合物」，並且術語「(c)」或「成分(c)」係用於指示式 I 化合物或其鹽。

【0071】 如本文所用之術語「杜亞拉明組分」(或「杜亞拉明化合物」)係指杜亞拉明、杜亞拉明類似物、衍生物、前藥、代謝物及/或鹽。如本文所用之術語「吡哆醇組分」(或「吡哆醇化合物」)係指吡哆醇、吡哆醇類似物、衍生物、前藥、代謝物及/或鹽。

【0072】 如本文所用之術語「類似物」或「衍生物」係指結構類似於「親本」化合物(例如杜亞拉明或吡哆醇)之結構但在結構上不同於親本化合物(例如一或多個原子置換為不同元素之原子，存在或不存在特定基團等)

之不同化合物。類似物/衍生物通常展現與「親本」化合物類似但可能有一或多種物理化學及/或藥物動力學性質(效力、穩定性、溶解度、吸收性、活體內半衰期、活體內分佈等)不同的總體生物效應。

【0073】 如本文所用之「前藥」係指用於投與之化合物(其例如呈無活性或活性顯著較低之形式)，該化合物呈在投與後藉由代謝過程經歷化學轉化以轉變成實現所要藥理學活性之化合物(例如變成具有活性或更具活性之藥劑)的形式。

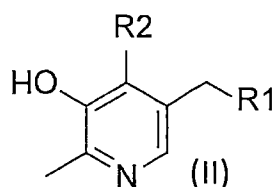
【0074】 如本文所用之「代謝物」係指在活體內藉由代謝過程/路徑經由第一化合物之生物化學轉化得到之化合物。與第一化合物(其可為前藥或活性劑)相比，代謝物可有一或多種物理化學及/或藥物動力學性質(效力、穩定性、溶解度、吸收性、活體內半衰期、活體內分佈等)不同。若其結構為已知的，則該種代謝物可在活體外製備並直接投與受試者以發揮生物作用。既定代謝物本身可經由代謝過程/路徑代謝，由此得到一或多種與「第一」代謝物相比可能有多種或多種物理化學及/或藥物動力學性質不同的其他代謝物。

【0075】 術語「約」用於指示一個值包括用於測定該值之裝置或方法的誤差之固有變化，或涵蓋接近所述值之值，例如在所述值之 10%之內(或所述值範圍之末端)。

【0076】 在一個實施例中，杜亞拉明化合物為杜亞拉明。

【0077】 吡哆醇類似物、衍生物、前藥、代謝物及鹽包括例如吡哆醇、鹽酸吡哆醇(吡哆醇-HCl)、磷酸吡哆醇、吡哆醛、磷酸吡哆醛、磷酸鈣吡哆醛、鹽酸吡哆醛、吡哆胺、5-磷酸吡哆胺或二鹽酸吡哆胺的醫藥學上可接受之酯或胺。

【0078】 在一個實施例中，吡哆醇化合物為式 II 化合物，



其中

R1 為羥基(OH)或磷酸(PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4)基；以及

R2 為 CH_2OH 、 CHO 或 CH_2NH_2

或其醫藥學上可接受之鹽。

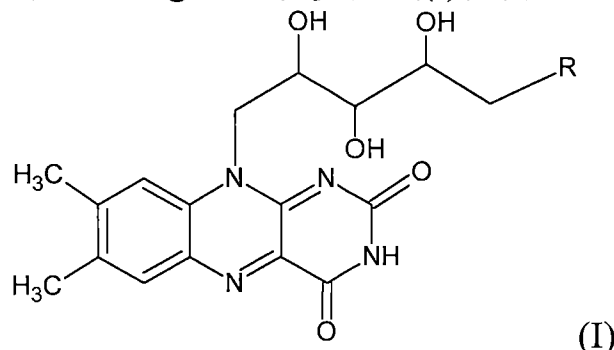
【0079】 在一個實施例中，吡哆醇化合物為吡哆醇(PYR)、5-磷酸吡哆醇(PYP)、吡哆醛(PYL)、5-磷酸吡哆醛(PLP)、吡哆胺(PYM)、5-磷酸吡哆胺(PMP)、及/或 PYR、PYP、PYL、PLP、PYM 及/或 PMP 之醫藥學上可接受之鹽。

【0080】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物(活性成分)的保留了親本化合物之生物活性的鹽，且該鹽在生物學上或其他方面並無不合需要，亦即鹽之類型及/或使用量對受試者無毒。在妊娠人類女性受試者之情況下，醫藥學上可接受之鹽的濃度對胚胎或胎兒無毒(亦即，醫藥鹽可接受用於投與妊娠女性)且在人類妊娠期不被禁用。因此，在用於投與妊娠受試者之劑型中，排除具有致畸性質之醫藥學上可接受之鹽。

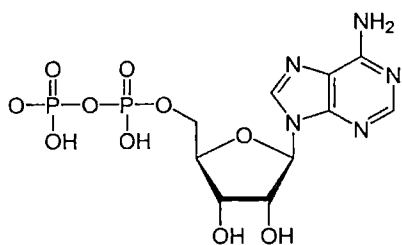
【0081】 醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。代表性酸加成鹽包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。可用於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括例如無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，例如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。在一個實施例中，杜亞拉明之醫藥學上可接受之鹽為琥珀酸杜亞拉明。

【0082】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其包含：

- (i)約 5 mg 至約 40 mg 的琥珀酸杜亞拉明；
- (ii)約 5 mg 至約 80 mg 的鹽酸吡哆醇(吡哆醇 HCl)；以及
- (iii)約 20 mg 至約 100 mg 的一或多種式(I)化合物



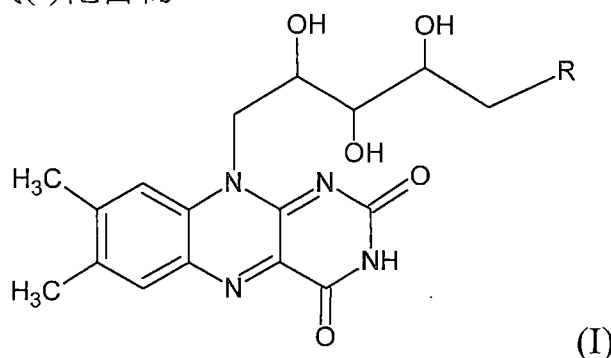
其中 R 為羥基(OH)、磷酸基(PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



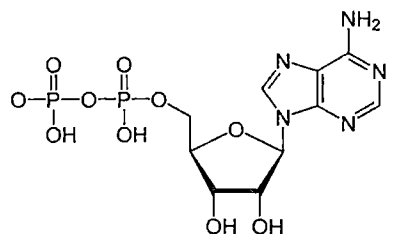
，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0083】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐症狀的給藥系統，該系統包含：

- (i)琥珀酸杜亞拉明；
- (ii)吡哆醇 HCl；以及
- (iii)一或多種式(I)化合物



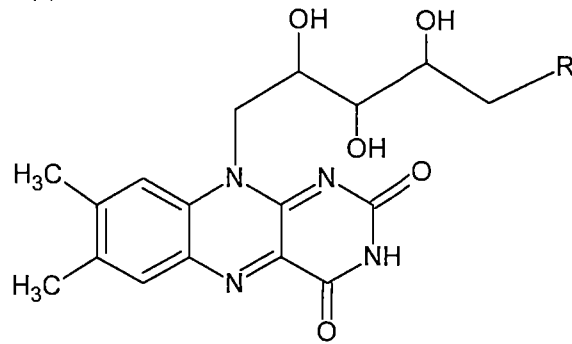
其中 R 為羥基(OH)、磷酸基(PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



或其醫藥學上可接受之鹽。

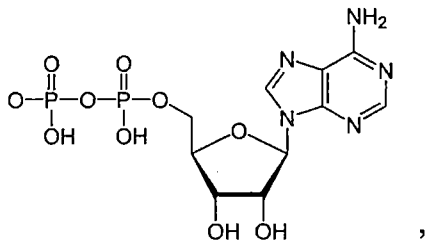
【0084】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其基本上由以下組成：

- (i) 琥珀酸杜亞拉明；
- (ii) 吡哆醇 HCl；以及
- (iii) 一或多種式(I)化合物



(I)

其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或

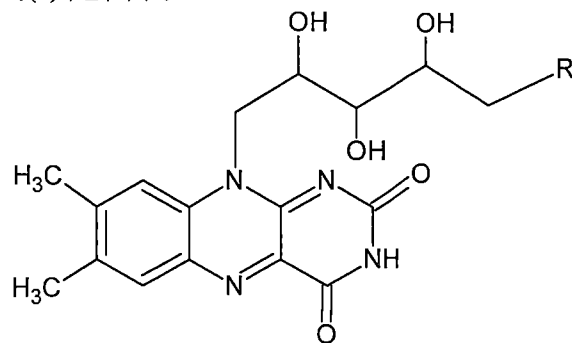


或其醫藥學上可接受之鹽；以及

- (iv) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

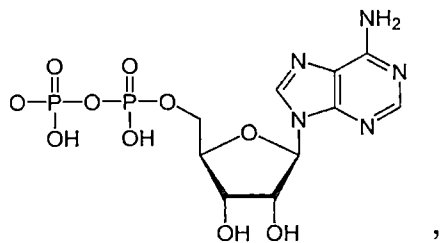
【0085】 在另一態樣中，本發明提供一種給藥系統，其由以下組成：

- (i) 琥珀酸杜亞拉明；
- (ii) 吡哆醇 HCl；以及
- (iii) 一或多種式(I)化合物



(I)

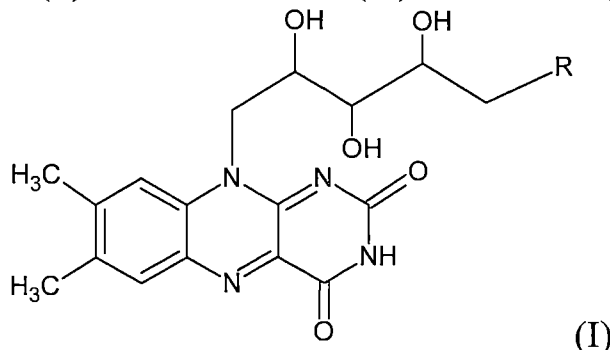
其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



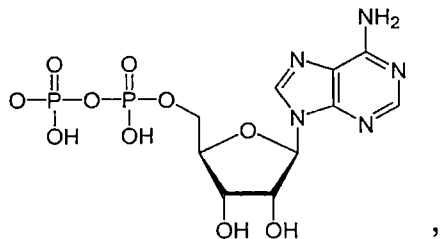
或其醫藥學上可接受之鹽；以及

(iv) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0086】 在另一態樣中，本發明提供一種雙重釋放給藥系統，其包含 (i) 琥珀酸杜亞拉明；(ii) 吡哆醇 HCl 以及 (iii) 一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基 (OH)、磷酸基 (PO_4^{2-} 或 HPO_4^- 或 H_2PO_4) 或



該雙重釋放口服給藥系統包含：

(A) 包含 (i)、(ii) 及/或 (iii) 之立即釋放組分；以及

(B) 包含 (i)、(ii) 及/或 (iii) 之延遲釋放組分；

其中該立即釋放組分係用於實現在胃腸道內自該延遲釋放組分釋放 (i)、(ii) 及/或 (iii) 之前開始釋放 (i)、(ii) 及/或 (iii)。

【0087】 在一個實施例中，上述系統提供杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 30 mg 至約 40 mg，在另一實施例中約 30 mg、35 mg 或 40 mg 之最大日劑量。

【0088】 在一個實施例中，上述系統提供杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 5 mg 至約 40 mg，在另一實施例中約 10 mg 至約 30 mg，例如約 10 mg、15 mg、20 mg、25 mg 或 30 mg 之日

劑量。在一個實施例中，上述系統提供杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 40 mg 之日劑量。

【0089】 在一個實施例中，上述系統提供吡哆醇、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 60 mg 至約 80 mg，在另一實施例中約 80 mg 之最大日劑量。

【0090】 在一個實施例中，上述系統提供吡哆醇、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 5 mg 至約 80 mg，例如約 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 至約 30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg 或 80 mg 之日劑量。在一個實施例中，上述系統提供吡哆醇、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽的約 20 mg 至約 60 mg，在另一實施例中約 40 mg 之日劑量。

【0091】 在一個實施例中，上述系統提供式 I 化合物或其鹽的約 40 mg 至約 200 mg，例如約 40 mg、45 mg、50 mg、55 mg 或 60 mg 至約 80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg 或 160 mg 之日劑量。在一個實施例中，上述系統提供式 I 化合物或其鹽的約 40 mg 至 100 mg，在另一實施例中約 80 mg 之日劑量。

【0092】 在一個實施例中，上述系統為每日一次系統。在另一實施例中，上述系統為每日兩次系統。

給藥

【0093】 給藥方案可經由投與有效量(例如預防及/或治療有效量)之成分(a)、(b)及(c)而調整以提供最佳預防/治療反應。有效量為預防或治療有益作用(例如減輕一或多種 NVP 症狀)超過成分(a)、(b)及(c)之任何毒性或有害影響的量。在一個實施例中，對於成分(c)而言，有益作用包括在受試者中引發 PLP 血漿含量之較快增加(相對於不投與成分(c)之對照受試者而言)。關於投與妊娠人類女性受試者，活性劑之有效量應使得其對胚胎或胎兒無毒。

【0094】 在一個實施例中，給藥系統包含約 40 mg 或較少(例如約 25 mg、20 mg、15 mg 或較少)之杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽。在一個實施例中，給藥系統包含約 30 mg 或較少(例如

約 25 mg、20 mg、15 mg 或較少)之杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽，在實施例中介於約 5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg 至約 16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg 或 30 mg 之間。在一個實施例中，給藥系統包含約 5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg 或 20 mg 之杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽(例如琥珀酸杜亞拉明)。在一個實施例中，給藥系統包含杜亞拉明或其鹽，在另一實施例中琥珀酸杜亞拉明。

【0095】 在一個實施例中，給藥系統包含約 80 mg 或較少(例如約 75 mg、70 mg、65 mg、60 mg、55 mg、50 mg 或較少)之吡哆醇、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽，在實施例中介於約 0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg 至約 35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg 或 80 mg 之間。在一個實施例中，給藥系統包含約 5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg 或 20 mg 之吡哆醇、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽(例如吡哆醇、PYL、PYP、PLP、PYM 及/或 PMP)。在一個實施例中，給藥系統包含吡哆醇或其鹽，在另一實施例中吡哆醇-HCl。

【0096】 在一個實施例中，給藥系統包含至少約 20 mg 式 I 化合物或其鹽。在一個實施例中，給藥系統包含至少約 21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg 或 30 mg 式 I 化合物或其鹽。在一個實施例中，給藥系統包含約 100 mg 或較少式 I 化合物或其鹽。在另一實施例中，給藥系統包含約 95 mg 或較少式 I 化合物或其鹽。在另一實施例中，給藥系統包含約 90 mg 或較少式 I 化合物或其鹽。在另一實施例中，給藥系統包含約 80 mg 或較少(例如約 75、70、65、60、55、50 mg 或較少)之式 I 化合物或其鹽，在實施例中介於約 20 mg、25 mg、30 mg 至約 35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg 或 80 mg 之間。在一個實施例中，給藥系統包含約 20 mg、22 mg、24 mg、26 mg、28 mg、30

mg、32 mg、34 mg、36 mg、38 mg、40 mg、42 mg、44 mg、46 mg、48 mg 或 50 mg 一或多種式 I 化合物或其鹽。在一個實施例中，給藥系統包含式 I 化合物(其中 R 為 OH)或其鹽。

賦形劑

【0097】 生物活性成分(a)、(b)及(c)可用一或多種醫藥學上可接受之賦形劑來調配。如本文所用之「賦形劑」具有其在此項技術中之普通含義且為不為生物活性成分(藥物)本身的劑型(例如口服劑型)之任何成分。賦形劑包括例如黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、填充劑、增稠劑、崩解劑、塑化劑、塗料、障壁層調配物、潤滑劑、穩定劑、釋放延遲劑及其他組分。如本文所用之「醫藥學上可接受之賦形劑」係指不干擾活性成分之生物活性之有效性且其對受試者無毒的任何賦形劑，亦即賦形劑之類型及/或用量對受試者無毒。在妊娠人類女性受試者之情況下，醫藥學上可接受之賦形劑亦對胚胎或胎兒無毒，亦即醫藥賦形劑適於投與妊娠女性(亦即，基於該種賦形劑之類型及/或量)。因此，在用於投與妊娠受試者之劑型中，排除具有致畸性質及/或在妊娠期禁用的醫藥學上可接受之賦形劑。賦形劑在此項技術中為熟知的，且本發明之系統不限於該等方面。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, A. Gennaro 編, Mack Pub. Co. (Easton, Pa., 1990), 第 88-91 章。在某些實施例中，劑型之一或多種調配物包括賦形劑，包括例如且不限於一或多種黏合劑(黏結劑)、增稠劑、界面活性劑、稀釋劑、釋放延遲劑、著色劑、填充劑、崩解劑/溶解促進劑、潤滑劑、塑化劑、二氧化矽流動調節劑、助流劑、抗結塊劑、抗黏劑、穩定劑、抗靜電劑、膨脹劑及其任何組合。如熟習此項技術者所認識到，單一賦形劑可同時實現兩種以上功能，例如可同時充當黏結劑及增稠劑。如熟習此項技術者亦將認識到，該等術語不一定相互排斥。

【0098】 可用於該等調配物中之適用稀釋劑(例如填充劑)可包括例如且不限於磷酸二鈣、二磷酸鈣、碳酸鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、氯化鈉、澱粉、粉糖、膠態二氧化矽、氧化鈦、氧化鋁、滑石、膠態二氧化矽、微晶纖維素、矽化微晶纖維素及其組合。可整體添加至具有最小藥物劑量之錠劑中以產生具有適合尺寸及重量之錠劑的填充劑包括交聯

羧甲纖維素鈉 NF/EP (例如 Ac-Di-Sol)；無水乳糖 NF/EP (例如 Pharmatose™ DCL 21)；及/或普維酮 USP/EP。在一個實施例中，稀釋劑或填充劑為微晶纖維素。

【0099】 可用於該等調配物中之黏合劑物質包括例如且不限於澱粉(包括玉米澱粉及預糊化澱粉)、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及乳糖)、聚乙二醇(PEG)、普維酮、蠟以及天然及合成樹膠(例如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素聚合物(例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、膠態二氧化矽 NF/EP (例如 Cab-O-Sil™ M5P)、矽化微晶纖維素(SMCC)，例如矽化微晶纖維素 NF/EP (例如 Prosolv™ SMCC 90)，及二氧化矽、其混合物及其類似物)、矽酸鎂鋁及其組合。

【0100】 可適用於該等調配物中之潤滑劑可包括例如菜籽油、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化植物油(I 型)、氧化鎂、硬脂酸鎂、礦物油、帕洛沙姆(poloxamer)、聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅、山榆酸甘油酯、月桂基硫酸鎂、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、苯甲酸鈉/乙酸鈉(組合)、DL 白胺酸、硬脂酸鈣、硬脂醯反丁烯二酸鈉、其混合物及其類似物。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0101】 可用於該等組合物中之增積劑可包括例如：微晶纖維素，例如 AVICEL® (FMC Corp.)或 EMCOCEL® (Mendell Inc.)，其亦具有黏合劑性質；磷酸二鈣，例如 EMCOMPRESS® (Mendell Inc.)；硫酸鈣，例如 COMPACTROL® (Mendell Inc.)；及澱粉，例如澱粉 1500；及聚乙二醇(CARBOWAX®)。

【0102】 可適用於該等調配物中之崩解或溶解促進劑可包括(但不限於)：澱粉、黏土、纖維素、海藻酸鹽、樹膠、交聯聚合物、膠態二氧化矽、滲透原、其混合物及其類似物，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(AC-DI-SOL®)、交聯羧甲纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉(EXPLOTAB®、PRIMO JEL®)、交聯聚乙烯吡咯啶酮(PLASONE-XL®)、氯化鈉、蔗糖、乳糖以及多元醇/糖醇，諸如甘露糖醇及山梨糖醇。在一個實施例中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。

【0103】 可用於該等調配物中之抗黏劑及助流劑可包括滑石、澱粉

(例如玉米澱粉)、纖維素、二氧化矽、月桂基硫酸鈉、膠態二氧化矽及金屬硬脂酸鹽以及其他。

【0104】 二氧化矽流動調節劑之實例包括膠態二氧化矽、矽酸鎂鋁及瓜爾膠。在一個實施例中，二氧化矽流動調節劑為二氧化矽。

【0105】 可適用於該等調配物中之界面活性劑包括醫藥學上可接受之非離子型、離子型及陰離子型界面活性劑。界面活性劑之一個實例為月桂基硫酸鈉。必要時，待投與之醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH 緩衝劑及其類似物，例如乙酸钠、去水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、油酸三乙醇胺等。必要時，亦可添加調味劑、著色劑及/或甜味劑。

【0106】 穩定劑之實例包括阿拉伯膠、白蛋白、聚乙烯醇、海藻酸、膨土、磷酸二鈣、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、膠態二氧化矽、環糊精、單硬脂酸甘油酯、羥丙基甲基纖維素、三矽酸鎂、矽酸鎂鋁、丙二醇、丙二醇海藻酸酯、海藻酸钠、巴西棕櫚蠟、黃原膠、澱粉、硬脂酸酯、硬脂酸、硬脂酸單酸甘油酯及硬脂醇。在一個實施例中，穩定劑為三矽酸鎂。

【0107】 視情況，可添加增稠劑以提供具有精確定時崩解行為之劑型(例如錠劑)。劑型視情況以足夠緩慢以允許其容易地吞咽，但足夠快以在 60 秒內得到水中優良懸浮的速率崩解。增稠劑可為例如滑石 USP/EP、天然樹膠(諸如瓜爾膠或阿拉伯膠)或纖維素衍生物，諸如微晶纖維素 NF/EP (例如 Avicel™ PH 102)、甲基纖維素、乙基纖維素或羥乙基纖維素。適用增稠劑為羥丙基甲基纖維素，即一種可以各種黏度等級獲得之佐劑。

【0108】 類似地，可適用於該等調配物中之塑化劑包括：乙醯化單酸甘油酯；檸檬酸烷基酯；檸檬酸三乙酯(TEC)；乙醯基檸檬酸三乙酯(ATEC；與 TEC 相比沸點較高且揮發性較低)；檸檬酸三丁酯(TBC)；乙醯檸檬酸三丁酯(ATBC；與 PVC 及氯乙烯共聚物相容)；檸檬酸三辛酯(TOC；亦用於樹膠及控制釋放醫學)；乙醯檸檬酸三辛酯(ATOC)；檸檬酸三己酯(THC；與 PVC 相容，亦用於控制釋放醫學)；乙醯檸檬酸三己酯(ATHC；與 PVC 相容)；丁醯檸檬酸三己酯(BTHC，鄰丁醯檸檬酸三己酯；與 PVC 相容)；檸檬酸三甲酯(TMC；與 PVC 相容)；烷基磺酸苯酯、聚乙二醇(PEG)、

PlasACRYL®(單甘油酯及二甘油酯(GMS)與塑化劑(檸檬酸三乙酯)之 20% 乳液)或其任何組合。視情況，塑化劑可包含檸檬酸三乙酯 NF/EP。

【0109】 在實施例中，上述給藥系統進一步包含：填充劑或黏合劑、崩解或溶解促進劑、潤滑劑、二氧化矽流動調節劑及穩定劑。在一個實施例中，填充劑或黏合劑為微晶纖維素。在一個實施例中，崩解或溶解促進劑為交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一個實施例中，二氧化矽流動調節劑為二氧化矽。在一個實施例中，穩定劑為三矽酸鎂。

立即與延遲釋放

【0110】 在一個實施例中，給藥系統包含立即釋放組分及延遲釋放組分(雙重釋放給藥系統)。

【0111】 在一個實施例中，立即釋放組分與延遲釋放組分包含相同的杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物或其鹽(或杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽之相同組合)。在另一實施例中，立即釋放組分與延遲釋放組分包含不同的杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物或其鹽(或杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽之不同組合)。在一個實施例中，立即釋放組分及/或延遲釋放組分包含杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物或其鹽中的僅一者。在一個實施例中，立即釋放組分及/或延遲釋放組分包含琥珀酸杜亞拉明。在一個實施例中，僅立即釋放組分包含杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽。在另一實施例中，僅延遲釋放組分包含杜亞拉明、其類似物、其衍生物、其前藥、其代謝物及/或其鹽。

【0112】 在一個實施例中，上述立即釋放組分及/或延遲釋放組分包含吡哆醇(PYR)及/或一種其他成分，諸如 PYR 之一或多種代謝物，諸如 PYP、PYL、PLP、PYM 及/或 PMP，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，立即釋放組分及/或延遲釋放組分包含吡哆醛。在一個實施例中，吡哆醇之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸吡哆醇。在一個實施例中，立即釋放組分及延遲釋放組分包含相同的吡哆醇、其代謝物或其鹽(或吡哆醇、其代

謝物及/或其鹽之相同組合)。在另一實施例中，立即釋放組分及延遲釋放組分包含不同的吡哆醇、前藥、其代謝物或其鹽(或吡哆醇、其前藥及/或其代謝物及/或其鹽之不同組合)。在一個實施例中，僅立即釋放組分包含(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。在另一實施例中，僅延遲釋放組分包含(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及/或(vi) (i)-(v)中任一者之鹽。舉例而言，立即釋放組分及/或延遲釋放組分可包含 PYR、PYL、PLP、PYM 或 PMP 或 PYP 或其任何組合(例如，PYR+PYL、PYR+PLP、PYR+PYM、PYR+PMP、PYR+PYP、PYL+PLP、PYL+PYM、PYL+PMP、PLP+PYM、PLP+PMP、PYL+PYP、PYR+PYL+PLP、PYR+PYL+PYM、PYR+PYL+PMP、PYL+PLP+PYM、PYR+PYL+PYP、PYR+PLP+PMP、PYR+PLP+PYP、PYR+PYM+PMP、PLP+PYM+PYP 等等)。

【0113】 在一個實施例中，上述立即釋放組分及/或延遲釋放組分包含式 I 化合物。在一個實施例中，立即釋放組分及延遲釋放組分包含式 I 化合物。在另一實施例中，僅立即釋放組分包含式 I 化合物。在另一實施例中，僅延遲釋放組分包含式 I 化合物。

【0114】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(b)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)、(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(c)。

【0115】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)及(c)。在一個實施例

中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(c)。

【0116】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(b)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)。

【0117】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(b)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)及(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)。

【0118】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(b)及(c)。

【0119】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(c)。

【0120】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(c)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)及(b)。

【0121】 在一個實施例中，立即釋放組分(A)包含成分(a)及(b)，並且延遲釋放組分(B)包含成分(a)、(b)及(c)。在另一實施例中，立即釋放組分(A)包含杜亞拉明或其鹽(例如琥珀酸杜亞拉明)以及吡哆醇或其鹽(例如吡哆醇-HCl)，並且延遲釋放組分(B)包含杜亞拉明(例如琥珀酸杜亞拉明)或其鹽、吡哆醇或其鹽(例如吡哆醇-HCl)以及式 I 化合物(例如式 I 化合物，其中 R 為

OH，或其鹽)。

【0122】 在一個實施例中，給藥系統包含一或多種劑型。在一個實施例中，給藥系統包含至少兩種劑型。在一個實施例中，劑型中之至少兩種為相同的，亦即成分相同、劑量相同、賦形劑相同、單位形式(例如錠劑)相同。在另一實施例中，全部口服劑型均相同。在一個實施例中，不同口服劑型各自包含鑒別特徵(例如形狀、尺寸、顏色、鑒別標記、其任何組合)以使得該等不同劑型可彼此區分。

【0123】 在另一態樣中，本發明提供一種劑型，其包含如上所定義之成分(a)、(b)及(c)。在一個實施例中，劑型為口服劑型。術語「口服劑型」、「單位劑型」及其類似術語可互換使用，且具有其在此項技術中之通常含義(亦即，係指呈錠劑、膠囊、囊片、軟膠囊、囊形片、丸劑、可流動散劑及其類似物之形式的醫藥組合物)。

【0124】 在一個實施例中，成分(a)、(b)及(c)處於同一組合物中。在另一實施例中，成分(a)、(b)及(c)處於不同組合物中。例如，成分(a)與(b)可處於第一組合物中，且成分(c)處於第二組合物中，或成分(a)可處於第一組合物中，且成分(b)與(c)處於第二組合物中，等等。

立即釋放

【0125】 如本文所用之術語「立即釋放組分/組合物」係指經調配以在投與之後的相對較短時期內釋放實質上全部成分(成分(a)、(b)及/或(c))而無增強、延遲或延長之釋放效應的劑型之組分/組合物。在一些實施例中，相對較短之時期可為例如在約 0.1 小時至約 2 小時以內，例如約 5、10、15、20、30、40、60、90 或 120 分鐘。在一些實施例中，立即釋放組分在投與後之該種相對較短時期內自劑型內釋放大部分成分，例如活性成分之至少約 50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%。舉例而言，如藉由標準溶解分析，諸如本文所述之分析所量測，約 80%之成分可在投與後約 15 分鐘、30 分鐘或 45 分鐘內釋放。在一個實施例中，立即釋放組合物係用於實現實質上在胃內釋放(至少約 80%或 90%經釋放)。

延遲釋放

【0126】 如本文所用之術語「延遲釋放組分/組合物」係指經調配以

便在投與至受試者後的初始時期內具有成分之零或相對較低之釋放的給藥系統/劑型之組分/組合物。該時期通常在約 0.5 小時至 12 小時、18 小時或 24 小時之範圍內，例如在約 1 小時或 2 小時至約 6 小時、7 小時、8 小時或 9 小時之範圍內，諸如為約 1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時或 9 小時。在實施例中，延遲釋放在投與後約 2 小時至約 3 小時，或約 3 小時至約 4 小時，或約 4 小時至約 5 小時，或約 5 小時至約 6 小時之初始時期後開始。在一個實施例中，延遲釋放組合物係用於實現實質上在腸內釋放，亦即使得在胃內無或實質上無(少於約 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%)釋放。

【0127】 在一個實施例中，儘管給藥系統/劑型之延遲釋放組分/組合物在比立即釋放組分/組合物遲的時間點開始溶解，但一旦開始釋放，則延遲釋放組分/組合物之釋放模式即與上述立即釋放組分/組合物之模式類似。舉例而言，相對較短之突發持續時間，例如少於 60 分鐘，例如少於約 50 分鐘、40 分鐘、30 分鐘、20 分鐘、15 分鐘、10 分鐘或 5 分鐘，可為立即釋放及延遲突發釋放之特徵。延遲突發釋放可以釋放開始後實質上通暢及/或相對快速之方式發生。用於提供延遲突發釋放之多種方法在此項技術中為已知的，諸如藉由分散、膨脹、滲透破裂或侵蝕(例如，基於藥劑及所併入賦形劑之固有溶解)；下文描述某些方法。

釋放之協調

【0128】 立即釋放及延遲釋放組分/組合物產生成分之兩次順序釋放，第一次(立即)釋放在投與後相對不久發生且第二次(延遲)釋放稍後來到。成分之第一次立即釋放與成分之後續延遲釋放之間的時期可稱為「釋放間隔」。在本發明之單位劑型中，釋放間隔通常可在約 0.5 小時至 24 小時、18 小時或 12 小時之範圍內，例如在約 1 小時或 2 小時至約 6 小時、7 小時、8 小時或 9 小時之範圍內，諸如為約 1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時或 9 小時。在實施例中，延遲釋放在約 2 小時至約 3 小時，或約 3 小時至約 4 小時，或約 4 小時至約 5 小時，或約 5 小時至約 6 小時之時期後開始。視情況，將延遲釋放定時為劑型存在於禁食及/或進食受試者之小腸中的時間發生。成分之立即釋放例如可在投與後約

1 小時內，例如在約 30 分鐘內或約 15 分鐘內發生。

【0129】 釋放間隔可在活體外或活體內確定。儘管藥物之血漿濃度可以落後於胃腸道中之實際釋放時間，但釋放間隔可以在活體內大致確定為立即釋放組分/組合物達成之成分之 C_{max} (亦即最大血漿濃度)與延遲釋放組分/組合物達成之成分之 C_{max} 之間的時間間隔。或者，可經由立即釋放後延遲釋放引起之成分之血漿濃度增加與僅由成分之立即釋放達成之血漿濃度增加的比較來監測釋放間隔。

【0130】 釋放亦可使用常用之活體外溶解分析來評估。一般而言，藉由將劑型(例如錠劑)置於具有適合攪拌裝置之容器中已知體積之溶解介質中來進行活體外溶解分析。在不同時間抽取介質之等分試樣並分析溶解之活性物質以確定溶解速率。在一種方法中，將劑型(例如錠劑)在 37°C 下置於含有 900 ml 或 1000 ml 溶解介質之美國藥典溶解設備 II (槳式)之容器中。槳葉速度為 50 RPM、75 RPM 或 100 RPM。對至少三(3)片錠劑，例如 6 片錠劑進行獨立的量測。溶解介質可為中性溶解介質，諸如 50 mM 磷酸鉀緩衝液(pH 7.2) (「中性條件」)，或水，或酸性介質，諸如 50 mM 乙酸鉀(或乙酸鈉) (pH 4.5)。通常，將單位劑型添加至容器中並開始溶解。在指定時間，例如在 5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、45 分鐘或 60 分鐘時，抽取介質之等分試樣(例如 2 ml)並使用常規分析方法(例如 HPLC)測定溶液中活性成分之量。

【0131】 舉例而言，可使用美國藥典中所述之設備 II (槳式)來監測藥物自單位劑型之立即釋放及/或延遲釋放，其中藉由將一片錠劑置於六個含有 1,000 ml 釋放介質且溫度為 37°C 且速度為 100 rpm 之容器中的每一者中來進行溶解。視情況，階段 1 使用 0.1 N 鹽酸(pH 1.2 或 4.5)之釋放介質持續 2 小時，且在階段 2 (緩衝階段)之 5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、60 分鐘、90 分鐘及 120 分鐘時使用調整至 pH 6.8 的 0.2 M 磷酸三鈉緩衝液，且藉由 HPLC 分析藥物含量。此外，可使用在此項技術中係熟知的各種用於活體外溶解分析之介質(例如模擬胃液(SGF)、模擬腸液(SIF)、模擬進食或禁食條件之型式(FeSSGF 或 FeSSIF 用於進食條件，FaSSGF 或 FaSSIF 用於禁食條件)等)。

實現延遲釋放之方法及試劑

【0132】 可藉由使用一或多種釋放延遲劑來實現延遲釋放。釋放延遲劑(包括本文所述者)之任何組合皆可用於劑型中。釋放延遲劑用於增加自劑型開始釋放前之時間。延遲釋放發生前之遲滯期之長度可藉由使用此項技者已知之方法來控制，例如藉由改變釋放延遲劑之選擇、組合、形式、形狀及/或量。

【0133】 例如可藉由用一或多種釋放延遲劑塗佈成分或含成分之組合物來製備延遲釋放調配物。在其他情況下，可將釋放延遲劑與成分混合或共溶。舉例而言，可藉由包含一或多種與成分組合含於半透性塗層中之膨脹劑的劑型來達成藉由滲透破裂達成之延遲釋放。單位劑型暴露於體液時膨脹劑之體積增加引起半透性塗層破裂。在該種藥劑中，膨脹劑與半透性塗層兩者皆可被視為釋放延遲劑。因此，可藉由釋放延遲劑之組合達成延遲釋放，其中各釋放延遲劑本身不一定延遲釋放。

【0134】 可藉由各種方法達成延遲釋放，諸如溶解、擴散、侵蝕(例如基於藥劑及所併入賦形劑之固有溶解)及/或破裂(例如藉由膨脹)。常用機制包括限制藥物擴散之聚合物之整體侵蝕、表面侵蝕(例如層狀藥物之表面侵蝕)或破裂。破裂可以滲透方式控制，例如藉由由水分滲透輸入引起之膨脹。破裂亦可由發泡劑(例如檸檬酸/碳酸氫鈉)與水或其他滲透至劑型中之其他流體反應引起。自單位劑型之釋放(包括延遲釋放)可藉由一種以上機制達成。舉例而言，釋放可例如藉由同時的膨脹與擴散、同時的擴散與侵蝕以及同時的膨脹、擴散及侵蝕而發生。

【0135】 製備延遲突發釋放調配物之方法係在一般技術範圍內。實例呈現於本文中並且亦可見於許多公開案中，包括美國專利第 4,865,849 號、第 4,871,549 號、第 4,897,270 號、第 5,017,381 號、第 5,110,597 號、第 5,260,068 號、第 5,260,069 號、第 5,387,421 號、第 5,472,708 號、第 5,508,040 號、第 5,593,697 號、第 5,840,329 號、第 6,500,457 號、第 6,531,152 號、第 6,555,136 號、第 6,627,223 號、第 6,632,451 號及第 7,048,945 號。

【0136】 或者，可由觸發信號，諸如溫度波動或電磁脈衝來起始延遲釋放。參見例如美國專利公開案第 2001/6251365 號、第 2006/997863 號、

第 2003/6514481 號、第 2006/0057737 號、第 2006/0178655 號、第 2006/0121486 號及第 2006/0100608 號。

【0137】 兩種常見釋放延遲劑類別為「腸內」(允許在胃腸道之特定環境內釋放)及「固定時間」(允許在投與後之「預定」或「固定」時期後釋放，而不管胃腸環境如何)，其各自在下文更詳細論述。腸內釋放延遲劑例如允許在某些 pH 值下釋放或在降解酶存在下釋放，該等 pH 值或降解酶在希望發生釋放之特定胃腸道位置特徵性存在。劑型可包含一種以上任何類別之釋放延遲劑，諸如腸內釋放延遲劑與固定時間釋放延遲劑之組合。在另一實施例中，釋放延遲劑允許在使組合物與體液接觸後之預定時期後釋放藥物(「固定時間延遲釋放」)。不同於腸內釋放，固定時間釋放不受環境 pH 值或酶特別影響。

【0138】 許多固定時間釋放延遲劑為一般技藝人士所知。適用於製備本發明之時間釋放塗層之示範性材料包括例如且不限於：水溶性多醣樹膠，諸如角叉菜膠、岩藻依聚糖、哥地膠、黃芪膠、阿拉伯半乳聚糖、果膠以及黃原膠；多醣樹膠之水溶性鹽，諸如海藻酸鈉、黃蓍溶膠鈉以及哥地膠鈉；水溶性羥烷基纖維素，其中烷基成員為具有 1 至 7 個碳之直鏈或支鏈，諸如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素以及羥丙基纖維素；基於合成水溶性纖維素之薄片成型物，諸如甲基纖維素及其羥烷基甲基纖維素衍生物，諸如選自由以下組成之群的成員：羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素以及羥丁基甲基纖維素；其他纖維素聚合物，諸如羧甲基纖維素鈉、醋酸纖維素、醋酸丁酸纖維素以及乙基纖維素；以及一般技藝人士所知的其他材料。可用於此目的之其他成膜材料包括聚(乙烯吡咯啉酮)、聚乙烯醇、聚環氧乙烷、明膠與聚乙烯吡咯啉酮之摻合物、明膠、葡萄糖、醣類、聚維酮、共聚維酮、聚(乙烯吡咯啉酮)-聚(乙酸乙烯酯)共聚物。可用於時間釋放塗層中之其他材料包括 Acryl-EZE®、Eudragit® NE、RL 及 RS、Estacryl®、羥丙基纖維素、微晶纖維素(MCC, Avicel™, 來自 FMC Corp.)、聚(乙烯-乙酸乙烯酯) (60:40) 共聚物(EVAC, 來自 Aldrich Chemical Co.)、2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)、MMA，且可包括果膠酸鈣。在醫藥行業中用作賦形劑之物質亦可充當釋放延遲劑。

【0139】 固定時間釋放劑型之常見類型包括侵蝕性調配物、經歷滲透破裂之調配物或使用延遲釋放之機制之任何組合的單位劑型。

【0140】 固定時間釋放延遲劑可視情況藉由滲透破裂達成延遲突發釋放。該等 RDA 之實例包括膨脹劑、滲透原、黏合劑、潤滑劑、成膜劑、成孔劑、塗佈聚合物及/或塑化劑。

【0141】 藉由包含在半透性塗層(例如乙基纖維素)內含有藥物及膨脹劑之經塗佈單位劑型之延遲釋放組分來達成滲透破裂。半透性塗層之塗層重量(厚度)可經選擇以使滲透破裂造成之釋放延遲所要時期。為鑒別用於特定延遲之正確塗層重量，可經由活體外溶解測試具有一定範圍塗層重量之單位劑型以確定突發時間。基於該等結果，選擇達成所要遲滯期之塗層重量。此外，亦可調整塗層中塗層強度調節劑(例如滑石)之量及/或比率。亦可經調節以獲得所要滲透破裂釋放之其他調配物變數包括調配物中膨脹劑層及膨脹劑及/或填充劑之量。在破裂錠劑之情況下，膨脹劑之量經選擇以達成目標釋放，同時仍向錠劑提供足夠壓縮性及可接受之低脆性以便製造。

【0142】 在一個實施例中，劑型可包含一或多種「擴散調節劑」，其控制體液向含藥物核心中之滲透。示範性擴散調節劑包括親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽、胺基酸及一般醫藥科學技藝人士已知之其他物質。在一個實例中，固定時間釋放延遲劑包含允許成分在固定時期後釋放之塗層。塗層厚度可影響液體滲透至調配物中所需之時間。舉例而言且不加限制，在約 0.5-2.5 小時之固定延遲期後提供釋放之擴散控制時間釋放塗層可為約 200-1000 微米厚，且在約 2.5-5.0 小時之固定延遲期後提供釋放之擴散控制時間釋放塗層可為約 1000-3000 微米厚。

【0143】 可侵蝕性調配物提供固定時間釋放調配物之另一實例。自可侵蝕性經塗佈錠劑之釋放延遲可由一般技藝人士藉由調節可侵蝕層塗層重量來調整。為鑒別正確塗層重量，可經由活體外溶解(及/或侵蝕)來測試具有一定範圍塗層重量之錠劑以確定突發時間。可能影響效能之其他調配物變數包括塗層聚合物類型及黏度之選擇。在一個實施例中，單位劑型可包含一或多種控制塗層侵蝕速率之「侵蝕調節劑」。任何材料或材料組合皆可

用作侵蝕調節劑。示範性侵蝕及/或擴散調節劑包括親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽、胺基酸及一般醫藥科學技藝人士已知之其他物質。塗層厚度可影響塗層侵蝕所需之時間。舉例而言且不加限制，在約 0.5-2.5 小時之固定時期後提供釋放之可侵蝕時間釋放塗層可為約 100-2000 微米厚，且在約 2.5-5.0 小時之固定延遲期後提供釋放之可侵蝕時間釋放塗層可為約 2000-5000 微米厚。

【0144】 釋放延遲劑可包含「腸內」物質，其設計成允許在暴露於胃腸道之特徵性態樣或環境時釋放。在一個實施例中，腸內物質具有 pH 值敏感性且受胃腸道內遭遇到之 pH 值變化的影響(pH 值敏感性釋放)。腸內物質通常在胃 pH 值下保持不溶，接著允許在下游胃腸道(例如，通常為十二指腸或有時為結腸)之較高 pH 值環境中釋放活性成分。在另一實施例中，腸內物質包含經酶可降解之聚合物，其由存在於下胃腸道，尤其結腸中之細菌酶降解。視情況，將單位劑型用設計成在處於或高於特定 pH 值時在約 0-2 小時內引起釋放之 pH 值敏感性腸內物質調配。在各種實施例中，特定 pH 值可為例如約 4 至約 7，諸如約 4.5、5、5.5、6、6.5 或 7。

【0145】 用於腸內釋放調配物(例如作為塗層)之物質在此項技術中為已知的且包括(但不限於)纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、乙酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素及羧甲基纖維素鈉；丙烯酸聚合物及共聚物，較佳由以下形成：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及/或甲基丙烯酸乙酯，及可以以下商品名購得之其他甲基丙烯酸樹脂：Acryl-EZE® (Colorcon, USA)、Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Germany)，包括 Eudragit® L30D-55 及 L100-55 (在 pH 5.5 及 pH 5.5 以上可溶)、Eudragit® L-100 (在 pH 6.0 及 pH 6.0 以上可溶)、Eudragit® S (由於具有較高酯化度，因此在 pH 7.0 及 pH 7.0 以上可溶)及 Eudragits® NE、RL 及 RS (具有不同程度之滲透性及膨脹性之水溶性聚合物)；Estacryl®；乙烯基聚合物及共聚物，諸如聚乙烯吡咯啉酮、乙酸乙烯酯、乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、乙酸乙烯酯巴豆酸共聚物及乙烯-乙酸乙烯酯

共聚物；酶可降解聚合物，諸如偶氮聚合物、果膠、聚殼糖、直鏈澱粉及瓜爾膠；玉米蛋白及蟲膠。亦可使用不同腸內物質之組合。亦可應用使用不同聚合物之多層塗層。腸內傳遞系統之性質、製造及設計為一般技藝人士所熟知。參見，例如 *Development of Biopharmaceutical Parenteral Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*, Bontempo (出版商：Informa Healthcare (1997 年 7 月 25 日))。

【0146】 一般技藝人士可藉由改變腸衣塗層重量及組成來調整自包覆腸溶包衣之多微粒之延遲釋放前的時間。舉例而言，若在胃中之時間少於 4 小時且希望在劑型離開胃後有一定保護時長(1-3 小時)，則可製備在投藥與藥物釋放之間提供至多 4 小時保護之適量塗層。

單位劑型

【0147】 *單一劑型*。在一個實施例中，單位劑型在性質上為單一的，例如呈錠劑或膠囊或囊片(囊形錠劑)形式。單一單位劑型之形狀可變化且可為例如圓形、卵圓形、長形、圓柱形(例如盤形)或任何其他幾何形狀，例如直線形。舉例而言，單位劑型可具有盤或卵圓形狀，或如平坦盤或魚雷之形狀。邊緣可具有斜角或圓化。單位劑型本身包含兩個或三個獨立的次單元，例如兩種組合物，一種設計用於活性成分之立即釋放且第二種組合物設計用於成分之延遲釋放。在某些實施例(例如非單一實施例)中，單位劑型可提供為包含單獨組分之套組。

【0148】 *多微粒形式*。儘管單位劑型可為單一實體，但含於該單位劑型中之成分無需呈單一形式。舉例而言，一或多種成分可呈多微粒形式。呈多微粒形式之成分例如包含複數個含有藥物之珠粒、粒子或顆粒。該等多微粒形式例如併入作為錠劑或膠囊之單位劑型中。

【0149】 調配物之錠劑/膠囊組合-經塗佈核心錠劑。一或多種成分可在單位劑型中以錠劑或膠囊形式存在。呈錠劑形式之成分可併入作為膠囊之單位劑型中。或者，錠劑型成分可用作「經塗佈核心」錠劑型單位劑型中之內部核心。在一個該實例中，單位劑型包含多層錠劑，其中成分之內部核心用於延遲釋放，且一或多個包含成分之外層用於立即釋放。在一個實例中，包含包覆腸溶包衣之錠劑以提供延遲釋放之單位劑型含於含有

立即釋放調配物之較大錠劑中。

【0150】 *延遲釋放錠劑或呈膠囊劑型之膠囊*。在另一實例中，延遲釋放組分呈錠劑或膠囊形式，而立即釋放組分呈可流動散劑形式。成分可獨立調配或組合調配。最終單位劑型可呈膠囊形式，且在該等情況下，延遲釋放組分之尺寸及形狀可定為容易地容納於該膠囊中，同時允許亦納入立即釋放組分。如熟習此項技術者所瞭解，延遲釋放調配物之錠劑或膠囊組態之尺寸及形狀可經過特殊設計以用於該目的。投與時，單位劑型膠囊釋放存在於可流動散劑中之立即釋放成分，且延遲釋放錠劑或膠囊在稍後時間點釋放成分。

【0151】 在一個實施例中，單位劑型可包括一種以上個別且可分離之調配物，其中各調配物包含單位劑型之至少一種成分。在該等情況下，調配物可分別製備，並接著組合成最終單位劑型。在另一實施例中，成分可共調配以使其實體上不可分離。在一個實施例中，立即釋放調配物之成分(a)、(b)及(c)為粉末，並且單位劑型包含粉末摻合物，其中含有成分(a)之粒子與含有成分(b)之粒子及含有成分(c)之粒子混合。在另一實施例中，成分(a)、(b)及(c)之共溶液係例如藉由噴霧乾燥或凍乾法加工成立即釋放粉末，其中成分(a)、(b)及(c)可共同見於粉末之單個粒子內。視情況，成分(a)、(b)及(c)可處於該等粒子內之固溶體中，及/或形成單一連續相。

【0152】 在一個實施例中，立即釋放組合物及延遲釋放組合物以相對於彼此呈層狀排列包含於雙重釋放劑型中。在另一實施例中，立即釋放組合物及延遲釋放組合物彼此相鄰包含於雙重釋放劑型中。

【0153】 在一個實施例中，雙重釋放口服劑型包含(i)包含該延遲釋放組合物之核心及(ii)實質上圍繞該核心之一或多個塗層，該一或多個塗層包含立即釋放組合物。在一個實施例中，圍繞核心之塗層包含腸溶包衣，亦即由如上所定義之腸內物質製成之塗層。在另一實施例中，雙重釋放口服劑型包含(i)包含該延遲釋放組合物之核心，延遲釋放組合物包含成分(a)、(b)及(c)；(ii)圍繞該核心之腸溶包衣，以及(iii)圍繞該腸溶包衣且包含立即釋放組合物之塗層或外殼，立即釋放組合物包含成分(a)及(b)。

【0154】 在一個實施例中，雙重釋放劑型包含(i)包含延遲釋放組合物

之延遲釋放顆粒或微球體及(ii)包含立即釋放組合物之立即釋放顆粒或微球體。

【0155】 在一個實施例中，在該雙重釋放劑型內，立即釋放組合物與延遲釋放組合物相接觸。在另一實施例中，在該雙重釋放劑型內，立即釋放組合物不與延遲釋放組合物相接觸(亦即間隔開)。

【0156】 在一個實施例中，口服劑型適於每日一次投與。在另一實施例中，口服劑型適於每日兩次投與。

劑型製造

【0157】 成分宜以單位劑型提供且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。技術及調配物一般可見於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。該等方法包括使一或多種成分與任何額外賦形劑締合之步驟。一般而言，藉由使成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦密切地締合，且必要時接著使產品成型或填充膠囊來製備劑型。

【0158】 在一個實施例中，單位劑型及/或一或多種調配物呈錠劑形式。各種製備錠劑之方法為一般技藝人士所熟知。參見，例如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第3版, Larry L. Augsburger 與 Stephen W. Hoag (出版商：Informa Healthcare; 2007年12月15日)。該等方法包括直接壓縮及造粒(例如濕式或乾式或流體化體)。

【0159】 例如可藉由諸如濕式造粒或乾式造粒之簡單造粒，接著篩分；擠壓及一步造粒(marumerization) (滾圓)；旋轉造粒；或產生具有合理尺寸及堅固性之丸粒之任何聚集方法來製備丸粒。對於擠壓及一步造粒，藉由添加黏合劑溶液使成分及其他添加劑粒化。使濕團塊穿過裝備有某一尺寸篩網之擠壓機，並在球形造粒機中對擠出物進行滾圓。乾燥及篩分所得丸粒以用於進一步應用。亦可使用高剪切力造粒，其中乾式混合藥物與其他添加劑，接著藉由添加黏合劑溶液在高剪切力造粒機/混合器中對混合物進行潤濕。潤濕後藉由混合與研磨之組合作用對顆粒進行揉捏。乾燥及篩分所得顆粒以用於進一步應用。或者，藉由溶液或懸浮液層化製備立即釋放小珠或丸粒，藉以在流體化床處理器或其他適合儀器中將具有或不具

有黏合劑及視情況選用之抗黏劑(諸如滑石)之成分之溶液或分散液噴灑至核心或起始種子(為製備產品或購得產品)上。核心或起始種子可為例如糖球體或由微晶纖維素製成之球體。因此，成分被塗佈於起始種子之表面上。必要時，亦可將成分層化至上述含成分之丸粒上。藥物層化後，乾燥所得負載有成分之丸粒以用於進一步應用。可能需要保護層或面塗層以確保負載有成分之丸粒在加工期間或在儲存時不聚集。保護性塗層可藉由習知塗佈技術(諸如盤式塗佈或流化床塗佈)使用聚合物於水或適合有機溶劑中之溶液或藉由使用水性聚合物分散液緊鄰核心塗覆於該核心外，該核心可為含有成分之核心或有成分層之核心。可使用來自 Colorcon 之 OPADRY[®]、OPADRY II[®] (Colorcon)及相應有色及無色級來保護丸粒不致黏結且使產品具有顏色。亦可使用不同的基於酞之聚合物(例如癸二酸/反丁烯二酸共聚物，諸如來自 Spherics, Inc.之 Spheromer[™] I 或 Spheromer[™] II)作為保護層。在某些實施例中，多種成分可併入面塗層配方中，例如以提供更快之立即釋放，諸如塑化劑：檸檬酸乙醯三乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸乙醯三丁酯；癸二酸二丁酯、甘油三乙酸酯、聚乙二醇、丙二醇及其他塑化劑；潤滑劑：滑石、膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、二氧化鈦、矽酸鎂及其類似物。

【0160】 在某些實施例中，立即釋放組合物可製備為未塗佈錠劑或塗佈前錠劑核心，其包含充當水溶性藥物或前藥的具有某一最小硬度以能夠抵抗由高速製錠操作期間(包括將錠劑填充至容器中之前及包括其在內之所有步驟)施加之機械應力造成之破損及/或磨損所需要之基質的澱粉及親水性聚合物。

【0161】 在其他實施例中，單位劑型呈膠囊形式。各種膠囊製造及設計方法為一般技藝人士所熟知。參見，例如 *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*, Mark Gibson (出版商：Informa Healthcare, 2001 年 8 月 1 日)。當單位劑型為膠囊時，該方法進一步包括將調配物製備為用於負載及/或傳遞之形式，例如製備為錠劑、膠囊及/或散劑，且將調配物加載至膠囊中以形成藥物單位劑量。

噁心及嘔吐症狀之治療或減輕

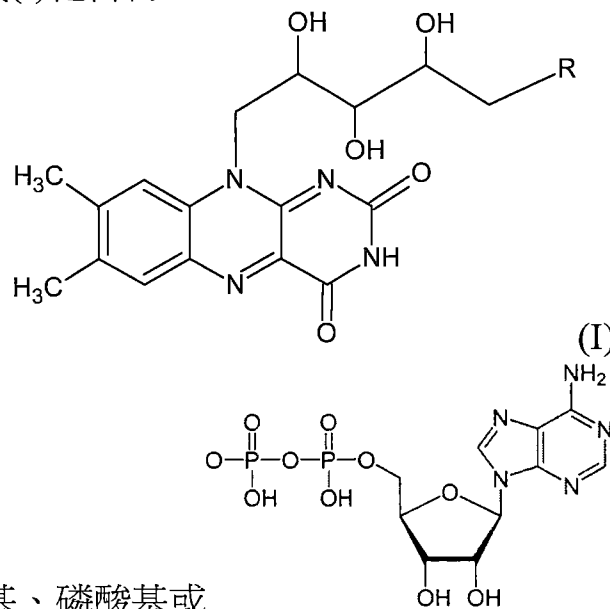
【0162】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕噁心及嘔吐症狀(例如人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀)的方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與以上所定義之給藥系統或劑型。

【0163】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減輕噁心及嘔吐症狀(例如人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀)的方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與：

(a)以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基、磷酸基或接受之鹽。

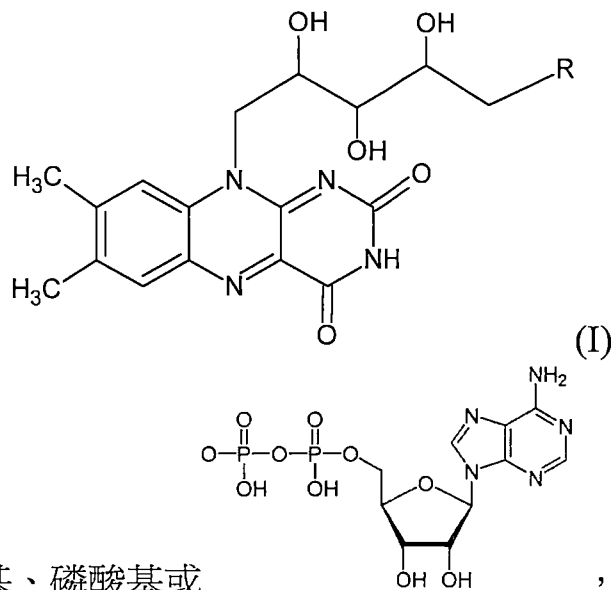
，或其醫藥學上可

【0164】 在另一態樣中，本發明提供以下之用途：

(a)以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)一或多種式(I)化合物



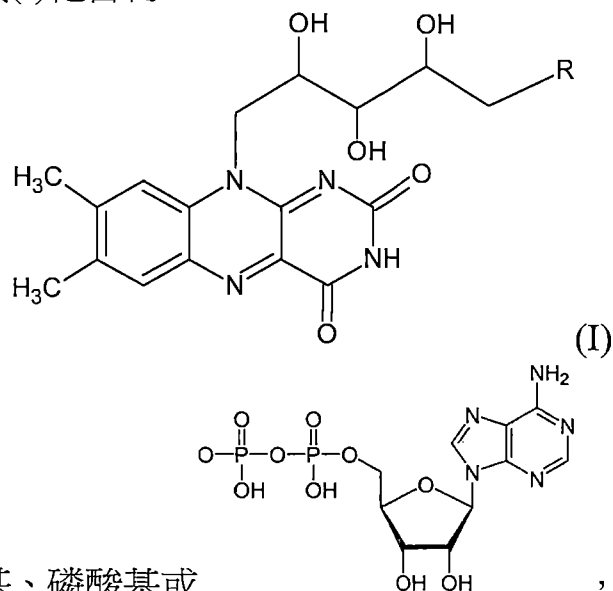
其中 R 為羥基、磷酸基或 ，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於減輕噁心及嘔吐症狀，例如人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀。

【0165】 在另一態樣中，本發明提供以下之用途：

(a)以下一或多者：(i)杜亞拉明、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；

(b)以下一或多者：(i)吡哆醇、(ii)其類似物、(iii)其衍生物、(iv)其前藥、(v)其代謝物及(vi) (i)-(v)中任一者之鹽；以及

(c)一或多種式(I)化合物



其中 R 為羥基、磷酸基或 ，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製備用於減輕噁心及嘔吐症狀(例如，人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀)的藥物。

【0166】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之方法，該方法包括向有需要之人類受試者投與有效量之上述給藥

系統或劑型。

【0167】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀之方法，該方法包括向有需要之妊娠人類女性投與有效量之上述給藥系統或劑型。

【0168】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀的用途。

【0169】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統劑型用於減輕 NVP 症狀之用途。

【0170】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型用於製備用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之藥物的用途。

【0171】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型用於製備用於減輕 NVP 症狀之藥物的用途。

【0172】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型，其係用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀。

【0173】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型，其係用於製備用於減輕 NVP 症狀之藥物。

【0174】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型，其係用於製備用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之藥物。

【0175】 在另一態樣中，本發明提供上述給藥系統或劑型，其係用於減輕 NVP 症狀。

【0176】 在一個實施例中，成分(a)、(b)及(c)之量/劑量係如上所定義。

【0177】 在一個實施例中，上述至少兩種劑型係用於每天(亦即在 24 小時時期內)投與二至四次。在一個實施例中，投藥係根據以下時程：第一次劑型在晚上(例如在約晚上 10 點)，第二次劑型在早上(例如在約上午 8 點)，且第三次劑型在下午(例如在約下午 4 點)。在實施例中，第一劑型、第二劑型及/或第三劑型可相同或不同。在一個實施例中，第一劑型、第二劑型及/或第三劑型係相同的。

【0178】 在另一實施例中，投藥係根據以下時程：第一次劑型在晚上(例如在約晚上 10 點)且第二次劑型在早上(例如在約上午 10 點)。第一劑型

與第二劑型可相同或不同。在一個實施例中，第一劑型與第二劑型係相同的。

【0179】 在一個實施例中，上述至少兩種劑型係用於在進食(例如在進餐期間或在進餐前或進餐後少於 2 小時)及/或禁食條件(例如進餐前或進餐後至少 2 小時)下投與。

【0180】 在另一實施例中，上述方法或用途包括每日投與一次(單一劑型係每天投與)。在另一實施例中，上述方法或用途包括每日投與兩次(兩種劑型係每天投與)。

【0181】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之套組，該套組包含上述給藥系統或劑型。在一個實施例中，該套組進一步包含使用給藥系統或劑型用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀的說明書。該套組可進一步包含一或多個容器。

【0182】 在另一態樣中，本發明提供用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀之套組，該套組包含上述口服給藥系統或劑型。在一個實施例中，該套組進一步包含使用給藥系統或劑型用於減輕 NVP 症狀之說明書。該套組可進一步包含一或多個容器。

【0183】 在一個實施例中，套組包含至少兩份經鑒別在一天的不同時間服用之劑型。舉例而言，套組可包含含有須在一天的某一時間(例如在晚上，例如在約晚上 10 點)服用之指示物(形狀、顏色、標記等)的第一劑型，以及含有須在一天的另一時間(例如在上午，例如在約上午 10 點)服用之指示(形狀、顏色、標記等)的第二劑型。至少兩種劑型可相同或不同。

【0184】 在另一實施例中，套組包含根據以下時程使用給藥系統或劑型之說明書：第一次劑型在晚上(例如在約晚上 10 點)且第二次劑型在早上(例如在約上午 10 點)。第一劑型與第二劑型可相同或不同。在一個實施例中，第一劑型與第二劑型係相同的。

【0185】 在一個實施例中，該套組進一步包含容器，其中包裝有上述給藥系統或劑型。

【0186】 根據本發明之套組較佳經設計用於在各情況下每日投與兩次其中所含之劑型。該套組較佳包含所有劑型，其為在某一時段(1 週、2

週、3 週、1 個月)例如根據特定治療方案進行投藥所必需的。該套組亦可含有解釋劑型之使用或順序之指導材料、標記或安排。劑型可經包裝以便在視覺及/或觸覺上指示用於投與套組中之劑型的適當時間及/或序列。

【0187】 在一個實施例中，套組包含醫藥劑型，該醫藥劑型帶有妊娠期友好標記以使用圖證實該劑型之非致畸態樣。該等妊娠期友好標記之實例描述於 PCT 公開案第 WO/2004/004694 號中。在一個實施例中，標記為塗覆於劑型自身或容器/包裝的孕婦之圖形說明形狀。

【0188】 在另一態樣中，本發明提供一種用於改善在投與吡哆醇或其鹽之受試者之血漿中的 PLP 之藥物動力學(例如，縮短 PLP 出現時間或加快出現，縮短達到穩態水準之時間)的方法，該方法包括向該受試者投與一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽。

【0189】 在另一態樣中，本發明提供一種用於改善在投與吡哆醇或其鹽之受試者之血漿中的 PLP 之生物利用率的方法，該方法包括向該受試者投與一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽。

【0190】 在另一態樣中，本發明提供一種用於改善吡哆醇或其鹽在受試者中之作用率的方法，該方法包括向該受試者投與一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽。

【0191】 在另一態樣中，本發明提供一種用於改善在投與吡哆醇或其鹽之受試者中的 NVP 之預防及/或治療的方法，該方法包括向該受試者投與一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽。

【0192】 在另一態樣中，本發明提供一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽用於改善吡哆醇或其鹽在受試者中之作用率的用途。

【0193】 在另一態樣中，本發明提供一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽用於改善在使用吡哆醇或其鹽之受試者之血漿中的 PLP 之藥物動力學(例如，縮短 PLP 之出現時間或加快出現，縮短達到穩態水準之時間)的用途。

【0194】 在另一態樣中，本發明提供一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽用於改善 PLP 在使用吡哆醇或其鹽之受試者之血漿中的生物利用率的用途。

【0195】 在另一態樣中，本發明提供一或多種如上所定義之式 I 化合物或其鹽用於改善使用吡哆醇或其鹽之受試者的 NVP 之預防及/或治療的用途。

【0196】 在一個實施例中，在投與或使用吡哆醇或其鹽之前投與或使用一或多種式 I 化合物或其鹽。在另一實施例中，在投與或使用吡哆醇或其鹽的同時投與或使用一或多種式 I 化合物或其鹽。

【0197】 在一個實施例中，「受試者」或「患者」為人類受試者。在另一實施例中，受試者為人類女性，在另一實施例中受試者為妊娠人類女性。

實施本發明之方式

【0198】 由以下非限制性實例更詳細地說明本發明。

實例 1：控管妊娠噁心及嘔吐症狀-與杜亞拉明及 PLP 含量相關。

【0199】 如下在孕婦中進行 Diclectin®對比安慰劑之隨機化對照功效試驗，結果展示於圖 1 中。

目的：

【0200】 為了評估在用 Diclectin®治療之孕婦中杜亞拉明及 PLP 之血漿含量以及妊娠噁心及嘔吐症狀之嚴重度。

受試者

【0201】 受試者之人口統計學及醫學特徵描述於 Koren 等人, *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):571.e1-7 中。

研究設計：

【0202】 研究設計描述於 Koren 等人, 2010,如前述中。簡言之，隨機化、雙盲、多中心安慰劑對照試驗研究遭受妊娠噁心及嘔吐之孕婦，藉由意向處理來分析。婦女接受 Diclectin(n = 131)或安慰劑(n = 125)，歷時 14 天。使用妊娠嘔吐獨特量化量表每日評價妊娠噁心及嘔吐症狀(PUQE-24，Ebrahimi 等人, *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 年 9 月;31(9):803-7)。如先前所述，使用液態層析串聯質譜法來量測杜亞拉明及吡哆醇及其代謝物(Nulman 及 Koren, *Can J Clin Pharmacol* 第 16 卷 (3):e400-e406, 2009)。

結果：

【0203】 圖 1 中所示之結果指出杜亞拉明及 PLP 之平均血漿濃度的增加與 NVP 嚴重度之下降有關(如由 PUQE 評分所評估)，由此指出杜亞拉明及 PLP 之血漿濃度的增加與 NVP 之嚴重度減輕有關，且因此該等化合物之血漿含量的增加可用於治療 NVP。值得注意地，該等結果指出在吡哆醇之各種代謝物中，PLP 似乎是一種有效減輕 NVP 嚴重度之代謝物。

實例 2：吡哆醇代謝物及核黃素-5-磷酸對杜亞拉明、吡哆醇以及吡哆醇代謝物之藥物動力學的作用-研究設計與結果

【0204】 描繪於圖 2 及圖 3 中之結果係由健康婦女的隨機化對照生物利用率研究獲得，其係如下進行。

目的：

【0205】 為了表徵吡哆醛-5'-磷酸(PLP)之藥物動力學概況並且為了確定在立即釋放調配物中之核黃素-5-磷酸(R5P)、PLP 或 PYL 與現行 Diclectin®調配物(現行 Diclectin®調配物為含有 10 mg 琥珀酸杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl 之延遲釋放調配物)相比是否可用於積極地改變 PLP 之動力學。

受試者：

【0206】 年齡在 18 與 45 歲之間且體重指數在 19 與 30 kg/m² 之間的健康女性(n = 12)參與者係在空腹(禁食)條件下投與如下所述之治療。自投藥前 1 小時直至投藥後 24 小時廣泛進行血液採樣。21 天洗脫期後，如上所述再進行劑量投與及血液採樣。如先前所述，使用液態層析串聯質譜法來量測杜亞拉明、吡哆醇及吡哆醇代謝物(Nulman 及 Koren, *Can J Clin Pharmacol* 第 16 卷 (3):e400-e406, 2009)。

研究設計：

【0207】 三交叉試驗設計。

調配物：

【0208】 Diclectin®: 含有 10 mg 琥珀酸杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl 之延遲釋放調配物(PA-DR)。

【0209】 立即釋放：20 mg 琥珀酸杜亞拉明與 20 mg 吡哆醇-HCl 之口服溶液(PA-IR)。

【0210】 治療組 A：一個(1)Diclectin®錠劑(10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl 之現行延遲釋放調配物)加上 10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醛 HCl 之口服溶液(立即釋放)(PYL)；

【0211】 治療組 B：一個(1)Diclectin®錠劑(10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl 之現行延遲釋放調配物)加上 10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醛 -5'-磷酸之口服溶液(立即釋放)(PLP)；

【0212】 治療組 C：一個(1)Diclectin®錠劑(10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl 之現行延遲釋放調配物)加上 10 mg 杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇 HCl 以及 40 mg 核黃素-5-磷酸之口服溶液(R5P)(立即釋放)。

所分析之參數：

【0213】 生物利用率；在各治療之間的 T_{max} 、 C_{max} 及 AUC_{0-t} 。如先前所述，使用液態層析串聯質譜法來量測杜亞拉明及吡哆醇及其代謝物 (Nulman 及 Koren, *Can J Clin Pharmacol* 第 16 卷 (3):e400-e406, 2009)。

結果：

【0214】 描繪於圖 2 中之結果顯示當比較時段 0-12 h 期間的 PLP 濃度(使用 AUC)時，Diclectin®(PA_DR)與如上所述的 3 個治療(A、B 及 C)之任一者之間沒有顯著差異(單因子 ANOVA, $P>0.05$)。來自 0-12 h 之 PLP AUC 結果顯示在 12 h 時段期間，R5P 不會顯著增加 PLP 含量，並且其他治療造成降低之 PLP 含量。

【0215】 圖 3 展示在時段 0-2 h 期間，當比較治療 A(PYL)及 C(R5P)與相當於琥珀酸杜亞拉明與吡哆醇-HCl 之立即釋放調配物(PA-IR)的調配物時，存在顯著差異($p<0.05$)。盒形圖顯示治療 A(PYL)及 C(R5P)當與立即釋放(PA-IR)相比時造成在時段 0-2 h 期間 PLP 含量之增加，但該增加在 R5P(治療 C)時更明顯，其中 PLP 含量相對於用 IR 調配物所量測的高約 50%。然而，經由在立即釋放調配物中添加 PLP 的 PLP 之直接投與(治療 B, PLP)造成在時段 0-2 h 期間與彼等在投與琥珀酸杜亞拉明與吡哆醇-HCl 之立即釋放調配物(PA-IR)之後所獲得的類似的血漿 PLP 含量。描繪於圖 2 及圖 3 中之結果因此證明雖然其不會顯著影響 12 h 時的 PLP 含量，但共投與 40 mg R5P 造成在投與吡哆醇之後的 PLP 血漿含量(AUC, 0-2 h)之更快增加。此

外，共投與 R5P 造成血漿 PLP 含量之更快增加，其不是藉由直接投與 PLP 本身而獲得的。因而，該等結果證明活性代謝物 PLP 之血漿含量可經由投與 R5P 而更快地增加。再者，該等結果提供以下證據：投與 R5P 與藥物動力學概況之普遍改善有關，包括較小的受試者間變化及達到穩態 PLP 含量之縮短的時間。在另一研究中，測試 R5P 之不同劑量：5 mg、10 mg 或 20 mg R5P(亦即相當於投與上述治療組 C 之調配物，例外之處在於使用 5 mg、10 mg 或 20 mg R5P 而非 40 mg R5P；每個劑量 8 名健康婦女)，並且將 PLP 含量與彼等在不投與 R5P 之對照健康婦女(24 名受試者，相當於上述治療組 A)中所量測的相比較。藥物動力學結果顯示投與 5 mg 或 10 mg R5P 對 PLP 含量沒有顯著影響(亦即並不顯著不同於對照)，而投與 20 mg R5P 相對於對照造成 PLP 藥物動力學之一定改善(例如 PLP 血漿含量之更快增加)。由投與 20 mg R5P 所觀察到之作用比在用 40 mg R5P 投與之受試者中所觀察到的低。

實例 3：Diclectin 延遲釋放對比在口服溶液中之相等劑量(立即釋放)的比較 生物利用率-研究設計與結果

【0216】 描繪在圖 4 中之結果係由健康婦女的隨機化對照生物利用率研究獲得。

目的：

【0217】 為了表徵在投與 Diclectin 延遲釋放及以立即釋放形式之相等劑量後的杜亞拉明、吡哆醇及其代謝物之生物利用率。

受試者：

【0218】 年齡在 18 與 45 歲之間且體重指數在 19 與 30 kg/m² 之間的健康女性(n = 18)參與者係在空腹(禁食)條件下投與如下所述之治療。自投藥前 1 小時直至投藥後 24 小時廣泛進行血液採樣。21 天洗脫期後，如上所述再進行劑量投與及血液採樣。如先前所述，使用液態層析串聯質譜法來量測杜亞拉明、吡哆醇及吡哆醇代謝物(Nulman 及 Koren, *Can J Clin Pharmacol* 第 16 卷 (3):e400-e406, 2009)。

研究設計：

【0219】 兩交叉試驗設計。

調配物：

【0220】 治療組 A(PA-DR)：兩個(2)Diclectin®錠劑(現行延遲釋放調配物)

【0221】 治療組 B(PA-IR)：20 mg 琥珀酸杜亞拉明與 20 mg 吡哆醇-HCl 之口服溶液(立即釋放)。

所分析之參數：

【0222】 生物利用率；在各治療之間的 T_{max} 、 C_{max} 及 AUC_{0-t} 。

【0223】 將該等結果與用以上實例 2 之治療組 C 獲得之彼等結果相比較，並且描述於圖 4 中。圖 4 展示在健康婦女中投與以下之後的杜亞拉明及 PLP 之藥物動力學概況：(1)兩個 Diclectin®錠劑(PA-DR)，(2)以立即釋放形式之相等劑量(PA-IR)，以及(3)一個 Diclectin®錠劑(以延遲釋放形式之 10 mg 琥珀酸杜亞拉明及 10 mg 吡哆醇-HCl)加上 10 mg 琥珀酸杜亞拉明、10 mg 吡哆醇-HCl 及 40 mg 核黃素-5-磷酸(新的)之口服溶液(立即釋放)。該等結果展示在投與組合的延遲釋放(Diclectin®)錠劑及包含琥珀酸杜亞拉明、吡哆醇-HCl 及核黃素-5-磷酸之口服溶液(立即釋放)之後的改善的生物利用率(例如 PLP 在血漿中之更快出現)，相對於僅投與 Diclectin®，或相對於同等投與以立即釋放形式之 Diclectin®而言。

【0224】 由上文可知在涉及投與吡哆醇(或其類似物、衍生物、前藥、代謝物及/或鹽)之給藥方案中，PLP 之藥物動力學概況(例如 PLP 在血漿中之更快出現、較小的受試者間 PLP 含量變化及/或達到穩態 PLP 含量之縮短的時間)可經由投與 R5P(或其前驅體核黃素或代謝物 FAD)而得以改善。

【0225】 儘管上文已藉助於特定實施例描述了本發明，但可在不脫離隨附申請專利範圍中所界定之本發明之精神及性質的情況下對其進行修改。申請專利範圍之範疇不應限於實例中闡述之較佳實施例，而應對申請專利範圍之範疇給予與整篇說明書一致之最廣泛理解。在申請專利範圍中，措辭「包含」係用作開放式術語，實質上等效於片語「包括(但不限於)」。除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括相應的複數個提及物。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種醫藥劑型，其包含下列(I)或(II)：
 - (I)
 - (A) 一核心，其係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (c) 約 40mg 的核黃素化合物，其係選自於核黃素、核黃素-5-磷酸及黃素腺嘌呤二核苷酸，或是其等之醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (d) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；
 - (B) 一延遲釋放塗層，其圍繞該核心；
 - (C) 一立即釋放組分，其圍繞該延遲釋放塗層且係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (c) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及/或塗層；或是
 - (II)
 - (A) 一核心，其係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (c) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；
 - (B) 一延遲釋放塗層，其圍繞該核心；
 - (C) 一立即釋放組分，其圍繞該延遲釋放塗層且係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (c) 約 40mg 的核黃素化合物，其係選自於核黃素、核黃素-5-磷酸及黃素腺嘌呤二核苷酸，或是其等之醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (d) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及/或塗層。
2. 如請求項 1 之劑型，其中該杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽為琥珀酸杜亞拉明(doxylamine succinate)。

3. 如請求項 1 之劑型，其中該吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽為鹽酸吡哆醇。
4. 如請求項 1 之劑型，其中該核黃素化合物或其醫藥學上可接受之鹽為核黃素。
5. 如請求項 1 之劑型，其中該核黃素化合物係核黃素-5-磷酸。
6. 如請求項 1 之劑型，其中該核黃素化合物係黃素腺嘌呤二核苷酸。
7. 如請求項 1 之劑型，其中該劑型係一錠劑、一丸劑或一膠囊。
8. 如請求項 7 之劑型，其中該劑型係一錠劑。
9. 如請求項 1 之劑型，其中：
 - (a) 該杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽為琥珀酸杜亞拉明；
 - (b) 該吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽為鹽酸吡哆醇；以及
 - (c) 該核黃素化合物係核黃素。
10. 如請求項 1 之劑型，其中該劑型包含：
 - (I)
 - (A) 一核心，其係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (c) 約 40mg 的核黃素化合物，其係選自於核黃素、核黃素-5-磷酸及黃素腺嘌呤二核苷酸，或是其等之醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (d) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；
 - (B) 一延遲釋放塗層，其圍繞該核心；
 - (C) 一立即釋放組分，其圍繞該延遲釋放塗層且係由下列所構成：
 - (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (c) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及/或塗層。
11. 如請求項 10 之劑型，其中：
 - (a) 該杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽為琥珀酸杜亞拉明；
 - (b) 該吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽為鹽酸吡哆醇；以及
 - (c) 該核黃素化合物係核黃素。

12. 如請求項 1 之劑型，其中該劑型包含：
- (II)
- (A) 一核心，其係由下列所構成：
- (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (c) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；
- (B) 一延遲釋放塗層，其圍繞該核心；
- (C) 一立即釋放組分，其圍繞該延遲釋放塗層且係由下列所構成：
- (a) 約 10 mg 的杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (b) 約 10 mg 的吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽；
 - (c) 約 40mg 的核黃素化合物，其係選自於核黃素、核黃素-5-磷酸及黃素腺嘌呤二核苷酸，或是其等之醫藥學上可接受之鹽；以及
 - (d) 一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及/或塗層。
13. 如請求項 12 之劑型，其中：
- (a) 該杜亞拉明或其醫藥學上可接受之鹽為琥珀酸杜亞拉明；
 - (b) 該吡哆醇或其醫藥學上可接受之鹽為鹽酸吡哆醇；以及
 - (c) 該核黃素化合物係核黃素。
14. 如請求項 1 之劑型，其中該延遲釋放塗層圍繞有一塗層。
15. 一種如請求項 1 至 14 項中任一項之劑型用於製備用於減輕人類受試者之噁心及嘔吐症狀之藥物的用途。
16. 一種如請求項 1 至 14 項中任一項之劑型用於製備用於減輕人類妊娠期之噁心及嘔吐(NVP)症狀之藥物的用途。

圖式

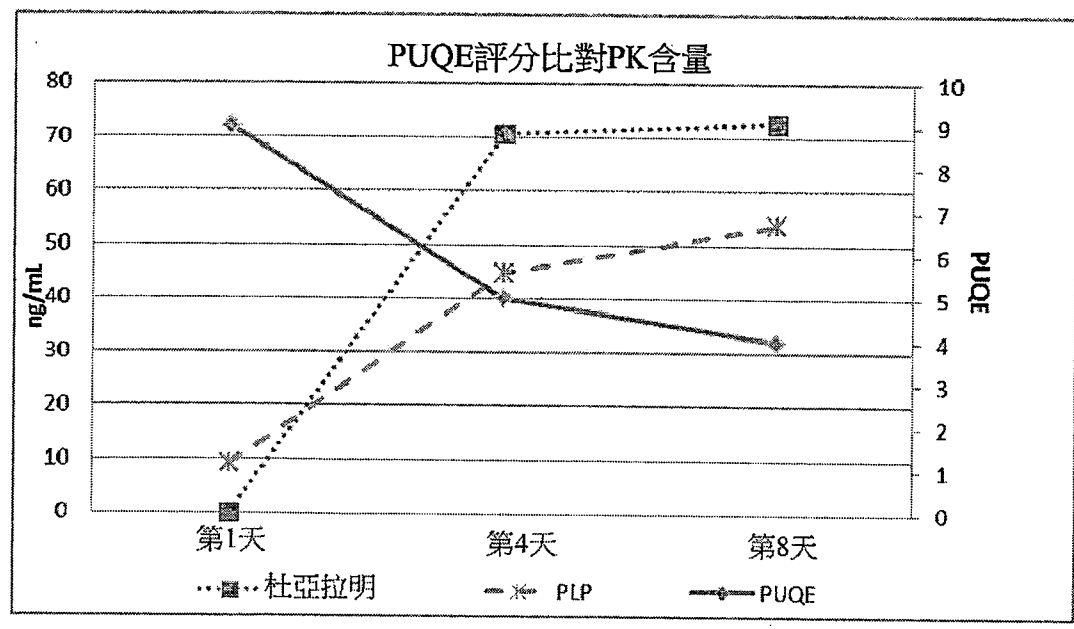
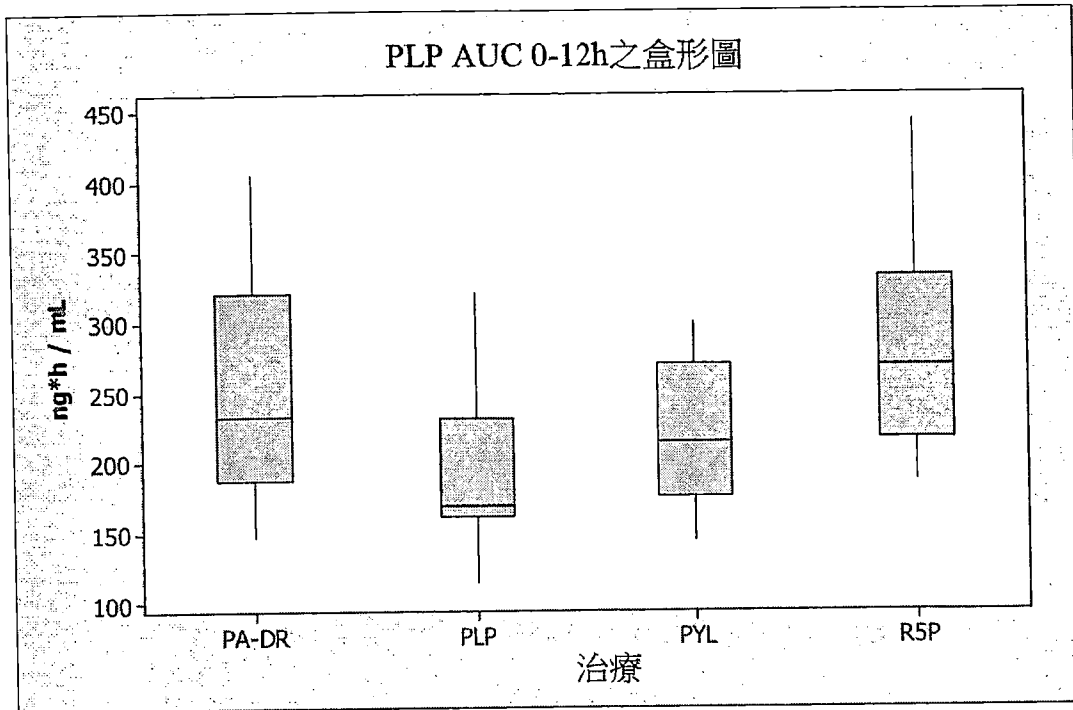


圖 1



單因子ANOVA：PLP AUC 0-12h比對治療

來源	DF	SS	MS	F	P
治療	3	40745	13582	2.47	0.080
誤差	32	176051	5502		
總計	35	216796			

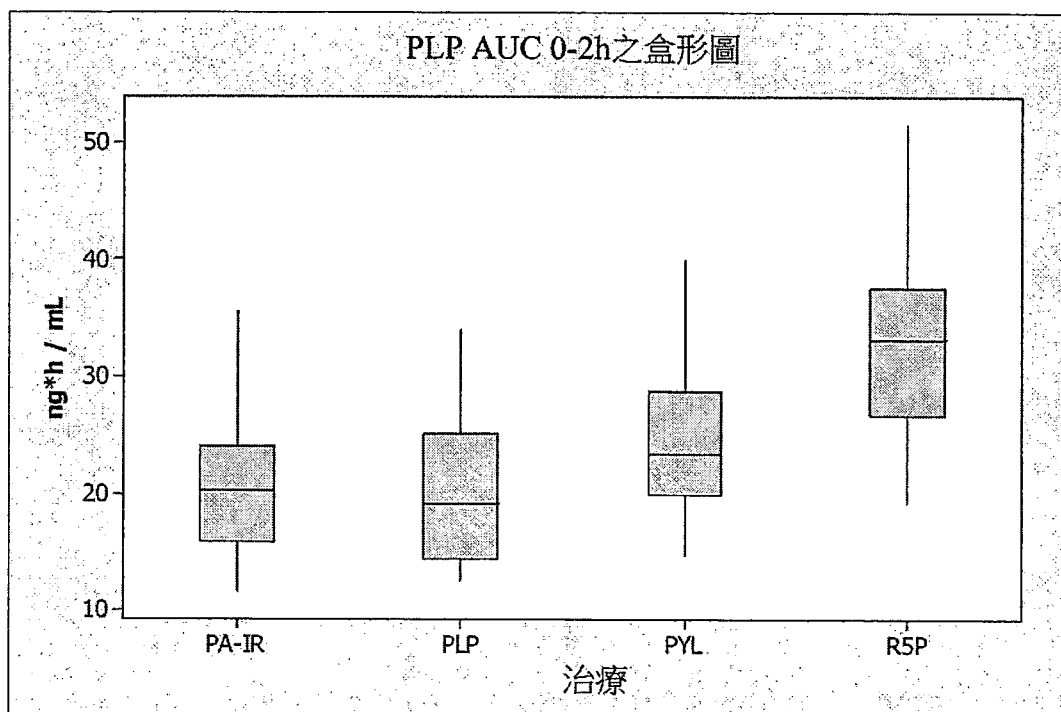
S = 74.17 R-Sq = 18.79% R-Sq(adj) = 11.18%

基於合併標準偏差之平均值的個別95%CI

含量	N	平均值	標準偏差	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)
PA-DR	12	256.36	85.96	165	347
PLP	8	191.05	63.35	128	254
PYL	8	220.55	53.18	167	274
R5P	8	283.79	81.83	202	367

合併標準偏差 = 74.17

圖 2



單因子ANOVA：PLP AUC 0-2h比對治療

來源	DF	SS	MS	F	P
治療	3	845.2	281.7	4.56	0.010
誤差	29	1791.3	61.8		
總計	32	2636.4			

S = 7.859 R-Sq = 32.06% R-Sq(adj) = 25.03%

基於合併標準偏差之平均值的個別95%CI

含量	N	平均值	標準偏差	95% CI
PA-IR	9	20.833	7.190	(16.0, 25.7)
PLP	8	20.475	7.030	(14.5, 26.4)
PYL	8	24.650	7.556	(19.7, 29.6)
R5P	8	33.125	9.502	(23.6, 42.7)

合併標準偏差 = 7.859

圖 3

健康婦女中的PLP之活體內結果

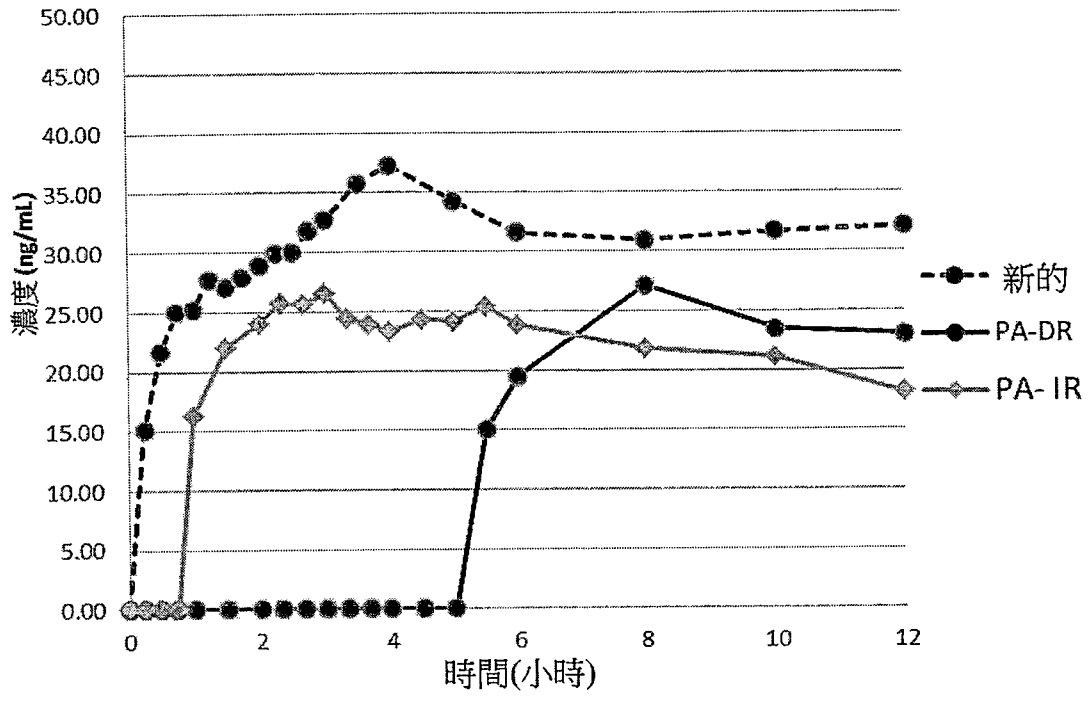


圖 4

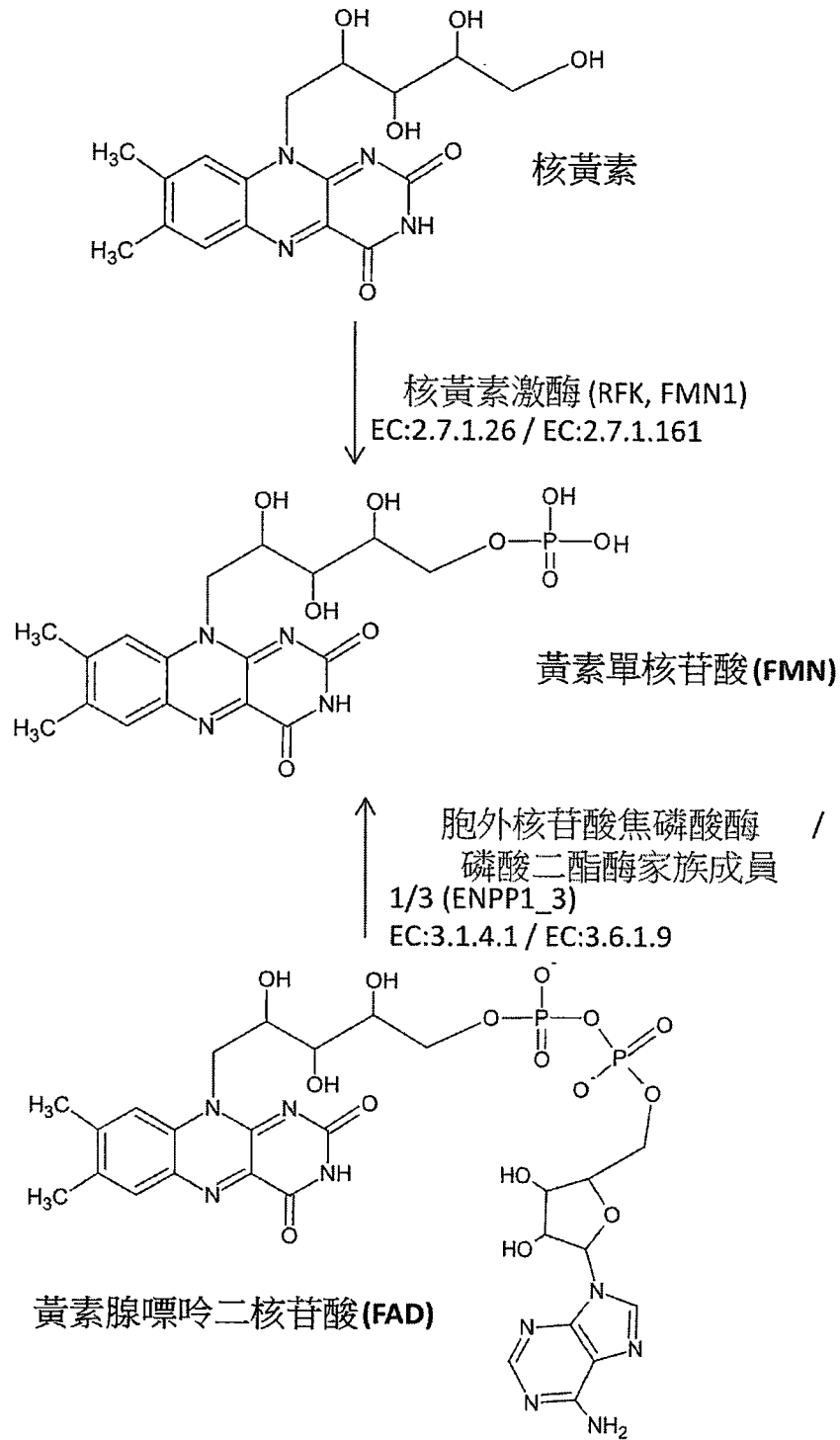


圖 5