202302086

(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 202302086 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：111106378 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/403 (2006.01)* *A61K9/16 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/23 美國 63/152,826
2021/09/08 美國 63/241,839

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

(72)發明人：馬丁 席德 阿斯法 MATEEN, SYED ASFAR (US)；米迪多迪 普雷文 庫馬爾 MIDIDODDI, PRAVEEN KUMAR (US)；米若特拉 薛伊利 MEHROTRA, SHAILLY (US)；蕭艾 蘇珊 伊莉莎白 SHOAF, SUSAN ELIZABETH (US)；古塔 沙琳 GUPTA, SALIN (IN)；鈴木海 SUZUKI, KAI (JP)；長谷川真裕 HASEGAWA, MASAHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：21 共 192 頁

(54)名稱

辛那法汀(Centanafadine)醫藥調配物、及其製造和使用方法

(57)摘要

本發明揭示包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑之醫藥調配物及相關製造與使用方法。

Pharmaceutical formulation comprising centanafadine (CTN) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an excipient, and related methods of manufacture and use, are disclosed.

20230711616
202302080
專利案號：111106378

【發明摘要】

【中文發明名稱】

辛那法汀(Centanafadine)醫藥調配物、及其製造和使用方法

【英文發明名稱】

CENTANAFADINE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, AND METHODS OF MAKING AND USING SAME

【中文】

本發明揭示包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑之醫藥調配物及相關製造與使用方法。

【英文】

Pharmaceutical formulation comprising centanafadine (CTN) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an excipient, and related methods of manufacture and use, are disclosed.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

辛那法汀(Centanafadine)醫藥調配物、及其製造和使用方法

【英文發明名稱】

CENTANAFADINE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, AND METHODS OF MAKING AND USING SAME

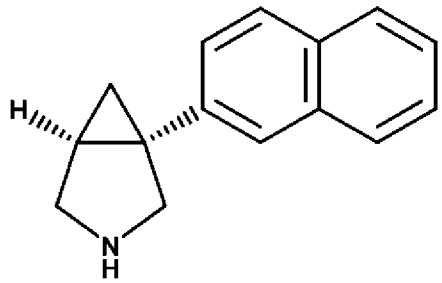
【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於辛那法汀(centanafadine)及其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物，以及相關製造與治療方法，例如治療及預防中樞神經系統病症及其他受單胺神經傳遞素影響之病狀的方法。

【先前技術】

【0002】 (1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(辛那法汀)[CAS 924012-43-1]

[化學式1]



係一種對去甲腎上腺素再吸收轉運蛋白(NET)具有最大效力之不平衡三重再吸收抑制劑，其效力係對於多巴胺再吸收轉運蛋白(DAT)之效力的六分之一，並且係對於血清素再吸收轉運蛋白(SERT)之效力的十四分之一。仍需要包含呈游離或醫藥學上可接受之鹽形式之(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷之新穎醫藥組合物。

【發明內容】

【0003】 本文提供辛那法汀或其鹽之醫藥調配物、其製造方法及其用途。醫藥調配物可包括包含辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽的複數個區域(例如珠粒)，其中該複數個珠粒各自包含含有辛那法汀或其鹽的核心粒子及賦形劑。

【0004】 本文亦提供包括辛那法汀或其鹽的醫藥調配物，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0005】 本文亦提供醫藥調配物，其包括辛那法汀或其鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物當在酸性培養基中測試2小時，然後在pH 7.4的緩衝培養基中測試時具有多相釋放圖譜。本文亦提供包括辛那法汀或其鹽及賦形劑的醫藥調配物，其中該調配物呈現活體內延遲持續釋放圖譜。

【0006】 本文亦提供醫藥調配物，其包括複數個含有辛那法汀或其鹽之珠粒，該複數個珠粒各自包含含有辛那法汀或其鹽的核心粒子及賦形劑，其中該等核心粒子之至少一部分包含呈在約70 wt.%至約90 wt.%範圍內之量的辛那法汀或其鹽。

【0007】 本文亦提供使用根據本文中之揭示內容之調配物的醫療用途及治療方法或使根據根據本文中之揭示內容之調配物的用途，包括向有需要之動物個體，視情況向有需要之哺乳動物個體，視情況向有需要之人類投與根據本文中之揭示內容之調配物。

【0008】 本文亦提供製造包括辛那法汀或其鹽之醫藥調配物的方法，該方法包含：將辛那法汀或其鹽與黏合劑混配以製造包含辛那法汀或其鹽之具有限定粒度範圍之粒子，及將包衣安置於該等粒子之至少一部分上。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1為根據實例2投與給個體的包括辛那法汀或其鹽之醫藥調配物之活體內吸收圖譜之曲線圖。

【0010】 圖2為根據實例3投與給個體的包括辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體內吸收圖譜之曲線圖。

【0011】 圖3及圖4為根據實例4投與給個體的包括辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體內吸收圖譜之曲線圖

【0012】 圖5為包括根據實例5-4的辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體外溶出圖譜之曲線圖，且圖6為包括根據實例5-4的辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體內吸收圖譜之曲線圖。

【0013】 圖7為包括根據實例5-5的辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體外溶出圖譜之曲線圖，且圖8為包括根據實例5-5的辛那法汀鹽酸鹽之醫藥調配物之活體內吸收圖譜之曲線圖。

【0014】 圖9及圖10為本文所揭示之醫藥調配物之活體內吸收圖譜的曲線圖，該等醫藥調配物包括立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒，包括根據實例5-6之辛那法汀鹽酸鹽。

【0015】 圖11、圖12及圖13為在根據實例6之各種培養基中之辛那法汀鹽酸鹽醫藥調配物之溶出釋放圖譜的曲線圖。

【0016】 圖14為經衍生自甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯(1:1)之共聚物塗佈的本文所揭示辛那法汀鹽酸鹽調配物的溶出釋放圖譜之曲線圖。

【0017】 圖15及圖16為經各種銨基甲基丙烯酸酯共聚物分散液塗佈之本文所揭示之辛那法汀鹽酸鹽調配物的溶出釋放圖譜之曲線圖。

【0018】 圖17為如實例11中所描述之實例10之辛那法汀鹽酸鹽調配物的溶出釋放圖譜之曲線圖。

【0019】 圖18展示由在如實例12中所描述之第一藥物動力學(PK)研究中給藥表17之調配物產生的平均辛那法汀血漿濃度。

【0020】 圖19展示由在如實例12中所描述之第二PK研究中給藥表17之調配物產生的平均辛那法汀血漿濃度。

【0021】 圖20展示根據實例13之經塗佈珠粒之溶出釋放圖譜。

【0022】 圖21展示根據實例14之經塗佈珠粒的溶出釋放圖譜。

【實施方式】

【0023】 本文描述醫藥調配物及適合於遞送辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽的劑型。CTN歸類為BSC I類分子，其高度可溶且高度可滲透。如本文所用，除非另外明確說明，否則CTN應理解為係指辛那法汀，同時除了本文所描述之每一調配物、方法及用途中的CTN以外或作為其一或多種替代方案亦考慮其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，在提及CTN之每一情況下，本發明特別涵蓋使用辛那法汀鹽酸鹽作為一種選擇方案。調配物之一個態樣係在核心區及在該核心區上方(例如在核心區上)的修飾釋放區中含有CTN的核心/包衣結構。亦涵蓋其他區域。舉例而言，核心區可具有核心區與修飾釋放區之間的中間區，其例如呈密封包衣層形式。

【0024】 可在投與之前量測如本文所描述之調配物的適當CTN劑量強度，或調配物可以單位劑型封裝於例如膠囊、藥囊等中。在替代方案中，調配物可例如藉由壓製成單體單位形式，諸如錠劑而以單位劑型混配。

【0025】 一種類型之調配物包括複數個含CTN區域，複數個CTN區域可包括一或多種例如選自延遲釋放、持續釋放、立即釋放及延遲持續釋

放的釋放特徵。該等區可以物理方式接合或分開。舉例而言，一種類型之調配物包括複數個含CTN珠粒(CTN珠粒)，該複數個CTN珠粒各自包括核心粒子及賦形劑。在實施例中，複數個CTN珠粒可包括選自以下的一種或多種類型的珠粒：延遲釋放珠粒、持續釋放珠粒、立即釋放珠粒以及延遲持續釋放珠粒。

【0026】 醫藥調配物可以單位劑型提供，例如以安置於膠囊殼中之珠粒集合形式或以安置於藥囊中之珠粒集合形式提供。在另一類型之實施例中，將顆粒集合壓製成具有或不具超顆粒組分(例如超顆粒崩解劑)之錠劑形式。鑒於本文中之揭示內容，其他形式將對熟習此項技術者顯而易見。

【0027】 本文亦提供一種包含CTN及賦形劑之醫藥調配物，其中該醫藥調配物具有雙峰活體內吸收圖譜。

【0028】 如本文所揭示之醫藥調配物可根據本文中之揭示內容設計為包括一或多個特徵或優點，諸如：1)調配物可視情況為兒科用調配物，使得可經由噴灑(例如噴灑在蘋果醬或其他軟食，諸如果凍上)向難以吞服固體口服劑(諸如錠劑或丸劑)之兒童或青少年或患者投與CTN調配物且在不咀嚼的情況下吞服，或經由經腸內飼管投與；2)當以小於每天兩次之頻率(例如按每天一次之時程)投與時，調配物可有效治療一或多種本文所描述之病狀； 3)當暴露於例如40℃之高溫及例如75% RH之高濕度時，調配物係穩定的； 4)調配物適合於以商業規模製造。

【0029】 如上文所提及，根據本發明之調配物可包括複數個CTN珠粒，包括一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。複數個含CTN珠粒可包括珠粒之至少一部

分，其包括延遲釋放或延遲持續釋放包衣，該等珠粒之至少一部分包括持續釋放包衣且該等珠粒之至少一部分為立即釋放珠粒。此類調配物顯示出呈現適合於向幼兒個體投與之有利藥物動力學，且適合於每天一次投與。不希望受任何特定理論束縛，預期藥物動力學會受具有珠粒類型(包括立即釋放、持續釋放及延遲釋放)之組合的複數個CTN珠粒影響。

【0030】 除非另外說明，否則預期醫藥調配物及方法包括如下實施例：包括下文進一步描述之其他視情況選用之要素、特徵及步驟中之一或多者(包括圖式及實例中所示之彼等要素、特徵及步驟)之任何組合的實施例。

【0031】 在禁止授予在人體上實踐之方法專利權的權限內，將組合物「投與」至人類個體之含義應侷限於對人類個體藉由任何技術(例如經口、吸入、表面施加、注射、插入等)自行投與之受控物質開處方。預期最廣泛之合理解釋與限定可獲專利主題之法律或法規一致。在不禁止授予在人體上實踐之方法專利權的權限內，「投與」組合物包括在人體上實踐的兩種方法以及前述活動。

【0032】 如本文所用，術語「包含(comprising)」表示除所指出的試劑、要素、步驟或特徵之外，還可能包含其他試劑、要素、步驟或特徵。

【0033】 如本文所用，術語持續釋放等效於延長釋放及長期釋放。劑型之特徵可在於其總體釋放圖譜，例如當存在於劑型中時由多個區產生之圖譜。呈現持續釋放特徵的劑型可表徵為持續釋放劑型，即使其進一步含有除持續釋放調配物區(例如珠粒)以外的立即釋放區。類似地，呈現持續釋放特徵的劑型可表徵為持續釋放劑型，即使其進一步含有除持續釋放

調配物區(例如珠粒)以外的延遲釋放區。

【0034】 如本文所用，術語wt.%係以所描述物質(例如核心粒子或包衣或全部珠粒)之總重量計的重量百分比，如上下文或明確所述。除非另外描述，否則wt.%意欲描述以乾重計的重量百分比(例如對於乾燥之後的核心粒子而言)。除非另外描述，否則術語「wt.%」及「重量%」在本文中可互換使用。

【0035】 儘管本文中之描述係指珠粒，且諸如藉由擠壓及滾圓製得之珠粒可具有某些優點，諸如較大均一性及尺寸，但同樣涵蓋具有任何尺寸及形狀且藉由其他製程製得之粒子作為替代方案，正如單體劑型。

【0036】 本文所闡述之所有範圍皆包括範圍之所有可能子集及此類子集範圍之任何組合。除非另外說明，否則預設範圍包含所陳述之端點。當提供值的範圍時，應理解，彼範圍的上限與下限之間的各中間值及彼所述範圍內的任何其他陳述值或中間值涵蓋於本發明內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於本發明內，在所陳述範圍內受到任何特定排他性限制。當所陳述範圍包括界限中之一者或兩者時，亦排除彼等所包括之界限中之一者或兩者的範圍涵蓋為本發明之一部分。

【0037】 除非另外明確說明，否則本文中所有對辛那法汀之引用意欲涵蓋其醫藥學上可接受之鹽，且對於本文中每次對辛那法汀之引用，具體涵蓋辛那法汀鹽酸鹽之用途作為一實施例。

【0038】 除非另外明確說明，否則本文中對珠粒及其特性之引用意欲解釋為同樣適用於珠粒集合(例如複數個此類珠粒)。同樣，除非另外明確說明，否則本文中對核心粒子及其特性之引用意欲解釋為同樣適用於核心粒子集合(例如複數個此類核心粒子)。

【0039】如本文所提供，辛那法汀在本文中係指(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷且可包括其醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中已知的且包括在待投與之劑量及劑型下係生理學上可接受的鹽，例如鹽酸鹽。如本文所使用，「(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷」亦應理解為包涵呈結晶及非晶形式之化合物，包括例如多晶型物、溶劑合物(包括水合物)、未溶劑化多晶型物(包括無水物)、構形多晶型物及化合物之非晶形式以及其混合物。除非提及特定結晶形式，否則「結晶形式」及「多晶型物」可在本文中互換使用，且意謂包括呈游離或醫藥學上可接受之鹽形式之(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷之所有結晶形式，包括例如多晶型物、溶劑合物(包括水合物)、非溶劑化多晶型物(包括無水物)及構形多晶型物以及其混合物。在實施例中，CTN係以CTN鹽酸鹽形式提供。在本文描述中，除非另外規定，否則醫藥調配物、珠粒、核心粒子等中CTN之量、CTN之重量百分比或其範圍適用於辛那法汀游離鹼以及其醫藥學上可接受之鹽，使得任何關於重量之描述應被視為均針對CTN游離鹼，且另外在替代方案中被視為適用於醫藥學上可接受之鹽形式之描述。

【0040】

珠粒調配物

本文中之醫藥調配物可包括複數個含CTN區，例如珠粒、粒子或其他，其中含CTN區可包括一或多種選自以下之釋放特性：立即釋放、持續釋放、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放。在以下描述中，CTN珠粒描述為此類調配物類型之實例。所描述調配物之特徵，例如不同珠粒類型之比率，亦適用於單位劑型，例如安置於膠囊中之珠粒集合。

【0041】 在一類實施例中，複數個珠粒包括一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於兩者比率在約1:100至約1:1範圍內的一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個持續釋放珠粒集合中。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個持續釋放珠粒集合中，該兩者比率在約1:50至約1:1範圍內，或在約1:20至約1:1範圍內，或在約1:15至約1:1範圍內，例如1:10。

【0042】 在一類實施例中，複數個珠粒包括一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒的混合物。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於兩者比率在約1:100至約1:1範圍內的一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個延遲釋放珠粒集合中。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個延遲釋放珠粒集合中，該兩者比率在約1:50至約1:1範圍內，或在約1:20至約1:1範圍內，或在約1:15至約1:1範圍內，例如1:10。

【0043】 在一類實施例中，複數個珠粒包括一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於一或多個延遲釋放珠粒集合及一或多個延遲持續釋放珠粒集合中，該兩者比率在約5:1至約1:5範圍內，在約3:1至約1:3範圍內，或在約2:1至約1:2範圍內，或在約1.5:1至約1:1.5範圍內，例如約1:1。

【0044】 在一類實施例中，複數個珠粒包括一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒的混合物。在實施例中，以重量計之一定量的CTN可存在於兩者比率在約1:100至約1:1範圍內的一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個延遲持續釋放珠粒集合中。在實施例中，以重量計之一

定量的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒集合及一或多個延遲持續釋放珠粒集合中，該兩者比率在約1:50至約1:1範圍內，或在約1:20至約1:1範圍內，或在約1:15至約1:1範圍內，例如1:10。

【0045】在一類實施例中，複數個珠粒包括一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。在實施例中，一定比率的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.7-1.3: 3-6: 3-6重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。舉例而言，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒，可為1: 3.6: 3.6。

【0046】在一類實施例中，複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒的混合物。在實施例中，一定比率的CTN可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN或其

醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.7-1.3: 3-6: 3-6重量份的範圍內。在實施例中，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。舉例而言，一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽可存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN之重量計約1: 3.6: 3.6重量份的範圍內。

【0047】 在實施例中，按調配物或劑型中之複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒可以在約1%至約75%範圍內之量存在於調配物或劑型中。舉例而言，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒係以在約1%至約60%、或約1%至約50%、或約5%至約50%、或約5%至約40%、或約5%至約30%、或約5%至約25%、或約10%至約30%, 9%至約55%、或約18%至約28%、或約5%至約20%、或約5%至約15%、或約1%至約25%、或約1%至約10%之範圍內的量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒係以在約1%至約50%範圍內之量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒係以在約1%至約25%範圍內之量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒係以在約1%至約10%

範圍內之量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒可以在約9%至約19%範圍內之量存在於調配物中；當珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約60 wt.%，例如50 wt.%時，尤其考慮此類實施例。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒可以在約40%至約55%範圍內之量存在於調配物中；當珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%，例如10 wt.%時，尤其考慮此類實施例。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，立即釋放珠粒係以在約18%至約28%範圍內之量存在於調配物中。

【0048】 在實施例中，立即釋放珠粒或珠粒核心可包括其量按珠粒或珠粒核心之總重量計在約5 wt.%至約90 wt.%範圍內的CTN。舉例而言，立即釋放珠粒或珠粒核心可包括其量按珠粒或珠粒核心之總重量計在約5 wt.%至約85 wt.%、或約5 wt.%至約80 wt.%、或約5 wt.%至約60 wt.%、或約5 wt.%至約30 wt.%、或約25 wt.%至約60 wt.%、或約40 wt.%至約60 wt.%、或約5 wt.%至約15 wt.%之範圍內的CTN。在實施例中，立即釋放珠粒或珠粒核心可包括其量按珠粒或珠粒核心之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內的CTN。在實施例中，立即釋放珠粒或珠粒核心可包括按立即釋放珠粒或珠粒核心之總重量計在立即釋放珠粒中呈40 wt.%至60 wt.%範圍內的量的CTN。在實施例中，立即釋放珠粒或珠粒核心可包括其量按立即釋放珠粒或珠粒核心之總重量計在約70 wt.%至約90 wt.%、或約75 wt.%至約80 wt.%範圍內的CTN。在實施例中，本文中之醫藥調配物可包括：第一立即釋放珠粒或珠粒核心，其中CTN的存在量按立即釋放珠粒或珠粒核心之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中CTN的存在量按立即釋放珠粒或珠粒核心之總重量計

在40 wt.%至60 wt.%範圍內。在實施例中，醫藥調配物可包括珠粒核心，其具有呈按該珠粒核心之總重量計在約70 wt.%至約90 wt.%、或約75 wt.%至約80 wt.%範圍內之量的CTN，以及在該珠粒核心上方之一或多個包衣。

【0049】 在實施例中，按調配物或劑型中之複數個CTN珠粒之總重量計，持續釋放珠粒可以在約5%至約80%範圍內之量存在於調配物或劑型中。舉例而言，按複數個CTN珠粒之總重量計，持續釋放珠粒係以在約5%至約65%、或約10%至約60%、或約20%至約60%、或約25%至約55%、或約25%至約50%、或約35%至約55%、或約40%至約50%、或約45%至約55%範圍內的量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，持續釋放珠粒係以在約5%至約65%範圍內之量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，持續釋放珠粒係以在約35%至約55%、或約42%至約48%範圍內之量存在於調配物中。

【0050】 在實施例中，持續釋放珠粒可包括按持續釋放珠粒之總重量計在持續釋放珠粒中呈10 wt.%至95 wt.%範圍內的量的CTN。舉例而言，持續釋放珠粒可包括其量按持續釋放珠粒之總重量計在約30 wt.%至約90 wt.%、約40 wt.%至約90 wt.%、或約50 wt.%至約90 wt.%、或約50 wt.%至約80 wt.%、或約50 wt.%至約70 wt.%範圍內的CTN。在實施例中，持續釋放珠粒可包括按持續釋放珠粒之總重量計在持續釋放珠粒中呈40 wt.%至90 wt.%範圍內的量的CTN。在實施例中，持續釋放珠粒可包括按持續釋放珠粒之總重量計在持續釋放珠粒中呈50 wt.%至70 wt.%範圍內的量的CTN。

【0051】 在實施例中，按調配物或劑型中之複數個CTN珠粒之總重

量計，延遲釋放珠粒可以在約5%至約80%範圍內之量存在於調配物或劑型中。舉例而言，按複數個CTN珠粒之總重量計，延遲釋放珠粒係以在約5%至約65%、或約10%至約70%、或約20%至約60%、或約25%至約55%、或約25%至約50%、或約30%至約55%、或約36%至約46%、或約40%至約50%範圍內的量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，延遲釋放珠粒係以在約5%至約65%範圍內之量存在於調配物中。在實施例中，按複數個CTN珠粒之總重量計，延遲釋放珠粒係以在約30%至約55%、或約38%至約44%範圍內之量存在於調配物中。

【0052】 在實施例中，延遲釋放珠粒可包括按延遲釋放珠粒之總重量計在延遲釋放珠粒中呈10 wt.%至95 wt.%範圍內的量的CTN。舉例而言，延遲釋放珠粒可包括其量按延遲釋放珠粒之總重量計在約30 wt.%至約90 wt.%、約40 wt.%至約90 wt.%、或約50 wt.%至約90 wt.%、或約50 wt.%至約85 wt.%、或約50 wt.%至約70 wt.%範圍內的CTN。在實施例中，延遲釋放珠粒可包括按延遲釋放珠粒之總重量計在延遲釋放珠粒中呈40 wt.%至90 wt.%範圍內的量的CTN。在實施例中，延遲釋放珠粒可包括按延遲釋放珠粒之總重量計在延遲釋放珠粒中呈50 wt.%至70 wt.%範圍內的量的CTN。

【0053】 在實施例中，立即釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約1重量%至約10重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，持續釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約45重量%至約55重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，且延遲釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約40重量%至約50重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中。在實施例中，立即釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約4重量%至約28重量%範圍內的量存在於調配物或

劑型中，持續釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約15重量%至約40重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，且延遲釋放珠粒可以在佔調配物或劑型重量的約30%至約65%範圍內的量存在於調配物或劑型中。

【0054】 在實施例中，立即釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約11重量%至約17重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，持續釋放珠粒係以在調配物或劑型中占約42重量%至約48重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，且延遲釋放珠粒(或延遲持續釋放珠粒)係以在佔調配物或劑型重量的約38%至約44%範圍內的量存在於調配物或劑型中；在各珠粒類型中的藥物負載分別為按珠粒之總重量計約5 wt.%至約10 wt.%、約45 wt.%至約55 wt.%及約45 wt.%至約55 wt.%時，尤其涵蓋此類實施例。在實施例中，立即釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約43重量%至約49重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，持續釋放珠粒可以在調配物或劑型中占約25重量%至約31重量%範圍內的量存在於調配物或劑型中，且延遲釋放珠粒可以在佔調配物或劑型重量的約38%至約44%範圍內的量存在於調配物或劑型中；當各珠粒類型中之藥物負載為約45 wt.%至約55 wt.%時，尤其涵蓋此類實施例。

【0055】

核心珠粒調配物

複數個CTN珠粒各自包括核心粒子。核心粒子包括CTN及賦形劑。CTN珠粒可由未經塗佈之核心粒子自身組成。如下文進一步描述，CTN珠粒可包括核心粒子及一或多個包衣。

【0056】 在實施例中，核心粒子之特徵可在於具有粒度分佈。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分核心粒子或所有核心粒子可具有約

0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、約0.4 mm至約1.5 mm之核心粒度(最大直徑)。舉例而言，複數個CTN珠粒之至少一部分核心粒子的核心粒度為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、約0.4 mm至約1.4 mm、或約0.4 mm至約1.3 mm、或約0.4 mm至約1.2 mm、或約0.4 mm至約1.1 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分核心粒子之核心粒度為約0.5 mm至約0.71 mm。在實施例中，複數個CTN珠粒之核心粒子之核心粒度為約0.5 mm至約0.71 mm。可藉由篩分以例如排斥尺寸超出所需範圍之粒子來選擇核心粒度。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵可在於至少60重量%的粒度在約0.4 mm至約1.5 mm範圍內的核心粒子。舉例而言，核心粒子之粒度分佈之特徵可在於至少60重量%的粒度在約0.4 mm至約1.4 mm、或約0.4 mm至約1.3 mm、或約0.4 mm至約1.2 mm、或約0.4 mm至約1.1 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內之核心粒子。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%的粒度在約0.5 mm至約0.71 mm範圍內的核心粒子。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少80重量%的粒度在約0.4 mm至約1.5 mm範圍內的核心粒子。舉例而言，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少80重量%的粒度在約0.4 mm至約1.4 mm、或約0.4 mm至約1.3 mm、或約0.4 mm至約1.2 mm、或約0.4 mm至約1.1 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內之核心粒子。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少80重量%的粒度在約0.5 mm至約0.71 mm範圍內的核心粒子。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少90重量%的粒度在

約0.4 mm至約1.5 mm範圍內的核心粒子。舉例而言，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少90重量%的粒度在約0.4 mm至約1.4 mm、或約0.4 mm至約1.3 mm、或約0.4 mm至約1.2 mm、或約0.4 mm至約1.1 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內之核心粒子。在實施例中，核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少90重量%的粒度在約0.5 mm至約0.71 mm範圍內的核心粒子。在實施例中，複數個CTN珠粒可具有約0.2 mm至約2.8 mm範圍內之中值粒度(直徑)。舉例而言，複數個CTN珠粒可具有在約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內之中值粒徑(直徑)。在實施例中，複數個CTN珠粒可具有在約0.5 mm至約0.71 mm範圍內之中值粒度(直徑)。

【0057】 核心粒子中CTN之量可為約5 wt.%至約95 wt.%範圍內之量。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈在約5 wt.%至約75 wt.%範圍內之量的CTN。舉例而言，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈約5 wt.%至約70 wt.%、或約10 wt.%至約70 wt.%、或約20 wt.%至約60 wt.%、或約30 wt.%至約60 wt.%、或約40 wt.%至約60 wt.%、或約45 wt.%至約55 wt.%範圍內之量的CTN。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈在約45 wt.%至約55 wt.%範圍內之量的CTN。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈約50 wt.%之量的CTN。舉例而言，立即釋放珠粒可包括

核心粒子，該核心粒子包括呈約10 wt.%或約50 wt.%之量的CTN。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈在約25 wt.%至約95 wt.%範圍內之量的CTN。舉例而言，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括在約25 wt.%至約90 wt.%、或約35 wt.%至約90 wt.%、或約45 wt.%至約90 wt.%、或約50 wt.%至約85 wt.%、或約60 wt.%至約85 wt.%、或約75 wt.%至約85 wt.%、或約50 wt.%、約60 wt.%、約70 wt.%或約80 wt.%範圍內之量的CTN。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈在約75 wt.%至約85 wt.%範圍內之量的CTN。在實施例中，複數個CTN珠粒之至少一部分包括核心粒子，該等核心粒子包括呈約80 wt.%之量的CTN。舉例而言，持續釋放珠粒可包括核心粒子，該核心粒子包括呈約80 wt.%之量的CTN。舉例而言，延遲釋放珠粒包括核心粒子，該核心粒子包括呈約80重量%範圍內的量的CTN。

【0058】 本文所揭示之核心粒子包括賦形劑。在實施例中，賦形劑包括一或多種選自以下之材料：填充劑、黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物塗層、潤滑劑、崩解劑及塑化劑。在實施例中，賦形劑可包括一或多種選自以下之材料：填充劑、黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物塗層及塑化劑。在實施例中，賦形劑可包括填充劑及黏合劑。在實施例中，賦形劑可包括黏合劑及聚合物塗層。在實施例中，賦形劑可包括填充劑、黏合劑及聚合物塗層。在實施例中，賦形劑可包括填充劑、黏合劑、聚合物塗層及塑化劑。在實施例中，醫藥調配物可不含崩解劑。在實施例中，含有醫藥調配物之劑型可不含崩解劑。

【0059】 填充劑可包括(但不限於)乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、微

晶纖維素、微細纖維素、甘露糖醇、山梨糖醇、磷酸氫鈣、矽酸鋁、非晶形矽石及氯化鈉、澱粉及磷酸氫二鈣脫水物。在一類實施例中，填充物並非水溶性的，儘管其可吸收水。在一類實施例中，填充劑為滾圓助劑。滾圓助劑可包括例如以下中之一者或多者：交聯聚維酮、角叉菜膠、聚葡萄胺糖、果膠酯酸、甘油酯、β-CD、纖維素衍生物、微晶纖維素、粉末纖維素、polyplasdone交聯聚維酮及聚氧化乙烯。在一類型實施例中，填充劑包括微晶纖維素。

【0060】 黏合劑可包括(但不限於)纖維素醚、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、丙基纖維素、羥丙基纖維素、低取代之羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素，例如羥丙甲纖維素2910，即與可購自Sigma或DuPont™的羥丙基甲基纖維素HPMC相同的METHOCEL™ E-5 [CAS 9004-65-3])、羧甲基纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉、阿拉伯膠、黃蓍、明膠、聚乙烯吡咯啶酮(聚維酮，PVP)、交聯聚乙烯吡咯啶酮、海藻酸鈉、微晶纖維素及低取代之羥丙基纖維素。在一類實施例中，黏合劑係選自濕黏合劑。在一類實施例中，黏合劑係選自纖維素醚，例如羥丙甲纖維素。

【0061】 界面活性劑可包括(但不限於)陰離子界面活性劑，包括月桂基硫酸鈉、去氧膽酸鈉、磺基丁二酸鈉二辛酯及硬脂醯反丁烯二酸鈉；非離子界面活性劑，包括聚氧化乙烯醚及聚山梨醇酯80；及陽離子界面活性劑，包括四級銨化合物。在一類實施例中，界面活性劑係選自陰離子界面活性劑，例如月桂基硫酸鈉。

【0062】 崩解劑可包括(但不限於)澱粉、交聯羧甲纖維素鈉(sodium cross-linked carboxymethyl cellulose/croscarmellose sodium)、交聯羧甲

纖維素鈣、交聯聚乙烯吡咯啶酮及羥基乙酸澱粉鈉、低取代之羥丙基纖維素及羥丙基澱粉。

【0063】 助滑劑可包括(但不限於)各種分子量之聚乙二醇、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、矽酸鈣、煙霧狀二氧化矽、碳酸鎂、月桂基硫酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸、棕櫚酸、鯨蠟醇、油脂劑(stearol)及滑石。

【0064】 助滑劑可包括(但不限於)硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋁及矽化滑石。

【0065】 在實施例中，賦形劑可包括一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素)、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(例如可購自Sigma的Kollicoat™ IR CAS 96734-39-3)及矽石。在實施例中，賦形劑可包括微晶纖維素及甘露糖醇。在實施例中，賦形劑可包括微晶纖維素、滑石、羥丙甲纖維素及聚山梨醇酯80。在實施例中，賦形劑可包括微晶纖維素。在實施例中，核心粒子可包括含有微晶纖維素之賦形劑。

【0066】 核心粒子中填充劑的量不受特定限制。在實施例中，填充劑(例如微晶纖維素)之量可在約10 wt.%至約90 wt.%、約10 wt.%至約75 wt.%、或約10 wt.%至約60 wt.%、或至少10 wt.%、或至少15 wt.%、例如約20 wt.%、或約30 wt.%、或約40 wt.%、或約50 wt.%範圍內。

【0067】 核心粒子中黏合劑的量不受特定限制。在實施例中，黏合劑(例如羥丙甲纖維素及/或聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物)的量可在約1 wt.%至約10 wt.%、或約2 wt.%至約8 wt.%、或約4 wt.%至約6 wt.%範圍內，例如約5 wt.%。

【0068】 核心粒子中例如作為加工助劑的界面活性劑之量不受特定限制。在實施例中，界面活性劑(例如微晶纖維素)的量可在約0.1 wt.%至約1 wt.%、或約0.2 wt.%至約0.8 wt.%、或約0.4 wt.%至約0.6 wt.%範圍內，例如約0.5 wt.%。

【0069】

包衣

本文所揭示之醫藥調配物之一類實施例包括複數個珠粒，其中複數個珠粒之至少一部分被塗佈。在實施例中，複數個珠粒之至少一部分可能未經塗佈。在實施例中，包衣可為一或多種選自以下之包衣：延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣。在實施例中，複數個珠粒之至少一部分可包括延遲釋放包衣。在實施例中，複數個珠粒之至少一部分可包括持續釋放包衣。在實施例中，複數個珠粒之至少一部分可包括延遲持續釋放包衣。

【0070】 本文中所揭示之包衣材料(例如，聚合物)可為延遲釋放包衣。在實施例中，延遲釋放包衣可為如下包衣：將溶解於pH水準高於胃之pH水準(例如pH 4.5或更大)之腸液中，諸如溶解於小腸內，且因此允許活性物質在小腸或小腸之後的區域中釋放，且實質上不在胃腸道上部釋放。在一類實施例中，腸溶材料開始在pH介於約4.5至約5.5之間的水溶液中溶解。在另一類實施例中，延遲釋放材料快速溶解於pH約5的水溶液中。在另一類實施例中，延遲釋放材料快速溶解於pH約5.5的水溶液中。舉例而言，可選擇pH敏感材料以使得其將不經歷顯著溶解直至該劑型已自胃清空。小腸之pH在十二指腸球中自約4.5逐漸增加至約6.5，在小腸之遠端部分(回腸)中逐漸增加至約7.2。在另一類實施例中，延遲釋放材料將

在至少7、或至少7.2、或至少7.4之pH下溶解，以在小腸之遠端部分或結腸中靶向釋放。在另一類實施例中，延遲釋放材料不溶於水及胃液中，但實際上將膨脹以提供CTN活性物可擴散穿過之膜。亦可選擇不溶聚合物以使得其在特定pH臨限值下，例如在至少7、或至少7.2、或至少7.4之pH下膨脹，以例如在小腸之遠端部分或結腸中靶向釋放。

【0071】 延遲釋放包衣材料可包括(但不限於)以下中之一或多者：交聯聚乙烯吡咯啶酮；非交聯聚乙烯吡咯啶酮；鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸纖維素；乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、乙酸苯偏三酸纖維素；澱粉乙酸酯鄰苯二甲酸酯；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯；羧甲基纖維素；鄰苯二甲酸甲基纖維素；丁二酸甲基纖維素；鄰苯二甲酸丁二酸甲基纖維素；甲基纖維素鄰苯二甲酸半酯；丁二酸乙基纖維素；羧甲基醯胺；甲基丙烯酸鉀與二乙烯苯之共聚物；聚乙烯醇；聚氧化乙烯二醇；聚乙二醇；海藻酸鈉；半乳甘露聚糖(galactomannone)；羧基聚亞甲基；羧甲基澱粉鈉；丙烯酸及/或甲基丙烯酸與選自以下之單體的共聚物：甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸苯脂、丙烯酸甲酯、丙烯酸異丙酯、丙烯酸異丁酯或丙烯酸十八烷酯，例如EUDRAGIT™-L及-S序列，包括可購自Evonik Industries of Essen, North Rhine-Westphalia, Germany之L 100-55、L 30 D-55、L 100、S 100、L 12.5及S 12.5；聚乙酸乙烯酯；脂肪；油；蠟；脂肪醇；蟲膠；玉米蛋白；麩質；丙烯酸乙酯-順丁烯二酸酐共聚物；順丁烯二酸酐-乙烯基甲基醚共聚物；苯乙烯-順丁烯二酸共聚物；2-乙基-己基-丙烯酸酯順丁烯二酸酐；丁烯酸-乙酸乙烯

酯共聚物；麩醯胺酸(glutaminic acid)/麩胺酸酯共聚物；甘油單辛酸羧甲基乙基纖維素；聚精胺酸；聚(乙烯)；聚(丙烯)；聚(環氧乙烷)；聚(對苯二甲酸乙二酯)；聚(乙烯基異丁基乙醚)；聚(氯乙烯)；及聚胺基甲酸酯。亦可使用延遲釋放包衣的組合。在一類實施例中，延遲釋放包衣在7.0或更高、或7.2或更高、或7.4或更高之pH下溶解，例如以在結腸中釋放。舉例而言，延遲釋放包衣可選自甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物。在實施例中，延遲釋放包衣可包括一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯(co-polymerized methacrylic acid/methacrylic acid methyl ester)、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯(co-polymerized methacrylic acid/methyl methacrylate)、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物。在實施例中，延遲釋放包衣可包括一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯的共聚物以及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物。在實施例中，延遲釋放包衣可包括例如莫耳比為約7:3:1的丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(例如Eudragit™ FS 30 D)。Eudragit™ FS 30 D為可購自Evonik Industries之聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) [CAS 26936-24-3]。在其他實施例中，延遲釋放包衣將不包括丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯以及具有四級銨基團之甲基丙烯酸酯的陽離子共聚物(例如Eudragit™ RL及Eudragit™ RS聚合物)。Eudragit™ RL 30 D及

Eudragit™ RS 30 D為可購自Evonik Industries的丙烯酸與具有低含量之四級銨基團的甲基丙烯酸酯之共聚物的水性分散液。

【0072】 在實施例中，延遲釋放包衣亦可提供CTN的持續釋放。在實施例中，延遲釋放包衣將包括陰離子聚合物，視情況包括羧酸根部分。圖7展示基於例如莫耳比約7:3:1之丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(例如Eudragit™ FS 30 D)的延遲釋放包衣亦具有持續釋放功能。在不希望受任何特定理論束縛的情況下，有可能的係，由於聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)聚合物為陰離子型，具有帶負電羧酸根部分(羧基與酯基之比率約為1:10)，且辛那法汀為帶正電荷之二級胺，聚合物可能由於離子相互作用而影響辛那法汀自珠粒之釋放速率。

【0073】 一些延遲釋放包衣之實例揭示於美國專利第5,225,202號中，包括蜂蠟及甘油單硬脂酸酯；蜂蠟、蟲膠及纖維素；以及鯨蠟醇、膏膠及蟲膠，以及蟲膠及硬脂酸(美國專利第2,809,918號)；聚乙酸乙烯酯及乙基纖維素(美國專利第3,835,221號)；以及聚甲基丙烯酸酯之中性共聚物(Eudragit™ L30D) (F. W. Goodhart等人，Pharm. Tech.第64-71頁，1984年4月)；甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物(Eudragit™聚合物)，或含有金屬硬脂酸鹽之聚甲基丙烯酸酯之中性共聚物(Mehta等人，美國專利第4,728,512號及第4,794,001號)。此類包衣包含脂肪與脂肪酸之混合物、蟲膠及蟲膠衍生物及纖維素酸鄰苯二甲酸酯，例如，具有游離羧基含量之彼等包衣。關於適合的腸溶包衣組合物之描述，亦參見雷明頓氏醫藥科學, A. Osol編，Mack Pub. Co., Easton, Pa. (第16版。1980)，第1590-1593頁，及Zeitova等人(美國專利第4,432,966號)。

【0074】 本文所揭示之包衣材料(例如聚合物)可為持續釋放包衣。適合持續釋放材料之非限制性清單包括親水性及/或疏水性材料，諸如樹膠、纖維素醚、丙烯酸樹脂、蛋白質衍生材料、蠟、蟲膠；及油，諸如氫化蓖麻油及氫化植物油。然而，可根據本發明使用能夠賦予CTN之持續釋放的任何醫藥學上可接受之疏水性或親水性持續釋放材料。在實施例中，持續釋放包衣可包括一或多種選自以下之材料：烷基纖維素(諸如乙基纖維素)、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物；及纖維素醚，尤其羥烷基纖維素(尤其羥丙基甲基纖維素)及羧烷基纖維素。較佳丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。在一類實施例中，持續釋放包衣材料不溶於水。

【0075】 在實施例中，持續釋放包衣可包括一或多種選自以下之材料：烷基纖維素(諸如乙基纖維素)、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚羥烷基纖維素(尤其是羥丙基甲基纖維素)及羧烷基纖維素。在實施例中，持續釋放包衣可包括一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯

酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。在實施例中，持續釋放聚合物可包括一或多種選自以下之材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。在實施例中，持續釋放聚合物可包括例如莫耳比約2:1的聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯] (例如Eudragit™ NM 30D)。在實施例中，持續釋放包衣可包括一或多種選自EUDRAGIT™-RL、EUDRAGIT™-RS、EUDRAGIT™-NE及EUDRAGIT™-NM系列的材料，包括可購自Evonik Industries的RL30D、RS30D、NE 30 D、NM 30 D。亦可使用持續釋放包衣的組合。Eudragit™ NM 30D [CAS 9010-88-4]及Eudragit™ NE 30D [CAS 9010-88-2]為可購自Evonik Industries之具有大約30%聚合物含量的基於丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸酯之中性共聚物的水性分散液。在實施例中，持續釋放聚合物可包括乙基纖維素，例如可購自DuPont™之Aquacoat™ ECD 30 D包衣。

【0076】 可將一或多種塑化劑添加至延遲釋放包衣及/或持續釋放包衣中以便增加其柔軟性且降低脆度，如此項技術中已知。適合的塑化劑為此項技術中已知的且包括例如檸檬酸丁酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、PEG (例如PEG 6000)、檸檬酸乙醯基三乙酯及三醋精。在一類實施例中，塑化劑為檸檬酸三乙酯。儘管一些延遲釋放包衣及/或持續釋放包衣係柔性的且不需要添加塑化劑，但更脆性聚合物(例如，Eudragit™ L/S類型、Eudragit™ RL/RS及Eudragit™ FS 30 D)受益於例如按乾燥聚合物質量計在5 wt.%至30 wt.%範圍內之塑化劑，例如約8 wt.%至約12 wt.%的可購自Evonik Industries的PlasACRYL™ T20，一種含有丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯及聚山梨醇酯80的具有約20%固體

含量的抗黏附系統。

【0077】 亦可將一或多種抗黏著劑(抗黏劑)添加至腸溶包衣混合物中以便減小膜之黏性且防止聚結，如此項技術中已知。抗黏著劑包括例如滑石及甘油單硬脂酸酯、煙霧狀二氧化矽(例如可購自Evonik Industries之AEROSIL™ 200)、沈澱二氧化矽(例如SIPERNAT™ PQ)及硬脂酸鎂。抗黏著劑可以例如按乾燥聚合物質量計在約10 wt.%至100 wt.%、或約1 wt.%至約30 wt.%、或約10 wt.%至約50 wt.%、或約10 wt.%至約30 wt.%、或約15 wt.%至約30 wt.%範圍內任何適合的量使用。舉例而言，在一個實施例中，滑石之量按乾燥聚合物質量計在15 wt.%至約30 wt.%範圍內。在另一實施例中，按乾燥聚合物質量計，滑石之量在1 wt.%至約10 wt.%範圍內。

【0078】 如此項技術中已知，亦可將一或多種界面活性劑添加至延遲釋放包衣及/或持續釋放包衣以便改良受質可潤濕性及/或使懸浮液穩定。界面活性劑包括例如聚山梨醇酯80、脫水山梨糖醇單油酸酯及十二烷基硫酸鈉。

【0079】 延遲釋放包衣及/或持續釋放包衣可藉由任何適合的製程形成。包衣製程包括例如鍋包衣、流體床包衣及乾燥包衣(例如熱乾燥包衣及靜電乾燥包衣)。使用溶劑之鍋包衣及流化床包衣為沿用已久的製程。在液體包衣中，腸溶材料及視情況選用之賦形劑(例如顏料、塑化劑及/或抗黏著劑)在有機溶劑或水中混合以形成溶液或分散液。將塗佈溶液或分散液噴霧至鍋包衣機或流化床乾燥器中之固體劑型中且藉由熱空氣乾燥。舉例而言，在Wurster流化床包衣製程中，自流化床設備之底部噴霧塗佈流體，然而在替代方案中，藉由頂噴施加塗佈流體，且在另一替代方案

中，施加切線噴霧。

【0080】 所塗覆的延遲釋放包衣的量足以達成所需釋放特徵。舉例而言，在一個實施例中，因為在0.1 N HCl中2小時之後不釋放10.0 wt.%之藥物，延遲釋放包衣之量將足以滿足延遲釋放劑型之美國藥典(USP)<711>要求(USP 43-NF 38 2S)。在另一態樣中，調配物將足以例如使用USP 43-NF 37 2S章節<711>之溶出方法在緩衝階段釋放至少80%活性物。

【0081】 在一類實施例中，安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt.%。在實施例中，按CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量在約10 wt.%至約50 wt.%、或約10 wt.%至約40 wt.%、或約10 wt.%至約30 wt.%、或約20 wt.%、或約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。在實施例中，按CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣的中值量在約15 wt.%至約45 wt.%範圍內。

【0082】 在一類實施例中，安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為未經塗佈之CTN珠粒總重量的至少5 wt.%。在實施例中，按未經塗佈之CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之持續釋放包衣的中值量在約5 wt.%至約50 wt.%、或約7.5 wt.%至約45 wt.%、或約10 wt.%至約40 wt.%、或約15 wt.%、或約5 wt.%至約40 wt.%、15 wt.%至約40 wt.%、或約20 wt.%至約40 wt.%範圍內。在實施例中，按包衣CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之持續釋放包衣的中值量為約20 wt.%至約40 wt.%。

【0083】 在另一實施例中，按未經塗佈之CTN珠粒之總重量計，安

置於核心粒子上方之持續釋放包衣的中值量為按重量計增加至少5 wt.%。在實施例中，按未經塗佈之CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之持續釋放包衣的中值量在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%、或約5 wt.%至約40 wt.%、15 wt.%至約40 wt.%、或約20 wt.%至約40 wt.%範圍內。在實施例中，按未經塗佈之CTN珠粒之總重量計，安置於核心粒子上方之持續釋放包衣的中值量為約20 wt.%至約40 wt.%。

【0084】 另外的潤滑劑(滑動劑、抗黏著劑)可以粉末形式添加至經塗佈珠粒中。抗黏著劑包括例如滑石、甘油單硬脂酸酯、煙霧狀二氧化矽(例如AEROSIL™ 200)及沈澱二氧化矽(例如SIPERNAT™ PQ)。舉例而言，可將滑石粉末添加至經塗佈珠粒中，例如其量按總珠粒重量計為0.1 wt.%至約3 wt.%。

【0085】 另外，本文所揭示之包衣可進一步包括成孔劑。經由釋放包衣材料釋放CTN之速率可較低且藉由添加成孔劑至包衣來提高。成孔劑通常為親水性聚合物，其溶解於水及/或胃介質中以在包衣中形成孔。可選擇造成孔劑材料之量及類型以影響釋放圖譜且達成所需釋放圖譜。在實施例中，成孔劑可包括一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、d-甘露糖醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣。在實施例中，成孔劑可包括一或多種選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮之材料。在實施例中，成孔劑包括羥丙基甲基纖維素。在實施例中，成孔劑不包括聚乙烯吡咯啶酮。在實施例中，當釋放包衣包括乙基纖維素時，成孔劑不包括聚乙烯吡咯啶酮。成孔劑可以按包衣之總重量計在約5 wt.%

或更多、或約10 wt.%或更多、或約13 wt.%或更多、或約15 wt.%或更多、或約5 wt.%至約20wt.%範圍內之量包括於釋放包衣中。在實施例中，成孔劑之存在量按包衣之總重量計為約15 wt.%，或按包衣之總重量計小於50 wt.%或小於20 wt.%，或在約1 wt.%至約16 wt.%、或約1 wt.%至約12 wt.%範圍內。

【0086】 本文中亦涵蓋，複數個珠粒之至少一部分或全部包括包衣，該包衣僅包括不影響CTN自調配物釋放之可溶聚合物，諸如密封包衣。在實施例中，密封包衣可包括羥丙基甲基纖維素。在實施例中，在其他塗佈之前，核心珠粒可經密封包衣塗佈。在實施例中，核心粒子之至少一部分經密封塗佈。

【0087】 在一些實施例中，醫藥調配物可包括複數個包封在一或多個例如選自膠囊、藥囊及條型包的容器中之CTN珠粒。在實施例中，醫藥調配物包括複數個包封於膠囊中之CTN珠粒。已知軟膠囊及硬膠囊。在一個實施例中，膠囊為硬膠囊，例如明膠膠囊或蔬菜類硬膠囊。

【0088】 因此，舉例而言，組合上述各種特徵之一類實施例包括一種醫藥調配物，其包括複數個CTN珠粒，該等珠粒包括包含CTN及填充劑(視情況包含微晶纖維素及/或甘露糖醇)的核心粒子，其中核心粒子的特徵在於在約0.2 mm至約1.5 mm、或約0.3 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約0.85 mm範圍內的粒度分佈(最大直徑)，且其中核心粒子可包括包圍核心粒子之視情況選用的包衣，其中該複數個CTN珠粒包括立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒。

【0089】 含有根據本文揭示內容之CTN調配物的單位劑型可包括任何適合強度的CTN。舉例而言，單位劑型中之CTN的量可在以下範圍

內：1 mg至1800 mg，例如10 mg至1800 mg，例如25 mg至1800 mg，例如10 mg至1600 mg，例如10 mg至1200 mg，例如50 mg至490 mg，例如50 mg至250 mg，例如50 mg至1200 mg，例如50 mg至1000 mg，例如75 mg至1000 mg，例如75 mg至800 mg，例如75 mg至500 mg，例如100 mg至750 mg，例如100 mg至500 mg，例如100 mg至400 mg，例如100 mg至300 mg，例如100 mg至200 mg。

【0090】

功能特徵

如上文所提及，醫藥調配物或劑型可有利地設計成在例如人類中具有一或多種藥物動力學特徵。本文中之醫藥調配物的特徵可在於在給定時間段內活體外釋放之CTN的量。在醫藥調配物包括立即釋放珠粒之實施例中，CTN或其鹽之至少90%係在0至2小時範圍內之時間自立即釋放珠粒釋放。在醫藥調配物包括持續釋放珠粒之實施例中，CTN之至少90%係在2至6小時範圍內之時間自持續釋放珠粒釋放。在醫藥調配物包括延遲釋放珠粒之實施例中，CTN或其鹽之至少90%係在4至14小時範圍內之時間自延遲釋放珠粒釋放。在醫藥調配物包括延遲持續釋放珠粒之實施例中，CTN或其鹽之至少90%係在4至14小時範圍內之時間自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0091】 在實施例中，調配物或劑型之特徵可在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。在實施例中，在酸培養基中測試2小時，然後在pH 7.4緩衝培養基中測試時，調配物(例如適合於兒科使用之調配物)視情況可具有多相釋放圖譜。舉例而言，當根據USP<711> (在1000 mL 0.1N鹽酸中，在37℃+/-

0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 16小時)來測定時，釋放圖譜可具有多相釋放圖譜，視情況為至少二相釋放圖譜，視情況為至少三相釋放圖譜。此類圖譜的特徵可視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率。在另一類實施例中，此類圖譜的特徵可在於在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率。另外視情況地，釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0092】 本文中之醫藥調配物的特徵可視情況在於提供雙峰活體內吸收圖譜。在實施例中，具有雙峰活體內吸收圖譜之醫藥調配物在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間提供第一辛那法汀血漿C_{max}。在實施例中，由複數個CTN珠粒提供之第一辛那法汀血漿C_{max}在約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。在實施例中，具有雙峰活體內吸收圖譜之醫藥調配物在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間提供第二辛那法汀血漿C_{max}。在實施例中，由複數個CTN珠粒提供之第二辛那法汀血漿C_{max}在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。在實施例中，活體內吸收圖譜具有第一辛那法汀血漿C_{max}及第二辛那法汀血漿C_{max}，其中第一辛那法汀血漿C_{max}與第二辛那法

汀血漿C_{max}隔開1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0093】 如本文所描述之醫藥調配物及其用途可經設計以提供以下藥物動力學圖譜特徵中之一或多者。

【0094】 調配物可使個體中的辛那法汀之血漿濃度相對快速增加，以在相對短時間量內接近或達到治療濃度。因此，舉例而言，調配物可使成年個體在給藥後1小時的辛那法汀血漿濃度(C_{1h})為至少150 ng/mL、或至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL、或在約180 ng/mL至約610 ng/mL、或約200 ng/mL至約590 ng/mL、或約220 ng/mL至約540 ng/mL、或約245 ng/mL至約490 ng/mL範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0095】 調配物可使成年個體在1小時給藥後的個體累積CTN血漿暴露(AUC_{0-1h})為至少30 ng·h/mL、或至少40 ng·h/mL、或至少100 ng·h/mL、或至少200 ng·h/mL，或在約30 ng·h/mL至約500 ng·h/mL、或約32 ng·h/mL至約480 ng·h/mL、或約36 ng·h/mL至約440 ng·h/mL、或約40 ng·h/mL至約400 ng·h/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0096】 調配物可將成年個體中CTN之血漿濃度維持在治療範圍中持續延長時段，以獲得連續功效。因此，舉例而言，調配物可在給藥後2至8小時的時段內提供給藥後CTN血漿濃度，其保持為至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL、或至少300 ng/mL、或至少1000 ng/mL、或至少1500 ng/mL、或在約150 ng/mL至約4125 ng/mL、或約

160 ng/mL至約3960 ng/mL、或約180 ng/mL至約3630 ng/mL、或約200 ng/mL至約3300 ng/mL範圍內；視情況，此類血漿濃度可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0097】 調配物或其用途可使成年個體在給藥後0至8小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-8h})為至少1275 ng·h/mL、或至少1530 ng·h/mL、或至少1700 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1360 ng·h/mL至約6000 ng·h/mL、或約1530 ng·h/mL至約5500 ng·h/mL、或約1700 ng·h/mL至約5000 ng·h/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。調配物可在給藥後2至8小時時段內提供的累積血漿暴露(AUC_{2-8h})為至少1050 ng·h/mL、或至少1120 ng·h/mL、或至少1330 ng·h/mL、或至少2000 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1050 ng·h/mL至約5250 ng·h/mL、或約1120 ng·h/mL至約5040 ng·h/mL、或約1260 ng·h/mL至約4620 ng·h/mL、或約1330 ng·h/mL至約4410 ng·h/mL、或約1400 ng·h/mL至約4200ng·h/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0098】 醫藥調配物或其用途可使成年個體在投與後12小時的血漿中CTN濃度(C_{12h})為至少95 ng·h/mL、或至少160 ng·h/mL、或至少230 ng·h/mL、或至少360 ng·h/mL，或在約95 ng·h/mL至約450 ng·h/mL、或約100 ng·h/mL至約435 ng·h/mL、或約110 ng·h/mL至約400 ng·h/mL、或約30 ng·h/mL至約360 ng·h/mL的範圍內；視情況，此類血漿濃度可以

利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0099】 醫藥調配物或其使用可使成年個體在投與之後12小時之後的CTN血漿濃度相對快速下降，以在投與之後16小時至下一劑之前促使CTN血漿濃度相對較低。因此，舉例而言，在投與後16小時之血漿濃度與投與後12小時之血漿濃度的比率(C_{16h}/C_{12h})可小於1，或為0.75或更小、或為0.5或更小、或為0.3或更小，或在約0.5至0.1範圍內；視情況，此類比率可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0100】 醫藥調配物或其用途可使成年個體在投與後16小時的血漿中CTN濃度為小於375 ng/mL、或小於300 ng/mL、或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL、或小於200 ng/mL、或小於100 ng/mL，或在約60 ng/mL至約375 ng/mL、或約64 ng/mL至約300 ng/mL、或約76 ng/mL至約250 ng/mL、或約80 ng/mL至約300 ng/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。舉例而言，血漿濃度可在此時間相對較低，以在無CTN累積之情況下促進每日一次重複給藥。在另一態樣中，例如當在早晨進行投與時，血漿濃度可在此時間相對較低，以避免一或多種個體之副作用，例如失眠。

【0101】 醫藥調配物或其用途可使成年個體在投與後24小時時段的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少2400 ng·h/mL、或至少2880 ng·h/mL、或至少3200 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL、或至少7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040

ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。醫藥調配物或其用途可使成年個體在投與後48小時時段的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-48h})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/mL、5000 ng·h/mL、或7100 ng·h /mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0102】 醫藥調配物或其用途可使成年個體在投與後時段的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-inf})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/mL、5000 ng·h/mL、或7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h /mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內；視情況，此類暴露可以利用在約145 mg至約185 mg CTN範圍內，例如164.4 mg CTN之劑量強度達成。

【0103】 醫藥調配物或其使用可使成年個體達到最大CTN血漿濃度的時間(t_{max})在約1.5小時至約11小時、或約2.25小時至約10小時、或約2.7小時至約8.8小時、或約3小時至約8小時、或約4小時至約6小時的範圍內。

【0104】 本文所揭示之醫藥調配物之特徵可在於活性醫藥成分

(API) (例如鹽酸辛那法汀)之釋放機制。在實施例中，複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，包括溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。在實施例中，複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。在實施例中，複數個CTN珠粒中之一或多者具有產生擴散釋放機制之多孔基質。在實施例中，複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之擴散釋放機制。在實施例中，複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。在實施例中，如部分上文所揭示，延遲釋放珠粒具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。如本文所使用，術語「多孔基質」係指包含孔基質之不溶性框架。在實施例中，複數個珠粒之至少一部分包括多孔基質。在實施例中，持續釋放珠粒包含多孔基質。

【0105】

兒科用調配物

本文亦涵蓋包括CTN或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥調配物，其中調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。在實施例中，適合於兒科使用之固體口服調配物選自一或多種類型，包含珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠。在實施例中，適合於兒科使用之固體口服調配物包括珠粒，諸如複數個如本文所揭示之CTN珠粒。

【0106】 在實施例中，適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵可在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。在實施例中，在酸培養基中測試2小時，然後在pH 7.4緩衝培養基中測試時，適合於兒科使用之調配物可具有多相釋放圖譜。舉例而言，當根據USP<711> (在1000 mL 0.1 N鹽酸中，在37℃+/-

0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 16小時)測定時，釋放圖譜可具有多相釋放圖譜，視情況為至少二相釋放圖譜，視情況為至少三相釋放圖譜。此類圖譜的特徵可視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率。在另一實施例中，此類圖譜的特徵可在於在3小時標記處釋放約24%至約48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率。另外視情況地，釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0107】 在實施例中，適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個如本文所揭示之辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。在實施例中，適合於兒科使用之固體口服調配物具有在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm範圍內之中值珠粒大小(直徑)。

【0108】

延遲持續釋放圖譜

本文亦涵蓋包含其CTN及賦形劑之醫藥調配物或劑型，其中調配物

呈現活體內延遲持續釋放圖譜。

【0109】 在一類實施例中，調配物為如本文所揭示之固體口服調配物及/或半固體口服調配物。在實施例中，調配物可包含核心及安置於核心上方之包衣。在實施例中，包衣之特徵可在於pH依賴性溶出觸發劑。在實施例中，安置於核心上方之包衣在至少為7，視情況在約7至約8之範圍內，視情況在約7.2至約7.6之範圍內之pH下開始溶解。在實施例中，包衣在約7.2至約7.6範圍內之pH下開始溶解。在實施例中，包衣在約7.4之pH下開始溶解。在實施例中，包衣可包括陰離子聚合物。在實施例中，包衣可包含甲基丙烯酸聚合物。在實施例中，包衣包含一或多種選自以下之聚合物：共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸。在實施例中，一或多種聚合物係選自甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物。在實施例中，包衣包含丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(例如莫耳比約7:3:1)，例如Eudragit™ FS 30 D。在實施例中，延遲釋放包衣亦可提供CTN的持續釋放。在實施例中，延遲釋放包衣將包括陰離子聚合物，視情況包括羧酸根部分。圖7展示基於例如莫耳比約7:3:1之丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(例如Eudragit™ FS 30 D)的延遲釋放包衣亦具有持續釋放功能。在不希望受任何特定理論束縛的情況下，有可能的係，由於聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)聚合物為陰離子型，具有帶負電羧酸根部分(羧基與酯基之比率約為1:10)，且辛那法汀為帶正電荷之二級胺，聚合物可能由於離子相互作用而影響辛那法汀自珠粒之釋放速率。在包括立即釋放區(例如珠粒)、持續釋放區(例如珠粒)及具

有延遲釋放態樣的第三區(例如珠粒)的實施例中，延遲釋放區或珠粒可沒有或實質上沒有持續釋放態樣。此類型之實施例可經設計使得CTN給藥之後的消除期未過度延伸，例如使得12小時給藥後CTN之血漿濃度小於250 ng/mL、或220 ng/mL或更小、或200 ng/mL或更小、或180 ng/mL或更小，如上文所描述。

【0110】

製造方法

包括CTN之區或核心粒子可藉由任何適合之製程形成。在一個實施例中，核心粒子係藉由對CTN與賦形劑之混合物造粒且將所得顆粒研磨至所需粒度範圍，視情況進一步藉由篩分至所選粒度範圍而形成。核心粒子可藉由擠壓及滾圓CTN與賦形劑的混合物而形成。粒製程可例如包括流化床造粒、濕式造粒、熱熔造粒及噴霧凝結。其他製程包括結塊及輥壓。如此項技術中已知，待造粒之混合物可首先經乾混。在擠壓之前，可將乾混無水成分與水混合。在另一類實施例中，惰性種子，諸如獨特種子(non-pareil seed)或滾圓微晶纖維素種子，可塗佈有包括CTN及黏合劑之混合物以在惰性種子上方形成包括CTN之包衣區。獲自滾圓機之濕珠粒可在流化床處理器中乾燥至所需水分含量，且視情況熱固化。在乾燥及固化製程結束時，視需要可將珠粒與防黏著劑摻合在一起，視情況藉由在環境溫度下在同一氣流中使防黏劑流體化來改良操作。

【0111】 具體涵蓋之方法包括製造包括CTN之醫藥調配物的方法，其包括將CTN與黏合劑混配以製造包括具有限定粒度範圍之CTN的粒子，及將包衣安置於該等粒子之至少一部分上。在實施例中，混配包括擠壓。在實施例中，混配可進一步包括在擠壓之後滾圓。擠壓機篩選及滾圓

機之選擇可在乾燥之前測定所需珠粒大小。在實施例中，CTN粒子可在滾圓之後乾燥。舉例而言，該製程可包括：濕潤CTN與賦形劑之粉末混合物；經由擠壓形成擠出物；經由滾圓使擠出物斷裂及圓化成圓形粒子；及乾燥成品粒子。防黏著劑可施加至粒子。

【0112】 已發現，擠壓及滾圓CTN與賦形劑的混合物可提供具有如本文所描述的核心粒度分佈及一或多種其他所需特性的所需核心粒子。在實施例中，由於較少使用不會對個體造成所需藥理學影響的所添加賦形劑，擠壓及滾圓辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽與如本文所揭示之賦形劑的混合物可提供具有較低的核心粒子總重量的高載藥量(例如按核心粒子之總重量計80 wt.%)，因此減少藥物之總「佔據面積」。在實施例中，擠壓及滾圓辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽與如本文所揭示之賦形劑的混合物可提供一種便捷的藉由使用不同擠壓篩選，用相同量API及賦形劑改變粒度分佈的方式。在實施例中，由於安置於核心粒子上方的包衣重量增加的均一性，所以擠壓及滾圓辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽與如本文所揭示之賦形劑的混合物可提供藥品的均勻溶出。在實施例中，擠壓及滾圓辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽與如本文所揭示之賦形劑的混合物可提供用於兒科病學之調配物。

【0113】 如上文結合核心粒子之描述所述，該方法可包括以下步驟：在塗佈之前(例如藉由篩分)分選核心粒子以將粒子保持在預定尺大小範圍內，例如在約0.2 mm至約2.8 mm、或約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍或上文關於核心粒子所描述的任何範圍內的大小。

【0114】 在擠壓及滾圓製程中，可單獨地或以其一或多種組合形式

採用以下視情況選用之特徵。可將水用作造粒劑。微結晶纖維素可作為滾圓助劑用於核心粒子中。低取代之羥丙基纖維素亦稱為滾圓助劑。

【0115】 在實施例中，該方法可進一步包括塗佈經乾燥之核心粒子。在實施例中，可使用流化床處理器塗覆包衣。在實施例中，在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。

【0116】 珠粒及/或填充膠囊可以與乾燥劑一起儲存。珠粒及/或填充膠囊可與脫氧劑一起儲存。

【0117】 可使用流化床處理器進行塗佈製程，諸如密封塗佈製程。密封包衣係視情況選用的。在本文描述中，通常在塗佈珠粒時，珠粒之未經塗佈之部分稱為珠粒核心；然而未經塗佈之珠粒核心亦可視為珠粒本身。在下文所描述之實例中，80 wt.%活性CTN珠粒核心在後續用SR及DR包衣塗佈之前經密封塗佈，而在彼等實例中10 wt.%及50 wt.%活性CTN珠粒未經塗佈。可在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液，且隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量，且必要時熱固化。密封塗佈聚合物可以選自實質上不影響活性物自珠粒之釋放特性且較佳使珠粒核心在經塗佈後具有光滑外表面的任何材料。適合材料之實例包括親水性聚合物，例如親水性纖維素醚，例如羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素。其他聚合物包括聚乙烯吡咯啶酮及聚乙二醇(PEG)，尤其聚乙二醇20000。

【0118】 持續釋放包衣及延遲釋放包衣的塗覆可使用流化床處理器進行，以例如達到按重量計增加的包衣重量。在此製程中，在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後可將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量，且必要時進行熱固化。

【0119】 視所需產物強度、一或多個區的數量或調配物類型而定，例如立即釋放區(例如10%或50%珠粒)以及SR區及/或DR區(例如經SR塗佈之珠粒及經DR塗佈之珠粒)可例如藉由使用多珠粒填充及囊封機囊封至適當膠囊殼中來進行包裝。在一類實施例中，複數個CTN珠粒可包封於膠囊殼中。在實施例中，使用自動囊封機將複數個CTN珠粒包封於膠囊殼中。在實施例中，囊封製程涉及視需要用適當填充重量對照依序填充一或多種選自立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒的珠粒類型。在填充珠粒組分之後，將膠囊封閉至所需膠囊高度。

【0120】 舉例而言，組合上述各種參數之方法之一個實施例包括一種製備包括CTN珠粒之醫藥劑型的方法，其包括：形成包含CTN及賦形劑(視情況微晶纖維素)之濕塊狀物；擠壓及滾圓包括CTN及賦形劑之濕塊狀物以製造核心粒子；按目標粒度範圍(視情況0.7 mm至2.5 mm)分選核心粒子；視情況用聚合物塗佈經分選核心粒子以形成包含核心粒子及在該核心粒子上方之釋放膜的珠粒；及按目標粒度範圍(視情況0.7 mm至2.5 mm)分選珠粒粒子。

【0121】

治療/使用方法

本發明亦提供使用本文之描述的調配物或劑型的治療方法或根據本文之描述的調配物或劑型的使用方法，其包含向有需要之動物個體投與有效量的根據本文之描述的調配物或劑型。在實施例中，動物個體為有需要之哺乳動物個體。在實施例中，哺乳動物個體為有需要人類。調配物或劑型可與一或多種另外的精神治療劑一起投與。該一或多種另外的精神治療劑可分開投與，或併入至本文所描述之調配物或劑型中。該一或多種另外

的精神治療劑可伴隨CTN投與或以不同頻率或給藥時程投與。

【0122】 調配物或劑型可投與至動物，例如哺乳動物個體，例如人類患者，以抑制去甲腎上腺素再吸收及/或多巴胺再吸收及/或血清素再吸收。調配物或劑型可投與至動物，例如哺乳動物個體，例如人類患者，以治療或預防藉由抑制去甲腎上腺素再吸收及/或多巴胺再吸收及/或血清素再吸收而緩解的病症之一或多種症狀。在某些實施例中，「治療(treatment/treating)」係指改善病症之一或多種症狀，其中該一或多種症狀係藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收來緩解。在其他實施例中，「治療」係指改善至少一個與病症相關之可量測身體參數。在又一實施例中，「治療」係指抑制或降低藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解之病症(或其一或多個症狀)的進展或嚴重程度，例如基於身體、生理及/或心理參數而辨別。如本文所描述之調配物或劑型視情況可用於藉由抑制去甲腎上腺素及/或多巴胺及/或血清素再吸收來延遲病症(或其一或多個症狀)之發作。

【0123】 如本文所描述之調配物或劑型及/或如本文所使用之另外精神治療劑的「有效量」、「治療量」、「治療有效量」或「有效劑量」意指足以在個體(例如人類個體)中引發所需藥理學或治療作用的如本文所描述之活性化合物的有效量或劑量。在治療劑用於ADHD或藥物濫用之情況下，此等術語最常係指指定病症之一或多種症狀的出現、出現頻率或嚴重程度顯著降低，該指定病症包括與目標病症相關或由目標病症引起之神經及/或精神症狀、疾病或病狀之任何組合。

【0124】 本文中之調配物或劑型可以基於個體體重之量投與或加以標記以進行該投與。本文之調配物或劑型可以每天0.5 mg/kg至20

mg/kg，例如每天1 mg/kg至15 mg/kg，例如每天1 mg/kg至10 mg/kg，例如每天2 mg/kg至20 mg/kg，例如每天2 mg/kg至10 mg/kg，例如每天3 mg/kg至15 mg/kg範圍內之CTN或每天約1.5 mg/kg之CTN或其醫藥學上可接受之鹽(例如HCl鹽)的量投與，或加以標記以進行該投與。實施例可包括每天約1.43 mg/kg至5.71 mg/kg、每天約2.86 mg/kg至5.71 mg/kg、每天約1.5 mg/kg至約6 mg/kg或每天約3 mg/kg至6 mg/kg。必要時，可以分次劑量進行投與。在另一態樣中，本文所描述之調配物或劑型可包括CTN或其醫藥學上可接受之鹽(例如HCl鹽)，其每天投與(或標記用於投與)一次、兩次、三次或四次的量在約10至約25 mg、或約30 mg至約50 mg、或約25 mg至約150 mg、或約50 mg至約100 mg、或約100至約250 mg、或約250至約500 mg的範圍內。可每日一次或兩次投與約50至75 mg、約100至200 mg、約250至400 mg或約400至600 mg之劑量，或加以標記以進行該投與。可每日一次投與約100至300 mg之劑量，或加以標記以進行投與。可每日一次在早晨投與約100至300 mg之劑量，或加以標記以進行該投與。可每日一次投與約40至330 mg之劑量，或加以標記以進行該投與。可每日一次在早晨投與約40至330 mg之劑量，或加以標記以進行該投與。特定劑型量可包括41.1 mg、82.2 mg、123.3 mg、164.4 mg、246.6 mg及328.8 mg。

【0125】 體重小於20 kg之個體可以每天41.1 mg之CTN劑量開始。體重為20 kg至小於35 kg之個體可以82.2 mg/天之劑量開始。體重為35 kg至50 kg之個體可以每天123.3 mg之劑量開始。體重大於50 kg之個體可以164.4 mg之劑量開始。給藥可以初始給藥量之25%、或50%、或75%、或100%之增量增加。舉例而言，除非進一步增加，否則接受164.4毫克/天

之初始劑量的個體可針對205.5毫克/天的後續持續劑量增加41.1 mg的量；在另一態樣中，增加可達82.2 mg；在另一態樣中，增加可達123.3 mg，或在另一態樣中，增加可達164.4毫克/天。

【0126】 本文所描述之調配物或劑型可用於治療多種病狀，包括例如注意力不足/過動症(attention-deficit/hyperactivity disorder；ADHD)、重度抑鬱症(Major Depressive Disorder)、吸菸及尼古丁依賴及暴食性飲食失調(Binge Eating Disorder)。

【0127】 ADHD之特徵在於難以保持注意力集中、難以控制行為、衝動、錯亂及過動(過度活躍)之症狀。在兒童及成人兩者中基於Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第四版(2000), 正文修訂(DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, Washington, D.C中描述之標準診斷出ADHD。DSM-IV-TR標準描述ADHD之三種亞型：過動衝動為主型的注意力不足過動症亞型；注意力缺陷為主型的注意力不足過動症亞型(亦稱作注意力不足症或ADD)；及組合型注意力不足過動症亞型。在注意力缺陷主型中，個人可具有六種或更多種以下破壞性及與年齡不稱的症狀：難以注意細節、難以專注於任務、難以服從指令、難以組織活動、難以跟上對話、容易分心以及日常生活健忘。在過動衝動主型中，個人可具有六種或更多種以下破壞性及與年齡不稱的症狀：經常煩躁、不妥的來回跑動、難以靜下來或享受悠閒活動、話多、貿然作答、不按秩序並打斷他人。在組合型中，可存在注意力缺陷及過動衝動行為。(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷或其醫藥學上可接受之鹽在治療ADHD之所有亞型中有效，在治療成人及幼兒ADHD中均有效。(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷或其醫藥學上可接受之鹽在治

療ADHD同源病症方面同樣有效，諸如不明確型(NOS)注意力不足/過動症(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder not otherwise specified)；行為障礙(Conduct Disorder)；對立違抗性障礙(Oppositional Defiant Disorder)；及不明確型(NOS)分裂性行為異常(Disruptive Behavior Disorder not otherwise specified)。

【0128】本文所描述之調配物或劑型可用於治療患有X脆折相關病症之患者之自閉症系列障礙(autism spectrum disorder)。如本文所用，「自閉症系列障礙」包括自閉性障礙(典型自閉症)、阿斯伯格氏症(Asperger's disorder)(阿斯伯格症候群)、不明確的廣泛性發育障礙(pervasive developmental disorder not otherwise specified；PDD-NOS)、雷特氏症(Rett's disorder)(雷特症候群)及兒童期崩解症(childhood disintegrative disorder；CDD)。

【0129】本文所描述之調配物或劑型可用於治療X脆折相關病症。X脆折相關病症為可以多種方式影響個體之一類基因病狀。三種X脆折相關病症係X脆折症候群(fragile X syndrome；FXS)、X脆折相關震顫/共濟失調症候群(fragile X-associated tremor/ataxia syndrome；FXTAS)及X脆折相關原發性卵巢功能不全(fragile X-associated primary ovarian insufficiency；FXPOI)。病狀皆由位於X染色體上之X脆折智力遲鈍1(FMR1)基因之變化引起。

【0130】本文所描述之調配物或劑型可用於治療暴食性飲食失調。暴食性飲食失調涉及暴食症之反覆發作。暴食症發作可涵蓋在不連續時間段內(例如，在任何2小時時段內)進食比大部分人群在類似時間段內及在類似情況下進食多的食物量及在發作期間缺乏對進食的控制(例如，一種

無法停止進食或控制進食什麼或進食多少的感覺)。暴食症發作亦可涵蓋以下中之三者(或更多者):進食速度比正常進食快得多;進食直至感覺飽得不舒服;當身體未感覺到饑餓時仍進食大量食物,因為吃得太多感到尷尬而獨自進食;以及在過量進食之後對自己感到厭惡、沮喪或極其內疚。暴食性飲食失調亦可涵蓋關於暴食症之明顯痛苦。暴食症可平均至少一週一次地發生,持續三個月。暴食症與不當補償性行為(例如催吐)的反覆使用無關。

【0131】 本文所描述之調配物、劑型及相關方法可用於哺乳動物個體,例如人類患者,以治療或預防已藉由抑制多巴胺再吸收及/或去甲腎上腺素再吸收及/或血清素再吸收而緩解的CNS病症之一或多種症狀。在實施例中,「治療」係指改善CNS病症之一或多種症狀,其中該一或多種症狀係藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收來緩解。在其他實施例中,「治療」可係指改善至少一個與CNS病症相關之可量測身體參數。在又一實施例中,「治療」可係指抑制或降低已藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解之CNS病症(或其一或多個症狀)的進展或嚴重程度,例如,如基於身體、生理及/或心理參數而辨別。在其他實施例中,「治療」係指延遲已藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收緩解之CNS病症(或其一或多種症狀)之發作。

【0132】 本文所描述之調配物、劑型及相關方法可在哺乳動物個體(例如人類患者)中用作針對藉已由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收緩解的CNS病症(或其一或多種症狀)之預防性或防治性治療。如本文所用,「預防(prevention/preventing)」及防治可指個體將患上CNS病症或其一或多個症狀之風險或可能性降低,該風險或可能性在個體

中藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而降低。或者，一旦個體已治癒、恢復至正常狀態或處於個體CNS病症減輕狀態，預防及防治可與個體之CNS病症或其症狀復發的風險降低相關。本文所描述之調配物、劑型及相關方法可用作對個體之預防性措施。能夠在此情形下進行防治性治療之個體可具有對能夠藉由抑制多巴胺及/或血清素及/或去甲腎上腺素再吸收治療之CNS病症的遺傳傾向性，諸如大腦中生物化學不平衡之家族病史，或具有對藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解之病症的非遺傳傾向性。

【0133】 本文所描述之調配物、劑型及相關方法可用於治療或預防藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解的內源性病症。此類病症包括(但不限於)注意力不足症、抑鬱症、焦慮症、肥胖、帕金森氏病、抽動障礙及成癮症。

【0134】 藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解之病症不限於本文所描述之特定病症，且將理解或容易確定本文所描述之調配物、劑型及相關方法以提供用於治療及/或預防大範圍之其他CNS病症及相關症狀的有效治療劑。舉例而言，本文所描述之調配物、劑型及相關方法可提供用於治療及/或預防以下之有前景的候選：注意力不足過動症及相關症狀，以及酒精濫用形式及症狀、藥物濫用、強迫症、學習障礙、閱讀問題、賭博成癮、躁狂症狀、恐懼症、焦慮發作、對立違抗性障礙、行為障礙、在學校的學術問題、抽菸、異常性行為、分裂症行為、軀體化、抑鬱、睡眠障礙、一般性焦慮、口吃及抽動障礙(參見例如美國專利第6,132,724號)。與基礎CNS病症無關的此等及其他症狀各自係調配物、劑型及相關方法之前瞻性治療目標，其藉由抑制多巴胺及/或去

甲腎上腺素及/或血清素再吸收來介導治療益處。預期採用本文所描述之調配物、劑型及相關方法進行治療的其他CNS病症描述於例如Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994中。根據本發明之進行治療及/或預防之此等目標病症包括(但不限於)注意力缺陷為主型的注意力不足/過動症；過動衝動為主型的注意力不足/過動症；組合型注意力不足/過動症；不明確型(NOS)注意力不足/過動症、行為障礙；對立違抗性障礙；及不明確型(NOS)分裂性行為異常。

【0135】 能夠用本文所描述之調配物、劑型及相關方法進行治療及/或預防之抑鬱症包括(但不限於)復發性重度抑鬱症；精神抑鬱症；不明確型(NOS)抑鬱症；及單次發作型重度抑鬱症。

【0136】 能夠採用本文所描述之調配物、劑型及相關方法進行治療及/或預防的成癮症包括(但不限於)進食障礙、衝動控制病症、酒精相關病症、尼古丁相關病症、安非他命相關病症、大麻相關病症、可卡因相關病症、致幻劑使用障礙、吸入劑相關病症及類鴉片相關病症，其全部均進一步如下所列進行次分類。

【0137】 進食障礙包括(但不限於)非催吐型神經性貪食症；催吐型神經性貪食症；及不明確型(NOS)進食障礙。

【0138】 衝動控制障礙包括(但不限於)間歇暴怒症(Intermittent Explosive Disorder)、盜竊癖(Kleptomania)、縱火癖(Pyromania)、病態性賭博、拔毛癖(Trichotillomania)及不明確型(NOS)衝動控制障礙。

【0139】 酒精相關病症包括(但不限於)酒精誘導之精神病性障礙伴

妄想；酒精濫用；酒精中毒；酒精戒斷；酒精中毒性譫妄；酒精戒斷性譫妄；酒精誘導之持久性癡呆；酒精誘導之持久健忘症；酒精依賴；酒精誘導之精神病性障礙伴幻覺；酒精誘導之情緒障礙；酒精誘導之焦慮症；酒精誘導之性功能障礙；酒精誘導之睡眠障礙；不明確型(NOS)酒精相關病症；酒精中毒；及酒精戒斷。

【0140】 尼古丁相關病症包括(但不限於)尼古丁依賴、尼古丁戒斷及不明確型(NOS)尼古丁相關病症。

【0141】 安非他命相關病症包括(但不限於)安非他命依賴、安非他命濫用、安非他命中毒、安非他命戒斷、安非他命中毒性譫妄、安非他命誘導之精神病性障礙伴妄想、安非他命誘導之精神病性障礙伴幻覺、安非他命誘導之情緒障礙、安非他命誘導之焦慮症、安非他命誘導之性功能障礙、安非他命誘導之睡眠障礙、不明確型(NOS)安非他命相關病症、安非他命中毒及安非他命戒斷。

【0142】 大麻相關病症包括(但不限於)大麻依賴；大麻濫用；大麻中毒；大麻中毒性譫妄；大麻誘導之精神病性障礙伴妄想；大麻誘導之精神病性障礙伴幻覺；大麻誘導之焦慮症；不明確型(NOS)大麻相關病症；及大麻中毒。

【0143】 可卡因相關病症包括(但不限於)可卡因依賴、可卡因濫用、可卡因中毒、可卡因戒斷、可卡因中毒性譫妄、可卡因誘導之精神病性障礙伴妄想、可卡因誘導之精神病性障礙伴幻覺、可卡因誘導之情緒障礙、可卡因誘導之焦慮症、可卡因誘導之性功能障礙、可卡因誘導之睡眠障礙、不明確型(NOS)可卡因相關病症、可卡因中毒及可卡因戒斷。

【0144】 致幻劑使用障礙包括(但不限於)致幻劑依賴、致幻劑濫

用、致幻劑中毒、致幻劑戒斷、致幻劑中毒性譫妄、致幻劑誘導之精神病性障礙伴妄想、致幻劑誘導之精神病性障礙伴幻覺、致幻劑誘導之情緒障礙、致幻劑誘導之焦慮症、致幻劑誘導之性功能障礙、致幻劑誘導之睡眠障礙、不明確型(NOS)致幻劑相關病症、致幻劑中毒及致幻劑持久性知覺障礙(閃回)。

【0145】 吸入劑相關病症包括(但不限於)吸入劑依賴；吸入劑濫用；吸入劑中毒；吸入劑中毒性譫妄；吸入劑誘導之精神病性障礙伴妄想；吸入劑誘導之精神病性障礙伴幻覺；吸入劑誘導之焦慮症；不明確型(NOS)吸入劑相關病症；及吸入劑中毒。

【0146】 類鴉片相關病症包括(但不限於)類鴉片依賴、類鴉片濫用、類鴉片中毒、類鴉片中毒性譫妄、類鴉片誘導之精神病性障礙伴妄想、類鴉片誘導之精神病性障礙伴幻覺、類鴉片誘導之焦慮症、不明確型(NOS)類鴉片相關病症、類鴉片中毒及類鴉片戒斷(Opioid Withdrawal)。

【0147】 抽動障礙包括(但不限於)妥瑞氏症(Tourette's Disorder)、慢性運動或發聲抽動障礙(Chronic Motor or Vocal Tic Disorder)、暫時性抽動障礙、不明確(NOS)抽動障礙、口吃、自閉性障礙及軀體化障礙。

【0148】 藉助於其多次再吸收抑制活性，本文所描述之調配物、劑型及相關方法因此適用於廣泛範圍之獸醫學及人類醫學應用，尤其適用於治療及/或預防藉由抑制多巴胺及/或去甲腎上腺素及/或血清素再吸收而緩解的各種CNS病症及/或相關症狀。

【0149】 可藉由使用如本文所描述之調配物或劑型緩解之病症不限於本文所述之特定病症，且應瞭解或容易確定提供用於治療及/或預防大範圍之另外的病症及相關症狀的有效藥劑。舉例而言，如本文所描述之調

配物或劑型將提供用於治療及/或預防以下之有前景的候選：認知障礙、躁鬱症、神經性厭食症(anorexia nervosa)、神經性貪食症(bulimia nervosa)、循環情感性精神障礙(cyclothymic disorder)、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、慢性或急性壓力、學習障礙、閱讀問題、賭博成癮、躁狂症狀、恐懼症、焦慮發作、在學校的學術問題、抽菸、異常性行為、分裂症行為、睡眠障礙、口吃(stuttering)、肌肉纖維疼痛(fibromyalgia)及其他類軀體化症精神障礙(somatoform disorder) (包括軀體化障礙(somatization disorder)、轉化症(conversion disorder)、疼痛症(pain disorder)、疑病症(hypochondriasis)、身體畸形恐懼症(body dysmorphic disorder)、未分型類身體症精神障礙(undifferentiated somatoform disorder)及類軀體化症NOS)、失禁(亦即壓力性失禁(stress incontinence)、真性壓力性失禁(genuine stress incontinence)及混合型失禁)、吸入障礙、躁狂症(mania)、偏頭痛(migraine headache)及周邊神經病變(peripheral neuropathy)。本文所描述之調配物或劑型可用於治療或預防美國專利第8,461,196號、第9,839,627號或美國專利申請公開案第2018/0008575A號及第2014/0206740A號中所描述之病症或適應症中之任一者，該等專利中之每一者的內容以引用之方式併入本文中。

【0150】 下文使用所列舉之態樣描述醫藥調配物、治療方法及用途之各種態樣。

【0151】

態樣A

A1. 一種包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒的醫藥調配物，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形

劑。

【0152】 A2. 如A1之醫藥調配物，其中該複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0153】 A3. 如A1至A2中任一者之醫藥調配物，其中該複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0154】 A4. 如A2之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0155】 A5. 如A4之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0156】 A6. 如A1至A5中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒之總重量的至少10 wt.%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%、或約15 wt.%至約45 wt.%範圍內；

或按CTN珠粒之總重量計在約10 wt.%至約50 wt.%、或約10 wt.%至約40 wt.%、或約10 wt.%至約30 wt.%，或約20 wt.%範圍內。

【0157】 A7. 如A1至A6中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、乙基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、具有大約30%聚合物含量的基於丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸酯之中性共聚物的水性分散液[CAS 9010-88-4]、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0158】 A8. 如A1至A7中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子之總重量的至少5 wt.%，或在核心粒子之總重量的約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內；

或在核心粒子之總重量的約5 wt.%至約50 wt.%、或約7.5 wt.%至約45 wt.%、或約10 wt.%至約40 wt.%、或約15 wt.%範圍內；

或在核心粒子之總重量的約5 wt.%至約40 wt.%、約15 wt.%至約40

wt.%、或約20 wt.%至約40 wt.%範圍內。

【0159】 A9. 如A1至A8中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0160】 A10. 如A9之醫藥調配物，其中成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0161】 A11. 如A9之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量按包衣之總重量計在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%；

或小於50 wt.%、或小於20 wt.%、或在約1 wt.%至約16 wt.%、或約1 wt.%至約12 wt.%範圍內。

【0162】 A12. 如A1至A11中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且該複數個珠粒之核心粒子之至少一部分之核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。

【0163】 A13. 如A12之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子之粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約

0.71 mm範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0164】 A14. 如A1至A13中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0165】 A15. 如A1至A14中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0166】 A16. 如A1至A15中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0167】 A17. 如A16之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0168】 A18. 如A1至A17中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0169】 A19. 如A18之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0170】 A20. 如A1至A19中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0171】 A21. 如A20之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0172】 A22. 如A1至A21中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0173】 A23. 如A22之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0174】 A24. 如A1至A23中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0175】 A25. 如A24之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量

份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0176】 A26.如A1至A25中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0177】 A27. 如A26之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0178】 A28. 如A1至A27中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒不含包衣。

【0179】 A29. 如A1至A28中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約50 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0180】 A30. 如A1至A29中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0181】 A31. 如A1至A30中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0182】 A32. 如A1至A31中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放

珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0183】 A33. 如A1至A32中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放，或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0184】 A34. 如A1至A33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0185】 A35. 如A1至A34中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或

其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0186】 A36. 如A1至A35中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0187】 A37. 如A1至A35中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (在1000 mL 0.1N鹽酸中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 12小時)，釋放圖譜的特徵在於：

(a)在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；及/或

(b)在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至

少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；且另外視情況地，釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0188】 A38. 如A1至A37中任一者之醫藥調配物，其包含：立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0189】 A39. 如A1至A38中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0190】 A40. 如A1至A39中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0191】 A41. 如A1至A40中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0192】 A42. 如A1至A41中任一者之醫藥調配物，其中活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0193】 A43. 如A1至A42中任一者之醫藥調配物，其中活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間具有第二C_{max}。

【0194】 A44. 如A42或A43中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420 ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0195】 A45. 如A42或A44中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0196】 A46. 如A1至A45中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一C_{max}及第二C_{max}，其中第一C_{max}及第二C_{max}隔開在1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0197】 A47. 如A1至A46中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0198】 A48. 如A1至A47中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0199】 A49. 如A1至A48中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0200】 A50. 如A1至A49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0201】 A51. 如A1至A50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0202】 A52. 如A1至A51中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0203】 A53. 如A1至A52中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0204】 A54. 如A1至A53中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0205】 A55. 如A1至A54中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽

石。

【0206】 A56. 如A1至A55中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

【0207】

態樣B

B1. 一種包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0208】 B2. 如B1之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物係選自包含以下之一或多種類型：珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠，視情況為珠粒。

【0209】 B3. 如B1或B2中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。

【0210】 B4. 如B1至B3中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0211】 B5. 如B4之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0212】 B6. 如B4至B5中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0213】 B7. 如B6之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0214】 B8. 如B7之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其

包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0215】 B9. 如B4至B8中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。

【0216】 B10. 如B4至B9中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0217】 B11. 如B4至B10中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子總重量的至少5 wt.%，或按核心粒子之總重量計在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內。

【0218】 B12. 如B4至B11中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0219】 B13. 如B12之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0220】 B14. 如B12之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%。

【0221】 B15. 如B4至B14中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且複數個珠粒中之核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm

至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。

【0222】 B16. 如B15之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm的範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0223】 B17. 如B4至B16中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0224】 B18. 如B4至B17中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0225】 B19. 如B4至B18中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0226】 B20. 如B19之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0227】 B21. 如B4至B20中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0228】 B22. 如B21之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計在約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0229】 B23. 如B4至B22中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0230】 B24. 如B23之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計在約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0231】 B25. 如B4至B24中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0232】 B26. 如B25之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0233】 B27. 如B4至B26中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0234】 B28. 如B27之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0235】 B29. 如B4至B28中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0236】 B30. 如B29之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0237】 B31. 如B4至B30中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒不含包衣。

【0238】 B32. 如B4至B31中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內；

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約50 wt.%、或約40 wt.%至約55 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0239】 B33. 如B4至B32中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0240】 B34. 如B4至B33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量

計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0241】 B35. 如B4至B34中任一者之醫藥調配，其包含持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0242】 B36. 如B4至B35中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0243】 B37. 如B4至B36中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小

時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0244】 B38. 如B4至B37中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0245】 B39. 如B4至B38中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0246】 B40. 如B1至B39中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (在1000 ml 0.1N鹽酸中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 12小時)，釋放圖譜的特徵在於：

(a)在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；及/或

(b)在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；且另外視情況地，釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0247】 B41. 如B4至B40中任一者之醫藥調配物，其包含：立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0248】 B42. 如B4至B41中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0249】 B43. 如B4至B42中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0250】 B44. 如B4至B43中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0251】 B45. 如B4至B44中任一者之醫藥調配物，其中活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0252】 B46. 如B4至B45中任一者之醫藥調配物，其中活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間具有第二C_{max}。

【0253】 B47. 如B45或B46中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420 ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0254】 B48. 如B45或B47中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0255】 B49. 如B4至B48中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一Cmax及第二Cmax，其中該第一Cmax及第二Cmax相隔在

1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0256】 B50. 如B4至B49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0257】 B51. 如B4至B50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0258】 B52. 如B4至B51中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0259】 B53. 如B4至B52中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0260】 B54. 如B4至B53中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0261】 B55. 如B4至B54中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0262】 B56. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0263】 B57. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0264】 B58. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽石。

【0265】 B59. 如B4至B57中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

態樣C

【0266】 C1. 一種醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物當在酸性培養基中測試2小時，然後在pH 7.4的緩衝培養基中測試時具有多相釋放圖譜，

視情況為至少二相釋放圖譜，

視情況為至少三相釋放圖譜，及

(a)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；或

(b)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點

的此類釋放速率；且另外視情況地，此釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0267】 C2. 如C1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0268】 C3. 如C1或C2之醫藥調配物，其中調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0269】 C4. 如C1至C3中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：散劑、珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠；視情況選自散劑及珠粒；視情況為珠粒。

【0270】 C5. 如C1至C4中任一者之醫藥調配物，其中該調配物為適合於成人使用之固體口服調配物。

【0271】 C6. 如C5之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：錠劑、膠囊、藥囊、散劑、珠粒或口含錠；視情況選自錠劑、膠囊、珠粒及散劑；視情況選自膠囊及珠粒。

【0272】 C7. 如C1至C6中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0273】 特別預期態樣C1至C7以個別地且以其組合形式包括以下態樣B1至B58中之每一者作為其他視情況選用之特徵。

【0274】 B1. 如C1至C7中任一者之醫藥調配物，其包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0275】 B2. 如B1之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服

調配物係選自包含以下之一或多種類型：珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠，視情況為珠粒。

【0276】 B3. 如B1或B2中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。

【0277】 B4. 如B1至B3中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0278】 B5. 如B4之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0279】 B6. 如B4至B5中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0280】 B7. 如B6之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0281】 B8. 如B7之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0282】 B9. 如B4至B8中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。

【0283】 B10. 如B4至B9中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0284】 B11. 如B4至B10中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子總重量的至少5 wt.%，或按核心粒子之總重量計在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內。

【0285】 B12. 如B4至B11中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0286】 B13.如B12之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0287】 B14. 如B12之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%。

【0288】 B15. 如B4至B14中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且複數個珠粒中之核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。

【0289】 B16. 如B15之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm的範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm

範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0290】 B17. 如B4至B16中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0291】 B18. 如B4至B17中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0292】 B19. 如B4至B18中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0293】 B20. 如B19之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0294】 B21. 如B4至B20中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0295】 B22. 如B21之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥

學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0296】 B23. 如B4至B22中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0297】 B24. 如B23之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0298】 B25. 如B4至B24中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0299】 B26. 如B25之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0300】 B27. 如B4至B26中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0301】 B28. 如B27之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0302】 B29. 如B4至B28中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0303】 B30. 如B29之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0304】 B31. 如B4至B30中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒不含包衣。

【0305】 B32. 如B4至B31中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內；

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約55 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0306】 B33. 如B4至B32中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0307】 B34. 如B4至B33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0308】 B35. 如B4至B34中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0309】 B36. 如B4至B35中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0310】 B37. 如B4至B36中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0311】 B38. 如B4至B37中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0312】 B39. 如B4至B38中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首

先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0313】 B40. 如B4至B39中任一者之醫藥調配物，其包含：立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0314】 B41. 如B4至B40中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0315】 B42. 如B4至B41中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0316】 B43. 如B4至B42中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0317】 B44. 如B4至B43中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0318】 B45. 如B4至B44中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間具有第二C_{max}。

【0319】 B46. 如B44或B45中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420 ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0320】 B47. 如B44至B46中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0321】 B48. 如B4至B47中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一Cmax及第二Cmax，其中該第一Cmax及第二Cmax相隔在

1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0322】 B49. 如B4至B48中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0323】 B50. 如B4至B49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0324】 B51. 如B4至B50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0325】 B52. 如B4至B51中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0326】 B53. 如B4至B52中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0327】 B54. 如B4至B53中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0328】 B55. 如B4至B54中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0329】 B56. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0330】 B57. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽石。

【0331】 B58. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

【0332】

態樣D

D1.一種醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物具有多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0333】 D2. 如D1之醫藥調配物，其中在投與之後16小時的血漿中CTN之濃度小於300 ng/mL，或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL。

【0334】 特別預期態樣D1至D2以個別地且以其組合形式包括態樣B1至B58及C1至C7中之每一者作為其他視情況選用之特徵。

【0335】 C1. 如D1或D2中任一者之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物當在酸性培養基中測試2小時，然後在pH 7.4的緩衝培養基中測試時具有多相釋放圖譜，

視情況為至少二相釋放圖譜，

視情況為至少三相釋放圖譜，及

(a)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；或

(b)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；且另外視情況地，此釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0336】 C2. 如C1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0337】 C3. 如C1或C2之醫藥調配物，其中調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0338】 C4. 如C1至C3中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：散劑、珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠；視情況選自散劑及珠粒；視情況為珠粒。

【0339】 C5. 如C1至C4中任一者之醫藥調配物，其中該調配物為適合於成人使用之固體口服調配物。

【0340】 C6. 如C5之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：錠劑、膠囊、藥囊、散劑、珠粒或口含錠；視情況選自錠劑、膠囊、珠粒及散劑；視情況選自膠囊及珠粒。

【0341】 C7. 如C1至C6中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0342】 B1. 如C1至C7或D1或D2中任一者之醫藥調配物，其包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0343】 B2. 如B1之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物係選自包含以下之一或多種類型：珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠，視情況為珠粒。

【0344】 B3. 如B1或B2中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。

【0345】 B4. 如B1至B3中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0346】 B5. 如B4之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0347】 B6. 如B4至B5中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0348】 B7. 如B6之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0349】 B8. 如B7之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙

酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0350】 B9. 如B4至B8中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。

【0351】 B10. 如B4至B9中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲

酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0352】 B11. 如B4至B10中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子總重量的至少5 wt.%，或按核心粒子之總重量計在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內。

【0353】 B12. 如B4至B11中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0354】 B13. 如B12之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0355】 B14. 如B12之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%。

【0356】 B15. 如B4至B14中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且複數個珠粒中之核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5

mm至約0.71 mm。

【0357】 B16. 如B15之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm的範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0358】 B17. 如B4至B16中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0359】 B18. 如B4至B17中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0360】 B19. 如B4至B18中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒

包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0361】 B20. 如B19之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0362】 B21. 如B4至B20中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0363】 B22. 如B21之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0364】 B23. 如B4至B22中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0365】 B24. 如B23之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0366】 B25. 如B4至B24中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0367】 B26. 如B25之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0368】 B27. 如B4至B26中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0369】 B28. 如B27之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥

學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0370】 B29. 如B4至B28中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0371】 B30. 如B29之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率在按CTN或其鹽之重量計約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0372】 B31. 如B4至B30中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠

粒不含包衣。

【0373】 B32. 如B4至B31中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內；

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約55 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0374】 B33. 如B4至B32中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0375】 B34. 如B4至B33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0376】 B35. 如B4至B34中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0377】 B36. 如B4至B35中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0378】 B37. 如B4至B36中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋

放。

【0379】 B38. 如B4至B37中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0380】 B39. 如B4至B38中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0381】 B40. 如B4至B39中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即

釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0382】 B41. 如B4至B40中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0383】 B42. 如B4至B41中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0384】 B43. 如B4至B42中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0385】 B44. 如B4至B43中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0386】 B45. 如B4至B44中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間具有第二C_{max}。

【0387】 B46. 如B44或B45中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420

ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0388】 B47. 如B44至B46中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0389】 B48. 如B4至B47中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一Cmax及第二Cmax，其中該第一Cmax及第二Cmax相隔在1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0390】 B49. 如B4至B48中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0391】 B50. 如B4至B49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0392】 B51. 如B4至B50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0393】 B52. 如B4至B51中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0394】 B53. 如B4至B52中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0395】 B54. 如B4至B53中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0396】 B55. 如B4至B54中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0397】 B56. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0398】 B57. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽石。

【0399】 B58. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

【0400】

態樣E

E1. 一種醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該調配物呈現活體內延遲持續釋放圖譜。

【0401】 E2. 如E1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0402】 E3. 如E1或E2之醫藥調配物，其中該調配物包含核心及安

置於該核心上方之包衣。

【0403】 E4. 如E3之醫藥調配物，其中安置於核心上方之包衣具有pH依賴性溶出觸發劑。

【0404】 E5. 如E4之醫藥調配物，其中安置於核心上方之包衣在至少為7，視情況在約7至約8範圍內，視情況在約7.2至約7.6範圍內之pH下開始溶解。

【0405】 E6. 如E3至E5中任一者之醫藥調配物，其中包衣包含甲基丙烯酸聚合物。

【0406】 E7. 如E6之醫藥調配物，其中該包衣包含一或多種選自以下之聚合物：共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸；

視情況一或多種選自以下之聚合物：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0407】 特別預期態樣E1至E7以個別地且以其組合形式包括態樣B1至B58、C1至C7及D1至D2中之每一者作為其他視情況選用之特徵。

【0408】 D1. 如E1至E7中任一者之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物具有多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0409】 D2. 如D1之醫藥調配物，其中在投與之後16小時的血漿中CTN之濃度小於300 ng/mL，或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL。

【0410】 C1. 如E1至E7或D1或D2中任一者之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物當

在酸性培養基中測試2小時，然後在pH 7.4的緩衝培養基中測試時具有多相釋放圖譜，

視情況為至少二相釋放圖譜，

視情況為至少三相釋放圖譜，及

(a)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；或

(b)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；且另外視情況地，此釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0411】 C2. 如C1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0412】 C3. 如C1或C2之醫藥調配物，其中調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0413】 C4. 如C1至C3中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：散劑、珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠；視情況選自散劑及珠粒；視情況為珠粒。

【0414】 C5. 如C1至C4中任一者之醫藥調配物，其中該調配物為適合於成人使用之固體口服調配物。

【0415】 C6. 如C5之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：錠劑、膠囊、藥囊、散劑、珠粒或口含錠；視情況選自錠劑、膠囊、珠粒及散劑；視情況選自膠囊及珠粒。

【0416】 C7. 如C1至C6中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0417】 B1. 如C1至C7、或D1或D2或E1至E7中任一者之醫藥調配物，其包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0418】 B2. 如B1之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物係選自包含以下之一或多種類型：珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠，視情況為珠粒。

【0419】 B3. 如B1或B2中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。

【0420】 B4. 如B1至B3中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0421】 B5. 如B4之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0422】 B6. 如B4至B5中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0423】 B7. 如B6之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲

釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0424】 B8. 如B7之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0425】 B9. 如B4至B8中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。

【0426】 B10. 如B4至B9中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚

物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0427】 B11. 如B4至B10中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子總重量的至少5 wt.%，或按核心粒子之總重量計在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內。

【0428】 B12. 如B4至B11中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0429】 B13. 如B12之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0430】 B14. 如B12之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%。

【0431】 B15. 如B4至B14中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之

特徵在於具有粒度分佈，且複數個珠粒中之核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。

【0432】 B16. 如B15之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm的範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0433】 B17. 如B4至B16中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0434】 B18. 如B4至B17中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN

珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0435】 B19. 如B4至B18中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0436】 B20. 如B19之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0437】 B21. 如B4至B20中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0438】 B22. 如B21之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0439】 B23. 如B4至B22中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0440】 B24. 如B23之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0441】 B25. 如B4至B24中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0442】 B26. 如B25之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0443】 B27. 如B4至B26中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒

包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0444】 B28. 如B27之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0445】 B29. 如B4至B28中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0446】 B30. 如B29之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0447】 B31. 如B4至B30中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒不含包衣。

【0448】 B32. 如B4至B31中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內；

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約55 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0449】 B33. 如B4至B32中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0450】 B34. 如B4至B33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放

珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0451】 B35. 如B4至B34中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0452】 B36. 如B4至B35中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0453】 B37. 如B4至B36中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在

1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0454】 B38. 如B4至B37中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0455】 B39. 如B4至B38中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0456】 B40. 如B4至B39中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0457】 B41. 如B4至B40中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0458】 B42. 如B4至B41中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0459】 B43. 如B4至B42中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0460】 B44. 如B4至B43中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0461】 B45. 如B4至B44中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範

圍內之時間具有第二C_{max}。

【0462】 B46. 如B44或B45中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420 ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0463】 B47. 如B44至B46中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0464】 B48. 如B4至B47中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一Cmax及第二Cmax，其中該第一Cmax及第二Cmax相隔在1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0465】 B49. 如B4至B48中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0466】 B50. 如B4至B49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0467】 B51. 如B4至B50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0468】 B52. 如B4至B51中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0469】 B53. 如B4至B52中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0470】 B54. 如B4至B53中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0471】 B55. 如B4至B54中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0472】 B56. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0473】 B57. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽石。

【0474】 B58. 如B4至B56中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

【0475】

態樣F

F1. 一種醫藥調配物，其包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形

劑，其中核心粒子之至少一部分包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其量在約70 wt.%至約90 wt.%範圍內。

【0476】 特別預期態樣F1以個別地且以其組合形式包括態樣B1至B58、C1至C7、D1至D2及E1至E7中之每一者作為其他視情況選用之特徵。

【0477】 E1. 如F1之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該調配物呈現活體內延遲持續釋放圖譜。

【0478】 E2. 如E1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0479】 E3. 如E1或E2之醫藥調配物，其中該調配物包含核心及安置於該核心上方之包衣。

【0480】 E4. 如E3之醫藥調配物，其中安置於核心上方之包衣具有pH依賴性溶出觸發劑。

【0481】 E5. 如E4之醫藥調配物，其中安置於核心上方之包衣在至少為7，視情況在約7至約8範圍內，視情況在約7.2至約7.6範圍內之pH下開始溶解。

【0482】 E6. 如E3至E5中任一者之醫藥調配物，其中包衣包含甲基丙烯酸聚合物。

【0483】 E7. 如E6之醫藥調配物，其中該包衣包含一或多種選自以下之聚合物：共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸；

視情況一或多種選自以下之聚合物：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0484】 D1. 如E1至E7或F1中任一者之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物具有多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0485】 D2. 如D1之醫藥調配物，其中在投與之後16小時的血漿中CTN之濃度小於300 ng/mL，或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL。

【0486】 C1. 如E1至E7或D1或D2或F1中任一者之醫藥調配物，其包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑，其中該醫藥調配物當在酸性培養基中測試2小時，然後在pH 7.4的緩衝培養基中測試時具有多相釋放圖譜，

視情況為至少二相釋放圖譜，

視情況為至少三相釋放圖譜，及

(a)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約22%至約45% CTN，進一步視情況在於在8小時標記處釋放約40%至約65% CTN，且進一步視情況在於在12小時標記處釋放約65%至約95% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；或

(b)其特徵視情況在於在3小時標記處釋放約24%至48% CTN，進一步視情況在於在6小時標記處釋放至少66% CTN，進一步視情況在於在10小時標記處釋放至少86% CTN，且進一步視情況在於在所有三個時間點的此類釋放速率；且另外視情況地，此釋放圖譜之特徵可在於在4小時標記處釋放49%至73%。

【0487】 C2. 如C1之醫藥調配物，其中該調配物為固體口服調配物及/或半固體口服調配物。

【0488】 C3. 如C1或C2之醫藥調配物，其中調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0489】 C4. 如C1至C3中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：散劑、珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠；視情況選自散劑及珠粒；視情況為珠粒。

【0490】 C5. 如C1至C4中任一者之醫藥調配物，其中該調配物為適合於成人使用之固體口服調配物。

【0491】 C6. 如C5之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含一或多種選自以下之形式：錠劑、膠囊、藥囊、散劑、珠粒或口含錠；視情況選自錠劑、膠囊、珠粒及散劑；視情況選自膠囊及珠粒。

【0492】 C7. 如C1至C6中任一者之醫藥調配物，其中該固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0493】 B1. 如C1至C7、或D1或D2、或E1至E7、或F1中任一者之醫藥調配物，其包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其中該調配物為適合於兒科使用之固體口服調配物。

【0494】 B2. 如B1之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物係選自包含以下之一或多種類型：珠粒、口內崩解錠劑、口內崩解膜、微型錠劑、咀嚼錠劑及軟咀嚼錠，視情況為珠粒。

【0495】 B3. 如B1或B2中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物的特徵在於一或多個選自立即釋放、持續釋放、延遲釋放及延遲持續釋放的活體內及/或活體外釋放圖譜。

【0496】 B4. 如B1至B3中任一者之醫藥調配物，其中適合於兒科使用之固體口服調配物包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【0497】 B5. 如B4之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分經塗佈。

【0498】 B6. 如B4至B5中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒之至少一部分未經塗佈。

【0499】 B7. 如B6之醫藥調配物，其中該包衣為一或多種選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【0500】 B8. 如B7之醫藥調配物，其中該包衣為延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物、苯乙烯乙烯吡啶共聚物；

視情況一或多種選自以下之材料：甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物及甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物；及

視情況甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物。

【0501】 B9. 如B4至B8中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放包衣，其中安置於核心粒子上方之延遲釋放包衣之中值量為CTN珠粒總重量之至少10 wt%，或按CTN珠粒之總重量計在約12 wt.%至約50 wt.%、或約12 wt.%至約35 wt.%範圍內。

【0502】 B10. 如B4至B9中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中該持續釋放包衣包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚；

視情況一或多種選自以下的材料：羥烷基纖維素、羧烷基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物；

視情況一或多種選自以下的材料：聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲銨基乙酯氯化物]、羥丙基甲基纖維素及聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]；

視情況聚[丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯]。

【0503】 B11. 如B4至B10中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放包衣，其中安置於核心粒子上方的持續釋放包衣的中值量為核心粒子總重量的至少5 wt.%，或按核心粒子之總重量計在約5 wt.%至約60 wt.%、或約15 wt.%至約60 wt.%、或約20 wt.%至約50 wt.%範圍內。

【0504】 B12. 如B4至B11中任一者之醫藥調配物，其包含包衣，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【0505】 B13. 如B12之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接

枝共聚物及醣，

視情況一或多種選自以下之材料：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮；

視情況羥丙基甲基纖維素。

【0506】 B14. 如B12之醫藥調配物，其中成孔劑在包衣中的存在量在約5 wt.%或更高、或約10 wt.%或更高、或約5 wt.%至約20 wt.%範圍內；視情況為15 wt.%。

【0507】 B15. 如B4至B14中任一者之醫藥調配物，其中核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且複數個珠粒中之核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm、或約0.3 mm至約1.5 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm。

【0508】 B16. 如B15之醫藥調配物，其中核心粒子之粒度分佈之特徵在於至少60重量%之核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm的範圍內，

視情況至少80重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少90重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內，

視情況至少99重量%之核心粒子之粒度在約0.4 mm至約1.5 mm、或

約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0509】 B17. 如B4至B16中任一者之醫藥劑型，其中複數個CTN珠粒之中值粒徑(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm、約0.2 mm至約2.5 mm、或約0.2 mm至約2.0 mm、或約0.7 mm至約2.5 mm、或約0.7 mm至約2.8 mm、或約0.5 mm至約2.8 mm、或約0.8 mm至約1.7 mm、或約0.5 mm至約1.2 mm、或約0.5 mm至約1.0 mm、或約0.5 mm至約0.71 mm範圍內。

【0510】 B18. 如B4至B17中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包含一或多種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【0511】 B19. 如B4至B18中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒之混合物。

【0512】 B20. 如B19之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0513】 B21. 如B4至B20中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲釋放珠粒之混合物。

【0514】 B22. 如B21之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0515】 B23. 如B4至B22中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個延遲釋放珠粒與一或多個持續釋放珠粒的混合物。

【0516】 B24. 如B23之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥

學上可接受之鹽存在於一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約5:10至約1:5重量份的範圍內。

【0517】 B25. 如B4至B24中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒與一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0518】 B26. 如B25之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該兩者比率在按CTN之重量計約1:100至約1:1重量份的範圍內。

【0519】 B27. 如B4至B26中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【0520】 B28. 如B27之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中，該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0521】 B29. 如B4至B28中任一者之醫藥調配物，其中複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒之混合物。

【0522】 B30. 如B29之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽存在於一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲持續釋放珠粒中，該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.5-1: 5-20: 5-20重量份的範圍內；

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-13: 3-6: 3-6重量份的範圍內；及

視情況該三者比率按CTN或其鹽之重量計在約0.7-1: 5-15: 5-15重量份的範圍內。

【0523】 B31. 如B4至B30中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒不含包衣。

【0524】 B32. 如B4至B31中任一者之醫藥調配物，其中立即釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內，

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約5 wt.%至約15 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約50%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約25%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約10%範圍內；

當立即釋放珠粒中之藥物負載為約40 wt.%至約55 wt.%時，視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約9%至約19%範圍內；及

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約18%至約28%範圍內。

【0525】 B33. 如B4至B32中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中持續釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約23%至約33%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約40%至約55%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約35%至約55%範圍內。

【0526】 B34. 如B4至B33中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中延遲釋放珠粒在調配物中的存在量按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約21%至約31%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至約65%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約36%至約46%範圍內；

視情況按複數個CTN珠粒之總重量計在約30%至約55%範圍內。

【0527】 B35. 如B4至B34中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中根據USP <711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在2至6小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自持續釋放珠粒釋放。

【0528】 B36. 如B4至B35中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放；或其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N

HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1（籃）2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲釋放珠粒釋放。

【0529】 B37. 如B4至B36中任一者之醫藥調配物，其包含延遲持續釋放珠粒，其中根據USP <711>（首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放；其中根據USP <711>（首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在4至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自延遲持續釋放珠粒釋放。

【0530】 B38. 如B4至B37中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中根據USP <711>（在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，在0至2小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自立即釋放珠粒釋放。

【0531】 B39. 如B4至B38中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711>（首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放；其中根據USP <711>（首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4磷酸鹽緩

衝水溶液中使用持續剩餘時間)，在3小時至5小時之範圍的時間使至少40%的CTN或其鹽自珠粒混合物中釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的CTN或其鹽自珠粒混合物釋放。

【0532】 B40. 如B4至B39中任一者之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在立即釋放珠粒中的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至80 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至60 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；

視情況按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內；及

視情況包含第一立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在5 wt.%至15 wt.%範圍內；及第二立即釋放珠粒，其中該CTN或其鹽的存在量按立即釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至60 wt.%範圍內。

【0533】 B41. 如B4至B40中任一者之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在持續釋放珠粒中的存在量按持續釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按持續釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0534】 B42. 如B4至B41中任一者之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該CTN或其鹽在延遲釋放珠粒中的存在量按延遲釋放珠粒之總重量計在10 wt.%至95 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在40 wt.%至90 wt.%範圍內；

視情況按延遲釋放珠粒之總重量計在50 wt.%至70 wt.%範圍內。

【0535】 B43. 如B4至B42中任一者之醫藥調配物，其特徵在於提供多峰、視情況雙峰之活體內吸收圖譜。

【0536】 B44. 如B4至B43中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在0至4.5小時、或約0.5小時至約2小時、或約3.5小時至約4.5小時範圍內之時間具有第一C_{max}。

【0537】 B45. 如B4至B44中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜在約6小時至10小時、或約7小時至9小時、或約7.5至約8.5小時範圍內之時間具有第二C_{max}。

【0538】 B46. 如B44或B45中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第一C_{max}的平均血漿水準在約250 ng/mL至約420 ng/mL、或約320 ng/mL至約420 ng/mL、或約325 ng/mL至約390 ng/mL範圍內。

【0539】 B47. 如B44至B46中任一者之醫藥調配物，其中成年人類中由該調配物提供之第二C_{max}的平均血漿水準在約450 ng/mL至約550 ng/mL、或約470 ng/mL至約530 ng/mL範圍內。

【0540】 B48. 如B4至B47中任一者之醫藥調配物，其中該活體內吸收圖譜具有第一Cmax及第二Cmax，其中該第一Cmax及第二Cmax相隔在1.5至8.5小時、或約2小時至約6小時、或約3小時至約5小時範圍內之時間。

【0541】 B49. 如B4至B48中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有釋放機制，該釋放機制包含溶出、擴散、沖蝕、滲透、分隔、溶脹及靶向中之一或多者。

【0542】 B50. 如B4至B49中任一者之醫藥調配物，其中該複數個

CTN珠粒中之一或多者具有擴散釋放機制。

【0543】 B51. 如B4至B50中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制。

【0544】 B52. 如B4至B51中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒中之一或多者具有pH觸發之溶出釋放機制與擴散釋放機制之組合。

【0545】 B53. 如B4至B52中任一者之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒中之一或多者包含多孔基質，該多孔基質包含CTN。

【0546】 B54. 如B4至B53中任一者之醫藥調配物，其中複數個CTN珠粒包封在一或多個選自膠囊、藥囊及條型包之容器中；

視情況膠囊。

【0547】 B55. 如B4至B54中任一者之醫藥調配物，其中該CTN以鹽形式存在；視情況呈鹽酸鹽形式。

【0548】 B56. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑；

視情況為填充劑與黏合劑之組合；

視情況為黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑與聚合物包衣之組合；

視情況為填充劑、黏合劑、聚合物包衣及塑化劑之組合。

【0549】 B57. 如B4至B55中任一者之醫藥調配物，其中賦形劑包含一或多種選自以下之材料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽

石。

【0550】 B58. 如B4至B57中任一者之醫藥調配物，其中該調配物不含崩解劑。

【0551】

態樣G

G1.一種使用根據前述態樣中任一者之調配物進行治療的方法或一種根據前述態樣中任一者之調配物的用途，其包含向有需要之動物個體、視情況有需要之哺乳動物個體、視情況有需要之人類投與根據前述態樣中任一者之調配物。

【0552】 G2. 如G1之方法，其中有需要個體為需要調節辛那法汀或其醫藥學上可接受之鹽之血漿水準的個體。

【0553】 G3. 如G1或G2之方法，其中投與係用以治療或預防藉由抑制去甲腎上腺素、多巴胺再吸收或血清素中之一或多者的再吸收緩解之病症的一或多種症狀。

【0554】 G4. 如G1者G3中任一者之方法，其中有需要個體具有注意力不足/過動症(ADHD)。

【0555】 G5. 如G4之方法，其中ADHD係注意力缺失為主型。

【0556】 G6. 如G4之方法，其中ADHD係過動衝動為主型。

【0557】 G7. 如G4之方法，其中ADHD為組合型。

【0558】 G8. 如G1至G7中任一者之方法，其中有需要個體具有自閉症系列障礙及X脆折相關病症。

【0559】 G9. 如G1至G8中任一者之方法，其中有需要個體具有X脆折相關病症。

【0560】 G10. 如G9之方法，其中X脆折相關病症為X脆折症候群(FXS)。

【0561】 G11. 如G9之方法，其中X脆折相關病症為X脆折相關震顫/共濟失調綜合症(FXTAS)。

【0562】 G12. 如G9之方法，其中X脆折相關病症為X脆折相關原發性卵巢功能不全(FXPOI)。

【0563】 G13. 如G1至G12中任一者之方法，其中有需要個體患有暴食症。

【0564】 G14. 如G13之方法，其中暴食症包含暴食每週發作1至3次；或暴食每週發作4至7次，或暴食每週發作8至13次，或暴食每週發作14次或更多次。

【0565】 G15. 如G1至G14中任一者之方法，其中該投與係以每天兩次或更少次之時程進行。

【0566】 G16. 如G19之方法，其中該投與係按每天一次之時程進行。

【0567】 G17. 如G1至G16中任一者之方法，其中該調配物或劑型係以每天0.5 mg/kg至20 mg/kg範圍內之量投與，

視情況每天1 mg/kg至15 mg/kg；

視情況每天1 mg/kg至10 mg/kg；

視情況每天2 mg/kg至20 mg/kg；

視情況每天2 mg/kg至10 mg/kg，

視情況每天3 mg/kg至15 mg/kg。

【0568】 G18. 如G1至G17中任一者之方法，其中該調配物係以約

10 mg至約25 mg範圍內之量每天一次、兩次、三次或四次投與；

視情況約30 mg至約50 mg；

視情況約25 mg至約150 mg；

視情況約50 mg至約100 mg；

視情況約100 mg至約250 mg；

視情況約250至約500 mg。

【0569】 G19. 如G18之方法，其中該調配物係以約50 mg至75 mg範圍內之量每日一次或兩次投與；

視情況約100 mg至200 mg；

視情況約250 mg至400 mg；

視情況約400 mg至600 mg。

【0570】 G20. 如G19之方法，其中該調配物係以在約100 mg至300 mg範圍內之量每日一次投與。

【0571】 G21. 如G1至G20中任一者之方法，其中該投與包含在投與之前將調配物與軟食組合；視情況其中軟食包含一或多種選自蘋果醬、酸乳、布丁及果凍之食品。

【0572】 G22. 如G1至G21中任一者之方法，其中該投與係經由腸內飼管進行。

【0573】 G23. 如G1至G22中任一者之方法，其中向處於禁食狀態之個體投與調配物。

【0574】 G24. 如G1至G23中任一者之方法，其中該投與使成年個體在劑量間隔中的最大辛那法汀血漿濃度(C_{max})為至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少300 ng/mL、或至少340 ng/mL，或在約250 ng/mL至

約1500 ng/mL、或約310 ng/mL至約1300 ng/mL、或約325至約1250 ng/mL、或約340 ng/mL至約1190 ng/mL、或約400 ng/mL至約850 ng/mL的範圍內。

【0575】 G25. 如G1至G24中任一者之方法，其中該投與使個體在給藥後1小時的辛那法汀血漿濃度(C_{1h})為至少150 ng/mL、或至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL，或在約180 ng/mL至約610 ng/mL、或約200 ng/mL至約590 ng/mL、或約220 ng/mL至約540 ng/mL、或約245 ng/mL至約490 ng/mL的範圍內。

【0576】 G26. 如G1至G25中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後12小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{12h})為至少95 ng/mL、或至少160 ng/mL、或至少230 ng/mL、或至少360 ng/mL，或在約95 ng/mL至約450 ng/mL、或約100 ng/mL至約435 ng/mL 、或約110 ng/mL至約400 ng/mL、或約30 ng/mL至約360 ng/mL、或約150 ng/mL至約300 ng/mL的範圍內。

【0577】 G27. 如G1至G26中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後16小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{16h})小於300 ng/mL、或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL、或小於200 ng/mL、或小於100 ng/mL，或在約95 ng/mL至約450 ng/mL、或約100 ng/mL至約300 ng/mL 、或約110 ng/mL至約250 ng/mL、或約30 ng/mL至約250 ng/mL、或約60 ng/mL至約150 ng/mL的範圍內。

【0578】 G28. 如G1至G27中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後2至8小時的時間段內的給藥後辛那法汀血漿濃度保持為至少75 ng/mL、或至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL，或在

約75 ng/mL至約1500 ng/mL、或約200 ng/mL至約1440 ng/mL、或約230 ng/mL至約1320 ng/mL、或約250 ng/mL至約1260 ng/mL的範圍內。

【0579】 G29. 如G1至G28中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後1小時的個體累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-1h})為至少30 ng·h/mL、或至少40 ng·h/mL、或至少100 ng·h/mL、或至少200 ng·h/mL，或在約30 ng·h/mL至約500 ng·h/mL、或約32 ng·h/mL至約480 ng·h/mL、或約36 ng·h/mL至約440 ng·h/mL、或約40 ng·h/mL至約400 ng·h/mL、或約350 ng·h/mL至約450 ng·h/mL的範圍內。

【0580】 G30. 如G1至G29中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後0至8小時的時間段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-8h})為至少1275 ng·h/mL、或至少1530 ng·h/mL、或至少1700 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1360 ng·h/mL至約6000 ng·h/mL、或約1530 ng·h/mL至約5500 ng·h/mL、或約1700 ng·h/mL至約5000 ng·h/mL、或約2100 ng·h/mL至約4100 ng·h/mL的範圍內。

【0581】 G31. 如G1至G30中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後2至8小時的時間段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{2-8h})為至少1050 ng·h/mL、或至少1120 ng·h/mL、或至少1330 ng·h/mL、或至少2000 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1050 ng·h/mL至約5250 ng·h/mL、或約1120 ng·h/mL至約5040 ng·h/mL、或約1260 ng·h/mL至約4620 ng·h/mL、或約1330 ng·h/mL至約4410 ng·h/mL、或約1400 ng·h/mL至約4200 ng·h/mL、或約1700 ng·h/mL至約3500 ng·h/mL的範圍內。

【0582】 G32. 如G1至G31中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後24小時的時間段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少2400 ng·h/mL、或至少2880 ng·h/mL、或至少3200 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL、或至少7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約4000 ng·h/mL至約6000 ng·h/mL的範圍內。

【0583】 G33. 如G1至G32中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後48小時的時段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-48h})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/mL、5000 ng·h/mL、或7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。

【0584】 G34. 如G1至G33中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後時段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-inf})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/mL、5000 ng·h/mL、或7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。

【0585】 G35. 如G1至G34中任一者之方法，其中該投與包含每天投

與164.4 mg CTN之CTN劑量。

【0586】 G36. 如G1至G23中任一者之方法，其中該投與使成年個體在劑量間隔中的最大辛那法汀血漿濃度(C_{max})為至少約525 ng/mL、或至少約560 ng/mL、或至少約700 ng/mL、或至少約1000 ng/mL、或至少約1600 ng/mL，或在約525 ng/mL至約4000 ng/mL、或約560 ng/mL至約3840 ng/mL、或約630 ng/mL至約3520 ng/mL、或約6650 ng/mL至約700 ng/mL的範圍內，或為約3200 ng/mL。

【0587】 G37. 如G1至G23或G36中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後1小時的辛那法汀血漿濃度(C_{1h})為至少225 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少285 ng/mL、或至少300 ng/mL，或在約225 ng/mL至約1375 ng/mL、或約240 ng/mL至約1320 ng/mL、或約285 ng/mL至約1155 ng/mL、或約300 ng/mL至約1100 ng/mL的範圍內。

【0588】 G38. 如G1至G23或G36至G37中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後12小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{12h})為至少190 ng/mL、或至少225 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少400 ng/mL，或在約190 ng/mL至約1250 ng/mL、或約200 ng/mL至約1200 ng/mL、或約225 ng/mL至約1100 ng/mL、或約250 ng/mL至約1000 ng/mL的範圍內。

【0589】 G39. 如G1至G23或G36至G38中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後16小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{16h})小於375 ng/mL、或小於300 ng/mL、或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL、或小於200 ng/mL、或小於100 ng/mL、或在約60 ng/mL至約375 ng/mL、或約64 ng/mL至約300 ng/mL、或約76 ng/mL至約250 ng/mL、或約80 ng/mL至約300 ng/mL的範圍內。

【0590】 G40. 如G1至G23或G36至G39中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後2至8小時的時段內的給藥後辛那法汀血漿濃度保持為至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL、或至少300 ng/mL、或至少1000 ng/mL、或至少1500 ng/mL、或在約150 ng/mL至約4125 ng/mL、或約160 ng/mL至約3960 ng/mL、或約180 ng/mL至約3630 ng/mL、或約200 ng/mL至約3300 ng/mL範圍內。

【0591】 G41. 如G1至G23或G36至G40中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後1小時的個體累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-1h})為至少60 ng·h/mL、或至少80 ng·h/mL、或至少200 ng·h/mL、或至少300 ng·h/mL，或在約60 ng·h/mL至約750 ng·h/mL、或約64 ng·h/mL至約720 ng·h/mL、或約72 ng·h/mL至約660 ng·h/mL、或約80 ng·h/mL至約600 ng·h/mL的範圍內。

【0592】 G42. 如G1至G23或G36至G41中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後0至8小時的時間段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-8h})為至少2250 ng·h/mL、或至少3000 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL、或至少6000 ng·h/mL，或在約2250 ng·h/mL至約13750 ng·h/mL、或約2400 ng·h/mL至約13200 ng·h/mL、或約72700 ng·h/mL至約12100 ng·h/mL、或約3000 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL的範圍內。

【0593】 G43. 如G1至G23或G36至G42中任一者之方法，其中該投與使成年個體在給藥後2至8小時的時間段內的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{2-8h})為至少1875 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL、或至少3000 ng·h/mL、或至少4000 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL，或在約1875 ng·h/mL至約11250 ng·h/mL、或約2000 ng·h/mL至約10800 ng·h/mL、或

約2250 ng·h/mL至約9900 ng·h/mL、或約2375 ng·h/mL至約9450 ng·h/mL、或約2500 ng·h/mL至約9000 ng·h/mL的範圍內。

【0594】 G44. 如G1至G23或G36至G43中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後24小時的時段中的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少10950 ng·h/mL、或至少11680 ng·h/mL、或至少14600 ng·h/mL、或至少16000 ng·h/mL、或至少19000 ng·h/mL，或在約10950 ng·h/mL至約30000 ng·h/mL、或約11680 ng·h/mL至約28800 ng·h/mL、或約13140 ng·h/mL至約26400 ng·h/mL、或約13870 ng·h/mL至約25200 ng·h/mL、或約14600 ng·h/mL至約24000 ng·h/mL的範圍內。

【0595】 G45. 如G1至G23或G36至G44中任一者之方法，其中該投與使成年個體在投與後時段中的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-inf})為至少10950 ng·h/mL、或至少11680 ng·h/mL、或至少14600 ng·h/mL、或至少16000 ng·h/mL、或至少19000 ng·h/mL，或在約10950 ng·h/mL至約30000 ng·h/mL、或約11680 ng·h/mL至約28800 ng·h/mL、或約13140 ng·h/mL至約26400 ng·h/mL、或約13870 ng·h/mL至約25200 ng·h/mL、或約14600 ng·h/mL至約25000 ng·h/mL的範圍內。

【0596】 G46. 如G1至G19、G21至G23或G36至G45中任一者之方法，其中投與包含每天投與328.8 mg CTN之CTN劑量。

【0597】 G47. 如G1至G47中任一者之方法，其中投與使成年個體在投與後16小時之辛那法汀血漿濃度與投與後12小時之辛那法汀血漿濃度的比率(C_{16h}/C_{12h})小於1、或為0.75或更小、或為0.5或更小、或為0.3或更小，或在約0.66至約0.25、或約0.5至約0.1範圍內。

【0598】 G48. 如G1至G47中任一者之方法，其中該投與使成年個體

達到最大辛那法汀血漿濃度的時間(t_{max})在約1.5小時至約11小時、或約2.25小時至約10小時、或約2.7小時至約8.8小時、或約3小時至約8小時、或約4小時至約6小時的範圍內。

【0599】

態樣H

H1. 一種製造包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥調配物的方法，該方法包含：將CTN或其醫藥學上可接受之鹽與黏合劑混配以製造包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽之具有限定粒度範圍之粒子，及將包衣安置於該等粒子之至少一部分上方。

【0600】 H2. 如請求項H1之方法，其中混配包含擠壓；視情況其中混配進一步包含在擠壓之後滾圓。

【0601】 H3. 如H1至H2中任一者之方法，其中粒子之中值尺寸在約0.2 mm至約2 mm、0.4 mm至約1.5 mm、或約0.5 mm至約1 mm、或約0.5 mm至0.85 mm範圍內。

【0602】

態樣I

I1. 如前述態樣A至F中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在劑量間隔中的最大CTN血漿濃度(C_{max})為至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少300 ng/mL、或至少340 ng/mL，或在約250 ng/mL至約1500 ng/mL、或約310 ng/mL至約1300 ng/mL、或約325至約1250 ng/mL、或約340 ng/mL至約1190 ng/m的範圍內。

【0603】 I2. 如I1之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的給藥後1小時的CTN血漿濃度(C_{1h})為至少150 ng/mL、或至少200 ng/mL、或至少

250 ng/mL、或至少280 ng/mL，或在約180 ng/mL至約610 ng/mL、或約200 ng/mL至約590 ng/mL、或約220 ng/mL至約540 ng/mL、或約245 ng/mL至約490 ng/mL的範圍內。

【0604】 I3. 如I1至I2中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後12小時的血漿中CTN濃度(C_{12h})為至少95 ng/mL、或至少160 ng/mL、或至少230 ng/mL、或至少360 ng/mL，或在約95 ng/mL至約450 ng/mL、或約100 ng/mL至約435 ng/mL 、或約110 ng/mL至約400 ng/mL、或約30 ng/mL至約360 ng/mL的範圍內。

【0605】 I4. 如I1至I3中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後16小時的血漿中CTN濃度(C_{16h})小於300 ng/mL、或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL、或小於200 ng/mL、或小於100 ng/mL，或在約95 ng/mL至約450 ng/mL、或約100 ng/mL至約300 ng/mL 、或約110 ng/mL至約250 ng/mL、或約30 ng/mL至約250 ng/mL的範圍內。

【0606】 I5. 如I1至I4中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使得成年個體在給藥後2至8小時的時間段內的給藥後CTN血漿濃度保持為至少75 ng/mL、或至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL，或在約75 ng/mL至約1500 ng/mL、或約200 ng/mL至約1440 ng/mL、或約230 ng/mL至約1320 ng/mL、或約250 ng/mL至約1260 ng/mL的範圍內。

【0607】 I6. 如I1至I5中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後1小時的個體累積CTN血漿暴露($AUC_{0\text{-}1h}$)為至少30 ng·h/mL、或至少40 ng·h/mL、或至少100 ng·h/mL、或至少200 ng·h/mL，或在約30 ng·h/mL至約500 ng·h/mL、或約32 ng·h/mL至約480 ng·h/mL、或約36 ng·h/mL至約440 ng·h/mL、或約40 ng·h/mL至約400

ng·h/mL的範圍內。

【0608】 I7. 如I1至I6中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後0至8小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-8h})為至少1275 ng·h/mL、或至少1530 ng·h/mL、或至少1700 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1275 ng·h/mL至約6250 ng·h/mL、或約1360 ng·h/mL至約6000 ng·h/mL、或約1530 ng·h/mL至約5500 ng·h/mL、或約1700 ng·h/mL至約5000 ng·h/mL的範圍內。

【0609】 I8. 如I1至I7中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後2至8小時時段內的累積血漿暴露(AUC_{2-8h})為至少1050 ng·h/mL、或至少1120 ng·h/mL、或至少1330 ng·h/mL、或至少2000 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL，或在約1050 ng·h/mL至約5250 ng·h/mL、或約1120 ng·h/mL至約5040 ng·h/mL、或約1260 ng·h/mL至約4620 ng·h/mL、或約1330 ng·h/mL至約4410 ng·h/mL、或約1400 ng·h/mL至約4200 ng·h/mL的範圍內。

【0610】 I9. 如I1至I8中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後24小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少2400 ng·h/mL、或至少2880 ng·h/mL、或至少3200 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL、或至少7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。

【0611】 I10. 如I1至I9中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後24小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-48h})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/Ml、5000 ng·h/mL、或7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。

【0612】 I11. 如I1至I10中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後24小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-inf})為至少2400 ng·h/mL、或2880 ng·h/mL、或3200 ng·h/mL, 5000 ng·h/mL、或7100 ng·h/mL，或在約2400 ng·h/mL至約12500 ng·h/mL、或約2560 ng·h/mL至約12000 ng·h/mL、或約2880 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL、或約3040 ng·h/mL至約10500 ng·h/mL、或約3200 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL、或約7000 ng·h/mL至約10000 ng·h/mL的範圍內。

【0613】 I12. 如I1至I11中任一者之醫藥調配物，其中該調配物包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其量在約145 mg至約185 mg CTN範圍內或為164.4 mg。

【0614】 I13. 如前述態樣A至F中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在劑量間隔中的最大CTN血漿濃度(C_{max})為至少約525 ng/mL、或至少約560 ng/mL、或至少約700 ng/mL、或至少約1000 ng/mL、或至少約1600 ng/mL，或在約525 ng/mL至約4000 ng/mL、或約560 ng/mL至約3840 ng/mL、或約630 ng/mL至約3520 ng/mL、或約6650 ng/mL至約700 ng/mL範圍內，或為約3200 ng/mL。

【0615】 I14. 如I13之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後1小時的CTN血漿濃度(C_{1h})為至少225 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少285 ng/mL、或至少300 ng/mL，或在約225 ng/mL至約1375 ng/mL、或約240 ng/mL至約1320 ng/mL、或約285 ng/mL至約1155 ng/mL、或約300 ng/mL至約1100 ng/mL的範圍內。

【0616】 I15. 如I13至I14中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後12小時的血漿中CTN濃度(C_{12h})為至少190 ng/mL、或至少225 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少400 ng/mL，或在約190 ng/mL至約1250 ng/mL、或約200 ng/mL至約1200 ng/mL 、或約225 ng/mL至約1100 ng/mL、或約250 ng/mL至約1000 ng/mL的範圍內。

【0617】 I16. 如I13至I15中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後16小時的血漿中CTN濃度(C_{16h})小於375 ng/mL、或小於300 ng/mL、或小於250 ng/mL、或小於230 ng/mL、或小於200 ng/mL、或小於100 ng/mL、或在約60 ng/mL至約375 ng/mL、或約64 ng/mL至約300 ng/mL 、或約76 ng/mL至約250 ng/mL、或約80 ng/mL至約300 ng/mL的範圍內。

【0618】 I17. 如I13至I16中任一者之醫藥調配物，其中該調配物在給藥後2至8小時的時段內向成年個體提供給藥後CTN血漿濃度，其保持至少200 ng/mL、或至少250 ng/mL、或至少280 ng/mL、或至少300 ng/mL、或至少1000 ng/mL、或至少1500 ng/mL、或在約150 ng/mL至約4125 ng/mL、或約160 ng/mL至約3960 ng/mL、或約180 ng/mL至約3630 ng/mL、或約200 ng/mL至約3300 ng/mL範圍內。

【0619】 I18. 如I13至I17中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使

成年個體在給藥後1小時之個體累積CTN血漿暴露(AUC_{0-1h})為至少60 ng·h/mL、或至少80 ng·h/mL、或至少200 ng·h/mL、或至少300 ng·h/mL，或在約60 ng·h/mL至約750 ng·h/mL、或約64 ng·h/mL至約720 ng·h/mL、或約72 ng·h/mL至約660 ng·h/mL、或約80 ng·h/mL至約600 ng·h/mL的範圍內。

【0620】 I19. 如I13至I18中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後0至8小時時段內的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-8h})為至少2250 ng·h/mL、或至少3000 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL、或至少6000 ng·h/mL，或在約2250 ng·h/mL至約13750 ng·h/mL、或約2400 ng·h/mL至約13200 ng·h/mL、或約72700 ng·h/mL至約12100 ng·h/mL、或約3000 ng·h/mL至約11000 ng·h/mL的範圍內。

【0621】 I20. 如I13至I19中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在給藥後2至8小時時段內的累積血漿暴露(AUC_{2-8h})為至少1875 ng·h/mL、或至少2500 ng·h/mL、或至少3000 ng·h/mL、或至少4000 ng·h/mL、或至少5000 ng·h/mL，或在約1875 ng·h/mL至約11250 ng·h/mL、或約2000 ng·h/mL至約10800 ng·h/mL、或約2250 ng·h/mL至約9900 ng·h/mL、或約2375 ng·h/mL至約9450 ng·h/mL、或約2500 ng·h/mL至約9000 ng·h/mL的範圍內。

【0622】 I21. 如I13至I20中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體在投與後24小時的時段中的累積CTN血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少10950 ng·h/mL、或至少11680 ng·h/mL、或至少14600 ng·h/mL、或至少16000 ng·h/mL、或至少19000 ng·h/mL，或在約10950 ng·h/mL至約30000 ng·h/mL、或約11680 ng·h/mL至約28800 ng·h/mL、或約13140

ng·h/mL至約26400 ng·h/mL、或約13870 ng·h/mL至約25200 ng·h/mL、或約14600 ng·h/mL至約24000 ng·h/mL的範圍內。

【0623】 I22. 如I1至I21中任一者之醫藥調配物，其中該調配物包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其量在約290 mg至約370 mg CTN範圍內或為328.8 mg。

【0624】 I23. 如I1至I22中任一者之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的投與後16小時之血漿濃度與投與後12小時之血漿濃度的比率(C_{16h}/C_{12h})小於1、或為0.75或更小、或為0.5或更小、或為0.3或更小，或在約0.66至約0.25、或約0.5至約0.1範圍內。

【0625】 I24. 如I1至I23中任一者之醫藥調配物，其中該醫藥調配物使成年個體達到最大CTN血漿濃度的時間(t_{max})在約1.5小時至約11小時、或約2.25小時至約10小時、或約2.7小時至約8.8小時、或約3小時至約8小時、或約4小時至約6小時的範圍內。

[實例]

【0626】 提供以下實例用於說明且並不意欲限制本發明之範疇。

【0627】 在以下實例中，調配CTN且以辛那法汀HCl形式投與。

【0628】

實例1

如下表中所揭示來製造安置於膠囊中之多種持續釋放珠粒及珠粒劑型。用於此等調配物中之立即釋放辛那法汀核心珠粒之組成(50標稱wt.% CTN HCl)概述於表1中。藉由稱出CTN HCl、微晶纖維素及甘露糖醇且在高剪切粒化機中摻合，及用純化水粒化摻合混合物，擠壓及滾圓以形成濕珠粒，對核心珠粒進行流化床乾燥及篩分珠粒以保留所需尺寸範圍來製造

核心珠粒。

[表1]

表1. CTN HCl核心珠粒之組成	
組分	Wt.%
辛那法汀鹽酸鹽	49.75
微晶纖維素 USP/NF, Ph. Eur, JP (可購自Dupont™之 Avicel™ PH-101)	39.8
甘露糖醇USP/NF, Ph. Eur, JP (可購自Roquette之Pearlitol™ 50 C)	9.95
滑石, 194 Pharma M	0.50
純化水*	N/A
* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。 N/A: 不適用	

【0629】

實例1A - 乙基纖維素w/PVP成孔劑1

用羥丙甲纖維素混合物密封塗佈上表1中所描述之核心珠粒，以為具有乙基纖維素之後續釋放包衣提供更均勻的受質表面。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液，且隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量。

【0630】 隨後在密封包衣上方塗覆乙基纖維素、聚維酮成孔劑及塑化劑之塗層以製造持續釋放珠粒。使用流化床處理器進行塗佈材料之塗覆。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量且固化，隨後與所需量之滑石摻合。實例1A珠粒及膠囊之組成提供於表2中。

[表2]

表2.實例1A膠囊之組成		
	組分	數量/膠囊(mg)
	核心珠粒	400
密封包衣	羥丙甲纖維素	24.0
	純化水 *	N/A
功能包	乙基纖維素(Aquacoat™ ECD 30 D包衣)	122

衣	檸檬酸三乙酯USP/NF, Ph. Eur, JP	30.5
	聚維酮USP, Ph. Eur, JP (可購自Stobec之Plasdone™ K-29/32 CAS 9003-39-8聚合物1-乙烯基-2-吡咯啶酮)	8.5
	純化水*	N/A
最終劑型(膠囊)		
	經塗佈珠粒	585.0
	滑石 USP,Ph. Eur, BP, JP (Emprove™)	2.9
	Capsugel™ HG, Size 00 ConiSnap	1個單獨的膠囊
* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。 N/A: 不適用		

【0631】 藉由HPLC之分析法證實，膠囊含有100%之預期量之辛那法汀鹽酸鹽，且含量均一性符合USP<905>標準。

【0632】 根據USP<711>使用設備II (槳)，在37℃+/-0.5℃下在50 rpm下於900 ml Super-Q™水(1型/超純水，在25℃下電阻率為18.2 MW·cm)中測試實例1A膠囊之溶出釋放。結果展示於表3中。

【0633】

[表3]

表3			
樣本	溶出%		
	2小時	8小時	14小時
1	12	65	92
2	11	60	89
3	12	62	89
4	12	61	88
5	13	64	91
6	13	61	88
平均值	12	62	89

【0634】

實例1B - 乙基纖維素w/PVP成孔劑2

用羥丙甲纖維素混合物密封塗佈上表1中所描述之核心珠粒，以為具有乙基纖維素之後續釋放包衣提供更均勻的受質表面。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液，且隨後將經塗佈珠

粒乾燥至所需水分含量。

【0635】 隨後在密封塗層上方塗覆乙基纖維素、聚維酮成孔劑及塑化劑之塗層。使用流化床處理器進行塗佈材料之塗覆。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量且固化，隨後與所需量之滑石摻合。實例1B珠粒及膠囊之組成提供於表4中。

[表4]

表4.實例1B膠囊之組成

	組分	數量/膠囊(mg)
	核心珠粒	400
密封包衣	羥丙甲纖維素	24.0
	純化水 *	N/A
功能包衣	乙基纖維素(Aquacoat™ ECD 30 D)	93.2
	檸檬酸三乙酯USP/NF, Ph. Eur, JP	23.3
	聚維酮USP, Ph. Eur, JP (Plasdone™ K-29/32)	6.5
	純化水*	N/A
最終劑型(膠囊)		
	經塗佈珠粒	547
	滑石 USP,Ph. Eur, BP, JP (Emprove™)	2.7
	Capsugel™ HG, Size 00 ConiSnap	1個單獨的膠囊
* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。 N/A: 不適用		

【0636】 藉由HPLC之分析證實，膠囊含有103%之預期量之辛那法汀鹽酸鹽，且含量均一性符合USP<905>標準。

【0637】 根據USP<711> (在900 ml Super-Q™水(1型/超純水，在25℃下電阻率為18.2 MW·cm)中，在37℃/-0.5℃下以50 rpm使用設備II (槳))測試實例1B膠囊之溶出釋放。結果展示於表5中。

[表5]

表5			
樣本	溶出%		
	2小時	8小時	14小時
1	21	74	97
2	21	75	99
3	22	75	97
4	25	80	101
5	22	75	98
6	23	78	100
平均值	22	76	99

雖然實例1A及實例1B之調配物提供延長釋放曲線(藉由活體外溶出例示)，但發現，釋放圖譜在暴露於超過室溫之高溫後改變，顯示出溶出釋放特徵之變化。舉例而言，在暴露於60℃的條件一周之後，溶出釋放圖譜上移，與未暴露於高溫之產物相比，在各時間點的釋放具有相對更多活性。

【0638】

實例1C及實例1D - 乙基纖維素w/Kollicoat™成孔劑

實例1C及實例1D珠粒及膠囊之組成提供於表6中。

[表6]

表6		
核心珠粒之調配物	實例1C	實例1D
成分	單位(mg)	單位(mg)
CTN HCl (API)	200	200
微晶纖維素(Avicel™ PH-101)	160	160
甘露糖醇(Pearitol 50C)	40	40
經塗佈珠粒	19%重量增加	25%重量增加
包衣成分	單位(mg)	單位(mg)
乙基纖維素 (Aquacoat™ ECD 30) (呈固體形式)	57.58	74.63
檸檬酸三乙酯	14.39	18.66
聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物(Kollicoat™ IR)	4.03	6.72
滑石	2.39	2.51
膠囊HPMC, Size 00	1 Ea	1 Ea

【0639】 如結合上表1所描述製備核心珠粒。

【0640】 將乙基纖維素、聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物(成孔劑)及塑化劑之塗層以表6中所示之量塗覆至核心珠粒。使用流化床處理器進行塗佈材料之塗覆。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量且固化，隨後與如表6中所描述之所需量之滑石摻合。

【0641】 藉由HPLC之分析法證實，實例1C膠囊含有100%之預期量之辛那法汀鹽酸鹽且實例1D膠囊含有99.8%之預期量之辛那法汀鹽酸鹽。

【0642】 根據USP<711> (在900 ml Super-Q™水(1型/超純水，在25℃下電阻率為18.2 MW·cm)中，在37℃/-0.5℃下以50 rpm下使用設備II(槳))測試實例1C及實例1D膠囊之溶出釋放，且結果分別展示於表7及表8中。

[表7]

表7					
樣本	溶出%				
	2小時	4小時	8小時	14小時	24小時
1	18	37	63	87	99
2	17	35	61	86	97
3	18	36	63	88	98
4	18	36	62	87	97
5	17	35	61	86	97
6	19	37	63	87	97
%平均	18	36	62	87	98
%RSD	4.2	2.5	1.6	0.9	0.9

[表8]

表8					
樣本	溶出%				
	2小時	4小時	8小時	14小時	24小時
1	20	42	74	96	98
2	20	41	74	96	98
3	20	41	73	95	98
4	19	41	73	96	99
5	19	40	72	95	98
6	20	42	74	96	99
%平均	20	41	73	96	98
%RSD	2.6	1.8	1.1	0.5	0.5

【0643】

實例2 - 實例1A及實例1B調配物之活體內吸收

所有劑量均在10小時通宵禁食之後投與。十二位健康的成年個體在給藥後2.5及7.5小時的15分鐘時段內吃點零食。實例1A及實例1B調配物之活體內吸收之結果(隨時間推移變化的辛那法汀之血漿濃度)展示於圖1中，其中投與實例1A調配物(200 mg CTN HCl)之單次劑量(以方形標記展示)及實例1B調配物(200 mg CTN HCl)之單次劑量(以圓形標記展示)。

【0644】 如圖1中所示，實例1A及實例1B二者之調配物之活體內吸收圖譜展示雙峰圖譜。

【0645】

實例3 - 實例1C及實例1D調配物之活體內吸收

所有劑量均在10小時通宵禁食之後投與。各研究小組中有24位健康的成年個體。在一種變化形式中，個體在給藥後2.5及7.5小時的15分鐘時段內吃點零食。在另一變化形式中，個體在給藥後約4小時吃午餐。實例1C調配物(200 mg CTN HCl)之單次劑量及實例1D調配物(200 mg CTN HCl)之單次劑量在各種條件下的活體內吸收的結果(隨時間推移變化的辛那法汀之血漿濃度)展示於圖2中，其中方形標記對應於隨點心一起投與的

實例1C之調配物，菱形標記對應於隨午餐一起投與的實例1C之調配物，三角形標記對應於隨點心一起投與的實例1D之調配物，且圓形標記對應於隨午餐一起投與的實例1D之調配物。

【0646】

實例4 - 立即釋放珠粒以及實例1D調配物之活體內吸收

對於220 mg CTN HCl之總量，以四種不同方式，相對於食物投與實例1D調配物(200 mg CTN HCl)與立即釋放(IR)珠粒(經擠壓、滾圓珠粒，其包含微晶纖維素、甘露糖醇、滑石及20 mg CTN HCl)之組合的單次劑量。在10小時通宵禁食之後投與所有劑量，且個體在給藥後約4小時吃午餐，未供應點心。各研究小組中有二十位健康的成年個體。在一個時段中，在禁食狀態未進食的情況下以完整膠囊形式投與劑量。在另一時段中，在高脂用餐(HFM)之後立即以完整膠囊形式投與劑量。在另一時段中，在清淡早餐之前10分鐘以完整膠囊形式投與劑量。在另一時段中，以噴灑於一湯匙蘋果醬上之珠粒形式投與劑量。活體內吸收特圖譜(隨時間推移變化的辛那法汀之血漿濃度)展示於圖3中，其中：圓形標記對應於禁食；方形標記對應於HFM；菱形標記對應於清淡早餐之前10分鐘；且三角形標記對應於以噴灑於蘋果醬上的形式投與。

【0647】 亦在幼兒個體中進行研究，其中對於55 mg CTN HCl之總量，以完整膠囊(n=6)形式或以噴灑蘋果醬上之珠粒形式(n=6)向健康幼兒個體投與實例1D類型調配物(50 mg CTN HCl)與立即釋放(IR)珠粒(經擠壓滾圓珠粒，其包含微晶纖維素、甘露糖醇、滑石及5 mg CTN HCl)之組合的單次劑量。在10小時通宵禁食之後投與所有劑量，且個體在給藥後約4小時吃午餐，未供應點心。活體內吸收圖譜(隨時間推移變化之辛那法汀

血漿濃度)展示於圖4中，係與110 mg CTN HCl劑量之模擬PK反應進行比較(基於將圖3中所示之數據減半，以模擬以完整膠囊形式或以噴灑在蘋果醬上之珠粒形式投與至健康成年個體的110 mg CTN HCl之單次劑量的PK反應)。

【0648】

實例5 - 兩種及三種珠粒組合之活體內吸收及溶出釋放圖譜

實例5-1立即釋放珠粒(IR) 10% DL，50% DL

辛那法汀立即釋放珠粒之組成(10%載藥量及50%載藥量)提供於表9中。藉由稱出CTN HCl、微晶纖維素及甘露糖醇且在高剪切粒化機中乾摻合，及用純化水粒化摻合混合物，擠壓及滾圓以形成濕珠粒，對核心珠粒進行流化床乾燥及篩分珠粒以保留所需尺寸範圍來製造辛那法汀立即釋放珠粒。

[表9]

表9. 10 wt.%及50 wt.%辛那法汀立即釋放珠粒之組

組分	藥典標準	數量(按珠粒總重量計之wt.%)	
		10%DL	50%DL
辛那法汀鹽酸鹽	內部	10.0	50.0
微晶纖維素(可購自Dupont™之Avicel™ PH-301)	USP/NF, EP, JP	40.0	—
微晶纖維素(Avicel™ PH-101)	USP/NF, EP, JP	—	40.0
甘露糖醇(Pearlitol™ 50C)	USP/NF, EP, JP	50.0	10.0
純化水*	USP	N/A	N/A

* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。
N/A: 不適用

【0649】

實例5-2用於持續釋放珠粒(SR)及延遲釋放珠粒(DR)之核心珠粒

辛那法汀核心珠粒(80 wt.%載藥量)之組成提供於表10中。藉由稱出

CTN HCl及微晶纖維素且在高剪切粒化機中乾摻合，及用純化水粒化摻合混合物，擠壓及滾圓以形成濕珠粒，對核心珠粒進行流化床乾燥及篩分珠粒以保留所需尺寸範圍來製造辛那法汀核心珠粒。

[表10]

表10. 80 wt.%辛那法汀核心珠粒之組成		
組分	藥典標準	數量(按珠粒總重量計之wt.%)
辛那法汀鹽酸鹽	內部	80.0
微晶纖維素 (Avicel™ PH-301)	USP/NF, EP, JP	20.0
純化水*	USP	N/A
* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。 N/A: 不適用		

【0650】

實例5-3用於持續釋放珠粒(SR)及延遲釋放珠粒(DR)之密封塗佈珠粒

辛那法汀密封塗佈珠粒(80 wt.%載藥量)之組成提供於表11中。80 wt.%活性辛那法汀核心珠粒描述於實例5-2中。對於密封包衣，在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之羥丙甲纖維素水溶液，且隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量。

[表11]

表11. 80 wt.%活性辛那法汀密封塗佈珠粒之組成		
組分	藥典標準	數量% w/w
80 wt.%活性辛那法汀核心珠粒	內部	97.1
羥丙甲纖維素 (Methocel™E-5)	USP/NF, EP	2.9
純化水	USP	N/A
N/A: 不適用		

【0651】

實例5-4 - 持續釋放珠粒(SR)

辛那法汀持續釋放珠粒之組成(10%重量增加、15%重量增加及40%重量增加)提供於表12中。使用流化床處理器，用含有丙烯酸乙酯及甲基

丙烯酸甲酯共聚物分散液、羥丙甲纖維素、滑石及聚山梨醇酯80的分散液塗佈來自實例5-3的密封塗佈珠粒。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量且固化。按經塗佈珠粒重量計，將另外1 wt.%之滑石與經塗佈珠粒乾摻合。

[表12]

表12. SR塗佈珠粒之組成

組分	藥典標準	數量% w/w		
		10% WG	15% WG	40% WG
80 wt.%活性辛那法汀密封塗佈珠粒	內部	81.6	74.8	52.6
丙烯酸乙酯及丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit™ NM 30D)	NF, EP	8.2	11.2	21.1
羥丙甲纖維素 (Methocel™ E-5)	USP/NF, EP	1.2	1.7	3.2
滑石, 194 Pharma M	USP, EP, JP	8.2	11.2	21.1
聚山梨醇酯80 (Tween 80HP-LQ-MH)	NF, EP, JP	0.8	1.1	2.1
純化水*	USP	N/A	N/A	N/A
* 取決於批量大小之需要而在製造過程中分配純化水且在製造過程中去除該純化水。 N/A: 不適用				

【0652】 根根據USP<711> (在1000 ml去離子水中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))測試含有表12之持續釋放珠粒的100 mg膠囊的溶出。溶出釋放圖譜展示於圖5中。

【0653】 以完整膠囊形式向健康成年個體投與表12的SR調配物之單次劑量。在給藥之前的那一天向個體提供輕食，且隨後禁食所有食物及飲料(除了水以外)最少8小時直至給藥後約4小時，此時提供午餐。在給藥後約10小時提供晚餐且在給藥後約14小時提供宵夜。

【0654】 塗佈量為按重量計增加10% (n=8)、按重量計增加15% (n=7)及按重量計增加40% (n=7)之表12的100 mg持續釋放珠粒的活體內

吸收圖譜(隨時間推移變化的辛那法汀血漿濃度)展示於圖6中。圖6中得出的生物分析測定計算未考慮鹽因素；因此，圖中之結果將血漿辛那法汀濃度高估了約15%。

【0655】

實例5-5 - 延遲釋放珠粒(DR)

辛那法汀延遲釋放珠粒(10%重量增加、15%重量增加、20%重量增加、30%重量增加及40%重量增加)之組成提供於表13中。使用流化床處理器，用含有聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)及PlasACRYL™ T20之分散液塗佈來自實例5-3之密封塗佈珠粒。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液/溶液。隨後將經塗佈珠粒乾燥至所需水分含量且固化。按經塗佈珠粒重量計，將另外1 wt.%之滑石及1 wt.%之膠態二氧化矽與經塗佈珠粒乾摻合。

[表13]

表13. DR塗佈珠粒之組成

組分	藥典標準	數量% w/w				
		10% WG	15% WG	20% WG	30% WG	40% WG
80 wt.%活性辛那法汀密封塗佈珠粒	內部	90.1	85.8	82.0	75.2	69.4
聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)(Eudragit™ FS 30 D, 水分散液)	內部	9.0	12.9	16.4	22.6	27.8
PlasACRYL™ T20 (甘油單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚山梨醇酯80及水的乳液，固體含量為約20%)	內部	0.9	1.3	1.6	2.3	2.8
純化水	USP			N/A		N/A
N/A: 不適用						

【0656】 根根據USP<711> (在1000 mL 0.1N鹽酸中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶

液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))，測試含有表13之調配物的100 mg活性物的膠囊在各種塗佈水準(重量增加10、15、20、30及40%)下的溶出釋放。溶出釋放圖譜展示於圖7中。圖7展示延遲釋放包衣亦具有持續釋放功能。在不希望受任何特定理論束縛的情況下，有可能的係，由於聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)聚合物為陰離子型，具有帶負電羧酸根部分(羧酸根基團與酯基之比率約為1:10)，且辛那法汀為帶正電荷之二級胺，聚合物可能由於離子相互作用而影響辛那法汀自珠粒之釋放速率。

【0657】 以完整膠囊形式向健康成年個體投與表13的DR調配物之單次劑量。在給藥之前的那一天向個體提供輕食，且隨後禁食所有食物及飲料(除了水以外)最少8小時直至給藥後約4小時，此時提供午餐。在給藥後約10小時提供晚餐且在給藥後約14小時提供宵夜。

【0658】 塗佈量為按重量計增加10% (n=6)、按重量計增加15% (n=7)、按重量計增加20% (n=8)、按重量計增加30%(n=8)及按重量計增加40% (n=8)之表13的100 mg持續釋放珠粒的活體內吸收圖譜(隨時間推移變化的辛那法汀血漿濃度)展示於圖8中。圖中得出的生物分析測定計算未考慮鹽因素；因此，圖中之結果將血漿辛那法汀濃度高估了約15%。

【0659】

實例5-6 - IR珠粒、SR珠粒及DR珠粒之組合

含有IR、SR及DR珠粒之組合之膠囊的兩種版本的活體內吸收圖譜(隨時間推移之辛那法汀血漿濃度)展示於圖9中。對於210 mg CTN HCl之總劑量，第一劑量包括根據實例5-1之10 mg CTN HCl強度IR珠粒(50%活性水準)，根據實例5-4之100 mg強度之SR珠粒(15%重量增加包衣)及根據

實例5-5之100 mg強度之DR珠粒(20%重量增加包衣)。不同珠粒類型單獨囊封於HPMC膠囊殼中。第二劑量類型類似於第一劑量類型，但對於235 mg CTN HCl之總劑量，在DR珠粒中具有125 mg而非100 mg強度之辛那法汀。以完整膠囊形式向17位健康成年個體投與210 mg劑量。以完整膠囊形式向18位健康成年個體投與235 mg劑量。在給藥之前的那一天向個體提供輕食，且隨後禁食所有食物及飲料(除了水以外)最少8小時直至給藥後約4小時，此時提供午餐。在給藥後約10小時提供晚餐且在給藥後約14小時提供宵夜。結果展示於圖9中。

【0660】 在與上文針對完整膠囊所述相同之條件下將第一劑量類型(210 mg CTN HCl)以噴灑至蘋果醬上的形式投與至健康成年個體(n=18)。圖10展示以完整膠囊形式投與的圖9之第一組合膠囊的所得活體內吸收圖譜(隨時間推移變化的辛那法汀血漿濃度)與以噴灑在蘋果醬上的形式投與的相同調配物之間的比較。

【0661】 圖中得出的生物分析測定計算未考慮鹽因素；因此，圖中之結果將血漿辛那法汀濃度高估了約15%。

【0662】

實例6

圖11展示包括IR珠粒(根據實例5-1之10 mg CTN HCl)、重量增加15%的經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)及重量增加20%之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)之混合物的調配物與僅包括重量增加15%之經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)的調配物及僅包括20%塗佈重量之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)的調配物相比的溶出釋放圖譜。根據USP

<711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml非緩衝去離子水中使用持續剩餘時間)，在酸+水培養基中測試調配物之溶出釋放圖譜。

【0663】 圖12展示包括IR珠粒(根據實例5-1之10 mg CTN HCl)、重量增加15%的經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)及重量增加20%之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)之混合物的膠囊與僅包括重量增加15%之經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)的膠囊及僅包括20%塗佈重量之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)的膠囊相比的溶出釋放圖譜。根據USP <711> (在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃))，在1000 ml非緩衝去離子水培養基中測試膠囊之溶出釋放圖譜。

【0664】 圖13展示包括IR珠粒(10 mg根據實例5-1之CTN HCl)、重量增加15%的經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)及重量增加20%之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)之混合物的膠囊與僅包括重量增加15%之經塗佈持續釋放珠粒(根據實例5-4之100 mg CTN HCl)的膠囊及僅包括20%塗佈重量之經塗佈延遲釋放珠粒(根據實例5-5之100 mg CTN HCl)的膠囊相比的溶出釋放圖譜。根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中，在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在pH 7.4磷酸鹽緩衝液中使用持續剩餘時間)，在酸+緩衝(pH 7.4)培養基中測試調配物之溶出釋放圖譜。

【0665】 在模擬胃條件的酸性培養基中測試，然後在pH 7.4緩衝培養基測試時，包括IR珠粒(10 mg CTN HCl)、10%載藥持續釋放珠粒(100 mg CTN HCl)及20%載藥延遲釋放珠粒(100 mg CTN HCl)之混合物的調

配物的溶出釋放圖譜展示所有三種調配物類型之組合的理想多相釋放圖譜。立即釋放珠粒為組合膠囊中之調配物的約5%，但調配物在處於酸性培養基中的前2小時內釋放約18至20%活性，證實持續釋放包衣有助於在酸性培養基中釋放活性。

【0666】

實例7

將根據表10之辛那法汀HCl珠粒核心(80% DL)用衍生自甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯(1:1)之共聚物(以商標名Eudragit™ L 30 D-55可購自Evonik)塗佈，用少量PlasACRYL™ HTP20) (甘油單硬脂酸酯助滑劑與檸檬酸三乙酯塑化劑之混合物)塑化。根據USP <711> (首先在750 ml 0.1N HCl溶液中，以50 rpm使用設備2 (槳) 2小時，隨後在974 ml pH 6.5磷酸鹽緩衝水溶液中使用持續剩餘時間)的溶出釋放圖譜展示於圖14中。將聚合物塗層以按重量計增加10%、20%、30%及40%之塗佈量塗覆至珠粒，其中左跡線對應於重量增加10%之珠粒，左中跡線對應於重量增加20%之珠粒，右中跡線對應於重量增加30%之珠粒，且右跡線對應於重量增加40%之珠粒。當藥物在120分鐘內釋放時，聚合物展示出在酸性階段未受到保護，即使塗層重量增加高達40%。不意欲受任何特定理論束縛，咸信CTN HCl之高度可溶及可滲透性質對結果產生影響。

【0667】

實例8

在各種塗佈水準(重量增加10%及20%)下用各種銨基甲基丙烯酸酯共聚物分散液(Eudragit™ RL 30 D及Eudragit™ RS 30 D)塗佈根據表10之辛那法汀HCl珠粒核心(80% DL)，其中每一個珠粒核係用少量含有滑石及檸

檸酸三乙酯之混合物塑化。溶出釋放圖譜展示於圖15 (RL 30D)及圖16 (RS 30 D)中，其中左跡線對應於重量增加10%之珠粒且右跡線對應於重量增加20%之珠粒。根據USP <711> (在50 RPM下使用設備2 (槳))在1000 mL去離子水中以50 RPM測試溶出。聚合物並不提供持續釋放，但可用作密封塗層聚合物。不意欲受任何特定理論束縛，咸信CTN HCl之高度可溶及可滲透性質對結果產生影響。

【0668】

實例9

各種辛那法汀持續釋放膠囊之組成提供於表14中。

[表14]

表14

組分	52.5 mg持續釋放膠囊	78.8 mg持續釋放膠囊	210 mg持續釋放膠囊	241.5 mg持續釋放膠囊
	數量/膠囊 (mg)	數量/膠囊 (mg)	數量/膠囊 (mg)	數量/膠囊 (mg)
辛那法汀鹽酸鹽	52.5	78.8	210	241.5
甘露糖醇 (PEARLITOL™ 50C)	12.5	19	2	2.3
微晶纖維素 (Avicel™ PH-301)	22.6	33.9	50	57.5
微晶纖維素 (Avicel™ PH-101)	-	-	8	9.2
羥丙甲纖維素 (Methocel™ E-5)	2.6	3.9	10.5	12
丙烯酸乙酯及丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit™ NM 30D)	4.8	7.2	19.3	22.2
聚山梨醇酯80 (Tween 80HP-LQ-MH)	0.5	0.7	1.9	2.2
Eudragit™ FS 30 D, 水性分散液，[聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)]	6.4	9.7	25.8	29.6
PlasACRYL™ T20	0.6	1	2.6	3
滑石, 194 Pharma M	5.6	8.5	22.6	26

膠態二氧化矽(Aerosil 200 Pharma)	0.4	0.6	1.6	1.8
空HPMC膠囊殼	1個單位 (大小3)	1個單位 (大小2)	1個單位 (大小0)	1個單位 (大小0)
總計	108.5	163.3	354.3	407.3

【0669】

實例10

用根據上表1之IR珠粒、根據下表15之重量增加15%的經塗佈持續釋放珠粒及根據表16之重量增加20%的經塗佈延遲釋放珠粒的不同混合物製造另外的辛那法汀膠囊。具有各種辛那法汀膠囊強度之總體組成提供於表17中，且依據珠粒類型之膠囊組成提供於表18中。

【0670】

[表15]

表15. SR塗佈珠粒(塗層重量增加15%)之組成		
組分	藥典標準	數量% w/w
80 wt.%活性之辛那法汀密封塗佈珠粒(根據上表11)	內部	74.0
丙烯酸乙酯及丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit™ NM 30D)	NF, EP	11.1 (淨乾固體)
羥丙甲纖維素 (Methocel™ E-5)	USP/NF, EP	1..7
滑石, 194 Pharma M	USP, EP, JP	12.1
聚山梨醇酯80 (Tween 80HP-LQ-MH)	NF, EP, JP	1.1
純化水*	USP	N/A
* 在製造過程中分配純化水且在製造過程期間去除。 N/A: 不適用		

【0671】

[表16]

表16. DR塗佈珠粒(塗層重量增加20%)之組成		
組分	藥典標準	數量% w/w
80 wt.%活性之辛那法汀密封塗佈珠粒(根據上表11)	內部	80.3
聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) (Eudragit™ FS 30 D, 水性分散液)	內部	16.1 (淨乾固體)

PlasACRYL™ T20 (甘油單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚山梨醇酯80及水的乳液，固體含量為約20%)	內部	1.6 (淨乾固體)
滑石, 194 Pharma M	USP, EP, JP	1.0
膠態二氧化矽 (Aerosil™ 200 Pharma)	USP/NF, EP, JP	1.0
純化水*	USP	N/A
* 在製造過程中分配純化水且在製造過程期間去除。 N/A: 不適用		

[表17-1]

表17			
組分	41.1 mg膠囊	82.2 mg膠囊	123.3 mg膠囊
	數量/膠囊(mg)	數量/膠囊(mg)	數量/膠囊(mg)
辛那法汀鹽酸鹽	41.1	82.2	123.3
甘露糖醇(PEARLITOL™ 50C)	24.9	2	3
微晶纖維素 (Avicel™ PH-301)	28.9	18	27
微晶纖維素 (Avicel™ PH-101)	0	8	11.9
羥丙甲纖維素 (Methocel™ E-5)	1.9	3.8	5.6
丙烯酸乙酯及丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit™ NM 30D)*	3.5	7	10.5
聚山梨醇酯80 (Tween 80HP-LQ-MH)	0.3	0.7	1
Eudragit™ FS 30 D，水性分散液，[聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)]*	4.7	9.3	14
PlasACRYL™ T20*	0.5	0.9	1.4
滑石, 194 Pharma M	4.3	8.3	12.4
膠態二氧化矽(Aerosil™ 200 Pharma)	0.3	0.6	0.9
空HPMC膠囊殼	1個單位 (大小 4)	1個單位 (大小 3)	1個單位 (大小 1)
總計	110	141	211

[表17-2]

表17 (續)			
組分	164.4 mg膠囊	246.6 mg膠囊	328.8 mg膠囊
	數量/膠囊(mg)	數量/膠囊(mg)	數量/膠囊(mg)
辛那法汀鹽酸鹽	164.4	246.6	328.8
甘露糖醇(PEARLITOL™ 50C)	4	6	8
微晶纖維素 (Avicel™ PH-301)	36.2	54.2	72.2
微晶纖維素 (Avicel™ PH-101)	15.9	23.9	31.8
羥丙甲纖維素 (Methocel™ E-5)	7.5	11.3	15

丙烯酸乙酯及丙烯酸甲酯共聚物分散液(Eudragit™ NM 30D)*	13.9	20.9	27.9
聚山梨醇酯80 (Tween 80HP-LQ-MH)	1.4	2.1	2.8
Eudragit™ FS 30 D，水性分散液，[聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)]*	18.6	27.9	37.2
PlasACRYL™ T20*	1.9	2.8	3.7
滑石, 194 Pharma M	16.2	24.8	33.1
膠態二氧化矽(Aerosil™ 200 Pharma)	1.1	1.7	2.3
空HPMC膠囊殼	1個單位 (大小1)	1個單位 (大小0EL)	1個單位 (大小00)
總計	282	422	563
* 淨固體含量			

[表18]

表18							
總強度(鹽)	以下所有重量均處於鹽形式下						
	IR珠粒		SR珠粒 (15% WG)		DR珠粒 (20% WG)		總填充重量
	強度	填充重量	強度	填充重量	強度	填充重量	
41.1 mg	5 mg	50 mg (10% DL)	18.05 mg	31 mg	18.05 mg	29 mg	110 mg
82.2 mg	10 mg	20 mg (50% DL)	36.1 mg	63 mg	36.1 mg	58.0 mg	141 mg
123.3 mg	15 mg	30 mg (50% DL)	54.15 mg	94 mg	54.15 mg	87 mg	211 mg
164.4 mg	20 mg	40 mg (50% DL)	72.2 mg	126 mg	72.2 mg	116 mg	282 mg
246.6 mg	30 mg	60 mg (50% DL)	108.3 mg	188 mg	108.3 mg	174 mg	422 mg
328.8 mg	40 mg	80 mg (50% DL)	144.4 mg	251 mg	144.4 mg	232 mg	563 mg

【0672】

實例11

藉由在酸、隨後在pH 7.4培養基中測試來量測實例10之164.4 mg劑型之溶出釋放圖譜。具體言之，根據USP <711> (在1000 mL 0.1N鹽酸中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 12小時)來測定釋放圖譜。在不同時間點量測所釋放藥物之百分比。結果呈現於圖

17中。

【0673】

實例12

評估下表17之CTN HCl調配物的血漿藥物動力學。向禁食的健康成年個體(n=16)投與表17之164.4 mg強度膠囊的單次口服劑量，且隨時間推移量測辛那法汀之血漿濃度。圖18中所示之結果在所量測之時間點處具有平均血漿濃度。下表19中關於Cmax及AUC所示之結果為總體均值，且對於總體t_{max}，為跨越所有時間點的總體中值。

[表19]

表19	
參數[a]	辛那法汀HCl 164.4 mg
C_{max} (ng/mL)	618 (215)
C_{1hr} (ng/mL)	302 (85.7)
C_{12hr} (ng/mL)	186 (46.5)
C_{16hr} (ng/mL)	80.9 (21.7)
t_{max} (h)	4.50 (2.00-8.00)
AUC_{0-1h} (ng·h/mL)	215 (104)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	5290 (1140)
AUC_{0-48h} (ng·h/mL)	5820 (1280)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) (n=11)	6240 (1380)
[a]值為除t_{max}之外的均值(SD)，其為中值(最小值-最大值)。	

【0674】 在另一PK研究中，將根據上表17之膠囊調配物(呈164.4膠囊形式，投與一種膠囊調配物達到164.4 mg劑量強度，且投與兩種膠囊調配物達到328.8 mg劑量強度)投與至八位健康成年個體組持續5天，且在禁食狀態下給藥後之第一天及第五天，量測血清濃度。圖19中所示之結果係針對164.4 mg強度劑量在所量測之時間點處的平均辛那法汀血漿濃度。下表20中關於Cmax及AUC所示之結果為總體均值，且對於總體t_{max}，為跨越所有時間點的總體中值。

[表20]

表20				
參數[a]	辛那法汀HCl 164.4 mg (n=8)		辛那法汀HCl 328.8 mg (n=6)	
	第一天	第五天	第一天	第五天
C_{max} (ng/mL)	651 (252)	709 (300)	1940 (781)	2230 (577)
C_{1hr} (ng/mL)	358 (104)	427 (161)	640 (369)	718 (240)
C_{12hr} (ng/mL)	289 (79.5)	276 (153)	750 (325)	646 (241)
C_{16hr} (ng/mL)	133 (43.2)	103 (61.5)	306 (182)	211 (64.2)
t_{max} (h)	7.00 (0.5-12.00)	5.50 (1.00-8.00)	4.00 (1.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	6570 (1960)	6650 (2780)	16000 (4710)	18400 (4310)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	7110 (2000)		16700 (4650)	
C_{max}比[b]	-	1.13 (0.352)		1.31 (0.334)
AUC比[b]	-	0.98 (0.170)		1.16 (0.223)
[a]值為除t_{max}及比率之外的均值(SD)，其展示中值(最小值-最大值)。. [b]參數比，第五天/第一天				

下表21展示使用164.4 mg劑量之前述兩種單次口服劑量研究的PK參數之分組分析(n=24)。

[表21]

表21	
參數[a]	辛那法汀HCl 164.4 mg
C_{max} (ng/mL)	629 (223)
C_{1hr} (ng/mL)	321 (93.8)
C_{12hr} (ng/mL)	220 (76.0)
C_{16hr} (ng/mL)	98.4 (38.9)
t_{max} (h)	5.00 (0.50-12.00)
AUC_{0-1h} (ng·h/mL)	395 (36.3)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	5716 (1549)
AUC_{0-48h} (ng·h/mL)	3150 (994)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) (n=11)	2599 (883)
[a]值為除t_{max}之外的均值(SD)，其為中值(最小值-最大值)。	

【0675】

實例13

[i] 如結合上表10所描述製造核心珠粒。

【0676】 [ii] 如結合上表11所描述製造密封塗佈珠粒。

【0677】 [iii] 辛那法汀HCl持續釋放珠粒(7.5%重量增加、10%重量

增加及20%重量增加)之組成提供於表22中。使用流化床處理器，用含有乙基纖維素水性分散液、甲基纖維素及檸檬酸三乙酯之分散液塗佈來自實例5-3之密封塗佈珠粒。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液且固化。

[表22]

表22

組分	數量%w/w		
	7.5%WG	10%WG	20%WG
辛那法汀HCl密封塗佈珠粒	90.5	87.7	78.1
乙基纖維素(Aquacoat™ ECD-30)	6.8	8.8	15.6
檸檬酸三乙酯	1.7	2.2	3.9
甲基纖維素(可購自Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Tokyo, Japan的Metolose™ SM-4)	1.0	1.3	2.3

【0678】 [iv] 根據USP <711> (在900 mL去離子水中在37℃ +/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))測試含有100 mg表22之辛那法汀HCl之珠粒的溶出，用276 nm下之UV吸收進行偵測。溶出釋放圖譜展示於圖20中。圖20展示此等調配物呈現持續釋放特徵且適用於持續釋放劑型。

【0679】

實例14

[i] 如結合上表9所描述製造50%DL核心珠粒。

【0680】 [ii] 辛那法汀HCl持續釋放珠粒(7.5%重量增加、12.5%重量增加及17.5%重量增加)之組成提供於表23中。使用流化床處理器，用含有丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基纖維素及滑石之分散液塗佈來自實例5-1之50%DL核心珠粒。在受控製程參數集下使用Wurster製程噴覆所需數量之塗佈分散液且隨後固化。

[表23]

表23			
組分	數量%w/w		
	7.5%WG	12.5%WG	17.5%WG
辛那法汀HCl核心珠粒	87.0	80.0	74.1
丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit™ NE 30D)	6.5	10.0	13.0
甲基纖維素(Metolose™ SM-4)	0.3	0.5	0.6
滑石 (Luzenac pharma M)	6.2	9.5	12.3

【0681】 [iii] 根據USP <711> (在900 mL去離子水中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃))測試含有100 mg表23之辛那法汀HCl之珠粒的溶出，用276 nm下之UV吸收進行偵測。溶出釋放圖譜展示於圖21中。圖21顯示此等調配物呈現持續釋放特徵且適合於持續釋放劑型。

【0682】 在前述描述中，「DL」指示立即釋放珠粒中之藥物負載濃度，如上文進一步描述；且「WG」係指釋放包衣之重量增加，如上文進一步描述。

【0683】 給出以上描述僅為清楚理解，且不應自其理解為不必要的限制，因為一般熟習此項技術者可以清楚在本發明範疇內之修改。

【0684】 在整個本說明書及隨後之申請專利範圍中，除非上下文另外要求，否則詞語「包含(comprise)」及諸如「包含(comprises/comprising)」之變化形式應理解為暗示包括所描述整體或步驟或者整體或步驟之群組，但不排除任何其他整體或步驟或者整體或步驟之群組。

【0685】 在整個本說明書中，除非另有描述，否則在將組合物描述為包括組分或物質時，預期該等組合物亦可基本上由所述組分或物質之任何組合組成或由任何組合組成。類似地，除非另有描述，否則在將方法描述為包括特定步驟之情況下，預期該等方法亦可基本上由所述步驟之任何

組合組成或由任何組合組成。本文中說明性揭示之本發明可以適當地在不存在本文中未特定揭示之任何要素或步驟之情況下實踐。

【0686】 本文中所揭示之方法及其個別步驟之實踐可手動地及/或藉助於電子設備或由電子設備提供之自動化來執行。儘管已參考特定實施例描述製程，但一般熟習此項技術者將易於瞭解，可使用與方法相關的行為的其他執行方式。舉例而言，除非另有描述，否則在不背離方法的範疇或精神的情況下，可改變各種步驟的次序。另外，可將個別步驟中的一些進行組合、省略或進一步再分成其他步驟。

【0687】 本文中所引用的所有專利、公開案以及參考文獻在此以引用的方式全部併入本文中。在本發明與所併入之專利、公開案及參考文獻之間發生衝突之情況下，應以本發明為準。

相關申請案之交叉引用

【0688】 本文在35 U.S.C. §119(e)下主張2021年2月23日提交之美國臨時專利申請案第63/152,826號及2021年9月8日提交之美國臨時專利申請案第63/241,839號的權益，且其揭示內容特此以引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含複數個辛那法汀(CTN)珠粒的醫藥調配物，該複數個CTN珠粒各自包含含有CTN或其醫藥學上可接受之鹽的核心粒子及賦形劑。

【請求項2】

如請求項1之醫藥調配物，其中該等核心粒子之至少一部分包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽，其量在約70 wt.%至約90 wt.%範圍內。

【請求項3】

如請求項1之醫藥調配物，其中該複數個珠粒之至少一部分包含包衣，該包衣為一或多個選自延遲釋放包衣、持續釋放包衣及延遲持續釋放包衣的包衣。

【請求項4】

如請求項3之醫藥調配物，其中該包衣包含延遲釋放包衣，其包含一或多種選自以下之材料：鄰苯二甲酸乙酸直鏈澱粉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、共聚合之丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、苯乙烯順丁烯二酸共聚物及苯乙烯乙烯吡啶共聚物。

【請求項5】

如請求項3之醫藥調配物，其中該包衣包含持續釋放包衣，其包含一或多種選自以下的材料：烷基纖維素、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物及纖維素醚。

【請求項6】

如請求項3之醫藥調配物，其中該包衣進一步包含成孔劑。

【請求項7】

如請求項6之醫藥調配物，其中該成孔劑包含一或多種選自以下之材料：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、泊洛沙姆188、聚乙烯吡咯啶酮、右旋甘露醇、甲基纖維素、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及醣。

【請求項8】

如請求項1之醫藥調配物，其中該等核心粒子之特徵在於具有粒度分佈，且該複數個珠粒之該等核心粒子之至少一部分的核心粒度(最大直徑)為約0.2 mm至約2 mm。

【請求項9】

如請求項8之醫藥調配物，其中該等核心粒子之該粒度分佈之特徵在於至少60重量%之該等核心粒子的粒度(最大直徑)在約0.4 mm至約1.5 mm範圍內。

【請求項10】

如請求項1之醫藥劑型，其中該複數個CTN珠粒之中值粒度(直徑)在約0.2 mm至約2.8 mm範圍內。

【請求項11】

如請求項1之醫藥調配物，其中該複數個CTN珠粒包含至少兩種選自以下之類型：立即釋放珠粒、持續釋放珠粒、延遲釋放珠粒及延遲持續釋放珠粒。

【請求項12】

如請求項11之醫藥調配物，其中該複數個珠粒包含一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒的混合物。

【請求項13】

如請求項12之醫藥調配物，其中一定比率的CTN或其醫藥學上可接受之鹽係以按該CTN或其鹽之重量計約0.1-1: 1-20: 1-20重量份的範圍內的比率存在於該一或多個立即釋放珠粒、一或多個持續釋放珠粒及一或多個延遲釋放珠粒中。

【請求項14】

如請求項12之醫藥調配物，其中該等立即釋放珠粒係以按該複數個CTN珠粒之總重量計在約1%至約75%範圍內之量存在於該調配物中。

【請求項15】

如請求項11之醫藥調配物，其包含持續釋放珠粒，其中該等持續釋放珠粒係以按該複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內的量存在於該調配物中。

【請求項16】

如請求項11之醫藥調配物，其包含延遲釋放珠粒，其中該等延遲釋放珠粒係以按該複數個CTN珠粒之總重量計在約5%至80%範圍內的量存在於該調配物中。

【請求項17】

如請求項11之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (首先在1000 ml 0.1N HCl溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備1 (籃) 2小時，隨後在1000 ml pH 7.4緩衝水溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用剩餘時間)，在3小時

至5小時之範圍的時間使至少40%的該CTN或其鹽自該珠粒混合物釋放，且在12小時至14小時之範圍的時間使至少90%的該CTN或其鹽自該珠粒混合物釋放。

【請求項18】

如請求項11之醫藥調配物，其包含立即釋放珠粒、持續釋放珠粒及延遲釋放珠粒之混合物，其中根據USP <711> (在1000 mL 0.1N鹽酸中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 2小時，隨後在1000 mL pH 7.4磷酸鹽緩衝溶液中在37℃+/-0.5℃下以100 rpm使用設備I (籃) 12小時)，釋放圖譜之特徵在於：(a)在3小時標記處釋放約24%至48% CTN。

【請求項19】

如請求項11之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的給藥後1小時的辛那法汀血漿濃度(C_{1hr})為至少150 ng/mL或在約150 ng/mL至約610 ng/mL範圍內。

【請求項20】

如請求項11之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的投與後12小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{12h})為至少95 ng/mL或在約95 ng/mL至約450 ng/mL範圍內。

【請求項21】

如請求項11之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的投與後16小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{16h})小於300 ng/mL或在約95 ng/mL至約300 ng/mL範圍內。

【請求項22】

如請求項11之醫藥調配物，其中該調配物使成年個體的給藥後辛那

法汀血漿濃度在給藥後2至8小時的時間段內保持為至少75 ng/mL或在約75 ng/mL至約1500 ng/mL範圍內。

【請求項23】

如請求項11之醫藥調配物，其中該投與使成年個體在投與後24小時時段中的累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-24h})為至少2400 ng·h/mL或在2400 ng·h/mL至12500 ng·h/mL範圍內。

【請求項24】

如請求項11之醫藥調配物，其中本文中之該調配物使成年個體之投與後累積辛那法汀血漿暴露(AUC_{0-inf})為至少2400 ng·h/mL或在2400 ng·h/mL至12500 ng·h/mL範圍內。

【請求項25】

如請求項17之醫藥調配物，其中該調配物包含辛那法汀鹽酸鹽且使成年個體的給藥後1小時之辛那法汀血漿濃度(C_{1hr})為至少150 ng/mL，給藥後辛那法汀血漿濃度在給藥後2至8小時的時間段內保持為至少250 ng/mL，且在投與後16小時的血漿中辛那法汀濃度(C_{16h})小於300 ng/mL。

【請求項26】

如請求項1之醫藥調配物，其中該CTN係以醫藥學上可接受之鹽的形式存在或係以鹽酸鹽之形式存在。

【請求項27】

如請求項1之醫藥調配物，其中該賦形劑包含一或多種選自以下之材料：填充劑及黏合劑、助滑劑、界面活性劑、聚合物包衣及塑化劑。

【請求項28】

如請求項1之醫藥調配物，其中該賦形劑包含一或多種選自以下之材

料：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、滑石、聚山梨醇酯80、丙三醇單硬脂酸酯、檸檬酸三乙酯、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物及矽石。

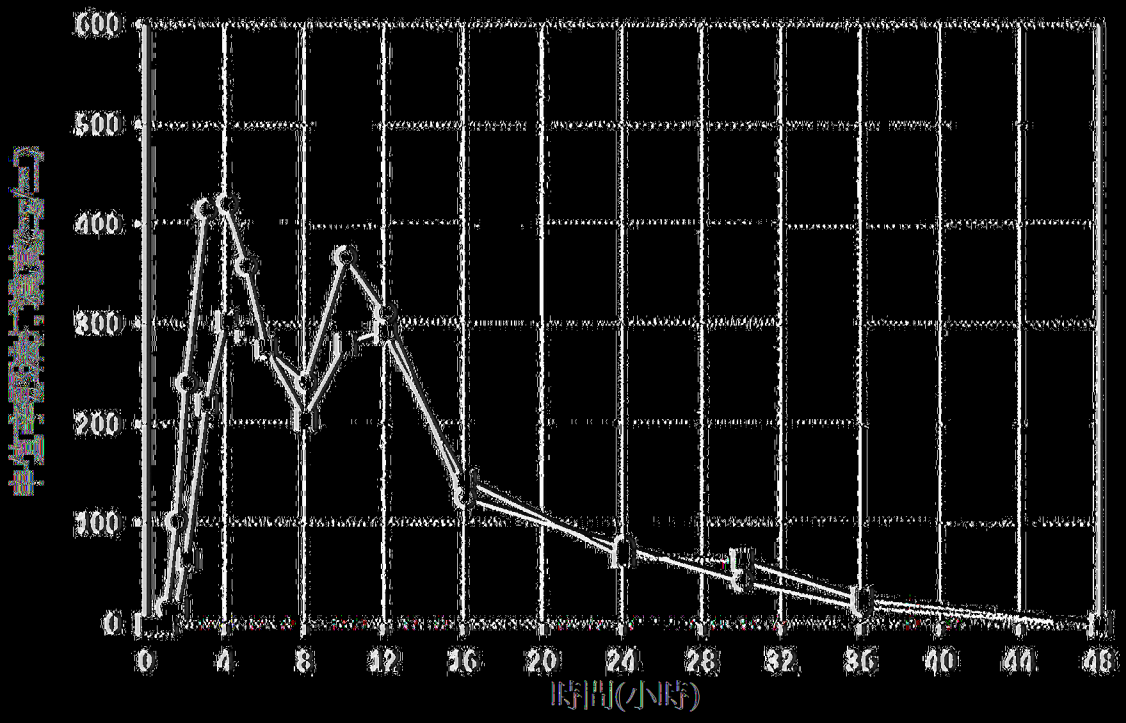
【請求項29】

一種使用如請求項1之調配物的治療方法，其包含向有需要之動物個體投與如請求項1之調配物。

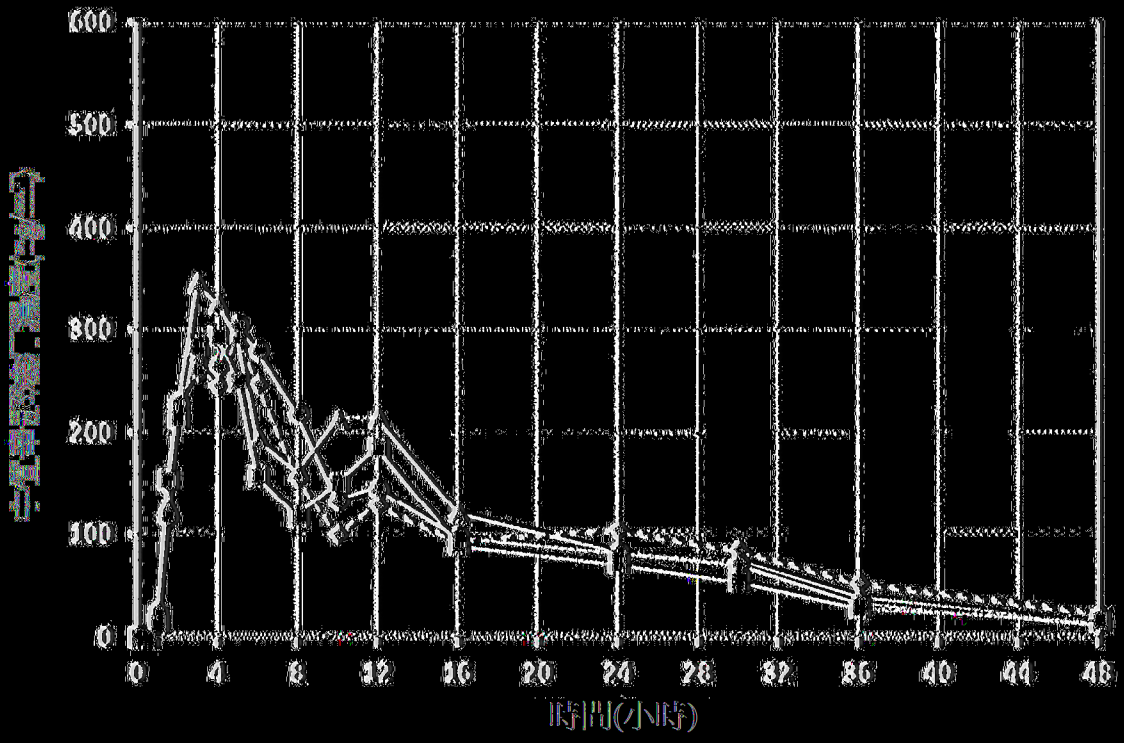
【請求項30】

一種製造包含辛那法汀(CTN)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥調配物的方法，該方法包含：將該CTN或其醫藥學上可接受之鹽與黏合劑混配以製造包含CTN或其醫藥學上可接受之鹽之具有限定粒度範圍之粒子，及將包衣安置於該等粒子之至少一部分上。

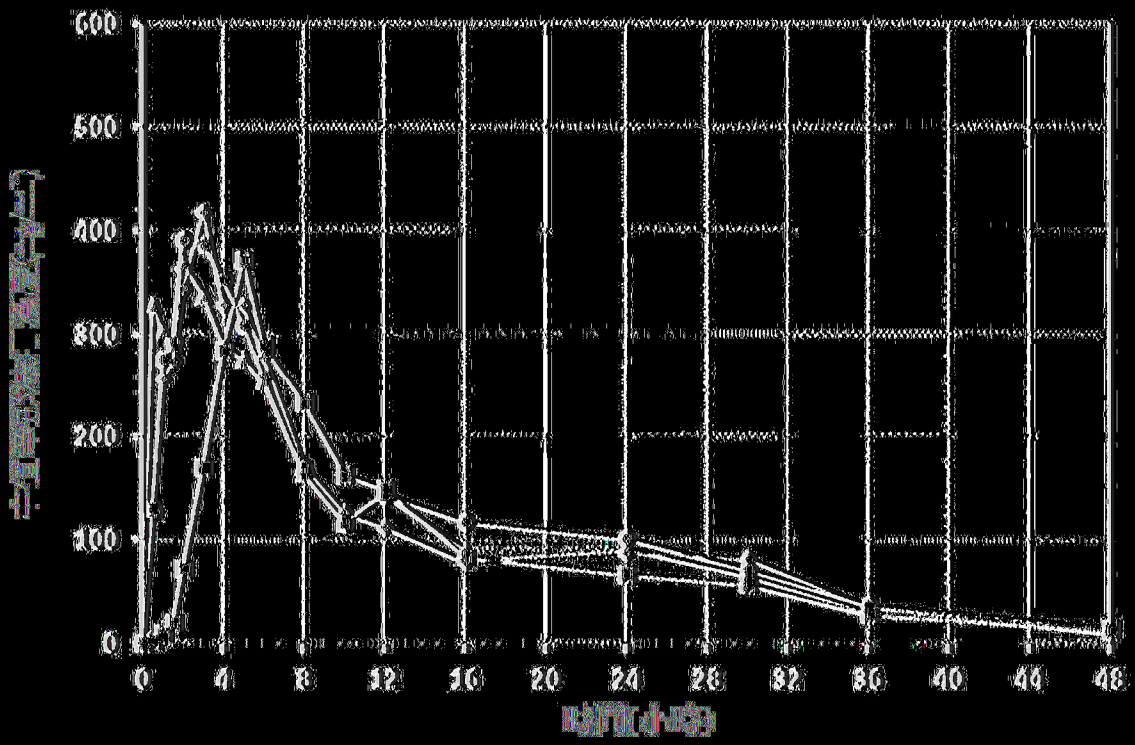
[發明圖式]



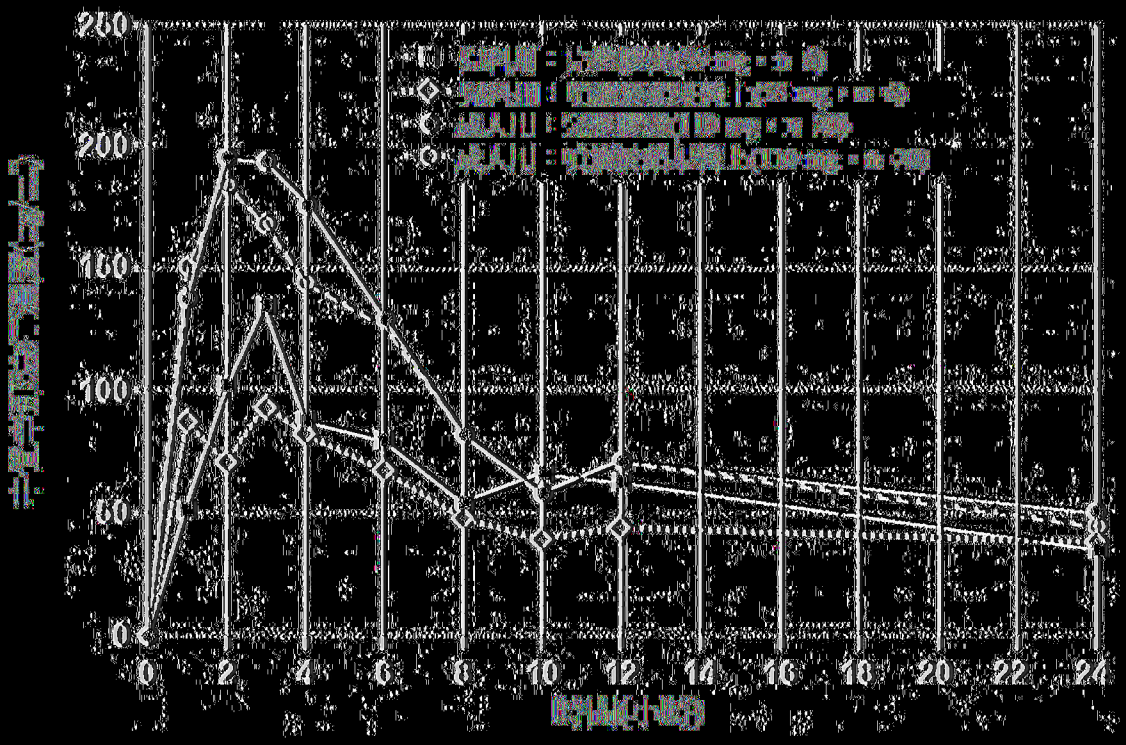
[圖1]


600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
時間(小時)

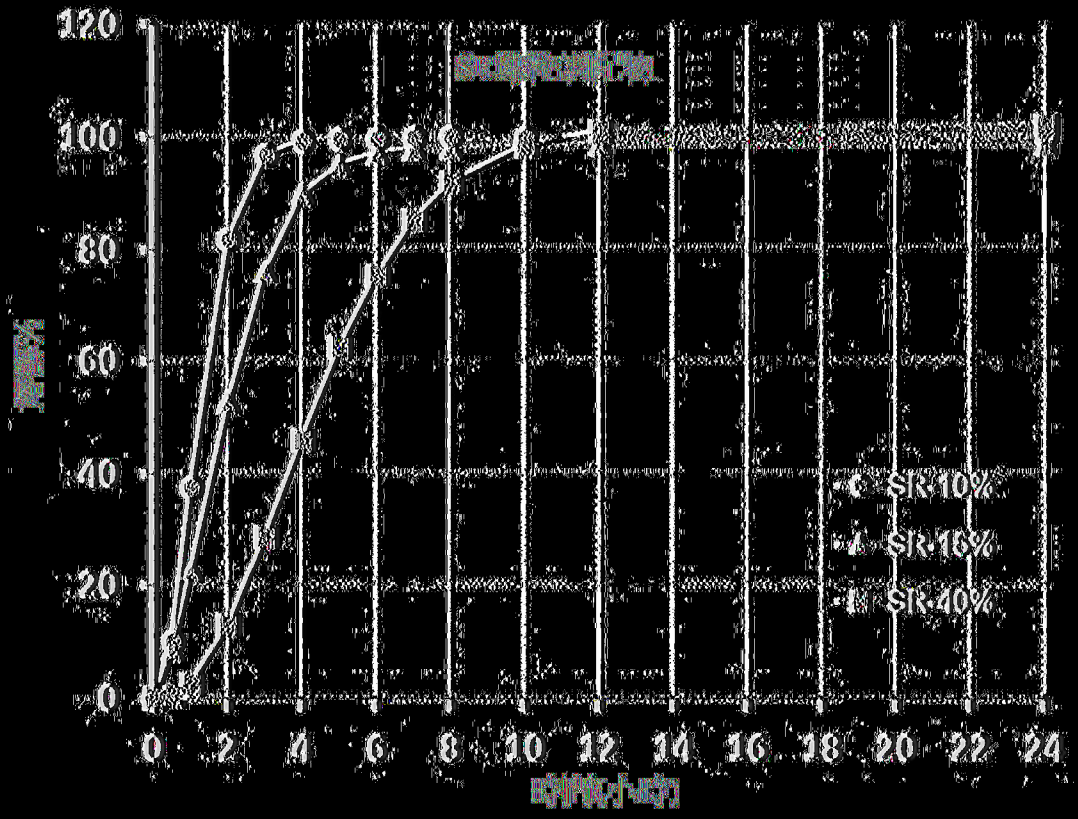
[圖2]


600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48

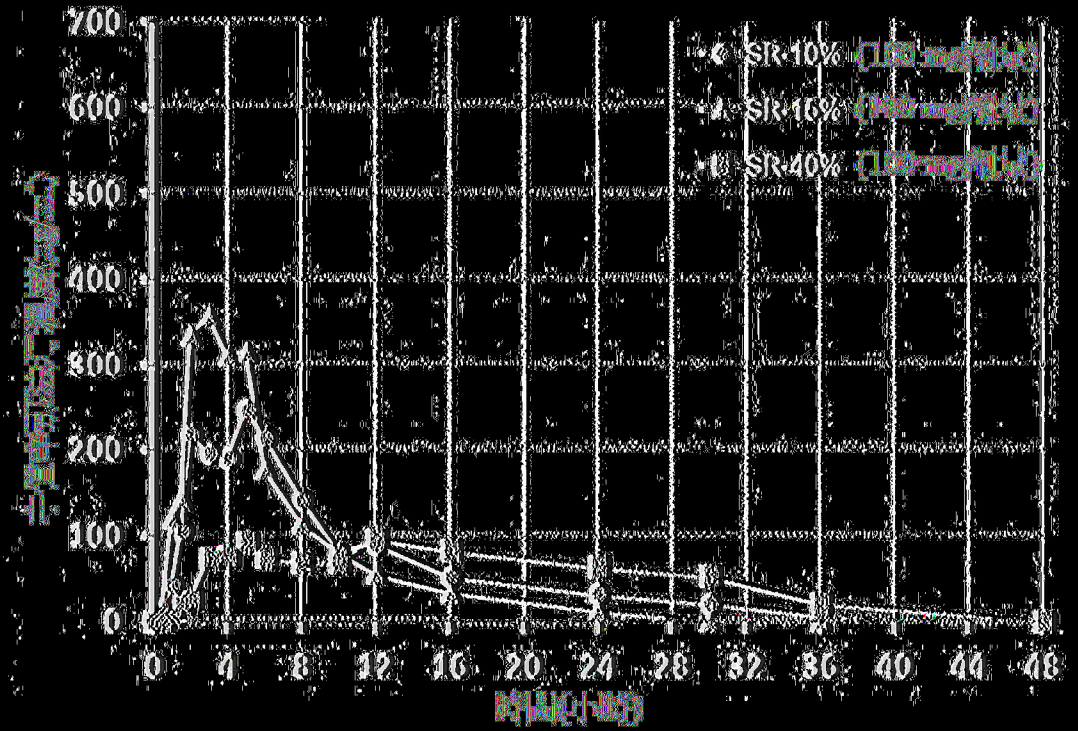
[圖3]



圖(圖4)


120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
SIR 10%
SIR 16%
SIR 40%

圖(15)


700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
SIR 10%
SIR 16%
SIR 40%

圖(16)

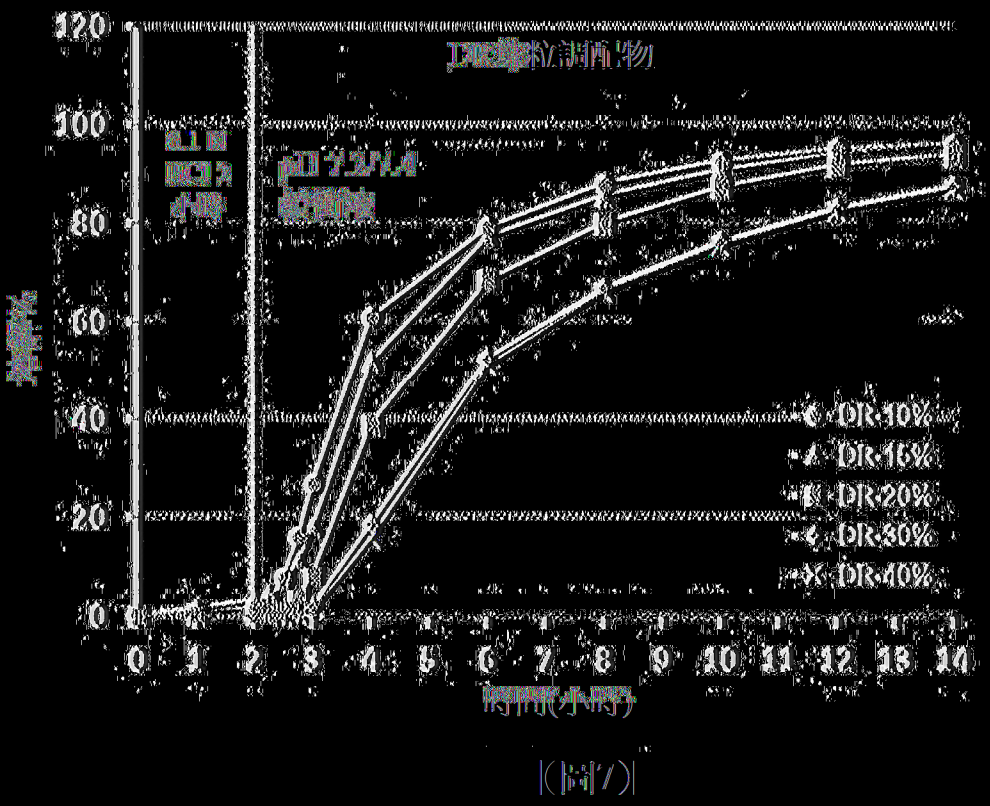
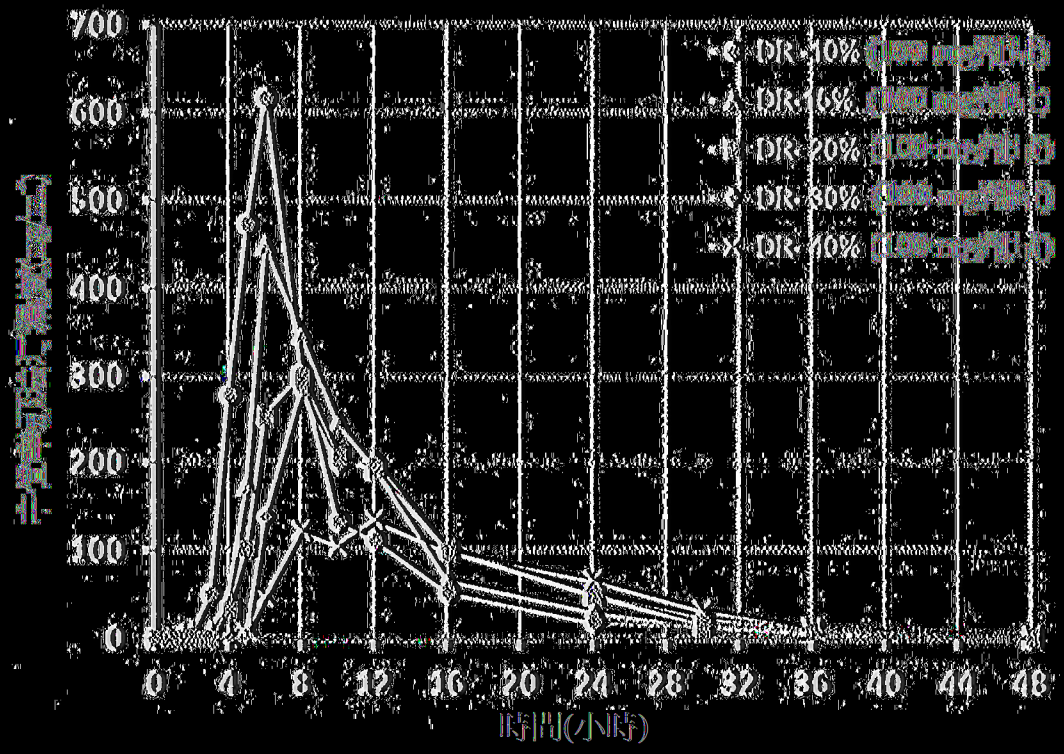
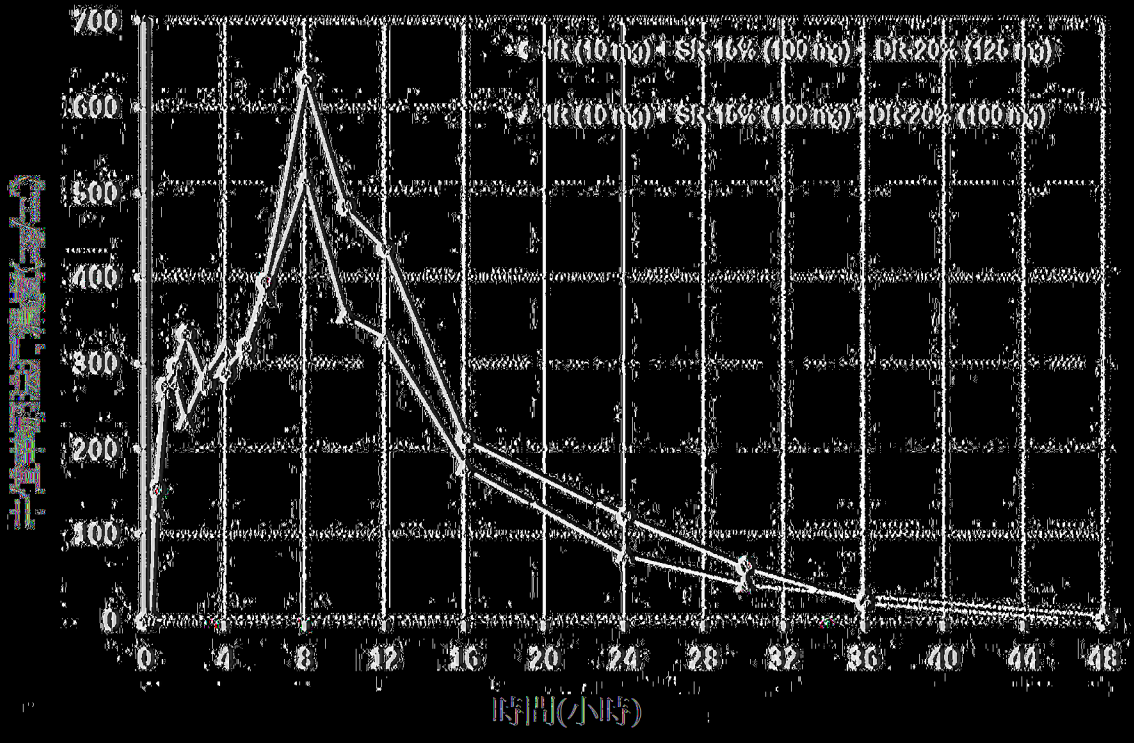

120
100
80
60
40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
時間(小時)
C DR:10%
DR:15%
DR:20%
DR:30%
DR:40%

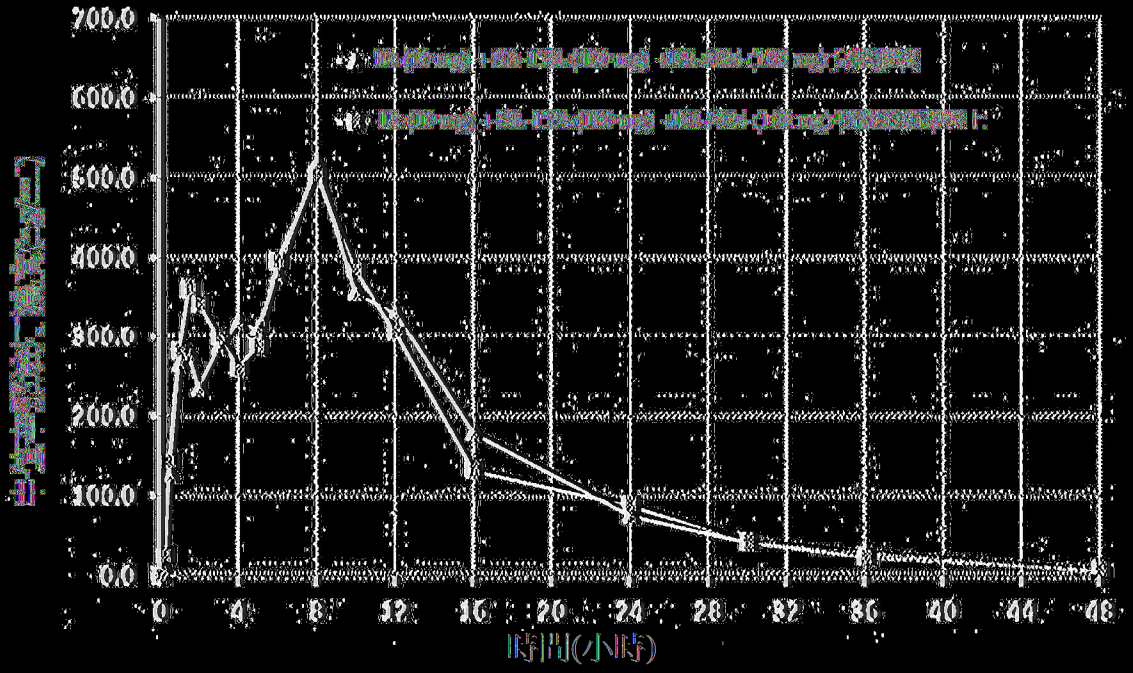
圖7


700
600
500
400
300
200
100
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
時間(小時)
DR-10%
DR-16%
DR-20%
DR-30%
DR-40%

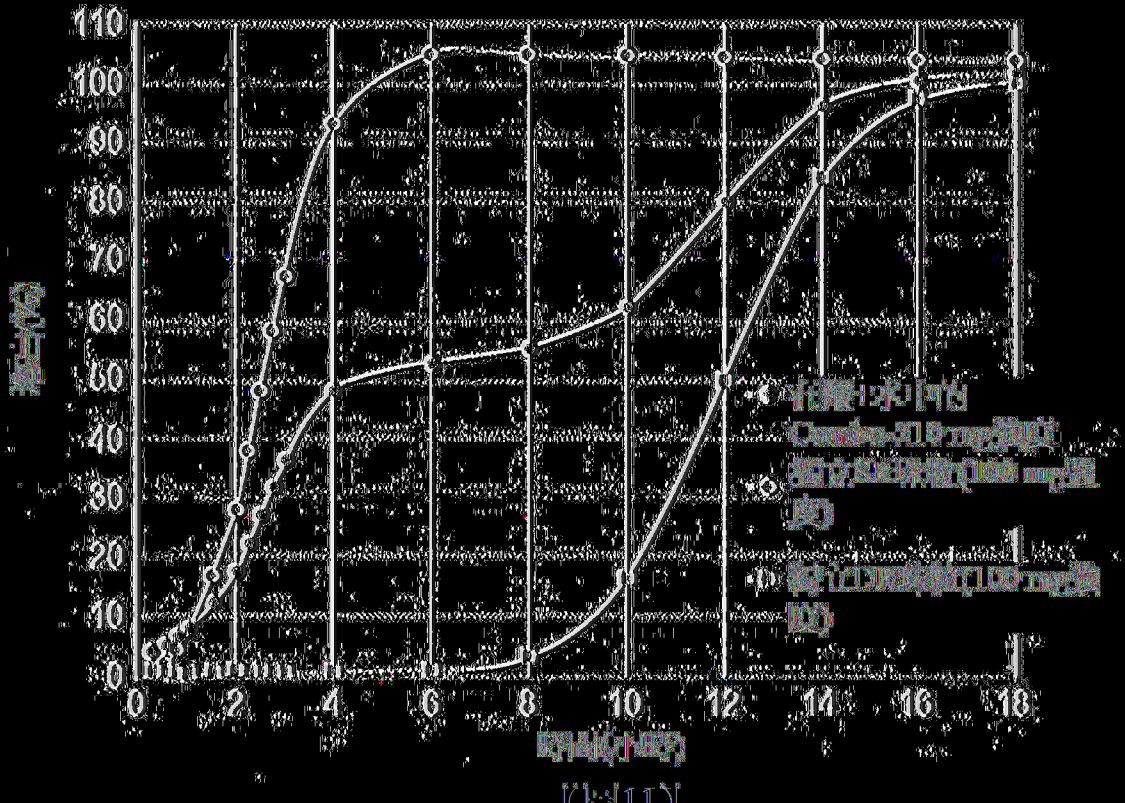
|(圖8)|


700
600
500
400
300
200
100
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
時間(小時)
IR (10 mg) + SR-16% (100 mg) + DR-20% (126 mg)
IR (10 mg) + SR-16% (100 mg) + DR-20% (100 mg)

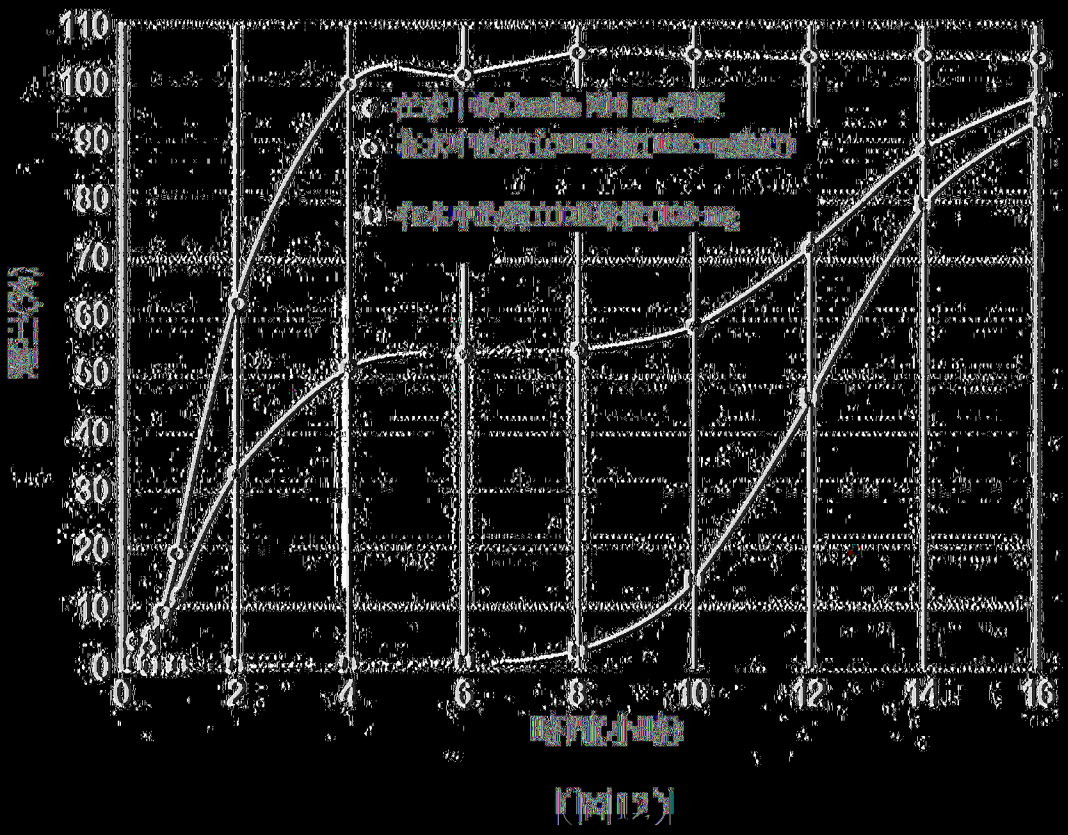
|(圖9)|


700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
時間(小時)

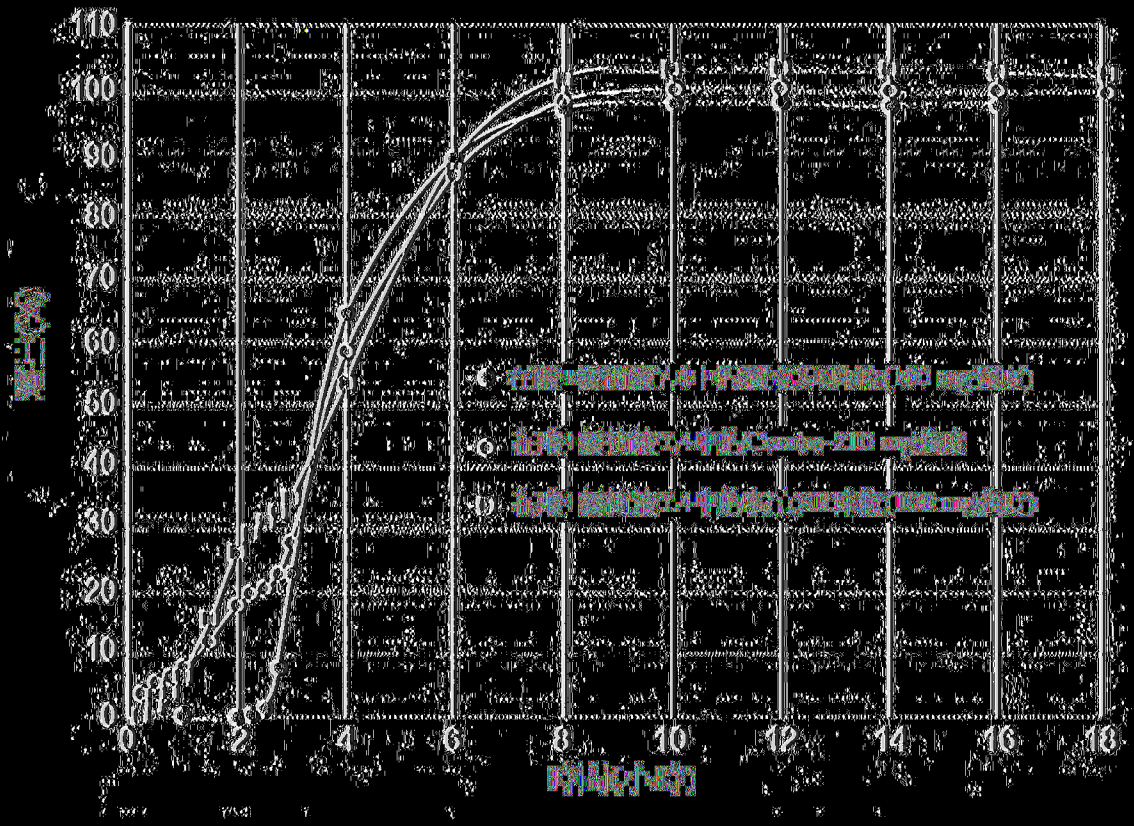
[圖10]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18

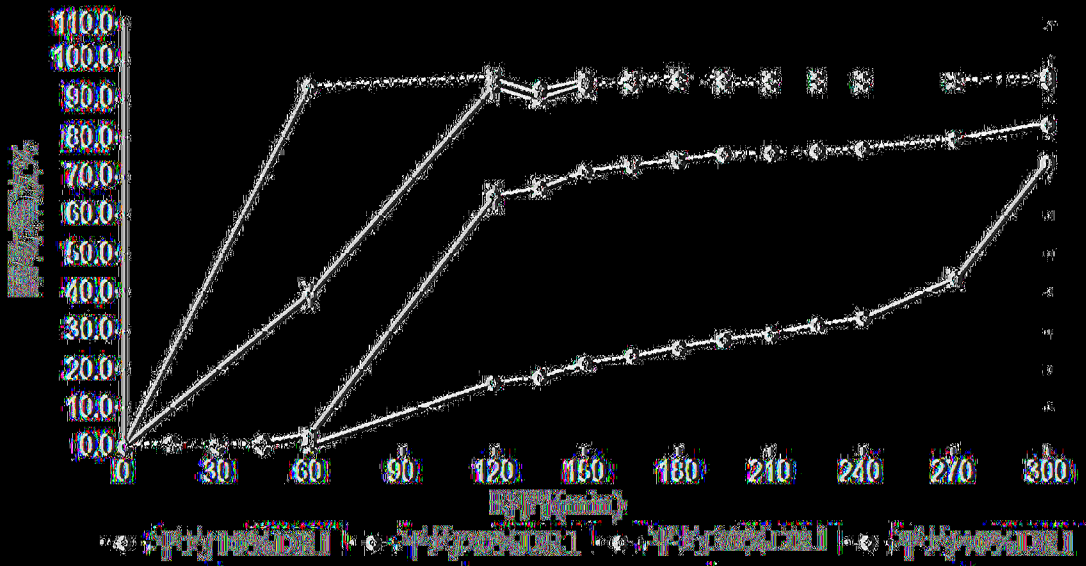
[圖11]



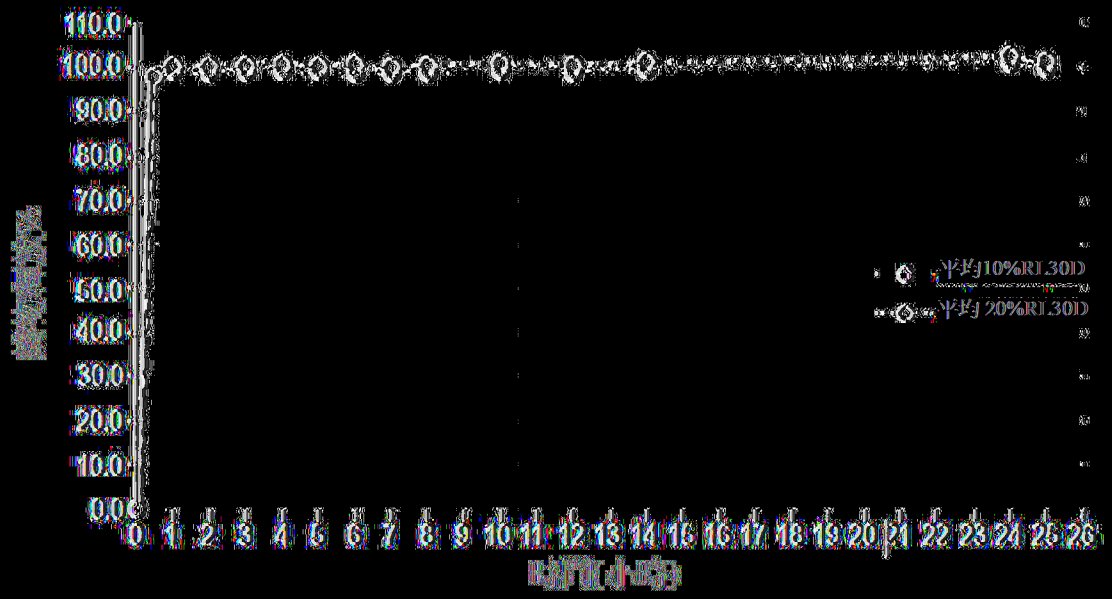
【圖四】


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
時間(小時)

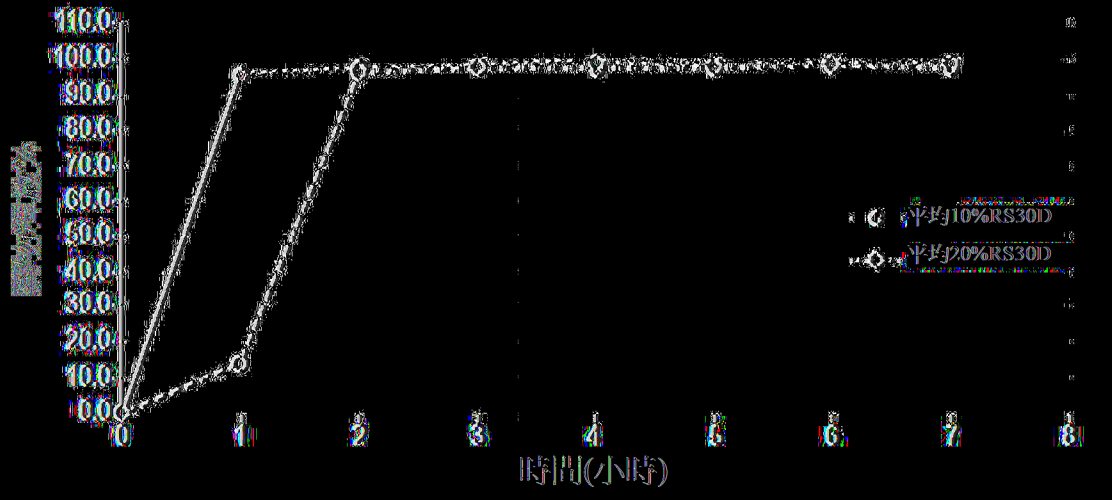
|(圖13)|


110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300

|(圖14)|


110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
平均10%RL30D
平均20%RL30D

[圖15]


110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0 1 2 3 4 5 6 7 8
平均10%RS30D
平均20%RS30D
時間(小時)

[圖16]

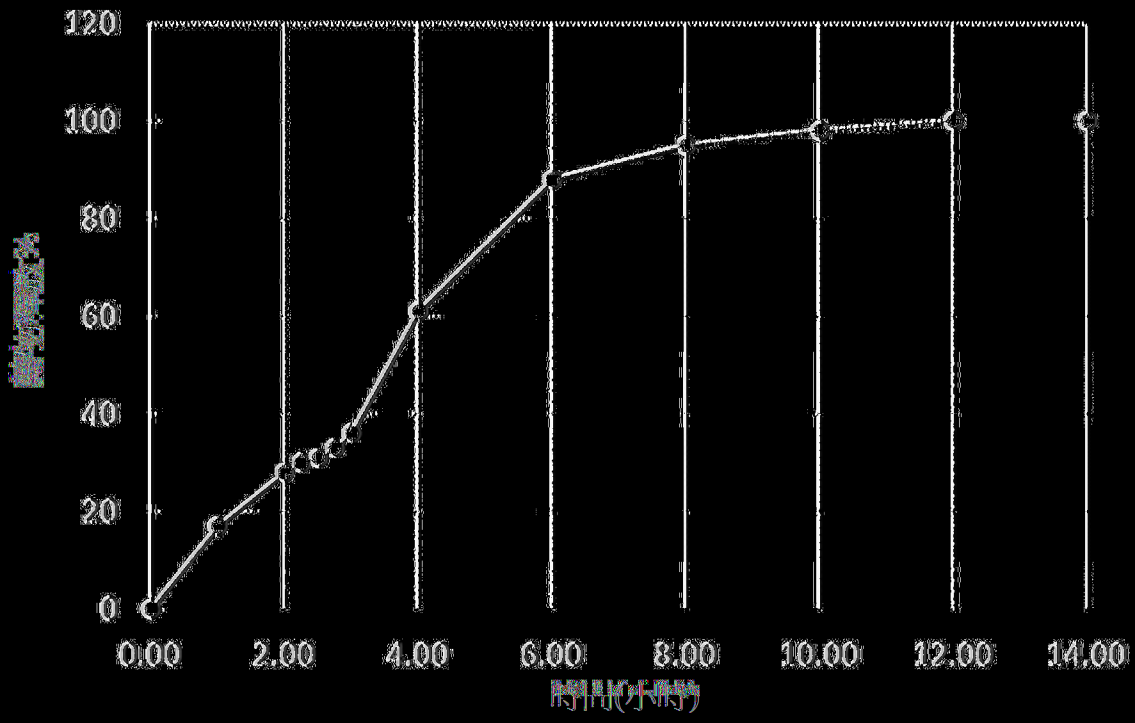

120
100
80
60
40
20
0
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
時間(小時)

圖17

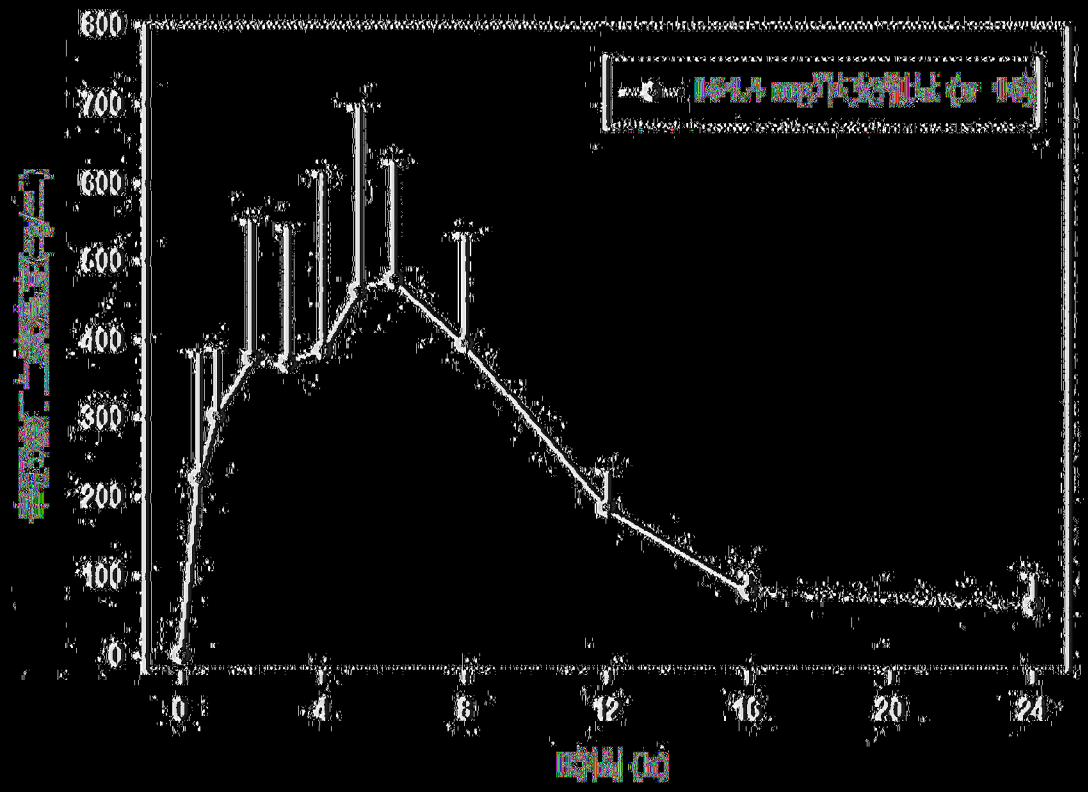

800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)

圖18

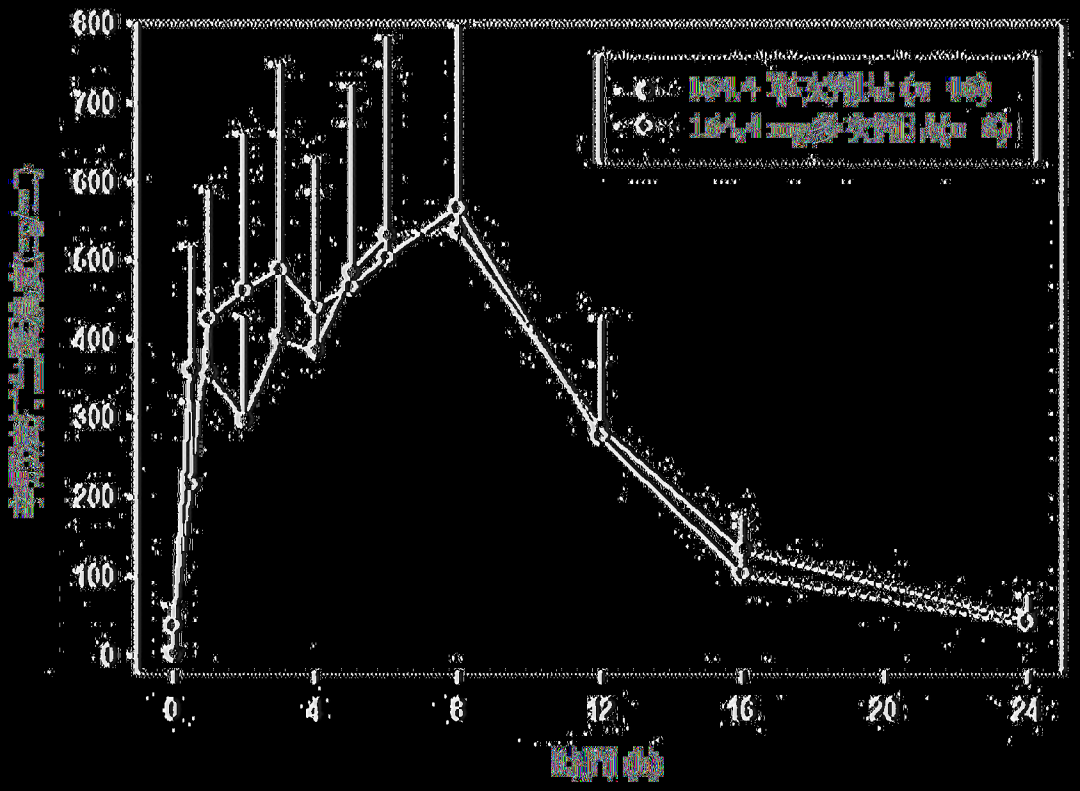

600
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
時間(小時)

圖19

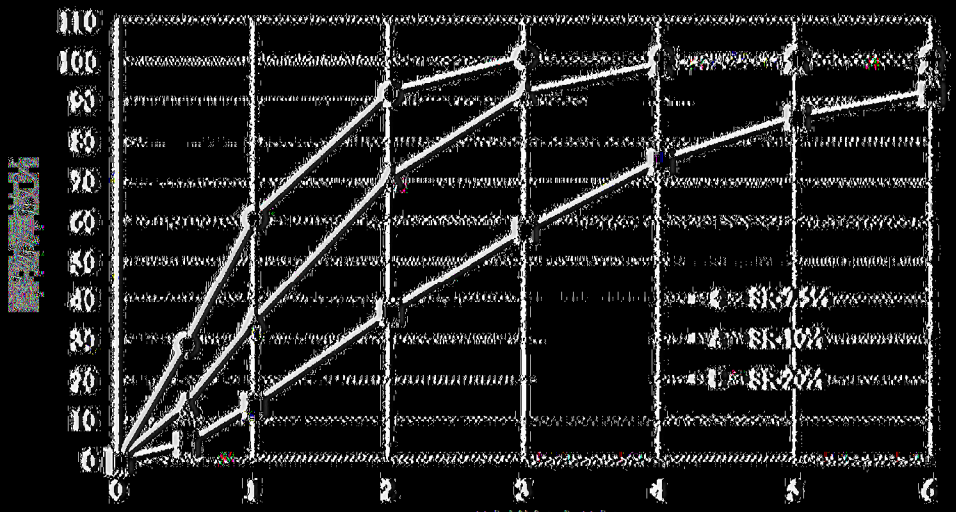

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
時間(小時)
SR:7.5%
SR:10%
SR:20%

圖20

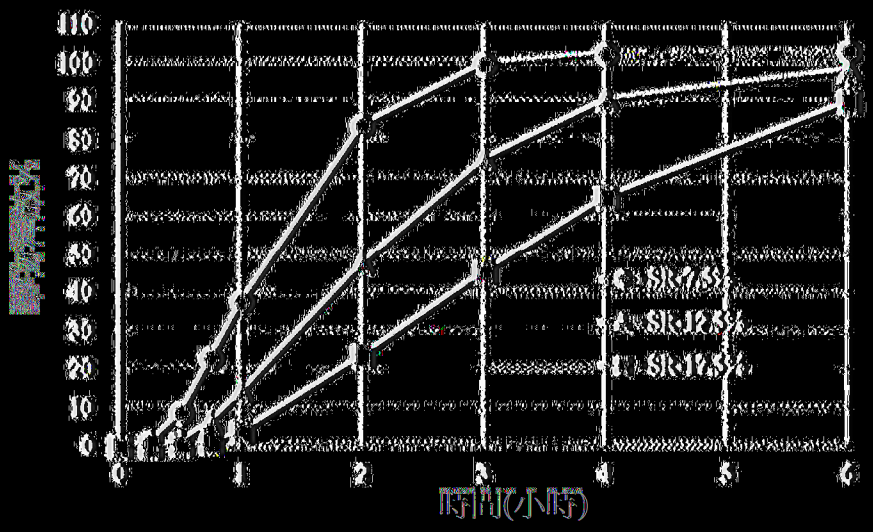

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
時間(小時)
SR:7.5%
SR:12.5%
SR:17.5%

圖2.1