



(21)申請案號：111137520

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/28 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/04

美國

63/251,935

(71)申請人：以色列商琉璃藥品 (1991) 有限公司 (以色列) NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：查沙培 納瓦 ZISAPEL, NAVA (IL)；勞登 摩希 LAUDON, MOSHE (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：1 共 56 頁

(54)名稱

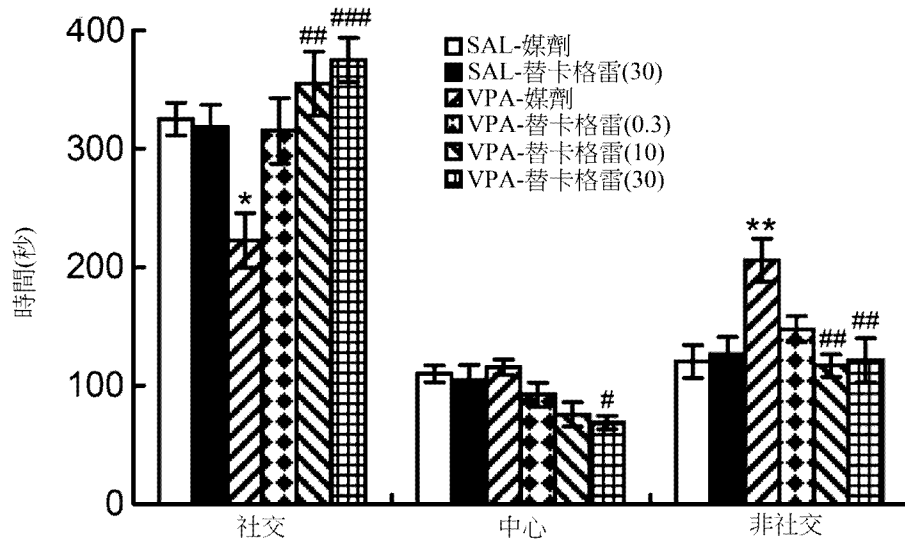
治療罹患泛自閉症障礙之個體的方法及產物

(57)摘要

本發明係關於治療經診斷罹患泛自閉症障礙、智力障礙、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中或脆弱 X 染色體症候群或腦神經炎症之個體的方法及產物，其藉由投與含有替卡格雷或替卡格雷鹽或與第二劑組合之替卡格雷或替卡格雷鹽的錠劑或液體或固體 ODT 或 ODF 或 SMEDDS，該第二劑可包括含鎂離子化合物、含鋅離子化合物、離胺酸或離胺酸鹽、精胺酸或精胺酸鹽、卵磷脂或其組合，其中該 ODT 或 ODF 或 SMEDDS 在 15 分鐘內釋放 > 50% 該替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽及 > 50% 之該第二劑。

Methods and products for treating a subject diagnosed with an autism spectrum disorder, an intellectual disability, an anxiety disorder, a mood disorder, a disorder of social interaction, irritability, aggression, self-injurious behavior, hyperactivity, inattention, or Fragile X syndrome or brain neuroinflammation by administering a tablet or liquid or a solid ODT or ODF or SMEDDS containing a ticagrelor or ticagrelor salt or combination with a second agent which may include a magnesium ion containing-compound, a zinc ion containing-compound, a lysine or lysine salt, an arginine or arginine salt, lecithin, or a combination thereof, wherein the ODT or ODF or SMEDDS releases > 50% of the ticagrelor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and > 50% of the second agent within 15 minutes.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療罹患泛自閉症障礙之個體的方法及產物

【英文發明名稱】

METHODS AND PRODUCTS FOR TREATING SUBJECTS WITH
AUTISM SPECTRUM DISORDERS

【中文】

本發明係關於治療經診斷罹患泛自閉症障礙、智力障礙、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中或脆弱X染色體症候群或腦神經炎症之個體的方法及產物，其藉由投與含有替卡格雷或替卡格雷鹽或與第二劑組合之替卡格雷或替卡格雷鹽的錠劑或液體或固體ODT或ODF或SMEDDS，該第二劑可包括含鎂離子化合物、含鋅離子化合物、離胺酸或離胺酸鹽、精胺酸或精胺酸鹽、卵磷脂或其組合，其中該ODT或ODF或SMEDDS在15分鐘內釋放>50%該替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽及>50%之該第二劑。

【英文】

Methods and products for treating a subject diagnosed with an autism spectrum disorder, an intellectual disability, an anxiety disorder, a mood disorder, a disorder of social interaction, irritability, aggression, self-injurious behavior, hyperactivity, inattention, or Fragile X syndrome or brain neuroinflammation by administering a tablet or liquid or a solid ODT or ODF or SMEDDS containing a ticagrelor or ticagrelor salt or combination with a second agent which may include a magnesium ion

containing-compound, a zinc ion containing-compound, a lysine or lysine salt, an arginine or arginine salt, lecithin, or a combination thereof, wherein the ODT or ODF or SMEDDS releases >50% of the ticagrelor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and >50% of the second agent within 15 minutes.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療罹患泛自閉症障礙之個體的方法及產物

【英文發明名稱】

METHODS AND PRODUCTS FOR TREATING SUBJECTS WITH
AUTISM SPECTRUM DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療罹患泛自閉症障礙及相關障礙之個體的方法及材料。

【先前技術】

【0002】 自閉症或泛自閉症障礙(ASD)係一種複雜的神經發育病狀，其特徵為在社會互動及溝通中之持續困難，以及興趣受限及重複行為。ASD通常在生命的頭三年期間診斷出來且表現為特徵性症狀或行為特質(核心症狀)。ASD診斷現在包括過去單獨診斷之數種病狀：自閉症障礙、待分類的廣泛性發展障礙(PDD-NOS)及亞斯伯格症候群(Asperger syndrome)。所有此等病狀現在均涵蓋在American Psychiatric Association's Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, 第五版(DSM-V)中規定之泛自閉症障礙的診斷準則內。

【0003】 自閉症可表現為溝通、行為及社交方面的挑戰，其性質在輕度至重度衰弱範圍內。由於自閉症係一種廣譜障礙，兩個自閉症個體可能表現出非常不同的行為、發育程度及健康或支持需求。在自閉症兒童及成人中觀察到的行為可包括與他人交往困難或對人缺乏興趣，對某些聲音、氣味或燈光極其敏感，行為模式重複，具有狹窄的強迫性興趣，避免

目光接觸，難以適應常規變化及難以表達其需求。儘管在早期診斷及行為干預方面有所進展，但迄今為止還沒有美國食品藥物管理局(FDA)批准之藥物專門針對ASD之核心症狀(社交溝通缺陷及嚴格遵守常規及重複行為)。自閉症治療之主要手段為行為療法及教育干預。醫藥行業在研發針對自閉症之有效治療中已反覆失敗，近年來有一連串的產品失敗，包括催產素、阿巴氯芬(arbaclofen)、美金剛胺(memantine)及馬沃魯侖(mavoglurant)。用突破性標記之升壓素1a受體拮抗劑巴洛伐普坦(balovaptan) (RG7314)改善自閉症社交溝通的臨床試驗最近因無效而停止。

【0004】 多項研究報告，異常的免疫功能，包括炎症、細胞介素失調及抗腦自體抗體，可顯著影響泛自閉症障礙之發展。一些個體可能沒有表現出感染之外在跡象，但實際上罹患亞臨床(或無症狀)感染(Lintas等人 Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. J Neurovirol. 2010年3月;16(2):141-9)。

【0005】 對治療泛自閉症障礙及自閉症之核心症狀之醫藥產品的需求長期存在但尚未得到滿足。

【發明內容】

【0006】 本發明包括治療罹患泛自閉症障礙及相關障礙之個體中患有社會互動障礙、焦慮、易怒、攻擊性、發脾氣、情緒快速變化、自殘行為(SIB)、過動及注意力不集中之個體的產物及方法。在某些態樣中，本發明包括向個體投與和第二劑組合之替卡格雷(Ticagrelor)或其醫藥學上可接受之鹽。替卡格雷亦稱為(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基]-5-(丙基硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-

羥基乙氧基)-1,2-環戊二醇)。本發明亦包括替卡格雷的對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，替卡格雷之一種對映異構體為(1R,2R,3S,5R)-3-(7-(((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基)胺基)-5-(丙基硫基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羥基乙氧基)環戊烷-1,2-二醇。除非另外說明，否則術語替卡格雷應廣義地解釋為包括其對映異構體。

【0007】 在一個態樣中，本發明包括一種治療經診斷罹患泛自閉症障礙、智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中力、脆弱X染色體症候群或其他神經發炎性障礙之個體的方法，該方法藉由向該個體單獨投與替卡格雷、其對映異構體、或其醫藥學上可接受之鹽或與第二劑以1:0.1至1:50之重量比組合投與。

【0008】 在一個態樣中，本發明包括含有替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽及第二劑之口服崩解錠劑(ODT)或口服溶解薄膜(ODF)。本發明之ODT及ODF為固體口服劑型。一般熟習此項技術者將立即認識到，ODT或ODF係與其他口服劑型(例如咀嚼錠劑或應用液體整體吞服之錠劑)不同之劑型，且具有不同的醫藥特性、製造技術及監管要求。ODT及ODF具有特定效能特徵，包括在唾液中快速口服崩解，不需要咀嚼或飲用液體即可攝入此類產物。

【0009】 在一個態樣中，本發明包括以口服崩解錠劑(ODT)之形式向個體投與和第二劑組合之替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一個態樣中，本發明包括以口服溶解薄膜(ODF)之形式

向個體投與和第二劑組合之替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在一個態樣中，本發明包括以滴劑之形式，例如自微乳化藥物遞送系統(SMEDDS)向個體投與替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，或和第二劑組合之替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與鎂鹽之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與鋅鹽之組合。

【0013】 在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與離胺酸之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與卵磷脂之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與離胺酸及卵磷脂之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與離胺酸及鎂鹽之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與離胺酸及鋅鹽之組合。在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與含精胺酸之化合物的組合。

【0014】 在一個態樣中，本發明之ODT或ODF或SMEDDS中替卡格雷的重量低於習知替卡格雷產物中的重量，例如低於90 mg、低於60 mg、低於40 mg、低於35 mg、低於30 mg或低於10 mg。在一個態樣中，根據本發明之方法每天投與之替卡格雷的重量低於習知替卡格雷療法的重

量，例如低於90 mg/天、低於60 mg/天、低於40 mg/天、低於30 mg/天、低於20 mg/天、低於10 mg/天或低於0.25-0.5 mg/kg體重，且視需要每天兩次至四次。在一些態樣中，每天僅投與一種本發明之ODT或ODF或SMEDDS。

【0015】 在一個態樣中，本發明包括向個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與另一組分之組合，例如與鎂或鋅錯合之酸，包括但不限於檸檬酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、辛酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸及/或 α -羥基-羧酸。

【0016】 在一個態樣中，個體已經診斷罹患泛自閉症障礙。

【0017】 在一個態樣中，個體患有智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動及/或注意力不集中。在一個態樣中，個體患有脆弱X染色體症候群。

【0018】 在一個態樣中，個體為嬰兒、兒童或青少年，在此類情況下，待投與之替卡格雷之量係根據體重計算，例如0.01-3 mg/kg，每天1至3次。

【0019】 在一個態樣中，個體已經診斷為血漿中TNF α 或發炎性細胞介素升高，作為神經炎症之標誌。在考慮以下描述及所附申請專利範圍之後，本發明之主題之其他特徵及特性，以及操作方法、相關結構元素的功能及部分的組合以及製造之經濟性將變得更顯而易見，其全部構成本說明書之一部分。

【0020】 在一個態樣中，本發明包括向罹患泛自閉症障礙、智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動及/或注意力不集中、脆弱X染色體症候群或經診斷罹患為血漿中

TNF α 或發炎性細胞介素升高作為神經炎症之標誌的個體投與替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。

【0021】 在另一態樣中，替卡格雷及第二劑應包含於自微乳化遞送系統(SMEDDS)以增加替卡格雷之水溶性及其生物可用性。舉例而言，在一些態樣中，替卡格雷調配物在25°C下之溶解度比Brilinta® (市售產品)中之替卡格雷高至少2倍。

【0022】 本發明解決對改良之替卡格雷劑型之需求，特別是能夠快速及安全地將替卡格雷遞送至罹患泛自閉症障礙及相關障礙之個體的大腦之低劑型。

【圖式簡單說明】

【0023】 圖1顯示用SAL-媒劑、SAL-替卡格雷(30 mg/kg)、VPA-媒劑、VPA-替卡格雷(0.3 mg/kg)、VPA-替卡格雷(10 mg/kg)及VPA-替卡格雷(30 mg/kg)處理之小鼠在社交區域、中心區域或非社交區域中花費之時間的三室測試結果。圖1中自左至右之條柱與圖例中自上至下之標籤次序相同，亦即SAL-媒劑為最左邊之條柱，且VPA-替卡格雷(30 mg/kg)為最右邊之條柱。

【實施方式】

【0024】 雖然本發明之標的物的態樣可以多種形式實施，但以下描述僅意欲揭示此等形式中的一些作為藉由本發明涵蓋之標的物的特定實例。因此，本發明之標的物並不意欲受限於如此描述之形式或實施例。

【0025】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。

【0026】 如本文所使用及在此項技術中所充分理解，術語「治療

(treating/treatment)」意謂用於獲得有益或所需結果，包括臨床結果的途徑。有益或所需臨床結果可包括但不限於緩解或改善一或多個症狀或病狀、減輕疾病程度、穩定(亦即，未惡化)疾病狀態、延遲或延緩疾病進程、改善或緩和疾病狀態、減輕疾病復發及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。「治療(treating/treatment)」亦可意謂與若不接受治療之預期存活期相比延長存活期。除可用作治療方法外，本文所描述之方法可適用於防治或預防疾病。

【0027】 濃度、量及其他數值資料在本文中可以用範圍格式來表現或呈現。應理解，此範圍格式僅出於便利及簡潔目的而使用，且因此應以靈活方式解釋為不僅包括明確敘述為範圍之限值的數值，而且包括彼範圍內涵蓋之所有個別數值或子範圍，如同各數值及子範圍經明確敘述一般。作為說明，「約0.01至2.0」之數值範圍應解釋為不僅包括約0.01至約2.0之明確敘述的值，而且包括在指定範圍內之個別值及子範圍。因此，包括於此數值範圍中的為個別值諸如0.5、0.7、及1.5，及子範圍諸如0.5至1.7、0.7至1.5及1.0至1.5等。此外，無論範圍之廣度或所描述之特徵如何，此類解釋均應適用。另外，應注意除非另外規定，否則所有百分比均以重量計。

【0028】 在理解本發明之範疇時，如本文所使用之術語「包括」或「包含」及其派生詞意欲為指定陳述特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟之存在但不排除其他未陳述特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟之存在的開放式術語。前述亦適用於具有類似含義的詞語，諸如術語「包括」、「具有」及其派生詞。如本文所使用之術語「組成」及其派生詞意欲為指定陳述特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟之存在但排除

其他未陳述特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟之存在的封閉式術語。如本文所使用之術語「基本上由.....組成」意欲指定陳述特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟以及不會顯著影響特徵、元素、組分、群組、整數及/或步驟之一或多種基本及新穎特徵的彼等者之存在。應瞭解，提及此等過渡術語中之任一者(亦即「包含」、「組成」或「基本上組成」)提供直接支持以替代未特定使用之其他過渡術語中之任一者。舉例而言，將術語自「包括」修改為「基本上由.....組成」將由於該定義而得到直接支持。

【0029】 如本文所使用，術語「約」用以藉由規定給定值可「略高於」或「略低於」端點來為數值範圍端點提供靈活性。此術語之靈活性程度可由特定變數決定且將在熟習此項技術者之知識內以基於經驗及本文中相關之描述來判定。舉例而言，在一個態樣中，靈活性程度可在數值之約 $\pm 10\%$ 以內。在另一態樣中，靈活性程度可在數值之約 $\pm 5\%$ 以內。在另一態樣中，靈活性程度可在數值致約 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.05\%$ 以內。

【0030】 通常在本文中，術語「或」包括「及/或」。

【0031】 如本文所使用，為方便起見，可將複數個化合物、元素或步驟呈現於共同清單中。然而，此等清單應解釋為如同清單之各成員個別地識別為單獨且唯一的成員。因此，在不存在相反指示之情況下，此清單之個別成員不應僅僅基於其在共同群組中之呈現而解釋為實際上等效於同一清單之任何其他成員。

【0032】 此外，某些組合物、元素、賦形劑、成分、障礙、病狀、特性、步驟或其類似者可在一個特定實施例或態樣之上下文中或在本發明之單獨段落或部分中論述。應瞭解，此僅為方便及簡潔起見，且任何此類

揭示內容同樣適用於且意欲與本發明及申請專利範圍中任何地方發現之任何其他實施例或態樣組合，該等實施例或態樣皆在申請日形成本申請案及所主張之發明。舉例而言，關於ODT、ODF或SMEDDS或治療某一個體之方法所描述的方法步驟、活性劑、套組或組合物之清單意欲且確實發現與描述於本發明之任何其他部分中之組合物、調配物、ODT、ODF、SMEDDS及方法有關之實施例的直接支持，即使彼等方法步驟、活性劑、套組或組合物未在該實施例或態樣之上下文或部分中重新列出。

【0033】 本發明之組合物可使用任何適合的劑型投與途徑投與，包括但不限於口服、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、經皮、表皮下及皮內)、經黏膜、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、貼片或微貼片、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器。在一些實施例中，所提供之化合物或組合物可經靜脈內及/或腹膜內投與。適合之劑型包括但不限於例如液體形式、凝膠形式、半液體(例如含有一些固體的液體，諸如黏性液體)形式、半固體(含有一些液體的固體)形式及/或固體形式。僅舉例而言，可採用錠劑形式、膠囊形式、食品形式、咀嚼形式、非咀嚼形式、緩慢或持續釋放形式、非緩慢或非持續釋放形式(例如，立即釋放形式)及/或其類似者。液體醫藥學上可接受之組合物可例如藉由將本發明之化合物溶解或分散於液體賦形劑，諸如水、生理鹽水、右旋糖水溶液、甘油或乙醇，或作為SMEDDS來製備。該組合物亦可含有其他藥劑、醫藥劑、佐劑、載劑及輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑及pH緩衝劑。

【0034】 較佳地，組合物經口服、鼻內、經頰或舌下投與。在一些態樣中，方法包括以任何口服可接受之劑型投與醫藥學上可接受之組合物，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。當需要水性懸浮液用

於口服使用時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，所提供的口服調配物經調配用於立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施例中，組合物適合於經頰或舌下投與，包括錠劑、口含錠及片劑。所提供之化合物亦可呈微囊封形式。

【0035】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑投與。

【0036】 在一些態樣中，本發明之醫藥學上可接受之組合物經調配用於腹膜內投與。

【0037】 本發明提供一種ODT，其含有替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽及第二劑。在一些態樣中，第二劑可為鎂鹽、鋅鹽、離胺酸、卵磷脂或其組合。在一些態樣中，ODT可進一步包括另一組分，其包括但不限於檸檬酸、抗壞血酸、辛酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、 α -羥基-羧酸、胺基酸及其鎂鹽或鋅鹽。

【0038】 本發明亦提供一種ODF，其含有替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽及第二劑。在一些態樣中，第二劑可為含鎂化合物、含鋅化合物、離胺酸(例如L-離胺酸)或離胺酸鹽(例如離胺酸HCl)、卵磷脂或其組合。在一些態樣中，ODF可進一步包括另一組分，其包括但不限於鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、辛酸、碳酸、檸檬酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛、 α -羥基-羧酸、胺基酸及其鎂鹽或鋅鹽。

【0039】 在一些態樣中，ODT或ODF含有5 mg至200 mg替卡格

雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有1 mg至90 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有4 mg至60 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有4 mg至50 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有5 mg至50 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有5 mg至40 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或65 mg替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0040】 在一些態樣中，ODT或ODF含有1 mg至300 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有2 mg至250 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有3 mg至225 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有4 mg至200 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有5 mg至175 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有5 mg至160 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有6 mg至150 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有7 mg至140 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有8 mg至130 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有9 mg至120 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有10 mg至110 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有15 mg至100 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有20 mg至80 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有25 mg至75 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有30 mg至60 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有35 mg至55 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或

ODF含有40 mg至50 mg第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF可含有2 mg至160 mg離胺酸。在一些態樣中，第二劑在ODT或ODF之總重量的10重量%至50重量%之間。

【0041】 在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:0.1至1:100的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:0.3至1:80的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:0.5至1:70的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:0.8至1:60的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:50的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:40的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:30的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:20的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:10的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:9的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:8的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:7的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:6的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:5的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:4的替

卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:3的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，ODT或ODF含有與第二劑之比為1:1至1:2的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。在某些態樣中，ODT或ODF可含有與離胺酸之比為1:0.1至1:10、1:0.4、1:2或1:4的替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。

【0042】 在一些態樣中，ODT或ODF含有離胺酸或離胺酸鹽作為第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有卵磷脂作為第二劑。在一些態樣中，ODT或ODF含有離胺酸及卵磷脂之組合作為第二劑。

【0043】 在一些態樣中，ODT或ODF含有呈游離鹼形式之替卡格雷或替卡格雷之酸加成鹽。在一些態樣中，替卡格雷之酸加成鹽為任何醫藥學上可接受之酸加成鹽。在一些態樣中，替卡格雷之酸加成鹽包括例如替卡格雷鹽酸鹽、替卡格雷酒石酸鹽、替卡格雷蘇糖酸鹽、替卡格雷甘油酸鹽、替卡格雷檸檬酸鹽或替卡格雷反丁烯二酸鹽。

【0044】 在一些態樣中，ODT或ODF含有一或多種鎂鹽或鎂化合物或鋅鹽或鋅化合物。在一些態樣中，ODT或ODF含有溴化物、碘化物、或鎂或鋅化合物與鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、碳酸、檸檬酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛、 α -羥基-羧酸、胺基酸及其鎂或鋅鹽之錯合物。在一些態樣中，第二劑或鹽不為含蘇糖酸鹽之化合物(例如不為蘇糖酸鎂)。在一些態樣中，第二劑或鹽不為含硬脂酸鹽之化合物(例如不為硬脂酸鎂)。

【0045】 ODT通常以單一單位形式或多單位系統生產，其中各自含有活性成分之複數個粒子經壓縮成單一劑型。用於製造ODT之習知方法可

導致錠劑變軟、易碎且不適合包裝在典型泡殼包裝或瓶子中。因此，將ODT設計為多單位系統，在製造及儲存期間保持穩定且亦具有可接受之脆度，仍然是一個挑戰。

【0046】 醫藥組合物可呈口服崩解錠劑(ODT)形式，例如壓縮ODT。如本文所使用之術語「口服崩解錠劑」係指在投與後小於某一時間內在有需要之個體之口腔中實質上崩解的錠劑。崩解可使用例如USP <701>崩解測試活體外量測，其以引用的方式併入本文中。另外，「口服崩解錠劑」可指在向個體之頰腔投與後，當與舌、頰部及/或口腔之黏膜組織接觸時，錠劑之結構完整性喪失。口服崩解錠劑通常置放於舌頭上(經舌投與)，其刺激唾液產生且促進組合物之崩解。在一些態樣中，ODT可含有一或多個顆粒、珠粒、丸粒或粉末之群體，其含有本文所描述之一或多種活性成分及/或賦形劑。

【0047】 本發明之醫藥組合物可呈ODF形式。根據本發明之ODF在人類個體之口腔中在約1秒至約60秒內，例如在5至50秒、10至40秒或15至30秒內溶解。根據本發明之ODF具有高可撓性、可濕性且對口腔黏膜無刺激性。

【0048】 根據本發明之ODF可含有複數個層。ODF之各層中可含有一或多種活性成分。在一些態樣中，一或多種聚合物、緩衝劑或酸可提供於本發明之ODF之一或多層中。

【0049】 根據本發明之ODF可具有0.01至10密耳之厚度。根據本發明之ODF可具有10至200微米之厚度。

【0050】 根據本發明之ODF可具有不同溶解速率之區域。根據本發明之ODF可含有聚合物，其包括但不限於乙基纖維素、羥丙基乙基纖維

素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、丙烯酸聚合物、乙酸乙烯酯、磺化聚酯鈉、羧化丙烯酸、三甲基戊二醇/己二酸/丙三醇交聯聚合物、聚丙三醇-2-二異硬脂酸酯/IPDI共聚物、羧化乙酸乙烯酯共聚物、乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯/烷基胺基丙烯酸酯三元共聚物、乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、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、聚(丙烯酸乙酯甲基丙烯酸)共聚物、蟲膠、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素、聚(甲基乙基基醚/順丁烯二酸)單乙酯、聚(甲基乙基基醚/順丁烯二酸)正丁酯、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、普魯蘭(pullulan)、羧甲基纖維素(CMC)、果膠、澱粉、聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、對羥基苯甲酸丙酯鈉、對羥基苯甲酸甲酯鈉、交聯聚維酮(Crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、聚烷二醇、聚氧化烯、聚乙二醇(PEG)、三仙膠、黃耆膠、瓜爾膠、阿拉伯樹膠(acacia gum)、阿拉伯膠(arabic gum)、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧基乙基基聚合物、丙烯酸及丙烯酸C10-C30烷酯與烯丙基新戊四醇交聯之聚合物、澱粉、微晶纖維素、直鏈澱粉、高直鏈澱粉、羥丙基化高直鏈澱粉、糊精、果膠、幾丁質、聚葡萄糖、左聚糖、埃利桑(elisan)、膠原蛋白、明膠、玉米蛋白、麩質、大豆蛋白分離物、硬脂醯反丁烯二酸鈉、乳清蛋白分離物、酪蛋白、塑化劑、甜味劑及調味劑、著色劑、唾液刺激劑及增稠劑。聚合材料以約0.1%至約99%，例如約10%至約90%、約20%至約80%、約30%至約70%或約40%至約65%範圍內之量存在。聚合材料之分子量可在約1,000至900,000，更具體而言約5,000至600,000、7,000至400,000、10,000至

200,000、12,000至100,000或15,000至80,000範圍內。ODT或ODF亦可含有一或多種溶劑。溶劑包括但不限於有機或無機溶劑、極性有機溶劑、非極性有機溶劑、水、醇、二氯甲烷或糖醇。在一些態樣中，糖醇可包括蔗糖醇、阿拉伯糖醇、右旋糖、甜醇、赤藻糖醇、半乳糖醇、乙二醇、丙三醇、艾杜糖醇、異麥芽酮糖醇、乳糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、蘇糖醇、木糖醇及其組合。塑化劑可包括但不限於苯甲酸苯甲酯、氯丁醇、癸二酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、丙三醇、聚乙二醇、丙二醇、山梨糖醇、三乙酸甘油酯及檸檬酸三乙酯。另外視情況選用之成分可包括口味調節劑，諸如調味劑、甜味劑及遮味劑；著色劑；聚二醇，諸如聚乙二醇、丙二醇及丙三醇；防止氧化之螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；填充劑，諸如山梨糖醇、甘露糖醇、三氯蔗糖、乳糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、乳糖、蔗糖、木糖醇、二氧化矽、葡萄糖結合劑、葡萄糖、果糖、糖精及其各種鹽，諸如鈉鹽；二肽甜味劑，諸如阿斯巴甜；二氫查耳酮化合物、甘草素、甜菊(甜菊苷)、蔗糖之氯衍生物，諸如蔗糖素、糖醇、糖及海藻糖；及乳化劑，諸如表面及釋放調節劑，包括但不限於蓖麻油、十六醇及氫化植物油。甜味劑可包括但不限於可溶性糖精鹽(例如鈉鹽及鈣鹽)；糖精之游離酸形式；賽克拉美鹽；阿斯巴甜；及3,4-二氫-6-甲基-1,2,3-噁嗪吡啶-4-酮-2,2-二氧化物之鉀、鈣、鈉及銨鹽。

【0051】 醫藥組合物可呈口服投與之SMEDDS形式以用於增加水溶性不佳之藥物或醫藥組合物的生物可用性。SMEDDS調配物通常包括乳液，其包括油或脂質材料、界面活性劑及親水性助界面活性劑。水溶性不佳之藥物或醫藥在自微乳化賦形劑調配物中乳化，從而增加藥物或醫藥調配物之活體內生物可用性。另外，水溶性不佳之藥物，如替卡格雷，可根

據本發明進行處理且可隨後與其他藥物及/或醫藥成分組合使用，該等其他藥物及/或醫藥成分可或不具有不佳水溶性。

【0052】 本發明之SMEDDS醫藥組合物可經調配以用於替卡格雷之口服投與，例如乳液、水性或油性懸浮液、填充的硬膠囊或軟膠囊或糖漿(50-300 mg替卡格雷/ml)或製備的粉末或顆粒、糖衣錠、錠劑或口含錠。用於調配成調配物(諸如錠劑及膠囊)之醫藥學上可接受之載劑或添加劑包括黏合劑，諸如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、支鏈澱粉、纖維素或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉或甘薯澱粉；滑動劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0053】 自微乳化調配物之油相包括一或多種含有脂質或甘油酯之化合物，諸如辛酸/癸酸甘油酯，但亦可包括其他適合之油相化合物，例如聚氧甘油酯、十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、三酸甘油酯、丙二醇衍生物及單油酸甘油酯。

【0054】 本發明之自微乳化調配物中所用的適合界面活性劑或乳化劑包括聚氧乙炔蓖麻油衍生物、辛醯基己醯基聚乙二醇甘油酯、脫水山梨糖醇衍生物、聚氧乙炔烷基醚、聚氧乙炔脫水山梨糖醇脂肪酸、聚氧乙炔-聚氧丙炔共聚物及其他適合的界面活性劑，例如長烷基鏈磺酸鹽/硫酸鹽(諸如十二烷基苯磺酸鈉、月桂基硫酸鈉及磺基丁二酸二烷基鈉)、四級銨鹽、脂肪醇(諸如月桂醇、鯨蠟醇及固醇)、甘油酯、脂肪酸酯及其聚氧乙炔衍生物。

【0055】 適合與本發明之自乳化賦形劑調配物一起使用之助界面活性劑可含有選自由以下組成之群的一或多者：四甘醇、丙二醇、二乙二醇單乙醚及聚乙二醇以及中間鏈長之醇，諸如己醇、戊醇及辛醇，已知其減

少油/水界面且允許乳液之自發調配。

【0056】 藉由用本發明之自微乳化賦形劑調配物乳化藥物來製造用於增加藥物及/或醫藥成分或調配物之生物可用性之藥物遞送系統的方法包括將替卡格雷及額外成分溶解於界面活性劑、助界面活性劑及油之混合物中的步驟。可隨後將乳液添加至適合的劑型，諸如液滴、軟或硬填充明膠膠囊，且使其冷卻。

【0057】 本發明之自微乳化調配物中界面活性劑及助界面活性劑之相對比例可影響調配物之增溶及溶解特性。在一些態樣中，乳液組合物可含有以乳液組合物及自乳化藥物遞送系統之總重量計約10重量%至50重量%之油、5重量%至80重量%之界面活性劑及5重量%至80重量%之助界面活性劑，該自乳化藥物遞送系統之特徵在於其含有重量比為15:1至3:1之乳液組合物及替卡格雷。

【0058】 本發明之固體調配物係適口的，例如具有可接受之感官特性，諸如良好的味道及口感，以維持患者對給藥方案之順應性或依從性，同時亦提供所揭示之藥物動力學及生物可用性特徵以提供所需治療效果。遮味組分可抑制或延緩藥物釋放且降低藥物溶解度，從而提供不可接受之藥物動力學特性。相反，促進快速釋放之調配物組分可導致不良味道或口感特性。因此，可接受之固體ODT或ODF調配物必須平衡此等矛盾的特徵，以便提供具有可接受之藥物動力學的適口(例如遮味)、快速崩解的組合物。

【0059】 在一些實施例中，本發明之口服劑型可含有以下中之至少一者：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、角叉菜膠、聚乙二醇、聚乙烯醇或其混合物或組合。ODT可含有核心、底衣及/或包

衣。

【0060】 在一些態樣中，活性成分囊封於例如基質、層、聚合物、凝膠形成區及/或凝膠中。可提供穩定化，使得將口服崩解錠劑在40°C及75%相對濕度之加速儲存條件下置放1-3個月後量測的雜質含量低於必需的醫藥學上可接受之規格，從而適用於商業用途。

【0061】 在一些實施例中，ODT已藉由將替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽與第二活性劑在液體溶液或懸浮液中混合，填充至模具中且冷凍乾燥而生產。在一些態樣中，本發明之ODT或ODF係無菌生產的。在一些態樣中，本發明之ODT或ODF經最終滅菌。

【0062】 在一些實施例中，ODT可包覆有包衣。在某些實施例中，施加至核心之腸溶包衣包含以下中之一或多者：鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、聚乙酸乙酯鄰苯二甲酸酯、苯偏三酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、蟲膠、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚丙烯酸乙酯或其混合物或組合，各可能性代表單獨態樣。在各種實施例中，複數個核心進一步包覆有底衣作為腸溶包衣之底塗層及/或包含反向腸溶聚合物之包衣作為腸溶包衣之外塗層。各可能性代表單獨實施例。在特定實施例中，施加至核心的底衣包含以下中之一或多者：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚乙烯醇或其混合物或組合，各可能性代表單獨態樣。

【0063】 在一些實施例中，本發明之ODT包括水溶性聚合物、兩種或更多種水溶性聚合物之組合或水溶性聚合物與水不溶性或難溶性聚合物之組合。可用於本發明之口服溶解調配物中之水溶性聚合物包括但不限於

纖維素衍生物、合成聚合物聚丙烯酸酯及天然樹膠。舉例而言，用於本發明之口服溶解調配物中之水溶性聚合物可包括但不限於甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁酸乙酸纖維素、直鏈澱粉、聚葡萄糖、酪蛋白、普魯蘭、明膠、果膠、瓊脂、角叉菜膠、三仙膠、黃蓍膠、瓜爾膠、阿拉伯樹膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、環糊精、羧基乙烯基聚合物、海藻酸鈉、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯或其混合物。

【0064】 在特定實施例中，調配物中之水溶性聚合物之濃度可為約20%至約90% (按重量計)，或約40%至約80% (按重量計)。以上聚合物可用於包覆ODT。包衣可充當遮味障壁(亦即，在ODT內含有之藥物粒子上)，且亦可保護組分免受大氣降解及改良外觀。在此塗層可延緩崩解之情況下，快速崩解劑亦可包括於組合物中。已知在錠劑核心或可吞咽錠劑調配物之造粒混合物中使用崩解劑，諸如乾燥澱粉、海藻酸鈉、乳糖、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚乙烯吡咯啉酮、微晶纖維素及其類似物。此類元素可與聚合物包衣組合使用以促進崩解。另外，熟習此項技術者已知的崩解劑中之任一者可用於改良ODT之崩解以及替卡格雷及第二劑在包覆有聚合物時之溶解。

【0065】 壓縮ODT可包括崩解劑，例如其量為總錠劑重量之約2重量%至約25重量%。在某些實施例中，ODT可含有一或多種額外賦形劑。此類賦形劑可選自由以下組成之群：黏合劑、填充劑、稀釋劑、界面活性劑、滑動劑、潤滑劑、塑化劑、防黏劑、鹼性物質、張力增強劑、潤濕劑、緩衝物質、防腐劑、調味劑、遮光劑、著色劑、抗氧化劑或其混合物

或組合，其量為不超過總錠劑重量之約50重量%。

【0066】賦形劑可為分佈劑，例如膠體SiO₂、煙霧狀二氧化矽、矽藻土、高嶺土、滑石及/或三矽酸鎂鋁。

【0067】潤滑劑之適合實例包括但不限於滑石、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、二十二烷酸甘油酯及單硬脂酸甘油酯。本發明之組合物之較佳潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂或其組合。在一些態樣中，可包括一或多種潤滑劑，其量為本發明之固體劑型之約0.1重量%至5重量%。

【0068】視情況選用之起泡化合物包括釋放氣體之化合物。舉例而言，氣體可藉由可溶性酸源、鹼金屬碳酸氫鹽或其他碳酸鹽源與水及/或口腔中之唾液之間的化學反應而釋放。由此化學反應產生之氣體可為二氧化碳。酸源可為對人類食用安全之任何酸，且可包括可食用酸，諸如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、己二酸、丁二酸及其類似酸。碳酸鹽源包括乾燥固體碳酸鹽及碳酸氫鹽，例如碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鎂、碳酸鈣及其類似物。本發明之較佳起泡組合為檸檬酸(無水)/碳酸氫鈉。在一些態樣中，可包括一或多種起泡化合物，其量為本發明之固體劑型之約1重量%至30重量%。

【0069】在一些實施例中，根據本發明之口服溶解調配物可包括界面活性劑，其包括但不限於多庫酯鈉、聚氧乙烯醚、泊洛沙姆(poloxamer)、聚山梨醇酯(Tween)、單硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇酯及其組合。若存在，則調配物中可包括約0.1%至約10%，例如約1%至約5% (按重量計)之間的界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑可包括於包衣中。在一些其他實施例中，界面

活性劑可用作壓縮性強化劑。熟習此項技術者，在本發明之幫助下，應瞭解可包括其他組分以增強調配物之一或多種特性。舉例而言，根據本發明之口服溶解調配物可包括崩解劑、消泡劑、抗氧化劑、緩衝劑或著色劑。

【0070】 在一些態樣中，本發明之抗黏附劑或滑動劑可包括滑石、矽酸鎂、膠體二氧化矽、非晶形二氧化矽及矽酸鈣。在一些態樣中，抗黏附劑及滑動劑化合物可以約0.1重量%至5重量%之量使用。

【0071】 在一些態樣中，本發明之口服溶解調配物可包含乳化劑作為賦形劑。如本文所使用，乳化劑包括增溶劑及潤濕劑兩者。適合之乳化劑包括但不限於聚乙烯醇、脫水山梨糖醇酯、環糊精、苯甲酸苯甲酯、單硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(Cremophor)、氫化植物油、膽汁鹽、聚山梨醇酯、乙醇或其組合。乳化劑可改良製造過程中濕式造粒製程期間的可壓縮性。

【0072】 在一些實施例中，本發明之口服崩解調配物或SMEDDS可包含甜味劑或調味劑。通常，此項技術中已知之任何天然或合成調味劑或甜味劑可用於本發明之口服崩解或溶解調配物中。舉例而言，甜味劑或調味劑包括但不限於精油、水溶性萃取物、糖、單糖、寡糖、醛糖、酮糖、右旋糖、麥芽糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露糖醇木糖醇、D-山梨糖醇、赤藻糖醇、戊糖醇、己糖醇、麥芽糖醇、乙醯磺胺酸鉀、踝蛋白、甘草素、蔗糖素、阿斯巴甜、糖精、糖精鈉、賽克拉美鈉、甲酸丁香酚醛調味劑及其組合。

【0073】 可用作本發明之組合物的崩解劑(disintegrant)或「崩解劑(disintegrating agent)」可定義為能夠將本發明之組合物之崩解/分散加速至可量測程度的任何材料。因此，崩解劑可提供約30秒或更短之活體外崩

解時間，根據例如標準美國藥典(USP)崩解測試方法所量測(參見FDA行業指南：口服崩解錠劑；2008年12月)。此可例如藉由當與水及/或黏液(例如唾液)接觸置放時能夠膨脹、芯吸及/或變形之材料實現，由此使得錠劑調配物在如此潤濕時崩解。適合的崩解劑(如例如Rowe等人, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版. (2009)中所定義)包括纖維素衍生物，諸如羥丙基纖維素(HPC)、低取代HPC、甲基纖維素、乙基羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、改質纖維素膠；澱粉衍生物，諸如中度交聯澱粉、改質澱粉、羥丙基澱粉及預膠凝化澱粉；及其他崩解劑，諸如海藻酸鈣、海藻酸鈉、海藻酸、聚葡萄糖胺糖、膠體二氧化矽、多庫酯鈉、瓜爾膠、矽酸鎂鋁、波拉克林鉀及聚乙烯吡咯啉酮。可使用兩種或更多種崩解劑之組合。崩解劑包括所謂的「超崩解劑」(如例如 Mohanachandran 等人, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6, 105 (2011)中所定義)，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、羥基乙酸澱粉鈉、矽酸鈣及交聯羧甲基纖維素鈉。可使用兩種或更多種超崩解劑之組合。在本發明之組合物中，崩解劑亦可與超崩解劑組合。崩解劑及/或超崩解劑較佳以按組合物之總重量計0.5重量%與15重量%之間的(例如總)量使用，例如1重量%至8重量%，諸如約2重量%至約7重量%(例如約5重量%，諸如約4重量%)。

【0074】 在一些實施例中，本發明之口服崩解調配物可包含弱酸，或包含弱酸性緩衝劑形成材料之粒子。弱酸性緩衝劑形成材料包括當在本發明之組合物中提供時，當組合物溶解於水及/或唾液中時(例如在本發明之組合物的投與部位)提供弱酸性緩衝系統的材料，使得能夠提供約4.0與約6.5之間(例如約6.25)之pH，且以足夠量存在以使得pH能夠在此範圍內

維持適當時間長度(例如約30秒，諸如約1分鐘)至約3分鐘(例如約2分鐘，諸如約1.5分鐘)，以促進尤其替卡格雷及第二劑之溶解，及/或其後替卡格雷及第二劑通過口腔黏膜之吸收。弱酸性材料包括對人類食用安全之弱酸，例如食品酸，諸如蘋果酸、反丁烯二酸、己二酸、辛酸、丁二酸、乳酸、乙酸、草酸、順丁烯二酸、氯化銨，較佳酒石酸，且更佳檸檬酸，或此類酸之組合。

【0075】 弱酸性材料或弱酸性緩衝劑形成材料之粒度在約1 μm 及約10,000 μm 範圍內。如上文所描述能夠在口服投與後使pH維持在前述範圍內的弱酸性材料之適合量在總調配物之至少約1重量%至約10重量%範圍內。如上文所描述能夠在口服投與後使pH維持在前述範圍內的弱酸性緩衝劑形成材料之適合總量在總調配物之至少約1重量%至約15重量%範圍內。

【0076】 在各種實施例中，口服崩解錠劑具有約20 N至約100 N之硬度及5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%或0.2%或更低之脆度。在其他實施例中，ODT在投與後小於約20、15、10、5、1、0.5分鐘內在有需要之個體的口腔中實質上崩解。崩解可使用例如USP <701>崩解測試活體外進行量測。

【0077】 在一些態樣中，使用標準溶解測試，ODT或ODF或SMEDDS在5、10、15或20分鐘內釋放至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少92%、至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，溶解可用溶解裝置USP 2 (槳葉)使用適合溶解介質，例如pH 7.0之水、pH 6.8之磷酸鹽緩衝液(50 mM)或pH 6.8之模擬人類唾液來量測。體積可為500

mL。溫度可為 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。速度可為50 rpm。溶解之總時間可在5、10、15、20、30、60、120、360、480、720及960分鐘處取樣。

【0078】 在一些態樣中，使用標準溶解測試，ODT或ODF或SMEDDS在5、10、15或20分鐘內釋放至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少92%、至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之鎂或鋅化合物或鹽。

【0079】 在一些態樣中，ODT或ODF或SMEDDS使用pH約6.8之模擬唾液流體在5、10、15或20分鐘內釋放至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少92%、至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的鎂或鋅化合物或鹽。

【0080】 在一些態樣中，約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95%或更高之最大濃度之替卡格雷及約50%或更高之最大濃度之第二活性劑在投與後1小時內活體內吸收至人類個體之血漿中。在一些態樣中，約70、75、80、85%或更高之最大濃度之替卡格雷及約70%之最大濃度之第二活性劑在投與後6小時內活體內吸收至人類個體之循環血漿中。在一些態樣中，約80、85、90、95%或更高之最大濃度之替卡格雷及約80%或更高之最大濃度之第二活性劑在投與後8小時內活體內吸收至人類個體之循環血漿中。在一些態樣中，本發明之ODT或ODF在個體口服攝取1小時內向個體之大腦提供治療有效量之替卡格雷。

【0081】 在一些態樣中，ODT或ODF或SMEDDS中之至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或更多之替卡格雷及/或第二劑經由口腔黏膜(例如經舌下或舌上或經頰)吸收。

【0082】 本發明提供一種ODT或ODF或SMEDDS，其具有適用於使

肝代謝、胃腸代謝降至最低、將更一致劑量遞送至大腦且避免替卡格雷之心臟效應的結構及物理特性。因此，本發明提供一種經黏膜投與之方法。本發明提供一種ODT或ODF或SMEDDS，其具有使得活性化合物快速經吸收且直接進入血流之物理特性。因此，本發明之ODT及ODF或SMEDDS可使藥物快速傳送至個體之大腦，而非經由胃分解及肝代謝。

【0083】 在一些態樣中，ODT或ODF或SMEDDS具有至少40%、50%、55%、60%、65%、70%或更高之吸水率。在一些態樣中，ODT或ODF具有10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或65秒之潤濕時間。

【0084】 在一些態樣中，ODT或ODF具有4、4.5、5、5.5、6、6.5 N/cm²或更高之拉伸強度。在一些態樣中，ODT或ODF具有15、20、25、30、35、40、45、50%或更高之孔隙率。

【0085】 在一些態樣中，ODT具有30、35、40、45、50、55、60 N或更高之硬度。在一些態樣中，ODT具有0.5、1、1.5、2、2.5或3 mm之厚度。在一些態樣中，ODT或ODF具有200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000 mg之總錠劑重量。

【0086】 為了提供此類物理特性，本發明之ODT及ODF含有使替卡格雷在口腔中之溶解度最大化之成分的組合。儘管諸如鎂、鋅、離胺酸及卵磷脂之化合物可降低替卡格雷之溶解度，但本發明提供之ODT及ODF具有的結構及組分提供替卡格雷之高溶解度及令人滿意的良好味道及口感以維持患者對給藥方案之順應性或依從性，同時亦提供所揭示之藥物動力學及生物可用性特徵以提供所需治療效果。在一些態樣中，ODT或ODF

在溶解於人類口腔、去離子水或模擬人類唾液中時，具有5.5至7之pH，例如5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9或7.0。

【0087】 在一些態樣中，本發明包括一種治療患有泛自閉症障礙、智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中力或脆弱X染色體症候群之個體之用途或方法，其係藉由單獨或與本發明之第二劑組合投與根據本發明之替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽可與第二劑共同投與。共同投與可包括將替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與第二劑一起投與的任何適合方式。在一些情況下，化合物存在於同一劑型或同時投與之第一及第二劑型中。在一些情況下，第一劑型在第二劑型後投與，或第二劑型在第一劑型後投與。在一些情況下，第一及第二劑型以交替順序投與。在一些態樣中，本發明包括一種治療患有泛自閉症障礙、智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中或脆弱X染色體症候群之個體的用途或方法，其係藉由投與本發明之ODT或ODF或SMEDDS。在一個態樣中，根據本發明之方法每天投與之替卡格雷的重量低於習知替卡格雷療法的重量，例如低於180 mg/天、低於120 mg/天、低於100 mg/天、低於90 mg/天、低於80 mg/天、低於60 mg/天、低於40 mg/天、低於30 mg/天、低於20 mg/天或低於10 mg/天。在一些態樣中，本發明包括共同投與替卡格雷與乙醯水楊酸之方法。在一些態樣中，共同投與涉及5 mg至300 mg、10至280 mg、20至260 mg、30至250 mg、40至200 mg、50至180 mg、60至160 mg、70至150 mg、80

至140 mg、90至130 mg、75至100 mg或小於100 mg乙醯水楊酸。

【0088】 在一些態樣中，本發明之方法將減少異常行為檢核表(ABC-C)上之行為問題。ABC-C係一個整體行為檢核表，其用於量測具有發育障礙之人群的藥物及其他治療效果。其由五個分量表組成，包括易怒、嗜睡、言語不當、過動及重複言動，基於描述各種行為問題之58個項目。

【0089】 在一些態樣中，本發明之方法將減少臨床整體印象量表(CGI)上之行為問題。CGI係由研究精神病學家使用來判斷相對於使用與CGI-S相同量表之基線的整體臨床病狀。研究精神病學家將評估相對於基線之改善。CGI由評估症狀的7點主觀量表組成。在此量表上，1、2及3分分別代表正常、一些症狀之存在及輕度行為。4分代表中度行為。5、6及7分分別代表明顯、嚴重及最嚴重行為。

【0090】 在一些態樣中，本發明之方法將減少修訂版外顯攻擊行為量表(IBR-MOAS)上之行為問題。IBR-MOAS係一份問卷，其包括5種攻擊類型(對自身及其他人之語言攻擊、對物體、自身及其他人之身體攻擊)，各攻擊類型具有四個嚴重程度。僅評估5種攻擊類型的部分將用於重複評估：對其他人的語言攻擊、對自身的語言攻擊、對其他人的身體攻擊、對物體的身體攻擊、對自身的身體攻擊。各項目之出現頻率如下：0=從未(從未發生)；1=很少(平均約一年一次至一月一次)；2=有時(平均約一月數次至一週數次)；3=經常(平均約每天一次至一天數次)；及U(曾經發生但過去這一年沒有發生)。

【0091】 在一些態樣中，本發明之方法將減少關於行為功能問題(QABF)量測上之行為問題。QABF係對發育障礙個體之行為功能的間接

評估。其含有25個項目。QABF產生五種行為功能類別：獲得注意、逃避需求、身體、獲得有形及非社會(亦即，感官或自動維護)。各問題用從未、很少、有時及經常之頻率描述詞進行評分。若特定功能之分數達到或高於4分或更高，則認可該功能。

【0092】 在某些態樣中，特定給藥方案涉及投與醫藥組合物以達到或維持替卡格雷血漿含量在約50-1000 ng/mL、100-800 ng/mL、約120-700 ng/mL、約140-600 ng/mL、約160-520 ng/mL、約180-500 ng/mL、約200-480 ng/mL、約220-460 ng/mL、約240-420 ng/mL、約260-400 ng/mL範圍內，或約500 ng/mL、約530 ng/mL、約560 ng/mL、約580 ng/mL、約600 ng/mL或約620 ng/mL。在一些態樣中，劑量含量旨在在投與後2小時達到1-1000 ng/ml之血漿含量。在一些態樣中，替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽使得約50-300 ng/mL之替卡格雷血漿含量維持至少1、2、3、4、5或6小時。在一些態樣中，替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽使得約30-50 ng/mL之替卡格雷血漿含量維持至少1、2、3、4、5或6小時。

【0093】 18歲以上的人類的替卡格雷口服劑量為5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200 mg，例如60至180 mg替卡格雷，例如每天一次或兩次。在一些態樣中，給藥方案可根據反應以每週間隔增加。

【0094】 對於18歲及以下的人類，劑量可在0.1-3 mg/kg體重範圍內，每天一次、兩次、三次或四次。

【0095】 向個體安全地遞送本發明之組合的方法可包括在投與前、在投與期間及/或在投與後量測個體之心電圖、脈搏及血壓。另外，向個

體安全地遞送本發明之組合的方法可包括在繼續投與該組合的同時量測肝酶含量。在某些態樣中，若肝酶含量異常，例如由於短暫的轉胺酶升高，則可採取步驟以保護腎、肝、腸或心臟。在一些情況下，該方法進一步包括在投與前量測個體之肝酶含量的初步步驟。此可用以建立基線肝酶含量。該方法亦可包括在開始投與步驟後的指定時段量測肝酶含量。在一些實施例中，個體之肝酶含量可以4小時間隔、6小時間隔、8小時間隔、12小時間隔、24小時間隔等進行監測。或者，含量可在約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約60小時、約72小時、約84小時、約96小時、約108小時、約120小時、約132小時、約154小時、約168小時、個體出院當天或其組合進行檢查。

【0096】 實例1：

成分	量
替卡格雷(mg)	10
明膠(mg)	40
甘露糖醇(mg)	20
酒石酸鎂(mg)	10
純化水	足量至250 μ l

- 1) 在200至500 rpm攪拌下將明膠及其他成分溶解於純化水中。
- 2) 使用純化水補足溶液之最終體積。
- 3) 在200至500 rpm攪拌下再混合溶液15分鐘。
- 4) 將溶液加樣至預先形成的泡殼薄片之各空腔中(較佳地使用分配移液管)。
- 5) 在-20°C至-110°C之溫度範圍內冷凍經填充之泡殼。
- 6) 在凍乾器中凍乾泡殼。
- 7) 將含有乾燥凍乾物之泡殼薄片置放於泡殼包裝器之衝壓載體網

上，以將泡殼薄片輸送通過包裝器之密封台。

8) 用蓋箔密封泡殼且衝壓成最終泡殼。

【0097】 實例2：

成分	量
替卡格雷(mg)	10
明膠(mg)	40
甘露糖醇(mg)	20
對羥基苯甲酸甲酯鈉(mg)	10
對羥基苯甲酸丙酯鈉(mg)	10
甘油酸鋅(mg)	5
阿斯巴甜(mg)	2
純化水	足量至250 μ l

- 1) 在200至500 rpm攪拌下將明膠及其他成分溶解於純化水中。
- 2) 使用純化水補足溶液之最終體積。
- 3) 在200至500 rpm攪拌下再混合溶液15分鐘。
- 4) 將溶液加樣至預先形成的泡殼薄片之各空腔中(較佳地使用分配移液管)。
- 5) 在-20°C至-110°C之溫度範圍內冷凍經填充之泡殼。
- 6) 在凍乾器中凍乾泡殼。
- 7) 將含有乾燥凍乾物之泡殼薄片置放於泡殼包裝器之衝壓載體網上，以將泡殼薄片輸送通過包裝器之密封台。
- 8) 用蓋箔密封泡殼且衝壓成最終泡殼。

【0098】 實例3：

成分	重量(mg)
替卡格雷	10
Avicel® PH 102	50
噴霧乾燥乳糖	110
羥基乙酸澱粉鈉	4
交聯聚維酮	4
交聯羧甲基纖維素鈉	4
L-離胺酸	10
滑石	10
阿斯巴甜	10

將調配物中之成分混合且藉由單衝程壓片機壓縮成各自具有5 mm直徑及2至3 mm厚度之錠劑，硬度在3至5 kg之間。將經充分摻合之組合物壓縮成普通錠劑。

【0099】 實例4：

成分	重量(mg)
替卡格雷	10
Avicel® PH 102	50
噴霧乾燥乳糖	100
羥基乙酸澱粉鈉	4
交聯聚維酮	4
交聯羧甲基纖維素鈉	4
甘油酸鎂	10
卵磷脂	10
滑石	10
阿斯巴甜	10

【0100】 將調配物中之成分混合且藉由單衝程壓片機壓縮成各自具有5 mm直徑及2至3 mm厚度之錠劑，硬度在3至5 kg之間。將經充分摻合之組合物壓縮成普通錠劑。

【0101】 實例5：

成分	量
替卡格雷(mg)	70
普魯蘭(mg)	400
丙二醇(ml)	0.25
聚乙烯吡咯啉酮(mg)	100
檸檬酸(mg)	200
酒石酸鎂(mg)	40
純化水(ml)	20

【0102】 精確稱量替卡格雷及普魯蘭且將其溶解於蒸餾水中。充分混合此溶液，隨後添加塑化劑及超崩解劑。隨後將所得均質溶液倒入皮氏培養皿(直徑6 cm)中且在600°C烘箱中乾燥24小時。將薄膜自皮氏培養皿小心地移出且切成所需尺寸(2×2 cm²)。

【0103】 實例6：

成分	量
替卡格雷(mg)	70
普魯蘭(mg)	400
丙二醇(ml)	0.25
聚乙烯吡咯啉酮(mg)	100
檸檬酸(mg)	200
硫酸鋅(mg)	40
純化水(ml)	20

【0104】 精確稱量替卡格雷及普魯蘭且將其溶解於蒸餾水中。充分混合此溶液，隨後添加塑化劑及超崩解劑。隨後將所得均質溶液倒入皮氏培養皿(直徑6 cm)中且在600°C烘箱中乾燥24小時。將薄膜自皮氏培養皿小心地移出且切成所需尺寸(2×2 cm²)。

【0105】 實例7：

成分	量
替卡格雷(mg)	70
果膠(mg)	200
甘露糖醇(mg)	100
卡波普(Carbopol) (mg)	300
檸檬酸(mg)	100
L-離胺酸(mg)	40
純化水(ml)	足量至250 μ l

【0106】 精確稱量替卡格雷及普魯蘭且將其溶解於蒸餾水中。充分混合此溶液，隨後添加塑化劑及超崩解劑。隨後將所得均質溶液倒入皮氏培養皿(直徑6 cm)中且在600°C烘箱中乾燥24小時。將薄膜自皮氏培養皿小心地移出且切成所需尺寸(2×2 cm²)。

【0107】 實例8：

成分	量
替卡格雷(mg)	70
普魯蘭(mg)	400
丙二醇(ml)	0.25
聚乙烯吡咯啶酮(mg)	100
檸檬酸(mg)	200
L-離胺酸(mg)	30
卵磷脂(mg)	100
純化水(ml)	20

【0108】 精確稱量替卡格雷及普魯蘭且將其溶解於蒸餾水中。充分混合此溶液，隨後添加塑化劑及超崩解劑。隨後將所得均質溶液倒入皮氏培養皿(直徑6 cm)中且在600°C烘箱中乾燥24小時。將薄膜自皮氏培養皿小心地移出且切成所需尺寸(2×2 cm²)。

【0109】 實例9：

ODT T1至T11進一步舉例說明本發明之態樣：

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
活性材料						
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽	X			X		
具有(2)之鋅鹽		X			X	X
L-離胺酸/L-精胺酸			X		X	
賦形劑						
酸(3)	X	X	X			X
明膠	X	X		X	X	
甘露糖醇	X	X		X	X	
對羥基苯甲酸甲酯鈉		X			X	
對羥基苯甲酸丙酯鈉		X			X	
Avicel® PH 102			X			X
噴霧乾燥乳糖			X			X
羥基乙酸澱粉鈉			X			X
交聯聚維酮			X			X
交聯羧甲基纖維素鈉			X			X
滑石			X			X
味覺製造劑						
阿斯巴甜		X	X		X	X
卵磷脂			X			X

	T7	T8	T9	T10	T11
活性材料					
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽		X	X	X	
具有(2)之鋅鹽	X				X
L-離胺酸/L-精胺酸	X		X		
賦形劑					
酸(3)	X	X	X		
明膠	X	X		X	X
甘露糖醇	X	X		X	X
對羥基苯甲酸甲酯鈉		X			
對羥基苯甲酸丙酯鈉		X			
Avicel® PH 102			X		
噴霧乾燥乳糖			X		
羥基乙酸澱粉鈉			X		
交聯聚維酮			X		
交聯羧甲基纖維素鈉			X		
滑石			X		
味覺製造劑					
阿斯巴甜		X	X		
卵磷脂			X		

(1) 與以下各者複合：鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、碳酸、檸檬酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛或 α -羥基-羧酸。

(2) 鹽形式：硫酸鹽、乙酸鹽、蘇糖酸鹽、酒石酸鹽、甘油酸鹽、檸檬酸鹽、辛酸鹽、氯化物、硫酸鹽、乳酸鹽、碳酸鹽、蘋果酸鹽、牛磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽或焦磷酸鹽。

(3) 酸：酒石酸、甘油酸、蘇糖酸、辛酸或葡萄糖酸。

ODT組分之相對量與上述態樣一致。

【0110】 實例10：

ODF F1至F11進一步舉例說明本發明之態樣：

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
活性材料						
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽	X			X		
具有(2)之鋅鹽		X			X	X
L-離胺酸/L-精胺酸			X		X	
賦形劑						
酸(3)	X	X	X			X
普魯蘭	X		X		X	
丙二醇	X		X		X	
聚乙烯吡咯啉酮	X		X		X	
純化水	X	X	X	X	X	X
果膠		X		X		X
甘露糖醇		X		X		X
卡波普		X		X		X
味覺製造劑						
阿斯巴甜	X		X	X		X
卵磷脂		X	X			X

	F7	F8	F9	F10	F11
活性材料					
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽	X	X		X	
具有(2)之鋅鹽			X		X
L-離胺酸/L-精胺酸	X				
賦形劑					
酸(3)	X	X			
普魯蘭	X			X	X
丙二醇	X			X	X
聚乙烯吡咯啉酮	X			X	X
純化水	X	X	X	X	X
果膠		X	X		
甘露糖醇		X	X		
卡波普		X	X		
味覺製造劑					
阿斯巴甜	X	X	X		
卵磷脂	X		X		

(1) 與以下各者複合：鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、辛酸、碳酸、檸檬酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛或 α -羥基-羧酸。

(2) 鹽形式：硫酸鹽、乙酸鹽、蘇糖酸鹽、酒石酸鹽、甘油酸鹽、辛酸鹽、檸檬酸鹽、氯化物、硫酸鹽、乳酸鹽、碳酸鹽、蘋果酸鹽、牛磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽或焦磷酸鹽。

酸：酒石酸、甘油酸、蘇糖酸、辛酸或葡萄糖酸。

ODF組分之相對量與上述態樣一致。

【0111】 實例11：

【0112】 一種自微乳化調配物(總重量：800 mg)，修改自(Na等人 Strategic approach to developing a self-microemulsifying drug delivery system to enhance antiplatelet activity and bioavailability of ticagrelor. Int J Nanomedicine. 2019年2月15日;14:1193-1212；CN104971042A；及 KR102007731B1 (其中之各者以全文引用之方式併入本文中))，係藉由混合油(Capmul MCM；45.0 w/w%)、界面活性劑(Cremophor EL；38 w/w%)及助界面活性劑(Transcutol P；17 w/w%)來製備。輕輕攪拌混合物以製備均一溶液，隨後添加100 mg替卡格雷及100 mg辛酸鋅且混合以製備均一調配物。各滴混合物含有5 mg替卡格雷及5 mg辛酸鋅。

成分	量(mg)
替卡格雷(mg)	100
辛酸鋅(mg)	100
Capmul MCM (mg)	360
Cremophor EL (mg)	304
Transcutol P (mg)	136

【0113】 實例12：

SMEDDS S1至S11進一步舉例說明本發明之態樣：

	S1	S2	S3	S4	S5	S6
活性材料						
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽	X			X		
具有(2)之鋅鹽		X			X	X
L-離胺酸/L-精胺酸			X		X	
賦形劑						
辛酸	X	X	X			X
癸酸	X		X		X	
單辛醯基癸酸甘油酯	X			X	X	
聚氧乙基化蓖麻油	X		X		X	
聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸	X	X	X	X	X	X
二乙二醇單乙醚	X	X			X	X
四甘醇		X	X	X		X
味覺製造劑						
阿斯巴甜	X		X	X		X
卵磷脂		X	X			X

	S7	S8	S9	S10	S11
活性材料					
替卡格雷游離鹼或與(1)複合	X	X	X	X	X
具有(2)之鎂鹽	X	X		X	
具有(2)之鋅鹽			X		X
L-離胺酸/L-精胺酸	X				
賦形劑					
辛酸	X	X			
癸酸	X			X	X
單辛醯基癸酸甘油酯	X			X	X
聚氧乙基化蓖麻油	X			X	X
聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸	X	X	X	X	X
二乙二醇單乙醚		X	X		
四甘醇		X	X		
味覺製造劑					
阿斯巴甜	X	X	X		
卵磷脂	X		X		

【0114】 實例13：活體內實驗：-自閉症之丙戊酸(VPA)模型

【0115】 已證實在懷孕期間暴露於丙戊酸(VPA)會增加兒童患自閉症之風險。此外，產前暴露於此藥物之啮齒動物顯示人類自閉症病狀之行為表型特徵。此模型可比攜帶單個自閉症相關基因突變之轉殖基因模型更好地代表許多環境/表觀遺傳起源的特發性自閉症之病例。VPA模型為一種環境觸發模型，其具有強建構性及臨床有效性。VPA誘導之啮齒動物模型係一種此項技術中公認的、充分建立的且廣泛使用的動物模型，用以測試藥理學藥劑對人類泛自閉症中之行為及社交元素的假定功效。

【0116】 C57BL/6J小鼠在7至8週齡獲得且進行交配，藉由在胚胎第0天(E0)存在陰道栓來確認懷孕。在E12.5，懷孕雌性接受單次腹膜內注射溶解於生理鹽水(SAL)中之丙戊酸鈉鹽(VPA，500 mg/kg)。對照雌性僅接受相等體積之SAL。出生日記錄為P0 (產後第零天)。後代在P21 (產後第21天)斷奶且雄性後代以4至5隻為一組圈養。對雄性後代進行實驗。將小鼠圈養在溫度及濕度受控的環境中，可任意獲取食物及水。動物維持12小時亮/暗時程，且在上午8點開燈。

【0117】 將經VPA處理之小鼠之雄性後代分為4組(n=8-9隻/組)：VPA-媒劑+50 μ g ZnSO₄、VPA-替卡格雷(0.3 mg/kg)+50 μ g ZnSO₄、VPA-替卡格雷(10 mg/kg)+50 μ g ZnSO₄及VPA-替卡格雷(30 mg/kg)+50 μ g ZnSO₄。將經SAL處理之小鼠之雄性後代分為2組(n=10隻/組)：SAL-媒劑及SAL-替卡格雷(30 mg/kg)+50 μ g ZnSO₄。自第六週至八週齡，小鼠接受三次生理鹽水(5 μ l /g ip)或替卡格雷(i.p.)注射，每週一次。在最後一次注射後二十四小時，進行三室測試。

【0118】 行為分析-三室測試

【0119】 三室測試在CNS病症之啮齒動物模型中以一般社交能力及

對社會新奇事物之關注的形式評估認知。此測試量測社交能力，即相較於單獨在相同但空的室中消耗的時間，與另一隻小鼠消耗時間之傾向。

【0120】 裝置係一個丙烯酸盒(長：62 cm，寬：41 cm，高：30.5 cm)，分為三室。在隔板上製作5 cm×5 cm開口以使得小鼠可自由探索三室。首先將小鼠置放於裝置之中心室中，且使其適應5分鐘。適應期結束後，將測試小鼠移至保持籠，且重新分配墊料。隨後將密封在小籠子中的新穎小鼠置放於一個側室(社交區域)中，且將空的小籠子置放於另一個側室中作為新穎物體(非社交區域)。首先將小鼠置放於中心室中，且使其自由探索各室10分鐘，且記錄三個區域(社交、中心及非社交區域)中之各區域所消耗之時間。

【0121】 統計分析：使用單因子或雙因子RM變方分析(SigmaStat 3.1)對資料進行統計分析。使用Tukey HSD方法進行事後比較。若資料不為正態分佈，則使用克魯斯卡爾-沃利斯(Kruskal-Wallis)單因子秩變方分析，隨後使用鄧恩法(Dunn's method)。所有資料均表示為平均值±SEM。顯著水準設定為 $p<0.05$ 。

【0122】 結果：社交區域中消耗之時間的單因子變方分析顯示六組之間存在顯著差異($F(5, 48) = 5.201, p < 0.001$)。事後比較顯示，與SAL-媒劑組相比，VPA-媒劑組顯示社交區域中消耗之時間顯著減少($p < 0.05$) (圖1，左圖)。與VPA-媒劑組相比，VPA-替卡格雷(10 mg/kg)及VPA-替卡格雷(30)組兩者顯示社交區域中消耗之時間顯著增加($p < 0.01$ 及 $p < 0.001$)。SAL-媒劑組與SAL-替卡格雷(30)組之間在社交區域中消耗之時間無顯著差異($p > 0.05$)。

【0123】 中心區域中消耗之時間的單因子變方分析顯示六組之間存

在顯著差異($F(5, 48) = 3.821, p < 0.01$)。事後比較顯示，與VPA-媒劑組相比，VPA-替卡格雷(30)顯示中心區域中消耗之時間顯著減少($p < 0.05$) (圖1，中間圖)。

【0124】 非社交區域中消耗之時間的單因子變方分析顯示六組之間存在顯著差異($F(5, 48) = 5.230, p < 0.001$)。事後比較顯示，與SAL-媒劑組相比，VPA-媒劑組顯示非社交區域中消耗之時間顯著增加($p < 0.01$) (圖1，右圖)。與VPA-媒劑組相比，VPA-替卡格雷(10 mg/kg)及VPA-替卡格雷(30 mg/kg)組兩者顯示非社交區域中消耗之時間顯著減少(兩者， $p < 0.01$)。SAL-媒劑組與SAL-替卡格雷(30 mg/kg)組之間在非社交區域中消耗之時間無顯著差異($p > 0.05$)。

【0125】 結論：每週一次、投與三次的替卡格雷及鋅鹽減輕子宮內暴露於VPA的C57BL/6J小鼠顯示的社交能力缺陷，即一種自閉症相關症狀。在VPA組之3室測試中觀察到相比於對照組小鼠之損傷。相比之下，替卡格雷處理組在10及30 mg/kg之劑量下，與刺激小鼠(「社交」區域)在籠子附近消耗之時間顯著增加。資料顯示替卡格雷在相關自閉症動物模型中之產後效果，表明自閉症患者之社交能力缺陷有所改善。

【0126】 任何上述方案或其類似變體可描述於與醫藥產品相關之各種文件中。此文件可包括但不限於方案、統計分析計劃、調查員手冊、臨床指南、藥物指南、風險評估及調解規劃、處方資訊及其他可與醫藥產品相關之文件。經特別考慮，此類文件可與根據本發明之ODT或ODF醫藥產品一起物理包裝為套組，其可為有益的或監管機構所規定。

【0127】 雖然已參考某些說明性實施例相當詳細地描述且展示本發明之標的物，包括特徵之各種組合及子組合，但熟習此項技術者將易於理

解如涵蓋於本發明之範疇內的其他實施例及其變化及修改。此外，此等實施例、組合及子組合之描述並不意欲傳遞所主張之標的物需要除申請專利範圍中明確敘述之彼等之外的特徵或特徵之組合。因此，本發明之範疇意欲包括涵蓋於以下隨附申請專利範圍之精神及範疇內的所有修改及變化。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種固體口服崩解錠劑(ODT)或固體口服溶解薄膜(ODF)或自微乳化藥物遞送系統(SMEDDS)，其包含重量比為1:0.1至1:50之替卡格雷(ticagrelor)、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與第二劑，以及賦形劑，其中當在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的500 mL去離子水中，使用美國藥典裝置2，使用槳葉以50 rpm測試溶解時，該ODT或ODF或SMEDDS在15分鐘內釋放至少75%之該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽及至少75%之該第二劑。

【請求項2】

如請求項1之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其具有活體內吸收特性，使得約50%之最大濃度之替卡格雷及約50%之最大濃度之該第二劑在攝入1小時內吸收至健康人類之血漿中。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其具有活體內吸收特性，使得約80%之最大濃度之替卡格雷及約80%之最大濃度之該第二劑在攝入8小時內吸收至健康人類之血漿中。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其包含1 mg至90 mg替卡格雷及約5 mg至200 mg該第二劑。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該其醫藥學上可接受之鹽為替卡格雷鹽酸鹽、替卡格雷酒石酸鹽、替

卡格雷蘇糖酸鹽、替卡格雷甘油酸鹽、替卡格雷辛酸鹽、替卡格雷檸檬酸鹽、替卡格雷反丁烯二酸鹽或游離鹼替卡格雷。

【請求項6】

如請求項5之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷鹽酸鹽、替卡格雷酒石酸鹽、替卡格雷蘇糖酸鹽、替卡格雷甘油酸鹽、替卡格雷辛酸鹽、替卡格雷檸檬酸鹽或替卡格雷反丁烯二酸鹽或游離鹼替卡格雷呈外消旋形式。

【請求項7】

如請求項5之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷鹽酸鹽、替卡格雷酒石酸鹽、替卡格雷蘇糖酸鹽、替卡格雷甘油酸鹽、替卡格雷檸檬酸鹽、替卡格雷辛酸鹽或替卡格雷反丁烯二酸鹽或游離鹼替卡格雷為至少95%對映異構性純的(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基]-5-(丙基硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羥基乙氧基)-1,2-環戊二醇。

【請求項8】

如請求項1之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷之對映異構體為((1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基]-5-(丙基硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羥基乙氧基)-1,2-環戊二醇。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該第二劑為含鎂離子化合物、含鋅離子化合物、離胺酸或離胺酸鹽、精胺酸或精胺酸鹽、卵磷脂或其組合。

【請求項10】

如請求項9之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該含鎂離子化合物為鎂之溴化物、碘化物、硫酸鹽、乙酸鹽、蘇糖酸鹽、酒石酸鹽、甘油酸鹽、檸檬酸鹽、辛酸鹽、氯化物、硫酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、碳酸鹽、蘋果酸鹽、牛磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽或焦磷酸鹽。

【請求項11】

如請求項9之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該含鋅離子化合物為溴化物、碘化物或鋅離子與鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、碳酸、檸檬酸、辛酸、癸酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛或 α -羥基-羧酸之錯合物。

【請求項12】

如請求項9之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該離胺酸為L-離胺酸或L-離胺酸鹽酸鹽。

【請求項13】

如請求項9之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該第二劑為離胺酸與卵磷脂之組合或精胺酸與卵磷脂之組合。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其進一步包含鎂或鋅化合物與鹽酸、焦磷酸、牛磺酸、硫酸、乙酸、碳酸、檸檬酸、辛酸、癸酸、抗壞血酸、蘇糖酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、丁二酸、乳酸、甘油酸、甘油醛、 α -羥基-羧酸或其組合之錯合物，比率為1:0.1至1:50。

【請求項15】

如請求項9至14中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與該離胺酸之比率為1:0.4至1:20。

【請求項16】

如請求項9至14中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與該含鎂離子化合物之比率為1:1至1:10。

【請求項17】

如請求項9至14中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與該含鋅離子化合物之比率為1:5至1:50。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其進一步包含一或多種賦形劑。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其進一步包含聚合物、填充劑、黏合劑、崩解劑、溶劑、包衣或底衣。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其包含呈液體、珠粒、包覆包衣及未包覆包衣之微型錠劑、丸粒、粉末、層、薄膜或核心形式之該替卡格雷或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其具有至少50%之吸水率。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其具有10至40秒之潤濕時間。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其中該ODT具有至少4 N/cm²之拉伸強度。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其具有至少40%之孔隙率。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其中該ODT具有至少30N之硬度。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其中該ODT具有0.5至3 mm之厚度。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其中該ODT具有100至1000 mg之總錠劑重量。

【請求項28】

如請求項1至22中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其中該ODF

具有20至200 μm 之厚度。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其在溶解於人類之口腔中時具有5.5至7之pH。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其在溶解於去離子水中時具有5.5至7之pH。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項或組合之固體ODT或固體ODF，其在溶解於模擬人類唾液中時具有5.5至7之pH。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該第二劑不為含蘇糖酸鹽之化合物。

【請求項33】

如請求項1至31中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該第二劑不為含硬脂酸鹽之化合物。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項或組合之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其呈包含乳液組合物之SMEDDS形式，該乳液組合物包含油、界面活性劑及助界面活性劑。

【請求項35】

如請求項34之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中：

(i) 該界面活性劑為聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脫水山梨糖醇

脂肪酸或其組合；

(ii) 該助界面活性劑為二乙二醇單乙醚、四甘醇或其組合；及

(iii) 油、辛酸、辛酸甘油酯或其組合。

【請求項36】

如請求項34或請求項35之固體ODT或固體ODF或SMEDDS，其中該乳液組合物包含以該乳液組合物之總重量計10至50重量%之油、5至80重量%之界面活性劑及5至80重量%之該助界面活性劑，且該SMEDDS包含該乳液組合物及替卡格雷，重量比為15:1至3:1。

【請求項37】

一種治療經診斷罹患泛自閉症障礙、智力障礙、癲癇症、焦慮症、情緒障礙、社會互動障礙、易怒、攻擊性、自殘行為、過動、注意力不集中、脆弱X染色體症候群或經診斷為TNF α 升高或經診斷為神經炎症之發炎性細胞介素標誌升高之個體的方法，其包含向該個體投與替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，或向該個體投與重量比為1:0.1至1:50之替卡格雷、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽與第二劑之組合。

【請求項38】

如請求項37之方法，其包含口服或非經腸投與該替卡格雷或該組合。

【請求項39】

如請求項38之方法，其包含鼻內、經頰、舌下、靜脈內、經黏膜或皮下投與替卡格雷或該組合。

【請求項40】

如請求項37至39中任一項之方法，其包含投與低於60 mg/天之該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項41】

如請求項37至39中任一項之方法，其包含投與低於40 mg/天之該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項42】

如請求項37至39中任一項之方法，其包含投與低於30 mg/天之該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項43】

如請求項37至39中任一項之方法，其包含投與低於20 mg/天之該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項44】

如請求項37至43中任一項之方法，其包含遞送該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，使得替卡格雷血漿含量足以治療個體之自閉症症狀。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中在該個體中達到約50至300 ng/mL之替卡格雷血漿含量。

【請求項46】

如請求項44之方法，其包含遞送該替卡格雷、對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，使得足以治療兒童或成人之自閉症症狀的替卡格雷血漿含量維持至少5小時。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該維持之替卡格雷血漿含量為約50至300 ng/mL。

【請求項48】

如請求項46至47中任一項之方法，其中約50至300 ng/mL之替卡格雷血漿含量維持至少7小時。

【請求項49】

如請求項36至48中任一項或組合之方法，其中約80至200 ng/mL之替卡格雷血漿含量維持至少5小時。

【請求項50】

如請求項36至48中任一項或組合之方法，其中約80至200 ng/mL之替卡格雷血漿含量維持至少7小時。

【請求項51】

如請求項36之方法，其中該投與包含向該個體投與如請求項1至32中任一項之固體ODT或ODF。

【請求項52】

如請求項36之方法，其中該投與包含以液體組合物之形式向該個體投與該組合。

【請求項53】

如請求項36之方法，其中該投與包含以膠囊形式向該個體投與該組合。

【請求項54】

如請求項36至53中任一項或組合之方法，其中該投與在投與1小時內提供治療有效量之替卡格雷。

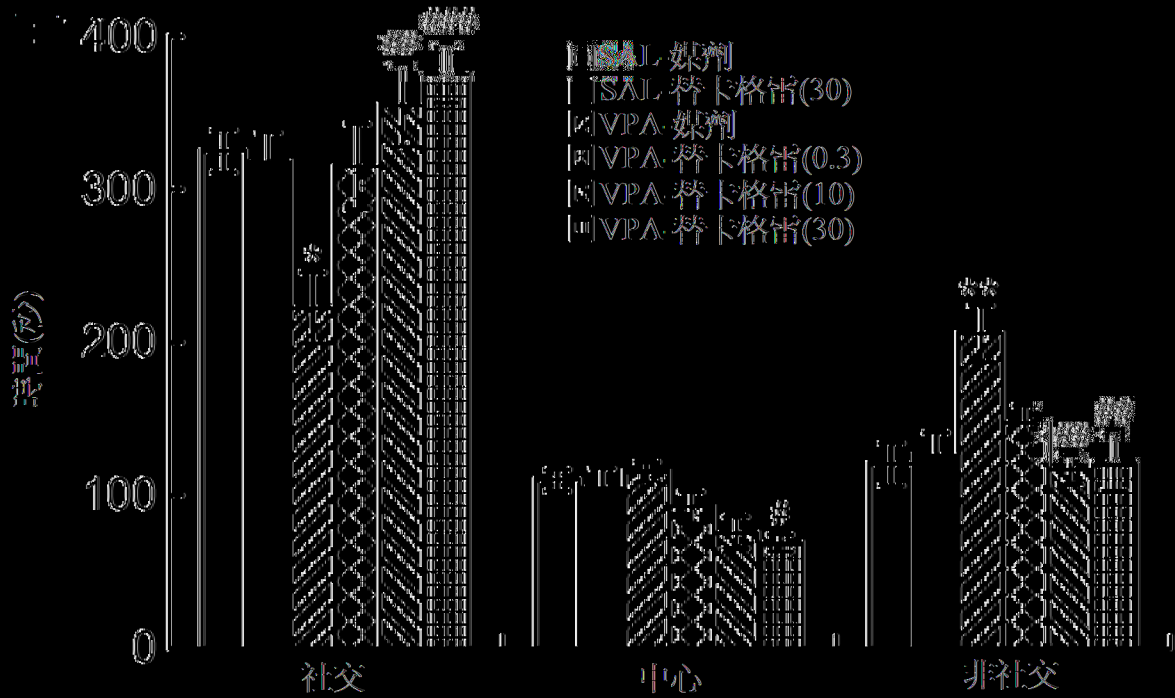
【請求項55】

如請求項36至54中任一項或組合之方法，其中該第二劑不為含蘇糖酸鹽之化合物。

【請求項56】

如請求項36至55中任一項或組合之方法，其中該第二劑不為含硬脂酸鹽之化合物。

(發明圖式)



(圖1)