



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I844074 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111130478

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/27 (2006.01)* *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/401 (2006.01) *A61K31/44 (2006.01)*
A61K9/22 (2006.01) *A61K47/38 (2006.01)*
A61K47/20 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/08/13 美國 63/232,717

(71)申請人：凱瑞康寧生技股份有限公司 (中華民國) XW LABORATORIES (TAIWAN) INC.
(TW)

新北市汐止區新台五路 1 段 99 號 19 樓之 1

(72)發明人：卡拉博尼 薩米 KARABORNI, SAMI (US)；卡納法克斯 丹尼爾 M CANAFAX,
DANIEL M (US)；向 威廉 W XIANG, WILLIAM W (US)；向 家寧 XIANG, JIA-
NING (US)

(74)代理人：謝佩玲；王耀華；陳仕勳

(56)參考文獻：

US 2019/0322618A

WO 2012/003231A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：7 共 118 頁

(54)名稱

氯胺酮衍生物之醫藥組成物及口服劑型

(57)摘要

揭示氯胺酮衍生物之醫藥組成物及包含該等醫藥組成物之口服劑型。由該等醫藥組成物製備之固體口服劑型展現出零級釋放概貌。

Pharmaceutical compositions of ketamine derivatives and oral dosage forms comprising the pharmaceutical compositions are disclosed. Solid oral dosage forms prepared from the pharmaceutical compositions exhibit a zero-order release profile.

指定代表圖：

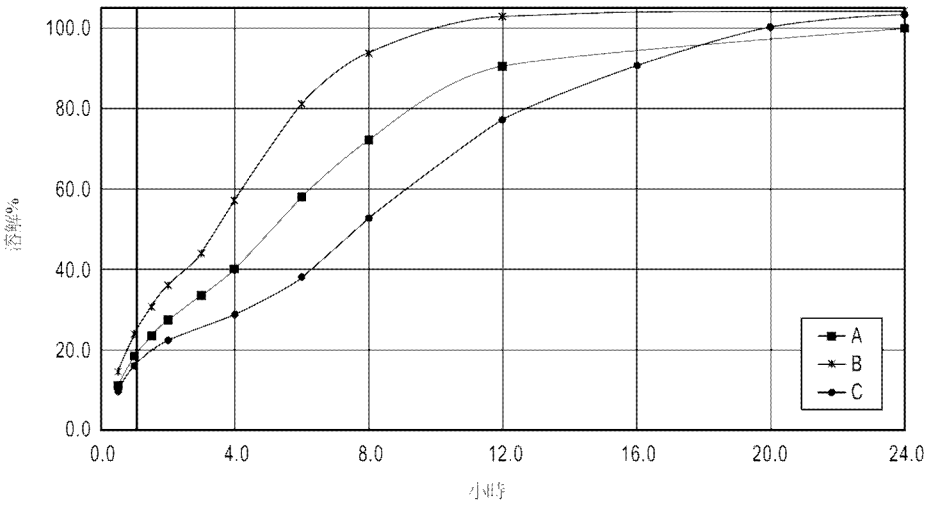
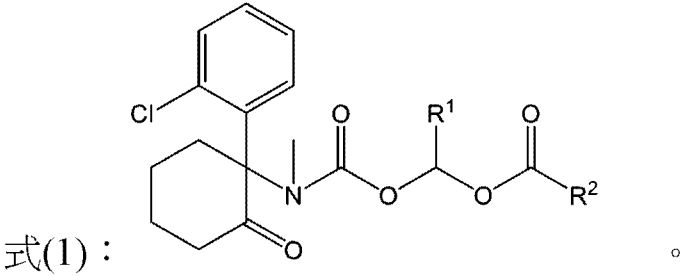


圖1

特徵化學式：





I844074

【發明摘要】

【中文發明名稱】氯胺酮衍生物之醫藥組成物及口服劑型

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND ORAL DOSAGE FORMS OF KETAMINE DERIVATIVES

【中文】

揭示氯胺酮衍生物之醫藥組成物及包含該等醫藥組成物之口服劑型。由該等醫藥組成物製備之固體口服劑型展現出零級釋放概貌。

【英文】

Pharmaceutical compositions of ketamine derivatives and oral dosage forms comprising the pharmaceutical compositions are disclosed. Solid oral dosage forms prepared from the pharmaceutical compositions exhibit a zero-order release profile.

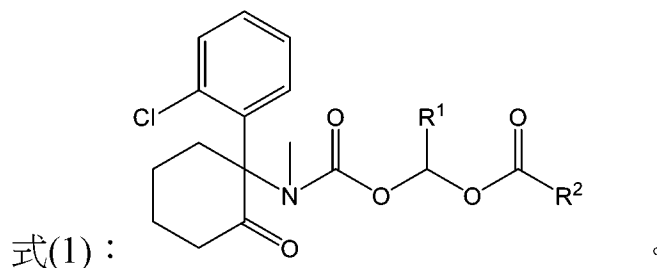
【指定代表圖】

圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

氯胺酮衍生物之醫藥組成物及口服劑型

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND ORAL DOSAGE FORMS OF
KETAMINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於氯胺酮衍生物之醫藥組成物及包含該等醫藥組成物之口服劑型。由該等醫藥組成物製備之固體口服劑型在兩階段溶解介質中展現出零級釋放概貌。

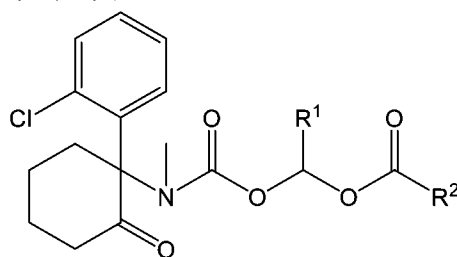
【先前技術】

【0002】 在經口投予之後於患者之全身循環中提供氯胺酮的氯胺酮衍生物揭示於美國申請公開案第 2020/0231540 A1 號中。需要在攝取之後於胃腸道中提供零級釋放概貌的含有氯胺酮衍生物之口服劑型。

【發明內容】

【0003】 根據本發明，醫藥組成物包含：

(a) 式(1)之化合物：

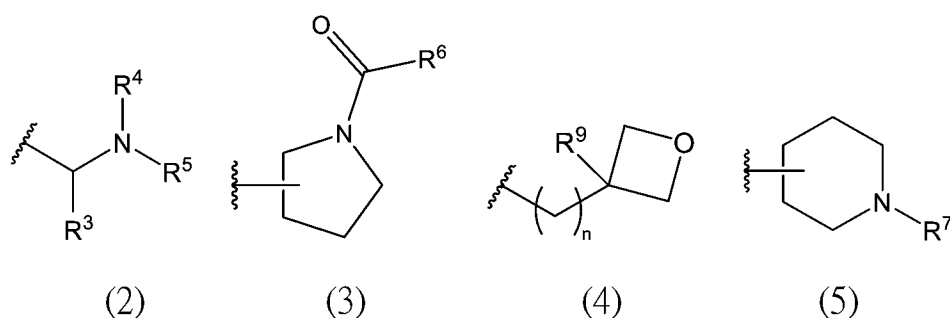


(1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R¹ 係選自氫及 C₁₋₆ 烷基；且

R² 係選自式(2)之部分、式(3)之部分、式(4)之部分及式(5)之部分：



其中

R^3 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-12} 烷基芳烴及經取代之 C_{7-12} 烷基芳烴；

R^4 係選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^5 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 $-CF_3$ ；

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基；

n 係 0 至 3 之整數；

R^7 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{11}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

R^{11} 係選自 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

R^9 係選自氫及 C_{1-3} 烷基；

(b) 控制釋放聚合物；及

(c) 陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑。

【0004】 根據本發明，由如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物製備的口服劑型。

【0005】 根據本發明，口服劑型包含根據本發明之醫藥組成物。

【0006】 根據本發明，套組包含根據本發明之醫藥組成物或根據本發明之口服劑型。

【0007】 根據本發明，醫藥組成物之用途係包含用於製備治療患者之疾病之藥物，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的根據本發明之醫

藥組成物或根據本發明之口服劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0008】根據本發明，治療患者之疾病的方法包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的根據本發明之醫藥組成物或根據本發明之口服劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0009】根據本發明，治療患者之疾病的方法包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的根據本發明之醫藥組成物或根據本發明之口服劑型，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0010】根據本發明，根據本發明之醫藥組成物可用於製造供治療患者之疾病用的藥劑，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0011】根據本發明，根據本發明之醫藥組成物可用於製造供治療患者之疾病用的藥劑，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【圖式簡單說明】

【0012】熟習此項技術者應瞭解，本文所描述之附圖僅用於說明目的。該等附圖並不意欲限制本揭示案之範圍。

【0013】圖 1 顯示本揭示案所提供之口服劑型之實例的溶解概貌。

【0014】圖 2 顯示含及不含月桂基硫酸鈉之口服劑型之實例的溶解概貌。

【0015】圖 3 顯示圖 1 中所示溶解概貌之回歸曲線。

【0016】圖 4A 顯示在經口投予包含 100 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿艾氯胺酮 (esketamine) 濃度-時間曲線。

【0017】圖 4B 顯示在經口投予包含 100 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿降艾氯胺酮 (noresketamine) 濃度-時間曲線。

【0018】圖 5 係概述在經口投予包含 100 mg 化合物(39)之立即釋放錠劑以及圖 4A-4B 之修飾釋放錠劑之後的艾氯胺酮及降艾氯胺酮藥物動力學參數的

表。

【0019】圖 6A 顯示在第 1 天經口投予包含 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿艾氯胺酮濃度-時間曲線。

【0020】圖 6B 顯示在第 7 天經口投予包含 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿艾氯胺酮濃度-時間曲線。

【0021】圖 7A 顯示在第 1 天經口投予包含 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿降艾氯胺酮濃度-時間曲線。

【0022】圖 7B 顯示在第 7 天經口投予包含 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之錠劑之後的血漿降艾氯胺酮濃度-時間曲線。

【實施方式】

【0023】本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2021 年 8 月 13 日申請之美國臨時申請案第 63/232,717 號之權益，該案以全文引用的方式併入本文中。

【0024】出於以下詳細描述之目的，除非明確指明相反，否則應理解，本揭示案所提供之實施例可採用各種替代性變化形式及步驟順序。此外，除在任何操作實例中外或在另外有指示的情況下，說明書及申請專利範圍中用於表達例如成分數量之所有數值均應理解為在所有情況下以術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則以下說明書及隨附申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可取決於本發明欲獲得的所需特性而變化。在最低限度上，且不試圖將均等論之應用限於申請專利範圍之範圍，各數值參數應至少根據所報導之有效數位之個數且藉由應用普通捨入技術來解釋。

【0025】儘管闡述本發明之廣泛範圍的數值範圍及參數係近似值，但具體實例中所闡述之數值應儘可能精確地報導。然而，任何數值均固有地含有由其各別測試量測中發現之標準偏差而必然造成的一定誤差。

【0026】此外，應理解，本文中所述之任何數值範圍均意欲包括其中所包

第4頁(發明說明書)

含之所有子範圍。舉例而言，範圍「1 至 10」意欲包括在所列舉之最小值 1 與所列舉之最大值 10 之間（且包括 1 及 10 在內），亦即，最小值等於或大於 1 且最大值等於或小於 10 的所有子範圍。

【0027】「控制釋放」醫藥組成物包括修飾釋放調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物及持續釋放調配物。此等調配物意圖在患者經口投予之後以所希望之速率及/或在所希望之時間及/或在胃腸道之某一個或多個位置自該醫藥組成物釋放 API。USP 將修飾釋放系統定義為選擇的藥物釋放之時程或位置或兩者可實現習知 IR 劑型無法滿足之治療有效性或便利性之目標的釋放系統。更具體言之，MR 固體口服劑型包括延長釋放（ER）及延遲釋放（DR）產品。DR 產品係在投予之後一次性釋放全部藥物而非即時釋放藥物的產品。修飾釋放調配物可包括使用腸溶包衣實現的延遲釋放；定點或定時釋放，諸如用於結腸遞送；延長釋放，包括例如能夠提供零級、一級或雙相釋放概貌之調配物；及程控釋放，諸如脈衝及延遲延長釋放。

【0028】不在兩個字母或符號之間的短劃線（「-」）用於指示部分或取代基之連接點。舉例而言， $-\text{CONH}_2$ 係經由碳原子連接。

【0029】「烷基」係指藉由自母烷烴、烯烴或炔烴之單個碳原子移除一個氫原子而得到的飽和或不飽和、分支鏈或直鏈單價烴基。烷基之實例包括甲基；乙基，諸如乙烷基、乙烯基及乙炔基；丙基，諸如丙烷-1-基、丙烷-2-基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基（烯丙基）、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁基，諸如丁烷-1-基、丁烷-2-基、2-甲基-丙烷-1-基、2-甲基-丙烷-2-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基及丁-3-炔-1-基。術語「烷基」包括具有任何飽和程度或位準之基團，亦即，僅具有碳-碳單鍵之基團、具有一個或多個碳-碳雙鍵之基團、具有一個或多個碳-碳參鍵之基

第5頁(發明說明書)

團及具有碳-碳單鍵、雙鍵及參鍵之組合的基團。當意欲指特定飽和位準時，使用術語烷基、烯基及炔基。烷基可例如為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、乙基或甲基。

【0030】「烷氧基」係指基團-OR，其中 R 係如本文所定義之烷基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。烷氧基可為 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基、乙氧基或甲氧基。

【0031】「芳基烷基」係指鍵結至碳原子之一個氫原子經芳基置換的非環狀烷基。芳基烷基之實例包括苯甲基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苯甲基及 2-萘并苯基乙烷-1-基。在意欲指特定烷基部分時，使用名稱芳基烷基、芳基烯基及/或芳基炔基。芳基烷基可為 C₇₋₁₆ 芳基烷基，例如芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基係 C₁₋₆ 且芳基部分係 C₆₋₁₀。芳基烷基可為 C₇₋₁₆ 芳基烷基，諸如芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基部分係 C₁₋₆ 且芳基部分係 C₆₋₁₀。芳基烷基可為 C₇₋₉ 芳基烷基，其中烷基部分係 C₁₋₃ 烷基且芳基部分係苯基。芳基烷基可為 C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₇₋₁₄ 芳基烷基、C₇₋₁₂ 芳基烷基、C₇₋₁₀ 芳基烷基、C₇₋₈ 芳基烷基或苯甲基。

【0032】「生體可用率」係指在向患者投予藥物或其前藥之後到達該患者全身循環的藥物之速率及量，且可藉由評估例如藥物的血漿或血液濃度對時間曲線來測定。可用於表徵血漿或血液濃度對時間曲線的參數包括曲線下面積（AUC）、達到最大濃度的時間（T_{max}）及最大藥物濃度（C_{max}），其中 C_{max} 係在向患者投予一定劑量之藥物或其前藥之後該患者之血漿或血液中藥物的最大濃度，且 T_{max} 係在向患者投予一定劑量之藥物或其前藥之後該患者之血漿或血液中達到藥物之最大濃度（C_{max}）的時間。

【0033】「口服生體可用率」（F%）係指到達全身循環的經口投予之藥物之百分率。口服生體可用率係吸收百分率、避開腸道壁消除之百分率及避開肝

臟消除之百分率的乘積；且影響生體可用率之因素可分成生理因素、物理化學因素及生物醫藥因素。

【0034】 本文所揭示之「化合物」及部分包括所揭示之式內的任何特定化合物。化合物可藉由化學結構及/或化學名稱來鑑別。化合物係使用 ChemDraw® Ultra 17.1.0.105(19) (馬薩諸塞州劍橋 (Cambridge, MA) 之 CambridgeSoft) 命名程式命名。當化學結構與化學名稱矛盾時，化學結構決定化合物之身分。本文所描述之化合物可包含一個或多個立體對稱中心及/或雙鍵，且因此可以立體異構物形式存在，諸如雙鍵異構物 (亦即，幾何異構物)、鏡像異構物、非鏡像異構物或構型異構物。因此，在說明書之範圍內用相對組態全部或部分描繪之任何化學結構涵蓋所示化合物之所有可能的鏡像異構物及立體異構物，包括立體異構純形式 (例如幾何純、鏡像異構性純或非鏡像異構性純) 以及鏡像異構及立體異構混合物。鏡像異構及立體異構混合物可使用熟習此項技術者熟知之分離技術或對掌性合成技術拆分為其組分鏡像異構物或立體異構物。

【0035】 本文所揭示之化合物及部分包括化合物及部分之光學異構物、其外消旋物及它們的其他混合物。在此類實施例中，單一鏡像異構物或非鏡像異構物可藉由不對稱合成或藉由拆分外消旋物獲得。外消旋物之拆分可例如藉由習知方法實現，諸如在拆分劑存在下結晶、或使用例如具有對掌性固定相之對掌性高壓液相層析(HPLC)管柱進行之層析。此外，化合物包括呈單一幾何異構物或其混合物形式的具有雙鍵之化合物的(*Z*)-及(*E*)-形式 (或順-及反-形式)。

【0036】 化合物及部分亦可以若干互變異構形式存在，該等形式包括烯醇形式、酮形式及其混合物。因此，本文所描繪之化學結構涵蓋所示化合物之所有可能的互變異構形式。化合物可以非溶合形式及溶合形式 (包括水合形式) 存在。某些化合物可以多種結晶、共結晶或非晶形式存在。化合物包括其醫藥

學上可接受之鹽、或前述任一者之游離酸形式的醫藥學上可接受之溶劑合物，以及前述任一者之結晶形式。

【0037】「環烷基」係指飽和或部分不飽和的環狀烷基。環烷基可為 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₅₋₆ 環烷基、環丙基、環戊基或環己基。環烷基可選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

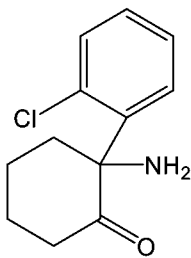
【0038】「疾病」係指疾病、病症、病況或前述中之任一者之症狀。

【0039】根據 21 U.S.C. § 321(g)(1)定義，「藥物」意謂「(A)官方美國藥典、官方美國順勢療法藥典或官方國民處方集或其中任一者之任何補編中認可之製品；及(B)旨在用於診斷、治癒、減輕、治療或預防人類或其他動物之疾病的製品；及(C)旨在影響人體或其他動物身體之結構或任何功能的製品（除食品外）……。」

【0040】「氯胺酮當量」，諸如「毫克氯胺酮當量」係指本揭示案所提供之氯胺酮前藥中氯胺酮的量。毫克氯胺酮當量可藉由用氯胺酮之分子量（237.7 g/mol）乘以氯胺酮前藥之分子量以測定相應氯胺酮前藥中氯胺酮之當量分率並用氯胺酮前藥之量乘以該當量分率測定。舉例而言，氯胺酮前藥 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯甘胺酸酯 (3)之分子量為 424.9 g/mol 且氯胺酮之相應當量分率為 0.559（237.7/424.9）。因此，100 mg 之 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯甘胺酸酯表示 55.9 毫克當量之氯胺酮。化合物(39)，即(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯之分子量為 438 g/mol 且 100 mg 化合物(39)表示 54.2 毫克當量之氯胺酮。

【0041】「氯胺酮」係指(S)-氯胺酮、(R)-氯胺酮及其外消旋混合物。

【0042】「去甲氯胺酮（Norketamine）」係氯胺酮之主要活性代謝物並具有以下結構：



【0043】「去甲氯胺酮」係指(*S*)-異構物（降艾氯胺酮）、(*R*)-異構物及其外消旋混合物。

【0044】「水合物」係指水以化學計量比例併入本文所描述之化合物之晶格中，形成加合物。製備水合物之方法包括但不限於在含有水蒸氣之氛圍中儲存、包括水之劑型或常規醫藥處理步驟，諸如結晶（亦即，自水或混合水性溶劑結晶）、凍乾、濕式造粒、水性薄膜塗覆或噴霧乾燥。在某些情況下，亦可由結晶溶劑合物在暴露於水蒸氣時或在無水材料懸浮於水中時形成水合物。水合物亦可以結晶為超過一種形式，產生水合物多形現象。

【0045】「立即釋放」係指醫藥組成物在經口投予後不到 1 小時內，諸如在經口投予後不到 50 分鐘內、不到 40 分鐘內、不到 30 分鐘內、不到 20 分鐘內或不到 10 分鐘內將實質上所有醫藥活性成分釋放至患者之胃腸道中。舉例而言，立即釋放劑型可在經口投予後不到 1 小時內，諸如不到 50 分鐘、不到 40 分鐘、不到 30 分鐘、不到 20 分鐘或不到 10 分鐘內，將醫藥組成物中超過 90%、超過 95%或超過 98%之醫藥活性成分釋放至胃腸道中。立即釋放醫藥組成物可適於投予自胃腸道上部吸收至全身循環中之醫藥活性成分。

【0046】「代謝中間體」係指在活體內由母化合物代謝形成及在活體內進一步經歷反應而釋放活性劑的化合物。式(1)之化合物係氯胺酮之醯氧基烷基衍生物，其在活體內代謝而提供相應代謝中間體。代謝中間體經歷親核環化而釋放氯胺酮及一種或多種反應產物。需要反應產物或其代謝物為無毒的。

【0047】粒度分佈及平均粒徑可藉由雷射繞射或藉由篩分析測定。

【0048】「患者」係指哺乳動物，例如人類。

【0049】「醫藥學上可接受」係指經或可經聯邦監管機構或州政府批准，或在美國藥典或其他一般公認之藥典中列出用於動物且更特定言之用於人類。

【0050】「醫藥學上可接受之鹽」係指具有母化合物之所需藥理學活性的化合物之鹽。此類鹽包括由無機酸與一個或多個可質子化官能基形成的酸加成鹽，該等官能基諸如母化合物內之一級、二級或三級胺。適合無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸。鹽可由有機酸形成，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在母化合物中存在之一個或多個酸性質子經金屬離子，例如經鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子或其組合置換；或與有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及 N-甲基葡糖胺配位時，可形成鹽。醫藥學上可接受之鹽可為鹽酸鹽。醫藥學上可接受之鹽可為鈉鹽。在具有兩個或更多個可離子化基團之化合物中，醫藥學上可接受之鹽可包含一個或多個相對離子，諸如雙鹽，例如二鹽酸鹽。

【0051】術語「醫藥學上可接受之鹽」包括水合物及其他溶劑合物，以及呈結晶或非結晶形式之鹽。當揭示一種特定的醫藥學上可接受之鹽時，應理解，該特定鹽（例如鹽酸鹽）為鹽的一個實例，且可使用熟習此項技術者已知之技術形成其他鹽。此外，熟習此項技術者將能夠使用此項技術中一般已知的技術，將醫藥學上可接受之鹽轉化為相應的化合物、游離鹼及/或游離酸。

【0052】「醫藥學上可接受之媒劑」係指醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥
第10頁(發明說明書)

學上可接受之佐劑、醫藥學上可接受之賦形劑、醫藥學上可接受之載劑或前述中之任一者之組合，其可與本揭示案所提供之化合物一起投予患者且不會破壞該化合物之藥理學活性，並且當以足以提供治療有效量之化合物的劑量投予時無毒。

【0053】「醫藥組成物」係指式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及與式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投予患者的至少一種醫藥學上可接受之媒劑。醫藥學上可接受之媒劑係此項技術中已知的。

【0054】「空腹健康個體群體」係指兩名或更多名個體，諸如超過 6 名個體。

【0055】「 $C_{\max}$ 」係指分析物之最大濃度。

【0056】「 C_t 」係指在投予後 t 小時的時間分析物之濃度。舉例而言， C_{4h} 係指在投予後 4 小時分析物之濃度。

【0057】「 $T_{\max}$ 」係指在向個體投予劑量後達到 $C_{\max}$ 的時間。

【0058】「 AUC_{last} 」係指自投予時（0 時）至最後一個可定量濃度之時間的濃度-時間曲線下面積。

【0059】「 $AUC_{0-\text{inf}}$ 」係指自投予時（0 時）外推至無限大的濃度-時間曲線下面積。

【0060】「 AUC_{0-t} 」係指自投予時至投予後時間 t 的濃度-時間曲線下面積。舉例而言， AUC_{0-12h} 係指自投予時至投予後 12 小時的濃度-時間曲線下面積。

【0061】「 AUC_{t1-t2} 」係指在自 $t1$ 至 $t2$ 之時間區間期間的濃度-時間曲線下面積。舉例而言， AUC_{2h-6h} 係指自投予後 2 小時至 6 小時的濃度-時間曲線下面積。

【0062】「 $t_{1/2}$ 」係指濃度-時間曲線之表觀終末半衰期。

【0063】若包括不同 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 AUC_{0-8} 及 $AUC_{0-0\text{inf}}$ 在內的醫藥調配物之藥物動力學概貌的藥物動力學參數在參考藥物動力學概貌之藥物動力學參數的 80%

至 125%內，則認為該醫藥調配物之藥物動力學概貌與參考藥物動力學概貌生物等效。

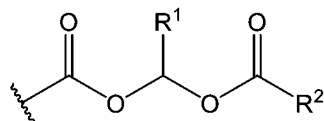
【0064】若 f_2 相似性因子大於 50，則兩個溶解概貌視為等效的。或者，若在各取樣時間點的差異為 10%或更低，則溶解概貌等效。

【0065】「預防 (Preventing/prevention)」係指降低罹患疾病或病症之風險 (亦即，使該疾病之至少一種臨床症狀不在可能暴露於該疾病或易患該疾病，但尚未經歷或展示該疾病之症狀的患者中發展)。在一些實施例中，「預防」係指藉由以預防性方式投予本揭示案所提供之化合物來減少疾病之症狀。應用治療劑預防疾病或病症或者進行疾病或病症的預防稱為『疾病預防 (prophylaxis)』。本揭示案所提供之化合物可由於在較長時段內具有較少的長期副作用而提供優良的疾病預防。

【0066】「前藥」係指需要在體內轉化而釋放活性藥物的藥物分子之衍生物。前藥在轉化為母藥之前，通常(但不一定)為無藥理學活性的。前藥可藉由將前驅部分 (promoiety) 通常經官能基鍵結至母藥物來獲得。舉例而言，參看式(1)之化合物，醯氧基烷基前驅部分經由氯胺酮之醯胺基鍵結至藥物氯胺酮。式(1)之化合物係氯胺酮之前藥，其可在患者之身體內代謝而釋放氯胺酮。

【0067】「前驅部分」係指經由一個或多個可在指定使用條件下裂解之鍵與藥物，通常與藥物之官能團鍵結的基團。在藥物與前驅部分之間的鍵可藉由酶或非酶手段裂解。在使用條件下，例如在向患者投予之後，在藥物與前驅部分之間的鍵可裂解而釋放出母藥物。前驅部分之裂解可自發進行，諸如經由水解反應進行；或其可由另一種試劑催化或誘導，諸如藉由酶、藉由光、藉由酸或藉由物理或環境參數變化或者暴露於物理或環境參數 (諸如溫度、pH 值等之變化) 催化或誘導。該試劑對於使用條件可為內源性的，諸如被投予前藥之患者的全身循環中存在之酶或胃部之酸性條件，或者該試劑可為外源供應的。本

揭示案所提供之醯氧基烷基衍生物係氯胺酮之前藥。醯氧基烷基前驅部分具有以下結構：例如，對於式(1)之化合物，醯氧基烷基前驅部分具有以下結構：



其中 R¹ 及 R² 如關於式(1)所定義。醯氧基烷基前驅部分在全身循環中裂解而將氯胺酮釋放至全身循環中。

【0068】「溶劑合物」係指化合物與化學計量或非化學計量之量的一個或多個溶劑分子之分子複合物。此類溶劑分子為已知對患者無害的常用於醫藥技術之溶劑分子，諸如水或乙醇。化合物或化合物之部分與溶劑的分子複合物可藉由非共價的分子內力（諸如靜電力、凡得瓦爾力（van der Waals force）或氫鍵）來穩定。術語「水合物」係指一個或多個溶劑分子為水之溶劑合物。製備溶劑合物之方法包括例如在含有溶劑之氛圍中儲存、包括溶劑之劑型或常規醫藥處理步驟，諸如結晶（亦即，自溶劑或混合溶劑結晶）氣相擴散等。在某些情況下，亦可由其他結晶溶劑合物或水合物在暴露於溶劑時或在材料懸浮於溶劑中時形成溶劑合物。溶劑合物可以結晶為超過一種形式，產生溶劑合物多形現象。

【0069】「經取代」係指一個或多個氫原子獨立地經相同或不同取代基置換之基團。各取代基可獨立地選自氬、鹵素、-OH、-CN、-CF₃、-OCF₃、=O、-NO₂、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-COOR、-NR₂ 及 -CONR₂；其中各 R 可獨立地選自氫及 C₁₋₆ 烷基。各取代基可獨立地選自氬、鹵素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷氧基及 C₁₋₃ 烷基、三氟甲氧基及三氟甲基。各取代基可獨立地選自例如氬、-OH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及三氟甲氧基。各取代基可選自例如氬、C₁₋₃ 烷基、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及苯基。各取代基可選自例如氬、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 烷氧基。

【0070】疾病之「治療 (treating/treatment)」係指遏制或改善疾病或者疾病或病症之至少一種臨床症狀，降低罹患疾病或疾病之至少一種臨床症狀的風險，減慢疾病或疾病之至少一種臨床症狀的發展，或降低發展疾病或疾病之至少一種臨床症狀的風險。「治療」亦指在身體上（例如使可辨別之症狀穩定）、在生理上（例如使生理參數穩定）或在兩者上抑制疾病，以及抑制患者可辨別或不可辨別之至少一個身體參數或表現。「治療」亦指延遲可能暴露於疾病或病症或者易患疾病或病症之患者疾病之發作或延遲其至少一種或多種症狀之發作，即使該患者尚未經歷或展示該疾病之症狀。

【0071】「治療有效量」係指當投予患者以治療疾病、或疾病之至少一個臨床症狀時足以影響該疾病或其症狀之此類治療的化合物之量。「治療有效量」可取決於例如以下而變化：化合物；疾病及/或疾病之症狀；疾病及/或疾病或病症之症狀的嚴重程度；待治療患者之年齡、體重及/或健康狀況；及開處方醫師之判斷。在任何給定情況下之適當量可由熟習此項技術者確定或能夠藉由常規實驗確定。

【0072】「治療有效劑量」係指在患者中提供疾病或病症之有效治療的劑量。治療有效劑量可隨化合物及患者而變化，且可取決於諸如患者之狀況及遞送途徑之類因素。治療有效劑量可根據熟習此項技術者已知之常規藥理學程序來確定。

【0073】「媒劑」係指與化合物一起投予患者的稀釋劑、賦形劑或載劑。媒劑可為醫藥學上可接受之媒劑。醫藥學上可接受之媒劑係此項技術中已知的。

【0074】零級藥物釋放動力學係指自劑型恆定釋放藥物之過程。恆定釋放定義為每單位時間釋放相同量的藥物。舉例而言，零級藥物釋放可由公式 $C=C_0+k_0 \times t$ 表示，其中 C 係釋放的藥物量， C_0 係溶液中藥物之初始量， k_0 係零級

常數且 t 係時間。零級藥物遞送系統可藉由以恆定速率釋放藥物，由此促進藥物濃度在治療窗內維持一段較長時段，從而克服與立即釋放及一級系統相關之問題。零級藥物釋放動力學可限制不良副作用，降低給藥頻率並潛在地改善患者順應性。

【0075】 現參照某些醫藥組成物、口服劑型及方法。所揭示之實施例並不意欲限制申請專利範圍。相反，申請專利範圍旨在涵蓋所有替代方案、修改及等效物。

【0076】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含顆粒，該等顆粒包含氯胺酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽、控制釋放聚合物及陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑。

【0077】 由該等醫藥組成物製備之固體口服劑型在模擬胃腸環境中展現出零級釋放概貌。包括陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑可增加氯胺酮衍生物在高 pH 值下的溶解速率並減小在低 pH 值下的溶解速率。

【0078】 重度抑鬱症（MDD）係一種最常見的精神病症，影響全世界 2.64 億人。抑鬱症大幅增加自殺的風險，其為引起青少年及青年死亡之第二個主要原因。儘管 MDD 係一種常見疾病，但其病理生理學相當複雜。引起潛在 MDD 之公認原因係基於單胺假設，該假設提出，抑鬱患者的突觸間隙中諸如血清素、去甲腎上腺素及多巴胺之類單胺的濃度減小。此範例已引導人們開發抑鬱症之新藥物療法以及開發基於單胺之藥理學藥物種類，包括三環類抗抑鬱劑（TCA）、選擇性血清素再吸收抑制劑（SSRI）及血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑（SNRI）等等，且一直代表著標準護理。然而，約三分之一的 MDD 患者對當前的抗抑鬱治療並不起反應且被認為患有耐治療性抑鬱症（TRD）。

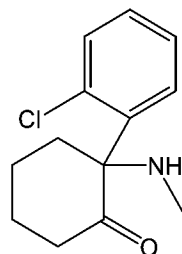
【0079】 經顯示，氯胺酮及艾氯胺酮在重度抑鬱症之治療中有效。氯胺酮及艾氯胺酮已在耐治療性抑鬱症患者中展示出快速起效的抗抑鬱作用。此等研

究利用靜脈內氯胺酮及鼻內艾氯胺酮，在澳大利亞，艾氯胺酮在 2021 年被批准以 SPRAVATO®使用。此等益處伴有與氯胺酮及艾氯胺酮之峰值血漿濃度相關的急性、短暫（約 2 小時）的副作用，即解離、鎮靜及血壓增加。由於氯胺酮及艾氯胺酮具有高首過腸肝代謝，故此等藥物通常藉由快速（40 分鐘）靜脈內及鼻內投予途徑投予。此外，代謝物降艾氯胺酮/降艾氯胺酮及其經基代謝物被認為在氯胺酮/艾氯胺酮抗抑鬱作用中起到重要的作用。

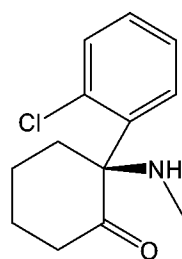
【0080】修飾釋放錠劑調配物中艾氯胺酮之經口投予形式在維持抗抑鬱作用之同時，還可改善氯胺酮療法之安全性及耐受性。艾氯胺酮之控制釋放亦將減慢藥物之吸收及清除。

【0081】本揭示案所提供之氯胺酮前藥係艾氯胺酮/前驅部分結合物，其被設計成供口服吸收，改善生體可用率且調配成能夠在不產生高 C_{max} 情況下釋放氯胺酮前藥且經約 12 小時之持續時間釋放藥物的修飾釋放錠劑。

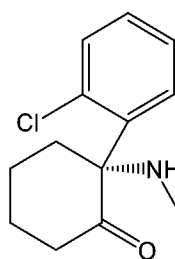
【0082】氯胺酮當前被用於治療急性疼痛、慢性疼痛、重度抑鬱症、躁鬱症及自殺行為，且被用作消炎劑。氯胺酮具有較差的口服生體可用率。本揭示案所提供之氯胺酮衍生物係氯胺酮之醯氧基烷基前藥。氯胺酮醯氧基烷基前藥展現出相較於氯胺酮增強的氯胺酮口服生體可用率。在氯胺酮前藥中，前驅部分鍵結至醯胺基。在患者之全身循環中，醯氧基烷基前驅部分在全身循環中裂解而釋放氯胺酮。氯胺酮，即 2-(2-氯苯基)-2-(甲胺基)環己-1-酮具有以下結構：



且(S)-異構物及(R)-異構物均具有藥理學活性。(S)-氯胺酮及(R)-氯胺酮具有以下結構：



(S)-氯胺酮



(R)-氯胺酮

【0083】 氯胺酮在人體中具有約 20%的口服生體可用率（%F）。本揭示案所提供之氯胺酮衍生物展現出大於經口投予氯胺酮之口服生體可用率的氯胺酮之口服生體可用率（%F）且展現出改善的藥物動力學概貌。氯胺酮前藥可用於控制及修飾釋放口服劑型。

【0084】 在經口投予之後，氯胺酮衍生物可將治療有效量之氯胺酮提供於患者之全身循環中。氯胺酮之代謝物，諸如(S)-去甲氯胺酮（降艾氯胺酮）、(R)-去甲氯胺酮（去甲氯胺酮）、(2S,6S)-羥基去甲氯胺酮及(2R,6R)-羥基去甲氯胺酮被認為對治療某些疾病有治療效用。

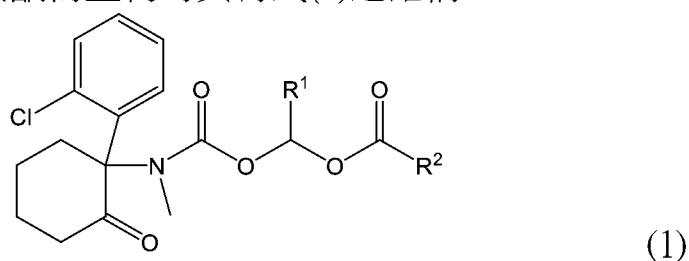
【0085】 本揭示案所提供之化合物係氯胺酮之前藥。舉例而言，化合物(39)，即((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯包含與N,N-二甲基-L-纈胺酸（DMV）結合形成前藥之艾氯胺酮，該前藥在全身循環中釋放艾氯胺酮，即 N-甲基-D-天冬胺酸受體（NMDA 受體）拮抗劑，以及 α -胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸（AMPA）受體活化劑。自臨床前研究可看出，化合物(39)經 CYP2D6、CYP2C19 及 CYP3A4 代謝而釋放艾氯胺酮。化合物(1)被開發用於治療重度抑鬱症及慢性疼痛。在經口投予之後，化合物(39)裂解為 1 莫耳當量之艾氯胺酮、活性部分及 DMV。

【0086】 化合物(39)及本揭示案所提供之其他氯胺酮前藥可調配成修飾釋放口服錠劑，藉由在遞送類似於或大於已知會展現抗抑鬱作用之劑量之艾氯胺酮劑量的同時，使 C_{max} 相較於鼻內 SPRAVATO®及靜脈內投予之氯胺酮降低

來免除解離、鎮靜及血壓升高之類濃度相關副作用。

【0087】 在臨床前藥物動力學研究中，化合物(39)在小鼠、大鼠、犬及猴體內展現快速吸收及向艾氯胺酮之轉化。以 AUC 表示的全身暴露量範圍自小於與化合物(39)、艾氯胺酮及降艾氯胺酮成比例之劑量至超過該劑量。化合物(39)之臨床前藥物動力學表明，該藥物將經口吸收且迅速地釋放艾氯胺酮。在重複給藥之後，未觀察到化合物(39)及其代謝物之積累。

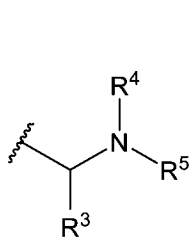
【0088】 氯胺酮衍生物可具有式(1)之結構：



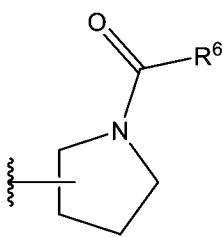
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 可選自氫及 C_{1-6} 烷基；且

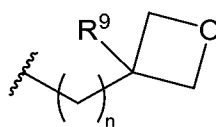
R^2 可選自式(2)之部分、式(3)之部分、式(4)之部分及式(5)之部分：



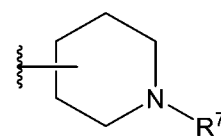
(2)



(3)



(4)



(5)

其中

R^3 可選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{7-12} 芳基烷基；

R^4 可選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^5 可選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中 R^{10} 可選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^6 可選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-CF_3$ ；

n 可為 0 至 3 之整數；

R^7 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{11}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

R^{11} 係選自 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

R^9 係選自氫及 C_{1-3} 烷基。

【0089】在式(1)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。

【0090】在式(1)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*R*)組態。

【0091】在式(1)之化合物中， R^1 可為氫。

【0092】在式(1)之化合物中， R^1 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0093】在式(1)之化合物中， R^2 可為具有式(2)之結構的部分。

【0094】在式(2)之部分中， R^3 可為氫。

【0095】在式(2)之部分中， R^3 可為 C_{1-6} 烷基。

【0096】在式(2)之部分中， R^3 可選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基及 2-甲基丙基。

【0097】在式(2)之部分中， R^3 可為 C_{7-12} 芳基烷基。

【0098】在式(2)之部分中， R^3 可選自苯甲基及苯乙基。

【0099】在式(2)之部分中，與 R^3 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。

【0100】在式(2)之部分中，與 R^3 鍵結之碳原子可為(*R*)組態。

【0101】在式(2)之部分中， R^4 可為氫。

【0102】在式(2)之部分中， R^4 可為 C_{1-6} 烷基。

【0103】在式(2)之部分中， R^4 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0104】在式(2)之部分中， R^5 可為 C_{1-6} 烷基。

【0105】在式(2)之部分中， R^5 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0106】在式(2)之部分中， R^5 可為氫。

第19頁(發明說明書)

【0107】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基。

【0108】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 $-CF_3$ 。

【0109】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{1-6} 烷基。

【0110】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0111】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{3-6} 環烷基。

【0112】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基。

【0113】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{1-6} 烷基。

【0114】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0115】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{3-6} 環烷基。

【0116】在式(2)之部分中， R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 $-CF_3$ 。

【0117】在式(2)之部分中， R^4 可為氫及 R^5 可為 C_{1-6} 烷基。

【0118】在式(2)之部分中， R^4 可為 C_{1-6} 烷基且 R^5 可為 C_{1-6} 烷基。

【0119】在式(2)之部分中， R^4 可為氫及 R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ 。

【0120】在式(2)之部分中， R^4 可為 C_{1-6} 烷基且 R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ 。

【0121】在式(2)之部分中， R^4 可為氫及 R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ 。

【0122】在式(2)之部分中， R^4 可為 C_{1-6} 烷基且 R^5 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ 。

【0123】在式(1)之化合物中， R^2 可為具有式(3)之結構的部分。

【0124】在式(3)之部分中， R^6 可為 C_{1-6} 烷基。

【0125】在式(3)之部分中， R^6 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0126】在式(3)之部分中， R^6 可為 C_{1-6} 烷氧基。

【0127】在式(3)之部分中， R^6 可選自甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基。

【0128】在式(1)之化合物中， R^2 可為具有式(4)之結構的部分。

【0129】在式(4)之部分中， n 可為 0、1、2 或 3。

【0130】在式(4)之部分中， n 可為 0。

【0131】在式(4)之部分中， n 可為 1。

【0132】在式(4)之部分中， R^9 可為氫。

【0133】在式(4)之部分中， R^9 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0134】在式(1)之化合物中， R^2 可為具有式(5)之結構的部分。

【0135】在式(5)之部分中， R^2 可為吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基。

【0136】在式(5)之部分中， R^7 可為氫。

【0137】在式(5)之部分中， R^7 可為 C_{1-6} 烷基。

【0138】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-R^{11}$ ，且 R^{11} 可選自 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基。

【0139】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-R^{11}$ ，且 R^{11} 可為 $-NH_2$ 。

【0140】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-R^{11}$ ，且 R^{11} 可為 C_{1-6} 烷基。

【0141】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-R^{11}$ ，且 R^{11} 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0142】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-R^{11}$ ，且 R^{11} 可為 C_{3-6} 環烷基。

【0143】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基。

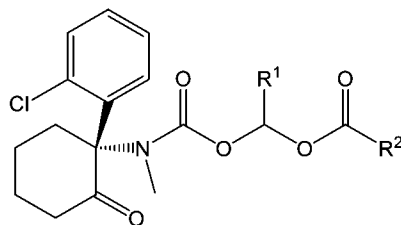
【0144】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{1-6} 烷基。

【0145】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可選自甲基、

乙基、正丙基及異丙基。

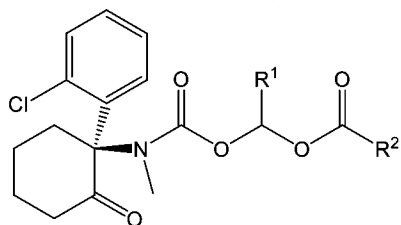
【0146】在式(5)之部分中， R^7 可為 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，且 R^{10} 可為 C_{3-6} 環烷基。

【0147】式(1)之化合物可為(*R*)異構物且可具有式(1a)之結構：



(1a)。

【0148】式(1)之化合物可為(*S*)異構物且可具有式(1b)之結構：



(1b)。

【0149】式(1)之化合物、式(1a)之化合物及式(1b)之化合物可為游離鹼。

【0150】式(1)之化合物、式(1a)之化合物及式(1b)之化合物可為醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，式(1)之化合物、式(1a)之化合物及式(1b)之化合物可為鹽酸鹽。

【0151】式(1)之化合物可為式(1)之化合物的醫藥學上可接受之鹽、其水合物或前述中之任一者的溶劑合物。

【0152】式(1)之化合物可選自：

1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯甘胺酸酯 (3)；

1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基(三級丁氧基羰基)甘胺酸酯 (4)；

1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基(三級丁氧基羰基)-*L*-纈胺酸酯 (5)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯 (6)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-*L*-丙胺酸酯 (7)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-*L*-纈胺酸酯 (8)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基-1-甲基哌啶-4-甲酸酯(17)；

1-(2-(異丁醯胺基)乙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯 (19)；

(2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯 (22)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)丙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(24)；

1-(2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙醯氧基)-2-甲基丙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(26)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)丙基乙醯基甘胺酸酯(27)；

1-(2-乙醯胺基乙醯氧基)-2-甲基丙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(28)；

(2-乙醯胺基乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(31)；

((*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(32)；

((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(33)；

(2-(異丁醯胺基)乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(34)；

((*S*)-2-(異丁醯胺基)丙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(35)；

((*S*)-2-(異丁醯胺基)-3-甲基丁醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(36)；

((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 *L*-纈胺酸酯(37)；

(*S*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基甘胺酸酯(38)；

((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)；

(2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(40)；

1-(2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(41)；

1-(2-(丙醯胺基)乙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(42)；

(2-(丙醯胺基)乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(43)；

((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 *L*-丙胺酸酯(44)；

1-(2-(丙醯胺基)乙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(45)；

(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(46)；

1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基二甲基-*L*-丙胺酸酯(47)；

((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-甲基丁醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(48)；

1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)丙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(49)；

((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(50)；

1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)-2-甲基丙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(51)；

1-((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-甲基丁醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(52)；

1-((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(53)；

1-((*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(57)；

((*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(58)；

1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(59)；

((2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基
甲基胺基甲酸酯(60)；

1-(2-乙醯胺基乙醯氧基)乙基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基-甲基胺基甲酸
酯(62)；

1-(2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙醯氧基)乙基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基
甲基胺基甲酸酯(63)；

1-((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基
甲酸酯(64)；

1-((*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)乙基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲
基胺基甲酸酯(65)；

(2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙醯氧基)甲基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲
基胺基甲酸酯(66)；

(2-乙醯胺基乙醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基-甲基胺基甲酸酯
(68)；

((*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺
基甲酸酯(69)；

((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲
酸酯(70)；

((*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)甲基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基
胺基甲酸酯(71)；

((2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲
基胺基甲酸酯(72)；

((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-別
異白胺酸酯鹽酸鹽(74)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基甲基-L-纈胺
酸酯鹽酸鹽(75)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-白
胺酸酯鹽酸鹽(76)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二乙基-L-纈
胺酸酯鹽酸鹽(77)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基甲基-L-丙胺
酸酯 2,2,2-三氟乙酸(78)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二丙基-L-纈
胺酸酯(79)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 L-白胺酸酯
鹽酸鹽(80)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基異丙基-L-纈
胺酸酯鹽酸鹽(81)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基丙基-L-纈胺
酸酯鹽酸鹽(82)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基乙基-L-纈胺
酸酯(83)；

(哌啶-4-碳醯氧基)甲基(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯
(86)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基乙醯基-D-脯
胺酸酯(87)；

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基乙醯基-L-苯
丙胺酸酯(88)

(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基乙醯基-L-酪胺酸酯(89)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基二甲基-L-纈胺酸酯(90)；及

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0153】 式(1)之化合物可為 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-胺基菸鹼酸酯。

【0154】 式(1)之化合物可選自：

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(3)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(6)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-丙胺酸酯(7)；

1-(異菸鹼醯基氧基)乙基(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(18)；

1-(2-(異丁醯胺基)乙醯氧基)乙基(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(19)；

(2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙醯氧基)甲基(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(22)；

1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)丙基乙醯基甘胺酸酯(27)；

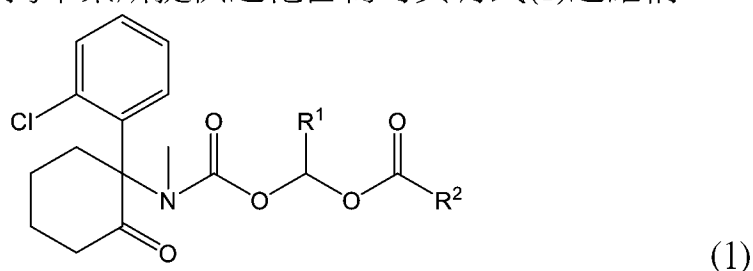
1-(2-乙醯胺基乙醯氧基)-2-甲基丙基(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(28)；

(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)；

((2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(60)；及

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0155】 本揭示案所提供之化合物可具有式(1)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 可選自氫及 C_{1-6} 烷基；且

R^2 可選自式(6)之部分：



其中

p 係 1 至 3 之整數；且

各 R^8 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 $-NH_2$ 。

【0156】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為 (*S*)組態。

【0157】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為 (*R*)組態。

【0158】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中， R^1 可為氫。

【0159】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中， R^1 可為 C_{1-6} 烷基。

【0160】在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中， R^1 可選自甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0161】在式(6)之部分中， p 可為 1。

【0162】在式(6)之部分中， p 可為 2。

【0163】在式(6)之部分中， p 可為 3。

【0164】在式(6)之部分中，各 R^8 可為氫。

【0165】在式(6)之部分中，各 R^8 可獨立地為 C_{1-6} 烷基。

【0166】在式(6)之部分中，各 R^8 可獨立地選自甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0167】在式(6)之部分中，各 R^8 可獨立地為 $-NH_2$ 。

【0168】在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，該化合物可選自：

1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基菸鹼酸酯(14)；

1-(異菸鹼醯基氧基)乙基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(18)；

(菸鹼醯基氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(29)；

(4-甲基吡啶-3-碳醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(54)；

(2-甲基吡啶-3-碳醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(55)；

(6-甲基吡啶-3-碳醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(56)；

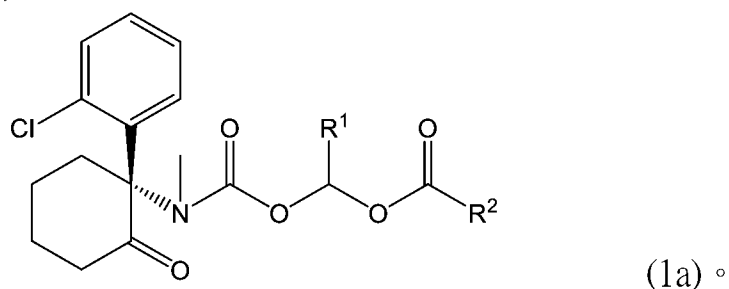
(*S*)-((((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-胺基菸鹼酸酯(61)；

(菸鹼鹽基氧基)甲基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺基甲酸酯(67)；

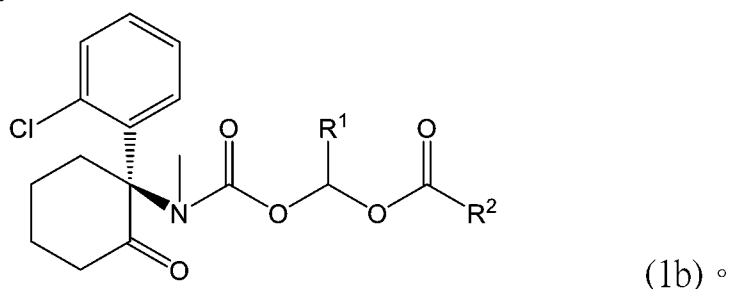
(*R*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)甲基 2-胺基菸鹼酸酯(73)；及

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0169】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，化合物可為具有式(1a)之結構的(*R*)-異構物：



【0170】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，化合物可為具有式(1b)之結構的(*S*)-異構物：



【0171】 在 R^2 為式(6)之部分的式(1)之化合物中，化合物可包含鹽酸鹽。

【0172】 式(1)之化合物可具有亞屬(2A)之結構，其中

R^1 可選自氫及甲基；

R^2 可為式(2)之部分；

R^3 可選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R^4 可選自氫及 C_{1-3} 烷基；且

R^5 可選自 C_{1-3} 烷基及 $-C(=O)-R^{10}$ ，其中 R^{10} 可選自 C_{1-3} 烷基。

【0173】 在亞屬(2A)之化合物中， R^1 可為氫。

- 【0174】 在亞屬(2A)之化合物中， R^1 可為甲基。
- 【0175】 在亞屬(2A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。
- 【0176】 在亞屬(2A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為 $\otimes$ 組態。
- 【0177】 在亞屬(2A)之化合物中， R^3 可為氫。
- 【0178】 在亞屬(2A)之化合物中， R^3 可為 C_{1-3} 烷基。
- 【0179】 在亞屬(2A)之化合物中，與 R^3 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。
- 【0180】 在亞屬(2A)之化合物中，與 R^3 鍵結之碳原子可為 *t*(*R*)組態。
- 【0181】 在亞屬(2A)之化合物中， R^4 可為氫。
- 【0182】 在亞屬(2A)之化合物中， R^4 可為 C_{1-3} 烷基。
- 【0183】 在亞屬(2A)之化合物中， R^5 可為 C_{1-3} 烷基。
- 【0184】 在亞屬(2A)之化合物中， R^5 可為 $-C(=O)-R^{10}$ 。
- 【0185】 式(1)之化合物可具有亞屬(4A)之結構，其中
 R^1 可選自氫及甲基；
 R^2 可為式(4)之部分；
 n 可為 1；且
 R^9 可選自 C_{1-3} 烷基。
- 【0186】 在亞屬(4A)之化合物中， R^1 可為氫。
- 【0187】 在亞屬(4A)之化合物中， R^1 可為甲基。
- 【0188】 在亞屬(4A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。
- 【0189】 在亞屬(4A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*R*)組態。
- 【0190】 在亞屬(4A)之化合物中， R^3 可為氫。
- 【0191】 在亞屬(4A)之化合物中， R^3 可為甲基。
- 【0192】 式(1)之化合物可具有亞屬(5A)之結構，其中
 R^1 可選自氫及甲基；

R^2 可為式(5)之部分；且

R^7 可選自 C_{1-3} 烷基。

【0193】 在亞屬(5A)之化合物中， R^1 可為氫。

【0194】 在亞屬(5A)之化合物中， R^1 可為甲基。

【0195】 在亞屬(5A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。

【0196】 在亞屬(5A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*R*)組態。

【0197】 在亞屬(5A)之化合物中， R^7 可為甲基。

【0198】 式(1)之化合物可具有亞屬(6A)之結構，其中

R^1 可選自氫及甲基；

R^2 可為式(6)之部分；且

R^8 係選自 $-NH_2$ 。

【0199】 在亞屬(6A)之化合物中， R^1 可為氫。

【0200】 在亞屬(6A)之化合物中， R^1 可為甲基。

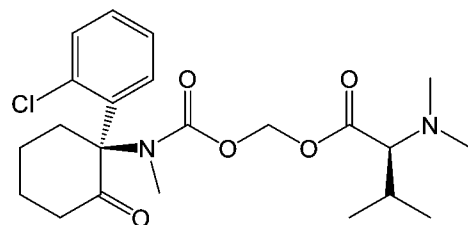
【0201】 在亞屬(6A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*S*)組態。

【0202】 在亞屬(6A)之化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為(*R*)組態。

【0203】 式(1)之化合物可展現至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%或至少 60%的氯胺酮口服生體可用率（%F）。式(1)之化合物可提供例如 5%至 90%、10%至 80%、15%至 70%或 20%至 60%的氯胺酮口服可用率。

【0204】 式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在 0.1N 鹽酸鹽溶液中具有比在 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中高的溶解度。

【0205】 氯胺酮衍生物可包含(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)：



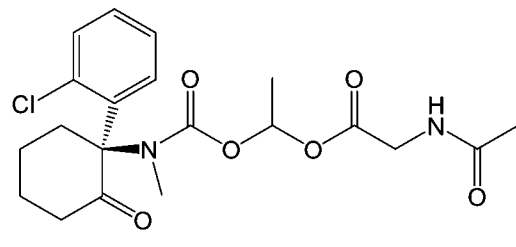
(39)。

或其醫藥學上可接受之鹽。

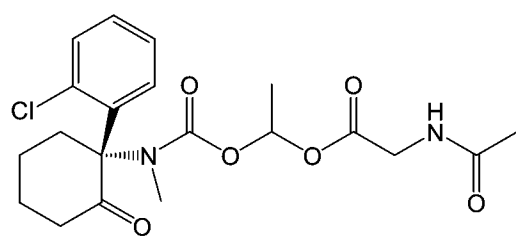
【0206】 式(39)之氯胺酮衍生物可為鹽酸鹽。

【0207】 式(39)之氯胺酮衍生物可為游離鹼。

【0208】 式(1)之化合物可選自 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(3)及 1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(62)：



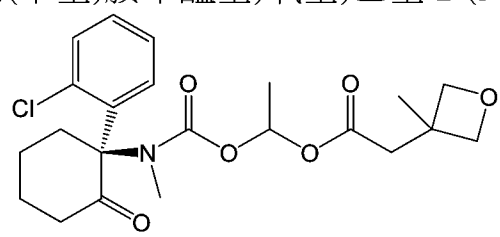
(3)



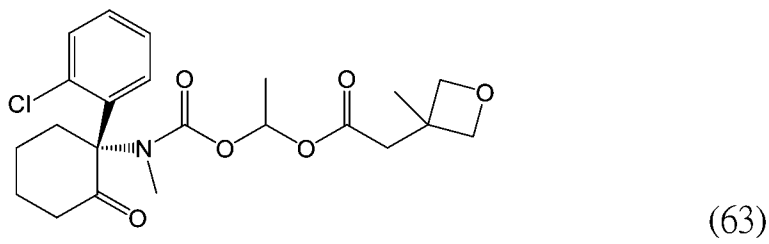
(62)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0209】 式(1)之化合物可選自 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(6)及 1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(63)：

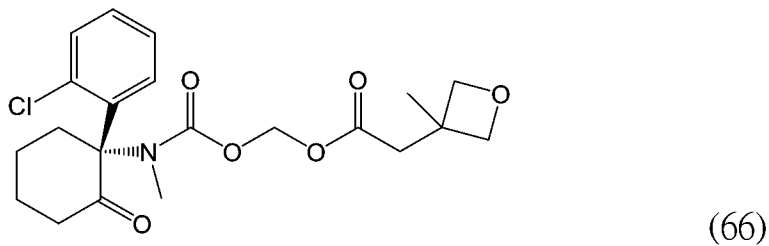
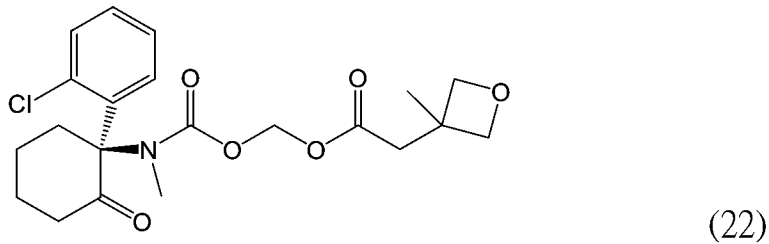


(6)



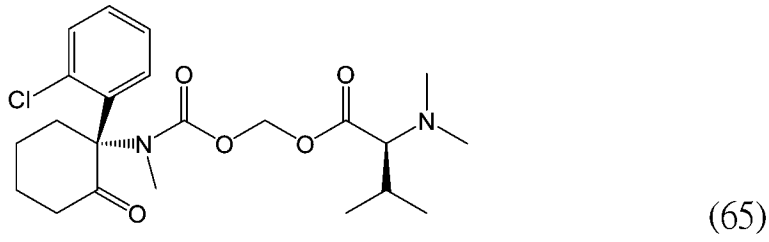
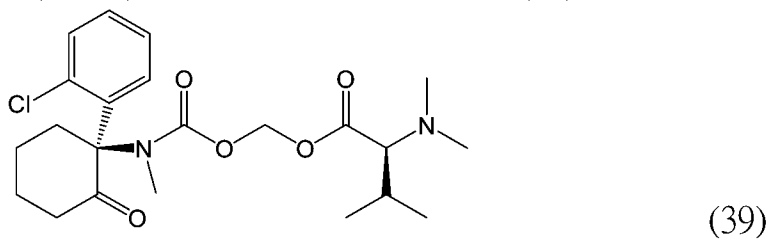
或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0210】 式(1)之化合物可選自(*S*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(22)及 (*R*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(66)：



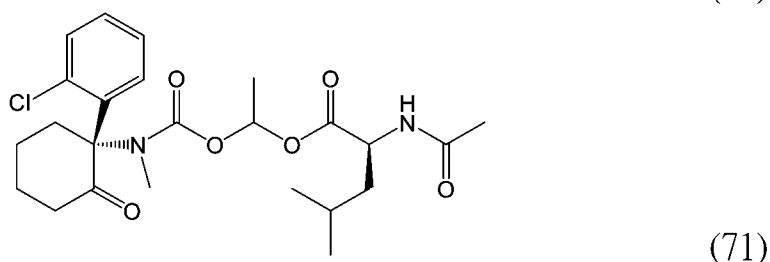
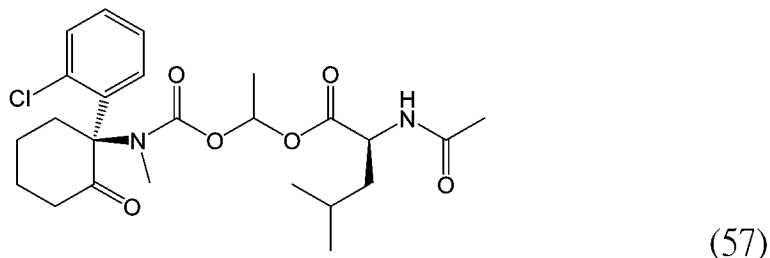
或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0211】 式(1)之化合物可選自(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)及 (((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(65)：



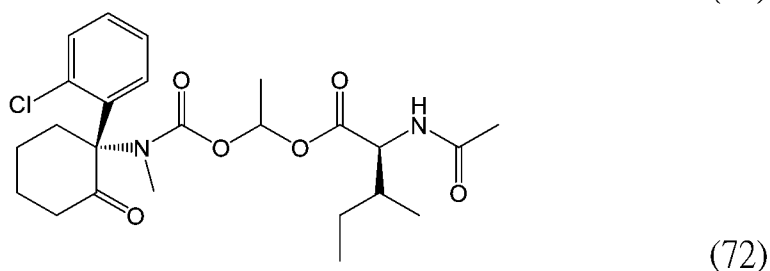
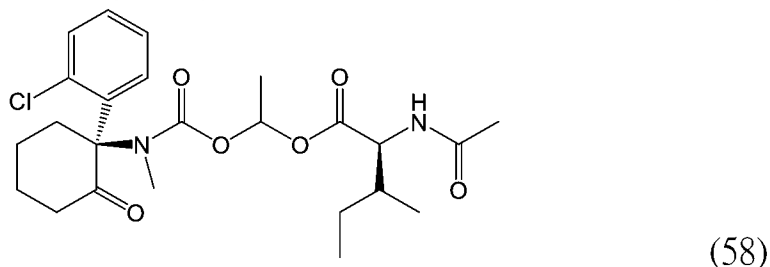
或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0212】 式(1)之化合物可選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(57)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(71)：



或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0213】 式(1)之化合物可選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(58)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(72)：



或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 合成式(1)之氯胺酮衍生物的方法揭示於美國申請公開案第 2020/0231540 A1 號中，該案以全文引用的方式併入本文中。

【0215】 未經包覆之顆粒可包含式(1)之氯胺酮衍生物及顆粒黏合劑。

【0216】 未經包覆之顆粒可包含例如 95.0 wt%至 99.5 wt%的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，95.5 wt%至 99.0 wt%、96.0 wt%至 98.5 wt%或 96.5 wt%至 98.0 wt%的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。未經包覆之顆粒可包含例如超過 95 wt%的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，諸如超過 96 wt%、超過 97 wt%、超過 98 wt%或超過 99 wt%的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。

【0217】 未經包覆之顆粒可包含顆粒黏合劑或顆粒黏合劑之組合。

【0218】 適合顆粒黏合劑之實例包括聚乙烯吡咯啉酮、共聚維酮卡波姆(carbomer)、玉米澱粉、預膠化澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、瓜爾豆膠半乳甘露聚糖、乙基纖維素、殼聚糖鹽酸鹽、糊精、羥丙基澱粉、角豆膠、菊寡糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精甲基纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、聚氧化乙烯、聚維酮、褐藻酸鈉、澱粉、液體葡萄糖、蔗糖、可壓縮糖、玉米蛋白、明膠、聚甲基丙烯酸酯、山梨糖醇、葡萄糖、褐藻酸鈉、阿拉伯膠及前述中之任一者的組合。

【0219】 適合顆粒黏合劑之實例包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或前述中之任一者的組合。

【0220】 顆粒黏合劑可包含羥丙基甲基纖維素。羥丙基甲基纖維素黏合劑可以具有例如 2.4 mPa-sec 至 3.6 mPa-sec 之黏度、2910 取代型、28%至 30%之甲氧基含量及 7%至 12%之羥丙基含量。顆粒黏合劑可包含羥丙基甲基纖維素 E3。羥丙基甲基纖維素 E3 係以 2910 取代型及在 20°C 下於 2 wt%水溶液中之 3 mPa·sec 的黏度為特徵。羥丙基甲基纖維素 E3 之實例係可購自 Shin-Etsu Chemical Co.,
第37頁(發明說明書)

Ltd.的 Pharmacoat® 603。

【0221】 未經包覆之顆粒可包含例如 0.5 wt%至 5 wt%之顆粒黏合劑，1 wt%至 4 wt%或 1.5 wt%至 3.5 wt%之顆粒黏合劑，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。未經包覆之顆粒可包含例如小於 5 wt%之顆粒黏合劑、小於 4 wt%、小於 3 wt%、小於 2 wt%或小於 1 wt%之顆粒黏合劑，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。

【0222】 未經包覆之顆粒可包含例如 97 wt%至 99 wt%的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及 1 wt%至 3 wt%的顆粒黏合劑，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。

【0223】 未經包覆之顆粒可包含例如 100 μm 至 500 μm 、150 μm 至 400 μm 或 200 μm 至 300 μm 之均值平均直徑，其中均值平均直徑係藉由雷射繞射或藉由篩分析測定。

【0224】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 35 wt%至 55 wt%的未經包覆之顆粒或 40 wt%至 50 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0225】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過 35 wt%的未經包覆之顆粒、超過 40 wt%或超過 50 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0226】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 50 wt%的未經包覆之顆粒、小於 45 wt%或小於 40 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0227】 未經包覆之顆粒可包含例如小於 1.0 wt%的水、小於 0.75 wt%、小於 0.5 wt%、小於 0.25 wt%或小於 0.1 wt%的水，其中 wt%係基於該等顆粒之總重量。未經包覆之顆粒可包含例如 0.01 wt%至 1.0 wt%的水、0.1 wt%至 0.75 wt%的

水、或 0.1 wt%至 0.5 wt%的水、或 0.1 wt%至 0.4 wt%的水，其中 wt%係基於未經包覆之顆粒的總重量。

【0228】 未經包覆之顆粒可例如藉由以下方式製備：(a)對成分之乾燥混合物進行造粒以提供乾式造粒；且(b)將溶劑，諸如水、乙醇、異丙醇及/或丙酮添加至該乾式造粒中並造粒以提供濕式造粒。

【0229】 乾式摻合該乾燥混合物可包含例如以例如 700 rpm 至 1000 rpm，諸如 800 rpm 至 900 rpm 之混合器速度；及例如 3,000 rpm 至 4,200 rpm，諸如 3,200 rpm 至 4,000 rpm 或 3,400 rpm 至 3,800 rpm 之切碎機速度造粒，例如持續 5 分鐘至 20 分鐘，諸如 5 分鐘至 15 分鐘或 5 分鐘至 10 分鐘。

【0230】 步驟(a)中獲得的乾燥混合物可經歷濕式造粒。

【0231】 在濕式造粒期間，可將水以例如 0.0025 wt%/min 至 0.0075 wt%/min 之速率添加至乾燥混合物中，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。濕式造粒可經造粒例如 5 分鐘至 20 分鐘，諸如 5 分鐘至 15 分鐘或 5 分鐘至 10 分鐘。在濕式造粒期間，混合器速度可為例如 700 rpm 至 1,000 rpm，諸如 800 rpm 至 900 rpm；且切碎機速度可為例如 3,000 rpm 至 4,200 rpm，諸如 3,200 rpm 至 4,000 rpm 或 3,400 rpm 至 3,800 rpm。

【0232】 在該程序結束時，濕式造粒可含有例如 3 wt%至 15 wt%的水，諸如 3 wt%至 12 wt%、3 wt%至 8 wt%、3.5 wt%至 6.5 wt%或 4 wt%的水至 6 wt%的水，其中 wt%係基於濕式造粒之總重量。

【0233】 添加之水量係藉由稱量併入乾燥混合物中/經乾燥混合物消耗之水量來測定。

【0234】 在濕式造粒期間，濕式造粒可維持在例如 20°C 與 25°C 之間。

【0235】 濕式造粒接著可經濕式聚結而形成平滑的高密度顆粒。

【0236】 濕式聚結可例如以 400 rpm 至 700 rpm，諸如 500 rpm 至 600 rpm 之

混合器速度以及例如 1,300 rpm 至 2,300 rpm，諸如 1,500 rpm 至 2,100 rpm 之切碎機速度，持續 20 分鐘至 100 分鐘，諸如 30 分鐘至 90 分鐘、30 分鐘至 80 分鐘或 30 分鐘至 60 分鐘來進行。

【0237】在濕式聚結期間，濕式造粒之溫度可維持在例如 20°C 至 25°C，諸如 22°C 至 25°C 之溫度。該造粒之溫度可藉由例如將含有造粒之混合鉢浸沒於溫度受控之浴液中來維持。

【0238】濕式聚結可例如使用混合器速度為 525 rpm 至 575 rpm 且切碎機速度為 1,700 rpm 至 1,900 rpm 之造粒鉢，在 22°C 至 24°C 之溫度下持續 20 分鐘至 80 分鐘，諸如 25 分鐘至 70 分鐘、30 分鐘至 60 分鐘或 35 分鐘至 55 分鐘來進行。

【0239】在濕式聚結期間，濕式造粒可包含例如 1 wt% 至 15 wt% 的水、2 wt% 至 12 wt%、4 wt% 至 10 wt% 或 4 wt% 至 8 wt% 的水，其中 wt% 係基於濕式造粒之總重量。

【0240】在濕式聚結之後，可將濕式造粒乾燥。

【0241】濕式造粒可例如在烘箱中或在流化床乾燥器中乾燥，直至乾燥減重 (LOD) 或卡爾費歇爾分析 (Karl Fischer analysis) 小於 1.0 wt/wt%。

【0242】本揭示案所提供之未經包覆之顆粒不包含包衣。

【0243】本揭示案所提供之顆粒，稱為經包覆之顆粒，可包含一個或多個包衣。

【0244】包衣可具有例如小於 300 μm 、小於 200 μm 、小於 150 μm 、小於 100 μm 、小於 50 μm 或小於 25 μm 之平均厚度。

【0245】經包覆之顆粒可包含例如小於 50 wt%、小於 40 wt% 之包衣、小於 30 wt%、小於 20 wt% 或小於 10 wt% 之包衣，其中 wt% 係基於經包覆之顆粒的總重量。

【0246】含有高水溶性活性醫藥成分之劑型可藉由具有包衣以降低活性醫

藥成分之釋放速率及/或經由最大限度地減少進入來增加活性醫藥成分之穩定性而有益。

【0247】 包衣可包含醫藥學上可接受之聚合物、塑化劑、抗黏劑、著色劑或顏料、助流劑、黏度調節劑或前述中之任一者的組合。

【0248】 舉例而言，包衣可包含立即釋放包衣或控制釋放包衣。控制釋放包衣可包含例如延遲釋放包衣、pH 釋放包衣、持續釋放包衣或修飾釋放包衣。延遲釋放藥物遞送系統係設計成在投予後指定時間或經一段時間遞送藥物。

【0249】 包衣可包含水溶性包衣且可包括聚合物，諸如聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、羥丙基乙基纖維素、聚乙二醇、羥乙基纖維素及前述中之任一者的組合。

【0250】 包衣可包含不溶於水的包衣或耐水包衣以防止劑型在儲存期間吸收水。適合的不溶於水或耐水包衣之實例可包括聚合物，諸如乙基纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯及前述中之任一者的組合。

【0251】 包衣可提供例如時間依賴性釋放、pH 依賴性釋放或持續釋放。

【0252】 包衣可以藉由任何適合之方法，諸如藉由在流體化床設備中將溶液、懸浮液或分散液噴灑至顆粒上來施加至本揭示案所提供之顆粒上。

【0253】 本揭示案所提供之包衣可包含控制釋放聚合物或控制釋放聚合物之組合。

【0254】 適合控制釋放聚合物之實例包括卡波姆共聚物、蟲膠、卡波姆均聚物、羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）聚合物、卡波姆互聚物、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、纖維醋丁酯、乙基纖維素、單油酸甘油酯、預膠化改質澱粉、單硬脂酸甘油酯、瓜爾膠、羥丙基倍他環糊精（betadex）、羥丙基纖維素、聚氧化乙烯、聚乙酸乙烯酯分散體、褐藻酸鈉、預膠化澱粉、三仙膠、褐藻酸、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸/羥丙基蔗糖聚合物、丙烯酸/

烯丙基新戊四醇聚合物、丙烯酸/丙烯酸烷酯/烯丙基新戊四醇共聚物及前述中之任一者的組合。

【0255】 控制釋放聚合物可包含羥丙基甲基纖維素。

【0256】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含：式(1)之化合物，其可呈包含式(1)之化合物及顆粒黏合劑的未經包覆之顆粒形式；控制釋放聚合物，諸如水溶性聚合物；微晶纖維素、界面活性劑及潤滑劑。

【0257】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 30 wt%至 60 wt%的未經包覆之顆粒、35 wt%至 55 wt%或 40 wt%至 50 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0258】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過 30 wt%的未經包覆之顆粒、超過 35 wt%、超過 40 wt%、超過 45 wt%、超過 50 wt%或超過 55 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0259】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 60 wt%、小於 55 wt%、小於 50 wt%、小於 45 wt%、小於 40 wt%或小於 35 wt%的未經包覆之顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0260】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含控制釋放聚合物或控制釋放聚合物之組合。

【0261】 控制釋放聚合物可為水溶性聚合物。

【0262】 適合的水溶性聚合物之實例包括羥丙基纖維素、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基乙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚維酮、共聚維酮及泊洛沙姆。

【0263】 水溶性聚合物可包含羥丙基甲基纖維素或不同羥丙基甲基纖維素聚合物之組合。

【0264】 羥丙基甲基纖維素控制釋放聚合物之特徵可在於：22%至 24%之

甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 80 mPa-s（cP）至 120 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）。

【0265】羥丙基甲基纖維素控制釋放聚合物之特徵可在於：22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 2,600 mPa-s（cP）至 5,000 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）。

【0266】羥丙基甲基纖維素聚合物可選自 Methocel™ K100 Premium LV DC2、Methocel™ K4M Premium DC2 及其組合。Methocel™產品係購自 Colorcon。

【0267】羥丙基甲基纖維素可包含例如

50 wt%至 100 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 2,600 mPa-s（cP）至 5,000 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

0 wt%至 50 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 2,600 mPa-s（cP）至 5,000 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）為特徵的羥丙基甲基纖維素；

其中 wt%係基於羥丙基甲基纖維素之總重量。

【0268】羥丙基甲基纖維素可包含例如

60 wt%至 100 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 2,600 mPa-s（cP）至 5,000 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

0 wt%至 40 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值（2%於水中）；7.5%至 8.5%之羥丙基含量；及 2,600 mPa-s（cP）至 5,000 mPa-s 之黏度（Brookfield；2%於水中，20°C）為特徵的羥丙基甲基纖維素；

其中 wt%係基於羥丙基甲基纖維素之總重量。

【0269】本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 10 wt%至 60 wt%的水溶

性聚合物諸如羥丙基甲基纖維素，10 wt%至 50 wt%、20 wt%至 40 wt%、22 wt%至 38 wt%、24 wt%至 36 wt%、26 wt%至 34 wt%或 28 wt%至 32 wt%的水溶性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0270】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過 15 wt%的水溶性聚合物諸如羥丙基甲基纖維素，超過 20 wt%、超過 25 wt%、超過 30 wt%或超過 35 wt%的水溶性聚合物，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0271】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 60 wt%的水溶性聚合物諸如羥丙基甲基纖維素，小於 50 wt%、小於 35 wt%、小於 30 wt%、小於 25 wt%或小於 20 wt%的水溶性聚合物，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0272】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含界面活性劑或界面活性劑之組合。

【0273】 適合的界面活性劑可在高 pH 值下，諸如在大於 pH 4、大於 pH 5 或大於 pH 6 下形成微胞。

【0274】 界面活性劑可包含陰離子型界面活性劑。適合的陰離子型界面活性劑之實例包括典型陰離子型界面活性劑包括皂類、烷基苯磺酸鹽、烷基磺酸鹽、烷基磺酸鹽、烷基硫酸鹽、氟化脂肪酸鹽、聚矽氧、脂肪醇硫酸鹽、聚氧乙烯脂肪醇醚硫酸鹽、 α -烯烴磺酸鹽、聚氧乙烯脂肪醇磷酸鹽醚、烷基醇醯胺、烷基磺酸乙醯胺、丁二酸烷基酯磺酸鹽、胺基醇烷基苯磺酸鹽、環烷酸鹽、烷基苯酚磺酸鹽及聚氧乙烯單月桂酸鹽。

【0275】 適合陰離子型界面活性劑之其他實例包括月桂基硫酸鈉、月桂醇醚硫酸鈉、月桂基硫酸銨、月桂醇醚硫酸銨、硬脂酸鈉、椰油酸鉀、肉豆蔻基鈉、棕櫚基硫酸鹽及月桂基磺基丁二酸二鈉。

【0276】 陰離子型界面活性劑可包含陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑。

【0277】 適合陰離子型硫酸鹽/界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、月桂醇醚硫酸鈉、月桂基硫酸銨、月桂醇醚硫酸銨棕櫚基硫酸鹽及月桂基磺基丁二酸二鈉。

【0278】 陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑可包含月桂基硫酸鈉。

【0279】 月桂基硫酸鈉可以例如在 20°C 下 1.5 g/L 至 3.0 g/L 諸如 1.7 g/L 至 2.8 g/L 或 1.9 g/L 至 2.6 g/L 之臨界微胞濃度為特徵，其中臨界微胞濃度係使用力表面張力計測定。

【0280】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 5 wt% 至 15 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑、7 wt% 至 13 wt% 或 9 wt% 至 11 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt% 係基於該醫藥組成物之總重量。

【0281】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過 5 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑、超過 7 wt%、超過 9 wt%、超過 11 wt% 或超過 13 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt% 係基於該醫藥組成物之總重量。

【0282】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 15 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑、小於 13 wt%、小於 11 wt%、小於 9 wt% 或小於 7 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt% 係基於該醫藥組成物之總重量。

【0283】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 30 wt% 至 60 wt% 的未經包覆之顆粒；10 wt% 至 60 wt% 的控制釋放聚合物，諸如水溶性聚合物；及 5 wt% 至 15 wt% 的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt% 係基於該醫藥組成物之總重量。

【0284】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 35 wt% 至 55 wt% 的未經包覆之顆粒；15 wt% 至 35 wt% 的控制釋放聚合物，諸如水溶性聚合物；及 7 wt%

至 13 wt%的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0285】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 40 wt%至 50 wt%的未經包覆之顆粒；20 wt%至 30 wt%的控制釋放聚合物，諸如水溶性聚合物；及 9 wt%至 11 wt%的陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0286】 本揭示案所提供之醫藥組成物可具有例如小於 3 wt%、小於 2.5 wt%、小於 2.0 wt%、小於 1.5 wt%、小於 1.0 wt%或小於 0.5 wt%的含水量，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。本揭示案所提供之醫藥組成物可具有例如 0.1 wt%至 3 wt%、0.1 wt%至 2 wt%或 0.1 wt%至 1.0 wt%的含水量，其中 wt%係基於該組成物之總重量。

【0287】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含填充劑或填充劑之組合。

【0288】 適合填充劑之實例包括微晶纖維素、粉末狀纖維素、無水乳糖、單水合乳糖、噴霧乾燥之乳糖、甘露糖醇、澱粉、預膠化澱粉、玉蜀黍澱粉、玉米澱粉、山梨糖醇、蔗糖、可壓縮糖、糖果甜點之糖、球、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、無水磷酸氫鈣、碳酸鈣、麥芽糖、麥芽糊精、高嶺土、二水合磷酸氫鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、纖維醋丁酯、乳酸鈣、乙酸纖維素、矽化微晶纖維素、乙酸纖維素、玉米糖漿、預膠化澱粉及玉米澱粉、玉米糖漿固體、赤藻糖醇、乙基纖維素、丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液、果糖、異麥芽糖 α -乳白蛋白、乳糖醇、碳酸鎂、氧化鎂、甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚右旋糖、氯化鈉、聚二甲矽氧烷、預膠化改質澱粉、豌豆澱粉、羥丙基豌豆澱粉、預膠化羥丙基豌豆澱粉、馬鈴薯澱粉、羥丙基馬鈴薯澱粉、預膠化羥丙基馬鈴薯澱粉、木薯澱粉、小麥澱粉、氫化澱粉水解產物、普魯蘭多糖、滑石、胺基甲基丙烯酸酯共聚物、海

藻糖、木糖醇及前述中之任一者的組合。

【0289】 填充劑可包含微晶纖維素。

【0290】 微晶纖維素可具有例如 80 μm 至 120 μm 或 90 μm 至 110 μm 之平均粒度，該平均粒度係使用篩分析或雷射繞射測定。

【0291】 微晶纖維素可包含例如 Avicel® PH 102。

【0292】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 5 wt%至 35 wt%的填充劑、10 wt%至 30 wt%、10 wt%至 20 wt%、25 wt%至 35 wt%或 15 wt%至 25 wt%的填充劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0293】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過 5 wt%的填充劑、超過 10 wt%、超過 15 wt%、超過 20 wt%、超過 25 wt%或超過 30 wt%的填充劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0294】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 35 wt%的填充劑、小於 30 wt%、小於 25 wt%、小於 20 wt%或小於 15 wt%的填充劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0295】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含潤滑劑或潤滑劑之組合。

【0296】 適合潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、矽酸鎂、硬脂酸鈣月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、月桂基硫酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、二十二烷酸甘油酯、二十二烷醯基聚氧甘油酯、雙二十二烷酸甘油酯、月桂酸、單硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、肉豆蔻酸、棕櫚酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚乙二醇 10 油基醚、聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯、聚山梨醇酯、苯甲酸鉀、苯甲酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、硬脂酸鈉、脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、硬脂酸鋅、脫水山梨糖醇倍半油酸酯、脫水山梨糖醇三油酸酯、滑石及前述中之任一者的組合。

【0297】 潤滑劑可包含硬脂酸鎂。

第47頁(發明說明書)

【0298】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如 0.1 wt%至 3.5 wt%的潤滑劑、0.2 wt%至 2.0 wt%、0.2 wt%至 1.0 wt%或 0.3 wt%至 0.7 wt%的潤滑劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0299】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如超過0.1 wt%的潤滑劑、超過 0.25 wt%、超過 0.5 wt%或超過 1.0 wt%的潤滑劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0300】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含例如小於 1.5 wt%的潤滑劑、小於 1.0 wt%或小於 0.5 wt%的潤滑劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0301】 呈造粒形式的本揭示案所提供之醫藥組成物可如實例中所描述來製備。

【0302】 呈造粒形式的本揭示案所提供之醫藥組成物可具有例如 0.45 g/mL 至 0.51 g/mL、0.46 g/mL 至 0.50 g/mL 或 0.47 g/mL 至 0.49 g/mL 的容積密度，其中容積密度係使用容積密度量筒測定。

【0303】 呈造粒形式的本揭示案所提供之醫藥組成物可具有例如 35 度至 45 度、36 度至 44 度或 38 度至 42 度之靜止角。

【0304】 呈造粒形式的本揭示案所提供之醫藥組成物可具有例如 7 至 14、8 至 13 或 9 至 12 的固有流動性值，其中該固有流動性值係根據 USP <1174>，使用 Flodex™儀器測定。

【0305】 本揭示案所提供之醫藥組成物可包含稀釋劑、崩解劑、助流劑、著色劑、調味劑、甜味劑、釋放調節劑或前述中之任一者的組合。

【0306】 本揭示案所提供之口服劑型可包含本揭示案所提供之醫藥組成物。適合口服劑型之實例包括錠劑、口含錠、膠囊、藥囊、溶液及懸浮液。

【0307】 口服劑型可包含例如固體口服劑型，諸如錠劑。

【0308】 口服劑型可包含例如無包衣錠劑；包衣錠劑；立即釋放包衣錠

劑；腸衣錠劑；可分散錠劑；修飾釋放錠劑，諸如持續釋放錠劑、延遲釋放錠劑或控制釋放錠劑；發泡錠劑；口含錠；或舌下錠劑。

【0309】口服劑型可提供治療有效量的式(1)之化合物或其代謝物以用於治療患者之疾病。

【0310】本揭示案所提供之口服劑型可包含例如 1 毫克氯胺酮當量至 100 毫克氯胺酮當量，諸如 10 毫克至 90 毫克、20 毫克至 80 毫克、30 毫克至 70 毫克或 40 毫克至 60 毫克氯胺酮當量。本揭示案所提供之口服劑型可包含例如超過 10 毫克氯胺酮當量、超過 20 毫克、超過 40 毫克、超過 60 毫克或超過 80 毫克氯胺酮當量。本揭示案所提供之口服劑型可包含例如小於 100 毫克氯胺酮當量、小於 80 毫克、小於 60 毫克、小於 40 毫克或小於 20 毫克氯胺酮當量。

【0311】口服劑型可包含例如 10 mg 至 500 mg 的式(1)之化合物、50 mg 至 450 mg、100 mg 至 400 mg 或 150 mg 至 350 mg 的式(1)之化合物。口服劑型可包含例如超過 10 mg 的式(1)之化合物、超過 50 mg、超過 100 mg、超過 200 mg、超過 300 mg 或超過 400 mg 的式(1)之化合物。

【0312】口服劑型可包含例如 1 毫克當量至 500 毫克當量氯胺酮、10 毫克當量至 400 毫克當量或 50 毫克當量至 300 毫克當量氯胺酮。口服劑型可包含例如 1 mg 至 1,000 mg 的式(1)之化合物、20 mg 至 800 mg 或 100 mg 至 600 mg 的式(1)之化合物。

【0313】固體口服劑型，諸如錠劑可例如藉由在壓錠機中使用 9 mm 工具、20 RPM 之壓製速度及約 28 kN 壓縮力壓縮本揭示案所提供之醫藥顆粒來製備。

【0314】本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可具有例如 4 kP 至 10 kP、8 kP 至 10 kP 或 8.5 kP 至 9.5 kP 之硬度，其中硬度係根據 USP <1217>（錠劑斷裂力）測定。

【0315】本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可具有例如 5 mm 至 10 mm、6 mm 至 9 mm 或 7 mm 至 8 mm 的厚度，其中硬度係根據 USP <1217>，使用徑向壓縮測定。

【0316】本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可具有例如 245 mg 至 255 mg 之重量。

【0317】本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可具有例如小於 0.2，諸如約 0.1 之重量，其中脆度係使用離子篩測定。

【0318】本揭示案所提供之錠劑可包含立即釋放包衣或密封包衣。

【0319】立即釋放包衣係指當在 2 型 USP 溶解設備中，在 37°C 之溫度及 100 rpm 之槳葉速度下於 pH 4.5 之緩衝溶液中測試時，例如在不到 10 分鐘、不到 8 分鐘、不到 6 分鐘、不到 5 分鐘或不到 4 分鐘內完全溶解而釋放氯胺酮的包衣。

【0320】立即釋放包衣可包含水溶性聚合物，諸如羥丙基纖維素、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基乙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或聚乙二醇。

【0321】當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可在兩階段溶解介質中展現式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經至少 6 小時、至少 8 小時或至少 10 小時的零級釋放概貌，其中

第一階段包含將該固體劑量在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；且

第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒該持續時間。

【0322】本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可藉由使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於兩階段溶解介質中之溶解概貌表徵，其中

20%至 40%的式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

30%至 50%的式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

70%至 80%的式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

80%至 100%的式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

80%至 100%的式(1)之化合物在 16 小時的時候釋放；

第一階段包含將口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且

百分比（%）係基於口服劑型中式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0323】 本揭示案所提供之固體口服劑型可藉由使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於兩階段溶解介質中之溶解概貌表徵，其中

30%至 40%的式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

50%至 70%的式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

70%至 90%的式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

超過 90%的式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

第一階段包含將口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且

百分比（%）係基於口服劑型中式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0324】 本揭示案所提供之固體口服劑型可藉由使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽於兩階段溶解介質中之溶解概貌表徵，其中

15%至 25%的式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

20%至 35%的式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

50%至 60%的式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

70%至 85%的式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

80%至 100%係在 16 小時的時候釋放的式(1)之化合物；

第一階段包含將口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

【0325】 第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且百分比（%）係基於口服劑型中式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可藉由使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於兩階段溶解介質中之溶解概貌表徵，該溶解概貌與圖 1 中所示溶離概貌中之任一者生物等效，其中第一階段包含將口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；第二階段包含將口服劑型在 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間。

【0326】 本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑可藉由使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定的式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於兩階段溶解介質中之溶解概貌表徵，該溶解概貌與圖 1 中所示溶離概貌中之任一者生物等效，其中第一階段包含將口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；第二階段包含將口服劑型在 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間。

【0327】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑之後，血漿艾氯胺酮濃度可與圖 4A、5、6A 及 7A 中呈現且如表 8-11 中之任一者中概述的藥物動力學概貌中之任一者生物等效。

【0328】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供之固體口服劑型，諸如錠劑之後，血漿降艾氯胺酮濃度可與圖 4B、5、6B 及 7B 中呈現且如表 8-11 中之任一者中概述的藥物動力學概貌中之任一者生物等效。

【0329】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如為 5 ng/mL 至 10 ng/mL、6 ng/mL 至 9 ng/mL 或 6.5 ng/mL 至 8.5 ng/mL。

【0330】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如為 40 ng/mL 至 80 ng/mL、45 ng/mL 至 75 ng/mL、50 ng/mL 至 70 ng/mL 或 55 ng/mL 至 65 ng/mL。

【0331】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如小於 11 ng/mL、小於 9 ng/mL、小於 7 ng/mL 或小於 5 ng/mL。

【0332】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如小於 100 ng/mL、小於 80 ng/mL 或小於 60 ng/mL。

【0333】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 T_{max} 可例如為 2 分鐘至 6 分鐘、2.5 分鐘至 5.5 分鐘或 3 分鐘至 5 分鐘。

【0334】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 T_{max} 可例如為 3 分鐘至 6 分鐘、3.5 分鐘至 5.5 分鐘或 4 分鐘至 5 分鐘。

【0335】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (I) 之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 $t_{1/2}$ 可

例如為 5 分鐘至 15 分鐘、6 分鐘至 12 分鐘、7 分鐘至 11 分鐘或 8 分鐘至 10 分鐘。

【0336】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 $t_{1/2}$ 可例如為 8 分鐘至 12 分鐘、8.5 分鐘至 11.5 分鐘或 9 分鐘至 11 分鐘。

【0337】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如為 60 hr×ng/mL 至 120 hr×ng/mL、70 hr×ng/mL 至 110 hr×ng/mL 或 80 hr×ng/mL 至 100 hr×ng/mL。

【0338】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如超過 50 hr×ng/mL、超過 100 hr×ng/mL、超過 150 hr×ng/mL 或超過 200 hr×ng/mL。

【0339】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如為 850 hr×ng/mL 至 1,000 hr×ng/mL、875 hr×ng/mL 至 975 hr×ng/mL 或 850 hr×ng/mL 至 950 hr×ng/mL。

【0340】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如超過 600 hr×ng/mL、超過 800 hr×ng/mL、超過 1,000 hr×ng/mL 或超過 1,200 hr×ng/mL。

【0341】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式 (1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如為 20 hr×ng/mL 至 40 hr×ng/mL、22 hr×ng/mL 至 38 hr×ng/mL、24 hr×ng/mL 至 36 hr×ng/mL 或 26 hr×ng/mL 至 34 hr×ng/mL。

【0342】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如超過 20 hr×ng/mL、超過 30 hr×ng/mL、超過 40 hr×ng/mL 或超過 50 hr×ng/mL。

【0343】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如為 300 hr×ng/mL 至 500 hr×ng/mL、325 hr×ng/mL 至 475 hr×ng/mL、350 hr×ng/mL 至 450 hr×ng/mL 或 375 hr×ng/mL 至 425 hr×ng/mL。

【0344】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如超過 200 hr×ng/mL、超過 300 hr×ng/mL、超過 400 hr×ng/mL 或超過 500 hr×ng/mL。

【0345】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如為 2 至 4、2.2 至 3.8、2.4 至 3.6 或 2.6 至 3.4。

【0346】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如為 1.5 至 3、1.7 至 2.8、1.9 至 2.6 或 2.1 至 2.4。

【0347】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如小於 4.0、小於 3.5、小於 3.0 或小於 2.5。

【0348】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如小於 3.0、小於 2.5 或小於 2.0。

【0349】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至
第55頁(發明說明書)

400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如為 5 ng/mL 至 35 ng/mL、10 ng/mL 至 30 ng/mL 或 15 ng/mL 至 25 ng/mL。

【0350】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 C_{max} 為例如 50 ng/mL 至 300 ng/mL、100 ng/mL 至 250 ng/mL 或 100 ng/mL 至 200 ng/mL。

【0351】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 C_{max} 可例如小於 50 ng/mL、小於 40 ng/mL、小於 35 ng/mL、小於 30 ng/mL、小於 25 ng/mL、小於 20 ng/mL 或小於 15 ng/mL。

【0352】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 C_{max} 例如小於 350 ng/mL、小於 300 ng/mL、小於 250 ng/mL、小於 200 ng/mL、小於 150 ng/mL、小於 100 ng/mL 或小於 50 ng/mL。

【0353】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度之 T_{max} 可例如為 2 分鐘至 5 分鐘、2.5 分鐘至 5.0 分鐘或 3.0 分鐘至 4.0 分鐘。

【0354】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 T_{max} 可例如為 3 分鐘至 8 分鐘、3.0 分鐘至 7.0 分鐘或 3.0 分鐘至 5.0 分鐘。

【0355】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮濃度

之 $t_{1/2}$ 可例如為 7 分鐘至 11 分鐘、6 分鐘至 10 分鐘或 7 分鐘至 9 分鐘。

【0356】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 $t_{1/2}$ 可例如為 5.0 分鐘至 12.0 分鐘、6.0 分鐘至 11.0 分鐘或 9.0 分鐘至 11.0 分鐘。

【0357】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如為 50 hr×ng/mL 至 300 hr×ng/mL、100 hr×ng/mL 至 250 hr×ng/mL 或 150 hr×ng/mL 至 200 hr×ng/mL。

【0358】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC_{inf} 可例如超過 50 hr×ng/mL、超過 100 hr×ng/mL、超過 150 hr×ng/mL、超過 200 hr×ng/mL 或超過 250 hr×ng/mL。

【0359】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 AUC_{inf} 可例如為 500 hr×ng/mL 至 3,500 hr×ng/mL、1,000 hr×ng/mL 至 3,000 hr×ng/mL 或 1,500 hr×ng/mL 至 2,500 hr×ng/mL。

【0360】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮濃度之 AUC_{inf} 可例如超過 500 hr×ng/mL、超過 1,000 hr×ng/mL、超過 1,500 hr×ng/mL、超過 2,000 hr×ng/mL、超過 2,500 hr×ng/mL、超過 3,000 hr×ng/mL 或超過 3,500 hr×ng/mL。

【0361】在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮

AUC₀₋₁₂ 可例如為 20 hr×ng/mL 至 300 hr×ng/mL、50 hr×ng/mL 至 200 hr×ng/mL 或 100 hr×ng/mL 至 150 hr×ng/mL。

【0362】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如超過 20 hr×ng/mL、超過 50 hr×ng/mL、超過 100 hr×ng/mL、超過 150 hr×ng/mL 或超過 200 hr×ng/mL。

【0363】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如為 200 hr×ng/mL 至 2,500 hr×ng/mL、300 hr×ng/mL 至 2,000 hr×ng/mL 或 500 hr×ng/mL 至 1,500 hr×ng/mL。

【0364】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 AUC₀₋₁₂ 可例如超過 200 hr×ng/mL、超過 500 hr×ng/mL、超過 1,000 hr×ng/mL、超過 1,500 hr×ng/mL、超過 2,000 hr×ng/mL 或超過 2,500 hr×ng/mL。

【0365】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如為 1.0 至 4.0、1.4 至 3.6、1.8 至 3.2 或 2.2 至 3.0。

【0366】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如為 1.0 至 2.2、1.2 至 2.0 或 1.4 至 1.8。

【0367】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿艾氯胺酮 C_{max}/C_{ave}(0-12h)可例如小於 4.0、小於 3.5、小於 3.0、小於 2.5 或小於 2。

【0368】 在對空腹健康個體群體經口投予本揭示案所提供的包含 100 mg 至

第58頁(發明說明書)

400 mg 式(1)之化合物之固體口服劑型，諸如錠劑之後，平均血漿降艾氯胺酮 $C_{max}/C_{ave}(0-12h)$ 可例如小於 2.5、小於 2.0 或小於 1.5。

【0369】本揭示案所提供之口服劑型，諸如錠劑劑型可在患者之血液中提供與劑量成比例之量的艾氯胺酮及降艾氯胺酮。

【0370】本揭示案所提供之口服劑型，諸如錠劑劑型可在患者之血液中提供與劑量成比例之量的艾氯胺酮，諸如 10 hr×ng/mL 至 1,000 hr×ng/mL、20 hr×ng/mL 至 800 hr×ng/mL 或 50 hr×ng/mL 至 600 hr×ng/mL 艾氯胺酮。

【0371】本揭示案所提供之口服劑型，諸如錠劑劑型可在患者之血液中提供與劑量成比例之量的降艾氯胺酮，諸如 10 hr×ng/mL 至 10,000 hr×ng/mL、50 hr×ng/mL 至 8,000 hr×ng/mL 或 100 hr×ng/mL 至 6,000 hr×ng/mL 降艾氯胺酮。

【0372】本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療已知可藉由氯胺酮治療或確定可藉由氯胺酮治療的疾病。

【0373】本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療已知或確定可藉由氯胺酮及一種或多種額外治療劑治療的疾病。

【0374】舉例而言，本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療神經疾病、精神疾病或疼痛。

【0375】本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療神經疾病，諸如中樞神經系統之神經疾病。

【0376】適合神經疾病之實例包括阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)；肌肉萎縮性側索硬化；背痛；伯耳氏癱 (Bell's palsy)；腦及脊髓之出生缺陷；腦動脈瘤；腦損傷；腦瘤；腦性麻痺；慢性疲勞症候群；腦震盪；癡呆；頸及下背之椎間盤疾病；眩暈；肌張力障礙；癲癇症；格林-巴利氏症候群 (Guillain-Barré syndrome)；叢發性頭痛；緊張性頭痛；偏頭痛；運動神經元疾病肌肉萎縮性側索硬化；多發性硬化；肌肉營養不良症；神經痛；神經纖維瘤；神經病

變；肌神經及相關疾病；帕金森氏病（Parkinson's disease）；進行性核上麻痹；精神病況，諸如重度抑鬱症、強迫症；坐骨神經痛；脊柱側凸；癲癇發作；帶狀疱疹；脊髓損傷；脊柱變形；脊柱病症；脊柱腫瘤；中風；創傷性腦損傷；及頭暈。

【0377】 本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療精神疾病。

【0378】 適合精神疾病之實例包括酒精或物質使用障礙；焦慮症，包括廣泛性焦慮症、恐慌症、恐懼症及社交焦慮症；成人注意力不足/過動症；躁鬱症，包括重度抑鬱發作、輕度躁狂發作、躁狂發作及混合特徵（mixed specifier）（先前稱為混合發作）；抑鬱症，包括產後抑鬱症及季節性情感障礙；飲食障礙；強迫症；類鴉片使用障礙症狀；創傷後壓力症；精神分裂症；解離性障礙；餵食及進食障礙；性功能及性偏好障礙；睡眠及覺醒障礙；兒童精神障礙，包括泛自閉症譜系障礙，諸如亞斯伯格氏症（Asperger's disorder）、自閉症及雷特氏症（Rett's disorder）、注意力不足/過動症及自閉症；人格障礙，包括反社會人格障礙、人格障礙、邊緣型人格障礙、依賴性人格障礙、表演型人格障礙、多重人格障礙、解離性身分障礙、自戀性人格障礙、強迫性人格障礙、偏執型人格障礙、類分裂性人格障礙及分裂型人格障礙；及其他心理障礙，包括急性壓力症、阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神病症。

【0379】 精神疾病可選自酒精濫用障礙、物質濫用障礙、焦慮症、成人注意力不足/過動症、躁鬱症、強迫症、類鴉片使用障礙、創傷後壓力症、精神分裂症、解離性障礙、餵食及進食障礙、性功能及性偏好障礙、睡眠及覺醒障礙、兒童心理障礙及人格障礙。

【0380】 精神疾病可選自情緒障礙、物質濫用障礙及自殺觀念。

【0381】 精神疾病可為選自創傷後壓力症候群、焦慮症、躁鬱症及強迫症之情緒障礙。

【0382】 本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可與已知可用於治療重度抑鬱症之另一種藥物一起投予。

【0383】 已知可用於治療重度抑鬱症之藥物的實例包括選擇性血清素再吸收抑制劑，諸如西酞普蘭（citalopram）、艾司西酞普蘭（escitalopram）及舍曲林（sertraline）及抗抑鬱劑，諸如安非他酮（bupropion）、米氮平（mirtazapine）、丙咪嗪（imipramine）及去甲替林（nortriptyline）；布瑞哌唑（brexpiprazole）、勃林特利（brintellix）、布德普龍（budeprion）、布洛班（buproban）、安非他酮（bupropion）、西酞普蘭、度洛西汀（duloxetine）、去甲文拉法辛（desvenlafaxine）、文拉法辛（venlafaxine）、艾司西酞普蘭、洛米那普侖（luomilnacipran）、氟西汀（fluoxetine）、米那普侖（milnacipran）、米氮平、奈法唑酮（nefazodone）、奧氮平（olanzapine）、反苯環丙胺（tranylcypromine）、帕羅西汀（paroxetine）、甲磺酸及曲唑酮（trazodone）。

【0384】 本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療疼痛。

【0385】 疼痛之實例包括急性疼痛、成癮、晚期前列腺癌、AIDs 相關疼痛、強直性脊柱炎、蜘蛛膜炎、關節炎、關節纖維化、共濟失調性腦性麻痺、自體免疫萎縮性胃炎、自體免疫疾病、缺血性壞死、背痛、白塞氏病（Bechet's disease）（症候群）、突發性疼痛、口腔灼熱症候群、滑囊炎、體染色體顯性腦動脈病、癌症疼痛、腕隧道、馬尾症候群、中樞性疼痛症候群、腦性麻痺、腦脊髓液滲漏、子宮頸狹窄、恰克-馬利-杜斯氏病（Charcot-Marie-Tooth disease）、慢性疲勞症候群、慢性功能性腹痛、慢性疼痛、慢性胰臟炎、尾骨、肺塌陷（氣胸）、補充及替代醫學、複雜性局部疼痛症候群、角膜神經痛、克羅恩氏病（Crohn's disease）、椎間盤退化性疾病、依賴（身體）、抑鬱症、德康氏病（Dercum's disease）、皮肌炎、糖尿病性周邊神經病、肌張力障礙、埃勒斯-當洛斯氏症候群（Ehlers-Danlos syndrome）、子宮內膜異位症、嗜酸性球增多症-肌痛

症候群、肢端紅痛症、背部手術後衰敗症候群、纖維肌痛、痛風、生長痛、頭痛、椎間盤突出症、腦積水、肋間神經痛、間質性膀胱炎、腸激躁症候群、幼年型皮肌炎、膝蓋損傷、腿疼痛、腰痛-血尿症候群、狼瘡、萊姆氏病 (Lyme disease)、髓質海綿腎、麻痛性股痛、間皮瘤、偏頭痛、粒線體病症、多發性硬化、肌肉骨骼痛、肌筋膜疼痛、肌炎、頸痛、神經痛、NSAID 枕骨神經痛、骨關節炎、佩吉特氏病 (Paget's disease)、牧師特納氏症候群 (parsonage turner syndrome)、患者權利、盆腔疼痛、周圍神經病變、幻肢痛、神經擠壓、多囊性腎病、風濕性多肌痛、多發性肌炎、卟啉症、赫尼亞縫合術後疼痛症候群、乳房切除術後疼痛症候群、中風後疼痛、開胸術後疼痛症候群、疱疹後神經痛 (帶狀疱疹)、脊髓灰質炎後健康國際組織、脊髓灰質炎後症候群、創傷後壓力症、原發性側索硬化、牛皮癬性關節炎、陰部神經痛、神經根病變、雷諾氏病 (Raynaud's disease)、腿不寧症候群、類風濕性關節炎、薦髂關節錯位、類肉瘤病、舒爾曼氏脊柱後凸疾病 (Scheuermann's kyphosis disease)、坐骨神經痛、脊柱側凸、帶狀疱疹 (shingles) (帶狀疱疹 (herpes zoster))、鎌狀細胞、休格倫氏症候群 (Sjogren's syndrome)、睡眠呼吸中止症、痙攣性斜頸、奧迪括約肌功能障礙 (sphincter of Oddi dysfunction)、脊髓小腦共濟失調、脊髓損傷、椎管狹窄、脊髓空洞病、塔勒夫囊腫 (Tarlov cysts)、脊髓拴繫症候群、胸廓出口症候群、TMJ、耐受性、橫貫性脊髓炎、三叉神經痛、激痛點、潰瘍性結腸炎、血管疼痛、外陰疼痛及揮鞭傷。

【0386】 氯胺酮係 *N*-甲基-*D*-天冬胺酸 (NMDA) 受體拮抗劑。因此，在經口投予後於全身循環中釋放氯胺酮的本揭示案所提供之化合物可用於治療氯胺酮及其他 NMDA 受體拮抗劑可用於治療之疾病。

【0387】 NMDA 受體拮抗劑已知可用於治療或咸信可用於治療例如急性疼痛、急性創傷性疼痛、酒精使用障礙、阿茲海默氏病、焦慮症、焦慮性抑鬱

症、泛自閉症譜系障礙、雙相抑鬱症、躁鬱症 I、躁鬱症 II、慢性疼痛、癌症疼痛、認知症狀、皮質擴散性去極化、皮質擴散性抑鬱症、暴力/攻擊行為、抑鬱症、骨折痛、頭頸癌、頭痛、杭丁頓氏症（Huntington's disease）、頑固性疼痛、重度抑鬱症、偏頭痛、情緒障礙、神經痛、強迫症、阻塞性睡眠呼吸中止症候群、胰臟癌疼痛、帕金森氏病、圍產期抑鬱症、術後認知功能障礙、術後疼痛、產後抑鬱、創傷後壓力症、壓力性潰瘍、精神病樣症狀、難治性癌症疼痛、雷特氏症候群、精神分裂症、睡眠呼吸中止、社交焦慮症、壓力症、蛛膜下出血、物質使用障礙、自殺、自殺觀念、全身性紅斑狼瘡、創傷性腦損傷、耐治療性抑鬱症及單相抑鬱症。

【0388】本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可用於治療焦慮症、季節性情感障礙、躁症、躁鬱症、強迫症、由時差引起之失眠及疲勞、心理精神分裂症、癲癇發作、驚恐發作、憂鬱病、酒精成癮、藥物成癮、酒精中毒、物質濫用、藥物成癮戒斷症狀、失眠、精神病症、癲癇症、睡眠疾患、睡眠障礙、睡眠呼吸中止症候群、強制性進食障礙、纖維肌痛、壓力、肥胖症、帕金森氏病、認知障礙、記憶障礙、經前緊張症候群、偏頭痛、記憶喪失、阿茲海默沉默疾病（Alzheimer silent disease）或與正常或病理性衰老有關之病症。

【0389】本揭示案所提供之醫藥組成物或口服劑型可用於治療疾病之病因與 NMDA 受體相關的疾病。

【0390】本揭示案所提供之醫藥組成物或口服劑型可與已知可用於治療氯胺酮之副作用的藥物組合投予患者。氯胺酮之副作用的實例包括嗜睡、眩暈、協調不良、視力模糊、解離性症狀、注意力及專注度減弱、焦慮及混淆。

【0391】已知可用於治療氯胺酮之副作用的藥物包括例如可樂定（clonidine）。

【0392】本揭示案所提供之方法包括將治療有效量之氯胺酮提供於患者之

全身循環中，其包含投予至本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型。

【0393】 本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可經口投予。

【0394】 相較於經口投予之氯胺酮的口服生體可用率，本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型當經口投予時提供增強的氯胺酮之口服生體可用率。

【0395】 在人體中，經口投予（50 mg 錠劑）之(*S*)-氯胺酮及(*R*)-氯胺酮具有約 18%之口服生體可用率以及約 41 ng/mL 之 $C_{\max}$ 、約 31 分鐘之 $T_{\max}$ 及 $AUC_{0 \rightarrow \infty h}$ ng×h/mL。Yanagihara 等人, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 24, 第 37-43 頁 (2003)。

【0396】 舉例而言，式(1)之化合物可展現至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%或至少 60%之氯胺酮口服生體可用率（%F）。式(1)之化合物可提供例如 5%至 90%、10%至 80%、15%至 70%或 20%至 60%的氯胺酮口服可用率。

【0397】 用於治療諸如抑鬱症之類疾病的氯胺酮之單次及多次劑量可例如在每天 50 mg 至 300 mg 範圍內。

【0398】 本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可與已知或咸信有效治療用氯胺酮治療之疾病的藥劑一起投予。

【0399】、舉例而言，本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可與其他 NMDA 受體拮抗劑共投予，該等其他 NMDA 受體拮抗劑包括例如競爭性拮抗劑，諸如 AP5（APV，R-2-胺基-5-膦醯基戊酸酯）、AP7（2-胺基-7-膦醯基庚酸）、古柏烯（copene）（3-[(*R*)-2-羧基哌啶-4-基]-丙-2-烯基-1-膦酸）、塞福太（selfotel）及阿斯巴甜糖；無競爭性通道阻斷劑，包括二甲胺四環素（minocycline）、金剛胺、阿托西汀（atomoxetine）、AZD6765、胍丁胺（agmatine）、氯仿、右旋氯芬（dextrallorphan）、右甲嗎喃（dextromethorphan）、右羥嗎喃（dextrorphan）、地芬尼（diphenidine）、地佐環平（dizocilpine）（MK-

801)、乙醇、乙環利定 (eticyclidine)、加環利定 (gacyclidine)、氯胺酮、鎂、美金剛、甲氧基氯胺酮 (methoxetamine)、硝基美金剛胺 (nitromemantine)、氧化亞氮、PD-137889、苯環利定 (phencyclidine)、咯環利定 (rolicyclidine)、替諾環定 (tenocyclidine)、麥索克斯啉 (methoxydine)、替來他明 (tiletamine)、奈拉美生 (neramexane)、依利羅地 (eliprodil)、乙苯噁啉 (etoxadrol)、地沙多醇 (dexoxadrol)、WMS-2539、NEFA、瑞馬西胺 (remacemide)、迪魯西明 (delucemine) 及 8A-PDHQ；非競爭性拮抗劑，諸如阿替加奈 (aptiganel)、HU-211、石杉鹼 A (huperzine A)、伊波加因 (ibogaine)、瑞馬西胺 (remacemide)、鉤藤鹼 (rhynchophylline) 及加巴噴丁 (gabapentin)；甘胺酸拮抗劑，諸如阿巴斯汀 (apastinel)、NRX-1074、7-氯犬尿喹啉酸、4-氯犬尿胺酸、5,7-二氯犬尿喹啉酸、犬尿酸、TK-40、1-胺基環丙烷甲酸、L-苯丙胺酸及氫；或前述中之任一者的組合。

【0400】式(1)之化合物的劑量及適當給藥時間間隔可經選擇以維持氯胺酮化合物在患者血液中之持續治療有效濃度，且在某些實施例中，不超過最低不良濃度。

【0401】患者之血液或血漿中氯胺酮的治療有效濃度可低於引起包括對動態平衡之不良作用在內的不可接受之不良作用的量。患者之血液中氯胺酮之治療有效濃度可為足以恢復及/或維持患者體內之動態平衡的量。舉例而言，在投予治療有效劑量的式(1)之化合物後，氯胺酮之治療有效量可維持超過 1 小時、超過 2 小時、超過 3 小時、超過 4 小時、超過 5 小時、超過 6 小時、超過 7 小時或超過 8 小時。舉例而言，在投予治療有效劑量的式(1)之化合物後，氯胺酮之治療有效量可維持例如 1 小時至 10 小時、2 小時至 8 小時、2 小時至 6 小時或 2 小時至 4 小時。

【0402】患者之治療有效血漿氯胺酮濃度可例如超過 5 ng/mL、超過 10

第65頁(發明說明書)

ng/mL、超過 20 ng/mL、超過 50 ng/mL、超過 100 ng/mL、超過 150 ng/mL 或超過 200 ng/mL，其中該疾病或病況例如為疼痛或抑鬱症。

【0403】用於治療例如疼痛或抑鬱症之治療有效血漿氯胺酮濃度可在 1 ng/mL 至 250 ng/mL 範圍內、5 ng/mL 至 200 ng/mL 範圍內、10 ng/mL 至 175 ng/mL 範圍內或 50 ng/mL 至 175 ng/mL 範圍內。

【0404】用於治療例如疼痛或抑鬱症之治療有效 $AUC_{0-\infty}$ 血漿氯胺酮濃度可在例如 10 ng×h/mL 至 500 ng×h/mL 範圍內、50 ng×h/mL 至 400 ng×h/mL 範圍內或 100 ng×h/mL 至 300 ng×h/mL 範圍內。

【0405】用於治療諸如疼痛或抑鬱症之類疾病的式(1)之化合物之劑量可在 0.1 毫克當量氯胺酮/公斤至 3 毫克當量/公斤範圍內、0.5 毫克當量/公斤至 2.5 毫克/公斤範圍內或 1 毫克當量/公斤至 2 毫克/公斤範圍內。用於治療諸如疼痛或抑鬱症之類疾病的式(1)之化合物之劑量可超過 0.1 毫克當量氯胺酮/公斤、超過 0.5 毫克當量/公斤、超過 1 毫克當量/公斤或超過 2 毫克當量/公斤。

【0406】用於治療諸如疼痛或抑鬱症之類疾病的式(1)之化合物之劑量可在 10 毫克當量氯胺酮至 250 毫克當量範圍內、20 毫克當量至 200 毫克當量範圍內或 25 毫克當量至 100 毫克當量範圍內。

【0407】用於治療諸如疼痛或抑鬱症之類疾病的式(1)之化合物之劑量可超過 10 毫克當量氯胺酮、超過 25 毫克當量、超過 50 毫克當量、超過 75 毫克當量、超過 100 毫克當量、超過 150 毫克當量、超過 200 毫克當量或超過 250 毫克當量。

【0408】本揭示案所提供之口服劑型可以適當時間間隔投予，持續適當持續時間以治療疾病。

【0409】口服劑型可例如每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次測定。

【0410】口服劑型可投予例如 1 天至 7 天、1 週至 8 週或 1 個月至 3 個月。

【0411】給藥時間間隔及投予之劑量可在治療期間變化。

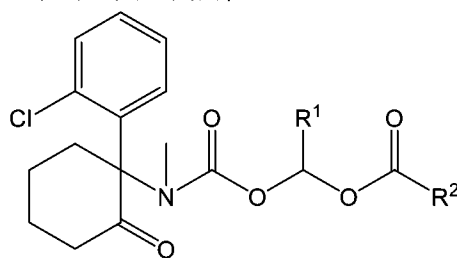
【0412】本揭示案所提供之醫藥組成物及口服劑型可包括在套組中，該套組可用於向患者投予醫藥組成物或口服劑型以達到治療目的。套組可包括適於投予患者的包含式(1)之化合物之醫藥組成物或口服劑型，以及有關向該患者投予醫藥組成物或口服劑型的說明書。用於治療患者的諸如精神疾病、神經疾病或疼痛之類疾病的套組可包含本揭示案所提供之醫藥組成物或口服劑型、用於投予醫藥組成物或口服劑型的醫藥學上可接受之媒劑以及有關向患者投予醫藥組成物或口服劑型的說明書。隨套組供應的說明書可為印刷的及/或以電子可讀媒體、卡式錄影帶、錄音帶、快閃記憶體裝置形式供應，或可公開在網際網路網站上或以電子通信形式分發給患者及/或健康照護提供者。

本發明之範疇

【0413】以下範疇將進一步界定本發明：

【0414】範疇 1. 一種醫藥組成物，其包含：

包含式(1)之化合物的顆粒：

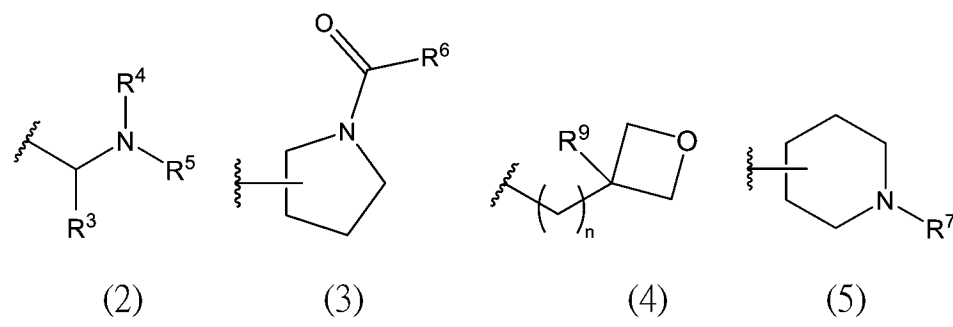


(1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R¹ 係選自氫及 C₁₋₆ 烷基；且

R² 係選自式(2)之部分、式(3)之部分、式(4)之部分及式(5)之部分：



其中

R³ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₇₋₁₂ 烷基芳烴及經取代之 C₇₋₁₂ 烷基芳烴；

R⁴ 係選自氫及 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-R¹⁰ 及 -C(=O)-O-R¹⁰，其中 R¹⁰ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基及 -CF₃；

R⁶ 係選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基；

n 係 0 至 3 之整數；

R⁷ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-R¹¹ 及 -C(=O)-O-R¹⁰，其中

R¹⁰ 係選自 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 環烷基；且

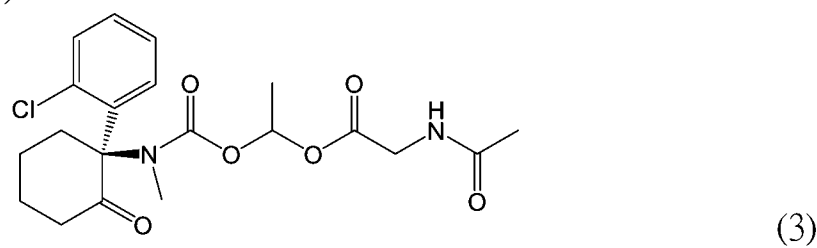
R¹¹ 係選自 -NH₂、-CF₃、C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 環烷基；且

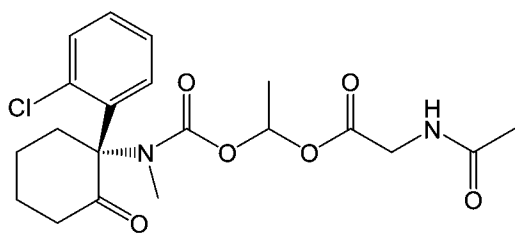
R⁹ 係選自氫及 C₁₋₃ 烷基；

控制釋放聚合物；及

陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑。

【0415】 範疇 2. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自乙醯基甘胺酸 1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(3)及 1-((((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(62)：

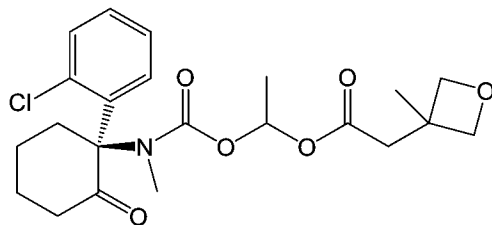




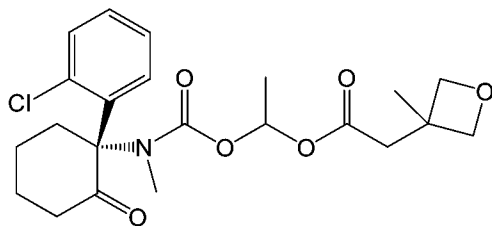
(62)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0416】 範疇 3. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(6)及 1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(63)：



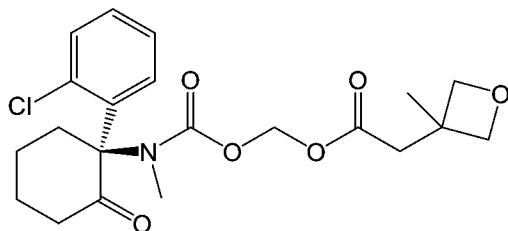
(6)



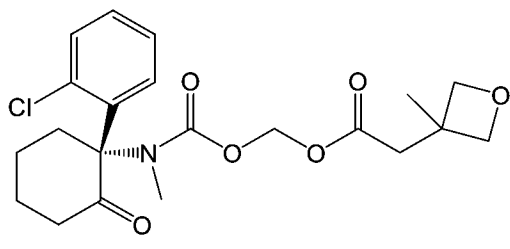
(63)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0417】 範疇 4. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自 (S)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(22)及 (R)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(66)：



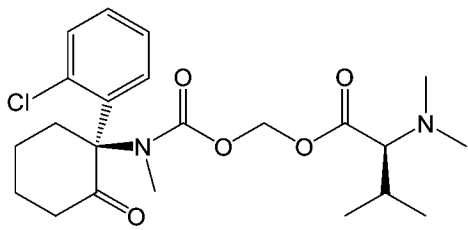
(22)



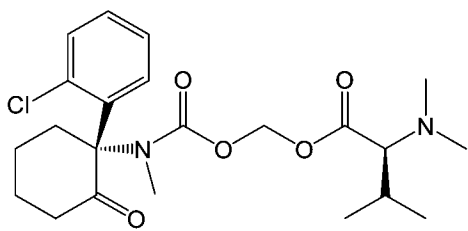
(66)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0418】 範疇 5. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)及(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(65)：



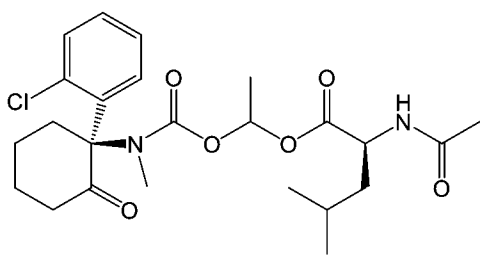
(39)



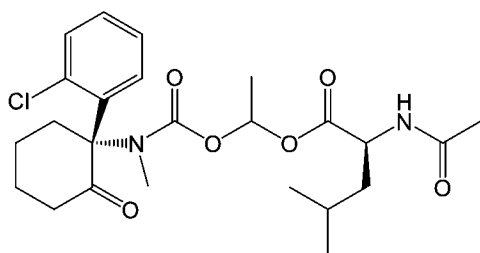
(65)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0419】 範疇 6. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-*L*-白胺酸酯(58)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-*L*-白胺酸酯(71)：



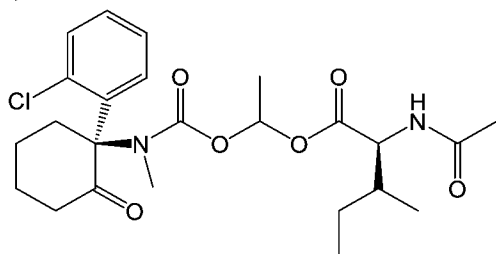
(58)



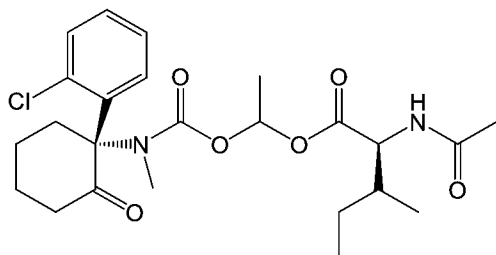
(71)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0420】範疇 7. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯 (59)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(72)：



(59)



(72)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0421】範疇 8. 如範疇 1 之組成物，其中該式(1)之化合物係(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0422】範疇 9. 如範疇 1 至 8 中任一項之組成物，其中該式(1)之化合物包含鹽酸鹽。

【0423】範疇 10. 如範疇 1 至 8 中任一項之組成物，其中該式(1)之化合物包含游離鹼。

【0424】範疇 11. 如範疇 1 至 10 中任一項之組成物，其中該式(1)之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽在 0.1N 鹽酸鹽中具有比在 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中高的溶解度。

【0425】範疇 12. 如範疇 1 至 11 中任一項之組成物，其中該等顆粒包含超過 95 wt% 的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量。

【0426】範疇 13. 如範疇 1 至 12 中任一項之組成物，其中該等顆粒包含顆粒黏合劑。

【0427】範疇 14. 如範疇 13 之組成物，其中該顆粒黏合劑包含羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或前述中之任一者的組合。

【0428】範疇 15. 如範疇 13 至 14 中任一項之組成物，其中該等顆粒包含 0.5 wt% 至 5.0 wt% 的該顆粒黏合劑，其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量。

【0429】範疇 16. 如範疇 1 至 15 中任一項之組成物，其中該等顆粒包含：
97 wt% 至 99 wt% 的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及
1 wt% 至 3 wt% 的顆粒黏合劑，
其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量。

【0430】範疇 17. 如範疇 1 至 16 中任一項之組成物，其中該等顆粒具有 100 μm 至 500 μm 之均值平均直徑。

【0431】範疇 18. 如範疇 1 至 17 中任一項之組成物，其中該組成物包含 35 wt% 至 55 wt% 的該等顆粒，其中 wt% 係基於該組成物之總重量。

【0432】範疇 19. 如範疇 1 至 18 中任一項之組成物，其中該控制釋放聚合物包含卡波姆共聚物、蟲膠、卡波姆均聚物、羥丙基纖維素（羥丙基甲基纖維素）聚合物、卡波姆互聚物、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、纖維醋丁酯、乙基纖維素、單油酸甘油酯、預膠化改質澱粉、單硬脂酸甘油酯、瓜爾膠、羥丙基倍他環糊精、羥丙基纖維素、聚氧化乙烯、聚乙酸乙烯酯分散體、褐藻酸鈉、

預膠化澱粉、三仙膠、褐藻酸、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸/烯丙基蔗糖聚合物、丙烯酸/烯丙基新戊四醇聚合物、丙烯酸/丙烯酸烷酯/烯丙基新戊四醇共聚物或前述中之任一者的組合。

【0433】範疇 20. 如範疇 1 至 19 中任一項之組成物，其中該控制釋放聚合物包含羥丙基甲基纖維素。

【0434】範疇 21. 如範疇 20 之組成物，其中該羥丙基甲基纖維素之特徵在於：900,000 道爾頓至 1,100,000 道爾頓之重量平均分子量；20%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值；7%至 12%之羥丙基含量；2%水溶液在 20°C 下 75,000 mPa-s (cP) 至 140,000 mPa-s (cP) 之黏度。

【0435】範疇 22. 如範疇 20 至 21 中任一項之組成物，其中該羥丙基甲基纖維素之特徵在於：300,000 道爾頓至 500,000 道爾頓之重量平均分子量；19%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下 5 至 8 之 pH 值；7%至 12%之羥丙基含量；2%水溶液在 20°C 下 2,700 cP mPa-s 至 5,040 cP mPa-s 之黏度。

【0436】範疇 23. 如範疇 20 至 22 中任一項之組成物，其中該羥丙基甲基纖維素包含：

50 wt%至 80 wt%的以 900,000 道爾頓至 1,100,000 道爾頓之重量平均分子量為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

20 wt%至 50 wt%的以 300,000 道爾頓至 500,000 道爾頓之重量平均分子量為特徵的羥丙基甲基纖維素；

其中 wt%係基於該羥丙基甲基纖維素之總重量。

【0437】範疇 24. 如範疇 1 至 23 中任一項之組成物，其中該組成物包含 10wt%至 40 wt%的控制釋放控制釋放聚合物，其中 wt%係基於該組成物之總重量。

【0438】範疇 25. 如範疇 1 至 24 中任一項之組成物，其中該陰離子型硫酸

鹽/磺酸鹽界面活性劑係以在 20°C 下 2 g/L 至 3 g/L (6.9 mmol/L 至 10.4 mmol/L) 之臨界微胞濃度為特徵。

【0439】範疇 26. 如範疇 1 至 25 中任一項之組成物，其中該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑包含月桂基硫酸鈉。

【0440】範疇 27. 如範疇 26 之組成物，其中該月桂基硫酸鈉係以在 20°C 下 2.2 g/L 至 2.5 g/L 之臨界微胞濃度為特徵。

【0441】範疇 28. 如範疇 1 至 27 中任一項之組成物，其中該組成物包含 5 wt% 至 15 wt% 的該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt% 係基於該組成物之總重量。

【0442】範疇 29. 如範疇 1 至 28 中任一項之組成物，其中該組成物包含：
30 wt% 至 60 wt% 的該等顆粒；
10 wt% 至 40 wt% 的該控制釋放聚合物；及
5 wt% 至 15 wt% 的該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，
其中 wt% 係基於該組成物之總重量。

【0443】範疇 30. 如範疇 1 至 29 中任一項之組成物，其中該組成物包含填充劑。

【0444】範疇 31. 如範疇 30 之組成物，其中該填充劑包含微晶纖維素。

【0445】範疇 32. 如範疇 30 至 31 中任一項之組成物，其中該組成物包含 5 wt% 至 35 wt% 的該填充劑，其中 wt% 係基於該組成物之總重量。

【0446】範疇 33. 如範疇 1 至 32 中任一項之組成物，其中該組成物包含潤滑劑。

【0447】範疇 34. 如範疇 33 之組成物，其中該潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0448】範疇 35. 如範疇 32 至 33 中任一項之組成物，其中該組成物包含 0.1 wt% 至 1.5 wt% 的該潤滑劑，其中 wt% 係基於該組成物之總重量。

【0449】 範疇 36. 一種口服劑型，其包含如範疇 1 至 35 中任一項之組成物。

【0450】 範疇 37. 如範疇 36 之組成物，其中該口服劑型包含固體口服劑型。

【0451】 範疇 38. 如範疇 36 之組成物，其中該口服劑型包含錠劑。

【0452】 範疇 39. 如範疇 36 至 38 中任一項之口服劑型，其中該口服劑型包含 25 mg 至 400 mg 的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0453】 範疇 40. 如範疇 36 至 39 中任一項之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該口服劑型在兩階段溶解介質中於至少六小時內展現該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的零級釋放概貌，其中

第一階段包含將該固體劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；且

第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間。

【0454】 範疇 41. 如範疇 36 至 40 中任一項之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該口服劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶解概貌表徵，其中

20%至 40%的該式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

30%至 50%的該式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

70%至 80%的該式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

80%至 100%的該式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

80%至 100%的該式(1)之化合物在 16 小時的時候釋放；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

第75頁(發明說明書)

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且

百分比（%）係基於該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0455】 範疇 42. 如範疇 36 至 40 中任一項之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該固體劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶解概貌表徵，其中

30%至 40%係在 2 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

50%至 70%係在 4 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

70%至 90%係在 8 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

超過 90%係在 12 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且

百分比（%）係基於該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0456】 範疇 43. 如範疇 36 至 40 中任一項之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該固體劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶解概貌表徵，其中

15%至 25%係在 2 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

20%至 35%係在 4 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

50%至 60%係在 8 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

70%至 85%係在 12 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

80%至 100%係在 16 小時的時候釋放之該式(1)之化合物；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒持續時間；且百分比（%）係基於該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0457】 範疇 44. 如範疇 36 至 40 中任一項之口服劑型，其中該溶解概貌與圖 1 中所示溶離概貌中之任一者生物等效。

【0458】 範疇 45. 一種套組，其包含如範疇 1 至 35 中任一項之醫藥組成物或如範疇 36 至 44 中任一項之口服劑型。

【0459】 範疇 46. 一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 1 至 35 中任一項之醫藥組成物，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0460】 範疇 47. 一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 1 至 35 中任一項之醫藥組成物，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0461】 範疇 48. 一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 36 至 44 中任一項之口服劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

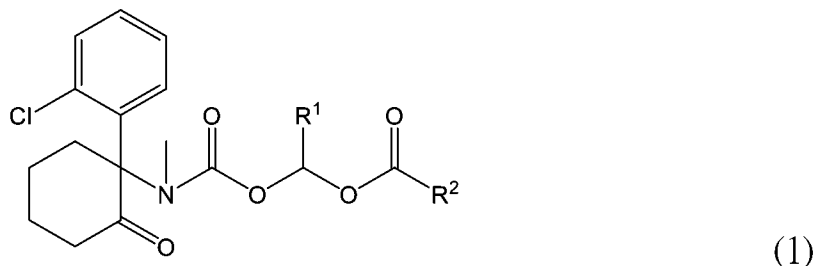
【0462】 範疇 49. 一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 36 至 44 中任一項之口服劑型，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0463】 範疇 50. 一種如範疇 1 之醫藥組成物在製造用於治療患者之疾病之藥劑中的用途，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0464】 範疇 51. 一種如範疇 1 至 35 中任一項之醫藥組成物在製造用於治療患者之疾病之藥劑中的用途，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0465】 範疇 1A. 一種醫藥組成物，其包含：

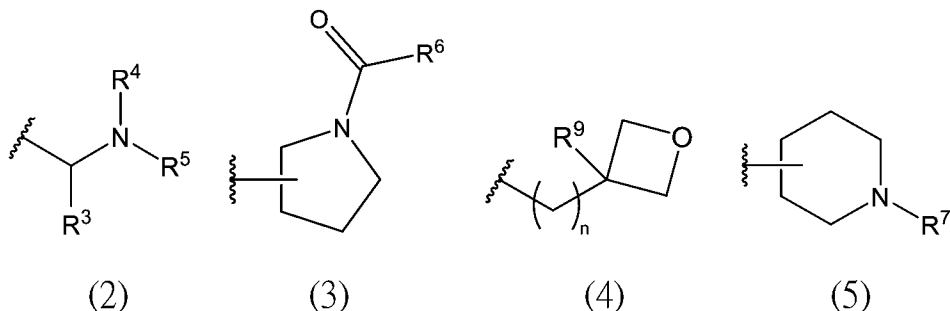
(a) 式(1)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 係選自氫及 C_{1-6} 烷基；且

R^2 係選自式(2)之部分、式(3)之部分、式(4)之部分及式(5)之部分：



其中

R^3 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-12} 烷基芳烴及經取代之 C_{7-12} 烷基芳烴；

R^4 係選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^5 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 $-CF_3$ ；

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基；

n 係 0 至 3 之整數；

R^7 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^{11}$ 及 $-C(=O)-O-R^{10}$ ，其中

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

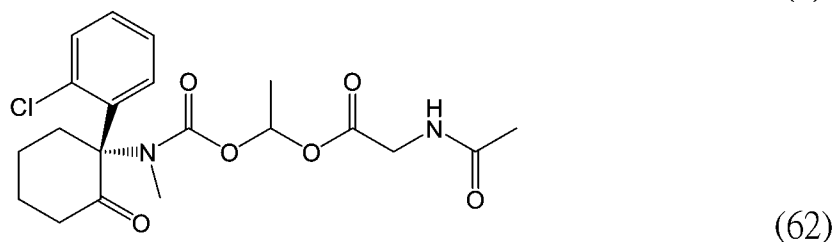
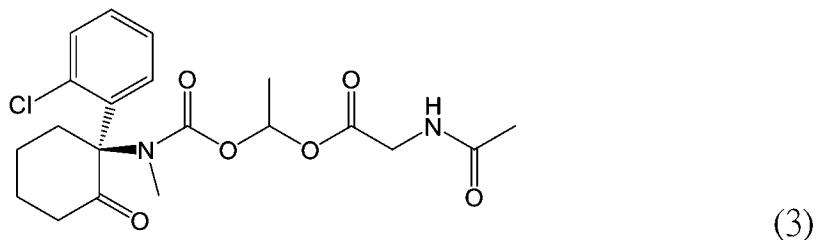
R^{11} 係選自 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；且

R^9 係選自氫及 C_{1-3} 烷基；

(b) 控制釋放聚合物；及

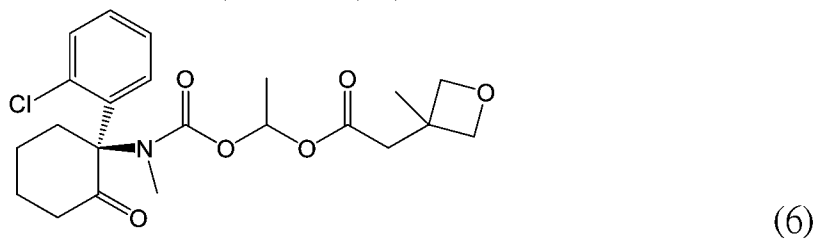
(c) 陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑。

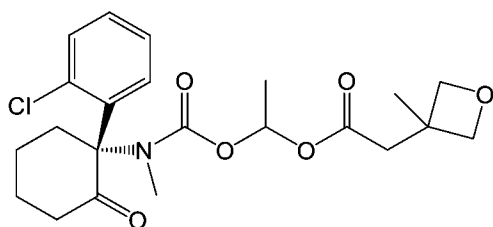
【0466】 範疇 2A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯 (3)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基甘胺酸酯(62)：



或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0467】 範疇 3A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(6)及 1-(((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(63)：

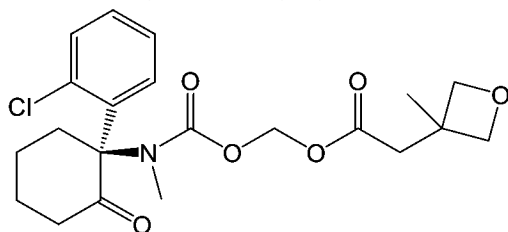




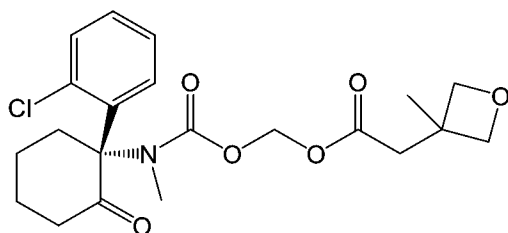
(63)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0468】 範疇 4A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 (*S*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(22)及(*R*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-(3-甲基氧雜環丁-3-基)乙酸酯(66)：



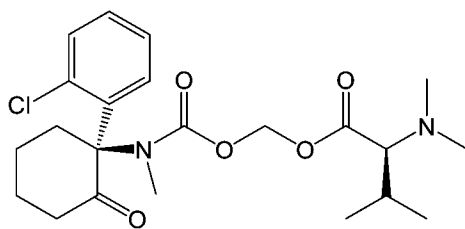
(22)



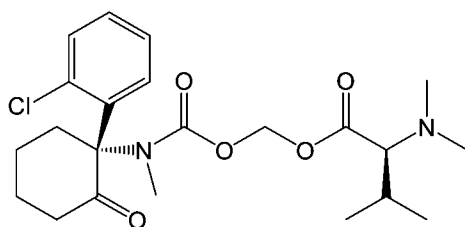
(66)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0469】 範疇 5A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 (((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(39)及((((*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-*L*-纈胺酸酯(65)：



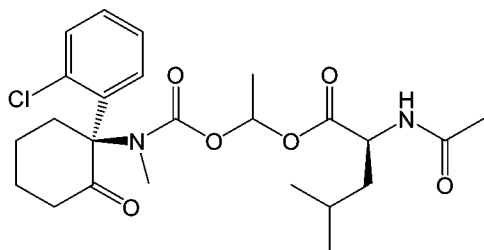
(39)



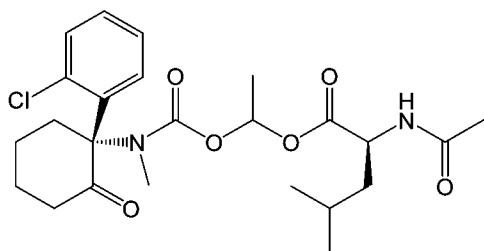
(65)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0470】 範疇 6A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(58)及 1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(71)：



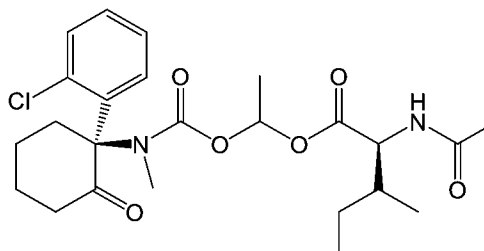
(58)



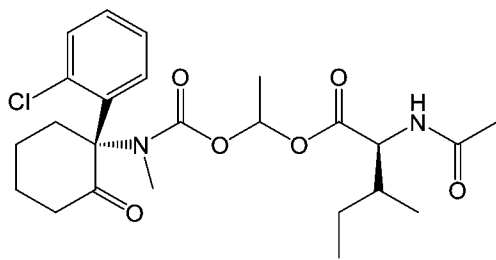
(71)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0471】 範疇 7A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係選自 1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(59)及 1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(72)：



(59)



(72)

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0472】 範疇 8A. 如範疇 1A 之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物係(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0473】 範疇 9A. 如範疇 1A 至 8A 中任一項之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物包含鹽酸鹽。

【0474】 範疇 10A. 如範疇 1A 至 8A 中任一項之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物包含游離鹼。

【0475】 範疇 11A. 如範疇 1A 至 10A 中任一項之醫藥組成物，其中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在 0.1N 鹽酸鹽中具有比在 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中高的溶解度。

【0476】 範疇 12A. 如範疇 1A 至 11A 中任一項之醫藥組成物，其中顆粒包含超過 95 wt% 的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量。

【0477】 範疇 13A. 如範疇 1A 至 12A 中任一項之醫藥組成物，其中該等顆粒包含顆粒黏合劑。

【0478】 範疇 14A. 如範疇 13 之醫藥組成物，其中該顆粒黏合劑包含羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或前述中之任一者的組合。

【0479】 範疇 15A. 如範疇 14A 之醫藥組成物，其中該顆粒黏合劑包含羥丙基甲基纖維素。

【0480】 範疇 16A.如範疇 15A 之醫藥組成物，其中該羥丙基甲基纖維素係以 2910 取代類型及以 2 wt%水溶液形式在 20°C 下 3 mPa·sec 之黏度為特徵。

【0481】 範疇 17A.如範疇 13A 至 16A 中任一項之醫藥組成物，其中該等顆粒包含 0.5 wt%至 5.0 wt%的該顆粒黏合劑，其中 wt%係基於該等顆粒之總重量。

【0482】 範疇 18A.如範疇 1A 至 17A 中任一項之醫藥組成物，其中該等顆粒包含：

97 wt%至 99 wt%的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

1 wt%至 3 wt%的該顆粒黏合劑，

其中 wt%係基於該等顆粒之總重量。

【0483】 範疇 19A.如範疇 1A 至 18A 中任一項之醫藥組成物，其中該等顆粒具有 100 μm 至 500 μm 之平均直徑。

【0484】 範疇 20A.如範疇 1A 至 19A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含 35 wt%至 55 wt%的該等顆粒，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0485】 範疇 21A.如範疇 1A 至 20A 中任一項之醫藥組成物，其中該控制釋放聚合物包含卡波姆共聚物、蟲膠、卡波姆均聚物、羥丙基纖維素（羥丙基甲基纖維素）聚合物、卡波姆互聚物、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、纖維醋丁酯、乙基纖維素、單油酸甘油酯、預膠化改質澱粉、單硬脂酸甘油酯、瓜爾膠、羥丙基倍他環糊精、羥丙基纖維素、聚氧化乙烯、聚乙酸乙烯酯分散體、褐藻酸鈉、預膠化澱粉、三仙膠、褐藻酸、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸/烯丙基蔗糖聚合物、丙烯酸/烯丙基新戊四醇聚合物、丙烯酸/丙烯酸烷酯/烯丙基新戊四醇共聚物或前述中之任一者的組合。

【0486】 範疇 22A.如範疇 1A 至 20A 中任一項之醫藥組成物，其中該控制釋放聚合物包含羥丙基甲基纖維素。

【0487】 範疇 23A.如範疇 22A 之醫藥組成物，其中該羥丙基甲基纖維素之特徵在於：22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 80 mPa-s (cP) 至 120 mPa-s (cP) 的黏度。

【0488】 範疇 24A.如範疇 22A 至 23A 中任一項之醫藥組成物，其中該羥丙基甲基纖維素之特徵在於：22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 2,600 cP mPa-s 至 5,000 cP mPa-s 之黏度 (Brookfield)。

【0489】 範疇 25A.如範疇 22A 至 24A 中任一項之醫藥組成物，其中該羥丙基甲基纖維素包含：

50 wt%至 100 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 80 mPa-s (cP) 至 120 mPa-s (cP) 之黏度為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

0 wt%至 50 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 2,600 cP mPa-s 至 5,000 cP mPa-s 之黏度 (Brookfield) 為特徵的羥丙基甲基纖維素；其中 wt%係基於該羥丙基甲基纖維素之總重量。

【0490】 範疇 26A.如範疇 1A 至 25A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含 10wt%至 60 wt%的該控制釋放聚合物，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0491】 範疇 27A.如範疇 1A 至 26A 中任一項之醫藥組成物，其中該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑係以在 20°C 下 2 g/L 至 3 g/L (6.9 mmol/L 至 10.4 mmol/L) 之臨界微胞濃度為特徵。

【0492】 範疇 28A.如範疇 1A 至 27A 中任一項之醫藥組成物，其中該陰離

子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑包含月桂基硫酸鈉。

【0493】 範疇 29A.如範疇 28A 之醫藥組成物，其中該月桂基硫酸鈉係以在 20°C 下 2.2 g/L 至 2.5 g/L 之臨界微胞濃度為特徵。

【0494】 範疇 30A.如範疇 1A 至 29A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含 5 wt%至 15 wt%的該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0495】 範疇 31A.如範疇 1A 至 30A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含填充劑。

【0496】 範疇 32A.如範疇 31A 之醫藥組成物，其中該填充劑包含微晶纖維素。

【0497】 範疇 33A.如範疇 31A 至 32A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含 5 wt%至 35 wt%的該填充劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0498】 範疇 34A.如範疇 1A 至 33A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含潤滑劑。

【0499】 範疇 35A.如範疇 34A 之醫藥組成物，其中該潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0500】 範疇 36A.如範疇 34A 至 35A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含 0.1 wt%至 1.5 wt%的該潤滑劑，其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0501】 範疇 37A.如範疇 1A 至 36A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含：

30 wt%至 60 wt%的該等顆粒；

10 wt%至 60 wt%的該控制釋放聚合物；及

第85頁(發明說明書)

5 wt%至 15 wt%的該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑，
其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0502】 範疇 38A.如範疇 1A 至 36A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含：

35 wt%至 55 wt%的該等顆粒；
20 wt%至 40 wt%的該控制釋放聚合物；
10 wt%至 20 wt%的填充劑；
5 wt%至 15 wt%的該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑；及
0.1 wt%至 1.0 wt%的潤滑劑，
其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【0503】 範疇 39A.如範疇 38A 之醫藥組成物，其中
該控制釋放聚合物包含羥丙基甲基纖維素；
該填充劑包含微晶纖維素；
該陰離子型硫酸鹽/磺酸鹽界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；且
該潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0504】 範疇 40A.如範疇 1A 至 39A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含造粒。

【0505】 範疇 41A.如範疇 1A 至 39A 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含錠劑口服劑型。

【0506】 範疇 42A.一種由如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物製備的口服劑型。

【0507】 範疇 43A.一種口服劑型，其包含如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物。

【0508】 範疇 44A.如範疇 43A 之口服劑型，其中該口服劑型包含固體口服

劑型。

【0509】 範疇 45A.如範疇 43A 之口服劑型，其中該口服劑型包含錠劑。

【0510】 範疇 46A.如範疇 42A 至 45A 中任一項之口服劑型，其中該口服劑型包含 25 mg 至 400 mg 的該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0511】 範疇 47A.如範疇 42A 至 46A 中任一項之口服劑型，其中該口服劑型包含：

35 wt%至 55 wt%的該式(1)之化合物；及

0.5 wt%至 1.5 wt%的羥丙基甲基纖維素 E3；

其中 wt%係基於該口服劑型之總重量。

【0512】 範疇 48A.如範疇 42A 至 46A 中任一項之口服劑型，其中該口服劑型包含：

35 wt%至 55 wt%的該式(1)之化合物；

0.5 wt%至 1.5 wt%的羥丙基甲基纖維素 E3；

20 wt%至 40 wt%的控制釋放聚合物；

10 wt%至 20 wt%的微晶纖維素；

5 wt%至 15 wt%的月桂基硫酸鈉；及

0.1 wt%至 1.0 wt%的硬脂酸鎂，

其中 wt%係基於該錠劑劑型之總重量。

【0513】 範疇 49A.如範疇 48A 之口服劑型，其中該控制釋放聚合物係選自羥丙基甲基纖維素 K100 Premium LV DC2、羥丙基甲基纖維素 K4M Premium DC2 或其組合。

【0514】 範疇 50A.如範疇 46A 及 49A 中任一項之口服劑型，其中該式(1)之化合物包含((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)。

【0515】 範疇 51A.如範疇 46A 及 49A 中任一項之口服劑型，其中該式(1)之化合物包含((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)鹽酸鹽。

【0516】 範疇 52A. 如範疇 45A 至 51A 中任一項之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該錠劑口服劑型在兩階段溶解介質中於六小時持續時間內展現該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的零級釋放概貌，其中

第一階段包含將該錠劑劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；且

第二階段包含將該錠劑劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒該持續時間。

【0517】 範疇 53A.如範疇 52A 之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該錠劑口服劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶解概貌表徵，其中

20%至 40%的該式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

30%至 50%的該式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

70%至 80%的該式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

80%至 100%的該式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

80%至 100%的該式(1)之化合物在 16 小時的時候釋放；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒該持續時間；且

百分比（%）係基於在該浸沒之前該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0518】 範疇 54A.如範疇 52A 之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，

第88頁(發明說明書)

在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該錠劑口服劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶解概貌表徵，其中

30%至 40%的該式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

50%至 70%的該式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

70%至 90%的該式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

超過 90%的該式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒該持續時間；且

百分比（%）係基於在該浸沒之前該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0519】 範疇 55A.如範疇 52A 之口服劑型，其中當使用 USP I 溶解設備，在 100 RPM 之攪拌速率及 37°C 之溫度下測定時，該錠劑口服劑型以在兩階段溶解介質中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶解概貌表徵，其中

15%至 25%的該式(1)之化合物在 2 小時的時候釋放；

20%至 35%的該式(1)之化合物在 4 小時的時候釋放；

50%至 60%的該式(1)之化合物在 8 小時的時候釋放；

70%至 85%的該式(1)之化合物在 12 小時的時候釋放；

80%至 100%的該式(1)之化合物在 16 小時的時候釋放；

該第一階段包含將該口服劑型在 0.1N 鹽酸中浸沒 1 小時；

該第二階段包含將該口服劑型在 pH 4.5 的 50 mM 乙酸鹽緩衝液中浸沒該持續時間；且

百分比（%）係基於在該浸沒之前該口服劑型中該式(1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的總量。

【0520】 範疇 56A.如範疇 52A 之口服劑型，其中該兩階段溶解概貌與圖 1 中所示溶離概貌中之任一者生物等效。

【0521】 範疇 57A.如範疇 45A 至 56A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 式(1)之化合物的錠劑劑型之後，血漿艾氯胺酮濃度之 AUC_{0-inf} 係 60 hr $\times$ ng/mL 至 120 hr $\times$ ng/mL；及/或血漿降艾氯胺酮濃度 AUC_{0-inf} 係 850 hr $\times$ ng/mL 至 1,000 hr $\times$ ng/mL。

【0522】 範疇 58A.如範疇 45A 至 57A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，最大血漿艾氯胺酮濃度係 5 ng/mL 至 10 ng/mL；及/或最大血漿去甲氯胺酮濃度係 40 ng/mL 至 80 ng/mL。

【0523】 範疇 59A.如範疇 45A 至 58A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，最大血漿艾氯胺酮濃度小於 30 ng/mL；及/或最大血漿降艾氯胺酮濃度小於 250 ng/mL。

【0524】 範疇 60A.如範疇 45A 至 59A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，艾氯胺酮之 $C_{max}/C_{ave}(0h-24h)$ 比率係 2 至 4，其中 C_{max} 係該最大血漿艾氯胺酮濃度；且 $C_{ave}(0h-24h)$ 係在經口投予該錠劑劑型之後自 0 小時至 24 小時的平均血漿艾氯胺酮濃度。

【0525】 範疇 61A.如範疇 45A 至 60A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，該艾氯胺酮之 $C_{max}/C_{ave}(0h-24h)$ 比率係 2.5 至 3.5，其中 C_{max} 係該最大血漿艾氯胺酮濃度；且 $C_{ave}(0h-24h)$ 係在經口投予該錠劑劑型之後自 0 小時至 24 小時的平均血漿艾氯胺酮濃度。

【0526】 範疇 62A.如範疇 45A 至 61A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，降艾氯胺酮之 $C_{max}/C_{ave}(0h-24h)$ 比率係 1 至 3，其中 C_{max} 係該最大血漿降艾氯胺酮濃度；且 $C_{ave}(0h-24h)$ 係在經口投予該錠劑劑型之後自 0 小時至 24 小時的平均血漿降艾氯胺酮濃度。

【0527】 範疇 63A.如範疇 45A 至 62A 中任一項之口服劑型，其中在向空腹健康個體群體經口投予包含 100 mg 至 400 mg 式(1)之化合物的錠劑口服劑型之後，該降艾氯胺酮之 $C_{max}/C_{ave}(0h-24h)$ 比率係 1.5 至 2.5，其中 C_{max} 係該最大血漿降艾氯胺酮濃度；且 $C_{ave}(0h-24h)$ 係在經口投予該錠劑劑型之後自 0 小時至 24 小時的平均血漿降艾氯胺酮濃度。

【0528】 範疇 64A.如範疇 52A 至 63A 中任一項之口服劑型，其中該式(1)之化合物包含((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)。

【0529】 範疇 65A.如範疇 52A 至 63A 中任一項之口服劑型，其中該式(1)之化合物包含((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯(39)鹽酸鹽。

【0530】 範疇 66A.一種套組，其包含如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物或如範疇 42A 至 65A 中任一項之口服劑型。

【0531】 範疇 67A.一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物或如範疇 42A 至 65A 中任一項之口服劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0532】 範疇 68A.如範疇 67A 之方法，其中該疾病係抑鬱症。

【0533】 範疇 69A.如範疇 68A 之方法，其中該抑鬱症係選自重度抑鬱症、

輕鬱症、持續性抑鬱障礙、躁鬱症、季節性情感障礙、精神病性抑鬱症、分娩前後抑鬱症、經前情緒障礙症、反應性抑鬱症、非典型性抑鬱症、耐治療性抑鬱症、內因型抑鬱症、循環型情緒障礙症及侵擾性情緒失控症。

【0534】 範疇 70A.如範疇 68A 之方法，其中該抑鬱症係重度抑鬱症。

【0535】 範疇 71A.一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0536】 範疇 72A.一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 42A 至 65A 中任一項之口服劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0537】 範疇 73A.如範疇 72A 之方法，其中該疾病係抑鬱症。

【0538】 範疇 74A.如範疇 73A 之方法，其中該抑鬱症係選自重度抑鬱症、輕鬱症、持續性抑鬱障礙、躁鬱症、季節性情感障礙、精神病性抑鬱症、分娩前後抑鬱症、經前情緒障礙症、反應性抑鬱症、非典型性抑鬱症、耐治療性抑鬱症、內因型抑鬱症、循環型情緒障礙症及侵擾性情緒失控症。

【0539】 範疇 75A.如範疇 73A 之方法，其中該抑鬱症係重度抑鬱症。

【0540】 範疇 76A.一種治療患者之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如範疇 42A 至 65A 中任一項之口服劑型，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

【0541】 範疇 77A.一種如範疇 1 至 41 中任一項之醫藥組成物之醫藥組成物在製造用於治療患者之疾病之藥劑中的用途，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【0542】 範疇 78. 如範疇 77A 之方法，其中該疾病係抑鬱症。

【0543】 範疇 79A.如範疇 78 之用途，其中該抑鬱症係選自重度抑鬱症、

輕鬱症、持續性抑鬱障礙、躁鬱症、季節性情感障礙、精神病性抑鬱症、分娩前後抑鬱症、經前情緒障礙症、反應性抑鬱症、非典型性抑鬱症、耐治療性抑鬱症、內因型抑鬱症、循環型情緒障礙症及侵擾性情緒失控症。

【0544】 範疇 80A.如範疇 78A 之方法，其中該抑鬱症係重度抑鬱症。

【0545】 範疇 81A.一種如範疇 1A 至 41A 中任一項之醫藥組成物在製造用於治療患者之疾病之藥劑中的用途，其中該疾病係藉由抑制 NMDA 受體來治療。

實例

【0546】 以下實例詳細描述本揭示案所提供之醫藥組成物及本揭示案所提供之口服劑型。熟習此項技術者將顯而易見，在不背離本揭示案之範圍的情況下，可對材料與方法作出許多修改。

【0547】 在實例中，將氯胺酮衍生物化合物(39)調配為鹽酸鹽形式。

【0548】 本申請案中所揭示之藥物動力學參數係使用購自 Certara Corporation (Menlo Park, CA) 的用於非隔室分析、藥物動力學/藥效學及毒理動力學模型化的 8.2 版 Phoenix® WinNonlin®軟體計算。各個體之藥物動力學參數係基於實際經過時間而非方案標稱的經過時間計算。曲線下面積 (AUC) 參數係使用自時間零至目標時間點的線性梯形法則計算。舉例而言，計算自時間零至 6 小時 (AUC_{0-6h}) 及自時間零至無限大 (AUC_{0-inf}) 之持續時間的 AUC。對於 AUC_{0-6} ，若在 6 小時收集時間的實際經過時間並非剛好 6 小時，則在給藥後 6 小時的濃度係藉由使用半衰期斜率估計值外插來估計。 AUC_{0-inf} 係使用下式計算： $AUC_{0-inf}=AUC_{0-last}+C_{plast}/斜率$ ，其中 AUC_{0-last} 係自時間零至最後一個可量測濃度 (C_{plast}) 之時間點的 AUC 且斜率係半衰期斜率。半衰期斜率係對自然對數濃度對時間曲線之終末部分使用線性回歸計算。

實例 1

造粒

【0549】 為製備造粒，使用 GMXGranumeist®高剪切造粒機摻合表 1 中所示之量的式(1)之氯胺酮衍生物、黏合劑及水。

表 1. 造粒特性.

成分	材料	量 (wt%)
氯胺酮衍生物	化合物(39)	98
黏合劑	Pharmacoat® 603	2
水	USP	18.2
總計		¹ 100

¹ 不包括水

【0550】 將乾燥材料添加至 GMX 槽中並在 870 RPM 之葉輪速度下混合 1 分鐘。在 850 RPM 之葉輪速度及 3600 rpm 之切碎機速度下混合之同時，將經霧化之水以 1.0 g/min 添加至 GMX 槽中。在水添加之間，在 560 rpm 下將該材料濕式聚結 5 分鐘，並在 40℃、LOD 0.2%下烘箱乾燥約 14 小時。

【0551】 當經由 30 目篩網篩分時，經研磨之顆粒具有約 250 μm 之平均粒徑。經研磨之造粒的特性示於表 2 中。

表 2. 造粒特性.

特性	值
容積密度	0.45 g/mL
振實密度	0.62 g/mL
壓縮指數	28.0
靜止角	41.2°
流過孔口	16 mm

實例 2

含有月桂基硫酸鈉之醫藥組成物

【0552】 根據實例 3 中所描述來製備含及不含月桂基硫酸鈉之醫藥組成物且根據實例 4 中所描述來製備錠劑。錠劑之成分提供於表 3 中。

表 3. 醫藥組成物成分.

材料	D	E	F
¹ 化合物(39)	44.38	43.38	43.38

² 羥丙基甲基纖維素	30.0	30.0	40.0
³ 微晶纖維素	15.12	25.12	5.12
⁴ 月桂基硫酸鈉	10.0	0.0	10.0
⁵ 硬脂酸鎂	0.5	0.5	0.5

- ¹ 來自實例 1 的具有 98 wt% 氯胺酮衍生物(39)之顆粒。
- ² 購自 Colorcon, Inc.之 Methocel® K100 Premium DC。
- ³ 微晶纖維素，購自 Dupont 之 Avicel® PH 102。
- ⁴ 月桂基硫酸鈉，購自 BASF 之 Kolliphore® SLS。
- ⁵ 硬脂酸鎂，購自 Mallinckrodt。

【0553】顯示含月桂基硫酸鈉之錠劑隨時間釋放化合物(39)之量的兩階段溶解概貌示於圖 2 中。過渡線指示當溶解介質由 0.1N HCl 變為 50 mM pH 4.5 乙酸鹽緩衝液時的時間。

【0554】兩階段溶解概貌是根據實例 5 中所描述獲得。

【0555】如圖 2 中所示，月桂基硫酸鈉降低在酸階段中化合物(39)之溶解度。在 pH 4.5 下，溶解速率大致與月桂基硫酸鈉之量無關，表明月桂基硫酸鈉與化合物(39)之間不存在離子相互作用。

實例 3

醫藥組成物

【0556】醫藥組成物之實例的成分示於表 4 中。

表 4. 醫藥組成物成分.

成分	材料	A (wt%)	B (wt%)	C (wt%)
顆粒	¹ 化合物(39)	44.4	44.4	44.4
控制釋放聚合物	² HPMC K100 DC	30.0	20.0	20.0
	³ HPMC K4M DC	0.0	0.0	10.0
陰離子型硫酸鹽/ 磺酸鹽界面活性劑	⁴ 月桂基硫酸鈉	10.0	10.0	10.0
填充劑	⁵ 微晶纖維素	15.1	25.1	15.1
潤滑劑	⁶ 硬脂酸鎂	0.5	0.5	0.5
總計		100.0	100.0	100.0

- ¹ 來自實例 1 的具有 98 wt% 氯胺酮衍生物(39)之顆粒。
- ² HPMC K100 DC，購自 Colorcon, Inc.之 Methocel® K100 Premium LV DC。
- ³ HPMC K4M DC，購自 Colorcon, Inc.之 Methocel® K4M Premium DC2。
- ⁴ 月桂基硫酸鈉，購自 BASF 之 Kolliphor® SLS。
- ⁵ 微晶纖維素，購自 Dupont 之 Avicel® PH 102。
- ⁶ 硬脂酸鎂，購自 Mallinckrodt。

【0557】醫藥組成物係藉由以下方式製備：先使造粒及月桂基硫酸鈉穿過 35 目篩網。將經過篩分之材料、羥丙基甲基纖維素及微晶纖維素添加至 250 mL 廣口瓶中並連接至 V 型摻合機。將調配物摻合 5 分鐘。添加穿過 35 目篩網之硬脂酸鎂並將調配物再摻合 1 分鐘以提供醫藥組成物。

實例 4

口服劑型

【0558】使用裝備有 9 mm 圓形加工工具（round tooling）之 Piccola B/D 壓錠機，藉由用 1700 PSI 之壓縮力壓實實例 2 之醫藥組成物來手動製備口服錠劑，得到具有約 8 kP 至 10 kP 之平均硬度的口服錠劑。

【0559】口服錠劑具有約 250 mg 之重量及約 4.1 mm 之厚度。

實例 5

口服劑型之溶解概貌

【0560】使用兩階段溶解設備量測錠劑之溶解概貌。

【0561】在第一階段中，將錠劑浸沒於 0.1N HCl 溶解介質中，保持 1 小時。

【0562】接著，在 1 小時取樣之後，立即經由添加具有適當 pH 值的 100 mM 乙酸鹽緩衝液，將溶解介質直接裝入 pH 4.5 之 50 mM 乙酸鹽緩衝液中，並保持 18 小時。溶解設備之條件示於表 5 中。

表 5. 溶解設備條件.

條件	設置
設備	USPI 籃
攪拌速率	100 RPM
容器溫度	37°C
取樣時間—第 1 階段	0.1 N HCl 在 0.5 及 1 小時取樣
取樣時間—第 2 階段	50 mM pH 4.5 乙酸鹽緩衝液，在 1.5、 2、3、4、6、8 以及 12 及 18 小時取樣
樣本體積	10 mL 自動取樣器
溶解介質體積—第 1 階段	500 mL
溶解介質體積—第 2 階段	1,000 mL
過濾器	45 µm 管線
自動取樣器設置	沖洗 6 mL，兩次，偏移 3 mL 更換關閉，循環打開

【0563】 圖 1 顯示溶解概貌，示出使用醫藥組成物(A)、(B)及(C)製備之錠劑隨時間釋放的化合物(39)之量。

實例 6

修飾釋放劑型

【0564】 修飾釋放錠劑係藉由以下方式製備：先製備化合物(39)及羥丙基甲基纖維素 E3（Pharmacoat® 603）之造粒。該造粒包括 98%之化合物(39)。將表 6 中所列之量的造粒、羥丙基甲基纖維素、月桂基硫酸鈉及微晶纖維素組合，使用 V 型摻合機混合，並經由 35 目篩網篩分。接著，使用 V 型摻合機將經篩分之調配物摻合 20 分鐘。將硬脂酸鎂經由 35 目篩網篩分並添加至經摻合之調配物中。將添加有硬脂酸鎂之調配物再摻合 2 分鐘。

表 6. 修飾釋放調配物之成分.

材料	MR1		MR2		MR3	
	毫克/錠劑	%w/w	毫克/錠劑	%w/w	毫克/錠劑	%w/w
¹ 化合物(39)鹽酸鹽	107.75	43.1	107.75	43.5	107.75	43.1
² HPMC E3	2.20	0.9	2.20	0.9	2.20	0.9
³ 微晶纖維素	37.80	15.1	62.80	25.1	37.80	15.1
⁴ HPMC K100	75.00	30.0	50.00	20.0	50.00	20.0
⁵ HPMC K4M	-----	-----	-----	-----	25.00	10.0
⁶ 月桂基硫酸鈉	25.00	10.0	25.00	10.0	25.00	10.0

⁷ 硬脂酸鎂	1.25	0.5	1.25	0.5	1.25	0.5
-------------------	------	-----	------	-----	------	-----

- ¹ 來自實例 1 的具有 98 wt% 氯胺酮衍生物(1)之顆粒。
- ² HPMC E3，購自 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.之 Pharmacoat® 603。
- ³ 微晶纖維素，購自 Dupont 之 Avicel® PH 102。
- ⁴ HPMC K100 DC，購自 Colorcon, Inc.之 Methocel® K100 Premium LV DC。
- ⁵ HPMC K4M DC，購自 Colorcon, Inc.之 Methocel® K4M Premium DC2。
- ⁶ 月桂基硫酸鈉，購自 BASF 之 Kolliphore® SLS。
- ⁷ 硬脂酸鎂，購自 Mallinckrodt。

【0565】 當使用篩分析或雷射繞射測定時，經摻合之調配物的平均粒徑為約 45 μm 至 110 μm。經摻合之調配物的某些特性顯示於表 7 中。

表 7. 經摻合之調配物的特性.

測試	單位	MR1	MR2	MR3
容積密度	g/mL	0.47	0.47	0.48
靜止角	deg	40	39	39
Flodex	mm	10	12	12

- 【0566】 容積密度係使用容積密度量筒測定。
- 【0567】 靜止角係根據 USP <1174>測定。
- 【0568】 固有流動性係根據 USP <1174>，使用 Flodex™儀器測定。
- 【0569】 錠劑係使用裝備有 9 mm 工具之 Piccola B/D 壓錠機，以 20 RPM 之壓製速度、28 kN 之壓縮力製備。錠劑具有 251 mg 之平均重量、6.3 kP 至 6.5 kP 之平均硬度、3.63 mm 至 3.75 mm 之平均厚度及 0.1%之脆度。
- 【0570】 硬度係根據 USP <1217>，使用徑向壓縮測定。
- 【0571】 脆度係使用聲頻篩測定。
- 【0572】 修飾釋放錠劑各含有 43 wt%或 107.75 mg 之化合物(39)，等於 58.3 毫克當量之艾氯胺酮。
- 【0573】 錠劑之兩階段溶解概貌顯示於圖 1 中。

【0574】錠劑之兩階段溶解概貌係使用 USP 1 溶解設備獲得。先將錠劑添加至 500 mL 的 0.1N 鹽酸溶液中並在 37°C 下以 100 RPM 攪拌 1 小時。在 0、0.5 及 1 小時抽取樣本（1 mL）。接著，將該酸溶液更換為 1,000 mL 的 50 mM pH 4.5 乙酸鹽緩衝溶液，並在 37°C 下，將錠劑以 100 RPM 攪拌至多 24 小時。在 1.5、2、3、4、6、8、12、16、20 及 24 小時抽取樣本（1 mL）。以一定時間間隔抽取溶液樣本並使用高壓液相層析質譜法量測化合物(39)之濃度。

【0575】如圖 1 中所示，MR1 錠劑係以相對中等之釋放速率為特徵，MR2 錠劑以較快釋放速率為特徵，且 MR3 錠劑以較慢釋放速率為特徵。

【0576】如圖 3 中所示，溶解概貌展現零級釋放概貌。

實例 7

氯胺酮/藥物動力學

【0577】測定在經口投予修飾釋放錠劑之後氯胺酮之藥物動力學。

【0578】各研究部分中之參與者需要空腹至少 10 小時隔夜（透明液體係允許的）且在第 1 天投予研究藥物之前隨機分組。給藥後需要空腹 4 小時。在即將給藥前以及給藥後 0.5 小時、1 小時、1.5 小時、2 小時、2.5 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時、10 小時、12 小時、18 小時、24 小時、36 小時、42 小時及 48 小時收集血液樣本進行藥物動力學量測。

【0579】使用經過驗證之液相層析質譜法測定化合物(39)、艾氯胺酮及降艾氯胺酮之血漿濃度。

【0580】第一項研究係呈立即釋放（IR）及修飾釋放（MR）原型調配物形式的單次 100 mg 口服劑量之化合物(39)的開放標記、依序交叉評估。十二（12）名健康參與者每隔一天（各劑量之間間隔 48 小時）在早晨接受 1 次劑量（IR 膠囊或者三種 MR 錠劑 MR1、MR2 及 MR3 中之一者）。將 12 名參與者隨機分配至四種調配物測試序列（ABCD、BCDA、CDAB、DABC）中之一者。參

與者在第 1 天、第 3 天、第 5 天及第 7 天早晨給藥，總計給藥 4 天。

【0581】 在經口投予包含 100 mg 化合物(39)之修飾釋放錠劑之後艾氯胺酮及降艾氯胺酮之藥物動力學概貌分別顯示於圖 4A 及圖 4B 中。藥物動力學參數概述於圖 5 中。

【0582】 在第二項研究中，將 5 個隊列各 8 名參與者隨機分組，其中 6 名參與者接受一劑化合物(39)且 2 名參與者接受安慰劑。活動參與者接受三種修飾釋放錠劑中之一者中的 100 至 400 mg 遞增口服劑量之化合物(39)。

【0583】 將含有 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之修飾釋放錠劑（MR1 錠劑劑型）一天一次投予數組 6 名空腹健康個體，持續七（7）天。

【0584】 在第一天期間投予包含 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 化合物(39)之修飾釋放錠劑後平均（+/-SEM）血漿艾氯胺酮濃度之藥物動力學概貌顯示於圖 6A 中，且在研究第 7 天期間之藥物動力學概貌顯示於圖 6B 中。

【0585】 在第一天期間投予包含 200 mg 化合物(39)之修飾釋放錠劑後平均（+/-SEM）血漿降艾氯胺酮濃度之藥物動力學概貌顯示於圖 7A 中，且在研究第 7 天期間之藥物動力學概貌顯示於圖 7B 中。

【0586】 圖 6A-7B 中顯示的血漿艾氯胺酮及血漿降艾氯胺酮濃度-時間曲線之藥物動力學參數提供於表 8-11 中。

表 8. MR1 錠劑劑型中 100 mg 劑量化合物(39)之 PK 參數的概述.

劑量（mg）	研究			艾氯胺酮			降艾氯胺酮		
	日	參數	單位	N	平均值	SE	N	平均值	SE
100	1	Tmax	hr	6	3.9	1.8	6	7.8	3.6
		Tlag	hr	6	2.3	1.6	6	0.6	0.2
		Cmax	ng/mL	6	8.3	4.6	6	64.2	26.5
		AUClast	hr×ng/mL	6	32.7	17.7	6	574.6	177.0
		AUCinf	hr×ng/mL	2	99.0	36.1	2	621.3	377.7
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	10.2	7.4	6	101.7	45.1
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	13.3	8.9	6	141.6	59.0
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	16.4	10.1	6	183.8	72.2
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	19.3	11.3	6	224.1	86.1

		AUC0-8	hr×ng/mL	6	21.4	12.3	6	258.8	99.5
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	27.1	14.8	6	366.1	136.5
		C4	ng/mL	6	3.0	1.8	6	38.9	17.1
		C5	ng/mL	6	3.1	1.8	6	41.1	17.6
		C6	ng/mL	6	3.2	2.0	6	43.2	20.9
		C7	ng/mL	6	2.5	1.5	6	37.5	17.7
		C8	ng/mL	6	1.8	1.0	6	31.8	14.5
		t1/2	hr	2	7.9	5.1	2	5.8	1.3
	7	Tmax	hr	6	5.5	2.1	6	2.2	0.5
		Tlag	hr	6	0.2	0.2	6	0.0	0.0
		Tmin	hr	5	6.8	4.7	6	14.1	4.8
		Cmax	ng/mL	6	6.3	1.5	6	88.5	20.2
		AUClast	hr×ng/mL	6	72.9	28.1	6	1376.8	314.5
		AUCinf	hr×ng/mL	3	138.7	45.8	6	1547.7	415.2
		AUC τ	hr×ng/mL	5	65.1	17.9	6	1001.9	187.0
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	14.1	3.6	6	231.8	45.4
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	18.1	4.8	6	299.2	58.4
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	21.5	5.8	6	358.4	70.9
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	24.3	6.7	6	411.7	82.4
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	26.8	7.4	6	461.3	93.2
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	35.5	9.3	6	632.2	123.1
		C4	ng/mL	6	4.3	1.8	6	71.5	18.5
		C5	ng/mL	6	3.7	1.3	6	63.3	15.6
		C6	ng/mL	6	3.0	1.0	6	55.2	13.0
		C7	ng/mL	6	2.7	0.8	6	51.5	12.1
		C8	ng/mL	6	2.3	0.7	6	47.8	11.2
		Cavg	ng/mL	5	2.7	0.7	6	41.7	7.8
		Cmin	ng/mL	5	1.4	0.7	6	23.2	8.2
		t1/2	hr	3	9.8	4.1	6	10.5	1.9

表 9. MR1 錠劑劑型中 200 mg 劑量化合物(39)之 PK 參數的概述.

劑量 (mg)	研究	參數	單位	艾氯胺酮			降艾氯胺酮		
	日			N	平均值	SE	N	平均值	SE
200	1	Tmax	hr	6	3.3	0.9	6	3.9	1.0
		Tlag	hr	6	0.0	0.0	6	0.0	0.0
		Cmax	ng/mL	6	19.9	4.6	6	139.3	21.1
		AUClast	hr×ng/mL	6	156.0	17.5	6	1633.7	150.7
		AUCinf	hr×ng/mL	2	226.4	42.6	1	2242.0	—
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	36.7	7.2	6	309.9	45.5
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	48.5	10.0	6	417.0	57.7
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	60.2	12.0	6	522.7	66.4
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	70.9	13.7	6	622.1	76.0
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	79.5	15.2	6	710.8	85.8
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	103.6	17.9	6	994.4	115.3

		C4	ng/mL	6	11.8	3.8	6	107.9	19.8
		C5	ng/mL	6	11.8	3.2	6	106.4	18.1
		C6	ng/mL	6	11.8	3.6	6	104.9	22.2
		C7	ng/mL	6	9.6	2.6	6	94.1	17.8
		C8	ng/mL	6	7.5	1.6	6	83.2	13.6
		t1/2	hr	2	8.6	1.0	1	11.0	–
	7	Tmax	hr	6	2.1	0.5	6	2.3	0.5
		Tmin	hr	6	13.7	4.9	6	13.7	4.9
		Cmax	ng/mL	6	20.0	4.5	6	155.4	29.2
		AUClast	hr×ng/mL	6	160.7	16.9	6	2036.3	198.9
		AUCinf	hr×ng/mL	6	178.1	16.1	6	2195.5	239.7
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	42.0	7.6	6	370.6	48.4
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	53.7	11.2	6	490.3	78.3
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	62.7	13.4	6	592.7	104.1
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	69.9	14.7	6	680.6	124.0
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	76.1	15.4	6	757.0	137.8
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	98.0	15.8	6	1011.0	159.6
		C4	ng/mL	6	13.0	4.5	6	128.3	35.9
		C5	ng/mL	6	10.4	3.0	6	111.0	29.6
		C6	ng/mL	6	7.7	1.6	6	93.8	23.4
		C7	ng/mL	6	6.7	1.1	6	82.2	17.1
		C8	ng/mL	6	5.7	1.0	6	70.6	11.2
		Cavg	ng/mL	6	6.0	0.6	6	66.5	6.8
		Cmin	ng/mL	6	1.3	0.7	6	28.7	7.2
		t1/2	hr	6	8.5	1.1	6	11.0	1.9

表 10. MR1 錠劑劑型中 300 mg 劑量化合物(39)之 PK 參數的概述.

劑量，mg	研究			艾氯胺酮			降艾氯胺酮		
	日	參數	單位	N	平均值	SE	N	平均值	SE
300	1	Tmax	hr	6	2.4	0.9	6	3.3	1.0
		Cmax	ng/mL	6	15.2	4.1	6	132.9	18.8
		AUClast	hr×ng/mL	6	210.3	52.0	6	2312.8	366.6
		AUCinf	hr×ng/mL	2	112.4	14.2	–	–	–
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	39.5	10.5	6	404.8	60.4
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	49.5	13.2	6	518.0	78.5
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	59.8	15.5	6	630.5	94.7
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	70.0	17.5	6	741.9	109.7
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	79.9	19.4	6	852.0	124.0
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	118.7	27.7	6	1282.5	185.9
		C4	ng/mL	6	9.8	3.1	6	113.4	20.3
		C5	ng/mL	6	10.1	2.7	6	112.9	18.5
		C6	ng/mL	6	10.5	2.3	6	112.3	17.2
		C7	ng/mL	6	10.1	2.1	6	110.7	15.6
		C8	ng/mL	6	9.7	1.9	6	109.2	14.7

		t1/2	hr	2	10.2	1.2	-	-	-
	7	Tmax	hr	6	2.8	0.7	6	2.7	0.3
		Tmin	hr	6	7.8	3.6	6	11.2	4.9
		Cmax	ng/mL	6	19.3	6.0	6	206.6	36.1
		AUClast	hr×ng/mL	6	235.1	55.2	6	3269.2	467.6
		AUCinf	hr×ng/mL	6	269.9	58.6	6	3725.3	555.8
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	46.9	14.0	6	552.1	93.3
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	57.0	16.9	6	694.9	116.0
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	66.8	19.5	6	825.6	135.6
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	75.9	21.8	6	945.7	153.1
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	84.0	23.5	6	1056.9	169.8
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	112.0	28.0	6	1446.1	219.8
		C4	ng/mL	6	10.3	3.1	6	149.0	26.1
		C5	ng/mL	6	10.0	2.8	6	136.8	22.2
		C6	ng/mL	6	9.6	2.5	6	124.6	18.9
		C7	ng/mL	6	8.6	2.0	6	115.7	17.6
		C8	ng/mL	6	7.7	1.5	6	106.8	16.8
		Cmin	ng/mL	6	3.8	1.0	6	58.6	12.1
		Cavg	ng/mL	6	7.4	1.6	6	97.2	13.6
		t1/2	hr	6	12.2	0.8	6	13.5	1.9

表 11. MR1 錠劑劑型中 400 mg 劑量化合物(39)之 PK 參數的概述.

劑量，mg	研究			艾氯胺酮			降艾氯胺酮		
	日	參數	單位	N	平均值	SE	N	平均值	SE
400	1	Tmax	hr	6	4.7	1.0	6	3.8	0.8
		Tlag	hr	6	0.0	0.0	6	0.0	0.0
		Cmax	ng/mL	6	31.9	11.4	6	258.2	55.7
		AUClast	hr×ng/mL	6	263.5	72.7	6	3012.3	522.3
		AUCinf	hr×ng/mL	5	256.8	72.3	4	3274.0	896.9
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	54.8	16.8	6	581.1	136.1
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	76.3	25.5	6	779.4	169.9
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	97.3	32.7	6	985.5	208.0
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	116.1	38.1	6	1182.7	244.4
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	131.2	42.1	6	1354.9	274.4
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	176.7	51.9	6	1917.2	349.3
		C4	ng/mL	6	21.8	11.8	6	194.5	44.8
		C5	ng/mL	6	21.2	8.8	6	202.1	41.6
		C6	ng/mL	6	20.7	6.2	6	209.8	42.0
		C7	ng/mL	6	17.0	4.8	6	184.7	34.5
		C8	ng/mL	6	13.2	3.4	6	159.6	27.6
		t1/2	hr	5	8.6	1.1	4	9.4	1.1
	7	Tmax	hr	6	3.4	1.8	6	3.5	1.8
		Tmin	hr	4	18.0	6.0	5	14.4	5.9
		Cmax	ng/mL	6	18.8	6.4	6	182.2	40.0

		Cmin	ng/mL	4	4.8	2.2	5	63.9	14.7
		Cavg	ng/mL	4	10.4	3.5	5	110.4	16.9
		AUClast	hr×ng/mL	6	266.5	90.5	6	3297.7	683.7
		AUCinf	hr×ng/mL	3	503.6	209.3	5	4361.4	1010.1
		AUC0-4	hr×ng/mL	6	49.7	19.8	6	502.3	93.0
		AUC0-5	hr×ng/mL	6	61.6	24.2	6	637.6	120.7
		AUC0-6	hr×ng/mL	6	73.1	27.8	6	766.8	144.1
		AUC0-7	hr×ng/mL	6	83.8	30.8	6	888.4	164.2
		AUC0-8	hr×ng/mL	6	93.6	33.4	6	1000.3	181.6
		AUC0-12	hr×ng/mL	6	130.5	40.6	6	1428.7	242.3
		C4	ng/mL	6	12.1	4.8	6	138.3	30.2
		C5	ng/mL	6	11.7	4.0	6	132.3	26.0
		C6	ng/mL	6	11.3	3.2	6	126.3	22.0
		C7	ng/mL	6	10.3	2.8	6	116.8	19.3
		C8	ng/mL	6	9.3	2.3	6	107.3	16.8
		t1/2	hr	3	18.8	4.4	5	15.2	3.1

【0587】 在向個體經口投予錠劑劑型之後，監測不良事件。當經鼻內投予艾氯胺酮時觀察到的常見不良事件包括鎮靜、解離、血壓升高及認知障礙。在IR、MR1、MR2 及 MR3 錠劑中之 100 mg 化合物(39)經口投予之後觀察到的不良事件之數目顯示於表 12 中。不良事件之數目與較高之 Cmax 及立即釋放錠劑相關。

表 12. 100 mg 化合物(39)劑型之總不良事件及平均藥物動力學參數.

錠劑劑型	IR	MR-1	MR-2	MR-3
相對釋放速率	立即	中等	快	慢
N	12	12	12	12
總 AE	25	5	8	9
艾氯胺酮 C _{max} (ng/mL)	40.6	7.5	11.5	5.6
艾氯胺酮 AUC _{0-last} (ng×hr/mL)	87.1	46.2	58.8	51.2
降艾氯胺酮 C _{max} (ng/mL)	217.8	70.1	113.9	50.5
降艾氯胺酮 AUC _{0-last} (ng×hr/mL)	1081.3	817.6	1048.2	890.1

【0588】 表 13 中比較在經口投予相等莫耳劑量之化合物(39)及艾氯胺酮之後艾氯胺酮及降艾氯胺酮之某些藥物動力學參數。

表 13. 在經口投予相等莫耳劑量之化合物(39)及艾氯胺酮之後艾氯胺酮及降艾氯胺酮的藥物動力學參數.

劑量	N	艾氯胺酮		降艾氯胺酮	
		C _{max}	AUC _{0-last}	C _{max}	AUC _{0-last}

		(ng/mL)	(ng×hr/mL)	(ng/mL)	(ng×hr/mL)
化合物(39) 25 mg	6	¹ 8.2	15.2	51.4	255.7
艾氯胺酮 12 mg	10	² 5.3 (2.7)	12.7 (6.1)	38.4 (8.0)	186 (5)
比率		1.5	1.2	1.3	1.4

¹ 平均值

² 平均值（標準差）

【0589】 最後，應注意存在替代性方式來實施本文所揭示之實施例。因此，本發明實施例應視為說明性而非限制性的，且申請專利範圍不應限於本文中給出之細節，但可在其範圍及等效物內進行修改。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組成物，其包含：

35 wt%至 55 wt%的(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；

0.5 wt%至 1.5 wt%的羥丙基甲基纖維素 E3；

20 wt%至 40 wt%的控制釋放聚合物，其中該控制釋放聚合物包含羥丙基甲基纖維素；

10 wt%至 20 wt%的微晶纖維素；

5 wt%至 15 wt%的月桂基硫酸鈉；及

0.1 wt%至 1.0 wt%的硬脂酸鎂，

其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【請求項2】 如請求項 1 之醫藥組成物，其中該(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯或其醫藥學上可接受之鹽係(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯鹽酸鹽。

【請求項3】 如請求項 1 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含顆粒，其中該顆粒包含：

97 wt%至 99 wt%的該(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；及

1 wt%至 3 wt%的羥丙基甲基纖維素 E3，

其中 wt%係基於該等顆粒之總重量。

【請求項4】 如請求項 3 之醫藥組成物，其中該等顆粒具有 100 μm 至 500 μm 之平均直徑，其中該平均直徑係藉由雷射繞射或藉由篩分析測定。

【請求項5】 如請求項 1 之醫藥組成物，其中該羥丙基甲基纖維素包含以

第1頁(發明申請專利範圍)

22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 2,600 cP mPa-s 至 5,000 cP mPa-s 之黏度（Brookfield）為特徵的羥丙基甲基纖維素。

【請求項6】 如請求項 1 之醫藥組成物，其中該控制釋放聚合物包含：

50 wt%至 100 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 80 mPa-s（cP）至 120 mPa-s（cP）之黏度為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

0 wt%至 50 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 2,600 cP mPa-s 至 5,000 cP mPa-s 之黏度（Brookfield）為特徵的羥丙基甲基纖維素；

其中 wt%係基於該控制釋放聚合物之總重量。

【請求項7】 如請求項 3 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含：

30 wt%至 60 wt%的該等顆粒；

其中 wt%係基於該醫藥組成物之總重量。

【請求項8】 一種口服錠劑劑型，其包含如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組成物。

【請求項9】 如請求項 8 之口服錠劑劑型，其中該口服錠劑劑型包含錠劑。

【請求項10】 如請求項 8 之口服錠劑劑型，其中該口服錠劑劑型包含 25 mg 至 400 mg 的該(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】 如請求項 8 之口服錠劑劑型，其中該口服錠劑劑型包含：

35 wt%至 55 wt%的該(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯；

0.5 wt%至 1.5 wt%的羥丙基甲基纖維素 E3；

20 wt%至 40 wt%的控制釋放聚合物，其中該控制釋放聚合物包含：

50 wt%至 100 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 80 mPa-s (cP) 至 120 mPa-s (cP) 之黏度為特徵的羥丙基甲基纖維素；及

0 wt%至 50 wt%的以 22%至 24%之甲氧基含量；在 25°C 下於 2%水中 5 至 8 之 pH 值；7.5%至 9.5%之羥基丙氧基含量；以 2%水溶液形式在 20°C 下 2,600 cP mPa-s 至 5,000 cP mPa-s 之黏度（Brookfield）為特徵的羥丙基甲基纖維素；

其中 wt%係基於該控制釋放聚合物之總重量；

10 wt%至 20 wt%的微晶纖維素；

5 wt%至 15 wt%的月桂基硫酸鈉；及

0.1 wt%至 1.0 wt%的硬脂酸鎂，

其中 wt%係基於該口服錠劑劑型之總重量。

【請求項12】 如請求項 10 及 11 中任一項之口服錠劑劑型，其中該(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯或其醫藥學上可接受之鹽係(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯鹽酸鹽。

【請求項13】 一種醫藥組成物之用途，其係用於製備治療患者之疾病之藥物，其包含向需要此類治療之患者經口投予治療有效量的如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組成物或如請求項 8 至 11 中任一項之口服錠劑劑型，其中該疾病係選自神經疾病、精神疾病及疼痛。

【請求項14】 如請求項 13 之用途，其中該疾病係精神疾病，及該疾病係抑鬱症。

【請求項15】 如請求項 14 之用途，其中該抑鬱症係選自重度抑鬱症、輕

鬱症、持續性抑鬱障礙、躁鬱症、季節性情感障礙、精神病性抑鬱症、分娩前後抑鬱症、經前情緒障礙症、反應性抑鬱症、非典型性抑鬱症、耐治療性抑鬱症、內因型抑鬱症、循環型情緒障礙症及侵擾性情緒失控症。

【請求項16】 如請求項 14 之用途，其中該抑鬱症係重度抑鬱症。

【請求項17】 如請求項 13 之用途，其中該疾病係疼痛。

【發明圖式】

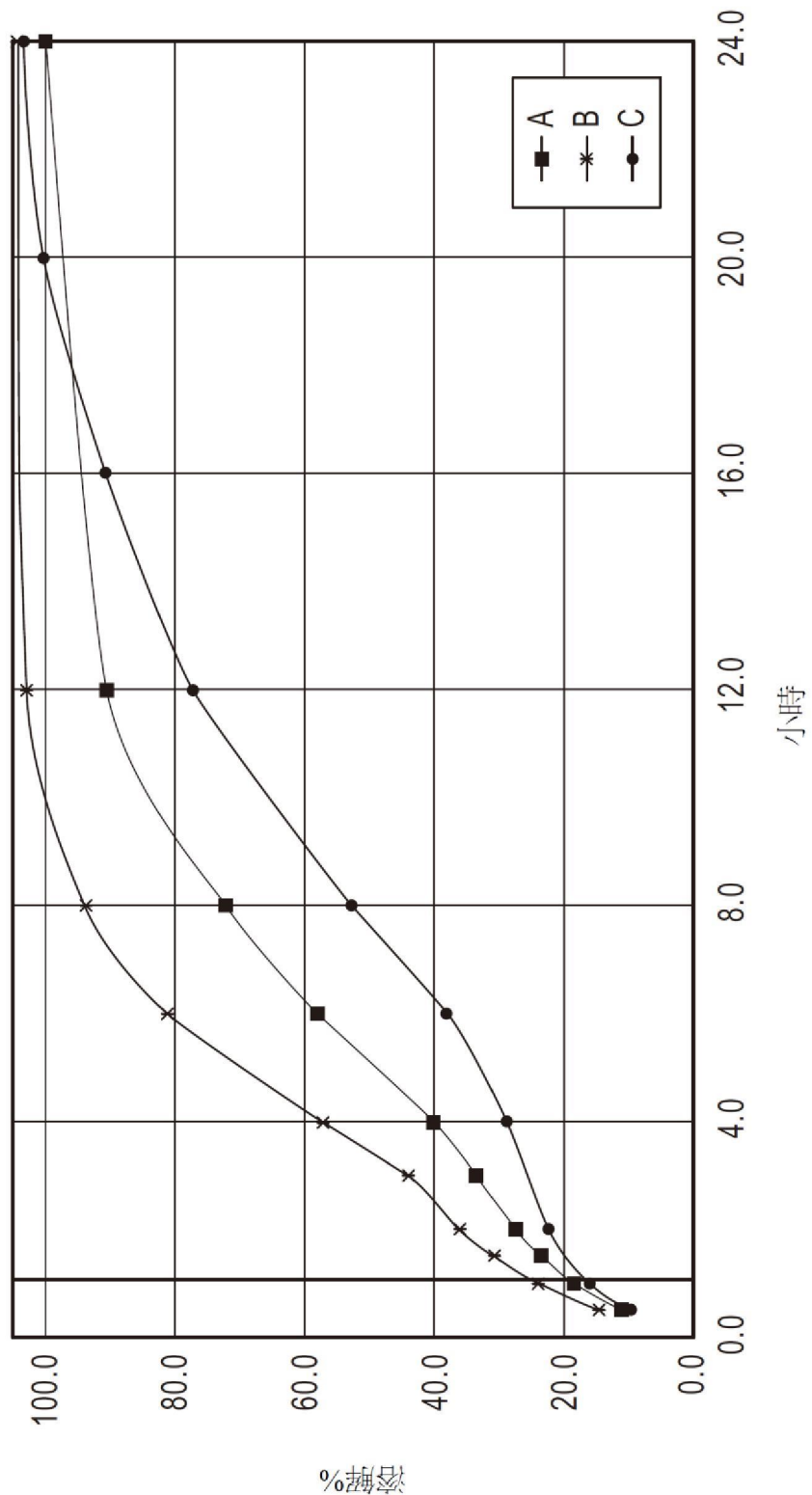


圖1

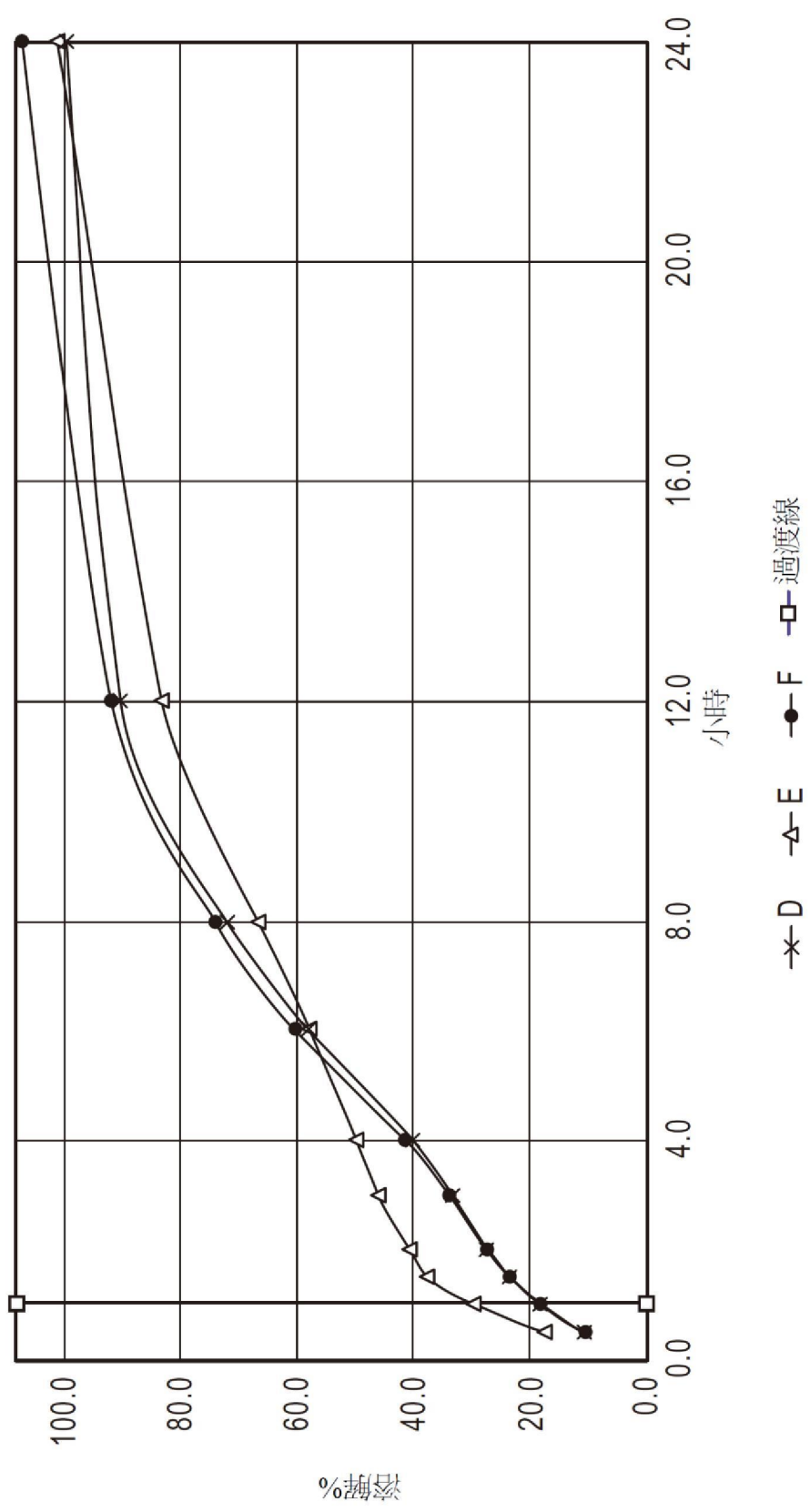


圖2

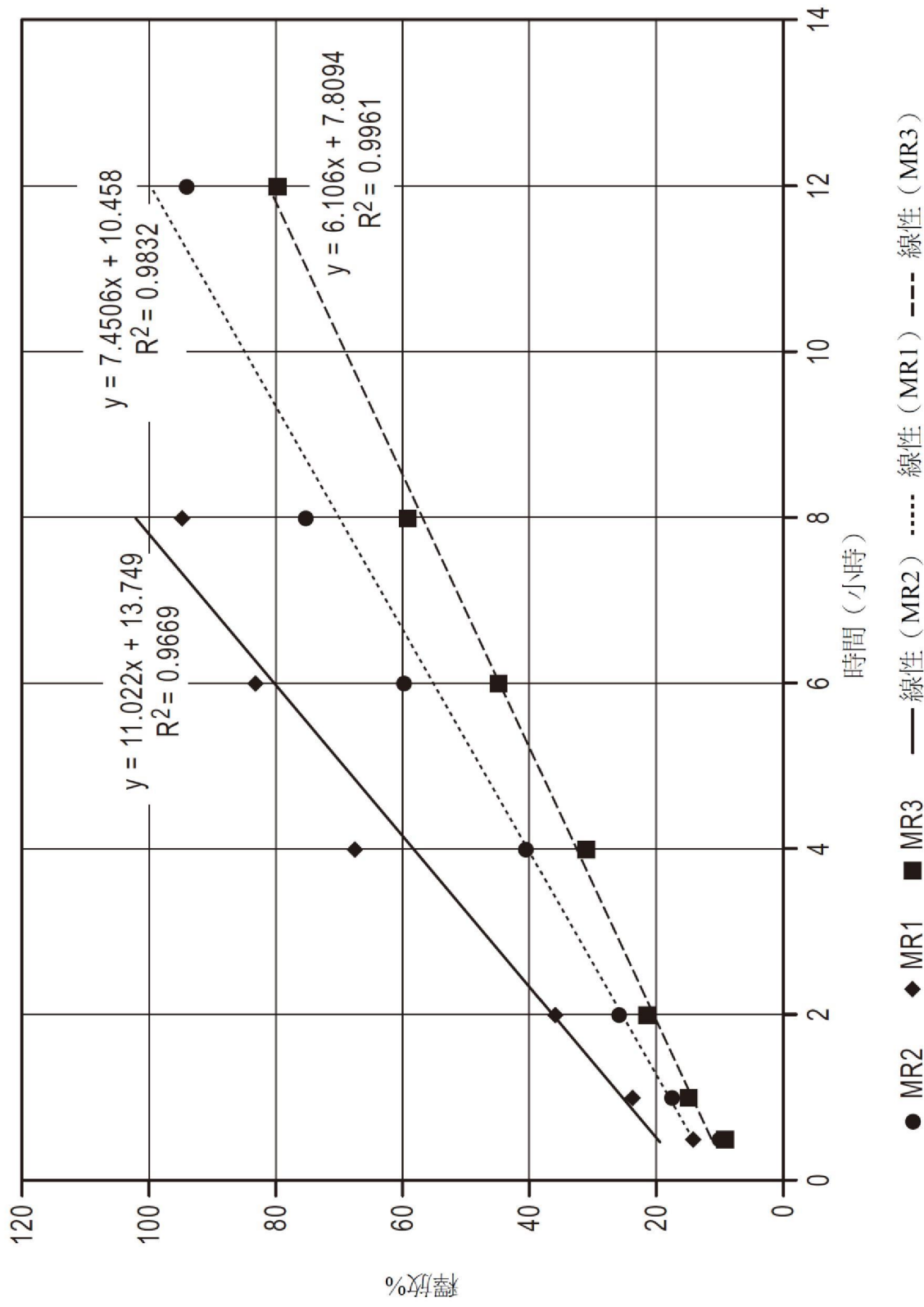


圖3

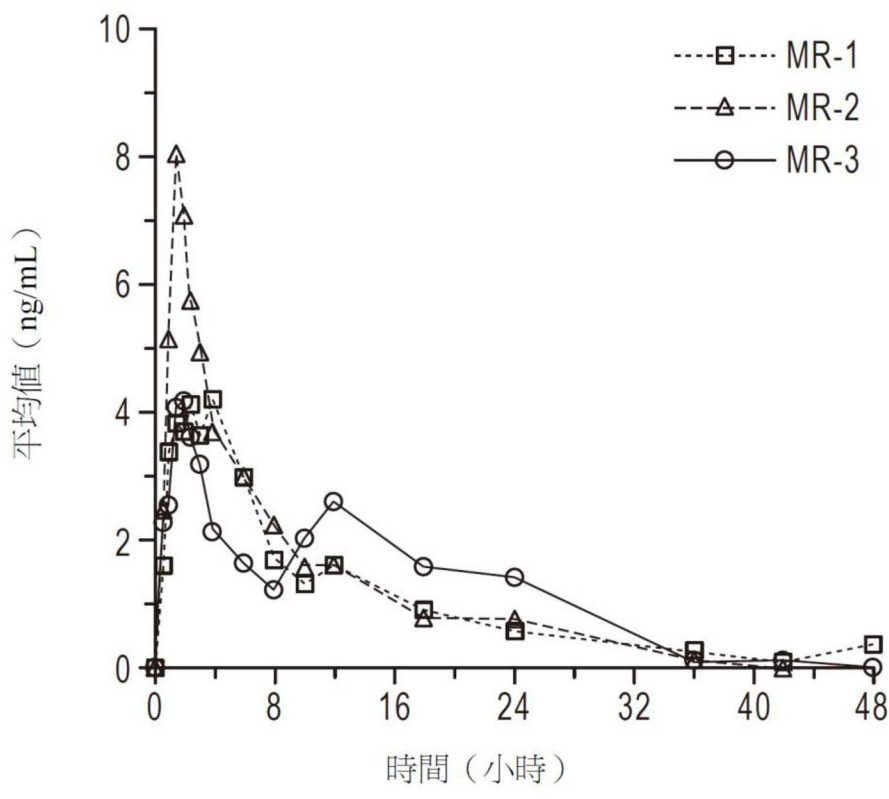


圖4A

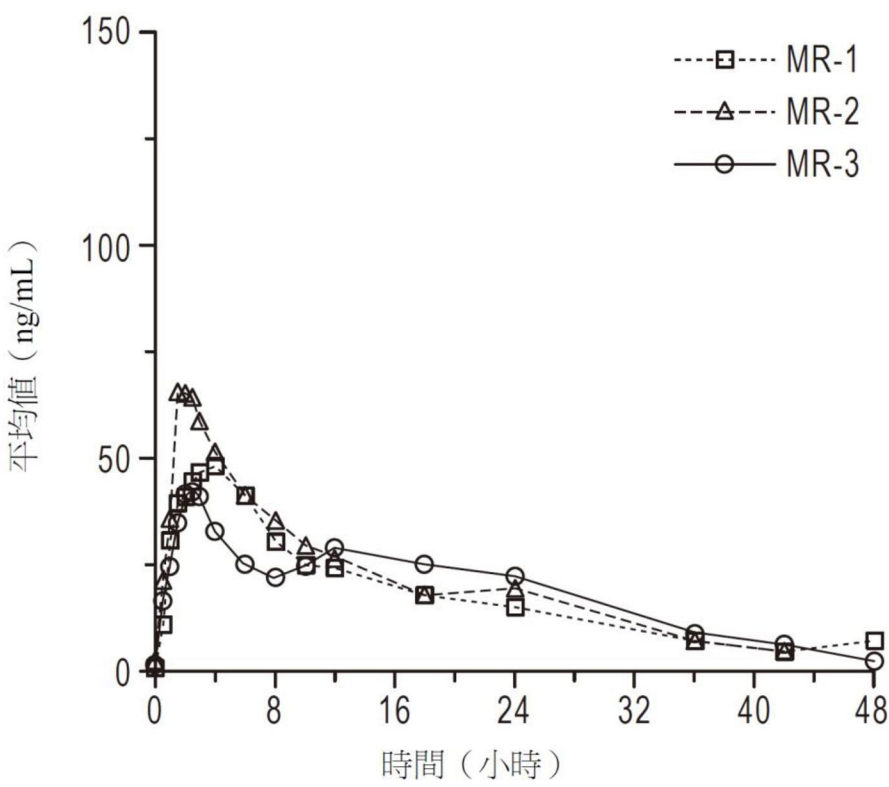


圖4B

分析物	參數	單位	IR			MR-1			MR-2			MR-3		
			N	平均值	SE	N	平均值	SE	N	平均值	SE	N	平均值	SE
艾氯胺酮	Tmax	hr	12	0.8	0.1	12	2.9	0.9	12	5.7	3.9	12	5.2	1.5
	Cmax	ng/mL	12	40.6	6.4	12	7.5	1.5	12	11.5	2.5	12	5.6	1.0
	AUClast	hr×ng/mL	12	87.1	13.0	12	46.2	9.0	12	58.8	11.8	12	51.2	8.2
	AUCinf	hr×ng/mL	12	94.6	13.9	4	82.5	21.5	6	73.4	10.7	3	106.8	12.7
	AUC0-4	hr×ng/mL	12	65.2	8.8	12	13.1	2.3	12	19.8	5.0	12	11.7	2.4
	AUC0-5	hr×ng/mL	12	70.3	9.5	12	17.0	3.4	12	23.3	5.6	12	13.8	2.9
	AUC0-6	hr×ng/mL	12	73.9	9.9	12	20.3	4.1	12	26.5	5.9	12	15.5	3.2
	AUC0-7	hr×ng/mL	12	76.5	10.3	12	23.0	4.7	12	29.3	6.1	12	17.0	3.6
	AUC0-8	hr×ng/mL	12	78.6	10.6	12	25.0	5.1	12	31.7	6.3	12	18.4	3.9
	AUC0-12	hr×ng/mL	12	84.4	11.6	12	31.0	5.8	12	38.8	6.6	12	26.4	4.9
	C4	ng/mL	12	5.9	0.9	12	4.2	1.5	12	3.7	0.8	12	2.2	0.5
	C5	ng/mL	12	4.4	0.7	12	3.6	1.1	12	3.3	0.5	12	1.9	0.4
	C6	ng/mL	12	2.8	0.4	12	3.0	0.9	12	3.0	0.4	12	1.6	0.4
	C7	ng/mL	12	2.3	0.4	12	2.3	0.6	12	2.6	0.3	12	1.4	0.4
	C8	ng/mL	12	1.8	0.4	12	1.7	0.4	12	2.2	0.3	12	1.2	0.4
	tl/2	hr	12	4.0	0.7	4	6.5	4.1	6	5.8	1.4	3	13.2	2.7
降艾氯胺酮	Tmax	hr	12	1.1	0.1	12	3.2	0.9	12	5.8	3.9	12	5.5	2.0
	Cmax	ng/mL	12	217.8	20.7	12	70.2	13.3	12	113.9	32.1	12	50.5	4.9
	AUClast	hr×ng/mL	12	1081.3	69.4	12	817.6	59.1	12	1048.2	199.3	12	890.1	51.6
	AUCinf	hr×ng/mL	12	1116.5	73.3	11	923.6	73.1	10	931.2	80.5	10	985.2	75.2

圖5A

	AUC0-4	hr×ng/mL	12	492.8	21.9	12	143.7	20.1	12	197.4	32.4	12	128.0	13.0
	AUC0-5	hr×ng/mL	12	561.3	24.3	12	190.5	28.8	12	246.8	40.6	12	159.2	16.4
	AUC0-6	hr×ng/mL	12	616.3	26.8	12	233.5	36.4	12	291.0	46.4	12	186.7	19.3
	AUC0-7	hr×ng/mL	12	661.2	29.2	12	272.0	43.4	12	331.1	50.6	12	211.4	21.6
	AUC0-8	hr×ng/mL	12	699.8	31.4	12	305.2	49.2	12	368.2	54.1	12	234.4	23.7
	AUC0-12	hr×ng/mL	12	819.0	40.2	12	410.0	60.5	12	489.3	61.7	12	337.4	29.3
	C4	ng/mL	12	75.3	5.1	12	48.7	11.6	12	52.0	10.2	12	33.2	4.0
	C5	ng/mL	12	61.7	4.3	12	44.9	10.2	12	46.8	7.5	12	29.4	3.2
	C6	ng/mL	12	48.2	3.6	12	41.1	10.0	12	41.6	5.2	12	25.6	2.6
	C7	ng/mL	12	41.8	3.1	12	35.8	7.8	12	38.6	4.4	12	23.8	2.3
	C8	ng/mL	12	35.4	2.7	12	30.6	5.7	12	35.6	3.7	12	22.1	2.2
	t1/2	hr	12	8.8	0.7	11	11.4	1.5	10	9.7	0.8	10	10.1	0.9

圖 5B

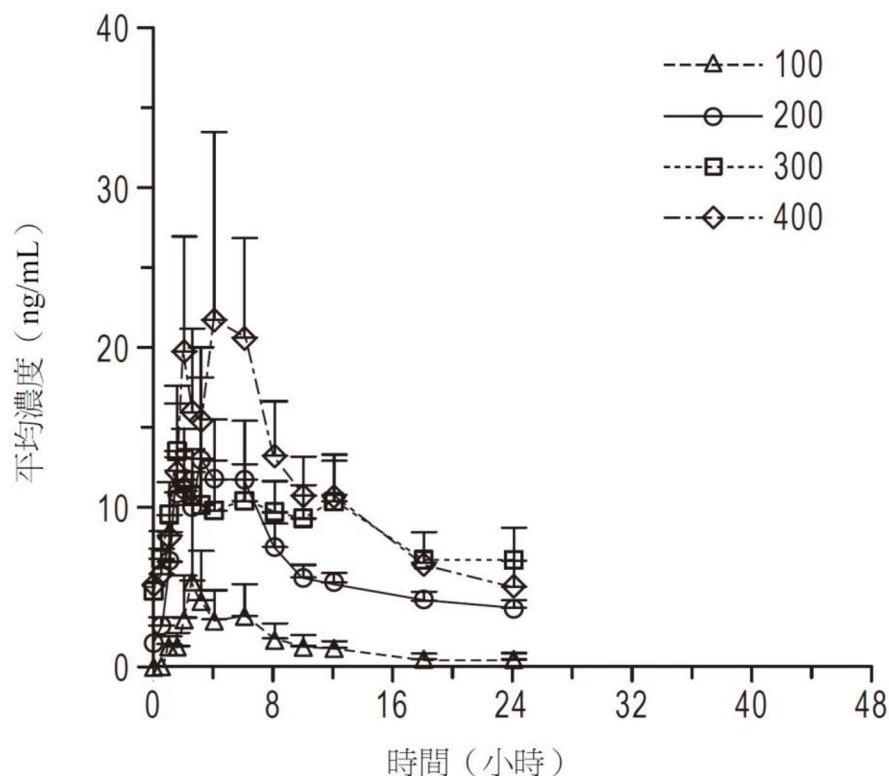


圖6A

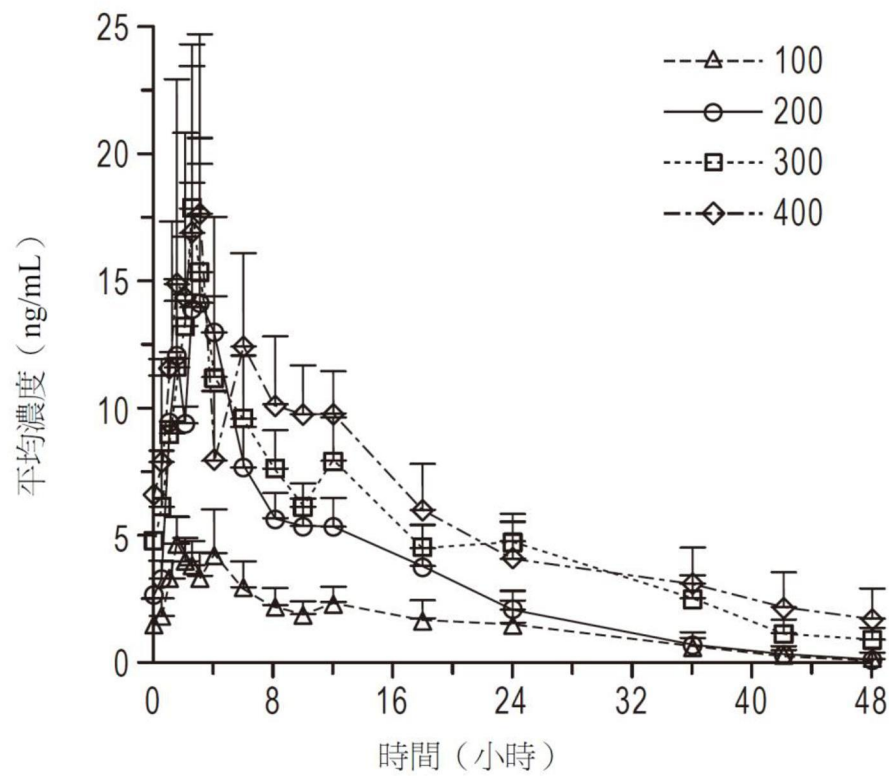


圖6B

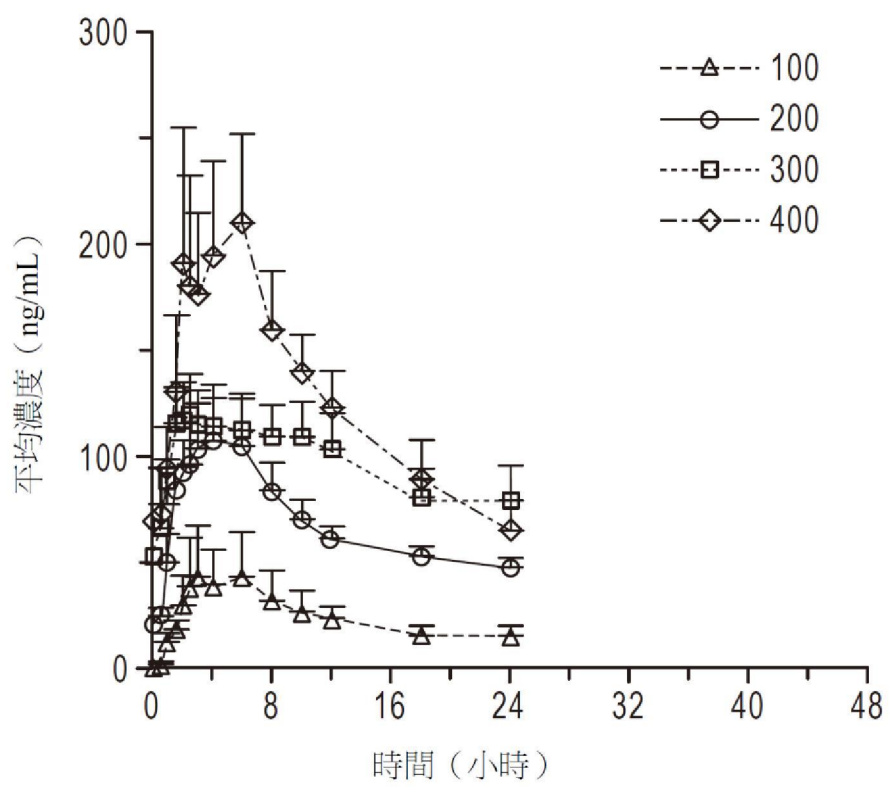


圖7A

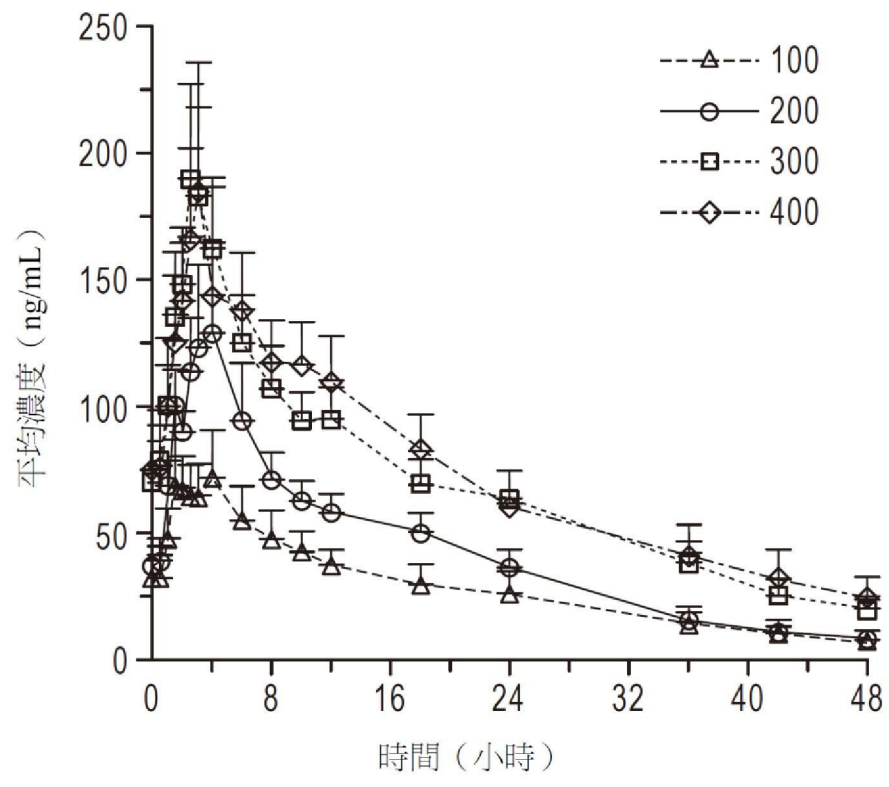


圖7B