

申請日期	89 年 2 月 11 日
案 號	89102338
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 傑恩 史莊邦 Strombom, Jan (5) 安德斯 林柏格 Ringberg, Anders (6) 馬汀 威克柏格 Wikberg, Martin
	國 籍	(4) 瑞典瓦特何馬布魯克加達那十八號 Brukgardarna 18, SE-743 50 Vattholma, Sweden
	住、居所	(5) 瑞典斯德哥爾摩格蘭拉斯貝肯二十六號 Grenljusbacken 26, SE-117 65 Stockholm, Sweden (6) 瑞典庫拉維克托夫摩塞瓦根十四號 Torvmossevagen 14, SE-429 32 Kullavik, Sweden
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

申請日期	89 年 2 月 11 日
案 號	89102338
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(7) 托凱爾 格蘭 Gren, Torkel
	國 籍	(7) 瑞典阿帕薩拉史科珊根方博 Funbo, Skogsangen, SE-755 97 Uppsala, Sweden
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

瑞典 1998 年 11 月 11 日 9803871-4 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明關於一種經改良之用來治療不穩定或過度活躍之膀胱的方法及其配方。

有一部分 (5 - 10 %) 之成人有尿失禁的問題，且其罹患率 (尤其是稱為衝動失禁者) 會隨年齡而增加。不穩定或過度活躍之膀胱的症狀包括：衝動失禁、緊急及排尿頻繁。不穩定或過度活躍之膀胱推測是由於形成膀胱肌肉外層 (進肌) 之平滑肌纖維束在膀胱充填階段中產生不受控制之收縮而引起的。這些收縮主要是受膽素激導性蕈毒素受所控制，而對不穩定或過度活躍之膀胱的藥學治療則是以蕈毒素受體拮抗劑為基礎。長期以來，羥丁寧為所選擇的藥物。

羥丁寧 (它在化學上為 4 - 二乙胺 - 2 - 丁炔基 - 苯基環己基羥基乙酸酯的 DL - 外消旋型) 是經由口服給予，且通常是以錠劑或糖漿的型式給予。羥丁寧通常是以氫氨酸鹽的型式給予，它可以被代謝成活性的代謝物，N - 脫乙基 - 羥丁寧，此藥物在給予之後可以快速地從胃腸道被吸收走並可有 3 至 6 小時的持續時間。羥丁寧的有效性已有詳細的記錄，但它的用途受傳統之抗蕈毒素副作用所限，特別是口乾的症狀，而使得需經常間斷治療。

W O 9 6 / 1 2 4 7 7 揭示了一種羥丁寧之經控制釋出的遞送系統，該遞送系統不僅可經由將服藥次數降為每日一次來帶給病人方便性，也可經由限制病人血中之羥丁寧的起始尖峰濃度和活性代謝物來減輕不良的副作用。

然而，經由給予經控制釋出之遞送系統來降低或排除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

尖峰濃度以減緩副作用的主張被稍後所發表的臨床報告，
 “尼爾林，C. G.，等人著，神經學和尿動力學 1 6 (1 9 9 7) 5 3 3 0 5 4 2 ” 所反駁，此篇文章說明了利用上述揭示於 W O 9 6 / 1 2 4 7 7 中之經控制釋出的遞送系統來執行的臨床測試。在該臨床測試報告中，將一種 1 0 毫克經控制釋出之羥丁寧錠劑與傳統 (立即釋出) 用來每天給予衝動尿失禁病人二次的 5 毫克錠劑進行比較。雖然經控制釋出之羥丁寧錠劑的尖峰濃度很明顯地被排除了，但在此經控制釋出之錠劑和傳統錠劑之間則沒有觀察到它們的副作用表現有什麼差別。因此，經控制釋出之錠劑的優點僅限於經由其每日給予一次的劑量可加強治療的順應性而不是如 W O 9 6 / 1 2 4 7 7 中所陳述地也能減輕副作用。

最近，有種改良的蕈毒素受體拮抗劑吐多汀 (tolterodine) (R) - N ， N - 二異丙基 - 3 - (2 - 羥基 - 5 - 甲基) - 3 - 苯丙胺已用來治療衝動尿失禁及其它不穩定或過度活躍的膀胱的症狀。吐多汀及其主要的活性代謝物，吐多汀的 5 - 羥甲基衍生物 (它對治療很有貢獻) 二者的副作用較羥丁寧小很多，尤其是在引起口乾的傾向上。雖然，吐多汀在膀胱中與羥丁寧是等電位的，但它對唾腺的蕈毒受體的親和力為羥丁寧的 8 倍；見，如：
 “尼布蘭特，L.，等人著，歐洲藥學期刊 3 2 7 (1 9 9 7) 1 9 5 - 2 0 7 。吐多汀在人類體中的選擇效果說明於 “史塔，M. M. S.，等人，神經學和尿動力

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

學 1 4 (1 9 9 5) 6 4 7 - 6 5 5 ” ， 和 “ 布 萊 恩 ，
N . ， 國 際 臨 床 藥 物 和 治 療 法 期 刊 ， 第 3 5 冊 ， 7 號 (
1 9 9 5) 2 8 7 - 2 9 5 中 。

目前所銷售之吐多汀的給藥型為含有 1 或 2 毫克吐多汀 L - 酒石酸鹽且能在胃腸道中立即釋出的包膜錠劑，其建議劑量通常為每日二次，每次 2 毫克。雖然，如上述內容，其副作用（如：口乾症）較羶丁寧少很多，但它們仍然是存在的，尤其是在較高劑量的時候。

根據本發明，令人驚訝的是：與羶丁寧的情況不同，大體上，吐多汀的尖峰血清濃度及其活性代謝物的排除是經由在延長的期間內控制吐多汀的釋出（如：經由一種每日給予一次的藥物型式）並且將所要的效果維持在膀胱上來達到的，而此種排除效果在與於相同時間內，給予相等之全部劑量的立即釋出錠劑相比較時，確實明顯地降低了（原本已低的）副作用，尤其是口乾的情況。換言之，排除掉活性組份的尖峰血清濃度對不良效果（尤其是乾口症）所造成的影響更甚於其對所需要之迫肌活性作用所造成的影響。同時，由於血清濃度降低不會導致活性喪失也不會增加尿持留量或其它安全問題的發生率。因此，經控制釋出的型式除了有給藥上的方便性優點外，如需要時，病人也可以或者是（ i ）在一個指定的吐多汀的總給藥劑量下，減輕其副作用，如：口乾澀的情況，或者是（ i i ）在一個指定的可接受之副作用程度內，增加吐多汀的給藥劑量以增加在膀胱上的效果。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(4)

在某方面來說，本發明提供一種治療不穩定或過度活躍之膀胱的方法，此方法包含給予需要此種治療之（哺乳類）病人吐多汀或與吐多汀相關的化合物，或其藥學上可接受的鹽，所給予的為一種投口服經控制釋出的配方，它能在至少24小時的期間內，將活性組份的血清濃度大體上維持在固定的程度。

過度活躍的膀胱包含了：迫肌不穩定性、迫肌反射亢進、衝動失禁、緊急及排尿頻繁。

如上所述，吐多汀的化學名稱為（R）-N，N-二異丙基-3-（2-羥基-5-甲基）-3-苯丙胺。

“與吐多汀相關之化合物”的一詞係包含吐多汀的主要、活性代謝物，即：（R）-N，N-二異丙基-3-（2-羥基-5-羥基甲基）-3-苯丙胺；與吐多汀之相對應之（S）-鏡像體，即：（S）-N，N-二異丙基-3-（2-羥基-5-甲基）-3-苯丙胺；（S）-鏡像體的5-羥甲基代謝物，即：（S）-N，N-二異丙基-3-（2-羥基-5-羥基甲基）-3-苯丙胺；及與吐多汀相對應之外消旋體，即：（R，S）-N，N-二異丙基-3-（2-羥基-5-甲基）-3-苯丙胺；及其先驅藥物型。

“活性組份”一詞在（i）當給予的是吐多汀（或先驅藥物型）時是指吐多汀及其活性代謝物的游離或未結合（即：未與蛋白質結合的）濃度的總和；或（ii）當給予的是相對應之外消旋體（或先驅藥物型）時是指吐多汀

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(5)

及其活性代謝物及／或吐多汀之(S) - 鏡像體及其活性代謝物的游離或未結合(即：未與蛋白質結合的)濃度的總和；或(i i i)當給予的是吐多汀之(R) - 5 - 羥甲基代謝物(或先驅藥物型)時是指活性代謝物之游離的或未結合(即：未與蛋白質結合的)濃度的總和；或(i v)當給予的是(S) - 鏡像體(或先驅藥物)時是指吐多汀之(S) - 鏡像體及其活性代謝物之游離的或未結合(即：未與蛋白質結合)的總和；或(v)當給予的是(S) - 5 - 羥甲基代謝物時是指活性(S) - 代謝物之游離的或未結合(即：未與蛋白質結合)的總和。

與活性組份之血清濃度相關的“大體上固體”一詞是指經控制釋出配方的釋出略圖應該實質上不會顯示出任何的尖峰值，更複雜地，這也可經由參考(未結合的)活性組份(或有關聯之活性組份的總和)之血清濃度的“變動指數”(FI)來表示，此處變動指數FI的計算方式為

$$F I = (C_{m a x} - C_{m i n}) A U C \tau / \tau$$

其中(C_{m a x}和C_{m i n}各為活性組份之最大和最小濃度，A U C τ 是給藥間隔 τ 之血清濃度略圖(濃度對時間曲線)下的區域，且 τ 是在時間 τ 的期間內，給藥間隔的長度。因此，根據本發明，經控制釋出之配方提供一種平均變動指數(n至少為30)，它通常不會高於約2.0，更合適的情況是不高約1.5，特別適合的情況是不高於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

1 . 0 , 例如 : 不高於 0 . 8 。

在吐多汀及其 5 - 羥甲基代謝物方面 , 2 4 小時的暴露期顯示出 A U C 未結合的活性組份 (吐多汀如代謝物) 通常是在從約 5 至約 1 5 0 m M * h 的範圍內 , 而這是根據特殊病人之劑量需要來決定 , 以約 1 0 至 1 2 0 m M * h 較佳 , 由特殊病人所需要的情況來決定。所指出之範圍限制是以活性組份之未結合濃度的計算為依據 , 而此未結合部分之假定濃度為 : 吐多汀是 3 . 7 % , 5 - 羥甲基代謝物是 3 6 % (尼夫布蘭特 , L . 等人著 , 生命科學 , 第 6 0 冊 , 1 3 / 1 4 號 (1 9 9 7) 1 1 2 9 - 1 1 3 6) 。

相對應地 , 對吐多汀及其 5 - 羥甲基代謝物而言 , 活性組份 (吐多汀加代謝物) 的平均 (血液) 血清或血漿濃度通常是在約 0 . 2 至 6 . 3 m M 的範圍內 , 以在約 0 . 4 至 5 . 0 n M 之範圍內較佳。

吐多汀 (tolterodine) , 其相對應之 (S) - 鏡像體和外消旋體及其製備方法說明於如 :

W O 8 9 / 0 6 6 4 4 中。對吐多汀之活性 (R) - 5 - 羥甲基代謝物 (及 (S) 5 - 羥甲基代謝物) 的說明可參考 W O 9 4 / 1 1 3 3 7 。 (S) - 鏡像體及其在治療泌尿系統和腸胃道疾病上的用途說明於

W O 9 8 / 0 3 0 6 7 中。

另一方面 , 本發明提供一種含吐多汀或與吐多汀相關之化合物 , 或其藥學上可接受之鹽類的口服藥學配方 , 此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

配方在給予病人時提供了受控制釋出之吐多汀或該與吐多汀相關之化合物或其鹽以使該活性組份的血清濃度大體上能維持固定至少 2 4 小時。

另一方面，本發明還提供了利用吐多汀或與吐多汀相關之化合物或其藥學上可接受的鹽來製備用來治療不穩定或過度活躍之膀胱的治療性配方，此配方提供經控制釋出之吐多汀或與該吐多汀相關之化合物或其鹽以使該活性組份的血清濃度大體上維持固定至少 2 4 小時。

實施例 1 中說明一種特殊體系的口服經控制釋出配方的示範類型，此為一種含有經控制釋出之小珠的多單位配方。各小珠中含有 (i) 一種由水溶性的，可以膨脹的或不溶於水之惰性物質所製成的核心單位 (所具有之大小為約 0 . 0 5 至 2 m m ，如：一種蔗糖球； (i i) 在核心上之由大體上不溶於水 (通常為親水性) 的聚合物所製成的第一層 (當核心為不可溶時此層可以省略掉，如：核心是用二氧化矽製成時) ， (i i i) 由水溶性聚合物所製成的第二層，此聚合物中含有溶於其中或分散於其中的活性組份，及 (i v) 可有效控制活性成份釋出的第三層聚合物層 (如：一種不溶於水的聚合物與一種可溶於水之聚合物的組合體) 。

在用於每日給予一次的經控制釋出配方中，吐多汀 (或與吐多汀相關之化合物) 的劑量為，如：4 毫克或 6 毫克。

根據此篇揭示內容的指導，內行人士可以或者是採用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

投口服的經控制釋出之給藥型式 (如：錠劑、膠囊、等等本領域所已知的型式) 以達到本發明的目的，或者是設計改良的或新的經控制釋出的給藥型式。

本發明以下列實施例來加以說明，但並不在任何方面限制本發明的範圍。除非另外指出，百分比是以重量計。

實施例 1

吐多汀之口服 C R 膠囊和 I R 錠劑

吐多汀之 C R 膠囊 2 毫克和 4 毫克的製備方法

依下述方法來製備含非 pareil 小珠之經控制釋出 (C R) 的膠囊，此小珠是以 (i) 一種乙基纖維素層； (i i) 一種吐多汀 / H P M C 層，和 (i i i) 一種持續釋出之乙基纖維素 / H P M C 層來包膜：

將 1 2 0 0 克 (含澱粉) 糖球 (2 0 - 2 5 篩號) 填入 " 韋斯特 " (Wurster) 流體床中並依序以下列三種包膜溶液來包膜：

— (1) 一種舒利斯[®] (Surelease[®]) 密封包膜溶液，它是經由將 7 8 8 克 " 舒利斯[®] " 與 5 6 3 克純水加以混合來製成的 (" 舒利斯[®] " 是一種水溶性包膜分散物，約含 2 5 % 的固體，主要是由以分餾過之椰子油塑化的乙基纖維素所組成；由克拉孔 (Colorcon) 公司所製造，賓州西美，美國) ；

— (2) 一種經由下述方法製備的懸浮液，首先，先

五、發明說明(9)

35.0 克之吐多汀 L - 酒石酸鹽溶於 2190 克的純水中，然後，將此溶液與 6.6 克之“海美洛斯”(Hypromellose)，5 c P (羥丙基甲基纖維素 (H P M C)) 混合；及

(3) 一種持續釋出之包膜溶液，它是經由下述方法來製備的將 29 克之“海美洛斯”(Hypromellose)，5 c P，與 375 克之純水混合，然後再與 695 克之“舒利斯®”進行混合。

在乾燥之後，將包膜好的球填入硬膠囊殼中(3 號尺寸，白色 / 白色) 以得到各含下列組成物之 2 毫克和 4 毫克膠囊 (2 毫克膠囊之填充量為 169 - 207 毫克 / 膠囊) :

	<u>2 毫克膠囊</u>	<u>4 毫克膠囊</u>
吐多汀 L-酒石酸鹽	2.0 毫克	4.0 毫克
糖球, 20-25 篩號	69 毫克	137 毫克
(舒利斯®)	21 毫克	42 毫克
海美洛斯, 5cP	2.0 毫克	4.1 毫克

吐多汀 L - 酒石酸鹽 I R 錠劑 2 毫克

使用可購買到之吐多汀 L - 酒石酸鹽 2 毫克立即釋外型 (I R) 錠劑 (狄特斯多® (Detrusitol®) ，瑞典法碼西和亞瓊 A B (Pharmacia & Upjohn AB)) 。此種錠劑具有下列組成物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

核心

吐多汀 L - 酒石酸鹽	2 . 0 毫克
纖維素，微結晶型	5 3 . 4 毫克
磷酸氫鈣二水合物	1 8 . 0 毫克
澱粉乙醇酸鈉	6 . 0 毫克
硬脂酸鎂	0 . 4 毫克
膠狀無水矽石	0 . 2 毫克

包膜

甲基羥丙基纖維素	1 . 5 毫克
纖維素，微結晶型	0 . 3 毫克
硬脂酸	0 . 6 毫克
二氧化鈦	0 . 6 毫克

藥效學和藥動學的研究

在有過度活躍之膀胱症狀的病人身上進行臨床試驗以決定下列各種不同之每日劑量的藥效學和藥動學效果並將它們進行比較：(i) 上述之吐多汀經控制釋出的膠囊（以下稱爲 T O D ），(i i) 上述之吐多汀立即釋出錠劑（以下稱爲 T I R ），及 (i i i) 安慰劑膠囊（僅含糖球）。此試驗是在 6 0 個病人中，以雙盲、雙模型（double dummy），交叉試驗的方式測試三個爲一組，共計一週的期間及六種治療法（2，4，6 和 8 毫克 T O D，每天一次

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

， 2 毫克 T I R ， 每天二次，及安慰劑）。將所有病人隨意分配進行六種治療法中的任三種，也就是各治療中有 3 0 個病人。在各治療期的第七天進行藥效學和藥動學的測量。測定內容包括：測量整個期間內 (i) 之吐多汀及其主要的 5 - 羥甲基代謝物 (以下稱爲 5 - H M) 的血清濃度， (i i) 唾液分泌 (口乾) ，及 (i i i) 剩餘尿量。

吐多汀及主要代謝物的血清濃度

就在給藥前和給藥後的 0 . 5 ， 1 ， 2 ， 3 ， 6 ， 9 ， 1 2 ， 2 4 和 2 5 小時採取血液樣本並經由氣相層析法 / 質譜來測量游離的 (未結合的) 吐多汀和其 5 - H M 代謝物的血清濃度。當假設未結合之吐多汀的部分爲 3 . 7 % ，未結合之 5 - H M 的部分爲 3 6 % (此數據是從對人類血清所進行之蛋白質結合研究中所取得的，該研究可參考 " 尼未布蘭特， L . 等人著，生命科學，第六冊， 1 3 / 1 4 號 (1 9 9 7) 1 1 2 9 - 1 1 3 6) 的情況下計算未結合的濃度。在第 1 圖中顯示出吐多汀和 5 - H M 之未結合濃度的總和 (此總和稱爲 " 活性組份 ") 隨時間所產生的變化，二條曲線中，一爲每天給一次 4 毫克 T O D 膠囊的曲線，另一曲線爲每天給二次， 2 毫克 T I R 錠劑的曲線 (即：膠囊和錠劑有相等的 2 4 小時劑量) 。如圖中所顯示者，使用 T I R 錠劑時所產生之尖峰，在使用 T O D 膠囊時會被排除，因此，後者可提供一種在所分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

的 2 4 小時期間內，大體上為固定之活性組份的血清濃度。

在 T I R 錠劑和 T O D 膠囊之間血清濃度變化的差異也可經由計算“變動指數”來證明。此變動指數，F I 的計算方法為： $F I = (C_{m a x} - C_{m i n}) / A U C_{\tau} / \tau$ ，此處 τ 是給藥間隔的長度，而 $A U C_{\tau}$ 是在給藥間隔的期間中，血清濃度曲線下的面積。因此，在 T I R 錠劑方面（以 $n = 28$ 為基礎），所計算出之活性組份的變動指數平均值為 2.40 （ $95\% C I 1.95 - 2.63$ ），在 T O D 膠囊方面為 0.68 （ $95\% C I 0.59 - 0.78$ ）。

唾液分泌（口乾）

利用牙科棉棒在口內放置 3×2 分鐘來測量唾液分泌。測量是在各個治療期間的第七天，於早餐前和每次採血後進行的。以給藥後的所有測量為基礎來計算在 1 2 小時期間內的平均唾液分泌量。在以下述藥物治療後，測量穩定狀態時之基礎唾液分泌量：（i）4 毫克 T O D 膠囊，（i i）2 毫克 T I R 錠劑，及（i i i）安慰劑。結果顯示於第 2 圖中。由圖中可見到，在 T O D 膠囊方面，測驗期間內之唾液分泌量大體上是維持固定，而使用 T I R 錠劑時，唾液分泌量會明顯降低（即：較乾澀的嘴巴）。

在第 2 圖中顯示出所測量到的唾液總分泌量的同時也測量了唾液分泌或口乾的程度，其測量基礎是在病人對所

五、發明說明 (13)

感受之現象強度的估計。2 毫克 T I R 錠劑 b . i . d . , 4 毫克 T O D 膠囊, 6 毫克 T O D 膠囊及 8 毫克 T O D 膠囊的結果顯示於第 3 圖中的長條圖型中。圖中屬於各劑量的 4 個長條, 由左至右分別代表不會口乾、輕微、中等和嚴重。

從第 2 圖中可清楚知道, T I R 2 毫克 b . i . d . 錠劑的口乾強度明顯高於 T O D 4 毫克膠囊的口乾程度, 且約為此劑量的二倍(即: T O D 8 毫克)才會達到與 T I R 2 毫克 b . i . d . 錠劑之不良口乾效果的相同程度。

剩餘尿量

剩餘量是指就在排尿完後剩餘在膀胱中的尿量。測量剩餘量可提供一種評估抗蕈毒素對膀胱之治療的方法。事實上, 它提供了效力(剩餘量的改變)和安全性(尿持留量, 即: 不能排尿)的測量法。因此, 在每一時間單位中之平均剩餘尿量可用來測量效力, 而任一個剩餘尿量超過一固定程度的情況則可用來測量安全性。經由一種非侵入性(超音波)方法來測量給予安慰劑, I T R 錠劑 2 毫克 b . i . d . , 膠囊 T O D 2 毫克, T O D 4 毫克, T O D 6 毫克和 T O D 8 毫克之後的每次排尿平均剩餘量。

結果顯示於下列表 1 和 2 中。表 1 顯示每次排尿後之平均剩餘量, 表 2 顯示在 1 2 個小時之間的最大剩餘量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

結果很清楚地證明 T O D 膠囊的給藥劑量與相對應之 T I R b . i . d . 劑量相同有效，且 T O D 劑量可增加至每日 8 毫克且在考量尿持留量方面仍屬安全。

表 1

每次排尿後之平均剩餘量 (毫升)

	安慰劑	2 毫克 b.i.d	TOD 2 毫克	TOD 4 毫克	TOD 6 毫克	TOD 8 毫克
估計的平均值	29	62	40	59	69	77
95%信心間隔	12 至 46	45 至 79	26 至 55	51 至 66	60 至 78	65 至 89
估計的差異 vs.IR			-22	-4	7	14
			-44 至 1	-23 至 15	-13 至 26	-7 至 36

表 2

在 1 2 小時期間內的最大剩餘量

	安慰劑	2 毫克 b.i.d	TOD 2 毫克	TOD 4 毫克	TOD 6 毫克	TOD 8 毫克
中間值 (毫升)	46	72	45	55	87	77
最低 - 最高	5-267	10-316	0-192	0-349	0-360	0-390

來自上述之臨床試驗的結果證明活性組份 (吐多汀加 5 - H M) 較平坦的血清濃度不僅不會導致失去效力或不好的副作用 (主要是尿持留) ， 且 ， 重要的是 ， 也提供減

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

輕之口乾效果 (未受影響的或唾液分泌減少的情況較少)

。

所附圖形可做為參考，其中：

第 1 圖是：當經由下述型式給予一事先決定全部劑量之吐多汀 (4 毫克) 時，於 24 小時的期間內，(未結合之) 活性成分的血清濃度 (mmol / L) 變化的圖表：

(i) 如前述技藝中，每日給予二次的立即釋出型錠劑 (2 毫克) ，及 (i i) 根據本發明之每日給予一次的經控制釋出型膠囊 (4 毫克) ；

第 2 圖所顯示的為在給予下述型式之藥物後，於 4 小時的期間內基礎唾液分泌 (克 / 分) 隨時間改變可產生的圖形：(i) 根據本發明之 4 毫克吐多汀經控制釋出膠囊，(i i) 先前技藝之吐多汀立即釋出錠劑，和 (i i i) 安慰劑；且

第 3 圖是一種長條圖，它顯示出在經由下述型式給予吐多汀後，病人對所經歷之口乾副作用 (無口乾、溫和、中等、嚴重) 所做的個別評估：(i) 傳統的 2 毫克立即釋出型錠劑，(i i) 根據本發明之各為 4，6 和 8 毫克的經控制釋出型膠囊，及 (i i i) 安慰劑。

四、中文發明摘要(發明之名稱：治療膀胱功能失調之控制釋外型藥學組成物)

用來治療不穩定或過度活躍之膀胱的方法和配方，其中將吐多汀或與吐多汀相關之化合物，或其藥學上可接受的鹽經由一種經控制釋出之配方，以藥學上的有效量給予病人，此經控制釋出之配方能至少在24小時的期間內，將活性組份的血清濃度大體上維持固定。

英文發明摘要(發明之名稱：Release-controlled pharmaceutical compositions for treating dysfunction of urinary bladder)

A method and formulation for treating unstable or overactive urinary bladder, wherein tolterodine or a tolterodine-related compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered to a patient in a pharmaceutically effective amount thereof through a controlled release formulation that is capable of maintaining a substantially constant serum level of the active moiety or moieties for at least 24 hours.

六、申請專利範圍 2

AUC 來表示，是從約 5 至 150 nM * h。

6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該 24 小時血清濃度是從約 10 nM * h 至 120 nM * h。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中所給予的是吐多汀或吐多汀相關之化合物（係選自其 5-羥甲基代謝物或吐多汀的外消旋體），而未結合之吐多汀和 5-羥甲基代謝物的血清濃度是在約 0.2 至 6.3 nM 的範圍內。

8. 如申請專利範圍第 7 項之組成物，其中該未結合之吐多汀和 5-羥甲基代謝物血清濃度是在約 0.4 至 5.0 nM 的範圍內。

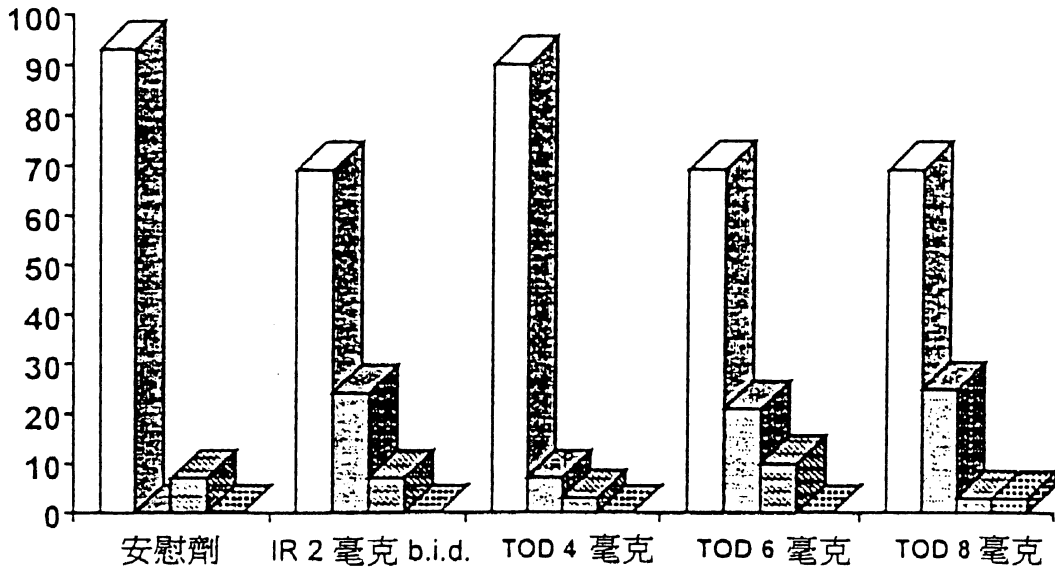
9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其為膠囊或錠劑。

10. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其提供經控制釋出之吐多汀。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

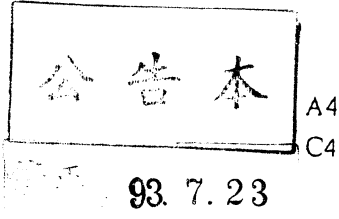
裝

訂



第 3 圖

申請日期	89 年 2 月 11 日
案 號	89102338
類 別	A61K 9/00



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I222879	
一、發明 名稱	中 文 治療膀胱功能失調之控制釋外型藥學組成物
	英 文 Release-controlled pharmaceutical compositions for treating dysfunction of urinary bladder
二、發明 創作人	姓 名 (1) 李斯貝茲 尼夫布蘭特 Nilvebrant, Lisbeth (2) 班特 哈倫 Hallen, Bengt (3) 伯吉塔 奧森 Olsson, Birgitta
	國 籍 (1) 瑞典布羅馬尼斯瓊那斯瓦根十一號 Lillsjonasvagen 11, SE-167 32 Bromma, Sweden
	住、居所 (2) 瑞典索倫土那維斯特瓦根八A號 Vastervagen 8 A, SE-191 49 Sollentuna, Sweden (3) 瑞典史丹漢拉艾柯伯加 Ekeberga, SE-179 62 Stenhamra, Sweden
三、申請人	姓 名 (名稱) (1) 法瑪奇亞及亞普強公司 Pharmacia & Upjohn AB
	國 籍 (1) 瑞典 (1) 瑞典斯德哥爾摩 SE-112 87 Stockholm, Sweden
	住、居所 (事務所) 代 表 人 姓 名 (1) 比裘 偉登 Widen, Bjorn

公告本

修正 93. 7. 23
本 年 月 日
補充

六、申請專利範圍

1

1 . 一種一天服用一次且用於治療膀胱功能失調之控制釋出型藥學組成物，其包括呈包衣小珠之有效量吐多汀 (tolterodine) 或吐多汀相關之化合物，或其藥學上可接受之鹽，作為活性組份，該組成物施用至病人時，提供該活性組份之控制釋出使該活性組份之血清濃度可維持固定至少 2 4 小時。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該小珠係由在水溶性，水可膨脹的，或不溶水之惰性物質上分別塗覆以不溶水之聚合物層 (乙基纖維素) 及水溶性聚合物層 (羥丙甲基纖維素) 形成多層配方，如此該組成物施用至病人時，提供該活性組份之控制釋出使該活性組份之血清濃度可維持固定至少 2 4 小時。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，它可提供 0 至 2 . 0 之平均變動指數 (此變動指數是指該活性組份之血清濃度的變動指數)，該變動指數，F I 的定義為 $F I = (C_{max} - C_{min}) / AUC_{\tau} / \tau$ ，其中 C_{max} 和 C_{min} 分別為活性組份之最高和最低濃度， AUC_{τ} 是在血清濃度曲線下的面積，且 τ 是給藥間隔的長度。

4 . 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中該平均變動指數為 0 至 1.0。

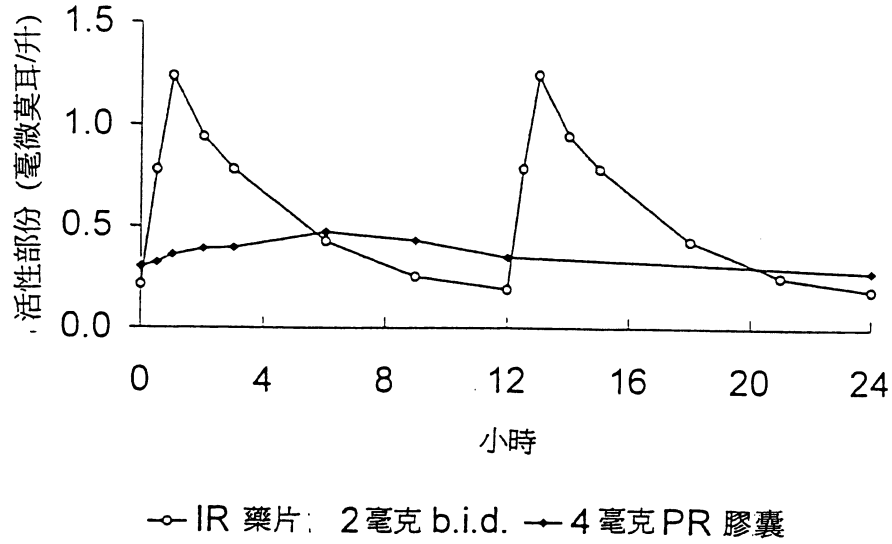
5 . 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中所給予的是吐多汀或吐多汀相關之化合物 (係選自其 5 - 羥甲基代謝物或吐多汀的外消旋體)，而該 2 4 小時血清濃度，以未結合之吐多汀和 5 - 羥甲基代謝物的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

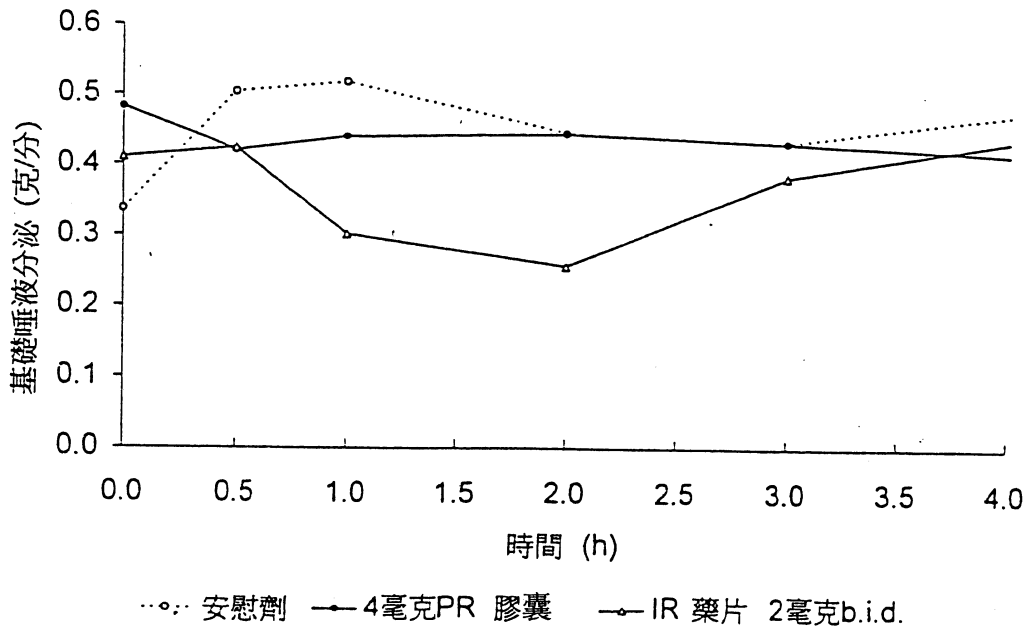
裝

訂

93.7.23



第 1 圖



第 2 圖