202228691

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202228691 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110135559 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/496 (2006.01)* *A61K9/14 (2006.01)*
A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2020/09/25 美國 63/083,834
2020/10/29 美國 63/107,196
2021/08/30 美國 63/238,483

(71)申請人：美商阿吉歐斯製藥公司 (美國) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：梁綽睿 LEUNG, CHEUK-YUI (HK) ；席蒙 艾瑞克 SIMONE, ERIC (US) ；印綺平 YIN, OPHELIA QIPING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：8 共 69 頁

(54)名稱

醫藥調配物

(57)摘要

所揭露的是一種包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之藥用微錠（在一特定實施例中其包括有米塔派瓦硫酸鹽），以及選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑中之一或多種非活性成分。

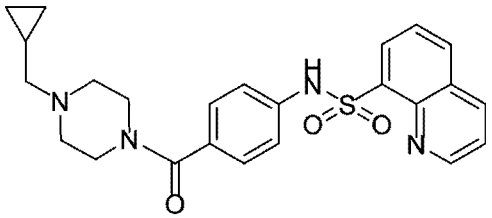
Disclosed is a pharmaceutical mini-tablet comprising mitapivat or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and in a particular embodiment comprising a mitapivat sulfate salt, and one or more inactive ingredients selected from a filler, disintegrant, lubricant, binder, and diluent.

指定代表圖：

調配物	大約年紀 (歲)	體重(kg)	Thal 劑量 [1] (mg)	PKD 劑量 [2] (mg)
成年人錠劑	12 to <18	40 – 100	100	50
口服顆粒 (1 mg/微錠)	6 – <12	20 – 40	50	25
	2 – <6	10 – 20	30	15
	1 - <2	8 – 10	16	10

【圖 1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】　醫藥調配物

【英文發明名稱】　PHARMACEUTICAL FORMULATION

【中文】

所揭露的是一種包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之藥用微錠（在一特定實施例中其包括有米塔派瓦硫酸鹽），以及選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑中之一或多種非活性成分。

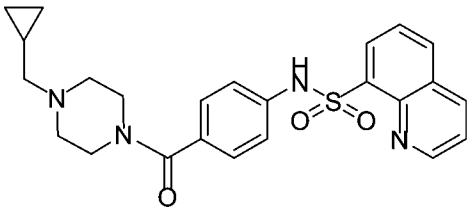
【英文】

Disclosed is a pharmaceutical mini-tablet comprising mitapivat or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and in a particular embodiment comprising a mitapivat sulfate salt, and one or more inactive ingredients selected from a filler, disintegrant, lubricant, binder, and diluent.

【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】　醫藥調配物

【英文發明名稱】　PHARMACEUTICAL FORMULATION

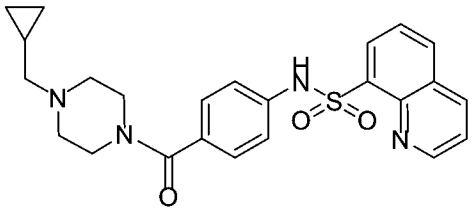
【技術領域】

【0001】　本發明係有關一種包括有米塔派瓦之醫藥微錠或其醫藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0002】　丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)為因 PKLR 基因之隱性突變所致的丙酮酸鹽激酶 R (PKR)酶缺乏引起的紅血球疾病（Wijk 等人 *Human Mutation*, **2008**, *30* (3) 446-453）。PKR 活化劑可有益於治療 PKD、地中海貧血症(例如 β-地中海貧血症)、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無 β 脂蛋白血症或巴-科症候群(Bassen-Kornzweig syndrome)、鐮狀細胞疾病、陣發性夜間血紅素尿症、貧血（例如先天性貧血(例如酶病)、溶血性貧血(例如遺傳性及/或先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血、由磷酸甘油酸激酶缺乏引起之慢性溶血性貧血、慢性疾病貧血、非球形溶血性貧血或遺傳性球形紅血球症）。PKD 之治療為支持性的，包括輸血、脾切除術、用於解決鐵過載之螯合療法及/或用於其他疾病相關病狀之干預。然而，當前不存在治療 PKD 之根本原因，且因此治療長期溶血性貧血之病因的批准藥物。

【0003】　N-(4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)喹啉-8-磺醯胺（亦稱為米塔派瓦(mitapivat)）為丙酮酸鹽激酶 R (PKR)之紅血球同功異型物的變構活化劑。參見例如 WO 2011/002817 及 WO 2016/201227，其內容係以引用方式併入本文中。



(米塔派瓦)

【0004】 米塔派瓦（無論是以游離鹼或為其醫藥學上可接受的鹽投與）係被開發來治療 PKD 及其他血液病症，且當前正在第 2 期及第 3 期臨床試驗中進行研究。參見例如美國臨床試驗標識符 NCT02476916。鑒於其治療效益，需要開發適合的調配物以有效遞送米塔派瓦及/或其藥用鹽給各種不同患者，包含兒童及老年患者以及吞嚥傳統錠劑有困難之患者。

【發明內容】

【0005】 米塔派瓦之半硫酸鹽倍半水合物鹽（即 1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物，在本文的一態樣中被稱為米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物或半硫酸鹽倍半水合物）已被開發成 5 mg、20 mg、50 mg 及 100 mg 濃度之錠劑，其中該錠劑中存在的米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物數量係分別相當於 5 mg、20 mg、50 mg 及 100 mg 的米塔派瓦。鑑於有些患者可能難以吞嚥傳統錠劑及/或可能需要較小劑量的米塔派瓦，例如兒童患者、老年患者以及有影響吞嚥之疾病的患者或因其他原因對吞嚥傳統錠劑有困難的患者，需要有可以向這些患者投與之較小且較容易吞嚥的劑型。在一些實施例中，本文所揭露的是最長尺寸或直徑之長度約 5.0 mm 至約 1.0 mm (例如約 2.5 mm 至約 2.0 mm)的微錠，且每個微錠具有數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 1.5 mg 濃度的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，以解決此需求。更具體而言，本申請案提供一種微錠劑型，其包括有約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦或是數量相當於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0006】 也已發現到米塔派瓦及其醫藥學上可接受的鹽（諸如米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物）往往有令人厭惡的感官特質，包含苦澀的基本味道、綠色帶

莖的香味及單寧的口感。味道對於口服藥物的成功給藥至關重要，尤其是在兒科患者中。對於年輕的兒科族群，通常將藥物與一食物載體一起給藥。同樣重要的是，食品及劑型混合物不帶有會影響患者對藥物可接受性的厭惡感官特質。現在已發現到，在各種經測試的掩味食物載體中，巧克力布丁、草莓果醬及花生醬具有最有利的情況來掩蓋包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之錠劑或微錠的苦味，使得苦味不會被患者察覺（參見實例 1 及 2）。此外，草莓優格及蘋果醬顯示出可接受的情況來掩蓋所揭露之包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之錠劑或微錠的苦味。

【0007】　因此，本文係提供用於治療病狀的方法，包括連同食物或水一起向有需要之兒童個體投與醫藥有效量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一態樣中，本文係提供連同食物或水一起使用治療有效量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽來治療兒童個體之諸如丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法。在一些態樣中，該兒童個體係介於約 1 歲至約 12 歲之間。在一些態樣中，該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 40 kg。在一些態樣中，該兒童個體係介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg。在一些態樣中，該兒童個體係介於約 1 歲至小於約 2 歲之間。在其他態樣中，該兒童個體的體重約 20 kg 至低於約 40 kg。在其他態樣中，該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg。在一些態樣中，該個體係經投與諸如(1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物)之醫藥學上可接受的鹽。在一些態樣中，米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係呈顆粒（例如藥用微錠，其包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 濃度的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽）、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉中之一或多種形式。在一些態樣中，該個體患有 PKD。在其他態樣中，該個體患有地中海貧血症。又在其他態樣中，該個體患有鐮狀細胞疾病。

【0008】 本文所提出的一實施例為一種藥用微錠，其包括有一定量的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽（諸如米塔派瓦硫酸鹽）以及一或多種選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑之非活性成分。在一些態樣中，該微錠具有膜衣。在一態樣中，該微錠係適於與一有效掩蓋米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽（尤其是包含米塔派瓦硫酸鹽者）之厭惡感官特質的食物載體一起給藥。

【0009】 本文所提出的一實施例為一種藥物單位劑量系統，其包括一或多種本文所揭露之微錠。在一態樣中，該單位劑量係配置成遞送數量約 1 mg 至約 200 mg 之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該單位劑量係配置成遞送數量約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 16 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、或約 100 mg 之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，對於地中海貧血症個體該單位劑量係配置成每天一次或兩次遞送數量約 16 mg、約 30 mg、約 50 mg、或約 100 mg 之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該單位劑量為單微錠，其係配置成遞送數量約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg 之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在其他實施例中，該單位劑量為單微錠，其係配置成遞送數量約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg 之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向患有 PKD 之個體遞送本文所述數量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。又在其他實施例中，該單位劑量係配置成向患有鐮狀細胞疾病之個體遞送本文所述數量之之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 1 歲至約 2 歲之地中海貧血症個體遞送約 16 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 2 歲至約 6 歲之地中海貧血症個體遞送約 30 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 6 歲至約 12 歲之地中海貧血症個體遞送約 50 mg 之米塔派瓦。在

一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 12 歲至約 18 歲之地中海貧血症個體遞送約 100 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向至少 18 歲之地中海貧血症個體遞送約 100 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，對於地中海貧血症個體該單位劑量係配置成每天一次遞送約 16 mg、約 30 mg、約 50 mg、或約 100 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，對於 PKD 個體該單位劑量係配置成每天兩次遞送約 10 mg、約 15 mg、約 25 mg、約 50 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 1 歲至約 2 歲之 PKD 個體遞送約 10 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 2 歲至約 6 歲之 PKD 個體遞送約 15 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 6 歲至約 12 歲之 PKD 個體遞送約 25 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向約 12 歲至約 18 歲之 PKD 個體遞送約 50 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，該單位劑量係配置成向至少 12 歲之 PKD 個體遞送約 50 mg 之米塔派瓦。在一些實施例中，對於 PKD 個體該單位劑量係配置成每天一次遞送約 10 mg、約 15 mg、約 25 mg、約 50 mg 之米塔派瓦。該藥物單位劑量系統係為(例如)裝有所揭露之微錠於其中之小袋或棒狀包裝。

【0010】　本發明進一步提供治療個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）的貧血的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之一或多個本文所揭露之微錠。在某些實施例中，貧血為紅血球生成不良性貧血，諸如第 I、II、III 或 IV 型先天性紅血球生成不良性貧血。

【0011】　本發明進一步提供一種治療個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）之溶血性貧血（例如，由磷酸甘油酸激酶缺乏引起之慢性溶血性貧血，Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206）的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之本文所揭露之微錠。在某些實施例中，該溶血性貧血為遺傳性及/或先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血、或作為多系統疾病之一部分的貧血。在某些實施例中，該溶血性貧血為先天性貧血。在某些實施例中，該溶血性貧血為遺傳性的(例如非球形溶血性溶血性貧血或遺傳性球形紅血球症)。

【0012】　本發明進一步提供一種用於治療個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）之鐮狀細胞疾病(SCD)的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之本文所揭露之微錠。在一些實施例中，所提供之方法降低 SCD 個體中之血管阻塞危機(VOC)。在一些實施例中，該方法進一步包括在 SCD 個體中投與羥[基]脲(HU)。

【0013】　本發明進一步提供一種用於治療個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之地中海貧血症(例如，α-地中海貧血症及/或 β-地中海貧血症)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無 β 脂蛋白血症(或巴-科症候群)、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血（例如先天性貧血(例如酶病)）、鐮狀細胞疾病或慢性疾病貧血的方法，包括向該個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）投與醫藥有效量之本文所揭露之微錠。在一實施例中，該後天性溶血性貧血包括先天性貧血。在某些實施例中，所提供之方法係用以地中海貧血症。在某些實施例中，該地中海貧血症為 β-地中海貧血症。在某些實施例中，該地中海貧血症為 α-地中海貧血症。

【0014】　本發明進一步提供一種用於治療個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）之丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)的方法，該方法包括向該個體投與醫藥有效量之本文所揭露之微錠。在本發明之此態樣中，該 PKD 係缺乏 PKR。PKR 的缺乏係與丙酮酸鹽激酶 R 突變有關。

【0015】　米塔派瓦為相較於野生型的活性較低且因此有助於本發明之方法的 PKR 活化劑。在某些實施例中，該 PKR 為野生型。在某些實施例中，該 PKR 為突變型。PKR 中的這類突變可影響酶之酶活性(催化效率)、調節特性(藉由果糖二磷酸(FBP)/ATP 調節)及/或熱穩定性。這類突變之實例係描述於 Valentini 等人, JBC 2002 中。由本文所述之該等化合物所活化之突變體的一些實例包含 G332S、G364D、T384M、R479H、R479K、R486W、R532W、K410E、R510Q 及 R490W。

【0016】 在一實施例中，本發明提供一種以 PKD 活化個體（例如兒童患者、老年患者或有吞嚥困難之患者）之紅血球細胞中之 PKR 的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之本文所揭露之微錠。在某些實施例中，該 PKR 為野生型 PKR。在某些實施例中，該 PKR 為突變型 PKR。

【0017】 在一實施例中，該突變型 PKR 係選自 G332S、G364D、T384M、K410E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q 及 R490W。在某些實施例中，該突變型 PKR 係選自 A468V、A495V、I90N、T408I、及 Q421K、及 R498H。在某些實施例中，該突變型 PKR 為 R532W、K410E 或 R510Q。

【圖式簡單說明】

【0018】 **圖 1** 為用於治療丙酮酸鹽激酶缺乏症及地中海貧血症之根據年齡及體重之米塔派瓦建議劑量表。

【0019】 **圖 2** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在 9 種不同食物給藥載體中之 3 個整粒的 5mg 濃度米塔派瓦錠劑(實例 1)進行體驗。

【0020】 **圖 3** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在 9 種不同食物給藥載體中之 3 個粉碎的 5mg 濃度米塔派瓦錠劑(實例 1)進行體驗。

【0021】 **圖 4** 為顯示經投與米塔派瓦微錠之評價小組對於「苦味突透」之平均時間長條圖。

【0022】 **圖 5** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在不加糖的蘋果醬中之 15 或 30 個 1.0 mg 濃度米塔派瓦微錠(實例 2)進行體驗。

【0023】 **圖 6** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在加糖的蘋果醬中之 15 或 30 個 1.0 mg 濃度米塔派瓦微錠(實例 2)進行體驗。

【0024】 **圖 7** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在巧克力布丁中之 15 或 30 個 1.0 mg 濃度米塔派瓦微錠(實例 2)進行體驗。

【0025】 **圖 8** 為顯示隨時間(以分鐘計)變化之苦味強度曲線圖，苦味強度係藉由向感官評價小組投與在草莓優格中之 15 或 30 個 1.0 mg 濃度米塔派瓦微錠(實例 2)進行體驗。

【實施方式】

[相關申請案之引用]

【0026】 本申請案主張申請日期為 2020 年 9 月 25 日申請之美國臨時專利申請案第 63/083,834 號、2020 年 10 月 29 日申請之美國臨時專利申請案第 63/107,196 號、及 2021 年 8 月 30 日申請之美國臨時專利申請案第 63/238,483 號之權益，其每一者之完整內容係以引用方式併入本文中。

【0027】 在一態樣中，本申請案涉及一種包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽（包含米塔派瓦硫酸鹽及其藥物單位劑型）之微錠。在一態樣中，本申請案提供一種包括有一錠數量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的微錠劑型。在另一態樣中，本申請案提供一種包括有諸如半硫酸鹽倍半水合物鹽之米塔派瓦硫酸鹽及選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑之一或多種非活性成分的微錠劑型。在一特定態樣中，該微錠包括米塔派瓦硫酸鹽及選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉及甘露醇之一或多種非活性成分。視情況，該微錠進一步包括膜衣。在一態樣中，該微錠具有約 0.1 mg 至約 50.00 mg 濃度(即相當於約 0.1 mg 至約 50.00 mg 的米塔派瓦或數量相當於約

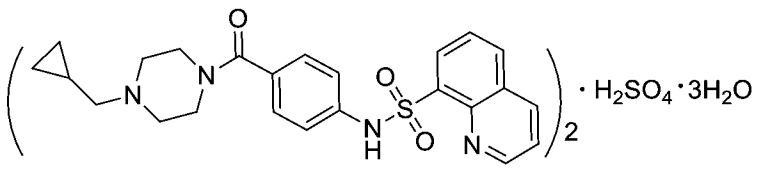
0.1 mg 至約 50.00 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽)。在另一態樣中，該微錠具有約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 5.0 mg、或約 10.00 mg 濃度(即相當於約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 5.0 mg 或約 10.00 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 5.0 mg、或約 10.00 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽)。在另一態樣中，該微錠具有約 1.0 mg 濃度(即相當於約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽)。

【0028】 「微錠(Mini-tablets/Minitablets/Mini tablets/Minitabs)」、顆粒、小丸在本文中係互換地使用，且意謂適於口服投與之包括有米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的一或多種小顆粒，且各微錠最長尺寸或直徑之長度小於約 10.0 mm。在一態樣中，所揭露之微錠形狀為圓柱狀、橢圓狀、圓錐狀、球狀、橢圓狀、多邊形狀或其組合。在其他實施例中，該微錠最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm。替代性地，該微錠最長尺寸或直徑之長度約 5.0 mm 至約 0.1 mm。在另一替代實施例中，該微錠最長尺寸或直徑之長度約 2.5 mm 至約 2.0 mm。

【0029】 在一態樣中，本文所述之微錠係由米塔派瓦組成。在一態樣中，本文所述之微錠係由米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽組成。在一態樣中，該微錠係由米塔派瓦硫酸鹽組成。在一態樣中，該米塔派瓦硫酸鹽為水合物。在另一態樣中，該米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽係稱為「1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物」且其係由以下所示之式 A 表示(亦稱為米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)，或替代性地稱為「1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓硫酸鹽三水合物」且其係由以下所示之式 B 表示：



式 A



式 B

【0030】 該米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如在式 A 或式 B 中者)可為結晶型，例如，美國公開案第 20200277279 號中所揭露之形式 A，其全部教示係以引用方式併入本文中。形式 A 係使用 Cu Kα 輻射藉由以下 2Θ 角(± 0.2°)處之 X 射線粉末繞射峰中之任一者表徵：9.9°、15.8°、及 22.6°；15.0°、17.1°、21.3°、及 21.9°；9.9°、15.0°、15.8°、17.1°、21.3°、21.9°、及 22.6°；9.9°、11.4°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.7°、21.3°、21.9°、22.6°、及 23.5°；或 4.9°、9.9°、11.0°、11.4°、11.7°、12.3°、12.8°、13.6°、13.9°、14.2°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.4°、17.7°、18.8°、19.1°、19.8°、21.3°、21.9°、22.6°、23.0°、23.2°、23.5°、23.8°、24.1°、24.5°、25.3°、25.6°、26.1°、27.1°、28.1°、及 29.8°。在一些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、15.8°及 22.6°處之 X 射線粉末繞射峰表徵。在某些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、15.8°及 22.6°處之 X 射線粉末繞射峰及選自 15.0°、17.1°、21.3°及 21.9°之 2Θ 角(± 0.2°)處之至少一個額外 X 射線粉末繞射峰表徵。在某些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、15.8°及 22.6°處之 X 射線粉末繞射峰；及選自 15.0°、17.1°、21.3°及 21.9°之 2Θ 角(± 0.2°)處之至少二個額外 X 射線粉末繞射峰表徵。又在另一替代實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、15.8°及 22.6°處之 X 射線粉末繞射峰；及選自 15.0°、17.1°、21.3°及 21.9°之 2Θ 角(± 0.2°)處之至少三個額外 X 射線粉末繞射峰表徵。在某些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、15.0°、15.8°、17.1°、21.3°、21.9°及 22.6°處之 X 射線粉末繞射峰表徵。在某些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 9.9°、11.4°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.7°、21.3°、21.9°、22.6°及 23.5°處之 X 射線粉末繞射峰表徵。在某些實施例中，形式 A 係藉由 2Θ 角(± 0.2°) 4.9°、9.9°、11.0°、11.4°、11.7°、

12.3°、12.8°、13.6°、13.9°、14.2°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.4°、17.7°、18.8°、19.1°、19.8°、21.3°、21.9°、22.6°、23.0°、23.2°、23.5°、23.8°、24.1°、24.5°、25.3°、25.6°、26.1°、27.1°、28.1°及 29.8°處之 X 射線粉末繞射峰表徵。又在另一替代實施例中，形式 A 係藉由包括有約 159 °C ± 5 °C 及 199 °C ± 5 °C 處之吸熱峰的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖表徵。又在另一替代實施例中，結晶型 A 係藉由包括有約 4.5 ± 0.5 %之重量損失直至 180 ºC ± 2 °C 的熱解重量分析(TGA)熱分析圖表徵。在一些實施例中，該米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽為 1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物形式 A。

【0031】 如本文中所用，微錠之「濃度」係指每個微錠中存在之對應數量的米塔派瓦或數量相當於等量的米塔派瓦（即游離鹼）之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該微錠具有約 0.1 mg 至約 5.0 mg 的米塔派瓦濃度或數量相當於約 0.1 mg 至約 5.0 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0032】 在一些實施例中，該微錠包括米塔派瓦硫酸鹽。在一些實施例中，在所揭露之微錠的中米塔派瓦硫酸鹽數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦。在其他實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽數量相當於約 0.5 mg 至約 2.0 mg 的米塔派瓦。在另一替代實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽相當於約 1.0 mg 的米塔派瓦。在其他實施例中，該微錠包括米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)。在另一替代實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)係以相當於約 0.1 mg 至約 10.0 mg 的米塔派瓦之數量存在。在另一替代實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)係以相當於約 0.1 mg 至約 3.0 mg 的米塔派瓦之數量存在。又在另一替代實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)係以相當於約 1.0 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦之

數量存在。又在另一替代實施例中，在所揭露之微錠中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)係以相當於約 1.0 mg 的米塔派瓦之數量存在。在另一態樣中，在此段前述任一替代實施例中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽為結晶的。在另一態樣中，在此段前述任一替代實施例中的米塔派瓦硫酸鹽水合物鹽為結晶型 A。

【0033】　在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽以及一或多種非活性成分(例如，填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑等)。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽以及一或多種非活性成分(例如，填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑等)。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉，且最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm，其中該微錠係適於向有吞嚥困難的患者每天一次或兩次口服投與之前與食物混合。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉，且最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm，其中該微錠係適於向有吞嚥困難的患者每天一次或兩次口服投與之前與食物混合。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉，且最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm 以用於向介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間的患者或有吞嚥

困難的成年患者每天一次或兩次口服投與。在一些實施例中，該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉，且最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm 以用於向介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間的患者或有吞嚥困難的成年患者每天一次或兩次口服投與。

【0034】 在某些實施例中，所揭露之微錠中存在的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽按重量計係約 1%至約 80%。替代性地，所揭露之微錠中存在的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽按重量計係約 5%至約 50%。在另一替代實施例中，所揭露之微錠中存在的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽按重量計係約 10%至約 15%。在某些實施例中，所揭露之微錠中存在之數量按重量計約 1%至約 80%之其醫藥學上可接受的鹽為米塔派瓦硫酸鹽，例如米塔派瓦硫酸鹽水合物、米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物、米塔派瓦硫酸鹽水合物形式 A、或米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物形式 A。在某些實施例中，所揭露之微錠中存在之數量按重量計約 5%至約 50%之其醫藥學上可接受的鹽為米塔派瓦硫酸鹽，例如米塔派瓦硫酸鹽水合物、米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物、米塔派瓦硫酸鹽水合物形式 A、或米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物形式 A。在某些實施例中，所揭露之微錠中存在之數量按重量計約 10%至約 15%之其醫藥學上可接受的鹽為米塔派瓦硫酸鹽，例如米塔派瓦硫酸鹽水合物、米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物、米塔派瓦硫酸鹽水合物形式 A、或米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物形式 A。

【0035】 在一態樣中，所揭露之微錠中的微晶纖維素數量按重量計係以約 5%至約 90%存在。替代性地，所揭露之微錠中的微晶纖維素數量按重量計係以約 55%至約 65%存在。

【0036】 在一態樣中，所揭露之微錠中的交聯羧甲基纖維素數量按重量計係以約 1%至約 10%存在。替代性地，所揭露之微錠中的交聯羧甲基纖維素鈉數量按重量計係以約 2%至約 4%存在。

【0037】 在一態樣中，所揭露之微錠中的硬脂醯反丁烯二酸鈉數量按重量計係以約 0.1%至約 5%存在。在一些實施例中，所揭露之微錠中的硬脂醯反丁烯二酸鈉數量按重量計係以約 1.5%至約 2.5%存在。

【0038】 在一態樣中，所揭露之微錠中的甘露醇數量按重量計係以約 5%至約 90%存在。替代性地，甘露醇數量按重量計係以約 20%至約 25%存在。

【0039】 如本文中所用，「化合物 1」及「米塔派瓦(mitapivat)」可互換地使用，且其係指 N-(4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)喹啉-8-磺醯胺。

【0040】 所揭露之微錠的「醫藥有效量」為可提供或遞送足量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之一或多個微錠足以在病況之治療中提供治療益處或足以延緩或使與病況相關之一或多個症狀減至最少的數量。術語「醫藥有效量」、「治療有效量」、及「有效量」可互換地使用。在一態樣中，醫藥有效量之所揭露之微錠意謂單獨或與其他療法組合之一定量治療劑，其在病況治療中提供治療效益。術語「醫藥有效量」可涵蓋改善整體療法，減少或避免病況之症狀、病徵或病因，及/或增強另一種治療劑之治療功效的量。在某些實施例中，醫藥有效量為足以引發野生型或突變型 PKR 之可量測活化的量。在某些實施例中，醫藥有效量為足以調節有需要之患者的血液中的 2,3-二磷甘油酯含量或是用於治療丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)、溶血性貧血(例如慢性溶血性貧血、遺傳性非球形貧血)、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症(例如 α 地中海貧血症、β-地中海貧血症或非輸血依賴性地中海貧血症)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無 β 脂蛋白血症(或巴-科症候群)、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))、慢性疾病貧血或是治療與 2,3-二磷甘油酯含量升高相關之疾病或病況(例如肝病)的量。在某些實施例中，醫藥有效量為足以引發野生型或突變型 PKR 之可量測活化以及調節有需要之患者的血液中的 2,3-二磷甘油酯含量或是用於治療丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)、溶血性貧血(例如慢性溶血性貧血、遺傳性非球形貧血)、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症(例如 α 地中海貧血症、β-地中海貧血症或非輸血依賴性地中海貧血症)、遺傳

性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症(或巴-科症候群)、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))、慢性疾病貧血或是治療與 2,3-二磷甘油酯含量升高相關之疾病或病況(例如肝病)的量。在一態樣中，該醫藥有效量為引起個體之血紅素反應比基線 Hb 濃度增加≥1.0 g/dL (諸如≥1.5 g/dL 或≥2.0 g/dL)所需的量。在一態樣中，個體之基線 Hb 濃度為在用本文所述之化合物或微錠治療之前的所有可獲得的 Hb 濃度（例如在治療之前約 8 週至約 1 天期間所得到的所有 Hb 濃度，在治療之前約 4 週至約 1 天期間所得到的所有 Hb 濃度，在治療之前約 1 週至約 1 天期間所得到的所有 Hb 濃度）之平均值。在某些態樣中，該醫藥有效量為減輕患者之輸血負擔所需的量。帶投與之所揭露之微錠數量將視待治療患者而有所變化。例如，用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將取決於多種因素，包含年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合、治療醫師之判斷、以及所治療之特定疾病的嚴重度。在一態樣中，醫藥有效量為遞送每天每公斤體重 0.01 - 100 mg 之間（諸如每天每公斤體重 0.1 - 100 mg）的米塔派瓦之微錠數量。對於 12 至　18 歲之孩童，在一態樣中，醫藥有效量之微錠係為遞送約 50 至約 100 mg 的米塔派瓦之數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 50 至約 100 mg 米塔派瓦之數量；對於 6 至　12 歲之孩童，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 25 至約 50 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 25 至約 50 mg 米塔派瓦之微錠數量；對於 2 至　6 歲之孩童，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 15 至約 30 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 15-30 mg 米塔派瓦之微錠數量；或是對於 1 至　2 歲之孩童，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 10 至約 16 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 10 至約 16 mg 米塔派瓦之微錠數量。對於體重介於約 40 kg 至約 100 kg 之個體，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 50 至約 100 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 50 至約 100 mg 米塔派瓦之微錠數量；對於體重介於約 20

kg 至約 40 kg 之個體，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 25 至約 50 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 25 至約 50 mg 米塔派瓦之微錠數量；對於體重介於約 10 kg 至約 20 kg 之個體，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 15 至約 30 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 15 至約 30 mg 米塔派瓦之微錠數量；或是對於體重介於約 8 kg 至約 10 kg 之個體，在一態樣中，醫藥有效量為遞送約 10 至約 16 mg 的米塔派瓦之微錠數量，或是當投與米塔派瓦硫酸鹽時，相當於約 10 至約 16 mg 米塔派瓦之微錠數量。在一些實施例中，適合的劑量係描述於**圖 1 或表 3** 中。在一實施例中，本文所揭露之微錠的適宜劑量包括投與一或多個微錠，其各具有數量相當於 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽(例如，米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物)，藉以向個體提供**表 3** 中列出之相應年齡及體重之推薦劑量。

【0041】　如本文所用，輸血負擔之減輕意謂在至少 2 週之治療內輸注之 RBC 單元數量減少至少 10%（與同期標準化的歷史輸血負擔相比）。在某些實施例中，輸血負擔之減輕為在至少 3 週之治療內輸注之 RBC 單元數量減少至少 20%。在某些實施例中，輸血負擔之減輕為在至少 5 週之治療內輸注之 RBC 單元數量減少≥33%。在某些實施例中，輸血負擔之減輕為在至少 10 週（例如至少 20 週或至少 24 週）之治療內輸注之 RBC 單元數量減少≥33%。如本文所用，輸血負擔之減輕意謂在至少 5 週之治療內輸注之 RBC 單元數量減少至少 50%（與同期標準化的歷史輸血負擔相比）。如本文所用，輸血負擔之減輕意謂在至少 10 週之治療內輸注之 RBC 單元數量減少至少 50%（例如至少 20 週或至少 24 週）。

【0042】　如本文所用，鐮狀細胞疾病(SCD)、血紅素 SS 疾病及鐮狀細胞貧血可互換使用。鐮狀細胞疾病(SCD)為由鐮狀血紅素(HbS)之存在引起之遺傳性血液病症。在某些實施例中，患有 SCD 之個體在其紅血球中具有異常血紅素，稱為血紅素 S 或鐮狀血紅素。在某些實施例中，患有 SCD 之人具有至少一種導致

身體產生血紅素 S 之異常基因。在某些實施例中，患有 SCD 之人具有兩種血紅素 S 基因，即血紅素 SS。在某些實施例中，患有 SCD 的人係患有慢性溶血性貧血，其在急性及復發型臨床事件中會中止，最常見的是通常被稱為「血管阻塞危機(VOC)」的急性疼痛。

【0043】　地中海貧血症為遺傳性血液病症，其中 α 與 β-血球蛋白產生之正常比率由於 1 或多個血球蛋白基因中之致病變異體而遭到破壞。在某些實施例中，α-血球蛋白集合體(如 β-地中海貧血中所發現)易於沈澱，其破壞紅血球(RBC)膜且導致氧化壓力。在某些實施例中，β-血球蛋白四聚體(Hb H，發現於 α-地中海貧血症中)一般更可溶，但仍不穩定且可形成沈澱。血球蛋白鏈合成之不平衡可導致 Hb 濃度之淨降低且對 RBC 前驅體之存活率具有顯著影響，最終導致其在骨髓及髓外部位中過早破壞(Cappellini 等人，2014)。在某些實施例中，該病症導致大量紅血球被破壞，其導致貧血。在某些實施例中，地中海貧血症為 α 地中海貧血症。在某些實施例中，地中海貧血症為 β 地中海貧血症。在其他實施例中，地中海貧血症為非輸血依賴性地中海貧血症。在其他實施例中，地中海貧血症為中度 β 地中海貧血症。在其他實施例中，地中海貧血症為 Hb E β 地中海貧血症。在其他實施例中，地中海貧血症為具有 1 或多個 α 基因突變之 β 地中海貧血症。

【0044】　如本文所用，術語「活化」意謂(可量測地)增加野生型丙酮酸鹽激酶 R (wt PKR)活性或使野生型丙酮酸鹽激酶 R (wt PKR)活性程度增加至大於 wt PKR 之基礎活性程度的藥劑，或(可量測地)增加突變型丙酮酸鹽激酶 R (mPKR)活性或使突變型丙酮酸鹽激酶 R (mPKR)活性程度增加至大於突變型 PKR 之基礎活性程度，例如增加至野生型 PKR 活性之 20%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%之程度的藥劑。

【0045】　如本文所用，術語「紅血球濃厚液」或 PRBC 係指藉由離心及移除大部分血漿而由全血單位製成的紅血球。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 95%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 90%之血容比。

在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 80%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 70%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 60%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 50%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 40%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 30%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 20%之血容比。在某些實施例中，PRBC 單元具有至少約 10%之血容比。

【0046】 術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解疾病或病症或其一或多種症狀、降低罹患其之可能性或抑制其進展(如本文所述)。在一些實施例中，治療可在已出現一或多種症狀之後投與，亦即治療性治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)，亦即預防性治療。治療亦可在症狀已消退之後繼續，例如以降低其復發可能性或延緩其復發。

【0047】 如本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物(例如狗、貓及其類似物)、農畜(例如母牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似物)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似物)。通常，個體為需要治療之人類。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療PKD之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療地中海貧血症之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療鐮狀細胞疾病之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療溶血性貧血之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之18歲以上的人類成人。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之不超過18歲的人類兒童。在另一態樣中，「個體」係指需要小劑量及/或有吞嚥困難之患者，例如兒童患者、老年患者以及有影響吞嚥之疾病的患者。「兒童患者」或「兒童個體」係指約1歲至約2歲的孩童；2歲至約6歲的孩童；6歲至約12歲的孩童；或12歲至約18歲的

孩童。在某些實施例中，該兒童患者係介於約1歲至約12歲之間。在其他某些實施例中，該兒童患者係介於約2歲至約12歲之間。又在其他某些實施例中，該兒童患者係介於約1歲至小於約2歲之間。「老年患者」係指超過65歲的患者；超過70歲的患者；超過75歲的患者；或超過80歲的患者。

【0048】 在某些實施例中，個體為需要定期輸血之患者。如本文所使用，定期輸血係指在治療之前的52週時段內的至少4個輸血事件。在某些實施例中，定期輸血係指在治療之前的52週時段內的至少5個輸血事件。在某些實施例中，定期輸血係指在治療之前的52週時段內的至少6個輸血事件。在某些實施例中，定期輸血係指在治療之前的52週時段內的至少7個輸血事件。在某些實施例中，具有選自鐮狀細胞疾病、地中海貧血症、定期輸血下之PKD及非輸血依賴性PKD之至少一種適應症的個體尚未暴露於索塔西普(sotatercept)(ACE-011)、盧帕西普(luspatercept)(ACE-536)、蘆可替尼(ruxolitinib)或基因療法。在某些實施例中，此類個體未服用細胞色素P450 (CYP)3A4之抑制劑、CYP3A4之強力誘導劑、P-醣蛋白(P-gp)之強力抑制劑或地高辛。在某些實施例中，此類個體未接受慢性抗凝劑療法、合成代謝類固醇、造血刺激劑(例如紅細胞生成素、粒細胞集落刺激因子、血小板生成素)，或不對磺醯胺過敏。

【0049】 除非另有相反之詳細說明，當與本文所述的任何元件相關的範圍被揭露時，端點與端點之間的值都被包括在該範圍內。例如，「約1歲至約12歲」包含約1歲及約12歲，以及其之間的任何及所有數值。當範圍的端點之前有術語「小於」或「小於約」時，將理解為不包括這類的端點。例如，「體重約20公斤至小於約40公斤」包括約20公斤的體重及最多但不包括40公斤的任何及所有數值。

【0050】 如本文所用，當與數值或數值範圍組合使用時，術語「約」及「大致」意謂數值或數值範圍可在一般熟習此項技術者認為合理的程度上偏離。

治療方法及化合物及組合物之用途

【0051】 在一實施例中，所揭露之微錠係與食物載體合併及/或混合投與，以掩蓋米塔派瓦或其一或多種醫藥學上可接受的鹽的苦味。該微錠可與食物載體合併及/或整體混合，或替代性地最好粉碎及混合成均勻混合物。為了提供均勻混合物，食物載體係與米塔派瓦或其一或多種醫藥學上可接受的鹽一起混合並在混合之後立即或在約兩小時內（例如在約 15 分鐘內或約 30 分鐘內）向患者投與。

【0052】 適合的食物載體實例包含草莓醬、花生醬、巧克力布丁、草莓優格、蘋果汁、蘋果醬、牛奶、優格及軟穀粒類的穀物(諸如米糊漿)。在一實施例中，該食物載體為巧克力布丁、草莓醬、花生醬、草莓優格或蘋果醬。在另一態樣中，該食物載體為巧克力布丁、草莓醬或花生醬。在另一實施例中，該食物載體為草莓優格及蘋果醬。

【0053】 在另一實施例中，所揭露之微錠係與水一起服用。

【0054】 在一態樣中，使用在所揭露之微錠中之米塔派瓦為 PKR 之變構活化劑，且大致上有助於治療 PKD 之潛在病況。

【0055】 因此，本文提供治療有需要之患者個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)。另外提供所揭露之微錠用於製造治療丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)之藥物的用途。與 PKD 相關之例示性病況包括但不限於貧血、膽囊結石、膽石、心搏過速、血色沉著病、鞏膜黃染、脾腫大、腿部潰瘍、黃疸、疲勞及呼吸短促。如本文所述，PKD 為 PKR 缺乏症。在某些實施例中，PKR 缺乏症與 PKR 突變相關聯。

【0056】 丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)為導致長期溶血性貧血之醣酵解酶病。在某些實施例中，患有 PKD 之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）為 PKLR 基因中具有至少 2 個突變對偶基因之患者。在某些實施例中，患有 PKD 之個體為 PKLR 基因中具有至少 2 個突變對偶基因之患者且至少一個突變對偶基因為錯義突變。參見 Canu.等人, Blood Cells, Molecules and Diseases **2016**, *57*, 第 100-109 頁。在某些實施例中，患有 PKD 之個體之 Hb 濃度小於或等於 10.0 g/dL。在某些實施例中，患有 PKD 之個體為未接受定期輸血之成人(例如在直至治療之 12 個月時段內具有不超過 4 個輸血事件)。在某些實施例中，患有 PKD 之個體為輸血獨立性成人(例如在治療之前的 12 個月時段內輸注不超過 4 個單元之 RBC)。在某些實施例中，患有 PKD 之個體為在治療之前的 12 個月時段內輸注不超過 4 個單元之 RBC 且在治療之前的 3 個月時段內未接受輸注之輸血獨立性成人。在某些實施例中，患有 PKD 之個體為接受定期輸血之成人(例如在治療之前的 12 個月時段內具有至少 4 個輸注事件(例如至少 5 個輸血事件或至少 6 個輸血事件)。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 5 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 10 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 15 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 20 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 25 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 30 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 40 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 50 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 60 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在該個體之壽命期間具有總共至少 70 個輸血事件。在某些實施例中，患有 PKD 之個體對於 R479H 突變並非同型接合或在 PKLR 基因中不具

有 2 個非錯義突變。在某些實施例中，定期輸血之患有 PKD 之個體在治療之前具有血紅素(Hb) ≤12.0 g/dL (若為男性)或≤11.0 g/dL (若為女性)。在某些實施例中，定期輸血之患有 PKD 之個體平均每 3 週進行輸血小於或等於一次。在某些實施例中，患有 PKD 之個體在治療之前已每天接受至少 0.8 mg (例如至少 1.0 mg)葉酸(例如持續至少 21 天)。在某些實施例中，定期輸血之患有 PKD 之個體在至少 5 週、、至少 10 週、至少 15 週、至少 20 週、至少 24 週、至少 28 週、或至少 32 週治療期間達成輸血負擔之減輕(例如輸注之 RBC 單元的次數減少至少 33%)。在某些實施例中，未定期輸血(在治療之前的 12 個月時段內具有不超過 4 個輸血事件及/或在治療之前的 3 個月內未輸血)之患有 PKD 之個體在治療之前不管性別均具有血紅素(Hb) ≤10.0 g/dL。在某些實施例中，患有 PKD 之個體已進行脾切除術。在某些實施例中，該 PKD 個體對於 R479H 突變並非同型接合或在 PKLR 基因中不具有 2 個非錯義突變。

【0057】　在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有 PKD 之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 0.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有 PKD 之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.0 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有 PKD 之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有 PKD 之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 2.0 g/dL 的血紅素反應。

【0058】　在一實施例中，該突變型 PKR 係選自 G332S、G364D、T384M、K410E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q 及 R490W。在某些實施例中，該突變型 PKR 係選自 A468V、A495V、I90N、T408I、及 Q421K、及 R498H。在某些實施例中，該突變型 PKR 為 R532W、K410E 或 R510Q。在某些實施例中，該突變型 PKR 為 R510Q、R486W。

【0059】　在其他態樣中，提供治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之選自溶血性貧血、鐮狀細胞疾病、

地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症、巴-科症候群及陣發性夜間血紅素尿症之疾病的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之選自溶血性貧血、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症、巴-科症候群及陣發性夜間血紅素尿症之疾病。另外提供所揭露之微錠在製造治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之選自溶血性貧血、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症、巴-科症候群及陣發性夜間血紅素尿症之疾病的藥物之用途。在一態樣中，待治療之疾病為溶血性貧血。

【0060】　在其他態樣中，本文提供治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之地中海貧血症之方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療地中海貧血症。另外提供所揭露之微錠在製造治療地中海貧血症之藥物的用途。

【0061】　在某些實施例中，該個體為患有地中海貧血症之成年個體。在某些實施例中，該個體患有地中海貧血症，諸如中度β-地中海貧血症、Hb E β-地中海貧血症、α-地中海貧血症(Hb H 疾病)、或具有 1 或多個α基因突變之β-地中海貧血症。在一些實施例中，該地中海貧血症個體未患有 Hb S 或 Hb C 形式的地中海貧血症。在一些實施例中，該地中海貧血症個體沒有做過脾切除術。在某些實施例中，該個體患有β-地中海貧血症或非輸血依賴性地中海貧血症。在某些實施例中，該個體為成年個體。在某些實施例中，該個體患有β-地中海貧血症。在某些實施例中，該個體患有α-地中海貧血症。在某些實施例中，該個體之血紅素濃度為小於或等於 6.0 g/dL。在某些實施例中，該個體之血紅素濃度為小於或等於 7.0 g/dL。在某些實施例中，該個體之血紅素濃度為小於或等於 8.0 g/dL。在某些實施例中，該個體之血紅素濃度為小於或等於 9.0 g/dL。在

某些態樣中，患有非輸血依賴性地中海貧血症之個體不具有 Hb S 或 Hb C 形式之地中海貧血症的已知病史(例如在過去已被診斷出)。在某些實施例中，術語「非輸血依賴性」地中海貧血症係指患有地中海貧血症之個體在直至投與本文所述之微錠之第一天的 24 週時段期間輸注不超過 4 個(例如五個) RBC 單元及/或在投與本文所述之微錠之第一天之前的 8 週內未輸注 RBC。在某些態樣中，該個體為輸血依賴性地中海貧血症個體。在某些實施例中，術語「輸血依賴性」地中海貧血症係指患有地中海貧血症之個體在治療之前的 24 週時段期間輸注 5 至 30 RBC 單元。在一些實施例中，該輸血依賴性地中海貧血症個體在治療之前的 24 週時段期間輸注 6 至 20 RBC 單元。在一些實施例中，該輸血依賴性地中海貧血症個體在直至投與本文所述之微錠之第一天的 24 週時段期間輸注 6 至 20 RBC 單元及/或在投與本文所述之微錠之第一天之前的 8 週內未輸注 RBC。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有非輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 0.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有非輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.0 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有非輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有非輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 2.0 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 0.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.0 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 1.5 g/dL 的血紅素反應。在某些實施例中，相比於治療之前的基線，患有輸血依賴性地中海貧血症之個體在治療之後達成 Hb 濃度增加至少 2.0 g/dL 的血紅素反應。

【0062】 在其他態樣中，本文提供增加有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之紅血球(RBC)壽命的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。在這類態樣中，該個體患有諸如 PKD、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症或貧血之疾病或病狀。本文亦提供所揭露之微錠供使用於在有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）中增加紅血球(RBC)壽命。在這類態樣中，該個體患有諸如 PKD、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症或貧血之疾病或病狀。另外提供所揭露之微錠之在製造增加紅血球(RBC)壽命之藥物的用途。在一態樣中，所揭露之微錠係直接體外添加至全血或紅血球濃厚液。

【0063】 在其他態樣中，本文提供用於調節有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之血液中之 2,3-二磷甘油酯含量的方法，包括使血液與有效量醫藥有效量之所揭露之微錠接觸。在這類態樣中，該個體患有諸如 PKD、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症或貧血之疾病或病狀。亦提供所揭露之微錠供使用於調節有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）血液中之 2,3-二磷甘油酯含量。在這類態樣中，該個體患有諸如 PKD、鐮狀細胞疾病、地中海貧血症或貧血之疾病或病狀。另外提供所揭露之微錠在製造調節個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）血液中之 2,3-二磷甘油酯含量的藥物之用途。

【0064】 在其他態樣中，本文提供用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之貧血的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之貧血。另外提供所揭露之微錠在製造治療貧血之藥物的用途。在一態樣中，待治療之貧血為紅血球生成不良性貧血。

【0065】 在某些實施例中，貧血為紅血球生成不良性貧血，諸如第 I、II、III 或 IV 型先天性紅血球生成不良性貧血。在某些實施例中，貧血為溶血性貧血。在某些實施例中，溶血性貧血為先天性及/或遺傳性形式之溶血性貧血，諸如 PKD、鐮狀細胞疾病、地中海型貧血(例如 α 或 β 地中海貧血症)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症)、陣發性夜間血紅素尿症、無 β 脂蛋白血症(巴-科症候群)。在某些實施例中，溶血性貧血為後天性溶血性貧血，諸如自體免疫溶血性貧血、藥物誘導之溶血性貧血。在某些實施例中，溶血性貧血為作為多系統疾病之一部分的貧血，諸如先天性紅血球生成性紫癜之貧血、範可尼(Fanconi)貧血、戴-布二氏(Diamond-Blackfan)貧血。

【0066】 如本文所用，術語「貧血」係指紅血球(RBC)及/或血紅素缺乏症。如本文所用，貧血包括所有類型之臨床貧血，例如(但不限於)：小紅血球性貧血、缺鐵性貧血、血紅素病、血紅素合成缺陷、血球蛋白合成缺陷、鐵粒幼細胞性缺陷、正常紅血球性貧血、慢性疾病貧血、再生不全性貧血、溶血性貧血、大紅血球性貧血、巨紅血球貧血、惡性貧血、二形性貧血、早產性貧血、範可尼貧血、遺傳性球形紅血球症、鐮狀細胞疾病、溫抗體型自體免疫溶血性貧血、冷凝集素溶血性貧血、骨質石化病、地中海貧血症及骨髓發育不良症候群。

【0067】 在某些實施例中，可在全血球計數上診斷貧血。在某些實施例中，貧血可基於一或多種溶血標記物(例如 RBC 計數、血紅素、網狀紅血球、裂血球、乳酸脫氫酶(LDH)、結合球蛋白、膽紅素及鐵蛋白)及/或含鐵血黃素尿症平均紅血球體積(MCV)及/或紅血球分佈寬度(RDW)之量測來診斷。在本發明之上下文中，若個體之血紅素(Hb)小於期望含量，例如 Hb 濃度小於 14 g/dL，更佳小於 13 g/dL，更佳小於 12 g/dL，更佳小於 11 g/dL 或最佳小於 10 g/dL，則存在貧血。

【0068】 在某些實施例中，本文提供藉由投與本文所述之醫藥有效量之所揭露之微錠來增加個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之血紅素量的方法。在這類態樣中，該個體患有諸如 PKD、鐮狀

細胞疾病、地中海貧血症或貧血之疾病或病狀。在某些實施例中，本文亦提供增加患有地中海貧血症之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之血紅素量的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。另外提供增加患有地中海貧血症之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之血紅素量的方法，包括向該個體投與本文所述之醫藥有效量之所揭露之微錠。在某些實施例中，所提供之方法係增加該個體中之血紅素濃度。在某些實施例中，所提供之方法將 Hb 濃度增加至所需含量，例如高於 10 g/dL，更佳地高於 11 g/dL，更佳地高於 12 g/dL，更佳地高於 13 g/dL，或最佳地高於 14 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 0.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 1.0 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 1.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 2.0 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 2.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 3.0 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 3.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 4.0 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 4.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 5.0 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 5.5 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法增加 Hb 濃度至少約 6.0 g/dL。在某些實施例中，藉由用本文所述之醫藥有效量之所揭露之微錠治療之第 1 週與第 20 週之間(例如第 2 週與第 15 週之間、第 3 週與第 15 週之間及第 4 週與第 12 週之間)的一或多項評估，由基線判定 Hb 濃度之增加。在某些實施例中，所提供之方法在患有地中海貧血症之女性個體中增加如上所述的 Hb 濃度。在某些實施例中，所提供之方法在患有地中海貧血症之女性個體中使 Hb 濃度從基線增加至約 12 g/dL。在某些實施例中，所提供之方法在患有地中海貧血症之男性個體中增加如上所述的 Hb 濃度。在某些實施例中，提供之方法在患有地中海貧血症之男性個體中使 Hb 濃度從基線增加至約 13 g/dL。

【0069】 在一些態樣中，本文提供治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之溶血性貧血的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之溶血性貧血的方法。另外提供其所揭露之微錠在製造用於治療溶血性貧血之藥物中的用途。在一態樣中，待治療之溶血性貧血為遺傳性及/或先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血或作為多系統疾病之一部分的貧血。

【0070】 在一些態樣中，本文提供治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之鐮狀細胞疾病的方法，包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之鐮狀細胞疾病。另外提供所揭露之微錠在製造用於治療鐮狀細胞疾病之藥物中的用途。

【0071】 在一些態樣中，本文提供治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症或巴-科症候群、鐮狀細胞疾病、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血或慢性疾病貧血的方法，其包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症或巴-科症候群、鐮狀細胞疾病、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血或貧血。另外提供所揭露之微錠在製造用於治療地中海貧血症、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症或巴-科症候群、鐮狀細胞疾病、陣發性夜間血紅素尿症、後天性溶血性貧血或貧血之藥物中的用途。

【0072】 在一些態樣中，本文提供活化有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之紅血球中之野生型或突變型 PKR 的方法，其包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於活化有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之紅血球中之野生型或突變型 PKR。另外提供所揭露之微錠在製造用於活化紅血球中之野生型或突變型 PKR 之藥物中的用途。

【0073】 在某些實施例中，所揭露之微錠遞送足夠量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽來活化相比於野生型具有較低活性的 PKR 突變體，因此有助於本發明之方法。PKR 中的這類突變可影響酶之酶活性(催化效率)、調節特性(藉由果糖二磷酸(FBP)/ATP 調節)及/或熱穩定性。這類突變之實例係描述於 Valentini 等人, JBC 2002 中。

【0074】 在某些實施例中，所揭露之微錠遞送足夠量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽來增加 PKR 對磷酸烯醇丙酮酸(PEP)之親和力。在某些實施例中，所揭露之微錠遞送足夠量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽來恢復 RBC 將 PEP 及 ADP 覆蓋至丙酮酸鹽及 ATP 之能力。

【0075】 在某些實施例中，本文係提供降低患有 PKD 之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之輸血頻率的方法，包括向該個體投與所揭露之微錠。在某些實施例中，係投與所揭露之微錠。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 5%（與同期標準化的歷史輸血負擔相比）。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 10%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 15%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 20%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 25%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 30%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 15 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少

35%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 40%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 5%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 10%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 15%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 20%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 25%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 30%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 35%。在某些實施例中，輸血頻率在經至少 20 週輸注之 RBC 單元的次數中降低至少 40%。

【0076】　在一些態樣中，本文提供評估個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之方法，該方法包括：向該個體投與所揭露之微錠；及獲取該個體中之米塔派瓦之含量、2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)之含量、三磷酸腺苷(ATP)之含量或 PKR 之活性的值，從而評估該個體。在一些態樣中，含量值係藉由分析米塔派瓦之血漿濃度而獲得。在一些態樣中，2,3-DPG 之含量係藉由分析 2,3-DPG 之血液濃度而獲得。在一些態樣中，ATP 之含量係藉由分析 ATP 之血液濃度而獲得。在一些態樣中，PKR 之活性係藉由分析血液在之 ^{13}C-標記之血液濃度而獲得。在一些態樣中，分析係藉由對體液之樣品分析進行。在一些態樣中，體液為血液。在一些態樣中，分析係藉由質譜進行。在一些態樣中，分析係藉由 LC-MS 進行。

【0077】　在一些態樣中，本文提供評估個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之方法，該方法包括在已用所揭露之微錠治療之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）中獲取米塔派瓦或其醫藥組合物之含量、2,3-DPG 之含量、ATP 之含量或 PKR 之活性的值，從而評估該個體。在一些態樣中，獲取包括自該個體接收

樣品。在一些態樣中，獲取包括將值傳輸至另一方。在一些態樣中，另一方為投與所揭露之微錠的一方。

【0078】 在一些態樣中，本文提供治療個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之方法，該方法包括：向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠；及獲取該個體中之米塔派瓦之含量、2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)之含量、三磷酸腺苷(ATP)之含量或 PKR 之活性的值，從而治療該個體。

【0079】 在其他態樣中，本文提供治療地中海貧血症(例如 α-地中海貧血症或 β-地中海貧血症)之方法，其包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。亦提供所揭露之微錠供使用於治療有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之地中海貧血症(例如 α-地中海貧血症或 β-地中海貧血症)。另外提供所揭露之微錠在製造用於治療地中海貧血症(例如 α-地中海貧血症或 β-地中海貧血症)之藥物中的用途。

【0080】 在其他態樣中，本文提供增加有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之紅血球(RBC)壽命之方法，其包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠。在一態樣中，所揭露之微錠係直接體外添加至全血或紅血球濃厚液。亦提供所揭露之微錠供使用於增加有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）之紅血球(RBC)壽命。另外提供所揭露之微錠在製造用於增加紅血球(RBC)壽命之藥物中的用途。

【0081】 在一態樣中，所揭露之方法進一步包括所揭露之微錠與葉酸組合投與或使用。可在投與或使用所揭露之微錠之前、期間及/或之後投與或使用葉酸。然而，在一態樣中，葉酸係在所揭露之微錠之前及/或與其同時投與或使用。因此，在一態樣中，本文提供一種在有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致吞嚥困難之疾病或病狀的患者）中治療本文所述之病況(例如 PKD，

貧血，諸如溶血性貧血、後天性溶血性貧血、地中海貧血症(例如β-地中海貧血症、α-地中海貧血症等)、鐮狀細胞疾病、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無β脂蛋白血症、巴-科症候群及陣發性夜間血紅素尿症)；增加RBC之壽命；調節血液中(例如個體之血液中)之2,3-二磷甘油酸酯含量；活化紅血球中之野生型或突變型PKR；增加血紅素數量；評估2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)含量、三磷酸腺苷(ATP)含量或PKR活性；評估2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)含量、三磷酸腺苷(ATP)含量或PKR活性之方法，其包括向該個體投與有效量之所揭露之微錠及葉酸。

【0082】　在葉酸係於所揭露之微錠之前投與或使用之態樣中，葉酸可在投與或使用所揭露之微錠之前使用至少5天、至少10天、至少15天、至少20天或至少25天。在一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用至少20、至少21、至少22、至少23、至少24或至少25天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與至少21天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用1至30天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用5至25天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用10至30天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用10至25天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用15至25天。在另一態樣中，葉酸在投與或使用所揭露之微錠之前投與或使用20至25天。

【0083】　待投與或與所揭露之微錠一起使用之葉酸的具體數量將視待治療之個體及特定投藥模式而變化。在某些態樣中，醫藥有效量之葉酸為每天約0.1 mg 至約 10 mg。在某些態樣中，有效量之葉酸為每天至少 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0 mg。在一態樣中，有效量之葉酸為每天至少0.8 mg或每天至少1.0 mg。

【0084】　葉酸的數量係意欲與任何數量的所揭露之微錠組合。因此，在某些態樣中，本文提供一種在有需要之個體（例如兒童患者、老年患者或患有導致

吞嚥困難之疾病或病狀的患者）中治療本文所述之病況(例如 PKD，貧血，諸如溶血性貧血、後天性溶血性貧血、地中海貧血症(例如 β-地中海貧血症、α-地中海貧血症等)、鐮狀細胞疾病、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓形紅血球增多症、無 β 脂蛋白血症、巴-科症候群及陣發性夜間血紅素尿症)；增加 RBC 之壽命；調節血液中(例如個體之血液中)之 2,3-二磷甘油酸酯含量；活化紅血球中之野生型或突變型 PKR；增加血紅素數量；評估 2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)含量、三磷酸腺苷(ATP)含量或 PKR 活性；評估 2,3-二磷甘油酸酯(2,3-DPG)含量、三磷酸腺苷(ATP)含量或 PKR 活性之方法，其包括向該個體投與醫藥有效量之所揭露之微錠及葉酸，其中葉酸係在所揭露之微錠之前(例如至少 21 天之前)及/或與其同時投與，所揭露之微錠係以 5、20 或 50 mg BID 之數量投與且其中葉酸係以每天至少 0.8 mg 之數量投與。

【0085】　在某些實施例中，係將複數個所揭露之微錠以合適的藥物劑量系統來提供，例如，於諸如膠囊、囊袋、小藥袋或棒狀包裝之容器中。在一些實施例中，該藥物劑量系統為小袋或棒狀包裝。

範例

實例 1　　在食物中的米塔派瓦味道評估

【0086】　米塔派瓦硫酸鹽錠劑係以分散在食物給藥載體中的三個整粒錠劑或粉碎錠劑進行評價。每個錠劑含有 5.850 mg 米塔派瓦硫酸鹽水合物(1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物)形式 A；30.09 mg 微晶纖維素；11.56 mg 甘露醇；1.500 mg 交聯羧甲基纖維素鈉；及 1.000 mg 硬脂醯反丁烯二酸鈉以及 Opadry® Blue II 膜衣。粉碎錠劑係使用自動藥丸粉碎機（First Crush，型號：2002B）進行加工，如下：將錠劑插入錠劑粉碎機的腔室內，並關閉蓋子。啟動錠劑粉碎機並選擇「額外研磨(Extra Grind)」設定。將錠劑粉末轉移到 1 盎司塑膠杯中並用蓋子牢固地封閉以防止溢出。

【0087】 向評價小組提供三(3)個 AG-348 整粒錠劑或 3 個在 1 盎司塑膠杯中的粉碎錠劑、乾淨的拋棄式湯匙及含有 5 mL 食品載體的 1 盎司塑膠樣品杯。進行測試的食品載體為草莓醬、原味優格、草莓優格、蘋果醬、蘋果汁、全脂牛奶、巧克力布丁、米糊和花生醬。

a. 評價小組同時開始將整粒錠劑或粉碎微錠全部倒進食品載體中，輕輕使其散開 15-30 秒直到均勻，用勺子完全蓋住錠劑/顆粒。使用馬錶，讓樣品在食品載體中靜置 15 分鐘。停留 15 分鐘後，評價小組將食物及藥品轉移到湯匙上。與此同時，評價小組將全部樣品放入口中，攪動 10 秒後吐出團塊。評價小組接著以 30 分鐘為間隔，獨立評價並記錄餘味特性。感官評價小組係使用解析性感官分析的味道剖析法(Flavor Profile Method，[Keane, P. The Flavor Profile Method, In Hootman (編), Manual on Descriptive Analysis Testing for Sensory Evaluation ASTM Manual Series: MNL 13 Baltimore, MD. 1962)])來評測產品的感官屬性，例如，基本味道、香氣、質感及口感。米塔派瓦硫酸鹽整粒錠劑或粉碎錠劑於在這九種食物給藥載體中的苦味（米塔派瓦硫酸鹽的主要掩味挑戰）味道剖析（米塔派瓦沙硫鹽整粒錠劑或粉碎錠劑）係顯示於圖 2 及 3 中。如所預期，粉碎錠劑的苦味曲線比整粒錠劑更高。巧克力布丁、草莓醬及花生醬顯示出可接受的曲線。草莓優格及蘋果醬也是可行的替代品。

實例 2 在食物中的米塔派瓦微錠味道評估

【0088】 每個米塔派瓦微錠含有 1.170 mg 米塔派瓦硫酸鹽水合物(1-(環丙基甲基)-4-(4-(喹啉-8-磺醯胺基)苯甲醯基)哌嗪-1-鎓半硫酸鹽倍半水合物)形式 A；6.020 mg 微晶纖維素；2.310 mg 甘露醇；0.300 mg 交聯羧甲基纖維素鈉；及 0.200 mg 硬脂醯反丁烯二酸鈉以及 Opadry® Blue II 膜衣。該微錠係以直接壓錠及鍋包衣製程製造。在壓錠過程中使用多重沖壓頭。

【0089】 經訓練的感官評價小組係以兩種方法評測兩種劑量的米塔派瓦硫酸鹽微錠(15 及 30 個微錠)的味道。具體而言，該等顆粒係在未添加下以及在四種食物給藥載體中服用下進行評價。

【0090】 在未添加下進行評價時，提供每位感官評價小組置於樣品杯中之單位劑量的微錠(15 或 30 個)。啟動馬錶，評價小組將團塊放在其舌頭中間。評價小組將樣品輕輕地連續在舌頭上滾動，直到他們感覺到 1½度的苦味時記錄「苦味突透」的時間，並吐出崩解的錠劑團塊。到 1½苦的「苦味突透」平均時間係與微錠數量無關（16-17 秒）。

【0091】 在食物中進行評價：提供感官評價小組置於 1 盎司塑膠杯中之米塔派瓦微錠(15 或 30 個)、乾淨的拋棄式湯匙及含有 5 mL 食品載體的 1 盎司塑膠樣品杯。評價小組同時開始將整粒錠劑或粉碎錠劑全部倒進食品載體中，輕輕使其散開 15-30 秒直到均勻，用勺子完全蓋住錠劑/顆粒。使用馬錶，讓樣品在食品載體中靜置一預定時間段(5、15 或 30 分鐘)。在特定停留時間後，評價小組將食物及藥品轉移到湯匙上。評價小組同時開始將全部樣品放入口中，攪動 10 秒後吐出團塊。評價小組接著以 30 分鐘為間隔，獨立評價並記錄餘味特性。評價小組詳述其個別結果產生對於樣品的味道剖析。

【0092】 感官評價小組係使用解析性感官分析的味道剖析法(Flavor Profile Method*)來測量產品的感官屬性，例如，基本味道、香氣、質感及口感，如 *Keane, P The Flavor Profile Method. In C. Hootman (編), Manual on Descriptive Analysis Testing for Sensory Evaluation ASTM Manual Series: MNL 13. Baltimore, MD. (1992)中所述。

【0093】 在不加糖的蘋果醬中，15 分鐘的保持時間(15 及 30 個微錠二者)會導致苦味曲線在作用閾值(11/2)之上，因而接著在 5 分鐘時進行評價(見圖 5)。

【0094】 在加糖的蘋果醬中，15 分鐘的保持時間(15 及 30 個微錠二者)會導致苦味曲線在作用閾值(11/2)之上，因而接著在 5 分鐘時進行評價(見圖 6)。

【0095】 在巧克力布丁中，15 分鐘的保持時間(15 及 30 個微錠二者)會導致苦味曲線在作用閾值(11/2)之下，因而接著在 30 分鐘時進行評價(見圖 7)。

【0096】 在草莓優格中，15 分鐘的保持時間(15 及 30 個微錠二者)會導致苦味曲線在作用閾值(11/2)之上，且隨後在 5 分鐘時進行評價(見圖 8)。

下表 1 顯示所有載體的初始苦味評分。

食物給藥載體	15 個微錠			30 個微錠		
	15 分鐘	5 分鐘	30 分鐘	15 分鐘	5 分鐘	30 分鐘
蘋果醬(不加糖)	2	2		2 ½	2	
蘋果醬(加糖)	1½	½		2	1½	
巧克力布丁	½		½	½ -1		½
草莓優格	2-2 ½	1 ½		2 ½ -3	-2 ½	

【0097】 發現到巧克力布丁是該微錠較好的載體。蘋果醬(加糖及/或不加糖)及草莓優格亦可為該微錠可接受的載體。

實例 3 第 1 期、開放性、隨機分組的 4-期交叉研究以評估米塔派瓦之覆膜顆粒調配物在健康個體中之相對生物可利用性與食物的影響

【0098】 此研究的主要目的為評估於禁食條件下口服單劑量米塔派瓦之後，米塔派瓦之覆膜顆粒調配物在健康成年參與者中相較於該錠劑調配物的相對生物可利用性。參與者為介於 18 及 55 歲之間且身體質量指數介於 18.0 及 32.0 公斤/平方米(kg/m^2)之間的健康成年人。具體而言，該米塔派瓦錠劑係以一個具 50 mg 濃度(相當於 50 mg 的米塔派瓦)之米塔派瓦錠劑形式提供。米塔派瓦覆膜顆粒將以各具 1 mg 濃度(相當於 1 mg 的米塔派瓦)之 50 個米塔派瓦顆粒形式提供。米塔派瓦顆粒的調配物係如上述實例 2 中所述。

【0099】 將招收 32 名合格個體以確保有 24 位個體完成該研究。個體們將被隨機分配到 4 個次序中的 1 個。

【0100】 8位個體將被隨機分配到各治療次序。每個次序將有4期，其中每位個體將接受下列治療中之一種：

治療A：於禁食條件下之米塔派瓦錠劑(1 × 50 mg)

治療B：於禁食條件下之米塔派瓦覆膜顆粒(50 × 1 mg)

治療C：與草莓優格一起的米塔派瓦覆膜顆粒(50 × 1 mg)

治療D：與巧克力布丁(軟質食物)一起的米塔派瓦覆膜顆粒(50 × 1 mg)。

試驗：治療順序1：ABCD

【0101】 參與者將接受治療A (米塔派瓦錠劑，在禁食條件下在第1期的第1天口服一次)且隨後接受治療B (米塔派瓦覆膜顆粒，在禁食條件下在第2期的第1天口服一次)且隨後接受治療C (米塔派瓦覆膜顆粒，在第3期的第1天與草莓優格一起口服一次)且隨後接受治療D (米塔派瓦覆膜顆粒，在第4期的第1天與巧克力布丁一起口服一次)。各治療期將間隔7天的廓清期。

試驗：治療順序2：BDAC

【0102】 參與者將接受 Participants will receive 治療B (米塔派瓦覆膜顆粒，在禁食條件下在第1期的第1天口服一次)且隨後接受治療D (米塔派瓦覆膜顆粒，在第2期的第1天與巧克力布丁一起口服一次)且隨後接受治療A (米塔派瓦錠劑，在禁食條件下在第3期的第1天口服一次)且隨後接受治療C (米塔派瓦覆膜顆粒，在第4期的第1天與草莓優格一起口服一次)。各治療期將間隔7天的廓清期。

試驗：治療順序3：CADB

【0103】 參與者將接受治療C (米塔派瓦覆膜顆粒，在第1期的第1天與草莓優格一起口服一次)且隨後接受治療A (米塔派瓦錠劑，在禁食條件下在第2期的第1天口服一次)且隨後接受治療D (米塔派瓦覆膜顆粒，在第3期的第1

天與巧克力布丁一起口服一次)且隨後接受治療 B (米塔派瓦覆膜顆粒，在禁食條件下在第 4 期的第 1 天口服一次)。各治療期將間隔 7 天的廓清期。

試驗：治療順序 4：DCBA

【0104】 參與者將接受治療 D (米塔派瓦覆膜顆粒，在第 1 期的第 1 天與巧克力布丁一起口服一次)且隨後接受治療 C (米塔派瓦覆膜顆粒，在第 2 期的第 1 天與草莓優格一起口服一次)且隨後接受治療 B (米塔派瓦覆膜顆粒，在禁食條件下在第 3 期的第 1 天口服一次)且隨後接受治療 A (米塔派瓦錠劑，在禁食條件下在第 4 期的第 1 天口服一次)。各治療期將間隔 7 天的廓清期。

主要療效指標測量：

1. 在禁食條件下之米塔派瓦最高觀測濃度(Cmax)

[時間範圍：給藥前及給藥後的多個時間點(最多 72 小時)]

2. 在禁食條件下從零時到最後可量化濃度(AUC0-t)之米塔派瓦血漿濃度-時間曲線下的面積

[時間範圍：給藥前及給藥後的多個時間點(最多 72 小時)]

3. 在禁食條件下從零時到無限時點(AUC0-∞)之米塔派瓦血漿濃度-時間曲線下的面積

[時間範圍：給藥前及給藥後的多個時間點(最多 72 小時)]

4. 在禁食條件下到達米塔派瓦最高觀測濃度的時間(Tmax)

[時間範圍：給藥前及給藥後的多個時間點(最多 72 小時)]

實例 4 兒童給藥

【0105】 本文所述之兒童給藥方案是以體重為基礎（而不是以年齡為基礎）。每個體重組的劑量係基於根據 CDC 生長圖表（來源：國家慢性病預防與健康促進中心，http://www.cdc.gov/growthcharts，以及更新的）以及結合了體重異速生長比例對清除率與分佈體積之影響的最新米塔派瓦成人種群 PK 模型所生

成之體重年齡曲線來確定。對四個不同的可能體重及劑量群進行建模，以評試配對各種劑量含量(5 mg、20 mg 及 50 mg)下之米塔派瓜的代表成人暴露量。這四個可能的體重/劑量群如下：

1	2	3	4
低於 20 kg 20 kg 至低於 55 kg 55 kg 或更高	低於 20 kg 20 kg 至低於 50 kg 50 kg 或更高	低於 20 kg 20 kg 至低於 45 kg 45 kg 或更高	低於 20 kg 20 kg 至低於 40 kg 40 kg 或更高

[0106] 接著使用取自 NHANES (美國國家健康與營養調查研究中心)的數據資料庫所獲得之虛擬兒童族群進行一個包括所有 PK 變量之劑量模擬。藉由將來自該虛擬兒童族群的模擬米塔派瓜暴露範圍（從 5%到 95%）與成年個體的進行比較，隨後選出低於 20 kg、20 kg 至小於 40 kg、及 40 公斤或更高之體重群。根據該分析，確定了下列於表 3 中的兒童給藥方案。

表 3

調配物	年齡** (歲)	體重 (kg)	建議劑量 (mg)	(mg)	(mg)
微錠*	2 至低於 12	高於或等於 40	50	20	5
		20 至低於 40	20	10	2
		低於 20	15	5	1
	1 至低於 2		10	4	1

*微錠包括了每錠 1 mg 米塔派瓜或數量相當於 1 mg 米塔派瓜之米塔派瓜的醫藥學上可接受的鹽(例如，米塔派瓜半硫酸鹽倍半水合物)，以及微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉及甘露醇。**若個體為 12 至小於 18 歲且體重低於 40 kg，應按照 2 至小於 12 歲的體重按體重給藥。

【0107】 經編號之實施例

【0108】 實施例 1a：一種治療選自兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括連同食物或水一起向該兒童個體投與治療有效量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，其中該兒童個體係介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg。

【0109】 實施例 2a：如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲。

【0110】 實施例 3a. 如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【0111】 實施例 4a. 如實施例 1a 至 3a 中任一例之方法，其中該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【0112】 實施例 5a. 如實施例 1a 至 3a 中任一例之方法，其中該兒童個體的體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【0113】 實施例 6a. 如實施例 1a 至 5a 中任一例之方法，其中該兒童個體係經投與自約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0114】 實施例 7a. 如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係經投與自約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【0115】 實施例 8a. 如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0116】 實施例 9a. 如實施例 8a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0117】 實施例 10a. 如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【0118】 實施例 11a. 如實施例 10a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0119】 實施例 12a. 如實施例 1a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【0120】 實施例 13a. 如實施例 12a 之方法，其中該兒童個體係經投與約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0121】 實施例 14a. 如實施例 1a 至 13a 中任一例之方法，其中該米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係作為一包括有一或多個顆粒之醫藥組成物的一部分投與。

【0122】 實施例 15a. 如實施例 14a 之方法，其中該一或多個顆粒係各包括約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【0123】 實施例 16a. 如實施例 14a 或 15a 之方法，其中該一或多個顆粒係各包括約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽。

【0124】 實施例 17a. 如實施例 1a 至 16a 中任一例之方法，其中該米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係每天投與一次或兩次。

【0125】 實施例 18a. 如實施例 1a 至 17a 中任一例之方法，其中該兒童個體係經投與米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽。

【0126】 實施例 19a. 如實施例 1a 至 18a 中任一例之方法，其中該米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽為硫酸鹽。

【0127】 實施例 20a. 如實施例 1a 至 19a 中任一例之方法，其中該米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽為半硫酸鹽倍半水合物鹽。

【0128】 實施例 21a. 如實施例 14a 至 20a 中任一例之方法，其中該一或多個顆粒係每天投與一次或兩次。

【0129】 實施例 22a. 一種治療選自約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg。

【0130】 實施例 23a. 如實施例 22a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 20 mg。

【0131】 實施例 24a. 如實施例 22a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【0132】 實施例 25a. 如實施例 22a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 2 mg。

【0133】 實施例 26a. 一種治療選自約 2 歲至小於約 12 歲且體重低於約 20 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg、約 5 mg、或約 1 mg。

【0134】 實施例 27a. 如實施例 26a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【0135】 實施例 28a. 如實施例 26a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 5 mg。

【0136】 實施例 29a. 如實施例 26a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 1 mg。

【0137】 實施例 30a. 一種治療選自約 1 歲至小於約 2 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg。

【0138】 實施例 31a. 如實施例 30a 之方法，其中該向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【0139】 實施例 32a. 如實施例 30a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 4 mg。

【0140】 實施例 33a. 如實施例 30a 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 1 mg。

【0141】 實施例 34a. 如實施例 15a 至 32a 中任一例之方法，其中該一或多個顆粒進一步包括一或多種非活性成分。

【0142】 實施例 35a. 如實施例 34a 之方法，其中該一或多種非活性成分係選自崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑。

【0143】 實施例 36a. 如實施例 34a 或 35a 之方法，其中該一或多種非活性成分係選自微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0144】 實施例 37a. 如實施例 15a 至 36a 中任一例之方法，其中該一或多個顆粒進一步包括膜衣。

【0145】 實施例 38a. 一種治療選自約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括：在一第一段時期連同食物或水向該兒童個體投與一初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；在該第一段時期之後評估該兒童個體之血紅素含量以判定該兒童個體是否處於一目標血紅素含量內；且若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續連同食物或水投與該初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，或者若該兒童個體的血紅素含量不在目標血紅素含量內，連同食物或水投與一第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0146】 實施例 39a. 如實施例 38a 之方法，其中該方法進一步包括在一第二段時期連同食物或水投與該第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；在該第二段時期之後評估該兒童個體之血紅素含量以判定該兒童個體是否處於目標血紅素含量內；且若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續投與該第一調整量，或者若該兒童個體的血紅素含量於該第二段時期之後不

在目標血紅素含量內，連同食物或水投與一第二調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0147】 實施例 40a. 如實施例 38a 或 39a 之方法，其中該方法進一步包括若該兒童個體的血紅素含量於該第二段時期之後不在目標血紅素含量內，在一第三段時期連同食物或水投與一第三調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；或者若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續投與該第二調整量。

【0148】 實施例 41a. 如實施例 38a 至 40a 中任一例之方法，其中該方法進一步包括繼續評估該兒童個體的血紅素含量並重新調整米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的數量直至該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，或者不經進一步調整而繼續向該兒童個體投與米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0149】 實施例 42a. 如實施例 38a 至 41a 中任一例之方法，其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲。

【0150】 實施例 43a. 如實施例 38a 至 42a 中任一例之方法，其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【0151】 實施例 44a. 如實施例 38a 至 43a 中任一例之方法，其中該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【0152】 實施例 45a. 如實施例 38a 至 44a 中任一例之方法，其中該兒童個體的體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【0153】 實施例 46a. 如實施例 38a 至 45a 中任一例之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量係相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦。

【0154】 實施例 47a. 如實施例 38a 至 46a 中任一例之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的

米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量係相當於約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【0155】 實施例 48a. 如實施例 47a 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦。

【0156】 實施例 49a. 如實施例 38a 至 41a 中任一例之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【0157】 實施例 50a. 如實施例 49a 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦。

【0158】 實施例 51a. 如實施例 38a 至 41a 中任一例之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【0159】 實施例 52a. 如實施例 51a 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦。

【0160】 實施例 53a. 如實施例 1a 至 52a 中任一例之方法，其中該病狀為丙酮酸鹽激酶缺乏症。

【0161】 實施例 54a. 如實施例 1a 至 52a 中任一例之方法，其中該病狀為鐮狀細胞疾病。

【0162】 實施例 55a. 如實施例 1a 至 52a 中任一例之方法，其中該病狀為地中海貧血症。

【0163】 實施例 55b. 如實施例 1a 至 52a 中任一例之方法，其更包括向該個體投與葉酸。

【0164】 實施例 56a. 一種藥用微錠，其包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，且其最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm，其中該微錠係適於向有吞嚥困難的患者每天一次或兩次口服投與之前與食物混合。

【0165】 實施例 57a. 如實施例 56a 之微錠，其中該患者係介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間。

【0166】 實施例 58a. 如實施例 56a 之微錠，其中該患者為老年人。

【0167】 實施例 59a. 一種藥用微錠，其包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，且其最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm 以用於向介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間的患者或有吞嚥困難的成年患者每天一次或兩次口服投與。

【0168】 實施例 60a. 如實施例 59a 之微錠，其中該微錠適於在投與之前與食物混合。

【0169】 實施例 61a. 如實施例 56a 至 60a 中任一例之微錠或顆粒，其中該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0170】 實施例 62a. 如實施例 56a 至 61a 中任一例之微錠或顆粒，其中該微錠進一步包括微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉中之至少一者。

【0171】 實施例 63a. 一種治療選自約 1 歲至約 12 歲之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括：在一第一段時期每天一次或兩次向該兒童個體投與一初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，其中所投與之初始量為：ii)若該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 40 kg，其為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的藥用鹽；iv)若該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg，其為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽；或 v)若該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲且該兒童個體的體重至少 7 kg，其為約 0.5 mg 至約 15 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 15 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽；評估該兒童個體的體重經過一段時間；以及若該兒童個體的體重維持在相同範圍內，繼續投與該初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，或者基於該兒童個體的體重落入上述 i)-v)中所列範圍內，投與一第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0172】 實施例 54b. 一種對在連同食物或水一起投與一既定每日量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體降低米塔派瓦既定每日量或中止米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的治療之方法，該方法包括：a)向該兒童個體連同食物或水投與一第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽持續一第一段時期，其中該第一調整量係低於該既定每日量；以及 b)在該第一段時期監測該兒童個體是否有急性溶血或貧血或此二者。

【0173】 實施例 55c. 如實施例 54b 之方法，其包括連同食物或水使用一第二調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽持續一第二段時期來重複步驟 a)及

步驟 b)，並繼續監測該兒童個體是否有急性溶血或貧血或此二者的症狀，其中該第二調整量係低於該第一調整量。

【0174】 實施例 56b. 如實施例 54b 或 55c 之方法，其更包括若該個體顯現出急性溶血或貧血或此二者的症狀，治療該兒童個體的急性溶血或貧血或此二者的步驟。

【0175】 實施例 57b. 如實施例 54b 至 56b 中任一例之方法，其中係於該第一段時期完成後立即開始投與該第二調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0176】 實施例 58b. 如實施例 54b 至 57b 中任一例之方法，其更包括連同食物或水使用一第三調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽持續一第三段時期來重複步驟 a)及步驟 b)，並繼續監測該兒童個體是否有急性溶血或貧血或此二者的症狀，其中該第三調整量係低於在先前的步驟 a)中所投與之第二調整量。

【0177】 實施例 59b. 如實施例 58b 之方法，其中係於該第二段時期完成後立即開始投與該第三調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0178】 實施例 60b. 如實施例 54b 至 59b 中任一例之方法，其中係重複步驟 a)及步驟 b)直至該兒童個體不再被投與米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【0179】 實施例 61b. 如實施例 54b 至 60b 中任一例之方法，其更包括若該兒童個體顯現出急性溶血或貧血的症狀，治療該兒童個體的急性溶血或貧血的步驟。

【0180】 實施例 62b. 如實施例 61b 之方法，其中係繼續該治療直至急性溶血或貧血或此二者的症狀改善。

【0181】 實施例 63b. 如實施例 55b 至 62b 中任一例之方法，其中該第一調整量的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係低於該既定每日量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽約 50%至約 75%，且一天投與一次(QD)。

【0182】 實施例 64b. 如實施例 55b 至 63b 中任一例之方法，其中該第二調整量的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係低於該第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽約 50%至約 70%，且向該個體投與該第二調整量每天一次(QD)。

【0183】 實施例 65b. 如實施例 58b 至 63b 中任一例之方法，其中該第三調整量的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係相當於該第二調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的數量，且每隔一天投與一次(QOD)。

【0184】 實施例 66b. 如實施例 54b 至 65b 中任一例之方法，其中該急性溶血的特徵為血紅素快速流失。

【0185】 實施例 67b. 如實施例 36b 至 66b 中任一例之方法，其中係向該個體投與米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽。

【0186】 實施例 68b. 如實施例 36b 至 67b 中任一例之方法，其中該醫藥學上可接受的鹽為硫酸鹽。

【0187】 實施例 69b. 如實施例 36b 至 68b 中任一例之方法，其中該醫藥學上可接受的鹽為半硫酸鹽倍半水合物鹽。

【0188】 實施例 70b. 如實施例 51b 至 69b 中任一例之方法，其中該個體係在接受選自丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)、地中海貧血症及鐮狀細胞疾病 (SCD)之病狀的治療。

【0189】 實施例 71b. 如實施例 51b 至 70b 中任一例之方法，其中該個體係在接受丙酮酸鹽激酶缺乏症(PKD)的治療。

【0190】 實施例 72b. 如實施例 51b 至 70b 中任一例之方法，其中該個體係在接受鐮狀細胞疾病 (SCD)的治療。

【0191】 實施例 73b. 如實施例 51b 至 70b 中任一例之方法，其中該個體係在接受地中海貧血症的治療。

【0192】 實施例 62d. 如前面編號之具有第一、第二、及/或第三段時期之實施例中任一例之方法，其中該第一、第二及第三段時期係各獨立地選自約 1 至約 12 週、約 1 至約 11 週、約 1 至約 10 週、約 1 至約 9 週、約 1 至約 8 週、約 1 至約 7 週、約 1 至約 6 週、約 1 至約 5 週、約 1 至約 4 週、約 1 至約 3 週、約 1 至約 2 週、約 2 至約 12 週、約 2 至約 11 週、約 2 至約 10 週、約 2 至約 9 週、約 2 至約 8 週、約 2 至約 7 週、約 2 至約 6 週、約 2 至約 5 週、約 2 至約 4 週、約 2 至約 3 週、約 3 至約 12 週、約 3 至約 11 週、約 3 至約 10 週、約 3 至約 9 週、約 3 至約 8 週、約 3 至約 7 週、約 3 至約 6 週、約 3 至約 5 週、約 3 至約 4 週、約 4 至約 12 週、約 4 至約 11 週、約 4 至約 10 週、約 4 至約 9 週、約 4 至約 8 週、約 4 至約 7 週、約 4 至約 6 週、約 4 至約 5 週、約 5 至約 12 週、約 5 至約 11 週、約 5 至約 10 週、約 5 至約 9 週、約 5 至約 8 週、約 5 至約 7 週、約 5 至約 6 週、約 6 至約 12 週、約 6 至約 11 週、約 6 至約 10 週、約 6 至約 9 週、約 6 至約 8 週、及約 6 至約 7 週。

【0193】 實施例 63c. 如前面編號之具有第一、第二、及/或第三段時期之實施例中任一例之方法，其中該第一、第二及第三段時期係各獨立地選自至少約 1 週、至少約 2 週、至少約 3 週、至少約 4 週、至少約 5 週、至少約 6 週、至少約 7 週、至少約 8 週、至少約 9 週、至少約 10 週、至少約 11 週、及至少約 12 週。

【0194】 實施例 64c. 如前面編號之具有第一、第二、及/或第三段時期之實施例中任一例之方法，其中該第一、第二及第三段時期係各獨立地選自最多約 1 週、最多約 2 週、最多約 3 週、最多約 4 週、最多約 5 週、最多約 6 週、最多約 7 週、最多約 8 週、最多約 9 週、最多約 10 週、最多約 11 週、及最多約 12 週。

【0195】 實施例 65c. 如前面編號之具有第一、第二、及/或第三段時期之實施例中任一例之方法，其中該第一、第二及第三段時期係各獨立地選自約 1 週、

約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週及約 12 週。

【0196】 實施例 66c. 如前面編號之具有第一、第二、及/或第三段時期之實施例中任一例之方法，其中該第一及第二段時期的持續時間相同；第一及第三段時期的持續時間相同；第二及第三段時期的持續時間相同；或該第一、第二及第三段時期的持續時間皆相同。

【0197】 實施例 67d. 一種對在投與一既定每日量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽之介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體降低米塔派瓦既定每日量或中止米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的治療之方法，該方法包括立即中止投與米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，其中該兒童個體係已經歷過不良事件。

【0198】 實施例 68d. 如實施例 67d 之方法，其更包括監測該兒童個體是否有急性溶血或貧血或此二者的症狀。

【0199】 在一些態樣中，前述實施例或說明中之任一者中，米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的投與係立即停止（例如，在該個體遭受不良事件的情況下）並在一段時間內監測該個體是否有急性溶血或貧血或此二者。

【0200】 儘管已描述多個實施例，但本發明之範疇應由所附申請專利範圍定義，且不由已藉助於實例表示之特定實施例定義。貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。除非另外定義，否則本文所用之所有技術術語及科學術語與一般熟悉此項技術者通常已知之含義一致。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種治療選自兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括連同食物或水一起向該兒童個體投與治療有效量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，其中該兒童個體係介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg。

【請求項 2】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲。

【請求項 3】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【請求項 5】　如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中該兒童個體的體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【請求項 6】　如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中該兒童個體係經投與自約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 7】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係經投與自約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【請求項 8】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係經投與約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 9】　如請求項 8 之方法，其中該兒童個體係經投與約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 10】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係經投與約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【請求項 11】　如請求項 10 之方法，其中該兒童個體係經投與約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 12】　如請求項 1 之方法，其中該兒童個體係經投與約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽；且其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【請求項 13】　如請求項 12 之方法，其中該兒童個體係經投與約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦數量之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 14】　如請求項 1 至 13 中任一項之方法，其中該米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係作為一包括有一或多個顆粒之醫藥組成物的一部分投與。

【請求項 15】　如請求項 14 之方法，其中該一或多個顆粒係各包括約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 16】　如請求項 14 或 15 之方法，其中該一或多個顆粒係各包括約 1 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 17】　如請求項 1 至 16 中任一項之方法，其中該米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽係每天投與一次或兩次。

【請求項 18】　如請求項 1 至 17 中任一項之方法，其中該兒童個體係經投與米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 19】　如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中該米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽為硫酸鹽。

【請求項 20】　如請求項 1 至 19 中任一項之方法，其中該米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽為半硫酸鹽倍半水合物鹽。

【請求項 21】　如請求項 14 至 20 中任一項之方法，其中該一或多個顆粒係每天投與一次或兩次。

【請求項 22】　一種治療選自約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg。

【請求項 23】　如請求項 22 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 20 mg。

【請求項 24】　如請求項 22 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【請求項 25】　如請求項 22 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 2 mg。

【請求項 26】　一種治療選自約 2 歲至小於約 12 歲且體重低於約 20 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg、約 5 mg、或約 1 mg。

【請求項 27】　如請求項 26 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【請求項 28】　如請求項 26 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 5 mg。

【請求項 29】　如請求項 26 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 1 mg。

【請求項 30】　一種治療選自約 1 歲至小於約 2 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括每天一次或兩次連同食物或水一起向該兒童個體投與一或多個顆粒，其中各顆粒包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦半硫酸鹽倍半水合物，且其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg。

【請求項 31】　如請求項 30 之方法，其中該向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 10 mg。

【請求項 32】　如請求項 30 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 4 mg。

【請求項 33】　如請求項 30 之方法，其中向該兒童個體投與之米塔派瓦數量係約 1 mg。

【請求項 34】　如請求項 15 至 32 中任一項之方法，其中該一或多個顆粒進一步包括一或多種非活性成分。

【請求項 35】　如請求項 34 之方法，其中該一或多種非活性成分係選自崩解劑、潤滑劑、黏合劑及稀釋劑。

【請求項 36】　如請求項 34 或 35 之方法，其中該一或多種非活性成分係選自微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 37】　如請求項 15 至 36 中任一項之方法，其中該一或多個顆粒進一步包括膜衣。

【請求項 38】　一種治療選自約 1 歲至約 12 歲之間且體重約 7 kg 至低於約 40 kg 之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括：

在一第一段時期連同食物或水向該兒童個體投與一初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；

在該第一段時期之後評估該兒童個體之血紅素含量以判定該兒童個體是否處於一目標血紅素含量內；且

若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續連同食物或水投與該初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，或者若該兒童個體的血紅素含量不在目標血紅素含量內，連同食物或水投與一第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 39】　如請求項 38 之方法，其中該方法進一步包括在一第二段時期連同食物或水投與該第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；

在該第二段時期之後評估該兒童個體之血紅素含量以判定該兒童個體是否處於目標血紅素含量內；且

若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續投與該第一調整量，或者若該兒童個體的血紅素含量於該第二段時期之後不在目標血紅素含量內，連同食物或水投與一第二調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 40】　如請求項 38 或 39 之方法，其中該方法進一步包括若該兒童個體的血紅素含量於該第二段時期之後不在目標血紅素含量內，在一第三段時期連同食物或水投與一第三調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽；或者若該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，繼續投與該第二調整量。

【請求項 41】　如請求項 38 至 40 中任一項之方法，其中該方法進一步包括繼續評估該兒童個體的血紅素含量並重新調整米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽的數量直至該兒童個體的血紅素含量落在目標血紅素含量內，或者不經進一步調整而繼續向該兒童個體投與米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 42】　如請求項 38 至 41 中任一項之方法，其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲。

【請求項 43】　如請求項 38 至 42 中任一項之方法，其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【請求項 44】　如請求項 38 至 43 中任一項之方法，其中該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【請求項 45】　如請求項 38 至 44 中任一項之方法，其中該兒童個體的體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【請求項 46】　如請求項 38 至 45 中任一項之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量係相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦。

【請求項 47】　如請求項 38 至 46 中任一項之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量係相當於約 15 mg 至約 25 mg、約 5 mg 至約 15 mg、或約 1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 20 kg 至低於約 40 kg。

【請求項 48】　如請求項 47 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 20 mg、約 10 mg、或約 2 mg 的米塔派瓦。

【請求項 49】　如請求項 38 至 41 中任一項之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 10 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 2 歲至小於約 12 歲且體重約 7 kg 至低於約 20 kg。

【請求項 50】　如請求項 49 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 15 mg、約 5 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦。

【請求項 51】　如請求項 38 至 41 中任一項之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 8 mg 至約 12 mg、約 2 mg 至約 6 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg 的米塔派瓦，且其中該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲。

【請求項 52】　如請求項 51 之方法，其中該初始量之米塔派瓦為約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦，或其中該初始量之米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽的數量相當於約 10 mg、約 4 mg、或約 1 mg 的米塔派瓦。

【請求項 53】　如請求項 1 至 52 中任一項之方法，其中該病狀為丙酮酸鹽激酶缺乏症。

【請求項 54】　如請求項 1 至 52 中任一項之方法，其中該病狀為鐮狀細胞疾病。

【請求項 55】　如請求項 1 至 52 中任一項之方法，其中該病狀為地中海貧血症。

【請求項 56】　一種藥用微錠，其包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，且其最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm，其中該微錠係適於向有吞嚥困難的患者每天一次或兩次口服投與之前與食物混合。

【請求項 57】　如請求項 56 之微錠，其中該患者係介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間。

【請求項 58】　如請求項 56 之微錠，其中該患者為老年人。

【請求項 59】　一種藥用微錠，其包括數量相當於約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦之約 0.1 mg 至約 5 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，且其最長尺寸或直徑之長度約 10.0 mm 至約 0.1 mm 以用於向介於約 1 歲至約 12 歲之間且體重介於約 7 kg 至低於約 40 kg 之間的患者或有吞嚥困難的成年患者每天一次或兩次口服投與。

【請求項 60】 如請求項 59 之微錠，其中該微錠適於在投與之前與食物混合。

【請求項 61】 如請求項 56 至 60 中任一項之微錠或顆粒，其中該微錠包括數量相當於約 1 mg 的米塔派瓦之約 1 mg 的米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項 62】 如請求項 56 至 61 中任一項之微錠或顆粒，其中該微錠進一步包括微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉中之一或多者。

【請求項 63】 一種治療選自約 1 歲至約 12 歲之兒童個體之丙酮酸鹽激酶缺乏症、鐮狀細胞疾病及地中海貧血症之病狀的方法，包括：

在一第一段時期每天一次或兩次向該兒童個體投與一初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，其中所投與之初始量為：

ii)若該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 40 kg，其為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦之米塔派瓦的藥用鹽；

iv)若該兒童個體的體重約 7 kg 至低於約 20 kg，其為約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 25 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽；或

v)若該兒童個體係約 1 歲至小於約 2 歲且該兒童個體的體重至少 7 kg，其為約 0.5 mg 至約 15 mg 的米塔派瓦或數量相當於約 0.5 mg 至約 15 mg 的米塔派瓦之醫藥學上可接受的鹽；

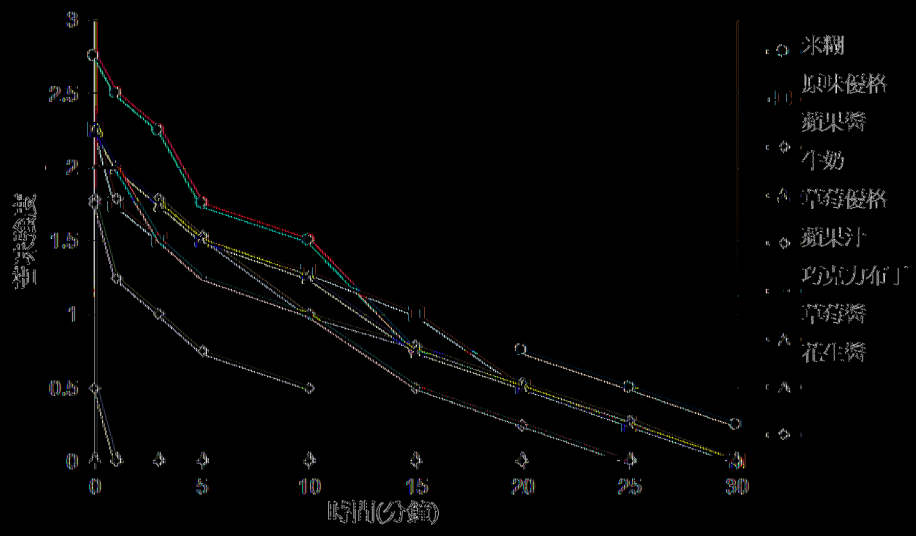
評估該兒童個體的體重經過一段時間；以及

若該兒童個體的體重維持在相同範圍內，繼續投與該初始量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽，或者基於該兒童個體的體重落入上述 i)-v)中所列範圍內，投與一第一調整量之米塔派瓦或其醫藥學上可接受的鹽。

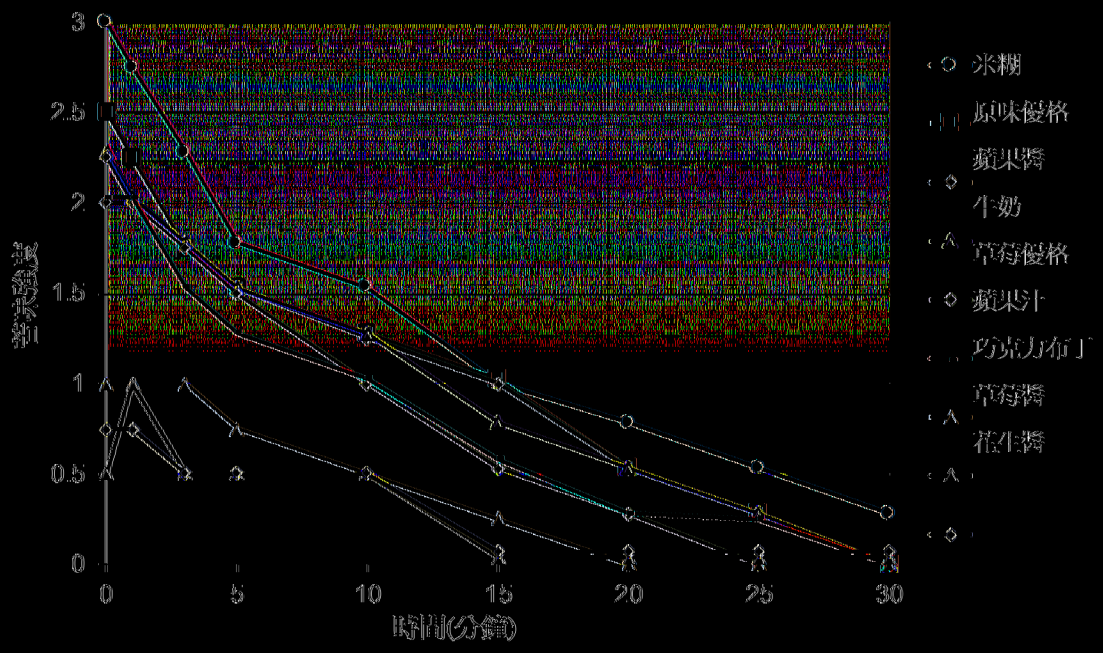
【發明圖式】

劑型物	大約年紀 (歲)	體重(kg)	Thal 劑量 [1] (mg)	PKD 劑量 [2] (mg)
成年人錠劑	12 to <18	40 - 100	100	50
	6 - <12	20 - 40	50	25
口服懸液 (1 mg/微克)	2 - <6	10 - 20	30	15
	1 - <2	8 - 10	16	10

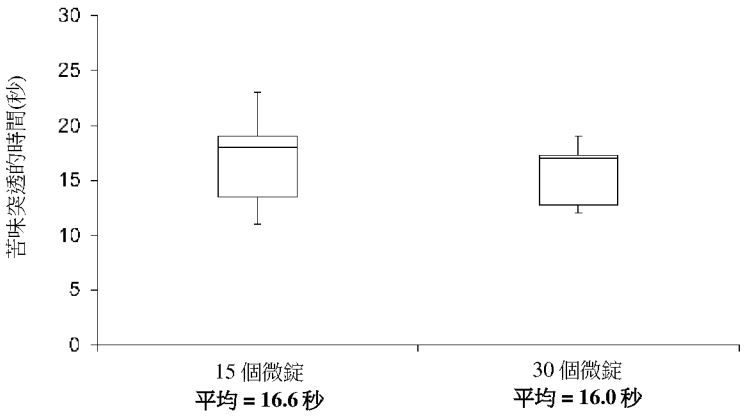
【圖 1】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
米糊
原味優格
蘋果醬
牛奶
草莓優格
蘋果汁
巧克力布丁
草莓醬
花生醬

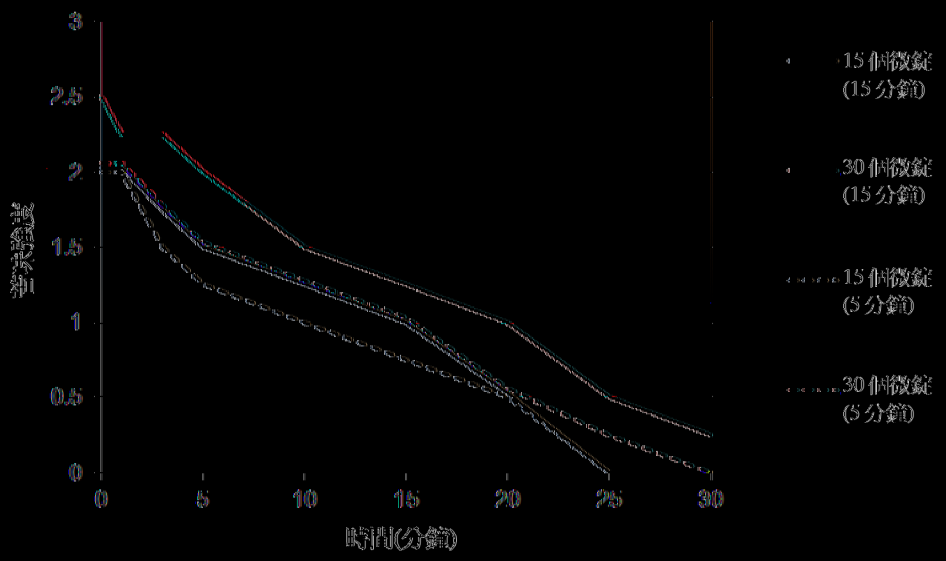
[圖 2]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
米糊
原味優格
蘋果醬
牛奶
草莓優格
蘋果汁
巧克力布丁
草莓醬
花生醬

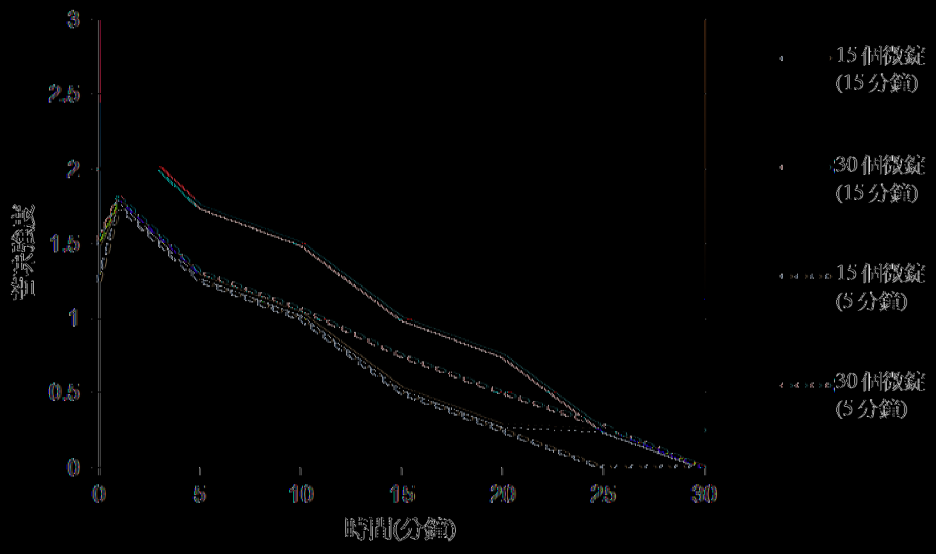
[圖 3]



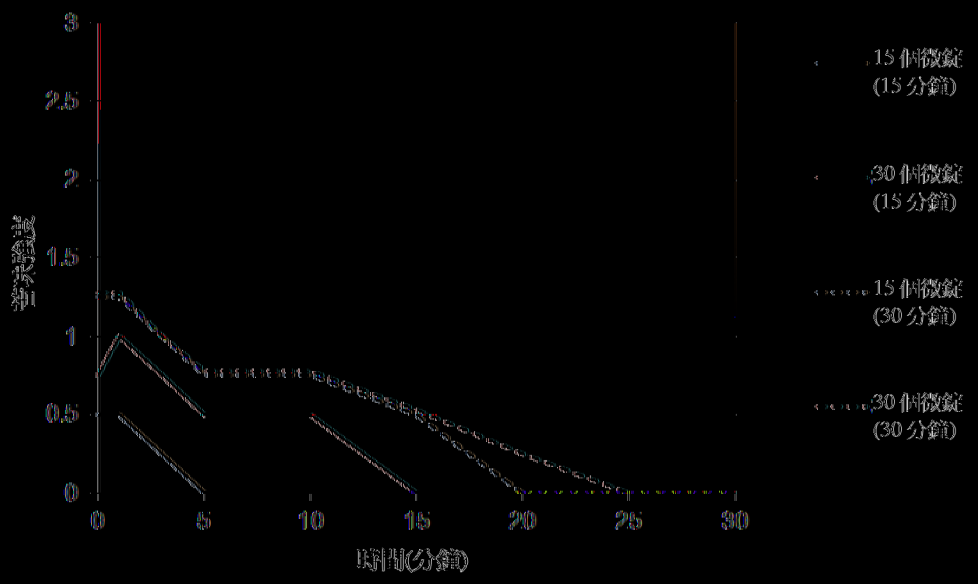
【圖 4】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
15個微囊
(15分鐘)
30個微囊
(15分鐘)
15個微囊
(5分鐘)
30個微囊
(5分鐘)

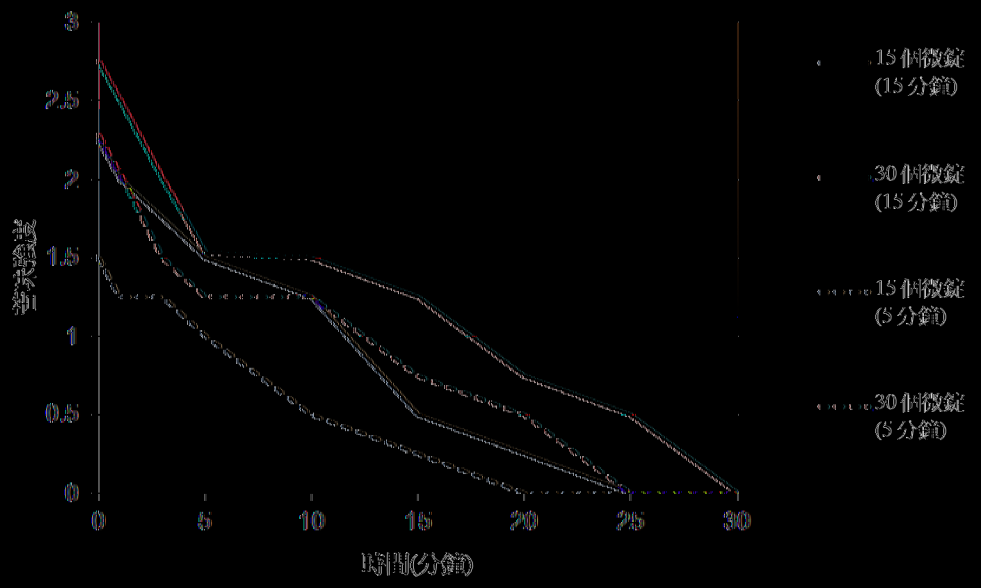
[圖5]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
15個微針
(15分鐘)
30個微針
(15分鐘)
15個微針
(5分鐘)
30個微針
(5分鐘)

[圖 6]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
15個教室
(15分鐘)
30個教室
(15分鐘)
15個教室
(30分鐘)
30個教室
(30分鐘)

[圖7]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
時間(分鐘)
15個微針
(15分鐘)
30個微針
(15分鐘)
15個微針
(5分鐘)
30個微針
(5分鐘)

[圖 8]