



(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 201605446 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：104102153

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/451 (2006.01)**A61K9/22 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/01/22 美國

61/930,358

2014/09/15 美國

62/050,626

(71)申請人：梯瓦製藥國際有限責任公司(瑞士) TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH (CH)

瑞士

(72)發明人：里奇 丹尼拉 LICHT, DANIELLA (IL)；洛維格 艾歐安娜 LOVINGER, IOANA (IL)；古拉特 羅拉 伊胡迪 GUILATT, LAURA YEHUDIT (IL)；巴森 米拉 BASSAN, MERAV (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：6 共 71 頁

(54)名稱

普多比啉 (pridopidine) 之修飾釋放調配物

MODIFIED RELEASE FORMULATIONS OF PRIDOPIDINE

(57)摘要

本發明提供一種包含治療有效量之普多比啉(Pridopidine)或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約 1,400ng/ml 或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線(profile)。本發明亦提供一種治療罹患神經退化性疾病或與多巴胺有關之疾病之個體的方法，其包括每日一次地投與修飾釋放固體口服劑型。

The subject invention provides a modified release solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Pridopidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable rate controlling excipient, wherein the solid oral dosage form provides an in vivo plasma pridopidine concentration profile having a Mean C_{max} of about 1,400 ng/ml or less. The subject invention also provides a method of treating an individual afflicted with a neurodegenerative disease or disease related to dopamine, comprising once daily administration of a modified release solid oral dosage form.

指定代表圖：

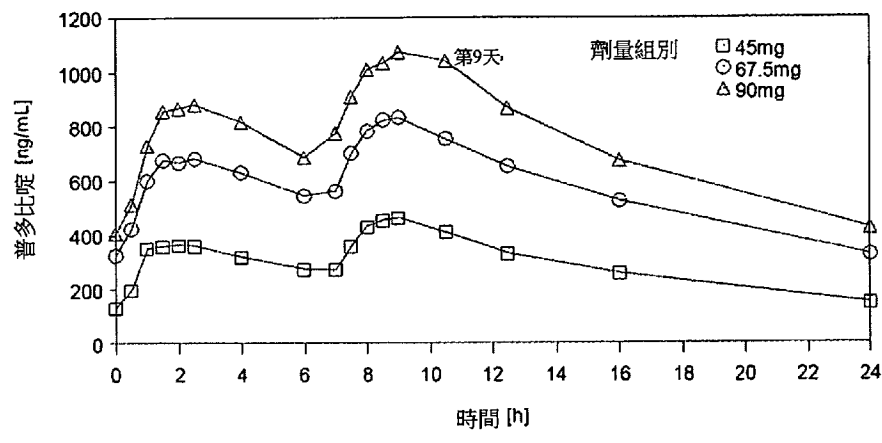


圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

普多比啉(pridopidine)之修飾釋放調配物

MODIFIED RELEASE FORMULATIONS OF PRIDOPIDINE

本申請案主張2014年9月15日申請之美國臨時申請案第62/050,626號及2014年1月22日申請之美國臨時申請案第61/930,358號之權利，其全部內容以引用的方式併入本文中。

在通篇此申請案中，各種公開案係以第一作者及出版年份引用。此等公開案之完整引述呈現在緊接著申請專利範圍前之名為參考文獻之部分中。此等公開案之揭示內容以其整體引用的方式併入本申請案中，以更充分描述本發明有關之當前技術。

【先前技術】

普多比啉(pridopidine)(Huntexil)係一種開發用於治療具有與亨丁頓氏症(Huntington's)相關聯之運動症狀之患者的獨特化合物。其化學名稱係4-(3-(甲磺醯基)苯基)-1-丙基哌啉，且其化學登記號係882737-42-0 (美國公開案第US-2013-0267552-A1號)。美國專利案第7,923,459號中揭示普多比啉及其醫藥上可接受的鹽之合成方法。美國專利案第6,903,120號主張用於治療以下疾病之普多比啉：帕金森氏(Parkinson's)症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏(Tourette's)症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症(hallucinose)、情感障礙及焦慮症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、亨丁頓氏症、年齡相關性認知損傷及與濫用酒精及濫用麻醉藥物有關之病症。

【發明內容】

本發明提供一種包含治療有效量之普多比啉(Pridopidine)或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約1,400 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

本發明亦提供一種包含治療有效量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，且其中該固體口服劑型在作為單次劑量給藥時提供 C_{max} 為約244 ng/ml至約1002 ng/ml之活體內血漿普多比啉濃度曲線，且在以穩態給予時提供 C_{max} 為約244 ng/ml至約1568 ng/ml之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

本發明亦提供一種包含治療有效量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，且其中該固體口服劑型提供 C_{max} 低於b.i.d.投與包含以下之即時釋放固體口服劑型所產生之 C_{max} 的活體內血漿普多比啉濃度曲線：

- a)半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽或者
- b)10%與49%間之量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

本發明亦提供一種包含該修飾釋放固體口服劑型及一或多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑之醫藥調配物。

本發明亦提供用於治療以下疾病之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物：亨丁頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症或瑞特氏(Retts)症候群。

本發明亦提供一種治療罹患選自以下病狀之個體之方法：亨丁

頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症及瑞特氏症候群，其中該方法包括向有此需要之該個體投與該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。

本發明亦提供一種治療罹患神經退化性疾病或與多巴胺有關之疾病之個體之方法，其包括每日一次地投與該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。

【圖式簡單說明】

圖1：實例1之普多巴啉的幾何平均血漿濃度對時間。

圖2：普多巴啉的血漿濃度與 $\Delta\Delta QTcF$ 間之觀測及預測關係；線條代表總體平均預測值。

圖3：劑型MR-1、MR-2及MR-3之活體外溶解速率。

圖4：單次劑量b.i.d.投與普多巴啉後之血漿濃度-時間曲線。GastroPlus法驗證：模擬單次劑量22 mg IR普多巴啉，及與研究數據進行比較。圖4a係模擬數據，且圖4b係研究數據。

圖5：多次劑量b.i.d.投與普多巴啉後之血漿濃度-時間曲線。GastroPlus法驗證：模擬45 mg bid IR普多巴啉後之(穩態)藥代動力學(PK)曲線，及與研究數據進行比較。圖5a係模擬數據，且圖5b係研究數據。

圖6：(a至b)口服投與呈各種MR及參考IR調配物之普多巴啉後之普多巴啉平均血漿濃度曲線，0至12 h週期(a)及半對數呈現(b)。

【實施方式】

本發明提供一種包含治療有效量之普多巴啉(pridopidine)或其醫

藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約1,400 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約1,157 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約906 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約499 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約718 ng/ml或更小(其係在單次劑量投與後測量)之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約486 ng/ml或更小(其係在單次劑量投與後測量)之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約327 ng/ml或更小(其係在單次劑量投與後測量)之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 為約382 ng/ml至約1,568 ng/ml之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 為約244 ng/ml至約1,002 ng/ml之活體內血漿普多比啉濃度曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 介於244 ng/ml與813 ng/ml間之活體內血漿曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 介於493 ng/ml與1,002 ng/ml間之活體內血漿曲線。在一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 介於324 ng/ml與813 ng/ml間之活體內血漿曲線。在一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 介於871 ng/ml與1,568 ng/ml間之活體內血漿曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供 C_{max} 介於382 ng/ml與1,287

ng/ml間之活體內血漿曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供 $C_{\max}$ 介於639 ng/ml與1,287 ng/ml間之活體內血漿曲線。

在一實施例中，平均 AUC_{τ} 係約5,253 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 AUC_{τ} 係約7,178 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 AUC_{τ} 係約14,185 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 AUC_{τ} 係約18,065 ng h/ml或更大。

在一實施例中，平均 $AUC_{0-\infty}$ 係約2,249 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 $AUC_{0-\infty}$ 係約5,043 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 $AUC_{0-\infty}$ 係約7,897 ng h/ml或更大。在另一實施例中，平均 $AUC_{0-\infty}$ 係約13,594 ng h/ml或更大。

在一實施例中，該劑型包含約22.5 mg至約350 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約45 mg至約300 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

在另一實施例中，該劑型包含約90 mg至約250 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約90 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約100 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約125 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約135 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約150 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約180 mg或更多普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約200 mg或更多普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含至少約225 mg或更多普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在一實施例中，該劑型包含至少約250 mg或更多普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一



實施例中，該劑型包含至少約315 mg或更多普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約90 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約100 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約125 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約135 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約150 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

在另一實施例中，該劑型包含約180 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約200 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約225 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約250 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。在另一實施例中，該劑型包含約315 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

在一實施例中，該活體內血漿曲線係在穩態下測量。

在一實施例中，該活體內血漿曲線係在單次劑量投與後測量。

本發明亦提供一種包含治療有效量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，且其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 低於b.i.d.投與包含以下之即時釋放固體口服劑型所產生之平均 C_{max} 之活體內血漿普多比啉濃度曲線：

a)半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽或者

b)10%與49%間之量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

在一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係超過45 mg普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約90 mg普多比啉，且該即時釋放劑型包含約45 mg普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約

100 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約125 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約135 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約135 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約150 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約150 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。

在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約200 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約200 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約200 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg 普多比啉。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg 普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg 普多比

啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖。

在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖。在另一實施例中，普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約157.5 mg普多比啖。

在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約90 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約100 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約125 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約135 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約150 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約180 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約200 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約225 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約250 mg。在另一實施例中，普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係約315 mg。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均AUC_{tau}為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均AUC_{tau}的至少約50%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供平均AUC_{tau}為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均AUC_{tau}的至少約60%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供平均AUC_{tau}為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均AUC_{tau}的至少約70%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供平均AUC_{tau}為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均AUC_{tau}的至少約80%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供平均AUC_{tau}為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均AUC_{tau}的至少約90%之活體內血漿普多比啉濃度曲

線。在另一實施例中，該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 的至少約95%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，b.i.d投與即時釋放固體口服劑型之劑量間具有5至10小時之時間間隔。在另一實施例中，b.i.d投與即時釋放固體口服劑型之劑量間具有6至8小時之時間間隔。在另一實施例中，b.i.d投與即時釋放固體口服劑型之劑量間具有6.5小時之時間間隔。在另一實施例中，b.i.d投與即時釋放固體口服劑型之劑量間具有7小時之時間間隔。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 C_{max} 相較於b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放劑型所產生之平均 C_{max} 減少某一百分比之活體內血漿普多比啉濃度曲線，其中該百分比係至少5%。在另一實施例中，該百分比係至少10%。在另一實施例中，該百分比係至少20%。在另一實施例中，該百分比係至少30%。在另一實施例中，該百分比係至少40%。在另一實施例中，該百分比係至少50%。在另一實施例中，該百分比係至少60%。在另一實施例中，該百分比係至少70%。在另一實施例中，該百分比係介於10%與60%之間。在另一實施例中，該百分比係介於20%與50%之間。在另一實施例中，該百分比係約25%。在另一實施例中，該百分比係約35%。在另一實施例中，該百分比係約50%。

在一實施例中，在投與藥物之後，達到該藥物之最大血漿、血清或血液濃度所需之平均時間係超過2小時。在另一實施例中，在投與藥物之後，達到該藥物之最大血漿、血清或血液濃度所需之平均時間係超過4小時。

在一實施例中，普多比啉之醫藥上可接受之鹽係鹽酸鹽。

在另一實施例中，該活體內血漿曲線係在穩態下測量。

在一實施例中，該活體內血漿曲線係在單次劑量投與後測量。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 的至少約50%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 的至少約55%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 的至少約75%之活體內血漿普多比啉濃度曲線。

在一實施例中，當將該口服劑型置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中時，該固體口服劑型在1小時後釋放不超過50%之普多比啉。在一實施例中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在3小時後釋放不超過75%之普多比啉。在另一實施例中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在10小時後釋放不少於80%之普多比啉。在另一實施例中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在2小時後釋放不超過30%之普多比啉。在另一實施例

中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在4小時後釋放不超過50%之普多比啉。在另一實施例中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在6小時後釋放不超過65%之普多比啉。在另一實施例中，當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在12小時後釋放不少於75%之普多比啉。

在一實施例中，該劑型係呈膠囊形式。在另一實施例中，該劑型係呈錠劑形式。

在一實施例中，該速率控制賦形劑係聚合材料。

在一實施例中，該聚合物可係疏水或親水。在一實施例中，該聚合材料係選自由下列組成之群：氫化蓖麻油、聚環氧乙烷、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯醇(PVA)、乙烯醇聚合物、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、單硬脂酸甘油酯及其混合物。

在一實施例中，該速率控制賦形劑係兩種或更多種聚合材料之組合，較佳地，其中速率控制賦形劑係至少一種羥丙基甲基纖維素(HPMC)及氫化蓖麻油之組合。

在一實施例中，該聚合材料係羥丙基甲基纖維素。在另一實施例中，該聚合材料係氫化蓖麻油。

在一實施例中，該速率控制賦形劑之總量係該劑型總重量之約8%至約70%、該劑型總重量之約10%至約50%、或該劑型總重量之約20%至約50%、該劑型總重量之約30%至約50%或約30%至約40%。

在一實施例中，該聚合材料係介於該固體口服劑型之10重量%與50重量%之間。

在一實施例中，該聚合材料係介於該固體口服劑型之20重量%與50重量%之間。在另一實施例中，該聚合材料係介於該固體口服劑型之30重量%與50重量%之間。在另一實施例中，該聚合材料係介於該固體口服劑型之30重量%與40重量%之間。在另一實施例中，該聚合材料係介於該固體口服劑型之35重量%與40重量%之間。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少10重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少20重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少25重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少30重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少35重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之至少40重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之約37重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之約38重量%。在另一實施例中，該聚合材料係該固體口服劑型之約40重量%。

在一實施例中，該修飾釋放固體口服劑型另外包含乙基纖維素。

在一實施例中，該乙基纖維素之總量係該劑型總重量之約0.5%至約10%、該劑型總重量之約0.5%至約7.2%、該劑型總重量之約1.0%至約5%、該劑型總重量之約1.0%至約3.0%、該劑型總重量之約1.5%至約3.0%或該劑型總重量之約1.5%至約2.4%。

在另一實施例中，該乙基纖維素係該固體口服劑型之約1.5重量%。在一實施例中，該乙基纖維素係該固體口服劑型之約3.0重量%或約2.4重量%。

在另一實施例中，該聚合材料係羥丙基甲基纖維素，且其中該

經丙基甲基纖維素係該固體口服劑型之約38重量%。

在一實施例中，該聚合材料係氫化蓖麻油，且其中該氫化蓖麻油係該固體口服劑型之約38重量%。

在一實施例中，該聚合材料係經丙基甲基纖維素，其中該經丙基甲基纖維素係該固體口服劑型之約37重量%，且其中該乙基纖維素係介於該固體口服劑型之約1.5重量%與約3.0重量%之間。

在一實施例中，該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽對該速率控制賦形劑之重量比係約0.2:1至約1:1，較佳約0.3:1至約0.8:1，更佳約0.5:1至約0.7:1。

在一實施例中，該修飾釋放固體口服劑型另外包含黏膜附著劑。

在一實施例中，該黏膜附著劑係選自由下列組成之群：水溶性或水不溶性親水聚合物、具有可膨脹網狀結構之聚合物、水凝膠及具有可與其他聚合物或黏膜交聯之基團之聚合物，較佳地，該黏膜附著劑係聚環氧乙烷。

在一實施例中，該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽佔該劑型之約15重量%至約60重量%。在另一實施例中，該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽佔該劑型之約25重量%至約50重量%。

在一實施例中，該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽佔該劑型之約25重量%。

本發明亦提供一種包含該修飾釋放固體口服劑型及一或多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑之醫藥調配物。

在一實施例中，該醫藥上可接受的載劑或賦形劑係選自由下列組成之群：黏合劑、填充劑、增塑劑、助流劑及潤滑劑及其混合物。

在一實施例中，該黏合劑係選自由下列組成之群：澱粉、預糊化澱粉、聚環氧乙烷、纖維素聚合物、經丙基甲基纖維素、經丙基纖

維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇及其混合物。

在一實施例中，該填充劑係選自由下列組成之群：微晶纖維素、糖丸、乳糖、山梨糖醇、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、磷酸氫鈣或磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、retalac及其混合物。

在一實施例中，該填充劑係微晶纖維素，且係矽化微晶纖維素。

在一實施例中，該填充劑係乳糖。在另一實施例中，該填充劑係微晶纖維素及乳糖之混合物，且其中該微晶纖維素係矽化微晶纖維素。

在一實施例中，該填充劑係介於該固體口服劑型之5重量%與約64重量%之間，介於該固體口服劑型之10重量%與約50重量%之間，介於該固體口服劑型之15重量%與約45重量%之間，介於該固體口服劑型之20重量%與40重量%之間，該固體口服劑型之約34重量%，該固體口服劑型之約16重量%，該固體口服劑型之約17重量%，或該固體口服劑型之約18重量%。

在一實施例中，該填充劑係矽化微晶纖維素及乳糖之混合物，且其中矽化微晶纖維素係該固體口服劑型之約16重量%，且乳糖係該固體口服劑型之約17重量%或約18重量%。在一實施例中，該增塑劑係選自由下列組成之群：聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、甘油、癸二酸二丁酯、三乙酸甘油酯、鄰苯二甲酸二乙酯及其混合物。

在一實施例中，該助流劑係選自由下列組成之群：澱粉、預糊化澱粉、二氧化矽、膠態二氧化矽、滑石粉及其混合物。

在一實施例中，該助流劑係膠態二氧化矽。

在一實施例中，該助流劑係介於該固體口服劑型之0.2重量%與

約4重量%之間，介於該固體口服劑型之0.4重量%與約3重量%之間，或介於該固體口服劑型之0.43重量%與約2.0重量%之間。

在一實施例中，該助流劑係介於該固體口服劑型之1.7重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約2.0重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與1.8重量%之間，該固體口服劑型之約1.7重量%，或該固體口服劑型之約1.8重量%。

在一實施例中，該潤滑劑係選自由下列組成之群：硬脂鹽基富馬酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、滑石粉、山萸酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯及其混合物。

在一實施例中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。

在一實施例中，該潤滑劑係介於該固體口服劑型之0.3重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之0.5重量%與約3重量%之間，或介於該固體口服劑型之1.1重量%與約2.0重量%之間。

在一實施例中，該潤滑劑係介於該固體口服劑型之1.7重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約2.3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.8重量%與約2.2重量%之間，或該固體口服劑型之約2重量%。

本發明亦提供用於治療以下疾病之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物：亨丁頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症或瑞特氏症候群。

本發明亦提供一種治療罹患選自以下病狀之個體之方法：亨丁頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症及瑞特氏症候群，其中該方法包括向有此需要之該個體投與該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。

在一實施例中，向該個體投與兩劑該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物，且該等兩劑間之間隔係約24小時。

在一實施例中，該個體為人類患者。

在一實施例中，該劑型在穩態下具有以下活體內血漿普多比啉濃度曲線濃度：約499 ng/ml至約1400 ng/ml之 C_{max} 、約499 ng/ml至約1157 ng/ml之平均 C_{max} 、或約906 ng/ml至約1157 ng/ml之平均 C_{max} 。本發明亦提供一種治療罹患神經退化性疾病或與多巴胺有關之疾病之個體之方法，其包括每日一次地投與該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。

在一實施例中，該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物適於每日投與一次。

就前述實施例而言，涵蓋本文所揭示的各實施例可應用於其他所揭示實施例之各者。此外，醫藥組合物實施例中所引述之要件可用於本文所述方法及使用實施例中。

術語：

如本文所使用，術語「C」係指在生物樣本(諸如患者樣本(例如，血液、血漿、血清及腦脊髓液))中，投與藥物(例如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)後，活性醫藥成分或藥物之血漿/血清/血液濃度。

該藥物在生物樣本中之濃度可藉由此項技術中已知之任何標準分析法測定。術語C包括諸如 $C_{\min}$ 、 $C_{\max}$ 及 C_{ss} (平均穩態濃度)之濃度測量值，且容許計算諸如AUC之PK參數。通常，術語C係指血漿、血清或血液濃度。

如本文所使用，穩態係指其中各給藥間隔所消除之藥物之量等於該間隔之劑量之情形。在一實施例中，在7天後達到如本文所使用之穩態投與。在一實施例中，在9天後達到如本文所使用之穩態投與。在一實施例中，在14天後達到如本文所使用之穩態投與。

如本文所使用，術語「 $C_{\max}$ 」係指在投與藥物(例如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)後，該藥物之最大血漿、血清或血液濃度。在穩態下測得之 $C_{\max}$ 有時稱為 $C_{\max,ss}$ 。「平均 $C_{\max}$ 」、「 $C_{\max,ss}$ 」及「平均 $C_{\max 0-t}$ 」係在患者樣本中所測得各別 $C_{\max}$ 之平均值。在一實施例中，患者樣本包括四個患者或更多。較佳地，該樣本應包括十個患者或更多。

如本文所使用，術語「 $C_{\min}$ 」係指在投與藥物(例如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)後，該藥物之最小血漿、血清或血液濃度。在穩態下測得之 $C_{\min}$ 有時稱為 $C_{\min,ss}$ 。

如本文所使用，術語「 $T_{\max}$ 」係指在投與藥物(例如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)後，該藥物達到最大血漿、血清或血液濃度(「 $C_{\max}$ 」)所需之時間。在穩態下測得之 $T_{\max}$ 有時稱為 $T_{\max,ss}$ 。

如本文所使用，術語「AUC」係指血漿、血清或血液濃度對時間曲線下之面積。

如本文所使用，術語「 AUC_t 」及「 AUC_{0-t} 」係指血漿、血清或血液濃度對時間曲線下之面積，其中t係最後測量的時間點。

如本文所使用，術語「 AUC_{inf} 」、「 AUC_{0-inf} 」、「 AUC_{∞} 」、「 $AUC_{0-\infty}$ 」及「 $AUC_{\text{無窮大}}$ 」係指外推至無限大之血漿、血清或血液濃度對時間曲

線下之面積。

如本文所使用，術語「 AUC_{τ} 」及「 $AUC_{0-\tau}$ 」係指在投與藥物(諸如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)後，該藥物之血漿、血清或血液濃度對時間曲線在一個用藥間隔內之曲線下面積。曲線下面積係針對時間 τ 測量，其中 τ 係用藥間隔之長度。術語 $AUC_{\tau,ss}$ 測量在穩態下在該用藥間隔內之曝露(exposure)。如本文所使用， τ 係24小時間隔，此包括其中該藥物係b.i.d投與之情形。「平均 AUC 」、「平均 AUC_t 」、「平均 AUC_{0-t} 」、「平均 AUC_{inf} 」、「平均 AUC_{τ} 」及「平均 $AUC_{0-\tau}$ 」係在患者樣本中所測得各別 AUC 之平均值。在一實施例中，患者樣本包括四個患者或更多。較佳地，該樣本應包括十個患者或更多。

如本文所使用，「單次劑量」投與意指該藥物係在24小時間隔內投與，每日一次(qd)或一天兩次(bid)。

如本文所使用，術語「即時釋放」或「IR」意指在投與藥物(諸如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)即刻或一會兒後(通常在幾分鐘或幾小時內)自某一劑型(錠劑、膠囊、丸劑等)逸出或釋放於體內。例如，80%之藥物可在第一個小時內溶解。該藥物係以單次作用(in a single action)釋放，且該藥物之作用時間通常有限。

如本文所使用，術語「修飾釋放」或「MR」意指藥物(諸如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)自該劑型(錠劑、膠囊、丸劑等)之逸出或釋放已經修飾，使得釋放速率比未經修飾或即時釋放劑型緩慢。藥物係在投與後的某一時間點釋放或在投與後釋放一段延長時期或釋放至體內之特定目標。藥物可在幾個小時內或幾天內釋放，以維持該藥物之治療有效血漿濃度。修飾釋放涵蓋延遲釋放(在不同於緊接著投與後之時間釋放)、緩釋釋放(在延長時間內釋放)、持續釋放(在一段時間內維持藥物釋放速率)及控制釋放(控制藥物釋放速率，以在體內達

到特定藥物濃度曲線)。

如本文所使用，較緩慢溶解曲線係其中藥物自該劑型之逸出或釋放較緩慢之曲線，亦即，該藥物在較緩慢溶解曲線中比較快速溶解曲線中釋放需要更長時間。

如本文所使用，術語「速率控制賦形劑」係指賦形劑或賦形劑組合以足夠量存在，以降低藥物(諸如普多比啉或其醫藥上可接受的鹽)自劑型釋放之速率。速率控制賦形劑或其組合控制藥物自劑型釋放之速率。

如本文所使用，術語「至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑」或「一或多種醫藥上可接受的速率控制賦形劑」係指該劑型中存在一種、兩種、三種、四種或更多種速率控制賦形劑。

如本文所使用，術語「普多比啉」係指普多比啉游離鹼。在某些實施例中，普多比啉亦包括任何醫藥上可接受的鹽，諸如鹽酸鹽。較佳地，在如本文所述發明之任何實施例中，普多比啉係呈其鹽酸鹽形式。

如本文所使用，以毫克計之普多比啉之「量」或「劑量」係指存在於製劑中之普多比啉鹼之毫克數，無論該製劑之形式為何。「90 mg普多比啉之劑量」意指製劑中普多比啉鹼之量為90 mg，無論該製劑之形式為何。因此，當呈鹽形式(例如，普多比啉鹽酸鹽)時，因存在額外鹽離子，故提供90 mg普多比啉劑量所需鹽形式之重量將超過普多比啉的mg數。

如本文所使用，「單位劑量」及「單位劑型」意指單一藥物投與實體。

如本文中所使用，「約」在數值或範圍之情況中意指所列舉或所主張數值或範圍之 $\pm 10\%$ 。

如本文所使用，術語「每日一次」意指每24小時投與一劑量一

次。如本文所使用，術語「QD」係指每日投與一次。

如本文所使用，提及某一劑型之總重量時係指錠劑之總重量(包括任何面塗層(finishing coat))，且在膠囊之情形下，係指膠囊內容物之總重量，不包括膠囊本身之重量。

如本文所使用，術語「生物利用度」係指自某一劑型吸收活性醫藥成分並可為作用部位所用之比率及程度。

藥代動力學參數或此等參數之組合指示投與普多比啉或其醫藥上可接受的鹽後，活性醫藥成分(諸如普多比啉)之生物利用度。此等藥代動力學參數係熟習此項技術者所已知。此等參數之實例包括： $C_{\max}$ 、AUC、 AUC_{tau} 及 $T_{\max}$ 。

調配本發明劑型，以使得普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之活體外溶解曲線比即時釋放(IR)調配物更緩慢。本發明劑型可包含即時釋放、持續釋放或緩釋釋放或者延遲釋放組分、或者其組合。

本發明固體口服劑型中之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽可以修飾釋放形式(諸如修飾、控制或緩釋釋放(ER)形式)提供，含有或不含即時釋放(IR)組分。

修飾釋放劑型可如下製得：藉由(但不限於)製備厚度不同的丸粒，以使得最薄的最先釋放藥物，且最厚的最後釋放藥物，該等丸粒包括緩慢溶解的基質或塗層(包括具有容許藥物釋出(藉由擴散或溶劑化作用)之小孔之錠劑或膠囊周圍的不溶性塗層)，其藉由擴散通過塗層或基質或者藉由某一方法侵蝕該基質或塗層(端視(例如)特定條件而定，諸如存在酶或特定pH)控制藥物釋放。修飾釋放劑型之藥物量高於存在於未經修飾或即時釋放劑型中之量。

本發明固體口服劑型包括普多比啉之所有醫藥上可接受的鹽。較佳地，該普多比啉係呈其鹽酸鹽形式。

本發明修飾釋放固體口服劑型適合以單位劑型投與。出於本發

明之目的，口服劑型包括經塗佈或未經塗佈的膠囊、錠劑、丸劑、粒劑、粉劑及其組合。視情況地，若該劑型為膠囊，則普多比啉或其醫藥上可接受的鹽係以經塗佈或未經塗佈的丸劑、粒劑、粉劑、微錠劑、錠劑或膠囊之形式提供。

如本文所使用，「聚合材料」包括任何聚合物。根據本文所呈現之教示，可使用任何適宜聚合材料。該聚合材料可具有任何適宜形狀，且可呈現任何適宜形式。

本發明劑型可包含黏膜附著劑，以減慢該劑型通過身體，以使得該劑型在體內停留足夠長時間，以便所有的普多比啉均在體內釋放。

本發明固體口服劑型可另外包含一或多種黏膜附著劑。黏膜附著劑可減慢該劑型通過身體，以使得該劑型在投與間隔期間在體內，以便普多比啉或其醫藥上可接受的鹽在體內釋放。黏膜附著劑係藉由界面力長時間黏附至生物組織之物質。該生物組織係黏膜。當黏膜附著劑藉由潤濕黏膜附著劑表面或因黏膜附著劑膨脹而接觸並黏附至膜時發生黏膜黏附作用。當黏膜附著劑滲透至膜表面裂隙中時或當黏膜附著劑鏈與彼等膜上之黏液之鏈相互作用時發生其他黏附作用。適宜的黏膜附著劑係水溶性或水不溶性親水聚合物、具有可膨脹網狀結構之聚合物、水凝膠及具有可與其他聚合物或黏膜交聯之基團之聚合物。

本發明修飾釋放固體口服劑型可包含至少一種黏膜附著劑，含有或不含即時釋放組分。例如，本發明劑型可包含至少一種黏膜附著劑，僅含有緩釋釋放組分。

矽化微晶纖維素可係此賦形劑之任何市售形式，例如 Prosolv® SMCC 90。

經丙基甲基纖維素(HPMC)可係此親水性載劑之任何市售形式，

例如 Methocel™ K100 Premium CR、Methocel DC2、Benecel ME 233P。

在本發明全文中，噴霧乾燥(SD)乳糖、無水乳糖及乳糖單水合物可互換使用。

膠態二氧化矽(CSD)係通常藉由使矽化合物(諸如四氯化矽)氣相水解所製得之發煙矽石。該產品本身通常係粉末，可自許多來源購得，包括Degussa, Inc. (商品名為Aerosil®)；Cabot Corporation (商品名為Cab-O-Sil)；Huber Engineered Materials (Huber GL100及GL200)；Wacker (Wacker HDK®)；及E.I. DuPont & Co。膠態二氧化矽(Colloidal silicon dioxide)亦稱為膠態矽石(colloidal silica)、發煙矽石、輕質無水矽酸、矽酸酐及發煙二氧化矽等。各種商業級CSD係藉由改變製造方法來生產。

可向該調配物添加呈分散液形式之乙基纖維素，例如Surelease®。

預糊化澱粉可係此物質之任何市售形式，例如Starch 1500®。

LubriTose™係乳糖加上2%與10%之間之單硬脂酸甘油酯(GMS)，LubriTose™ Yellow含10% GMS，且LubriTose™ blue含2% GMS。

錠劑可包含適宜的黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑、流動引發劑、融化劑及增塑劑。例如，為了以錠劑或膠囊之單位劑型口服投與，可將活性藥物組分與供口服、無毒性、醫藥上可接受之惰性載劑(諸如木糖、明膠、瓊脂、澱粉、甲基纖維素、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨糖醇、微晶纖維素等等)組合在一起。適宜的黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類(諸如玉米澱粉)、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、聚維酮、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟等等。此等劑型中所用之助流劑包括二氧化矽等。此等劑型中所用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、苯甲酸

鈉、乙酸鈉、硬脂酸、硬脂醯基富馬酸鈉、滑石粉等等。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉羥乙酸鈉等等，適宜的增塑劑包括三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇等等。

本發明修飾釋放固體口服劑型可另外包含一或多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑。

醫藥上可接受的賦形劑之實例包括填充劑、黏合劑、助流劑、增塑劑及潤滑劑。

本發明錠劑可藉由醫藥調配物工業中所熟知之習知混合、粉碎及壓錠技術製備。修飾釋放錠劑(例如)可如下獲得：藉由適於旋轉製錠壓製機之衝壓機及沖模直接壓縮、射出成型或壓縮成型、乾式或濕式製粒接著壓縮、或形成糊狀物並將該糊狀物擠壓至模具中或將擠出物切成短長度。較佳地，用於製備錠劑之方法係直接壓縮摻合物。

可使用習知設備完成壓縮。通常，使含或不含賦形劑之活性成分摻合物通過輥裝置以進行壓縮。然而，可使用其他用於壓縮API混合物之方式，例如壓成錠塊(或「乾壓製錠(slugging)」)。

為實現所需修飾釋放速率，可將修飾釋放劑型調配成聚合塗料或基質。

USP #1裝置(籃形物(basket))係United States Pharmacopeia，第29版，第711章中所述之裝置1。可如下構造該裝置：

該總成由以下組成：由玻璃或其他惰性透明材料製成之有蓋容器；馬達；金屬驅動軸；及圓柱形籃形物。該容器係部分浸沒於任何方便尺寸之適宜水浴中或置於加熱夾套中。該水浴或加熱夾套容許該容器內之溫度在測試期間保持在 37 ± 0.5 ，並維持該浴槽流體恆定平滑運動。除由於平滑旋轉的攪拌元件以外，該總成中沒有部件(包括該總成所處環境)貢獻出顯著運動、攪動或振動。裝置較佳允許在測

試期間觀察試樣及攪拌元件。該容器係圓柱形，具有半球形底部且具有以下尺寸及容量中之一者：就1 L標稱容量而言，高度為160 mm至210 mm，且其內徑為98 mm至106 mm；就2 L標稱容量而言，高度為280 mm至300 mm，且其內徑為98 mm至106 mm，且就4 L標稱容量而言，高度為280 mm至300 mm，且其內徑為145 mm至155 mm。其側面在頂部具有凸緣。可使用適配的蓋子來延遲蒸發。該軸件經定位，以使得其軸上任一點距離該容器垂直軸不超過2 mm，並平滑旋轉且不會顯著顫動。使用速度調節裝置，以容許選擇該軸件的旋轉速度，並維持在個別專論中所指定速率下，在 $\pm 4\%$ 內變動。攪拌元件之軸件及籃形組件係由316型不鏽鋼或等效物製成。

除非個別專論中另有指明，否則使用40網布。可使用具有0.0001英寸(2.5 μm)厚金塗層之籃形物。在各測試開始時，將劑量單位置於乾燥籃形物中。在測試期間，將該容器內側底部與該籃形物間之間距維持在 25 ± 2 mm。

普多比啉

在口服投與後，普多比啉之吸收相對快速， t_{max} 介於0.5至4小時之間(Lindskov 2012)。吸收後，普多比啉部分藉由尿排洩消除，部分藉由肝臟代謝消除，且主要經由CYP2D6途徑藉由N-去丙基化作用變成一種主要非活性代謝物4-(3-(甲磺醯基)苯基)哌啶，反復用藥後之消除半衰期為10至14小時。CYP2D6多形現象可根據四種活性水平中之一者來歸類：不良代謝者(PM)、中間代謝者(IM)、快速代謝者(EM)及超速代謝者(UM)。大多數人(約90%)表現EM表現型。約5至10%白種歐洲及北美及1%中國人、日本人及朝鮮人係PM。PM遺傳兩個缺陷CYP2D6對偶基因，且因此藥物代謝速率明顯更緩慢。超快速代謝者(UM)表現型係由活性CYP2D6基因(主要包括CYP2D6*2對偶基因，但亦涉及CYP2D6*1及其他)之複製、多重複製

(multiduplication)或擴增所引起。具有UM表現型之個體之藥物代謝速率超快。最後，具有雜合缺陷CYP2D6對偶基因之個體通常呈現具有寬範圍代謝活性之IM表現型，其範圍可自稍超過PM表現型跨度至接近EM表現型之活性(Bernard 2006)。

計畫開展2期、劑量探索、隨機化、平行組、雙盲、安慰劑對照研究，評估每日兩次45 mg、67.5 mg、90 mg及112.5 mg普多比啉相對於安慰劑用於患有亨丁頓氏症之患者之症狀治療之安全性及功效(Clinicaltrials.gov Clinical Trial Identifier NCT02006472)。因此，希望包含此等劑量之普多比啉之劑型具有良好安全性曲線。此外，投與頻率不及一天兩次之劑型將增加順服性，且於患者及照護者而言係較佳。

本發明藉助以下實例進行說明，該等實例無意限制本發明範圍。當明瞭，各種修改係在本發明之精神及範圍內。

實例

實例1：按照投與即時釋放劑型投與普多比啉之安全性。

多次遞增劑量(Multiple Ascending Dose)(MAD)研究

在多次遞增劑量(MAD)研究中，將來自CYP2D6 EM基因型之三十六(36)名兩性健康志願者(年齡18至55歲)隨機分成3個隊列。在各隊列中，在兩種治療期間，將9名個體隨機分配至2個固定順序之遞增劑量(45至67.5 mg、67.5至90 mg及90至112.5 mg)之普多比啉(b.i.d.)，且3名個體分配至相匹配的安慰劑b.i.d.治療。各期間由連續9天b.i.d.給藥(早晨與下午劑量間之間隔為6.5 hr)至穩態(Østerberg 2012)。在第一個劑量後監測普多比啉藥物濃度達24小時，並測定(與第一個24小時間隔有關之)單次劑量參數。圖1中呈現該研究期間之幾何平均血漿濃度對時間。

藉由監測不良事件(AE)、測量生命徵兆、心電圖(ECG)及臨床實

驗值評估安全性及耐受性。利用非隔室(non-compartmental)方法計算普多比啉之PK參數，並藉由敘述性統計學以治療/劑量水平進行概述(表1A及1B分別對應第9天及第1天)。將此試驗之用藥間隔(tau)定義為24小時。

表1A：穩態下之藥代動力學參數之概述(平均值±SD)

N	劑量及 方案	平均值±SD			
		AUC _{tau,ss} (hr*ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	T1/2 (h)	T _{max,ss} (h) (範圍)
8	IR 45 mg BID	7178 ±1672 5253至10458	499 ±97 382至664	10.5 ±3.05	1.5 (1.0至2.5)
16	IR 67.5 mg BID	14185 ±3747 10228至21065	906 ±207 639至1287	10.4 ±2.5	2.0 (1.0至4.0)
14	IR 90 mg BID	18065 ±3413 12670至24151	1157 ±190 871至1568	10.2 ±2.1	2.0 (1.0至4.0)

表1B：單次劑量投與後之藥代動力學參數之概述(平均值±SD)

N	劑量及 方案	平均值±SD		中值	
		AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	C _{max} 6.5-24 (ng/mL)	T1/2 (h) (range)	T _{max,ss} (h) (範圍)
8	IR 45 mg BID	5043 ±3276 2249至12570	327 ±99.3 244至545	6.41 (4.31至15.4)	1.0 (1.00至2.50)
16	IR 67.5 mg BID	7897 ±2811 3907至14620	486 ±116 324至813	7.40 (4.39至11.2)	1.5 (1.00至2.50)
14	IR 90 mg BID	13594 ±3880 7934至22138	718 ±144 493至1002	9.00 (6.61至14.0)	1.75 (1.00至2.50)

如表2中所示，不良事件(諸如胃腸疾病)之頻率隨劑量增加而增加。主要在90 mg劑量b.i.d.下觀察到精神疾病，在45 mg劑量b.i.d下觀

N：個體數量，%：個體佔安全性分析集合之百分比，E：事件數量

實例1之結果概述

如表1A中所呈現之結果顯示，可安全地向人類投與高達約1157 ng/ml(其中最大測量值為1568 ng/ml)之平均 $C_{max,ss}$ 。表1A中所呈現之結果亦顯示，45 mg IR bid投與得到499 ng/ml之平均 $C_{max,ss}$ 值及7178 hr*ng/mL之平均 $AUC_{tau,ss}$ 值(將tau定義為涵蓋兩個劑量之24小時間隔)；已知此等數值顯示治療效益。b.i.d投與45至90 mg所產生之 $AUC_{tau,ss}$ 範圍為5253至24151 hr*ng/mL。類似地，如表1B中所呈現之結果顯示，可在第1天安全地向人類投與高達約718 ng/ml(其中最大測量值為1002 ng/ml)之平均 C_{max} 。表1B中所呈現之結果亦顯示，45 mg IR bid投與得到327 ng/ml之平均 C_{max} 值及5043 hr*ng/mL之平均 AUC_{0-inf} 值。b.i.d投與45至90 mg所產生之 AUC_{0-inf} 範圍為2249至22138 hr*ng/mL。

此外，圖2中所呈現之結果顯示，高達1400 ng/ml之濃度可視為安全，其與潛在地延長QT間隔有關。

表1A、1B及2中之結果顯示，當投與某些劑量之普多比啉時，與先前測試普多比啉之安全劑量時之不良事件頻率相比，不良事件頻率有上升之風險。不良事件包括(但不限於)QT間隔延長、胃腸疾病及精神疾病。本申請案欲解決之問題係提供可降低不良事件頻率之新型高劑量普多比啉調配物。藉由防止 C_{max} 達到極高值，申請人可限制不良事件，諸如彼等實例1中所示者。之前並不知曉的是，應防止普多比啉之 C_{max} 達到峰值，方能最大限度減少與普多比啉劑量有關之一些或所有不良事件。理解了該問題，申請人發明本發明，一種普多比啉之修飾釋放劑型，其可防止 C_{max} 升至先前測試安全劑量以上。

實例2：普多比啉劑型。

調配合90 mg普多比啖之劑型，並測試活體外溶解速率。

藉由基質機制，使用賦形劑及若干種親水性(水溶性)及/或疏水性(水不溶性)載劑調配合101.6 mg普多比啖鹽酸鹽(相當於90 mg普多比啖鹼)之劑型。

親水性基質修飾釋放系統係一種涉及到聚合物潤濕、聚合物水合、凝膠形成、膨脹及聚合物溶解之動態系統。藥物釋放速率係由擴散(若可溶)通過凝膠及由錠劑侵蝕速率決定。同時，其他可溶性賦形劑或藥物亦將潤濕、溶解並擴散出基質，而不可溶材料將留在適當位置，直至周圍的聚合物/賦形劑/藥物複合物侵蝕或溶解掉。

製造修飾釋放(MR)普多比啖劑型

藉由濕式製粒法製備基質錠劑。製備欲與載劑及選定之賦形劑組合使用之粒劑以獲得修飾釋放調配物。

製造普多比啖顆粒：

高剪切製粒：將所有製粒成分添加至製粒機鉢中並預先摻合(切碎機採用中速/高速；葉輪採用中速/低速)足夠長時間，以確保混合物均勻並破裂任何聚結物。添加製粒液體，並摻合(切碎機採用高速；葉輪採用中速)。所需製粒流體之量高度取決於調配物。使用流體床乾燥器乾燥該等顆粒，並藉由Quadro Comill研磨。

表3.1、表3.2及表3.3分別呈現90 mg及高劑量普多比啖顆粒。

表3.1：顆粒R1至R3之組成

批次編號	用途	R1	R2	R3
組成	-	mg/錠	mg/錠	mg/錠
普多比啖鹽酸鹽	原料藥	101.6	101.6	101.6
乙基纖維素(Ethocel™ 7 Premium)	黏合劑	20.4	20.4	50.8
CaHPO ₄	不可溶填充劑	-	178.0	101.6
預糊化澱粉(Starch 1500®)	填充劑、崩解劑、黏合劑	-	-	50.8
總重量	-	122.0	300.0	304.8

表3.2：基於HD IR膠囊調配物之顆粒R4之組成

批次編號	用途	R4
組成	-	mg/錠
普多比啉鹽酸鹽	原料藥	127.0
微晶纖維素(Avicel PH 102)	稀釋劑/崩解劑	65.0
羥丙基纖維素(Klucel)	黏合劑	10.0
總重量	-	202.0

表3.3：顆粒R5之組成

批次編號	用途	R5
組成	-	mg/錠
普多比啉鹽酸鹽	原料藥	101.6
矽化微晶纖維素(Prosolv® SMCC 90)	填充劑	63.2

該等劑型之溶解測試：

普多比啉錠劑之典型溶解使用USP #1裝置(籃形物)，該裝置在100 RPM及37°C下，先後在500 mL HCl 0.1N中旋轉2小時及在磷酸鹽緩衝液pH 6.8中旋轉12小時。該磷酸鹽緩衝液係藉由溶解6.805 g KH₂PO₄磷酸氫鹽及4.48 mL 5M NaOH，用去離子水稀釋至1000 mL並充分混合而製備。藉由設定為268 nm之UV檢測器測試樣本，然後返回溶解容器。使用USP #2裝置(槳狀物(paddle))在75 RPM下獲得相同溶解結果。

實例3：本發明修飾釋放(MR)普多比啉劑型。

用R5顆粒形成劑型，且該等劑型係包括在本發明內。表4中呈現包括在本發明內之劑型。

表4：包括在本發明內之劑型

調配物成分	組合物(mg)/原型編號		
	MR-1	MR-2	MR-3
普多比啉鹽酸鹽	101.6	101.6	101.6



矽化微晶纖維素(Prosolv® SMCC 90)	63.2	63.2	63.2
羥丙基甲基纖維素(Methocel™ K100M Premium CR)	**	150.0	150.0
氫化蓖麻油(HCO)	150.0	**	**
乳糖SD	70.0	70.0	70.0
膠態二氧化矽(Aerosil®)	7.2	7.2	7.2
硬脂酸鎂	8.0	8.0	8.0
乙基纖維素(Surelease®)	**	**	6.0至12.0
總計	400.0±5%*	400.0±5%	406.0至412.0±5%

表5及圖3中呈現活體外溶解結果。

表5：劑型MR-1、MR-2及MR-3之活體外溶解曲線

取樣時間(min)	pH	溶解%		
		MR-1	MR-2	MR-3 (8 mg乙基纖維素/錠)
60	1.2	41	35	9
120	1.2	57	54	24
180	6.8	68	67	37
240	6.8	75	76	48
360	6.8	86	88	64
480	6.8	92	96	77
600	6.8	97	101	86
720	6.8			94

除在形成後不久(T0)測定之調配物溶解曲線以外，亦在3個月(3M)及4個月(4M)後測定調配物MR-1、MR-2及MR-3之溶解曲線，如表5A中所呈現。此外，測定不同批次之溶解曲線，並亦呈現於表5A中。就各調配物而言，批次1係表5中所呈現的相同批次。

表5A：不同批次之調配物MR-1、MR-2及MR-3之溶解曲線

MR-1

時間	時間	批次1			批次2	批次3	批次4
小時	min	T0	3M	4M	T0	T0	T0

1	60	41	33	34	36	35	34
2	120	57	46	49	50	49	47
3	180	68	60	65	60	58	56
4	240	75	67	72	68	65	63
6	360	86	77	82	79	75	73
8	480	92	84	89	87	83	81
10	600	97	89	95	92	89	87
12	720	100	92	99	96	93	92
14	840	102	95	101	99	96	96

MR-2

時間	時間	批次1			批次2	批次3	批次4
小時	min	T0	3M	4M	T0	T0	T0
1	60	36	31	31	36	28	
2	120	54	46	46	53	42	28
3	180	67	61	62	66	55	42
4	240	76	69	72	76	65	54
6	360	88	81	87	89	78	63
8	480	96	88	92	97	88	75
10	600	101	93	97	103	94	83
12	720	104	96	100	107	98	88
14	840	106	98	102	109	100	92

MR-3

時間	時間	批次1 ⁱ	批次2 ⁱⁱ	批次3 ⁱⁱⁱ	
小時	min	T0	T0	T0	3M
1	60	9	5	6	16
2	120	24	15	18	30
3	180	37	26	31	45
4	240	48	35	42	55
6	360	64	50	58	71
8	480	77	63	72	-
10	600	87	73	-	90
12	720	94	82	90	97
14	840	100	89	-	-

i. 8 mg乙基纖維素/錠

ii. 10 mg乙基纖維素/錠

iii. 7 mg乙基纖維素/錠

實例4：即時釋放(IR)普多比啉劑型

與MR普多比啉劑型相比，普多比啉之IR劑型在約20至30分鐘後幾乎完全溶解。表5.1中呈現普多比啉之IR劑型之示例性溶解曲線。表5.2中呈現表5.1中之IR劑型之組成：

顆粒 ¹	-	R2 300.0	R3 304.8	R3 304.8	R4 202.0
羥丙基甲基纖維素(Methocel™ K100M Premium CR)	親水性載劑	*	*	*	*
氫化蓖麻油(HCO)	疏水性載劑	*	60.0	60.0	23.0
乳糖(無水)	可溶性填充劑	*	75.2	*	*
微晶纖維素及單硬脂酸甘油酯(Lubritose™ Blue)	可溶性填充劑	*	*	*	*
膠態二氧化矽(Aerosil)	流動劑或助流劑	5.0	5.0	5.0	1.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	5.0	5.0	5.2	2.5
總重量		310.0	450.0	375.0	228.5
溶解曲線 ²		1 h釋放	1 h釋放	1 h釋放	1 h釋放

¹表3.1或3.2中列出顆粒R2、R3及R4。

²利用USP裝置I，以100 rpm，於900 mL 37℃純水中進行溶解測試。

表5.4 表5.3中調配物之溶解曲線

	時間/ 批次編號	5 min	1h	3h	6h	9h	12h
釋放速率(%)	A	23	101	109			
	B	18	97				
	C	18	106				
	D	22	88	100			

實例2至4之概述

實例3 (表5)中所呈現之例示劑型顯示一種活體外溶解曲線，其中約41% (MR-1)、約36% (MR-2)及低至約9% (MR-3)在第一個小時內溶解。4小時後，約75% (MR-1)、約76% (MR-2)及約48% (MR-3)之普多比啉溶解。甚至在十小時後，劑型MR-1中並非所有普多比啉均溶解，且劑型MR-3中所含普多比啉中僅有86%溶解，與之相比，就實例4中所示普多比啉之IR劑型而言，其中在5分鐘後已有超過20%普多比啉溶解，且在約20至60分鐘後幾乎完全溶解。如實例4中所示，發

現一些含速率控制賦形劑之調配物無法充當修飾釋放調配物。

實例5：開發可用於模擬投與普多比啉後之PK曲線之藥代動力學模型。

利用模擬程式計算投與該等劑型所產生之PK血漿曲線。首先使用可得自 Simulations Plus, Incorporated之 Gastroplus™ 模擬軟體之 PKPlus™ 模組部分，來確定服用即時釋放普多比啉給藥之最佳 ACAT(高級隔室吸收及轉運(Advanced Compartmental Absorption and Transit))模型類型。

將投與即時釋放普多比啉(IR)後所得濃度數據用作IV之近似值。IR數據係得自 Helldén 等人(2012)所公開之研究。普多比啉係作為IR膠囊之25.4 mg普多比啉鹽酸鹽(22.5 mg普多比啉鹼)或50.8 mg普多比啉(45 mg普多比啉鹼)分別投與至不良代謝者(PM)及快速代謝者(EM)。在用藥後50小時內獲取PK樣本。利用可得自 Silk Scientific Inc之 UN-SCAN-IT™圖表數位化軟體獲取PM組在單次劑量後之平均血漿濃度對時間數據。將以下時間點之血漿濃度輸入PK Plus模組中，以小時計：0.0、0.9、2、3、4、6、9、10.6、19.7、25、33及50小時。PK Plus模組部分估算平均藥代動力學參數，並計算非隔室、一隔室、二隔室及三隔室模型之擬合優度及Akaike資訊準則。基於最低Akaike資訊準則值，選擇具有最佳擬合之二隔室模型。藉由與圖4及5中所呈現之另一普多比啉研究(Linskov 2013, Hellden 2012)之數據比較驗證該模型。

該模型可模擬投與單次劑量及多次劑量之普多比啉不良代謝者(PM)之血漿濃度(穩態)。重要的是，已顯示，在多次劑量投與期間，普多比啉可抑制其自身在EM個體中之CYP2D6-驅動代謝，意味著在反復用藥後，PM及EM呈現相當曝露，因為在EM中之CYP2D6-相關普多比啉代謝經時減少(Linskov 2012)。關於所呈現的模型，此意指

劑量及方案	平均值	
	*AUC _{tau,ss} (hr*ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)
MR-2 (每天一次, 150 mg)	15798	826
MR-3 (每天一次, 150 mg)	12061	567
MR-1 (每天一次, 150 mg)	15986	847
MR-2 (每天一次, 180 mg)	18957	991.1
MR-3 (每天一次, 180 mg)	14474	680
MR-1 (每天一次, 180 mg)	19183	1016
MR-2 (每天一次, 225 mg)	23698	1239
MR-1 (每天一次, 225 mg)	23981	1271
MR-2 (每天一次, 315 mg)	32431	1712
MR-3 (每天一次, 315 mg)	28068	1169
MR-1 (每天一次, 315 mg)	32824	1757

*用藥間隔(tau)=24小時。

如實例2至4中所述對針對90 mg劑型所呈現之溶解數據進行實驗測試。基於使用90 mg樣本曲線之模擬，呈現針對高於90 mg劑型所呈現之溶解數據。

實例5至6之結果及討論：

諸如胃腸疾病、精神疾病及心臟不良事件之安全問題具有劑量相依性。特定言之，就QT而言，此等安全問題與最大藥物濃度(C_{max})而非AUC有關。然而，不知C_{max}或AUC是否與其他不良事件(諸如CNS相關不良事件及GI相關不良事件)有關。

已顯示，本發明劑型相比於每天b.i.d.投與相同劑量藥物減少最大血液濃度(C_{max})，同時保持AUC類似於彼等先前研究中之AUC(Huntington Study Group HART Investigators 2013, Yebenes 2011)。

已發現，以本發明MR劑型投與90 mg普多比啉所得 C_{max} 計算值低於b.i.d投與45 mg IR所得之 C_{max} (表7)，呈現更佳安全性曲線。此外，在MAD研究中，投與90 mg MR之 $AUC_{tau,ss}$ 計算值可比擬見於b.i.d投與45 mg IR之個體中之 $AUC_{tau,ss}$ 。類似地，以MR劑型投與135 mg普多比啉所得 C_{max} 計算值低於b.i.d投與67.5 mg IR所得 C_{max} ；以MR劑型投與180 mg普多比啉所得 C_{max} 計算值低於b.i.d投與90 mg IR所得 C_{max} ；以MR劑型投與225 mg普多比啉所得 C_{max} 計算值低於b.i.d投與112.5 mg IR所得 C_{max} ，且以MR劑型投與315 mg普多比啉所得 C_{max} 計算值低於b.i.d投與157.5 mg IR所得 C_{max} (表7)。此等劑量之 $AUC_{tau,ss}$ 高於與45 mg IR b.i.d.相關之 $AUC_{tau,ss}$ 。熟習此項技術者將知曉，此等劑量之 $AUC_{tau,ss}$ 與調配物之治療有效量有關。

此外，投與包含100 mg及125 mg普多比啉之MR劑型所得 $C_{max,ss}$ 計算值低於b.i.d投與45 mg IR(總劑量為90 mg/天；參見表7)所得 C_{max} 。就100 mg MR劑型而言， $AUC_{tau,ss}$ 計算值為45 mg IR b.i.d.之約80%，且125 mg MR劑型之 $AUC_{tau,ss}$ 計算值類似於45 mg IR b.i.d.。重要的是，在MAD研究中，兩者均高於b.i.d.投與45 mg IR所得 $AUC_{tau,ss}$ 平均值。此等發現顯示，即使就b.i.d.投與包含超過相同每天劑量之MR劑型而言，安全性曲線得到改良，同時保持臨床活性。

實例7

根據實例2及3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與MR-1、MR-2或MR-3顯示，不良事件之頻率相比於實例1中不良事件之頻率下降。

實例8

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為100 mg (113 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之

人類患者口服投與該等劑型顯示， $C_{\max}$ 等於或小於先前測試的安全劑量。

實例9

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為125 mg (141 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與該等劑型顯示， $C_{\max}$ 等於或小於先前測試的安全劑量。

實例10

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為135 mg (153 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與該等劑型顯示， $C_{\max}$ 等於或小於先前測試的安全劑量。

實例11

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為150 mg (170 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與該等劑型顯示， $C_{\max}$ 等於或小於先前測試的安全劑量。

實例12

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為180 mg (203 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與該等劑型顯示， $C_{\max}$ 等於或小於先前測試的安全劑量。

實例13

根據實例2至3製備普多比啉之三種劑型MR-1、MR-2及MR-3，然而普多比啉之量為225 mg (254 mg普多比啉鹽酸鹽)，且MR-1、MR-2及MR-3之各其他組分成比例地增加。定期向罹患亨丁頓氏症之人類患者口服投與該等劑型顯示， C_{max} 等於或小於先前測試的安全劑量。

概括而言，本發明者成功調配相比於b.i.d.投與相同或更少每日劑量具有改善安全性曲線之治療有效劑型。

此外，急性及慢性神經及神經精神疾病(諸如亨丁頓氏症)之治療具有治療順服性問題，因為患者或看護者可能忘記投與藥物。因此，本發明口服劑型提供優於先前已知(b.i.d.)口服劑型之優勢。本發明口服劑型調適為每日投與一次，從而減少抵制治療之患者之藥物負擔，提高患者及照護者之方便性以及增加家庭成員順服性及減少家庭成員的負擔。

實例14：小獵犬單次劑量投與MR-1、MR-2及MR-3調配物後之PK研究。

口服投與即時釋放(IR)調配物及三種修飾釋放(MR)調配物後測試雄性小獵犬中普多比啉之藥代動力學。將該等小獵犬分成4組：第1組接受投與一種調配物MR-1，第2組接受投與一種調配物MR-2，且第3組接受投與一種調配物MR-3。各調配物包含90 mg普多比啉。在投與後0.5至36小時的若干個時間點測量普多比啉血漿濃度。

第4組接受以IR調配物之45 mg普多比啉兩次，間隔為3 h。在第一次投與後0.5至36小時的若干個時間點測量普多比啉血漿濃度。

該研究係在投與前12 h開始，且在第一次投與後額外持續7 h之禁食條件下進行。

結果呈現於表8中。

相比之下，MR調配物具有MR調配物之延長吸收，其產生最大濃度，繼之以末端消除期。

就所有調配物而言，將AUC_(0-inf)及C_{max}值標準化為標稱12 mg/kg普多比啉劑量。將T_{max}、劑量標準化C_{max}及劑量標準化總曝露(AUC_{(0-inf),norm}值)匯總於表9中。

表9

	組別				
	1 (MR-1) (S.D)	2 (MR-2) (S.D)	3 (MR-3) (S.D)	4 (IR) (第1劑量) (S.D)	4 (IR) (第2劑量) (S.D)
C _{max,norm} [ng/ml]	1110 (200)	1170 (235)	803 (228)	1550 (313)	2030 (538)
T _{max} 普多比啉	1.94 (0.904)	2.38 (1.03)	3.63 (1.62)	1.16 (0.351)	3.91 (1.14)
AUC _{(0-inf),norm} [h*ng/ml]	6340 (1610)	7010 (3520)	6080 (2830)		9410 (3380)

可以看出，調配物MR-1及MR-2顯示類似動力學曲線，而觀察到調配物MR-3之吸收延遲最大。IR調配物在用藥後的最短時間段內產生第一普多比啉峰：在約1小時時。就MR調配物而言，普多比啉峰更遲出現：調配物MR-1係在約2小時時出現，調配物MR-2係在2.5小時時出現，且調配物MR-3係在3.5小時時出現。

由全部組別平均值計算出MR調配物相比參考IR調配物之更高第二峰濃度之相對峰濃度(F_{rel}_C_{max})及相對總曝露(F_{rel} AUC_{inf})(表10)。

表10

	1 (MR-1)	2 (MR-2)	3 (MR-3)
F _{rel} C _{max}	0.547	0.576	0.396
F _{rel} AUC _{inf} 平均值	0.721	0.746	0.625

結果顯示，每日投與一次以調配物MR-1、MR-2及MR-3之90 mg 普多比啉所產生之C_{max}分別為bid投與以IR調配物之45 mg普多比啉所產生之C_{max}之55%、58%及40%。單次每日投與一次以調配物MR-1、



MR-2及MR-3之90 mg普多比啉所產生之AUC_{inf}分別為bid投與以IR調配物之45 mg普多比啉所產生之AUC_{inf}之72%、75%及63%。

實例16

用顆粒R1至R4(表3.1或3.2)製備普多比啉之錠劑劑型，並呈現於表11中。表11中亦列出此等劑型之溶解曲線。使用USP裝置I以100 rpm，於900 mL 37°C純水中進行溶解測試。表12中顯示表11中所列劑型之詳細溶解曲線。

熟習此項技術者將知曉，表11中所呈現之劑型具有修飾釋放劑型溶解曲線。

表11

編號	用途	MR-4	MR-5	MR-6	MR-7	MR-8	MR-9	MR-10	MR-11
組成	-	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠
顆粒 ¹	-	R1 122.0	R4 163.2	R3 304.8	R3 304.8	R1 122.0	R1 122.0	R2 300.0	R4 163.2
磷酸氫鈣	不可溶填充劑	*	*	*	*	154.0	*	*	*
羥丙基甲基纖維素 (HPMC) Methocel K100 PR CR	親水性載劑	122.0	*	90.0	90.0	120.0	120.0	90.0	150.0
(HPMC) Methocel K15M CR	親水性載劑	*	*	*	*	*	*	*	25.0
氫化蓖麻油	疏水性載劑	30.0	175.0	*	60.0	*	*	*	*
Aerosil	流動劑	*	*	5.0	5.0	2.0	2.0	5.0	*
硬脂酸鎂	潤滑劑	2.0	1.8	5.2	5.2	2.0	2.0	5.0	1.8
LubriTose Blue ²	潤滑劑	*	160.0	*	*	*	*	*	*
LubriTose Yellow	潤滑劑	*	*	*	*	*	*	*	160.0
無水乳糖	可溶性填充劑	*	*	150.0	75.0	*	154.0	100	*
總重量		276.0	500.0	555.0	540.0	400.0	400.0	500.0	500.0
溶解曲線 ³		12 h釋放	9至10 h釋放	9 h釋放	9 h釋放	9 h釋放	9 h釋放	9 h釋放	9至12 h釋放

¹表3.1或3.2中列出顆粒R1、R2、R3及R4。

²乳糖+(2%至10%單硬脂酸甘油酯)：yellow含10% GMS且blue含

2% GMS。

³利用USP裝置I，以100 rpm，於900 mL 37℃純水中進行溶解測試。

表12：表11中調配物之溶解曲線

	時間/ 批次	5 min	1h	3h	6h	9h	12h
釋放速率(%)	MR-4	8	37	62	83	94	99
	MR-5	12	40	65	83	94	101
	MR-6	3	30	60	84	92	95
	MR-7	5	36	67	88	97	100
	MR-8	6	37	68	91	103	
	MR-9	3	32	68	94	105	
	MR-10	4	38	72	95	102	
	MR-11	5	32	60	82	93	100

參考文獻：

Clinicaltrials.gov Clinical Trial Identifier NCT02006472, 「A Phase 2, to Evaluating the Safety and Efficacy of Pridopidine Versus Placebo for Symptomatic Treatment in Patients With Huntington's Disease」。

de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, Saft C, Magnet MK, Sword A, Rembratt A, Tedroff J; MermaiHD study investigators, 「Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial,」 Lancet Neurol. 2011 年 12 月 ;10(12):1049-57. doi: 10.1016/S1474-

4422(11)70233-2. Epub 2011年11月7日。

Huntington Study Group HART Investigators, 「A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease, 」 Mov Disord. 2013 年 9 月 ;28(10):1407-15. doi: 10.1002/mds.25362. Epub 2013年2月28日。

Helldén A, Panagiotidis G, Johansson P, Waters N, Waters S, Tedroff J, Bertilsson L. 「The dopaminergic stabilizer pridopidine is to a major extent N-depropylated by CYP2D6 in humans」 Eur J Clin Pharmacol. 2012年9月; 68(9):1281-6. Epub 2012年3月8日。

Lindskov Krog P, Osterberg O, Gundorf Drewes P, Rembratt Å, Schultz A, Timmer W. 「Pharmacokinetic and tolerability profile of pridopidine in healthy-volunteer poor and extensive CYP2D6 metabolizers, following single and multiple dosing」 Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2013年3月;38(1):43-51. Epub 2012年9月5日。

Østerberg 等人 「A single center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple-ascending doses of pridopidine in healthy volunteers」 Poster presented at Sixth Annual Huntington Disease Clinical Research Symposium, 2012年11月, Seattle, Washington, USA. Neurotherapeutics。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：104102153

※ 申請日：104.1.22

※IPC 分類：A61K 31/457 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】

普多比啉(pridopidine)之修飾釋放調配物

MODIFIED RELEASE FORMULATIONS OF PRIDOPIDINE

【中文】

本發明提供一種包含治療有效量之普多比啉(Pridopidine)或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約1,400 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線(profile)。本發明亦提供一種治療罹患神經退化性疾病或與多巴胺有關之疾病之個體的方法，其包括每日一次地投與修飾釋放固體口服劑型。

【英文】

The subject invention provides a modified release solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Pridopidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable rate controlling excipient, wherein the solid oral dosage form provides an *in vivo* plasma pridopidine concentration profile having a Mean C_{max} of about 1,400 ng/ml or less. The subject invention also provides a method of treating an individual afflicted with a neurodegenerative disease or disease related to dopamine, comprising once daily administration of a modified release solid oral dosage form.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種包含治療有效量之普多比啉(Pridopidine)或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形劑之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為約1,400 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。
2. 如請求項1之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 為a)約1,157 ng/ml或更小；b)約906 ng/ml或更小；或c)約499 ng/ml或更小之活體內血漿普多比啉濃度曲線。
3. 如請求項1之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供具有以下平均 C_{max} 之活體內血漿普多比啉濃度曲線：a)約718 ng/ml或更小，其係在單次劑量投與後測量；b)約486 ng/ml或更小，其係在單次劑量投與後測量；或c)約327 ng/ml或更小，其係在單次劑量投與後測量。
4. 如請求項1之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供 C_{max} 係a)約382 ng/ml至約1,568 ng/ml；b)介於871 ng/ml與1,568 ng/ml之間；c)介於382 ng/ml與1,287 ng/ml之間；或d)介於639 ng/ml與1,287 ng/ml之間之活體內血漿普多比啉濃度曲線。
5. 如請求項1之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供 C_{max} 係a)約244 ng/ml至約1,002 ng/ml；b)介於244 ng/ml與813 ng/ml之間；c)介於493 ng/ml與1,002 ng/ml之間；或d)介於324 ng/ml與813 ng/ml之間之活體內血漿普多比啉濃度曲線。
6. 如請求項1、2及4中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該 AUC_{tau} 係約5,253 ng h/ml或更大。
7. 如請求項1、3及5中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該 AUC_{0-inf} 係約2,249 ng h/ml或更大。

8. 如請求項1、2、4及6中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該平均AUC_{tau}係a)約7,178 ng h/ml或更大；b)約14,185 ng h/ml或更大；或c)約18,065 ng h/ml或更大。
9. 如請求項1、3、5及7中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該平均AUC_{0-inf}係a)約5,043 ng h/ml或更大；b)約7,897 ng h/ml或更大；或c)約13,594 ng h/ml或更大。
10. 如請求項1至9中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該劑型包含約22.5 mg至約350 mg、約45 mg至約300 mg或約90 mg至約250 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。
11. 如請求項1至9中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該劑型包含至少約90mg、至少約100 mg、至少約125 mg、至少約135 mg、至少約150 mg、至少約180 mg、至少約200 mg、至少約225 mg、至少約250 mg或至少約315 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。
12. 如請求項1至9中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該劑型包含約90 mg、約100 mg、約125 mg、約135 mg、約150 mg、約180 mg、約200 mg、約225mg、約250 mg或約315 mg普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。
13. 如請求項1、2、4、6、8及10至12中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該活體內血漿曲線係在穩態下測量。
14. 如請求項1、3、5、7、9及10至12中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該活體內血漿曲線係在單次劑量投與後測量。
15. 如請求項14之修飾釋放固體口服劑型，其中AUC_{inf}係由AUC₀₋₂₄估算得到。
16. 一種修飾釋放固體口服劑型，其包含治療有效量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽及至少一種醫藥上可接受的速率控制賦形

劑，且其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 低於b.i.d.投與包含以下之即時釋放固體口服劑型所產生之平均 C_{max} 之活體內血漿普多比啉濃度曲線：

a)半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽或者

b)10%與49%間之量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽。

17. 如請求項16之修飾釋放固體口服劑型，其中a)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係超過45 mg普多比啉；b)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約90 mg普多比啉，且該即時釋放劑型包含約45 mg普多比啉；c)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約100 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啉；d)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約125 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啉；e)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約135 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啉；f)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約135 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啉；g)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約150 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啉；h)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約150 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啉；i)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啉；j)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啉；k)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約180 mg普多比啉，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啉；l)普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之

量係至少約200 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖；m)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約200 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖；n)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約200 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖；o)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖；p)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖；q)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖；r)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約225 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖；s)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖；t)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖；u)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比啖；v)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約250 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖；w)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約45 mg普多比啖；x)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約67.5 mg普多比啖；y)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約90 mg普多比

啖；z)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約112.5 mg普多比啖；或aa)普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之量係至少約315 mg普多比啖，且該即時釋放固體口服劑型包含約157.5 mg普多比啖。

18. 如請求項16之修飾釋放固體口服劑型，其中普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之該量係約90 mg、約100 mg、約125 mg、約135 mg、約150 mg、約180 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg或約315 mg。
19. 如請求項16至18中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中a)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 之至少約50%的活體內血漿普多比啖濃度曲線；b)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 之至少約60%的活體內血漿普多比啖濃度曲線；c)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 之至少約70%的活體內血漿普多比啖濃度曲線；d)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 之至少約80%的活體內血漿普多比啖濃度曲線；e)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{tau} 之至少約90%的活體內血漿普多比啖濃度曲線；或f)該固體口服劑型提供平均 AUC_{tau} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啖或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所

提供之平均 AUC_{tau} 之至少約95%的活體內血漿普多比啉濃度曲線。

20. 如請求項16至19中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中b.i.d.投與即時釋放固體口服劑型之劑量間具有5至10小時、6至8小時、6.5小時或7小時之時間間隔。
21. 如請求項1至20中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該固體口服劑型提供平均 C_{max} 相較於b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放劑型所產生之平均 C_{max} 減少某一百分比之活體內血漿普多比啉濃度曲線，其中該百分比係至少5%。
22. 如請求項21之修飾釋放固體口服劑型，其中該百分比係a)至少10%；b)至少20%；c)至少30%；d)至少40%；e)至少50%；f)至少60%；g)至少70%；h)在10%與60%之間；i)在20%與50%之間；j)約25%；k)約35%；或l)約50%。
23. 如請求項1至22中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中在投與該藥物之後，達到該藥物之最大血漿、血清或血液濃度所需之平均時間係超過2小時或超過4小時。
24. 如請求項1至23中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中普多比啉之醫藥上可接受的鹽係鹽酸鹽。
25. 如請求項16至24中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該活體內血漿曲線係在穩態下測量。
26. 如請求項16至18及20至24中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該活體內血漿曲線係在單次劑量投與後測量。
27. 如請求項26之修飾釋放固體口服劑型，其中a)該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 之

至少約50%的活體內血漿普多比啉濃度曲線；b)該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 之至少約55%的活體內血漿普多比啉濃度曲線；或c)該固體口服劑型提供平均 AUC_{0-inf} 為藉由b.i.d.投與包含半數量之普多比啉或其醫藥上可接受的鹽之即時釋放固體口服劑型所提供之平均 AUC_{0-inf} 之至少約75%的活體內血漿普多比啉濃度曲線。

28. 如請求項1至27中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中a)當將該口服劑型置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中時，該固體口服劑型在1小時後釋放不超過50%之普多比啉；b)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在3小時後釋放不超過75%之普多比啉；或c)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在10小時後釋放不少於80%之普多比啉。
29. 如請求項1至27中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中a)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在2小時後釋放不超過30%之普多比啉；b)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在4小時後釋放不超過50%之普多比啉；c)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽

緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在6小時後釋放不超過65%之普多比啉；或d)當將該口服劑型先後置於以100轉/分旋轉之籃型裝置之500 mL溫度為37°C之HCl 0.1N中120分鐘及具有pH 6.8之磷酸鹽緩衝液中12小時時，該固體口服劑型在12小時後釋放不少於75%之普多比啉。

30. 如請求項1至29中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該劑型係呈錠劑形式。
31. 如請求項1至30中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該速率控制賦形劑係聚材料。
32. 如請求項31之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚材料係選自由下列組成之群：氫化蓖麻油、聚環氧乙烷、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯醇(PVA)、乙醇聚合物、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、單硬脂酸甘油酯及其混合物。
33. 如請求項31之修飾釋放固體口服劑型，其中該速率控制賦形劑係兩種或更多種聚材料之組合，較佳地，其中該速率控制賦形劑係至少一種羥丙基甲基纖維素(HPMC)及氫化蓖麻油之組合。
34. 如請求項31至32中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚材料係羥丙基甲基纖維素。
35. 如請求項31至32中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚材料係氫化蓖麻油。
36. 如請求項1至35中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該速率控制賦形劑之總量係該劑型總重量之約8%至約70%、該劑型總重量之約10%至約50%、或該劑型總重量之約20%至約50%、該劑型總重量之約30%至約50%或約30%至約40%。

37. 如請求項31至36中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚合材料以該固體口服劑型重量計係在10%與50%之間、在20%與50%之間、在30%與50%之間、在30%與40%之間、在35%與40%之間、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、約37%、約38%或約40%。
38. 如請求項1至37中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其另外包含乙基纖維素。
39. 如請求項38之修飾釋放固體口服劑型，其中該乙基纖維素之總量係該劑型總重量之約0.5%至約10%、該劑型總重量之約0.5%至約7.2%、該劑型總重量之約1.0%至約5%、該劑型總重量之約1.0%至約3.0%、該劑型總重量之約1.5%至約3.0%或該劑型總重量之約1.5%至約2.4%。
40. 如請求項38之修飾釋放固體口服劑型，其中該乙基纖維素係該固體口服劑型之約1.5重量%。
41. 如請求項38之修飾釋放固體口服劑型，其中該乙基纖維素係該固體口服劑型之約2.4重量%或2.9重量%。
42. 如請求項31至41中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚合材料係羥丙基甲基纖維素，且其中該羥丙基甲基纖維素係該固體口服劑型之約38重量%。
43. 如請求項31至41中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚合材料係氫化蓖麻油，且其中該氫化蓖麻油係該固體口服劑型之約38重量%。
44. 如請求項31至41中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該聚合材料係羥丙基甲基纖維素，其中該羥丙基甲基纖維素係該固體口服劑型之約37重量%，且其中該乙基纖維素係介於該固體口服劑型之約1.5重量%與約3.0重量%之間。



45. 如請求項1至44中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽對該速率控制賦形劑之重量比係約0.2:1至約1:1，較佳約0.3:1至約0.8:1，較佳約0.5:1至約0.7:1。
46. 如請求項1至45中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其另外包含黏膜附著劑。
47. 如請求項46之修飾釋放固體口服劑型，其中該黏膜附著劑係選自由下列組成之群：水溶性或水不溶性親水聚合物、具有可膨脹網狀結構之聚合物、水凝膠及具有可與其他聚合物或黏膜交聯之基團之聚合物，較佳地，該黏膜附著劑係聚環氧乙烷。
48. 如請求項1至47中任一項之修飾釋放固體口服劑型，其中該普多比啉或其醫藥上可接受的鹽佔該劑型之約15重量%至約60重量%、約25重量%至約50重量%或25重量%。
49. 一種醫藥調配物，其包含如請求項1至48中任一項之修飾釋放固體口服劑型及一或多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑。
50. 如請求項49之醫藥調配物，其中該醫藥上可接受的載劑或賦形劑係選自由下列組成之群：黏合劑、填充劑、增塑劑、助流劑及潤滑劑及其混合物。
51. 如請求項50之醫藥調配物，其中該黏合劑係選自由下列組成之群：澱粉、預糊化澱粉、聚環氧乙烷、纖維素聚合物、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇及其混合物。
52. 如請求項50至51中任一項之醫藥調配物，其中該填充劑係選自由下列組成之群：微晶纖維素、糖丸、乳糖、山梨糖醇、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、磷酸氫鈣或磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、retalac及其混合物。
53. 如請求項52之醫藥調配物，其中該填充劑係微晶纖維素，且係

矽化微晶纖維素。

54. 如請求項52之醫藥調配物，其中該填充劑係乳糖。
55. 如請求項52之醫藥調配物，其中該填充劑係微晶纖維素及乳糖之混合物，且其中該微晶纖維素係矽化微晶纖維素。
56. 如請求項50至56中任一項之醫藥調配物，其中該填充劑係介於該固體口服劑型之5重量%與約64重量%之間，介於該固體口服劑型之10重量%與約50重量%之間，介於該固體口服劑型之15重量%與約45重量%之間，介於該固體口服劑型之20重量%與40重量%之間，該固體口服劑型之約34重量%，該固體口服劑型之約16重量%，該固體口服劑型之約17重量%，或該固體口服劑型之約18重量%。
57. 如請求項56之醫藥調配物，該填充劑係矽化微晶纖維素及乳糖之混合物，且其中矽化微晶纖維素係該固體口服劑型之約16重量%，且乳糖係該固體口服劑型之約17重量%或約18重量%。
58. 如請求項50至57中任一項之醫藥調配物，其中該增塑劑係選自由下列組成之群：聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、甘油、癸二酸二丁酯、三乙酸甘油酯、鄰苯二甲酸二乙酯及其混合物。
59. 如請求項50至58中任一項之醫藥調配物，其中該助流劑係選自由下列組成之群：澱粉、預糊化澱粉、二氧化矽、膠態二氧化矽、滑石粉及其混合物。
60. 如請求項59之醫藥調配物，其中該助流劑係膠態二氧化矽。
61. 如請求項50至60中任一項之醫藥調配物，其中該助流劑係介於該固體口服劑型之0.2重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之0.4重量%與約3重量%之間，或介於該固體口服劑型之0.43重量%與約2.0重量%之間。

62. 如請求項50至61中任一項之醫藥調配物，其中該助流劑係介於該固體口服劑型之1.7重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約2.0重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與1.8重量%之間，該固體口服劑型之約1.7重量%，或該固體口服劑型之約1.8重量%。
63. 如請求項50至62中任一項之醫藥調配物，其中該潤滑劑係選自由下列組成之群：硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、滑石粉、山箭酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯及其混合物。
64. 如請求項63之醫藥調配物，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。
65. 如請求項50至64中任一項之醫藥調配物，其中該潤滑劑係介於該固體口服劑型之0.3重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之0.5重量%與約3重量%之間，或介於該固體口服劑型之1.1重量%與約2.0重量%之間。
66. 如請求項50至64中任一項之醫藥調配物，其中該潤滑劑係介於該固體口服劑型之1.7重量%與約4重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.7重量%與約2.3重量%之間，介於該固體口服劑型之1.8重量%與約2.2重量%之間，或該固體口服劑型之約2重量%。
67. 一種如請求項1至66中任一項之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物，其係用於治療亨丁頓氏(Huntington's)症、帕金森氏(Parkinson's)症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏(Tourette's)症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、

ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏(Alzheimer's)症或瑞特氏(Retts)症候群。

68. 一種治療罹患選自以下病狀之個體之方法：亨丁頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症及瑞特氏症候群，其中該方法包括向有此需要之該個體投與如請求項1至66中任一項之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。
69. 一種治療罹患神經退化性疾病或與多巴胺有關之疾病之個體之方法，其包括每日一次地投與如請求項1至66中任一項之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物。
70. 一種如請求項1至66中任一項之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物之用途，其係用於製造用於治療罹患亨丁頓氏症、帕金森氏症、醫源性及非醫源性帕金森氏症、運動困難、肌張力障礙、妥瑞氏症、醫源性及非醫源性精神病及幻覺症、精神分裂症或類精神分裂症、情感障礙及焦慮症、兩極化躁鬱症、抑鬱、強迫症、睡眠障礙、自閉症系列障礙、ADHD、年齡相關性認知損傷、濫用酒精及用作麻醉藥之物質、阿茲海默氏症或瑞特氏症候群之個體之藥劑。
71. 如請求項1至66中任一項之修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物，其中該修飾釋放固體口服劑型或醫藥調配物適於每日投與一次。

圖式

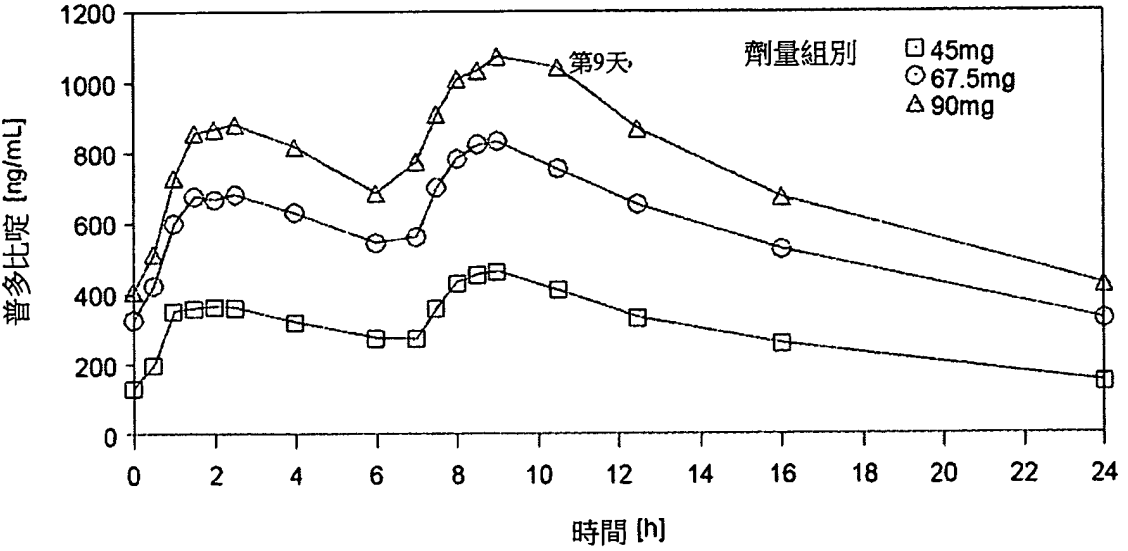


圖 1



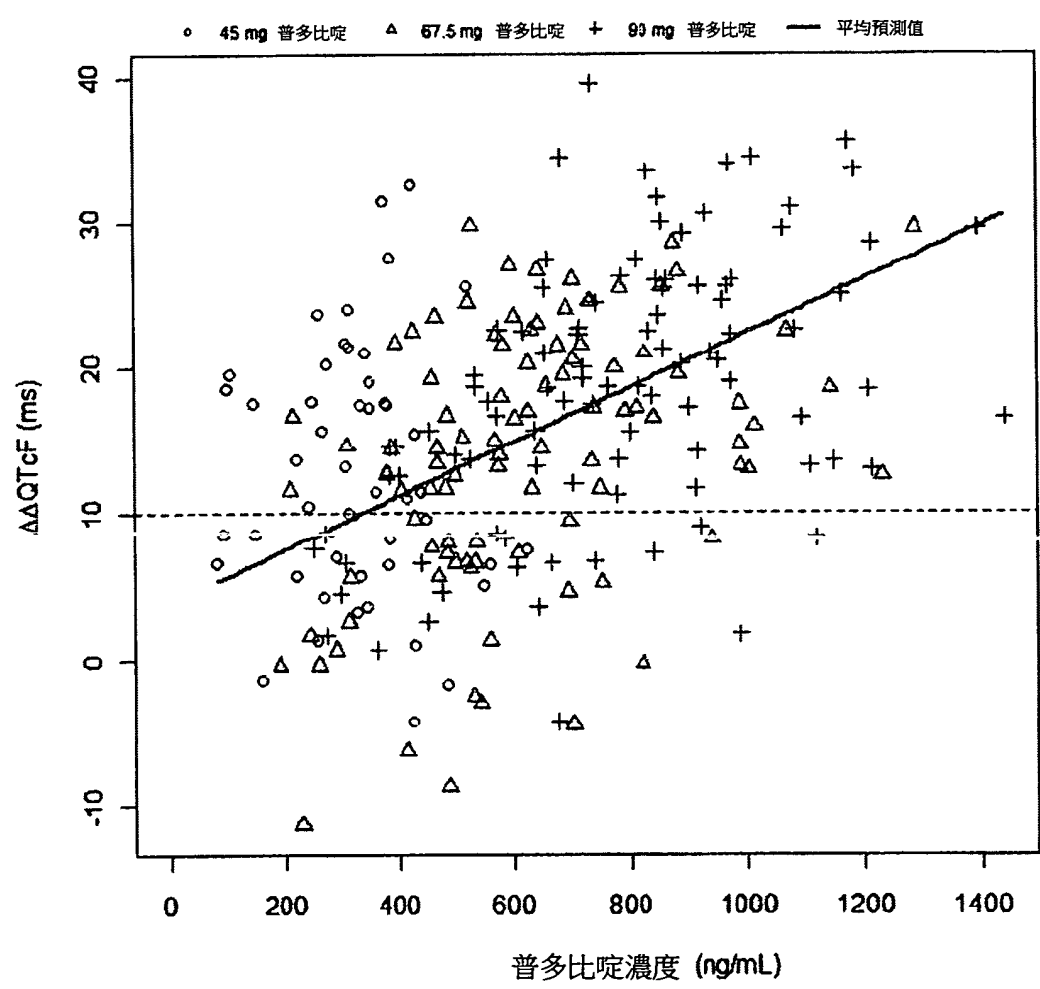


圖 2

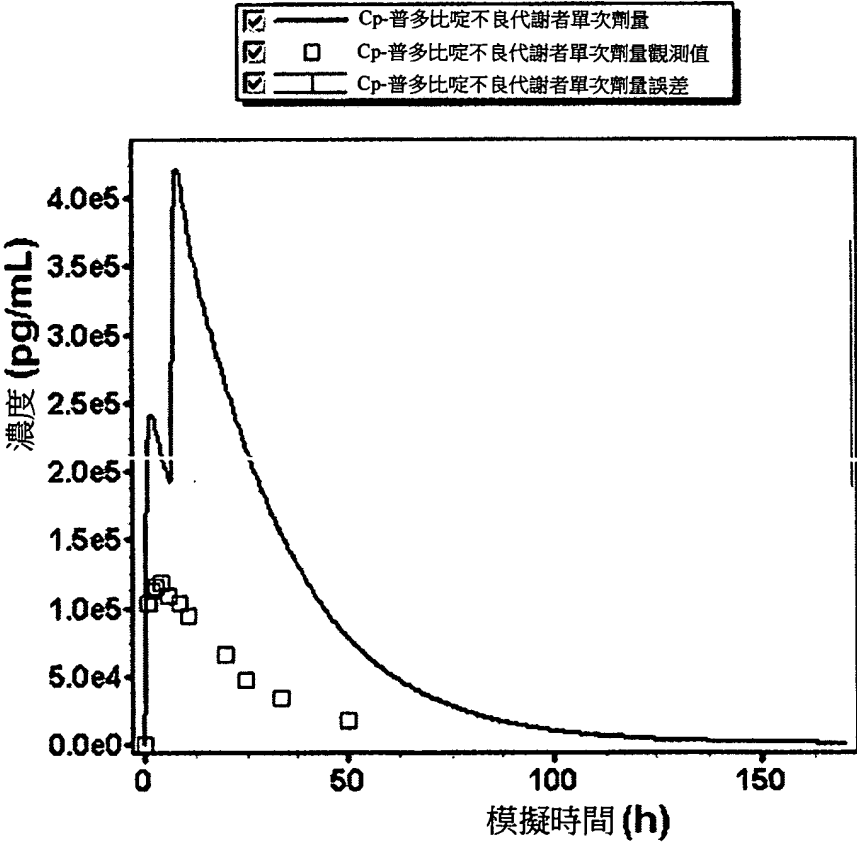


圖 4a

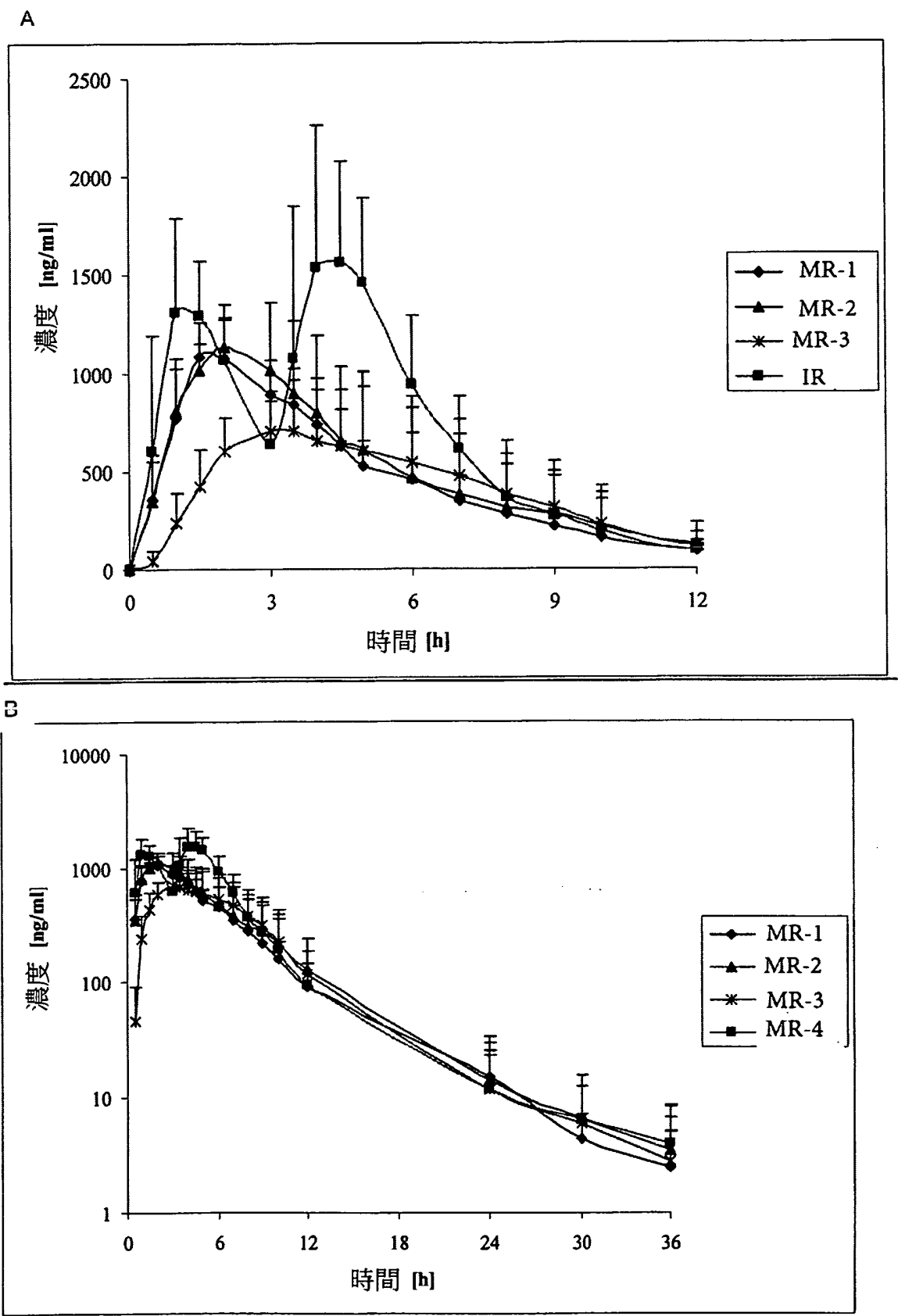


圖 6