



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875681 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：107132734

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4375 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/09/21 美國

62/561,629

2017/09/28 美國

62/564,951

(71)申請人：美商紐羅克里生物科學有限公司 (美國) NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國(72)發明人：摩爾 理查 亞歷山德 二世 MOORE, RICHARD ALEXANDER, JR. (US)；麥克
連蘭德 奎勾瑞 A MCCLELLAND, GREGORY A. (US)；歐布萊恩 克里斯多
福 F O'BRIEN, CHRISTOPHER F. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/210180A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：1 共 49 頁

(54)名稱

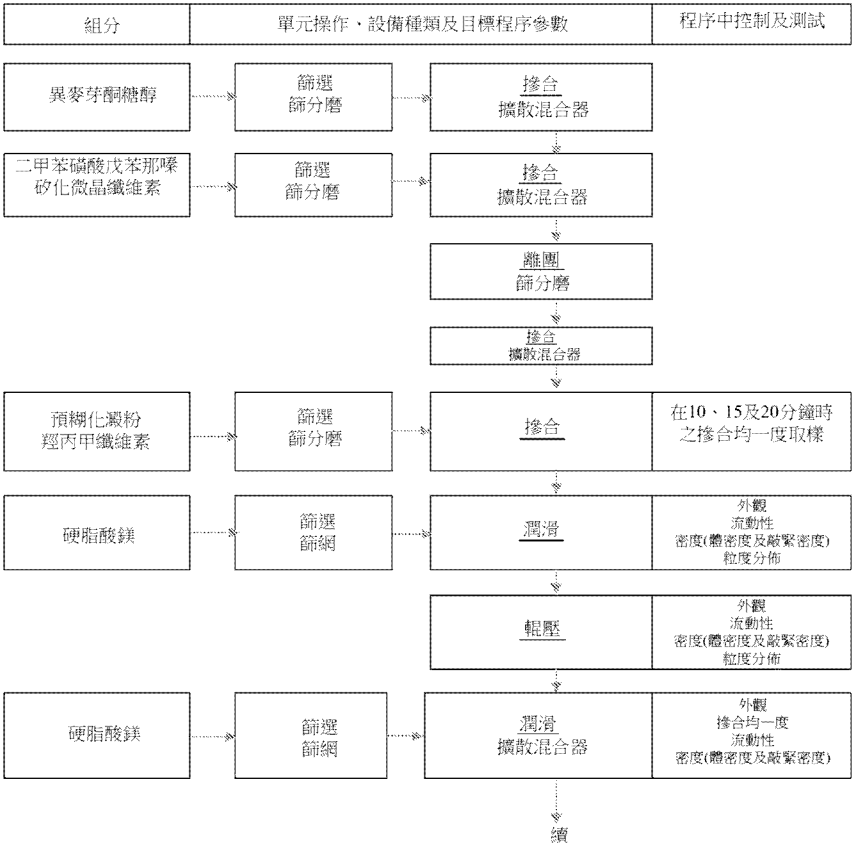
高劑量戊苯那嗪 (VALBENZAZINE) 調配物及組合物、方法以及相關套組

(57)摘要

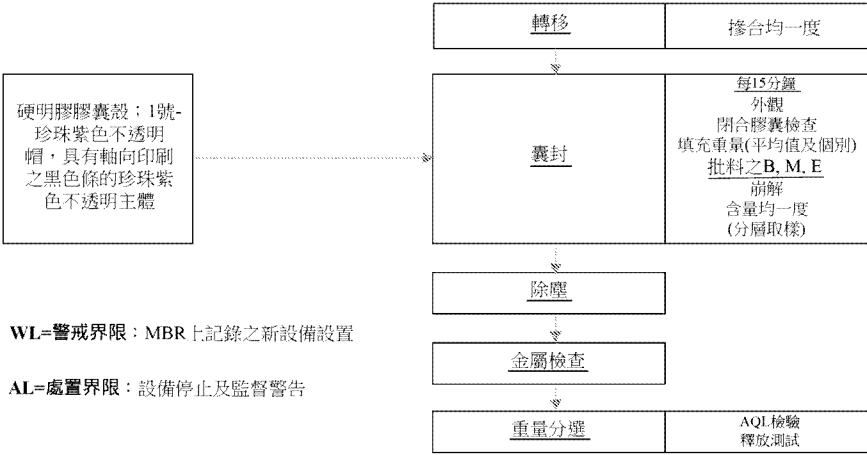
本發明提供具有高藥物載量之固體醫藥組合物。適用於該固體醫藥組合物之調配物包括戊苯那嗪(valbenazine)或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。

Solid pharmaceutical compositions with high drug loading are provided. A formulation useful for the solid pharmaceutical composition includes valbenazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, silicified microcrystalline cellulose, isomalt, hydroxypropyl methylcellulose, partially pregelatinized maize starch, and magnesium stearate.

指定代表圖：



【圖1】

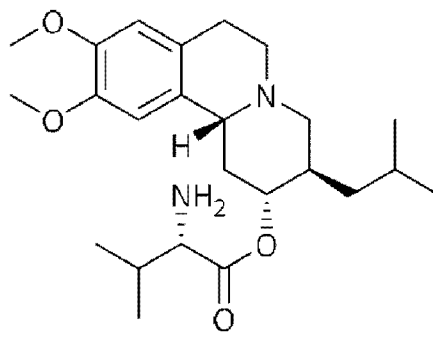


【圖1】(續)

特徵化學式：

I875681

TW I875681 B





公告本

I875681

【發明摘要】

【中文發明名稱】

高劑量戊苯那嗪（VALBENAZINE）調配物及組合物、方法以及相關套組

【英文發明名稱】

HIGH DOSAGE VALBENAZINE FORMULATION AND COMPOSITIONS, METHODS, AND KITS RELATED THERETO

【中文】

本發明提供具有高藥物載量之固體醫藥組合物。適用於該固體醫藥組合物之調配物包括戊苯那嗪(valbenazine)或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。

【英文】

Solid pharmaceutical compositions with high drug loading are provided. A formulation useful for the solid pharmaceutical composition includes valbenazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, silicified microcrystalline cellulose, isomalt, hydroxypropyl methylcellulose, partially pregelatinized maize starch, and magnesium stearate.

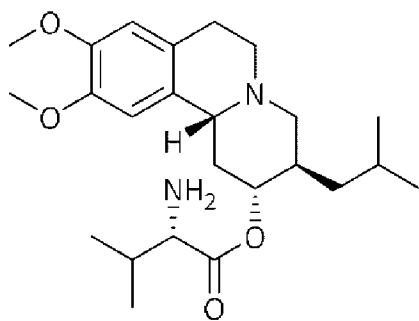
【指定代表圖】

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】

高劑量戊苯那嗪（VALBENZAZINE）調配物及組合物、方法以及相關套組

【英文發明名稱】

HIGH DOSAGE VALBENZAZINE FORMULATION AND COMPOSITIONS, METHODS, AND KITS RELATED THERETO

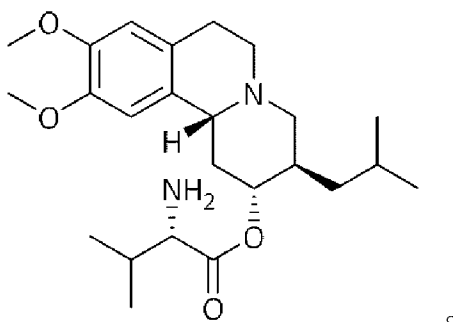
【技術領域】

【0001】本發明係關於一種L-纈胺酸之新穎醫藥組合物(2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2*H*-苯并[a]喹嗪-2-基酯(在本文中被稱作「戊苯那嗪(valbenazine)」及醫藥學上可接受之鹽，以及其相關組合物、方法及套組。

【先前技術】

【0002】多巴胺系統之調節異常與數種中樞神經系統(CNS)病症，包括神經性及精神性疾病及病症係一體的。此等神經性及精神性疾病及病症包括過動性運動障礙及諸如精神分裂症及情緒障礙之病狀。運輸蛋白囊泡單胺運輸蛋白2(vesicular monoamine transporter-2；VMAT2)在突觸前多巴胺釋放中起到重要作用，且調節用於儲存及釋放之自細胞質至突觸囊泡之單胺攝取。

【0003】儘管在本領域中已取得進展，仍然需要新穎治療性產品，其適用於治療本文所述之神經性及精神性疾病及病症以及其他相關疾病或病狀。一種此類有前景的藥劑為戊苯那嗪。戊苯那嗪之游離鹼形式具有以下化學結構：



【0004】 在選擇用於形成鹽之相對離子時考慮多種不同因素。只有4-甲苯磺酸鹽具有使其成為戊苯那嗪之可開發形式之特性組合。戊苯那嗪:4-甲苯磺酸鹽(1:2)之調配物(在本文中被稱作「二甲苯磺酸戊苯那嗪」)此前已報告於二甲苯磺酸戊苯那嗪之FDA批准藥物標籤(Ingrezza[®])中。其以用於如按游離鹼量測40 mg單位劑量之1號硬明膠膠囊形式製造。

【0005】 隨著劑量增加，鹽形式之戊苯那嗪中之兩種4-甲苯磺酸相對離子的高分子量產生開發具有可接受粉末流特性之調配物的獨特挑戰。先前技術並未提供呈適於尤其對於膠囊形成較佳之高藥物載量之固體劑量形式的戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪。含有大於約30%二甲苯磺酸戊苯那嗪之根據已知調配物及程序之治療學上可接受的膠囊不可製造。單一劑量單位不可供需要高劑量戊苯那嗪之患者使用。

【0006】 多位患者經歷吞服錠劑及膠囊困難。此問題可導致各種不良事件及患者不順從治療方案。對成人吞服錠劑及膠囊困難之調查表明此問題可影響多達40%之美國人。(Harris Interactive Inc. 為 Schwarz Pharma進行, 2003, Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults. 1-39。)發現難以吞服錠劑及膠囊之個體頻繁引用尺寸作為難以吞服之主要原因。(Fields, J.等人., Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 2015,

77:79-82。)

【0007】亦已展示較大錠劑及膠囊影響藥品經咽及食道之輸送。已展示較大錠劑及膠囊具有延長之食道輸送時間且可直接影響患者吞咽特定藥品之能力。此可導致產品在食道中崩解及/或導致對食道之損傷。美國食品藥物管理局(「FDA」)規定「尺寸應被視為單一產品風險/益處輪廓之一部分。」(FDA Guidance for Industry on *Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules* at 5, 1-7, 2015年6月。)FDA進一步建議「錠劑或膠囊之最大尺寸不應超過22 mm且膠囊不應超過標準00號。」，同上。

【0008】仍然十分需要用於向有需要之患者經口投與戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的改良型技術及產品，該等患者包括患有神經性及精神性疾病及病症，諸如過動性運動障礙、精神分裂症及情緒障礙之患者。本發明滿足此等及其他需要，如參考以下揭示內容顯而易見。

【發明內容】

【0009】本發明大體上提供一種戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之新穎固體藥物形式，以及其用於經口投與之組合物、方法及/或套組。

【0010】戊苯那嗪在過動性運動障礙，包括遲發性運動不能及如下文中詳述之其他病狀之治療中具有特定效用。本文所提供之戊苯那嗪的固體藥物形式提供高載量能力，由此允許呈適於經口投藥之形式的戊苯那嗪之調配物。在一些實施例中，固體藥物形式為固體醫藥組合物。在一些實施例中，固體藥物形式為單位劑型。在一些實施例中，固體藥物形式為固體組合物。

【0011】在一個實施例中，提供一種固體醫藥組合物，其具有戊苯

那嗪或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥學上可接受之鹽為二甲苯磺酸戊苯那嗪。

【0012】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有1號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少80 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有2號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少20 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，如按游離鹼量測，單位劑型具有至少40 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有0號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少120 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其含有具有至少35%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪。

【0016】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其含有具有約40%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪、具有約25%之w/w%的矽化微晶纖維素、具有約20%之w/w%的異麥芽酮糖醇、具有約5%之w/w%的羥丙基甲基纖維素、具有約7.5%之w/w%的部分預糊化玉米澱粉及具有約2.5%之w/w%的硬脂酸鎂。

【0017】 在一個實施例中，提供一種向有需要之個體經口投與單位劑型戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之方法。

【0018】 在一個實施例中，提供用於治療有需要患者之過動性運動

障礙的方法，該方法藉由向患者投與治療有效量之固體藥物形式的戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪進行。

【0019】 在一個實施例中，提供一種用於治療有需要患者之過動性運動障礙的方法，該方法藉由向患者投與治療有效量之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪的固體醫藥組合物進行。

【0020】 在一個實施例中，提供一種套組，其具有與投藥說明書組合之複數個戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體醫藥組合物的經口單位劑型。

【0021】 在一個實施例中，提供一種套組，其具有與投藥說明書組合之複數個戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體組合物的經口單位劑型。

【0022】 在一個實施例中，提供一種用於製造二甲苯磺酸戊苯那嗪之單位劑型的方法。

【0023】 在一個實施例中，提供一種組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。

【0024】 亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有至少約0.5 mg/mL之體密度。

【0025】 亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有至少約0.6 mg/mL之敲緊密度。

【0026】 亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可

接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有小於100 μm 之d(0.9)粒度分佈。

【0027】 亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中該摻合均一度之相對標準差小於約2%。

【0028】 一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中該摻合均一度之標準差小於約2%。

【0029】 亦提供一種用於製備包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型的方法，其中該方法包含：

將本文所述之固體組合物囊封，以製造包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型。

【0030】 亦提供一種用於製備包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型的方法，其中該方法包含：

將已潤滑之摻合物囊封製成包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體組合物，

其中該已潤滑之摻合物包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒及至少一種潤滑劑。

【0031】 亦提供一種單位劑型，其用於治療需要其之患者之神經性或精神性疾病或病症的方法。

【0032】 亦提供一種固體醫藥組合物，其包含：

戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽；

至少一種水不溶性填充劑；

至少一種水溶性稀釋劑；

至少一種黏合劑；

至少一種崩解劑；及

至少一種潤滑劑。

【0033】 亦提供一種醫藥組合物之單位劑型，其包含：

具有約40%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪；

至少一種具有約25%之w/w%的水不溶性填充劑；

至少一種具有約20%之w/w%的水溶性稀釋劑；

至少一種具有約5%之w/w%的黏合劑；

至少一種具有約7.5%之w/w%的崩解劑；及

至少一種具有約2.5%之w/w%的潤滑劑。

【0034】 本發明之此等及其他態樣將在參考以下實施方式之後顯而易知。為此，本文闡述更詳細描述某些先前技術資訊、程序、化合物及/或組合物之各種參考文獻且該等參考文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

【0035】 圖1展示製造高藥物載量戊苯那嗪膠囊之方法流程圖。

【實施方式】

【0036】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各種實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。在其他實例中，未展示或詳細描述眾所周知的結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另有要求，否則在本說明書及隨後申

請專利範圍中，「包含(comprise)」一詞及其變化形式(諸如「包含(comprises及comprising)」)應以開放、包含性含義理解，亦即「包括(但不限於)」。

另外，本文中所提供之標題僅係為方便起見，且不解釋所主張之本發明之範疇或含義。

【0037】 貫穿本說明書的參考「一個實施例(one embodiment)」或「一實施例(an embodiment)」意謂結合實施例所描述的特定特徵、結構或特性包括於至少一個實施例中。因此，片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」在本說明書通篇中各處之出現未必皆指同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構或特性。此外，除非文中另外明確指示，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。亦應注意除非內容明確指示，否則術語「或」通常以其包括「及/或」含義而採用。

【0038】 如本文中所使用，「約」意謂所述值之 $\pm 20\%$ ，且更特定而言包括所述值之 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 及 $\pm 1\%$ 。

【0039】 過動性運動障礙表示一種類別之神經性病徵，其特徵在於不希望的且不可控制的或可控制性不良的非自主運動。此等病症之現象學非常可變，涵蓋舞蹈病、震顫、肌肉緊張不足、肌陣攣、抽搐、其他運動困難、肌肉抽搐及顫抖。過動性運動障礙包括失調、舞蹈病、肌肉緊張不足、半面痙攣、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、與杭丁頓氏症相關聯之舞蹈病、肌陣攣、不寧腿症候群、遲發性運動不能、抽搐、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)及震顫。

【0040】 情緒障礙表示一種類別之精神病症，其中根本問題主要影響個人的持續性情感狀態(其情緒)。情緒障礙包括：重度抑鬱症(亦稱作

嚴重抑鬱)、躁鬱症、持續性抑鬱症(持久輕度抑鬱)、情感迴環(一種輕度形式之躁鬱症)、緊張性抑鬱、產後抑鬱、躁症及季節性情緒失調症(SAD)。情緒障礙包括物質誘發情緒障礙及歸因於醫學病狀，例如甲狀腺功能低下或帕金森氏症(Parkinson's disease)。

【0041】躁鬱症，亦被稱作雙極性情感障礙或躁狂-抑鬱疾病，係特徵為較高情緒期及抑鬱期之精神病症。取決於嚴重程度或是否呈現精神病，較高情緒期被稱為躁症或輕躁症。躁症或躁狂發作之症狀包括長時間感覺「高(high)」或過度歡樂或友好情緒、極端易怒、說話極快、思想紊亂、自一個想法跳躍至另一想法、容易分心、活動增加、過度不安、睡眠少、對個人能力具有不實際的信念、衝動行為及進行令人愉悅的高風險行為。抑鬱或抑鬱發作之症狀包括：過長時間悲傷或絕望、喪失對活動之興趣、感覺疲倦、注意力或記憶問題、難以作決定、不安或急躁、飲食或睡眠習慣改變及自殺意念。患有躁鬱症患者具有自殺及自我傷害之高風險。並未完全理解躁鬱症之病因，但認為遺傳及環境因素起作用。環境因素包括長期壓力及兒童虐待史。

【0042】治療躁鬱症之躁狂、精神病性或抑鬱態樣的藥劑大體上包括與心理療法組合之情緒安定劑、非典型抗精神病藥或抗抑鬱劑。睡眠藥劑亦可用於幫助睡眠障礙。對於藥物治療及心理療法不起作用之嚴重病例，可使用電驚厥療法。躁鬱症通常為終身疾病，且若未經治療，則可能惡化。需要長期、連續性治療以控制症狀，且即使在適當治療之情況下仍可出現情緒變化。在發現幫助控制症狀之藥劑之前，患者通常需要嘗試數種不同藥劑。考慮到與此等藥劑、尤其抗精神病藥劑相關聯之令人不適的及潛在地嚴重副作用，需要開發用於治療情緒障礙中之躁症及其相關症狀

的新穎療法。

【0043】 精神分裂症影響約1%成人群體，且藉由病症對自我照顧及身體健康之影響以及藉由自殺使預期壽命平均降低20至25年。目前未充分理解精神分裂症之根本病因機制。精神分裂症臨床上診斷基於精神病、無組織之特徵症狀且因此稱為『負性』症狀(代表情感表達之範圍減小、語言產生減少及缺少意願/動機)；疾病之持續時間；受損功能；及排除其他疾病(諸如自閉症及躁鬱症)。對於臨床醫師而言，識別患有精神分裂症之精神病患者需要臨床敏銳判斷且熟悉DSM-IV或ICD-10診斷手冊[參見例如Corvin, *BMC Biol.* 2011; 9: 77]。

【0044】 情感性精神分裂症為一種精神健康病狀，其主要由精神分裂症之症狀(諸如幻覺或妄想)及情緒障礙之症狀(諸如躁症及抑鬱)特徵化。診斷可能係困難的，因為精神分裂症及情緒障礙之症狀皆存在且很多人被不正確地診斷患有精神分裂症或情緒障礙。情感性精神分裂症之治療包括藥物治療，典型地抗精神病藥及抗抑鬱劑，及心理療法。

【0045】 抗精神病藥物治療係精神分裂症之治療中的支柱。此等抗精神病藥物，亦稱為精神安定劑，通常引起精神分裂症之『正性』症狀(亦即精神病、思維混亂及錯亂型行為)減少。抗精神病藥通常對認知及疾病之『負性』症狀影響較小，該等症狀包括缺少動機及情緒、社會退縮、缺少對日常活動的興趣及規劃或進行活動之能力減弱。

【0046】 強迫症(OCD)為一種焦慮症，其特徵在於復發性及持續性引起焦慮之思想(強迫性思考)，該思想導致聚焦於緩解由強迫的思想所引起之痛苦之反覆的行為(強迫行為)。患者可能或可能未認識到強迫性思考及強迫行為不合理，且此等思想及行為可變為耗時的且損害功能。

【0047】一般用心理療法、藥物治療或兩者治療OCD。認知行為療法(CBT)向個人教示思考、行為及對情境反應之不同方法，該等方法幫助他或她感覺較不焦慮或害怕而不具有強迫的思想或強制地行動(認知重構及曝露回應預防)。然而，CBT需要努力和實踐以學習應對焦慮之健康方法。亦可開處藥劑以治療OCD。最常開處之藥劑為抗焦慮藥劑及抗抑鬱劑。抗焦慮藥劑立即開始起作用，但不應在長時間期內服用。抗抑鬱劑開始起作用可能需要10至12週且可導致副作用，諸如頭痛、噁心、睡眠障礙及性慾下降。亦可開處非典型抗精神病劑。在發現控制OCD症狀之藥劑之前，OCD患者必須嘗試數種藥劑並非不常見。

【0048】然而，即使當OCD經恰當地診斷及治療時，很多OCD患者為「耐治療性」或「難治性」的且對標準療法不充分反應。估計10%至40%之OCD患者為難治性的(Bystritsky, Mol. Psychiatry 11:805-814)。耐治療性一般係指儘管進行多個充分且適當之治療試驗，但缺少足夠的改善。對於情緒障礙而言，其可由以下界定：儘管進行 ≥ 2 次充分抗抑鬱劑試驗，但未能臨床上減輕或反應(症狀減少50%)或儘管進行跨數個神經傳遞質類別之充分藥劑試驗，但未能臨床上反應。Pallanti及Quercioli (Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 30:400-412)提出將強迫症治療反應分類成沿一系列之數個級別，介於完全恢復(或緩解)至完全或部分反應至無反應(或完全難治性)範圍內。無論使用哪個定義，具有焦慮症耐治療性之患者儘管進行數個適當治療曝露，但經歷極少功能修復。促成OCD之耐治療性的因素包括(但不限於)疾病嚴重程度、醫學共病、精神共病、治療非順從性、文化因素、兒童應激源、長期持續性應激源、生命階段及臨床醫師/健康系統之限制(Khalsa等人, Curr. Psychiatry, 2011,

10:45-52)。為具有最強耐治療性之患者保留創傷性療法，包括一些不可逆之療法，諸如電驚厥療法、迷走神經刺激反覆經顱磁刺激及手術方法。因此需要更有效之治療以治療與難治性OCD相關聯之症狀。

【0049】 勒－奈二氏症候群(Lesch-Nyhan syndrome)之特徵在於神經功能異常、認知及行為障礙及尿酸過度產生，且具有1:380,000之盛行率。患有此症候群之患者承受認知缺陷、運動障礙及自我傷害行為。勒－奈二氏症候群之最常表現之特徵為生命之第一年期間的發育遲緩；通常在3至6個月齡時出現低張症及遲緩之運動技能。患有勒－奈二氏症候群之兒童典型地無法坐下、爬行及行走，且最後侷限在輪椅上。即使有效管理症狀，大部分患病個體亦僅存活至二三十歲。

【0050】 勒－奈二氏症候群以X性聯隱性模式遺傳且係由次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HPRT)酵素不足所引起，該酵素在焦磷酸磷酸核糖存在下催化次黃嘌呤轉化成肌苷單磷酸(肌苷酸，IMP)及鳥嘌呤轉化成鳥嘌呤單磷酸(鳥苷酸，GMP)。為治療高尿酸血症且因此降低腎石病、尿酸鹽腎病、痛風性關節炎及痛風石(tophi)之風險，用異嘌呤醇控制尿酸之過度產生，異嘌呤醇會阻斷次黃嘌呤及黃嘌呤受到黃嘌呤氧化酶催化代謝成尿酸。

【0051】 阿茲海默症之精神激動係指數種與疾病相關聯之行為症狀的集群。精神激動隨疾病進展而產生且係除了認知喪失之外額外發生之症狀。症狀之集群包括焦慮、抑鬱、易怒及運動不寧(諸如步行、漫遊、持續移動)。可能出現之其他症狀包括睡眠障礙、妄想、幻覺、強迫行為、攻擊性及一般情緒困擾。在患有阿茲海默症之所有個體的多達半數可能出現精神激動。精神激動與患者之不良生活品質、家庭關係惡化、及專業照

顧者相關，最終導致入住住宅護理機構。

【0052】 X脆折症候群(亦稱作馬丁-貝爾症候群(Martin-Bell syndrome))為一種遺傳病狀，其導致一系列發育問題，包括學習能力喪失及認知障礙。通常，男性比女性受此病症影響更嚴重。X脆折症候群以X性聯顯性模式遺傳。約4,000名男性中有1名及8,000名女性中有1名會發生X脆折症候群。此症候群由喪失X脆折智力遲鈍蛋白(FMRP)所引起，該喪失大體上歸因於來自*FMRI*基因之5'非轉譯區中之CGG重複序列擴增的轉錄靜默(參見例如Verkerk等人, *Cell* 65:905-14 (1991))。

【0053】 患病個體到了2歲年齡通常說話及語言發展遲緩。患有X脆折症候群之大部分男性具有輕度至中度心智殘疾，而約三分之一之患病女性心智能力喪失。患有X脆折症候群之兒童亦可展現行為問題，包括焦慮、注意力缺失、焦慮及高度活躍行為，諸如煩躁或衝動行為。患有X脆折症候群且具有注意力缺失之兒童可診斷患有注意力缺失病症(ADD)，其包括維持注意之能力減弱及難以聚焦於特定任務。三分之一的患有X脆折症候群之個體具有影響交流及社會互動之自閉症譜系障礙的特徵，例如焦慮及反覆刻板行為(亦即，刻板印象)。在患有此症候群之約15%的男性及約5%的女性中出現癲癇。

【0054】 在患有X脆折症候群之患者中CGG重複擴增出現超過200次。當重複擴增以較低程度(亦即，在約50至200次之間)出現時，產生*FMRI*基因變換且在一定程度上產生FMRP。*FMRI*基因變換可引起被稱作X脆折相關震顫失調症候群(FXTAS)的另一遺傳病狀。FXTAS之特徵為運動困難及認知問題。FXTAS為遲發性病症，通常在50歲之後發生；隨著年齡增長症狀惡化。此病狀亦對男性比對女性更頻繁且嚴重地影響，其中

約3000名男性中1名患病。

【0055】 FXTAS之特徵包括協調及平衡之問題(失調)及意向震顫，其為當患病個體嘗試進行自發運動(諸如伸手抓取物體)時四肢顫抖或振盪。最通常，首先罹患意向震顫，隨後數年失調。並非全部患有FXTAS之個人具有兩種特徵。許多患病個體產生其他運動問題，諸如帕金森氏症，其包括在為不運動時之震顫(靜止性震顫)、僵硬，及異常緩慢運動(動作遲緩)。此外，患病個體可在下肢中具有降低之感覺、麻木或發麻、疼痛或肌無力。一些患有FXTAS之人經歷自主神經系統之問題，導致不能控制膀胱或腸。

【0056】 在其FMR1基因中具有前突變之女性原發性卵巢功能不全(X脆折相關原發性卵巢功能不全)的風險較高，且生育患有X脆折症候群之子女的風險較高。X脆折相關原發性卵巢功能不全導致不育及較早停經。

【0057】 不存在處理X脆折症候群或FXTAS之神經行為態樣的均一有效干預。因此需要更有效之治療以處理與此等遺傳性疾病相關聯之病狀。

【0058】 泛自閉症障礙(ASD)為一系列複雜神經發育病症，其特徵在於社交障礙；交流困難；及受限、反覆及刻板行為模式(刻板印象)。自閉病症，有時被稱作自閉症或典型ASD，係最嚴重形式之ASD。其他病狀包括被稱為亞斯伯格症候群(Asperger syndrome)之較輕度形式、兒童崩解性病症、不另外指定之廣泛性發育障礙(通常被稱作PDD-NOS)。儘管ASD在特徵及嚴重程度方面顯著不同，其在所有種族及社會經濟群體中出現且影響每一年齡組。基於當前資料，專家估計年齡為八歲之70名兒童

中約有一人將患有ASD。男性患有ASD之可能性為女性的四至五倍。ASD之標誌特徵為社會互動減弱。很多患有ASD之兒童進行反覆運動，諸如擺動及旋轉或展現自虐行為，諸如啃咬或撞頭。

【0059】 無論其性質及起源，抑鬱為精神疾病之常見特徵。具有任何嚴重精神性病徵之個人具有幾乎與過去本身患有嚴重抑鬱症之某人一樣高的罹患嚴重抑鬱症之可能性。在一給定月中約20%之美國群體報告至少一種抑鬱症狀，且在一年中12%報告兩種或兩種以上。情緒障礙表示一種類別之精神病症，其中根本問題主要影響個人的持續性情感狀態(其情緒)。躁鬱症較不常見，在一般群體中以1%之比率發生，但一些人認為診斷通常被忽視，因為躁狂高漲極少報告為疾病。躁鬱症為涉及一或多次嚴重躁症及抑鬱發作之疾病。有時個人可僅經歷躁症之症狀。若個人僅經歷悲傷感，則此視為抑鬱。在躁鬱症發作期間，個人的情緒可自過度「高」及/或急躁變動至悲傷及絕望，其中兩者之間具有正常情緒期。

【0060】 重度抑鬱症為最常見精神疾病中之一種。抑鬱使人失去來自日常生活之愉悅，可使其他醫學病狀複雜化且可甚至足夠嚴重以導致自殺。任何人在任何年齡可出現抑鬱，且任何人種或種族群體之人可出現抑鬱。通常用藥物治療、心理療法或兩者之組合治療抑鬱。用於重度抑鬱症之藥劑落入多種藥物類別，包括三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑及非典型抗抑鬱劑。然而，大部分抗抑鬱劑需要至少4至6週起效，且多種抗抑鬱劑具有令人不適的副作用。此外，多達三分之二的患有抑鬱之患者經歷第一抗抑鬱劑治療失敗，且多達三分之一的患有抑鬱之患者不對數個治療嘗試起反應。考慮到與此等藥劑相關聯之令人不適的且潛在嚴重的副作用，需要開發用於治療情緒障礙之抑鬱及其相關

症狀的新穎療法。

【0061】原先稱為大腦萎縮性高氨血症 (cerebroatrophic hyperammonemia)的雷特症候群(Rett syndrome；RTT)係大腦灰質之罕見遺傳性產後神經性病症，其影響女性及男性患者，其中女性者占主導地位。雷特症候群引起對認知、感官、情感、運動及自主神經功能負責之大腦功能的問題。最頻繁出現之問題包括涉及學習、語言、感官感覺、情緒、運動、呼吸、心臟功能、咀嚼、吞咽及消化之彼等問題。其特徵在於早期生長及發育正常繼而發育減慢、喪失對手之有目的的使用、獨特手部運動、大腦及頭部生長減慢，步行問題、癲癇及心智殘疾。特定言之，通常症狀為反覆刻板手部運動，諸如扭絞及/或反覆地將手放至口中。失用症(不能進行運動功能)可能係雷特症候群之最嚴重失能特徵，其干擾每身體運動，包括用眼凝視及說話。患有雷特症候群之兒童通常在早期展現類自閉行為(http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm)。

【0062】雷特症候群之幾乎所有病例由甲基 CpG 結合蛋白 2 或 MECP2 基因中之突變所引起。MECP2 基因含有被稱作甲基胞嘧啶結合蛋白 2 (MeCP2)之蛋白合成的指令，該蛋白為大腦發言所需的且充當可增加基因表現或告知其他基因何時斷開及停止產生其自身獨特蛋白質之多種生物化學開關中之一者。因為在患有雷特症候群之個體中 MECP2 基因未正確地起作用，產生不足量或結構上異常形式之蛋白質且可導致其他基因異常表現。然而，並非每個具有 MECP2 突變的人患有雷特症候群。儘管雷特症候群為遺傳性病症，小於 1% 之所記錄病例係遺傳的或自一代傳至下一代。大部分病例為自發的，此意謂突變隨機發生。經估計雷特症候群影響每 10,000 至 15,000 存活女性生產並且在全球所有人種及種族群體中的一

個。

【0063】 舞蹈病-棘紅細胞增多症(chorea-acanthocytosis；ChAc)為影響身體多個部分運動之神經性病徵。舞蹈病係指由患有此病徵之人做出的非自主抽動運動。患有此病狀之人亦具有異常星形紅細胞(棘紅細胞增多症)。此病徵為涉及神經問題及異常紅細胞之一組被稱作神經棘紅細胞增多症之病狀中之一者。臨床上其特徵在於類杭丁頓氏症表現型，伴有進展性神經症狀，包括運動障礙、精神病表現及認知障礙。舞蹈病亦可與杭丁頓氏症相關聯，且其可採用本文所提供之方法及組合物治療。

【0064】 舞蹈病-棘紅細胞增多症之盛行率及發病率未知，但據估計全球存在大約1,000例病例。發病在成人期早期且初始表現通常為細微的認知或精神病症狀。在疾病病程中，大部分患者罹患包括舞蹈病之特徵表現型。大部分患者罹患全身性舞蹈病及一定程度之帕金森氏症。記憶力及執行功能減弱係常見的。精神病表現常見且可呈現為類精神分裂症精神病或強迫症(OCD)。舞蹈病-棘紅細胞增多症通常在15至30年內緩慢發展，但可出現推測上由癲癇或自主受累所引起之猝死。

【0065】 舞蹈病-棘紅細胞增多症由編碼液泡蛋白分選蛋白VPS13A抗體(chorein)之VPS13A基因中各種突變所引起。尚未觀測到明顯的基因型-表現型相關性。此病狀以常染色體隱性模式遺傳，此意謂各細胞中之基因之兩個複本皆具有突變。患有常染色體隱性病狀之個體的雙親各自攜帶突變基因之一個複本，但其典型地並不展示該病狀之跡象及症狀。

【0066】 如本文中所使用，「22q11.2缺失症候群(22q11.2 DS)」亦被稱作顴心臉症候群(「VCFS」)、迪喬治症候群(DiGeorge syndrome)、CATCH 22且較不通常被稱作迪喬治序列、微缺失22q11.2、單染色體

22q11、心臟錐幹及面部異常症候群(Conotruncal anomaly face syndrome)、塞德拉科瓦症候群(Sedlačková syndrome)、施普林岑症候群(Shprintzen syndrome)、高雄症候群(Takao syndrome)或卡萊爾心面症候群(Cayler cardiofacial syndrome)。其為由帶q11.2處染色體22上基因缺失引起之常染色體顯性遺傳性病狀。大約90%之患有VCFS之個體具有3 Mb缺失，其中特異性地與VCFS相關聯之兩種基因COMT及TBX1缺失。僅約10%之個體具有較小之1.5 Mb缺失，其亦典型地包括TBX1及COMT之缺失。然而，尚未識別與VCFS相關之所有基因。

【0067】如本文中所使用，「COMT」為調節兒茶酚化合物之關鍵酶，兒茶酚化合物包括多巴胺、腎上腺素及正腎上腺素。與正常個體相比，患有VCFS之個體具有大約50%較少之COMT mRNA、COMT蛋白表現及酶活性。VCFS之特徵行為表現可與由COMT單倍不足(haploinsufficiency)引起之多巴胺調節異常相關。然而，其可由低活性COMT對偶基因之存在複雜化，導致患有VCFS之患者的進一步調節異常。COMT含有常見功能性多型性Val158Met (rs4680)，其引起酶活性改變。具有Met對偶基因之單一複本的患有VCFS之個體具有明顯低COMT活性。與攜載COMT Val對偶基因之VCFS成人相比，攜載Met對偶基因之彼等傾向於具有精神病性病徵、其他神經精神症候群之增加的風險，且具有更嚴重的認知缺陷。

【0068】因此，在如本文所揭示之各種實施例中，提供藉由向患者投與治療有效量之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體藥物形式用於治療有需要之個體之過動性運動障礙的方法。在一個實施例中，過動性運動障礙為遲發性運動不能、妥瑞氏症候群、杭丁頓氏症、與杭丁頓氏症相關

聯之舞蹈病或抽搐。在其他實施例中，過動性運動障礙為失調、舞蹈病、肌肉緊張不足、半面痙攣、肌陣攣、不寧腿症候群或震顫。

【0069】 在其他實施例中，提供藉由向患者投與治療有效量之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體藥物形式用於治療有需要之個體之神經性及/或精神性疾病及病症的方法。在一個實施例中，神經性及/或精神性疾病或病症為過動性運動障礙、情緒障礙、躁鬱症、精神分裂症、情感性精神分裂症、情緒障礙中之躁症、情緒障礙中之抑鬱、難治性強迫症、與勒－奈二氏症候群相關聯之神經功能異常、與阿茲海默症相關聯之精神激動、X脆折症候群或X脆折相關震顫-失調症候群、自閉症譜系障礙、雷特症候群或舞蹈病-棘紅細胞增多症。

【0070】 如本文中所使用，「個體」意謂哺乳動物，包括人類。在本發明內術語「患者」與「個體」同義地使用。

【0071】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指治療、改善或預防疾病或病狀或展現可偵測之治療或預防效果的治療劑之量。藉由例如腫瘤尺寸減小偵測效果。亦藉由例如化學標記、類固醇含量或抗原含量偵測效果。治療效果亦包括身體症狀減少，諸如體溫下降。用於個體之精確有效量將取決於個體尺寸及健康、病狀之性質及程度、所選擇用於投與之療法或療法組合及熟習此項技術者已知的其他變數。對於指定情形之有效量由常規實驗確定且在臨床醫師之判斷內。

【0072】 如本文中所使用，「治療」包括減緩或停止病症發展之治療性應用、預防病症出現之預防性應用及/或病症之恢復。病症之恢復不同於減緩或停止病症之治療性應用，此係因為在逆轉之方法的情況下，不僅病症之發展完全停止，細胞行為亦在一定程度上朝向將在不存在病症之

情況下觀測到的正常狀態移動。

【0073】 如本文中所使用，「膠囊尺寸」或「膠囊尺寸號」係指經批准之美國藥品中所用膠囊尺寸之國際上公認的編號系統，如下表1中中所示。

表1

膠囊尺寸	000	00E	00	0E	0	1	2	3	4	5
空膠囊體積容量(ml)										
容量	1.37	1.00	0.90	0.78	0.68	0.48	0.36	0.27	0.20	0.13
空膠囊閉合全長										
(mm)	26.1	25.3	23.4	23.5	21.6	19.4	17.6	15.7	14.3	11.1
容限(mm)	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4
空膠囊單獨長度(帽)										
帽(mm)	12.95	12.95	11.80	11.68	10.85	9.85	8.80	8.00	7.20	6.20
容限	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.29
空膠囊單獨長度(本體)										
本體(mm)	22.20	22.20	20.22	20.19	18.35	16.40	15.15	13.45	12.10	9.30
容限	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.29
空膠囊外徑										
帽(mm)	9.91	8.58	8.56	7.65	7.64	6.96	6.39	5.85	5.33	4.91
本體(mm)	9.55	8.25	8.23	7.36	7.35	6.63	6.12	5.6	5.08	4.68

【0074】 如本文中所使用，「摻合均一度」係指固體之均質性且可表示一種樣品或多於一種樣品之平均值。

【0075】 如本文中所使用，「含量均一度」係指在調配之後單位劑型(例如膠囊)中戊苯那嗪含量之均質性。

【0076】 如本文中所使用，「分層取樣」係指一種有意地選擇來自

一批次或批料內不同位置或來自一種製程之不同階段或週期的單元以獲得樣品的方法。在一些實施例中，摻合物及劑量單位之分層取樣特定地靶向摻合器中或整個壓縮/填充操作中之位置，該等位置具有產生失敗含量均一度結果之較高風險。

【0077】 在各種實施例中，提供固體醫藥組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥學上可接受之鹽為二甲苯磺酸戊苯那嗪。

【0078】 在各種實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約20至160 mg範圍內之含量存在於固體醫藥組合物中。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約40 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約80 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約100 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約120 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約140 mg之含量存在。在一個實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約160 mg之含量存在。

【0079】 在一個實施例中，以單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪以至少30%重量比之含量存在於固體醫藥組合物之單位劑型中。在

一個實施例中，以單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪以至少35%重量比之含量存在。在一個實施例中，以單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪以至少38%重量比之含量存在。在一個實施例中，以單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪以至少40%重量比之含量存在。在一個實施例中，以單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪以至少45%重量比之含量存在。

【0080】 在一個實施例中，提供戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物呈適於經口投與之單位劑型。在一個實施例中，調配單位劑型用於每日一次投藥。在另一實施例中，調配單位劑型用於每日兩次、三倍或四次投藥。

【0081】 在一個實施例中，提供如在本文中所展示之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體醫藥組合物的單位劑型，其中該單位劑型呈膠囊形式。在一個實施例中，單位劑型為口服給藥產品。在一個實施例中，膠囊為0號或更小。在一個實施例中，膠囊為1號或更小。在一個實施例中，膠囊為2號或更小。在一個實施例中，膠囊為3號或更小。

【0082】 在一個實施例中，在USP漿式溶解方法2裝置及0.1 N HCl介質中在30分鐘時，如在本文中所展示之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體醫藥組合物的單位劑型膠囊具有至少80%溶解度。

【0083】 在另一實施例中，如在本文中所展示之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體醫藥組合物具有至少約0.5 mg/mL之體密度。在另一實施例中，如在本文中所展示之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體醫藥組合物具有至少約0.6 mg/mL之敲緊密度。在另一實施例中，在固體醫藥組合物中二甲苯磺酸戊苯那嗪具有小於100 μm 之d(0.9)粒度分佈。

【0084】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有1號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少80 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，戊苯那嗪80 mg單位劑型具有2號或更小之膠囊。在另一實施例中，戊苯那嗪80 mg單位劑型具有3號或更小之膠囊。

【0085】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有2號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少20 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，戊苯那嗪20 mg單位劑型具有3號或更小之膠囊。

【0086】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有2號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少40 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，戊苯那嗪40 mg單位劑型具有3號或更小之膠囊。

【0087】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其具有0號或更小之膠囊及如按游離鹼量測至少120 mg之戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，戊苯那嗪120 mg單位劑型具有1號或更小之膠囊。在另一實施例中，戊苯那嗪80 mg單位劑型具有2號或更小之膠囊。

【0088】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其含有具有至少35%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪。在另一實施例中，二甲苯磺酸戊苯那嗪具有至少38%之w/w%。在另一實施例中，二甲苯磺酸戊苯那嗪具有至少40%之w/w%。在另一實施例中，單位劑型進一步包含矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉

及硬脂酸鎂。

【0089】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合物之單位劑型，其含有具有約40%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪、具有約25%之w/w%的矽化微晶纖維素、具有約20%之w/w%的異麥芽酮糖醇、具有約5%之w/w%的經丙基甲基纖維素、具有約7.5%之w/w%的部分預糊化玉米澱粉及具有約2.5%之w/w%的硬脂酸鎂。

【0090】 亦提供包含本文所述之固體組合物之單位劑型。

【0091】 在一些實施例中，單位劑型具有在約99%與約100%之間的平均分層含量均一度，其中平均值之標準差小於約3.5%。

【0092】 在一些實施例中，單位劑型具有在約99%與約100%之間的平均分層含量均一度，其中平均值之標準誤差小於約3.5%。

【0093】 在一個實施例中，提供一種向有需要之個體經口投與單位劑型戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之方法。在一些實施例中，個體患有神經性或精神性疾病或病症。在一個實施例中，個體患有過動性運動障礙。在另一實施例中，過動性運動障礙為遲發性運動不能、妥瑞氏症候群、杭丁頓氏症或抽搐。

【0094】 在一些實施例中，過動性運動障礙為遲發性運動不能。在一些實施例中，過動性運動障礙為妥瑞氏症候群。在一些實施例中，過動性運動障礙為杭丁頓氏症。在一些實施例中，過動性運動障礙為抽搐。

【0095】 在一些實施例中，過動性運動障礙為與杭丁頓氏症相關聯之舞蹈病。在一些實施例中，過動性運動障礙為失調、舞蹈病、肌肉緊張不足、杭丁頓氏症、肌陣攣、不寧腿症候群或震顫。

【0096】 在一些實施例中，已確定患者患有22q11.2缺失症候群。

在一些實施例中，歸因於患者患有22q11.2缺失症候群，患者傾向於發展出精神性病症。在一些實施例中，已確定患者患有COMT單倍不足。在一些實施例中，歸因於患者患有COMT單倍不足，患者傾向於發展出精神性病症。

【0097】 在一些實施例中，神經性或精神性疾病或病症為過動性運動障礙、情緒障礙、躁鬱症、精神分裂症、情感性精神分裂症、情緒障礙中之躁症、情緒障礙中之抑鬱、難治性強迫症、與勒－奈二氏症候群相關聯之神經功能異常、與阿茲海默症相關聯之精神激動、X脆折症候群或X脆折相關震顫-失調症候群、自閉症譜系障礙、雷特症候群或舞蹈病-棘紅細胞增多症。

【0098】 在一個實施例中，提供藉由向患者投與治療有效量之如本文中所示之戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體藥物形式為有需要患者治療過動性運動障礙的方法。在另一實施例中，過動性運動障礙為遲發性運動不能、妥瑞氏症候群、杭丁頓氏症或抽搐。

【0099】 亦提供如本文所述之單位劑型，其用於為有需要患者治療神經性或精神性疾病或病症的方法。

【0100】 在操作本文所揭露之方法時，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽可在第一段時間期投與患者，隨後再於第二段時間期投與患者，其中戊苯那嗪或醫藥學上可接受之鹽在第一段時間期間的投與量比在第二段時間期間低。第一段時間期可為例如數日、數週或數月。在一個實施例中，第一段時間期為一週。當以經口單位劑型每日投與時，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽於第一單位劑型中之含量可為約40 mg。在一段時間(諸如一週)之後，接著可投與第二每日經口單位劑型。舉

例而言，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽於第二單位劑型中之含量可為約80 mg。

【0101】 在一個實施例中，提供一種套組，其具有與投藥說明書組合之複數個戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體醫藥組合物的經口單位劑型。

【0102】 在一個實施例中，提供一種套組，其具有與投藥說明書組合之複數個戊苯那嗪或二甲苯磺酸戊苯那嗪之固體組合物的經口單位劑型。

【0103】 在一個實施例中，根據圖1提供用於製造二甲苯磺酸戊苯那嗪之單位劑型的方法。

【0104】 亦提供一種用於製備戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體組合物的方法，其中該方法包含：

- a) 使戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種水不溶性填充劑及至少一種水溶性稀釋劑之摻合物經過粉碎；
- b) 將步驟a)之產物與至少一種黏合劑及至少一種崩解劑摻合；
- c) 測定步驟b)之產物的摻合均一度；及
- d) 僅當摻合均一度符合製造戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之固體醫藥組合物的預定標準時才將步驟b)之產物與至少一種潤滑劑摻合。

【0105】 在一些實施例中，方法進一步包含以下步驟：e) 測定步驟d)之產物的密度及/或粒度分佈；及f) 僅當密度及/或粒度分佈符合預定標準時才使步驟d)之產物經過乾式造粒法製成戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒。

【0106】 在一些實施例中，方法進一步包含以下步驟：g) 測定步驟

f)之產物的密度及/或粒度分佈；及h)僅當密度及/或粒度分佈符合預定標準時才將步驟f)之顆粒與至少一種潤滑劑摻合。

【0107】 在一些實施例中，方法進一步包含以下步驟：i)測定步驟h)之產物的密度及/或摻合均一度；及j)僅當密度及/或摻合均一度符合預定標準時才將步驟h)之產物囊封製成包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的單位劑型。

【0108】 在一些實施例中，方法進一步包含以下步驟：測定單位劑型之崩解及/或含量均一度。

【0109】 用於測定崩解、含量均一度、密度、粒度分佈及摻合均一度之方法為此項技術中已知的，包括描述於以下中之方法：美國藥典 (U.S. Pharmacopeia；「USP」)905 (Uniformity of Dosage Units (2016))；USP 711 (Dissolution (2011))；USP 616 (Bulk Density and Tapped Density of Powders (2015))；USP 429 (Light Diffraction Measurement of Particle Size (2016))；及 USP 701 (Disintegration (2016))，出於所有目的其各者以引用之方式併入本文中。

【0110】 亦提供一種用於製備包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型的方法，其中該方法包含：將如本文所述之固體組合物囊封，以製造包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的單位劑型。

【0111】 亦提供一種用於製備包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型的方法，其中該方法包含：將已潤滑之摻合物囊封製成包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的固體組合物，其中該已潤滑之摻合物包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之顆粒及至少一種潤滑劑。

【0112】 在一些實施例中，藉由包含以下步驟之方法製備已潤滑之

摻合物：將至少一種潤滑劑與戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒摻合，以製造已潤滑之摻合物。

【0113】 在一些實施例中，藉由包含以下步驟之方法製備戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒：將摻合物以乾式造粒法製成戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒。在一些實施例中，摻合物之乾式造粒法包括由摻合物藉由重力饋送通過輥壓機。

【0114】 在一些實施例中，藉由包含以下步驟之方法製備摻合物：將至少一種潤滑劑與顆粒內摻合物摻合以製造摻合物。

【0115】 在一些實施例中，藉由一種方法製備顆粒內摻合物，該方法包含將預摻合物與至少一種崩解劑及至少一種黏合劑摻合以製造顆粒內摻合物。

【0116】 在一些實施例中，藉由包含以下步驟之方法製備預摻合物：將戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種水不溶性的填充劑及至少一種水溶性稀釋劑摻合以製造預摻合物。

【0117】 亦提供一種用於製備包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型的方法，其中該方法包含：

製備戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽於至少一種水不溶性填充劑及至少一種水溶性稀釋劑中之分散液以製造預摻合物；

將該預摻合物與一或多種賦形劑摻合以製造摻合物；

由該摻合物造粒製成造粒摻合物；

視情況將該造粒摻合物與一或多種賦形劑摻合以製造已潤滑之摻合物；及

將該已潤滑之摻合物囊封。

【0118】亦提供包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的單位劑型，其藉由本文所述之方法中之任一者製備。

【0119】亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有至少約0.5 mg/mL之體密度。

【0120】亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有至少約0.6 mg/mL之敲緊密度。

【0121】亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有小於100 μm 之d(0.9)粒度分佈。

【0122】亦提供一種固體組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中該摻合均一度之相對標準差小於約2%。在一些實施例中，固體組合物具有在約95%與約105%之間的摻合均一度，其中摻合均一度之相對標準差小於約2%。

【0123】亦提供一種戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的固體組合物，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中摻合均一度之標準差小於約2%。在一些實施例中，固體組合物具有在約95%與約105%之間的摻合均一度，其中摻合均一度之標準差小於約2%。

【0124】在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以在約20至160 mg範圍內之含量存在。在一些實施例中，

如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg之含量存在。在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約40 mg之含量存在。在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg之含量存在。在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約80 mg之含量存在。在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約120 mg之含量存在。在一些實施例中，如按游離鹼量測，戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽以約160 mg之含量存在。

【0125】 在一些實施例中，如藉由游離鹼量測，固體組合物以至少約35% w/w之含量包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，如藉由游離鹼量測，固體組合物以至少約38% w/w之含量包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，如藉由游離鹼量測，固體組合物以至少約40% w/w之含量包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，如藉由游離鹼量測，固體組合物以至少約45% w/w之含量包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，如藉由游離鹼量測，固體組合物以約40% w/w之含量包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽。

【0126】 在一些實施例中，戊苯那嗪之醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，戊苯那嗪之醫藥學上可接受之鹽為二甲苯磺酸戊苯那嗪。

【0127】 在一些實施例中，固體組合物包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由乾式造粒法製備顆粒。在一些實施例中，藉由輥壓製備顆粒。

【0128】 在一些實施例中，固體組合物包含戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑與至少一種潤滑劑的摻合物。

【0129】 在一些實施例中，至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為至少一種潤滑劑。在一些實施例中，固體組合物以在約0.25%與約5%w/w之間的量包含至少一種潤滑劑。在一些實施例中，固體組合物以約2.5%w/w之量包含至少一種潤滑劑。在一些實施例中，至少一種潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、滑石、澱粉及發煙矽石(二氧化矽)。在一些實施例中，至少一種潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0130】 在一些實施例中，至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為至少一種崩解劑。在一些實施例中，至少一種崩解劑以在約1%與約10%w/w之間的量存在，諸如在約2%與約9%之間、諸如在約3%與約8%之間、諸如在約4%與約8%之間、諸如在約5%與約8%之間、諸如在約6%與約8%之間、諸如在約7%與約8%之間。在一些實施例中，至少一種崩解劑以約7.5% w/w之量存在。在一些實施例中，至少一種崩解劑係選自澱粉、褐藻酸、羥基乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素、交聯聚維酮、纖維素及碳酸鹽起泡系統。在一些實施例中，至少一種崩解劑為澱粉。

【0131】 在一些實施例中，至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為至少一種黏合劑。在一些實施例中，至少一種黏合劑以在約0.5%與約5%w/w之間的量存在，諸如在約2與約5%之間、諸如在約3%與約5%之間、諸如在約4%與約5%之間。在一些實施例中，至少一種黏合劑以約5% w/w之量存在。在一些實施例中，至少一種黏合劑係選自羥丙甲纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、天然膠(例如阿拉伯樹膠)、微晶纖維素、甲基纖維

素、乙基纖維素、蔗糖、澱粉及明膠。在一些實施例中，至少一種黏合劑為羥丙甲纖維素。

【0132】 在一些實施例中，至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為至少一種水溶性稀釋劑。在一些實施例中，至少一種水溶性稀釋劑以在約20%與約95% w/w之間的量存在，諸如在約20%與約80%之間、諸如在約20%與約60%之間、諸如在約20%與約40%之間。在一些實施例中，至少一種水溶性稀釋劑以約20% w/w之量存在。在一些實施例中，至少一種水溶性稀釋劑係選自乳糖、甘露糖醇、異麥芽酮糖醇、蔗糖、葡萄糖及山梨糖醇。在一些實施例中，至少一種水溶性稀釋劑為異麥芽酮糖醇。

【0133】 在一些實施例中，至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為至少一種水不溶性填充劑。在一些實施例中，至少一種不溶性填充劑以在約20%與約95% w/w之間的量存在，諸如在約20%與約80%之間、諸如在約20%與約60%之間、諸如為約20%與約40%之間。在一些實施例中，至少一種不溶性填充劑以約25% w/w之量存在。在一些實施例中，至少一種水溶性填充劑係選自微晶纖維素、澱粉、二水合磷酸二鈣及碳酸鈣。在一些實施例中，至少一種水溶性填充劑為微晶纖維素。

【0134】 在一些實施例中，固體組合物為固體醫藥組合物。

【0135】 亦提供包含本文所述之固體組合物的口服給藥產品。

【0136】 亦提供由戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之固體組合物製備的單位劑型，其中該固體組合物具有至少約0.5 mg/mL之體密度。

【0137】 亦提供由戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之固體組合物製備的單位劑型，其中該固體組合物

具有至少約0.6 mg/mL之敲緊密度。

【0138】亦提供由戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之固體組合物製備的單位劑型，其中該固體組合物具有小於100 μm 之d(0.9)粒度分佈。

【0139】亦提供由戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之固體組合物製備的單位劑型，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中摻合均一度之相對標準差小於約2%。

【0140】亦提供由戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之固體組合物製備的單位劑型，其中該固體組合物具有在約90%與約110%之間的摻合均一度，其中摻合均一度之標準差小於約2%。

【0141】在一個實施例中，提供一種組合物，其具有戊苯那嗪或其醫藥學上可接受之鹽、矽化微晶纖維素、異麥芽酮糖醇、羥丙基甲基纖維素、部分預糊化玉米澱粉及硬脂酸鎂。在另一實施例中，組合物具有用於單位劑量製造之適當特性，包括去黏聚、顆粒流、摻合、均一度、壓縮、囊封特徵、乾式造粒參數及顆粒特徵。

【0142】顆粒及最終已潤滑之摻合物之物理特性包括體密度及敲緊密度、flowdex及粒度分佈(PSD)。在一個實施例中，組合物具有最終已潤滑之摻合物之摻合均一度、囊封填充重量均一度及溶解特徵及含量均一度。藉由充分去黏聚及隨後將原料藥分散在異麥芽酮糖醇及矽化微晶纖維素稀釋劑中製備劑量單位之含量及均一度。不當處理參數可導致不良顆粒流及可壓縮性，其可影響囊封。

【0143】 在將水分曝露減至最少之受控環境下進行摻合。不充分摻合可影響劑量單位之含量及均一度。用疏水性硬脂酸鎂過度摻合可影響溶解。

【0144】 本文所述之各種及每一製程、方法、組合物或用途視情況包括限制「其中口服劑型不為包含與羥丙甲纖維素、異麥芽酮糖醇、硬脂酸鎂、預糊化澱粉及矽化微晶纖維素組合之80 mg戊苯那嗪游離鹼的膠囊」。

【0145】 本文所述之各種及每一製程、方法、組合物或用途視情況包括限制「其中口服劑型不為包含與膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、甘露糖醇及預糊化澱粉組合之40 mg戊苯那嗪游離鹼的膠囊」。

【0146】 本文所述之各種及每一製程、方法、組合物或用途視情況包括限制「其中口服劑型不為包含與甘露糖醇、部分預糊化玉米澱粉、發煙矽石及硬脂酸鎂組合之80 mg戊苯那嗪游離鹼的膠囊」。

【0147】 本文所述之各種及每一製程、方法、組合物或用途視情況包括限制「其中口服劑型不為包含與甘露糖醇、部分預糊化玉米澱粉、發煙矽石及硬脂酸鎂組合之40 mg戊苯那嗪游離鹼的膠囊」。

【0148】

實例

實例1

含有80mg戊苯那嗪之膠囊的製備

可根據以下給出之程序製備含有80 mg戊苯那嗪(如按游離鹼量測)之膠囊，且例示性錠劑之補給列於表2中。圖1中展示80 mg戊苯那嗪膠囊之製造製程的流程圖，其包含低剪應力(翻轉)摻合、篩選、輥壓及囊封之單

元操作。

表2

組分	80mg膠囊中之數量		功能
	(毫克/ 膠囊)	% (w/w)	
二甲苯磺酸戊苯那嗪	145.80	40.0	活性劑
矽化微晶纖維素	91.25	25.0	稀釋劑
異麥芽酮糖醇	73.00	20.0	稀釋劑
部分預糊化玉米澱粉	27.38	7.5	崩解劑
羥丙基甲基纖維素	18.25	5.0	黏合劑
硬脂酸鎂	9.12	2.5	潤滑劑
總膠囊填充重量	364.80	100.00	-
硬明膠膠囊-1號	1	-	殼

【0149】 根據表2中之量稱量二甲苯磺酸戊苯那嗪、矽化微晶纖維素(USP)、異麥芽酮糖醇(USNF)、部分預糊化玉米澱粉(USNF)、羥丙基甲基纖維素(USNF)及硬脂酸鎂(USNF)。

【0150】

糊牆紙(Wallpapering)：

將異麥芽酮糖醇經配備有813 μm或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱(tote bin)以用於摻合。隨後摻合經篩選異麥芽酮糖醇組分。

【0151】

預摻合及篩選：

將以下組分經配備有約813 μm或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱中：

- a. 二甲苯磺酸戊苯那嗪
- b. 矽化微晶纖維素(「SMCC」)

【0152】 隨後摻合組分。

【0153】

離團(Delumping)：

將摻合物經配備有約813 μm 或等效圓孔篩網之緩衝槽真空轉移。

【0154】

預摻合2號：

再次摻合經篩選組分。

【0155】

顆粒內摻合：

隨後將以下組分經配備有約813 μm 或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱中：

- a. 部分預糊化玉米澱粉
- b. 羥丙基甲基纖維素

【0156】 隨後摻合組分。不充分之去黏聚及隨後原料藥在異麥芽酮糖醇及SMCC稀釋劑中的分散可潛在影響劑量單位之含量及均一度。

【0157】

潤滑劑摻合：

將硬脂酸鎂手動篩選(約1 mm篩)(基於預先潤滑之摻合物產率限制98%按需要調節顆粒內數量)至打開搬運箱中以用於摻合。隨後摻合組分。此步驟之所要的輸出為改良之流動性以及增加之體密度及敲緊密度及改良之粒度分佈。

【0158】

輥壓：

隨後將摻合物重力饋送通過具有0.8至1.0 mm磨篩之輥壓機。摻合物特徵為考慮在囊封期間摻合物處置之良好程度的重要因素。不當處理參數可導致不良顆粒流及可壓縮性，其影響囊封。API及賦形劑之高溶解度不應影響溶解。相比於初始顆粒內摻合物特性，所有輥壓摻合物展示改進，其支持較好膠囊重量均一度。

【0159】

最終潤滑劑摻合：

將硬脂酸鎂手動篩選(約1 mm篩)(基於預先潤滑之摻合物產率限制98%按需要調節數量)至打開搬運箱中以用於摻合。隨後摻合組分。此步驟之所要的輸出為用於囊封之均一且自由流動之潤滑最終摻合物。不充分摻合可影響劑量單位之含量及均一度。用疏水性硬脂酸鎂過度摻合可影響溶解。在將水分曝露減至最少之受控環境下進行摻合。

【0160】

囊封：

將已潤滑之摻合物轉移至自動囊封機且囊封成1號膠囊。不當囊封設備設定可影響經填充膠囊殼外觀。膠囊填充重量可影響含量及劑量均一度。膠囊填充塞壓縮可影響溶解度及填充重量/含量均一度。

【0161】 在將水分曝露減至最少之受控環境下進行囊封。

【0162】 進行囊封產品之除塵及金屬偵測，且檢查產品之重量。

【0163】

實例2

具有先前技術調配物之80mg戊苯那嗪膠囊之製備

80 mg劑量調配物策略嘗試使用已知40 mg膠囊直接囊封調配物。作

出努力以用兩倍40 mg粉末摻合物之量填充0號膠囊以得到80 mg濃度膠囊，如表3中所示。

表3

組分	80mg膠囊中之數量		功能
	(毫克/ 膠囊)	% (w/w)	
二甲苯磺酸戊苯那嗪	146.0	28.21	活性劑
甘露糖醇	320.0	61.82	稀釋劑
部分預糊化玉米澱粉	40.0	7.73	崩解劑
發煙矽石	6.4	1.24	助滑劑
硬脂酸鎂	2.4	1.00	潤滑劑
總膠囊填充重量	517.6	100.00	-
硬明膠膠囊-0號	1	-	殼

【0164】 根據表3中之量稱量二甲苯磺酸戊苯那嗪、甘露糖醇(USP)、部分預糊化玉米澱粉(USNF)、發煙矽石(USNF)及硬脂酸鎂(USNF)。甘露糖醇之一部分(1/4)經配備有約0.8 mm或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱中以用於摻合。隨後摻合經篩選甘露糖醇組分。

【0165】

預摻合及篩選：

將以下組分經配備有約0.8 mm或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱中：

- a.二甲苯磺酸戊苯那嗪
- b.發煙矽石
- c.部分預糊化玉米澱粉
- d.剩餘甘露糖醇(3/4) - (對此分率進行甘露糖醇重量之調節以補償DS測定)

【0166】 摻合組分且隨後將其轉移至聚乙烯(PE)袋中。將預摻合物經配備有約0.8 mm或等效圓孔篩網之篩分磨轉移至搬運箱中以用於摻合。

【0167】

最終潤滑劑摻合：

將硬脂酸鎂(基於預先潤滑之摻合物產率限制98%按需要調節數量)手動篩選(約1 mm篩)至打開搬運箱中以用於摻合。隨後摻合組分。

【0168】

囊封：

填充0號膠囊之努力不成功。不可能將足夠粉末壓縮成將適配至0號膠囊殼中之壓塊。

【0169】 可組合上述各種實施例以提供另外實施例。本說明書中所提及及/或本申請資料表單中所列出之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利出版物均以全文引用之方式併入本文中。若需要可修改實施例之態樣以採用各種專利、申請案及公開案之概念以提供又另外的實施例。

【0170】 可鑒於以上實施方式來對實施例進行此等及其他變化。一般而言，在以下申請專利範圍中，所用術語不應解釋為將申請專利範圍限於本說明書及申請專利範圍中所揭示之特定實施例，而應解釋為包括所有可能之實施例連同該等申請專利範圍有權要求的等效物之全部範疇。相應地，申請專利範圍不受本發明限制。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種固體醫藥組合物，其包含：
二甲苯磺酸戊苯那嗪(valbenazine ditosylate)；
矽化微晶纖維素；
異麥芽酮糖醇；
羥丙基甲基纖維素；
部分預糊化玉米澱粉；及
硬脂酸鎂；

其中，以該固體醫藥組合物之重量計，該二甲苯磺酸戊苯那嗪係以至少30重量%之含量存在於該固體醫藥組合物中。

【第2項】

如請求項1之固體醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物具有至少0.5 mg/mL之體密度。

【第3項】

如請求項1之固體醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物具有至少0.6 mg/mL之敲緊密度。

【第4項】

如請求項1之固體醫藥組合物，其中該二甲苯磺酸戊苯那嗪具有小於100 μm 之d(0.9)粒度分佈。

【第5項】

如請求項1之固體醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物係呈適於經口投與之單位劑型。

【第6項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中以該單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以至少35重量%之含量存在。

【第7項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中以該單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以至少38重量%之含量存在。

【第8項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中以該單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以至少40重量%之含量存在。

【第9項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中以該單位劑型之總重量計，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以至少45重量%之含量存在。

【第10項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以在約20至160 mg範圍內之含量存在。

【第11項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約20 mg之含量存在。

【第12項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約40 mg之含量存在。

【第13項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊

苯那嗪係以約60 mg之含量存在。

【第14項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約80 mg之含量存在。

【第15項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約100 mg之含量存在。

【第16項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約120 mg之含量存在。

【第17項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中如按游離鹼量測，二甲苯磺酸戊苯那嗪係以約160 mg之含量存在。

【第18項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中該單位劑型經調配用於每日一次給藥。

【第19項】

如請求項5之固體醫藥組合物，其中該單位劑型呈膠囊形式。

【第20項】

如請求項19之固體醫藥組合物，其中該膠囊形式包含0號或更小之膠囊。

【第21項】

如請求項19之固體醫藥組合物，其中該膠囊形式包含1號膠囊。

【第22項】

一種口服給藥產品，其包含如請求項1至21中任一項之固體醫藥組合物。

【第23項】

一種單位劑型，其包含如請求項1至21中任一項之固體醫藥組合物。

【第24項】

一種如請求項1至21中任一項之固體醫藥組合物之單位劑型，其包含：

具有約40%之w/w%的二甲苯磺酸戊苯那嗪；

具有約25%之w/w%的矽化微晶纖維素；

具有約20%之w/w%的異麥芽酮糖醇；

具有約5%之w/w%的羥丙基甲基纖維素；

具有約7.5%之w/w%的部分預糊化玉米澱粉；及

具有約2.5%之w/w%的硬脂酸鎂。

【第25項】

一種如請求項22之口服給藥產品用於製造藥物之用途，該藥物係用於有需要之患者以治療神經性或精神性疾病或病症。

【第26項】

如請求項25之用途，其中該神經性或精神性疾病或病症為過動性運動障礙、情緒障礙、躁鬱症、精神分裂症、情感性精神分裂症、情緒障礙中之躁症、情緒障礙中之抑鬱、難治性強迫症、與勒-奈二氏症候群相關聯之神經功能異常、與阿茲海默症相關聯之精神激動、X脆折症候群或X脆折相關震顫-失調症候群、自閉症譜系障礙、雷特症候群或舞蹈病-棘紅

細胞增多症。

【第27項】

如請求項25之用途，其中該神經性或精神性疾病或病症為過動性運動障礙。

【第28項】

如請求項27之用途，其中該過動性運動障礙為遲發性運動不能。

【第29項】

如請求項27之用途，其中過動性運動障礙為杭丁頓氏症。

【第30項】

如請求項27之用途，其中該過動性運動障礙為與杭丁頓氏症相關聯之舞蹈病。

【第31項】

如請求項27之用途，其中該過動性運動障礙為失調、舞蹈病、肌肉緊張不足、杭丁頓氏症、肌陣攣、不寧腿症候群或震顫。

【第32項】

如請求項27之用途，其中該過動性運動障礙為舞蹈病。

【第33項】

一種如請求項23之單位劑型用於製造藥物之用途，該藥物係用於有需要之患者以治療神經性或精神性疾病或病症。

【第34項】

如請求項33之用途，其中該神經性或精神性疾病或病症為過動性運動障礙、情緒障礙、躁鬱症、精神分裂症、情感性精神分裂症、情緒障礙中之躁症、情緒障礙中之抑鬱、難治性強迫症、與勒-奈二氏症候群相關

聯之神經功能異常、與阿茲海默症相關聯之精神激動、X脆折症候群或X脆折相關震顫-失調症候群、自閉症譜系障礙、雷特症候群或舞蹈病-棘紅細胞增多症。

【第35項】

如請求項33之用途，其中該神經性或精神性疾病或病症為過動性運動障礙。

【第36項】

如請求項35之用途，其中該過動性運動障礙為遲發性運動不能。

【第37項】

如請求項35之用途，其中過動性運動障礙為杭丁頓氏症。

【第38項】

如請求項35之用途，其中該過動性運動障礙為與杭丁頓氏症相關聯之舞蹈病。

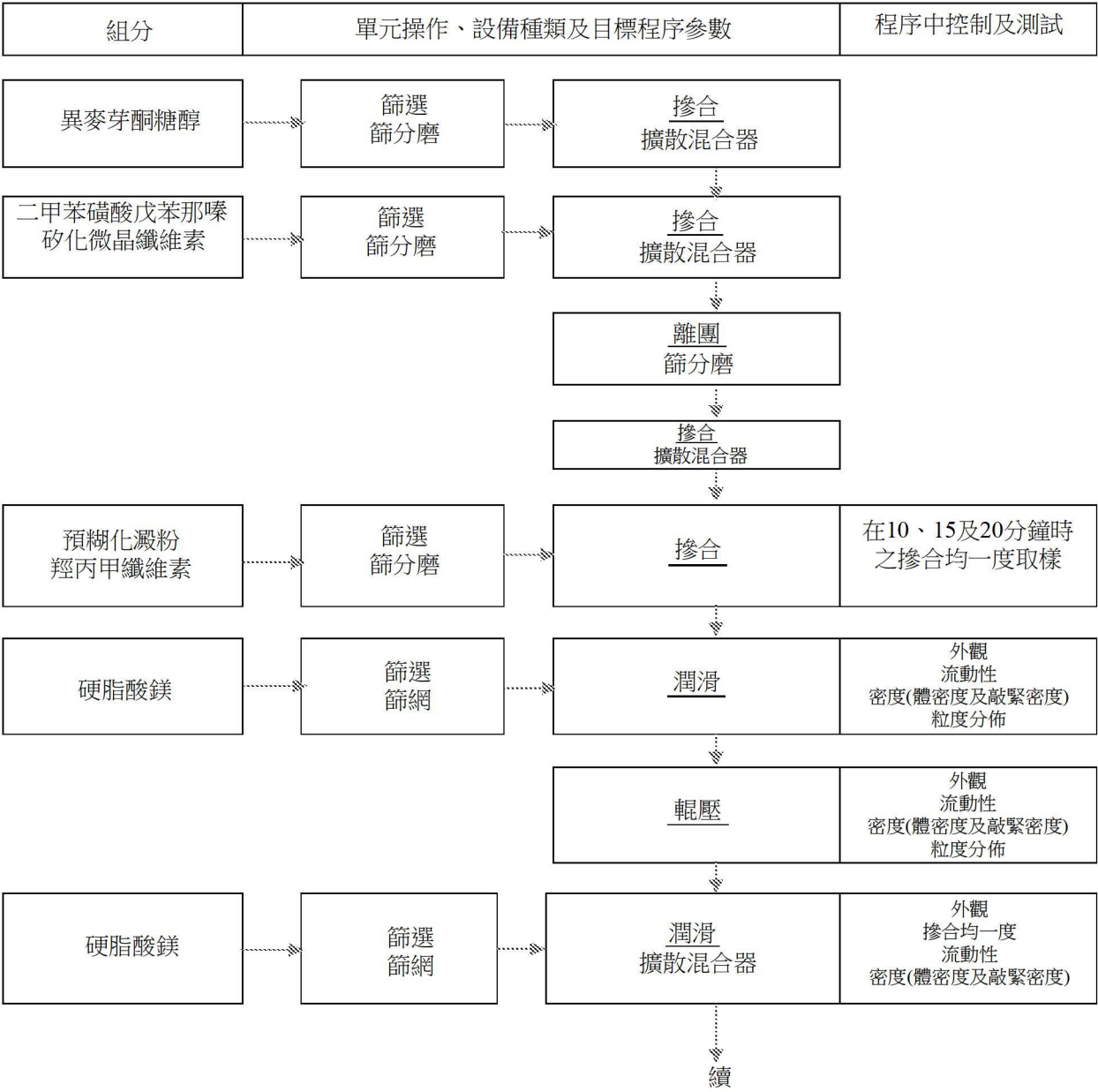
【第39項】

如請求項35之用途，其中該過動性運動障礙為失調、舞蹈病、肌肉緊張不足、杭丁頓氏症、肌陣攣、不寧腿症候群或震顫。

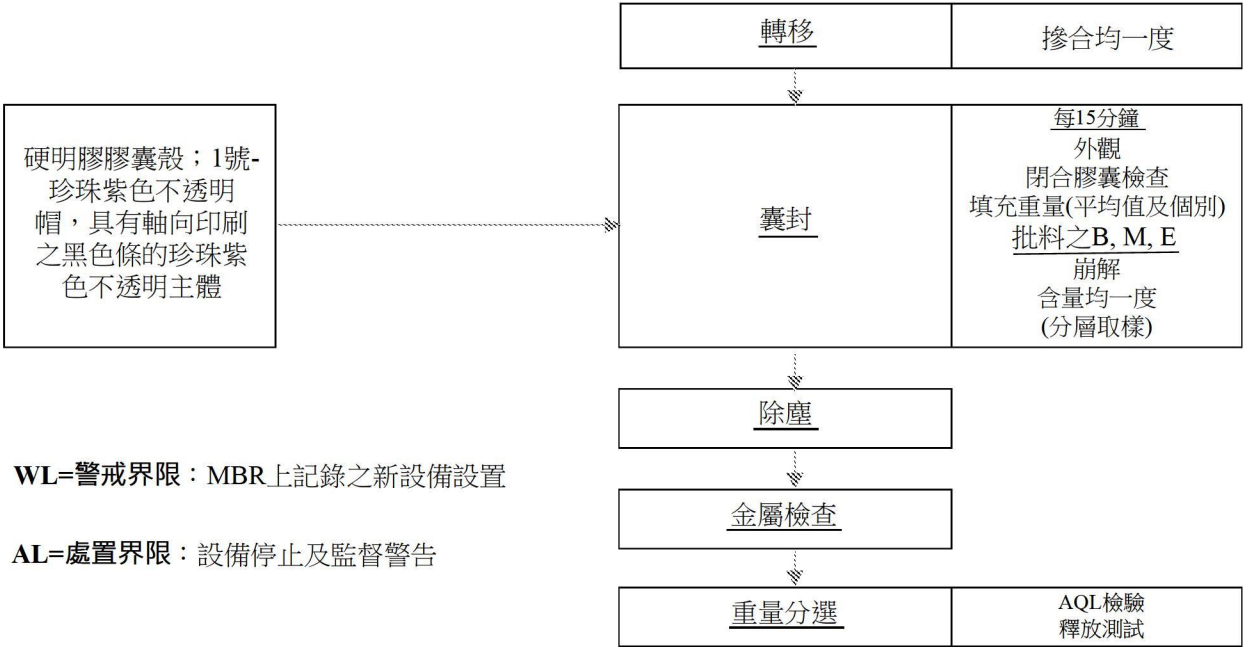
【第40項】

如請求項35之用途，其中該過動性運動障礙為舞蹈病。

【發明圖式】



【圖1】



【圖1】(續)