



(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 I869410 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：109119483

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 10 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/194 (2006.01)**A61K33/06 (2006.01)**A61K9/22 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/06/10 美國

62/859,595

2019/10/31 美國

62/929,024

(71) 申請人：愛爾蘭商龐賽德萊昂健康公司 (愛爾蘭) PONCE DE LEON HEALTH DESIGNATED ACTIVITY COMPANY (IE)

愛爾蘭

(72) 發明人：佩瑞拉 大衛 尤金 PEREIRA, DAVID EUGENE (US)；柯納 蘇瑪納 KONAR, SUMANA (IN)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2005/0106246A1

WO 2018/200736A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 84 頁

(54) 名稱

 α -酮戊二酸鹽之持續釋放組合物

(57) 摘要

本發明在某些實施例中描述 α -酮戊二酸鹽之持續釋放組合物。

In certain embodiments, sustained-release compositions of alpha- ketoglutarate are described herein.



I869410

【發明摘要】

【中文發明名稱】

α -酮戊二酸鹽之持續釋放組合物

【英文發明名稱】

SUSTAINED-RELEASE COMPOSITIONS OF ALPHA-KETOGLUTARATE

【中文】

本發明在某些實施例中描述 α -酮戊二酸鹽之持續釋放組合物。

【英文】

In certain embodiments, sustained-release compositions of alpha-ketoglutarate are described herein.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

α -酮戊二酸鹽之持續釋放組合物

【英文發明名稱】

SUSTAINED-RELEASE COMPOSITIONS OF ALPHA-KETOGLUTARATE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 α -酮戊二酸為一種重要生物分子，其為克氏循環(Krebs cycle)中之關鍵中間物、氮轉運體及分子氧化中之共用物質。 α -酮戊二酸陰離子在代謝中(主要在好氧生物中)起關鍵作用。 α -酮戊二酸之鈣鹽(Ca-AKG)為 α -酮戊二酸陰離子之重要來源。當前可獲得的Ca-AKG被調配用於立即釋放。已出乎意料地發現，當 α -酮戊二酸釋放於胃中或過早釋放於上胃腸(GI)道中時， α -酮戊二酸之總生物可用性為可變的且較低，導致給藥指導較不可預測且臨床結果較不可預測。需要Ca-AKG之替代性調配物。

【發明內容】

【0002】已發現Ca-AKG之控制釋放型、持續釋放型及/或延遲釋放型調配物。本文描述 α -酮戊二酸之調配物，其具有經調節之釋放特徵，包括控制釋放、持續釋放及/或延遲釋放特徵。在本發明之一個說明性實施例中，本文描述包含以下之組合物

- (a)治療有效量之 α -酮戊二酸鈣，及
- (b)控制釋放基質。

說明性地，該組合物之特徵在於、能夠提供或經設計以提供如下 α -酮戊二酸鈣之釋放速率，該速率不超過在預定時間段內或在預定時間段期間在無任何控制釋放基質下調配的一或多種 α -酮戊二酸鈣組合物之 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的90%。在無任何控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之說明性實例包括但不限於Simplexa™及Klaire Labs™。

【0003】 在另一實施例中，本文亦揭示包含 α -酮戊二酸鈣及一或多種選自由以下組成之群的試劑之組合物：界面活性劑、防腐劑、調味劑、維生素、抗氧化劑、甜味劑及其組合。

【0004】 在另一實施例中，本文亦揭示包含以下之組合物：

525 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；

一或多種釋放調節劑；

且視情況進一步包含以下中之一或多者：異麥芽酮糖醇、植物蠟(巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟)、硬脂酸、硬脂酸鎂及二氧化矽。

【0005】 在另一實施例中，本文亦揭示包含以下之組合物：

500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；

450 mcg棕櫚酸視黃酯；

一或多種釋放調節劑；

且視情況進一步包含以下中之一或多者：異麥芽酮糖醇、植物蠟(巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟)、硬脂酸、硬脂酸鎂及二氧化矽。

【0006】 在另一實施例中，本文亦揭示包含以下之組合物：

500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；

12.5 mcg (500 IU)膽鈣化醇；

一或多種釋放調節劑；

且視情況進一步包含以下中之一或多者：異麥芽酮糖醇、植物蠟(巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟)、硬脂酸、硬脂酸鎂及二氧化矽。

【0007】應理解，在本文所描述之調配物中，此類釋放調節劑可用於控制、延遲或維持Ca-AKG釋放，或控制、延遲或維持Ca-AKG與組合物中之一或多種額外組分之組合(諸如Ca-AKG與一或多種維生素之組合)的釋放。

【實施方式】

【0008】在以下條項中描述本發明之示意性實施例：

一種包括單位劑量或劑型之組合物，該組合物包含(a)治療有效量之 α -酮戊二酸鈣及(b)控制釋放基質。

【0009】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該控制釋放基質包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0010】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該羥丙基甲基纖維素(HPMC)係選自由以下組成之群：數目平均分子量為約22,000-30,000、約68,000-95,000、約115,000-150,000及約220,000-300,000之HPMC及其組合。

【0011】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該控制釋放基質包含數目平均分子量為約68,000-95,000之HPMC。

【0012】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該控制釋放基質包含數目平均分子量為約115,000-150,000之HPMC。

【0013】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中控制釋放基質包含數目平均分子量在約68,000-95,000與約115,000-150,000之間的HPMC。

【0014】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中 α -酮戊二酸鈣之量為以該組合物之總重量計約30%至約65%；以該組合物之總重量計約40%至約65%；以該組合物之總重量計約40%至約60%；或以該組合物之總重量計約45%至約55%。

【0015】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中以該組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%或約65%。

【0016】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含約250至約1000 mg α -酮戊二酸鈣、約350至約1000 mg α -酮戊二酸鈣、約400至約1000 mg α -酮戊二酸鈣、約400至約900 mg α -酮戊二酸鈣、約400至約800 mg α -酮戊二酸鈣、約400至約700 mg α -酮戊二酸鈣或約400至約600 mg α -酮戊二酸鈣。

【0017】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含約400 mg α -酮戊二酸鈣；約425 mg α -酮戊二酸鈣；約450 mg α -酮戊二酸鈣；約500 mg α -酮戊二酸鈣；約525 mg α -酮戊二酸鈣；約550 mg α -酮戊二酸鈣；約575 mg α -酮戊二酸鈣；或約600 mg α -酮戊二酸鈣。

【0018】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含約5%鈣營養值；約6%鈣營養值；約7%鈣營養值；約8%鈣營養值；約9%鈣營養值；約10%鈣營養值；約11%鈣營養值；約12%鈣營養值；約13%鈣營養值；約14%鈣營養值；約15%鈣營養值；約16%鈣營養值；約17%鈣營養值；約18%鈣營養值；約19%鈣營養值；約20%鈣營養值。

【0019】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其

包含一或多種選自由以下組成之群的賦形劑：一或多種稀釋劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑及懸浮劑以及其組合。

【0020】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含微晶纖維素；其中該微晶纖維素之量為以該組合物之總重量計約14%至約27%；以該組合物之總重量計約17%至約23%；以該組合物之總重量計約17%至約22%；以該組合物之總重量計約17%至約20%。

【0021】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含單水合乳糖；該單水合乳糖之量為以該組合物之總重量計約6%至約19%；以該組合物之總重量計約8%至約17%；以該組合物之總重量計約10%至約15%；以該組合物之總重量計約11%至約14%。

【0022】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含一或多種潤滑劑；其中該潤滑劑為硬脂酸鎂；其中硬脂酸鎂之量為以組合物之總重量計約1%至約5%；以組合物之總重量計約1%至約3%；以組合物之總重量計約2%至約4%。

【0023】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含一或多種崩解劑；其中該崩解劑為二氧化矽；其中二氧化矽之量為以組合物之總重量計約1%至約5%；以組合物之總重量計約1%至約3%；以組合物之總重量計約2%至約4%。

【0024】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含甜味劑；其中該甜味劑為異麥芽酮糖醇。

【0025】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含蠟，其中該蠟為巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟。

【0026】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物，其

包含一或多種選自由以下組成之群的試劑：界面活性劑、防腐劑、調味劑、維生素、抗氧化劑及甜味劑。

【0027】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物包含一或多種維生素或其類似物或衍生物；其中該維生素為菸鹼醯胺核糖苷(NR)；其中該維生素為菸鹼醯胺單核苷酸(NMN)。

【0028】如前述條項中任一項之包括單位劑量或劑型之組合物包含抗氧化劑；其中該抗氧化劑為黃蘆素(fisetin)。

【0029】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該組合物之特徵在於 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約90%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約70%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約60%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約50%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約40%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約45%或更小；為不受控或在無控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物之釋放速率的約30%或更小。

【0030】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中該組合物之特徵在於如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約0.5與約2小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約30%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶

解介質中在約0.5與約1.5小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約25%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約1小時之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約25%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約1小時之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約20%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約4與約8小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約60%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約8小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約60%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約4與約6小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約60%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約6小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約60%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約10與約11小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約75%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉

之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約10小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約75%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約9與約11小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約75%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約9小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約75%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約12與約15小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約90%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約12與約14小時之間的時間後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約90%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約13小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約90%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl；如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約12小時之時間之後 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約90%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0031】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中 α -酮戊二酸鈣為單水合 α -酮戊二酸鈣。

【0032】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其包含525 mg單水合 α -酮戊二酸鈣。

【0033】如前述條項之包括單位劑量或劑型之組合物，其中劑量單元經設計以用於經口投與；劑量單元為錠劑；劑量單元為膠囊。

【0034】對自然衰老及衰老相關疾病之藥理學治療及預防已由於用於此目的之藥劑所需之嚴格特徵而在某種程度上給醫學界帶來挑戰。衰老患者群體給生物可用、無毒性且缺乏長期副作用之藥理學療法造成異常高的負擔。預防需要對可能處於罹患衰老相關病症之風險中但未經歷或經歷輕度症狀之患者進行治療，需要不損害現有健康之藥劑。對患有現有年齡相關疾病之患者的治療無毒性有較高要求，以便不使現有健康狀況加重。此外，治療或預防衰老相關病症一般而言可能需要用藥劑進行多年治療，因此需要此類藥劑不具有對器官系統之累積毒性或長期不利作用。

【0035】新近發現表明，衰老係由動物中運作之分子程式來驅動，而並非簡單地由分子損傷之積累驅動。旨在闡明衰老之分子機制之人類及模型生物體之研究已表明廣泛保存之長壽路徑之存在。各種研究已表明，膳食限制、禁食或熱量限制可增加不同生物體範圍內(包括本文所描述之整個主要模型系統)之壽命且延遲多個年齡相關表型出現。

【0036】詳言之，mTOR信號傳導路徑已作為中心促衰老路徑出現，該中心老化路徑由於酵母、線蟲及果蠅中膳食限制之促長壽作用而受到抑制。回應於養分耗盡，mTOR活性減少且此引起下游事件，其顯示經由激活基因轉錄及蛋白質轉譯中之變化以及經由磷酸化改變之mTOR底物之調節來促進長壽且提高對環境應激源之抗性。另外，已知膳食限制不僅對mTOR具有作用且亦對衰老過程(諸如AMPK路徑(活化)、長壽蛋白路徑

(高蛋白質含量)、粒線體生物能量學(活化)及IGF-1路徑(抑制))具有作用。

【0037】 在一些實施例中，Ca-AKG調節mTOR路徑。在一些實施例中，Ca-AKG調節AMPK路徑。在一些實施例中，Ca-AKG調節mTOR路徑及AMPK路徑。

【0038】 已知遞送方法在較小時間段內釋放Ca-AKG，其引起血液濃度迅速增加、更快分泌及增加投與Ca-AKG之頻率。因此，需要發現用於遞送具有持續釋放特徵之Ca-AKG的替代方法。

【0039】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料可用於實踐或測試本發明，但合適的方法及材料描述如下。在有衝突之情況下，將以專利說明書(包括定義)為準。另外，該等材料、方法及實例僅為說明性的且不意欲為限制性的。

【0040】 在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意指「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。

【0041】 如本文所使用，「 α -酮戊二酸(alpha-ketoglutarate)」、「 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate)」或「AKG」包含 α -酮戊二酸之衍生物(例如MacKenzie等人. (2007) Mol Cell Biol 27(9):3282-3289中所闡述之衍生物)、 α -酮戊二酸之類似物(例如磷酸鹽類似物(例如Bunik等人. (2005)

Biochemistry 44(31):10552-61中所敘述之彼等類似物)、 α -酮戊二酸之酯(例如 α -酮戊二酸二甲酯及 α -酮戊二酸辛酯)及各種物種特異性類似物，例如人類 α -酮戊二酸、豬 α -酮戊二酸、鼠 α -酮戊二酸、牛 α -酮戊二酸及其類似者)。

【0042】如本文所使用，術語「個體(individual/individuals)」、「個體(subject/subjects)」及「患者(patient/patients)」意謂任何哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，哺乳動物為非人類。該等術語均不需要或不限於藉由健康護理工作者(例如醫生、註冊護士、護士從業者、醫師助理、護理員或安寧療護人員)之監督(例如持續或間歇性監督)表徵之情形。

【0043】如本文所使用，範圍及量可表示為「約」特定值或範圍。約亦包括精確量。因此「約5 μ L」意謂「約5 μ L」且亦意謂「5 μ L」。一般而言，術語「約」包括預期處於實驗誤差內的量。

【0044】術語「控制釋放劑型」及「控制釋放層」可互換使用且定義為選定時程及/或位置之藥物釋放特徵以實現習知立即釋放劑型所未提供之治療或便利性目的之彼等劑型及層。活性藥物自控制釋放層或劑型釋放之速率係由劑型及/或與生理或環境條件組合之特徵控制而非單獨藉由生理或環境條件控制。控制釋放劑型用於維持治療窗內之藥物血漿含量。某些實施例之控制釋放劑型試圖以每日一次劑量遞送治療有效量之活性藥物，從而使得血漿中之 C_{max}/C_{min} 比率在穩定狀態下小於治療指數，且將藥物含量維持在恆定有效含量以在一段時間內(例如24小時時間段)提供治療益處。在某些實施例中，控制釋放劑型提供實質上恆定或逐漸降低之藥物釋放速率，以提供隨時間保持實質上不變之血漿含量。在某些實施例

中，控制釋放劑型經設計以提供藥物血漿濃度快速增加，其在藥物治療範圍內保持實質上恆定持續一段時間(例如24小時時間段)。替代地，在一些其他實施例中，控制釋放劑型經設計以提供藥物血漿濃度快速增加，儘管其可能不保持恆定，但以使得血漿濃度保持在治療範圍內持續一段時間(例如24小時時間段)之速率降低。

【0045】術語「控制釋放基質」係指能夠以受控速率遞送生物活性劑持續一段時間之基質，諸如聚合基質。儘管可能存在初始爆增階段，但生物活性劑自基質之整體釋放動力學一般為線性的，以使得在所需時間段內釋放生物活性劑之相對恆定供應量。視生物活性劑及其預期用途而定，時間段可在數小時至數天範圍內變化。一般而言，較佳地，在治療期內自受控基質釋放之生物活性劑之百分比相對較高(例如至少約50%、至少約75%、至少約90%或至少約95%)，以避免未釋放之生物活性劑之浪費。如本文所用，術語「釋放調節劑」通常係指單獨地或一起形成至少部分控制釋放基質的組分。

【0046】術語「立即釋放」層或劑型係指實質上在投與後立即釋放活性劑。舉例而言，立即釋放包括(但不限於)與胃液接觸且引起在約1小時內實質上完全溶解。立即釋放組分亦稱為即刻釋放。當與本文所論述之溶解特徵結合使用時，術語「立即釋放」係指本文所揭示之劑型在小於1小時之時間段內遞送活性劑之部分。

【0047】如本文所使用之術語「包衣組合物(coating composition)」、「包衣組合物(coat composition)」、「包衣溶液(coating solution)」、「包衣溶液(coat solution)」、「包衣懸浮液(coating suspension)」及「包衣懸浮液(coat suspension)」可互換使用且定義為意

調用於製造控制釋放包衣之賦形劑的混合物。將包衣組合物施加於 α -酮戊二酸鈣核心上以形成中間包衣，且固化中間包衣以形成控制釋放包衣。

【0048】術語「有效量」、「醫藥學上有效量」或「治療有效量」係指無毒但足夠量之藥劑以提供所需生物學、治療及/或預防結果。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療性用途之「有效量」為如本文所揭示之 α -酮戊二酸鈣本身或包含如本文所揭示之 α -酮戊二酸鈣之組合物使得疾病或病狀臨床上顯著降低所需的量。任何個別情況下之適當有效量可由一般熟習此項技術者使用常規實驗來確定。

【0049】如本文所用之術語「醫藥學上可接受」係指一種物質，諸如載劑或稀釋劑，其不會消除化合物之生物活性或特性，且為相對無毒的，亦即可向個體投與該物質而不會造成非所期望的生物效應或以有害方式與含有其的組合物之組分中之任一者相互作用。

【0050】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由治療活性劑之陽離子形式以及適合陰離子組成的治療活性劑之形式，或在替代性實施例中，由治療活性劑之陰離子形式以及適合陽離子組成的治療活性劑之形式。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. 國際純化學和應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCR 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。P.H. Stahl及C. G. Wermuth 編者，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: WileyVCH/VHCA, 2002。與非離子性物種相比，醫藥鹽通常更可溶且可更快溶於胃液及腸液中且因此適用於固體劑型。此外，

由於其可溶性通常隨pH而變化，因此選擇性溶解於消化道之一部分或另一部分係可能的，且此能力可以延遲及持續釋放特性之一個態樣而操控。此外，由於成鹽分子可以中性形式平衡，因而可調節經由生物膜傳遞。

【0051】如本文所使用，「治療(treatment或treating)」係指就疾病、病症或醫學病狀而言獲得有益或所需結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)的途徑。治療益處意謂根除或改善所治療的潛在病症。此外，經由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而觀測到個體之改善，儘管該個體仍可能罹患潛在病症。在某些實施例中，就預防益處而言，將組合物投與處於罹患特定疾病之風險中的個體，或投與報導有疾病之一或多種生理學症狀的個體，即使可能並尚未診斷出此疾病。

【0052】「治療作用」，如該術語在本文中所使用，涵蓋如上文所描述之治療益處及/或預防益處。預防作用包括延緩或消除疾病或病狀之出現；延緩或消除疾病或病狀之症狀之發作；減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展；或其任何組合。

【0053】「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料、著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜。

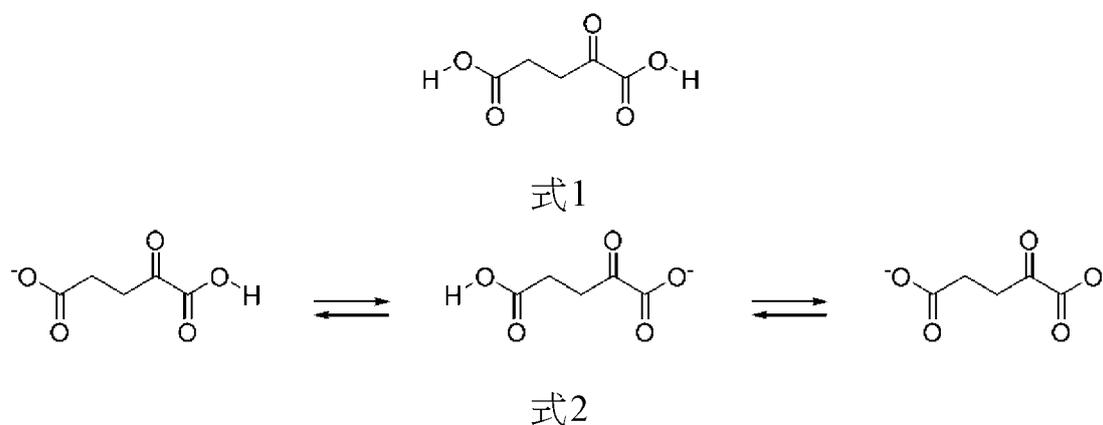
【0054】

α -酮戊二酸(AKG)

本文描述 α -酮戊二酸之持續釋放組合物。

【0055】在某些態樣中，本發明提供包含可用於人類消耗而無需FDA批准或普遍認為安全(GRAS)之化合物(例如 α -酮戊二酸鹽)的組合物。此類化合物可歸因於以下進行如此分類：a)存在於FDA SCOGS資料庫中且經美國食品藥品管理局普遍認為安全；或b)來源於傳統飲食中所存在之植物(例如果實、蔬菜、草本植物)，且因此由科學界公認為食用安全。在一些實施例中，GRAS化合物為可用於人類消耗而無需FDA批准之彼等化合物。

【0056】在一些實施例中，本文中所揭示之組合物包含AKG。 α -酮戊二酸(alpha-ketoglutarate/ α -ketoglutarate) (式1)亦稱為2-氧代戊二酸(2-oxopentanedioic acid)、2-酮戊二酸、2-氧代戊二酸(2-oxoglutaric acid)及氧代戊二酸。在生理pH下， α -酮戊二酸以一或多種去質子化形式存在，諸如描繪為式2之彼等形式。 α -酮戊二酸為真核生物之克氏循環中之中間體，且在此類生物體中由異檸檬酸鹽(在克氏循環過程中)或L-麩胺酸(經由丙胺酸轉胺酶)進行生物合成。 α -酮戊二酸及其相應鹽均可商購，經由由醱酵培養物製備(例如參見US 2,776,926)或由密切相關化合物化學合成。



【0057】與其在經由克氏循環產生能量方面之作用一致， α -酮戊二酸為細胞中之生物能量學的重要調節因子且涉及作為ATP合成酶次單元 β

之抑制劑及激酶mTOR之間接抑制劑，其為部分抑制粒線體電子傳遞鏈之結果。

【0058】在一些實施例中， α -酮戊二酸係以游離酸(α -酮戊二酸)形式提供。在一些實施例中， α -酮戊二酸係以單鹽或雙鹽形式提供。在其他實施例中， α -酮戊二酸係以單鈉鹽、二鈉鹽、單鉀鹽或二鉀鹽形式提供。在又其他實施例中， α -酮戊二酸係以U.S. FDA *Orange Book*中描述之與其他陽離子之單價或二價鹽形式提供。此類陽離子包括鈣、二乙醇胺、鋰、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、緩血酸胺及鋅。在其他實施例中， α -酮戊二酸之鹽係以無水鹽、半水合物、單水合物或二水合物形式提供。

【0059】在某些態樣中，本文進一步揭示包含 α -酮戊二酸鹽之組合物。在一些實施例中， α -酮戊二酸係以鈣鹽(Ca-AKG)形式提供。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣可為水合 α -酮戊二酸鈣。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣可為單水合 α -酮戊二酸鈣。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣可為半水合 α -酮戊二酸鈣。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣可為無水 α -酮戊二酸鈣。

【0060】在一些實施例中，本文揭示之組合物包含 α -酮戊二酸之酯。在一些實施例中， α -酮戊二酸之酯為 α -酮戊二酸之甲酯。在一些實施例中，哈和-酮戊二酸之酯為 α -酮戊二酸之二甲酯。在一些實施例中， α -酮戊二酸之酯為 α -酮戊二酸之乙酯。在一些實施例中， α -酮戊二酸之酯為 α -酮戊二酸之二乙酯。

【0061】在一些實施例中， α -酮戊二酸係以單鋰鹽、二鋰鹽、單鈉鹽、二鈉鹽、單鉀鹽、二鉀鹽、鈣鹽或鋅鹽形式提供。在一些實施例中， α -酮戊二酸係以鈣鹽形式提供。在其他實施例中， α -酮戊二酸之鈣鹽係以

無水鹽、單水合物或二水合物形式提供。在又其他實施例中， α -酮戊二酸係以U.S. FDA Orange Book中描述之與其他陽離子之單價或二價鹽形式提供。此類陽離子包括鈣、二乙醇胺、鋰、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、緩血酸胺及鋅。

【0062】

α -酮戊二酸之持續釋放組合物

在一個態樣中，本文中描述包含治療有效量之 α -酮戊二酸鈣及控制釋放基質之組合物；其中該組合物之特徵在於、能夠提供或經設計以提供如下 α -酮戊二酸鈣之釋放速率，該速率不超過在預定時間段內或在預定時間段期間在無任何控制釋放基質下調配的一或多種 α -酮戊二酸鈣組合物之 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的90%。

【0063】在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的80%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的70%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的60%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的50%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的40%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不

超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的30%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的20%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的10%。在一些實施例中，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的5%。

【0064】

α -酮戊二酸鈣之量

在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為15%至85%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為15%至75%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為30%至70%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為40%至70%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為30%至65%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為40%至65%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為30%至60%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為40%至60%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為45%至55%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為45%至52%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為46%至53%。

【0065】 在一些實施例中，組合物中之 α -酮戊二酸鈣之量對應於以

組合物之總重量計約10% w/w至約75% w/w。在其他實施例中， α -酮戊二酸鈣之量對應於以組合物之總重量計約10% w/w、約15% w/w、約18% w/w、約20% w/w、約21% w/w、約22% w/w、約23% w/w、約24% w/w、約25% w/w、約26% w/w、約27% w/w、約28% w/w、約29% w/w、約30% w/w、約31% w/w、約32% w/w、約33% w/w、約34% w/w、約35% w/w、約36% w/w、約37% w/w、約38% w/w、約39% w/w、約40% w/w、約41% w/w、約42% w/w、約43% w/w、約44% w/w、約45% w/w、約46% w/w、約47% w/w、約48% w/w、約49% w/w、約50% w/w、約51% w/w、約52% w/w、約53% w/w、約54% w/w、約55% w/w、約56% w/w、約57% w/w、約58% w/w、約59% w/w、約60% w/w、約61% w/w、約62% w/w、約63 w/w、約64% w/w、約65% w/w、約66% w/w、約67% w/w、約68% w/w、約69% w/w、約70% w/w、約71% w/w、約72% w/w、約73% w/w、約74% w/w或約75% w/w。

【0066】 在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或65%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約30%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約35%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約40%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約45%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約50%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約55%。在一些實施例中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約60%。在一些實施例

中，以組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約65%。

【0067】

控制釋放基質

在一些實施例中，控制釋放基質包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，HPMC選自數目平均分子量在22,000-30,000之間、68,000-95,000之間、115,000-150,000之間、220,000-300,000之間及其組合之HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在68,000-95,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在115,000-150,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在65,000至102,000之間及103,000至156,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在68,000-95,000之間及115,000-150,000的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在77,000至95,000之間及109,000至128,000之間的HPMC。

【0068】 在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在18,000-44,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量為至少18,000之HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量為至多44,000之HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在18,000至20,000、18,000至23,000、18,000至27,000、18,000至30,000、18,000至33,000、18,000至36,000、18,000至39,000、18,000至41,000、18,000至44,000、20,000至23,000、20,000至27,000、20,000至30,000、20,000至33,000、20,000至36,000、20,000至39,000、20,000至41,000、20,000至44,000、23,000至27,000、23,000至

30,000、23,000至33,000、23,000至36,000、23,000至39,000、23,000至41,000、23,000至44,000、27,000至30,000、27,000至33,000、27,000至36,000、27,000至39,000、27,000至41,000、27,000至44,000、30,000至33,000、30,000至36,000、30,000至39,000、30,000至41,000、30,000至44,000、33,000至36,000、33,000至39,000、33,000至41,000、33,000至44,000、36,000至39,000、36,000至41,000、36,000至44,000、39,000至41,000、39,000至44,000或41,000至44,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量為18,000、20,000、23,000、27,000、30,000、33,000、36,000、39,000、41,000或44,000的HPMC。

【0069】 在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在65,000至102,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在至少65,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在至多102,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在65,000至68,000、65,000至71,000、65,000至74,000、65,000至77,000、65,000至80,000、65,000至83,000、65,000至87,000、65,000至91,000、65,000至95,000、65,000至99,000、65,000至102,000、68,000至71,000、68,000至74,000、68,000至77,000、68,000至80,000、68,000至83,000、68,000至87,000、68,000至91,000、68,000至95,000、68,000至99,000、68,000至102,000、71,000至74,000、71,000至77,000、71,000至80,000、71,000至83,000、71,000至87,000、71,000至91,000、71,000至95,000、71,000至99,000、71,000至102,000、74,000至77,000、74,000至80,000、74,000至83,000、74,000至87,000、74,000至91,000、74,000至95,000、74,000至99,000、

74,000至102,000、77,000至80,000、77,000至83,000、77,000至87,000、77,000至91,000、77,000至95,000、77,000至99,000、77,000至102,000、80,000至83,000、80,000至87,000、80,000至91,000、80,000至95,000、80,000至99,000、80,000至102,000、83,000至87,000、83,000至91,000、83,000至95,000、83,000至99,000、83,000至102,000、87,000至91,000、87,000至95,000、87,000至99,000、87,000至102,000、91,000至95,000、91,000至99,000、91,000至102,000、95,000至99,000、95,000至102,000或99,000至102,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在65,000、68,000、71,000、74,000、77,000、80,000、83,000、87,000、91,000、95,000、99,000或102,000之間的HPMC。

【0070】 在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在103,000至156,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量為至少103,000之HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量為至多156,000之HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在103,000至109,000、103,000至115,000、103,000至118,000、103,000至123,000、103,000至128,000、103,000至133,000、103,000至138,000、103,000至142,000、103,000至146,000、103,000至150,000、103,000至156,000、109,000至115,000、109,000至118,000、109,000至123,000、109,000至128,000、109,000至133,000、109,000至138,000、109,000至142,000、109,000至146,000、109,000至150,000、109,000至156,000、115,000至118,000、115,000至123,000、115,000至128,000、115,000至133,000、115,000至138,000、115,000至

142,000、115,000至146,000、115,000至150,000、115,000至156,000、118,000至123,000、118,000至128,000、118,000至133,000、118,000至138,000、118,000至142,000、118,000至146,000、118,000至150,000、118,000至156,000、123,000至128,000、123,000至133,000、123,000至138,000、123,000至142,000、123,000至146,000、123,000至150,000、123,000至156,000、128,000至133,000、128,000至138,000、128,000至142,000、128,000至146,000、128,000至150,000、128,000至156,000、133,000至138,000、133,000至142,000、133,000至146,000、133,000至150,000、133,000至156,000、138,000至142,000、138,000至146,000、138,000至150,000、138,000至156,000、142,000至146,000、142,000至150,000、142,000至156,000、146,000至150,000、146,000至156,000或150,000至156,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在103,000、109,000、115,000、118,000、123,000、128,000、133,000、138,000、142,000、146,000、150,000或156,000之間的HPMC。

【0071】 在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在170,000至320,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在至少170,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在至多320,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在170,000至180,000、170,000至190,000、170,000至200,000、170,000至210,000、170,000至220,000、170,000至230,000、170,000至240,000、170,000至260,000、170,000至280,000、170,000至300,000、170,000至320,000、180,000至190,000、

180,000至200,000、180,000至210,000、180,000至220,000、180,000至230,000、180,000至240,000、180,000至260,000、180,000至280,000、180,000至300,000、180,000至320,000、190,000至200,000、190,000至210,000、190,000至220,000、190,000至230,000、190,000至240,000、190,000至260,000、190,000至280,000、190,000至300,000、190,000至320,000、200,000至210,000、200,000至220,000、200,000至230,000、200,000至240,000、200,000至260,000、200,000至280,000、200,000至300,000、200,000至320,000、210,000至220,000、210,000至230,000、210,000至240,000、210,000至260,000、210,000至280,000、210,000至300,000、210,000至320,000、220,000至230,000、220,000至240,000、220,000至260,000、220,000至280,000、220,000至300,000、220,000至320,000、230,000至240,000、230,000至260,000、230,000至280,000、230,000至300,000、230,000至320,000、240,000至260,000、240,000至280,000、240,000至300,000、240,000至320,000、260,000至280,000、260,000至300,000、260,000至320,000、280,000至300,000、280,000至320,000或300,000至320,000之間的HPMC。在一些實施例中，控制釋放基質包含數目平均分子量在170,000、180,000、190,000、200,000、210,000、220,000、230,000、240,000、260,000、280,000、300,000或320,000之間的HPMC。

【0072】

釋放速率

在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在0.5與2小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋

放速率不超過30%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0073】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在0.5與2小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過25%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0074】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在0.5與1.5小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過25%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0075】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在0.5與1.5小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過20%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0076】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過30%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0077】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過25%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0078】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式

設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過20%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0079】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過19%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0080】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過18%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0081】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過17%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0082】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過16%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0083】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在1小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過15%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0084】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在4與8小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0085】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在4與6小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0086】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在8小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0087】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在7小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0088】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在6小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0089】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在5小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過60%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M

NaCl及約0.08 M HCl。

【0090】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在5小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過55%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0091】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在5小時時如藉由槳式酮戊二酸所量測，在溶解介質中在5小時不超過45%之，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過50%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0092】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在4小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過50%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0093】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在4小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過45%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0094】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在4小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不超過40%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0095】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式

設備所量測，在溶解介質中在9與11小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0096】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在9與10小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0097】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在10與11小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0098】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在9小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0099】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在10小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0100】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於75%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0101】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11與15小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0102】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11與14小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0103】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11與13小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0104】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11與12小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0105】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在12與15小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0106】 在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在12與14小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之

約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0107】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在12與13小時之間時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0108】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在11小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0109】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在12小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0110】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在13小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0111】在一些實施例中，如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在14小時時，組合物提供的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率不低於90%，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【0112】在一個實施例中，組合物包含一或多種賦形劑。

【0113】在一些實施例中，賦形劑係選自由以下組成之群：稀釋

劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑、懸浮劑及其組合。

【0114】在一些實施例中，賦形劑係選自由以下組成之群：稀釋劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑及其組合。

【0115】在一些實施例中，組合物包含第一稀釋劑。在一些實施例中，第一稀釋劑之量以組合物之總重量計為11%至29%。在一些實施例中，第一稀釋劑之量以組合物之總重量計為至少11%。在一些實施例中，第一稀釋劑之量以組合物之總重量計為至多29%。在一些實施例中，第一稀釋劑之量以組合物之總重量計為11%至14%、11%至17%、11%至19%、11%至20%、11%至21%、11%至23%、11%至25%、11%至27%、11%至29%、14%至17%、14%至19%、14%至20%、14%至21%、14%至23%、14%至25%、14%至27%、14%至29%、17%至19%、17%至20%、17%至21%、17%至23%、17%至25%、17%至27%、17%至29%、19%至20%、19%至21%、19%至23%、19%至25%、19%至27%、19%至29%、20%至21%、20%至23%、20%至25%、20%至27%、20%至29%、21%至23%、21%至25%、21%至27%、21%至29%、23%至25%、23%至27%、23%至29%、25%至27%、25%至29%或27%至29%。在一些實施例中，第一稀釋劑之量以組合物之總重量計為約11%、約14%、約17%、約19%、約20%、約21%、約23%、約25%、約27%或約29%。

【0116】在一些實施例中，第一稀釋劑為微晶纖維素。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為11%至29%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為14%至27%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為17%至23%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為17%至22%。在一些實施

例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為17%至20%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為至少11%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為至多29%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，微晶纖維素之量為11%至14%、11%至17%、11%至19%、11%至20%、11%至21%、11%至23%、11%至25%、11%至27%、11%至29%、14%至17%、14%至19%、14%至20%、14%至21%、14%至23%、14%至25%、14%至27%、14%至29%、17%至19%、17%至20%、17%至21%、17%至23%、17%至25%、17%至27%、17%至29%、19%至20%、19%至21%、19%至23%、19%至25%、19%至27%、19%至29%、20%至21%、20%至23%、20%至25%、20%至27%、20%至29%、21%至23%、21%至25%、21%至27%、21%至29%、23%至25%、23%至27%、23%至29%、25%至27%、25%至29%或27%至29%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約11%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約14%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約17%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約19%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約20%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約21%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約23%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約25%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約27%。在一些實施例中，微晶纖維素之量以組合物之總重量計為約29%。

【0117】 在一些實施例中，組合物包含第二稀釋劑。在一些實施例中，第二稀釋劑之量以組合物之總重量計為4%至19%。在一些實施例

中，第二稀釋劑之量以組合物之總重量計為至少4%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為至多19%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，第二稀釋劑之量為4%至6%、4%至8%、4%至10%、4%至11%、4%至12%、4%至13%、4%至14%、4%至15%、4%至17%、4%至19%、6%至8%、6%至10%、6%至11%、6%至12%、6%至13%、6%至14%、6%至15%、6%至17%、6%至19%、8%至10%、8%至11%、8%至12%、8%至13%、8%至14%、8%至15%、8%至17%、8%至19%、10%至11%、10%至12%、10%至13%、10%至14%、10%至15%、10%至17%、10%至19%、11%至12%、11%至13%、11%至14%、11%至15%、11%至17%、11%至19%、12%至13%、12%至14%、12%至15%、12%至17%、12%至19%、13%至14%、13%至15%、13%至17%、13%至19%、14%至15%、14%至17%、14%至19%、15%至17%、15%至19%或17%至19%。在一些實施例中，第二稀釋劑之量以組合物之總重量計為約4%、約6%、約8%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約17%或約19%。

【0118】在一些實施例中，第二稀釋劑為單水合乳糖。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為4%至19%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為6%至19%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為8%至17%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為10%至15%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為11%至14%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為至少4%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為至多19%。在一些實施例中，以組

合物之總重量計，單水合乳糖之量為4%至6%、4%至8%、4%至10%、4%至11%、4%至12%、4%至13%、4%至14%、4%至15%、4%至17%、4%至19%、6%至8%、6%至10%、6%至11%、6%至12%、6%至13%、6%至14%、6%至15%、6%至17%、6%至19%、8%至10%、8%至11%、8%至12%、8%至13%、8%至14%、8%至15%、8%至17%、8%至19%、10%至11%、10%至12%、10%至13%、10%至14%、10%至15%、10%至17%、10%至19%、11%至12%、11%至13%、11%至14%、11%至15%、11%至17%、11%至19%、12%至13%、12%至14%、12%至15%、12%至17%、12%至19%、13%至14%、13%至15%、13%至17%、13%至19%、14%至15%、14%至17%、14%至19%、15%至17%、15%至19%或17%至19%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約4%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約6%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約8%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約10%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約11%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約12%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約13%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約14%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約15%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約17%。在一些實施例中，單水合乳糖之量以組合物之總重量計為約19%。

【0119】 在一些實施例中，組合物包含潤滑劑。在一些實施例中，潤滑劑之量以組合物之總重量計為1%至5%。在一些實施例中，潤滑劑之

量以組合物之總重量計為至少1%。在一些實施例中，潤滑劑之量以組合物之總重量計為至多5%。在一些實施例中，潤滑劑之量以組合物之總重量計為1%至2%、1%至3%、1%至4%、1%至5%、2%至3%、2%至4%、2%至5%、3%至4%、3%至5%或4%至5%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，潤滑劑之量為1%、2%、3%、4%或5%。

【0120】 在一些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為1%至5%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為1%至3%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為2%至4%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為至少1%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為至多5%。在一些實施例中，以組合物之總重量計，硬脂酸鎂之量為1%至2%、1%至3%、1%至4%、1%至5%、2%至3%、2%至4%、2%至5%、3%至4%、3%至5%或4%至5%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為1%、2%、3%、4%或5%。

【0121】 在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為約1%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為約2%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為約3%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為約4%。在一些實施例中，硬脂酸鎂之量以組合物之總重量計為約5%。

【0122】 在一些實施例中，組合物包含崩解劑。在一些實施例中，崩解劑之量以組合物之總重量計為1%至5%。在一些實施例中，崩解劑之量以組合物之總重量計為至少1%。在一些實施例中，崩解劑之量以組合物之總重量計為至多5%。在一些實施例中，崩解劑之量以組合物之總重

量計為1%至2%、1%至3%、1%至4%、1%至5%、2%至3%、2%至4%、2%至5%、3%至4%、3%至5%或4%至5%。在一些實施例中，崩解劑之量以組合物之總重量計為1%、2%、3%、4%或5%。

【0123】在一些實施例中，崩解劑為二氧化矽。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為1%至5%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為1%至3%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為2%至4%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為至少1%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為至多5%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為1%至2%、1%至3%、1%至4%、1%至5%、2%至3%、2%至4%、2%至5%、3%至4%、3%至5%或4%至5%。

【0124】在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為約1%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為約2%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為約3%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為約4%。在一些實施例中，二氧化矽之量以組合物之總重量計為約5%。

【0125】

α -酮戊二酸之組合物

在另一態樣中，本文描述一種包含以下之組合物： α -酮戊二酸鈣及一或多種選自由以下組成之群的試劑：界面活性劑、防腐劑、調味劑、維生素、抗氧化劑、甜味劑及其組合。

【0126】在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為50 mg至5000 mg。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為100 mg至2000 mg。在一些實施例

中， α -酮戊二酸鈣之量為約250 mg。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為約500 mg。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為約525 mg。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為約550 mg。在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之量為約750 mg。

【0127】 在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣為單水合 α -酮戊二酸鈣。

【0128】 在一些實施例中，組合物包含維生素。在一些實施例中，維生素為維生素A。在一些實施例中，維生素A之量為100 mcg至3000 mcg；200 mcg至1000 mcg；約250 mcg；約450 mcg；或約650 mcg。在一些實施例中，維生素A為棕櫚酸視黃酯。

【0129】 在一些實施例中，維生素為維生素D。在一些實施例中，維生素D之量為50 IU至3000 IU；200 IU至2000 IU；或約250 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約500 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約750 IU。在一些實施例中，維生素D為膽鈣化醇。

【0130】 在一些實施例中，組合物進一步包含甜味劑。在一些實施例中，甜味劑為異麥芽酮糖醇。

【0131】 在一些實施例中，組合物進一步包含蠟。在一些實施例中，蠟為巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟。

【0132】 在一個實施例中，組合物進一步包含一或多種賦形劑。在一些實施例中，賦形劑係選自由以下組成之群：增溶劑、稀釋劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、黏合劑、懸浮劑及其組合。在一些實施例中，賦形劑係選自由以下組成之群：增溶劑、稀釋劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑及其組合。

【0133】 在一些實施例中，組合物進一步包含第一潤滑劑。在一些

實施例中，第一潤滑劑為硬脂酸。在一些實施例中，組合物包含第二潤滑劑。在一些實施例中，第二潤滑劑為硬脂酸鎂。在一些實施例中，組合物包含滑動劑。在一些實施例中，滑動劑為二氧化矽。

【0134】在另一態樣中，本文亦描述一種組合物，其包含500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；450 mcg棕櫚酸視黃酯；且進一步包含異麥芽酮糖醇、植物蠟(巴西棕櫚及/或米糠蠟)、硬脂酸、硬脂酸鎂及二氧化矽。

【0135】在另一態樣中，本文亦描述一種組合物，其包含500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；12.5 mcg (500 IU)膽鈣化醇；且進一步包含異麥芽酮糖醇、植物蠟(巴西棕櫚蠟及/或米糠蠟)、硬脂酸、硬脂酸鎂及二氧化矽。

【0136】

控制釋放基質調配物

在某些實施例中，本文所描述之 α -酮戊二酸鈣之組合物包含控制釋放基質。存在許多機制，生物活性劑可能藉由該等機制自控制釋放基質釋放。兩種機制包括擴散及/或降解。在經由聚合物基質中之孔隙或藉由在基質之聚合物鏈之間傳送來釋放生物活性劑時發生擴散。在擴散系統中，生物活性劑可分散在整個基質中，或位於與基質相鄰或在基質內之儲集器內。在儲集器系統中，生物活性劑(例如聚合物基質內之固體藥物、稀溶液或高度濃縮之藥物溶液)之儲集器係由控制釋放材料包圍，生物活性劑能夠經由該控制釋放材料擴散。在可降解系統中，當基質在活體內降解時釋放生物活性劑。亦可能藉由兩種機制之組合釋放生物活性劑。在本文所描述之控制釋放基質之一些實施例中，藉由擴散及降解兩者之組合推進生物活性劑之釋放。可藉由以下來控制釋放速率：改變藥物與聚合物之比率(例如更高藥物濃度往往會產生更快釋放速率)、改變聚合基質之化學性質

(例如，包括Tg小於約40°C或小於約0°C之聚合物往往產生比Tg大於40°C之聚合物更快的溶離速率；吸收水之聚合物往往比不吸收水之疏水性聚合物更快地溶離藥物)。可藉由選擇用於製程之材料來控制此等變量。

【0137】 在一些實施例中，控制釋放基質經設計以釋放如上文所闡述之生物活性劑。在一些實施例中，控制釋放基質經設計以在投與12小時內釋放至少約40%且至多約60%或至少50%之生物活性劑。在一些實施例中，控制釋放基質經設計以在投與24小時內釋放至少約40%且至多約60%或至少50%之生物活性劑。在另一實施例中，控制釋放基質經設計以在投與之後7天內釋放至少約80%或至多約100%或至少90%之生物活性劑。

【0138】 在一些實施例中，控制釋放基質為可生物降解的。在一些實施例中，控制釋放基質包括可生物降解聚酯。生物可降解聚酯之實例包括但不限於：聚己內酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)及其共聚物，諸如聚(乳酸-共-乙醇酸)聚合物(PLGA)及聚(乙交酯-共-己內酯)(PGC)。聚己內酯(PCL)係指藉由使用諸如辛酸亞錫之催化劑使 ϵ -己內酯開環聚合來製備之生物可降解聚酯。聚己內酯具有約60°C之熔點且藉由在生理條件下水解其酯鍵而被降解。

【0139】 聚乳酸(PLA)為一種可生物降解之熱塑性聚酯，其可藉由可再生資源(諸如玉米、澱粉或甘蔗)之細菌醱酵來產生且具有在約173°C與約178°C之間的熔融溫度。

【0140】 聚乙交酯(PGA)為由乙醇酸藉由聚縮合或開環聚合製備之生物可降解熱塑性聚酯。其具有在約225°C至約230°C之間的熔點。

【0141】 聚(乳酸-共-乙醇酸)聚合物(PLGA)係指由乙醇酸與乳酸之單體之無規開環共聚形成之乳酸與乙醇酸之可生物降解共聚物。在聚合期

間，單體單元係藉由酯鍵鍵聯在一起，由此產生脂族聚酯。PLGA為非晶形且玻璃轉移溫度在約40°C與60°C之間。一般而言，PLGA共聚物之重量平均分子量在約1000 Da至約50,000 Da之間或約5000 Da與25,000 Da之間。乳酸與乙醇酸之比率可能有所變化。一般而言，乳酸量之增加使得聚合物降解更緩慢。乙醇酸之增加使得聚合物降解更快。另外，乙醇酸之增加往往會降低玻璃轉移溫度(T_g)且減少滲入聚合物之水，其可使得化合物釋放更快。一般而言，乳酸與乙醇酸之比率在約100:0至約25:75之間、或在約60:40與40:60之間、或為約50:50。

【0142】 其他適合之可生物降解聚合物包括但不限於聚(碳酸三亞甲酯) (PTMC)、聚二氧環己酮(PDO)、聚(4-羥基丁酸酯) (PHB)及聚(丁二酸丁二酯) (PBS)、聚(碳酸三亞甲酯) (PTMC)、聚二氧環己酮(PDO)、聚(4-羥基丁酸酯) (PHB)及聚(丁二酸丁二酯) (PBS)。

【0143】 在一些實施例中，聚合材料或聚合物為生物穩定的。生物穩定聚合物之實例包括但不限於聚胺基甲酸酯、聚矽氧橡膠、苯乙烯-異丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、醚-酯嵌段共聚物(例如來自RTP Co.之1500-40D)及乙烯材料(包括但不限於聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯) (PEVA))。

【0144】 在一些實施例中，控制釋放基質包括彈性聚合材料，該彈性聚合材料包括具有彈性(或「軟」)組分及非彈性(或「硬」)組分之共聚物。在另一實施例中，彈性聚合材料包括具有彈性組分及非彈性組分之聚合摻合物。

【0145】 在一些實施例中，柔性聚合物或聚合材料為熱塑性的。如本文所用，術語「熱塑性」係指可藉由加熱軟化、藉由冷卻硬化且接著藉由一次又一次加熱軟化之聚合物或聚合材料。一般而言，熱塑性材料不交

聯。然而，在另一實施例中，柔性聚合物或聚合材料可交聯。

【0146】 可將生物活性劑併入至熟習此項技術者已知之各種技術中之任一者的控制釋放基質中。在一個實施例中，生物活性劑分散於整個控制釋放基質中。用於製備控制釋放基質之技術包括但不限於熔融擠壓方法、注射模製或噴塗澆注。

【0147】 在熔融擠壓方法中，將包括聚合材料及生物活性劑之混合物合併於擠壓機中，加熱至聚合材料熔融之溫度且接著經由具有所需截面形狀之孔排出。在可控條件(例如速度、溫度及濕度)下收集擠壓材料以獲得具有所需尺寸之產物。在一個實施例中，擠出物之質量流速及最終擠出形式之收集速度可經控制以達成所需物理尺寸。舉例而言，若最終擠出形式為膜，則膜之收集速度可相對於擠出物之質量流速增加以降低膜厚度，且相對而言，增加膜厚度。以熔融狀態經由孔排出擠出物，使得擠出物伸長至其最終尺寸。隨後藉由暴露於環境條件、冷卻液體或氣體浴，或暴露於諸如冷卻輥之溫度受控表面來冷卻擠出物，以固化擠出物。在一個實施例中，熔融擠壓方法用於形成膜。在一替代實施例中，熔融擠壓方法用於形成丸粒或珠粒，隨後可將該等丸粒或珠粒模製成所需膜或環構形。熔融擠壓方法之一些優勢包括：不存在有機溶劑，及高產量、連續製造。一般而言，處理溫度足以熔融聚合材料而不會不利地影響生物活性劑之生物活性。一般而言，處理溫度為至少約80°C或約100°C，且小於約180°C，小於160°C，或在約110°C與約150°C之間。在一些實施例中，特定溫度視聚合材料及生物活性劑之熔融及降解溫度而定。此外，熔融處理提供連續操作之能力、控制操作參數之能力及按比例擴大製造之能力。

【0148】 在一替代實施例中，使用注射模製方法。在注射模製方法

中，將包括聚合材料及生物活性劑之混合物饋入容器中，在該容器中將其加熱至足以熔融聚合材料之溫度，且接著迫使進入模具空腔中，在該模具空腔中，該混合物冷卻且硬化呈模具空腔之構形。條件(例如溫度及壓力)將視經模製之材料而定。在一個實施例中，注射模製方法用於形成膜或環。

【0149】 在又另一實施例中，可使用溶劑澆注技術。在溶劑澆注方法中，將聚合材料及生物活性劑與適合之溶劑合併以形成聚合溶液，接著將其澆於基板上。接著例如藉由蒸發移除溶劑以形成膜。在一個實施例中，在真空(例如在約15吋Hg與約28吋Hg之間，其視溶劑之揮發性而定)下移除溶劑。在另一實施例中，在高溫(例如在約30°C與約80°C之間)下移除溶劑。在一個替代性實施例中，藉由噴塗方法將聚合溶液施加至基板。在噴塗方法中，藉由正排量泵以受控速率將聚合溶液饋入至(例如)噴嘴及超音波噴嘴。噴嘴及基板以受控速度相對於彼此以相對運動移動，以達成所需包衣厚度。噴嘴安裝於能夠控制噴頭相對於基板之速度及位置的三軸運動控制系統(x-y-z)上。另外，若基板為軋製膜，則其藉由卷輪式解卷及捲繞設備在噴頭下方橫穿。藉由在橫跨基板寬度之指定路徑中移動噴嘴來控制包衣寬度。另外，可增加噴嘴在基板上方之高度(z)以達成更寬包衣寬度。

【0150】 溶劑可為一種聚合材料之一或多種組分在其中形成真溶液之溶劑。生物活性劑可溶於溶劑中或在整個溶劑中形成分散液。適合之溶劑包括但不限於醇(例如甲醇、丁醇、丙醇及異丙醇)、烷烴(例如鹵化或未鹵化烷烴，諸如己烷、環己烷、二氯甲烷及氯仿)、醯胺(例如二甲基甲醯胺)、醚(例如四氫呋喃(THF)、二氧雜環戊烷及二噁烷)、酮(例如甲基

乙基酮、丙酮)、芳族化合物(例如甲苯及二甲苯)、腈(例如乙腈)及酯(例如乙酸乙酯)。已發現THF及氯仿為適合溶劑，因為其對多種聚合物及生物活性劑具有極佳溶解力。

【0151】

賦形劑

在某些實施例中，本文所描述之 α -酮戊二酸鈣之組合物包含賦形劑。在一些實施例中，本文所揭示之組合物含有賦形劑，諸如懸浮劑(例如甲基纖維素)、濕潤劑(例如卵磷脂、溶血卵磷脂及/或長鏈脂肪醇)以及著色劑、防腐劑、調味劑及其類似者。

【0152】本文所揭示之組合物亦可整合於食品(例如乳油乾酪、黃油、沙拉醬或冰淇淋)中以促進在某些患者群體中之溶解、投與及/或遵從性。

【0153】經口使用之製劑可以固體賦形劑形式獲得，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒之混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。亦可將活性化合物調配為持續釋放製劑。

【0154】糖衣藥丸核心可具有適合包衣。出於此目的，可使用糖濃縮溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合之有機溶劑或溶劑

混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以鑑別或表徵活性化化合物劑量之不同組合。

【0155】可經口使用之製劑包括由明膠製成之配合插入式膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入式膠囊可含有活性成分且摻合有填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況存在之穩定劑。在軟膠囊中，活性化化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。另外，可添加穩定劑。用於經口投與之所有組合物均應呈適用於投與之劑量。

【0156】為進行注射，本文所揭示之組合物可於水溶液，較佳於生理學上相容之緩衝液(諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中調配。此類組合物亦可包括一或多種賦形劑，例如防腐劑、增溶劑、填充劑、潤滑劑、穩定劑、白蛋白及其類似賦形劑。調配物之方法為此項技術中已知的，例如，如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton Pa中所揭示。此等組合物亦可調配用於經黏膜投與、經頰投與、用於藉由吸入投與、用於非經腸投與、用於經皮投與及直腸投與。

【0157】除所揭示之調配物以外，組合物亦可調配為儲槽式製劑。可藉由植入或經皮遞送(例如皮下或肌肉內)、肌肉內注射或使用經皮貼片來投與此類長效調配物。因此，組合物可例如用適合聚合或疏水性材料調配(例如調配成於可接受之油中的乳液)或用離子交換樹脂調配，或調配成微溶衍生物(例如微溶鹽)。

【0158】在一些實施例中，本文所揭示之組合物之調配物包括但不

限於水性液體分散液、自乳化型分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物(例如奈米粒子調配物)及立即釋放與控制釋放混合型調配物。

【0159】在一些實施例中，調配物包括基於與本文所揭示之組合物的相容性，及所需劑型之釋放特徵特性選擇之載劑或載劑材料。相容性載劑材料包括但不限於阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、纖維素及纖維素結合物、硬脂醯乳酸鈉糖、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉及其任何組合。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing公司, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司, Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0160】在一些情況下，調配物進一步包括pH調節劑或緩衝劑，其包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參-羥甲基胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。以將組合物

之pH值維持在可接受範圍內所需之量包括此類酸、鹼及緩衝劑。

【0161】在一些情況下，調配物包括使組合物之重量莫耳滲透濃度達可接受範圍所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

【0162】在一些情況下，調配物包括黏合劑，其用於以黏性混合物形式將 α -酮戊二酸鈣及非活性成分結合在一起。適合之黏合劑包括但不限於羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥丙基甲基纖維素(例如羥丙甲纖維素USP Pharmaccoat-603、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(Aquate HS-LF及HS)、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯普維酮、普維酮、澱粉、預膠凝化澱粉、黃蓍膠、糊精、糖(諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖)、天然或合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、哥地膠、車前籽膠)、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮(例如Povidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10及Povidone® K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其任何組合。

【0163】在一些情況下，調配物進一步包括用以穩定 α -酮戊二酸鈣之稀釋劑，因為其可提供更穩定的環境。溶解於緩衝溶液中之鹽(其亦可提供pH控制或維持)在此項技術中用作稀釋劑，包括(但不限於)磷酸鹽緩衝鹽水溶液。在某些情況下，稀釋劑增加組合物體積以促進壓縮或形成足

夠體積以供用於膠囊填充之均質摻合。此類化合物包括例如乳糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纖維素(諸如Avicel®)；磷酸氫二鈣、二水合磷酸二鈣；磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥乳糖；預膠凝化澱粉、可壓縮糖(諸如Di-Pac® (Amstar))；甘露糖醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素硬脂酸乙酯、蔗糖類稀釋劑、糖粉、單水合單鹼硫酸鈣、二水合硫酸鈣、乳酸鈣三水合物、葡萄糖結合劑、水解穀物固體、澱粉酶、粉末纖維素、碳酸鈣、甘胺酸、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、肌醇、膨潤土及其任何組合。

【0164】在一些情況下，調配物包括促進物質分解或崩解之崩解劑(disintegration agent/disintegrant)。術語「崩解」包括當與胃腸流體接觸時劑型溶解及分散兩者。崩解劑之實例包括澱粉，例如天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®；甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯普維酮；交聯聚乙烯吡咯啉酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)、膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠(Karaya)、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其任何組合。

【0165】在一些情況下，調配物包括填充劑，諸如乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫二鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素硬脂酸乙酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其任何組合。

【0166】潤滑劑及滑動劑亦視情況包括於本文所揭示之調配物中以用於防止、減少或抑制物質之黏附或摩擦。例示性潤滑劑包括例如硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、硬脂醯反丁烯二酸鈉、諸如礦物油之烴或氫化植物油，諸如氫化大豆油(Sterotex®)、高級脂肪酸及其鹼金屬及鹼土金屬鹽(諸如鋁、鈣、鎂、鋅)、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(諸如Carbowax™)、油酸鈉、苯甲酸鈉、二十二烷酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉、膠態二氧化矽(諸如Syloid™、Cab-O-Sil®)、澱粉(諸如玉米澱粉)、聚矽氧油、界面活性劑及其任何組合。

【0167】塑化劑包括用於使微膠囊化材料或薄膜衣軟化以使其脆性較低之化合物。適合塑化劑包括例如聚乙二醇，諸如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800；硬脂酸；丙二醇；油酸；三乙基纖維素及三醋精。塑化劑亦可充當分散劑或濕潤劑。

【0168】增溶劑包括諸如以下之化合物：三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、維生素E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥基

乙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、正丁醇、異丙醇、膽固醇、膽汁鹽、聚乙二醇200-600、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇及二甲基異山梨糖醇及其類似者。

【0169】穩定劑包括諸如任何抗氧化劑、緩衝劑、酸、防腐劑及其任何組合之化合物。

【0170】懸浮劑包括諸如聚乙烯吡咯啉酮之化合物(例如聚乙烯吡咯啉酮K12、聚乙烯吡咯啉酮K17、聚乙烯吡咯啉酮K25或聚乙烯吡咯啉酮K30)、乙炔吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇之分子量為約300至約6000、或約3350至約4000、或約7000至約5400)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、硬脂酸羥甲基乙酸纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素、海藻酸鈉、膠狀物(諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(xanthan)(包括三仙膠(xanthan gum)))、糖、纖維素材料(諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素)、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化單月桂酸脫水山梨糖醇酯、聚乙氧基化單月桂酸脫水山梨糖醇酯、普維酮及其任何組合。

【0171】界面活性劑包括以下化合物，諸如月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、Tween 60或80、三乙酸甘油酯、維生素E TPGS、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomer)、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物(例如Pluronic[®] (BASF))及其任何組合。其他界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在

一些實施例中，包括界面活性劑以提高物理穩定性或用於其他目的。

【0172】黏度增強劑包括例如甲基纖維素、黃原膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸酯、阿拉伯膠、聚葡萄糖胺糖及其組合。

【0173】濕潤劑包括諸如以下之化合物：油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧伸乙基脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧伸乙基脫水山梨糖醇單月桂酸酯、多庫酯鈉(sodium docusate)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、三醋精、Tween 80、維生素E TPGS、銨鹽及其任何組合。

【0174】消泡劑為減少及防止泡沫在製備口服液體調配物中形成的化學添加劑。術語消泡劑(antifoaming agent)與去泡劑(defoamer)通常可互換使用。常用試劑為不溶性油、聚二甲基矽氧烷(例如聚二甲矽氧烷)及其他聚矽氧、某些醇、硬脂酸酯及乙二醇。添加劑用於防止泡沫形成或用以添加以使已形成之泡沫破裂。消泡劑減少口服液體調配物製備中出現之可能會導致水性分散液凝結的發泡。在一些實施例中，本文中所描述之 α -酮戊二酸鈣組合物包含消泡劑。在一些實施例中，消泡劑為聚二甲矽氧烷。

【0175】在一些實施例中，在用於本文中所描述之 α -酮戊二酸鈣之組合物、調配物及劑型中之賦形劑之間存在相當大的重疊。因此，上文所列之添加劑應僅視為例示性的而非限制本文中所描述之組合物之固體劑型中可包括的添加劑類型。

【0176】

雙層調配物

在一些實施例中，將本文所描述之組合物調配為雙層調配物。在一些情況下，包含 α -酮戊二酸鈣之雙層調配物具有增強之生物可用性且具有較低投與劑量。在一些實施例中，雙層調配物為包含立即釋放頂層及控制釋放核心之口服劑型。

【0177】

控制釋放包衣調配物

在一些實施例中，至少一種控制釋放包衣包圍口服劑型之核心。在某些實施例中，控制釋放包衣為穩定控制釋放單片包衣，其由包含以下之方法形成：用包衣組合物包覆核心以形成具有中間包衣之包覆核心，及固化包覆核心以形成穩定控制釋放包衣。在至少一個實施例中，包衣組合物包含無任何官能基之中性酯共聚物之水性分散液、熔點為至少 55°C 之聚乙二醇及一或多種第二賦形劑。在至少等於或大於聚乙二醇之熔點之溫度下進行固化。在至少一個實施例中，穩定控制釋放包衣包含無任何官能基之中性酯共聚物、熔點為至少 55°C 之聚乙二醇及一或多種第二賦形劑。

【0178】包衣組合物包含無任何官能基之中性酯共聚物之水性分散液。無任何官能基之中性酯共聚物之水性分散液可為丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液。丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液之非限制性實例包括：基於丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之30%中性共聚物水性分散液(例如Eudragit® NE30D)、基於丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之40%中性共聚物水性分散液(例如Eudragit® NE40D)、Eudragit® NM30D、Kollicoat® EMM30D及其組合。在至少一個實施例中，用於控制釋放包衣組合物中之無任何官能基之中性酯共聚物為Eudragit®

NE30D、Eudragit® NE40D或其混合物。視所用治療活性劑及所需控制釋放特徵而定，無任何官能基之中性酯共聚物可在某些實施例中以按包衣組合物之重量計約1%至約35%之量存在。在某些實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按包衣之乾重計約20%至約99.5%之量存在。在其他實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按包衣之乾重計約25%至約60%之量存在。在再其他實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按包衣之乾重計約37%至約50%之量存在。在一些實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按包衣之乾重計約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%及約49%之量存在。在某些實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按錠劑之乾重計約0.4%至約39.8%之量存在於包衣組合物中。在其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0.8%至約24%之量存在於包衣組合物中。在一些其他實施例中，無任何官能基之中性酯共聚物以按錠劑之乾重計約2%至約5.5%之量存在於包衣組合物中，例如以錠劑之乾重計約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、約5%、約5.1%、約5.2%、約5.3%、約5.4%。

【0179】 在一些實施例中，控制釋放劑型在吸水後未以尺寸上不受限制之方式膨脹。在某些實施例中，控制釋放劑型在吸水後以尺寸受限方式出現一定膨脹。在某些實施例中，控制釋放包衣在吸水後限制劑型之膨脹。

【0180】包衣組合物亦包含熔點為至少約55°C之聚乙二醇。熔點為至少約55°C之聚乙二醇可為平均分子量在約4,000道爾頓(Dalton)至約35,000道爾頓範圍內之聚乙二醇。可用於包衣組合物之熔點為至少約55°C之聚乙二醇的非限制性實例包括聚乙二醇4000、聚乙二醇4600、聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000、聚乙二醇20000、聚乙二醇35000及其混合物。在某些實施例中，聚乙二醇係選自由以下組成之群：聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000及其混合物。在至少一個實施例中，用於包衣組合物中之聚乙二醇為聚乙二醇8000。聚乙二醇可以按包衣組合物之重量計約0.1%至約10%之量存在於某些實施例中。在某些實施例中，聚乙二醇以按包衣之乾重計約0.5%至約28%之量存在。在其他實施例中，聚乙二醇以按包衣之乾重計約4%至約17%之量存在。在再其他實施例中，聚乙二醇以按包衣之乾重計約7.2%至約15.2%之量存在，例如以包衣之乾重計約7.3%、約7.4%、約7.5%、約7.6%、約7.7%、約7.8%、約7.9%、約8%、約8.1%、約8.2%、約8.3%、約8.4%、約8.5%、約8.6%、約8.7%、約8.8%、約8.9%、約9%、約9.1%、約9.2%、約9.3%、約9.4%、約9.5%、約9.6%、約9.7%、約9.8%、約9.9%、約10%、約10.1%、約10.2%、約10.3%、約10.4%、約10.5%、約10.6%、約10.7%、約10.8%、約10.9%、約11%、約11.1%、約11.2%、約11.3%、約11.4%、約11.5%、約11.6%、約11.7%、約11.8%、約11.9%、約12%、約12.1%、約12.2%、約12.3%、約12.4%、約12.5%、約12.6%、約12.7%、約12.8%、約12.9%、約13%、約13.1%、約13.2%、約13.3%、約13.4%、約13.5%、約13.6%、約13.7%、約13.8%、約13.9%、約14%、約14.1%、約14.2%、約

14.3%、約14.4%、約14.5%、約14.6%、約14.7%、約14.8%、約14.9%、約15%及約15.1%。在某些實施例中，聚乙二醇以按錠劑之乾重計約0.1%至約11.2%之量存在於包衣組合物中。在其他實施例中，聚乙二醇以按錠劑之乾重計約0.1%至約8%之量存在於包衣組合物中。在再其他實施例中，聚乙二醇以按錠劑之乾重計約0.2%至約2.8%之量存在於包衣組合物中，例如以錠劑之乾重計約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%及約2.7%。具有至少約55°C之熔點的其他適合之聚乙二醇衍生物可為但不限於泊洛沙姆188 (Poloxamer 188)、泊洛沙姆338 (Poloxamer 338)、泊洛沙姆407 (Poloxamer 407)、聚氧化乙烯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯及其混合物。

【0181】除了共聚物及聚乙二醇之外，包衣組合物亦包含一或多種其他賦形劑。賦形劑可包括但不限於抗結塊劑、乳化劑、消泡劑、親水性試劑、調味劑、著色劑、甜味劑等及其任何組合。在一些實施例中，賦形劑可能以一系列方式影響包衣之特性，且用於包覆調配物之許多物質可能因此描述為多功能的。熟習此項技術者將基於其技術知識知曉何種賦形劑適合於所需控制釋放包衣組合物。

【0182】親水性試劑可包括於包衣中且在與胃腸流體接觸時促進包衣之潤濕。此類親水性試劑包括親水性水溶性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC) (例如Pharmacoat® 606或羥丙甲纖維素)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉

酮(Povidone®或Kollidon®)、聚乙烯醇、聚氧化乙烯、乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(Kollidon® VA64)、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物(Kollicoat® IR)、其共聚物及其組合。在至少一個實施例中，HPMC為包衣組合物中所用之親水性試劑。在某些實施例中，親水性試劑包含pH依賴性聚合物，其非限制性實例包括：鄰苯二甲酸乙酸纖維素(例如Aquacoat® CPD)；乙酸纖維素苯三甲酸酯、聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯) 1:1 (例如Eudragit® L30D-55)；Kollicoat® MAE 30 D；聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯) 1:1 (例如Eudragit® L100-55)；Kollicoat® MAE 30 DP；Eudragit® FS 30D；乙酸丁二酸羥丙甲纖維素LF、MF、HF級(例如AQOAT®)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯及其混合物。若親水性試劑應包括於包衣組合物中，則試劑可以按包衣組合物之重量計約0.1%至約10%之量存在於某些實施例中。在其他實施例中，以按包衣組合物之重量計約0.1%至約5%存在，且在再其他實施例中，以按包衣組合物之重量計約0.1%至約3%存在。在某些實施例中，親水性試劑以按包衣之乾重計大於約0%至約35%之量存在。在其他實施例中，親水性試劑以按包衣之乾重計約8%至約30%之量存在。在再其他實施例中，親水性試劑以按包衣之乾重計約12%至約26%之量存在，例如以包衣之乾重計約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%及約25%。在某些實施例中，親水性試劑以按錠劑之乾重計約0%至約14%之量存在於包衣調配物中；在其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0.2%至約6%之量存在；且在再其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0.8%至約2.5%之量存在；例如以錠劑之乾重計約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約

1.8%、約1.9%、約2%、約2.1%、約2.2%、約2.3%及約2.4%。

【0183】聚合膜之黏性對於劑型之包衣及後續固化步驟(包覆後熱處理)為至關重要的。在用纖維素或丙烯酸聚合物包覆期間，尤其在較高產物處理溫度下可能發生若干顆粒或珠粒之不合需要且有時不可逆的聚結，或在最壞情況下，整個批料均可能發生該聚結。因此，將抗結塊劑添加至包衣調配物為合乎需要的。可使用之抗結塊劑包括但不限於己二酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、氫化植物油、sterotex、單硬脂酸甘油酯、滑石(例如Talc 400)、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂及其混合物。在至少一個實施例中，滑石(例如滑石400)用作抗結塊劑。滑石亦可充當濕潤劑。抗結塊劑之混合物為可操作的。某些實施例之包衣組合物中之抗結塊劑的量可在以包衣分散液之重量計約1%至約15%之範圍內，且在某些實施例中在以包衣分散液之重量計約1%至約7%之範圍內。在某些實施例中，抗結塊劑以按包衣之乾重計大於約0%至約50%之量存在。在其他實施例中，抗結塊劑以按包衣之乾重計約2%至約40%之量存在。在再其他實施例中，抗結塊劑以按包衣之乾重計約10%至約30%之量存在；例如以包衣之乾重計約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%及約29%。在某些實施例中，抗結塊劑以按錠劑之乾重計約0%至約20%之量存在於包衣調配物中；在其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0%至約12%之量存在；且在再其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0.6%至約7%之量存在；例如以錠劑之乾重計約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2%、約2.1%、

約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、約5%、約5.1%、約5.2%、約5.3%、約5.4%、約5.5%、約5.6%、約5.7%、約5.8%、約5.9%、約6%、約6.1%、約6.2%、約6.3%、約6.4%、約6.5%、約6.6%、約6.7%、約6.8%及約6.9%。

【0184】可包括於包衣組合物中之消泡劑包括矽油、聚二甲矽氧烷(例如聚二甲矽氧烷乳液)及其混合物。在至少一個實施例中，消泡劑為聚二甲矽氧烷。消泡劑(若存在)可以按包衣組合物之重量計至多約0.5%之量存在於某些實施例中，且以按包衣組合物之重量計約0.1%至約0.4%之量存在於某些其他實施例中。在某些實施例中，消泡劑以按包衣之乾重計大於約0%至約3%之量存在。在其他實施例中，消泡劑以按包衣之乾重計約0.4%至約2%之量存在。在再其他實施例中，消泡劑以按包衣之乾重計約0.8%至約1.5%之量存在；例如以包衣之乾重計約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、及約1.4%。在某些實施例中，消泡劑以按錠劑之乾重計約0%至約1.2%之量存在於包衣調配物中；在其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0%至約0.8%之量存在；且在再其他實施例中，以按錠劑之乾重計約0%至約0.2%之量存在；例如以錠劑之乾重計約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.10%、約0.11%、約0.12%、約0.13%、約0.14%、約0.15%、約0.16%、約0.17%、約0.18%及約0.19%。

【0185】包括乳化劑(emulsifying agent)(亦稱為乳劑

(emulsifier/emulgent))可用於促進製造包衣期間之實際乳化，且亦提供產品之儲存期限期間的乳液穩定性。適用於包衣組合物之乳化劑包括但不限於天然存在之材料及其半合成衍生物，諸如多醣，以及甘油酯、纖維素醚、脫水山梨糖醇酯及聚山梨醇酯。混合物為可操作的。在至少一個實施例中，所用之乳化劑為聚山梨醇酯80 (聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯) (例如Tween® 80)。一或多種乳化劑(若存在)可以按包衣組合物之重量計大於0%至約0.5%之量存在於某些實施例中。在至少一個實施例中，乳化劑以按包衣組合物之重量計約0.1%至約0.3%之量存在。在某些實施例中，乳化劑以按包衣之乾重計大於約0%至約2%之量存在。在其他實施例中，乳化劑以按包衣之乾重計約0.1%至約1%之量存在。在其他實施例中，乳化劑以按包衣之乾重計約0.25%至約0.75%之量存在；例如包括以包衣之乾重計約0.30%、約0.35%、約0.40%、約0.45%、約0.50%、約0.55%、約0.60%、約0.65%及約0.70%。在某些實施例中，乳化劑以按錠劑之乾重計大於約0%至約0.8%之量存在於包衣調配物中；在其他實施例中，以按錠劑之乾重計大於約0%至約0.4%之量存在；且在再其他實施例中，以按錠劑之乾重計大於約0%至約0.2%之量存在；例如以錠劑之乾重計約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.10%、約0.11%、約0.12%、約0.13%、約0.14%、約0.15%、約0.16%、約0.17%、約0.18%及約0.19%。

【0186】 薄膜衣調配物中之任何准許之著色劑通常為水不溶性染料(顏料)。顏料具有優於水溶性染料之特定優勢，因為其往往有更高的光化學穩定性、提供更好的不透明度及覆蓋能力、且使給定膜對水蒸氣之不滲

透性最佳化。適合之著色劑之實例包括但不限於氧化鐵顏料、二氧化鈦及鋁色澱。混合物為可操作的。在至少一個實施例中，所用顏料或著色劑為二氧化鈦。顏料或著色劑(若存在)可以按包衣組合物之重量計約0.1%至約10%之量存在於某些實施例中。在至少一個實施例中，著色劑以按包衣組合物之重量計約0.1%至約5%之量存在。在至少一個其他實施例中，著色劑以按包衣組合物之重量計約0.1%至約2%之量存在。在某些實施例中，著色劑以按包衣之乾重計大於約0%至約20%之量存在。在其他實施例中，著色劑以按包衣之乾重計大於約0%至約10%之量存在。在再其他實施例中，著色劑以按包衣之乾重計約2.2%至約6.2%之量存在；例如包括以按包衣之乾重計約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、約5%、約5.1%、約5.2%、約5.3%、約5.4%、約5.5%、約5.6%、約5.7%、約5.8%、約5.9%、約6%及約6.1%。在某些實施例中，著色劑以按錠劑之乾重計大於約0%至約8%之量存在於包衣調配物中；在其他實施例中，以按錠劑之乾重計大於約0%至約5%之量存在；且在再其他實施例中，以按錠劑之乾重計大於約0%至約1%之量存在；例如包括以錠劑之乾重計約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%及約0.9%。

【0187】 在至少一個實施例中，控制釋放包衣中之第二賦形劑包含以下中之至少一者：無任何官能基之中性酯共聚物(例如Eudragit® NE30D、Eudragit® NE40D、Eudragit® NM30D、Kollicoat® EMM30D

或其混合物)、HPMC (例如Pharmacoat®606)、滑石(例如Talc 400)、聚乙二醇(例如聚乙二醇4000、聚乙二醇4600、聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000、聚乙二醇20000、聚乙二醇35000或其混合物、聚二甲矽氧烷、聚山梨醇酯80、二氧化鈦及其混合物。

【0188】 在至少一個實施例中，當置放於水中時，穩定的控制釋放包衣發生水合反應。在至少一個實施例中，包覆有控制釋放包衣之劑型在水中浮動。在至少一個實施例中，在向患者經口投與時，控制釋放劑型將有效量之活性藥物控制釋放至患者之上胃腸道(例如胃)之至少一個區域。

【0189】 在一些實施例中，藉由不涉及使用有機溶劑之方法形成控制釋放包衣。在此類實施例中，控制釋放包衣組合物為水基的且不為基於溶劑的(在包覆有水基控制釋放包衣之劑型之某些實例中稱為「AQ」)。在一些實施例中，藉由基於溶劑(例如「PharmaPASS™」組合物)之方法形成控制釋放包衣。

【0190】 可藉由涉及將包衣組合物(溶液或懸浮液)霧化(噴塗)至錠劑核心上之方法將包衣組合物施加至包含有效量之治療活性劑之核心上。適用於薄膜衣之設備的一些實例包括：ACCELA COTA® (Manesty Machines, Liverpool, UK)、HI-COATER® (Freund Company, 日本)、DRIACOATER™ (Driam Metallprodukt公司, 德國)、HTF/150™ (GS, 意大利)及IDA™ (Dumoulin, 法國)。基於流體化床原理起作用之單元之實例包括：AEROMATIC™ (Fielder, 瑞士及UK)及GLATT AG™ (瑞士)。在至少一個實施例中，所用設備為ACCELA COTA®。

【0191】 以所需速率自蠕動泵將包衣組合物遞送至包覆設備且噴塗

至旋轉或流體化錠劑核心上。將錠劑核心預溫熱至約30°C。在包覆過程中，藉由調節入口空氣及出口空氣之流動速率、入口空氣之溫度及噴塗速率將產物溫度範圍維持在約25°C與約35°C之間。施加單層包衣組合物且在噴塗完成後，在約30°C至約40°C之間在低盤速及低氣流下乾燥包衣錠劑核心持續約3至約5分鐘。將盤重新調節至低速，且繼續乾燥約12至約15分鐘。

【0192】 將包衣錠劑核心置放在盤上且在電烘箱或蒸汽烘箱中在高於聚乙二醇或其衍生物之熔點溫度的溫度下固化(包覆後熱處理)。在至少一個實施例中，固化溫度大於聚乙二醇或其衍生物之熔點。在至少一個實施例中，固化時間為約2至約7小時。隨後將固化之包衣錠劑冷卻至約室溫。

【0193】 在某些其他實施例中，將包衣錠劑核心置放在塗佈盤上且以二階段固化。在第一階段期間，在第一固化溫度(例如在某些實施例中約50°C至約59°C之間)下固化包衣錠劑一段時間(例如在某些實施例中約15分鐘至約90分鐘；且在至少一個實施例中約60分鐘)。在第二階段期間，在至少等於或大於聚乙二醇之熔點(例如在某些實施例中約60°C至約70°C之間)之第二固化溫度下固化包衣錠劑持續額外一段時間(例如在某些實施例中約30分鐘至約180分鐘；且在至少一個實施例中約120分鐘)。在至少一個實施例中，包衣錠劑之二階段固化減少了由於固化方法而產生之錠劑之非功能性缺陷。在至少一個實施例中，二階段固化方法實質上消除了由於固化方法而產生之錠劑之非功能性缺陷。由於固化方法而產生之劑型之非功能性缺陷可包括：包衣之可見缺陷(例如較差色彩均一性及/或暗淡外觀)、包衣表面之缺陷(例如包衣表面之粗糙度及/或包衣之皺折)及錠劑彼

此之間的黏著及/或與包覆盤之間的黏著。另外，錠劑之色彩及光滑度方面的減少之缺陷使得錠劑之印刷得到改良。

【0194】 在一些實施例中，包衣調配物用於包覆各種 α -酮戊二酸鈣核心且可經調節以獲得所需藥物釋放特徵。由水合速率及包衣厚度控制延遲之時長及時間。藉由含水包衣之厚度及滲透性來確定延遲之後之藥物釋放速率。因此，可調節包衣之水合速率及滲透性從而使得達成所需控制釋放藥物特徵。沒有優選之包衣厚度，因為此將視核心中使用之藥物，且亦視所需控制釋放特徵而定。

【0195】 與包衣厚度結合之其他參數包括改變穩定包衣組合物之一些成分的濃度及/或改變包衣錠劑核心之固化溫度及固化時長。熟習此項技術者將知曉針對所需控制釋放特徵改變哪些參數或參數之組合。

【0196】

立即釋放包衣調配物

一些實施例中，立即釋放包衣包含本文所描述之 α -酮戊二酸鈣及額外試劑。在一些實施例中，以立即釋放形式將有效量之立即釋放活性劑包覆於本文所描述之調配物上。舉例而言，在自調配物延長釋放 α -酮戊二酸鈣係歸因於控制釋放包衣的情況下，在控制釋放包衣之頂部外包覆額外試劑之立即釋放層。在一些實施例中，在受質之表面上包覆額外試劑之立即釋放層，在該等受質中將 α -酮戊二酸鈣併入控制釋放基質中。當將包含有效單位劑量之 α -酮戊二酸鈣的複數種持續釋放受質(例如包括丸粒、球體、珠粒及類似者之多微粒系統)併入硬明膠膠囊時，可經由在膠囊內包括足量的呈粉末或顆粒之立即釋放抗組織胺或止吐劑而將降低副作用之化合物併入至明膠膠囊中。可替代地，明膠膠囊自身可包覆有額外試劑之立

即釋放層。

【0197】可將含有立即釋放額外試劑(諸如抗組織胺或止吐劑)之包衣添加至控制釋放錠劑核心之外部以產生最終劑型。可藉由將如普敏太定(promethazine)之化合物與聚乙烯吡咯啉酮(PVP)29/32或羥丙基甲基纖維素(HPMC)及水/異丙醇及三乙基乙酸混合來製備此類包衣。可將此類立即釋放包衣噴塗於錠劑核心上。亦可使用壓製包覆法用由80重量%普敏太定及20重量%乳糖及羥丙基甲基纖維素2910型組成之摻合物來施加立即釋放包衣。

【0198】在一些實施例中，本文所描述之立即釋放/控制釋放劑型形成雙分層錠劑，其包含第一層及第二層。在雙分層錠劑之一些實施例中，第一層為立即釋放層及/或第二層為控制釋放層。

【0199】

調配物及投與途徑

可以習知方式調配本文揭示之 α -酮戊二酸鈣之持續釋放組合物，該習知方式使用一或多種有助於將活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑的生理學上可接受之載劑(包括賦形劑及助劑)。適當之調配物視所選投與途徑而定。關於適用於本文所描述之組合物之賦形劑的額外細節可見於例如以下：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing公司, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司, Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版

(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，此類揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0200】藉由多種投與途徑將本文所描述之 α -酮戊二酸鈣之組合物投與個體，該等投與途徑包括但不限於經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。在一些實施例中，將包括 α -酮戊二酸鈣之本文所描述之組合物調配成任何適合之劑型，包含但不限於適合於注射之乳化液、適合於注射之奈米懸浮液、含水口腔分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿料、懸浮液、噴霧劑、控制釋放調配物、速溶調配物、起泡調配物、凍乾調配物、錠劑、粉劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒物調配物及立即釋放與控制釋放混合型調配物。

【0201】在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣為單水合 α -酮戊二酸鈣。在一些實施例中，組合物為口服調配物、經頰調配物、鼻用調配物或吸入調配物。在一些實施例中，組合物呈錠劑或膠囊形式。

【0202】在一些實施例中，用於口服使用之組合物為錠劑(包括懸浮液錠劑、速溶錠劑、咬崩錠劑(bite-disintegration tablet)、快速崩解錠劑、起泡錠劑或囊片、丸劑、粉劑(包括無菌封裝粉劑、可分配粉劑或起泡粉劑)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊兩者，例如由動物源性明膠或植物源性HPMC製備之膠囊或「分散型膠囊」)、固態分散體、固溶體、生物可侵蝕劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、丸粒、顆粒或噴霧劑。在一些實施例中，用於口服使用之組合物為固體劑型，例如錠劑、起泡錠劑及膠囊。在一些實施例中，藉由將 α -酮戊二酸鈣之粒子與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合以形成散裝摻合物組合物來製備固體

劑型。當提及此等散裝摻合組合物為均勻時，意謂 α -酮戊二酸鈣之顆粒均勻分散於整個組合物中，使得組合物可再分為同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。個別單位劑量亦可包括薄膜衣，其在口服攝取時或在與稀釋劑接觸時崩解。

【0203】對於經口投與，可藉由將一或多種活性化合物與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑合併而容易地調配本文所揭示之組合物。此類載劑能夠將本文所揭示之組合物調配為錠劑用於由待治療之患者口服攝取，該等錠劑包括咀嚼錠、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、口含錠、硬糖、液體、凝膠、糖漿、漿料、散劑、懸浮液、酏劑、粉片及其類似者。此類調配物可包含醫藥學上可接受之載劑，包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水性介質及各種無毒有機溶劑。一般而言，以按足以提供所需劑量單位之量的經口劑型之總組合物之重量計約0.5%、約5%、約10%、約20%或約30%至約50%、約60%、約70重量%、約80%或約90%範圍內之濃度含量包括本文所揭示之組合物。

【0204】

額外試劑

在一些實施例中， α -酮戊二酸鈣之持續釋放組合物進一步包含一或多種試劑。在一些實施例中，一或多種試劑係選自由以下組成之群：界面活性劑、防腐劑、調味劑、維生素、抗氧化劑及甜味劑。

【0205】在一些實施例中，組合物包含維生素。在一些實施例中，維生素為維生素A、維生素B、維生素C或維生素D。

【0206】在一些實施例中，維生素為維生素A。在一些實施例中，維生素A之量為500 IU至5000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為

1000 IU至3000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為1000 IU至2000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為至少500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為至多5,000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為500 IU至750 IU、500 IU至1,000 IU、500 IU至1,500 IU、500 IU至2,000 IU、500 IU至2,500 IU、500 IU至3,000 IU、500 IU至3,500 IU、500 IU至4,000 IU、500 IU至4,500 IU、500 IU至5,000 IU、750 IU至1,000 IU、750 IU至1,500 IU、750 IU至2,000 IU、750 IU至2,500 IU、750 IU至3,000 IU、750 IU至3,500 IU、750 IU至4,000 IU、750 IU至4,500 IU、750 IU至5,000 IU、1,000 IU至1,500 IU、1,000 IU至2,000 IU、1,000 IU至2,500 IU、1,000 IU至3,000 IU、1,000 IU至3,500 IU、1,000 IU至4,000 IU、1,000 IU至4,500 IU、1,000 IU至5,000 IU、1,500 IU至2,000 IU、1,500 IU至2,500 IU、1,500 IU至3,000 IU、1,500 IU至3,500 IU、1,500 IU至4,000 IU、1,500 IU至4,500 IU、1,500 IU至5,000 IU、2,000 IU至2,500 IU、2,000 IU至3,000 IU、2,000 IU至3,500 IU、2,000 IU至4,000 IU、2,000 IU至4,500 IU、2,000 IU至5,000 IU、2,500 IU至3,000 IU、2,500 IU至3,500 IU、2,500 IU至4,000 IU、2,500 IU至4,500 IU、2,500 IU至5,000 IU、3,000 IU至3,500 IU、3,000 IU至4,000 IU、3,000 IU至4,500 IU、3,000 IU至5,000 IU、3,500 IU至4,000 IU、3,500 IU至4,500 IU、3,500 IU至5,000 IU、4,000 IU至4,500 IU、4,000 IU至5,000 IU或4,500 IU至5,000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約750 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約1,000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約1,500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約2,000 IU。在一些實施例中，維生素A之

量為約2,500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約3,000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約3,500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約4,000 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約4,500 IU。在一些實施例中，維生素A之量為約5,000 IU。

【0207】 在一些實施例中，維生素為維生素D。在一些實施例中，維生素D之量為100 IU至3000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為200 IU至2000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為250 IU至1000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為100 IU至3,000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為至少100 IU。在一些實施例中，維生素D之量為至多3,000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為100 IU至250 IU、100 IU至500 IU、100 IU至750 IU、100 IU至1,000 IU、100 IU至1,250 IU、100 IU至1,500 IU、100 IU至1,750 IU、100 IU至2,000 IU、100 IU至2,500 IU、100 IU至3,000 IU、250 IU至500 IU、250 IU至750 IU、250 IU至1,000 IU、250 IU至1,250 IU、250 IU至1,500 IU、250 IU至1,750 IU、250 IU至2,000 IU、250 IU至2,500 IU、250 IU至3,000 IU、500 IU至750 IU、500 IU至1,000 IU、500 IU至1,250 IU、500 IU至1,500 IU、500 IU至1,750 IU、500 IU至2,000 IU、500 IU至2,500 IU、500 IU至3,000 IU、750 IU至1,000 IU、750 IU至1,250 IU、750 IU至1,500 IU、750 IU至1,750 IU、750 IU至2,000 IU、750 IU至2,500 IU、750 IU至3,000 IU、1,000 IU至1,250 IU、1,000 IU至1,500 IU、1,000 IU至1,750 IU、1,000 IU至2,000 IU、1,000 IU至2,500 IU、1,000 IU至3,000 IU、1,250 IU至1,500 IU、1,250 IU至1,750 IU、1,250 IU至2,000 IU、1,250 IU至2,500 IU、1,250 IU至3,000 IU、1,500 IU至1,750 IU、1,500 IU至2,000 IU、

1,500 IU至2,500 IU、1,500 IU至3,000 IU、1,750 IU至2,000 IU、1,750 IU至2,500 IU、1,750 IU至3,000 IU、2,000 IU至2,500 IU、2,000 IU至3,000 IU或2,500 IU至3,000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約100 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約250 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約500 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約750 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約1,000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約1,250 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約1,500 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約1,750 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約2,000 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約2,500 IU。在一些實施例中，維生素D之量為約3,000 IU。

【0208】 在一些實施例中，維生素為菸鹼醯胺核糖苷(NR)。在一些實施例中，維生素為菸鹼醯胺單核苷酸(NMN)。

【0209】 在一些實施例中，組合物包含抗氧化劑。在一些實施例中，抗氧化劑為黃蘆素。

【0210】

實例

僅出於說明之目的提供以下實例，且意欲對本發明僅為例示性的，且並不意欲限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

【0211】 實例1. 用於 α -酮戊二酸鈣持續釋放錠劑之一般製造程序。說明性錠劑包括以游離酸之重量計350-450 mg之 α -酮戊二酸。此外，說明性錠劑包括以鹽形式之重量計450-650 mg之 α -酮戊二酸及水合物形式。此外，當 α -酮戊二酸為鈣鹽時，說明性錠劑包括以重量計150-250 mg之鈣。未包衣錠劑之平均重量為約1000-1000 mg，包括約1030 mg。

包衣錠劑之平均重量為約1020-1120 mg，包括約1060 mg。說明性錠劑核心包括以下：

錠劑核心1

條項	成分	量/膠囊(mg)	量/批料(gm)
階段：乾混			
1	α -酮戊二酸鈣	500	2500
2	微晶纖維素 PH 102 Avicel	190.8	954
3	單水合乳糖DCL-11	137.2	686
4	HPMC K4M Methocel	58	290
5	HPMC K15M Methocel	87	435
6	膠態二氧化矽	10	50
7	硬脂酸鎂	10	50
階段：潤滑			
9	膠態二氧化矽	19.75	98.75
10	硬脂酸鎂	17.25	86.25
重量平均值		1030	5150

錠劑核心2

條項	成分	量/膠囊(mg)	量/批料(gm)
階段：乾混			
1	α -酮戊二酸鈣	525	2625
2	微晶纖維素 PH 102 Avicel	190.8	954
3	單水合乳糖DCL-11	137.2	686
4	HPMC K4M Methocel	58	290
5	HPMC K15M Methocel	87	435
6	膠態二氧化矽	10	50
7	硬脂酸鎂	10	50
階段：潤滑			
9	膠態二氧化矽	19.75	98.75
10	硬脂酸鎂	17.25	86.25
重量平均值		1030	5150

【0212】說明性包衣包括以下：

包衣

條項	成分	量/膠囊(mg)	量/批料(gm)
1	Instamoistshield white (ICMS 2398)	31	155
2	異丙醇	qs	1200 mL
3	二氯甲烷	qs	1750 mL

【0213】

計算

舉例而言，單水合 α -酮戊二酸鈣對應於：

α -酮戊二酸=350 mg；

轉化係數=1.26(對於無水 α -酮戊二酸)；

轉化之後的量=441 mg；

標準LOD=10%；標準分析=98%；

標準計算： $(441 \times 100 \times 100) / (98 \times (100 - 10)) = 500$ mg；

亦含有元素鈣=19.5至22%；

考慮到最低值=19.5%；

500 mg CAKG含有97.5 mg元素鈣。

【0214】

標準製造程序

1. 稱重

按照製造配方中所給出之數量對所有成分進行稱重。

【0215】

2. 篩分

將HPMC K4 290.0 gm及HPMC K15 435.0 gm在雙錐摻合器中混合5分鐘且經由40#篩進行篩分。經由40#篩來篩分單水合乳糖686.0 gm及微

晶纖維素954.0 gm。接著與單水合 α -酮戊二酸鈣2500.0 gm混合2分鐘且經由30#篩來篩分。經由40#篩來篩分膠態二氧化矽50.0 gm且經由60#篩來篩分硬脂酸鎂50.0 gm。在聚乙烯袋中單獨地收集各篩分材料。(本方法之溫度及RH應不超過27°C及40% RH)

【0216】

3. 混合及造粒

在16 rpm下在雙錐摻合器(容量18公升)中將以上篩分成分(HPMC K4及HPMC K15、單水合 α -酮戊二酸鈣、單水合乳糖、膠態二氧化矽及微晶纖維素)混合25分鐘。將硬脂酸鎂添加至以上摻合物且在雙錐摻合器(容量18公升)中混合5分鐘。

【0217】

4. 壓錠

使用具有適合之衝頭尺寸的壓縮機將由前一步驟獲得之混合物材料壓錠成錠劑以獲得錠劑。衝頭描述：19.6×8.4 mm，膠囊形狀，標準凹面，平衡頭。硬度：2-5 kg/cm²。

【0218】

5. 去渣

藉由使用6.0 mm S.S篩網研磨錠劑且經由18#篩來最終確定顆粒尺寸。注意：(將進行兩次壓錠及去渣以獲得具有適合流動特性之顆粒)。

【0219】去渣之顆粒參數(目標)：

- 1)容積密度-0.6至0.7 gm/ml；
- 2)敲緊密度-0.9至1.0 gm/ml；
- 3)卡氏指數(Carr's Index) -25-30%；及

4)豪斯納比(Hausner Ratio) -1.3至1.4.

【0220】

6. 潤滑

在使用之前檢查篩之完好性。經由40#篩來篩分膠態二氧化矽98.75 gm。經由60#篩來篩分硬脂酸鎂86.25 gm。在兩錐摻合器中將步驟5之去渣物質與膠態二氧化矽混合5分鐘。在雙錐摻合器中將硬脂酸鎂添加至以上摻合物持續5分鐘。在雙聚乙烯袋中收集潤滑顆粒且保持袋緊密封閉。在一些實施例中，在潤滑步驟期間將調味劑、維生素、抗氧化劑及甜味劑中之一或多者連同硬脂酸鎂及/或膠態二氧化矽一起添加至組合物。

【0221】

7. 壓縮錠劑

環境參數

1)RH-NMT 40%；

2)溫度-NMT 27°C；

氣壓差-NLT 10帕斯卡(Pascal)；

*衝頭類型：『D』型上模具；

19.6×8.4 mm，膠囊形狀，標準凹面。平衡頭。

【0222】藉由轉動手動滾輪隨後進行電操作來檢查該轉塔之完整旋轉。根據所需規格饋入顆粒且設定機器。檢查自一次完整旋轉產生之錠劑。

【0223】

8. 錠劑之膜包衣

在攪拌下將Instamoistshield white (ICMS 2398)添加至給定量之異

丙醇中。進一步攪拌5分鐘。在連續攪拌下將二氯甲烷添加至給定量之以上步驟中，進一步攪拌40-45分鐘以得到白色黏稠團塊游離懸浮液。以上懸浮液經由「O」型調節間隙穿過膠體磨持續15分鐘。經由200目耐綸布過濾包衣懸浮液。打開排氣裝置，且使用乾淨噴槍組件將薄膜衣懸浮液施加至錠劑上(確保美觀)，在錠劑包覆期間繼續攪拌包衣懸浮液。在恰當重量堆積(300%)之後，足夠地乾燥薄膜衣錠劑。薄膜衣錠劑之目標平均重量=1060.0 mg。達成目標重量增加後，在包覆盤中乾燥薄膜衣錠劑30分鐘。

【0224】

實例2. α -酮戊二酸鈣持續釋放之溶解特徵

[溶解參數]

介質：900 mL不含酶之模擬胃液(SGF)

設備：槳式(具有沈降片)

速度：75 rpm

時間：第1小時、第4小時、第8小時及第12小時。

【0225】

[層析條件]

管柱：Inertsil ODS，3V (250×4.6 mm) 5 μ m或當量；

流速：0.8 mL/分鐘

波長：210 nm

注射體積：10 μ L

烘箱溫度：30°C

樣品冷卻器溫度：15°C

溶離模式：等度

【0226】不含酶之模擬胃液(SGF)。(溶解介質)：將2.0 gm氯化鈉及7.0 mL濃鹽酸稱重且轉移至1000 mL水中且混合。

【0227】緩衝溶液：將2.72 gm正磷酸二氫鉀溶解於1000 mL水中且添加2.0 mL正磷酸。

【0228】移動相：製備95體積緩衝液與5體積乙腈混合濾劑之混合物且在使用之前進行脫氣。

【0229】標準溶液：將55 mg α -酮戊二酸鈣工作標準物精確稱重且轉移至100 mL乾燥量瓶中，添加50 mL溶解介質。用溶解介質溶解且補充該體積且進行混合。

【0230】測試溶液：設定溶解參數且將一個錠劑置放於各容器中，小心地自錠劑表面排除氣泡且立即啟動設備。在第1小時、第4小時、第8小時及第12小時後，抽出10 mL介質之樣品且用新鮮流體代替抽取之體積。過濾器經由0.45微米耐綸針筒過濾器抽出樣品；丟棄前數毫升濾液。

【0231】系統適合性：進行注射標準溶液之五次重複注射。重複注射之相對標準差不超過2%。

【0232】程序：將10 μ L各測試溶液注射至液相層析且記錄層析圖。量測 α -酮戊二酸鈣峰值之反應。由標準物之 α -酮戊二酸鈣峰面積計算 α -酮戊二酸鈣之藥物釋放百分比，且測試所用工作標準物之效能百分比。

注射順序：

順序表		
#	樣品	注射次數
1	空白	1
2	參考溶液	5
3	測試溶液	6
4	畫界標準物(Bracketing Standard)	I

第 75 頁(發明說明書)

【0233】 計算：

$$(AT/AS) \times (W/100) \times (900/LC) \times (p/100) \times 100$$

其中，

AT - 由每次注射測試溶液獲得之層析圖中之 α -酮戊二酸鈣之峰面積；

AS - 由五次重複注射標準溶液獲得之層析圖中之 α -酮戊二酸鈣之平均峰面積；

WS - 以mg為單位之 α -酮戊二酸鈣工作標準物之重量；LC-標示值；

P - 按此根據， α -酮戊二酸鈣工作標準物之效能。

【0234】 修正係數：

(在前述時間間隔下所溶解之抽出體積×% (標示值%)/溶解介質體積

對於第1小時時間點=在1小時之後之溶解%；

對於第4小時時間點=第1小時之修正係數+在第4小時之後之溶解%；

對於第8小時時間點=第1小時之修正係數+第4小時之修正係數+在第8小時之後之溶解%；

對於第12小時時間點=第1小時之修正係數+第4小時之修正係數+第8小時之修正係數+在第12小時之後之溶解%；

【0235】 結果：

批次A (溶解度，%)

時間，小時	樣品1	樣品2	樣品3	樣品4	樣品5	樣品6	平均值
1	18.22	15.58	16.3	14.89	16.44	15.58	16.17
4	45.97	48.99	43.58	44.29	43.3	44.94	45.18
8	72.12	68.41	67.41	70.55	71.9	69.99	70.06
12	90.5	89.51	89.57	91.66	90.85	86.34	89.74

批次B (溶解度, %)

時間, 小時	樣品1	樣品2	樣品3	樣品4	樣品5	樣品6	平均值
1	18.19	16.06	15.89	15.39	14.94	14.23	15.78
4	43.61	47.6	42.01	43.29	44.98	44.01	44.25
8	70.45	69.68	69.97	70.82	74.84	69.32	70.85
12	91.3	85.11	87.37	87.05	87.2	87.44	87.58

【0236】雖然已在本文中展示並描述本發明之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代。應理解，本文所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其同等者之範疇內的方法及結構。

【0237】方法實例1. 延長小鼠之健康壽命及/或壽命。向18月齡非基因改變之小鼠飼餵對照飲食，視情況為對照飲食加立即釋放調配物(陽性對照)，或對照飲食加本文所描述之組合物(處理組)。不處死小鼠，而使其自然死亡。比較處理組與對照組之間的小鼠之壽命，且視情況比較陽性對照組與對照組之間的小鼠之壽命。除了壽命測定之外，在整個研究中藉由非侵襲性虛弱指數測定小鼠之虛弱度，該非侵襲性虛弱指數係由31個觀測結果構成，該等觀測結果根據臨床上相關之虛弱指數有所調整。與兩種性別之對照組及陽性對照組相比，本文所描述之組合物延長壽命、健康壽命及/或改善虛弱。實例之額外細節描述於Lucanic, M., Lithgow, G. J., & Alavez, S. (2013). Pharmacological lifespan extension of invertebrates. *Ageing research reviews*, 12(1), 445-458 ; Searle, S. D., Mitnitski, A., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics*, 8(1), 24 ; 及

Whitehead (2014.)中。

【0238】 方法實例2.延長人類(男性及女性)之健康壽命及/或壽命。向男性及女性志願者經口或非經腸投與本文所描述之組合物，且其與投與安慰劑之對照組進行比較，且視情況與投與可商購Ca-AKG (諸如立即釋放Ca-AKG)之陽性對照組進行比較。使用該等31個虛弱指數觀測結果中之習知的一或多個指數中的一或多者來監測志願者之壽命、健康壽命及虛弱度。研究為比較處理組及對照組及視情況選用之陽性對照組的開放標記研究。在三個時間點評估志願者：研究初始(第1天)、第3個月及第6個月。在每次訪視時獲得血壓、心率、體重、實驗室安全、CRP、血液化學物質、血紅素A1C及尿酸含量，且使各參與者完成研究調查表。

【0239】 血液化學方法用於藉由一或多個公開演算法計算參與者之生物年齡，該等公開演算法諸如以下中所描述之方法：Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A.及 Sugden, K. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(30), E4104-E4110。

【0240】 在一個說明性研究設計中，將志願者分配為對照組、視情況選用之陽性對照組或處理組，且使各志願者每天服用兩種錠劑持續六個月。對照組採用安慰劑，陽性對照組採用立即釋放調配物，且處理組採用如下兩種錠劑：

男性：錠劑，其包含500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；450 mcg棕櫚酸視黃酯；及一或多種釋放調節劑；

女性：錠劑，其包含500 mg單水合 α -酮戊二酸鈣；12.5 mcg (500

IU)膽鈣化醇；及一或多種釋放調節劑。

【0241】針對每一群組評估一或多個主要結果。藉由量測以下生命體徵及血液化學物質來測定主要結果：

生命體徵

身高
體重
血壓
心率

全血球計數

白血球計數(WBC)
血紅素
血容比
血小板計數/L
平均紅血球體積(MCV)
平均紅血球血紅素量(MCH)
平均紅血球血紅素濃度(MCHC)
紅血球計數(RBC)
紅血球分佈寬度(RDW-CV)
平均血小板體積(MPV)
嗜中性白血球
嗜中性白血球%
淋巴細胞計數
淋巴細胞%
單核球計數
單核球%
嗜伊紅血球
嗜伊紅血球%
嗜鹼性球
嗜鹼性球%

綜合代謝檢查(Comprehensive Metabolic Panel)

鈉
鉀
氯化物
二氧化碳(CO₂)
尿素氮(BUN)

肌酐
葡萄糖
鈣
天冬胺酸轉胺酶(AST)
丙胺酸轉胺酶(ALT)
鹼性磷酸酶(ALP)
總膽紅素
鹼性磷酸酶
白蛋白
總蛋白質
陰離子間隙
MDRD估計之腎小球濾過率(eGFR)

脂質檢查

總膽固醇
低密度脂蛋白(LDL)膽固醇
高密度脂蛋白(HDL)膽固醇
三酸甘油酯

額外實驗室測試

血紅素A1C
尿酸

【0242】

以引用之方式併入

所揭示之所有公開案、專利及專利申請案以引用之方式併入本文，該引用程度如同各個別公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示為以引用之方式併入一般。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含(a)治療有效量之 α -酮戊二酸鈣及(b)控制釋放基質，其中該控制釋放基質包含：數目平均分子量為約68,000-95,000之HPMC；數目平均分子量為約115,000-150,000之HPMC；或其組合。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該控制釋放基質包含數目平均分子量在約68,000-95,000之HPMC與數目平均分子量在約115,000-150,000的HPMC的組合。

【請求項3】

如請求項1或2之組合物，其中以該組合物之總重量計， α -酮戊二酸鈣之量為約30%至約65%。

【請求項4】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含微晶纖維素。

【請求項5】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含單水合乳糖。

【請求項6】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含一或多種潤滑劑。

【請求項7】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含一或多種崩解劑。

【請求項8】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含甜味劑。

【請求項9】

如請求項1或2之組合物，其進一步包含蠟。

【請求項10】

如請求項1或2之組合物，其中該 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的約90%或更小。

【請求項11】

如請求項1或2之組合物，其中該 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為不受控或在無該控制釋放基質下調配之 α -酮戊二酸鈣組合物的 α -酮戊二酸鈣之釋放速率的約70%或更小。

【請求項12】

如請求項1或2之組合物，其中如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約0.5與約2小時之間的時間後該 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約30%或更小，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【請求項13】

如請求項1或2之組合物，其中如藉由具有以75 rpm旋轉之轉籃的槳式設備所量測，在溶解介質中在約10與約11小時之間的時間後該 α -酮戊二酸鈣之釋放速率為約75%或更大，其中該溶解介質為在約37°C下之900 mL之約0.03 M NaCl及約0.08 M HCl。

【請求項14】

一種單位劑量，其包含如請求項1至13中任一項之組合物，及包含約250至約1000 mg α -酮戊二酸鈣。

【請求項15】

如請求項14之單位劑量，其包含約525 mg α -酮戊二酸鈣。

【請求項16】

如請求項14之單位劑量，其包含至少約10%之每日鈣營養值。