



(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 I810150 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106101040

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/216 (2006.01)**A61K31/4178(2006.01)**A61K9/24 (2006.01)**A61K9/32 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/01/20

世界智慧財產權組織

PCT/US16/14150

(71)申請人：美商泰拉維達公司 (美國) THERAVIDA, INC. (US)

美國

(72)發明人：麥格羅三世 班哲明 MCGRAW, III, BENJAMIN F. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2011/0244051A1

期刊 Anna Campanati, et al. "Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art", Skin Appendage Disord, 2015; 1, :6-13

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：10 共 101 頁

(54)名稱

立即釋放歐西布提寧或其醫藥上可接受之鹽及延遲起始立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有其需要的個體中治療多汗症且減少口乾副作用的組成物之用途

(57)摘要

本揭露之態樣包括以組成物治療個體多汗症之方法，該組成物包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑。根據某些具體實施例在實施方法中，投予治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物到個體且足以減少個體多汗症及減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。亦描述實施主題方法之組成物以及包含一或多種之主題組成物的劑量單位。

Aspects of the disclosure include methods for treating hyperhidrosis in a subject with a composition including a muscarinic antagonist and a muscarinic agonist. In practicing methods according to certain embodiments, a therapeutically effective amount of a composition including a muscarinic antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a muscarinic agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered to a subject and is sufficient to reduce hyperhidrosis in the subject and to reduce a dry mouth side effect of the muscarinic antagonist. Compositions for practicing the subject methods are also described as well as dose units containing one or more of the subject compositions.



I810150

發明摘要

※申請案號：106101040

※申請日：106 年 01 月 12 日

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

立即釋放歐西布提寧或其醫藥上可接受之鹽及延遲起始立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有其需要的個體中治療多汗症且減少口乾副作用的組成物之用途

USE OF AN IMMEDIATE RELEASE OXYBUTYNIN OR A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AND A DELAYED ONSET IMMEDIATE RELEASE PILOCARPINE OR A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF IN THE MANUFACTURE OF A COMPOSITION FOR TREATING HYPERHIDROSIS AND REDUCING A DRY MOUTH SIDE EFFECT IN A SUBJECT IN NEED THEREOF

【中文】

本揭露之態樣包括以組成物治療個體多汗症之方法，該組成物包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑。根據某些具體實施例在實施方法中，投予治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物到個體且足以減少個體多汗症及減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。亦描述實施主題方法之組成物以及包含一或多種之主題組成物的劑量單位。

【英文】

Aspects of the disclosure include methods for treating hyperhidrosis in a subject with a composition including a muscarinic antagonist and a muscarinic agonist. In practicing methods according to certain embodiments, a therapeutically effective amount of a composition including a muscarinic antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a muscarinic agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered to a subject and is sufficient to reduce hyperhidrosis in the subject and to reduce a dry mouth side effect of the muscarinic antagonist. Compositions for practicing the subject methods are also described as well as dose units containing one or more of the subject compositions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

立即釋放歐西布提寧或其醫藥上可接受之鹽及延遲起始立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有其需要的個體中治療多汗症且減少口乾副作用的組成物之用途

USE OF AN IMMEDIATE RELEASE OXYBUTYNIN OR A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AND A DELAYED ONSET IMMEDIATE RELEASE PILOCARPINE OR A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF IN THE MANUFACTURE OF A COMPOSITION FOR TREATING HYPERHIDROSIS AND REDUCING A DRY MOUTH SIDE EFFECT IN A SUBJECT IN NEED THEREOF

此專利文件之揭露一部份包含經過(著作權或光罩著作)保護之材料。(著作權或光罩著作)所有者不反對專利文獻或專利揭露任一者的傳真複製，如專利商標局專利文件或記錄中所示，但以其他方式保留所有(著作權或光罩著作)權利。

【技術領域】

[0001] 本發明係關於一種治療多汗症之方法，亦關於一種治療多汗症之組成物。

【 先前技術 】

[0002] 汗水為人類生存之必要的生理功能，且做為身體冷卻劑，保護身體免於過熱。汗腺分泌無臭、清澈液體，藉由通過蒸發促進熱損失來幫助身體控制其溫度。頂漿腺產生常在腋窩及在生殖器附近發現的較稠液體。汗腺和頂漿腺兩者均由神經活化。

[0003] 多汗症為由超過所需調節體溫之不正常量流汗所特徵化之失調。多汗症可為廣泛性或侷限在身體特定部位，包括手、腳、腋窩及生殖器區域。預估 2 至 3% 之美國人患有腋下的過度流汗(腋窩多汗症)、手掌的過度流汗(手掌多汗症)或腳底的過度流汗(足底多汗症)。延長的多汗症可造成冷及濕冷的手、脫水以及皮膚感染。然而，患有多汗症之最常見個體從心理，情感和社會視角經歷顯著生活品質負擔，常修正其生活方式以適應此情況，這可能導致專業，學術和社會生活的喪失。

【 發明內容 】

[0004] 本揭露之態樣包括以組成物治療個體多汗症之方法，該組成物包括毒蕈鹼(muscarinic)拮抗劑及毒蕈鹼促效劑。根據某些具體實施例在實施方法中，投予治療有效量之具有毒蕈鹼拮抗劑、或其醫藥上可接受之鹽、及毒蕈鹼促效劑、或其醫藥上可接受之鹽的組成物到個體且足以減少個體多汗症並減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。亦

描述實施主題方法之組成物以及包含一或多種主題組成物的劑量單位。

[0005] 某些毒蕈鹼促效劑，特別是毛果芸香鹼，已知導致增加流汗。見例如，Salagen®(毛果芸香鹼 HCl)產品插入物(© 2003 MGI Pharma, Inc.)。因此，未預期到根據主題方法投予包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑，諸如毛果芸香鹼，兩者的組成物會有效治療多汗症，同時減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。令人驚訝的是，如本文所證實，發現毒蕈鹼促效劑既未減弱毒蕈鹼拮抗劑在治療多汗症之效力，亦未造成個體中流汗增加(一般預期隨同投予毒蕈鹼促效劑，諸如毛果芸香鹼)。

【圖式簡單說明】

[0006] 圖 1 說明根據一具體實施例，製造毛果芸香鹼珠之製程。

[0007] 圖 2 描述根據一具體實施例，延遲起始立即釋放毛果芸香鹼珠之溶解概況。

[0008] 圖 3 說明根據一具體實施例，製造歐西布提寧(oxybutynin)顆粒之製程。

[0009] 圖 4 描述根據一具體實施例，在明膠膠囊中立即釋放歐西布提寧(oxybutynin)顆粒的溶解概況。

[0010] 圖 5 說明根據一具體實施例，投予歐西布提寧(oxybutynin)及毛果芸香鹼之組成物到一組個體的臨床研究設計之示意圖。

[0011] 圖 6 描述根據一具體實施例，用於評估治療的腋窩多汗症視覺量化量表(HHVQSa)。

[0012] 圖 7 描述根據一具體實施例，用於評估治療的手掌多汗症視覺量化量表(HHVQSp)。

[0013] 圖 8 描述根據一具體實施例，用於評估流汗的多汗症視覺類比量表(HHVAS)。

[0014] 圖 9 描述根據一具體實施例，用於評估因為投予歐西布提寧(oxybutynin)造成的口乾之口乾視覺類比量表。

[0015] 圖 10 描述根據一具體實施例，如經由修正之皮膚學生活品質指數所測量之生活品質改良。

【實施方式】

[0016] 本揭露之態樣包括以包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑的組成物治療個體多汗症之方法及組成物。根據某些具體實施例在實施方法中，投予治療有效量之具有毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物到個體且足以減少個體多汗症並減少個體中毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。

[0017] 在本揭露更詳細描述之前，應瞭解此揭露並非限於特定所述之具體實施例，因此當然可能有變。亦應瞭解本文所用之術語是僅為了描述特定具體實施例之目的，且並未意於限制，因為本揭露之範疇將僅受到隨附之申請專利範圍限制。

[0018] 當提供值的範圍時，應瞭解每個中間值((除非內文另有明確規定)到下限單位的十分之一，在該範圍的上限和下限之間及在該記載的範圍中任何其他記載或中間值)被涵蓋在此揭露中。這些較小範圍的上限及下限可獨立地包含在較小範圍且亦被涵蓋在此揭露中，在記載的範圍內受到任何明確排除的限制。當記載範圍包括限值的一或兩者時，排除該些包括之限值的任一或兩者的範圍亦包括在此揭露中。

[0019] 本文以數值在之前有術語"約"呈現某些範圍。術語"約"本文係用於為其前面的確切數字提供文字支持，以及接近或大約術語之前數字的數字。在判定數字是否接近或大約具體主張數字，該接近或近似非主張之數字可為在其呈現的內文中提供具體主張數字之實質上均等物的數字。在一些具體實施例中，術語"約"當用於修飾值時，涵蓋在由術語"約"所修飾之值的 15%內，例如，10%內，例如，5%內的值。

[0020] 除非特別定義，本文使用的所有技術和科學術語具有與本公開所屬領域的通常知識者通常理解的相同的含義。雖然類似於或等同於本文所述者的任何方法及材料亦可用在本揭露之實施或測試，現在描述代表性說明方法及材料。

[0021] 此說明書中所引述之所有公開案及專利案以引用方式併入本文，如同每個單獨的公開案或專利案被具體和單獨地指明通過引用併入並且通過引用併入本文以揭

露和描述與引述之出版物有關的方法及/或材料。任何出版物的引用是針對其申請日之前的揭露，並且不應當被解釋為承認本揭露無權通過先前揭露而先於這些出版物。再者，所提供之出版物的日期不同於實際出版日期(可能需要獨立確認)。

[0022] 應注意，如本文及隨附之申請專利範圍所使用單數形式“一(a)、(an)”及“該”包括複數指示對象，除非內文另有明確規定。應進一步注意，申請專利範圍可被撰寫成排除任何所主張之元素。因此，此類記載意於作為使用此等排除術語如“單獨地”、“僅”等(與申請專利範圍元素之主張相關)，或使用“負面”限制之先行詞。

[0023] 在研讀此揭露時發明所屬技術領域中具有通常知識者將清楚本文所述及所說明之個別具體實施例各者具有不相關組分及特徵，其可輕易地與其他數個具體實施例任一之特徵分開或組合而不會背離本揭露之範疇與精神。可以所主張之事件順序或邏輯上可能之任何其他順序進行任何主張之方法。

[0024] 在進一步描述本揭露之各種具體實施例中，先更詳細探討藉由投予治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物治療多汗症之方法。接著，描述實施主題揭露之方法的組成物及劑量單位。

治療多汗症之方法

[0025] 如上所摘述，本揭露之態樣包括藉由投予個體組成物治療多汗症之方法，該組成物具有治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物。在本揭露之具體實施例中，主題方法可用於治療原發性(局部)多汗症或次發性多汗症。在一些具體實施例中，主題方法包括治療局部多汗症，諸如腋窩多汗症、手掌多汗症、足底多汗症、或顱面多汗症。在一些具體實施例中，主題方法包括治療廣泛性多汗症或術後代償性出汗。治療意指達到至少改善折磨個體之多汗症相關的症狀或特徵，其中改善被廣義使用，意指至少幅度減少，諸如減少個體所體驗的過度流汗。因此，治療亦包括其中病理狀況、或至少與其相關的症狀或特徵完全抑制的情況，例如，避免發生、或停止，例如，終止，使得個體不再患有病症、或至少特徵化該病症之症狀。本文在其習知意義上使用片語“治療多汗症”，意指減少、改善或完全消除個體所體驗之過度流汗。在某些具體實施例中，治療多汗症包括減少個體所體驗之過度流汗，諸如其中在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由個體報告或由重量分析測定，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)、在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量，個體過度流汗減少約 5%或更多。舉例而言，在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由個體報告或由重量分析測定，在多汗症視覺量

化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)、在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量，主題方法可包括治療多汗症，其中，治療足以減少過度流汗 10%或更多，諸如約 25%或更多，諸如約 50%或更多，諸如約 75%或更多，諸如約 90%或更多且包括減少個體所體驗之過度流汗約 99%或更多。在其他具體實施例中，治療多汗症包括完全消除個體所體驗之過度流汗。

[0026] 在一些具體實施例中，在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由個體報告或由重量分析測定，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)、在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量，治療足以減少過度流汗約 5%至約 25%、約 25%至約 50%、約 75%至約 90%、或約 90%至約 99%。

[0027] 如同以下更詳細描述，主題組成物包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之量。根據本揭露之某些態樣，毒蕈鹼促效劑以足以減少毒蕈鹼拮抗劑所造成之一或多種副作用，諸如口乾之量存在於組成物中。在某些例子下，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽而毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽且毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽以足以減少投予歐西布

提寧 (oxybutynin) 或其醫藥上可接受之鹽所造成之一或多種副作用之量存在於組成物中。在某些具體實施例中，毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽以足以減少歐西布提寧 (oxybutynin) 或其醫藥上可接受之鹽所造成之口乾之量存在。毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽 (例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl) 可與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽 (例如，歐西布提寧 (oxybutynin) 或歐西布提寧 HCl) 投予到個體，以足以緩解口乾約 25% 或更多，諸如約 50% 或更多，諸如約 75% 或更多，諸如約 90% 或更多，諸如約 95% 或更多及包括約 99% 或更多之量，其係如個體所報告或口乾視覺類比量表 (DMVAS) 所評估，由測量唾液流動，由例如，如本文所述之口乾嚴重性/發病率調查表，或其組合。

[0028] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽 (例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl) 可與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽 (例如，歐西布提寧 (oxybutynin) 或歐西布提寧 HCl) 投予到個體，以足以減少口乾嚴重性約 25% 至約 50%、約 50% 至約 75%、約 75% 至約 90%、約 90% 至約 95%、或約 95% 至約 99% 或更多之量，其係如個體所報告或口乾視覺類比量表 (DMVAS) 所評估，由測量唾液流動，由例如，如本文所述之口乾嚴重性/發病率調查表，或其組合。

[0029] 在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽 (例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl) 與

毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)投予到該個體，以足以完全緩解毒蕈鹼拮抗劑所造成之口乾之量，其係如個體所報告或口乾視覺類比量表(DMVAS)所評估，由測量唾液流動，由例如，如本文所述之口乾嚴重性/發病率調查表，或其組合。

[0030] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)可與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)投予到個體，以足以減少中度至嚴重口乾發生率數目約 25%至約 50%、約 50%至約 75%、約 75%至約 90%、約 90%至約 95%、或約 95%至約 99%或更多之量，其係如個體所報告或口乾視覺類比量表(DMVAS)所評估，由測量唾液流動，由例如，如本文所述之口乾嚴重性/發病率調查表，或其組合。

[0031] 在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)投予到個體，以足以完全消除中度或嚴重毒蕈鹼拮抗劑所造成之口乾發生率數目之量，其係如個體所報告或口乾視覺類比量表(DMVAS)所評估，由測量唾液流動，由例如，如本文所述之口乾嚴重性/發病率調查表，或其組合。

[0032] 某些毒蕈鹼促效劑，特別是毛果芸香鹼，已

知導致增加流汗，舉例而言如在 Jacobs: A Multicenter Maintenance Study of Oral Pilocarpine Tablets for Radiation-Induced Xerostomia, *Oncology*, 1996; 10 {Suppl}:16-20；以及 Cheshire and Fealey: Drug-Induced Hyperhidrosis and Hypohidrosis Incidence, Prevention and Management, *Drug Safety*, 2008; 31(2):109-126；以及在 Salagen®(pilocarpine HCl) 產品插入物 (© 2003 MGI Pharma, Inc.)所示。依據這些教示，未預期地發現毒蕈鹼促效劑組合毒蕈鹼拮抗劑投予到個體在多汗症治療之內文中未造成個體流汗增加且未顯著減少毒蕈鹼拮抗劑之效力。如以下實驗章節更詳細描述，當依據本揭露投予包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑的組成物時，組成物藉由減少個體所體驗之過度流汗而有效於治療多汗症，諸如，在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)個體所報告或如重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量。

[0033] 在某些具體實施例中，依據本揭露投予包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物藉由減少個體過度流汗與單獨投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽至少同樣有效於治療多汗症。在此內文中“至少同樣有效於”意指包含毒蕈鹼拮抗劑、或其醫藥上可接受之鹽、及毒蕈鹼促效劑或其

醫藥上可接受之鹽之組合的組成物與當單獨投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽至少 70%同樣有效於減少個體多汗症，其係在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)如個體所報告或如重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量，諸如至少 85%、諸如至少 90%、諸如至少 95%、諸如至少 97%及包括至少 99%與當單獨投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽時同樣有效於減少個體多汗症。

[0034] 在某些具體實施例中，在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)如個體所報告或如重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之主題組成物與單獨投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽同樣有效於減少個體所體驗之過度流汗。

[0035] 在某些具體實施例中，依據本揭露投予毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽組合毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽相對於單獨投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽並未實質上減少毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽在治療多汗症之效力。舉例而言，在具體實施例，

毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽減少毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽在治療多汗症之效力 30%或更少，其係如在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量、諸如 25%或更少、諸如 20%或更少、諸如 15%或更少、諸如 10%或更少、諸如 5%或更少、諸如 2%或更少及包括 1%或更少，其係如在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量。在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽完全並未減少毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽在治療多汗症之效力(即 0%)，其係如在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由重量分析所測量，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量。

[0036] 在本揭露之具體實施例中，提供治療個體多汗症之方法。“個體”意指被投予包括治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物之組成物的人或有機體。因此，

本揭露之個體可包括但不限於哺乳動物，例如，人類及其他靈長類，諸如黑猩猩及其他猿和猴物種；等，其中在某些具體實施例中，個體為人類。

[0037] 在本揭露之具體實施例中，方法包括投予到個體治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物。毒蕈鹼拮抗劑可為任何類型之抗膽鹼劑，阻擋毒蕈鹼乙醯基膽鹼受體之活性，諸如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 或 M_5 毒蕈鹼受體異型體之阻斷劑。在一些具體實施例中，適於用在主題方法之毒蕈鹼拮抗劑為一或多種之歐西布提寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、5-羥甲基托特羅定(tolterodine)、非索羅定(fesoterodine)、索利那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、曲司(tropsium)、咪達那新(imidafenacin)、丙哌維林(propiverine)或待克明(dicyclomine)或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)(4-二乙基胺基丁-2-炔基 2-環己基-2-羥基-2-苯乙酸(phenylethanoate))或其醫藥上可接受之鹽。

[0038] 視個體生理而定，投予到個體之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的量可變化，諸如 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0

mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多及包括 10 mg 或更多。舉例而言，投予到個體毒蕈鹼拮抗劑之量可在下述範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 40 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg，舉例而言 7.5 mg。在某些具體實施例中，投予到個體毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量為 7.5 mg。在其他具體實施例中，投予到個體毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量為 5.0 mg。

[0039] 在某些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽且投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之量為 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多及包括 10 mg 或更多。舉例而言，投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之量可在下述範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 45 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg，舉例而言 7.5

mg。在某些具體實施例中，投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之量為 7.5 mg。在其他具體實施例中，投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之量為 5.0 mg。

[0040] 在本揭露之具體實施例中，毒蕈鹼促效劑可為任何類型之劑，活化毒蕈鹼乙醯基膽鹼受體的活性，諸如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 或 M_5 毒蕈鹼受體異型體之活化劑。在一些具體實施例中，適用於主題方法之毒蕈鹼促效劑為一或多種之毛果芸香鹼、膽鹼、乙醯基膽鹼、碳醯膽鹼、乙醯甲膽鹼、脲酸膽鹼(bethanechol)、毒蕈鹼、尼古丁、或氧化震顫素。在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼((3S,4R)-3-乙基-4-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮)或其醫藥上可接受之鹽。

[0041] 視個體生理及投予毒蕈鹼促效劑之量而定，投予到個體毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之量可變化，諸如 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多及包括 10 mg 或更多。舉例而言、投予到個體毒蕈鹼促效劑之量可在下述範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 45 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸

如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，舉例而言 7.5 mg。在某些具體實施例中，投予到個體毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之量為 7.5 mg。在其他具體實施例中，投予到個體毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之量為 5.0 mg。

[0042] 在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽且投予到個體毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之量為 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多其包括 10 mg 或更多。舉例而言，投予到個體毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之量可在下列範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 45 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，例如 7.5 mg。在某些具體實施例中、投予到個體毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之量為 7.5 mg。在其他具體實施例中、投予到個體毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之量為 5.0 mg。

[0043] 投予到個體毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽與毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之質量比可變

化，範圍介於 1：1 至 1：2.5；1：2.5 至 1：5；1：5 至 1：10；1：10 至 1：25；1：25 至 1：50；1：50 至 1：100，或其範圍。舉例而言，其中毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽，投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)與毛果芸香鹼之質量比可在下列範圍：1：1 至 1：10；或 1：5 至 1：25；或 1：10 至 1：50；或 1：25 至 1：100。

[0044] 在一些具體實施例中，投予到個體毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之質量比範圍介於 1：1 至 1：2.5；1：2.5 至 1：5；1：5 至 1：10；1：10 至 1：25；1：25 至 1：50；1：50 至 1：100，或其範圍。舉例而言，其中毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽，投予到個體毛果芸香鹼及歐西布提寧(oxybutynin)之質量比可在下列範圍：1：1 至 1：10；或 1：5 至 1：25；或 1：10 至 1：50 或 1：25 至 1：100。

[0045] 因此，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之劑量可變化，範圍為約 0.1 mg/kg 至 25 mg/kg 每日、諸如 0.1 mg/kg 至 20 mg/kg 每日、諸如 0.1mg/kg 至 18 mg/kg 每日、諸如 0.1 mg/kg 至 15 mg/kg 每日、諸如 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg 每日、及包括 0.1 mg/kg 至 5 mg/kg 每日。在其他具體實施

例中，劑量可在下述範圍：0.1 至 6.5 mg/kg 每日 4 次 (QID)、諸如 0.1 至 5 mg/kg QID、諸如 0.1 mg/kg 至 4 mg/kg QID。在其他具體實施例中，口服劑量可在下述範圍：0.01 mg/kg 至 8.5 mg/kg 每日 3 次(TID)、諸如 0.1 mg/kg 至 6 mg/kg TID、諸如 0.1 mg/kg 至 5 mg/kg TID、及包括 0.1 mg/kg 至 4 mg/kg TID。在又其他具體實施例中，口服劑量可在下述範圍：0.1 mg/kg 至 13 mg/kg 每日 2 次(BID)、諸如 0.1 mg/kg 至 12 mg/kg BID、諸如 5 mg/kg 至 10 mg/kg BID，包括 0.1 mg/kg 至 8 mg/kg BID。

[0046] 在具體實施例，投予到個體毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之總每日量為 2.5 mg 或更多、諸如 5 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 10 mg 或更多、諸如 15 mg 或更多、諸如 20 mg 或更多、諸如 25 mg 或更多及包括 30 mg 或更多。舉例而言，投予到個體毒蕈鹼拮抗劑之總每日量可在下列範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 40 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg。在某些例子下，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽且投予到個體歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之總每日量為 2.5 mg 或更多、諸如 5 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 10 mg 或更多、諸如 15 mg 或更多、諸如 20 mg 或更多、諸如 25 mg 或更多且包括 30 mg 或更多、諸如範圍為

0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 40 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg。

[0047] 在具體實施例，投予到個體毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之總每日量為 2.5 mg 或更多、諸如 5 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 10 mg 或更多、諸如 15 mg 或更多、諸如 20 mg 或更多、諸如 25 mg 或更多及包括 30 mg 或更多。舉例而言，投予到個體毒蕈鹼促效劑之總每日量可在下列範圍：0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 40 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg。在某些例子下，毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽且投予到個體毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之總每日量為 2.5 mg 或更多、諸如 5 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 10 mg 或更多、諸如 15 mg 或更多、諸如 20 mg 或更多、諸如 25 mg 或更多且包括 30 mg 或更多、諸如範圍為 0.5 mg 至 50 mg、諸如 1 mg 至 40 mg、諸如 2 mg 至 40 mg、諸如 3 mg 至 30 mg、諸如 4 mg 至 25 mg、諸如 5 mg 至 20 mg 及包括 5 mg 至 10 mg。

[0048] 投予化合物之量將視個體生理，個體之毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑吸收率，以及所欲治療效果之幅度而定。給藥計畫可包括，但不限於每日 5 次、每日 4 次、每日 3 次、每日 2 次、每日 1 次、每週 3 次、每週 2 次、每週 1 次、每月 2 次、每月 1 次、及其任何組合投

予。

[0049] 在實施主題方法中，包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽)及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽)的組成物可投予治療多汗症個體一段持續時間，此時間視多汗症類型(例如，廣泛性、手掌、足底、腋窩、顱面、術後代償性出汗等)及病症嚴重性而有異，由合格的保健專業人士決定。舉例而言，可投予主題組成物治療多汗症達 1 週或更久、諸如 3 週或更久、諸如 1 個月或更久、諸如 3 個月或更久、諸如 6 個月或更久、諸如 9 個月或更久、諸如 1 年或更久且包括 5 年或更久之期間。

[0050] 在某些具體實施例中，本揭露的組成物可在其他治療相關或不相關病症之劑之前、同時或之後口服投予。若與其他劑同時提供，可在相同或不同組成物中提供本發明組成物。舉例而言，根據特定口服給藥方案，投予本揭露組成物及包括至少一其他劑(諸如止痛劑，其組合包含治療有效劑量)之醫藥組成物可達到同時療法。可同時或不同時(即依序、以任何順序、在同日或不同日)進行投予分別醫藥組成物，只要在經歷療法的個體中造成這些物質的組合治療效力。

[0051] 可以任何個體所欲或適當的方便的程序投予包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物到個體，舉例而言為錠

劑、膠囊、薄膜、粉劑、懸浮液、溶液、糖漿、分散液或乳液。如以下更詳細描述，主題組成物可包含習知在醫藥製品中的組分，例如一或多種載劑、黏合劑、潤滑劑、賦形劑(例如，以賦予控制釋放特徵)、pH 調節劑、甜味劑、增積劑、著色劑或其他活性劑。在某些具體實施例中，包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物為膠囊，包括立即釋放珠(包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽)及延遲立即釋放珠(包括毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽)。舉例而言，個體可口服投予包含立即釋放歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及延遲立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽的膠囊。

[0052] 在具體實施例中，以本方法治療的個體呈現正面治療反應。“正面治療反應”意為個體呈現減少或消除多汗症。舉例而言，本揭露中提供的對方法呈現正面治療反應的個體可呈現的反應包括但不限於，減少或消除腋窩、手掌、足底、顱面多汗症、廣泛性多汗症、術後代償性出汗，其係在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)如個體所報告或由重量分析測定，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量。

[0053] 治療方案可包括投予單一劑量單位或投予多劑量單位。在某些具體實施例中，治療方案包括投予多劑

量單位。除非具體記載，本文所用之“劑量單位”意指包含毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)的組成物之預測量。 “單一劑量單位”為毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之組合的單一單位，其中單一劑量單位提供治療有效量之組成物。“多劑量單位”或“劑量單位的倍數(multiples of a dose unit)或(multiple of a dose unit)”係指至少二個單一劑量單位。

[0054] 如本文所指，劑量間隔為治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物的單一投予(例如，口服、注射、靜脈內注射等)。“多劑量間隔”意指包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物超過一劑量依序投予到個體。因此，第一劑量為被個體排除或完全消耗而第二劑量投予到個體。在實施本揭露之方法中，治療方案可包括二或更多給藥間隔、諸如三或更多給藥間隔、諸如四或更多給藥間隔、諸如五或更多給藥間隔、包括十或更多給藥間隔。在一些具體實施例中，所揭露的方法包括藉由投予多劑量一段延長的期間治療慢性多汗症。或者或此外，方法及本揭露組成物可以單一或多劑量投予治療急性病症(例如，另一藥物所造成之多汗症等)達相當短的期間，舉例而言一至二

週。

[0055] 多劑量間隔治療方案中劑量間隔之間的持續時間可視個體生理而變化或由保健專業人員決定治療方案。在某些例子下，在多劑量治療方案中劑量間隔之間的持續時間可預定並按照常規間隔進行。因此，給藥間隔之間的時間可變化且可為 0.5 小時或更久、諸如 1 小時或更久、諸如 2 小時或更久、諸如 4 小時或更久、諸如 8 小時或更久、諸如 12 小時或更久、諸如 16 小時或更久、諸如 24 小時或更久、諸如 48 小時或更久且包括 72 小時或更久。

[0056] 在其他例子中，劑量間隔之間的持續時間可視個體對一或多種先前劑量間隔之反應(例如，減少過度流汗的量)而定，由保健專業人員在劑量間隔之間的時間期間決定。舉例而言，若過度流汗並未反應劑量間隔如所欲的減少或在劑量間隔之間增加，則後續劑量間隔可開始。在又其他例子中，劑量間隔之間的持續時間可視過度流汗減少而定，其係在多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)由個體報告或由重量分析測定，在多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)，在多汗症視覺類比量表(HHVAS)或其任何組合由經皮硬膜外水蒸汽流失(例如，Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland)所測量。

[0057] 在一些具體實施例中，方法包括橫跨多天劑量間隔。“多天給藥”意指投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上

可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽到個體的時間期間為長於 1 天、諸如 2 天或更久、諸如 3 天或更久、諸如 5 天或更久、諸如 7 天或更久、包括 10 天或更久。

[0058] 在某些具體實施例中，投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽到個體足以達到特定藥物動力學概況。如本文所用，“PK 概況”係指藥物濃度在血液或血漿之概況。此等概況可為藥物濃度對時間的關係(即“濃度-時間 PK 概況”)或藥物濃度對所投予劑量數之關係(即“濃度-劑量 PK 概況”)。PK 概況由 PK 參數特徵化。如本文所用，“PK 參數”係指在血液或血漿中藥物濃度之測量，諸如：1)“藥物 C_{max} ”，血液或血漿中所達之藥物最大濃度；2)“藥物 T_{max} ”，攝入後達到 C_{max} 所消逝的時間；以及 3)“藥物暴露”，於選定之時間期間存在於血液或血漿中藥物總濃度，其可使用藥物釋放時間過程之曲線下面積(AUC)對選定之時間期間(t)測量。一或多種 PK 參數之修飾提供經修飾之 PK 概況。

[0059] 為描述本揭露劑量單位之特徵的目的，定義 PK 概況“PK 參數值”包括藥物 C_{max} (例如，毒蕈鹼拮抗劑或毒蕈鹼促效劑 C_{max})、總藥物暴露(例如，曲線下面積)(例如，毒蕈鹼拮抗劑或毒蕈鹼促效劑暴露)及 $1/(藥物 T_{max})$ (使得經減少之 $1/T_{max}$ 為相對於參考 T_{max} 之 T_{max} 延遲指示物)(例如， $1/毒蕈鹼拮抗劑$ 或 $1/毒蕈鹼促效劑$)

T_{max})。因此，相對於參考 PK 參數值之 PK 參數值減少可指示舉例而言，藥物 C_{max} 減少、藥物暴露減少、及/或延遲 T_{max}。

[0060] 在一些具體實施例中，方法包括投予包含毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物，使得毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之峰值血漿濃度約相同時間達到。換句話說，調配組成物(如以下更詳細描述)使得毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽最大濃度與毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽最大濃度同時在血漿達到。

[0061] 在某些具體實施例中，對毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽或毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽可改寫本揭露劑量單位以提供經修飾之 PK 概況，例如，與單獨給藥給定之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽或毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽所達到者不同的 PK 概況。舉例而言，相較於單獨攝入毒蕈鹼拮抗劑或毒蕈鹼促效劑之劑量，劑量單位可提供至少一經減少之藥物 C_{max}，延遲之藥物 T_{max} 及/或減少之藥物暴露。此等修正是因為毒蕈鹼拮抗劑與毒蕈鹼促效劑在劑量單位之組合。

[0062] 在具體實施例中，攝入單一劑量之後，可改寫劑量單位以提供所欲 PK 概況(例如，濃度-時間 PK 概況)。攝入多劑量單位(例如，至少 2、至少 3、至少 4 或

更多劑量單位)之後，可改寫劑量單位以提供所欲 PK 概況(例如，濃度-劑量 PK 概況)。

[0063] 在某些具體實施例中，攝入單一劑量之後，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽在劑量單位中之組合可提供所欲(或“預選擇”)PK 概況(例如，濃度-時間 PK 概況)。此等劑量單位之 PK 概況可具下述特徵：一或多種之預選擇藥物 C_{max}、預選擇藥物 T_{max} 或預選擇藥物暴露。相較於從毒蕈鹼拮抗劑或毒蕈鹼促效劑單獨之同等劑量所達到之 PK 概況，可修飾劑量單位 PK 概況。

[0064] 提供所欲 PK 概況之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的相關量組合可由給藥固定量之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及增加量之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽、或固定量之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽及增加量之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽來辨識。之後可評估一或多種 PK 參數，例如，藥物 C_{max}、藥物 T_{max}、及藥物暴露。提供所欲 PK 概況之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的相關量被辨識為毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽用於劑量單位中之量。可以不同相關量之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽進行分析。

[0065] 活體內分析可用於辨識攝入劑量單位之倍數

(例如，至少 2、至少 3、至少 4 或更多)之後提供所欲濃度-劑量 PK 概況之劑量單位的毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之組合。直接投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽到動物之組織及/或其內容物，諸如腸，包括藉由導入注射到紮起腸之腸腔(例如，腸曲、或腸彎、分析、或逆轉腸分析)可進行離體分析。亦可切除動物組織及/或其內容物且導入毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽到此等組織及/或內容物來進行離體分析。

[0066] 舉例而言，選擇所欲為單一劑量單位之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的預測量(例如，提供有效血漿藥物量的量)。之後選擇欲測試倍數及 PK 參數之間關係之單一劑量單位倍數。舉例而言，若濃度-劑量 PK 概況欲設計用於攝入 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 劑量單位，之後測定等同於攝入相同量的劑量單位的毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量(稱為“高劑量”)。可依據攝入丸劑之量(其中相對於攝入之單一劑量單位修飾藥物 C_{max})選擇劑量單位之倍數。可使用分析以辨識毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽適當組合來獲得為醫藥上有效之單一劑量單位。

包含毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽

的治療多汗症組成物

[0067] 如上所摘述，本揭露之態樣亦包括適於實施上述方法之包含毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物。有興趣之組成物採取任何合適的所欲或適合投予到需要治療多汗症之個體的形式且可呈錠劑、膠囊、薄膜、粉劑、懸浮液、溶液、糖漿、分散液或乳液。組成物亦可包括習知用於醫藥製品的組分，例如一或多種載劑、黏合劑、潤滑劑、賦形劑(例如，賦予控制釋放特徵)、pH 調節劑、甜味劑、增積劑、著色劑或其他活性劑。如本文所述，“醫藥組成物”係指毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之組合與醫藥上可接受之賦形劑，其中投予毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽各者到個體。

[0068] 如上所摘述，主題組成物包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽。“醫藥上可接受之鹽”係指化合物之鹽，其具有化合物所欲藥理活性。此等鹽類包括：(1)酸加成鹽，與無機酸形成，諸如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸形成，諸如：醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、羥丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯

機苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖甲酸、3-苯基丙酸、醋酸三甲酯、醋酸三級丁酯、硫酸月桂酯、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸等；或(2)當存在於化合物之酸性質子被金屬離子，例如，鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子取代所形成之鹽；或與有機鹼諸如：乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖胺等配位。

[0069] 在某些具體實施例中，組成物本發明亦可包括預防或阻止微生物生長之抗菌劑，諸如舉例而言氯化苯銨、氯化苯鈦、苯甲醇、氯化鯨蠟吡啶、氯丁醇、酚、苯乙醇、硝酸苯汞、硫柳汞、及其任何組合。

[0070] 亦可運用一或多種抗氧化劑。可減少或避免氧化及因而惡化組成物之抗氧化劑，可包括舉例而言，棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、二丁基羥基甲苯、次磷酸、單硫甘油、五倍子酸丙酯、亞硫酸氫鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、及其任何組合。

[0071] 一或多種界面活性劑亦可包括在本發明組成物。舉例而言，適當之界面活性劑可包括，但不限於聚山梨醇酯，諸如 "Tween 20" 與 "Tween 80"、及泊洛沙姆(pluronic)，諸如：F68 與 F88(BASF, Mount Olive, New Jersey)；山梨糖醇酯；脂質，諸如磷脂，諸如卵磷脂及其他磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺(雖然較佳地非呈脂質體形式)、脂肪酸與脂肪酯；類固醇，諸如膽固醇；螯合劑，

諸如 EDTA；以及鋅與其他陽離子。

[0072] 酸或鹼亦可存在於本發明組成物。舉例而言，酸可包括但不限於鹽酸、醋酸、磷酸、檸檬酸、羥丁二酸、乳酸、甲酸、三氯醋酸、硝酸、過氯酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸、及其任何組合。鹼之例子包括，但不限於氫氧化鈉、醋酸鈉、氫氧化銨、氫氧化鉀、醋酸銨、醋酸鉀、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉、甲酸鈉、硫酸鈉、硫酸鉀、反丁烯二酸鉀、及其任何組合。

[0073] 在口服劑量組成物中任何個別賦形劑之量將視賦形劑之本質及功能、口服劑量遞送媒劑及組成物的特定需求而異。在一些例子中，任何個別賦形劑之最佳量通過常規實驗確定，即藉由製備包含各種量之賦形劑(範圍為低到高)的組成物、檢驗穩定性及其他參數、之後測定其中達到最佳效能且無顯著不良效果的範圍。然而，一般而言，賦形劑將以約 1 重量%至約 99 重量%、諸如約 5 重量%至約 98 重量%、諸如約 15 至約 95 重量%之賦形劑，包括少於 30 重量%之量存在於口服劑量組成物。可用在有興趣之組成物的醫藥賦形劑連同其他賦形劑揭露於 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams,(1995), the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ(1998)，及 Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000，其中揭露以引用方

式併入本文。

[0074] 當主題組成物為口服調配物時，醫藥組成物可包括適當添加物以製造錠劑、粉劑、顆粒或膠囊、舉例而言，具有習知添加物，諸如乳糖、甘露醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；具有黏合劑，諸如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；具有粉碎劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；具有潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；以及若需要，具有稀釋劑、緩衝劑、潤濕劑、防腐劑和調味劑。

[0075] 組成物包括毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽。毒蕈鹼拮抗劑可為任何類型之抗膽鹼劑，阻擋毒蕈鹼乙醯基膽鹼受體之活性，諸如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 或 M_5 毒蕈鹼受體異型體之阻斷劑。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑為一或多種之歐西布提寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、5-羥甲基托特羅定(tolterodine)、非索羅定(fesoterodine)、索利那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、曲司(tropium)、咪達那新(imidafenacin)、丙哌維林(propiverine)或待克明(dicyclomine)或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)(4-二乙基胺基丁-2-炔基 2-環己基-2-羥基-2-苯乙酸(phenylethanoate))或其醫藥上可接受之鹽。

[0076] 在主題組成物中毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量可變化，諸如 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如

3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多且包括 10 mg 或更多。舉例而言，在有興趣之組成物中毒蕈鹼拮抗劑之量可在下述範圍：0.5 mg 至 25 mg、諸如 1 mg 至 20 mg、諸如 2 mg 至 15 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，舉例而言 7.5 mg。在某些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽且有興趣之組成物包括 0.5 mg 或更多之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽，諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多且包括 10 mg 或更多之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。舉例而言，有興趣之組成物可包括 0.5 mg 至 25 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽、諸如 1 mg 至 20 mg、諸如 2 mg 至 15 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，例如，7.5 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。

[0077] 組成物亦包括毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽。毒蕈鹼促效劑可為任何類型之劑，活化毒蕈鹼乙醯基膽鹼受體之活性，諸如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 或 M_5 毒蕈鹼受體異型體之活化劑。在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑為一或多種之毛果芸香鹼、膽鹼、乙醯基膽鹼、碳醯膽鹼、乙醯甲膽鹼、脲酸膽鹼(bethanechol)、毒蕈鹼、尼古丁、或氧化震顫素。在某些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼((3S,4R)-3-乙基-4-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮)。

[0078] 在主題組成物中毒蕈鹼促效劑或醫藥上可接受之鹽之量可變化，諸如 0.5 mg 或更多、諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如 3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多且包括 10 mg 或更多。舉例而言，在有興趣之組成物中毒蕈鹼促效劑之量可在下述範圍：0.5 mg 至 25 mg、諸如 1 mg 至 20 mg、諸如 2 mg 至 15 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，舉例而言 7.5 mg。在某些具體實施例中、毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽且有興趣之組成物包括 0.5 mg 或更多之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽，諸如 1.5 mg 或更多、諸如 2.5 mg 或更多、諸如 3.0 mg 或更多、諸如

3.5 mg 或更多、諸如 4.0 mg 或更多、諸如 4.5 mg 或更多、諸如 5.0 mg 或更多、諸如 5.5 mg 或更多、諸如 6.0 mg 或更多、諸如 6.5 mg 或更多、諸如 7.0 mg 或更多、諸如 7.5 mg 或更多、諸如 8.0 mg 或更多、諸如 8.5 mg 或更多、諸如 9.0 mg 或更多、諸如 9.5 mg 或更多且包括 10 mg 或更多之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。舉例而言，有興趣之組成物可包括 0.5 mg 至 25 mg 之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽，諸如 1 mg 至 20 mg、諸如 2 mg 至 15 mg 及包括 3 mg 至 10 mg，例如 7.5 mg 之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

[0079] 在主題組成物中毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之比可變化，範圍介於 1：1 至 1：2.5；1：2.5 至 1：5；1：5 至 1：10；1：10 至 1：25；1：25 至 1：50；1：50 至 1：100，或其範圍。舉例而言，當毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽時，歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽與毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之質量比可在下述範圍：1：1 至 1：10；或 1：5 至 1：25；或 1：10 至 1：50；或 1：25 至 1：100。在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之質量比範圍介於 1：1 至 1：2.5；1：2.5 至 1：5；1：5 至 1：10；1：10 至 1：25；1：25 至 1：50；1：50 至 1：100，

或其範圍。舉例而言，當毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽時，毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽與歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之質量比可在下述範圍：1：1 至 1：10；或 1：5 至 1：25；或 1：10 至 1：50 或 1：25 至 1：100。

[0080] 在某些具體實施例中，調配有興趣之組成物為劑量單位，其中在劑量單位中毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽各者之劑量範圍為約 0.1 mg/kg 至 25 mg/kg、諸如 0.1 mg/kg 至 20 mg/kg、諸如 0.1mg/kg 至 18 mg/kg、諸如 0.1 mg/kg 至 15 mg/kg、諸如 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg，且包括 0.1 mg/kg 至 5 mg/kg。在其他具體實施例中，調配主題組成物使得毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽各者可以 0.1 至 6.5 mg/kg 每日 4 次(QID)，諸如 0.1 至 5 mg/kg QID、諸如 0.1 mg/kg 至 4 mg/kg QID 之劑量投予。在其他具體實施例中，調配主題組成物使得毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽各者可以 0.01 mg/kg 至 8.5 mg/kg 每日 3 次(TID)，諸如 0.1 mg/kg 至 6 mg/kg TID、諸如 0.1 mg/kg 至 5 mg/kg TID，且包括為 0.1 mg/kg 至 4 mg/kg TID 之劑量投予。在又其他具體實施例中，調配主題組成物使得毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑各者可以 0.1 mg/kg 至 13 mg/kg 每日 2 次(BID)，諸如 0.1 mg/kg 至 12

mg/kg BID、諸如 5 mg/kg 至 10 mg/kg BID，包括 0.1 mg/kg 至 8 mg/kg BID 之劑量投予。

[0081] 在某些具體實施例中，調配有興趣之組成物以包括立即釋放毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及延遲起始立即釋放毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽。舉例而言，主題組成物可包括立即釋放歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及延遲立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。本文以其習知意義使用術語立即釋放及延遲起始立即釋放來指為毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽投予後分別釋放之時機。

[0082] 在一些具體實施例中，調配立即釋放毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)以在投予組成物到個體 10 分鐘或更少之內釋放 50%或更多之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽，投予組成物到個體 10 分鐘或更少之內諸如 60%或更多、諸如 75%或更多、諸如 90%或更多、諸如 95%或更多及包括 99%或更多。在某些例子下，調配立即釋放毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，歐西布提寧(oxybutynin)或歐西布提寧 HCl)以在投予組成物到個體後立刻釋放 50%或更多之毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽，在投予組成物到個體之後立刻諸如 60%或更多，諸如 75%或更多，諸如 90%或更多，諸如 95%或更多及包括 99%或更多。

[0083] 在具體實施例，可調配立即釋放毒蕈鹼拮抗劑為粉劑、微粒子或為顆粒。毒蕈鹼拮抗劑可包括聚合物，諸如纖維素、微晶型纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、鹿角菜苷、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)、乙基纖維素、醋酸苯二甲酸纖維素、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、不可溶性膠、聚甲基丙烯酸鹽、聚乙烯醇、蟲膠、及苯二甲酸醋酸聚乙酯或其組合。在某些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑組分為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽的顆粒，其包括微晶型纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。

[0084] 在其他具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑組分可進一步包括脂質賦形劑，諸如二十二酸甘油酯、脂肪酸之甘油酯、二二十二酸甘油酯、山嵛醯(behenoyl)聚二醇甘油酯(macroglyceride)、二硬脂酸甘油酯(glyceryl distearate)、甘油二硬脂酸酯(glycerol distearate)、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、十二醯基聚二醇甘油酯(macroglyceride)、硬脂醯基聚二醇甘油酯(macroglyceride)、艾比特(abitec)產品、甘油基單油酸酯、中鏈單-及二甘油酯、甘油單辛酸酯、甘油三辛酸酯/癸酸酯/硬脂酸酯、氫化植物油、氫化棉籽油、氫化大豆油、氫化大豆油及蓖麻蠟、聚氧乙烯 8 辛酸/癸酸甘油酯、聚氧乙烯 6 辛酸/癸酸甘油酯、聚氧乙烯 32 月桂酸甘油酯、聚氧乙烯 6 丙二醇酯、聚

氧乙 烯 7 椰 子 甘 油 酯 、 聚 氧 乙 烯 30 椰 子 甘 油 酯 、 聚 氧 乙 烯 80 椰 子 甘 油 酯 、 聚 氧 丙 烯 15 硬 脂 基 醚 、 聚 氧 乙 烯 26 甘 油 基 醚 、 聚 氧 乙 烯 35 大 豆 甘 油 酯 、 聚 氧 乙 烯 20 山 梨 醇 、 聚 氧 丙 烯 3 肉 豆 蔻 基 醚 、 聚 氧 丙 烯 10 鯨 蠟 硬 脂 基 醚 、 棕 櫚 仁 油 醯 胺 二 乙 醇 醯 胺 (palm kernelamide diethanolamide)、三 甘 油 單 油 酸 酯 、 薩 索 爾 (sasol) 產 品 、 氫 化 椰 子 甘 油 酯 、 棕 櫚 酸 鯨 蠟 酯 、 三 肉 豆 蔻 酸 甘 油 酯 、 三 棕 櫚 脂 、 三 硬 脂 、 氫 化 棕 櫚 油 、 甘 油 單 硬 脂 酸 酯 、 硬 脂 酸 甘 油 酯 、 鯨 蠟 硬 脂 醇 、 鯨 蠟 醇 、 三 癸 甘 油 脂 、 乙 醯 化 甘 油 酯 、 椰 油 酸 甘 油 酯 、 及 聚 乙 二 醇 。

[0085] 在 其 他 具 體 實 施 例 中 ， 毒 蕈 鹼 拮 抗 劑 組 分 可 進 一 步 包 括 防 黏 劑 或 助 滑 劑 ， 諸 如 滑 石 、 單 甘 油 酯 、 雙 甘 油 酯 、 甘 油 單 硬 脂 酸 酯 、 硬 脂 酸 鈣 、 及 硬 脂 酸 鎂 。

[0086] 在 又 其 他 具 體 實 施 例 中 ， 調 配 立 即 釋 放 毒 蕈 鹼 拮 抗 劑 作 為 珠 ， 其 包 括 核 心 與 分 層 在 核 心 頂 部 的 毒 蕈 鹼 拮 抗 劑 或 其 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 (例 如 ， 歐 西 布 提 寧 (oxybutynin) 或 歐 西 布 提 寧 HCl) 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 佔 約 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 10% 至 約 90% 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 佔 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 25% 至 約 85% 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 佔 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 40% 至 約 80% 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 包 含 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 80% 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 包 含 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 75% 。 在 一 些 具 體 實 施 例 中 ， 核 心 包 含 最 終 調 配 之 珠 總 重 量 的 約 85% 。

[0087] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽溶液經製備，之後噴灑在核心上然後乾燥。噴灑及乾燥的行為造成毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽層形成在珠上。在一些具體實施例中，溶液包含造成毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽更有效地黏著到核心之聚合物。存在於劑型中的毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之量可由控制層之厚度來控制。層越厚，存在於劑型中的毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽更多。一旦毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的層暴露到水性介質（例如，胃液或腸液），毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽立刻溶解到水性介質。

[0088] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 1%至約 50%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 2%至約 40%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 4%至約 25%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 5%至約 15%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 5.5%至約 10%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 6%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 6.5%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可

接受之鹽之層佔珠之總重量的約 7%。在一些具體實施例中，毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層佔珠之總重量的約 8%。

[0089] 毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽可分層到具有膜形成聚合物之核心，諸如纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、鹿角菜苷、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)、乙基纖維素、醋酸苯二甲酸纖維素、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、不可溶性膠、聚甲基丙烯酸鹽、聚乙烯醇、蟲膠、及聚醋酸苯二甲酸乙烯酯。

[0090] 毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽之層亦可包含脂質賦形劑、防黏劑及助滑劑，如上所述。

[0091] 在一些具體實施例中，調配延遲起始立即釋放毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)使得組成物中 20%或更少之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)在投予到個體之後大約 20 分鐘釋出且組成物中 75%或更多之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽在此後大約 30 分鐘釋出。在這些具體實施例中，組成物中 20%或更少之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)在投予到個體之後大約 20 分鐘釋出，諸如 15%或更少，諸如 10%或更少，諸如 5%或更少，諸如 3%或更少且包括 1%或更少之毒蕈鹼促效劑

或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)在投予到個體之後大約 20 分鐘釋出。20 分鐘之後，調配延遲起始立即釋放毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽於此後大約 30 分鐘釋出 75%或更多之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽，諸如 80%或更多、諸如 85%或更多、諸如 90%或更多、諸如 95%或更多、諸如 97%或更多及包括 99%或更多。在某些具體實施例中，投予之後 20 分鐘，調配組成物以在此後大約 30 分鐘釋出 100%之毒蕈鹼促效劑。

[0092] 在某些具體實施例中，根據如圖 2 一般描繪之釋出概況，調配延遲起始立即釋放毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽以釋出毒蕈鹼促效劑。

[0093] 在某些具體實施例中，調配延遲起始立即釋放毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽作為珠，其包括核心與塗覆在核心頂部之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)的第一層及包括塗覆在含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之層的頂部的至少一聚合物之第二層。

[0094] 在這些具體實施例中，核心可包括但不限於，糖珠(舉例而言，Paular 球)、微晶型纖維素、Cellets® 核心，諸如 Cellets® 100、Cellets® 200、Cellets® 350、Cellets® 500、Cellets® 700、或 Cellets® 1000(Glatt Air Techniques Inc., Ramsey N.J.)。在其他具體實施例中，從頭製備核心，舉例而言藉由製備聚合物混

合物，擠出混合物、及搓圓經擠出的混合物以形成球形或半球形珠。在一些具體實施例中，珠為可膨脹，使得其暴露到水性介質導致其膨脹且快速及有效率地釋出活性成份。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之珠總重量的約 10%至約 50%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之珠總重量的約 15%至約 40%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之珠總重量的約 20%至約 30%。在一些具體實施例中，核心包含最終調配之珠總重量的約 20%。在一些具體實施例中，核心包含最終調配之珠總重量的約 25%。在某些具體實施例中，核心包括 Cellets 700 微晶型纖維素珠。

[0095] 在一些具體實施例中，包括毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或毛果芸香鹼 HCl)之第一層形成在核心上。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 1%至約 50%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 2%至約 40%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 5%至約 30%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 7%至約 25%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 8%至約 15%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 8%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 10%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 12%。在一些具體實施例中，第一層佔珠之總重量的約 15%。

[0096] 在某些具體實施例中，包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的第一層進一步包括聚合物，諸如：纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、鹿角菜苷、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)、乙基纖維素、醋酸苯二甲酸纖維素、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、不可溶性膠、聚甲基丙烯酸鹽、聚乙烯醇、蟲膠、及苯二甲酸聚醋酸乙烯酯及其組合。

[0097] 在一些具體實施例中，包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的第一層可進一步包括防黏劑或助滑劑，諸如滑石、單甘油酯、雙甘油酯、甘油單硬脂酸酯、硬脂酸鈣、及硬脂酸鎂。

[0098] 在其他具體實施例中，包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的第一層包括脂質賦形劑，諸如二十二酸甘油酯、脂肪酸之甘油酯、二二十二酸甘油酯、山嵎醯(behenoyl)聚二醇甘油酯(macroglyceride)、二硬脂酸甘油酯(glyceryl distearate)、甘油二硬脂酸酯(glycerol distearate)、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、十二醯基聚二醇甘油酯(macroglyceride)、硬脂醯基聚二醇甘油酯(macroglyceride)、艾比特(abitec)產品、甘油基單油酸酯、中鏈單-及二甘油酯、甘油單辛酸酯、甘油三辛酸酯/癸酸酯/硬脂酸酯、氫化植物油、氫化棉籽油、氫化大豆油、氫化大豆油及蓖麻蠟、聚氧乙烯 8 辛酸/癸酸甘油

酯、聚氧乙烯 6 辛酸/癸酸甘油酯、聚氧乙烯 32 月桂酸甘油酯、聚氧乙烯 6 丙二醇酯、聚氧乙烯 7 椰子甘油酯、聚氧乙烯 30 椰子甘油酯、聚氧乙烯 80 椰子甘油酯、聚氧丙稀 15 硬脂基醚、聚氧乙烯 26 甘油基 醚、聚氧乙烯 35 大豆甘油酯、聚氧乙烯 20 山梨醇、聚氧丙稀肉豆蔻基醚、聚氧丙稀 10 鯨蠟硬脂基醚、棕櫚仁油醯胺二乙醇醯胺 (palm kernelamide diethanolamide)、三甘油單油酸酯、薩索爾(sasol)產品、氫化椰子甘油酯、棕櫚酸鯨蠟酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三棕櫚脂、三硬脂、氫化棕櫚油、甘油單硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、三癸甘油脂、乙醯化甘油酯、椰油酸甘油酯、及聚乙二醇或其組合。

[0099] 在某些具體實施例中，包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的第一層包括毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽、羥基丙基甲基纖維素及滑石。

[0100] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽之延遲起始立即釋放調配物包括形成在毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽層之頂部的聚合物層(第二層)。適合的聚合物可包括但不限於，纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、鹿角菜苷、乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯吡咯啉酮(PVPP)、乙基纖維素、醋酸苯二甲酸纖維素、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、不可溶性膠、聚甲基丙烯酸

鹽、聚乙烯醇、蟲膠、及苯二甲酸聚醋酸乙烯酯及其組合。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 1% 至約 50%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 2% 至約 40%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 5% 至約 30%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 7% 至約 25%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 8% 至約 15%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 8%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 10%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 12%。在一些具體實施例中，第二層佔珠之總重量的約 15%。

[0101] 在某些具體實施例中，塗覆在毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽層上之聚合物層包括乙基纖維素及羥基丙基纖維素。羥基丙基纖維素對乙基纖維素之比可為介於約 5：1 至約 1：5(重量計)之範圍。在一些具體實施例中，羥基丙基纖維素對乙基纖維素之比為介於約 4：1 至約 1：4(重量計)。在一些具體實施例中，羥基丙基纖維素對乙基纖維素之比為介於約 3：1 至約 1：3(重量計)。在一些具體實施例中，羥基丙基纖維素對乙基纖維素之比為介於約 2：1 至約 1：2(重量計)。在其他具體實施例中，乙基纖維素對羥基丙基纖維素之比可為約 5：1 至約 1：5(重量計)之範圍。在一些具體實施例中，乙基纖維素對羥基丙基纖維素之比為介於約 4：1 至約 1：4(重量計)。在一些具體實施例中，乙基纖維素對羥基丙基纖維

素之比為介於約 3：1 至約 1：3(重量計)。在一些具體實施例中，乙基纖維素對羥基丙基纖維素之比為介於約 2：1 至約 1：2(重量計)。在一些具體實施例中，羥基丙基纖維素對乙基纖維素之比為約 1：1(重量計)。

[0102] 在一些具體實施例中，塗覆在毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽層上之聚合物層包括塑化劑，諸如苯二甲酸酯系塑化劑、偏苯三酸酯、己二酸系塑化劑、癸二酸酯系塑化劑、有機磷酸酯、順丁烯二酸酯、磺醯胺、二醇或聚醚、乙醯化單甘油酯、及檸檬酸烷酯。塑化劑可以介於珠之總重量的約 1%至約 50%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以介於珠之總重量的約 2%至約 40%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以介於珠之總重量的約 3%至約 20%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以介於珠之總重量的約 4%至約 10%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 4%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 4.5%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 5%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 5.5%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 6%存在。在一些具體實施例中，塑化劑以珠之總重量的約 6.5%存在。

[0103] 舉例而言，苯二甲酸酯系塑化劑可為雙(2-乙基己基)苯二甲酸酯(DEHP)、二異壬基苯二甲酸酯(DINP)、雙(正丁基)苯二甲酸酯(DnBP、DBP)、丁基苯甲

基苯二甲酸酯(BBzP)、二異癸基苯二甲酸酯(DIDP)、二-正辛基苯二甲酸酯(DOP 或 DnOP)、二異辛基苯二甲酸酯(DIOP)、二乙基苯二甲酸酯(DEP)、二異丁基苯二甲酸酯(DIBP)、及二-正己基苯二甲酸酯。在一些具體實施例中，偏苯三酸酯為選自下列所組成之群組：偏苯三酸三甲酯(TMTM)、三-(2-乙基己基)偏苯三酸酯(TEHTM-MG)、三-(正辛基，正癸基)偏苯三酸酯(ATM)、三-(庚基，壬基)偏苯三酸酯(LTM)、及正辛基偏苯三酸酯(OTM)。在一些具體實施例中，己二酸酯系塑化劑為選自下列所組成之群組：雙(2-乙基己基)己二酸酯(DEHA)、二甲基己二酸酯(DMAD)、單甲基己二酸酯(MMAD)、及二辛基己二酸酯(DOA)。在一些具體實施例中，癸二酸酯系塑化劑為癸二酸二丁酯(DBS)。在一些具體實施例中，順丁烯二酸酯為順丁烯二酸二丁酯(DBM)或順丁烯二酸二異丁酯(DIBM)。在一些具體實施例中，磺醯胺為選自下列所組成之群組：鄰或對 N-乙基甲苯磺醯胺(ETSA)、N-(2-羥基丙基)苯磺醯胺(HP BSA)、及 N-(正丁基)苯磺醯胺(BBSA-NBBS)。在一些具體實施例中，有機磷酸酯為磷酸三甲苯酯(TCP)或磷酸三丁酯(TBP)。在一些具體實施例中，二醇或聚醚為選自下列所組成之群組：三乙二醇二己酸酯(3G6，3GH)、四乙二醇二庚酸酯(4G7)、及聚乙二醇。在一些具體實施例中，檸檬酸烷酯為選自下列所組成之群組：檸檬酸三乙酯(TEC)、檸檬酸乙醯基三乙酯(ATEC)、檸檬酸三丁酯(TBC)、檸檬酸乙醯基三丁酯(ATBC)、檸檬酸三辛酯

(TOC)、檸檬酸乙醯基三辛酯(ATOC)、檸檬酸三己酯(THC)、檸檬酸乙醯基三己酯(ATHC)、檸檬酸丁醯基三己酯(BTHC，檸檬酸三己基鄰丁醯酯)、及檸檬酸三甲酯(TMC)。在一些具體實施例中，塑化劑為選自下列所組成之群組：癸二酸二丁酯、聚乙二醇、甘油、甘油三乙酸酯、苯二甲酸二乙酯、丙二醇、檸檬酸三乙酯、礦物油、乙醯化單甘油酯、及油酸。在某些具體實施例中，在毒蕈鹼促效劑層頂部上之層包括癸二酸二丁酯。

[0104] 在一些具體實施例中，第二層之重量係介於施用第二層之前的珠之重量的約 50%至約 300%。在一些具體實施例中，第二層之重量係介於施用第二層之前的珠之重量的約 75%至約 250%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 75%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 100%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 125%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 150%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 175%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 200%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 225%。在一些具體實施例中，第二層之重量為施用第二層之前的珠之重量的約 250%。

[0105] 在某些具體實施例中，主題組成物之毒蕈鹼

促效劑或其醫藥上可接受之鹽組分包括珠，其包括：

微晶型核心；

塗覆在微晶型核心上之第一層，微晶型核心包含毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽、羥基丙基甲基纖維素及滑石；以及

塗覆第一層在上之第二層，第一層包含乙基纖維素、羥基丙基纖維素及二丁基癸二酸酯。

[0106] 在某些具體實施例中，主題組成物之毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽組分包括珠，其包括：

微晶型核心，為珠之總重量的約 20%

微晶型核心頂部之第一層，微晶型核心包含以為珠之總重量的約 8%之量存在的毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽、以為珠之總重量的約 8%之量存在的羥基丙基甲基纖維素及以為珠之總重量的約 4%之量存在的滑石；以及

塗覆在第一層上之第二層，第一層包含以為珠之總重量的約 26%之量存在的乙基纖維素、以為珠之總重量的約 26%之量存在的羥基丙基纖維素、及以為珠之總重量的約 5%之量存在的癸二酸二丁酯。

[0107] 在某些具體實施例中，包含毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的主題組成物為描述於美國專利公開號 2011/0244051(2011 年 4 月 1 日申請)之彼等，其揭露整體以引用方式併入本文。

[0108] 在某些具體實施例中，調配毒蕈鹼促效劑或

其醫藥上可接受之鹽作為迷你錠劑，其包括包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的核心及包括塗覆聚合物的塗層。

[0109] 在一些具體實施例中，核心佔最終調配之迷你錠劑總重量的約 70%至約 99%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之迷你錠劑總重量的約 75%至約 97%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之迷你錠劑總重量的約 80%至約 95%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之迷你錠劑總重量的約 85%至約 95%。在一些具體實施例中，核心佔最終調配之迷你錠劑總重量的約 88%至約 95%。

[0110] 在一些具體實施例中，使用本領域廣知的方法製備包含毒蕈鹼促效劑(例如，毛果芸香鹼)或其醫藥上可接受之鹽、及聚合物之儲備溶液，之後噴灑在流體化床上。在一些具體實施例中，流體化床為纖維素床。在一些這些具體實施例中，流體化床為微晶型纖維素床。在另外具體實施例中，流體化床為矽化微晶型纖維素床。在一些具體實施例中，流體化床為，舉例而言，PROSOLV® SMCC，諸如 PROSOLV® SMCC 50。

[0111] 在一些具體實施例中，核心進一步包括滲透劑。在某些例子中之滲透劑造成核心快速崩解且一旦核心與水性介質(諸如胃液或腸液)接觸即釋出 API。在一些具體實施例中，滲透劑為無機鹽。在一些這些具體實施例中，鹽為鹼金屬之鹽。在另外具體實施例中，鹽為鹼金屬

之鹵化物鹽。在一些具體實施例中，鹽為選自下列所組成之群組：氯化鋰、溴化鋰、碘化鋰、氯化鈉、溴化鈉、碘化鈉、氯化鉀、溴化鉀、及碘化鉀。

[0112] 在一些具體實施例中，核心包含崩散劑。在一些具體實施例中，崩散劑為交聯聚合物。在一些這些具體實施例中，交聯聚合物為交聯聚乙炔吡咯啉酮(crospovidone)或交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素(croscarmellose)鈉)。在其他具體實施例中，崩散劑為修飾澱粉，舉例而言澱粉羧乙酸钠。

[0113] 在一些具體實施例中，核心進一步包括潤滑劑。在一些具體實施例中，潤滑劑為礦物，諸如滑石或二氧化矽。在其他具體實施例中，潤滑劑為脂肪，例如，植物油、硬脂酸鎂、硬脂酸、或衍生之硬脂酸。在一些具體實施例中，衍生之硬脂酸為硬脂酸反丁烯二酸鈉。

[0114] 在一些具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽)以核心之介於約 0.1 重量%至約 5 重量%存在於核心。在其他具體實施例中，毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽以介於約 0.3 重量%至約 4 重量%；或介於約 0.5 重量%至約 3 重量%存在於核心。

[0115] 在一些具體實施例中，流體化床，即纖維素，在核心中以核心的介於約 40 重量%至約 75 重量%、或核心的介於約 45 重量%至約 70 重量%、或介於約 48 重量%至約 65 重量%存在。

[0116] 在一些具體實施例中，核心聚合物以核心的介於約 4 重量%至約 15 重量%、或核心的介於約 5 重量%至約 12 重量%、或介於約 5 重量%至約 10 重量%存在。

[0117] 在一些具體實施例中，崩散劑以核心的介於約 5 重量%至約 35 重量%、或核心的介於約 5 重量%至約 25 重量%、或介於約 10 重量%至約 30 重量%、或介於約 10 重量%至約 20 重量%、或介於約 12 重量%至約 17 重量%存在。

[0118] 在一些具體實施例中，鹽以核心的介於約 10 重量%至約 50 重量%、或核心的介於約 10 重量%至約 40 重量%、或介於約 12 重量%至約 37 重量%、或介於約 15 重量%至約 35 重量%存在。

[0119] 在一些具體實施例中，潤滑劑以核心的介於約 0.2 重量%至約 2 重量%、或核心的介於約 0.5 重量%至約 1.7 重量%、或介於約 0.5 重量%至約 1.5 重量%存在。

[0120] 在有興趣的迷你錠劑中，核心經塗層塗覆。在某些具體實施例中，調配塗層來延遲核心暴露到水性介質，舉例而言胃液或腸液。塗層包括塗覆聚合物。在某些具體實施例中，塗覆聚合物為纖維素聚合物。在一些這些具體實施例中，纖維素聚合物為微晶型纖維素。在其他具體實施例中，塗覆聚合物為衍生之纖維素，舉例而言，烷基化纖維素。在一些這些具體實施例中，衍生之纖維素為選自下列所組成之群組：乙基纖維素、丙基纖維素及羥基丙基纖維素。

[0121] 在一些具體實施例中，塗層之施加導致塗層施加之前迷你錠劑重量的介於約 1%至約 50%之重量增加。因此，舉例而言，若塗層施加之前的核心的重量為 X ，之後施加塗層之後，若重量增加為 1%，則迷你錠劑的重量為 $1.01X$ ，或若重量增加為 50%，則迷你錠劑的重量為 $1.5X$ 。在一些具體實施例中，重量增加為介於約 5%至約 45%。在一些具體實施例中，重量增加為介於約 5%至約 40%。在一些具體實施例中，重量增加為介於約 5%至約 35%。在一些具體實施例中，重量增加為介於約 5%至約 30%。在一些具體實施例中，重量增加為介於約 10%至約 25%。

[0122] 在一些具體實施例中，塗覆聚合物包括糖或多醣。在一些這些具體實施例中，糖或多醣為選自下列所組成之群組：纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、及卡拉膠。在其他具體實施例中，塗覆聚合物包含聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)。

[0123] 在一些具體實施例中，塗覆聚合物為二或更多聚合物之混合物。在一些具體實施例中，混合物包含乙基纖維素(EC)及羥基丙基纖維素(HPC)。在某些例子下，EC 以塗層之重量的介於約 60%至約 95%、或重量的介於約 60%至約 85%、或介於約 61 重量%至約 84 重量%、或介於約 61 重量%至約 82 重量%存在。在某些例子下，

HPC 以塗層之重量的介於約 5%至約 35%、或重量的介於約 5%至約 20%、或介於約 7 重量%至約 17 重量%、或介於約 7 重量%至約 16 重量%存在。

[0124] 在一些具體實施例中，塗層進一步包括潤滑劑。在一些具體實施例中，潤滑劑為礦物，諸如滑石或二氧化矽。在一些具體實施例中，潤滑劑以塗層之重量的介於約 1%至約 20%、或介於約 5 重量%至約 17 重量%、或介於約 10 重量%至約 16 重量%存在。

[0125] 在一些具體實施例中，塗層進一步包括塑化劑。在一些具體實施例中，塑化劑為選自下列所組成之群組：苯二甲酸酯系塑化劑、偏苯三酸酯、己二酸系塑化劑、癸二酸酯系塑化劑、有機磷酸鹽、順丁烯二酸酯、磺醯胺、二醇或聚醚、乙醯化單甘油酯、及檸檬酸烷酯。在一些具體實施例中，癸二酸酯系塑化劑為癸二酸二丁酯(DBS)。在一些具體實施例中，塑化劑以塗層重量的介於約 1%至約 20%、或介於約 5 重量%至約 15 重量%、或介於約 7 重量%至約 10 重量%存在。

[0126] 在某些具體實施例中，包含毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽(例如，毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽)之主題迷你錠劑為揭露在美國專利公開號 2014/0105976(2013 年 10 月 11 日申請)者，其揭露整體以引用方式併入本文。

[0127] 本文所述之標的的態樣，包括具體實施例，可單獨或與一或多種其他態樣或具體實施例組合而有利。

不為限制描述，以下提供本揭露編號 1 至 34 之一些非限制性態樣。在研讀此揭露時對發明所屬技術領域中具有通常知識者顯而易見的是，可使用個別編號之態樣各者或與前述或下述個別編號之態樣任一組合。此為意於提供態樣之所有此等組合之支持且不為限制下述明確提供之態樣的組合：

1. 在有其需要的個體中以毒蕈鹼拮抗劑治療多汗症之方法且

減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用，方法包含：

投予到個體治療有效量之包含毒蕈鹼拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽及毒蕈鹼促效劑或其醫藥上可接受之鹽的組成物，

其中，投予有效於減少多汗症，且

其中，投予足以減少毒蕈鹼拮抗劑之口乾副作用。

2. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有原發性局部腋窩多汗症。

3. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有原發性局部手掌多汗症。

4. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有足底多汗症。

5. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有顱面多汗症。

6. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有廣泛性多汗症。

7. 如 1 之方法，其中，個體經診斷為具有術後代償性出汗。

8. 如 1 至 7 中任一項之方法，其中，毒蕈鹼拮抗劑為歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。

9. 如 1 至 8 中任一項之方法，其中，毒蕈鹼促效劑為毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

10. 如 8 或 9 之方法，其中，組成物包含約 5 至約 30 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。

11. 如 10 之方法，其中，組成物包含約 7.5 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如 11 之方法，其中，組成物包含約 5.0 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽。

13. 如 9 至 12 中任一項之方法，其中，組成物包含約 5 至約 30 mg 之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中，組成物包含約 7.5 mg 之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

15. 如 13 之方法，其中，組成物包含約 5.0 mg 之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

16. 如 1 至 15 中任一項之方法，其中，方法包含每日 1 次投予組成物。

17. 如 1 至 15 中任一項之方法，其中，方法包含每日 2 次投予組成物。

18. 如 1 至 15 中任一項之方法，其中，方法包含投予組成物達一個月或更久。

19. 如 1 至 15 中任一項之方法，其中，方法包含投予組成物達一年或更久。

20. 如 8 至 19 中任一項之方法，其中，組成物包含包括歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之立即釋放組成物及包括毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽之延遲起始立即釋放組成物。

21. 如 8 至 20 中任一項之方法，其中，調配該組成物使得個體中歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽的峰值血漿濃度與毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽的峰值血漿濃度大約同時發生。

22. 如 21 之方法，其中，調配延遲起始立即釋放該組成物使得在投予到個體之後大約 20 分鐘，組成物中釋出少於 20%之該毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽且在此後大約 30 分鐘，組成物中釋出 90%或更多之該毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

23. 如 21 之方法，其中，組成物包含：

歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽；以及

複數個毛果芸香鹼珠，各毛果芸香鹼珠包含：

核心；

位於核心上的第一層，包含毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽；以及

位於第一層上之第二層，包含 羥基丙基纖維素及乙基纖維素。

24. 如 21 之方法，其中，組成物包含：

歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽；以及

複數個毛果芸香鹼迷你錠劑，各毛果芸香鹼迷你錠劑包含：

核心，包含毛果芸香鹼；以及

塗層，包含塗覆聚合物。

25. 如 24 之方法，其中，塗層包含選自下列所組成之群組的糖或多醣：纖維素、乙基纖維素(EC)、羥基乙基纖維素(HEC)、羥基丙基纖維素(HPC)、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、修飾澱粉、海藻酸之鹽、可溶性膠、卡拉膠、及其組合。

26. 如 24 之方法，其中，塗層包含聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)。

27. 如 1 至 26 中任一項之方法，其中，如口乾視覺類比量表所測定，口乾經減少。

28. 如 1 至 27 中任一項之方法，其中，如由有口乾發生率/嚴重性問卷之個體所報告，口乾經減少。

29. 如 1 至 28 中任一項之方法，其中，如多汗症疾病嚴重性量表所測量，多汗症減少。

30. 如 1 至 29 中任一項之方法，其中，如腋窩、足底或手掌重量分析所測量，多汗症減少。

31. 如 1 至 30 中任一項之方法，其中，如多汗症視覺量化量表所測量，多汗症減少。

32. 如 1 至 31 中任一項之方法，其中，如多汗症視覺類比量表所測量，多汗症減少。

33. 如 1 至 32 中任一項之方法，其中，如經皮硬膜外水蒸汽流失所測量，多汗症減少。

34. 在有其需要的個體中以歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽治療多汗症及以毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽減少歐西布提寧(oxybutynin)之口乾副作用之方法，方法包含：

投予到個體治療有效量之包含 5 至 30 mg 之歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及 5 至 30 mg 毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽的組成物，

其中，調配組成物使得個體中歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽的峰值血漿濃度與毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽的峰值血漿濃度在大約相同時間發生，

其中，該投予至少與單獨投予歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽同樣有效於減少個體多汗症，以及

其中，該投予足以減少歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽之口乾副作用。

[0128] 藉由說明方式而非限制方式提供下述實施例。特別是，下述實施例為進行本揭露的特定具體實施例。實施例僅為說明目的，不意於以任何方式限制本揭露之範疇。已努力確保所使用之數目(例如，量、溫度等)的正確性，但一些實驗錯誤及偏差當然應該是允許。

實驗

實施例毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑調配物之製備

[0129] 製備包含毒蕈鹼拮抗劑組分及毒蕈鹼促效劑組分的膠囊。製備毒蕈鹼拮抗劑(歐西布提寧(oxybutynin)-為歐西布提寧 HCl)作為顆粒，而製備毒蕈鹼促效劑(毛果芸香鹼 - 為毛果芸香鹼 HCl)作為多層珠。如下述製備包含 7.5 mg 之歐西布提寧 HCl 顆粒及 7.5 mg 之毛果芸香鹼 HCl 多層珠的膠囊。

活性劑

[0130] 歐西布提寧 HCl 為白色晶形粉劑。毛果芸香鹼 HCl 為白色到近乎白色晶形粉劑。

材料

[0131] 表 1 列舉用於製備包含毒蕈鹼拮抗劑組分及毒蕈鹼促效劑組分的膠囊之化合物。

表 1

通用名	商品名
歐西布提寧 HCl	-
毛果芸香鹼 HCl	-
聚維酮(Povidone)K-29/32	Plasdone K29/32
矽化微晶型纖維素	Prosolv SMCC 50
微晶型纖維素珠	Cellets 700
羥基丙基甲基纖維素(HPMC)	Pharmacoat 606
滑石	Pharma 400

乙基纖維素	Aqualon EC-N10
羥基丙基纖維素	Klucel EXF
癸二酸二丁酯	-
200 Proof 乙醇	-
白色不透明明膠膠囊，尺寸 0	Coni-Snap
無菌水	-

毛果芸香鹼珠

[0132] 以 2 層塗覆惰性微晶型纖維素珠：包含立即釋放毛果芸香鹼 HCl 之藥物層、及延遲釋放聚合物層。對於毛果芸香鹼延遲起始立即釋放珠的整體調配概述於表 2。圖 1 說明以表 2 所列組分製造毛果芸香鹼珠之方法。表 3 至 4 提供製備毛果芸香鹼珠之方法參數。

表 2

組分	化學名稱	描述	% w/w	mg/劑量
核心	微晶型纖維素丸	塗層基質	20.8	18.75
毒蕈鹼促效劑	毛果芸香鹼 HCl	活性劑	8.3	7.5
毒蕈鹼促效劑層	羥基丙基甲基纖維素	成膜劑	8.3	7.5
毒蕈鹼促效劑層	滑石	防黏劑	4.2	3.75
釋放層	羥基丙基纖維素	成膜劑	26.5	23.83
釋放層	乙基纖維素	成膜劑	26.5	23.83
釋放層	癸二酸二丁酯	塑化劑	5.3	4.77

表 3

流體珠毛果芸香鹼分層	
設備	Vector FLM1
批次大小	0.70 kg
加工空氣	45-50 CFM
噴灑速率	12-17 g/min.

大氣空氣壓力	37 psi
入口溫度	82 ± 5 °C
產品溫度	50 ± 2 °C
露點	10 °C

表 4

流體珠釋放聚合物分層	
設備	Vector FLM1
批次大小	0.53 kg
加工空氣	58-60 CFM
噴灑速率	22-30 g/min.
大氣空氣壓力	40 psi
入口溫度	52 ± 5 °C
產品溫度	35 ± 2 °C
露點	8 °C

[0133] 測試所製備之毛果芸香鹼珠溶解在 0.1 N HCl 且提供毛果芸香鹼延遲起始立即釋放概況。圖 2 描述根據表 2 所製備之珠的溶解概況。

歐西布提寧(*oxybutynin*)顆粒

[0134] 製備高剪力歐西布提寧 HCl 造粒。對於歐西布提寧 HCl 立即釋放顆粒整體調配概述於表 5。圖 3 說明以表 5 所列之組分製造歐西布提寧(*oxybutynin*)顆粒之方法。表 6 提供製備歐西布提寧(*oxybutynin*)顆粒之方法參數。

表 5

組分	化學名稱	描述	% w/w	mg/劑量
毒蕈鹼拮抗劑	歐西布提寧 HCl	活性劑	18.75	7.5
聚合物	聚乙烯吡咯啉酮	黏合劑	3.75	1.5
聚合物	矽化微晶型纖維素	黏合劑	77.50	31.0

表 6

高剪力造粒	
設備	Vector GMX 4L
批次大小	0.90 kg
加工空氣	58-60 CFM
毒蕈鹼拮抗劑/黏合劑 溶液	水
葉輪速度	547 rpm
切碎機速度	1800 rpm
盤乾燥	
溫度	50 °C
乾燥時間	8 小時
最終 LOD%	1.91%
研磨	
設備	Quadro Comil 197S
批次大小	0.89 kg
篩網	24R
葉輪	方形
葉輪速度	3000 rpm

[0135] 歐西布提寧(oxybutynin)顆粒經手填充到尺寸 0 明膠膠囊(經測試溶解於 0.1 N HCl 且提供歐西布提寧(oxybutynin)立即釋放概況。圖 4 描述根據表 5 所製備之歐西布提寧(oxybutynin)顆粒溶解概況。

以歐西布提寧(oxybutynin)及毛果芸香鹼治療多汗症之組成物

[0136] 上述經塗覆之毛果芸香鹼 HCl 珠與歐西布提寧 HCl 顆粒經囊封到尺寸 0 明膠膠囊。表 7 概述用於治療多汗症所製備的調配物。

表 7

組分	% w/w	mg/劑量
歐西布提寧 HCl 顆粒	17.7	40.0
毛果芸香鹼 HCl 珠	39.8	89.9
尺寸 0 白明膠膠囊	42.5	96.0

[0137] 各膠囊使用 Xcelodose 120S 半自動囊封器以歐西布提寧 HCl 顆粒部分填充。由 Xcelodose 以 10 為群組部分填充膠囊。稱重 89.9 mg 之毛果芸香鹼 HCl 珠且手動填充到各膠囊。手動把蓋置於各膠囊且手動關閉各膠囊。THVD-102 [7.5/7.5]為在此實施例中所製備用於治療患有多汗症之個體的組成物(如以下更詳細描述)，其包含 7.5 mg 之歐西布提寧 HCl 及 7.5 mg 之毛果芸香鹼 HCl。

以治療有效量之包括毒蕈鹼拮抗劑及毒蕈鹼促效劑的組成物治療多汗症

臨床研究目標

[0138] 研究之一目標包括評估 THVD-102 [7.5/7.5](如上述製備之包括歐西布提寧(oxybutynin)及毛果芸香鹼的組成物)在有原發性局部多汗症(例如，腋窩及/或手掌)之個體中之安全性與效力。研究之另一目標包括評估接受 THVD-102 [7.5/7.5](歐西布提寧(oxybutynin)加毛果芸香鹼)之個體的口乾及生活品質。

臨床研究設計

[0139] 臨床研究為大約 18 個個體之隨機、雙盲、安慰劑控制、交叉研究。合格之後，個體被隨機分成 6 組/順序之一，期間他們在後續的治療時期接受三種研究治療各者。在各個 21 天雙盲研究治療時期之前有至少 7 天消除時期。後續研究治療任務係經由該組所訂之後續三路交叉設計。完成最終研究治療時期或早期研究治療終止之後，所有個體完成研究訪視尾聲(最後研究治療投予之後大約 14 天。圖 5 說明臨床研究設計之示意圖。

[0140] 如上所述，此為交叉設計研究，其中所有個體接受所有 3 個研究治療(3 個雙盲治療時期各者中之 1)。使用交叉設計允許較小數量的個體且導入較低變化性，因為每個個體為他/她自己的控制。

[0141] 研究之前為歐西布提寧(oxybutynin)運作期，期間個體經口每天二次接受歐西布提寧(oxybutynin)5 mg；併入此以協助辨識具有抗毒蕈鹼誘發之口乾的個體(可使用口乾視覺類比量表(DMVAS)測量)。在 DMVAS 上，在 100 mm 量表上需要最小分數 25 mm。

[0142] 在多汗症中使用安慰劑作為安全性比較物及效力比較物；THVD-102 [7.5/7.5] 與歐西布提寧(oxybutynin)兩者與安慰劑比較。

歐西布提寧(oxybutynin)7.5 mg 之主動控制為對抗毒蕈鹼誘發之口乾症狀發生率與嚴重性與 THVD-102 [7.5/7.5]之比較物。

[0143] 個體被隨機分成研究治療投予的 6 組/順序之一。各順序包括後續交叉分配到下述之 21 天治療時期：

- 單獨經口歐西布提寧(oxybutynin)7.5 mg BID；
- 經口 THVD-102 [7.5/7.5](歐西布提寧(oxybutynin)7.5 mg組合毛果芸香鹼7.5 mg)BID；以及
- 經口安慰劑 BID。

[0144] 欲包括在臨床研究中，個體必須符合所有合格標準，包括在治療時期 1 的第 1 天多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)分數為 3 或 4 及開放式歐西布提寧(oxybutynin)的運作期之後的 DMVAS 分數至少 25 mm。一開始，對總數 21 個，3 至 4 個個體被隨機分到各組/順序，以確保至少 18 個完成的個體。未完成所有 3 個三雙盲治療時期的個體被替換。

[0145] 合格之後，個體被隨機分到 6 組/順序之一，期間他們在後續 21-天雙盲治療時期接受 3 種研究治療各者。在各雙盲治療時期之前有至少 7 天的消除時期。

[0146] 根據對個體所分配的組所訂之後續三路交叉設計，分配後續研究治療任務。研究治療任務摘述於表 8。

表 8

組	研究治療任務		
	治療 時期 1	治療 時期 2	治療 時期 3
1	A	B	C
2	A	C	B
3	B	A	C
4	B	C	A
5	C	A	B
6	C	B	A
總數	18	18	18

[0147] 確認合格之後，個體經隨機分配且招募。所有個體接受相同劑量之 THVD-102 [7.5/7.5]與歐西布提寧 (oxybutynin)。指示個體在一天的大約相同時間(例如 7：00 am 及 7：00 pm)進行研究治療。在一天的大約相同時間進行所有研究訪視以避免研究評估中的日變化，且如可行，允許在該早上從研究治療投予的時間起至少 4 小時。在第 21 天評估之前，如所規劃，指示個體進行研究治療的早上給藥。若個體錯過計畫的研究藥物投予，則在該日曆日期間的任何時間進行；指示個體每個日曆日不要投予研究治療超過 2 次且不要在前次投予的 6 小時內。想要介於研究藥物投予之間的 12 小時間隔以提供接近 24 小時的覆蓋時期及一致的劑量強度。

[0148] 在每次訪視當歸還未使用之研究藥物時評估研究藥物順從性。歸還之研究藥物量與分配及預期已被投

予的研究藥物量比較。有不足的研究藥物順從性之個體 (<80%)可被從研究治療中止。

[0149] 在各個治療時期的尾聲(第 21 天)，個體回到調查網站做安全性及效力評估；隨後之治療時期始於前述時期尾聲之後至少 7 天，以提供充分的消除時期。

[0150] 在所有 3 個治療時期的結尾(或在早期研究治療中止的例子)，最後研究治療投予之後大約 14 天個體回到調查網站做安全性評估，供追蹤(研究訪視尾聲)。

[0151] 效力/活性之研究評估包括：

- 多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)
- 重量分析(腋窩[紙] &/或手掌[紙 + 手套])
- 使用封閉室裝置的水蒸汽損失率；Delfin VapoMeter
- 對於腋窩及/或手掌之多汗症視覺量化量表(HHVQS，例如，HHVQSa 或 HHVQSp)
- 多汗症視覺類比量表(HHVAS)
- 口乾視覺類比量表(DMVAS)
- 經修正之皮膚科生活品質指數(Dermatology Life Quality Index)所評估的皮膚科專一性 HRQOL
- 口乾問題(口乾嚴重性/發病率調查表)
- 經表皮水蒸汽損失(腋窩及手掌)- Vapometer, Delfin Technologies, Kuopio Finland

[0152] 在基線(各治療時期的第 1 天)、治療尾聲(各

治療時期的第 21 天)、及研究(EOS)訪視之尾聲(最終研究藥物投予之後的大約至少 14 天)進行研究評估。指示在第 21 天及第 28 天之間完成研究治療時期的個體繼續進行所訂之研究治療直到“第 21 天訪視”。

[0153] 未記錄口乾為不良事件，僅藉由 DMVAS 及口乾問題(口乾嚴重性/發病率調查表)。

[0154] 要求早期中止研究治療的個體在最終研究治療投予之後大約 14 天完成 EOS 訪視。在所有訪視中監控個體之安全性及伴隨藥物使用。

效力測量

多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)

[0155] HHDS 為評估有 PFH 之患者疾病嚴重性的工具(Lowe, 2004 ; Strutton, 2004 ; Solish, 2005 ; Kowalski, 2006)。

HDSS 為自我投予評估，其中要求個體藉由回答問題“你如何分級你的多汗症之嚴重性?”來分級他/她的多汗症之嚴重性。此量表具有 4 種分數，從中選擇

1. 我的汗水從未引人注目且從未干擾我的日常活動
2. 我的汗水可忍受，但有時會干擾我的日常活動
3. 我的汗水為幾乎不能忍受且經常干擾我的日常活動
4. 我的汗水為不能忍受且總是干擾我的日常活動

[0156] 獲得這些評估作為基線(各治療時期的開始及各治療時期之尾聲)。

多汗症視覺量化量表(HHVQS)

[0157] 要求有腋窩多汗症之個體對完成腋窩多汗症視覺量化量表(HHVQSa)而要求有手掌多汗症之個體完成手掌多汗症視覺量化量表(HHVQSp)。有腋窩及手掌多汗症的個體完成兩個評估。獲得這些評估作為基線(各治療時期的開始及各治療時期之尾聲)。

腋窩(HHVQSa)

[0158] 要求個體藉由回答 2 個方向量化其腋窩多汗症：

1. 選擇最佳描述你過去一週期間最糟經歷的圖片。
2. 選擇最佳描述你過去一週期間最常見經歷的圖片。

[0159] 在每個請求之後，有 4 個描述性的腋窩圖，具有以下標題：

1. 正常
2. 微濕
3. 濕
4. 滴汗

[0160] 圖 6 描述腋窩多汗症視覺量化量表(HHVQSa)。

手掌(HHVQSp)

[0161] 要求個體藉由回答 2 個方向量化其手掌多汗症：

1. 選擇最佳描述你過去一週期間最糟經歷的圖片。
2. 選擇最佳描述你過去一週期間最常見經歷的圖片。

[0162] 在每個請求之後，有 4 個描述性的一雙手圖，具有以下標題：

1. 正常手
2. 微濕手
3. 濕手
4. 滴汗手

[0163] 圖 7 描述手掌多汗症視覺量化量表(HHVQSp)。

多汗症視覺類比量表(HHVAS)

[0164] 此臨床試驗期間使用 HHVAS 量化個體中流汗嚴重性。將指示個體藉由連一條線通過連續量表指出他們疾病嚴重性程度。連續量表為長度 100 mm。藉由測量從左錨到個體描繪的線平分(100 mm)量表之處的距離決定分數。測量距離且以毫米(mm)紀錄。圖 8 描述用於評估流汗的多汗症視覺類比量表。

口乾視覺類比量表(DMVAS)

[0165] 將使用 DMVAS 來量化此臨床試驗期間個體所經歷的口乾嚴重性。將指示個體藉由連一條線通過連續

量表指出他們疾病嚴重性程度。藉由測量從左錨到個體描繪的線平分(100 mm)量表之處的距離決定分數。測量距離且以毫米(mm)紀錄。圖 9 描述用於評估由投予歐西布提寧(oxybutynin)所致的口乾的口乾視覺類比量表。

口乾問題(口乾嚴重性/發病率調查表)

[0166] 在各治療時期尾聲的尾聲，調查網站員工詢問個體關於口乾發生率。此評估發生在個體已完成 DMVAS 及 DTVAS 之後且包括關於口乾症狀發生率及嚴重性的問題及所採取的補救措施。指示調查者以非評斷性、非引導性方式使用下述腳本詢問個體(© 2012, Thomas Tremblay and Robin Allgren)來引出口乾發生率：

- 自從開始(最近)研究治療你曾經有任何口乾嗎?(在治療時期 1、2 及 3 結束)

若個體指出口乾已發生，調查者使用下述腳本描述口乾。

- 那個用語：“輕度”、“中度”、或“嚴重”最佳描述你經歷的口乾？
- 你曾喝額外的液體以緩解你的口乾？
- 你曾需要使用硬糖或其他類型的口含錠來緩解你的口乾？
- 你曾使用任何其他類型的產品來濕潤你的嘴巴或緩解乾燥？
- 以 0 至 10 的量表，有“0”為“一點都不嚴重”而

“10”為“所能想像的最嚴重”，你如何分級你所經歷的最糟口乾？

重量測試

[0167] 各研究治療之前及之後使用重量測試來量化個體所產生之汗水的量。

腋窩重量測試

[0168] 要求有腋窩多汗症之個體在重量測試之前避免將局部止汗劑和局部除臭劑施用於腋下區域(雙側)達 24 小時。重量測試之前的下午，個體剃光腋下且使用溫和肥皂(例如橄欖香皂)徹底清潔該區域以確保任何殘餘的除臭劑或止汗劑被移除。

[0169] 若個體在計畫的腋窩重量測試之前在 24 小時內已使用止汗劑，則不進行重量測試且重新指示並重新規劃該個體。延遲重量測試之個體依照程序繼續接受研究藥物直到重新規劃之測試完成。

[0170] 若個體在計畫的腋窩重量測試之前的下午忘了剃毛及清潔腋下，但有避開止汗劑，在重量測試之前剃光腋下並清潔且如規劃進行重量測試。

[0171] 重量測試之前，使用吸收性非棉絨生產織物(例如紗布海綿)完全乾燥腋窩區域。乾燥腋下之後，稱重 4 × 6 吋吸收性棉布紗布墊(或均等物)及其包裝的袋子且從袋子移出紗布，折成一半且放高在腋窩頂且指示個體休

息 5 分鐘，他/她的手臂以正常的張力併攏到軀幹上。

[0172] 在 5 分鐘完成時，移出紗布、放回相同袋子且立刻稱重。紀錄測試之前與測試之後紗布重量的差異。

手掌重量測試

[0173] 重量測試之前，個體使用溫和輕度肥皂洗滌其手部且使用吸收性非棉絨生產織物(例如紗布海綿或紙巾)完全乾燥手部。乾燥手部之後，預先稱重的棉手套置於個體各手部且該棉手套被預先稱重的腓手套覆蓋。手套繞著其手腕貼緊以避免水流失。指示個體休息 5 分鐘，其中他/她手部在手套中且直到其側邊(避免水分流失)。

[0174] 5 分鐘完成，移除棉及腓手套且立刻稱重。記錄測試之前及測試之後手套重量差異。

經表皮水蒸汽損失

[0175] Delfin VapoMeter(Delfin Technologies Ltd., Kuopio, Finland)，一種可攜式裝置，可通過皮膚測量水蒸汽損失，係用來評估治療原發性多汗症的結果。其為可攜式非侵入式儀器，具有消除任何來自氣流(空調及呼吸，以及開與關門及窗戶)的干擾之封閉測量腔室、允許正確測量經表皮水損失。腔室包含相對濕度與溫度感測器。

[0176] 為了標準化出汗定量，所有個體在測量之前繼續休息 20 至 30 分鐘以減少外部干擾。在溫度受控環境(21-24℃)下進行測量。

[0177] 用於測量，裝置垂直於皮膚定位，維持與皮膚表面接觸直到發信號完成讀取(通常 10 秒)。由裝置基於封閉腔室中相對濕度的增加來自動計算蒸發分級。此測量表現相對於每單位時間(以小時)蒸發面積(以 m^2)水質量(以 g)的增加，測量單位因此為 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ 。

腋窩經表皮水蒸汽損失

[0178] 裝置在摺痕/摺疊頂部垂直於腋窩皮膚放置且手臂將封閉起來。在重量測試之前且在二腋窩進行經表皮水損失評估。

手掌經表皮水蒸汽損失

[0179] 在兩手的小魚際區域進行測量。

經修正之皮膚學生活品質指數 (mDLQI)

[0180] DLQI(Finlay, Kahn 1994)為自我投予評估，用於量化遭受皮膚疾病之成人的生活之健康相關品質且由關於在最後一周期間皮膚疾病對其健康相關生活品質的不同方面影響的看法的 10 個問題構成。其已為年紀 16 歲及更老的成人多汗症患者驗證(Swartling 2001)。對於此研究，修正 DLQI，在說明及問卷項目中以“流汗”取代“皮膚”。

臨床研究族群

[0181] 潛在的個體藉由廣告和社交媒體活動，通過

向外與可以轉介他們的患者之本地皮膚科醫生來確定。個體接觸研究中心且經由電話採訪初步篩選，並且如果可能有資格，之後親自評估。如上所述，潛在個體需要使用 DMVAS 證實可測量之抗毒蕈鹼誘發之口乾症狀。研究組包括年紀 18 至 70 具有原發性局部多汗症之男性與女性。

[0182] 基於下述納入標準將個體納入研究中：

1. 能夠提供書寫/簽署知情同意書。
2. 在知情同意書之時年紀 18 至 70 歲時間。
3. 原發性局部手掌及/或腋窩多汗症確認診斷。
4. 足夠的腎和肝功能定義為：
 - a. 血清肌酸酐及估計肌酸酐清除率 $< 1.5 \times$ 正常範圍之下限，及
 - b. ALT 或 AST $< 1.5 \times$ 正常之上限。
5. 在第一次研究藥物投予之前 7 天內，對有懷孩子潛力的女性有陰性血清懷孕測試且在臨床試驗持續期間願意使用有效避孕方法。
6. 試驗持續期間願意且能夠遵守研究程序。
7. 在訪視 1 時 HDSS 分數為 3 或 4。
8. 訪視 1 時針對有手掌多汗症之個體在多汗症視覺量化量表(HHVQS)分級‘濕手部’或“滴汗手部”。
9. 訪視 2 時口乾/喉嚨視覺類比量表(DM/TVAS)分數為 $> 25 \text{ mm}$ 。
10. 若其完成歐西布提寧(oxybutynin)運作為研究 THVD 402 201 一部份，在歐西布提寧(oxybutynin)運作期

第 1 天或治療時期 1 第 1 天對有手掌多汗症之個體在多汗症視覺量化量表手掌(HHVQSp)分級“濕手部”或“滴汗手部”或在多汗症視覺量化量表腋窩(HHVQSa)分級“濕”或“滴汗”。

11. 在歐西布提寧(oxybutynin)運作期第 21 天口乾視覺類比量表(DMVAS)分數為 ≥ 25 mm。在此試驗參與研究 THVD 402 201 具有紀錄 DMVAS 為至少 25mm 之個體在歐西布提寧(oxybutynin)運作期之後不需要完成開放標籤歐西布提寧(oxybutynin)運作期；這些個體可以治療時期 1 開始此試驗。

[0183] 依據下述排除標準將個體自研究排除：

1. 對歐西布提寧(oxybutynin)及/或毛果芸香鹼有禁忌包括：

- a. 尿滯留或顯著膀胱流出阻塞
- b. 胃滯留、胃腸道阻塞性疾病(例如，幽門狹窄)、或胃動力下降
- c. 窄角型青光眼或急性虹膜炎
- d. 重症肌無力症
- e. 氣喘、慢性支氣管炎或 COPD 需要藥理療法
- f. 重大心血管疾病，包括不受控制的高血壓
- g. 已知或懷疑膽結石或膽道疾病
- h. 已知或懷疑腎絞痛或腎結石
- i. 先前對毛果芸香鹼或歐西布提寧(oxybutynin)有過敏症。

- j. 其中投予歐西布提寧(oxybutynin)或毛果芸香鹼可對患者構成重大風險之任何其他情況
2. 篩選之前 Botox ®(肉毒桿菌毒素(onabotulinumtoxin)A)治療 8 個月期間或篩選之前離子電滲法 2 個月期間。
3. 腋下汗腺或頂漿腺局部手術切除病史。
4. 任何理由，以調查者之觀點而言，個體將不是可靠且提供正確數據的個體。

[0184] 所有個體將被警告經久暴露於熱及/或陽光。

統計

[0185] 對研究治療(THVD-102 [7.5/7.5]，歐西布提寧(oxybutynin)或安慰劑)進行效力及安全性分析。使用描述性統計(平均、SD、中值、最小、最大)摘述連續數據且頻率表中摘述分類數據。使用第一次及各隨後之治療時期的第 1 天作為測量治療效果之基線，進行 Wilcoxon 符號等級檢定(Wilcoxon signed-rank test)。就不良事件的發生率及嚴重性進行安全性分析。p 值 ≤ 0.05 被認為是統計學上顯著。於下列參數，相較於安慰劑及彼此，進行歐西布提寧(oxybutynin)單獨與 THVD-102 [7.5/7.5]的初始比較：

- 多汗症疾病嚴重性量表(HDSS)
- 重量測量(腋窩及/或手掌)
- 使用封閉腔室裝置分級水蒸汽損失
- 多汗症視覺量化量表(HHVQS)

- 多汗症視覺類比量表(HHVAS)
- 口乾視覺類比量表(DMVAS)
- 口乾問題(口乾嚴重性/發病率調查表)
- 經修正之皮膚科生活品質指數(Dermatology Life Quality Index)所評估的皮膚科專一性 HRQOL
- 生命體徵

來自臨床研究之整體結論

[0186]

- THVD-102 [7.5/7.5]普遍耐受性好。未觀察到無法預期的不良效果。抗毒蕈鹼不良效果之發生率與類型未大於已在歐西布提寧(oxybutynin)先前試驗中觀察到的。在試驗中沒有發生毒蕈鹼不良效果。
- THVD-102 [7.5/7.5]有效於治療原發性局部多汗症。在效力的三測量各個中有統計學上顯著的效果：

1)多汗症疾病嚴重性量表($p=0.03$ 至 0.05)

THVD-102 [7.5/7.5] = 1.06 ± 1.11 ；歐西布提寧(oxybutynin)= 1.33 ± 1.03 ；安慰劑 = 0.5 ± 0.62

1 點下降 = 流汗 50%減少；2 點 = 80%減少

2)多汗症視覺類比量表($p=0.01$)

3)多汗症視覺量化量表($p=0.005-0.07$)

THVD-102 [7.5/7.5]之效力在任何分類中與歐西布提寧(oxybutynin)未有顯著差異。

[0187] 表 9 摘述藉由上述三測量之效力測量。

表 9

	測量 & p值						
	HDSS PP	HDSS IT	HHVAS PP	HHVQSa PP (最常見)	HHVQSa PP (最糟)	HHVQSp PP (最常見)	HHVQSp PP (最糟)
n	18	23	16	17	17	6	7
THVD-102 [7.5/7.5] 相 對 於安慰劑	<0.05	0.03	0.002	0.005	0.007	0.07	0.04
THVD-102 [7.5/7.5] 相 對 於歐西布提寧 (oxybutynin)	0.45	0.78	0.8	0.40	0.45	0.31	0.31

- 相對於安慰劑，THVD-102 [7.5/7.5]與歐西布提寧 (oxybutynin) 造成在生活品質上顯著改良 (mDLQI)(分別為 $p<0.02$ 及 $p<0.04$)。生活品質上改良未顯著不同於歐西布提寧 (oxybutynin) 所示者 ($p=0.72$)。圖 10 描述相較於安慰劑，藉由 THVD-102 [7.5/7.5]在生活品質的改良。
- 相較於歐西布提寧 (oxybutynin)，使用二種不同測量，THVD-102 [7.5/7.5]顯示統計學上顯著減少口乾。使用口乾視覺類比量表，顯著減少顯示在口乾的嚴重性(表 10)，而使用問卷，顯著減少顯示在中度至嚴重口乾的發生率(表 11)。沒有或輕度相對於中度或嚴重之發生率 (THVD-102

[7.5/7.5] 相對於歐西布提寧 (oxybutynin) $p=0.02$)
。口乾視覺類比量表 (THVD-102 [7.5/7.5] 相對於
歐西布提寧 (oxybutynin) $p=0.05$)

表 10

口乾視覺類比量表，100 mm 量表，100=最糟 (PP)

VAS 分數改變的比較			
	安慰劑	歐西布提寧 (oxybutynin)	THVD-102 [7.5/7.5]
n	18	18	18
改變 D0 - D21	5.6 ± 26.7	43.9 ± 27.9	29.9 ± 31.0
實際減少	-14.0($p<0.049$)		
%減少	32%		

表 11

問卷工具 - 發生率 (PP)

沒有/輕度相對於中度/嚴重 口乾			
	安慰劑	歐西布提寧 (oxybutynin)	THVD-102 [7.5/7.5]
n	18	18	18
沒有/輕度	16(88%)	5(27%)	10(56%)
中度/嚴重	2(11%)	13(72%)	8(44%)
歐西布提寧(oxybutynin)相對於安慰劑	$p<0.0001$		
THVD-102 [7.5/7.5]相對於安慰劑	$p=0.04$		
THVD-102 [7.5/7.5]相對於歐西布提寧(oxybutynin)	$p=0.02$		

[0188] 雖然為了清楚瞭解的目的藉由說明及實施例

詳細描述上述揭露，但是依據此揭露的教示對發明所屬技術領域中具有通常知識者而言很顯然可對其進行某些改變及修飾而不悖離隨附之申請專利範圍的精神與範疇。

[0189] 因此，前述僅說明本揭露之原則。應當理解發明所屬技術領域中具有通常知識者將能夠設計雖然未明白描述或顯示於本文的各種安排，體現本揭露之原則且含括在其精神與範疇中。再者，本文所述之所有實施例及情況語言主要意於幫助讀者瞭解本揭露之原則及發明人所貢獻之概念以促進該領域，且被解釋為不限於此等特定敘述的實施例和條件。此外，本文描述本揭露之原則、態樣及具體實施例以及其特定實施例的所有記載意於涵蓋其結構性與功能性均等物。另外，此等均等物包括目前已知的均等物及未來發展的均等物兩者，即不管結構，執行相同功能所發展的任何元素。本揭露之範疇因此不意於限制在本文所示及描述之例示具體實施例。而是，本揭露之範疇與精神由隨附之申請專利範圍體現。

申請專利範圍

1.一種立即釋放歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽及延遲起始立即釋放毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有其需要的個體中治療多汗症且減少口乾副作用的組成物之用途，

其中，該治療減少多汗症，及減少該歐西布提寧(oxybutynin)之口乾副作用，

其中，該組成物包含：

約7.5 mg之立即釋放歐西布提寧(oxybutynin)或其醫藥上可接受之鹽；及

複數個延遲起始立即釋放毛果芸香鹼珠，各延遲起始立即釋放毛果芸香鹼珠包含：

核心；

位於該核心上的第一層，包含約7.5 mg之毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽、羥基丙基甲基纖維素及滑石；以及

位於該第一層上的第二層，包含以重量計的5：1至1：5之比的羥基丙基纖維素及乙基纖維素、與塑化劑。

2.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有原發性局部腋窩多汗症。

3.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有原發性局部手掌多汗症。

4.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有足底多汗症。

5.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有顱面多汗症。

6.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有廣泛性多汗症。

7.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經診斷為具有術後代償性出汗。

8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，該用途包含每日1次投予該組成物。

9.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，該用途包含每日2次投予該組成物。

10.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，該用途包含投予該組成物達一個月或更久。

11.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，該用途包含投予該組成物達一年或更久。

12.如申請專利範圍第1項之用途，其中，調配該延遲起始立即釋放毛果芸香鹼珠使得在投予到該個體之後20分鐘，該組成物中釋出少於20%之該毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽，且在此後30分鐘，該組成物中釋出90%或更多之該毛果芸香鹼或其醫藥上可接受之鹽。

13.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該複數個延遲起始立即釋放毛果芸香鹼珠進一步包含塗層，該塗層包含塗覆聚合物。

14.如申請專利範圍第13項之用途，其中，該塗覆聚合物包含選自下列所組成群組之糖或多醣：乙基纖維素

(EC)、羥基乙基纖維素(HEC)、羥基丙基纖維素(HPC)、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素、麥芽糊精、蔗糖、海藻酸之鹽、卡拉膠、及其組合。

15.如申請專利範圍第13項之用途，其中，該塗覆聚合物包含聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)。

16.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如由口乾視覺類比量表測定，口乾經減少。

17.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如由有口乾發生率/嚴重性問卷之該個體所報告，口乾經減少。

18.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如在多汗症疾病嚴重性量表所測量，多汗症減少。

19.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如腋窩、足底或手掌重量分析所測量，多汗症減少。

20.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如多汗症視覺量化量表所測量，多汗症減少。

21.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如多汗症視覺類比量表所測量，多汗症減少。

22.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，如經皮硬膜外水蒸汽流失所測量，多汗症減少。

23.如申請專利範圍第13項之用途，其中，該塗層包含選自下列所組成之群組的糖或多醣：纖維素、修飾澱粉、可溶性膠、及其組合。

24.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該第二層的該羥基丙基纖維素及乙基纖維素為呈3：1至1：3(重量計)之比。

25.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該塑化劑為苯二甲酸酯系塑化劑、偏苯三酸酯、己二酸系塑化劑、癸二酸酯系塑化劑、有機磷酸酯、順丁烯二酸酯、磺醯胺、二醇或聚醚、乙醯化單甘油酯、或檸檬酸烷酯。

26.如申請專利範圍第25項之用途，其中，該癸二酸酯系塑化劑為癸二酸二丁酯。

圖 式

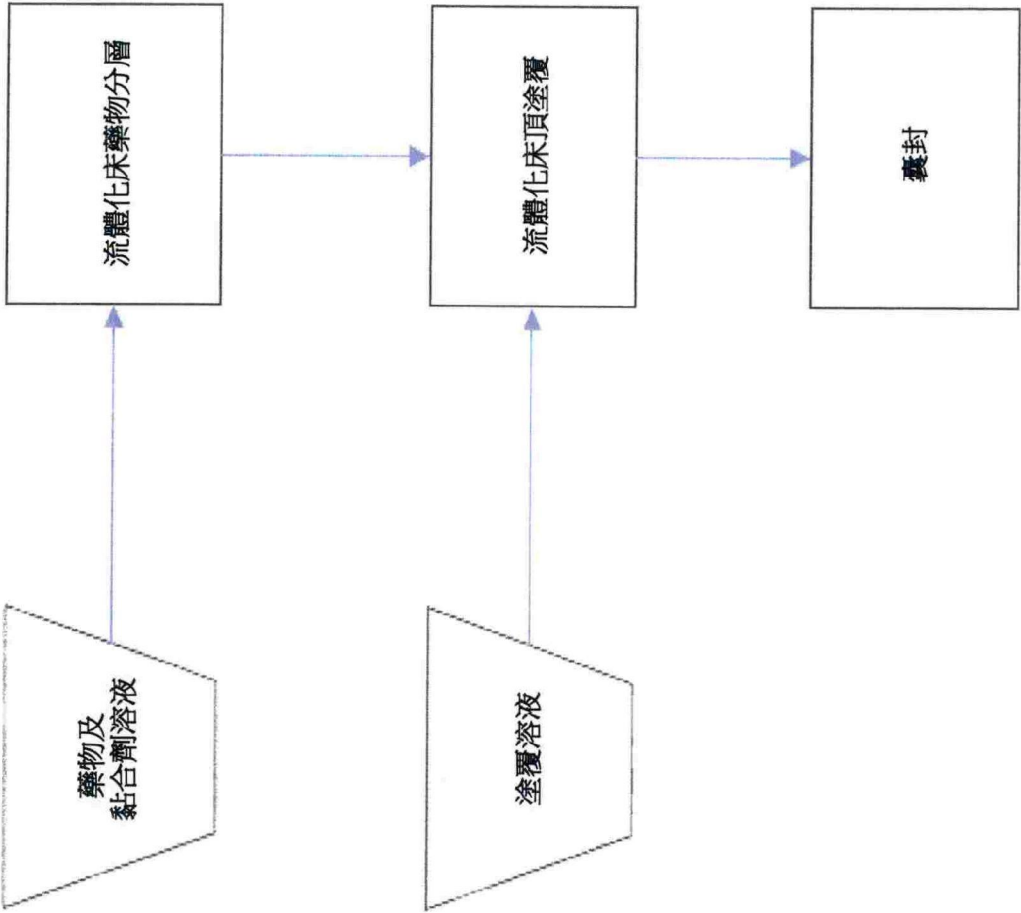


圖 1

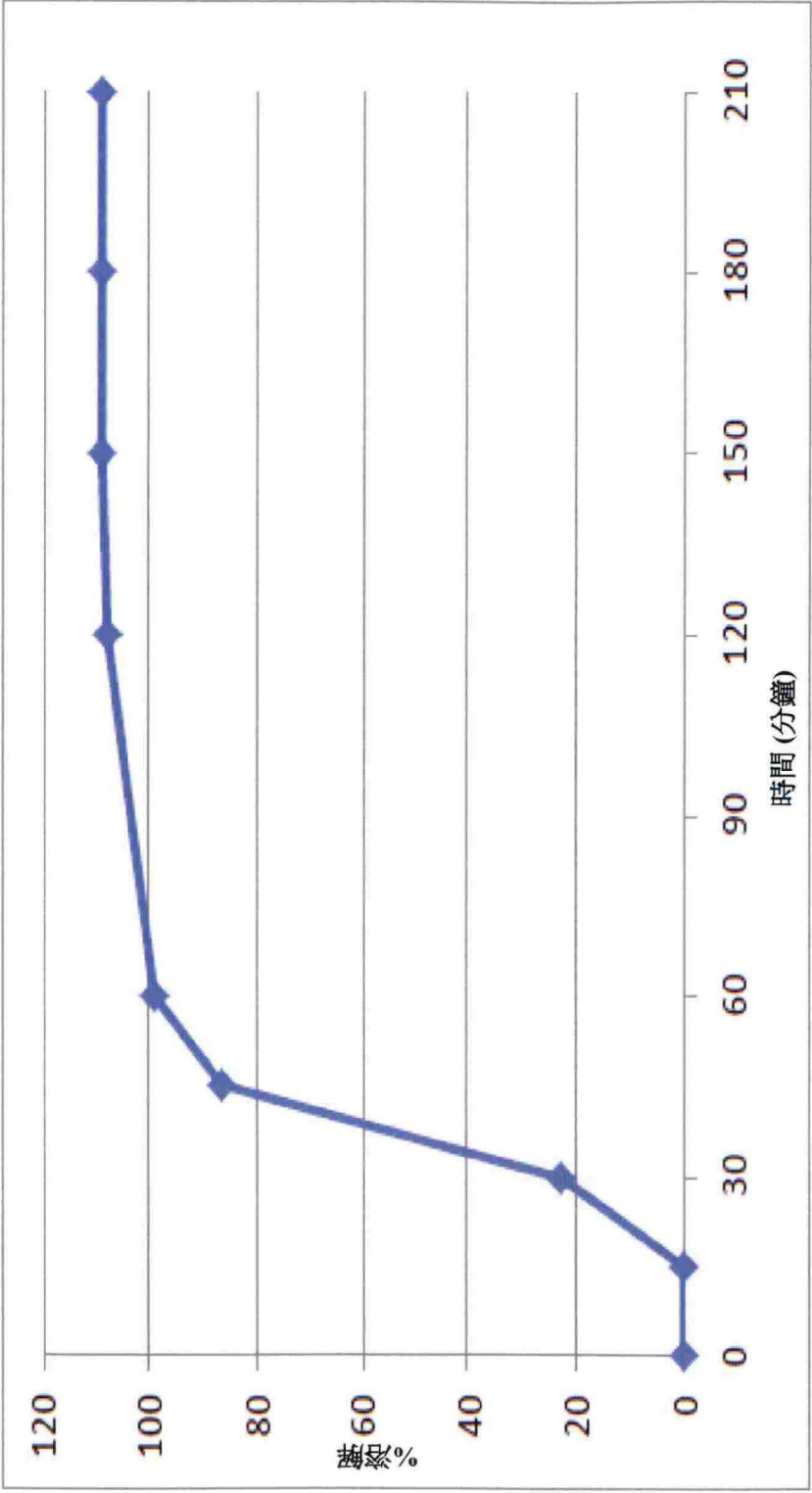


圖 2

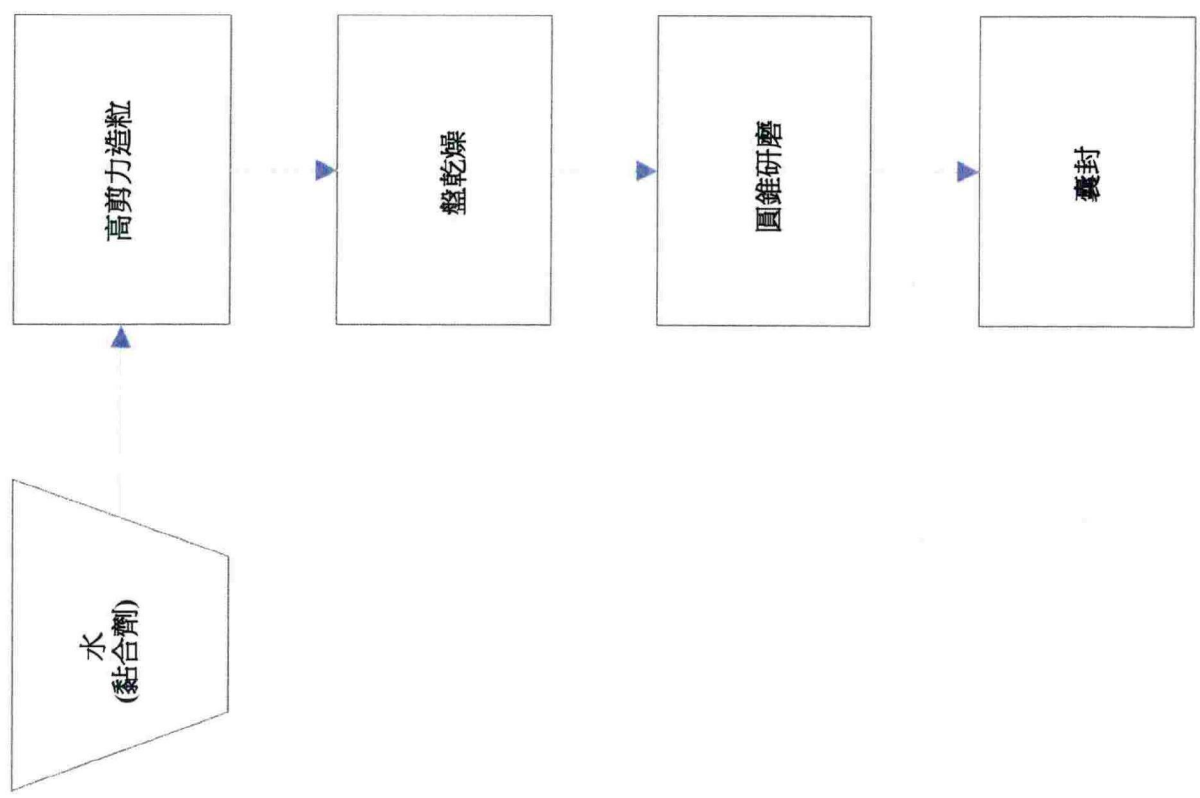


圖 3

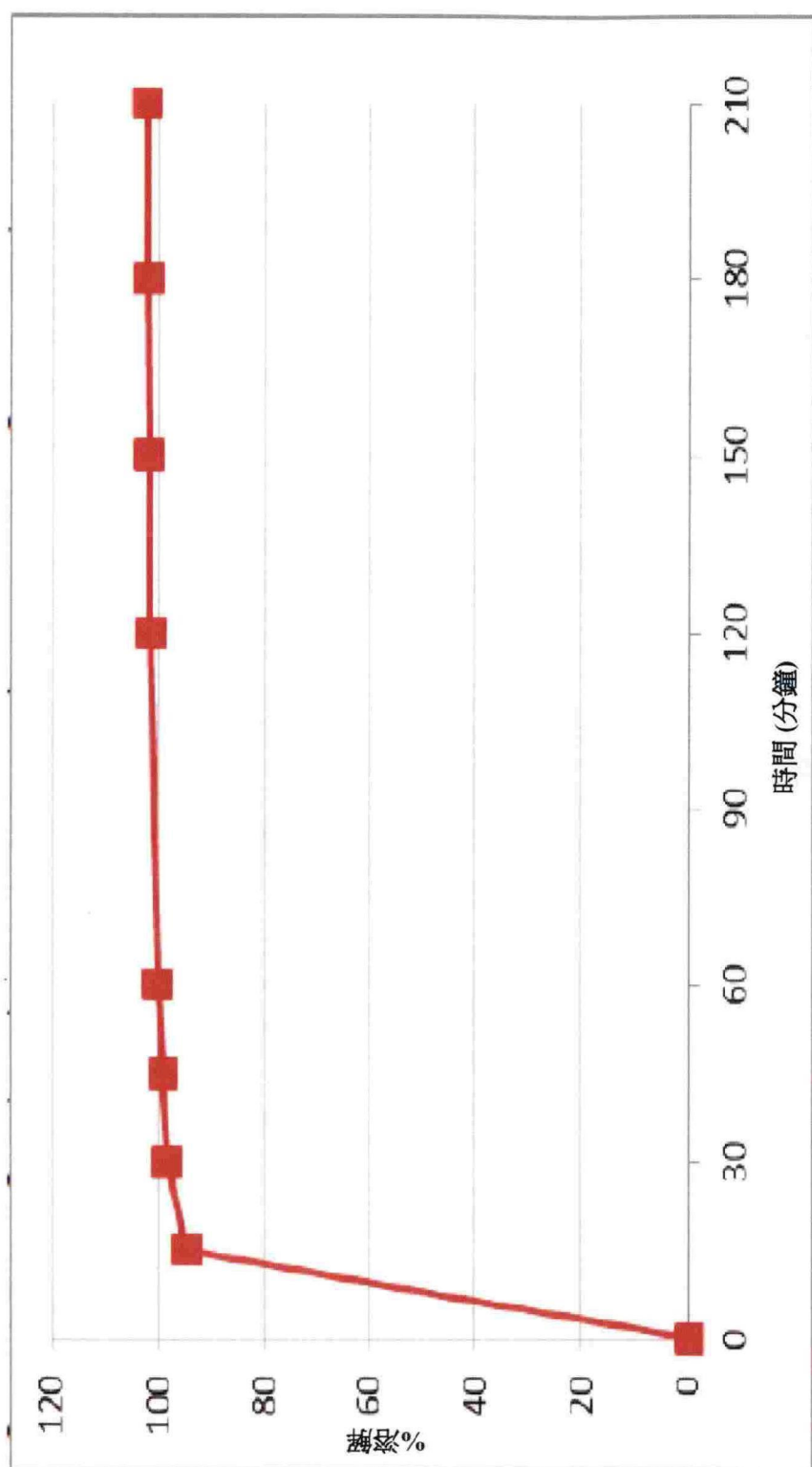


圖 4

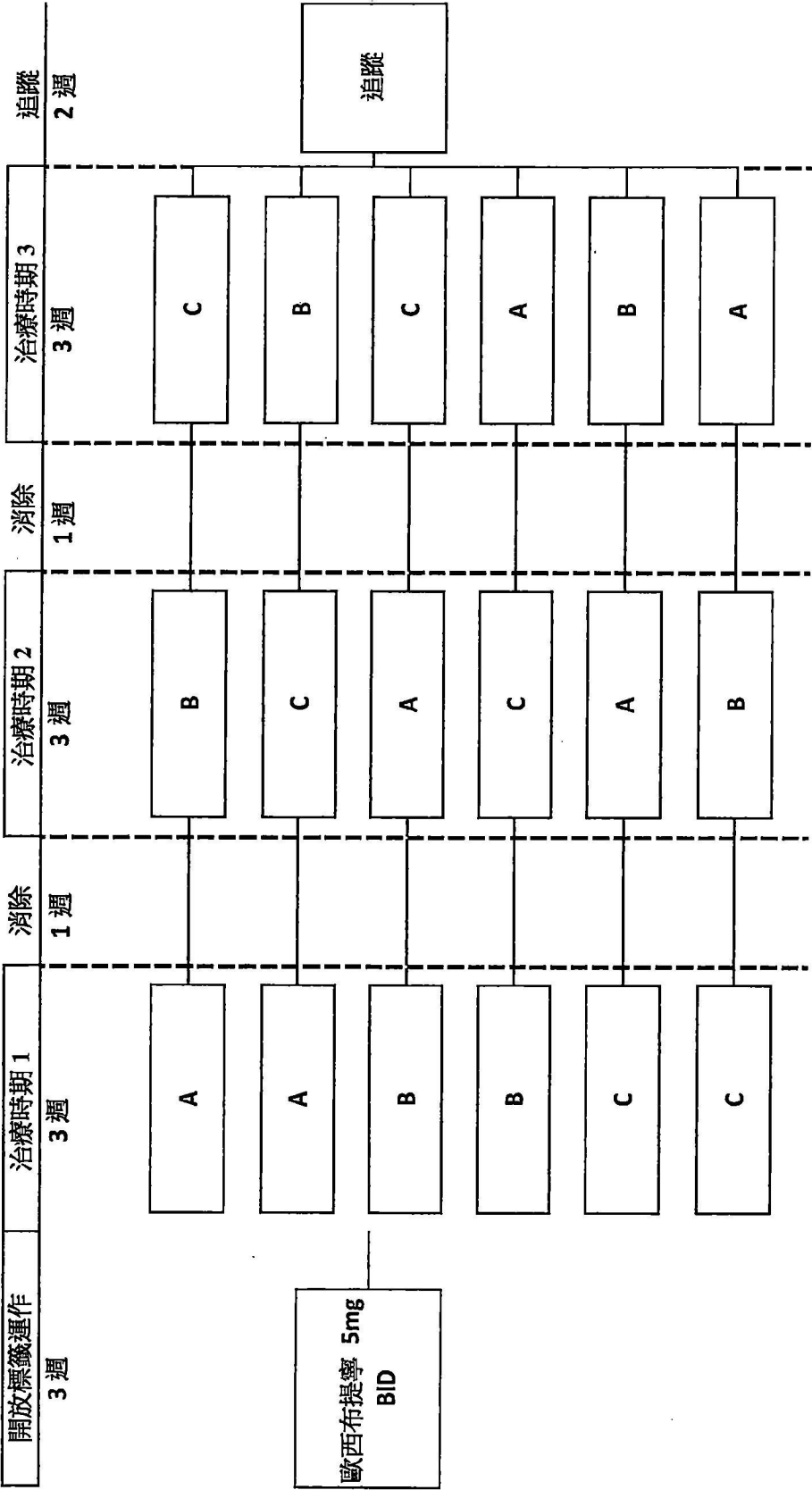


圖 5

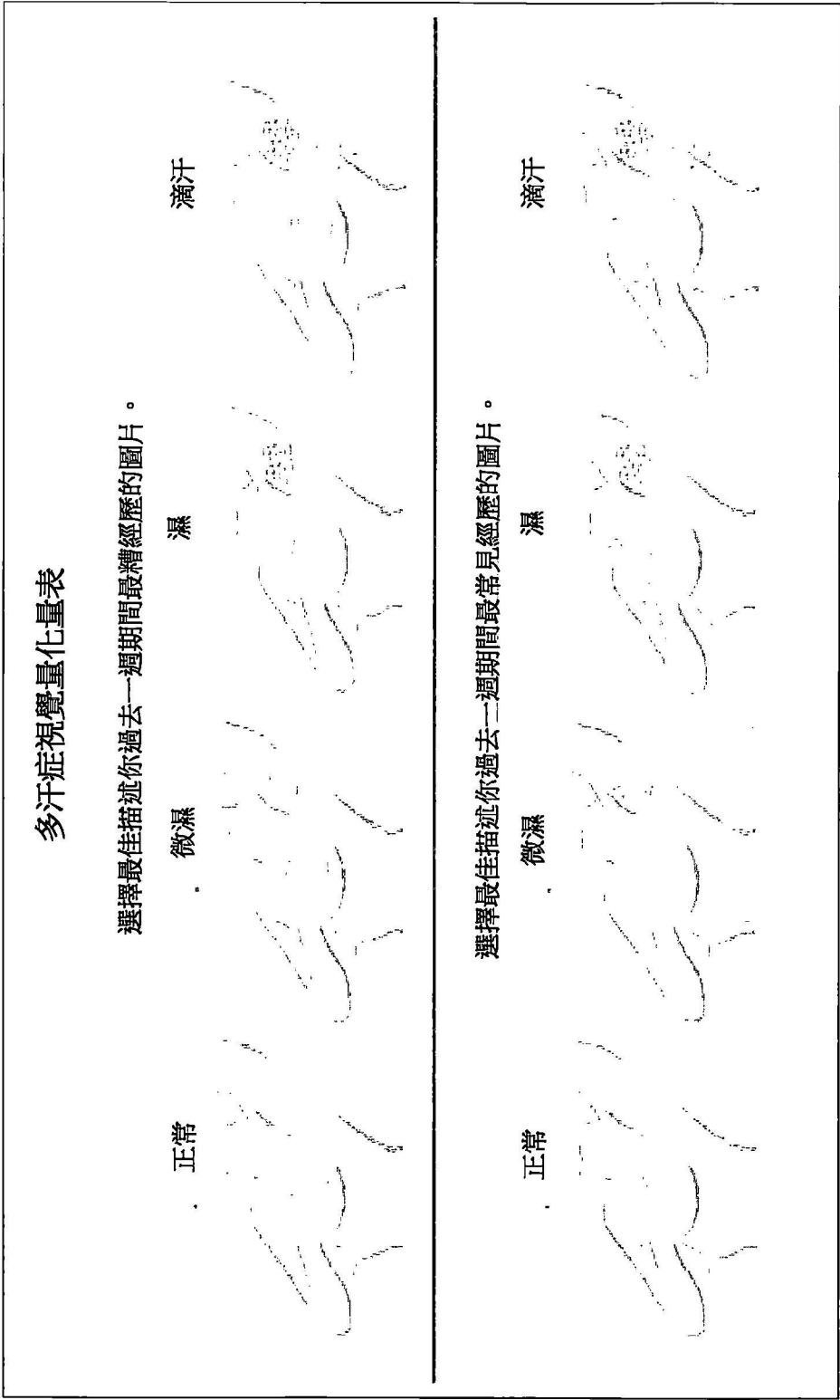


圖 6

多汗症視覺量化量表

選擇最佳描述你過去一週期間最糟經歷的圖片。

正常手

微濕手

濕手

滴汗手

正常手

微濕手

濕手

滴汗手

選擇最佳描述你過去一週期間最常見經歷的圖片。

正常手

微濕手

濕手

滴汗手

正常手

微濕手

濕手

滴汗手

圖 7

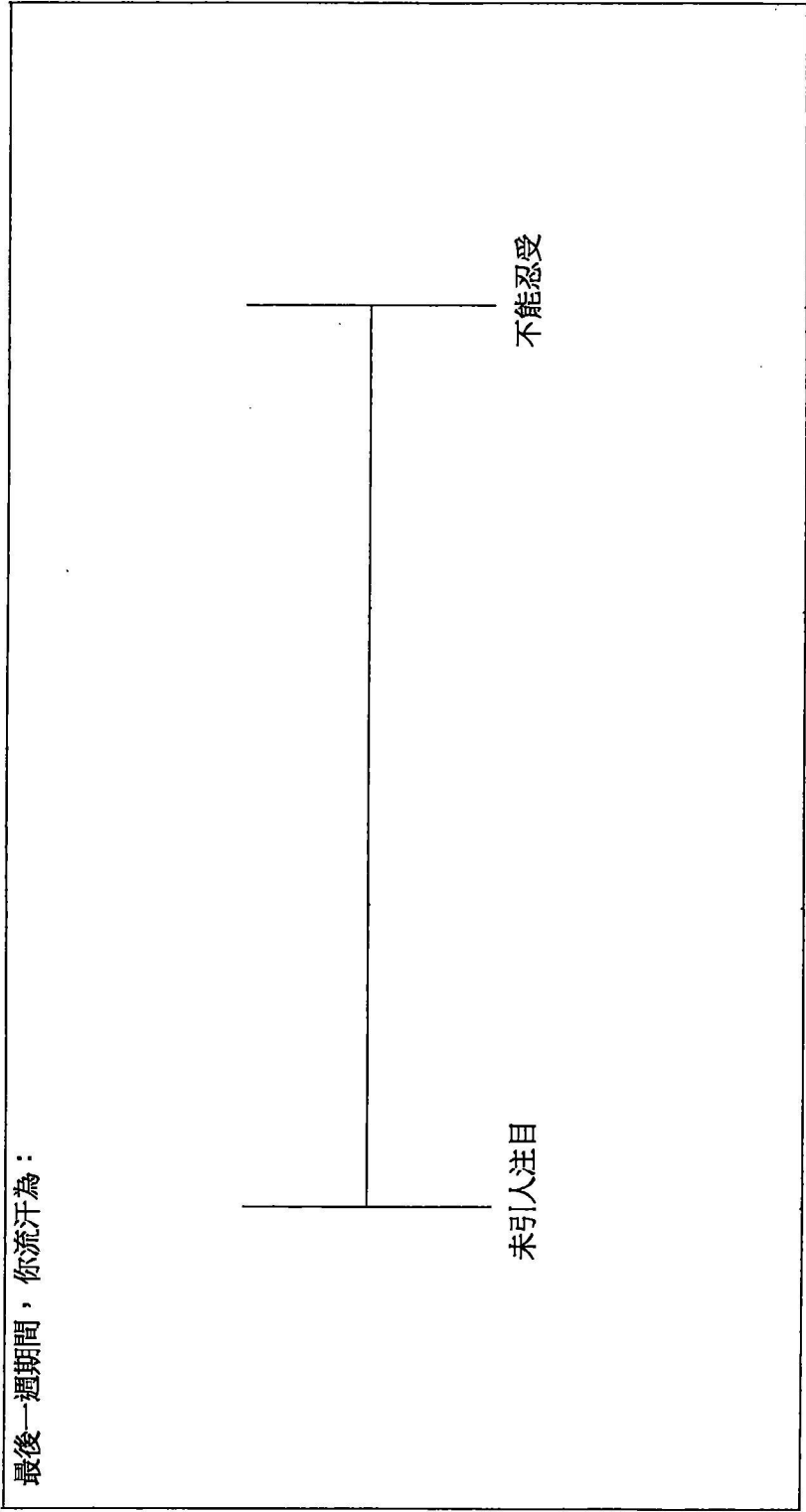


圖 8

個體識別號碼				日期			

日期 _____

最後一週期間，你的口及舌為：

非常乾	
不乾	

非常乾

9
回回

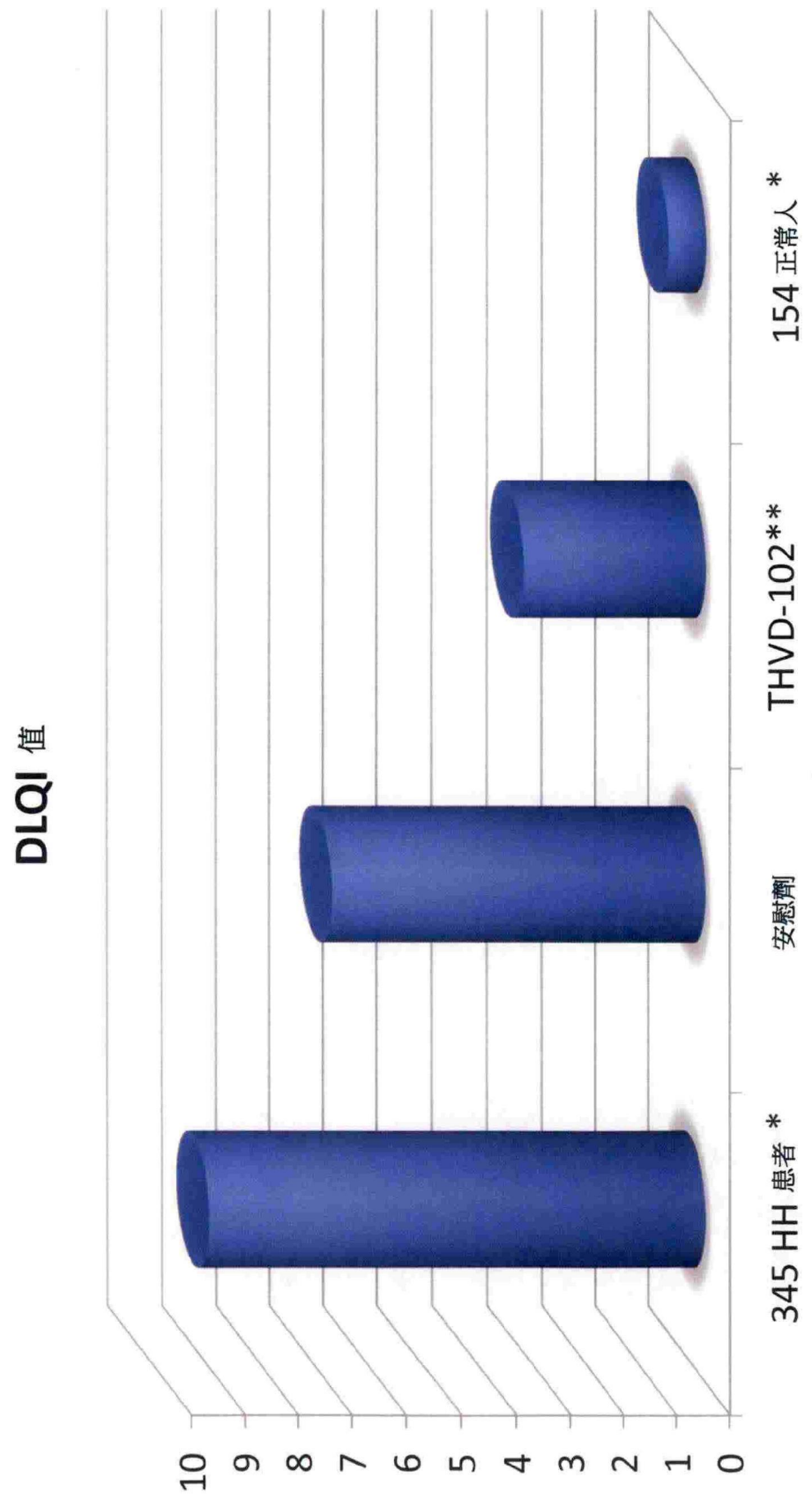


圖 10