

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102170879 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 31

(21) 申请号 200980136417. 8

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22) 申请日 2009. 07. 17

代理人 武晶晶 郑霞

(30) 优先权数据

61/082, 162 2008. 07. 18 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/44(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 03. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/051052 2009. 07. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02010/009433 EN 2010. 01. 21

(71) 申请人 威朗国际制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 比利安娜·纳吉松巴蒂

权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 4 页

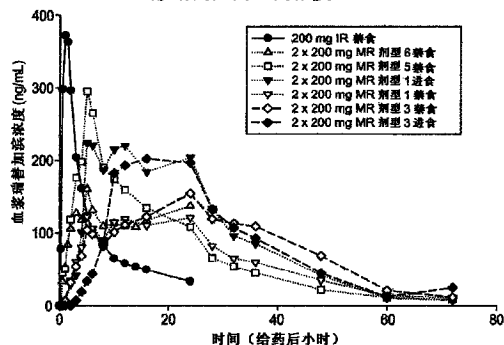
(54) 发明名称

调控释放制剂及其应用方法

(57) 摘要

一种调控释放的药物制剂,其包含大约30-70%的N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯(瑞替加滨),或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;大约5-30%的包含羟丙甲基纤维素(HPMC)的药物递送基质;大约1.0-10%的阴离子表面活性剂;以及肠溶聚合物。所述药物制剂在给个体施用后产生持续的瑞替加滨的血浆浓度达4-20小时,比在体外释放80%瑞替加滨需要的时间长。一种制剂包含大约30-70%的N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯(瑞替加滨),或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;大约5-30%的药物递送基质,和一种在胃环境中延迟释放的试剂。所述制剂的血药浓度-时间曲线在持续大约4小时至36小时的时间内基本上是平的。一种治疗以神经系统过度兴奋为特征的疾病的方法,包括向个体施用有效量的这些药物制剂。

立即释放制剂(IR)和调控释放制剂(MR)口服给药后的血药浓度



1. 一种调控释放药物制剂,其包含:
大约 30-70%的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯(瑞替加滨),或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;
大约 5-30%的药物递送基质,其包含羟丙甲基纤维素(HPMC),
大约 1.0-10%阴离子表面活性剂和
肠溶聚合物,
所述药物制剂在给个体施用后产生 4-20 小时的持续瑞替加滨血浆浓度,比在体外释放 80%瑞替加滨需要的时间长。
2. 权利要求 1 的制剂,其中所述阴离子表面活性剂是十二烷基硫酸钠或月桂醇硫酸钠。
3. 权利要求 1 的制剂,其中所述肠溶聚合物选自聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS),以及甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯中的一种或多种形成的共聚物。
4. 权利要求 1 的制剂,其进一步包含大约 5-40%的粘合剂。
5. 权利要求 4 的制剂,其中所述粘合剂包含微晶纤维素。
6. 权利要求 5 的制剂,其中所述粘合剂进一步包含羟丙甲基纤维素。
7. 权利要求 5 的制剂,其中所述粘结剂进一步包含共聚维酮。
8. 权利要求 1 的制剂,其进一步包含大约 0.5-10%的崩解剂。
9. 权利要求 8 的制剂,其中所述崩解剂包含交聚维酮。
10. 权利要求 9 的制剂,其中所述崩解剂进一步包含交联羧甲基纤维素钠。
11. 权利要求 1 的制剂,其进一步包含润滑剂。
12. 权利要求 11 的制剂,其中所述润滑剂包含硬脂酸镁。
13. 权利要求 1 的制剂,其进一步包含助流剂。
14. 权利要求 13 的制剂,其中所述助流剂包含二氧化硅。
15. 权利要求 1 的制剂,其中瑞替加滨以从大约 5mg 至 500mg 范围的剂量给药。
16. 权利要求 15 的制剂,其中瑞替加滨以大约 100mg 至 500mg 的剂量给药。
17. 一种制剂,其包含大约 30-70%的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯(瑞替加滨)或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;大约 5-30%的药物递送基质,和一种在胃环境中延迟释放的试剂,其中血药浓度-时间曲线在持续大约 4 小时至 36 小时的时间内基本上是平的。
18. 权利要求 17 的制剂,其进一步包括在空腹条件下,200mg 的剂量,产生约 100ng/mL 到约 300ng/mL 的 C_{max} ,或者其 90%置信区间。
19. 权利要求 17 的制剂,其进一步包括 400mg 的剂量产生约 4000 到约 10,000ng*hr/L 或者其 90%置信区间的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-inf})。
20. 权利要求 19 的制剂,其中在胃环境中延迟释放的试剂包括肠溶衣。
21. 权利要求 20 的制剂,其中在胃环境中延迟释放的试剂进一步包括提供选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧乙烯、以及聚醋酸乙烯酯与聚乙烯吡咯烷酮的共聚物的递送基质。
22. 一种治疗以神经系统过度兴奋为特征的疾病的方法,其包括向个体施用有效量的

根据权利要求 1 或 17 的药物制剂。

23. 权利要求 22 的方法,其中所述以神经系统过度兴奋为特征的疾病包括癫痫症。

24. 权利要求 22 的方法,其中所述给药产生抗癫痫、肌肉松弛、降低发热、外周镇痛或抗惊厥作用。

25. 权利要求 22 的方法,其中所述以神经系统过度兴奋为特征的疾病进一步包括以电压门控的钾通道激活为特点的疾病。

26. 权利要求 22 的方法,其中所述给药使 KCNQ2/3 通道的开放概率增加或使神经元 M 电流增加。

调控释放制剂及其应用方法

[0001] 发明背景

[0002] 本发明要求 2008 年 7 月 18 日提交的美国临时申请号 61/082, 162 的优先权益, 在此将其全文纳入作为参考。

[0003] 本发明涉及药物组合物, 更具体地涉及有效治疗神经系统过度兴奋的药物制剂。

[0004] 很多固体口服药剂例如片剂或胶囊等被配制成服药后有效成分立即释放的剂型。一般来说, 这种立即释放 (IR) 剂型导致初始血药浓度水平非常高, 随后迅速下降。一个立即释放剂型的可能结果是, 患者经历不同血药水平的波动, 这可能会导致短暂的治疗过载, 接着是治疗剂量不足期。这些血药水平的波动或者峰谷很难进行调节, 降低了给药剂量的整体治疗效果。

[0005] 许多即释型口服剂型为了保持活性成分在血药浓度波动范围内的治疗水平, 需要每天服用超过两次。然而, 多次给药并不会减少波动, 而只是减少了过载和剂量不足中的一个或两者的程度或持续时间。此外, 每天服用两次以上还可导致患者顺应性差。

[0006] 延迟或控制释放制剂也已经被开发用于多种活性成分。然而, 这种延迟释放制剂的缺点是影响它们对特定药物或治疗目的的适应性。此外, 这些类型的制剂一般设被计成延迟释放活性成分, 试图减少剂量过载和剂量不足的程度。然而, 一旦释放活性成分仍然可以表现出血液中的浓度水平波动。

[0007] 因此, 需要一种可靠的制剂, 在持续一段时间内以相对恒定的水平释放活性成分。本发明满足这种需要并提供相应的优点。

[0008] 发明概述

[0009] 在某些方面, 本发明的实施例涉及到调控释放药物制剂, 其包含大约 30-70% 的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基) 氨基甲酸乙酯 (瑞替加滨), 或其药学上可接受盐、溶剂合物或水合物, 大约 5-30% 的包含羟丙甲基纤维素纤维素 (HPMC) 的药物递送基质, 大约 1.0-10% 的阴离子表面活性剂, 以及肠溶聚合物。所述药物制剂在给个体施用后产生 4-20 小时的持续瑞替加滨血浆浓度, 比在体外释放 80% 瑞替加滨需要的时间长。

[0010] 在其他方面, 本发明的实施例涉及一种制剂, 其包含大约 30-70% 的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基) 氨基甲酸乙酯 (瑞替加滨) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物, 大约 5-30% 的药物递送基质, 以及在胃环境中延缓释放的试剂。所述制剂的血药浓度随时间变化曲线在持续大约 4 小时至 36 小时的时间内基本上是平的。

[0011] 在另外一些方面, 本发明的实施例涉及一种治疗以神经系统过度兴奋为特征的疾病的方法, 包括给个体施用有效量的这些药剂制剂。

[0012] 附图的简更说明

[0013] 图 1 比较了 Avinza[®] 和 Kapinol[®] (Kadian[®]) 延迟释放制剂的体外溶出和体内吸收曲线。图 1A 显示 Avinza[®] 和 Kapinol[®] 在模拟肠液中的溶出曲线。图 1B 显示 Avinza[®] 和 Kapinol[®] 给个体施用后的血药浓度。

[0014] 图 2 显示根据溶出结果模拟的瑞替加滨浓度-时间曲线与施用本发明缓释制剂后观测到的瑞替加滨浓度-时间曲线的比较。

[0015] 图 3 显示与即释制剂或控释制剂相比,实施例制剂在健康个体进食和 / 或空腹状态下的药物代谢动力学浓度 - 时间曲线。

[0016] 图 4 显示制剂 1-9 的瑞替加滨溶解时间曲线。即释型瑞替加滨和几种制剂的瑞替加滨在模拟体内条件下在 0.1N HCl 中 1 小时,然后在硼酸盐缓冲液 (pH7.5) 中 4-5 小时的溶出曲线。

[0017] 图 5 显示瑞替加滨随 pH 值的溶解度。

[0018] 发明详述

[0019] 本发明涉及活性药物成分瑞替加滨的具有调控释放性质的药物组合物。本发明的调控释放组合物导致长达 20 小时或更久的活性成分的持续血浆浓度。由于持续或延长的血药浓度提供较长时间的药理作用,本发明的调控释放组合物特别适合于治疗各种神经系统相关疾病。这些性质带来的好处包括提高疗效、降低剂量、减少给药。这些以及其他特点也能够提高病人顺应性和减少药物不良反应发生率。

[0020] 在一个具体实施方案中,本发明涉及包含活性成分 N-(2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯或 2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧基羰基氨基苯的药物组合物。该具体实施方案的示例性制剂组分可以包含大约 10-15% 的药物递送基质,大约 20-30% 的微晶纤维素粘合剂,大约 1-5% 羟丙甲纤维素 2910 粘合剂,大约 3-5% 的共聚维酮粘合剂,大约 1% 的交聚维酮崩解剂,大约 2-7% 的交联羧甲基纤维素钠崩解剂,大约 2-6% 的十二烷基硫酸钠 (SDS) 表面活性剂,大约 2-6% 的其他表面活性剂,大约 0.2-1.0% 硬脂酸镁润滑剂,大约 0.2-1.0% 二氧化硅助流剂,和肠溶衣。示例的血药浓度可在给药后大约 10 小时或更长时间达到最大值,并且能持续大约 10-20 小时或更久。有益的血药浓度也可在给药后 30-40 小时观察到。包含 2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧基羰基氨基苯的调控释放药物组合物,可以用来治疗各种以神经系统过度兴奋和 / 或平滑肌过度兴奋为特征的疾病,包括癫痫发作,如癫痫、神经性疼痛、炎症、膀胱过度活动症、尿失禁、功能性肠道疾病、肠道的溃疡性状况、胃肠动力亢进、哮喘、高血压、偏头痛和进食障碍。一般而言,包含 2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧基羰基氨基苯的调控释放药物组合物是有用的抗肌张力障碍剂,可有效降低肌肉强直性和痉挛。此外,这些调控释放组合物是有用的神经保护剂,例如,在脑血流量减少的条件下,如中风和其它脑缺血相关的事件期间用作神经保护剂,并且可用于治疗影响血流的血管疾病,如雷诺氏综合征、阳痿、早泄、女性 anoryasmia、阴蒂勃起功能不全、阴道充血、性交痛和阴道痉挛。此外,调控释放组合物对实现可逆的心脏骤停和恢复冠状动脉血流量是有用的。调控释放药物组合物还可用于治疗神经退行性病变。能有效治疗的其他疾病包括间歇性跛行,尿频,夜尿,反射亢进,遗尿,脱发,痛经,良性前列腺增生,早产,糖尿病相关疾病,如视网膜病变、神经病变、肾脏病变、外周循环障碍和皮肤溃疡。调控释放组合物也可用于治疗行为障碍如尼古丁成瘾,躁狂症,双相情感疾病和焦虑疾病。

[0021] 本发明的调控释放组合物具有与典型的缓慢释放制剂或延迟释放制剂不同的性质。一般来说,缓释或延释制剂是基于延缓溶出或释放活性药物成分 (API) 以减缓部分或全部剂量的递送。因此 API 的体内吸收曲线与其体外溶出曲线平行。例如,如果缓释制剂在 10 小时内释放 API,其吸收曲线同样会在这 10 小时内显示增加的或保持不变的药浓度,接着在释放大部分剂量后稳定下降。

[0022] 图1举例说明了这些缓释和/或延迟释放制剂Avinza[®]和Kapinol[®](Kadian[®])的特性。图1A显示Kadian[®]在体外在模拟肠液(例如pH7.5)条件下大约7小时溶出大约100%。在此条件下Avinza[®]在大约24小时后溶出大约90%。相应地,体内吸收曲线平行于这些延迟释放速率。Kadian[®]的血药浓度在给药后大约6-7小时后达到峰值,随后显著下降。Avinza[®]的血药浓度显示浓度曲线具有低得多的最大值,即在24小时的释放期内相对恒定,随后下降。

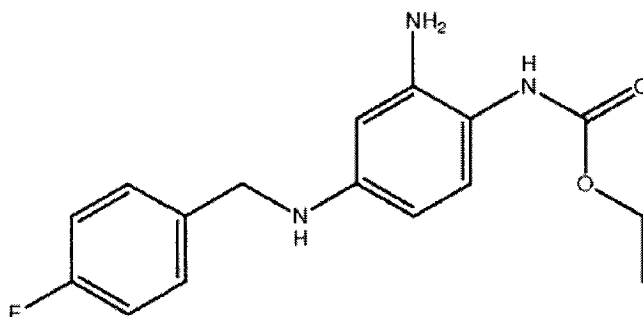
[0023] 在一些实施方案中,与基于模拟肠道条件下体外溶出曲线的预期相比,本发明的调控释放制剂显示出不同的体内吸收特性。正如下文所述,调控释放制剂导致平稳释放瑞替加滨,在模拟肠道条件下大约4-6小时溶出大约80%以上。然而,通过测定瑞替加滨血药浓度获得的体内吸收曲线与溶出曲线不平行。相反,在释放峰值以后很长时间观察到最大瑞替加滨浓度,并维持在相当的血浆水平,其维持时间比预期的时间长至少大约4-8倍。

[0024] 图2显示期望的与观察到的瑞替加滨血药浓度之间缺乏相关性。简言之,图2提供一种表示吸收速率常数(Ka)变化效果的模拟,模拟出瑞替加滨溶出速率的变化,在一定时间范围内能够释放和吸收75%的瑞替加滨,最长大约27小时。这种模拟包括因肠溶聚合物而滞后1小时,该肠溶聚合物作为本发明的调控释放制剂包衣的一部分。6.9小时内释放75%的活性成份,由Ka等于0.2(虚线)所提供,因此代表了给个体给药后共7.9小时。这个比率非常类似于如下的图4和实施例V所示体外溶出结果所观察到的。

[0025] 在本发明的调控释放制剂实例的浓度-时间曲线(圆圈(•))中观测到的吸收被叠加到上述瑞替加滨吸收中的模拟变化上。观测结果的叠加显示稳定的吸收曲线在给药后大约24小时或者体外溶出超过18小时后获得最大浓度。这些结果表明,本发明的调控释放制剂基于其相对快速溶出性质,显示出非典型的长时间持续的吸收。这些调控释放特性对于瑞替加滨的安全递送和有效剂量特别有用,适于治疗广泛的神经疾病,包括癫痫和神经性疼痛以及上文列举的疾病。

[0026] 活性药物成分、API或活性成分是指药物中具有药学活性的化学物或物质。本发明使用的这些术语是同义词,包括所有此类现有技术公认的含义。本发明的活性药物成分包括化学物或物质的药学上可接受的形式。本发明的制剂中有用的具体活性药物成分的例子是N-(2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯或2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧羰基氨基苯。该化合物在本领域也被称为瑞替加滨,具有如下结构:

[0027]



[0028] N-(2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯

[0029] 2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧羰基氨基苯的结构和合成描述在例如,美国专利号5384330、5914425和6538151,以及Blackburn-Munro等,CNS Drug Reviews,11:

1-20(2005)中,这些文献被纳入本文作为参考。术语“2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-1-乙氧羰基氨基苯”、“N-(2-氨基-4-(4-氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯或”或“瑞替加滨”应理解为包括该化合物的任何药学上可接受的形式。

[0030] 活性成分药学上可接受的形式包括,例如,所述活性药物成分在给药剂量下生理耐受并保持药物活性的变化形式。活性药物成分的药学上可接受的形式包括,例如,溶剂化物、水合物、同形体、多晶型物、假晶型物、中性形式、酸加成盐形式、碱盐、酯和前药。

[0031] 例如,术语“药学上可接受的酸加成盐”是指由提供无毒性阴离子的酸形成的酸加成盐。药学上可接受的阴离子包括但不限于醋酸、天门冬氨酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、硫酸氢根、硫酸、氯化物、溴化物、苯磺酸、甲基磺酸、磷酸、酸式磷酸根、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、乳酸、酒石酸、硼酸盐、右旋樟脑磺酸、柠檬酸、乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、延胡索酸、葡庚糖酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖草酸、棕榈酸、巴莫酸、蔗糖酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、甲苯磺酸和三氟乙酸的盐,以及大量其他实例。半盐包括但不限于半硫酸盐,同样属于本发明。关于合适的盐的综述参见“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。瑞替加滨化合物的药学上可接受的酸加成盐用本领域公知的方法制备,用大约一个化学当量的药学上可接受的酸处理游离碱的溶液或混悬液。采用常规的浓缩和重结晶技术分离盐。

[0032] 术语“药学上可接受的溶剂化物”是指包含活性药物成分和化学计量或非化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子的分子复合物,所述溶剂分子包括但不限于水和乙醇。因此,术语溶剂化物包括水合物作为一个例子和乙醇化物作为另一个例子。

[0033] 本发明用来指活性药物成分的血药浓度的术语“持续”意指血浆 API 浓度维持在血药浓度峰值的大约 50% 一段时间。持续的浓度包括血浆 API 浓度维持在血药浓度峰值的大约 48%、45%、43%、40%、35%、33%、30%、28%、25%、23%、20%、18%、15%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。该术语意在包括在长时间内较小的浓度变化。长时间指至少大约 3 小时 (hrs), 并可以包括 30 小时或以上的时间。持续的 API 血药浓度的长时间的实例包括,例如, 4hrs、5hrs、6hrs、7hrs、8hrs、9hrs、10hrs、11hrs、12hrs、13hrs、14hrs、15hrs、16hrs、17hrs、18hrs、19hrs、20hrs、21hrs、22hrs、23hrs、24hrs、25hrs、26hrs、27hrs、28hrs、29hrs 和 30hrs 或以上, 以及在这些实例时间点之间的所有区间。此外,长时间也可以是少于 3 小时,只要 API 血药浓度有一个可识别的稳定期。持续浓度的一个实例是瑞替加滨血药浓度从给药后大约 8 小时开始到给药后大约 30 小时维持在大约 200ng/ml, 如图 3(制剂 3, fed) 所示。图 3 还证实了使用本发明的药物制剂的其他 3 个持续浓度。

[0034] 本文使用的术语“药物递送基质”意指一种惰性物质,其提供结构的稳定性,并控制活性药物成分的释放。用于本发明的制剂的药物递送基质包括给药后以持久、缓慢和相对规律地释放活性药物成分为特征的基质。药物递送基质的例子包括非蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、或聚卡波非。

[0035] 本文使用的术语“辅料”意指药学惰性物质。辅料可以因各种目的包含于本发明的制剂中,包括例如,药学上可接受的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂、药物递送基质、释放调控剂、助流剂、稀释剂、载体、缓冲剂、稳定剂、渗透剂、甜味剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、抗氧化剂、螯合剂和 / 或防腐剂。辅料是本领域公知的,并可以在例

如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (以前称为 Remington's Pharmaceutical Sciences), Alfonso R. Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins; 第 20 版 (2000 年 12 月 15 日) 中找到。

[0036] 本文使用的术语“崩解剂”意指促进固体药物制剂如片剂或胶囊在给药后分散或崩解的辅料或辅料混合物。因此, 崩解剂是促进制剂组分包括活性药物成分释放的辅料。本发明的药物制剂中使用的崩解剂包括, 例如, 各种交联纤维素成分如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、和羟基乙酸淀粉钠。本领域公知的其他崩解剂也可以用于本发明的制剂中, 包括, 例如玉米和马铃薯淀粉。

[0037] 本文使用的术语“表面活性剂”意指一种溶解在液体中能降低液体表面张力的物质。表面活性剂包括, 例如, 在有机溶剂和水中都能部分溶解的偶极性有机化合物。表面活性剂的一般性质包括具有降低水的表面张力的能力、降低油的界面张力的能力、和形成胶束。本发明的表面活性剂包括非离子型和离子型表面活性剂。表面活性剂是本领域公知的, 可以在例如, Holmberg et al., Surfactants and Polymers in Aqueous Solution, 第 2 版, John Wiley & Sons Ltd. (2003); Surfactants: A Practical Handbook, K. Robert Lange, ed., Hanser Gardner Publications (1999); Vogel, A. I., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 第 5 版, Prentice Hall (1996) 中找到。

[0038] 简言之, 非离子表面活性剂包括, 例如, 烷基聚氧乙烯、烷基聚糖苷如辛基葡萄糖苷和癸基麦芽糖苷、, 脂肪醇如十六烷醇和油醇、椰油酰胺 MEA、椰油酰胺 DEA、和椰油酰胺 TEA。非离子表面活性剂的具体例子包括聚山梨醇酯, 包括例如聚山梨酯 20、聚山梨酯 28、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 65、聚山梨酯 80、聚山梨酯 81、聚山梨酯 85 等等; 泊洛沙姆, 包括例如泊洛沙姆 188, 也称为聚羟亚烃或聚氧乙烯-聚氧丙烯, 泊洛沙姆 407 或聚乙二醇-聚丙二醇, 等等; 蔗糖酯, 包括例如线性或分枝, 饱和或不饱和, 可选单或多羟基化脂肪酸。聚山梨酯 20 是吐温 20, PEG (20) 山梨醇单月桂酸酯和聚氧乙烯 (20) 山梨醇单月桂酸酯的同义词。

[0039] 离子表面活性剂包括例如, 阴离子、阳离子和两性离子表面活性剂。阴离子表面活性剂包括, 例如, 基于磺酸基或羧基的表面活性剂如肥皂、脂肪酸盐、十二烷基硫酸钠 (SDS)、月桂基硫酸铵和其他烷基硫酸盐等。阳离子表面活性剂包括, 例如, 季铵型表面活性剂如十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB)、其他烷基三甲基铵盐、氯化十六烷基吡啶、牛脂胺聚氧乙烯 (POEA) 和苯扎氯铵。两性离子或两性表面活性剂包括, 例如, 十二烷基甜菜碱、氧化十二烷基二甲胺、椰油酰胺基丙基甜菜碱和椰油两性甘氨酸。

[0040] 本文使用的术语“粘合剂”意指能赋予固体颗粒或粉状物粘聚性、均匀粘度和 / 或固化的辅料或辅料混合物, 确保药物制剂压制后保持完整, 促进其自由流动性。粘合剂是本领域众所周知的, 包括, 例如聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2910、聚乙二醇 (PEG) 如 PEG 6000 和 / 或 PEG 8000、和羟丙基纤维素。其他适用于本发明制剂的熟知的粘合剂包括淀粉、明胶、糖类如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、甘蔗糖蜜和乳糖、树胶如阿拉伯树胶、海藻酸钠、panwar 树胶、茄替胶、和羧甲基纤维素。

[0041] 本文使用的术语“润滑剂”意指减少或防止制剂组分粘连到生产设备的辅料或辅料混合物。润滑剂也可以减少颗粒间的摩擦, 改善粉末物质通过生产设备的流速。本发明的制剂中有用的润滑剂实例包括, 例如, 硬脂酸镁。本领域众所周知的其他润滑剂也可以应

用于本发明的制剂中,包括,例如,滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 (PEG)。

[0042] 本文使用的术语“助流剂”意指提高粉末物质的流动特性的物质。可用于本发明的制剂中的助流剂实例包括,例如,胶体二氧化硅。

[0043] 本文使用的术语“神经系统过度兴奋”当用来指疾病时意指不正常的或过度的神经系统活动的状态。该活动通常与中枢神经系统 (CNS) 有关,但该术语的含义也包括周围神经系统 (PNS) 的过度兴奋。神经系统的过度兴奋性的特征也可以是异常的钾通道活性,包括,例如,哺乳动物电压门控钾通道如 KCNQ2、KCNQ3 和 / 或 KCNQ5 钾通道。以神经系统过度兴奋为特征的疾病的实例包括,例如,癫痫发作、癫痫、惊厥、神经性疼痛、神经痛、急性和 / 或慢性脑血供不足、神经退行性疾病、药物戒断症状、中毒和膀胱过度活动症、以及上文列举的其他疾病。癫痫发作的一个具体例子是癫痫。神经性疼痛的具体例子包括异常性疼痛和痛觉过敏。神经痛的具体例子包括三叉神经痛 (TN)、非典型三叉神经痛 (ATN 的)、和治疗后神经痛。血液供应减少包括,例如,中风状态,神经退行性疾病的实例包括阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化症和帕金森氏症。膀胱过度活动症包括膀胱失控,如尿失禁、膀胱不稳定、夜尿、膀胱反射亢进和遗尿。

[0044] 本文使用的术语“治疗”或语法等同语,当用于障碍 (disorder) 或疾病 (disease) 时意指预防、改善或减轻所述障碍或疾病临床症状的严重程度。因此,该术语意在包括给药以抑制、阻止或减轻目标障碍或症状,以及预防性治疗以预先阻止目标障碍或症状的发展。治疗疾病的具体例子是以本发明的制剂施用 2-氨基-4-(氟苄基氨基)-1-乙氧羰基氨基苯,以减少癫痫发作的严重程度或发生频率。

[0045] 本文使用的术语“有效量”当用来指本发明的药物制剂时意指能减轻与目标障碍或疾病有关的至少一个症状的活性药物成分的量。

[0046] 在一些实施例中,本发明提供一种调控释放药物制剂,其包含大约 30-70% 的 N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯 (瑞替加滨) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物,大约 5-30% 的包含羟丙甲基纤维素 (HPMC) 的药物递送基质,大约 1.0-10% 的阴离子表面活性剂,和肠溶聚合物。本发明的制剂在给个体施用后产生 4-20 小时的持续瑞替加滨血浆浓度,比在体外释放 80% 瑞替加滨需要的时间长。

[0047] 在某些方面,本发明涉及适合用于活性药物成分的调控释放制剂。在一个实施方案中,调控释放制剂用于递送持续的瑞替加滨血药浓度。因此根据应用目的和治疗方案,瑞替加滨或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物能以宽范围的剂量和用量配制成本发明的调控释放药物。一般来说,包含在制剂中的瑞替加滨可以在制剂总重的大约 30-70% 之间。更具体地,瑞替加滨或其药学上可接受的形式包含在本发明的制剂中的百分比大约为 40-60% 之间和大约 49-58% 之间。包含的瑞替加滨或其药学上可接受的形式也可以是,例如,31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68 或 69%,也包括所有列举的这些值之间的百分比。因此本发明的制剂中瑞替加滨的量可以包括所有这些百分比对应的重量。瑞替加滨的百分比的例子描述在如下的实施例中。瑞替加滨可以从大约 5mg 至大约 500mg 的剂量范围给药,包括大约 100mg 至大约 500mg 的剂量范围。瑞替加滨的剂量可以代表每

天一次、每天两次、每天三次或更多次给药的剂量。该剂量可以包括瑞替加滨的量为 5mg 和 500mg 之间的量, 包括, 例如, 5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg, 以及所有这些两者之间的值。

[0048] 在一些实施方案中, 瑞替加滨可以任何已知的多晶型形式提供。例如, 美国专利号 6, 538, 151, 其全文被纳入本文作为参考, 描述了瑞替加滨的三种多晶型 A、B 和 C。在一些实施方案中, 本发明的制剂可以采用纯的单一多晶型。例如, 多晶型 A, 以纯的形式, 可以用在本发明的制剂中。同样地, 本发明的制剂可以包括纯的多晶型 B 或纯的多晶型 C。在进一步的实施例中, 本发明的制剂可以提供两种或多种多晶型形式, 如 A 和 B, 或 A 和 C, 或 B 和 C, 或 A、B 和 C 的任意组合。此外, 当本发明的制剂中存在多晶型的组合时, 多晶型可以任何比例存在。

[0049] 本发明的调控释放药物制剂还包含药物递送基质。包含在本发明的制剂中的药物递送基质的用量能够帮助延长瑞替加滨的生物利用度大约 4-20 小时或更长, 比瑞替加滨在中性 pH 值释放大约 80% 需要的时间长。一般而言, 本发明的制剂中包含的药物递送基质占总制剂重量的大约 7.5-30% 之间。此比例在给个体施用后将产生持续的瑞替加滨血药浓度, 其持续时间远远超过瑞替加滨在模拟肠道条件下释放的时间。在本发明的制剂中包含的药物递送基质还可以是制剂的 10-20% 之间的百分比, 包括, 例如, 大约 8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28 或 29%, 以及在这些列举的百分比之间的所有值。因此本发明的制剂中药物递送基质的实际用量可以包括与所有这些百分比对应的重量。药物递送基质的百分比的实例由下文的实施例提供。

[0050] 在本发明的药物制剂中使用的药物递送基质的具体实例是羟丙甲基纤维素 (HPMC)。羟丙甲基纤维素药物递送基质的示例性种类包括, 例如, 羟丙甲纤维素 2208, 包括 Methocel™K4M 和 Methocel™ K4M CR。本发明的制剂中使用的其他药物递送基质包括, 例如 Methocel™E Premium、Methocel™K15M Premium、Methocel™ K100LVPremium 和乙基纤维素。这些药物递送基质可以单独使用或组合使用。药物递送基质中也可以包含磷酸氢钙。

[0051] 本发明的调控释放制剂中的表面活性剂的应用比例可高达总制剂的大约 10%。因此, 表面活性剂可以在制剂的大约 1.0 至大约 10% 之间, 一般为大约 3 至大约 6%、大约 3.5 至大约 5.5%、或者大约 4 至大约 4.5% 之间。包含的表面活性剂也可以是, 例如, 0.5%、0.75%、1.0%、1.25%、1.5%、1.75%、2.0%、2.25%、2.5%、2.75%、3.0%、3.25%、3.5%、3.75%、4.0%、4.25%、4.5%、4.75%、5.0%、5.25%、5.5%、5.75%、6.0%、6.25%、6.5%、6.75%、7.0%、7.25%、7.5%、7.75%、8.0%、8.25%、8.5 或 8.75%, 以及这些列举的百分比之间的所有值。因此本发明的制剂中表面活性剂的用量可以包括所有这些百分比对应的重量。表面活性剂的百分比实例显示在下文中, 并且在制剂实施例中具有不同的总重量。本发明的表面活性剂实例包括阴离子表面活性剂十二烷基硫酸钠 (SDS) 和非离子型蔗糖酯。例如, 本发明的制剂中的表面活性剂可以包括: 大约 2-6% 之间的蔗糖酯表面活性剂。在一些实施方案中, 可以没有蔗糖酯表面活性剂。在进一步的实施方案中, 可以使用表面活性剂的组合。此组合可以包括或不包括蔗糖酯表面活性剂。同样, 在本发明的制剂中表面活性剂可以包括大约 2-6% 之间的 SDS 表面活性剂。在一些实施方案中, 可以没有 SDS 表面活性剂。在制剂中有表面活性剂组合的例子中, 可包括或不包括 SDS。在本发

明提供的教导和指导下,如上文描述的或本领域公知的其他表面活性剂也可以用于本发明的药物制剂中。例如,阴离子表面活性剂月桂醇基硫酸钠可用于代替 SDS。

[0052] 包含的崩解剂可以高达制剂总量的大约 5%,包括大约 4%、3%、2% 或 1% 的百分比。单一崩解剂或包含两种或三种或更多崩解剂的多重崩解剂,在制剂中的比例可以高达总制剂的约 10%。例如,包含在制剂中的一种或多种崩解剂的百分比可以是大约 0.5-5.5%、1-5.0%、2-4.5%、2.5-4.0% 或 3.0-3.5% 之间,以及在这些值之间的范围,最高达每种制剂总重的大约 5%。本发明的制剂适用的崩解剂的实例包括,例如,交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或他们的组合。因此,本发明的药物制剂可包含,例如,0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5 或 5.0%、以及这些百分比之间所有数值的交聚维酮。本发明的药物制剂也可以包括,例如,0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5 或 5.0%、以及这些百分比之间所有数值的交联羧甲基纤维素钠。这些典型的崩解剂以及本领域公知的其他崩解剂可以单独或任意组合使用,高达总制剂的大约 10%。本发明的制剂的崩解剂用量及组合的具体实例包括 0.5-5.5% 交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠,或者由 0.5-2.5% 交聚维酮、2.0-5.5% 交联羧甲基纤维素钠或 0.5-2.5% 交聚维酮和 2.0-5.5% 交联羧甲基纤维素钠组成的二者的组合。

[0053] 本发明的调控释放药物制剂可进一步包含各种辅料。辅料是本领域众所周知的,并且有利于促进,例如,制造工艺、剂量用量和活性药物成分的递送。本发明的制剂的典型辅料已经记载在上文中并进一步记载于下表 1 中。这些辅料包括,例如,粘合剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂和助流剂。

[0054] 可用于本发明的制剂的辅料进一步包括粘合剂。包含在本发明的制剂中的一种或多种粘合剂的比例可高达总制剂重量的大约 40%,包括高达约 35%、30%、25%、20%、15%、10% 或 5% 的百分比。制剂中可以用单一粘合剂,或者可选择地,可用两种、三种或四种或更多不同的粘合剂,组成制剂中粘合剂的总百分比。例如,本发明的制剂中可以包含大约 5-40%、20-35%、25-30% 之间的百分比的一种或多种粘合剂,以及在大约 1-6%、1-5%、1-4%、2-5% 或 3-5% 之间的范围内,包括这些值之间或以上最高达总制剂重量的大约 40% 的所有范围。适合于本发明的制剂的典型粘合剂包括,例如,微晶纤维素、羟丙甲纤维素 2910、共聚维酮、聚维酮、淀粉和聚乙二醇及其所有组合,占总制剂重量的高达大约 40%。适合于本发明的制剂的粘合剂及其组合的典型用量包括,例如,大约 5-40% 微晶纤维素、0-10% 羟丙甲纤维素 2910、0-10% 共聚维酮、0-10% 聚乙二醇。

[0055] 因此,本发明的药物制剂可包含,例如,1%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35 或 40%、以及这些百分比之间所有数值的微晶纤维素。本发明的制剂也可以包含,例如,0.5, 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5 或 10%、以及这些百分比之间所有数值的羟丙甲纤维素 2910。此外,本发明的制剂也可以包含,例如,0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5 或 10%、以及这些百分比之间所有数值的共聚维酮。本发明的制剂中可以包含例如 0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5 或 10%、以及这些百分比之间所有数值的聚乙二醇类粘合剂。这些典型的粘合剂和本领域公知的其他粘合剂可以单独或任意组

合, 占总制剂的高达约 40%。本发明的制剂的粘合剂用量和组合的具体例子是 25-30% 的微晶纤维素、25-30% 的微晶纤维素和 3-5% 的共聚维酮、25-30% 的微晶纤维素和 1-4% 的羟丙甲纤维素 2910, 或者 25-30% 微晶纤维素、1-4% 的羟丙甲纤维素和 3-5% 的共聚维酮。粘合剂的用量和组合的大量其他具体实例在如下表 1-3 中进一步举例说明。

[0056] 润滑剂和助流剂也可以包含在本发明的调控释放药物制剂中, 每种辅料组成约占 2% 或以上。因此, 所述制剂中可以包含高达约 0.25%、0.5%、0.75%、1.0%、1.25%、1.5%、1.75 或 2.0% 比例的润滑剂或助流剂。本发明的制剂中可以包含两种或三种或多种不同润滑剂, 或者两种或三种或多种不同助流剂的各种组合, 每种辅料可达大约 2%。用于本发明制剂的润滑剂的实例包括, 例如, 硬脂酸镁。用于本发明制剂的助流剂的实例包括二氧化硅如胶体二氧化硅。本发明的制剂中润滑油和助流剂用量的具体实例分别包括 0.5-2.0% 硬脂酸镁和 0.25-1.5% 二氧化硅。

[0057] 在一些实施方案中, 本发明的制剂, 包含在大约 5-30% 的药物递送基质中的大约 30-70% 左右的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基) 氨基甲酸乙酯 (瑞替加滨) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。所述制剂中还包含在胃环境中延缓释放的试剂。由此得到的制剂显示出在持续大约 4 至 36 小时的期间内血药浓度-时间曲线基本上是平的, 如图 3 和下表 5 和表 6 所示。在胃环境中延缓释放的试剂还可以延缓瑞替加滨的溶解。如图 5 所示, 瑞替加滨的溶解度在 pH 3 以上急剧下降。避开胃环境, 例如, 通过使用肠溶性聚合物, 瑞替加滨第一次接触到比胃 pH 值高的小肠环境中。而且, 小肠的 pH 值通常具有比瑞替加滨具有良好溶解性更高的 pH 范围。

[0058] 在一些实施方案中, 延缓释放进入胃环境的试剂包括肠溶聚合物。大多数肠溶聚合物通过形成膜表面起作用, 其在胃内的 pH 值下是稳定的。然而, 这种聚合物往往被弱酸性 pH 破坏, 例如在小肠中。可用作肠溶聚合物的材料包括脂肪酸、蜡和虫胶和塑胶。在一些实施方案中, 肠溶聚合物选自聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMC-AS), 以及甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸和丙烯酸甲基酯中的两种或多种形成的共聚物。在一些实施方案中, 肠溶聚合物选自醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基羟基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚丁酸乙烯醋酸酯、醋酸乙烯马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸单酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物, 以及甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-甲基丙烯酸辛酯共聚物。上述任意的肠溶聚合物可以单独或组合, 或与其它可以作为胃环境释放延缓剂的聚合物一起使用。

[0059] 肠溶聚合物可与其他物质组合使用, 来调控制剂的释放特性, 如烷基纤维素衍生物, 其实例为乙基纤维素, 交联聚合物如苯乙烯-二乙烯苯共聚物, 多聚糖如葡聚糖, 用双功能交联剂如表氯醇、二氯丙醇、1,2-;3,4- 双环氧丁烷等处理的纤维素衍生物。肠溶聚合物也可与淀粉和 / 或糊精组合使用。胃环境中释放延缓剂可以进一步包括上文所述的递送基质或者选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧化乙烯、以及聚醋酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的共聚物。

[0060] 在一些实施方案中, 肠溶聚合物材料是药学上可接受的甲基丙烯酸共聚物及其具有阴离子特性的类似物。典型的基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物具有游离羧基: 甲基酯化羧基的比例为 1 : > 3, 如约 1 : 1 或 1 : 2, 并具有平均分子量 135,000。这种聚合物以商品名 Eudragit™ 出售, 例如 EudragitL 系列如 EudragitL 12.5™、Eudragit

L 12.5P™、Eudragit L100™、Eudragit L 100-55™、EudragitL-30™、Eudragit L-30D-55™, Eudragit S™ 系列如 Eudragit S 12.5、Eudragit S12.5P™、Eudragit S 100™, Eudragit NE™ 系列如 Eudragit NE 30D™, EudragitRL™ 系列如 Eudragit RL 12.5™、Eudragit RL 100™、Eudragit RL PO™、EudragitRL 30D™, 以及 Eudragit RS™ 系列如 Eudragit RS 12.5™、Eudragit RS 100™、Eudragit RS PO™、Eudragit RS 30D™。这些肠溶聚合物的常用水溶液可由 Acryl-Eze® 提供 (卡乐康公司; 西点, PA)。

[0061] 上述肠溶聚合物可以单独使用或与增塑剂组合使用。可使用的水性增塑剂包括丙二醇或 Citroflex™ 或 CitroflexA2™, 其主要成分是柠檬酸三乙酯或乙酰基柠檬酸三乙酯。非水增塑剂也包括上述水性增塑剂和邻苯二甲酸二乙酯、二丁酯和癸二酸二丁酯。肠溶聚合物也可与抗粘剂如滑石粉、二氧化硅或硬脂酸甘油酯组合使用。肠溶聚合物可与增塑剂和抗粘剂同时使用, 其中增塑剂占总包衣重量的大约 10 至 25% 重量之间, 抗粘剂占总包衣重量的高达大约 50% 重量, 包括, 例如, 大约 5 至 20% 重量。

[0062] 本发明还提供一种药物制剂, 其包含 30-70% 的 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基) 氨基甲酸乙酯 (瑞替加滨) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物, 7.5-30% 药物递送基质, 0.5-10% 崩解剂、赋形剂和肠溶包衣, 该药物制剂在给个体施用后产生约 4-20 小时的持续瑞替加滨血药浓度, 比在体外释放 80% 瑞替加滨所需的时间长。

[0063] 根据本发明提供的教导和指引, 除了上文列举的, 本领域公知的辅料也可以用于本发明的调控释放药物制剂。在例如药物制剂的生产、储存和 / 或运输过程中, 各种类型的辅料具有各种有用的功能。这些任何一种辅料都可以包含在本发明的制剂中, 只要添加或替换基本上不改变本发明制剂在模拟体内条件下产生大约 4-20 小时的持续活性药物成分血药浓度 (比体外释放活性成分 (瑞替加滨) 需要的时间长) 的能力。此外, 辅料如药学上可接受的载体包括辅助物质、载体和 / 或稀释剂, 也可以包含在本发明的制剂中。此类其他辅料的实例包括磷酸氢钙, 肠溶包衣如 Eudragit™ 或 Acryl-Eze®, (由 Evonik 工业和卡乐康供应)。本发明的药物制剂包含各种上述成分的某些或全部组合和比例, 在下文实施例和表 1-3 中进一步举例说明。

[0064] 本发明的药物制剂具有本文例举的成分, 结果是调控释放活性药物成分, 与即释或与缓释制剂相比, 血药浓度平台或近似高峰持续一段时间。图 3 说明了在进食和空腹状态下, 本发明的几种实施例制剂的这种持续的血药浓度。如图所示, 活性成分在大约 2-5 小时或以上的时间内升高到接近最大浓度, 这取决于具体制剂和个体处于进食或空腹状态。浓度达到近似最大浓度持续了超过大约 25-30 小时。因此, 本发明的调控释放药物制剂能够提供大约 3 至大约 36 小时、从大约 3 至大约 28 小时、从大约 4 至大约 25 小时、从大约 5 到大约 20 小时、从大约 6 至大约 15 小时或大约 5 到大约 10 小时的持续血药浓度。一般而言, 本发明的制剂在给个体施用后产生 4-20 小时的持续瑞替加滨血浆浓度, 比在体外释放 80% 瑞替加滨需要的时间长。体外溶出曲线与在模拟体内条件下保持一致。在模拟体内条件下瑞替加滨的体外释放包括使瑞替加滨暴露于酸中一段时间, 模拟胃内环境。例如, 在图 4 和下文实施例 V 中, 胃环境由开始将瑞替加滨暴露在 0.1N 的盐酸中一小时模拟。含有肠溶聚合物的本发明制剂在如图 4 和实施例 V 所示的这些条件下, 预期显示出瑞替加滨最小的释放量。

[0065] 示例的活性药物成分的持续血药浓度由单剂量的本发明调控缓释制剂每天一次

给药后产生,包括,例如,至少大约 20ng/ml、大约 400mg 剂量,进食或空腹状态,更具体地,至少大约 50、100、150、200、250、300 或 350ng/ml 或更高、大约 400mg 的剂量。特别是,本发明的示例性制剂在空腹状态下产生到 100ng/ml 到 300ng/ml 之间或者 90% 置信区间内的 C_{max} 。如下文实施例进一步所述,空腹或进食状态下,给药后瑞替加滨血药浓度随时间曲线下的示例性面积 (AUC) 可以用来评价活性成分的持续浓度。例如,对于 400mg 每天一次给药的制剂,本发明的制剂在空腹状态下提供从大约 3000ng-hr/L 至大约 7000ng-hr/L 范围的 AUC_{0-inf} 值。在其它实施方案中 AUC_{0-inf} 值可以是大约 4000ng-hr/L 至大约 6800ng-hr/L 之间,在另一实施方案中 AUC_{0-inf} 值可以是大约 4000ng-hr/L 至约 10,000ng-hr/L 之间。本领域熟练技术人员将认识到,通过改变给药频率结合改变剂量,能够获得类似的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 结果。同样,本领域熟练技术人员也会认识到,观察到的 C_{max} 和 / 或 AUC_{0-inf} 值与上述示例的值相比随不同给药剂量和频率而不同,基本上不影响本文例举的制剂的调控释放性能。不大幅度改变 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 的结果,服用剂量可以配制成每隔一天一次、每日两次、每日三次、每日四次,例如,400mg 剂量。除了持续的血药浓度,本发明的调控释放制剂与立即释放制剂相比还表现出比较稳定的清除率。

[0066] 本发明的调控释放制剂给药后,在大约 0.5 至 2 小时之间释放至少一部分活性药物成分。但是,调控释放制剂也可与肠溶包衣结合,在大约 4 至 6 小时之间延迟释放至少一部分活性药物成分。这得益于允许在肠道内缓慢持续地释放。这有利于通过有效降低 C_{max} 减少副作用,同时仍然保证活性成分延长的生物利用度。活性药物成分的释放是指一定数量或百分比的游离化合物从制剂中的其它成分解离或释放,然后溶解。相比之下,立即释放制剂在给药后的前 2 小时内释放超过 90% 的活性成分。在某些实施方案中,本发明的调控释放制剂在给药后的前 2 小时内从制剂中释放不超过 90% 的活性药物成分。在其它实施方案中,本发明的制剂在给药后的前 2 小时内释放不超过 80%、不超过 70% 或不超过大约 60% 的活性药物成分。例如,释放至少大约 80% 的活性药物成分的时间可以是,例如,至少大约 4 小时。本发明的示例性制剂的释放速率示于图 2 和 3 中。在一些实施方案中,体内活性成分的释放发生在体外释放后的大约 3 至 6 小时之间。

[0067] 评价活性成分从制剂释放的总量或速率的方法是本领域众所周知的。示例性的方法包括,例如,EA 残留法和直接测试法。简言之,残留测试法测定溶液中在选定的时间段残留在制剂中的活性成分的量。从每个时间段最初存在的量中扣除每个时间段内的释放量即得释放速率。直接测试法测量各时间点溶液介质中活性药物成分的浓度来计算释放速度或释放量。活性药物成分从本发明的制剂中释放的示例性速率为 0.5 小时内大约 8% 至 100% 的范围、在 1 小时大约 18% 至 100%、在 2 小时大约 34-100%、在 3 小时大约 53-100%、在 4 小时大约 66-100%,更详细的释放率信息在如下的实施例中提供。

[0068] 本发明的制剂以血药浓度 - 时间曲线具有基本上是平的部分为特征,该部分在某些实施方案中持续大约 4 至 36 小时,在另一些实施方案中持续大约 10 至 20 小时。不受理论限制,瑞替加滨的血药水平长时间在 C_{max} 可能与生物机理例如再循环有关。例如,许多药物进行肝肠循环,包括通过胆汁以原形或结合的形式清除。药物分泌到胆汁进入胆囊,定期排空进入小肠。进入小肠提供了一种药物被吸收到体内的方式,延长了药物排出体外所需的时间。

[0069] 同样,不受理论限制,瑞替加滨的血药水平长时间在 C_{max} 可能与瑞替加滨和载体基

质形成亚稳定复合物有关。瑞替加滨的血药水平长时间在 C_{max} 的另一个原因可能与肝肠再循环和形成复合物的综合因素有关。长时间的又一个原因可能与瑞替加滨的溶解度曲线有关。在肠溶聚合物的影响下,瑞替加滨制剂避开胃的酸性环境进入小肠,其酸度足够高能够影响药物的溶解度和全身释放。

[0070] 本发明的调控释放药物制剂可以制成干粉药剂包括形成本领域公知的各种不同的固体剂型。固体制剂尤其适合于递送准确的剂量至特定的部位,通常为口服,但也可舌下、直肠或阴道给药。固体剂型包括,例如,片剂、丸剂、咀嚼片剂、胶囊剂、囊片、小丸或颗粒等。

[0071] 只要本发明设定的组成比例在最终剂型中保留,可以以任何需要的固体剂型的总重量将本发明的调控释放药物制剂制成包含任何需要的固体剂量的活性药物成分。所述活性药物成分可以是 N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯,或溶解特性与 N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯类似的化合物。例如,固体制剂可制成每剂型含有 5、10、15、25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375 或 400mg 或更多的活性成分。示例性的剂型的总重量可以包括,例如、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800mg 或以上。根据本发明提供的教导和指导,也可以制成所有这些示例性数量之间、以上或以下的总重量的活性成分。由于本发明的调控释放制剂导致持续血药浓度的结果,它们特别适用于制成含有用于每日三次(TID)、每日两次(BID)、每天一次(QD)、两天一次、每周三次、每周两次、每周一次或更长的给药周期施用的有效量的活性药物成分的剂型。这种低剂量治疗方案似乎很大提高病人的顺应性。这种固体剂型可按照本领域已知的药学实践包装和储存。

[0072] 本领域公知的生产干粉药剂的方法可用于生产本发明调控释放药物制剂。这些方法包括,例如,直接压片、混合和 / 或制粒。易混合的粉剂可以,例如,压制成片剂或其他直接压制的固体剂型。混合包括,例如,对流混合、剪切混合和 / 或扩散混合。造粒方法包括,例如,湿法制粒、干燥制粒、流化床制粒、挤压制粒,可用于制造其他粉末制剂,然后压制成片剂或其他固体剂型。

[0073] 制剂均匀性可以通过,例如,湿法或干法研磨以减小粒径和 / 或,例如,分级结合和混合制剂成分得以改善。例如,活性药物成分可以与一种或多种成分一起通过,例如,干法或湿法造粒,然后再与其余成分混合来进行制粒。另外,活性药物成分可以,例如,首先与一种或多种药物递送基质干法混合,而其他辅料如助流剂、润滑剂等在一部或多步混合操作中依次混合。如果需要,混合一种或多种成分前可以通过筛分或研磨或两者同时进行来调节大小。为了制备最终药物产品,压制的剂型可以进行进一步的加工,例如包衣、抛光等。关于干法混合、湿法或干法造粒、研磨、筛分、压片、包衣等的讨论,以及本领域已知的制备药物组合物等方法,参见 A. R. Gennaro(ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al., (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); and D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997)。

[0074] 利用上述方法生产的制剂在下文的实施例中进一步说明。因此,本发明提供一种制备药物制剂的方法。在具体的示例性实施方案中,该方法包括以上文中例举的比例或下表 1-3 给出的比例混合研碎的活性药物成分如 N-2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基

甲酸乙酯与药物递送基质、表面活性剂和粘合剂,例如,和 / 或本发明示例的其他成分。混合后压制成适合形状的片剂。片剂、胶囊或其它剂型可选择地进行肠溶包衣或其他类型的包衣。在其他具体的示例性实施方案中,该方法包括制备本发明的药物制剂的湿法制粒方法,例如在下述实施例 II 中举例的方法。制粒可以在高比例混合器或流化床干燥机中进行。所述示例性制剂也要润滑并压制成所需剂型。所述剂型可选地进行肠溶包衣。由本发明的方法制备的药物制剂显示出有效成分长期稳定,适合储存或即用。

[0075] 本发明的药物制剂的固体剂型有利于在持续一段时间内递送可控量的活性药物成分。因此,本发明提供一种控制活性药物成分释放的方法。该方法包括给个体施用含有 30-70% 的活性药物成分、1-30% 药物递送基质、多至 9% 的表面活性剂和赋形剂的药物制剂,所述药物制剂给个体施用活性药物成分瑞替加滨或具有与 N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物相似溶解特性的化合物后,活性药物成分的血药浓度持续大约 4-20 小时。

[0076] 还提供一种治疗以神经系统过度兴奋为特点的障碍的方法。该方法包括给个体施用含有 30-70% 的活性药物成分、1-30% 药物递送基质、多至 9% 的表面活性剂和赋形剂的药物制剂,所述药物制剂给个体施用后产生活性药物成分的血药浓度持续大约 4-20 小时,所述活性药物成分包括瑞替加滨或具有与 N-(2-氨基-4-(氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙酯或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物相似溶解特性的化合物。

[0077] 具有瑞替加滨结构或具有类似结构和 / 或溶解曲线的化合物的活性成分可以包含在本发明的药物制剂中,用来治疗以神经系统过度兴奋为特征的广泛疾病。这些疾病包括,例如,癫痫、癫痫发作如癫痫症、惊厥和神经性疼痛以及下文进一步例证的疾病。包括与瑞替加滨有关的 1,2,4-三氨基苯衍生物的化合物已经被公开用于治疗这些和以神经系统过度兴奋为特征的其他障碍或疾病。调控释放制剂与瑞替加滨或相关化合物一起使用特别有用,因为其由于长时间持续的血药浓度而提供低剂量和高疗效。

[0078] 例如,化合物如瑞替加滨对治疗或减轻癫痫、癫痫发作、良性家族性新生儿惊厥(癫痫症的一种遗传形式)、复杂部分性发作、抽搐和 / 或其他癫痫疾病的严重程度是有效的(参见,例如美国专利号 5,384,330;Bialer 等人,Epilepsy Research 34:1-41(1999);Blackburn-Munro and Jensen, Eur. J. Pharmacol. 460:109-116(2003);Wickenden 等人,Expert Opin. Ther. Patents 14:1-13(2004);Porter et al., Neurotherapeutics 4:149-154(2007);Rogawski, Trends in Neurosciences 23:393-398(2000))。

[0079] 瑞替加滨和相关化合物,如氟吡汀,对治疗或减轻神经性疼痛的严重度也是有效的(参加例如,美国专利号 6,117,990,包括其中引用的参考文献,和 Blackburn-Munro and Jensen,同上),包括例如,异常性疼痛、痛觉敏感和幻肢痛。异常性疼痛是指本身不属于疼痛的感觉刺激,如接触或热 / 冷,感到疼痛。痛觉过敏是指对疼痛刺激的感觉比正常人更强烈。幻肢痛是指感觉到的疼痛是不存在的。术语反射性交感神经营养不良(RSD)和交感神经持续性疼痛(SMP)被进一步使用。因此,包含在本发明的调控释放业务制剂中的瑞替加滨或相关化合物有助于治疗表现出较低疼痛阈值的障碍以及表现出较高疼痛感觉的障碍。有各种障碍或疾病引起神经性疼痛。典型的原因包括,例如,病毒感染,如带状疱疹引起带状疱疹后遗神经痛(PHN),带状疱疹的一种疼痛的常见并发症,获得性免疫缺陷综合症、烧伤、癌症、癌症的细胞抑制或细胞毒性治疗、神经损伤和 / 或神经受压。

[0080] 有助于提高本发明的调控释放制剂中的瑞替加滨或相关化合物的其他效果包括,例如,有助于治疗疼痛的效果,如肌肉松弛,减轻发热和/或外周镇痛(参加,例如美国专利号 5,384,330 ;6,326,385)。本发明的调控释放制剂中的瑞替加滨或相关化合物还有利于促进有效的神经保护,有助于治疗,例如,神经退行性疾病和/或中风,以及由例如神经退行性疾病和/或中风引起的急性或慢性脑血液供应减少次级病症或后遗症(参加,例如美国专利号 5,852,053)。适合于用以瑞替加滨或相关化合物为活性成分的本发明调控释放制剂治疗的典型的神经退行性疾病包括,例如,阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森氏症、感染相关性脑病,包括人类免疫缺陷病毒、风疹病毒、疱疹病毒和螺旋体感染介导的脑病,Creutzfeld-Jakob 病、外伤引起的神经退化或神经过度兴奋状态、中毒戒断、周围神经系统疾病和感染介和/或多发性神经病或多发性神经炎障碍 (polyneuritide disorder)。

[0081] 含有活性成分瑞替加滨或相关化合物的本发明调控释放制剂的其他治疗应用包括,例如,异常的或不需要的平滑肌收缩病症。如上所述,瑞替加滨或相关化合物有助于抑制平滑肌收缩。表现出不需要的平滑肌收缩病症包括,例如,肠易激综合症、慢性阻塞性肺病 (COPD)、胆囊疾病、高血压及食道高反应。

[0082] 此外,瑞替加滨或相关化合物,如氟吡汀,作用的一个分子位点包括钾离子通道。例如, N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯是一种钾离子通道调节剂,激活或打开电压门控钾通道。通道打开导致减少神经细胞的兴奋性和/或降低 KCNQ2/3 钾通道神经递质的释放,例如 (Delmas and Brown, Nat. Revs Neurosci. 6 :850-62 (2005) ; Wickenden 等人, Mol. Pharmacol. 58 :591-600 (2000) ;Main 等人, Mol. Pharmacol. 5& : 253-62 (2000) ;Wuttke 等人, Mol Pharmacol. 67 :1009-17 (2005))。此外,化合物如 N-(2-氨基-4-(氟苄基胺基)-苯基)氨基甲酸乙酯已被证明能增加神经元 M 电流,和增加 KCNQ2 和/或 KCNQ2/3 通道的通道开放概率(统称“KCNQ2/3”通道;Delmas and Brown(同上))。因此,由神经元兴奋性增加、钾离子通道开放减少和/或神经 M 电流降低引起或加剧的障碍,可应用含有式 I 的 1,2,4-三氨基本衍生物作为活性成分的本发明的调控释放制剂治疗。这些疾病的特征是,通过本发明的调控释放制剂激活电压门控钾通道,减轻一种或多种症状的发生或严重程度。

[0083] 治疗任何上述障碍或疾病可以通过施用含有有效量活性成分的本发明调控释放制剂完成。有效量包括足以减轻至少一种症状的量,并且可以根据障碍和所需的治疗方案而改变。有效量可以是大约 5-1,500mg 每天或大约 0.1-5.0mg/kg 每剂的范围。例如,个体可以服用含有有效量的活性成分的本发明调控释放制剂,大约 10-1,200mg、20-1,000mg、大约 30-800mg、大约 40-600mg、大约 50-400mg、大约 60-200mg 或大约 70-100mg 每天。本发明的调控释放制剂中活性成分的其他有效量包括,例如,1.0、2.5、5.0、7.5、10、12、15、18、20、22、25、28、30、32、35、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100mg 每天。所有在上述典型有效量之间的量也可以构成本发明的调控释放制剂中活性成分的有效量。类似地,本领域熟练技术人员将理解,与上文列举的那些量对应的单位重量的量也可作为有效量的一种计量单位。

[0084] 有效量一般地在一个给药周期内以大约每日三次 (TID)、每日两次 (BID)、每日一次 (QD)、每周三次、每周两次或更长的给药间隔来给药。然而,根据剂型有效量也可以更高频

率的给药间隔给药,包括,例如,每天两次或多次,或者每周 4、5 或 6 次。

[0085] 类似地,本发明的调控释放药物制剂也适用于不同的给药方式。本文举例的调控释放药物制剂作为固体剂型是,例如,口服给药。但是,本领域熟练技术人员能理解这种固体剂型也可与药用载体、液体稀释剂或糖浆混合,例如,通过其他途径给药。稀释到药学上可接受的液体中也可以在给药前或者实质上释放活性成分前即时进行。特别适用的介质包括,例如,具有阻止或抑制活性成分释放的 pH 值的缓冲液或其他溶液。鉴于本发明提供的教导和指导,本发明的熟练技术人员能理解,各种不同的给药间隔和给药方式适用于本发明的调控释放制剂。

[0086] 因此,本发明还提供了一种治疗以神经系统过度兴奋性为特征的障碍,包括癫痫障碍、神经性疼痛、神经退行性状况,或者以电压门控钾离子通道激活或异常平滑肌收缩为特征的障碍的方法。本发明的调控释放制剂也可用于产生,例如,抗癫痫、肌肉松弛、减少发热、外周镇痛或抗惊厥作用。其他作用包括增加 KCNQ2/3 通道的开放频率或增加神经元 M 电流。

[0087] 可以理解,不实质上影响各实施方案活性的改进也包括在本发明的定义范围内。因此,下面的实施例旨在说明,但不限制本发明。

[0088] 实施例 I

[0089] 调控释放制剂的组成和比例

[0090] 该实施例说明了式 I 化合物制剂的组成成分和组成比例。

[0091] 表 1 提供了用于将药物组合物配制成调控释放剂型的成分及其比例。对于所有下面的实施例,所用活性成分的比例占总剂型 35%到 65%不等,其余粘合剂、崩解剂、表面活性剂、释放调控剂、助流剂或润滑剂的比例如表 1 所示的范围。用于直接压片的干法混合法或者对制剂的一部分进行湿法制粒的方法或对整个制剂进行湿法制粒的方法可以用来生产颗粒剂和片剂。

[0092] 表 1. 示例性瑞替加滨调控释放 (MR) 制剂

组成成分	范围(%最终制剂)	功能
瑞替加滨	35-65	活性药物成分
羟丙甲纤维素 2208 (美多秀 K4M)	1-30	药物递送基质
磷酸氢钙	0-10	药物递送基质
微晶纤维素(Avicel PH-101)	5-40	粘合剂
羟丙甲纤维素 2910	0-10	粘合剂
[0093] 聚维酮	0-10	粘合剂
聚乙二醇(PEG 6000, PEG 8000)	0-10	粘合剂、释放调控剂
交联聚维酮	0-5	崩解剂
交联羧甲基纤维素钠	0-5	崩解剂
十二烷基硫酸钠	0-7	表面活性剂
蔗糖酯	0-5	表面活性剂
硬脂酸镁	0-2	润滑剂
胶体二氧化硅	0-2	助流剂

[0094] 实施例 II

[0095] 调控释放制剂的制备

[0096] 该实施例说明制备本发明的调控释放制剂的方法,并提供用于配制本发明的调控释放制剂的组成成分和各自的比例。

[0097] 本发明描述的方法可被本领域技术人员理解,因为很多这类方法为本领域所熟知。表 2 显示请求保护的发明的几个实施方案中配制所使用的成分和比例。可以理解的是,用于表 1 和 2 中的组成成分的数量和比例可分成更小或更大的量,同时保持组成比例,生产出不同的本发明调控释放制剂。应该进一步理解的是,组成成分的这种比例也是在权利要求范围内和本发明范围内。

[0098] 调控释放制剂 A、B、C、D、F 和 H 制备如下。简单地说,将瑞替加滨研磨,与微晶纤维素、羟丙甲纤维素 2208、交聚维酮和十二烷基硫酸钠 (SDS) 以表 2 所列比例混合 15 分钟。囊片通过压制成片和肠溶包衣制备。

[0099] 调控释放制剂 E 制备如下。将瑞替加滨研磨并与羟丙甲纤维素 2208、共聚维酮混合,用羟丙甲纤维素 2910 水溶液在最大温度 50°C 流化床干燥制粒。形成的颗粒与交联羧甲基纤维素钠混合和润滑。片剂压制和包肠溶衣。

[0100] 调控释放制剂 G 制备如下。磨碎的瑞替加滨在 Robot Coupe 高剪切搅拌机中与微晶纤维素、羟丙甲纤维素 2208、聚维酮、和十二烷基硫酸钠混合。当混合在 1500rpm 时加入粘合剂溶液。湿的颗粒团块过筛。颗粒在 45°C 的烘箱中干燥,随后与润滑剂和交联羧甲基纤维素钠混合,然后压制成片剂。

[0101] 调控释放制剂 I 制备如下。简言之,磨碎的瑞替加滨与一定比例的微晶纤维素和蔗糖酯混合,用水溶液和羟丙甲纤维素 2910 水溶液在流化床干燥机中最高温度 50°C 下造粒,该颗粒与羟丙甲纤维素 2208、聚维酮和余量的微晶纤维素、润滑剂混合并压制成囊片或片剂。

[0102] 表 2. 用于制备几种本发明调控释放制剂的组成比例

物质(mg)	调控释放制剂								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
瑞替加滨	200.0 (58)	200.0 (52.6)	200.0 (50.0)	200.0 (49.1)	200.0 (51.0)	200.0 (49.3)	200.0	200.0 (52.5)	200.0 (53.0)
羟丙甲纤维素 2208	17.5 (5.1)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.2)	48.0 (11.8)	48.0	38.0 (10.0)	49.0 (13.0)
微晶纤维素	103.0 (29.8)	99.6 (26.2)	107.6 (26.9)	107.6 (26.9)	103.0 (26.2)	103.0 (25.4)	103.0	103.0 (27.0)	98.0 (26.0)
羟丙甲纤维素 2910					5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0	5.0 (1.3)	7.5 (2.0)
共聚维酮		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0	13.0 (3.4)	
交联聚维酮	7.0 (2.1)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)		4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0	4.0 (1.0)	3.8 (1.0)
交联羧甲基纤维素钠					16.0 (4.1)	12.0 (3.0)	12.0		
十二烷基硫酸钠	17.5 (5.1)	17.5 (4.6)	17.6 (4.4)	17.6 (4.4)		18.0 (4.4)	18.0	18.0 (4.7)	
蔗糖酯									18.9 (5.0)
磷酸氢钙				18.4 (4.6)					
总片重	345	380	400	400	392	406	406	381	377
Acryl-eze®	29.3 (8.5)	32.3 (8.5)	34.0 (8.5)	34.0 (8.5)	33.3 (8.5)	34.5 (8.5)	34.0 (8.5)	32.4 (8.5)	

[0103]

[0104] 在 pH 值 7.5 和 pH 值 2.0 测试了表 2 的调控释放制剂的溶出特性,以确定预期的胃内及肠道(消化道)内的溶解程度。为此,用 USP 溶出仪测定表 2 中每种调控释放制剂的瑞替加滨溶出到溶液的速率。体外溶出度研究采用类似于 USP 溶出度试验所采用程序的缓冲介质进行。USP 第 II 类仪器, pH 值 7.5 缓冲液和 1.7% (w/v) SDS 或模拟胃液 (0.1N HCl) 用于溶解和测量在规定时间内药物释放百分比(参加,例如, U. S. Pharmacopeia, 28th revision, Chapter 711, second supplement, (August 1, 2005 to December 31, 2005))。结果记为瑞替加滨释放% (w/w) 对时间函数。

[0105] 表 3 显示了调控释放制剂 A-I 在长达 4 小时内瑞替加滨释放的速率。所有制剂表现在 pH7.5 含有 SDS 的硼酸盐缓冲液中不同的溶解特性。“A”表现在 0.5 小时内快速完全溶解。“B”的释放速率测量为 0.5 小时释放 46%, 3 小时后释放瑞替加滨 100%。调控释放制剂“C”产生在 0.5 小时释放 23%和 4 小时后释放 84%瑞替加滨的速率。调控释放制剂“D”的释放速率相对较快,0.5 小时释放 75%和 2 小时释放 100%。制剂“E”的释放率没有检测。制剂“F”的释放率为 0.5 小时释放 40%和在 4 小时释放 94%。制剂“G”的释放百分比为 0.5 小时 28%和 4 小时 90%。制剂“H”表现出相对较慢的速率,0.5 小时释放 14%的瑞替加滨和 4 小时释放 72%。调控释放制剂“I”在 pH7.5 的缓冲介质和 0.1N HCl 中都进行了测试。在缓冲介质中,调控释放制剂“I”产生了相对较低的释放速率,0.5 小时

释放 8% 瑞替加滨, 4 小时内释放 66%。在 0.1N HCl 中, 瑞替加滨的释放速率为 0.5 小时 11% 和 2 小时 34%。

[0106] 由于释放率是可变的, 本发明的调控释放制剂还允许需要独特治疗的患者不同程度的全身暴露。

[0107] 表 3. 本发明的几种调控释放制剂 4 小时内溶出过程中的释放速率。

		释放百分比速率 (小时)				
调控释放制剂	溶出介质	0.5	1	2	3	4
[0108] A	含有 1.7% SDS 的 pH 7.5 缓冲介质	100.0				
B	"	46.0	70.0	95.0	100.0	
C	"	23.0	37.0	55.0	71.0	84.0
D	"	75.0	95.0	100.0		
E	"	ND	ND	ND	ND	ND
[0109] F	"	40.0	50.0	65.0	80.0	94.0
G	"	28.0	42.0	65.0	75.0	90.0
H	"	14.0	22.0	39.0	57.0	72.0
I	"	8.0	18.0	37.02	53.0	66.0
J	0.1N HCl	11.0	20.0	34.0		

[0110] 实施例 III

[0111] 含有不同量活性成分的调控释放制剂的制备

[0112] 此实施例描述含有 200mg 瑞替加滨的几种本发明调控释放制剂的组成和比例。

[0113] 几种调控释放制剂用 200mg 瑞替加滨和不同配比的本发明组分来制备。表 4 提供了含有 200mg 瑞替加滨的几种调控释放制剂。括号里是每毫克片剂的组成比例。对于制剂 9, 采用额外的颗粒 SDS 来制备组合物。可以理解, 本领域熟练技术人员可使用更大或更小分配的组分, 如表 4 所述, 但保持各组分的比例, 来生产类似的调控释放制剂。还可理解, 这种分配在本发明的范围内。

[0114] 调控释放制剂按上述实施例 II 的方法制备。

[0115] 表 4. 本发明的调控释放制剂。数量以 mg/ 片计。括号中的数字表示制剂中每种成分的百分比。

组成	制剂 ID								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
瑞替加滨	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (50.1)	200.0 (52.6)	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (51.4)	200.0 (49.1)	200 (50.5)
[0116] 羟丙甲纤维素 2208 (美多秀 K4M CR)	17.5 (5.0)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	21.0 (5.5)		47.5 (12.5)	48.0 (12.3)	48.0 (11.8)	48.0 (12.1)
微晶纤维素 (Avicel PH)	103.0 (29.4)	99.6 (26.2)	107.5 (26.9)	106.1 (27.9)	101.1 (28.9)	98.0 (25.8)	102.6 (26.3)	102.7 (25.2)	102.6 (25.9)

101)									
羟丙甲纤维素 2910					10.4 (3.0)	10.4 (2.7)	5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0 (1.26)
共聚维酮		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	11.4 (3.0)			16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0 (4.0)
交联聚维酮	7.0 (2.0)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)			3.8 (1.0)	4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0 (1.0)
交联羧甲基纤 维素钠					17.5 (5.0)	17.5 (5.0)	9.0 (2.3)	9.0 (2.2)	16.0 (4.0)
[0117] 十二烷基硫酸 钠	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)	17.5 (4.4)					17.5 (4.3)	
蔗糖酯(Ryoto 糖酯 S-1670)				17.5 (4.6)	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)			
磷酸氢钙				17.5 (4.6)					
硬脂酸镁	3.0 (0.9)	1.9 (0.5)	3.0 (0.7)	3.5 (0.9)	3.5 (1.0)	2.8 (0.75)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)
二氧化硅	2.0 (0.6)	4.0 (1.0)	4.0 (1.1)	3.0 (0.8)			2.0 (0.5)	2.0 (0.5)	2.0 (0.5)
包衣片重(mg)	350.0	380.0	400.0	380.0	350.0	380.0	389.4	407.0	396.4
雅克宜(8.5%)	29.8	32.3	34.0	32.3	29.8	33.1	34.6	33.7	

[0118] 实施例 IV

[0119] 几种调控释放制剂的药代动力学参数的统计分析

[0120] 该实施例提供进食和空腹的个体服用 400mg 瑞替加滨调控释放制剂的血浆瑞替加滨药代动力学参数的比较。

[0121] 为了更规范地评估含有瑞替加滨的调控释放制剂的血药浓度 - 时间曲线,在进食和禁食 72 小时的个体中进行 PK 研究。总共有十四名个体单次口服该制剂。

[0122] 在一项研究中,含 400mg 瑞替加滨的制剂 1、3、5、和 6 给进食或禁食个体服用,结果显示在下表 5 中。一般情况下,个体称体重,口服含有瑞替加滨的调控释放制剂。进食个体进食并服药。禁食个体给药后 4 小时进食而给药前隔夜禁食。通过静脉穿刺采集血液,离心分离血浆。血浆在 -80°C 冰冻直到分析时间。瑞替加滨浓度通过有效的方法测定。样品在参考标准浓度范围内进行分析,在整个浓度范围内呈线性关系。

[0123] 曲线下面积 (AUC) 值 (ng-hr/mL) 采用标准的非房室模型方法和最小二乘法 (LS) 确定,平均比率 (相对于 200mg 剂量的即释片剂) 和平均比率的 90% 置信区间显示在表 5 中。表 5 显示,所有测试的调控释放制剂取得了类似的 LS- 平均 AUC 值。与施用 400mg MR 制剂剂量和 200mg IR 制剂剂量一致,所有调控释放制剂的 AUC 值平均比率为 144.48 至 235.7 (MR 5, 2×200mg, 禁食) 的范围。此外,观察到了某些制剂的食物效应,在进食个体中测得的 AUC 值与禁食相比增加。然而,某些制剂并没有表现出食物效应。

[0124] 表 5. 单剂量口服给药 400mg 瑞替加滨 SR 制剂与 200mg 瑞替加滨即释制剂 (IR) 相比,血浆瑞替加滨的药代动力学参数的统计分析显示如下

周期	药代动力学参数	% MR (90% CI)*	
[0125]	2	400 mg SR(制剂 1)禁食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 53.24 (41.59, 68.15) C_{12h} 231.25 (185.25, 288.68) AUC_{0-24} 136.87 (114.92, 163.00) AUC_{0-t} 137.15 (116.63, 161.28) Ae_{0-24} 120.95 (97.94, 149.38)
	3	400 mg SR(制剂 6)禁食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 46.61 (36.41, 59.66) C_{12h} 181.54 (145.42, 226.62) AUC_{0-24} 121.75 (102.23, 144.99) AUC_{0-t} 121.93 (103.69, 143.38) Ae_{0-24} 94.17 (76.25, 116.30)
	4	400 mg SR(制剂 5)禁食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 74.71 (58.06, 96.12) C_{12h} 259.62 (206.98, 325.64) AUC_{0-24} 161.01 (134.70, 192.48) AUC_{0-t} 225.41 (191.04, 265.95) AUC_{0-inf} 179.44 (157.68, 204.19) Ae_{0-24} 170.08 (137.06, 211.05)
	5	400 mg SR(制剂 1)进食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 86.23 (67.02, 110.95) C_{12h} 363.49 (289.80, 455.93) AUC_{0-24} 178.55 (149.37, 213.44) AUC_{0-t} 299.83 (254.12, 353.76) AUC_{0-inf} 235.70 (207.13, 268.22) Ae_{0-24} 156.04 (125.75, 193.63)
	6	400 mg SR(制剂 1)禁食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 38.76 (30.12, 49.87) C_{12h} 198.30 (158.10, 248.73) AUC_{0-24} 103.28 (86.40, 123.46) AUC_{0-t} 180.89 (153.31, 213.43) AUC_{0-inf} 144.48 (126.96, 164.41) Ae_{0-24} 120.04 (96.73, 148.96)
[0126]	7	400 mg SR(制剂 3)禁食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 44.62 (34.25, 58.13) C_{12h} 177.79 (140.14, 225.54) AUC_{0-24} 106.78 (88.53, 128.78) AUC_{0-t} 235.02 (197.58, 279.55) AUC_{0-inf} 207.97 (180.84, 239.18) Ae_{0-24} 99.19 (79.05, 124.44)
	8	400 mg SR(制剂 1)进食对 200 mg IR 禁食	C_{max} 60.30 (46.28, 78.55) C_{12h} 306.81 (241.85, 389.22) AUC_{0-24} 140.17 (116.22, 169.05) AUC_{0-t} 270.98 (227.81, 322.32) AUC_{0-inf} 213.74 (186.60, 244.82) Ae_{0-24} 105.65 (84.20, 132.55)

[0127] * = 90% CI 和 % 平均比率 (% MR) 基于转换参数计算。

[0128] 图 3 显示了制剂 1、3、5 和 6 在进食或者空腹状态口服的个体中的药代动力学 (PK ; 平均值) 与立即释放控制的比较。

[0129] 调控释放制剂 1、3 和 6 的吸收和消除曲线 (72 小时测量的平均值) 相对类似, 具有持续大约 15 至 20 小时的平台样浓度曲线。虽然与食物一起服用的制剂 1 和 3 的浓度更高, 平台样浓度曲线仍维持 12-20 小时。无论是否与食物一起服用, 制剂 3 提供类似的暴露总量。总体而言, 制剂 1、3 和 6 表现出平台样的浓度曲线, 导致浓度保持在峰浓度水平附近 12-20 小时, 大大超出基于体外溶出结果的预期。

[0130] 对制剂 8 和 9 进行独立的 PK 研究, 总结于下表 6 中。

[0131] 表 6. 健康男性和女性个体口服 200mg 单剂量的 T1、T2 和 R 治疗方案后, 瑞替加滨

药代动力学参数统计

	治疗方案 T1	治疗方案 T2	治疗方案 R
参数	平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD
[0132] AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	2840.68±1001.98 2631.93(35.27)*	2385.47±914.29 2191.49(38.33)*	3503.57±1002.84 3359.69(28.62)*
C _{max} (ng/mL)	120.79±45.15 112.75(37.38)*	93.71±31.81 88.78(33.94)*	451.46±180.17 410.18(39.91)*
T _{max} (hr)	10.00(6.00,24.05)**	11.02(4.00,36.00)**	1.00(0.50,4.00)**
T _{lag} (hr)	1.00(0.00,4.00)**	1.00(0.00,3.00)**	0.00(0.00,0.00)**

[0133] 每个治疗方案的个体数 = 34, * 几何平均值 (% CV), ** 中间值 (范围), 治疗方案 T1 瑞替加滨 1×200mg MR 制剂 8, 治疗方案 T2 瑞替加滨 1×200mg MR 制剂 9, 治疗方案 R 瑞替加滨 2×100mg 立即释放制剂 (IR)。

[0134] 实施例 V

[0135] 调控释放瑞替加滨制剂 1-9 的溶出曲线

[0136] 此实施例提供利用制剂 1-9 配制的瑞替加滨的溶出速率和曲线。

[0137] 用实施例 II 所述的方法, 制剂 1-9 利用 USP 药典溶出方法溶出。在 0.1N HCl (模拟体内胃液条件) 中 1 小时, 然后在 pH 7.5 的硼酸缓冲液中 4-5 小时, 在 4-6 小时内测定瑞替加滨释放速率。图 4 提供了释放曲线。如图所示, 制剂 1-5 和 7-9 在 0.1N 的盐酸 (pH 值 2.0) 中几乎不溶解, 而立即释放 (IR) 瑞替加滨制剂在此介质中在 1 小时内完全溶解。

[0138] 总的来说, 这些研究表明, 本发明的调控释放制剂允许在低 pH 环境 (pH 2.0) 条件下保持剂型完整, 如在胃中。该制剂还允许调控和控制瑞替加滨在高 pH 环境溶出, 如在肠道。

[0139] 实施例 VII

[0140] 瑞替加滨在水溶液中的溶解度

[0141] 此实施例提供了瑞替加滨在不同 pH 值的溶解特性。

[0142] 为了评估瑞替加滨在不同 pH 值环境下的溶解度, 用瑞替加滨作为示例性活性成分在水溶液中于 37°C 进行溶解度研究。瑞替加滨的代表性溶解度曲线如图 5 所示。结果表明, 在 pH 1.5 下观察到最大溶解度, 水溶液中的溶解度为大约 16mg/毫升。增加至 pH 值 2.0 导致溶解度低于 4mg/毫升。提高至 pH 3.0 导致在水性条件下几乎完全不溶。pH 值在 pH 4.0 至 pH 12.0 之间的范围内溶解度低。pH 值曲线表明, 瑞替加滨预期在胃的酸性 (如 pH 2.0) 条件下溶解, 而这将被肠溶衣的存在阻止。

[0143] 在本申请的全文中引用了各种出版物。为了更充分描述本发明所属领域的技术状态, 这些出版物披露的全部内容被纳入本申请作为参考。

[0144] 虽然参考披露的实施方案对本发明进行了描述, 本领域熟练技术人员将容易理解, 上文描述的具体实施例和研究只是用于说明本发明。应该理解, 在不背离本发明精神的前提下, 可以进行各种改进。因此, 本发明仅被下列权利要求所限制。

Avinza®和Kadian®在模拟肠液中的溶出曲线

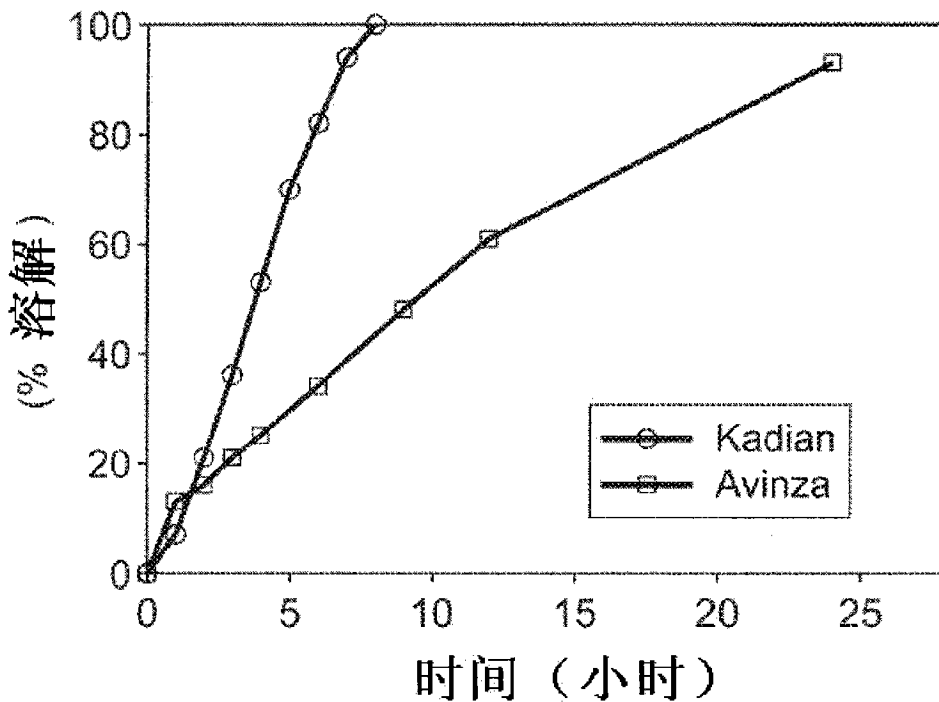


图 1A

Avinza®和Kapinol® (Kadian®) 单一剂量的药代动力学

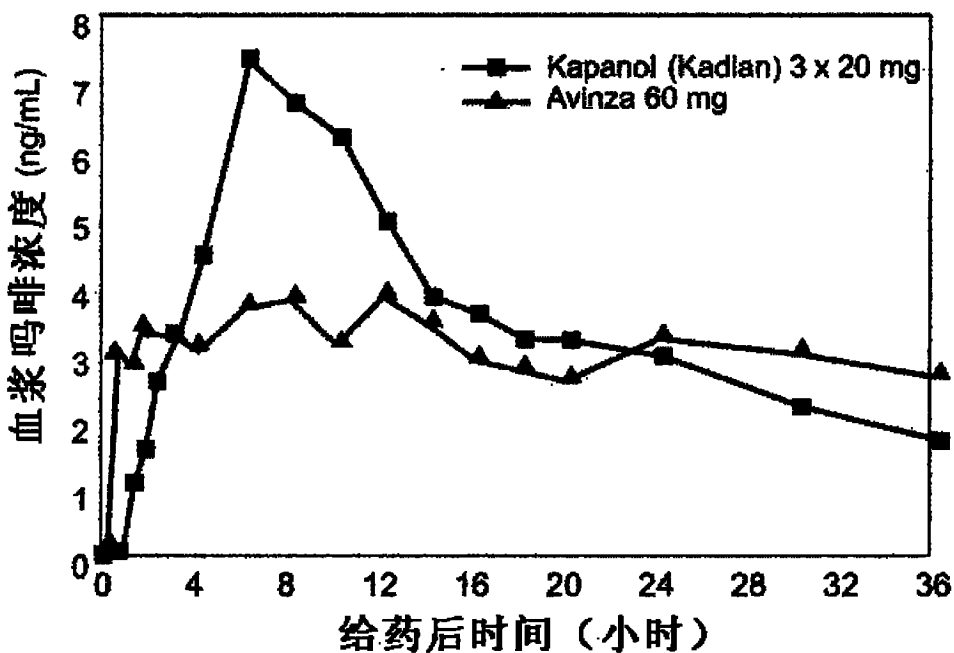


图 1B

观察到的瑞替加滨浓度与根据体外溶出数据模拟的瑞替加滨浓度-时间曲线之间缺乏相关性

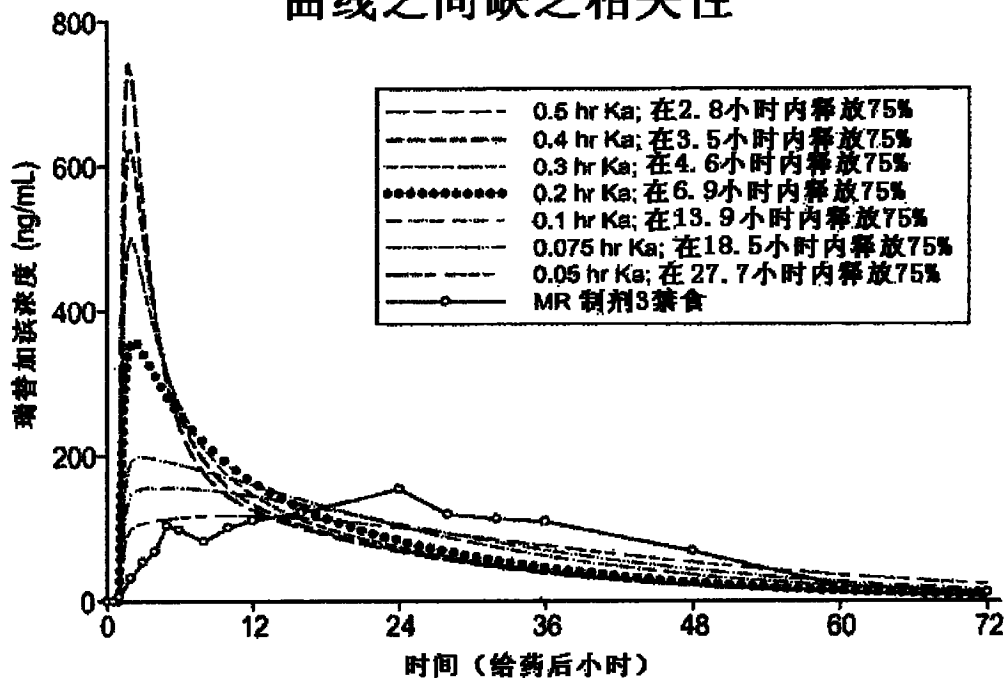


图 2

立即释放制剂 (IR) 和调控释放制剂 (MR) 口服给药后的血药浓度

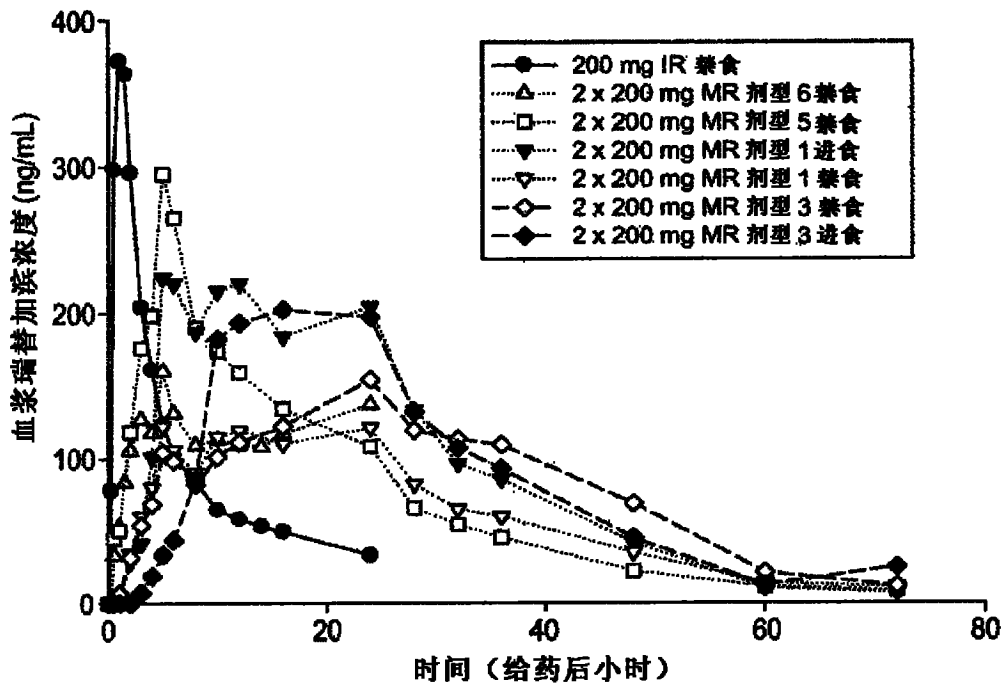


图 3

瑞替加滨MR 200 mg片剂的溶出曲线 (0.1N HCl中1小时后pH7.5硼酸盐缓冲液中4-5小时)

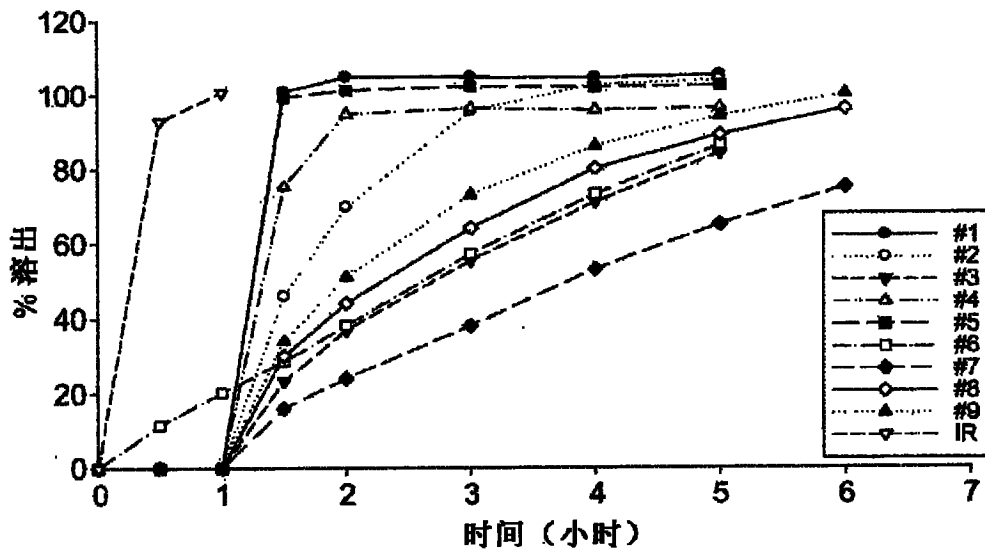


图 4

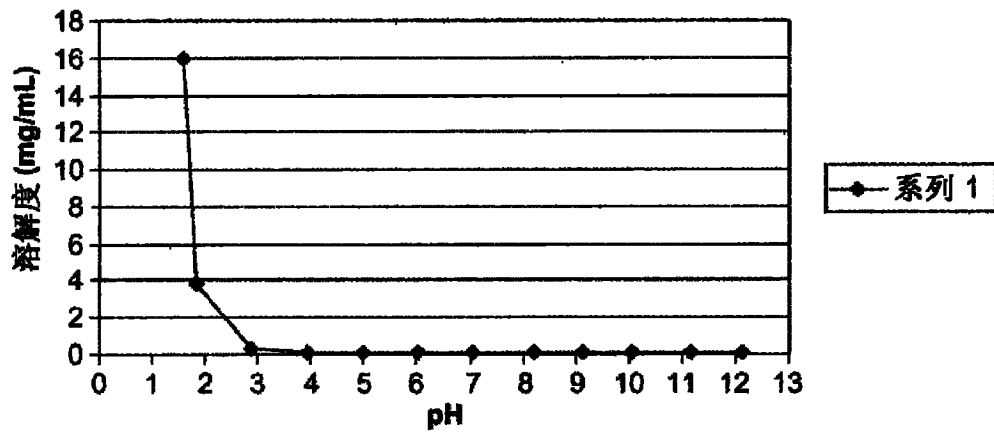


图 5