



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104411301 B

(45)授权公告日 2018.02.06

(21)申请号 201380031301.4

(22)申请日 2013.04.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104411301 A

(43)申请公布日 2015.03.11

(30)优先权数据
PA201270196 2012.04.18 DK
PCT/DK2012/050190 2012.06.01 DK
PA201270755 2012.12.04 DK

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/DK2013/050111 2013.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/156035 EN 2013.10.24

(73)专利权人 康特拉医药公司
地址 丹麦哥本哈根

(72)发明人 J·B·汉森 M·S·汤姆森
J·D·米克尔森 P·G·尼尔森
M·克瑞尔加德

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

代理人 江侧燕

(51)Int.Cl.
A61K 9/22(2006.01)
A61K 9/52(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61K 9/28(2006.01)

(56)对比文件
W0 2012048710 A1, 2012.04.19, 权利要求
1, 7, 11, 12, 14, 19, 21, 24, 29, 46.
CN 101247795 A, 2008.08.20, 权利要求1,
12-14, 说明书第1页最后1段—第2页第1段, 第3
页第2, 4-5段.

审查员 李友

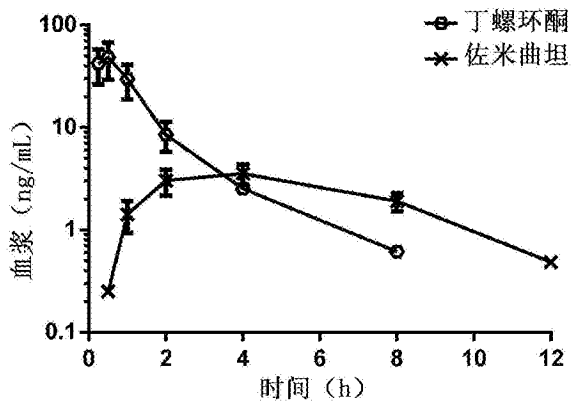
权利要求书3页 说明书35页 附图9页

(54)发明名称

适于改善运动障碍治疗的口服药物配方

(57)摘要

本发明涉及一种用于口服的药物配方,其在具有延长释放特性的基质组分中包含5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,例如曲坦类如佐米曲坦,并且在具有即时释放特性的组分中还包含5-HT1A-R激动剂,例如丁螺环酮。该特殊配方特别地十分适合用于治疗运动障碍,其以获得协同作用的方式组合两种活性成分,所述协同来自组合本身和药物配方的特殊释放参数,使得能够容易给药并降低两种活性成分中的每种成分的不良反应的风险。



1. 一种药物组合物,其包含:

a. 包含活性药物成分的基质组分,所述活性药物成分为5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,所述的5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂选自佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、阿维曲坦、伊莫曲坦和依来曲坦,以及它们的药学上可接受的盐;所述基质组分为所述活性药物成分提供了延长的释放,以及

b. 包含活性药物成分的组分,所述活性药物成分为5-HT1A受体的激动剂,所述的5-HT1A受体的激动剂选自丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦,以及它们的药学上可接受的盐;所述组分为所述活性药物成分提供即时释放。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂是佐米曲坦。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述5-HT1A受体的激动剂是丁螺环酮。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是固体剂型。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物在分隔的空间或层中包含基质组分a. 和组分b., 基质组分a. 为5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂提供延长释放,而组分b. 为5-HT1A受体的激动剂提供即时释放。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:

a. 为5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂提供延长释放的内核基质,以及

b. 为5-HT1A受体的激动剂提供即时释放的外部包衣。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是双层片剂,其包含:

a. 为5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂提供延长释放的一层,以及

b. 为5-HT1A受体的激动剂提供即时释放的另一层,
其中每层存在于同一片剂内。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组分a. 和b. 的每一种在胶囊中一起提供,其中所述胶囊包含组分a. 和b. 作为单独的颗粒或丸粒。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中每种所述基质组分a. 和组分b. 包含一种或多种赋形剂。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a. 包含一种或多种控制释放的赋形剂。

11. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述基质组分a. 包含赋形剂羟丙基甲基纤维素(HPMC)和/或微晶纤维素(MCC)。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述HPMC赋形剂是Methocel E4M和/或Methocel K100。

13. 根据权利要求11中所述的药物组合物,其中所述HPMC赋形剂以20-50%的量存在。

14. 根据权利要求11中所述的药物组合物,其中所述MCC赋形剂是Avicel PH101。

15. 根据权利要求11中所述的药物组合物,其中所述MCC赋形剂以50-80%量存在。
16. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a.还包含滑石粉。
17. 根据权利要求16的药物组合物,其中所述滑石粉以1-10%的量存在。
18. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a.压成50-70N的硬度。
19. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a.在12小时后提供5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂的至少80%的释放。
20. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含所述5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,其量为0.1-10mg。
21. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a.由一种或以上的HPMC、一种或以上的MCC、滑石粉和5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂构成。
22. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述基质组分a.包含:
 - a. 10-50%的HPMC
 - b. 40-80%的MCC
 - c. 1-10%的滑石粉
 - d. 0.1-5%的5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂。
23. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含所述5-HT1A受体的激动剂,其量为1-20mg。
24. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组分b.包含赋形剂。
25. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组分b.包含成膜赋形剂。
26. 根据权利要求24中所述的药物组合物,其中所述组分b.赋形剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。
27. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述HPMC是Pharmacoat 603。
28. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组分b.包含至少一种HPMC以及5-HT1A受体的激动剂,或由其构成。
29. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组分b.包含或由以下构成:
 - a. 25-40%的HPMC
 - b. 60-75%的5-HT1A受体的激动剂。
30. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中由基质组分a.和b.构成的药物组合物包含:
 - a. 20-40%的HPMC
 - b. 50-70%的MCC
 - c. 1-10%的滑石粉
 - d. 0.1-10%的5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,
 - e. 1-20%的5-HT1A受体的激动剂,
 - f. 0.1-10%HPMC其中成分a., b., c.和d.包含在基质组分a.中,成分e.和f.包含在组分b.中。

31. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含一种或多种其它活性成分。

32. 根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述其它活性成分选自:多巴胺;多巴胺前药;脱羧酶抑制剂;多巴胺受体激动剂;NMDA拮抗剂;儿茶酚-O-甲基转移酶;COMT抑制剂;MAO-B抑制剂;五羟色胺受体调节剂;k阿片受体激动剂;GABA调节剂;神经元钾离子通道调节剂;以及谷氨酸盐受体调节剂。

33. 根据权利要求32所述的药物组合物,其中所述其它活性成分是多巴胺前药。

34. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服。

35. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗运动障碍。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述运动障碍选自:帕金森病、与帕金森病相关的运动障碍,共济失调,静坐不能,肌张力障碍,亨廷顿氏病,肌阵挛, Rett综合症,抽动秽语综合征,威尔逊氏病,异动症,马查多-约瑟夫病,不宁腿综合症,痉挛性斜颈, geniospasm或相关的运动障碍,与药物使用相关的运动障碍,与特发性疾病,遗传功能障碍,感染或引起基底神经节功能异常和/或导致突触多巴胺水平改变的其他病症以及停用药物相关的运动障碍。

37. 根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述异动症是L-DOPA引起的异动症或迟发性异动症。

38. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂的给药剂量为0.001-10mg/kg体重。

39. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述5-HT1A激动剂的给药剂量为0.01-10mg/kg体重。

40. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物每天给药一次。

41. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物与独立的多巴胺前药相继或同时组合给药。

42. 根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述药物组合物在给予多巴胺前药之前或同时给药。

43. 根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述独立的多巴胺前药与苯丝肼组合给药。

44. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中只要存在运动障碍或发生运动障碍的风险提高时均给予所述药物组合物。

45. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物通过以下制造:

1) 通过混合MCC和HPMC和HPMC和5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂制备颗粒,

2) 将步骤1)的颗粒与滑石粉共混,

3) 将步骤2)的滑石粉颗粒压成基质片剂,

4) 用HPMC和5-HT1A受体的激动剂的溶液涂覆步骤3)的基质片剂,以及

5) 干燥步骤4)中的经涂覆的基质片剂。

适于改善运动障碍治疗的口服药物配方

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物配方,其在具有延长释放特性的基质组分中包含5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,例如曲坦类如佐米曲坦,并且在具有即时释放特性的组分中还包含5-HT_{1A}-R激动剂,例如丁螺环酮。本配方特别地十分适合用于治疗运动障碍并适于口服。

背景技术

[0002] 运动障碍是影响产生和控制身体运动的能力的一系列疾病,并通常与神经絮乱有关或与神经功能障碍有关的病状。运动障碍可显示为他们运动的不连贯或运动速度的不正常、过多或不自主的运动、随意运动减慢或者缺失。

[0003] 运动障碍经常由于多巴胺神经传递的失调导致。帕金森氏病(PD)是与多巴胺神经传递失调有关的运动障碍的一个例子,其由多巴胺神经元的进行性退化引起。迟发性异动症是与多巴胺神经传递失调有关的运动障碍的另一个例子。

[0004] 为了顶替缺失的多巴胺,PD目前用例如左旋多巴(L-DOPA,多巴胺的前体)治疗。不幸的是,用L-DOPA治疗PD常引起特定类型的异动症,称为L-DOPA诱导性异动症(LID),这是由突触中过高的多巴胺水平导致的。

[0005] 多巴胺的释放和再摄取通过多种神经递质,包括血清素(5-HT)来调节。血清素通过结合多种不同的血清素受体发挥作用,其中,一些血清素受体的激动剂和拮抗剂已被研究用于治疗运动障碍。

[0006] 血清素(5-HT)神经传递的调节剂已被证明可减轻或防止LID。其中的一个例子是沙立左坦,一种5-HT_{1A}激动剂和多巴胺受体的激动剂(Grégoire等人:Parkinsonism Related Disord(《帕金森相关障碍》).2009;15(6):445-52)。在2A期研究和开放性研究中,沙立佐坦减少了LID。然而,在数个大型的2b期研究中,沙立佐坦和安慰剂相比,没有显示出显著的效果。

[0007] 5-HT_{1A}激动剂丁螺环酮对帕金森病的作用已在小型开放性研究中被研究(Ludwig等人:Clin Neuropharmacol.1986;9(4):373-8)。人们发现,通常地用于治疗患有焦虑的病人的剂量(10-60mg/天)对帕金森或异动症病人没有任何效果。在较大的剂量(100mg/天)下,可以观察到丁螺环酮减少异动症的病症,但在伤残等级上明显恶化。这表明,高剂量的丁螺环酮会使与帕金森病有关的运动不能(akinesia)恶化。

[0008] 最近,据显示,5-HT_{1A}和5-HT_{1B}激动剂的组合在降低动物模型中的LID方面提高了效力(例如Muñoz等人:Brain(《大脑》).2008;131:3380-94; Muñoz等人:Experimental Neurology(实验神经病学)219(2009)298-307)。

[0009] 最近还推荐使用5-HT_{1A}和5-HT_{1B}激动剂的组合依托拉嗪(eltoprazine)治疗LID(WO2009/156380)。依托拉嗪经评估在激活5-HT_{1A}和5-HT_{1B}受体方面等效。使用该化合物治疗的长期效应未知。

[0010] 给予高剂量的5-HT_{1A}激动剂会导致血清素综合症形成或形成血清素毒性;中毒的

一种形式。由于血清素综合症的严重性,因此保持5-HT_{1A}激动剂的低摄入是很重要的。

[0011] 本发明人之前发现,当在动物模型中对LID进行试验时,将5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂(由佐米曲坦例证),与5-HT_{1A}激动剂(由丁螺环酮例证)组合,具有出人意料的协同效果,有效提高了治疗指数。单独给药时,佐米曲坦一般来说不能抑制LID,但其在增加丁螺环酮抑制LID的效果方面证实有效-即使丁螺环酮剂量非常低;即单独不能对LID产生显著作用的丁螺环酮剂量(WO2012/048710)。

[0012] 在PCT/DK2012/050190(01.06.2012提交)中以及在此处进一步提供,本发明人研究了在给予丁螺环酮之前单独给予佐米曲坦,并发现这种连续给药具有额外的有益效果。在PCT/DK2012/050190中,两种化合物均通过注射给药以获得此进一步的有益效果(皮下或腹腔注射)。但是,通常不希望重复和适时分开的注射,特别是对于长期治疗,而单次注射会使血浆浓度剂量过高,这是潜在的安全问题。

发明内容

[0013] 本发明提供了一种口服药物配方,其经设计以获得将两种或以上的5-HT_{1B}、D和F受体的激动剂(由佐米曲坦例证)与5-HT_{1A}激动剂(由丁螺环酮例证)组合所具有的有益的协同作用;出人意料地,还获得连续给予两种活性成分的额外有益效果,从而改善功效并降低不良反应的风险,同时能够容易地给药,不需要多次给药(例如注射或摄取)。

[0014] 本发明的一个方面是提供一种药物配方,包含:

[0015] a. 包含活性药物成分的基质组分,所述活性药物成分为5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂;所述基质组分为所述活性药物成分提供了延长的释放,以及

[0016] b. 包含活性药物成分的组分,所述活性药物成分为5-HT_{1A}受体的激动剂,所述组分为所述活性药物成分提供即时释放。

[0017] 在一个实施方式中,所述药物配方是一剂型,例如一固体剂型,例如一片剂。在一个实施方式中,所述剂型在单独的分隔空间或层中包含组分a.和b.;例如内核基质和外部包衣;或双层片剂。在另一个实施方式中,每种所述组分在胶囊中一起提供,其中所述胶囊包含作为单独的颗粒或丸粒的组分a.和b.。

[0018] 在一个实施方式中,所述5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂是曲坦,例如选自佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、阿维曲坦、伊莫曲坦(imotriptan)和依来曲坦。

[0019] 在一个实施方式中,所述5-HT_{1A}受体的激动剂选自:丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦(piclozotan)、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦。

[0020] 在一个实施方式中,所述基质组分a. 包含预定量的赋形剂,优选控制释放的赋形剂,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)和/或微晶纤维素(MCC),以及任选还包含滑石,任选压成合适的硬度,其中所述基质组分a. 提供了高于80%例如高于85%的活性药物成分的最大释放。

[0021] 在一个实施方式中,所述组分b. 包含赋形剂,例如成膜赋形剂,其在一个实施方式中是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0022] 本药物配方提供了5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂的延长释放,伴随其相对恒定或稳定状态的血浆浓度,以及提供了5-HT1A受体的激动剂的即时释放,伴随其血浆峰浓度。

[0023] 在一个实施方式中,所述药物配方包含一种或以上其它活性成分,例如L-DOPA、卡比多巴和/或苄丝肼。

[0024] 本发明的一个方面是提供如本文所定义的药物配方用于治疗运动障碍,包括帕金森病、与帕金森病相关的运动障碍,例如运动迟缓、运动不能和异动症、L-DOPA引起的异动症以及迟发性异动症。

[0025] 定义

[0026] 本文背景下的术语“激动剂”指的是能结合到受体并激活(一种或多种)受体的物质。因此,5-HT1A受体的激动剂(5-HT1A激动剂)能结合到5-HT1A受体并激活5-HT1A受体。5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂(5-HT1B/D/F激动剂)能够结合并激活5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体的两种或三种。术语“5-HT1激动剂”、“5-HT1受体的激动剂”和“5-HT1受体的激动剂”在本文中可互换使用。

[0027] 本文背景下的术语“拮抗剂”指的是能抑制受体的激动剂作用的物质。

[0028] 术语“多巴胺”、“DA”和“4-(2-乙胺基)苯-1,2-二酚”指的是一儿茶酚胺神经递质和荷尔蒙。多巴胺是肾上腺素(肾上腺激素)和去甲肾上腺素(去甲肾上腺激素)的前体,并且激活五种多巴胺受体-D1、D2、D3、D4和D5-以及它们的变体。

[0029] “L-DOPA”或“3,4-二羟基苯丙氨酸”是神经递质多巴胺、去甲肾上腺素(去甲肾上腺激素)和肾上腺素(肾上腺激素)的前体。L-DOPA能穿过血脑屏障,并且通过芳香族L-氨基酸脱羧酶(AADC),也称为DOPA脱羧酶(DDC)转化成多巴胺。L-DOPA被用于帕金森病的治疗。

[0030] 术语“帕金森病”、“帕金森”和“PD”指的是一神经综合症,其特征在於,由于黑质的基底神经节中的退化变化、血管性变化或炎症性的变化,导致多巴胺缺乏。这个术语还指类似于帕金森病的综合症,但可能由或不由帕金森病导致,例如由某些抗精神病药导致的类帕金森病副作用。帕金森病还指的是震颤性麻痹(paralysis agitans)和震颤麻痹(shaking palsy)。

[0031] 术语“突触”指的是神经元的一区域,该区域能够使所述神经元将电信号或化学信号传递到另一个细胞。在突触中,传递信号的神经元(突触前神经元)的质膜与目标(突触后)细胞的细胞膜紧密并列。

[0032] 在本文背景下,术语“药学上可接受的衍生物”包括药学上可接受的盐,表明该盐对病人无害。这类盐包括药学上可接受的碱或酸加成盐,以及药学上可接受的金属盐、铵盐和烷基铵盐。药学上可接受的衍生物进一步包括酯和前药,或其它化合物的前体,所述前体可经过生物代谢形成活性化合物或化合物的晶体形式。

[0033] 术语“血清素”、“5-羟色氨酸”和“5-HT”指的是在中枢神经系统的血清素神经元和胃肠道的肠嗜铬细胞中,通过将色氨酸羟基化和脱羧产生的酚胺神经递质。血清素是褪黑素的前体。

[0034] 此处使用的术语化合物的“治疗有效量”指的是既定疾病或障碍及其并发症的治愈、缓解、防止、降低风险或部分地控制临床症状的足够的量。

[0035] 此处使用的术语“治疗”和“处理”指的是为对抗一种状况、疾病或障碍而对病人的

管理和护理。该术语旨在包括对病人患有的既定状况的全方位治疗,例如活性化合物的给药,为了:缓解或减轻症状或并发症;延迟病症、疾病或障碍的进展;治愈或消除病症、疾病或障碍;和/或防止病症、疾病或障碍,其中,“防止(preventing)”、“预防(prevention)”应理解为为阻止病症、疾病或障碍的发展而对病人的管理和护理,并包括给予活性化合物以防止症状或并发症发作或降低其风险。优选地,待治疗的病人是哺乳动物,特别是人。

[0036] 在本文背景下,“曲坦”是一化合物,是基于色胺的药物家族的一部分,这类药物在偏头痛和丛集性头痛的治疗中,用作顿挫用药(abortive medication)。曲坦是数种血清素受体(例如两种或多种)的激动剂,对于不同的5-HT₁受体亚型(主要是5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}和/或5-HT_{1F}受体)具有不同的效力。

[0037] 在本文背景下,“部分激动剂”是能够结合并激活既定受体的化合物,但相对于“完全激动剂”,对受体仅具有部分的效力。当与完全激动剂竞争占用受体时,部分激动剂可充当拮抗剂,并且与观察到的单独的完全激动剂的作用或激活相比,部分激动剂产生净减的受体激活。

[0038] 术语“延长的释放”(ER)、“持续释放”(SR)和“受控释放”(CR)具有同样的意思并在本文中互换使用。

附图说明

[0039] 图1:丁螺环酮和佐米曲坦的组合对大鼠L-DOPA引起的异常不自主运动(AIMs)的作用。星号(**)表示与媒介相比具有 $P < 0.01$ 的作用。给予L-DOPA前35分钟给予佐米曲坦,给予L-DOPA前30分钟给予丁螺环酮。棱形表示大鼠仅给予媒介,实心方块表示大鼠给予0.5mg/kg的丁螺环酮,三角形表示大鼠给予3mg/kg的佐米曲坦和0.5mg/kg的丁螺环酮组合,实心圆形表示大鼠给予10mg/kg的佐米曲坦和0.5mg/kg的丁螺环酮组合,以及空心方块表示大鼠给予10mg/kg的佐米曲坦和1mg/kg的丁螺环酮组合。曲线表示不同的处理:丁螺环酮(0.5mg/kg);丁螺环酮(0.5mg/kg)+佐米曲坦(3mg/kg);丁螺环酮(0.5mg/kg)+佐米曲坦(10mg/kg)以及丁螺环酮(1mg/kg)+佐米曲坦(10mg/kg)。细节在实施例I中。

[0040] 图2:坦度螺酮及坦度螺酮和佐米曲坦的组合对L-DOPA引起的AIMs(Lim+Ax+OI)的作用的时间过程。***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$, *: $p < 0.05$,与媒介对照在每一时间点进行比对,先使用两因素方差分析(two way ANOVA),然后使用Bonferroni事后检验。细节在实施例II中。

[0041] 图3:丁螺环酮和佐米曲坦的组合对大鼠L-DOPA引起的异常不自主运动(AIMs)的作用。A)治疗后总AIMs(Lo, Li, Ax, OI)加和(所有时间点)。在AIMs评级前通过s.c.注射在11min、2hr或5hr给予佐米曲坦。L-DOPA(8mg/kg)和苄丝肼(15mg/kg)的混合物在AIMs评级前10min给予。N=6-7。B) L-DOPA注射后70min的总AIMs。C) L-DOPA注射后90min的总AIMs。数据表示为平均值±SEM,*** $p < 0.001$,** $p < 0.01$,* $p < 0.05$ 相对于媒介组,## $p < 0.01$,# $p < 0.05$,相对于Bus(丁螺环酮)0.2mg/kg,单因素方差分析,Newman-Keuls检验,n=6-7。该图显示,丁螺环酮和佐米曲坦的组合具有优于单独的丁螺环酮的作用,当在给予丁螺环酮之前给予佐米曲坦时,该作用得到改善。细节在实施例III中。

[0042] 图4:对比归纳的结果:A)通过注射相继给予佐米曲坦和丁螺环酮对LID(6-OHDA,描述于实施例I-III中)动物模型中佐米曲坦和丁螺环酮的血浆浓度水平;在L-DOPA干预前

2或5小时给予佐米曲坦,在L-DOPA干预前不久给予丁螺环酮(见例如图3和实施例III);以及B)组合配方中活性成分的模拟释放,释放性质如权利要求1所描述,为一天给药方案,从而在口服组合配方中获得通过注射显示的相继给予佐米曲坦和丁螺环酮的有益效果。获得了佐米曲坦的稳定状态水平,丁螺环酮具有单次峰剂量。

[0043] 图5:用作对比的目前市面上的仅包含佐米曲坦(“始发剂”)的片剂的溶出曲线,以及产生的参数不同的佐米曲坦颗粒和片剂的溶出曲线。数字(例如0533/2012)是指内部批号(见实施例9)。溶解率%是指在溶解试验中释放的活性药物成分的量。

[0044] 图6:用作对比的目前市面上的仅包含佐米曲坦(“始发剂”)的片剂的溶出曲线,以及生产的压成相似硬度(56N-65N)的佐米曲坦片剂(包含Methocel EM4,带有或没有安慰剂包衣,或包含不带有包衣的Methocel K100)的溶出曲线。数字(例如0554/2012)是指内部批号(见实施例IX)。溶解率%是指在溶解试验中释放的活性药物成分的量。该图显示,佐米曲坦的延长释放性质可经设计以匹配佐米曲坦的最佳(平)药物动力学特征。

[0045] 图7:带有Methocel EM4和丁螺环酮包衣(60N)的佐米曲坦(批号0614/2012)的溶出曲线,显示了每种活性成分的释放模式(溶解率);与目前市面上的仅包含佐米曲坦的片剂(“始发剂”)和带有安慰剂包衣的佐米曲坦片剂进行比较。溶解率%是指在溶解试验中释放的活性药物成分的量。该图表明,当合并在同一片剂(批号0614/2012)中时,佐米曲坦和丁螺环酮获得不同的溶解模式。见实施例X。

[0046] 图8:根据本发明的固定剂量的临床前原型组合产品(佐米曲坦1mg CR内核基质片剂,带有丁螺环酮10mg IR外衣;0614/2012)的制造过程。见实施例XI。CR=受控释放;IR=即时释放。

[0047] 图9:组合配方的药代动力学分析。口服盐酸丁螺环酮(IR)/佐米曲坦(CR) 10mg/1mg组合产品(批号0612/2012)后,丁螺环酮和佐米曲坦在食蟹猴中的血浆浓度-时间曲线(平均值±sem(n=4))。见实施例XII。CR=受控释放;IR=即时释放。

具体实施方式

[0048] 本发明涉及血清素受体的激动剂(5-HT_{1A}激动剂和血清素5-HT_{1D}、5-HT_{1B}、5-HT_{1F}激动剂;即“曲坦”)的组合用于治疗运动障碍的用途,其中血清素受体的激动剂选自:5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}或“曲坦”和血清素5-HT_{1A}受体的激动剂以特别的顺序释放或给予,以获得最佳添加或协同作用的方式优化单独成分的效果。这会进一步提高效力或减少不良作用(即提高治疗指数)。通过以一方式给予“曲坦”,将获得有益效果,所述方式能够使“曲坦”在5-HT_{1A}受体的激动剂影响其分子靶标过程中和/或前和/或后在相关脑区域影响其分子靶标。延长释放过程将能够使“曲坦”在5-HT_{1A}激动剂影响其分子靶标前和/或过程中影响相关脑区域。通过连续调节相关脑区域,可以通过使用较低剂量的两种化合物,提高效力和减少不良作用。

[0049] 在本文背景中,对于本发明的目的,为获得在释放或给予5-HT_{1A}受体的激动剂之前和/或过程中给予5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂的效果,5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂在5-HT_{1A}激动剂即时释放过程中通过延长释放被释放。

[0050] 本发明提供了一种特殊的药物配方,其经设计以获得将5-HT_{1B}、D和F受体中的两

种或以上的受体的激动剂(由佐米曲坦例证)与5-HT_{1A}激动剂(由丁螺环酮例证)组合所具有的有益的协同作用;此外,出人意料地,还获得相继给予两种活性成分的额外有益效果,从而改善效力并降低不良作用的风险,提高了治疗指数。

[0051] 意图使用所确定的药物的有利组合治疗的运动障碍主要是慢性病症,其需要长期管理,并因此常为终身治疗。因此,为了确保患者最佳的配合性,开发出一种口服药物配方是十分有利的,例如固体剂型或片剂,这能够使给药容易-整体不需要注射,并特别地避免了时间上分开的注射(或吞食片剂)(例如在给予丁螺环酮前2-5小时给予佐米曲坦,并且两者均每天给予)。同样,佐米曲坦的峰剂量通过此特殊的配方得到避免,从而消除了潜在的安全问题,而丁螺环酮的峰剂量由于被佐米曲坦增效而保持较低,从而降低了发生血清素综合症的风险。

[0052] 血清素综合症是由5-HT_{1A}和5-HT_{2A}受体的激活增加导致的。血清素综合症的定义是,出现精神变化(mental change)、自主神经系统功能失常以及神经肌肉疾病(neuromuscular complaint)的一系列症状。病人可能出现困惑、焦虑不安、腹泻、出汗、寒战、高血压、高热、白细胞数增加、动作失调、反射显著增加、肌肉抽搐、震颤、极度僵直、癫痫甚至昏迷。变化的严重程度可从温和到致命。

[0053] 药物配方

[0054] 本发明公开的药物配方配制用于肠内给药,更特别地,口服给药。

[0055] 本发明的一个方面是提供一种药物配方,包含:

[0056] a. 包含活性药物成分的基质组分,所述活性药物成分为5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂;所述基质组分为所述活性药物成分提供了延长的释放,以及

[0057] b. 包含活性药物成分的组分,所述活性药物成分为5-HT_{1A}受体的激动剂,所述组分为所述活性药物成分提供即时释放。

[0058] 本发明药物配方因此包含两种组分;组分a.和组分b.,每种组分包含活性药物成分;其中组分a.包含i)5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,而组分b.包含ii)5-HT_{1A}受体的激动剂。

[0059] 本发明的药物配方因此经设计以不同地释放两种活性成分;基质组分a.为成分i)5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂提供了延长释放,而组分b.为成分ii)5-HT_{1A}受体的激动剂提供即时释放(作为基质或包衣)。

[0060] 时间-或受控释放技术(延长或持续释放)是用于药丸药片或胶囊以随时间缓慢溶解和释放药物的一种机制。延长释放片剂或胶囊的优势在于,比起即时释放配方,它们可以没那么频繁地服用,以及它们保持药物在血流中水平较稳定。

[0061] 可配制受控释放药物,使得活性成分包埋于不溶物质的基质中,使得溶解中的药物必须通过基质中的孔出去。有些药物被包围在基于聚合物的片剂内,片剂一侧具有激光钻出的孔,另一侧具有多孔膜。胃酸推动通过多孔膜,从而将药物推出激光钻的孔。随时间推移,全部药物剂量释放入系统中,同时聚合物容器保持完整,以稍后通过正常消化排出。在一些配方中,药物溶解到基质中,基质物理膨胀以形成胶,使药物可以通过胶的外表面出去。微囊化也产生复杂的溶解曲线;通过围绕内核包覆活性药物成分,并用不溶物质使其分层以形成微球,获得一致性和重现性更好的溶解速度-以一种方便的形式,可与其它即时释

放药物成分混合成例如任何两件式明胶胶囊。

[0062] 剂型是活性药物成分和非药物成分的混合物。本发明药物配方可以是一剂型，例如口服剂型。在一特定实施方式中，所述剂型是固体剂型，例如片剂。

[0063] 固体剂型(或固体形式制品)包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒。

[0064] 根据本发明，在同一固体剂型中，两种活性成分可在一个实施方式中组合以提供一种活性成分的受控释放以及另一活性成分的即时释放。

[0065] 片剂是包含活性物质和赋形剂的混合物的药物剂型，压成或压实成固体剂量。片剂使用简单方便。其以便携包装的方式提供了精确测定剂量的活性成分。制造过程和技术可为片剂提供特殊的性质，例如延长释放或快速溶解配方。

[0066] 在一种实施方式中，分别包含本发明的活性成分(i)和(ii)的两组分a.和b.以固体剂型或片剂提供，其中所述活性成分提供在片剂内分隔的空间或层。所述分隔的空间或层可以是本领域技术人员能想到的任何设计，例如内层是组分a.或b.，外层是组分b.或a.；或任何能够想到的双层形式，例如一层是组分a.或b.，另一层是组分b.或a.。

[0067] 在一种实施方式中，所述药物组合物是双层固体剂型或双层片剂。

[0068] 然后在一种实施方式中，提供了一种固体剂型，其包含：

[0069] a.提供5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂的延长释放的基质组分，以及

[0070] b.提供5-HT1A受体的激动剂的即时释放的组分，

[0071] 其中所述剂型在分隔的空间或层中包含基质组分a.和组分b.。

[0072] 在一个特定实施方式中，本发明的药物配方包含：

[0073] a.提供5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂的延长释放的内核基质，以及

[0074] b.提供5-HT1A受体的激动剂的即时释放的外部包衣。

[0075] 在一种实施方式中，本发明药物配方的组分a.和b.在一胶囊中一起提供。所述胶囊可包含组分a.和b.作为分开的颗粒或丸粒。

[0076] 因此，本发明提供了经设计以通过延长(或延迟、持续)释放过程缓慢释放化合物并通过即时释放过程释放5-HT1A受体的激动剂的配方(例如片剂)，所述化合物是5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂(或曲坦)。

[0077] 一种实施方式中的内核基质和外部包衣还包含一种或以上的赋形剂，如本文其它地方详细描述。

[0078] 在一优选的实施方式中，成分i)是曲坦，成分ii)是5-HT1A激动剂。在一优选的实施方式中，成分i)是曲坦，其选自：佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、依来曲坦、阿维曲坦、伊莫曲坦，成分ii)是5-HT1A激动剂，其选自：丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦。在一个特定实施方式中，成分i)是佐米曲坦，成分ii)是丁螺环酮。

[0079] 包含成分i)的基质组分a.经配制以通过受控的释放速度随时间释放活性成分(延长释放)，从而获得成分i)的缓慢恒定释放，从而获得稳定状态的情形，成分i)具有恒定的

血浆浓度。延长释放配方提供了化合物的稳定状态血浆浓度和更平坦的血浆浓度曲线,避免高的血浆峰浓度,与即时释放相比,提供了延长的暴露。

[0080] 包含成分 ii) 的组分 b. 经配制以通过即时释放过程释放活性成分,从而获得成分 ii) 的血浆峰浓度。5-HT_{1A}激动剂的即时释放过程可模拟单次给药,即以单次较大剂量的形式给予物质。这提供了5-HT_{1A}激动剂的峰剂量。

[0081] 组分 b. 在一种实施方式中可配制成位于内核基质上或在内核基质外侧的外部包衣,基本上覆盖内核基质。

[0082] 在一种实施方式中,组分 a. 和 b. 每种可配制成双层片剂中的分开的层。

[0083] 本发明药物配方设计,剂型或片剂使组分 i) 以低连续血浆水平存在,从而不断地在相关脑区域中影响其分子靶标,从而组分 i) 存在并准备好在组分 ii) 5-HT_{1A}激动剂释放时增加后者的作用以获得其血浆峰水平,所述组分 i) 是5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂。因此,治疗比通过使用较低剂量的两种化合物的每种(协同)以及避免成分 i) 的峰暴露而优化。

[0084] 首次给予本发明的片剂(图4B中的“剂量1”)将提供成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂的血浆峰浓度,而成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂的血浆水平更缓慢地升到血浆中低的稳定状态水平。因此,通过“模拟”连续给予成分 i) 和 ii), 提供多个剂量会获得两种活性成分的最佳协同作用。

[0085] 因此,在成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂即时释放过程中和/或之后,成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂通过延长释放而释放。

[0086] 术语“即时释放”是指药物配方(例如片剂或胶囊)能够在短时间内(通常在小于30分钟内)释放活性成分。

[0087] 术语“延长释放”是指片剂或胶囊在一段时间上以持续受控的释放速度释放活性成分。通常,延长释放片剂和胶囊在4小时,例如8小时,例如12小时,例如16小时,例如24小时的时间段内释放它们的全部或大部分活性成分。

[0088] 活性成分

[0089] 本发明药物配方包含两种活性成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,以及 ii) 5-HT_{1A}激动剂。

[0090] 成分 i)

[0091] 在一种实施方式中,成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂是选自5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体的两种或三种血清素受体的激动剂。因此,成分 i) 可以是5-HT_{1B}受体和5-HT_{1D}受体的组合的激动剂,或5-HT_{1B}受体和5-HT_{1F}受体的组合的激动剂,或5-HT_{1D}受体和5-HT_{1F}受体的组合的激动剂,或5-HT_{1B}受体、5-HT_{1D}受体和5-HT_{1F}受体的组合的激动剂。在一种实施方式中,所述成分 i) 还是5-HT_{1A}受体的激动剂(全部或部分)。

[0092] 确定为成分 i) 的激动剂对于两种或以上的血清素受体中的每种受体具有不同的亲和力和/或受体激活效力,其中亲和力指的是配体及其受体之间的分子间作用力的数量和大小,以及配体在其受体的结合位点上的停留时间,而受体激活效力指的是化合物结合到目标受体时,产生的生物反应的能力以及这种反应的量级。这种亲和力及受体激活效力的不同可以通过本技术领域常规的受体结合/激活研究进行确定,例如,通过刺激^[35S]-GTP

γ S结合到细胞表达的一个或数个类型的如本文所述的5-HT₁受体,或结合到组织表达的不同类型的5-HT受体,得到EC₅₀和E_{max}值。相对于具有较低亲和力的化合物,高亲和力表示需要较低的化合物浓度就能结合50%的受体;相对于具有较低亲和力和/或受体激活效力(较高的EC₅₀值)的化合物,高受体激活效力表示需要较低的化合物浓度就能获得50%的受体激活反应(低EC₅₀值)。本发明的5-HT₁受体的激动剂化合物的受体激活效力还可以p(A₅₀)值来测量,其为确定激动剂的受体激活效力的常规方法。

[0093] 在一种实施方式中,5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或三种受体的组合的激动剂,对5-HT_{1D}受体比对5-HT_{1B}受体具有更高的亲和力和/或受体活化效力,或者该组合对5-HT_{1D}受体比对5-HT_{1B}受体和5-HT_{1F}受体具有更高的亲和力和/或受体活化效力。

[0094] 已经开发出某些混合的5-HT_{1B}/5-HT_{1D}受体的激动剂,并且5-HT_{1B}/5-HT_{1D}受体的激动剂的一亚群(subgroup)共同地被称为“曲坦”。已经开发出曲坦类用作治疗偏头痛的药物,并且被使用用于治疗超过十年。除了它们对5-HT_{1B}和5-HT_{1D}受体的作用,一些“曲坦”结合并激活5-HT_{1F}受体和其它5-HT受体。

[0095] 成分i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂可选自:佐米曲坦((S)-4-({3-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡啶-5-基}甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮)、利扎曲坦(N,N-二甲基-2-[5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-吡啶-3-基]乙胺)、舒马曲坦(1-[3-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡啶-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺)、那拉曲坦(N-甲基-2-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基]乙磺酰胺)、阿莫曲坦(N,N-二甲基-2-[5-(吡咯烷-1-基磺酰基甲基)-1H-吡啶-3-基]-乙胺)、夫罗曲坦((+)-(R)-3-甲氨基-6-甲酰胺基-1,2,3,4-四氢吡啶)以及依来曲坦((R)-3-[-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(2-苯基磺酰基)-1H-吡啶)或它们的药学上可接受的衍生物。

[0096] 因此,在一个优选的实施方式中,成分i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂是一“曲坦”。在一个实施方式中,所述曲坦选自:佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、阿维曲坦、伊莫曲坦和依来曲坦,以及它们的药学上可接受的衍生物。

[0097] 在一个特定的实施方式中,所述曲坦是佐米曲坦、利扎曲坦、夫罗曲坦、依来曲坦或那拉曲坦。

[0098] 佐米曲坦、利扎曲坦、那拉曲坦、依来曲坦是5-HT_{1D}、B和A的完全激动剂以及5-HT_{1B}的部分激动剂。

[0099] 成分ii)

[0100] 成分ii) 5-HT_{1A}激动剂可选自:丁螺环酮(8[4-(4-噻啶-2-基哌嗪-1-基)丁基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮)、坦度螺酮((1R,2R,6S,7S)-4-{4[4-(噻啶-2-基)哌嗪-1-基]丁基}-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸烷-3,5-二酮)、吉吡隆(4,4-二甲基-1-[4-(4-噻啶-2-基哌嗪-1-基)丁基]哌啶-2,6-二酮)、阿奈螺酮((+)-4-二氢-2H-色烯-3-基]-丙氨基)丁基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮)、比螺酮(8[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷-2-基甲基氨基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮)、伊沙匹隆(9,9-二氧化-8[4-(4-噻啶-2-基哌嗪-1-基)丁基]-9 λ 6硫杂-8-氮杂双环[4.3.0]壬-1,3,5-三烯-7-酮)、哌罗匹隆((3aR,7aS)-2-{4[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]丁基}-六氢-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮)、贝非拉醇(F-13640)(3-氯-4-氟苯基-[4-氟-4-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基氨基]甲基)

哌啶-1-基]甲酮、瑞品坦((R)-(-)-2-[4-[(苯并二氢吡喃-2-基甲基)-氨基]-丁基]-1,1-二氧代-苯并[d]异噻唑酮)、吡氯佐坦(3-氯-4-[4-[4-(2-吡啶基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]丁基]-1,4-苯并氧氮杂-5(4H)-酮)、奥莫佐坦(5(3-[(2S)-1,4-苯并二恶烷-2-基甲基)氨基]丙氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯)、氟辛克生(4-氟-N-[2-[4-[(3S)-3-(羟甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷-8-基]哌嗪-1-基]乙基]苯甲酰胺)、氟班色林(1-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮)和沙立佐坦(EMD-128,130)(1-[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基]-N-([5(4-氟苯基)吡啶-3-基]甲基)甲胺),或它们的药学上可接受的衍生物。

[0101] 因此,在一个优选地实施方式中,成分ii)5-HT_{1A}激动剂选自:丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦,以及它们的药学上可接受的衍生物。

[0102] 在一个特定的实施方式中,所述5-HT_{1A}激动剂是丁螺环酮、坦度螺酮或吉吡隆。在另一个特定的实施方式中,所述5-HT_{1A}激动剂是丁螺环酮或坦度螺酮。在另一个特定的实施方式中,所述5-HT_{1A}激动剂是丁螺环酮。

[0103] 在一个优选的实施方式中,5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂是佐米曲坦,5-HT_{1A}激动剂是丁螺环酮。

[0104] 给药和剂量

[0105] 本发明药物配方包括组合的协同作用,其能够以较低剂量的5-HT₁激动剂治疗运动障碍,降低了用高剂量5-HT₁激动剂治疗的不良作用的风险。

[0106] 根据本发明,在需要治疗时,给个体施用药物学上有效剂量的5-HT₁激动剂。本发明化合物的治疗有效量指的是针对既定疾病或运动障碍及其并发症的足够治愈、防止、降低风险、缓解或部分地控制临床症状的剂量。对特定治疗目的有效的量取决于运动障碍的严重程度和类型,以及患者的重量和总体状态。

[0107] 本发明特殊配方片剂可每天给予一或数次,例如每天1-8次,例如每天1-6次,例如每天1-5次,例如每天1-4次,例如每天1-3次,例如每天1-2次,例如每天2-4次,例如每天2-3次。在一特定实施方式中,该配方或片剂每天给予一次,例如一天两次,例如一天3次,例如一天4次,例如一天5次,例如一天6次。

[0108] 给药可在有限时间内发生,例如1或2天至7天,例如7天至14天,例如14天至一个月,例如一个与至数个月(2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月);或者给药可以是长期的,治疗从诊断开始可以是长期的,例如贯穿个体一生,或长至个体能从中受益,即存在运动障碍或发生运动障碍的风险提高时,例如在用L-DOPA或其它药物例如抗精神病药物、抗抑郁药、抗呕吐药进行治疗的过程中,或在停用某些导致运动障碍的药物过程中。

[0109] 在一种实施方式中,给予该药物配方,直至出现运动障碍,或直至运动障碍发生的风险提高。

[0110] 本发明药物配方的给药可对个体在治疗的不同时间点给予。治疗可在一个连续的时间段完成,或中间带有间隔的时间段内完成,其中给药被暂停、减少或改变。这个治疗时间段或不治疗时间段长度可以不同,并可从1天到60天,例如1-3天、3-6天、6-8天、8-14天、14-21天、21-30天、30-42天、42-49天或49-60天。

[0111] 优化本发明药物配方中每种活性成分(即成分i)5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中

的两种或两种以上受体的激动剂和成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂) 的浓度以获得每种药物的合适剂量。

[0112] 在本发明的药物组合物中,该组合物在一个实施方式中包含成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,其量为0.01-100mg每剂量;例如大约0.01,0.05,0.1,0.5,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,50或100mg活性成分每剂量。类似地,所述药物组合物总是还包含成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂,在一个实施方式中其量为0.01-100mg每剂量;例如大约0.01,0.05,0.5,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,50或100mg活性成分每剂量。剂量可指剂型、片剂或胶囊。

[0113] 在另一个实施方式中,成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂和成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂存在于配方中,每种量为0.01-0.05mg,例如0.05-0.1mg,例如0.1-0.5mg,例如0.5-1mg,例如1-2mg,例如2-3mg,例如3-4mg,例如4-5mg,例如5-7.5mg,例如7.5-10mg,例如10-15mg,例如15-20mg,例如20-30mg,例如30-40mg活性成分每剂量。

[0114] 在一个特定的实施方式中,药物组合物中成分 i) 的量为大约1mg,药物组合物中成分 ii) 的量为大约10mg,其中成分 i) 是曲坦例如佐米曲坦,成分 ii) 是5-HT_{1A}激动剂例如丁螺环酮。

[0115] 成分 i) 和成分 ii) 的每种期望的剂量在0.001-100mg/kg体重范围内,例如0.001-0.005mg/kg,例如0.005to 0.01mg/kg,例如0.01-0.05mg/kg,例如0.05-0.1mg/kg,例如0.1-0.5mg/kg,例如0.5-1.0mg/kg,例如1-2mg/kg,例如2-5mg/kg,例如5-10mg/kg,例如10-15mg/kg,例如15-20mg/kg,例如20-30mg/kg,例如30-40mg/kg,例如50-75mg/kg,例如75-100mg/kg体重。

[0116] 在一个特定的实施方式中,成分 i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂的剂量为0.001-10mg/kg体重,例如0.001-5mg/kg体重,例如0.01-1mg/kg体重。

[0117] 在一个特定的实施方式中,成分 ii) 5-HT_{1A}激动剂的剂量为0.01-10mg/kg体重,例如0.01-5mg/kg体重,例如0.1-1mg/kg体重。

[0118] 药物配方-赋形剂

[0119] 本发明药物配方或固定剂量组合产品包含本文其它地方详细说明书的活性药物成分(API),以及一种或多种赋形剂。

[0120] 赋形剂通常是与药物的活性成分(API)配制的无药理活性物质。赋形剂常用以使包含有效活性成分的配方体积增大(因此常称为“膨胀剂”、“填料”或“稀释剂”),以在产生一剂型时方便准确地配制药物物质。

[0121] 在一个实施方式中,本发明药物配方包含一种或多种赋形剂。所述一种或多种赋形剂可充当固体媒介、稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助流剂、悬浮剂、粘合剂、填料、防腐剂、抗粘着剂、润湿剂、片剂崩解剂、吸附剂,和/或包囊/包衣材料。

[0122] 本发明药物配方包含至少一种赋形剂以获得合适的配方例如分别具有期望的ER(延长释放)和IR(即时释放)特征的口服剂型。

[0123] 在一个实施方式中,本发明药物配方包含至少一种类型的羟丙基甲基纤维素(HPMC),也称为羟丙甲纤维素。HPMC在口服片剂和胶囊配方中用作赋形剂,其中,按照等级,

其用作受控释放剂或控制释放的赋形剂,以延迟药用化合物释放到消化道内。其还用作粘合剂和片剂包衣的组分。

[0124] 如其它地方详细说明的,本发明药物配方或片剂包含基质组分a.,其包含5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,例如曲坦,例如佐米曲坦,以及包含组分b.,其包含5-HT1A激动剂,例如丁螺环酮。

[0125] 基质组分a.经配制通过受控释放过程或速度,即通过延长释放而释放活性成分(成分i)),而组分b.经配制用于即时释放活性成分(成分ii))。

[0126] 在一个实施方式中,基质组分a.是内核基质,组分b.是外包衣。

[0127] 在一个实施方式中,基质组分a.是双层剂型或片剂的成分或基质,组分b.是同一双层剂型或片剂的另一成分或基质。

[0128] 基质组分a.

[0129] 在一个实施方式中,基质组分a.包含5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂以及一种或多种控制释放的赋形剂,以及可选的一种或多种其它的赋形剂例如填料、粘合剂和润滑剂。

[0130] 控制释放的赋形剂可以是本领域技术人员已知的任何控制释放的赋形剂。在一个实施方式中,控制释放的赋形剂(或试剂)可选自:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、甘油棕榈酸酯、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、瓜尔胶、聚乙烯醇、藻酸盐、黄原胶、巴西棕榈蜡、黄蜡、白蜡、玉米醇溶蛋白、角叉菜胶、卡波姆和琼脂。

[0131] 在一个实施方式中,基质组分a.还包含填料,例如选自以下的填料:碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、可压缩糖、葡聚糖结合剂(dextrate)、糊精、右旋糖、乙基纤维素、果糖、异麦芽酮糖、乳糖醇、乳糖、甘露糖醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、微晶纤维素(MCC)、聚右旋糖、藻酸钠、山梨糖醇、滑石和木糖醇。

[0132] 在一个实施方式中,基质组分a.还包含粘结剂,例如选自以下的粘结剂:阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、壳聚糖、共聚维酮、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙基纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚葡萄糖、聚氧化乙烯、聚维酮、藻酸钠、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉和麦芽糖糊精。

[0133] 在一个实施方式中,基质组分a.还包含润滑剂,例如选自以下的润滑剂:硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、棕榈酸、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石粉、二氧化硅、硬脂酸和硬脂酸锌。

[0134] 本领域技术人员已知的适用于本发明目的的任何其它赋形剂被视为包含在本发明中。

[0135] 不同等级的HPMC在例如粘度方面具有不同的特征。因此,不同的HPMC对包埋的API的释放速度具有不同的影响。同样,配方中HPMC的量、配方压成片剂的硬度或程度,以及任何可能的包衣,都会潜在地影响API的释放率。释放率可通过评估产生的颗粒或批次的溶出曲线而确定。通过体外-体内相关性(IVIVC),由溶解测试试验产生的体外药物溶解数据可与体内药代动力学数据相关。存在数种溶解装置。

[0136] 在一个实施方式中,基质组分a.包含一种或多种赋形剂。在一个实施方式中,基质组分a.包含赋形剂羟丙基甲基纤维素(HPMC)和微晶纤维素(MCC)中的一种或两种。

[0137] 在一个特定的实施方式中,基质组分a.包含一种或多种(例如2或3)类型的HPMC。在一个实施方式中,所述HPMC选自Methocel K100和Methocel E4M,优选包含Methocel E4M(Methocel E4M Premium)。基质组分a.因此可包含Methocel K100和/或Methocel E4M。

[0138] 在一个实施方式中,基质组分a.的控制释放的赋形剂例如HPMC以20-50%的量存在,例如20-50%,例如25-30%,例如30-35%,例如35-40%,例如40-45%,例如45-50%(仅相对于基质组分a.的总含量-不包括包衣)。在一个特定的实施方式中,控制释放的赋形剂例如HPMC以20-40%的量存在,例如25-35%,例如大约30%。

[0139] 在一个特定的实施方式中,包含组分a.的基质包含两种控制释放的赋形剂。在一个特定的实施方式中,HPMC与微晶纤维素(MCC)混合以获得MCC/HPMC基质。MCC在一个特定的实施方式中是Avicel PH 101。在一个实施方式中,第二赋形剂例如MCC以50-80%的量存在,例如50-60%,例如60-65%,例如65-70%,例如70-80%(仅相对于基质组分a.的总含量-不包括包衣)。在一个特定的实施方式中,MCC的量为大约65%,例如65%减去构成API例如佐米曲坦的百分数。

[0140] 此外,在一个实施方式中,基质组分a.包含滑石粉;一种由水合硅酸镁构成的矿物,化学式为 $H_2Mg_3(SiO_3)_4$ 或 $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ 。滑石粉在基质组分a.中的量为1-10%,例如1-2%,例如2-3%,例如3-4%,例如4-5%,例如5-6%,例如6-7%,例如7-8%,例如8-9%,例如9-10%(仅相对于内核基质的总含量-不包括包衣)。优选地,滑石粉占基质组分a.的大约5%。

[0141] 在一个实施方式中,基质组分a.压成片剂,硬度是40-80N,例如40-45N,例如45-50N,例如50-55N,例如55-60N,例如60-65N,例如65-70N,例如70-75N,例如75-80N。在一个优选的实施方式中,片剂硬度是大约60N。

[0142] 对于本发明的目的,配制基质组分a.的组成,以优化药物释放速度(不太慢也不太快)并获得高于70%的API最大释放,优选高于80%或高于85%,例如80-85%,例如85-90%,例如大约90%。

[0143] 优选地,在一个实施方式中,所述内核基质提供了5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂在12小时后至少80-90%的释放。

[0144] 组成b.

[0145] 在一个实施方式中,组成b.包含5-HT1A激动剂和一种或多种赋形剂,例如一种或多种成膜赋形剂、粘合剂、填料、崩解剂或润滑剂。

[0146] 成膜赋形剂可以是本领域技术人员已知的任何成膜赋形剂。在一个实施方式中,成膜赋形剂(或试剂)可选自:羟丙基甲基纤维素(HPMC),甲基纤维素,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯,羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯,壳聚糖,共聚维酮,乙基纤维素,明胶,醋酸纤维素,聚甲基丙烯酸酯,聚乙烯醇和藻酸盐。

[0147] 在一个实施方式中,基质组分b.还包含填料,例如选自以下的填料:碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、可压缩糖、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、果糖、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、甘露糖醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、微晶纤维素(MCC)、聚右旋糖、藻酸钠、山梨糖醇、滑石和木糖醇。

[0148] 在一个实施方式中,基质组分b.还包含粘结剂,例如选自以下的粘结剂:阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、壳聚糖、共聚维酮、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚葡萄糖、聚氧化乙烯、聚维酮、藻酸钠、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、麦芽糖糊精和合成聚合物例如PVP(聚乙烯吡咯烷酮)和PEG(聚乙二醇)。

[0149] 在一个实施方式中,基质组分b.还包含崩解剂,例如选自以下的崩解剂:藻酸,藻酸钙,藻酸钠,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,瓜尔胶,羟丙基纤维素,硅酸镁铝,甲基纤维素,微晶纤维素(MCC),波拉克林钾,聚维酮,淀粉钠,羟乙酸淀粉或预胶化淀粉。

[0150] 在一个实施方式中,基质组分b.还包含润滑剂,例如选自以下的润滑剂:硬脂酸钙、胶体二氧化硅(colloidal silicon dioxide)、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、棕榈酸、聚乙二醇、二氧化硅、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌。

[0151] 在一个实施方式中,组成b.包含HPMC和5HT_{1A}激动剂,例如丁螺环酮。在一个特定的实施方式中,HPMC是Pharmacoat 603。在一个实施方式中,施加HPMC以占剂型(组分a.和b.)总含量的大约3%,例如0.1-10%,例如0.1-1%,例如1-2%,例如2-3%,例如3-4%,例如4-5%,例如5-6%,例如6-7%,例如7-8%,例如8-9%,例如9-10%。

[0152] 在一个实施方式中,组分b.的赋形剂,例如HPMC,占组分b.总含量的20-50%,例如20-30%、30-40%、40-50%。

[0153] 在一个实施方式中,组分b.是包衣,例如组分a.的内核基质上的包衣。所述包衣可通过本领域技术人员已知的任何类型的涂覆或喷涂施加。

[0154] 在一个实施方式中,组分b.还可以是基质形式,例如具有即时释放特性的固体基质。这些配方对本领域技术人员来说都是已知的。

[0155] 药物配方-组成

[0156] 在一个实施方式中,本发明提供了一种药物配方,包含:

[0157] a. 提供活性药物成分延长释放特性的基质组分,所述活性药物成分为5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,

[0158] 其中所述基质包含至少一种控制释放的赋形剂以及5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,或由其构成。

[0159] b. 带有活性药物成分即时释放特性的组分,所述活性药物成分为5-HT_{1A}受体的激动剂,

[0160] 其中所述组分包含至少一种赋形剂例如成膜赋形剂以及5-HT_{1A}受体的激动剂,或由其构成。

[0161] 在一个实施方式中,本发明提供了一种药物配方,包含:

[0162] a. 提供活性药物成分延长释放特性的基质组分,所述活性药物成分为5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上受体的激动剂,

[0163] 其中所述基质包含至少一种HPMC例如Methocel E4M和/或Methocel K100、一种或多种MCC例如Avice1 PH 101、滑石粉和5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或两种以上

受体的激动剂,或由其构成。

[0164] b. 带有活性药物成分即时释放特性的组成,所述活性药物成分为5-HT_{1A}受体的激动剂,

[0165] 其中所述组分包含至少一种HPMC例如Pharmacoat 603以及5-HT_{1A}受体的激动剂,或由其构成。

[0166] 在一个特定的实施方式中,所述基质组分a.的形式是内核,所述组分b.的形式是外包衣。

[0167] 在一个特定的实施方式中,包含组分a.和b.的本发明药物配方包含或由以下构成:

[0168] a. 20-40%HPMC,例如Methocel E4M和/或Methocel K100,

[0169] b. 50-70%MCC,例如Avicel PH 101,

[0170] c. 1-10%滑石粉,

[0171] d. 0.1-10%5-HT_{1B},5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或以上受体的激动剂,优选选自以下的曲坦:佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、和依来曲坦,

[0172] e. 1-20%5-HT_{1A}受体的激动剂,优选选自:丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦,

[0173] f. 0.1-10%HPMC,例如Pharmacoat 603,

[0174] 其中组成a.,b.,c.和d.包含在基质组分a.中,组成e.和f.包含在组分b.中。

[0175] 在这方面,构成是指基本构成。

[0176] 在另一个实施方式中,包含组分a.和b.的本发明药物配方包含或由以下构成:

[0177] a. 25-35%HPMC,例如Methocel E4M和/或Methocel K100

[0178] b. 55-65%MCC,例如Avicel PH 101

[0179] c. 4-6%滑石粉,

[0180] d. 0.5-1%5-HT_{1B},5-HT_{1D}和5-HT_{1F}受体中的两种或以上受体的激动剂,优选选自以下的曲坦:佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦、和依来曲坦,

[0181] e. 5-10%5-HT_{1A}受体的激动剂,优选选自:丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦,

[0182] f. 1-5%HPMC,例如Pharmacoat 603,

[0183] 其中成分a.,b.,c.和d.包含在基质组分a.中,成分e.和f.包含在组分b.中。

[0184] 在一个特定的实施方式中,包含组分a.和b.的本发明药物配方基本上或实质上包含或由以下构成:

[0185] a. 27.24%HPMC,例如Methocel E4M

[0186] b. 58.42%MCC,例如Avicel PH 101

[0187] c. 4.54%滑石粉

[0188] d. 0.61%佐米曲坦

[0189] e. 6.12%丁螺环酮

- [0190] f. 3.06% HPMC, 例如Pharmacoat 603。
- [0191] 在一个特定的实施方式中, 包含组分a. 和b. 的本发明药物配方具有大约165.69mg 的重量, 并基本上或实质上包含或由以下构成:
- [0192] a. 45.14mg的HPMC, 例如Methocel E4M
- [0193] b. 96.80mg的MCC, 例如Avicel PH 101
- [0194] c. 7.52mg滑石粉
- [0195] d. 1mg佐米曲坦
- [0196] e. 10.15mg丁螺环酮
- [0197] f. 5.07mg的HPMC, 例如Pharmacoat 603。
- [0198] 在一个实施方式中, 药物配方的基质组分a. 包含或由以下构成:
- [0199] a. 10-50%, 例如20-40%的HPMC, 例如Methocel E4M和/或Methocel K100
- [0200] b. 40-80%, 例如55-75%的MCC, 例如Avicel PH 101
- [0201] c. 1-10%, 例如2-8%的滑石粉
- [0202] g. 0.1-5%, 例如0.5-2%的5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂, 优选选自以下的曲坦: 佐米曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦和依来曲坦。
- [0203] 在一个特定的实施方式中, 药物配方的基质组分a. 包含或基本或本质上由以下构成:
- [0204] a. 30% HPMC, 例如Methocel E4M和/或Methocel K100
- [0205] b. 64.33% MCC, 例如Avicel PH 101
- [0206] c. 5% 滑石粉
- [0207] d. 0.67% 佐米曲坦
- [0208] 在一个特定的实施方式中, 药物配方的基质组分a. 具有150mg的总重量, 并包含或基本或本质上由以下构成:
- [0209] a. 45mg的HPMC, 例如Methocel E4M和/或Methocel K100
- [0210] b. 96.5mg的MCC, 例如Avicel PH 101
- [0211] c. 7.5mg滑石粉
- [0212] d. 1mg佐米曲坦
- [0213] 在一个实施方式中, 药物配方的组分b. 包含或由以下构成:
- [0214] a. 25-40%的HPMC, 例如Pharmacoat 603
- [0215] b. 60-75%的5-HT1A受体的激动剂, 优选选自: 丁螺环酮、坦度螺酮、吉吡隆、阿奈螺酮、比螺酮、伊沙匹隆、哌罗匹隆、贝非拉醇、瑞品坦、吡氯佐坦、奥莫佐坦、氟辛克生、氟班色林和沙立佐坦。
- [0216] 在一个特定的实施方式中, 药物配方的基质组分b. 包含或基本或本质上由以下构成:
- [0217] a. 5mg的HPMC, 例如Pharmacoat 603
- [0218] b. 10mg丁螺环酮。
- [0219] 制备方法
- [0220] 本发明提供了制备此处定义的药物组合物的方法。在一个实施方式中, 本发明药

物配方包含内核基质和外部包衣,并通过包含以下步骤的方法制备:

[0221] 1) 通过混合 (MCC和HPMC) 和 (HPMC和5-HT1B、5-HT1D和5-HT1F受体中的两种或两种以上受体的激动剂,如佐米曲坦) 制备颗粒,

[0222] 2) 将步骤1) 的颗粒与滑石粉共混,

[0223] 3) 将步骤2) 的滑石粉颗粒压成基质片剂,

[0224] 4) 用 (HPMC和5-HT1A受体的激动剂例如丁螺环酮) 的溶液涂覆步骤3) 的基质片剂, 以及

[0225] 5) 干燥步骤4) 中的经涂覆的基质片剂。

[0226] 图8可见具体为内核ER (延长释放) 基质和外部包衣IR (即时释放) 的配方的制造过程。

[0227] 制造包含组分a. 和b. 的颗粒或丸粒的胶囊对本领域技术人员来说是已知的。

[0228] 其它活性成分

[0229] 本发明的配方或片剂可结合或包括一种或两种其它活性成分,其被理解为其它治疗化合物(活性药物成分)或其药学上可接受的衍生物。

[0230] 根据本发明,其它活性成分可以是一种或多种选自以下的试剂:增加突触间隙中多巴胺浓度的试剂、多巴胺、L-DOPA (例如左旋多巴) 或多巴胺受体激动剂,或它们的衍生物。因此,根据本发明,其它活性成分包括多巴胺受体激动剂,例如溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿扑吗啡、麦角乙脞和它们的衍生物。

[0231] 其它活性成分还可选自以下化合物:缓解PD症状或用于治疗PD的化合物,例如L-DOPA (或其它多巴胺前药) 转换成多巴胺的周围抑制剂,例如羧酶抑制剂如卡比多巴或苄丝肼,或NMDA拮抗剂如金刚烷胺 (Symmetrel), 儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 抑制剂如托卡朋和恩他卡朋,MAO-B抑制剂如司来吉兰和雷沙吉兰,血清素受体调节剂,kappa阿片受体激动剂如TRK-820 ((E)-N-[17-环丙基甲基]-4,5 α -环氧-3,14-二羟基吗啡-6 β -基]-3-(呋喃-3-基)-N-甲基-2-丙烯酰胺单盐酸盐), GABA调节剂,神经细胞钾离子通道的调节剂如氟吡汀和瑞替加滨,以及谷氨酸受体调节剂。

[0232] 在本发明的一优选实施方式中,其它活性成分是多巴胺前药,例如L-DOPA或其药学上可接受的衍生物。因此,在一个优选的实施方式中,L-DOPA与片剂一起使用,所述片剂包含成分i) 和ii), 例如佐米曲坦和丁螺环酮。

[0233] 在本发明的一个实施方式中,化合物或药物组合物可与两种或以上其它活性成分组合。这样的两种其它活性成分可以是L-DOPA与羧酶抑制剂组合。因此,在本发明的一实施方式中,所述两种或以上其它活性成分包括L-DOPA和卡比多巴,或L-DOPA和苄丝肼。

[0234] 在另一个实施方式中,这样的两种其它活性成分是L-DOPA与COMT抑制剂组合,其中,所述COMT抑制剂可以是托卡朋或恩他卡朋。

[0235] 根据本发明所述的其它活性成分,还可包括在相同的配方如L-DOPA/苄丝肼配方息宁、parcopa、美多巴,或L-DOPA/COMT抑制剂配方例如斯达力沃 (stalevo)。

[0236] 在一个特定实施方式中,包含其它活性成分的本发明药物配方经设计通过延长释放过程缓慢释放“曲坦”,而5-HT1A激动剂在相同时间释放或在第二活性成分(例如L-DOPA) 释放前释放。

[0237] 在一个实施方式中,其它活性成分可存在于还包含5-HT1A激动剂的即时释放成分

(组分b.)中,或可以在单独的组件或层中,例如额外的包衣。在另一个实施方式中,其它活性成分存在于药物配方的延长释放成分(基质组分a.)中。

[0238] 在一个特定实施方式中,本发明药物配方与单独的L-DOPA或L-DOPA/苄丝肼制备物同时或相继给药。在一个特定实施方式中,所述药物配方在用单独的L-DOPA或L-DOPA/苄丝肼制备物治疗之前或同时给药。

[0239] 成套用品

[0240] 本发明还提供对此处描述的运动障碍的治疗有用的成套用品。

[0241] 根据本发明的成套用品包括如此处定义的所述药物配方,用于治疗、预防或缓解运动障碍。根据本发明的成套用品能够使此处描述的特殊配方和一种或多种额外活性成分同时、相继或分开地给药。

[0242] 本发明的一优选实施方式中,由本发明提供的成套用品中的额外活性成分是多巴胺前药,例如L-DOPA。

[0243] 运动障碍

[0244] 本发明涉及能够用于改善运动障碍的治疗的药物配方,所述运动障碍例如与改变的或受损的突触多巴胺水平有关的运动障碍。

[0245] 在一个实施方式中,本发明的运动障碍选自:帕金森病,与帕金森病相关的运动障碍,如运动迟缓,运动不能和异动症,L-DOPA引起的异动症,迟发性异动症,共济失调,静坐不能,肌张力障碍,特发性震颤,亨廷顿氏病,肌阵挛,Rett综合症,抽动秽语综合征,威尔逊氏病,异动症,舞蹈病,马查多-约瑟夫病,不宁腿综合症,痉挛性斜颈,geniospasm或相关的运动障碍。

[0246] 根据本发明,所述运动障碍还与精神病药物的使用、特发性疾病、遗传功能障碍、感染或其它导致基底神经节功能失调和/或导致突触多巴胺水平改变的病症相关。

[0247] 帕金森病与肌肉强直、震颤、姿势异常、步态异常、身体运动的减慢(动作迟缓)以及在极端的例子中身体运动的丧失(运动不能)相关。PD是由于黑质致密部中多巴胺能神经元的退化和死亡导致的,并且引起多巴胺神经传递的功能失调。

[0248] 在本发明的一个特定实施方式中,运动障碍是帕金森病或相关的运动障碍运动不能、异动症和运动迟缓,或与帕金森病相关的运动障碍例如L-DOPA引起的异动症。在本发明的一个优选实施例中,所述运动障碍是迟发性异动症。

[0249] 在本发明的另一个实施例中,所述运动障碍是由以下药物治疗引起或与以下药物治疗相关的:抗精神病药如氟哌啶醇、氟哌利多、匹莫齐特、三氟拉嗪、阿米舒必利、利培酮、阿立哌唑、阿塞那平和珠氯噻醇,抗抑郁剂如氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛和曲唑酮,止吐药如多巴胺阻断剂,例如甲氧氯普胺(胃复安)和普鲁氯哌嗪(康帕嗪)。

[0250] 本发明的又一个实施方式中,所述运动障碍由于停止使用阿片类、巴比妥类、可卡因、苯二氮卓类、酒精或安非他命引起的,或与它们相关。

[0251] 本发明的一个方面是提供如本文定义的药物配方,用于治疗运动障碍的方法中。

[0252] 本发明的一个方面是提供如本文定义的药物配方,用于制备治疗运动障碍的药物。

[0253] 在一个实施方式中,如本文所定义的用于治疗运动障碍的方法中的药物配方对需要其的个体给药。

[0254] 此处提到需要的“个体”是可得益于根据本发明的化合物或药物组合物的给药的个体。这种个体可能患有运动障碍或具有患运动障碍的风险。所述个体可以是任何人,男性或女性、婴幼儿、中年或老年人。个体中待治疗或防止的运动障碍可能与个体的年龄、个体的健康状况、用于治疗个体而使用的药物,以及个体是否具有患有个体运动障碍或诱导运动障碍的疾病或障碍的病史有关。

[0255] 实施例

[0256] 实施例I

[0257] 以下描述的6-OHDA大鼠模型用于评估5-HT₁激动剂对帕金森病相关的运动障碍和LID的治疗。6-OHDA大鼠模型用在W02012/048710中以表明关节内佐米曲坦和丁螺环酮的协同作用,以及用在PCT/DK2012/050190中以进一步表明在给予丁螺环酮前给予佐米曲坦的额外积极效果。

[0258] 现在的实施例1被纳入以表明在给予丁螺环酮之前通过注射相继给予佐米曲坦的额外积极效果。

[0259] 6-OHDA大鼠模型

[0260] 6-OHDA (6-羟基多巴胺) 是一种神经毒素,其选择性地杀死多巴胺能神经元和去甲肾上腺素能神经元,并引起脑中多巴胺水平的降低。将L-DOPA给药到6-OHDA单侧损毁大鼠诱导异常的自主运动(AIMs)。这些是轴向的,肢体和口腔的运动,仅发生在损毁同侧的身体侧上。AIM大鼠模型被证明是有用的,因为它们对许多被证明能抑制人的异动症(包括PD)的药物有反应。

[0261] 测试过程:

[0262] 动物:90只实验正常的、雄性Sprague-Dawley大鼠,体重200-250g,来自上海SLAC有限公司,在行为测试前至少1周到达实验室。大鼠被分组放置,n=2只/笼。动物可以自由采食标准啮齿动物饲料和水。动物的放置室和测试室保持在受控环境条件下,并且相互距离很近。动物放置室执行12小时明暗周期,6:00AM开灯,并维持在70°F/21°C(范围:68-72°F/20-22°C),湿度范围是20-40%。测试室保持在68-72°F,湿度范围20-40%。

[0263] 通过在上升(ascending)黑质纹状体通路中单侧注射6-OHDA来进行多巴胺去神经损毁(DA-denervating lesions)。使用40mg/kg(i.p.)戊巴比妥钠麻醉大鼠,并放置在立体定位框架中。在以下相对于前囟和硬脑膜表面的坐标系(mm为单位)中,6-OHDA注射到右边的上升多巴胺束中:(1)门齿板(toothbar)位置-2.3,A=-4.4,L=1.2,V=7.8(7.5μg 6-OHDA),(2)门齿板位置+3.4,A=-4.0,L=0.8,V=8.0mm(6μg 6-OHDA)。以1μl/min的速度进行神经毒素注射,并且注射管随后多留在位置上2-3分钟。术后两周,通过安非他命诱导的旋转试验来挑选几乎完全(>90%)损毁的大鼠。腹腔注射2.5mg/kg硫酸右苯丙胺后,将动物放在塑料的Perspex碗(直径30cm)中,通过自动旋转流量计记录90分钟的旋转行为(360°旋转),向DA缺乏一侧展示56个全身旋转/分钟/动物的动物纳入本研究中。随后,动物被分配到两个良好配对的分组中(依据安非他命旋转),并接受如下所述的每日治疗。

[0264] 药物及治疗方案

[0265] 药物治疗:

[0266] 给予6mg/kg剂量的L-DOPA甲酯(Sigma-Aldrich,德国)和15mg/kg的苄丝肼HCl(Sigma-Aldrich,德国)。使用这个剂量的L-DOPA和苄丝肼对所有得到良好的损毁的大鼠进

行3周长期治疗,以诱导类似异动症的运动逐渐发展。随后,没有发展出异动症的大鼠被排除在本研究外,而在五个测试任务(在轴向、肢体和口舌的每个分数中,异动症严重程度 ≥ 2 级)中,累积AIM得分 ≥ 28 分的大鼠继续保持每周至少两次注射L-DOPA/苄丝肼的药物治疗方案,以保持稳定的AIM得分。将挑选出来的大鼠分组,每组9-12只,相对于它们的AIM严重程度平衡。然后,这些动物使用以下所述的药物和药物组合物进行处理。

[0267] 预防:

[0268] 在预防研究中,使用L-DOPA甲酯(6mg/kg i.p.,加苄丝肼15mg/kg)与丁螺环酮(0.5-10mg/kg)及佐米曲坦(0.5mg/kg到20mg/kg,i.p.)组合处理大鼠3周。该处理结束时(处理期1),动物接受一低剂量阿扑吗啡(0.02mg/kg,皮下注射),并测试阿扑吗啡诱导的AIMs,以研究DA受体的敏化状态。然后继续处理,动物仅用L-DOPA额外处理两周(处理期2)。在整个实验期1和2中,每天给动物注射,并每两天测试L-DOPA诱导的异动症,然后处死,用于DA、血清素和代谢物的HPLC分析。

[0269] 为了确定丁螺环酮和佐米曲坦的组合的具体剂量效果,使用以下组别设置:

[0270] 媒介:(盐水,i.p.,L-DOPA给予前30min,n=6)

[0271] 丁螺环酮(0.5mg/kg,腹腔注射(i.p.),n=6)

[0272] 丁螺环酮(0.5mg/kg i.p.)+佐米曲坦(来自Damas-beta,Cat.No.TSP76106Lot.No.T4903TSP76106,3mg/kg i.p.)

[0273] 丁螺环酮(0.5mg/kg i.p.)+佐米曲坦(10mg/kg i.p.)

[0274] 丁螺环酮(1mg/kg i.p.)+佐米曲坦(10mg/kg i.p.)

[0275] 给予L-DOPA前35分钟给予佐米曲坦,而丁螺环酮在给予L-DOPA前30分钟给予。

[0276] L-DOPA诱导的AIMs和药物筛选测试

[0277] 研究者进行AIMs的评级,他对每只大鼠给予的药物完全不知道(盲法试验)。为了量化AIMs的严重程度,在注射L-DOPA后,在20-180分钟内每第20分钟单独地观察在其标准笼中的大鼠。AIM分为四种子类:

[0278] (A) 轴向AIMs,即躯干和颈部朝向损毁部位的对侧的扭转性肌张力障碍或舞蹈病样。在轻度病例中为:朝向损毁部位的对侧的颈部的侧向弯曲或上部躯干的扭转性运动。重复注射L-DOPA,这种运动可发展到显著的并持续的类似肌张力障碍的轴向扭曲。

[0279] (B) 肢体AIMs,即,前肢的急动性和/或肌张力障碍性运动发生在损毁的对侧。在轻度病例中:前肢的多动性、急动性踏步运动发生在损毁的对侧,或前肢向或从口鼻部进行小圆圈运动。随着运动障碍严重程度增加(通常伴随着L-DOPA的重复注射而发生),异常运动的幅度增加,并且呈现肌张力障碍和多动性特征的混合。肌张力障碍运动是由于激动剂/拮抗剂肌肉的持续同步收缩引起的;它们很慢并且促使身体部分进入不自然的位置。多动性运动是快速的并且速度和方向不规则。有时,前肢不会显示急动性运动,但参与连续的肌张力障碍姿势,在其出现期间,也根据时间进行计分。

[0280] (C) 口舌AIMs,即,口面部的肌肉抽搐,以及爆发性的空咀嚼运动,伴随着舌头的突出,朝向损毁部位对侧。这种形式的异动症影响到面部、舌头以及咀嚼的肌肉。爆发性的空咀嚼运动是可辨认的,其伴随着不同程度的下颌张开、下颌横向易位、面部肌肉抽搐以及舌头突出,朝向损毁部位的对侧。在其极端严重时,这种子类型的异动症涉及以上所有的肌肉群,且具有相当的强度,并且通过自伤性的咬在损毁部位对侧的前肢皮肤上,还可能变得复

杂, (通过皮肤的圆点变得全无皮发的事实很容易地辨认出来)。

[0281] (D) 运动AIMs, 即, 向对侧偏转增加的运动。后者的AIM子类型遵照大鼠AIM分级的最初描述进行记录, 虽然是后来建立, 运动AIMs没有提供异动症的具体测定, 但是提供了单侧6-OHDA损毁与啮齿动物对侧旋转行为的关联。

[0282] 根据严重性分级, 四个子类型的每个按0-4分计分, 其中0=未出现, 1=出现小于观察的一半时间, 2=出现大于观察的一半时间, 3=一直存在但通过外部刺激可抑制, 4=一直存在并且不可被外部刺激抑制。发现所有测试物质以类似的方式调节轴向、肢体和口舌AIMs。

[0283] 测试大鼠的AIMs, 将每个测试部分的运动 (LO)、轴向 (AX)、肢体 (LI) 和口舌 (OL) AIM分数求和用于统计学分析。图2示出了药物筛选测试的结果, 并且显示丁螺环酮 (0.5mg/kg, i.p.) 与佐米曲坦 (3mg/kg i.p. 或10mg/kg, i.p.) 组合或丁螺环酮 (1.0mg/kg, i.p.) 与佐米曲坦 (10mg/kg, i.p.) 组合显著地降低L-DOPA诱导的异动症。当单独给予丁螺环酮 (0.5mg/kg, i.p.) 时仅部分减少AIM。

[0284] 实施例II

[0285] 本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价佐米曲坦和丁螺环酮。

[0286] 动物: 67只9周龄的Sprague-Dawley雄性大鼠 (在房间内喂养, 最初来自SLAC实验动物有限公司), 体重200-250g, 来自上海SLAC有限公司, 在行为测试前至少1周到达实验室。大鼠被分组放置, n=2只/笼。动物可以自由采食标准啮齿动物饲料和水。动物的放置室和测试室保持在受控环境条件下, 并彼此距离很近。动物放置室执行12小时明暗周期, 6:00AM开灯, 并维持在70°F/21°C (范围: 68-72°F/20-22°C), 湿度范围是20-40%。测试室保持在68-72°F, 湿度范围20-40%。

[0287] 6-OHDA损毁手术: 如实施例I所详细描述, 通过在上升黑质纹状体通路中单侧注射6-OHDA来进行多巴胺 (DA) 去神经损毁。从手术中恢复后, 通过阿朴吗啡诱导的旋转试验来挑选几乎完全 (>90%) 损毁的大鼠。I.p. 注射溶于盐水的0.5mg/kg阿朴吗啡·HCl (Sigma) 引起对侧转动, 这被视为损毁侧DA受体去神经超敏反应的结果。对DA激动剂反应的旋转行为与损毁的严重程度极其相关。大鼠旋转反应的量化通过在30分钟内计数转数来完成。旋转分数>6转/分钟的大鼠被挑选出来进行下一个测试。随后, 动物被分配到两个良好配对的分组中 (依据安非他命旋转), 并接受如下所述的每日治疗。

[0288] 药物及治疗方案: 如实施例I中详细描述的给予L-DOPA甲酯和苄丝肼HCl。

[0289] L-DOPA诱导的AIMs和药物筛选测试

[0290] 如上面实施例I中描述的测试大鼠的AIMs。为确定坦度螺酮和佐米曲坦组合的具体剂量, 使用以下分组设置:

[0291] 1. L-DOPA 6mg/kg (测试前20min); 媒介: (10%吐温80, i.p., 测试前30min, n=8)

[0292] 2. L-DOPA 6mg/kg (测试前20min); 坦度螺酮 (1mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8)

[0293] 3. L-DOPA 6mg/kg (测试前20min); 坦度螺酮 (2mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8)

[0294] 4. L-DOPA 6mg/kg (测试前20min); 坦度螺酮 (1mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8) + 佐米曲坦 (10mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8)

[0295] 5. L-DOPA 6mg/kg (测试前20min); 坦度螺酮 (2mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8) + 佐米曲坦 (10mg/kg, i.p., 测试前30min, n=8)

[0296] 将大鼠随机分成5组,与它们来自预筛测试的总AIM分数平衡。

[0297] 图3显示了药物筛选测试的结果,并显示,坦度螺酮(1mg/kg i.p.和2mg/kg i.p.)部分或短暂减少了AIMs,而坦度螺酮(1mg/kg i.p.和2mg/kg i.p.)与佐米曲坦(10mg/kg i.p.)之间的组合显著降低L-DOPA引起的异动症,动作持续时间延长。

[0298] 实施例III

[0299] 本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价同时或相继给予佐米曲坦和丁螺环酮。

[0300] 动物:体重390-535g的45只Sprague-Dawley雄性大鼠(饲养于房间中,最初来自SLACLaboratory Animal有限公司)以n=2只/笼的分组放置。动物可以自由采食啮齿动物饲料和水。

[0301] 定量过程由未参与AIMs评级的指定科学家进行。在AIMs评级前11min、2h和5h通过s.c.注射根据组别设定单独给予佐米曲坦。丁螺环酮通过s.c.注射在AIMs评级前11min给予。L-DOPA(8mg/kg)和苳丝肼(15mg/kg)的混合物在AIMs评级前10min给予。在大鼠背部两侧进行s.c.注射。

[0302] 如实施例I详细描述的进行AIM评级。对于每只大鼠,在每个时间点对每个AIMs子类(Lo, Li, Ax和O1)进行打分。将每个时间点Li、Ax和O1的分数加和得到总AIMs。总AIMs的加和通过将所有时间点的总AIMs加起来得到。数据表示为平均值±SEM,先使用单因素ANOVA分析,然后进行事后Newman-Keuls检验或非配对t检验。分析数据,并用GraphPad Prism 5作图。

[0303] 实施例IV

[0304] 如实施例I&II中描述,本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价佐米曲坦和丁螺环酮。

[0305] L-DOPA诱导的AIMs和药物筛选测试

[0306] 如上面实施例I中描述的测试大鼠的AIMs。为确定坦度螺酮和佐米曲坦组合给药时间的效果,使用以下分组设置:

[0307] 1.L-DOPA(6mg/kg s.c.,测试前20min);媒介:(10%吐温80,i.p.,测试前30min,n=8)

[0308] 2.L-DOPA(6mg/kg s.c.,测试前20min);坦度螺酮(2mg/kg,i.p.,测试前25min,n=8)+佐米曲坦(10mg/kg,i.p.,测试前60min,n=8)。

[0309] 3.L-DOPA(6mg/kg s.c.,测试前20min);坦度螺酮(2mg/kg,i.p.,测试前25min,n=8)+佐米曲坦(3mg/kg,i.p.,测试前60min,n=8)。

[0310] 4.L-DOPA(6mg/kg s.c.,测试前20min);坦度螺酮(2mg/kg,i.p.,测试前25min,n=8)+佐米曲坦(3mg/kg,i.p.,测试前25min,n=8)。

[0311] 将大鼠随机分成4组,与它们来自预筛测试的总AIM分数平衡。

[0312] 药物筛选测试的结果显示,坦度螺酮(2mg/kg i.p.)与佐米曲坦(10mg/kg i.p.)的组合显著降低了L-DOPA引起的异动症,特别是在给予坦度螺酮前加入佐米曲坦。

[0313] 实施例V

[0314] 如实施例I&II中描述,本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价佐米曲坦和丁螺环酮。

[0315] L-DOPA诱导的AIMs和药物筛选测试

[0316] 如上面实施例I中描述的测试大鼠的AIMs。为确定丁螺环酮和佐米曲坦组合给药时间的效果,使用以下分组设置:

[0317] 1.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 媒介:(10%吐温80, s.c., 测试前25min, n=6)

[0318] 2.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 丁螺环酮(0.5mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)+佐米曲坦(3mg/kg, s.c., 测试前45min, n=6)。

[0319] 3.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 丁螺环酮(0.5mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)+佐米曲坦(3mg/kg, s.c., 测试前60min, n=6)。

[0320] 4.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 丁螺环酮(0.5mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)+佐米曲坦(3mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)。

[0321] 将大鼠随机分成4组,与它们来自预筛测试的总AIM分数平衡。

[0322] 药物筛选测试的结果显示,坦度螺酮(0.5mg/kg s.c.)与佐米曲坦(3mg/kg i.p.)的组合显著降低了L-DOPA引起的异动症,特别是在给予坦度螺酮前加入佐米曲坦。

[0323] 实施例VI

[0324] 如实施例I中描述,本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价佐米曲坦与丁螺环酮或坦度螺酮的持续释放。

[0325] 为确定佐米曲坦与丁螺环酮或坦度螺酮组合的持续或连续释放,实施以下处理:

[0326] 将大鼠随机分成5组,与它们来自预筛测试的总AIM分数平衡。

[0327] 成年大鼠通过放在颈中皮下的 Alzet®微型泵连续注入佐米曲坦。按照制造商的说明书用佐米曲坦或媒介填充该泵,使得10-50mg/kg的药物连续流动14天。如实施例XX中描述的测试释放效果,具体如下:

[0328] 1.L-DOPA (6mg/kg s.c., 测试前20min); 媒介:(10%吐温80, s.c., 测试前25min, n=6)。

[0329] 2.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 丁螺环酮(0.25mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)。

[0330] 3.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 丁螺环酮(0.5mg/kg, s.c., 测试前25min, n=6)。

[0331] 4.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 坦度螺酮(1mg/kg, i.p., 测试前25min, n=6)

[0332] 5.L-DOPA (6mg/kg, s.c., 测试前20min); 坦度螺酮(2mg/kg, i.p., 测试前25min, n=6)。

[0333] 药物筛选测试的结果表明,上述剂量的丁螺环酮和坦度螺酮均显著降低L-DOPA引起的异动症,动物中通过皮下放置的微型泵稳定注入佐米曲坦的效果在降低AIMs方面具有较大的益处。

[0334] 实施例VII

[0335] 如实施例I&II中描述,本研究描述在6-OHDA大鼠模型中评价利扎曲坦和丁螺环酮。

[0336] L-DOPA引起的AIMs和药物筛选测试

[0337] 如上面实施例I描述的测试大鼠的AIMs。

[0338] 为了确定丁螺环酮和利扎曲坦组合的给药时间的效果,使用以下组别设置:

[0339] 1.在测试前10min s.c.L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg苜丝肼;

[0340] 2.丁螺环酮0.35mg/kg,s.c.;L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg苜丝肼,sc;所有化合物在测试前10min给予。

[0341] 3.丁螺环酮0.35mg/kg,s.c.+利扎曲坦10mg/kg,s.c.;L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg苜丝肼,sc;所有化合物在测试前10min给予。

[0342] 4.利扎曲坦3mg/kg,s.c.,测试前2hr+丁螺环酮0.35mg/kg,s.c.,测试前10min;L-DOPA6mg/kg+15mg/kg苜丝肼,s.c.;测试前10min。

[0343] 将大鼠随机分成4组,用来自它们预筛测试的总AIM分数平衡。

[0344] 药物筛选测试的结果表明,利扎曲坦与丁螺环酮的组合降低了L-DOPA引起的异动症,在给予丁螺环酮之前给予利扎曲坦降低了AIMs。

[0345] 实施例VIII

[0346] 可测试5HT1B、5-HT1D和/或5-HT1F受体的激动剂的延长释放和5-HT1A受体激动剂的即时释放的组合配方。

[0347] 为确定本发明剂量方案的潜力,对运动障碍临床前模型例如L-DOPA引起的异动症的大鼠给予配方。其中一个模型是6-OHDA引起的大鼠帕金森病模型,其中异动症通过测量异常不自主运动(AIM)确定。

[0348] 评价5HT1B、5-HT1D和/或5-HT1F受体的激动剂的延长释放配方潜力的一种方法是在给予5-HT1A激动剂(例如丁螺环酮)之前早早(例如2-5hrs)给予激动剂(例如佐米曲坦),使得例如佐米曲坦的消除曲线的“尾部”模拟延长释放配方的平坦和低剂量释放。

[0349] 确定这种剂量方案的潜力的另一种方法是在L-DOPA引起的异动症的6-OHDA大鼠模型中经由放置在大鼠颈内皮下的泵(例如Alzet®微型泵)连续给予5HT1B、5-HT1D和/或5-HT1F受体的激动剂(例如佐米曲坦)。按照制造商的说明书用5-HT1B/D/F激动剂(例如佐米曲坦)填充该泵,使得0.5-50mg/kg/天的药物连续流动14天。通过例如iv、po或sc给予5-HT1A而加入该化合物,测试组合的效果(即对AIMs的作用)。

[0350] 两种药物的血浆浓度可容易地通过常规技术测量。

[0351] 对于5HT1B、5-HT1D和/或5-HT1F受体的激动剂的延长释放和5-HT1A受体激动剂的即时释放的组合配方,可确定,5HT1B、5-HT1D和/或5-HT1F受体的激动剂的浓度处于相对稳定状态和相对低,以及5-HT1A受体激动剂的浓度为单次或峰值。

[0352] 实施例IX

[0353] 可通过药代动力学研究确定给予本发明药物后作为时间函数的血浆浓度。

[0354] 在到达后,适应环境5天后,使用雄性Sprague-Dawley大鼠(200-300g)进行药代动力学研究。

[0355] 丁螺环酮(0.04mg/mL)和佐米曲坦(2.0mg/mL)溶解在独立的配方中,所述配方由水性的pH6的10%羟基丙基β环糊精构成。佐米曲坦(10mg/kg)在0min时s.c.给予到大鼠中,随后,丁螺环酮(0.2mg/kg)在30min s.c.给药。

[0356] 从手术植入大鼠颈动脉的导管中抽取一系列的血样,确定丁螺环酮和佐米曲坦的血浆浓度-时间曲线。给予佐米曲坦后,在10、20、30、45、60、120、180、240、360min从每只大鼠依次抽取9个的血样(~200μL)。

[0357] 血样收集在EDTA涂覆的管中,4℃离心10min,然后将血浆转移到新鲜的小瓶中并储存于-80℃。

[0358] 丁螺环酮和佐米曲坦的定量用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)进行。标准曲线由用于定量的LC-MS/MS方法的8个校准标准品(分别是,丁螺环酮1-500ng/ml,佐米曲坦1-3000ng/ml)构成。

[0359] 实施例X-固定剂量组合产品的开发和评价

[0360] 本工作的目标在于开发固定剂量的组合产品,受控释放(CR)包含1mg佐米曲坦的核基质片剂(药物释放曲线长达12小时)以及片剂膜包衣中包含即时释放(IR)的10mg丁螺环酮剂量。CR佐米曲坦造粒和压片的开发与丁螺环酮IR包衣的开发平行进行。

[0361] 制造过程包括带有中间产品的数个制造步骤(造粒、共混、压片和包衣),每种产品具有如表1所述的批号以及表2(未包覆的佐米曲坦片剂)和表3(经包覆的佐米曲坦片剂)列出的组合物:

制造步骤:		造粒	共混	压片	包衣
		-	-	0408/2012*	0475/2012
		-	-	0408/2012*	0476/2012
		-	-	0408/2012*	0477/2012
		0489/2012	-	-	-
		0492/2012	-	-	-
		0493/2012	0509/2012	0510/2012	-
[0362]		0530/2012	0532/2012	0533/2012	-
	批号	0531/2012	0534/2012	0535/2012	-
		0545/2012	0549/2012	0550/2012	-
		0546/2012	0551/2012	0552/2012	-
		0547/2012	0553/2012	0554/2012	0584/2012
		0548/2012	0555/2012	0556/2012	0585/2012
		0573/2012	0574/2012	0575/2012	0586/2012
		0576/2012	0577/2012	0578/2012	0587/2012
		0590/2012	0612/2012	0613/2012	0614/2012

[0363] 表1:来自不同制造步骤的批次之间对应的表格。*安慰剂片(121mg)制造商现货(Glatt)

[0364]

成分	批号	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
Methocel K100 Premium		50,00	-	25,00	30,00	35,00	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603		-	25,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium		-	-	-	-	25,00	30,00	40,00	50,00	50,00	30,00
Avicel PH 101		44,33	69,33	69,33	64,33	59,33	69,33	64,33	54,33	44,33	64,33
佐米曲坦		0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
滑石粉		5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
总计		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
成分	批号	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
Methocel K100 Premium		75,00	0,00	37,50	45,00	52,50	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603		-	37,50	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium		-	-	-	-	-	37,50	45,00	60,00	75,00	45,00
Avicel PH 101		66,50	104,00	104,00	96,50	89,00	104,00	96,50	81,50	68,50	96,50
佐米曲坦		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
滑石粉		7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
总计*		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

表2: 溶解时测试的未包覆佐米曲坦片剂的组合物
*制造的片剂的目标重量 (mg)

[0365]

成分	批号	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012**
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pharmacoat 603		3,20	2,95	2,94	3,22	3,06
Methocel E4M Premium		24,20	29,12	38,82	48,39	27,24
Avicel PH 101		67,12	62,44	52,73	42,90	58,42
滑石粉		4,84	4,85	4,85	4,84	4,54
佐米曲坦		0,65	0,65	0,65	0,65	0,61
丁螺环酮		-	-	-	-	6,12
总计		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

成分	批号	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012
		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pharmacoat 603		4,98	4,53	4,52	5,05	5,07
Methocel E4M Premium		37,67	44,74	59,63	75,80	45,14
Avicel PH 101		104,48	95,93	80,99	67,21	96,80
滑石粉		7,53	7,46	7,45	7,58	7,52
佐米曲坦		1,00	0,99	0,99	1,01	1,00
丁螺环酮		-	-	-	-	10,15
总计***		155,67	153,65	153,59	156,65	165,69

表3: 溶解时测试的经安慰剂或丁螺环酮包覆佐米曲坦片剂的组合物

**：运送用于猴子研究的原型I

***：在包覆过程（包括干燥包覆的片剂）结束时经包覆的片剂的平均重量

[0366] CR佐米曲坦颗粒和相应片剂的开发：

[0367] 获得合适的CR佐米曲坦曲线的开发策略包括制造第一佐米曲坦颗粒，所述颗粒包含与微晶纤维素(MCC, Avicel PH101级)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)组合的API(活性药物成分)，以及将获得的颗粒压成带5%滑石粉的基质片剂。

[0368] 为了设计佐米曲坦的合适药物释放速度，测试不同量的不同粘度(Pharmacoat 603, Methocel K100和Methocel E4M)的不同HPMC等级。一个配方每次仅测试一种单一的HPMC等级。

[0369] 用于造粒过程的喷雾悬液在最终颗粒或片剂中包含小部分量的HPMC。除了安慰剂造粒，全部佐米曲坦量每次与HPMC一起在喷雾悬液中分散。将HPMC/佐米曲坦悬液喷在包含MCC和其余HPMC(总是与喷雾悬液中加入的等级相同)的共混物上。在最终干燥的颗粒和相应的片剂中，在制造过程到达预定组合物之前计算喷洒的液体量。设计每种颗粒配方，以在与滑石粉共混后获得精确的基质片剂组合物(即包含最终片剂重量的25%、30%、35%、

40%或50%HPMC)。

[0370] 使用35%Methocel K100进行两种安慰剂颗粒预试验(第一批0489/2012,优化批0492/2012),开始开发佐米曲坦造粒过程。这些预试验的主要目标是确定接下来的造粒试验的正确的过程参数。

[0371] 喷雾分散中存在佐米曲坦(0493/2012批)的第一造粒过程通过以最终颗粒中Methocel K100达到~50%为目标进行。终产品的粒径分布(PSD)显示为D50~140 μ m。随后,颗粒与5%滑石粉共混并压成具有以下硬度的片剂(0510/2012批):39N、65N和98N。所有片剂的药物释放速度都太慢,每种片剂硬度下低于20%释放,对于98N片剂为接近平坦的曲线。

[0372] 因此,用较低量的Methocel K100(25%)制造新的造粒批次(0530/2012)以提高药物从最终基质片剂的释放速度。用相同量但不同等级的HPMC,即Pharmacoat 603(0531/2012批)进行类似的造粒。

[0373] 2种新的颗粒批次以及它们的相应片剂(分别为0533/2012和0535/2012批)的溶解曲线显示出比之前包含50%Methocel K100的0510/2012批明显较快的释放速度。此外,颗粒曲线和相应的片剂曲线之间可观察到速度降低(除了23N片剂批次0533/2012)(图5)。释放速度的这种降低对应于压缩过程中片剂内MCC/HPMC基质的建立。

[0374] ~60N片剂批次0533/2012和0535/2012的佐米曲坦释放速度太快。此外,所有片剂在溶解测试过程中崩解。这种崩解对佐米曲坦的控制释放具有负面影响,因为其引起崩解基质颗粒和溶解介质之间的相对表面积增加。

[0375] 在包含Methocel K100(0535/2012批)的片剂中,最大释放高达90%,在包含Pharmacoat603(0533/2012批)的片剂中,最大释放高达70%。这些值与对颗粒和片剂获得的低试验结果高度相关。

[0376] 对于接下来的试验,Pharmacoat 603被排除作为将来基质片剂原型的成分,因为观察到批次0533/2012(片剂中25%Pharmacoat 603)最大释放较低。相反,包含Methocel K100或E4M的不同配方经设计以在两种极端释放速度(直至现在,在片剂中获得50%和25%HPMC)之间获得折中。

[0377] 因此,制造了包含~30%Methocel K100(0545/2012批)和~35%Methocel K100(0546/2012批)的新颗粒,并压成~60N片剂(分别为0550/2012和0552/2012批)。另外,通过制造包含~25%Methocel E4M(0547/2012批)和~30%Methocel E4M(0548/2012批)的新颗粒测试另一HPMC等级。将颗粒与滑石粉压成~60N片剂(分别为0554/2012和0556/2012批)。包含30%和35%Methocel K100的片剂的溶解曲线仍然显示出太快的释放速度,但慢于片剂批次0535/2012(25%Methocel K100)的速度。此外,药物释放显著快于片剂批次0510/2012(50%Methocel K100)的释放。

[0378] 对于包含Methocel E4M的片剂,释放曲线是满意的,对于包含25%聚合物的0554/2012批,12H后大约90%佐米曲坦释放(曲线包括在图6中),对于包含30%Methocel E4M的0556/2012批,12H后释放高于85%。此外,包含Methocel E4M的片剂在溶解测试过程中不崩解。考虑所有这些点,Methocel E4M被视为最有希望的HPMC等级,并被选择用于进一步的开发试验。

[0379] 为了进一步提高佐米曲坦在释放的最初几个小时内的延迟效果,制造包含~40%

Methocel E4M (0573/2012批) 和50% Methocel E4M (0576/2012批) 的新颗粒, 并压成~60N片剂(分别为0575/2012和0578/2012批)。颗粒和相应片剂的溶解曲线显示, 随着Methocel E4M的量增加, 延迟效果较好。但是, 包含40%和50%的片剂之间的曲线形状和速度的差异并不显著。最初几个小时内的释放速度与之前包含30%聚合物的片剂(0556/2012批) 相比降低了, 但仍稍为太快。

[0380] 我们选择包含30% Methocel E4M的配方(对于颗粒参考批号为0548/2012, 对于获得的片剂, 批号为0556/2012), 因为在这种情况下获得合适的曲线(12H后~85%释放)。此外, 假定应用在佐米曲坦片剂上的进一步的IR丁螺环酮包衣有助于在最初的释放小时内减缓CR佐米曲坦速度(见接下来关于丁螺环酮IR包衣的开发的部份)。

[0381] 用于选定的参考批次0548/2012(颗粒) 和0556/2012(片剂) 相同的方法和过程参数制造临床前原型(颗粒批次0590/2012, 相应的片剂批次0613/2012)。临床前原型颗粒显示出D50~110 μ m的Gaussian PSD。

[0382] 丁螺环酮HCl IR包衣的开发:

[0383] 丁螺环酮IR包衣的开发与CR佐米曲坦基质片剂的开发平行进行。

[0384] 使用安慰剂片剂(0408/2012批) 进行第一批包衣试验, 以选择进一步包衣试验过程中使用的合适过程参数。将Pharmacoat 603的安慰剂包衣溶液喷在500g安慰剂片剂(0408/2012批) 上, 制造第一预试批(0475/2012)。

[0385] 这次将Pharmacoat 603和丁螺环酮一起溶解在包衣溶液中, 复制该过程(0476/2012批)。喷洒溶液, 直至达到理论包覆片剂重量(在干燥步骤之前)。来自所获经包衣的安慰剂片剂批次0476/2012的试验(相对于理论) 稍低于95%。为了改善试验值, 再次进行相同的过程, 在达到最终目标重量后施加过量的5%包衣溶液(0477/2012批)。尽管作了这种改变, 试验结果并未进一步改进(相对于理论的, 试验仅低于93%)。来自批次0476/2012和0477/2012的试验在产品开发的这个阶段被认为是满意的。

[0386] Pharmacoat 603包衣膜对之前制造的佐米曲坦片剂的释放曲线的影响与相同过程中包衣批次尺寸减少的可行性(批次持续减少至110g) 一起研究。

[0387] 将Pharmacoat 603溶液涂覆在佐米曲坦片剂上(分别涂覆在包含25% Methocel E4M的片剂批次0554/2012和包含30% Methocel E4M片剂批次0556/2012上), 实施两种不同安慰剂包衣过程(批次0584/2012和0585/2012)。如从图6中可见的, 安慰剂包覆的佐米曲坦片剂批次0585/2012显示出比相应的未包覆片剂(批次0556/2012) 稍微较延迟的曲线。

[0388] 将相同的安慰剂包衣溶液施加到佐米曲坦片剂批次0575/2012和0578/2012上, 但起始批次尺寸为240g。确实, 此量对应于对丁螺环酮包衣可用的佐米曲坦临床前片剂的期望量。如所期望的, 获得的所得包衣片剂(分别为0586/2012和0587/2012批) 由于HPMC包衣, 也表现出轻微移动的释放曲线(图6)。

[0389] 对于临床前片剂包衣过程(0614/2012批), 这次复制之前的过程(0587/2012批), 包衣溶液中加入丁螺环酮HCl。将丁螺环酮/Pharmacoat 603溶液施加到240g的临床前佐米曲坦片剂(0613/2012批) 上, 直至获得目标包衣片剂重量(在干燥步骤前)。随后在干燥前, 在片剂上额外过量喷洒相当于之前的施加量的10%。

[0390] 最终临床前原型(即佐米曲坦1mgCR基质片剂, 带有丁螺环酮10mg IR包衣; 0614/2012-60N 30% Methocel E4M) 的APIs溶解曲线显示出满意的释放速度。如图7中可见, 佐米

曲坦释放速度非常类似于参考批次0585/2012 (包含30% Methocel E4M) 的释放速度,在12H 释放83% (在0585/2012批中,12H后释放85%)。对于丁螺环酮,释放速度非常快,因此是合适的(30min后98.5%)。相对于理论,试验值分别为:丁螺环酮HCl为101,4% (RSD2,07%), 佐米曲坦为87,43% (RSD 0,10%)。

[0391] 溶解方法:

[0392] 在线UV,用于仅包含丁螺环酮或佐米曲坦的片剂

[0393] 媒介体积:500ml (酸性阶段),约655ml (缓冲阶段)

[0394] 溶解时间:长达21hrs (在0.1M HCl中1小时,然后在pH 6.8磷酸缓冲液中20小时)

[0395] 取样:0、5、1、2、3、4、6、8、12、15、18和21小时后

[0396] 搅拌速度:100UPM

[0397] 仪器:带沉子的Paddles (Apparatus 2USP)

[0398] 试管大小:1cm

[0399] 波长:225nm

[0400] 温度:37°C ±0.5°C

[0401] 过滤系统:Sartorius玻璃纤维预过滤器

[0402] 离线HPLC,用于包含丁螺环酮和佐米曲坦的片剂

[0403] 媒介体积:500ml (酸性阶段),约655ml (缓冲阶段)

[0404] 溶解时间:长达21hrs (在0.1M HCl中1小时,然后在pH 6.8磷酸缓冲液中20小时)

[0405] 取样:0、5、1、2、3、4、6、8、12、15、18和21小时后

[0406] 搅拌速度:100UPM

[0407] 仪器:带沉子的Paddles (Apparatus 2USP)

[0408] 温度:37°C ±0.5°C

[0409] 过滤系统:Sartorius玻璃纤维预过滤器

[0410] HPLC方法:见用于包含丁螺环酮和/或佐米曲坦的片剂的试验方法,对于溶解样品,注射体积变成30μl。

[0411] 用于包含丁螺环酮和佐米曲坦的片剂的试验方法:

[0412] 可使用相当的合格的系统。

[0413] 泵:Agilent 1100/1200四元泵

[0414] 注射系统:带有Rheodyne注射阀的Agilent 1100/1200自动进样器

[0415] 柱温箱:Agilent 1100/1200

[0416] 检测器:Agilent 1100/1200DAD

[0417] 软件:Waters Empower 2

[0418] 参数:

[0419] 方法:梯度

[0420] 柱尺寸:250×4.6mm

[0421] 固定相:Phenomenex Luna C18 (2), 5μm

[0422] 流率:2.0ml/min

[0423] 柱温:20°C

[0424] 注射体积:5μl

- [0425] 检测波长:225nm(宽度4nm)
 [0426] 运行时间:12min
 [0427] 自动进样器-温度:6℃
 [0428] 流动相A:40mM磷酸盐缓冲液pH 2.0
 [0429] 流动相B:100%乙腈
 [0430] 梯度:
 [0431]

时间[Min.]	流动相A[%]	流动相B[%]
0	95	5
2	95	5
7	5	95
9	95	5
12	95	5

- [0432] 保留时间佐米曲坦:大约5min
 [0433] 保留时间丁螺环酮:大约6min
 [0434] 实施例XI-固定剂量组合产品的制造
 [0435] 临床前原型(即佐米曲坦1mg CR基质片剂,带丁螺环酮10mg IR包衣;0614/2012)的制造过程绘于图8中并在本文下面详细描述。

[0436] 造粒:

- [0437] 设备:GPCG1(Glatt粉末包衣机造粒机),顶喷
 [0438] 过滤器:PACF,
 [0439] 底板:标准PZ 100
 [0440] 喷嘴:1.2mm
 [0441] 管直径内侧/壁厚:3.2mm×2.4mm(硅)
 [0442] 过滤器振荡间隔[秒]:5
 [0443] 过滤器振荡时间[秒]:5
 [0444] 喷雾溶液制备:
 [0445] 将Methocel K 100溶于水中并搅拌至获得澄清的溶液。向前面的溶液中加入佐米曲坦,并搅拌至获得均匀的悬液。
 [0446] 造粒过程:
 [0447] 以5.6-6.3g/min的喷雾速度和~30℃的产品温度喷洒佐米曲坦悬液65min,进行造粒。喷洒合适的悬液量后,在~15min过程中干燥颗粒,产品温度为~40℃,直至获得~2%的LOD(干燥损失)。

赋形剂	批号	量 %	质量 g	质量 (+ 10 %) g
<u>固体起始材料</u>				
Methocel E4M	W005847	31,07	177,074	-
Avicel PH 101	W005817	67,72	386,000	-
<u>喷洒液体</u>				
[0448] Methocel E4M	W005847	0,51	2,926	3,219
佐米曲坦	W005806	0,70	4,000	4,400
净化水			332,853	366,138
总喷洒液体(g)			346,300	380,930
总固体(g)			570,000	-
喷洒液体中的固体(g)			6,926	7,619
喷洒液体中的固体(%)			2,00	2,00

[0449] 共混和压紧:

[0450] 设备:压片机:Fette P1200

[0451] 冲头:7.5mm凹模(安装3个冲头)

[0452] 预压力:0.8kN

[0453] 转子速度:21rpm

[0454] 压紧力:9.3kN

[0455] 片剂目标硬度:60N

[0456] 共混:

[0457] 将500g佐米曲坦颗粒批次0590/2012与5g滑石粉共混5min(比率95/5)。

赋形剂	批号	量 %	质量 g
<u>固体起始材料</u>			
[0458] 佐米曲坦颗粒	0590/2012	95,00	500,00
滑石粉	W005811	5,00	26,316
总计(g)			526,31

[0459] 压紧过程:

[0460] 将共混物(0612/2012批)压成片剂(0613/2012批),硬度为59-60N。使用20单位控制片重。平均片重为149.02-152.86mg(相对标准差:1.19%-2.45%)。

[0461] 包衣:

[0462] 设备:GMPC 1(Glatt多锅包衣机),0.8L鼓

[0463] 喷嘴:0.8mm

[0464] 控制螺钉的位置:标准

[0465] 喷嘴到中心床的距离:标准

[0466] 管直径内侧/壁厚:1.6mm×1.6mm(硅)

[0467] 泵:Periflow

[0468] 喷洒溶液制备:

[0469] 用溶解盘溶解Pharmacoat 603并搅拌至获得澄清的溶液。用溶解盘将丁螺环酮HCl溶解在之前的溶液中,并搅拌至获得澄清的溶液。

赋形剂	批号	量 %	质量 g	质量 (+ 230 %) g
固体起始材料				
安慰剂片剂 (1 片 = 151.60 mg)	0613/2012	91.00	240,000	
喷洒液体				
[0470] Pharmacoat 603 (33,33% = 5 mg/片)	W005808	3.00	7,916	18,207
过筛的丁螺环酮 HCl (66,67% = 10	W005829	6.00	15,831	36,411
净化水			134,564	309,497
总喷洒液体 (g)			158,311	364,115
总固体 (g)			263,747	
喷洒液体中的固体 (g)			23,747	54,618
喷洒液体中的固体 (%)			15,00	15,00

[0471] 包衣过程:

[0472] 包衣前测量的平均片重:150.47mg

[0473] 将施加的理论量固体:15mg (5mg HPMC,10mg丁螺环酮)

[0474] 包衣过程后的理论目标片重(0614/2012批):165.47mg

[0475] 喷洒丁螺环酮溶液直至称重至目标片重(喷洒了202.5g溶液)。然后,额外喷洒之前喷洒量的10%(额外喷洒了20.25g,喷洒的总溶液为222.75g)。喷洒后的最终片重为166.03mg,干燥步骤后下降至165.69mg。

[0476] 实施例XII-固定剂量组合产品的体内评价

[0477] 本研究描述丁螺环酮(IR-即时释放)/佐米曲坦(CR-受控释放)10mg/1mg组合产品(0614/2012批;比照实施例X和XI)在食蟹猴中的药代动力学(PK)曲线。

[0478] 测试过程:

[0479] 使用四只非稚雄性食蟹猴(3.5-7kg;Hainan Jingang Laboratory Animal Co.Ltd.(海南金港实验动物科技有限公司))评价本发明固定剂量组合产品的药代动力学。按照美国国家研究委员会《Guide for the Care and Use of Laboratory Animals(实验动物护理和使用指南)》,将动物单独放置在不锈钢网箱中生活,每天用120g经认证的猴食喂食一天两次(Beijing VitalKeao Feed Co.,Ltd.Beijing,P.R.China)。测试时,在前一天3:30-4:00pm喂养动物,在喂养大约1-1.5小时后移除残余的食物(在5:00pm)。食物被收回,直至给药后4小时。该研究遵照《Animal Welfare Act(动物福利法)》、《Guide for the Care and Use of Laboratory Animals》和Office of Laboratory Animal Welfare(动物实验福利办公室)(OLAW)进行。

[0480] 使用片剂枪将一块片剂放到舌根后面,口服给予每只猴子一片盐酸丁螺环酮

(IR)/佐米曲坦(CR) 10mg/1mg组合产品(0614/2012批)。随后,按摩动物的喉咙以帮助药片向下通过食道,使用注射器将5-10mL饮用水注入其口中。给予饮用水后,检查动物下颌,看药片是否被吞下。

[0481] 在以下时间点从受约束的非注射镇静剂的动物的外周血管中抽取血样到(K2) EDTA涂覆的管中:给药前、给药后15,30,60min,2,4,8,12和24h。通过离心(在2-8℃于3,000×g离心10分钟)从血样中获得血浆,在一小时内收集,并冷冻贮存于-70℃冰柜中,直至生物分析。

[0482] 生物分析

[0483] 将包含100ng/mL拉贝洛尔作为内标的溶于50%乙腈(ACN)/甲醇(MeOH)的200μL 0.1%甲酸(FA)与50μL血浆样品混合,然后离心(4000rpm,20min),提取分析物。随后,将100μL上清液移出,并与溶于25%MeOH/水的150μL 0.1%FA混合,涡旋10min,并在4000rpm离心10min。

[0484] 通过超高效液相色谱(Acquity,Waters)和随后的串联质谱(MS/MS)检测(API 4000,AB Sciex Instruments),注射20μL样品,获得与样品其它组分的色谱分离。通过维持在40℃的ACE 5苯基(2.1×100mm ID)柱分离分析物,使用梯度:A:溶于水的10mM醋酸铵和溶剂B:溶于95%ACN/水的0.1%FA(表4)。

时间 (min)	流率 (mL/min)	%A	%B
初始	0.45	85	15
0.9	0.45	65	35
2.8	0.45	60	40
[0485] 3.1	0.5	15	85
3.3	0.5	15	85
3.31	0.5	85	15
4.2	0.5	85	15

[0486] 表4.用于色谱分离的丁螺环酮和佐米曲坦的梯度。

[0487] 溶剂A:溶于水的10mM醋酸铵;溶剂B:溶于95%ACN/水的0.1%FA

[0488] 用选定的反应检测模式(MRM)以正离子模式使用涡轮离子喷雾使分析物电离。丁螺环酮、佐米曲坦和拉贝洛尔的母/子分子质量为386.10/122.20、288.10/58.20和329.20/161.90m/z,碰撞能量分别为41,25和50eV。丁螺环酮、佐米曲坦和拉贝洛尔的保留时间分别为2.3、1.3和2.0min。在0.5-1000ng/mL范围内,峰面积与丁螺环酮和佐米曲坦浓度线性相关($r^2 > 0.997$, $1/x^2$ 加权)。定量的下限(LLoQ)对于丁螺环酮和佐米曲坦是0.5ng/mL,基于信噪比>10:1。

[0489] 药代动力学分析

[0490] 使用Phoenix NMLE 1.2(Pharsight Corporation),用非线性混合效应模型进行PK分析。带有一级吸收和消除速度的一室或二室模型与时间-浓度曲线相匹配。此外,模型开发包括带有吸收滞后时间的数据建模。为充分表征潜在的滞后时间,对于第一可定量浓度前的样品,将血浆浓度<LLoQ(定量的下限)固定为1/2的LLoQ(0.25ng/mL)。最佳模型拟合的评价基于基本拟合优度图、参数精度、可视预测性校验和目标函数值。对于带有一个增加参数的嵌套模型,目标函数值下降3.74被认为是模型拟合的明显改进。

[0491] 结果

[0492] 口服包含丁螺环酮(IR)和佐米曲坦(CR) 10mg/1mg(0614/2012批)的药物配方组合

产品后,猴子中丁螺环酮和佐米曲坦的血浆浓度-时间曲线图显示在图9中。

[0493] 药物中的每种的药代动力学曲线与丁螺环酮的即时释放和快速吸收一致,丁螺环酮的最大血浆浓度在0.5h左右,随后是佐米曲坦的缓慢受控释放,佐米曲坦在4h出现最大血浆浓度,这持续12h高于定量限。

[0494] 非线性混合效应模型揭示,猴子中丁螺环酮的血浆浓度-时间曲线通过没有滞后时间的带有一级吸收的2室模型被最佳描述。在清除(CL)和吸收率常数(ka)上纳入个体间差异(IIV)明显改善模型拟合。其余未解释的变化性用比例误差模型最好地描述。

[0495] 佐米曲坦的血浆浓度-时间曲线用带有一级吸收率和滞后时间的1室模型最好地描述。分布体积(V)上的IIV明显改善参数精度。其余不明原因的变化性用比例误差模型最好地描述。对于猴子,一般的平均药代动力学参数值和IIV收集在表5中。与图9一致,该模型解释佐米曲坦的明显吸收滞后时间为0.44h,对于丁螺环酮没有观察到滞后时间。此外,表明佐米曲坦的吸收率比丁螺环酮慢3倍。

参数	丁螺环酮 (%CV)	佐米曲坦 (%CV)
tvka (h^{-1})	1.0 (13)	0.32 (55)
tvTlag (h)	-	0.44 (3.8)
tvCL/F (L/h/kg)	13 (124)	7.0 (11)
tvV/F (L/kg)	3.9 (26)	16 (62)
[0496] tvQ/F (L/h/kg)	18 (11)	-
tvV2/F (L/kg)	1259 (29)	-
V/F IIV (%)	-	0.1
ka IIV (%)	5.4	-
CL/F IIV (%)	37	-
σ_{prop}	0.17 (20)	0.36 (21)

[0497] 表5.经口给予盐酸丁螺环酮(IR)/佐米曲坦(CR) 10mg/1mg组合产品(0614/2012批)后食蟹猴中丁螺环酮和佐米曲坦的非线性混合效应模型的药代动力学参数的一般平均值(tv)和评估值精度

[0498] Ka:吸收速度;Tlag:吸收滞后时间;CL:清除率;V:中间室的体积;V2:周围室的体积;Q:室间清除率;F:生物利用度; σ_{prop} :比例性其余不明原因差异;IIV:个体间差异;tv:一般值。

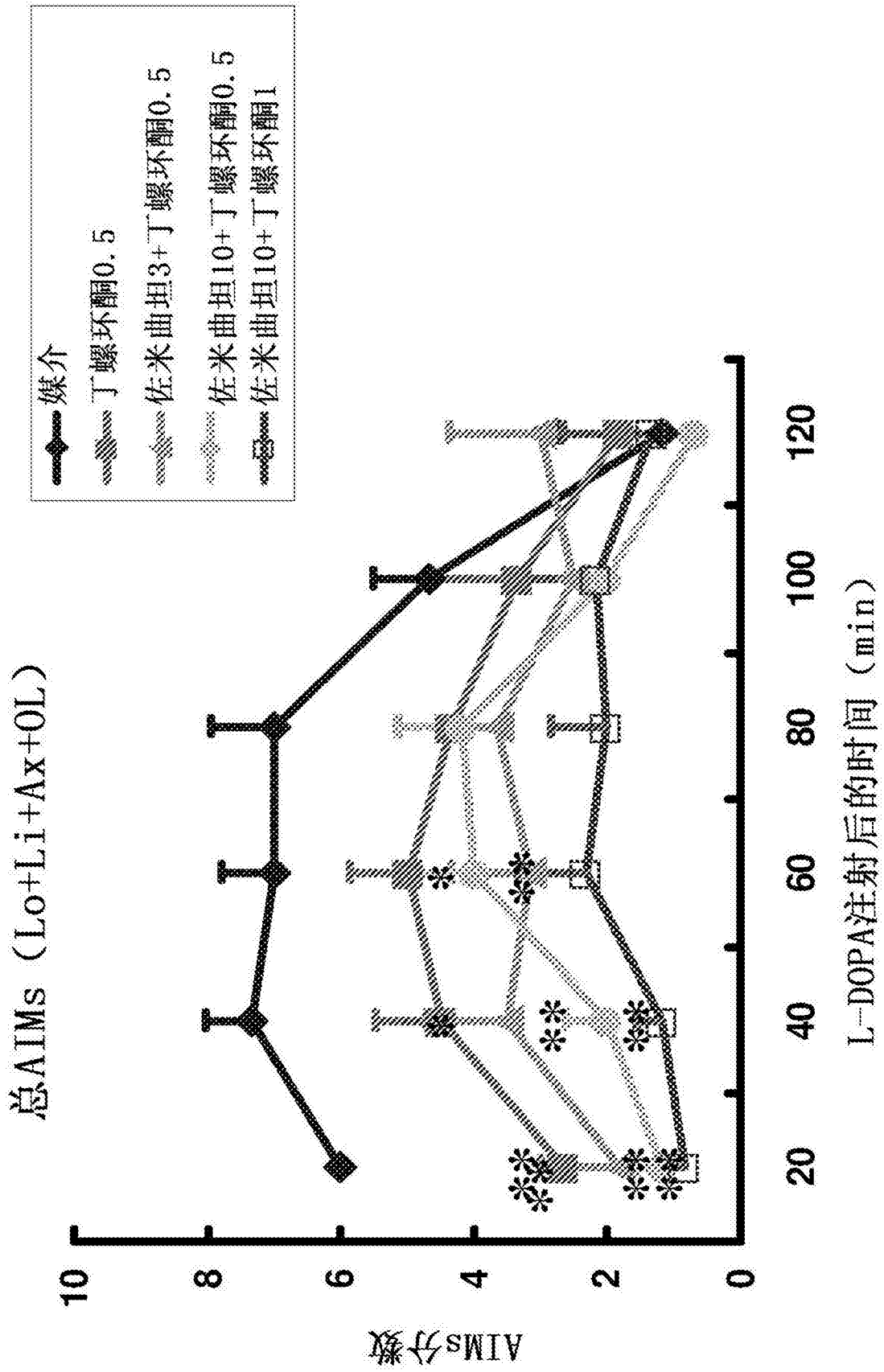


图1

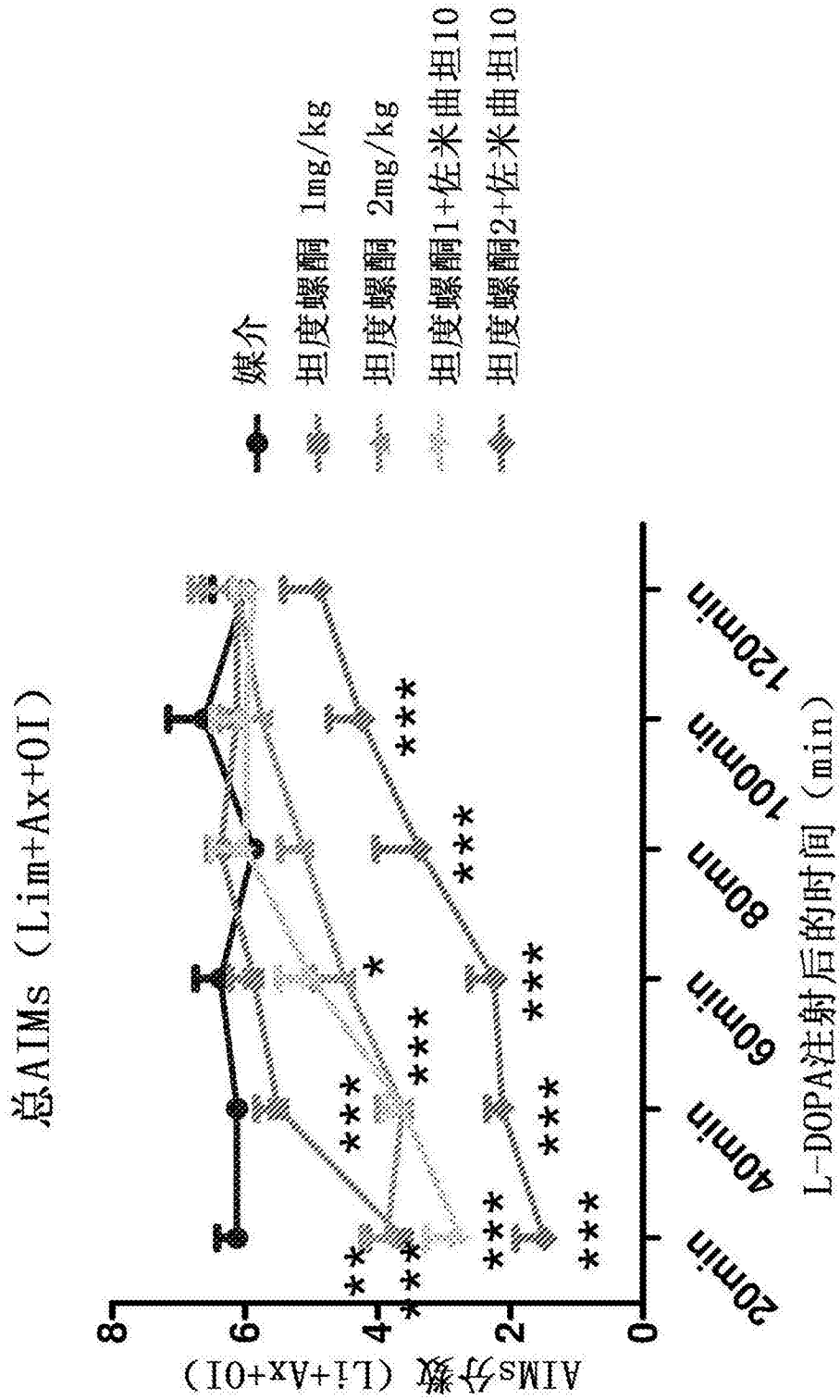


图2

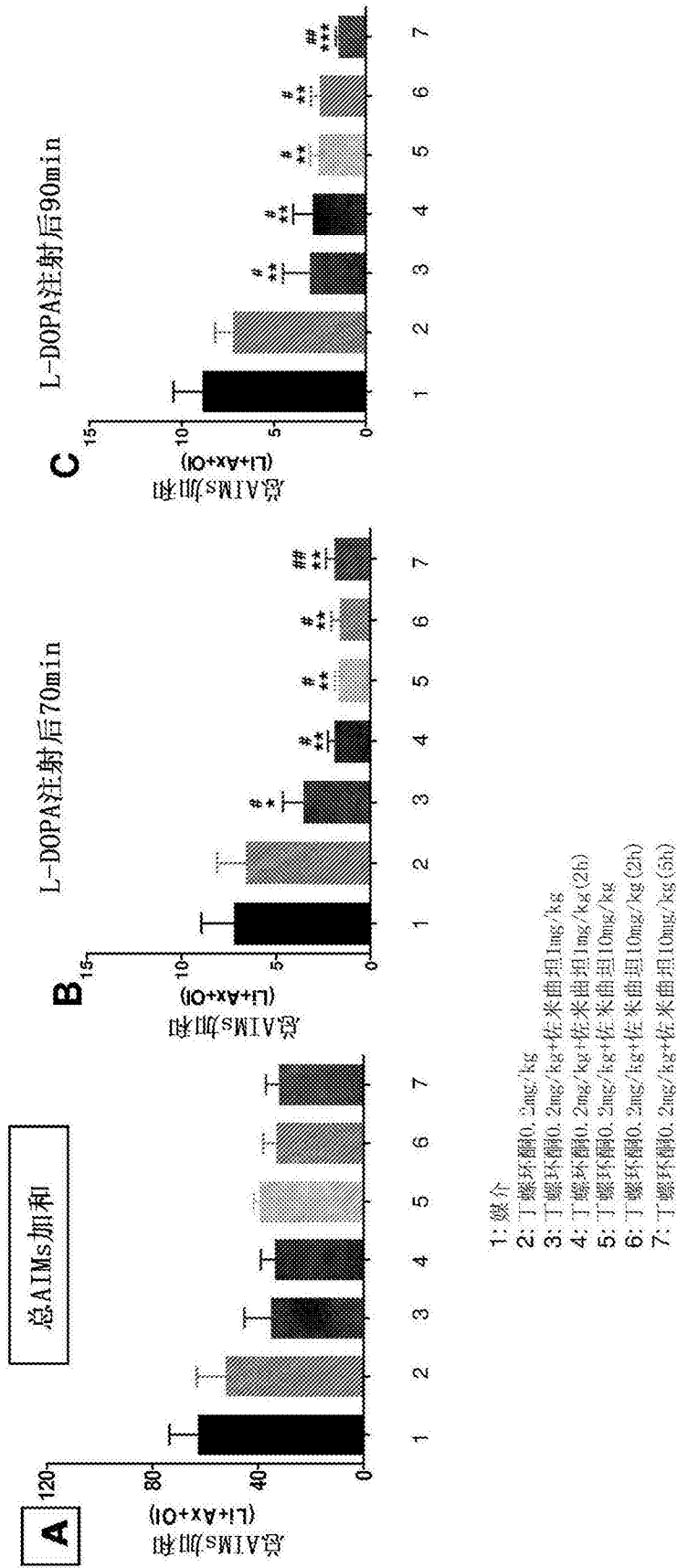


图3

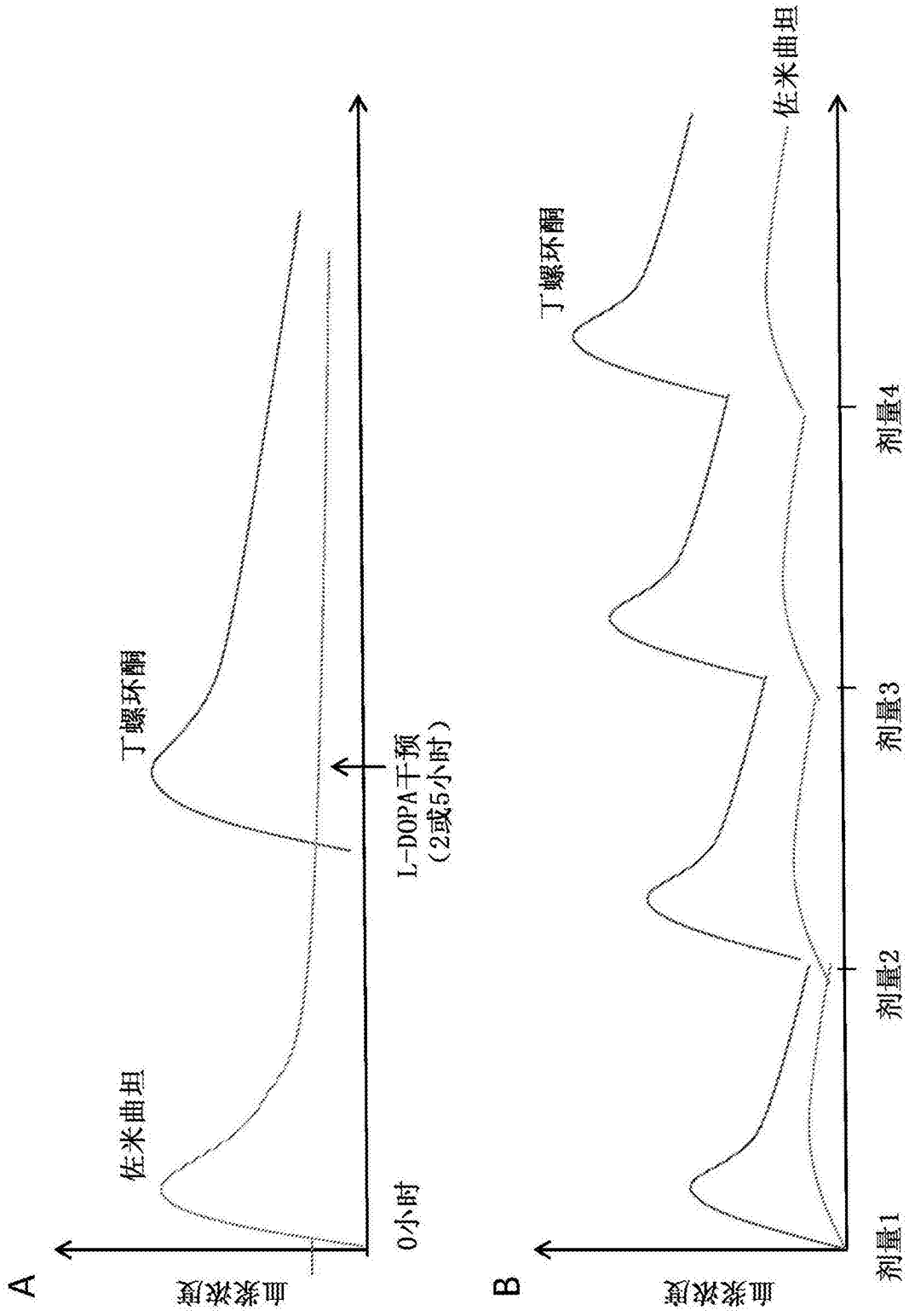


图4

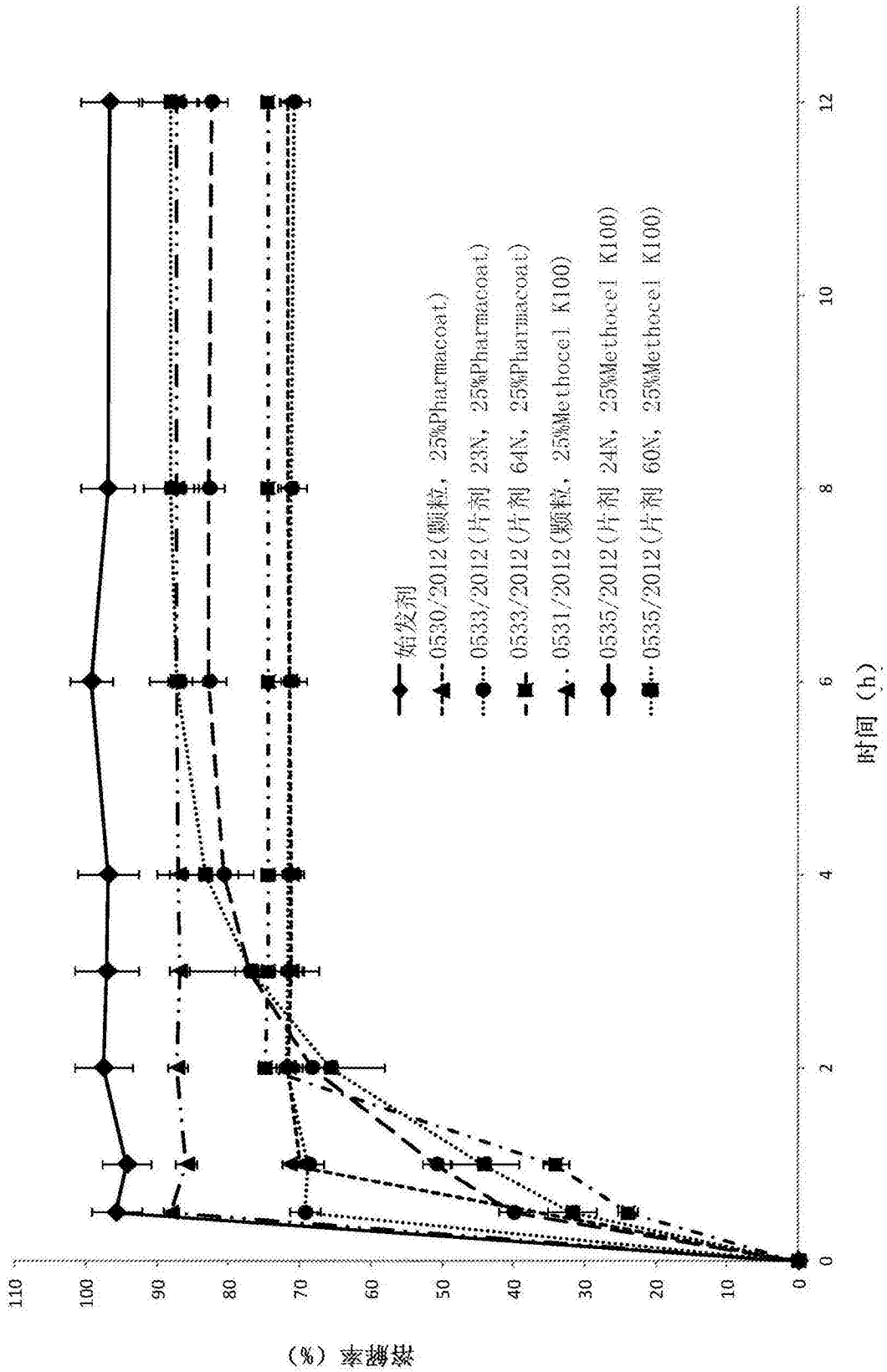


图5

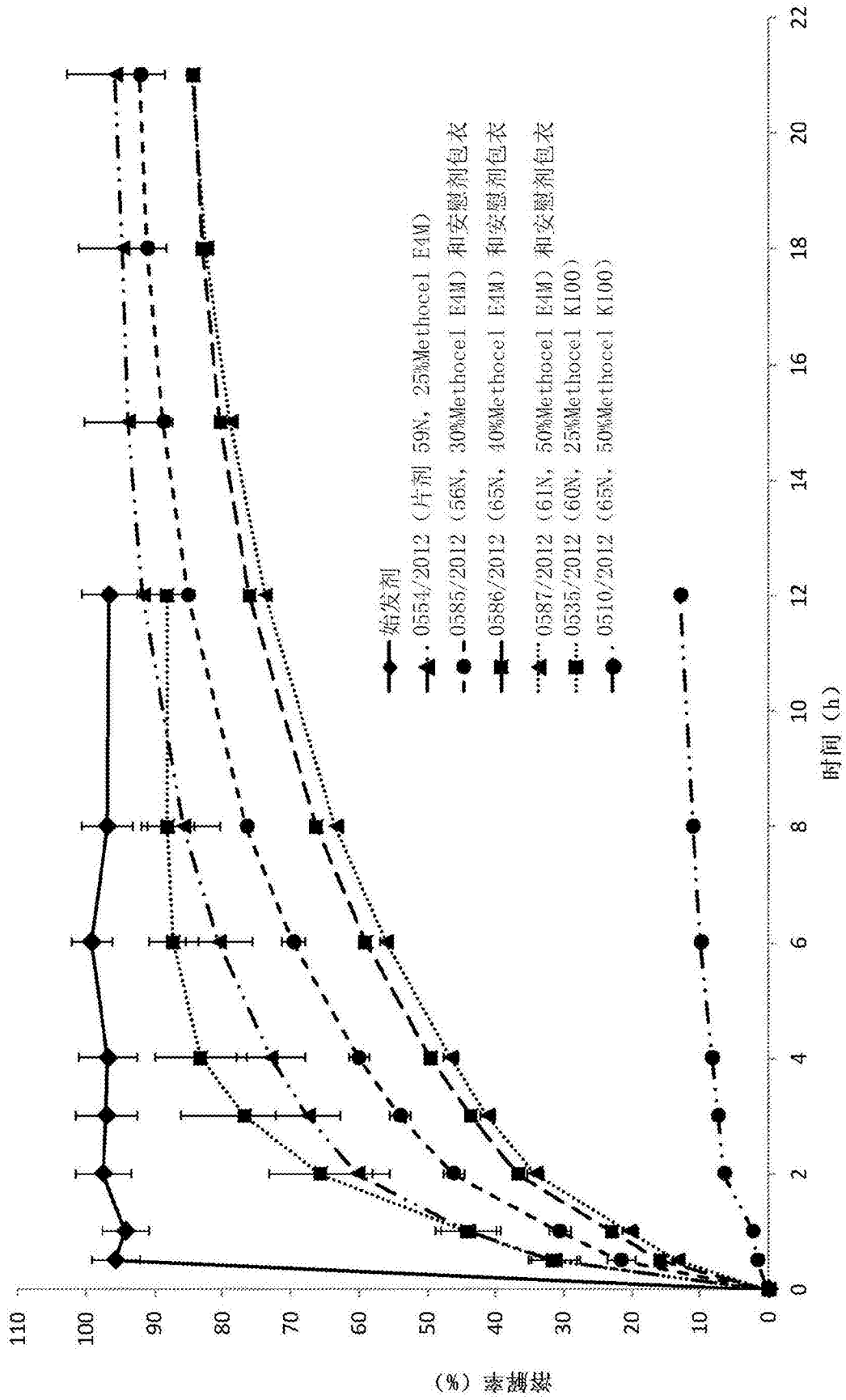


图6

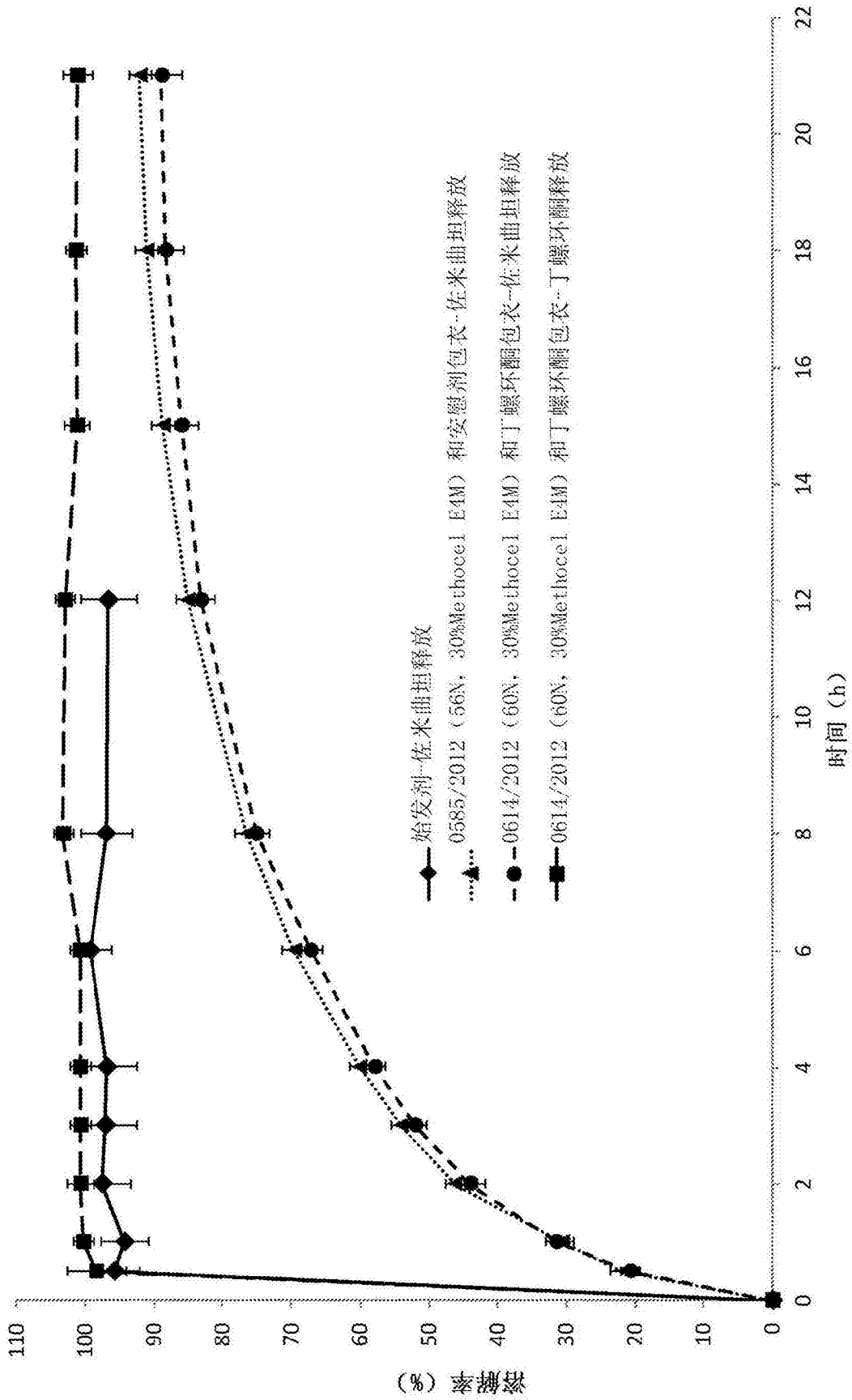


图7

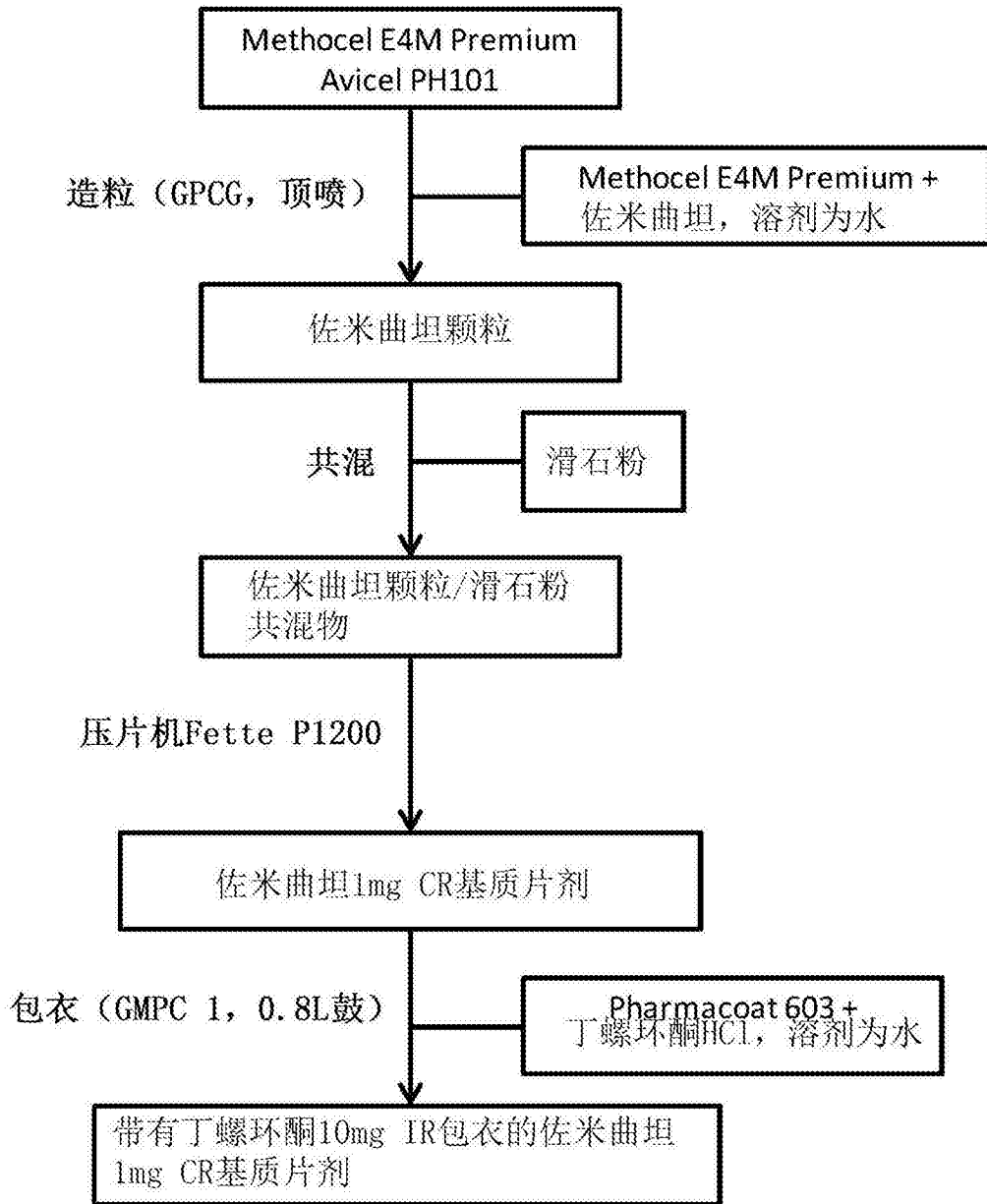


图8

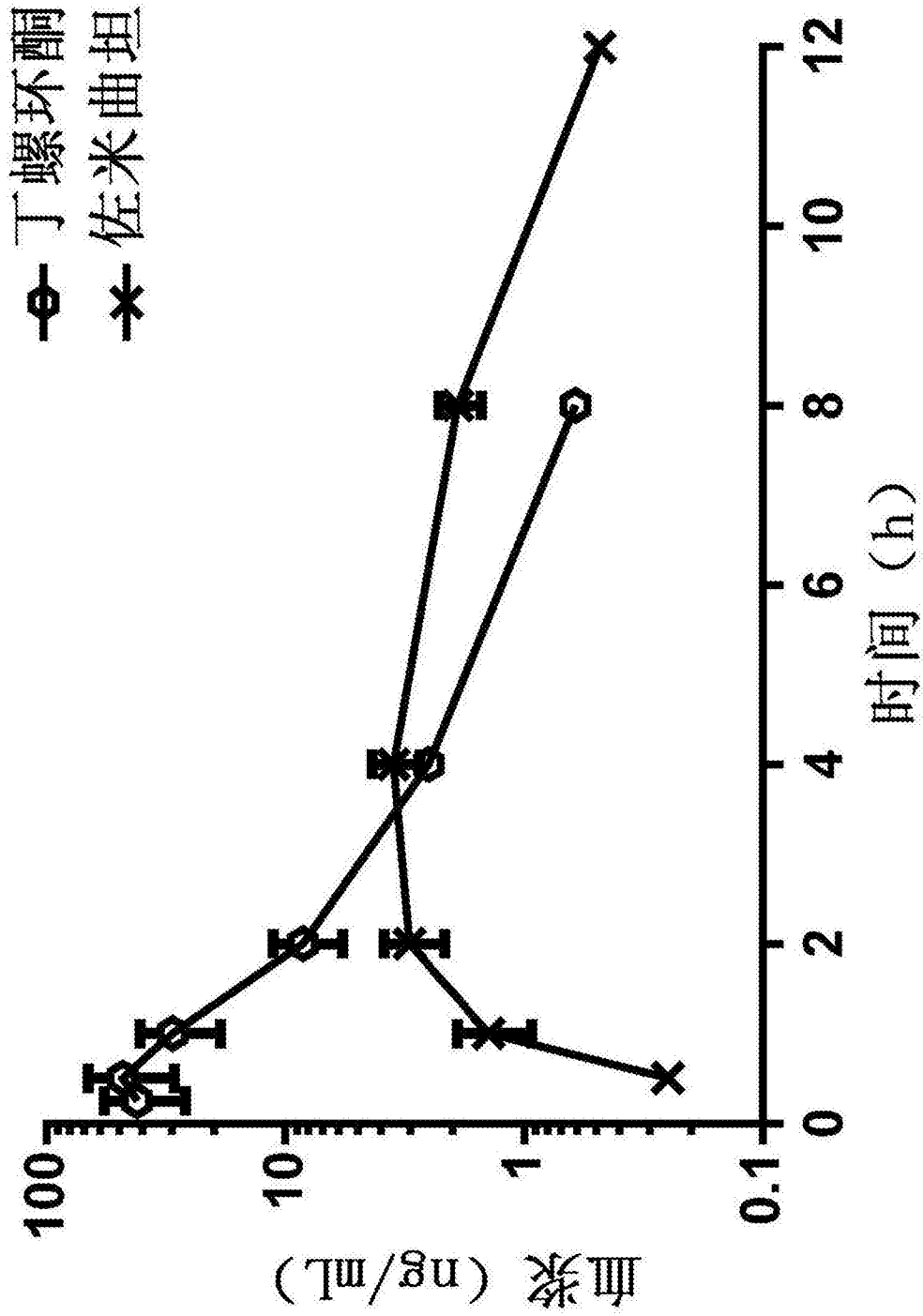


图9