



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414423 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780025746.X

(22)申请日 2017.04.10

(30)优先权数据

1606197.0 2016.04.08 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/051002 2017.04.10

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/175013 EN 2017.10.12

(71)申请人 赛伦诺科技有限公司

地址 瑞典哥德堡

(72)发明人 尼尔斯·奥韦·古斯塔夫松

汉斯·罗格·马库斯·莫滕松

尼克拉斯·贝里

约纳斯·法耶尔松·萨廖

斯韦克·耶恩

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 吴小明

(51)Int.Cl.

A61K 31/20(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书51页 附图5页

(54)发明名称

包含丙戊酸的延迟释放药物制剂和其用途

(57)摘要

本文提供了一种具有一种或多种组分的药物制剂,所述组分包含丙戊酸(VPA)和/或其药学上可接受的盐;以及一种或多种仲酸,且任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。还提供了此类制剂的用途。

1. 一种具有一种或多种组分的药物制剂,所述组分包含:
 - (a) 丙戊酸 (VPA) 和/或其药学上可接受的盐;以及
 - (b) 一种或多种仲酸,且任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。
2. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中组分 (b) 是有机酸。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的药物制剂,其中组分 (b) 中的每个羧酸基团呈非盐形式。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物制剂,其中所述仲酸选自自由己二酸、柠檬酸、富马酸、甘氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、乳酸、山梨酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、琥珀酸、乙酰水杨酸和酒石酸组成的列表。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物制剂,其中所述仲酸选自自由琥珀酸和富马酸组成的列表。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物制剂,其中所述仲酸是富马酸。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物制剂,其中所述仲酸的量为相关组分中所述VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约0.1% (例如约1%) 至约15%,例如约0.1% (例如约1%) 至约10%。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂包含一种或多种组分,所述组分具有包含组分 (a) 的固体核心,其中组分 (a) 以其重量的至少50%的量存在,且任选地,其中所述固体核心进一步包含组分 (b) 。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的药物制剂,其中包含根据权利要求1至8中任一项所述的组分 (a) 和 (b) 的所述组分 (例如呈具有固体核心的一种或多种组分的形式) 进一步包含一种或多种包衣。
10. 根据权利要求9所述的药物制剂,其中所述一种或多种包衣是:
 - (i) 肠溶包衣;
 - (ii) 缓释包衣 (包括成孔包衣); 和/或
 - (iii) 保护膜。
11. 根据权利要求10所述的药物制剂,其中包含根据权利要求1至8中任一项所述的组分 (a) 和 (b) 的所述组分用缓释包衣 (例如本文所述的类型和量) 且接着用肠溶包衣 (例如本文所述的类型和量) 包覆。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的药物制剂,其中所述组合物呈用于口服施用的片剂或胶囊形式,并且被配制成使得基本上所有的VPA和/或其药学上可接受的盐在施用后约4至约8小时的时间段内释放。
13. 根据权利要求12所述的药物制剂,其中基本上所有的VPA和/或其药学上可接受的盐在施用后约6至约8小时的时间段内释放。
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物制剂,其用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况。
15. 根据权利要求14所述使用的药物制剂,其中所述治疗或预防包含在约20:00至约00:00的时间段内将所述制剂施用给患者。
16. 根据权利要求14或权利要求15所述使用的药物制剂,其中所述制剂:

(i) 作为每24小时的单一剂量(即单一日剂量)施用;和/或

(ii) 与足以使PAI-1血浆水平降低至少约20%的剂量的丙戊酸和/或其药学上可接受的盐一起施用。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述使用的药物制剂,其中所述与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况选自由动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、深静脉血栓形成、肺栓塞、弥散性血管内凝血、肾血管病和间歇性跛行组成的群组。

18. 根据权利要求17所述使用的药物制剂,其中所述与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况是:

(a) 缺血性中风,例如重度缺血性中风和轻度缺血性中风;和/或

(b) 心肌梗塞。

19. 根据权利要求14至18中任一项所述使用的药物制剂,其中所述治疗或预防是在人体内。

20. 根据权利要求19所述使用的药物制剂,其中所述治疗或预防是在发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的风险增加的患者中。

21. 一种供使用的化合物或组合物、用途、方法或组合物,其基本上如本文所述。

包含丙戊酸的延迟释放药物制剂和其用途

技术领域

[0001] 本发明一般涉及新型药物组合物和其医学用途。更具体地,本发明涉及包含丙戊酸(VPA)和/或其药学上可接受的盐的特定药物制剂,以及其在治疗或预防血栓形成和改善或正常化内源性血管纤维蛋白溶解中的用途。

背景技术

[0002] 在本说明书中列出或讨论明显在先公开的文件不应被视为承认该文件是现有技术的一部分或是公知常识。

[0003] 心血管疾病是西方世界中导致发病率和死亡率的主要原因,在过去几十年中,它也成为发展中国家迅速增长的问题。据估计有8000万美国成年人(三人中有一人)患有心血管疾病(CVD)的一种或多种表征,例如高血压、冠心病、心力衰竭或中风。死亡率数据显示,CVD是2005年美国所有死亡中35%的死亡的根本原因,其中大多数与心肌梗塞、中风或其并发症有关。绝大多数患有急性心血管事件的患者之前已经暴露于至少一种主要危险因素,例如吸烟、血脂水平异常、高血压、糖尿病、腹部肥胖和低度炎症。

[0004] 在病理生理学上,心肌梗塞和缺血性中风的主要事件是由于动脉血管腔内形成血凝块而导致的营养血液供应的突然停止引起的。在大多数情况下,血栓是通过易损的动脉粥样硬化斑块的破裂而沉淀形成的,易损的动脉粥样硬化斑块暴露于激活血小板和血浆凝固系统的化学试剂。活化的血小板形成血小板栓塞,血小板栓塞由凝结产生的纤维蛋白组成以形成血凝块,血凝块在血管腔内扩张直至其阻碍或阻塞血流,这导致缺氧组织损伤(所谓的梗塞)。因此,血栓性心血管事件由于两种不同的过程而发生,即,一方面是血管壁的缓慢进展的长期血管动脉粥样硬化,另一方面是迅速引起流动停滞的突发急性凝块形成。不希望受理论束缚,认为本发明仅涉及后一种过程。

[0005] 最近,炎症已被认为是血栓形成事件的重要危险因素。血管炎症是动脉粥样硬化血管壁的独有特征,并且炎症活性是动脉粥样硬化斑块易于破裂并引发血管内凝血的强烈决定因素。此外,具有全身性炎症(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和不同形式的血管炎)的自身免疫病症显著增加心肌梗塞和中风的风险。

[0006] 预防和治疗心血管事件的传统方法的目标是:1)减缓潜在的动脉粥样硬化过程的进展;2)在斑块破裂的情况下防止凝块形成;或3)直接去除急性血栓性流动阻塞。简而言之,抗动脉粥样硬化治疗旨在调节一般风险因素的影响并包括饮食建议、减肥、体育锻炼、戒烟、胆固醇和血压治疗等。

[0007] 预防凝块形成主要依赖于使用抑制血小板激活和/或聚集的抗血小板药物,但在一些情况下还包括用口服抗凝血剂,如华法林,预防血栓栓塞。急性动脉粥样硬化血栓形成事件的事后治疗需要通过血栓溶解剂(例如重组组织型纤溶酶原激活剂)对凝块直接进行药理学裂解或者阻塞血管的经皮机械扩张。

[0008] 尽管存在这个事实,即利用抗血小板药物的多靶抗动脉粥样硬化治疗和凝块预防已经降低了心肌梗塞和缺血性中风的发生率,但这些事件仍然是主要的人群健康问题。这

表明,在患有心血管危险因素的患者中,这些预防措施不足以完全预防动脉粥样硬化血栓形成事件的发生。

[0009] 同样地,循环的静脉侧的血栓形成病症以及其栓塞并发症,例如肺栓塞,仍然导致显著的发病率和死亡率。静脉血栓形成具有不同的临床表现,并且血小板活化相对于血浆凝固的相对重要性有些不同,后者在静脉血栓形成中占优势。然而,尽管存在这些差异,导致血栓性血管闭塞的主要潜在机制与在动脉循环中进行的那些相似。此外,尽管与动脉粥样硬化本身无关,但静脉血栓形成的风险与一般的心血管危险因素有关,例如炎症和代谢异常。

[0010] 总之,现有治疗和一般危险因素管理对动脉和静脉循环中的血栓形成事件提供的保护不足,并且不能逆转此类事件的严重后果。这需要开发新的预防和治疗靶点,特别是可以预防危险组织缺血,并且理想地在尚未发生症状的早期阶段,的更有效的方法。

[0011] 有趣的是,已经发现,在健康的个体中,存在天然的“最后防线”系统,如果在血管系统中应该发生凝血过程,尽管有预防措施,则所述系统可被激活。简而言之,在循环的动脉和静脉侧引发血栓形成机制导致血管最内层细胞层(内皮)的活化,并且作为响应,细胞迅速释放大量的凝块溶解物质组织型纤溶酶原激活物(t-PA)。这使管腔t-PA水平升高至与利用临床溶栓治疗(即施用重组t-PA)相似的水平,但由于极快的起效时间,该内源性响应的效力高100倍。

[0012] 累积的临床、流行病学和实验数据支持这样的观点,即如果血管壁的这种血栓保护功能是完整的,其有效地防止形成流动停滞的血栓。然而,不幸的是,急性t-PA释放的能力在几种病症中受损,并且更容易发生血栓形成事件。这些包括动脉粥样硬化、高血压、腹部肥胖、吸烟、久坐的生活方式和低度炎症。这种损伤很可能是由于合成减少,从而降低了内皮细胞中纤维蛋白溶解活化剂的可用性。

[0013] 此外,我们和其他人已经表明,在动脉粥样硬化血栓形成事件(例如,动脉粥样硬化)风险增加的患者中,内源性纤维蛋白溶解响应的效率降低(Osterlund, B., 等人《斯堪的纳维亚麻醉学学报(Acta Anaesthesiol Scand)》52,1375-1384(2008),Newby, D.E., 等人《循环(Circulation)》103,1936-1941(2001))。最近的数据表明炎症可能是该状态下抑制的t-PA产生背后的潜在致病机制。我们已经表明,长期暴露于炎性细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)会导致对t-PA转录的显著抑制(Ulfhammer, E., 等人《血栓形成与止血杂志(Journal of Thrombosis and Haemostasis)》4,1781-1789(2006), Larsson, P., 等人《血栓形成研究(Thromb Res)》123,342-351(2008))。有趣的是,众所周知,动脉粥样硬化斑块与血管壁中局部的,可能是严重的炎症激活相关,并且可以想象这种炎症环境阻碍了脉管系统的特定区域中的纤维蛋白溶解响应,其中关键是保持高纤维蛋白溶解能力,从而增加血栓形成事件的风险。同样,全身炎性病症(例如自身免疫性疾病和代谢综合症)患者的血栓形成事件发生率增加也可能与循环促炎细胞因子对t-PA合成的抑制作用和/或纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)的水平增加有关。

[0014] 在此背景下,降低临床血栓形成事件发生率的替代的第四方法应该是恢复其功能受损患者的纤维蛋白溶解“最后一道防线”系统的能力。已经进行了大量努力以在具有危险因素相关的纤维蛋白溶解能力降低的受试者中找到用于增强基础以及刺激的内源性纤维蛋白溶解的可行性方法。然而,用例如他汀类和维甲酸改善t-PA合成的先前努力是令人失

望的。通过阻断天然存在的t-PA活性抑制剂如纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 和羧肽酶U (CPU) 来增加纤维蛋白溶解的其它方法也是不成功的,主要是由于有限的药力,例如候选药物的药代动力学性质差。

[0015] 纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1) 通过与t-PA分子的复合物结合来抑制t-PA的纤维蛋白溶解活性。由于其抗纤维蛋白溶解作用,因此PAI-1降低了溶解血凝块的能力,从而增加了临床血栓形成事件的风险(参见Hrafnklsdottir等人,《血栓形成与止血杂志(J.Thromb.Haemost)》,2,1960-8(2004))。

[0016] PAI-1在血浆中以低浓度循环(在早晨样品中通常为约5-10ng/mL),但在群体血浆中PAI-1浓度显示出明显的右倾斜分布。通常,循环的PAI-1水平随着年龄而增加。升高的PAI-1水平易发生血栓形成事件。在个体范围内,即使在没有其它传统风险因素的情况下,高于100ng/mL的水平也被认为构成心血管事件的重要风险因素。此外,PAI-1水平升高常见于肥胖相关的代谢障碍患者,例如2型糖尿病和代谢综合症。

[0017] PAI-1的循环水平显示出明显的昼夜节律变化,峰值水平在06:00左右,谷值在16:00左右,如图1所示(同样参见,例如,Scheer和Shea,《血液(Blood)》(2014))。如所预期的,早晨PAI-1上升与血栓形成事件(例如心肌梗塞)的时间峰值发生率一致。

[0018] 患有肥胖症和/或代谢综合症的患者具有更高的循环PAI-1水平和增加的昼夜节律峰,如图1所示。这些患者的早晨样本中血浆浓度通常在15-60ng/mL范围内,但水平是以明显的正偏度非正常地分布。在患有代谢综合症的肥胖患者中,早晨样本中100-500mg/mL范围内的血浆PAI-1水平并不常见。因此,患有肥胖症和/或代谢综合症的患者特别容易患有由PAI-1对t-PA作用的抑制作用引起的血栓形成事件。

[0019] 因此,有趣地是可以通过降低PAI-1来预防心血管事件,并且更具体地是消除其早晨血浆浓度升高。理论上,这种方法在患有肥胖症和/或代谢综合症的患者中甚至是更有效的。

[0020] 现在我们惊奇地发现,包含丙戊酸(VPA)和/或其药学上可接受的盐的某些药物制剂可以允许这些活性成分的延迟释放,这继而使得这些制剂理想地适用于基于抑制PAI-1的治疗。

[0021] 因此,施用这些制剂可允许血浆中VPA水平和/或其药学上可接受的盐和/或其代谢物与PAI-1的血浆峰值水平一致,这允许在治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况中的有利效果。

[0022] W02012/120262讨论了HDAC抑制剂(包括丙戊酸)在改善或正常化由局部或全身性炎症损害的内源性纤维蛋白溶解中的用途。然而,其没有提出HDAC抑制剂可能抑制PAI-1的作用,因此,并未提出制剂可以抵消(即降低)PAI-1的峰值水平,从而提供与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的治疗。

[0023] US2007/0232528A1描述了包含丙戊酸的控释制剂,其用于治疗诸如癌症的障碍。这些制剂不以能够使它们有效地抵消PAI-1的峰值水平的方式设计。

发明内容

[0024] 本发明涉及纤维蛋白降解或分解(也称为纤维蛋白溶解),更具体地涉及用于治疗与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的组合物和方法。

[0025] 特别地,本发明涉及使用丙戊酸(VPA)或其药学上可接受的盐治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成(例如血栓形成)相关的病理学病况的方法。

[0026] 本发明还提供了药物组合物,其被配制用于以适合用于此类方法的方式延迟VPA或其药学上可接受的盐的释放。

[0027] 医学治疗

[0028] 如本文所述,已发现VPA或其药学上可接受的盐能够抑制PAI-1的活性(例如通过降低PAI-1水平),PAI-1本身是t-PA的抑制剂。因此,VPA或其药学上可接受的盐能够增加t-PA的作用,因此可用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况。

[0029] 特别地,意外地发现用VPA治疗的人类受试者具有降低的PAI-1循环水平。在健康男性中,在VPA治疗后PAI-1循环血浆水平显著降低超过50%,在患有冠状动脉粥样硬化的患者中,降低约45%,其结果在本文提供的实例1中进一步描述。

[0030] 鉴于来自培养的内皮细胞(血浆PAI-1的一个据信生产者)的体外数据未显示出VPA治疗后PAI-1 mRNA水平的降低,而PAI-1产量略微但显著增加30%,VPA治疗降低人体PAI-1血浆水平的发现是出乎意料的。这些研究也没有在猪(参见Svennerholm等人,《公共科学图书馆期刊(PLoS One.)》2014年5月12日;9(5):e97260.doi:10.1371/journal.pone.0097260.eCollection 2014)或小鼠(Larsson,Alwis等人,《血栓形成与止血杂志(J Thromb Haemost.)》2016年12月,14(12):2496-2508)的体内模型中检测到VPA对血浆PAI-1的任何影响。

[0031] 在本发明的第一方面中,提供丙戊酸(VPA)或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括将至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐施用给患者,使得患者中的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max}) 在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max}) 前4小时至之后一小时的一段时间内发生。

[0032] 在本发明的替代的第一方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者中的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max}) 在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max}) 前4小时至之后一小时的一段时间内发生。

[0033] 在本发明的另一替代的第一方面中,提供一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括向患者施用至少一份剂量的治疗有效量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者中的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max}) 在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max}) 前4小时至之后一小时的一段时间内发生。

[0034] 技术人员将理解,本文对本发明特定方面的实施例的提及将包括对本发明的那些方面的所有其它实施例的提及。这样,本发明的任何方面的任何一个或多个实施例可以与任何一个或多个其它这样的实施例组合,以形成更具体的实施例,而不脱离文中提供的本发明的公开内容。

[0035] 如本文所用,对与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的提及将特别指与血栓形成相关的病理学病况。

[0036] 在本发明第一方面的一个具体实施例中,患者体内VPA或其盐(例如药学上可接受的盐)和/或其代谢物的最大血浆浓度(C_{max})在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})前4小时至PAI-1最大血浆浓度(C_{max})时的一段时间内发生。

[0037] 在本发明第一方面的另一个具体实施例中,患者体内VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max})在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})前3小时(例如前2小时)至之后一小时的一段时间内发生。

[0038] 在本发明第一方面的更具体的实施例中,患者体内VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max})在患者体内PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})前3小时(例如前2小时)至PAI-1最大血浆浓度(C_{max})时的一段时间内发生。

[0039] 在本发明的第二方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者在经历PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0040] 在本发明的替代的第二方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者在经历PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0041] 在本发明的另一替代的第二方面中,提供了一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积相关的病理学病况的方法,其包括向患者施用至少一份治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者在经历PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0042] 如本文所用,对每毫升量(/ml)的提及将被理解是指每毫升血浆(即患者血浆)的量。如本文所用,对摩尔浓度的提及应理解是指血浆(即患者血浆)中的浓度。

[0043] 在特定实施例中,患者可具有低于约50至约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如低于约50、约70、约90、约110、约130、约150或约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的浓度。

[0044] 在进一步的此类实施例中,患者的丙戊酸或其盐和/或代谢物的血浆浓度为至少约70至约700 μM (例如至少约70、约140、约210、约280、约350、约420、约490、约560、约630或约700 μM)。

[0045] 在又进一步的此类实施例中,患者的丙戊酸或其盐和/或代谢物的血浆浓度低于约350至约1200 μM (例如低于约350、约490、约630、约770、约910、约1050或约1190 μM)。

[0046] 为避免疑义,技术人员将理解,本文对血浆中某些最大量和浓度的提及也可能需要所述血浆中的最小治疗有效量。

[0047] 特别地,本领域技术人员将理解,可以组合对血浆中的某些最大(即,其中值被指示为“低于”)和最小(即,值被指示为“至少”)量和/或浓度的提及以形成范围(即,其中血浆中的量在从最小值到最大值的范围内)。

[0048] 例如,在本发明第二方面的一个实施例中,患者的丙戊酸或其盐和/或代谢物的血

浆浓度为约10至约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0049] 在其它这样的实施例中,患者具有以下的丙戊酸或其盐和/或代谢物的血浆浓度,即:

[0050] 约10至约70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (或约50至约90、约70至约110、约90至约130、约110至约150、约130至约170、或约150至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$);

[0051] 约10至约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如约10至约100、约30至约120、约50至约170、或约70至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$);或

[0052] 约30至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如约50至约170、约70至约150、约90至约130、约30至约110、约50至约130、或约70至约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

[0053] 技术人员将理解,本文中对某些最小血浆水平的提及(例如,在本发明的第二方面中)将包括对患者达到VPA或其盐和/或代谢物在血浆中的稳定状态时的该水平的提及。此外,技术人员将理解,对患者达到稳定状态的提及可以是指所述患者用VPA(其治疗有效剂量)治疗至少2至5天后(例如至少五天)所达到的血浆水平。

[0054] 技术人员还将理解,在本发明的第二方面(包括其所有实施例和替代方面)中,对最大和最小血浆水平的提及也可以应用于对VPA或其盐和/或代谢物的 C_{max} 所观察到的血浆水平,如本发明的其它方面所述(例如本发明的第一方面)。

[0055] 在本发明的第三方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况,其中所述治疗包括在约20:00至约06:00的时间段内,向患者施用一份剂量的VPA,或其药学上可接受的盐。

[0056] 在本发明的替代的第三方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括在约20:00至约06:00的时间段内,向患者施用一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0057] 在本发明的进一步替代的第三方面中,提供了一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括在约20:00至约06:00的时间段内,向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0058] 在本发明第三方面的一个具体实施例中,治疗包括在约21:00至约05:00的时间段内(例如,约22:00至约04:00),向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0059] 在本发明第三方面的一个具体实施例中(特别是其中治疗作为不配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用),治疗包括在约02:00至约06:00的时间段内(例如约03:00至约05:00,例如约04:00),向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0060] 在本发明第三方面的另一个具体实施例中(特别是其中治疗作为配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用,例如本文中本发明的第八方面中描述的那些),治疗包括在约20:00至约00:00的时间段内(例如约21:00至约23:00,例如约22:00),向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。在一个替代的所述实施例中,所述时间段为约18:00至约22:00。

[0061] 在本发明第三方面的一个替代实施例中,治疗包括在约18:00至约06:00的时间段内(例如,约18:00至约00:00,例如约18:00至约22:00),向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0062] 在本发明第三方面的进一步替代实施例中,治疗包括在基于所述制剂的释放曲线确定的时间段内向患者施用治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐,以便提供如本发明第一和/或第二方面所要求的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0063] 如本文所述,技术人员将能够以为实现本文所述的参数(例如在本发明第一和第二方面中描述的那些)的方式(例如在特定时间段内)确定如何施用本发明化合物。

[0064] 为避免疑义,在本发明第三方面的特定实施例中,所提及的剂量是单剂量,其将表明所述剂量是在(例如相关的)24小时内施用给患者的化合物的唯一剂量。

[0065] 在本发明的第四方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括在某一时间以使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在约02:00至约06:00的时间段内从组合物中释放出来的形式,向患者施用包含一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0066] 在本发明的替代的第四方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括在某一时间以使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在约02:00至约06:00的时间段内从组合物中释放出来的形式,向患者施用包含一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0067] 在本发明的进一步替代的第四方面中,提供了一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括在某一时间以使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在约02:00至约06:00的时间段内从组合物中释放出来的形式,向患者施用包含治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0068] 在本发明第四方面的一个具体实施例中,治疗包括在某一时间以使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在约03:00至约05:00的时间段(例如约04:00至约05:00,例如约05:00)内从组合物中释放出来的形式,向患者施用包含治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0069] 本领域技术人员将理解,使用24小时系统的计时也可以被称为使用12小时系统的计时(即,AM和PM分别表示在中午12:00之前和之后的时间)。例如,20:00也可以称为8:00PM,06:00称为6:00AM。

[0070] 在本发明第四方面的一个具体实施例中,治疗包括施用如下文所述的本发明其它方面(包括其所有实施例)中所述的药物组合物。

[0071] 在本发明的第五方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括:

[0072] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;

[0073] (ii) 向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者体内的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max}) 在PAI-1的最大血浆浓度发生时的前4小时至之后1小时的时间段内,或其中的时间段内发生。

[0074] 在本发明的替代的第五方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括:

[0075] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;以及

[0076] (ii) 向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者体内的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度 (C_{max}) 在PAI-1的最大血浆浓度发生时的前4小时至之后1小时的时间段内,或其中的时间段内发生。

[0077] 在本发明的进一步替代的第五方面中,提供了一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括以下步骤:

[0078] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;以及

[0079] (ii) 向患者施用至少一份治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者体内的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度 (C_{max}) 在PAI-1的最大血浆浓度发生时的前4小时至之后1小时的时间段内,或其中的时间段内发生。

[0080] 如本文所述,可以使用本领域技术人员公知的技术监测PAI-1的血浆浓度。例如,通常在血浆中测量PAI-1水平。可以定期从肘前注射器收集血液,例如24小时内每一个小时,每两个小时或每三个小时。立即离心血样以从血清中分离血浆。此后,通过使用市售的ELISA试剂盒测定血浆中的PAI-1水平,例如Coaliza®PAI-1 (Chromogenix)、TriniLIZE® PAI-1 (三一生物科技公司 (Trinity Biotech))、Imubind®Plasma PAI-1 (美国诊断公司 (American Diagnostica))、Zymutest PAI-1 (连字符生物医学 (Hyphen Biomed))、Milliplex PAI-1 (密理博 (MerckMillipore))、Novex PAI-1人Elisa试剂盒 (生命技术公司 (Life technology)), PAI1 (SERPINE1) 人ELISA试剂盒 (艾碧康 (Abcam), ab108891)。

[0081] 替代地,对患者监测的提及可以指通过参考在相应患者组中观察到的参数,确定患者的一般状态 (例如患者的年龄、性别和/或一般健康状况) 以及确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段。

[0082] 在本发明第五方面的一个具体实施例中,患者的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度 (C_{max}) 在患者的PAI-1的最大血浆浓度 (C_{max}) 之前4小时 (例如,前3小时,例如前2小时或前1小时或前0.5小时) 至PAI-1最大血浆浓度 (C_{max}) 时的时间段内发生。

[0083] 在本发明第五方面的另一个具体实施例中,患者的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度 (C_{max}) 在患者的PAI-1的最大血浆浓度 (C_{max}) 之前3小时 (例如前2小时) 至之后1小时的时间段内发生。

[0084] 在本发明第五方面的更具体实施例中,患者的VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度 (C_{max}) 在患者的PAI-1的最大血浆浓度 (C_{max}) 之前3小时 (例如前2小时) 至PAI-1最大血浆浓度 (C_{max}) 时的时间段内发生。

[0085] 技术人员将理解,VPA或其盐或代谢物的 C_{max} 的发生时间和水平将取决于所施用的剂量 (并且在某种程度上,取决于施用所述剂量的形式)。技术人员将能够测量VPA或其代谢物和/或盐的血浆浓度,并确定 C_{max} 的发生时间和水平 (并且如果需要,相应地调整施用的VPA的剂量和形式)。可以施用的VPA的特定剂量 (即治疗剂量) 和可以获得的 C_{max} 水平包括如本文所述的那些。

[0086] 在本发明的第六方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐用于治疗或预防患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括:

[0087] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;以及

[0088] (ii) 向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者经历PAI-1的最大血浆浓度时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0089] 在本发明的替代的第六方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括:

[0090] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;以及

[0091] (ii) 向患者施用至少一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者经历PAI-1的最大血浆浓度时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0092] 在本发明的进一步替代的第六方面中,提供了一种治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括以下步骤:

[0093] (i) 监测患者体内的PAI-1的血浆浓度,以确定PAI-1的最大血浆浓度发生的时间或时间段;以及

[0094] (ii) 向患者施用至少一份治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐,使得患者经历PAI-1的最大血浆浓度时,具有至少约10至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如至少约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0095] 在特定实施例中,患者可具有低于约50至约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如低于约50、约70、约90、约110、约130、约150、或约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0096] 在进一步的实施例中,患者具有至少约70至约700 μM (例如至少约70、约140、约210、约280、约350、约420、约490、约560、约630或约700 μM)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0097] 在更进一步的实施例中,患者具有低于约350至约1200 μM (例如低于约350、约490、约630、约770、约910、约1050、或约1190 μM)的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。

[0098] 同样,技术人员将理解,在本发明的第六方面中对血浆中某些最大量和浓度的提及也可能需要在所述血浆中的最小治疗有效量。此外,技术人员将理解,对血浆中的某些最大(即,其中值被指示为“低于”)和最小(即,其中值被指示为“至少”)量和/或浓度的提及可以组合以形成范围(即,其中血浆中的量在从最小值到最大值的范围内)。

[0099] 例如,在本发明第六方面的一个实施例中,患者具有约10至约170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度。在其它这样的实施例中,患者具有以下的VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度,即:

[0100] 约10至约70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (或约50至约90、约70至约110、约90至约130、约110至约150、约130至约170、或约150至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$);

[0101] 约10至约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如约10至约100、约30至约120、约50至约170、或约70至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$);

[0102] 约30至约190 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (例如约50至约170、约70至约150、约90至约130、约30至约110、

约50至约130、或约70至约170ug/ml)。

[0103] 在本发明的第七方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗包括在24小时内向患者施用单剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0104] 在本发明的替代的第七方面中,提供了VPA或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗包括在24小时内向患者施用单剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0105] 在本发明的另一个替代的第七方面中,提供了治疗或预防有需要的患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括在24小时内向患者施用单治疗有效剂量的VPA或其药学上可接受的盐。

[0106] 除非另有说明或从上下文中显而易见(例如,当提及特定制剂中所讨论时),对本发明化合物剂量的提及(例如丙戊酸或其药学上可接受的盐的剂量)将被理解为指其治疗有效剂量。此外,这些化合物的剂量可以指化合物本身的剂量(例如丙戊酸本身的剂量),或当以包括一种或多种其盐(例如一种或多种丙戊酸盐)或由一种或多种其盐组成的形式施用化合物时化合物的有效(即等效)剂量。

[0107] 本领域技术人员将能够通过参考与这些化合物相关的科学文献来确定什么构成本发明化合物的治疗有效剂量。

[0108] 在本发明第七方面的一个具体实施例中(包括其所有替代方面和/或实施例),在24小时内施用的剂量为约10mg至约2000mg、约50mg至约1300mg(例如约100mg至约1200mg)或约50mg至约1000mg(例如约100mg至约800mg、约100mg至约600mg、或约200mg至约600mg、例如约100mg至约800mg、或约200mg至约600mg)。

[0109] 为避免疑义,技术人员将理解,本文所述的剂量可以以单一剂量单位或每个单位包含所需剂量的一部分的单位组合施用。例如,520mg的剂量可以作为两个单位施用,每个单位包含260mg,作为四个单位施用,每个单位包含130mg,或类似组合。

[0110] 在本发明第七方面的一个具体实施例中(包括其所有替代方面和/或实施例),在24小时内施用的剂量为约100mg至约600mg,例如约120mg至约540mg(例如,约130mg或约260mg、或约390mg或约520mg,后两种剂量可以适当的间隔(例如本文所述的那些)作为两个单独的剂量施用,例如约130mg的一份剂量,约260mg的一份剂量,或约260mg的两份剂量(后一剂量可作为两个单位施用,每个单位包含130mg))。

[0111] 替代地,如本文所述的治疗需要在24小时内施用两个单独的剂量(例如,作为早晨剂量和晚上剂量),晚上剂量可以为约100mg至约600mg,例如约120mg至约540mg(例如约130mg或约260mg、或约390mg或约520mg,后两种剂量可以适当的间隔(例如本文所述的那些)作为两个单独的剂量施用,例如约130mg的一份剂量,约260mg的一份剂量,或约260mg的两份剂量(后一剂量可作为两个单位施用,每个单位包含130mg))。在这种情况下,可以存在约10mg至约500mg的相应早晨剂量,其可以作为类似的单位施用。

[0112] 除非另有说明或从上下文中显而易见(例如,当提及特定制剂中所讨论时),对VPA剂量的提及将被理解为指VPA的剂量,或当以包括一种或多种其盐或由一种或多种其盐组成的形式施用VPA的有效(即等效)剂量。

[0113] 在本发明第七方面的一个具体实施例中,剂量为约200mg至约500mg,例如约

230mg、约280mg、约320mg、约380mg、约450mg或约490mg。在本发明第七方面的另一个具体实施例中，剂量为约220mg至约560mg，例如约240mg至约530mg、约280mg至约560mg、约240mg、约270mg、约310mg、约370mg、约410mg、约460mg或约530mg。在本发明第七方面的另一个具体实施例中，剂量为约300mg至约500mg，例如约360mg或约470mg。在本发明第七方面的另一个具体实施例中，剂量为约400mg至约600mg，例如约450mg或约550mg。在本发明第七方面的另一个具体实施例中，剂量为约400mg至约800mg，例如约575、约650或约700mg。

[0114] 在一个更具体的实施例中，剂量为约200mg至约400mg，例如约400mg或约300mg。在另一个具体实施例中，剂量为约300mg至约500mg，例如约350mg。

[0115] 同样，为避免疑义，本文对本发明的特定方面（例如，本发明的第一方面）的所有提及将包括对本发明的所有这些替代方面的提及（例如，本发明的替代和进一步替代的第一方面）。

[0116] 此外，技术人员将理解，本文提及的所有实施例、优选、特定定义等可以与本文中也提及的任何一个或多个其它实施例、优选、特定定义等组合。

[0117] 当在本文中用于指代参考值或量（包括时间量）时，术语“约”、“大约”和“大致”将被理解为指在所定义的值值的10%内的值。当在本文中用于指代特定时间点（包括一段时间的开始或结束）时，术语“约”和“大约”将被理解为指在该特定时间的30分钟内（例如20分钟内，例如10分钟内）的值。此外，可以预期，在全文中可以删除对术语“约”、“大约”和“大致”的每个提及（例如，关于时间和量）。

[0118] 如本文所用，术语“本发明化合物”是指VPA和其药学上可接受的盐。技术人员将理解，对VPA和其药学上可接受的盐（例如对“丙戊酸（VPA）或其药学上可接受的盐”的提及）的提及可包括对VPA和其不同的药学上可接受的盐的混合物的提及，以及对这些盐的混合物的提及，所有这些都称为本发明的化合物。

[0119] 如本文所用，技术人员将理解，对“预防（preventing）”特定病症的提及也可称为所述病症的“预防（prophylaxis）”，反之亦然。因此，本文中对“预防（preventing）”病症的每个提及可以用对所述病症的“预防（prophylaxis）”的提及来代替。

[0120] 技术人员将理解，本文使用的术语“治疗（treatment）”和“治疗（treating）”具有其在医学领域中的正常含义。特别地，这些术语可以指实现降低与相关病症相关的一种或多种临床症状的严重性。

[0121] 技术人员还将理解，本文使用的术语“预防（prevention）”和“预防（preventing）”具有其在医学领域中的正常含义。特别地，这些术语可以指实现降低发生相关病症的可能性（例如，与基线水平相比降低至少10%，例如降低至少20%，或者更具体地，降低至少30%）。

[0122] 如本文所用，术语“预防（prevention）”和“预防（preventing）”在用于医学病症时也可称为预防（prophylaxis）所述病症。

[0123] 技术人员还将理解，对特定病症的预防（prevention）（或预防（prophylaxis））的提及还可包括治疗另一种病症。例如，初级病症的治疗也可以被认为是预防（prevention）（或预防（prophylaxis））继发病症的一种形式。

[0124] 在本发明第一至第七方面的特定实施例（包括所有替代方面）中，提供了用于预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成（特别是血栓形成）相关的病理学病况的化合物（和/或

用途和/或方法)。

[0125] 如本文所用,术语“病理学病况”将被理解为指可识别的疾病或障碍。

[0126] 如本文所述,根据本发明可以治疗或预防的病理学病况与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关。这些包括但不限于动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、深静脉血栓形成、浅静脉血栓形成、血栓性静脉炎、肺栓塞、弥散性血管内凝血、肾血管病和间歇性跛行(例如动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、深静脉血栓形成、肺栓塞、弥散性血管内凝血、肾血管病和间歇性跛行)。

[0127] 因此,在本发明第一至第七方面的特定实施例中,与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况选自由动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、深静脉血栓形成、肺栓塞、弥漫性血管内凝血、肾血管病和间歇性跛行组成的群组。

[0128] 因此,在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况选自由心肌梗塞、缺血性中风和肺栓塞组成的群组。

[0129] 在本发明第一至第七方面的其它更具体的实施例中,与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况选自由心肌梗塞和缺血性中风组成的群组(例如心肌梗塞)。

[0130] 技术人员将理解,对缺血性中风的提及包括对重度中风事件(即由血流的长期损害引起的那些)、轻度中风和短暂性脑缺血发作(TIA)的提及。

[0131] 因此,在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况是缺血性中风,例如重度缺血性中风、轻度缺血性中风或TIA。

[0132] 在本发明第一至第七方面的进一步更具体的实施例中,与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况是缺血性中风,例如重度缺血性中风和轻度缺血性中风。

[0133] 特别地,据信当根据上文定义的剂量方案(例如,在本发明的第一至第七方面中)施用,本发明的化合物可特别用于预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成(例如缺血性中风和/或心肌梗塞)相关的病理学病况。因此,本文中对治疗和预防这些病症的所有提及都将包括对预防这些病症的特别提及。

[0134] 因此,在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况将指预防缺血性中风,例如重度缺血性中风、轻度缺血性中风或TIA。

[0135] 如上所述,血栓性心血管事件由于两种不同的过程而发生,即,一方面是血管壁的缓慢进展的长期血管动脉粥样硬化,另一方面是迅速引起流动停滞的突发急性凝块形成。可以治疗的具体病理学病况是与后一过程有关的那些。

[0136] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,可以根据本发明治疗或预防的病理学病况是完全或至少部分由因局部或全身性炎症而引起的增加的纤维蛋白沉积和/或降低的纤维蛋白溶解能力引起的那些。这些包括但不限于心肌梗塞、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合症、间歇性跛行、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓形成和肺栓塞。这些病症可能显示出血浆中升高的PAI-1水平。

[0137] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,病理学病况可选自由深静脉血栓形成和肺栓塞组成的群组。

[0138] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,病理学病况是深静脉血栓形成。

[0139] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,病理学病况可选自由浅静脉血栓形成

和血栓性静脉炎组成的群组。

[0140] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,病理学病况可以是急性冠状动脉综合症(包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高心肌梗塞、ST段抬高心肌梗塞)。

[0141] 在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,病理学病况是浅静脉血栓形成。

[0142] 在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,病理学病况是血栓性静脉炎。

[0143] 另外,可以根据本发明治疗的病理学病况是完全或至少部分由因局部或全身性炎症而引起的增加的纤维蛋白沉积和/或降低的纤维蛋白溶解能力引起的那些。这些包括但不限于动脉粥样硬化、代谢综合症、糖尿病、弥漫性血管内凝血、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、血管炎、自身免疫性神经病和肉芽肿性疾病以及与其它病症相关的炎症(例如代谢综合症、糖尿病、弥散性血管内凝血、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、血管炎、自身免疫性神经病、和肉芽肿性疾病以及与其它病症相关的炎症)。

[0144] 除了本领域已知的医生对全身或局部炎症的传统诊断之外,可以使用一种或多种与炎症偶联的生物标志物在患者中确定局部或全身性炎症。这些生物标志物包括但不限于C反应蛋白、TNF- α 、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、IL-1 β 和IL-6。用于确定患者是否患有全身或局部炎症的具体方法包括下文所述的那些。

[0145] 此外,已知动脉粥样硬化斑块与非常局部的炎症过程有关。因此,局部炎症也可以通过血管超声或其它成像技术诊断的动脉粥样硬化斑块的存在间接确定。

[0146] 技术人员将理解,为了识别患者中较低水平的纤维蛋白溶解(即纤维蛋白溶解能力降低),可以使用一些不同的替代方案。例如,高循环水平的PAI-1通常被认为是纤维蛋白溶解不良的指标,这可以通过商业上可获得的方法在血浆中测量(包括但不限于**Coaliza**[®] PAI-1(Chromgenix)、**TriniLIZE**[®] PAI-1(三一生物科技公司(Trinity Biotech))、**Imubind**[®] Plasma PAI-1(美国诊断公司(American Diagnostica))、**Zymutest** PAI-1(连字符生物医学(Hyphen Biomed))、**Milliplex** PAI-1(密理博(MerckMillipore))、**Novex** PAI-1人Elisa试剂盒(生命技术公司(Life technology))、**PAI1**(SERPINE1)人ELISA试剂盒(艾碧康(Abcam), ab108891))。此外,低全身水平的游离的活性t-PA也是一般不良纤维蛋白溶解的指标,也可以通过商业方法测量(**TriniLIZE**[®] t-PA抗原和活性(三一生物科技公司(Trinity Biotech))),因为存在t-PA-7351C/T多态性的低产(T)基因型。测量凝块溶解时间的功能测定也被用于评估整体纤维蛋白溶解(**Thrombinoscope**[™](Synapse, BV, 马斯特里赫特, 荷兰)、**IL/ROTEM**[®](Term International GmbH, 慕尼黑, 德国)、**TEG**[®](Haemoscope, 奈尔斯)、**CloFAL**化验(培康生物科技有限公司(Peikang Biotechnology Co.Ltd.)上海, 中国))。

[0147] 本领域技术人员将理解,如本文所使用,增加的纤维蛋白沉积和/或降低的纤维蛋白溶解能力是否归因于“局部或全身性炎症”可以使用一种或多种与炎症偶联的生物标志物来确定,包括但不限于C反应蛋白、TNF- α 、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、IL-1 β 和IL-6(例如通过本领域已知的与对照水平相关的一种或多种这些生物标志物的浓度增加)。可用于量化这些生物标志物的商业分析平台包括但不限于**Afinion**[™](Medinor AB, 瑞典)、**CA-7000**(西门子医疗诊断公司(Siemens Healthcare Diagnostics Inc), 纽约, 美国)、**Immulate**[®] 2000免疫分析系统(西门子医疗诊断公司(Siemens Healthcare Diagnostics Inc))。

[0148] 可识别局部或全身性炎症的特定生物标志物包括高敏C-反应蛋白 (hs-CRP) (等于或高于2.0mg/l血清) 和纤维蛋白原 (等于或高于3g/l血清) (Corrado E., 等人“关于动脉粥样硬化炎症标志物作用的更新 (An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis)”, 《动脉粥样硬化和血栓形成杂志 (Journal of atherosclerosis and Thrombosis)》, 2010;17:1-11, Koenig W., “心血管疾病中的纤维蛋白(原):更新” (Fibrin(ogen) in cardiovascular disease:an update), 《血栓形成止血 (Thrombosis Haemostasis)》2003;89:601-9)。

[0149] 除非另有说明,如本文所用,术语“患者”包括哺乳动物患者(例如马、牛、猪、绵羊、山羊、灵长类动物、小鼠、大鼠,以及宠物,通常包括狗、猫、豚鼠、雪貂和兔)。特别地,术语“患者”是指人。

[0150] 如本文所用,技术人员将理解,对血浆的提及将指患者的血浆。

[0151] 如本文所用,技术人员将理解,对特定物质的最大血浆浓度(或“C_{max}”)的提及将指血浆(即患者的血浆)中所述药剂的最大浓度。在施用所述药剂的情况下,C_{max}是指作为这种施用的直接结果而发生的(即由于所述药剂的吸收而发生的C_{max})。

[0152] 如本文所用,特定物质的C_{max}发生的时间也可称为T_{max}。

[0153] 技术人员将理解,C_{max}可以在特定时间(即血浆浓度的特定峰值)或延长的时间段(即血浆浓度达到平台期)发生,这两者都可以被称为C_{max}发生的时间(T_{max})。在C_{max}在延长的时间段内发生时,C_{max}发生的时间也可以被视为该时间段的中点,尽管通常理解的是C_{max}将在特定时间以可清楚区分的峰发生。

[0154] 如本文所述,已知患者(特别是人)中PAI-1的血浆浓度遵循昼夜节律。通常,PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})预计在06:00左右发生。

[0155] 因此,本文中对PAI-1的C_{max}发生的时间的提及可以用对06:00左右的提及来代替。

[0156] 在文中指出的所有绝对时间(即,定义为在特定时间点之间的特定时间点和时间段)是指患者经历的实际当地时间(即,“时钟”时间)。此外,所述时间假设患者被调整到当地时间(例如,有足够的时间来适应时区的变化或所谓的“夏令时”时间调整)。

[0157] 技术人员将理解,PAI-1和本发明化合物(或其盐和/或代谢物)的最大血浆浓度的计时可以使用本领域技术人员熟知的技术来确定,例如通过在相关时间段内监测血浆中PAI-1和本发明化合物(或其盐和/或代谢物)的浓度。

[0158] 如本文所述,本发明化合物(或其盐和/或代谢物)的血浆水平可以使用本领域技术人员熟知的技术监测。例如,丙戊酸盐血浆水平在临床过程中确定,例如,通过使用均相酶免疫测定技术,其基于样品中丙戊酸盐与添加到测试中的酶标记的丙戊酸盐之间的抗体竞争(例如VALP2, Roche/Cobas, art nr 05108438190 (罗氏诊断斯堪的纳维亚AB (Roche Diagnostics Scandinavia AB))。当酶标记的丙戊酸盐与抗体结合时,酶葡萄糖6-磷酸脱氢酶(G6PDH)被封闭,不能消耗测试酶底物。相反,当酶标记的丙戊酸盐不与抗体结合时,底物可被酶利用并可被消耗。底物的消耗通过从NAD形成NADH(辅酶反应)间接测量。NADH在340nm处选择性地吸收UV光。这意味着样品中的高丙戊酸盐浓度在340nm处产生大的吸光度变化;相反,在低丙戊酸盐浓度下,340nm处的吸光度变化小。底物的消耗产生颜色变化,其在340和415nm处进行光致变色测量。吸光度与样品中的丙戊酸盐浓度成正比。

[0159] 技术人员将能够将存在于血浆中的化合物鉴定为本发明化合物的代谢物。可提及的本发明化合物的特定代谢物包括丙戊酸根阴离子(例如,包含丙戊酸根阴离子部分的代谢物)。

[0160] 技术人员将理解,对监测PAI-1的血浆浓度(即患者的血浆浓度)的提及可以指在至少一个(例如一个)24小时期间(例如在用本发明化合物开始治疗之前)的监测。这种监测可以是连续的,或者可以涉及在此期间以设定的间隔进行测量(这可能意味着,特别是在后一种情况中,第一次与最后一次测量之间的时间小于24小时,例如约20小时)。

[0161] 技术人员还将理解,这种监测可以替代地进行预期包括PAI-1的C_{max}的一段时间,如本领域技术人员所估计的。例如,预计PAI-1的C_{max}在06:00左右发生时,则这种监测可以在04:00至08:00(例如05:00至07:00)进行。

[0162] 施用的本发明化合物剂量的时间和大小也将在特定时间导致VPA或其盐和/或代谢物的低血浆浓度。

[0163] 在本发明第一至第七方面的一个具体实施例中,本发明化合物的施用使得VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度在约14:00至约18:00的时间段内(例如,约15:00至约17:00,例如约16:00)小于约350 μ M(例如小于约300 μ M,例如小于约250 μ M或更具体地,小于200 μ M,例如小于约150 μ M或小于约100 μ M)。

[0164] 在本发明第一至第七方面的更具体的实施例中,本发明化合物的施用使得丙戊酸或其盐和/或代谢物的血浆浓度在约15:00至约17:00的时间段内(例如约15:30或约16:30)小于约300 μ M(例如小于约200 μ M(例如小于约150 μ M,或小于约100 μ M))。

[0165] 此外,技术人员将能够调节本发明化合物的施用时间和剂量,以满足在特定时间处C_{max}的发生时间和/或在血浆中存在最大或最小浓度的要求。

[0166] 如本文所用,术语“治疗有效量”和“治疗有效剂量”是指赋予患者所需药理学或治疗效果的活性剂(即本发明化合物)的量,优选地没有不适当的不良副作用。应理解,治疗有效量可因患者而异。

[0167] 特别地,根据本发明的化合物的治疗有效剂量是足以治疗或预防相关病理学病况和其并发症的量,特别是在选择用于使副作用最小化的情况下(即,由治疗剂的作用引起的不良事件)。鉴于本文的公开内容,技术人员将能够使用本领域技术人员已知的技术调节所施用的本发明化合物的剂量以实现期望的生物效应。

[0168] 技术人员将理解,可以滴定本发明化合物的剂量,使得确定将实现PAI-1血浆水平降低至少约20%(例如至少约30%)的剂量。

[0169] 在本发明的具体实施例中(例如,本发明第一至第七方面的具体实施例),本发明化合物的剂量足以使PAI-1血浆水平降低至少约20%(例如至少约30%),即滴定剂量以实现所需的PAI-1血浆水平的降低。

[0170] 在本发明的更具体的实施例中(例如,本发明的第一至第七方面的具体实施例),所述剂量足以实现PAI-1血浆水平降低至少约40%(例如至少约50%,例如至少约60%)。

[0171] 类似的剂量滴定是本领域已知的,并且PAI-1测量的起始剂量、增量和间隔(通常来自早晨样品),PAI-1的所需降低和潜在剂量增量可由本领域技术人员选择。

[0172] 在某些实施例中,这种剂量滴定的起始剂量可以在例如50、60、70、80、90、100、110、120、130、135、140、150、160、180、190、195、200、220、240、250、260、270、280、300、350或

400mg范围内,在每一次测量PAI-1后,剂量增量可以为每7-28天20-180mg(例如约40、60、65、70、80、120、140和160mg)。例如,在一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量是50mg,并且剂量以每7天50mg的增量提高,直到实现循环PAI-1水平降低20%(即,患者表现出循环PAI-1水平降低至少20%)。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量是100mg,并且剂量以每14天100mg的增量提高,直到实现循环PAI-1水平降低20%。

[0173] 在一个具体的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约55-95mg(例如约55、60、65、70、75、80、85、90或95mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约55-95mg(例如约55、60、65、70、75、80、85、90或95mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约60-80mg,并且剂量以每7天至8周60-80mg的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。

[0174] 在另一个具体实施例中,剂量滴定的起始剂量为约110至190mg(例如约110、120、130、140、150、160、170、180或190mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约55-95mg(例如约55、60、65、70、75、80、85、90或95mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约120-160mg,并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约60-80mg(例如约60、65、70、75和80mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。

[0175] 在另一个具体实施例中,剂量滴定的起始剂量为约110至190mg(例如约110、120、130、140、150、160、170、180或190mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约110至190mg(例如约110、120、130、140、150、160、170、180或190mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约120-160mg(例如约120、130、140、150或160mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约120-160mg(例如约120、130、140、150或160mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。

[0176] 在另一个具体实施例中,剂量滴定的起始剂量为约210至约290mg(例如约210、220、230、240、250、260、270、280或290mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约110至190mg(例如约110、120、130、140、150、160、170、180或190mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约230-280mg(例如约230、240、250、260、270或280mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约115-140mg(例如约115、120、130或140mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个具体实施例中,剂量滴定的起始剂量为约210至约290mg(例如约210、220、230、240、250、260、270、280或290mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约210至290mg(例如约210、220、230、240、250、260、270、280或290mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。在另一个这样的实施例中,剂量滴定的起始剂量为约230-280mg(例如约230、240、250、260、270或280mg),并且剂量以每7天至8周(例如7-28天或2-8周)约230-280mg(例如约230、240、250、260、270或280mg)的增量提高,直至实现循环PAI-1水平降低20%。

[0177] 在替代的此类实施例中,对实现循环PAI-1水平降低20%的提及可以替换为对实现循环PAI-1水平降低30%的提及。

[0178] 在进一步替代的此类实施例中,对实现循环PAI-1水平降低20%的提及可以替换为对实现循环PAI-1水平降低40%的提及。

[0179] 类似地,技术人员将理解,如果这种滴定中的剂量增加或首次施用的剂量导致不

希望的效果(例如无法接受的不良事件水平)和/或导致大于所需的治疗效果,剂量可以减少增量,例如本文针对剂量滴定实验中剂量增加所述的那些,直至获得可接受的水平(即不良事件和/或治疗效果)。

[0180] 不希望受理论束缚,认为通过在预期不会导致显著水平的不良事件的水平下施用剂量,可以获得由施用本文所述的本发明化合物引起的惊人效果。

[0181] 因此,在本发明第一至第七方面的具体实施例中,治疗可能需要施用一份剂量(即治疗有效剂量)的VPA或其药学上可接受的盐(例如24小时内施用一份这样的剂量),所述剂量被选择以最小化由这种治疗引起的不良事件的水平(例如,足够低的水平以避免发生这种不良事件)。

[0182] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,治疗可能需要施用一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐(例如在24小时内施用一份或两份这样的剂量,例如在24小时内施用一份这样的剂量),所述剂量被选择以最小化由这种治疗引起的不良事件的水平(例如,足够低的水平以避免发生这种不良事件)。

[0183] 这样的量可以根据施用的频率和方式、所治疗的受试者的性别、年龄、体重和一般状况、所治疗病症的性质和严重程度以及个体使用的其它治疗而变化,并且可以通过该领域的常规技术确定。对特定治疗目的有效的量将取决于病症的严重程度以及受试者的体重和一般状态。应当理解,可以使用常规实验,通过构建值矩阵并测试矩阵中的不同点来确定合适的剂量,所有这些都本领域技术人员的普通技能范围内。

[0184] 尽管讨论了本文提供的特定剂量,但技术人员将理解,如本文所述的用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况所需的本发明化合物的量和给药方案可以使用处方医师的常规技能确定。

[0185] 在本发明第一至第七方面的具体实施例中,VPA或其药学上可接受的盐可以每24小时单剂量施用(即单一日剂量)。

[0186] 例如,在本发明第一至第七方面的具体实施例中,可以以下列方式施用VPA或其药学上可接受的盐:

[0187] (i) 每24小时单剂量(即单一日剂量);和/或

[0188] (ii) 每24小时总剂量(即总日剂量)为约50mg至约1200mg(特别是约50mg至约1000mg、例如约100mg至约800mg、例如约200mg至600mg、例如约300mg至约500mg、例如约240mg至约560mg、例如约260mg至约520mg)。

[0189] 更具体地,如上所述的单一日剂量(例如,上面的点(i)处)可以在约20:00至约06:00的时间点施用。

[0190] 在一个更具体的实施例中,单一日剂量(例如,在上述点(i)处所描述的)可以在约21:00至约05:00(例如,约22:00至约04:00,例如约22:00至约00:00)的时间点施用。

[0191] 在一个又更具体的实施例中(特别是其中治疗作为不被配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用),单一日剂量(例如,在上述点(i)处所描述的)可以在约02:00至约06:00(例如约03:00至约05:00,例如约04:00)的时间点施用。

[0192] 在进一步的具体实施例中(特别是其中治疗作为被配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用,例如本文中本发明的第八方面中描述的那些),单一日剂量(例如,在上述点(i)处所描述的)可以在约20:00至约00:00(例如约21:00至约23:00,例如约22:00)的时间

点施用。在替代的此类实施例中,所述时间段为约18:00至约22:00。

[0193] 在替代实施例中(特别是其中治疗作为被配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用,例如本文中本发明的第八方面中描述的那些),单一日剂量(例如,在上述点(i)处所描述的)可以在睡前(即在患者开始尝试睡觉之前,其可替代地描述为“上床前”、“睡前”等)施用。

[0194] 在进一步的替代实施例中(特别是其中治疗作为被配制成延迟释放活性成分的药物组合物施用,例如本文中本发明的第八方面中描述的那些),单一日剂量(例如,在上述点(i)处所描述的)可以与晚饭(例如,与晚餐等)一起施用(即,大致同时)。

[0195] 在本发明的具体实施例中(例如,本发明第一至第七方面的具体实施例),本发明化合物可以以VPA或其盐和/或代谢物的血浆浓度在特定时期(例如24小时期间)模拟同期PAI-1的血浆浓度的方式施用。

[0196] 如本文所用,对“模拟”另一种的血浆水平的提及将被理解为意指两种药剂的相对血浆水平遵循基本相似的变化模式(例如,通过绘制两种药剂的血浆浓度获得的曲线可以基本上重叠,尽管两种药剂的绝对水平/浓度可能不同)。术语“模拟”具有其在本领域中的普通含义,即类似、模拟、近似、跟随或模仿,但不一定准确或精确地复制。

[0197] 技术人员将理解,除了晚上剂量之外,可以施用较低的早晨剂量,当PAI-1水平在下午晚些时候开始增加时,该剂量将被吸收。例如,在一种这样的治疗中,在晚上剂量后约10-14小时(例如,12小时)施用10-600mg,例如10-500mg(例如50-300mg,更具体地100或200mg)的VPA或其药学上可接受的盐。

[0198] 因此,在本发明的更具体的实施例中,除了晚上剂量之外,施用较低的早晨剂量,该剂量将由约10至约500mg(例如约50至约300mg,更具体地约100mg,约200mg或约270mg)组成,其在晚上剂量后约10至约14小时(例如约12小时)的时间段内施用。在一个具体实施例中,所述早晨剂量为晚上剂量的约20%至约50%(例如约20%、约30%或约40%)。

[0199] 在一个更具体的实施例中,提供了每日一次的VPA制剂或其药学上可接受的盐的制剂,其提供与上文实施例中描述的早晨和晚上剂量相同的效果,其可以以双层制剂形式提供,其核心产生与PAI-1的上升一致的第二个小峰,或被不同地包覆和/或以被配制成这种释放曲线而配制的微粒(例如颗粒)提供。

[0200] 如本文所述,已发现VPA可有效降低血浆PAI-1水平,这种降低允许内源性t-PA活性的增加。特别地,施用VPA使得其血浆水平与PAI-1的峰值血浆水平一致,以允许治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况。

[0201] 因此,本文中(例如,在本发明第一至第七方面中)对用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的用途的提及也可以指治疗或预防预期受益于PAI-1活性降低(例如治疗或预防)的病理学病况。

[0202] 为避免疑义,如技术人员已知的(特别是如本文所述),称为与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的特定病症也可被理解为预期受益于PAI-1活性降低(即治疗或预防),这可以理解为由血浆中PAI-1水平降低引起。

[0203] 特别地,在本发明的进一步方面中,提供了一种降低有需要的患者的PAI-1水平(即血浆中PAI-1水平)的方法,其包括施用治疗有效量的VPA,或其药学上可接受的盐(如本文所述)的步骤。

[0204] 类似地,如本文所提及的治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病症的具体方法也可以理解为降低有此需要的患者的PAI-1水平的方法。

[0205] 例如,在本发明的又进一步替代的第一方面中,提供了一种降低有此需要的患者的PAI-1水平的方法,其包括向患者施用至少一份剂量的治疗有效量的VPA或药学上可接受的盐(如本文所述),使得该患者中VPA或其盐和/或代谢物的最大血浆浓度(C_{max})在该患者的PAI-1的最大血浆浓度(C_{max})之前4小时至之后1小时的时间段内发生。

[0206] 如本文所用,对降低PAI-1水平(以及类似地,降低(或抑制)PAI-1活性,例如提及抑制PAI-1)的提及可指在用本发明化合物治疗期间血浆中PAI-1的水平处于(例如降至或保持在)低于(例如至少低10%,例如至少低20%,例如至少30%、至少40%、至少50%或至少60%)在用本发明化合物(即VPA)治疗之前发生的PAI-1水平的水平下。

[0207] 本发明化合物

[0208] 同样,如本文所示,术语“本发明化合物”是指VPA和其药学上可接受的盐,包括其混合物(与/或其药学上可接受的盐的混合物)。技术人员将理解,丙戊酸也可以具体称为2-丙基戊酸和VPA。

[0209] 在相关的情况下,本文提出的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式。对于以互变异构体存在的本文所述的化合物,所有互变异构体都包括在本文所述的配方中。此外,本文所述的化合物可以作为盐形成和/或使用(例如药学上可接受的盐)。技术人员将理解,本文对化合物的盐的提及将包括对药学上可接受的盐的提及。

[0210] 可使用本领域技术人员已知的技术和程序制备本文所述的化合物。在本申请中用于合成化合物的示例性合成方法包括,例如,Nogrady (1985)《药物化学生化方法(Medicinal Chemistry A Biochemical Approach)》,牛津大学出版社(Oxford University Press),纽约,第388-392页;Silverman (1992);《用于有机合成的费塞尔和费塞尔试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,第1-17卷(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),1991);《罗德的碳化合物化学(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)》,第1-5卷以及增刊(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers),1989);《有机反应(Organic Reactions)》,第1-40卷(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),1991);《三月高级有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),第4版)和《拉洛克综合有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)》(VCH出版公司(VCH Publishers Inc.),1989)中公开的那些。

[0211] 如本文所述的本发明化合物可以是市售的和/或可以根据公开的程序合成,如技术人员已知的和/或如本文所述。

[0212] 特别地,VPA可以是市售的,例如来自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)(在2014年10月1日的产品号P4543下)。VPA的药学上可接受的盐(例如其钠盐)也可以是市售的。还应理解,VPA或其药学上可接受的盐可使用本领域技术人员熟知的技术合成。

[0213] 如本文所述,VPA可以以其药学上可接受的盐的形式配制和/或施用。

[0214] 可提及的药学上可接受的盐(和一般的盐)包括但不限于:

[0215] (a) 当酸性质子被金属离子替代,例如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子,或被铵阳离子(NH₄⁺)替代时形成的盐;

[0216] (b) 通过使化合物与药学上可接受的有机碱反应形成的盐,所述有机碱包括烷基胺,例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)胺,以及具有氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐;

[0217] (c) 通过使化合物与药学上可接受的酸反应形成的盐,其提供酸加成盐。药学上可接受的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或具有有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0218] 可提及的其它药学上可接受的盐包括Berge等人,《药物科学杂志(J. Pharm. Sci.)》1977, 66, 1-19;和“药用盐、性质和用途手册(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)”, Stah和Wermuth编;Wiley-VCH和VHCA, Zurich, 2002(其内容全文并入本文)中所述的那些。

[0219] 可提及的VPA的特定的药学上可接受的盐包括以上点(a)中提到的那些。可提及的更具体的药学上可接受的盐包括其中羧酸质子被碱土金属离子(例如镁或钙)或更具体地碱金属离子(例如锂、钠或钾)替代的那些。

[0220] 在本发明每个方面的具体实施例中,VPA以其钠盐(即丙戊酸钠)的形式施用和/或配制(视情况而定)。在更具体的实施例中,VPA以VPA(即以非盐形式)和其钠盐(即丙戊酸钠)的混合物的形式施用和/或配制(视情况而定),例如其相当的混合物。

[0221] 例如,在本发明的具体实施例中(即本发明每个方面的实施例),本发明的化合物是VPA,其中VPA以其钠盐(即丙戊酸钠)和丙戊酸的混合物的形式施用和/或配制(视情况而定)。几种这样的混合物在本领域中是已知的,例如:半丙戊酸钠,也称为双丙戊酸钠(丙戊酸和丙戊酸钠之间1:1摩尔关系),其例如以Depakote和Depakote ER(艾伯维公司(AbbVie Inc.))出售;和丙戊酸钠(丙戊酸和丙戊酸钠之间1:2.3的比率),其例如以Epilex Chrono出售。为避免疑义,在特定实施例中,本发明化合物是丙戊酸钠。

[0222] 对本发明化合物的“盐”的提及应理解为是指可通过阴离子或阳离子与本发明化合物交换(例如在血浆中)而形成的盐形式。特别地,术语“盐”还可以指药学上可接受的盐,例如本文所述的那些。

[0223] 如本文所述,VPA还可以以其前药或所述前药的药学上可接受的盐的形式配制和/或施用。

[0224] 如本文所用,当用于本发明化合物时,术语前药应理解为是指可在体内(即在施用后)转化为本发明化合物的化合物。

[0225] 这些前药可以由本领域技术人员鉴定,并且可以包括本发明化合物的酯(例如甲酯或乙酯)或酰胺衍生物。可提及的VPA的特定前药包括2-丙基戊酰胺(也称为valpromide)和其药学上可接受的盐。

[0226] 当本发明化合物以其前药的形式施用时,技术人员将能够调节施用的剂量以根据需要达到本发明化合物的等效剂量。

[0227] 含有丙戊酸和/或丙戊酸钠或其前药的市售产品包括但不限于:

[0228] Depakote (艾伯维公司 (AbbVie Inc.))、Absenor (芬兰奥利安公司 (Orion Corporation))、Convulex (辉瑞制药 (Pfizer))、Convulex CR、Depakene/Depakine/Depalept/Deprakine (艾伯维公司/赛诺菲-安万特 (AbbVie Inc./Sanofi Aventis))、Depakine Chrono (赛诺菲 (Sanofi))、Depakene-R (协和发酵工业株式会社 (Kyowa Hakko Kogyo))、Selenica-R (兴和株式会社 (Kowa))、Encorate (印度太阳制药 (Sun Pharmaceuticals India))、Encorate Chrono (太阳制药 (Sun Pharmaceuticals))、Epival (雅培制药 (Abbott Laboratories))、Epilim (赛诺菲 (Sanofi))、Epilim Chronospheres 改良释放颗粒、Epilim Chrono 控释片剂、Epilim Chrono 延长释药片剂、Stavzor (诺文制药 (Noven Pharmaceuticals))、Valcote (雅培制药 (Abbott Laboratories))、Valpakine (赛诺菲-安万特 (Sanofi Aventis))、Depamide (赛诺菲-安万特 (Sanofi-Avetis))、Dipexil-R (拜耳 (Bial))、Eliaxim (拜耳 (Bial))、丙戊酸钠 Sandoz 片剂 (赛诺菲 (Sanofi))、Valpro 片剂 (阿尔法波汉姆 (Alphapharm))、丙戊酸盐 Winthrop 片剂 (赛诺菲 (Sanofi))、Valprease (西格玛 (Sigma))、Epilim EC 改良释放片剂 (赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis))、Oriopt (沃克哈特 (Wockhardt))、Epilim Chrono (赛诺菲 (Sanofi)) (丙戊酸和丙戊酸钠比率为 1:2.3)、Epilim EC200 (赛诺菲 (Sanofi))、Valprol CR (英特斯制药 (Intas Pharmaceutical))、Episenta 延长释药 (比肯 (Beacon))、丙戊酸胶囊、USP (梯瓦制药 (Teva))、Stavzor (诺文 (Noven))、Orfiril (德西汀制药 (Desitin Pharmaceuticals))。

[0229] 含有丙戊酸和/或丙戊酸钠或其前药的市售产品还包括上述制剂的通用形式,其可以以不同的名称出售/销售。

[0230] 化合物的施用

[0231] 技术人员将理解,还提供了一种药物组合物,其包含 VPA 或其药学上可接受的盐,并且任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,其用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况 (或用于其方法),如本发明第一至第七方面 (包括其所有实施例) 中所述的。

[0232] 本发明化合物可以采用方便的方式施用给受试者,例如通过本领域已知的口服、静脉内注射、肌肉内注射、皮下注射、腹膜内注射、鼻内给药、口腔给药、经皮给药、真皮内注射或栓剂途径。特别地,本发明化合物可以通过口服途径施用;例如,作为适于口服施用的药物制剂 (例如片剂、胶囊、口腔膜、喷雾剂等)。

[0233] 特别地,适于口服施用的药物制剂可以作为离散单元存在,例如胶囊或片剂 (例如片剂或多颗粒,例如迷你片或颗粒),其各自含有预定量的活性成分,并且可以包括一种或多种合适的赋形剂。此外,口服制剂可以是粉末或多颗粒、在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液、或水包油或油包水液体乳液的形式。

[0234] 用于口服的组合物可根据任何已知方法制备,并且此类组合物可含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的群组的药剂,以提供药学上优雅可口的制剂。

[0235] 如本文所用,术语多颗粒是指小的离散单元,例如颗粒、珠粒、微球、微粒、丸剂、球状体和迷你片。若干多颗粒可以组合成最终剂型。多颗粒可各自为未被包覆或包覆的单元。在特定的实施例中,在本文的每个实例中,术语多颗粒可以指颗粒、丸剂和/或迷你片。

[0236] 在特定的实施例中,药物组合物可以以迷你片、丸剂或颗粒 (例如迷你片或颗粒)

的形式提供,其中迷你片、丸剂或颗粒可以如本文所述被包覆(例如用延迟释放包衣)。这样的迷你片、丸剂或颗粒(特别是迷你片或颗粒)可以作为离散单元(即,一起构成单剂量的多个单独的单元)施用或者包含在合适的外壳内,例如胶囊(例如硬胶囊,例如硬明胶胶囊)。

[0237] 为避免疑义,当组合物以含有多颗粒(例如迷你片、丸剂或颗粒,特别是迷你片或颗粒)的胶囊形式施用时,可将如本文所述的合适包衣应用于各个迷你片、丸剂或颗粒。

[0238] 为避免疑义,如本文所述的多颗粒(特别是迷你片、丸剂或颗粒)可以用对片剂所述的相同方式单独处理,并且可以以此称呼。

[0239] 例如,片剂或多颗粒可含有活性成分与适合制备预期剂型(例如片剂或多颗粒)的无毒药理学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以例如是:稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂或多颗粒可以未被包覆(在片剂中具有或不具有释放调节剂),或者它们可以通过已知技术包覆以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间段内提供持续作用。在一个实施例中,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。在另一个实施例中,片剂或多颗粒也可以通过美国专利第4,356,108号;第4,166,452号和第4,265,874号中描述的技术进行包覆,以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂,其中所述专利的内容通过引用并入本文。

[0240] 此外,用于口服的制剂也可以作为硬胶囊(例如由明胶或HPMC制成)呈现,其中活性成分与固体稀释剂混合,例如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或高岭土,或作为软明胶胶囊呈现,其中活性成分与液体或半固体介质(例如水混溶性液体,例如聚乙二醇)或油介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。这种硬胶囊(例如明胶胶囊)可以被配制成含有活性成分的多颗粒(例如颗粒、丸剂或迷你片),所述多颗粒可以用文中针对片剂所述的方式配制(例如包覆)。

[0241] 此外,用于口服的制剂可以呈现为由压缩的多颗粒(例如压缩的多个离散颗粒)组成的片剂形式,所述多颗粒可以单独包覆。

[0242] 因此,在制剂包含多颗粒的实施例中(例如在胶囊或片剂中,例如由压缩的多颗粒(即多个颗粒)组成的片剂或含有多颗粒的胶囊,例如颗粒、丸剂或迷你片),这样的多颗粒可具有不同的包衣(或使用如下所述的聚合物被配制成延迟释放),可以选择这些包衣/制剂以调节本发明化合物的释放;例如,用于控制吸收并使血浆曲线模仿PAI-1血浆曲线。使用这种包衣/制剂来控制某些药物的吸收/释放是本领域已知的,例如可以基于不同的聚合物,例如基于丙烯酸或纤维素(包括其衍生物)并且在下面更深入地描述。

[0243] 在一个实施例中,迷你片被定义为直径为1.0-3.0mm的扁平或弯曲片剂。如本文所述,这种迷你片可以作为多个离散单元施用,或者可以提供在合适的外壳中,例如,填充在硬胶囊中(例如硬明胶胶囊)。

[0244] 不希望受理论束缚,认为多单位剂型例如迷你片、颗粒或丸剂不太依赖于胃的填充程度,因此可在不同患者中导致例如吸收曲线的变化性较低。

[0245] 多单位剂型的单一多颗粒可通过常用的已知方法制备,包括造粒、制粒、挤出、热熔挤出、压片和/或包衣技术。例如,关于由包衣颗粒/微片剂制备片剂和/或胶囊可参见例如W0 96/01621、W0 96/01624、Siddique, Khanam和Bigoniya,《美国药理学科学家协会期刊(AAPS PharmSciTech)》2010。这些参考文献还提供了关于如何使用不同材料来控制药物从

片剂或胶囊(或所述片剂或胶囊中的颗粒)释放的信息。

[0246] 特别地,技术人员将意识到,丙戊酸是液体,丙戊酸钠是吸湿性粉末。适用于这些类型的成分的赋形剂和制备方法是本领域已知的,包括例如硅胶作为液体载体并用合适的聚合物(例如不同类型的甲基丙烯酸共聚物)和/或非水溶性材料如蜡/脂肪酸等包衣组分,以实现降低的吸湿性。此类聚合物也可用于根据本发明延迟药物的释放和/或吸收。

[0247] 对于口腔和舌下使用,可以使用含有本发明化合物的片剂、贴剂、乳膏、软膏、凝胶剂、悬浮液溶液等。

[0248] 药物组合物还可以是栓剂、直肠胶囊、直肠溶液、乳液和悬浮液、直肠泡沫和直肠棉塞的形式,用于直肠施用本发明化合物。这些栓剂可以通过将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体,因此在直肠中融化以释放药物。这些材料包括例如可可脂和聚乙二醇。

[0249] 包含本发明化合物的药物组合物还可以以脂质体递送系统的形式提供,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂形成,例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。

[0250] 适用于注射的药物形式包括但不限于无菌水溶液(水溶性的)或分散体和用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,所述形式必须是无菌的并且必须是流动的,达到易于注射的程度。其在制造和储存条件下必须是稳定的,并且必须防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如无菌水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。例如,通过使用例如卵磷脂的包衣,通过在分散体的情况下保持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。可以通过各种抗菌和抗真菌剂来防止微生物的作用;例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选包括等渗剂,例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0251] 根据需要通过将所需量的活性物质掺入具有上面列举的各种其它成分的适当溶剂中,然后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌介质中来制备分散体,所述无菌介质含有基础分散介质和来自上面列举的那些的所需其它成分。在用无菌粉末制备无菌可注射溶液的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何额外所需成分的粉末。

[0252] 特别是,已经发现本发明化合物可以通过口服途径方便地施用给受试者,特别是以片剂或胶囊(例如片剂)的形式。此外,我们发现本发明所考虑的特定给药方案特别适合于以片剂或胶囊(或所述片剂或胶囊中的多颗粒)的形式口服施用,所述片剂或胶囊被配制成在口服施用后延迟本发明化合物从所述片剂或胶囊(或所述片剂或胶囊中的多颗粒)释放。

[0253] 如本文所用,本领域技术人员将理解对允许延迟或受控释放的制剂的提及。在这方面,应该理解,术语延迟和控制可以互换使用。

[0254] 在本发明的第八方面中,提供了一种包含VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述组合物是用于口服施用的片剂或胶囊形式,并且被配制成使得基本上所有的VPA,或其药学上可接受的盐在施用后约4至约8小时(例如约4至约7小时)的时间段内释放。

[0255] 如本文所用,对胶囊的提及将包括填充有粉末形式,或者特别是以多颗粒形式(例如颗粒、丸粒和/或迷你片)的活性成分的胶囊,所述多颗粒可以如本文所述进行包覆,并且胶囊本身可以被包覆。此外,多颗粒可以使用例如不同的延迟/控制释放聚合物(和/或包衣微颗粒,例如颗粒或迷你片)被配制成特定的释放曲线。

[0256] 如本文所用,对片剂的提及将包括迷你片以及由压缩的多颗粒(例如颗粒、丸剂和/或微颗粒)形成的片剂,所述微颗粒可如本文所述进行包覆,并且所述片剂还可被包覆。

[0257] 如本文所用(特别是参考本发明的第八方面,包括其所有实施例),术语“基本上所有”将是指存在的总量的至少60%的量(即,包括在组合物中的总量)。特别地,所述术语可以指总量的至少70%的量,例如总量的至少80%。更具体地,所述术语可以指总量的至少90%的量,例如总量的至少95%(例如至少99%)。

[0258] 在本发明第八方面的一个具体实施例中,对释放的基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐的提及可以指其基本上一份剂量(即至少一种治疗有效剂量)的所有。

[0259] 技术人员将理解,如果组合物与食物一起施用或在食物后不久施用,则可延迟活性成分的释放。因此,对活性成分释放所用时间的提及可以指在所述患者进食后至少两小时(可称为空腹施用等),将所述组合物施用给患者时所述释放所用的时间。

[0260] 还可以理解,与食物一起施用本发明化合物可能是有益的(例如减少胃肠道副作用)。因此,在本发明第一至第七方面的一个具体实施例中,治疗包括与食物一起施用VPA或其药学上可接受的盐(例如施用给在施用前不到两小时已进食的患者或者所述患者将被指示在施用30分钟内进食)。

[0261] 如本文所用(特别是参考本发明的第八方面,包括其所有实施例),对“释放”(即来自药物制剂)的活性成分的提及是指活性成分的形式为(或者将为)可吸收的(即当口服施用时,从胃肠(GI)道全身吸收),例如以分散或溶解在周围介质中的形式。当用于口服施用的片剂和/或胶囊时,所述术语表明活性成分不包含在所述片剂或胶囊中(其可包括不再包含在所述片剂或颗粒内的多颗粒(例如,包衣颗粒、丸剂或迷你片)内的活性成分),而是分布在胃肠道中。

[0262] 在本发明第八方面的一个具体实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后约6至约8小时的时间段内释放(例如施用后约6至约7小时,或例如施用后约7至约8小时,例如施用后约7小时)。

[0263] 在本发明第八方面的更具体(和替代)的实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在以下时间段内释放:

[0264] (i) 施用后约3至约5小时(施用后约4至约5小时);

[0265] (ii) 施用后约4至约6小时;

[0266] (iii) 施用后约5至约7小时;

[0267] (iv) 施用后约6至约8小时;

[0268] (v) 施用后约7至约9小时;

[0269] (vi) 施用后约8至约10小时(例如施用后约8至约9小时);

[0270] (vii) 施用后约9至约11小时;

[0271] (viii) 施用后约10至约12小时;

[0272] (ix) 施用后约11至约13小时;

[0273] (x) 施用后约12至约14小时。

[0274] 在本发明第八方面的又更具体(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后约4至约6小时的时间段内释放。

[0275] 在本发明第八方面的另一个特定(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后的约5至约7小时的时间段内释放。

[0276] 在本发明第八方面的另一个特定(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后的约6至约8小时的时间段内释放。

[0277] 在本发明第八方面的另一个特定(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后的约7至约10小时的时间段内释放。

[0278] 在本发明第八方面的又另一个特定(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后的约7至约9(例如约8至约9)的时间段内释放。

[0279] 在本发明第八方面的另一个特定(和替代)实施例中,配制药物组合物,使得基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐在施用后的约8至约10小时的时间段内释放。

[0280] 在特定的实施例中,可以配制药物组合物,使得基本上没有(例如小于10%、例如小于5%、例如小于3%、2%或1%)VPA或其药学上可接受的盐在指定的相关释放窗口之前释放(例如在施用后约4小时之前)。

[0281] 如本文所述,活性成分(即VPA或其药学上可接受的盐)的释放曲线可以表征为延迟释放然后快速释放(即,立即释放制剂中可预期的释放速率),而不是可通过延长释放制剂提供的延长的逐渐释放。

[0282] 因此,在进一步的实施例中,可以配制药物组合物,使得活性成分(即VPA或其药学上可接受的盐)的释放曲线模拟如本文图3中所示的示例释放曲线。

[0283] 技术人员将理解,可以使用相关领域中熟知的技术,例如通过使用标准体外模型,确定如本文所述的药物制剂的释放曲线。

[0284] 例如,可以通过使用如《欧洲药典(Ph. Eur.)》2.9.3中所述的USP溶出装置2(桨式)来进行体外释放曲线的确定,其中可以使用标准化条件,例如温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 和桨速75rpm。在进行这种分析时,可以使用常规溶液的酸阶段(pH 1,例如2小时)和/或常规缓冲溶液的缓冲阶段(例如pH 6.8或pH 7.0);可以包括或排除十二烷基硫酸钠。此外,可以使用通过多次提高pH而延长的体外释放模型。这样的模型可以包括pH 1、6.4、6.8和7.3以模拟胃肠道的多个部分,特别是胃和小肠(参见,例如,Fallingborg等人,“通过无线电遥测装置测量的正常肠道的pH曲线和区域传输时间(pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device)”,《营养药理学与治疗学(Aliment Pharmacol Ther.)》1989年12月;3(6):605-13)。特别地,技术人员将能够改变在这种溶出测试中使用的介质的pH,以模拟在GI转运期间(即在胃和肠中)口服施用的片剂所遇到的pH,以便确定合适的释放曲线(例如在如此施用的肠溶包衣片剂的情况下)。替代地,技术人员可以在设计为模拟在预期溶解开始时的pH的pH下开始溶出分析(例如,如果预期在制剂达到pH 7.0的环境时开始溶解,则实验可以由此pH开始)。

[0285] 为避免疑义,技术人员将理解,在具有一种或多种包衣的片剂、多颗粒(例如颗粒、丸剂或迷你片)或胶囊(即包含固体剂量单位的胶囊,例如颗粒或丸剂)的情况下,片剂的口

服施用和基本上所有的VPA或其药学上可接受的盐的释放之间的延迟可以由去除(例如通过溶解)一个或多个包衣的所用的时间和从未被包覆(即裸露)的片剂核心中释放所用的时间引起的延迟的组合。例如,在具有肠溶包衣的片剂的情况下,任选地具有一种或多种额外的包衣,延迟可以具有使片剂通过胃然后随后溶解包衣以暴露裸露的片剂核心所用的时间作为其组分,连同从片剂核心释放基本上所有的VPA或其药学上所接受的盐所用的时间所产生的组分。

[0286] 例如,当在这样的体外溶出测定(从pH 7开始)中测试时,如在本文提供的实例中描述的那些制剂可显示以下溶解时间(用于释放基本上所有(例如至少60%)的有效成分):

[0287] 具有成孔包衣的片剂,如本文所述:约2至约4小时、约4至约6(例如约6.5小时)、约6至约8小时(例如约8.5小时)、特别是约4至约8小时(或者,替代地,约3至约6小时、约3至约7小时、约4至约7小时);

[0288] 如本文所述,仅具有肠溶包衣的片剂:约1至约2小时、约1至约2.5小时、约1至约3小时、约0.5至约1.5小时、约0.5至约2小时、约1.5至约2.5小时、约1.5至约3小时。

[0289] 在本发明第八方面的一个具体实施例中,药物组合物可以进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体),例如本文所述的那些。在此类实施例中,本发明化合物可以与所述一种或多种药学上可接受的赋形剂混合提供。

[0290] 技术人员将理解,包含本发明化合物(例如本发明的第八方面中描述的那些,包括其实施例)的药物制剂(即片剂或胶囊)将含有全部或部分治疗有效剂量的本发明化合物。

[0291] 为避免疑义,这样的剂量可以在组合物的单一单元中提供(例如单一片剂或胶囊),或者可以通过组合施用几个单元的制剂提供,每个单元包含相应部分的剂量(例如,每个含有所需剂量的一半的两个片剂,或每个含有所需剂量的必需部分的多个多颗粒)。

[0292] 特别地,所述制剂(例如用于口服施用的片剂)可包含单一治疗有效剂量。因此,在本发明第八方面的具体实施例中,组合物包含VPA或其药学上可接受的盐的剂量(例如总日剂量),如本发明第一至第七方面中的任一个或多个所定义(包括其所有实施例)。

[0293] 根据所需的剂量,可提及的药物制剂包括其中活性成分按重量计以至少1%(或至少10%、至少30%或至少50%、或至少70%、或至少80%、或至少90%或至少95%)存在的那些。也就是说,药物组合物中活性成分与其它组分(例如药学上可接受的赋形剂)的比率为按重量计的至少1:99(或至少10:90、至少30:70、至少50:50、至少70:30、至少80:20、至少90:10或至少95:5)。

[0294] 因此,技术人员将理解,本发明进一步提供了一种制备如本文所述的药物制剂的方法(例如本发明的第八方面中描述的那些,包括其实施例),所述方法包括用本文所述的方式配制本发明的化合物。特别地,这样的方法可以包括以下步骤:

[0295] (a) 将本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂缔合(例如形成其混合物);以及

[0296] (b) 配制成片剂或胶囊(如本文所述)。

[0297] 技术人员将理解,术语进行缔合意味着相关组成适于彼此结合施用。

[0298] 如本文所述,本发明化合物可以以被材料包覆或与材料一起施用的形式施用和/或配制,以延迟释放活性成分。特别地,片剂形式的制剂可以被这种材料包覆和/或用调节释放的聚合物配制。此外,可以配制胶囊形式的制剂,使得胶囊由一定量(即有效量)的这种

材料组成或包含一定量(即有效量)的这种材料。

[0299] 在特定实施例中,本发明第八方面的组合物可包含一种或多种包衣和/或赋形剂(例如一种或多种包衣)以延迟释放活性成分(即VPA或其药学上可接受的盐)。

[0300] 因此,本发明第八方面的药物组合物可称为“延迟释放”或“控释”组合物或制剂等。

[0301] 在这种情况下,技术人员将理解,延迟释放活性成分的材料将以延迟释放活性成分所需时间(例如,约6小时或特别是约4小时)的方式进行选择和/或配制。

[0302] 技术人员熟悉用于延迟(即为了延迟)释放活性成分的材料,特别是当以口服组合物(例如片剂和胶囊)的形式施用。这些材料可描述于,例如,《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Science)》和《美国药典(U.S.Pharmacopeia)》(《美国药典-国家处方集(The United States Pharmacopeia-National Formulary)》(USP-NF)),《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第19版(伊斯顿,宾夕法尼亚州:马克出版公司(Mack Publishing Company),1995);Hoover, John E.,《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,马克出版公司(Mack Publishing Co.),伊斯顿,宾夕法尼亚州1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,编,《药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》,Marcel Decker,纽约,N.Y.,1980;和《药物剂型和药物输送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》,第7版(威廉姆斯威尔金斯出版商(Lippincott Williams Wilkins)1999),其内容以其整体并入本文。

[0303] 例如,用于延迟活性成分释放的材料可包括持续释放聚合物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、壳聚糖、芦荟粘液、果胶、乙基纤维素、聚氯乙烯、聚乙烯、聚乙烯醇(PVA)、丙烯酸共聚物(例如以商品名Eudragit[®]已知的聚合物和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)(例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、壳聚糖、芦荟粘液、果胶、乙基纤维素、聚氯乙烯和聚乙烯)。此外,一种实现缓释包衣的方式是将水溶性聚合物如HPMC与非水溶性聚合物如乙基纤维素混合。技术人员将理解所用的不同材料和其不同的比率将导致不同的释放模式,并且能够相应地调整制剂(即实现所需的释放曲线)。

[0304] 技术人员将理解,当组合物以被材料包覆或与材料一起施用的形式施用和/或配制以延迟活性成分的释放时,所述材料可由多于一种药学上可接受的物质(例如,一种或多种药学上可接受的包衣)组成。例如,当本发明的第八方面的组合物以片剂的形式施用,所述片剂可包含一种或多种药学上可接受的材料包衣,以延迟活性成分的释放。

[0305] 在这种情况下,技术人员将理解,活性成分从组合物(例如片剂)中释放的延迟是因为这些包衣的组合效果实现的。例如,在片剂、胶囊或多颗粒(例如颗粒、丸剂或迷你片)被包覆以在口服施用后延迟释放总共6个小时的情况下,其可以包括两层包衣,每层包衣延迟释放三个小时(或一层包衣延迟释放2个小时,另一层包衣延迟释放4个小时),即除去第一包衣以暴露第二包衣,等(换句话说,所述包衣以顺序方式暴露)。

[0306] 在本发明的第八方面的具体实施例中,在本发明的第八方面的组合物包含一个或多个包衣(例如以包衣片剂的形式)的情况下,一个或多个所述包衣可以是用于防止在胃中释放活性成分,或防止其它包衣暴露的包衣。特别地,一个或多个(例如一个)所述包衣可以是肠溶包衣。所述肠溶包衣对于本领域技术人员来说是熟知的。

[0307] 在本发明第八方面的某些实施例中(特别是那些涉及具有一种或多种包衣的片剂),核心组分(例如包衣片剂的核心组分)可含有一种或多种设计成促进在水性介质中崩解的组分。

[0308] 因此,在本发明第八方面的一个具体实施例中,所述制剂以用于口服施用的片剂(或胶囊)提供,其包含一个或多个包衣核心(例如单个包衣核心,或每个具有这种核心的多个包衣多颗粒(例如迷你片、丸剂或颗粒),所述核心含有VPA或其药学上可接受的盐,其中:

[0309] (i) 所述包衣由以延迟释放活性成分所需的时间(例如约6个小时)方式选择和/或配制的材料形成;以及

[0310] (ii) 所述核心以设计成促进在水性介质中的崩解(例如包含一种或多种崩解剂)的方式配制。

[0311] 因此,在特定的实施例中,制剂可以以具有包含由肠溶包衣层包覆的VPA和/或其药学上可接受的盐的内核的形式(例如片剂或多颗粒,例如迷你片、颗粒或丸剂)提供。在此类实施例中,肠溶包衣层可延迟VPA和/或其药学上可接受的盐的释放,直至胃肠道中的pH达到肠溶包衣溶解的pH。在这种情况下,鉴于本文提供的教导,技术人员将能够调整肠溶包衣聚合物的选择以实现所需的释放曲线。

[0312] 因此,在特定实施例中,制剂可以以具有包含由缓释包衣包覆的VPA和/或其药学上可接受的盐的内核的形式(例如片剂或多颗粒,例如小片、颗粒或丸剂)提供。在此类实施例中,缓释包衣层可延迟VPA和/或其药学上可接受的盐的释放,以达到所需的释放曲线。在这种情况下,技术人员将能够调整持续包衣聚合物的选择以实现所需的释放曲线。

[0313] 在进一步的这样的实施例中,含有VPA和/或其药学上可接受的盐的内核被一种或多种肠溶包衣聚合物和一种或多种缓释包衣聚合物的混合物包覆。在这样的实施例中,当胃肠道中的pH达到肠溶包衣可溶的pH时,缓释聚合物可以延迟肠溶包衣聚合物的溶解和释放,从而进一步延迟释放VPA和/或其药学上可接受的盐。

[0314] 在更具体的实施例中,含有VPA和/或其药学上可接受的盐的内核首先被缓释包衣和其后的肠溶包衣包覆。在此类实施例中,包衣可延迟VPA和/或其药学上可接受的盐的释放,直至胃肠道中的pH达到肠溶包衣溶解的pH,然后由于缓释包衣而进一步持续释放。

[0315] 在又一个实施例中,核心组分(即内核)可以由肠溶膜(例如,如本文所述的类型和量),然后是缓释膜(例如,如本文所述的类型和量)包覆。

[0316] 合适的崩解剂是本领域技术人员熟知的,包括设计成在与含水介质接触时溶胀的药剂。

[0317] 类似地,技术人员将理解,存在几种材料可用于在片剂、胶囊和/或多颗粒单位剂型上形成肠溶包衣。这些包括但不限于虫胶、蜡、脂肪酸、聚合物、塑料和植物纤维。

[0318] 此类聚合物的实例包括但不限于羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,HPMCP)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAT)、聚(醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,PVAP)和丙烯酸乙酯。其它肠溶包衣材料包括糊精、直链淀粉和淀粉衍生物、海藻酸钠、玉米醇溶蛋白和水性玉米醇溶蛋白R。

[0319] 这种聚合物的更具体的实例包括但不限于羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、HPMCP HP-50、HP-55、HP-55S)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(Acoat

AS-HF/HG、Acoat AS-LF/LG、Acoat AS-MF/MG)、醋酸纤维素偏苯三酸酯、肠溶聚甲基丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1 (Eudragit®L 100、Eudragit®L 12.5)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物1:1 (Eudragit®L 30D-55、Eudragit®L 100-55、丙烯酸-EZE®93A、丙烯酸-EZE MP、Kollicoat®MAE 30DP、Kollicoat®MAE 100P、Eastacryl 30D)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2 (Eudragit®S 100、Eudragit®S 12.5)、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物7:3:1 (Eudragit®FS 30D))、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯 (CAP, Aquacoat®CPD) 和聚(乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯, PVAP, Sureteric®) 和丙烯酸乙酯。

[0320] 在特定的实施例中, 肠溶包衣聚合物选自由以下组成的群组: 肠溶聚甲基丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1 (Eudragit®L 100、Eudragit®L 12.5)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物1:1 (Eudragit®L 30D-55、Eudragit®L 100-55、Acryl-EZE®93A、Acryl-EZE MP、Kollicoat®MAE 30DP、Kollicoat®MAE 100P、Eastacryl 30D)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2 (Eudragit®S 100、Eudragit®S 12.5)、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物7:3:1 (Eudragit®FS 30D))。

[0321] 可提及的特定肠溶包衣包括Eudragit®L 30D-55和Eudragit®FS 30D。

[0322] 在一个实施例中, 肠溶包衣是Eudragit®L 30D-55或Eudragit®FS 30D。

[0323] 技术人员将理解, 不同的材料具有不同的性质, 例如与溶解pH有关, 因此可用于控制吸收模式, 例如通过延迟药物释放一段特定时间。

[0324] 关于使用肠溶包衣的更多信息提供在例如Singh Deep Hussan, 等人, 《IOSR药学杂志 (IOSR Journal of Pharmacy)》(2012), 和《药用赋形剂手册 (the Handbook of Pharmaceutical Excipients)》Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Cook, Walter G; Fenton, Marian E., 第7版, 其公开内容通过引用整体并入本文。

[0325] 技术人员将理解, 存在几种材料可用于在片剂、胶囊和/或多颗粒单位剂型上形成缓释包衣。

[0326] 例如, 缓释材料可选自以下的组群: 缓释聚合物, 包括但不限于乙基纤维素 (Aquacoat®ECD、Aqualon®EC、Ethocel™、Surelease®)、非水溶性聚甲基丙烯酸酯(如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物) (例如Eudragit®RL 100、Eudragit®RL P0、Eudragit®RL 30D、Eudragit®RL 12.5、Eudragit®RS 100、Eudragit®RS P0、Eudragit®RS 30D、Eudragit®RS12.5)、非水溶性丙烯酸酯共聚物(如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物2:1 (Eudragit®NE 30D、Eudragit®NE 40D、Eudragit®NM 30D)、聚醋酸乙烯酯 (Kollicoat®SR 30D))。

[0327] 在一个具体实施例中, 缓释聚合物选自以下的群组: 非水溶性聚甲基丙烯酸酯(例如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物(例如Eudragit®RL 100、Eudragit®RL P0、Eudragit®RL 30D、Eudragit®RL12.5、Eudragit®RS 100、

Eudragit®RS P0、Eudragit®RS 30D、Eudragit®RS12.5)、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸乙酯共聚物2:1 (Eudragit®NE 30D、Eudragit®NE 40D、Eudragit®NM 30D)。

[0328] 可提及的具体缓释包衣包括 Eudragit®RL 30D、Eudragit®RS 30D、Eudragit®NE 30D和Eudragit®NE 40D。

[0329] 用于肠溶包衣和缓释包衣的市售体系包括 OPADRY® (卡乐康公司 (Colorcon))、Surelease® (卡乐康公司 (Colorcon))、Nutrateric® (卡乐康公司 (Colorcon))、Kollicoat® (巴斯夫 (BASF))、Eudragit® (赢创集团 (Evonic))、(例如 Eudragit®RL、Eudragit®RS、Eudragit®S、Eudragit®L、Eudragit FS和 Eudragit®E)、Sheffcoat EC和Sheffcoat Ent (凯爱瑞 (Kerry))。

[0330] 技术人员将理解,一些包衣可能需要使用一种或多种增塑剂以获得所需的结果,并且这些药剂的使用对于本领域技术人员来说是已知的。这些增塑剂可包括,例如,柠檬酸酯、甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、三醋精和甘油三乙酸酯。

[0331] 可以将颜料、抗粘着剂(例如滑石)和/或增塑剂加入例如聚合物包衣溶液中,以改善例如膜的技术性能和/或改变制剂的释放特性。

[0332] 技术人员还将理解,其它物质也可以包含在聚合物包衣中,以控制和/或改变制剂的释放特性。这些物质可以是例如成孔的可溶性物质,例如盐、糖和可溶性聚合物(例如聚乙二醇、聚乙烯醇和羟丙基甲基纤维素)。

[0333] 例如,如本文所述的缓释包衣可以是设计成允许在其中形成孔的包衣,其可以称为成孔包衣。

[0334] 使用如上所述的成孔膜,许多聚合物组合实现持续(也可称为改性)释放是可能的。适用性基于所选聚合物在每个体系中的相容性,这对于本领域技术人员来说是已知的。合适的聚合物组合包括但不限于乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的掺混物、乙基纤维素和 Eudragit®L的掺混物、Eudragit®NM 30D和 Eudragit®L 30D-55的掺混物、Eudragit®NE和 Eudragit®L的掺混物、Kollicoat®SR和 Kollicoat®MAE的掺混物以及 Kollicoat®SR30D和 Kollicoat®IR的的掺混物。

[0335] 在可提及的一个实施例中,缓释包衣包含 Kollicoat®SR 30D和 Kollicoat®IR或 Eudragit®NM 30D和 Eudragit®L 30D-55的掺混物。

[0336] 在另一个实施例中,缓释包衣包含 Kollicoat®SR 30D和 Kollicoat®IR的掺混物。

[0337] 在一个特定实施例中,缓释包衣包含 Kollicoat®SR 30D和 Kollicoat®IR的掺混物,并且聚合物比率为约75%至约95%(例如约75%至约85%、约85%至约95%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%)。

[0338] 为避免疑义,可将成孔包衣用于(即代替)本文所述构造中的缓释包衣。

[0339] 例如,含有VPA和/或其药学上可接受的盐的制剂(如本文所述)的核心组分由两种聚合物的掺混物包覆(一种水溶性和一种非水溶性,导致持续释放的成孔膜)。如前所述,这

种缓释包衣可以在缓释包衣之前或之后(特别是在缓释包衣之前)与肠溶包衣组合。在此类实施例中,包衣可通过改变这两种聚合物的比率来改性VPA和/或其药学上可接受的盐的释放。通常,聚合物比率(表示为非水溶性聚合物在两种聚合物的掺混物中以干重计的总百分比)可以是10%-99%。更具体地,聚合物比率可以为20%至99%、30%至99%、40%至99%、50%至99%、60%至99%、70%至99%、80%至99%或90%至99%。又更具体地,聚合物比率可以为60%至70%、70%至80%或80%至90%。在一个具体实施例中,聚合物比率为约75%至约95%(例如约75%至约85%、约85%至约95%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%)。

[0340] 为了避免疑义,本领域技术人员将理解,存在几种方法可以组合一种或多种包衣材料以实现所需的释放曲线。例如,材料可以组合在不同的包衣中,例如由第二肠溶包衣覆盖的第一缓释包衣,或者共同(即混合)在一个或多个包衣层中,例如缓释聚合物和肠溶包衣聚合物的组合,其中当肠溶包衣聚合物溶解时,在缓释聚合物中形成孔。缓释聚合物和肠溶包衣聚合物的这种组合包括例如由Colorcon®出售的Nutrateric®体系。

[0341] 技术人员将理解,本文提及的包衣(例如肠溶和缓释包衣)可以由合适的聚合物的组合形成,例如本文提到的那些。

[0342] 此外,技术人员还将理解,也可以改变包衣层的厚度以实现特定的释放模式。此外,如果使用包衣的多颗粒,例如,在胶囊或压缩片剂中,可以使用不同的包衣(和/或包衣厚度)以模拟本发明化合物的PAI-1血浆浓度的模式。更具体地,可以使用几种(例如2至5种)不同包衣的多颗粒的组合来实现模拟化合物的PAI-1血浆浓度模式的所需效果。

[0343] 特别地,技术人员将能够调节相关包衣(例如肠溶包衣)的量,以获得所需的释放曲线(或者,在使用单独包衣的多颗粒的情况下,所需的释放曲线)。施用于特定剂型(例如片剂、胶囊或多颗粒(例如迷你片和颗粒))的包衣量可表示为加入包衣后或在 mg/cm^2 的单位内观察到的所述剂型的重量增加。

[0344] 通常,添加相关包衣后的重量增加将为剂型(例如片剂、胶囊或多颗粒(例如迷你片和颗粒))重量的约1%至约200%,例如约2%至约100%、例如约2%至约50%。更具体地,重量增加可以是剂型重量的约2%至约30%,例如约2%、约4%、约6%、约8%、约10%、约12%、约14%、约16%、约18%、约20%、约22%、约24%、约26%、约28%或约30%。又更具体地,重量增加可以是剂型重量的约2%至约20%。又更具体地,每个包衣层的重量增加可以是剂型重量的约2%至约20%。

[0345] 通常,剂型(例如片剂、胶囊或多颗粒(例如小片、丸剂和颗粒))的核心组分上的每个相关包衣的施用量将为约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $110\text{mg}/\text{cm}^2$,例如约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $55\text{mg}/\text{cm}^2$,例如约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $30\text{mg}/\text{cm}^2$ 。更具体地,重量增加可以是剂型重量的约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{cm}^2$,例如约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $7\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $9\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $11\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $13\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $14\text{mg}/\text{cm}^2$ 或约 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $16\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $17\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $18\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $19\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $20\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $21\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $22\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $23\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $24\text{mg}/\text{cm}^2$ 或约 $25\text{mg}/\text{cm}^2$ 。又更具体地,施用量可以为约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $20\text{mg}/\text{cm}^2$ (例如 $1-18\text{mg}/\text{cm}^2$)。

[0346] 在可提及的特定实施例中,包衣可以采用下列量施用:

[0347] 保护性包衣(如本文所述)-约 $1-15\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $2-10\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $3-8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $3-6\text{mg}/\text{cm}^2$

(例如约3-5mg/cm²、约4-6mg/cm²、约3mg/cm²、约4mg/cm²、约5mg/cm²或约6mg/cm²)

[0348] 肠溶(如本文所述)-约3-25mg/cm²、约5-20mg/cm²、约11-23mg/cm²、约6-18mg/cm²
(例如约8-16mg/cm²、约10-18mg/cm²、约12-17mg/cm²或约14-17mg/cm²)

[0349] 成孔体系(如本文所述)-约2-15mg/cm²(例如约2-12mg/cm²)、约3-12mg/cm²、约4-11mg/cm²(例如约4-10mg/cm²、约4-9mg/cm²、约5-8mg/cm²或约5-9mg/cm²)

[0350] 还可以出于其它目的添加其它包衣层,例如保护性包衣(例如防潮)和含有控制药物溶解度的酸的包衣层。

[0351] 在一个实施例中,内部保护膜(与释放曲线不呈函数)用以密封核心,从而减少内核与施加于其上的肠溶或缓释(即功能性)膜之间可能的相互作用,例如文中描述的那些。

[0352] 例如,在可提及的具体实施例中,如本文所述的片剂(类似地包括多颗粒,例如迷你片、丸剂和颗粒)可由以下组成(描述为以中心核心开始并自此向外移动,即分层):

[0353] (a) 片剂核心、保护膜、肠溶包衣、缓释包衣;

[0354] (b) 片剂核心、保护膜、缓释包衣、肠溶包衣;

[0355] (c) 片剂核心、保护膜、缓释包衣;

[0356] (d) 片剂核心、保护膜、肠溶包衣;

[0357] (e) 片剂核心、肠溶包衣、缓释包衣;

[0358] (f) 片剂核心、缓释包衣、肠溶包衣;

[0359] (g) 片剂核心、缓释包衣;

[0360] (h) 片剂核心、肠溶包衣,

[0361] 其中合适的片剂核心、保护膜、缓释包衣和肠溶包衣(和其施用量和方法)是本领域技术人员已知的,例如本文所述。

[0362] 可提及的特定这样的实施例包括在上面的点(a)至(d)中描述的那些。

[0363] 为避免疑义,在包含仲酸组分(如本文所述的组分(b))作为包衣层(而不是作为核心的组分)的情况下,可以在任何时间间隔,按照上述(a)至(h)点所述的布置提供这样的层作为附加层。

[0364] 用于保护性包衣/膜的聚合物的实例(可提供防潮、抗氧化和/或掩味)包括但不限于**Kollocoat® Protect**(聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物和聚乙烯醇, **BASF®**)、**Kollocoat® Smartseal 30D**(甲基丙烯酸甲酯(MMA)和甲基丙烯酸二乙氨基乙酯)、**Opadry® amb II**(**Colorcon®**)、**Eudragit® E 100**、**Eudragit® E 12.5**、**Eudragit® E P0**、羟丙基甲基纤维素(例如**Methocel®**、**Anycoat®**、**Pharmacoat®**)、羟丙基纤维素(例如**Coatcel®**和**Klucel®**)、羟乙基纤维素(例如**Natrosol®**)、聚(乙烯基吡咯烷酮)(例如**Kollidon®**)、聚(乙烯基吡咯烷酮)/聚(乙酸乙烯酯)共聚物、聚(乙烯醇)/聚(乙二醇)共聚物(例如**Kollocoat® IR**)、聚(乙二醇)、麦芽糖糊精和聚葡萄糖。

[0365] 在一个实施例中,保护膜聚合物选自以下的群组:**Kollocoat® Protect**、**Kollocoat® Smartseal 30D**、**Opadry® amb II**、**Eudragit® E 100**、**Eudragit® E 12.5**、**Eudragit® E P0**、羟丙基甲基纤维素(例如**Methocel®**、**Anycoat®**、**Pharmacoat®**)、羟丙基纤维素(例如**Coatcel®**和**Klucel®**)、羟乙基纤维素(例如**Natrosol®**)、聚(乙烯基吡

咯烷酮) (例如 **Kollidon®**)、聚(乙 烯基吡咯烷酮)/聚(乙 酸乙 烯酯) 共聚物、聚(乙 烯醇)/聚(乙 二醇) 共聚物(例如 **Kollicoat® IR**) 和聚(乙 二醇)。

[0366] 在一个实施例中,保护膜聚合物是 **Kollicoat® IR**。

[0367] 技术人员将理解,不同的材料具有不同的性质,例如当涉及溶解pH时,因此可由本领域技术人员控制吸收模式,例如,延迟药物释放一段特定时间。此外,还可以改变包衣的厚度以获得特定模式。此外,如果使用包衣的多颗粒,例如,在胶囊或压缩片剂中,可以使用不同的包衣(和/或包衣厚度)以模拟本发明化合物的PAI-1血浆浓度模式。更具体地,可以使用几种(例如2-5种)不同包衣的多颗粒(例如迷你片和颗粒)的组合来实现模拟本发明化合物的PAI-1血浆浓度模式的所需效果。

[0368] 如本文所述,延长肠溶包衣吸收延迟的一种方法是将肠溶包衣聚合物与少量的缓释聚合物混合;如例如Tirpude和Puranik,《Adv制药技术研究杂志(J Adv Pharm Technol Res)》2011所述,其中10%的缓释丙烯酸聚合物(Eudragit NE30D)与90%肠溶丙烯酸聚合物(Eudragit L 30D-55)混合。因此,例如具有不同溶解特性的聚合物的材料可以以不同的比率组合以实现根据本发明的所需吸收模式。通过使用各种等级的亲水聚合物以及如何由颗粒制备基质片剂来实现不同吸收模式的方法的其它实例描述于Roy, Brahma, Nandi和Parida,《国际应用与基础医学研究杂志(Int J Appl Basic Med Res.)》2013中。

[0369] 在<http://www.pharmainfo.net/reviews/matrix-tablets-important-tool-oral-controlled-release-dosage-forms>中还描述了使用基质片剂实现控释的不同方法以及不同聚合物和基质的描述,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0370] 本发明化合物可以用一种材料包覆或与一种材料一起施用以防止其失活。例如,活性材料可以在佐剂中施用,与,例如,酶抑制剂或在脂质体中共同施用。本文考虑的佐剂包括但不限于间苯二酚、非离子表面活性剂如聚氧乙 烯油基醚和正十六烷基聚乙 烯醚。酶抑制剂包括,但不限于胰蛋白酶抑制剂、二异丙基氟磷酸酯(DFP)和抑肽酶。脂质体包括水包油包水P40乳剂以及常规脂质体。分散体也可以在甘油、液体聚乙 二醇和其混合物和油中制备。在通常的储存和使用条件下,这些制剂还可含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0371] 如本文所述,技术人员将理解,当口服施用时,活性化合物可以与稀释剂或可食用载体组合,或者可以将其包封在硬壳或软壳明胶胶囊中,或者可以将其压制成片剂,或者其可以直接与饮食中的食物掺合。对于口服治疗给药,活性物质可以与赋形剂掺合并以可摄取的片剂、口腔片、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。此外,活性物质可以掺入缓释制剂和制剂中。例如,活性物质可以掺入肠溶片剂/胶囊和/或双相释放制剂中,所述制剂是技术人员已知的。例如,双相释放制剂可以是US2007/0232528A1中描述的类型(其内容以其整体并入本文),所述制剂可适于在约22:00至00:00的时间段内施用(例如约23:00)。

[0372] 如本文所述,根据本发明的药物组合物可包含一种或多种赋形剂。

[0373] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”将包括药学上可接受的佐剂、稀释剂和载体,如本领域技术人员已知的。这可包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。

[0374] 适于制备片剂和多颗粒如迷你片和颗粒的药物赋形剂的实例包括但不限于粘合剂、填充剂或稀释剂、润滑剂、助流剂和崩解剂。

[0375] 为避免疑义,可包括控制活性物质释放的赋形剂。此外,还可以使用赋形剂的组合。例如,也可以使用称为HFE(高性能赋形剂)类型的赋形剂,其是含有具有不同功能的赋形剂的共加工材料。

[0376] 技术人员将理解,所用赋形剂的量取决于使用多少活性剂。此外,一种赋形剂可以执行一种以上的功能。

[0377] 例如,粘合剂可包括但不限于淀粉,例如马铃薯淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉;微晶纤维素;纤维素如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠;天然树胶,如阿拉伯树胶、海藻酸、瓜尔胶、黄蓍胶;液体葡萄糖、糊精、聚维酮、共聚维酮、糖浆、聚环氧乙烷、聚-N-乙基基酰胺、聚乙二醇、明胶、聚丙二醇、其组合和本领域普通技术人员已知的其它材料和其混合物。

[0378] 在一个实施例中,粘合剂选自由羟丙基纤维素、HPMC、聚维酮、共聚维酮和明胶组成的群组。

[0379] 可提及的特定粘合剂包括选自由共聚维酮和HPMC组成的群组的那些。

[0380] 此外,填充剂或稀释剂可包括但不限于糖粉、可压缩糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、果糖、乳糖醇、甘露糖醇、蔗糖、淀粉、乳糖、木糖醇、山梨糖醇、滑石、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸氢钙或磷酸钙、硫酸钙等。

[0381] 可提及的特定填充剂包括选自由甘露醇、淀粉、乳糖、微晶纤维素和磷酸氢钙组成的群组的那些(例如微晶纤维素)。

[0382] 此外,可提及的润滑剂包括但不限于硬脂酸盐(如硬脂酸镁、铝、钙或锌)、聚乙二醇、山俞酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、矿物油、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、氢化植物油和滑石。

[0383] 可提及的特定润滑剂包括选自由硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂基富马酸钠组成的群组的那些(如硬脂酸镁)。

[0384] 此外,可提及的助流剂包括但不限于二氧化硅;三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸钙、硅酸钙、硅酸镁、胶体二氧化硅、硅水凝胶、硅胶和本领域技术人员已知的其它材料。

[0385] 可提及的特定助流剂包括选自由滑石、胶体二氧化硅和硅胶组成的群组的那些(如胶体二氧化硅)。

[0386] 如本文所述,根据本发明的制剂还可包含崩解剂,其可包含在全部或部分口服剂型中以确保在施用后剂型或部分剂型的快速崩解(例如,双层片剂其中一个层)。

[0387] 可提及的特定崩解剂包括但不限于:微晶纤维素、海藻酸、预胶化淀粉、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、硅酸铝镁、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠和淀粉,和本领域技术人员已知的其它材料和其组合。

[0388] 可提及的特定崩解剂包括选自微晶纤维素、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮和羟基乙酸淀粉钠的群组的那些(例如交联羧甲基纤维素钠)。

[0389] 如本文所述,根据本发明的制剂还可包含释放控制物质。

[0390] 可提及的特定释放控制物质包括但不限于聚合物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、壳聚糖、芦荟粘液、果胶、乙基纤维素、聚氯乙烯、聚乙烯、聚环氧乙烷、聚乙烯醇(PVA)、聚甲基丙烯酸酯(例如以商品名Eudragit®已知的聚合物)、卡波姆和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。可用于控制活性成分释放的其它赋形剂包括疏水性赋形剂,例如

蜡、脂肪、脂肪醇、脂肪酸酯等。

[0391] 可提及的更具体的释放控制物质包括选自由羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚环氧乙烷和丙烯酸共聚物组成的群组的那些(如羟丙基甲基纤维素)。

[0392] 为避免疑义,技术人员将理解,在通常使用中上述赋形剂之间可能存在相当大的重叠,因为给定的添加剂通常被本领域的不同从业者不同地分类,或者通常用于几种不同功能中的任一种。因此,上述添加剂应仅视为示例性的且并不限制可包括在本发明组合物中的赋形剂类型。

[0393] 技术人员可以通过常规实验而在没有任何过度负担下针对剂型的特定所需性质来选择和使用这些赋形剂中的一种或多种。此外,所使用的每种赋形剂的量可以在本领域技术人员已知的范围内变化。

[0394] 因此,如本文所述,片剂、锭剂、丸剂、胶囊等形式的药物制剂还可含有以下:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,如磷酸二钙;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂如硬脂酸镁;可加入甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精或调味剂如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,它还可以含有液体载体。各种其它材料可以作为包衣存在或以其它方式改变剂量单位的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊可以用虫胶、糖或两者包衣。糖浆或酞剂可含有活性化合物,蔗糖作为甜味剂,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂,染料和调味剂如樱桃或橙子调味剂。当然,用于制备任何剂量单位形式的任何材料应该在药学上是纯的并且在使用量下基本上是无毒的。

[0395] 赋形剂的使用进一步描述于例如《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Science)》和《美国药典(U.S.Pharmacopeia)》(《美国药典-国家处方集(The United States Pharmacopeia-National Formulary)》(USP-NF)),《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第19版(伊斯顿,宾夕法尼亚州:马克出版公司(Mack Publishing Company),1995);Hoover,John E.,《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,马克出版公司(Mack Publishing Co.),伊斯顿,宾夕法尼亚州1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,编,《药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》,Marcel Decker,纽约,N.Y.,1980;和《药物剂型和药物递送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》,第7版(威廉姆斯威尔金斯出版商(Lippincott Williams Wilkins)1999),其内容通过引用并入本文。

[0396] 特别地,已经发现能够以延迟的方式释放包含在其中的本发明化合物的药物组合物(如在本发明的第八方面中可能需要的),可以通过制备其中本发明组合物与另外的(辅助)酸组分组合存在的制剂来提供。

[0397] 因此,在本发明的第九方面中,提供了一种药物制剂,其具有一种或多种组分,包含:

[0398] (a) 丙戊酸(VPA)和/或其药学上可接受的盐;以及

[0399] (b) 一种或多种仲酸和/或其药学上可接受的盐。

[0400] 技术人员将理解,对具有一种或多种组分的药物制剂的提及将表明制剂可以作为一种(固体和离散)单元或作为这些单元的组合提供。为避免疑义,可提及的特定药物制剂

包括片剂(即用于口服施用的固体片剂),或者同样用于口服施用的包含固体多颗粒(例如迷你片、丸剂或颗粒)的胶囊。

[0401] 因此,本发明第九方面的制剂也可以称为片剂形式的固体药物制剂,或含有固体多颗粒的胶囊,其包括:

[0402] (a) 丙戊酸(VPA)和/或其药学上可接受的盐;以及

[0403] (b) 一种或多种仲酸和/或其药学上可接受的盐。

[0404] 如本文所用(特别是关于本发明的第九方面),提及仲酸和/或其药学上可接受的盐可以指除VPA之外的酸或其药学上可接受的盐(即另外的,额外的酸组分)。

[0405] 技术人员将理解,本文提到的仲酸是指质子(即 Brønsted-Lowry)酸。

[0406] 技术人员将理解,合适的仲酸和其药学上可接受的盐将是本领域已知的那些药学上可接受的酸(例如本文所述的适于形成药学上可接受的盐的那些)。

[0407] 在特定实施例中,本发明第九方面的制剂中的组分(b)是一种或多种如本文所述的仲酸(即,不是其盐)。

[0408] 可提及的特定仲酸(即形成组分(b)的酸)包括有机酸(即药学上可接受的有机酸)。本领域技术人员容易理解,对有机酸的提及是指具有一个或多个(例如一个或两个,例如两个)酸性部分(即包含酸性质子的部分)的有机(即碳基)化合物。

[0409] 为避免疑义,其中组分(b)是一种或多种有机酸(即不是其盐),技术人员将理解,合适的组分将具有至少一个以非盐形式存在的羧酸基团(即,作为游离酸),尽管存在于所述组分中的额外羧酸基团可以是盐形式,如本文所述。

[0410] 在其中组分(b)是一种或多种有机酸的特定实施例中,存在于这些酸中的每个羧酸基团将是非盐(即游离酸)形式(为避免疑义,其将指在制备组合物时以游离酸形式的这些基团)。

[0411] 可以提及的更具体的仲酸包括,但不限于己二酸、柠檬酸、富马酸、甘氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、乳酸、山梨酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、琥珀酸、乙酰水杨酸和酒石酸。

[0412] 在一个特定实施例中,合适的仲酸选自由山梨酸、乙酰水杨酸、富马酸、己二酸和琥珀酸组成的群组。

[0413] 在一个特定实施例中,合适的仲酸选自由山梨酸、乙酰水杨酸、富马酸和己二酸组成的群组。

[0414] 在一个特定实施例中,合适的仲酸选自由山梨酸、乙酰水杨酸和富马酸组成的群组。

[0415] 在一个特定实施例中,合适的仲酸选自由乙酰水杨酸、琥珀酸和富马酸组成的群组。

[0416] 在一个更特定的实施例中,合适的仲酸是富马酸。

[0417] 在特定的实施例中,一种或多种合适的仲酸不是(即除了)乙酰水杨酸(阿司匹林)。

[0418] 在替代实施例中,一种或多种合适的仲酸是乙酰水杨酸(阿司匹林)。

[0419] 在可提及的特定实施例中,合适的仲酸在水中(例如在25°C的蒸馏水中)的溶解度低于约60g/l(例如低于约50、约40、约30、约20、约10、约8或约5g/l)。

[0420] 技术人员将理解,当一种或多种合适的仲酸是乙酰水杨酸(阿司匹林)时,所述组

分还可以提供治疗效果,例如当与VPA或其药学上可接受的盐组合时在治疗中的协同效应。在这种情况下,技术人员将能够选择一定量的乙酰水杨酸,其将提供所需的治疗效果并将产生具有所需释放曲线的组合物。

[0421] 在特定的此类实施例中,相对于每24小时施用的剂量,乙酰水杨酸的量为约30mg至约500mg。在另一个这样的实施例中,相对于每24小时施用的剂量,乙酰水杨酸的量为约50mg至约350mg。

[0422] 在进一步的此类实施例中,相对于每24小时施用的剂量,乙酰水杨酸的量为约75mg至约325mg,例如约75mg、约160mg或约320mg(例如约75mg或约160mg)。

[0423] 在特定实施例中,对一种或多种仲酸的提及可以指一种或两种(例如一种)仲酸。

[0424] 技术人员将能够选择相关组分(即包含VPA和/或其药学上可接受的盐和仲酸的组分)中所需的仲酸量(绝对值或相对于其VPA和/或其药学上可接受的盐的量)以获得所需的释放曲线。

[0425] 在特定实施例中,仲酸(即组分(b))通常可以以相关组分(即,制剂,例如制剂的核心组分)中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约1%至约200%的量存在。替代地,仲酸(即组分(b))通常可以以VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约0.1%至约200%的量存在。

[0426] 例如,仲酸通常可以以相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约5%至约150%(例如约5%至约100%)的量存在,例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0427] 在特定的实施例中,仲酸的量通常为相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约10%至约70%。

[0428] 在更特定的实施例中,仲酸的量通常为相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约10%至约50%,例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%和约50%。

[0429] 在某些实施例中,仲酸的量通常为相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约80%至约120%,例如约90%至约110%。

[0430] 为避免疑义,在特定实施例中,仲酸可以以相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约1%至约15%的量存在,例如约1%至约10%、约1%至约5%、约5%至约15%、约5%至约10%(例如约1%或约5%、或约2%至约5%、约2%至约7%、约3%至约7%、约4%至约8%、约8%至约12%、或约7%至约13%)。

[0431] 在替代的实施例中,仲酸可以以相关组分中VPA和/或其药学上可接受的盐的重量的约0.1%至约15%的量存在,例如约0.5%至约10%或约0.5%至约5%(例如约0.1%至约3%、约0.5%至约3%、约0.1%至约5%、或约0.5%至约5%)。

[0432] 技术人员将理解,药物制剂中各种组分的比率也可以表示为摩尔百分比。因此,本文提供的描述以重量计的仲酸的量的每个百分比也可以表示为摩尔百分比。

[0433] 如本文所述(例如关于本发明的第八方面),包含本发明化合物的药物制剂可包含一种或多种包衣。

[0434] 特别地,这种包衣可以存在于包含VPA和/或其药学上可接受的盐和仲酸的一种或

多种组分上,在这种情况下,每种这样的组分可以称为核心组分。

[0435] 如本文所述,这些核心组分可以形成单个(包衣的)片剂或可以以多颗粒的形式提供,所述多颗粒可以被单独包覆,并且多颗粒可以作为单剂量递送(例如压制成片剂或在胶囊中递送,例如硬胶囊,例如硬明胶胶囊)。

[0436] 如本文所述,可用于此类制剂中的特定包衣可包括肠溶包衣和缓释包衣,例如本文所述的那些(为了避免疑义,包括在本发明的第八方面中描述的那些)。

[0437] 为避免疑义,在特定实施例中,包衣可以是肠溶包衣(例如,具有如本文所述的类型和量)。

[0438] 在进一步的实施例中,核心组分可以包覆有缓释包衣(例如,本文所述的类型和量)和肠溶包衣(例如本文所述的类型和量)的组合。为避免疑义,这些包衣可以单独施用(即在不同的层中),例如通过提供包覆有肠溶包衣(即作为第一包衣层),然后是缓释包衣(即作为第二包衣层)的核心组合物,其中合适的肠溶包衣和缓释包衣包括本文所述的那些。

[0439] 在又一个实施例中,核心组分可以包覆有缓释包衣(例如,本文所述的类型和量),然后是肠溶包衣(例如,本文所述的类型和量)。

[0440] 在又一个实施例中,核心组分可以包覆有肠溶包衣(例如,本文所述的类型和量),然后是缓释包衣(例如,本文所述的类型和量)。

[0441] 为避免疑义,在特定实施例中,核心组分可包覆有保护膜,例如本发明第八方面中所述。

[0442] 在特定实施例中,如本文所述的本发明第九方面的药物制剂的仲酸组分(组分(b))本身可以作为包衣(即包衣层)存在于包含VPA或其药学上可接受的盐(组分(a))的组分上,该包衣层可以不同于其它包衣层(例如肠溶和/或缓释包衣)或与这些包衣结合(例如混合)。

[0443] 例如,在某些实施例中,如本文所述的本发明第九方面的药物制剂的仲酸组分(组分(b))本身可以作为包衣(即包衣层)存在于包含VPA或其药学上可接受的盐(组分(a))的组分上,然后,将所述组合物进一步包衣(例如用肠溶和/或缓释包衣)。在这种情况下,制剂可描述为具有作为组分(a)的核心,其被作为组分(b)的第一包衣和任选的第二(或另外)包衣(其可以是,例如,一个或多个肠溶和/或缓释包衣,或其混合物)进行包衣。

[0444] 为避免疑义,如本发明第八方面所述的制剂的所有类型和组分(包括在特定实施例和其实施例的组合中描述的那些)也可适用于本发明第九方面的制剂。

[0445] 例如,在本发明第九方面的一个特定实施例中,药物组合物可以进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体),例如本文所述的那些。

[0446] 还发现包含仲酸的制剂(例如片剂或多颗粒)允许具有高负载的活性药物成分(即丙戊酸或其药学上可接受的盐;在本文中称为组分(a))的有益溶出曲线。

[0447] 因此,在特定实施例中,制剂包含一种或多种组分,所述组分具有包含组分(a)的固体核心,其中组分(a)以按其重量计的至少30%(例如至少35%,例如至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%或至少70%)的量存在,并且任选地其中所述固体核心还包含组分(b)。

[0448] 在特定的实施例中,组分(a)通常可以以制剂的核心组分(即可以施加任选的包衣层的固体核心)的至少(例如大于)30重量%的量存在。

[0449] 在更特定的实施例中,组分(a)以大于制剂核心组分的35重量%的量存在,例如至少40%、至少45%、或特别是至少50%。

[0450] 在又更特定的实施例中,组分(a)以大于制剂核心组分的55重量%的量存在,例如至少60%、至少65%、或特别是至少70%、至少75%或至少80%。

[0451] 为避免疑义,技术人员将理解,对制剂的核心组分(即以用于口服施用的固体片剂或多颗粒形式)的提及将指形成制剂的中心组分的固体部分,可以向其施用包衣层。为避免疑义,组分(a)构成制剂的核心组分的一部分。因此,除了组分(a)之外,核心可以进一步包含如本文所述的赋形剂和/或(例如,和)如本文所述的组分(b),技术人员能够根据需要计算核心组合物中所述组分的适当量。

[0452] 为避免疑义,技术人员将理解,制剂中组分的总量(以重量%计)(例如制剂的核心组分;例如组分(a))必须考虑到制剂的其它组分或其特定组分来计算,并且根据定义,不超过制剂或其特定组分的100重量%。

[0453] 如本文所述,如本发明第九方面所述的药物制剂可用于提供本发明第八方面所需的释放曲线。

[0454] 因此,在特定实施例中,本发明第九方面的药物制剂具有如本发明第八方面所述的释放曲线(包括其所有实施例)。

[0455] 为避免疑义,本文描述的与制剂(例如本发明的第九方面的制剂)的个体特征有关的实施例可以组合以描述与这些制剂中的那些特征的组合相关的进一步的实施例,而不脱离本发明的教导。

[0456] 例如,存在具有以下一个或多个特征的实施例:

[0457] (I) 具有一种或多种固体核心组分的制剂,所述固体核心组分包含组分(a),以及在特定实施例中,组分(b),且任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂:

[0458] (II) 组分(b)是富马酸;

[0459] (III) 组分(a)以其重量的至少30%(例如至少50%)的量存在于固体核心组分中;

[0460] (IV) 组分(b)以按重量计的约0.1%(例如约1%)至约15%(例如约10%)的量存在(例如在核心组分中)。

[0461] 此外,可能存在以下特征:

[0462] (a) 施用于核心(本文所述类型)的保护性包衣;

[0463] (b) 施用于保护膜上的肠溶包衣(如Eudragit FS 30D);以及任选地

[0464] (c) 成孔包衣(如本文所述),其可以施用在肠溶包衣与保护膜之间,或特别是肠溶包衣(例如Eudragit L 30D 55)上。

[0465] 在仅使用肠溶包衣的情况下,组分(b)可以以约5-15重量%(例如约8%-12%、约10重量%)的量存在(例如在核心组分中)。

[0466] 在使用成孔包衣的情况下,组分(b)可以以约1重量%至约5重量%的量存在(例如在核心组分中)。

[0467] 不希望受理论束缚,认为仲酸组分可用于改变VPA和/或其药学上可接受的盐的溶解度。此外,在核心组分被包覆(例如,用合适的肠溶包衣)的情况下,酸组分可用于降低所

述包衣附近的pH,从而延迟其溶解,这继而将用于进一步延迟活性成分(即VPA和/或其药学上可接受的盐)的释放。

[0468] 如本文所述,被配制成在口服施用后延迟本发明化合物从所述片剂中的释放(如本发明的第八方面,和其实施例所述)的根据本发明的药物制剂(例如片剂和/或胶囊)特别适用于根据本文所述的特定给药方案治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况。

[0469] 因此,在本发明的第十方面中,提供了如本发明的第八或第九方面(包括其任一个或多个实施例)中所述的药物组合物,其用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况,其中所述治疗如本发明第一至第七方面中任一方面(包括其任一个或多个实施例)所述。

[0470] 在本发明的替代的第十方面中,提供了如本发明的第八或第九方面(包括其任一个或多个实施例)中所述的药物组合物在制备用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的药物中的用途,其中所述治疗如本发明第一至第七方面中任一方面(包括其任一个或多个实施例)所述。

[0471] 在本发明的另一个替代的第十方面中,提供了一种如本发明第一至第七方面中任一方面所述的治疗或预防(例如降低发生风险,如本文所述)与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本发明第八或第九方面(包括其任一个或多个实施例)中所述的药物组合物。

[0472] 在本发明的另一个替代的第十方面中,提供了一种本发明第一至第七方面中任一方面所述的治疗或降低发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的风险的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本发明第八或第九方面(包括其任一个或多个实施例)中所述的药物组合物。

[0473] 如本文所述,技术人员将能够调整本发明化合物的制剂和施用方式,以获得所需的参数,例如特定药剂的所需发生时间和/或血浆浓度水平。

[0474] 例如,技术人员将意识到本发明化合物的各种制剂可商购,并且可以以尤其用于本发明第一至第七方面所述的治疗的方式施用。

[0475] 因此,在本发明的特定实施例中(例如,本发明第一至第七和第九方面的特定实施例),提供了VPA或其药学上可接受的盐在治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况中的用途,其中所述治疗包括以一种形式(即特定制剂),在特定剂量和时间下,向患者施用包含一份剂量的VPA或其药学上可接受的盐的药物组合物,如下表所示。

[0476]

制剂名称	活性剂的剂量	施用时间
Depakote	125 至 750 mg(例如 250 mg 或 500 mg), 每天一次	约 22:00 至 00:00 (例如约 23:00), 或睡前。如果与食物一起施用,可能会延迟吸收,并且可以在约 19:00 至 21:00 施用药物。

[0477]

Depakote ER	250 至 750 mg(例如 250 或 500 mg), 每天一次	约 18:00 至 21:00 (例如约 19:00), 或睡前。
Depakote 喷洒胶囊	125 至 750 mg(例如 250 或 500 mg), 每天一次	约 22:00 至 00:00 (例如约 23:00), 或睡前。如果与食物一起施用, 可能会延迟吸收, 并且可以在约 20:30 至 23:00 (例如约 22:00) 施用药物。
Orfiril 肠溶片	150 至 750 mg(例如 300 mg 或 600 mg), 每天一次	22:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。
Orfiril 长效颗粒	200 至 600 mg(例如 500 mg), 每天一次	20:00 至 00:00 (例如约 22:00) 或睡前。
Ergenyl 肠溶片	200 至 600 mg(例如 300 mg 或 500 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。
Ergenyl 延效颗粒	100 至 750 mg(例如 250 mg 或 500 mg), 每天一次	22:00 至 01:00 (例如约 23:00) 或睡前。
Absenor 肠溶片	100-600 (例如 300 或 500 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。如果与食物一起施用, 可能会延迟吸收, 并且可以在约 19:00 至 22:00 之间施用药物。
Absenor 片剂	300 至 600 mg(例如 300 mg), 每天一次	23:00 至 01:00 (例如约 00:30) 或睡前。
Convulex 胶囊	150 至 600 mg(例如 300 或 500 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。
Epilim 耐胃液片剂	100 至 600 mg(例如 400 或 500 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。
Epilim Chrono/Depakine Chrono	200 至 800 mg(例如 300 或 500 mg), 每天一次	20:00 至 00:00 (例如约 22:00) 或睡前。
Epilim Chronospheres	100 至 750 (例如 250 或 500 mg), 每天一次	19:00 至 22:00 (例如约 20:30) 或睡前。
Valprotek CR	300 至 600 mg(例如 300 或 500 mg), 每天一次	19:00 至 22:00 (例如约 20:30) 或睡前。
Depakene 胶囊	250 至 750 mg(例如 250 或 500 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 23:00) 或睡前。

[0478]

Depakene R	200 至 600 mg(例如 400 mg), 每天一次	16:00 至 19:00 (例如约 17: 30)
Selenica R	200 至 600 mg(例如 400 mg), 每天一次	9:00 至 12:00 (例如约 10: 30)
Episenta 延长释药胶囊	150 至 750 mg(例如 300 或 600 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 22:00) 或睡前。
Episenta 延长释药颗粒	150 至 750 mg(例如 300 或 600 mg), 每天一次	21:00 至 00:00 (例如约 22:00) 或睡前。
Stavzor 延迟释放胶囊	150 至 750 mg(例如 300 或 600 mg), 每天一次	23:00 至 01:00 (例如约 23: 30) 或睡前。如果与食物一起施用, 可能会延迟吸收, 并且可以在约 20:00 至 23:00 施用药物。
丙戊酸胶囊, USP (梯瓦制药 (Teva))	250 至 750 mg(例如 250 mg 或 500 mg), 每天一次	约 22:00 至 00:00 (例如约 23:00), 或睡前。如果与食物一起施用, 可能会延迟吸收, 并且可以在约 19:00 至 21:00 施用药物。
Ergenyl 延迟片剂	100 至 750 mg(例如 250 mg 或 500 mg), 每天一次	22:00 至 01:00 (例如约 23:00) 或睡前。

[0479] 如本文所用, 对某些制剂名称的提及将指2014年10月1日在相关区域(例如在美国、英国或瑞典) 出售/销售的相应制剂。

[0480] 上表中通过特定名称提及特定制剂将包括对可以通过其它名称提及的基本上相同的制剂的提及(例如, 使用不同产品名称出售和/或销售的相同制剂)。

[0481] 如本文所述, 技术人员将理解, 与食物一同或进食之后不久向患者施用制剂可延迟活性成分的释放, 并且能够相应地调节施用时间。除非另有说明, 否则本文对在特定时间(例如在特定时间段内) 施用特定制剂的提及将指空腹施用给患者。

[0482] 组合治疗

[0483] 本发明化合物还可以与其它治疗剂组合施用(例如以组合制剂), 所述其它治疗剂可用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况。

[0484] 特别地, 如本发明的第八方面(包括其实实施例) 中所述的药物组合物可包含本发明的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂和一种或多种可用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的其它治疗剂。

[0485] 在本发明第一至第七方面的一个特定实施例中, VPA或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如一种) 用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的其它治疗剂组合施用。

[0486] 在本发明第八方面的一个特定实施例中, 药物制剂还包含一种或多种(例如一种) 用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的其它治疗剂。在此类实施例中, 本发明化合物可以与所述一种或多种其它治疗剂混合提供。

[0487] 因此, 技术人员将理解, 本发明进一步提供了一种制备如本文所述的药物制剂的

方法(例如本发明的第八方面中描述的那些,包括其实施例),所述方法包括以下步骤:

[0488] (a) 使本发明化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如形成其混合物)和/或一种或多种(例如一种)用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的其它治疗剂缔合;以及

[0489] (b) 配制成片剂或胶囊(如本文所述,例如用一个或多个包衣)。

[0490] 如本文所提及的,可用于治疗或预防与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的其它治疗剂包括:一种或多种抗血栓溶解剂;和/或一种或多种抗凝血剂;和/或一种或多种抗血小板剂;和/或一种或多种血管扩张剂,如本领域技术人员已知的。

[0491] 在特定的实施例中,本发明的化合物可以与以下组分组合施用和/或配制:

[0492] -一种或多种抗血小板剂,包括但不限于阿司匹林、潘生丁、替格瑞洛和氯吡格雷;

[0493] -一种或多种抗凝血剂,例如肝素、低分子量肝素(LMWH)、华法林、茴茛二酮、苯茛酮、双羟基香豆素、比伐卢定、埃替非巴肽;一种或多种血管扩张剂,如腈类(例如,戊腈、硝酸甘油、亚硝酸钠、硝酸异山梨酯)、罂粟碱、烟酸和环扁桃酯。

[0494] -一种或多种预防心血管事件的药剂,例如但不限于他汀类、 β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂或利尿剂;和/或

[0495] -一种或多种抗炎剂,包括类固醇和NSAID(包括但不限于阿司匹林、布洛芬、萘普生和双氯芬酸);

[0496] -一种或多种血栓溶解剂,其选自例如重组t-PA、尿激酶原、尿激酶或链激酶。

[0497] 在更具体的实施例中,本发明化合物可以与阿司匹林(即治疗有效量的阿司匹林)组合施用和/或配制。

[0498] 在又更具体的实施例中,本发明化合物可以与氯吡格雷(即治疗有效量的氯吡格雷)或替格瑞洛(即治疗有效量的替格瑞洛)组合施用和/或配制。

[0499] 为避免疑义,技术人员将理解术语“组合施用”包括共同、顺序和分开施用。在这方面,顺序施用可以指在同一治疗干预内(例如在本发明化合物的一小时内)施用。

[0500] 技术人员将理解,对与另一种药剂组合施用的药剂的提及还可以包括包含相关药剂的一套部件(即作为相同药盒内的单独组分)。

[0501] 技术人员还将理解,对与第二药剂组合施用的第一药剂的提及也将包括与第一药剂组合施用的第二药剂,等等。

[0502] 患者群组

[0503] 技术人员将理解,本文对“患者”的提及将指可能经受本文所述的治疗或预防的活体动物。具体地,术语患者将指哺乳动物。更具体地,术语患者将指人(例如成年人)。

[0504] 本发明化合物可特别用于治疗或预防(特别是预防)患者的与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成(例如本文所述的那些)有关的病理学病况,所述患者发生一种或多种所述病症的风险增加。

[0505] 在本发明第一至第七方面的一个特定实施例中(包括其所有实施例),治疗或预防(例如预防,也可称为预防(prophylaxis))是在发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者中进行(技术人员将理解为指降低相关病症的风险,如本文所述)。

[0506] 如本文所述,若干病症和风险因素与更容易发生血栓形成事件(即血栓形成)有

关。这些包括动脉粥样硬化、高血压、腹部肥胖、吸烟、久坐的生活方式和低度炎症。因此，在本发明的第一至第七方面的特定实施例(包括其所有实施例)中，治疗或预防(例如预防，也可以称为预防(prophylaxis))是在患有的一种或多种这样的病症/风险因素的患者中进行。

[0507] 在更具体的实施例中，发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者是这样的患者：

[0508] (i) 患有与血栓形成风险增加相关的一种或多种医学病症，例如代谢综合症(例如II型糖尿病)、肿瘤疾病、心力衰竭、肾衰竭和/或败血症；

[0509] (ii) 先前曾经历过一种或多种与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成相关的病理学病况的发生，例如心肌梗塞、缺血性中风和肺栓塞的一种或多种发生(例如缺血性中风，如重度缺血性中风、轻度缺血性中风或TIA的一种或多种发生)；和/或

[0510] (iii) 一种或多种生活方式和/或环境因素使他们处于所述风险增加下，例如患者是吸烟者、肥胖和/或行动不便(例如患者卧床不起，例如医疗单位或老年人护理单位中的患者)。

[0511] 因此，在特定实施例中，对发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者提及将包括对肥胖患者的提及，例如体重指数(BMI)高于25(例如高于30且高于35)的患者。

[0512] 如本文所用，对发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者提及还可包括50岁或年纪更大(例如60岁或更大)的患者(例如人类男性患者)。

[0513] 在特定实施例中，发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者也可以是具有升高的PAI-1水平的患者。

[0514] 例如，如本文所述，发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者也可以是患有局部或全身性炎症的患者，例如与升高的PAI-1水平相关的患者。

[0515] 因此，在特定实施例中，发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者可以是早晨血浆中PAI-1水平高于约20ng/ml(例如，高于约40ng/ml，例如高于约60ng/ml，例如高于约80ng/ml，或更具体地，高于约100ng/ml)的患者。

[0516] 例如，发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加的患者可以是早晨血浆中PAI-1水平高于约20ng/ml(例如高于约40ng/ml，例如高于约60ng/ml，例如高于约80ng/ml，或更具体地，高于约100ng/ml)并且经历过一次或多次心肌梗塞、缺血性中风和肺栓塞的发生(例如一种或多种缺血性中风，如重度缺血性中风、轻度缺血性中风或TIA的发生)的患者。

[0517] 在某些实施例中，患者未患有：

[0518] (i) CNS或精神障碍，例如癫痫、偏头痛和/或双相性精神障碍；和/或

[0519] (ii) 脆性X综合症和/或家族性腺瘤性息肉病。

[0520] 因此，在本发明第一至第七方面的特定实施例中(包括其所有实施例)，治疗或预防(例如预防)是在以下患者中进行：

[0521] (a) 发生与过量纤维蛋白沉积和/或血栓形成有关的病理学病况的风险增加(特别是如本文所定义)；和

[0522] (b) 未患CNS或精神障碍(如本文所定义,特别是癫痫和/或双相性精神障碍)。

附图说明

[0523] 图1显示了在典型的24小时期间内成年人中PAI-1水平的昼夜节律(即变化)的示意图。下面的曲线表示正常(即健康)患者中PAI-1水平的变化。上面的曲线表示具有升高的PAI-1水平的患者(例如具有肥胖和/或代谢综合症患者)中PAI-1水平的变化。y轴表示任意血浆水平,并且缩写为说明肥胖/代谢综合症中向高血浆水平的正偏态分布。x轴表示时钟时间。

[0524] 图2显示了如下文实例8中所述的体外释放曲线分析的结果。

[0525] 图3提供了与可以通过相应的速释(IR)和延长释放(ER)制剂提供的释放曲线相比较,可以通过如本发明第八方面所述的药物制剂提供的释放曲线的实例。

[0526] 图4显示了如下文实例13中所述的体外释放曲线分析的结果。

[0527] 图5显示了如下文实例12中所述的用Eudragit FS 30D包衣的片剂(迷你片)的体外释放曲线分析的结果。

[0528] 图6显示了如下文实例12中所述的使用不同片剂核心和用于顶层包衣的相同包衣量的用Eudragit L 30D-55和Kollicoat SR 30D/Kollicoat IR包衣的片剂(迷你片)的体外释放曲线分析结果。

[0529] 图7显示了如下文实例12中所述的使用相同片剂核心和顶层包衣的不同包衣量的用Eudragit L 30D-55和Kollicoat SR 30D/Kollicoat IR包衣的片剂(迷你片)的体外释放曲线分析结果。

[0530] 实例

[0531] 本文包括以下实例以进一步说明本发明,但技术人员将理解本发明决不限于其中所述的具体方面。

[0532] 实例1-VPA和PAI-1

[0533] 在健康受试者以及患有明显动脉粥样硬化疾病的患者的两项不同的概念验证研究中分析了VPA对PAI-1的影响。这些研究采用随机交叉设计,并在丙戊酸治疗前后对PAI-1水平进行了研究。在研究的第一天早晨以及在使用VPA治疗期结束时测量PAI-1血浆水平(关于PAI-1分析的细节参见实例2)。

[0534] 在第一项研究中,包括10名年龄50-70岁的健康的非吸烟白人男性受试者(平均BMI为约26),并且每天两次用500mg丙戊酸(Ergenyl Retard,赛诺菲(Sanofi))治疗14天。出乎意料的是,与用VPA治疗前发现的上午水平相比,我们在上午期间检测到循环血浆PAI-1水平降低了50%以上(从22.2到10.8ng/ml, $p < 0.05$)。

[0535] 在第二项研究中,包括16名年龄50-80岁且有心肌梗死史的非吸烟白人男性患者。除了普通处方(β -阻滞剂、ACE抑制剂、他汀类药物、阿司匹林)外,他们用500mg丙戊酸(Ergenyl Retard,赛诺菲(Sanofi))治疗,每天两次,持续28天。在这项研究中,我们在上午期间检测到循环血浆PAI-1水平降低45%(从19.6ng/ml降至11ng/ml ($p = 0.01$))。

[0536] 实例2-中间端点研究:丙戊酸对人体内PAI-1的影响

[0537] 在用丙戊酸治疗之前和之后进行TIA/轻度中风调查的患者中进行中间端点概念验证研究。丙戊酸作为具有延迟吸收的肠溶包衣片剂施用。

[0538] 该研究包括20名患有TIA/轻度中风的患者。患者在用400mg丙戊酸口服治疗之前和之后进行调查,每天一次,晚上11点,持续2周。在研究期间,在以下时间点每天跟踪血浆PAI-1水平和丙戊酸的血浆浓度:3am、6am、10am、16pm、22pm。PAI-1水平通过市售ELISA试剂盒测量(Coaliza PAI-1, Chromogenix AB)并根据瑞典哥德堡萨尔格林斯卡大学实验室的临床常规分析丙戊酸和其代谢物的血浆浓度。

[0539] 发现丙戊酸的血浆浓度在3am至6am之间达到峰值,然后在PAI-1浓度处于谷值时降低至非常低的水平。血浆丙戊酸的峰值与3am至6am之间血浆PAI-1的峰值水平一致。丙戊酸和血浆PAI-1水平的血浆浓度彼此相继,具有明显的昼夜节律升高,其在清晨时达到峰值。治疗后血浆PAI-1水平降低约30%。

[0540] 实例3-使用丙戊酸预防复发性血栓栓塞事件的高风险患者的临床结果研究

[0541] 在最近发生重度动脉粥样硬化血栓性心血管事件(心肌梗死或TIA/缺血性中风)的高风险患者中进行临床结果研究,以研究丙戊酸治疗对复发事件风险的预防作用。调查人群中复发性动脉粥样硬化血栓事件的年风险据估为约7%。

[0542] 患者在平行研究设计中随机化,除了最佳常规治疗外,晚上11点每天一次接受400mg丙戊酸(如实例2)或安慰剂的双盲口服治疗。事件率由Kaplan-Meyer统计监控。主要疗效端点是对死亡率或非致命性心肌梗塞或缺血性中风的复合量度。该研究由事件驱动,共计180项事件。

[0543] 该研究预计表明,除常规治疗外,长期丙戊酸治疗可将该风险降低约30%,即将年绝对事件发生率降低至约5%。因此,该研究预计证实使用丙戊酸用于心血管疾病二级预防的临床疗效和可行性。

[0544] 实例4

[0545] 具有根据表1的组成的核心片剂以200g的批量大小生产。

[0546] 表1. 核心片剂制剂。

[0547]

组分	量,重量%
丙戊酸钠	23.06
MCC	64.94
交聚维酮	5
交联羧甲基纤维素钠	5
二氧化硅,胶态无水	1
硬脂酸镁	1

[0548] 将丙戊酸钠在研钵中压碎并通过0.50mm筛网筛分。将46.1g筛过的物质与129.9g MCC、10g交聚维酮、10g交联羧甲基纤维素钠和2g二氧化硅一起装入Turbula T2F的1L容器中。在以32rpm的转速混合4分钟后,将混合物通过0.50mm筛网筛分并进一步混合4分钟。将2g硬脂酸镁与相似体积的粉末混合物在钢容器中用勺子粗略预混合,并通过0.50mm筛网筛分,加入1L容器中并与粉末混合物在22rpm的转速下混合2分钟。在旋转压力机(Fette 52i)中,在2kN的主压缩力下,在具有正常杯深度的5mm圆形冲头/模具组中压缩片剂。片剂重量为约65mg且抗压碎性为约5kp。

[0549] 实例5

[0550] 具有根据表2的组成的核心片剂以300g的批量大小生产。

[0551] 表2. 核心片剂制剂。

[0552]

组分	量, 重量%
丙戊酸钠	23.06
MCC	47.94
富马酸	16
交聚维酮	5
交联羧甲基纤维素钠	5
二氧化硅, 胶态无水	1
硬脂酸镁	2

[0553] 将丙戊酸钠在研钵中压碎并通过0.50mm筛网筛分。将69.2g筛过的材料与133.8g MCC一起装入Turbula T2F的2L容器中。将通过0.50mm筛网筛分的48g富马酸与15g交聚维酮和15g交联羧甲基纤维素钠一起加入混合容器中。将3g二氧化硅和10g MCC用勺子在钢容器中粗略混合, 并通过0.50mm筛网筛分并加入到2L容器中。将粉末以32rpm的转速混合8分钟。将6g硬脂酸镁与相似体积的粉末混合物在钢容器中用勺子粗略预混合, 并通过0.50mm筛网筛分, 加入2L容器中并与粉末混合物在22rpm的转速下混合2分钟。在旋转压力机(Fette 52i)中, 在2kN的主压缩力下, 在具有正常杯深度的5mm圆形冲头/模具组中压缩片剂。片剂重量为约75mg且抗压碎性为约5kp。

[0554] 实例6

[0555] 根据实例4的核心片剂使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据表3用Eudragit® FS30D(水性分散体30%)/PlasACRYL™ T20包衣。批量大小为50g。包衣在空气入口温度为47℃下进行, 产物温度为28-29℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得20%的重量增加。包衣后, 将片剂在40℃下固化2小时。

[0556] 表3. 实例6的包衣喷雾悬浮液

[0557]

成分	量, 重量%
Eudragit® FS30D	60.61
PlasACRYL™ T20	9.09
水	30.3

[0558] 实例7

[0559] 根据实例5的核心片剂使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据表3用Eudragit® FS30D(水性分散体30%)/PlasACRYL™ T20包衣。批量大小为50g。包衣在空气入口温度为47℃下进行, 产物温度为28-29℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得9%的重量增加。包衣后, 将片剂在40℃下固化2小时。

[0560] 表3. 实例7的包衣喷雾悬浮液

[0561]

成分	量, 重量%
Eudragit® FS30D	60.61
PlasACRYL™ T20	9.09
水	30.3

[0562] 实例8-体外释放

[0563] 使用《欧洲药典(Ph.Eur.)》2.9.3的USP溶出装置2(桨式)(如本文所述)分析实例7中制备的组合物的体外释放曲线。使用以下条件:温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$;桨速75rpm。使用Phenomenex Luna C18柱,150x4.6mm,粒径 $5\mu\text{m}$,柱温 40°C ,流动相乙腈/磷酸盐缓冲液(pH3.0)1:1,流速1mL/min,通过HPLC分析样品的丙戊酸。

[0564] 分析了特定时间点和特定溶液pH下的释放水平。pH调节和样品提取如下所述。在提取样品后立即进行pH调节。时间点是指总运行时间。

[0565] 胃, pH 1

[0566] 将一片剂加入含有250mL 0.1M盐酸溶液的容器中,将内容物搅拌1小时并提取样品。

[0567] 小肠, pH 6.4

[0568] 向容器中加入181mL磷酸钾缓冲液和氢氧化钾的溶液,得到pH 6.4。1.5和2.5小时后提取样品。

[0569] 髌骨, pH 6.8

[0570] 向容器中加入69mL磷酸钾缓冲液和氢氧化钾溶液,得到pH 6.8。3和4小时后提取样品。

[0571] 末端髌骨, pH 7.3

[0572] 向容器中加入253mL氢氧化钾水溶液,得到pH 7.3。在4.25、4.5、4.75、5、5.5和6小时后提取样品。

[0573] 对于实例7的组合物观察到的释放曲线显示在如本文提供的图2中。

[0574] 实例9-片剂核心的制造

[0575] 在随后的包衣实验中使用的颗粒和核心片剂制剂的批次配方显示在表4和5中。在表5中,当计算每片剂组分的量时,使用实际平均片剂重量(16.1mg (90%API)、16.5mg (95%API) 和16.3mg (99%API))。

[0576] 表4. 颗粒的批次配方

[0577]

组分	90%API, 10%酸	95%API, 5%酸	99%API, 1%酸
丙戊酸钠, g	1350	1425	1485
富马酸, g	150	75	15
二氧化硅, 胶态无水, g	150	150	150
羟丙基纤维素*, g	28.5	28.5	28.5
乙醇, 无水**	660	660	660
二氧化硅, 胶态无水***, g	8.4	8.4	8.4
硬脂酸镁, g	16.8	16.8	16.8

[0578] *Klucel LF

[0579] **在此过程中蒸发

[0580] ***在最后的混合中添加

[0581] 表5. 核心片剂制剂

[0582]

组分	90%API	95%API	99%API
丙戊酸钠,mg/片(以及%)	12.75 (79.24)	13.80 (83.64)	14.21 (87.16)
富马酸,mg/片(以及%)	1.42 (8.80)	0.73 (4.40)	0.14 (0.088)
二氧化硅,胶态无水,mg/片(以及%)	1.50 (9.30)	1.53 (9.30)	1.52 (9.30)
羟丙基纤维素*,mg/片(以及%)	0.27 (1.67)	0.28 (1.67)	0.27 (1.67)
硬脂酸镁,mg/片(以及%)	0.16 (0.99)	0.16 (0.99)	0.16 (0.99)

[0583] 用每种制剂的两个子批次进行制粒。将这两个子批次与助流剂和润滑剂混合并在旋转压机中压缩。

[0584] 将丙戊酸钠(API)和富马酸通过1.00mm筛网筛分。对于具有95%和99%API的制剂,预混合物由富马酸和一部分API在研钵中用研杵制成。

[0585] 将Aerosil(二氧化硅胶体)与预混合物和剩余的API(95%和99%API)粗略混合,并通过1.00mm筛网筛分。对于90%API,将Aerosil和API粗略混合并通过1.00mm筛网筛分,即没有预混合物。

[0586] 然后将粗略混合的粉末在转鼓混合器-6L容器中以32rpm的转速混合8分钟。在行星式混合器中将该混合物用羟丙基纤维素的乙醇溶液造粒。将颗粒在托盘中铺展在铝箔上并留在工作台上以在夜间蒸发溶剂。第二天,将颗粒在60℃下干燥4-6小时。然后将干燥的颗粒在Quadro Comil中研磨。将二氧化硅与干燥的研磨的颗粒-即两个子批次-在17L容器中以32rpm的转速混合8分钟。将硬脂酸镁和类似体积的二氧化硅-颗粒混合物粗略混合并通过1.00mm筛网筛分,并与剩余的二氧化硅-颗粒混合物一起加入容器中。以23rpm的转速混合2分钟。

[0587] 将片剂在3mm 5针冲头/模具组-10组中压缩,即完全填充转台-在约200MPa的压缩压力下。片剂重量为约16mg。

[0588] 实例10-包衣

[0589] **Kollicoat®**IR包衣

[0590] 根据实例9的核心片剂使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据下表用**Kollicoat®**IR/滑石水性分散体(保护性包衣)包衣。批量大小为150g。包衣在空气入口温度为49℃下进行,产物温度为41-43℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得7.9%或8.5%的重量增加(4或5mg/cm²,前者针对L30D-55,后者针对FS 30D)。包衣后,将片剂固化并于60℃下在包衣设备中干燥至恒重。这些包衣的核心用于下面的所有包衣方法。

[0591]

成分	量, 重量%
Kollicoat® IR	12.00
滑石	4.29
水	83.71

[0592] FS 30D包衣

[0593] 根据实例9的核心片剂使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据下表用Eudragit® FS30D(水性分散体30%)/PlasACRYL™T20包衣。批量大小为80g。包衣在空气入口温度为48℃下进行,产物温度为37-39℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得15、20或29%的重量增加(9、12或17mg/cm²)。包衣后,将片剂固化并于48℃下在包衣设备中干燥至恒重。

[0594]

成分	量, 重量%
Eudragit® FS30D	60.61
PlasACRYL™ T20	9.09
水	30.3

[0595] Eudragit L 30D-55包衣

[0596] 根据实例9的核心片剂使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据下表用Eudragit® L 30D-55(水性分散体30%)/PlasACRYL™ HTP20包衣。批量大小为150g。包衣在空气入口温度为52℃下进行,产物温度为42-43℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得15%的重量增加(9mg/cm²)。包衣后,将片剂固化并于52℃下在包衣设备中干燥至恒重。

[0597]

成分	量, 重量%
Eudragit® L 30 D-55 (30%水性分散体)	57.00
PlasACRYL™ HTP20	14.60
水	28.40

[0598] Kollicoat SR 30D/Kollicoat IR包衣

[0599] 根据实例9的核心片剂(利用如上所述的Eudragit L 30D-55)使用Hüttlin Kugelcoater HKC005根据下表用Kollicoat® SR 30D(水性分散体30%)/Kollicoat® IR/柠檬酸三乙酯/滑石包衣(基于干重, Kollicoat® SR30D/Kollicoat® IR比率为9:1)。批量大小为80g。包衣在空气入口温度为49-50℃下进行,产物温度为40-42℃。调节空气流量以在包衣期间实现片剂的适当流化。将包衣层施用到核心片剂上以获得6、9或13%的重量增加(4、6或9mg/cm²)。包衣后,将片剂固化并于50℃下在包衣设备中干燥至恒重。

[0600]

成分	量, 重量%
Kollicoat® SR 30 D (30%水性分散体)	48.00
Kollcoat® IR	1.60
柠檬酸三乙酯	0.80
滑石	4.80
水	44.80

[0601] 实例11-体外释放溶出模型

[0602] 使用《欧洲药典 (Ph. Eur.) 》2.9.3的USP溶出装置2 (桨式) (如本文所述) 分析实例中制备的组合物的体外释放曲线。使用以下条件: 温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$; 桨速75rpm。使用Phenomenex Luna C18柱, 150x4.6mm, 粒径 $5\mu\text{m}$, 柱温 40°C , 流动相乙腈/磷酸盐缓冲液 (pH3.0) 1:1, 流速1mL/min, 通过HPLC分析样品的丙戊酸。

[0603] 在酸性介质 (750mL 0.1M盐酸溶液, pH 1) 中2小时后测量释放水平; 然后通过加入250mL 0.2M磷酸三钠缓冲液将pH升至7.0。通常在缓冲阶段的30、60、120、180、240、360和480分钟的时间点处测量释放水平。

[0604] 实例12-包衣对溶解的影响

[0605] 使用实例11中描述的方法分析来自实例10的包衣片剂。用Eudragit FS 30D包衣的片剂的结果见图5, 并且用Eudragit L 30D-55和Kollicoat SR 30D/Kollicoat IR包衣的片剂的结果见图6 (不同的核心, 相同的包衣量) 和图7 (相同的片剂核心, 不同的包衣量)。

[0606] 实例13-核心对溶解的影响

[0607] 根据实例9中描述的方法制备具有丙戊酸钠和富马酸不同组合的片剂核心, 如下表所述。

[0608]

核心类型 (%)	50	75	95	99	100
丙戊酸钠	46,08%	66,03%	83,64%	87,16%	88,04%
富马酸	46,08%	22,01%	4,40%	0,88%	0,00%
Aerosil 200	5,10%	9,30%	9,30%	9,30%	9,30%
Klucel LF	1,75%	1,67%	1,67%	1,67%	1,67%
硬脂酸镁	0,99%	0,99%	0,99%	0,99%	0,99%
总计	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

[0609] 按照实例9中描述的方法测量片剂溶出度。在5、10、15、20、30和40分钟处提取样品, 并根据实例11中描述的方法分析, 不具有酸性pH阶段 (整个实验中pH约为7.0)。结果如图4所示。

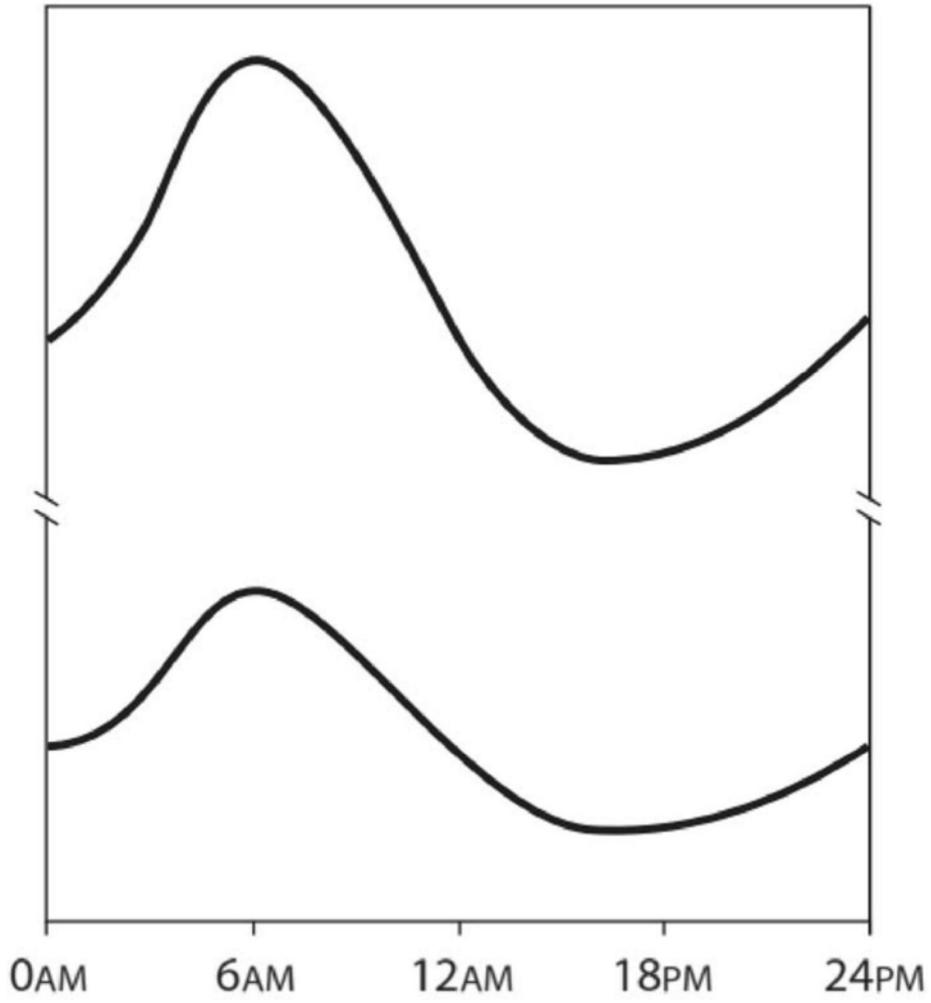


图1

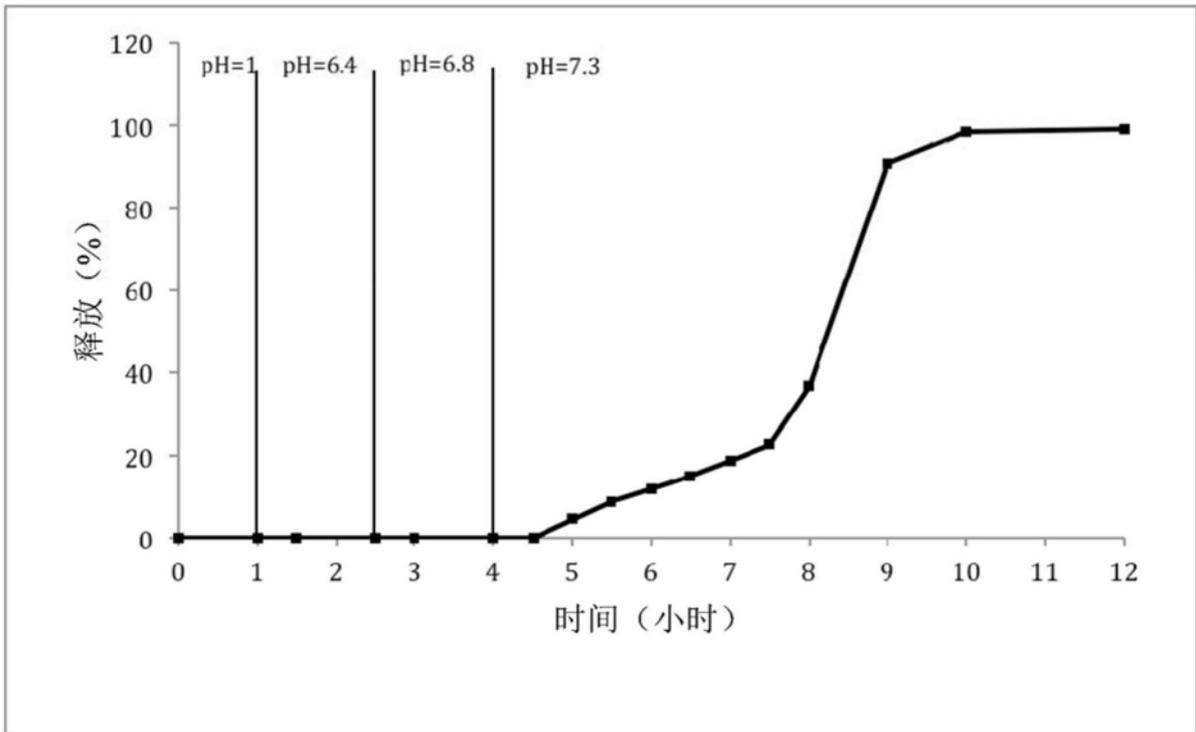


图2

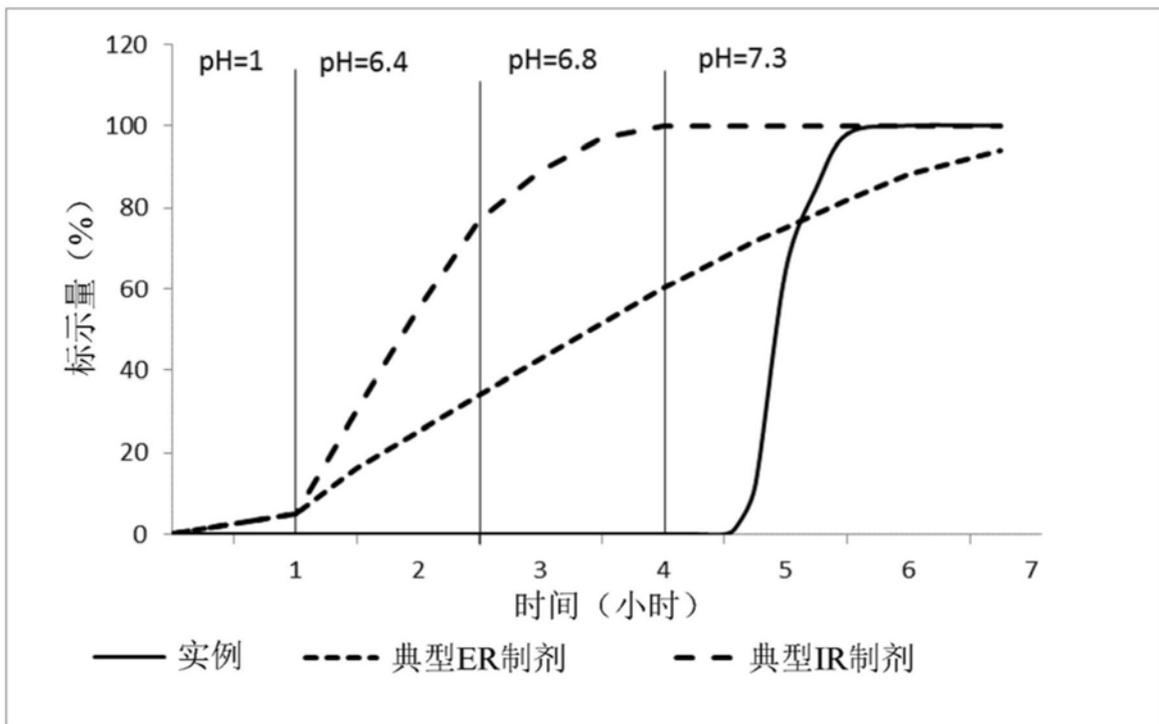


图3

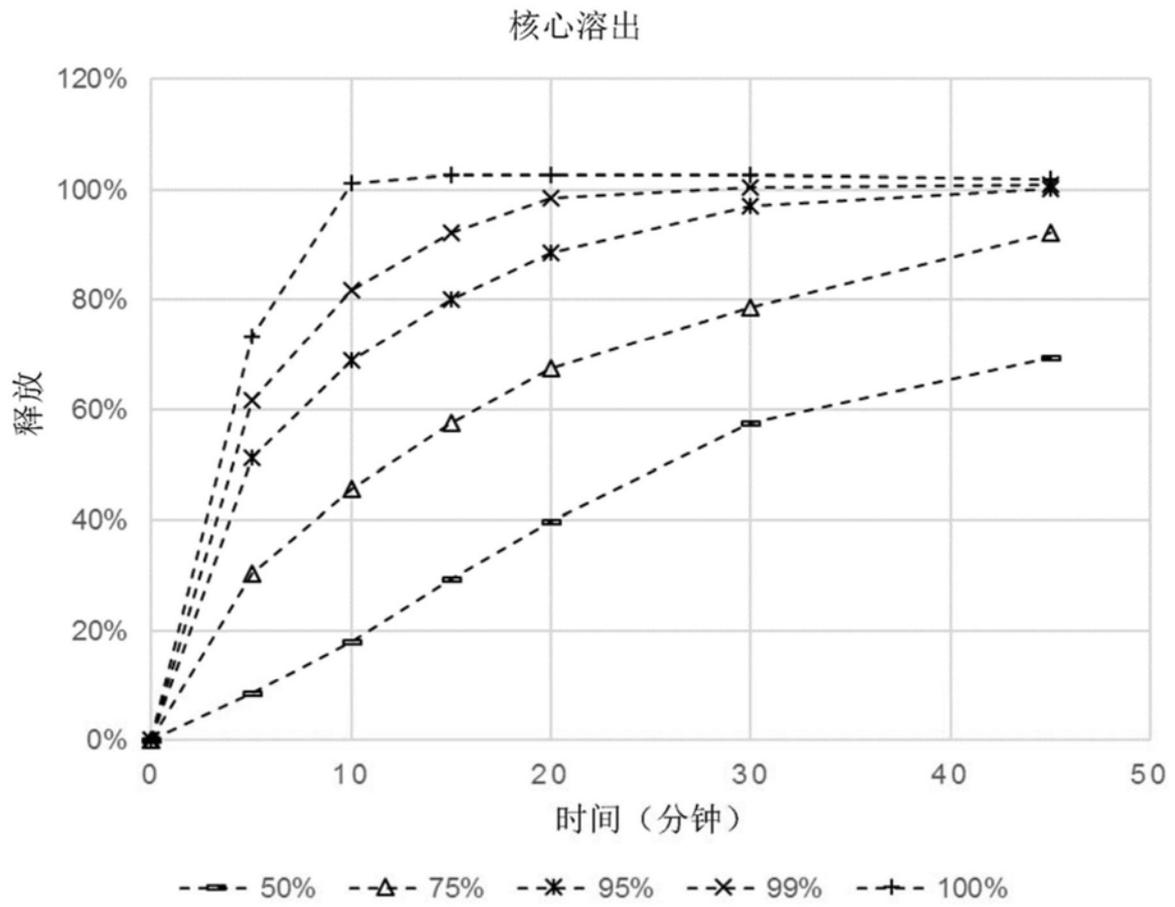


图4

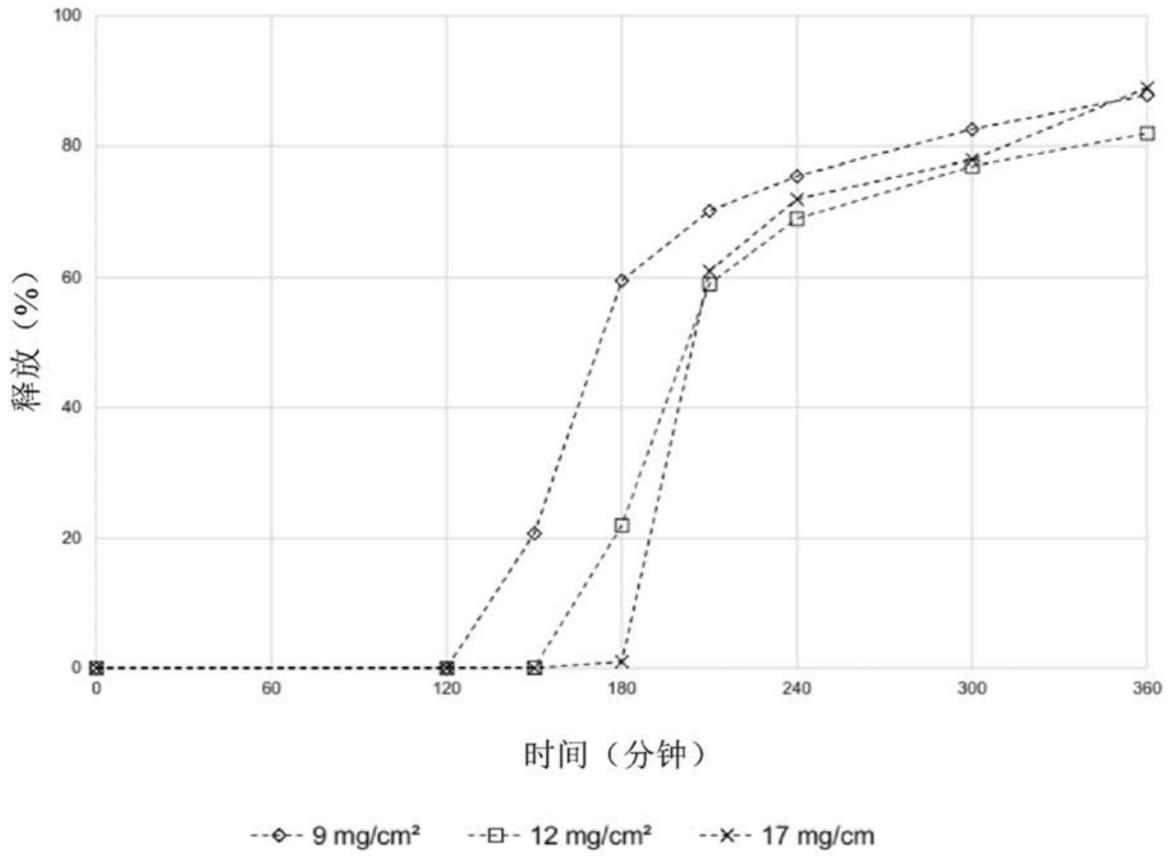


图5

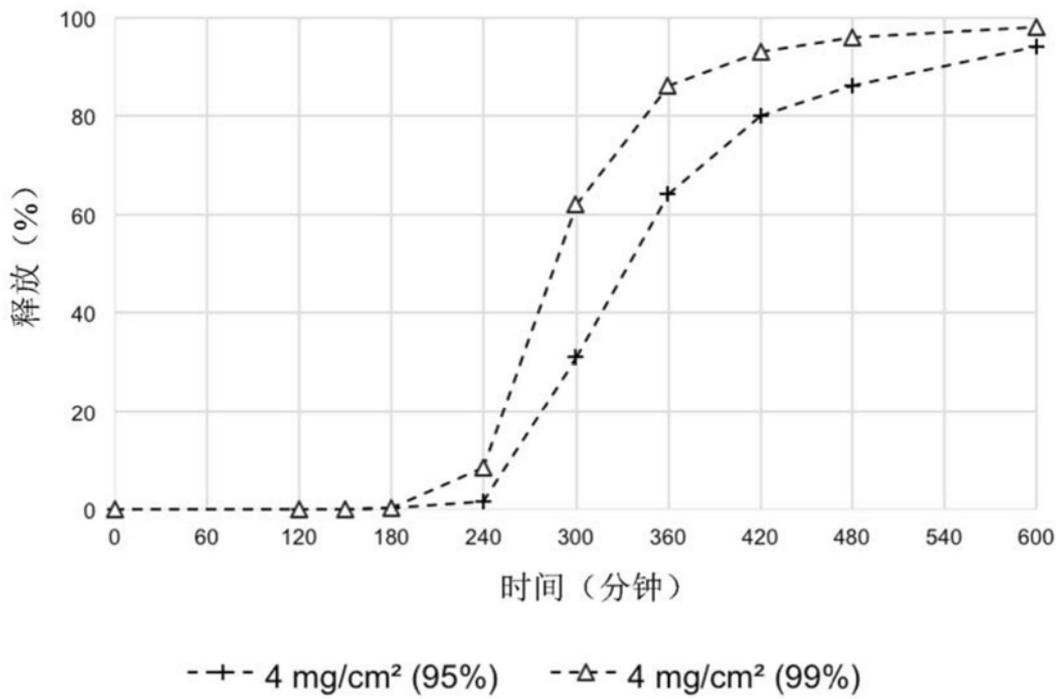


图6

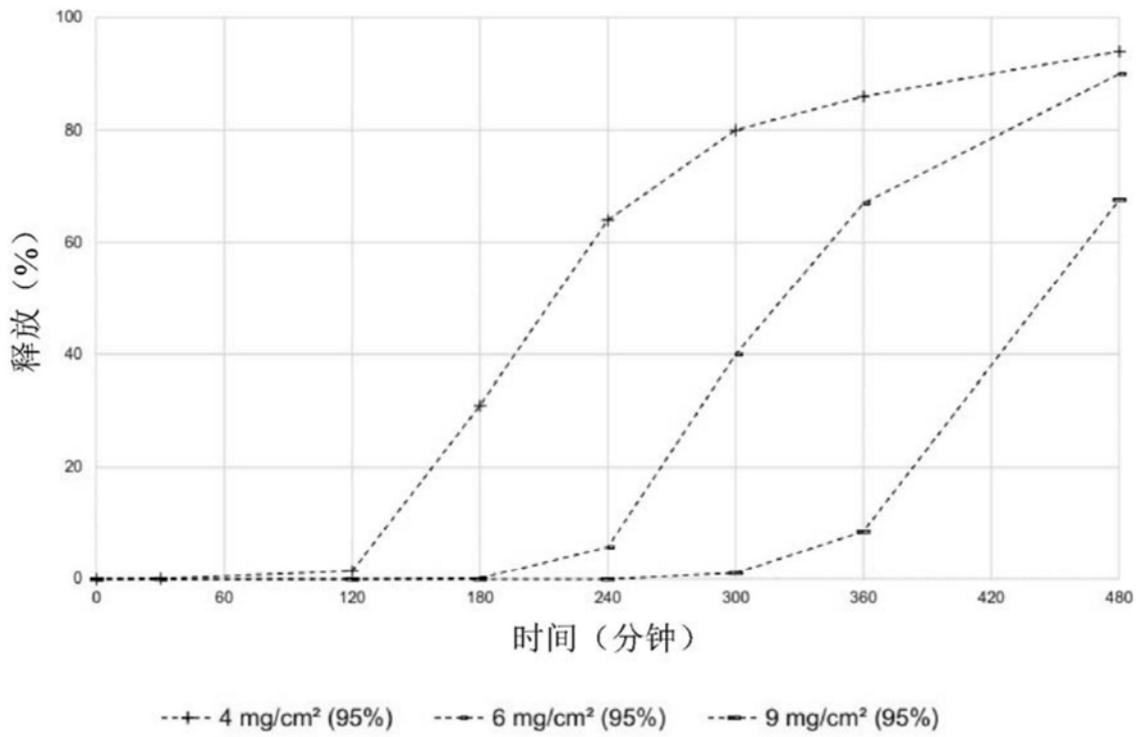


图7