



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102014910 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980116483. 9

(22) 申请日 2009. 03. 04

(30) 优先权数据

61/034, 947 2008. 03. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/000442 2009. 03. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02009/109844 EN 2009. 09. 11

(71) 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 威廉·J·库拉托洛

斯科特·M·赫比格

阿维纳什·G·托姆布雷

杰明·C·尚 谢里·L·香布林

蒂莫西·卢卡斯

威廉·B·考德威尔

德韦恩·T·弗里森 戴维·K·莱昂

克里斯托弗·D·克雷格

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 39 页 附图 5 页

(54) 发明名称

在无食物条件下施用齐拉西酮的方法、剂型和试剂盒

(57) 摘要

本发明提供了用于当人在禁食状态下时使用有效量的齐拉西酮来治疗人的 CNS 病症的方法、剂型和试剂盒。在一实施方式中, 本发明涉及治疗人的 CNS 病症的方法, 该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效治疗所述 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型, 其中在所述施用后人的齐拉西酮血清浓度-时间曲线下方的面积 ($AUC_{0-\infty}$) 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得齐拉西酮血清浓度-时间曲线下方的平均面积 ($AUC_{0-\infty}$) 的 70%~140%。

1. 治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效治疗所述 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型，其中在所述施用后所述人的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf}) 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的平均面积 (AUC_{0-inf}) 的 70% ~ 140%。

2. 治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效治疗所述 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型，其中在所述施用后所述人的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf}) 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同固体口服剂型所得的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的平均面积 (AUC_{0-inf}) 的 70% ~ 140%。

3. 治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效量的齐拉西酮的固体口服剂型，其中在所述施用后所述人的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70% ~ 140%，同时也是对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同固体口服剂型所得平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70% ~ 140%。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中在禁食状态下施用后最大的齐拉西酮血清浓度 (C_{max}) 低于对处于已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的最大齐拉西酮血清浓度 (C_{max}) 的约 140%。

5. 治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效量的齐拉西酮的固体口服剂型，从而为所述处于禁食状态的人提供至少 20ng/ml 的稳态最低血液齐拉西酮浓度 (C_{min}) 和低于 330ng/ml 的稳态最高血液齐拉西酮浓度 (C_{max})。

6. 根据权利要求 1、2、3、4 或 5 中任一项所述的方法，其中所述剂型中的齐拉西酮包括溶解速率提高形式或溶解度提高形式的齐拉西酮，和 / 或与沉淀抑制剂组合的齐拉西酮。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述剂型中的齐拉西酮包括甲苯磺酸齐拉西酮、酒石酸齐拉西酮或者与环糊精组合的齐拉西酮。

8. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述剂型中的齐拉西酮包括齐拉西酮纳米颗粒。

9. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述剂型中的齐拉西酮包括齐拉西酮与聚合物的固体混合物，其中该固体混合物中的至少部分齐拉西酮为半有序状态。

10. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述固体口服剂型包括持续释放装置、延缓释放装置、即释部分或者它们的任意组合。

11. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项所述的方法，其中所述固体口服剂型包括持续释放装置，并且任选包括延缓释放装置和 / 或即释部分，且其中所述固体口服剂型中的齐拉西酮包括齐拉西酮与聚合物的固体混合物，该固体混合物中的至少部分齐拉西酮为半有序状态。

12. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项所述的方法，其中所述固体口服剂型为即释片剂或持续释放片剂，所述片剂包括包含半有序盐酸齐拉西酮与醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 的固体混合物。

13. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项所述的方法，其中所述固体口服剂型包括即释部

分和持续释放部分，其中所述持续释放部分包括包含半有序盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 的固体混合物。

14. 根据权利要求 1、2、3、4 或 5 中任一项所述的方法，其中所述处于禁食状态的人在施用所述固体口服剂型之前至少 2 小时和之后至少 2 小时，未摄入 250 卡路里或更多。

15. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述处于禁食状态的人在施用所述固体口服剂型之前至少 2 小时和之后至少 2 小时，未摄入 250 卡路里或更多。

16. 试剂盒，包括：

- a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和
- b) 用于口服施用 (a) 的剂型的说明书，该说明书
 - i) 未指定与食物一起施用，或者
 - ii) 表明 (a) 的剂型可与或不与食物一起使用；

其中所述固体口服剂型在被施用处于禁食状态的人之后为所述人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

17. 试剂盒，包括：

- a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和
- b) 用于口服施用 (a) 的剂型的说明书，该说明书
 - i) 未指定与食物一起施用，或者
 - ii) 表明 (a) 的剂型可与或不与食物一起施用；

其中所述固体口服剂型在被施用处于禁食状态的人之后为所述人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同齐拉西酮固体口服剂型所得平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的试剂盒，其中所述齐拉西酮包括溶解速率提高形式或溶解度提高形式的齐拉西酮，和 / 或与沉淀抑制剂组合的齐拉西酮。

19. 包含药物可接受载体和有效治疗 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型，该剂型包含溶解速率提高形式或溶解度提高形式的齐拉西酮，且该剂型为处于禁食状态的人提供的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf}) 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同固体口服剂型所得齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的平均面积 (AUC_{0-inf}) 的 70%~140%。

20. 根据权利要求 19 所述的固体口服剂型，其中所述剂型中的齐拉西酮的量为 20、40、60 或 80mgA。

在无食物条件下施用齐拉西酮的方法、剂型和试剂盒

背景技术

[0001] 食物对许多口服施用药物的吸收有重大影响 (Welling PG. Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr.* 1996 ; 16 : 383-415)。对于某些药物来说, 当与食物一起摄取时吸收被削弱。对于其他药物, 食物促进了吸收。药物吸收的变化对效力和毒性有重大影响。意外的低吸收率可表现为效力的降低, 而更高的药物吸收率可能导致更大的负面事件 (AEs) 几率。任一后果均可影响治疗的成功率和治疗的依从性 (compliance)。

[0002] 齐拉西酮 (即 5-[2-[4-(1, 2- 苯并异噻唑-3-基)-1- 哌嗪基] 乙基]-6- 氯-1, 3- 二氢-2H- 吡啶-2- 酮) 是用于精神分裂症 (Harvey PD, Bowie CR. ziprasidone : efficacy, tolerability, and emerging data on wide-ranging effectiveness. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 ; 6(2) : 337-346) 和双相障碍 (Patel NC, Keck PE, Jr. ziprasidone : efficacy and safety in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2006 ; 6(8) : 1129-1138) 的单一疗法的口服活性抗精神病药物。在与食物一起口服施用后, 血清齐拉西酮浓度峰值通常在服药后 6 ~ 8 小时出现。

[0003] 目前, 在美国和许多其它国家, 固体口服胶囊剂型的齐拉西酮已经被核准, 并且以 **GEODON[®]** 胶囊 (在某些国家中, 包括美国) 和 **ZELDOX** (在其它国家中) 的名称销售。齐拉西酮的口服悬浮剂也被核准为 **GEODON[®]** 口服悬浮剂, 且以注射用 **GEODON[®]** 销售的即释可注射剂型被核准用于急性精神病发作的治疗。美国食品和药物管理局核准的用于这些产品的标签声明口服胶囊应当与食物一起施用。

[0004] 口服齐拉西酮吸收率受食物存在的影响。在健康志愿者中的研究表明, 在与食品和药物管理局 (FDA) 标准餐一同给予时, 齐拉西酮的生物利用度被加强 (Hamelin BA, Allard S, Laplante L et.al, The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy.* 1998 ; 18(1) : 9-15)。根据剂量, 在与食物一起给予时齐拉西酮的吸收率有约 100 % 的提升 (Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 ; 49 Suppl 1 : 5S-13S)。吸收率还取决于药物相对于食物的施用时机, 在进食后 2 小时服用而非进食后立即服用的吸收率降低 (Hamelin et al. 1998, supra)。典型的 FDA 标准餐由 2 个黄油煎鸡蛋、2 条熏肉、2 片蘸黄油的烤面包、4 英两杂烩土豆和 8 英两全脂牛奶组成。该套餐的脂肪 (占该套餐总卡路里含量的约 50 %) 和卡路里 (约 800 ~ 1000 kcal) 都较高 (Guidance for Industry : Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ; 2002), 并且相比预期患者组日常饮食的实际情况是更加标准化的研究工具。在临床实践中, 许多患者可能将齐拉西酮与卡路里或脂肪含量差别很大的食物一同服用, 此时认为这些情况下的药物吸收率必然反映实验室条件下得到的吸收率是错误的。

[0005] 此外，之前的齐拉西酮药代动力学实验室研究是在健康志愿者而非患者中进行的短期研究 (Hamelin et al.1998, *supra* ; Miceli et al.2000, *supra*)。患有精神分裂症的患者经常吃较差的食物 (McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, et al.Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland : case-control study.BMJ.1998 ; 317(7161) : 784-785)，并且不是必然按照医嘱服食他们的药物，提升了当药物施用发生在指导范围之外时患者可能不能接收适合的药物暴露量的可能性。

[0006] 此外，在近期的市场研究中，约 25% 的医师报告说他们不建议患者将齐拉西酮与食物一起施用。此外，不建议患者将齐拉西酮与食物一起施用的这些医师中有 50% 告诉患者将药物与零食一同服用。在患者中的依从性同样较差：约 40% 的被访患者中至少有一半的每周齐拉西酮剂量是在没有任何卡路里源的情况下服用的。

[0007] 因此，需要一种为可受益于齐拉西酮的患者（如患有精神分裂症或双相障碍的患者）提供有效的齐拉西酮血清水平的方法，其中齐拉西酮可在已进食或禁食状态下给患者施用。因此，患者不需要担忧他们到底是否已经摄取适量的食物或者摄取任何食物以确保他们的齐拉西酮治疗生效。本发明通过提供用于有效施用齐拉西酮而不依赖患者摄取的食物量的齐拉西酮剂型和方法满足了这一需求。因此，本发明将极大地提高患者的依从性，改善患者的生活质量，并且因此获得更大的实际齐拉西酮效力。

发明内容

[0008] 本发明提供了用于治疗人的中枢神经系统 (CNS) 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效治疗所述 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型，其中在所述施用后所述人的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf}) 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的平均面积 (AUC_{0-inf}) 的 70% ~ 140%。

[0009] 在一实施方式中，施用齐拉西酮的固体口服剂型后禁食的人的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均血清 AUC_{0-inf} 的 75% ~ 130%。

[0010] 在一实施方式中，施用齐拉西酮的固体口服剂型后禁食的人的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均血清 AUC_{0-inf} 的 80% ~ 125%。

[0011] 本发明还提供了用于治疗人的中枢神经系统 (CNS) 病症而不管该人是处于禁食或已进食状态的方法。因此，本发明提供了治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效治疗所述 CNS 病症的量的齐拉西酮的固体口服剂型，其中施用后所述人的齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf}) 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的相同固体口服剂型所得齐拉西酮血清浓度 - 时间曲线下方的面积的 70% ~ 140%。在一实施方式中，禁食的人的齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同剂型所得的 AUC_{0-inf} 的 75% ~ 130%。在另一实施方式中，禁食的人的齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的相同剂型所得的 AUC_{0-inf} 的 80% ~ 125%。

[0012] 优选地，本发明提供的方法是一种通过对处于禁食状态的人施用包含有效量齐

拉西酮的固体口服剂型来治疗人的 CNS 病症的方法，其中施用后所述人的齐拉西酮的血清 AUC_{0-inf} 为对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%，且施用后所述人的血清 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的相同固体口服剂型所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%。

[0013] 在本发明的另一方面，本发明方法实现了禁食状态施用后的最大齐拉西酮血清浓度 (C_{max}) 落入对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均最大齐拉西酮血清 (C_{max}) 的约 30% 范围内。

[0014] 在本发明的另一方面，本发明方法实现了禁食状态施用后的最大齐拉西酮血清浓度 (C_{max}) 小于对处于已进食状态的人群施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均最大齐拉西酮血清 (C_{max}) 的约 140%。

[0015] 本发明还提供了治疗人的 CNS 病症的方法，该方法包括对处于禁食状态的人施用包含有效量的齐拉西酮的固体口服剂型，该有效量提供了至少 20ng/ml 的稳态最低血液齐拉西酮浓度 (C_{min}) 和小于 330ng/ml 的稳态最大血液拉西酮浓度 (C_{max})。

[0016] 本发明还提供了可用于上述方法的包含有效量的齐拉西酮的固体口服剂型。因而，本发明还可包括本申请中描述的可用于实现任意前述方法的某些剂型。

[0017] 在本发明的方法和试剂盒中，所述剂型中的齐拉西酮优选包括为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。在本文中“齐拉西酮形式”与“剂型”（如“固体口服剂型”）不同。“齐拉西酮形式”指用在所述固体口服剂型中的齐拉西酮成分的状态。例如，特定“齐拉西酮形式”可以是齐拉西酮的特定盐或水合物，特定粒度的齐拉西酮，和 / 或与特定赋形剂结合的齐拉西酮。“剂型”指待对患者施用的量的形状和构造。例如，特定的“剂型”可以是片剂、胶囊或用于重组的粉末。所述剂型可用于改变其内的齐拉西酮成分（例如溶解速率提高或溶解度提高的齐拉西酮）的释放速率。

[0018] 因此，在本发明的方法和试剂盒中，所述固体口服剂型可包括持续释放装置、延缓释放装置、即释部分或者它们的任意组合。优选地，在这类剂型中，齐拉西酮为溶解度提高的形式或溶解速率提高的形式。齐拉西酮的溶解度提高的形式或溶解速率提高的形式可以是例如与环糊精结合的齐拉西酮、齐拉西酮纳米颗粒、甲苯磺酸齐拉西酮、酒石酸齐拉西酮或齐拉西酮与聚合物的固体混合物，其中所述齐拉西酮的至少一部分是半有序的 (semi-ordered)。本文描述了齐拉西酮的这些形式。更优选地，这类固体口服剂型包括持续释放装置或者延缓释放装置（这表示他们还可任意包含即释部分）。更优选地，这类固体口服剂型包括持续释放装置（这表示他们还可任意包含延缓释放装置和 / 或即释部分）。

[0019] 所述持续释放装置可以是，例如基质，例如在骨架片中。优选地，所述基质为 HPMC。

[0020] 因此，在本发明的方法和试剂盒中，可用的固体口服剂型包含与沉淀抑制剂结合的齐拉西酮。与沉淀的抑制剂结合的齐拉西酮优选为溶解度提高形式或溶解速率提高形式的齐拉西酮，例如与环糊精结合的齐拉西酮、齐拉西酮纳米颗粒、甲苯磺酸齐拉西酮、酒石酸齐拉西酮或齐拉西酮与聚合物的固体混合物，其中所述齐拉西酮的至少一部

分是半有序的。

[0021] 在本发明的其它方面，所述方法包括施用齐拉西酮的口服剂型，其中所述剂型中的齐拉西酮具有大于 2000nm 的平均粒度。在本发明的另一方面，所述剂型、试剂盒和方法包括平均粒度小于 2000nm 的齐拉西酮。

[0022] 在本发明的不同实施方式中，所述齐拉西酮固体口服剂型包括即释部分、持续释放装置、延缓释放装置或者它们的任意组合。

[0023] 本发明还提供了用于治疗一种或多种 CNS 病症的药物试剂盒。所述试剂盒包括包含有效量的本文所述的齐拉西酮的固体口服剂型，和说明所述固体口服剂型的施用的说明书，例如“包装说明书”。

[0024] 在一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和 b) 用于 (a) 的剂型的口服施用的说明书，该说明书不指定与食物一起施用；其中当给处于禁食状态的人施用所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

[0025] 在另一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和 b) 用于 (a) 的剂型的口服施用的说明书，该说明书指出 (a) 的剂型可以在进食或禁食情况下施用；其中当给处于禁食状态的人施用所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

[0026] 在一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和 b) 用于 (a) 的剂型的口服施用的说明书，该说明书不指定与食物一起施用；其中当给处于禁食状态的人施用所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的相同齐拉西酮固体口服剂型所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

[0027] 在另一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；和 b) 用于 (a) 的剂型的口服施用的说明书，该说明书指出 (a) 的剂型可以在进食或禁食情况下施用；其中当给处于禁食状态的人施用所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的相同齐拉西酮固体口服剂型所得的平均齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%。

[0028] 在本发明试剂盒中的固体口服剂型优选包含溶解速率提高形式和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。所述试剂盒内的所述剂型中的齐拉西酮可与沉淀抑制剂组合。在优选的实施方式中，本发明试剂盒中的固体口服剂型包括持续释放装置和 / 或延缓释放装置，任意地与即释部分组合。在另一实施方式中，所述固体口服剂型包括持续释放装置，任意地与延缓释放装置和 / 或即释部分组合。

[0029] 本发明还提供了用于治疗上述处于禁食状态的人的 CNS 病症的方法、试剂盒和固体口服剂型，其中所述齐拉西酮固体口服剂型包含齐拉西酮与聚合物的固体混合物，所述齐拉西酮的至少一部分为半有序状态。在一实施方式中，所述固体混合物包括半有

序的齐拉西酮，其包含晶粒尺寸小于约 200nm 的齐拉西酮。在另一实施方式中，所述半有序的齐拉西酮包含晶粒尺寸为约 20nm 到小于约 200nm 的齐拉西酮。

[0030] 在一实施方式中，包含半有序状态的齐拉西酮的齐拉西酮与聚合物的固体混合物通过如下方式制备：a) 形成包含盐酸齐拉西酮单水合物或齐拉西酮自由碱，和浓度增强聚合物如 HPMC 或 HPMCAS 的固体无定形分散体，b) 通过加热和 / 或将所述分散体暴露于流动增强剂来处理所述固体无定形分散体，以提高所述固体无定形分散体中的所述齐拉西酮的流动性，以及 c) 将至少 20% 的所述齐拉西酮转化为半有序状态。

[0031] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含如 WO 2004/014342A1 中所述的固体混合物的即释片剂，该固体混合物包含半有序的盐酸齐拉西酮和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)。在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含固体混合物的持续释放片剂，该固体混合物包含半有序的盐酸齐拉西酮和 HPMCAS。在一实施方式中，包含含有半有序盐酸齐拉西酮和聚合物（例如 HPMCAS）的固体混合物，所述固体口服剂型是持续释放的骨架片，优选包含 HPMC 作为基质材料。在这类实施方式中，在将所述片剂引入使用时的水性环境中后，所述持续释放骨架片优选在头 1/2 小时内释放不超过 50wt% 的所含齐拉西酮，更优选在头 1 小时内不超过 50wt%。在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含固体分散体的即释片剂，该分散体包含半有序的齐拉西酮自由碱和羟丙甲基纤维素 (HPMC)。在另一实施方式中，所述固体口服剂型包含即释部分和持续释放部分，其中所述持续释放部分包含含有半有序盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 的固体分散体。

[0032] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含固体分散体的持续释放的骨架片，该固体分散体包含半有序的盐酸齐拉西酮和 HPMCAS，优选包含 HPMC 作为基质材料，且在将所述片剂引入使用时的水性环境中后，所述骨架片在 1/2 小时内，更优选在 1 小时内，释放所述片剂中所含齐拉西酮的不超过 50wt%。

[0033] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含如美国专利 5,134,127 中所述固体分散体的即释片剂，该固体分散体包含齐拉西酮和环糊精。在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含如美国专利 6,232,304；5,874,418 和 5,376,645 中所述固体分散体的即释片剂，该固体分散体包含齐拉西酮和环糊精。在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含如美国专利 5,134,127 中所述固体分散体的持续释放的片剂，该固体分散体包含齐拉西酮和环糊精。在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含如美国专利 6,232,304；5,874,418 和 5,376,645 中所述固体分散体的持续释放的片剂，该固体分散体包含齐拉西酮和环糊精。在一实施方式中，所述固体口服剂型是持续释放的骨架片。在优选的实施方式中，所述基质材料包括 HPMC。在另一实施方式中，所述固体口服剂型包含即释部分和持续释放部分，其中所述持续释放部分包含含有齐拉西酮和环糊精的固体分散体。

[0034] 在另一实施方式中，齐拉西酮纳米颗粒通过如下方式制备：a) 通过本领域公知的技术如碾磨或高压均化来制备齐拉西酮纳米颗粒的悬浮液，b) 将所述悬浮液冻干或喷雾干燥形成固体齐拉西酮纳米颗粒。

[0035] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是持续释放的骨架片，其包含齐拉西酮纳米颗粒，优选包含 HPMC 作为基质材料，且在将所述片剂引入使用时的水性环境中后，所述骨架片在 1/2 小时内，更优选在 1 小时内，释放所述片剂中所含齐拉西酮的不超

过 50wt%。在另一实施方式中，所述固体口服剂型包含即释部分和持续释放部分，其中所述持续释放部分包含齐拉西酮纳米颗粒。

[0036] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含涂覆有固体分散体颗粒的小珠的胶囊，该固体分散体包含半有序齐拉西酮和聚合物。在一实施方式中，所述固体分散体的颗粒通过碾磨包含半有序齐拉西酮和聚合物的固体分散体得到。在另一实施方式中，所述固体分散体的颗粒由半有序盐酸齐拉西酮和聚合物或半有序齐拉西酮自由碱和聚合物的固体分散体得到。在另一实施方式中，所述聚合物是 HPMCAS 或 HPMC。在另一实施方式中，半有序齐拉西酮和聚合物的固体分散体的颗粒包被有肠溶衣。

[0037] 在另一实施方式中，所述固体口服剂型是包含涂覆有固体分散体颗粒的小珠的片剂，该固体分散体包含半有序齐拉西酮和聚合物。所述片剂通过将药物可接受的赋形剂和涂覆有包含半有序齐拉西酮和聚合物的固体分散体颗粒的小珠一同压制来制备。在另一实施方式中，所述涂覆有固体分散体颗粒的小珠进一步包被有肠溶衣。

[0038] 在本发明的另一实施方式中，所述固体口服剂型、所述方法和包含它的试剂盒包括甲苯磺酸齐拉西酮或酒石酸齐拉西酮。在这类实施方式中，所述固体口服剂型可为例如即释片剂。作为另一实例，所述包含甲苯磺酸齐拉西酮或酒石酸齐拉西酮的固体口服剂型可以是持续释放的骨架片，优选包含 HPMC 作为基质材料。作为另一实例，所述包含甲苯磺酸齐拉西酮或酒石酸齐拉西酮的固体口服剂型包含涂覆有甲苯磺酸齐拉西酮或酒石酸齐拉西酮的小珠。任意地，所述涂覆有甲苯磺酸齐拉西酮或酒石酸齐拉西酮的小珠可进一步包被有肠溶衣。

附图说明

[0039] 图 1：图 1 显示了三种不同持续释放骨架片（实施例 20、21 和 22）的体外溶解测试结果，所述骨架片包含盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 的固体分散体，其中所述齐拉西酮为半有序状态。

[0040] 图 2：实施例 23、24 和 25（包含齐拉西酮结晶喷干分散体的持续释放骨架片）在添加了 2%（w/v）十二烷基硫酸钠（SDS）并调节至 pH 7.5、搅拌速率 75rpm 的 0.05M NaH_2PO_4 介质中的体外溶解测试结果。

[0041] 图 3：制剂 D1（实施例 26），包含齐拉西酮结晶喷干分散体的片剂，的体外溶解测试结果。

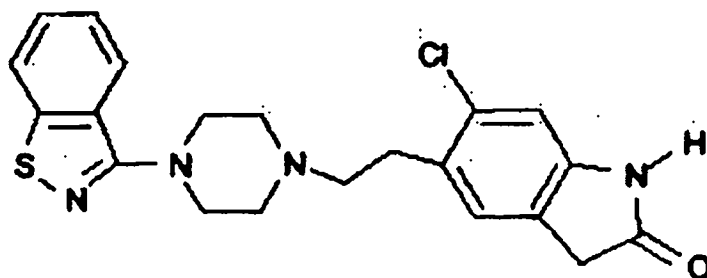
[0042] 图 4：B6 剂型（实施例 28），涂覆有齐拉西酮结晶喷干分散体带 Eudragit® 肠溶衣的小珠，的体外溶解测试结果。

[0043] 图 5：B5 剂型（实施例 29），涂覆有齐拉西酮结晶喷干分散体带 HPMCAS 肠溶衣的小珠，的体外溶解测试结果。

具体实施方式

[0044] 齐拉西酮是 5-[2-[4-(1, 2- 苯并异噻唑 -3- 基)-1- 哌嗪基] 乙基]-6- 氯 -1, 3- 二氢 -2H- 吡啶 -2- 酮，具有如下结构的已知化合物：

[0045]



[0046] 在包括美国专利 4,831,031 和 5,312,925 在内的众多专利中公开了齐拉西酮及其合成方法，本文将这两篇专利全文引入作为参考。齐拉西酮具有抗精神病的功效，因此特别适合作为抗精神病药。根据患者需要，齐拉西酮通常以 40mgA 到 160mgA 的日剂量施用。“日剂量”指一天内对患者施用的齐拉西酮 mgA 总量。

[0047] 除非有不同表示，本文中术语“齐拉西酮”应当理解为包括所述化合物的任何药物可接受的形式。通过“药物可接受的形式”指任何药物可接受的衍生物或变体，包括溶剂化物、水合物、同形体、多形体、伪形体、中性形式、酸加合盐形式和前药。齐拉西酮可以为晶体或无定形形式。齐拉西酮的药物可接受的酸加合盐以常规方式，通过用约 1 化学当量的药物可接受的酸处理自由碱的溶液或悬浮液制备。在分离所述盐时，采用常规浓缩和重结晶技术。适合的酸的例子有醋酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、甲磺酸、对甲苯磺酸 (tosylic)、安息香酸、肉桂酸、反丁烯二酸、硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、胺磺酸、磺酸如甲烷磺酸、苯磺酸，和相关的酸类。齐拉西酮的优选形式包括自由碱、盐酸齐拉西酮单水合物、甲磺酸齐拉西酮三水合物、酒石酸齐拉西酮和甲苯磺酸齐拉西酮。

[0048] 本发明的“固体口服剂型”是药物可接受的固体口服剂型，指可安全地对人施用的剂型且所述剂型中的所有赋形剂为药物可接受的，换言之对于人摄入是安全的。

[0049] 除非有不同表示，本文针对人或其它哺乳动物所用的措词“禁食状态”指所述人或其它哺乳动物在摄入齐拉西酮固体口服剂型之前至少两小时，以及摄入齐拉西酮固体口服剂型之后至少两小时没有摄取 500 卡路里或超过 500 卡路里。优选地，“禁食状态”指在摄入齐拉西酮固体口服剂型之前至少两小时，以及摄入齐拉西酮固体口服剂型之后至少两小时没有摄取 250 卡路里或超过 250 卡路里的人不会摄入超过 250 卡路里。例如，举例而言，“禁食状态”的人可以在施用前两小时内已摄入零卡路里，并且在施用后两小时期间仅摄入 100 卡路里。

[0050] 除非有不同表示，本文所用的术语“已进食状态”指在由施用本发明的齐拉西酮固体口服剂型之前两小时及施用本发明的齐拉西酮固体口服剂型之后两小时构成的时间段内已经摄取至少 500 卡路里的人或其它哺乳动物。在另一实施方式中，“已进食状态”指在所述时间段内已经摄取至少 800 卡路里的人或其它哺乳动物。在另一实施方式中，“已进食状态”指在所述时间段内已经摄取至少 1000 卡路里的人或其它哺乳动物。在又一实施方式中，“已进食状态”指在所述时间段内已经进食美国食品药品监督管理局 (FDA) 标准高脂早餐（或其它包含相当量的脂肪和卡路里的餐点）的人。典型的 FDA 标准早餐由 2 个黄油煎鸡蛋、2 条熏肉、2 片蘸黄油的烤面包、4 英两杂烩褐土豆和 8 英两全脂牛奶组成。该套餐在脂肪（占该套餐总卡路里含量的约 50%）和卡路里（约

800-1000kcal)上都较高。在对禁食的人施用任何具体的齐拉西酮口服剂型之后,该禁食的人获得的齐拉西酮 $AUC_{(0-inf)}$ 和 C_{max} 可通过在临床研究中在一群人类个体中测试所述剂型的方式来测定。换言之,通过施用任何具体齐拉西酮剂型将给个别人提供的齐拉西酮 AUC 和 C_{max} 可通过用所述具体剂型对一群人进行临床研究所得的平均 AUC 和 C_{max} 来预测或解释。所述临床研究可根据美国食品药品监督管理局 (U.S.FDA) 在食物效果生物利用度和进食生物等值研究上发布的指导准则来进行。

[0051] 在这类临床研究中,将测试齐拉西酮固体口服剂型对一群至少 10 小时未进食任何食物,并且在施用所述剂型后至少 4 小时不会进食任何食物的人施用。为了对照的目的,对已进食状态的另一群人施用包含与所述测试剂型相同剂量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊,或者与所述测试齐拉西酮固体口服剂型相同的齐拉西酮剂型,例如在他们开始进食美国食品药品监督管理局 (FDA) 标准高脂早餐或包含与其相当的脂肪和卡路里的其他餐点之后约 30 分钟,所述人群在开始所述早餐或其它餐点后约 30 分钟或更少时间内完成进食所述早餐或其它餐点。随后,对所述人群进行转换,根据进食方案对已经用禁食方案测试过的人群进行测试,且根据禁食方案对已经用进食方案测试过的人群进行测试。建议在对每一人群转换进食或禁食方案之前,在完成第一轮施用之后经过一段至少七天的时间,有时称为“清洗期”。

[0052] 血清浓度-时间曲线下方的平均面积 (AUC) 的计算是药物领域中的公知方法,并且记载在例如 Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986) 中。

[0053] 除非有不同表示,本文提及的“对照齐拉西酮即释口服胶囊”是用于口服施用的、由 Pfizer, Inc. 生产的市售 GEODON/ZELDOX™ 胶囊,或者可用于对比齐拉西酮固体口服剂型的等同物。GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊包含 Volume Mean Diameter (VMD) 粒度小于约 40 微米的结晶盐酸齐拉西酮单水合物。GEODON/ZELDOX™ 胶囊还包含乳糖、预胶化的淀粉和硬脂酸镁。这种类型的胶囊记载在例如美国专利 6,150,366 的表 1 中,本文将其全文引入作为参考。例如,为了本发明的目的,美国专利 6,150,366 表 1 中所述的包含其中所述的 VMD 约 20 微米的盐酸齐拉西酮单水合物的胶囊可用作对照齐拉西酮即释口服胶囊。

[0054] VMD 指体积为样品中所有颗粒(如齐拉西酮颗粒)的平均体积(在球形形状的假设基础上估算体积)的球形颗粒的直径。粒度分布可通过本领域公知的马尔文光散射来测定。

[0055] 以上记载的本发明还涉及通过使用齐拉西酮固体口服剂型来治疗人的 CNS 病症,当所述人处于禁食状态时该剂型提供的齐拉西酮 AUC 为当所述人处于已进食状态时同样的齐拉西酮固体口服剂型所提供的齐拉西酮 AUC 的 70%~140%。在这方面,“同样的”齐拉西酮固体口服剂型指包含相同剂量的属于相同齐拉西酮制剂(例如相同的盐形式和粒度,并且如果存在的话包括相同量的同种赋形剂)和相同剂型(如包括相同量的同种赋形剂)的齐拉西酮的齐拉西酮固体口服剂型。

[0056] 通常,对于本发明,“人”指至少 12 岁大的个体。

[0057] 人血清中的齐拉西酮可使用本领域公知的方法来检测和测定。例如,可以如 Miceli et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intramuscular ziprasidone in

Healthy Volunteers, J Clin Pharmacol 2005 ; 45 : 620-630 和 Janiszewski et al. Development and Validation of a High-sensitivity Assay for an Antipsychotic Agent. CP-88.059. with Solid-phase Extraction and Narrow-bore, High-performance Liquid Chromatography, J Chromatogr. 1995 ; 668 : 133-139 中所述般来检测和测定齐拉西酮。

[0058] 本文中所用的术语“mgA”和“ μ gA”及“wt% A”分别指毫克活性齐拉西酮、微克活性齐拉西酮和活性齐拉西酮的重量百分比，其中“活性”齐拉西酮指齐拉西酮的非盐、非水合的自由碱形式，分子量为 412.94g/mol。

[0059] 齐拉西酮的溶解速率提高形式和溶解度提高形式：

[0060] 本发明剂型、方法和试剂盒中的齐拉西酮优选包括溶解速率提高形式或溶解度提高形式的齐拉西酮。发明人发现通过使用在使用环境下以足够快的速率溶解（速率至少快于已知的 GEODON/ZELDOX™ 对照即释口服胶囊中的齐拉西酮）或者在使用环境下具有足够高溶解度（至少溶解度高于 GEODON/ZELDOX™ 即释胶囊中的齐拉西酮的溶解度）或者两者均满足的齐拉西酮，可以消除将齐拉西酮与食物例如约 500 卡路里或更高卡路里同服，以获得有效的全身齐拉西酮暴露这一要求。此外，使用这类溶解速率提高或溶解度提高形式，本发明所用的剂型可以不与食物一起施用，例如与约 250 卡路里或更少卡路里（例如零卡路里）同服，或者它们可以与食物一起施用。

[0061] 如上所述，GEODON/ZELDOX™ 即释胶囊包含 VMD 粒度约 40 微米或更低，优选约 5 微米到约 30 微米的结晶盐酸齐拉西酮单水合物。因此，齐拉西酮的“溶解度提高形式”是在使用环境中的溶解度大于 VMD 粒度约 40 微米或更低，优选约 5 微米到约 30 微米的结晶盐酸齐拉西酮单水合物在使用环境中的溶解度的齐拉西酮形式。齐拉西酮的“溶解速率提高形式”是在使用环境中的溶解速率快于 VMD 粒度约 40 微米或更低，优选约 5 微米到约 30 微米的结晶盐酸齐拉西酮单水合物在使用环境中的溶解速率的齐拉西酮形式。一种齐拉西酮形式可以同时是溶解度提高的和溶解速率提高的。

[0062] 优选地，所述齐拉西酮形式在溶解速率或溶解度方面至少比对照 GEODON/ZELDOX™ 即释胶囊中的齐拉西酮形式高至少约 1.25 倍。可使用溶解速率和溶解度比 GEODON/ZELDOX™ 即释胶囊中的齐拉西酮形式高更多的齐拉西酮形式。因此，所述齐拉西酮形式可以是对照 GEODON/ZELDOX™ 即释胶囊中的齐拉西酮形式的溶解速率或溶解度的约 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍或更高。

[0063] 溶解度提高形式的齐拉西酮可包括但不限于某些盐类、无定形式、纳米晶体形式、半有序药物形式、固体无定形分散体形式、吸附的药物形式、环糊精和药物形式以及自乳化形式。

[0064] 溶解速率提高形式可包括但不限于单独或与沉淀抑制剂结合的上述溶解度提高形式、单独或与沉淀抑制剂结合的粒度更小的晶体形式、单独或与沉淀抑制剂结合的粒度更小的上述溶解度提高形式。

[0065] 所述使用环境可以是体外或体内使用环境，例如哺乳动物包括但不限于人的胃肠 (GI) 道。所述体内使用环境是水性环境，并且可以是 GI 道内的任意位置，例如在胃或肠的任意部分内。体外使用环境可以是设计用来模拟哺乳动物 GI 道内位置的环境，因此为水性的。可充当本发明的体外使用环境的溶解测试介质的例子包括磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液、模拟禁食十二指肠 (MFD) 溶液、模拟胃和模拟肠缓冲溶液和水。适合的

PBS 溶液是包含 20mM Na_2HPO_4 、47mM KH_2PO_4 、87mM NaCl 和 0.2mM KCl，用 NaOH 调节至 pH6.5 的水溶液。适合的 MFD 溶液是同样的 PBS 溶液，其中还有 7.3mM 牛磺胆酸钠和 1.4mM 的 1- 棕榈酰 -2- 油烯基 -sn- 甘油 -3- 胆碱磷酸。适合的模拟胃缓冲溶液是 pH2.0 的 0.01N HCl 溶液。适合的模拟肠缓冲溶液包括 (1) 调节至 pH 7.5 的 50mM NaH_2PO_4 和 2wt% 月桂基硫酸钠，(2) 调节至 pH 6.5 的 50mM NaH_2PO_4 和 2wt% 月桂基硫酸钠和 (3) 调节至 pH 6.5 的 6mM NaH_2PO_4 、150mM NaCl 和 2wt% 月桂基硫酸钠。

[0066] 可用于确定一种齐拉西酮形式是否是适于本发明目的的溶解速率提高形式或溶解度提高形式的检验的例子是如下的体外溶解测试：

[0067] 体外溶解测试可以通过向溶解测试介质中添加齐拉西酮测试形式来进行，所述测试介质由 pH 2.0 的 0.01N HCl 模拟胃缓冲 (GB) 溶液组成。重要的是注意到推荐的溶解速率提高或溶解度提高的齐拉西酮形式的溶解测试不依赖于所述剂型，从而所述剂型不会干扰对溶解速率或溶解度提高程度的评估。

[0068] 在这类测试中，估算两个终点：1) 齐拉西酮在测试介质中的最大溶解药物浓度 (MDC)，以及 2) 在体外溶解测试中溶解齐拉西酮的浓度 - 时间曲线下方的面积。更具体地，在所述体外使用环境中，检测引入所述使用环境后约 0 到约 270 分钟内的任意 90 分钟时间段内的溶解齐拉西酮浓度。

[0069] 评估在水性溶液中的增强齐拉西酮溶解速率的体外测试可通过搅拌下向测试介质中添加足量的测试齐拉西酮形式来进行，从而如果所有的齐拉西酮溶解，那么齐拉西酮的理论浓度将超过对照齐拉西酮形式提供的平衡浓度至少 2 个系数 (factor)，优选至少 10 个系数。在该浓度进行测试确保能够测定齐拉西酮的 MDC。

[0070] 随后，通过取样所述测试介质并测绘测试介质中齐拉西酮浓度 - 时间的曲线，来检测作为时间函数的溶解齐拉西酮浓度，从而确定溶解速率。MDC 选择为在测试期间测得的溶解齐拉西酮的最大值。所述水 AUC 可通过积分将所述组合物引入所述水性使用环境的时间 (当时间等于 0) 到引入所述使用环境后 270 分钟 (当时间等于 270 分钟) 之间的任意 90 分钟时间段内的浓度 - 时间曲线来计算。通常，当所述组合物迅速达到其 MDC 时 (在少于约 30 分钟内)，用于计算 AUC 的时间间隔为从时间为 0 到时间为 90 分钟。

[0071] 在这类测试中，“溶解药物”的浓度应当使用标准分析技术来检测，包括高效液相色谱 (HPLC)、紫外 (UV) 吸收或其他本领域公知的标准方法。当使用溶液技术如 HPLC 时，所述测试溶液应当经过过滤或离心，以避免造成错误测定的大药物颗粒。“溶解药物”通常选取为通过 $0.45\ \mu\text{m}$ 针筒式过滤器的材料，或者可选择地离心后保留在上清中的材料。过滤可使用 Scientific Resources 以商标 TITAN® 销售的 13mm, $0.45\ \mu\text{m}$ 聚偏二氟乙烯针筒式过滤器进行。离心通常在聚丙烯微量离心管中通过在 13,000G 离心 60 秒来进行。可采用其他类似的过滤或离心方法，并获得有用的结果。例如，使用其他类型的微过滤器可获得的值稍高于或低于 ($\pm 10 \sim 40\%$) 借助上述过滤器获得的值，但是仍然能够鉴定优选的溶解速率提高形式。如本领域技术人员公知的，当通过 UV 检测所述浓度时，应当事先预防以确保所述溶解速率提高制剂中的其他赋形剂不会干扰齐拉西酮 UV 吸收。发明人已经发现 UV 探针可有效地测定体外溶解测试介质中的溶解齐拉西酮的浓度。

[0072] 用于确定测试齐拉西酮形式的溶解度和溶解速率的溶解测试的具体例子如下：首先，将足量的测试形式置于溶解烧瓶中，从而如果所有的齐拉西酮溶解那么齐拉西酮的浓度将达到 $200 \mu\text{gA/mL}$ 。随后，加入 pH 2.0 的模拟 GB 溶液，并以 100rpm 的搅拌速率对混合物进行搅拌。测试在 37℃ 进行。使用 UV 探针，随后检测溶解齐拉西酮浓度随时间的变化，持续至少 90 分钟。如果该制剂提供了至少一种以下结果，则被认为是齐拉西酮的溶解度提高形式或溶解速率提高形式：(1) 比对照更大的 MDC，(2) 比对照更大的 AUC_{g_0} ，或者 (3) (1) 和 (2) 同时。如上所述，对照制剂为 GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊中使用的结晶齐拉西酮 HCl 单水合物。

[0073] 在一实施方式中，本发明使用的齐拉西酮形式是齐拉西酮的盐形式。已知某些低溶解度的药物可配制为高溶解性的盐形式，以在使用环境中提供相对于所述药物的其他盐形式短时提高的药物浓度。对于齐拉西酮，这类盐形式的例子有甲苯磺酸盐和酒石酸盐。如实施例中例证地，这些盐在胃缓冲介质中具有更高的持续溶解度。在其它实施方式中，所述齐拉西酮形式包括体积重均粒度小于约 10 微米，优选小于约 5 微米的齐拉西酮。标准的结晶齐拉西酮 HCl 通常为块状或针状结晶。这类晶体的尺寸通常为 30 微米长、4 微米宽，但是有可见的宽度范围。当通过 Malvern Mastersizer 对这些晶体进行分析，并以湿浆液形式研究时，所述体积重均直径为约 10 微米。减小齐拉西酮的粒度增加了它的溶解速率，因而相对于借助更大晶体尺寸获得浓度，在水性使用环境中提供了至少短时增加的溶解齐拉西酮浓度。这类小颗粒可通过常规研磨和碾磨技术实现。在一优选方法中，所述齐拉西酮是喷射碾磨的。喷射碾磨的齐拉西酮可具有小于约 5 微米的体积重均直径，且优选小于约 3 微米。

[0074] 在其它实施方式中，齐拉西酮可以为纳米颗粒的形式。术语“纳米颗粒”指颗粒形式的齐拉西酮，通常具有小于约 2000nm 的有效平均晶粒尺寸，更优选小于约 1000nm。在另一实施方式中，齐拉西酮颗粒约 500nm 或更小。更优选地，齐拉西酮纳米颗粒为约 120nm 到约 400nm。在又一实施方式中，齐拉西酮纳米颗粒为约 22nm 到约 350nm。在另一实施方式中，齐拉西酮纳米颗粒为约 250nm 或小于约 250nm。在另一实施方式中，齐拉西酮纳米颗粒为约 100nm 或小于约 100nm。齐拉西酮纳米颗粒可包含一种或多种表面稳定剂。齐拉西酮纳米颗粒和用于其制备的方法记载在 WO 2006/109183 和 WO 2006/109177 中，本文将它们全文引入作为参考。

[0075] 可用于本发明的齐拉西酮的另一形式是无定形形式的齐拉西酮。优选地，至少所述齐拉西酮的主要部分是无定形的。通过“无定形”仅指非结晶状态的齐拉西酮。在本文中所用术语“主要部分”指所述剂型中的药物的至少 60wt% 为无定形形式，而非结晶形式。优选地，所述齐拉西酮基本为无定形的。在本文中所用的“基本无定形的”指晶体形式的齐拉西酮量不超过约 25wt%。更优选地，所述齐拉西酮为“基本完全无定形的”，指结晶形式的齐拉西酮量不超过约 10wt%。结晶齐拉西酮的量可通过粉末 X 射线衍射分析 (Powder X-Ray Diffraction (PXRD))、扫描电子显微镜 (Scanning Electron Microscope (SEM)) 分析、差示扫描量热法 (DSC) 或者任何其它标准定量测量方法来测定。

[0076] 齐拉西酮的无定形形式的例子包括齐拉西酮在聚合物中的固体无定形分散体，例如普通转让的美国公开专利申请 2002/0009494A1 中公开的那些，本文将其引入作为参

考。在其它实施方式中，齐拉西酮可以无定形形式吸附在固体基材上，例如普通转让的美国公开专利申请 2003/0054037A1 中公开的那些，本文将其引入作为参考。在另一实施方式中，无定形齐拉西酮可使用基质材料来稳定，例如普通转让的美国公开专利申请 2003/0104063A1 中公开的那些，本文将其引入作为参考。

[0077] 在包含齐拉西酮的无定形分散体，所述分子分散体中所用的聚合物可以是任何药物可接受的聚合物。术语“聚合物”用其常规含义，指由连接在一起形成大分子的单体构成的化合物。聚合物通常由至少约 20 个连接在一起的单体构成。因此，所述聚合物的分子量通常为约 2000 道尔顿或更高。所述聚合物应当为惰性的，含义是它不以不利的方式与齐拉西酮发生化学反应，并且应当是药物可接受的。示例性的聚合物包括醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯 (CAT)、羧甲基乙基纤维素 (CMEC)、泊洛沙姆 (poloxamers) (也称为聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)，以及它们的混合物。在一实施方式中，所述聚合物是 HPMCAS。所述分散体中所述药物的至少主要部分是无定形的。优选地，所述分散体中所述药物为“基本无定形的”，意思是晶体形式的药物的量不超过约 25%。更优选地，所述分散体中所述药物是“基本完全无定形的”，意思是晶体形式的药物的量不超过约 10%。齐拉西酮量相对于固体无定形分散体中所含聚合物量的比例可在药物-聚合物重量比 0.01 到约 4 的范围内大幅变化 (例如 1wt% 的药物到 80wt% 的药物)。在一实施方式中，所述药物-聚合物比例为大于约 0.05 (4.8wt% 药物) 且不超过约 3 (75wt% 药物)。在另一实施方式中，所述药物-聚合物比例为 0.11 (10wt% 药物) 到 2 (67wt% 药物)。在另一实施方式中，所述药物-聚合物比例为 0.11 (10wt% 药物) 到 1 (50wt% 药物)。在另一实施方式中，所述药物-聚合物比例为 0.15 (13wt% 药物) 到 0.7 (41wt% 药物)。在又一实施方式中，所述药物-聚合物比例为 0.15 (13wt% 药物) 到 0.6 (37.5wt% 药物)。

[0078] 所述无定形药物在所述固体无定形分散体中可以纯相形式、均匀分布在整个聚合物中的药物固体溶液的形式，或者这些状态的任意组合或者介于它们之间的状态存在。在一实施方式中，所述无定形药物和聚合物的至少一部分为固体溶液。这可以通过所述固体无定形分散体存在至少一个介于纯药物和纯聚合物之间的玻璃态转化温度表现出来。在另一实施方式中，所述分散体为基本均一的，从而所述无定形药物在整个聚合物中尽可能均匀地分布。在本文中，“基本均一的”指在所述固体分散体中存在于相对纯的无定形区域内的药物部分相对较少，大致少于 20%。在又一实施方式中，所述分散体是完全均一的，意思是纯无定形区域中的药物量少于药物总量的 10%。

[0079] 固体无定形分散体可以由如下的基于溶剂的方法制得。进料溶液形成为包含所述药物、聚合物和溶剂。随后，从进料溶液中快速去除所述溶剂，形成药物和聚合物的颗粒。适用于快速去除所述溶剂的方法包括喷雾干燥、喷涂和蒸发。前述美国专利申请公开 2002/0009494A1 中公开了用于形成固体无定形分散体的喷雾干燥方法的其它细节。

[0080] 在可用于本发明的另一形式中，所述齐拉西酮处于半有序状态，例如 WO 2004/014342 中公开的，本文将其引入作为参考。在这类实施方式中，所述齐拉西酮与聚合物一起位于固体混合物中，其中所述齐拉西酮的至少一部分为“半有序”的。借助

“半有序”来表示 (1) 所述齐拉西酮与为单独的大块结晶形式的齐拉西酮相比有序程度更低, 且 (2) 所述齐拉西酮相比无定形药物有序程度更高。所述半有序状态可以是极小晶体 (例如小于约 200nm) 的结晶齐拉西酮形式, 其中所述晶体内引入了聚合物, 所述晶体包含多种晶体缺陷或者片、管形式的半结晶结构, 或者其中的齐拉西酮为有序的但是不属于单独的最低溶解度的大块结晶形式的其它结构。在一实施方式中, 所述半有序的齐拉西酮具有小于约 500nm 的晶体。在另一实施方式中, 所述半有序的齐拉西酮具有小于约 400nm 的晶体。在又一实施方式中, 所述半有序的齐拉西酮具有小于约 200nm 的晶体。在又一实施方式中, 所述半有序的齐拉西酮具有约 20nm 到小于约 200nm 的晶体。半有序的齐拉西酮显示出与大块结晶齐拉西酮 (即体积平均直径 [VMD] 约 40 μ m 或更低的结晶齐拉西酮) 和无定形齐拉西酮均不相同的物理特性。齐拉西酮为半有序的可用于表征材料为结晶还是无定形的常规技术来验证。在一实施方式中, 如果所述组合物显示出具有至少一个尖峰的粉末 X 射线衍射图案, 该尖峰在半高处的总宽度为 VDM 为约 40 μ m 或更低的大块结晶形式的齐拉西酮所显示出的相应尖峰宽度的至少 1.1 倍, 那么所述齐拉西酮为半有序的。半高处的总宽度可以更宽, 并且可以是单独大块结晶形式的药物的相应主尖峰总宽度的至少 1.25 倍、2 倍或 3 倍或更高。在这类颗粒中, 所述齐拉西酮的至少一部分、所述聚合物的一部分或者两者均处于非结晶状态。所述聚合物事实上可以是任意聚合物, 例如上述列举的用于固体无定形分散体的聚合物。用于形成包含半有序齐拉西酮的组合物的一种方法是首先如前所述形成固体无定形分散体。随后, 将所述分散体暴露于流动增强剂, 例如水, 然后进行处理如热处理将所述分散体中的无定形齐拉西酮的至少一部分转化为半有序状态。当采用这种方式制备时, 半有序齐拉西酮组合物也称为结晶喷干分散体 (CSDD)。在一实施方式中, 将所述固体无定形分散体加热到温度 T, 使得 T_g/T 小于等于约 1.0, 其中 T_g 为在流动增强剂存在下所述固体无定形分散体的玻璃态转化温度, 且 T 和 T_g 以绝对温度表示。在另一实施方式中, 将所述固体无定形分散体暴露于温度高于所述固体无定形分散体在水存在下的玻璃态转化温度的水。在上述 WO 2004/014342 中公开了用于制备半有序药物的方法和用于验证齐拉西酮处于半有序状态的技术 (包括 PXRD、光谱分析和热技术) 的细节。

[0081] 可用于本发明的齐拉西酮的另一形式包括与环糊精组合的齐拉西酮。齐拉西酮和环糊精彼此可以形成各种组合。例如, 齐拉西酮和环糊精可以形成包含配合物。在另一实例中, 齐拉西酮和环糊精位于两者的物理混合物中。齐拉西酮和环糊精组合的另一实例是齐拉西酮和环糊精位于两者的分散体中, 例如喷雾干燥的分散体 (SDD)。在本文中, 术语“环糊精”指环糊精的所有形式和衍生物。环糊精的具体例子包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。环糊精的示例性的衍生物包括单-或多烷基化的 β -环糊精、单-或多羟烷基化的 β -环糊精, 例如羟丙基 β -环糊精 (β -环糊精环糊精)、单、四或七-取代的 β -环糊精和磺烷基醚环糊精 (SAE-CD), 例如磺丁基醚环糊精 (SBECD)。

[0082] 齐拉西酮与环糊精的简单的物理混合物记载在例如美国专利 5,134,127 中, 本文将其引入作为参考。可选择地, 如美国专利 6,046,177 (本文将其引入作为参考) 中所公开的, 所述药物可以通过使用包围固体核心的膜包衣来配制, 该固体核心包含释放速率调节剂和 SAE-CD/ 药物混合物。可选择地, 包含 SAE-CD 的制剂可由内核和可选的包围该

内核的释放速率调节包衣构成，该内核包含一种或多种 SAE-CD 衍生物的物理混合物、可选的释放速率调节剂和治疗剂，该治疗剂的主要部分不会与所述 SAE-CD 形成复合物。其它预期可用于本发明的环糊精 / 药物形式可见于美国专利 6,232,304；5,874,418；和 5,376,645，本文将它们引入作为参考。

[0083] 另一种可用的齐拉西酮形式是齐拉西酮与增溶剂的组合。增溶剂的例子包括表面活性剂；pH 控制剂如缓冲剂、有机酸（如柠檬酸和葡萄糖酸）；甘油酯；偏甘油酯；甘油酯衍生物；聚氧化乙烯和聚氧化丙烯醚类和他们的共聚物；山梨聚糖酯；聚氧化乙烯山梨聚糖酯；烷基磺酸盐；磷脂；和如美国专利申请公开 2003/0228358A1 中所述的亲脂性微相形成材料，本文将它们引入作为参考。这类增溶剂是本领域公知的，并且任何已知的这类试剂均预期可用于本发明。

[0084] 本发明方法、试剂盒和剂型中的齐拉西酮制剂可有利地包含一种或多种沉淀抑制剂。因此，将溶解速率提高形式的齐拉西酮或溶解度提高形式的齐拉西酮与一种或多种沉淀抑制剂组合可能是有利的。“沉淀抑制剂”指本领域公知的任何能够减缓齐拉西酮从齐拉西酮过饱和的水溶液中的结晶或沉淀速率的材料。适合用在本发明剂型中的沉淀抑制剂应当为惰性的（意思是它们不会以不利的方式与齐拉西酮发生化学反应）、药物可接受的，并且在 pH 值为生理学相应 pHs（如 1-8）的水溶液中至少具有一定的溶解度。所述沉淀抑制剂可以是中性的或可电离的，并且在 1-8 的 pH 范围的至少一部分中应当具有至少 0.1mg/mL 的水溶解度。

[0085] 沉淀抑制剂可以是聚合物或非聚合的。适用于本发明的沉淀抑制聚合物可以是纤维质的或非纤维质的。所述聚合物可以是中性的（即在水溶液中基本不电离的）或者在水溶液中电离的。例如，本发明中所用的沉淀抑制剂可选自中性非纤维质聚合物、可电离的非纤维质聚合物、中性纤维质聚合物和可电离的纤维质聚合物。其中，可电离的和纤维质聚合物是优选的，可电离的纤维质聚合物为更优选的。同样优选的有“两亲性”聚合物，意思是所述聚合物具有疏水和亲水部分。可用于本发明的沉淀抑制剂是本领域公知的，并且记载在例如美国专利申请公开 2006/0003011A1 和美国专利申请公开 2007/0190129 中，本文将它们全文引入作为参考。

[0086] 在生理相应 pHs 下至少部分电离的示例性的纤维质聚合物包括：醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、羧甲基乙基纤维素 (CMEC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、醋酸羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯 (CAT)、醋酸纤维素对苯二甲酸酯和醋酸纤维素间苯二甲酸酯。

[0087] 示例性的不可电离的纤维质聚合物包括醋酸羟丙甲基纤维素 (HPMCA)、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、醋酸羟乙基纤维素和羟乙基乙基纤维素。

[0088] 示例性的非纤维质聚合物包括具有羟基、烷基酰氧基或环酰胺基 (cyclicamido) 取代基的乙烯基聚合物和共聚物；至少一部分重复单元为未水解（醋酸乙烯酯）形式的聚乙烯醇；聚乙烯醇醋酸聚乙酯共聚物；聚乙烯吡咯烷酮；聚氧化乙烯 - 聚氧化丙烯共聚物（也称为 poloxamers）；聚乙烯聚乙醚共聚物；羧酸官能化的乙烯聚合物，如羧酸官能化的聚甲基丙烯酸酯类和羧酸官能化的聚丙烯酸酯如 Maiden, Massachusetts 的 Rohm Tech Inc. 制造的 EUDRAGITS®；胺官能化的聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯类；蛋白

类；以及羧酸官能化的淀粉类如淀粉羟乙酸酯。

[0089] 优选的沉淀抑制剂包括醋酸羟丙甲基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物，以及它们的混合物。

[0090] 齐拉西酮与沉淀抑制剂的组合可通过本领域公知的方法制备，如将所述药物或药物混合物与沉淀抑制剂干-或湿-混合以形成所述组合物。混合过程包括物理加工以及湿-造粒和涂覆过程。

[0091] 也可采用碾磨来制备本发明的组合物。如果进料的材料是不均一的，那么所述碾磨过程可同时充当混合过程。适用于本发明的常规混合和碾磨过程在 Lachman, et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3rd Ed. 1986) 中有更充分的论述。所述组合物的组分也可通过干-或湿-造粒过程来结合。

[0092] 在一实施方式中，所述组合包括被沉淀抑制聚合物包被，例如通过喷雾干燥过程，的齐拉西酮颗粒。所述颗粒可以是齐拉西酮晶体或者某些其他形式的齐拉西酮的颗粒，例如无定形药物或环糊精复合物。

[0093] 沉淀抑制剂的量可以大幅变化。齐拉西酮对沉淀抑制剂的重量比可为 100 到 0.1。当沉淀抑制剂为聚合物时，优选该聚合物对药物的重量比为至少 0.33 (至少 25wt% 的聚合物)，更优选至少 0.66 (至少 40% 的聚合物)，且更进一步优选至少 1 (至少 50wt% 的聚合物)。

[0094] 固体口服剂型

[0095] 根据本发明，本发明的固体口服剂型可以是本领域公知的那些形式中的任意形式，例如硬或软胶囊、小袋、锭剂或片剂。在另一实施方式中，所述口服施用可以为粉末、小珠、复微粒或颗粒形式，例如在小袋中。在另一实施方式中，所述口服剂型为舌下剂型，诸如例如锭剂。本发明的固体口服剂型可以包含持续释放装置、延缓释放装置或者缓慢崩解部分。对于胶囊和片剂的情况，所述剂型还可包含缓冲剂或者可以制备有肠溶衣。

[0096] 当口服施用时，齐拉西酮的有效日剂量为大致约 10mgA 到 200mgA 每天。通过考虑本领域技术人员公知的相关因素，例如患者的体重或 CNS 病痛的严重程度，本领域的普通医师能够调整齐拉西酮的总日剂量。该齐拉西酮的总日剂量可以单一剂量或分剂量的形式施用。优选地，总日剂量为 40mgA 到 160mgA，并且每天分两剂施用。因此，本发明的固体口服剂型的单位优选包含 20mgA 齐拉西酮~80mgA 齐拉西酮。优选地，本发明方法的固体口服剂型包含 20、40、60 或 80mgA 齐拉西酮。在另一实施方式中，本发明的固体口服剂型包含 120mgA 或 160mgA 齐拉西酮。

[0097] 根据具体的制剂，除了所述活性成分，本发明的固体口服剂型可配制为任意包含一种或多种各种常规赋形剂，例如崩解剂、粘合剂、调味剂、缓冲剂、稀释剂、着色剂、润滑剂、甜味剂、增稠剂和助流剂。某些赋形剂可发挥多重功能，例如同时作为粘合剂和崩解剂。

[0098] 通常，诸如表面活性剂、pH 调节剂、填充剂、基质材料、配位剂、增溶剂、颜料、润滑剂、助流剂、调味剂等等的赋形剂可用于惯常的目的，可以使用，用量为对持续释放剂型的性质没有不利影响的常用量。参见，例如 Remington's Pharmaceutical

Sciences (18th ed.1990)。

[0099] 常规基质材料、配位剂、增溶剂、填充剂、崩解试剂（崩解剂）或粘合剂也可构成所述剂型的 90wt%。

[0100] 填充剂或稀释剂的例子包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纤维素、磷酸氢钙（无水的和二水合物）和淀粉。

[0101] 崩解剂的例子包括淀粉羟基乙酸钠、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素和交联甲羧纤维素钠，以及聚乙烯基吡咯烷酮的交联形式，例如以商品名 CROSPVIDONE（可从 BASF Corporation 购得）销售的那些。

[0102] 粘合剂的例子包括甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉和树胶如胍尔豆胶和黄耆胶。

[0103] 润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸。

[0104] 防腐剂的例子包括亚硫酸盐（抗氧化剂）、丁酸化的羟基甲苯、丁酸化的羟基苯甲醚、杀藻铵、羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、苯甲醇和苯甲酸钠。

[0105] 抗粘结剂或填充剂的例子包括二氧化硅和乳糖。

[0106] 可用在本发明的持续释放剂型中的其它常规赋形剂包括本领域公知的那些。通常，诸如颜料、润滑剂、调味剂等等的赋形剂可用于惯常的目的，并且用量可为对所述组合物的性质没有不利影响的常用量。

[0107] 持续释放装置和延缓释放装置

[0108] 包含溶解速率提高或溶解度提高形式的齐拉西酮的剂型的 C_{max} 可高于在已进食状态施用的对照即释口服胶囊的 C_{max} 。为了减小该 C_{max} ，可使用持续释放或延缓释放剂型对所述剂型进行调整，所述持续释放或延缓释放剂型包含单独的或者与齐拉西酮的即释部分组合的溶解速率提高或溶解度提高形式的齐拉西酮。包含齐拉西酮的持续释放制剂可使得在哺乳动物中观察到的血清 C_{max} 相对于同样齐拉西酮剂量的口服即释剂型降低。本发明的产生更低 C_{max} 的持续释放剂型具有更低的自所述剂型释放的药物释放速率。

[0109] 在该实施方式中，从所述剂型中释放的齐拉西酮优选为溶解速率提高或溶解度提高的形式，或者同时兼备。优选地，在 100RPM 搅拌下，将包含所述持续释放装置的剂型引入 37C 的包含 900ml (0.05M Na_2HPO_4 , 2% SDS pH 7.5) 的测试介质中之后，本发明剂型中的持续释放装置在 1/2 小时内释放其中（在所述持续释放装置中）所含的不超过 50% 的齐拉西酮，更优选地在 1 小时内不超过 50%。

[0110] 在各种实施方式中，本发明的剂型、方法和试剂盒包括持续释放装置。当结合到所述固体口服齐拉西酮剂型中时，这类组分可以是本领域技术人员公知的任意这类组分。示例性的剂型包括易蚀或不易蚀基质的持续释放剂型、渗透性的持续释放剂型、复微粒和包含肠溶衣包被的核心的剂型。这类剂型记载在例如上述美国专利申请公开 2007/0190129 中。

[0111] 在一实施方式中，所述剂型为易蚀或不易蚀聚合基质的持续释放剂型。易蚀基质指水可侵蚀的或水可膨胀的或水可溶的，意思是在纯水中为可侵蚀的或可膨胀的或可溶解的，或者需要存在酸或碱以使所述聚合基质充分电离以引起侵蚀或溶解。当与水性使用环境接触时，所述易蚀聚合基质吸水，并形成夹带齐拉西酮的水泡胀的凝胶或“基质”。所述水泡胀的基质在使用环境中逐渐消蚀、膨胀、崩解、分散或溶解，从

而控制齐拉西酮到使用环境中的释放。这类剂型的例子是本领域公知的。参见，例如 Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000。

[0112] 水泡胀的基质的关键成分是水可膨胀的、可侵蚀的或可溶的聚合物，它通常被描述为渗透聚合物 (osmopolymer)、水凝胶或水-可膨胀的聚合物。这类聚合物可以是直链的、支链的或者交联的。它们可以是均聚物或共聚物。示例性的聚合物包括天然存在的聚糖，如壳多糖、脱乙酰壳多糖、右旋糖酐和出芽短梗孢糖；瓜耳胶、阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、刺槐豆胶、黄蓍树胶、角叉菜胶、印度胶、胍尔豆胶、黄原胶和硬葡聚糖；淀粉类如糊精和麦芽糖糊精；亲水胶体如果胶；磷脂如卵磷脂；藻酸盐如藻酸铵、海藻酸钠、钾或钙、海藻酸丙二醇酯；凝胶；胶原；和纤维素塑料。“纤维塑料”指一种纤维素聚合物，它已经通过糖类重复单元上的羟基的至少一部分与化合物的反应而改性，以形成酯交联的或醚交联的取代基。例如，所述纤维质乙基纤维素具有附着到糖类重复单元上的醚交联的乙基取代基，而纤维质醋酸纤维素具有酯交联的醋酸酯取代基。

[0113] 用于所述易蚀基质的一类优选的纤维塑料包括水可溶和水可侵蚀的纤维塑料，例如乙基纤维素 (EC)、甲基乙基纤维素 (MEC)、羧甲基纤维素 (CMC)、羧甲基乙基纤维素 (CMEC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、醋酸纤维素偏苯三酸酯 (CAT)、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、醋酸羟丙甲基纤维素偏苯三酸酯 (HPMCAT) 和乙基羟基乙基纤维素 (EHEC)。

[0114] 这类纤维塑料的特别优选的类型包括各种级别的低粘度 (MW 小于或等于 50,000 道尔顿) 和高粘度 (MW 大于 50,000 道尔顿) 的 HPMC。市售的低粘度 HPMC 聚合物包括 Dow METHOCEL™ 系列 E3、E5、EI5LV、E50LV 和 KIOOLV，而高粘度 HPMC 聚合物包括 E4MCR、EIOMCR、K4M、KI5M 和 KIOOM；其中特别优选的是 METHOCEL™K 系列。其它市售的 HPMC 类型包括 Shin Etsu METOLOSE™ 90SH 系列。在一实施方式中，HPMC 具有低粘度，表示该 HPMC 的 2% (w/v) 水溶液的粘度小于约 120cp。优选的 HPMC 是 2% (w/v) HPMC 水溶液的粘度为 80-120cp 的 HPMC (如 METHOCEL™ KIOOLV)。

[0115] 可用做所述易蚀基质材料的其它材料包括但不限于出芽短梗孢糖、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、ethacrylic 酸或甲基丙烯酸 (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) 与其他丙烯酸衍生物的共聚物如均聚物和甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基胺乙基) 丙烯酸酯和 (三甲基胺乙基) 丙烯酸酯氯化物。

[0116] 所述易蚀基质聚合物还可包含药物领域公知的添加剂和赋形剂，包括渗透聚合物 (osmopolymers)、渗透酶原 (osmagens)、溶解度提高或延迟试剂，以及促进所述剂型的稳定性或加工的赋形剂。

[0117] 可选择地，所述持续释放部分可包括不易蚀的基质。在这类剂型中，齐拉西酮分布在惰性基质中。所述药物通过经由所述惰性基质的扩散来释放。适合作为所述惰性基质的材料的例子包括不溶性的塑料，如乙烯和醋酸乙烯酯的共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯和聚乙烯；亲水聚合物类，如乙基纤维素、醋酸纤维素

和交联的聚丙烯吡咯烷酮（也称为交聚维酮）；和脂肪类化合物，如巴西棕榈蜡、微晶蜡，并且三酸甘油酯。这类剂型进一步记载在 Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000) 中。

[0118] 因而，在一实施方式中，所述持续释放剂型包含 10wt%~80wt% 的溶解速率提高或溶解度提高形式的齐拉西酮，5wt%~50wt% 的基质聚合物和 10wt%~85wt% 的稀释剂。在一实施方式中，所述齐拉西酮为半有序齐拉西酮和聚合物的固体分散体的形式。在另一实施方式中，所述齐拉西酮为半有序的盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 的固体分散体形式。在另一实施方式中，所述齐拉西酮为半有序的齐拉西酮自由碱与 HPMC 的固体分散体形式。在另一实施方式中，所述齐拉西酮为甲磺酸齐拉西酮与 SBECD 的固体分散体形式。在一实施方式中，所述基质聚合物为 HPMC。在另一实施方式中，所述稀释剂为乳糖单水合物。

[0119] 在另一实施方式中，所述剂型为渗透剂型。在渗透递送装置中，在所述装置核心中包含了渗透试剂（水可膨胀的亲水聚合物或酶原或渗透剂 (osmagent)），且所述核心包被有半透膜。所述膜可以包括或不包括一个或多个在涂覆过程之后的膜形成过程中形成或者原位形成的递送口。递送口可从单口到许多小递送口变化，所述递送口可由所述包衣中的孔构成。所述核心内的渗透试剂经由半渗透包衣吸水。对于包含水可膨胀的亲水聚合物的核心，所述核心经由所述包衣吸水，使水可膨胀的组合物膨胀并升高所述核心内的压力，并使所述包含药物的组合物流动态化。由于所述包衣保持完整，所述包含药物的组合物经由所述一个或多个递送口或者所述包衣内的孔挤出进入使用环境中。对于包含酶原的核心，水渗透性地吸入到所述装置内并溶解所述试剂，形成所述试剂的溶液。吸水造成的体积增大稍稍提高了所述核心内的流体静压力。饱和试剂溶液或悬浮液经由所述膜孔或递送口流出所述装置降低了该压力。因而，从包含水可膨胀的聚合物或酶原的装置中流出的体积流率取决于经由所述膜流入所述核心的水的流率和挤出的流体中的药物浓度乘积 (product)。可使用多孔、不对称、对称或反相膜 (phase inversion membranes) 来控制水的流入速率，进而控制渗透控制的释放装置的药物释放速率。

[0120] 本发明的具有持续释放组分的剂型还可任意具有包含齐拉西酮的即释部分。

“即释部分”指广泛地表示独立于所述持续释放组分的齐拉西酮部分，该部分在施用至胃使用环境后的头两个小时或更短时间内释放。药物的即时释放可通过任何制药领域中公知的装置来实现，包括即释包衣、即释层和即释复微粒或颗粒。本领域中已经公开了包括即释部分的持续释放剂型，例如在上述的美国专利申请公开 2007/0190129 中。

[0121] 可用于本发明的剂型还可包括延缓释放装置，或者单独使用或者与持续释放装置和 / 或即释部分组合。可用在本发明方法和试剂盒的持续释放齐拉西酮剂型中的延缓释放装置的例子包括但不限于包括肠溶衣包被部分的剂型，该肠溶衣包被部分延缓了其内的齐拉西酮的释放。

[0122] 包括即释、持续释放和 / 或延缓释放组分的不同组合的剂型的某些普通实例如下（这些说明不意于限制预期用在本发明中的剂型的范围）：

[0123] 具有延缓释放包衣的即释核心

[0124] 大体上，本发明可通过选取包含齐拉西酮和药物可接受载体的即释核心，并用能提供所需延缓释放特性（通过空间或者时间机理）的包衣涂覆该核心（优选完全覆盖）

来实现。从而，任何即释齐拉西酮剂型均可用作核心，其随后被所需延缓释放包衣所涂覆，并且这类剂型构成了本发明范围内的优选实施方式。

[0125] 所述剂型借助对其使用环境的敏感性发挥作用，使得它延缓齐拉西酮的释放直到进入小肠中。这类延缓释放剂型的释放方式依赖于沿着所述胃肠 (GI) 道的位置，与时间无关，因此在本文中称为“空间”剂型，或者表示为“空间延缓释放”。在所述剂型进入小肠后，一旦延缓期结束，它便以即释方式释放其残留的齐拉西酮，“即释”意思是在所述剂型中没有应用组件或装置来有意地延迟或减缓释放。通常，在进入小肠内之后，所述剂型应当在 1.5 小时内释放其中残留的至少 70% 的齐拉西酮，优选在 1 小时内。空间延缓剂型的例子有 pH- 启动的剂型，它延缓齐拉西酮的释放直到它们进入 pH 高于 5.5 的小肠环境。在经过胃部进入小肠后，本发明的空间延缓剂型通常在约 30 分钟内开始齐拉西酮的即时释放，优选在 15 分钟内。

[0126] 具有空间延缓 pH- 启动包衣的即时释放

[0127] 本发明的第一空间延缓释放实施方式是“pH- 依赖包被片剂”，它包括包被有特定材料的即释片剂或片剂核心，所述特定材料包含在胃部 pH 值下对齐拉西酮而言基本不可渗透，但是在小肠 pH 值下变为齐拉西酮可渗透的聚合物。对于空间缓释剂型而言，“基本不可渗透”使得非常少量的齐拉西酮可通过所述包衣释放，只要不超过 10% 的所述剂型中所含的齐拉西酮在胃内释放。这类聚合物通过溶解或崩解或者破裂变为可渗透的，从而齐拉西酮可自由地通过。所述片剂或片剂核心可包含其它赋形剂，例如崩解剂、润滑剂、填充剂和 / 或其它常规制剂成分。所有这类成分和 / 或赋形剂，不管具体剂型，在本文中统称为药物可接受的“载体”。所述核心包被有特定材料，优选聚合物，该材料在胃部 pH 下是基本不溶的或不可渗透的，但是在小肠 pH 下渗透性更高。优选地，所述包被聚合物在 $\text{pH} < 5.0$ 下是基本不可溶和不可渗透的，并且在 $\text{pH} > 5.0$ 下是水溶性的或者水可崩解的。也可采用 pH- 敏感的聚合物与水不溶性聚合物的混合物。片剂包被有占所述含齐拉西酮片剂核心重量的 3% ~ 70% 量的聚合物。优选的片剂包被有占所述含齐拉西酮片剂核心重量的 5% ~ 50% 量的聚合物。在胃部 pH 下相对不溶且不可渗透，但在小肠和结肠 pH 下更可溶或可崩解或可渗透的 pH- 敏感聚合物包括聚丙烯酰胺、邻苯二甲酸酯衍生物如糖类的酸性邻苯二甲酸酯、醋酸直链淀粉邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸醋酸纤维素、其他纤维素酯邻苯二甲酸酯、纤维素醚邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯酯氢邻苯二甲酸酯、苯二甲酸醋酸纤维素钠、淀粉酸邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、苯乙烯 - 马来酸邻苯二甲酸二丁酯共聚物、苯乙烯 - 马来酸聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯共聚物、苯乙烯和马来酸共聚物、聚丙烯酸的加合衍生物如丙烯酸和丙烯酸酯共聚物、聚甲基丙烯酸和它们的酯、聚丙烯酸甲基丙烯酸酯加合共聚物、虫胶，以及醋酸乙烯酯和巴豆酸加合共聚物。

[0128] 优选的 pH- 敏感聚合物包括虫胶、邻苯二甲酸酯衍生物、特别邻苯二甲酸醋酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯和羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯；醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯；醋酸纤维素偏苯三酸酯；聚丙烯酸衍生物，特别是包括丙烯酸和至少一种丙烯酸酯的共聚物、掺杂丙烯酸加合和丙烯酸酯聚合物的聚甲基丙烯酸甲酯；和醋

酸乙酯与巴豆酸的加合共聚物。

[0129] 特别优选的 pH- 敏感聚合物包括邻苯二甲酸醋酸纤维素、聚乙酸乙酯邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子丙烯酸系共聚物，和包括丙烯酸和至少一种丙烯酸加合酯的共聚物。

[0130] 邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP) 可应用于齐拉西酮剂型，以提供延缓的齐拉西酮释放，直到含齐拉西酮的片剂离开胃部。所述 CAP 包衣溶液还可包含一种或多种增塑剂，例如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇-400、甘油三醋酸酯、甘油三醋酸酯柠檬酸酯、丙二醇，及其他本领域公知的增塑剂。优选的增塑剂是邻苯二甲酸二乙酯和甘油三醋酸酯。所述 CAP 包衣制剂还可包含一种或多种乳化剂，例如聚山梨酸酯-80。

[0131] 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子丙烯酸共聚物也是特别有用的包衣材料，用于延缓齐拉西酮从含齐拉西酮的片剂中的释放，直到所述片剂到达胃部远端的 GI 道内的位置。这类共聚物可从 RoehmPharma Corp 以商标 Eudragit®-L 和 Eudragit®-S 购得。Eudragit®-L 和 Eudragit®-S 是甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物。自由羧基对所述酯的比例在 Eudragit®-L 中为约 1 : 1，且在 Eudragit®-S 中为约 1 : 2。还可使用的 Eudragit®-L 和 Eudragit®-S 的混合物。对于包含齐拉西酮的片剂的包衣，这些丙烯酸包衣聚合物可溶解在有机溶剂或有机溶剂的混合物中，或者悬浮在水性介质中。

[0132] 适用于该目的的溶剂有丙酮、异丙醇和二氯甲烷。通常建议在丙烯酸共聚物的包衣制剂中包含 5-20% 的增塑剂。可用的增塑剂包括聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、蓖麻油、柠檬酸三乙酯和甘油醋酸酯。Eudragit®-L 为优选的，因为它在肠 pH 下溶解迅速。

[0133] 也可将醋酸羟丙甲基琥珀酸酯的包衣应用到所述剂型上，以提供延缓的齐拉西酮释放直到所述剂型离开胃部。

[0134] 如上所述，所述包衣可占未包被的片剂核心重量的 3% ~ 70%。优选地，所述包衣占所述片剂核心重量的 5% ~ 50%，更优选 5% ~ 40%。

[0135] 在空间延缓的齐拉西酮剂型的另一实施方式中，用一种或多种前述 pH- 敏感的聚合物包被“pH- 依赖的包被小珠”，即包含齐拉西酮加载体的直径 0.4-2.0nm 的小珠。所述包被的小珠可放置在胶囊中或者可挤压成片剂，小心避免在片剂压制过程中损坏各小珠上的聚合包衣。优选的包被小珠是如前所述直到所述小珠离开胃部之前均表现为基本不从所述剂型中释放（即少于 10%）齐拉西酮的那些小珠，从而确保在胃内释放最低量的齐拉西酮。所述包衣可占未包被小珠核心重量的 5% ~ 200%。优选地，所述包衣占所述小珠核心重量的 10% ~ 100%。

[0136] 在复微粒空间延缓齐拉西酮剂型的另一实施方式中，“pH- 依赖的包被颗粒”，所述剂型包括小齐拉西酮加直径 0.1-0.4mm 的载体颗粒。所述颗粒包被有一种或多种前述 pH- 敏感的聚合物。所述包被的颗粒可用于制备单位计量包装，或者可放置在胶囊中或者可压制成片剂，在片剂压制期间要小心避免损坏各颗粒上的聚合物包衣。

[0137] 在另一实施方式中，所述复微粒空间延缓的齐拉西酮剂型包括肠溶衣包被的颗

粒，该颗粒包括齐拉西酮、粒状赋形剂和肠溶聚合物。这些颗粒的直径为 0.1-1mm，并且可采用本领域公知的技术制造。在一实施方式中，将溶解速率提高或溶解度提高形式的齐拉西酮与粘合剂和肠溶聚合物混合，并使用常规造粒设备造粒。

[0138] 优选包被的颗粒是直到所述颗粒离开胃部之前表现为基本不从所述剂型中释放齐拉西酮（即少于 10%）的那些，从而确保在胃内释放最低量的齐拉西酮。pH- 敏感聚合物与水不溶性聚合物的混合物也包括在内。优选的含齐拉西酮颗粒包被有占未包被的含齐拉西酮颗粒核心重量的 15%~200% 的量的聚合物。

[0139] pH- 敏感聚合物与水不溶性聚合物的混合物也包括在内。含齐拉西酮片剂和颗粒及小珠可包被有在不同 pHs 下溶解度变化的聚合物的混合物。例如，优选的包衣包含 Eudragit®-L, 或者 9 : 1 到 1 : 4 的 Eudragit®-L/Eudragit®-S。

[0140] 空间延缓的齐拉西酮剂型的另一实施方式包括对 pH- 依赖的包被片剂、pH- 依赖的包被小珠和 pH- 依赖的包被颗粒实施方式的改造。所述含齐拉西酮的核心片剂、小珠或颗粒首先包被有屏蔽性涂层，随后包被有 pH- 依赖的包衣。所述屏蔽性涂层的功能是将齐拉西酮与所述 pH- 依赖的包衣隔离。由于齐拉西酮是碱，所述核心内的齐拉西酮的水合会提升所述 pH- 依赖的包衣的微环境中的 pH，从而过早地启动所述 pH- 依赖的包衣的透化或溶解，导致部分或全部的所述齐拉西酮剂量在胃内过早地释放。屏蔽性涂层防止了这类过早释放。适合的屏蔽性包衣由水溶性材料组成，例如糖类如蔗糖，或水溶性聚合物如羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素等等。优选羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。所述屏蔽性涂层可占未包被的含齐拉西酮片剂、小珠或颗粒核心重量的 1%~20%，优选 2%~15%。

[0141] 具有即释包衣的延缓释放的即释核心

[0142] 预期可用作本发明的齐拉西酮剂型的另一组合的例子是一种固体口服剂型，包括提供用于齐拉西酮的即时释放的核心，如上所述，该核心包被有用以延缓所述核心成分的释放的材料（“延缓释放包衣”）。随后该用于齐拉西酮的即时释放的延缓释放核心包被有提供用于齐拉西酮的即时释放的包含齐拉西酮的层。

[0143] 试剂盒：

[0144] 本发明还提供了用于治疗人的 CNS 病症的试剂盒，其包括本文所述的包含有效量的齐拉西酮的固体口服剂型，该固体口服剂型提供了有效治疗 CNS 病症的血清齐拉西酮浓度水平，甚至当该人处于禁食状态时。因此，所述试剂盒还包括用于施用的说明书，该说明书未指定与食物一起施用。

[0145] 在一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；以及 b) 用于 (a) 剂型的口服施用的说明书，该说明书并未指定与食物一起施用；其中对处于禁食状态的人施用后所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%。

[0146] 在另一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；以及 b) 用于 (a) 剂型的口服施用的说明书，该说明书指示 (a) 剂型可在进食或未进食条件下服用；其中对处于禁食状态的人施用后所述固

体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用包含相同量的齐拉西酮的对照齐拉西酮即释口服胶囊所得的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%。

[0147] 在另一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；以及 b) 用于 (a) 剂型的口服施用的说明书，该说明书并未指定与食物一起施用；其中对处于禁食状态的人施用后所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用相同的齐拉西酮固体口服剂型所得的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%。

[0148] 在另一实施方式中，本发明提供了一种试剂盒，包括 a) 包含有效量的齐拉西酮和药物可接受载体的固体口服剂型；以及 b) 用于 (a) 剂型的口服施用的说明书，该说明书指示 (a) 剂型可在进食或未进食条件下服用；其中对处于禁食状态的人施用后所述固体口服剂型给人提供的血清齐拉西酮 AUC_{0-inf} 为对已进食状态的人施用相同的齐拉西酮固体口服剂型所得的齐拉西酮血清 AUC_{0-inf} 的 70%~140%，优选 75%~130%，更优选 80%~125%。

[0149] 优选地，本发明试剂盒中的固体口服剂型中的齐拉西酮为如上所述的溶解速率提高形式的齐拉西酮和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0150] 本文的术语“试剂盒”指固体口服剂型和说明书的任意组合。所述说明书可以是记录 (recorded) 的形式。所述记录可以是例如手写、打印、视频记录或音频记录。所述说明书可以是标签、包装说明书或经政府管理机构批准用于随所述药物分发至消费者的其它记录信息的一部分。所述组合可以是所述固体口服剂型和所述例如打印或手写形式的说明书为相同包装的一部分的形式，该包装由药房提供给医师、卫生管理者或患者。

[0151] 因而，所述试剂盒可适用于商业规模，并且可包括容器、本文所述的固体口服剂型以及相关的书面（如打印）文件，该文件不限制所述剂型在进食或未进食条件下进行。所述类型的书面文件包含给医师、药剂师或患者的信息和 / 或指导。所述书面文件可以是“不限制所述剂型在进食或未进食条件下进行”，其内没有关于所述剂型是否在进食或未进食条件下服用的说明，即所述说明不涉及食物的效果。可选择地，所述书面文件可以是非限制性的，包含一种或多种肯定地告诉使用者（如患者、药剂师或医师）所述口服剂型可以由患者服用或者对其施用，而不管所述患者是否食用或者相反地摄取 (imbibed) 食物（任意地，例如还有类似“不管食物的类型或量”的声明）的说明。所述书面文件不含要求本发明的齐拉西酮剂型必须对已进食状态的个体施用或者与至少或者超过 250 卡路里同服的语言。换言之，所述说明书如书面材料不能声明“该齐拉西酮剂型必须与食物一起施用”或者“该齐拉西酮剂型只有在患者已经食用餐点或零食之后施用”等等。

[0152] 所述容器可以为本领域公知的任何常规形状或形式，其由药物可接受的材料制成，例如纸或纸板盒，玻璃或塑料瓶或罐，可再密封的袋（例如，为了保存用于放入不同容器内的“再充填”的片剂），或者泡囊包装，其具有用于根据治疗进度挤出所述包装的多个独立的量。在单一包装内多个容器一同使用来销售单一剂型也是可行的。例如，片剂可装载瓶内，该瓶随后装在盒内。

[0153] 说明书，例如打印或者书写的文件，与销售所述齐拉西酮剂型的包装相结合。术语“结合”意图涵盖说明书与药物结合的所有方式。例如，书面文件可通过如下方式与所述容器结合：书写在标签上（例如用法标签或独立的标签）、通过粘附贴到包含齐拉西酮剂型的瓶上；包含在容器内作为书面包装说明书，例如在包含单位计量包装的盒内；直接应用到容器上，例如打印在盒壁上；或者通过打结或者打捆附着，例如作为说明卡通过细绳、绳索或其它绳、系索或绳索型装置贴到瓶颈上。所述书面文件可直接打印到单位剂量包装或泡囊包装或泡囊卡上。

[0154] 说明书可与齐拉西酮固体口服剂型“结合”的另一实例是电子的。说明书可由例如制造商提供在制造商提供给消费者的有关所述齐拉西酮固体口服剂型的网站上。

[0155] 以下实施例对本发明进行了说明。本发明的其它实施方式可单独利用这些实施例中给出的信息，或者结合本领域公知的技术得到。这些实施例提供来对本发明进行说明，因而不应视为对本发明目标范围的限制，该范围完整记载在整个说明书和本申请的权利要求中。

实施例

[0156] 在以下涉及临床研究的实施例中，每一研究均为随机、开放 (open-label)、3-周期 (period)、6-序列 (sequence) 交叉研究，用以检验 GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊在进食条件下的生物利用度和测试齐拉西酮剂型在进食和禁食条件下的生物利用度，所有研究均在单次 40mg 剂量后进行。

[0157] 所有个体身体健康并且至少 18 岁大，Body Mass Index (BMI) 约为 18-30kg/m²，且总体重 > 50kg (110lb)。

[0158] 在周期 1 的第 1 天将个体随机分配到 6 个治疗序列中的 1 个。所施用的 3 种治疗是测试齐拉西酮剂型（禁食）、测试齐拉西酮剂型（进食）和市售胶囊（进食）。每一治疗周期之间被最少 3 天的清洗间隔分隔开。

[0159] 对于测试制剂（禁食）治疗，个体在过夜禁食至少 10 小时后与 240mL (8 液盎司) 水一同施用所述药物。在测试制剂（进食）和市售胶囊（进食）治疗的情况下，在过夜禁食至少 10 小时后给患者提供早餐。该早餐在 20 分钟内吃完，在完成进食并饮用 240mL (8 液盎司) 水后的 5 分钟内施用所述药物。

[0160] 药代动力学评估：

[0161] 在以下时间在适当标记的红顶试管（不含任何血清分离剂或其它添加剂）中收集足以提供用于齐拉西酮的药代动力学 (PK) 分析的最低 2mL 血清的血液样本 (5mL)：0 小时（在第 1 天早晨施用之前）和施用后第 1、2、4、6、8、10、12、16、24 和 36。

[0162] 使用校验的液相色谱 / 双质谱 (LC/MS/MS) 分析来分析血清样本的齐拉西酮。通过使用 WinNonlin, Version.3.2 对浓度-时间数据进行标准无隔分析 (non-compartmental analysis) 来计算每一个体的 PK 参数。直接从实验数据（血清浓度-时间）中观测最大的观测血清浓度 (C_{max}) 和 T_{max} (C_{max} 第一次出现的时间)。通过线性梯形逼近来估算血清浓度-时间曲线下从时间零外推到无限时间 (AUC_{inf}) 的面积，以及血清浓度-时间曲线下从时间零到最后可计量浓度 (AUC_{last}) 对应时间的面积。

[0163] 以下根据制剂和进食状态对 PK 参数进行了总结。还根据制剂和进食状态对

AUC_{inf} 和 C_{max} 各个体参数进行绘图。

[0164] 参数 主要统计指标

[0165] AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、N、算数平均、中值、差异系数 (CV%)、标准差 (SD)、

[0166] C_{max} 最小值、最大值、几何平均

[0167] T_{max} N、中值、最小值、最大值

[0168] $t_{1/2}$ N、算数平均、中值、CV%、标准差 (SD)、最小

[0169] 值、最大值

[0170] 实施例 1

[0171] 用 SBECD 溶解的齐拉西酮

[0172] 齐拉西酮测试制剂的制备：所述齐拉西酮测试剂型包含甲磺酸齐拉西酮-SBECD 冻干粉末，其与 HPMCAS 以约 1 : 6 : 2 的质量比结合。该制剂根据以下给出的步骤制备：将 SBECD 装入包含注射用水 (WFI) 的烧瓶中并加热，直到得到溶液。随后，向该烧瓶中加入甲磺酸齐拉西酮并加热，直到得到溶液。冷却所述溶液，并保持在 35 到 40°C 之间，然后过滤通过 0.45 微米的 Kleenpak Ultipro N66 过滤器进入保持容器中。随后，将溶液转移到盘中。溶液在至少 -40°C 下冷冻，然后开始冻干周期。用几周时间升温。最后的干燥周期将水分含量降至少于 2%。随后对冻干粉末进行碾磨。将 176.2mg 的碾磨冻干粉末（相当于 20mg 齐拉西酮）与 50mg HPMCAS (MF 级) 混合并装入明胶胶囊中。

[0173] 服用两颗齐拉西酮胶囊（测试制剂）(2x20mg)，以得到 40mg 的齐拉西酮剂量。

[0174] 齐拉西酮测试制剂的信息如表 1 所示。

[0175] 表 1 研究药物信息

[0176]

研究药物	效力	制剂
甲磺酸齐拉西酮/磺丁基醚 β 环糊精冻干粉末	117.0mg/g (无水)	API
醋酸 HPMC 琥珀酸酯 AS/MF	10g	赋形剂

[0177] 结果：总共 16 个个体被分配到治疗组，且 12 个完成研究。4 个个体由于不愿参与而中断研究。在中断研究之前，这些个体中 3 个接受了测试制剂（进食）且 1 个接受了市售胶囊（进食）。

[0178] 在进食和禁食状态下单次服用实施例 1 的测试制剂，以及在进食状态下单次服用市售胶囊后的 PK 参数总结在表 2 中。这些数据显示所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为所述测试制剂的进食 AUC_{inf} 的 92%，且所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为市售胶囊进食状态的 105%。

[0179] 表 2 齐拉西酮药代动力学参数总结

[0180]

参数(单位)	测试剂型(禁食) N ^a =12	测试剂型(进食) N ^a =13	市售胶囊(进食) N ^a =12
AUC _{inf} (ng.h/mL) 几何平均值 (CV%)	1195.6(17)	1299.5(19)	1137.3(17)
AUC _{last} (ng.h/mL) 几何平均值 (CV%)	1187.4(17)	1267.9(20)	1127.3(17)
C _{max} (ng/mL) 几何平均值 (CV%)	179.6(29)	161.4(21)	118.8(23)
T _{max} (h) 中值(范围)	2.0 (1.0,6.0)	6.0 (2.0,8.0)	6.0 (4.0,10.0)
t _{1/2} (h) 算数平均(SD)	4.95 (0.624)	4.44 (0.866)	4.59 (0.600)

[0181]

[0182] CV = 差异系数；SD = 标准差

[0183] ^a 对统计指标作出贡献的个体数量

[0184] 实施例 2

[0185] 齐拉西酮纳米颗粒

[0186] 候选制剂的制备：该测试制剂，在本文中称为制剂 B，包含纳米颗粒形式的齐拉西酮自由碱。所述制剂根据以下给出的步骤制备：通过将 8.85gm 的齐拉西酮自由碱放入包含 48.89gm 碾磨介质（500 微米的聚苯乙烯小珠）的 100ml 碾磨腔内来制备粗悬浮液。向其中加入 4.2ml 的每种以下溶液 10% 的 **Pluronic®** F108 溶液、**Tween®** 80 和 5% 的卵磷脂溶液。此外，向碾磨腔中加入 23.8ml 注射用水。搅拌上述混合物直到得到均一的悬浮液。随后，在 Nanomill-1 (Manufacturer Elan Drug Delivery, Inc.) 中在 2100RPM 下将所述悬浮液碾磨 30 分钟，碾磨过程中温度保持在 4℃。将所得悬浮液真空过滤去除所述碾磨介质。将适量体积的所述悬浮液（对应于 40mg 剂量的齐拉西酮）稀释在 60ml 水中并以悬浮液形式服用。

[0187] 研究药物的信息如表 3 所示。

[0188] 表 3 研究药物的信息

[0189]

研究药物	效力	制剂
齐拉西酮水悬浮液 210mg/mL 小瓶	210mg/ml	悬浮液

[0190] 结果：总共 14 个个体分配到治疗组，且 12 个完成了研究。两个个体（1 个在制剂 B（禁食）组且 1 个在市售胶囊（进食）组）在周期 1 服药后中断了研究。1 个个体由于肠胃炎中断，而另一个被赞助人排除。

[0191] 在进食和禁食状态下单次服用制剂 B，以及在进食状态下单次服用市售胶囊后的 PK 参数总结在表 4 中。这些数据显示所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为所述测试制剂的进食 AUC_{inf} 的 78%，且所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为市售胶囊进食状态的 89%。

[0192] 表 4 齐拉西酮药代动力学参数的总结

[0193]

参数(单位)	剂型 B(禁食) N ^a =13	剂型 B(进食) N ^a =12	市售胶囊(进食) N ^a =12
AUC_{inf} (ng.h/mL) 几何平均值 (CV%)	962.4(42)	1237.2(26)	1084.9(31)
AUC_{last} (ng.h/mL) 几何平均值 (CV%)	937.4(44)	1224.1(26)	1068.5(31)
C_{max} (ng/mL) 几何平均值 (CV%)	151.1(45)	111.9(24)	98.9(32)
T_{max} (h) 中值(范围)	2.0 (1.0,4.0)	4.0(1.0,10.0)	7.0(6.0,16.0)
$t_{1/2}$ (h) 算数平均(SD)	6.43(2.628)	4.95(0.948)	4.94(0.912)

[0194] CV = 差异系数；SD = 标准差

[0195] ^a 对统计指标作出贡献的个体数量

[0196] 对照实施例 3

[0197] 齐拉西酮 HCl

[0198] 按照上述的美国专利申请公开 2007/0190129 中所述制备了包含 35% 的活性盐酸

齐拉西酮单水合物的齐拉西酮包被晶体，其包被有沉淀抑制聚合物 HPMCAS。

[0199] 实施例 3 的测试齐拉西酮制剂（称为“制剂 C”）以粉末胶囊（powder-in-capsule）（1x40mg）的形式服用。测试药物信息如表 5 所示。

[0200] 表 5 研究药物的信息

[0201]

研究药物	效力
喷射研磨的齐拉西酮 HCl CCSD 包被的晶体	350mg/g 派送，施用 113.3mg 相当 于 40mg 活性剂

[0202] 结果：在进食和禁食状态下单次服用测试制剂，以及在进食状态下单次服用市售胶囊后的 PK 参数总结在表 6 中。这些数据显示所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为所述测试制剂的进食 AUC_{inf} 的 57%，且所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为市售胶囊进食状态的 62%。

[0203] 表 6 齐拉西酮药代动力学参数的总结

[0204]

参数(单位)	剂型 C(禁食) $N^a=13$	剂型 C(进食) $N^a=15$	市售胶囊(进食) $N^a=12$
AUC_{inf} (ng.h/mL) 几何平均值(CV%)	822.3(33)	1435.6(19)	1320.6(20)
AUC_{last} (ng.h/mL) 几何平均值(CV%)	793.3(35)	1418.3(19)	1307.7(20)
C_{max} (ng/mL) 几何平均值(CV%)	81.0(39)	152.9(22)	125.9(28)
T_{max} (h) 中值(范围)	4.0(2.0,10.0)	8.0(6.0,12.0)	6.0(4.0,12.0)
$t_{1/2}$ (h) 算数平均(SD)	7.40(1.990)	4.69(0.442)	4.48(0.315)

[0205] ^a 对统计指标作出贡献的个体数量

[0206] CV = 差异系数；SD = 标准差

[0207] 对照实施例 4

[0208] 具有沉淀抑制剂（HPMCAS）的甲磺酸齐拉西酮

[0209] 该制剂，本文中称为制剂 A2，是包含羟丙甲纤维素的骨架片，其包含甲磺酸齐拉西酮与沉淀抑制剂特别是 HPMCAS 的简单物理混合物。制剂 A2 的片剂的组成如下：

[0210]

组分	在片剂中的质量 (mg)
甲磺酸齐拉西酮	54.57
醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯, MF 级	218.28
交联甲羧纤维素钠	33.75
羟丙甲纤维素 (METHOCEL E5 Premium LV)	33.75
乳糖单水合物(FAST FLO 316)	109.65
总计	450.00

[0211] 当通过 USP-2 测试时；900ml (0.05M Na₂HPO₄, 2% SDS pH 7.5) 在 37C, 并在 100RPM 搅拌) 制剂 A2 的溶解特征为

[0212] 制剂 A2 溶解特征 (% 药物溶解)

[0213]

时间(hrs)	Tab #1	Tab #2	Tab #3	平均	Min	Max
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.50	23.10	38.50	30.90	30.83	23.10	38.50
1.00	53.70	68.30	55.30	59.10	53.70	68.30
1.50	67.10	78.40	68.50	71.33	67.10	78.40
2.00	73.40	84.40	75.90	77.90	73.40	84.40
2.50	79.30	88.70	82.00	83.33	79.30	88.70
3.00	82.40	92.30	86.60	87.10	82.40	92.30
3.50	83.90	94.00	90.10	89.33	83.90	94.00
4.00	89.70	96.90	92.00	92.87	89.70	96.90
4.50	89.30	97.60	93.90	93.60	89.30	97.60
5.00	91.20	99.90	96.10	95.73	91.20	99.90
5.50	92.80	99.60	98.00	96.80	92.80	99.60
6.00	93.00	101.80	97.90	97.57	93.00	101.80

[0214] 总共 18 个个体分配到制剂 A2 治疗组, 17 个个体分配到对照 GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊 (进食) 组。18 个完成了制剂 A2 (禁食) 的研究, 各有 17 个个体完成了制剂 A2 (进食) 和 GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊 (进食)。

[0215] 结果: 在进食和禁食条件下单次服用 40mg 的制剂 A2, 以及在进食条件下单次服用 40mg 的市售胶囊后的平均血清 PK 参数总结在表 7 中。这些数据显示所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为所述测试制剂的进食 AUC_{inf} 的 56%, 且所述测试制剂的禁食 AUC_{inf} 为市售胶囊进食状态的 37%。

[0216] 表 7 平均齐拉西酮药代动力学参数

[0217]

参数(单位)	制剂 A2(禁食) N=18	制剂 A2(进食) N=18	Geodon 市售胶 囊 N=17
AUC _{inf} (ng.h/mL)	339.4	608.2	909.7
AUC _{last} (ng.h/mL)	329.0	598.4	900.0
C _{max} (ng/mL)	42.79	82.74	101.74
T _{max} (h)	4.0	4.0	6.0
t _{1/2} (h)	6.34	4.66	4.52

[0218] 对 AUC_{inf}、AUC_{last} 和 C_{max} 为几何平均值；对 t_{1/2} 为算数平均值且对 T_{max} 为中值。

[0219] 实施例 5

[0220] 甲磺酸齐拉西酮与环糊精的喷雾干燥分散体

[0221] 如下，制备了两种包含甲磺酸齐拉西酮与环糊精磺丁基醚-β-环糊精 (SBECD) 的喷雾干燥分散体的制剂。首先，制备了包含 .8wt% 甲磺酸齐拉西酮三水合物、30.9wt% SBECD 的喷雾溶液，均溶解在 75℃ 的水中。将进料溶液泵送到喷雾干燥器（具有 Liquid-Feed Process Vessel 的 Niro 型 XP Portable Spray-Dryer）（"PSD-I"），其配备有压力喷嘴（Schlick 1.0 压力喷嘴）。

[0222] 所述 PSD-I 配备有 9- 英寸的腔室扩展。所述喷雾干燥器还配备有 DPH 气体分布器，用于将干燥气体引入所述喷雾干燥腔内。所述喷雾溶液在约 1000psig 的压力下以约 54g/min 的速率泵送给所述喷雾干燥器。干燥气体（如氮气）以约 2000g/min 的流率和约 145℃ 的入口温度通过 DPH 盖引入所述喷雾干燥器内。蒸发的水和干燥气体以约 75℃ 的温度离开喷雾干燥器。所得包含 15% A 齐拉西酮的分散体收集在旋流器中。

[0223] 如上所述，采用以下赋形剂制备了第二制剂。所述喷雾溶液由 6.1wt% 的甲磺酸齐拉西酮三水合物、31.8wt% 的 SBECD 组成，均溶解在 75℃ 的水中。将喷雾溶液在约 800psig 的压力下以约 47g/min 的速率泵送到喷雾干燥器。干燥气体（如氮气）以约 2000g/min 的流率和约 140℃ 的入口温度通过 DPH 盖引入所述喷雾干燥器内。蒸发的水和干燥气体以约 70℃ 的温度离开喷雾干燥器。所得包含 12% A 齐拉西酮的分散体收集在旋流器中。

[0224] 测试了三种固体口服剂型，分别称为制剂 A3、制剂 A4 和制剂 A5。所述制剂之一还包含沉淀抑制剂 HPMCAS。所述制剂如表 8 所示。

[0225] 表 8 制剂 A3、A4 和 A5 的组成

[0226]

制剂	组分	在片剂中的质量 (mg)
A3	具有 SBECD 的 15%A 齐拉西酮喷雾干燥分散体	270.66
	乳糖单水合物(FAST FLO 316)	69.34
	羟丙甲纤维素 (METHOCEL K100LV Premium CR)	85.00
	总计	425.00
A4	具有 SBECD 的 15%A 齐拉西酮喷雾干燥分散体	270.66
	醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(MF 级)	109.14
	乳糖单水合物(FAST FLO 316)	105.81
	羟丙甲纤维素 (METHOCEL K100LV Premium CR)	39.38
	总计	525.00
A5	具有 SBECD 的 12%A 齐拉西酮喷雾干燥分散体	339.98
	羟丙甲纤维素 (METHOCEL K100LV Premium CR)	95.89
	总计	435.87

[0227] 制剂 A3、A4 和 A5 的溶解特征如下所示。

[0228] 制剂 A3 溶解特征 (% 药物溶解)

[0229]

时间(hrs)	Tab #1	Tab #2	Tab #3	平均	Min	Max
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.50	22.20	23.90	28.40	24.83	22.20	28.40
1.00	34.70	37.90	42.00	38.20	34.70	42.00
1.50	53.00	56.40	68.00	59.13	53.00	68.00
2.00	60.30	67.60	88.40	72.10	60.30	88.40
2.50	68.20	75.00	93.50	78.90	68.20	93.50
3.00	74.50	81.30	93.70	83.17	74.50	93.70
3.50	89.00	89.80	94.40	91.07	89.00	94.40
4.00	92.70	91.00	94.10	92.60	91.00	94.10
4.50	94.20	94.60	94.60	94.47	94.20	94.60
5.00	94.90	94.30	95.40	94.87	94.30	95.40
5.50	96.00	95.00	93.70	94.90	93.70	96.00
6.00	95.10	93.80	95.10	94.67	93.80	95.10

[0230] 制剂 A4 溶解特征 (% 药物溶解)

[0231]

时间(hrs)	Tab #1	Tab #2	Tab #3	平均	Min	Max
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.50	21.30	18.10	17.20	18.87	17.20	21.30
1.00	42.80	38.60	37.10	39.50	37.10	42.80
1.50	58.90	52.00	50.60	53.83	50.60	58.90
2.00	70.20	65.90	62.60	66.23	62.60	70.20
2.50	92.40	78.10	71.80	80.77	71.80	92.40
3.00	90.20	85.10	80.20	85.17	80.20	90.20
3.50	98.70	97.00	86.60	94.10	86.60	98.70
4.00	101.50	100.40	92.80	98.23	92.80	101.50
4.50	100.00	100.40	94.10	98.17	94.10	100.40
5.00	101.60	101.30	95.30	99.40	95.30	101.60
5.50	100.40	99.60	95.60	98.53	95.60	100.40
6.00	101.30	100.90	95.90	99.37	95.90	101.30

[0232] 制剂 A5 溶解特征 (% 药物溶解)

[0233]

时间(hrs)	Tab #1	Tab #2	Tab #3	平均	Min	Max
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.50	21.20	27.40	22.70	23.77	21.20	27.40
1.00	38.90	46.10	41.20	42.07	38.90	46.10
1.50	54.60	57.90	63.00	58.50	54.60	63.00
2.00	73.40	70.50	73.20	72.37	70.50	73.40
2.50	83.50	88.20	84.30	85.33	83.50	88.20
3.00	89.20	95.10	90.40	91.57	89.20	95.10
3.50	93.20	98.10	93.60	94.97	93.20	98.10
4.00	95.00	99.60	96.40	97.00	95.00	99.60
4.50	96.40	101.40	97.70	98.50	96.40	101.40
5.00	99.00	102.90	99.30	100.40	99.00	102.90
5.50	99.70	102.80	100.60	101.03	99.70	102.80
6.00	99.50	101.30	101.60	100.80	99.50	101.60

[0234] 体外实施例

[0235] 采用以下测试了评估各种齐拉西酮制剂。首先,对于固体制剂(如粉末、小珠),除非有其它说明,将适量的制剂精确称量入玻璃溶解烧瓶中,使得如果所有的齐拉西酮均溶解那么齐拉西酮的浓度将达到 200 μ g/mL。随后,将包含所述制剂的烧瓶放入 37°C 的水浴中,并向烧瓶内加入 50mL 的 0.01N HCl 模拟胃缓冲液。所述烧瓶配备有以 100rpm 搅拌的搅拌桨。所述烧瓶还配备有已经采用已知浓度的齐拉西酮标准校准的 UV 探针。当将模拟胃缓冲溶液加入所述烧瓶中时,将计时器设定为零。随后,使用所述 UV 探针检测 320nm 处的 UV 吸光率随时间的变化。从这些数据计算溶解的齐拉西酮的浓度。随后,采用常规技术从这些数据确定 MDC 和 AUC₉₀。

[0236] 对照 1

[0237] 作为对照,使用上述测试步骤测定了 GEODON/ZELDOX™ 市售胶囊形式的盐酸齐拉西酮单水合物(即 Volume Mean Diameter (VMD) 粒度为约 5 微米到约 30 微米的结晶盐酸齐拉西酮单水合物)的溶解性。所述 MDC 和 AUC₉₀ 列在表 9 中。

[0238] 表 9

[0239]

实施例	MDC ($\mu\text{gA/mL}$)	相对于对照 1 的 MDC 提 高	AUC ₉₀ (min-mg/mL)	相对于对照 1 的 AUC 提 高
对照 1	25	-	1.6	-
6	140	5.5	9.0	5.5
7	85	3.3	7.0	4.3
8	54	2.1	3.8	2.3
9	91	3.6	6.1	3.7
10	76	3.0	6.1	3.7
11	33	1.3	2.4	1.5
12	59	2.3	4.9	3.0
13	199	7.8	15.7	9.5
14	166	6.5	11.3	6.8
15	39	1.5	2.4	1.4
16	53	2.1	3.4	2.1
17	122	4.8	10.3	6.3

[0240] 采用本领域公知的标准分析技术制备了齐拉西酮的各种高能盐形式，并在上述体外溶解测试中进行评估。实施例 6 包含甲磺酸齐拉西酮，实施例 7 包含齐拉西酮自由碱，实施例 8 包含甲苯磺酸齐拉西酮，实施例 9 包含酒石酸齐拉西酮，实施例 10 包含齐拉西酮天冬氨酸盐，实施例 11 包含齐拉西酮柠檬酸盐，且实施例 12 包含齐拉西酮琥珀酸盐。

[0241] 这些测试的结果如表 9 所示。这些数据显示齐拉西酮的高能盐形式提供的 MDC 值为对照 1 提供的 1.3-5.5 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 1.5-5.5 倍，表明这些盐形式是齐拉西酮的溶解速率提高形式或溶解度提高形式。

[0242] 实施例 13

[0243] 在上述溶解测试中评估了实施例 1 中所述形式的齐拉西酮（齐拉西酮-SBECD 冻干复合物）。测试结果总结在表 9 中，显示该冻干粉末提供的 MDC 为对照 1 提供的 7.8 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 9.5 倍。因而，所述冻干粉末为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0244] 实施例 14

[0245] 在上述溶解测试中评估了实施例 2 中所述形式的齐拉西酮（齐拉西酮纳米颗粒）。测试结果总结在表 9 中，显示该齐拉西酮纳米颗粒提供的 MDC 为对照 1 提供的 6.5 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 6.8 倍。因而，所述齐拉西酮纳米颗粒为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0246] 实施例 15

[0247] 根据以下步骤制备了包含位于 HPMCAS-H 基质中的半有序盐酸齐拉西酮的齐拉西酮形式，也称为结晶喷雾干燥分散体 (CSDD)。首先，采用以下步骤制备了包含位于甲醇中的 0.2wt% 盐酸齐拉西酮单水合物和 1wt% HPMCAS-HG 的喷雾溶液。向配备有顶部安装的混合器的不锈钢罐中加入甲醇。然后，搅拌下向所述罐中加入齐拉西酮。用氮气对所述罐内的顶部空间进行吹扫以除去氧气，以避免齐拉西酮的氧化降解。随后，将所述罐加热到 50℃ 以溶解所述齐拉西酮。随后，向所述罐中加入 HPMCAS，并搅拌 1 小时以形成所述喷雾溶液，将其冷却到室温。

[0248] 将所述喷雾溶液过滤通过 250 μm 过滤器，随后使用高压泵泵送到配备有压力喷嘴 (SK 79-16Pencil Point 压力喷嘴) 的喷雾干燥器 (带有 Liquid-Feed Process Vessel 的 Niro 型 XP Portable Spray-Dryer) ("PSD-1")。

[0249] 所述 PSD-I 配备有 9-英寸的腔室扩展。所述喷雾干燥器还配备有 DPH 气体分布器，用于将干燥气体引入所述喷雾干燥腔内。所述喷雾溶液在约 200psi 的压力下以约 120g/min 的速率泵送给所述喷雾干燥器。干燥气体 (如氮气) 以约 1925g/min 的流率和约 150℃ 的入口温度通过 DPH 盖引入所述喷雾干燥器内。蒸发的水和干燥气体以约 53℃ 的温度离开喷雾干燥器。

[0250] 所得喷雾干燥分散体 (SDD) 收集在旋流器中，随后在 40℃ 和 15% 相对湿度 (RH) 下运行的、粉末深度为约 1cm 或更低的对流盘式干燥器中干燥至少 4 小时。随后，通过将所述 SDD 暴露于 50℃ 和 90% RH 24 小时，在盘式干燥器内形成了所述 CSDD。通过 PXRD、DSC 和 TEM 对所述 CSDD 进行分析，显示所述 CSDD 中的齐拉西酮为半有序的，晶畴尺寸约为 50nm 到 20nm。

[0251] 在上述体外溶解测试中评估了所得 CSDD。测试结果总结在表 9 中，显示该 15% A CSDD 提供的 MDC 为对照 1 提供的 1.5 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 1.4 倍。因而，该 15% A CSDD 制剂为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0252] 实施例 16

[0253] 除以下区别外，采用实施例 15 中所述的方法形成了包含 25% A 齐拉西酮 - 盐酸盐 : HPMCAS-H CSDD 的齐拉西酮形式：所述喷雾溶液包含位于甲醇中的 0.2wt% 盐酸齐拉西酮单水合物和 0.5wt% HPMCAS-H。在上述体外溶解测试中评估了所得 CSDD。测试结果总结在表 9 中，显示该 25% A CSDD 提供的 MDC 为对照 1 提供的 2.1 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 2.1 倍。因而，该 25% A CSDD 制剂为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0254] 实施例 17

[0255] 采用以下步骤形成了包含 25% A 齐拉西酮自由碱 : HPMC CSDD 的齐拉西酮形式。首先，如下形成了包含位于 95/5 (w/w) 四氢呋喃 (THF) / 水溶剂中的 0.85wt% 齐拉西酮自由碱，2.55wt% HPMC (E3PremiumLV) 和 0.02wt% 丁基化羟基甲苯 (BHT) 的喷雾溶液。首先，向配备有顶部安装的混合器的不锈钢容器中加入 BHT。随后，加入 THF 和水来溶解所述 BHT。随后向该混合物中加入齐拉西酮，并用氮气对顶部空间进行吹扫以除去氧气。随后，将所述混合物混合至少 2 小时，以溶解所述齐拉西酮。随后，向混合物中加入 HPMC，并混合至少 2 小时以形成喷雾溶液。

[0256] 将所述喷雾溶液过滤通过 250 μ m 过滤器，随后使用高压泵泵送到配备有压力喷嘴 (SK 79-16Pencil Point 压力喷嘴) 的喷雾干燥器 (带有 Liquid-Feed Process Vessel 的 Niro 型 XP Portable Spray-Dryer) ("PSD-1")。所述 PSD-1 配备有 9-英寸和 6 英尺的腔室扩展。所述喷雾干燥器还配备有 DPH 气体分布器，用于将干燥气体引入所述喷雾干燥腔内。所述喷雾溶液在约 150psi 的压力下以约 131g/min 的速率泵送给所述喷雾干燥器。干燥气体 (如氮气) 以约 1600g/min 的流率和约 106°C 的入口温度通过 DPH 盖引入所述喷雾干燥器内。蒸发水和湿干燥气体以约 42°C 的温度离开喷雾干燥器。

[0257] 所得喷雾干燥分散体 (SDD) 收集在旋流器中，随后在 40°C 和 50% RH 下运行的、粉末深度为约 1cm 或更低的对流盘式干燥器中干燥至少 6 小时。随后，通过将所述 SDD 暴露于 40°C 和 90% RH 16-24 小时，在盘式干燥器内形成了所述 CSDD。通过 PXRD、DSC 和 TEM 对所述 CSDD 进行分析，显示所述 CSDD 中的齐拉西酮为半有序的，晶畴尺寸约为 50nm 到 20nm。

[0258] 在上述体外溶解测试中评估了所得 CSDD。测试结果总结在表 9 中，显示该 25% A CSDD 提供的 MDC 为对照 1 提供的 4.8 倍，且 AUC₉₀ 值为对照 1 提供的 6.3 倍。因而，该 25% A CSDD 制剂为溶解速率提高和 / 或溶解度提高形式的齐拉西酮。

[0259] 实施例 18-19

[0260] 盐酸齐拉西酮单水合物 CSDD 片剂 (B1 和 B2)

[0261] 采用实施例 15 和 16 中所述的盐酸齐拉西酮：HPMCAS-H CSDD 制备了包含 40mgA 齐拉西酮的即释片剂。实施例 18 的片剂组成如下：

[0262]

成分	等级	功能	单位配比(mg)
25%A 盐酸齐拉西酮： HPMCAS-H CSDD (实施例 16)	-	活性成分	160.07
Polyplasdone XL 交聚维酮	NF	崩解剂	27.00
微晶纤维素(Avicel PH102)	PhEurINF	填充剂/稀释剂	87.64
乳糖单水合物(Fast Flo 316)	PhEurINF	填充剂/稀释剂	175.29
硬脂酸镁	NF	压片助剂	(痕量)
核心片剂重量			450.00

[0263] 实施例 19 的片剂组成如下：

[0264]

成分	等级	功能	单位配比(mg)
15%A 盐酸齐拉西酮： HPMCAS-H CSDD (实施例 15)	-	活性成分	276.22
Polyplasdone XL 交聚维酮	NF	崩解剂	30.00
微晶纤维素(Avicel PH102)	PhEurINF	填充剂/稀释剂	64.60
乳糖单水合物(Fast Flo 316)	PhEurINF	填充剂/稀释剂	129.18
硬脂酸镁	NF	压片助剂	(痕量)
核心片剂重量			500.00

[0265] 实施例 20-22

[0266] 盐酸齐拉西酮单水合物 CSDD 骨架片 - 短 (B3)、中 (B4)、长效

[0267] 使用实施例 16 中所述的 25% A 盐酸齐拉西酮：HPMCAS-H CSDD 制备了持续释放骨架片，每片含 40mgA 齐拉西酮。实施例 20(B3) 的片剂组成如下：

[0268]

项目#	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					
1	25%A 齐拉西酮 HCl:HPMCAS CSDD	活性成分	Pharm	30.00	160.00
2	羟丙甲纤维素 Methocel K100LV Premium CR	基质聚合物	USP	17.00	90.67
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
颗粒外组分					
4	乳糖，Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	52.50	280.00
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
总计				100.00	533.33

[0269] 实施例 21(B4) 的片剂组成如下：

[0270]

项目 #	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					

[0271]

1	25%A 齐拉西酮 HCl:HPMCAS CSDD	活性成分	Pharm	30.00	160.00
2	羟丙甲纤维素 Methocel K100LV Premium CR	基质聚合物	USP	25.00	133.33
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
颗粒外组分					
4	乳糖, Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	44.50	237.34
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
总计				100.00	533.33

[0272] 实施例 22(长效片剂)的片剂组成如下:

[0273]

项目#	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					
1	25%A 齐拉西酮 HCl:HPMCAS CSDD	活性成分	Pharm	30.00	160.00
2	羟丙甲纤维素 Methocel K4M Premium CR	基质聚合物	USP	30.00	160.00
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
颗粒外组分					
4	乳糖, Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	39.50	210.67
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	1.33
总计				100.00	533.33

[0274] 实施例 20、21 和 22 的体外溶解测试结果如图 1 所示。

[0275] 实施例 23-25

[0276] 15% A 盐酸齐拉西酮单水合物 CSDD 骨架片 - 短、中、长效

[0277] 使用实施例 15 中所述的 15% A 盐酸齐拉西酮: HPMCAS-H CSDD 制备了持续释放骨架片, 每片含 40mgA 齐拉西酮。 实施例 23(短效片剂)的片剂组成如下:

[0278]

项目#	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					
1	15%A 齐拉西酮 HCl:HPMCAS CSDD	活性成分	Pharm	30.00	266.67
2	羟丙甲纤维素 Methocel K4M Premium CR	基质聚合物	USP	12.00	106.67
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
颗粒外组分					
4	乳糖, Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	57.50	511.11
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
总计				100.00	888.89

[0279] 实施例 24(中效片剂)的片剂组成如下:

[0280]

项目#	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					
1	15%A 齐拉西酮 HCl:HPMCAS CSDD	活性成分	Pharm	30.00	266.67
2	羟丙甲纤维素 Methocel K100LV Premium CR	基质聚合物	USP	20.00	177.78
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
颗粒外组分					
4	乳糖, Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	49.50	440.00
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
总计				100.00	888.89

[0281] 实施例 25(长效片剂)的片剂组成如下:

[0282]

项目#	组分	用途	等级	Wt%	mg/片剂
颗粒内组分					
1	15%A 齐拉西酮	活性成分	Pharm	30.00	266.67
	HCl:HPMCAS CSDD				
2	羟丙甲纤维素 Methocel K4M Premium CR	基质聚合物	USP	20.00	177.78
3	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
颗粒外组分					
4	乳糖, Fast Flo 316 喷雾干燥	稀释剂	NF	49.50	440.00
5	硬脂酸镁	润滑剂	NF	0.25	2.22
总计				100.00	888.89

[0283]

[0284] 实施例 23、24 和 25 在添加 2% (w/v) 十二烷基硫酸钠 (SDS) 并调节至 pH 7.5, 以 75rpm 搅拌的 0.05M NaH₂PO₄ 介质中的体外溶解测试结果如图 2 所示。

[0285] 实施例 26

[0286] 齐拉西酮自由碱 CSDD 片剂 (D1)

[0287] 使用实施例 17 中所述的 25% A 齐拉西酮自由碱 HPMC CSDD 制剂制备了包含 40mgA 齐拉西酮的即释剂型。该片剂的配方如下：

[0288]

组成	在片剂中的质量 (mg)
25% A 齐拉西酮自由碱 HPMC CSDD	160.00
Polyplasdone XL 交聚维酮	27.00
微晶纤维素 (AVICEL PH102)	87.67
乳糖单水合物 (FAST FLO 316)	175.33
硬脂酸镁	(痕量)
总计	450.00

[0289] 制剂 D1 的体外溶解测试结果如图 3 中所示。

[0290] 实施例 27

[0291] 包被的小珠

[0292] 使用以下步骤制备了齐拉西酮包被的小珠。首先，形成了包含溶于水中形成 CSDD 颗粒悬浮液的 26.67wt% 的实施例 16 中所述的 25% A 盐酸齐拉西酮：HPMCAS-H CSDD 和 3.33wt% HPMC E3Premium 的溶液。随后，采用 Willy A Bachofen (WAB) DynoMill 的 KDL 型搅拌器-玻璃研磨机以单程配置对该溶液进行湿碾磨。碾磨腔具有 0.3L 的容积，并且配备有 0.15mm 的间隙分离器。所述碾磨小珠为 0.7-1.0mm 的无铅玻璃，并且具有 250mL 的总容积。在研磨过程中悬浮液冷却至 5℃。碾磨速率为 4200rpm，且碾磨时间为 29min/kg 悬浮液。所得碾磨悬浮液用含溶解 HPMC 的水稀释，以形成包含 12wt% CSDD、3wt% HPMC 和水的喷雾悬浮液。

[0293] 随后，使用 Niro MP-2 流化床将所述喷雾悬浮液涂覆到 20/25 目糖球上，达到 55wt% 的涂层重量水平，该流化床具有缩径碗式 (reduced-bowl) (如 MP-1) 精密涂布机嵌件。涂覆条件如下。流化床配备有高度为 250mm 的 80mm 柱，30mm 涡状嵌件 (insert)，以及 20mm 分割高度间隙。所述喷雾喷嘴为 Schlick 970，具有 1.2mm 的嵌件和 3.0mm 的隔片。流化气体设定在 65℃ 的输入温度，11℃ 的露点温度和 90m³/hr 的流率。床温保持在 32℃。喷雾悬浮液进料速率为 16g/min，且雾化压力为 1.5barg。

[0294] 所得齐拉西酮包被小珠包含 44wt% CSDD、11wt% HPMC 和 45wt% 糖球，并且包含约 11wt% A 的齐拉西酮。

[0295] 实施例 28

[0296] **Eudragit®** 肠溶衣包被的小珠 (“B6 型”)

[0297] 在流化床过程中用肠溶聚合物对实施例 27 的齐拉西酮包被小珠进行包被。所述肠溶衣溶液包含 15.84wt% **Eudragit®-L30D-55**、1.76wt% 三乙基柠檬酸酯和 82.40wt% 的水。采用与实施例 24 中用于将 CSDD 喷涂到小珠上的条件，将该肠溶衣溶液喷涂到齐拉西酮包被小珠上，得到 10.1wt% 的包衣重量。所得肠溶衣包被的小珠包含约 9.89wt% A 的齐拉西酮。

[0298] 制剂 B6 的体外溶解测试结果如图 4 所示。pH6.0 以菱形表示；pH7.5 以圆形表示。

[0299] 实施例 29

[0300] **HPMCAS-H** 肠溶衣包被的小珠 (B5 型)

[0301] 在流化床过程中用肠溶聚合物对实施例 27 的齐拉西酮包被小珠进行包被。所述肠溶衣溶液包含 8wt% 的 **HPMCAS-H** 和 92wt% 的丙酮。采用与实施例 24 中用于将 CSDD 喷涂到小珠上的条件，将该肠溶衣溶液喷涂到齐拉西酮包被小珠上，以得到 20wt% 的包衣重量。所得肠溶衣包被的小珠包含约 8.8wt% A 的齐拉西酮。

[0302] 制剂 B5 的体外溶解测试结果如图 5 所示。pH 6.0 以菱形表示；pH 7.5 以圆形表示。

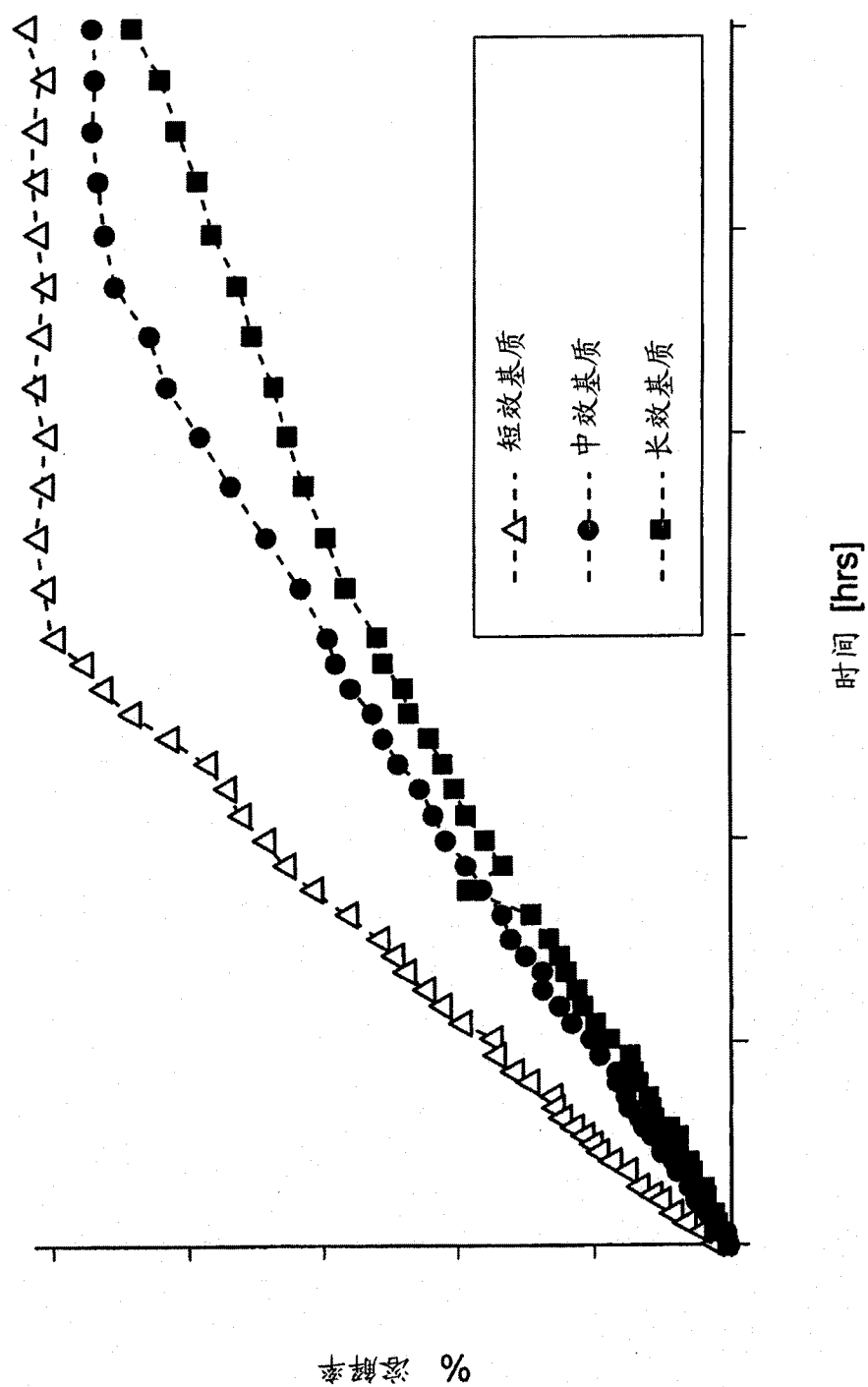


图 1

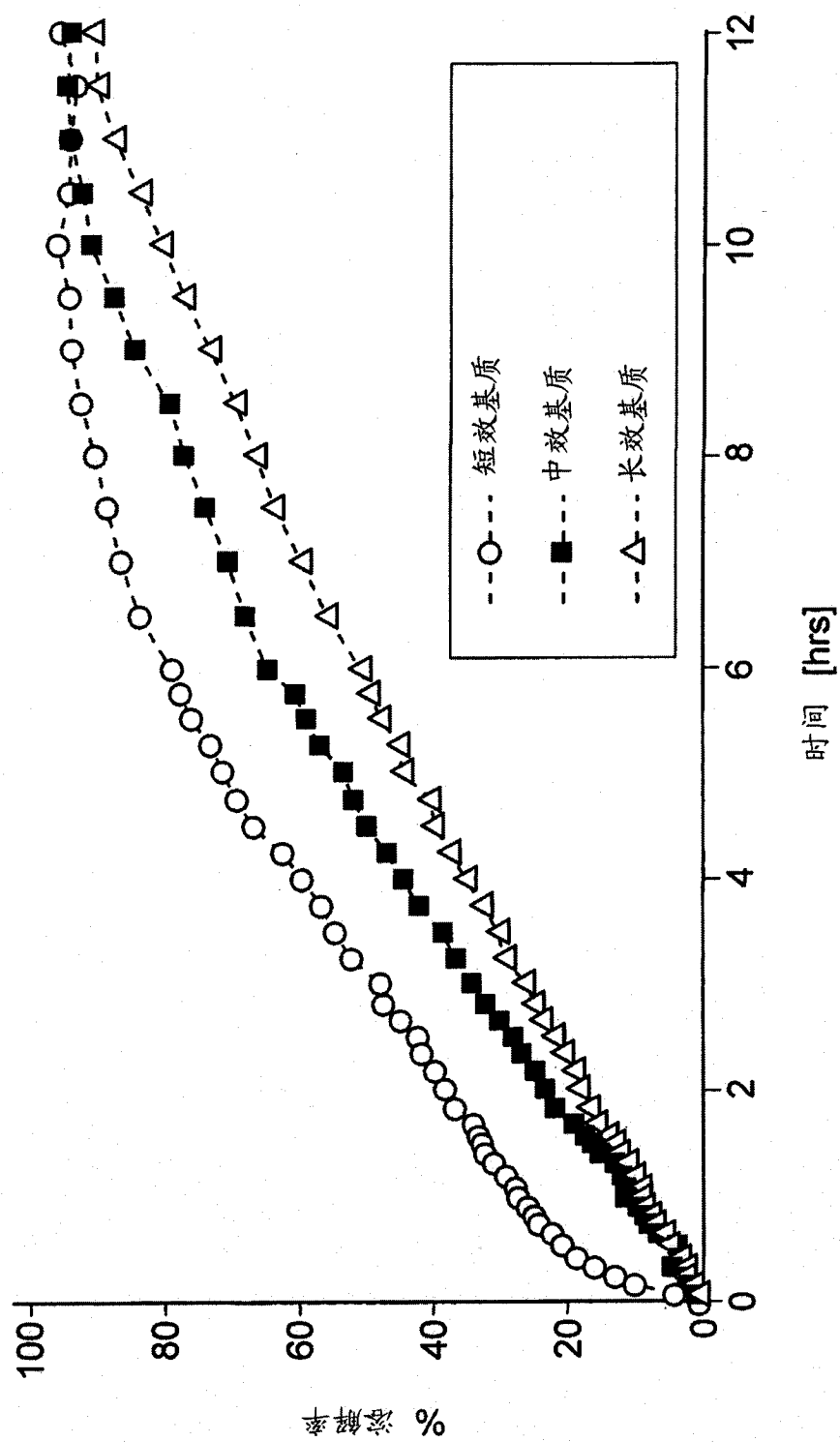
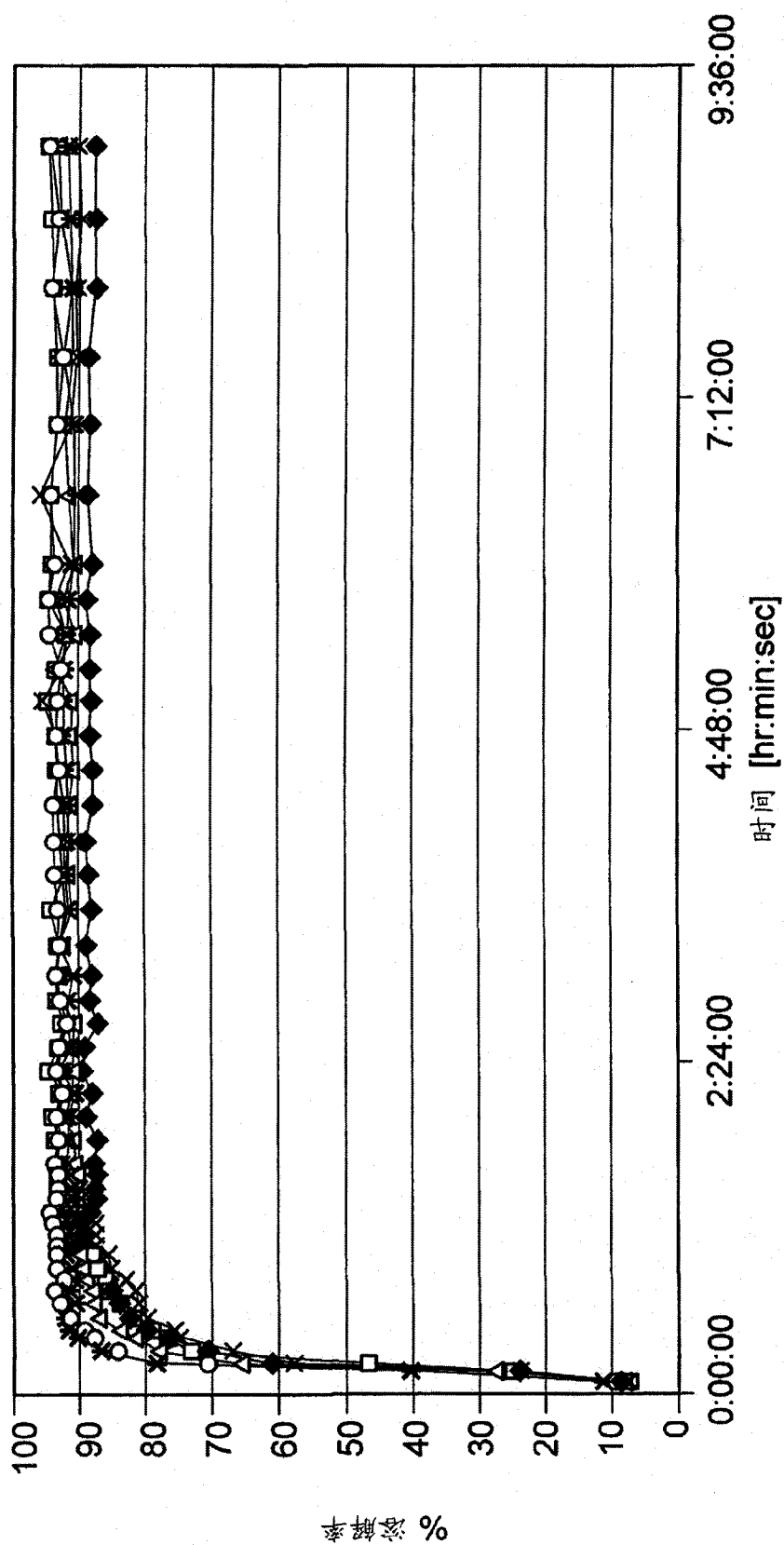


图 2



每一数据线代表包含 40mgA 结晶喷干分散体形式的

齐拉西酮的即释片剂迭代检验

图 3

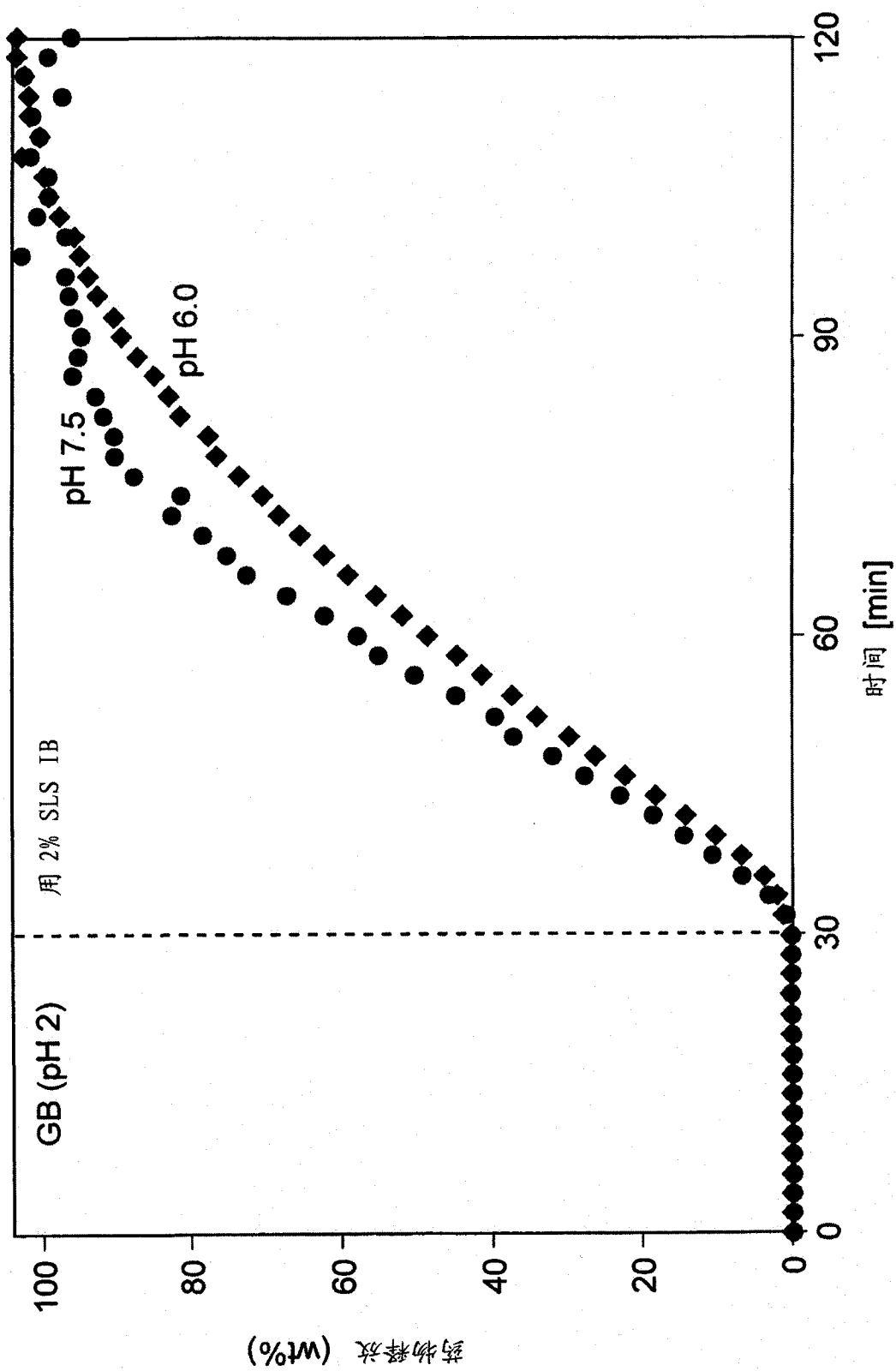


图 4

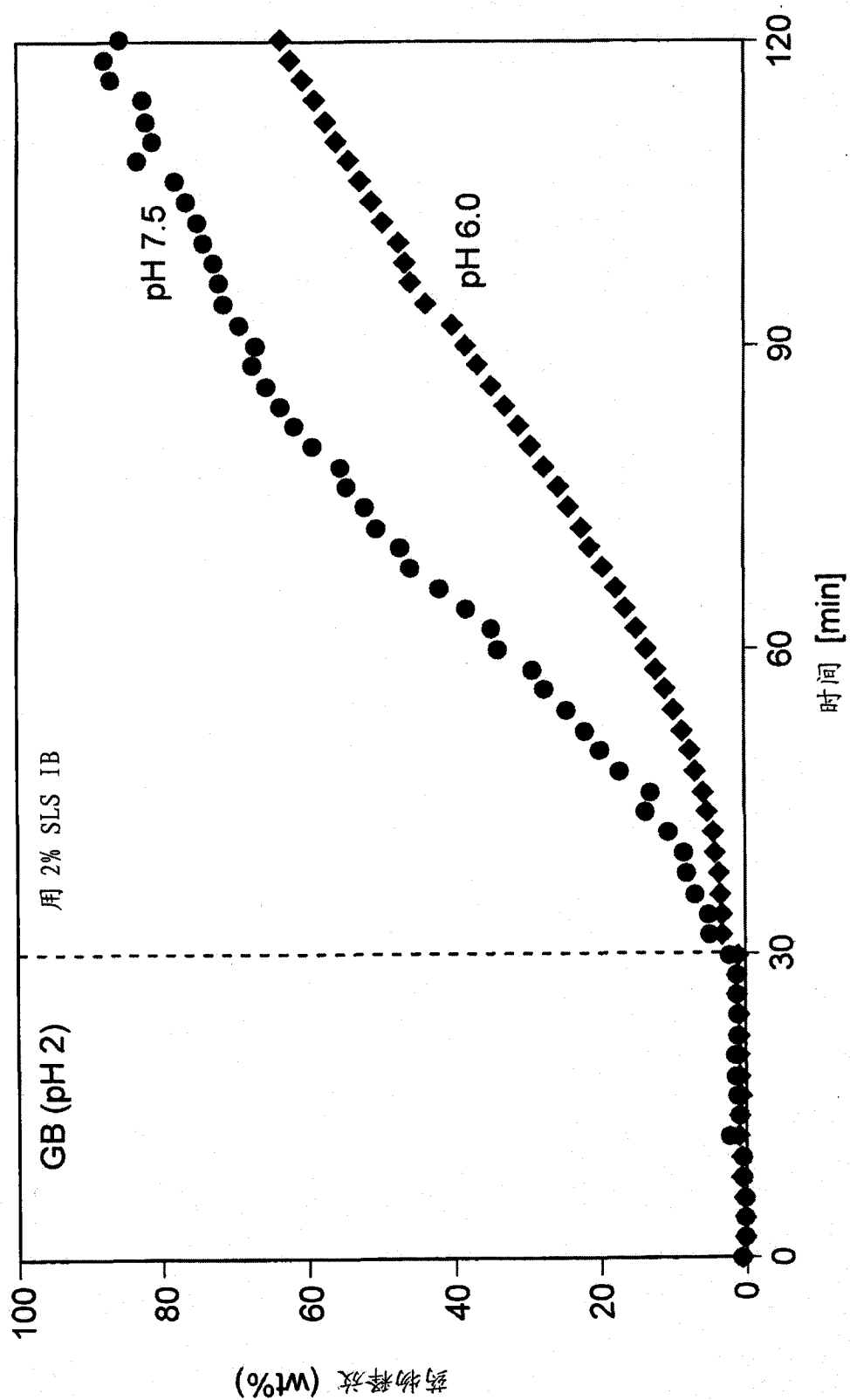


图 5