

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年11月24日 (24.11.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/184381 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/365 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/082396
- (22) 国际申请日: 2016年5月17日 (17.05.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2015102535566 2015年5月18日 (18.05.2015) CN
- (71) 申请人: 重庆润泽医药有限公司 (CHONGQING RUNZE PHARMACEUTICAL CO. LTD.) [CN/CN]; 中国重庆市渝北区勤业路9号, Chongqing 400042 (CN)。
- (72) 发明人: 叶雷 (YE, Lei); 中国重庆市渝北区勤业路9号, Chongqing 400042 (CN)。
- (74) 代理人: 重庆弘旭专利代理有限责任公司 (CHONGQING HONGXU PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国重庆市两江新区栖霞路18号融创金贸时代16幢1单元7-1 (86836538), Chongqing 401120 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于发明人身份(细则 4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: USE OF DEXTROROTATORY OXIRACETAM IN PHARMACEUTICAL FIELD

(54) 发明名称: 右旋奥拉西坦在制药领域中的应用

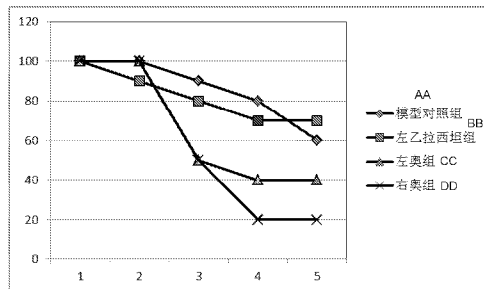


图 4

(57) Abstract: Provided is a use of dextrorotatory oxiracetam in the preparation of a drug for preventing or treating epilepsy. An experimental result shows that the dextrorotatory oxiracetam has an obvious effect in the treatment of generalized epilepsy seizure, partial epilepsy seizure and status epilepticus.

(57) 摘要: 本发明提供右旋奥拉西坦在制备预防或治疗癫痫药物中的应用。实验结果表明右旋奥拉西坦作为治疗癫痫全身性发作、癫痫部分性发作和癫痫持续状态的作用明显。

WO 2016/184381 A1

右旋奥拉西坦在制药领域中的应用

技术领域

本发明涉及右旋奥拉西坦的医药用途，具体涉及右旋奥拉西坦在制备抗癫痫药物中的应用。

背景技术

右旋奥拉西坦（(R)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺）是奥拉西坦（Oxiracetam CAS 62613-82-5）的右旋体，CN102603607A 公开了其制备方法。与混旋奥拉西坦和左旋奥拉西坦相比，混旋奥拉西坦和左旋奥拉西坦均可以增强记忆，提高学习能力，改善患者的认知功能障碍，而右旋奥拉西坦对认知功能障碍无效。目前尚无右旋奥拉西坦单独作为药物应用的报道。

业内人士都清楚，癫痫是一种常见的以反复突然发作的意识丧失伴抽搐为主要症状的慢性神经系统疾病，其发作通常是直接由大脑内神经元短暂的异常同步化活动所造成的，但其具体的发病机制目前仍不清楚。作为一种常见病，据世界卫生组织统计，全世界约有五千万人患有癫痫。由于癫痫可以任何时间发作，且一般发作前没有任何预兆，因而危害极大；加上癫痫患者还常常伴有抑郁、焦虑症、偏头痛、不育、性欲低、自闭症等并发症，因而治疗癫痫十分困难。

目前，用于抗癫痫的药物主要有苯妥英钠、丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、拉莫三嗪、左乙拉西坦等，临床反应显示这些药物都存在很多副作用，主要表现为智力发育、语言表达、学习记忆等认知功能的减退和颅面部畸形、先天性心脏缺陷、趾端发育不全等胎儿畸形。有报道显示奥拉西坦用于癫痫患者的辅助治疗，用于癫痫后认知和行为障碍的治疗，实质上抗癫痫药物是对中枢神经系统起抑制作用，而混旋奥拉西坦具有增强神经兴奋的传导、促进神经系统活跃，增强记忆、提高学习能力、对健忘有改进作用，奥拉西坦并不具有抗癫痫的功效。因而开发新的抗癫痫药物十分必要。

发明内容

本发明目的在于提供右旋奥拉西坦在制药领域的用途，具体是提供右旋奥拉西坦在制备预防或治疗癫痫药物中的应用。

本发明具体涉及右旋奥拉西坦作为制备预防或治疗癫痫药物中的应用，作为癫痫急性发作药物中的应用。

本发明具体涉及右旋奥拉西坦作为制备预防或治疗癫痫药物中的应用，作为癫痫全身性发作药物中的应用；作为癫痫部分性发作药物中的应用；作为癫痫持续状态药物中的应用。

上述右旋奥拉西坦在制备预防或治疗癫痫药物中的应用，具体来说可以制备成活性成分为右旋奥拉西坦的药物组合物，剂型可以是口服制剂，如片剂，滴丸剂，粉剂，颗粒剂，胶囊剂等；注射剂如注射用粉剂，注射用冻干粉等剂型，以上剂型均可以按照常规方法制得。

上述剂型优选为口服胶囊剂、片剂和注射剂。

上述右旋奥拉西坦组合物的给药剂量（右旋奥拉西坦化合物的含量）每天 400mg 以上（包括 400mg），优选 400~2000mg/天，更优先为 800~1600mg/天。

具体地说涉及，使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫的药物。

一种用于预防或治疗癫痫的药物组合物，其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料。

一种制备用于预防或治疗癫痫的药物组合物的方法，其中包括将右旋奥拉西坦化合物与药学上可接受的辅料一起制得。

涉及，使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫急性发作的药物。

一种用于预防或治疗癫痫急性发作的药物组合物，其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料。

一种制备用于预防或治疗癫痫急性发作的药物组合物的方法，其中包括将右旋奥拉西坦化合物与药学上可接受的辅料一起制得。

涉及，使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫全身性发作的药物。

一种用于预防或治疗癫痫全身性发作的药物组合物，其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料。

一种制备用于预防或治疗癫痫全身性发作的药物组合物的方法，其中包括将右旋奥拉西坦化合物与药学上可接受的辅料一起制得。

涉及，使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫部分性发作的药物。

一种用于预防或治疗癫痫部分性发作的药物组合物，其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料。

一种制备用于预防或治疗癫痫部分性发作的药物组合物的方法，其中包括将右旋奥拉西坦化合物与药学上可接受的辅料一起制得。

涉及，使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫持续状态的药物。

一种用于预防或治疗癫痫持续状态的药物组合物，其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料。

一种制备用于预防或治疗癫痫持续状态的药物组合物的方法，其中包括将右旋奥拉西坦化合物与药学上可接受的辅料一起制得。

治疗癫痫方法，其包括向患者给药右旋奥拉西坦；给药方式优选为口服或注射。

本发明制备预防或治疗癫痫的含右旋奥拉西坦药物中所使用的右旋奥拉西坦原料纯度最好是 99.0%以上（光学纯度），以重量百分数计。

分级标准：抽搐行为评价采用修订的Racine 分级标准

0 级：无任何发作迹象；

I 级：凝视，头面部轻微颤动；

II 级：点头或湿狗样抖动

III 级：前肢局限性惊厥；

IV 级：具有后肢站立的全身强直性惊厥；

V 级：具有站立伴摔倒的全身强直阵挛性发作。

出现 I-III 级发作，为癫痫部分性发作；

出现 IV 级、V 级发作，为癫痫全身性发作；

出现 IV-V 级发作，持续 30min，为 SE（癫痫持续状态）。

为了进一步验证本发明药用效果，发明人进行了以下试验。

（一）右旋奥拉西坦动物体内药代动力学试验及生物利用度研究

1. 试验材料

1.1 试验药品

1.1.1 标准品：

奥拉西坦、右奥拉西坦由重庆东泽医药科技发展有限公司提供，批号为：奥拉西坦：20080917；右奥拉西坦：20100205。

1.1.2 内标：

内标：吡拉西坦，批号 100386-200702（含量 100.0%），购于中国药品生物制品检定所。

3.2 试剂

甲醇（MERK, 色谱纯）、水（MILLI Q）、乙腈（TEDIA, 色谱纯）。

3.3 仪器

SHIMADZU LC-MS 单四级杆质谱仪、Eppendorf 5430 台式高速离心机、XW-80A 旋涡混合器、SE812 型氮吹仪及 SE812J 数控恒温水浴（北京帅恩科技有限责任公司）。

4 血浆中奥拉西坦、右奥拉西坦 LC-MS 测定方法

4.1 色谱条件

流动相：甲醇：水（5：95）

色谱柱：ZORBAX SB-Aq (2.1×100mm 3.5μ)

流速：0.1 mL/min；

柱温：30 °C；

进样量：10μL

4.2 质谱检测参数

质谱离子化方式：电喷雾离子化（ESI）；离子极性 Positive；扫描方式为多重反应监测(MRM)；扫描时间为 100ms。用于定量分析的离子反应分别为 m/z (奥拉西坦) m/z159.0→m/z113.9 和 m/z143.1→m/z126.0(吡拉

西坦)。

4.3 标准溶液的配制

奥拉西坦标准品的配制：减重法精密称取奥拉西坦标准品 100.01mg，用超纯水溶解，在 100.0mL 容量瓶中定容至刻度，配制成 1.0001mg/mL 贮备液，临用时用超纯水稀释到相应的浓度。

右旋奥拉西坦标准品的配制：减重法精密称取右奥拉西坦标准品 100.02mg，用超纯水溶解，在 100.0mL 容量瓶中定容至刻度，配制成 1.0002mg/mL 贮备液，临用时用超纯水稀释到相应的浓度。

内标液：减重法精密称取吡拉西坦 20.02mg，用超纯水溶解后，在 100.0mL 容量瓶中定容至刻度，配制成 200.2ug/mL 贮备液，临用时用超纯水稀释至相应的浓度备用。

4.4 血浆样品的提取

吸取 20 μ L 含药血浆样品于 1.5mLEppendorf 管中，加入 20 μ L 的吡拉西坦（20 μ g/mL）内标液，旋涡器混匀 30 s，再向其加入 500 μ L 的乙腈，旋涡振荡 5 min 后，以 16000 rpm 离心 10 min 后，取上清液过 1ml SPE C18E 小柱，收集滤液置 38 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱中氮气吹干，300 μ L 流动相复溶，进样量 10 μ L。

5 毒代样品的测定结果

5.1 奥拉西坦

5.1.1 标线的制备及结果

取空白犬血浆 20 μ L，加入奥拉西坦标准品配制的工作液，使血浆中奥拉西坦的浓度分别为 0.167、0.33、0.67、1.33、2.67、4.0、6.67、13.33、26.67 μ g/mL，按“血浆样品的提取”项下操作，每种浓度各做 1 份样品。计算奥拉西坦的峰面积(A_s)与内标吡拉西坦的峰面积(A_i)的比值($f=A_s/A_i$)，以浓度(C)对比值(f)作直线回归，权重参数 $1/x$ ，奥拉西坦的回归方程： $y=5.2117X-0.76985$ ($r=0.9970$ ，权重 $1/x$)

表 1 奥拉西坦标线数据表

C(μ g/ml)	A_s	A_i	f
0.167	992136	16622206	0.059687

0.333	1549767	16609126	0.093308
0.667	3017344	10076722	0.299437
1.333	5274759	11128797	0.473974
2.667	9062878	12423386	0.729501
4	12074304	10813359	1.11661
6.667	17499548	11720309	1.493096
13.33	28478007	11472202	2.482349
26.67	59380130	11215251	5.294588

奥拉西坦标准曲线图见图 1.

奥拉西坦样品的测定结果

表 2 1-2 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	1273566	0	0	0
0.25	276464	1315155	0.210214	0.325722	4.885835
0.5	732721	1441293	0.508378	1.879661	28.19492
0.75	963865	1016862	0.947882	4.170226	62.55338
1	1995011	1321985	1.509103	7.09514	106.4271
1.25	1762997	1190761	1.480563	6.946402	104.196
1.5	2614193	1277486	2.046357	9.895151	148.4273
2	2488246	1126617	2.2086	10.74071	161.1106
4	946639	1157519	0.817817	3.492368	52.38552
6	370351	1451722	0.255112	0.559715	8.39572
8	257446	1372566	0.187565	0.207685	3.115275
12	67028	768664	0.087201	-0.31539	-4.7308
24	0	987967	0	0	0

表 3 1-1 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	886512	0	0	0
0.25	268473	1258959	0.21325	0.341545	5.123175
0.5	902927	1326947	0.680454	2.776474	41.64712
0.75	1070002	1390229	0.769659	3.241381	48.62071
1	1732865	1199276	1.444926	6.760671	101.4101
1.25	1465094	1282962	1.141962	5.181714	77.72571
1.5	1378168	804776	1.712486	8.155116	122.3267
2	2314341	1147313	2.017184	9.743106	146.1466
4	883382	1325842	0.66628	2.702601	40.53902
6	252446	1240015	0.203583	0.291164	4.367454
8	135200	1380872	0.097909	-0.25958	-3.89365
12	111511	1209146	0.092223	-0.28921	-4.33818
24	0	644736	0	0	0

表 4 2-6 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	1168679	0	0	0
0.25	88019	1042543	0.084427	-0.32984	-4.94761
0.5	711568	1159296	0.613793	2.429056	36.43584
0.75	509831	343805	1.482907	6.958619	104.3793
1	1765579	1518281	1.16288	5.290733	79.361
1.25	2099611	1382506	1.518699	7.145156	107.1773
1.5	1807432	1213844	1.489015	6.99045	104.8567
2	896293	624506	1.435203	6.709998	100.65
4	677360	1308017	0.517853	1.929042	28.93564
6	106646	505852	0.210825	0.328904	4.933561
8	87006	940861	0.092475	-0.2879	-4.31848
12	44146	1048738	0.042094	-0.55047	-8.257
24	0	644736	0	0	0

表 5 2-5 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	1341040	0	0	0
0.25	266991	1093498	0.244162	0.502651	7.539761
0.5	664555	969705	0.685317	2.801815	42.02722
0.75	839446	1203805	0.697327	2.86441	42.96615
1	576413	639882	0.900811	3.924909	58.87363
1.25	1346311	1315636	1.023316	4.563365	68.45047
1.5	1685657	1215516	1.386783	6.457647	96.86471
2	1344007	479583	2.802449	13.83567	207.5351
4	543839	783969	0.6937	2.845504	42.68256
6	315813	1279837	0.24676	0.516191	7.742862
8	112798	1303094	0.086562	-0.31872	-4.78075
12	130427	1187193	0.109862	-0.19728	-2.95926
24	0	1156095	0	0	0

表 6 3-3 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	1423765	0	0	0
0.25	65535	691180	0.094816	-0.2757	-4.13545
0.5	874164	1282444	0.681639	2.782649	41.73973
0.75	1510853	1217024	1.241432	5.700123	85.50185
1	1834880	946744	1.938095	9.330921	139.9638
1.25	5184125	1291411	4.014311	20.15153	302.273
1.5	2450710	939550	2.608387	12.82428	192.3642
2	1717067	901121	1.905479	9.160934	137.414
4	544114	1304058	0.417247	1.404715	21.07073

6	746143	1412032	0.528418	1.984106	29.76158
8	186413	1349073	0.138179	-0.0497	-0.74557
12	91699	1373710	0.066753	-0.42195	-6.32932
24	0	1432647	0	0	0

表 7 3-4 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C(μg/ml)	犬血中浓度 C _犬 (μg/ml)
0	0	271384	0	0	0
0.25	73940	347373	0.212855	0.339485	5.092278
0.5	316630	459251	0.689449	2.82335	42.35025
0.75	717070	637701	1.124461	5.090504	76.35756
1	3905447	1012257	3.858158	19.33771	290.0656
1.25	1355434	688449	1.968823	9.491063	142.3659
1.5	877979	346678	2.532549	12.42904	186.4355
2	1747729	570226	3.064976	15.20389	228.0583
4	145610	255476	0.569956	2.200588	33.00882
6	121522	478627	0.253897	0.553385	8.300782
8	84930	599118	0.141758	-0.03105	-0.46572
12	104072	768305	0.135457	-0.06389	-0.95836
24	269524	634460	0.424808	1.444124	21.66187

5.2 (R) -奥拉西坦

5.2.1 标线的制备及结果

取空白犬血浆 20μL， 加入右奥拉西坦标准品配制的工作液，使血浆中右奥拉西坦的浓度分别为 0.067、0.167、0.33、0.67、1.33、2.67、4.0、6.67、13.33μg/mL，按“血浆样品的提取”项下操作,每种浓度各做 1 份样品。计算右奥拉西坦的峰面积(As)与内标吡拉西坦的峰面积 (Ai) 的比值 (f=As/Ai) ,以浓度 (C) 对比值(f) 作直线回归，权重参数 1/x，右奥拉西坦的回归方程： $y = 1.6811X - 0.031244$ (r=0.9949, 权重 1/x)

表 8 右奥拉西坦标线数据表

C(μg/ml)	As	Ai	f
0.067	812704	16331255	0.049764
0.167	1824692	17170981	0.106266
0.33	3048924	17352720	0.175703
0.67	3001823	11162172	0.268928
1.33	5321083	7730720	0.688304
2.67	8933205	6252168	1.428817
4.0	12411781	4181600	2.968189
6.67	17957473	4249716	4.22557

13.33 29669086 3881626 7.643468

右旋奥拉西坦标准曲线图见图 2。

5.2.2 右奥拉西坦样品的测定结果

表 9 1-5 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 C_A ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	551666	0	0	0
0.25	480732	1255106	0.383021	0.612653	9.18979
0.5	1166819	952801	1.22462	2.027464	30.41197
0.75	2460020	1277065	1.926308	3.207072	48.10608
1	2590580	1272425	2.035939	3.391373	50.8706
1.25	1853588	485827	3.815325	6.382699	95.74049
1.5	3877552	883340	4.389648	7.348194	110.2229
2	1009044	297782	3.388533	5.665218	84.97827
4	866497	1160418	0.746711	1.224052	18.36078
6	274483	853889	0.32145	0.509146	7.637195
8	107211	651065	0.16467	0.245583	3.683746
12	72049	873862	0.082449	0.107361	1.610414
24	0	1161598	0	0	0

表 10 1-6 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 C_A ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	672215	0	0	0
0.25	60261	488100	0.12346	0.176305	2.644578
0.5	359624	956443	0.376001	0.600852	9.012782
0.75	844158	1176092	0.717765	1.175391	17.63087
1	1618357	1132934	1.428465	2.370149	35.55224
1.25	1855341	1265601	1.465976	2.433209	36.49813
1.5	2010997	1322332	1.520796	2.525366	37.88049
2	3237253	1200625	2.696307	4.501517	67.52275
4	835318	901936	0.926139	1.525688	22.88532
6	170377	295516	0.576541	0.937979	14.06968
8	131752	638978	0.206192	0.315385	4.730775
12	86278	913399	0.094458	0.12755	1.913244
24	0	1045161	0	0	0

表 11 2-3 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 C_A ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	751840	0	0	0
0.25	702738	1144185	0.614182	1.001258	15.01886
0.5	2005286	981191	2.043726	3.404465	51.06697
0.75	2432070	813496	2.989652	4.99466	74.9199

1	3448056	1222672	2.820099	4.709624	70.64436
1.25	3208841	1124874	2.852623	4.7643	71.4645
1.5	3021390	992719	3.04355	5.085268	76.27902
2	3072138	1172934	2.619191	4.371878	65.57817
4	750345	1001486	0.749232	1.228289	18.42434
6	236168	469767	0.502734	0.813903	12.20854
8	116823	309924	0.376941	0.602431	9.036468
12	92460	871874	0.106047	0.147032	2.205485
24	0	465528	0	0	0

表 12 2-4 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}(\mu\text{g/ml})$
0	0	1221788	0	0	0
0.25	114587	1174751	0.097542	0.132733	1.990996
0.5	309169	961759	0.321462	0.509166	7.637487
0.75	769661	750649	1.025327	1.692434	25.38651
1	646555	335063	1.929652	3.212694	48.19041
1.25	1517117	774517	1.958791	3.26168	48.9252
1.5	1556348	523101	2.975234	4.970422	74.55633
2	1796540	589667	3.046703	5.090568	76.35852
4	605421	743917	0.813829	1.336883	20.05325
6	219353	1081137	0.202891	0.309836	4.647542
8	130321	1179320	0.110505	0.154526	2.317895
12	68710	897659	0.076544	0.097433	1.4615
24	0	1202856	0	0	0

表 13 3-1 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 $C_{\text{犬}}(\mu\text{g/ml})$
0	0	58780	0	0	0
0.25	278520	782480	0.355945	0.567135	8.507032
0.5	257902	194291	1.327401	2.200249	33.00374
0.75	668626	333408	2.005429	3.340082	50.10123
1	2113431	965118	2.189816	3.650056	54.75084
1.25	2462010	1055741	2.332021	3.889116	58.33674
1.5	2457765	993482	2.47389	4.127612	61.91418
2	1235252	428685	2.881491	4.812831	72.19246
4	1231620	1949894	0.631634	1.030596	15.45895
6	259097	616016	0.420601	0.675828	10.13743
8	233363	1082583	0.215561	0.331136	4.967042
12	103250	644955	0.160089	0.237881	3.568216
24	0	1202856	0	0	0

表 14 3-2 号犬血测定数据表

时间 (h)	As	Ai	f	C($\mu\text{g/ml}$)	犬血中浓度 C_s ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	508668	0	0	0
0.25	1172419	478962	2.447833	4.083808	61.25712
0.5	746835	250642	2.979688	4.97791	74.66865
0.75	2335279	1024693	2.279004	3.799989	56.99983
1	1264281	283050	4.466635	7.477616	112.1642
1.25	975731	349361	2.792902	4.663903	69.95855
1.5	1414091	604412	2.339614	3.901882	58.52823
2	874924	572365	1.528612	2.538506	38.07758
4	616581	1189738	0.518249	0.839985	12.59978
6	226864	1172950	0.193413	0.293903	4.408544
8	129261	1214800	0.106405	0.147634	2.214506
12	81538	1141148	0.071453	0.088875	1.333125
24	0	588337	0	0	0

奥拉西坦与右奥拉西坦在犬体内的主要药代动力学参数如下: T_{\max} 分别为 (1.583 \pm 0.465)、(1.667 \pm 0.408) h; C_{\max} 分别为 (202.383 \pm 79.525)、(85.790 \pm 19.953) mg/ml; $T_{1/2}$ 分别为 (0.922 \pm 0.131)、(2.039 \pm 0.929) h; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (445.340 \pm 86.609)、(242.262 \pm 31.343) mg \cdot h/ml。以奥拉西坦为参比, 右奥拉西坦相对生物利用度为 (112.2 \pm 11.6) %。经非参数检验结果无显著性差异 ($P > 0.05$)。

(二) 毒理试验

在 GLP 实验条件下比较右旋奥拉西坦和奥拉西坦的小鼠毒性, 设定剂量为 5g/kg, 每组 10 只动物, 体重 18.3 \pm 1.5 克, 雌雄各半, 用 0.5%CMC 液制得后口服灌服。结果显示: 两组动物活动正常, 无明显毒性呈现, 连续观察 14 天无一动物发生死亡两组间无明显的毒性差异。

奥拉西坦为市售药物, 其药代动力学、毒理等均为公知常识。

(三) 右旋奥拉西坦抗癫痫实验研究

采用氯化锂—匹罗卡品造大鼠癫痫模型, 以左乙拉西坦为阳性对照, 选用氯化锂—匹罗卡品大鼠癫痫模型的急性发作期作为观察时间, 采用预防给药的方式。

1 实验材料与系统

1.1 实验材料

供试品:

右奥拉西坦，原料，乳白色粉末，批号 20100205，溶于水。

左奥拉西坦，白色粉末，批号 091202，溶于水。

以上均由重庆东泽医药科技发展有限公司提供。

阳性对照品：

左乙拉西坦片，用于成人及 4 岁以上儿童癫痫患者部分性发作的加用治疗。性状为蓝色椭圆形薄膜包衣片，规格 0.25g/片，生产企业 UCB Pharma S.A，成人初始剂量为 500mg/次，每日两次，即 1000mg/60kg，16.7mg/kg，按体表面积折算为大鼠剂量为 100mg/kg。

左奥和右奥临用前用纯净水制得，左乙拉西坦片临用前用 0.5%CMC 制得成所需浓度悬液。溶媒对照品采用 0.5%CMC，批号 2014010801，成都市科龙化工试剂厂。

试剂：

硝酸毛果云香碱（匹罗卡品）滴眼液，规格 5ml:25mg，批号：14101901，山东博士伦福瑞达制药有限公司。临用前用 NS 稀释为 3mg/ml 浓度。

无水氯化锂，白色颗粒，分子量 42.39，成都科龙化工试剂厂。用 NS 配成 12.7mg/ml 备用。

1.2 实验系统

实验动物

品种/品系：SD 大鼠

等级：SPF 级

供应单位：成都达硕生物科技有限公司

生产许可证号：SCXK(川) 2008-24

购入动物性别及数量：50 只，雌雄各半；

购入时体重范围：120~150g

动物的饲养管理

动物饲养管理的环境条件

饲养房间：屏障系统动物实验室

环境等级：屏障系统

温度：20~25℃

相对湿度：40~70%；

换气次数：10-15 次/小时

照明时间：每日 12h/12h 交替照明。

动物笼具：PC 聚碳酸酯鼠盒（L × W × H: 460 mm × 315 mm × 210 mm），由苏州市苏杭动物设备厂生产。

垫料：垫料为玉米芯，由苏州双狮实验动物饲料科技有限公司提供，经高温高压蒸汽灭菌消毒后用于动物使用。

笼具更新频率：每周更换 2-3 次。

清扫与消毒：每日试验操作和饲喂工作结束后清扫，然后由动物管理室进行消毒。消毒液交替选用 84 消毒液、来苏尔和新洁尔灭，每周一次轮流交换消毒液的种类。

检疫

检疫期设为 7 天，期间每日对动物外观、一般状态进行观察记录，若动物出现异常，可能对试验有影响，则应剔除，在试验时不得使用。

饲料

鼠全价颗粒饲料，由四川省医科院实验动物研究所生产，符合 GB14924.3-2001 标准，经 Co60 照射灭菌后使用。

给料方法：自由摄取。

饮用水

高压蒸汽灭菌自来水，由动物饮水瓶自由摄取。

2 试验方法

2.1 动物识别和编号

检疫期采用尾部标记法，即在鼠尾用记号笔划线表示动物号。给药前按体重分层随机化分组法分组，用苦味酸染色法进行标记。

2.2 剂量设置

动物随机分为 4 组，10 只/组。选择左乙拉西坦作为阳性对照，选用临床剂量的 1.5 倍，即 150mg/kg。奥拉西坦的临床剂量为 800mg/次，一日两次，即 1600mg/60kg，26.7mg/kg，按体表面积折算为大鼠剂量 160mg/kg。右奥和左奥则分别选其一半剂量，即 80mg/kg，1.5 倍即 120mg/kg。给药量为 1ml/100g，

连续灌胃给药 7 天后造模观察。由于左乙拉西坦给药 1.3h (80min) 后, 血药浓度达峰, 故我们每组均选择末次给药后 80 分钟开始造模,

具体剂量设置如下:

组别	动物号	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/ml)	临床剂 量倍数
模型对照组	1F01~1F05、1M01~1M05	-	0.5%CMC	-
左乙拉西坦对照组	2F01~2F05、2M01~2M05	150	15	1.5
左奥组	3F01~3F05、3M01~3M05	120	12	1.5
右奥组	4F01~4F05、4M01~4M05	120	12	1.5

2.3 试验方法

造模方法: 经过多次预试, 选择如下方法造模: 动物 ip. 氯化锂 3mmol/kg (1.5ml/L) 127mg/kg (12.7mg/ml, 1ml/100g 体重), 24h 后, 37.5mg/kg 匹罗卡品分三次 ip. 注射, 每次 12.5mg/kg (2.5mg/ml, 0.5ml/100g 体重), 间隔 10 分钟。

由于每次观察动物数量有限, 试验分为四批进行。

2.4 观察指标

记录造模后 3h 内癫痫发作情况, 发作级别、各级别的潜伏期、发作持续时间、发作次数, 死亡率, 与模型对照组比较。

3 试验结果

所有大鼠均于第一次注射匹鲁卡品后 5 ~ 10 min 出现胆碱能周围神经刺激症状。即竖毛、流涎、血泪症, 并出现不同程度的以下表现, 包括: 少动、盯视、嘴部自动症、点头、眨眼、湿狗样晃动。

3.1 死亡率和出现 SE 的动物数

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	SE 动物数 (只)	SE 出现率 (%)
模型对照组	10	-	4	40	6	60
左乙拉西坦对照组	10	150	5	50	7	70
左奥组	10	120	3	30	4	40
右奥组	10	120	1	10	2	20

右旋奥拉西坦对氯化锂—匹罗卡品造大鼠癫痫模型中死亡率和 SE 出现率的影响见图 3。

以上试验结果显示，造模后各组动物均出现不同程度的碱能周围神经刺激症状和不同级别的抽搐状况，在造模后 1-7 天内有一定的死亡率。模型对照组的死亡率为 40%，左乙组为 50%，左奥组为 30%，右奥组为 10%。各组出现癫痫持续状态的百分率分别为 60%、70%、40%、20%，右奥组动物出现 SE 的百分比较对照组明显下降。从以上实验数据看出，与模型对照组比较，右奥组动物的死亡率和 SE 出现率都明显降低，说明右奥拉西坦可以降低匹罗卡品癫痫模型大鼠出现癫痫持续状态的百分率，降低死亡率，对癫痫大鼠具有保护作用。

3.2 不同级别的动物数

组别	动物数	剂量 (mg/kg)	出现数 (百分率)				
			I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
模型对照组	10	-	10	10	9	8	6
左乙拉西坦对照组	10	150	10	9	8	7	7
左奥组	10	120	10	10	5	4	4
右奥组	10	120	10	10	5	2*	2

注：*表示与模型对照组经 χ^2 检验， $P < 0.05$

右旋奥拉西坦对氯化锂—匹罗卡品造大鼠癫痫模型中不同癫痫级别症状出现率的影响见图 4。

以上试验中，各组动物基本全部出现 I 级和 II 级症状，左奥和右奥组动物有一半未出现 III 级及以上症状，右奥组出现 IV 级的动物数为 20%，较模型对照组有显著性差异 ($P < 0.05$)。说明右奥拉西坦可以明显降低模型大鼠出现 IV 级症状的数量，抑制癫痫发作。

3.3 不同级别的潜伏期

组别	动物数	剂量 (mg/kg)	潜伏期 (min)				
			I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
模型对照组	10	-	14.3 ± 5.3	22.5 ± 5.3	35.9 ± 7.0	39.6 ± 9.5	73.5 ± 24.2
左乙拉西坦 对照组	10	150	17.6 ± 4.1	22.6 ± 5.8	34.6 ± 9.4	33.6 ± 8.3	74.3 ± 24.3

左奥组	10	120	16.9±5.4	26.7±6.5	35.4±5.8	37.8±7.4	64.5±23.2
右奥组	10	120	19.6±4.4	34.7±15.2	40.2±12.1	35.0±2.8	38.0±2.8

实验数据显示，右奥组动物出现 I 级、II 级和 III 级症状的潜伏期较模型对照组是呈现延长的趋势。说明右奥拉西坦可以延长模型动物出现癫痫部分发作时的时间，对癫痫大鼠具有保护作用。

3.4 不同级别的发作次数或持续时间

组别	动物数	剂量 (mg/kg)	发作次数 (次)			持续时间 (min)	
			I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
模型对照组	10	-	2.0±1.6	6.9±5.3	4.7±2.2	16.5±15.2	72.0±14.4:(*)
左乙拉西坦对照组	10	150	1.8±0.8	4.4±3.7	3.6±2.3	23.3±6.6	63.3±19.0
左奥组	10	120	2.2±1.0	5.2±3.1	5.6±4.2	27.5±12.1	79.8±29.5
右奥组	10	120	2.3±1.2	6.8±3.7	6.4±3.6	10.0±1.4	26.5±0.7*

注：*表示与模型对照组经方差分析， $P < 0.05$

右奥组动物出现 V 级发作的持续时间较对照组明显下降 ($P < 0.05$)。

说明右奥拉西坦可以减少模型动物出现 V 级发作的时间，对癫痫大鼠具有保护作用。

采用戊四氮 (PTZ) 点燃大鼠癫痫模型，以丙戊酸钠为阳性对照，观察右奥拉西坦是否有抗癫痫的作用。

1. 供试品、对照品和试剂

供试品：

右奥拉西坦，原料，白色粉末，批号 20150603，含量：99.92%，溶于水。由成都百途医药科技有限公司提供。

阳性对照品：

丙戊酸钠，批号 140440，规格 0.5g/片，赛诺菲杭州制药有限公司。口服胃肠吸收迅速而完全，约 1~4 小时血药浓度达峰值，生物利用度近 100%。人用每日最大剂量 30mg/kg，按体表面积折算为大鼠剂量为 185mg/kg，取其 3 倍约

500mg/kg 作为给药剂量。

右奥临用前用纯净水配制，丙戊酸钠片临用前用 0.5%CMC 配制成所需浓度悬液。溶媒对照品采用 0.5%CMC，批号 2014010801，成都市科龙化工试剂厂。

试剂：

戊四氮（PTZ），Sigma，MKBT2860V，白色粉末，临用时用 NS 配成 7mg/ml 浓度备用。

2. 实验系统

2.1 实验动物

品种/品系：SD 大鼠

等级：SPF 级

供应单位：成都达硕生物科技有限公司

生产许可证号：SCXK(川) 2008-24

购入动物性别及数量：40 只，雄性；

购入时体重范围：120~150g

2.2 动物的饲养管理

2.2.1 动物饲养管理的环境条件

饲养房间：屏障系统动物实验室

环境等级：屏障系统

温度：20~25℃

相对湿度：40~70%；

换气次数：10-15 次/小时

照明时间：每日 12h/12h 交替照明。

动物笼具：PC 聚碳酸酯鼠盒（L × W × H：460 mm × 315 mm × 210 mm），由苏州市苏杭动物设备厂生产。

垫料：垫料为玉米芯，由苏州双狮实验动物饲料科技有限公司提供，经高温高压蒸汽灭菌消毒后用于动物使用。

笼具更新频率：每周更换 2-3 次。

清扫与消毒：每日试验操作和饲喂工作结束后清扫，然后由动物管理室进行消毒。消毒液交替选用 84 消毒液、来苏尔和新洁尔灭，每周一次轮流交换消

毒液的种类。

2.2.2 检疫

检疫期设为 7 天，期间每日对动物外观、一般状态进行观察记录，若动物出现异常，可能对试验有影响，则应剔除，在试验时不得使用。

2.2.3 饲料

鼠全价颗粒饲料，由四川省医科院实验动物研究所生产，符合 GB14924.3-2001 标准，经 Co60 照射灭菌后使用。

给料方法：自由摄取。

2.2.4 饮用水

高压蒸汽灭菌自来水，由动物饮水瓶自由摄取。

3 试验方法

3.1 动物识别和编号

检疫期采用尾部标记法，即在鼠尾用记号笔划线表示动物号。分组后用苦味酸染色法进行标记。

3.2 造模方法

大鼠腹腔注射 PTZ，剂量为亚惊厥剂量 35mg/kg (7mg/ml, 0.5ml/100g 体重)，每周 3 次。每次 ip 前称重，观察动物 ip. 后 1-2h 内的行为学变化，根据修订的 Racine 评分进行行为学计分。连续出现 3 次 4 级及以上的癫痫发作表示点燃成功。

根据前期预试，一般在注射 PTZ 第 10 次开始连续出现 3 次 4 级症状，造模成功。

3.3 剂量设置

选择点燃成功的动物进行分组，动物按体重随机分为 4 组，8-10 只/组。选择丙戊酸钠作为阳性对照，选用临床剂量的约 3 倍，即 500mg/kg。根据前期试验结果，选择 120mg/kg 为右奥拉西坦的低剂量，取其 3 倍 360mg/kg 作为高剂量。给药量为 1ml/100g，连续灌胃给药 10 天。具体剂量设置如下：

表 1 剂量设置

组别	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/ml)	临床剂量倍数
----	------------	------------	--------

模型对照组	-	0.5%CMC	-
丙戊酸钠对照组	500	50	3
右奥低剂量组	120	12	-
右奥高剂量组	360	36	-

3.4 试验方法

每组动物每天给药后1小时（按丙戊酸钠的达峰时间计）ip. PTZ 35mg/kg, 然后观察2h内的行为学变化，根据修订的Racine评分进行行为学计分，连续给药10天。分级标准同上。

3.5 观察指标

记录每天 ip. PTZ 后 2h 内癫痫发作情况，记录发作级别、潜伏期、死亡率，与模型对照组比较。

4 试验结果

4.1 模型筛选

41 只动物造模期间共有 3 只动物死亡，筛选出 27 只点燃成功的动物，按照癫痫发作级数分组，每组 7 只动物左右。

4.2 死亡率

给药期间，模型组有 2 只动物死亡，死亡率为 25%，右奥低剂量组死亡一只动物，高剂量组和阳性对照组没有动物死亡。经卡方检验，未见统计学差异。

表 2 对死亡率的影响

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	死亡数 (只)	死亡率 (%)
模型对照组	8	-	2	25
丙戊酸钠对照组	6	500	0	0
右奥低剂量组	7	120	1	14.3
右奥高剂量组	6	360	0	0

4.3 4 级以上症状的发生率

表 3-1 4 级以上症状动物的发生率 (%)

组别	剂量 (mg/kg)	D1	D2	D3	D4	D5
模型对照组	-	7/8 (87.5)	6/7(85.7)	5/7 (71.4)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)
丙戊酸钠对照组	500	4/6 (66.7)	3/6(50.0)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)
右奥低剂量组	120	4/7 (57.1)	4/6(66.7)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)
右奥高剂量组	360	4/6 (66.7)	3/6(50.0)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)

表 3-2 4 级以上症状动物的发生率 (%)

组别	剂量 (mg/kg)	D6	D7	D8	D9	D10
模型对照组	-	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	4/6 (66.7)	4/6 (66.7)
丙戊酸钠对照组	500	2/6 (33.3)	1/6* (16.7)	0/6** (0)	1/6 (16.7)	0/6* (0)
右奥低剂量组	120	2/6 (33.3)	1/6* (16.7)	1/6*(16.7)	0/6* (0)	0/6* (0)
右奥高剂量组	360	1/6 (16.7)	0/6** (0)	0/6** (0)	0/6* (0)	0/6* (0)

注：与模型对照组比较，经卡方检验，*表示 $P<0.05$ ；**表示 $P<0.01$ 。

结果见表 3-1、3-2 和图 5。结果显示，给药期间模型组动物四级以上症状出现的频率一直维持在较高水平（80%），与模型组比较，三个给药组在给药初期未见明显差异，从 D7（D 指的是天数，D7 为第七天）起，发生率明显降低，一直持续至给药末，具有统计学差异。右奥高剂量组动物从 D7 开始仅出现 2-3 级发作，未见 4、5 级症状发生。从发生率的曲线图也可看出，三个给药组的 4、5 级症状发生率明显低于模型对照组，以右奥高剂量组的效果最佳。

4.4 潜伏期

结果见表 4-1、4-2，在给药初期，各给药组与模型组比较，其发作潜伏期没有明显差异。从 D4 开始，阳性组动物和右奥高剂量组动物的发作潜伏期明显延长（ $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ），一直持续至给药末期。右奥低剂量组从 D6 开始，发作潜伏期较模型对照组明显延长（ $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ），一直持续至给药末期。

表 4-1 发作潜伏期数据 (m, $\bar{X} \pm SD$)

组别	剂量 (mg/kg)	D1	D2	D3	D4	D5
模型对照组	-	3.88±1.25	4.25±0.71	4.25±1.04	4.00±0.76	4.38±0.92
丙戊酸钠对照 组	500	4.00±1.41	5.67±2.25	5.67±1.37	6.33±1.63*	6.83±1.47**
右奥低剂量组	120	3.57±1.51	4.57±1.72	5.00±1.15	4.86±1.07	5.43±0.98
右奥高剂量组	360	3.83±1.17	5.00±0.89	6.17±1.17	6.50±1.05*	7.17±0.75*

表 4-2 发作潜伏期数据 (m, X±SD)

组别	剂量 (mg/kg)	D6	D7	D8	D9	D10
模型对照组	-	4.75±1.04	4.63±0.92	4.88±0.83	4.38±0.74	4.75±0.71
丙戊酸钠对照 组	500	7.33±1.03 **	7.50±1.05 **	7.83±0.75 **	7.67±0.82* *	8.33±0.82**
右奥低剂量组	120	6.29±1.11 *	6.86±1.07 **	7.14±1.07 **	7.71±0.76* *	8.43±0.98**
右奥高剂量组	360	7.83±0.75 **	8.33±1.03 **	8.83±0.98 **	8.83±0.75* *	9.83±0.75**

注：与模型对照组比较，单因素方差分析，*表示 P<0.05；**表示 P<0.01。

试验结果显示，造模后各组动物均出现不同程度的碱能周围神经刺激症状和不同级别的发作状况，造模期间有一定的死亡率（3/41）。给药期间也有动物死亡，其中模型对照组的死亡率为 25%，阳性对照组为 0，右奥低剂量组为 14.3%，右奥高剂量组为 0，右奥高剂量和阳性对照丙戊酸钠组的死亡率为 0，就绝对值来看，对癫痫发作动物具有保护作用。

就 4 级以上症状的发生率和发作潜伏期的结果来看，右奥和阳性药对本癫痫模型均有明显的保护作用，表现在给药中后期 4 级以上症状发生率明显降低、发作潜伏期明显延长，其中以右奥高剂量的作用最为明显。

从本试验结果显示，右奥对该癫痫模型具有疗效，表现在死亡率、4 级以上症状出现率都较模型对照组低，且发作潜伏期较模型对照也明显延长。

本发明有益效果是：

发明人意外发现右旋奥拉西坦具有抗癫痫活性，其对癫痫急性发作作用明显，尤其是癫痫急性大发作有明显的抑制作用；右旋奥拉西坦对癫痫全身性发作、癫痫部分性发作以及癫痫持续状态均有较好的抑制作用，而且右旋奥拉西坦生物利用度高，毒性低，适合进一步开发成为抗癫痫药物。本发明使用了纯度大于99.0%的右旋奥拉西坦原料，有效排除了药物中其他成分的干扰，而右旋奥拉西坦为单一活性成分，使得药品的质量更加容易控制，同时疗效更加明确。本发明提供的右旋奥拉西坦组合物患者适应性强，而且制备方法简单，利于工业化。

附图说明

图1 奥拉西坦标准曲线图

图2 右奥拉西坦标准曲线图

图3 右旋奥拉西坦对氯化锂—匹罗卡品造大鼠癫痫模型中死亡率和SE出现率的影响

图4 右旋奥拉西坦对氯化锂—匹罗卡品造大鼠癫痫模型中不同癫痫级别症状出现率的影响

图5 右旋奥拉西坦对戊四氮（PTZ）点燃大鼠癫痫模型4级以上症状发生率曲线图

具体实施方式

下面将描述本发明的几个实施例，但本发明的内容并不局限于此。

实施例1

处方组成为：

(a) 右旋奥拉西坦（纯度为99.5%）	200mg/粒
(b) 乳糖	80mg/粒
(c) 微晶纤维素	70mg/粒

以制成1000粒右旋奥拉西坦胶囊剂为例，具体制备方法是：先将原辅料过80目筛，称取处方量的右旋奥拉西坦、乳糖、微晶纤维素混合均匀，直接充填胶囊。

实施例2

处方组成为：

(a) 右旋奥拉西坦 (纯度为 99.6%)	200mg/片
(b) 淀粉	34mg/片
(c) 微晶纤维素	60mg/片
(d) 滑石粉	6mg/片
(e) 2%羟丙基甲基纤维素 (K4M 型号)	适量

以制成 1000 片右旋奥拉西坦片剂为例, 具体制备方法是: 先将原辅料过 80 目筛, 称取处方量的右旋奥拉西坦、淀粉、微晶纤维素混合均匀, 加 2%HPMC 水溶液制软材, 制粒, 烘干, 整粒, 向颗粒中加入处方量的滑石粉, 混合均匀, 压片。

实施例 3

处方组成为:

(a) 右旋奥拉西坦 (纯度为 99.0%)	200mg/粒
(b) 乳糖	80.8mg/粒
(c) 羧甲基淀粉钠	72mg/粒
(d) 滑石粉	7.2mg/粒
(e) 10%聚乙烯吡咯烷酮	适量

以制成 1000 粒右旋奥拉西坦胶囊剂为例, 具体制备方法是: 先将原辅料过 80 目筛, 称取处方量的右奥拉西坦、乳糖、羧甲基淀粉钠混合均匀, 加 10%PVP 乙醇溶液制软材, 制粒, 烘干, 整粒, 向颗粒中加入处方量的滑石粉, 混合均匀, 充填胶囊。

实施例 4

以制成右旋奥拉西坦注射液为例, 具体制备方法是: 称量右旋奥拉西坦 (纯度为 99.3%) 50g, 葡萄糖 150g, 500ml 注射用水溶解于稀配罐中, 温度控制在 50~60℃, 搅拌直至完全溶解, 将溶解液冷却到 25℃, 向上述配好的溶解液中加入活性炭脱色, 再将其中的活性炭过滤除去, 加入磷酸盐缓冲液将该溶解液的 pH 值调节为 4.0, 再加入注射用水至 5000ml, 灌封, 在 105℃灭菌 30 分钟, 得到右旋奥拉西坦注射液。

权 利 要 求 书

1、使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫的药物。

2、使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫急性发作的药物。

3、使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫全身性发作的药物。

4、使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫部分性发作的药物。

5、使用右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物制备用于预防或治疗癫痫持续状态的药物。

6、如权利要求 1-5 任一项所述的药物，其特征在于：所述右旋奥拉西坦化合物或含右旋奥拉西坦化合物的药物组合物，其给药剂量为不小于 400mg/天。

7、如权利要求 1-5 任一项所述药物，其特征在于：所述右旋奥拉西坦化合物原料的光学纯度在 99.0%以上，以重量百分数计。

8、如权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物，其特征在于：其中含有右旋奥拉西坦化合物，以及药学上可接受的辅料；所述含有右旋奥拉西坦化合物原料的光学纯度在 99.0%以上，以重量百分数计。

奥拉西坦标准曲线

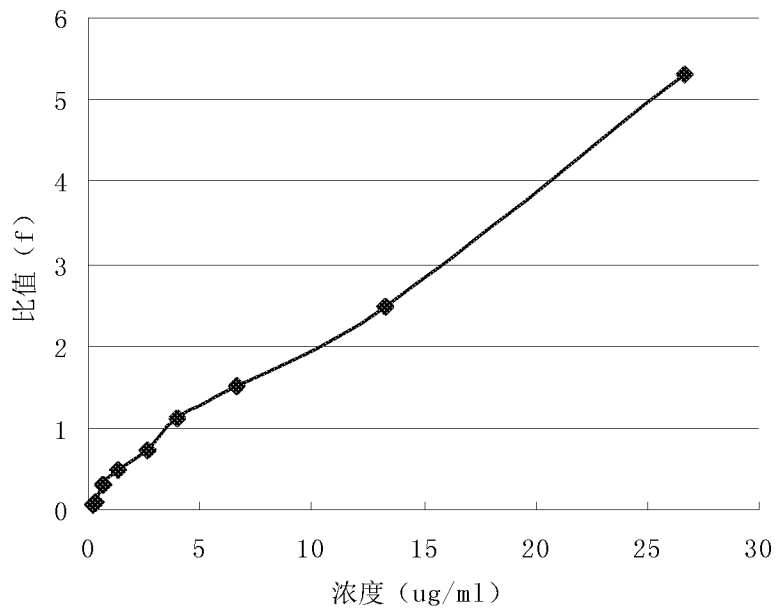


图 1

右奥拉西坦标线

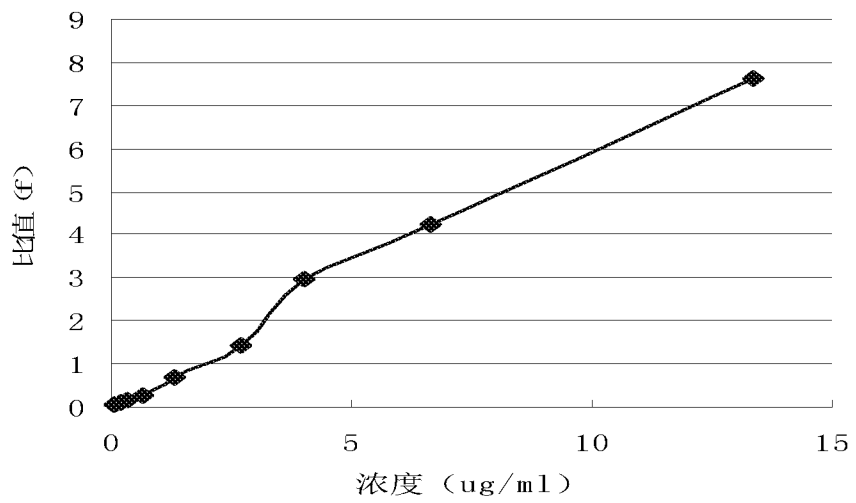


图 2

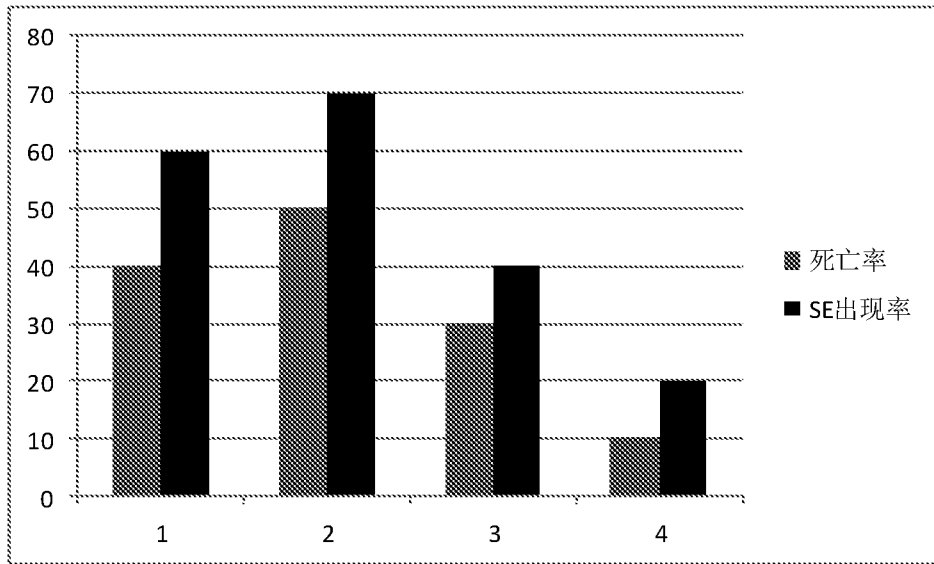


图 3

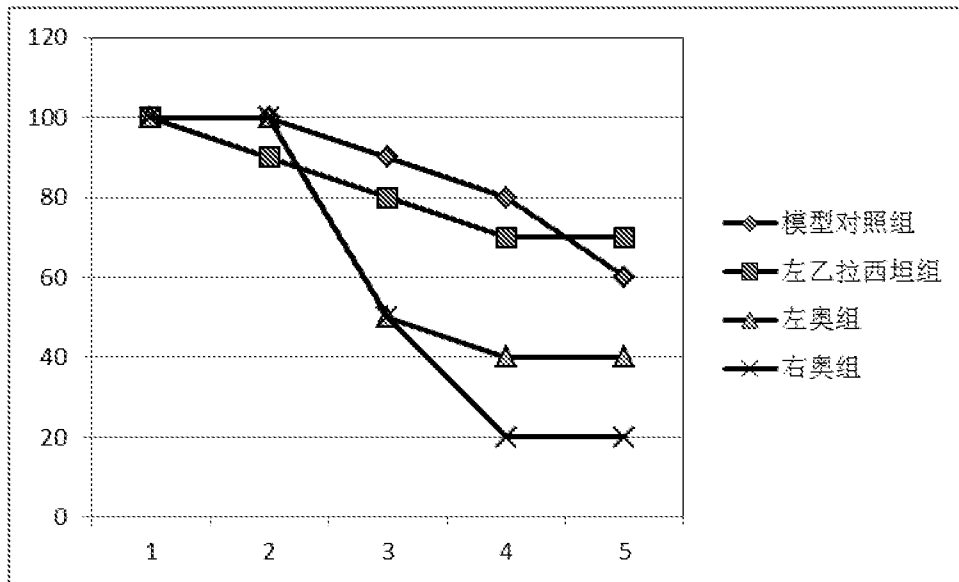


图 4

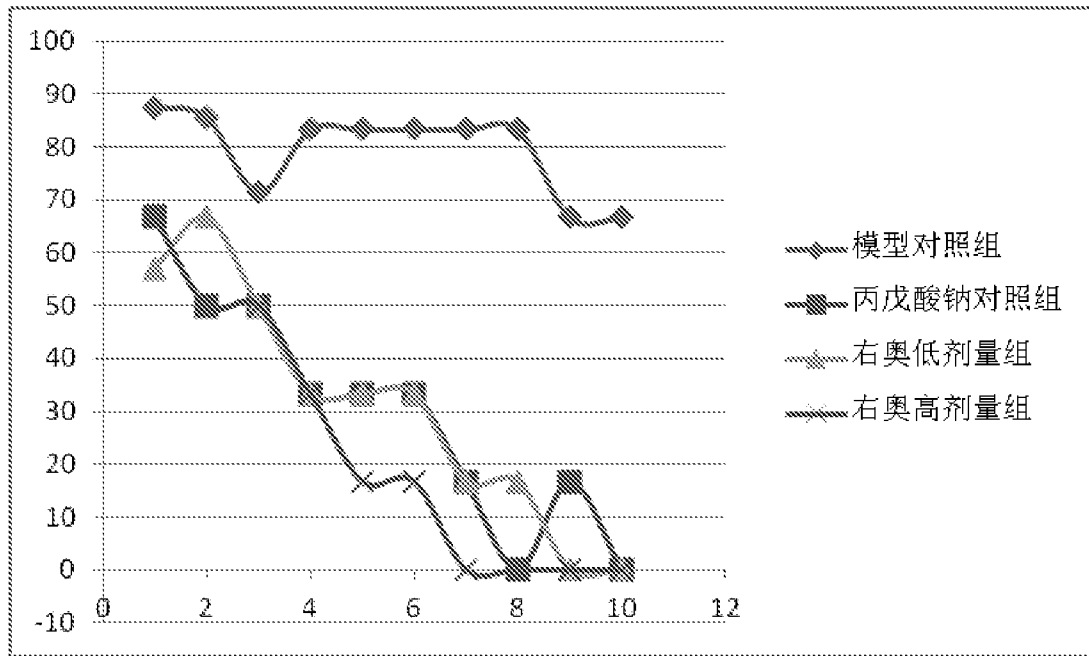


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/082396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/365 (2006.01) i; A61P 25/18 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CPRS(CN), CNKI, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, CA, EMBASE: oxiracetam, dextrorotation oxiracetam, epilepsy, epilepsy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102600130 A (FOGANGREN BIO-PHARM LIMITED), 25 July 2012 (25.07.2012), claims 1-9	1-8
A	CN 101766596 A (BEIJING RUNDEKANG MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 07 July 2010 (07.07.2010), the whole document	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

11 August 2016 (11.08.2016)

Date of mailing of the international search report

19 August 2016 (19.08.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
 State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
 Haidian District, Beijing 100088, China
 Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

FAN, Chanjuan

Telephone No.: (86-10) **62411209**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/082396

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102600130 A	25 July 2012	None	
CN 101766596 A	07 July 2010	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/365(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>												
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CPRS (CN), 中国期刊网(CNKI), 中国药物专利数据库, 中国药学文摘, CA, EMBASE: 奥拉西坦, 右旋奥拉西坦, 癫痫, oxiracetam, dextrorotation oxiracetam, epilepsy, epilepsy</p>												
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1-9</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101766596 A (北京润德康医药技术有限公司) 2010年 7月 7日 (2010 - 07 - 07) 全文</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1-9	1-8	A	CN 101766596 A (北京润德康医药技术有限公司) 2010年 7月 7日 (2010 - 07 - 07) 全文	1-8	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求										
X	CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1-9	1-8										
A	CN 101766596 A (北京润德康医药技术有限公司) 2010年 7月 7日 (2010 - 07 - 07) 全文	1-8										
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>												
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件											
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性											
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性											
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件											
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件												
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 8月 11日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 8月 19日</p>											
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>樊婵娟</p> <p>电话号码 (86-10)62411209</p>											

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/082396

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 102600130 A	2012年 7月 25日	无	
CN 101766596 A	2010年 7月 7日	无	