



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111372567 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 15

(21) 申请号 201880075196.7

(22) 申请日 2018.09.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111372567 A

(43) 申请公布日 2020.07.03

(30) 优先权数据
62/561,629 2017.09.21 US
62/564,951 2017.09.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/051579 2018.09.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/060322 EN 2019.03.28

(73) 专利权人 纽罗克里生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 小理查德·亚历山大·摩尔
格雷戈里·A·麦克莱兰
克里斯托弗·F·奥勃良

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105658238 A, 2016.06.08
WO 2016210180 A2, 2016.12.29
刘文. 硅化微晶纤维素.《药用高分子材料
学》.中国中医药出版社, 2017, 第76-77页.
FDA. 1NGREZZA”.《FDA approved Label》
.2017,

审查员 彭翠莲

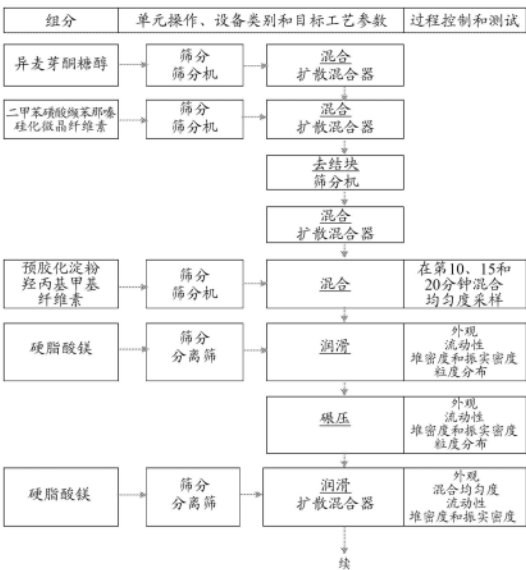
权利要求书2页 说明书21页 附图2页

(54) 发明名称

高剂量的缬苯那嗪制剂和与其相关的组合物、方法和试剂盒

(57) 摘要

提供了具有高载药量的固体药物组合物。用于所述固体药物组合物的制剂包括缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁。



1. 单位剂型形式的固体药物组合物,其包含:
二甲苯磺酸缬苯那嗪;
具有约25%的w/w%的硅化微晶纤维素;
具有约20%的w/w%的异麦芽酮糖醇;
具有约5%的w/w%的羟丙基甲基纤维素;
具有约7.5%的w/w%的部分预胶化的玉米淀粉;和
具有约2.5%的w/w%的硬脂酸镁;
其中术语“约”意指所述值的 $\pm 20\%$,以及
其中所述二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型的至少40重量%的水平存在于所述固体药物组合物中。
2. 如权利要求1所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物具有至少0.5 mg/mL的堆密度。
3. 如权利要求1所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物具有至少0.6 mg/mL的振实密度。
4. 如权利要求1所述的固体药物组合物,其中所述二甲苯磺酸缬苯那嗪具有小于100 μm 的d (0.9) 粒度分布。
5. 如权利要求1所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物为适于口服给药的单位剂型。
6. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型总重量的至少45重量%的水平存在。
7. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中以游离碱形式测量,二甲苯磺酸缬苯那嗪以80mg-160mg的水平存在。
8. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中以游离碱形式测量,二甲苯磺酸缬苯那嗪以约80mg的水平存在,其中术语“约”意指所述值的 $\pm 20\%$ 。
9. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中以游离碱形式测量,二甲苯磺酸缬苯那嗪以约100mg的水平存在,其中术语“约”意指所述值的 $\pm 20\%$ 。
10. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中以游离碱形式测量,二甲苯磺酸缬苯那嗪以约120mg的水平存在,其中术语“约”意指所述值的 $\pm 20\%$ 。
11. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中以游离碱形式测量,二甲苯磺酸缬苯那嗪以约160mg的水平存在,其中术语“约”意指所述值的 $\pm 20\%$ 。
12. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中所述单位剂型被配制用于每天给药一次。
13. 如权利要求5所述的固体药物组合物,其中所述单位剂型为胶囊形式。
14. 如权利要求13所述的固体药物组合物,其中所述胶囊形式包括0号或更小号的胶囊。
15. 如权利要求13所述的固体药物组合物,其中所述胶囊形式包括1号胶囊。
16. 如权利要求13所述的固体药物组合物,其中所述胶囊在USP桨叶溶出方法2装置和0.1N HCl介质中在30分钟时具有至少80%的溶出。
17. 口服剂型产品,其包含权利要求1-16中任一项所述的固体药物组合物。

18. 试剂盒,其包含多个权利要求17所述的口服剂型产品以及给药说明书。

高剂量的缬苯那嗪制剂和与其相关的组合物、方法和试剂盒

背景技术

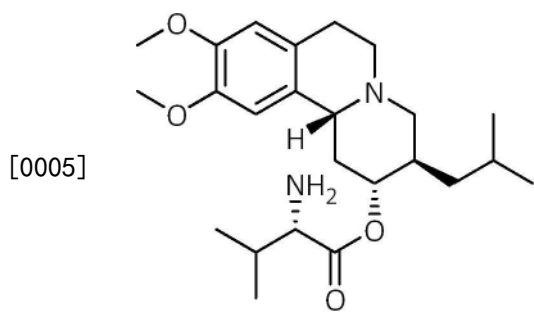
技术领域

[0001] 本发明涉及L-缬氨酸, (2R,3R,11bR) -1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹嗪-2-基酯(本文称为“缬苯那嗪”)及其药学上可接受的盐的新的药物组合物,以及涉及该药物组合物的组合物、方法和试剂盒。

[0002] 相关技术的描述

[0003] 多巴胺能系统的调节异常对包括神经学和精神病学的疾病和病症在内的多种中枢神经系统(CNS)病症而言是不可或缺的。这些神经学和精神病学的疾病和病症包括多发性运动障碍以及诸如精神分裂症和心境障碍等病况。转运蛋白囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 在突触前多巴胺释放中起重要作用,并且调节用于储存和释放的从细胞质到突触囊泡的单胺摄取。

[0004] 尽管在本领域中已经取得了进展,但仍然需要可用于治疗本文所述的神经学和精神病学的疾病和病症以及其它相关的疾病或病况的新的治疗产品。一种这样的有希望的药剂是缬苯那嗪(valbenazine)。缬苯那嗪的游离碱形式具有以下化学结构:



[0006] 在用于形成盐的抗衡离子的选择中考虑了许多不同的因素。只有4-甲苯磺酸盐具有使其成为可开发形式的缬苯那嗪的性质的组合。先前已在FDA批准的用于二甲苯磺酸缬苯那嗪(Ingrezza® (戊苯可宁))的药物标签中报道了缬苯那嗪:4-甲苯磺酸盐(1:2)(本文中称为“二甲苯磺酸缬苯那嗪”)的制剂。它以1号的硬明胶胶囊的形式制备,具有40mg单位剂量,以游离碱形式测量。

[0007] 随着剂量的增加,盐形式的缬苯那嗪中两个4-甲苯磺酸抗衡离子的高分子量对开发具有可接受的粉末流动特性的制剂产生了独特的挑战。现有技术没有提供以优选的高载药水平(特别是关于胶囊形成)的适于固体给药形式的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪。根据已知的制剂和工序,含有超过约30%的二甲苯磺酸缬苯那嗪的治疗上可接受的胶囊是不可制造的。单一剂量单位对于需要高剂量的缬苯那嗪的患者而言是不可用的。

[0008] 许多患者难以吞服片剂和胶囊。该问题可导致各种不良事件和患者对治疗方案的不依从性。对吞服片剂和胶囊困难的成年人的调查表明,该问题可影响多达40%的美国人。(Harris Interactive Inc.for Schwarz Pharma,2003,Pill-Swallowing Problems in America:A National Survey of Adults.1-39.)发现难以吞服片剂和胶囊的个体经常将

尺寸/大小作为吞服困难的主要原因 (Fields, J. et al., Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure, Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2015, 77:79-82.)

[0009] 还显示出较大的片剂和胶囊影响药物产品通过咽和食道的运送。已经显示出较大的片剂和胶囊具有延长的食道运送时间,并且可以直接影响患者吞咽特定药物产品的能力。这可导致产品在食道中崩解和/或对食道造成损伤。美国食品和药品管理局(“FDA”)已经指出“尺寸应被考虑为是单一产品风险/收益特征的一部分”。(FDA Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules at 5, 1-7, June 2015.) FDA还建议“片剂或胶囊的最大尺寸不应超过22mm并且胶囊不应超过标准的00号尺寸”。同上。

[0010] 仍然存在着对用于向有需要的患者口服施用缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的改进技术和产品的相当大需求,所述患者包括患有神经学和精神病学疾病和病症例如多动性运动障碍、精神分裂症和心境障碍的患者。如参考以下公开内容所显而易见的,本公开内容满足这些和其它需求。

[0011] 简要概述

[0012] 本发明通常提供了新的固体药物形式的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪,以及用于将其口服给药的组合物、方法和/或试剂盒。

[0013] 缬苯那嗪在治疗多动性运动障碍,包括迟发性运动障碍和下面更详细描述的其他病况中具有特别的效用。本文提供的固体药物形式的缬苯那嗪提供了高负载能力,从而允许适于口服给药形式的缬苯那嗪制剂。在一些实施方案中,固体药物形式是固体药物组合物。在一些实施方案中,固体药物形式是单位剂型。在一些实施方案中,固体药物形式是固体组合物。

[0014] 在一个实施方案中,提供了固体药物组合物,其包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁。在一个实施方案中,药学上可接受的盐是二甲苯磺酸缬苯那嗪。

[0015] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有1号或更小号的胶囊和至少80mg的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐(以游离碱形式测量)。

[0016] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有2号或更小号的胶囊和至少20mg的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,所述单位剂型具有至少40mg的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐(以游离碱形式测量)。

[0017] 在一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有0号或更小号的胶囊和至少120mg的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐(以游离碱形式测量)。

[0018] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有至少35%的w/w%的二甲苯磺酸缬苯那嗪。

[0019] 在一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有约40%的w/w%的二甲苯磺酸缬苯那嗪、具有约25%的w/w%的硅化微晶纤维素、具有约20%的w/w%的异麦芽酮糖醇、具有约5%的w/w%的羟丙基甲基纤维素、具有约7.5%的w/w%的部分预胶化的玉米淀粉,和具有约2.5%的w/w%的硬脂酸镁。

[0020] 在一个实施方案中,提供了向有需要的个体口服施用单位剂型的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的方法。

[0021] 在一个实施方案中,提供了治疗有需要的患者的多动性运动障碍的方法,该方法通过向该患者施用治疗有效量的固体药物形式的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪来进行。

[0022] 在一个实施方案中,提供了治疗有需要的患者的多动性运动障碍的方法,该方法通过向所述患者施用治疗有效量的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物组合物来进行。

[0023] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,其具有多个缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物组合物的口服单位剂型与给药说明书的组合。

[0024] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,其具有多个缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体组合物的口服单位剂型与给药说明书的组合。

[0025] 在一个实施方案中,提供了用于生产单位剂型的二甲苯磺酸缬苯那嗪的方法。

[0026] 在一个实施方案中,提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁的组合物。

[0027] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有至少约0.5mg/mL的堆密度。

[0028] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有至少约0.6mg/mL的振实密度。

[0029] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有小于100 μ m的d (0.9) 粒度分布。

[0030] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,且混合均匀度的相对标准偏差小于约2%。

[0031] 缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,且混合均匀度的标准偏差小于约2%。

[0032] 还提供了用于制备包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型的方法,其中所述方法包括:

[0033] 将本文所述的固体组合物封装以产生包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型。

[0034] 还提供了用于制备包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型的方法,其中所述方法包括:

[0035] 封装润滑的共混物以产生包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体组合物,

[0036] 其中所述润滑的共混物包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒和至少一种润滑剂。

[0037] 还提供了用于治疗有需要的患者的神经学和精神病学的疾病和病症的方法中的单位剂型。

[0038] 还提供了固体药物组合物,其包含:

[0039] 缬苯那嗪,或其药学上可接受的盐;

[0040] 至少一种水不溶性填充剂;

[0041] 至少一种水溶性稀释剂;

[0042] 至少一种粘合剂;

[0043] 至少一种崩解剂;和

[0044] 至少一种润滑剂。

[0045] 还提供了药物组合物的单位剂型,其包含:

[0046] 具有约40%的w/w%的二甲苯磺酸缙苯那嗪;

[0047] 具有约25%的w/w%的至少一种水不溶性填充剂;

[0048] 具有约20%的w/w%的至少一种水溶性稀释剂;

[0049] 具有约5%的w/w%的至少一种粘合剂;

[0050] 具有约7.5%的w/w%的至少一种崩解剂;和

[0051] 具有约2.5%的w/w%的至少一种润滑剂。

[0052] 参考以下详细说明,本发明的这些和其它方面将变得显而易见。为此,本文列举了各种参考文献,它们更详细地描述了某些背景信息、工序、化合物和/或组合物,并且其全部内容各自通过援引并入本文。

[0053] 附图的几个视图的简要说明

[0054] 图1显示了用于生产高载药的缙苯那嗪胶囊的工艺流程图。

[0055] 详细说明

[0056] 在以下的说明中,列举了某些具体细节以便提供对各种实施方案的全面透彻理解。然而,本领域技术人员会理解,本发明可以不用这些细节来实施。在其它情况下,未显示出或详细描述熟知的结构以避免实施方案的不必要的模糊描述。除非上下文另有要求,否则在说明书和其后的权利要求书通篇中,词语“包含(comprise)”及其变体,诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”应解释为开放的、包括性涵义,即,解释为“包括,但不限于”。此外,本文提供的标题仅为了方便,并不解释所要求保护的发明的范围或含义。

[0057] 在整个说明书中提及的“一个实施方案”或“实施方案”,意指结合该实施方案描述的具体特征、结构或特点包括在至少一个实施方案中。因此,在整个说明书的不同地方出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不必全部指同一实施方案。而且,具体的特征、结构或特点可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方案中。此外,如在本说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(a)”和“所述”包括复数指示物,除非上下文另外明确规定。还应当注意的是,术语“或者/或”通常以其包括“和/或”的含义使用,除非上下文另外明确规定。

[0058] 如本文所用,“约”意指所述值的 $\pm 20\%$,并且更具体地包括所述值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 和 $\pm 1\%$ 的值。

[0059] 多动性运动障碍代表一类神经学疾病,其特征在于不希望的和不可控制的或可控制性差的无意运动。这些病症的现象学变化很大,涵盖舞蹈病、震颤、肌张力障碍、肌阵挛、抽搐症、其他运动障碍、痉挛和颤抖。多动性运动障碍包括共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、偏侧面肌痉挛、亨廷顿病、与亨廷顿病相关的舞蹈病、肌阵挛、不宁腿综合征、迟发性运动障碍、抽搐症、图雷特综合征和震颤。

[0060] 心境障碍代表一类根本问题主要影响人的持续情绪状态(他们的情绪)的精神病症。心境障碍包括:重度抑郁症(也被称为重度抑郁)、双相障碍、持续抑郁症(长期性轻度抑郁)、躁郁性气质(双相障碍的轻度形式)、紧张性抑郁、产后抑郁、狂躁和季节性情感病症

(SAD)。心境障碍包括物质诱导的情绪病症和由于医学病况(例如,甲状腺功能减退或帕金森氏病)引起的心境障碍。

[0061] 双相障碍(也被称为双相性情感病症或躁狂-抑郁病),是特征为一段时间的高涨情绪和一段时间的抑郁的精神病症。根据其严重性或是否存在精神病,高涨情绪的时间被称为躁狂或轻度躁狂。躁狂或躁狂发作的症状包括:长时间地感觉“高涨”或过度高兴或外向活泼的情绪,极度易怒,说话非常快,思维奔驰,从一个想法跳跃至另一个想法,容易分心,活动增多,过度不安,失眠,对个人能力具有不切实际的相信,冲动行为,以及沉浸于快乐中,高风险行为。抑郁或抑郁发作的症状包括:过长时间的悲伤或绝望,对活动失去兴趣,感觉劳累,专心或记忆问题,难以做出决定,不安或易怒,改变饮食或睡眠习惯,以及自杀意念。患有双相障碍的患者具有高的自杀和自我伤害的风险。双相障碍的原因尚未完全了解,但认为遗传因素和环境因素均起作用。环境因素包括长期压力和儿童虐待史。

[0062] 用于治疗双相障碍的躁狂、精神病或抑郁方面的药物通常包括情绪稳定剂、非典型抗精神病药或抗抑郁药,结合心理疗法。睡眠药物也可用于帮助睡眠障碍。对于药物和心理疗法不起作用的严重情况,可使用电休克疗法。双相障碍通常是终身疾病,并且如果未经治疗可能恶化。需要长期、连续的治疗以控制症状,甚至在适当治疗的情况下仍可能发生情绪改变。在找到帮助控制症状的药物之前,患者经常需要尝试多种不同的药物。考虑到与这些药物(尤其是抗精神病药物)相关的令人不快和潜在的严重副作用,存在研发用于治疗情绪病症中的躁狂及其相关症状的新型疗法的需要。

[0063] 精神分裂症影响大约1%的成年群体,并通过该病症对自我护理和身体健康的影响以及通过自杀而使预期寿命降低了平均20年至25年。目前,对精神分裂症的病因机制了解甚少。基于以下方面对精神分裂症进行临床诊断:精神病的特征性症状,错乱和所谓的“阴性”症状(表现为情感表达的范围减少、言语的产生减少和缺乏意志力/积极性);疾病持续时间;受损的功能;并且排除诸如孤独症和双相障碍的其他病症。对于临床医生,鉴定哪些精神病患者患有精神分裂症需要临床敏锐性并且熟悉DSM-IV或ICD-10诊断手册[参见,例如,Corvin,BMC Biol.2011;9:77]。

[0064] 分裂情感障碍是心理健康病况,其主要特征在于精神分裂症的症状,诸如幻觉或妄想,以及心境障碍的症状,诸如躁狂和抑郁。由于精神分裂症和心境障碍的症状都存在,诊断可能很困难,所以许多人被错误地诊断为患有精神分裂症或心境障碍。分裂情感障碍的治疗包括药物,通常是抗精神病药和抗抑郁药以及心理疗法。

[0065] 抗精神病药物疗法是精神分裂症治疗的支柱。这些抗精神病药也称为精神安定药,通常引起精神分裂症的“阳性”症状的减轻,所述‘阳性’症状即精神病、思维障碍和行为紊乱。抗精神病药通常对认知和疾病的“阴性”症状影响较小,“阴性”症状包括缺乏积极性和情绪,社会退缩,对日常活动缺乏兴趣以及计划或执行活动的的能力下降。

[0066] 强迫症(OCD)是特征在于导致了为缓解由强迫性思想引起的苦恼的重复行为(强制)的复发性和持续性引发焦虑的思想(强迫)的焦虑症。患者可能认识到或未认识到强迫和强制是不合理的,并且这些思想和行为可变得耗时且损害功能。

[0067] OCD通常使用心理疗法、药物或两者进行治疗。认知行为疗法(CBT)向人们教导了思考、行为和对情况反应的不同方式,这帮助他们感觉到更少的焦虑或恐惧,而不具有强迫性思想或强制行动(认知重构和暴露反应预防)。然而,CBT需要付出努力和练习来学习健康

的方式以应对焦虑。也可使用药物来治疗OCD。最常用的处方药物是抗焦虑药和抗抑郁药。抗焦虑药立即起效,但不应长时间服用。抗抑郁药可花费10至12周来起效,并且可引起副作用,例如头痛、恶心、睡眠障碍和性欲降低。也可使用非典型抗精神病药。在找到控制OCD症状的药物之前,OCD患者不得不尝试多种药物是很常见的。

[0068] 然而,即使当OCD被适当地诊断并治疗,很多OCD患者是“抗治疗的”或“难治的”,并且不充分响应标准疗法。估计10%至40%的OCD患者是难治的(Bystriksy, Mol.Psychiatry 11:805-814)。治疗抗性通常是指尽管进行了多次充分且适当的治疗试验,但缺乏足够的改善。对于情绪病症,其可定义为,尽管进行了 ≥ 2 次充分的抗抑郁药试验但未能减轻或没有临床反应(50%的症状减少),或者尽管在多种神经递质类别中进行了充分的药物试验但没有临床反应。Pallanti和Quercioli (Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry 30:400-412) 提出,将强迫症治疗反应分类成一定范围内的多个阶段,从完全恢复(或缓解)至完全或部分响应至无响应(或完全难治的)。无论使用哪一种定义,具有焦虑症治疗抗性的患者尽管有多次适当的治疗暴露,但经历了最小限度的功能恢复。促成OCD中治疗抗性的因素包括但不限于:疾病严重性、医学共患病、精神病学共患病、治疗非依从性、文化因素、童年压力源、长期持续的压力源、生命阶段以及临床医生/健康系统的限制(Khalsa et al., Curr.Psychiatry, 2011, 10:45-52)。为具有最强的治疗抗性的患者保留了侵入性疗法,包括一些不可逆的侵入性疗法,例如电休克疗法、迷走神经刺激、重复经颅磁刺激和手术方法。因此需要更有效的治疗来治疗难治性OCD的相关症状。

[0069] 莱希-尼亨综合征的特征在于,神经功能紊乱、认知障碍和行为障碍以及尿酸过度产生,并且具有1:380,000的患病率。患有这种综合征的患者具有认知缺陷、运动病症和自我伤害行为。莱希-尼亨综合征最常呈现的特征是在生命的第一年期间发育迟缓;肌张力减退和延迟的动作技能通常在3-6个月龄变得明显。患有莱希-尼亨综合征的儿童通常不能坐、爬行和行走,并且最终受限于轮椅。即使对症状进行了有效控制,多数受影响的个体只存活至20年或30年。

[0070] 莱希-尼亨综合征以X-连锁隐性方式遗传,并且由于缺乏次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)而引起,所述酶在磷酸核糖焦磷酸存在下催化次黄嘌呤转化为肌苷一磷酸(肌苷酸,IMP)以及鸟嘌呤转化为鸟嘌呤一磷酸(鸟苷酸,GMP)。为治疗高尿酸血症并由此降低肾结石、尿酸盐肾病、痛风性关节炎和痛风石的风险,使用别嘌呤醇(其阻断了由黄嘌呤氧化酶催化的次黄嘌呤和黄嘌呤代谢成为尿酸)来控制尿酸的过度产生。

[0071] 阿尔茨海默病中的激动是指与该疾病有关的多种行为症状的组。激动随着疾病进展而发展,并且除认知损失之外还发生上述激动。症状组包括焦虑、抑郁、易怒和躁动不安(motor restlessness)(例如踱步、徘徊、持续活动)。可发生的其他症状包括睡眠障碍、妄想、幻觉、强制行为、侵略性和一般的情绪苦恼。所有患有阿尔茨海默病的个体中有半数可发生激动。激动与具有差的生活质量、恶化的家庭关系和恶化的专业看护的患者有关,最终导致入住居住的看护机构。

[0072] 脆性X综合征(也被称为Martin-Bell综合征)是引起一些列发育问题的遗传病况,所述发育问题包括学习障碍和认知损害。通常,相比女性,男性受到该病症的影响更加严重。脆性X综合征以X-连锁显性方式遗传。脆性X综合征以约4,000名男性中1名和8,000名女性中1名出现。这种综合征由脆性X精神迟钝蛋白(FMRP)的损失而引起,通常是由于来自

FMR1基因的5'非翻译区中的CGG重复扩增的转录沉默(参见,例如,Verkerk et al.,Cell 65:905-14(1991))。

[0073] 受影响的个体在2岁年龄时通常具有讲话和语言的延迟发育。多数患有脆性X综合征的男性具有轻度至中度的智力障碍,同时受影响的女性约三分之一具有智力障碍。患有脆性X综合征的儿童也可表现出行为问题,包括焦虑、注意力缺陷、焦虑和活动过度行为(例如烦躁或冲动行为)。患有脆性X综合征并具有注意力缺陷的儿童可被诊断为注意力缺失症(ADD),其包括受损的保持注意力的能力,以及难以集中在具体的工作任务上。患有脆性X综合征的个体约三分之一具有影响交流和社交的自闭症谱系障碍的特征,例如,焦虑和重复的规癖性行为(即,行为规癖(stereotypies))。在患有该综合征的约15%的男性和约5%的女性中发生癫痫。

[0074] 患有脆性X综合征的患者中CGG重复扩增发生超过200次。当所述重复扩增以较少的程度(即,约50-200次)发生时,FMR1基因置换发生,并且FMRP产生至一定程度。FMR1基因置换可导致另一遗传病况,其被称为脆性X相关的震颤-共济失调综合征(FXTAS)。FXTAS的特征在于运动困难和认知问题。FXTAS是晚发性病症,通常在50岁之后出现;症状随年龄恶化。这种病况同样是相比女性更加频繁且严重地影响男性,约3000名男性中有1名受影响。

[0075] FXTAS的特性包括协调和平衡的问题(共济失调)和意向性震颤,所述意向性震颤是当受影响的个体尝试进行主动运动(例如伸向物体)时肢体的颤抖或抖动。最常见的是,首先发展意向性震颤,几年后发展共济失调。不是所有患有FXTAS的人均具有两种特征。很多受影响的个体发展了其他的运动问题,例如帕金森症(parkinsonism),其包括未运动时的震颤(静止性震颤)、肌强直(rigidity)以及经常缓慢运动(运动徐缓)。另外,受影响的个体可在下肢具有感觉减退(reduced sensation)、麻木或麻刺感、疼痛、或肌无力。一些患有FXTAS的人经历了自主神经系统的问题,导致不能控制膀胱或肠。

[0076] FMR1基因具有前突变的女性具有原发性卵巢功能不全(脆性X相关原发性卵巢功能不全)的较高风险,并且具有孕育患脆性X综合征儿童的较高风险。脆性X相关原发性卵巢功能不全是怀孕和早绝经的原因。

[0077] 对于控制存在的脆性X综合征或FXTAS的神经行为学方面尚无一致有效的干预。因此需要更有效的治疗来控制与这些遗传疾病有关的病况。

[0078] 自闭症谱系障碍(ASD)是一系列复杂的神经发育病症,其特征是:社交损害;交流困难;以及受限的、重复的规癖性行为模式(刻板症)。自闭性病症,有时也称为自闭症谱系症或经典ASD,是最严重的ASD形式。其他病况包括被称为Asperger综合征的轻度形式、儿童崩解症、不另外指明的广泛性发育病症(通常被称为PDD-NOS)。虽然ASD在特性和严重性上具有很大的不同,但其在所有的人种和社会经济群体中出现,并且影响每一年龄群。根据目前的数据,专家估计约每70名8岁儿童中有1名会患有ASD。男性患ASD可能性是女性的4-5倍。ASD的标志特征是受损的社交。很多患有ASD的儿童表现出重复运动,例如摇摆和快速转动,或表现出自我虐待行为,例如咬或头部撞击。

[0079] 抑郁是精神疾病的普遍特征,无论其性质和来源。具有任何严重精神病症历史的人,与过去患有重度抑郁本身的人具有几乎同样高的机会发展重度抑郁。美国人口的约20%在给定的月中报导出至少一种抑郁症状,并且12%在一年内报导出两种或更多种抑郁症状。情绪病症代表这样一类精神病症,其中根本问题主要影响人的持续情绪状态(他们的

情绪)。双相障碍更加罕见,以一般人口的1%的比例发生,但一些人认为诊断经常被忽视,因为狂躁的情绪高涨极少作为疾病报导。双相障碍是涉及一种或多种严重的狂躁和抑郁发作的疾病。有时人可能仅经历狂躁的症状。如果人仅经历悲伤的感觉,则其被认为是抑郁。在双相障碍发作期间,人的情绪可能从过度“高涨”和/或易怒转向悲伤和绝望,其间具有一段时间的正常情绪。

[0080] 重度抑郁症是最常见的精神疾病之一。抑郁使人失去日常生活的快乐,可使其他医学病况复杂化,并且甚至可能足够严重以导致自杀。抑郁可在任何人、任何年龄,以及任何人种或种族群体中出现。通常使用药物、心理疗法、或两者的结合来治疗抑郁。用于重度抑郁症的药物落入多种药物类别,包括三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂,以及非典型抗抑郁药。然而,多数抗抑郁药需要至少4-6周来起效,并且很多抗抑郁药具有令人不快的副作用。此外,多至三分之二的抑郁患者经历了使用第一抗抑郁药的治疗失败,并且多至三分之一的抑郁患者不响应多种治疗尝试。考虑到与这些药物有关的令人不快的和可能严重的副作用,需要研发用于治疗情绪病症中的抑郁及其相关症状的新疗法。

[0081] 雷特氏综合征(RTT),最初被称为大脑萎缩性高氨血症,是罕见的大脑灰质的遗传性出生后神经病症,其影响女性和男性患者且女性患者居多。雷特氏综合征引起了负责认知、感觉、情绪、运动和自主功能的大脑功能问题。发生的最频繁的问题包括涉及学习、讲话、感觉、情绪、运动、呼吸、心脏功能、咀嚼、吞咽和消化的那些问题。其特征在于正常的早期生长和发育,然后发育减缓,失去有目的地使用手,与众不同的手部运动,减缓的脑和头部生长,行走问题,癫痫以及智力障碍。特别地,重复的规癖性手部运动,例如扭动(wringing)和/或反复地将手放入口中,是通常的症状。失用症—不能进行运动功能—可能是雷特氏综合征的最严重的致残特征,干扰着每一个身体运动,包括注视和讲话。患有雷特氏综合征的儿童在早期阶段经常表现出自闭样的行为(http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm)。

[0082] 几乎所有情况的雷特氏综合征由甲基CpG结合蛋白2或MECP2基因的突变引起。MECP2基因含有被称为甲基胞嘧啶结合蛋白2(MeCP2)的蛋白质合成指令,所述甲基胞嘧啶结合蛋白2是大脑发育所需要的,并且充当可增加基因表达或告诉其他基因何时关闭并停止产生其自身唯一蛋白的多种生化开关之一。因为MECP2基因未在患有雷特氏综合征的个体中适当地运作,产生了不足量的或结构异常形式的蛋白质,并且可引起其他基因异常地表达。然而,不是每个MECP2突变的人都患有雷特氏综合征。尽管雷特氏综合征是遗传病症,但在记录的情况中有少于1%是遗传的或是从一代传递至下一代的。多数情况是自发的,这意味着突变随机发生。估计雷特氏综合征在每10,000至15,000名生存的新生女性中影响1名,并且影响世界范围的所有人种和种族群体。

[0083] 舞蹈病-棘状红细胞增多症(ChAc)是影响身体很多部分的运动的神经学病症。舞蹈病是指患有这种病症的人产生的无意识颤抖运动。患有这种病况的人也具有异常的星形红细胞(棘状红细胞增多症)。这种病症是涉及神经问题和异常红细胞的被称为神经棘状红细胞增多的病况组之一。临床特征为具有进行性神经症状的亨廷顿病样表型,所述症状包括运动障碍、精神病临床表现和认知障碍。舞蹈病也可能与亨廷顿病有关,并且本文提供的方法和组合物可用于治疗该疾病。

[0084] 舞蹈病-棘状红细胞增多症的患病率和发病率是未知的,但估计世界范围内存在约1,000例病况。在成年早期发作,并且最初的表现经常是轻微的认知症状或精神病症状。在疾病的过程中,多数患者发展了特性表型,包括舞蹈病。多数患者发展了一般性舞蹈病和一定程度的帕金森症。记忆和执行功能的损害是频繁的。精神病临床表现是常见的,并且可表现为精神分裂症样精神病或强迫症(OCD)。舞蹈病-棘状红细胞增多症通常缓慢发展持续15-30年,但可发生推测由癫痫或自主参与引起的突然死亡。

[0085] 舞蹈病-棘状红细胞增多症由编码舞蹈素(chorein)的VPS13A基因中的各种突变引起。未观察到明显的基因型-表型相关性。这种病况以常染色体隐性方式遗传,这意味着每个细胞中基因的两份拷贝均具有突变。具有常染色体隐性病况的个体的双亲各自携带一份突变基因的拷贝,但他们通常不显示出病况的迹象和症状。

[0086] 本文所用的“22q11.2缺失综合征(22q11.2 DS)”也称为腭心面综合征(“VCFS”)、DiGeorge综合征、CATCH 22,较少称为DiGeorge序列,微缺失(Microdeletion) 22q11.2、单体性(Monosomy) 22q11、圆锥动脉干异常面部综合征、**Sedlačková** 综合征、Shprintzen综合征、Takao综合征或Cayler心面综合征。它是常染色体显性遗传性病况,是由于带(band) q11.2处的染色体22上的基因缺失而引起的。大约90%的患有VCFS的个体具有3Mb缺失,其中两个基因COMT和TBX1d的缺失与VCFS特别相关。只有~10%的个体具有较小的1.5Mb缺失,这也通常包括TBX1和COMT的缺失。然而,并非所有的与VCFS相关的基因都已被鉴定。

[0087] 如本文所用,“COMT”是用于调节儿茶酚化合物(包括多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素)的关键酶。与正常个体相比,患有VCFS的个体的COMT mRNA、COMT蛋白表达和酶活性降低约50%。VCFS的特征性行为表现可能与由COMT单倍剂量不足引起的多巴胺失调有关。然而,其可以通过存在低活性COMT等位基因而复合,导致患有VCFS的患者中进一步失调。COMT含有常见的功能多态性Val158Met(rs4680),导致酶活性改变。具有单个拷贝的Met等位基因的患有VCFS的个体具有显著低的COMT活性。与携带COMT Val等位基因的VCFS成年人相比,携带Met等位基因的那些成年人倾向于具有增加的患有精神病学的病症、其它神经精神综合征的风险,并且具有更严重的认知缺陷。

[0088] 因此,在如本文所公开的各种实施方案中,提供了通过向患者施用治疗有效量的固体药物形式的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪来治疗有需要的个体的多动性运动障碍的方法。在一个实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍、图雷特综合征、亨廷顿病、与亨廷顿病相关的舞蹈病,或抽搐。在其他实施方案中,多动性运动障碍是共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、偏侧面肌痉挛、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。

[0089] 在其它实施方案中,提供了通过向患者施用治疗有效量的固体药物形式的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪来治疗有需要个体的神经学和/或精神病学的疾病和病症的方法。在一个实施方案中,神经学和/或精神病学的疾病或病症是多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征有关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激动、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、自闭症谱系障碍、雷特氏综合征或舞蹈病-棘状红细胞增多症。

[0090] 如本文所用,“个体”意指哺乳动物,包括人。术语“患者”在本公开内容中与“个体”同义使用。

[0091] 如本文所用,短语术语“治疗有效量”是指治疗剂治疗、改善或预防疾病或病况或表现出可检测的治疗或预防效果的量。通过例如肿瘤大小的减小来检测该效果。该效果也可通过例如化学标记物、类固醇水平或抗原水平来检测。治疗效果还包括减少身体症状,例如降低体温。用于个体的精确有效量将取决于个体的大小和健康,病况的性质和程度,选择用于给药的治疗剂或治疗剂的组合,以及本领域技术人员已知的其它变量。对于给定情况的有效量由常规实验确定并且在临床医生的判断范围内。

[0092] 如本文所用,“治疗”包括减缓或停止病症进展的治疗应用、防止患有病症的预防性应用和/或病症的逆转。病症的逆转与减缓或停止病症的治疗应用的不同之处在于,使用逆转的方法不仅完全停止病症的进展,而且细胞行为在某种程度上移向正常状态,所述正常状态将在没有病症的情况下观察到。

[0093] 如本文所用,“胶囊大小”或“胶囊大小编号”是指对于在批准的美国药品中使用的胶囊大小,国际上接受的编号系统,如下表1所示。

[0094] 表1

胶囊大小	000	00E	00	0E	0	1	2	3	4	5
空胶囊容量(ml)										
容量	1.37	1.00	0.90	0.78	0.68	0.48	0.36	0.27	0.20	0.13
空胶囊整体封闭长度										
(mm)	26.1	25.3	23.4	23.5	21.6	19.4	17.6	15.7	14.3	11.1
公差 (mm)	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4
空胶囊单独长度(帽)										
帽 (mm)	12.95	12.95	11.80	11.68	10.85	9.85	8.80	8.00	7.20	6.20
公差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.29
空胶囊单独长度(体)										
体 (mm)	22.20	22.20	20.22	20.19	18.35	16.40	15.15	13.45	12.10	9.30
公差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.29
空胶囊外径										
帽 (mm)	9.91	8.58	8.56	7.65	7.64	6.96	6.39	5.85	5.33	4.91
体 (mm)	9.55	8.25	8.23	7.36	7.35	6.63	6.12	5.6	5.08	4.68

[0095] [0096] 如本文所用,“混合均匀度”是指固体的均匀性,并且可以表示一个样品或多于一个样品的平均值。

[0097] 如本文所用,“含量均匀度”是指配制后在单位剂型(例如胶囊)中的缬苯那嗪含量的均匀性。

[0098] 如本文所用,“分层采样(stratified sampling)”是指从批量或批次内的不同位置或从工艺的不同阶段或期间有意地选择单元以获得样品的过程。在一些实施方案中,对

共混物和剂量单位的分层采样具体地针对共混器中的位置或整个压制/填充操作中的位置,该位置具有产生不合格的含量均匀度结果的较高风险。

[0099] 在各种实施方案中,提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁的固体药物组合物。在一个实施方案中,药学上可接受的盐是二甲苯磺酸缬苯那嗪。

[0100] 在各种实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约20mg-160mg的水平存在于固体药物组合物中(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约20mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约40mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约60mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约80mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约100mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约120mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约140mg的水平存在(以游离碱形式测量)。在一个实施方案中,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约160mg的水平存在(以游离碱形式测量)。

[0101] 在一个实施方案中,二甲苯磺酸缬苯那嗪以固体药物组合物的单位剂型的总重量的至少30重量%的水平存在于所述单位剂型中。在一个实施方案中,二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型的总重量的至少35重量%的水平存在。在一个实施方案中,二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型的总重量的至少38重量%的水平存在。在一个实施方案中,二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型的总重量的至少40重量%的水平存在。在一个实施方案中,二甲苯磺酸缬苯那嗪以所述单位剂型的总重量的至少45重量%的水平存在。

[0102] 在一个实施方案中,提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物为适于口服施用的单位剂型。在一个实施方案中,单位剂型被配制用于每日一次给药。在另一个实施方案中,单位剂型被配制用于每日给药两次、三次或四次。

[0103] 在一个实施方案中,提供了如本文所呈现的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体药物组合物的单位剂型,其中所述单位剂型为胶囊形式。在一个实施方案中,单位剂型是口服剂型产品。在一个实施方案中,胶囊为0号或更小号。在一个实施方案中,胶囊为1号或更小号。在一个实施方案中,胶囊为2号或更小号。在一个实施方案中,胶囊为3号或更小号。

[0104] 在一个实施方案中,如本文所提供的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体药物组合物的单位剂型胶囊在USP桨叶溶出方法2装置和0.1N HCl介质中在30分钟时具有至少80%的溶出。

[0105] 在另一个实施方案中,如本文所提供的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物组合物具有至少约0.5mg/mL的堆密度。在另一个实施方案中,本文所提供的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物组合物具有至少约0.6mg/mL的振实密度。在另一个实施方案中,固体药物组合物中的二甲苯磺酸缬苯那嗪具有小于100 μ m的d(0.9)粒度分布。

[0106] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有1号或更小号的胶囊和以游离碱形式测量的至少80mg的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案

中,缙苯那嗪80mg单位剂型具有2号或更小号的胶囊。在另一个实施方案中,缙苯那嗪80mg单位剂型具有3号或更小号的胶囊。

[0107] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有2号或更小号的胶囊和以游离碱形式测量的至少20mg的缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,羟缙苯那嗪20mg单位剂型具有3号或更小号的胶囊。

[0108] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有2号或更小号的胶囊和以游离碱形式测量的至少40mg的缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,缙苯那嗪40mg单位剂型具有3号或更小号的胶囊。

[0109] 在一个实施方案中,提供了药物组合物的单位剂型,其具有0号或更小号的胶囊和以游离碱形式测量的至少120mg的缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,缙苯那嗪120mg单位剂型具有1号或更小号的胶囊。在另一个实施方案中,缙苯那嗪80mg单位剂型具有2号或更小号的胶囊。

[0110] 在另一个实施方案中,药物组合物的单位剂型提供有具有至少35%的w/w%的二甲苯磺酸缙苯那嗪。在另一个实施方案中,二甲苯磺酸缙苯那嗪具有至少38%的w/w%。在另一个实施方案中,二甲苯磺酸缙苯那嗪具有至少40%的w/w%。在另一个实施方案中,单位剂型还包含硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁。

[0111] 在一个实施方案中,药物组合物的单位剂型提供有具有约40%的w/w%的二甲苯磺酸缙苯那嗪、具有约25%的w/w%的硅化微晶纤维素、具有约20%的w/w%的异麦芽酮糖醇、具有约5%的w/w%的羟丙基甲基纤维素、具有约7.5%的w/w%的部分预胶化的玉米淀粉和具有约2.5%的w/w%的硬脂酸镁。

[0112] 还提供了包含本文所述的固体组合物的单位剂型。

[0113] 在一些实施方案中,单位剂型具有约99%至约100%的平均分层含量均匀度,并且平均值的标准偏差小于约3.5%。

[0114] 在一些实施方案中,单位剂型具有约99%至约100%的平均分层含量均匀度,并且平均值的标准误差小于约3.5%。

[0115] 在一个实施方案中,提供了向有需要的个体口服施用单位剂型的缙苯那嗪或二甲苯磺酸缙苯那嗪的方法。在一些实施方案中,个体患有神经学或精神病学的疾病或病症。在一个实施方案中,个体患有多动性运动障碍。在另一个实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍、图雷特综合征、亨廷顿病或抽搐。

[0116] 在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是迟发性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是图雷特综合征。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是亨廷顿病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是抽搐。

[0117] 在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是与亨廷顿病相关的舞蹈病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍是共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、亨廷顿病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。

[0118] 在一些实施方案中,所述患者已被确定患有22q11.2缺失综合征。在一些实施方案中,因所述患者患有22q11.2缺失综合征,所述患者易患有精神病学的病症。在一些实施方案中,所述患者已被确定具有COMT单倍剂量不足。在一些实施方案中,因所述患者具有COMT

单倍剂量不足,所述患者易患有精神病学的病症。

[0119] 在一些实施方案中,所述神经学或精神病学的疾病或病症是多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征有关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激动、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、自闭症谱系障碍、雷特氏综合征或舞蹈病-棘状红细胞增多症。

[0120] 在一个实施方案中,提供了治疗有需要的患者的多动性运动障碍的方法,该方法通过向所述患者施用治疗有效量的如本文所提供的缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物形式。在另一个实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍、图雷特综合征、亨廷顿病或抽搐。

[0121] 还提供了用于治疗有需要的患者的神经学或精神病学的疾病或病症的方法中的如本文所述的单位剂型。

[0122] 在本文公开的方法的实践中,可以将缬苯那嗪或其药学上可接受的盐向患者施用第一时间段,随后施用第二时间段,其中在所述第一时间段期间以比所述第二时间段低的水平施用缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。第一时间段可以是例如数天、数周或数月。在一个实施方案中,第一时间段是一周。当以口服单位剂型每天施用,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐可以以游离碱形式测量的约40mg的水平存在于第一单位剂型中。在一段时间后,例如一周,然后可以施用第二每日口服单位剂型。例如,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐可以以游离碱形式测量的约80mg的水平存在于第二单位剂型中。

[0123] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,其具有多个缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体药物组合物的口服单位剂型以及给药说明书。

[0124] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,其具有多个缬苯那嗪或二甲苯磺酸缬苯那嗪的固体组合物的口服单位剂型以及给药说明书。

[0125] 在一个实施方案中,根据图1提供了用于产生二甲苯磺酸缬苯那嗪的单位剂型的方法。

[0126] 还提供了用于制备缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体组合物的方法,其中所述方法包括:

[0127] a) 使缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、至少一种水不溶性填充剂和至少一种水溶性稀释剂的共混物进行粉碎;

[0128] b) 将步骤a)的产物与至少一种粘合剂和至少一种崩解剂共混;

[0129] c) 确定步骤b)的产物的混合均匀度;和

[0130] d) 仅当所述混合均匀度满足预定标准时才将步骤b)的产物与至少一种润滑剂共混以产生缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体药物组合物。

[0131] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:e) 测定所述步骤d)的产物的密度和/或粒度分布;和f) 仅当所述密度和/或粒度分布满足预定标准时,使所述步骤d)的产物进行干法制粒以产生缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒。

[0132] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:g) 测定所述步骤f)的产物的密度和/或粒度分布;和h) 仅当所述密度和/或粒度分布满足预定标准时,使所述步骤f)的颗粒与至少一种润滑剂共混。

[0133] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:i)测定所述步骤h)的产物的密度和/或混合均匀度;和j)仅当所述密度和/或混合均匀度满足预定标准时,封装所述步骤h)的产物以产生包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型。

[0134] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:测定所述单位剂型的崩解和/或含量均匀度。

[0135] 用于测定崩解、含量均匀度、密度、粒度分布和混合均匀度的方法是本领域已知的,包括在如下中描述的方法:美国药典(“USP”)905(剂量单位的均匀度(2016));USP 711(溶出(2011));USP 616(粉末的堆密度和振实密度(2015));USP 429(粒度的光衍射测量(2016));和USP 701(崩解(2016)),出于所有目的将其各自通过引用并入本文。

[0136] 还提供了用于制备包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型的方法,其中所述方法包括:封装本文所述的固体组合物,以产生包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的所述单位剂型。

[0137] 还提供了用于制备包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型的方法,其中所述方法包括:封装润滑的共混物以产生包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的固体组合物,其中所述润滑的共混物包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒和至少一种润滑剂。

[0138] 在一些实施方案中,所述润滑的共混物是通过包括以下步骤的方法制备的:将至少一种润滑剂与缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒共混,以产生润滑的共混物。

[0139] 在一些实施方案中,所述缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒是通过包括以下步骤的方法制备的:将共混物干法制粒以产生缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的颗粒。在一些实施方案中,干法制粒共混物包括通过碾压机重力进料所述共混物。

[0140] 在一些实施方案中,所述共混物是通过包括以下步骤的方法制备的:将至少一种润滑剂与颗粒内共混物共混以产生所述共混物。

[0141] 在一些实施方案中,所述颗粒内共混物是通过包括如下的方法制备的:将预共混物与至少一种崩解剂和至少一种粘合剂共混以产生所述颗粒内共混物。

[0142] 在一些实施方案中,所述预共混物是通过包括以下步骤的方法制备的:将缬苯那嗪或其药学上可接受的盐与至少一种水不溶性填充剂和至少一种水溶性稀释剂共混以产生所述预共混物。

[0143] 还提供了用于制备包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型的方法,其中所述方法包括:

[0144] 制备缬苯那嗪或其药学上可接受的盐在至少一种水不溶性填充剂和至少一种水溶性稀释剂中的分散体以产生预共混物;

[0145] 将所述预共混物与一种或多种赋形剂共混以产生共混物;

[0146] 将所述共混物制粒以产生粒状的共混物;

[0147] 任选地将所述粒状的共混物与一种或多种赋形剂共混以产生润滑的共混物;以及

[0148] 封装所述润滑的共混物。

[0149] 还提供了通过本文所述的任何方法制备的包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐的单位剂型。

[0150] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的

固体组合物,其中所述固体组合物具有至少约0.5mg/mL的堆密度。

[0151] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有至少约0.6mg/mL的振实密度。

[0152] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有小于100 μ m的d (0.9) 粒度分布。

[0153] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,并且混合均匀度的相对标准偏差小于约2%。在一些实施方案中,固体组合物具有约95%至约105%的混合均匀度,并且混合均匀度的相对标准偏差小于约2%。

[0154] 还提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,并且混合均匀度的标准偏差小于约2%。在一些实施方案中,固体组合物具有约95%至约105%的混合均匀度,并且混合均匀度的标准偏差小于约2%。

[0155] 在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约20mg-160mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约20mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约40mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约60mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约80mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约120mg的水平存在。在一些实施方案中,以游离碱形式测量,缬苯那嗪或其药学上可接受的盐以约160mg的水平存在。

[0156] 在一些实施方案中,固体组合物包含以游离碱形式测量的至少约35%w/w水平的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,固体组合物包含以游离碱形式测量的至少约38%w/w水平的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,固体组合物包含以游离碱形式测量的至少约40%w/w水平的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,固体组合物包含以游离碱形式测量的至少约45%w/w水平的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,固体组合物包含以游离碱形式测量的约40%w/w水平的缬苯那嗪或其药学上可接受的盐。

[0157] 在一些实施方案中,缬苯那嗪的药学上可接受的盐是甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,缬苯那嗪的药学上可接受的盐是二甲苯磺酸缬苯那嗪。

[0158] 在一些实施方案中,所述固体组合物包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和所述至少一种药学上可接受的赋形剂的颗粒。在一些实施方案中,所述颗粒通过干法制粒制备。在一些实施方案中,所述颗粒通过滚压法制备。

[0159] 在一些实施方案中,所述固体组合物包含缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和所述至少一种药学上可接受的赋形剂的颗粒与至少一种润滑剂的共混物。

[0160] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是至少一种润滑剂。在一些实施方案中,固体组合物包含约0.25%w/w至约5%w/w的量的至少一种润滑剂。在一些实施方案中,固体组合物包含约2.5%w/w的量的至少一种润滑剂。在一些实施方案中,所述至少一种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石、淀粉和煅制二氧化硅(二氧化硅)。

在一些实施方案中,所述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。

[0161] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是至少一种崩解剂。在一些实施方案中,所述至少一种崩解剂以如下的量存在:约1%w/w至约10%w/w,例如约2%至约9%,例如约3%至约8%,例如约4%至约8%,例如约5%至约8%,例如约6%至约8%,例如约7%至约8%。在一些实施方案中,所述至少一种崩解剂以约7.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,所述至少一种崩解剂选自淀粉、藻酸、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素、交联聚维酮、纤维素和酸-碳酸盐泡腾体系。在一些实施方案中,所述至少一种崩解剂是淀粉。

[0162] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是至少一种粘合剂。在一些实施方案中,至少粘合剂以如下的量存在:约0.5%w/w至约5%w/w,例如约2%至约5%,例如约3%至约5%,例如约4%至约5%。在一些实施方案中,至少粘合剂以约5%w/w的量存在。在一些实施方案中,所述至少一种粘合剂选自羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、天然树胶(例如阿拉伯树胶)、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、蔗糖、淀粉和明胶。在一些实施方案中,所述至少一种粘合剂是羟丙甲纤维素。

[0163] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是至少一种水溶性稀释剂。在一些实施方案中,所述至少一种水溶性稀释剂以如下的量存在:约20%w/w至约95%w/w,例如约20%至约80%,例如约20%至约60%,例如约20%至约40%。在一些实施方案中,至少一种水溶性稀释剂以约20%w/w的量存在。在一些实施方案中,所述至少一种水溶性稀释剂选自乳糖、甘露糖醇、异麦芽酮糖醇、蔗糖、右旋糖和山梨糖醇。在一些实施方案中,所述至少一种水溶性稀释剂是异麦芽酮糖醇。

[0164] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是至少一种水不溶性填充剂。在一些实施方案中,所述至少一种不溶性填充剂以如下的量存在:约20%w/w至约95%w/w,例如约20%至约80%,例如约20%至约60%,例如约20%至约40%。在一些实施方案中,所述至少一种不溶性填充剂以约25%w/w的量存在。在一些实施方案中,所述至少一种水溶性填充剂选自微晶纤维素、淀粉、磷酸二钙二水合物和碳酸钙。在一些实施方案中,所述至少一种水溶性填充剂是微晶纤维素。

[0165] 在一些实施方案中,固体组合物是固体药物组合物。

[0166] 还提供了包含本文所述的固体组合物的口服剂型产品。

[0167] 还提供了由缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物制备的单位剂型,其中所述固体组合物具有至少约0.5mg/mL的堆密度。

[0168] 还提供了由缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物制备的单位剂型,其中所述固体组合物具有至少约0.6mg/mL的振实密度。

[0169] 还提供了由缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物制备的单位剂型,其中所述固体组合物具有小于100 μ m的d(0.9)粒度分布。

[0170] 还提供了由缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物制备的单位剂型,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,并且混合均匀度的相对标准偏差小于约2%。

[0171] 还提供了由缬苯那嗪或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的固体组合物制备的单位剂型,其中所述固体组合物具有约90%至约110%的混合均匀度,并且混合均匀度的标准偏差小于约2%。

[0172] 在一个实施方案中,提供了缬苯那嗪或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、羟丙基甲基纤维素、部分预胶化的玉米淀粉和硬脂酸镁的组合物。在另一个实施方案中,所述组合物具有用于单位剂量制造的适当的性质,包括解聚、颗粒流动、混合、均匀度、压制、封装特性、干法制粒参数和颗粒特性。

[0173] 颗粒和最终的润滑的共混物的物理特性包括堆密度和振实密度、流动指数和粒度分布(PSD)。在一个实施方案中,所述组合物具有对于最终的润滑的共混物的混合均匀度、封装填充重量均匀度和溶出特性曲线以及含量均匀度。剂量单位的含量和均匀度通过药物物质在异麦芽酮糖醇和硅化微晶纤维素稀释剂中的充分解聚和随后分散来制备。不适当的工艺参数可能导致不良的颗粒流动和可压制性,这可能影响封装。

[0174] 在使水分暴露最小化的受控环境中进行共混。不充分的共混会影响剂量单位的含量和均匀度。与疏水性硬脂酸镁的过度共混可影响溶出。

[0175] 本文所述的各种和每种工艺、方法、组合物或用途任选地包括限定“其中所述口服剂型不是包含80mg缬苯那嗪游离碱与羟丙甲纤维素、异麦芽酮糖醇、硬脂酸镁、预胶化淀粉和硅化微晶纤维素的组合的胶囊”。

[0176] 本文所述的各种和每种工艺、方法、组合物或用途任选地包括限定“其中所述口服剂型不是包含40mg缬苯那嗪游离碱与胶体二氧化硅、硬脂酸镁、甘露醇和预胶化淀粉的组合的胶囊”。

[0177] 本文所述的各种和每种工艺、方法、组合物或用途任选地包括限定“其中所述口服剂型不是包含80mg缬苯那嗪游离碱与甘露醇、部分预胶化的玉米淀粉、煅制二氧化硅和硬脂酸镁的组合的胶囊”。

[0178] 本文所述的各种和每种工艺、方法、组合物或用途任选地包括限定“其中所述口服剂型不是包含40mg缬苯那嗪游离碱与甘露醇、部分预胶化的玉米淀粉、煅制二氧化硅和硬脂酸镁的组合的胶囊”。

实施例

[0179] 实施例1

[0180] 含有80mg缬苯那嗪的胶囊的制备

[0181] 含有80mg缬苯那嗪(以游离碱形式测量)的胶囊可以根据下面阐述的程序制备,并且示例性片剂的组成列于表2中。在图1中给出了80mg的缬苯那嗪胶囊的制造方法的流程图,其包括低剪切(翻滚)共混、筛分、滚压和封装的单元操作。

[0182] 表2

组分	定量 80mg 胶囊		功能
	(mg/ 胶囊)	% (w/w)	
[0183] 缙苯那嗪二甲苯磺酸盐	145.80	40.0	活性成分
硅化微晶纤维素	91.25	25.0	稀释剂
异麦芽酮糖醇	73.00	20.0	稀释剂
部分预胶化的玉米淀粉	27.38	7.5	崩解剂
羟丙基甲基纤维素	18.25	5.0	粘合剂
硬脂酸镁	9.12	2.5	润滑剂
总胶囊填充重量	364.80	100.00	-
硬明胶胶囊- #1 号	1	-	壳

[0184] 根据表2中的量称取二甲苯磺酸缙苯那嗪、硅化微晶纤维素 (USP)、异麦芽酮糖醇 (USNF)、部分预胶化的玉米淀粉 (USNF)、羟丙基甲基纤维素 (USNF) 和硬脂酸镁 (USNF)。

[0185] 壁纸(wallpapering)：

[0186] 将异麦芽酮糖醇通过配备有813 μ m或等同的圆孔筛的筛分机转移到用于共混的搬运箱中。然后将过筛的异麦芽酮糖醇组分混合。

[0187] 预共混和筛分：

[0188] 将以下组分通过配备有 $\sim 813\mu$ m或等同的圆孔筛的筛分机转移到搬运箱中：

[0189] a. 二甲苯磺酸缙苯那嗪

[0190] b. 硅化微晶纤维素 ("SMCC")

[0191] 然后将组分共混。

[0192] 去结块：

[0193] 将共混物通过配备有 $\sim 813\mu$ m或等同的圆孔筛的缓冲罐真空转移。

[0194] 预共混#2：

[0195] 再次将过筛的组分共混。

[0196] 颗粒内共混：

[0197] 然后将以下组分通过配备有 $\sim 813\mu$ m或等同的圆孔筛的筛分机转移到搬运箱中：

[0198] a. 部分预胶化的玉米淀粉

[0199] b. 羟丙基甲基纤维素

[0200] 然后将组分共混。二甲苯磺酸缙苯那嗪在异麦芽酮糖醇和SMCC稀释剂中的不充分

的解聚和随后的分散可能潜在地影响剂量单位的含量和均匀度。

[0201] 润滑剂共混：

[0202] 将硬脂酸镁手动过筛（~1mm筛）（基于预润滑的共混物产率-极限98%，根据需要调节颗粒内量）到打开的用于共混的搬运箱中。然后将组分共混。该步骤的期望输出是改善的流动性、具有增加的堆密度和振实密度以及改善的粒度分布。

[0203] 滚压：

[0204] 然后将共混物通过具有0.8-1.0mm的筛分机的碾压机进行重力进料。共混物特性是考虑将共混物在封装过程中处理得多好的重要因素。不适当的工艺参数会导致影响封装的差的颗粒流动和可压制性。API和赋形剂的高溶解度不应影响溶出。所有的滚压共混物显示出相对于初始的颗粒内共混物性质的改进，这支持了更好的胶囊重量均匀度。

[0205] 最终润滑剂共混：

[0206] 将硬脂酸镁手动过筛（~1mm筛）（基于预润滑的共混物产率-极限98%，根据需要调节量）到打开的用于共混的搬运箱中。然后将组分共混。该步骤的期望输出是用于封装的均匀的且自由流动的润滑的最终共混物。不充分的共混可影响剂量单位的含量和均匀度。与疏水性硬脂酸镁的过度共混可影响溶出。在使水分暴露最小化的受控环境中进行共混。

[0207] 封装：

[0208] 将润滑的共混物转移到自动封装机中并封装到1号胶囊中。不适当的封装设备设置可影响填充的胶囊壳外观。胶囊填充重量可影响含量和剂量均匀度。胶囊填充塞压缩可影响溶出和填充重量/含量均匀度。

[0209] 在使水分暴露最小化的受控环境中进行封装。

[0210] 对封装的产品进行除尘和金属检测，并对产品进行重量检查。

[0211] 实施例2

[0212] 用现有技术制剂制备80mg缬苯那嗪胶囊

[0213] 80mg剂量制剂策略尝试使用已知的40mg胶囊直接封装制剂。如表3所示，尝试使用两倍量的40mg粉末混合物填充0号胶囊以产生80mg强度的胶囊。

[0214] 表3

组分	定量 80mg 胶囊		功能
	(mg/ 胶囊)	% (w/w)	
[0215] 缬苯那嗪二甲苯磺酸盐	146.0	28.21	活性成分
甘露醇	320.0	61.82	稀释剂
部分预胶化玉米淀粉	40.0	7.73	崩解剂
煅制二氧化硅	6.4	1.24	助流剂
硬脂酸镁	2.4	1.00	润滑剂
总胶囊填充重量	517.6	100.00	-
硬明胶胶囊- #0 号	1	-	壳

[0216] 根据表3中的量称取二甲苯磺酸缬苯那嗪、甘露醇 (USP)、部分预胶化的玉米淀粉 (USNF)、煅制二氧化硅 (USNF) 和硬脂酸镁 (USNF)。将一部分甘露醇 (1/4) 通过配备有 ~ 0.8mm 或等同的圆孔筛的筛分机转移到用于混合的搬运箱中。然后将过筛的甘露醇组分混合。

[0217] 预混合和筛分:

[0218] 将以下组分通过配备有 ~ 0.8mm 或等同的圆孔筛的筛分机转移到搬运箱中:

[0219] a. 二甲苯磺酸缬苯那嗪

[0220] b. 煅制二氧化硅

[0221] c. 部分预胶化玉米淀粉

[0222] d. 剩余的甘露糖醇 (3/4) - (对该部分进行甘露糖醇重量的调节以补偿DS测定)

[0223] 将组分共混, 然后转移到聚乙烯 (PE) 袋中。将预共混物通过配备有 ~ 0.8mm 或等同的圆孔筛的筛分机转移到用于共混的搬运箱中。

[0224] 最终润滑剂共混:

[0225] 将硬脂酸镁手动过筛 (~ 1mm 筛) (基于预润滑的共混物产率-极限98%, 根据需要调节量) 到打开的用于共混的搬运箱中。然后将组分共混。

[0226] 封装:

[0227] 填充0号胶囊的努力是不成功的。不可能将足够的粉末压缩成适合0号胶囊壳的压块。

[0228] 可将以上所述的各实施方案进行组合, 以提供其它实施方案。本申请还要求享有2017年9月21日提交的美国临时专利申请第62/561629号和2017年9月28日提交的美国临时专利申请第62/564951号的权益, 并且通过引用将其全文并入本文。将本说明书中参考的和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外

国专利申请以及非专利出版物通过引用整体并入本文。如果必要,可对实施方案的方面进行修改,以采用不同专利、申请和出版物中的概念,从而提供其它实施方案。

[0229] 可以根据以上详细描述,对实施方案作出这些和其它改变。一般而言,在下述权利要求中,使用的术语不应被解释为将权利要求限制为本说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应被解释为包括所有可能的实施方案以及被授权的此权利要求的等同物的全部范围。因此,权利要求不受本公开的限制。

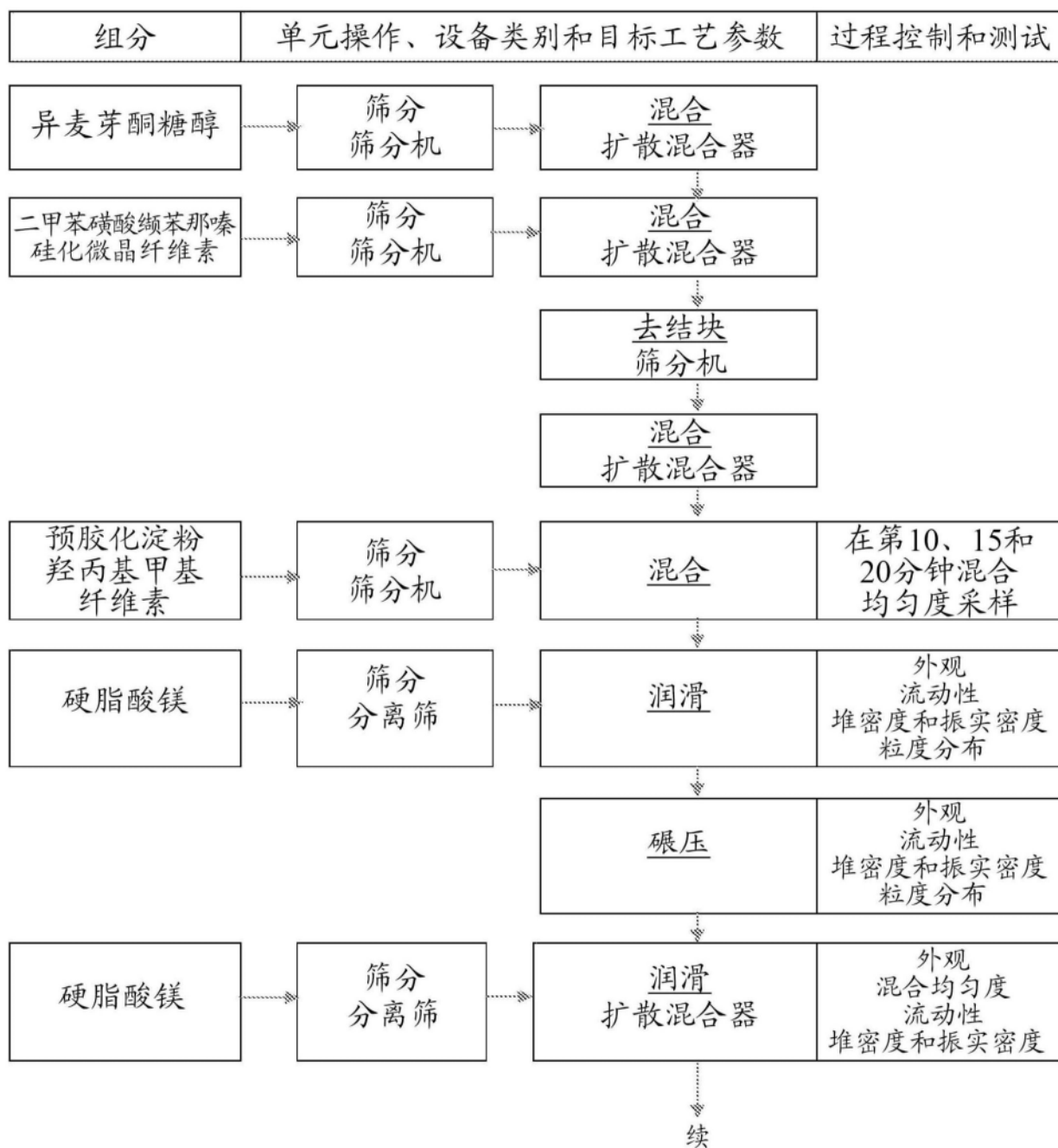


图1

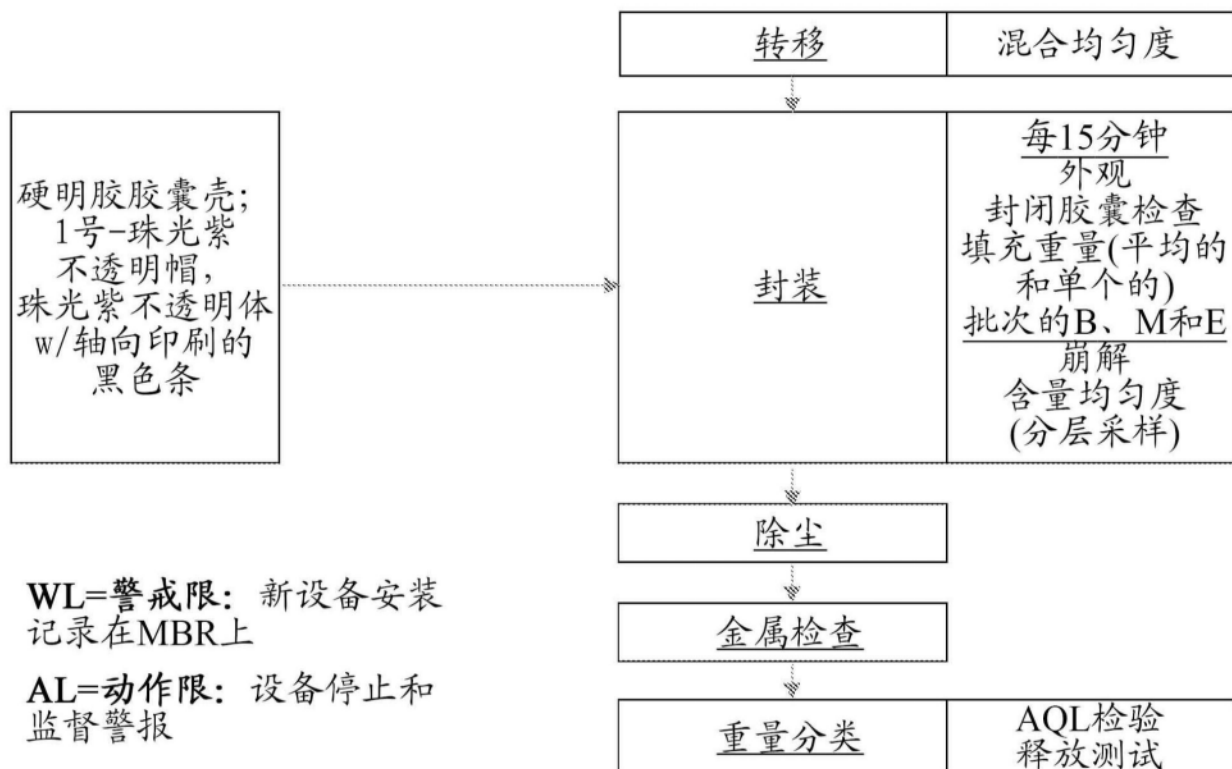


图1续