



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115581696 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 10

(21) 申请号 202211404315.3	A61K 9/48 (2006.01)
(22) 申请日 2019.09.27	A61K 47/38 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 47/02 (2006.01)
62/738,333 2018.09.28 US	A61K 47/26 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/18 (2006.01)
201980064585.4 2019.09.27	A61P 25/28 (2006.01)
(71) 申请人 卡鲁娜治疗学有限公司	A61P 25/16 (2006.01)
地址 美国马萨诸塞州	A61P 25/24 (2006.01)
(72) 发明人 A·贝坦库特 B·罗兰德	A61P 25/14 (2006.01)
R·蒂伯特	A61P 29/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所	A61P 25/30 (2006.01)
11256	A61P 25/00 (2006.01)
专利代理师 陈文平 黄海波	
(51) Int. Cl.	
A61K 31/454 (2006.01)	

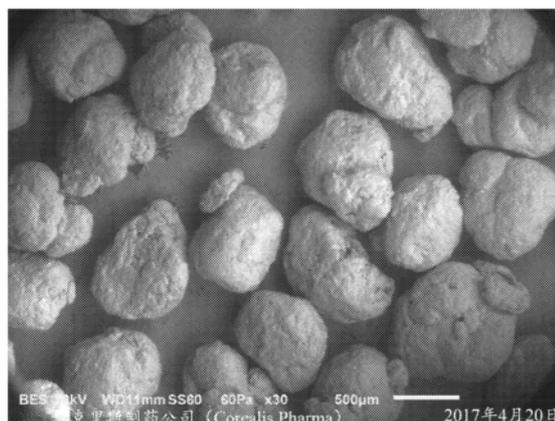
权利要求书4页 说明书52页 附图44页

(54) 发明名称

用于治疗由毒蕈碱受体激活所缓解的障碍的组合物和方法

(57) 摘要

本文提供了一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含多个具有核心的咕诺美林珠,所述核心包含咕诺美林或其盐;以及多个具有核心的曲司氯胺珠,所述核心包含曲司氯胺盐。



1. 一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含:
多个包含咕诺美林或其盐的咕诺美林珠;和
多个包含曲司氯胺盐的曲司氯胺珠。
2. 如权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述多个咕诺美林珠具有包含所述咕诺美林或其盐的核心。
3. 如权利要求1或2所述的口服药物组合物,其中所述多个曲司氯胺珠具有包含所述曲司氯胺盐的核心。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠的尺寸为0.425mm至1.18mm。
5. 如权利要求4所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠的尺寸为0.6mm至0.85mm。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠的尺寸为0.425mm至1.18mm。
7. 如权利要求6所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠的尺寸为0.6mm至0.85mm。
8. 如权利要求1至7中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠所含的咕诺美林是所述曲司氯胺珠所含的曲司氯胺盐的约2.5倍。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的口服药物组合物,在剂型进入水溶液后的约前45分钟内,所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠的溶解率大于约95%。
10. 如权利要求9所述的口服药物组合物,在剂型进入水溶液后的约前20分钟内溶解率大于约95%。
11. 如权利要求1至10中任一项所述的口服药物组合物,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 为 $7850 \pm 3360 \text{pg/mL}$ 。
12. 如权利要求1至11中任一项所述的口服药物组合物,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的平均 AUC_{0-12} 为 $41900 \pm 15500 \text{hr} \cdot \text{pg/mL}$ 。
13. 如权利要求1至12中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林是酒石酸咕诺美林。
14. 如权利要求13所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林。
15. 如权利要求14所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含66wt.%的酒石酸咕诺美林。
16. 如权利要求1至15中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含15wt.%至65wt.%的微晶纤维素。
17. 如权利要求14所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含33.5wt.%的微晶纤维素。
18. 如权利要求1至17中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉。
19. 如权利要求18所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含0.5wt.%的滑石粉。

20. 如权利要求1至12中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林、15wt.%至65wt.%的微晶纤维素和0wt.%至2wt.%的滑石粉。

21. 如权利要求20所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含66wt.%的酒石酸咕诺美林、33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺盐是氯化曲司氯胺。

23. 如权利要求22所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺。

24. 如权利要求23所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含25wt.%至80wt.%的微晶纤维素。

26. 如权利要求25所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含46.8wt.%的微晶纤维素。

27. 如权利要求1或26中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物。

28. 如权利要求27所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含35wt.%的乳糖一水合物。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉。

30. 如权利要求29所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含0.5wt.%的滑石粉。

31. 如权利要求1至21所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺、25wt.%至80wt.%的微晶纤维素、15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物和0wt.%至2wt.%的滑石粉。

32. 如权利要求31所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石。

33. 如权利要求1至32中任一项所述的口服药物组合物,所述口服药物组合物进一步包含胶囊,其包含所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠。

34. 一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含:

多个咕诺美林珠,其具有0.425mm至1.18mm的尺寸,以及包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林、15wt.%至65wt.%的微晶纤维素和0wt.%至2wt.%的滑石粉的核心;和

多个曲司氯胺珠,其具有0.425mm至1.18mm的尺寸,以及包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺、25wt.%至80wt.%的微晶纤维素、15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物和0wt.%至2wt.%的滑石粉的核心;

在剂型进入水溶液后的约前45分钟内,所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠的溶解率大于约95%;并且其中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 为 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$,平均 AUC_{0-12} 为 $41900 \pm 15500 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL}$ 。

35. 如权利要求34所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠的尺寸为0.6mm至0.85mm。

36. 如权利要求34或35所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠的尺寸为0.6mm至0.85mm。

37. 如权利要求34至36中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠所含的咕诺美林是所述曲司氯胺珠所含的氯化曲司氯胺的约2.5倍。

38. 如权利要求34至37中任一项所述的口服药物组合物,在剂型进入水溶液后的约前20分钟内所述咕诺美林和所述曲司氯胺的溶解率大于约95%。

39. 如权利要求34至38中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含66wt.%的酒石酸咕诺美林,33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉。

40. 如权利要求34至39中任一项所述的口服药物组合物,其中所述曲司氯胺珠包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石。

41. 如权利要求34至40中任一项所述的口服药物组合物,所述口服药物组合物进一步包含胶囊,其包含所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠。

42. 一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含:

胶囊,其包含多个咕诺美林珠和多个曲司氯胺珠;

所述多个咕诺美林珠具有0.6mm至0.85mm的尺寸,以及包含66wt.%的酒石酸咕诺美林、33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉的核心;并且

所述多个曲司氯胺珠具有0.6mm至0.85mm的尺寸,以及包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石粉的核心;

在剂型进入水溶液后的约前20分钟内,所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠的溶解率大于约95%;并且

其中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 为 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$,平均 AUC_{0-12} 为 $41900 \pm 15500 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL}$ 。

43. 如权利要求1至42中任一项所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为25mg咕诺美林游离碱和10mg氯化曲司氯胺。

44. 如权利要求1至42中任一项所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为50mg咕诺美林游离碱和20mg氯化曲司氯胺。

45. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为50mg咕诺美林游离碱和10mg氯化曲司氯胺。

46. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为75mg咕诺美林游离碱和10mg氯化曲司氯胺。

47. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为75mg咕诺美林游离碱和20mg氯化曲司氯胺。

48. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为125mg咕诺美林游离碱和20mg氯化曲司氯胺。

49. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为125mg咕诺美林游离碱和30mg氯化曲司氯胺。

50. 如权利要求1至42所述的口服药物组合物,其中所述胶囊的剂量强度为125mg咕诺美林游离碱和40mg氯化曲司氯胺。

51. 如前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述咕诺美林珠包含少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓。

52. 一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含咕诺美林和/或其盐以及氯化曲司氯胺,用于在有需要的患者中治疗毒蕈碱障碍,其中当施用给所述有需要的患者时,足以提供如下体内血浆谱,所述体内血浆谱包含2小时的咕诺美林中值 $T_{最大}$ 和1小时的曲司氯胺中值 $T_{最大}$ 。

53. 如权利要求52所述的口服药物组合物,其中所述体内血浆谱进一步包含48.5pg/mL/mg至121.3pg/mL/mg的平均剂量归一化 $C_{最大}$ 和156pg/mL/mg至375pg/mL/mg的曲司氯胺平均剂量归一化 $C_{最大}$ 。

54. 如权利要求52或53所述的口服药物组合物,其中所述体内血浆谱进一步包含263hr·pg/mL/mg至577hr·pg/mL/mg的咕诺美林平均剂量归一化 AUC_{0-12} 和881hr·pg/mL/mg至2024hr·pg/mL/mg的曲司氯胺平均剂量归一化 AUC_{0-12} 。

55. 一种激活生物样品中毒蕈碱受体的方法,所述方法包括使所述生物样品与如权利要求1至55中任一项所述的口服药物组合物接触。

56. 一种在有需要的受试者中治疗通过激活毒蕈碱受体所改善的障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用如权利要求1至55中任一项所述的口服药物组合物。

57. 一种在有需要的受试者中治疗通过激活毒蕈碱受体所改善的障碍的方法,所述方法包括顺序施用或共同施用如权利要求1至55中任一项所述的口服药物组合物;和第二治疗剂。

58. 如权利要求55至57中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

59. 如权利要求55至57中任一项所述的方法,其中所述障碍选自精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、运动障碍、疼痛、药物成瘾、 τ 蛋白病和共核蛋白病。

60. 如权利要求55至57中任一项所述的方法,其中所述障碍是神经退行性疾病。

61. 如权利要求55至57中任一项所述的方法,其中所述障碍是中枢神经系统疾病。

62. 化合物3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓。

63. 一种口服药物组合物,所述口服药物组合物包含咕诺美林和/或其盐和少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓。

64. 一种制备如权利要求1至55中任一项所述的口服药物组合物的方法,所述方法包括将包含多个含咕诺美林或其药学上可接受的盐的咕诺美林珠的珠与多个含曲司氯胺盐的曲司氯胺珠混合。

65. 如权利要求64所述的方法,其中所述多个含咕诺美林或其药学上可接受的盐的珠包含抗氧化剂。

66. 如权利要求64或65所述的方法,所述方法进一步包括:将混合的珠配制进入胶囊。

67. 如权利要求64至66中任一项所述的方法,所述方法进一步包括在将所述口服药物组合物分发给所述受试者之前,将所述口服药物组合物在约2°C至约8°C的温度下储存。

68. 如权利要求67所述的方法,其中在将所述口服药物组合物分发给所述受试者之后,所述方法进一步包括将所述口服药物组合物在约20°C至约25°C的温度下储存。

用于治疗由毒蕈碱受体激活所缓解的障碍的组合物和方法

本申请是申请日为2019年09月27日、申请号为201980064585.4、名称为“用于治疗由毒蕈碱受体激活所缓解的障碍的组合物和方法”的专利申请的分案申请。

本申请要求于2018年9月28日提交的美国临时专利申请序列号62/738,333的优先权权益,其公开内容出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

本发明涉及组合物及其作为药物的用途,用于治疗人或动物受试者中由毒蕈碱受体激活所改善的障碍。

精神分裂症影响大约0.5%到1%的人口。所述疾病的特征是一系列症状,分为阳性症状(例如幻觉、妄想等)、阴性症状(例如社交孤立、快感缺乏等)和认知症状(例如无法处理信息、工作记忆差等)。患有精神分裂症患者的生活质量会大大下降,并且由于许多因素(例如自杀率上升)而导致死亡率风险增加。对社会而言精神分裂症的代价很高,因为精神分裂症的患者更有可能被监禁、无家可归或失业。

现有的精神分裂症治疗依赖多巴胺和血清素受体,如1952年发现的第一种抗精神病药氯丙嗪的情况。60多年来,相同的基本药理学一直是精神分裂症的护理标准。当前的抗精神病药仅对阳性症状有效,而对阴性和认知症状未能治疗。阿尔茨海默病是另一个治疗领域,其中已证明开发新疗法极为困难,进入临床开发并获得市场批准的分子的成功率仅为0.4%。这些领域的患者迫切需要新的治疗,但是尽管来自世界的科学家和药物开发人员做出了巨大的努力,但开发仍极为困难。

通过毒蕈碱激动剂激活毒蕈碱系统可能会治疗多种障碍,例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、运动障碍、药物成瘾、疼痛和神经退行性变,例如 τ 蛋白病或共核蛋白病(synucleinopathies)。毒蕈碱胆碱能受体是具有五种不同受体亚型(M1-M5)的G蛋白偶联受体,其中的每一种在CNS中发现具有不同的组织分布。M1和M4亚型作为各种疾病的治疗靶已引起人们的关注。例如,用于治疗双相抑郁的情绪稳定剂锂和丙戊酸可通过毒蕈碱系统发挥作用,尤其是通过M4亚型受体发挥作用。遗传证据直接将毒蕈碱系统与酒精成瘾联系起来。

在一项使用咕诺美林(其是对M1和M4亚型受体具有优先活性的毒蕈碱胆碱能受体激动剂)对精神分裂症患者进行的双盲安慰剂对照试验中,精神分裂症得到减轻。但是,由于咕诺美林还与脑外部的毒蕈碱受体结合,因此导致了許多严重的副作用,包括GI副作用、心脏副作用和流涎过多。剂量受限的不良事件是问题性的,并且导致很高的中止率(包括一项为期26周的阿尔茨海默病研究的辍止率56%),并最终导致了咕诺美林研发的中止。尽管早有希望,但咕诺美林的研发停滞了15年以上。许多公司尝试并没有研发出针对CNS障碍的避免这些不可接受的副作用的毒蕈碱受体激动剂,但是还没有这种激动剂进入市场。过去的研发工作集中在药物化学上,以研发更具耐受性的分子,通常是通过相比于M2和M3毒蕈碱受体亚型来选择M1和M4亚型。但是,脑外部的M1和/或M4激活仍可能导致毒蕈碱相关的不耐受。在减轻由于周围毒蕈碱受体的激活引起的不利影响方面取得的进展很小。

在本领域中,需要一种对咕诺美林具有更高耐受性的药物组合物,尤其是用于治疗认知和精神障碍。用组合物和方法描述和说明了以下实施例及其方面,所述组合物和方

法是示例性和说明性的,而并不限制范围。在各种实施例中,已经减少或消除了上述问题中的一个或多个,同时其他实施例针对其他改进。

本文提供的是一种口服药物组合物,其包含多个包含咕诺美林或其盐的咕诺美林珠;以及包含曲司氯胺盐的多个曲司氯胺珠。

在某些实施例中,咕诺美林珠的尺寸是0.425mm至1.18mm。在某些实施例中,咕诺美林珠的尺寸是0.6mm和0.85mm。在某些实施例中,曲司氯胺珠的尺寸是0.425mm至1.18mm。在某些实施例中,曲司氯胺珠的尺寸是0.6mm至0.85mm。

在某些实施例中,咕诺美林珠所含的咕诺美林是曲司氯胺珠所含的氯化曲司氯胺的约2.5倍。

在某些实施例中,多个咕诺美林和多个曲司氯胺珠在与水溶液接触后约前45分钟内的溶解率大于约95%。在某些实施例中,大于约95%的溶解率在与水溶液接触后约前20分钟内发生。

在某些实施例中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,口服药物组合物提供 7850 ± 3360 pg/mL的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,口服药物组合物提供 41900 ± 15500 hr · pg/mL的平均 AUC_{0-12} 。

在某些实施例中,咕诺美林盐是酒石酸咕诺美林。在某些实施例中,咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林,例如66wt.%的酒石酸咕诺美林。在某些实施例中,咕诺美林珠包含15wt.%至65wt.%的微晶纤维素,例如33.5wt.%的微晶纤维素。在某些实施例中,咕诺美林珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉,例如0.5wt.%的滑石粉。在某些实施例中,咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林,15wt.%至65wt.%的微晶纤维素和0wt.%至2wt.%的滑石粉。在某些实施例中,咕诺美林珠包含66wt.%的酒石酸咕诺美林,33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉。

在某些实施例中,曲司氯胺盐是氯化曲司氯胺。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺,例如17.7wt.%的氯化曲司氯胺。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含25wt.%至80wt.%的微晶纤维素,例如46.8wt.%的微晶纤维素。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物,例如35wt.%的乳糖一水合物。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉,例如0.5wt.%的滑石粉。在某些实施例中,所述曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺、25wt.%至80wt.%的微晶纤维素、15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物和0wt.%至2wt.%的滑石粉。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石粉。

在某些实施例中,口服药物组合物进一步包含胶囊,所述胶囊包含多个咕诺美林珠和多个曲司氯胺珠。在某些实施例中,胶囊的剂量强度为50mg咕诺美林游离碱和20mg氯化曲司氯胺。在某些实施例中,胶囊的剂量强度为50mg咕诺美林游离碱和10mg氯化曲司氯胺。在某些实施例中,胶囊的剂量强度为75mg咕诺美林游离碱和20mg氯化曲司氯胺。在某些实施例中,胶囊的剂量强度为75mg咕诺美林游离碱和10mg氯化曲司氯胺。在某些实施例中,所述胶囊的剂量强度为125mg咕诺美林游离碱和30mg氯化曲司氯胺。在某些实施例中,胶囊的剂量强度为125mg咕诺美林游离碱和40mg氯化曲司氯胺。

本公开还提供了一种口服药物组合物,其包含:多个咕诺美林珠,其具有0.425mm

至1.18mm的尺寸,以及包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林、15wt.%至65wt.%的微晶纤维素和0.2wt.%至2wt.%的滑石粉的核心;以及多个曲司氯胺珠,其具有0.425mm至1.18mm的尺寸,以及包含8wt.%至35wt.%的曲司氯胺、25wt.%至80wt.%的微晶纤维素、15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物和0.2wt.%至2wt.%的滑石粉的核心;在剂型进入水溶液后的约前45分钟内,所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠的溶解率大于约95%;并且其中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 为 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$,平均 AUC_{0-12} 为 $41900 \pm 15500 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL}$ 。

本公开还提供了一种口服药物组合物,其包含:胶囊,其包含多个咕诺美林珠和多个曲司氯胺珠;所述多个咕诺美林珠具有0.6mm至0.85mm的尺寸,以及包含66wt.%的酒石酸咕诺美林、33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉的核心;并且所述多个曲司氯胺珠具有0.6mm至0.85mm的尺寸,以及包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石粉的核心;在剂型进入水溶液后的约前20分钟内,所述多个咕诺美林珠和所述多个曲司氯胺珠的溶解率大于约95%;并且其中,当以20mg曲司氯胺每天两次施用给患者至少7天时,提供的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 为 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$,平均 AUC_{0-12} 为 $41900 \pm 15500 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL}$ 。

进一步提供了一种激活生物样品中毒蕈碱受体的方法,所述方法包括使所述生物样品与本文所述的任何口服药物组合物接触。

还提供了一种在有需要的受试者中治疗通过激活毒蕈碱受体所改善的障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用本文所述的任何口服药物组合物。在某些实施例中,所述受试者是人。在某些实施例中,所述障碍选自精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、运动障碍、疼痛、药物成瘾、 τ 蛋白病和共核蛋白病。

还提供了一种在有需要的受试者中治疗通过激活毒蕈碱受体所改善的障碍的方法,所述方法包括顺序施用或共同施用本文所述的任何口服药物组合物;和第二治疗剂。

本公开还提供了一种口服药物组合物,其包含咕诺美林和/或其盐和少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓。还提供了一种口服药物组合物,其包含多个咕诺美林珠,所述多个咕诺美林珠包含咕诺美林或其盐和少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓;以及包含曲司氯胺盐的多个曲司氯胺珠。

本公开还提供了一种口服药物组合物,其包含咕诺美林和/或其盐和氯化曲司氯胺,用于在有需要的患者中治疗毒蕈碱障碍,其中当向有需要的患者施用时,所述组合物足以提供体内血浆谱,所述体内血浆谱包含咕诺美林的中值 $T_{\text{最大}}$ 为2小时,和曲司氯胺的中值 $T_{\text{最大}}$ 为1小时。在某些实施例中,体内血浆谱进一步包含 48.5 pg/mL/mg 至 121.3 pg/mL/mg 的平均剂量归一化 $C_{\text{最大}}$ 和 156 pg/mL/mg 至 375 pg/mL/mg 的曲司氯胺的平均剂量归一化 $C_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中,体内血浆谱进一步包含 $263 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL/mg}$ 至 $577 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL/mg}$ 的咕诺美林的平均剂量归一化 AUC_{0-12} 和 $881 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL/mg}$ 至 $2024 \text{ hr} \cdot \text{pg/mL/mg}$ 的曲司氯胺的平均剂量归一化 AUC_{0-12} 。

通过阅读以下详细说明,其他方面和优点对于本领域普通技术人员将显而易见。尽管剂型、制备方法和治疗方法可以有各种形式的实施例,但是在理解本公开为说明性并且无意将本公开限制于本文所述的特定实施例的情况下,以下描述包括特定实施例。

附图说明

通过以下详细说明并结合附图,可以容易理解本公开,其中相同的参考数字符号表示相同的结构要素。附图提供了本公开的示例性实施例或方面,并且不限制本公开的范围。

图1显示了咕诺美林/曲司氯胺胶囊的稳定性时间表和方案。

图2是酒石酸咕诺美林66%珠在30倍放大倍数下的扫描电子显微镜(SEM)图像,其显示用于咕诺美林/曲司氯胺胶囊的珠尺寸为0.6mm至0.85mm。

图3是氯化曲司氯胺17.7%珠在30倍放大倍数下的SEM图像,其显示用于咕诺美林/曲司氯胺胶囊的珠尺寸为0.6mm至0.85mm。

图4是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的溶解谱,所述胶囊包含咕诺美林珠和曲司氯胺C1珠,并且在40°C/75% RH下储存后0、1个月、2个月、3个月和6个月以及在25°C/60% RH下储存3个月后的时间测量。

图5是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的溶解谱,所述胶囊包含咕诺美林珠和曲司氯胺C1珠,并且在40°C/75% RH下储存后0、1个月、2个月和3个月以及在25°C/60% RH下储存3个月后的时间测量。

图6显示了在25°C/60% RH下储存的并在0、3个月、6个月和9个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的稳定性数据。

图7显示了在30°C/65% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的稳定性数据。

图8显示了在40°C/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的稳定性数据。

图9是在25°C/60% RH下储存的并在0、3个月、6个月和9个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的溶解。

图10是在30°C/65% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的溶解谱。

图11是在40°C/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的溶解谱。

图12是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的在0、3个月、6个月和9个月的时间测量的与咕诺美林活性药物成分相关的物质谱。

图13是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的在0、3个月、6个月和9个月的时间测量的与氯化曲司氯胺活性药物成分相关的物质谱。

图14是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/10mg胶囊的详述。

图15显示了在25°C/60% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的稳定性数据。

图16显示了在30°C/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的稳定性数据。

图17显示了在40°C/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的稳定性数据。

图18是在25°C/60% RH下储存的并在0、3个月、6个月和9个月的时间测量的咕诺

美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的溶解。

图19是在30℃/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的溶解谱。

图20是在40℃/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的溶解谱。

图21是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与咕诺美林活性药物成分相关的物质谱。

图22是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与氯化曲司氯胺活性药物成分相关的物质谱。

图23是咕诺美林/曲司氯胺C1的50/20mg胶囊的详述。

图24显示了在25℃/60% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的稳定性数据。

图25显示了在30℃/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的稳定性数据。

图26显示了在40℃/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的稳定性数据。

图27是在25℃/60% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的溶解。

图28是在30℃/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的溶解谱。

图29是在40℃/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的溶解谱。

图30是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与咕诺美林活性药物成分相关的物质谱。

图31是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与氯化曲司氯胺活性药物成分相关的物质谱。

图32是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/10mg胶囊的详述。

图33是在25℃/60% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的溶解。

图34是在30℃/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的溶解。

图35显示了在40℃/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的稳定性数据。

图36是在25℃/60% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的溶解。

图37是在30℃/65% RH下储存的并在0和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的溶解谱。

图38是在40℃/75% RH下储存的并在0、3个月和6个月的时间测量的咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的溶解谱。

图39是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与咕诺美林活性药物成分相关的物质谱。

图40是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的在0、3个月和6个月的时间测量的与氯化曲司氯胺活性药物成分相关的物质谱。

图41是咕诺美林/曲司氯胺C1的75/20mg胶囊的详述。

图42描绘了对于所有KAR-003药代动力学群体的组,每天两次KarXT 50/20治疗,在第1天的平均(±标准偏差)咕诺美林药代动力学浓度。

图43描绘了对于所有KAR-003药代动力学群体的组,通过每天两次KarXT 50/20治疗,在第3天的平均(±标准偏差)咕诺美林药代动力学浓度。

图44描绘了对于所有KAR-003药代动力学群体的组,通过每天两次KarXT 50/20治疗,在第7天的平均(±标准偏差)咕诺美林药代动力学浓度。

图45描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗和随访的平均(±标准偏差)咕诺美林药代动力学浓度。

图46描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗的平均(±标准偏差)咕诺美林药代动力学谷浓度。

图47描绘了对于所有KAR-003药代动力学群体的组,每天两次KarXT 50/20治疗,在第1天的平均(±标准偏差)曲司氯胺药代动力学浓度。

图48描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗在第3天的平均(±标准偏差)曲司氯胺药代动力学浓度。

图49描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗在第7天的平均(±标准偏差)曲司氯胺药代动力学浓度。

图50描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗和随访的平均(±标准偏差)曲司氯胺药代动力学浓度。

图51描绘了对于KAR-003药代动力学群体,通过治疗和随访的平均(±标准偏差)曲司氯胺药代动力学谷浓度。

具体实施方式

冠词“一个/种(a和an)”是指一个/种或多于一个/种(即,至少一个/种)该冠词的语法宾语。通过举例,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

术语“包含(comprise和comprising)”是包容性的、开放的含义,意味着可以包含另外要素。

术语“由……组成”将要素限制为指定的那些要素,但通常与之相关的杂质除外。

术语“基本上由……组成”将要素限制为指定的那些要素,以及不会实质性影响材料或步骤的基本和新颖特征的那些要素。

本文阐述的所有范围包括范围的所有可能的子集以及此类子集范围的任何组合。默认情况下,范围包括指定的端点,除非另有说明,否则在提供值的范围的轻链下,所述范围的上限和下限之间的每个中间值以及该范围内的任何其他陈述或中间的值包含在本公开中。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内,并且也包括在本公开内,遵守所述范围内任何明确排除性限制。在所述范围包括一个或两个限制的情况下,排除那

些所包括的限制中的一个或两个的范围也被认为是本公开的一部分。

术语wt.%是基于总重量的例如如上下文所述的核心、肠溶包衣或总珠的重量百分比。除非另有说明,否则wt.%旨在描述基于干重的重量百分比(例如,对于干燥后的核心)。

术语“控释”定义为一种或多种药物的延长释放模式,以使药物在一段时间内释放。控释配制品的释放动力学可导致药物的血清水平比静脉内注射后或立即释放口服剂型施用后可能更长的一段时间内是可测量的。控释、缓慢释放、持续释放、延长释放、延时释放和延迟释放在本文具有相同的定义。

术语“包括”是指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

术语“哺乳动物”是本领域已知的。示例性的哺乳动物包括人、灵长类、牛、猪、犬、猫和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

术语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”是本领域公认的,并且是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射。这些模式包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内和胸骨内注射和输注。

通过本主题方法治疗的“患者”、“受试者”或“宿主”是指人或非人哺乳动物。

术语“药学上可接受的载体”是本领域公认的,并且是指药学上可接受的材料、混合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料,其参与携带或运输任何主题组合物或其组分从一个器官或身体的一部分到另一器官或身体的一部分。每个载体在与主题组合物及其组分相容且对患者无伤害的意义上必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧基甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物配制品中使用的其他无毒相容性物质。

术语“药学上可接受的盐”是本领域公认的,并且是指由相对无毒的酸或碱制备的盐,所述酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱,包括例如本公开的组合物中所含的那些。合适的无毒酸包括无机和有机酸,例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、衣康酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸等。

术语“治疗”是本领域公认的,是指治愈以及改善任何病症或障碍的至少一种症状。

在禁止对人体实施的方法申请专利的司法管辖区中,将组合物“施用”于人受试者的含义应仅限于开具人受试者将通过任何技术(例如口服、吸入、局部应用、注射、插入等)自我施用的受控物质。旨在符合定义可专利主题的法律或法规的最广泛的合理解释。在禁止对人体实施的方法申请专利的司法管辖区中,组合物的“施用”既包括对人体实施的方

法,也包括前述活动。

术语“治疗剂”是本领域公认的,并且是指作为在受试者中局部或全身起作用的生物、生理或药理活性物质的任何化学部分。在众所周知的文献参考(例如Merck Index[默克索引](第14版),the Physicians' Desk Reference[内科医师台参考](第64版),和The Pharmacological Basis of Therapeutics[治疗学的药理基础](第12版)中描述了治疗剂(也称为“药物”)的实例。这些治疗剂包括但不限于药物;维生素;矿物质补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或减轻疾病或病状的物质;影响身体结构或功能的物质,或前药,将其置于生理环境中后变得具有生物活性或更强的活性。

术语“心理疗法”是指非药物治疗法,其中本领域技术人员使用多种技术(这些技术涉及与患者的言语和其他相互作用)以实现积极的治疗结果。此类技术包括但不限于行为疗法、认知疗法、心理动力疗法、精神分析疗法、团体疗法、家庭咨询、艺术疗法、音乐疗法、职业疗法、人文主义疗法、存在疗法、超个人疗法、以客户为中心的疗法(也称为以人为中心的疗法)、格式塔疗法(Gestalt therapy)、生物反馈疗法、理性情绪行为疗法、现实疗法、基于反应的疗法、沙盘游戏疗法、状态动态疗法、催眠和验证疗法。心理治疗可能涉及两种或更多种技术的组合。治疗师可以根据每个患者的需求和患者的反应来选择和调整技术。

术语“毒蕈碱障碍”是指通过激活毒蕈碱系统而改善的任何疾病或病症。这类疾病包括直接激活毒蕈碱受体本身或抑制胆碱酯酶已产生治疗作用的疾病。

术语“与精神分裂症有关的疾病”和“与精神分裂症有关的障碍”包括但不限于分裂情感性障碍、精神病、妄想障碍、与阿尔茨海默病有关的精神病、与帕金森病有关的精神病、精神病性抑郁症、双相障碍、精神病双相障碍、亨廷顿病、路易体痴呆症或任何其他具有精神病特征的疾病。

术语“运动障碍”包括但不限于吉勒·德·图雷特(Gilles de la Tourette)综合征、弗里德里希(Friederich)共济失调、亨廷顿舞蹈症、不安腿综合征以及其他疾病或障碍,其症状包括过度运动、痒和痉挛。

术语“情绪障碍”包括重度抑郁障碍、心境恶劣、反复发作的短暂抑郁症、轻度抑郁障碍,双相障碍、躁狂症和焦虑症。

术语“认知障碍”是指以认知缺陷为特征(例如,具有异常的工作记忆、解决问题的能力等)的疾病或障碍。疾病包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、痴呆症(包括但不限于与AIDS相关的痴呆、血管性痴呆、与年龄相关的痴呆、与路易体相关的痴呆和特发性痴呆)、匹克病、 τ 蛋白病、共核蛋白病、意识模糊、与疲劳相关的认知缺陷、学习障碍、脑外伤、自闭症、与年龄相关的认知能力下降和库欣氏病(Cushing's Disease)(与自身免疫性疾病相关的认知障碍)。

术语“注意力障碍”是指以异常或减少的注意力持续时间为特征的疾病或病症。疾病包括但不限于注意缺陷和多动障碍(ADHD)、注意缺陷障碍(ADD)、多博维茨综合征(Dubowitz Syndrome)、FG综合征、唐氏综合症、胰岛素样生长因子I(IGF1)缺乏引起的生长延迟、肝性脑病综合征和史特劳斯综合征(Strauss Syndrome)。

术语“成瘾性障碍”是指以Diagnostic&Statistical Manual V[诊断和统计手册V](DSM-5)定义的成瘾或药物依赖性为特征的疾病或病症。此类障碍的特征在于对物质的身体依赖性、戒断和耐受性。这些物质包括但不限于酒精、可卡因、苯丙胺、阿片类、苯二氮

卓类、吸入剂、尼古丁、巴比妥酸盐、可卡因和大麻。成瘾性障碍还包括尽管有明显的负面后果,但患者强迫或持续进行的行为。例如,赌瘾(赌博成瘾或强迫性赌博)被本领域技术人员认为是通常具有毁灭性后果的成瘾行为。在某些实施例中,成瘾行为可以是如DSM-5中所定义的互联网游戏障碍(游戏成瘾)。

术语“疼痛”是指由于疾病或伤害引起的身体上的痛苦或不适。疼痛是一种主观经验,对疼痛的感知是中枢神经系统(CNS)的一部分。通常,有害(周围)刺激会提前传递给CNS,但疼痛并不总是与伤害感受有关。存在各种各样的临床疼痛,这些疼痛源于不同的潜在病理生理机制并且需要不同的治疗方法。已经表征了三种主要类型的临床疼痛:急性疼痛、慢性疼痛和神经性疼痛。

急性临床疼痛可能是由于炎症或软组织损伤引起的。这种类型的疼痛是适应性的,并且具有生物学上的相关警报功能,并使已经受损的身体部位的愈合和修复不受干扰。通过使受伤或发炎的区域和周围组织对所有刺激高度敏感来实现保护功能,从而可以避免与任何外部刺激的接触。这类临床疼痛的神经元机制已广为人知并且急性临床疼痛的药理控制是有效的,例如通过非甾体类抗炎药(NSAID)直到阿片类,具体取决于疼痛感的类型和程度。

慢性临床疼痛表现为持续的感觉异常,这种异常是由于持续的周围病变(例如癌症或慢性炎症(例如关节炎))引起的,或者它可以独立于此类引发因素。独立于引发因素的慢性疼痛是适应不良的,没有生存优势,而且通常没有有效的治疗方法。

神经性疼痛可分为周围性或中枢性。周围神经性疼痛是由周围感觉神经的损伤或感染引起的,而中枢神经性疼痛是由CNS或/和脊髓的损伤引起的。周围神经和中枢神经性疼痛均可在没有明显的初始神经损伤情况下发生。

术语“激活剂”是指被描述为激动剂、部分激动剂、共激动剂、生理激动剂、增效剂、刺激剂、变构增效剂、正变构调节剂、变构激动剂的分子,或者直接或间接地增加受体活性或信号传导的分子。

术语“抑制剂”是指被描述为拮抗剂、部分拮抗剂、竞争性拮抗剂、非竞争性拮抗剂、不竞争性拮抗剂、沉默拮抗剂、反向激动剂、可逆性拮抗剂、生理性拮抗剂、不可逆性拮抗剂、抑制剂、可逆性抑制剂、不可逆性抑制剂、负变构调节剂、变构拮抗剂的分子或直接或间接降低受体活性或信号传导的分子。

术语“最大耐受剂量”是指患者可以服用的最大剂量的药物或治疗剂,而患者不会经历无法忍受的副作用。最大耐受剂量通常在临床试验中凭经验确定。

术语“毒蕈碱受体”是指结合神经递质乙酰胆碱的G蛋白连接的受体。迄今为止,已经鉴定出毒蕈碱受体的五个亚型。“M1”是指亚型一毒蕈碱受体。“M2”是指亚型二毒蕈碱受体。“M3”是指亚型三毒蕈碱受体。“M4”是指亚型四毒蕈碱受体。“M5”是指亚型五毒蕈碱受体。

术语“抗精神病药”是指减少精神病、幻觉或妄想的药物。抗精神病药包括但不限于氟哌啶醇、氟哌利多、氯丙嗪氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪、硫利达嗪、三氟拉嗪、美索达嗪、哌氰嗪、普马嗪、三氟丙嗪、左旋甲丙嗪、异丙嗪、派迷清、氯普噻吨、三氟噻吨、替沃噻吨、珠氯噻醇、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、氨磺必利、阿塞那平、帕潘立酮、佐替平、阿立哌唑、联苯芦诺和四苯喹嗪。

术语“抗焦虑药”是指减少焦虑、恐惧、惊慌或相关感觉的药物。这类药物包括但不限于苯二氮卓类(例如,阿普唑仑、甲氨二氮卓、氯硝西洋、氯拉卓酸、地西洋、劳拉西洋)、丁螺环酮、巴比妥类(例如,异戊巴比妥、戊巴比妥、司可巴比妥、苯巴比妥)和羟嗪。

术语“抗抑郁药”是指减轻抑郁症和相关病症(例如,心境障碍)的药物。这类药物包括但不限于选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI,例如,西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林)、血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI,例如,地文拉法辛、度洛西汀、米那普仑(milnacipram)、文拉法辛)、米安舍林、米氮平、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,阿托西汀、马吲哚、瑞波西汀、维洛沙秦)、安非他酮、噻奈普汀、阿戈美拉汀、三环抗抑郁药(例如,阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、曲米帕明、地昔帕明、去甲替林、普罗替林)、和单胺氧化酶抑制剂(例如,异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼、司来吉兰、强内心百乐明)。

术语“镇静剂”或“镇定剂”是指诱发嗜睡,促进疲倦或渴望入睡或促进无意识状态的药物。这类药物包括但不限于苯二氮卓类、巴比妥类(例如,异戊巴比妥、戊巴比妥、司可巴比妥、苯巴比妥)、右旋佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、和佐匹克隆。

药物组合物

由于周围胆碱能的副作用,作为单一疗法的毒蕈碱受体激动剂咕诺美林的早期研发被终止。本公开提供了具有溶解动力学的剂型,其对于两种活性成分具有更有效的治疗效果,对于氯化曲司氯胺具有增强的药代动力学,并且具有更大的剂量依从性。本公开还提供了具有两种活性成分的不同强度和/或不同比例的剂型。

本文提供的是一种口服药物组合物,其包含含有咕诺美林或其盐的多个咕诺美林珠;以及包含曲司氯胺盐的多个曲司氯胺珠。在某些实施例中,所述多个咕诺美林珠具有包含咕诺美林或其盐的核心。在某些实施例中,多个曲司氯胺珠具有包含曲司氯胺盐的核心。

在某些实施例中,包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)的胶囊壳中含有药珠的分开群,所述药珠含有酒石酸咕诺美林或氯化曲司氯胺,其中所述药珠具有相当的尺寸,并以基本相似的速率迅速释放活性成分。在胶囊壳溶解在胃中之后,药珠可以在胃中溶解和/或通过幽门瓣完整或部分完整地进入十二指肠,但是两种药物的比例,无论是溶解形式还是未溶解形式在胃肠道中保持相对恒定,直到药物被吸收。

每种药珠的配制品均允许从两种活性成分以不同剂量范围实现基本相似的性能,其中活性成分以基本相似的速率释放到血清中和/或达到基本相似的 $T_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中,一种胶囊,其包含50mg作为酒石酸盐的咕诺美林;以及10mg氯化曲司氯胺。因为50mg的咕诺美林游离碱相当于约76mg的酒石酸咕诺美林,所以这种配制品中活性成分的比例为约7.6比1。

胶囊中药珠数量的差异增加了在药珠释放并分散后,药珠比例不会保持基本恒定的可能性。因此,在某些实施例中,以较低的药物载量配制了曲司氯胺珠,使得有效剂量的曲司氯胺和咕诺美林被包含在大约相等数量的珠中。在某些实施例中,尽管药物载量有所不同,但曲司氯胺和咕诺美林珠以大致相似的速率释放。例如,如果使用美国药典(USP)溶解仪评估胶囊的溶解,则例如在10分钟、20分钟或30分钟时,溶解的咕诺美林的百分数基本上等于溶解的氯化曲司氯胺的百分数。

药物还可以包含一种或多种药学上可接受的盐。药物可以包括一种或多种药学上

可接受的载体。药物可以口服施用。可以使用片剂、锭剂、液体、乳剂、混悬剂、滴剂、胶囊剂、囊片或凝胶帽和本领域技术人员已知的其他口服施用方法口服递送药物。

药物可以是呈立即释放药物的剂型。在另一个实施例中，药物可以具有控释剂型。

该药物可以呈使用本领域技术人员已知的其他控释配制方法的剂型。

在另一个实施例中，药物与一种或多种疗法（包括心理疗法和药物）组合使用。治疗剂包括但不限于抗精神病药、抗焦虑药、抗抑郁药、镇静剂、镇定剂、镇痛药和本领域技术人员已知的其他药理干预。治疗剂可能属于具有一种以上药物的类别。例如，苯二氮卓类可以被认为是抗焦虑药、镇静剂和镇定剂。

珠/核心赋形剂

珠和/或核心可以包含一种或多种赋形剂。在一个实施例中，赋形剂包括一种或多种填充剂、粘合剂和表面活性剂。其他任选的成分包括但不限于助流剂、润滑剂、崩解剂、溶胀剂和抗氧化剂。咕诺美林或其药学上可接受的盐和曲司氯胺盐可以在同一药物内的不同基质中。

核心中的咕诺美林游离碱的量可以为至少10wt.%或至少15wt.%、或至少20wt.%、或至少25wt.%或至少30wt.%。例如，酒石酸咕诺美林的量可以为核心的至少50wt.%、或至少55wt.%、或至少60wt.%、或至少65wt.%、或至少70wt.%、或至少75wt.%、或至少80wt.%，或至少85wt.%，例如在约60wt.%至约90wt.%或约65wt.%至约85wt.%的范围内。应当理解，包括这些值作为端点的所有范围都是预期的，例如，至少约15wt.%至约90wt.%，约20wt.%至约85wt.%，约30wt.%至约85wt.%，或约50wt.%至约90wt.%。在某些实施例中，咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林，例如66wt.%的酒石酸咕诺美林。

核心中的曲司氯胺盐的量可以为至少10wt.%或至少15wt.%、或至少20wt.%、或至少25wt.%或至少30wt.%。例如，氯化曲司氯胺的量可以为核心的至少50wt.%、或至少55wt.%、或至少60wt.%、或至少65wt.%、或至少70wt.%、或至少75wt.%、或至少80wt.%，或至少85wt.%，例如在约60wt.%至约90wt.%或约65wt.%至约85wt.%的范围内。应当理解，包括这些值作为端点的所有范围都是预期的，例如，至少约15wt.%至约90wt.%，约20wt.%至约85wt.%，约30wt.%至约85wt.%，或约50wt.%至约90wt.%。在某些实施例中，曲司氯胺是氯化曲司氯胺。在某些实施例中，曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺，例如17.7wt.%的氯化曲司氯胺。

在另一个实施例中，基质包含聚合物，例如用于改变基质中活性成分的释放谱。在另一个实施例中，聚合物包含水溶性聚合物。在另一个实施例中，水溶性聚合物选自Eudragit™ RL、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇及其混合物。在另一个实施例中，聚合物包含水不溶性聚合物。在另一个实施例中，水不溶性聚合物选自Eudragit™ RS、乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸纤维素丙酸酯、乙酸纤维素丁酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、三乙酸纤维素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)、聚(乙烯)、低密度聚(乙烯)、高密度聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(对苯二甲酸乙二酯)、聚(乙烯基异丁醚)、聚(乙

酸乙酯)、聚(氯乙烯)、聚氨酯、及其混合物。

填充剂包括但不限于乳糖、蔗糖、葡萄糖、淀粉、微晶纤维素、超细纤维素、甘露糖醇、山梨糖醇、磷酸氢钙、硅酸铝、无定形二氧化硅、和氯化钠、淀粉和磷酸氢二钙二水合物。在一个实施例中,填充剂虽然可吸收水,但不溶于水。在一个实施例中,填充剂是滚圆助剂。滚圆助剂可以包括交聚维酮、角叉菜胶、壳聚糖、果胶酸、甘油酯、 β -环糊精(β -CD)、纤维素衍生物、微晶纤维素、粉末状纤维素、聚维酮交聚维酮(polyplasdone crosopovidone)和聚环氧乙烷中的一种或多种。在一个实施例中,填充剂包括微晶纤维素。

在咕诺美林核心中的填充剂的量没有特别限制。在实施例中,填充剂(例如微晶纤维素)的量可以在约10wt.%至约70wt.%、或约16wt.%至约23wt.%的范围内,或至少19wt.%或至少19.5wt.%,例如约20wt.%.在某些实施例中,咕诺美林珠包含15wt.%至65wt.%的微晶纤维素,例如约15wt.%至20wt.%、约20wt.%至25wt.%、约25wt.%至30wt.%、约30wt.%至35wt.%、约35wt.%至40wt.%、约40wt.%至45wt.%、约45wt.%至50wt.%、约50wt.%至55wt.%、约55wt.%至60wt.%或约60wt.%至65wt.%.在某些实施例中,咕诺美林珠包含33.5wt.%的微晶纤维素。

在曲司氯胺核心中的填充剂的量没有特别限制。在实施例中,填充剂(例如微晶纤维素或乳糖)的量可以在约10wt.%至约80wt.%、或约16wt.%至约23wt.%的范围内,或至少19wt.%或至少19.5wt.%,例如约20wt.%.在某些实施例中,曲司氯胺珠包含25wt.%至80wt.%的微晶纤维素,例如约25wt.%至30wt.%、约30wt.%至35wt.%、约35wt.%至40wt.%、约40wt.%至45wt.%、约45wt.%至50wt.%、约50wt.%至55wt.%、约55wt.%至60wt.%、约60wt.%至65wt.%、约65wt.%至70wt.%、约70wt.%至75wt.%或约75wt.%至80wt.%.在某些实施例中,曲司氯胺珠包含46.8wt.%的微晶纤维素。

在某些实施例中,曲司氯胺珠包含15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物,例如约15wt.%至20wt.%、约20wt.%至25wt.%、约25wt.%至30wt.%、约30wt.%至35wt.%、约35wt.%至40wt.%、约40wt.%至45wt.%、约45wt.%至50wt.%、约50wt.%至55wt.%、约55wt.%至60wt.%、约60wt.%至65wt.%或约65wt.%至70wt.%.在某些实施例中,曲司氯胺珠包含35wt.%的乳糖一水合物。

粘合剂包括但不限于纤维素醚、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、丙基纤维素、羟丙基纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,例如羟丙甲纤维素2910、MethocelTM E)、羧甲基纤维素、淀粉、预胶化淀粉、阿拉伯胶、黄芪胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、微晶纤维素、和低级烷基取代的羟丙基纤维素。在一个实施例中,粘合剂选自湿粘合剂。在一个实施例中,粘合剂选自纤维素醚,例如羟丙甲纤维素。

在咕诺美林核心中的粘合剂的量没有特别限制。在实施例中,粘合剂(例如羟丙甲纤维素)的量可以在约1wt.%至约10wt.%、约2wt.%至约8wt.%或约4wt.%至约6wt.%的范围内,例如约5wt.%。

在曲司氯胺核心中的粘合剂的量没有特别限制。在实施例中,粘合剂(例如羟丙甲纤维素)的量可以在约1wt.%至约10wt.%、约2wt.%至约8wt.%或约4wt.%至约6wt.%的范围内,例如约5wt.%。

表面活性剂包括但不限于阴离子表面活性剂,包括月桂基硫酸钠、脱氧胆酸钠、磺

基琥珀酸钠二辛酯和硬脂富马酸钠,非离子表面活性剂,包括聚氧乙烯醚和聚山梨酯80,以及阳离子表面活性剂,包括季铵化合物。在一个实施例中,表面活性剂选自阴离子表面活性剂,例如月桂基硫酸钠。

在咕诺美林核心中的表面活性剂的量,例如作为加工助剂,没有特别限制。在实施例中,表面活性剂(例如微晶纤维素)的量可以在约0.1wt.%至约1wt.%、约0.2wt.%至约0.8wt.%或约0.4wt.%至约0.6wt.%的范围内,例如约0.5wt.%。

在曲司氯胺核心中的表面活性剂的量,例如作为加工助剂,没有特别限制。在实施例中,表面活性剂(例如月桂基硫酸钠)的量可以在约0.1wt.%至约1wt.%、约0.2wt.%至约0.8wt.%或约0.4wt.%至约0.6wt.%的范围内,例如约0.5wt.%。

崩解剂包括但不限于淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联聚乙烯吡咯烷酮和淀粉羟乙酸钠、低取代的羟丙基纤维素和羟丙基淀粉。

助流剂包括但不限于各种分子量的聚乙二醇、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅酸钙、气相二氧化硅、碳酸镁、月桂基硫酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸、棕榈酸、鲸蜡醇、硬脂醇和滑石粉。

润滑剂包括但不限于硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝和硅化滑石粉。在某些实施例中,咕诺美林珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉,例如0.5wt.%的滑石粉。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含0wt.%至2wt.%的滑石粉,例如0.5wt.%的滑石粉。

在某些实施例中,配制品进一步包含一种或多种抗氧化剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠,亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。在某些实施例中,配制品包含少于1wt.%的抗氧化剂,例如0.9wt.%、0.8wt.%、0.7wt.%、0.6wt.%、0.5wt.%、0.4wt.%、0.3wt.%、0.2wt.%、0.1wt.%、0.09wt.%、0.08wt.%、0.07wt.%、0.06wt.%、0.05wt.%、0.04wt.%、0.03wt.%、0.02wt.%或0.01wt.%。在某些实施例中,所述配制品包含约0.05wt.%的BHT或0.5wt.%的抗坏血酸。在某些实施例中,抗氧化剂存在于咕诺美林核心或咕诺美林珠中。

在某些实施例中,咕诺美林珠包含30wt.%至80wt.%的酒石酸咕诺美林,15wt.%至65wt.%的微晶纤维素和0wt.%至2wt.%的滑石粉。在某些实施例中,曲司氯胺珠包含0.2wt.%至2wt.%的滑石粉,例如0.5wt.%的滑石粉。在某些实施例中,所述曲司氯胺珠包含8wt.%至35wt.%的氯化曲司氯胺、25wt.%至80wt.%的微晶纤维素、15wt.%至70wt.%的乳糖一水合物和0.2wt.%至2wt.%的滑石粉。

在某些实施例中,酒石酸咕诺美林药珠包含66wt.%的酒石酸咕诺美林,33.5wt.%的微晶纤维素和0.5wt.%的滑石粉。在某些实施例中,氯化曲司氯胺珠包含17.7wt.%的氯化曲司氯胺、46.8wt.%的微晶纤维素、35wt.%的乳糖一水合物和0.5wt.%的滑石粉。在该实例中,酒石酸咕诺美林珠所含的咕诺美林量是氯化曲司氯胺珠所含的氯化曲司氯胺的约2.5倍。

根据剂量要求,可以用不同数量的酒石酸咕诺美林珠和氯化曲司氯胺珠制备胶囊。在各种实施例中,胶囊包含50mg咕诺美林和10mg氯化曲司氯胺、50mg咕诺美林和20mg氯化曲司氯胺、75mg咕诺美林和10mg氯化曲司氯胺、75mg咕诺美林和20mg氯化曲司氯胺、

125mg 咕诺美林和30mg 氯化曲司氯胺、或125mg 咕诺美林和40mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有25mg 酒石酸咕诺美林和10mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有50mg 酒石酸咕诺美林和10mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有50mg 酒石酸咕诺美林和20mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有75mg 酒石酸咕诺美林和10mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有75mg 酒石酸咕诺美林和20mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有125mg 酒石酸咕诺美林和20mg 氯化曲司氯胺。在某些实施例中，胶囊含有125mg 酒石酸咕诺美林和40mg 氯化曲司氯胺。

在另一个实施例中，药物包含5毫克至700毫克的咕诺美林。在一个实施例中，药物包含25毫克至300毫克的咕诺美林。

在另一个实施例中，药物包含1毫克至400毫克的氯化曲司氯胺。在一个实施例中，药物包含6.5毫克至200毫克的氯化曲司氯胺。

在一个实施例中，氯化曲司氯胺延长释放剂被用作药物中的氯化曲司氯胺。在另一个实施例中，药物包含1毫克到400毫克的氯化曲胺延长释放剂。在一个实施例中，药物包含6.5毫克至200毫克的氯化曲司氯胺延长释放剂。

在一个实施例中，药物包含75毫克或225毫克的咕诺美林，并且同一药物包含20毫克或40毫克的氯化曲司氯胺。在另一个实施例中，药物包含75mg或225毫克的咕诺美林，并且待共同施用的不同药物包含20mg或40毫克的氯化曲司氯胺。

珠包衣

在其他实施例中，为了美观、处理或稳定，可以在珠上包被功能性或非功能性包衣。在某些实施例中，珠可以用pH敏感的包衣包被，使得它们不溶解在胃的低pH中。非功能性包衣可能用于维持珠之间的化学分离或出于装饰性原因。

在另一个实施例中，控释配制品包含半透性包衣。相同配制品中的咕诺美林和曲司氯胺可能在不同的包衣中。在另一个实施例中，咕诺美林和氯化曲司氯胺可以在不同的配制品或给药媒介物中处于不同的包衣中。在另一个实施例中，半透性包衣包含聚合物。在另一个实施例中，控释配制品包含悬浮咕诺美林和氯化曲司氯胺的基质。

在某些实施例中，包衣厚度的分布可以基于经包衣的珠的总重量以包衣材料的重量增加陈述。因此，在一个实施例中，基于经包衣的珠的总重量，包衣厚度的分布为至少2%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少3%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少4%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少5%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少6%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少7%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少8%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少9%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少10%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少11%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少12%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少13%。在另一个实施例中，包衣厚度的分布为至少14%。

例如，从珠到珠的包衣厚度差可以在基于经包衣的珠的总重量的+/-1%-7%范围内。基于包衣的珠的重量，包衣厚度的分布可以在约2%至约14%，例如约3%至约13%、约4%至约12%、约5%至约11%、约6%至约10%、约7%至9%、约3%至14%、约4%至14%、约4%至13%或4%至约12%。

在一个实施例中，与其他剂量形式的咕诺美林或氯化曲司氯胺相比，口服给药时

所述剂型的吸收(曲线下面积, AUC)有利地增加。不受任何理论的束缚, 吸收的增加受到表现出假延长释放谱的剂型的影响。假延长释放谱受一个或多个因素的影响, 包括包衣厚度的分布(当存在时)、珠粒度的分布以及具有不规则珠形状的珠。例如, 在其中珠具有包衣厚度分布的实施例中, 对于具有相对薄的包衣的珠, 包衣在触发pH下相对快速地完全地溶解从而释放咕诺美林和/或氯化曲司氯胺组合物, 而对于具有相对厚包衣的珠, 包衣需要花费更长的时间才能完全溶解并释放咕诺美林和/或氯化曲司氯胺组合物。在珠具有粒度分布和/或不规则珠形状的实施例中, 珠的肠运输时间可由于珠尺寸和/或形状而变化, 使得直到达到包衣溶解pH为止的运输时间是变化的, 因此促成假延长释放谱。在另一个实施例中, 当在胶囊壳内或没有胶囊壳时口服施用, 剂型表现出基本等同(例如, 生物等效)的 $C_{\text{最大}}$ 和/或AUC特征。

在某些实施例中, 剂型提供了逐步的和可预测的吸收曲线。在一个实施例中, 当按口服给药时, 剂型的 $T_{\text{最大}}$ 在剂量-至-剂量基础上更稳定, 因为珠是单独经包衣的。可预测的、一致的 $T_{\text{最大}}$ 有利于实现更一致、持续的治疗效果。例如, 包衣厚度的与工艺有关的变化或对包衣溶解的其他影响仅影响剂型中一部分的咕诺美林和氯化曲司氯胺, 并倾向于导致假延长释放行为。相反, 包含咕诺美林和氯化曲司氯胺微球的经包衣的胶囊在胶囊之间在吸收时间方面表现出显著可变性。

在某些实施例中, 口服药物组合物包含咕诺美林和/或其盐以及氯化曲司氯胺, 用于在有需要的患者中治疗毒蕈碱障碍, 其当施用给所述有需要的患者时, 所述组合物足以提供体内血浆谱, 所述体内血浆谱包含2小时的咕诺美林中值 $T_{\text{最大}}$ 和1小时的曲司氯胺中值 $T_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含48.5至121.3pg/mL/mg的平均剂量归一化 $C_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含156pg/mL/mg至375pg/mL/mg的曲司氯胺平均剂量归一化 $C_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含263至577hr • pg/mL/mg的咕诺美林平均剂量归一化 AUC_{0-12} 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含881hr • pg/mL/mg至2024hr • pg/mL/mg的曲司氯胺平均剂量归一化 AUC_{0-12} 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含在 7850 ± 3360 pg/mL的曲司氯胺平均 $C_{\text{最大}}$ 。在某些实施例中, 体内血浆谱进一步包含 41900 ± 15500 hr • pg/mL的平均 AUC_{0-12} 。

在另一个实施例中, 剂型表现出有利的储存稳定性, 例如通过储存后存在的咕诺美林量和/或相关物质的总量来测量的。可以在典型的环境条件(例如25°C和60%相对湿度)下或在涉及温度和/或湿度升高的加速稳定条件下储存后评估储存稳定性。

除非另有说明, 否则预期剂型和方法包括以下进一步描述的另外任选的要素、特征和步骤(包括附图和实例中所示的那些)中的一种或多种的任何组合的实施例。提及珠及其性质同样适用于珠的集合(例如, 多个这样的珠)。同样, 提及核心及其性质同样适用于核心的集合(例如, 多个这样的核心)。

肠溶(抗胃)包衣材料, 例如聚合物, 可以是一种能在高于胃的pH水平的肠液中溶解的聚合物, 例如pH大于4.5(例如在小肠内), 因此, 允许活性物质在小肠区域中释放, 并且基本上不在GI道的上部释放。在一个实施例中, 肠溶材料在pH约4.5至约5.5的水溶液中开始溶解。在另一个实施例中, 肠溶材料在pH约5的水溶液中快速溶解。在另一个实施例中, 肠溶材料在pH约5.5的水溶液中快速溶解。

例如, pH敏感材料不会显著溶解直到剂型从胃排空。小肠的pH逐渐从约4.5增加至

十二指肠球部的约6.5,再增加至小肠远端部分(回肠)的约7.2。为了提供对应于约3小时(例如2-3小时)的小肠运输时间的可预测的溶出并且允许其中可再现的释放,包衣应在十二指肠的pH范围内开始溶解,并在小肠的pH范围内继续溶解。因此,肠溶包衣的量(厚度)应足以在小肠(例如,近侧小肠和中段小肠)中在约三个小时的运输时间内基本上溶解。

合适的肠溶(抗胃)材料包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮;非交联聚乙烯吡咯烷酮;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯;乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯;乙酸淀粉邻苯二甲酸酯;聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯;羧甲基纤维素;甲基纤维素邻苯二甲酸酯;甲基纤维素琥珀酸酯;邻苯二甲酸甲基纤维素琥珀酸酯;甲基纤维素邻苯二甲酸半酯;乙基纤维素琥珀酸酯;羧甲基酰胺;甲基丙烯酸钾二乙烯基苯共聚物;聚乙烯醇;聚氧乙二醇;聚乙二醇;海藻酸钠;半乳甘露聚糖;羧基聚亚甲基;羧甲基淀粉钠;丙烯酸和/或甲基丙烯酸与选自以下单体的共聚物:甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸苯酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸异丙酯、丙烯酸异丁酯、或丙烯酸十八烷基酯(例如Eudragit™-L和-S系列,包括L 100-55、L 30 D-55、L 100、S 100、L 12.5、和S12.5,可从赢创工业公司(Evonik Industries)获得;聚乙酸乙烯酯;脂肪;油;蜡;脂肪醇;虫胶;玉米蛋白;麸质;丙烯酸乙酯-马来酸酐共聚物;马来酸酐-乙烯基甲基醚共聚物;苯乙烯-马来酸共聚物;2-乙基-己基-丙烯酸酯马来酸酐;巴豆酸-乙酸乙烯酯共聚物;谷氨酸/谷氨酸酯共聚物;羧甲基乙基纤维素甘油单辛酸酯;聚精氨酸;聚(乙烯);聚(丙烯);聚(环氧乙烷);聚(对苯二甲酸乙二酯);聚(乙烯基异丁醚);聚(氯乙烯);和聚氨酯。也可以使用肠溶材料的组合。在一个实施例中,肠溶材料在pH5.5及更高的pH下快速溶解,以提供在上肠中的快速溶解。例如,肠溶材料可以选自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,以及甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物。例如,肠溶聚合物是聚(甲基丙烯酸共丙烯酸乙酯)1:1(Eudragit™ L 30 D-55和Eudragit™ L 100-55)。

一个多个肠溶包衣的其他合适实例包括蜂蜡和单硬脂酸甘油酯;蜂蜡、虫胶和纤维素;和鲸蜡醇、乳香脂和虫胶,以及虫胶和硬脂酸;聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素;和聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(Eudragit™ L 30D);甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,或含有金属硬脂酸酯的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物。这类包衣包括脂肪和脂肪酸、虫胶和虫胶衍生物以及纤维素酸邻苯二甲酸酯的混合物,例如具有游离羧基成分的那些。

如本领域所知,可以将一种或多种增塑剂添加到肠溶聚合物中,以提高其柔韧性并降低脆性。合适的增塑剂包括例如柠檬酸丁酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇(PEG,例如PEG 6000)、柠檬酸乙酰三乙酯和三醋精。在一个实施例中,增塑剂是柠檬酸三乙酯。尽管一些肠溶材料是柔性的并且不需要增塑剂,但是较脆的聚合物(例如Eudragit™ L/S类型,Eudragit™ RL/RS和Eudragit™ FS 30 D)受益于增塑剂,例如,基于干聚合物质量计,其范围为5wt.%至30wt.%,约8wt.%至约12wt.%柠檬酸三乙酯与聚(甲基丙烯酸共丙烯酸乙酯)1:1。

在某些实施例中,如本领域所知,肠溶包衣包含一种或多种抗粘剂(防粘剂),以降低膜的粘性并防止结块。合适的抗粘剂包括但不限于滑石粉、单硬脂酸甘油酯、气相二氧化硅(例如Aerosil™ 200)、沉淀二氧化硅(例如Sipernat™ PQ)和硬脂酸镁。抗粘剂可以以任

何合适的量使用,例如基于干聚合物质量范围在约10wt.%至100wt.%、约10wt.%至约50wt.%、约10wt.%至约30wt.%、或约15wt.%和约30wt.%。例如,在一个实施例中,基于干聚合物质量,范围在15wt.%至约30wt.%。

如本领域所知,还可以将一种或多种表面活性剂添加到肠溶包衣混合物中,以提高底物的润湿性和/或稳定悬浮液。表面活性剂包括聚山梨酯80、脱水山梨糖醇单油酸酯和十二烷基硫酸钠、以及本文所述的其他表面活性剂。

可以通过任何合适的方法形成肠溶包衣。包衣方法包括例如锅包衣、流化床包衣和干式包衣(例如,热干式包衣和静电干式包衣)。使用溶剂的锅包衣和流化床包衣是公认的方法。在液体包衣中,将肠溶材料和任选的赋形剂(例如颜料、增塑剂、抗粘剂)在有机溶剂或水中混合以形成溶液或分散液。将包衣溶液或分散液在锅包衣机或流化床干燥器中喷射成固体剂型,并通过热空气干燥。例如,在Wurster流化床包衣方法中,从流化床设备的底部喷射包衣流体。可替代地,通过顶部喷射来施加包衣流体。在某些实施例中,施加切向喷射。

肠溶材料的量足以达到期望的耐酸性和释放特性。例如,在一个实施例中,肠溶包衣的量满足对于延迟释放剂型的USP<711>要求(USP 36-NF 31),从而在0.1N HCl中2小时后释放不到10.0wt.%的药物。在某些实施例中,配制品在20分钟内在pH 6.8缓冲溶液中例如使用USP 36-NF 31第<711>节的溶解方法释放至少80%的活性成分。

在一个实施例中,肠溶包衣的存在量的范围为约10%至40%,或25%至约35%(如通过与未包衣的颗粒核心相比的重量增加测量的),或基于未包衣的颗粒核心的重量,范围为约25%至约31%重量增加、约27%至约31%重量增加、或约28.5%至约31%重量增加。

配制品可以包括其中放置珠的胶囊壳。软胶囊壳和硬胶囊壳是已知的。在一个实施例中,胶囊壳是硬胶囊壳,例如明胶胶囊壳或基于植物的硬胶囊壳。在某些实施例中,胶囊壳包含一种或多种本文所述的肠溶包衣。在加速储存过程中,明胶胶囊可能会塌陷。因此,在某些实施例中,配制品可以包含羟丙基甲基纤维素胶囊壳。

因此,例如,将上述各种特征组合在一起的一个实施例包括药物剂型,所述药物剂型包含多个咕诺美林珠,所述珠包含核心(所述核心包含酒石酸咕诺美林、填充剂(任选地微晶纤维素)、粘合剂(任选地羟丙甲纤维素))和围绕所述核心的肠溶包衣(任选地Eudragit™ L 30 D-55),其中所述多个珠的粒径分布范围为约0.7mm至约2.5mm,其中基于珠核心的重量,所述肠溶包衣范围为约20%至约40%,并且其中所述珠位于胶囊壳中。

珠的尺寸和形状

所述多个珠具有粒度分布。所述多个珠具有珠形状。当存在时,所述多个珠具有包衣厚度的分布。

具有粒度分布的珠显示出有利的药代动力学。不受任何理论的束缚,可以预期的是,药代动力学受到具有核心尺寸分布的多个珠的影响。

在一个实施例中,珠的粒度范围为约0.4mm至约1.2mm,例如约0.4mm至约0.5mm、约0.5mm至约0.6mm、约0.6mm至约0.7mm、约0.7mm至约0.8mm、约0.8mm至约0.9mm、约0.9mm至约1.0mm、约1.0mm至约1.1mm或约1.1mm至约1.2mm。在某些实施例中,咕诺美林珠的尺寸为约0.425mm至约1.18mm。在某些实施例中,咕诺美林珠的尺寸为约0.6mm至约0.85mm。在某些实施例中,曲司氯胺珠的尺寸为约0.425mm至约1.18mm。在某些实施例中,曲司氯胺珠的尺寸

为约0.6mm至约0.85mm。

珠或珠混合物能以例如悬浮液使用,灌装到胶囊中,压制成片剂或灌装到小袋中。可以将一种或多种类型的修饰释放珠混合在一起并封装,或洒在受试者的食物上使用。在某些实施例中,口服固体剂型可以是这些形式中的任一种。在某些实施例中,剂型是胶囊。

随着珠的粒度变得太小,活性成分含量的可变性就会增加。随着粒度变得太大,珠太大,以至于药品标记为不能通过洒落(在苹果酱或其他软性食品(例如果冻)上)和吞咽不咀嚼施用,或通过肠内饲管施用。同样,随着粒度的增加,较大的颗粒比较小的颗粒被更多地包衣,导致与较小的颗粒相比较低的相对测定。为了补偿,需要相对更多的珠来满足每个胶囊的标记强度。用足够大的颗粒填充胶囊壳以满足每个胶囊的标记强度变得困难或不可能(例如将75mg的咕诺美林游离碱强度填充到0号胶囊)。

在一个实施例中,例如,用包囊机将珠制成胶囊。各种胶囊大小可以适应目标配制品的强度和填充重量。对于填充重量范围在约15mg至约630mg,胶囊尺寸范围为00-5。

可以将珠分选(例如,通过筛分)成期望的粒度。在某些实施例中,粒度范围是上述关于核心的任何粒度范围或其组合。在一个实施例中,粒度范围与未包衣核心的粒度范围相同。例如,可以对珠进行筛分,以使按重量计5%或更少的珠核心保留在#12筛网(1.68mm)筛网上,并且按重量计10%或更少穿过#20筛网(0.84mm)筛网。

制备的方法

提供了一种制备口服药物组合物的方法,所述方法包括将包含多个含咕诺美林或其药学上可接受的盐的咕诺美林珠的珠与多个含曲司氯胺盐如氯化曲司氯胺的曲司氯胺珠混合。在某些实施例中,所述方法进一步包括将混合的珠配制成胶囊。

本文还公开了一种制备剂型的方法,所述方法包括用肠溶聚合物包衣包含咕诺美林或其药学上可接受的盐和赋形剂的核心以形成肠溶包衣,并用肠溶聚合物包衣包含氯化曲司氯胺或其药学上可接受的盐和赋形剂的核心以形成肠溶包衣。任选地,核心可以通过湿法制粒法形成。任选地,在肠溶包衣之前,以及任选地在肠溶包衣之后,将药珠分选(例如,通过筛分)至期望粒度范围。

这些药珠可以通过不同的方法制成,包括但不限于将挤出的湿物质滚圆并在流化床中包衣惰性核心球。在某些实施例中,珠通过挤出和滚圆制备。

珠经配制可自由流动并与现代包囊设备兼容。在一些实施例中,将珠共混在一起以形成均匀的混合物,所述混合物可以在单个阶段中填充到胶囊中。在其他实施例中,使用两阶段胶囊填充剂将珠分别填充到胶囊中。

可以通过任何合适的方法来形成包含咕诺美林或其药学上可接受的盐的核心。在一个实施例中,通过将咕诺美林或其药学上可接受的盐与赋形剂的混合物制粒并研磨至期望粒度范围来形成核心。在另一个实施例中,可以通过将咕诺美林或其药学上可接受的盐与赋形剂的混合物挤出并且滚圆来形成核心。

可以通过任何合适的方法来形成包含氯化曲司氯胺或其药学上可接受的盐的核心。在一个实施例中,通过将氯化曲司氯胺或其药学上可接受的盐与赋形剂的混合物制粒并研磨至期望粒度范围来形成核心。在另一个实施例中,可以通过将氯化曲司氯胺或其药学上可接受的盐与赋形剂的混合物挤出并且滚圆来形成核心。

制粒方法可以包括例如流化床制粒、湿法制粒、热熔制粒和喷雾凝结。其他方法包

括打块(slugging)和辊压。首先将要制粒的混合物干混。干混的干成分可以在挤出前与水混合。

将咕诺美林或其药学上可接受的盐与氯化曲司氯胺与赋形剂的混合物进行挤出和滚圆,可提供期望的核心,其具有如本文所述的粒度分布和一种或多种其他期望的性质。在某些实施例中,较短的处理时间可以导致更稳定的产物。例如,减少滚圆会减少摩擦和相关的热量。减少产物暴露于空气中的时间(在潮湿时和/或在包装前)也可以减少氧化。另一方面,通过挤出和滚圆的快速加工会导致质量差的产物,例如,使得大部分的珠核心落在期望的粒度范围之外。滚圆助剂吸收的水分(随时间而变化)会影响珠的滚圆特性。

相应地,在一个实施例中,制粒混合物的水分含量在干燥之前范围在约20wt.%至约40wt.%,例如25wt.%至约35wt.%、约28wt.%至约32wt.%、至少约28wt.%、至少约28.5、约20wt.%至约40wt.%、约25wt.%至约35wt.%、约27wt.%至约31wt.%或约28.5wt.%至约31wt.%。

在某些实施例中,可以在挤出之前将湿物质保持,例如,以使滚圆助剂与制粒流体一起溶胀。保持时间可以是至少15分钟,例如至少30分钟、至少45分钟或至少60分钟。在某些实施例中,保持时间范围是约15分钟至约120分钟,例如约30分钟至100分钟,或60分钟至90分钟。

如上有关核心所述,所述方法可包括以下步骤:在任选的包衣之前将核心分选(例如通过筛分),以将颗粒保留在预定的尺寸范围内,例如尺寸范围是约0.7mm至约2.8mm,例如约0.7mm至约2.5mm、约0.8mm至约1.7mm,或此处描述的任何范围。

如上有关珠所述,所述方法可包括以下步骤:在任选的包衣之后将珠分选(例如通过筛分),以将颗粒保留在尺寸范围内,例如尺寸范围是约0.7mm至约2.8mm,例如约0.7mm至约2.5mm、或约0.8mm至约1.7mm,或此处描述的任何范围。

在挤出和滚圆方法中,可以单独使用以下任选特征,也可以其一种或多种组合使用。水可以是制粒剂。微晶纤维素可以在核心中作为滚圆助剂。羟丙甲纤维素可以作为粘合剂包含在核心中。挤出筛网尺寸可以为1.0mm。滚圆机的摩擦板可以是交叉斜线化的。滚圆机的摩擦板可以用至少约3mm、或大于约3mm、或至少约4mm、或大于约4mm、或范围在约3mm至约7mm,或约5mm的方格线进行交叉斜线化。滚圆时间可以小于约5分钟、或小于约4分钟、或小于约3分钟、或小于约2分钟、或多达1分钟。滚圆化的颗粒可以包括非球形颗粒(即不规则形状),例如其很大一部分,例如至少约20wt.%、至少约30wt.%、至少约40wt.%、至少约50wt.%、至少约60wt.%或至少约70wt.%。

在某些实施例中,药物组合物与干燥剂一起储存,例如,药物级的硅胶、结晶硅酸钠、铝硅酸钾或铝硅酸钙、胶体二氧化硅、无水硫酸钙等。

在某些实施例中,药物组合物与氧气吸收剂一起储存。

在某些实施例中,药物组合物被储存在干燥的惰性气体如氮气、氦气、氩气、氟气、氙气、氪气或其混合物下。

在某些实施例中,药物组合物是在与外部环境空气相比的减压下储存的。

在某些实施例中,药物组合物在降低的温度下(例如,在冷藏温度(例如2°C至8°C)下储存。在某些实施例中,与在25°C下储存时相比,药物组合物以具有更少的杂质(例如杂质A)的方式储存。

在某些实施例中,在将口服药物组合物分发给受试者之前,药物组合物由制造商、分销商、药房或医院在约2℃至约8℃的温度下储存。在某些实施例中,在将口服药物组合物分发给受试者之后,药物组合物在约20℃至约25℃的温度下储存。

还提供了一种稳定本文所述的药物剂型或组合物的方法,所述方法包括将剂型储存在约2℃至约8℃的温度下。

在某些实施例中,一种用于制备包含咕诺美林株的药物剂型的方法,所述方法包括形成包含酒石酸咕诺美林和赋形剂(任选地微晶纤维素)的湿物质(其水分含量范围为约20wt.%至约40wt.%),挤出和滚圆包含酒石酸咕诺美林和赋形剂的湿物质以制成核心,将所述核心分选到目标粒度范围(任选地约0.7mm至约2.5mm),用聚合物包衣经分选的核心形成包含核心和包衣的珠,并将所述珠颗粒分选到目标粒度范围(任选地约0.7mm至约2.5mm)。

在某些实施例中,一种用于制备包含曲司氯胺株的药物剂型的方法,所述方法包括形成包含氯化曲司氯胺和赋形剂(任选地微晶纤维素)的湿物质(其水分含量范围为约20wt.%至约40wt.%),挤出、滚圆和干燥包含氯化曲司氯胺和赋形剂的湿物质以制成核心,将所述核心分选到目标粒度范围(任选地约0.7mm至约2.5mm),用聚合物包衣经分选的核心形成包含核心和包衣的珠,并将所述珠颗粒分选到目标粒度范围(任选地约0.7mm至约2.5mm)。

纯度

还提供了化合物3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓。

还提供了一种药物组合物,其包含咕诺美林和/或其盐和少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓(杂质A)。在某些实施例中,药物组合物包含少于0.30wt.%的杂质A,例如少于0.25wt.%、少于0.20wt.%、少于0.15wt.%、少于0.14wt.%或少于0.1wt.%。还提供了一种药物组合物,其包含咕诺美林和/或其盐和少于0.15wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓(杂质A)。

还提供了一种口服药物组合物,其包含多个咕诺美林珠,所述多个咕诺美林珠包含咕诺美林或其盐和少于0.5wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓;以及包含曲司氯胺盐的多个曲司氯胺珠。还提供了一种口服药物组合物,其包含多个咕诺美林珠,所述多个咕诺美林珠包含咕诺美林或其盐和少于0.15wt.%的3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓;以及包含曲司氯胺盐的多个曲司氯胺珠。

在某些实施例中,在40℃和75%相对湿度下将药物组合物储存至少3个月后,药物组合物包含少于0.5wt.%的杂质A。

在某些实施例中,本文提供的药物组合物中的总杂质按重量计不多于约5%、按重量计不多于约4%、按重量计不多于约3%、按重量计不多于约2.5%、按重量计不多于约2%、按重量计不多于约1.5%、按重量计不多于约1%、按重量计不多于约0.5%、或按重量计不多于约0.1%。

治疗方法

进一步提供了一种激活生物样品中毒蕈碱受体的方法,所述方法包括使所述生物样品与本文所述的任何口服药物组合物接触。还提供了一种在有需要的受试者中治疗通过激活毒蕈碱受体所改善的障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所述的任何口服药物组合物。

虽然M1和M4毒蕈碱受体激活剂被认为是精神分裂症的有效治疗,但位于脑外部的毒蕈碱受体的激活却导致了副作用,使临床无法使用咕诺美林。例如,在I期和后续试验中,毒蕈碱激动剂咕诺美林具有不可接受的GI和其他副作用,这些副作用与毒蕈碱受体在人体末梢区域的结合有关。通过将咕诺美林与氯化曲司氯胺组合,可以达到期望的治疗效果,同时减少或消除与激活位于脑外部的毒蕈碱受体相关的副作用。

毒蕈碱激活剂咕诺美林的耐受性可通过与毒蕈碱拮抗剂氯化曲司氯胺共同施用来提高。施用咕诺美林时观察到的最常见不良事件是恶心、呕吐、腹泻、出汗过多和流涎过多(所谓的胆碱能不良事件)。所公开的组合物降低了人中这些不良事件的发生率,从而证明了提高的咕诺美林耐受性。

在一个实施例中,将咕诺美林与氯化曲司氯胺组合以治疗毒蕈碱障碍,缓解脑外部发现的活组织中应答于咕诺美林产生的毒蕈碱激活的症状。在一个实施例中,这样的疾病或障碍包括精神分裂症和与精神分裂症有关的疾病,神经退行性疾病例如阿尔茨海默症中的认知障碍,和疼痛例如伤害性疼痛或神经性疼痛。咕诺美林和氯化曲司氯胺的组合是一种更安全的方法,用于治疗那些对毒蕈碱受体的激活有反应的疾病。

在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗情绪障碍。在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗运动障碍。在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗认知障碍,包括增强与特定病理学无关的认知功能。在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗注意力障碍。在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗疼痛。疾病治疗外,增强注意力可加快学习速度并减少由于缺乏睡眠和昼夜节律紊乱(例如时差)产生的疲劳。在另一个实施例中,咕诺美林和氯化曲司氯胺治疗成瘾性障碍。

在一个实施例中,咕诺美林与氯化曲司氯胺组合治疗动物。在另一个实施例中,动物是哺乳动物。在一个实施例中,哺乳动物是人。

在一个实施例中,氯化曲司氯胺减少了与咕诺美林相关的副作用。此类副作用包括但不限于GI副作用、心脏副作用、出汗过多和流涎过多。当咕诺美林由于其副作用无法在临床上使用时,曲司氯胺与咕诺美林一起使用允许在临床上使用咕诺美林。在另一个实施例中,氯化曲司氯胺与咕诺美林一起使用允许咕诺美林获得比咕诺美林原本所能达到的更高的最大耐受剂量。

各种时间和资源密集型方法都证明了咕诺美林和氯化曲司氯胺的组合功效。例如,动物模型证明了新治疗剂对精神分裂症的功效,包括药理模型(例如氯胺酮模型)和遗传模型(例如DISC1小鼠)。同样,动物模型(包括啮齿动物、狗和非人灵长类动物)证明了药理作用的副作用谱。动物模型是人的实验替代品,但可能会有人与动物之间生理差异方面的缺陷,因此对于人实验(尤其是对中枢神经系统障碍)的预测能力可能有限。可替代地,可以在人的对照临床试验中尝试所公开的组合。基于患者自我报告的标准措施可以被本领域技术人员用来评估各种副作用,例如GI不适。作为另一个实例,本领域技术人员可以使用客观的生理测量(例如,EKG)。还开发了一套评估精神分裂症症状的标准措施,包括简要精神

病评定量表 (BPRS)、阳性和阴性综合征量表 (PANSS) 和临床总体印象 (CGI)。通常, 临床试验是双盲的, 一组患者接受无效的安慰剂, 并且另一组患者接受主动干预。

在施用要求保护的组合之前, 患者可以具有一到十四天的导入期, 在此期间, 单独施用导入期氯化曲司氯胺。在一个实施例中, 在施用咕诺美林之前施用氯化曲司氯胺一个或多个剂量周期, 以在体内积累氯化曲司氯胺, 或者为了使氯化曲司氯胺达到或接近稳态暴露水平。氯化曲司氯胺的这种积累或较高暴露水平增加脑外部毒蕈碱受体的阻断, 并减少在服用咕诺美林时的不良事件。在另一个实施例中, 氯化曲司氯胺在咕诺美林之前施用一天或更多天。

在一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺6次。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺5次。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺4次。在一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺3次。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺两次。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用咕诺美林和氯化曲司氯胺一次。

在一个实施例中, 氯化曲司氯胺的延长释放配制品与咕诺美林组合使用。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用氯化曲司氯胺延长释放剂一次至五次。在一个实施例中, 在24小时周期过程中将氯化曲司氯胺延长释放剂施用一至三次。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中使用从5毫克到400毫克的氯化曲司氯胺延长释放剂。在一个实施例中, 在24小时周期过程中使用从20毫克到200毫克的氯化曲司氯胺延长释放剂。

在一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用225mg咕诺美林和40mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用100mg咕诺美林和20mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用125mg咕诺美林和20mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用125mg咕诺美林和30mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用125mg咕诺美林和40mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用200mg咕诺美林和40mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用200mg咕诺美林和80mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用250mg咕诺美林和60mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用250mg咕诺美林和80mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用300mg咕诺美林和40mg氯化曲司氯胺。在另一个实施例中, 在24小时周期过程中向患者施用300mg咕诺美林和80mg氯化曲司氯胺。

治疗可以小剂量开始。此后, 可以以小的增量增加剂量, 直到达到治疗效果和副作用之间的平衡。当治疗受试者时, 可以通过在治疗期间的预定时间测量一个或多个相关指标来监测患者的健康。可以根据这种监测来调整治疗, 包括组成、量、施用时间和配制品。可以定期重新评估患者, 以通过测量相同的参数来确定改善。可以基于这些重新评估来对施用的公开组合物以及可能地对施用时间进行调整。

实例

提供以下实例用于说明, 并且无意限制本公开的范围。

实例1-立即释放珠

[0215] 制备了酒石酸咕诺美林(表1)和氯化曲司氯胺(表2)的珠。

表1:酒石酸咕诺美林(66%)珠,不含滑石粉

成分	%w/w(干基)	g/批次
酒石酸咕诺美林	66	99
微晶纤维素	34	51
净化水*	(30)	(45)
总量:	100	150

*在干燥过程中去除。

表2:氯化曲司氯胺(17.7%)珠,不含滑石粉

成分	%w/w(干基)	g/批次
氯化曲司氯胺	17.7	17.7
微晶纤维素	35	35
乳糖一水合物	47.3	47.3
净化水*	(45)	(45)
总量:	100	100

*在干燥过程中去除。

使用配备457 μ m圆孔筛、0.2英寸垫片的Quadro Comil 197以1625rpm筛分粉末,并在Hobart低剪切混合器/造粒机(N-50型)中以60rpm的固定速度混合2分钟。干混步骤是任选的,因为混合均匀性是由随后的湿法制粒驱动的。用手通过40目(425 μ m)筛来筛分珠。

在霍巴特(Hobart)进行了润湿。使用Cole-Parmer蠕动泵添加水。加水率(水量/剂量时间)是一个过程变量。

使用LCI Multi Granulator MG-55以30rpm(轴速度)将湿物质通过多孔筛(圆顶配置)单螺杆挤出机挤出。润湿后将湿物质直接挤出。保持时间、轴速度和挤出速率(负载)是过程变量。

将挤出物放入配备2.0mm摩擦板的LCI Marumerizer(滚圆机)QJ-230T中。将挤出物以不同的板速度滚圆总共不超过4分钟。滚圆速度和时间是过程变量。

使用AeromaticTM Strea-1流化床在入口温度60 $^{\circ}$ C下干燥珠,直到获得的水分含量不超过3%。由于珠在60 $^{\circ}$ C下几分钟后熔化,因此珠在30 $^{\circ}$ C下干燥。

使用HR83型梅特勒-托利多(Mettler Toledo)卤素水分分析仪通过干燥失重(LOD)对水含量进行重量评估。将珠在105 $^{\circ}$ C下加热直至重量损失率在60秒内降至小于或等于0.0%。

表3:挤出/滚圆方法参数

参数	酒石酸咕诺美林 (66% w/w)	氯化曲司氯胺 (17.7% w/w)
	湿块化	
粉末 (g)	150	100
水 (g)	45	45
% (w/w) 干基	30	45
剂量时间 (min)	3	3
总块化时间 (min)	3.5	3.5
液体速度 (g/min)	15	17
挤压		
保持时间 (min)	0	0
模孔尺寸 (mm)	0.8	0.8
轴速度 (rpm)	30	30
负载 (Ap)	2.3	2.2-2.4
滚圆		
板速度 (rpm)	900/1500	900
滚圆时间 (min)	1/1	2
干燥		
入口温度 (°C)	60	60
出口温度 (°C)	NMT 53	NMT 53
干燥时间 (min)	75	30
LOD (%)	3.5	2.5

实例2-扩大立即释放珠配制品

将含和不含滑石粉的实例1的珠进行扩大(表4-7)。挤出/滚圆方法参数如表8中所示。

表4:酒石酸咕诺美林(66%),不含滑石粉

成分	%w/w(干基)	g/批次
酒石酸咕诺美林	66	660
微晶纤维素	34	340
净化水*	(24)	(240)
总量:	100	1000

*在干燥过程中去除。

表5:酒石酸咕诺美林(66%),含滑石粉

成分	目的	% w/w (干基)	g/批次
酒石酸咕诺美林	活性成分	66.0	3,465.0
微晶纤维素 (USP, Ph. Eur.)	粘合剂, 崩解剂	33.5	1758.75
净化水* (USP)	制粒流体	(30.0)	(1575.0)
滑石粉 (USP, Ph. Eur.)	助流剂	0.5	26.25
总量		100.0	5,250.0

缩写:Ph.Eur=欧洲药典,USP=美国药典

*-在加工过程中蒸发,因此不包括在总重量中

表6:氯化曲司氯胺(17.7%)珠,不含滑石粉

成分	% w/w (干基)	g/批次
氯化曲司氯胺	17.7	88.7
微晶纤维素	35	175.0
乳糖一水合物	47.3	236.3
净化水*	(59)	(295)
总量:	100	500

*在干燥过程中去除。

表7:氯化曲司氯胺(17.7%)珠,含滑石粉

成分	目的	% w/w (干基)	g/批次
氯化曲司氯胺(USP)	活性成分	17.7	593.6
微晶纤维素(USP, Ph. Eur.)	粘合剂, 崩解剂	46.8	1567.15
乳糖一水合物(NF)	填充剂	35.0	1,172.5
净化水*(USP)	制粒流体	(47.0)	(1574.5)
滑石粉(USP, Ph. Eur.)	助流剂	0.5	16.75
总量		100	3,350.0

缩写:NF=国家处方集,Ph.Eur=欧洲药典,USP=美国药典。*-在处理过程中蒸发

表8:挤出/滚圆方法参数

参数	酒石酸咕诺美林 (66% w/w)	氯化曲司氯胺 (17.7% w/w)
	湿块化	
粉末(g)	1000	500
水(g)	240	295
% (w/w) 干基	24	59
剂量时间(min)	3	4
总块化时间(min)	3.5	4.5
液体速度(g/min)	80	82
挤压		
保持时间(min)	0	0
模孔尺寸(mm)	0.8	0.8
轴速度(rpm)	30	30
负载(Ap)	2.2-2.3	2.4-2.5
滚圆		

板速度 (rpm)	900	900
滚圆时间 (min)	0.5	1
干燥		
入口温度 (°C)	60	60
出口温度 (°C)	NMT 50	NMT 49
干燥时间 (min)	50	40
LOD (%)	2.3	2.4

实例3-胶囊稳定性和溶解测试

通过称量珠并手动填充到HPMC胶囊中来产生胶囊。使用Accofil™胶囊填充机手动将珠包裹,其中将预先混合有滑石粉(0.5%)的珠分别/一个接一个地填充在胶囊中,如表9所示。

表9: 咕诺美林/氯化曲司氯胺胶囊的组成。成分以毫克/胶囊数列出。

成分	功能	25 mg/10 mg	50 mg/10 mg	50 mg/20 mg	75 mg/10 mg	75 mg/20 mg
咕诺美林药珠	活性成分	58.1	116.1	116.1	174.2	174.2
酒石酸咕诺美林 [总重量(游离碱)]	药物物质	38.3 (25.0)	76.6 (50.0)	76.6 (50.0)	115.0 (75.0)	115.0 (75.0)
微晶纤维素 (USP, Ph. Eur.)	粘合剂, 崩解剂	19.5	38.9	38.9	58.4	58.4
滑石粉 (USP, Ph. Eur.)	助流剂	0.3	0.6	0.6	0.9	0.9
曲司氯胺药珠	活性成分	56.5	56.5	113.0	56.5	113.0
氯化曲司氯胺 (USP)	药物物质	10	10	20	10	20
微晶纤维素 (USP, Ph. Eur.)	粘合剂, 崩解剂	26.4	26.4	52.9	26.4	52.9
乳糖一水合物, NF	填充剂	19.8	19.8	39.6	19.8	39.6
滑石粉 (USP, Ph. Eur.)	助流剂	0.3	0.3	0.6	0.3	0.6
HPMC 胶囊壳	胶囊	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6
羟丙基甲基纤维素 (USP, Ph. Eur.)	结构	93.7	93.7	93.7	93.7	93.7
二氧化钛 (USP, Ph. Eur.)	着色剂	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
总量		210.2	268.2	324.7	326.3	382.8

干燥后,通过摇晃5分钟通过16目(1.18mm)和40目(0.425mm)的筛来筛分珠。保留尺寸在筛1.18mm和0.425mm之间的珠用于进一步分析。

使用带有反向散射电子检测器(BES)的JSM-6010LV InTouchScope™(日本电子株式会社(JEOL Ltd),东京,日本)显微镜,通过扫描电子显微镜(SEM)检查珠的形态和表面特性。使用双面碳导电带将样品放在金属桩上。在低真空(60Pa)和30x放大倍率下以20kV的加

速电压获得图像。

使用堆积密度测试仪 (JV 1000, 科普利科学公司 (Copley Scientific)), 使用 USP <616> 方法一式两份确定体积和堆积密度。从已知质量的粉末样品在刻度量筒中的体积测量体积密度。通过机械敲击量筒直到体积不再变化来测量堆积密度。

粉末的流动性质是使用卡尔可压缩性指数 (Carr's Compressibility Index) 和豪斯纳比 (Hausner ratio) 进行评估的, 二者均使用体积和堆积密度的测量值得出, 卡尔可压缩性指数 (CI) 是在拟合至以下方程式时使用体积和堆积密度数据来计算: 可压缩性指数 = (堆积密度 - 体积密度) / 堆积密度 × 100%。豪斯纳比率 (H) 计算为堆积与体积密度之比。分析胶囊的外观、测定、相关物质、水含量和溶解。图1显示了咕诺美林/曲司氯胺胶囊的稳定性时间表和方案。

珠进一步的尺寸在0.6mm至0.85mm之间。一些珠表现出相似的形态学性质。其他一些珠中的修饰降低了珠的密度, 并导致粗糙的表面和球形度的损失。酒石酸咕诺美林66%珠 (图2) 和氯化曲司氯胺17.7%珠 (图3) 在30x放大倍数下的扫描电子显微镜 (SEM) 图像显示, 这些珠的尺寸在0.6mm至0.85mm之间。这些珠用于咕诺美林/曲司氯胺胶囊中。珠的粒度分布 (PSD) 通过机械筛分来确定。如表10所示, 两种API的大多数珠的尺寸在0.425mm至1.18mm之间。

表10: 珠的通过机械筛分的粒度分布

筛号 (开口直径)	保留的%	
	66% 酒石酸咕诺美林	17.7% 氯化曲司氯胺
16 目 (1.18 mm)	8.1	0.4
40 目 (0.425 mm)	90.6	97.3
接收者	1.3	2.3
总量:	100	100

表11显示了在0.425mm至1.18mm筛之间收集的珠的密度和流动性质。酒石酸咕诺美林和氯化曲司氯胺IR珠显示出不同的密度和流动性质, 这在混合珠系统时可能至关重要。

表11: 0.425mm-1.18mm珠的密度和流动性质

样品 ID	体积密度 (g/cm ³)	堆积密度 (g/cm ³)	卡尔指数 (%)	豪斯纳比
酒石酸咕诺美林 (66%) 珠 - 实例 1	0.59/0.58	0.63/0.62	7/7	1.08/1.08
酒石酸咕诺美林 (66%) 珠 - 扩大	0.54/0.54	0.58/0.57	6/6	1.07/1.07
氯化曲司氯胺 (17.7%) 珠 - 实例 1	0.81/0.80	0.83/0.83	2/3	1.02/1.04
氯化曲司氯胺 (17.7%) 珠 - 扩大	0.78/0.79	0.81/0.82	3/3	1.03/1.03

表12中的分析显示出以下的良好结果: 测定和相关物质, 以及50mg的咕诺美林和20mg的氯化曲司氯胺胶囊的水分含量。表13中的数据表明, 在储存稳定性研究期间保留了这些属性。表14中提供了50mg的咕诺美林胶囊和10mg的氯化曲司氯胺胶囊的类似数据。表15和表16提供了这两种剂型的溶解数据。在图6-41中示出了其他表, 所述表显示了对于咕

诺美林/氯化曲司氯胺配制品的稳定性。

表12:分析结果

配制品	胶囊中的氯化曲司氯胺/酒石酸咕诺美林珠	胶囊中的氯化曲司氯胺/酒石酸咕诺美林珠
剂量强度	20 mg 盐氯化曲司氯胺	10 mg 氯化三氯化锡
	50 mg 咕诺美林游离碱	50 mg 咕诺美林游离碱
描述	白色不透明胶囊	白色不透明胶囊
测定 (%LC)	氯化曲司氯胺 98.9% (n = 2: 99.2, 98.5)	氯化曲司氯胺 97.1% (n = 2: 97.1, 97.1)
	咕诺美林游离碱 99.4% (n = 2: 100.1, 98.8)	咕诺美林游离碱 100.6% (n = 2: 100.3, 101.0)
相关物质 (%LC)	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
水分 (KF) (% w/w)	2.4%	2.2%

表13:KarXT 50/20的稳定性

描述	T = 0	白色不透明胶囊
	T = 1 m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
	T = 2 m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
	T = 3 m, 25°C/60% RH	从初始没有变化
	T = 3 m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
	T = 6 m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
测定 (%LC)	T = 0	氯化曲司氯胺: 98.9 (99.2, 98.5) 咕诺美林游离碱: 99.4 (100.1, 98.8)
	T = 1 m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺 100.4 (97.8, 103.1) 咕诺美林游离碱: 101.7 (101.6, 101.8)
	T = 2 m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 98.2 (98.7, 97.7) 咕诺美林游离碱: 99.3 (100.3, 98.3)
	T = 3 m 25°C/60% RH	氯化曲司氯胺: 99.1 (99.7, 98.4) 咕诺美林游离碱: 102.0 (103.7, 100.3)
	T = 3 m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 98.4 (98.5, 98.3) 咕诺美林游离碱: 99.9 (99.8, 100.0)
	T = 6 m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 96.0 (95.6, 96.4) 咕诺美林游离碱: 97.8 (97.6, 98.1)
相关物质 (%LC)	T = 0	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 1 m, 40°C/75% RH	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 2 m, 40°C/75% RH	0.14%

	T = 3 m, 25°C/60% RH	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 3 m, 40°C/75% RH	0.14%
	T = 6 m, 40°C/75% RH	0.2%
水分 (KF) (% w/w) USP <921> 方法 Ia	T = 0	2.4%
	T = 1 m, 40°C/75% RH	3.0%
	T = 2 m, 40°C/75% RH	3.3%
	T = 3 m, 25°C/60% RH	2.7%
	T = 3 m, 40°C/75% RH	2.6%
	T = 6 m, 40°C/75% RH	3.4%

表14:KarXT 50/20的溶解

溶解 900 mL 0.1N HCl 轮转片 (Paddles) @ 50 rpm, 45 分钟后渐变 @ 200 rpm (n = 3)	T = 0	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	77	90, 88, 52	76	93, 87, 47	
		20	99	101, 99, 97	98	98, 97, 98	
		30	100	101, 99, 99	98	99, 97, 99	
		45	100	101, 100, 99	98	98, 97, 99	
		60 (渐变)	100	101, 99, 99	98	98, 97, 99	
	T = 1m 40°C/ 75% RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80	
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93	
		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94	
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93	
		60 (渐变)	101	102, 97,	97	99, 99, 93	

		103					
	T = 2m 40°C/ 75% RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55	
		20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96	
		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98	
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98	
	T = 3m 25°C/ 60% RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75	
		20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97	
		30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99	
	T = 3m 40°C/ 75% RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87	
		20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99	
		30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
	T = 6m 40°C/ 75% RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
		10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86	
			20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100
		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101	
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101	

表15: KarXT 50/10的测定和相关物质

描述	T = 0	白色不透明胶囊
	T = 1m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
	T = 2m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
	T = 3m, 25°C/60% RH	从初始没有变化
	T = 3m, 40°C/75% RH	从初始没有变化
测定 (%LC)	T = 0	氯化曲司氯胺: 97.1 (97.1, 97.1) 咕诺美林游离碱: 100.6 (100.3, 101.0)
	T = 1m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 98.5 (98.2, 98.9) 咕诺美林游离碱: 102.7 (104.4, 101.1)
	T = 2m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 96.7 (95.7, 97.6) 咕诺美林游离碱: 98.8 (99.3, 98.3)
	T = 3m 25°C/60% RH	氯化曲司氯胺: 98.5 (96.5, 100.5) 咕诺美林游离碱: 99.2 (98.2, 100.1)
	T = 3m 40°C/75% RH	氯化曲司氯胺: 98.1 (97.6, 98.6) 咕诺美林游离碱: 99.4 (99.0, 99.8)
相关物质 (%LC)	T = 0	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 1m, 40°C/75%RH	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 2m, 40°C/75% RH	0.14%
	T = 3m, 25°C/60% RH	无杂质 $\geq 0.1\%$ LC
	T = 3m, 40°C/75% RH	0.14%
水分 (KF) (% w/w) USP <921> 方法 Ia	T = 0	2.2% (n = 2: 2.4, 2.1)
	T = 1m, 40°C/75% RH	2.1% (n = 2: 2.4, 1.9)
	T = 2m, 40°C/75% RH	2.2% (n = 3: 1.8, 2.4, 2.4)
	T = 3m, 25°C/60% RH	2.1% (n = 3: 1.9, 2.4, 2.1)
	T = 3m, 40°C/75% RH	2.5% (n = 3: 2.3, 2.6, 2.4)

表16: KarXT 50/10的溶解

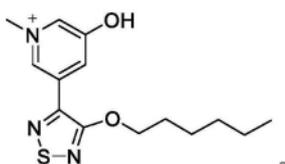
剂量强度		10 mg 氯化曲司氯胺 50 mg 咕诺美林游离碱						
溶解 900ml 0.1N HCl 搅拌 @50 rpm 45分钟后渐变 @ 200 rpm (n=3)	T = 0	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱			
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围		
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88		
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98		
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98		
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98		
		60 (渐变)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98		
	T = 1m 40 °C/ 75%RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱			
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围		
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85		
		20	101	100, 101, 101	95	96, 97, 94		
		30	101	101, 101, 101	96	97, 97, 94		
		45	101	102, 101, 101	96	97, 97, 94		
		60 (渐变)	101	102, 101, 102	96	97, 97, 94		
	T = 2m 40 °C/ 75%RH	活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱			
		时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围		
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93		
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101		
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101		
			45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101	
			活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
时间 (min)			% LC	范围	% LC	范围		
10			88	79, 91, 94	93	86, 94, 99		
20			99	95, 99, 102	98	95, 97, 102		
30			99	95, 99, 102	98	95, 96, 102		
45			99	95, 99, 102	98	95, 96, 102		
T = 3m 40 °C/ 5%RH			活性成分	氯化曲司氯胺		咕诺美林游离碱		
			时间 (min)	% LC	范围	% LC	范围	
			10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90	
			20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
			30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
45			98	99, 95, 99	95	95, 97, 94		

后续测试表明,硬壳胶囊中的KarXT 50/10、50/20和75/20在25°C/60%RH的条件下至少稳定12个月。根据现有数据,建议在25°C/60% RH下货架期为15个月。

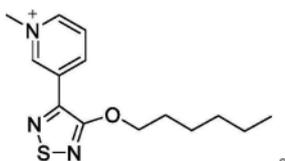
溶解结果表明,两种化合物很快释放,这可能会提高它们的生物利用度,尽管两种珠配制品之间在组成方面存在很大差异,但它们也以相当的速率释放。咕诺美林和氯化曲司氯胺都具有较低的生物利用度,而快速释放可通过压倒可饱和的过程来增加生物利用度,这些过程会限制吸收到大循环中。

在组合药物产物的稳定性研究过程中,观察到未知的咕诺美林杂质,其相对保留时间为约1.09。在测试过程中,对于50mg咕诺美林/10mg氯化曲司氯胺药物产品在三个月的时间点以及对于其他三个组合产品在初始时间点首先观察到了杂质,其两者同时发生。杂质峰随时间和储存温度的两者升高而增加。在本研究之前尚未观察到所述杂质。

初步研究表明RRT 1.09杂质为3-[(4-己氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基]-5-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓 ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW=294.1271Da) :



RRT 1.09杂质是化合物V的羟基化形式 ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW=278.1322Da), 它是咕诺美林合成中的具有负诱变潜能的倒数第二个中间体:



为减少杂质的存在,降低了药品的储存温度。在包装过程中,用氩气冲洗瓶子,以最大程度减少顶部空间的氧气。在某些实施例中,将咕诺美林珠配制品与抗氧化剂(例如0.5wt.%的抗坏血酸或0.05wt.%的BHT)一起配制。

实例4-咕诺美林和氯化曲司氯胺的组合物KAR-001 I期研究

在正常的健康志愿者中,与咕诺美林和氯化曲司氯胺一起施用相比,进行了单独施用咕诺美林的I期、双盲、随机、多剂量先导研究。这项研究的主要目的是(1)评估以下的安全性和耐受性:施用每天225mg咕诺美林和每天40mg氯化曲司氯胺持续7天,相比于单独施用每天225mg咕诺美林持续7天;以及(2)确定向每天225mg咕诺美林(75mg TID)添加每天40mg曲司氯胺(20mg BID)经7天相对于单独的每天225mg咕诺美林是否显著降低外周胆碱能副作用(恶心、腹泻、呕吐、出汗、流涎过多)。表17列出了这项研究的参数。

表17:KAR-001研究的参数

样品数量:	N = 70 个受试者
研究群体:	正常健康志愿者; 18-60 岁
研究时间:	治疗: 九天; 安慰剂或 曲司氯胺 40 mg/天的两天磨合期, 然后进行 7 天积极治疗 随访: 出院后 14 天
测试产物、 剂量和施用	咕诺美林, 75 mg 胶囊, TID, 每日总剂量 225 mg, 氯化 曲司氯胺, 20 mg 片剂, 经包囊化, 每日总剂量 40 mg,

模式:	BID。匹配安慰剂。
研究设计	该研究是在正常健康志愿者中进行的住院研究。
	在研究日-21至-7之间,正常健康的志愿者前往诊所接受并签署了知情同意书,并接受了筛查程序。
纳入的主要标准:	患者在研究第0天进入诊所进行基线安全性评估和研究入组。
	在研究第1天的早晨,受试者开始服用研究药物。随机分配至仅使用哌诺美林组的受试者在前两天接受安慰剂,并在第3天开始进行TID哌诺美林治疗。随机分配至哌诺美林+曲司氯胺组的受试者在前两天接受BID氯化曲司氯胺,然后从第3天开始接受TID哌诺美林+BID曲司氯胺。施用匹配的安慰剂以维持盲。患者在整个治疗期间(9天)都留在诊所接受观察。
	18-60岁
	女性受试者必须绝经后(给药前至少2年)或同意从筛查到研究结束后14天使用可接受的避孕措施。如果使用避孕药,则必须已经使用稳定剂量 ≥ 12 个月。
	总体健康状况良好
排除的主要标准:	给出知情同意和理解口头指示的能力。
	愿意在住院机构中待10天。
	以下的病史或存在:临床上严重的心血管、肺、肝、肾、血液、胃肠道、内分泌、免疫、皮肤病、神经、肿瘤或精神疾病,或研究人员认为可能会损害受试者安全性或研究结果有效性的任何其他病症。(可以包括癌症已消退经过>5年的任何病史的受试者。)
	体重指数 < 18 或 $> 40 \text{ kg/m}^2$
	有尿潴留、胃潴留或窄角型青光眼的病史或高风险。
	最近24个月内有酗酒或药物滥用史,或根据尿毒理学筛查确定当前滥用。
	筛查时根据体格检查、病史、ECG或临床实验室结果得出的临床上明显的异常发现。
	在服用第一剂研究药物之前的90天内参加了另一项临床试验。
	除研究产品或以上特别注明的药物外,还需要服用任何处方药。
	在入选的一周内和试验期间,不得使用任何维生素、草药、补充剂或非处方药。具体而言,在研究之前和研究期间不允许受试者服用Benadryl [®] 一星期。在过去30天内使用任
选择的终点:	何烟草制品。
	先前对HIV 1和/或2或甲、乙或丙型肝炎的阳性检测,或筛查时获得的阳性检测。
	治疗的紧急体征和症状(不良事件发生率)。
选择的终点:	胆碱能治疗的紧急体征和症状(流涎、出汗、恶心、呕吐、腹泻)(胆碱能不良事件发生率)。在过去的哌诺美林研究中,这些不良事件的发生率很高,并且是导致受试者中止的原因。

将七十名研究受试者随机分组,在其中68名研究受试者在第3天(即咕诺美林施用的第一天)接受了至少一项评估。表18列出了研究受试者的人口统计学。

表18:KAR-001研究受试者的人口统计学

特征	单独的咕诺美林 (N = 33)	咕诺美林 + 曲司氯胺 (N = 35)
年龄 (岁; 平均值[SD])	34.8[8.8]	40.9 [12.3]
性别 (男/女; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
种族 (白人/ 非白人; (%))	9/24	13/21
	27%/70%	37%/60%
体重 (kg; 平均值[SD])	88[17]	88 [16]
BMI (kg/m ² ; 平均值[SD])	29.1 [5.0]	28.8 [5.0]

使用咕诺美林的最常见不良事件是恶心、呕吐、腹泻、出汗过多和流涎过多的所谓胆碱能不良事件。在这项研究中,氯化曲司氯胺与咕诺美林共同施用与跟安慰剂共同施用的咕诺美林相比,导致胆碱能不良事件的发生率降低了43% (具有统计学意义 ($p=0.016$))。在该研究的咕诺美林+安慰剂组中,有63%的受试者报告了至少一个胆碱能不良事件,相比之下,在该研究的咕诺美林+氯化曲司氯胺组中,只有34%的受试者报告了这种事件。

此外,在研究中,与施用咕诺美林+安慰剂的受试者中的发生率相比,施用咕诺美林+氯化曲司氯胺的受试者中的每个类型的单独胆碱能不良事件的发生率也降低。出汗的发生率的降低本身具有统计学意义,在咕诺美林+氯化曲司氯胺组中发生率为20.0%,而在咕诺美林+安慰剂组中为48.5%,降低了59% ($p=0.013$)。

该研究中的咕诺美林+氯化曲司氯胺组的总胆碱能不良事件发生率与在两天的磨合期中使用安慰剂+安慰剂的受试者中报告的32%发生率非常相似。尽管在研究的不同时期未出现这两个数据点,但胆碱能不良事件发生率与安慰剂相当的事实表明,氯化曲司氯胺使得不良事件减少43%可能已经接近在这项研究中可能的最大减少。

表19显示了该研究的可评估群体中胆碱能不良事件的发生率和数量如下,其中所有p值基于卡方检验,带有*标记的除外,其是基于费舍尔 (Fishers) 精确检验。

表19:胆碱能不良事件

	咕诺美林 + 安慰剂 (n = 34)	咕诺美林 + 曲司氯胺 (n = 35)		
类别	(n [%] [事件#])	(n [%] [事件#])	差异的 P 值	%减少
任何	21 (63.6%) 64	12 (34.3%) 33	0.0155	46%
TEAE				
恶心	8 (24.2%) 11	6 (17.1%) 8	0.4693	29%
呕吐	5 (15.2%) 5	2 (5.7%) 2	0.2522*	62%
腹泻	7 (21.2%) 8	2 (5.7%) 4	0.0794*	73%
出汗	16 (48.5%) 24	7 (20.0%) 8	0.0131	59%
流涎	12 (36.4%) 16	9 (25.7%) 11	0.342	39%

除了评估添加氯化曲司氯胺是否能提高咕诺美林的耐受性外,该研究还提供了有关咕诺美林+氯化曲司氯胺的总体安全性和耐受性的数据。表20显示总体上对组合的耐受

性良好,没有严重的不良事件和危急的不良事件,并且大多数不良事件是轻度的。

表20:耐受性

	咕诺美林 + 安慰剂	咕诺美林 + 曲司氯胺
类别 (n (%)) #事件)	(N = 33)	(N = 35)
有任何 TEAE 的受试者	27 (81.8) 108	23 (65.7) 73
TEAE 的最大严重度		
轻度	22 (66.7) N/A	20 (57.1) N/A
中度	5 (15.2) N/A	3 (8.6) N/A
重度	0 (0.0)	0 (0.0)
任何具有临床意义的 TEAE	5 (15.2) 5	3 (8.6) 6
任何与研究药物相关的 TEAE	23 (69.7) 92	18 (51.4) 57
与研究药物相关的 TEAE 的最大严重度		
轻度	19 (57/6) N/A	15 (42.9) N/A
中度	4 (12.1) N/A	3 (8.6) N/A
重度	0 (0.0) N/A	0 (0.0) N/A
任何 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)
导致中止的 AE (D/C)	2 (6.1) 2	1 (2.9) 1
导致 D/C 的与研究药物相关的 AE	1 (3.0) 1	0 (0.0)

在这项研究中发现的耐受性谱允许将来可以继续进行咕诺美林和氯化曲司氯胺的组合研究。

实例5-KarXT(咕诺美林+曲司氯胺组合配制品)的KAR-003 I期研究

这项研究是一项1期、随机、多剂量、适应性设计的住院研究,以评估KarXT在18至60岁的正常健康志愿者中的安全性和耐受性。受试者签署了知情同意书,并在第-21至-1天接受了筛选评估。成功完成所有筛选评估后,受试者在第0天返回研究诊所进行基线安全评估并入选该研究,并将每个队列中以3:1随机分进两个治疗组之一:KarXT或安慰剂。将受试者分配到4个队列中的1个(队列1、2、3或4)。

在第1到第7天以BID施用研究药物。在所有队列中均使用了咕诺美林和曲司氯胺的组合剂量配制品。所有队列均从KarXT 50/20 BID的2天导入开始(对于随机接受积极治疗的受试者);在2天的导入期后,非盲药剂师根据受试者的随机分配将研究药物分发给每个受试者,进行5天的指定队列给药,总共7天的治疗。在整个研究过程中施用匹配的安慰剂以维持盲。对于第2至4队列将前哨组引入研究,并由数据安全评估小组(DSEG)进行安全性和耐受性监测,以便对队列的其余受试者给药之前,建议的队列的约30%已接受治疗并进行了安全性评估。受试者和研究诊所人员对治疗是盲的。剂量选择委员会(DSC)是非盲的以决定后续治疗组的剂量。

在第1、3和7天抽取系列血液样品用于咕诺美林和曲司氯胺的PK评估。以常规间隔采集更多的血液,用于监测沙美林和曲司氯胺的谷浓度以及临床实验室评估。在第1天,收集唾液量两次。在第1天在给药前测量唾液量,然后在每天的大约同一时间在第1天至第7天每天(下午)测量,以避免昼夜变化。其他评估包括瞳孔大小测量和布里斯托尔(Bristol)粪

便量表评估。受试者在整个治疗期间(7天)都留在研究诊所中。在第8天进行安全性评估后,受试者从研究诊所中出院,并要求在施用研究药物后约14天返回以进行最终安全性评估。

在研究过程中,在每个队列中的KarXT 50/20 BID(针对随机接受积极治疗的受试者)的2天导入后,受试者如下给药:

- 在第1队列中,受试者完成第3到7天的KarXT 100/20 BID(200mg的咕诺美林加上40mg曲司氯胺的每日总剂量(TDD))或安慰剂给药。

- 在第2队列中,前哨组(第2a组)在第4天早晨剂量后中止给药。第2队列中受试者的剂量为KarXT 150/20 BID(300mg的咕诺美林加上40mg曲司氯胺的TDD)或安慰剂。第2队列的给药中止(根据观察到的耐受性问题的DSEG决定)。由于DSC确定用KarXT 150/20 BID进行的第2队列的进一步给药不太可能被良好耐受到足以保证为临床群体进一步开发这种剂量组合,因此该研究进行到第3队列前哨组(第3a组)的给药。

- 在第3队列中,前哨组(第3a组)完成第3到7天的KarXT 150/40 BID(300mg咕诺美林加上80mg曲司氯胺的TDD)或安慰剂给药。第3队列中的第二组(第3b组)在第5天早晨剂量后中止给药。

- 在第4队列中,前哨组(第4a组)、第二组(第4b组)和其余组(第4c组)完成第3到7天的KarXT 125/40 BID(250mg咕诺美林加上80mg曲司氯胺的TDD)或安慰剂给药。

计划了九十六个受试者,筛选了248个受试者,随机分配了69个受试者,51个受试者完成研究,以及18个受试者中止研究。群体包括年龄在18至60岁的男性和女性健康受试者,他们的体重指数为18至40kg/m²。如果受试者在筛查前6个月内有需要进行治疗的肠易激综合征或严重便秘病史,则将其排除在研究之外。如果受试者有任何疾病或病症的病史或存在任何疾病或病症,包括精神病或神经系统疾病(研究者认为这可能会损害受试者安全性或研究结果有效性),那么也将其排除在研究之外。表21总结了按治疗组的人口统计学和基线特征。安全性群体和PK群体之间的人口统计学和基线特征是一致的。

表21:按治疗组的人口统计学和基线特征总结-安全性群体

特征类别/统计	第 1 队列 KarXT 100/20 BID	第 2 队列 KarXT 150/20 BID [1]	第 3 队列 KarXT 150/40 BID [2]	第 4 队列 KarXT 125/40 BID	安慰剂	总量
n	18	5	12	18	16	69
平均值 (SD)	42.0 (12.9)	39.0 (8.80)	38.2 (9.4)	39.8 (9.56)	37.9 (10.61)	39.6 (10.51)
性别-n (%)						
男性	11 (61.1)	3 (60.0)	5 (41.7)	9 (50.0)	13 (81.3)	41 (59.4)
女性	7 (38.9)	2 (40.0)	7 (58.3)	9 (50.0)	3 (18.8)	28 (40.6)
种族-n (%)						
白人	8 (44.4)	1 (20.0)	7 (58.3)	6 (33.3)	4 (25.0)	26 (37.7)
黑人或非裔美国人	9 (50.0)	4 (80.0)	5 (41.7)	12 (66.7)	12 (75.0)	42 (60.9)
亚洲人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夏威夷原住民或其他太平洋岛民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
族裔-n (%)						
西班牙裔或拉美裔	2 (11.1)	1 (20.0)	2 (16.7)	2 (11.1)	1 (6.3)	8 (11.6)
不是西班牙裔或拉美裔	16 (88.9)	4 (80.0)	10 (83.3)	16 (88.9)	15 (93.8)	61 (88.4)

基线体重 (kg)						
平均值 (SD)	81.8 (15.0)	81.0 (12.1)	81.3 (13.6)	73.5 (8.9)	77.6 (10.3)	78.5 (12.2)
基线高度 (cm)						
平均值 (SD)	172.5 (9.5)	168.8 (5.8)	170.7 (10.1)	166.1 (6.8)	172.1 (8.8)	170.1 (8.8)
基线体重指数 (kg/m ²)						
平均值 (SD)	27.4 (3.8)	28.4 (3.8)	27.8 (3.7)	26.7 (3.2)	26.3 (3.7)	27.1 (3.6)
1. 在第 4 天早晨剂量后, 中止第 2 队列前哨组 (5 个受试者随机接受 KarXT 150/20 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。						
2. 在研究期间, 在第 5 天早晨剂量后, 中止第 3 队列第 3b 组 (8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。						

在早晨剂量之前的第 1、3 和 7 天, 以及在早晨剂量之后的 1、2、3、4、6、8、10 和 12 小

时,从每个队列的所有受试者中收集系列血液样品用于评估咕诺美林和曲司氯胺的PK。下面列出的PK参数是通过标准的非房室方法从单独的咕诺美林和曲司氯胺浓度-时间曲线计算的。计算 $C_{\text{最大}}$ 和浓度-时间曲线(AUC)值下面积的剂量归一化参数。在研究期间,在早晨剂量之前的第2、4、5和6天以及第8天出院前,收集了另外的血液样品用于监测咕诺美林和曲司氯胺的谷浓度。

安全性评估包括自发报告的不良事件、ECG、实验室评估、生命体征、唾液量评估、布里斯托尔粪便量表、瞳孔大小和身体检查。描述性统计量(n、平均值、标准偏差、中值、最小值和最大值)总结了按治疗组的连续数据。生成了几何平均值(GM)、几何百分比变异系数(CV%)、四分位数或箱形图。尽管没有进行正式的统计,但计数和频率对分类测量进行了列表。

除非另有说明,治疗组总结如下:KarXT 50/20 BID(仅针对不良事件和第1天PK总结)、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID、KarXT 150/40 BID、和安慰剂(空Vcaps[®]加胶囊和Capsugel[®];所有队列安慰剂组进行组合)。安全性评估基于自发报告的不良事件、ECG、实验室评估和生命体征。还对唾液量、布里斯托尔粪便量表和瞳孔大小进行了探索性分析。

在所有剂量下口服施用KAR-003配制品后,咕诺美林被良好吸收到全身循环中。在所有治疗组和研究日的中值时间为2小时时,观察到咕诺美林的峰值浓度。

在治疗组之间以及整个研究日中,咕诺美林的中值 $t_{1/2}$ 值相似,这表明 $t_{1/2}$ 不是剂量依赖性的。中值 $t_{1/2}$ 范围为3.4到5.8小时。

在第3天GM咕诺美林暴露不剂量成比例地从100增加至150mg(当与20mg曲司氯胺一起施用咕诺美林时)或从125增加至150mg(当与40mg曲司氯胺一起施用时)。与KarXT 125/40相比,用KarXT 150/40治疗后观察到的较低的咕诺美林暴露。当将150mg的咕诺美林剂量与20mg和40mg的曲司氯胺一起施用,第3天的GM咕诺美林暴露($C_{\text{最大}}$, $AUC_{0-\text{最后}}$ 和 $AUC_{0-12\text{hr}}$)相似。在第7天,将咕诺美林与40mg曲司氯胺一起使用时,GM咕诺美林暴露的增加比剂量成比例地从125mg到150mg略多。

在用KarXT 100/20 BID和KarXT 125/40 BID处理后的第3天至第7天,最少至无咕诺美林积累在血浆中;但是,在完成研究的4个受试者中,有3位在施用KarXT 150/40 BID后有积累。KarXT 150/40 BID组的平均积累比率为RAUC为366.2%, $RC_{\text{最大}}$ 为445.4%。

实例6-与KAR-001相比,KAR-003的咕诺美林药代动力学

比较KAR-001(75mg咕诺美林TID±20mg曲司氯胺BID)与来自KAR-003的KarXT 100/20 BID组之间的咕诺美林GM暴露表明 $C_{\text{最大}}$ 值和 $AUC_{0-6\text{hr}}$ (KAR-003)或 $AUC_{0-\text{tau}}$ (KAR-001)值在KAR-003(第3天和第7天)中大于相应的来自KAR-001(第3天和第9天)的暴露。在两项研究和两天(对于KAR-001是第3天和第9天,对于KAR-003是第3天和第7天)中,均在2小时观察到中值 $T_{\text{最大}}$ 。这些数据表明,KarXT配制品增强咕诺美林暴露量。

在所有剂量下口服施用KarXT配制品后,曲司氯胺被吸收到全身循环中。在所有治疗组和研究日的中值时间为1.0小时时,观察到曲司氯胺的峰值浓度。

在第3天,治疗组之间的曲司氯胺的中值 $t_{1/2}$ 值相似,其中值范围是4.1至4.8小时。在第7天,KarXT 100/20 BID(4.9小时)和KarXT 125/40 BID(4.5小时)治疗的中值 $t_{1/2}$ 相似,但对于KarXT 150/40 BID组(7.1小时)则稍更长。

当与150mg的咕诺美林一起施用，第3天的GM曲司氯胺暴露的增加比剂量成比例地从20mg到40mg略少。当将20mg BID剂量的曲司氯胺与100mg BID咕诺美林施用，与150mg BID咕诺美林相比，第3天的GM曲司氯胺暴露更大 ($C_{\text{最大}}$, $AUC_{0-\text{最后}}$ 和 $AUC_{0-12\text{hr}}$)。当40mg曲司氯胺BID剂量与125mg咕诺美林BID和150mg咕诺美林BID一起给予时，第3天的GM曲司氯胺暴露相似。

施用KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID和KarXT 150/40 BID后，从第3天到第7天，曲司氯胺不积累在血浆中。对于KarXT 100/20 BID组，从第1天到第7天曲司氯胺在血浆中积累。平均第7天/第1天积累比率为348.7% (RAUC) 和379.9% ($RC_{\text{最大}}$)。

比较KAR-001和来自KAR-003的KarXT 100/20 BID组的曲司氯胺GM暴露显示来自KAR-003的 $C_{\text{最大}}$ 和 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 值在两天(对于KAR-001是第3天和第9天,对于KAR-003是第3天和第7天)比来自KAR-001的相应暴露更大。在两项研究中在两天,观察到曲司氯胺的中值 $T_{\text{最大}}$ 是1.0小时。这些数据表明,KarXT配制品增强曲司氯胺暴露。

KAR-003的所有队列均从KarXT 50/20 BID的2天导入期开始(对于随机接受KarXT的受试者)。图42显示了平均(\pm SD)咕诺美林PK浓度,并且表22汇总了PK群体的所有队列的KarXT 50/20 BID治疗第1天的咕诺美林PK参数。在第1天施用第一剂量的咕诺美林之前收集的样品没有显示出可测量的咕诺美林浓度。在第1天的早晨剂量施用后至12小时,所有时间点的咕诺美林浓度都是可定量的($>50\text{pg/mL}$)。

表22: KarXT 50/20 BID在第1天的咕诺美林PK参数(所有队列)

特征	n	统计
$C_{\text{最大}}$ (pg/mL)	53	1972.3 (131.8)
$T_{\text{最大}}$ (h)	53	2.0 (1.0, 8.0)
$t_{1/2}$ (h)	48	3.4 (2.0, 4.6)
$AUC_{0-\text{最后}}$ (h*pg/mL)	53	10775.5 (102.2)
$AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL)	52	10810.3 (103.5)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*pg/mL)	48	12836.1 (97.7)

图43显示了PK群体在第3天通过治疗产生的平均(\pm SD)咕诺美林PK浓度,表23总结了这些参数。对于所有队列,在第3天施用研究药物的早晨剂量之前以及在第3天早晨剂量施用后至12小时的所有时间点的样品中咕诺美林浓度是可定量的,除了一个受试者,其在给药后12小时处的咕诺美林血浆浓度 $<50.0\text{pg/mL}$ 。跨四个治疗组,受试者之间的可变性范围对于 $T_{\text{最大}}$ 是23.7%至58.2% (CV%),对于 $C_{\text{最大}}$ 是79.8%至136.3% (几何CV%),对于 $t_{1/2}$ 是21.6%至26.3% (CV%),对于 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 是77.1%至96.1% (几何CV%)。对于KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID和KarXT 150/40 BID组,第3天的咕诺美林中值 $T_{\text{最大}}$ 是2小时。跨四个治疗组,单个 $T_{\text{最大}}$ 值的范围是1.0至6.0小时。与先前的研究KAR-001(其中消除阶段尚未良好表征)相比, $t_{1/2}$ 在53个受试者中的51位中被估计。跨四个治疗组,第3天的咕诺美林中值 $t_{1/2}$ 在数值上相似。中值 $t_{1/2}$ 范围为3.4到4.3小时。跨四个治疗组,单个 $t_{1/2}$ 值的范围是2.4至8.6小时。

表23: 第3天通过治疗产生的咕诺美林PK参数

统计	第 1 队列 KarXT 100/20 BID		第 2 队列 KarXT 150/20 BID		第 3 队列 KarXT 150/40 BID		第 4 队列 KarXT 125/40 BID	
	n	统计[2]	n	统计[2]	n	统计[2]	n	统计[2]
C _{最大} (pg/mL)	18	7368.4 (106.2)	5	7270.0 (79.8)	12	7866.7 (136.3)	18	8098.8 (99.1)
T _{最大} (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	5	2.0 (2.0, 4.0)	12	2.0 (2.0, 6.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	17	3.9 (3.0, 5.8)	5	3.4 (2.4, 4.3)	12	3.6 (2.6, 6.1)	17	4.3 (3.1, 8.6)
AUC _{0-最后} (h*pg/mL)	18	42003.4 (86.9)	5	48031.1 (92.0)	12	39092.3 (96.1)	18	43450.2 (74.4)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	17	40912.1 (88.8)	5	48132.2 (92.0)	12	39403.3 (96.1)	17	43164.7 (77.1)

剂量归一化 C _{最大} (pg/mL/mg)	18	73.7 (106.2)	5	48.5 (79.8)	12	52.4 (136.3)	18	64.8 (99.1)
剂量归一化 AUC _{0-最后} (h*pg/mL/mg)	18	420.0 (86.9)	5	320.2 (92.0)	12	260.6 (96.1)	18	347.6 (74.4)
剂量归一化的 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	17	409.1 (88.8)	5	320.9 (92.0)	12	262.7 (96.1)	17	345.3 (77.1)

几何 CV% = 100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 其中 SD 是对数转换数据的 SD。

1. 在第 4 天早晨剂量后, 中止第 2 队列前哨组(5 个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID, 1 个受试者被随机接受安慰剂)。

2. 在研究期间, 在第 5 天早晨剂量后, 中止第 3 队列第 3b 组(8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。

当对 KarXT 进行 BID 施用, 由于在不改变曲司氯胺剂量 (20mg) 情况下将咕诺美林剂量从 100mg (第 1 队列) 增加至 150mg (第 2 队列), 对于咕诺美林而言第 3 天剂量归一化的 GM 暴露 (剂量归一化的 GM C_{最大} 和剂量归一化的 GM AUC_{0-最后} 和 AUC_{0-12hr}) 降低。类似地, 由于在不改变曲司氯胺剂量 (40mg) 情况下将咕诺美林剂量从 125mg (第 4 队列) 增加至 150mg (第 3 队列), 对于咕诺美林而言第 3 天剂量归一化的 GM 暴露稍微降低 (即, 与用 KarXT 125/40 BID 进行治疗相比, 用 KarXT 150/40 BID 治疗后的咕诺美林暴露更低)。将 150mg 咕诺美林 BID 与 20mg 或 40mg 曲司氯胺 BID 施用后的咕诺美林暴露进行比较, 显示对于咕诺美林而言第 3 天的 GM、C_{最大}、AUC_{0-最后} 和 AUC_{0-12hr} 相似。

图 44 显示了 PK 群体在第 7 天通过治疗产生的平均 (±SD) 咕诺美林 PK 浓度, 表 24 总结了这些参数。对于 KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID 和 KarXT 150/40 BID 组, 在第 7 天施用研究药物的早晨剂量之前以及在第 7 天早晨剂量后至 12 小时的所有时间点收集的样品中咕诺美林浓度是可定量的。跨 KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID 和 KarXT 125/40 BID 组, 受试者之间的可变性范围对于 T_{最大} 是 38.3% 至 47.9% (CV%), 对于 C_{最大} 是 81.4% 至

106.8% (几何CV%), 对于 $t_{1/2}$ 是15.4%至42.1% (CV%), 对于 AUC_{0-12hr} 是45.2%至71.2% (几何CV%)。对于KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID和KarXT 150/40 BID组, 第7天的咕诺美林中值 $T_{最大}$ 是2.0小时。跨KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID和KarXT 125/40 BID组, 单个 $T_{最大}$ 值的范围是0.0到6.0小时。对于KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID和KarXT 150/40 BID组, 第7天的咕诺美林中值 $t_{1/2}$ 在数值上相似。咕诺美林的中值 $t_{1/2}$ 范围是4.6到5.8小时。跨KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID和KarXT 125/40 BID组, 单个 $t_{1/2}$ 值的范围是3.6到14.0小时。

表24: 第7天通过治疗产生的咕诺美林PK参数

统计	第1队列 KarXT 100/20 BID		第2队列 KarXT 150/20 BID		第3队列 KarXT 150/40 BID		第4队列 KarXT 125/40 BID	
	n	统计[1]	n	统计[1]	n	统计[1]	n	统计[1]
$C_{最大}$ (pg/mL)	16	8373.6 (94.3)	N/A	N/A	4	18191.3 (81.4)	18	8112.7 (106.8)
$T_{最大}$ (h)	16	2.0 (0.0, 3.0)	N/A	N/A	4	2.0 (1.0, 3.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	15	5.4 (3.6, 9.9)	N/A	N/A	4	4.6 (3.9, 5.6)	17	5.7 (4.0, 14.0)
$AUC_{0-最后}$ (h*pg/mL)	16	53810.8 (89.8)	N/A	N/A	4	86347.8 (45.3)	18	52727.0 (76.7)
AUC_{0-12hr} (h*pg/mL)	15	48138.3 (71.2)	N/A	N/A	4	86540.9 (45.2)	17	59945.1 (45.9)
剂量归一化 $C_{最大}$ (pg/mL/mg)	16	83.7 (94.3)	N/A	N/A	4	121.3 (81.4)	18	64.9 (106.8)
剂量归一化 $AUC_{0-最后}$ (h*pg/mL/mg)	16	538.1 (89.8)	N/A	N/A	4	575.7 (45.3)	18	421.8 (76.7)
剂量归一化的 AUC_{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	15	481.4 (71.2)	N/A	N/A	4	576.9 (45.2)	17	479.6 (45.9)

几何 CV% = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, 其中 SD 是对数转换数据的 SD。

1. 在第4天早晨剂量后, 中止第2队列前哨组 (5个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID, 1个受试者被随机接受安慰剂)。
2. 在研究期间, 在第5天早晨剂量后, 中止第3队列第3b组 (8个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1个受试者随机接受安慰剂)。

当对KarXT进行BID施用, 由于在不改变曲司氯胺剂量(40mg)情况下将咕诺美林剂量从125mg (第4队列) 增加至150mg (第3队列), 对于咕诺美林而言第7天剂量归一化的GM暴露 (剂量归一化的GM $C_{最大}$ 、 $AUC_{0-最后}$ 和 AUC_{0-12hr}) 增加。

表25总结了通过PK群体的治疗的咕诺美林PK积累比率 (第7天/第3天)。根据用 KarXT 100/20 BID (第1队列) 和 KarXT 125/40 BID (第4队列) 治疗后的咕诺美林平均积累比率, 从第3天到第7天最少至无咕诺美林积累在血浆中。KarXT 100/20 BID组的平均积累

比率对于RAUC是133.4%，对于 $RC_{\text{最大}}$ 是130.5%，KarXT 125/40 BID组的平均积累比率对于RAUC是143.9%，对于 $RC_{\text{最大}}$ 是151.0%。与第3天相比，KarXT 100/20 BID组中只有一个受试者在第7天显示较低暴露。相比之下，KarXT 150/40 BID组中完成研究的四个受试者中的三个中咕诺美林轻度积累。KarXT 150/40 BID组中的另一个受试者在第3天和第7天显示相似的暴露。KarXT 150/40 BID组的平均积累比率为366.2% (RAUC) 和445.4% ($RC_{\text{最大}}$)。

表25:通过治疗产生的咕诺美林PK积累比率(第7天/第3天)

统计	第 1 队列 KarXT 100/20 BID		第 2 队列 KarXT 150/20 BID [1]		第 3 队列 KarXT 150/40 BID [2]		第 4 队列 KarXT 125/40 BID	
	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
RAUC (%)	14	133.4 (45.1)	N/A	N/A (N/A)	4	366.2 (321.3)	16	143.9 (80.9)
$RC_{\text{最大}}$ (%)	16	130.5 (55.1)	N/A	N/A (N/A)	4	445.4 (537.0)	18	151.0 (122.7)

RAUC = 100*第 7 天 AUC_{0-12hr}/第 3 天 AUC_{0-12hr}。 $RC_{\text{最大}}$ = 100*第 7 天 C_{最大}/第 3 天 C_{最大}。

1. 在第 4 天早晨剂量后，中止第 2 队列前哨组（5 个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID，1 个受试者被随机接受安慰剂）。
2. 在研究期间，在第 5 天早晨剂量后，中止第 3 队列第 3b 组（8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID，1 个受试者随机接受安慰剂）。

图45比较了通过PK群体的治疗和就诊(天)的平均(±SD)咕诺美林PK浓度-时间曲线。图46显示了通过PK群体治疗的平均(±SD)咕诺美林PK谷浓度。未评估达到稳态。

比较KAR-001 (75mg咕诺美林TID±20mg曲司氯胺BID) (表23) 与来自KAR-003的KarXT 100/20 BID组(表21)之间的咕诺美林GM暴露表明KarXT 100/20 BID组(KAR-003)在第3天的C_{最大}值和AUC_{0-6hr} (KAR-003)或AUC_{0-tau} (从0到6小时的AUC)值(KAR-001)值比第3天来自KAR-001的相应暴露大2.3到2.6倍。

将来自KAR-003的KarXT 100/20 BID组的第7天GM暴露(表22)与来自单独的咕诺美林的�天GM暴露以及来自KAR-001的咕诺美林+曲司氯胺暴露(表23)进行比较表明KarXT 100/20 BID组(KAR-003)在第7天的值比第9天来自KAR-001的相应暴露大约1.4到1.8倍。在KAR-003的第3天和第7天(表22)以及KAR-001的第3天和第9天(表23)，中值T_{最大}是2.0小时。这些数据表明，KAR-003配制品提供了足够的暴露和PK特性。

表26总结了对于PK群体，KarXT 100/20 BID组在第3天和第7天的KAR-003咕诺美林PK参数的子集。表27呈现了对于PK群体，KAR-001的治疗在第3天和第9天的KAR-001咕诺美林PK参数的总结。

表26:KarXT 100/20 BID在第3天和第7天的咕诺美林PK参数的子集

KAR-003 PK 参数	第 1 队列-KarXT 100/20 BID		第 1 队列-KarXT 100/20 BID	
	第 3 天		第 7 天	
统计	n	统计[1]	n	统计[1]
C _{最大} (pg/mL)	18	7368.4 (106.2)	16	8373.6 (94.3)
T _{最大} (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	16	2.0 (0.0, 3.0)
AUC _{0-6hr} (h*pg/mL)	18	28564.2 (88.2)	16	35129.1 (85.2)

表27:KAR-001在第3天和第9天的咕诺美林PK参数的子集

KAR-001 PK 参数	单独咕诺美林 [1]				咕诺美林 + 曲司氯胺 [2]			
	第 3 天		第 9 天		第 3 天		第 9 天	
统计	n	统计[3]	n	统计[3]	n	统计[3]	n	统计[3]
C _{最大} (pg/mL)	32	2951.1 (107.7)	31	4572.6 (123.5)	34	3043.0 (84.5)	32	4698.5 (99.5)

T _{最大} (h)	32	2.0 (2.0, 5.9)	31	2.0 (0.0, 5.9)	34	2.0 (1.0, 5.9)	32	2.0 (1.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/mL)	11	12585.1 (132.4)	21	24808.6 (85.4)	17	11638.8 (71.3)	22	20347.9 (107.3)

几何 CV% = 100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 其中 SD 是对数转换数据的 SD。

在 KAR-001 中, 第 3 天开始给予咕诺美林。因此, 第 3 天是咕诺美林给药的第一天, 第 9 天是咕诺美林给药的第七天。

1. 在 KAR-001 中, 仅用咕诺美林的治疗组在 2 天的导入阶段期间接受 2 个安慰剂胶囊 TID, 然后在第 3 天至第 9 天接受咕诺美林 75 mg TID (TDD 225 mg) 和安慰剂。

2. 在 KAR-001 中, 咕诺美林加曲司氯胺组接受曲司氯胺 20 mg BID (TDD 40 mg) 和安慰剂 BID; 以及在 2 天的导入阶段期间, 接受 2 个安慰剂胶囊 QD; 然后在第 3 到第 9 天接受咕诺美林 75 mg TID 和曲司氯胺 20 mg BID (TDD 40 mg) 和安慰剂 QD。

3. 参数的统计以几何平均值 (几何 CV%) 呈现, 但 T_{最大} 除外, 它呈现为最小值和最大值的中值。

图47呈现了对于PK群体,KarXT 50/20 BID治疗(所有队列)在第1天的平均(±SD)曲司氯胺PK浓度,并且表28总结了这些参数。在第1天施用第一剂量的曲司氯胺之前收集的样品没有显示出可测量的曲司氯胺浓度。在第1天的早晨剂量施用后至12小时,所有时间点的曲司氯胺浓度都是可定量的(>20pg/mL)。

表28:KarXT 50/20 BID在第1天的曲司氯胺PK参数(所有队列)

统计	n	统计[1]
C _{最大} (pg/mL)	53	1824.7 (98.7)
T _{最大} (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)
t _{1/2} (h)	26	4.5 (3.2, 5.1)
AUC _{0-最后} (h*pg/mL)	53	10286.5 (86.3)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	49	10623.7 (78.5)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	26	16526.6 (70.6)
几何 CV% = 100*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , 其中 SD 是对数转换数据的 SD。 1. 参数的统计以几何平均值 (几何 CV%) 呈现, t _{1/2} 和 T _{最大} 除外, 它呈现为最小值和最大值的中值。		

图48显示了PK群体在第3天通过治疗产生的平均(±SD)曲司氯胺PK浓度,表29总结了这些参数。对于所有治疗组,在第3天施用研究药物的早晨剂量之前以及在第3天早晨剂量施用后至12小时的所有时间点收集的样品中曲司氯胺浓度是可定量的,除了一个受试者,其在给药后12小时处的曲司氯胺血浆浓度<20.0pg/mL。跨四个治疗组,受试者之间的可变化范围对于T_{最大}是0.0%至83.0%(CV%),对于C_{最大}是54.8%至80.7%(几何CV%),对于t_{1/2}是9.1%至34.0%(CV%),对于AUC_{0-12hr}是59.0%至67.6%(几何CV%)。

表29: 第3天通过治疗产生的曲司氯胺PK参数

统计[3]	第 1 队列 KarXT 100/20 BID		第 2 队列 KarXT 150/20 BID [1]		第 3 队列 KarXT 150/40 BID [2]		第 4 队列 KarXT 125/40 BID	
	n	统计	n	统计	n	统计	n	统计
C _{最大} (pg/mL)	18	5705.6 (80.7)	5	3109.0 (54.8)	12	9838.7 (67.3)	18	8496.4 (74.9)
T _{最大} (h)	18	1.0 (1.0, 3.0)	5	1.0 (1.0, 1.0)	12	1.0 (1.0, 2.0)	18	1.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	18	4.8 (3.3, 7.6)	5	4.6 (4.3, 5.3)	12	4.1 (3.0, 8.0)	18	4.2 (2.8, 9.0)
AUC _{0-最后} (h*pg/mL)	18	29175.4 (59.0)	5	17560.8 (64.8)	12	43581.1 (64.4)	18	46214.2 (67.5)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	18	29253.9 (59.0)	5	17612.9 (64.8)	12	44072.6 (64.3)	18	46333.3 (67.6)
剂量归一化 C _{最大} (pg/mL/mg)	18	285.3 (80.7)	5	155.5 (54.8)	12	246.0 (67.3)	18	212.4 (74.9)
剂量归一化 AUC _{0-最后} (h*pg/mL/mg)	18	1458.8 (59.0)	5	878.0 (64.8)	12	1089.5 (64.4)	18	1155.4 (67.5)
剂量归一化的 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	18	1462.7 (59.0)	5	880.6 (64.8)	12	1101.8 (64.3)	18	1158.3 (67.6)

几何 CV% = 100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 其中 SD 是对数转换数据的 SD。

1. 在第 4 天早晨剂量后, 中止第 2 队列前哨组(5 个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID, 1 个受试者被随机接受安慰剂)。
2. 在研究期间, 在第 5 天早晨剂量后, 中止第 3 队列第 3b 组(8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。

3. 参数的统计以几何平均值(几何 CV%)呈现, t_{1/2} 和 T_{最大} 除外, 它呈现为最小值和最大值的中值。

对于 KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID 和 KarXT 150/40 BID 组, 第 3 天的曲司氯胺中值 T_{最大} 是 1.0 小时。跨 4 个治疗组, 单个 T_{最大} 值的范围是 1.0 至 6.0 小时。跨 4 个治疗组, 在第 3 天的曲司氯胺中值 t_{1/2} 在数值上相似; 中值 t_{1/2} 范围是 4.1 到 4.8 小时。跨 4 个治疗组, 单个 t_{1/2} 值的范围是 2.8 至 9.0 小时。

当对 KarXT 进行 BID 施用, 由于在不改变 咕诺美林 剂量 (150mg) 情况下将曲司氯胺剂量从 20mg (第 2 队列) 增加至 40mg (第 3 队列), 对于曲司氯胺而言第 3 天剂量归一化的 GM 暴露增加。比较施用 20mg 曲司氯胺 BID 和 100mg (第 1 队列) 或 150mg (第 2 队列) 咕诺美林 BID 后, 在第 3 天的曲司氯胺暴露表明相比于 150mg 咕诺美林 BID, 当将 20mg BID 剂量的曲司氯胺与 100mg 咕诺美林 BID 一起施用, 曲司氯胺的 GM C_{最大}、AUC_{0-最后} 和 AUC_{0-12hr} 更大。

类似地, 比较施用 40mg 曲司氯胺 BID 和 125mg (第 4 队列) 或 150mg (第 3 队列) 咕诺美林 BID 后的曲司氯胺暴露表明, 当在第 3 天与 125 和 150mg 的咕诺美林 BID 一起施用曲司氯胺时, 曲司氯胺的 GM C_{最大}、AUC_{0-最后} 和 AUC_{0-12hr} 大体相似。

图 49 显示了 PK 群体在第 7 天通过治疗产生的平均 (±SD) 曲司氯胺 PK 浓度, 表 30 总

结了所述参数。对于KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID和KarXT 150/40 BID组,在第7天施用研究药物的早晨剂量之前以及在第7天早晨剂量后至12小时的所有时间点收集的样品中曲司氯胺浓度是可定量的。跨KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID和KarXT 125/40 BID组,受试者之间的可变性范围对于 $T_{\text{最大}}$ 是0.0%至86.3% (CV%),对于 $C_{\text{最大}}$ 是51.2%至93.8% (几何CV%),对于 $t_{1/2}$ 是23.0%至44.5% (CV%),对于 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 是59.4%至76.7% (几何CV%)。

表30: 第7天通过治疗产生的曲司氯胺PK参数

	第 1 队列 KarXT 100/20 BID		第 2 队列 KarXT 150/20 BID		第 3 队列 KarXT 150/40 BID		第 4 队列 KarXT 125/40 BID	
统计[3]	n	统计	n	统计	n	统计	n	统计
$C_{\text{最大}}$ (pg/mL)	16	7494.9 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	9588.0 (51.2)	1 8	7213.8 (93.8)
$T_{\text{最大}}$ (h)	16	1.0 (0.0, 1.0)	N/A	N/A	4	1.0 (1.0, 1.0)	1 8	1.0 (0.0, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	16	4.9 (3.1, 7.1)	N/A	N/A	4	7.1 (4.4, 8.2)	1 8	4.5 (3.7, 11.9)
$AUC_{0-\text{最后}}$ (h*pg/mL)	16	40377.8 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865.2 (59.4)	1 8	44998.6 (76.7)
$AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL)	16	40488.0 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41997.6 (59.4)	1 8	45137.6 (76.7)
剂量归一化 $C_{\text{最大}}$ (pg/mL/mg)	16	374.7 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	239.7 (51.2)	1 8	180.3 (93.8)
剂量归一化 $AUC_{0-\text{最后}}$ (h*pg/mL/mg)	16	2018.9 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1046.6 (59.4)	1 8	1125.0 (76.7)
剂量归一化的 $AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL/mg)	16	2024.4 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1049.9 (59.4)	1 8	1128.4 (76.7)
几何 CV% = $100 * (\exp(\text{SD}^2) - 1)^{0.5}$, 其中 SD 是对数转换数据的 SD。								
1. 在第 4 天早晨剂量后,中止第 2 队列前哨组(5 个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID, 1 个受试者被随机接受安慰剂)。								
2. 在研究期间,在第 5 天早晨剂量后,中止第 3 队列第 3b 组(8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。								
3. 参数的统计以几何平均值(几何 CV%)呈现, $t_{1/2}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 除外, 它呈现为最小值和最大值的中值。								

对于KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID和KarXT 150/40 BID治疗,第7天的曲司氯胺中值 $T_{\text{最大}}$ 是1.0小时。跨KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID和KarXT 125/40 BID组,单个 $T_{\text{最大}}$ 值的范围是0.0到6.0小时。

对于KarXT 100/20 BID(4.9小时)和KarXT 125/40 BID(4.5小时)组,第7天的曲司氯胺中值 $t_{1/2}$ 相似。KarXT 150/40 BID组的中值 $t_{1/2}$ 是7.1小时。跨KarXT 100/20 BID、

KarXT 150/40 BID和KarXT 125/40 BID组,单个 $t_{1/2}$ 值的范围是3.1到11.9小时。

如在第3天观察到的,比较施用40mg曲司氯胺BID和125mg (第4队列) 或150mg (第3队列) 咕诺美林BID后的第7天曲司氯胺暴露表明当与125和150mg的咕诺美林BID一起施用曲司氯胺时曲司氯胺的GM $C_{\text{最大}}$ 、 $AUC_{0-\text{最后}}$ 和 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 相似。

表31总结了通过PK群体的治疗的曲司氯胺PK积累比率 (第7天/第3天; 第7天/第1天)。根据平均曲司氯胺PK积累比率,在施用KarXT 100/20 BID后第3天至第7天,曲司氯胺在血浆中积累最少 (第1队列),在施用KarXT 125/40 BID (第4队列) 和KarXT 150/40 BID (第3队列) 后很少积累或没有积累。与KarXT 100/20 BID组中第3天相比,在第7天两个受试者显示更低暴露。

在第3天到第7天,KarXT 125/40 BID和KarXT 150/20 BID组的受试者之间的积累比率变化很大。平均积累比率范围对于RAUC是从108.6%到141.4%,对于 $RC_{\text{最大}}$ 是从111.0%到135.8%。对于KarXT 100/20 BID组,从第1天到第7天曲司氯胺在血浆中轻度积累。与第1天相比,除一个受试者外,所有受试者在第7天显示更高的曲司氯胺暴露。平均积累比率对于RAUC是348.7%,对于 $RC_{\text{最大}}$ 是379.9%。不能排除咕诺美林剂量增加 (从第3天开始的50mg BID到100mg BID) 对PK和曲司氯胺生物利用度的可能影响,因为这导致从第1天到第7天的暴露增加。

表31:通过治疗产生的曲司氯胺PK积累比率 (第7天/第3天; 第7天/第1天)

统计	第 1 队列 KarXT 100/20 BID		第 2 队列 KarXT 150/20 BID [1]		第 3 队列 KarXT 150/40 BID [2]		第 4 队列 KarXT 125/40 BID	
	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
第 7 天/第 3 天								
RAUC (%)	16	141.4 (56.6)	N/A	N/A (N/A)	4	108.6 (39.0)	18	125.0 (84.4)
$RC_{\text{最大}}$ (%)	16	135.8 (70.5)	N/A	N/A (N/A)	4	111.0 (67.8)	18	119.9 (91.0)
第 7 天/第 1 天								
RAUC (%)	15	348.7 (242.9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
$RC_{\text{最大}}$ (%)	16	379.89 (266.0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)

- 第 7 天/第 3 天的药代动力学积累比率: $RAUC = 100 * \text{第 7 天 } AUC_{0-12\text{hr}} / \text{第 3 天 } AUC_{0-12\text{hr}}$ 。 $RC_{\text{最大}} = 100 * \text{第 7 天 } C_{\text{最大}} / \text{第 3 天 } C_{\text{最大}}$ 。
- 第 7 天/第 1 天的药代动力学积累比率: $RAUC = 100 * \text{第 7 天 } AUC_{0-12\text{hr}} / \text{第 1 天 } AUC_{0-12\text{hr}}$ 。 $RC_{\text{最大}} = 100 * \text{第 7 天 } C_{\text{最大}} / \text{第 1 天 } C_{\text{最大}}$ 。
- 在第 4 天早晨剂量后,中止第 2 队列前哨组 (5 个受试者被随机接受 KarXT 150/20 BID, 1 个受试者被随机接受安慰剂)。
- 在研究期间,在第 5 天早晨剂量后,中止第 3 队列第 3b 组 (8 个受试者随机接受 KarXT 150/40 BID, 1 个受试者随机接受安慰剂)。

图50比较了通过PK群体的治疗和就诊 (天) 的平均 (\pm SD) 曲司氯胺PK浓度-时间曲线。图51显示了通过PK群体治疗和就诊 (天) 的平均 (\pm SD) 曲司氯胺PK谷浓度。未评估达到

稳态。

实例7-与KAR-001相比,KAR-003的曲司氯胺药代动力学

比较KAR-001 (表33) 的第1天(不进行任何先期治疗的单独第一剂量的曲司氯胺)和KAR-003 (表32) 第1天(不进行先期治疗的第一剂量的咕诺美林+曲司氯胺)的曲司氯胺GM暴露显示来自KAR-003的曲司氯胺暴露比从KAR-001获得的高约2.1到2.5倍。尽管研究之间第3天的GM暴露的比较并不是真正的头对头比较(在KAR-003研究的第3天才开始咕诺美林给药),但施用给受试者的曲司氯胺剂量数量和每日剂量是相同。KAR-003 (表32) 的第3天GM曲司氯胺暴露也比从KAR-001 (表33) 获得的高约2.4-3.3倍。将来自KAR-003 (表32) 的KarXT 100/20 BID队列(第1队列)的第7天GM暴露与来自KAR-001 (表33) 的咕诺美林+曲司氯胺组的第9天GM暴露进行比较再次表明暴露从KAR-001获得的更高的(高约3.5-4.3倍)。

对于KAR-003,KarXT 100/20 BID组在第3天和第7天并且对于KAR-001,咕诺美林+曲司氯胺组在第3天和第9天的曲司氯胺中值 $T_{\text{最大}}$ 是1.0小时。KarXT 50/20 BID组(KAR-003)在第1天的曲司氯胺中值 $T_{\text{最大}}$ 更低(1.0小时),相比之下,仅有曲司氯胺的组(KAR-001)在第1天的曲司氯胺中值 $T_{\text{最大}}$ 是3.0小时。

表32总结了对于PK群体,KarXT 50/20 BID治疗(所有队列)在第1天的以及KarXT 100/20 BID治疗在第3天和第7天的KAR-003曲司氯胺PK参数的子集。表33总结了对于PK群体,进行单独的曲司氯胺治疗在第1天的以及咕诺美林+曲司氯胺治疗在第3天和第9天的KAR-001曲司氯胺PK参数的子集。

表32:KarXT 50/20 BID(所有队列)在第1天的以及KarXT 100/20 BID在第3天和第7天的KAR-003曲司氯胺PK参数的子集

KAR-003 PK 参数	KAR 50/20 BID		第 1 队列 - KAR 100/20 BID			
	第 1 天		第 3 天		第 7 天	
	n	统计[1]	n	统计[1]	n	统计[1]
$C_{\text{最大}}$ (pg/mL)	53	1824.7 (98.7)	18	5705.6 (80.7)	16	7494.9 (88.3)
$T_{\text{最大}}$ (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)	18	1.0 (1.0, 3.0)	16	1.0 (0.0, 1.0)
$AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL)	49	10623.7 (78.5)	18	29253.9 (59.0)	16	40488.0 (69.3)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*pg/mL)	26	16526.6 (70.6)	N/A	N/A	N/A	N/A
1. 参数的统计以几何平均值(几何 CV%)呈现,但 $T_{\text{最大}}$ 除外,它呈现为具有最小值和最大值的中值。						

表33:KAR-001在第1、3和9天的曲司氯胺PK参数的子集

KAR-001 PK 参数	单独曲司氯胺[1]		咕诺美林 + 曲司氯胺[1]			
	第 1 天		第 3 天		第 9 天	
	n	统计[2]	n	统计[2]	n	统计[2]
C _{最大} (pg/mL)	33	721.9 (78.2)	34	1711.6 (89.8)	33	1733.6 (124.1)
T _{最大} (h)	33	3.0 (1.0, 5.9)	34	1.0 (1.0, 5.9)	33	1.0 (0.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/mL)	26	5028.6 (65.9)	23	12176.3 (61.6)	30	11395.2 (105.9)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	26	7787.3 (55.4)	23	18149.4 (62.0)	30	17519.4 (93.2)

几何 CV% = 100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 其中 SD 是对数转换数据的标准偏差。在 KAR-001 中, 第 3 天开始给予咕诺美林。因此, 第 3 天是咕诺美林给药的

第一天, 第 9 天是咕诺美林给药的第七天。

1. 在 KAR-001 中, 咕诺美林 + 曲司氯胺组接受 20 mg 曲司氯胺 BID(TDD 40 mg) 和安慰剂 BID; 以及在 2 天的导入阶段期间, 接受 2 个安慰剂胶囊 QD; 然后在第 3 到第 9 天接受 75 mg 咕诺美林 TID 和 20 mg 曲司氯胺 BID (TDD 40 mg) 和安慰剂 QD。

2. 参数的统计以几何平均值 (几何 CV%) 呈现, 但 T_{最大} 除外, 它呈现为最小值和最大值的中值。

表34按系统器官类别(SOC)列出了胆碱能TEAE的发生率和在KAR-001研究中对于安全性群体的优选项。胆碱能TEAE的总体受试者发生率在KAR-001中的咕诺美林+曲司氯胺组(12[34.3%]受试者), KarXT 100/20 BID组(7[38.9%]受试者)和KarXT 125/40 BID组(6个[33.3%]受试者)之间相似。

表34: KAR-001胆碱能治疗-紧急不良事件的发生率(按系统器官类别)和优选项-安全性群体

统器官类别 优选项	咕诺美林 单独[1] (n = 34) n (%) #	咕诺美林 + 曲司氯胺 [2] (n = 35) n (%) #	总量 (n = 69) n (%) #
有任何 TEAE 的受试者	21 (61.8) 64	12 (34.3) 33	33 (47.8) 97
胃肠道障碍	18 (52.9) 40	12 (34.3) 25	30 (43.5) 65
流涎过多	12 (35.3) 16	9 (25.7) 11	21 (30.4) 27
恶心	8 (23.5) 11	6 (17.1) 8	14 (20.3) 19
腹泻	7 (20.6) 8	2 (5.7) 4	9 (13.0) 12
呕吐	5 (14.7) 5	2 (5.7) 2	7 (10.1) 7
皮肤和皮下组织障碍	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32
多汗	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32

从列标题中的受试者数作为分母计算出百分比。#是 TEAE 的单独出现的次数。TEAE 定义为在研究药物给药后首次发生的、或之前存在但在给药后与研究药物的严重性或相关性恶化的不良事件。对于非胆碱能不良事件，使用任何研究药物的第一剂量（第 1 天），对于胆碱能不良事件，使用咕诺美林的第一剂量（第 3 天）。胆碱能不良事件的附加说明是，不良事件的开始必须在上一次治疗突发事件的剂量的 24 小时（含）以内。在每个总结水平（总计，系统器官类别项，优选项）中，报告了多个不良事件的受试者仅被计数一次。在研究过程中，受试者可能贡献了一个以上的优先项。在 KAR-001 中，第 3 天开始给予咕诺美林。因此，第 3 天是咕诺美林给药

的第一天，第 9 天是咕诺美林给药的第七天。

1. 在 KAR-001 中，仅用咕诺美林的治疗组在 2 天的导入阶段期间接受两个安慰剂胶囊 TID，然后在第 3 天至第 9 天接受咕诺美林 75 mg TID (TDD 225 mg) 和安慰剂。

2. 在 KAR-001 中，咕诺美林 + 曲司氯胺组接受曲司氯胺 20 mg BID (TDD 40 mg) 和安慰剂 BID；以及在 2 天的导入阶段期间，接受两个安慰剂胶囊 QD；然后在第 3 到第 9 天接受咕诺美林 75 mg TID 和曲司氯胺 20 mg BID (TDD 40 mg) 和安慰剂 QD。

与 KarXT 100/20 BID 和 KarXT 125/40 BID 组相比，KAR-001 中的咕诺美林+曲司氯胺组中流涎过多、多汗和腹泻的受试者发生率更高。流涎过多发生在 KAR-001 的咕诺美林+曲司氯胺组的 25.7% 的受试者中，KarXT 100/20 BID 组的 5.6% 的受试者中和 KarXT 125/40 BID 组中无受试者发生流涎过多。多汗发生在 KAR-001 的咕诺美林+曲司氯胺组的 20.0% 的受试者中，KarXT 100/20 BID 组的 5.6% 的受试者中和 KarXT 125/40 BID 组的 11.1% 的受试者中。腹泻发生在 KAR-001 的咕诺美林+曲司氯胺组的 5.7% 的受试者中，KarXT 100/20 BID 组或 KarXT 125/40 BID 组中无受试者发生腹泻。

对于恶心和呕吐，与 KarXT 100/20 BID 和 KarXT 125/40 BID 组相比，KAR-001 中的咕诺美林+曲司氯胺组没有其他明显的趋势。恶心发生在 KAR-001 的咕诺美林+曲司氯胺组的 17.1% 的受试者中和每个 KarXT 100/20 BID 和 KarXT 125/40 BID 组的 22.2% 的受试者中。呕吐发生在 KAR-001 的咕诺美林+曲司氯胺组的 5.7% 的受试者中，KarXT 100/20 BID 组的 27.8% 的受试者中和 KarXT 125/40 BID 组的 5.6% 的受试者中。

在所有剂量下口服施用 KAR-003 配制品后，咕诺美林和曲司氯胺被良好吸收到全

身循环中。PK结果表明,咕诺美林和曲司氯胺都没有有意义地影响另一种药物的PK行为。与将两种化合物分开给药的KAR-001相比,KAR-003配制品提供了增强的咕诺美林和曲司氯胺血液水平。

KarXT配制品情况下未报告新的安全性信号。所有TEAE的严重程度均为轻度或中度,其中无SAE或死亡。与KAR-003中的KarXT 100/20 BID和KarXT 125/40 BID组相比,KAR-001中的咕诺美林+曲司氯胺组中流涎过多、多汗和腹泻的受试者发生率更高。

给出前述描述仅是为了清楚理解,并且不应由此理解任何不必要的限制,因为在本公开范围内的修改对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。在整个说明书中,当组合物被描述为包括组分或材料时,除非另外说明,否则可以预期组合物也可以基本上由所列举的组分或材料的任何组合组成或由其组成。同样,在将方法描述为包括步骤的情况下,除非另有说明,否则可以预期所述方法也可以基本上由所列举的步骤的任何组合组成或由其组成。本文说明性地公开的本公开可适当地在不存在本文未具体公开的任何要素或步骤的情况下实践。

此处公开的方法的实践及其各个步骤可以手动和/或借助电子设备提供的自动化来执行。尽管已经参考实施例描述了方法,但是本领域普通技术人员将容易理解,可以使用执行与所述方法相关联的动作的其他方式。例如,除非另外说明,否则可以改变各个步骤的顺序而不背离所述方法的范围或精神。另外,一些单独的步骤可以组合、省略或进一步细分为另外的步骤。

应当理解,为清楚起见在单独的实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的子组合来提供。关于由本文所述的通用化学式中包含的变量所表示的化学基团的实施例的所有组合都被本发明明确地涵盖,就好像每个组合都被单独地明确陈述一样,其程度是这类组合包含稳定的化合物(即可以分离、表征和测试生物学活性的化合物)。另外,在本发明中还具体描述了描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有子组合,以及本文所述的用途和医学适应症的所有子组合,就像化学基团的每个子组合和用途与医学适应症的子组合在本文中被单独地和明确地叙述。

本文引用的所有专利、出版物和参考文献均通过引用完整结合在本文中。在本公开与并入的专利、出版物和参考文献之间发生冲突的情况下,以本公开为准。

项目		批次 (强度)		包装		稳定性条件				时间点 (月)					
						25°C/ 60% RH	30°C/ 65% RH	40°C/ 75% RH	0	1	2	3	6	额外的	
286-02	JT20 咕诺美林 50mg (b) 曲司氯胺 HCl 20mg	6个瓶 (20个胶囊/瓶)	6个瓶 (20个胶囊/瓶)	30cc HDPE 瓶, 带密 封PP盖	6个瓶 (20个胶囊/瓶)	2017年 1月16日	2017年 2月16日	2017年 3月16日	2017年 6月16日	2017年 1月16日	2017年 2月16日	2017年 3月16日	2017年 6月16日	TBD	
															5个瓶 (20个胶囊/瓶)
6个瓶 (20个胶囊/瓶)	3个瓶 (20个胶囊/瓶)	2017年 1月16日	2017年 2月16日	2017年 3月16日	2017年 6月16日	TBD									
							6个瓶 (20个胶囊/瓶)	3个瓶 (20个胶囊/瓶)	2017年 1月16日	2017年 2月16日	2017年 3月16日	2017年 6月16日	TBD		

样品要针对以下进行分析:

外观、测定、相关物质、KF和溶解。

应客户要求, 样品将从腔室中取出并进行分析。

图1

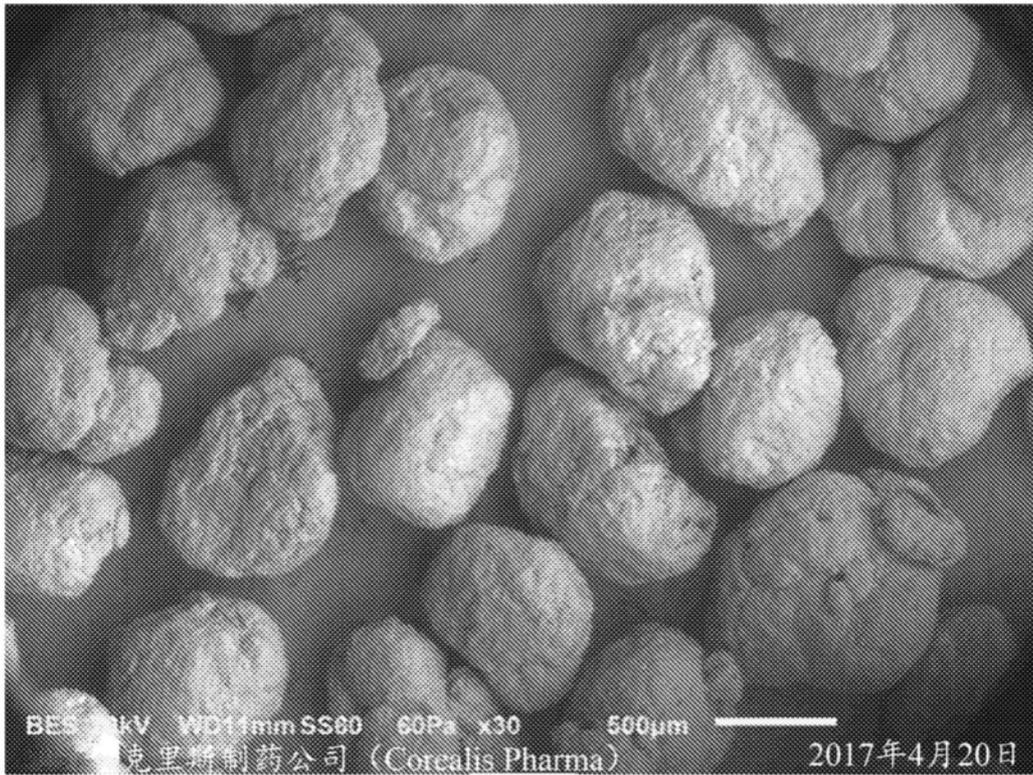


图2

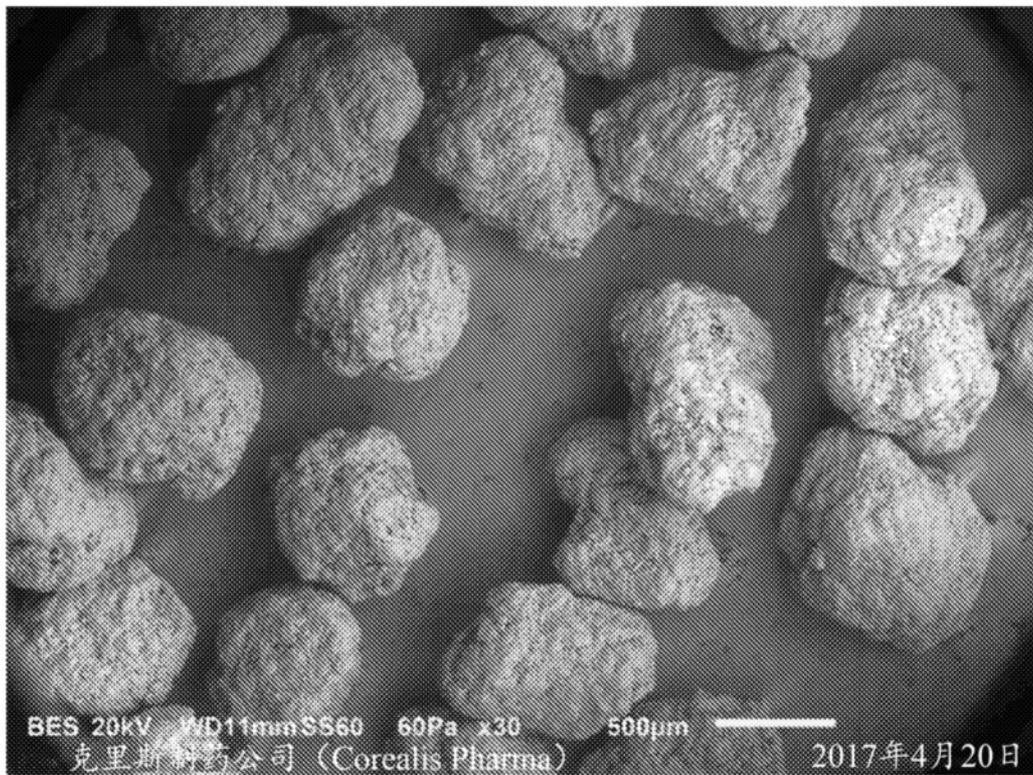


图3

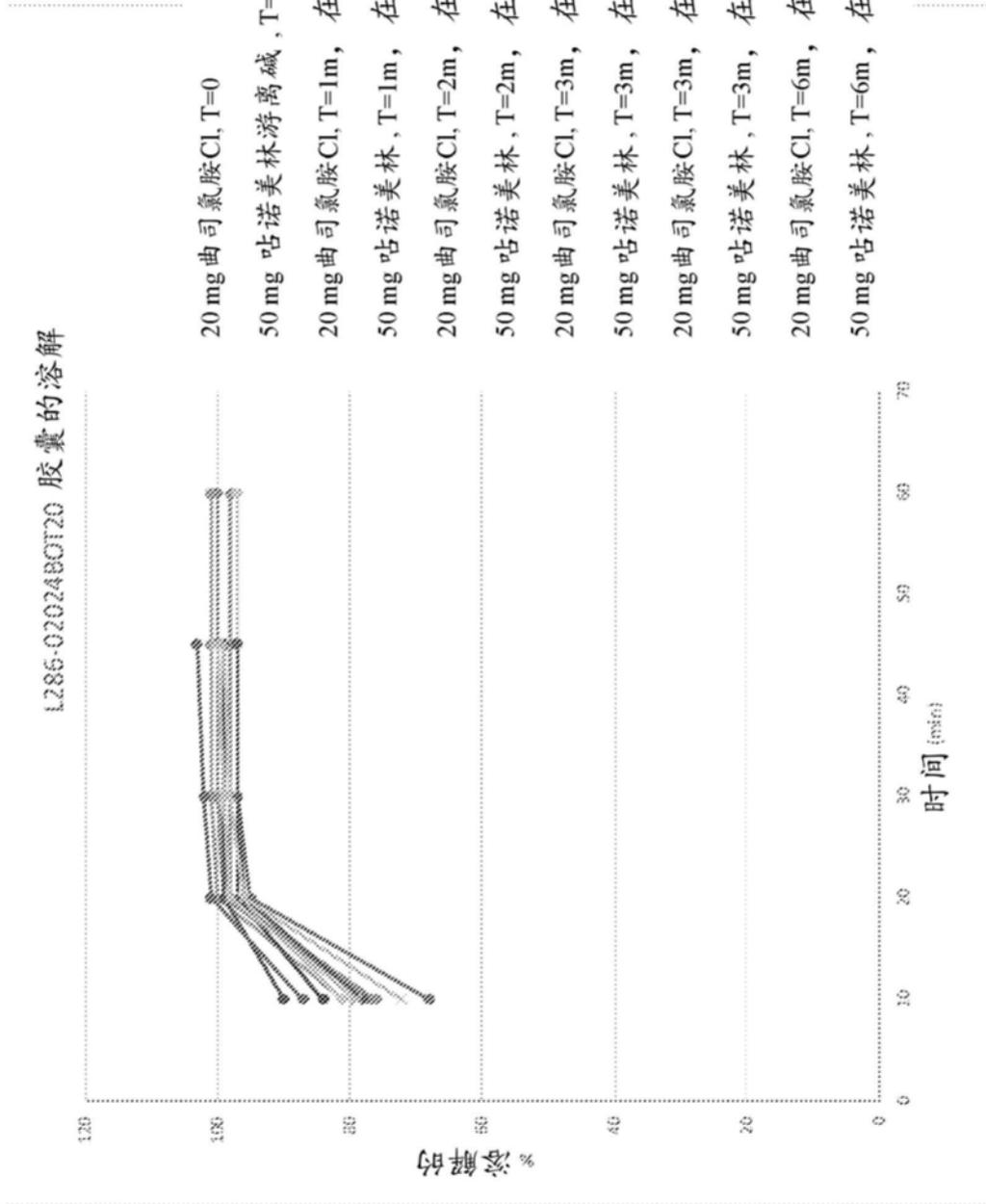


图4

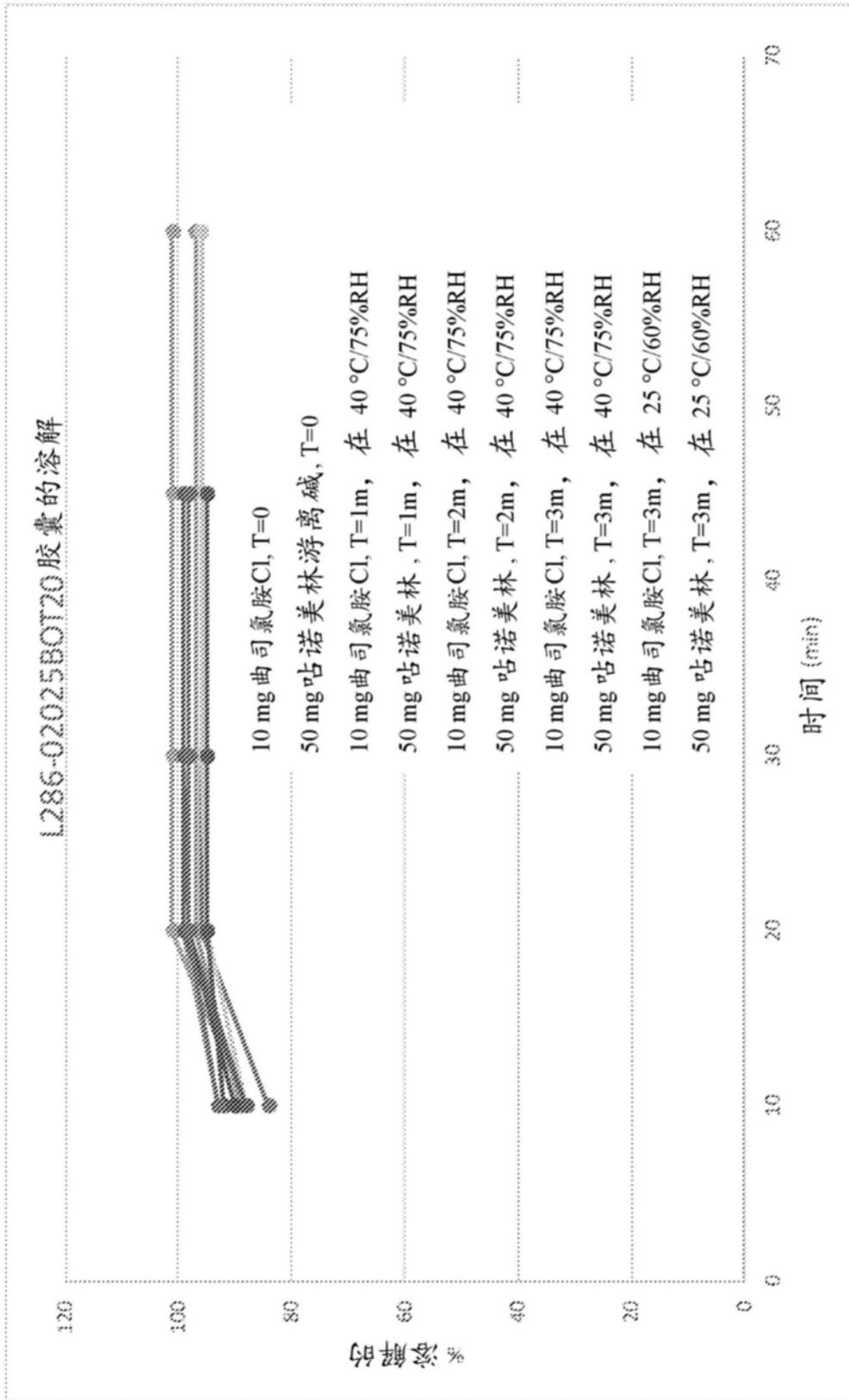


图5

储存		25°C/30%RH			
测试描述		3个月		6个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 01		稳定性, Rev 01	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
描述 (视觉)		与初始相比没有变化		与初始相比没有变化	
通过KF的水含量 (USP <821>, 方法 18)		2.4		2.5	
%w/w		2.6		2.1	
%标签要求 咕诺美林		104.5%		102.3	
mg 咕诺美林/胶囊		49.3		51.2	
%标签要求 氯化曲司氯胺		97.7		98.6	
mg 氯化曲司氯胺/胶囊		9.8		10.0	
方法修订		01		02	
氯化曲司氯胺相关化合物		未检测到		未检测到	
氯化曲司氯胺相关化合物		未检测到		未检测到	
未指明的杂质		0.15%		0.14	
咕诺美林, PRR10.23		0.18		0.16	
未指明的杂质		0.32%		0.30	
咕诺美林, PRR11.08		01		02	
总杂质		01		02	
方法修订		01		02	

图6

储存		30°C/65%RH	
测试描述		3个月	6个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 01	稳定性, Rev 01
符合验收标准 (是/否)		Y	Y
描述 (视觉)		Y	Y
通过KF的水含量 (USP <821>, 方法 (n=3))	%w/w	2.4	2.7
测定 (Consist-28502-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	104.5%	102.3
	mg 咕诺美林/胶囊	50.3	51.2
	%标签要求 氯化曲司氯胺	98.4	98.0
	mg 氯化曲司氯胺/胶囊	9.8	9.8
	方法修订	01	02
	氯化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氯化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	未检测到
	未指明的杂质 (咕诺美林, P3110.24) (n=2)	0.15%	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林, P3110.08) (n=2)	*	0.18
	总杂质	0.33	0.33
	方法修订	01	02
	与初始相比没有变化	与初始相比没有变化	与初始相比没有变化

图7

储存		Y=0		40°C/75%RH	
测试描述		3个月		6个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 01		稳定性, Rev 01	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
描述 (视觉)		灰白色不透明硬壳 胶囊, 无标记		与初始相比没有变化	
通过KF的水含量 (N5P 4821), 方法 (m=3)		2.4		2.5	
测定 (Comalis 28632-AD-01) (m=2)		104.5%		99.8	
		52.3%		49.6	
		97.5%		97.0	
		9.8%		9.7	
		0		01	
氯化曲司氯胺相关化合物 ^g		未检测到 ^g		未检测到	
氯化曲司氯胺相关化合物 ^h		未检测到 ^g		未检测到	
未指明的杂质 { 咕诺美林 } ^{g,h}		0.15%		0.14	
未指明的杂质 { 咕诺美林 } ^{g,h}		-		0.14	
总杂质		0.15%		0.28	
方法修订		0		01	
方法修订		0		01	

图8

符合验收标准 (是/否)	Y=0		3 个月 稳定性, Rev 01		8 个月 稳定性, Rev 01		9 个月 稳定性, Rev 01	
	%LC	范围	%LC	范围	%LC	范围	%LC	范围
溶解 (NLC) (Cassia-28822-01) (=0) (200 mL的0.1N HCl, 在60 rpm 搅拌)	10	32-89	30	7-67	34	1-74	47	28-82
	20	90-102	95	75-97	98	82-101	98	95-102
	30	102-104	100	98-101	99	87-102	101	98-103
	45	103-104	102	101-103	102	98-103	101	101-102
	10	11-83	27	6-60	32	0-85	43	23-83
	20	67-88	85	75-98	96	55-97	95	88-103
	30	94-103	97	92-103	95	81-100	98	94-104
	45	94-102	99	95-103	97	90-104	99	95-104
	方法修订	0	01	01	01	01	01	01
	酵母菌和霉菌总计数 (YMC) s1000 ch/g	<50 cfu/g	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
好氧微生物总计数 (AMC) s1000 ch/g	< 500 cfu/g	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
大肠杆菌: 不存在	不存在	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	

图9

储存		T=0		30°C±0.5%RH	
测试描述		3个月		6个月	
分析时使用的规格		释放, Rev 0		稳定性, Rev 01	
		F-0138			
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
溶解 (%LC) (Concals-28822-8-01) (n=8) (500 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min)	%LC	范围	%LC	范围
	10	54	12-39	26	14-38
	20	38	80-102	85	89-96
	(C=80%) 30	103	102-104	101	99-103
	45	100	103-104	102	100-104
	氧化曲司氧胺 时间 (min)	%LC	范围	%LC	范围
	10	49	11-23	30	9-54
	20	59	27-53	84	69-93
	(C=80%) 30	56	84-102	56	84-102
	45	36	94-102	39	95-102
微生物限量 * (USP-61), ≤ 62	方法修订	0		01	
	酵母菌和霉菌总计数 (TYMCF) ≤ 100 cfu/g	≤ 50 cfu/g		N/A	
	好氧微生物总计数 (TAMCF) ≤ 1000 cfu/g	≤ 500 cfu/g		N/A	
	大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	

图10

储存		T=0		40°C/75%RH	
测试描述		3个月		8个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 01		稳定性, Rev 01	
		-0136		1	
符合验收标准 (是/否)		Y	Y	Y	Y
溶解 (NLC) (Consist-2682E-8-01) (n=6) 2000 mL 的 0.1N HCl 在 500rpm 搅拌	咕诺美林 时间 (min)	%LC	范围	%LC	范围
		54	12-89	45	6-90
		98	90-102	99	90-99
	(O=80%) 30	103	102-104	98	93-101
		103	103-104	100	98-101
	氯化曲司莫胺 时间 (min)	%LC	范围	%LC	范围
		49	11-63	42	3-83
		93	87-98	86	74-94
	(O=80%) 30	96	94-102	95	87-101
		96	94-102	97	92-103
方法修订		0		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMCF: 5100 cfu/g)		<50 cfu/g		N/A	
好氧微生物总计数 (TAMCF: 51000 cfu/g)		< 500 cfu/g		N/A	
大肠杆菌: 不存在		不存在		N/A	

图11

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/10 mg胶囊的咕诺美林API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月	T=9个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Correlis-28602-AD-01)	未指明的杂质 (FRT 0.23)	0.14	0.14	0.14	0.14
	未指明的杂质 (FRT 1.09)	<0.1	0.16	0.14	0.18
	方法修订	0	01	02	03

图12

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/10 mg胶囊的氯化曲司氯胺API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月	T=9个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Correlis-28602-AD-01)	未指明的杂质	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
	方法修订	0	01	02	03

图13

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/10 mg 胶囊的详述

测试描述	验收标准	验收标准
	释放, Rev 0	稳定性, Rev 01
描述 (视觉)	白色至灰白色不透明硬壳 胶囊, 无标记	白色至灰白色不透明硬壳 胶囊, 无标记
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a)	报告结果	报告结果
测定 (%LC) (Comast-28602-AD)	咕诺美林: 90-110% 标签要求 {45-55 mg 咕诺美林/胶囊}	咕诺美林: 90-110% 标签要求 {45-55 mg 咕诺美林/胶囊}
	氯化曲司氯胺: 90-110% 标签 要求 {8-11mg 氯化曲司氯胺/胶囊}	氯化曲司氯胺: 90-110% 标签 要求 {8-11mg 氯化曲司氯胺/胶囊}
相关物质 (%LC) ^A (Comast-28602-AD)	氯化曲司氯胺相关化合物 B: NMT 0.2%LC	氯化曲司氯胺相关化合物 B: NMT 0.2%LC
	氯化曲司氯胺相关化合物 A: NMT 0.2%LC	氯化曲司氯胺相关化合物 A: NMT 0.2%LC
	任何单一未指明的杂质: NMT 0.2%LC	任何单一未指明的杂质: NMT 0.2%LC
	总杂质: NMT 1.5%LC	总杂质: NMT 1.5%LC
溶解 (Comast-28602-B)	咕诺美林: NLT 80% (Q) 的标记量 的咕诺美林在30分钟时溶解。 报告谱	咕诺美林: NLT 80% (Q) 的标记量 的咕诺美林在30分钟时溶解。 报告谱
	氯化曲司氯胺: NLT 80% (Q) 的 标记量的氯化曲司氯胺在30 分钟时溶解。 报告谱	氯化曲司氯胺: NLT 80% (Q) 的 标记量的氯化曲司氯胺在30 分钟时溶解。 报告谱
微生物限量* (USP <61>, <62>)	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	大肠杆菌: 不存在	大肠杆菌: 不存在

图14

储存		25°C/60%RH	
测试描述		3个月	6个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	稳定性, Rev 0
符合验收标准 (是/否)		Y	Y
描述 (视觉)		与初始相比没有变化	与初始相比没有变化
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	%w/w	2.9	3.0
测定 (Coreasis-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	101.9	102.2
	mg 咕诺美林/胶囊	50.9	51.1
	%标签要求 氟化曲司氯胺	98.3	98.3
	mg 氟化曲司氯胺/胶囊	19.7	19.7
	方法修订	01	03
相关物质 (NALC)* (Coreasis-28602-AD-01) (n=2)	氟化曲司氯胺 相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氟化曲司氯胺 相关化合物 A	未检测到	未检测到
	未指明的杂质 (咕诺美林, PPT0.23) C,D	0.13	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林, PPT1.08) C,D	0.17	0.14
	总杂质 方法修订	0.30	0.34
		01	03
		02	03

图15

储存		T=0		30°C/65%RH	
测试描述		稳定性, Rev 0		8个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y	Y		
描述 (视觉)		灰白色不透明硬壳胶囊, 无标记			
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	%w/w	2.8	2.8	3.0	3.0
测定 (Correlis-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	101.8	101.8	101.5	101.5
	mg 咕诺美林/胶囊	50.9	50.9	50.8	50.8
	%标签要求 氟化曲司氯胺	98.3	98.3	96.4	96.4
	mg 氟化曲司氯胺/胶囊	19.7	19.7	19.3	19.3
相关物质 (%LC) ^a (Correlis-28602-AD-01) (n=2)	方法修订	01	01	03	03
	氟化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
	氟化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
	未指明的杂质 (咕诺美林, PFT0.23) c,b	0.13	0.13	0.14	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林, PFT1.08) c,b	0.17	0.17	0.23	0.23
	总杂质	0.30	0.30	0.37	0.37
方法修订	01	01	03	03	

图16

储存		40°C/75%RH	
测试描述		3个月	6个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	稳定性, Rev 0
符合验收标准 (是/否)		Y	N
描述 (视觉)		与初始相比没有变化	
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)		2.9	3.1
测定 (Corasis-28502-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	101.8	100.9
	mg 咕诺美林/胶囊	50.9	50.5
	%标签要求 氯化曲司氯胺	98.3	96.2
	mg 氯化曲司氯胺/胶囊	19.7	19.2
相关物质 (MAG) ^A (Corasis-28502-AD-01) (n=2)	方法修订	01	03
	氯化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氯化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	<0.1
	未指明的杂质 (咕诺美林, RRT0.23) C,D	0.13	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林, RRT1.08) C,D	0.17	0.20
	总杂质	0.30	0.33
方法修订	01	02	
与初始相比没有变化		与初始相比没有变化	

图17

储存		25°C/60%RH	
测试描述		3个月	6个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	
		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y	
		%LC	范围
溶解 (%LC) (Consume-28602-B-01) (n=6) (300 mL的0.1N HCl 在 50 rpm 搅拌)	吡诺美林 时间 (min.)	34	0-66
		27	11-46
		94	85-101
	(Q=80%) 30	102	93-105
	45	103	93-105
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围
		30	0-63
		86	70-95
	(Q=80%) 30	97	91-103
	45	100	97-103
	方法修订	01	01
微生物限量* USP <61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC) ≤100 cfu/g		N/A
	好氧微生物总计数 (TAMC) ≤1000 cfu/g		N/A
	大肠杆菌: 不存在		N/A

图18

储存		T=0		30°C/65%RH	
测试描述		Y		6个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
溶解 (%LC) (Cornelis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	34	0-66	27	6-48
	20	89	64-97	78	60-99
	(Q=80%) 30	100	88-105	94	85-103
	45	103	99-106	98	91-103
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	30	0-63	29	6-49
	20	86	70-95	80	65-101
	(Q=80%) 30	97	91-103	95	91-103
	45	100	97-103	99	95-103
方法修订		01		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
大肠杆菌: 不存在		不存在		N/A	
微生物限量 USP<61>, <62>					

图19

储存		Y=0		40°C/75%RH	
测试描述		3 个月		6 个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		N	
		%LC	范围	%LC	范围
溶解 (%LC) (Corrosio-28632-B-01) (n=6) (300 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	34	0-86	27	3-58
微生物限量 * USP <61>, <62>	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	103	99-106	99	95-103
	方法修订		01		01
	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A
	大肠杆菌: 不存在		不存在		N/A

图20

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/20 mg胶囊的咕诺美林API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	未指明的杂质 (RRT 0.24)	0.14	0.14	0.14
	未指明的杂质 (RRT 1.06)	0.20	0.14	0.18
	方法修订	01	02	03

图21

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/20 mg胶囊的氯化曲司氯胺API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	未指明的杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	方法修订	01	02	03

图22

咕诺美林/曲司氯胺Cl 50/20 mg 胶囊的详述

测试描述	验收标准
	描述 (视觉)
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a)	报告结果
测定 (%LC) (Corealis-28602-AD)	咕诺美林: 90-110% 标签要求 (45-55 mg 咕诺美林/胶囊)
	氯化曲司氯胺: 90-110% 标签要求 (18-22mg 氯化曲司氯胺/胶囊)
相关物质 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD)	氯化曲司氯胺相关化合物 B: NMT 0.2%LC
	氯化曲司氯胺相关化合物 A: NMT 0.2%LC
	任何单一未指明的杂质: NMT 0.2%LC 总杂质: NMT 1.5%LC
溶解 (Corealis-28602-B)	咕诺美林: NLT 80% (Q) 的标记量的咕诺美林在 30分钟时溶解。 报告谱
	氯化曲司氯胺: NLT 80% (Q) 的标记量的氯化曲司氯胺在 30分钟时溶解。 报告谱
微生物限量 [*] USP <61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	大肠杆菌: 不存在

图23

储存		25°C/60%RH	
测试描述		3个月	6个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	稳定性, Rev 0
符合验收标准 (是/否)		Y	Y
描述 (视觉)		灰白色不透明硬壳胶囊, 无标记	与初始相比没有变化
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	%w/w	2.4	1.8
测定 (Compass-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	102.0	103.7
	mg 咕诺美林/胶囊	76.5	77.8
相关物质 (%LC) ^A (Compass-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 氯化曲司氯胺	95.9	97.9
	mg 氯化曲司氯胺/胶囊	9.6	9.6
	方法修订	01	03
	氯化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氯化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	未检测到
	未指明的杂质 (咕诺美林_FFT0.24) ^{C,B}	0.15	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林_FFT1.10) ^{C,B}	0.15	0.20
	总杂质	0.30	0.34
	方法修订	01	03

图24

储存		30°C/65%RH	
测试描述		6个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y	Y
描述 (视觉)		灰白色不透明硬壳 胶囊, 无标记	与初始相比没有变化
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.2
测定 (Corrals-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	102.0	102.8
	mg 咕诺美林/胶囊	76.5	77.1
	%标签要求 氯化曲司氯胺	95.9	98.0
	mg 氯化曲司氯胺/胶囊	9.6	9.6
	方法修订	01	03
相关物质 (%LC) ^a (Corrals-28602-AD-01) (n=2)	氯化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氯化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	未检测到
	{ 咕诺美林, FFT0.24 } ^{c,b}	0.15	0.14
	{ 未指明的杂质 }	0.15	0.24
	{ 咕诺美林, FFT1.10 } ^{c,b}	0.30	0.38
	总杂质	0.30	0.38
	方法修订	01	03

图25

储存		40°C/75%RH	
测试描述		3 个月	6 个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	稳定性, Rev 0
符合验收标准 (是/否)		Y	N
描述 (视觉)		与初始相比没有变化	与初始相比没有变化
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	%w/w	2.3	2.3
测定 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林 mg 咕诺美林/胶囊	103.3 ^F	101.8
	%标签要求 氯化曲司氯胺 mg 氯化曲司氯胺/胶囊	77.5 ^F	76.3
	方法修订	98.7 ^F	94.3
	氯化曲司氯胺相关化合物B	9.9 ^F	9.4
	氯化曲司氯胺相关化合物A	01	03
	{ 咕诺美林, RRT0.24 } ^{CP}	未检测到	未检测到
	{ 咕诺美林, RRT1.10 } ^{CP}	未检测到	0.16
	未指明的杂质	<0.1	0.14
	未指明的杂质	0.15	0.14
	总杂质	0.15	0.28 [®]
	方法修订	0.30	0.56
		01	03

图26

储存		T=0		25°C/60%RH	
测试描述		3个月		6个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
		%LC	范围	%LC	范围
溶解 (%LC) (Corasis-28502-B-01) (n=6) (300 mL 的 0.1N HCl 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min)	30	11-53	34	2-73
		87	79-98	89	69-103
	(Q=80%) 30	101	99-103	100	95-107
	45	104	103-105	103	99-107
	氟化曲司氯胺 时间 (min)	%LC	范围	%LC	范围
		26	12-47	34	2-64
		84	74-91	86	70-100
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104
	45	102	95-105	96	91-104
	方法修订		01		01
微生物限量 * USP<61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC); ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	好氧微生物总计数 (TAMC); ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	

图27

储存		30°C/65%RH 6个月	
测试描述		T=0	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y	
溶解 (%LC) (Corralis-28602-B-01) (n=6) (300 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	%LC	范围
	10	30	11-53
	20	87	79-98
	(Q=80%) 30	101	99-103
	45	104	103-105
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围
	10	26	12-47
	20	84	74-81
	(Q=80%) 30	98	93-103
	45	102	95-105
方法修订		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g	
好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g	
大肠杆菌: 不存在		不存在	
微生物限量 [®] USP<61>, <62>		N/A	
		N/A	
		N/A	

图28

储存		T=0		40°C/75%RH			
测试描述		3个月		6个月			
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0			
符合验收标准 (是/否)		Y		N			
溶解 (%LC) (Coralis-28502-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	吡诺美林 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围	%LC ^F	范围 ^F
		30	11-53	39	28-56	26	5-58
		87	78-98	95	81-102	85	55-103
	(Q=80%) 30	101	98-103	103	98-106	97	90-104
	45	104	103-105	104	103-106	100	95-104
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围	%LC ^F	范围 ^F
		26	12-47	36	19-48	24	3-51
		84	74-91	91	80-99	83	64-102
	(Q=80%) 30	98	93-103	98	94-104	94	84-103
	45	102	95-105	99	95-105	97	89-104
方法修订		01		01		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A	
好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A	
大肠杆菌: 不存在		不存在		N/A		N/A	
微生物限量 * USP<61>, <62>							

图29

咕诺美林/曲司氯胺Cl 75/10 mg胶囊的咕诺美林API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3 个月	T=6 个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	未指明的杂质 (PRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	未指明的杂质 (PRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	方法修订	01	02	03

图30

咕诺美林/曲司氯胺Cl 75/10 mg胶囊的氯化曲司氯胺API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3 个月	T=6 个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	未指明的杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	方法修订	01	02	03

图31

咕诺美林/曲司氯胺Cl 75/10 mg 胶囊的详述

测试描述	验收标准
	稳定性, Rev 0
描述 (视觉)	白色至灰白色不透明硬壳胶囊, 无标记
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a)	报告结果
测定 (%LC) (Corealis-28602-AD)	咕诺美林: 90-110% 标签要求 (68-83 mg 咕诺美林/胶囊) 氯化曲司氯胺: 90-110% 标签要求 (9-11 mg 氯化曲司氯胺/胶囊)
相关物质 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	氯化曲司氯胺相关化合物 B: NMT 0.2%LC
	氯化曲司氯胺相关化合物 A: NMT 0.2%LC
	任何单一未指明的杂质: NMT 0.2%LC
溶解 (Corealis-28602-B)	总杂质: NMT 1.5%LC
	咕诺美林: NLT 80% (Q) 的标记量的咕诺美林在30分钟时溶解。 报告谱
	氯化曲司氯胺: NLT 80% (Q) 的标记量的氯化曲司氯胺在30分钟时溶解。 报告谱
微生物限量 ^B USP <61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	大肠杆菌: 不存在

图32

储存		T=0		25°C/60%RH	
测试描述		3 个月		6 个月	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
溶解 (%LC) (Corals-28602-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	27	7-99	41	7-94
	20	86	74-99	98	94-105
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105
	45	101	91-105	103	102-105
	氧化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	26	7-65	35	5-82
	20	84	75-93	92	86-97
	(Q=80%) 30	96	89-101	95	92-100
	45	99	93-102	96	93-100
微生物限量 * USP<61>, <62>	方法修订	01		01	
	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	

图33

储存		T=0		30°C/65%RH 6个月	
测试描述		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
溶解 (%LC) (Correats-28602-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	范围	%LC	范围	%LC
		10	27	7-69	16
		20	86	74-99	85
		(Q=80%) 30	98	86-104	99
		45	101	91-105	103
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	范围	%LC	范围	%LC
		10	26	7-85	12
		20	84	75-93	81
		(Q=80%) 30	96	89-101	94
		45	99	93-102	97
方法修订		01		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
大肠杆菌: 不存在		不存在		N/A	
微生物限量 * (USP <61>, <62>)		不存在		N/A	

图34

储存		40°C/75%RH	
测试描述		3 个月	6 个月
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0	稳定性, Rev 0
符合验收标准 (是/否)		Y	N
描述 (视觉)		与初始相比没有变化	与初始相比没有变化
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a) (n=3)	% w/w	2.9	2.8
测定 (Correlis-28602-AD-01) (n=2)	%标签要求 咕诺美林	102.1	102.9
	mg 咕诺美林/胶囊	76.5	77.2
	%标签要求 氟化曲司氯胺	94.6	95.4
	mg 氟化曲司氯胺/胶囊	18.9	19.1
	方法修订	01	03
相关物质 (n=2)	氟化曲司氯胺相关化合物 B	未检测到	未检测到
	氟化曲司氯胺相关化合物 A	未检测到	未检测到
	未指明的杂质 (咕诺美林, FFF10.24) 0.6	0.15	0.14
	未指明的杂质 (咕诺美林, FFF11.10) 0.8	0.18	0.21
	总杂质	0.32	0.35
	方法修订	01	03

图35

储存	T=0		25°C/60%RH	
	%LC	范围	%LC	范围
测试描述	稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
分析时使用的规格	稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)	Y		Y	
溶解 (%LC) (Corasis:28602-B-01) (n=6) (300 mL 的 0.1N HCl 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	范围	%LC	范围
	10	7-99	41	7-94
	20	74-99	98	94-105
	(Q=80%) 30	86-104	103	101-105
	45	91-105	103	102-105
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	范围	%LC	范围
	10	7-65	35	5-82
	20	75-93	92	86-97
	(Q=80%) 30	89-101	96	92-100
	45	83-102	95	93-100
方法修订	01		01	
酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	N/A
好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	N/A
大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	N/A
微生物限量* USP<61>, <62>				

图36

储存		T=0		30°C/65%RH 8个月	
测试描述		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		Y	
溶解 (%LC) (Correlis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl, 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	86-101
	45	101	91-105	103	99-105
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	%LC	范围	%LC	范围
	10	28	7-65	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
微生物限量 * USP<61>, <62>	方法修订	01		01	
	酵母菌和霉菌总计数 (TYMCF) ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	好氧微生物总计数 (TAMCF) ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	
	大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	

图37

储存		T=0		40°C/75%RH	
测试描述		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
分析时使用的规格		稳定性, Rev 0		稳定性, Rev 0	
符合验收标准 (是/否)		Y		N	
溶解 (%LC) (Cerealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 的 0.1N HCl 在 50 rpm 搅拌)	咕诺美林 时间 (min.)	范围	%LC ^E	范围*	%LC
	10	7-69	43	22-64	24
	20	74-99	81	71-100	83
	(C=80%) 30	86-104	99	83-103	100
	45	91-105	100	84-103	102
	氯化曲司氯胺 时间 (min.)	范围	%LC ^E	范围*	%LC
	10	7-65	39	18-67	24
	20	75-93	89	73-100	80
	(C=80%) 30	89-101	96	90-105	97
	45	93-102	97	93-106	99
方法修订	01		01		
微生物限量* USP<61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	N/A
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	N/A
	大肠杆菌: 不存在	不存在		N/A	N/A

图38

咕诺美林/曲司氯胺Cl 75/20 mg胶囊的咕诺美林API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Coralis-28602-AD-01)	未指明的杂质 (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	未指明的杂质 (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	方法修订	01	02	03

图39

咕诺美林/曲司氯胺Cl 75/20 mg胶囊的氯化曲司氯胺API相关物质谱

稳定性时间点		初始	T=3个月	T=6个月
相关物质 (%w/w) (n=1) (Coralis-28602-AD-01)	未指明的杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	方法修订	01	02	03

图40

咕诺美林/曲司氯胺CI 75/20 mg 胶囊的详述

测试描述	验收标准
	稳定性, Rev 0
描述 (视觉)	白色至灰白色不透明硬壳胶囊, 无标记
通过KF的水含量 (USP <921>, 方法 1a)	报告结果
测定 (%LC) (Coresalis-28602-AD)	咕诺美林: 90-110% 标签要求 (68 - 83 mg 咕诺美林/胶囊)
	氯化曲司氯胺: 90-110% 标签要求 (18 - 22mg 氯化曲司氯胺/胶囊)
相关物质 (%LC) ^a (Coresalis-28602-AD)	氯化曲司氯胺相关化合物 B: NMT 0.2%LC
	氯化曲司氯胺相关化合物 A: NMT 0.2%LC
	任何单一未指明的杂质: NMT 0.2%LC
	总杂质: NMT 1.5%LC
溶解 (Coresalis-28602-B)	咕诺美林: NLT 80% (Q) 的标记量的咕诺美林 在30分钟时溶解。 报告谱
	氯化曲司氯胺: NLT 80% (Q) 的标记量的氯化曲 司氯胺在30分钟时溶解。 报告谱
微生物限量 * USP <61>, <62>	酵母菌和霉菌总计数 (TYMC): ≤100 cfu/g
	好氧微生物总计数 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	大肠杆菌: 不存在

图41

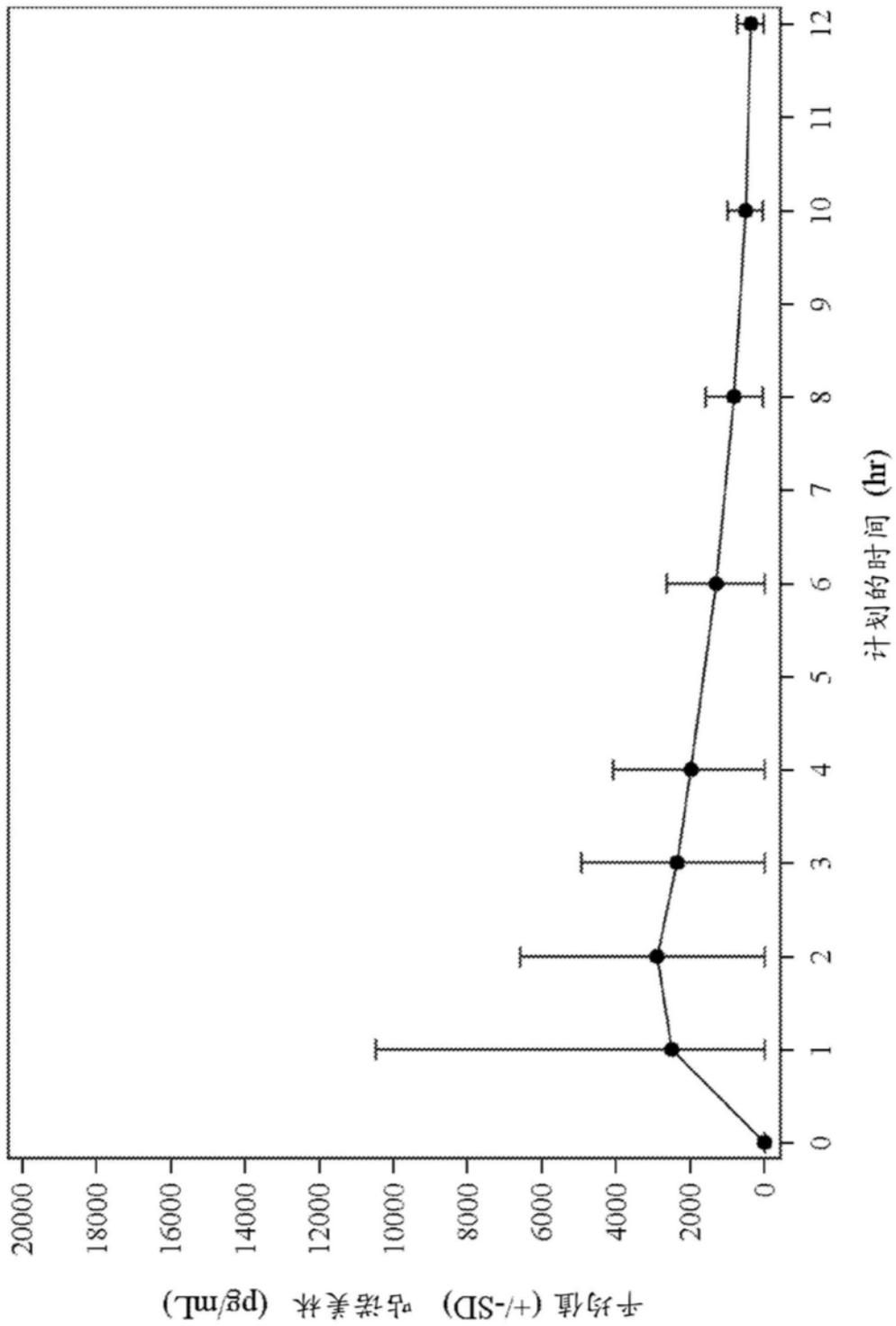


图42

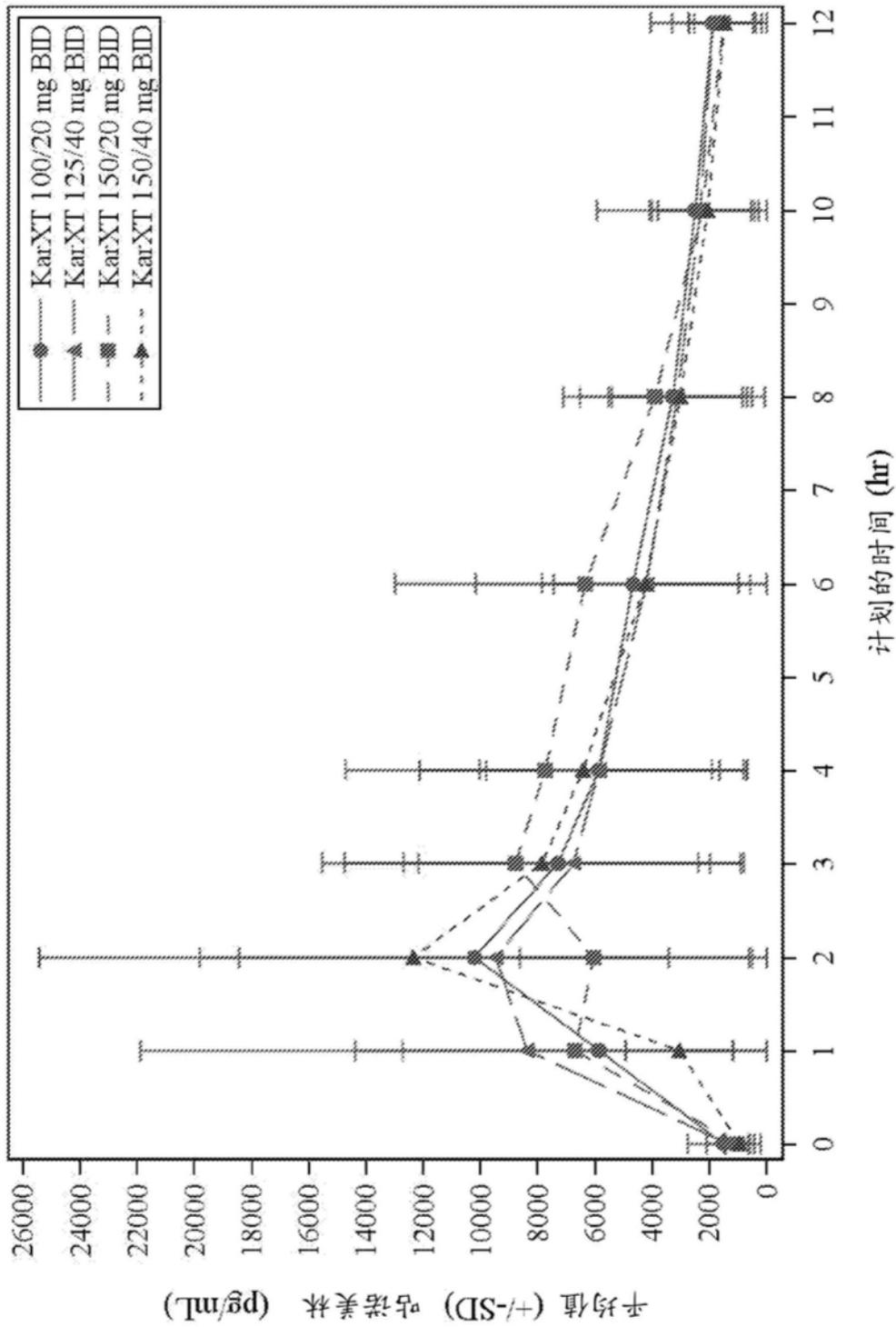


图43

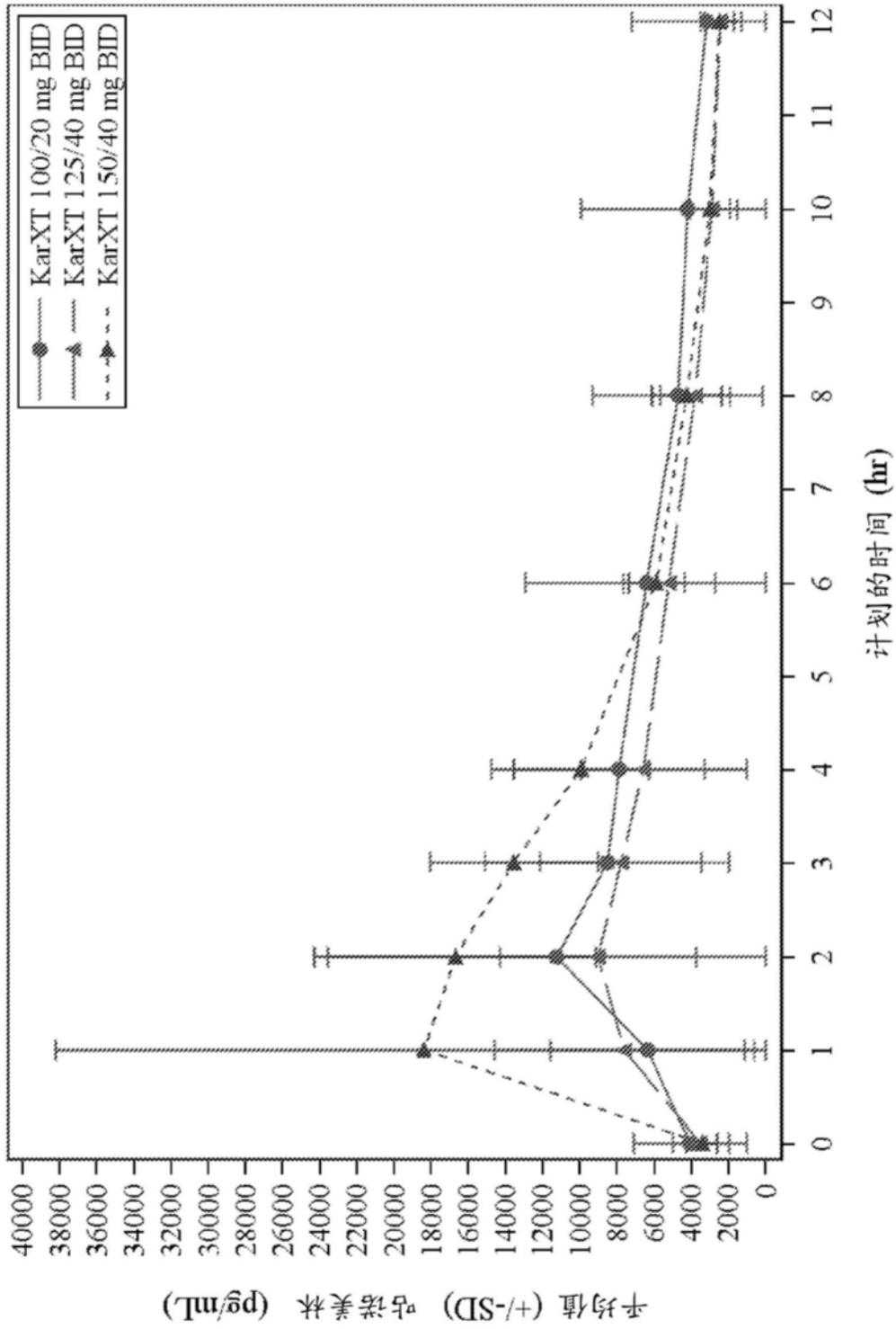


图44

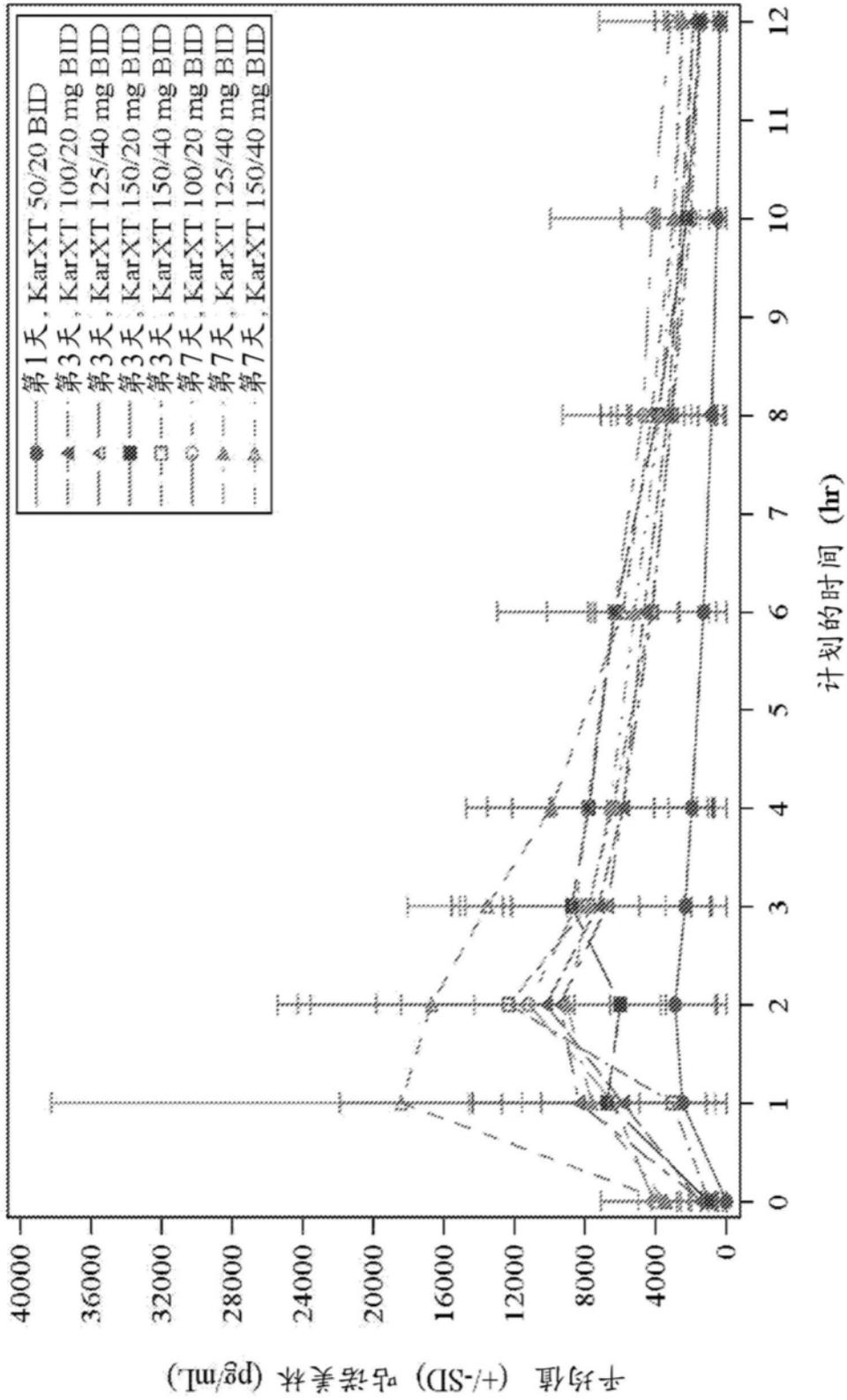


图45

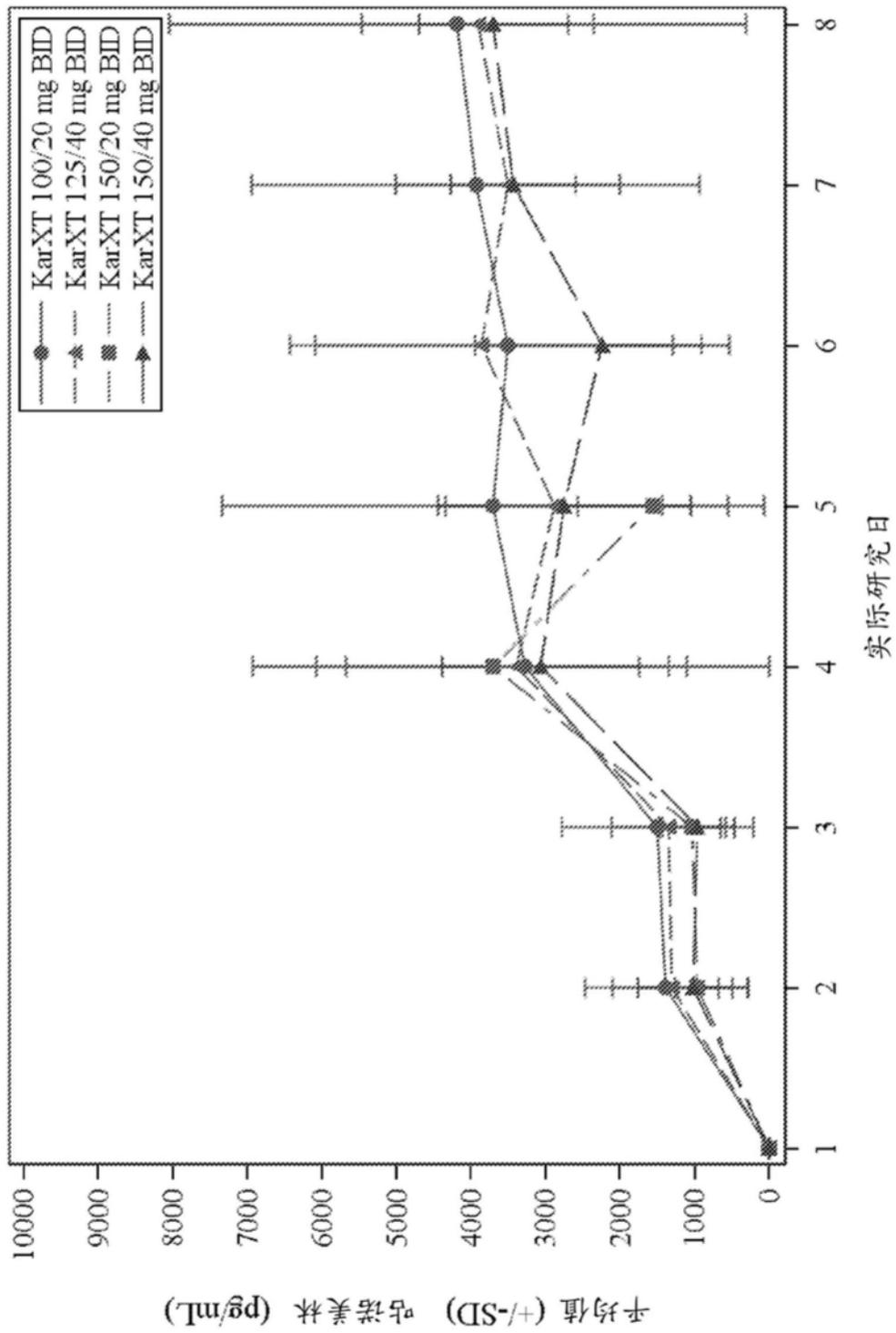


图46

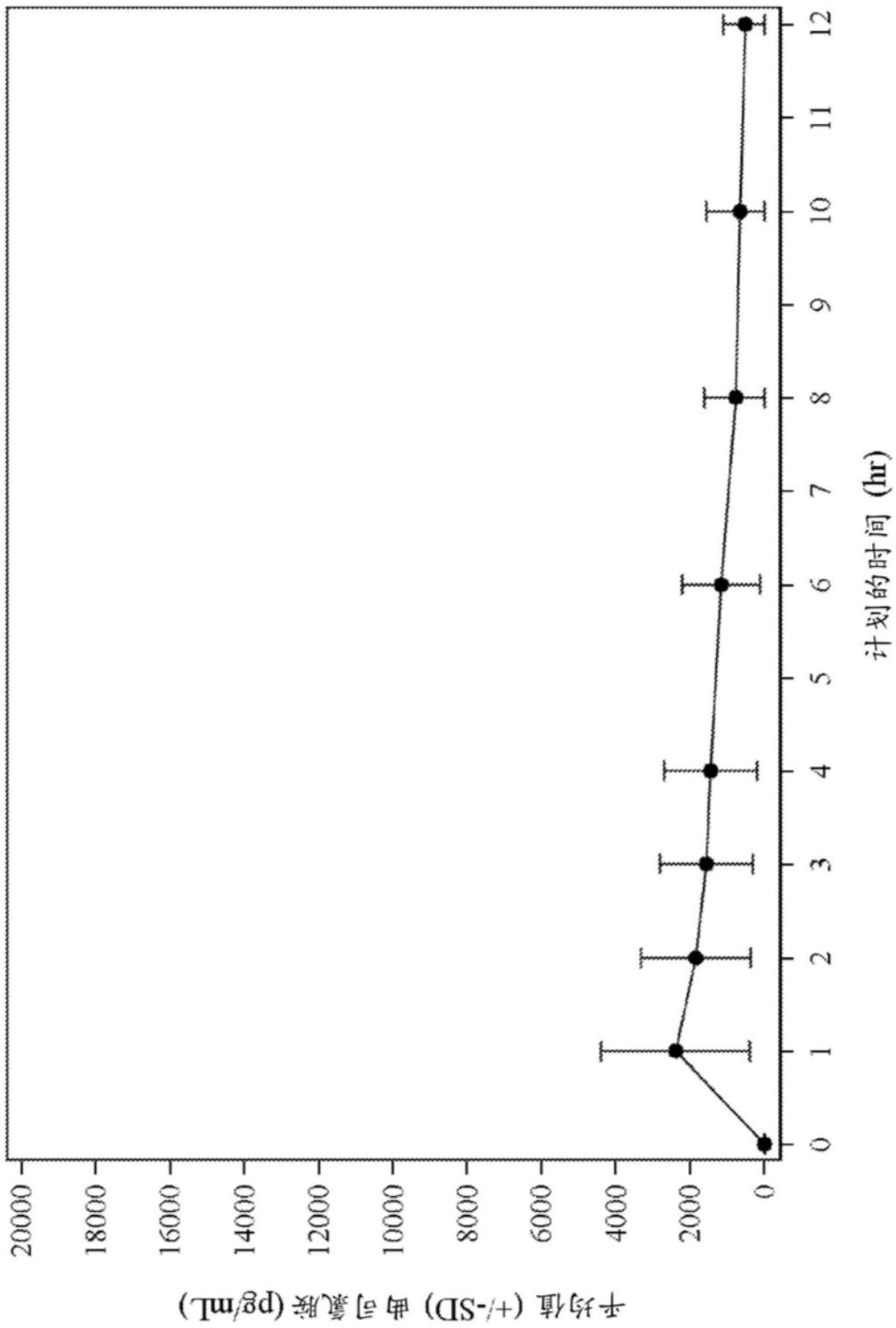


图47

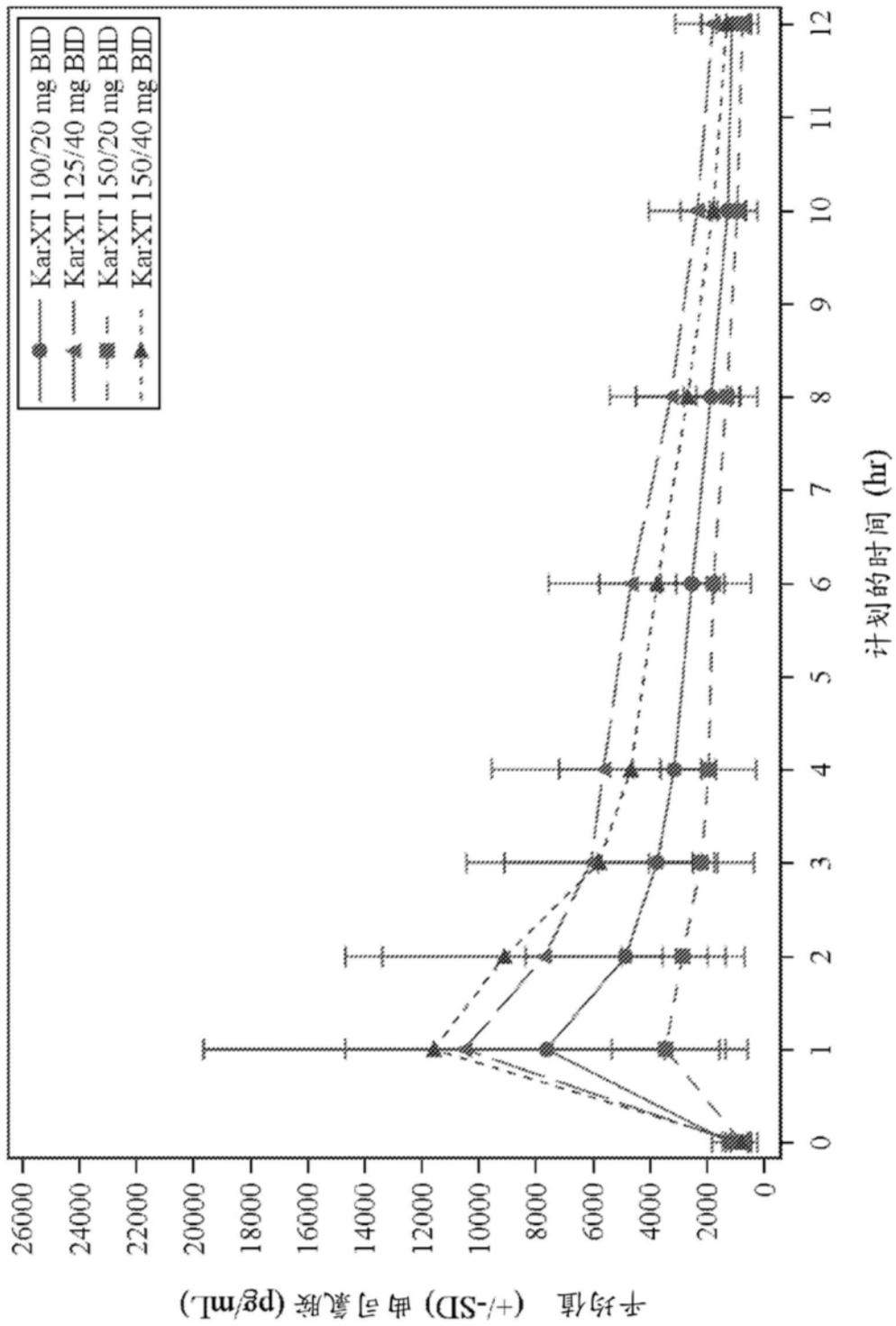


图48

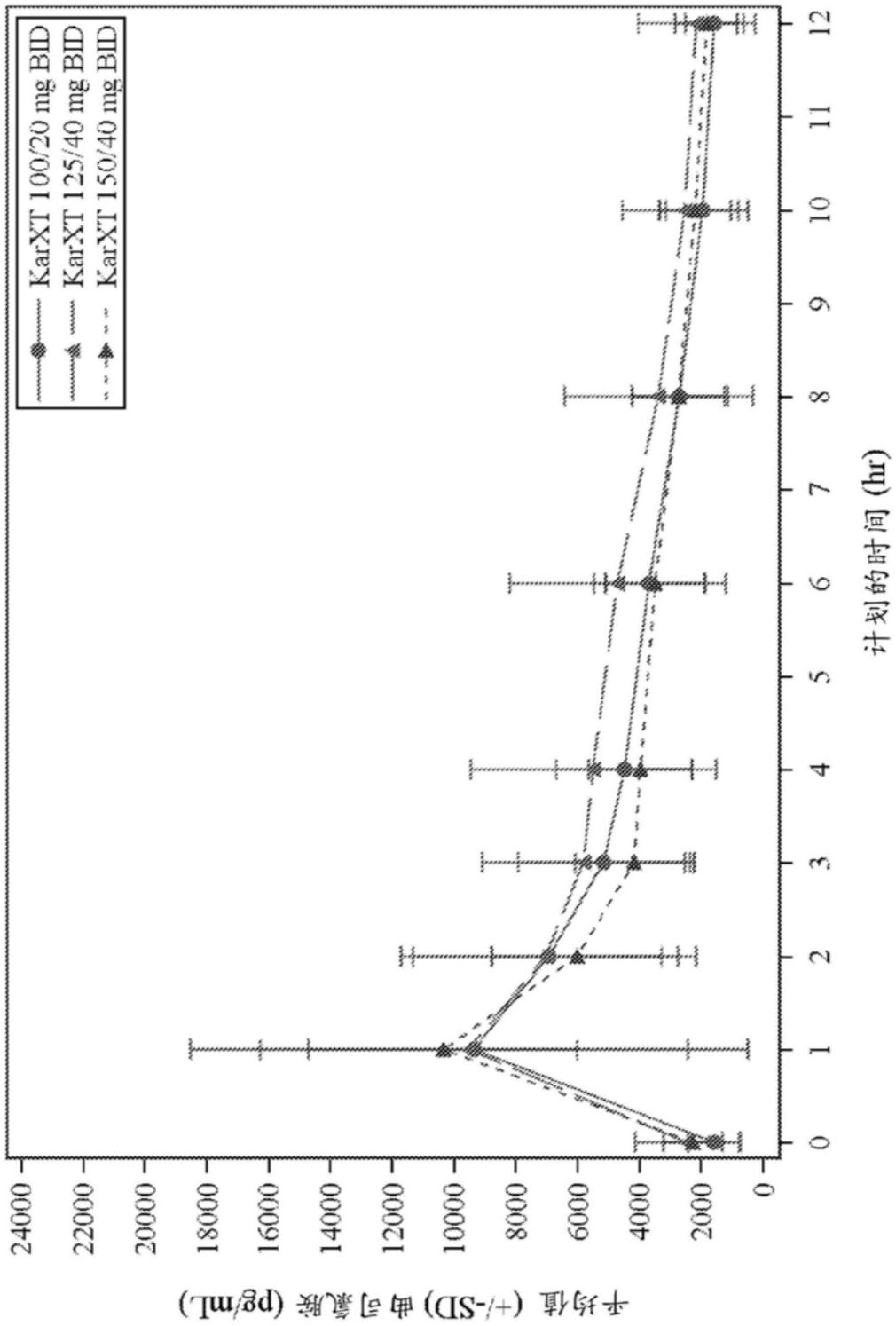


图49

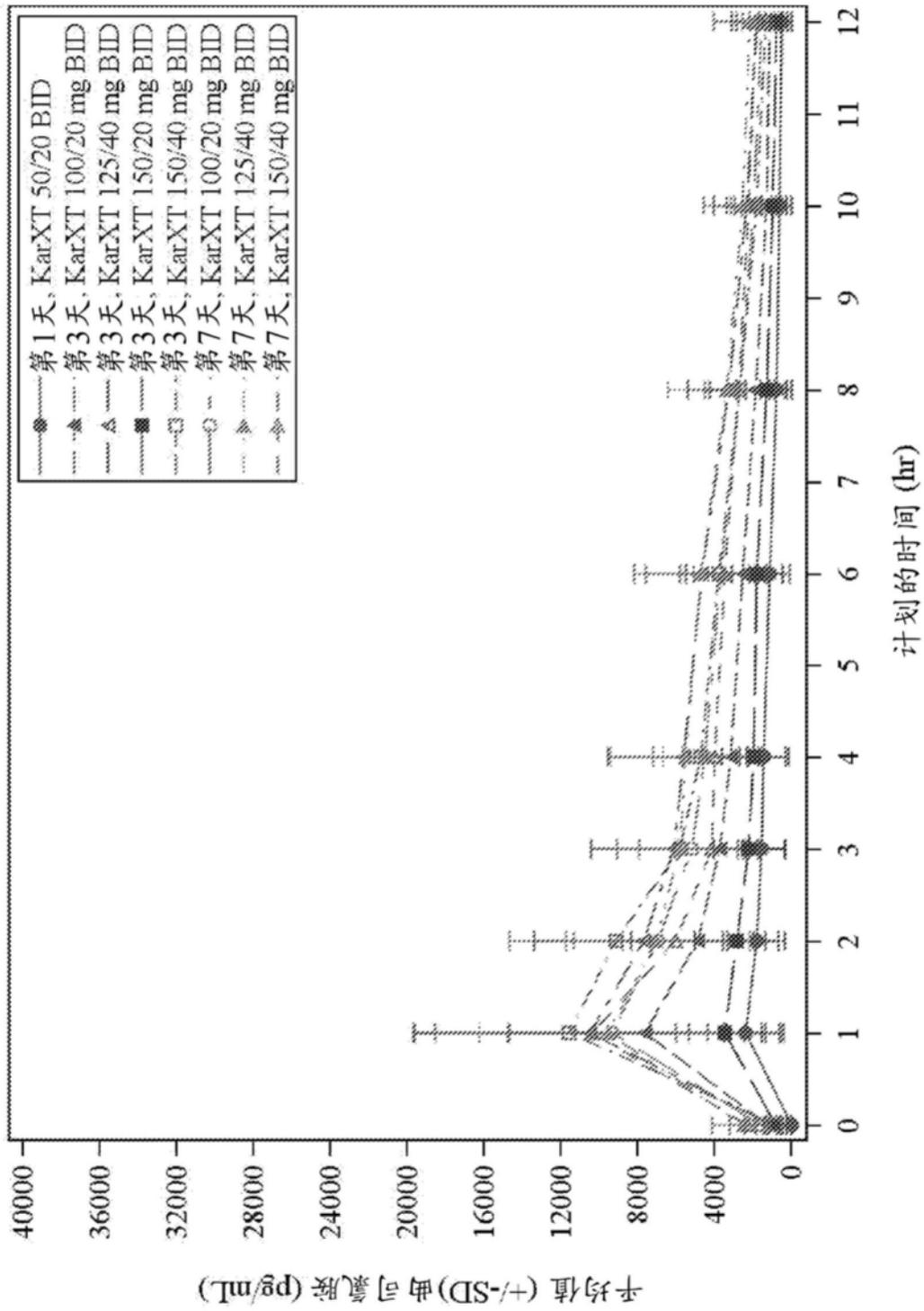


图50

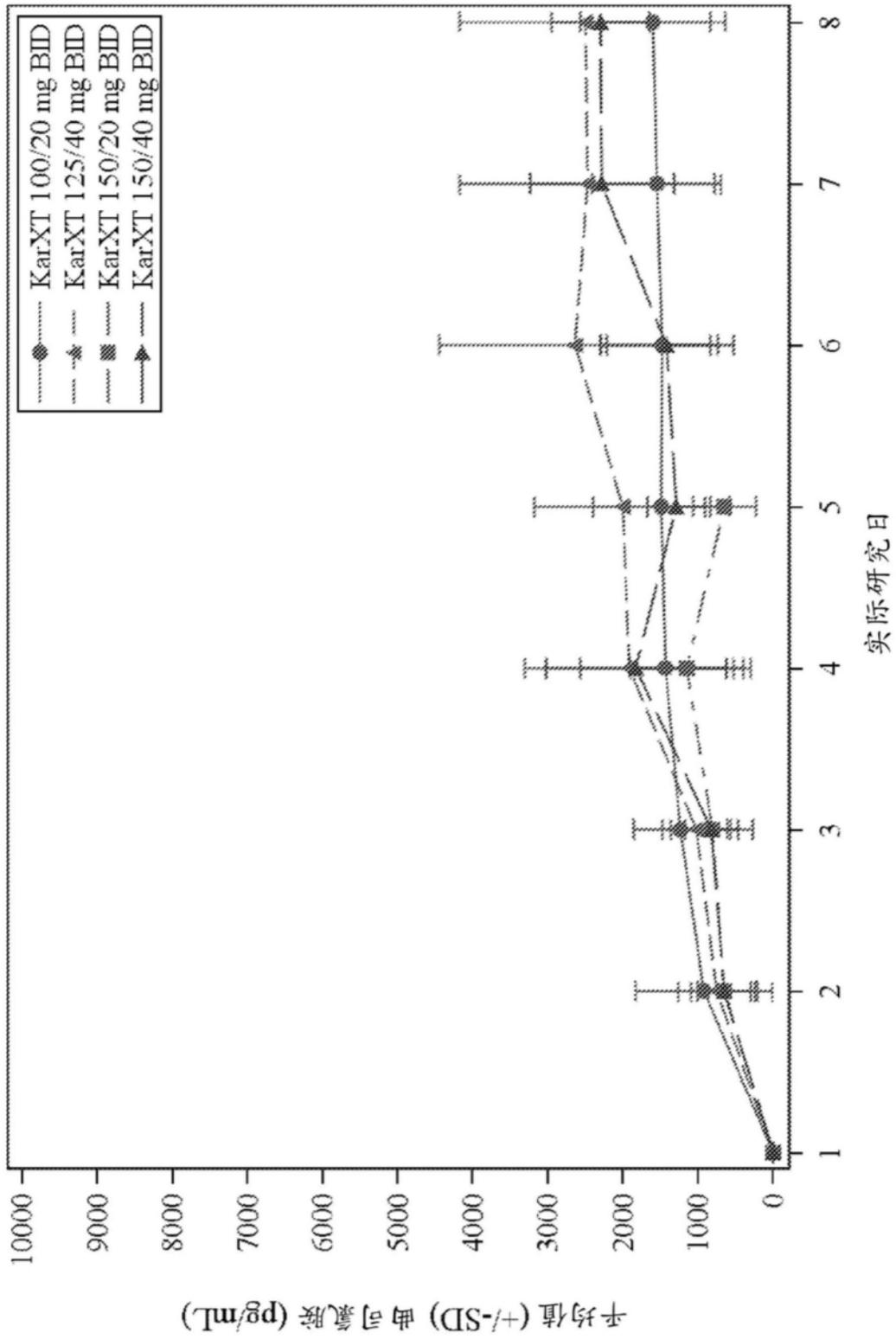


图51