[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480028434.7

[43] 公开日 2006 年 12 月 6 日

[11] 公开号 CN 1874761A

[22] 申请日 2004.8.31
[21] 申请号 200480028434.7
[30] 优先权
[32] 2003. 9. 2 [33] US [31] 60/499,484
[86] 国际申请 PCT/US2004/028304 2004.8.31
[87] 国际公布 WO2005/020929 英 2005.3.10
[85] 进入国家阶段日期 2006.3.30
[71] 申请人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 I·阿米德 L·E·阿佩尔
W·C·巴布库克 D·T·弗里森
S·M·赫比格 D·K·里昂
S·L·香布林 R·M·尚克
D·T·史密瑟 S·C·萨顿
A·G·汤伯瑞 K·C·沃特曼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 顾颂逦

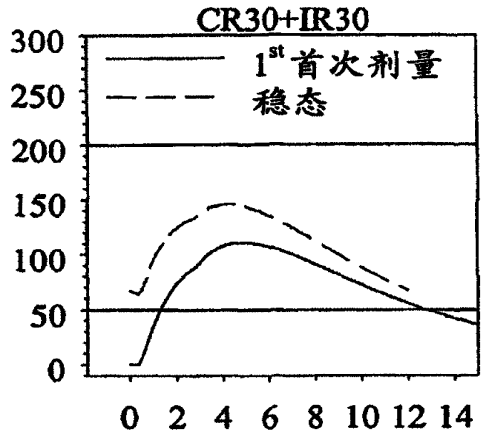
权利要求书 6 页 说明书 81 页 附图 2 页

[54] 发明名称

齐拉西酮的持续释放剂型

[57] 摘要

提供了用于治疗精神障碍、例如精神分裂症的持续释放固体口服剂型，该口服剂型包括有效治疗所述的精神障碍的用量的齐拉西酮和药物上可接受的载体。



1. 持续释放口服剂型，包含药学上有效量的齐拉西酮和用于释放至少部分所述齐拉西酮的持续释放装置，其中在给药达到稳态后，所述的剂型提供至少为 20ng/ml 的稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})和低于 330 ng/ml 的稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{max})。

2. 持续释放口服剂型，包含药学上有效量的齐拉西酮，所述的剂型在对体外使用环境给药后的最初2小时过程中从所述剂型中释放不大于 90 wt%的所述齐拉西酮，其中所述的剂型包括至少 30 mgA 的齐拉西酮，并且所述的体外使用环境为 900 mL 模拟肠缓冲溶液的溶出介质。

3. 持续释放口服剂型，包含药学上有效量的齐拉西酮和用于释放至少部分所述齐拉西酮的持续释放装置，其中在所述持续释放装置中的所述至少部分所述齐拉西酮为结晶性齐拉西酮和与环糊精结合的齐拉西酮中的至少一种。

4. 权利要求 1 或 3 所述的剂型，其中所述的剂型在对体外使用环境给药后的最初2小时过程中从所述剂型中释放不大于90 wt%的所述齐拉西酮，其中所述的剂型包括至少 30 mgA 的齐拉西酮，并且所述的体外使用环境为 900 mL 模拟肠缓冲溶液的溶出介质，所述的模拟肠缓冲溶液由 pH 7.5 和 37℃下的 50 mM NaH_2PO_4 与 2wt%十二烷基硫酸钠组成。

5. 权利要求 4 所述的剂型，其中所述的剂型在对所述使用环境给药后的最初 2 小时过程中释放不大于 80 wt%的所述齐拉西酮。

6. 权利要求 5 所述的剂型，其中所述的剂型在对所述使用环境给药后的最初 2 小时过程中释放不大于 70 wt%的所述齐拉西酮。

7. 权利要求 2 所述的剂型，其中所述的剂型在对所述使用环境给药后的最初 2 小时过程中释放不大于 80 wt%的所述齐拉西酮。

8. 权利要求 1－3 中任意一项所述的剂型，其中释放所述剂型中至少约 80wt%所述齐拉西酮的时间至少为 4 小时。

9. 权利要求 1－3 中任意一项所述的剂型，其中释放所述剂型中至少约 80wt%所述齐拉西酮的时间至少为 6 小时。

10. 权利要求 9 所述的剂型，其中在给药后的最初 2 小时过程中不大于 70 wt%的所述齐拉西酮释放进入所述使用环境。

11. 权利要求 1 所述的剂型，其中在对患者每天给药两次后，所述剂型提供小于 2.6 的所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的稳态比。

12. 权利要求 11 所述的剂型，其中所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的所述稳态比小于 2.4。

13. 权利要求 12 所述的剂型，其中所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的所述稳态比小于 2.2。

14. 权利要求 1 所述的剂型，其中在对患者每天给药一次后，所述剂型提供小于 12 的所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的稳态比。

15. 权利要求 14 所述的剂型，其中所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的所述稳态比小于 10。

16. 权利要求 15 所述的剂型，其中所述 C_{max} 与所述 C_{min} 的所述稳态比小于 8。

17. 权利要求 2 所述的剂型，其中在对处于饱食状态中的患者给药后，所述剂型提供至少 20 ng/ml 的稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})。

18. 权利要求 1 或 17 所述的剂型，其中所述的 C_{min} 至少为 35ng/ml。

19. 权利要求 18 所述的剂型，其中所述的 C_{min} 至少为 50ng/ml。

20. 权利要求 2 所述的剂型，其中在对处于饱食状态中的患者给药后，所述剂型提供低于 330 ng/ml 的稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{min})。

21. 权利要求 1 或 20 所述的剂型，其中所述的 C_{max} 低于 265ng/ml。

22. 权利要求 21 所述的剂型，其中所述的 C_{max} 低于 200 ng/ml。

23. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中当每天给药两次时，所述的剂型在饱食状态中给药后 12 小时内提供至少 240 ng-hr/ml 的稳态齐拉西酮血液浓度与时间曲线下面积。

24. 权利要求 1 所述的剂型，其中所述 C_{max} 与所述 C_{min} 之比小于由以相同给药频率给予的对照即刻释放口服胶囊提供的稳态最高齐拉西酮血药浓度与稳态最低齐拉西酮血药浓度之比，所述的对照即刻释放口服胶囊基本由盐酸齐拉西酮一水合物、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁组成，并且所述的对照即刻释放口服胶囊含有与所述剂型相同量的齐拉西酮。

25. 权利要求 2 或 3 所述的剂型，其中所述的剂型提供的稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{max})与稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})之比不大于由以相同给药频率给予的对照即刻释放口服胶囊提供的稳态最高齐拉

西酮血药浓度与稳态最低齐拉西酮血药浓度之比，所述的对照即刻释放胶囊基本上由盐酸齐拉西酮一水合物、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁组成，并且所述的对照即刻释放口服胶囊含有与所述剂型相同量的齐拉西酮。

26. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述的剂型与对照即刻释放口服胶囊相比提供了至少 50%的相对生物利用度，所述的对照即刻释放口服胶囊基本上由当量的盐酸齐拉西酮一水合物形式的活性齐拉西酮、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁组成。

27. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述的齐拉西酮为结晶性的。

28. 权利要求 27 所述的剂型，其中所述结晶性齐拉西酮的体积加权平均颗粒直径低于约 10μm。

29. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述的齐拉西酮为溶解度改善形式。

30. 权利要求 29 所述的剂型，其中所述的齐拉西酮为高溶解度盐形式。

31. 权利要求 29 所述的剂型，其进一步包括环糊精。

32. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其进一步包括增溶剂。

33. 权利要求 32 所述的剂型，其中所述的增溶剂为环糊精。

34. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其进一步包括沉淀抑制

剂。

35. 权利要求 34 所述的剂型，其中所述的沉淀抑制剂为聚合物。

36. 权利要求 35 所述的剂型，其中所述的沉淀抑制剂选自乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和羧甲基乙基纤维素组成的组。

37. 权利要求 36 所述的剂型，其中所述的沉淀抑制剂为乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。

38. 权利要求 35 所述的剂型，其中所述的沉淀抑制剂作为所述齐拉西酮上的包衣存在。

39. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，包含至少一部分溶解度改善形式的所述齐拉西酮和沉淀抑制剂。

40. 权利要求 1 或 3 所述的剂型，包含至少 30 mgA 的所述齐拉西酮。

41. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述剂型中至少 5 wt%为齐拉西酮。

42. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中至少 10 wt%的所述齐拉西酮在对所述使用环境给药后的最初 1 小时内释放。

43. 权利要求 42 所述的剂型，其进一步包括即刻释放部分。

44. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述的剂型为渗透泵片剂。

45. 权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型，其中所述的剂型为骨架片。

46. 治疗有齐拉西酮需求的患者的方法，包括给予权利要求 1-3 中任意一项所述的剂型。

47. 权利要求 46 所述的方法，其中每天仅给予一次所述的剂型。

48. 权利要求 46 所述的方法，其中每天至少给予两次所述的剂型。

49. 权利要求 48 所述的方法，其中每天给予两次所述的剂型。

50. 权利要求 49 所述的方法，其中每日剂量至少为 40 mgA 的齐拉西酮。

51. 权利要求 37 所述的剂型，其中所述的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素包含 H 级和 M 级的所述乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。

齐拉西酮的持续释放剂型

背景技术

本发明涉及包含齐拉西酮的持续释放剂型。

齐拉西酮是目前在美国作为 GEODON®销售的非典型抗精神病药物，既有用于紧急和长期治疗精神分裂症的即刻释放(IR)口服胶囊剂，又有用于紧急控制患有精神分裂症患者激动的 IR 肌内(IM)用制剂。一般每天服用两次 IR 口服胶囊。IR 口服胶囊可以 20、40、60 和 80 mgA 的胶囊得到。(所谓"mgA"是指活性成分齐拉西酮的量-即按 mg 计的齐拉西酮游离碱)。起始剂量一般为与食物一起每天服用两次的 20 mgA。然后基于患者的反应调整剂量。

需要提供口服齐拉西酮持续释放剂型。这类剂型应在比 IR 口服胶囊更长的时间期限内提供有效的齐拉西酮血药浓度，而理想的情况是，不会提供高于含有相同量齐拉西酮的 IR 口服胶囊提供的最高血药水平。这类剂型可以增加患者的依从性并且将患者和临床医师的可接受性提高到最大程度，诸如通过减少副作用。这类剂型还可以提供与 IR 口服胶囊方案同样好或优于它的安全性和耐受性特征，这是因为齐拉西酮的血药水平相对低于相同剂量下的 IR 口服胶囊的血药水平。

为了在长时间期限内实现有效血药水平，所述的持续释放剂型应按照允许齐拉西酮以持续时间长度得到吸收的方式将齐拉西酮释放到胃肠道。然而，将齐拉西酮配制成持续释放剂型存在许多问题。尽管齐拉西酮在胃 pH 下具有相对高的溶解度，但是它在肠 pH 下的溶解度相对较差。齐拉西酮的游离碱在约 6.5 的 pH 下具有约 0.2 μg/ml 的溶解度。在肠 pH 下的这种低溶解度抑制了齐拉西酮在肠中的吸收。此外，如果齐拉西酮在水溶液中变得过饱和(即在大于该药物在肠 pH 下的平衡溶解度的浓度下溶解，诸如当从低-pH 的胃环境运动至较高 pH 的肠环境中时发生)，那么它趋向于快速沉淀为该药物的晶体游离碱形

式，由此迅速将溶解的齐拉西酮的浓度降至齐拉西酮游离碱晶体的溶解度(最低能量形式)。

Curatolo 等在美国专利 US 6,548，555 B1 中披露了碱性药物和抑制沉淀的聚合物、诸如乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)的混合物。Curatolo 等教导了该药物可在胃中溶解并且抑制沉淀的聚合物可以在溶解的药物进入肠时维持高度溶解的药物浓度。

Curatolo 等的 US 公开号 2002/0006443 A1 和 Curatolo 等的 US 公开号 2003/0072801 A1 中披露了低溶解度药物的溶解度改善形式的物理混合物，所述的低溶解度药物中合并有提供溶解药物水浓度增加的聚合物。特别披露了混合有聚合物、诸如乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素的齐拉西酮的各种溶解度改善的形式。

WO 01/47500 中披露了渗透控释剂型。该申请在实施例 10 中披露了含有 20 mgA 齐拉西酮的渗透剂型，所述的齐拉西酮为该药物在聚合物乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素中的固体无定形分散体形式。

需要提供使齐拉西酮持续释放的口服剂型，这种剂型可以将药学上有效量的齐拉西酮递送给有此需要的患者。

概述

本发明提供了用于治疗哺乳动物精神障碍、例如精神分裂症的持续释放(SR)固体口服剂型，该口服剂型包括有效治疗所述精神障碍用量的齐拉西酮和药物上可接受的载体。

因此，本发明提供了用于治疗哺乳动物精神障碍、例如精神分裂症的持续释放(SR)固体口服剂型，该口服剂型包括有效治疗所述精神障碍用量的齐拉西酮和药物上可接受的载体，其中齐拉西酮的有效量在持续时间期限内得到释放。

在一个实施方案中，所述的口服剂型为片剂。在另一个实施方案中，所述的口服剂型为胶囊。

在另一个实施方案中，持续时间期限至少约为 24 小时。在其它实施方案中，持续时间期限在约 4 小时－约 24 小时的范围。持续时间期限可以至少约为 4 小时，至少约为 6 小时，至少约为 8 小时，至少

约为 10 小时，至少约为 12 小时，或至少约为 16 小时。在另一个实施方案中，持续时间期限约为 24 小时。使用术语"至少约为 6 小时"作为实例，在上下文中如此使用的术语"至少约为"指的是在一个实施方案中，剂型中基本上所有(例如约 80 wt%或 80 wt%以上)的齐拉西酮在给药后约 6 小时时间期限内从该剂型中释放，不超过约 20 wt%在 6 小时后释放。在另一个实施方案中，该术语指的是剂型中基本上所有(例如约 80 wt%或 80 wt%以上)的齐拉西酮在给药后长于约 6 小时的时间期限内从该剂型中释放。

在另一个实施方案中，所述的口服剂型包含一层以上、例如 2 或 3 层。在优选的实施方案中，所述的口服剂型包含双层芯，包含活性成分层和溶胀层。可以给芯包衣。在一个实施方案中，包含多层的口服剂型在活性成分层一侧的包衣层的表面上包含一个或多个孔。

在一个方面中，持续释放口服剂型包括药学上有效量的齐拉西酮和用于释放至少部分所述齐拉西酮的持续释放装置，其中在给药达到稳态后，所述的剂型提供至少为 20ng/ml 的稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})和低于 330 ng/ml 的稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{max})。

所谓齐拉西酮血药浓度是指齐拉西酮在血液、血清或血浆中的浓度。

在一个优选的实施方案中，当每天给药两次时，C_{max} 与 C_{min} 的稳态比约小于 2.6。在另一个优选的实施方案中，当每天给药一次时，C_{max} 与 C_{min} 的稳态比约低于 12。

在第二个方面中，药物剂型包含药学上有效量的齐拉西酮，该剂型在对使用环境给药后的最初 2 小时过程中从所述剂型中释放不大于齐拉西酮总量的约 90 wt%。该剂型含有至少 30 mgA 的齐拉西酮。

本文所用的"使用环境"可以为体内环境，诸如动物、特别是人的 GI 道，或可以为测试溶液的体外环境，诸如磷酸缓冲盐水(PBS)溶液、模拟禁食十二指肠(MFD)溶液或模拟肠缓冲溶液。

在第三个方面中，持续释放剂型包含药学上有效量的齐拉西酮和用于释放至少部分所述齐拉西酮的持续释放装置。在持续释放部分中

包含的齐拉西酮为(i)晶体药物和(ii)与环糊精结合中的至少一种。

本发明在另一个方面中提供了齐拉西酮的给药方法。该方法包括给予持续释放剂型，当对处于饱食状态的人每天给药一次或两次时，该剂型所提供的稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})至少约为 20 ng/ml，并且提供的稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{max})低于约 330 ng/ml。

在该方法的一个优选实施方案中，当每天给药两次时，C_{max}与 C_{min}的稳态比不大于约 2.6。在另一个优选的实施方案中，当每天给药一次时，C_{max}与 C_{min}的稳态比不大于约 12。

"持续释放"指的是在对使用环境给药后的最初 2 小时过程中从所述剂型中释放不大于约 90 wt%的齐拉西酮。因此，该剂型可以在释放期限内逐步并且持续释放齐拉西酮；可以以搏动或延缓方式释放齐拉西酮；或可以以释放特性的组合的方式释放齐拉西酮，诸如突然即刻释放，随后突然延持续释放放或逐步和持续释放。

对使用环境"给药"指的是如果体内使用环境为 GI 道，那么通过摄入或吞咽或其它这类方式递送来递送所述剂型。如果使用环境为体外，那么"给药"指的是将所述剂型置于体外测试介质中或递送至体外测试介质。

持续释放剂型可以提供许多优点。不希望受到理论约束，据信齐拉西酮的功效与 D2 受体的占有率相关。占有率由此是齐拉西酮在脑中浓度的函数，其中齐拉西酮在脑中浓度与齐拉西酮在血液中的浓度相关，占有率基本上随齐拉西酮在血液中的浓度增加而增加。在齐拉西酮血药浓度为 16 ng/ml 时，D2 占有率约为 50%；在齐拉西酮血药浓度为 30 ng/ml 时，D2 占有率约为 65%；并且在齐拉西酮血药浓度为 50 ng/ml 时，D2 占有率约为 75%。因此，优选该剂型提供效力至少约为 20 ng/ml 的最低稳态齐拉西酮血药浓度，更优选至少约为 30 ng/ml，并且甚至更优选至少约为 50 ng/ml。通过维持足够高浓度的齐拉西酮血液水平以便在较长时间期限内提供 D2 占有率大于 IR 口服胶囊可以改善持续释放剂型的功效。这一结果可以实现，因为所述的持续释放剂型允许给予用量大于 IR 口服胶囊的齐拉西酮，或可能是因齐拉西酮

在长于 IR 口服胶囊的时间期限内被吸收所致，或者是上述这两种原因共同所致。该持续释放剂型还可以将齐拉西酮血液水平的波动减小至最低限度，由此产生更为均匀的反应。

持续释放剂型还可以对指定剂量提供低于 IR 口服胶囊的齐拉西酮最高血药浓度，由此能够降低或减轻不良反应或副作用。或者，可以给予较高剂量的齐拉西酮持续释放剂型，从而可以产生比较低剂量的 IR 口服胶囊更大的功效和低于较高剂量 IR 口服胶囊的不良反应或副作用。

就那些每天提供一次给药的持续释放制剂而言，持续释放剂型可以提供因每天一次给药产生的更大的便利性和依从性。这种情况特别重要，因为齐拉西酮的吸收在有食物存在下可增加到 2 倍并且由此推荐将齐拉西酮与食物一起给予。对"与食物一起服用"的依从性当给药频率为每天一次或两次时很可能比每天几次更好。

在考虑到如下本发明的详细描述时更易于理解本发明的上述和其它目的、特征和优点。

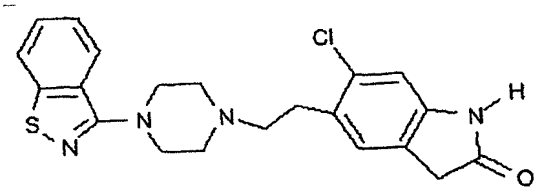
附图简述

附图 1 表示基于实施例 4 的模型化结果的模型剂型的齐拉西酮在血液(血浆)中的浓度与时间的关系。

附图 2 表示基于实施例 4 的模型化结果的另一种模型剂型的齐拉西酮在血液(血浆)中的浓度与时间的关系。

发明详述

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



齐拉西酮被披露于美国专利 US 4,831，031 和 US5,312,925 中，

将这两篇文献的全部内容引入本文作为参考。齐拉西酮具有安定药的应用，并且由此特别用作抗精神病药物。齐拉西酮的每日给药剂量一般约为 40 mgA－约 160 mgA，这取决于患者的需要。所谓"每日剂量"是指每天对患者给予的齐拉西酮的总量。

应将术语"齐拉西酮"理解为包括该化合物的任意药学上可接受的形式。所谓"药学上可接受的形式"是指任意药学上可接受的衍生物或变化形式，包括立体异构体、立体异构体混合物、对映体、溶剂化物、水合物、同形体、多晶型物、假同晶体、中性形式、酸加成盐形式和前体药物。通过常规方式，用约 1 个化学当量的药学上可接受的酸处理游离碱的溶液或混悬液来制备齐拉西酮的药学上可接受的酸加成的盐。常规浓缩和重结晶技术应用于分离所述的盐。合适的酸的说明性实例为乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氨基磺酸、磺酸，诸如甲磺酸、苯磺酸和相关的酸。齐拉西酮的优选形式包括其游离碱、齐拉西酮盐酸盐一水合物、齐拉西酮甲磺酸盐三水合物和齐拉西酮甲苯磺酸盐。

本发明的口服持续释放剂型含有足量的齐拉西酮以便为药学上有效的。齐拉西酮的典型的日剂量在 40 mgA－240 mgA 齐拉西酮的范围内。可以同时给予一种或多种持续释放剂型以获得所需的剂量。在优选的实施方案中，所述的持续释放剂型含有至少约 40 mgA－约 160 mgA 的齐拉西酮。

由于所述的剂型可以含有相对大量的齐拉西酮，所以为了容纳该药物负荷，需要齐拉西酮构成该剂型的绝大部分。这就要求该剂型需要保持在便于口服给药的大小(例如优选低于 1,000 mg 且更优选低于 800 mg)。优选齐拉西酮占所述剂型的至少约 5 wt%。齐拉西酮甚至可以占该剂型的更大量，诸如至少约为该剂型的 10 wt%，乃至至少约为该剂型的 15 wt%。

齐拉西酮可以为晶体或无定形形式。因为齐拉西酮具有迅速结晶的倾向，所以从药物在剂型中的稳定性的观点来看，优选晶体形式。

当作以无定形药物存在时，优选齐拉西酮以稳定形式存在。优选的针定形为齐拉西酮与环糊精的共亲液体。

在持续释放剂型中的齐拉西酮可以任选地为溶解度改善的形式。所谓"溶解度改善的形式"是指如下文更具体描述的能够提供浓度提高的齐拉西酮形式。齐拉西酮的溶解度改善的形式如下文更具体描述。正如本文所讨论的，对于需要在远端小肠或在结肠中吸收齐拉西酮的那些实施方案和需要每天给药一次的那些实施方案而言，优选溶解度改善的形式。

在一个实施方案中，齐拉西酮的溶解度改善形式为高溶解度盐形式。已知可以配制高度可溶性盐形式的低溶解度药物，相对于该药物的另一种盐形式，这些高度可溶性盐形式可以就药物在使用环境中的浓度提供暂时性改善。齐拉西酮的这类盐形式的实例为甲磺酸盐，它在 pH 2.5 下具有约 900 μg/mL 的水溶解度。下表中给出了齐拉西酮的几种高溶解度盐形式的溶解度：

盐形式	水溶解度(μg/mL)	饱和溶液的 pH
游离碱	0.2	9.8
盐酸盐	12	4.3
甲磺酸盐	900	2.5
柠檬酸盐	86	4.1
磷酸盐	37	2.3
甲苯磺酸盐	64	6.0
马来酸盐	118	4.3
琥珀酸盐	187	3.4
水杨酸盐	58	5.5
富马酸盐	2000	2.5

齐拉西酮的优选高溶解度盐形式包括盐酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、磷酸盐和水杨酸盐。

在另一个实施方案中，所述的溶解度改善的形式包括具有小于约10um且优选小于约5um 的体积加权平均粒径的齐拉西酮。标准结晶性齐拉西酮 HCl 一般为块状或针形。这类结晶的大小通常为 30μm 长和4μm 宽，但可可观察到更宽的范围。当通过 Malvern Mastersizer 分析这些晶体并且作为湿的淤浆研究时，体积加权平均直径约为 10μm。减小齐拉西酮的粒径可以改善其溶出率，由此提供比使用较大晶体获得的浓度至少暂时性提高的溶解的齐拉西酮在含水使用环境中的浓度。可以通过常规研磨和碾磨技术获得这样的小颗粒。在一种优选的方法中，对齐拉西酮剂型气流粉碎。气流粉碎的齐拉西酮可以具有小于约 5 微米并且优选小于约 3 微米的体积加权平均直径。

在另一个实施方案中，齐拉西酮可以为纳米粒形式。术语"纳米粒"指的是一般具有小于约 500nm、更优选小于约 250 nm 且甚至更优选小于约 100 nm 的有效平均晶体大小的颗粒形式的齐拉西酮。这类纳米粒的实例进一步描述在美国专利 US5,145,684 中，将该文献引入本文作为参考。可以使用用于制备纳米粒的任意公知方法制备药物的纳米粒。一种方法包括将齐拉西酮悬浮于液体分散介质中并在有研磨介质存在下施用机械手段，以便将药物物质的颗粒大小降低至有效平均粒径。可以在有表面改性剂存在下降低颗粒大小。或者，可以在摩擦后使颗粒接触表面改性剂。用于形成纳米粒的其它备选方法描述在美国专利 US 5,560,932 和 US 5,874,029 中，将这两篇文献的全部内容引入本文作为参考。

另一种齐拉西酮的溶解度改善的形式包含与环糊精结合的齐拉西酮(作为包合复合物或作为物理混合物)。本文所用的术语"环糊精"指的是环糊精的所有形式和衍生物。环糊精的具体实例包括α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精。环糊精的典型衍生物包括：一-或聚烷基化β-环糊精；一-或聚羟基烷基化β-环糊精，诸如羟丙基β-环糊精(羟丙基环糊精)；一、四或七-取代的β-环糊精；和磺基烷基醚环糊精(SAE-CD)，诸如磺基丁基醚环糊精(SBECD)。

这些溶解度改善的形式，也称作环糊精衍生物，下文称作"环糊

精/药物形式"可以为简单的物理混合物。这类的实例可以在美国专利US 5,134,127 中找到，将该文献引入本文作为参考。或者，可以使药物与环糊精彼此复合。例如，可以在制备最终制剂前将活性药物和磺基烷基醚环糊精(SAE-CD)制成复合物。或者，可以通过使用围绕固体芯的薄膜包衣配制药物，所述的固体芯包含释放率调节剂和 SAE-CD/药物混合物，正如美国专利US 6,046,177 中所述，将该文献引入本文作为参考。或者，含有 SAE-CD 的持续释放制剂可以由包含一种或多种 SAE-CD 衍生物的物理混合物、任选的释放率调节剂、其主要部分不与 SAE-CD 复合的治疗剂的芯和任选的围绕芯的释放速率调节包衣组成。本发明关注的其它环糊精/药物形式可以在美国专利US5,134,127、US 5,874,418 和 US 5,376,645 中找到，将所有这些文献引入本文作为参考。

齐拉西酮的另一种溶解度改善形式是齐拉西酮和增溶剂的组合。这类增溶剂可提高齐拉西酮的水溶解度。当在有增溶剂存在下对含水使用环境中给予齐拉西酮时，溶解的齐拉西酮的浓度可以超过溶解的齐拉西酮的平衡浓度，至少是暂时性的。增溶剂的实例包括：表面活性剂；pH 控制剂，诸如缓冲剂、有机酸；甘油酯类；部分甘油酯类；甘油酯衍生物；聚氧乙烯和聚氧丙烯醚类及其共聚物；脱水山梨醇酯类；聚氧乙烯山梨糖醇酐酯类；烷基磺酸脂类;和磷脂类。在这方面，优选药物和增溶剂均为固体。

典型的表面活性剂包括：脂肪酸和磺酸烷基酯类；商购表面活性剂，诸如苯扎氯铵(HYAMINE®1622,购自 Lonza，Inc.，Fairlawn，New Jersey)；琥珀酸二辛酯磺酸钠(DOCUSATE SODIUM，购自 Mallinckrodt Spec. Chem.，St. Louis，Missouri)；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类(TWEEN®，购自 ICI Americas Inc.，Wilmington，Delaware;LIPOSORB®-20，购自 Lipochem Inc.，Patterson New Jersey;CAPSUL® POE-0,购自 Abitec Corp.,Janesville,Wisconsin)；和天然表面活性剂，诸如牛磺胆酸钠、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、卵磷脂和其它磷脂类以及单酸甘油酯类和甘油二酯

类。

一种优选类型的增溶剂由有机酸组成。典型的有机酸包括乙酸、乌头酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、樟脑磺酸、胆酸、柠檬酸、癸酸、异抗坏血酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、乙醛酸、庚酸、马尿酸、羟基乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、乙酰丙酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、1-和2-萘磺酸、烟酸、双羟萘酸、泛酸、苯丙氨酸、3-苯基丙酸、苯二甲酸、水杨酸、葡糖二酸、琥珀酸、丹宁酸、酒石酸、对-甲苯磺酸、色氨酸和尿酸。

另一种类型的增溶剂由形成亲脂性微相的物质组成，这些物质描述在2003年12月11日公布的美国公开专利申请2003/0228358A1中，将该文献的内容引入本文作为参考。形成亲脂性微相的物质可以包括表面活性剂和/或亲脂性物质。因此，本文所用的"形成亲脂性微相的物质"用以包含包括单一物质在内的物质掺合物。适合于用作形成亲脂性微相的物质的两亲物质的实例包括：磺酸化烃类及其盐，诸如1,4-双(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠，也称作多库酯钠(CROPOL)，和十二烷基硫酸钠(SLS)；泊洛沙姆类，也称作聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(PLURONICs，LUTROLs)；聚氧乙烯烷基醚类(CREMOPHOR A，BRIJ)；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类(聚山梨醇酯类，TWEEN)；短链甘油基一-烷基化物(HODAG，IMWITTOR，MYRJ)；聚乙二醇化甘油酯类(GELUCIREs)；多元醇的一-和二-烷基化物，诸如甘油；非离子型表面活性剂，诸如聚氧乙烯20失水山梨醇单油酸酯(聚山梨醇酯80，在TWEEN 80商标下销售，购自ICI)；聚氧乙烯20失水山梨醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20，TWEEN 20)；聚氧乙烯(40或60)氢化蓖麻油(在来自BASF的CREMOPHOR® RH40和RH60商标下商购)；聚氧乙烯(35)蓖麻油(CREMOPHOR® EL)；聚乙烯(60)氢化蓖麻油(Nikkol HCO-60)；α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(维生素E TPGS)；甘油基PEG 8辛酸酯/癸酸酯(在来自Gattefosse的注册商标LABRASOL®下商购)；PEG 32甘油基月桂酸酯(在Gattefosse的注册商标GELUCIRE 44/14下销售)、

聚氧乙烯脂肪酸酯类(在来自 ICI 的注册商标 MYRJ 下商购)、聚氧乙烯脂肪酸醚类(在来自 ICI 的注册商标 BRIJ 下商购)。可以考虑两亲性或疏水性的多元醇的烷基化酯类，这取决于每个分子中烷基化物的数目和烷基化物中碳的数目。当多元醇为甘油时，通常考虑一-和-烷基化物是两亲的，而一般认为甘油的三烷基化物是疏水的。然而，有些科学家甚至将中链的单酸甘油酯类和甘油二酯类分类为疏水的。例如，参见 Patel 等的美国专利 US 6,294，192(B1)，将该文献的全部内容引入本文作为参考。包括单酸甘油酯类和甘油二酯类的组合物为本发明优选的组合物，与分类无关。其它合适的两亲物质可以在 Patel 的美国专利 US 6,294,192 中找到并且列为"疏水性非离子型表面活性剂和亲水性离子型表面活性剂"。

应注意某些两亲物质自身不与水混溶，但至少具有一定程度的水溶性。然而，当作为与疏水物质的混合物使用时，这类两亲物质可以用于形成亲脂性微相的混合物中。

适合于用作形成亲脂性微相的物质的疏水物质的实例包括：中链甘油基一-、二-和三-烷基化物(CAPMUL MCM，MIGLYOL 810、MYVEROL 18-92、ARLACEL 186，分馏椰子油、轻植物油)；脱水山梨醇酯类(ARLACEL 20，ARLACEL 40)；长链脂肪醇类(十八烷醇、鲸蜡醇、十八醇十六醇混合物)；长链脂肪酸类(硬脂酸)；和磷脂类(卵磷脂、大豆卵磷脂、植物卵磷脂、牛磺胆酸钠和 1，2-二酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱，诸如 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱，1-棕榈酰基-2-硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱和其它天然或合成磷脂酰胆碱类)；在下列注册商标下的癸酸和辛酸的单酸甘油酯类和甘油二酯类：Capmul® MCM、MCM 8 和 MCM 10，购自 Abitec；和 Imwitor® 988、742 或 308，购自 Condea Vista；聚氧乙烯 6 杏仁油，在来自 Gattefosse 的注册商标 Labrafil® M 1944 CS 下商购；聚氧乙烯玉米油，作为 Labrafil® M 2125 商购；丙二醇单月桂酸酯，作为来自 Gattefosse 的 Lauroglycol 商购；丙二醇二辛酸酯/癸酸酯，作为来

自 Abitec 的 Captex®200 或来自 Condea Vista 的 Miglyol® 840 商购；聚油酸甘油酯，作为来自 Gattefosse 的 Plurol oleique 商购；脂肪酸的脱水山梨醇酯类(例如 Span®20、Crill®/Criii®4，购自 ICI 和 Croda)和单油酸甘油酯(Maisine，Peceol)；中链甘油三酯类(MCT，C_6-C_{12})和长链甘油三酯类(LCT，C_{14}-C_{20})和单酸甘油酯-、甘油二酯-和甘油三酯的混合物，或脂肪酸的亲脂性衍生物，诸如与烷基醇类的酯类；分馏椰子油，诸如为 56%辛酸(C_8)和 36%癸酸(C_{10})甘油三酯的 Miglyol®812、Miglyol®810(68% C_8 和 28% C_{10})、Neobee® M5、Captex® 300、Captex®355 和 Crodamol®GTCC;(由 Condea Vista Inc. (Huls) 供应的 Miglyols、由 Stepan Europe，Voreppe，France 供应的 Neobee®、由 Abitec Corp.提供的 Captex 和由 Croda Corp 供应的 Crodamol)；植物油，诸如大豆油、红花油、玉米油、橄榄油、棉子油、花生油、向日葵油、棕榈油或菜籽油；烷基醇的脂肪酸酯类，诸如油酸乙酯和单油酸甘油酯。适合于用作形成亲脂性微相的物质的其它疏水物质包括那些在 Patel 的美国专利 US 6,294,192 中列为"疏水性表面活性剂"的物质。典型类的疏水物质包括：脂肪醇类；聚氧乙烯烷基醚类；脂肪酸类；甘油脂肪酸一酯类；甘油脂肪酸二酯类；乙酰化甘油脂肪酸一酯类；乙酰化甘油脂肪酸二酯类、低级醇脂肪酸酯类；聚乙二醇脂肪酸酯类；聚乙二醇甘油脂肪酸酯类；聚丙二醇脂肪酸酯类；聚氧乙烯甘油酯类；单甘油酯的乳酸衍生物；甘油二酯的乳酸衍生物；丙二醇基油二酯类；脱水山梨醇脂肪酸酯类；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；转酯化植物油；甾醇类；甾醇衍生物；糖酯类；糖醚类;甘油蔗糖酯类（sucroglycerides）；聚氧乙烯植物油；聚氧乙烯氢化植物油；多元醇与脂肪酸类、甘油酯类、植物油、氢化植物油和甾醇类组成的组中至少一种的反应产物；及其混合物。相对亲水性的物质、诸如那些本文称作"两亲"或在 Patel 的文献中为"疏水性表面活性剂"的物质和上述疏水性物质的混合物是特别合适的。特别地，Patel 披露的疏水性表面活性剂与亲水性表面活性剂的混合物是合适的并且优选用于许多组合物。然而，不同于

Patel 所述，包括甘油三酯类作为疏水性成分的混合物也是合适的。

在一个实施方案中，形成亲脂性微相的物质选自下列物质组成的组：聚乙二醇化的甘油酯类(GELUCIREs)；聚乙烯(40 或 60)氢化蓖麻油(在来自 BASF 的商标 CREMOPHOR®RH40 和 RH60 下商购)；聚氧乙烯(35) 蓖麻油(CREMOPHOR® EL)；聚乙烯(60)氢化蓖麻油(Nikkol HCO-60)；α生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(维生素 E TPGS)；甘油基 PEG 8 辛酸酯/癸酸酯(在来自 Gattefosse 的注册商标 LABRASOL®下商购)；PEG 32 甘油基月桂酸酯(在 Gattefosse 的注册商标 GELUCIRE 44/14 下商购)；聚氧乙烯脂肪酸酯类(在来自 ICI 的注册商标 MYRJ 下商购)；聚氧乙烯脂肪酸醚类(在来自 ICI 的注册商标 BRIJ 下商购)；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(PLURONICs, LUTROLs)；聚氧乙烯烷基醚类(CREMOPHOR A，BRIJ)；长链脂肪醇类(十八烷醇、鲸蜡醇、十八醇十六醇混合物)；长链脂肪酸类(硬脂酸)；聚氧乙烯 6 杏仁油，在来自 Gattefosse 的注册商标 Labrafil® M 1944 CS 下商购；聚氧乙烯玉米油，作为 Labrafil® M 2125 商购；丙二醇单月桂酸酯，作为来自 Gattefosse 的 Lauroglycol 商购；聚油酸甘油酯，作为来自 Gattefosse 的 Plurol oleique 商购；甘油三酯类，包括中链甘油三酯类(MCT, C_6-C_{12})和长链甘油三酯类(LCT, C_{14}-C_{20})；分馏椰子油，诸如为 56%辛酸(C_8)和 36%癸酸(C_{10})甘油三酯的 Miglyol®812、Miglyol®810(68% C_8 和 28% C_{10})、Neobee® M5、Captex® 300、Captex®355 和 Crodamol® GTCC;(由 Condea Vista Inc. (Huls)供应的 Miglyols、由 Stepan Europe，Voreppe，France 供应的 Neobee®、由 Abitec Corp.供应的 Captex 和由 Croda Corp 供应的 Crodamol)；植物油，诸如大豆油、红花油、玉米油、橄榄油、棉子油、花生油、向日葵油、棕榈油或菜籽油；聚氧乙烯烷基醚类；脂肪酸类；低级醇脂肪酸酯类；聚乙二醇脂肪酸酯类；聚乙二醇甘油脂肪酸酯类；聚丙二醇脂肪酸酯类；聚氧乙烯甘油酯类；单甘油酯的乳酸衍生物；甘油二酯的乳酸衍生物；丙二醇甘油二酯类；转酯化植物油；甾醇衍生物；糖酯类；糖醚类;甘油蔗糖酯类；聚氧乙烯植物油；聚氧乙烯氢化植物

油；多元醇与脂肪酸类、甘油酯类、植物油、氢化植物油和甾醇类组成的组中至少一种的反应产物;及其混合物。

特别优选的形成亲脂性微相的物质包括聚乙氧基化蓖麻油与中链甘油一-、二-和/或三-烷基化物的混合物(诸如 CREMOPHOR RH40 与 CAPMUL MCM 的混合物)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类与中链甘油一-、二-和/或三-烷基化物的混合物(诸如 TWEEN 80 与 CAPMUL MCM 的混合物)、聚乙氧基化蓖麻油与中链甘油一-、二-和/或三-烷基化物的混合物(诸如 CREMOPHOR RH40 与 ARLACEL 20 的混合物)、牛磺胆酸钠与棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱和其它天然或合成磷脂酰胆碱类的混合物以及聚乙二醇化甘油酯类与中链甘油一-、二-和/或三-烷基化物的混合物(诸如 Gelucire 44/14 与 CAPMUL MCM 的混合物)。

另一种溶解度改善形式的齐拉西酮为无定形的齐拉西酮。优选至少主要部分的齐拉西酮为无定形的。所谓“无定形”是指齐拉西酮为非晶体状态。本文所用的术语“主要部分”指的是在剂型中至少 60%的药物为无定形而不是晶形。优选齐拉西酮基本上为无定形的。本文所用的“基本上无定形”指的是结晶形式的齐拉西酮的量不超过约 25 wt%。更优选齐拉西酮为“几乎完全是无定形的”，其含义是结晶形式的齐拉西酮的量不超过约 10 wt%。可以通过粉末 X-射线衍射(PXRD)、扫描电子显微镜(SEM)分析、示差扫描量热法(DSC)或任意其它标准定量测定法测定晶体齐拉西酮的量。

无定形的齐拉西酮可以是齐拉西酮为无定形的任意形式。齐拉西酮无定形的实例包括齐拉西酮在聚合物中的固体无定形分散体，诸如披露在普通转让的 US 公开专利申请 2002/0009494A1 中，将该文献引入本文作为参考。或者，齐拉西酮可以一在固体基质上的无定形形式被吸收,诸如披露在普通转让的 US 公开专利申请 2003/0054037A1 中，将该文献引入本文作为参考。作为另一种备选，可以使用基质材料使赋形剂齐拉西酮保持稳定，诸如披露在普通转让的 US 公开专利申请 2003/0104063A1 中，将该文献引入本文作为参考。

齐拉西酮的另一种溶解度改善形式为半有序态的齐拉西酮，诸如披露在普通转让的 2002 年 8 月 12 日提交的 US 临时专利申请顺序号 60/403,087 中，将该文献引入本文作为参考。

几种方法，诸如体外溶出试验或膜渗透试验可以用于测定齐拉西酮的形式是否为溶解度改善形式和溶解度改善的程度。可以通过下列步骤剂型体外溶出试验：将溶解度改善形式的齐拉西酮加入到溶出试验介质中，诸如模型禁食十二指肠（model fasted duodenal）（MFD）溶液、磷酸缓冲盐水（PBS）溶液、模拟肠缓冲溶液或水并搅拌以促进溶解。合适的 PBS 溶液为包括 20mM Na_2HPO_4、47mM KH_2PO_4、87mM NaCl 和 0.2mM KCl 的用 NaOH 调节至 pH 6.5 的水溶液。合适的 MFD 溶液为相同的 PBS 溶液，其中还含有 7.3mM 牛磺胆酸钠和 1.4mM 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱。合适的模拟肠缓冲溶液包括(1)调节至 pH 7.5 的 50 mM NaH_2PO_4和 2 wt%十二烷基硫酸钠；(2) 调节至 pH 6.5 的 50 mM NaH_2PO_4和 2 wt%十二烷基硫酸钠；和(3) 调节至 pH 6.5 的 6 mM NaH_2PO_4、150 mM NaCl 和 2 wt%十二烷基硫酸钠。水是优选的用于在一定程度是快速沉淀盐的优选溶出介质。在用于评价所述形式是否为溶解度改善形式的一种方法中，当在体外溶出试验中测试时，溶解度改善形式的齐拉西酮满足下列条件中的至少一种并且优选满足两者。第一个条件为相对于由齐拉西酮的晶体游离碱形式组成的对照组合物而言，溶解度改善形式在体外溶出试验中提供较高的齐拉西酮最大溶解药物浓度(MDC)。即，一旦将溶解度改善的形式导入使用环境，则该溶解度改善形式提供高于对照组合物的溶解的齐拉西酮的水中浓度。对照组合物为单独的齐拉西酮游离碱的堆积结晶形式。重要的是注意以不依赖于剂型的方式对溶解度改善形式进行溶出测试，使得持续释放装置不会干扰对溶解度改善程度的评价。优选溶解度改善剂型提供的齐拉西酮在水溶液中的 MDC 至少为对照组合物的 1.25-倍，更优选至少 2-倍，并且最优选至少 3-倍。例如，如果由测试组合物提供的 MDC 为 22 μg/ml 并且由对照组合物提供的 MDC 为 2 μg/ml，那么溶解度改善形式提供的 MDC 为对照组合物提供的 MDC 的

11-倍。

第二个条件为溶解度改善形式提供的溶解的齐拉西酮在体外溶出试验中的浓度-时间曲线(AUC)下的溶出面积高于由当量的单独晶体齐拉西酮游离碱组成的对照组合物。更具体的说，在体外使用环境中，溶解度改善形式在引入使用环境后提供的约 0-约 270 分钟之间任意 90-分钟期间内的 AUC 至少为上述对照组合物的 AUC 的 1.25-倍。优选该组合物提供的 AUC 至少为对照组合物的 AUC 的 2-倍，更优选至少为 3-倍。

可以通过下列步骤进行评价齐拉西酮在水溶液中的浓度提高的体外试验：(1) 在搅拌的同时将足量的对照组合物，即单独的晶体齐拉西酮游离碱添加到体外测试介质，诸如 MFD、PBS 或模拟肠缓冲溶液中，以便获得齐拉西酮的平衡浓度；(2) 在单独的试验中，在搅拌的同时在相同的测试介质中添加足量的测试组合物(例如溶解度改善形式)，使得如果所有的齐拉西酮溶解，那么齐拉西酮的理论浓度会超过由晶体齐拉西酮游离碱提供的平衡浓度至少 2 倍，并且优选至少 10 倍;和(3) 将在测试介质中测定的测试组合物的 MDC 和/或水 AUC 与对照组合物的平衡浓度和/或水 AUC 进行比较。在进行这类溶出试验中，所用测试组合物或对照组合物的量为这样的量，即如果所用齐拉西酮溶解,那么齐拉西酮的浓度可以为平衡浓度的至少 2-倍,优选至少 10-倍，并且最优选至少 100-倍。

一般通过对测试介质取样并将齐拉西酮在测试介质中的浓度与时间绘图将溶解的齐拉西酮的浓度测定为时间的函数，使得可以确定 MDC。将 MDC 取为在测试期间中测定的溶解的齐拉西酮的最大值。通过对将组合物导入含水使用环境的时间(当时间等于 0 时)与导入使用环境后的 270 分钟(当时间等于 270 分钟时)的任意 90-分钟期间内的浓度与时间曲线积分计算水 AUC。一般来说,当组合物快速达到 MDC 时(在约 30 分钟以内),计算 AUC 所用的时间间隔为等于 0 时到等于 90 分钟。然而，如果组合物在上述任意 90-分钟时间期间内 AUC 满足本发明的标准，那么认为该齐拉西酮为溶解度改善形式。

为了避免产生错误测定值的大药物颗粒，将测试溶液过滤或离心。一般将"溶解的药物"定为通过 0.45 μm 注射器式滤器的物质或在离心后保留在上清液中的物质。可以使用由 Scientific Resources 在商标 TITAN® 下销售的 13 mm,0.45 μm 聚偏二氟乙烯（polyvinylidine difluorid）注射器式滤器进行过滤。一般通过以 13,000 G 离心 60 秒在聚丙烯微量离心管内进行离心。可以使用其它类似的过滤或离心方法并且获得了有用的结果。例如，使用其它类型的微型过滤器可以产生适当高于或低于(10-40%)使用上述具体的滤器获得的值，但仍然鉴定为优选的溶解度改善形式。应认为这种"溶解的药物"的定义不仅包括单体的溶剂化物药物分子，而且包括广泛的种类，诸如具有亚微米尺寸的聚合物/药物组合，诸如药聚集物、聚合物与药物的混合物聚集物、胶束、聚合物胶束、胶体颗粒或纳米晶体、聚合物/药物复合物和其它含有这类药物的存在于特定溶出介质中的滤液或上清液中的种类。

在另一种评价药物形式是否为溶解度改善形式的方法中，测定溶解度改善形式的溶出率并且与具有 10μm 平均颗粒大小的齐拉西酮游离碱形式的溶出率进行比较。在任意合适的溶出介质中测试溶出率，诸如 PBS 溶液、MFD 溶液、模拟肠缓冲溶液或蒸馏水。蒸馏水为快速沉淀的盐形式的优选溶出介质。溶解度改善形式的溶出率大于具有 10μm 平均颗粒大小的齐拉西酮游离碱形式的溶出率。优选溶出率为齐拉西酮游离碱形式的溶出率的 1.25-倍，更优选至少为游离碱的溶出率的 2-倍，并且甚至更优选至少为游离碱的溶出率 3-倍。

或者，可以将体外膜渗透试验用于测定齐拉西酮是否为溶解度改善形式。在该试验中，将溶解度改善形式置于、溶于、悬浮于，或递送至水溶液中以形成加样溶液（feed solution）。该水溶液可以为如上所述的任意生理相关溶液，诸如 MFD 或 PBS 或模拟肠缓冲溶液。在形成加样溶液后，可以将该溶液搅拌以使溶解度改善形式溶解或分散于其中或可以立即将其加入到加样溶液贮器中。或者，可以在加样溶液贮器中直接制备加样溶液。优选在给予溶解度改善形式后不对加样

溶液进行过滤或离心，此后进行膜渗透试验。

然后使加样溶液于微孔膜的加样侧接触，微孔膜的加样侧的表面为亲水性的。非亲水性的膜的孔部分中充入了有机流体，诸如癸醇和癸烷的混合物，而膜的渗透侧可以与包含有机流体的渗透溶液进行流动交换。加样溶液和有机流体保持与微孔接触测试的时间期间。试验的期间长度可以从几分钟到几小时乃至几天。

通过测定作为时间函数的有机流体中的药物在渗透溶液中的浓度或通过测定作为时间函数的药物在加样溶液中的浓度或两者来确定药物从加样溶液输送至渗透溶液的速率。可以通过本领域众所周知的方法来完成这一步骤，包括使用紫外/可见(UV/Vis)光谱分析、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、核磁共振(NMR)、红外(IR) 光谱分析、偏振光、密度和折射率。可以通过在离散的时间点处从有机流体中取样并分析药物浓度或通过连续分析药物在有机流体中的浓度来测定药物在有机流体中的浓度。为了进行连续分析，可以使用 UV/Vis 探头，因为它们可以流过细胞。在所有情况中，也如本领域众所周知的，通过与一组标准品比较结果测定药物在有机流体中的浓度。

根据这些数据，可以通过将渗透溶液与时间图中的药物浓度的最大斜率乘以渗透体积并且除以膜面积计算跨过膜的药物最大流量。一般在试验的最初 10－90 分钟过程中测定这一最大斜率，其中药物在渗透溶液中的浓度在几分钟的较短延时后通常以近似恒定的速率增加。在较长时间时，因为更多的药物从加样溶液中脱离，所以浓度与时间图中的斜率下降。通常斜率在药物输送跨过膜的驱动力达到 0 时也达到 0；即药物在两相中达到平衡。根据浓度与时间图中的线性部分测定最大流量，或者，如果曲线是非线性的，那么根据对在斜率位于其最高值时的浓度与时间图的切线进行估计。这种膜渗透试验的进一步详细描述在如下未决申请中：2004 年 3 月 30 日提交的美国专利申请顺序号 US 60/557,897，标题为"用于评价药物组合物的方法和装置"(代理人代码 PC25968)，将该文献引入本文作为参考。

可以通过下列步骤进行用于评价溶解度改善的药物形式的典型

体外膜渗透试验:(1) 向加样溶液中给予足量的测试组合物(即溶解度改善的齐拉西酮),使得如果所有药物溶解,那么药物的理论浓度可以超过药物平衡浓度至少 2 倍; (2) 在单独的试验中,将当量的对照组合物(即晶体齐拉西酮游离碱)加入到当量的测试介质中; 和(3) 确定测定的由测试组合物提供的药物最大流量是否至少为对照组合物提供的最大流量的 1.25-倍。当对含水使用环境中给药时,如果在上述试验中提供的药物最大流量至少约为对照组合物提供的最大流量的 1.25-倍,那么组合物为齐拉西酮的溶解度改善形式。优选该组合物提供的最大流量至少约为对照组合物提供的最大流量的 1.5-倍,更优选至少约为 2-倍,并且甚至更优选至少约为 3-倍。

释放特性

持续释放口服剂型在对使用环境给药后约 2 小时后从该剂型中释放至少部分齐拉西酮。换句话说,该剂型不会即刻释放所有的齐拉西酮。所谓"即刻释放"是指剂型在给药后的最初 2 小时内释放剂型中所有齐拉西酮的 90 wt%以上。在一个实施方案中,持续释放剂型在对使用环境给药后的最初 2 小时过程中从该剂型中释放不超过 90 wt%的齐拉西酮。在其它实施方案中,该剂型在对使用环境给药后的最初 2 小时过程中释放不超过 80 wt%, 不超过 70 wt%乃至不超过约 60 wt%的齐拉西酮。从剂型中释放至少 80 wt%的齐拉西酮的时间可以至少为 4 小时,至少为 6 小时,至少为 8 小时,至少为 10 小时,乃至至少为 12 小时。 所谓"释放"是指存在或由所述剂型释放的齐拉西酮的量,而不是溶于使用环境中的齐拉西酮的量。因此,例如,所述剂型可以释放进入使用环境为晶体(不溶)的齐拉西酮,然后在释放后溶解。

体外试验可以用于测定剂型释放在对使用环境给药后约 2 小时后从该剂型中释放至少部分齐拉西酮。体外试验是本领域众所周知的。设计体外试验以便接近剂型在体内的特性。一种这类试验为如下进行的"残留试验"。将多个剂型各自放入单独的搅拌 USP 2 型溶出烧瓶中,该烧瓶中含有 37℃下模拟肠环境的 900 mL pH 6.5 的 0.05 M 磷酸二氢钠与 2 wt%十二烷基硫酸钠。将剂型放入溶出介质中并使用以 75 rpm

的速率旋转的桨搅拌介质。当剂型为片剂、胶囊或其它固体剂型时，将该剂型放入金属丝支持物中以保持剂型离开烧瓶底部，使得其所有的表面均接触溶出介质。在给定时间间隔，从烧瓶中取出剂型，从剂型表面擦去与表面粘附的物质并将该剂型切成一半且如下放入 100 mL 回收溶液中。在最初 2 小时，在 25 mL 丙酮或适合于溶解剂型上的任何包衣层的其它溶剂中搅拌剂型。接下来加入 75 mL 甲醇并在环境温度下持续搅拌过夜以溶解剂型中保留的药物。取出约 2 mL 回收溶液并离心，且将 250μL 上清液加入到 HPLC 瓶中并用 750μL 甲醇稀释。然后通过 HPLC 分析残留的药物。使用 Zorbax RxC8 Reliance 柱进行 HPLC 分析。流动相由 55%pH 6.5 的% 50 mM 磷酸二氢钾和 45%乙腈组成。在 315 nm 处测定 UV 吸收度。从最初存在于剂型中的总药物中扣除保留在剂型中的药物量而得到在各时间间隔时释放的量。

还可以使用所谓的"直接"试验评价本发明的剂型，其中将该剂型如上所述各自放入单独的搅拌 USP 2 型溶出烧瓶中，该烧瓶中含有 37℃下模拟肠环境的 900 mL pH 6.5 的 0.05 M 磷酸二氢钠与 2 wt%十二烷基硫酸钠。将剂型放入溶出介质中并使用以 75 rpm 的速率旋转的桨搅拌介质。例如，通过使用具有自动接受溶液替换的 Vanke1 VK8000 自动取样移液管（dissoette）在定期间隔取溶出介质。然后如上所述通过 HPLC 测定释放药物在溶出介质中的浓度。(在某些情况中，释放的齐拉西酮可能不会充分增溶至完全溶解。在这类情况中，溶解样品中包含的释放的悬浮齐拉西酮且然后检测)。然后根据介质中药物的浓度和介质的体积计算溶出介质中释放的药物的量，并且表示为占最初存在于剂型中的药物量的百分比。

在某些实施方案中，所述的持续释放剂型可以在给药后提供一定的齐拉西酮血药水平。

在一个方面中，所述的持续释放剂型提供稳态最低齐拉西酮血药浓度。该持续释放剂型在饱食状态（fed state）中每天给药一次或两次后提供至少为 20 ng/ml 的在血液中的稳态最低齐拉西酮血药浓度(C_{min})。所谓"稳态"是指在给予所述剂型后足够的时间期限内(例如 3

天－1周)获得的状态，使得血液中最高和最低齐拉西酮浓度达到坪值(即达到相对恒定的值)。(当然，所谓剂型的给药指的是每天一次或两次给予具有相同组成的剂型以达到稳态，而不是重复给予单一剂型)。优选所述的持续释放剂型提供的齐拉西酮在血液中的稳态最低浓度至少为 30 ng/ml，并且更优选至少为 50 ng/ml。

所述的持续释放剂型还限制了稳态最高齐拉西酮血药浓度(C_{max})。当每天给药一次或两次时，在以饱食状态给药后，该持续释放剂型提供在齐拉西酮在血液中的稳态最高血药浓度低于 330 ng/ml。优选该持续释放剂型提供的齐拉西酮在血液中的稳态最高浓度低于 265 ng/ml，并且更优选低于 200 ng/ml。

在优选的实施方案中，该剂型限制了 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比。在一个实施方案中，当每天给予两次持续释放剂型时，该持续释放剂型提供的齐拉西酮在血液中的最高浓度(C_{max})与齐拉西酮在血液中的最低浓度(C_{min})的稳态比小于约 2.6。通过将 C_{max} 与 C_{min} 之比保持在低水平上，该持续释放剂型可以提供更为均匀的患者反应，并且与含有相同量齐拉西酮的即刻释放剂型相比，可以降低或减轻副作用。在更优选的实施方案中，当每天给药两次时，C_{max} 与 C_{min} 的稳态比小于约 2.4，并且甚至更优选小于约 2.2。在另一个实施方案中，当每天给药一次时，所述的持续释放剂型提供的齐拉西酮在血液中的最高浓度(C_{max})与齐拉西酮在血液中的最低浓度(C_{min})的稳态比小于约 12。在更优选的实施方案中，当每天仅给药一次时，C_{max} 与 C_{min} 的稳态比小于约 10，并且甚至更优选小于约 8。

在另一个方面中，所述的持续释放剂型在饱食状态下给药后提供稳态齐拉西酮血液浓度与时间曲线下面积。就那些每天给药两次的剂型而言，稳态 AUC_{0-r}(其中 r 为给药间隔)优选至少为 240ng-hr/ml，更优选至少为 420 ng-hr/ml，并且甚至更优选至少为 600 ng-hr/ml。就那些每天给药一次的剂型而言，所述的持续释放剂型优选在饱食状态下给药后提供的稳态 AUC_{0-r} 至少为 480 ng-hr/ml，更优选至少为 840ng-hr/ml，并且甚至更优选至少为 1200 ng-hr/ml。

在某些实施方案中，所述的持续释放剂型可以提供比 IR 口服胶囊的改善。

在一个方面中，当在相同给药间隔给药时，与由对照 IR 口服胶囊提供的 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比相比，所述的持续释放剂型降低了 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比。所谓"对照 IR 口服胶囊"是指由 Pfizer，Inc. 生产的商购口服给药用 GEODON™胶囊，它含有相同量的活性成分齐拉西酮。GEODON™胶囊含有盐酸齐拉西酮一水合物、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁。(如果商购 GEODON 胶囊无法得到，那么对照 IR 口服胶囊指的是在对所述溶出测试介质给药后 2 小时内释放 95 wt%以上齐拉西酮的胶囊，所述的溶出测试介质描述在以表 6 中报导的实施例的体外释放试验例举的溶出试验中)。更优选所述持续释放剂型提供的 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比低于对照即刻释放口服胶囊的 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比的 90%，并且甚至更优选低于对照即刻释放口服胶囊的 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比的 80%。降低 C_{max} 与 C_{min} 的稳态比具有如下优点：允许持续释放剂型或含有更大量齐拉西酮(相对于 IR 口服胶囊而言)并且在导致在较高剂量下不会增加齐拉西酮的最高血药浓度；或含有相同量的齐拉西酮(相对于 IR 口服胶囊而言)，但降低了齐拉西酮的最高血药浓度。

另外理想的是，尽管所述剂型降低了 C_{max} 与 C_{min} 之比，但是该剂型基本上不会降低齐拉西酮的相对生物利用度。因此，在另一个方面中，与含有相同量齐拉西酮的对照 IR 口服胶囊相比，本发明的持续释放剂型优选在对饱食状态的人体患者给药时提供至少为 50%的相对生物利用度。在更优选的实施方案中，与即刻释放的胶囊相比，所述的持续释放剂型可以提供至少为 60%的相对生物利用度。在甚至更优选的实施方案中，与即刻释放的胶囊相比，所述的持续释放剂型可以提供至少为 70%的相对生物利用度。

由所述持续释放剂型提供的齐拉西酮的 C_{max}、C_{min}、C_{max}/C_{min} 之比和相对生物利用度可以使用进行这类测定的常规方法在人体内进行测试。可以将体内试验、诸如交叉研究用于测定持续释放剂型与含有相同量齐拉西酮的对照 IR 口服胶囊相比胶的相对生物利用度。在体内交

叉研究中，将测试持续释放剂型对测试受试者组中的半数给药，并且在适当的清除期(例如 1 周)后，对相同的受试者给予由当量齐拉西酮组成的对照 IR 口服胶囊。对组中另一半受试者首先给予 IR 口服胶囊，随后给予测试持续释放剂型。将相对生物利用度测定为对试验组测定的血液(血清或血浆)中齐拉西酮的浓度对时间曲线下面积(AUC)除以对照 IR 口服胶囊提供的在血液中的 AUC。优选对每一受试者测定这一试验/对照比例，且然后在本研究中在所有受试者中求平均值。可以通过对药物的血清或血浆浓度沿纵坐标(y-轴)对沿横坐标(x-轴)的时间作图来进行 AUC 的体内测。用于测定剂型的 AUCs 和相对生物利用度的方法是本领域众所周知的。(AUC 的计算是制药领域中众所周知的程序并且描述在，例如 Welling 的《药代动力学过程与数学》("Pharmacokinetics Processes and Mathematics") ACS Monograph 185 (1986))。

在饱食状态下给予持续释放剂型和即刻释放对照口服剂型后测定齐拉西酮血药浓度和相对生物利用度。所谓"饱食状态"是指在本领域技术人员公知的膳食后。例如，可以在"标准"早餐后给予饱食状态中的给药，所述的"标准"早餐由 2 个奶油煎蛋、2 条薰猪肉、2 盎司细碎的焦黄马铃薯、夹 2 小块黄油的 2 片白色烤面包和 240 mL 全脂奶组成。整个膳食在接受所述剂型前 20 分钟内用完。

沉淀抑制剂

就那些在长时间期限内释放齐拉西酮的实施方案而言，特别是对那些每天给予一次所述持续释放剂型的情况而言，所述的持续释放剂型以有利于从肠腔中吸收的形式和方式释放齐拉西酮。在这些实施方案中，所述的剂型含有溶解度改善形式的齐拉西酮和沉淀抑制剂以便改善溶解的齐拉西酮在使用环境中的浓度。

所谓"沉淀抑制剂"是指本领域中公知的能够减缓用齐拉西酮从过饱和的水溶液中结晶或沉淀时的速率的任意物质。适用于本发明持续释放剂型的沉淀抑制剂应为：惰性的，其含义是它们不以不利方式与齐拉西酮发生化学反应；药物上可接受的；和在生理相关 pHs(例如

1-8)下的水溶液中具有至少一定溶解度。所述的沉淀抑制剂可以为中性的或可电离的，并且应在 1-8 的 pH 范围的至少部分内具有至少为 0.1 mg/mL 的水溶解度。

沉淀抑制剂可以为聚合物或非聚合的。适用于本发明的抑制沉淀的聚合物可以为纤维素类或非纤维素类的。这些聚合物在水溶液中可以为中性或可电离的。在它们中，优选可电离和纤维素类的聚合物，其中更优选可电离的纤维素类聚合物。

优选类的聚合物包括性质上为"两亲的"聚合物，即该聚合物带有疏水和亲水部分。疏水部分可以含有诸如脂族或芳族烃基这类基团。亲水部分可以含有可电离或能够形成氢键的不可电离的基团，诸如羟基、羧酸、酯类、胺类或酰胺类。

适用于本发明的一类聚合物包含中性非纤维素类聚合物。典型的聚合物包括：带有羟基、烷基酰氧基或环酰氨基取代基的乙烯基聚合物和共聚物；带有至少其重复单元的一部分是未水解(乙烯基乙酸酯)形式的的聚乙烯醇类；聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物；聚乙烯吡咯烷酮；聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物，也称作伯洛沙姆类;和聚乙烯聚乙烯醇共聚物。

适用于本发明的另一类聚合物包括可电离的非纤维素类聚合物。典型的聚合物包括：羧酸-官能化的乙烯基聚合物，诸如羧酸官能化的聚甲基丙烯酸酯类和羧酸官能化的聚丙烯酸酯类，诸如由 Malden，Massachusetts 的 Degussa 生产的 EUDRAGITS®；胺-官能化的聚丙烯酸酯类和聚甲基丙烯酸酯类；蛋白质;和羧酸官能化的淀粉，诸如羟乙酸淀粉。

为两亲的非纤维素类聚合物是相对亲水和相对疏水单体组成的共聚物。实例包括丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物和聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。这类共聚物的典型商品级包括：EUDRAGITS，它们是甲基丙烯酸酯类与丙烯酸酯类的共聚物；以及 BASF 提供的 PLURONICS，它们是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。

优选类的聚合物包含带有至少一个酯-和/或醚-连接的取代基的

可电离的和中性纤维素类聚合物，其中该聚合物具有的每个取代基的取代度至少为 0.1。

应注意，在本文所用的聚合物命名法中，在"纤维素"前叙述醚连接的取代基作为与醚基团连接的部分;例如,"乙基苯甲酸纤维素"带有乙氧基苯甲酸取代基。类似地， 在"纤维素"后叙述酯-连接的取代基作为羧酸酯; 例如，"邻苯二甲酸纤维素"带有每个一与聚合物连接的邻苯二甲酸酯部分的一个羧酸和其它未反应的羧酸。

还应注意，诸如"乙酸邻苯二甲酸纤维素"(CAP)这类聚合物名称指的是任意族的纤维素类聚合物，它们带有通过酯键与大部分纤维素聚合物的羟基连接的乙酸酯和邻苯二甲酸酯基团。一般来说，每个取代基的取代度可以在 0.1－2.9，条件是该聚合物的其它标准也得到满足。"取代度"指的是已经被取代的纤维素链上的每个糖重复单元中有三个羟基的平均数目。例如，如果纤维素链上的所有羟基均已经发生邻苯二甲酸酯取代，那么邻苯二甲酸酯的取代度为 3。在各聚合物族类型中还包括带有额外取代基的纤维素类聚合物，这些额外的取代基以基本上不会改变聚合物性能的相对小量被添加。

两亲纤维素类包括其中母体纤维素类聚合物带有取代度至少为 0.1 的至少一种相对疏水的取代度的聚合物。疏水取代基基本上可以是任意的取代基，如果它被取代至足够高的水平或足够高的取代度，那么这些取代基可以赋予所述纤维素类聚合物基本上不溶于水的性质。疏水取代基的实例包括:醚-连接的烷基，诸如甲基、乙基、丙基、丁基等;或酯-连接的烷基，诸如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等;以及醚-和/或酯-连接的芳基，诸如苯基、苯甲酸酯或苯醚。聚合物的亲水区域可以为那些相对未被取代的部分，因为未被取代的羟基自身是相对亲水性的，或为那些被亲水取代基取代的区。亲水取代基包括醚-或酯-连接的不可电离的基团，诸如羟基烷基取代基，如羟乙基、羟丙基;和烷基醚基团，诸如乙氧基乙氧基或甲氧基乙氧基。特别优选的亲水取代基为那些醚-或酯-连接的可电离的基团，诸如羧酸、硫代羧酸、取代的苯氧基、胺类、磷酸酯类或磺酸酯类。

一类纤维素类聚合物包括中性聚合物，这意味着中性聚合物在水溶液中基本上是不可电离的。这类聚合物含有不可电离的取代基，它们可以为醚-连接的或酯-连接的。典型的醚-连接的不可电离的取代基包括：烷基，诸如甲基、乙基、丙基、丁基等；羟基烷基，诸如羟甲基、羟乙基、羟丙基等;和芳基，诸如苯基。典型的酯-连接的不可电离的取代基包括：烷基，诸如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯;和芳基，诸如苯醚。然而，当包括芳基时，聚合物需要包括足量的亲水取代基，以便该聚合物在 1－8 的任意生理相关 pH 下至少具有一定的水溶性。

可以用作所述聚合物的典型不可电离的聚合物包括乙酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙酸羟乙基纤维素和羟乙基乙基纤维素。

优选组的中性纤维素类聚合物为那些两亲的聚合物。典型的聚合物包括羟丙基甲基纤维素和乙酸羟丙基纤维素，其中带有比未被取代的羟基或羟丙基取代基相对高数量的甲基或乙酸酯取代基的纤维素重复单元构成了相对于该聚合物上其它重复单元的疏水区。

优选类型的纤维素类聚合物包括在生理相关 pH 下至少部分可电离的聚合物并且包括至少一种可电离的取代基，它可以为醚-连接的或酯-连接的。典型的醚-连接的可电离的取代基包括：羧酸，诸如乙酸、丙酸、苯甲酸、水杨酸；烷氧基苯甲酸类，诸如乙氧基苯甲酸或丙氧基苯甲酸；烷氧基邻苯二甲酸的各种异构体，诸如乙氧基邻苯二甲酸和乙氧基间苯二甲酸；烷氧基烟酸的各种异构体，诸如乙氧基烟酸；和吡啶甲酸的各种异构体，诸如乙氧基吡啶甲酸等；硫代羧酸，诸如硫代乙酸；取代的苯氧基，诸如羟基苯氧基等；胺类，诸如胺乙氧基、二乙氨基乙氧基、三甲氨基乙氧基等；磷酸酯类，诸如乙氧基磷酸酯；和磺酸酯类，诸如乙氧基磺酸脂。典型的酯连接的可电离的取代基包括：羧酸，诸如琥珀酸酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、对苯二甲酸酯、间苯二甲酸酯、偏苯三酸酯；和吡啶二甲酸的各种异构体等；硫代羧酸，诸如硫代琥珀酸酯；取代的苯氧基，诸如氨基水杨酸；胺类，诸如中性或合成氨基酸，诸如丙氨酸或苯丙氨酸；磷酸酯类，诸如磷酸

乙酰酯；和磺酸酯类，诸如磺酸乙酰酯。还就具有必需的水溶性的芳族取代的聚合物而言，还需要足量的亲水性基团，诸如羟丙基或羧酸官能基于聚合物连接以便使该聚合物在至少任意可电离基团电离的pH下为水溶性的。在某些情况中，芳族基团自身可电离，诸如邻苯二甲酸酯或偏苯三酸酯取代基。

至少在生理相关 pHs 下为部分可电离的典型纤维素类聚合物包括：乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基纤维素、琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟乙基甲基纤维素、羧乙基纤维、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯邻苯二甲酸酯、琥珀酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、丁酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸偏苯三酸甲基纤维素、乙酸偏苯三酸乙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素乙酸酯偏苯三酸酯琥珀酸酯、丙酸偏苯三酸纤维素、丁酸偏苯三酸纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、乙酸吡啶二甲酸纤维素、水杨酸纤维素乙酸酯、羟丙基水杨酸纤维素乙酸酯、乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、羟丙基乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、乙基邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、乙基烟酸纤维素乙酸酯和乙基吡啶甲酸纤维素乙酸酯。

满足两亲定义的带有亲水区和疏水区的典型纤维素类聚合物包括：聚合物，诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素和乙酸偏苯三酸纤维素，其中带有一个或多个乙酸酯取代基的纤维素类重复单元相对于那些不带有乙酸酯取代基或带有一个或多个离子化邻苯二甲酸酯或偏苯三酸酯取代基的纤维素类重复单元而言为疏水性的。

特别理想的亚组纤维素类可电离的聚合物为那些带有羧酸官能

芳族取代基和烷基化物取代基且由此为两亲的聚合物。典型的聚合物包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯琥珀酸酯、丙酸邻苯二甲酸纤维素、丁酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸偏苯三酸甲基纤维素、乙酸偏苯三酸乙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素乙酸酯偏苯三酸酯琥珀酸酯、丙酸偏苯三酸纤维素、丁酸偏苯三酸纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、乙酸吡啶二甲酸纤维素、水杨酸纤维素乙酸酯、羟丙基水杨酸纤维素乙酸酯、羟丙基水杨酸纤维素乙酸酯、乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、羟丙基乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、乙基邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、乙基烟酸纤维素乙酸酯和乙基吡啶甲酸纤维素乙酸酯。

另一亚组特别理想的纤维素类可电离聚合物为那些带有非芳族羧酸酯取代基的聚合物。典型的聚合物包括乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基纤维素和羧甲基乙基纤维素。

如上所述，尽管可以使用广泛的聚合物，但是本发明者已经发现相对疏水性的聚合物已经显示出如高 MDC 和 AUC 值所证实的最佳性能。特别地，在非离子化状态为不溶于水，而在离子化状态为水溶性的纤维素类聚合物性能特别良好。这类聚合物具体的亚类为所谓的"肠溶"聚合物，包括：例如，乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)和羧甲基乙基纤维素(CMEC)。此外，因物理特性的相似性而预计这类聚合物的非肠溶级以及紧密相关的纤维素类聚合物也是性能良好的。

因此，尤其优选的聚合物为乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素

(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维和羧甲基乙基纤维素。最优选的可电离的纤维素类聚合物为乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

尽管已经将适用于本发明组合物的具体聚合物进行了讨论，但是这类聚合物的掺合物也可以是合适的。因此，术语"聚合物"用以包括聚合物的掺合物以及单一种类的聚合物。特别地，已经发现可电离的纤维素类聚合物，诸如 HPMCAS 在特定 pH 范围内其作用最佳。例如，HPMCAS 的水合性是各取代基羟基丙氧基、甲氧基、乙酸酯和琥珀酸酯的取代度和使用环境的 pH 的函数。例如，HPMCAS 由 Shin-Etsu 生产并且在 AQOAT 商品名下作为三个不同等级销售，这三个不同等级的区别在于其取代基的水平和由此它们作为 pH 函数的特性。因此，已经发现在体外试验中，优选 H 级 HPMCAS 用于抑制在 pH 6.5 使用环境中的结晶。H 级 HPMCAS 带有 22-26 wt%甲氧基、6-10 wt%羟丙基、10-14 wt%乙酸酯基团和 4-8 wt%琥珀酸酯基团。在较低 pH 值下，即 5－6，优选 M 级 HPMCAS。M 级 HPMCAS 带有 21-25 wt%甲氧基、5-9 wt%羟丙基、7-11 wt%乙酸酯基团和 10-14wt%琥珀酸酯基团。还发现在 pH 可变的使用环境中，诸如在哺乳动物的 GI 道中，可以优选两种等级或多种等级的混合物。特别地，本发明者已经发现将溶解度改善形式的齐拉西酮，诸如微粉化形式的盐酸盐与包括 HPMCAS 级混合物，诸如 H 级和 M 级 HPMCAS 的 1:1 混合物的结晶抑制剂一起递送至哺乳动物 GI 道可以使齐拉西酮的吸收极佳。

另一类优选的聚合物由中和的酸性聚合物组成。所谓"中和的酸性聚合物"是指大部分"酸性部分"或"酸性取代基"已经被"中和"的任意酸性聚合物；即以其脱质子化形式存在。所谓"酸性聚合物"是指带有大量酸性部分的任意聚合物。一般来说，大量酸性部分可以大于或等于每克聚合物中约 0.1 毫克当量的酸性部分。"酸性部分"包括在接

触或溶于水时可以至少部分将氢正离子给予水且由此增加氢离子浓度的足够酸性的任意官能基。该定义包括当官能基与具有小于约 10 的 pKa 的聚合物共价连接时称呼的任意官能基或"取代基"。包括在上述描述中的典型类官能基包括羧酸、硫代羧酸、磷酸酯类和磺酸酯类。这类官能基可以构成聚合物的一级结构，诸如聚丙烯酸的一级结构，但更一般的情况是与母体聚合物主链共价连接且由此称作"取代基"。中和的酸性聚合物更具体地描述在普通转让的 2002 年 6 月 17 日提交的待审美国专利申请顺序号 US10/175,566 中，其标题为"药物与中和的酸性聚合物的药物组合物"，将该文献的相关公开那内容引入本文作为参考。

此外，上述优选的为两亲纤维素类聚合物的聚合物与本发明的其它聚合物相比趋向于具有更大的抑制沉淀特性。一般来说，那些带有可电离取代基的抑制沉淀的聚合物趋向于性能最佳。使用这类聚合物的组合物的体外试验趋向于具有高于使用本发明其它聚合物的组合物的 MDC 和 AUC 值。

可以将几种方法，诸如体外溶出试验或膜渗透试验用于评价沉淀抑制剂和这些沉淀抑制剂提供的浓度提高程度。可以通过将溶解度改善形式的齐拉西酮与沉淀抑制剂共同加入到 MFD 或 PBS 或模拟肠缓冲溶液中并搅拌以促进溶出来进行体外溶出试验。为了评价沉淀抑制剂在其它 pH 值下的使用环境中的应用，需要使用其它类似的具有调节至其它 pH 值的溶出介质。例如，可以将诸如 HCl 或 H_3PO_4 这类酸加入到 PBS 或 MFD 中以便将该溶液的 pH 调节至 6.0 或 5.0 且然后用于下列溶出试验。当在体外溶出试验中测试时，溶解度改善形式的齐拉西酮与沉淀抑制剂满足下列条件中的至少一个且优选两个条件均满足。第一个条件为溶解度改善形式和沉淀抑制剂在体外溶出试验中提供的齐拉西酮最大溶解药物浓度(MDC)高于对照组合物。对照组合物由单独的溶解度改善的齐拉西酮组成(不含沉淀抑制剂)。即，一旦将溶解度改善形式和沉淀抑制剂导入使用环境，则溶解度改善形式和沉淀抑制剂提供高于对照组合物的溶解齐拉西酮的水浓度。重要的是注意对溶解度

改善形式和沉淀抑制剂的溶出测试不依赖于剂型，使得持续释放装置不会干扰对溶解度改善程度的评价。优选溶解度改善形式和沉淀抑制剂提供的齐拉西酮在水溶液中的 MDC 至少为对照组合物的 1.25-倍，更优选至少为其 2-倍，并且最优选至少为其 3-倍。例如，如果测试组合物提供的 MDC 为 5 μg/ml 并且由对照组合物提供的 MDC 为 1 μg/ml，那么测试组合物提供的 MDC 为对照组合物提供的 MDC 的 5 倍。

第二个条件为溶解度改善形式和沉淀抑制剂在体外溶出试验中提供的溶解的齐拉西酮的浓度与时间曲线下溶出面积(AUC)高于对照组合物。更具体地说，在使用环境中，溶解度改善形式和沉淀抑制剂在导入使用环境后约 0 - 约 270 分钟的任意 90-分钟期间内提供的 AUC 至少为对照组合物同样期间内提供的 AUC 的 1.25-倍。优选由该组合物提供的 AUC 至少为对照组合物提供的 AUC 的 2-倍，更优选至少为其 3-倍。

或者，可以将体外膜渗透试验用于评价沉淀抑制剂。在上述该试验中，将溶解度改善形式和沉淀抑制剂放入、溶于、悬浮于，或递送至水溶液以形成加样溶液。可以通过下列步骤进行评价沉淀抑制剂的典型体外膜渗透试验:(1) 将足量的测试组合物给至(即溶解度改善形式的齐拉西酮和沉淀抑制剂)加样溶液，使得如果所有的药物溶解，那么药物的理论浓度会超过药物平衡浓度至少 3 倍; (2) 在单独的试验中，将当量的对照组合物加入到当量的测试介质中;和(3) 确定由测试组合物提供的测定的最大药物流量是否至少为由对照组合物提供的最大药物流量的 1.25-倍。溶解度改善形式和沉淀抑制剂在对含水使用环境中给药时在上述试验中提供的最大药物流量至少约为由对照组合物提供的最大流量的 1.25-倍。优选由测试组合物提供的最大流量至少约为由对照组合物提供的最大流量的 1.5-倍，更优选至少约为其 2-倍，并且甚至更优选至少约为其 3-倍。

该实施方案的持续释放剂型包括溶解度改善形式的齐拉西酮与抑制沉淀的聚合物的组合。本文所用的"组合"指的是溶解度改善形式的齐拉西酮与抑制沉淀的聚合物可以以物理方式彼此接触或紧密接

触，但不一定以物理方式混合。例如，所述的组合可以为本领域中公知的多层片形式，其中一层或多层包括溶解度改善形式，并且一层或多个不同层包括抑制沉淀的聚合物。构成另一个实例的是包衣片，其中药物的溶解度改善形式或抑制沉淀的聚合物或它们两者可以存在于片芯中并且包衣层可以包含溶解度改善形式或抑制沉淀的聚合物或它们两者。或者，所述的组合可以为简单的干燥物理混合物形式，其中将溶解度改善形式和抑制沉淀的聚合物混合成颗粒形式且其中颗粒各自保持了与它们在堆积形式下表现出的相同的物理特性，而与大小无关。可以使用用于将聚合物与药物彼此混合、诸如物理混合并干法或湿法制粒的任意常规方法。

可以通过将药物或药物混合物与沉淀抑制剂干混合或湿混合成组合物来制备溶解度改善形式和沉淀抑制剂的组合物。混合过程包括物理加工以及湿法制粒和包衣过程。

例如，混合方法包括对流混合、剪切混合或扩散混合。对流混合包括借助于桨叶或搅拌器、旋转式螺杆或粉末床翻转使相对大量的物质从粉末床的一个部分运动至另一个部分。剪切混合在被混合物质中形成滑面时发生。扩散混合包括单一颗粒交换位置。可以使用设备以分批或连续方式进行这些混合过程。转筒混合器(例如双筒)为批量加工的常用设备。可以将连续混合用于改善组合物的均匀性。

还可以将研磨用于制备本发明的组合物。研磨是减小固体颗粒大小的机械方法(粉碎)。因为在某些情况中，研磨可以改变晶体结构并且使某些物质产生化学改变，一般选择不会改变药物物理形式的研磨条件。最常用类型的研磨设备为旋转截切机、锤磨机、滚筒和流体动力磨。设备选择取决于药物剂型中组分的特性(例如软度、磨蚀性或易碎性)。可以对这些方法中的几种选择湿法-或干法-研磨技术，这也取决于组分的特性(例如药物在溶剂中的稳定性)。研磨法可以同时用作混合过程，条件是进料物质不均匀。适用于本发明的常规混合和研磨方法更具体地在 Lachman 等的《工业化制药理论与实践》(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy) (3rd Ed. 1986)中讨论。

还可以通过干-或湿-制粒法合并本发明组合物中的成分。

除上述物理混合物外，本发明的组合物还可以构成完成将药物和沉淀抑制剂递送至使用环境目的的任意装置或装置组。因此，就对哺乳动物口服给药的情况而言，所述剂型可以构成分层片，其中一层或多层包含药物且一层或多个其它层包含聚合物。或者，所述剂型可以为包衣片，其中片芯包含药物且包衣层包含聚合物。此外，药物和聚合物甚至可以存在于不同剂型中，诸如片剂或珠，并且可以同时或分别给药，只要药物和聚合物可以接触使用环境这样的方式给予所述的药物和聚合物。当分别给予药物和聚合物时，一般优选在药物之前递送聚合物。

在一个优选的实施方案中，所述的组合包括用抑制沉淀的聚合物包衣的溶解度改善形式的齐拉西酮颗粒。这些颗粒可以为齐拉西酮晶体或某些其它溶解度改善形式、诸如无定形药物或环糊精复合物的颗粒。该实施方案在需要齐拉西酮在肠中、特别是在结肠中吸收时特别有用。不希望受到理论约束，当聚合物和齐拉西酮释放入肠使用环境中时，聚合物开始溶解并在药物溶出前胶凝。因此，当药物溶入肠使用环境时，溶出的药物即刻遇到在溶出药物周围溶出的聚合物。这具有防止药物成核现象的优点，由此降低了药物的沉淀率。

可以使用任意常规方法用聚合物围绕齐拉西酮晶体包衣。优选的方法为喷雾干燥法。术语喷雾干燥通常且广泛用于指如下过程，其涉及将液体混合物或混悬液分散成小液滴(雾化)，并且从容器内的液滴中迅速除去溶剂，所述容器中存在用于蒸发溶解的强驱动力。

为了通过喷雾干燥给齐拉西酮晶体包衣，首先在溶剂中形成齐拉西酮晶体和溶解的聚合物的混悬液。选择悬浮于溶剂的药物和溶于溶剂的聚合物的相对量以便在所得颗粒中产生所需的药物与聚合物之比。例如，如果需要具有药物与聚合物之比为 0.33(25wt%药物)的颗粒，那么喷雾溶液包括 1 份晶体药物颗粒和 3 份溶于溶剂的聚合物。喷雾溶液的总固体含量优选足够高，使得喷雾溶液可以有效地产生所述颗粒。总固体含量指的是固体药物、溶解的聚合物和其它溶于溶解

的赋形剂的量。例如，为了形成具有 5 wt%溶解的固体含量并可以产生具有 25 wt%药物负荷的颗粒的喷雾溶液，喷雾溶液可以包括 1.25 wt%药物、3.75 wt%聚合物和 95 wt%溶剂。为了获得良好的产率 ，喷雾溶液优选具有至少为 3wt%,更优选至少为 5wt%并且甚至更优至少为 10 wt%的固体含量。然而，溶解的固体含量不应过高，否则喷雾溶液就可能过粘而无法有效雾化成小液滴。

通常希望齐拉西酮的颗粒大小相对小。这可以促使聚合物对齐拉西酮颗粒进行令人满意的包衣。因此，一般优选齐拉西酮颗粒具有小于约 10 μm 且优选小于约 5μm 的体积平均直径。

基于如下特性选择溶剂：(1) 药物不溶或仅微溶于溶剂；(2) 聚合物溶于溶剂;和(3) 溶剂相对易挥发。优选的溶剂包括：醇类，诸如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇；酮类，诸如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮；酯类，诸如乙酸乙酯和乙酸丙酯;和各种其它溶剂，诸如乙腈、二氯甲烷、甲苯、THF、环醚类和 1,1,1-三氯乙烷。优选的溶剂为丙酮。还可以使用溶剂混合物，如可以为与水的混合物，只要聚合物足以溶解以使喷雾干燥过程切实可行。在某些情况中，需要加入少量水以便有助于聚合物在喷雾溶液中的溶解。

在药物颗粒周围形成聚合物包衣层的喷雾干燥是众所周知的并且描述在下列文献中：例如，美国专利 US 4,767,789、美国专利 US 5,013,537 和美国专利申请 US2002/0064108A1，将这些文献引入本文作为参考。

或者，如美国专利 US 4,675,140 中所述，使用转盘式喷雾器用聚合物给药物晶体周围包衣，将该文献引入本文作为参考。

或者，可以在高剪切混合器或流化床中将抑制沉淀的聚合物喷在药物颗粒上。

沉淀抑制剂的量可以广泛改变。一般来说， 沉淀抑制剂的量应足以提供比由如上所述单独的药物组成的对照组合物提高的药物浓度。溶解度改善形式与沉淀抑制剂的重量比可以在 100: 0.01 的范围。如果沉淀抑制剂为聚合物，那么一般获得良好的效果，其中聚合物与

药物的重量比至少为 0.33(至少为 25 wt%聚合物)，更优选至少为 0.66(至少为 40 wt%聚合物)，并且甚至更优选至少为 1 (至少为 50 wt%聚合物)。然而，由于需要限制剂型的大小，所以沉淀抑制剂的量可以小于提供最大程度的浓度提高的量。

持续释放装置

本发明的口服剂型提供了齐拉西酮的持续释放。用于提供齐拉西酮持续释放的装置可以为制药领域中已知允许以持续方式递药的任意剂型或剂型集合。典型的剂型包括易蚀和非易蚀的基质持续释放剂型、渗透持续释放剂型、多颗粒和肠溶衣芯。

基质持续释放剂型

在一个实施方案中，将齐拉西酮混入易蚀和非易蚀的基质持续释放剂型中。所谓易蚀基质是指水-易蚀或水-可溶胀或水溶性的，其含义是在纯水中易蚀或可溶胀或可溶或需要存在酸或碱以使聚合物基质充分离子化而产生浸蚀或溶解。当与含水使用环境接触时，易蚀聚合物基质吸取水并形成截留齐拉西酮的水溶胀的凝胶或"基质"。水溶胀的基质在使用环境中逐步浸蚀、溶胀、崩解、分散或溶解，由此控制齐拉西酮释放至使用环境。这类剂型的实例是本领域众所周知的。例如，参见: Remington: 《制药科学与实践》(The Science and Practice of Pharmacy) , 20thEdition, 2000。这类剂型的实例还披露在普通转让的 2000 年 1 月 31 日提交的未决美国专利申请顺序号 US09/495,059 中，该申请要求 1999 年 2 月 10 日提交的临时专利申请顺序号 US60/119,400 的优先权，将该文献的相关公开内容引入本文作为参考。其它实例披露在美国专利 US 4,839,177 和 US 5,484,608 中，将这些文献引入本文作为参考。

一般可以将混入齐拉西酮的易蚀基质作为一组赋形剂描述，该组混合了齐拉西酮的赋形剂在与含水使用环境接触时吸取水并形成截留药物的水溶胀的凝胶或"基质"。药物释放可以提供不同机制发生: 基质可以从药物微粒或颗粒周围崩解或溶出; 或药物可以溶于浸渗的水溶液并从剂型的片剂、珠或颗粒中扩散。这种水溶胀基质的关键组分

为水可溶胀、易蚀或水溶性的聚合物，一般可以将其描述为渗透聚合物、水凝胶或水可溶胀聚合物。这类聚合物可以为线型、支化或交联的。它们可以为均聚物或共聚物。尽管它们可以为来源于乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、氨基甲酸酯、酯和氧化物单体的合成聚合物，但最优选为天然存在的聚合物，诸如多糖类或蛋白质的衍生物。典型的物质包括：亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物；多糖类，诸如藻酸钙；聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)。典型的天然存在的聚合物包括：天然存在的多糖类，诸如壳多糖、脱乙酰壳多糖、葡聚糖和普鲁兰；琼脂树胶、阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、槐树豆胶、西黄蓍胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖；淀粉，诸如糊精和麦芽糖糊精；亲水胶体，诸如果胶；磷脂类，诸如卵磷脂；藻酸盐，诸如藻酸铵、藻酸钠、藻酸钾或藻酸钙、丙二醇藻酸盐；明胶；胶原蛋白;和纤维素类。所谓"纤维素类"是指通过使糖重复单元上的至少部分羟基与化合物反应形成酯-连接的或醚-连接的取代基而修饰的纤维素聚合物。例如，纤维素类的乙基纤维素带有与糖重复单元连接的醚连接的取代基，而纤维素类的乙酸纤维素带有酯连接的乙酸酯取代基。

用于易蚀基质的优选纤维素类的类型包括水溶性和水易蚀纤维素类，诸如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CPr)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC)。这类纤维素的特别优选类型包括不同等级的低粘度(MW 小于或等于 50,000 道尔顿)和高粘度(MW 大于 50,000 道尔顿)HPMC。商购的低粘度 HPMC 聚合物包括 Dow METHOCEL 系列 E5、E15LV、E50LV 和 K100LY，而高粘度 HPMC 聚合物包括 E4MCR、E10MCR、K4M、K15M 和 K100M；在该组中尤其优选

的是 METHOCEL(Trademark) K 系列。其它商购类型的 HPMC 包括 Shin Etsu METOLOSE 90SH 系列。

尽管易蚀物质的主要作用在于控制齐拉西酮释放至使用环境的速率，但是本发明者已经发现对基质物质的选择可能对剂型所达到的最大药物浓度以及维持高药物浓度具有显著作用。在一个实施方案中，基质物质为本文定义的抑制沉淀的聚合物。

用作易蚀基质物质的其它物质包括，但不限于普鲁兰、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙烯乙酸酯、甘油脂肪酸酯类、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®，Rohm America,Inc.，Piscataway，New Jersey)和其它丙烯酸衍生物，诸如丁基甲基丙烯酸酯、甲基甲基丙烯酸酯、乙基甲基丙烯酸酯、乙基丙烯酸酯、(2-二甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯和(三甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物的均聚物和共聚物。

易蚀基质聚合物还可以含有各种制药领域中已知的添加剂和赋形剂，包括渗透聚合物、osmagens、促进剂型稳定性或加工性能的溶解-促进或-延缓剂和赋形剂。

或者，所述的持续释放装置可以为非易蚀基质剂型。在这类剂型中，溶解度改善形式的齐拉西酮分布在惰性基质中。通过经惰性基质分散释放药物。适合于大小基质的物质的实例包括：不溶性塑料，诸如乙烯与乙烯基乙酸酯的共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯和聚乙烯；亲水性聚合物，诸如乙基纤维素、乙酸纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮(也称作交聚维酮)；和脂肪化合物，诸如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯类。这类剂型进一步描述在 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。

可以通过彼此掺合齐拉西酮和其它赋形剂且然后将该掺合物制成片剂、胶囊形片剂、丸剂或其它通过压制力形成的剂型来制备基质持续释放剂型。可以使用用于制造药物剂型的各种压制机形成这类压制的剂型。实例包括单冲(头)压片机、旋转式压片机和多层旋转式压

片机，它们均为本领域众所周知的。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。压制的剂型可以具有任意形状，包括圆形、卵形、长椭圆形、圆柱形或三角形。压制剂型的上和下表面可以为扁平、圆形、凹面或凸面。

当通过压制形成时，剂型优选具有至少为 5 千克力(kp)/cm^2并且更优选至少为 7kp/cm^2 的"强度"。此处的"强度"为破碎力（fracture force），也称作破碎由所述物质形成的片剂的需要的"硬度"。使用 Schleuniger 片剂硬度试验器 Model 6D 测定破碎力。达到这种强度所需的压制力取决于片剂的大小，但一般约大于 5 kp。脆性是剂型抗表面磨损的众所周知的量度标准，所述的表面磨损确定了使剂型进行标准化搅拌操作步骤后的重量减轻百分比。将 0.8－1.0%的脆性值看作构成可接受性的上限。具有约大于 5kp/cm^2 的强度的剂型一般极为坚硬，具有低于约 0.5%的脆性。

形成基质持续释放剂型的其它方法是制药领域众所周知的。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。

渗透持续释放剂型

或者，可以将齐拉西酮混入渗透持续释放剂型。这类剂型具有至少两种成分：(a) 含有渗透剂和齐拉西酮的芯；和(b)围绕芯的透水性不溶和不易蚀的包衣层，该包衣层控制水从使用环境中进入芯的流量，以便通过将芯中的部分或所有挤压至使用环境而导致药物释放。在该剂型的芯中包含的渗透剂可以为水可溶胀的亲水性聚合物，或它可以为 osmogen，也称作 osmagent。包衣层优选为聚合的透水性的并且具有至少一个预先形成或原位形成的递送孔。这类剂型的实例是本领域众所周知的。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。这类剂型的实例还披露在美国专利 US 6,706,283，将该文献的相关公开内容引入本文作为参考。

除齐拉西酮外，渗透剂型的芯中可选地包括"渗透剂"。所谓"渗透剂"是产生使水从使用环境中进入剂型芯的驱动力的任意试剂。典型的渗透剂可以为水可溶胀的亲水性聚合物和 osmogens(或 osmagens)。因此，所述的芯可以包括水可溶胀的亲水性聚合物，可以为离子型的和非离子型的，通常称作"渗透聚合物"和"水凝胶"。存在于芯中的水可溶胀的亲水性聚合物的量可以在约 5－约 80 wt%，优选 10－50 wt%的范围。典型的物质包括：亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物；多糖类，诸如藻酸钙；聚氧化乙烯(PEO)；聚乙二醇(PEG)；聚丙二醇(PPG)；聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)；聚(丙烯)酸；聚(甲基丙烯)酸；聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和交联 PVP；聚乙烯醇(PVA)；PVA/PVP 共聚物和与诸如甲基丙烯酸甲酯、乙烯基乙酸酯等这类疏水性单体的 PVA/PVP 共聚物；含有大 PEO 嵌段的亲水性聚氨基甲酸酯；交联羧甲基纤维素钠；角叉菜胶；羟乙基纤维素(HEC)；羟丙基纤维素(HPC)；羟丙基甲基纤维素(HPMC)；羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)；藻酸钠；聚卡波非；明胶；黄原胶；和羟乙酸淀粉钠。其它物质包括水凝胶，其含有可以通过加成或通过缩聚形成的聚合物渗透网络，其成分可以包括亲水性和疏水性单体，诸如如上所述的那些单体。用作水可溶胀的亲水性聚合物的优选聚合物包括 PEO、PEG、PVP、羧甲基纤维素钠、HPMC、羟乙酸淀粉钠、聚丙烯酸及其交联形式或其混合物。

所述的芯还可以包括 osmogen(或 osmagent)。存在于芯中的 osmogen 的量可以在约 2－约 70 wt%，优选 10－50 wt%的范围。合适的 osmogens 的典型类型为水溶性有机酸、盐和糖类，它们能够吸取水而由此使渗透压梯度跨过周围包衣层的屏障。典型的有用 osmogens 包括硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、甘露糖醇、木糖醇、山梨醇、肌醇、棉子糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸及其混合物。特别优选的 osmogens 为葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、木糖醇和氯化钠。

所述的芯可以包括提高剂型性能或促进稳定性、压片或加工的各

种添加剂和赋形剂。这类添加剂和赋形剂包括压片助剂、表面活性剂、水溶性聚合物、pH调节剂、填充剂、粘合剂、色素、崩解剂、抗氧化剂、润滑剂和矫味剂。这类成分的典型为：微晶纤维素；酸的金属盐，诸如硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸钠和硬脂酸锌；pH控制剂，诸如缓冲剂、有机酸和有机酸盐和无机碱；脂肪酸类、烃类和脂肪醇类，诸如硬脂酸、棕榈酸、液体石蜡、十八烷醇和棕榈醇；脂肪酸酯类，诸如甘油(单-和二-)硬脂酸酯类、甘油三酯类、甘油(棕榈酸硬脂酸)酯、脱水山梨糖醇酯类，诸如失水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯和硬脂酰醇富马酸钠；聚氧乙烯山梨糖醇酐酯类；表面活性剂，诸如烷基硫酸盐，诸如十二烷基硫酸钠和如十二烷基硫酸镁；聚合物，诸如聚乙二醇类(polyethylene glycols)、聚氧乙烯二醇类(polyoxyethylene glycols)、聚氧乙烯和聚氧丙烯醚类及其共聚物和聚四氟乙烯；以及无机物，诸如滑石粉和磷酸氢钙；环糊精；糖类，诸如乳糖和木糖醇；和羟乙酸淀粉钠。崩解剂的实例为羟乙酸淀粉钠(例如 Explotab™)、微晶纤维素(例如 Avicel™)、微晶硅化纤维素(例如 ProSolv™)、交联羧甲基纤维素钠(例如 Ac-Di-Sol™)。

渗透剂型的一个实施方案由含齐拉西酮的一层或多个药物层和包含水可溶胀聚合物的溶胀层以及围绕药物层和溶胀层的包衣层组成。各层可以含有其它赋形剂，诸如压片助剂、osmagents、表面活性剂、水溶性聚合物和水可溶胀聚合物。

可以将这类渗透递送剂型制成各种几何形状，包括：双层，其中芯包含彼此相邻的药物层和溶胀层；三层，其中芯包含"夹"在两层药物层之间的溶胀层；和同心的，其中的芯包括药物层围绕的中心溶胀组合物。

这类片剂的包衣层包括可透过水、但基本上不透过其中包含的药物和赋形剂的膜。该包衣层含有一个或多个与含药物层连通的出口通道或孔以便递送药物组合物。芯中含药物的层含有药物组合物(包括可选的 osmagents 和亲水性水溶性聚合物)，而溶胀层由可膨胀的水凝胶

带有或不带额外的渗透剂组成。

当放入含水介质中时，片剂通过膜吸取水，使组合物形成可分配的含水组合物，并且导致水凝胶层膨胀和挤压含药物的组合物，促使该组合物排出出口通道。该组合物可以溶胀，有助于促使药物排出通道。可以从这种类型的递送系统中递药，该类递送系统或溶于或分散于从出口通道中放出的组合物中。

递药速率受到诸如包衣层的渗透性和厚度、含药物层的压力、水凝胶层亲水性的程度和剂型的表面积这些因素控制。本领域技术人员可以理解增加包衣层的厚度会降低释放速率，而下列的任意条件会增加释放速率：增加包衣层的渗透性；增加水凝胶层的亲水性；增加含药物层的渗透压;或增加剂型的表面积。

用于形成含药物的组合物的典型物质除齐拉西酮外还包括 HPMC、PEO 和 PVP 和其它药物上可接受的载体。此外，可以加入 osmagents ，诸如糖类或盐，尤其是蔗糖、乳糖、木糖醇、甘露糖醇或氯化钠。用于形成水凝胶层的物质包括 CMC 钠、PEO、聚(丙烯酸)、(聚丙烯酸)钠、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、PVP、交联 PVP 和其它高分子量亲水性物质。特别有用的是具有约 5,000,000－约 7,500,000 道尔顿平均分子量的 PEO 聚合物。

就双层几何形状而言，递送孔或出口通道可以位于含药物组合物的片剂的侧面或片剂的双侧或甚至位于片剂边缘，以便使药物层的溶胀层与剂型外部连通。可以通过下列方式产生出口通道：机械方式；或激光钻孔；或通过在压片过程中使用专用刀具在片剂上生成难以包衣的区域；或其它方式。

如美国专利 US3,845,770 中所述，还可以制备具有半透膜包围的均匀芯的渗透剂型。可以将齐拉西酮混入片芯并可以通过常用的片剂包衣技术，诸如使用盘式包衣锅涂布半透膜包衣层。然后可以在包衣过程中通过使用激光或机械方式钻孔在这种包衣层上形成递药通道。或者，如上所述，可以通过使包衣层的部分上破裂或通过片剂上生成在难以包衣的区域而形成通道。

渗透剂型的特别有用的实施方案包括：(a) 单-层压制的芯，包括：(i) 齐拉西酮、(ii)羟乙基纤维素和(iii) osmagent，其中芯中存在约2.0%－约35%重量的羟乙基纤维素且存在约15%－约70%重量的osmagent；(b) 围绕芯的可透过水并且不可透过药物的层;和(c) 用于将药物递送至围绕片剂的流体环境的层(b)中的至少一个通道。在优选的实施方案中，使剂型成形，以使得(水溶胀片剂)的表面积与体积之比大于 0.6 mm^{-1}；更优选大于 1.0mm^{-1}。优选使芯与流体环境连通的通道沿片剂带区域排列。特别优选的形状为长椭圆形，其中片剂切削轴，即定义片剂形状的长轴与短轴之比为 1.3－3；更优选 1.5－2.5。在一个实施方案中，齐拉西酮与 osmagent 的组合具有的平均延展性约为 100－约 200 Mpa，平均抗张强度约为 0.8－约 2.0 Mpa，并且平均脆性断裂指数低于约 0.2。单层芯可以可选地包括崩解剂、提高生物利用率的添加剂和/或药物上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。这类剂型更具体地披露在共同拥有的未决美国专利申请顺序号 US 10/352,283 中，其标题为"渗透递送系统"，将该文献披露的内容引入本文作为参考。

在操作这类渗透剂型过程中挤压流体中夹带齐拉西酮颗粒是非常理想的。为了充分夹带所述的颗粒，药物剂型优选充分分散在流体中，此后颗粒具有进入片芯的机会。完成该步骤的一种方式通过添加用来将压制芯分解成其颗粒成分的崩解剂来进行。标准崩解剂的实例包括如下物质，诸如羟乙酸淀粉钠(例如 Explotab™ CLV)、微晶纤维素(例如 Avicel™)、微晶硅化纤维素(例如 ProSOIV™)和交联羧甲基纤维素钠(例如 Ac-Di-Sol™)和其它本领域技术人员公知的那些崩解剂。根据特定制剂的不同，某些崩解剂所起的作用优于其它崩解剂。几种崩解剂在它们遇水溶胀时趋向于形成凝胶，由此阻止药物从剂型中的递送。非胶凝、非溶胀的崩解剂在水进入芯时提供药物颗粒在芯内更为迅速的分散。优选的非胶凝、非溶胀崩解剂为树脂，优选离子交换树脂。优选的树脂为 Amberlite™ IRP 88(购自 Rohm 和 Haas，Philadelphia，PA)。在使用时，所述崩解剂的存在量在芯组合物的约

1-25%范围内。

加入水溶性聚合物以便保持药物颗粒在剂型内部悬浮，此后可以通过通道(例如孔口)递送它们。高粘度聚合物用于防止沉降。然而，在相对低的压力下通过所述通道挤出与药物结合的聚合物。在指定的挤出压力下，挤出速率一般随粘度增加而减缓。某些聚合物与药物颗粒的组合与水形成高粘度溶液，但仍然能够借助于相对低的力从片剂中被挤出。相反，具有低重均分子量(<约 300,000)的聚合物因颗粒沉降而不会在片芯内部形成足够粘性的溶液以使之完全递送。在不添加聚合物制备这类剂型时，颗粒的沉降是个问题，除非恒定搅拌片剂以防止颗粒从芯内部沉降，否则会导致较差的药物递送。沉降在颗粒大和/或具有高密度时也是个问题，其使得沉降速率增加。

用于这类渗透剂型的优选水溶性聚合物不与药物发生相互作用。优选非离子型聚合物。形成具有高粘度而仍然可以以低压力挤出的溶液的非离子型聚合物的实例为 Natrosol™ 250H(高分子量羟乙基纤维素,购自 Hercules Incorporated,Aqualon Division,Wilmington,DE;MW 等于约 1 百万道尔顿且聚合度等于约 3,700)。Natrosol™ 250H 在与 osmagent 混合时以低至约 3%芯重量的浓度提供有效的递药。Natrosol™ 250H NF 为高粘度等级的非离子纤维素醚，它溶于热水或冷水。在 25℃下使用 Brookfield LVT (30 rpm)测定的 1%的 Natrosol™ 250H 溶液的粘度约为 1,500 - 约 2,500 cps。

用于这些单层渗透片的优选羟乙基纤维素聚合物具有的重均分子量约为 300,000 - 约 1,500,000。羟乙基纤维素聚合物一般在芯中中的存在量约为 2.0% - 约 35%重量。

渗透剂型的另一个实例为渗透胶囊。该胶囊的壳或胶囊壳的部分可以为半透性的。可以用由齐拉西酮、吸水以提供渗透势的赋形剂和/或水可溶胀的聚合物或任选的增溶赋形剂组成的粉末或液体填充胶囊。还可以制备胶囊，使得它具有与上述双层、三层或同心几何形状类似的双层或多层组成。

用于本发明的另一类渗透剂型包括如 EP 378 404 中所述的包衣

的可溶胀片剂，将该文献引入本文作为参考。包衣的可溶胀片剂包含涂敷了膜的片芯，该片芯包括溶解度改善形式的药物和溶胀物质，优选亲水性聚合物，该片芯含有空穴或孔隙，通过这些空穴或孔隙，亲水性聚合物可以在含水使用环境中挤出并携带药物组合物。或者，所述的膜可以含有聚合物或低分子量水溶性"porosigens"。Porosigens在含水使用环境中溶解，提供孔，亲水性聚合物和药物可以通过这些孔挤出。Porosigens的实例为水溶性聚合物，诸如HPMC、PEG和低分子量化合物，诸如甘油、蔗糖、葡萄糖和氯化钠。此外，可以通过使用激光、机械或其它方式在包衣层上钻孔而在包衣层上形成孔。在这类渗透剂型中，膜物质可以包含任意成膜聚合物，包括为可透水或不可透水的聚合物，条件是沉积在片芯上的膜为多孔的或含有水溶性porosigens或具有用于水进入和药物释放的肉眼可见的孔。这类持续释放剂型的实施方案还可以为单层化的，如EP 378 404 A2中所述。

本发明的渗透持续释放剂型还包括包衣层。用于渗透剂型包衣层的必要约束在于它为可透水的，带有至少一个用于递药的孔并且在药制剂的释放过程中不溶解和不易蚀，使得药物基本上通过递送孔或多个孔完全得到递送，而这与主要通过包衣材料自身渗透递送的方式相反。所谓"递送孔"是指任意通道、开口或孔，无论是通过机械方式、激光钻孔、在包衣过程形成孔或在使用过程中通过破裂在原位形成孔。包衣层的含量应占芯重的约5－30wt%，优选10－20 wt%。

优选的包衣层形式为半透性聚合物膜，它在使用前或使用过程中带有在其上形成的孔。这类聚合物膜的厚度可以在约20－800 μm之间改变，并且优选在100－500μm的范围。递送孔的大小应在0.1－3000 μm或3000 μm以上的范围，优选直径约50－3000 μm 。可以通过机械或激光钻孔形成这类孔或可以通过破裂包衣层在原位形成孔；可以通过主动将相对小而稀薄的部分引入包衣层来控制这类破裂。可以通过浸蚀水溶性物质的填料或通过在芯的凹处上覆盖包衣层的较薄部分在原位形成递送孔。此外，就美国专利US5,612,059和US5,698,220中公开类型的不对称膜包衣层的情况而言，可以在包衣过程中形成递

送孔，将这两篇文献的公开内容引入本文作为参考。

当通过破裂包衣层在原位形成递送孔时，特别优选的实施方案为珠的集合，其可以具有基本上相同或可变的组成。药物主要在包衣层破裂后从这类珠中释放，并且在破裂后，这类释放可以为逐步的或相对突然的。当珠的集合具有可变的组成时，可以对所述的组成进行选择，使得珠在给药后的不同数据时破裂，从而使全部药物的释放在所需期间内持续进行。

包衣层可以为致密的、多孔的或"不对称的"，它具有由厚的多孔区支持的致密区，诸如美国专利 US5,612,059 和 US5,698,220 中公开的那些。当包衣层致密时，该包衣层由可透水的物质组成，当包衣层多孔时，它可以由透水或不透水的物质组成。当包衣层由多孔的不透水的物质组成时，水作为液体或蒸气通过包衣层的孔透过。

使用致密包衣层的渗透剂型的实例包括美国专利 US 3,995,631 和 US3,845,770，将这两篇文献涉及的致密包衣层的公开内容引入本文作为参考。这类致密包衣层可透过外部的流体，诸如水并且可以由这些专利中所述的任意物质以及本领域中公知的其它透水性聚合物组成。

所述的膜还可以如美国专利 US5,654,005 和 US5,458,887 中所公开的为多孔的，乃至可以由耐水的聚合物形成。美国专利 US5,120,548 中描述了用于由水不溶性聚合物和可浸出的水溶性添加剂的混合物形成包衣层的另一种合适的方法，将这些文献的相关公开内容引入本文作为参考。还可以如美国专利 US4,612,008 中所披露的通过添加成孔剂形成多孔膜，将该文献的相关公开内容引入本文作为参考。

此外，甚至可以由极端疏水性的物质，诸如聚乙烯或聚偏二氟乙烯形成可透蒸气的包衣层，它们在致密时基本上是不透水的，只要这类包衣层为多孔的。

用于形成包衣层的物质包括各种等级的丙烯酸、乙烯树脂、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维素类衍生物，它们在生理相关 pHs 下为透水的和不溶于水或对通过化学改变、诸如通过交联产生的水不溶性敏感。

用于形成包衣层的合适的聚合物(或交联形式)的具体实例包括增塑的、未增塑的和强化的乙酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CA乙基氨基甲酸酯、CAP、CA甲基氨基甲酸酯、琥珀酸CA、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、二甲氨基乙酸CA、CA乙基碳酸酯、氯乙酸CA、CA乙基草酸酯、CA甲基磺酸酯、CA丁基磺酸酯、CA对甲苯磺酸酯、琼脂乙酸酯、直链淀粉三乙酸酯、β-葡聚糖乙酸酯、β-葡聚糖三乙酸酯、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟基化乙烯-乙烯基乙酸酯和乙基纤维素、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸类和酯类和聚-(甲基丙烯)酸类和酯类及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、脱乙酰壳多糖、胶原蛋白、明胶、聚烯烃类、聚醚类、聚砜类、聚醚砜类、聚苯乙烯类、聚乙烯基卤、聚乙烯酯类和醚类、天然蜡和合成蜡。

优选的包衣组合物包括纤维素类聚合物，特别是纤维素醚类、纤维素酯类和纤维素酯-醚类，即带有酯和醚取代基混合物的纤维素类衍生物。

另一类包衣材料为聚(丙烯)酸类和酯类、聚(甲基丙烯)酸类和酯类及其共聚物。

更优选的包衣组合物包括乙酸纤维素。甚至更优选包衣层包括纤维素类聚合物和PEG。最优选包衣层包括乙酸纤维素和PEG。

一般按照常规方式进行包衣，通过将包衣材料溶于或悬浮于溶剂中且然后通过浸入、喷雾包衣或优选通过衣锅包衣进行包衣来进行。下的包衣溶液含有 5－15 wt%聚合物。用于上述纤维素类聚合物的典型溶剂包括丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、乙二醇一甲醚、乙二醇一乙基乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水及其混合物。还可以添加任意量的成孔剂和非溶剂(诸如水、乙二醇和乙醇)或增塑剂(诸如邻苯二甲酸二乙酯)，条件是所述的聚合物在喷雾温度下保持可溶。成孔剂

以及它们用于制造包衣层的用途描述在美国专利 US 5,612,059 中，将该文献相关的公开内容引入本文作为参考。

包衣层还可以为疏水性多孔层，其中所述的孔基本上填充了气体并且未被含水介质湿润，但可以透过水蒸气，正如美国专利 US5,798,119 中所述，将该文献相关的公开内容引入本文作为参考。这类疏水性但可透过水蒸气的包衣层一般由疏水性聚合物组成，诸如聚烯烃类、聚丙烯酸衍生物、聚醚类、聚砜类、聚醚砜类、聚苯乙烯类、聚乙烯基卤、聚乙烯酯类和醚类、天然蜡和合成蜡。尤其优选的疏水性多孔包衣材料包括聚苯乙烯、聚砜类、聚醚砜类、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride)和聚四氟乙烯。可以通过已知的倒相法，使用任意的蒸气-猝灭、液体猝灭、热过程、从包衣层中滤沥可溶性物质或用烧结包衣颗粒制备这类适合性包衣层。在热过程中，将聚合物在潜在溶剂中的溶液在冷却步骤中进行液-液相分离。当不防止溶剂蒸发时，所得膜一般为多孔的。这类包衣过程可以通过美国专利 US4,247,498、US4,490,431 和 US4,744,906 中公开的方法来进行，也将这些文献的公开内容引入本文作为参考。

可以使用制药领域公知的操作步骤制备渗透持续释放剂。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。

多颗粒

本发明的剂型还可以通过使用多颗粒提供齐拉西酮的释放。多颗粒一般指的是包含多个微粒或颗粒的剂型，这些微粒或颗粒的大小在约 10 μm－约 2 mm 的范围，更优选直径一般约为 50 μm－1 mm。例如，可以将这类多颗粒包装在胶囊中，诸如明胶胶囊或由水溶性聚合物，诸如 HPMCAS、HPMC 或淀粉形成的囊中；可以将它们作为在液体中的混悬液或淤浆给药；或可以通过压制或本领域中公知的其它方法将它们制成片剂、胶囊形片剂或丸剂。

可以通过任意公知方法制备这类多颗粒，诸如湿-和干-制粒法、挤压/团球块、滚-压、熔化-凝结或通过喷雾包衣种芯。例如，在湿-

和干-制粒法中，可以将包括齐拉西酮和任选的赋形剂的组合物制粒而形成所需大小的多颗粒。可以将其它赋形剂、诸如粘合剂(例如微晶纤维素)与所述组合物掺合以便有助于加工和形成多颗粒。就湿法制粒而言，制粒流体中可以包括粘合剂、诸如微晶纤维素以便有助于形成合适的多颗粒。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。

在任何情况下，所得颗粒自身可以构成多颗粒剂型或可以用各种成膜材料、诸如肠溶聚合物或水可溶胀或水溶性聚合物对它们包衣，或可以将它们与其它赋形剂或载体混合以便有助于对患者给药。

肠溶包衣芯

所述的持续释放装置可以包括用肠溶包衣层包衣的芯，使得该芯在胃中不溶解。该芯可以为持续释放芯，诸如骨架片或渗透泵片剂，或可以为提供延迟突然释放的即刻释放芯。所谓"肠溶包衣层"是指在小于约 4 的 pH 下保持完整且不溶解的耐酸包衣层。肠溶包衣层围绕所述的芯，使得该芯在胃中不溶解。肠溶包衣层可以包括肠溶包衣聚合物。肠溶包衣聚合物一般为具有约 3－5 的 pKa 的多元酸类。肠溶包衣聚合物的实例包括：纤维素衍生物，诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素和邻苯二甲酸乙基羟基纤维；乙烯基聚合物，诸如聚乙烯乙酸酯邻苯二甲酸酯、聚乙烯丁酸酯乙酸酯、乙烯基乙酸酯-马来酸酐共聚物；聚丙烯酸酯类;和聚甲基丙烯酸酯类，诸如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物;和苯乙烯-马来酸一酯共聚物。这些物质可以单独使用或以组合方式使用或与其它非上述的聚合物共同使用。

一类优选的包衣材料为药物上可接受的甲基丙烯酸共聚物，它们是基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型性质的共聚物，例如具有的游离羧基比例为：甲基-酯化的羧基为 1：＞ 3，例如约 1：1 或 1：2，并且具有的平均分子量为 135000。这些聚合物中的某些是已知

的并且作为肠溶聚合物销售，例如它们在 pH 5.5 和 pH 5.5 以上时在含水介质中具有溶解度，诸如商购的 EUDRAGIT 肠溶聚合物，诸如 Eudragit L 30，即一种由甲基丙烯酸二甲氨基乙酯合成的阳离子聚合物，Eudragit S 和 Eudragit NE。

包衣层可以包括常用的增塑剂，包括邻苯二甲酸二丁酯；癸二酸二丁酯；邻苯二甲酸二乙酯；邻苯二甲酸二甲酯；柠檬酸三乙酯；苯甲酸苄酯；脂肪酸的丁酯类和乙二醇酯；矿物油；油酸；硬脂酸；鲸蜡醇；十八烷醇；蓖麻油；玉米油；椰子油;和樟脑油;和其它赋形剂诸如抗粘剂、助流剂等。就增塑剂而言，特别优选柠檬酸三乙酯、椰子油和癸二酸二丁酯。包衣层一般可以包括约 0.1 - 约 25 wt.%的增塑剂和约 0.1 - 约 10 wt%的抗粘剂。

肠溶包衣层还可以包括不溶性物质，诸如烷基纤维素衍生物，诸如乙基纤维素；交联聚合物，诸如苯乙烯-二乙烯基苯共聚物；带有羟基的多糖类，诸如葡聚糖；用双官能交联剂处理的纤维素衍生物，诸如表氯醇、二氯丙醇、1,2-、3,4-二环氧丁烷等。肠溶包衣层还可以包括淀粉和/或糊精。

可以通过将肠溶包衣材料溶于或悬浮于溶剂中将肠溶包衣层涂布在芯上。适用于涂布包衣层的溶剂的实例包括：醇类，诸如甲醇、乙醇、丙醇的异构体和丁醇的异构体；酮类，诸如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮；烃类，诸如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷和辛烷；醚类，诸如甲基叔丁基醚、乙醚和乙二醇一乙醚；氯碳化合物，诸如氯仿、二氯甲烷和二氯乙烷；四氢呋喃；二甲亚砜；N-甲基吡咯烷酮；乙腈；水;及其混合物。

可以通过常规技术，诸如用盘式包衣锅、旋转制粒机和流化床包衣锅进行包衣，诸如顶部-喷雾、正切-喷雾或底部-喷雾(沃斯特包衣法)，最优选后者。

一种优选的包衣溶液由在约 57.5 wt%水中的约 40 wt% Eudragit L30-D55 和 2.5 wt%柠檬酸三乙酯组成。可以使用盘式包衣锅将肠溶包衣溶液涂敷在芯上。

即刻释放

尽管持续释放口服剂型在对使用环境给药后 2 小时后释放至少部分齐拉西酮，但是持续释放剂型也可以带有即刻释放部分。所谓"即刻释放部分"广泛上是指在对胃使用环境给药后 2 小时或低于 2 小时内释放部分从和持续释放装置中分离的齐拉西酮部分。通过摄入或吞咽或其它递送剂型的方式递送对使用环境"给药"，其中体内使用环境为 GI 道。如果使用环境为体外，那么"给药"指的是将剂型放入或递送至体外测试介质中。该剂型可以在导入胃使用环境后 2 小时内或低于 2 小时内释放至少 70 wt%最初存在于该剂型即刻释放部分中的齐拉西酮。优选所述剂型在对胃使用环境给药后的最初 2 小时过程中释放至少 80 wt%、并且最优选至少 90 wt%最初存在于该剂型即刻释放部分中的药物。可以通过制药领域中公知的任意方式实现药物的即刻释放，包括即刻释放包衣层、即刻释放层和即刻释放多微粒或颗粒。

实际上，可以将用于通过制药领域中公知的药物即刻释放的任意手段用于本发明的剂型。在一个实施方案中，即刻释放部分中的齐拉西酮 为围绕持续释放装置的即刻释放包衣层形式的即刻释放部分。可以将即刻释放部分中的药物与水溶性或水可分散的聚合物混合，诸如 HPC、HPMC、HEC、PVP 等。可以使用基于溶剂的包衣法、粉末-包衣法和热-熔包衣法形成包衣层，这些方法均为本领域众所周知的。在基于溶剂的方法中，通过首先形成包括溶剂、药物、包衣聚合物和任选的包衣添加剂的溶液或混悬液制备包衣层。优选将药物悬浮于包衣溶剂中。可以将包衣材料完全溶于包衣溶剂，或仅分散于溶剂中作为乳剂或混悬液或两者之间的任意状态。胶乳分散体、包括含水胶乳分散体为可以用作包衣溶液的乳剂或混悬液的具体实例。用于溶液的溶剂应是惰性的，其含义是它不与药物反应或不会使药物降解并且是药学上可接受的。在一个方面中，所述的溶剂在室温下为液体。优选所述的溶剂为挥发性溶剂。所谓"挥发性溶剂"是指在环境压力下具有低于约 150℃沸点的物质，尽管可以使用具有较高沸点的少量溶剂并且仍然可以获得可接受的结果。

适用于给肠溶包衣持续释放芯涂布包衣层的溶剂的实例包括：醇类，诸如甲醇、乙醇、丙醇的异构体和丁醇的异构体；酮类，诸如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮；烃类，诸如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、辛烷和矿物油；醚类，诸如甲基叔丁基醚、乙醚和乙二醇一乙醚；氯碳化合物，诸如氯仿、二氯甲烷和二氯乙烷；四氢呋喃；二甲亚砜；N-甲基吡咯烷酮；乙腈；水;及其混合物。

包衣制剂还可以包括添加剂以促进所需即刻释放特性或易于涂布或改善包衣层的耐久性或稳定性。添加剂的类型包括增塑剂、成孔剂和助流剂。适用于本发明组合物的包衣添加剂的实例包括：增塑剂，诸如矿物油、凡士林、羊毛脂醇、聚乙二醇、聚丙二醇、柠檬酸三乙酯、山梨醇、三乙醇胺、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、蓖麻油、三醋精和本领域中公知的其它物质；乳化剂，诸如聚山梨醇酯-80；成孔剂，诸如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、羟乙基纤维素羟丙基甲基纤维素;和助流剂，诸如胶体二氧化硅、滑石粉和玉米淀粉。在一个实施方案中，将药物悬浮于商购包衣制剂中，诸Opadry®clear(购自 Colorcon,Inc.，WestPoint，PA)。按照常规方式，一般通过浸入、流化床包衣、喷雾包衣或衣锅包衣进行包衣。

还可以使用本领域众所周知的粉末包衣技术涂布即刻释放包衣层。在这些技术中，将药物与任选的包衣赋形剂和添加剂掺合，以便形成即刻释放包衣组合物。然后可以使用压制力，诸如在压片机中涂布该组合物。

还可以使用热-熔化包衣技术涂布包衣层。在这种方法中，形成包括药物和任选的包衣赋形剂和添加剂的熔化混合物且然后将其喷在肠溶包衣的持续释放芯上。一般来说，在安装了顶部喷雾部件的流化床涂布热-熔化包衣层。

在另一个实施方案中，首先使即刻释放部分形成即刻释放组合物、多微粒或颗粒，将它们与持续释放制装置合并。可以将即刻释放组合物、多微粒或颗粒与胶囊形式的持续释放装置合并。在一个方面中，即刻释放组合物基本上由药物组成。在另一个方面中，即刻释放

组合物包含齐拉西酮和任选的赋形剂，诸如粘合剂、稳定剂、稀释剂、崩解剂和表面活性剂。可以通过合并药物与赋形剂的任意常规方法形成这类即刻释放组合物。典型方法包括湿法和干法制粒。在另一个实施方案中，将即刻释放多颗粒填充入与持续释放多颗粒相同的明胶胶囊中，或者将即刻释放多颗粒与持续释放多颗粒连同其它赋形剂掺合并压制成片剂。

除药物外，即刻释放部分还可以包括其它赋形剂以便有助于配制即刻释放部分。例如，参见 Remington：《制药科学与实践》（Science and Practice of Pharmacy），20th edition (2000)。其它赋形剂的实例包括崩解剂、porosigens、基质材料、填充剂、稀释剂、润滑剂、助流剂等，诸如那些上述的物质。

即刻释放部分和持续释放部分中齐拉西酮的相对量可以为所需的以便获得所需的血药水平。即刻释放部分可以在剂型中含有至少为 10 wt%，至少为 20 wt%乃至至少为 30 wt%的齐拉西酮。在典型实施方案中，即刻释放部分可以含有约 10－50 wt%的齐拉西酮，而持续释放装置可以含有约 90 wt%－约 50 wt%的齐拉西酮。

剂型赋形剂

持续释放剂型可以含有改善性能、操作或加工的其它赋形剂。一般来说，诸如表面活性剂、pH 调节剂、填充剂、基质材料、络合剂、增溶剂、色素、助流剂、矫味剂等这类赋形剂可以用于常规目的且典型用量不会对持续释放剂型的特性产生不良影响。例如，参见《Remington 氏药物科学》（Remington′sPharmaceutical Sciences）(18th ed. 1990)。

一种极为有用类型的赋形剂为表面活性剂，优选存在量为 0－10 wt%。合适的表面活性剂包括：脂肪酸和磺酸烷基酯类；商品表面活性剂，诸如苯扎氯铵(HYAMINE® 1622,购自 Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey)；琥珀酸二辛酯磺酸钠(DOCUSATE SODIUM,购自 Mallinckrodt Spec. Chem. , St. Louis, Missouri)；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类 (TWEEN®, 购自 ICI AmericasInc. , Wilmington ,

Delaware;LIPOSORB® O-20,购自 LipochemInc.,Patterson New Jersey;CAPMUL®;POE-0,购自 Abitec Corp.,Janesville,Wisconsin);和天然表面活性剂,诸如牛磺胆酸钠、1-棕榈酰基- 2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、卵磷脂和其它磷脂类以及单酸甘油酯类和甘油二酯类。 这类物质可以有利地用于增加溶出速率,例如,通过促进湿润,或是增加药物从剂型中的释放速率。

添加 pH 调节剂,诸如酸、碱或缓冲剂可以是有益的,从而延缓齐拉西酮溶出(例如碱,诸如乙酸钠或胺类);或者,提高齐拉西酮的溶出速率(例如,酸,诸如柠檬酸或琥珀酸)。

常用的基质材料、络合剂、增溶剂、填充剂、崩解剂(disintegrating agents)(崩解剂(disintegrants))或粘合剂也可以占到剂型的 90 wt%。

填充剂或稀释剂的实例包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纤维素、磷酸氢钙(无水和二水合物)和淀粉。

崩解剂的实例包括羟乙酸淀粉钠、藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素和交联羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮的交联形式,诸如那些在 CROSPOVIDONE 商品名下销售的物质(购自 BASF Corporation)。

粘合剂的实例包括甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉和树胶,诸如瓜尔胶和西黄蓍胶。

润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸。

防腐剂的实例包括亚硫酸盐(抗氧化剂)、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苄醇和苯甲酸钠。

悬浮剂或增稠剂的实例包括黄原胶、淀粉、瓜尔胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚丙烯酸、硅胶、硅酸铝、硅酸镁和二氧化钛。

消结块剂或填充剂的实例包括氧化硅和乳糖。

增溶剂的实例包括乙醇、丙二醇或聚乙二醇。

其它常用的赋形剂可以用于本发明的持续释放剂型,包括那些本领域众所周知的赋形剂。一般来说,诸如色素、润滑剂、矫味剂等这

类赋形剂可以用于常规目的且典型用量不会对组合物的特性产生不良影响。

给药间隔

可以以任意方便的频率给予持续释放剂型。在一个实施方案中，每天至少给予两次所述的持续释放剂型。在一个实施方案中，每天给予两次所述的剂型。当每天给药两次时，给药之间的期限优选为 8－16 小时。优选将这些剂型与食物一起给予。例如，当每天给予两次所述剂型时，在早晨与膳食一起给予剂型，并且在晚间再次与膳食一起给予相同组成的另一剂型。

在一个实施方案中，持续释放装置提供相对短的释放期限，该期限适合于每天给药两次。用于这类剂型的释放期限可以为 4－8 小时。所谓"释放期限"是指剂型释放剂型中 80 wt%齐拉西酮所需的时间。药物在剂型中的量可以为 20 mgA、30 mgA、40 mgA、60 mgA、80 mgA 或更多。在优选的实施方案中，在这类短期释放剂型中的齐拉西酮优选为齐拉西酮的高溶解度盐形式。优选将该剂型在饱食状态中每天给药两次。

在另一个实施方案中，仅将所述的持续释放剂型每天给药一次。优选将这些剂型与食物一起给予。因此，当每天给予一次剂型时，在早晨与膳食一起给予剂型一次，或在晚间与膳食一起给予一次。

在另一个实施方案中，所述的持续释放装置提供相对长的释放期限，该期限可以适合于每天给药两次。这类剂型的释放期限可以为 8－24 小时。所谓"释放期限"是指剂型释放剂型中 80 wt%齐拉西酮所需的时间。药物在剂型中的量可以为 20 mgA、30 mgA、40 mgA、60 mgA、80 mgA 或更多。在优选的实施方案中，在这类短期释放剂型中的齐拉西酮优选为齐拉西酮的溶解度改善形式，并且包含抑制沉淀的聚合物。优选将该剂型在饱食状态中每天给药一次。

该持续释放剂型可以用于治疗齐拉西酮可能有效的任意病症。

本发明的其它特征和实施方案从下列实施例中显而易见，给出这些实施例是为了解释本发明，而不用来限定其所指的范围。

实施例

齐拉西酮的溶解度改善形式

高溶解度盐形式

进行微量离心溶出试验以评价齐拉西酮的盐酸盐和甲磺酸盐晶体盐形式，从而验证它们为齐拉西酮的溶解度改善形式。为了进行该该试验，将足量的齐拉西酮盐酸盐一水合物或齐拉西酮甲磺酸盐三水合物加入到微量离心试管中，使得齐拉西酮的浓度可以为 200μgA/mL，如果所有的齐拉西酮均已溶解。按一式两份进行该试验。将试管放入37℃的温控室，并将 pH 6.5 下的 1.8 mL MFD 溶液和 290 mOsm/kg 加入到各相应的试管中。使用涡旋混合器将样品快速混合约 60 秒。在37℃下将样品以 13,000 G 离心 1 分钟，此后收集样品。然后对所得上清液取样并用甲醇按 1: 5(按体积计) 稀释。通过高效液相色谱法(HPLC)分析样品在 315 nm 处的 UV 吸收度，其中使用 Zorbax RxC8 Reliance 柱和由 55%(50 mM 磷酸二氢钾，pH 6.5)/45%乙腈组成的流动相。通过比较样品的 UV 吸收度与药物标准品的吸收度计算药物浓度。将各试管的内含物在涡旋混合器中混合并使其在 37℃下静止稳定至取下一份样品为止。在对 MFD 溶液给药后 4、10、20、40、90 和 1200 分钟时采集样品。结果如表 1 中所示。

使用晶体齐拉西酮游离碱作为对照品进行类似试验并加入足量的物质，使得化合物的浓度达到 200μgA/mL，如果所有的齐拉西酮均已溶解。

表 1

盐形式	时间（分钟）	溶解的齐拉西酮（μgA/mL）	AUC（分钟-μgA/mL）
齐拉西酮游离碱	0	0	0
	4	1	3
	10	1	11
	20	1	23
	40	2	51
	90	1	120
	1200	2	2000
齐拉西酮盐酸盐一水合物	0	0	0
	4	14	30
	10	15	110
	20	20	280
	40	22	700
	90	18	1,700
	1200	9	16,400
齐拉西酮甲磺酸盐三水合物	0	0	0
	4	55	110
	10	33	380
	20	20	640
	40	13	970
	90	11	1,600
	1200	6	11,200

在这些试验中获得的齐拉西酮的浓度用于测定齐拉西酮的最大溶解浓度("MDC_{90}")和最初 90 分钟过程中浓度与时间曲线下面积("AUC_{90}")。结果如表 2 中所示。

表 2

盐形式	MDC_{90}（μgA/mL）	AUC_{90}（分钟·μgA/mL）
齐拉西酮游离碱	2	120
齐拉西酮盐酸盐一水合物	22	1,700
齐拉西酮甲磺酸盐三水合物	55	1,600

这些结果显示齐拉西酮盐酸盐一水合物提供的 MDC_{90} 为其游离碱提供的 MDC_{90} 的 11 倍，并且 AUC_{90} 为其游离碱提供的 AUC_{90} 的 14 倍。齐拉西酮甲磺酸盐三水合物提供的 MDC_{90} 为其游离碱提供的 MDC_{90} 的 27 倍，并且 AUC_{90} 为其游离碱通过的 AUC_{90} 的 13 倍。因此，盐酸盐和甲磺酸盐形式为齐拉西酮的溶解度改善形式。

用抑制沉淀的聚合物包衣的齐拉西酮晶体

如下制备包括用抑制沉淀的聚合物 HPMCAS 包衣的 35%活性成分齐拉西酮盐酸盐一水合物的齐拉西酮包衣晶体。首先通过在安装了顶部加样的混合器的容器中将 HPMCAS-H (AQOAT H 级,购自 Shin Etsu, Tokyo Japan)溶于丙酮形成喷雾混悬液。然后将具有约 10 μm 粒径的齐拉西酮盐酸盐一水合物晶体颗粒加入到聚合物溶液中并使用顶部加样的混合器持续混合。该组合物由悬浮于 6.03 wt% HPMCAS-HG 中的 3.97 wt%晶体齐拉西酮盐酸盐一水合物颗粒和 90 wt%丙酮组成。接下来将再-循环泵(Yamada NDP-5FST 型气动膈膜泵)用于将所述混悬液转至高剪切在线混合器 (Bematek 型 LZ-150-6-PB 多-剪切在线混合器)，其中一系列转子/定子剪切头破碎了任何剩余的药物晶体聚集物。以设定的 3500±500 rpm 使该高剪切混合器运转 45-60 分钟/20 kg 溶液。再-循环泵的压力为 35±10 psig。

然后使用高剪切-压力泵将所述混悬液泵至安装了压力喷嘴(喷雾系统压力喷嘴和 Body-SK 74-20)的喷雾干燥器(带有液体-进料过程容器("PSD-1")的 Niro 型 XP 便携式喷雾干燥器)中。给 PSD-1 安装 5-英尺 9-英寸室延伸部分。将该室的延伸部分添加到喷雾干燥器上以便增加干燥器的垂直长度。这种添加的长度可以增加干燥器内的保留时间，使得产物在达到喷雾干燥器倾斜面前干燥。该喷雾干燥器上还安装有带有 1/16-英寸钻孔的 316 不锈钢循环扩散板，所述的孔具有 1%的开放面积。这种小开放面积使干燥气体定向流动以便将喷雾干燥器内的产物再循环减少到最低限度。在操作过程中固定通过喷嘴净化扩散板。在约 300 psig 压力下以约 285 g/分钟将混悬液递送至喷嘴。泵系统包括搏动加湿器以便将喷嘴处的搏动减小到最低限度。以约

1850 g/分钟的流速和 140℃的入口温度使干燥气体(例如氮)通过扩散板循环。蒸发的溶剂和湿法干燥的气体在 40℃的温度下排出喷雾干燥器。在旋风分离器中收集通过这种方法形成的包衣晶体，然后使用在 40℃下操作的 Gruenberg 单程对流支架干燥器后干燥 4 小时。在后干燥后包衣晶体的特性如下:

参数	值
形态	带有晶体颗粒证据的不规则球
结晶度（药物的%）	90%±10%
平均颗粒直径（μm）	42
*Dv_{10}、Dv_{50}、Dv_{90}（μm）	13、38、76
跨距（D_{90}-D_{10}）/D_{50}	1.6
堆积比容（cc/g）	3.3
拍实比容（Tapped specific volume）（cc/g）	2.2
Hausner 比	1.5
在 5% RH 下的玻璃化温度（℃）	120（与 HPMCAS-HG 的 Tg 相同）
结晶温度（℃）	在 0℃－250℃之间未观察到
*10 vol%的颗粒具有小于 D_{10} 的直径；50 vol%的颗粒具有小于 D_{50} 的直径；且 90 vol%的颗粒具有小于 D_{90} 的直径。	

使用膜渗透试验在体外评价齐拉西酮包衣的晶体。Accurel®PP 1E 微孔聚丙烯膜获自 Membrana GmbH (Wuppertal, Germany)。将该膜在异丙醇中洗涤并在环境温度下和声处理浴中的甲醇中冲洗 1 分钟，且然后在环境温度下风干。随后将膜样品放入等离子室而用等离子处理膜的进料侧以赋予其亲水性。在 550 mtorr 压力下用水蒸气使等离子室的气体饱和。然后使用经环形电极诱导地偶联进入所述室的射频(RF)能源在 50 瓦的功率设置下产生 45 秒的等离子。置于等离子处理的膜上的水滴的接触角约为 40°。置于相同膜渗透侧面上的水滴的接触角约大于 110°。

通过使用基于环氧的胶(来自 Henkel Loctite Corp, Rocky Hill 的 LOCTITE® E-30CL HYSOL®, Connecticut)使等离子处理的膜与具有约 1 英寸(2.54 cm)内径的玻璃管胶粘而形成渗透贮器。使膜的进料侧面定向，以便它位于渗透贮器的外侧，而膜的渗透侧面位于贮器的

内侧。渗透贮器上膜的有效膜面积约为 4.9cm^2。将膜贮器放入玻璃进料贮器。给进料贮器安装磁搅拌棒并在试验过程中将搅拌速率设定至 100 rpm。将该设备置于维持在 37℃下的室内，时间为本试验的期限。有关试验设备和方案的进一步详细内容由 2004 年 3 月 30 日提交的未决美国专利申请顺序号 US60/557,897 中提供，其标题为"用于评价药物组合物的方法和装置"(代理人代码 PC25968)，将该文献引入本文作为参考。

为了形成进料溶液，将 1.39 mg 包衣晶体的样品称入进料贮器。向其中加入上述 5 mL MFD 溶液，该溶液由含有 7.3 mM 牛磺胆酸钠和 1.4 mM 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (0.5% NaTC/POPC) 的 PBS 溶液组成。齐拉西酮在进料溶液中的浓度可以达到 100 μgA/mL，如果所有齐拉西酮已经溶解。使用涡旋混合器将该进料溶液混合 1 分钟。在膜接触进料溶液前，将 5 mL 60 wt%在癸烷中的癸醇放入渗透贮器。当将膜放入与进料溶液接触时，本试验为 0 时。在所示的时间收集 50 mL 渗透溶液的等分部分。然后在 250 mL IPA 中稀释样品并使用 HPLC 分析。结果如表 3 中所示。

作为对照组，使用 0.5-mg 得到的晶体齐拉西酮样品重复膜试验，使得药物的浓度达到 100 μg/mL，如果所有齐拉西酮已经溶解。结果也如表 3 中所示。

表 3

制剂	时间（分钟）	浓度（μgA/mL）
齐拉西酮包衣的晶体	0	0.0
	20	3.4
	40	13.2
	60	17.5
	90	25.2
	120	33.3
	180	47.9
	240	48.4
	360	52.4
结晶性齐拉西酮 HCl	0	0.0
	20	5.2
	40	8.1
	60	10.0
	90	11.4
	120	12.9
	180	18.1
	240	20.9
	360	22.6

通过对表 3 中 0－60 分钟内的数据进行最小二乘法拟合以便获得斜率，将斜率乘以渗透体积(5 mL)并除以膜面积(4.9cm^2)而测定药物通过膜的最大流量(按 mgA/cm^2-分钟的单位计)。将这一分析结果概括在表 4 中并表示齐拉西酮包衣的晶体提供的通过膜的最大流量为由单独的晶体齐拉西酮游离碱提供的通过膜的最大流量的 2-倍。

表 4

制剂	齐拉西酮的最大流量（mgA/cm^2-分钟）
齐拉西酮包衣的晶体	0.32
结晶性齐拉西酮 HCl	0.16

持续释放剂型的制备

剂型 DF-1

制备含有齐拉西酮盐酸盐一水合物的提供持续释放的齐拉西酮的剂型。该剂型为双层渗透片形式。该水层渗透片由含药物的组合物、水可溶胀的组合物和两层周围的包衣层组成。如下制备双层片。

含药物的组合物的制备

为了形成含药物的组合物，掺合下列物质：10.0 wt% 齐拉西酮盐酸盐一水合物；具有 200,000 平均分子量的 84.0 wt% 聚氧化乙烯(PEO)(Polyox WSR N80)；5.0 wt%羟丙基纤维素；和 1.0 wt% 硬脂酸镁。首先掺合不包括硬脂酸镁的含药物的组合物的组分并使用 IPA/水(85/15)在 Niro SP1 高剪切混合制粒机中进行湿法-制粒。将颗粒进行湿过筛且然后在 40℃的对流烘箱内干燥 16 小时。然后使用 Fitzpatrick M5A 研磨机研磨干燥的颗粒。最终将硬脂酸镁加入到双壁掺合机（twin-shell blender）中的含药物的组合物中并将组分再掺合 5 分钟。

水可溶胀组合物的制备

为了形成水可溶胀组合物，掺合下列物质：具有 5，000,000 平均分子量的 64.9 wt% 聚氧化乙烯(Polyox WSR 凝固剂)；34.5 wt%氯化钠；0.5 wt% 硬脂酸镁；和 0.1 wt% Blue Lake#2。首先合并 PEO 和氯化钠并在双壁掺合机中掺合 10 分钟，然后使用 Fitzpatrick M5A 研磨机研磨。用 40-目筛将 Blue Lake#2 过筛并加入到部分 PEO 和氯化钠中。使用 Turbula 混合器将组分混合 5 分钟，然后加入到剩余的 PEO 和氯化钠中并在双壁掺合机中掺合 10 分钟。加入硬脂酸镁并将该混合物再掺合 5 分钟。

片芯的制备

使用 Elizabeth-Hata 三层压片机生产双层片芯，其中使用 7/16-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具混合 454.5 mg 含药物的组合物和 150.5 mg 水可溶胀的组合物。将片芯压制成约 12.6 千克力(kp)的硬度。所得双层片芯具有 605 mg 的总重并且含有总计 40 mg 活性成分齐拉西酮。

包衣层的涂布

在 Vector LDCS-30 盘式包衣锅中涂布片芯的包衣层。DF-1 的包衣溶液含有乙酸纤维素(来自 Eastman Fine Chemical 的 CA 398-10, Kingsport, Tennessee)、聚乙二醇(PEG 3350, Union Carbide)、水和丙酮，其重量比为 7/3/5/85 (wt%)。将 Masterflex 泵用于每分钟递送 20g 溶液。将盘式包衣锅的入口加热的干燥气体的流速设定在 40ft^3/分钟，并将出口温度设定在 28℃。将 22 psi 下的空气用于雾化来自喷嘴的包衣溶液，其中喷嘴-床的距离为 2 5/8 英寸。将盘的转速设定在 14 rpm。在 40℃下和盘架干燥器中将如此包衣的片剂干燥 16 小时。最终干燥包衣层的重量总计约为片芯的 10 wt%。在各 DF-1 片的含药物的组合物侧面上的包衣中用激光钻一个 900μm 直径的孔以便每片提供一个递送孔。

剂型 DF-2

使用与剂型 DF-1 中描述的相同的操作步骤制备 DF-2，但就 DF-2 而言，包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 8/2/5/85(wt%)。

剂型 DF-3

使用下列操作步骤制备含有齐拉西酮盐酸盐一水合物的双层渗透剂型。

含药物的组合物的制备

为了形成含药物的组合物，掺合下列物质:10.0 wt% 齐拉西酮盐酸盐一水合物; 84.0 wt% PEO(Polyox WSR N80); 和 1.0 wt% 硬脂酸镁。首先掺合不包括硬脂酸镁的含药物的组合物的组分，在 Turbula 混合器中掺合 20 分钟，过 20 目筛并再掺合 20 分钟。然后加入一半硬脂酸镁并将该混合物再掺合 4 分钟。接下来使用 Vector TF 小型滚压机滚压组分(滚筒压力 1 吨，滚筒速度 2 rpm，钻孔速度 1.0 rpm)，然后使用安装了 1500 rpm 摩擦筛的 Fitzpatrick M5A 研磨机进行研磨。最后加入剩余的硬脂酸镁并将组分再掺合 4 分钟。

水可溶胀的组合物的制备

为了形成水可溶胀组合物，掺合下列物质: 65.0 wt% PEO (Polyox

WSR 凝固剂)；34.3 wt%氯化钠；0.5 wt% 硬脂酸镁；和 0.2 wt% Blue Lake#2。合并除硬脂酸镁和 Blue Lake#2 外的所有组分并掺合 20 分钟，过 20 目筛并再掺合 20 分钟。然后加入硬脂酸镁和 Blue Lake# 标将该混合物掺合 4 分钟。

片芯的制备

使用 F 型压片机生产双层片芯，其中使用 15/32-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具混合 444 mg 含药物的组合物和 222 mg 水可溶胀的组合物。将片芯压制成约 9.1 kp 的硬度。所得双层片芯具有 666 mg 的总重并且含有总计 40 mg 活性成分齐拉西酮。

包衣层的涂布

在 Vector LDCS-20 盘式包衣锅中涂布片芯的包衣层。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 3.5/1.5/3/92 (wt%)。将盘式包衣锅的入口加热的干燥气体的流速设定在 40ft^3/分钟，并将出口温度设定在 25℃。将 20 psi 下的氮气用于雾化来自喷嘴的包衣溶液，其中喷嘴-床的距离为 2 英寸。将盘的转速设定在 20 rpm。在 40℃下和盘架干燥器中将如此包衣的片剂干燥 16 小时。最终干燥包衣层的重量总计约为片芯的 16.4 wt%。在片剂各自含药物的组合物侧面上的包衣中用激光钻一个 900μm 直径的孔以便每片提供一个递送孔。

剂型 DF-4

使用与剂型 DF-1 中描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-4，但有以下不同。含药的组合物由 11.96 wt% 齐拉西酮甲磺酸三水合物、82.04 wt% PEO (Polyox WSR N80)、5 wt%羟丙基纤维素和 1 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由 65.0 wt% PEO(Polyox WSR 凝固剂)、34.45 wt%氯化钠、0.5 wt% 硬脂酸镁和 0.05 wt% Blue Lake#2 组成。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG3350、水和丙酮，其重量比为 8/2/5/85(wt%)并且总计占芯重的 10.4 wt%。每片 DF-4 含有 40 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-5

使用与剂型 DF-1 中描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-5，但有

以下不同。含药的组合物由 7.7 wt% 齐拉西酮甲磺酸三水合物、31 wt% β-环糊精、59.9 wt% PEO(Polyox WSR N80)、0.4 wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS; 来自 Shin Etsu 的 MF 级)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由 65.0 wt% PEO(Polyox WSR Coagulant)、34.4 wt%氯化钠，0.5 wt% 硬脂酸镁和 0.1 wt% Blue Lake#2 组成。使用 13/32-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具制备片芯。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 8/2/5/85(wt%)并且总计占芯重的 11.9 wt%。每片 DF-5 含有 20 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-6

使用齐拉西酮甲磺酸盐和磺基丁基醚环糊精(SBECD)在含药物的组合物中的共-亲液体制备剂型 DF-6。通过冷冻含有比例为 14.7 : 1 (w/w)的 SBECD 和齐拉西酮甲磺酸盐的水溶液并在真空中从固态中除去水制备共-亲液体。使用安装了 0.0315-英寸摩擦板和棒叶轮的 Fitzpatrick M5A 研磨机研磨所得的固体冻干饼状物。

使用与剂型 DF-1 中描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-6，但有以下不同。含药的组合物由 38.4 wt% 上述共-亲液体、60.2 wt% PEO(Polyox WSR N80)、0.4 wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自 Shin Etsu 的 MF 级)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由 65.0 wt% PEO(Polyox WSR Coagulant)、34.4 wt%氯化钠，0.5 wt% 硬脂酸镁和 0.1 wt% Blue Lake#2 组成。使用 7/16-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具制备片芯。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 7/3/5/85(wt%)并且总计占芯重的 19.5 wt%。每片 DF-6 含有 20 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-7

使用与剂型 DF-1 中描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-7，但有以下不同。含药的组合物由 10.0 wt% 齐拉西酮盐酸盐一水合物、15.0 wt% HPMCAS(来自 Shin Etsu 的 HF 级)、74.0 wt% PEO (Polyox WSR N80)和 1.0 wt% 硬脂酸镁组成。通过下列步骤制备含药物的组合物：在 Turbula 混合器中将齐拉西酮、HPMCAS 和 PEO 掺合 20 分钟，使该掺合

物过20-目筛，再掺合20分钟，加入硬脂酸镁并再掺合4分钟。水可溶胀组合物由65.0 wt% PEO (Polyox WSR凝固剂)、34.3 wt%氯化钠、0.5 wt% 硬脂酸镁和0.2 wt% Blue Lake#2组成并如对DF-3所描述的方法制备。使用15/32-英寸SRC刀具制备片芯。包衣溶液含有CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为3.5/1.5/3/92(wt%)并且总计占芯重的18.4 wt%。在片剂各自含药物的组合物侧面上的包衣层中用激光钻一个900μm直径的孔以便每片提供一个递送孔。所得双层片总计含有40 mgA活性成分齐拉西酮。

剂型DF-8

如上所述使用已经用"H"级HPMCAS(HPMCAS-HF, Shin Etsu(其中"F"表示细粉))包衣的齐拉西酮盐酸盐一水合物晶体制备剂型DF-8。包衣的晶体含有35 wt%活性成分(wt% A)齐拉西酮。使用与剂型DF-1中描述的相同的操作步骤制备剂型DF-8，但有以下不同。含药的组合物由25 wt%包衣晶体、74 wt% PEO(Polyox WSRN80)和1 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由65.0 wt% PEO(Polyox WSR凝固剂)、34.3 wt%氯化钠、0.5 wt% 硬脂酸镁和0.2 wt% Blue Lake#2组成。使用7/16-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具制备片芯。包衣溶液含有CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为6.8/1.2/4/88(wt%)并且总计占芯重的8.1 wt%。每片DF-8含有40 mgA活性成分齐拉西酮。

剂型DF-9

使用与剂型DF-8中描述的相同的操作步骤制备剂型DF-9，但包衣总计占芯重的10 wt%。每片DF-9含有40 mgA齐拉西酮。

剂型DF-10

剂型DF-10由含有齐拉西酮盐酸盐一水合物的包衣晶体的双层渗透片组成，所述的晶体在包衣前进行了气流粉碎以便减小粒径。使用下列操作步骤制备剂型DF-10。

通过喷雾干燥制备包衣晶体

如前所述通过喷雾干燥形成气流粉碎的齐拉西酮包衣晶体，但首先将盐酸齐拉西酮气流分散以减小粒径。通过将齐拉西酮干粉缓慢倾

入 Glen Mills Laboratory 气流粉碎器制备气流粉碎的齐拉西酮，其中将两个氮气管线设定在约 100 psi。在接收瓶内收集粉碎的物质，其平均颗粒大小约为 2μm。用 HPMCAS-HG 给气流粉碎的齐拉西酮晶体包衣且第二次干燥后包衣晶体的特性如下：

参数	值
形态	球形和皱缩的颗粒
平均颗粒直径（μm）	44
*Dv_{10}、Dv_{50}、Dv_{90}（μm）	13、40、81
跨距（D_{90}-D_{10}）/D_{50}	1.7
堆积比容（cc/g）	4.14
拍实比容（cc/g）	2.65
Hausner 比	1.56
*10 vol%的颗粒具有小于 D_{10} 的直径；50 vol%的颗粒具有小于 D_{50} 的直径；且 90 vol%的颗粒具有小于 D_{90} 的直径。	

片芯的制备

使用对 DF-7 描述的操作步骤制备含药物的组合物并且由 25.0 wt%齐拉西酮包衣晶体、74.0 wt% PEO(Polyox WSRN80)和 1.0 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由 65.0 wt% PEO(Polyox WSR 凝固剂)、34.3 wt%氯化钠、0.5 wt% 硬脂酸镁和 0.2 wt% Blue Lake#2 组成并且如对 DF-3 所述制备。使用 7/16-英寸 SRC 刀具制备片芯。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 4.25/0.75/2.5/92.5(wt%)并且总计占芯重的 7.8 wt%。在片剂各自含药物的组合物侧面上的包衣中用激光钻一个 900μm 直径的孔。所得双层片总计含有 40 mgA 活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-11

使用与剂型 DF-10 中描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-11，但包衣总计占芯重的 10.2wt%。每片 DF-11 含有 40 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-12

剂型 DF-12 由使用盐酸齐拉西酮包衣晶体制备的骨架持续释放片组成。使用前述方法制备包衣晶体并且含有用 HPMCAS-HF 包衣的 35

wt%的活性成分齐拉西酮。该骨架片由 42 wt%包衣晶体、42 wt%山梨醇、15 wt% HPMC(K100LV)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。通过下列步骤制备所述的片剂：首先在双壁掺合机中将所述包衣晶体、山梨醇和 HPMC 掺合 20 分钟，使用 Fitzpatric M5A 研磨机研磨且然后在双壁掺合机中再掺合 20 分钟。然后加入硬脂酸镁并将该混合物再掺合 5 分钟。应用 F 型压片机，使用 555.5 mg 混合物并且使用 11-mm SRC 光面刀具制备片剂。将这些片剂芯压制成约 11 kp 的硬度。所得持续释放骨架片总计含有 80 mg 活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-13

剂型 DF-13 由使用已经湿法制粒的盐酸齐拉西酮和 HPMCAS(HF 级，Shin Etsu)混合物制备的骨架持续释放片组成。为了形成湿颗粒，将盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 在 Turbula 混合器中混合 4 分钟。所得物理混合物含有 34 wt%齐拉西酮。然后制备粘合剂溶液，它由 10 wt%溶于 85/15 (w/w)异丙醇/水混合物的 HPMCAS(HF 级，Shin Etsu)组成。然后用乳钵和研杵混合 10-gm 物理混合物样品和 4-gm 粘合剂溶液样品并用手工进行湿法制粒。然后在 40℃的烘箱内将所得颗粒干燥过夜。所得湿颗粒含有 36 wt% A 齐拉西酮。

骨架片由 40 wt%湿法制粒的盐酸齐拉西酮和 HPMCAS 混合物、44 wt%山梨醇、15 wt% HPMC(K100LV)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。通过下列步骤制备所述的片剂：首先在双壁掺合机中将制粒的混合物、山梨醇和 HPMC 掺合 20 分钟，使用 Fitzpatric M5A 研磨机研磨且然后在双壁掺合机中再掺合 20 分钟。然后加入硬脂酸镁并将该混合物再掺合 5 分钟。应用 F 型压片机，使用 555.5 mg 混合物并且使用 11-mm SRC 光面刀具制备片剂。将这些片剂芯压制成约 8 kp 的硬度。所得持续释放骨架片总计含有 80 mg 活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-14

剂型 DF-14 由使用盐酸齐拉西酮包衣晶体制备的骨架持续释放片组成。使用上述方法制备包衣晶体并且含有用 HPMCAS(HF 级)包衣的 35 wt%的活性成分齐拉西酮。该骨架片由 30 wt%包衣晶体、29 wt%喷

雾干燥的乳糖、40 wt% PEO(Polyox WSRN-10)(100,000 道尔顿)和 1 wt%硬脂酸镁组成。通过下列步骤制备所述的片剂：首先在双壁掺合机中将所述包衣晶体、乳糖和 PEO 掺合 20 分钟，使用 Fitzpatric M5A 研磨机研磨且然后在双筒掺合机中再掺合 20 分钟。然后加入硬脂酸镁并将该混合物再掺合 5 分钟。应用 F 型压片机，使用 381 mg 混合物并且使用具有 0.30 英寸 × 0.60 英寸尺寸的胶囊形刀具制备片剂。将这些片剂芯压制成约 13 kp 的硬度。所得持续释放骨架片总计含有 40 mg 活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-15

剂型 DF-15 由用肠溶包衣层包衣的剂型 DF-14 组成。包衣溶液由在 55.8 wt%水中的 41.7 wt% Eudragit L30-D55 和 2.5 wt%柠檬酸三乙酯组成。在 LDCS-20 盘式包衣锅中涂布包衣层。包衣层重量为未包衣的芯重的 10 wt%。所得持续释放骨架片总计含有 40 mg 活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-16

剂型 DF-16 由使用对 DF-3 所描述的操作步骤制备的双层渗透片组成，但有以下不同。药物层含有使用对齐拉西酮盐酸盐包衣晶体描述的操作步骤用 HPMCAS(H 级)包衣的齐拉西酮甲苯磺酸盐晶体。包衣晶体含有 35 wt%的活性成分齐拉西酮。药物层组成由 25 wt%甲苯磺酸齐拉西酮包衣晶体、74 wt% PEO(Polyox WSR N80)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。水可溶胀组合物由 65.0 wt% PEO(Polyox WSR 凝固剂)、34.3 wt%氯化钠、0.5 wt% 硬脂酸镁和 0.2 wt% Blue Lake#2 组成。使用 7/16-英寸标准圆凹形(SRC)光面刀具制备片芯。包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 4.25/0.75/2.5/92.5(wt%)并且总计占芯重的 10.4 wt%。每片 DF-16 含有 40 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-17

剂型 DF-17 由可提供持续释放齐拉西酮的单层渗透片组成。该剂型含有如前所述用 HPMCAS(H 级)包衣的齐拉西酮盐酸盐一水合物晶体。片芯由 26.5 wt%齐拉西酮包衣晶体、60.0 wt%山梨醇、8.0 wt% 羟

乙基纤维素(Natrosol 250HX)、1.5 wt%十二烷基硫酸钠(SLS)、3.0 wt%羟丙基纤维素(Klucel EXF)和 1.0 wt% 硬脂酸镁组成。为了形成片芯，在双壁掺合机中将除硬脂酸镁外的所有组分掺合 15 分钟。然后使该掺合物通过安装了 200 rpm 的 0.031-英寸 Conidur 摩擦筛的 Fitzmill M5A。然后使该掺合物回到双壁掺合机中并再掺合 15 分钟。然后将一半硬脂酸镁加入到掺合物中并将该混合物再掺合 3 分钟。然后使用带有"S"形滚筒的 Vector Feund TF Mini 滚压机过夜干燥的掺合物，使用的滚筒压力为 390－400 psi，滚筒速度为 3-4 rpm，并且螺旋速度为 4-6 rpm。然后使用 Fitzmill M5A 研磨滚压的条状物。然后使研磨的物质返回到双壁掺合机中并掺合 10 分钟 ，此时加入剩余的硬脂酸镁并将该混合物再掺合 3 分钟。然后使用应用 0.2838-英寸 × 0.5678-英寸改良的椭圆形刀具的 Killian T100 压片机形成片芯。使用对 DF-1 描述的操作步骤将包衣层涂布在片芯上，但包衣溶液含有 CA 398-10、PEG 3350、水和丙酮，其重量比为 4.5/1.5/5/89(wt%)并且总计占芯中的 7.5 wt%。每片 DF-17 含有 40 mgA 齐拉西酮。

剂型 DF-18

剂型 DF-18 由使用上述操作步骤制备的持续释放多颗粒组成。多颗粒由 40 wt% 齐拉西酮盐酸盐一水合物、50 wt% COMPRITOL 888 ATO (来自 Paramus,New Jersey 的 Gattefosse Corporation 的 13－21 wt%单山俞酸甘油酯、40－60 wt%二山俞酸甘油酯和 21－35 wt%三山俞酸甘油酯的混合物)和 10 wt%伯洛沙姆 407(作为 LUTROL F127 由 Mt. Olive, New Jersey 的 BASF Corporation 销售)组成并且使用下列熔化-凝结操作制备。首先，将 COMPRITOL 888 ATO 和 LUTROL F127 在 90℃下的加热注射筒中熔化。然后加入齐拉西酮并将药物在熔化成分中的混悬液以 700 rpm 搅拌 5 分钟。

然后使用注射泵，以 75 g/分钟的速率将进料混悬液泵至转盘雾化器的中心。定制的转盘雾化器由直径为 10.1 cm (4 英寸)的筒形不锈钢圆盘组成。在盘面下使用薄膜加热器将转盘雾化器的表面维持在 100℃并使圆盘以 10,000 rpm 旋转。使通过转盘雾化器形成的多颗粒

在环境空气中凝结并收集总计 25g 多颗粒。光滑的球形多颗粒的平均直径约为 110 μm，正如通过扫描电子显微镜术(SEM)所测定的。

剂型 DF-19

如下制备剂型 DF-19。首先，制备肠溶持续释放芯，它包括含有聚合物包衣的盐酸齐拉西酮晶体的骨架持续释放芯。使用上述方法制备包衣晶体并且含有用 HPMCAS(H 级)包衣的 35 wt%活性成分齐拉西酮。骨架片由 30 wt%包衣晶体、29 wt%喷雾干燥的乳糖、40 wt% PEO(Polyox WSRN-10)(100,000 道尔顿)和 1 wt% 硬脂酸镁组成。通过下列步骤制备所述的片剂：首先在双壁掺合机中将所述包衣晶体、乳糖和 PEO 掺合 20 分钟，使用 Fitzpatric M5A 研磨机研磨且然后在双壁掺合机中再掺合 20 分钟。然后加入硬脂酸镁并将该混合物再掺合 5 分钟。应用 F 型压片机，使用 381 mg 混合物并且使用具有 0.30 英寸 × 0.60 英寸尺寸的胶囊形刀具制备片剂。将这些片剂芯压制成约 12-14 kp 的硬度。所得持续释放骨架片总计含有 40 mg 活性成分齐拉西酮并且具有约 380 mg 的总质量。

然后使用肠溶包衣层给 DF-19 包衣。包衣溶液由在 55.8 wt%水中的 41.7 wt% Eudragit L30-D55 和 2.5 wt%柠檬酸三乙酯组成。在 LDCS-20 盘式包衣锅中涂布包衣层。包衣层重量为未包衣芯重的 10 wt%。所得肠溶包衣持续释放骨架片具有约 419 mg 的总质量。

接下来将即刻释放包衣层涂布在肠溶持续释放芯上。在丙酮中形成含有气流粉碎的齐拉西酮和羟丙基甲基纤维素的包衣混悬液。药物和聚合物总计占混悬液的 2－15 wt%。将该混悬液搅拌 1 小时并在使用前过 250 μm 筛，以便除去可能阻塞喷嘴的任何聚合物颗粒。在盘式包衣锅中给肠溶包衣的持续释放芯包衣。在喷雾结束时，在 40℃下的盘架干燥器中将包衣的剂型干燥 1 小时。

剂型 DF-20

使用与对 DF-6 描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-20，但有以下不同。含药物的组合物由 38.4 wt%上述共－亲液体、56.1 wt% PEO(Polyox WSR N80)、4.5 wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自

Shin Etsu的HF级)和1 wt% 硬脂酸镁组成。

剂型 DF-21

使用对与DF-6描述的相同的操作步骤制备剂型DF-21，但有以下不同。含药物的组合物由 38.4 wt%上述共-亲液体、56.1 wt% PEO(Polyox WSR N80)、2.25 wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自Shin Etsu的HF级)、2.25wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自Shin Etsu的MF级)和1 wt% 硬脂酸镁组成。

剂型 DF-22

使用对与DF-6概括的相同的操作步骤制备剂型DF-22，但有以下不同。含药物的组合物由 38.4 wt%上述共-亲液体、58.4 wt% PEO(Polyox WSR N80)、1.1 wt%乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自Shin Etsu的HF级)、1.1wt% 乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(来自Shin Etsu的MF级)和1 wt%硬脂酸镁组成。

剂型 DF-23

使用对与 DF-14 描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-23，但使用下列特征。使用上述方法制备包衣晶体并且含有用 HPMCAS (H 级)和 HPMCAS (M级)的1: 1混合物包衣的35 wt%的活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-24

剂型DF-24由用对DF-15涂布的肠溶包衣层包衣的剂型DF-23组成。使用前述方法制备包衣晶体并且含有用HPMCAS (H 级)和HPMCAS (M级)的1: 1混合物包衣的35 wt%的活性成分齐拉西酮。

剂型 DF-25

使用对与 DF-14 描述的相同的操作步骤制备剂型 DF-25，但有以下不同。骨架片由26.9 wt%上述共-亲液体、1.65 wt% HPMCAS (H级，Shin Etsu)、1.65 wt% HPMCAS (M 级，ShinEtsu)、29 wt%喷雾干燥的乳糖、40 wt% PEO (Polyox WSRN-10)(100,000道尔顿)和1 wt% 硬脂酸镁组成。所得持续释放骨架片含有总计20 mg活性成分齐拉西酮。

对照剂型 C1

对照剂型C1由含有40 mgA 齐拉西酮的商品GEODON™胶囊组成。

该胶囊含有齐拉西酮盐酸盐一水合物、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

对照剂型 C2

对照剂型 C2 由在即刻释放胶囊中的 22.65 wt%齐拉西酮甲磺酸盐三水合物、66.10 wt% 乳糖、10 wt% 预胶化淀粉和 1.25 wt% 硬脂酸镁组成。每粒胶囊含有 20 mgA 齐拉西酮。

对照剂型 C3

对照剂型 C3 由含有 20 mgA 齐拉西酮的商品 GEODON™胶囊组成。每粒胶囊含有 20 mgA 齐拉西酮。所述胶囊含有齐拉西酮盐酸盐一水合物、乳糖、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

对照剂型 C4

对照剂型 C4 由含有 20 mgA 齐拉西酮盐酸盐一水合物的即刻释放片剂组成。为了形成片剂，开始使用 V-型掺合机将 22.61 wt%齐拉西酮盐酸盐一水合物、51.14 wt%无水乳糖、20.0 wt%微晶纤维素和 5.0 wt%羟丙基纤维素掺合 30 分钟。接下来加入 0.75 wt%镁并掺合 3 分钟。使用带有"DPS"滚筒的 Freund TF-小型滚压机将该掺合物滚压成条状物，转速为 5 rpm，压紧力为 30kg/cm^2 并且钻孔速度为 18 rpm。使用安装了以 500 rpm 操作的 2A-1601-173 叶轮和 2A-040G03122329 筛的 Comil (197S)对所得条状物制粒。该颗粒具有的未拍实和拍实比容分别为 1.66 和 1.12cm^3/g。

将制粒的物质加入到双壁掺合机中并将该混合物掺合 10 分钟。加入最终量的硬脂酸镁(0.5 wt%)并再将颗粒掺合 3 分钟。将带有 7/32"标准圆凹形(SRC)刀具的 Killian T-100 旋转压片机用于制备具有 6-8 千克力(kP)靶硬度的 100 mg 片剂。在 Vector/Freund HCT-30 盘式包衣锅中将白色 Opadry II 型薄膜包衣层(4 wt%片重)和透明的 Opadry 外包衣(0.5 wt%片重)涂布在片剂上。

体外释放试验

如下使用直接药物分析进行 DF-1 至 DF-18 的体外释放试验。首先将剂型放入含有 900 mL 模拟肠缓冲溶液的溶出介质的搅拌的 USP 2 型 dissoette 烧瓶中。就 DF-1 至 DF-9 而言，模拟肠缓冲溶液由调节

至 pH 7.5 的 50 mM NaH_2PO_4和 2 wt%十二烷基硫酸钠组成。就 DF-10 至 DF-13 和 DF-16 至 DF-18 而言，模拟肠缓冲溶液由调节至 pH 6.5 的 50 mM NaH_2PO_4和 2 wt%十二烷基硫酸钠组成。就 DF-14 和 DF-15 而言，模拟肠缓冲溶液由调节至 pH 6.5 的 6 mM NaH_2PO_4、150 mM NaCl 和 2 wt%十二烷基硫酸钠组成。在烧瓶中，将剂型置于金属线支持物上以便保持剂型离开烧瓶底部，使得所有表面均接触运动的缓冲溶液并使用桨式搅拌器以 50 或 75 rpm 的速率搅拌溶液。使用具有自动接受溶液更换的 VanKel VK8000 自动取样 dissoette 在定期间隔取溶出介质样品。然后使用 Zorbax RxC8 Reliance 柱和由 55% (50 mM 磷酸二氢钾，pH 6.5)/45%乙腈组成流动相，通过在 315 nm 处的 UV 吸收度的 HPLC 测定溶解的药物在溶出介质中的浓度。通过将样品的 UV 吸收度与药物标准品的吸收度相比计算药物浓度。然后根据药物在介质中的浓度和介质的体积计算溶解的药物在溶出介质中的质量并且表示为在最初存在于剂型中的药物质量的百分比。结果如表 6 中所示。

表 6

时间	释放的齐拉西酮（wt%）								
（小时）	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	--	--	0	0	5	--	0	--	--
2	16	4	18	--	20	6	12	--	--
3	--	--	--	--	--	--	--	9	7
4	43	19	44	--	52	26	40	--	--
5	--	--	--	16	--	--	--	--	--
6	--	--	72	--	--	--	68	27	20
8	75	47	--	45	72	65	--	--	--
9	--	--	99	--	--	--	98	--	--
10	86	65	--	61	--	--	--	--	--
12	89	77	99	75	88	90	99	71	59
14	91	87	100	--	--	--	99	--	--
15	--	--	--	--	--	--	--	--	--
16	92	92	99	88	94	98	99	92	81
18	--	--	99	--	--	--	98	--	--
20	--	--	98	--	--	--	98	--	--
24	91	94	--	91	98	96	--	96	91

表 6(续)

时间（小时）	释放的齐拉西酮（wt%）								
	DF-10	DF-11	DF-12	DF-13	DF-14	DF-15	DF-16	DF-17	C1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	7	9	17	4	0	1	95
2	4	1	--	--	38	22	1	--	98
3	--	--	27	29	60	43	--	13	
4	21	13	--	--	79	65	14	--	
5	--	--	47	54	95	83	--	--	
6	37	27	--	--	100	96	29	42	
8	--	--	--	--	100	100	--	57	
9	66	49	--	--	--	--	53	--	
10	--	--	88	90	100	100	--	--	
12	92	72	--	--	--	--	76	73	
14	97	85	--	--	--	--	89	--	
15	--	--	100	101	--	--	--	--	
16	97	96	--	--	--	--	96	82	
18	99	101	--	--	--	--	96	--	
20	99	100	100	100	--	--	96	86	
24	--	--	--	--	--	--	--	88	

即刻释放(IR)商品 GEODON™胶囊的结果表明在导入体外测试介质后的最初 2 小时过程中已经释放了 95 wt%以上的齐拉西酮。

使用上述直接药物分析法进行多颗粒剂型 DF-18 的体外试验，但有以下不同。将多颗粒剂型放入小烧杯并用溶出介质样品预先湿润。然后在 0 时将预先湿润的多颗粒加入到溶出介质中。使用桨式搅拌器以 50 rpm 的速率搅拌溶出介质。向溶出介质中加入足量的多颗粒，使得一旦所有的齐拉西酮得到释放，则齐拉西酮的浓度为 90μgA/mL。如上所述使用 HPLC 测定药物浓度。结果在表 7 中。

表 7

时间（小时）	DF-18 释放的齐拉西酮（wt%）
0	0
0.5	17
1	29
2	--
3	60
4	--
5	78
6	--
8	--
10	--
15	--

根据表 6 和 7 中的数据估计释放 80 wt%和 90 wt% 最初存在于剂型中的齐拉西酮的时间并提供在表 8 中。

表 8

剂型	释放 80 wt%齐拉西酮的近似时间（小时）	释放 90 wt%齐拉西酮的近似时间（小时）
DF-1	9	13
DF-2	13	15
DF-3	7	8
DF-4	14	20
DF-5	10	14
DF-6	10	12
DF-7	7	8
DF-8	14	16
DF-9	16	24
DF-10	11	12
DF-11	13	15
DF-12	8	11
DF-13	8	10
DF-14	4	5
DF-15	5	6
DF-16	13	14
DF-17	15	>24
DF-18	5	>5
C1	<1	<1

实施例 1

在健康受试者中，用人体 1 期开放式随机化交叉单剂量研究中的体内试验测试持续释放剂型 DF-1 和 DF-2 和对照剂型 C1。对健康人体志愿者在饱食状态下给予所述剂型，每种剂型含有 40 mgA 齐拉西酮。

在给药后的多个时间点处采集血浆样品并测定齐拉西酮浓度。表 9 表示对这些试验获得的 C_{max}(ng/mL)、AUC_{0-inf}(ng-hr/mL)和 T_{max} (hr)。表 9 中提供的结果为初始剂量后的结果并且为非稳态值。

表 9

剂型	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng-hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{12} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{max}/ C_{24}
DF-1	99(30)	887(266)	6	44	8	12.0
DF-2	52(16)	701(337)	9	38	12	3.8
C1(40mgA 商品 IR 胶囊)	117(45)	1006(290)	6	39	7	15.1

表 9 中的数据显示持续释放剂型 DF-1 和 DF-2 提供了低于 IR 对照品的 C_{max} 值，提供的 C_{max}值分别为 C1 提供的 C_{max}值的 85%和 44%。此外，DF-1 和 DF-2 的 C_{max}/C_{24} 比低于 C1 提供的 C_{max}/C_{24} 比。

实施例 2

使用实施例 1 中描述的操作步骤在人体体内试验中测试持续释放剂型 DF-4 和 DF-5。对健康人体志愿者在饱食状态下给予所述剂型。对每位受试者给予 2 片 DF-5，以使给药为 40 mgA 齐拉西酮。

在给药后的多个时间点处采集血浆样品并测定齐拉西酮浓度。表 10 表示对这些试验获得的 C_{max}(ng/mL)、AUC_{0-inf}(ng-hr/mL)和 T_{max} (hr)以及 C_{12}和 C_{24}值。表 10 中提供的结果为初始剂量后的结果并且为非稳态值。表 10 中还包括前述 IR 对照品 C1 的结果。

表 10

剂型	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng-hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{12} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{max}/C_{24}
DF-4	38.8±14.4	439±176	8.3±2.9	26.9±21.3	5.3±2.6	7.3
DF-5(2 片)	39.0±10.1	458±138	7.6±1.8	25.8±13.1	5.7±1.9	6.8
C1(40mgA 商品 IR 胶囊)	106	1009	6	39	7	15.1

表 10 中的数据显示持续释放剂型 DF-4 和 DF-5 提供了低于对照品 C1 的 C_{max} 值，提供的 C_{max} 值相应地为 C1 提供的 C_{max} 值的 37%。此外，DF-4 和 DF-5 的 C_{max}/C_{24} 比低于 C1 提供的 C_{max}/C_{24} 比。

实施例 3

使用饱食状态中的比哥犬在体内试验中测试持续释放剂型 DF-3、DF-7、DF-8、DF-9、DF-10、DF-11、DF-15 和对照剂型 C1。在本研究前给所述的犬饲喂 1 罐 Clinicare Canine Liquid。使犬随意饮水。在本研究的当天早晨，给犬饲喂 50g 干食物并使其饱食 15 分钟。在犬完成饱食后，在给药后立即通过管饲法将指定的剂型与 50 mL 水一起给予。然后将犬放入代谢笼中或使它们各自进行本研究的期间。在给药后 8 小时使它们自由饮水和饱食正常的定量。

使用含有肝素钠的血浆血清分离管与 20 号针头在给药后 0、0.5、1、2、4、8、12 和 24 小时从颈静脉或头静脉中取 6 ml 全血样品。将样品在冷冻(5℃)离心机中以 2500 rpm 旋转 15 分钟。将所得血浆样品倾入 2 ml 低温塑料管中并在取样后 30-分钟时间内储存在冷藏箱(-20℃)中。然后使用 HPLC 分析样品。表 11 概括了这些试验结果。表 11 中提供的结果为初始剂量后的结果并且为非稳态值。

表 11

剂型	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng-hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{12} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{max}/ C_{24}
DF-3 (40mgA)	112±26	877±202	8	46.1±19.5	3.0±0.6	37.3
DF-7 (40mgA)	105±28	824±254	5.3	27.4±8.9	3.7±2.4	28.4
DF-8 (40mgA)	107.5±50.0	798±311	8	38.6±12.5	4.9±3.2	21.9
DF-9 (40mgA)	50.9±28.4	381±118	7.3	19.3±6.8	4.3±2.7	11.8
DF-10 (40mgA)	87±24	643±153	8	32.1±8.4	4.8±2.9	18.1
DF-11 (40mgA)	47±32	342±189	7.3	16.4±10.1	3.3±1.2	14.2
DF-15 (40mgA)	110±48	510±210	10	50.3±19.7	7.4±9.2	14.9
对照 C1(40mgA IR 胶囊)	282±122	1890±452	3.1	51.5±20.8	<3	>94

表 11 中的数据显示持续释放剂型提供了低于 IR 对照 C1 的 C_{max}，其中 C_{max} 值为用 C1 获得的 C_{max} 值的 17% - 40%。所述的持续释放剂型还提供了显著低于 IR 对照品(C1)提供的 C_{max}/C_{24} 比，其值在低于 13 到低于 40%C1 的范围内。

实施例 4

在男性中进行即刻释放和持续释放齐拉西酮剂型研究并将结果用作测定适宜剂型达到齐拉西酮在血液中的所需稳态浓度的模型化研究基础。可以将模型化结果用于制备提供优选的 C_{max}(血液)、C_{min}(血液)和 C_{max}/C_{min} 比的剂型

从在实施例 1 中对持续释放剂型 DF-2 和 IR 口服胶囊 C1 进行的研究结果中收集血药浓度与时间数据。此外，从即刻释放片 C4 的单独研究中收集血药浓度与时间数据。使用具有一级吸收和消除的一室药物动力学模型拟合数据。将来源于该模型的平均药物动力学参数报导在表 12 中：

表 12

制剂	CL/F (L/hr)	V (L)	K_a (1/hr)	T_{lag} (hr)	AUC (ng-hr/mL)
C1	43.8	282	0.44	0.95	913 (1016)*
DF-2	58.1	250	0.14	2.8	690 (639)*
C4	36.4	143.4	0.37	0.46	550 (558)*
*来自前述 NCA 分析的平均 AUC					

(CL/F =清除率/口服生物利用度; V = 分布体积; K_a = 吸收速率常数; T_{lag} = 延时; 并且 AUC =曲线下齐拉西酮在血液中的浓度)。

然后将该模型的结果用于在不同给药间隔对各种模型剂型计算齐拉西酮的不同稳态血药浓度(血浆)。计算的稳态齐拉西酮血药(血浆)浓度和药物动力学参数如表 13 中所示:

表 13

制剂	药物用量 (mgA)	给药间隔	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	C_{max}/C_{min} 比
C1	30	BID	4	77.6	29.5	681	2.63
C1	40	BID	4	103	39.4	908	2.61
C1	60	BID	4	155	59	1360	2.63
C1	120	QD	4.61	250	16.6	2750	15.1
DF-2	30	BID	6.79	52.1	30.6	526	1.70
DF-2	40	BID	6.79	69.4	40.8	702	1.70
DF-2	60	BID	6.79	104	61.2	1050	1.70
DF-2	90	BID	6.79	156	91.8	1580	1.70
DF-2	120	BID	6.79	208	122	2110	1.70
DF-2	120	QD	8	148	25.1	2110	5.90
C4	20	BID	3.39	69.6	17.2	549	4.05
C4	30	BID	3.39	104	25.8	824	4.03
C4	45	BID	3.39	157	38.6	1240	4.07
C4	60	BID	3.39	209	51.5	1650	4.06
C4	60	QD	3.64	185	3.01	1650	61.5

(BID=每天给药两次; QD=每天给药一次; T_{max} 为按小时计达到 C_{max} 的时间)

结果表明预计各持续释放剂型与 IR 口服胶囊和 IR 片相比获得了改善的性能。例如，将 60 mgA IR 口服胶囊与 60 mgA 持续释放剂型比较，持续释放剂型显著降低了 C_{max}，而提供了大约相同的 C_{min}。预计 60 mgA IR 口服胶囊的 C_{max} 为 155ng/ml，而预计 60 mg 持续释放剂型的 C_{max} 为 104 ng/ml。

该模型进一步证实可以在持续释放剂型中给予高于含有相同量齐拉西酮的 IR 剂型剂量的齐拉西酮，而不会增加 C_{max}。例如，该模型预测 90 mgA 持续释放剂型提供了 156 ng/ml 的 C_{max} 和 91.8 ng/ml 的 C_{min}。相反，IR 口服胶囊提供了 155 ng/ml 的 C_{max}，但 C_{min} 仅为 59ng/ml。因此，该模型预测与 IR 口服胶囊相比，具有 50%以上齐拉西酮的持续释放剂型不会显著增加 C_{max}，而会显著增加 C_{min}。

此外，所述的持续释放剂型提供了计算的稳态齐拉西酮血药(血浆)浓度，对某些剂量的齐拉西酮而言，该浓度允许每天给药一次。含有 120 mgA 齐拉西酮的持续释放剂型在每天给药一次时提供了 25.1 ng/ml 的 C_{min} 和 148 ng/ml 的 C_{max}，它们均在所需的齐拉西酮稳态血药浓度范围内。相反，预计含有 120 mgA 齐拉西酮的 IR 口服胶囊提供 16.6 ng/ml 的 C_{min}，低于所需的 20ng/ml 的最低齐拉西酮血药浓度。

最后，将该模型的结果合并以便预测具有即刻释放和持续释放部分的剂型的性能。通过推定剂量响应为简单的线性关系而将 DF-2 的模型结果与来自 C4 的模型结果合并。例如，"SR30+IR30"制剂相当于含有 30 mgA 持续释放部分和 30 mgA 即刻释放部分的剂型，其中持续释放部分的特性如 DF-2 所为且即刻释放部分的特性如 C4 所为。该模型的结果如表 15 中所示，将所示的对 60 mgA 即刻释放口服胶囊(C1)计算的结果用于比较:

表 15

制剂 SRmgA+IRmgA	给药间隔	T_{max}(hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	C_{max}/C_{min} 比
SR30+IR30	BID	4.24	146	63.7	1340	2.29
SR30+IR45	BID	3.88	196	76.2	1750	2.57
SR30+IR60	BID	3.76	248	88.9	2160	2.79
SR40+IR30	BID	4.61	161	76.6	1520	2.1
SR40+IR45	BID	4.24	211	88.9	1930	2.37
SR40+IR60	BID	3.88	262	102	2340	2.57
SR60+IR30	BID	4.85	193	102	1870	1.89
SR60+IR45	BID	4.36	242	115	2280	2.1
SR60+IR60	BID	4.24	292	128	2690	2.28
SR90+IR30	BID	5.21	242	141	2400	1.72
SR90+IR45	BID	4.85	289	153	2810	1.89
SR120+IR30	BID	5.21	292	179	2930	1.63
C1(60mgA)	BID	4	155	59	1360	2.63

(SR 相当于来源于 DF-2 的参数,而 IR 相当于来源于 C4 的参数)。

结果表明预测含有即刻释放和持续释放部分的剂型获得了良好的性能。预测所有剂型均获得了大于 50ng/m 的稳态 C_{min} 和低于 330 ng/ml 的 C_{max}。预计所述剂型中的几种提供了大于 50ng/ml 的稳态 C_{min} 和低于 200 ng/ml 的稳态 C_{max}: SR30+IR30; SR30+1R45 ;SR40+IR30; 和 SR60+IR30。

附图 1 显示根据用于 SR30+IR30 剂型的模型计算的齐拉西酮血药浓度。实线显示经计算的初始剂量后齐拉西酮血药浓度(血浆),而虚线显示稳态齐拉西酮血药浓度(血浆)。附图 2 显示经计算的 SR60+1R30 剂型的结果。在两种情况中,预计剂型获得的稳态 C_{min} 大于 50ng/ml 且稳态 C_{max} 低于 200ng/ml。

已经用于上述说明书中的术语和表述在本文中作为描述的术语而非起限定作用,在使用这类术语和表达方式中并不意味着排除所示和所述特征的等同特征或其部分,认为本发明的范围仅由如下的权利要求来定义和限定。

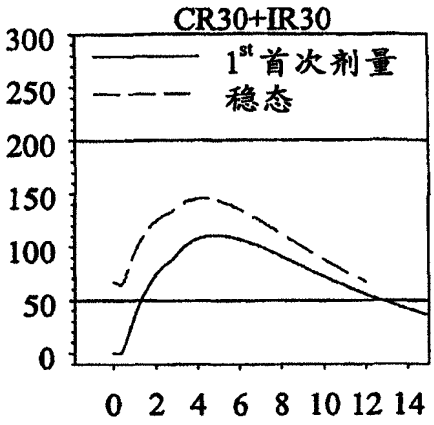


图1

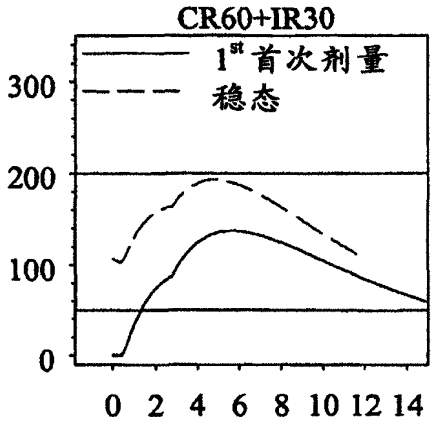


图2