



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102883601 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 16

(21) 申请号 201080062914. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 02

A01N 33/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/13 (2006. 01)

61/266, 053 2009. 12. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/058789 2010. 12. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02011/069010 EN 2011. 06. 09

(71) 申请人 阿达玛斯医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 格雷·文特 加亚特里·塞思彦

阿肖克·卡特戴尔

卡维塔·韦尔马尼

甘加达尔·加纳帕蒂 迈克尔·科菲

埃弗拉伊姆·舍克

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 金小芳

权利要求书 4 页 说明书 48 页 附图 7 页

(54) 发明名称

金刚烷胺组合物及其使用方法

(57) 摘要

本申请描述了在夜间施用金刚烷胺以减轻正在接受金刚烷胺治疗的患者的睡眠障碍的方法, 以及适合在夜间施用的缓释金刚烷胺组合物。

1. 一种对需要金刚烷胺的个体施用金刚烷胺的方法,所述方法包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候经口施用缓释(ER)组合物,该组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。
2. 一种减轻正接受金刚烷胺治疗的个人的睡眠障碍的方法,所述方法包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候施用缓释(ER)组合物,该组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。
3. 一种治疗帕金森病患者的左旋多巴诱发性运动障碍的方法,所述方法包括每日一次在就寝时间之前不到约 3 小时的时候经口施用缓释(ER)组合物,该组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。
4. 权利要求 1、2 或 3 所述的方法,其中所述施用是在就寝时间之前不到 1 小时的时候实施的。
5. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者已被诊断为患有帕金森病。
6. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述组合物每日施用一次。
7. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述组合物在施用前被添加到食物。
8. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用后至少 1 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。
9. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用后至少 2 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。
10. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 9 小时至 15 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 7 小时至 13 小时。
11. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为施用后 10 小时至 14 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 8 小时至 12 小时。
12. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为施用后 11 小时至 13 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 9 小时至 11 小时。
13. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中每日一次对个人经口施用所述组合物后所得到的稳态血药浓度曲线的特征为:在所述施用后 3 小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于 25%。
14. 前述权利要求中任一项所述的方法, C_{max}/C_{min} 比值为 1.5 至 2.0。
15. 前述权利要求中任一项所述的方法, C_{max}/C_{min} 比值为 1.7 至 1.9。
16. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中稳态时的 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 比值为 1.2 至 1.6。
17. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中稳态时的 $C_{\text{晨间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 比值为 1.3 至 1.5。
18. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中稳态时日间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{日间平均}}$)为 500ng/ml 至 2000ng/ml。
19. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中稳态时晨间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{晨间平均}}$)为 500ng/ml 至 2000ng/ml。
20. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。

21. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述组合物包含 50mg 至 600mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

22. 权利要求 21 所述的方法,其中所述组合物以 1 个、2 个、3 个或者 4 个单位剂型的方式施用,其中每个单位剂型的制剂包含 100mg 至 175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

23. 权利要求 21 所述的方法,其中所述组合物以 1 个或 2 个单位剂型的方式施用,其中每个单位剂型的制剂包含 130mg 至 210mg 的缓释金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

24. 权利要求 22 所述的组合物,其中胶囊尺寸为 #1。

25. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述组合物包含 200mg 至 350mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

26. 权利要求 25 所述的方法,其中所述组合物以 2 个单位剂型的方式施用,其中每个单位剂型的制剂包含 100mg 至 175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

27. 权利要求 1-20 中任一项所述的方法,其中所述组合物包含 50mg 至 200mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

28. 权利要求 27 所述的方法,其中所述组合物包含 100mg 至 125mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

29. 权利要求 28 所述的方法,其中所述组合物包含 110mg 的金刚烷胺盐酸盐。

30. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,所得到的每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.6ng/ml 至 2.4ng/ml,每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-inf} 为 40ng*h/mL 至 75ng*h/mL。

31. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中每日一次对个人经口施用一剂所述组合物后,所得到的稳态血药浓度曲线的特征在于:

(i) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4ng/ml 至 4.2ng/ml,

(ii) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1ng/ml 至 2.6ng/ml,并且

(iii) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44ng*h/mL 至 83ng*h/mL。

32. 权利要求 31 所述的方法,其中所述稳态血药浓度曲线的特征还在于:

(iv) 在所述施用后至少 1 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加;并且

(v) C_{max}/C_{min} 比值为 1.5 至 2.0。

33. 权利要求 32 所述的方法,其中所述稳态血药浓度曲线的特征还在于:

(iv) 在所述施用后至少 2 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加;并且

(v) C_{max}/C_{min} 比值为 1.7 至 1.9。

34. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过使用 500ml37°C 的水作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得,所述组合物的金刚烷胺体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 40% 至 80%,12 小时的时候溶出度为至少 80%。

35. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过使用 500ml37°C 的水作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得,所述组合物的金刚烷胺体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 25% 至 55%,12 小时的时候溶出度为至少 80%。

36. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过使用 500ml37℃的水作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得,所述组合物的金刚烷胺体外溶出曲线在 1 小时的时候溶出度不超过 20%,2 小时的时候溶出度为 25% 至 45%,4 小时的时候溶出度为 50% 至 80%,8 小时的时候溶出度为至少 80%。

37. 权利要求 34 所述的方法,其中所述金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于:金刚烷胺的释放率在 1 小时的时候不超过 10%,4 小时的时候为 30% 至 50%,并且在 12 小时的时候为至少 90%。

38. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中在单剂量施用所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0 至 4 小时的那部分 AUC 小于 AUC_{0-inf} 的 5%;0 至 8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 5% 至 15%;0 至 12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 10% 至 40%;0 至 18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 25% 至 60%;0 至 24 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 40% 至 75%。

39. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中在稳态条件下每日一次定量施用所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0 至 4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2% 至 25%;0 至 8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15% 至 50%;0 至 12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30% 至 70%;0 至 18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60% 至 95%。

40. 一种用于权利要求 8 至 39 中任一项所述的方法中的药物组合物,其中所述组合物用于经口施用,并且包括用于口服的胶囊,该胶囊包含多个丸粒,其中每个所述丸粒包含:

- (a) 丸芯,该丸芯包含金刚烷胺或其药学上可接受的盐,以及
- (b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。

41. 权利要求 40 所述的药物组合物,其中所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。

42. 权利要求 40 或 41 中任一项所述的药物组合物,其中所述丸芯包含包覆到芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

43. 权利要求 42 所述的药物组合物,其中,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量% 至 60 重量%,所述粘合剂的含量为 1 重量% 至 25 重量%,所述芯种的含量为 8 重量% 至 25 重量%,所述乙基纤维素的含量为 10 重量% 至 20 重量%,所述聚维酮的含量为 1 重量% 至 4 重量%,并且所述增塑剂的含量为 1 重量% 至 4 重量%。

44. 权利要求 40 至 43 中任一项所述的药物组合物,还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。

45. 权利要求 42 至 44 中任一项所述的药物组合物,其中所述丸芯包含选自羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物组成的组中的粘合剂。

46. 权利要求 42 至 45 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂选自中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

47. 一种对需要金刚烷胺的个人施用金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括经口施用权利要求 40 至 46 中任一项所述的组合物。

48. 一种对需要接受治疗的个人的帕金森病进行治疗的方法,所述方法包括经口施用权利要求 40 至 46 中任一项所述的组合物。

49. 一种药物组合物,该组合物适合于每日一次经口施用给需要该组合物的患者,所述

组合物包含治疗有效量的缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个尺寸为 0 号或者更小的胶囊的量施用。

50. 权利要求 47 所述的组合物,其包含 110mg 至 230mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

51. 权利要求 47 所述的药物组合物,通过使用 500ml 37℃ 的水作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得,所述药物组合物的金刚烷胺体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 40% 至 80%,12 小时的时候溶出度为至少 80%。

52. 权利要求 47 所述的药物组合物,其包含多个丸粒,每个所述丸粒包含:(a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐;以及 (b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。

53. 权利要求 50 所述的药物组合物,其中所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。

54. 权利要求 51 所述的药物组合物,其中所述丸芯包含包覆到芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

55. 权利要求 52 所述的药物组合物,其中,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量 % 至 70 重量 %。

56. 权利要求 52 所述的药物组合物,其中所述丸芯包含芯种,所述芯种包含直径在 100 微米和 500 微米之间的微晶纤维素或糖。

57. 权利要求 47 所述的药物组合物,其中堆密度在 $0.5\text{gm}/\text{cm}^3$ 至 $1\text{gm}/\text{cm}^3$ 之间。

58. 权利要求 50 至 53 中任一项所述的药物组合物,还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。

59. 权利要求 50 至 53 中任一项所述的药物组合物,其中所述丸芯包含选自由羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组中的粘合剂。

60. 权利要求 50 至 53 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂选自由中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

61. 权利要求 50 至 53 中任一项所述的药物组合物,还包含延迟释放包衣。

62. 一种治疗个人的帕金森病的方法,所述方法包括经口施用权利要求 47 至 61 中任一项所述的组合物。

63. 一种治疗个人的左旋多巴诱发性运动障碍的方法,所述方法包括经口施用权利要求 47 至 61 中任一项所述的组合物。

64. 一种治疗个人的创伤性脑损伤的方法,所述方法包括经口施用权利要求 47 至 61 中任一项所述的组合物。

65. 一种治疗个人疲劳的方法,所述方法包括经口施用权利要求 47 至 61 中任一项所述的组合物。

66. 权利要求 62 至 67 中任一项所述的方法,包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候施用权利要求 47 至 61 中任一项所述的组合物。

金刚烷胺组合物及其使用方法

[0001] 本申请要求于 2009 年 12 月 2 日提交的美国临时申请 No. 61/266, 053 的权益, 该临时申请以引用方式并入本文。

技术领域

[0002] 本发明的领域涉及金刚烷胺的缓释组合物(extended release composition)及其应用。

背景技术

[0003] 金刚烷胺适用于可通过 NMDA 受体拮抗剂治疗的多种病症, 包括治疗: 特发性帕金森病(震颤麻痹)、脑炎后帕金森综合征、以及继发性帕金森病, 其可由一氧化碳中毒损伤神经系统造成。金刚烷胺还具有作为病毒 M2 通道抑制剂的活性, 并用于预防和治疗病毒性疾病的感染, 尤其是 A 型流感病毒。

[0004] 目前市场上销售的金刚烷胺制剂的形式是速释剂, 一般每日施用两次或者更多次。由于与剂量相关的 CNS 副作用, 所以金刚烷胺的使用受到限制, 所述 CNS 副作用包括: 眩晕、精神错乱、幻觉、失眠和噩梦(参见文献: Gracies JM, Olanow CW; Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease; Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress pp1802; American College of Neuropsychopharmacology 2002), 尤其是在夜间施用金刚烷胺时, 会加剧上述副作用。

[0005] 已知的是, 速释金刚烷胺可起到兴奋剂的作用, 从而导致失眠和睡眠障碍。因此, 金刚烷胺的最后一次给药时间通常不迟于下午 4 点, 以使上述副作用降至最低。金刚烷胺这样给药会造成在晚间或者夜间达到金刚烷胺的血药峰浓度, 而在晨间其血药浓度很低。

[0006] 美国专利 No. 5, 358, 721 (Guittard 等人) 和 No. 6, 217, 905 (Edgren 等人) 中描述了缓释型的金刚烷胺, 其各自公开了分别包含抗病毒或者抗帕金森病药物的口服渗透剂型, 其中均将金刚烷胺列为一种可以按照该剂型使用的药物。美国专利 No. 6, 194, 000 (Smith 等人) 公开了使用 NMDA 受体拮抗剂(例如金刚烷胺)作为活性成分的速释和控释镇痛药物组合物。Went 等人的美国专利申请公开 US2006/0252788、US 2006/0189694、US 2006/0142398 及 US 2008/0227743 各自公开了 NMDA 受体拮抗剂(例如金刚烷胺)的施用, 可任选地以控释剂型来施用。

发明内容

[0007] 本发明人认识到, 本领域需要一种改进的金刚烷胺制剂, 这种制剂使得患者在早晨醒来时, 金刚烷胺的血药浓度(plasma concentration)较高, 且不会带来影响睡眠的副作用。此外, 本发明人还认识到, 本领域还需要一种在黄昏或者晚间(比如下午四点钟后)施用金刚烷胺的方法, 这种施用方法能减轻失眠和睡眠障碍的副作用, 并能使患者在醒来时具有有效的金刚烷胺血药浓度。

[0008] 因此, 本领域需要一种改进的金刚烷胺治疗方法, 使得患者可在希望睡眠前不久

(比如就寝时间)用药,而不会造成失眠或者睡眠障碍。另外,还需要这样的金刚烷胺疗法,患者可在睡眠前采用该治疗,并且在醒来时(例如,在整夜睡眠后于早晨醒来时),具有适宜的金刚烷胺血药浓度。

[0009] 此外,许多帕金森患者吞咽困难,并使用多种药物治疗。因此,需要这样的金刚烷胺疗法,该疗法传送治疗有效剂量的药物,可每日施用一次并且为口服剂型,这种剂型尺寸小并且不会不当地增加服药负担。

[0010] 本发明的一个方面是一种对需要金刚烷胺的患者施用金刚烷胺的方法,所述方法包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到三小时的时候经口施用缓释(ER)组合物,所述缓释组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。这一方面也包括如下文所述的该组合物的应用以及金刚烷胺在用于生产药物中的用途。可供替代的是,所述组合物在就寝时间之前不到约 4 小时的时候施用。

[0011] 在本发明的第二方面中,提供了一种减轻正在接受金刚烷胺治疗的个人(human subject)的睡眠障碍的方法,所述方法包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到约三小时的时候施用缓释(ER)组合物,该缓释组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。这一方面也包括如下文所述的该组合物的应用以及金刚烷胺在用于生产药物中的用途。可供替代的是,所述组合物可在就寝时间之前不到约 4 小时的时候施用。

[0012] 在本发明的第三方面中,提供一种治疗左旋多巴诱发性运动障碍、疲劳、痴呆或者帕金森病的任何其它症状的方法,所述方法包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到约三小时的时候施用包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的缓释(ER)组合物。这一方面也包括如下文所述的该组合物的应用以及金刚烷胺在用于生产药物中的用途。

[0013] 在本发明的第四方面中,提供了一种治疗脑损伤、脑外伤、痴呆、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、中风、亨丁顿舞蹈症(Huntington's disease)、肌肉萎缩性侧索硬化病(ALS)、多发性硬化症、神经退行性疾病、痴呆、脑血管疾病、行动失调、脑神经疾病、神经精神疾病的方法,所述方法包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到约三小时的时候施用含有金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的缓释(ER)组合物。这一方面也包括如下文所述的该组合物的应用以及金刚烷胺在用于生产药物中的用途。

[0014] 在上述任意方面的一个实施方案中,在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到 2.5 小时、不到 2 小时、不到 1.5 小时、不到 1 小时、或者不到 0.5 小时的时候用药。

[0015] 在上述任意方面的一个实施方案中,患者被诊断为患有帕金森病。

[0016] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物每日施用一次,在另一方面中,每日剂量超过 200mg,并且以 1 个、2 个或 3 个尺寸为 0 号、1 号或 2 号胶囊的方式给药。

[0017] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,左旋多巴诱发性运动障碍(LID)明显减轻。在一具体实施方案中,施用所述组合物后,左旋多巴诱发性运动障碍减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75% 或者 80%。在进一步的实施方案中,使用 FDA 用来评估减轻 LID 的药物的有效性的数字量表来衡量 LID 的减轻程度。在更具体的实施方案中,衡量 LID 减轻的量表可为 UDysRS、UPDRS 第 IV 部分(子分数(subscores) 32, 33)、运动障碍评定量表(DRS)、异常不自主运动评定量表(AIMS)或者用于该目的其它量表。

[0018] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,帕金森病疲劳明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物后,帕金森病疲劳减轻了大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55% 或者 60%。在更具体的实施方案中,使用 FDA 用来评估减轻疲劳的药物的有效性的数字量表来衡量疲劳的减轻程度。在更具体的实施方案中,用以衡量疲劳减轻程度的量表可为疲劳严重度量表(FSS)。

[0019] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其帕金森病的症状明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物后,帕金森病的症状减轻了大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、或者 40%。在更具体的实施方案中,使用 FDA 用于评估减轻帕金森病症状的药物的有效性的数字量表来衡量帕金森病症状的减轻程度。在更具体的实施方案中,用以衡量帕金森病症状的减轻程度的量表可为帕金森病统一评定量表(UPDRS)。

[0020] 在上述任意方面的一个实施方案中,在施用前,将所述组合物添加到食物中,在更具体的实施方案中,将所述组合物加入到少量软质食物(例如,苹果酱或者巧克力布丁)中。将所述组合物加到食物中可涉及到打开胶囊,然后将胶囊里的内容物洒在患者的食物上。如果患者不能或者不愿意吞咽所述组合物,则这种施用方式是有利的。

[0021] 在上述任意方面的一个实施方案中,在稳态血药浓度的条件下在施用后至少 1 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。

[0022] 在上述任意方面的一个实施方案中,在稳态血药浓度的条件下在施用后至少 2 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。

[0023] 在上述任意方面的一个实施方案中,在稳态金刚烷胺血药浓度的条件下对个人施用所述组合物后,在所述施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 5%、10%、15%、20% 或者 25%。例如,在稳态金刚烷胺血药浓度的条件下对个人施用所述组合物后,在所述施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 5%;或者在施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 10%;或者在施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 15%;或者在施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 20%;或者在施用后 1 小时、2 小时、2.5 小时或者 3 小时的时候,金刚烷胺血药浓度增加量小于 25%。

[0024] 在上述任意方面的一个实施方案中,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 9 小时至 15 小时。在更具体的实施方案中,在施用后,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 10 小时至 14 小时。在另一更具体的实施方案中,在施用后,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 11 小时至 13 小时。

[0025] 在上述任意方面的一个实施方案中,金刚烷胺的稳态 T_{max} 为 7 小时至 13 小时;在更具体的实施方案中,在施用后,金刚烷胺的稳态 T_{max} 为 8 小时至 12 小时;在另一更具体的实施方案中,在施用后,金刚烷胺的稳态 T_{max} 为 9 小时至 11 小时。

[0026] 在上述任意方面的一个实施方案中,在施用单剂量的所述组合物后 6 小时至 16 小时之间,达到金刚烷胺的血药峰浓度。在更具体的实施方案中,在施用单剂量所述组合物后 8 小时至 14 小时的时候,达到金刚烷胺的血药峰浓度。在另一更具体的实施方案中,在施用单剂量所述组合物后 10 小时至 12 小时的时候,达到金刚烷胺的血药峰浓度。在更具体的实施方案中,在施用单剂量所述组合物后的 6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时或者 12 小时至大约 9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、17

小时、18 小时、19 小时、20 小时、21 小时、22 小时、23 小时或者 24 小时之间,达到金刚烷胺的血药峰浓度。

[0027] 在上述任意方面的一个实施方案中,个人每日经口服用一次所述组合物后,得到的稳态血药浓度曲线的特征为:在施用后 3 小时的时候,金刚烷胺浓度的增加量小于 25%。在更具体的实施方案中,其稳态血药浓度的特征为:在施用后 4 小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于 25%。

[0028] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物每日施用一次,并且在稳态下 C_{max}/C_{min} 比值为 1.5 至 2.0,或者更具体而言,其比值为 1.7 至 1.9,或者更具体而言,其比值为大约 1.8。

[0029] 在上述任意方面的一个实施方案中,多次在就寝时间对个人施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:日间的平均血药浓度($C_{\text{日间平均}}$,定义为通过人体 PK 研究而测得的日间金刚烷胺的平均血药浓度)是夜间平均血药浓度($C_{\text{夜间平均}}$,定义为通过人体 PK 研究而测得的夜间金刚烷胺的平均血药浓度)的 1.1 至 2.0 倍。在更具体的实施方案中, $C_{\text{日间平均}}$ 是在早上 5 点、6 点、7 点、8 点或者 9 点至下午 4 点、5 点、6 点、7 点或者 8 点之间测得的金刚烷胺的平均血药浓度;例如,在早上 6 点至下午 4 点之间、早上 7 点至下午 6 点之间、或者早上 7 点至下午 5 点之间。 $C_{\text{夜间平均}}$ 是在下午 4 点、5 点、6 点、7 点、8 点、9 点、10 点或者 11 点至早上 5 点、6 点、7 点、8 点或者 9 点之间测得的金刚烷胺的平均血药浓度;例如,在夜间 10 点至早上 6 点之间,夜间 7 点至早上 6 点之间、或者夜间 8 点至早上 6 点之间。

[0030] 在上述任意方面的一个实施方案中,多次在就寝时间对个人施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为,晨间的平均血药浓度($C_{\text{晨间平均}}$,定义为通过人体 PK 研究而测得的晨间金刚烷胺的平均血药浓度)是夜间的平均血药浓度的 1.1 至 2.0 倍。在一个实施方案中, $C_{\text{晨间平均}}$ 是在早晨 5 点、6 点、7 点、8 点或者 9 点至上午 11 点、11:30、12 点、12:30 或者下午 1 点之间测得的金刚烷胺的平均血药浓度;例如,在早晨 5 点至上午 11 点之间、或者早晨 7 点至 12 点之间。更优选的是,稳态时的 $C_{\text{晨间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.2 至 1.6。

[0031] 在上述任意方面的一个实施方案中,在每日施用所述组合物后,稳态血药浓度曲线的特征为:施用后 8 小时至 12 小时期间的平均血药浓度($C_{8-12 \text{ 小时平均}}$)是施用后最初 8 小时期间的平均血药浓度($C_{0-8 \text{ 小时平均}}$)的 1.1 至 2.0 倍。更优选的是,稳态时的 $C_{8-12 \text{ 小时平均}}/C_{0-8 \text{ 小时平均}}$ 的比值为 1.2 至 1.6。

[0032] 在上述任意方面的一个实施方案中,对个人施用单剂量的所述组合物后,其血药浓度曲线的特征为:0 至 4 小时的那部分 AUC 小于 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的 5%,优选为小于 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的 3%;0 至 8 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 5% 至 15%,优选为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 8% 至 12%;0 至 12 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 10% 至 40%,优选为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 15% 至 30%;0 至 18 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 25% 至 60%,优选为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 30% 至 50%;0 至 24 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 40% 至 75%,优选为 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的约 50% 至 70%。

[0033] 在上述任意方面的一个实施方案中,个人每日经口服用一次所述组合物后,得到的稳态血药浓度曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2% 至 25%,优选为 AUC_{24} 的约 5% 至 20%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15% 至 50%,优选为 AUC_{24} 的约 20% 至 40%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30% 至 70%,优选为 AUC_{24} 的约 40% 至 60%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60% 至 95%,优选为 AUC_{24} 的约 75% 至 90%。

[0034] 在上述任意方面的一个实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,得到的稳态血药浓度曲线的特征是:0-8小时的那部分AUC为AUC₂₄的约15%至40%,优选为AUC₂₄的约20%至32%;8-16小时的那部分AUC为AUC₂₄的约30%至50%,优选为AUC₂₄的约35%至45%;16-24小时的那部分AUC为AUC₂₄的约20%至35%,优选为AUC₂₄的约25%至33%。

[0035] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述金刚烷胺是以其药学上可接受的盐的形式施用的。在更具体的实施方案中,所述金刚烷胺是以金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐的形式施用的。

[0036] 在上述任一方面的一个实施方案中,对患者施用的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日总剂量为50mg至600mg。更具体而言,所施用的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日剂量可为100mg至440mg。在另一具体实施方案中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日剂量可为260mg至420mg。在另一实施方案中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日剂量大于300mg/天。在不同的具体实施方案中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日剂量可为50-75mg、70-95mg、90-115mg、110-135mg、130-155mg、150-175mg、170-195mg、190-215mg、210-235mg、230-255mg、250-275mg、270-295mg、290-305mg、300-315mg、310-325mg、320-335mg、330-345mg、340-355mg、350-365mg、360-375mg、370-385mg、380-395mg、390-405mg、400-415mg、410-425mg、420-435mg、430-445mg或440-455mg。

[0037] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物包含50mg至600mg的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。更具体而言,所述组合物可包含100mg至450mg的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。又更具体而言,所述组合物包含130mg至210mg的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在不同的具体实施方案中,含有所述组合物的剂型包含50-75mg、70-95mg、90-115mg、110-135mg、130-155mg、150-175mg、170-195mg、190-215mg、210-235mg、230-255mg、250-275mg、270-295mg、290-305mg、300-315mg、310-325mg、320-335mg、330-345mg、340-355mg、350-365mg、360-375mg、370-385mg、380-395mg、390-405mg、400-415mg、410-425mg、420-435mg、430-445mg或440-455mg的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在更具体的实施方案中,所述组合物包含约110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、210mg或者220mg的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在另一更具体的实施方案中,所述组合物包含110mg的金刚烷胺盐酸盐。在另一更具体的实施方案中,所述组合物包含130mg的金刚烷胺盐酸盐。在另一更具体的实施方案中,所述组合物包含170mg的金刚烷胺盐酸盐。在另一更具体的实施方案中,所述组合物包含210mg的金刚烷胺盐酸盐。

[0038] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物以1个、2个、3个或者4个单位剂型的方式施用,其中每单位剂型的制剂包含100-175mg金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在更具体的实施方案中,所述组合物以2个单位剂型的方式施用,其中每单位剂型的制剂包含100-175mg金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0039] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物以1个、2个或者3个单位剂型的方式施用,其中每单位剂型的制剂包含50-250mg金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在更具体的实施方案中,所述组合物以1个或者2个单位剂型的方式施用,其中每单位剂型的制剂包含65-220mg金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0040] 在上述任意方面的一个实施方案中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.0ng/ml 至 2.8ng/ml。在更具体的实施方案中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.6ng/ml 至 2.4ng/ml,并且每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-inf} (由 $t=0$ 至 $t=$ 无穷大的药时曲线下的面积)为 40-75ng*h/mL。

[0041] 在上述任意方面的一个实施方案中,个人每日经口服用一剂所述组合物后,得到的稳态血药浓度曲线具有下列标准中的至少一者:(i) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4ng/ml-4.2ng/ml;(ii) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1ng/ml-2.6ng/ml;(iii) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44-83ng*h/mL。在更具体的实施方案中,上述三个标准 (i)、(ii) 和 (iii) 均满足。

[0042] 在更具体的实施方案中,稳态血药浓度曲线的特征还在于:(iv) 在施用后至少一小时以内,金刚烷胺的浓度没有增加;(v) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5 至 2.0。在更具体的实施方案中,上述两个标准 (iv) 和 (v) 均满足。

[0043] 在另一更具体的实施方案中,稳态血药浓度曲线还具有如下标准中的至少一者:(iv) 施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(v) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7 至 1.9。在更具体的实施方案中,上述两个标准 (iv) 和 (v) 均满足。

[0044] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者:(i) 2 小时的时候溶出度不超过 25%;(ii) 6 小时的时候溶出度不超过 40%-80%;(iii) 12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水 (37°C) 作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测得的。在更具体的实施方案中,满足上述标准 (i)、(ii) 和 (iii) 中的两个。在一更具体的实施方案中,上述三个标准 (i)、(ii) 和 (iii) 全部满足。

[0045] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者:(i) 2 小时的时候溶出度不超过 25%;(ii) 6 小时的时候溶出度不超过 25%-55%;(iii) 12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水 (37°C) 作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测得的。在一更具体的实施方案中,满足了标准 (i)、(ii) 和 (iii) 中的两个。在又一更具体的实施方案中,上述标准 (i)、(ii) 和 (iii) 全部满足。

[0046] 在上述任意方面的一个实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者:(i) 1 小时的时候溶出度不超过 20%;(ii) 2 小时的时候溶出度为大约 25%-45%;(iii) 4 小时的时候溶出度不超过 50%-80%;(iv) 8 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水 (37°C) 作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测得的。在一更具体的实施方案中,满足了标准 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 中的两个。在一更具体的实施方案中,四个标准 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 全部满足。

[0047] 在上述任意方面的一个实施方案中,金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于金刚烷胺的释放率:(i) 1 小时的时候不超过 10%;(ii) 4 小时的时候为 30%-50%;(iii) 12 小时的时候为至少 90%,以上释放率是通过使用 500ml 水 (37°C) 作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测得的。在一更具体的实施方案中,满足了上述标准 (i)、(ii) 和 (iii) 中的两个。在一更具体的实施方案中,上述三个标准 (i)、(ii) 和 (iii) 全部满足。

[0048] 另一方面,本发明提供一种包含丸粒胶囊(pellet-in-capsule)或由丸粒胶囊构成的药物组合物,其中所述丸粒包含丸芯、以及包裹丸芯的缓释包衣,其中,所述丸芯包含芯种(core seed)以及包覆到芯种上的金刚烷胺和粘合剂的混合物,所述缓释包衣包含乙基纤维素、成孔剂(比如羟丙基甲基纤维素或者聚维酮)和增塑剂。

[0049] 另一方面,本发明提供了一种用于上述方面的方法中的药物组合物,其中所述组合物用于经口施用,并且包括用于口服的胶囊,所述胶囊包含多个丸粒,每个丸粒包含:(a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐;(b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。

[0050] 在一个实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在更具体的实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素、聚维酮和增塑剂。

[0051] 在一个实施方案中,所述丸芯包含包覆到芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺。在一个实施方案中,所述芯种是糖球(nonpareil)或者微晶纤维素芯种(例如Celphere®)。在一个更具体的实施方案中,所述芯种是微晶纤维素芯。在另一具体实施方案中,所述芯种的直径为100微米至1,000微米。在更具体的实施方案中,所述芯种的直径为100微米、200微米、300微米、400微米、500微米、600微米或者700微米。在优选的具体实施方案中,所述芯种的直径小于500微米。

[0052] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为20重量%-80重量%,其堆密度(bulk density)为0.3g/cm³至1.2g/cm³。

[0053] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为40重量%-60重量%,其堆密度为0.5g/cm³至1.2g/cm³。

[0054] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为60重量%-80重量%,其堆密度为0.5g/cm³至1.2g/cm³。

[0055] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述粘合剂的含量为8重量%-25重量%。

[0056] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述芯种的含量为8重量%-25重量%。

[0057] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述乙基纤维素的含量为10重量%-20重量%。

[0058] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述聚维酮的含量为1重量%-4重量%。

[0059] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述增塑剂的含量为1重量%-4重量%。

[0060] 在一个实施方案中,所述包衣丸粒的直径为200微米至1700微米。在更具体的实施方案中,所述包衣丸芯的直径为200微米、300微米、400微米、500微米、600微米、700微米、800微米、900微米、1000微米、1100微米、1200微米、1300微米或者1500微米。在某些具体实施方案中,所述包衣丸粒的直径小于1000微米,例如,为500微米-1000微米。

[0061] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述粘合剂的含量为5重量%-25重量%。

[0062] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述芯种的含量为1重

量 %-15 重量 %。

[0063] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述乙基纤维素的含量为 5 重量 %-20 重量 %。

[0064] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述聚维酮的含量为 0.25 重量 %-4 重量 %。

[0065] 在一个实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,所述增塑剂的含量为 0.25 重量 %-4 重量 %。

[0066] 在一个实施方案中,所述丸粒还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣(seal coating)。在一些实施方案中,可在药物包衣之前将惰性包衣(inert coating)施加于惰性丸芯上,或者将惰性包衣施加于药物包衣的丸粒(drug coated pellet)或者控释包衣的丸粒上。在另一实施方案中,可将肠溶包衣施加于药物包衣的丸粒上或者施加于控释丸粒上。

[0067] 在一个实施方案中,所述丸芯包含粘合剂,所述粘合剂选自由羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组。

[0068] 在一个实施方案中,上述组合物以尺寸为 3 号、2 号、1 号、0 号或者 00 号的胶囊形式提供。

[0069] 在一个实施方案中,每日治疗有效剂量的上述组合物以不超过两个胶囊的方式施用。在另一实施方案中,每日治疗有效剂量的所述组合物以不超过 3 个 1 号胶囊的方式施用。在另一实施方案中,每日治疗有效剂量的所述组合物以不超过 2 个 0 号胶囊的方式施用。在又一更优选的实施方案中,每日治疗有效剂量的所述组合物以不超过 2 个 1 号胶囊的方式施用。在另一实施方案中,每日治疗有效剂量的所述组合物以不超过 3 个 2 号胶囊的方式施用。

[0070] 在一个优选的实施方案中,将上述组合物制成金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为 50mg-110mg 的 2 号胶囊、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为 110mg-210mg 的 1 号胶囊。在进一步的实施方案中,上述组合物包含直径为 300 微米-1000 微米的包衣丸粒,其中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量(重量 %)为 40%-80%,其堆密度为 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ - $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 。在另一优选的实施方案中,上述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者:(i)2 小时的时候溶出度不超过 25%;(ii)6 小时的时候溶出度不超过 40%-80%;(iii)12 小时的时候溶出度为至少 80%;以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II(桨法)以 50rpm 的转速测得的。在更具体的实施方案中,满足了上述标准(i)、(ii)和(iii)中的两个。在一个更具体的实施方案中,上述三个标准(i)、(ii)和(iii)全部满足。

[0071] 在一个实施方案中,增塑剂选自由中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。在一个更具体的实施方案中,所述增塑剂为中链甘油三酯,例如 Miglyol 812N。

[0072] 另一方面,本发明提供一种对需要金刚烷胺的个人施用金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括经口施用任何上述方面的组合物。

[0073] 在另一方面中,本发明提供了一种对需要接受治疗的个人的帕金森病进行治疗的方法,所述方法包括经口施用任何上述方面的组合物。在一个优选方面中,本发明提供了一

种对需要接受治疗的个人的疾病进行治疗的方法,所述方法包括每日于夜间经口施用一次任何上述方面所述的组合物,施用量为 1、2 或者 3 个胶囊。

[0074] 关于对需要金刚烷胺的个体施用金刚烷胺,其包括对这样的患者进行治疗,该患者患有可通过 NMDA 拮抗剂进行治疗、预防或者治愈的疾病或症状。更具体而言,对需要金刚烷胺的个体施用金刚烷胺包括:治疗患有帕金森病、脑损伤、脑外伤、痴呆、阿尔茨海默病、中风、亨丁顿舞蹈症、ALS、多发性硬化症、神经退行性疾病、痴呆、脑血管疾病、行动失调、脑神经疾病、神经精神疾病的患者。

附图说明

[0075] 图 1 示出了参见实施例 3 的三种金刚烷胺缓释(ER)制剂 A、B 及 C 的溶出曲线。

[0076] 图 2A 和 2 B 示出了健康成年男性和女性受试者在空腹状态下,每日施用两次速释(IR)金刚烷胺后第 1 天和第 9 天的平均血药浓度-时间曲线(A)、以及每日施用一次缓释(ER)金刚烷胺后第 1 天和第 9 天的平均血药浓度-时间曲线(B)。

[0077] 图 3 示出了健康成年男性和女性受试者在空腹状态下,每日施用两次速释(IR)金刚烷胺和每日施用一次缓释(ER)金刚烷胺后,第 9 天的金刚烷胺平均血药浓度-时间曲线。

[0078] 图 4 示出了在以每日给药两次或三次的方式多剂量施用不同规格含量(strength)的速释金刚烷胺和每日施用一次不同规格含量的缓释金刚烷胺后,金刚烷胺的模拟平均血药浓度-时间曲线。

[0079] 图 5 示出了四项金刚烷胺治疗中金刚烷胺的平均(SD)血药浓度-预定时间的曲线图。

[0080] 图 6 示出了四项金刚烷胺治疗中金刚烷胺的半对数平均(SD)血药浓度-预定时间的曲线图。

[0081] 图 7 示出了实施例 12 描述的缓释金刚烷胺制剂的模拟稳态血药浓度-时间曲线。该缓释金刚烷胺制剂 2 每日一次在夜间给药,在稳态下其达到血药峰浓度的时间与制剂 1 相比延迟了大约 4 小时。

[0082] 发明详述

[0083] 本发明提供了一种使正在接受金刚烷胺治疗的患者的睡眠障碍得以减轻的方法。所述方法包括:对需要金刚烷胺的患者施用金刚烷胺,使得金刚烷胺不会影响睡眠,而且还会在晨间为许多服用金刚烷胺的患者提供通常最需要的最大益处,此外如果需要的话,还会提供在夜间覆盖(coverage)帕金森病症状的效果。夜间覆盖包括:在患者醒来并希望再次入睡时提供有益的效果。

[0084] 本发明的方法包括对患者经口施用缓释(ER)金刚烷胺组合物,所述组合物被设计为夜间施用。该组合物在就寝时间之前不到 3 小时的时候施用,优选的是在就寝时间之前不到 2.5 小时、不到 2 小时、不到 1.5 小时或者不到 1 小时的时候施用。最优选的是,在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到 0.5 小时的时候施用所述缓释金刚烷胺组合物。本文所指的金刚烷胺旨在包括其药学上可接受的盐(例如,金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐等)。或者,在就寝时间之前不到约 4 小时的时候施用所述组合物。

[0085] 本文中所用的“缓释”包括:“控释”、“修饰释放”(modified release)、“持续释放”(sustained release)、“定时释放”、“延迟释放”,以及“延迟释放”、“速释”、“肠溶包衣”

等与以上各种方式的混合。

[0086] 患者可能被诊断为患有需要用金刚烷胺治疗的任何疾病或者失调,例如帕金森病、多发性硬化病、药物引起的锥体外系反应、左旋多巴诱发性运动障碍、以及病毒性疾病(例如,流感、HBV 和 HCV)。在一个具体实施方案中,患者患有帕金森病,这里所说的帕金森病也包括诊断为帕金森症。在一个实施方案中,患者患有早期帕金森病,并且金刚烷胺可用作单一疗法或者与单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂联合使用,而不同时使用左旋多巴。在另一个实施方案中,患者患有晚期帕金森病,并且患者除了服用金刚烷胺外,还服用左旋多巴。在又一个实施方案中,患者患有多发性硬化病,并且使用金刚烷胺以治疗疲劳。在其它的实施方案中,患者患有脑损伤、脑外伤、痴呆、阿尔茨海默病、中风、亨丁顿舞蹈症、ALS、多发性硬化症、神经退行性疾病、痴呆、脑血管疾病、行动失调、脑神经疾病、神经精神疾病。

[0087] 本发明中所用的缓释金刚烷胺组合物适宜夜间施用,其提供的血药浓度分布情况不会影响个体的睡眠。当对个人施用本发明的组合物后,金刚烷胺的血药浓度在初始时逐渐增长,使得在稳态条件下施用一剂该组合物会导致在施用后三小时的时候,金刚烷胺的血药浓度增加量小于 25%。例如,如果在对个体施用一剂所述组合物时,该个体的金刚烷胺稳态血药浓度为 500ng/ml,则在 3 小时后,该个体的金刚烷胺血药浓度小于 625ng/ml。优选的是,金刚烷胺血药浓度的增加量小于 15%,最优选的是,增加量小于 10%。特别优选的组合物血药浓度曲线特征还在于:在施用后至少 1 小时、或者 2 小时(优选实施方案)以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加或者甚至降低(在稳态条件下)。本发明中所用的组合物还适宜于在就寝时间(即,个体在夜间希望入睡的时间)施用,该组合物会在晨间提供最大的金刚烷胺浓度(C_{max})。空腹状态时施用单剂量的所述组合物后,测得达到 C_{max} 的时间(T_{max})为至少 8 小时至最多 13 小时、14 小时、15 小时或者 16 小时,或者为至少 9 小时至最多 13 小时、14 小时、15 小时或者 16 小时,或者为至少 10 小时至最多 13 小时、14 小时、15 小时或者 16 小时。在具体的实施方案中, T_{max} 为 9 小时至 15 小时,优选为 10 小时至 14 小时,最优选为 11 小时至 13 小时。在稳态时,每日施用一次所述组合物, T_{max} 为 7 小时至 13 小时,优选为 8 小时至 12 小时,最优选为 9 小时至 11 小时。适宜的 ER 金刚烷胺组合物的特征还可以在于:稳态时的 C_{max}/C_{min} 比值为 1.5 至 2.0,优选为 1.7 至 1.9,这样会使所述组合物具有最佳的波动状况。

[0088] 在更具体的优选实施方案中,血药浓度曲线的特征还在于,施用单剂量的所述组合物后得到具有如下特征的 AUC 曲线:0 至 4 小时的那部分 AUC 小于 AUC_{0-inf} 的 5%,优选为小于 AUC_{0-inf} 的 3%;0 至 8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 5% 至 15%,优选为 AUC_{0-inf} 的约 8%-12%;0 至 12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 10%-40%,优选为 AUC_{0-inf} 的约 15%-30%;0 至 18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 25%-60%,优选为 AUC_{0-inf} 的约 30%-50%;0 至 24 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 40%-75%,优选为 AUC_{0-inf} 的约 50%-70%。

[0089] 在进一步优选的实施方案中,血药浓度曲线的特征还在于,在稳态的条件下每日一次定量施用所述组合物后得到具有如下特征的 AUC 曲线:0-4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2% 至 25%,优选为 AUC_{24} 的约 5% 至 20%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15% 至 50%,优选为 AUC_{24} 的约 20% 至 40%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30% 至 70%,优选为 AUC_{24} 的约 40% 至 60%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60% 至 95%,优选为 AUC_{24} 的约 75% 至 90%。

[0090] 在上述任意方面的一些实施方案中,多次在就寝时间对个人施用所述组合剂后,其稳态血药浓度曲线的特征为:日间的平均血药浓度($C_{\text{日间平均}}$,定义为通过人体 PK 研究而测得的日间金刚烷胺平均血药浓度)是夜间平均血药浓度($C_{\text{夜间平均}}$,定义为通过人体 PK 研究而测得的夜间金刚烷胺平均血药浓度)的 1.1 至 2.0 倍。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值在下述范围之一内:1.1-1.9、1.1-1.8、1.1-1.7、1.1-1.6、1.1-1.5、1.1-1.4、1.2-1.9、1.2-1.7、1.2-1.6、1.2-1.5、1.3-1.9、1.3-1.8、1.3-1.7、1.3-1.6、1.4-1.9、1.4-1.8、1.4-1.7、1.5-1.9、1.5-1.8、1.5-1.7、1.6-1.9、1.6-1.8 或者 1.7-1.9。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95 或者 2.0。在一些实施方案中, $C_{\text{日间平均}}$ 是在早上 5 点、6 点、7 点、8 点或者 9 点至下午 4 点、5 点、6 点、7 点或者 8 点之间测得的金刚烷胺的平均血药浓度; $C_{\text{夜间平均}}$ 是在下午 4 点、5 点、6 点、7 点、8 点、9 点、10 点或者 11 点至早上 5 点、6 点、7 点、8 点或者 9 点之间测得的金刚烷胺的平均血药浓度。在一些实施方案中, $C_{\text{日间平均}}$ 是早上 5 点至晚上 8 点之间的任意 4 小时至 12 小时的时间段内测得的金刚烷胺的平均血药浓度; $C_{\text{夜间平均}}$ 是在晚上 8 点至早上 5 点之间的任意 4 小时至 12 小时的时间段内测得的金刚烷胺的平均血药浓度。在一些实施方案中, $C_{\text{日间平均}}$ 是在早上 5 点至晚上 8 点之间的任意 4 小时内、5 小时内、6 小时内、7 小时内、8 小时内、9 小时内、10 小时内、11 小时内或者 12 小时内测得的金刚烷胺的平均血药浓度; $C_{\text{夜间平均}}$ 是在晚上 8 点至早上 5 点之间的任意 4 小时内、5 小时内、6 小时内、7 小时内、8 小时内、9 小时内、10 小时内、11 小时内或者 12 小时内测得的金刚烷胺的平均血药浓度。

[0091] 在本文中描述的一些实施方案中,在就寝时间之前 0 至 4 小时的时候对患者施用金刚烷胺组合剂。在一些实施方案中,在就寝时间之前 0 至 3 小时、0 至 2 小时、或者 0 至 1 小时的时候对患者施用金刚烷胺组合剂。在一些实施方案中,在就寝时间之前 0 至 240 分钟、0 至 180 分钟(例如,0 至 120 分钟、0 至 60 分钟、0 至 45 分钟、0 至 30 分钟、0 至 15 分钟或者 0 至 10 分钟)的时候对患者施用金刚烷胺组合剂。在一些实施方案中,在就寝时间之前 60 至 240 分钟、60 至 180 分钟、60 至 120 分钟或者 60 至 90 分钟的时候对患者施用金刚烷胺组合剂。

[0092] 应该理解的是,对患者施用金刚烷胺组合剂包括医疗专家指导施用和患者自行施用。

[0093] 除非另外特别说明,否则术语“就寝时间”指的是通常意义上在 24 小时内某人上床进入主要睡眠期的时间。对于普通人而言,就寝时间是在夜间,而对于一些患者,比如夜间工作的人,他们的就寝时间是在日间。因此,在一些实施方案中,就寝时间可能是日间或者夜间的任意时间。

[0094] 除非另外说明,否则本文述及的个人的血药浓度曲线或者特定的药代动力学性质(例如, C_{max} 、 C_{min} 、AUC、 T_{max} 等)指的是在为测定药物的药代动力学性质而设计的典型 I 期临床试验阶段中,由健康成年人获得的平均值(例如参见下面的实施例 5、6、7)。除非另外说明,否则本文中述及的 T_{max} 指的是空腹状态下单剂量施用后获得的数值。

[0095] 在本发明的一些实施方案中,根据本发明的金刚烷胺施用剂量在通常的金刚烷胺速释组合剂的医嘱范围内、或者超过该范围。在其它实施方案中,本发明的金刚烷胺施用剂量高于通常的金刚烷胺速释组合剂的医嘱范围。例如,金刚烷胺用于治疗帕金森病的推荐

剂量是 100mg, 每日施用两次。在患者施用上述施用剂量并没有得到足够的益处、并且患者可以承受所述更高剂量的有限情况中, 剂量可增加到 300mg 或者 400mg, 以分剂量的方式施用。金刚烷胺最通常的医嘱剂量为每天 100mg 至 200mg, 后者以分剂量的方式施用。在超过 200mg (例如, 为 300mg) 时, 则以分剂量的方式给药。本发明中, 治疗帕金森病时的施用剂量为 50mg 至 600mg, 更优选为 200mg 至 450mg, 并且本发明的方法和组合物可包括施用由任何上述范围限定的剂量。在具体的实施方案中, 上述更高剂量可每天施用一次。在其他实施方案中, 上述更高剂量可在夜间施用。在其他实施方案中, 上述更高剂量可以以每日一次施用 1 个、2 个或 3 个尺寸为 0 号、1 号或者 2 号胶囊的形式施用。

[0096] 在上述任意方面的一个实施方案中, 所施用的金刚烷胺为其药学上可接受的盐。在更具体的实施方案中, 所施用的金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。

[0097] 在上述任意方面的一个实施方案中, 对患者施用的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日总剂量为 50mg 至 600mg。更具体而言, 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日施用剂量可为 100mg 至 440mg。在另一具体实施方案中, 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日施用剂量可为 260mg 至 420mg。在另一实施方案中, 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日施用剂量超过 300mg/天。在多个具体实施方案中, 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的每日剂量可为 50-75mg、70-95mg、90-115mg、110-135mg、130-155mg、150-175mg、170-195mg、190-215mg、210-235mg、230-255mg、250-275mg、270-295mg、290-305mg、300-315mg、310-325mg、320-335mg、330-345mg、340-355mg、350-365mg、360-375mg、370-385mg、380-395mg、390-405mg、400-415mg、410-425mg、420-435mg、430-445mg 或者 440-455mg。

[0098] 在上述任意方面的一个实施方案中, 所述组合物包含 50-600mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。更具体而言, 所述组合物可包含 100-450mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。又更具体而言, 所述组合物可包含 130-210mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在多个特定的实施方案中, 所述剂型包括 50-75mg、70-95mg、90-115mg、110-135mg、130-155mg、150-175mg、170-195mg、190-215mg、210-235mg、230-255mg、250-275mg、270-295mg、290-305mg、300-315mg、310-325mg、320-335mg、330-345mg、340-355mg、350-365mg、360-375mg、370-385mg、380-395mg、390-405mg、400-415mg、410-425mg、420-435mg、430-445mg 或者 440-455mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在更具体的实施方案中, 所述组合物包含约 110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、210mg 或 220mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在另一更具体实施方案中, 所述组合物包含 110mg 的金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体实施方案中, 所述组合物包含 130mg 金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体实施方案中, 所述组合物包含 170mg 金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体实施方案中, 所述组合物包含 210mg 金刚烷胺盐酸盐。

[0099] 在上述任意方面的一个实施方案中, 所述组合物中所包含的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的量为约 50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg 至 约 75mg、85mg、95mg、105mg、115mg、125mg、135mg、145mg、155mg、165mg、175mg、185mg、195mg、205mg、215mg、225mg、235mg、245mg、255mg、265mg、275mg、285mg、295mg、305mg、315mg、325mg、335mg、345mg、355mg、365mg、375mg、385mg、395mg、405mg、415mg、425mg、435mg、

445mg。

[0100] 在本发明的具体实施方案中,在就寝时间(即,个体夜间希望睡眠的时间)之前不到约 3 小时、2 小时或者 1 小时的时间段内,对个体一次施用全部的金刚烷胺每日剂量。在其它的实施方案中,在就寝时间之前的所述时间段内,施用金刚烷胺每日剂量的至少一半。优选的是,在就寝时间之前的所述时间段内,施用金刚烷胺剂量的至少 2/3,剩余剂量在晨间或者下午施用。晨间或者下午所施用的金刚烷胺可为常规的速释剂型或者缓释剂型。

[0101] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其左旋多巴诱发性运动障碍明显减轻。在具体的实施方案中,施用所述组合物使左旋多巴诱发性运动障碍减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75% 或者 80%。在进一步的实施方案中,借助于 FDA 或者其它管理机构所使用或者接受的用于评估治疗 LID 的药物的效力并批准其许可证的数字量表,来衡量左旋多巴诱发性运动障碍的减轻程度。在更具体的实施方案中,用于衡量 LID 减轻的量表可为 UDysRS、UPDRS 第 IV 部分(子分数 32,33)、运动障碍评定量表(DRS)、异常不自主运动量表(AIMS)、急速运动障碍评定量表(Rush Dyskinesia Rating Scale)、帕金森病运动障碍量表(PDYS-26)、Obeso 运动障碍评定量表(CAPIT)、临床运动障碍评定量表(CDRS)、Lang-Fahn 日常生活能力运动障碍量表、或者其它用于该目的的量表。

[0102] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其帕金森病疲劳明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物使帕金森病疲劳减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55% 或者 60%。在进一步具体的实施方案中,借助于 FDA 或者其它管理机构所使用或者接受的用于评估治疗疲劳的药物的效力并批准其许可证的数字量表,来衡量疲劳减轻程度。在更具体的实施方案中,衡量疲劳减轻程度的量表可为疲劳严重度量表(FSS)、疲劳评定量表、慢性病治疗疲劳功能评估量表(FACIT Fatigue)、多维疲劳量表(MFI-20)、帕金森疲劳量表(PFS-16)以及疲劳严重程度问卷(Fatigue Severity Inventory)。在其它具体实施方案中,帕金森疲劳的减轻程度是在对照临床试验中相对于安慰剂测量的。在其它的实施方案中,帕金森疲劳的减轻程度是在对照临床试验中相对于基线测量的。

[0103] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其帕金森病症状明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物使帕金森病症状减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35% 或者 40%。在更具体的实施方案中,借助于 FDA 或者其它管理机构所使用或者接受的用于评估治疗帕金森病症状的药物的效力并批准其许可证的数字量表,来衡量帕金森病症状的减轻程度。在其它具体实施方案中,衡量帕金森病症状减轻的量表为帕金森病统一评定量表(UPDRS)。帕金森病统一评定量表(UPDRS, MDS 修订本) - 第 I 部分:日常生活经历的非运动方面(non-motor aspects of experiences of daily living) (13 项),第 II 部分:日常生活经历的运动方面(motor aspects of experiences of daily living) (13 项) - 第 III 部分:运动检查(motor examination) (33 个评分项) - 第 I 部分:精神状态、行为和情绪(mental status, behavior and mood) - 第 II 部分:日常生活能力(activities of daily living) - 第 III 部分:运动检查(motor examination) (27 个评分项) Hoehn-Yahr 分级量表(原始或修订的)。

[0104] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其左旋多

巴诱发性运动障碍明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物使左旋多巴诱发性运动障碍减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75% 或者 80%。在进一步的实施方案中,使用 FDA 用来评估减轻 LID 的药物的有效性的数字量表来衡量 LID 的减轻程度。在更具体的实施方案中,衡量 LID 减轻的量表可为 UDysRS、UPDRS 第 IV 部分(子分数 32, 33)、运动障碍评定量表(DRS)、异常不自主运动评定量表(AIMS)、或者用于该目的其它量表。在其它具体的实施方案中,LID 的减轻程度是在对照临床试验中相对于安慰剂测量的。在其它的实施方案中,LID 的减轻程度是在对照临床试验中相对于基线测量的。

[0105] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森患者施用所述组合物后,其帕金森病疲劳明显减轻。在具体实施方案中,施用所述组合物使帕金森病疲劳减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35% 或者 40%。在更具体的实施方案中,使用 FDA 用来评估减轻疲劳的药物的有效性的数字量表来衡量疲劳的减轻程度。在更具体的实施方案中,用以衡量疲劳减轻的量表可为疲劳严重度量表(FSS)。

[0106] 在上述任意方面的一个实施方案中,对帕金森病患者施用所述组合物后,其帕金森病症状明显减轻。在具体的实施方案中,施用所述组合物使帕金森病症状减轻大约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35% 或者 40%。在更具体的实施方案中,使用 FDA 用来评估减轻帕金森症状的药物的有效性的数字量表来衡量帕金森症状的减轻程度。在更具体的实施方案中,用以衡量帕金森症状减轻程度的量表可为帕金森病统一评定量表(UPDRS)。在其它的具体实施方案中,帕金森病症状的减轻程度是在对照临床试验中相对于安慰剂测量的。在其它的实施方案中,帕金森病症状的减轻程度是在对照临床试验中相对于基线测量的。

[0107] 缓释制剂

[0108] 本发明的方法中适合使用的缓释金刚烷胺组合物的制备可使用多种多样的缓释技术,例如上述背景部分所引用的专利文献中所述的那些技术,其全部内容以引用方式并入本文。在一些实施方案中,本发明为丸粒胶囊剂型。在一些实施方案中,所述丸粒包含丸芯,所述丸芯被至少一层药物层和至少一层缓释包衣层包裹。在一些实施方案中,所述丸粒被至少一层药物层、中间层(例如,密封包衣)和缓释包衣层包裹。在一些实施方案中,丸粒、药物层或这两者均包含一种或者多种粘合剂。

[0109] 在一些实施方案中,剂量单元包括多个包衣丸粒。在一些实施方案中,丸粒直径为(例如)300 微米至 1700 微米,一些情况下为 500 微米至 1200 微米。丸粒包含(例如)惰性基质,例如糖球、微晶纤维素(MCC)球、淀粉丸粒。在一些实施方案中,可使用其它工艺制备丸粒,例如造粒法、挤出法、滚圆法等或者采用这些方法的组合。丸芯包含金刚烷胺盐酸盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0110] 包衣丸粒

[0111] 所述丸芯被活性成分包裹,例如,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐和 / 或其多型变体。在一些实施方案中,除了活性成分外,所述丸粒还包含一种或者多种粘合剂,例如羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、聚维酮、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素等。在一些实施方案中,所述丸粒还包含一种或者多种其他赋形剂,比如防粘剂(例如,滑石粉、硬脂酸镁等)。

[0112] 在一些实施方案中,通过常规的包衣技术(例如,流化床包衣技术、锅包衣技术)将

药物层包裹于丸芯上,所述药物层包含活性成分、可任选的一种或者多种粘合剂、防粘剂和/或溶剂。

[0113] 中间层包衣

[0114] 在一些实施方案中,所述丸粒由诸如密封包衣之类的中间层包裹。在一些实施方案中,所述密封包衣用来防止缓释包衣中的成分与丸芯中的成分相互反应,并防止丸芯中的成分由丸芯扩散到缓释层中,等等。如本文所述,本发明的密封包衣可包含一种或者多种成膜聚合物,所述成膜聚合物包括(但不限于)羟丙基甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素或者其任意组合等。

[0115] 所述密封包衣还可包含其它添加剂,例如增塑剂(例如,丙二醇、甘油三乙酸酯、聚乙二醇、柠檬酸三丁酯)及任选的防粘剂(例如,硬脂酸镁、硅酸钙、硅酸镁、胶态二氧化硅或者滑石粉)。

[0116] 除了上述的增塑剂和防粘剂外,密封包衣还可任选地包含缓冲剂、着色剂、遮光剂、表面活性剂或者碱,这些对本领域的技术人员来说是已知的。

[0117] 可使用常规的包衣技术(例如,流化床包衣技术、锅包衣技术等)将密封包衣施加于丸芯上。在一些实施方案中,通过流化床包衣或锅包衣操作将密封包衣层包裹在包覆有药物的丸芯上,其中所述密封包衣层可任选地包含一种或者多种粘合剂、防粘剂和/或溶剂。

[0118] 粘合剂

[0119] 在一些实施方案中,丸芯、中间包衣层或这两者可包含一种或者更多种粘合剂(例如,成膜聚合物)。本发明中适合使用的粘合剂包括(例如):海藻酸及其盐;纤维素衍生物,例如,羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如,**Methocel®**)、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如,**Klucel®**)、乙基纤维素(例如,**Ethocel®**)、以及微晶纤维素(例如**Avicel®**);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄芪胶;糊精;糖,例如,蔗糖(例如**Dipac®**)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如**Xylitab®**)及乳糖;天然或者合成的胶,例如阿拉伯树胶、黄芪胶、茄替胶、依莎贝果壳粘液(mucilage of isapol husks)、聚乙烯吡咯烷酮(例如,**Polyvidone® CL**、**Kollidon® CL**、**Polyplasdone® XL-10**)、落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan)、**Veegum®**、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠等。

[0120] 缓释包衣

[0121] 所述丸粒由缓释包衣包裹。所述缓释包衣适用于在将该剂型引入使用环境后,使得药物从具有包衣的药芯中的释放能延迟一段时间。在一些实施方案中,缓释包衣包含一种或多种 pH 依赖型或者非 pH 依赖型的缓释赋形剂。非 pH 依赖型的缓释聚合物的例子包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物(例如 EudgraitRS)等。pH 依赖型的缓释赋形剂的例子包括甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素等。缓释包衣还可包括:成孔剂,例如,聚维酮、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等;糖,例如,蔗糖、甘露醇、乳糖;盐,例如,氯化钠、柠檬酸钠等;增塑剂,例如乙酰化柠檬酸酯、乙酰化甘油酯、蓖麻油、柠檬酸酯、癸二酸二丁酯、单硬脂酸甘

油酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、中链甘油三酸酯、丙二醇、聚乙二醇。所述缓释包衣也可包含一种或者多种其他赋形剂,例如,润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉等)。

[0122] 可使用常规的包衣技术(例如,流化床包衣技术、锅包衣技术等)来施加缓释包衣。通过流化床包衣操作将缓释包衣包裹于包覆有药物的丸芯上,其中所述包覆有药物的丸芯可任选地具有密封包衣。

[0123] 缓释赋形剂(包衣聚合物)

[0124] 如本文所述,示例性的缓释赋形剂包括(但不限于):不溶性塑料、亲水性聚合物以及脂肪族化合物。塑料材料的例子包括(但不限于):丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯和聚乙烯。亲水性聚合物包括(但不限于):纤维素聚合物,例如,甲基纤维素和乙基纤维素、羟烷基纤维素(例如,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)、交联丙烯酸聚合物(例如,Carbopol® 934)、聚环氧乙烷、以及它们的混合物。脂肪族化合物包括(但不限于):各种蜡(例如,巴西棕榈蜡和三硬脂酸甘油酯)、以及蜡类物质(包括氢化蓖麻油、氢化植物油或者它们的混合物)。

[0125] 在某些实施方案中,塑料物质可为药学上可接受的丙烯酸类聚合物,其包括(但不限于):丙烯酸和甲基丙烯酸的共聚物、甲基丙烯酸甲酯聚合物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯聚合物、氰乙基甲基丙烯酸酯聚合物、甲基丙烯酸烷基酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酐、甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0126] 在某些其它的实施方案中,所述丙烯酸类聚合物包括一种或者多种甲基丙烯酸铵酯共聚物。所述甲基丙烯酸铵酯共聚物在本领域是总所周知的,并在 NF XVII 中有所描述,其为具有低含量的季铵基团的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯的共聚物。

[0127] 在另外其它一些实施方案中,所述丙烯酸类聚合物为丙烯酸树脂漆,比如 Rohm Pharma 公司市售的商品名为 Eudragit® 的丙烯酸树脂漆。在进一步的实施方案中,丙烯酸类聚合物包含 Rohm Pharma 公司市售的商品名分别为 Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 的这两种丙烯酸树脂漆的混合物。Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 是具有低含量的季铵基团的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯的共聚物,在 Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 中,季铵基团与其余的中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比分别为 1:20 (Eudragit® RL30D)和 1:40(Eudragit® RS30D)。其平均分子量为约 150,000。这里也适合使用 Eudragit® S-100 和 Eudragit® L-100。代码 RL(高渗透性)和 RS(低渗透性)指的是这些试剂的渗透性能。Eudragit® RL/RS 混合物不溶于水和消化液。但是所形成的包含这种混合物的多元体系在水性溶液和消化液中可溶胀且具有渗透性。

[0128] 上述聚合物(比如 Eudragit® RL/RS)可以按照任意所需比例混合在一起,以使得最终得到的缓释制剂具有期望的溶出曲线。本领域的技术人员会认识到,也可以使用其他的丙烯酸类聚合物,比如 Eudragit® L。

[0129] 成孔剂

[0130] 在一些实施方案中,所述缓释包衣包括成孔剂。所述缓释包衣中适用的成孔剂可为有机或者无机试剂,并包括在使用环境中可以溶解、可以从包衣中提取或者浸出的物质。所述成孔剂的例子包括(但不限于):有机化合物,比如单糖、寡糖和多糖(包括蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露醇、甘露糖、半乳糖、乳糖、山梨醇、支链淀粉和葡聚糖);在使用环境中可以溶

解的聚合物,比如水溶性的亲水性聚合物(例如,聚维酮、交联聚维酮、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、纤维素醚、丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、碳蜡、**Carbopol®**等);二元醇、多醇、多元醇、聚亚烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇或者其嵌段聚合物、聚乙二醇、聚(α - Ω)亚烷基二醇;无机化合物,比如碱金属盐、碳酸锂、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、乙酸钠、柠檬酸钠、合适的钙盐等。在某些实施方案中,增塑剂也可用作成孔剂。

[0131] 胶囊

[0132] 通过使用配有丸粒投配室(pellet dosing chamber)的胶囊机将缓释丸粒装入合适的胶囊中。胶囊尺寸可为 00 号、0 号、0EL 号、1 号、1EL 号、2 号、2EL 号、3 号、4 号或者 5 号。能提供理想的药代动力学性质和血药浓度曲线的特别优选的组合物为丸粒胶囊组合物,其包含直径通常为大约 500 μ m-1.2mm、优选为大约 700 μ m-1000 μ m 的多个丸粒,其中每个丸粒均包含丸芯和包裹该丸芯的缓释包衣,其中所述丸芯包含金刚烷胺和粘合剂,所述缓释包衣延长了金刚烷胺的释放时间,从而提供了上述期望的药代动力学性质和金刚烷胺的血药浓度曲线。

[0133] 在一些实施方案中,丸粒胶囊中的丸粒被装在尺寸为 0 号或者更小的胶囊中,优选装在 1 号或者更小的胶囊中。在一些实施方案中,平均丸粒直径为 500 μ m-1200 μ m,例如 500 μ m-1100 μ m、500 μ m-1000 μ m、500 μ m-900 μ m、500 μ m-800 μ m、500 μ m-700 μ m、600 μ m-1100 μ m、600 μ m-1000 μ m、600 μ m-900 μ m、600 μ m-800 μ m、600 μ m-700 μ m、700 μ m-1100 μ m、700 μ m-1000 μ m、700 μ m-900 μ m 或者 700 μ m-800 μ m。在一些实施方案中,平均粒径例如为 500 μ m、550 μ m、600 μ m、650 μ m、700 μ m、750 μ m、800 μ m、850 μ m、900 μ m、950 μ m、1000 μ m、1050 μ m、1100 μ m、1150 μ m 或者 1200 μ m,在 $\pm 10\%$ 的范围内。

[0134] 本发明的一种优选的组合物为丸粒胶囊组合物,其中各丸粒包含丸芯以及包裹该丸芯的缓释包衣,其中所述丸芯包含芯种,并且该芯种被由金刚烷胺和粘合剂形成的混合物包裹;所述缓释包衣包含乙基纤维素、成孔剂(例如,羟丙基甲基纤维素或者聚维酮)和增塑剂。在一些实施方案中,所述丸粒还包含位于丸芯和缓释包衣之间的密封包衣。所述丸粒由本领域已知的方法制成,例如下面实施例 1 中所述的方法。在具体的实施方案中,相对于所述丸芯和缓释包衣的总重量,金刚烷胺的含量为 20 重量%-80 重量%、45 重量%-70 重量%、40 重量%-50 重量%、45 重量%-55 重量%、50 重量%-60 重量%、55 重量%-65 重量%、60 重量%-70 重量%、65 重量%-75 重量%、70 重量%-80 重量%、或者 40 重量%-60 重量%;粘合剂(优选为羟丙基甲基纤维素、聚维酮或者其混合物)的含量为 8 重量%-25 重量%;芯种(优选为糖球(nonpareil)或者微晶纤维素芯种(例如,**Celphere®**))的含量为 1 重量%-25 重量%;乙基纤维素的含量为 10 重量%-20 重量%;成孔剂(优选为聚维酮)的含量为 1 重量%-4 重量%;增塑剂的含量为 1 重量%-4 重量%。在另一具体实施方案中,相对于丸芯和缓释包衣的总重量,金刚烷胺的含量为 50 重量%-70 重量%;粘合剂(优选为羟丙基甲基纤维素、共聚维酮或者其混合物)的含量为 5 重量%-25 重量%;芯种(优选为糖球(nonpareil)或者微晶纤维素芯种(例如**Celphere®**))的含量为 5 重量%-15 重量%;乙基纤维素的含量为 1 重量%-15 重量%;成孔剂(优选为聚维酮)的含量为 0.25 重量%-4 重量%;增塑剂的含量为 0.25 重量%-4 重量%。

[0135] 本发明的其他实施方案列举在下文的标题为“不同的金刚烷胺缓释胶囊 1 号制

剂”的表格中。通过本文描述的方法和组合物,可制得具有本文所述的期望的溶出特性和目标药代动力学曲线的制剂。更具体地说,治疗有效剂量的金刚烷胺可以以如下方式施用来达到这些效果,所述方式为:每日一次,不超过2粒尺寸为1号(或者更小尺寸,例如2号或者3号)的使用本文所述的制造方法和组合物制备的胶囊。特别是,使用本文所述的制造方法和组合物可实现较高的载药量。在一些实施方案中,使用较小尺寸的丸芯以及在较小的丸芯上叠加层数增加的药层,而不改变缓释包衣,可实现较高的载药量以及所需的溶出曲线。在一些实施方案中,使用本文描述的其他制造方法(例如,挤出法和滚圆法),甚至可达到更高的载药量,由此实现所期望的溶出曲线,从而能够获得高的金刚烷胺载药量及合适的药代动力学曲线,由此使所述组合物的治疗效果更有效,并且至少也可被耐受,并且可以被装进相对较小尺寸的胶囊(例如,1号、2号或者3号胶囊)中,从而使患者容易服用。

[0136] 表:不同的金刚烷胺缓释胶囊1号制剂

[0137]

AMT 规格含 量(mg)	制造 方法	惰性 丸芯 尺寸 (mm)	活性 药物 %w/w	缓释 包衣 %w/w	堆 密度 (g/cm ³)	1号胶 囊充填 率 %	AMT 溶出度(%) (T(小时)):		
							2 小时	6 小时	12 小时
110 mg	流化床包衣法	0.3-0.5	40-50%	10-30%	0.6-1.0	60-70%	<25%	40-80%	>80%
140 mg	流化床包衣法	0.3-0.5	45-50%	10-30%	0.6-1.0	80-90%	<25%	40-80%	>80%
150 mg	流化床包衣法	0.3-0.5	50-55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%	<25%	40-80%	>80%
170 mg	流化床包衣法	0.2-0.3	50-55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%	<25%	40-80%	>80%
170 mg	挤出滚圆法, 锅包衣法或流化床包衣法	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	65-75%	<25%		>80%
190 mg	挤出滚圆法, 锅包衣法或流化床包衣法	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	75-85%	<25%	40-80%	>80%
210 mg	挤出滚圆法, 锅包衣法或流化床包衣法	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	80-90%	<25%	40-80%	>80%
230 mg	挤出滚圆法, 锅包衣法或流化床包衣法	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	85-95%	<25%	40-80%	>80%

[0138] 在一些实施方案中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为20重量%-80重量%(相对于丸芯和缓释包衣的总重量),堆密度为0.3-1.2g/cm³。在一些实施方案中,金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的含量为20-77.5重量%、20-75重量%、20-72.5重量%、20-70重量%、20-67.5重量%、20-65重量%、20-62.5重量%、20-60重量%、20-57.5重量%、

20-55 重量 %、20-52.5 重量 %、20-50 重量 %、20-47.5 重量 %、20-45 重量 %、20-42.5 重量 %、20-40 重量 %、20-37.5 重量 %、20-35 重量 %、20-32.5 重量 %、20-30 重量 %、30-80 重量 %、30-77.5 重量 %、30-75 重量 %、30-72.5 重量 %、30-70 重量 %、30-67.5 重量 %、30-65 重量 %、30-62.5 重量 %、30-60 重量 %、30-57.5 重量 %、30-55 重量 %、30-52.5 重量 %、30-50 重量 %、30-47.5 重量 %、30-45 重量 %、30-42.5 重量 %、30-40 重量 %、40-80 重量 %、40-77.5 重量 %、40-75 重量 %、40-72.5 重量 %、40-70 重量 %、40-67.5 重量 %、40-65 重量 %、40-62.5 重量 %、40-60 重量 %、40-57.5 重量 %、40-55 重量 %、40-52.5 重量 %、40-50 重量 %、40-47.5 重量 %、40-45 重量 %、50-80 重量 %、50-77.5 重量 %、50-75 重量 %、50-72.5 重量 %、50-70 重量 %、50-67.5 重量 %、50-65 重量 %、50-62.5 重量 %、50-60 重量 %、50-57.5 重量 %、50-55 重量 %、60-80 重量 %、60-77.5 重量 %、60-75 重量 %、60-72.5 重量 %、60-70 重量 %、60-67.5 重量 %、60-65 重量 %。在一些实施方案中,其堆密度为 0.3-1.2g/cm³、0.3-1.15g/cm³、0.3-1.1g/cm³、0.3-1.05g/cm³、0.3-1.0g/cm³、0.3-0.9g/cm³、0.3-0.8g/cm³、0.3-0.7g/cm³、0.3-0.6g/cm³、0.3-0.5g/cm³、0.3-0.4g/cm³、0.4-1.2g/cm³、0.4-1.15g/cm³、0.4-1.1g/cm³、0.4-1.05g/cm³、0.4-1.0g/cm³、0.4-0.9g/cm³、0.4-0.8g/cm³、0.4-0.7g/cm³、0.4-0.6g/cm³、0.4-0.5g/cm³、0.5-1.2g/cm³、0.5-1.15g/cm³、0.5-1.1g/cm³、0.5-1.05g/cm³、0.5-1.0g/cm³、0.5-0.9g/cm³、0.5-0.8g/cm³、0.5-0.7g/cm³、0.5-0.6g/cm³、0.6-1.2g/cm³、0.6-1.15g/cm³、0.6-1.1g/cm³、0.6-1.05g/cm³、0.6-1.0g/cm³、0.6-0.9g/cm³、0.6-0.8g/cm³、0.6-0.7g/cm³、0.7-1.2g/cm³、0.7-1.15g/cm³、0.7-1.1g/cm³、0.7-1.05g/cm³、0.7-1.0g/cm³、0.7-0.9g/cm³、0.7-0.8g/cm³、0.5-1.2g/cm³、0.8-1.15g/cm³、0.8-1.1g/cm³、0.8-1.05g/cm³、0.8-1.0g/cm³、0.8-0.9g/cm³、0.9-1.2g/cm³、0.9-1.15g/cm³、0.9-1.1g/cm³、0.9-1.05g/cm³或 0.9-1.0g/cm³。在一些实施方案中,所述组合物在剂量单元中包含丸粒胶囊制剂,其中胶囊尺寸为 00 号、0 号、1 号、2 号或者 3 号。在一些优选的实施方案中,剂量单元包含装在 0 号、1 号、2 号或者 3 号胶囊中的、含有 50mg-250mg 金刚烷胺的丸粒。在一些实施方案中,所述剂量单元包含装在 0 号、1 号、2 号或者 3 号胶囊(优选装在 1 号、2 号或者 3 号胶囊)中的、含有 100mg-250mg(例如,100-200mg)金刚烷胺的丸粒。在更具体的实施方案中,剂量单元包含大约 110、120、130、140、150、160、170、180、190、210 或者 220mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在另一更具体的实施方案中,剂量单元包含 110mg 金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体的实施方案中,剂量单元包含 130mg 金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体的实施方案中,剂量单元包含 170mg 金刚烷胺盐酸盐。在又一更具体的实施方案中,剂量单元包含 210mg 金刚烷胺盐酸盐。

[0139] 合适的增塑剂包括:中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油等。所述丸粒被装进胶囊中以提供所需规格含量的金刚烷胺。所述组合物的一个优点为,其提供了期望的释放性能,使得所述组合物适合在就寝时间之前的所述时间段内施用。另一个优点是,所述缓释包衣具有足够的耐久性,从而使得可以打开胶囊并将丸粒撒在食物上,以供吞咽药丸有困难的患者施用,而不会不利地影响所述组合物的释放性能。当所述组合物被撒在食物上施用时,优选的是使用软质食物,比如苹果酱或者巧克力布丁,并在 30 分钟内食用完毕,优选的是在 15 分钟内食用完毕。上述组合物的又一优点是,其具有良好的批间重现性和储存稳定性。

[0140] 在一些实施方案中,本发明组合物中的金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候

溶出度不超过 25%，6 小时的时候溶出度为 40%–80%，12 小时的时候溶出度为至少 80%，以上溶出度是通过使用 500ml 水（37℃）作为溶出介质，并利用 USP 装置 II（桨法）以 50rpm 的转速测得的。更优选的是，体外溶出度的特征还在于：金刚烷胺在 1 小时的时候释放率不超过 10%，4 小时的时候释放率为 30%–50%，12 小时的时候释放率为至少 90%。

[0141] 在其他的实施方案中，在 1 号胶囊中装有 110mg–210mg 的缓释金刚烷胺，本发明组合物中的金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%，6 小时的时候溶出度为 40%–80%，12 小时的时候溶出度为至少 80%，以上溶出度是通过使用 500ml 水（37℃）作为溶出介质，并利用 USP 装置 II（桨法）以 50rpm 的转速测得的。更优选的是，金刚烷胺在 1 小时的时候释放率不超过 10%，4 小时的时候释放率为 30%–50%，12 小时的时候释放率为至少 90%。

[0142] 在上述任意方面的一个实施方案中，所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者：(i) 2 小时的时候溶出度不超过 25%；(ii) 6 小时的时候溶出度不超过 25–55%；(iii) 12 小时的时候溶出度为至少 80%，以上溶出度是通过使用 500ml 水（37℃）作为溶出介质，并利用 USP 装置 II（桨法）以 50rpm 的转速测得的。在一更具体的实施方案中，满足了标准 (i)、(ii) 和 (iii) 中的两个。在又一更具体的实施方案中，标准 (i)、(ii) 和 (iii) 全部满足。

[0143] 在上述任意方面的一个实施方案中，所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线显示出如下标准中的至少一者：(i) 1 小时的时候溶出度不超过 20%；(ii) 2 小时的时候溶出度为大约 25–45%；(iii) 4 小时的时候溶出度不超过 50%–80%；(iii) 8 小时的时候溶出度为至少 80%，以上溶出度是通过使用 500ml 水（37℃）作为溶出介质，并利用 USP 装置 II（桨法）以 50rpm 的转速测得的。在一更具体的实施方案中，满足了标准 (i)、(ii)、(iii) 中的两个。在一更具体的实施方案中，三个标准 (i)、(ii)、(iii) 全部满足。

[0144] 本发明的优选的丸粒胶囊组合物具有上述体外溶出性质和上述任意的药代动力学性质（例如，体外释放曲线、 T_{max} 、 C_{max}/C_{min} 比值等），使得所述组合物适合在就寝时间之前的所述时间段内施用。除此之外，所述组合物的特征还在于：在个人空腹口服单剂量的胶囊后，每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 1.6–2.4ng/ml，每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-inf} 为 40–75ng*h/mL。优选的丸粒胶囊组合物的特征还在于：个人每日一次口服所述胶囊后，在稳态血药浓度下，每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4–4.2ng/ml，每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1–2.6ng/ml，每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 48–73ng*h/mL。

[0145] 上述丸粒胶囊组合物可提供适合金刚烷胺治疗的规格含量。通常的规格含量范围为至少约 50mg 至约 250mg。在具体的实施方案中，胶囊规格含量为 70mg、80mg、90mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、160mg、170mg、180mg、190mg、210mg 和 220mg，使得单剂量 AUC_{0-inf} /毫克相当于 100mg 的速释金刚烷胺盐酸盐药片（例如，Symmetrel®，或者其他的 FDA 橘皮书（FDA Orange Book）中的参考目录药物）。个体可在就寝时间之前的所述时间段内服用 1 个、2 个或者 3 个这样的胶囊。在优选的实施方案中，每日一次施用 2 个适合的缓释剂型的胶囊，其中所施用的金刚烷胺的量为 220mg 至 650mg。

[0146] 本发明也可从如下编号的实施方案来加以说明。

[0147] 1. 一种包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的缓释 (ER) 组合物，该缓释组合物用于对需要金刚烷胺的个体施用金刚烷胺的方法中，所述方法包括在就寝时间（即，个体

夜间希望入睡的时间)之前不到3小时的时候经口施用所述组合物。

[0148] 2. 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于治疗需要接受治疗的个体的由NMDA受体介导的疾病,所述药物为缓释(ER)组合物,所述治疗包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到3小时的时候经口施用所述组合物。

[0149] 3. 一种包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的缓释(ER)组合物,该缓释组合物用于减轻正在接受金刚烷胺治疗的个人的睡眠障碍的方法中,所述方法包括在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到3小时的时候施用所述组合物。

[0150] 4. 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于减轻正接受金刚烷胺治疗的个人的睡眠障碍,所述药物为缓释(ER)组合物,并适于在就寝时间(即,个体夜间希望入睡的时间)之前不到3小时的时候施用。

[0151] 5. 上述实施方案1-4中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述施用是在就寝时间之前不到1小时的时候实施的。

[0152] 6. 上述实施方案1-5中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中患者被诊断为患有帕金森病。

[0153] 7. 上述实施方案1-6中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述组合物每日施用1次。

[0154] 8. 上述实施方案1-7中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述组合物在施用前被添加到食物。

[0155] 9. 上述实施方案1-8中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中在稳态时,在施用后至少1小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。

[0156] 10. 上述实施方案1-9中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中在稳态时,在施用后至少2小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加。

[0157] 11. 上述实施方案1-10中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为9-15小时并且/或者稳态 T_{max} 为7-13小时。

[0158] 12. 上述实施方案1-11中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为10-14小时并且/或者稳态 T_{max} 为8-12小时。

[0159] 13. 上述实施方案1-10中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为9-15小时并且/或者稳态 T_{max} 为7-13小时。

[0160] 14. 上述实施方案1-11中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为10-14小时并且/或者稳态 T_{max} 为8-12小时。

[0161] 15. 上述实施方案1-10中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为9-15小时并且/或者稳态 T_{max} 为7-13小时。

[0162] 16. 上述实施方案1-11中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为10-14小时并且/或者稳态 T_{max} 为8-12小时。

[0163] 17. 上述实施方案1-12中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为11-13小时并且/或者稳态 T_{max} 为9-11小时。

[0164] 18. 上述实施方案1-13中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中每日一次对个人经口施用所述组合物后所得到的稳态血药浓度曲线的特征为:在施用后3小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于25%。

[0165] 19. 上述实施方案 1-14 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。

[0166] 20. 上述实施方案 1-15 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。

[0167] 21. 上述实施方案 1-16 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中所述金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。

[0168] 22. 上述实施方案 1-17 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中所述组合物包含 50mg-600mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0169] 23. 上述实施方案 18 所述的用途或组合物, 其中所述组合物以 1 个、2 个、3 个或者 4 个单位剂型的方式施用, 其中每个单位剂型的制剂含有 100mg-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0170] 24. 上述实施方案 1-19 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中所述组合物包含 200mg-420mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0171] 25. 上述实施方案 20 所述的用途或组合物, 所述组合物以 2 个单位剂型的方式施用, 其中每个单位剂型的制剂含有 110mg-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0172] 26. 上述实施方案 1-17 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中所述组合物包含 50mg-200mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0173] 27. 上述实施方案 22 所述的用途或组合物, 其中所述组合物包含 100mg-125mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0174] 28. 上述实施方案 23 所述的用途或组合物, 其中所述组合物包含 110mg 的金刚烷胺盐酸盐。

[0175] 29. 上述实施方案 1-24 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后, 所得到的每毫克金刚烷胺的最大血药浓度 (C_{max}) 为 1.6-2.4ng/ml, 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-inf} 为 40-75ng*h/mL。

[0176] 30. 上述实施方案 1-25 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中每日一次对个人经口施用一剂所述组合物后, 所得到的稳态金刚烷胺血药浓度曲线的特征为:

[0177] (i) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4-4.2ng/ml;

[0178] (ii) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1-2.6ng/ml; 并且

[0179] (iii) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44-83ng*h/mL。

[0180] 31. 上述实施方案 26 所述的用途或组合物, 其中所述稳态血药浓度曲线的特征还在于:

[0181] (iv) 在施用后至少 1 小时以内金刚烷胺的血药浓度没有增加, 并且

[0182] (v) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。

[0183] 32. 上述实施方案 27 所述的用途或组合物, 其中所述稳态血药浓度曲线的特征还在于:

[0184] (iv) 在施用后至少 2 小时以内金刚烷胺的浓度没有增加, 并且

[0185] (v) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。

[0186] 33. 上述实施方案 1-28 中任意一个实施方案所述的用途或组合物, 其中所述组合物中的金刚烷胺体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%, 6 小时的时候溶出度为

55%-85%,并且12小时的时候溶出度为至少80%,以上溶出度是通过使用500ml水(37℃)作为溶出介质,并利用USP装置II(桨法)以50rpm的转速测得的。

[0187] 34. 上述实施方案29所述的用途或组合物,其中所述金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于:1小时的时候金刚烷胺释放率不超过10%,4小时的时候金刚烷胺释放率为30-50%,12小时的时候金刚烷胺释放率为至少90%。

[0188] 35. 上述实施方案1-30中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中在施用单剂量的所述组合物后,所述组合物的AUC曲线的特征为:0-4小时的那部分AUC小于 AUC_{0-inf} 的5%;0-8小时的那部分AUC为 AUC_{0-inf} 的约5%-15%;0-12小时的那部分AUC为 AUC_{0-inf} 的约10%-40%;0-18小时的那部分AUC为 AUC_{0-inf} 的约25%-60%;0-24小时的那部分AUC为 AUC_{0-inf} 的约40%-75%。

[0189] 36. 上述实施方案1-31中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中在稳态条件下每日一次定量施用所述组合物后,所述组合物的AUC曲线的特征为:0-4小时的那部分AUC为 AUC_{24} 的约2%-25%;0-8小时的那部分AUC为 AUC_{24} 的约15%-50%;0-12小时的那部分AUC为 AUC_{24} 的约30%-70%;0-18小时的那部分AUC为 AUC_{24} 的约60%-95%。

[0190] 37. 上述实施方案1、3、或者5-32中任意一个实施方案所述的药物组合物或者上述实施方案2、4、或者5-32中任意一个实施方案所述的用途,其中所述组合物用于经口施用,并且包括用于口服的胶囊,所述胶囊包含多个丸粒,每个丸粒包含:

[0191] (a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可用的盐,以及

[0192] (b) 缓释包衣,所述缓释包衣包裹在所述丸芯上。

[0193] 38. 上述实施方案32所述的用途或组合物,其中所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一种、以及增塑剂。

[0194] 39. 上述实施方案33或者34中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述丸芯包含包覆到芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。

[0195] 40. 上述实施方案35所述的用途或组合物,其中相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为40重量%-60重量%,所述粘合剂的含量为8重量%-25重量%,所述芯种的含量为8重量%-25重量%,所述乙基纤维素的含量为10重量%-20重量%,所述聚维酮的含量为1重量%-4重量%,所述增塑剂的含量为1重量%-4重量%。

[0196] 41. 上述实施方案33-36中任意一个实施方案所述的用途或组合物,还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。

[0197] 42. 上述实施方案35-37中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述丸芯包含粘合剂,该粘合剂选自自由羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组。

[0198] 43. 上述实施方案42-38中任意一个实施方案所述的用途或组合物,其中所述增塑剂选自自由由中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

[0199] 44. 上述实施方案33-39中任意一个实施方案所述的组合物,其用于对需要接受治疗的个人的帕金森病进行治疗的方法中,所述方法包括经口施用所述组合物。

[0200] 本发明的一些实施方案提供了对需要金刚烷胺的个人施用金刚烷胺的方法,所述方法包括在就寝时间之前不到3小时的时候经口施用缓释(ER)组合物,所述组合物包含金

刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在就寝时间之前不到 1 小时的时候施用该组合物。在一些实施方案中,患者被诊断为患有帕金森病。在一些实施方案中,所述组合物每日施用 1 次。在一些实施方案中,所述组合物在施用前被加到食物上。在一些实施方案中,在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 9-15 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 7-13 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 10-14 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 8-12 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 11-13 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 9-11 小时。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:在施用后 3 小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于 25%。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.2-1.6。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{晨间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.3-1.5。在一些实施方案中,稳态时日间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{日间平均}}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,稳态时晨间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{晨间平均}}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,所述金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50mg-600mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个、2 个、3 个或者 4 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个或者 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 130-210mg 的缓释金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物装在 1 号胶囊中。在一些实施方案中,所述组合物包含 200-350mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50-200mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 100-125mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 110mg 金刚烷胺盐酸盐。在一些实施方案中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.6-2.4ng/ml,每毫克金刚烷胺的 $AUC_{0-\infty}$ 为 40-75ng*h/mL。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:(a) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4-4.2ng/ml;(b) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1-2.6ng/ml;并且(c) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44-83ng*h/mL。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(d) 在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(e) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(f) 在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(g) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 55%-85%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 25%-55%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置

II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物的金刚烷胺的体外溶出曲线在 1 小时的时候溶出度不超过 20%,2 小时的时候溶出度为 25%-45%,4 小时的时候溶出度为 50%-80%,8 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于:金刚烷胺在 1 小时的时候释放率不超过 10%,4 小时的时候释放率为 30%-50%,12 小时的时候释放率为至少 90%。在一些实施方案中,施用单剂量的所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 小于 AUC_{0-inf} 的 5%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 5%-15%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 10%-40%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 25%-60%;0-24 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 40%-75%。在一些实施方案中,在稳态条件下每日一次定量施用所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2%-25%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15%-50%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30%-70%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60%-95%。

[0201] 本发明的一些实施方案提供了一种减轻正在接受金刚烷胺治疗的个人的睡眠障碍的方法,所述方法包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候施用缓释(ER)组合物,所述缓释组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在就寝时间之前不到 1 小时的时候施用该组合物。在一些实施方案中,患者被诊断为患有帕金森病。在一些实施方案中,所述组合物每日施用 1 次。在一些实施方案中,所述组合物在施用前被加到食物上。在一些实施方案中,在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 9-15 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 7-13 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 10-14 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 8-12 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 11-13 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 9-11 小时。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:在施用后 3 小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于 25%。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{日间平均}/C_{夜间平均}$ 的比值为 1.2-1.6。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{晨间平均}/C_{夜间平均}$ 的比值为 1.3-1.5。在一些实施方案中,稳态时日间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{日间平均}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,稳态时晨间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{晨间平均}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,所述金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50mg-600mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个、2 个、3 个或者 4 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个或者 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 130-210mg 的缓释金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物装在 1 号胶囊中。在一些实施方案中,所述组合物包含 200-350mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50-200mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,

所述组合物包含 100-125mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 110mg 金刚烷胺盐酸盐。在一些实施方案中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.6-2.4ng/ml,每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-inf} 为 40-75ng*h/mL。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:(a) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4-4.2ng/ml;(b) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1-2.6ng/ml;并且(c) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44-83ng*h/mL。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(d) 在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(e) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(f) 在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(g) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 55%-85%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 25%-55%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物的金刚烷胺的体外溶出曲线在 1 小时的时候溶出度不超过 20%,2 小时的时候溶出度为 25%-45%,4 小时的时候溶出度为 50%-80%,8 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于:金刚烷胺在 1 小时的时候释放率不超过 10%,4 小时的时候释放率为 30%-50%,12 小时的时候释放率为至少 90%。在一些实施方案中,施用单剂量的所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 小于 AUC_{0-inf} 的 5%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 5%-15%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 10%-40%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 25%-60%;0-24 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 40%-75%。在一些实施方案中,在稳态条件下每日一次定量施用所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2%-25%;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15%-50%;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30%-70%;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60%-95%。

[0202] 本发明的一些实施方案提供了一种治疗患有帕金森病患者的左旋多巴诱发性运动障碍的方法,所述方法包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候每日一次经口施用缓释(ER)组合物,所述缓释组合物包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在就寝时间之前不到 1 小时的时候施用该组合物。在一些实施方案中,患者被诊断为患有帕金森病。在一些实施方案中,所述组合物每日施用 1 次。在一些实施方案中,所述组合物在施用前被加到食物上。在一些实施方案中,在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加。在一些实施方案中,金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 9-15 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 7-13 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 10-14 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 8-12 小时。在一些实施方案中,在施用后金刚烷胺的单剂量 T_{max} 为 11-13 小时,并且 / 或者稳态 T_{max} 为 9-11 小时。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所

述组合物后,其稳态血药浓度曲线的特征为:在施用后 3 小时的时候,金刚烷胺的浓度增加量小于 25%。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,PK 曲线的 C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.2-1.6。在一些实施方案中,稳态时的 $C_{\text{晨间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 的比值为 1.3-1.5。在一些实施方案中,稳态时日间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{日间平均}}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,稳态时晨间金刚烷胺的平均血药浓度($C_{\text{晨间平均}}$)为 500-2000ng/ml。在一些实施方案中,所述金刚烷胺为金刚烷胺盐酸盐或者金刚烷胺硫酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50mg-600mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个、2 个、3 个或者 4 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 1 个或者 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 130-210mg 的缓释金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物装在 1 号胶囊中。在一些实施方案中,所述组合物包含 200-350mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物以 2 个单位剂型的方式施用,每个单位剂型的制剂包含 100-175mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 50-200mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 100-125mg 金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含 110mg 金刚烷胺盐酸盐。在一些实施方案中,对空腹状态下的个人经口施用单剂量的所述组合物后,所得到的每毫克金刚烷胺的最大血药浓度(C_{max})为 1.6-2.4ng/ml,每毫克金刚烷胺的 $AUC_{0-\infty}$ 为 40-75ng*h/mL。在一些实施方案中,每日一次对个人经口施用所述组合物后,所得到的稳态血药浓度曲线的特征为:(a) 每毫克金刚烷胺的 C_{max} 为 2.4-4.2ng/ml;(b) 每毫克金刚烷胺的 C_{min} 为 1.1-2.6ng/ml;并且(c) 每毫克金刚烷胺的 AUC_{0-24} 为 44-83ng*h/mL。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(d) 在施用后至少 1 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(e) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.5-2.0。在一些实施方案中,其稳态血药浓度曲线的特征还在于:(f) 在施用后至少 2 小时以内,金刚烷胺的血药浓度没有增加;(g) C_{max}/C_{min} 的比值为 1.7-1.9。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 55%-85%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 25%-55%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物中的金刚烷胺体外溶出曲线在 1 小时的时候溶出度不超过 20%,2 小时的时候溶出度为 25%-45%,4 小时的时候溶出度为 50%-80%,8 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是通过使用 500ml 水(37°C)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,金刚烷胺的体外溶出曲线的特征还在于:金刚烷胺在 1 小时的时候释放率不超过 10%,4 小时的时候释放率为 30%-50%,12 小时的时候释放率为至少 90%。在一些实施方案中,施用单剂量的所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为:0-4 小时的那部分 AUC 小于 $AUC_{0-\infty}$ 的 5%;0-8 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\infty}$ 的约 5%-15%;0-12 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\infty}$ 的约 10%-40%;0-18 小时的那部分 AUC 为 $AUC_{0-\infty}$

的约 25%-60% ;0-24 小时的那部分 AUC 为 AUC_{0-inf} 的约 40%-75%。在一些实施方案中,在稳态条件下每日一次定量施用所述组合物后,所述组合物的 AUC 曲线的特征为 :0-4 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 2%-25% ;0-8 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 15%-50% ;0-12 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 30%-70% ;0-18 小时的那部分 AUC 为 AUC_{24} 的约 60%-95%。

[0203] 本发明的一些实施方案提供了一种用于任何本文所述方法中的药物组合物,其中所述组合物用于经口施用,并且包括用于口服的胶囊 ;所述胶囊包含多个丸粒,每个丸粒包括 : (a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐 ;以及 (b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。在一些实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在一些实施方案中,所述丸芯包含包覆于芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量 %-60 重量 %,所述粘合剂的含量为 1 重量 %-25 重量 %,所述芯种的含量为 8 重量 %-25 重量 %,所述乙基纤维素的含量为 10 重量 %-20 重量 %,所述聚维酮的含量为 1 重量 %-4 重量 %,所述增塑剂的含量为 1 重量 %-4 重量 %。在一些实施方案中,所述组合物还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。在一些实施方案中,所述丸芯包含粘合剂,所述粘合剂选自羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组。在一些实施方案中,增塑剂选自中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

[0204] 本发明的一些实施方案提供了一种对需要金刚烷胺的个人施用金刚烷胺或者其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括经口施用这样的药物组合物,所述药物组合物包含装在口服胶囊中的金刚烷胺,所述胶囊包含多个丸粒,每个丸粒包括 : (a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐 ;以及 (b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。在一些实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在一些实施方案中,所述丸芯包含包覆于芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量 %-60 重量 %,所述粘合剂的含量为 1 重量 %-25 重量 %,所述芯种的含量为 8 重量 %-25 重量 %,所述乙基纤维素的含量为 10 重量 %-20 重量 %,所述聚维酮的含量为 1 重量 %-4 重量 %,所述增塑剂的含量为 1 重量 %-4 重量 %。在一些实施方案中,所述组合物还包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。在一些实施方案中,所述丸芯包含粘合剂,所述粘合剂选自羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组。在一些实施方案中,增塑剂选自中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。一些实施方案包括对需要接受治疗的个人的帕金森病进行治疗。

[0205] 本发明的一些实施方案提供了一种适合于对需要用药的患者每日经口施用一次的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的、缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个 0 号或者更小尺寸的胶囊的方式给药。在一些实施方案中,所述组合物包含 110-220mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 40-80%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是使用 500ml 水 (37°C) 作为溶出介质,并通过 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测得的。在一

些实施方案中,所述组合物包含多个丸粒,各个丸粒包括:(a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐;以及(b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。在一些实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在一些实施方案中,所述丸芯包含包覆于芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含金刚烷胺,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量-70 重量%。在一些实施方案中,所述丸芯包含芯种,所述芯种包含直径在 100-500 微米之间的糖或微晶纤维素。在一些实施方案中,堆密度在 0.5-1g/cm³ 之间。在一些实施方案中,所述组合物包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。在一些实施方案中,所述丸芯包含选自由羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组中的粘合剂。在一些实施方案中,所述增塑剂选自由中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

[0206] 本发明的一些实施方案提供了一种对个人的帕金森病进行治疗的方法,所述方法包括经口施用这样一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的、缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个 0 号或者更小尺寸的胶囊的方式给药。在一些实施方案中,所述组合物包含 110-220mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 40-80%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并通过 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物包含多个丸粒,各个丸粒包括:(a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐;以及(b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。在一些实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在一些实施方案中,所述丸芯包含包覆于芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含金刚烷胺,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量-70 重量%。在一些实施方案中,所述丸芯包含芯种,所述芯种包含直径在 100-500 微米之间的糖或微晶纤维素。在一些实施方案中,堆密度在 0.5-1g/cm³ 之间。在一些实施方案中,所述组合物包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。在一些实施方案中,所述丸芯包含选自由羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组中的粘合剂。在一些实施方案中,所述增塑剂选自由中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。

[0207] 本发明的一些实施方案提供了一种治疗个人的左旋多巴诱发性运动障碍的方法,所述方法包括经口施用这样一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的、缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个 0 号或者更小尺寸的胶囊的方式给药。本发明的一些实施方案提供了一种治疗个人脑外伤的方法,所述方法包括经口施用这样一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的、缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个 0 号或者更小尺

寸的胶囊的方式给药。一些实施方案提供了一种治疗个人疲劳的方法,所述方法包括经口施用这样一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的、缓释形式的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐,所述组合物能够以每日单次施用量不超过 2 个 0 号或者更小尺寸的胶囊的方式给药。在一些实施方案中,所述组合物包含 110-220mg 的金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物中金刚烷胺的体外溶出曲线在 2 小时的时候溶出度不超过 25%,6 小时的时候溶出度为 40-80%,12 小时的时候溶出度为至少 80%,以上溶出度是使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并通过 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测得的。在一些实施方案中,所述组合物包含多个丸粒,各个丸粒包括:(a) 丸芯,所述丸芯包含金刚烷胺或者其药学上可接受的盐;以及(b) 包裹所述丸芯的缓释包衣。在一些实施方案中,所述缓释包衣包含乙基纤维素,并且包含聚维酮和羟丙基甲基纤维素中的至少一者、以及增塑剂。在一些实施方案中,所述丸芯包含包覆于芯种上的粘合剂、以及金刚烷胺或者其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含金刚烷胺,相对于所述丸芯和所述缓释包衣的总重量,所述金刚烷胺的含量为 40 重量-70 重量%。在一些实施方案中,所述丸芯包含芯种,所述芯种包含直径在 100-500 微米之间的糖或微晶纤维素。在一些实施方案中,堆密度在 0.5-1g/cm³ 之间。在一些实施方案中,所述组合物包含位于所述丸芯和所述缓释包衣之间的密封包衣。在一些实施方案中,所述丸芯包含选自羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、以及它们的混合物构成的组中的粘合剂。在一些实施方案中,所述增塑剂选自中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯及蓖麻油构成的组。在一些实施方案中,所述方法包括在就寝时间之前不到 3 小时的时候对患者施用所述组合物。

[0208] 参考以下实施例可以更好地理解本发明,但这些实施例并非旨在限制本发明权利要求的范围。

[0209] 实施例 1:金刚烷胺缓释包衣丸粒制剂

[0210] 使用表 1 所示的组分和相对量来制备用于夜间施用的金刚烷胺盐酸盐缓释包衣丸粒组合物。针对各组合物,通过在连续搅拌的同时,将 HPMC (5cps)和共聚维酮加入到异丙醇中,从而制得药物包衣液。将纯净水加到上述分散液中,并持续搅拌直至形成澄清溶液。然后将药物(金刚烷胺盐酸盐)加到该粘合剂溶液中,并持续搅拌至药物完全溶解。最后加入滑石粉,并搅拌至分散均匀。

[0211] 将 Celphere 珠粒(筛分粒度:#35-#50,即 300 微米-500 微米)装载到 Wurster 包衣装置中。将药物包衣分散液喷至珠粒上,随后干燥一段时间。将所得的药物包衣丸粒过筛,保留筛分粒度在 #18 至 #24 之间的那部分(直径为大约 700 μ m-1mm)。

[0212] 通过将 5cps 的 HPMC 加入到异丙醇中,并不断搅拌,来制备密封包衣液。然后将纯净水加到该分散液中,并持续搅拌至形成澄清溶液。然后加入滑石粉并搅拌至分散均匀。将过筛后的药物包衣丸粒装载至 Wurster 包衣单元中。将密封包衣分散液喷洒至药物包衣丸粒上,然后干燥一段时间以除去丸粒中的残余溶剂和水分。将所得的具有密封包衣的丸粒过筛,保留筛分粒度在 #18 和 #24 之间的那部分。

[0213] 通过将乙基纤维素(粘度:7cps)溶解在异丙醇和纯净水中,并搅拌至形成澄清溶液,来制备缓释包衣液。然后将聚维酮 K-90 溶解在该澄清溶液中,随后加入增塑剂 Miglyol 812N,并持续搅拌至形成澄清溶液。将过筛后的具有密封包衣的丸粒装载于 Wurster 包衣

单元中。将缓释包衣液喷洒至具有密封包衣的丸粒上,然后干燥一段时间,从而形成缓释包衣并除去丸粒中的残余溶剂和水分。干燥后,将硬脂酸镁分散到环形区域中的包衣丸粒的顶层(top bed)上,然后使包衣丸粒在 Wurster 单元中再循环,从而使硬脂酸镁与包衣丸粒混合。将所得的缓释包衣丸粒过筛,保留筛分粒度在 #18 和 #24 之间的那部分。

[0214] 使用配有丸粒投配室的胶囊机,将含有单位剂量的、所需重量的缓释包衣丸粒填充至空的 1 号硬明胶胶囊壳(尺寸为 1 号,规格含量:100-140mg)中。

[0215] 表 1:金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊的组成

组分	功能	w/w, 相对于胶囊的总重量
丸芯		
[0216] 金刚烷胺盐酸盐 USP	活性成分	40%-50%
微晶纤维素球(Celphere®)	芯种	10%-15%
羟丙基甲基纤维素 5cps USP	粘合剂	10%-15%
共聚维酮	粘合剂	1%-5%
滑石粉 USP	防粘剂	1%-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
密封包衣(可任选)		
羟丙基甲基纤维素 3cps USP	包衣聚合物	5%-10%
滑石粉 USP	防粘剂	0-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
缓释包衣		
乙基纤维素	包衣聚合物	10%-20%
聚维酮	成孔剂	1%-5%
中链甘油三酯	增塑剂	1%-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
硬脂酸镁 NF	润滑剂	0-1%
丸粒密度		0.6-0.9 gm/cm ³

[0218] NF= 国家处方集

[0219] ¹ 在加工过程中除去了纯净水和异丙醇

[0220] 使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测量如上制备的胶囊的体外溶出度。符合所需溶出要求的胶囊在 2 小时内的药物释放率不超过 25%,6 小时内的药物释放率为 40%-80%,12 小时的时候药物释放率为至少 80%。在示例性的溶出曲线中,1 小时的时候药物释放率为 0%,2 小时的时候药物释放率为 12%,4 小时的时候药物释放率为 43%,6 小时的时候药物释放率为 68%,8 小时的时候药物释放率为 83%,10 小时的时候药物释放率为 92%,12 小时的时候药物释放率为 97%。根据上述方法制备的胶囊表现出良好的储存稳定性,并且在扩大生产时具有良好的批间重复性。

[0221] 实施例 2 : 具有较高载药量的金刚烷胺缓释包衣丸粒制剂

[0222] 使用下表 2 中所示的组分和相对量, 并按照实施例 1 描述的生产工艺来制备为夜间施用而设计的金刚烷胺盐酸盐缓释包衣丸粒组合物。

[0223] 惰性芯的直径为 200-300 微米。包衣丸粒的直径为 600-1200 微米。包衣丸粒的堆密度为 0.7-1.2g/cm³。

[0224] 使用配有丸粒投配室的胶囊机, 将含有单位剂量的、所需重量的缓释包衣丸粒填充至空的硬明胶胶囊壳(尺寸为 1 号, 规格含量: 170mg) 中。

[0225] 表 2 : 金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊的组成

组分	功能	w/w, 相对于胶囊的总重量
丸芯		
金刚烷胺盐酸盐 USP	活性成分	50%-65%
微晶纤维素球(Celphre®)	芯种	1%-15%
羟丙基甲基纤维素 USP	粘合剂	5%-25%
共聚维酮	粘合剂	1%-5%
滑石粉 USP	防粘剂	1%-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
密封包衣(可任选)		
羟丙基甲基纤维素 USP	包衣聚合物	0-10%
滑石粉 USP	防粘剂	0-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
缓释包衣		
乙基纤维素	包衣聚合物	10%-20%
聚维酮	成孔剂	1%-5%
中链甘油三酯	增塑剂	1%-5%
异丙醇	溶剂	¹ —
水	溶剂	¹ —
硬脂酸镁 NF	润滑剂	0-1%

[0226] NF= 国家处方集

[0227] ¹ 在加工过程中除去了纯净水和异丙醇

[0228] 使用 500ml 水(37℃) 作为溶出介质, 并利用 USP 装置 II (桨法) 以 50rpm 的转速测量如上制备的胶囊的体外溶出度, 该胶囊在 2 小时内的药物释放率不超过 25%, 6 小时内的药物释放率为 40%-80%, 12 小时的时候药物释放率为至少 80%。

[0229] 实施例 3 : 金刚烷胺缓释包衣丸粒制剂

[0230] 使用下表 3 中所示的组分和相对量, 并按照实施例 1 描述的生产工艺来制备为夜间施用而设计的金刚烷胺盐酸盐缓释包衣丸粒组合物。

[0231] 使用配有丸粒投配室的胶囊机, 将含有单位剂量的、所需重量的缓释包衣丸粒填充至空的 #1 硬明胶胶囊壳(规格含量: 100mg) 中。

[0232] 表 3 金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊的组成

[0234]

组分	功能	w/w, 相对于胶囊的总重量		
		A	B	C
丸芯				
金刚烷胺盐酸盐 USP	活性成分	50.15%	47.94%	45.15%
微晶纤维素球(Celphere®)	芯种	14.33%	13.70%	12.90%
羟丙基甲基纤维素 USP	粘合剂	13.37%	12.79%	12.04%
共聚维酮	粘合剂	3.34%	3.2%	3.01%
滑石粉 USP	防粘剂	2.51%	2.4%	2.26%
异丙醇	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
水	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
密封包衣(可任选)				
羟丙基甲基纤维素 USP	包衣聚合物	7.61%	7.27%	6.85%
滑石粉 USP	防粘剂	0.76%	0.73%	0.69%
异丙醇	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
水	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
缓释包衣				
乙基纤维素	包衣聚合物	6.23%	9.46%	13.53%
聚维酮	成孔剂	0.85%	1.29%	1.84%
中链甘油三酯	增塑剂	0.75%	1.13%	1.62%
异丙醇	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
水	溶剂	¹ —	¹ —	¹ —
硬脂酸镁 NF	润滑剂	0.1%	0.1%	0.1%

[0235] NF= 国家处方集

[0236] ¹ 在加工过程中除去了纯净水和异丙醇

[0237] 使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测量如上制备的胶囊的体外溶出度。结果显示于图 1 中。

[0238] 实施例 4:通过挤出滚圆法制备的金刚烷胺缓释制剂

[0239] 使用下表 4 中所示的组分和相对量,并按照如下所述的生产工艺来制备为夜间施用而设计的金刚烷胺盐酸盐缓释组合物。

[0240] 制备由金刚烷胺盐酸盐、微晶纤维素及乳糖一水化物形成的混合物,并使用聚维酮的水溶液在高剪切制粒机中制备湿物料。使用 1mm 的筛网将湿物料挤出,并利用滚圆制丸机对挤出的物料进行滚圆处理。所得丸粒在盘式干燥机中干燥以形成丸芯,在包衣锅中使用缓释包衣液对丸芯进行包衣操作。使用配有丸粒投配室的胶囊机将含有单位剂量的、所需重量的缓释包衣丸粒填充至空的 1 号硬明胶胶囊壳(规格含量:170mg)中。

[0241] 表 4:金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊的组成

[0242]

组分	功能	w/w, 相对于胶囊的总重量
丸芯		
金刚烷胺盐酸盐 USP	活性成分	59.40%
微晶纤维素	稀释剂	18.67%
乳糖一水化物	稀释剂	6.15%
聚维酮	粘合剂	0.64%
水	溶剂	¹ —
缓释包衣		
乙基纤维素	包衣聚合物	12.41%
聚乙二醇	成孔剂	1.24%
癸二酸二丁酯	增塑剂	1.49%
乙醇	溶剂	¹ —

[0243] 使用 500ml 水(37℃)作为溶出介质,并利用 USP 装置 II (桨法)以 50rpm 的转速测量如上制备的胶囊的体外溶出度,该胶囊在 2 小时内的药物释放率不超过 25%,6 小时内的药物释放率为 40%–80%,12 小时的时候药物释放率为至少 80%。

[0244] 实施例 5 :与速释金刚烷胺相对照的金刚烷胺缓释制剂的药代动力学测量

[0245] 目的 :该研究的主要目的是,通过与 100mg 的速释(IR)金刚烷胺盐酸盐薄膜包衣片(**SYMMETREL®**)相比,证实实施例 3 中的缓释(ER)制剂的 PK 性质,确定实施例 3 中描述的具有不同释放性质的金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊的三种原型制剂的药代动力学曲线、安全性以及耐受性,其中,以单剂量对空腹状态下的健康成年人受试者给药。

[0246] 研究设计 :该项研究为将单次 100mg 剂量的三种释放性质不同的金刚烷胺缓释胶囊制剂与单次 100mg 剂量的市售金刚烷胺速释片(**SYMMETREL®**)进行对比的药代动力学研究,该药代动力学研究为第 1 期、随机、单剂量、开放标签、四周期、交叉、空腹条件的药代动力学研究。如图 1 所示,这三种缓释制剂中金刚烷胺的体外释放率不同。

[0247] 方法 :让受试者进入研究单位,以在 21 天的研究筛选中进行第一周期的用药。受试者在登记进入研究单位后接下来的那一天用药,并在用药后 24 小时离开。受试者用药后 56 小时和 152 小时被叫回随访。每个用药周期间隔至少 7 天的洗脱期。

[0248] 空腹一夜后,受试者以坐着的姿势用 240ml 水服用制剂。每次用药后在 0 小时(用药前)、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、18 小时、24 小时(离开时)和 56 小时的时候采集血样。使用校正的液相色谱 / 串联质谱(LC/MS/MS)方法检测血浆样品中的金刚烷胺。通过 WinNonlin 软件(4.1 版本或者更高版本 ;Pharsight 公司),使用非房室分析计算得到药代动力学参数。

[0249] 使用线形混合效应模型,对 C_{max} 和 AUC_{0-∞}的自然对数进行方差分析(ANOVA),其中 C_{max} 和 AUC_{0-∞}是由施用单剂量的研究药物后获得的数据而确定的。所述模型包括受试者、序列、周期和治疗方法的影响。序列、周期和治疗方法的影响是固定的,而受试者的影响是随机的。计算 ER 与 IR 的 AUC 比值(缓释制剂的相对生物利用度)和 C_{max} 比值。在研究的过程中监测不良事件。在研究的不同时间采集生命体征(脉率、血压和体温)、临床实验室测量(生物化学、血液学和尿分析)和 ECG。

[0250] 结果 :共有 20 个受试者参加了该研究。平均年龄为 25.5 岁(范围 :20-38 岁)。该研究包括 8 名男性受试者(40%)和 12 名女性受试者(60%),平均体重指数(BMI)为 23.6kg/m²±2.85。其种族构成均为白种人。15 名受试者接受了全部 4 项治疗。

[0251] 该研究的 PK 结果显示,与**SYMMETREL®**相比,3 种金刚烷胺缓释制剂的 C_{max} 值降低且 T_{max} 值增加,从而表明全部 3 种金刚烷胺缓释制剂的吸收速率均降低(表 5,图 5、6)。速释制剂具有最高的平均 C_{max} (277±73.9ng/mL)和最短的平均 T_{max} 值(4 小时)。制剂 A、B、和 C 的 C_{max} 逐渐降低,而 T_{max} 逐渐延长。制剂 A、B 和 C 的 C_{max} 从 204±61.4ng/mL 降低到 166±34.8ng/mL,再降低到 149±34.4ng/mL,其平均 T_{max} 由 7.0 小时升至 11.0 小时,再升至 14.0 小时。三种金刚烷胺缓释制剂各自的金刚烷胺暴露总量(由 AUC_{0-∞}测得)均略低于**SYMMETREL®**制剂,但是这三种制剂均具有可接受的生物利用度(85%-95%)。

[0252] 表 5 :与**SYMMETREL®**(速释制剂) 相对照,三种金刚烷胺缓释制剂(制剂 A、B 和 C) 的单剂量药代动力学参数

	参数 ^a	100 mg 制剂 A (n=19)	100 mg 制剂 B (n=17)	100 mg 制剂 C (n=18)	100 mg 速释制剂 (n=18)
	C _{max} (ng/mL)	204±61	166±35	149±34	277±74
[0253]	T _{max} (小时)[范围]	7 [5-11]	11 [5-15]	14 [9-18]	4 [2-6]
	AUC _{0-最后} (ng*h/mL)	5064±1573	5028±2328	4525±1268	5488±1730
	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	5545±1904	5724±2369	5652±2581	5907±1907
	t _{1/2} (小时)	13.9±3.0	16.3±5.2	18.3±7.5	12.3±3.5

[0254] •^a 除 t_{max} 为中间值(最小至最大范围)以外,其他所有参数为平均值 ± 标准偏差(SD)。

[0255] 表 6 :C_{max} 和 AUC_{0-∞} 的 ER/IR 比值

	对比	变量	ER/IR ^a
	A 与 IR 相比	C _{max} (ng/mL)	66.0%
		AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	85.3%
[0256]	B 与 IR 相比	C _{max} (ng/mL)	60.9%
		AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	94.6%
	C 与 IR 相比	C _{max} (ng/mL)	51.2%
		AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	88.5%

[0257] •^a 几何平均比值(ER/IR) 的点估计值。

[0258] 实施例 6 :金刚烷胺缓释制剂的食物影响评价

[0259] 目的 :该研究的主要目的是证实这种适合于夜间施用的金刚烷胺缓释制剂在与食物一起施用,能够显示优异的生物利用度。我们测定了金刚烷胺缓释制剂(实施例 3,制剂 B) 的 100mg 胶囊在与高脂肪食物一同施用和在空腹状态下施用时的药代动力学。

[0260] 研究设计 :该项研究将健康的成年(18-45 岁) 男性和女性受试者于进食状态和空腹状态下施用单次 100mg 剂量的制剂 I 进行对比,该项研究为第 1 期、随机、单剂量、开放标

筌、2 周期、交叉的食物影响研究。该研究由 21 天至 22 天的筛选期(在预定的服药日前)和两个治疗周期(周期 1 和周期 2)、以及介于所述治疗周期之间的 8 天洗脱期构成。

[0261] 方法:空腹一夜后,受试者以坐姿用 240ml 水(室温)服用所述制剂。对于进食条件而言,则在空腹一夜后,为受试者供应早餐,其为高脂肪和高热量的测试餐(参见文献:Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence studies, 2002 年 12 月),在服用研究药物前 30 分钟内要求他们食用完毕。受试者随机分为两个序列,每个序列包括进食治疗给药和空腹条件下治疗给药,间隔有 8 天的洗脱期。

[0262] 对于每个周期,在服药前以及服药后 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、18 小时、24 小时、28 小时、48 小时、72 小时、96 小时和 144 小时的时候采集药代动力学血样。在每个周期内,受试者在施用研究药品前需在医疗机构内停留至少 15 小时,施用研究药品后,受试者需在医疗机构内停留至少 28 小时。在各个周期内,28 小时后的血样是门诊采集的。通过使用校正的 LC/MS/MS 方法来定量检测血浆中的金刚烷胺。使用软件“WinNonlin Professional Software”-5.0.1 版本(由美国 Pharsight 公司出品),通过非房室模型的药物浓度-时间曲线计算得到的金刚烷胺的药代动力学参数。如果总体平均值的经自然对数转换的 C_{max} 、 $AUC_{最后}$ 和 AUC_{∞} 进食/空腹状态比值的点估计值和 90% 置信区间(CI)全部在 80%-125% 的标准容许范围内,则定义为无食物效应。金刚烷胺的所有统计分析均是使用 SAS® Release 9.1.3 的 PROC MIXED (由美国 SAS Institute 公司出品)进行的。

[0263] 在服药期间和服药后对所有受试者都进行了常规安全监测。

[0264] 结果:共 26 名受试者参加了该项研究,包括 19 名(73%)男性和 7 名(27%)女性。其平均年龄为 26 岁(范围:19-44 岁),并且平均 BMI 为 22.4 kg/m^2 (范围:18.1-29.8)。其种族构成均为亚洲人。所有受试者均服用至少一剂研究药物,并且均进行了安全性分析。24 名(92.3%)受试者完成了该项研究并对其进行了药代动力学分析。2 名(7.7%)受试者由于违反方案而在研究完成前退出。

[0265] 该项研究的结果(表 7)表明,制剂 B 的单剂量药代动力学不受食物影响。当金刚烷胺与食物一同施用或者不与食物一同施用时,金刚烷胺的吸收率(由 C_{max} 测定)和吸收程度(由 $AUC_{0-最后}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 测定)是相当的(表 8)。

[0266] 表 7:进食和空腹状态下单剂量施用 100mg 制剂 B 后的平均值 $\pm$ SD 药代动力学参数

参数(单位) ^a	平均值 $\pm$ SD (未转换的数据) n=24	
	空腹状态	进食状态
T_{max} (小时)	11.9 $\pm$ 2.1 (8-15)	9.5 $\pm$ 2.4 (5-16)
[0267] C_{max} (ng/mL)	198.8 $\pm$ 34.7	219.4 $\pm$ 41.5
$AUC_{0-最后}$ (ng*h/mL)	5571.2 $\pm$ 1654.2	5394.4 $\pm$ 1581.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	5663.1 $\pm$ 1677.4	5476.6 $\pm$ 1590.7
$t_{1/2}$ (小时)	11.9 $\pm$ 2.8	11.5 $\pm$ 2.0
t_{lag} (小时)	1.0	2.0

[0268] ^a 所有参数均为平均值 ± 标准偏差 (SD)。t_{max} 为平均值 ± SD (最小至最大范围)。

[0269] 表 8 :进食和空腹状态下制剂 B (n=24) 的几何最小二乘均数、比值和 90% 置信区间

[0270]

参数(单位)	经自然对数转换的数据			90%置信空间 (参数)
	几何最小二乘均数			
	进食状态	空腹状态	比值 (进食/空腹)%	
C _{max} (ng/mL)	215.6	195.8	110.1	104.4%-116.2%
AUC _{0-最后} (ng*h/mL)	5195.9	5344.2	97.2	91.0%-103.8%
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	5280.3	5434.7	97.2	90.9%-103.8%

[0271] 结论 :该项研究的结果表明,金刚烷胺缓释剂的单剂量药代动力学不受食物影响。当金刚烷胺与食物一同施用或者不与食物一同施用,金刚烷胺的吸收率(由 C_{max} 测定)和吸收程度(由 AUC_{0-最后} 和 AUC_{0-∞}测定)是相当的。

[0272] 实施例 7 :健康成年人在空腹条件下每日一次服用金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊与每日两次服用金刚烷胺盐酸盐速释片的药代动力学对比研究

[0273] 目的 :该项研究的主要目的是测量适合夜间施用的缓释金刚烷胺制剂在稳态下重复用药或者慢性用药(chronic dosing)时的药代动力学,并使得关键的 PK 参数的计算能够用于夜间施用的金刚烷胺缓释制剂的后续安全性和药效研究(即,C_{晨间平均}、C_{日间平均}和 C_{夜间平均})。我们比较了市售可得的金刚烷胺盐酸盐速释(IR)制剂每日两次单剂量重复施用与金刚烷胺缓释(ER)制剂(实施例 3,制剂 B)每日一次施用的药代动力学。

[0274] 研究设计 :该研究为两周期、多剂量、交叉研究。在 21 天的筛选期后,在第 I 周期内,26 名健康的男性和女性受试者随机接受两项治疗中的一项(每日一次施用 200mg 的金刚烷胺缓释剂或者每日两次施用 100mg 的金刚烷胺速释剂),然后在第 II 周期交换接受另外一项治疗。

[0275] 方法 :在第 1 天开始施用研究药物。在第 2 天不施用研究药物。在第 3 天开始多剂量施用研究药物,并持续 7 天(至第 9 天)。定量给药间隔有 8 天的洗脱期。用 240ml 饮用水服用研究药物。服药 1 小时内不允许进食其它液体。对于各个周期,在服药前、以及第一次服药后 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、8 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、17 小时、18 小时、20 小时、24 小时、28 小时、36 小时和 48 小时的时候采集药代动力学血样。在第 7 天和第 8 天采集早晨低谷时(服药前)的血样。第 9 天早上在即将服药之前再次采集血样并在服药之后 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、8 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、17 小时、18 小时、20 小时、24 小时、28 小时、48 小时、72 小时和 96 小时的时候采集血样。在每个周期内,第 9 天早上服药后 28 小时以后的血样是门诊采集的。通过使用校正的 LC/MS/MS 方法来定量检测血浆中的金刚烷胺。使用软件“WinNonlin Professional Software”-5.0.1 版本(由美国 Pharsight 公司出品),通过非房室模型的药物浓度-时间曲线计算得到金刚烷胺的药代动力学参数。

[0276] 进行统计分析,以对比评价市售可得的金刚烷胺盐酸盐速释(IR)制剂每日两次单剂量重复施用与金刚烷胺缓释(ER)制剂(制剂B)每日一次施用的药代动力学曲线。使用线形混合效应模型,对 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 和 AUC_{24} 的自然对数进行方差分析(ANOVA),其中 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 和 AUC_{24} 是由在该研究的第9天施用研究药物后获得的数据而确定的。所述模型包括序列、周期、治疗方法的固定影响和随机受试者的影响。利用置信区间来进行双单侧检验程序以评价等效性。在ANOVA模型的框架内得到平均对数差值的置信区间端点,然后对其取幂,从而得到置信区间。将由自然对数转换数据得到的置信区间的上限和下限进行反取幂,得到几何均数比值的90%置信区间。如果取幂后的90%置信区间完全落入区间(80.00%, 125.00%)内,则为等效。

[0277] 进行重复测量ANOVA,以在5%的显著水平下比较第7天、第8天和第9天的 $C_{\min}$ 的未转换数据和自然对数转换数据。如果重复测量ANOVA试验发现差异不显著,则证明为稳态。金刚烷胺的统计分析是使用SAS® Release 9.1.3的PROC MIXED(美国SAS Institute公司)进行的。

[0278] 所有受试者在服药期间、服药后及研究结束时都进行了常规安全监测。

[0279] 结果:共有26名受试者参加该项研究,其中22名(84.6%)男性和4名(15.4%)女性。平均年龄为26岁(范围:19-42),并且平均BMI为 22.9kg/m^2 (范围:18.1-28.8)。其种族构成均为亚洲人。所有受试者均至少服用了一剂研究药物,并进行了安全性分析。24名(92.3%)受试者完成了该项研究,并对其进行了药代动力学分析。2名(7.7%)受试者由于服药12小时内呕吐(药代动力学排除标准)而在研究结束之前退出了PK分析。

[0280] 由金刚烷胺的半衰期预计到,每日一次施用金刚烷胺缓释剂和每日两次施用金刚烷胺速释剂会导致累积,这一点可通过第9天的 $C_{\max}$ 和AUC均高于第一天来衡量(表9和图2)。这两种制剂在第7天、第8天和第9天时显示出相似的谷水平(trough level)(数据未显示),这表明两种制剂在第9天时均达到稳态。两种制剂在稳态时(第9天)的血药浓度(图2,表9)和药代动力学参数(表9)是相当的。此外,通过测量稳态时的 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 和 AUC_{0-24} (表9),可看出两种制剂中金刚烷胺的吸收程度和吸收率是等效的,其中等效性的定义为:被测金刚烷胺缓释剂与对照用金刚烷胺速释剂的稳态 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 和 AUC_{0-24} 的最小二乘均数比值的90%置信区间落入80%-125%范围内。

[0281] 表9:单剂量和多剂量施用IR(100mg BID)和ER(200mg QD)制剂后金刚烷胺的平均($\pm$ SD)药代动力学参数

参数(单位) ^a	制剂			
	IR (n=24)		ER (n=24)	
	第1天	第9天	第1天	第9天
$t_{1/2}$ (小时)	13.2 $\pm$ 2.8 [9.1-18.8]	12.6 $\pm$ 2.4 [9.4-18.1]	13.7 $\pm$ 3.6 [9.1-22.7]	12.8 $\pm$ 2.2 [9.2-17.4]
$t_{\max}$ (小时)	14.42 $\pm$ 0.88 [13-16]	12.6 $\pm$ 4.5 [1-15]	11.4 $\pm$ 1.9 [8-18]	10.3 $\pm$ 2.0 [8-18]

[0283]	$C_{\max}$ (ng/mL)	530±80 [407.5-752.7]	728±153 [538.4-1101.8]	431±84 [313.5-559.9]	665±179 [444.4-1140.0]
	$AUC_{0-\infty}$ (ng h/mL)	11989±2224 [9243-17106]	23040±8273 [13133-46446]	11171±2773 [7326-16970]	21362±8946 [10821-47134]
	AUC_{0-24} (ng h/mL)	13685±3324 [10167-20989]	NA	12900±4087 [7817-22153]	NA
	AUC_{0-8} (ng h/mL)	7695±1026 [5967-10171]	13752±3586 [9085-22519]	7173±1367 [5021-9552]	12680±3897 [7896-23058]
	$C_{\min}$ (ng/mL)	-	412.4±142.6 [218.5-795.2]	-	374.9±151.7 [172.2-767.1]

[0284] ^a 所有参数均为平均值 ± SD [最小至最大范围]

[0285] NA= 不适用

[0286] 表 10 中还示出了某些其他的 PK 参数,这些参数对于确定每日一次在夜间施用的金刚烷胺缓释制剂的适用性而言是至关重要的。

[0287] 表 10 :缓释金刚烷胺的另外一些稳态 PK 参数

[0288]		ER 200 mg QD	IR 100 mg BID
	$C_{\max}/C_{\min}$	1.86	1.68
	C_{8-16} 小时平均 (ng/ml)	614	586
	C_{8-12} 小时平均 (ng/ml)	643	510
	C_{16-24} 小时平均 (ng/ml)	502	569
	C_{0-8} 小时平均 (ng/ml)	465	586
	C_{8-16} 小时平均/ C_{0-8} 小时平均	1.32	1.00
	C_{8-12} 小时平均/ C_{0-8} 小时平均	1.38	0.87
	0-3 小时的血药浓度变化%	5%	55%
	0-4 小时的血药浓度变化%	23%	48%
	AUC_{0-4}/AUC_{24} (%)	12%	N/A
	AUC_{0-8}/AUC_{24} (%)	30%	N/A
	AUC_{0-12}/AUC_{24} (%)	51%	N/A

[0289] 结论 :金刚烷胺缓释制剂显示出了期望的稳态 PK 性质,这将使缓释金刚烷胺适宜在夜间施用,并且实现期望的疗效和耐受性方面的有益效果。具体地说,每日一次夜间施用所述金刚烷胺缓释制剂使金刚烷胺血药浓度在开始时升高速度相对较慢,施用后 8-12 小时的金刚烷胺的血药浓度高于施用后 0-8 小时的血药浓度,因此,如果在夜间施用,则缓释金刚烷胺的日间平均血药浓度 / 夜间平均血药浓度的比值要高于速释金刚烷胺的该比值。因此,与现行方法相比,这种制剂很适合以更高的剂量施用,预计这种高剂量能够相对较好地耐受,并且在治疗 LID、疲劳和帕金森病时能够潜在地提供优异的效力。

[0290] 实施例 8 :对正常的健康志愿者在夜间施用一次金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊与每日两次施用金刚烷胺盐酸盐速释片的对比研究

[0291] 目的 :该项研究的主要目的是对比正常的健康志愿者每日在就寝时间服用一次金刚烷胺缓释胶囊(制剂 B)和每日两次服用金刚烷胺速释片对睡眠的影响。所述缓释制剂显

示出 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}=1.30$ 。

[0292] 研究设计：该项研究为单中心、双盲、三重模拟、随机、交叉的研究，在 30 名正常的健康志愿者中，通过整夜多导睡眠监测 (PSG) 和标准化问卷 (斯坦福睡意量表 (SSS)；改良厄普沃斯 (Epworth) 睡意量表 (m-ES S)/ 卡罗连斯加睡意量表 (KSS)；多伦多医院清醒度测试 (Toronto Hospital Alertness Test) (THAT)/ZOGIM 清醒度量表 (ZOGIM Alertness Scale) (ZOGIM-A)；睡眠/清醒时的视觉模拟量表 (VAS))，以比较金刚烷胺缓释胶囊 QHS、金刚烷胺速释片 BID 及咖啡因片 (活性对照药物) 对睡眠的影响。

[0293] 在 3 个用药周期中施用研究药物。每个用药周期施用一种药物的单日剂量。每个服药日之间间隔有一周的洗脱期。金刚烷胺缓释剂 (制剂 B) 的单日剂量包括在就寝时间施用一粒 220mg 的胶囊 (或者 2 粒 110mg 的胶囊) (QHS；为进行该项研究而定义为 23:00)。金刚烷胺速释剂的单日剂量包括一天两次施用一粒 100mg 的胶囊 (BID；为进行该项研究而定义为 8:00 和 16:00)。咖啡因的单日剂量包括一天三次施用一粒 100mg 的胶囊 (TID；为进行该项研究而定义为 8:00、16:00 和 23:00)。

[0294] 所有的受试者一天三次服药，即：8:00、16:00 和 23:00。在这每个服药时间，各个受试者服用有效药物或者匹配的安慰剂以进行这三项治疗。根据受试者被安排的服药序列和周期，来决定受试者在特定服药时间所用的胶囊、药片或者囊片中所包含的是有效研究药物还是模拟安慰剂。

[0295] 满足选择标准的那些获准入选的受试者同等随机地进入 3 项治疗序列 (组) 中的一个，其中每个序列包括 3 个单日治疗周期，如上所述，治疗周期之间间隔有 1 周的洗脱期。此外，在每个双盲服药日之前，有一天的单盲、安慰剂导入期。这是为了使受试者适应在临床研究中心 (CRU)、在 PSG 记录的条件进入睡眠，并建立各自的基线 (BL) PSG 特征。

[0296] 对于每个服药周期，在第一天施用有效研究药物的前一天，受试者进入配有睡眠实验室的 CRU。受试者在 CRU 过夜，并在施用有效药物的当天停留一整天。受试者继续在 CRU 过夜，并在第二天的早上离开 CRU。对于第一个服药周期，进入 CRU 的当天 (第 1 天) 构成筛选阶段的最后一天，并且离开 CRU 的当天构成第 1 个洗脱期 (第 2 天) 的第 1 天。对于第 2 个服药周期，再次进入 CRU 的当天 (第 7 天) 构成第 1 个洗脱期的最后一天，离开 CRU 的当天 (第 9 天) 将构成第 2 个洗脱周期的第一天。对于第 3 个服药周期，再次进入 CRU 的当天 (第 14 天) 构成第 2 个洗脱周期的最后一天，离开 CRU 的当天 (第 16 天) 构成随访期的第一天。

[0297] 在进入 (或者再进入) CRU 的当天，对受试者进行常规实验室检查和生命体征检查。以单盲方式分别在 16:00 和 23:00 对受试者施用模拟安慰剂 (针对金刚烷胺缓释剂、金刚烷胺速释剂和咖啡因的模拟安慰剂)。在每次即将服药前，向受试者询问不良事件 (AE) 和进行生命体征检查。在 16:00 服药前进行抽血以供常规实验室检查和毒性筛查。受试者在睡眠实验室中，在 PSG 记录的条件过夜。

[0298] 在施用有效研究药物的当天，受试者在 7:00 被唤醒，并填写一套睡眠和清醒问卷。分别在 8:00、16:00 和 23:00 对受试者施用研究药物 (有效药物或者安慰剂)。在每次即将服药前，向受试者询问不良事件 (AE) 并进行生命体征检查。在 23:00 服药前进行抽血，以测量金刚烷胺的血药浓度。

[0299] 在施用有效研究药物后接下来的那一天，受试者在 7:00 被唤醒，并填写一套睡眠

和清醒问卷。在 8:00 之前不久,即最后一次服药后 9 小时,向受试者询问不良事件(AE)并进行生命体征检查。并且,对受试者进行抽血以测量金刚烷胺的血药浓度。在受试者离开 CRU 前,应审阅关于报告任何不良事件的联系地点的指示。并审阅返回 PSU 以进行下一服药周期的时间表(这适用于返回进入第 2 和 3 周期)或电话联系方式(这适用于在第 3 服药周期后的随访)。

[0300] 所有受试者在离开 CRU 后的第 3 天(第 19 天)接受电话随访。

[0301] 在整个研究过程中,要监测 AE 和同时施用的药物。在第 1 天、第 8 天和第 15 天的服药时间 23:00 即将到来之前,以及在第 2 天、第 9 天和第 16 天大约 8:00 时采集血样,以测量金刚烷胺的血药浓度。

[0302] 由受试者列出各时间点的睡眠参数以及对睡眠和清醒的衡量。将 PSG 以及问卷的综合评分和各部分的单独评分列表并进行分析。对每个测得的参数,根据序列和治疗计算描述性摘要统计量,包括平均值(或者中间值,如果合适的话)、范围和标准偏差(SD)。

[0303] 对选择的结果进行推论统计,其中治疗组的平均值与方差之间的差值大小表明可能的差异化治疗效果。通过参数统计(使用适宜的补充性事后分析和 / 或配对 t 检验进行重复测量方差分析)分析连续变量数据。根据非参数统计(Wilcoxon 符号秩检验)分析分类数据和不符合正态分布的数据。还可根据多因素分析和 / 或光谱分析来评价 PSG 数据。

[0304] 结果:根据 PSG 和标准化睡眠问卷(例如,SSS、m-ESS、KSS、THAT、ZOGIM-A、或者 VAS)测量,与 BID 施用的速释金刚烷胺相比,QD 施用的 220mg 的缓释金刚烷胺没有使睡眠障碍加重,或者其使得睡眠障碍减轻,这表明了每日一次在就寝时间施用缓释金刚烷胺的适用性。

[0305] 实施例 9:每日一次在夜间对帕金森患者施用金刚烷胺盐酸盐缓释胶囊与每日两次对其施用金刚烷胺盐酸盐速释胶囊对睡眠的影响及效力的对比研究

[0306] 目的:比较金刚烷胺缓释(ER)胶囊对睡眠的影响及效力。

[0307] 研究设计:该研究为多中心、双盲的随机研究,以通过 UPDRS (帕金森病统一评定量表)、UPDRS-IV (帕金森病统一评定量表第 IV 部分)、AIMS (异常不自主运动评定量表)、整夜多功能睡眠监测(PSG)及标准问卷(斯坦福睡意量表(S SS);改良厄普沃斯(Epworth)睡意量表(m-ESS)/卡罗连斯加睡意量表(KS S);多伦多医院清醒度测试(THAT)/ZOGIM 清醒度量表(ZOGIM-A);睡眠/清醒时的视觉模拟量表(VAS)),在 120 名帕金森患者中比较金刚烷胺缓释胶囊对睡眠的影响和效力。

[0308] 所有的研究药物均为经口施用。治疗方案 A 由早上施用一个安慰剂胶囊和就寝时间施用两个 110mg 的金刚烷胺缓释胶囊以及一个安慰剂胶囊构成。治疗方案 B 由早上施用一个安慰剂胶囊和就寝时间施用 3 个 110mg 的金刚烷胺缓释胶囊构成。治疗方案 C 由早上施用一个 100mg 的金刚烷胺速释胶囊和就寝时间施用一个 100mg 的金刚烷胺速释胶囊和 2 个安慰剂胶囊构成。治疗方案 D 由早上施用一个安慰剂胶囊和就寝时间施用 3 个安慰剂胶囊构成。

[0309] 满足选择标准的那些获准入选的受试者同等随机地进入 3 个治疗组中的一个,每个治疗组包括 14 天的治疗周期。此外,在每个双盲服药日之前,有一天的单盲、安慰剂导入期。这是为了使受试者适应在临床研究中心(CRU)、在 PSG 记录的条件下进入睡眠,并建立各自的基线(BL) PSG 特征。

[0310] 对于每个服药周期,在第一天施用有效研究药物的前一天,受试者进入配有睡眠实验室的 CRU。受试者在 CRU 过夜,并在施用有效药物的当天停留一整天。受试者继续在 CRU 过夜,并在第二天的早上离开 CRU。

[0311] 使用标准评分方法(包括 UPDRS 和 AIM),在第 1 天、第 7 天和第 14 天的早上记录帕金森评分。

[0312] 在整个研究过程中监测 AE 和同时施用的药物。

[0313] 由受试者列出各时间点的睡眠参数以及对睡眠和清醒的衡量。将 PSG 以及问卷的综合评分和各部分的单独评分列表并进行分析。对每个测得的参数,根据序列和治疗计算描述性摘要统计量,包括平均值(或者中间值)、范围和标准偏差(SD)。

[0314] 对选择的结果进行推论统计,其中治疗组的平均值与方差之间的差值大小表明可能的差异化治疗效果。通过参数统计(使用适宜的补充性事后分析和/或配对 t 检验进行重复测量方差分析)分析连续变量数据。根据非参数统计(Wilcoxon 符号秩检验)分析分类数据和不符合正态分布的数据。还可根据多因素分析和/或光谱分析来评价 PSG 数据。

[0315] 结果:根据 PSG 和标准化睡眠问卷(例如, S SS、m-SSS、KSS、THAT、ZOGIM-A、或者 VAS)测量,UPDRS、UPDRS-IV、AIM 得以改善,睡眠障碍没有加重,或者睡眠障碍得以减轻,这表明每日一次于就寝时间施用金刚烷胺缓释剂的适用性。

[0316] 实施例 10:夜间施用规格含量较高的金刚烷胺缓释制剂的模拟药代动力学特征

[0317] 目的:该项研究的目的是使用实施例 7 中描述的临床研究数据来预测不同剂量水平的多种速释金刚烷胺和缓释金刚烷胺方案的稳态血药浓度-时间曲线,以显示夜间施用规格含量较高的缓释金刚烷胺的益处。

[0318] 方法:使用实施例 7 (ADS-5101-MD-104) 中描述的每项研究程序中的健康志愿者服用多剂缓释和速释金刚烷胺制剂后的血药浓度-时间曲线,以建立描述两种制剂中每种制剂的药代动力学模型。该项研究为开放标签、随机、两组治疗、两个周期、双向交叉研究,该研究在 26 名健康的成年男性和女性中对比了每日一次施用金刚烷胺缓释胶囊和每日两次施用金刚烷胺速释片的情况。24 个人的全部数据用于该项研究中。在第 1 天单剂量服药后和第 9 天稳态时采集血样用于药代动力学评价。在分析的第 1 步中,使用 WinNonlin 5.2.1 (由美国加利福尼亚州 Mountain View 的 Pharsight 公司出品),对各个人的血药浓度-时间数据按照具有一级输入和一级输出的一室模型加以拟合,加权重 $1/y$ (其中 y 为金刚烷胺血药浓度),其中血药浓度-时间数据是在单剂量(第 1 天)和重复剂量(第 9 天)施用金刚烷胺速释剂和金刚烷胺缓释剂后获得的;对两种制剂分开进行拟合,但是同时拟合这两天的数据。建模假设包括剂量成比例以及作为时间函数的清除率恒定。

[0319] 所述模型用下式表示:

$$[0320] \quad C = \frac{FD}{V(k_a - k)} [\exp(-k(t - t_{lag})) - \exp(-k_a(t - t_{lag}))]$$

[0321] 方程式 1

[0322] 其中 C 为血药浓度, F 为绝对生物利用度, D 为剂量, V 为分布体积, K_a 为吸收速率常数, k 为消除速率常数, t 为时间, t_{lag} 为吸收滞后时间。通过将预测的各个人的模型与由研究 ADS-5101-MD-104 得到的浓度-时间数据加以对比,从而确认拟合优度。用方程式 1 拟合各个人的血药浓度-时间数据,然后获得 24 个受试者各自的 V/F 、 K_a 、 k 以及 t_{lag} 的模

型参数估计值。通过将每日施用 200mg 的缓释制剂和速释制剂(第 9 天)后获得的观测数据与预测的金刚烷胺稳态浓度加以对比,从而确认稳态预测优度。

[0323] 在分析的第二步,使用各个人的模型参数估计值,通过将模型参数估计值代入方程式 1 中,并将 7 个服药日序列的贡献值相加,从而对每个人模拟这两种制剂的稳态浓度-时间曲线,其中 7 个服药日序列的服药方案为:

[0324] 1. 每日一次(QD)施用 260mg、340mg 和 420mg 的缓释制剂到稳态

[0325] 2. 每日三次(TID)施用 100mg 的速释制剂到稳态

[0326] 3. 每日两次(BID)施用 100mg 的速释制剂到稳态

[0327] 结果:图 4 示出了不同的缓释金刚烷胺剂量与不同的速释金刚烷胺方案的模拟稳态血药浓度时间曲线。表 11 总结了影响缓释金刚烷胺夜间施用时的效力 and 耐受性的药代动力学参数值。

[0328] 表 11:针对缓释金刚烷胺制剂测得的与夜间施用-早上达峰值的有益效果相关的 PK 参数

[0329]

	IR 100mg BID	IR 100mg TID	ER 260mg QD	ER 340mg QD	ER 420mg QD
C _{max} (ng/ml)	669	936	834	1091	1348
C _{min} (ng/ml)	435	731	461	603	745
C _{max} /C _{min}	1.54	1.28	1.81	1.81	1.81
C _{日间平均} (早晨 6 点-下午 4 点) (ng/ml)	571	845	766	1002	1238
C _{晨间平均} (早晨 6 点-早晨 10 点) (ng/ml)	479	870	824	1078	1332
C _{晚间平均} (下午 4 点-晚上 10 点) (ng/ml)	522	852	591	773	955
C _{夜间平均} (晚上 10 点-早晨 6 点) (ng/ml)	596	843	616	805	995
C _{日间平均} /C _{夜间平均}	0.96	1.00	1.24	1.24	1.24
C _{晨间平均} /C _{夜间平均}	0.80	1.03	1.34	1.34	1.34
C _{日间平均} 与 100 mg BID 速释制剂相比	1.00	1.48	1.34	1.76	2.17

[0330]

[0331] 如表 11 和附图所示,与 IR 金刚烷胺相比,每日一次夜间施用 ER 金刚烷胺制剂时,所得到的日间金刚烷胺的平均血药浓度与夜间金刚烷胺的平均血药浓度的比值更高,并预测其耐受性相对良好。ER 制剂的日间金刚烷胺的平均血药浓度是 IR 金刚烷胺(每日两次施用,每次 100mg)的 1.3-2.2 倍,并预测当所述 ER 制剂用于下述实施例 11 所述的临床研究中的患者时,其疗效将明显提高。

[0332] 实施例 11:用于治疗帕金森患者的左旋多巴诱发性运动障碍的金刚烷胺缓释口服胶囊的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照研究

[0333] 研究目的:该项研究设计用于确定金刚烷胺缓释(ER)口服胶囊每日一次在夜间

施用以治疗患有帕金森病(PD)的受试者的左旋多巴诱发性运动障碍(LID)的剂量范围。此外,该项研究设计用于证实金刚烷胺缓释口服胶囊每日施用一次以治疗患有PD的受试者的LID时的安全性和耐受性。最后,该研究设计用于证实金刚烷胺缓释剂用药方案在帕金森患者中的稳态药代动力学,并将 $C_{\text{日间平均}}$ 、 $C_{\text{晨间平均}}$ 、 $C_{\text{晨间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 及 $C_{\text{日间平均}}/C_{\text{夜间平均}}$ 与金刚烷胺的疗效和耐受性相关联。

[0334] 研究设计:该项研究是在患有PD和LID的受试者中对金刚烷胺缓释剂进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的4分支平行组研究。满足选择标准的那些获准入选的受试者以1:1:1:1的比例随机接受以下4项治疗中的一项,各项治疗均为每日一次夜间施用,持续8周:

[0335] 治疗方案A:安慰剂,

[0336] 治疗方案B:260mg的金刚烷胺缓释剂(ADS-5102),

[0337] 治疗方案C:340mg的金刚烷胺缓释剂(ADS-5102),

[0338] 治疗方案D:420mg的金刚烷胺缓释剂(ADS-5102)

[0339] 随机分到治疗方案C或治疗方案D(金刚烷胺剂量更高的组)的受试者在第一周中,以双盲方式每日一次服用260mg的金刚烷胺缓释剂,在第2周开始时,每日一次增加到340mg或者420mg。持续用药到第8周。

[0340] 在完成基线随访和随机化后,受试者在服药第1周、第2周、第4周、第6周和第8周后返回诊所,在最后一次施用研究药物后接下来的第14天进行随访。如果可以的话,随访和评估安排在晨间(早晨9点至下午1点)。在随机化之前48小时和选择性随访之前48小时内完成一组两份24小时的日记。该日记用于以30分钟的间隔对五项不同的状况评分,这五项状况为:睡眠、关状态、开状态且无运动障碍、开状态且运动障碍不严重、开状态且运动障碍严重。

[0341] 在选择性随访时采集血样,以测定金刚烷胺血药浓度并评估稳态群体药代动力学。参加该项试验的受试者需要参与达到12周的时间,包括2周(最长)筛选期、8周(最长)治疗期以及2周随访期。不能忍受被安排服用的研究药物的受试者将永久停止服用研究药物,并在最后一次服用研究药物后的2周继续进行安全性检查。

[0342] 患者选择标准:如果受试者符合纳入标准并且不符合排除标准,则有资格参加该项试验。选用的关键标准如下:

[0343] 纳入标准:

[0344] • 男性或者女性成年人,居住在社区内(即,不居住在公共机构内)

[0345] • 年龄在30-75岁之间,包含30岁和75岁

[0346] • 具有行走能力或者辅助行走能力(步行或者借助于手杖行走),以便受试者可以参加所要求的随访

[0347] • 有知识的可靠的看护人/试验伙伴,如果合适的话,其陪同受试者进行随访

[0348] • 签订现行的IRB/IEC批准的知情同意书

[0349] • 在培训后,受试者愿意并能够理解和完成24小时的家庭日记(允许看护人帮忙)

[0350] • 特发性帕金森病,并发运动障碍(在筛选期间测定MDS-UPDRS得分,但是不要求最低得分)

[0351] • 筛选前接受稳定的抗帕金森药物(包括左旋多巴)治疗达到至少30天,并愿意在

参加实验期间继续施用

[0352] • 存在运动障碍,限定为 UDysRS 最低得分

[0353] 排除标准 :

[0354] • 患有其它可能影响认知的神经性疾病,包括但不限于:阿尔茨海默病、亨丁顿舞蹈症、路易体痴呆、额颞叶痴呆、皮质基节变性、运动或者感觉功能障碍、二次中风或者脑外伤。

[0355] • 患有认知功能障碍,可通过在筛选期间经简易精神状态检查(MMSE)得分低于 24 分而证实。

[0356] • 患有符合 DSM-IV-TR 的急性重度精神障碍(例如,重度抑郁障碍)或者可影响受试者完成实验评价的能力的症状(例如,幻觉、激动、偏执)。

[0357] • 患有可损害受试者完成实验评价的能力的感觉功能障碍(例如,听力、视力)

[0358] • 筛选之前的 2 年内有符合 DSM-IV 标准的酒精或者药物依赖史或滥用史

[0359] • 癫痫病史(童年时的热性癫痫除外)

[0360] • 筛选之前的 2 年内有中风或 TIA 史

[0361] • 筛选之前的 2 年内有心肌梗死史,NYHA 充血性心力衰竭 3 级或者 4 级、或心房颤动

[0362] • 筛选之前的 5 年内有癌症史,以下情况除外:已充分治疗的非黑色素皮肤癌、局部膀胱癌、非转移前列腺癌或者子宫颈原位癌(这些例外情况在进入实验前必须与医疗监护人员讨论并得到批准)

[0363] • 下列实验室检查异常中的任一项:血红蛋白 $<10\text{g/dL}$ 、WBC $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ 、中性白细胞 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴细胞 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白 A1C $>9\%$ 、或者天冬氨酸氨基转移酶(AST)和 / 或丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>$ 正常上限的 2 倍

[0364] • 由肾脏病饮食改良研究简化公式(MDRD)或者 Cockcroft-Gault 公式估计的 $\text{GFR} < 50\text{mL/min/1.73m}^2$

[0365] • 任何临床上显著的 ECG 异常

[0366] • 不能吞咽口服胶囊,或者有胃肠吸收不良史以至于不能使用口服用药

[0367] 研究终点:在运动障碍统一评定量表(UDysRS)评分中,主要疗效终点是从基线到第 8 周的改变。关键的次要终点包括:

[0368] • 基于标准 PD 家庭日记,不存在严重运动障碍的开状态(无运动障碍的开状态以及不存在严重运动障碍的开状态)的时间

[0369] • 帕金森病统一评定量表(MDS-UPDRS),总得分

[0370] • 由疲劳严重度量表(FS S)衡量的疲劳度。该量表包括 9 个问题,患者使用由 1 (强烈不同意)到 7 (强烈同意)的评分回答上述 9 个问题。该疲劳度量表由 MDS 推荐用于筛选和严重性分级(2010)

[0371] • 安全性,包括不良事件、与安全性相关的研究药物终止施用、生命体征和实验室测试

[0372] 已选择以下传统的和新的量表的组合用于第 2 期研究:

[0373] • 运动障碍统一评定量表(UDysRS)用于主要的疗效评价。该量表有四个部分,可能的总分为 104 分:

[0374] I :开状态下运动障碍影响的历史性失能(患者感知)

[0375] II :关状态下肌张力失常影响的历史性失能(患者感知)

[0376] III :他觉性损伤(运动障碍严重性、解剖学分布和类型,基于 4 项观测的行为)

[0377] IV :他觉性失能,基于第 III 部分的各项行为

[0378] • 基于标准的帕金森病家庭日记,不存在严重运动障碍的开状态时间(建议测试日记(Test Diary)II, [33])为次要疗效评价。该量表已在许多研究中应用并取得了混合的成效[34]。但是,大多数 KOL 感觉到一定要收集受试者汇报的日记数据,以支持次要疗效评价。

[0379] • 帕金森病统一评定量表(UPDRS),第 IV 部分,第 32 款(运动障碍持续时间 :0= 无,4= 清醒时间的 76%-100%)和第 33 款(运动障碍的残疾程度 :0= 不残疾,4= 完全残疾)为次要疗效评价。该量表是在 PD 中使用多年的传统量表,并且这些条款在大多数 LID 研究中使用。

[0380] • 认知量表 :使用看护人总体印象量表、抑郁量表及其它的量表以衡量由缓释金刚烷胺带来的精神状态方面的益处。

[0381] 统计方法

[0382] 疗效分析 :疗效分析群体包括所有随机的服药受试者,这些受试者提供至少一个基线后疗效评价。对于 UDysRS 评分的疗效终点,使用协方差(ANCOVA)模型分析对从基线至第 8 周的变化加以分析,其中协方差分析使用治疗组作为因子,UDysRS 基线值作为协变量。主要的分析是在 5% 的显著水平上使用双侧检验比较 260mg 的 ADS-5102 组与安慰剂组。如果所述的主要比较在统计学上是显著的($p < 0.05$),则还在 5% 显著水平上使用双侧检验对 340mg 和 420mg 的 ADS-5102 组与安慰剂组进行比较。

[0383] 次要终点的分析使用与主要终点所述类型相同的 ANCOVA 模型。治疗组之间的所有次要比较均是在 5% 显著水平上使用双侧检验进行的。对于缺失数据,使用末次观察转入(LOCF)法。对符合方案数据分析的群体及提供了 8 周疗效评价的这一部分分析群体,重复进行主要疗效分析。

[0384] 安全性分析 :安全性分析群体包括所有至少服用一剂研究药物的随机受试者。从第一次服药的时间至随访结束(或者最后一次施用研究药物后两周)分析所有的安全性终点。在使用研究药物治疗的最初 2 周内也进行安全性分析,以评价初始服用 ADS-5102 金刚烷胺缓释剂的耐受性。

[0385] 结果 :下表示出了该项研究预期的改善之处。附加的终点说明如下 :

[0386] • 由可接受的主要终点(例如 UDysRS)衡量的运动障碍评分显著(20%-60%)减轻

[0387] • 不存在严重运动障碍的开状态时间增加 20%-60%

[0388] • UPDRS 由 5% 提高至 20%

[0389] • 帕金森疲劳(FSS)由 5% 改善至 60%

[0390] • PGI 情绪由 5% 改善至 20%

[0391]	运动障碍衡量手段	%临床效果(安慰剂-有效药物/安慰剂)	分数范围
	运动障碍统一评定量表(UDysRS)	5%-60%	0-104 (4 部分, 共 26 款, 分别为 0,正常-4,严重)
	帕金森病统一评定量表(UPDRS, MDS 修正)	5%-20%	
	-第 IV 部分	5%-60%	0-24 (6 款, 分别为 0,正常-4,严重)
	-第 IV 部分, 仅运动障碍条款	5%-60%	0-8 (2 项运动障碍条款, 4.1 和 4.2, 分别为 0,正常-4,严重)
	帕金森病家庭日记(Hauser 等人)	5%-40%	0-100% (不存在运动障碍或存在不严重的运动障碍的开状态时间)

[0392] 实施例 12 :适合夜间施用的具有延迟释放包衣的金刚烷胺缓释制剂的模拟药代动力学性质

[0393] 目的 :该研究的目的是评价两种可供替代的适合夜间施用的金刚烷胺缓释制剂的药代动力学曲线 :制剂 1,为实施例 7 中测试的制剂 ;制剂 2,为实施例 7 中测试的制剂,但是制剂 2 的缓释包衣上有延迟释放包衣(delayed release over coat)。

[0394] 使用实施例 7 (ADS-5101-MD-104)中描述的每项研究程序中的健康志愿者服用多剂缓释和速释金刚烷胺制剂后的血药浓度 - 时间曲线,以建立描述两种制剂中的每种制剂的药代动力学模型。该项研究为开放标签、随机、两组治疗、两个周期、双向交叉研究,该研究在 26 名健康的成年男性和女性志愿者中对比了每日施用一次金刚烷胺缓释胶囊和每日施用两次金刚烷胺速释片的情况。24 个人的全部数据用于该项研究中。在第 1 天单剂量服药后和第 9 天稳态时采集血样用于药代动力学评价。在分析的第 1 步中,使用 WinNonlin 5. 2. 1 (由美国加利福尼亚州 Mountain View 的 Pharsight 公司出品),对各个人的血药浓度 - 时间数据按照具有一级输入和一级输出的一室模型加以拟合,加权重 1/y (其中 y 为金刚烷胺血药浓度),其中血药浓度 - 时间数据是在单剂量(第 1 天)和重复剂量(第 9 天)施用金刚烷胺速释剂和金刚烷胺缓释剂后获得的 ;对两种制剂分开进行拟合,但是同时拟合这两天的数据。建模假设包括剂量成比例以及作为时间函数的清除率恒定。

[0395] 所述模型用下式表示 :

[0396]
$$C = \frac{FD}{V(k_a - k)} [\exp(-k(t - t_{lag})) - \exp(-k_a(t - t_{lag}))]$$

[0397] 方程式 1

[0398] 其中 C 为血药浓度, F 为绝对生物利用度, D 为剂量, V 为分布体积, K_a 为吸收速率常数, k 为消除速率常数, t 为时间, t_{lag} 为吸收滞后时间。通过将预测的各个人的模型与由研究 ADS-5101-MD-104 观察到的浓度 - 时间数据加以对比,从而确认拟合优度。用方程式 1 拟合各个人的血药浓度 - 时间数据,然后获得 24 个受试者各自的 V/F、 K_a 、k 以及 t_{lag} 的模型参数估计值。通过将每日施用 200mg 的缓释制剂和速释制剂(第 9 天)后获得的观测数据与预测的金刚烷胺稳态浓度加以对比,从而确认稳态预测优度。

[0399] 在分析的第二步,使用各个人的模型参数估计值,通过将模型参数估计值代入方程式 1 中,并将 7 个服药日序列的贡献值相加,从而对每个人模拟这两种制剂的稳态浓

度-时间曲线,其中7个服药日序列的服药方案为:

[0400] 1. 每日一次(QD)施用 200mg 缓释制剂 1 到稳态

[0401] 2. 每日一次(QD)施用 200mg 缓释制剂 2 到稳态

[0402] 结果:图7示出了两种缓释金刚烷胺制剂的模拟稳态血药浓度时间曲线(金刚烷胺血药浓度示于y轴,时间示于x轴)。如图7所示,与制剂1相比,在每日一次夜间施用缓释金刚烷胺制剂2后,其达到血药峰浓度的时间延迟了大约4小时。因此,在缓释包衣上具有延迟释放包衣的制剂具有非常有利的药代动力学曲线,其使得在稳态下,在日间血浆暴露于金刚烷胺的程度达到最高,同时在夜间血浆暴露于金刚烷胺的程度达到最低。

[0403] 尽管已经示出和说明了本发明优选的实施方案,但是提供所述实施方案只是为了举例。本领域的技术人员可在不脱离本发明范围的情况下想到许多改变、变形和替代形式。应该理解的是,本文描述的本发明实施方案的许多替代形式均可用于实施本发明。本文引用的所有文献的全文均以引用方式并入本文。

金刚烷胺ER制剂的溶出曲线

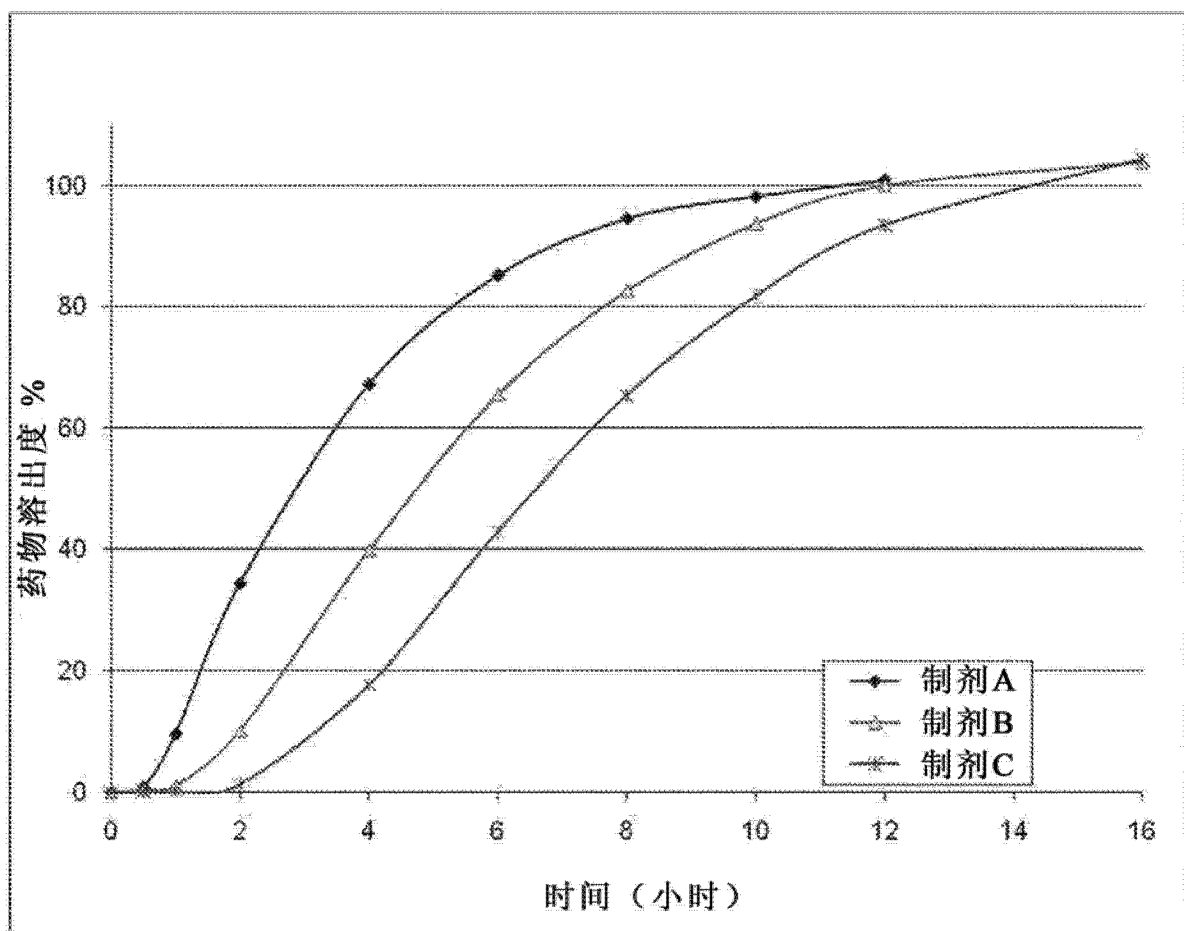


图 1

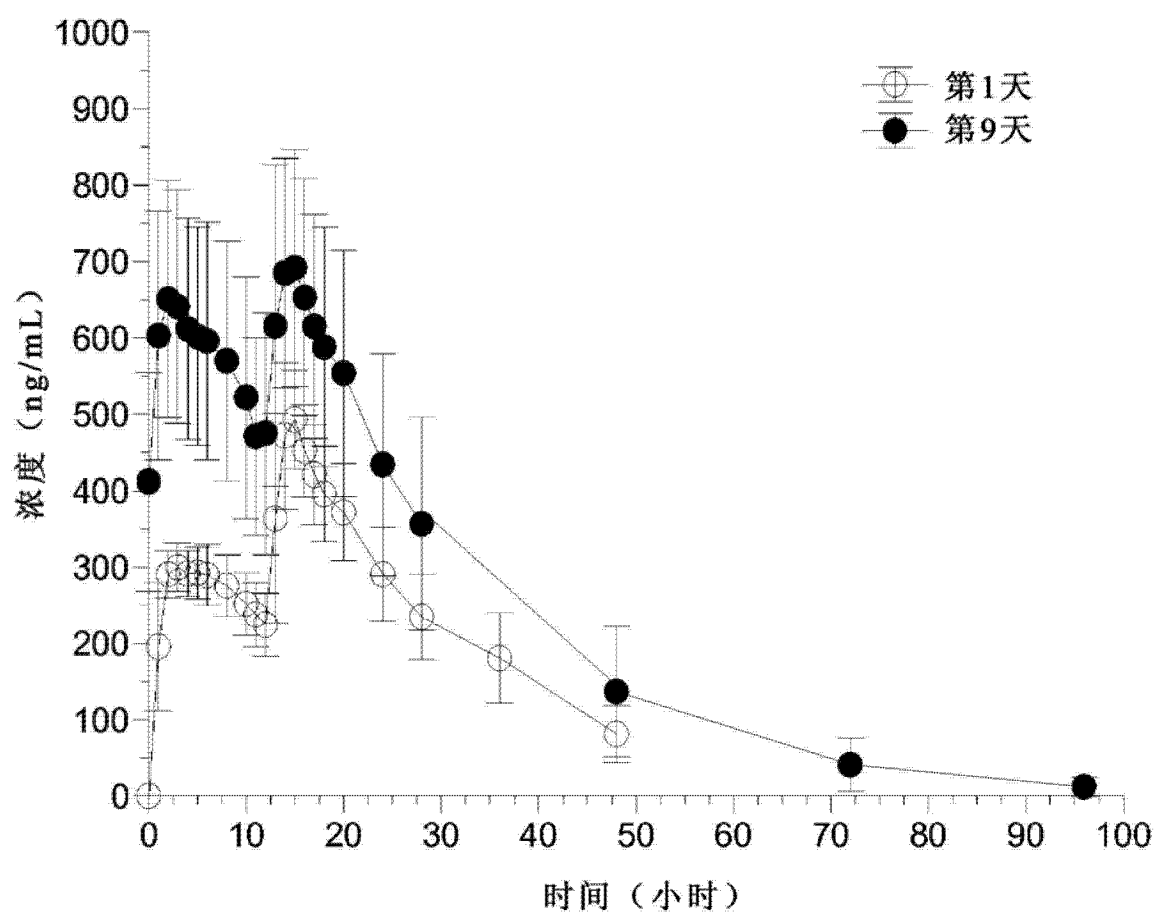


图 2A

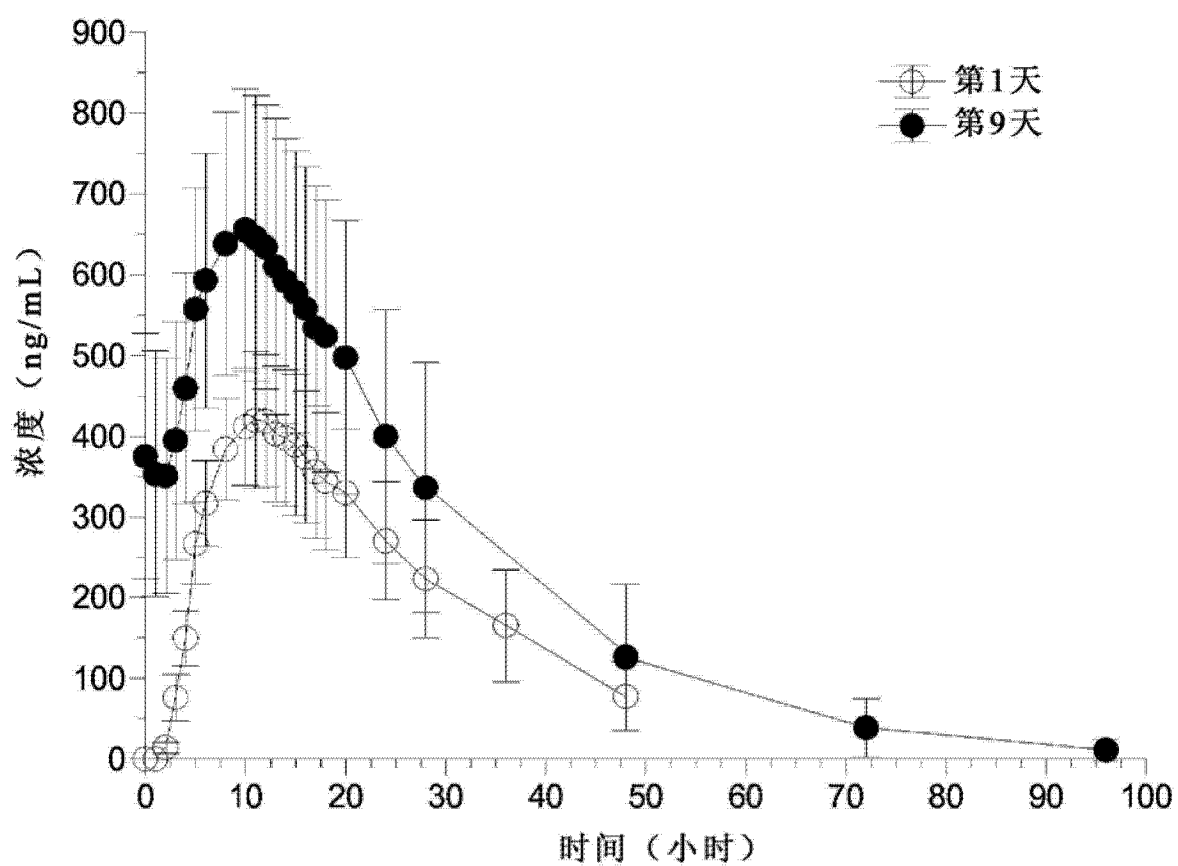


图 2B

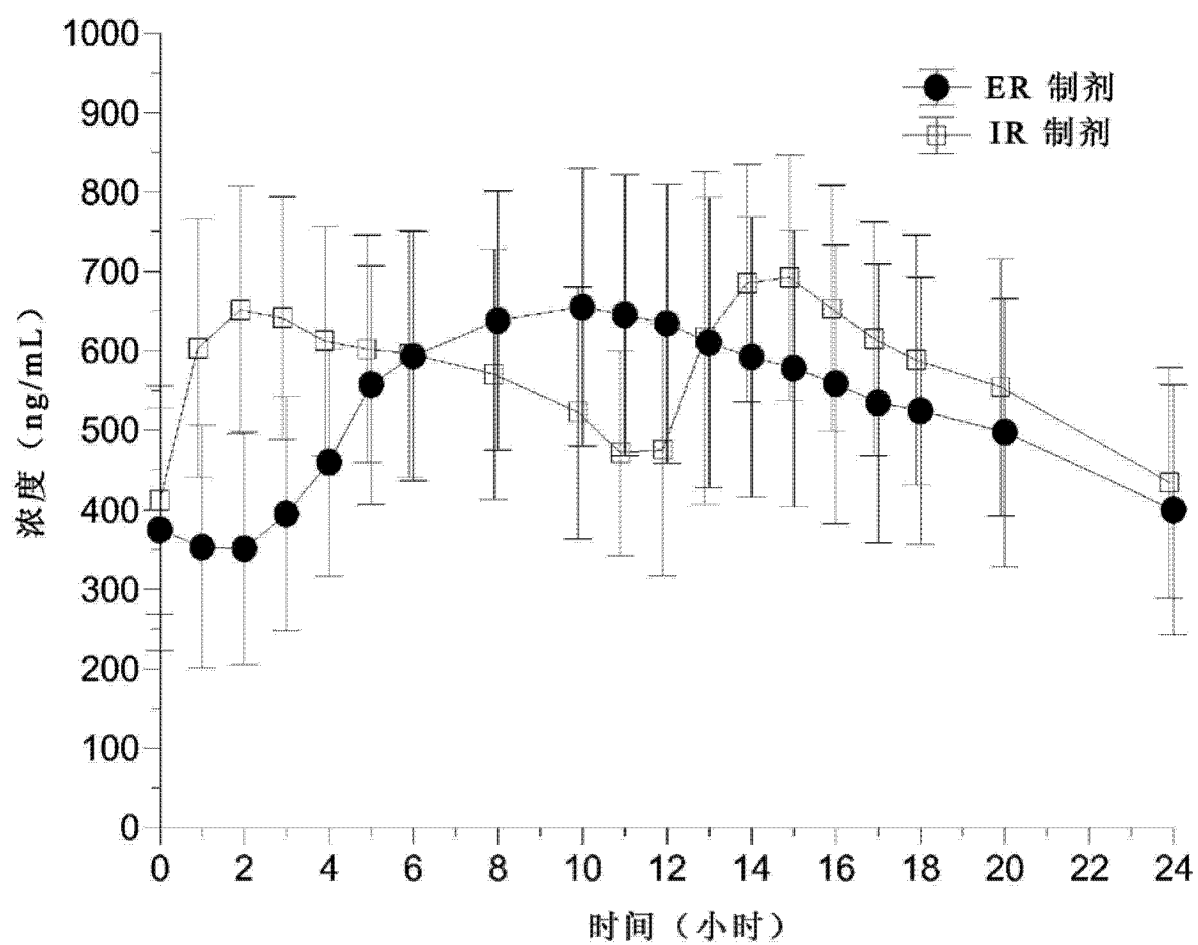
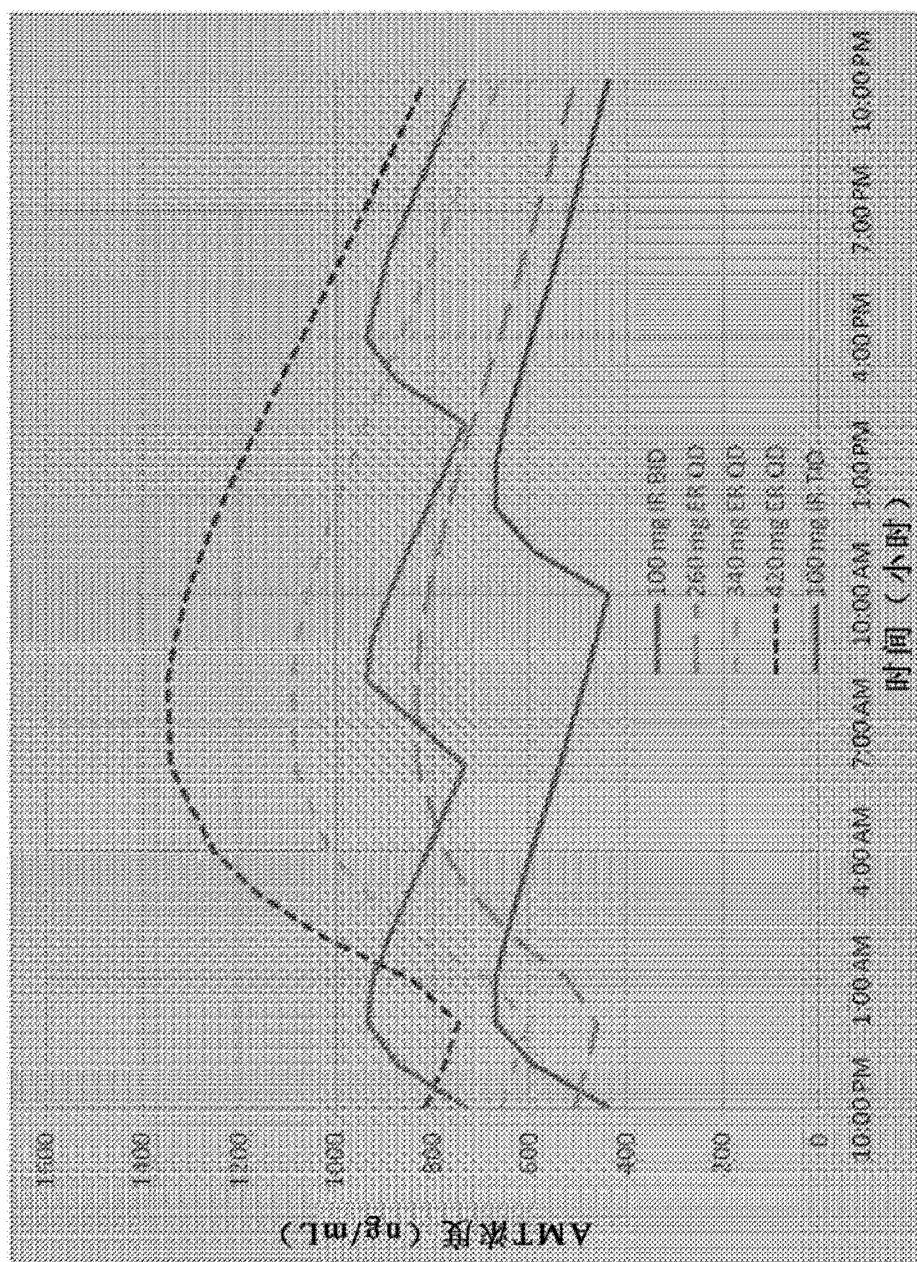


图 3



基于阿达玛斯 (Adamas) 稳态PK研究ADS-PD-104的结果所作的模拟

图 4

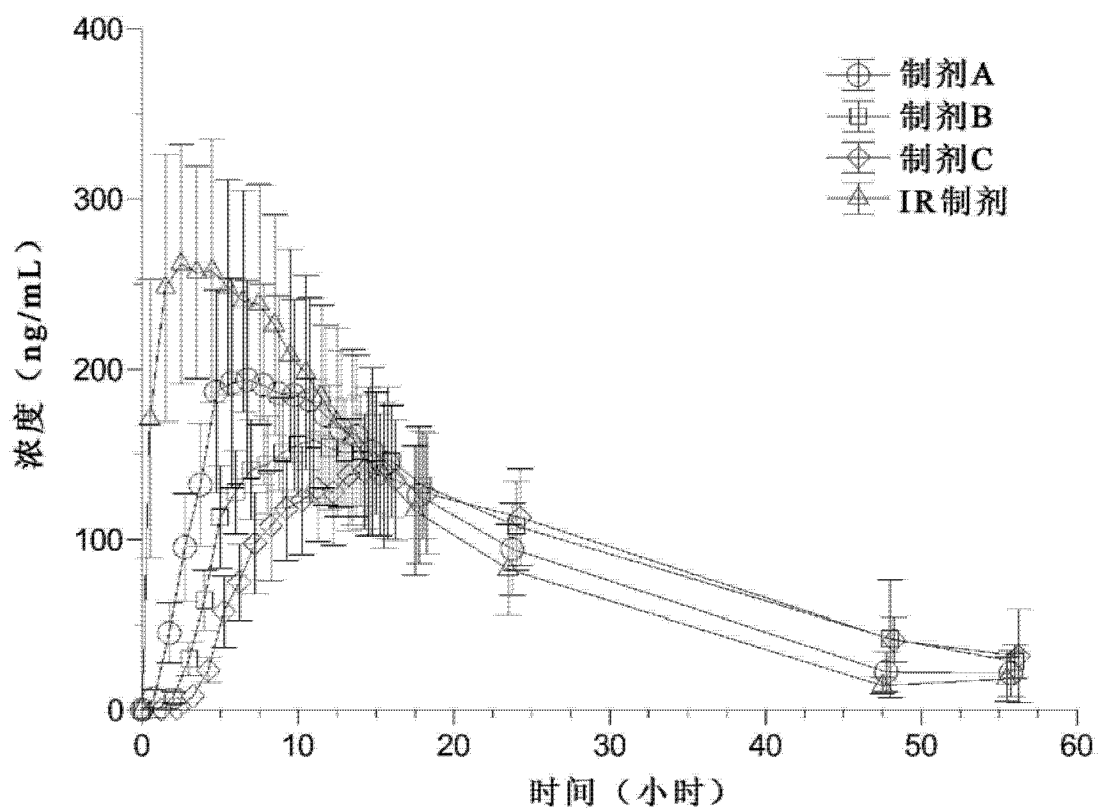


图 5

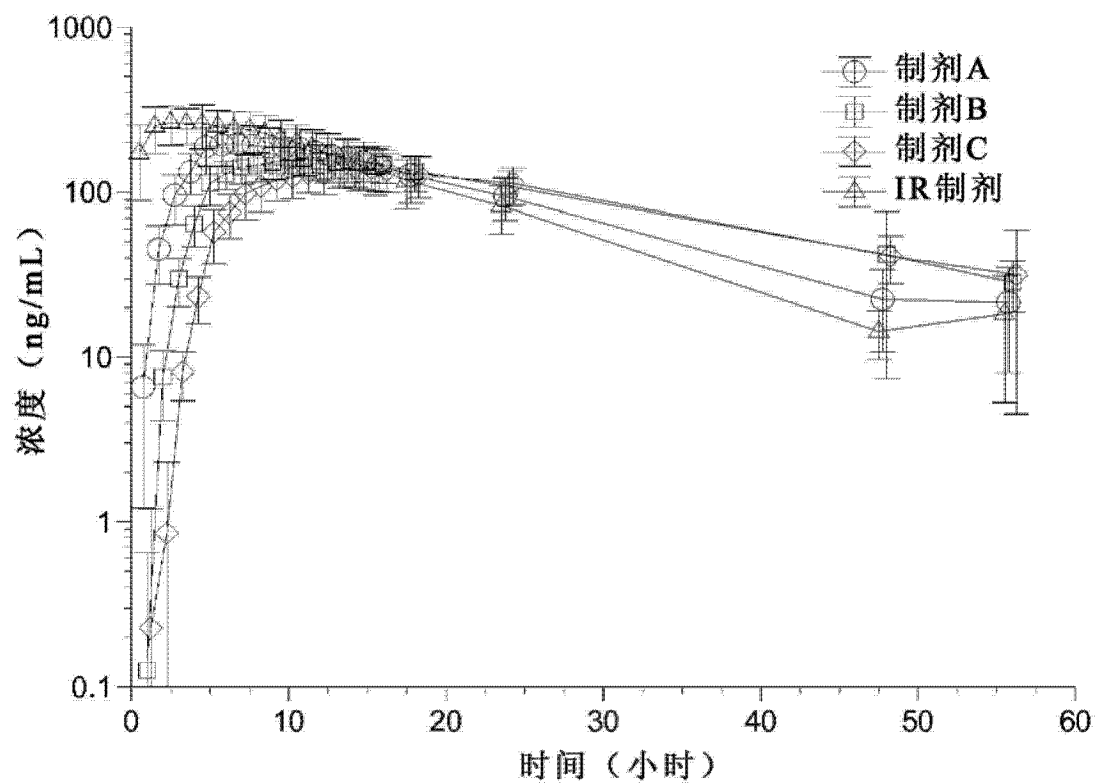


图 6

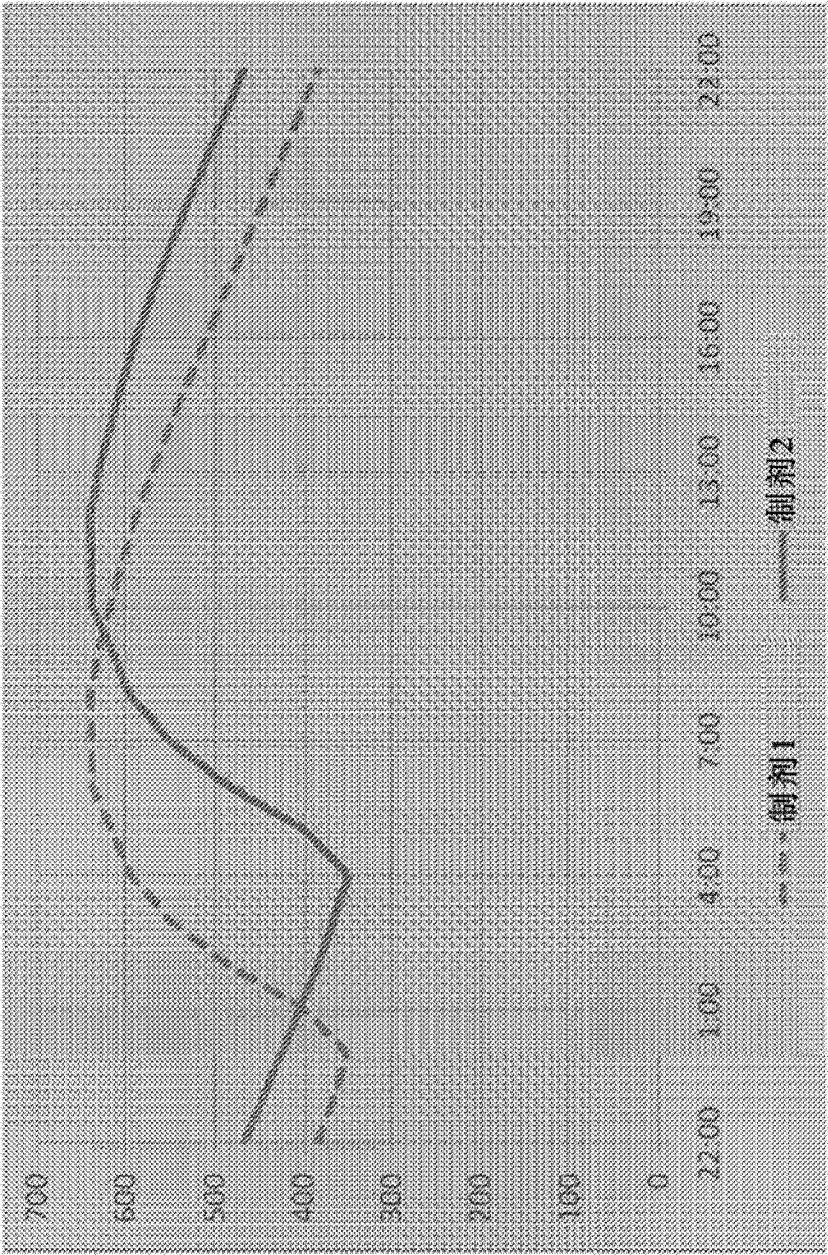


图 7