



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102215829 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200980145828. 3

(22) 申请日 2009. 11. 17

(30) 优先权数据

08105817. 4 2008. 11. 18 EP

09100312. 9 2009. 06. 02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 05. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/065271 2009. 11. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/057870 EN 2010. 05. 27

(73) 专利权人 UCB 医药有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 D·法纳拉 F·艾克曼

M·贝尔韦尔

(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 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008027993 A2, 2008. 03. 06, 说明书实施

例 4, 第 3 页第 3-18 行, 第 4 页第 19 行至第 5 页第 2 行, 第 6 页第 20 行到第 9 页第 18 行, 第 15 页第 11 行至第 16 页第 5 行, 第 20 页第 1-10 行, 第 22 页第 10 行至第 23 页第 27 行.

W0 2006088864 A1, 2006. 08. 24, 权利要求 1 和 7, 说明书第 10、22、23、38、46、47、51 和 53 段.

CN 1863515 A, 2006. 11. 15, 权利要求 1-15, 说明书第 9 页最后一段至第 13 页第 1 段.

US 20070264346 A1, 2007. 11. 15, 说明书第 82-88 段, 93 和 236 段, 权利要求 24.

CN 101111230 A, 2008. 01. 23, 说明书实施例 1-5, 第 12 页第 7 行, 第 17 页第 4 段至第 18 页第 1 段.

审查员 王克伟

权利要求书1页 说明书20页

(54) 发明名称

含有 2-氧代-1-吡咯烷衍生物的延长释放制剂

(57) 摘要

本发明涉及包含左乙拉西坦、布立西坦或塞曲西坦作为活性成分的药物组合物, 本发明具体地涉及延长释放制剂。

1. 包含颗粒的药物组合物,其中所述颗粒由(a) 惰性核心,(b) 包被所述惰性核心的第一层,和(c) 包被所述第一层的控释层组成,其中所述第一层含有活性成分和至少一种赋形剂,其中所述活性成分是布立西坦或塞曲西坦,其中相对于药物组合物的重量,控释层的重量百分比占 1.0%至 60%,且其中所述布立西坦或塞曲西坦在缓冲的水性介质中 USP<711> 装置 n° 2 的释放量是溶解 1 小时后不超过 40%、溶解 4 小时后 25% -80%和溶解 16 小时后不小于 80%。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中所述控释层至少含有包括下述物质的聚合物: 甲基丙烯酸氨基烷基酯丙烯酸乙酯共聚物,或丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物,或乙基纤维素,或具有 32%至 44%的乙酰基水平的醋酸纤维素,或它们的混合物。

3. 根据权利要求 2 的药物组合物,其中所述控释聚合物选自:甲基丙烯酸氨基烷基酯和丙烯酸乙酯的共聚物,其具有 75000 至 200,000Da 的平均分子量,且具有占 6%至 14%的甲基丙烯酸氨基烷基酯部分的水平;或丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,两种单体的摩尔比为 2 : 1,且所述共聚物具有 500000 至 1000000 的平均分子量。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中所述控释层至少含有选自下述的赋形剂:共黏合剂、抗黏剂、消泡剂、矫味剂、色素、加工助剂、乳化剂或稳定剂。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中所述加工助剂选自增塑剂。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中所述惰性核心是球体,其具有大于 0.75 的球形度,且具有 0.5 至 1.5 的密度。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中所述惰性核心基本上由微晶纤维素组成。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中所述惰性核心的平均粒度是 75 至 1400 μm 。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中所述第一层的赋形剂包含羟丙基甲基纤维素和滑石粉。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中所述颗粒被中间层包被。

11. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中被所述控释层包被的颗粒进一步被最后层包被。

12. 根据权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,其中添加外相。

13. 包含颗粒的药物组合物,其中所述颗粒由(a) 惰性核心,(b) 包被所述惰性核心的第一层,(c) 包被所述第一层的控释层和(d) 包被所述控释层的最后层组成,其中所述第一层含有活性成分和至少一种赋形剂,其中所述最后层含有黏合剂、抗黏剂、色素和 / 或加工助剂,且所述活性成分是布立西坦或塞曲西坦。

含有 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的延长释放制剂

[0001] 本发明涉及 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的口服药物组合物、其制备方法及其治疗用途。

[0002] (S)-(-) α - 乙基 -2- 氧代 -1- 吡咯烷乙酰胺是已知的,且在下文中称作左乙拉西坦。在欧洲专利 EP-B-0 162 036 中,描述了左乙拉西坦作为用于治疗 and 预防中枢神经系统 (CNS) 的低含氧量和缺血型侵害 (aggression) 的保护剂的应用。所述化合物也可以用于治疗癫痫,关于该治疗适应症,已经证实,它的右旋对映异构体 (R)-(+)- α - 乙基 -2- 氧代 -1- 吡咯烷 - 乙酰胺完全没有活性 (A. J. GOWER 等人, Eur. J. Pharmacol., 222, (1992), 193-203)。

[0003] 具有公开号 W0 01/62726 的国际专利申请公开了 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物和它们的制备方法。它具体公开了在布立西坦的国际非专有名称下已知的化合物 (2S)-2-[(4R)-2- 氧代 -4- 丙基 - 吡咯烷 -1- 基] 丁酰胺。

[0004] 具有公开号 W0 2005/121082 的国际专利申请描述了 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的制备方法,并具体公开了在塞曲西坦的国际非专有名称下已知的 (2S)-2-[(4S)-4-(2, 2- 二氟乙基)-2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基] 丁酰胺的制备方法。

[0005] 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物因此在制药工业中是特别有用的。

[0006] 布立西坦可有效地治疗癫痫。一个临床试验评价了布立西坦在具有顽固性部分癫痫发作的成年患者 (具有或没有继发性泛化) 的辅助治疗中的效能和安全性 (5、20 和 50mg/ 天)。布立西坦也可以有效地治疗具有疱疹后神经痛的患者。

[0007] 塞曲西坦可有效地治疗癫痫。使用塞曲西坦对癫痫进行了两项研究,评价塞曲西坦在非常顽固性的成年患者的部分癫痫发作的辅助治疗中的效能和安全性,所述患者目前接受多达 3 种并行的抗癫痫药。

[0008] 对于在某些患者中的给药,延长释放制剂是特别合乎需要的。为了减少血浆 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间的差异,从而降低副作用,可以有利地使用延长释放制剂。此外,由于给药频率可降低,延长释放制剂会提高患者的顺应性。

[0009] 可容易地适应不同活性成分剂量的相同制剂也是合乎需要的。

[0010] 此外,对于儿童以及某些老年成年患者的给药而言,容易摄入的制剂是特别合乎需要的。

[0011] 每天一次的延长释放制剂是特别合乎需要的。

[0012] 国际专利申请 W0 2006/088864 和美国申请 US 2007/298098 公开了以脉动方式递送左乙拉西坦的控释组合物,其包含两个组分,第一个组分含有第一左乙拉西坦颗粒群体,且第二个组分含有被改进的释放包衣包被的第二左乙拉西坦颗粒群体。

[0013] 现在已经令人惊奇地发现,从足够小尺寸小丸可以得到持续释放行为,且由于控释包衣的使用,可以得到准确的释放控制。

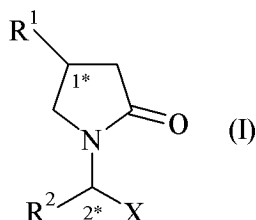
[0014] 本发明的目的之一是这样的药物组合物,其可以口服给药,以控制药理学活性物质的释放,使它可以在几个日剂量中、理想地在单个日剂量中给药,从而当施用给患者时提供至少 16 小时的治疗效果。

[0015] 考虑左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦被分类为 BCS I, 为了达到延长的治疗血浆药物水平, 在缓冲的水性介质中得到的体外溶解 (USP<711> 装置 n° 2) 必须表现出溶解 (dissolution) 1 小时后不超过 40%、溶解 4 小时后 25% -80%、溶解 16 小时后不小于 80% 的药物释放。优选地, 溶解 1 小时后不超过 35%、溶解 4 小时后 35% -75%、溶解 16 小时后不小于 80% 的特性。更优选地溶解 1 小时后不超过 30%、溶解 4 小时后 45% -70%、溶解 16 小时后不小于 80% 的特性。

[0016] 但是, 由于左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦具有非常高的水溶解度 (它们的水溶解度超过 500mg/ml), 因此不容易将它们的释放降低至这样的程度, 最重要的是, 当使用非整体形式时, 结果是总表面积急剧增加。

[0017] 因此, 本发明涉及包含颗粒的药物组合物, 所述颗粒含有惰性核心, 所述惰性核心被含有活性成分和至少一种赋形剂的第一层包被, 该第一层被作为控释层的第二层包被, 且所述活性成分是式 (I) 的 2-氧代-1-吡咯烷衍生物,

[0018]



[0019] 其中,

[0020] R¹ 是 H、C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₆ 烯基;

[0021] R² 是 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₆ 烯基;

[0022] X 是 -CONR⁴R⁵、-COOH、-COOR³ 或 -CN;

[0023] R³ 是 C₁₋₁₀ 烷基;

[0024] R⁴ 是氢或 C₁₋₁₀ 烷基;

[0025] R⁵ 是氢或 C₁₋₁₀ 烷基。

[0026] 本文使用的术语“活性成分”定义为具有治疗效果的物质或药物。它也可以是具有治疗效果的物质的混合物。

[0027] 在本发明药物组合物中存在的活性成分的量, 可以随组合物所施用的患者和待治疗的疾病而变化。

[0028] 本文使用的术语“烷基”是这样的基团, 它代表具有直链 (无支链的)、支链的或环状部分或其组合的饱和单价烃基。优选的烷基包含 1-10 个碳。更优选的烷基包含 1-4 个碳。任选地, 烷基可以被 1-5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、羟基、烷氧基、酯、酰基、氰基、酰氧基、酸、酰胺或氨基。优选的烷基是甲基、乙基、正丙基、三氟甲基和三氟乙基。

[0029] 本文使用的术语“烯基”表示具有至少一个双键的未取代的或取代的支链的、无支链的或环状烃基或其组合。优选的烯基包含 2-6 个碳。更优选的烯基包含 2-4 个碳。“烯基”部分可以任选地被 1-5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、羟基、烷氧基、酯、酰基、氰基、酰氧基、羧酸、酰胺或氨基。

[0030] 本文使用的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘的原子。

- [0031] 本文使用的术语“羟基”表示式 $-OH$ 的基团。
- [0032] 本文使用的术语“烷氧基”表示式 $-OR^a$ 的基团, 其中 R^a 是如上定义的 C_{1-4} 烷基。
- [0033] 本文使用的术语“酰基”表示式 R^bCO- 的基团, 其中 R^b 表示如上定义的 C_{1-4} 烷基。
- [0034] 本文使用的术语“酯”表示式 $-COOR^c$ 的基团, 其中 R^c 表示如上定义的 C_{1-4} 烷基。
- [0035] 本文使用的术语“氰基”表示式 $-CN$ 的基团。
- [0036] 本文使用的术语“酰氧基”表示式 $-O-COR^d$ 的基团, 其中 R^d 是如上定义的 C_{1-4} 烷基或芳基。
- [0037] 本文使用的术语“芳基”表示通过去除一个氢从芳族烃衍生出的有机原子团, 例如苯基。
- [0038] 本文使用的术语“羧酸”表示式 $-COOH$ 的基团。
- [0039] 本文使用的术语“氨基”表示式 $-NH_2$ 、 NHR^e 或 NR^fR^e 的基团, 其中 R^e 和 R^f 是如上在说明书中定义的烷基。
- [0040] 本文使用的术语“酰胺”表示式 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NHR^g$ 或 $-CO-NR^gR^h$ 的基团, 其中 R^g 和 R^h 是如上在说明书中定义的烷基。
- [0041] 本文使用的术语“磺酸酯 (sulfonate) 基团”表示式 $-O-SO_2-R^i$ 的基团, 其中 R^i 是如上在说明书中定义的烷基或芳基。优选的磺酸酯基团是甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯基团或三氟甲磺酸酯。
- [0042] 式 (I) 的化合物在它们的结构中具有至少 2 个立体异构中心 (stereogenic center), 它们用 (1*) 和 (2*) 指示。这些立体异构中心可以以 R 或 S 构型存在, 所述 R 和 S 符号根据在 Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30 中所述的规则使用。
- [0043] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^1 是氢、正丙基或 2,2- 二氟乙烯基 (difluorovinyl)。
- [0044] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^2 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^2 是乙基。
- [0045] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $-CONR^4R^5$ 、 $-COOH$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $-CONR^4R^5$ 。
- [0046] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $-CONR^4R^5$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。
- [0047] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $-CONR^4R^5$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, X 是 $COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。
- [0048] 在一个具体实施方案中, R^3 是甲基。
- [0049] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^4 是氢。
- [0050] 在一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, 根据本发明的第一个方面, R^5 是氢。
- [0051] 优选地 R^1 是氢、正丙基或 2,2- 二氟乙烯基; R^2 是乙基; 且 X 是 $-CONH_2$ 。

[0052] 更优选地,所述活性成分选自布立西坦、塞曲西坦和左乙拉西坦。使用布立西坦和塞曲西坦,已经得到了最好的结果。

[0053] 因此,本发明涉及包含颗粒的药物组合物,所述颗粒含有活性成分,且被控释层包被。通常,控释层的重量百分比占 1.0% 至 60% (相对于药物组合物的重量)。优选地,控释层的重量百分比占 2.0% 至 50%。更优选地,控释层的重量百分比占 5.0% 至 40% (相对于药物组合物的重量)。

[0054] 根据本发明,控释层至少包含控释聚合物。控释聚合物理解为可控制活性成分的释放速率的聚合物,这归因于它在水性环境中的溶解度 / 渗透性的性质。

[0055] 一般而言,控释聚合物包括 (consist in) 甲基丙烯酸氨基烷基酯 (ammonioalkyl methacrylate) 丙烯酸乙酯共聚物,或丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物,或乙基纤维素,或具有 32% 至 44% 的乙酰基水平的醋酸纤维素,或它们的混合物。优选地,控释聚合物选自: 甲基丙烯酸氨基烷基酯和丙烯酸乙酯的共聚物,其具有 75000 至 200.000Da 的平均分子量,且具有占 6% 至 14% 的甲基丙烯酸氨基烷基酯部分的水平;或丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,两种单体的摩尔比为 2:1,且具有 500000 至 1000000 的平均分子量。使用甲基丙烯酸氨基烷基酯和丙烯酸乙酯的共聚物 (在商品名 **Eudragit®** RS 或 **Eudragit®** RL 下销售,并由 Evonik Industries AG 推向市场); 和使用丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物 (在商品名 **Eudragit®** NE30D 下销售,并由 Evonik Industries AG 推向市场,作为 30% 水分散系),已经得到最好的结果。

[0056] 通常,控释层至少含有赋形剂,诸如共黏合剂 (co-binder)、抗黏剂 (antisticking agent)、消泡剂、矫味剂、色素 (pigment)、加工助剂,如增塑剂、乳化剂或稳定剂。

[0057] 一般而言,控释层包含共黏合剂。一般而言,所述共黏合剂选自纤维素衍生物、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。优选地,所述共黏合剂是纤维素衍生物。更优选地,它是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。使用羟丙基甲基纤维素 USP28 命名类型 2910 作为共黏合剂,已经得到最好的结果。

[0058] 一般而言,控释层包含抗黏剂。一般而言,所述抗黏剂选自滑石粉、胶体二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、磷酸钙或其混合物。优选地,它是滑石粉。

[0059] 通常,根据本发明的药物组合物包含 30-100 重量 % 的控释聚合物 (相对于控释层的总干质量 (dry mass))。优选地,根据本发明的药物组合物包含 40-90 重量 % 的控释聚合物,更优选 60-75 重量 % 的控释聚合物 (相对于控释层的总干质量)。

[0060] 通常,根据本发明的药物组合物包含 0-15 重量 % 的共黏合剂 (相对于控释层的总干质量)。优选地,根据本发明的药物组合物包含 1-10 重量 % 的共黏合剂,更优选 3-5 重量 % 的共黏合剂 (相对于控释层的总干质量)。

[0061] 通常,根据本发明的药物组合物包含 0-50 重量 % 的抗黏剂 (相对于控释层的总干质量)。优选地,根据本发明的药物组合物包含 10-45 重量 % 的抗黏剂,更优选 25-35 重量 % 的抗黏剂 (相对于控释层的干质量)。

[0062] 一般而言,所述惰性核心是球体,其具有大于 0.75 的球形度,且具有 0.5 至 1.5 的密度。优选地,所述惰性核心是球体,其具有大于 0.85 的球形度,且具有 0.6 至 1.2 的密度。使用具有大于 0.90 的球形度且具有 0.80 至 0.90 的密度的球体,已经得到最好的结果。球

形度理解为球体（具有与给定的颗粒相同的体积）的表面积与颗粒的表面积之比。

[0063] 一般而言，惰性核心是中性的（即它不含有任何活性物质）。

[0064] 通常，惰性核心包含 (composed by) 蔗糖 (sugar)、糖化物 (saccharides)、多糖、纤维素、纤维素衍生物、微晶纤维素、淀粉和 / 或蜡类。优选地，所述惰性核心包含微晶纤维素。更优选地，所述惰性核心基本上由微晶纤维素组成。

[0065] 一般而言，惰性核心的平均粒度是 75 至 1400 μm 。优选地，惰性核心的平均粒度是 400 至 1100 μm 。更优选地，惰性核心的平均粒度是 500 至 1000 μm 。使用微晶纤维素的中性球体（无糖，在商标 **Cellets®** 下由 Pharmatrans Sanaq AG 销售，或在商品名 **Celphere®** 下由 Asahi Kasei 销售），且具体地，具有 500–710 μm 平均粒度的 **Cellets®** 500，具有 700–1000 μm 平均粒度的 **Cellets®** 700，具有 500–710 μm 平均粒度的 **Celphere®** CP-507，和具有 710–850 μm 平均粒度的 **Celphere®** CP-708，已经得到最好的结果。

[0066] 根据本发明，第一层包含活性成分和至少一种赋形剂。根据最终的剂量，可以改变活性层的水平。

[0067] 通常，第一层的重量百分比占 0.25% 至 150%（相对于惰性核心的重量）。

[0068] 优选地，第一层的重量百分比占 0.5% 至 120%（相对于惰性核心的重量）。

[0069] 更优选地，第一层的重量百分比占 1.0% 至 100%（相对于惰性核心的重量）。

[0070] 通常，第一层的赋形剂包含黏合剂。

[0071] 一般而言，所述黏合剂选自纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。优选地，所述黏合剂是纤维素衍生物。更优选地，所述黏合剂是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。使用羟丙基甲基纤维素 USP 28 命名类型 2910，已经得到最好的结果。

[0072] 通常，第一层的赋形剂包含抗黏剂。一般而言，所述抗黏剂选自滑石粉、胶体二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、磷酸钙或其混合物。优选地，所述抗黏剂是滑石粉。

[0073] 优选地，第一层的赋形剂包含羟丙基甲基 - 纤维素和滑石粉。

[0074] 任选地，第一层的赋形剂包含防腐剂。一般而言，所述防腐剂选自依地酸二钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、丁羟甲苯、柠檬酸或其混合物。优选地，所述防腐剂是依地酸二钠。

[0075] 通常，根据本发明的药物组合物包含 1–35 重量%的黏合剂（相对于第一层的干质量的总重）。优选地，根据本发明的药物组合物包含 2–25 重量%的黏合剂，更优选 5–15 重量%的黏合剂（相对于第一层的干质量）。

[0076] 通常，根据本发明的药物组合物包含 0–40 重量%的抗黏剂（相对于第一层的干质量）。优选地，根据本发明的药物组合物包含 5–35 重量%的抗黏剂，更优选 10–30 重量%的抗黏剂（相对于第一层的干质量）。

[0077] 通常，根据本发明的药物组合物包含 0–5 重量%的防腐剂（相对于第一层的干质量）。优选地，根据本发明的药物组合物包含 0–3 重量%的防腐剂，更优选 0–2% 重量的防腐剂（相对于第一层的干质量）。

[0078] 在本发明的另一个实施方案中，在控释层之前添加一个中间层，以便防止活性成分向控释层中的任何扩散，或更好地保护活性成分免于外部化学侵袭。给颗粒包被中间层。一般而言，所述中间层包含黏合剂、抗黏剂、色素和 / 或加工助剂如增塑剂。

[0079] 通常，中间层的重量百分比占 1.0% 至 30%（相对于惰性核心和第一层的总重量）。

[0080] 优选地,中间层的重量百分比占 2.5% 至 20%(相对于核心和第一层的总重量)。更优选地,中间层的重量百分比占 5% 至 15%(相对于核心和第一层的总重量)。

[0081] 通常,中间包衣层包含黏合剂。一般而言,所述黏合剂选自纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。优选地,所述黏合剂是纤维素衍生物。更优选地,它是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。使用羟丙基甲基纤维素 USP28 命名类型 2910,已经得到最好的结果。

[0082] 通常,中间层包含抗黏剂。一般而言,所述抗黏剂选自滑石粉、胶体二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、磷酸钙或其混合物。优选地,它是滑石粉。

[0083] 任选地,中间层包含增塑剂。一般而言,所述增塑剂选自甘油、脂肪酸、邻苯二甲酸酯、低分子量聚乙二醇、柠檬酸盐或其混合物。优选地,它是聚乙二醇。

[0084] 低分子量聚乙二醇理解为具有低于 12000Da 的分子量的聚合物。

[0085] 通常,根据本发明的药物组合物包含 30-95 重量 % 的黏合剂(相对于中间层的干质量)。优选地,根据本发明的药物组合物包含 40-90 重量 % 的黏合剂,更优选 60-80 重量 % 的黏合剂(相对于中间层的干质量)。

[0086] 通常,根据本发明的药物组合物包含 0-40 重量 % 的抗黏剂(相对于中间层的干质量)。优选地,根据本发明的药物组合物包含 5-35 重量 % 的抗黏剂,更优选 15-25 重量 % 的抗黏剂(相对于中间层的干质量)。

[0087] 通常,根据本发明的药物组合物包含 0-25 重量 % 的增塑剂(相对于中间层的干质量)。优选地,根据本发明的药物组合物包含 2-20 重量 % 的增塑剂,更优选 6-10 重量 % 的增塑剂(相对于中间层的干质量)。

[0088] 在本发明的另一个实施方案中,在控释层之后添加最后层。被控释层包被的颗粒被最后层进一步包被。最后层包含黏合剂、抗黏剂、色素和 / 或加工助剂。

[0089] 通常,最后层的重量百分比占 1.0% 至 30%(相对于药物组合物的总重量)。优选地,最后层的重量百分比占 2.5% 至 20%。更优选地,最后层的重量百分比占 5% 至 15%(相对于药物组合物的总重量)。

[0090] 在本发明的另一个实施方案中,添加外相(external phase)。可以将几种药学上可接受的赋形剂加入组合物中作为外相成分,诸如色素、防腐剂或加工助剂。

[0091] 加工助剂的实例是滑石粉、淀粉、硬脂酸和无水胶体二氧化硅。根据本发明的优选的加工助剂是无水胶体二氧化硅,诸如 AEROSIL **200**®。

[0092] 通常,根据本发明的药物组合物包含 0.0-3.0 重量 % 的加工助剂。优选地,根据本发明的药物组合物包含 0.0-2.0 重量 % 的加工助剂,更优选 0.25-1.0 重量 % 的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0093] 根据本发明,任选地,所述组合物还含有甜味剂、矫味剂、适口剂。

[0094] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含

[0095] - 中性核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;

[0096] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25% 至 150%,且含有作为活性成分的布立西坦和 1-35% 的黏合剂、0-40% 的抗黏剂(相对于第一层的总重量);

[0097] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100% 的控释共聚物、1-15% 的黏合剂、0-50% 的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

- [0098] - 外相,其含有在 0.0-3.0% 水平的加工助剂(相对于药物组合物的总重量)。
- [0099] 具体地,本发明涉及药物组合物,其包含
- [0100] - 中性核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;
- [0101] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5% 至 120%,且含有作为活性成分的布立西坦和 2-25% 的黏合剂、5-35% 的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);
- [0102] - 控释层其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90% 的控释共聚物、1-10% 的黏合剂、10-45% 的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和
- [0103] - 外相,其含有在 0.0-2.0% 水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。
- [0104] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含
- [0105] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;
- [0106] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0% 至 100%,且含有作为活性成分的布立西坦和 5-15% 的黏合剂、10-30% 的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);
- [0107] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75% 的控释共聚物、3-5% 的黏合剂、25-35% 的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和
- [0108] - 外相,其含有在 0.25-1.0% 水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。
- [0109] 在一个具体实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含
- [0110] - 中性微晶核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;
- [0111] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25% 至 150%,且含有作为活性成分的布立西坦和 1-35% 的羟基-丙基甲基纤维素、0-40% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);
- [0112] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100% 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-15% 的羟丙基甲基-纤维素、0-50% 的滑石粉(相对于控释层的总重量);和
- [0113] - 外相,其含有在 0.0-3.0% 水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。
- [0114] 在一个具体实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含
- [0115] - 中性微晶核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;
- [0116] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5% 至 120%,且含有作为活性成分的布立西坦和 2-25% 的羟基-丙基甲基纤维素、5-35% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);
- [0117] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90% 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-10% 的羟丙基甲基-纤维素和 10-45% 的滑石粉(相对于控释层的总重量);和
- [0118] - 外相,其含有在 0.0-2.0% 水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。
- [0119] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含
- [0120] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;
- [0121] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0% 至 100%,且含有作为活性成分的布立西坦和 5-15% 的羟基-丙基甲基纤维素、10-30% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0122] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75%的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、3-5%的羟丙基甲基-纤维素、25-35%的滑石粉(相对于控释层的总重量);和

[0123] - 外相,其含有在 0.25-1.0%水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0124] 在本发明的另一个实施方案中,所述药物组合物包含

[0125] - 中性核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;

[0126] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25%至 150%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 1-35%的黏合剂、0-40%的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);

[0127] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 1%至 30%,且含有 30-95%的黏合剂、0-40%的抗黏剂、0-25%的增塑剂(相对于中间包衣层的总重量);

[0128] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100%的控释共聚物、1-15%的黏合剂、0-50%的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0129] - 外相,其含有在 0.0-3.0%水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0130] 具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0131] - 中性核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;

[0132] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5%至 120%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 2-25%的黏合剂、5-35%的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);

[0133] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 2.5%至 20%,且含有 40-90%的黏合剂、5-35%的抗黏剂、2-20%的增塑剂(相对于中间包衣层的总重量);

[0134] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90%的控释共聚物、1-10%的黏合剂和 10-45%的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0135] - 外相,其含有在 0.0-2.0%水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0136] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0137] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;

[0138] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0%至 100%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 5-15%的黏合剂、10-30%的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);

[0139] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 5%至 15%,且含有 60-80%的黏合剂、15-25%的抗黏剂、6-10%的增塑剂(相对于中间包衣层的总重量);

[0140] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75%的控释共聚物、3-5%的黏合剂、25-35%的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0141] - 外相,其含有在 0.25-1.0%水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0142] 在一个具体实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含

[0143] - 中性微晶核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;

[0144] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25%至 150%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 1-35%的羟基-丙基甲基纤维素、0-40%的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0145] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 1.0%至 30%,且含有 30-95%的羟丙基甲基纤维素、0-40%的滑石粉、0-25%的聚乙二醇(相对于中间包衣层的总重量);

[0146] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100%的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-15%的羟丙基甲基纤维素、0-50%的滑石粉(相对于控释层的总重量),和

[0147] - 外相,其含有在 0.0-3.0%水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0148] 具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0149] - 中性微晶核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;

[0150] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5%至 120%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 2-25%的羟丙基甲基纤维素、5-35%的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0151] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 2.5%至 20%,且含有 40-90%的羟丙基甲基纤维素、5-35%的滑石粉、2-20%的聚乙二醇(相对于中间包衣层的总重量);

[0152] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90%的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-10%的羟丙基甲基纤维素、10-45%的滑石粉(相对于控释层的总重量);和

[0153] - 外相,其含有在 0.0-2.0%水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0154] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0155] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;

[0156] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0%至 100%,且含有作为活性成分的塞曲西坦和 5-15%的羟丙基甲基纤维素、10-30%的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0157] - 中间层,其相对于中性核心和第一层的总重量的重量百分比是 5%至 15%,且含有 60-80%的羟丙基甲基纤维素、15-25%的滑石粉、6-10%的聚乙二醇(相对于中间包衣层的总重量);

[0158] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75%的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、3-5%的羟丙基甲基纤维素、25-35%的滑石粉(相对于控释层的总重量);和

[0159] - 外相,其含有在 0.25-1.0%水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0160] 在本发明的另一个实施方案中,所述药物组合物包含

[0161] - 中性核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;

[0162] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25%至 150%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 1-35%的黏合剂、0-40%的抗黏剂(相对于第一层的总重量);

[0163] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100%的控释共聚物、1-15%的黏合剂、0-50%的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0164] - 外相,其含有在 0.0-3.0%水平的加工助剂(相对于药物组合物的总重量)。

[0165] 具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0166] - 中性核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;

[0167] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5% 至 120%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 2-25% 的黏合剂、5-35% 的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);

[0168] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90% 的控释共聚物、1-10% 的黏合剂、10-45% 的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0169] - 外相,其含有在 0.0-2.0% 水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0170] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0171] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;

[0172] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0% 至 100%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 5-15% 的黏合剂、10-30% 的抗黏剂(相对于第一包衣层的总重量);

[0173] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75% 的控释共聚物、3-5% 的黏合剂、25-35% 的抗黏剂(相对于控释层的总重量);和

[0174] - 外相,其含有在 0.25-1.0% 水平的加工助剂(相对于组合物的总重量)。

[0175] 在一个具体实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含

[0176] - 中性微晶核心,其具有 75 μm 至 1400 μm 的平均粒度;

[0177] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.25% 至 150%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 1-35% 的羟丙基甲基纤维素、0-40% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0178] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 1.0 至 60%,且含有 30-100% 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-15% 的羟丙基甲基-纤维素、0-50% 的滑石粉(相对于控释层的总重量);和

[0179] - 外相,其含有在 0.0-3.0% 水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0180] 在一个具体实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含

[0181] - 中性微晶核心,其具有 400 μm 至 1100 μm 的平均粒度;

[0182] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 0.5% 至 120%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 2-25% 的羟丙基甲基纤维素、5-35% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0183] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 2.0 至 50%,且含有 40-90% 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-10% 的羟丙基甲基-纤维素和 10-45% 的滑石粉(相对于控释层的总重量);和

[0184] - 外相,其含有在 0.0-2.0% 水平的胶体无水二氧化硅(相对于组合物的总重量)。

[0185] 更具体地,本发明涉及药物组合物,其包含

[0186] - 中性核心,其具有 500 μm 至 1000 μm 的平均粒度;

[0187] - 第一层,其相对于中性核心的重量百分比是 1.0% 至 100%,且含有作为活性成分的左乙拉西坦和 5-15% 的羟丙基甲基纤维素、10-30% 的滑石粉(相对于第一包衣层的总重量);

[0188] - 控释层,其相对于药物组合物的总重量的重量百分比是 5.0 至 40%,且含有 60-75% 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、3-5% 的羟丙基甲基-纤维素、25-35% 的

滑石粉（相对于控释层的总重量）；和

[0189] - 外相，其含有在 0.25-1.0% 水平的胶体无水二氧化硅（相对于组合物的总重量）。

[0190] 根据本领域技术人员已知的常规方法，诸如压制、挤压、湿法或干法造粒、通过黏合粉末、借助于喷雾过程、旋转造粒或流化床造粒，可以通过任意方法生产本发明的药物组合物。

[0191] 任选地，控释层可需要在 20℃ 至 75℃ 的温度固化，持续时间为 1h 至 5 天。优选地，控释层可需要在 30℃ 至 70℃ 的温度固化，持续时间为 2h 至 3 天。更优选地，控释层可需要在 40℃ 至 65℃ 的温度固化，持续时间为 8h 至 1 天。

[0192] 在另一个具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.20-70 重量% 的布立西坦（相对于组合物的总重量）。

[0193] 通常，在该进一步具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.40-60 重量% 的布立西坦（相对于组合物的总重量）。

[0194] 具体地，在该进一步具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.60-50 重量% 的布立西坦（相对于组合物的总重量）。

[0195] 根据本发明的药物组合物优选地口服给药。

[0196] 根据本发明的药物组合物优选地以胶囊、药囊或片剂的形式给药。

[0197] 任选地，根据本发明的药物组合物可以含有外部稀释剂或加工助剂，诸如（但不限于）淀粉、乳糖、微晶纤维素、滑石粉。

[0198] 任选地，根据本发明的药物组合物可以含有甜味剂（诸如蔗糖或糖精）、着色剂或矫味剂。

[0199] 任选地，根据本发明的药物组合物可以包含掩味剂。

[0200] 在另一个进一步具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.20-70 重量% 的塞曲西坦（相对于组合物的总重量）。

[0201] 通常，在该进一步具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.40-60 重量% 的塞曲西坦（相对于组合物的总重量）。

[0202] 具体地，在该进一步具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含 0.60-50 重量% 的塞曲西坦（相对于组合物的总重量）。

[0203] 根据本发明的药物组合物优选地口服给药。

[0204] 根据本发明的药物组合物优选地以胶囊、药囊或片剂的形式给药。

[0205] 任选地，根据本发明的药物组合物含有外部稀释剂或加工助剂，诸如（但不限于）淀粉、乳糖、微晶纤维素、滑石粉。

[0206] 任选地，根据本发明的药物组合物含有甜味剂（诸如蔗糖或糖精）、着色剂或矫味剂。

[0207] 任选地，根据本发明的药物组合物包含掩味剂。

[0208] 本发明也涉及药物组合物用于治疗疾病的应用。

[0209] 在另一个方面，本发明涉及药物组合物，其包含可用于治疗或预防疾病的活性成分。

[0210] 术语“疾病”是指选自下述的疾病：癫痫引发病（epileptogenesis）、癫痫发作障

碍、惊厥、帕金森氏病、由多巴胺替代治疗诱发的运动障碍、由施用神经安定药诱发的迟发性运动障碍、亨廷顿舞蹈病以及其它神经障碍,包括双相性精神障碍、躁狂、抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍 (ADHD)、偏头痛、三叉神经痛及其它神经痛,慢性痛、神经性疼痛、脑局部缺血、心律失常、肌强直、可卡因滥用、中风、肌阵挛、震颤、特发性震颤、简单型或复杂性抽搐、多动秽语综合征、不宁腿综合征及其它运动失调、新生儿脑出血、肌萎缩性侧索硬化、痉挛状态和变性疾病。

[0211] 本文使用的术语“治疗”是指治愈性治疗和预防性治疗。

[0212] “治愈性”是指治疗障碍或病症正在发作的症状 (current symptomatic episode) 的效力。

[0213] “预防性”是指障碍或病症发生或复发的预防。

[0214] 本发明还涉及通过使用药物组合物治疗人类患者的方法。

[0215] 本发明还涉及用作治愈所述疾病的药物的药物组合物。

[0216] 本发明还涉及药物组合物在制备药物中的应用,所述药物用于所述疾病的治疗用途。

[0217] 优选地,所述疾病主要选自:癫痫、帕金森氏病、运动障碍、偏头痛、震颤、特发性震颤、双相性精神障碍、慢性疼痛、神经性疼痛。更优选地,所述疾病是癫痫。

[0218] 本发明还涉及制备用于所述疾病的治疗用途的药物的方法,其特征在于,使用根据本发明的药物组合物。

[0219] 通过改变本发明药物组合物的量和活性成分负载,可以覆盖大剂量范围。可以达到立即释放 (IR) 或延长释放 (PR) 行为,因为 IR 组合物是 PR 组合物的预备。最后,通过改变 PR 包衣的厚度,可以容易地调节溶解特性。此外,延长释放多颗粒形式通常会为活性成分的释放特性提供增强的稳健性和可靠性。

[0220] 本发明的药物组合物在小于 8 小时内释放至少 50% 的活性成分,以便达到可接受的体内药物吸收。

[0221] 下面的实施例例证了本发明,但是不限制它的范围。

[0222] 实施例 1. 塞曲西坦制剂

[0223] 根据在表 1 中给出的组成,制备低药物负载小丸 (pellets)。

[0224] 表 1. 具有低药物负载的塞曲西坦小丸的核心组成

[0225]

步骤		材料	量
		Cellets 700	98.5%
步骤 1	第一层	塞曲西坦	1.0%
		依地酸二钠	0.01%
		Pharmacoat 603	0.1%
		滑石粉	0.3%
步骤 2	中间层	来自步骤 1 的小丸	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		滑石粉	1.9%
		聚乙二醇 6000	0.7%
步骤 3	控释包衣	来自步骤 2 的小丸	89.3%
		Eudragit NE 30D	7.2%
		滑石粉	3.1%
		Pharmacoat 606	0.4%
步骤 4	外部加工助剂	胶体无水二氧化硅	0.50% (相对于最终小丸重量)
步骤 5	固化	来自步骤 4 的小丸在 60°C 放置 24 h	

[0226] 微晶核心小丸 (MCC 球体) 在商品名 **Cellet®** 下销售。等级“700”表示 700 至 1000 μm 范围的平均粒度。在商标 **Pharmacoat®** 下销售的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 被用作黏合剂。等级 603 和 606 是优选的。滑石粉是抗黏剂。依地酸二钠被用作防腐剂。聚乙二醇 (PEG 6000) 是羟丙基甲基纤维素的增塑剂。等级“6000”优选地用于该用途。它表示 6000Da 的平均分子量。丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit®** NE 30D 下销售。无水胶体二氧化硅在商标 **Aerosil®** 200 下销售。它被用作抗黏剂和滑动剂 (gliding agent)。

[0227] 得到的小丸表现出塞曲西坦的持续释放特性,其符合体外溶解要求。

[0228] 表 2 :按照 % 表示的结果

[0229]

时间 小时	1.00.00	4.00.00	16.00.00
低药物负载小丸	21	53	100

[0230] 根据 USP<711>(装置 n° 2, 50rpm, 水性介质 500ml), 在 16h 的时间段内, 测定在水中的体外溶解特性。在 37°C 在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶解。

[0231] 实施例 2. 塞曲西坦制剂

[0232] 根据在表 3 中给出的组成, 制备中等药物负载小丸。

[0233] 表 3. 具有中等药物负载的塞曲西坦小丸的核心组成

[0234]

步骤		材料	量
		Cellets 700	90.2%
步骤 1	第一层	塞曲西坦	7.0%
		依地酸二钠	0.1%
		Pharmacoat 603	0.7%
		滑石粉	2.1%
步骤 2	中间层	来自步骤 1 的小丸	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		滑石粉	1.9%
		聚乙二醇 6000	0.7%

[0235]

步骤 3	控释包衣	来自步骤 2 的小丸	88.9%
		Eudragit NE 30D	7.5%
		滑石粉	3.2%
		Pharmacoat 606	0.4%
步骤 4	外部加工助剂	胶体无水二氧化硅	0.50% (相对于最终小丸重量)
步骤 5	固化	来自步骤 4 的小丸在 60°C 放置 24 h	

[0236] 微晶核心小丸在商品名 **Cellet®** 下销售。等级 700 表示 700 至 1000 μm 范围的

平均粒度。在商标 **Pharmcoat®** 下销售的羟丙基甲基纤维素被用作黏合剂。等级 603 和 606 是优选的。滑石粉是抗黏剂。依地酸二钠被用作防腐剂。聚乙二醇 (PEG 6000) 是羟丙基甲基纤维素的增塑剂。等级“6000”优选地用于该用途。它表示 6000Da 的平均分子量。丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit®** NE 30D 下销售。无水胶体二氧化硅在商标 **Aerosil®** 200 下销售。它被用作抗黏剂和滑动剂。

[0237] 得到的小丸表现出塞曲西坦的持续释放特性,其符合体外溶解要求。

[0238] 表 4 :按照 % 表示的结果

[0239]

时间 小时	1.00.00	4.00.00	16.00.00
中等药物负载小丸	27	63	101

[0240] 根据 USP<711>(装置 n° 2, 50rpm, 水性介质 900ml), 在 16h 的时间段内, 测定在水中的体外溶解特性。在 37°C 在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶解。

[0241] 实施例 3. 塞曲西坦制剂

[0242] 根据在表 5 中给出的组成, 制备高药物负载小丸。

[0243] 表 5. 具有高药物负载的塞曲西坦小丸的核心组成。

[0244]

步骤		材料	量
		Cellets 500	61.1%
步骤 1	第一层	塞曲西坦	27.5%
		依地酸二钠	0.4%
		Pharmacoat 603	2.8%
		滑石粉	8.3%
步骤 2	中间层	来自步骤 1 的小丸	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		滑石粉	1.9%
		聚乙二醇 6000	0.7%
步骤 3	控释包衣	来自步骤 2 的小丸	81.3%
		Eudragit NE 30D	12.5%
		滑石粉	5.4%
		Pharmacoat 606	0.8%
步骤 4	外部加工助剂	胶体无水二氧化硅	0.50% (相对于最终小丸重量)
步骤 5	固化	来自步骤 4 的小丸在 60°C 放置 24 h	

[0245] 微晶核心小丸在商品名 **Cellet®** 下销售。等级 500 表示 500 至 710 μm 范围的平均粒度。在商标 **Pharmacoat®** 下销售的羟丙基甲基纤维素被用作黏合剂。等级 603 和 606 是优选的。滑石粉是抗黏剂。依地酸二钠被用作防腐剂。聚乙二醇 (PEG 6000) 是羟丙基甲基纤维素的增塑剂。等级“6000”优选地用于该用途。它表示 6000Da 的平均分子量。丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit®** NE 30D 下销售。无水胶体二氧化硅在商标 **Aerosil®** 200 下销售。它被用作抗黏剂和滑动剂。

[0246] 得到的小丸表现出塞曲西坦的持续释放特性,其符合体外溶解要求。

[0247] 表 6 :按照%表示的结果

[0248]

时间 小时	1.00.00	4.00.00	16.00.00
高药物负载小丸	16	65	100

[0249] 根据 USP<711>(装置 n° 2, 50rpm, 水性介质 900ml), 在 16h 的时间段内, 测定在水中的体外溶解特性。在 37°C 在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶解。

[0250] 实施例 4: 布立西坦持续释放制剂

[0251] 根据在表 7 中给出的组成, 制备布立西坦小丸。

[0252] 表 7. 布立西坦小丸的核心组成

[0253]

步骤		材料	量
	核心	Cellets 700	72%
步骤 1	第一层	布立西坦	20.0%
		Pharmacoat 603	2.0%
		滑石粉	6.0%
步骤 2	控释包衣	来自步骤 2 的小丸	83.3%
		Eudragit NE 30D	11.2%
		滑石粉	4.8%
		Pharmacoat 606	0.7%
步骤 3	外部加工助剂	胶体无水二氧化硅	0.50% (相对于最终

[0254]

		小丸重量)
步骤 4	固化	来自步骤 3 的小丸在 50°C 放置 24 h

[0255] 微晶核心小丸在商品名 **Cellet®** 下销售。等级 700 表示 700 至 1000 μm 范围的平均粒度。在商标 **Pharmacoat®** 下销售的羟丙基甲基纤维素被用作黏合剂。等级 603 和 606 是优选的。滑石粉是抗黏剂。丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit®** NE 30D 下销售。无水胶体二氧化硅在商标 **Aerosil®** 200 下销售。它被用作抗黏剂和滑动剂。

[0256] 得到的小丸表现出布立西坦的持续释放特性, 其符合体外溶解要求。

[0257] 表 8: 按照 % 表示的结果

[0258]

时间 小时	1.00.00	4.00.00	16.00.00
布立西坦小丸	38	77	95

[0259] 根据 USP<711>(装置 n° 2, 50rpm, 水性介质 900ml), 在 16h 的时间段内, 测定在水中的体外溶解特性。在 37°C 在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶解。

[0260] 实施例 5 : 左乙拉西坦

[0261] 根据在表 9 中给出的组成, 制备左乙拉西坦小丸。

[0262] 表 9. 左乙拉西坦小丸的核心组成

[0263]

步骤		材料	量
	核心	Cellets 700	72%
步骤 1	第一层	左乙拉西坦	20.0%
		Pharmacoat 603	2.0%
		滑石粉	6.0%
步骤 2	控释包衣	来自步骤 2 的小丸	80%

[0264]

		Eudragit NE 30D	13.9%%
		滑石粉	5.4%%
		Pharmacoat 606	0.7%%
步骤 3	外部加工助剂	胶体无水二氧化硅	0.50% (相对于最终小丸重量)
步骤 4	固化	来自步骤 3 的小丸在 50°C 放置 24 h	

[0265] 微晶核心小丸在商品名 **Cellet®** 下销售。等级 700 表示 700 至 1000 μm 范围的平均粒度。在商标 **Pharmacoat®** 下销售的羟丙基甲基纤维素被用作黏合剂。等级 603 和 606 是优选的。滑石粉是抗黏剂。丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit®** NE 30D 下销售。无水胶体二氧化硅在商标 **Aerosil®** 200 下销售。它被用作抗黏剂和滑动剂。

[0266] 得到的小丸表现出左乙拉西坦的持续释放特性, 其符合体外溶解要求。

[0267] 表 10 : 按照 % 表示的结果

[0268]

时间	1.00.00	4.00.00	16.00.00
小时			
左乙拉西坦小丸	1%	28%	99%

[0269] 根据 USP<711>(装置 n° 2, 50rpm, 水性介质 900ml), 在 16h 的时间段内, 测定在水中的体外溶解特性。在 37°C 在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶解。

[0270] 实施例 6 : 药理学数据 : 按照当地动物实验伦理委员会的指南, 进行所有实验。

[0271] 海马切片中的癫痫样响应 : 左乙拉西坦会减少灌注液中的高 $-K^+$ / 低 $-Ca^{2+}$ 浓度在大鼠海马切片中诱导的和荷包牡丹碱诱导的癫痫样响应。根据以前报道的标准规程, 在从 Sprague-Dawley 大鼠制备的横断海马切片中, 检查了布立西坦对高 $-K^+$ / 低 $-Ca^{2+}$ 浓度或荷包牡丹碱诱导的癫痫样响应的响应。通过从人工脑脊液 (ACSF) (K^+ 3mM ; Ca^{2+} 2.4mM) 向高 $-K^+$ / 低 $-Ca^{2+}$ 流体 (HKLCF) (K^+ 7.5mM ; Ca^{2+} 0.5mM) 或含有 5M 甲碘荷包牡丹碱 (BMI) 的 ACSF 的正常灌注传递, 诱导癫痫样响应。

[0272] 使用 2M NaCl- 填充的玻璃微电极, 在切片的 CA3 区域中记录胞外场电位 (FPs)。以 10-min 间距, 记录响应于伞布刺激的引起的 FPs, 当切片是在 ACSF 中时, 使用引起最大幅度的 50-75% 的单个群峰电位 (PS) 的恒定电流矩形脉冲。在 HKLCF 模型中, 也记录到 2min 自发活动, 在引起的响应的记录之间的每个 10-min 间距的中央。

[0273] 在从 ACSF 转移至 HKLCF 或含有 5M BMI 的 ACSF 之前 20min, 将布立西坦或左乙拉西坦加入切片的溶液中, 并在整个实验中保持在灌注液中。

[0274] 在小鼠中的听原性癫痫发作 : 使用遗传地对声音敏感的雄性小鼠 (16-28g ; n = 10 / 组), 其对声刺激的响应是狂跑、阵挛性和强直性惊厥。通过施加声刺激 (90dB, 10-20kHz) 30s, 诱导听原性癫痫发作。用盐水、布立西坦 (腹膜内, 30min) 或左乙拉西坦 (腹膜内, 60min) 预处理小鼠, 被保护免于阵挛性惊厥的小鼠的比例用作评估抗惊厥活性的终点。

[0275] 小鼠中化学诱导的癫痫发作 : 使用戊四唑 (83mg/kg, 皮下) 评价布立西坦的抗惊厥性质。基于在盐水处理过的动物中的剂量 - 效应曲线来选择剂量, 作为在 97% 的动物中诱导所有四肢的阵挛性惊厥的惊厥剂量。在施用化学惊厥药后, 立即将小鼠单个地放在小塑料笼 (25x13x8cm) 中, 并观察在所有四肢中阵挛性惊厥的存在, 持续 60min。在该时段中, 也记录强直性惊厥 (后肢伸展) 的发生和死亡率。计算被保护免于阵挛性惊厥的小鼠的比例, 并用作抗惊厥活性的终点。

[0276] 结果

[0277] 海马切片中的癫痫样响应 : 将大鼠海马切片灌注从正常的 ACSF 改成 HKLCF, 响应于恒定电流伞布刺激在 CA3 区域中产生递增的癫痫样 FPs。在暴露于单独的 HKLCF 的对照切片中, PS1 波幅递增, 在 20min 内达到平台值 (4.250.77mV), 几乎是在 ACSF 灌注下记录的那些 (2.180.15mV ; n = 10 切片的均值 s. d.) 的 2 倍。另外, 恒定电流单个刺激 - 引起的重复 PSs (即 PS2、PS3 等) 的爆发, 在 HKLCF 灌注的前 30min 中的数目显著增加, 从单个 PS1 至平均 7.62.3PS / 引起的爆发, 并继续轻微增加至记录结束, 在 HKLCF 的 80-min 灌注后达到平均 8.81.6PS / 引起的爆发。布立西坦和左乙拉西坦减少了这些癫痫样响应。在 HKLCF 的 15-min 灌注后, 在暴露于单独的 HKLCF 的 10 个对照切片中的 4 个中, 发生了自发

的场爆发,而从在 HKLCF 中的 25min 至记录终点,所有对照切片呈现规则的场爆发。布立西坦 (3.2M) 会降低该自发爆发的程度,但是左乙拉西坦 (32M) 不会。

[0278] 体内研究:在完全杏仁核-激动的大鼠中,布立西坦从 21.2mg/kg 的剂量诱导运动癫痫发作 (motor-seizure) 严重性的显著抑制,而左乙拉西坦从 170mg/kg 的剂量诱导类似的作用。布立西坦也在最高测试剂量 (212.3mg/kg) 显著减少后发放持续时间,而左乙拉西坦在高达 1700mg/kg 对该参数无活性。

[0279] 听源性癫痫发作-敏感的小鼠被布立西坦和左乙拉西坦保护免于阵挛性惊厥表达;ED50 值显示在表 2 中。在小鼠癫痫发作诱导之前 30min 腹膜内施用的布立西坦尽管具有更高的 ED50 值,也保护免于由戊四唑诱导的阵挛性惊厥和由最大电休克在小鼠中诱导的强直性后肢伸展。

[0280] 布立西坦从 2.1mg/kg 的剂量显著抑制 GAERS 大鼠中的自发的 SWDs,完全抑制出现在最高测试剂量 (67.9mg/kg)。另一方面,左乙拉西坦从 5.4mg/kg 的剂量诱导 SWDs 的显著抑制。

[0281] 在小鼠角膜激动期间用布立西坦预处理,导致泛发的运动癫痫发作的发病率的显著降低,使用更高剂量的左乙拉西坦,观察到类似的发病率降低。在治疗结束后持续的角膜刺激在以前用最高布立西坦剂量处理的组中表现出泛发的运动癫痫发作的发病率的持续降低。