(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116801868 A
(43)申请公布日 2023.09.22

(21)申请号 202280011205.2
(22)申请日 2022.07.29
(30)优先权数据
63/227,915 2021.07.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/038914 2022.07.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/009841 EN 2023.02.02
(71)申请人 埃维西亚治疗公司
地址 美国北卡罗来纳州
(72)发明人 雅各布·帕德·拉姆索·雅各布森 布雷特·伯纳 林武 郑清琇
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
专利代理师 李小爽
(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)

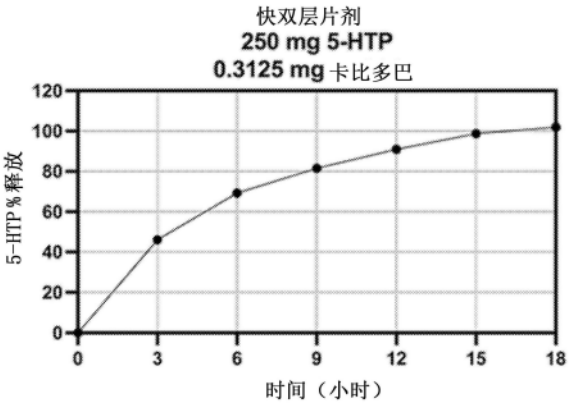
权利要求书3页 说明书33页 附图23页

(54)发明名称

5-羟色氨酸胃滞留剂型

(57)摘要

描述了一种包括5-羟色氨酸(5-HTP)作为活性成分和低剂量卡比多巴的胃滞留缓释剂型。例如,该剂型可以提供为包含溶胀层和改良释放层的双层片剂,其中5-HTP和卡比多巴都包含于改良释放层中。例如,该剂型以约5小时至约12小时释放80%的5-HTP和卡比多巴而提供5-HTP和卡比多巴的基本平行释放。



CN 116801868 A

1.一种包括片剂的胃滞留剂型,其中所述片剂包含两层:

(a)溶胀层,包含一种或多种亲水性聚合物,其中所述一种或多种亲水性聚合物中的每一种在胃液存在下是可溶胀的;和

(b)改良释放层,其中所述改良释放层包含5-羟色氨酸(5-HTP)和卡比多巴;并且

其中在溶出测试中,80wt%的所述5-HTP从所述剂型中释放的时间段处于80wt%的所述卡比多巴释放的时间段的约2小时内。

2.根据权利要求1所述的胃滞留剂型,其中在溶出测试中,80wt%的所述5-HTP和所述卡比多巴中的一种或两种从所述剂型中释放的时间段为约5小时至约12小时。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的胃滞留剂型,其中所述改良释放层包含选自由以下组成的组的一种或多种亲水性聚合物:低粘度羟丙基甲基纤维素(HPMC)、中粘度HPMC、高粘度HPMC、低分子量(MW)聚环氧乙烷(PEO)、中MW PEO、高MW PEO和高粘度羟乙基纤维素。

4.根据权利要求3所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含约14%(w/w)至约37%(w/w)的所述一种或多种亲水性聚合物。

5.根据权利要求3或权利要求4所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含约5%(w/w)的中MW PEO或高MW PEO和约13%(w/w)至约32%(w/w)的低粘度HMPC、中粘度HPMC或者中粘度HPMC和高粘度HPMC的混合物。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含:

(i)约50%(w/w)的5-HTP;

(ii)约0.0625%(w/w)至约5%(w/w)的卡比多巴;或

(iii)约50%(w/w)的5-HTP和约0.0625%(w/w)至约5%(w/w)的卡比多巴。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层还包含约5%(w/w)至约30%(w/w)的一种或多种延性填料,任选地其中所述延性填料包含微晶纤维素(MCC)或由微晶纤维素(MCC)组成。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层还包含约0.5%(w/w)至约3%(w/w)的润滑剂,任选地其中所述润滑剂选自由硬脂基富马酸钠(SSF)、山嵛酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸镁以及它们的混合物组成的组。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层还包含约0.01%(w/w)至约1%(w/w)的抗氧化剂,任选地其中所述抗氧化剂选自由丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚、生育酚、乙酸生育酚、抗坏血酸、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠以及它们的混合物组成的组。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述溶胀层包含高MW PEO和高粘度HPMC,任选地其中所述溶胀层包含约1:1的重量比的高MW PEO:高粘度HPMC。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述溶胀层的总重量,所述溶胀层还包含至多约5%(w/w)的润滑剂,任选地其中所述润滑剂包含硬脂基富马酸钠(SSF)或由硬脂基富马酸钠(SSF)组成。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述溶胀层和所述改良释放层具有大约相同的重量。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述片剂的总重量为约500毫

克(mg)至约2000mg;任选地其中所述片剂的总重量为约1000mg。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述片剂包含约250mg的5-HTP和约0.3125mg至约25mg的卡比多巴。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含:约50%(w/w)的5-HTP;约0.06%(w/w)至约5.4%(w/w)的卡比多巴;约5.7%(w/w)至约25.1%(w/w)的MCC,约5%(w/w)的中或高MW PEO;约7%(w/w)至约18%(w/w)的中粘度HPMC;约0%(w/w)至约25%(w/w)的高粘度HPMC;约0.2%(w/w)的BHT,约0.1%(w/w)的硅胶;和约1.5%(w/w)的SSF。

16.根据权利要求15所述的胃滞留剂型,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含:约50%(w/w)的5-HTP;约0.06%(w/w)至约5.4%(w/w)的卡比多巴;约19.8%(w/w)至约25.1%(w/w)的MCC;约5%(w/w)的中或高MW PEO;约18%(w/w)的中粘度HPMC;约0.2%(w/w)的BHT,约0.1%(w/w)的硅胶;

和约1.5%(w/w)的SSF。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述溶胀层在水溶液中溶胀至所述溶胀层干体积的至少约150%。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述片剂在人口服给药后在胃中保留约5小时。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的胃滞留剂型,其中所述改良释放层在15℃至约25℃下避光保存时保持稳定至少70天。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的胃滞留剂型,其中在根据USP<701>使用圆盘进行崩解测试期间,所述改良释放层和所述溶胀层保持彼此附着至少8小时。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的胃滞留剂型,其中在根据USP<905>的含量均一性测试中,所述改良释放层具有约15或更低的合格值(AV)和约3或更低的相对标准偏差(RSD)。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的胃滞留剂型,其中向哺乳动物受试者、任选的人每日给予一次或两次所述片剂,提供达到5-HTP最大血浆浓度(T_{Max})的时间与天然5-HTP即释剂型相比平均延迟约4小时。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的胃滞留剂型,其中向哺乳动物受试者、任选的人每日给予一次或两次所述片剂,提供与包含相同重量的5-HTP且其中即释天然5-HTP剂型不包含卡比多巴的所述即释天然5-HTP剂型相比,约1倍至约10倍的5-HTP血浆暴露。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的胃滞留剂型,其中向哺乳动物受试者、任选的人每日给予一次或两次所述片剂,提供约25纳克每毫升(ng/ml)或更高的稳态平均5-HTP血浆水平,任选地其中所述稳态平均5-HTP血浆水平为约50ng/ml或更高,任选地其中所述稳态平均5-HTP血浆水平为约100ng/ml或更高,任选地其中所述稳态平均5-HTP血浆水平为100ng/ml至500ng/ml。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的胃滞留剂型,其中向哺乳动物受试者、任选的人每日给予一次或两次所述片剂,提供约25ng/ml或更低、任选地约20ng/ml或更低、进一步任选地约10ng/ml或更低的稳态平均卡比多巴血浆水平。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的胃滞留剂型,其中向哺乳动物受试者、任选的人

每日给予一次或两次所述片剂，提供约25ng/ml或更低、任选地约20ng/ml或更低、进一步任选地约10ng/ml或更低的稳态平均最大卡比多巴血浆水平(C_{Max})。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的胃滞留剂型，其中向哺乳动物受试者、任选的人每日给予一次或两次所述片剂，提供与以即释形式给予天然5-HTP时的5-HTP半衰期相比增加的5-HTP半衰期，任选地其中5-HTP半衰期与以即释形式给予天然5-HTP时的5-HTP半衰期相比增加约10％至约200％。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的胃滞留剂型，其中所述剂型配制成当卡比多巴和微晶纤维素的总组合重量保持恒定时，在0.3125mg至25mg的卡比多巴含量范围内提供相同的5-HTP释放速率和/或相同的卡比多巴释放速率。

5-羟色氨酸胃滞留剂型

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求2021年7月30日提交的美国临时专利申请序列号63/227,915的优先权和权益;其公开内容通过引用以其全部结合于本文中。

技术领域

[0003] 本公开的主题涉及5-羟色氨酸(5-HTP)的胃滞留缓释剂型,并且涉及使用所述剂型治疗身体疾病的方法。

背景技术

[0004] 在本说明书中对明显是此前公开的文件的列出或讨论不应必然视为承认该文件是现有技术的一部分或是公知常识。

[0005] 5-羟色氨酸(5-HTP)是哺乳动物体内血清素(5-羟色胺,serotonin)的天然限速前体(Jacobsen et al.,2016b)。血清素是一种信号分子,存在于身体的许多组织中,包括脑和肠道。哺乳动物体内口服外源性5-HTP可以提高血浆5-HTP水平和脑血清素水平(Jacobsen et al.,2016b)。在人中,5-HTP已实验性地用于治疗抑郁症(van Praag,1982)、焦虑症(Kahn and Westenberg,1985)、肌阵痛(Magnussen et al.,1977)、纤维肌痛(Caruso et al.,1990)、偏头痛(Santucci et al.,1986)、头痛(Bono et al.,1984)、肥胖症(Cangiano et al.,1992)、帕金森症抑郁症(Meloni et al.,2020a),帕金森症中的L-DOPA运动障碍症(Meloni et al.,2020b)、睡眠障碍症(Birdsall,1998)、某些儿童发育障碍症(Ramaekers et al.,2001)和共济失调障碍症(Trouillas et al.,1988)等疾病。

[0006] 5-HTP药物也可以在已知对血清素能前体(pro-serotonergics)有反应的适应症中具有治疗相关性,其非限制性实例包括社交焦虑、恐慌症、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、与神经性疾病(例如,阿尔茨海默症、帕金森症)相关的情绪症状和焦虑不安、中风恢复、经前烦躁不安、创伤后应激障碍、产后抑郁、干扰素治疗后抑郁、饮食失调、肥胖、肠易激综合征便秘、特发性便秘等便秘症。此外,5-HTP药物在发病机制与低脑血清素相关的适应症中可以具有治疗相关性,其非限制性实例包括冲动控制障碍、攻击性、自杀、边缘型人格障碍、自闭症、苯丙酮尿症和四氢生物蝶呤缺乏症。

[0007] 然而,即释剂型的天然(原生,原始,native)5-HTP(以下称为“天然5-HTP即释”,即,配制为立即释放的不含可以增强5-HTP生物利用度的化合物的5-HTP天然分子形式)对于实际治疗用途却具有不足的药代动力学。例如,天然5-HTP即释具有短半衰期($T_{1/2}$约为2h;通常报告为1.5h-3h(Gijsman et al.,2002)),这需要频繁给药,例如,每日3次或更多次,才能提供合理的稳定暴露(Thombre,2005;van Praag,1982)。此外,天然5-HTP即释具有快吸收(T_{Max}约为1h),这与快C_{Max}-相关的不良事件有关(Lowe et al.,2006;van Praag,1982)。此外,在许多治疗场景中,天然5-HTP即释的适度口服生物利用度(例如,在一项研究中约20%(WO2019245925))可以导致要使用高日剂量,因此使用大剂型,或每日摄入许多剂型,这会使治疗变得繁琐或不切实际。

[0008] 动物数据表明,缓释5-HTP给药(使用等渗微型泵或饮食给药建模)可以:(i)提供持续的升高5-HTP血浆水平;(ii)增强脑血清素合成、水平和功能;和(iii)显著降低通常与天然5-HTP即释相关的不良事件。此外,动物数据间接表明,与天然5-HTP即释给药相关的不良事件不仅与5-HTP血浆C_{Max}有关,而且与C_{Max}斜率的陡度有关(Jacobsen et al.,2016a;Jacobsen et al.,2019)。

[0009] 因此,对于5-HTP的缓释药物技术仍存需求,例如,与天然5-HTP即释给药所观察到的相比,可以显著延迟5-HTP血浆T_{Max},从而降低C_{Max}斜率陡度的剂型,和/或可以提供维持于治疗范围内的5-HTP血浆水平的剂型,理想情况下每日给予一次或两次的剂型。例如,这种技术可以根据适应症,通过提供更有效的能力而提升脑或外周的内源性血清素合成、血清素水平(细胞内和/或细胞外)、血清素神经传递和血清素功能,在中枢神经系统(CNS)和非中枢神经系统(non-CNS)疾病中具有广泛的治疗相关性。基于这种技术的剂型可以用作单一疗法或用作其它促血清素能前体的辅助疗法,例如,血清素再摄取抑制剂的辅助疗法。此外,这种剂型可以用作其它仅部分或无血清素调节药理学的疗法的辅助疗法。

发明内容

[0010] 本发明内容列出了本公开主题的几个实施方式,并且在许多情况下列出了这些实施方式的变化和排列。本发明内容仅仅是众多不同实施方式的举例。提及给定实施方式的一个或多个代表性特征同样是示例性的。这种实施方式通常可以存在于具有或不具有上述特征的情况之下;同样,这些特征可以应用于本公开主题的其它无论是否在本发明内容中列出的实施方式。为了避免过度重复,本发明内容未列出或暗示此类特征的所有可能组合。

[0011] 在一些实施方式中,本公开的主题提供了一种包括片剂的胃滞留剂型,其中所述片剂包含两层:(a)溶胀层,包含一种或多种亲水性聚合物,其中所述一种或多种亲水性聚合物中的每一种在胃液存在下是可溶胀的;和(b)改良释放层,其中所述改良释放层包含5-羟色氨酸(5-HTP)和卡比多巴(carbidopa);并且其中在溶出测试中80wt%5-HTP从剂型中释放的时间段处于80wt%卡比多巴释放的时间段的约2小时内。在一些实施方式中,在溶出测试中80wt%的5-HTP和卡比多巴中的一种或两种从剂型中释放的时间段为约5小时-约12小时。

[0012] 在一些实施方式中,该改良释放层包含一种或多种亲水性聚合物,选自包括以下的组:低粘度羟丙基甲基纤维素(HPMC)、中粘度HPMC、高粘度HPMC、低分子量(MW)聚环氧乙烷(PEO)、中MW PEO、高MW PEO和高粘度羟乙基纤维素。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量约14%(w/w)-约37%(w/w)的一种或多种亲水性聚合物。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量约5%(w/w)的中MW PEO或高MW PEO和约13%(w/w)-约32%(w/w)的低粘度HMPC、中粘度HPMC或中粘度HPMC和高粘度HPMC的混合物。

[0013] 在一些实施方式中,所述改良释放层包含:基于该改良释放层的总重量,(i)约50%(w/w)5-HTP;(ii)约0.0625%(w/w)-约5%(w/w)卡比多巴;或(iii)约50%(w/w)5-HTP和约0.0625%(w/w)-约5%(w/w)卡比多巴。在一些实施方式中,该改良释放层还包含基于所述改良释放层总重量约5%(w/w)-约30%(w/w)的一种或多种延性填料(ductile filler),任选地其中所述延性填料包含微晶纤维素(MCC)或由其组成。在一些实施方式中,

该改良释放层还包含基于所述改良释放层总重量约0.5%(w/w)-约3%(w/w)的润滑剂,任选地其中所述润滑剂选自包括以下的组:硬脂基富马酸钠(SSF)、山嵛酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸镁及其混合物。在一些实施方式中,该改良释放层还包含基于所述改良释放层总重量约0.01%(w/w)-约1%(w/w)的抗氧化剂,任选地其中所述抗氧化剂选自包括以下的组:丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚、生育酚、乙酸生育酚、抗坏血酸、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠及其混合物。

[0014] 在一些实施方式中,该溶胀层包含高MW PEO和高粘度HPMC,任选地其中所述溶胀层包含约1:1重量比的高MW PEO:高粘度HPMC。在一些实施方式中,基于该溶胀层的总重量,所述溶胀层还包含至多约5%(w/w)的润滑剂,任选地其中所述润滑剂包含硬脂基富马酸钠(SSF)或由其组成。

[0015] 在一些实施方式中,溶胀层和改良释放层具有大约相同的重量。在一些实施方式中,片剂的总重量为约500毫克(mg)-约2000mg;任选地其中所述片剂的总重量为约1000mg。在一些实施方式中,所述片剂包含约250mg 5-HTP和约0.3125mg-约25mg卡比多巴。

[0016] 在一些实施方式中,该改良释放层包含:基于所述改良释放层总重量,约50%(w/w)5-HTP;约0.06%(w/w)-约5.4%(w/w)卡比多巴;约5.7%(w/w)-约25.1%(w/w)MCC,约5%(w/w)中或高MW PEO;约7%(w/w)-约18%(w/w)中粘度HPMC;约0%(w/w)-约25%(w/w)高粘度HPMC;约0.2%(w/w)BHT,约0.1%(w/w)硅胶(colloidal silica);和约1.5%(w/w)SSF。在一些实施方式中,该改良释放层包含:基于所述改良释放层总重量,约50%(w/w)5-HTP;约0.06%(w/w)-约5.4%(w/w)卡比多巴;约19.8%(w/w)-约25.1%(w/w)MCC;约5%(w/w)中或高MW PEO;约18%(w/w)中粘度HPMC;约0.2%(w/w)BHT,约0.1%(w/w)硅胶;和约1.5%(w/w)SSF。

[0017] 在一些实施方式中,该溶胀层在水溶液中溶胀至所述溶胀层干体积的至少约150%。在一些实施方式中,片剂在人口服给药后在胃中保持约5小时。在一些实施方式中,当在15℃-约25℃下避光储存时,该改良释放层保持稳定至少70天。在一些实施方式中,该改良释放层和溶胀层在根据USP<701>使用圆盘的崩解测试期间保持彼此附着至少8小时。在一些实施方式中,该改良释放层在根据USP<905>的含量均一性测试中具有约15或更低的合格值(acceptance value,AV)和约3或更低的相对标准偏差(RSD)。

[0018] 在一些实施方式中,哺乳动物受试者(任选地,人)每日给予一次或两次该片剂,提供达到5-HTP最大血浆浓度(T_{Max})的时间与天然5-HTP即释剂型相比平均延迟约4小时。在一些实施方式中,每日给予哺乳动物受试者(任选地,人)一次或两次片剂,提供与包含相同重量的5-HTP并且其中所述即释天然5-HTP剂型不包含卡比多巴的即释天然5-HTP剂型相比,约1倍-约10倍的5-HTP血浆暴露。

[0019] 在一些实施方式中,每日给予哺乳动物受试者(任选地,人)一次或两次片剂,提供约25纳克每毫升(ng/ml)或更高的稳态平均5-HTP血浆水平,任选地其中所述稳态平均5-HTP血浆水平为约50ng/ml或更高,任选地其中所述稳定态平均5-HTP血浆水平为约100ng/ml或更高,任选地其中所述稳态平均5-HTP血浆水平为100ng/ml-500ng/ml。在一些实施方式中,每日给予哺乳动物受试者(任选地,人)一次或两次片剂,提供约25ng/ml或更低、任选地约20ng/ml或更低、进一步任选地约10ng/ml或更低的稳态平均卡比多巴血浆水平。在一些实施方式中,每日给予哺乳动物受试者(任选地,人)一次或两次片剂,提供约25ng/ml或

更低、任选地约20ng/ml或更低、进一步任选地约10ng/ml或更低的稳态平均最大卡比多巴血浆水平(C_{Max})。

[0020] 在一些实施方式中,每日给予哺乳动物受试者(任选地,人)一次或两次片剂,提供与天然5-HTP以即释形式给药时的5-HTP半衰期相比,增加的5-HTP半衰期,任选地其中5-HTP半衰期与所述天然5-HTP以即释形式给药时的5-HTP半衰期相比增加约10%-约200%。在一些实施方式中,该剂型被配制成当卡比多巴和微晶纤维素的总组合重量保持恒定时,提供在0.3125mg-25mg卡比多巴含量范围内相同的5-HTP释放速率和/或相同的卡比多巴释放速率。

[0021] 因此,本公开主题的目的是提供5-HTP和卡比多巴的胃滞留剂型或改良释放/缓释。以上已经说明了本公开主题的目的,并且其全部或部分通过本公开主题实现,当结合附图和下文最佳描述的实施例进行描述时,随着描述进行,其它目的将变得显而易见。

附图说明

[0022] 为了容易理解本公开并使其具有实际效果,现在将参考附图所示的实施例。附图与说明书一起用于进一步举例说明本发明的实施方式并解释各种原理和优点。

[0023] 图1A-1D:5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的体外溶出测试—从“快”相对于“慢”的片剂中释放5-HTP。5-HTP在18h内释放。(图1A)“快”双层片剂,250mg 5-HTP,0.3125mg卡比多巴。(图1B)“快”双层片剂,250mg 5-HTP,25mg卡比多巴。(图1C)“慢”双层片剂,250mg 5-HTP,0.3125mg卡比多巴。(图1D)慢双层片剂,250mg 5-HTP,25mg卡比多巴。条件:USP III(往复式气缸)溶出浴(dissolution bath)。250mL 0.1MHC1+0.02% EDTA二钠。37℃±0.5。

[0024] 图2:“快”5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的体外溶出测试—卡比多巴水平对5-HTP释放的影响。条件:USP III(往复式气缸)溶出浴。250mL 0.1M HC1+0.02% EDTA二钠。37℃±0.5。

[0025] 图3A-3C:“快”5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的体外溶出测试—5-HTP和卡比多巴在各制剂中的平行释放。(图3A)“快”双层片剂,250mg 5-HTP,25mg卡比多巴。(图3B)“慢”双层片剂,250mg 5-HTP,25mg卡比多巴。(图3C)“中速”双层片剂,250mg 5-HTP,5mg卡比多巴。条件:USP III(往复式气缸)溶出浴。250mL 0.1M HC1+0.02% EDTA二钠。37℃±0.5。

[0026] 图4:显示“快”5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂溶胀的成对照片图像。(左图)基线。(右图)在8小时。Copley圆盘崩解测试仪。

[0027] 图5A-5E:70天稳定性研究期间“快”5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的溶出测试。(图5A-5C)5-HTP释放。(图5D-5E)卡比多巴释放。0.625mg卡比多巴水平下的卡比多巴释放无法进行评价,因为卡比多巴含量太低而无法可靠量化。条件:USP III(往复式气缸)溶出浴。250mL 0.1M HC1+0.02% EDTA二钠。37℃±0.5。

[0028] 图6A-6D:人体健康志愿者体内5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的药代动力学评价—5-HTP血浆分布图。与高脂肪、高热量(HF)餐后的250mg即释天然5-HTP相比较。(图6A)与HF餐后的5-HTP即释相比,单剂量给予不同卡比多巴剂量的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后的血浆5-HTP分布图。(图6B)与HF餐后相比,中脂肪、中热量(MF)餐后单剂量给

予250mg 5-HTP/15mg卡比多巴胃滞留片剂后的血浆5-HTP分布图，参比于HF餐后5-HTP即释。(图6C)通过非参数叠加建模，在多剂量给予不同卡比多巴剂量的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后，稳态24小时内的血浆5-HTP分布图；与5-HTP即释相比。(图6D)通过非参数叠加建模，在多剂量给予不同卡比多巴剂量的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后，稳态下的AUC_{0h-12h}血浆5-HTP水平；与5-HTP即释相比。

[0029] 图7A-7D：5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂在人健康志愿者中的药代动力学评价—卡比多巴血浆分布图。应注意，不存在给定卡比多巴剂量水平的数据，表明在定量下限之上的数据不足。(图7A)单剂量给予不同卡比多巴剂量的250mg 5-HTP/卡比多巴胃滞留片剂后的血浆卡比多巴分布图。(图7B)与HF餐后相比，中脂肪、中热量(MF)餐后单剂量给予250mg 5-HTP/15mg卡比多巴胃滞留片剂后的血浆卡比多巴分布图。(图7C)通过非参数叠加建模，在多剂量给予5mg和15mg卡比多巴水平的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后，稳态24小时内的血浆卡比多巴水平。(图7D)通过非参数叠加建模，在多剂量给予5mg和15mg卡比多巴剂量水平的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后，稳态AUC_{0h-12h}血浆卡比多巴水平。

[0030] 图8：5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂在人体健康志愿者中的胃滞留和结肠到达时间。

具体实施方式

[0031] 现在将在下文中参考附图和实施例更全面地描述本公开的主题，这些附图和实施例显示了代表性实施方式。然而，本公开的主题可以以不同的形式实施，并且不应解释为限于本文所阐述的实施方式。相反，提供这些实施例使得本公开将会彻底且完整，并且将向本领域技术人员充分传达各实施方式的范围。

[0032] 除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与当前描述的主题所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用以其整体结合于本文中。

[0033] I.定义

[0034] 虽然据信以下术语已被本领域普通技术人员充分理解，但示出以下定义从而有助于解释本公开的主题。

[0035] 根据长期以来的专利法惯例，术语“一种”、“一”和“该”在本申请(包括各权利要求)中使用时是指“一个或多个”。因此，例如，所指“试剂”或“聚合物”包括多种这种试剂或聚合物，等等。

[0036] 除非另有说明，本说明书和权利要求书中使用的所有表示尺寸、反应条件等的量的数字应理解为在所有情况下都由术语“约”修饰。因此，除非相反指出，否则本说明书和所附权利要求书中提出的数值参数是可以根据本公开的主题希望获得的所需性质而变化的近似值。

[0037] 如本文所用，当提及尺寸(即直径)、重量、浓度或百分比的值或量时，术语“约”意图涵盖所指定量的在一个实施例中±20％或±10％的变体，在另一实施例中±5％的变体，在另一实施例中±1％的变体，和在又一实施例中±0.1％的变体，因为这样的变体适合于进行所公开的方法。

[0038] 如本文所用，在实体列表的上下文中使用的术语“和/或”是指单独或组合存在的

实体。因此，例如，短语“A、B、C和/或D”包括各A、B、C和D，而且还包括A、B、C和D的任何和所有组合和子组合。

[0039] 术语“包含”与“包括”、“含有”或“特征在于”同义，其是包容性的或开放式的，而不排除附加的、未引述的要素或方法步骤。“包含”是权利要求语言中使用的技术术语，这是指所命名的要素是必不可少的，但可以添加其它要素并仍然形成在权利要求范围内的构建方案。

[0040] 如本文所用，短语“由…组成”排除权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。当短语“由…组成”出现于权利要求的特征部分中，而不是紧接于主题名称之后时，它只限制特征部分中所示出的要素；其它要素并不排除于整个权利要求之外。

[0041] 如本文所用，短语“基本上由…组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤，外加那些不会对所要求保护的主题的基本和新特性产生实质性影响的那些材料或步骤。

[0042] 关于术语“包含”、“由…组成”和“基本上由…组成”，在本文中使用这三个术语中的一个的情况下，本公开和要求保护的主题可以包括使用其它两个术语中任一个。

[0043] 如本文所用，术语“暴露”是指药物随时间积分的全血/血浆/血清/全身水平，通常表示为曲线下面积，可以是到无穷大($AUC_{0h-无穷大}$)，或在所定义的时间段内(例如，AUC_{0h-12h})。暴露通常与“水平”互换使用。

[0044] 如本文所用，1倍变化(例如，1倍增加)是指在基线值上增加基线值的100％，从而获得基线的200％。

[0045] 如本文所用，术语“治疗”包括对需要这种治疗的患者的治疗性或姑息性(治标性，palliative)治疗，以及在可能的范围内对易受相关疾病状态影响的患者的预防性治疗和/或诊断。

[0046] 术语“患者”和“病患”包括所指的哺乳动物(如，人)患者。如本文所用，术语“受试者”或“患者”在本领域中是公认的，并且在本文中可以互换用于指代哺乳动物，包括狗、猫、大鼠、小鼠、猴子、牛、马、山羊、绵羊、猪、骆驼，并且最优选人。在一些实施方式中，受试者是需要治疗的受试者或患有疾病或病症的受试者。然而，在其它实施方式中，受试者可以是正常受试者。该术语并不表示特定年龄或性别。因此，无论是男性还是女性还是未确定为任何特定性别的成人、青少年和新生儿受试者，都意欲涵盖在内。

[0047] 本文使用的术语“胃滞留剂型”是指在胃中滞留(停留，保留，retained)一段时间并将相当大比例的一种或多种活性药物成分释放到胃酸和其它胃内容物中的剂型(例如，口服剂型，如片剂或胶囊)，活性药物成分可以从那里通过幽门括约肌大量流动进入肠道上段(十二指肠、空肠、回肠)进行吸收。在胃滞留剂型离开幽门后，其可以将一些活性药物成分释放到肠道中，在肠道可以发生额外吸收。

[0048] 术语“即释”是指剂型的至少85％的活性药物成分(API)内容物在短时间范围内溶解于具有足够体积和溶解性(以确保介质不会限制溶出速率)的水溶性介质中的剂型，例如，相比于如果API是以未配制粉末或溶液形式作为口服丸剂递送(并且前提是口服丸剂中的API在递送时不会沉淀)，由此产生的药代动力学曲线在功能上没有差异。

[0049] 术语“天然5-HTP即释”、“即释天然5-HTP”、“天然5-HTP的即释剂型”等都是指在不使用增强5-HTP生物利用度的化合物的情况下立即释放5-HTP的给药/制剂。

[0050] 本文中使用的术语“稳态”是指在几天或更长时间的重复剂量给药期间在哺乳动物受试者中测量的,或者使用适当的数学模型由哺乳动物中单次给予一种或多种化合物进行推断的药代动力学稳态。在稳态下,化合物的血浆暴露分布图和平均水平在不同的治疗日内不会发生功能性变化,前提是使用相同的剂量和剂型、和相同的给药途径(例如,口服、静脉注射等)和给药模式(例如,禁食/进餐,一天时间)给予化合物。因此,在药代动力学中并如本文所用,“稳态”可以指活性药物化合物的总摄入量与其清除(代谢,排泄,elimination)处于相当动态平衡的情况。化合物的平均血浆水平每日保持大致相同,但也能存在与给药和清除有关的日内波动。在实践中,对于大多数药物,在开始定期剂量给药后,通常需要约4-约6个半衰期才能达到稳态。

[0051] 术语“缓释(持续释放,sustained release)”是指一种或多种活性药物成分明显延长的药物递送,例如,与所述活性药物化合物以其即释形式递送时相比,产生所递送的活性药物成分的延迟T_{Max}、降低的C_{Max}和延长的升高血浆水平。“缓释”可以具有同义术语,其非限制性实例包括“慢释放”、“延长释放”、“控释”或“改良释放(modified release)”。

[0052] 术语“血清素再摄取抑制剂”是指在治疗剂量的剂量给药期间观察到的血浆暴露水平下功能性抑制血清素转运蛋白的任何化合物,即通过阻断血清素通过血清素转运蛋白重新摄取到细胞中而导致身体组织或隔室中细胞外血清素升高。血清素再摄取抑制剂的非限制性实例包括选择性血清素再摄取抑制剂、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、某些三环类抗抑郁药、维拉唑酮、沃替西汀、曲唑酮、奈法唑酮、哌甲酯、右美沙芬、安非他命和芬氟拉明。

[0053] 本文中使用的术语“基质”表示其在制药领域中的众所周知的含义,即固体材料,任选地具有并入其中的活性成分,提供溶胀或结构支撑。

[0054] II.总体考虑因素

[0055] 虽然5-HTP在肠道上段中具有中等生物利用度(例如,根据一项研究,为约20%),但在结肠中的生物利用度较低(例如,基于一项研究,为约4%)(WO2019245925)。因此,根据本公开主题的一个方面,提供了一种胃滞留缓释剂型,其将5-HTP递送到肠道上段持续延长的时间段以实现5-HTP的口服缓释递送。在另一方面中,提高5-HTP生物利用度的化合物(例如,卡比多巴)与5-HTP一起递送,用于胃滞留缓释剂型。

[0056] 相对较高的血浆5-HTP水平(即,≥50ng/ml)似乎是脑血清素的有效药理学增强所必需的[(Gijsman et al.,2002;Lowe et al.,2006;Meltzer et al.,1997;Sargent et al.,1998;Shenker et al.,1985)和(WO2019245925)],这在之前意味着5-HTP治疗通常涉及频繁大剂量的5-HTP给药。这可能会带来挑战;并且由于剂型中存在释放改性赋形剂而更使得缓释制剂更受限于可能的剂量负载。在之前对5-HTP在人体中的探索性研究中,已联合给予外周脱羧酶抑制剂(PDI)以增强5-HTP的生物利用度(Turner et al.,2006)。PDI会抑制芳族氨基酸脱羧酶(AAAD)。在人体中,5-HTP(天然即时血清素前体)和L-DOPA(天然即时多巴胺和去甲肾上腺素前体)分别被AAAD代谢为血清素和多巴胺。

[0057] 常见的PDI包括卡比多巴和苄丝肼(benserazide)。卡比多巴和苄丝肼用于监管批准的药物产品中,与L-DOPA一起用于治疗帕金森症。PDI通常以75-150mg/天的饱和剂量使用,抑制大部分或基本上所有的全身氨基酸脱羧酶活性,同时使脑氨基酸脱羧酶活性不受抑制。在已发表的医学文献中,当预先用5-HTP给药时,PDI—通常是卡比多巴,但有时是苄

丝肼—总是以一种剂型给药,而5-HTP则已以不同的剂型给药。与5-HTP一起给药的PDI剂量通常与帕金森症治疗中使用的PDI量相似,即,≥100mg/天[例如,参见(Magnussen et al.,1982;van Praag,1982)]。

[0058] 当与高剂量L-DOPA(≥400mg/天)一起给药时,甚至高剂量PDI(≥100mg/天)都不会阻止显著部分的L-DOPA在外周代谢为多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素,从而保留多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素的外周激素和递质功能。然而,有证据表明,对未经L-DOPA治疗的人进行高剂量PDI的慢性治疗可能会带来健康风险,例如,通过影响多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素或其它递质系统和生物过程[讨论于(WO2019148087)中;并且另参见(Allen et al.,2009;Garfinkel et al.,1977;Rauws et al.,1982)]。因此,在不存在外源性给予的L-DOPA的情况下,当对人或另一哺乳动物长期给予PDI时,使用尽可能低的PDI剂量可以是合乎需要的。

[0059] 最近,研究表明,在某些条件下,即当通过与5-HTP在时间和空间上并置的缓释模式给予卡比多巴时,卡比多巴在增强5-HTP的生物利用度方面出乎意料地有效(美国专利号11,337,963)。不受限于任何一种理论约束,据信为了使用固体剂型如缓释片剂在人或其它哺乳动物中实现平行递送,5-HTP和卡比多巴要以平行或接近平行的速率从同一剂型中释放。然而,当设计用于5-HTP和卡比多巴(例如,低剂量卡比多巴)的平行或接近平行释放速率的剂型时,需要考虑一些特定因素。第一个考虑因素是,大多数基质的药物递送在很大程度上依赖于扩散。因此,从同一基质中平行递送具有不同水溶性的两种化合物是不可预测的,且事实上,通常是无法预料的。这一因素适用于5-HTP和卡比多巴缓释的平行递送,因为5-HTP是略溶性的(水溶性约15mg/ml),而卡比多巴是微溶的(水溶性约1.5mg/ml)。第二个考虑因素是,要实现中高剂量的5-HTP(≥200mg每片)同时低剂量的卡比多巴(<10mg每片,<5mg每片,或<1mg每片)的缓释剂型,需达到低剂量卡比多巴的含量均一性。例如,考虑到对释放改性赋形剂的需要,药物递送层的总重量可以是活性药物成分重量的约两倍。当配制低剂量卡比多巴时,在许多情况下,这意味着卡比多巴含量为总药物递送层重量的约1%w/w或更少。第三个考虑因素是,通常不认为卡比多巴在5-HTP存在下具有稳定性,反之亦然,因为目前没有可用的经验证/监管批准的含5-HTP和卡比多巴的药物产品。第四个考虑因素是,当配制载有高API水平的固体剂型时,例如,对于5-HTP,不同的剂量水平/剂量强度可以涉及不同的独特剂型,才能实现近乎相似的药物递送曲线。在体外和体内匹配两种独特制剂的递送曲线可以是挑战性的、繁琐的、成本高昂的,而且并不总是可能的。此外,同一药物产品在不同剂量强度下的不同制剂可以阻碍药物开发和药物生产。

[0060] 对于同一剂型内的两种或更多种活性药物成分的制剂组合物的另外考虑因素是确保活性药物成分一起以及与所选赋形剂一起的稳定性。这可以是卡比多巴的特定问题,在某些条件下,例如,在溶液或悬浮液中,卡比多巴可以是化学不稳定的(Donnelly,2016)。

[0061] 先前的研究已经发表了分别以5-HTP和卡比多巴的独立剂型使用5-HTP和卡比多巴的不同剂量组合而获得人体中不同血浆水平的5-HTP。这些研究使用了固定每日剂量的卡比多巴(通常为100mg/天-300mg/天),以及不同剂量的5-HTP(250mg/天-2800mg/天)[例如,参见(Magnussen et al.,1982;van Hiele,1980;van Praag,1982)]。

[0062] 如上所述,5-HTP和L-DOPA都在体内通过AAAD代谢。PDI卡比多巴在临床上用于增强L-DOPA的全身血浆暴露。L-DOPA和卡比多巴的缓释制剂在本领域内是已知的,通常采用

每片>25mg卡比多巴的剂量和4:1的L-DOPA:卡比多巴比率。例如,以商品名SINEMET®CR销售的L-DOPA/卡比多巴片剂(Organon&Co.,Jersey City,New Jersey,United States of America)作为含有50mg卡比多巴和200mg L-DOPA,或25mg卡比多巴和100mg L-DOPA的常规(非胃滞留)缓释片剂进行提供。SINEMET®CR的起始剂量为200mg/50mg的L-DOPA/卡比多巴,每日两次,每日总起始剂量为400mg/100mg的L-DOPA/卡比多巴。类似地,已经描述了L-DOPA/卡比多巴的胃滞留片剂,其含有200mg L-DOPA和50mg卡比多巴,每日两次剂量给药,400mg L-DOPA和100mg卡比多巴的每日总剂量(美国专利号9,161,911)。

[0063] III.5-HTP的胃滞留缓释片剂剂型

[0064] 在一些实施方式中,本公开的主题提供了5-HTP和卡比多巴(例如,低剂量卡比多巴)的胃滞留剂型。在一些实施方式中,该胃滞留剂型是5-HTP和卡比多巴的胃滞留缓释剂型。在一些实施方式中,所述剂型是片剂。

[0065] 在一些实施方式中,本公开的胃滞留剂型(例如,片剂)配制成当将该剂型给予哺乳动物(例如,人)时提供在一天的大部分时间内升高(即,保持高于基线水平)的5-HTP血浆水平。在一些实施方式中,该剂型配制成在向哺乳动物每日两次剂量给予该剂型的情况下在一天的大部分时间内提供升高的5-HTP血浆水平。在一些实施方式中,所述剂型配制成在向哺乳动物每日一次剂量给予该剂型的情况下提供升高的5-HTP血浆水平。在一些实施方式中,该剂型配制成在向哺乳动物每日三次或更多次剂量给予该剂型的情况下提供升高的5-HTP血浆水平。在一些实施方式中,本公开的剂型配制成提供在一天的大部分时间(例如,每个24小时周期的至少约14、约16、约18、约20或约22小时)或一天的全部时间内高于基线约25ng/ml、约50mg/ml、约75ng/ml或约100ng/ml的升高的5-HTP血浆水平。在一些实施方式中,与以相同5-HTP剂量给予天然5-HTP即释(例如,不含卡比多巴的天然5-HTP的即释剂型)相比,给予本公开的剂型(例如,每日一次或两次)后5-HTP血浆暴露从约1倍升高至约10倍(例如,约1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或约10倍)。

[0066] 在一些实施方式中,本公开的胃滞留剂型(例如,片剂)配制成(例如,进一步配制成)相对于给予天然5-HTP即释,延迟达到5-HTP最大血浆浓度(T_{Max})所需的时间(例如,每日给予一次或两次)约1倍-约10倍。在一些实施方式中,T_{Max}延迟约1倍-约5倍。在一些实施方式中,T_{Max}延迟约4倍。在一些实施方式中,与给予天然5-HTP即释相比,T_{Max}延迟至约3小时-约10小时(例如,约3小时、约3.5小时、约4.0小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时或约10小时)。在一些实施方式中,T_{Max}延迟约2小时-约6小时或约3小时-约5小时。在某些实施方式中,T_{Max}延迟至约4小时。

[0067] 在一些实施方式中,本公开的胃滞留剂型包含总重量约500mg-约2000mg的片剂(例如,胃滞留缓释双层片剂)、基本上由其组成或者由其组成。在一些实施方式中,片剂的总重量为约1000mg-约2000mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约800mg-约1200mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约1000mg-约1200mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约1000mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约1200mg-约1600mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约500mg-约1000mg。在一些实施方式中,片剂的总重量为约700mg-约850mg。

[0068] 在一些实施方式中,该片剂包含溶胀层和改良释放层。在一些实施方式中,该片剂

是双层片剂。在一些实施方式中，所述溶胀层包含一种或多种亲水性聚合物(例如，在胃液存在下可溶胀的一种或多种亲水性聚合物)。在一些实施方式中，所述改良释放层包含5-HTP和卡比多巴(例如，低剂量卡比多巴)。在一些实施方式中，该溶胀层不包含任何5-HTP或卡比多巴。在一些实施方式中，只有所述改良释放层包含5-HTP和卡比多巴。在一些实施方式中，所述改良释放层包含5-HTP、卡比多巴和一种或多种可以提供5-HTP和/或卡比多巴的改良释放的聚合物。在一些实施方式中，当片剂暴露于水性介质(例如，在将片剂给予哺乳动物或将片剂暴露于胃液或另一种水性介质)时，所述溶胀层构成(赋予，imparts)该片剂总体积的大部分体积(例如，约60％、70％、80％、90％或更高)。在一些实施方式中，当片剂处于干燥时，溶胀层和改良释放层具有近似相等的尺寸(例如，近似相等的重量)。在一些实施方式中，当片剂处于干燥时，层的尺寸(例如，重量)不同。

[0069] 在一些实施方式中，本公开的胃滞留剂型以椭圆形或矩形片剂的形式提供。在一些实施方式中，所述片剂具有斜角或圆角。在一些实施方式中，该片剂的长度为溶胀前其宽度的约两倍。在一些实施方式中，在溶胀之前，片剂的长度为约19mm，宽度为约9.5mm，且高度(深度，depth)为约7mm。

[0070] 在一些实施方式中，每种胃滞留剂型(例如，片剂)的剂量为约250mg5-HTP。因此，在一些实施方式中，该改良释放层包含约250mg 5-HTP。在一些实施方式中，该改良释放层还含有卡比多巴。在一些实施方式中，每剂型的卡比多巴剂量为约0.3125mg-约25mg。因此，在一些实施方式中，该改良释放层包含约0.3125mg-约25mg卡比多巴。在一些实施方式中，卡比多巴的剂量为约0.3125mg、约0.625mg、约2.5mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg或约25mg。

[0071] 在一些实施方式中，本公开的胃滞留剂型(例如，片剂)配制成使得5-HTP和卡比多巴从所述改良释放层的释放基本上平行。例如，在一些实施方式中，该剂型配制成使得所述剂型中5-HTP总重量的给定百分比从所述剂型释放的时间段(即，时间量)(例如，经由在水性介质中的溶出测试进行测量)处于在相同条件下所述剂型中卡比多巴总重量的相应百分比从该剂型中释放的时间段的约2小时内(例如，约2小时内、约1.5小时内、约1小时内或约30分钟内)。例如，该剂型可以配制成使得5-HTP和卡比多巴中的一种的重量的80％释放(在溶出测试中：T＝80％，T＝80％或T80％)的时间段(即，在将所述剂型引入到水性介质中之后，从所述剂型释放5-HTP或卡比多巴的重量的80％所需的时间)处于另一种的T＝80％的约2小时内。在一些实施方式中，5-HTP或卡比多巴的重量的50％释放的时间段(溶出T＝50％，T＝50％或T50％)处于另一种的T＝50％的约2小时内。在一些实施方式中，5-HTP的T＝50％和T＝80％($T=50\%_{(5\text{-HTP})}$和$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$)分别处于卡比多巴的T＝50％和T＝80％($T=50\%_{(卡比多巴)}$和$T=80\%_{(卡比多巴)}$)的约2小时内。在一些实施方式中，T＝80％和T＝50％通过使用美国药典(USP)装置III(往复式汽缸)在37℃下在合适体积的合适水性介质(例如，250mL 0.1摩尔(M)盐酸(HC1)和0.02％乙二胺四乙酸(EDTA)二钠)中的溶出测试进行测量。因此，在一些实施方式中，当$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$和$T=80\%_{(卡比多巴)}$通过使用USP装置III(往复式汽缸)在250mL 0.1摩尔(M)盐酸(HC1)和0.02％乙二胺四乙酸(EDTA)二钠)中的溶出测试进行测量时，5-HTP的T＝80％($T=80\%_{(5\text{-HTP})}$)相比于卡比多巴的T＝80％($T=80\%_{(卡比多巴)}$)高不超2小时或低不超过2小时。在一些实施方式中，5-HTP的溶出T＝50％和T＝80％分别处于卡比多巴的T＝50％和T＝80％的约1小时内。在一些实施方式中，5-HTP的溶出T＝50％和T＝

80％分别处于卡比多巴的T＝50％和T＝80％的约0.5小时内。

[0072] 在一些实施方式中，5-HTP和卡比多巴中的一种或两种的80wt％从剂型中释放出的时间段(即，$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$、$T=80\%_{(卡比多巴)}$，或$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$和$T=80\%_{(卡比多巴)}$两者)为约4小时-约15小时。在一些实施方式中，$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$和/或$T=80\%_{(卡比多巴)}$为约5小时-约12小时。在一些实施方式中，$T=80\%_{(5\text{-HTP})}$和$T=80\%_{(卡比多巴)}$各自为约5小时-约12小时(例如，约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.6小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小时或约12小时)。

[0073] 如上所述，在一些实施方式中，胃滞留剂型的溶胀层包含一种或多种在水性介质(例如，胃液)中溶胀的亲水性聚合物。在这方面中，随着分子量的增加，亲水性聚合物中聚合物间缠结(entanglement)的数量可以增加。这些缠结可以起到物理交联的作用，形成基质。当水被吸收到基质中时，基质可以形成体积大于溶胀层干体积的凝胶。

[0074] 在亲水性聚合物用于API(例如，在本公开的片剂的改良释放层中)的改良释放的情况下，高分子量会引起更多的聚合物缠结并减缓聚合物在水性介质中的溶出速率，从而使侵蚀(erosion)通常比低水溶性API的药物递送所需时间更慢。对于较低分子量的亲水性聚合物，侵蚀可以占主导地位，并且释放可以迅速。对于中分子量的亲水性聚合物，侵蚀可以是水略溶性或水不溶性API的主要释放机制，并为更可溶性API的扩散提供足够的溶胀凝胶。

[0075] 聚环氧乙烷是一类具有代表性的亲水性聚合物。因此，在一些实施方式中，本公开的胃滞留剂型(例如，片剂)的溶胀层和/或改良释放层包括一种或多种聚环氧乙烷(PEO)聚合物，如以商品名POLYOX®(Dow Chemical Company，Midland，Michigan，United States of America)购得的那些聚合物。在一些实施方式中，该溶胀层可以包括一种或多种PEO聚合物，其中每种PEO聚合物(如果多于一种)可以具有不同的分子量(MW)。在一些实施方式中，该溶胀层包含高MW PEO。

[0076] 本文所用的“高分子量PEO”或“高MW PEO”是指平均分子量(例如，通过合适的方法如通过流变学测量法测得)为约4,000,000或更高(例如，约4,000,000-约8,000,000)的PEO。示例性的高MW PEO包括但不限于POLYOX®WSR 301(其也可以称为PEO WSR 301)，其具有约4,000,000的平均MW；POLYOX®WSR促凝剂(其也可以称为POLYOX®Coag)，其具有约5,000,000的平均MW；POLYOX®WSR 303，其具有约7,000,000的平均MW；和PEO 308，其具有约8,000,000的平均MW。本文所用的“中分子量PEO”或“中MW PEO”是指具有平均MW约900,000-约4,000,000的PEO。示例性的中MW PEO包括但不限于PEO WSR 1105，其具有约900,000的平均MW；PEO WSR N12K，其具有约1,000,000的平均MW；PEO WSR N60K，其具有约2,000,000的平均MW；和PEO WSR 301。因此，PEO WSR 301可以被认为是本文中使用的中和/或高MW PEO。本文所用的示例性“低分子量PEO”或低“MW PEO”包括具有平均MW约900,000或更低的PEO，例如但不限于PEO WSR N10，其具有约100,000的平均MW；和PEO WSR 1105，其具有约900,000的平均MW。PEO WSR 1105由此可以认为是根据本公开主题的低和/或中MW PEO。

[0077] 具有1-3个碳的取代烷基的烷基取代纤维素是一类具有代表性的亲水性聚合物。用于溶胀的代表性烷基取代纤维素聚合物是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)和羧甲基纤维素(CMC)。特别具有代表性的烷基取代纤维素包括HPMC和

HEC。HPMC的特征可以在于在20℃下2％的水溶液的粘度以及HEC(NATROSOL™)的特征可以在于在25℃下1％的溶液的粘度，其典型的Brookfield粘度为3400-5000MPa-s。对于HPMC，方便定义“低”粘度、“中”粘度和“高”粘度范围。“低”粘度HPMC定义为约2MPa-s-500MPa-s。低粘度HPMC的实例是粘度为2.4-3.6MPa-s的METHOCEL™K3LV，粘度为100-120MPa-s的K100LV和粘度为7-12MPa-s的E5-LV。“中”粘度HPMC定义为约550MPa-s-约30,000MPa-s。中粘度HPMC的具体实例有粘度为2,663MPa-s-4,970MPa-s的METHOCEL™K4M，粘度为13,275MPa-s-24,780MPa-s的K15M和粘度为2,663-4,970MPa-s的E4M。“高”粘度HPMC定义为约30,000MPa-s-约200,000MPa-s。高粘度HPMC的实例是粘度为75,000MPa-s-140,000MPa-s的METHOCEL™K100M。

[0078] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)的溶胀层包括高粘度HPMC。各种HPMC可以以来自Ashland Inc.(Wilmington,Delaware,United States of America)的商品名BENECEL™和METHOCEL™(Dupont de Nemours,Inc.,Wilmington,Delaware,United States of America)商购。

[0079] 高粘度HPMC的实例是HPMC K100M，其中在20℃下2％的水溶液具有75,000MPa-s-140,000MPa-s的粘度，且K表示甲氧基取代率为19.0％-24.0％。用作造粒和蚀溶药物释放的粘合剂的中粘度HPMC是HPMC K4M，其中在20℃下2％的水溶液具有2,663MPa-s-4,970MPa-s的粘度，且K表示甲氧基取代率为19.0％-24.0％。HPMC K100 LVCR是用于缓释的低粘度HPMC的实例，并且其中在20℃下2％的水溶液具有80MPa-s-120MPa-s的粘度，且K表示甲氧基取代率为19.0％-24.0％。在一些实施方式中，该溶胀层包含高粘度羟乙基纤维素(HEC)，如以以下商品名售卖的那些：来自Ashland Inc.(Wilmington,Delaware,United States of America)的NATROSOL™250HX，粘度为1,500MPa-s-2,500MPa-s；来自Ashland Inc.(Wilmington,Delaware,United States of America)的NATROSOL™250HHX Pharm，在25℃下1％的水溶液的粘度为3,500MPa-s-5,500MPa-s；或来自Dow Chemical Company(Midland,Michigan,United States of America)的CELLOSIZE™15000H，其中1％的水溶液的粘度为1,100cP-1,500cP。

[0080] 在一些实施方式中，该胃滞留缓释剂型(例如，片剂)的溶胀层包含高分子量亲水性聚合物和气体生成剂，如碳酸氢钠、碳酸钙或碳酸镁；任选的有机酸，如柠檬酸、富马酸、马来酸，或另一种适合作为药用赋形剂的常见有机酸。

[0081] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)的溶胀层由包含大约相等份(按重量或体积计)的高MW PEO和高粘度HPMC的聚合物共混物制成。在一些实施方式中，该溶胀层包含约1:1的重量比的高MW PEO:高粘度HPMC。在一些实施方式中，该溶胀层包含高MW PEO。在一些实施方式中，该溶胀层包含至多约50％(w/w)的高MW PEO和至多约50％(w/w)的高粘度HPMC(例如，基于该溶胀层的总重量)。

[0082] 在一些实施方式中，该溶胀层还包括润滑剂。在一些实施方式中，润滑剂以小于约5％、约3％、约1％或约0.5％(w/w)(即，基于该溶胀层的总重量)的量存在。在一些实施方式中，润滑剂包含硬脂基富马酸钠、山嵛酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸镁或其混合物。在一些实施方式中，润滑剂包含硬脂基富马酸钠(SSF)或由其组成。在一些实施方式中，该溶胀层还包含助流剂。在一些实施方式中，该溶胀层还包含抗氧化剂。合适的抗氧化剂包括但不限于丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚、生育酚、乙酸生育酚、抗坏血酸、亚硫酸钠、偏亚硫

酸氢钠及其混合物。在一些实施方式中，抗氧化剂是BHT。

[0083] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)的溶胀层在吸收水、胃液或另一种水性介质时溶胀至干体积的约200％或更多。在一些实施方式中，该溶胀层溶胀至干体积的约150％。在一些实施方式中，在根据USP<701>使用圆盘进行崩解测试期间，溶胀层在约8小时或更长时间后仍然基本上完整(例如，为基本上没有崩解的一整块)。

[0084] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)的卡比多巴与5-HTP一起从同一改良释放层(即，双层片剂的改良释放层)递送。在一些实施方式中，在改良释放层和溶胀层之间没有任何粘合剂或粘结层的情况下，该溶胀层附着/粘附至改良释放层。在一些实施方式中，在根据USP<701>使用圆盘进行崩解测试期间，该改良释放层和溶胀层保持彼此附着至少8小时。在一些实施方式中，该改良释放层包含PEO，例如，以增强改良层和溶胀层之间的粘附性。在一些实施方式中，基于改良释放层的总重量，PEO以约1％(w/w)-约10％(w/w)的量存在于所述改良释放层中。在一些实施方式中，该改良释放层基本上在整个药物释放期内保持直接或间接附着于所述溶胀层。

[0085] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)的改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约50％(w/w)的5-HTP。在一些实施方式中，该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约0.0625％(w/w)-约5％(w/w)的卡比多巴。在一些实施方式中，该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约50％(w/w)的5-HTP和约0.0625％(w/w)-约5％(w/w)的卡比多巴。因此，在一些实施方式中，例如当该剂型是具有约1000mg总重量的双层片剂并且所述改良释放层和所述溶胀层具有约相同的重量时，该片剂(例如，改良释放层)包含约250mg的5-HTP。在一些实施方式中，该片剂(例如，改良释放层)包含约0.3125mg-约25mg的卡比多巴。在一些实施方式中，该片剂(例如，改良释放层)包含约250mg的5-HTP和约0.3125mg-约25mg的卡比多巴。

[0086] 在一些实施方式中，该改良释放层包含一种或多种选自低粘度HPMC、中粘度HPMC、高粘度HPMC、低MW PEO、中MW PEO、高MW PEO和高粘度羟乙基纤维素的亲水性聚合物。该改良释放层可以包含低粘度HPMC、中粘度HPMC、高粘度HPMC、低MW PEO、中MW PEO、高MW PEO和高粘度羟乙基纤维素中的单种亲水性聚合物，或者两种、三种或更多种的组合。该改良释放层还可以包含多种相同类型的聚合物(例如，两种或更多种中粘度HPMC)。在一些实施方式中，该改良释放层包含约14％(w/w)-约37％(w/w)(例如，约14％(w/w)、15％(w/w)、16％(w/w)、17％(w/w)、18％(w/w)、19％(w/w)、20％(w/w)、21％(w/w)、22％(w/w)、23％(w/w)、24％(w/w)、25％(w/w)、26％(w/w)、27％(w/w)、28％(w/w)、29％(w/w)、30％(w/w)、31％(w/w)、32％(w/w)、33％(w/w)、34％(w/w)、35％(w/w)、36％(w/w)或约37％(w/w))的所述一种或多种亲水性聚合物(基于所述改良释放层的总重量)。例如，在一些实施方式中，该胃滞留片剂制剂的改良释放层中的5-HTP和卡比多巴的释放速率由中粘度HPMC如HPMC K4M的水平控制。在一些实施方式中，中粘度和高粘度羟丙基甲基纤维素如HPMC K100M的混合物(即，共混物)控制释放速率。因此，在一些实施方式中，基于改良释放层的总重量，HPMC以约10％(w/w)-约35％(w/w)的量存在于所述改良释放层中。在一些实施方式中，该改良释放层包含约15％(w/w)-约35％(w/w)的HPMC。在一些实施方式中，该改良释放层中的中至高MW PEO控制药物的释放。因此，在一些实施方式中，该改良释放层包含中和/或高MW PEO。在一些实施方式中，该改良释放层包含约5％(w/w)的中MW PEO和/或高MW PEO和约13％(w/w)-约32％

(w/w)的低粘度HMPC、中粘度HPMC或者中粘度HPMC和高粘度HPMC的混合物(即,共混物)。

[0087] 在一些实施方式中,该胃滞留剂型(例如,片剂)的改良释放层包含填料。在一些实施方式中,该填料包含微晶纤维素(MCC)或另一种延性(即,非脆性)填料,或者由其组成,例如但不限于,硫酸钙、纤维素、磷酸二钙(dicalcium phosphate)、高岭土、乳糖、甘露醇、氯化钠、山梨醇、淀粉、蔗糖或其混合物。在一些实施方式中,除了保持较大的片剂尺寸同时对药物释放具有中性作用之外,填料还可以改善片剂性能(例如,硬度)。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约5%(w/w)-约30%(w/w)的MCC(例如,约5%(w/w)、10%(w/w)、15%(w/w)、20%(w/w)、25%(w/w)或约30%(w/w)的MCC)。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约20%(w/w)的MCC。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约25%(w/w)的MCC。

[0088] 在一些实施方式中,该胃滞留缓释剂型的改良释放层还包含润滑剂。在一些实施方式中,润滑剂包含SSF,或由其组成。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约0.5%(w/w)-约3%(w/w)的润滑剂(例如,SSF)。其它示例性润滑剂包括但不限于山嵛酸甘油酯、硬脂酸或硬脂酸镁。

[0089] 在一些实施方式中,该胃滞留缓释片剂制剂的改良释放层还包含抗氧化剂。在一些实施方式中,该抗氧化剂包含丁基化羟基甲苯(BHT),或由其组成。在一些实施方式中,该改良释放层包含基于所述改良释放层总重量的约0.05%(w/w)-约1%(w/w)的抗氧化剂。其它示例性抗氧化剂包括但不限于丁基化羟基茴香醚、生育酚、乙酸生育酚、抗坏血酸、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠和Handbook of Pharmaceutical Excipients中列出的其它抗氧化剂。

[0090] 在一些实施方式中,本公开的主题提供了一种胃滞留双层片剂,其包含溶胀层和改良释放层,其中基于所述改良释放层的总重量,所述改良释放层包含:约50%(w/w)的5-HTP;约0.06%(w/w)-约5.4%(w/w)的卡比多巴;约5.7%(w/w)-约25.1%(w/w)的MCC,约5%(w/w)的中或高MW PEO;约7%(w/w)-约18%(w/w)的中粘度HPMC;约0%(w/w)-约25%(w/w)的高粘度HPMC;约0.2%(w/w)的BHT,约0.1%(w/w)的硅胶;和约1.5%(w/w)的SSF。在一些实施方式中,基于改良释放层的总重量,所述改良释放层包含:约50%(w/w)的5-HTP;约0.06%(w/w)-约5.4%(w/w)的卡比多巴;约19.8%(w/w)-约25.1%(w/w)的MCC;约5%(w/w)的中或高MW PEO;约18%(w/w)的中粘度HPMC;约0.2%(w/w)的BHT,约0.1%(w/w)的硅胶;和约1.5%(w/w)的SSF。在一些实施方式中,基于溶胀层的总重量,所述溶胀层包含约49.55(w/w)的高MW PEO、约49.5%(w/w)的高粘度HPMC和约1%(w/w)润滑剂(例如,SSF)。在一些实施方式中,所述改良释放层和所述溶胀层的重量大约相同。在一些实施方式中,该片剂的重量为约800mg-约1200mg。在一些实施方式中,该片剂的重量为约1000mg。因此,在一些实施方式中,该溶胀层和改良释放层各自的重量为约500mg。

[0091] 在一些实施方式中,该胃滞留剂型(例如,片剂)被包衣以增强吞咽。在一些实施方式中,该包衣对所述片剂的溶胀和药物递送没有功能性影响或具有最低功能性影响。在一些实施方式中,该包衣添加有颜色。在一些实施方式中,该包衣是味觉掩蔽性的。

[0092] 在一些实施方式中,该胃滞留片剂的片剂硬度为约22千克力(Kp)-约28Kp。在一些实施方式中,该片剂硬度为约24Kp-约26Kp。在一些实施方式中,该片剂硬度为约25Kp。

[0093] 测定崩解和含量均一性的方法在本领域是已知的,包括描述于美国药典(“USP”)<905>(“Uniformity of Dosage Units”(2011))和USP<701>(“Disintegration”(2016))中

的方法,每种方法都以所有目的通过引用结合于本文中。

[0094] 在一些实施方式中,该胃滞留剂型(例如,片剂)中的5-HTP和卡比多巴的含量均一性满足USP<905>(“Uniformity of Dosage Units”,2011)的要求。在一些实施方式中,该改良释放层在含量均一性测试中具有约15或更低的合格值(AV,根据USP<905>计算)。在一些实施方式中,该改良释放层在含量均一性测试中具有约3%或更低的相对标准偏差(RSD)。在一些实施方式中,该改良释放层在含量均一性测试中具有约15或更低的AV和约3%或更低的RSD。在一些实施方式中,当在15℃-约25℃下避光储存时,该改良释放层保持稳定(例如,物理和/或化学稳定)至少70天。在一些实施方式中,当在15℃-约25℃下避光储存时,该胃滞留剂型(例如,片剂)保持物理和化学稳定至少70天。

[0095] 虽然该胃滞留剂保留于胃中的时间可以因个体而异,但在一些实施方式中,该胃滞留剂型(例如,片剂)在胃中溶胀(例如,在进餐状态下,即,当剂型同时或在饭后约15分钟内口服给予人时),并且如通过闪烁扫描法评价,在受试者的组内保留于胃内平均约4小时-约6小时。在一些实施方式中,该剂型在胃中保留约5小时。

[0096] 在一些实施方式中,5-HTP从该胃滞留缓释片剂制剂中的递送速率不受卡比多巴水平的影响。例如,通过调节延性填料(例如,MCC)的水平使得卡比多巴和延性填料的总组合重量保持恒定,可以调节该改良释放层中的卡比多巴的剂量(例如,从约0.3125mg-约25mg)而不影响5’-HTP的释放速率。例如,在较高的卡比多巴含量下,该改良释放层可以包含较少的延性填料,而在较低的卡比多巴含量下,该改良释放层可以包含较多的延性填料。换言之,该剂型配制成通过基于所述卡比多巴含量反向调节延性填料的量而在不同的卡比多巴含量值范围内保持相同的5-THP释放速率。在一些实施方式中,当卡比多巴和微晶纤维素的总组合重量保持恒定时,该剂型配制成在0.3125mg-25mg的卡比多巴含量范围内提供相同的5-HTP释放速率和/或相同的卡比多巴释放速率。因此,在一些实施方式中,无论该剂型含有0.3125mg卡比多巴或是25mg卡比多巴或是两者之间的任何值,卡比多巴和/或5-HTP的T=80%都是相同的值。

[0097] 在一些实施方式中,每个胃滞留剂型(例如,片剂)的5-HTP剂量是固定的,而每片剂的卡比多巴剂量是变化的,从而获得符合治疗方案需要的不同血浆5-HTP水平。在一些实施方式中,5-HTP的剂量固定为约250mg/片,而卡比多巴的剂量则从约0.3125mg变化至约25mg。在一些实施方式中,5-HTP的固定剂量低于250mg;在一些实施方式中,5-HTP的固定剂量高于250mg。在一些实施方式中,固定的每片剂5-HTP剂量为约25mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg或约500mg,而每片剂卡比多巴剂量则是变化的。

[0098] 在一些实施方式中,与相同剂量的天然5-HTP即释形式产生的血浆暴露相比,每个胃滞留剂型(例如,片剂)的卡比多巴剂量使给定的5-HTP固定剂量产生的5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍。在一些实施方式中,与由相同剂量的天然5-HTP即释形式产生的血浆暴露相比,卡比多巴剂量使给定的5-HTP固定剂量产生的5-HTP血浆暴露增强约0.5倍-约3倍。在一些实施方式中,与由以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比,卡比多巴剂量使给定的5-HTP固定剂量产生的5-HTP血浆暴露增强约3倍-约10倍。

[0099] 在一些实施方式中,与由以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比,胃滞留剂型(例如,片剂)形式的与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍,而卡比多巴血浆水平达到≤约5ng/ml的稳态

平均C_{Max}值。在一些实施方式中，与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约5ng/ml的稳态平均值。在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，胃滞留剂型(例如，片剂)形式的与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约10ng/ml的稳态平均C_{Max}值。在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同5-HTP剂量产生的血浆暴露相比，与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约10ng/ml的稳态平均值。

[0100] 在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，胃滞留剂型(例如，片剂)形式的与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约15ng/ml的稳态平均C_{Max}值。在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约15ng/ml的稳态平均值。

[0101] 在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，胃滞留剂型(例如，片剂)形式的与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约20ng/ml的稳态平均C_{Max}值。在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约20ng/ml的稳态平均值。

[0102] 在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，胃滞留剂型(例如，片剂)形式的与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约20ng/ml的稳态平均C_{Max}值。在一些实施方式中，与以其天然5-HTP即释形式给药的相同剂量的5-HTP产生的血浆暴露相比，与固定5-HTP剂量一起使用的卡比多巴的剂量范围使5-HTP血浆暴露增强约1倍-约10倍，而卡比多巴血浆水平达到≤约25ng/ml的稳态平均值。

[0103] 在一些实施方式中，与以其天然即释形式的5-HTP相比，由胃滞留剂型(例如，片剂)产生的5-HTP血浆暴露作为含5-HTP和卡比多巴的改良释放层中卡比多巴剂量升高的函数而增加。在其一些实施方式中，增加卡比多巴剂量与5-HTP血浆暴露的增加之间的关系是非线性的。在其一些实施方式中，增加卡比多巴剂量与5-HTP血浆暴露的增加之间的关系在较低卡比多巴剂量下是线性的，而在较高卡比多巴剂量下是非线性的。

[0104] 在一些实施方式中，卡比多巴剂量增加1倍致使5-HTP暴露增加<1倍。在一些实施方式中，在较低卡比多巴剂量下，卡比多巴剂量增加1倍致使5-HTP暴露增加约1倍，而在较高卡比多巴剂量下，致使5-HTP暴露增加<1倍。在一些实施方式中，卡比多巴剂量的倍增致使5-HTP暴露的较低倍增。

[0105] 由胃滞留剂型产生的5-HTP血浆水平(例如，当向哺乳动物如人每日给予一次或两次时，任选地在进餐状态下)在稳态下可以为平均约25ng/ml-约1000ng/ml，这取决于5-HTP和卡比多巴剂量的组合。在一些实施方式中，在稳态下每日两次剂量给药时，平均5-HTP血浆水平高于约25ng/ml。在一些实施方式中，在稳态下每日两次剂量给药时，平均5-HTP血浆

水平高于约50ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约100ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约150ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约200ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约250ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约300ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约350ng/ml。在一些实施方式中，稳态平均5-HTP血浆水平高于约400ng/ml。

[0106] 在一些实施方式中，与以其天然即释形式给药的5-HTP相比，由胃滞留剂型(例如，片剂)产生的平均5-HTP血浆T_{Max}延迟约1倍-约7倍(例如，基于向人每日给予一次或两次，任选地在进餐状态下)。在一些实施方式中，平均5-HTP血浆T_{Max}发生于约4h、约5h、约6h、约7h或约8h。在一些实施方式中，与5-HTP即释剂型相比，向哺乳动物受试者(任选地，人)每日一次或两次给予该剂型(例如，片剂)提供达到5-HTP最大血浆浓度(T_{Max})的时间延迟平均约4h。

[0107] 由胃滞留剂型(例如，片剂)产生的平均卡比多巴血浆水平在稳态下可以低于约25ng/ml。在一些实施方式中，平均卡比多巴血浆水平可以低于约20ng/ml、约15ng/ml、约10ng/ml、约5ng/ml、约2.5ng/ml或约1ng/ml。由胃滞留剂型产生的平均卡比多巴C_{Max}血浆水平在稳态下可以低于约25ng/ml。在一些实施方式中，由本公开的主题产生的平均C_{Max}血浆水平在稳态下可以低于约20ng/ml、约15ng/ml、约10ng/ml、约5ng/ml、约2.5ng/ml或约1ng/ml。

[0108] 在一些实施方式中，与以其天然即释形式给予给定剂量的5-HTP相比，本公开的主题的胃滞留剂型(例如，片剂)可以提高终末半衰期($T_{1/2}$)。在一些实施方式中，与以即释形式给予5-HTP时的5-HTP半衰期相比，向哺乳动物受试者(任选地，人)每日一次或两次给予该剂型(例如，片剂)提供增加的5-HTP半衰期。在一些实施方式中，与以即释形式给予5-HTP时的5-HTP半衰期相比，5-HTP半衰期提高约10％-约200％。在一些实施方式中，$T_{1/2}$延长约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约100％。在一些实施方式中，$T_{1/2}$延长约100％-约200％。在一些实施方式中，$T_{1/2}$为约3.2h、约3.5h、约4h、约4.5h、约5h、约5.5h或约6h。

[0109] 因此，本公开的胃滞留剂型可以口服给药，并且可以通过在全部或大部分时间内以连续的方式增加血浆5-HTP水平超过基线而起到治疗作用。在一些实施方式中，5-HTP血浆水平可以以水平随时间发生最小可能变化而连续增加。不受任何一种理论的约束，据信随着5-HTP穿过血脑屏障，增加的血浆5-HTP可以增加脑血清素(i)合成、(ii)水平和(iii)神经传递。更具体而言，据信细胞外血清素水平增加会引起血清素受体的刺激增加。这种受体刺激的整体可以引起血清素神经传递增加。如上所述，这支持在一系列人疾病中使用5-HTP剂型会提高血清素神经传递的治疗相关性。

[0110] 因此，在一些实施方式中，本公开的主题提供了所公开的胃滞留剂型在有需要的受试者中用于治疗用途的应用。在一些实施方式中，受试者是人。该胃滞留缓释片剂制剂可以每日给予一次或两次。给药可以发生于一天中的任何时间。在一些实施方式中，给药分别在早上和晚上，在早餐和晚餐同时或之后(例如，其后约15分钟内)进行。在一些实施方式中，每日两次剂量给药的给药间隔为约12小时，但间隔可以更长或更短。在一些实施方式中，该胃滞留剂型在进餐期间或之后向有需要的受试者进行给药。在一些实施方式中，每日

两次给药发生于早餐和晚餐期间或之后。在一些实施方式中，每日两次给药发生于一天中两次最高热量含量或最高脂肪含量的进餐(例如，早餐和晚餐、午餐和晚餐、或早餐和午餐)之后。

[0111] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)每日给予一次，例如，在一天中热量含量最高的进餐期间或之后和/或在脂肪含量最高的进餐期间或之后。

[0112] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)每日给予一次、两次或三次。在一些实施方式中，该胃滞留剂型(例如，片剂)每日给予多于三次。

[0113] 在一些实施方式中，本公开的胃滞留剂型(例如，片剂)与一种或多种其它药物一起进行治疗性使用。

[0114] 在一些实施方式中，当单独用血清素再摄取抑制剂进行治疗而提供不充分的治疗缓解时，该胃滞留剂型用作血清素再摄取抑制剂的辅助治疗。已知5-HTP与血清素再摄取抑制剂协同作用以提高哺乳动物脑中的细胞外血清素(Jacobsen et al.,2016a)。即，在某些情况下，5-HTP和血清素再摄取抑制剂联合给药后脑细胞外血清素的增加大于单独给予5-HTP和血清素再摄取抑制剂引起的脑细胞外血清素的增加之和。因此，本公开的胃滞留剂型可以用于显著增强血清素再摄取抑制剂治疗的药理学效果。

[0115] 在一些实施方式中，与胃滞留剂型用作单一疗法时相比，当用作血清素再摄取抑制剂治疗的辅助治疗时，给予本公开的胃滞留剂型后的有效治疗性血浆5-HTP水平较低。在进一步的实施方式中，在与本公开的胃滞留剂型联合治疗期间，使用较低剂量的血清素再摄取抑制剂可以达到治疗效果。在一些实施方式中，在给予本公开的胃滞留剂型和给予血清素再摄取抑制剂之间存在时间间隔，以提高联合治疗的耐受性。方便的模式是在给定的进餐前给予血清素再摄取抑制剂，而在给定的进餐后给予该胃滞留剂型。在不同的实施方式中，所述时间间隔为0.5h、1h、2h、3h或4h或更长。

[0116] 一些病症可以需要高的连续5-HTP血浆暴露，在这种情况下，可以需要每次给予该胃滞留剂型(例如，片剂)多于一个单位。在一些实施方式中，可以在每日一次、两次、三次或更多次给药内给予两个、三个、四个或更多个剂型(例如，片剂)。

[0117] 在一些实施方式中，为了优化本公开的胃滞留剂型在有需要的受试者中的安全性和/或耐受性，剂量逐步递增(递增滴定，up-titration)方案可以用于在数天、数周或数月内逐渐升高5-HTP血浆水平。在一些实施方式中，通过给予具有较低水平、例如0.3125mg的卡比多巴的片剂开始治疗，在第一时间间隔后在第二时间间隔内给予具有较高水平、例如0.625mg的卡比多巴的片剂，从而实现剂量逐步递增。这种剂量逐步递增方法可以使用卡比多巴水平增加的片剂扩展至第三、第四、第五等时间间隔。根据需要，时间间隔长度可以是一天到数天，或一周至数周。在一些实施方式中，该剂量逐步递增针对患者进行个体化，例如，以优化受试者的安全性、耐受性和临床反应。在某些情况下，该剂量逐步递增涉及在第一时间间隔内每日只给予一片剂，然后在第二和随后的时间间隔内每日给予两次或更多次。类似地，通过在一个、两个、三个或数个时间间隔内给予卡比多巴剂量强度降低的片剂，和/或通过减少每日给药的片剂数量，可以在有需要的受试者中实现剂量逐步递减(down-titration)。对于许多药物，包括血清素能前体药物，逐步递减可以最小化停药症状(Haddad,1998)。

[0118] 在一些实施方式中，该胃滞留剂型用于治疗特定的病症，这些病症的非限制性实

例包括社交焦虑、恐慌症、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、神经疾性病(例如,阿尔茨海默症、帕金森症)相关的情绪症状和焦虑不安、中风恢复、经前烦躁不安、创伤后应激障碍、产后抑郁、干扰素治疗后抑郁、饮食失调、肥胖、肠易激综合征便秘、特发性便秘等便秘症。此外,在一些实施方式中,该胃滞留剂型用于治疗发病机制与低脑血清素相关的适应症,其非限制性实例包括冲动控制障碍症、攻击性、自杀性、边缘型人格障碍、自闭症、苯丙酮尿症和四氢生物蝶呤缺乏症。

[0119] 实施例

[0120] 以下实施例包括在内从而向本领域普通技术人员提供用于实践本公开主题的代表性实施方式的指南。根据本公开和本领域的普通技术水平,本领域技术人员可以理解的是,以下实施例仅是示例性的,并且在不远离本公开主题范围的情况下可以采用许多改变、修改和变更。

[0121] 实施例1

[0122] 5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的制备

[0123] 配制了5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂技术的四种组合物并将其制成双层片剂。参见下表1。片剂重量总共为约1000mg。干片剂的形状为椭圆形,长18.9mm,宽9.6mm,高7mm,具有斜边。溶胀层和改良释放层的重量均为约500mg。

[0124] 该片剂由用于溶胀层和改良释放层的独立共混物制成,其中每层在压片模具中相继填充和压制,以获得双层片剂。每种赋形剂过筛并添加到合适的共混物(溶胀或改良释放)中。

[0125] 在改良释放层共混物中,将5-HTP和卡比多巴成分添加到填料中并进行干式漂洗。在这之前,为了获得共混物中符合USP<905>要求的卡比多巴含量均一性,将卡比多巴与少量微晶纤维素(MCC)混合以形成第一“预共混物”。如有必要,即在低水平卡比多巴下,第一预共混物与另外量的MCC混合,形成第二预共混物。该过程任选地重复几次,产生几种中间预共混物,以实现卡比多巴含量均一性。最终MCC/卡比多巴预共混物与5-HTP和除硬脂基富马酸钠外的其余改良释放层赋形剂混合。该混合物通过600μm筛网过筛,然后混入硬脂基富马酸钠。这是最终的改良释放层共混物。

[0126] 在溶胀层共混物中,过筛并混入所有赋形剂。这是最终的溶胀层共混物。

[0127] 为了生产片剂,使用手动压片机(Natoli NP-RD10A(Natoli,Saint Charles,Missouri,United States of America))。首先,将改良释放共混物填充并压制到模具中。其次,将溶胀共混物填充到模具中,并在改良释放层的顶部进行压制,获得双层片剂。片剂硬度为约25kp(22-28kp)。

[0128] 虽然这些片剂通过手动工艺制备,但相同工艺可以在自动双层压片机、例如Manesty BB3B双层压片机(Manesty,Knowsley,United Kingdom)上完全自动化进行。造粒工艺和添加助流剂可以改善用于自动化工艺中的粉末流动,并且可以添加润滑剂以避免粘附于机器组件上。此外,虽然这些片剂通过直接压制而制备,但片剂的制作容易适应高剪切造粒、流化床造粒或辊压,以潜在地制备更坚实的片剂和/或改善含量均一性,并放大生产规模。溶胀层和改良释放层的组成如下表1中所示。5-HTP水平保持固定于250mg/片。根据卡比多巴原料药(drug substance)的水合水平,调节卡比多巴含量。每片卡比多巴的含量(根据卡比多巴原料药的水合作用进行调节)范围为0.3125mg-25mg。卡比多巴含量均一性结果

如下表2所示。

[0129] 表1．5-HTP和低剂量卡比多巴的胃滞留片剂的组成

[0130]

材料	0.3125 mg 卡比多巴慢		25 mg 卡比多巴慢		0.3125 mg 卡比多巴快		25 mg 卡比多巴快	
	改良释放层共混物							
	%	g/批次	%	g/批次	%	g/批次	%	g/批次
5-HTP	50.00	50.0000	50.00	50.0000	50.00	50.0000	50.00	50.0000
卡比多巴	0.0676	0.0676[1]	5.4054	5.4054[2]	0.0676	0.0676[1]	5.4054	5.4060[2]
微晶纤维素 PH102	11.1324	11.1324	5.7946	5.7946	25.1324	25.1324	19.7940	19.7940
Polyox 301	5.00	5.0000	5.00	5.0000	5.00	5.0000	5.00	5.0000
释放改良聚合物：羟丙基甲基纤维素 K4M DC	7.00	7.0000	7.00	7.0000	18.00	18.0000	18.00	18.0000
释放改良聚合物：羟丙基甲基纤维素 K100M CR	25.00	25.0000	25.00	25.0000	0.00	0.00	0.00	0.00
丁基化羟基甲苯（BHT）	0.20	0.2000	0.20	0.2000	0.20	0.2000	0.20	0.2000
无水硅胶	0.10	0.1000	0.10	0.1000	0.10	0.1000	0.10	0.1000
硬脂基富马酸钠	1.50	1.5000	1.50	1.5000	1.50	1.5000	1.50	1.5000
总计	100.00	100.0000	100.00	100.0000	100.00	100.0000	100.00	100.0000
改良释放层重量	500.00 mg							
溶胀层共混物								
Polyox 促凝剂	49.50	49.5000	49.50	49.5000	49.50	49.5000	49.50	49.5000
羟丙基甲基纤维素 K100M CR	49.50	49.5000	49.50	49.5000	49.50	49.5000	49.50	49.5000
硬脂基富马酸钠	1.00	1.0000	1.00	1.0000	1.00	1.0000	1.00	1.0000
总计	100.00	100.0000	100.00	100.0000	100.00	100.0000	100.00	100.0000
溶胀层重量	500.00 mg							
片剂总重量	**1000.00 mg**							

[0131] [1]所计水含量0.3125mg/0.925＝0.338mg

[0132] [2]所计水含量25.0000mg/0.925＝27.0270mg

[0133] 表2.卡比多巴含量均一性测试

[0134]

测试	结果			
	慢，0.3125 mg 卡比多巴	慢，25.0 mg 卡比多巴	快，0.3125 mg 卡比多巴	慢，25 mg 卡比多巴
分析试验	95.1%	97.4%	104.9%	99.0%

[0135]

剂量 10 片剂的卡比多巴均一性	1. 93.5%	1. 99.3%	1. 105.2%	1. 99.8%
	2. 97.2%	2. 95.0%	2. 103.5%	2. 99.2%
	3. 95.3%	3. 99.9%	3. 106.3%	3. 97.9%
	4. 95.8%	4. 97.0%	4. 108.6%	4. 102.4%
	5. 99.9%	5. 96.6%	5. 108.2%	5. 99.9%
	6. 95.5%	6. 95.8%	6. 103.2%	6. 97.9%
	7. 94.0%	7. 98.7%	7. 104.9%	7. 97.2%
	8. 93.2%	8. 96.3%	8. 102.7%	8. 100.1%
	9. 95.5%	9. 97.4%	9. 101.5%	9. 94.1%
	10. 94.0%	10. 98.0%	10. 104.7%	10. 101.5%
	AV=8.7	AV=4.9	AV=8.9	AV=5.7
	%RSD=2.3%	%RSD=1.6%	%RSD=2.2%	%RSD=2.4%

[0136] 在使用USP装置III(Agilent BIO-DIS往复式汽缸装置3/7系统，包括850-DS溶出取样站(自动进样器))进行溶出测试下，当在双层片剂中组合溶胀层时，5-HTP从改良释放层的释放速率从T80％为约8小时(h)(“快”，参见图1A-1B)至T80％为约11h(“慢”)(参见图

1C-1D)变化。T80％是80％所述化合物(5-HTP或卡比多巴)从该剂型中释放出的时间。释放速率通过改变所述改良释放层中的HPMC K100M CR和HPMC K4MDC的水平并调节MCC水平以保持500mg改良释放层重量而进行控制。参见表1。通过分别降低或增加MCC水平补偿卡比多巴水平的增加或降低,以维持500mg的改良释放层重量。参见表1。卡比多巴的水平不影响5-HTP释放速率。参见图2。5-HTP和卡比多巴的释放速率相似且平行,与总释放速率(“快”、“慢”或“中”)和卡比多巴水平无关。参见图3A-3C。还参见以下实施例3中的表6。对于双层片剂的所有组合物重复,5-HTP和卡比多巴T＝80％相差<2h。

[0137] 在崩解测试(Copley DTG 2000圆盘崩解测试仪,符合USP<701>(“Disintegration”(2019))期间,溶胀层大部分保持完整(即,成一片,没有明显侵蚀),且改良释放层(尽管由于侵蚀而尺寸减小)与溶胀层保持附着至少8小时。参见图4。

[0138] 实施例2

[0139] 5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的短期稳定性

[0140] 对5-HTP/低剂量卡比多巴(“快”)胃滞留组合物的双层片剂的三种不同卡比多巴含量测试了短期稳定性(T＝0,T＝7天,T＝35天,和T＝70天)。对于改良释放层,“稳定”被定义为满足表3-5中定义的所有合格标准。三种双层片剂包含250mg 5-HTP/0.625mg卡比多巴、250mg 5-HTP/5mg卡比多巴和250mg 5-HTP/25mg卡比多巴。由于溶胀层赋形剂干扰5-HTP和卡比多巴的分析试验和相关物质,因此对单一改良释放单层进行了分析试验和相关物质测定。在所有三种片剂的所有稳定性时间点,对5-HTP和卡比多巴的分析试验均处于90.0％-110.0％的标称范围内。5-HTP和卡比多巴的相关物质在所有三种片剂的所有稳定性时间点都保持在合格标准内。对于所有双层片剂,作为白色至灰白色双层片剂的外观保持不变。参见下表3-5。使用USP装置III测试该三种双层片剂的5-HTP和卡比多巴的溶出分布曲线。参见图5A-5E。所有三种双层片剂在70天时的5-HTP溶出分布曲线与T＝0时的分布曲线没有区别。参见图5A-5C和表3-5。250mg 5-HTP/5mg卡比多巴和250mg 5-HTP/25mg卡比多巴的双层片剂的卡比多巴溶出分布曲线与T＝0时的分布曲线没有区别(250mg 5-HTP/0.625mg卡比多巴双层的卡比多巴水平太低而无法可靠定量)。参见图5D和5E。

[0141] 表3.“快”250mg 5-HTP/0.625mg卡比多巴胃滞留片剂的短期稳定性

[0142]

测试	方法	合格标准		结果							
				T=0		7 天		35 天		70 天	
对单一改良释放层的测试											
鉴别	HPLC/UV	与参考标准相当的滞留时间		符合		符合		符合		符合	
分析试验	HPLC/UV	90.0%-110.0%标称		5-HTP：97.2% 卡比多巴：95.3%		5-HTP：99.4% 卡比多巴：99.4%		5-HTP：98.9% 卡比多巴：97.7%		5-HTP：99.4% 卡比多巴：92.7%	
相关物质[1]	HPLC/UV	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴
		报告≥0.05% 未指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	报告≥0.10% 未指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	色氨酸： 0.13% 总计： 0.13%	未报告	色氨酸： 0.11% 总计： 0.11%	未报告	色氨酸： 0.11% 总计： 0.11%	未报告	色氨酸： 0.11% 总计： 0.11%	未报告
剂量单位的均一性	HPLC/UV	AV≤15.0		5-HTP：3.8 卡比多巴：8.0		未测试		未测试		未测试	
对双层片剂的测试											
外观	视觉	白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）	
溶出（5-HTP）	HPLC/UV	报告结果		3 小时= 44.4% 6 小时= 67.3% 9 小时= 80.1% 12 小时= 91.5% 15 小时= 99.5% 18 小时= 101.9%		3 小时= 45.4% 6 小时= 68.0% 9 小时= 81.4% 12 小时= 93.8% 15 小时= 102.3% 18 小时= 105.1%		3 小时= 44.6% 6 小时= 67.1% 9 小时= 80.3% 12 小时= 92.0% 15 小时= 100.7% 18 小时= 103.6%		3 小时= 43.2% 6 小时= 63.6% 9 小时= 77.2% 12 小时= 89.6% 15 小时= 99.7% 18 小时= 102.8%	

[0143] NMT＝不超过；[1]对含≥5mg卡比多巴的片剂测试卡比多巴的相关物质

[0144] 表4.“快”250mg 5-HTP/5mg卡比多巴胃滞留片剂的短期稳定性

测试	方法	合格标准		结果							
				T=0		7 天		35 天		70 天	
对单一改良释放层的测试											
鉴别	HPLC/UV	与参考标准相当的滞留时间		符合		符合		符合		符合	
分析试验	HPLC/UV	90.0%-110.0%标称		5-HTP：99.1% 卡比多巴：97.7%		5-HTP：99.0% 卡比多巴：95.0%		5-HTP：99.2% 卡比多巴：92.2%		5-HTP：99.6% 卡比多巴：91.4%	
相关物质[1]	HPLC/UV	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴
		报告≥0.05%未指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	报告≥0.10%未指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	色氨酸：0.10% 血清素：0.17% 总计：0.27%	杂质A：0.31% 杂质D+E：0.22% 杂质H：0.30% 总计：0.83%	色氨酸：0.12% 总计：0.12%	杂质A：0.30% 杂质D+E：0.37% 杂质H：0.23% 总计：0.90%	色氨酸：0.10% 总计：0.10%	杂质A：0.22% 杂质D+E：0.27% 杂质H：0.27% 总计：0.90%	色氨酸：0.07% 血清素：0.11% 总计：0.18%	RRT 0.62：0.24% 杂质A：0.24% 杂质H：0.29% 总计：0.77%
剂量单位的均一性	HPLC/UV	AV≤15.0		5-HTP：1.2 卡比多巴：6.1		未测试		未测试		未测试	
对双层片剂的测试											
外观	视觉	白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）	
溶出（5-HTP）	HPLC/UV	报告结果		3 小时= 46.3% 6 小时= 69.3% 9 小时= 83.3% 12 小时= 96.2% 15 小时= 102.7% 18 小时= 104.3%		3 小时= 45.6% 6 小时= 68.2% 9 小时= 81.6% 12 小时= 93.8% 15 小时= 102.2% 18 小时= 104.3%		3 小时= 46.9% 6 小时= 69.7% 9 小时= 83.1% 12 小时= 95.7% 15 小时= 103.1% 18 小时= 104.7%		3 小时= 46.1% 6 小时= 68.5% 9 小时= 82.4% 12 小时= 95.0% 15 小时= 101.0% 18 小时= 102.6%	

[0145] NMT＝不超过

[0146] 表5．250mg 5-HTP/25mg卡比多巴胃滞留片剂的短期稳定性。

[0147]

测试	方法	合格标准		结果							
				T=0		7 天		35 天		70 天	
对单一改良释放层的测试											
鉴别	HPLC/UV	与参考标准相当的滞留时间		符合		符合		符合		符合	
分析试验	HPLC/UV	90.0%-110.0%标称		5-HTP：98.7% 卡比多巴：94.7%		5-HTP：99.9% 卡比多巴：6.5%		5-HTP：99.6% 卡比多巴：92.2%		5-HTP：98.7% 卡比多巴：95.8%	
相关物质[1]	HPLC/UV	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴	5-HTP	卡比多巴
		报告≥0.05%未	报告≥0.10%未	血清素：0.25%	杂质A：0.27%	血清素：0.18%	杂质A：0.29%	色氨酸：0.10%	杂质A：0.29%	血清素：0.28%	杂质A：0.33%

[0148]

		指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	指定杂质 NMT 0.5% 总杂质 NMT3.0%	L-色氨酸：0.12% 总计：0.38%	总计：0.23%	L-色氨酸：0.11% 总计：0.29%	总计：0.29%	总计：0.10%	总计：0.29%	L-色氨酸：0.11% 总计：0.40%	总计：0.33%
剂量单位的均一性	HPLC/UV	AV≤15.0		5-HTP：2.2 卡比多巴：6.5		未测试		未测试		未测试	
对双层片剂的测试											
外观	视觉	白色至灰白双层片剂（一层可以稍微泛斑点）		白色至灰白双层片剂(一层可以稍微泛斑点)		白色至灰白双层片剂(一层可以稍微泛斑点)		白色至灰白双层片剂(一层可以稍微泛斑点)		白色至灰白双层片剂(一层可以稍微泛斑点)	
溶出（5-HTP）	HPLC/UV	报告结果		3 小时= 47.2% 6 小时= 71.8% 9 小时= 86.9% 12 小时= 100.1% 15 小时= 105.0% 18 小时= 106.7%		3 小时= 45.0% 6 小时= 68.6% 9 小时= 82.4% 12 小时= 94.8% 15 小时= 100.7% 18 小时= 101.8%		3 小时= 46.4% 6 小时= 70.2% 9 小时= 84.1% 12 小时= 96.7% 15 小时= 102.6% 18 小时= 104.0%		3 小时= 45.6% 6 小时= 69.2% 9 小时= 84.1% 12 小时= 97.3% 15 小时= 103.0% 18 小时= 104.4%	

[0149] NMT＝不超过

[0150] 实施例3

[0151] 其它5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的制备

[0152] 为了进一步拓宽实施例1中所述的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂技术的范围，制备了一系列33种不同溶胀层和改良释放层的双层片剂组合物，并如实施例1所述通过溶出测试进行表征。参见下表6。未列出的赋形剂与表1中列出的相同。在测试T＝80％释放的33种组合物中的29种中，5-HTP的T＝80％和卡比多巴的T＝80％相差不到2小时，证实5-HTP和卡比多巴基本上平行释放。

[0153] 表6.各种5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂重复的T80％汇总

[0154]

	溶胀层		MR 层		T=80%	
制剂[1]	HPMC	Polyox	HPMC	Polyox	卡比多巴	5-HTP
201140-052-01	未使用	100% 促凝剂	32% K100L VCR	5% 301	8.8 h	8.0 h
201140-052-02	未使用	100% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	8.8 h	7.0 h
201140-052-03	未使用	100% 促凝剂	32% K4MCR	5% 301	未达到	未达到
201140-052-04	未使用	100% 促凝剂	18% K4MCR	5% 301	10.5 h	8.8 h

[0155]

201140-056-05	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	6.1 h	5.5 h
201140-056-06	49.5% K15M	49.5% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	5.6 h	5.4 h
201140-056-01	19.8% K100M	79.2% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	未测试	未测试
201140-056-03	49.5% K4M	49.5% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	未测试	未测试
201140-057-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 1105	4.7 h	4.2 h
201140-057-02	49.5%	49.5%	9%	5% 301	4.6 h	4.2 h
	溶胀层		MR 层		T=80%	
制剂 [1]	HPMC	Polyox	HPMC	Polyox	卡比多巴	5-HTP
	K100M	促凝剂	K100L VCR			
201140-057-03(与 SLS 一起)	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K100L VCR	5% 301	未测试	未测试
201140-061-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K4M	5% 301	9.6 h	8.7 h
201140-061-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	25% K4M	5% 301	10.2 h	8.9 h
201140-061-03	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	32% K100LV	5% 301	5.8 h	5.5 h
201140-061-04	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	25% K100LV	5% 301	5.8 h	5.4 h
201140-066-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	32% K4M	5% 301	12.1 h	11.5 h
201140-066-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	25% K4M 7% K100M	5% 301	13.3 h	12 h
201140-066-03	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	15% K4M	22% 301	12 h	11 h
201140-066-04(溶胀层重量为 400 mg)	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	15% K4M 17% K100M	5% 301	12.2 h	11 h
201140-072-01	49.5%	49.5%	15% K4M	5% 301	13.6 h	12 h

[0156]

	K100M	促凝剂	17% K100M			
201140-072-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	7% K4M 25% K100M	5% 301	14.6 h	13 h
201140-072-03	49.5% K100M	49.5% Polyox 303	7% K4M 25% K100M	5% 301	15 h	13.6 h
201140-072-04	49.5% K100M	49.5% Polyox 303	25% K4M 7% K100M	5% 301	13.1 h	12 h
	溶胀层		MR 层		T=80%	
制剂 [1]	HPMC	Polyox	HPMC	Polyox	卡比多巴	5-HTP
201140-076-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	25% K4M	5% 301	11.2 h	10.7 h
201140-076-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	7% K4M 25% K100M	5% 301	13.8 h	13.3 h
201140-076-03	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	25% K4M 3.5% K100M	5% 301	12.3 h	11.8 h
201140-076-04	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	28.5% K4M	5% 301	12.0 h	11.5 h
201140-080-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K4M	5% 301	8.7 h	8.0 h
201140-080-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	13% K4M	5% 301	8.6 h	8.1 h
201140-082-01	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	7% K4M 25% K100M	5% 301	14 h	13 h
201140-082-02	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K4M	5% 301	10.3 h	10 h
201140-091-01(250 mg 5-HTP，2.5 mg 卡比多巴，1000 mg 片剂)	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	7% K4M 25% K100M	5% 301	13.1 h	12.4 h
201140-091-02(250 mg 5-HTP，2.5 mg 卡比多巴，1000 mg 片剂重量)	49.5% K100M	49.5% 促凝剂	18% K4M	5% 301	9 h	8.9 h

[0157] SLS＝十二烷基硫酸钠

[0158] 制剂以300mg 5-HTP、25mg卡比多巴并以1200mg片剂总重量(溶胀层600mg，改良释放层600mg)进行制备，直至制剂201140-082系列。之后，片剂重量从1200mg降低到1000mg(溶胀层500mg，改良释放层500mg)，其中250mg 5-HTP和2.5mg卡比多巴。

[0159] 实施例4

[0160] 赋形剂相容性

[0161] 无论是单独的两种API或是在一种或两种赋形剂存在下，对赋形剂相容性进行研究以检查混合至一起的5-HTP和卡比多巴的稳定性。稳定性(分析试验和杂质水平)使用共混至一起的5-HTP(300mg)和卡比多巴(25mg)的小等分试样(连同或不连同赋形剂)进行测试。参见下表7。API/赋形剂比率基于表1中的5-HTP和卡比多巴的胃滞留片剂的近似组成。在40℃下储存T＝0、7天和1个月时，任何API/赋形剂组合的杂质水平没有显著增加。参见下表8。在T＝0、7天和1个月时的卡比多巴的最大百分比增加(最大单种杂质)分别为0.44％、0.55％和0.86％。T＝0、7天和1个月时的5-HTP的最大百分比增加分别为0.27％、0.48％和0.49％。

[0162] 表7.一定赋形剂范围内5-HTP和卡比多巴的赋形剂相容性

[0163]

样品	组分	重量（mg）	样品	组分	重量（mg）
1	5-HTP	300.00	11	5-HTP	300.00
	卡比多巴	25.00		卡比多巴	25.00
	丁基化羟基甲苯（BHT）	0.65		Polyox WSR 301	16.25
2	5-HTP	300.00		抗坏血酸	3.25
	卡比多巴	25.00	12	5-HTP	300.00
	抗坏血酸	0.65		卡比多巴	25.00
3	5-HTP	300.00		硬脂酸镁	6.5
	卡比多巴	25.00		BHT	0.65
	丁基化羟基甲苯（BHT）	3.25	13	5-HTP	300.00
4	5-HTP	300.00		卡比多巴	25.00
	卡比多巴	25.00		硬脂基富马酸钠	6.5
	抗坏血酸	3.25	14	5-HTP	300.00
5	5-HTP	300.00		卡比多巴	25.00

[0164]

	卡比多巴	25.00		无水硅胶（Aerosil 200）	6.5
6	5-HTP	300.00	15	5-HTP	300.00
	卡比多巴	25.00		卡比多巴	25.00
	PVP K30	16.25		Amberlite IRP 69 树脂	6.5
7	5-HTP	300.00		BHT	0.65
	卡比多巴	25.00	16	5-HTP	300.00
	Polyox WSR 301	16.25		卡比多巴	25.00
8	5-HTP	300.00		Amberlite IRP 69 树脂	6.5
	卡比多巴	25.00	17	5-HTP（对照）	300.00
	Polyox WSR 301	16.25	18	卡比多巴（对照）	25.00
	BHT	0.65	19	5-HTP	300.00
9	5-HTP	300.00		卡比多巴	25.00
	卡比多巴	25.00		硬脂酸镁	6.5
	Polyox WSR 301	16.25	20	5-HTP	300.00
	抗坏血酸	0.65		卡比多巴	25.00
10	5-HTP	300.00		硬脂基富马酸钠	6.5
	卡比多巴	25.00		BHT	0.65
	Polyox WSR 301	16.25			
	BHT	3.25			

[0165] 表8.API和赋形剂相容性结果汇总

[0166]

样品	卡比多巴						5-THP					
	T=0 时的杂质（%）		T=7 时的杂质（%）		T=1 个月时的杂质（%）		T=0 时的杂质（%）		T=7 时的杂质（%）		T=1 个月时的杂质（%）	
	LSI	总计	LSI	总计	LSI	总计	LSI	总计	LSI	总计	LSI	总计
1	0.26	0.37	0.29	0.42	0.33	0.43	0.12	0.22	0.11	0.20	0.12	0.19
2	0.26	0.37	0.24	0.35	0.31	0.53	0.12	0.12	0.13	0.18	0.11	0.11
3	0.27	0.27	0.27	0.41	0.33	0.45	0.12	0.17	0.12	0.22	0.11	0.17
4	0.28	0.28	0.23	0.34	0.36	0.47	0.12	0.17	0.12	0.23	0.11	0.11
5	0.27	0.38	0.26	0.41	0.31	0.42	0.11	0.11	0.12	0.26	0.11	0.16
6	0.26	0.39	0.27	0.41	0.33	0.75	0.10	0.10	0.15	0.31	0.12	0.17
7	0.26	0.26	0.26	0.41	0.32	0.56	0.13	0.18	0.12	0.29	0.12	0.17
8	0.25	0.35	0.26	0.42	0.32	0.56	0.09	0.09	0.11	0.23	0.11	0.22
9	0.20	0.30	0.25	0.38	0.29	0.29	0.10	0.15	0.12	0.17	0.11	0.16
10	0.26	0.26	0.29	0.44	0.32	0.57	0.12	0.12	0.15	0.28	0.10	0.16
11	0.26	0.26	0.31	0.51	0.29	0.57	0.13	0.17	0.13	0.29	0.24	0.49
12	0.22	0.34	0.26	0.39	0.27	0.27	0.13	0.27	0.12	0.33	0.11	0.17
13	0.26	0.38	0.26	0.41	0.31	0.43	0.10	0.19	0.12	0.27	0.15	0.22
14	0.26	0.37	0.25	0.41	0.31	0.44	0.11	0.16	0.13	0.34	0.15	0.34
15	0.20	0.32	0.24	0.39	0.27	0.27	0.10	0.15	0.13	0.35	0.11	0.23
16	0.25	0.38	0.26	0.39	0.55	0.86	0.11	0.11	0.12	0.27	0.14	0.26

[0167]

17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.23	0.12	0.23	0.12	0.26
18	0.27	0.41	0.28	0.45	0.27	0.79	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	0.27	0.41	0.26	0.42	0.32	0.46	0.11	0.27	0.13	0.48	0.17	0.34
20	0.17	0.44	0.22	0.55	0.35	0.60	0.12	0.21	0.13	0.28	0.12	0.23

[0168] LSI:最大单种杂质

[0169] 实施例5

[0170] 5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂在健康人志愿者中的评价

[0171] “快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(0.625mg、2.5mg、5mg或15mg)胃滞留片剂在一项为期5期的开放标签药代动力学研究中口服给予来自总共16名健康受试者群组中的受试者。参见表9。受试者的平均年龄为约50岁(33-60岁)。全部为高加索人,11名男性,5名女性。平均体重为约80kg,且全身质量指数(BMI)<32.0kg/m^2。受试者在研究期间被征召入诊所。片剂的溶胀层用≤1MBq ^{111}In进行放射标记,以允许片剂在胃肠道中的平行闪烁扫描定位。当早餐≥80%消化之后,在上午给予片剂,每次给予1片剂。片剂用210mL水送服,然后是在30mL水中含有NMT 4 MBq锝-99m-二亚乙基三胺五乙酸(99mTc-DTPA)的放射标记饮料(放射性对照)。在给予片剂后36小时内在预先规定的时间点采集血样用于5-HTP和卡比多巴血浆分析。

[0172] 在前4段时间内,这些片剂在标准化FDA高脂肪、高热量进餐(FDA,2022)后给予,从而提供增加剂量的卡比多巴。在第5段时间内重复给予最高剂量的卡比多巴片剂,5-HTP(250mg)/卡比多巴(15mg),但采用FDA中脂肪、中热量进餐,以评价替代的进餐类型对“快”胃滞留片剂的5-HTP和卡比多巴药代动力学的影响。参见下表9。采用液相色谱-质谱法分析血浆中的5-HTP和卡比多巴。作为片剂5-HTP分布曲线的参比,将来自“快”胃滞留片剂的片剂药代动力学5-HTP数据与来自12名健康志愿者的单独群组的血浆5-HTP数据进行比较,这12名健康志愿者的单独群组来自同一地域,在类似设计的研究中,在同一临床,在与“快”胃滞留片剂相同的实验条件下,在标准化FDA高脂肪、高热量进餐后给予250mg天然5-HTP即释。

[0173] 表9.药物动力学研究时间段

[0174]

时间段	5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂	膳食状态
1	5-HTP/卡比多巴胃滞留原型 1 片剂，250 mg 5-HTP，0.625 mg 卡比多巴，用 NMT 1 MBq ^{111}In 放射标记	进餐（高脂肪/高热量早餐）
2	5-HTP/卡比多巴胃滞留原型 2 片剂，250 mg 5-HTP，2.5 mg 卡比多巴，用 NMT 1 MBq ^{111}In 放射标记	进餐（高脂肪/高热量早餐）
3	5-HTP/卡比多巴胃滞留原型 3 片剂，250 mg 5-HTP，5 mg 卡比多巴，用 NMT 1 MBq ^{111}In 放射标记	进餐（高脂肪/高热量早餐）
4	5-HTP/卡比多巴胃滞留原型 4 片剂，250 mg 5-HTP，15 mg 卡比多巴，用 NMT 1 MBq ^{111}In 放射标记	进餐（高脂肪/高热量早餐）
5	5-HTP/卡比多巴胃滞留原型 4 片剂，250 mg 5-HTP，15 mg 卡比多巴，用 NMT 1 MBq ^{111}In 放射标记	进餐（中脂肪/中热量早餐）

[0175] NMT:不超过

[0176] 使用标准Phoenix WinNonlin方法估算血浆药代动力学参数。数据以几何平均值±SEM表示。高脂肪进餐后单片剂给药后的5-HTP血浆分布曲线如图6A所示。FDA高脂肪高热量进餐后相对于FDA中脂肪中热量进餐后,单片剂给予“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)片剂后的5-HTP血浆分布曲线如图6B所示。使用非参数叠加,对1-4时间段的数据进行拟合和模拟,从而外推每日两次剂量给药(高脂肪高热量进餐后)的药代动力学稳态。参见图6C。使用非参数叠加外推的每日两次剂量给药时的稳态下相应AUC_{1-12h}如图6D所示。下表10汇总了以下5种胃滞留片剂治疗后的关键5-HTP药代动力学参数:(i)天然5-HTP即释,

(ii)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(0.625mg)胃滞留片剂,(iii)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(2.5mg)胃滞留片剂,(iv)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(5mg)胃滞留片剂,和(v)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)胃滞留片剂。

[0177] 表10.给予人健康志愿者的5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂的关键药代动力学参数。相比于天然5-HTP即释。数据为几何平均值。

[0178]

药代动力学参数 5-HTP	给药	天然 5-HTP 即释 250 mg	“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(0.625mg)胃滞留片剂	“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(2.5mg)胃滞留片剂	“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(5mg)胃滞留片剂	“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)胃滞留片剂	“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)胃滞留片剂相对于天然 5-HTP 即释 250 mg 的增强效果
相对于即	单次	1	1.2	3.8	4.4	6.3	5.3 倍增加

[0179]

释暴露的暴露(AUC_{0h-12h}胃滞留/AUC_{0h-12h}即释)							
T_{Max}(平均)	单次	1h	5h	5h	5h	5h	4 倍延迟
清除半衰期(平均)	单次	2.9h	3.3h	4.9	5	4.4	0.5 倍增加
相对稳态的平均血浆暴露(平均 ng/ml 胃滞留/平均 ng/ml 即释)	每日两次稳态给药(通过非参数叠加 PK 刺激)	1	1.3	4.5	5	8.2	7.2 倍增加

[0180] 卡比多巴的血浆药代动力学数据如图7A-7D所示。在0.625mg卡比多巴剂量强度的所有时间点,以及在2.5mg卡比多巴剂量强度的大多数时间点,卡比多巴血浆均低于定量下限(1 ng/ml)。仅对于5mg和15mg卡比多巴剂量强度,可以使用非参数叠加外推到稳态。下表11汇总了在以下各项之后的关键卡比多巴药代动力学参数:(i)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(2.5mg)胃滞留片剂、(ii)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(5mg)胃滞留片剂,和(iii)“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)胃滞留片剂,以及(iv)中脂肪膳食之后的“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)胃滞留片剂。表中未汇总低于定量限的卡比多巴浓度。对于所有剂量组的T_{max}都相似,为约5小时。

[0181] 表11.人健康志愿者单次给予5-HTP/低剂量卡比多巴胃滞留片剂后卡比多巴的关键药代动力学参数。数据是几何平均值。

[0182]

治疗	250mg 5-HTP/2.5mg 卡比多巴 HF	250mg 5-HTP/5mg 卡比多巴 HF	250mg 5-HTP/15mg 卡比多巴 HF	250mg 5-HTP/15mg 卡比多巴 MF
T_{Max}[a](h)	5.000 (5.00-10.0) [n=9]	5.000 (4.00-6.00)	5.000 (5.00-16.02)	5.000 (3.00-9.00)
C_{Max}(ng/ml)	1.35(22.7%) [n=9]	2.36(26.5%)	8.07(52.9%)	5.43(59.9%)
$T_{1/2}$(h)	NC	2.394(86.7%) [n=5]	2.003(20.6%) [n=10]	1.987(10.3%) [n=8]

[0183] 使用溶胀层的闪烁扫描和^{111}In放射标记,通过给予胃滞留片剂后受试者的定期闪烁扫描成像估算胃排空时间和到达结肠时间。参见图8。各片剂平均在胃中滞留约5小时,到达结肠约9小时。中脂肪中热量进餐后单次给予“快”5-HTP(250mg)/低剂量卡比多巴(15mg)致使放射标记片剂的胃肠道转运显示比高脂肪高热量进餐后测得的稍快。当在所有5个给药时间段之间进行比较时,中脂肪中热量进餐后的平均胃排空时间(4.4小时)和到达结肠时间(6.3小时)比高脂肪高热量进餐后快约1-2小时。

[0184] 参考文献

[0185] 本文所列的所有参考文献包括但不限于所有专利、专利申请及其出版物、科学期刊论文和数据库条目,其都以其补充、解释、提供背景或教导本文所用的方法、技术和/或组合物的程度,通过引用以其全部内容结合于本文中。

[0186] Allen GF,Land JM,Heales SJ(2009).A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency.Mol Genet Metab 97(1):6-14.

[0187] Birdsall TC(1998).5-Hydroxytryptophan:a clinically-effective serotonin precursor.Altern Med Rev 3(4):271-280.

[0188] Bono G,Micieli G,Sances G,Calvani M,Nappi G(1984).L-5HTP treatment in primary headaches:an attempt at clinical identification of responsive patients.Cephalalgia 4(3):159-165.

[0189] Cangiano C,Ceci F,Cascino A,Del Ben M,Laviano A,Muscaritoli M,et al(1992).Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan.Am J Clin Nutr 56(5):863-867.

[0190] Caruso I,Sarzi Puttini P,Cazzola M,Azzolini V(1990).Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome.The Journal of international medical research 18(3):201-209.

[0191] Donnelly,Ronald F(2016)Stability of Levodopa/Carbidopa Rectal Suspensions.Hosp Pharm.Dec;51(11):915-921.

[0192] Eisenhofer G,Brown S,Peitzsch M,Pelzel D,Lattke P,Glockner S,et al(2014).Levodopa therapy in Parkinson's disease:influence on liquid chromatographic tandem mass spectrometric-based measurements of plasma and urinary normetanephrine,metanephrine and methoxytyramine.Ann Clin Biochem 51(Pt 1):38-46.

[0193] FDA(2022).Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs-Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry.

[0194] Garfinkel PE,Warsh JJ,Stancer HC,Godse DD,Brown GM,Vranic M(1977).The effect of a peripheral decarboxylase inhibitor(carbidopa)on monoamine and neuroendocrine function in man.Neurology 27(5):443-447.

[0195] Gijsman HJ,van Gerven JM,de Kam ML,Schoemaker RC,Pieters MS,Weemaes M,et al(2002).Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers.J Clin Psychopharmacol 22(2):183-189.

[0196] Haddad,P(1998)The SSRI discontinuation syndrome.J Psychopharmacol.12(3):305-13.

[0197] Jacobsen JP,Rudder ML,Roberts W,Royer EL,Robinson TJ,Oh A,et al(2016a).SSRI Augmentation by 5-Hydroxytryptophan Slow Release:Mouse Pharmacodynamic Proof of Concept.Neuropsychopharmacology 41(9):2324-2334.

[0198] Jacobsen JPR,Krystal AD,Krishnan KRR,Caron MG(2016b).Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression:Clinical and Preclinical Rationale.Trends Pharmacol Sci 37(11):933-944.

[0199] Jacobsen JPR,Oh A,Bangle R,Roberts WL,Royer EL,Modesto N,et al(2019).Slow-release delivery enhances the pharmacological properties of oral 5-hydroxytryptophan:mouse proof-of-concept.Neuropsychopharmacology 44(12):2082-2090.

[0200] Kahn RS,Westenberg HG(1985).L-5-hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders.J Affect Disord 8(2):197-200.

[0201] Lowe SL,Yeo KP,Teng L,Soon DK,Pan A,Wise SD,et al(2006).L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI.Psychoneuroendocrinology 31(4):473-484.

[0202] Magnussen I,Dupont E,Prange-Hansen A,de Fine Olivarius B(1977).Palatal myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and a decarboxylase-inhibitor.Acta Neurol Scand 55(3):251-253.

[0203] Magnussen I,Mondrup K,Engbaek F,Lademann A,Olivarius BD(1982).Treatment of myoclonic syndromes with paroxetine alone or combined with 5-HTP.Acta Neurol Scand 66(2):276-282.

[0204] Meloni M,Puligheddu M,Carta M,Cannas A,Figorilli M,Defazio G(2020a).Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease:a preliminary finding.Eur J Neurol 27(5):779-786.

[0205] Meloni M,Puligheddu M,Sanna F,Cannas A,Farris R,Tronci E,et al(2020b).Efficacy and safety of 5-Hydroxytryptophan on levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease:A preliminary finding.J Neurol Sci 415:116869.

[0206] Meltzer H,Bastani B,Jayathilake K,Maes M(1997).Fluoxetine,but not tricyclic antidepressants,potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder.Neuropsychopharmacology 17(1):1-11.

[0207] Jacobsen等人的PCT公开号WO 2019/245925.

[0208] Ramaekers VT,Senderek J,Hausler M,Haring M,Abeling N,Zerres K,et al(2001).A novel neurodevelopmental syndrome responsive to 5-hydroxytryptophan and carbidopa.Molecular genetics and metabolism 73(2):179-187.

[0209] Rauws AG,Vos JG,Garbis-Berkvens JM,Peters PW,de Vries T,van Logten MJ(1982).Comparative 90-day toxicity of two decarboxylase inhibitors,benserazide and carbidopa,in the rat.Toxicol Appl Pharmacol 66(2):201-220.

[0210] Santucci M,Cortelli P,Rossi PG,Baruzzi A,Sacquegna T(1986).L-5-hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis:a double-blind crossover study.Cephalalgia 6(3):155-157.

[0211] Sargent PA,Williamson DJ,Cowen PJ(1998).Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment.Br J Psychiatry 172:49-52.

[0212] Shenker Y,Gross MD,Grekin RJ(1985).Central serotonergic stimulation of aldosterone secretion.J Clin Invest 76(4):1485-1490.

[0213] Thombre AG(2005).Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting.Drug Discov Today 10(17):1159-1166

[0214] Trouillas P,Brudon F,Adeleine P(1988).Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan.A double-blind study with quantified data processing.Arch Neurol 45(11):1217-1222.

[0215] Turner EH,Loftis JM,Blackwell AD(2006).Serotonin a la carte:supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan.Pharmacol Ther 109(3):325-338.

[0216] Hou的美国专利号9,161,911.

[0217] Jacobsen等人的美国专利号11,337,963.

[0218] van Hiele LJ(1980).1-5-Hydroxytryptophan in depression:the first substitution therapy in psychiatry?The treatment of 99 out-patients with′therapy-resistant′depressions.Neuropsychobiology 6(4):230-240.

[0219] van Praag HM(1982).Serotonin precursors in the treatment of depression.Adv Biochem Psychopharmacol 34:259-286.

[0220] 应理解的是,在不远离当前公开主题的范围的情况下,可以改变本公开主题的各细节。此外,前面的描述只是为了举例说明的目的,而不是为了限制的目的。

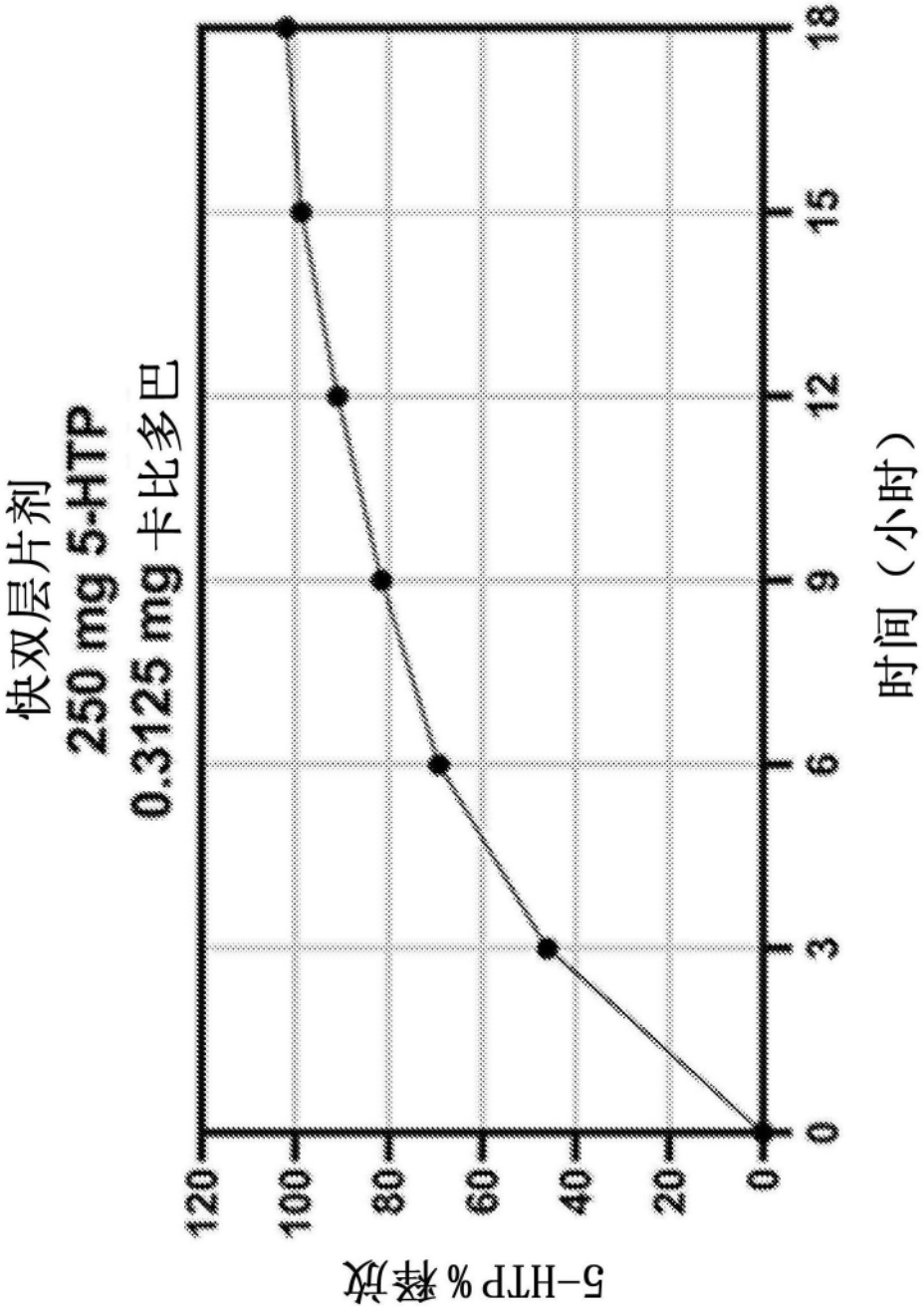

快双层片剂
250 mg 5-HTP
0.3125 mg 卡比多巴
5-HTP % 释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图1A

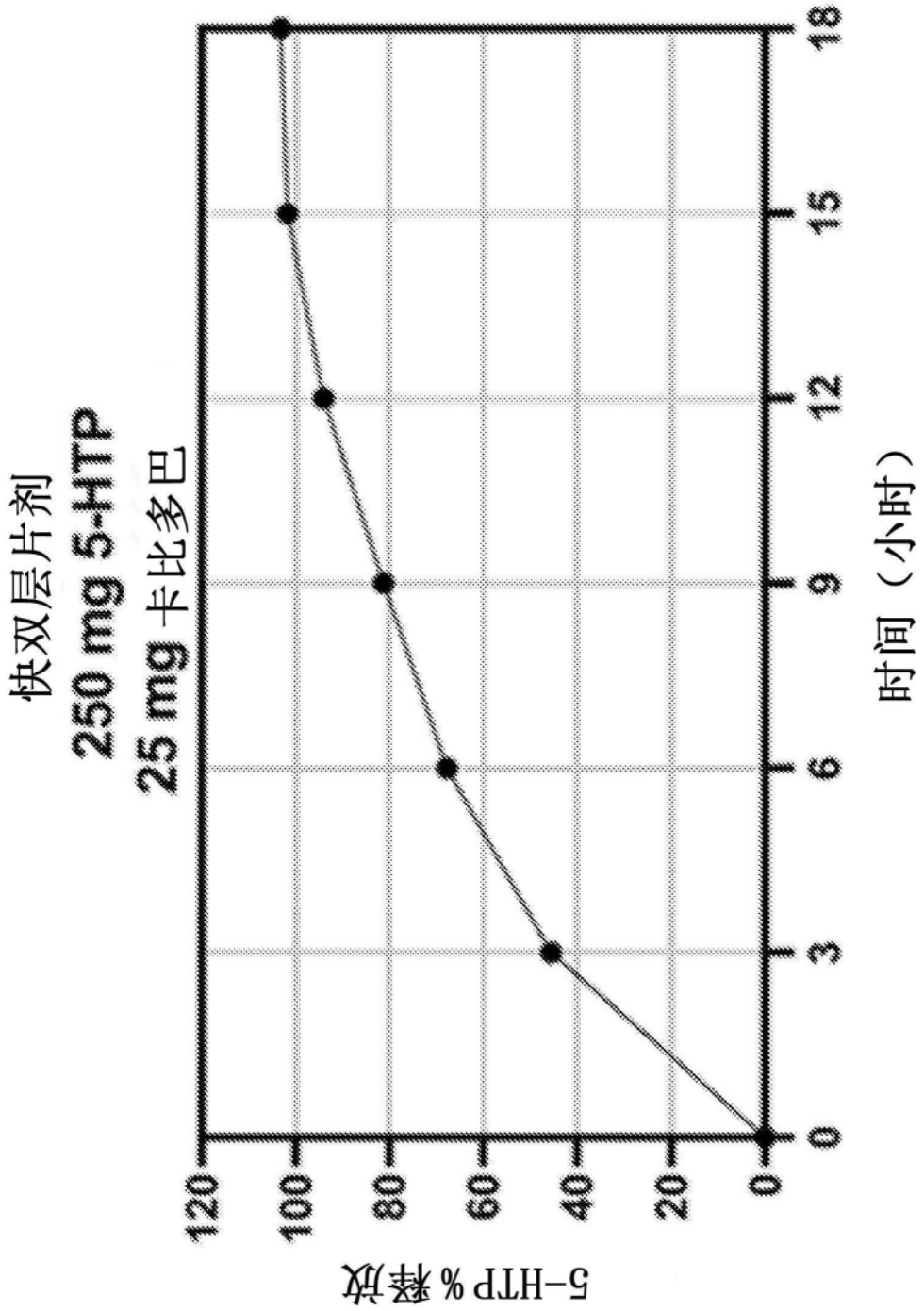

快双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴
5-HTP % 释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图1B

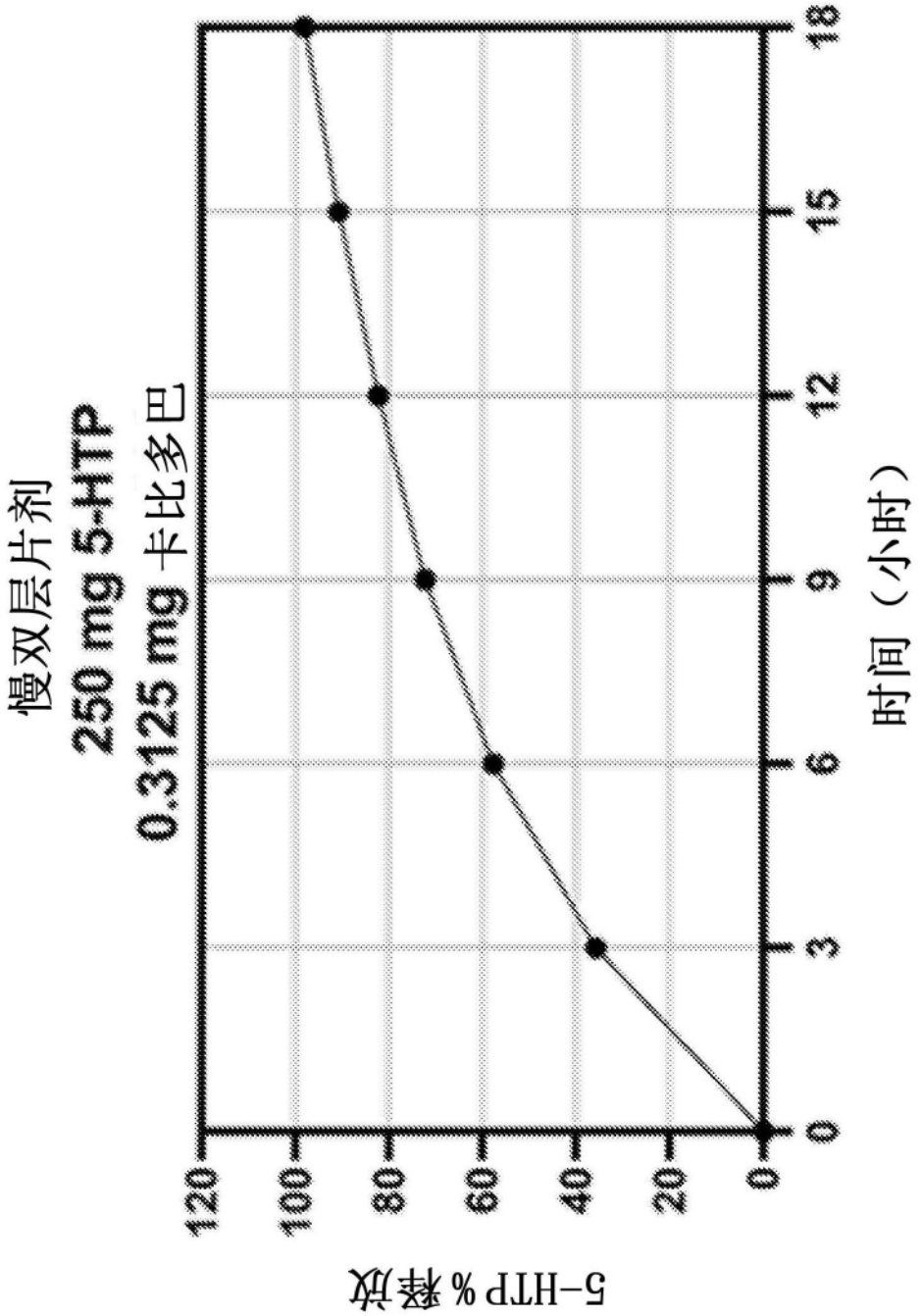

慢双层片剂
250 mg 5-HTP
0.3125 mg 卡比多巴
5-HTP % 释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图1C

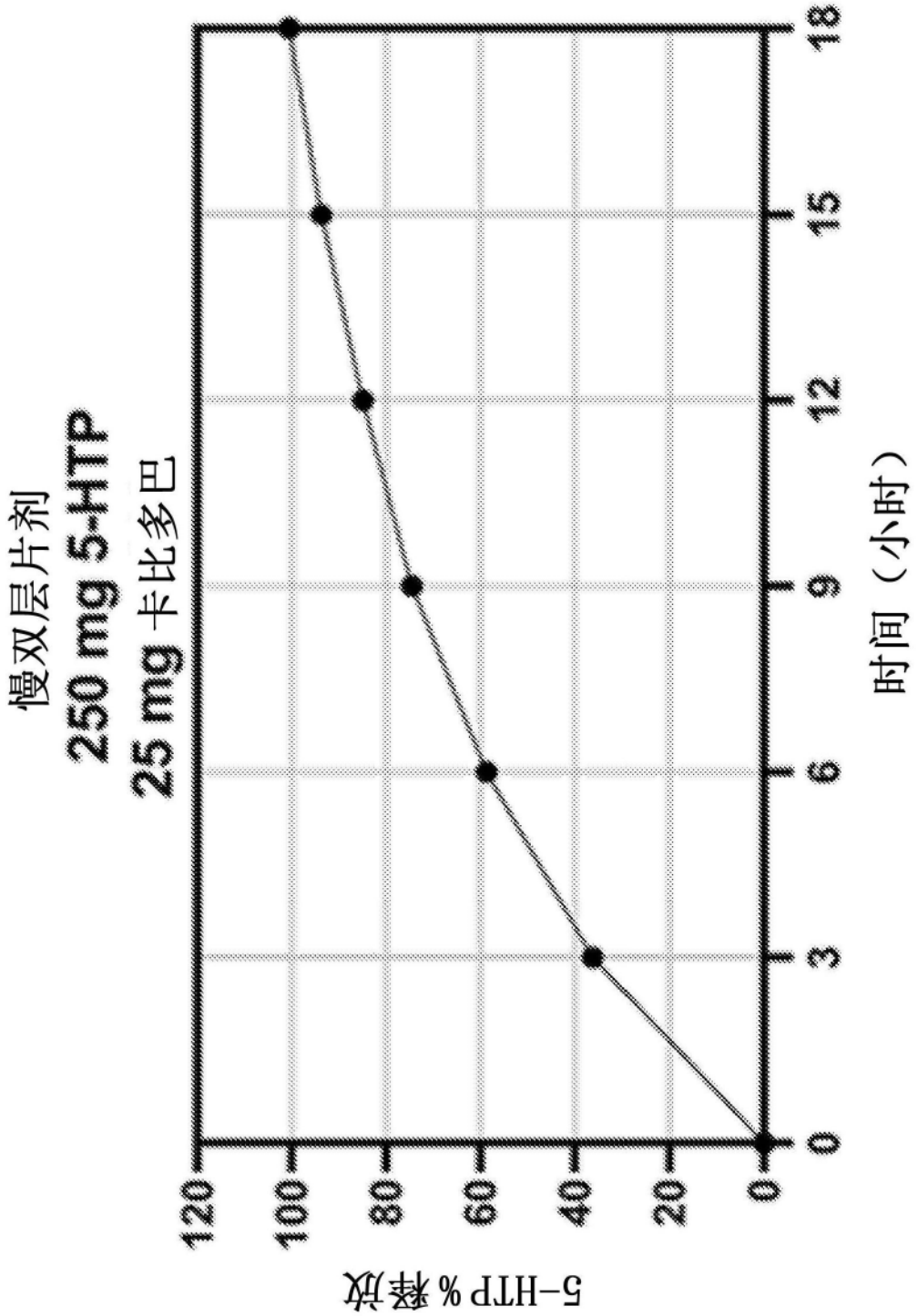

慢双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴
5-HTP % 释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图1D

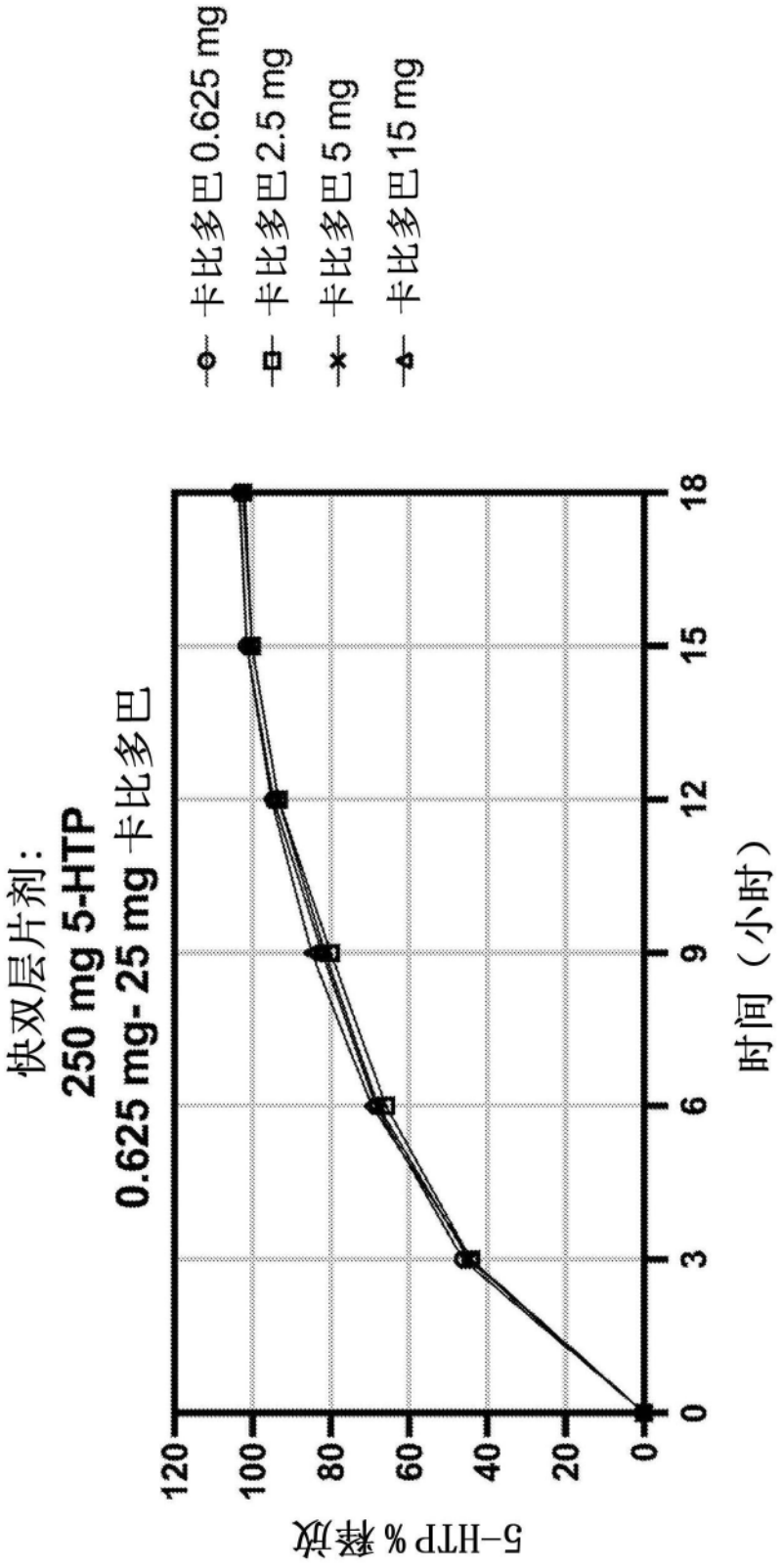

卡比多巴 0.625 mg
卡比多巴 2.5 mg
卡比多巴 5 mg
卡比多巴 15 mg
快双层片剂：
250 mg 5-HTP
0.625 mg- 25 mg 卡比多巴
5-HTP % 释放
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18

图2

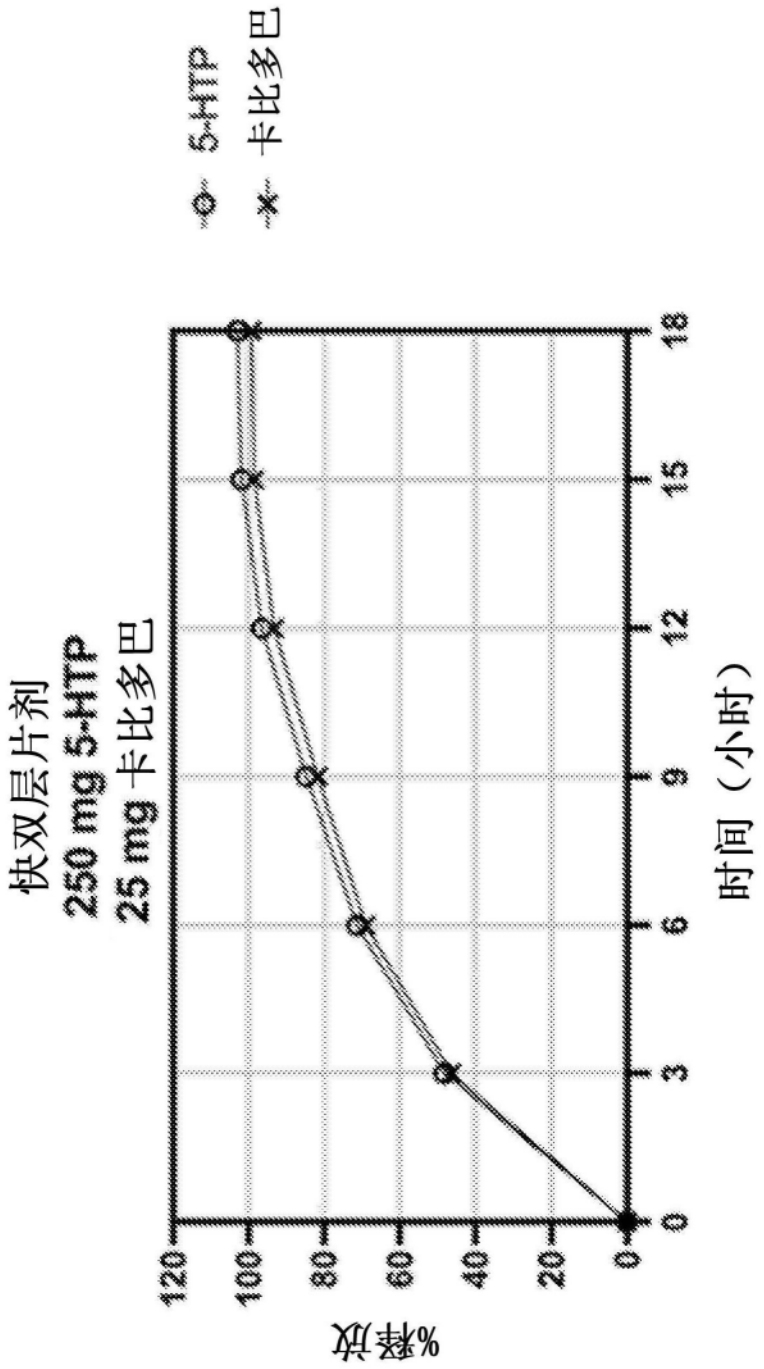

5-HTP
卡比多巴
快双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴
%释放
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18

图3A

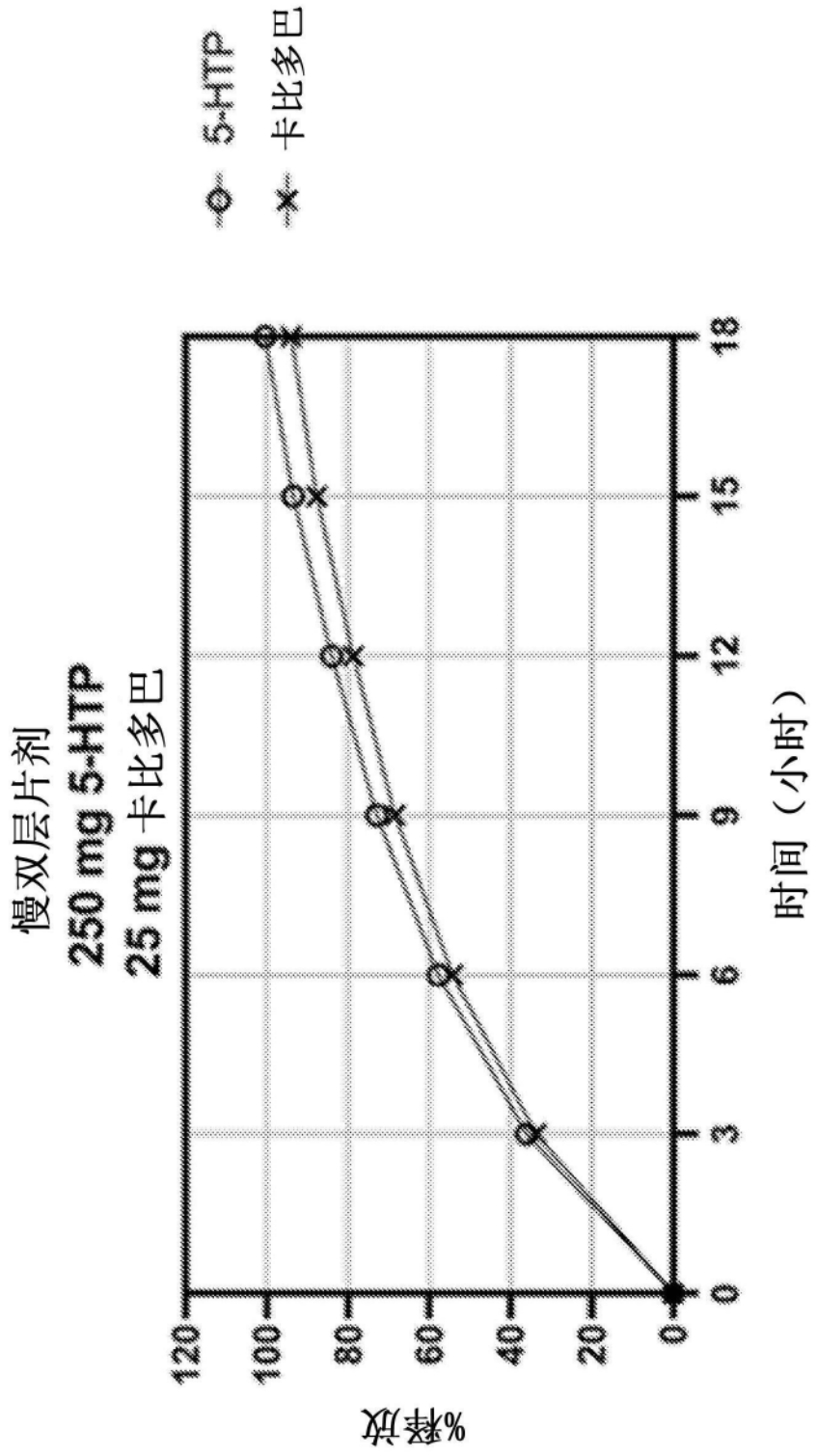

5-HTP
卡比多巴
慢双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴
%释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图3B

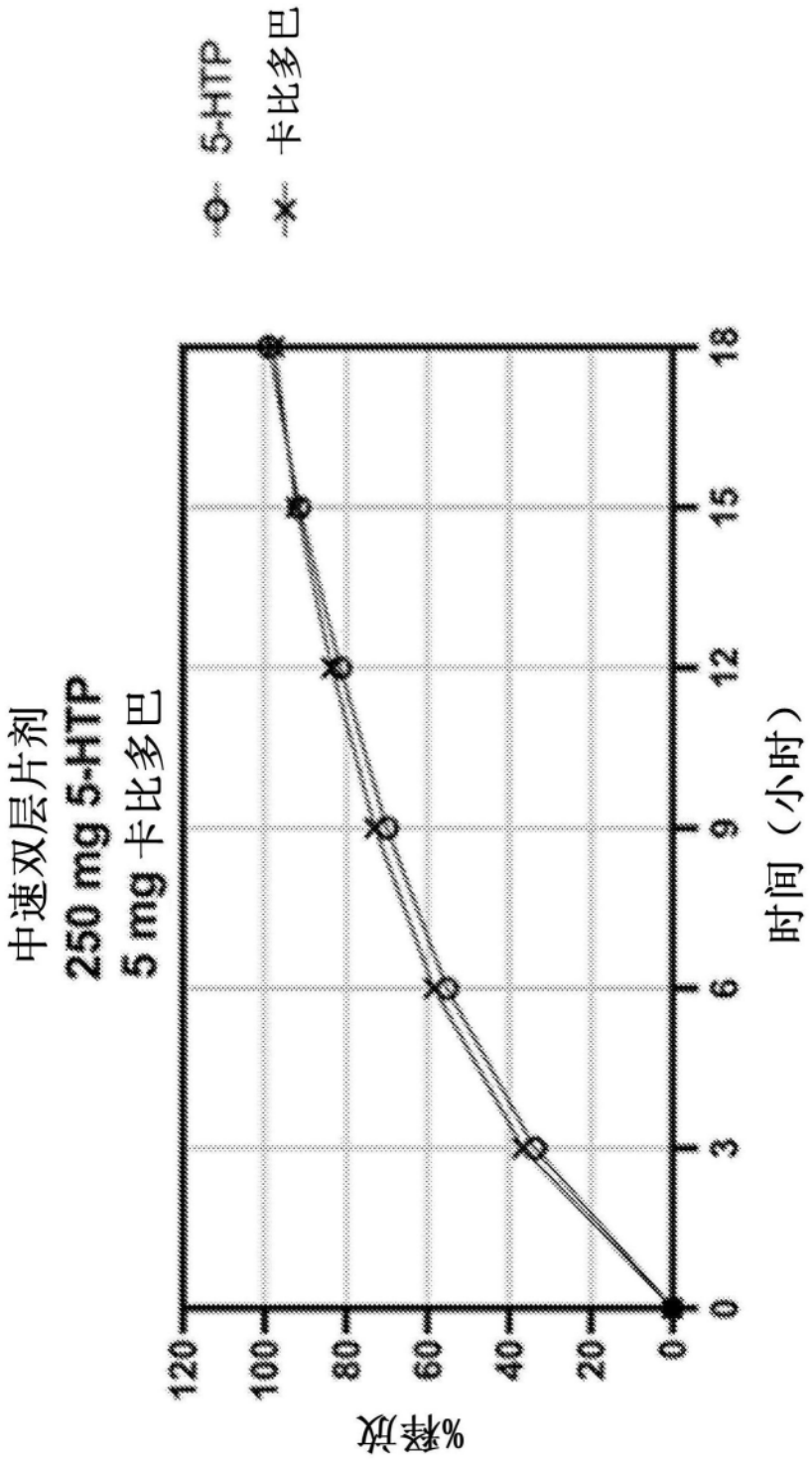

5-HTP
卡比多巴
中速双层片剂
250 mg 5-HTP
5 mg 卡比多巴
%释放
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
时间（小时）

图3C

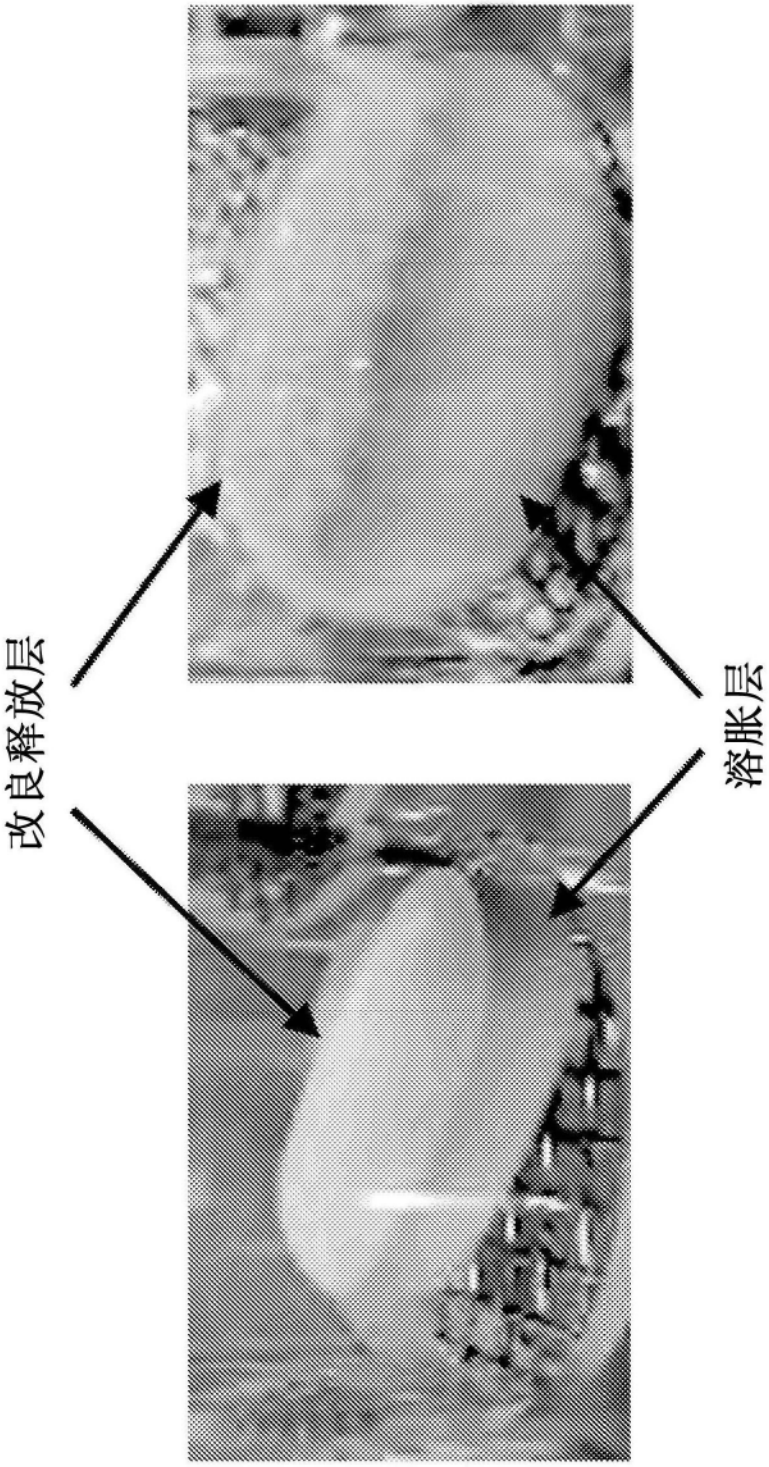


图4

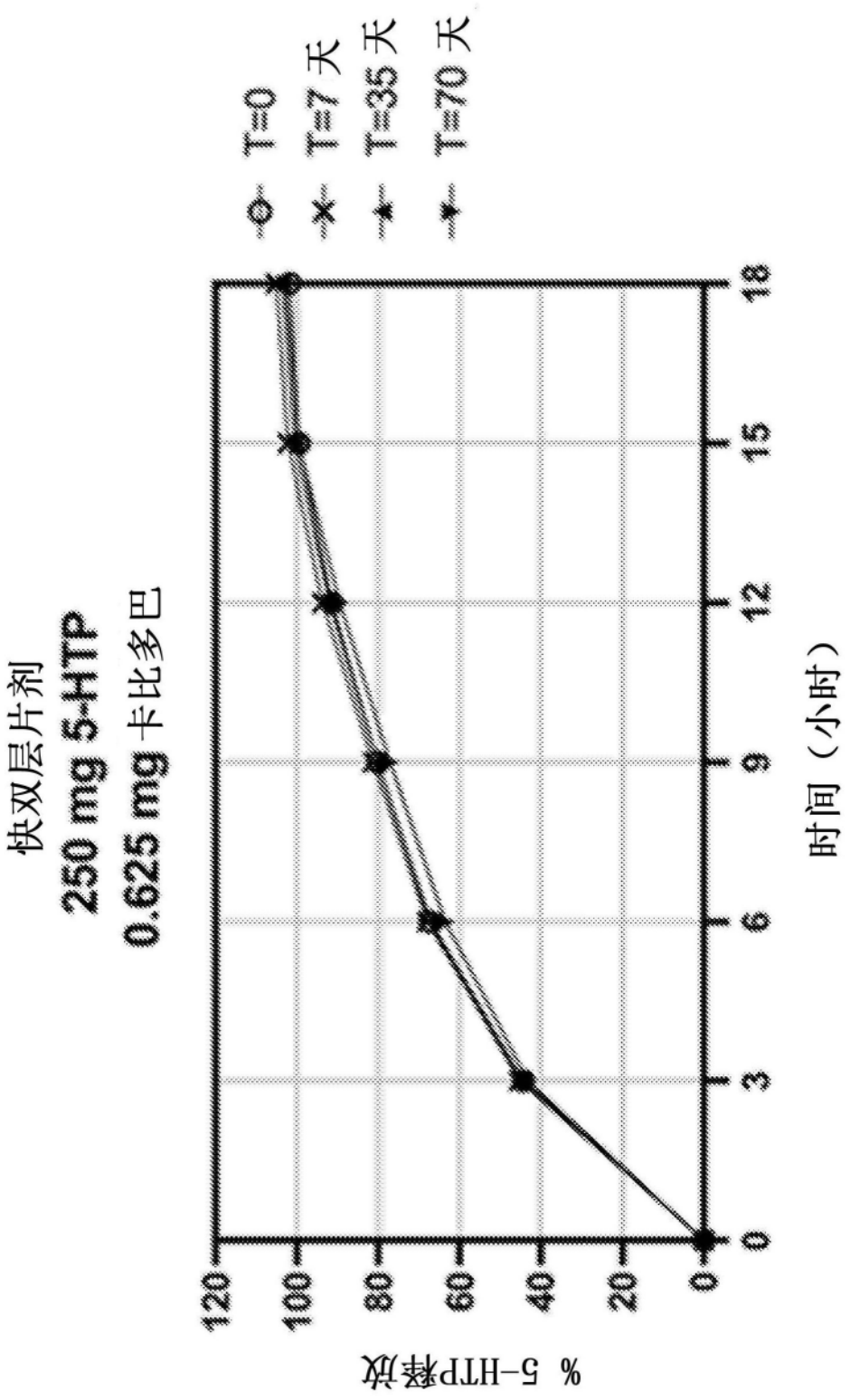

快双层片剂
250 mg 5-HTP
0.625 mg 卡比多巴
T=0
T=7 天
T=35 天
T=70 天
% 5-HTP释放
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18

图5A

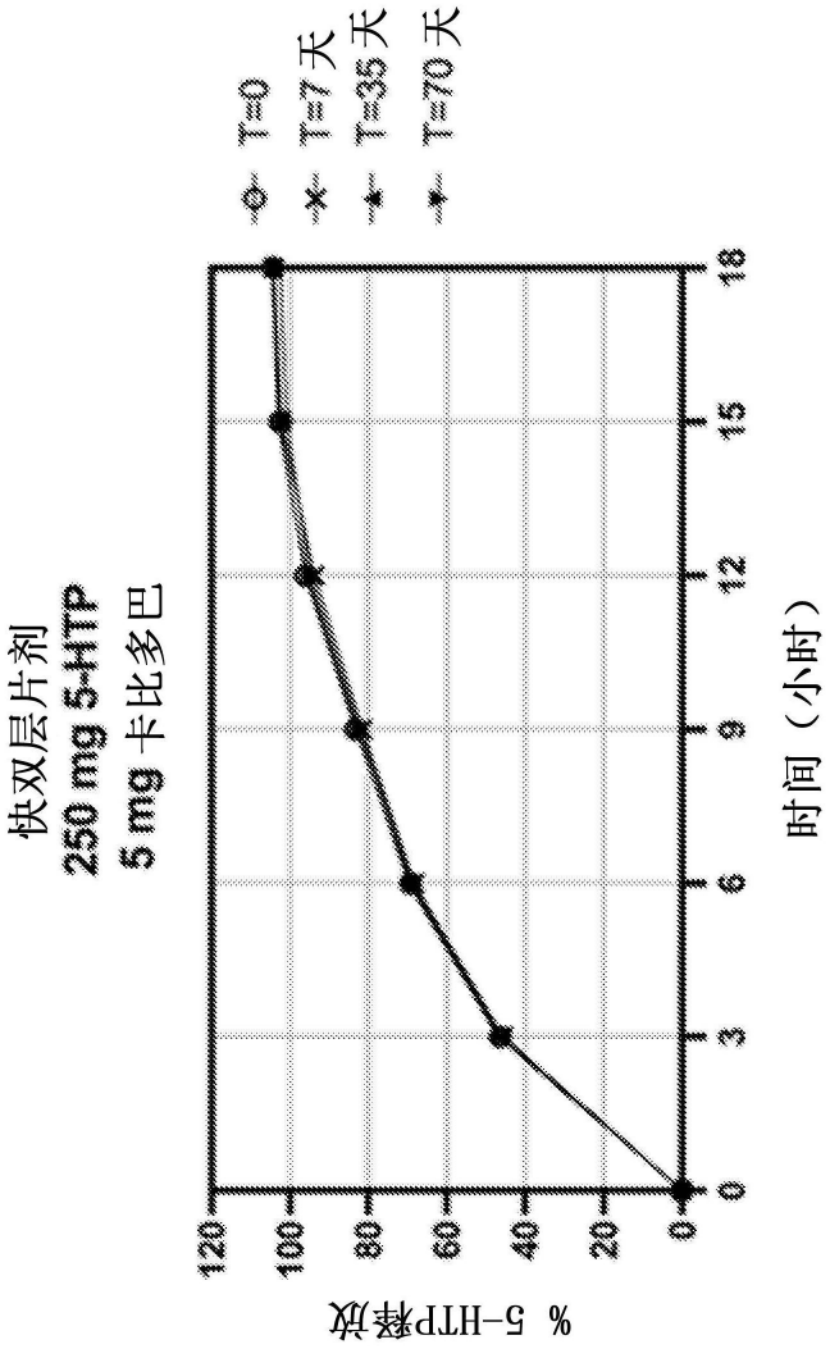

T=0
T=7 天
T=35 天
T=70 天
快双层片剂
250 mg 5-HTP
5 mg 卡比多巴
% 5-HTP释放
时间（小时）
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18

图5B

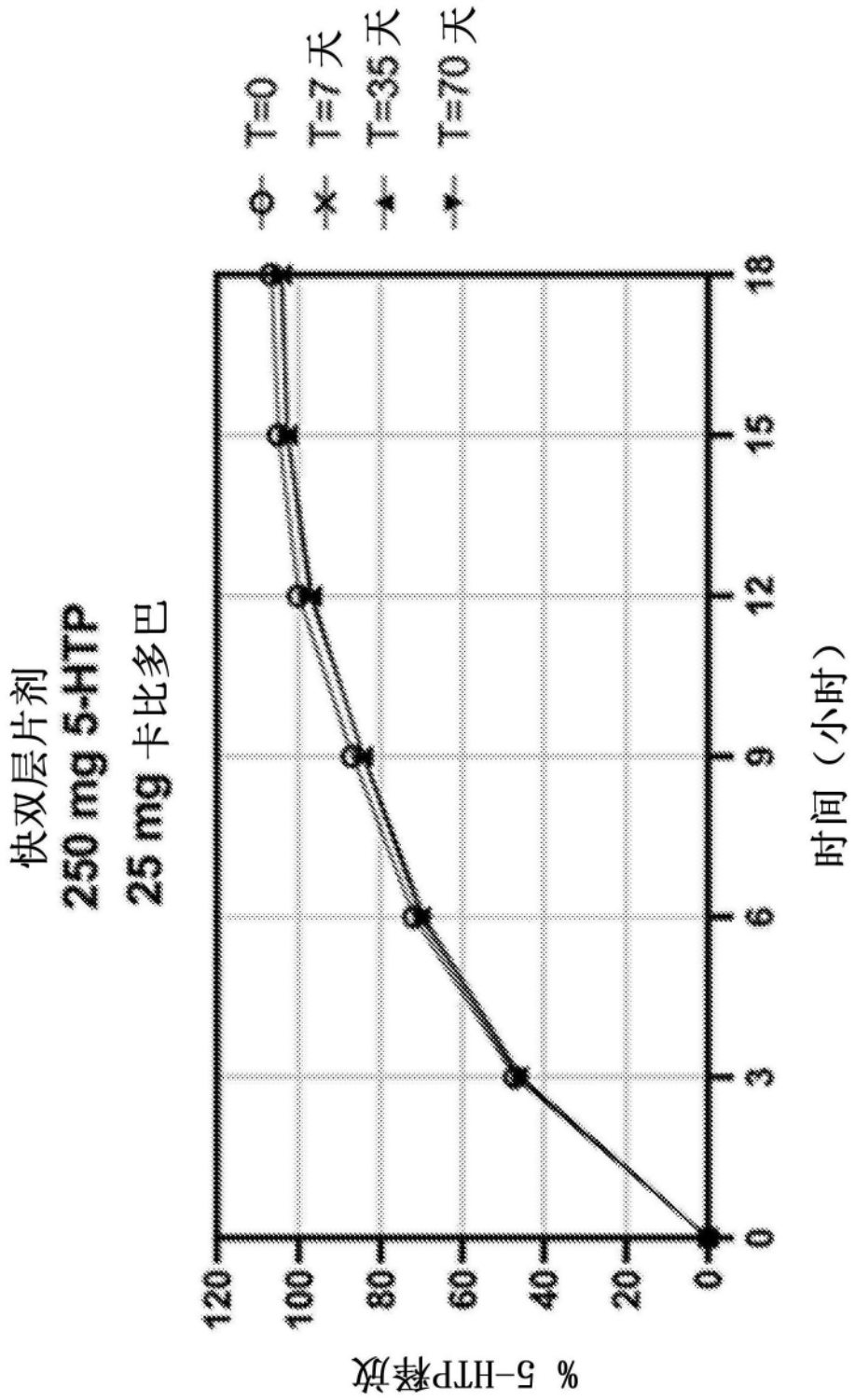

T=0
T=7 天
T=35 天
T=70 天
快双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴
% 5-HTP释放
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18

图5C

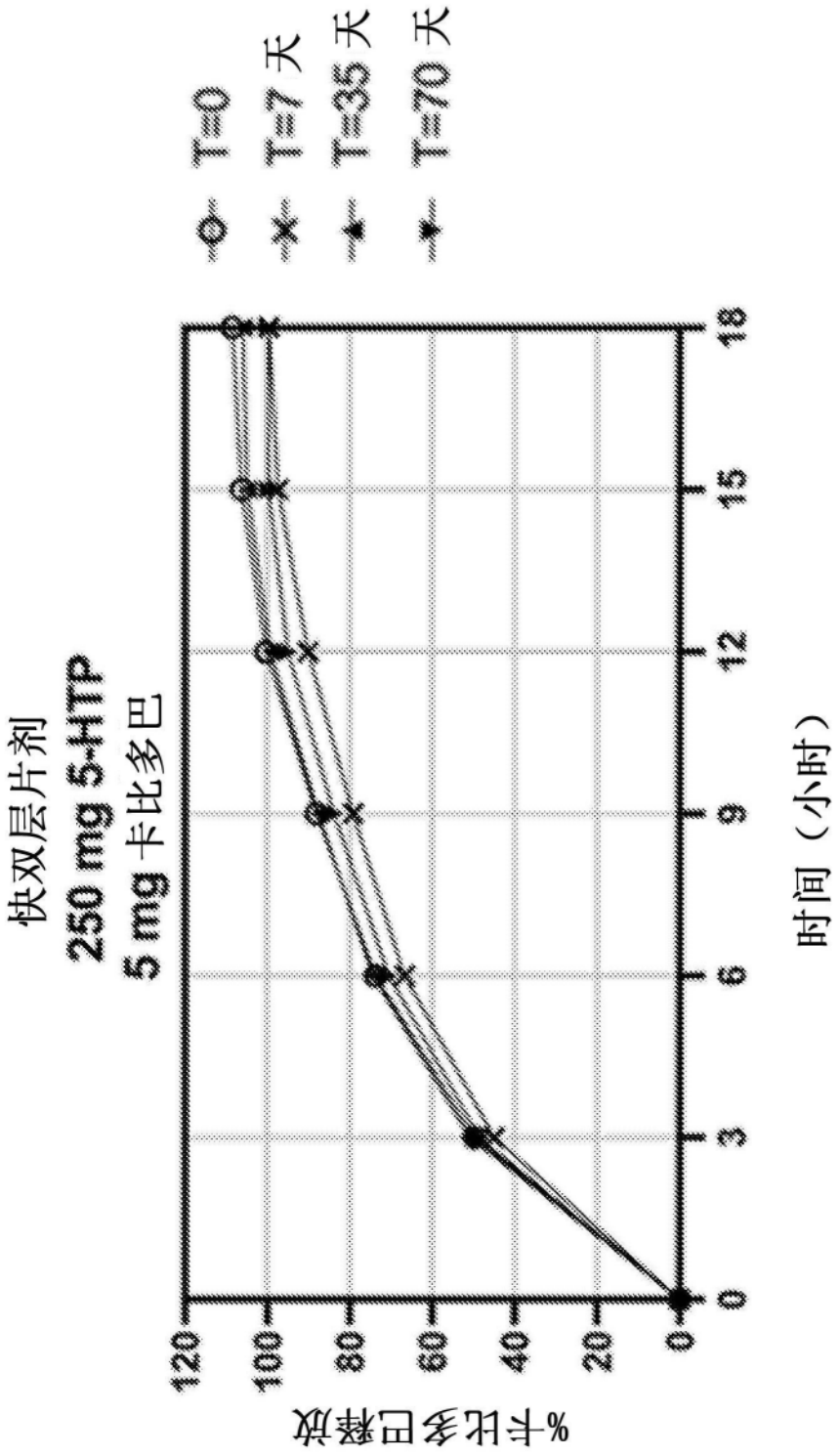

T=0
T=7 天
T=35 天
T=70 天
快双层片剂
250 mg 5-HTP
5 mg 卡比多巴
%卡比多巴释放
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18

图5D

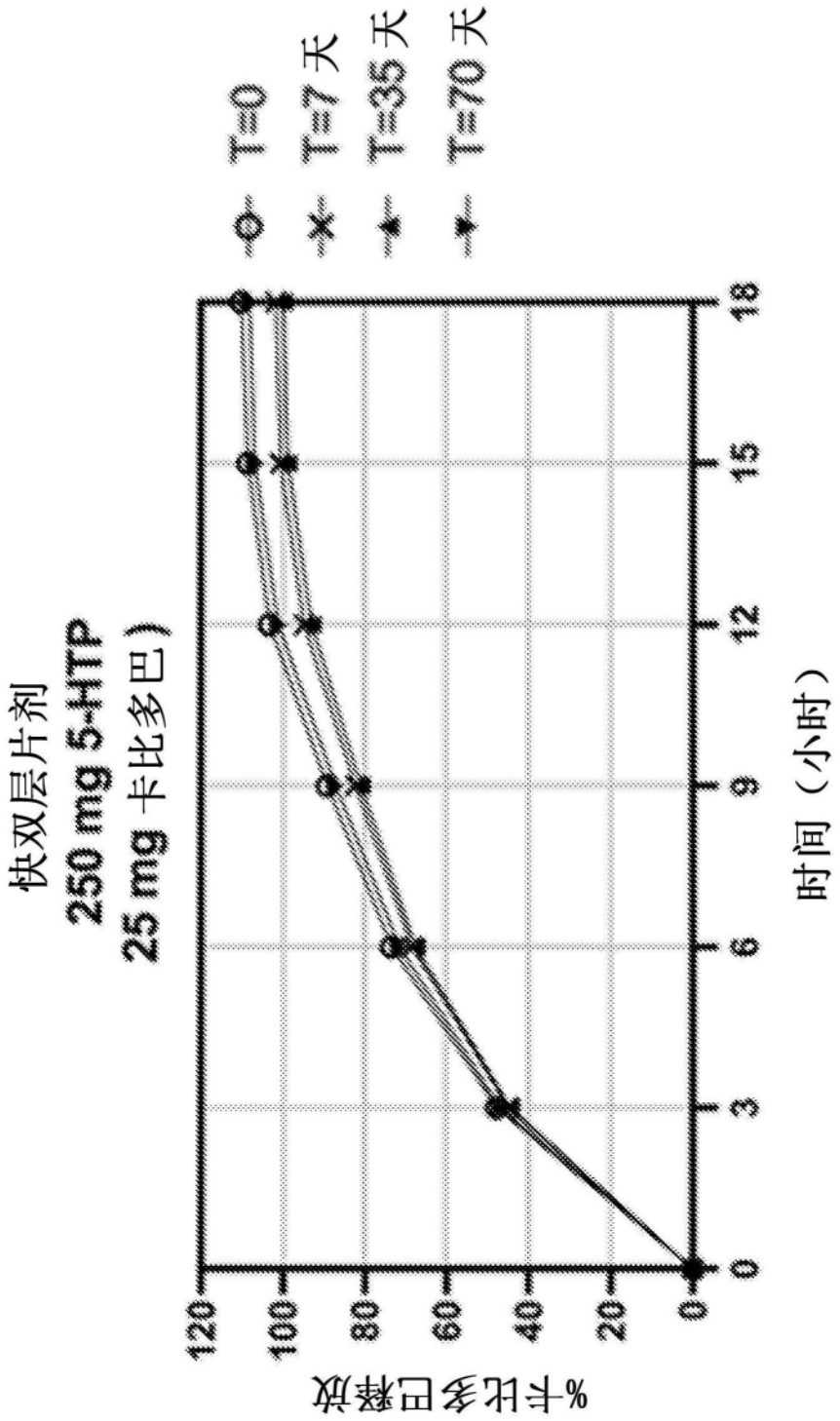

T=0
T=7 天
T=35 天
T=70 天
快双层片剂
250 mg 5-HTP
25 mg 卡比多巴)
%卡比多巴释放
时间（小时）
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18

图5E

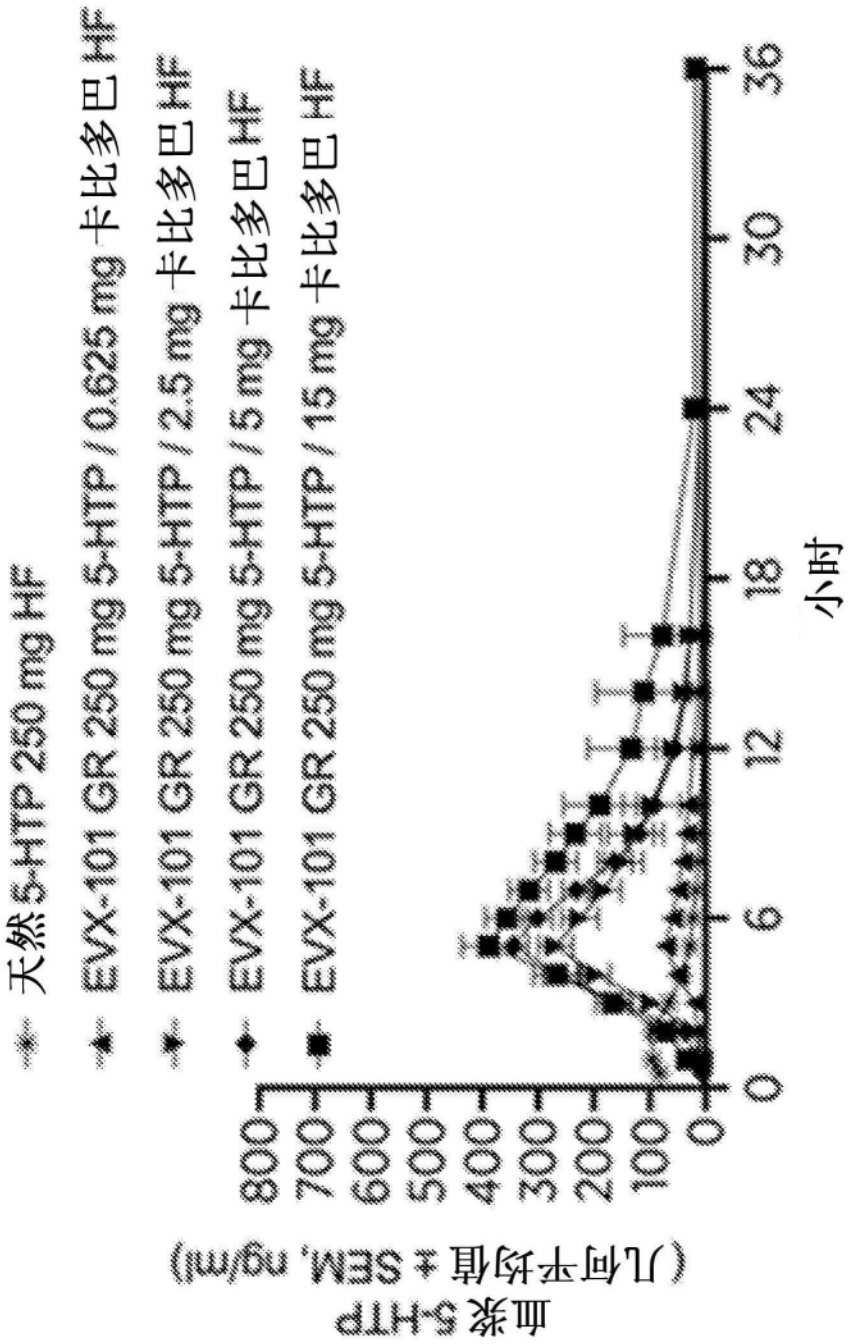

天然 5-HTP 250 mg HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 0.625 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 2.5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF
血浆 5-HTP
(几何平均值 ± SEM, ng/ml)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
6
12
18
24
30
36
小时

图6A

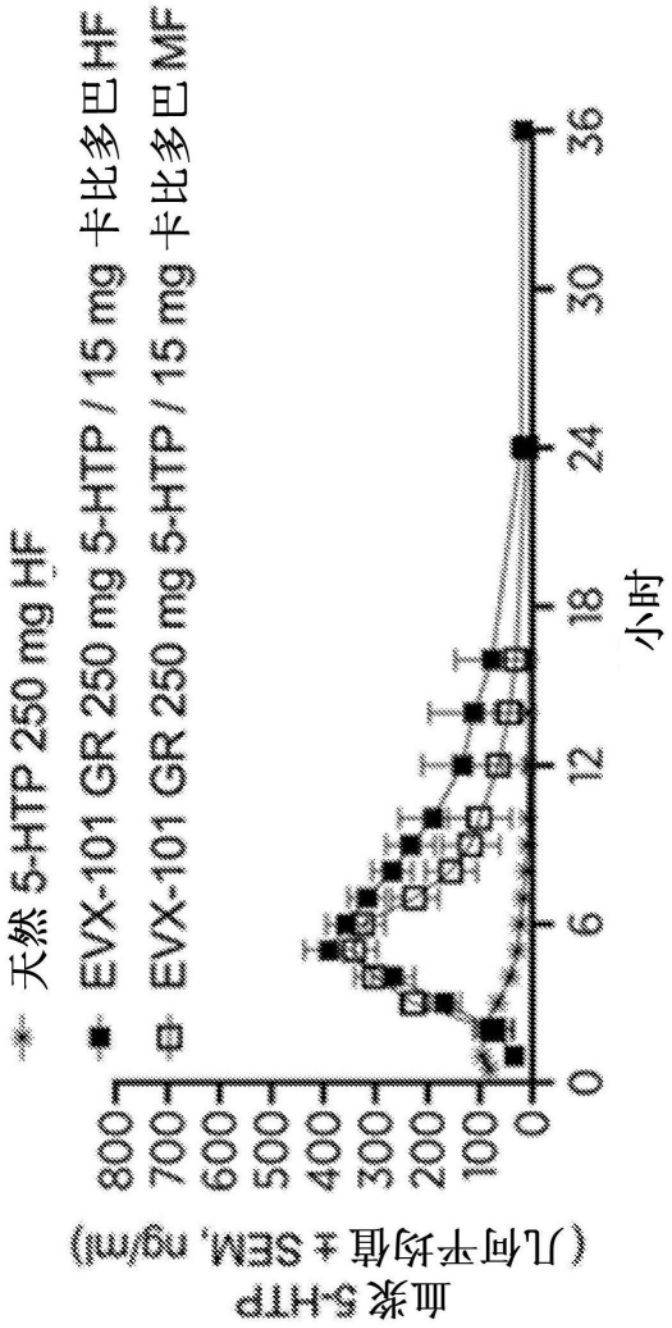

天然 5-HTP 250 mg HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 MF
血浆 5-HTP
(几何平均值 ± SEM, ng/ml)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
6
12
18
24
30
36
小时

图6B

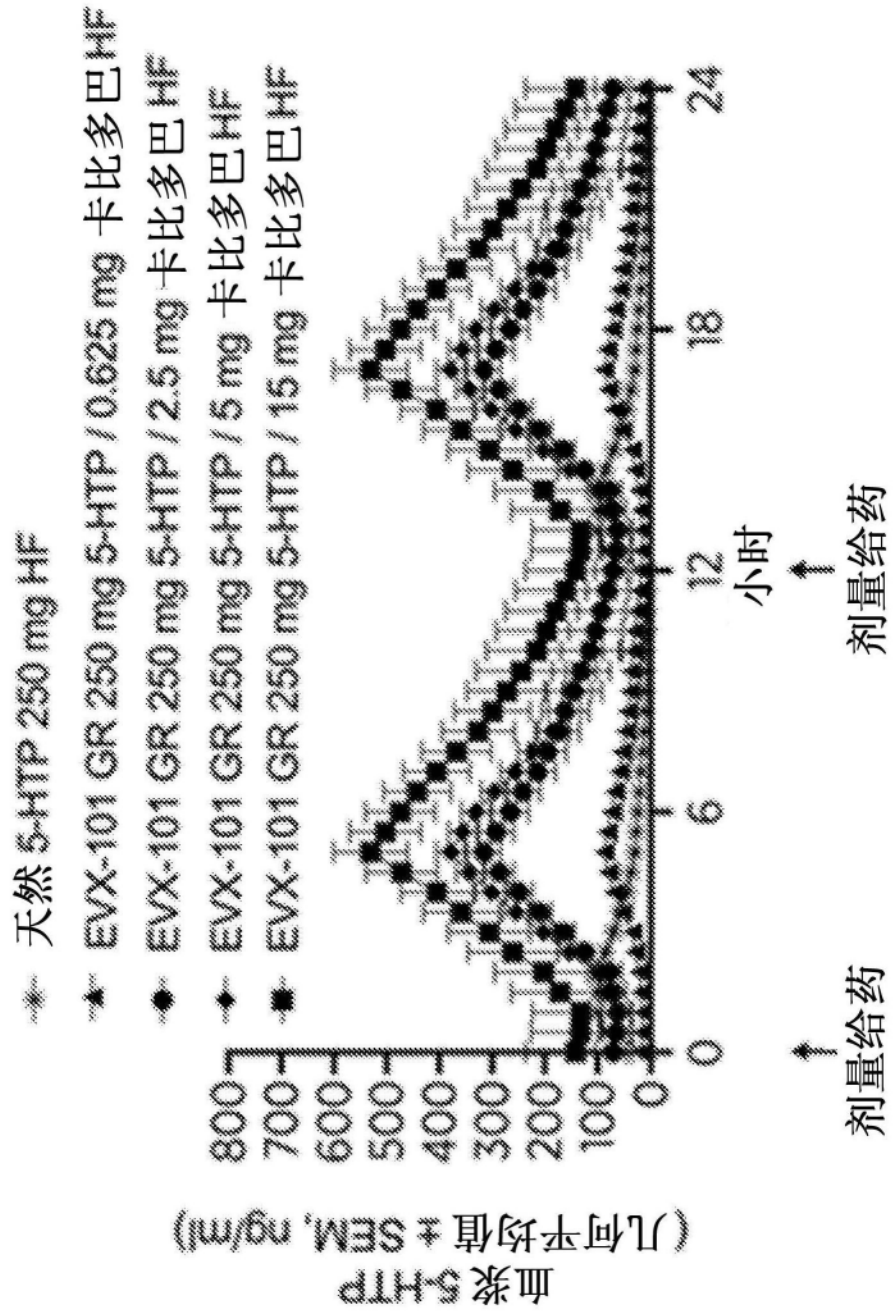

天然 5-HTP 250 mg HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 0.625 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 2.5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF
血浆 5-HTP
(几何平均值 ± SEM, ng/ml)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
6
12
18
24
小时
剂量给药
剂量给药

图6C

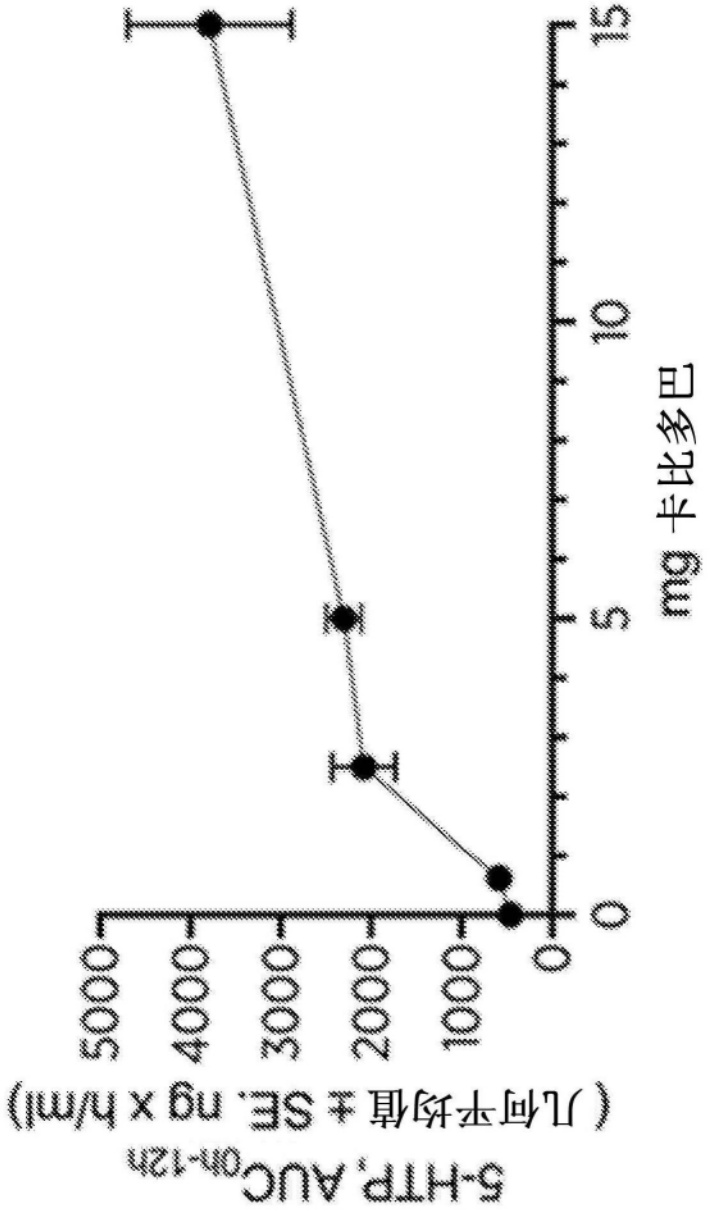

5-HTP, AUC0h-12h
(几何平均值 ± SE, ng x h/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
mg 卡比多巴

图6D

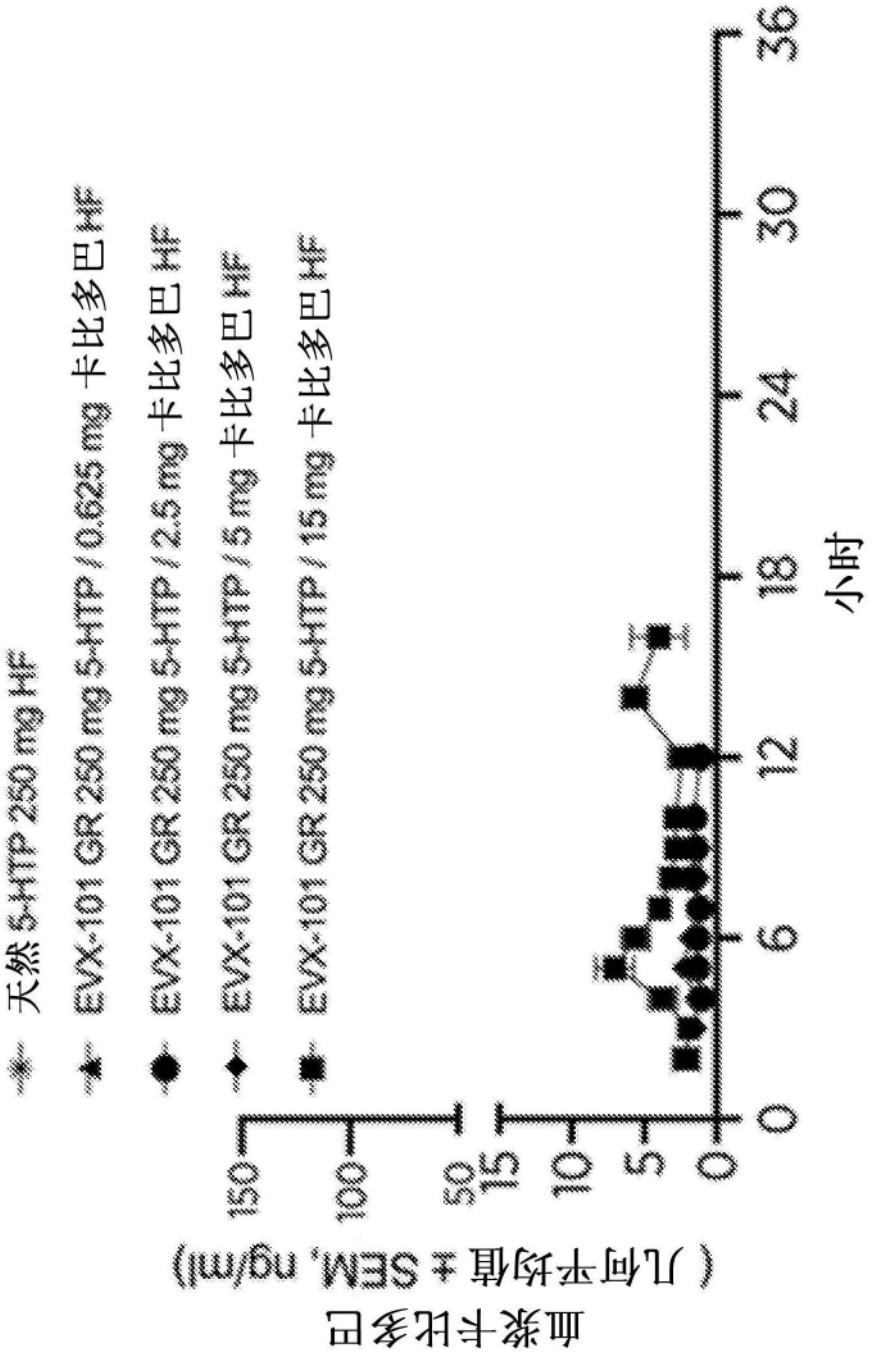

血浆卡比多巴
（几何平均值 ± SEM，ng/ml）
150
100
50
15
10
5
0
0
6
12
18
24
30
36
小时
天然 5-HTP 250 mg HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 0.625 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 2.5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF

图7A

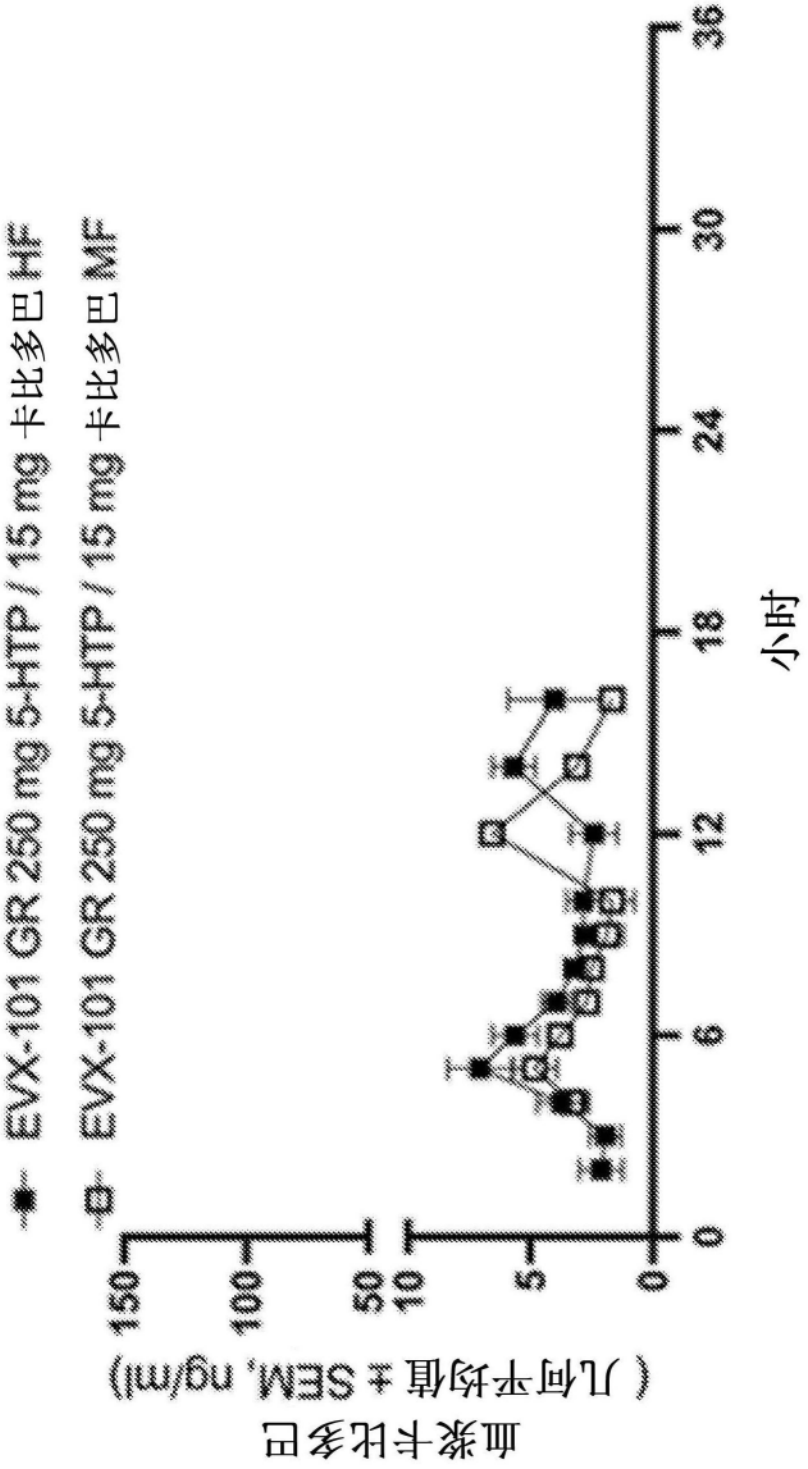

EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 MF
血浆卡比多巴
(几何平均值 ± SEM, ng/ml)
150
100
50
10
5
0
0
6
12
18
24
30
36
小时

图7B

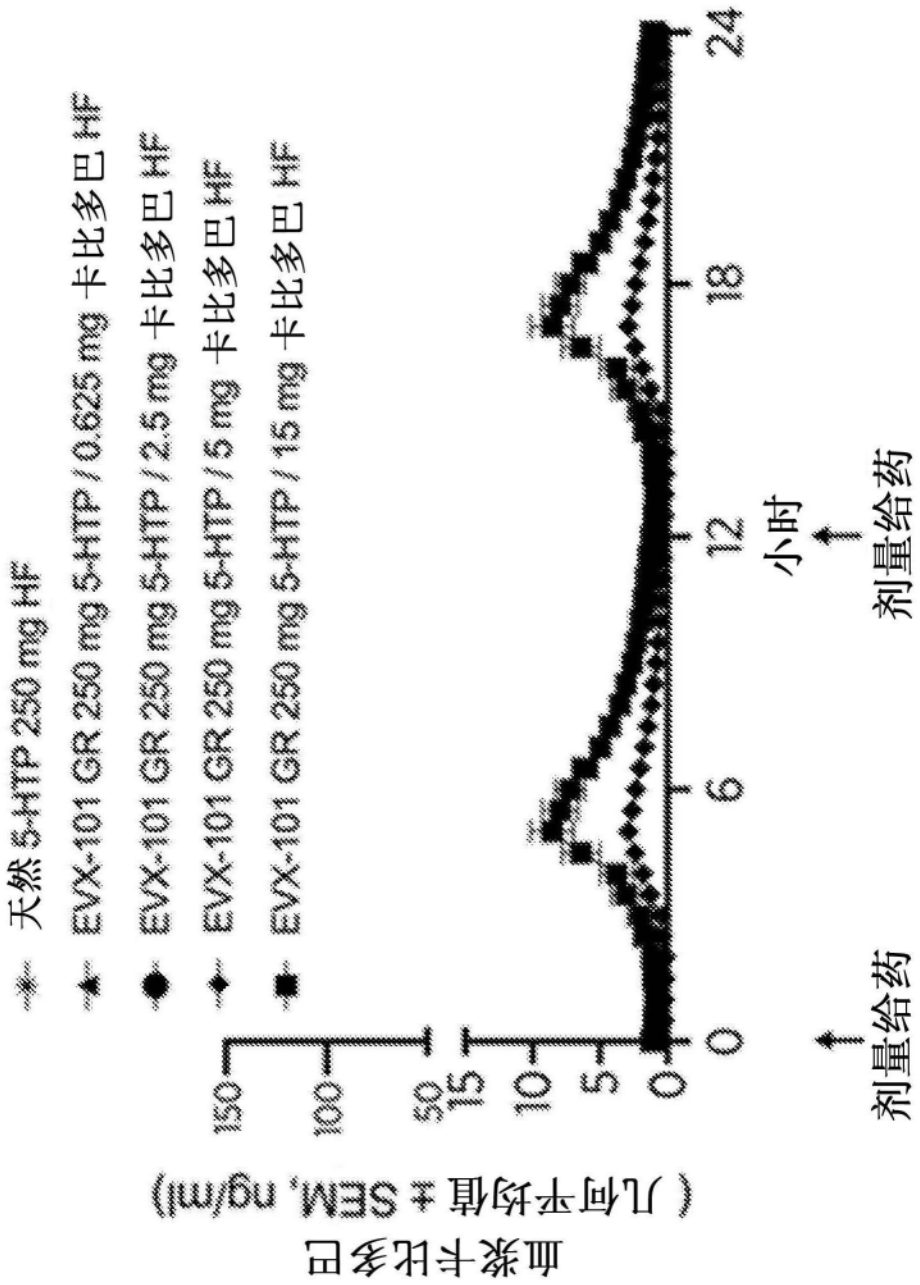

天然 5-HTP 250 mg HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 0.625 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 2.5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 5 mg 卡比多巴 HF
EVX-101 GR 250 mg 5-HTP / 15 mg 卡比多巴 HF
血浆卡比多巴
(几何平均值 ± SEM, ng/ml)
150
100
50
15
10
5
0
0
6
12
18
24
小时
剂量给药
剂量给药

图7C

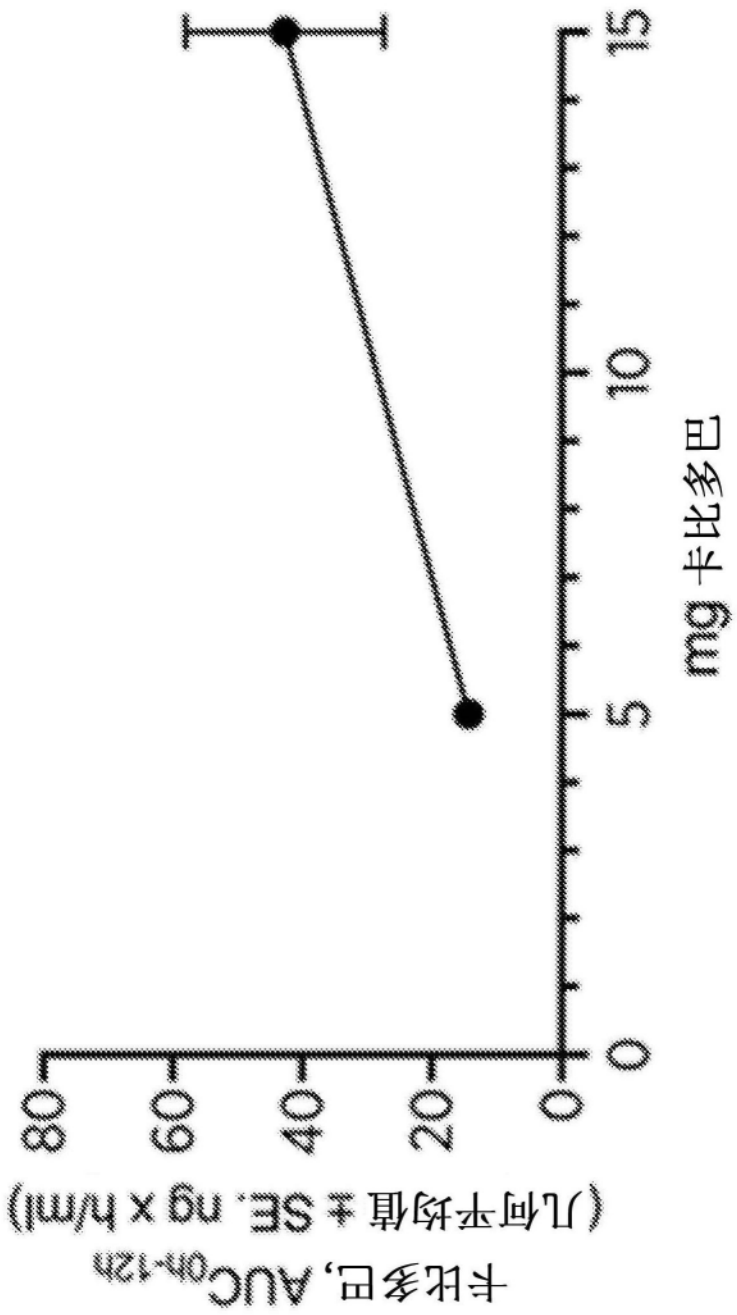


图7D

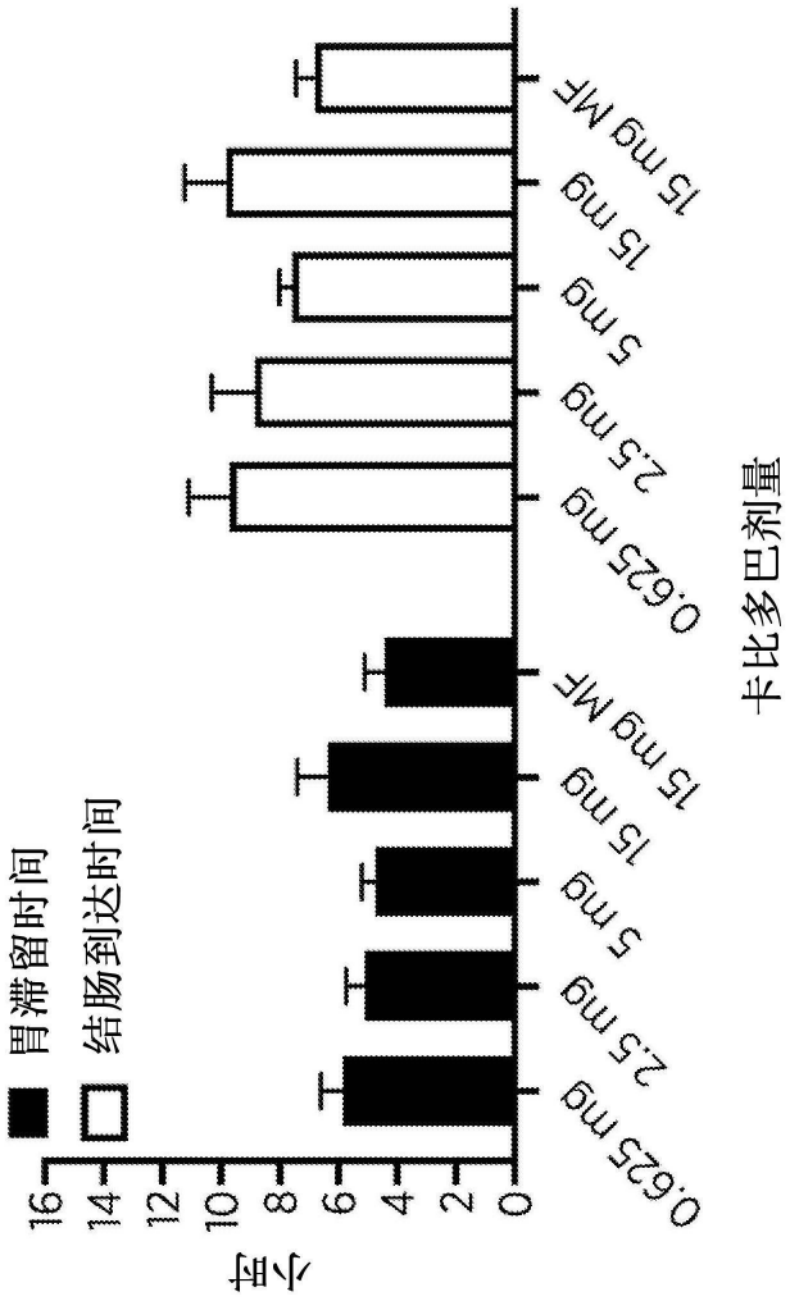

胃滞留时间
结肠到达时间
小时
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0.625 mg
2.5 mg
5 mg
15 mg
15 mg ME
0.625 mg
2.5 mg
5 mg
15 mg
15 mg ME
卡比多巴剂量

图8