

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680031390.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月27日

[11] 公开号 CN 101252917A

[22] 申请日 2006.7.27

[21] 申请号 200680031390.2

[30] 优先权

[32] 2005.7.28 [33] US [31] 60/702,982

[86] 国际申请 PCT/US2006/029277 2006.7.27

[87] 国际公布 WO2007/016284 英 2007.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.27

[71] 申请人 夏尔有限责任公司

地址 美国肯塔基州

[72] 发明人 A·H·朔贾尔 M·潘尼克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书5页 说明书22页 附图1页

[54] 发明名称

适于每日以单剂量形式给药的胍法辛药物制剂/组合物

[57] 摘要

本发明公开了每日给药一次的单剂量形式的胍法辛治疗制剂，该治疗制剂具有各种大小的片剂可供使用。

1. 药物制剂，该药物制剂包含有效量的胍法辛或其药学上可接受的盐以及至少一种载体，将所述胍法辛每日一次给药至以下受试者获得满意的效果：

至少 18 岁的人类受试者，并就用于空腹条件下单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 1mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $29.3 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $0.98 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 2mg 剂量或其 PK 特征与 1mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 1mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 1mg 剂量的制剂总重至多为 170mg，而对于 2mg 剂量或其它与 1mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

至少 18 岁的人类受试者，并就用于空腹条件下单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2.5mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $81.3 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $2.49 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于其 PK 特征与 2.5mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2.5mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2.5mg 剂量的制剂总重至多为 255mg，而对于其它与 2.5mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

至少 18 岁的人类受试者，并就用于空腹条件下单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 4mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $120 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $3.58 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 3mg、3.5mg 剂量或其 PK 特征与 4mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 4mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 4mg 剂量的制剂总重至多为 300mg，而对

于 3mg 剂量、3.5mg 剂量或其它与 4mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

6-12 岁的人类患者，并就用于空腹条件下单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $56.88 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $2.55 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 1mg 或其 PK 特征与 2mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2mg 剂量的制剂总重至多为 340mg，而对于 1mg 剂量或其它与 2mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

13-17 岁的人类患者，并就用于空腹条件下单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $42.74 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $1.69 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 1mg 或其 PK 特征与 2mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2mg 剂量的制剂总重至多为 340mg，而对于 1mg 剂量或其它与 2mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例。

2. 权利要求 1 的药物制剂，所述药物制剂为片剂形式。

3. 权利要求 2 的药物制剂，所述药物制剂为片剂形式，其中当所述片剂为圆形时，其直径至多为 0.4 英寸且厚度至多为 0.2 英寸；当所述片剂为椭圆形时，其长度至多为 0.6 英寸、宽度至多为 0.2 英寸并且厚度至多为 0.25 英寸。

4. 权利要求 2 的药物制剂，所述药物制剂为片剂形式，其中当所述片剂为圆形时，其直径为 0.1500 英寸至 0.3125 英寸且厚度为 0.01000 至 0.01400 英寸；当所述片剂为椭圆形时，其长度为 0.4860 至 0.5400 英寸、宽度为 0.1200 至 0.2400 英寸且厚度为 0.0140 至 0.020 英寸。

5. 权利要求 1 的药物制剂，其中至少 18 岁的人类受试者是健康的，未患有 ADHD；6-12 和 13-17 岁的人类患者患有 ADHD。

6. 权利要求 2 的药物制剂，所述药物制剂为片剂形式，它包含有效量的胍法辛或其药学上可接受的盐以及至少一种载体，将所述胍法辛每日一次给药至人类患者获得满意的效果，其中片剂的大小：

对于 1mg 剂量的圆形片剂而言，其直径至多为约 9/23 英寸，

对于 2mg 和 4mg 剂量的椭圆形片剂而言，其长度至多为约 0.486 英寸，宽度至多为约 0.240 英寸，且

对于 2.5mg、3mg 和 3.5mg 剂量的圆形片剂而言，其直径至多为约 5/16 英寸。

7. 权利要求 6 的药物制剂，其中各自的片重：

1mg 剂量的至多为约 150mg，

2mg 剂量的至多为约 300mg，

2.5mg 剂量的至多为约 225mg，

3mg 剂量的至多为约 200mg，

3.5mg 剂量的至多为约 233.3mg，

4mg 剂量的至多为约 266.7mg。

8. 权利要求 1 的药物制剂，该药物制剂包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物 - 甲基丙烯酸型共聚物 C 型，NF。

9. 权利要求 7 的药物制剂，其中甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物 - 甲基丙烯酸型共聚物 C 型，NF 的量为约 25% 至约 45% w/w。

10. 根据权利要求 1 的药物制剂，其中所述制剂对治疗 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题和/或睡眠障碍是有效的。

11. 治疗 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题和/或睡眠障碍的方法，该方法包括将根据权利要求 1 的

药物组合物给药至有其需要的患者。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中 ADHD 被治疗。

13. 根据权利要求 11 的方法，其中所述患者为 18 岁及以上。

14. 根据权利要求 11 的方法，其中所述患者为 6-12 岁。

15. 根据权利要求 11 的方法，其中所述患者为 13-17 岁。

16. 根据权利要求 11 的方法，其中给药为长期给药。

17. 药物制剂，该药物制剂包含有效量的胍法辛或其药学上可接受的盐以及至少一种载体，将所述胍法辛每日一次给药至以下受试者获得满意的效果：

至少 18 岁的人类受试者，并就用于单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 1mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $29.3 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $0.98 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 2mg 剂量或其 PK 特征与 1mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 1mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 1mg 剂量的制剂总重至多为 170mg，而对于 2mg 剂量或其它与 1mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

至少 18 岁的人类受试者，并就用于单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2.5mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $81.3 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $2.49 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于其 PK 特征与 2.5mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2.5mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2.5mg 剂量的制剂总重至多为 255mg，而对于其它与 2.5mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

至少 18 岁的人类受试者，并就用于单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 4mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $120 \pm 20\%$ ng·h/mL、 $C_{最大}$ 约为 $3.58 \pm 20\%$ ng/mL，或者对于 3mg、

3.5mg 剂量或其 PK 特征与 4mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 4mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 4mg 剂量的制剂总重至多为 300mg，而对于 3mg 剂量、3.5mg 剂量或其它与 4mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

6-12 岁的人类患者，并就用于单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $56.88 \pm 20\% \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{最大}$ 约为 $2.55 \pm 20\% \text{ ng/mL}$ ，或者对于 1mg 或其 PK 特征与 2mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2mg 剂量的制剂总重至多为 340mg，而对于 1mg 剂量或其它与 2mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例；

或者，

13-17 岁的人类患者，并就用于单剂量给药的所述胍法辛而言，对于 2mg 剂量的胍法辛，令人满意地获得 $AUC_{0-最后}$ 约为 $42.74 \pm 20\% \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{最大}$ 约为 $1.69 \pm 20\% \text{ ng/mL}$ ，或者对于 1mg 或其 PK 特征与 2mg 剂量的 PK 特征呈线性相关的另一剂量， $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量的 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 呈线性相关，其中 2mg 剂量的制剂总重至多为 340mg，而对于 1mg 剂量或其它与 2mg 剂量呈线性相关的剂量而言，总片重与其呈线性比例。

适于每日以单剂量形式给药的胍法辛药物制剂/组合物

相关申请

本申请要求于2005年7月28日提交的美国临时申请序列号60/702,982的优先权。

本申请与同时提交的发明名称为“机械性能提高的缓释片制剂 (Modified Release Tablet Formulations with Enhanced Mechanical Properties)”的申请有关，所述申请的代理人案卷号 SHIRE-0519-V01。将上述专利申请的全部内容明确引入本申请中作为参考。

背景技术

胍法辛可以作为兴奋药的替代品用于治疗 ADHD，也可以用于治疗轻度至中度的高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等。目前人们正在对其它适应征进行试验。该药物对那些同时患有 ADHD 和行为障碍的儿童尤其有用。参见 USP 6811794 和 USP 6287599，它们公开了胍法辛的制剂，将这些专利申请公开的全部内容均在此引入本文作为参考。

盐酸胍法辛为具有 α_2 -肾上腺素能受体激动剂性质的中枢作用的抗高血压药物，以商品名为 Tenex[®] 的口服给药的片剂形式销售。盐酸胍法辛的化学名为 N-脒基-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺盐酸盐，其分子式为 $C_9H_{10}Cl_2N_3O$ 。它是白色至灰白色的粉末，难溶于水和乙醇，微溶于丙酮。用于口服给药的每一商品片剂含有相当于 1mg 或 2mg 胍法辛的盐酸胍法辛。该片剂另外含有无水乳糖、微晶纤维素、聚维酮、硬脂酸和着色剂。

胍法辛可能会引起下列副作用：口干、便秘、倦睡、头晕、头痛、入睡困难(失眠)、眼干、恶心、呕吐、皮疹或瘙痒、疲劳、消化不良、腹泻、

心跳缓慢、性功能下降、异常疲劳或衰弱、精神混乱、精神抑郁、健忘、肝脏毒性、腿部痉挛、突发性高血压(如果突然停药)。

为简便起见,术语“胍法辛”应当理解是指化合物胍法辛本身及其任何盐,包括盐酸胍法辛,除非另外特别说明或彼此分别列出。

发明内容

本发明提供了用于治疗胍法辛的任何适应征的方法、组合物以及制剂。本发明的方法包括每日一次给予患者口服治疗的组合物或制剂,该组合物或制剂在单剂量形式(single dose form) (例如单个片剂)中含有指定剂量(例如 1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg 等)的胍法辛,该剂量在每日给药一次的方案中是有效的,同时它也具有小到足以能够为口服给药所接受的大小(例如片重),例如应使患者易于吞咽。因此,本发明的组合物和方法可以用于治疗、控制或影响 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等。该制剂还具有良好的可制造性、规模可伸缩性和坚固性。

本发明的一个方面为药物组合物,该药物组合物在每日一次口服给药的各独立的(discrete)单剂量形式中包含胍法辛和药学上可接受的载体,它在每日给药一次的方案中是有效的,同时也具有患者可接受的大小。例如,就片重而言,常规可接受的大小为:对于 1mg 的剂量,片重至多为 170mg;对于 2mg 的剂量,片重至多为 340mg;对于 2.5mg 的剂量,片重至多为 255mg;对于 3mg 的剂量,片重至多为 225mg;对于 3.5mg 的剂量,片重至多为 245mg;对于 4mg 的剂量,片重至多为 300mg。例如,大小可以随口服给药可接受的几何形状而发生变化。

圆形片剂的直径通常至多为 0.4 英寸,优选至多为 0.35 英寸,例如 0.1500 英寸至 0.3125 英寸,优选 0.2000 至 0.3125 英寸,更优选 0.2813 至 0.3125 英寸;其厚度至多为 0.2 英寸,优选至多为 0.15 英寸,例如 0.1000 至 0.1400 英寸。如果片剂为椭圆形的,其尺寸通常为:至多 0.6 英寸(长度) × 至多 0.2 英寸(宽),优选至多 0.55 英寸(长度) × 至多 0.15 英寸(宽),例如

0.5400 英寸(长度)×0.1200 英寸(宽), 优选 0.5000(长度)×0.1800(宽), 更优选 0.4860 英寸(长度)×0.2400 英寸(宽), 其厚度至多为 0.25 英寸, 优选至多为 0.22 英寸, 例如 0.140 至 0.20 英寸。各独立的口服剂型的形状可以是椭圆形或圆形或其它适当的形状。当口服剂型(例如片剂)为圆形时, 其特征性大小通常由其直径和厚度表示, 当它为椭圆形时, 其特征性尺寸通常由其长、宽和厚度表示。

本发明的另一个方面为此类药物组合物, 该药物组合物的总重例如至多为约 340mg, 例如 100 至 300mg, 优选 130 至 300mg, 更优选 150 至 300mg。

另一方面, 本发明优选的片剂的硬度为 4.0 至 11.0 kp, 优选 4.5 至 9.5 kp, 更优选 4.5 至 8.0 kp, 所述硬度采用 Schleuniger 片剂硬度仪测定。

另一方面为用上述药用组合物例如在成人(18 岁及以上)和儿童(例如约 6-12 岁和约 13-17 岁)中治疗 ADHD 的方法。所以, 本发明包括能够达到有效 pk 性质和大小(例如重量)的片剂。另一方面, 该片剂还具有足够的可压制性以获得期望的片剂硬度值。

能够以每日给药一次的单剂量形式的胍法辛的优点包括: 减少患者不按规定的每日一次的给药方案给药的机会, 例如不存在忘记每日服药二次、三次等的机会; 如果每次给药儿童都会抗拒或通常反对的话, 那么相对于一次以上的给药, 每日一次给药对于儿童而言更容易; 减少对日常活动的干扰, 例如孩子的上学、运动练习等, 工作等; 以及方便等。

本发明的另一方面为本发明的药用组合物, 它具有如下的平均血浆浓度药物动力学(PK)特征(profile), 当将剂量为 1mg 胍法辛的该制剂给药至空腹健康成人受试者时, 所述 PK 特征至少具有下列参数之一: $AUC_{0-最后}$ 约为 29.3 ± 8.8 ng·h/mL, AUC_{∞} 约为 32.4 ± 8.8 ng·h/mL, 平均 $C_{最大}$ 约为 0.98 ± 0.26 ng/mL, 中值(median) $T_{最大}$ 约为 6 小时(每一个参数在所述各值的 $\pm 50\%$ 之内, 更优选在 $\pm 40\%$ 内, 特别优选在 $\pm 20\%$ 内(不考虑所述值 \pm 值)), 当该制剂以 2mg 或其它剂量(其 PK 特征与上述 1mg 剂量时的 PK 特征线性相关)给药时, $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 和 $C_{最大}$ 与 1mg 剂量时的这些参数线性相关。对 1mg 制剂测定的 $T_{1/2}$ 为 17.5 ± 3.8 小时。

本发明的另一方面为本发明的药物制剂，它具有如下的平均血浆浓度药物动力学(PK)特征，当将剂量为 2.5mg 胍法辛的该制剂给药至空腹健康成人受试者时，所述 PK 特征至少具有下列参数之一： $AUC_{0-最后}$ 约为 81.3 ± 35.4 ng·h/mL， AUC_{∞} 约为 85.0 ± 37.4 ng·h/mL，平均 $C_{最大}$ 约为 2.49 ± 0.93 ng/mL，中值 $T_{最大}$ 约为 6 小时(每一个参数在所述各值的 $\pm 50\%$ 之内，更优选在 $\pm 40\%$ 内，特别优选在 $\pm 20\%$ 内(不考虑所述的 \pm 值))，当该制剂以其 PK 特征与上述 2.5mg 剂量时的 PK 特征线性相关的剂量给药时， $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 和 $C_{最大}$ 与 2.5mg 剂量时的这些参数线性相关。对 1mg 制剂测定的 $T_{1/2}$ 为 16.7 ± 7.4 小时。

本发明的另一方面为本发明的药物制剂，它具有如下的平均血浆浓度药物动力学(PK)特征，当将剂量为 4mg 胍法辛的该制剂给药于空腹健康成人受试者时，所述 PK 特征至少具有下列参数之一： $AUC_{0-最后}$ 约为 120 ± 41.5 ng·h/mL， AUC_{∞} 约为 125 ± 46.0 ng·h/mL，平均 $C_{最大}$ 约为 $3.58 + 1.39$ ng/mL，中值 $T_{最大}$ 约为 5 小时(每一个参数在所述各值的 $\pm 50\%$ 之内，更优选在 $\pm 40\%$ 内，特别优选在 $\pm 20\%$ 内(不考虑所述的 \pm 值))，当该制剂以 3mg、3.5mg 或另一剂量(其 PK 特征与上述 4mg 剂量时的 PK 特征线性相关)给药时， $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 和 $C_{最大}$ 与 4mg 剂量时的这些参数线性相关。对 1mg 制剂测定的 $T_{1/2}$ 为 17.1 ± 5.5 小时。

本发明的另一方面为本发明的药物制剂，它具有如下的平均血浆浓度药物动力学(PK)特征，当将剂量为 2mg 胍法辛的该制剂给药至年龄为 6-12 岁的患有 ADHD 的空腹患者时，所述 PK 特征至少具有下列参数之一： $AUC_{0-最后}$ 约为 56.88 ± 22.05 ng·h/mL， AUC_{∞} 约为 65.20 ± 23.88 ng·h/mL，平均 C_{max} 约为 2.55 ± 1.03 ng/mL，中值 $T_{最大}$ 约为 5 小时(每一个参数在所述各值的 $\pm 50\%$ 之内，更优选在 $\pm 40\%$ 内，特别优选在 $\pm 20\%$ 内(不考虑所述的 \pm 值))，当该制剂以 1mg 或另一剂量(其 PK 特征与上述 2mg 剂量时的 PK 特征线性相关)给药时， $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量时的这些参数线性相关。对 2mg 制剂测定的 $T_{1/2}$ 为 14.4 ± 2.4 小时。

本发明的另一方面为本发明的药物制剂，它具有如下的平均血浆浓度

药物动力学(PK)特征, 当将剂量为 2mg 胍法辛的该制剂给药至年龄为 13 - 17 岁的患有 ADHD 的空腹患者时, 所述 PK 特征至少具有下列参数之一: $AUC_{0-最后}$ 约为 42.74 ± 12.85 ng·h/mL, AUC_{∞} 约为 47.25 ± 13.69 ng·h/mL, 平均 $C_{最大}$ 约为 1.69 ± 0.43 ng/mL, 中值 $T_{最大}$ 约为 5 小时(每一个参数在所述各值的 $\pm 50\%$ 之内, 更优选在 $\pm 40\%$ 内, 特别优选在 $\pm 20\%$ 内(不考虑所述的 \pm 值)), 当该制剂以 1mg 或另一剂量(其 PK 特征与上述 2mg 剂量时的 PK 特征线性相关)给药时, $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 和 $C_{最大}$ 与 2mg 剂量时的这些参数线性相关。对 2mg 制剂测定的 $T_{1/2}$ 为 17.9 ± 5.8 小时。

本发明的制剂通常含有约 0.1 至约 5%(w/w) 的胍法辛, 优选 0.25-5%(w/w), 更优选 0.3-4%(w/w)、0.33-3.5%(w/w)、0.5-3%(w/w)、0.75-2%(w/w) 等。其它成分的量将取决于采用的制剂工艺和欲达到的 PK 特征, 胍法辛的量也同样如此, 全部如文中所示。

根据期望的 PK 特征和欲达到的疗效, 所有的患者均可以每日一次给予 1、2、2.5、3、3.5 或 4mg 的制剂中的任何一种。所有的患者均可以给予 3mg 的剂量(如果他们不适于维持在较低剂量时)。例如, 对于较成熟的患者(例如青少年和成人, 还有体重较重的儿童)而言, 剂量可以增加至 3.5 或 4mg。将能够获得期望的 PK 特征的优选的制剂列在表 1 中。将能够获得期望的 PK 特征的更优选的制剂列在表 2 中。

表1:

成分	1 mg 制剂		2 mg 制剂		2.5 mg 制剂		3 mg 制剂		3.5 mg 制剂		4 mg 制剂	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
盐酸胍法辛, USP/NF	1.14	0.76 - 0.88	2.28	0.76 - 0.88	2.85	1.27 - 1.42	3.42	1.71 - 1.90	3.99	1.71 - 1.90	4.56	1.71 - 1.90
羟丙甲纤维素2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	17.34 - 20.01	13.34	34.68 - 40.02	13.34	26.68 - 30.02	13.34	18.00 - 20.00	10.00	21.00 - 23.33	24.00 - 26.67	10.00	10.00
高密度硅化微晶纤维素 (Prosolv HD90™)	20.00 - 26.00	15.38 - 17.33	40.00 - 51.99	15.38 - 17.33	34.19 - 38.99	17.10 - 17.33	37.88 - 42.78	21.04 - 21.39	44.18 - 49.91	50.49 - 57.04	21.04 - 21.39	21.04 - 21.39
乳糖-水合物、聚维酮、 交联聚维酮颗粒状混合物 (Ludipress®)	22.02 - 25.37	16.91 - 16.94	44.04 - 50.73	16.91 - 16.94	31.98 - 35.78	15.90 - 15.99	38.80 - 42.80	21.40 - 21.55	45.25 - 49.93	51.72 - 57.07	21.40 - 21.55	21.40 - 21.55
甲基丙烯酸型共聚物, C型, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	45.00 - 50.00	33.33 - 34.61	90.00 - 99.99	33.33 - 34.61	66.66 - 74.99	33.33	45.00 - 50.00	25.00	52.50 - 58.33	60.00 - 66.67	25.00	25.00
富马酸, FCC	6.50 - 7.50	5.00	13.00 - 15.00	5.00	10.00 - 11.25	5.00	9.00 - 10.00	5.00	10.50 - 11.67	12.00 - 13.33	5.00	5.00
微粉化山嵛酸甘油酯, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	18.00 - 20.00	13.33 - 13.85	36.00 - 39.99	13.33 - 13.85	26.66 - 29.99	13.33	27.00 - 30.00	15.00	31.50 - 35.00	36.00 - 40.00	15.00	15.00
色素混和粉末 *	-	-	-	-	1.00 - 1.13	0.50	0.90 - 1.00	0.50	1.05 - 1.17	1.20 - 1.33	0.50	0.50
总量	130.00 - 150.00	100.00	260.00 - 300.00	100.00	200.00 - 225.00	100.00	180.00 - 200.00	100.00	210.00 - 233.33	240.00 - 266.66	100.00	100.00
片剂大小 / 形状	9/32"	圆形	0.486" x 0.240"	椭圆形	圆形	5/16"	圆形	5/16"	圆形	5/16"	0.486" x 0.240"	椭圆形

* 2.5mg: 蓝色色素; 3mg: 绿色色素; 3.5mg: 红色色素; 4mg: 绿色色素

表2:

成分	1 mg 制剂		2 mg 制剂		2.5 mg 制剂		3 mg 制剂		3.5 mg 制剂		4 mg 制剂	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
盐酸胍法辛, USP/NF	1.14	0.76	2.28	0.76	2.85	1.27	3.42	1.71	3.99	1.71	4.56	1.71
羟丙甲纤维素2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	20.01	13.34	40.02	13.34	30.02	13.34	20.00	10.00	23.33	10.00	26.67	10.00
高密度硅化微晶纤维素 (Prosolv HD90™)	26.00	17.33	51.99	17.33	38.99	17.33	42.78	21.39	49.91	21.39	57.04	21.39
乳糖一水合物、聚维酮、 交联聚维酮颗粒状混合物 (Ludipress®)	25.37	16.91	50.73	16.91	35.78	15.90	42.80	21.40	49.93	21.40	57.07	21.40
甲基丙烯酸型共聚物, C型, USP/NF (Eudragit® L100-55)	50.00	33.33	99.99	33.33	74.99	33.33	50.00	25.00	58.33	25.00	66.67	25.00
富马酸, FCC	7.50	5.00	15.00	5.00	11.25	5.00	10.00	5.00	11.67	5.00	13.33	5.00
微粉化山嵛酸甘油酯, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	20.00	13.33	39.99	13.33	29.99	13.33	30.00	15.00	35.00	15.00	40.00	15.00
色素混和粉末*	—	—	—	—	1.13	0.50	1.00	0.50	1.17	0.50	1.33	0.50
总重	150.00	100.00	300.00	100.00	225.00	100.00	200.00	100.00	233.33	100.00	266.66	100.00
片剂大小 / 形状	9/32"	圆形	0.486" x 0.240"	椭圆形	5/16"	圆形	5/16"	圆形	5/16"	圆形	0.486" x 0.240"	椭圆形
片剂厚度	0.120"	—	0.200"	—	0.140"	—	0.130"	—	0.140"	—	0.170"	—

*2.5mg: 蓝色色素; 3mg: 绿色色素; 3.5mg: 红色色素; 4mg: 绿色色素

本发明的另一方面包括制剂，该制剂具有如上所述的两种或两种以上药物动力学参数或药物动力学参数集合(例如 $AUC_{0-最后}$ 、 AUC_{∞} 、 $C_{最大}$ 和/或 $T_{最大}$)，例如两种、三种或四种等药物动力学参数。此方面包括制剂，例如，当给药至成人患者时，该制剂可提供文中所示的一种或多种药物动力学参数或者其集合；当给药至年龄为 6-12 岁的儿童和/或 13-17 的少年时，该制剂可提供文中所示的一种或多种药物动力学参数或者其集合。令人满意的两种或多种药物动力学参数的优选的组合为 $AUC_{0-最后}$ 和 $C_{最大}$ 。

本发明的制剂可以长期使用。“长期”是指可以将本发明的胍法辛制剂以约一周、一个月、2-11 个月(如 2-6 个月，7-11 个月等)、一年、二或多年等的长时间给药于患者，持续有效的治疗有关的适应征，例如 ADHD。

在一有利的实施方案中，胍法辛的药物制剂包括罗姆美国有限公司(Rohm America, Inc.)的 Eudragit L[®]100-55(聚(甲基丙烯酸，丙烯酸乙酯))，(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物 - 甲基丙烯酸型共聚物 C 型，NF)。本申请提交日之前的罗姆美国有限公司(Rohm America, Inc.)的 Eudragit L[®]100-55 的所有说明书在此引入作为参考。本实施方案中的组合物通常含有 Eudragit L[®]100-55，将总组合物重量定为 100% (w/w)，它占总组合物的约 25% 至约 45%，优选约 25% 至约 35%，最优选约 26%、27%、28% 等至约 32%、33%、34%、35% 等(w/w)，其含量任选根据下面所示的剂量水平而改变。

另一方面包括可以获得上述 PK 特征的制剂，所述 PK 特征是使用基于常规盖仑技术的利用胍法辛的渗透释放、脉冲式释放、持续缓释、控释、延迟释放、长时释放、速释或其它改良释放的制剂实现的。

另一方面，本发明涉及采用如上所述的提供在改良释放制剂中的胍法辛进行治疗的方法。将所述制剂给药至成人患者(18 岁及以上)、约 6-12 岁或约 13-17 岁的患者，用于治疗 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等。

另一方面，本发明涉及包装的药物组合物或制剂，该药物组合物或制

剂包括容纳含有胍法辛的药物组合物的容器和使用化合物用于治疗受试者胍法辛适应征的说明书，所述胍法辛适应征为例如 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等。

术语“载体”具有最广泛的含义，包括可与药物一起制成制剂的任何物质。

术语“容器”包括容纳治疗制剂的任何容器。例如，在一个实施方案中，容器是包含制剂的包装。在其它实施方案中，容器不是包含制剂的包装，即容器是例如包含包装的制剂或未包装的制剂以及制剂使用说明书的盒子或小瓶的容器。而且，包装技术在本领域中是公知的。应当理解，如何使用治疗制剂的说明书可以包含在含有治疗制剂的包装中，如此，说明书与包装产品形成了增强的功能联系。然而，应当理解，说明书可以包含关于胍法辛实现其预期作用的能力的有关信息，所述预期作用例如为治疗 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等。

还可以将补加的活性化合物引入所述组合物，只要它们不会显著影响治疗制剂实现其预期作用的能力，或者不会显著影响治疗制剂获得上述预期的血浆浓度药物动力学(PK)特征的能力即可。在本发明的某些实施方案中，受试者需要用本发明方法进行治疗，并且根据此种需要选择治疗的受试者。需要治疗的受试者是根据本领域技术确认的，包括被确诊为如下所述的受试者：患有与 ADHD、高血压、海洛因戒断症状、妊娠困难中的某些问题、睡眠障碍等有关的疾病或病症的；具有此类疾病或病症症状的；或者有患此类疾病或病症的风险的；根据诊断(例如医学诊断)，预期将从治疗中获益(例如，治愈、康复、预防、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或病症、所述疾病或病症的症状、或者患所述疾病或病症的风险)的。

可以采用公知方法，以在受试者中有效达到预期疗效的剂量和时间周期，将胍法辛给药至待治疗的受试者。达到疗效的必需的治疗化合物的有效量可以根据下列因素变化：例如受试者的年龄、性别和体重。本发明药物组合物中胍法辛的实际剂量水平可以改变，以获得对特定患者、组合物、

给药方式而言能够达到期望的治疗响应的活性成分的有效量，同时对患者没有毒性。

根据所使用的制剂系统，药学上可接受的载体包括下列任何一种：填充剂或填料(extendors)，例如糖、淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇或硅酸；粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶；润湿剂(humectants)，例如甘油；崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠(例如 AC-DI-SOL[®])、羧甲基淀粉钠(例如 EXPLATAB[®]、PRIMOJEL[®])和交联聚乙烯吡咯烷酮(例如 Plasone-XL)以及碳酸钠；溶解阻滞剂，例如石蜡；吸收促进剂，例如季铵化合物；赋形剂，例如可可油；溶剂；包封材料；湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；吸收剂，例如高岭土和膨润土；润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸、亮氨酸、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇类、十二烷基硫酸钠；着色剂；防腐剂；表面活性剂；分散剂；惰性液体稀释剂；乳化剂；包衣剂；甜味剂、矫味剂和/或芳香剂；栓剂蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油和大豆油；抗氧化剂，例如水溶性抗氧化剂，如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；油性抗氧化剂，例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等；金属螯合剂，例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等；酯类，例如油酸乙酯和十二烷酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格(Ringer)氏溶液；乙醇；柠檬酸钠；磷酸二钙；磷酸盐缓冲液；以及其它本领域中公知的应用于药物制剂的无毒可配伍的物质。通过引入各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等)可以确保对片剂的预防微生物的作用。从与制剂的其它成分可配伍、对患者无害、不会影响治疗制剂获得期望的 PK 特征的能力的意义上讲，每种载体必须是“可接受的”。

如上所述，就获得前述 PK 特征的剂量方案而言，制剂可以单独使用

或联合使用速释、控释、持续释放、长时释放、延迟释放、脉冲式释放、渗透释放等技术从而获得预期的效果。制剂的原理和制备的实例包含在例如：药物赋形剂手册(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*), 美国药学会(*American Pharmaceutical Association*)第4版, 2003(Rowe, Sheskey 和 Weller); 药物剂型：片剂(*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*) (Lieberman、Lachman 和 Schwarts, 编者)现行版, Marcel Dekker, Inc. 出版; 以及雷明顿氏药物科学(*Remington's Pharmaceutical Sciences*)(A. Gennaro, 编者, 第20版, 2000)。关于常规持续释放或控释方法, 可参见, 例如 R.K. Chang 和 J.R. Robinson, 第4章：“药物通过包衣从片剂和颗粒的持续释放(*Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating*)”, 药物剂型：片剂, 第3卷, H.A. Lieberman、L. Lachman 和 J.B. Schwartz 编辑, Marcel Dekker, Inc., 1991; R.J. Campbell 和 G.L. Sackett, 第3章：“薄膜包衣(*Film coating*)”, 药物单元操作：包衣(*Pharmaceutical Unit Operations: Coating*), K.E. Avis、A.J. Shukla 和 R.K. Chang 编辑, Interpharm Press, Inc., 1999。另外的制剂技术的原理还在美国专利 6,878,386、6,849,661、6,827,947、6,702,803、6,793,936、6,780,436、6,746,692、6,638,535、6,635,277、6,627,223 中给出。将所有这些专利公开的内容全部在此引入作为参考。

与本文特别举例说明的制剂不同的其它胍法辛制剂可以以小珠的形式提供, 所述小珠例如具有任选被包衣包裹的芯, 所述包衣可使药物迅速释放或随时间推移逐渐释放, 所述包衣例如为药学上可接受的水不溶性或水溶性成膜剂自身或者成膜剂与溶出调节剂等一起。参见, 例如 USP 4,728,512。通过将速释小珠与延迟释放、持续释放或其它控释小珠混和, 或者通过使用各种具有不同释放特征的长时释放小珠可以获得两相或多相释放特征, 上述全部用于获得期望的 PK 特征。

可以将常规的含有药物的芯包衣制备小珠, 上述包衣使用水不溶性聚合物或者水不溶性聚合物的组合或者水不溶性和水溶性聚合物的组合。这可以是多层的组合或者是在单一包衣中的聚合物的组合。然后将得到

的小珠(或小片)置于胶囊中。除了在胶囊壳中的小珠外,在胶囊壳中的片剂(例如,在胶囊壳中的一个或多个速释片和一个或多个延迟释放片、持续释放片)也可用于获得期望的释放特征。

可以使用各种聚合材料,以获得期望的释放模式类型,例如速释、持续释放、延迟释放等。例如,如果需要将各种剂量合并在一个单位中,则通过单次口服给药,多个剂型(例如下面所讨论的)可以在数小时内分多次将活性成分的剂量快速完全地递送到接受者;另外,具有持续或延迟释放作用的剂量可以彼此组合或者与具有速释作用的剂量组合。

可能的小珠组成的实例有许多,包括下列:

- 糖芯小珠,用活性成分包衣,然后再用聚合物包衣和/或用活性成分和聚合物的混合物包衣,或者这些层以不同顺序包衣在珠芯上,在每种情况中,选择各层中活性成分的浓度。

- 含有活性成分珠芯的小珠,用聚合物包衣,和/或用活性成分和聚合物的混合物包衣,或者在丸芯上用此类层的不同顺序进行包衣,在每种情况下,选择各层中活性成分的浓度。

- 含有如上所述的多种类型的小珠的片剂或胶囊,活性成分具有不同的释放时间或不同的释放速率。

也可以使用骨架小珠,即没有任何实现持续释放或延迟释放的层。在此类骨架中使用的成分通常选自常规持续释放或延迟释放聚合物。

还可以将含有胍法辛的颗粒引入到片剂中(特别是通过引入到片剂骨架中),在某些实施方案中,片剂被摄入后,所述片剂骨架将这些颗粒快速分散。为了将这些颗粒引入到此类片剂中,将填充剂/粘合剂加到片剂中,该片剂可以接受颗粒但不会在片剂制备过程中使其破坏。适用于此目的的材料包括但不限于微晶纤维素(如 AVICEL[®])、大豆多糖(如 EMCOSOY[®])、预胶化淀粉(如 STARCH[®]1500、NATIONAL[®]1551)和聚乙二醇(如 CARBOWAX[®])。所述材料存在的含量范围通常为 5-75%(w/w),优选的含量范围通常为 25-50%(w/w)。

也可以应用各种肠溶材料,例如醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基

纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯以及 EUDRAGIT[®] 和 ACRYLEZE[®] 丙烯酸聚合物。这些是胃中耐受的在肠中溶解的包衣，该包衣用于需要时在肠中释放药物。在较高 pH 值下溶解的肠溶材料通常用于结肠定位递送系统，它们全部都可以按常规应用于本发明系统。可以通过与其它已知的非 pH 敏感的包衣产品混合，对用于本发明的肠溶聚合物进行常规改良。此类包衣产品的实例包括含有少量甲基丙烯酸三甲基铵基(ammonio)乙基酯氯化物的中性甲基丙烯酸酯，它们是商业可得的，例如 EUDRAGIT[®] RS 和 EUDRAGIT[®] RL；没有任何官能团的中性酯分散体，例如 EUDRAGIT[®] NE30D 和 EUDRAGIT[®] NE30；最优选 EUDRAGIT[®] L100-55，及其它不依赖 pH 的包衣产品。

通过常规包衣技术，例如锅包衣或流化床包衣，使用聚合物在水或适当的有机溶剂中的溶液或者使用聚合物水分散体，也可以将常规保护包衣层直接应用于所述芯(含有药物的骨架芯或药物层的芯)的外面。用于保护层的适当的材料包括纤维素衍生物，例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯共聚物、乙基纤维素水分散体、聚乙烯乙酸酯(如 AQUACOAT[®]、SURELEASE[®])、EUDRAGIT[®]、OPADRY[®] 等。典型的包衣水平为 1-6%，通常，优选 2-4%(w/w)。

另外，也可任选将饰面包衣(overcoating)层应用于本发明的组合物。来自卡乐康(Colorcon)的 OPADRY[®]、OPADRY II[®](Colorcon)以及相应的有色和无色等级可以用于保护小丸防止其发粘，并为产品提供色泽。保护性衣层或色衣层的典型水平为 1-6%，通常优选为 2-3%(w/w)。还可将许多成分引入到饰面包衣的配方中，例如提供较快的释放(速释)，如增塑剂：乙酰基三乙基柠檬酸酯、柠檬酸三乙酯、乙酰基三丁基柠檬酸酯、癸二酸二丁酯、甘油三乙酸酯、聚乙二醇类、丙二醇等；润滑剂：滑石粉、胶体二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钙、二氧化钛、硅酸镁等。

可以用于肠溶衣或其它包衣外的保护层的任选改性成分包括水渗透屏障层(半透性聚合物)，它可以包裹在肠溶衣或其它包衣后再连续包衣，以

减少水通过肠溶衣层的穿透率，从而增加药物释放的滞后时间。通过常规包衣技术(例如锅包衣或流化床包衣)，使用聚合物在水或适当的有机溶剂中的溶液或者使用聚合物水分散体，本领域技术人员普遍公知的持续释放包衣可以用于此目的。例如，可以使用下列材料，包括但不限于：醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、脂肪酸及其酯、蜡类、玉米蛋白以及聚合物水分散体，例如 EUDRAGIT[®](例如 RS、RL 30D、NE 30D)、AQUACOAT[®]、SURELEASE[®]、醋酸纤维素乳胶等。还可以使用上述聚合物和亲水性聚合物的组合，所述亲水性聚合物例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(KLUCEL[®],赫克力士公司(Hercules Corp.))、羟丙基甲基纤维素(METHOCEL[®],陶氏化学公司(Dow Chemical Corp.))和聚乙烯吡咯烷酮。

使用上述组成和其它组成以获得上面所讨论的所需的释放特征的细节完全是常规的，至多通过一些常规参数实验和常规调整(例如，涉及的聚合物及其混合物的特性、成分的相对量、包衣厚度、小珠直径、层数及其组成等)，本领域技术人员可以确定上述细节。所以，例如，对于给定的组成，可以确定体外溶出特征。完全常规的制剂以及溶出模式的调节可以按常规完成。具有期望的体外释放特征的制剂可以产生期望的血浆浓度水平。考虑到通常因素，例如体内溶出和吸收特性、活性成分半衰期等，这些血浆特征与体外释放特征相关，该相关性在本领域中易于理解。

可以用于获得具有此类释放特征的制剂的适当的材料是众所周知的，包括但不限于聚乙烯乙酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素网格(lattices)、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、脂肪酸及其酯、烷基醇类、蜡类、玉米蛋白(得自玉米的醇溶谷蛋白)以及聚合物水分散体，例如可以得自商业的 Eudragit[®]、Aquacoat[®]、Surelease[®]、Kollicoat[®]等产品。

片剂(和其它本发明药物组合物的可能的固体剂型，例如糖衣剂、胶囊、丸剂(pills)、小丸剂(pellets)和颗粒剂)可任选压痕。

通常，药物制剂含有 0.1-40%(重量)的任何单一成分，更通常为 0.5-35%(重量)，这取决于所采用的制剂工艺。

术语的定义

$C_{\text{最大}}$ - 观察到的最大血浆浓度。

$T_{\text{最大}}$ - 出现 $C_{\text{最大}}$ 的时间。

$AUC_{0-\text{最大}}$ - 通过线性梯形法计算的自 0 时到最后取样时血浆浓度-时间曲线下的面积，所述最后取样时的浓度位于或高于定量限。

AUC_{∞} - 自 0 时到无穷大时，血浆浓度-时间曲线下的面积，根据 $AUC_{0-t} + (C_{\text{最后}}/\lambda_z)$ 计算，其中 $C_{\text{最后}}$ 为最后观察到的可定量浓度， λ_z 为表观末端速度常数。

$T_{1/2}$ - 表观末端半衰期，由 $1n2/\lambda_z$ 计算。

API - 活性药物成分。

空腹 - 空腹过夜，例如通常约 10-12 小时。

附图说明

图 1 显示使用不同的 Eudragit 聚合物的制剂在不同的压力下的硬度范围。

将本申请中引用的所有的参考文献、授权专利和公开专利申请的内容均在此引入作为参考。应当理解，在本文中或者在“相关申请”部分中指出的申请中所述的任何化合物的用途均在本发明的范围内，均应被本发明所包含，并且至少为这些目的明确地引入本文中，此外，为所有其它目的清楚地引入本文中。

至多利用常规试验以及本说明书的内容，本领域技术人员可识别或者能够确定本文所述的具体方法、实施方案、权利要求以及实施例的大量等同方式。此类等同方式也在本发明的范围内，并被本文的相关权利要求所包含。

应当理解，文中提供了数值和范围(例如受试者人群的年龄、剂量和血液水平)，这些数值和范围所包含的所有数值和范围均包含在本发明范围内。而且，在这些范围内的所有数值以及数值范围的上限或下限也包含在

本申请中。

实施例

通过下列实施例进一步举例说明本发明，这些实施例不应解释为进一步限定本发明。

无需另外详细说明，可以相信，根据前面的描述，本领域技术人员可以利用本发明的全部内容。因此，上述的优选具体实施方案仅用于举例说明，并不是以任何方式限制本公开的其余部分。

在上述以及在实施例中，除非另外说明，所有的温度均为未校正的摄氏温度，所有的份和百分比均按重量计算。在上述实例、片剂和附图中使用的胍法辛 HCl(也称为 API)的颗粒大小范围为: dv_{50} 为 5 微米至 25 微米并且 dv_{90} 为 10 微米至 50 微米。术语“ dv ”是指体积直径(具有相同体积的球体的直径)，50 是指颗粒的 50%，90 是指颗粒的 90%。

实施例 1

用于生产片剂的主要设备部件为装备有增强棒(intensifier bar)的 16 夸脱 V-型混合机以及 16 冲旋转压片机。所有材料均通过 40 目筛网，然后加入 16 夸脱 V-型混合机，胍法辛夹在中间。将混合物搅拌 10 分钟，同时增强棒开动 5-8 分钟。将混合物加入聚乙烯袋中，然后转移到斯托克斯(Stokes)压片机的加料斗中。对于必需的片重而言，将混合物压制成适当硬度。片剂硬度用 Schleuniger 硬度仪测定。

测定含有 Eudragit L 100-55 或 Eudragit RSPO 的制剂在各种压力下的硬度(见表 1)。

成分	组成 1(%w/w)	组成 2(%w/w)
盐酸胍法辛	0.76	0.76
Methocel K4M*	13.34	13.34
Eudragit L 100-55*	33.33	N/A
Eudragit RSPO	N/A	33.33
富马酸	5.00	5.00
Compritrol 888 ATO*	13.33	13.33
Ludipress*	16.91	16.91
Prosolv HD90*	17.33	17.33

*Methocel K4M - 羟丙基甲基纤维素, 陶氏化学(Dow Chemical); Eudragit L 100-55 - 聚(甲基丙烯酸, 丙烯酸乙酯), 甲基丙烯酸型共聚物, 罗姆美国有限公司 (Rohm America, Inc.); Eudragit RSPO - 铵基((ammonio))甲基丙烯酸酯共聚物, 罗姆美国有限公司 (Rohm America, Inc.); Compritol 888 ATO - 二山萿酸甘油酯, 佳法赛(Gattefosse); Ludipress - 乳糖/聚维酮/交联聚维酮, 巴斯夫(BASF); Prosolv HD90 - 硅化微晶纤维素, 佩伟斯特(Penwest)。

成分	平均硬度(kP)
1(Eudragit L 100-55)	6.2
2(Eudragit RSPO)	3.9

文中使用的制备胍法辛片剂的通用方法与 US 6,811,794 和 US 6,287,599 中所述的方法相似。

实施例 2

目的: 本研究的目的是为了评价单次 2mg 剂量或多次 2mg 和 4mg 剂量(来自表 2 中)给药后控释胍法辛的药物动力学。

方法: 在患有 ADHD 的男性和女性儿童(年龄 6 - 12 岁)以及青少年(年龄 13 - 17 岁)中进行标签公开(open-label)、剂量递增的研究。受试者体重为 25 kg(55 lb)或以上,但是在研究者看来不超重。他们的心电图图谱(ECGs)在正常范围内,对于他们的年龄、体重和性别而言,他们的测定血压在第 95 百分位数(percentile)内。如果患者被诊断患有精神病共病、被研究者判断有可导致患者产生风险的心脏病史或心脏病家族史、或者服用 CYP3A4-或 P450-影响药物,则他们被排除在外。患者的父母或监护人给予知情同意。

在第 1 天给予患者单次 2mg 剂量,随后在第 9 - 15 天重复给予 2mg qd(每日一次)剂量,在第 16 - 23 天重复给予 3mg qd 剂量,在第 24 - 29 天重复给予 4mg qd 剂量。然后在第 30 - 32 天将剂量降低至 3mg,在第 33 - 35 天给予 2mg。在给予单次 2mg 剂量后以及重复给予 2mg 和 4mg 剂量

的6天后进行药物动力学测定。

结果：所有28个登记患者完成了试验。人员统计(Demographic)数据提供在下表中。

	儿童(n=14)	青少年(n=14)	总计(n=28)
年龄,平均(SD), y	9.3±1.82	14.2±1.05	11.8±2.90
性别			
男性, %	50	85.7	67.9
女性, %	50	14.3	32.1
种族			
白种人, %	64.3	85.7	75
美国黑人, %	28.6	7.1	17.9
其它, %	7.1	7.1	7.1
体重, 平均(SD)	76.6±23.78	125.9±20.87	101.2±33.34
身高, 平均(SD)	54.3±4.59	65.1±3.93	59.7±6.91
体质指数, 平均(SD), kg/m ²	17.8±2.60	20.8(2.33)	19.3±2.85

药物动力学结果总结在下表中。

在第1天口服给药2mg 胍法辛至儿童(6-12岁)和青少年(13-17岁)ADHD患者后, 胍法辛的药物动力学参数总结

参数*	儿童 (6-12岁)(N=14)	青少年 (13-17岁)(N=14)
C _{最大} (ng/mL)	2.55±1.03	1.69±0.43
T _{最大} (h)	4.98	4.96
AUC _{0-t} (h·ng/mL)	56.9±22.0	42.7±12.9
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	65.2±23.9	47.3±13.7
λ _z (h ⁻¹)	0.0496±0.0093	0.0428±0.0153
T _{1/2} (h)	14.4±2.39	17.9±5.77
CL/F(mL/min)	612±252	815±214
V _z /F(L)	766±380	1239±432

每日一次口服给药2mg 胍法辛至儿童(6-12岁)和青少年(13-17岁)ADHD患者后第14天的胍法辛药物动力学参数总结

参数*	儿童 (6-12岁)(N=14)	青少年 (13-17岁)(N=14)
C _{最大} (ng/mL)	4.39±1.66	2.86±0.77

T _{最大}	4.98	4.53
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	70.0±28.3	48.2±16.1
CL/F(mL/min)	552±215	826±486

每日一次口服给药 4mg 胍法辛至儿童(6-12 岁)和青少年(13-17 岁)ADHD 患者后第 28 天的胍法辛药物动力学参数总结

参数*	儿童 (6-12 岁)(N=14)	青少年 (13-17 岁)(N=14)
C _{最大} (ng/mL)	10.1±7.09	7.01±1.53
T _{最大}	5.02	4.97
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	162.0±116	117±28.4
CL/F(mL/min)	522±212	607±166

没有因副作用(AEs)导致停药。在 ECGs、血液学参数或血清化学中没有观察到临床上的显著异常。大多数 AEs 严重程度为轻度至中度的。在 ≥10% 的受试者中出现并被认为可能或大概是由治疗导致的唯一副作用为嗜睡(93%); 只有 6 例受试者(21%)被诊断为严重嗜睡。

结论: 在儿童(6-12 岁)和青少年(13-17 岁)ADHD 患者中, 口服给予单一 2mg 剂量和多次 2mg 和 4mg 剂量后, 胍法辛的药物动力学为线性的。儿童(6-12 岁)的血浆浓度以及浓度相关的药物动力学参数高于青少年(13-17 岁)中的, 且不考虑年龄组的话, 女性患者的血浆浓度以及浓度相关的药物动力学参数高于男性患者的。不考虑年龄组的话, 这很可能是由于青少年的体重较儿童高, 男性较女性体重高。AEs 严重程度通常为轻度至中度, 不会导致任何停药。就儿童和青少年 ADHD 的治疗而言, 控释胍法辛似乎是一个安全的选择。

实施例 3

目的: 本研究设计用来评价来自表 2 中的 2mg 和 4mg 胍法辛片剂的生物等效性并研究了 1mg、2mg 和 4mg 剂量的剂量比例性。

方法: 本研究为有独立导入期(led-in period)的 I 期临床、随机、标签公开、单剂量、五阶段、四-治疗交叉设计。

用 49 名健康成人志愿者完成该研究。在第 1 阶段, 所有的受试者在空腹过夜后接受了单次 1mg 剂量给药。在第 2 阶段之前, 将受试者随机分到

4 个序列组中的一个，每个序列组有 13 名受试者。在第 2-5 治疗阶段，受试者分别接受 2mg 或 4mg 的指定治疗。在试验期间，所有的受试者将接受 2 次单一剂量的 2mg 片剂和 2 次单一剂量的 4mg 片剂。第 2-5 阶段的剂量也在空腹过夜后给予。

人员信息统计：性别：男：28；女：24

种族：白种人：7；黑人：5；西班牙人：40；其它：0

总平均年龄：33。年龄范围 18-55

结果：药物动力学数据的总结如下所示。

单次口服给予 1mg、2mg 和 4mg 片剂后，胍法辛的 PK 参数总结

参数*	1mg (N=52)	2mg(#1) (N=50)	2mg(#2) (N=50)	4mg(#1) (N=49)	4mg(#2) (N=49)
C _{最大} (ng/mL)	0.98±0.26	1.59±0.49	1.54±0.53	3.58±1.39	3.59±1.40
T _{最大} (h)	6.00	6.00	6.00	5.01	6.00
AUC _{0-t} (h·ng/mL)	29.3±8.84	55.0±18.0	54.0±17.6	120±41.5	119±43.4
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	32.4±8.78	58.1±18.8	57.8±19.1	125±46.0	123±44.6
λ _z (h ⁻¹)	0.0416 ±0.0088	0.0439 ±0.0075	0.0434 ±0.0086	0.0434 ±0.0098	0.0448 ±0.0089
T _{1/2} (h)	17.5±3.83	16.4±3.46	16.7±4.12	17.1±5.51	16.2±4.15
CL/F (mL/min)	560±194	647±253	638±206	599±213	638±331
V _z /F(L)	823±249	894±328	889±241	854±294	866±393

结论：尽管 2mg 剂量与 1mg 剂量相比，C_{最大} 和 AUC_{0-最后} 以及 AUC_{inf} 的平均值增加了不到两倍，但 1mg、2mg 和 4m 剂量的胍法辛的药物动力学基本上是线性的。

来自不同数据组(即(#1)和(#2))的 2mg 和 4mg 胍法辛片剂与其各自强度的片剂是生物等效的。

没有死亡或严重副作用发生。

实施例 4

目的：本研究的目的在于评价胍法辛 2.5mg 片剂与胍法辛 2mg 片剂之间的生物等效性。

方法：此 I 期临床研究采用随机、标签公开、单剂量、三-治疗交叉设计。用 48 名健康成人志愿者完成该研究。所有受试者被随机分到 6 个治疗组中的一个，并接受 2mg 和 2.5mg 的胍法辛片剂。在 1-3 治疗阶段期间，受试者接受了指定的治疗(空腹过夜后，单次口服 2mg 或 2.5mg 剂量)。

人员信息统计：性别：男：14；女：34

种族：白种人：10；黑人：1；西班牙人：36；其它：1

总平均年龄：33。

结果：药物动力学数据的总结如下所示。

单次口服给予健康成人受试者 2mg 和 2.5mg 剂量后，胍法辛的 PK 参数总结

参数*	2mg	2.5mg(#1)	2.5mg(#2)
C _{最大} (ng/mL)	1.71±0.56	2.26±0.67	2.49±0.93
T _{最大} (hr)	6	5	6
AUC _{0-最后} (ng·hr/mL)	59.8±20.9	77.8±30.4	81.3±35.4
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	64.2±22.6	84.5±34.2	85.0±37.4
λ _z (h ⁻¹)	0.043±0.012	0.040±0.012	0.046±0.011
T _{1/2} (hr)	17.7±5.8	19.0±6.6	16.7±7.4
CL/F(mL/min)	612±303	598±299	591±283
V _z /F(L)	884±382	915±390	809±406

除了 T_{最大} 只报告了中值外，其它参数以算术平均值±标准偏差报告。

没有发生死亡。

结论：当对剂量的差异校正后，两个数据组(即(#1)和(#2))的 2.5mg 胍法辛片剂均与 2mg 胍法辛片剂是生物等效的。当单次口服给予 2mg 和 2.5mg 剂量时，在本研究中显示片剂是安全的并且通常很好地被健康男性和女性受试者耐受。

实施例 5

渗透泵控释的胍法辛长时释放片剂

用于生产渗透泵片剂的主要设备部件为装备有增强棒的 16 夸脱 V-型

混合机、能够进行溶剂包衣的包衣锅、16冲旋转压片机和用于制造药物释放小孔的激光打孔系统。包括促渗透剂(osmagents)(木糖醇、麦芽糖糊精(Maltrin)和甘露醇)在内的所有材料均通过20目筛网,然后加到16夸脱的V-混合机中,胍法辛夹在中间。将混合物移至聚乙烯袋中,然后转移到斯托克斯压片机的加料斗中。对于必需片重而言,将混合物压制到适当硬度。片剂硬度用Schleuniger硬度仪测定。将片剂在包衣锅中包衣,喷射速度为60-100 g/min 或者更快。通过将约5%的NF(国家处方集(National Formulary))醋酸纤维素溶于丙酮中,然后加入25-45%增塑剂(如TEC)制备包衣溶液。然后在片剂的一侧进行激光打孔以使得药物能够释放。该片剂能够获得期望的PK特征。

通过用本发明中广泛或具体描述的反应物和/或操作条件替换前面实施例中所采用的那些,可以同样成功地重复前述实施例。

由前面所述,本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征,也可以对本发明进行各种改变和修改以使其适用于各种用途和条件,而不背离本发明的精神和范围。

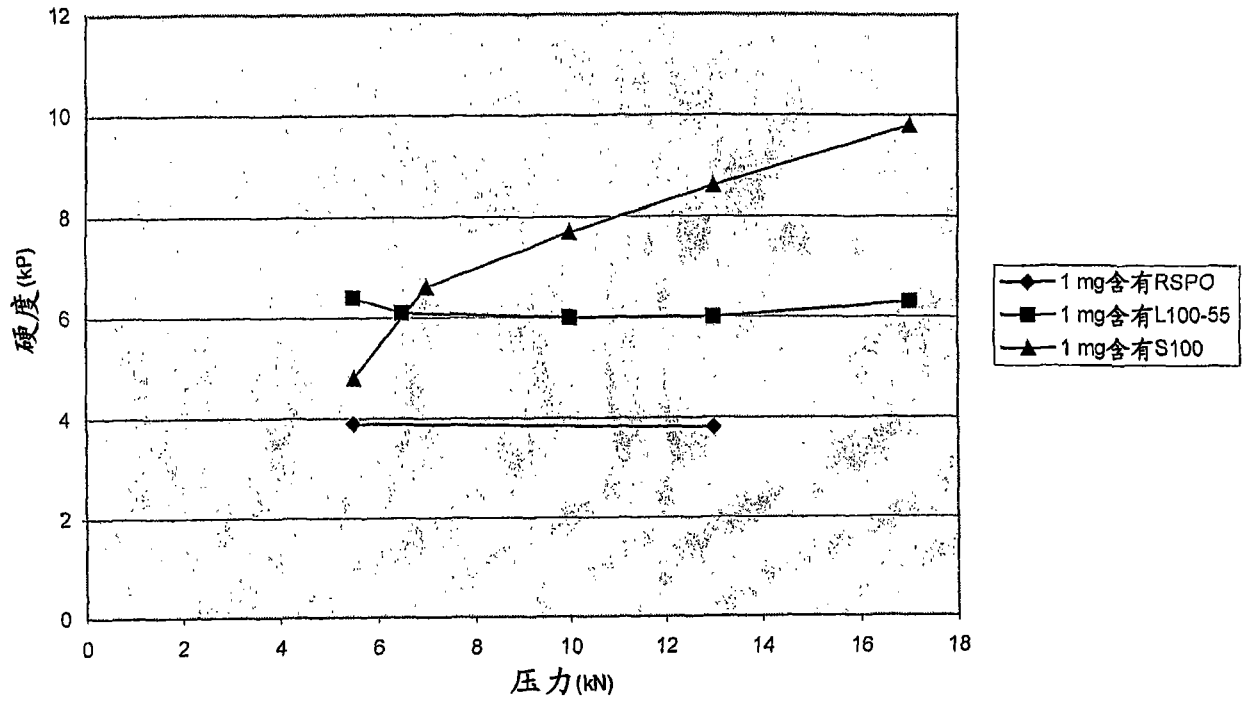


图 1