

[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 200680032860.7

[51] Int. Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 3 日

[11] 公开号 CN 101258146A

[22] 申请日 2006.9.6

[21] 申请号 200680032860.7

[30] 优先权

[32] 2005.9.9 [33] US [31] 60/715,417

[86] 国际申请 PCT/US2006/034813 2006.9.6

[87] 国际公布 WO2007/030589 英 2007.3.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.7

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 克里什内杜·高希

阿尔温德尔·S·纳吉 潘小红

梅尔沙·林 利奥尼德·林贝格

蔡平 埃里克·N·C·布朗

米歇尔·伯纳特切兹 马克·兰考

桑吉塔·拉热

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

权利要求书 7 页 说明书 39 页 附图 4 页

[54] 发明名称

含有雷可佐达的医药剂型和组合物

[57] 摘要

本发明涉及例如 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的新颖调配物和其递送方法；以及这些调配物的用途和用于治疗疾病的方法。

1. 一种方法，其包括向患者投与口服剂型，所述口服剂型包括雷可佐达（lecozotan）和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度（ $C_{\max}$ ）和患者的 24 小时血浆浓度（ C_{24} ），其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的所述口服剂型后测量。
3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述口服剂型包括约 5 mg 的雷可佐达。
4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述患者群体的平均 $C_{\max}$ 为约 100 ng/ml 或更低。
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 3:1 到约 1.1:1。
6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的口服剂型后测量。
7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_2$ 平均比率为约 2.8:1 到约 1.1:1。
8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.3:1 到约 1.1:1。
9. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述患者群体的平均 $t_{\max}$ 为约 3.5 小时或更长时间。
10. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述患者群体的平均 $t_{\max}$ 为约 5 小时或更长时间。
11. 一种方法，其包括向患者投与口服剂型，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度（ $C_{\max}$ ）和患者的 24 小时血浆浓度（ C_{24} ），其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。
12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下测量。
13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中每天向所述患者提供约 10 mg 的雷可佐达。
14. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述平均 $C_{\max}$ 为约 350 ng/ml。
15. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.3:1 到约 1.1:1。
16. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2:1 到约

1.1:1。

17. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 1.9:1 到约 1.1:1。
18. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 1.5:1 到约 1.1:1。
19. 一种方法，其包括向患者投与口服剂型，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 24 小时血浆浓度 (C_{24})，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 5:1 到约 0.5:1。
20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的所述口服剂型后测量。
21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述口服剂型包括约 5 mg 的雷可佐达。
22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 2.8:1 到约 1.1:1。
23. 根据权利要求 19 所述的方法，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 2:1 到约 1.1:1。
24. 根据权利要求 19 所述的方法，其中 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 1.5:1 到约 1.1:1。
25. 一种方法，其包括向患者投与口服剂型，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 12 小时血浆浓度 (C_{12})，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 3:1 到约 0.5:1。
26. 根据权利要求 18 所述的方法，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 2:1 到约 1.1:1。
27. 根据权利要求 18 所述的方法，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 1.5:1 到约 1.1:1。
28. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法，其包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24}) 的口服剂型，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。
29. 根据权利要求 28 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的所述口服剂型后测量。
30. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法，其包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24}) 的口服剂型，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。
31. 根据权利要求 30 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下测量。

32. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法，其包括：
通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用风险下的患者；及
向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度（ $C_{\max}$ ）和患者的 24 小时血浆浓度（ C_{24} ）的口服剂型，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。
33. 根据权利要求 32 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的所述口服剂型后测量。
34. 根据权利要求 32 所述的方法，其中所述不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。
35. 根据权利要求 32 所述的方法，其中所述不良副作用的发生率降低。
36. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法，其包括：
通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用风险下的患者；及
向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度（ $C_{\max}$ ）和患者的 24 小时血浆浓度（ C_{24} ）的口服剂型，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。
37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下测量。
38. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。
39. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述不良副作用的发生率降低。
40. 一种向患者投与雷可佐达的方法，所述方法包括向所述患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型，其中当在 37℃ 下在 USP II 型溶解装置中在 50 rpm 下于 900 ml USP pH 6.8 磷酸盐缓冲液中测量且各剂型均使用沉降物（sinker）时，所述剂型展现活体外溶解特性，其中：
在所述装置中测量约 2 小时时释放出不大于 40% 的雷可佐达；且
在所述装置中测量约 12 小时时释放出约 50% 到约 85% 的雷可佐达。
41. 一种向患者投与雷可佐达的方法，所述方法包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型，且所述口服剂型
(i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$ ，其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$ ；
(ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$ ，其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调

配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 $t_{\max}$; 且

(iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线, 所述曲线具有与向所述患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。

42. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 100 ng/ml 或更小的平均 $C_{\max}$ 。

43. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中所述 $C_{\max}$ 是在投与单一剂量的所述口服剂型后测量。

44. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述口服剂型包括约 5 mg 的雷可佐达。

45. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 4 小时到约 8 小时的平均 $t_{\max}$ 。

46. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 2000 到约 2500 ng h/mL 的平均 AUC。

47. 根据权利要求 46 所述的方法, 其中所述平均 AUC 是在投与单一剂量的所述口服剂型后测量。

48. 根据权利要求 47 所述的方法, 其中所述口服剂型包括约 5 mg 的雷可佐达。

49. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到小于 400 ng/mL 的平均 $C_{\max}$ 。

50. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 350 ng/ml 的平均 $C_{\max}$ 。

51. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中所述 $C_{\max}$ 是在禁食群体在稳定状态下测量。

52. 根据权利要求 51 所述的方法, 其中每天向所述患者投与 10 mg 的雷可佐达。

53. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 4 小时到约 8 小时的平均 $t_{\max}$ 。

54. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述口服剂型达到约 5500 到约 6300 ng h/mL 的平均 AUC。

55. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法, 所述方法包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型, 且所述口服剂型

(i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$, 其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$;

(ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$, 其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 $t_{\max}$; 且

(iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线, 所述曲线具有与向所述患者群体投

与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。

56. 一种将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小的方法，其包括：

通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用风险下的患者；及

向所述患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型，且所述口服剂型

(i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$ ，其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$ ；

(ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$ ，其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $t_{\max}$ ；且

(iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线，所述曲线具有与向所述患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。

57. 一种治疗患者阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 的方法，其包括向所述患者投与雷可佐达的持续释放调配物。

58. 一种雷可佐达的用途，其用于制备呈口服剂型形式的药物，所述口服剂型包括和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24})，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。

59. 一种雷可佐达的用途，其用于制备呈口服剂型形式的药物，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24})，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。

60. 一种雷可佐达的用途，其用于制备呈口服剂型形式的药物，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 24 小时血浆浓度 (C_{24})，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 5:1 到约 0.5:1。

61. 一种雷可佐达的用途，其用于制备呈口服剂型形式的药物，所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 12 小时血浆浓度 (C_{12})，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 3:1 到约 0.5:1。

62. 一种雷可佐达的用途，其用于制备呈口服剂型形式的药物，所述口服剂型用于将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小，其中所述口服剂型包括雷可佐达

和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24}), 其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。

63. 一种雷可佐达的用途, 其用于制备呈口服剂型形式的药物, 所述口服剂型用于将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小, 其中所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24}), 其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。
64. 一种雷可佐达的用途, 其用于制备呈口服剂型形式的药物, 所述口服剂型包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂, 其中当在 37°C 下在 USP II 型溶解装置中在 50 rpm 下于 900 ml USP pH 6.8 磷酸盐缓冲液中测量且各剂型均使用沉降物时, 所述剂型展现活体外溶解特性, 其中:
- 在所述装置中测量约 2 小时时释放出不大于 40% 的雷可佐达; 且
- 在所述装置中测量约 12 小时时释放出约 50% 到约 85% 的雷可佐达。
65. 一种雷可佐达的用途, 其用于制备呈口服剂型形式的药物, 所述口服剂型包括向患者投与的雷可佐达和医药学上可接受的载剂, 且所述口服剂型形式
- (i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$, 其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$;
- (ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$, 其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 $t_{\max}$; 且
- (iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线, 所述曲线具有与向所述患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。
66. 一种雷可佐达的用途, 其用于制备呈口服剂型形式的药物, 所述口服剂型包括向患者投与的雷可佐达和医药学上可接受的载剂, 且所述口服剂型形式
- (i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$, 其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$;
- (ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$, 其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 $t_{\max}$; 且
- (iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线, 所述曲线具有与向所述患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。
67. 一种雷可佐达的用途, 其用于制备呈口服剂型形式的药物, 所述口服剂型用于将与

向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小,所述将不良副作用减到最小的方法包括:

通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用风险下的患者; 和

向所述患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型,且所述口服剂型

(i) 达到患者群体的平均 $C_{\max}$, 其小于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 $C_{\max}$;

(ii) 达到患者群体的平均 $t_{\max}$, 其大于从向所述患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 $t_{\max}$; 且

(iii) 获得雷可佐达浓度随时间变化的曲线, 所述曲线具有与向所述患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积(AUC)基本上相同的患者群体 AUC。

68. 根据权利要求 57 至 66 中任一权利要求所述的用途, 其中所述药物是用于治疗患者阿尔茨海默病的治疗法中。

含有雷可佐达的医药剂型和组合物

相关申请案的交叉参考

本申请案主张 2005 年 9 月 9 日申请的美国申请案第 60/715,417 号的优先权，其整个揭露内容是以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及（例如）4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的新颖调配物和其递送方法；以及这些调配物的用途和用于治疗疾病的方法。

背景技术

近来资料已暗示 5-HT_{1A} 受体牵涉于认知处理中。例如参见 Schechter, L. E.等人, "Lecozotan (SRA-333): A Selective Serotonin 1A Receptor Antagonist That Enhances the Stimulated Release of Glutamate and Acetylcholine in the Hippocampus and Possesses Cognitive-Enhancing Properties," *JPET* 314:1274-1289, 2005。5-HT_{1A} 受体拮抗剂 4-氰基-N-[(2R)-[4-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐（雷可佐达（lecozotan））已在多种活体外和活体内药理学检定中鉴定为用于治疗认知功能障碍的药物。活体外结合和固有活性测定证实雷可佐达为有效且具有选择性的 5-HT_{1A} 受体拮抗剂。使用活体内微量透析，雷可佐达（0.3 mg/kg，皮下）拮抗由 8 OH-DPAT 的激发剂量（0.3 mg/kg，皮下）诱发的海马细胞外 5-HT 的减少且单独在 10 倍更高剂量下无影响。雷可佐达显著加强海马齿状回中谷氨酸和乙酰胆碱的氯化钾刺激释放。雷可佐达的长期投与未在指示 5-HT_{1A} 受体功能的行为模型中诱发 5-HT_{1A} 受体耐受性或脱敏。在药物辨别研究中，雷可佐达（0.01-1 mg/kg，肌肉内）未取代 8-OH-DPAT 且产生 5-HT_{1A} 促效剂区别性刺激物刺激的剂量相关阻断。在年老恒河猴中，雷可佐达在最佳剂量（1 mg/kg，经口）下产生任务表现效率的显著改良。在狨猴中由雷可佐达（2 mg/kg，肌肉内）逆转由谷氨酸能拮抗剂 MK-801（由知觉复合和视觉空间辨别来评估）和海马的特定胆碱能病变（由视觉空间辨别来评估）诱发的学习力不足。雷可佐达作用的异源性突触本性使此化合物具有针对阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）的生物化学病理学潜在认知丧失的新颖作用机制。

因为 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡

啉-2-基-苯甲酰胺（雷可佐达）和其医药学上可接受的盐、结构相关化合物、代谢物和其组合在治疗阿尔茨海默病中为重要的，所以重要的是提供产生最佳生物可用性和功效的这些活性成分的调配物。本发明涉及这些以及其它重要需求。

发明内容

本发明尤其提供包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺（也称作雷可佐达）、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物、代谢物和其组合的调配物。

本发明所提供的化合物包含：

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式（例如，4-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺盐酸盐）和其结构相关化合物和代谢物，其包含（但不限于）：

{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啉-2-基-胺或其医药学上可接受的盐；4-氰基-N-[(2S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-(2-哌嗪-1-基-丙基)-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；N-(5-氯-吡啉-2-基)-4-氰基-N-[2-(4-羟基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

N-(5-氯-吡啉-2-基)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(3-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-(2R-2-哌嗪-1-基-丙基)-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啉-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]-2-甲基丙基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基]-N-吡啉-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]丁基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基]-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]己基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基]-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]甲基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基]-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]乙基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)]哌嗪-1-基]丙基]-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐; 和

4-氰基-N-[2(R)-(4-氰基-苯甲酰胺基)-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐。

在一个实施例中, 化合物呈微粒形式。在一个方面, 微粒具有不大于约 20 微米的平均直径。在另一方面, 微粒具有约 0.75 微米到约 10 微米的平均直径。在另一方面, 微粒具有约 2 微米到约 8 微米的平均直径。

本发明的组合物包括如本文中所述的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式(例如, 4-{(2R)-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐)、其结构相关化合物或代谢物。在一些实施例中, 本发明的组合物包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式和一种或一种以上结构相关化合物和/或代谢物。在一些实施例中, 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式和其结构相关化合物和/或代谢物以微粒形式存在于组合物中。在一个方面, 微粒具有不大于约 20 微米的平均直径。在另一方面, 微粒具有约 0.75 微米到约 10 微米的平均直径。在另一方面, 微粒具有约 2 微米到约 8 微米的平均直径。在一些实施例中, 当提供于具有 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式(例如, 4-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐)的组合物中时, 结构相关化合物和/或代谢物为各小

于约 0.1 重量百分比的量。在一些实施例中，本发明的组合物进一步包括医药学上可接受的载剂。

在一些实施例中，包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式的本发明的组合剂和剂型基本上不含 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的一种或一种以上二聚体。如此上下文中所用，“基本上不含”意谓二聚体将以组合物的总重量计以各小于约 0.5 重量%的量、优选各小于约 0.3 重量%的量、更优选各小于约 0.2 重量%的量且甚至更优选各小于约 0.1 重量%的量存在于组合物中，且以剂型中活性成分的重量计以各小于约 0.5 重量%的量、优选各小于约 0.3 重量%的量、更优选各小于约 0.2 重量%的量且甚至更优选各小于约 0.1 重量%的量存在于剂型中。因此，本发明提供包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式的调配物，其基本上不含 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的二聚体和/或 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的其它结构相关化合物。4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的代表性二聚体如式 7 和式 8 中所示。

本发明的剂型包括如本文中所述的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式（例如，4-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐）、结构相关化合物或代谢物。在一些实施例中，本发明的剂型将包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式和一种或一种以上结构相关化合物和/或代谢物。在一些实施例中，4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式和其结构相关化合物和/或代谢物以微粒形式存在于剂型中。在一个方面，微粒具有不大于约 20 微米的平均直径。在另一方面，微粒具有约 0.75 微米到约 10 微米的平均直径。在另一方面，微粒具有约 2 微米到约 8 微米的平均直径。在一些实施例中，当提供于具有 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式（例如，4-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐）的剂型中时，结构相关化合物和/或代谢物为以剂型的总重

量计小于约 0.1 重量%的量。

术语活性成分指的是 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式（例如，4-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐）、结构相关化合物或代谢物（如本文中所示）和其医药学上可接受的盐。

在一些实施例中，除活性成分（例如，4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式）之外，医药组合物和/或剂型还包括至少一种速率控制聚合物和至少一种有机酸。在一些实施例中，有机酸为无水柠檬酸、单水合柠檬酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、反丁烯二酸、苹果酸和酒石酸。在一些实施例中，有机酸为柠檬酸和多官能有机酸。在一些实施例中，至少一种释放速率控制聚合物为甲基纤维素。在一些实施例中，聚合物为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。在一些实施例中，羟丙基甲基纤维素为羟丙甲纤维素 2208 或 2910（例如，Methocel™ K4M、Methocel™ K15M、Methocel™ KI00M、Methocel™ E10M、Methocel™ E4M、Methocel™ K100LV、Methocel™ E50LV、Methocel™ E5、Methocel™ E6 或 Methocel™ E15LV）。在一些实施例中，有机酸为柠檬酸且速率控制聚合物为羟丙甲纤维素 2208（例如，Methocel™ K4M premium CR 和/或 Methocel™ K100M Premium CR）。

在一些实施例中，医药组合物和/或剂型进一步包括至少一种填料。在一些实施例中，填料为微晶纤维素、乳糖、碳酸钙、磷酸钙、麦芽糊精、右旋糖、果糖、麦芽糖、甘露糖醇、淀粉或蔗糖。在一些实施例中，微晶纤维素为硅化微晶纤维素且乳糖为单水合乳糖。在一些实施例中，医药组合物和/或剂型进一步包括至少一种润滑剂。在一些实施例中，润滑剂为硬脂酸镁、滑石、硬脂酸或胶状二氧化硅。因此，在一些实施例中，除一种或一种以上活性成分之外，本发明的医药组合物和/或剂型还包括至少一种速率控制聚合物、至少一种有机酸、至少一种填料和至少一种润滑剂。

在一些实施例中，本发明的医药组合物和/或剂型包括每份活性成分约 2 到约 45 或 46 份释放速率控制聚合物和约 1 到约 5 份有机酸。在一些实施例中，医药组合物和/或剂型包括约 0.4 mg 到约 10 mg 活性成分。在一些实施例中，本发明的医药组合物和/或剂型包括约 50 mg 到约 150 mg 速率控制聚合物、约 5 mg 到约 50 mg 有机酸、约 85 mg 到约 179 mg 填料和约 1 mg 润滑剂。在一些实施例中，存在约 2 mg 到约 50 mg 有机酸。

在一些实施例中，除活性成分（例如，4-氰基-N-[(2R)-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式）之外，

本发明的医药组合物和/或剂型还包括至少一种填料和至少一种润滑剂。在一些实施例中，填料为微晶纤维素、乳糖、碳酸钙、磷酸钙、麦芽糊精、右旋糖、果糖、麦芽糖、甘露糖醇、淀粉、蔗糖或其掺合物。在一些实施例中，填料为微晶纤维素、乳糖或其掺合物。在一些实施例中，医药组合物和/或剂型进一步包括至少一种润滑剂。在一些实施例中，润滑剂为硬脂酸镁、滑石、硬脂酸或胶状二氧化硅。在一些实施例中，润滑剂为硬脂酸镁。

在一些实施例中，医药组合物和/或剂型包括每份活性成分约 15 到约 300 份填料和约 0.1 到约 3 份润滑剂。在一些实施例中，医药组合物和/或剂型包括约 0.1 mg 到约 5 mg 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐形式。在一些实施例中，医药组合物和/或剂型包括约 80 mg 到约 150 mg 的一种或一种以上填料和至少约 0.75 mg 的一种或一种以上润滑剂。

在一些实施例中，本发明的剂型呈片剂形式。在一个方面，片剂经薄膜包衣。

在一些实施例中，本发明的组合物或剂型为干燥掺合物形式。

本发明提供提供本发明的组合物和剂型的方法。在一些实施例中，在可有效形成组合物片剂的条件下将组合物压缩一段时间。在一些实施例中，片剂进一步经薄膜包衣。

本发明也提供包括将活性成分、至少一种速率控制聚合物和至少一种有机酸混合由此形成其掺合物的方法。在一些实施例中，所述方法进一步包括在可有效形成掺合物片剂的条件下将掺合物压缩一段时间。在一些实施例中，片剂进一步经薄膜包衣。

本发明也提供包括将活性成分、至少一种填料和至少一种润滑剂混合由此形成其掺合物的方法。在一些实施例中，所述方法进一步包括在可有效形成掺合物片剂的条件下将掺合物压缩一段时间。在一些实施例中，片剂进一步经薄膜包衣。

在一些实施例中，本发明的剂型不含碱。

在一些实施例中，本发明提供向哺乳动物（例如人）投与本发明的剂型、化合物或组合物的方法和工艺。在一些实施例中，剂型、化合物或组合物是经口投与。在一个方面，其是每 12 小时或 24 小时一次经口投与。在另一方面，其是每 48 小时一次经口投与。在一些尤其优选实施例中，投与剂型、化合物或组合物来治疗阿尔茨海默病。

在某些方面，本发明提供向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型的方法。在一些实施例中，所述方法包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度（ C_{max} ）和患者的 24 小时血浆浓度（ C_{24} ）的口服剂型，其中患者群体中 C_{max}/C_{24} 的平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。在某些实施例中， C_{max}/C_{24} 的平均比率为约 3:1 到约 1.1:1、约 2.8:1 到约 1.1:1 或约 2.3:1 到约 1.1:1。在某些方面，

$C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的口服剂型后所测量。在一些实施例中，口服剂型包括约 5 mg 雷可佐达。在某些方面，患者群体中的平均 $t_{\max}$ 为约 3.5 小时或更长时间或约 5 小时或更长时间。在某些方面，患者群体中的平均 $C_{\max}$ 为约 100 ng/ml 或更低。在一些实施例中，投与这些剂型将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小。在一些实施例中，这些方法包含以下步骤：通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用的风险下的患者；且随后向所述患者投与口服剂型。在某些方面，不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

在一些实施例中，投与雷可佐达和医药学上可接受的载剂的方法包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者的 24 小时血浆浓度 (C_{24}) 的口服剂型，其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1。在某些实施例中， $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率为约 2.3:1 到约 1.1:1、约 2:1 到约 1.1:1、约 1.9:1 到约 1.1:1 或约 1.5:1 到约 1.1:1。在某些方面， $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下所测量。在一些实施例中，每天向患者提供约 10 mg 雷可佐达。在某些方面，患者群体的平均 $C_{\max}$ 为约 350 ng/ml。在一些实施例中，投与这些剂型将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小。在一些实施例中，这些方法包含以下步骤：通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用的风险下的患者；且随后向所述患者投与口服剂型。在某些方面，不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

本发明也提供包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 24 小时血浆浓度 (C_{24}) 的口服剂型的方法，其中平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{24} 的比率为约 5:1 到约 0.5:1。在某些方面，平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{24} 的比率为约 2.8:1 到约 1.1:1、约 2:1 到约 1.1:1 或约 1.5:1 到约 1.1:1。在某些方面， $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的口服剂型后所测量。在其它方面， $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下所测量。在一些实施例中，口服剂型包括约 5 mg 雷可佐达。在一些实施例中，投与这些剂型将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小。在一些实施例中，这些方法包含以下步骤：通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用的风险下的患者；且随后向所述患者投与口服剂型。在某些方面，不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

本发明也提供包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂且达到患者群体的平均最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 和患者群体的平均 12 小时血浆浓度 (C_{12}) 的口服剂型的方法，其中平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{24} 的比率为约 3:1 到约 0.5:1。在某些实施例中，平均 $C_{\max}/$ 平均 C_{12} 的比率为约 2:1 到约 1.1:1 或约 1.5:1 到约 1.1:1。在一些实施例中，投与这

些剂型将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小。在一些实施例中，这些方法包含以下步骤：通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用的风险下的患者；且随后向所述患者投与口服剂型。在某些方面，不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

在一些实施例中，本发明提供用于向患者投与雷可佐达的方法，其包括向所述患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型，其中当在 37°C 下在 USP II 型溶解装置中在 50 rpm 下于 900 ml USP pH 6.8 磷酸盐缓冲液中测量且对剂型均使用沉降物 (sinker) 时，剂型展现活体外溶解特性，其中在所述装置中在测量约 2 小时时释放出不大于 40% 的雷可佐达；且在所述装置中在测量约 12 小时时释放出约 50% 到约 85% 的雷可佐达。

在一些实施例中，本发明提供用于向患者投与雷可佐达的方法，其包括向患者投与包括雷可佐达和医药学上可接受的载剂的口服剂型，且所述口服剂型 (i) 达到患者群体的平均 C_{max} ，其小于从向患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的平均 C_{max} ；(ii) 达到患者群体的平均 t_{max} ，其大于从向患者群体投与来自立即释放调配物的相等剂量的雷可佐达而获得的 t_{max} ；且 (iii) 获得雷可佐达随时间变化的浓度曲线，所述曲线具有与向患者群体投与来自立即释放剂型的相等剂量的雷可佐达而获得的曲线下面积 (AUC) 基本上相同的患者群体 AUC。在某些实施例中，口服剂型达到约 100 ng/ml 或更小的平均 C_{max} 和/或约 4 小时到约 8 小时的平均 t_{max} 和/或约 2000 到约 2500 ng h/mL 的平均 AUC。在一个方面，这些测量结果是在投与单一剂量的口服剂型 (例如，单一剂量的 5 mg 雷可佐达) 后所测量。在某些实施例中，口服剂型达到小于 400 ng/mL 平均 C_{max} (例如约 350 ng/mL 的平均 C_{max}) 和/或约 4 小时到约 8 小时的平均 t_{max} 和/或约 5500 到约 6300 ng h/mL 的平均 AUC。在某些方面，这些测量结果是在禁食群体在稳定状态下所测量。在某些方面，每天向患者投与 10 mg 雷可佐达。在一些实施例中，投与这些剂型将与向患者投与雷可佐达相关的不良副作用减到最小。在一些实施例中，这些方法包含以下步骤：通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用的风险下的患者；且随后向所述患者投与口服剂型。在某些方面，不良副作用为头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

附图说明

图 1 呈现展示对于三种持续释放调配物和一种立即释放调配物来说，在单一剂量的 5 mg 雷可佐达后平均雷可佐达浓度随时间变化的图。

图2呈现展示在接受多个口服剂量的立即释放(每天两次5 mg)和持续释放(每天一次10 mg)调配物的阿尔茨海默病患者的平均雷可佐达血浆浓度随时间变化特性的图。

图3呈现展示在如实例8的部分2中所述接受单一和多个口服剂量(QD)的10 mg雷可佐达持续释放调配物的阿尔茨海默病患者的雷可佐达血浆浓度随时间变化特性的图。第1天的数据展示0到24小时。第28天的数据展示0到72小时。

图4呈现展示比较在接受多个口服剂量的IR(5 mg)与SR(10 mg QD)调配物的阿尔茨海默病患者的雷可佐达平均血浆浓度随时间变化特性的图。

具体实施方式

本发明尤其提供包括4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的调配物。如本文中所用,术语“调配物”指的是化合物、组合物和剂型(诸如立即释放剂型和持续释放剂型)。

本发明也提供制造调配物的方法和将其投与哺乳动物的方法。

适用于本发明中的优选调配物为充当血清素作用剂且具有5-HT_{1A}结合活性的调配物。特定来说,优选化合物充当5-HT_{1A}拮抗剂。例如参见US-B-6,784,294、US-B-6,713,626、US-B-6,469,007、US-B-6,586,436、US-A-5,710,149和US-A-6,127,357和WO 97/03982,其揭露内容是出于所有目的以引用的方式全部并入本文中。本发明化合物以及包括一种以上本发明化合物的组合物可由有机合成领域的技术人员使用利用易于获得的试剂和起始物质的已知方法来制备,例如参见EP-B-0512755、WO 97/03982、US-B-6,127,357、US-B-6,469,007、US-B-6,713,626和US-B-6,784,294和US-A-20030208075A1,其揭露内容是出于所有目的以引用的方式全部并入本文中。

这些方法包含用氨基磺酸盐4,5-二氢-5S-甲基-3-(2-吡啶基)-3H[1.2.3]噁嗪-2,2-二氧化物将1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪盐酸盐烷基化得到氨基磺酸中间物,将其水解为{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}吡啶-2-基-胺且随后用4-氰基苯甲酰氯处理{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}吡啶-2-基-胺以得到4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺碱。用盐酸处理4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺碱得到其盐酸盐。

在本发明的一些实施例中,将包括4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺和其医药学上可接受的盐的制剂进一

步处理且纯化。举例来说，在一个实施例中，将由本文中所揭露的方法制备的包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的制剂溶解于有机溶剂中，用硅胶处理且过滤以移除结构相关化合物（例如，由式 7 和式 8 表示的二聚体）。随后可将剩余产物浓缩且再结晶以得到（例如）4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐。

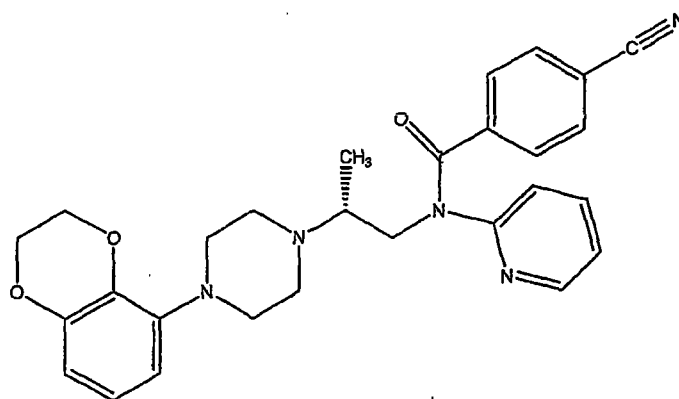
本发明的优选调配物可用于调节（例如拮抗或促进）5-HT_{1A}受体活性且适用于治疗以下疾病：诸如 CNS 病症，其包含（但不限于）精神分裂症（和其它精神病症，诸如偏执狂和压力型抑郁疾病（*manic-depressive illness*））、帕金森氏病（*Parkinson's disease*）和其它运动障碍、焦虑症（例如，广泛性焦虑症、恐慌发作和强迫症）、抑郁症（诸如由血清素再摄取抑制剂和血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂的增强引起）、阿尔茨海默病、妥瑞综合症（*Tourette's syndrome*）、偏头痛、孤独症、注意力缺乏症和过动症。优选调配物适用于治疗睡眠障碍、社交恐惧症、疼痛、热调节症（*thermoregulatory disorder*）、内分泌病症、尿失禁、血管痉挛、中风、饮食障碍（诸如肥胖症、厌食症和贪食症）、性功能障碍，且适用于治疗酒精、毒品和烟碱戒断。

本发明的优选调配物也适用于治疗认知功能障碍，其包含（但不限于）与轻度认知障碍（*MCI*）、阿尔茨海默病和其它痴呆症（包含路易体痴呆（*Lewy Body dementia*）、血管性痴呆和中风后痴呆）相关的认知功能障碍。根据本发明也可治疗与手术程序、创伤性脑损伤或中风相关的认知功能障碍。此外，优选调配物适用于治疗认知功能障碍为共发病状的疾病，诸如帕金森氏病、孤独症和注意力缺乏症。

尽管其在水中具有高溶解度（在 25℃ 为约 51 mg/ml），4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺和其盐仍优选以微粉化形式提供。同样，本发明提供包括呈微粉化和非微粉化形式的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物或代谢物的调配物。就本发明的目的来说，呈微粉化形式的化合物为具有不大于约 20 微米的平均直径的微粒形式。应了解本发明的化合物可为具有大于约 20 微米的平均直径的微粒形式，例如具有约 20 微米到约 300 微米或约 500 微米的平均直径的微粒形式。微粒优选具有约 10 微米的平均直径、更优选约 0.75 微米到约 10 微米的平均直径、甚至更优选约 2 微米到约 8 微米的平均直径。微粉化或降低粒度的方法为已知的且因此在本文中不进行详细描述。

如所公认，4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙

基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺由下式表示:



式 1

在本发明中, 式 1 化合物可制备为医药学上可接受的盐形式。如本文中所用, 术语“医药学上可接受的盐”指的是由医药学上可接受的无毒酸制备的盐(包含无机盐和有机盐)。适合无机盐包含(例如)诸如以下之无机酸和有机酸: 乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、苹果酸、顺丁烯二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等等。尤其优选为盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸, 且最优选为盐酸盐。

在某些实施例中, 包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐的调配物也将包括一种或一种以上可使用已知方法检测和定量的结构相关化合物。这些结构相关化合物的实例包含(但不限于)由式 2-9 表示的那些化合物和其医药学上可接受的盐, 其包含(例如):

{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-[(2S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-(2-哌嗪-1-基-丙基)-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

4-氰基-N-[(2R)-2-哌嗪-1-基-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-[2-(4-羟基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐;

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-[(2R)-2-(4-羟基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲酰胺或其医药

学上可接受的盐；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

N-(5-氯-吡啶-2-基)-4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]-2-甲基丙基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

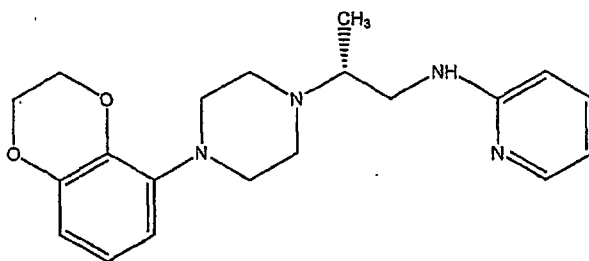
4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]丁基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]己基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

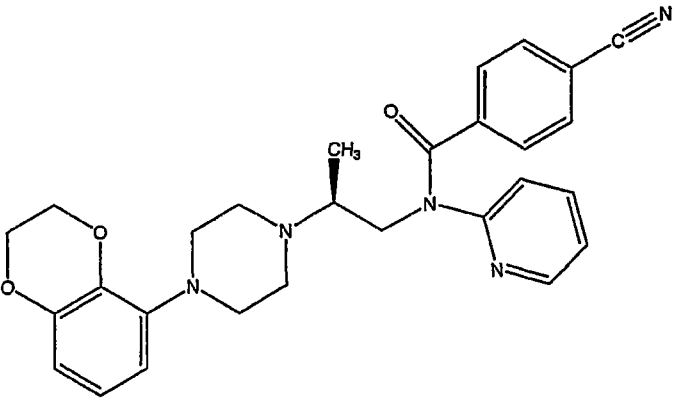
4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]甲基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；

4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-氰基苯甲酰基)(吡啶-2-基)氨基]-1-甲基乙基}哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基]乙基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧己环-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐；和

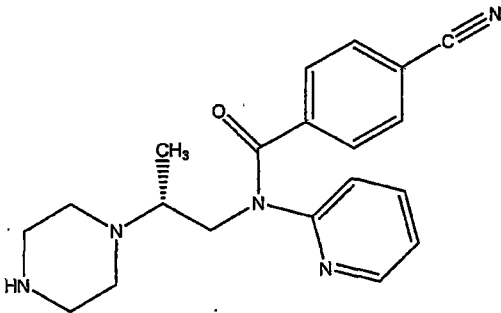
4-氰基-N-[2(R)-(4-氰基-苯甲酰胺基)-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐。



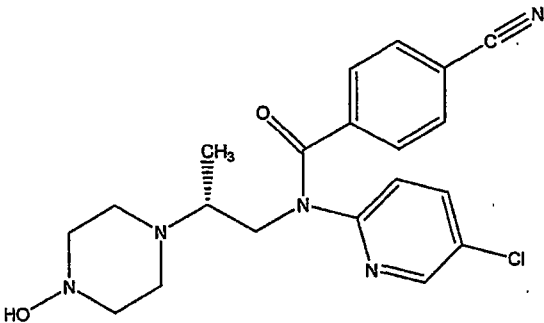
式 2



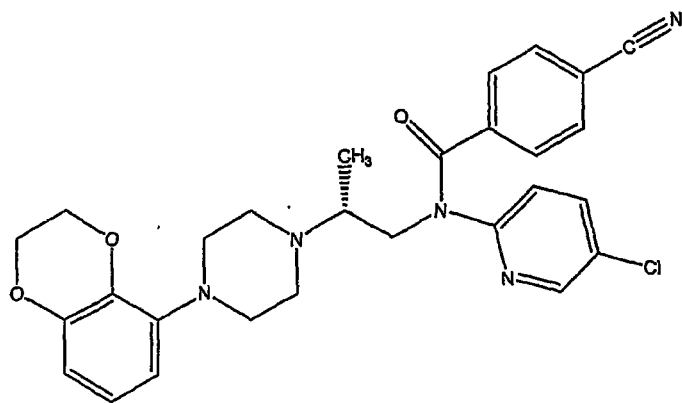
式 3



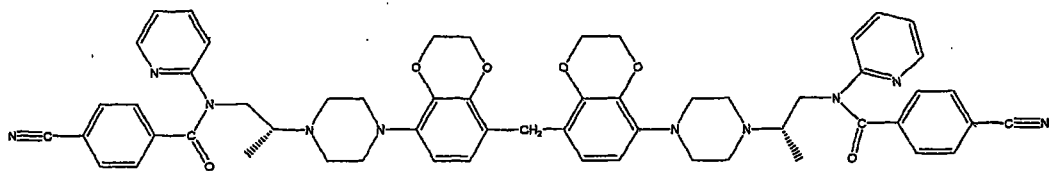
式 4



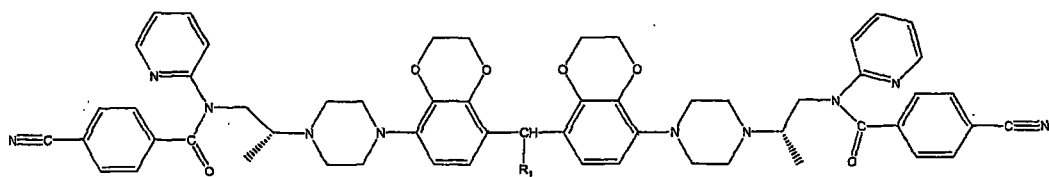
式 5



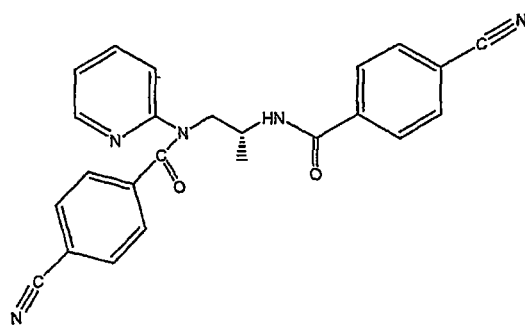
式 6



式 7



式 8



式 9

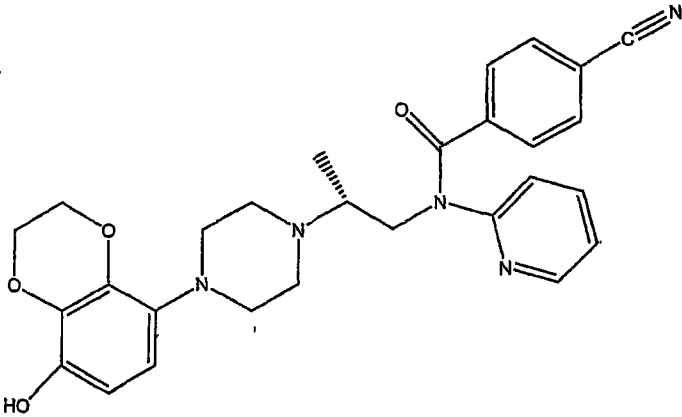
其中 R_1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在一些实施例中，本发明提供包括由式 2、3、4、5、6、7、8 或 9 表示的一种或一种以上化合物或其医药学上可接受的盐的调配物。在本发明的一些方面，调配物将包括

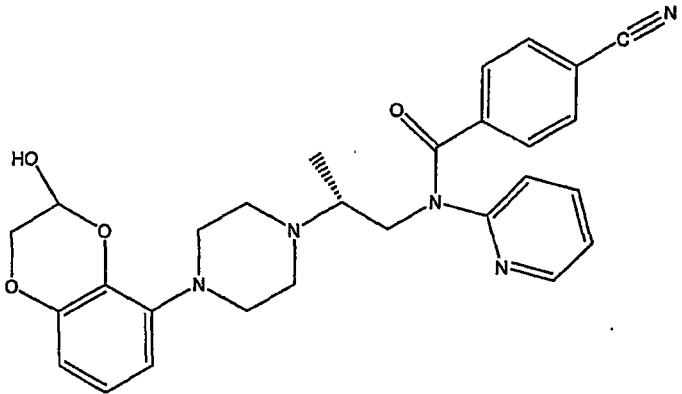
4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐和一种或一种以上式 2、3、4、5、6、7、8 或 9 的化合物或其医药学上可接受的盐。在一些实施例,例如,本发明的调配物可包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐、[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-胺或其医药学上可接受的盐,和 4-氰基-N-[(2S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐。因此,本发明提供包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐、[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-胺和 4-氰基-N-[(2S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐的调配物。当上述结构相关化合物是与 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐组合存在时,前者优选占优且后者优选以小于约 10%的量、更优选小于约 5%的量且甚至更优选小于约 1%或 0.1%的量(例如介于约 0.08%与约 0.27%之间的量)存在于组合物中。

4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺含有一个手性中心且主要以 R 异构体形式使用。本发明的调配物(例如化合物、组合物或剂型)可包含 R 异构体与 S 异构体,且并不限于单一对映异构体或特定对映异构混合物。

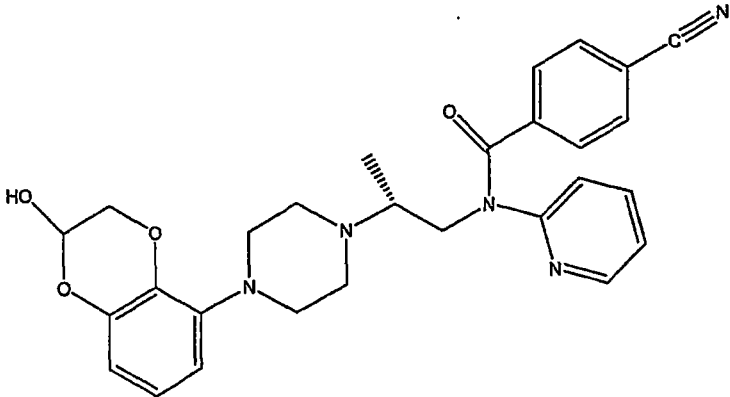
本发明也提供包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的代谢物的调配物。代谢物包含(但不限于)4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(8-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐、4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(3-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐、4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐和 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2-羟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐。如所公认,这些代谢物由式 10-13 表示。应认识到这些代谢物可用作医药活性化合物且凭自身单独或与其它医药活性化合物组合用于医药剂型中。



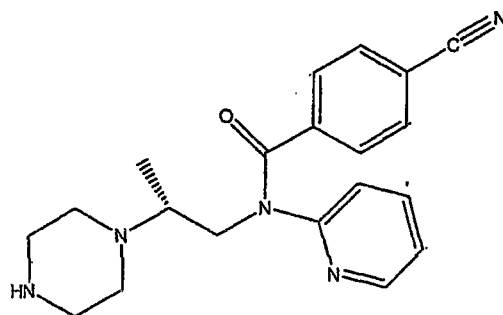
式 10



式 11



式 12



式 13

本发明提供包括具有 5-HT_{1A} 结合活性的一种或一种以上活性成分（例如，4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、其结构相关化合物和代谢物）的立即释放剂型和持续释放剂型。

药物“释放速率”指的是每单位时间自剂型释放的药物量，例如，每小时释放的药物毫克数（mg/hr）。可（例如）在所属技术领域中的已知活体外剂型溶解测试条件下计算药物释放速率。如本文中所用，“在投药后”在指定时间下获得的药物释放速率指的是在实施适当溶解测试后在指定时间下获得的活体外药物释放速率。进行溶解测试或释放速率检定的方法为所属技术领域中所已知。剂型中已释放指定百分比的药物的时间可表示为“T_x”值，其中“x”为已释放之药物百分比。用于评估药物自口服剂型释放的常用参考测量结果为剂型中已释放 70% 或 90% 的药物的时间。此测量结果被称作剂型的“T₇₀”或“T₉₀”。

就本发明的目的来说，术语“立即释放调配物”指的是自调配物提供活性化合物的相对迅速且非渐进性释放的调配物；例如，不延迟活性化合物自调配物释放的含有活性化合物和迅速溶解载剂的调配物。此立即释放调配物不含释放速率控制聚合物或延迟活性化合物自调配物释放的其它物质，或含有足够小的量的这些聚合物或物质以使得活性化合物自调配物的释放相对于不含这些聚合物或物质的另外一种相同调配物来说不延迟。此立即释放调配物的一个实例为掺合于微晶纤维素（诸如来自 FMC corporation 的 Avicel 牌）中的活性成分（例如，4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物或代谢物），其使得大于 75% 的活性成分在小于 0.25 小时内溶解于 0.1 N HCl 溶液中。

如本文中所用，术语“持续释放”、“持续释放调配物”、“持续释放剂量调配物”等等指的是相对于如上文所述的“立即释放”调配物（例如相对于不含释放速率控制聚合

物或其它释放延迟物质的另外一种相同调配物)来说,含有延迟活性化合物自调配物释放的物质的调配物。因此,术语“持续释放”可应用于任何数目的延期释放形式且认为其与延迟释放、延时释放、延长释放、延时渐进释放、限时释放、延时包衣释放、持续释放、缓慢作用、长期作用、延迟作用、间隔释放、延时间隔释放、延期作用、延长作用等等基本上同义。

术语“缓慢释放”、“中速释放”和“快速释放”打算指相对于彼此以缓慢、中速或快速速率的速率释放活性化合物的如本文中所述的持续释放调配物。

应了解,与立即释放调配物相比(例如,与除了不含释放速率控制聚合物或其它释放延迟物质外其余均相同的调配物相比),持续释放调配物可使得活性化合物以可有效将其达到最大治疗浓度所用的时间与立即释放调配物相比(例如且并不限于)增加 50%或更长、100%或更长、150%或更长、或 200%或更长时期的速率自剂型释放。与立即释放调配物相比,持续释放调配物也可使得活性化合物以可有效将所述化合物的最大治疗浓度与立即释放调配物相比(例如且并不限于)降低至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%或至少 50%的速率自剂型释放。相对于立即释放调配物来说,持续释放调配物也可使得活性化合物以可有效将保持活性化合物的医药有效浓度的时间量相对于立即释放调配物保持活性化合物的医药有效浓度的时间量(例如且并不限于)增加至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 100%或至少 125%的速率自剂型释放。满足任何前述标准足以使调配物成为“持续释放”调配物。

本发明提供持续释放活性成分的方法,其包括向个体投与所揭示剂型。在一个方面,活性化合物自剂型的释放速率为零阶。在另一方面,活性成分自剂型的释放速率上升。

如本文中所用,术语“释放速率控制聚合物”拟指延迟药物物质自医药剂型释放的适用于这些剂型的任何聚合物物质。释放速率控制聚合物将优选抑制药物在胃中的释放。释放速率控制聚合物优选为吸入和/或吸收液体进而防止药物在胃中释放的水凝胶。适宜释放速率控制聚合物的实例可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Gennaro 编, Mack Publishing 公司, Easton, PA, 1990 中所述。

适用于本发明中的一些优选释放速率控制聚合物包含(但不限于)羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素(诸如羟丙甲纤维素 2208 和 2910)和其两种或两种以上的组合。适合释放速率控制聚合物可获自商业来源,诸如 Methocel™ K4M、Methocel™ K15M、Methocel™ K100M、Methocel™

E4M、Methocel™ K100LV、Methocel™ E50LV、Methocel™ E5、Methocel™ E6、Methocel™ E15LV 和获自 Colorcon 的 Surelease™和获自 Rohm GmbH & Co.的 Eudragit™、RS Eudragit™ RL。在一些实施例中，本发明的调配物将包括形成高密度基质的羟丙基甲基纤维素、形成低密度基质的羟丙基甲基纤维素或其组合。

本发明的持续释放调配物包括至少一种释放速率控制聚合物。调配物中释放速率控制聚合物的范围优选为约 10 重量%到约 75 重量%、更优选为约 20 重量%到约 60 重量%。在本发明的一个实施例中，在 250 mg 剂型中释放速率控制聚合物的量为约 50 到约 150 mg。在一些实施例中，释放速率控制聚合物为纤维素醚，诸如形成基质的羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或羟乙基纤维素，例如 Methocel™ K4M Premium CR 或 Methocel™ K100M Premium CR。

除包括至少一种释放速率控制聚合物之外，本发明的持续释放剂型通常还包括至少一种改良在肠中的释放速率的试剂（例如，有机酸）。对于本文中的用途来说，术语“有机酸”涵盖可由哺乳动物安全摄取的任何酸。尽管不希望受限于任何特定理论，但相信酸可改良药物产物在肠中的释放。适用于本发明中的有机酸的实例包含（但不限于）酒石酸、苹果酸、反丁烯二酸、天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸盐酸盐、己二酸、琥珀酸、抗坏血酸、油酸或柠檬酸。优选有机酸为柠檬酸或多官能有机酸。有机酸在调配物中的范围优选为约 1 重量%到约 30 重量%、更优选约 2 重量%到约 10 重量%。在本发明的一个实施例中，有机酸在 250 mg 剂型中的量为约 5 mg 到约 50 mg、优选约 5 mg 到约 25 mg。在一些实施例中，有机酸的量为约 2 mg 到约 50 mg。

持续释放调配物优选基本上不含碱。对于本文中的用途来说，基本上不含碱的调配物、剂型或组合物指的是具有小于约 10%的碱、优选小于约 5%的碱且更优选小于约 1%或 0.1%的碱的调配物、剂型或组合物。如本文中所用，术语“碱”指的是充当质子受体的化学化合物。

除活性化合物和释放速率控制聚合物之外，本发明的调配物还可包括赋予调配物有益性质的多种其它物质中的任一种。这些物质包含（例如）溶解性改质剂（诸如表面活性剂，诸如月桂基硫酸钠、酸性化合物）、抗氧化剂、pH 值调节剂、螯合剂、填料、崩解剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、赋形剂（包含水溶性赋形剂（诸如糖）和水分散性赋形剂（诸如微晶纤维素、胶状二氧化硅、硅化微晶纤维素和淀粉））。在一些实施例中，调配物是以约 6 或更低的 pH 值（例如约 1 到约 6 的 pH 值）提供。

水溶性赋形剂或水分散性赋形剂的非限制性实例包含乳糖、甘露糖醇、蔗糖等等。视所需的特定治疗目的而定，水溶性赋形剂可以一定重量百分比范围存在。对于本发明

中的用途来说，除非另外说明，否则百分比和份数是以重量份或重量百分比表示。一般来说，水溶性赋形剂的范围可为（例如）约 0%到约 50%或约 99%，或约 2%到约 25%。水分散性赋形剂的实例包含微晶纤维素、胶状二氧化硅、硅化微晶纤维素（Prosolv™）、淀粉、交联羧甲基纤维素钠等等。

稳定剂的非限制性实例包含抗氧化剂，诸如 BHA、BHT、抗坏血酸、生育酚等等。适合金属螯合剂的非限制性实例包含 EDTA、柠檬酸等等。pH 值调节剂的非限制性实例包含柠檬酸、反丁烯二酸等等。粘合剂的非限制性实例包含淀粉、PVP（聚乙烯吡咯烷酮）、HPMC（羟丙基甲基纤维素）、HPC（羟丙基纤维素）等等。流动助剂的非限制性实例包含硬脂酸镁等等。溶解性改质剂的非限制性实例包含如月桂基硫酸钠或聚山梨醇酯（例如，Tween 80）等等的表面活性剂。

在一个优选实施例中，本发明的持续释放调配物包括活性成分、至少一种释放速率控制聚合物、有机酸、至少一种填料和至少一种润滑剂。

润滑剂的实例包含（但不限于）硬脂酸、硬脂酸镁、山嵛酸甘油酯、滑石、矿物油（于 PEG 中）、胶状二氧化硅等等。然而，应了解所属技术领域中的任何润滑剂可用于本文中所述的调配物中。润滑剂的范围可为（例如）约 0.2 重量%到约 5 重量%。在本发明的一个实施例中，润滑剂在 250 mg 剂型中的量为约 1 mg。

填料的实例包含（但不限于）硅化微晶纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、单水合乳糖、无水乳糖、碳酸钙、磷酸钙（例如，无水磷酸氢钙）、麦芽糊精、右旋糖、果糖、麦芽糖、甘露糖醇、淀粉、淀粉（例如，预胶凝化淀粉）、蔗糖和乳糖。然而，应了解所属技术领域中的任何填料可用于本文中所述的调配物中。填料的范围可为（例如）约 25 重量%到约 75 重量%或到约 99 重量%。在本发明的一个实施例中（例如，对于例示性持续释放调配物来说），250 mg 剂型中存在的填料的量为约 85 mg 到约 179 mg。

本发明的持续释放剂型可包括相对于其它成分呈任何适宜百分比和份数的活性化合物。通常，调配物包括约 0.3%到约 25%、优选约 0.3%到约 15%的百分比的活性成分。在一些实施例中，调配物将包括约 1%到约 25%、优选约 2%到约 15%的百分比的活性成分。

在一优选实施例中，持续释放调配物对于每份活性成分将包括约 2 到约 46 份的释放速率控制聚合物和约 0.4 到约 10 份的改良肠中释放速率的试剂。更优选地，对于每份活性成分包括约 10 到约 46 份释放速率控制聚合物和约 1 到约 5 份改良肠中释放速率的试剂。

举例来说，在一个实施例中，快速持续释放调配物对于每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）包括约 10 份释放速率控制聚合物和约 5 份有机酸。

在另一个实施例中，中速持续释放调配物对于每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）包括约 25 份释放速率控制聚合物和约 5 份有机酸。

在另一个实施例中，缓慢持续释放调配物对于每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）包括约 30 份释放速率控制聚合物和约 1 份有机酸。

在另一个实施例中，持续释放调配物对于每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）包括约 18 份释放速率控制聚合物和约 1 份有机酸。

在另一个实施例中，持续释放调配物对于每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）包括约 46 份释放速率控制聚合物和约 1 份有机酸。

在一些实施例中，持续释放调配物包括约 5 mg 活性成分、约 50 mg 到 150 mg 释放速率控制聚合物、约 5 mg 到约 50 mg 有机酸、约 85 mg 到约 179 mg 填料和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，持续释放调配物包括约 2 mg 活性成分、约 50 mg 到 150 mg 释放速率控制聚合物、约 2 mg 到约 50 mg 有机酸、约 85 mg 到约 179 mg 填料和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，例示性持续释放调配物在 250 mg 片剂中包括约 5 mg 活性成分和约 50 mg 释放速率控制聚合物。此例示性调配物可进一步包括（例如）约 169 mg 填料、约 25 mg 有机酸（或改良肠中释放速率的其它试剂）和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，例示性持续释放调配物在 250 mg 片剂中包括约 5 mg 活性成分和约 125 mg 释放速率控制聚合物。此例示性调配物可进一步包括（例如）约 94 mg 填料、约 25 mg 有机酸（或改良肠中释放速率的其它试剂）和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，例示性持续释放调配物在 250 mg 片剂中包括约 5 mg 活性成分和约 150 mg 释放速率控制聚合物。此例示性调配物可进一步包括（例如）约 89 mg 填料、约 5 mg 有机酸（或改良肠中释放速率的其它试剂）和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，例示性持续释放调配物在 250 mg 片剂中包括约 5 mg 活性成分和

约 92 mg 释放速率控制聚合物。此例示性调配物可进一步包括（例如）约 150 mg 填料、约 5 mg 有机酸（或改良肠中释放速率的其它试剂）和约 1 mg 润滑剂。

在一些实施例中，例示性持续释放调配物在 250 mg 片剂中包括约 2 mg 活性成分和约 92 mg 释放速率控制聚合物。此例示性调配物可进一步包括（例如）约 150 mg 填料、约 2 mg 有机酸（或改良肠中释放速率的其它试剂）和约 1 mg 润滑剂。

本发明所涵盖的持续释放调配物可为适于向哺乳动物投药的任何形式且并不限于本文中所呈现的实例。

在一些实施例中，本发明的调配物为包衣球粒或球体的形式。此调配物的一个非限制性实例为经如本文中所揭露的释放速率控制聚合物涂覆的含有活性化合物在惰性基质中的核的球体。适合释放速率控制聚合物的非限制性实例为本文中所述的 pH 值依赖性或非依赖性聚合物，诸如聚甲基丙烯酸酯、Eudragit™ IVS、Eudragit™ RS/RL、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基乙基纤维素等等。

在一些实施例中，本发明的调配物为球粒形式。这些调配物的实例包含含有在惰性核（例如糖球）外含有一层活性化合物和含有一种或一种以上释放速率控制聚合物的表面涂层的球粒的调配物。在其它实施例中，调配物为胶囊（例如硬或软明胶胶囊）和/或粉末形式。

在一些实施例中，本发明的调配物为片剂形式。此类型的代表性调配物中活性化合物的重量百分比为约 0.3% 到约 25%、优选约 0.3% 到约 15%。在一些实施例中，此类型的代表性调配物中活性化合物的重量百分比为约 1% 到约 25%、优选约 2% 到约 15%。这些片剂的非限制性实例为共压制片剂，例如，“双层片剂”和基质片剂。

共压制片剂可包含核和外层压制包衣。核和外层压制包衣的任一者或两者可含有活性化合物和/或一种或一种以上释放速率控制聚合物。在一些实施例中，剂型为共压制片剂，其中核与外层压制包衣都含有活性化合物和至少一种释放速率控制聚合物，其中一种优选为羟丙基甲基纤维素。优选形成基质的聚合物包含选自 Methocel™ K4M、Methocel™ K15M、Methocel™ KI00M、Methocel™ E10M、Methocel™ E10M、Methocel™ E4M、Methocel K4M、Methocel™ K100LV、Methocel™ E50LV、Methocel™ E5、Methocel™ E6、Methocel™ E15LV 或其两种或两种以上的组合的羟丙基甲基纤维素。

在一些实施例中，片剂为基质片剂。形成基质的组合物可含有蜡、胶、聚环氧乙烷、carbapol、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或如本文所述的其它释放速率控制聚合物。在一些实施例中，这些基质片剂是通过将活性化

合物与形成基质的聚合物掺合在一起且压缩掺合物来制备。

在一些实施例中，片剂为包含蜡基质的基质片剂。可（例如）通过将蜡（诸如巴西棕榈蜡（carnauba wax）、十六醇硬脂醇或脂肪酸或其组合熔融且添加活性化合物和填料（诸如微晶纤维素）以及其它赋形剂、填料、润滑剂等等，且使混合物冷却来制备这些片剂。所制备的调配物可视情况经一种或一种以上水溶性或释放速率控制控制释放聚合物涂覆或含有一种或一种以上水溶性或释放速率控制控制释放聚合物。蜡可以（例如）约 10 重量%到约 60 重量%、优选 20 重量%到约 40 重量%的总量存在于调配物中。多种适合蜡适用于本发明。这些蜡的非限制性实例包含巴西棕榈蜡、十六醇硬脂醇、脂肪酸或其两种或两种以上的混合物。基质片剂也可含有一种或一种以上如本文中所述的释放速率控制聚合物。

在一些实施例中，基质片剂为包含聚环氧乙烷基质（例如但不限于聚环氧乙烷树脂，诸如 SENTRY POLYOX™（Union Carbide Corporation）或等价物）的片剂。适合 POLYOX 包含 POLYOX™ WSRN-10、N-60 K、WSR-1105N 或 WSR 303。POLYOX™可具有在（例如）100,000 到 7,000,000 或 900,000 到 5,000,000 的范围内的分子量。聚环氧乙烷可以（例如）调配物的约 5 重量%或约 10 重量%到约 40 重量%或约 75 重量%、优选约 5 重量%到约 40 重量%或约 10 重量%到约 20 重量%的总量存在于调配物中。基质片剂也可含有一种或一种以上如本文中所述的释放速率控制聚合物。

在一些实施例中，基质片剂为包含作为形成基质的聚合物的一种或一种以上如本文中所述的释放速率控制聚合物的片剂。在一些实施例中，这些片剂包含作为形成基质的聚合物的一种或一种以上如本文中所述的形成基质的羟丙基甲基纤维素。在一些优选实施例中，使用（例如）约 15 重量%到约 70 重量%、优选约 18 重量%到约 50 重量%的量的高粘度羟丙基甲基纤维素（诸如 Methocel™ K4M）为有利的。也可使用其它高粘度聚合物，诸如 Methocel™ K15M、Methocel™ K100M 或 Methocel E4M 等等。在一些实施例中，可使用低粘度羟丙基甲基纤维素，诸如 Methocel™ E50LV、Methocel™ E5、Methocel™ E6 或 Methocel E15LV 或其组合等等。在某些实施例中，可在基质中使用高粘度羟丙基甲基纤维素与低粘度羟丙基甲基纤维素。在一些实施例中，当低密度羟丙基甲基纤维素以约 15%到约 70%、优选约 25%到约 50%的范围存在时，高密度羟丙基甲基纤维素以约 20 重量%到约 50 重量%的量存在。

一般来说，本发明的剂型的任何层中可含有活性化合物或成分，且可通过使用包含于含有活性化合物的层中或任何层（涵盖含有活性化合物的层，例如肠溶衣）中的释放速率控制聚合物来实现活性化合物的持续释放。此肠溶衣也可涂覆于含有活性化合物的

球粒、珠粒或球状体，或活性化合物可包含于肠溶衣自身内。

在本发明的基质片剂调配物的一些实施例中，活性化合物是以约 0.02 重量%到约 16 重量%、优选约 0.02 重量%到约 4 重量%的量存在。

本发明的片剂可涂有水溶性薄膜涂层、着色剂，或涂有 pH 值依赖性或非 pH 值非依赖性聚合物以进一步控制活性化合物的释放速率。在一些实施例中，片剂涂有内涂层、肠溶衣或外涂层或其任何组合。在一些优选实施例中，本发明的调配物的片剂经薄膜包衣。

本发明提供制备包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的持续释放调配物的方法和/或工艺。在一个实施例中，将包括活性成分与至少一种速率控制聚合物和至少一种有机酸的组合物在可有效形成其片剂的条件压缩一段时间。在一些实施例中，片剂进一步经（例如）薄膜包衣。

在另一个实施例中，将活性成分与至少一种释放速率控制聚合物和至少一种有机酸混合，进而形成掺合物。掺合物可在一定条件下经进一步压缩一段时间以形成片剂。在一些实施例中，片剂进一步经（例如）薄膜包衣。在一优选实施例中，掺合物为干燥掺合物。

在一些实施例中，通过滚筒压实来制备调配物。举例来说，可通过造粒、接着研磨来制备片剂。在一些实施例中，活性成分、填料（例如微晶纤维素）和聚合物（例如羟丙基甲基纤维素）经造粒且随后研磨。随后将经研磨颗粒与其它赋形剂（诸如柠檬酸和硬脂酸镁）混合。

根据本发明也包含存在以获得持续释放口服调配物的众多技术中的任一种，这些技术包含上述那些技术，以及微囊封和大囊封，纤维、聚合物（高密度和低密度）和非聚合物基质、发泡体、脂质体、胶束、凝胶，于聚合物、多孔、微孔或无孔基质中的物理分散药物，吸附于离子交换树脂上，与可化学或生物降解基质混合或吸附于其上等等。活性化合物可以使药物达到单一最大浓度之方式调配或可经调配以使得药物脉冲为两个或两个以上峰。经口递送可通过液体或固体剂型方式。液体剂型包含糖浆、悬浮液、乳液、酞剂等等。液体载剂可包含有机碱或碱水溶液且可经诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂或其组合的适合医药添加剂进一步改质。水性载剂也可含有（例如）聚合物质或油。

本发明也提供立即释放剂型。本发明的立即释放剂型可包括（例如）4-氰基

-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物或代谢物的活性成分。如在持续释放调配物中，在一些实施例中，活性成分经微粉化。立即释放调配物优选基本上不含碱。

在一优选实施例中，立即释放调配物包括活性成分、至少一种填料和至少一种润滑剂。本发明的调配物另外可包含赋予调配物有益性质的多种物质中的任一种。这些物质包含（例如）溶解性改质剂（诸如表面活性剂，诸如月桂基硫酸钠、酸性化合物）、填料、润滑剂、抗氧化剂、pH 值调节剂、螯合剂、崩解剂、粘合剂、稳定剂、赋形剂（包含水溶性赋形剂（诸如糖）和水分散性赋形剂（诸如微晶纤维素、胶状二氧化硅、硅化微晶纤维素和淀粉））。润滑剂的范围通常为（例如）约 0.2 重量%到约 5 重量%。在本发明的一个实施例中，150 mg 剂型中润滑剂的量为约 0.5 mg 到约 1 mg。填料的范围可为（例如）约 70 重量%到约 99 重量%。在本发明的一个实施例中，150 mg 剂型中填料的量为约 80 mg 到约 149 mg。

本发明的立即释放剂型可含有相对于其它成分呈任何适宜百分比和份数的活性化合物。通常，调配物包括约 0.05%到约 10%的百分比的活性成分。

举例来说，在一个实施例中，立即释放调配物包括每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）约 297 份填料和约 1.5 份润滑剂。

在另一个实施例中，立即释放调配物包括每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）约 29 份填料和约 0.15 份润滑剂。

在另一个实施例中，立即释放调配物包括每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）约 148 份填料和约 0.75 份润滑剂。

在另一个实施例中，立即释放调配物包括每份活性成分（例如 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺或其医药学上可接受的盐）约 58 份填料和约 0.3 份润滑剂。

本发明所涵盖的立即释放调配物可为适于向哺乳动物投药的任何形式且并不限于本文中所呈现的实例。

本发明提供制备包括 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐和/或其代谢物的立即释放调配物的方法和/或工艺。在一个实施例中，将包括活性成分与至少一种填料和至少一种

润滑剂的组合物在可有效形成其片剂的条件下压缩一段时间。在一些实施例中，片剂进一步经（例如）薄膜包衣。

在一些实施例中，将活性成分与至少填料和至少一种润滑剂混合，进而形成掺合物。掺合物可在一定条件下经进一步压缩一段时间以形成片剂。在一些实施例中，片剂进一步经（例如）薄膜包衣。

在一些实施例中，通过滚筒压实来制备调配物。

类似于持续释放剂型，立即释放剂型可为（例如）经涂覆球粒、球体、胶囊、散剂或片剂的形式。

因此，根据本发明，提供持续释放剂型和立即释放剂型，其包含经口和非经口持续释放剂量调配物。因此，本发明包含存在以立即释放非经口剂量调配物的众多技术中的每一种。根据本发明，活性化合物的递送可通过粘膜、阴道、直肠、眼睛、经皮、子宫内途径等等。

因此本发明尤其提供 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的剂型，用于立即递送 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的方法，以及经一段延长的时期持续递送 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、其医药学上可接受的盐、结构相关化合物和/或代谢物的方法。在一些实施例中，剂型的投药为每 24 小时一次、每 12 小时一次或每 6 小时一次。

本文中所述的剂型通过多种途径（包含口服）促进活性化合物在哺乳动物中的立即或持续释放。在一些优选实施例中，剂型包含化合物 4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺、优选其盐酸盐（通常称作雷可佐达）。

在本发明的优选实施例中，提供包括药物雷可佐达和医药学上可接受的载剂的经口持续释放剂型。在一个方面，与立即释放剂型相比，包括雷可佐达的持续释放剂型（诸如本文中所述）具有改良的药物动力学特性。当投与患者群体时，包括雷可佐达的口服剂型达到患者群体中平均最大（例如，峰）雷可佐达血浆浓度（ $C_{\max}$ ）和患者群体中平均最小雷可佐达血浆浓度（ $C_{\min}$ ）。本发明的优选持续释放剂型将患者群体中 $C_{\max}$ 血浆含量与 $C_{\min}$ 血浆含量之间的差异减到最小。具体来说，本发明的优选持续释放剂型将患者群体中最大血浆含量与谷血浆含量之间的差异减到最小。

如本文中所用, 活性成分(诸如雷可佐达)在血浆中的峰或最大浓度($C_{\max}$)、活性成分(诸如雷可佐达)在血浆中的浓度对时间曲线下面积(AUC)和活性成分(诸如雷可佐达)在血浆中达到最大血浆浓度($t_{\max}$)的时间为所属领域的技术人员已知的药物动力学参数(Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 第7章; Scargle 和 Yu, 第4版, 1999)。除非另外说明, 否则药物动力学参数是在禁食群体中在稳定状态下所测量。浓度对时间曲线量度在口服剂型后活性成分在个体血清中的浓度随时间的变化。“ $C_{\max}$ ”为在向个体投与剂型后活性成分在个体血清中的最大浓度。“ $t_{\max}$ ”为在向个体投与剂型后活性成分在个体血清中达到最大浓度的时间。在药物投与后任何时刻的血浆药物浓度表示为 $C_{\text{时刻}}$, 如 C_{9h} 或 C_{24h} 。“ $C_{\text{谷}}$ ”指的是在给药时间间隔结束时的血浆药物浓度。“血浆药物浓度”或“血浆浓度”通常以质量/单位体积(通常毫微克/毫升)表示。

所属领域的技术人员应了解在个别个体中获得的血浆药物浓度将由于患者间可变性而使得许多影响药物吸收、分布、代谢和排泄的参数改变。为此, 除非另外说明, 否则本文中使用获自患者群组(“患者群体”)的平均值。

如本文中所用, 根据线性向上/对数向下梯形规则来计算活性成分(例如雷可佐达)在血浆中的浓度对时间曲线下面积(AUC)。通过比较达到最大浓度($C_{\max}$)的时间($t_{\max}$)来评估“递送速率”或“吸收速率”。使用非参数方法来分析 $C_{\max}$ 与 $t_{\max}$ 。通过分析差异(ANOVA)来进行立即释放调配物与持续释放调配物的药物动力学的比较。认为 $P < 0.05$ 具显著性。以平均值 $\pm$ SEM 形式来提供结果。药物动力学参数的等价通常指的是测试调配物与参考调配物的药物动力学参数的中心值的比率的 90%置信度区间包含在约 0.8 到约 1.25 内。

在本发明的一个方面, 持续释放调配物将达到患者的 $C_{\max}$ 和患者的 C_{24} , 其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5:1 到约 1.1:1。在一些优选实施例中, 患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 3:1 到约 1.1:1、约 2.8:1 到约 1.1:1、约 2.5 到约 1.1:1、约 2.3:1 到约 1.1:1 或甚至约 2:1 到约 1.1:1 或约 1.5:1 到约 1.1:1。因此, 在某些实施例中, 患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 5。在其它实施例中, 患者群体中 $C_{\max}/C_{24}$ 的平均比率为约 3、约 2.8、约 2.5 或甚至约 2.3、约 2 或约 1.5。在某些实施例中, 这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。在一些实施例中, 投与 5 mg 单一剂量的药物。在其它实施例中, 这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体中在稳定状态下所测量。

在本发明的一个方面, 持续释放调配物将达到患者的 $C_{\max}$ 和患者的 C_{24} , 其中患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.4:1 到约 1.1:1、约 2.3:1 到约 1.1:1、约 2:1 到约 1.1:1、约 1.9 到约 1.1:1、约 1.5:1 到约 1.1:1 或约 1.25:1 到约 1.1:1。因此, 在某些实施例中,

患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2.3。在其它实施例中，患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 平均比率为约 2、约 1.9、约 1.5 或甚至约 1.25。在一个方面，这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体中在稳定状态下（例如在向患者投与 28 次每日剂量的药物后）所测量。在一些实施例中，以 10 mg 的每日剂量投与药物。在其它实施例中，这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。

在一些实施例中，患者群体中 $C_{\max}$ 与 C_{12} 或 C_{24} 之间的差异可以差异百分比形式表示。举例来说，在某些方面，已经投与雷可佐达的患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 或 $C_{\max}/C_{12}$ 平均比率将改变不大于约 250%。在其它实施例中，患者群体的 $C_{\max}/C_{24}$ 或 $C_{\max}/C_{12}$ 平均比率将改变不大于约 100%、约 50%、约 30% 或甚至约 25%。在一些实施例中， $C_{\max}$ 和 C_{12} 或 C_{24} 是在稳定状态下所测量。在其它实施例中， $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。

在本发明的某些方面，持续释放调配物将达到患者群体的平均 $C_{\max}$ 和患者群体的平均 C_{24} ，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 5:1 到约 1.1:1。在一些优选实施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 2.8:1 到约 1.1:1、约 2:4 到约 1.1:1、约 2.3 到约 1.1:1、约 2:1 到约 1.1:1、约 1.5:1 到约 1.1:1 或甚至约 1.25:1 到约 1.1:1。因此，在某些实施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{24} 的比率为约 5、约 2.8、约 2.4、约 2.3、约 2、约 1.5 或甚至约 1.25。在一个方面，这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。在一些实施例中，投与 5 mg 单一剂量的药物。在一个方面，这些 $C_{\max}$ 和 C_{24} 值是在禁食群体在稳定状态下（例如在向患者投与 28 次每日剂量的药物后）所测量。

在本发明的一个方面，持续释放调配物将达到患者群体的平均 $C_{\max}$ 和患者群体的平均 C_{12} ，其中平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 3:1 到约 1.1:1。在一些优选实施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 2.3:1 到约 1.1:1、约 2:1 到约 1.1:1、约 1.9 到约 1.1:1、约 1.5:1 到约 1.1:1 或约 1.25:1 到约 1.1:1。因此，在某些实施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 2.3。在其它实施例中，平均 $C_{\max}$ /平均 C_{12} 的比率为约 2、约 1.9、约 1.75 或甚至约 1.5、约 1.4、约 1.3、约 1.25、约 1.2 或约 1.1。在一些实施例中， $C_{\max}$ 和 C_{12} 是在稳定状态下所测量。在其它实施例中， $C_{\max}$ 和 C_{12} 是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。在一些实施例中，以 5 mg 的剂量投与药物。

某些优选持续释放调配物在 24 小时给药时期内保持治疗性含量的雷可佐达，因而提供每天一次给药。优选持续释放调配物也降低与雷可佐达疗法相关的副作用的发生率或严重性。不良副作用包含头痛、头晕、感觉异常、视觉异常、耳鸣或其组合。

当在消费雷可佐达的立即释放调配物的类似群体中测量时，副作用发生率降低指的

是患者群体中副作用发生率降低，且并非指副作用完全不存在。

具有改良的药物动力学特性的持续释放调配物优选具有其中在测量约 2 小时时释放出不大于约 40% 的雷可佐达，且在测量约 12 小时时释放出约 50% 到 85% 的雷可佐达的溶解特性。

在 37°C 下如 USP 中所指导使用装置 II (桨) 在 50 rpm 下在 900 ml USP pH 6.8 磷酸盐缓冲液中测定持续释放片剂或口服剂型的溶解。各片剂或剂型均使用沉降物。在指定时间下取溶解介质的过滤样品。通过由反相高效液相色谱柱对样品以及已知浓度的标准物进行色谱分析来测定所溶解活性成分的量。通过比较样品色谱图的峰反应与同时获得的标准物色谱图的峰反应来测定各样品中活性成分的浓度。

某些持续释放调配物优选降低雷可佐达的峰血浆含量，而对患者雷可佐达的 C_{min} (例如，谷) 含量或雷可佐达吸收的程度不具有实质影响。持续释放调配物优选获得某些与立即释放剂型相比时的药物动力学参数。此立即释放调配物的一个实例为掺合于微晶纤维素 (诸如来自 FMC Corporation 的 Avicel® 牌)、单水合乳糖和硬脂酸镁中的雷可佐达，其使得大于 75% 的活性成分在小于 0.25 小时内溶解于 0.1 N HCl 溶液中。

本发明的某些持续释放调配物优选达到患者群体的平均 C_{max} ，其低于投与立即释放剂型的患者群体中所达到的平均 C_{max} 。平均峰血浆含量优选降低至少约 10%、更优选至少约 20%。在一些实施例中，平均峰血浆含量降低至少约 30% 或更多。在一些实施例中，平均峰血浆含量降低大于 50%。单一剂量的 5 mg 口服剂量调配物优选达到为约 100 ng/ml 或更低的患者群体中平均 C_{max} 。在本发明的另一方面，多个 10 mg 每日剂量的雷可佐达到为约 350 ng/ml 的患者群体的平均 C_{max} 。在一些实施例中， C_{max} 是在稳定状态下所测量。在其它实施例中， C_{max} 是在向患者投与单一剂量的药物后所测量。

本发明的某些持续释放调配物优选达到患者群体的平均 t_{max} ，其大于在投与立即释放剂型的患者群体中达到的平均 t_{max} 。 t_{max} 优选加倍、增至三倍或甚至增至四倍。在本发明的某些实施例中，投与雷可佐达的持续释放剂型的患者群体中所达到的平均 t_{max} 为约 4 到约 8 小时。

本发明的持续释放调配物优选达到患者群体中平均 C_{ss} ，其与投与立即释放剂型的患者群体中所达到的 C_{ss} 基本上相等。保持与由立即释放剂型所获得的谷含量相当的谷含量保持活性成分的治疗功效。与 12 小时时间间隔的立即释放剂型相比，本发明的优选持续释放调配物在 24 小时时间间隔内应达到至少 80% 的平均 C_{ss} 。在一些实施例中，与立即释放剂型相比，平均 C_{ss} 为至少约 90% 或至少约 95%。

为保持治疗功效，自持续释放剂型吸收的雷可佐达的总量 (AUC) 也优选基本上等

于在 24 小时给药时间间隔内自立即释放调配物吸收的雷可佐达的总量。因此，在优选实施例中，持续释放剂型达到患者群体中平均 AUC，其基本上等于投与立即释放剂型的患者群体中所达到的平均 AUC。举例来说，与 24 小时时间间隔的立即释放剂型相比，本发明的优选持续释放调配物应达到至少约 80% 的平均 AUC。在一些实施例中，与 24 小时时间间隔的立即释放剂型相比，平均 AUC 为至少约 90% 或至少 95%。AUC 应不大于立即释放调配物的 AUC 的约 125%。

本发明提供包括向患者投与持续释放剂型的方法。在某些实施例中，投与持续释放剂型以治疗患者的阿尔茨海默病。在一些实施例中，投与持续释放剂型的方法也包含通过投与雷可佐达来鉴别处于不良副作用风险下的患者的步骤。在本发明的一个例示性实施例中，为鉴别根据本发明的方法治疗的个体患者，可使用公认筛检方法来测定个体中阿尔茨海默病的状况。在某些方面，可用常规病史来确定患者是否已患有或倾向于患有与投与雷可佐达的立即释放剂型相关的一种或一种以上副作用。可通过投与雷可佐达将已患有这些副作用的一种或一种以上或倾向于患有这些副作用的一种或一种以上的患者归类于处于不良作用风险下的患者。在其它方面中，可实施心电图来测定患者是否具有任何心脏异常（例如缓慢心率），其可指示他或她将较好用具有降低的 C_{max} 的调配物治疗。这些和其它常规方法允许临床医生使用本发明的方法和调配物来鉴别需要治疗的患者。

本发明的优选持续释放调配物达到患者群体中某些平均药物动力学参数。根据进行随机化研究的标准程序来选择患者群体。患者群体包括在先前不了解此类药物将以何种方式在其中代谢的情况下选择的至少 12 名人员。

实例

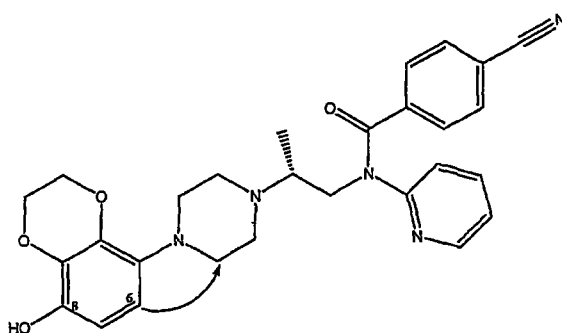
实例 1：鉴别 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的代谢物

通过溶剂（含有 10% 甲醇的乙酸乙酯）萃取、接着进行半制备型 HPLC 来分离四种代谢物（称作 M8、M11、M12 和 M13）。用 xTerra C18 柱（7.8×300 mm，10 μ m）来进行半制备型 HPLC 分离，且使用含有 10 mM 乙酸铵的乙腈/水（pH=4.5）的梯度作为流动相。

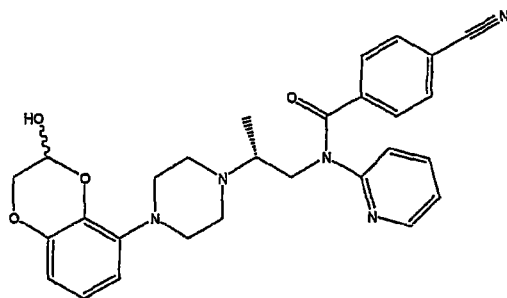
根据 NMR 和质谱数据来确定代谢物的结构。对于 NMR 来说，将所有样品溶解于 CD_3CN 中。对于样品 M11 来说，添加约 10% D_2O 来增加溶解度。获得关于所有样品的质子和 COSY 数据。对于含有 M11 和 M12 的样品来说，也获得 HSQC 和 HMBC 数据以确定结构。

通过在二氢苯并-[1,4]二氧己环-哌嗪部分上进行羟基化来形成 M11、M12 和 M13 代谢物。进行 NMR 研究以确定这些代谢物中羟基化的位置且确认 M8 的结构。

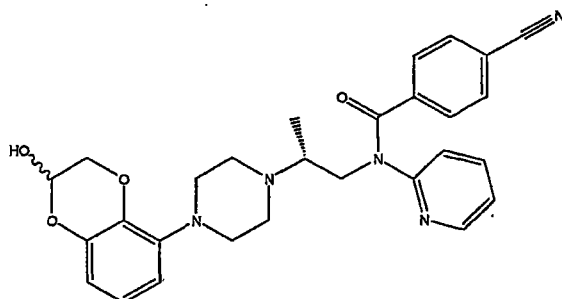
M11: M11 的 1D 质子光谱展示 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环部分的两个芳香族质子（而不是如母体化合物中的 3），其指示羟基化发生在苯环上。两个质子信号为双重峰，其暗示羟基化发生在 C₆ 或 C₈ 位置上。为区分两种区位异构体，进行 1D NOE 实验，这是因为预计苯质子 H₆ 与哌嗪质子之间的相对强的 NOE 相互关系为 C₈ 羟基化，而不是 C₆ 羟基化。在 1D NOE 实验中确实观测到这些 NOE 相互关系。因此 M11 的结构如下所示，其中羟基在 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环部分的 C₈ 上。



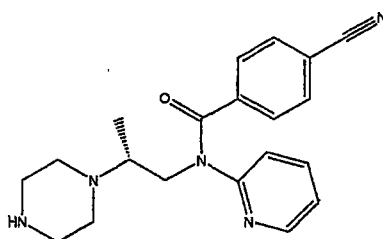
M12: M12 的 1D 质子光谱比代谢物预期更复杂。然而，通过对光谱仔细分析，暗示样品含有异构体。M12 代谢物的质子光谱与母体化合物的质子光谱的比较指示在 M12 中芳香族部分和哌嗪部分为完整的。然而，1,4-二氧己环的质子极为不同。在 5.5、5.15 和 5.1 ppm 下观测到三种次甲基信号。对于样品来说，这些次甲基质子整合入 1 当量质子中。HSQC 数据展示这些次甲基的碳位移介于 80 ppm 与 88 ppm 之间，其暗示羟基化在一个二氧己环亚甲基上。COSY 光谱展示下文列出的次甲基质子与二噁烷环的亚甲基质子相关，证实羟基化在二噁烷环上。观测到两组以上信号的事实指示在样品中存在手性异构体。尚不清楚在样品纯化步骤中是否由酶或通过外消旋作用产生手性异构体。根据 NMR 结果，M12 的结构展示于下：



M13: M13 的质子光谱与 M12 的质子光谱的比较暗示 M12 和 M13 极为相似。在 M13 中观测到在母体化合物中观测到的所有芳香族质子，其暗示芳香族部分在代谢物中为完整的。在 M13 中羟基化似乎也发生在二氧己环上。与 M12 类似，M13 含有如由在 5.5、5.19、5.10 和 4.86 ppm 下所观测的四个次甲基质子所指示的异构体。注意到这四个次甲基信号的强度随着时间改变，暗示异构体的比率已改变。在 M12 中观测到类似变化。结合 M12 分析的结果，似乎 M12 和 M13 的所观测 NMR 光谱可能不代表原始组分。NMR 分析指示 M12 和 M13 是由在二噁烷环上羟基化（分别对应于 2 位和 3 位）产生。M12 和 M13 可重排，且两者都可经外消旋化。



M8: 对于此样品来说，获得 M8 的质子和 COSY 光谱。根据由 DSM 进行的 MS/MS 分析，数据与 M8 的拟定结构一致。吡啶部分、哌嗪部分和氰基-丙基苯甲酰胺部分均为完整的。与母体化合物相比，唯一基团缺失为 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环部分。



实例 2：鉴别与 4-氰基-N-((2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基)-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺结构相关的化合物

鉴别出由式 2-9 表示的结构相关化合物。通过制备型色谱从包括 4-氰基-N-((2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基)-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的制剂中分离出约 1 mg 的量的纯度为约 90%的结构相关化合物。通过核磁共振光谱、电喷雾离子化质谱和可交换质子数的测定来确定结构。

如下对包括 4-氰基-N-((2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基)-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐的制剂进行进一步处理。通过用氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯处理将起始物质转化为碱。将所得乙酸乙酯溶液经共沸干燥，用庚烷稀释以得到 3:1 乙酸乙酯庚烷混合物且用硅胶处理。将所得混合物过滤且重复浓缩以移除庚烷。将碱在乙酸乙酯溶液中用于乙酸乙酯中的 1.0 当量盐酸处理。将产物溶解于热变性乙醇中。将混合物过滤且浓缩。将产物通过冷却结晶且通过过滤分离。将最终湿滤饼干燥。此工艺降低 4-氰基-N-((2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基)-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺的二聚体杂质的含量。

实例 3：本发明的代表性持续释放调配物。

成分	成分的功能	每片剂的量 (mg)		
		快速	中速	缓慢
活性核:				
4-氰基-N-{(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐 ^a	活性	5.0	5.0	5.0
硅化微晶纤维素 (ProSolv [®] HD 90)	填料	169.0	94.0	88.75
HPMC TM (Methocel™ K4M Premium CR)	聚合物	50.0	125.0	37.5
HPMC (Methocel™ K100M Premium CR)	聚合物	-	-	112.75
硬脂酸镁 NF	润滑剂	1.0	1.0	1.0
无水柠檬酸	为改良肠中释放速率	25.0	25.0	5.0
核重量 (mg)		250	250	250
薄膜涂层:				
Opadry White (YS-1-18202A)	白色薄膜	7.5	7.5	7.5
Opadry Clear (YS-1-19025A)	透明薄膜	1.25	1.25	1.25
总片剂重量 (mg)		258.75	258.75	258.75

a：活性成分的量可根据其释放效力进行调节。

实例 4：本发明的代表性持续释放调配物。

成分	成分的功能	每片剂的量 (mg)	
4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐 ^a	活性	5.0	2.0
微晶纤维素 (Avicel [®] PH112)	填料	46.5	52.5
Fast-Flow 乳糖	填料	100.00	100.00
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	聚合物	55.00	55.00
HPMC (Methocel [™] K100LV Premium CR LH)	聚合物	37.50	37.50
硬脂酸镁 NF	润滑剂	1.0	1.0
无水柠檬酸	为改良肠中 释放速率	5.00	2.00
核重量 (mg)		250	250
Opadry White (YS-1-18202A)	白色薄膜	7.5	7.5
Opadry Clear (YS-1-19025A)	透明薄膜	1.25	1.25
总片剂重量 (mg)		258.75	258.75

a: 活性成分的量可根据其释放效力进行调节。

实例 5：本发明的代表性立即释放调配物。

0.5 mg 片剂

成分	主张 (mg)	% 重量/重量	输入量 (毫克/片剂)
微粉化活性成分 ^{a,b}	0.5	0.33	0.50
单水合乳糖, NF ^b		79.17	118.75
微晶纤维素, NF		20.00	30.00
硬脂酸镁, NF		.50	0.75
总计		100.0	150.00

活性成分为 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐

a: 活性部分份（游离碱）理论上为 93% 的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐药物。所添加的实际量是按盐酸盐药物的效力计。上表中所列出的输入量是按活性成分的重量计。

b: 如果盐酸盐药物并不具有 100% 效力，那么应进行药物输入量的调节，相应调节为单水合乳糖输入量。

c: 包含过量的量。理论量为 0.075 Kg。

1.0 mg 片剂

成分	主张 (mg)	% 重量/重量	输入量 (毫克/片剂)
微粉化活性成分 ^{a,b}	1.0	0.67	1.0
单水合乳糖, NF ^b		78.83	118.25
微晶纤维素, NF		20.00	30.00
硬脂酸镁, NF		0.50	0.75
总计		100.0	150.00

活性成分为 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐

a: 活性部分份（游离碱）理论上为 93% 的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐药物。所添加的实际量是按盐酸盐药物的效力计。上表中所列出的输入量是按活性成分的重量计。

b: 如果盐酸盐药物并不具有 100% 效力，那么应进行药物输入量的调节，相应调节为单水合乳糖输入量。

c: 包含过量的量。理论量为 0.075 Kg。

2.5 mg 片剂

成分	主张 (mg)	% 重量/重量	输入量 (毫克/片剂)
微粉化活性成分 ^{a,b}	2.5	1.67	2.50
单水合乳糖, NF ^b		77.83	116.75
微晶纤维素, NF		20.00	30.00
硬脂酸镁, NF		0.50	0.75
总计		100.0	150.00

活性成分为 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐

a: 活性部分份（游离碱）理论上为 93% 的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐药物。所添加的实际量是按盐酸盐药物的效力计。上表中所列出的输入量是按活性成分的重量计。

b: 如果盐酸盐药物并不具有 100% 效力，那么应进行药物输入量的调节，相应调节为单水合乳糖输入量。

c: 包含过量的量。理论量为 0.075 Kg。

5.0 mg 片剂

成分	主张 (mg)	% 重量/重量	输入量 (毫克/片剂)
微粉化活性成分 ^{a,b}	5.0	3.33	5.0
单水合乳糖, NF ^b		76.17	114.25
微晶纤维素, NF		20.00	30.00
硬脂酸镁, NF		0.50	0.75
总计		100.0	150.00

活性成分为 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐

a: 活性部分份（游离碱）理论上为 93%的 4-氰基-N-[(2R)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐药物。所添加的实际量是按盐酸盐药物的效力计。上表中所列出的输入量是按活性成分的重量计。

b: 如果盐酸盐药物并不具有 100%效力，那么应进行药物输入量的调节，相应调节为单水合乳糖输入量。

c: 包含过量的量。理论量为 0.075 Kg。

实例 6：代表性立即释放片剂的代表性制造说明

1. 将单水合乳糖和微晶纤维素分配入适合容器中。
2. 将 4-氰基-N-[(2R)-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧己环-5-基)-哌嗪-1-基]-丙基]-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺盐酸盐分配入适当尺寸的转鼓混合滚筒中。添加小部分经分配单水合乳糖且混合于转鼓混合器中。
3. 使来自步骤 2 的预掺合物、接着微晶纤维素通过 500 μm 筛进入适当尺寸的转鼓混合器滚筒中。混合。
4. 将来自步骤 3 的预掺合物转移到适当尺寸的转鼓混合器滚筒中。使剩余单水合乳糖通过 500 μm 筛进入混合滚筒中。混合。
5. 对掺合物称重且计算批料所需的硬脂酸镁的量。将硬脂酸镁分配入适合容器中，且与一部分来自步骤 4 的掺合物混合。
6. 使此预混物通过 500 μm 筛且进入混合滚筒中的剩余掺合物中。将最终掺合物混合。
7. 使用装备有适当工具的适合压缩机压缩来自步骤 6 的掺合物，以产生具有所需重

量和硬度的片剂。

8. 除尘、检查重量且目测检查成品片剂。

实例 7：雷可佐达的三种持续释放调配物与一种立即释放调配物之间的单一剂量研究

此研究为健康个体中雷可佐达的三种改良释放调配物与一种立即释放调配物之间的单一剂量、随机化、4 周期交叉生物等效性研究。在至少 10 小时的整夜禁食后经口投与剂量。此研究中所用调配物为 5 mg 立即释放调配物 (IR)、5 mg 改良快速释放调配物 (MR (快速))、5 mg 改良中速释放调配物 (MR (中速)) 和 5 mg 改良缓慢释放调配物 (MR (缓慢))。这些调配物提供于实例 3 中。在测试制品投与 2 小时内且在测试制品投与后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、30、36 和 48 小时获得用于雷可佐达分析的血液样品。

使用对四周期交叉研究的差异的分析将四种调配物之间的雷可佐达血浆浓度数据和 PK 参数进行比较。另外，评估雷可佐达的最大观测浓度 ($C_{\max}$) 的几何平均 (对数转化) 相对生物可用性、浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和一直到最终可计量浓度时的 AUC (AUC_T) 以及其 90% 置信度限度以测定 4 种调配物之间这些参数的差异量。使用雷可佐达立即释放片剂作为参照治疗。使用 21 面测试程序在对数阶上建构供参数评估用的 90% 置信度限度。如果 90% 置信度限度在间隔内 (0.80, 1.25)，那么判断 4 种治疗 (调配物) 具生物等效性。

总共 20 名个体为此分析提供药物动力学数据。图 1 提供对于四种调配物来说，雷可佐达平均浓度随时间的变化。如图 1 所示，IR 调配物的平均 $C_{\max}$ 为 278.5 ng/mL。改良释放调配物的平均值低于 100 ng/mL。MR (快速) 和 MR (中速) 调配物分别具有 99.7 ng/mL 和 95.1 ng/mL 的 $C_{\max}$ 值。MR (缓慢) 调配物具有 58.4 ng/mL 的 $C_{\max}$ 值。IR 调配物的 $T_{\max}$ 出现于 0.88 小时。MR (快速)、MR (中速) 和 MR (缓慢) 的 $T_{\max}$ 值分别出现于 5.63 小时、8.83 小时和 7.90 小时。

IR、MR (快速) 和 MR (中速) 调配物的 AUC 值在 2058.8 到 2246.8 ng h/mL 范围内。MR (缓慢) 调配物的 AUC 值为 1565.0 ng h/mL。对于 MR (快速) 和 MR (中速) 来说，MR 与 IR 调配物的平均 AUC 比率高于 100%。MR (缓慢) 与 IR 的 AUC 平均比率为 79.3%。在 24 小时时 $C_{\max}$ 雷可佐达浓度的平均比率 ($C_{\max}/C_{24h}$ 比率) 在 23 (对于 IR 调配物来说) 至 2.8、2.3 和 3.5 的值 (分别对于 MR (快速)、MR (中速)、MR (缓慢) 调配物来说) 的范围内。

实例 8：雷可佐达的三种持续释放调配物与一种立即释放调配物之间的多剂量研究

此研究为随机化、双盲、安慰剂对照研究，以评估 1) 使用立即释放 (IR) 调配物以每天两次方案 (q12h) 向患有轻度至中度阿尔茨海默病的患者 (AD; 年龄范围为 53 岁到 80 岁) 经口投与递增多剂量的 0.5、1、2.5 和 5 mg 雷可佐达; 和 2) 使用持续释放 (SR) 调配物以每天一次方案 (QD) 向患有轻度至中度阿尔茨海默病的患者经口投与多剂量的 10 mg 的安全性、耐受性、药物动力学和药效研究。

部分 1: IR 调配物

在 0.5、1 和 2.5 mg 剂量组 (群组 1-3) 中, 6 名个体接受雷可佐达且 2 名个体接受安慰剂; 而在 5 mg 剂量组 (群组 4) 中, 12 名个体接受雷可佐达且 4 名个体接受安慰剂。在第 1 天和第 28 天在测试样品投与 2 小时内且在测试样品投与后 0.5、1、1.5、2、4、8、24 (仅第 1 天) 和 28 小时 (仅第 28 天) 时获得用于雷可佐达分析的血液样品。

部分 2: SR 调配物

在此研究部分中, 12 名个体接受雷可佐达 (10 mg QD 的 SR 调配物) 且 4 名个体接受安慰剂。在第 1 天给药前 (在测试样品投与 2 小时内)、给药后 0.5、1、1.5、2、4、8、24 小时且在第 28 天给药前、给药后 1、2、4、8、24、48 和 72 小时获得用于雷可佐达分析的血液样品。

总共 11 名 AD 患者 (年龄范围为 52 岁到 90 岁) 为此分析提供药物动力学数据。在 SR 调配物的单一剂量与多剂量投药后, 直到 24 小时的时期才在所有个体中观测到平台状浓度对时间特性, 其中在稳定状态下峰/谷波动 (即 $C_{\max}/C_{\min}$) = 1.9。在 24 小时后观测到雷可佐达浓度开始下降。在部分 1 中, 在单一剂量与多剂量投药后观测到 IR 调配物的雷可佐达平均 $t_{\max}$ 在 1 小时-1.5 小时范围内。与之相比, 在单一剂量与多剂量给药后 SR 调配物的雷可佐达平均 $t_{\max}$ 值分别为 8 小时和 4 小时。在以 5 mg 和 10 mg 的剂量单一剂量投与 SR 调配物后, 剂量依赖性药物动力学参数 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 如下: 5 mg SR 单一剂量: $C_{\max} = 99.7 \text{ ng/mL}$, $AUC_{0-24} = 1845 \text{ ng hr/mL}$; 10 mg SR 单一剂量: $C_{\max} = 210.4 \text{ ng/mL}$, $AUC_{0-24} = 3738.3 \text{ ng hr/mL}$ 。

根据由 5 mg SR 调配物获得的单一剂量血浆浓度数据的药物动力学建模, 预测在稳定状态下, 与 IR 调配物的 q12h 方案相比, 预测 SR 调配物的 QD 方案达到类似暴露 (AUC_{0-24})、更低 $C_{\max}$ 和类似 $C_{\min}$ 。与这些预测相一致, 在 AD 患者投与 5 mg q12h IR 调配物后平均雷可佐达稳态总每天暴露 (AUC_{0-24}) 为 5788 ng hr/mL, 且在 AD 患者投与 10 mg QD SR 调配物后平均雷可佐达稳态总每天暴露 (AUC_{0-24}) 为 6111 ng hr/mL。与由 10 mg QD SR 调配物达到的平均稳态 $C_{\max}$ 353 ng/mL (模型预测为 319 ng/mL) 相比, 由 5 mg q12h IR 方案达到的平均雷可佐达稳态 $C_{\max}$ 为 450 ng/mL (模型预测为 425

ng/mL)。对于 5 mg q12h 的 IR 和 10 mg QD 的 SR 调配物来说，在给药间隔末期谷浓度分别为 180 ng/mL 和 184 ng/mL。对于 10 mg QD SR 调配物来说，在稳定状态下平均 $C_{\max}/C_{\min}$ 比率为 1.91。对于 5 mg q12h 的 IR 来说，在稳定状态下平均 $C_{\max}/C_{\min}$ 比率为 2.4。5 mg q12h IR 方案的平均 $t_{\max}$ 为 0.8，而 10 mg QD SR 调配物的平均 $t_{\max}$ 为 4.2。

实例 9：不良作用。

下表证实与雷可佐达的立即释放调配物相比，在用雷可佐达的持续释放调配物治疗后，副作用发生率降低。

立即释放（IR）对持续释放调配物的治疗后出现的不良事件（TEAE）

TEAE	雷可佐达 5 mg IR	雷可佐达 5 mg SR-快速	雷可佐达 5 mg SR-中速
头痛	1	0	0
头晕	9	0	1
感觉异常	1	0	0
视觉异常	2	0	0
耳鸣	1	0	0
总计	14	0	1

尽管前述本发明已出于清楚理解的目的以实例的方式加以详细描述，但对于技工显而易见，某些改变和更改包括于本揭露内容中且可在随附权利要求的范围内在无不当实验的情况下实施，其以说明的方式加以呈现，而并非加以限制。

上文所引用的所有公开案和专利文件是出于所有目的以引用的方式全部并入本文中，其引用的程度仿佛对其各自个别指示一般。

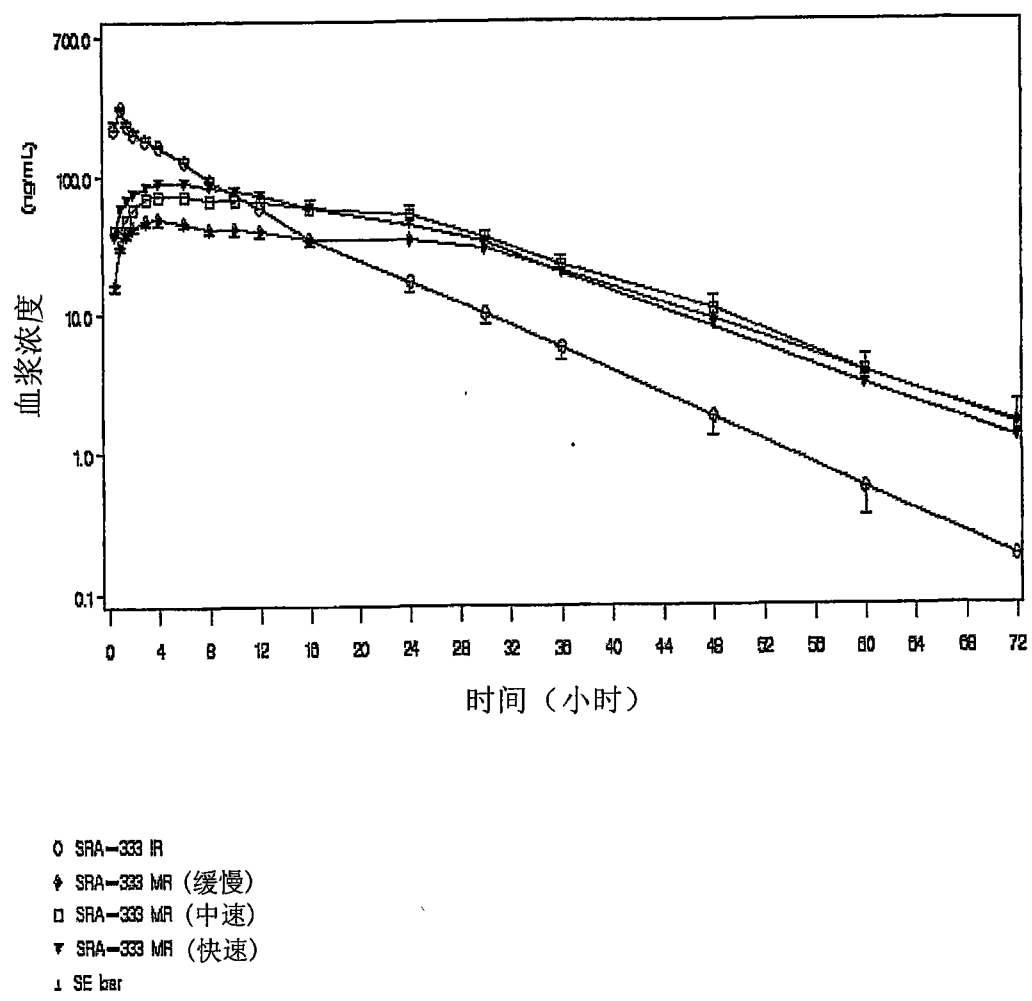


图1

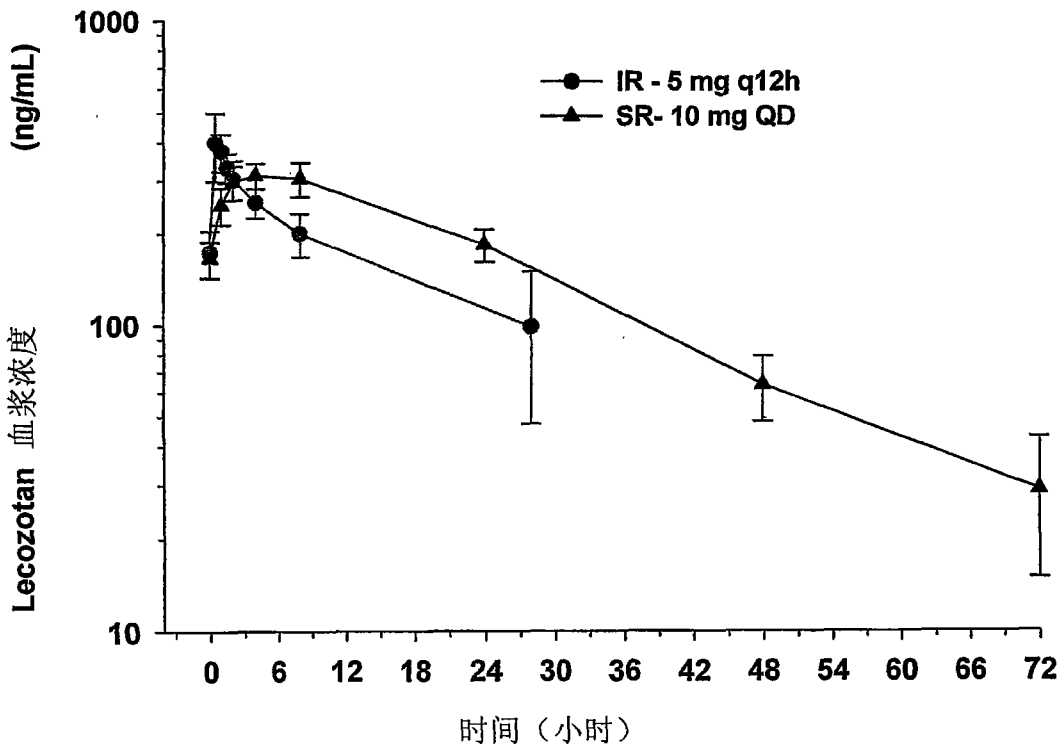


图2

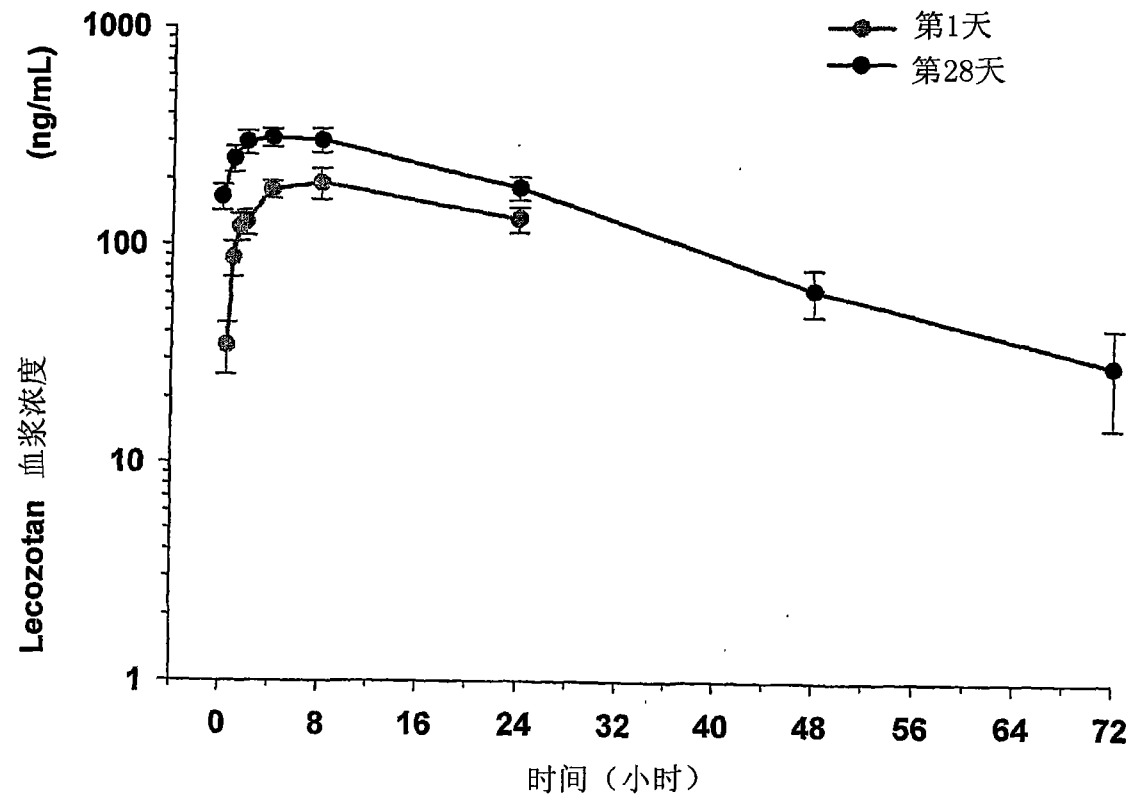


图3

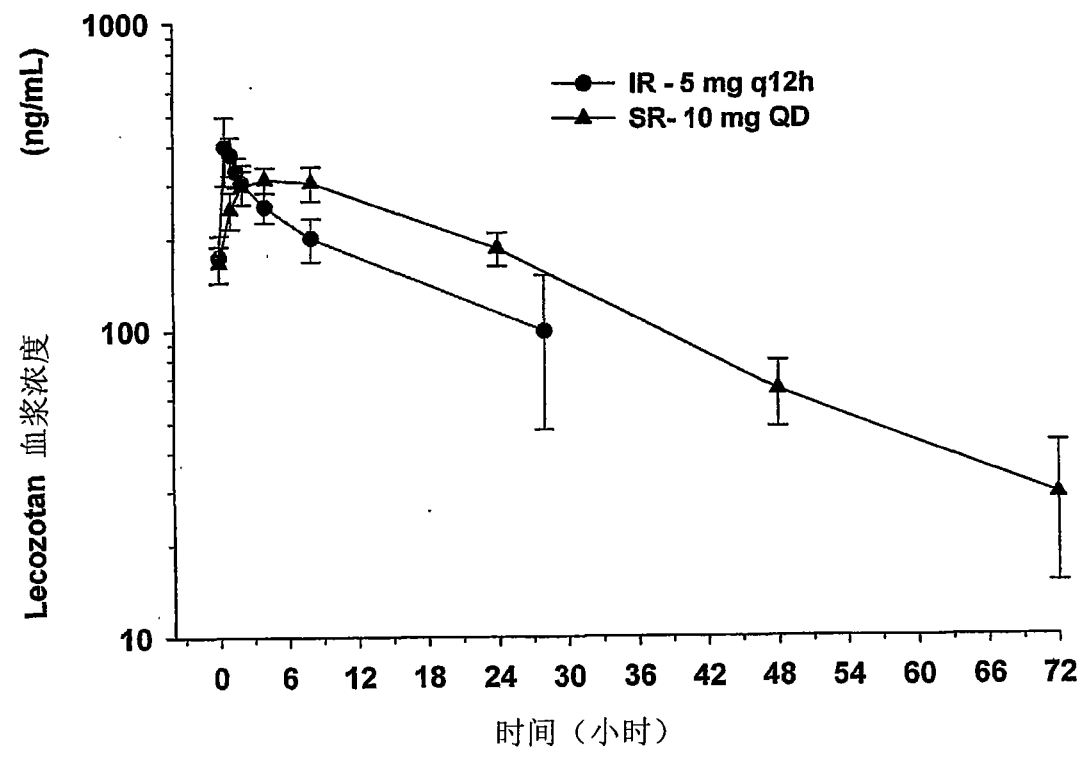


图4