



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102065861 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 200980116210. 4

A61P 25/24 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 05. 07

A61P 25/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/30 (2006. 01)

PA200800647 2008. 05. 07 DK

A61P 25/32 (2006. 01)

PA200801392 2008. 10. 03 DK

A61P 25/34 (2006. 01)

PA200801519 2008. 11. 04 DK

A61P 25/36 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 11. 05

WO 9322293 A1, 1993. 11. 11, 权利要求 1-7, 摘要, 说明书第 15 页化合物 10.

(86) PCT申请的申请数据

WO 2005016900 A1, 2005. 02. 24, 权利要求 1-17, 说明书第 19 页, 摘要.

PCT/DK2009/050107 2009. 05. 07

(87) PCT申请的公布数据

CN 101119983 A, 2008. 02. 06, 权利要求 33, 摘要.

W02009/135495 EN 2009. 11. 12

(73) 专利权人 H. 隆德贝克有限公司

CN 101119982 A, 2008. 02. 06, 权利要求 39, 说明书第 8-9 页.

地址 丹麦瓦尔比

Klaus P. Bogeso. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindanols with Potential Atypical Antipsychotic Activity. 《J. Med. Chem》. 1995, 第 38 卷 (第 22 期), 第 4380-4392 页.

(72) 发明人 R·霍尔姆 C·考 B·威卢姆森

K·P·赫特尔 C·K·奥尔森

L·布鲁恩 K·K·索比

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 王伦伟 李炳爱

审查员 李钢

(51) Int. Cl.

A61K 31/4965 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书26页 附图6页

(54) 发明名称

反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪用于改善认知的用途

(57) 摘要

本发明涉及种治疗认知机能障碍和改善认知功能的方法, 其包括向需要其的患者给药的 tran5-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪或其可药用盐。而且, 本发明涉及在包括 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的组合物中的改善粘合剂。

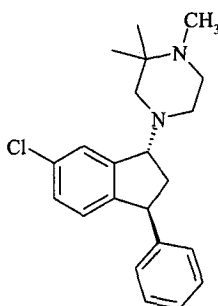
1. 反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪或其可药用盐在制备用于治疗与精神分裂症相关的认知损害的药物中的用途。

反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪用于改善认知的用途

[0001] 本发明涉及反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪用于改善认知的用途。而且,本发明涉及包括4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的改进的药物组合物。

[0002] 作为本发明的主题的化合物(化合物 I, 反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪)具有式(I):

[0003]



(I)。

[0004] 国际专利公布 No. WO 2005/016900 公开了呈游离碱形式的化合物(即化合物 I)及其相应丁二酸盐和丙二酸盐。据报道该化合物对于多巴胺 D₁(拮抗剂)和 D₂ 受体(拮抗剂)、5-HT₂ 受体(拮抗剂)和 α₁ 肾上腺素受体具有高亲和力。在 WO 2005/016900 中,公开了该化合物可用于治疗中枢神经系统中的若干疾病,包括精神病、尤其是精神分裂症(阳性、阴性和/或抑郁症状)或涉及精神病症状的其它疾病,比如精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、情感分裂性精神障碍、妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍以及其它精神障碍或具有精神病症状的疾病,例如双相障碍中的躁狂症。WO 2005/016900 中还公开了化合物 I 用于治疗焦虑障碍、包括抑郁症在内的情感障碍、睡眠障碍、偏头痛、神经安定药诱导的帕金森综合征或可卡因滥用、尼古丁滥用、酒精滥用及其它滥用病症其用于维持双相障碍的用途。

[0005] 公开化合物 I 和相关化合物(包括上述药理学特征)的其它出版物为 EP 638 073; Bøgesø K. P. 等人, J. Med. Chem., 1995, 38, 第 4380-4392 页; 和 Bøgesø K. P. "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds", 1998, ISBN87-88085-10-4(参见例如,第 47 页表 3 和第 101 页表 9A 中的化合物 69)。

[0006] 现在,本发明人出乎意料地发现化合物 I,即反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪具有提高认知的特性,因此,本发明涉及此目的及其他重要的目的。

[0007] 发明简述

[0008] 本发明涉及治疗认知机能障碍比如例如与某些疾病相关的认知机能障碍的方法,其包括向需要其的患者给药化合物 I 或其可药用盐。化合物 I 的可药用盐可以是药物组合物的形式。

[0009] 本发明还涉及化合物 I 或其可药用盐在制备用于治疗认知功能障碍比如与某些疾病相关的认知功能障碍的药物中的用途。

[0010] 在一个进一步的方面,本发明涉及包括化合物 I 的改善的药物组合物,其特别地可用于治疗与某些疾病相关的认知功能障碍,比如精神分裂症。

[0011] 附图

[0012] 图 1:在大鼠疾病模型中,化合物 I 对于具有认知缺陷的精神分裂症的作用:根据本发明的一个实施方案的执行功能。

[0013] 图 2:在大鼠疾病模型中,化合物 I 对于具有认知缺陷的精神分裂症的作用:根据本发明的一个实施方案的视觉学习和记忆(获得)。

[0014] 图 3:在大鼠疾病模型中,化合物 I 对于具有认知缺陷的精神分裂症的作用:根据本发明的一个实施方案的视觉学习和记忆(保持)。

[0015] 图 4:在大鼠疾病模型中,化合物 I 对于具有认知缺陷的精神分裂症的作用:根据本发明的一个实施方案的视觉学习和记忆(辨别指数)。

[0016] 图 5:在大鼠疾病模型中,化合物 I 对于具有认知缺陷的精神分裂症的作用:根据本发明的一个实施方案的视觉学习和记忆(运动活性)。

[0017] 图 6:膜包衣片剂的制备方法和过程控制的流程图。

[0018] 发明详述

[0019] 一些患者群,例如精神分裂症、抑郁或精神病患者和患有帕金森病的患者,可能经受减少的认知过程(即,认知损害、认知缺陷、认知功能障碍等)。

[0020] 认知缺陷包括认知功能或认知领域衰退,比如例如注意力、学习、记忆和执行功能(对外界刺激的相关反应)困难。认知症状还可包括:注意力不足、思维混乱、思维缓慢、理解困难、集中力不足、解决问题的能力损伤、记忆力差、思维表达和/或整合思维困难、感觉和行为困难、和/或不相关的思维消退、及注意力和警惕性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、处理速度、社会认知、推理和解决问题例如执行功能的困难。目前还没有销售用于治疗认知功能障碍的有效药物,且在治疗这样的病症中存在极大的需要和对有效药物的需求。

[0021] 认知缺陷,包括区域缺损比如记忆、注意力和执行功能,是精神分裂症中长期无能的主要决定和预示因素。令人遗憾地,目前可获得的抗精神病药物在改善认知方面相对无效。

[0022] 精神分裂症的特征为三个广泛类型的症状群,即,阳性症状(例如幻觉)、阴性症状(例如情感迟钝和回避社交)和信息处理及认知功能(比如例如执行功能、注意力和记忆)的缺损。执行功能包括过程,比如计划、组织、心理灵活性和任务协调,其被认为是精神分裂症患者具有最大困难的领域。精神分裂症中的认知缺陷也称为“与精神分裂症相关的认知损害”(CIAS)。然而,在许多患者中,在精神病症状和/或其它临床特征发作之前,观察到认知损害。此外,患者中的认知损害和社会功能(community functioning)与不利结果之间存在密切联系,并且还没有发现这些症状的有效的治疗方法。

[0023] 在美国,国家心理卫生研究所(the National Institute of Mental Health)、University of California, Los Angeles 和美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration)之间的旨在建立关于精神分裂症中的认知损害的性质和如何

对其进行最好的评价和治疗的共识的 MATRICS (改善精神分裂症中认知的测量和治疗研究, Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) 计划已经鉴定了七个关键的认知领域, 包括工作记忆、注意力和警觉性、执行功能 (即推理和问题解决)、语言学习、视觉学习、处理速度和社会认知。目前的抗精神病药主要治疗精神分裂症的阳性症状, 且对阴性或认知症状具有有限的影响。而且, 目前销售的许多抗精神病药甚至引起药物诱导的认知损害。因此, 存在开发更好地改善与精神分裂症相关的认知机能障碍的疗法的实际需要。

[0024] 现在, 本发明人发现反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪缓解动物模型中诱导的注意力表现障碍 (attentional performance impairment), 表明该化合物的认知提高特性 (参见, 例如本文的实施例 1)。注意力定势转移 (set-shifting) 模式是一种使得经由维度内 (ID) 对维度外 (ED) 转移辨别学习评价执行功能的动物模型, 其在功能上类似于人类前额功能的敏感性测试, 即, 威斯康星卡片分类测试 (WCST) 或计算机化维度内-维度外测试。特别地, 该任务需要大鼠通过基于两个或三个非空间提示维度 (气味、挖掘介质 (digging medium)、和 / 或纹理) 辨别提供的两个罐中包含的食物奖励来解决一系列辨别问题。使用亚长期给药苯环利定 (PCP) 加上清除期的精神分裂症疾病样动物模型。亚长期 PCP 与清除治疗方案似乎诱导大多数选择性缺损, 其中表现缺陷仅仅限于 ED 转移表现; 因此, 表明该特定药理学处理可更有效地模型化在第一阶段精神分裂症患者中观察到的执行功能不足。

[0025] 进一步, 本发明人出乎意料地发现反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪缓解动物模型中诱导的注视觉学习和记忆缺陷, 也表明该化合物的认知提高特性 (参见, 例如本文的实施例 3)。

[0026] 因此, 上述大鼠注意力定势转移测试和新的目标识别测试的所有发现都显示反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪具有认知提高特性。

[0027] 另外, 预期反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪用于治疗与感觉门控相关的缺陷, 所述感觉门控公知为在精神分裂症中受妨碍 (参见, 例如 Adler, L. E. 等人, Schizophrenia Bulletin, Vol. 24, No. 2, 1998, 第 189-202 页)。感觉门控是脑调节其对刺激应答的方式。其基本上自动过程。当存在一项刺激时, 出现应答。但是当之后不久出现第二次刺激时, 对第二次刺激的应答迟钝。这是一种防止过度兴奋的适应机制。其有助于脑集中于大量其它错误选择中的刺激。感觉门控的机制包括感觉到的刺激的前馈和反馈抑制。其涉及 GABA 能和 $\alpha 7$ 烟碱能受体介导的海马的海马角 (CA3) 区域中锥体细胞的抑制。

[0028] 而且, 本发明人出乎意料地发现, 除了已知药理学的特征之外, 反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪显示出对 5-HT₆ 受体的有效的体外拮抗作用, 所述 5-HT₆ 受体为与正常和疾病状态中认知提高作用相关的受体靶点 (参见, 例如本文的实施例 2)。这是基于显示出用 5-HT₆ 反义寡核苷酸以及 5-HT₆ 拮抗剂治疗具有认知提高潜在性的非临床研究 (Mitchell ES, Neumaier JF. "5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement." Pharmacol Ther. 2005; 108: 320-33)。类似于 5-HT₆ 拮抗剂, 化合物 I 逆转大鼠中 PCP 诱导的 ED 转移表现的缺陷, 其表明该化合物的促认知潜在性。

[0029] 进一步, 本发明人已发现化合物 I 是低剂量治疗有效的, 比如作为游离碱计算的

用量为 4 至 14mg。

[0030] 式 I 的化合物是对于多巴胺 D1 和 D2 受体都具有亲和力的公认抗精神病药化合物。在使用病症避免反应 (CAR) 模型的大鼠中的临床前的实验 (实验过程之前描述在: Hertel P, Olsen CK, Arnt J. Repeated administration of the neurotensin analogue NT69L induces tolerance to its suppressant effect on conditioned avoidance behaviour. Eur J Pharmacol. 2002 ;439 (1-3) :107-11 中) 已经表明式 I 的化合物在非常低水平的 D2 受体占有率具有抗精神病活性。

[0031] 在使用 ^{11}C -SCH23390 和 ^{11}C -雷氯必利作为 D1 和 D2 受体示踪剂的健康受试者的正电子发射断层摄影术 (PET) 研究中, 据发现当每日给予的剂量从 2 至 10mg/ 天递增 (给予 18 天) 时, 式 I 的化合物诱导的壳核中 D2 受体占有率为从 11 至 43%。与为了有效治疗而通常需要的 D2 受体占有率为约或超过 50% 的目前使用的抗精神病药相比, 这种水平的 D2 受体占有率是低的 (Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical Dopamine D2/ D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs ;An Original Patient Data Meta-analysis of the SPECT and PET In Vivo, Schizophr Bull. 2008 年 2 月 26 日. [Epub in advance of print])。在相同的 PET 研究中, 发现当每日给予的剂量从 2 至 10mg/ 天递增 (给予 18 天) 时, 式 I 的化合物诱导的壳核中 D1 受体占有率从 32% 增加至 69%。这种高水平的 D1 占有率用目前使用的抗精神病药不常见的 (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry. 1992 ;49 (7) :538-44.)。因此, 式 I 的化合物在低的日剂量下显示出 D1 与 D2 受体占有率的独特比例。

[0032] 基于上述, 预期式 I 的化合物在仅仅诱导低水平 D2 受体占有率的剂量 (2mg/ 天至 14mg/ 天, 特别地 4mg/ 天至 14mg/ 天) 下, 对于患有认知损害和 / 或感觉门控和 / 或精神分裂症, 特别是与精神分裂症有关的认知损害和 / 或感觉门控的患者具有临床显著治疗效果。这也可能是式 I 的化合物显示的高 D1 受体占有率和 D1 与 D2 受体占有率的独特比例的结果。在减少诱导 D2 受体阻断介导的麻烦的副作用 (包括锥体外副作用和高催乳素血症) 的倾向方面, 治疗有效剂量的低 D2 受体占有率是有利的。

[0033] 作为游离碱计算的治疗有效量 2-14mg, 特别是 4-14mg 的式 I 的化合物经口服给药, 其可以以适于这样的给药的任何形式存在, 例如片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂或溶液剂的形式。在一个实施方案中, 式 I 的化合物的盐以固体药物实体, 合适地作为片剂或胶囊形式给药。

[0034] 用于制备固体药物组合物或制剂的方法是本领域熟知的。因此, 片剂可以通过混合活性成分与常规助剂、填充剂和 / 或稀释剂, 接着在合适的压片机中压制该混合物来制备。助剂、填充剂和稀释剂的实例包括玉米淀粉、乳糖、滑石、硬脂酸镁、明胶、树胶等。典型的填充剂选自乳糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和微晶纤维素。也可以加入任何其它的助剂或添加剂, 比如着色剂、香味剂、防腐剂等, 只要它们与所述活性成分相容。

[0035] 因此, 本发明涉及反式 -4-((1R, 3S)-6-氯 -3-苯基茛满 -1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪 (化合物 I) 或其可药用盐或包括所述盐的药物组合物的特定药物用途。

[0036] 如在整个说明书中使用的式 I 的化合物（或化合物 I）意味着指所述化合物的任何形式，比如游离碱、其可药用盐例如可药用酸加成盐比如丁二酸盐和丙二酸盐、游离碱或其盐的水合物或溶剂化物、以及无水形式、非晶形式或晶形式。

[0037] 包括在本发明的组合物中的式 I 的化合物还包括其盐，典型地为其可药用盐。这样的盐包括可药用酸加成盐。酸加成盐包括无机酸盐以及有机酸盐。合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑酸、二亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对-氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及 8- 卤茶碱例如 8- 溴茶碱等。

[0038] 进一步，式 I 的化合物可以以非溶剂化形式以及与可药用溶剂比如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常，对于本发明的目的，溶剂化形式被认为与非溶剂化形式是等价的。

[0039] 在所述组合物、用途或治疗方法的一个进一步实施方案中，所述组合物进一步包括作为粘合剂的聚维酮或共聚维酮，比如 KollidoneVA64。典型地，粘合剂的存在浓度为 2-10% (w/w)、比如 2-4%、4-6%、6-8%、8-10%、2-8%、4-8%、4-10% 或 6-10% (w/w)。

[0040] 在一个进一步的方面，本发明还涉及药物组合物，其包括式 (I) 的化合物和作为粘合剂的聚维酮或共聚维酮。典型地，所述粘合剂为 Kollidone VA64。在一个特别的实施方案中，所述药物组合物用于治疗认知损害或精神分裂症，特别地用于治疗与精神分裂症相关的认知损害。

[0041] 在一个实施方案中，粘合剂的存在浓度为 2-10% (w/w)，典型的浓度范围为 2-4%、4-6%、6-8% 或 8-10% (w/w)。当粘合剂为聚维酮或共聚维酮时，典型的填充剂选自磷酸氢钙乳糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和微晶纤维素，优选乳糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和微晶纤维素，比如乳糖。在一个实施方案中，填充剂，比如任何一个上述的，其浓度范围为 15-50% (w/w)。典型地，填充剂，比如乳糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和微晶纤维素中的任何一个，的浓度范围为 15-25%、20-50%、30-45% (w/w)。

[0042] 如本文使用的短语“认知缺陷”、“认知损害”和“认知机能障碍”意味着指示相同的病症且可互换地使用。因而，这些短语指干扰或破坏一个或多个认知过程、认知功能和/或认知领域。在某些情况下，“认知缺陷”、“认知损害”和“认知机能障碍”涉及一个或多个通常引起社交/社会适应性差和工作无能 (work disability) 的功能缺损和/或与一个或多个功能缺损相关。

[0043] 在另一个方面，本发明涉及改善认知功能的方法，其包括向需要其的患者给药有效量的化合物 I 或其可药用盐。

[0044] 在本发明上下文中，术语“改善”、“改进”及类似术语意味着使得更好；使得提高。在某些情况下，该术语指基于共识的成套测验 (battery) 作为终点（例如，MATRICS 的共识认知成套测验的所有综合得分，其由同量加权七个领域分值，作为测量认知功能改善的第一终点）时认知表现的增强。

[0045] 本发明还涉及治疗认知机能障碍的方法，其包括向需要其的患者给药有效量的化合物 I 或其可药用盐。

[0046] 在本发明的上下文中,术语“治疗”及类似术语指为了抗击疾病、障碍或病症(本文,且不限于认知机能障碍)的目的,对患者的管理和护理。该术语意味着包括对患者患有的如本文描述的给定疾病、障碍或病症的全方位治疗,比如给药活性化合物以减缓或减轻所述疾病、障碍或病症的一种或多种症状或一种或多种并发症,以延迟所述疾病、障碍或病症的发展,以及预防所述疾病、障碍或病症,其中预防应理解为为了抗击所述疾病、病症或障碍的目的对患者的管理和护理,且包括给药活性化合物以预防一种或多种症状或一种或多种并发症的发病。术语“治疗”及类似术语也意味着治愈或消除疾病、障碍或病症。尽管如此,预防性(预防)和治疗性(治病)治疗是本发明的两个独立方面。待治疗的患者为例如哺乳动物,比如人类。

[0047] 当应用于本发明的化合物时,如本文使用的短语“有效量”意味着表示足够引起预期的生物效应的量。当应用于本发明的化合物时,短语“治疗有效量”意味着表示足以改善、缓和、稳定、逆转、减慢或延迟疾病、障碍或状态,或者疾病、障碍或病症的症状发展的化合物的量。

[0048] 在另一个方面,本发明涉及用于本发明方法中的化合物 I 或其可药用盐,其中该方法用于改善认知功能,比如但不限于患有认知机能障碍的患者中的认知功能。

[0049] 在另一个方面,本发明涉及化合物 I 或其可药用盐在制备用于改善认知功能,比如但不限于具有(即患有)认知机能障碍的患者中的认知功能的药物中的用途。本发明还涉及化合物 I 或其可药用盐在制备用于治疗认知机能障碍的药物中的用途。

[0050] 本发明进一步提供用于治疗选自下述的疾病中的认知机能障碍的化合物 I 或其可药用盐:精神分裂症、涉及精神病症状的疾病、精神分裂症样障碍、情感分裂性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍和物质诱导的精神障碍、情感障碍(比如例如抑郁症、双相障碍和躁狂症)、帕金森病、涉及睡眠障碍的疾病、神经安定药诱导的帕金森病综合征和滥用病症(比如例如可卡因滥用、尼古丁滥用和酒精滥用)。

[0051] 本发明进一步提供治疗与精神分裂症相关的认知损害(CIAS)的方法,其包括向需要其的患者给药治疗有效量的反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪。

[0052] 本发明进一步提供用于如本文描述的用途的药物组合物,其包括治疗有效量的化合物 I 或其可药用盐,和可药用助剂、填充剂、稀释剂、添加剂或其组合。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,所述可药用盐是丁二酸盐或丙二酸盐。在一个实施方案中,所述可药用盐是化合物 I 的晶体丁二酸氢盐形式或化合物 I 的晶体丙二酸氢盐形式,例如化合物 I 的丁二酸氢盐的晶形 α 或化合物 I 的丙二酸氢盐的晶形 α 。化合物 I 的丁二酸盐和丙二酸盐及其制备描述在 WO 2005/016900 中。

[0054] 在本发明的一个实施方案中,化合物 I 或其可药用盐是纯化的形式。术语“纯化的形式”意味着指化合物 I 或其盐基本上不含其它化合物或不含所述化合物的其它形式(比如多晶型物),视情况而定。

[0055] 在一个实施方案中,本发明的患者患有认知机能障碍。在本发明的一个实施方案中,所述患者没有患有认知机能障碍。在一个实施方案中,本发明的患者是第一阶段精神分裂症患者。在一个实施方案中,本发明的患者诊断为患有认知损害,该患者正在对此进行治疗。

[0056] 在一个实施方案中,本发明的认知机能障碍与疾病有关。在一个这样的实施方案中,所述疾病选自:涉及精神病症状的疾病(比如例如精神分裂症)、精神分裂症样障碍、情感分裂性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、物质诱导的精神障碍、情感障碍(比如例如抑郁症、双相障碍和躁狂症)、帕金森病、涉及睡眠障碍的疾病、神经安定药诱导的帕金森病综合征和滥用病症(比如例如可卡因滥用、尼古丁滥用和酒精滥用)。

[0057] 在一个实施方案中,本发明的方法包括向需要其的患者给药有效量的化合物 I 或其可药用盐。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,化合物 I 或其可药用盐用于治疗与精神分裂症有关的认知机能障碍。在一个实施方案中,所述认知机能障碍是 CIAS。在一个实施方案中,所述用途减少精神分裂症患者中的认知症状。在一个实施方案中,所述患者患有精神分裂症的至少一种认知症状。在一个实施方案中,所述患者具有精神分裂症的两个或更多个认知症状。如本文使用的短语“认知症状”指通常与精神分裂症相关的认知缺陷、认知机能障碍和认知损害。如本文使用的术语“减少”、“降低”及类似术语指比如例如严重性、作用和存在的减轻或减少。

[0059] 在本发明的一个进一步实施方案中,治疗与如本文描述的疾病例如精神分裂症相关的认知损害的方法进一步包括其中所述认知损害表现为选自下述的至少一种功能或领域的衰退:工作记忆、注意力、语言学习和记忆、问题解决(例如执行功能)、处理速度和社会认知。

[0060] 在本发明的一个进一步的实施方案中,待治疗的认知机能障碍(即认知损害、认知机能障碍)包括认知功能或认知领域的衰退,例如选自下述之一:工作记忆、注意力和警惕性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和问题解决(例如执行功能)、处理速度、社会认知及其组合,比如注意力表现与视觉学习和记忆的组合。认知缺陷、认知损害等还可指示注意力不足、思维混乱、思维缓慢、理解缺陷、集中力不足、解决问题的能力损伤、记忆力差、计划缺陷、组织缺陷、心理灵活性缺陷、任务协调缺陷、思维表达困难、整合思维、感觉和行为困难、和/或不相关的思维消退困难。

[0061] 化合物 I 的合成,包括定义

[0062] 可以如在 WO 2005/016900 中所述制备化合物 I,包括其丁二酸盐和丙二酸盐。

[0063] 应当理解当指定立体异构形式时,该立体异构体是化合物的主要构成成分。例如,当指定化合物的对映体形式时,该化合物具有对映体过量的该指定的对映体形式。

[0064] 在本发明中,对于药物用途,应当理解当指定如式(I)所进行的化合物反式-4-(6-氯-3-苯基苄满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的对映体形式时,所述化合物为相对立体化学纯的,例如对映体过量为至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 96% 或至少约 98%,其中,例如“如果对映体过量至少约 80%”指在所讨论的化合物混合物中化合物 I 与其对映异构体的比例为 90 : 10。在一个实施方案中,化合物 I 的非对映体过量(即,顺式/反式比例)为至少约 90%、至少约 95%、至少约 97% 或至少约 98%,其中例如 90% 的非对映体过量指化合物 I 与顺式-4-((1S,3S))-6-氯-3-苯基苄满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的比例为 95 : 5。

[0065] 化合物 I 的对映体过量可以例如如 WO 2005/016900 中所述,由熔融二氧化硅毛细管电泳(CE)使用下述条件简单地确定:Capillar:50 μ m ID X 64.5cm L,运行缓冲剂:在

25mM的磷酸二氢钠中的1.25mM β 环糊精,pH 1.5,电压:16kV,温度:22°C,注射:50mbar 5秒,检测:柱形二极管阵列检测 192nm,样品浓度:500 μ g/ml。在该系统中,化合物 I 具有的保留时间为约 33min,其它对映异构体具有的保留时间为约 35min。化合物 I 的非对映体过量可以例如如在 **Bøgesø**等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 4380-4392(第 4388 页,右栏)中描述的确定。

[0066] 在本发明中,可药用盐包括化合物 I 的任何可药用盐。这样的盐的非限制性实例为化合物 I 的晶体丁二酸氢盐和晶体丙二酸盐。

[0067] 化合物 I 的给药和剂量:

[0068] 化合物 I 或其盐可以以任何合适的途径给药,例如口服、含服(经颊, buccal)、舌下或肠胃外,所述盐可以以用于这样的给药的任何合适的形式存在,例如片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂或溶液剂或注射用分散液的形式。在一个实施方案中,本发明的盐是以固体药物实体的形式给药,合适地以片剂或胶囊形式给药。

[0069] 用于制备固体药物制剂的方法是本领域熟知的。因此,可以通过混合活性成分与常用助剂、填充剂和稀释剂,接着在合适的压片机中压制该混合物制备。助剂、填充剂和稀释剂的非限制性实例包括玉米淀粉、乳糖、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。也可以使用任何其它的助剂或添加剂,比如着色剂、香味剂、防腐剂等,只要它们与活性成分相容。

[0070] 注射用溶液可以通过如下方法制备:将本发明的盐和可能的添加剂溶于一部分注射用溶剂比如无菌水中,调节该溶液至期望的体积,灭菌所述溶液并填充到合适的安瓿或小瓶中。可以加入本领域通常使用的任何合适的添加剂,比如张力调节剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂等。

[0071] 作为游离碱计算的化合物 I 的日剂量合适地为约 2mg 至约 55mg,或约 3mg 至约 55mg。因此,治疗如本文描述的认知损害的方法属于本发明,该方法包括向需要其的患者给药化合物 I 或其可药用盐,其中作为游离碱计算的化合物 I 的日剂量为约 2 至约 55mg、或约 3 至约 55mg。

[0072] 在所述组合物、用途或治疗方法的某些实施方案中,作为游离碱计算的化合物 I 的量为 4mg 至 14mg。

[0073] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 4-12mg。

[0074] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 5-14mg。

[0075] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 4-6mg,比如 5mg。

[0076] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 6-8mg,比如 7mg。

[0077] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 8-10mg。

[0078] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为 10-12mg。

[0079] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中,式 (I) 的化合物的量为

12-14mg, 比如 14mg。

[0080] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中, 式 (I) 的化合物的量为 5-7mg。

[0081] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中, 式 (I) 的化合物的量为 7-9mg。

[0082] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中, 式 (I) 的化合物的量为 9-11mg, 比如 10mg。

[0083] 在所述组合物、用途或治疗方法的进一步实施方案中, 式 (I) 的化合物的量为 11-13mg。

[0084] 当本发明涉及所述用途或所述治疗方法时, 则如上所述的剂量 4-14mg, 比如 4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg 或 14mg 是基于日剂量计。在一个优选的实施方案中, 所述剂量为 5mg、7mg 或 10mg。

[0085] 在一个特别的实施方案中, 所述剂量低至 2 或 3mg 的化合物 I, 基于日剂量计。

[0086] 将在下述非限制性实施例中阐述本发明。

实施例

[0087] 实施例 1 具有认知缺陷的精神分裂症的大鼠疾病模型, 执行功能

[0088] 执行功能包括过程, 比如计划、组织、心理灵活性和任务协调, 其被认为是精神分裂症患者具有最大困难的领域。注意力定势转移模式是使得经由维度内 (ID) 对维度外 (ED) 转移辨别学习评价执行功能的动物模型。使用亚长期给药苯环利定 (PCP) 加上清除期的精神分裂症疾病样动物模型。亚长期 PCP 带清除治疗方案似乎诱导大多数选择性缺损, 其中表现缺陷仅仅限于 ED 转移表现, 表明该特定药理学处理可更有效地模型化在第一阶段精神分裂症患者中观察到的执行功能不足。

[0089] 因此, 可以通过测试化合物是否缓解大鼠中由亚长期 PCP 给药诱导的“注意力表现缺损”来研究该化合物的认知提高特性。

[0090] 方法。如 Rodefer 等人所描述的 (Eur. J. Neurosci. 21:1070-1076 (2005)) 进行体内“注意力定势转移表现”, 并且其基于 Birrell & Brown 所设计的任务 (J. Neurosci. 20:4320-4324 (2000)) 的修改形式。简而言之, 在四组 (各组 n = 12) 中, 使用研究开始时称重约 250g 的雄性 Long-Evans 大鼠 (Harlan, Indianapolis, IN)。在习惯住所室内环境之后, 大鼠每日两次接受 PCP (5mg/kg, i. p.) 或盐水的一系列亚长期注射 7 天, 接着, 在 10 天的清除期之后, 开始定势转移过程, 其中要求动物在罐中使用挖掘介质或使用香味作为维度提示来挖掘以取回食物奖励 (Honey Nut Cheerio® 的一半 (General Mills, Minneapolis, MN, USA))。测试室是 Plexiglas® 盒 (50×37.5×25cm), 其中不透明屏障分离该盒的三分之一与其余部分 (沿着盒的长轴)。

[0091] 当每次试验时, 将两个挖掘罐邻接彼此地放置在所述盒的较大区域中, 而大鼠等待在较小区域中。通过升高分配器使大鼠接近所述罐, 随后在测试开始之后再使该分配器放回原处。在测试之前数天进行习惯化; 将罐用大鼠的舍笼中所用的木屑垫层填充, 且将具有若干 Cheerios® 的诱饵置于每个大鼠笼中, 以使其习惯于从罐中取回食物奖励。接着, 每日将大鼠置于测试盒中数天 (rats were placed in the test box daily for several

days), 且使其可接近两个填充有木屑垫层及具有数个 Cheerios® 的诱饵的罐。连续地用诱饵补充杯, 直到大鼠准确地挖掘以取回食物奖励。在此阶段的末期, 关于两个简单的辨别问题 (SD) 训练大鼠, 以达到六个连续的正确试验的标准: 问题分别涉及香味和介质的维度。在所有的辨别问题中, 挖掘定义为挖掘介质的强烈位移, 因为该奖励深深地 (约 2.5cm) 埋藏在罐内。因此, 大鼠可以用爪或鼻研究挖掘介质, 之后执行“挖掘”反应, 这些选择不记分。因为允许大鼠在挖掘之前通过触摸来取样挖掘介质, 它们可以使用介质的感觉或视觉特性 (或两者) 来基于该维度进行选择。所有的介质包括少量粉末化的 Cheerios®, 以阻止大鼠试图通过单独的气味探测隐藏的奖励。该初步阶段的目的是使大鼠熟悉辨别学习过程和气味和介质的两个可能的相关维度。该训练阶段花费的总时间可变化 (平均约 5-7 个训练日), 取决于各个动物如何快速地学习准确地强烈挖掘, 以发现食物奖励。研究该过程, 以确保所有动物以使得各个大鼠能够在一个测试期中完成整个任务的强有力且一致的方式进行准确挖掘。因此, 该测试期在完成用 PCP 亚长期剂量给药之后约至少 2-3 周时进行。

[0092] 在测试当天, 在测试期之前 30 分钟, 向大鼠给药反式-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基茛菪满-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪 (1.25 或 2.5mg/kg, s. c.) 或赋形剂 (羟基-丙基-β-环糊精的 5% 水溶液)。各个辨别的最初四个试验构成发现阶段, 其中在不考虑大鼠首先在哪里开始挖掘的情况下允许大鼠在两个罐中都挖掘。如果大鼠首先在没有诱饵的罐中挖掘, 记录为错误。在最初四个试验完成且大鼠首先在没有诱饵的罐中挖掘之后, 使大鼠返回盒小区域中, 且不允许其发现在另一个罐中的食物奖励。继续测试直到大鼠达到六个连续正确试验的标准。

[0093] 在单个测试期中, 大鼠进行平行于之前所使用的过程的一系列辨别 (Birrell & Brown J. Neurosci. 20:4320-4324 (2000); Rodefer 等, Neuropsychopharmacol. 33:2657-2666 (2008))。最初, 提供两个气味或两个挖掘介质之间的简单辨别 (SD), 接着在具有与初始 SD 相同的阳性刺激下进行化合物辨别 (CD)。在 CD 中, 引入新维度, 但是其并非食物奖励位置的可靠预示因素。然后, 将 CD 问题逆转 (Rev1), 以使之前未增强的刺激转变为增强刺激, 其中不相关的维度不是奖励位置的预示因素。随后, 提供维度内转移 (IDS) 辨别问题; 该 IDS 问题为化合物辨别, 其中改变相关的和不相关维度二者内的特定刺激, 但是相关维度 (气味或介质) 保持相同。然后, 将 IDS 问题逆转 (Rev2), 以使之前未增强的刺激转变为增强刺激, 其中不相关的维度仍然不是奖励位置的预示因素。随后, 向大鼠提供向维度外转移 (EDS) 问题, 其中之前不相关的维度变成向相关维度, 且最初相关的维度不再具有预示价值。最后, 将 EDS 问题逆转 (Rev3), 以使之前未增强的刺激转变为增强刺激。

[0094] 数据分析。基于前述数据 (Rodefer 等人, Int J. Neuropsychopharmacol 9: S140-141 (2006); Rodefer 等人, Eur. J. Neurosci. 21:1070-1076 (2005)), 假设亚长期 PCP 给药将选择性地损害 EDS 任务表现。因此, 首先使用 2 个组间因子 (between-subjects factors) (辨别问题、药物预处理) 和问题 × 药物相互作用的方差分析 (ANOVA) 检查用亚长期 PCP 或盐水处理的大鼠的定势转移表现 (试验至标准)。

[0095] 结果描述:

[0096] 亚长期 PCP 处理的作用。亚长期 PCP 处理对辨别问题产生显著的主要效应 ($F(6, 132) = 22.06, p < 0.01$), 但是对预处理条件没有产生显著的主要效应 ($F(1, 132) =$

2.92, $p > 0.05$)。预处理条件和辨别问题之间的相互作用是显著的 ($F(6,132) = 4.04$, $p < 0.01$)。Bonferroni post hoc 分析揭示了在达到EDS辨别问题的标准所需的试验中PCP和盐水处理的动物之间的显著性差异 ($t = 4.51$, $p < 0.01$) (参见图1)。没有表明在试验中PCP-诱导的损伤是任何其它辨别问题的标准 (所有 $ps > 0.05$)。因此,这些数据支持我们的假设:亚长期PCP给药将选择性地损害EDS任务表现。

[0097] 化合物I的作用。接着,测试化合物I剂量给药对逆转PCP诱导的EDS功能缺陷的作用 (参见刚刚上述的)。这些分析揭示了辨别问题的显著的主要效应 ($F(6,198) = 20.54$, $p < 0.01$),而不是化合物I剂量的显著的主要效应 ($F(2,198) = 0.23$, $p > 0.05$)。然而,化合物I剂量和辨别问题之间存在显著的相互作用 ($F(12,198) = 2.07$, $p < 0.05$)。Bonferroni post hoc(Bonferroni post hoc)比较揭示了PCP+ 赋形剂组与用1.25mg/kg化合物I处理的组 ($t = 3.09$, $p < 0.05$) 及用2.5mg/kg化合物I处理的组 ($t = 3.80$, $p < 0.01$) 二者之间在EDS辨别表现上的显著差异。没有发现任何剂量的化合物I影响所有其它辨别问题上行为的证据 (所有 $ps > 0.05$)。因此,化合物I在所检查的两个剂量上均显著地减弱PCP诱导的EDS学习缺陷。

[0098] 药物对完成任务的时间的作用。显然,化合物I在其任务完成中产生延迟。单向ANOVA ($F(2,33) = 11.95$, $p < 0.01$) 揭示这些时间差是显著的。接受2.5mg/kg化合物I的大鼠 ($M = 3.33$ 小时, $SD = 1.5$) 平均花费与接受1.25mg/kg化合物I ($M = 2.05$ 小时, $SD = 1.1$; $t = 2.89$, $p < 0.05$) 或经赋形剂处理的大鼠 ($M = 1.18$ 小时, $SD = 0.25$; $t = 4.86$, $p < 0.01$) 所花费的时间相比显著更长来完成定势转移任务。接受1.25mg/kg化合物I的大鼠与经赋形剂处理的大鼠没有显著区别 ($t = 1.97$, $p > 0.05$)。观察表明化合物I处理的大鼠进行突发的活动,在测试期间有暂停。因此,尽管显著地减弱PCP-诱导的缺陷,但选择剂量的药物也产生延长的持续期。然而,这些延长的时间并不影响EDS或其它任务阶段的总精确度。此外,之前已经使用老龄动物,用接受影响运动协调的损伤的动物,并且在给药药理学化合物之后,对具有较长测试期阶段的动物进行了观察。

[0099] 与已经证明当快速给药时在逆转经PCP破坏的注意力表现方面无效的氯氮平、利培酮和氟哌啶醇 (参见,例如Rodefer等人(2008))相反,发现反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪在所检查的两个剂量都显著地减弱PCP-诱导的EDS学习缺陷。尽管选择剂量的反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪似乎延长了完成任务的时间量,但延长的时间不会影响EDS或其他测试任务阶段的准确性,并且这样延长的时间可能归因于其它未知变数。因此,上述大鼠注意力定势转移测试的所有发现都显示出反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪具有认知提高特性。

[0100] 实施例2 化合物I对5-HT₆受体的体外拮抗作用

[0101] 5-HT₆受体与正常和疾病状态下的认知提高作用有关。通过下述放射性配体结合检验来评价反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪 (化合物I) 对5-HT₆受体的体外拮抗效应。

[0102] 在筛选板中培养用人类5-羟色胺受体6稳定转染的海拉细胞(NHI,1994年11月)。当达到融合(5-7天)时,在冰冷的D-PBS(Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline)中使用细胞刮刀获取细胞,以1000rpm离心10分钟,且再悬浮在1mL D-PBS/板中。将细胞

膜贮存在 -80°C 。

[0103] 在实验之前,将膜快速解冻,且在冰冷的 50mM TRIS 缓冲液 pH7.7 中,使用 Ultra-Turrax®均质器 (IKA®Werke GmbH & Co.KG,Staufen,Germany) 均质化。还在实验之前,将所有测试化合物稀释在 50mM 的 TRIS 缓冲液 pH 7.7 中。

[0104] 将由 10 μL 测试化合物 / 总 / 非特异性、10 μL 放射性配体 [^3H]5-LSD([N- 甲基- ^3H] 麦角酸,二乙基酰胺)(#TRK1041,最终 1nM;GEHealthcare, **Hillerød**, Denmark, 之前的 Amersham Biosciences) 和 180 μL 的膜悬浮液(最终 10 μg) 组成的等分试样在室温下培养 30 分钟。通过在 Tomtec®Harvester 96 Mach 3u(Tomtec, Hamden, CT) 上过滤将结合配体与游离配体分离。将过滤器用 0.5mL 冰冷的 50mM TRIS 缓冲液 pH 7.7 洗涤 2 次。将过滤器干燥 20 分钟 (37°C),之后加入 OptiPhaseSuperMix(Perkin Elmer Wallac, Gaithersburg, MD, USA),且在 MicroBeta®TriLux 1450(Perkin Elmer Wallac, Gaithersburg, MD, USA) 计数器中计数 1 分钟。

[0105] 使用 TRIS 缓冲液测定总结合量,并使用 10 μM 5- 氟-1-(4- 氟苯基)-3-[1-[2-(2- 咪唑啉酮-1- 基) 乙基]-4- 哌啶基]-1H- 吡啶 (H. LundbeckA/S,Valby, Denmark) 测定非特异性结合。

[0106] 通过使用 X1Fit(IDBS) 非线性曲线拟合来确定 IC_{50} 值,并且由 Cheng-Prusoff 等式计算 K_i 值:

[0107] $K_i = \text{IC}_{50} / (1 - [\text{L}] / K_D)$,

[0108] 其中 $[\text{L}]$ 为放射性配体的浓度, K_D 为来自饱和等温线的其对受体的离解常数。

[0109] 三个不同批次的化合物 I 的 K_i 值为 0.78nM、1.4nM 和 0.84nM。因此,化合物 I 显示出对 5-HT₆ 受体的有效体外拮抗效应,显示出认知提高作用。

[0110] 实施例 3 具有认知缺陷的精神分裂症的大鼠疾病模型

[0111] 已经证实(Grayson B. 等,Behavioural Brain Research 184(2007)31-38) 亚长期 PCP(苯环利定) 处理与新的目标识别(NOR) 测试的结合是探测在治疗与精神分裂症相关的认知机能障碍的症状中具有治疗有效性的化合物的有用模型。

[0112] 如上所引用的参考文献(Grayson 2007) 描述的进行 NOR 测试。

[0113] 获取试验。在获取阶段中所有组的大鼠都花费相同时间来探索相同物体(A和B)。图 2 显示在亚长期 PCP 和经赋形剂处理的大鼠中,快速给药反式-4-((1R,3S)-6- 氯-3- 苯基茛满-1- 基)-1,2,2- 三甲基哌嗪(0.5-2.5mg/kg, s. c.) 或氯氮平(2.5mg/kg, i. p.) 之后,在新目标识别任务(NOR) 的获取阶段中相同物体的平均探索时间。数据表示为平均值 $\pm$ s. e. m(每组 $n = 9-10$),并通过 ANOVA 和 post hoc t 检验(post-hoc student's t-test) 分析。统计分析显示在任何组中在获取阶段中探索相同物体所花费的时间没有显著性差异。

[0114] 保持试验。图 3 显示在亚长期 PCP 和经赋形剂处理的大鼠中,快速给药反式-4-((1R,3S)-6- 氯-3- 苯基茛满-1- 基)-1,2,2- 三甲基哌嗪(0.5-2.5mg/kg, s. c.) 或氯氮平(2.5mg/kg, i. p.) 之后,在新目标识别任务(NOR) 的保持阶段中熟悉目标和新目标的平均探索时间。数据表示为平均值 $\pm$ s. e. m(每组 $n = 9-10$),并通过 ANOVA 和 post hoc t 检验分析。统计分析显示了探索熟悉目标和新目标所花费的时间之间的显著性差异 * $P < 0.05$ -*** $P < 0.001$ 。

[0115] 与熟悉目标相比,用赋形剂亚长期处理的大鼠花费显著地 ($p < 0.001$) 更长时间探索新目标 (图 3)。在亚长期 PCP 处理之后消除了辨别熟悉目标与新目标的能力,从而在探索新目标和熟悉目标之间没有显著性差异 (图 3)。

[0116] 用 2.5mg/kg 剂量的氯氮平快速处理显著地减弱了亚长期 PCP 诱导的损伤,使得再次观察到与熟悉目标相比探索新目标花费的时间显著增加 ($p < 0.05$)。

[0117] 用所有三个剂量 (0.5mg/kg-1.25mg/kg-2.5mg/kg) 的反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪快速处理显著地减弱了亚长期 PCP 诱导的损伤,使得再次观察到与熟悉目标相比探索新目标花费的时间显著增加。与用氯氮平处理相比,用反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪处理的减弱作用甚至更加显著。

[0118] 图 4 显示给药反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪 (0.5-2.5mg/kg, s.c.) 或氯氮平 (2.5mg/kg, i.p.) 对亚长期 PCP 处理的大鼠中辨别指数的作用。数据表示为平均值 $\pm$ s.e.m (每组 $n = 9-10$),并且先使用 ANOVA,接着使用 post hoc Dunnett's t-检验分析。在亚长期 PCP 处理之后,辨别指数显著地 (与赋形剂相比, $p < 0.05$) 减小,而该作用在两个剂量 (1.25mg/kg-2.5mg/kg) 的反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪处理时显著 (与 PCP 相比, $p < 0.05$ - $p < 0.01$) 减弱。这用氯氮平处理相反,在用氯氮平处理中没有观察到显著的处理作用 (2.5mg/kg)。

[0119] 运动活性。图 5 显示给药反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪 (0.5-2.5mg/kg, s.c.) 或氯氮平 (2.5mg/kg, i.p.) 对于亚长期 PCP 处理的大鼠对新目标识别任务中线路交叉总数的作用。数据表示为平均值 $\pm$ s.e.m (每组 $n = 9-10$),并通过 ANOVA 和 post hoc Dunnett t 检验分析。

[0120] 用 PCP 亚长期处理的大鼠显示出显著 (与赋形剂相比, $p < 0.05$) 较高的运动活性,而当用最高剂量 (2.5mg/kg) 的反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪处理时运动活性显著地减少 (与赋形剂相比, $p < 0.05$)。没有观察到其它处理对运动活性的显著作用。

[0121] 因此,上述 NOR 测试的所有发现都显示反式 -4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪具有认知提高特性。

[0122] 实施例 4 预期用于口服给药的立即释放膜包衣片剂 I 的制备

[0123] 药物开发

[0124] 赋形剂和式 I 的化合物的相容性研究证实在片剂配制剂中使用的组分与所述化合物相容。基于此,使用标准方法和赋形剂开发常规湿制粒法、压片和膜包衣片剂方法。

[0125] 药物产品的说明

[0126] 将式 I 的化合物配制成预期用于口服给药的立即释放膜包衣片剂。将在该实施例中包含式 I 的化合物的片剂制备成两个强度,5mg 和 7mg。包含式 I 的化合物的产品是包裹在棕红色硬胶囊中白色膜包衣片剂。可以以相同的方式制备其它强度,比如 2、3、4、6、8、9、10、11、12、13 或 14mg。

[0127] 组成

[0128] 如下表 1 给出了 5mg 和 7mg 片剂的组成。

[0129] 表 1 5mg 和 7mg 片剂的组成

[0130]

成分名称	每单位的量		功能	参考标准 ¹
	5 mg	7 mg		
药物物质				
式 I 化合物的丁二酸盐	6.665 mg	9.331 mg	活性成分	In-house spec.
对应于式 I 的化合物	5 mg	7 mg		

[0131] 表 1, 续表

[0132]

成分名称	每单位的量		功能	参考标准 ¹
	5 mg	7 mg		
赋形剂				
片剂芯:				
无水磷酸氢钙	37.990 mg	36.213 mg	填充剂	Ph.Eur.
玉米淀粉	18.995 mg	18.106 mg	填充剂	Ph.Eur.
共聚维酮	3.35 mg	3.35 mg	粘合剂	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	制粒液体	Ph.Eur.
微晶纤维素	25 mg	25 mg	填充剂	Ph.Eur.
交联羧甲基纤维素钠	3 mg	3 mg	崩解剂	Ph.Eur.
滑石	4 mg	4 mg	润滑剂	Ph.Eur.
硬脂酸镁	1 mg	1 mg	润滑剂	Ph.Eur.
每个片剂芯的重量	100 mg	100 mg		
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white				
由下述组成:				
羟丙甲基纤维素(5 mPa.s.)	1.563 mg	1.563 mg	成膜剂	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.156 mg	增塑剂	Ph.Eur.
二氧化钛(E171)	0.781 mg	0.781 mg	颜料	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	溶剂	Ph.Eur.
每个膜包衣片剂的重量	102.5 mg	102.5 mg		
硬脂酸镁	适量	适量	润滑剂	Ph.Eur.

[0133] ¹ 使用目前的药典

[0134] ² 挥发性材料

[0135] 10,000 片剂的代表性批量的批料组成显示在表 2 中。

[0136] 表 2. 膜包衣片剂的批料组成 (批量 10,000 片)

[0137]

强度	5 mg		7 mg	
成分	量 (g)	% w/w (每个片剂 芯)	量 (g)	% w/w (每个片剂 芯)
片剂芯:				
式 I 化合物的丁二酸盐	66.65	6.665	93.31	9.331
无水磷酸氢钙	379.90	37.990	362.13	36.213
玉米淀粉	189.95	18.995	181.06	18.106
共聚维酮	33.5	3.35	33.5	3.35
纯净水 ¹	适量	-	适量	-
微晶纤维素	250	25	250	25
交联羧甲纤维素钠	30	3	30	3
滑石	40	4	40	4
硬脂酸镁	10	1	10	1
片剂芯的重量	100 mg		100 mg	
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white	25	2.5	25	2.5
纯净水 ¹	适量	-	适量	-
膜包衣片剂的重量	102.5 mg		102.5 mg	

[0138] 制备方法和过程控制的说明

[0139] 制粒的方法是使用共聚维酮 (Kollidone VA64) 作为粘合剂和水作为制粒液体的常规湿制粒法。在 10 升 PMA1 高剪切搅拌器中, 2kg 批料的制备方法如下:

[0140] 以 500rpm 混合式 I 化合物的丁二酸盐、无水磷酸氢钙、玉米淀粉和共聚维酮 2 分钟。

[0141] 加入纯净水开始凝聚。

[0142] 以 800rpm 制粒约 4 分钟, 如此获得合适的颗粒尺寸。

[0143] 过筛该湿颗粒。

[0144] 在盘式干燥器中, 于 50℃ 干燥该颗粒, 直到产物具有 25-55% RH 的相对湿度 (RH)。

[0145] 过筛该干燥颗粒。

[0146] 在混合器中, 混合所述颗粒与微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠和滑石。

[0147] 向混合器中加入硬脂酸镁, 并混合。

[0148] 在压片机中, 将该颗粒压制成片剂。

[0149] 使用在表 3 中给出的工艺参数, 在膜涂布器中膜包衣所述片剂芯。

[0150] 表 3 用于包衣方法的装置和工艺条件

[0151]

装置	负载量 (g)	喷雾速率 (g/min)	进口空气 流量(m ³ /h)	进口空气 温度(°C)	出口空气 温度(°C)
Compu Lab 15''	1360-1500	10	500	60	58

[0152] 制造方法和过程控制的流程图显示在图 6 中。

[0153] 粘合剂在片剂配制剂 I 中的出人意料的效果

[0154] 为了优化凝聚方法,制备两种不同的片剂配制剂,评价它们对式 I 的化合物的化学稳定性的作用。

[0155] 这些片剂的组成在表 4 中给出,其制备方法类似于如上所述的。

[0156] 表 4 含有 2 种不同粘合剂的膜包衣片剂的批料组成(批量 10,000 片)

[0157]

强度	2.5 mg	
成分	% w/w(每个片剂芯)	% w/w(每个片剂芯)
片剂芯:		
式 I 化合物的丁二酸盐	2.67	2.67
无水磷酸氢钙	40.66	40.66
玉米淀粉	20.33	20.33
共聚维酮	3.3	0.0
麦芽糖糊精	0.00	3.35
纯净水 ¹	-	-
微晶纤维素	26.0	26.0
交联羧甲纤维素钠	3.0	3.0
滑石	3.0	3.0
硬脂酸镁	1.0	1.0
片剂芯的重量	125 mg	

[0158] 使用共聚维酮作为粘合剂得到具有更好药物技术特性的片剂,例如,能够制备具有低的脆碎度损失而不会影响崩解时间的较硬片剂,如表 5 中所示:

[0159] 表 5 包含式 I 化合物的丁二酸盐且具有表 4 中所给组成的片剂的药物技术数据比较

[0160]

共聚维酮			麦芽糖糊精		
使用的压制力 (N)	脆碎度 (%, w/w)	崩解时间	使用的压制力 (N)	脆碎度 (%)	
86	0.14	44 sec	36	0.69	43sec
108	0.16	1min 14 sec	47	0.51	1min 13sec
120	0.18	1min 52sec	51	0.43	1min 42sec
130	0.22	2min 09sec	59	0.23	1min 59sec

[0161] 而且,粘合剂的差异引起出人意料的稳定性差异,如表 6 中所证实的。

[0162] 表 6 在其中使用麦芽糖糊精和共聚维酮作为粘合剂的配制剂(表 4 中给出的片剂组成)中式 I 化合物的丁二酸盐的分解

[0163]

处理	式 I 的化合物全部分解(%)	
	共聚维酮	麦芽糖糊精
最初分析	<0.05	<0.05
压热处理(autoclavation)之后	0.91	1.1
80℃, 48 小时	0.99	2.0
80℃, 120 小时	1.4	3.7
40℃/75%RH, 3 周	<0.05	<0.05
60℃, 3 周	0.95	1.41

[0164] 实施例 5 预期用于口服给药的立即释放膜包衣片剂 II 的制备

[0165] 药物开发

[0166] 赋形剂和式 I 化合物的相容性研究证实在片剂配制剂中使用的组分与所述化合物相容。基于此,使用标准方法和赋形剂开发常规湿制粒法、压片和膜包衣方法。

[0167] 药物产品的说明

[0168] 将式 I 的化合物配制成预期用于口服给药的立即释放膜包衣。将在该实施例中包含式 I 化合物的片剂制备成两个强度,2.5mg 和 5mg。包含式 I 化合物的产品是包囊在棕红色硬胶囊中的白色膜包衣片剂。可以以相同的方式制备其它强度,比如 2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14mg。

[0169] 组成

[0170] 如下表 7 给出了 2.5mg 和 5mg 片剂的组成。

[0171] 表 7 2.5mg 和 5mg 片剂(磷酸钙配制剂)的组成

[0172]

成分名称	每单位的量		功能	参考标准 ¹
	2.5 mg	5 mg		
药物物质				
化合物 I, 丁二酸盐	3.333 mg	6.667 mg	活性成分	In-house spec.
对应于式 I 的化合物 I	2.5 mg	5 mg		
赋形剂				
片剂芯:				
无水磷酸氢钙	40.000 mg	80.000 mg	填充剂	Ph.Eur.
玉米淀粉	20.000 mg	40.000 mg	填充剂	Ph.Eur.
共聚维酮	5.00 mg	10.00 mg	粘合剂	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	制粒液体	Ph.Eur.
微晶纤维素	26.17 mg	52.34 mg	填充剂	Ph.Eur.
交联羧甲纤维素钠	3 mg	6 mg	崩解剂	Ph.Eur.
滑石	1.5 mg	3 mg	润滑剂	Ph.Eur.
硬脂酸镁	1 mg	2 mg	润滑剂	Ph.Eur.
每个片剂芯的重量	100 mg	200 mg		
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white				
由下述组成:				
羟丙甲基纤维素(5 mPa.s.)	1.563 mg	3.126 mg	成膜剂	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.312 mg	增塑剂	Ph.Eur.
二氧化钛(E171)	0.781 mg	1.562 mg	颜料	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	溶剂	Ph.Eur.
每个膜包衣片剂的重量	102.5 mg	205 mg		
硬脂酸镁	适量	适量	润滑剂	Ph.Eur.

[0173] ¹ 使用目前的药典

[0174] ² 挥发性材料

[0175] 10,000 片剂的代表性批量的批料组成显示在表 8 中。

[0176] 表 8 膜包衣片剂的批料组成 (批量 10,000 片)

[0177]

强度	2.5 mg		5 mg	
成分	量 (g)	% w/w (每个片剂 芯)	量 (g)	% w/w (每个片剂 芯)
片剂芯:				
式 I 化合物的丁二酸盐	33.33	3.333	66.67	3.333
无水磷酸氢钙	400.00	40.000	800.00	40.000
玉米淀粉	200.00	20.000	400.00	20.000
共聚维酮	50.0	5.00	100.0	5.00
纯净水 ¹	适量	-	适量	-
微晶纤维素	261.7	26.17	523.4	26.17
交联羧甲基纤维素钠	30	3	60	3
滑石	15	1.5	30	1.5
硬脂酸镁	10	1	20	1
片剂芯的重量	100 mg		200 mg	
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white	25	2.5	50	2.5
纯净水 ¹	适量	-	适量	-
膜包衣片剂的重量	102.5 mg		205 mg	

[0178] 制备方法和过程控制如实施例 4 所示。

[0179] 制造方法和过程控制的流程图显示在图 6 中。

[0180] 粘合剂在片剂配制剂 II 中的出人意料的效果

[0181] 为了优化凝聚方法,对每一粘合剂制备一片剂配制剂 (2.5mg),评价粘合剂对式 I 化合物的化学稳定性的作用。这些片剂的组成在表 9 中给出,其制备方法类似于如上所述的。

[0182] 表 9 含有 7 种不同粘合剂的膜包衣片剂的批料组成 (批量 10,000 片)

[0183]

强度	2.5 mg			
成分	% w/w (每个片剂 芯)	% w/w (每个片剂 芯)	% w/w (每个片剂 芯)	% w/w (每个片剂 芯)
配制剂编号:	1	2	3	4
片剂芯:				
式 I 化合物的丁二酸盐	3.33	3.33	3.33	3.33
无水磷酸氢钙	40.66	40.66	40.66	40.66
玉米淀粉	20.33	20.33	20.33	20.33
预胶化淀粉	5.0	0.0	0.0	0.0
羟丙甲基纤维素	0.0	5.0	0.0	0.0
聚维酮	0.0	0.0	5.0	0.0
甲基纤维素	0.0	0.0	0.0	5.0
纯净水 ¹	-	-	-	-
微晶纤维素	25.2	25.2	25.2	25.2
交联羧甲基纤维素钠	3.0	3.0	3.0	3.0
滑石	1.5	1.5	1.5	1.5
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
片剂芯的重量	100 mg			

[0184] 表 10 续, 含有 7 种不同粘合剂的膜包衣片剂的批料组成 (批量 10,000 片)

[0185]

强度	2.5 mg		
成分	% w/w(每个片剂芯)	% w/w(每个片剂芯)	% w/w(每个片剂芯)
配制剂编号:	5	6	7
片剂芯:			
式 I 化合物的丁二酸盐	3.33	3.33	2.67
无水磷酸氢钙	40.66	40.00	40.66
玉米淀粉	20.33	20.00	20.33
蔗糖	5.0	0.0	0.0
共聚维酮	0.0	5.0	0.0
麦芽糖糊精	0.0	0.0	3.35
纯净水 ¹	-	-	-
微晶纤维素	25.2	26.2	26.0
交联羧甲纤维素钠	3.0	3.0	3.0
滑石	1.5	1.5	3.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
每个片剂芯的重量	100 mg	100 mg	125 mg

[0186] 使用共聚维酮作为粘合剂（配制剂 No. 6）得到具有良好药物技术特性和可接受的稳定性数据（如表 11 所证实的）的片剂，所述良好药物技术特性例如允许片剂作为整体片剂吞服的相对长的崩解时间（如表 10 所证实的）。

[0187] 表 10 包含式 I 化合物的丁二酸盐的片剂且具有表 9 中所给组成的药物技术数据的比较

[0188]

药物技术数据	片剂芯的重量	硬度	脆碎度 (16min)	崩解 (sec.)
配制剂 1	100mg	46N	0.5%	11
配制剂 2	100mg	50N	0.6%	22
配制剂 3	100mg	48N	0.5%	35
配制剂 4	100mg	53N	-	39
配制剂 5	100mg	63N	-	45
配制剂 6	100mg	37N	0.5%	112
配制剂 7	125mg	36N	0.7%	43

[0189] 包含不同粘合剂的产品的一些差异可以在表 11 中看到（下一页）。

[0190] 表 11 配制剂 1 至 6- 使用不同的粘合剂（表 9 中给出的片剂组成）- 中的化合物的分解

[0191]

处理	API 全部分解(%)					
	配制剂 1	配制剂 2	配制剂 3	配制剂 4	配制剂 5	配制剂 6
最初分析	ND	ND	ND	ND	ND	ND
压热处理	0.43	0.44	0.94	0.51	0.99	0.53
80°C, 48 小时(开放)	2.6	3.2	9.7	3.4	1.4	5.4
80°C, 48 小时(密闭)	5.3	1.7	5.2	2.0	1.9	5.9
80°C, 144 小时(开放)	5.0	6.8	20.0	6.6	2.6	12.7
80°C, 144 小时(密闭)	2.7	4.5	9.0	3.8	5.1	2.9
40°C/75% RH, 1 周	0.17	0.18	0.25	0.25	0.17	0.32
40°C/75% RH, 3 周	0.18	0.28	0.34	0.30	0.25	0.31
40°C/75% RH, 6 周	0.25	0.30	0.43	0.35	0.35	0.41
40°C/75% RH, 10 周	0.30	0.36	0.70	0.38	0.54	0.66
40°C/75% RH, 12 周	0.33	0.36	0.80	0.41	0.60	0.75
60°C, 1 周	0.59	0.55	1.1	0.61	0.28	0.69
60°C, 3 周	1.6	1.5	3.5	1.6	0.48	1.8
60°C, 6 周	2.4	2.4	6.2	2.5	0.88	2.9
60°C, 10 周	3.5	3.6	9.6	3.9	1.2	4.6
60°C, 12 周	3.7	3.8	10.3	4.2	1.4	5.0

[0192] ND = 未检测出

[0193] 表 11 续, 其中使用麦芽糖糊精作为粘合剂的配制剂 7 (表 9 中给出的片剂组成) 中化合物的分解

[0194]

处理	
粘合剂	麦芽糖糊精 配制剂 7)
最初分析	<0.05
压热处理之后	1.1
80°C, 48 小时	2.0
80°C, 120 小时	3.7
40°C/75%RH, 3 周	<0.05
60°C, 3 周	1.41

[0195] 实施例 6 预期用于口服给药的立即释放膜包衣片剂 III 的制备

[0196] 药物开发

[0197] 赋形剂和化合物 I 的相容性研究证实在片剂配制剂中使用的组分与所述化合物

相容。基于此,使用标准方法和赋形剂开发常规湿制粒法、压片和膜包衣方法。

[0198] 药物产品的说明

[0199] 将化合物 I 配制成预期用于口服给药的立即释放膜包衣片剂。在该实施例中包含式 I 化合物的产品制备成两个强度,2.5mg 和 5mg.。包含式 I 化合物的产品是包囊在棕红色硬胶囊中的白色膜包衣片剂。可以以相同的方式制备其它强度,比如 2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14mg。

[0200] 组成

[0201] 如下表 12 和表 13 给出了 2.5mg 和 5mg 片剂的组成。

[0202] 表 12 2.5mg 和 5mg 片剂(磷酸钙配制剂)的组成

[0203]

成分名称	每单位的量		功能	参考标准 ¹
	2.5 mg	5 mg		
药物物质				
式 I 化合物, 丁二酸盐	3.333 mg	6.667 mg	活性成分	In-house spec.
对应于式 I 的化合物	2.5 mg	5 mg		
赋形剂				
片剂芯:				
无水磷酸氢钙	40.000 mg	40.000 mg	填充剂	Ph.Eur.
玉米淀粉	20.000 mg	20.000 mg	填充剂	Ph.Eur.
共聚维酮	5.00 mg	5.00 mg	粘合剂	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	制粒液体	Ph.Eur.
微晶纤维素	26.17 mg	22.83 mg	填充剂	Ph.Eur.
交联羧甲基纤维素钠	3 mg	3 mg	崩解剂	Ph.Eur.
滑石	1.5 mg	1,5 mg	润滑剂	Ph.Eur.
硬脂酸镁	1 mg	1 mg	润滑剂	Ph.Eur.
每个片剂芯的重量	100 mg	100 mg		
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white				
由下述组成:				
羟丙甲基纤维素(5 mPa.s.)	1.563 mg	1.563 mg	成膜剂	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.156 mg	增塑剂	Ph.Eur.
二氧化钛(E171)	0.781 mg	0.781 mg	颜料	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	溶剂	Ph.Eur.
每个膜包衣片剂的重量	102.5 mg	102.5 mg		
硬脂酸镁	适量	适量	润滑剂	Ph.Eur.

[0204] ¹ 使用目前的药典

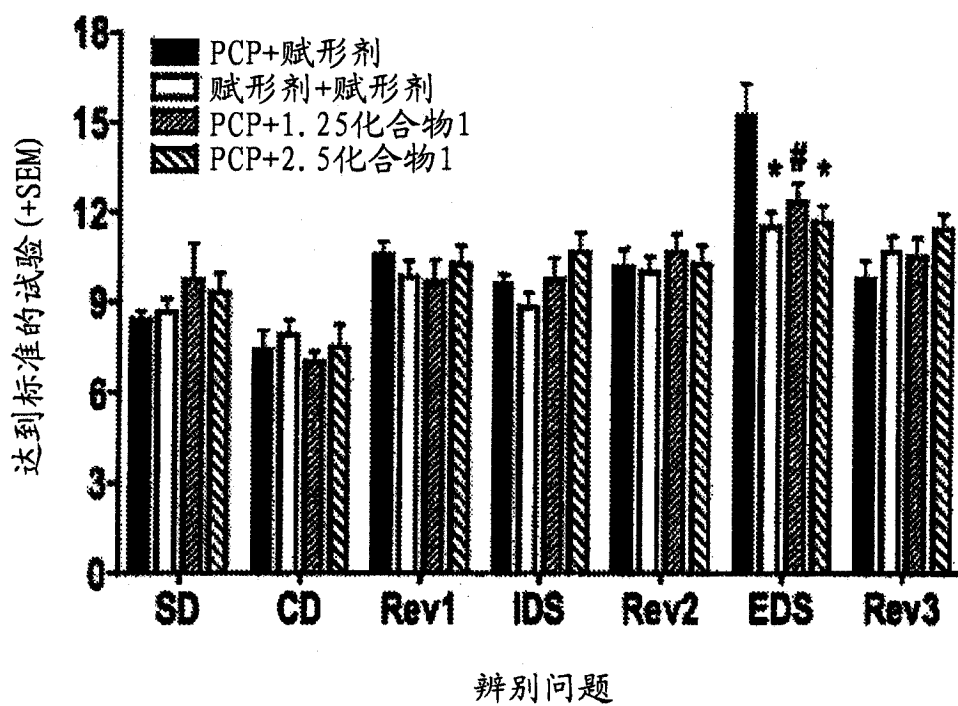
[0205] ² 挥发性材料

[0206] 表 13 2.5mg 和 5mg 片剂(乳糖配制剂)的组成

[0207]

成分名称	每单位的量		功能	参考标准 ¹
	2.5 mg	5 mg		
药物物质 式 I 化合物, 丁二酸盐 对应于化合物 I	3.333 mg 2.5 mg	6.667 mg 5 mg	活性成分	In-house spec.
赋形剂 片剂芯:				
乳糖	39.330 mg	39.330 mg	填充剂	Ph.Eur.
玉米淀粉	15.000 mg	15.000 mg	填充剂	Ph.Eur.
共聚维酮	3.35 mg	3.35 mg	粘合剂	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	制粒液体	Ph.Eur.
微晶纤维素	34.99 mg	31.65 mg	填充剂	Ph.Eur.
交联羧甲纤维素钠	3 mg	3 mg	崩解剂	Ph.Eur.
硬脂酸镁	1 mg	1 mg	润滑剂	Ph.Eur.
每个片剂芯的重量	100 mg	100 mg		
膜包衣:				
Opadry Y-1-7000 white 由下述组成:				
羟丙甲基纤维素(5 mPa.s.)	1.563 mg	1.563 mg	成膜剂	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.156 mg	增塑剂	Ph.Eur.
二氧化钛(E171)	0.781 mg	0.781 mg	颜料	Ph.Eur.
纯净水 ²	适量	适量	溶剂	Ph.Eur.
每个膜包衣片剂的重量	102.5 mg	102.5 mg		
硬脂酸镁	适量	适量	润滑剂	Ph.Eur.

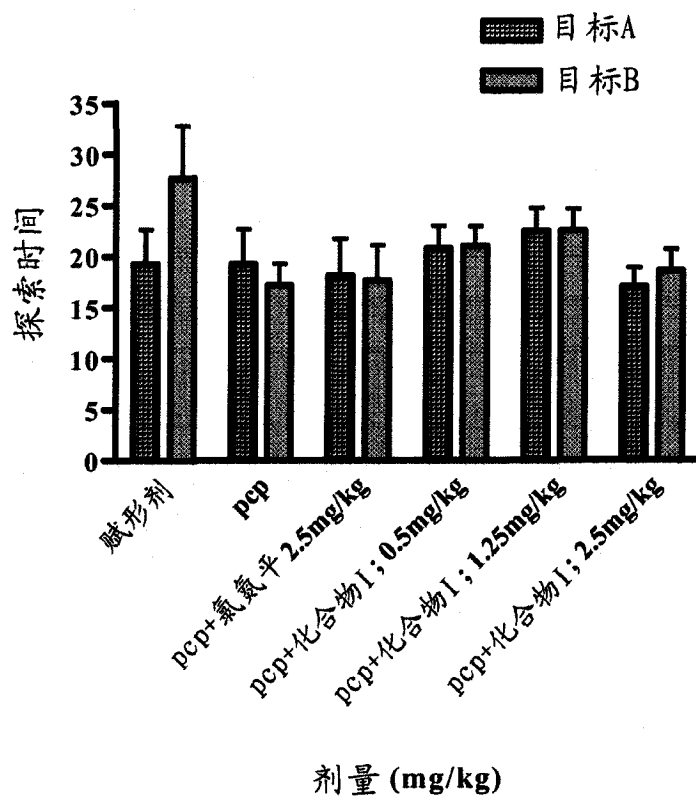
[0208] ¹ 使用目前的药典[0209] ² 挥发性材料



*表明 $p < 0.01$ vs PCP+赋形剂; #表明 $p < 0.05$ vs PCP+赋形剂

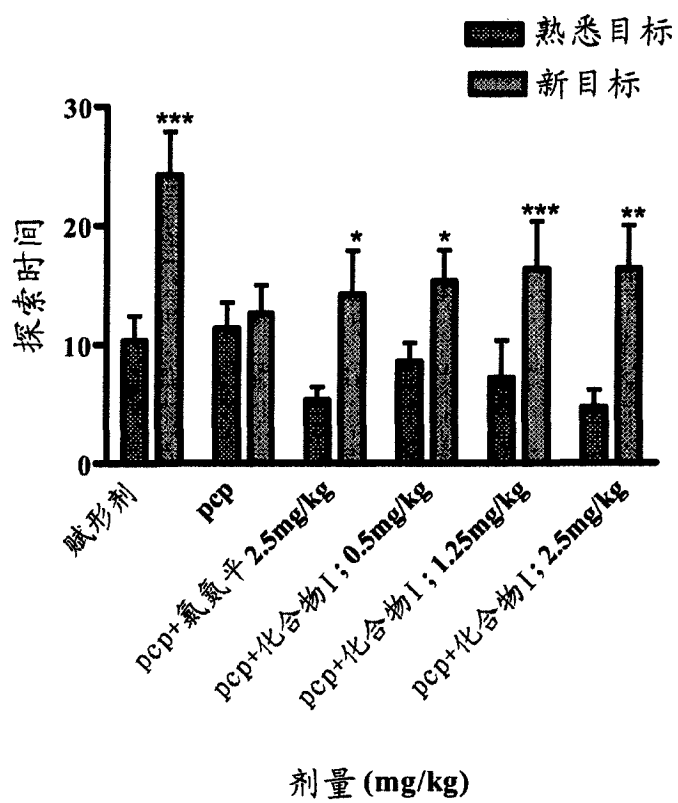
执行功能

图 1



获取试验

图 2



保持试验

图 3

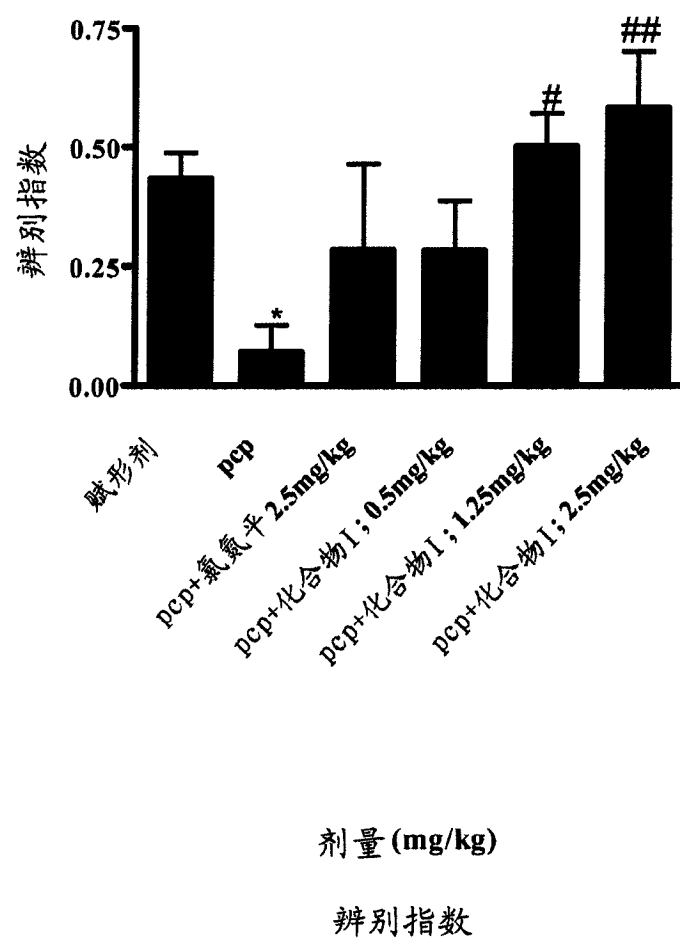
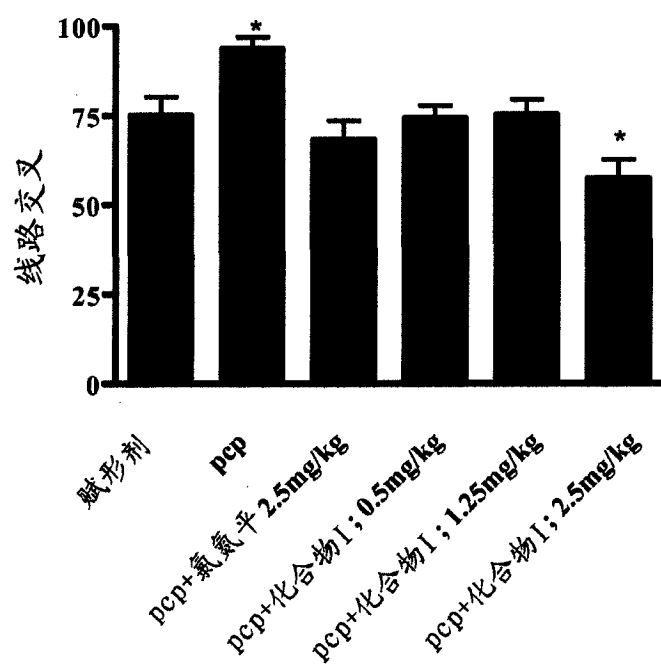


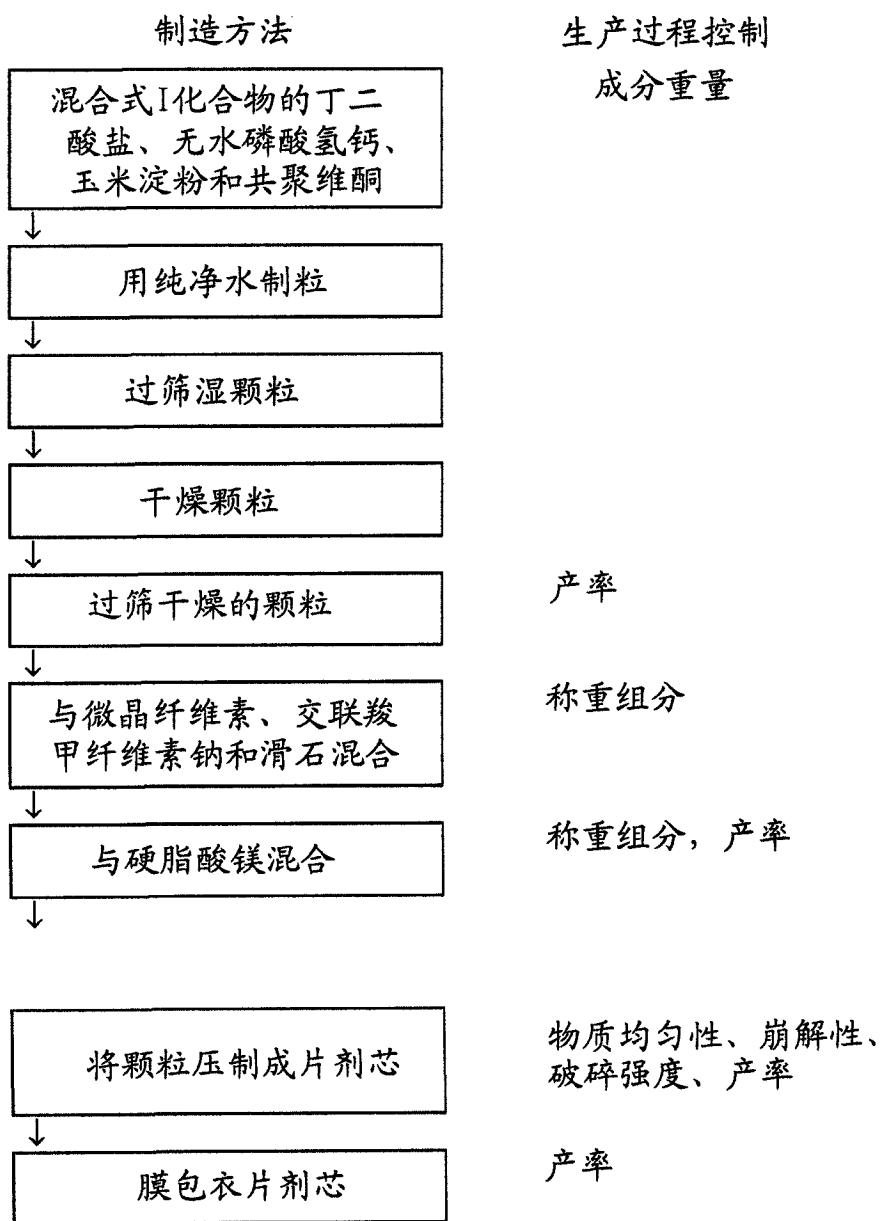
图 4



剂量 (mg/kg)

运动活性

图 5



膜包衣片剂的制备方法的流程图

图 6