(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116803379 A
(43)申请公布日 2023.09.26

(21)申请号 202310749459.0
(22)申请日 2017.03.08
(30)优先权数据
PCT/EP2016/055048 2016.03.09 EP
62/305,600 2016.03.09 US
(62)分案原申请数据
201780028569.0 2017.03.08
(71)申请人 NLS-1 制药公司
地址 瑞士施坦斯市布瑞特恩维格10号，6370
(72)发明人 亚历山大·C·佐伊尔
路易斯·P·阿姆泽尔
弗吉尼亚·史密斯
斯科特·布兰特利
(74)专利代理机构 北京市安伦律师事务所 11339
专利代理师 韩景漫 郭扬
(51)Int.Cl.
A61K 9/24(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图6页

(54)发明名称

一种马吲哚即释/缓释多层片剂及其在治疗注意力缺失/多动障碍(ADHD)中的用途

(57)摘要

本发明涉及马吲哚的调释组合物及其在治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)中的用途，尤其是在治疗患有这些疾病的儿童、青少年和成人中的用途。

CN 116803379 A

1.一种马吲哚口服药物单位剂型,所述单位剂型为多层基质型片剂,其特征在于,所述单位剂型包括:

-至少一个即释(IR)层,所述即释层包括马吲哚和至少一种稀释剂;

-至少一个缓释(SR)层,所述缓释层包括马吲哚和至少一种缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物,

所包含的马吲哚总量在1至6毫克之间,所述即释层和缓释层的重量比在40:60至80:20之间。

2.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述即释层和缓释层的重量比在50:50至70:30之间。

3.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述即释层和缓释层的重量比为50:50。

4.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述单位剂型的溶出度为1小时60%至80%、2小时70%至90%,该溶出度根据美国药典方法2用50rpm的转叶法测定,溶解介质为500毫升的0.01NHCl。

5.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述单位剂型的重量为50至200毫克。

6.根据权利要求5所述的单位剂型,其特征在于,所述单位剂型的重量为100毫克。

7.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述即释层中的所述稀释剂选自以下物质组成的组:乳糖、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、碳酸钙、硫酸钙、无水硫酸钙、三水乳酸钙、一水硫酸氢钙、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、可压缩糖、淀粉水解寡糖、糊精、右旋葡萄糖、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、粉状纤维素、淀粉、改性淀粉、淀粉水解物、预胶凝淀粉、微晶纤维素、粉状纤维素、纤维素及纤维素衍生物、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素及蔗糖。

8.根据权利要求7所述的单位剂型,其特征在于,所述即释层中的所述稀释剂选自以下物质组成的组:乳糖、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、微晶纤维素、粉状纤维素、纤维素及纤维素衍生物。

9.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述缓释层的缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物选自以下物质组成的组:纤维素聚合物、与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸高分子聚合物、甲基丙烯酸类聚合物、聚乙烯醇衍生物、乳酸-乙醇酸聚合物(PLGA)、淀粉、蜡、聚乙酸乙烯酯衍生物、聚乙烯吡咯烷酮衍生物及其混合物。

10.根据权利要求9所述的单位剂型,其特征在于,所述缓释层的缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物选自以下物质组成的组:纤维素聚合物、与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸高分子聚合物。

11.根据权利要求10所述的单位剂型,其特征在于,与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸高分子聚合物为卡波普、卡波姆。

12.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述单位剂型的每一层都包括润滑剂。

13.根据权利要求1所述的单位剂型,其特征在于,所述单位剂型在体内获得的马吲哚血浆浓度维持在稳定状态,所述马吲哚血浆浓度具有较小波动,至少12小时维持在Cmax(ss)值的40%以上。

14.根据权利要求13所述的单位剂型，其特征在于，所述马吲哚血浆浓度具有较小波动，至少12小时维持在Cmax(ss)值的60％以上。

15.一种用于制备权利要求1至14中任一项所述单位剂型的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a)制备所述即释层的辅剂的混合物；

(a')制备所述缓释层的辅剂的混合物；

(b)将步骤(a)得到的即释混合物和步骤(a')得到的缓释混合物加入多层片剂的压片机中。

16.根据权利要求15所述的方法，其特征在于，所述多层片剂的压片机为双层片剂的压片机。

17.权利要求1至14中任一项所述单位剂型在制备通过口服途径每日一次重复服用的药物产品中的用途。

18.权利要求1至14中任一项所述单位剂型在制备治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失或警惕性降低或过高的日间睡意的药物产品的用途。

19.权利要求1至14中任一项所述单位剂型在制备药物产品中的用途，所述药物产品与铁组合使用作为同时、单独或顺序使用的组合产品。

20.根据权利要求19所述的用途，其特征在于，所述药物产品用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失或警惕性降低或过高的日间睡意。

21.权利要求1至14中任一项所述单位剂型在制备药物产品中的用途，所述药物产品与精神刺激剂组合使用作为同时、单独或顺序使用的组合产品。

22.根据权利要求21所述的用途，其特征在于，所述药物用品用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失或警惕性降低或过高的日间睡意。

一种马吲哚即释/缓释多层片剂及其在治疗注意力缺失/多动障碍(ADHD)中的用途

[0001] 本发明专利申请是申请日为2017-03-08、申请号为201780028569.0和发明创造名称为“一种马吲哚即释/缓释多层片剂及其在治疗注意力缺失/多动障碍(ADHD)中的用途”的分案申请,201780028569.0号发明专利申请是PCT申请PCT/IB2017/000352进入中国国家阶段的申请,上述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2018-11-08。

技术领域

[0002] 本发明根据《美国法典》第35编第119节针对2016年3月9日向位于海牙的欧洲专利局提交的、申请号为PCT/EP2016/055048的PCT申请主张优先权,该PCT申请以引用方式被整体纳入本申请。本发明还根据《美国法典》第35编第119节针对2016年3月9日提交的、临时申请号为62/305,600的美国临时申请主张优先权,该美国临时申请以引用方式被整体纳入本申请。

[0003] 本发明涉及马吲哚的调释组合物及其在治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)中的用途,尤其是在治疗患有这些疾病的儿童、青少年和成人中的用途。

背景技术

[0004] ADHD是一种行为障碍,其构成了儿童和青少年精神病理学的最常见的模式(pattern)之一。这种行为障碍也出现在成人身上。虽然最近的纵向研究认为出现ADHD症状表象的成人可能不存在儿童期初发神经发育障碍(Moffitt 2015),但大多数可用数据和科学共识显示ADHD在成人和儿童中是同一病症(Kooji 2010)。实际上,ADHD的标准在DSM-V(美国精神医学学会,2013)中有所变化,将ADHD更加准确的定义为一种神经发育障碍,其始发于童年期,但是某些人会持续到成年后。在最近的研究中,ADHD的发病率在学龄儿童中约为7～8%(Barbaresi 2002),在成人中约为4～5%(Kessler 2006)。临床上,该障碍结合了注意力不集中、易冲动和运动机能亢进,对学习/工作、社交和人际功能造成了损害。未经治疗,儿童和成人无法专注于任务,降低了其学习/工作表现。另外,易冲动可能导致工作质量低下以及社交功能失常。

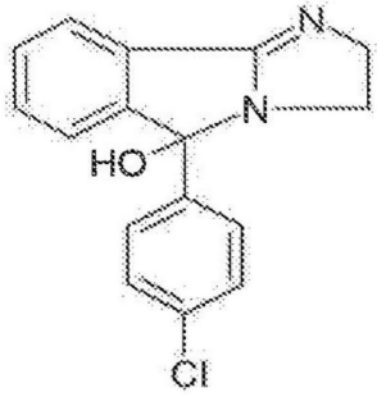
[0005] 在ADHD药理学治疗中使用并被广泛接受的刺激剂属于数个药理学类别:精神刺激剂(安非他命、哌醋甲酯)、优格瑞格瑞克(eugregorics)类(阿莫达非尼、莫达非尼和阿屈非尼)、非刺激剂(阿托西汀、可乐定、胍法辛)和B型单胺氧化酶抑制剂(司来吉兰)。这些多巴胺能精神刺激剂通常能非常显著的改善注意力不集中、易冲动和多动,但是对许多患者而言却不够。

[0006] 刺激剂(例如哌醋甲酯或安非他命盐)具有短半衰期,并且对大多数病人而言需要控释给药。即使是控释给药,要在上学(和/或工作)时间保持足够的药效并在集中注意力的同时能够使患者在夜间入眠并保持睡眠也是很困难的。刺激剂与“开-关”效果的出现是有

关联的,关停效果伴随着“症状反弹”效果并且在傍晚(例如需要完成家庭作业的时候)症状会加剧。

[0007] 虽然刺激剂药物对与ADHD相关的很多症状都是一种有效的治疗手段,但是有人担心这些药物被误用或滥用,并且使用刺激剂药物会发生一些罕见但严重的心血管副作用。已经发现例如阿托西汀、可乐定、胍法辛等非刺激剂对治疗ADHD也有效果,但是这些制剂的药效无法与已观察到的刺激剂的药效相提并论(Faraone 2009)。即使是使用刺激剂治疗,大概四个患有ADHD的孩子中只有一个能获得最佳效果(Greenhill 1996)。虽然我们对于ADHD的理解和治疗已经获得了巨大的进步,但是这种病仍然很难治愈,需要开发其它治疗手段(Antshel2011)。另外,在治疗ADHD时服用的一些药物不适于儿童服用,尤其是因为药片体积过大或需要一天数次服药。

[0008] 根据DSM-IV(或DSM-V)标准使用马吲哚治疗注意力缺失/多动障碍(ADHD),包括让需要该治疗的患者服用有效量的马吲哚,该方法已在US8,293,779美国专利中有所描述。马吲哚具有下述的化学式:5-(4-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1-a]异吲哚-5-醇。

[0009] 

马吲哚在当代医药分类中被认为是精神刺激和食欲抑制药物。其在阿根廷、墨西哥/中美洲和日本被批准用于治疗肥胖。

[0010] 在所有已研究的物种中,马吲哚对健康动物和人类的基本药理学作用是作用于下丘脑的调节食欲的多巴胺能中枢(Hadler,1972)。它被大量代谢,然后大部分代谢物通过尿液排泄出去。马吲哚因具有三环化学结构而属于非安非他命化合物。它能够提供与安非他命非常接近的药代动力学性质,但是滥用倾向更小。实际上,马吲哚无法代谢为安非他命类化合物,但它通过阻碍多巴胺和去甲肾上腺素的再吸收来实现与安非他命类似的作用。

[0011] 另外,在动物毒性研究中,马吲哚的潜在毒性被证明非常低。具体而言,没有观察到任何致癌作用、致突变作用、生育毒理学作用。

[0012] US8,293,779美国专利公开了以下内容:在单次或多次口服后,马吲哚的吸收在2-4小时后达到最大浓度(Tmax)。在健康的志愿者服用即释制剂后马吲哚的半衰期为9.1±1.7h(Kim2009)。因此,在大约30～55小时后达到稳定状态的浓度。当剂量在1毫克/日和4毫克/日之间时,药代动力学是线性的(不依赖于剂量)。但是该结果与现有的马吲哚即释制剂相关。

[0013] 马吲哚的即释药物组合物,例如Diminex®、Sanorex®和Teronac®,确保在体外时活性成分在<1h的时期内释放。实际上,已有报告称马吲哚的即释药物组合物处于中等温度时在中性和碱性水溶液包括人类血浆中出现了水解。由于血浆的弱碱性质,通过添加酸性缓冲液使马吲哚在人类血浆中获得更好的稳定性。

[0014] 此类即释组合物因此需要每日服用两次,这就限制了其在学龄儿童这种特殊情形中的应用,因为第二次服用常常需要在中午完成,即上学时间。即使考虑到即释片在体外时将在1小时内完全溶出,在健康志愿者服用药物后3-4个小时后才会达到最大浓度(Tmax)(Kim2009)。快速的初始吸收将更早的实现充分的全身接触以获得期望的疗效(例如提前服用并在1-2小时后患者在上学或工作时生效)。

[0015] Kidane等人的WO2001/123496号国际公布(2011)公开了一种马吲哚制剂,用于在高pH环境(例如结肠)中吸收马吲哚。这些制剂主要为胶囊包覆的颗粒,其可以用于即释、缓释和迟释。在Kidane文献中所公开的制剂被设计为具有肠溶包衣以在高pH环境中,例如6.8(示例参见实施例2、3、9和12),释放马吲哚,使其延迟至在小肠中溶出和释放,这将可能导致一大部分的药在到达结肠前不会被释放(Fallingborg J.)。由于临床药代动力学研究已经显示马吲哚不太可能在结肠中被吸收并且马吲哚的可溶性也随着pH增高而降低(即胃部的pH时溶解度最高,在结肠里溶解度最低,特别是由于再吸收导致水不够的情况下),这些制剂可能导致可吸收和溶出的马吲哚的利用率大幅降低。

[0016] 为了获得每日一次的给药方案(需求很高的方案),还需要更好的控释部分来确保从白天到傍晚都能获得足够的血浆浓度,同时让服药者在夜晚入睡并保持睡眠。因此,需要一种包括马吲哚的药物组合物,该组合物具有改善并结合了即释和缓释的活性成分释放性质、对患者更少的要求以及在给药间隔期中稳定状态的马吲哚血浆浓度更小的波动。

发明内容

[0017] 根据第一个方面,本发明涉及一种马吲哚口服药物单位剂型,该单位剂型为多层基质型片剂,包括:

-至少一个即释(IR)层,所述即释层包括马吲哚和至少一种稀释剂;

-至少一个缓释(SR)层,所述缓释层包括马吲哚和至少一种缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物,

所包含的马吲哚总量在1至6毫克之间,所述即释层和缓释层的重量比在40:60至80:20之间,优选的为在50:50至70:30之间,更优选的为50:50。

[0018] 根据本发明的形态为多层基质型片剂的口服药物单位剂型能够快速释放药物以快速获得治疗性血液水平,同时提供缓释部分以持续释放马吲哚供吸收进入患者血流中以获得更长的治疗效果。该组合因此能够使产品可以每日服用一次。该口服药物单位剂型具有以下优点:

-便于吞咽;

-便于生产;

-通过改变各个单层的成分来控制药物释放速率的能力;

-相对于其它剂型如胶囊和水剂极佳的稳定性;

-防止患者篡改剂型;

-在给药间隔期中稳定状态的马吲哚血浆浓度波动更小;

-更好的稳定性;

-1-2小时生效,无需推迟进食;以及

-缓慢加快心率。

[0019] 根据另一个方面，本发明涉及一种用于制备根据本发明的所述单位剂型的方法，所述方法包括以下步骤：

(a)制备所述即释层的辅剂的混合物；

(a')制备所述缓释层的辅剂的混合物；

(b)将步骤(a)得到的即释混合物和步骤(a')得到的缓释混合物加入多层(优选的为双层)片剂的压片机中。

[0020] 根据另一个方面，本发明涉及根据本发明的单位剂型在作为通过口服途径每日一次重复服用的药物产品的用途。

[0021] 根据另一个方面，本发明涉及根据本发明的单位剂型在治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)中的用途，尤其是在治疗患有这些疾病的儿童、青少年和成人中的用途。

[0022] 根据另一个方面，本发明涉及用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)的方法，所述方法包括让需要治疗的患者，尤其是需要治疗的儿童、青少年和成人，优选的通过口服途径每日一次重复服用根据本发明的所述单位剂型。

[0023] 根据本发明的另一个方面，本发明涉及根据本发明的单位剂型，其与铁组合使用作为同时、单独或顺序使用的组合产品，特别是用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)，尤其是治疗患有这些疾病的儿童、青少年和成人。

[0024] 根据另一个方面，本发明涉及用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)的方法，所述方法包括让需要治疗的患者，尤其是需要治疗的儿童、青少年和成人，优选的通过口服途径每日一次重复服用根据本发明的所述单位剂型和铁。

[0025] 根据本发明的另一个方面，本发明涉及根据本发明的单位剂型，其与精神刺激剂组合使用作为同时、单独或顺序使用的组合产品，特别是用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)，尤其是治疗患有这些疾病的儿童、青少年和成人。

[0026] 根据另一个方面，本发明涉及用于治疗注意力缺失症(ADD)或注意力缺失/多动障碍(ADHD)或相关的戒心缺失(即难以控制的睡意)或警惕性降低(即日间嗜睡)或过高的日间睡意(例如发作性睡病、特异性过眠症)的方法，所述方法包括让需要治疗的患者，尤其是需要治疗的儿童、青少年和成人，优选的通过口服途径每日一次重复服用根据本发明的所述单位剂型和精神刺激剂。

[0027] 术语定义

术语“基质型片剂”在本发明中用于指代每层的内部结构从每层的中心至边缘都

是均匀和相同的片剂。因此，根据本发明的片剂的层由粉末或颗粒状的活性成分和压缩基质的均匀混合物构成。

[0028] 在本发明中所用的术语“压缩基质”指代参与了片剂凝聚的所有辅剂。所述压缩基质不溶于水，但是具有一定渗透性(亲水基质)或多孔网络(惰性基质)，用于活性成分的缓慢释放，其不会随着介质的pH条件发生变化。术语“压缩混合物”在本申请中用于指代在压缩成片剂形态前片剂的所有组分(颗粒或非颗粒的活性成分以及压缩基质的组分)。

[0029] 在本发明中使用时，术语“Cmax值”是指单次给药后血浆中的最大浓度，Cmax(ss)值是指稳定状态的Cmax值。控释制剂的Cmax值和Cmax(ss)值较低。

[0030] 在本发明中使用时，术语“稳定状态”是指重复给药后4至7个半衰期后体内的浓度。稳定状态的浓度随着所用的制剂和给药频率而变化。处于稳定状态时，马吲哚的血浆浓度将在Cmax(ss)值和Cmin(ss)值(稳定状态观察到的最小浓度)之间变化。

[0031] 重复给药的研究不仅提供了通常药代动力学参数(给药间隔稳定状态的曲线下方面积AUC(0-τ)值、Cmax(ss)值、达到Cmax值或Cmax(ss)值的时间Tmax值)的测定，而且显示了稳定状态峰值浓度(Cmax(ss)值)和谷值浓度(Cmin(ss)值)之间波动的剧烈程度。

[0032] Tmax是指达到峰值浓度的时间。该值依赖于药学活性材料的吸收速率。药代动力学参数Cmax值、Cmax(ss)值和Tmax值直接由实验图表决定。药物重复给药可涉及药物或其代谢物的一定累积，其大小取决于所用的给药安排。

[0033] 假设药物M，以剂量D按照给药时间间隔τ口服。由于该药物在前一剂量完全消除前服用，因此服用量添加至之前剂量的未移除量(叠加原则)。在4-7个半衰期后，进入体内的药物吸收量相当于从体内移除的量并达到稳定状态。浓度在谷值浓度Cmin(ss)值和峰值浓度Cmax(ss)值之间变化。在本发明中使用时，“重复口服给药”是指以给药时间间隔τ(20至24小时之间)服用剂量D的根据本发明的制剂。

[0034] “波动”和“摆动”参数以“%”表示，根据下列等式计算：

-波动:100*(Cmax(ss)-Cmin(ss))/Cav

其中Cav为“平均稳定状态浓度”，表示AUC(0-τ)除以给药间隔:Cav＝AUC(0-τ)/τ。

[0035] 在本发明中，短语“波动减少”可以指Cmax(ss)值与Cmin(ss)值之间的差或峰值与谷值之间的差减小，或优选地，“波动”参数的值在一个具体实施方式中为25％至75％，在一个具体实施方式中为<60％，在一个具体实施方式中为<50％，并且更优选的小于35％。

[0036] -摆动:100*(Cmax(ss)-Cmin(ss))/Cmin(ss)＝Δ。

[0037] 半衰期($t^{1/2}$)是指药物在体液或组织中的浓度C达到C/2浓度的时间。

[0038] 给药间隔稳定状态的曲线下方面积AUC(0-τ)值对应于给定给药间隔期间血浆浓度的积分。AUC(0-τ)值的单位为质量(毫克、纳克)X升(或毫升)$^{-1}$X小时，并且依赖于药物的生物可用性和清除率。

[0039] 在本发明中，具有“较小波动”的曲线图是指一个具体实施方式所述的摆动Δ小于50％或一个具体实施方式所述的摆动Δ＜60％或一个具体实施方式所述的摆动Δ＜35％的曲线图。

[0040] 在本发明中，具有“较小波动”的曲线图是指血浆曲线图至少12小时维持在Cmax(ss)值的40％以上或优选的50％以上。

[0041] “即释(IR)层”是指在约1小时或之内释放重量百分比约80％或以上的马吲哚的

层。

[0042] “缓释(SR)层”是指马吲哚释放速率慢于即释层的层。

附图说明

[0043] 图1-6显示了实施例3的原型片剂的溶出曲线图。

[0044] 图1是所有溶出曲线重叠图；

图2是系列1制剂的曲线重叠图；

图3是系列2制剂的曲线重叠图；

图4是50/50即释/缓释比片剂制剂的溶出曲线重叠图；

图5是60/40即释/缓释比片剂制剂的溶出曲线重叠图；

图6是70/30即释/缓释比片剂制剂的溶出曲线重叠图；

图7是用UV探针(100-15021)和HPLC分析(15021LC)的100-15021批次的片剂的溶出曲线重叠图；

图8是用UV探针(100-15022)和HPLC分析(15022LC)的100-15022批次的片剂的溶出曲线重叠图。

具体实施方式

[0045] 根据本发明的药物组合物为马吲哚口服药物单位剂型，其形态为多层基质型片剂，所述单位剂型包括：

-至少一个即释(IR)层，所述即释层包括马吲哚和至少一种稀释剂；

-至少一个缓释(SR)层，所述缓释层包括马吲哚和至少一种缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物，

所包含的马吲哚总量在1至5毫克之间，所述即释层和缓释层的重量比在40:60至80:20之间，优选的为在50:50至70:30之间，更优选的为50:50。优选的，根据本发明的所述单位剂型为双层片剂。

[0046] 在根据本发明的制剂的具体实施方式中，马吲哚的溶出度可以为1小时60％至80％以及2小时70％至90％，根据美国药典方法2(Pharmacopeia Method 2)用50rpm的转叶法(rotating blade method)测定，溶解介质为500毫升的0.01N(当量浓度)HCl。在另一个具体实施方式中，根据本发明的单位剂型的溶出度为0.5小时50％-65％、1小时55％-85％、2小时65％-95％、4小时不少于75％以及8小时不少于85％。

[0047] 优选的，根据本发明的单位剂型处于50至200毫克之间，优选的为100毫克。优选的，根据本发明的单位剂型包括2至5毫克的马吲哚，优选的包括1至3毫克的马吲哚，更优选的包括4毫克马吲哚。

[0048] 优选的，根据本发明的单位剂型在体内获得的马吲哚血浆浓度维持在稳定状态，具有较小波动，至少12小时维持在Cmax(ss)值的40％以上，优选的维持在Cmax(ss)值的50％以上，更优选的维持在Cmax(ss)值的60％以上。

[0049] 稀释剂的示例包括:乳糖、一水乳糖、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、碳酸钙、硫酸钙、无水硫酸钙、三水乳酸钙、一水硫酸氢钙、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、可压缩糖、淀粉水解寡糖、糊精、右旋葡萄糖、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、粉状纤维素、

淀粉、改性淀粉、淀粉水解物、预胶凝淀粉、微晶纤维素、粉状纤维素、纤维素及纤维素衍生物、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素及蔗糖，优选的为乳糖、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、微晶纤维素、粉状纤维素、纤维素及纤维素衍生物。

[0050] 即释层中的稀释剂含量可以在即释层总重量的1％至95％(重量百分比)之间变化，优选的在30％至60％(重量百分比)之间变化，更优选的在45％至55％(重量百分比)之间变化。

[0051] 优选的，根据本发明的单位剂型每一层都包括润滑剂。

[0052] 润滑剂和助滑剂可以用在本申请中以防止、减少或禁止组合物中各成分的粘黏或摩擦。它们能够辅助压缩以及被压缩的组合物从期望的模具中脱模。它们与药物组合物的各成分是兼容的并且不会明显降低药物组合物的可溶性、硬度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。用于本申请的药学上可接受的润滑剂和助滑剂选自但并不限于以下物质组成的组：硬脂酸、硬脂酸金属盐、硬脂酸锌、硬脂酸镁、三硅酸镁、氢氧化钙、磷酸钙、碳酸镁、氧化镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、蜡、甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、硅油、氢化植物油、氢化蓖麻油、轻矿物油、矿物油、聚乙二醇、甲氧基聚乙二醇、乙酸钠、油酸钠、氯化钠、亮氨酸、苯甲酸钠、烷基硫酸盐、十二烷基硫酸钠、硬脂基富马酸钠、滑石粉、硅胶、玉米淀粉、粉状纤维素和/或硼酸。润滑剂/助滑剂的优选范围为层的重量百分比的0％至1％。

[0053] 根据本发明的片剂中的缓释层的缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物选自以下物质组成的组：纤维素聚合物、与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸高分子聚合物(卡波普、卡波姆)、甲基丙烯酸类聚合物、聚乙烯醇衍生物、乳酸-乙醇酸聚合物(PLGA)、淀粉、蜡、聚乙酸乙烯酯衍生物、聚乙烯吡咯烷酮衍生物及其混合物，优选的选自以下物质组成的组：纤维素聚合物、与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸高分子聚合物(卡波普、卡波姆)。

[0054] 纤维素聚合物包括羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羟基丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素钠(sodium CMC)、乙基纤维素衍生物，例如乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素丙酸纤维素、乙酸琥珀酸羟基丙基甲基纤维素、微晶纤维素(例如商标为Avicel®的微晶纤维素)和乙基纤维素(例如商标为Aqualon®的乙基纤维素)。

[0055] 甲基丙烯酸类聚合物包括以下等级：Eudragit®RL 12.5、RL PO与RL 100与RS 12.5、RS PO与RS 100。淀粉包括天然淀粉(例如玉米淀粉)和改性淀粉(例如预凝胶淀粉)。蜡包括白蜂蜡或黄蜂蜡、聚乙酸乙烯酯衍生物。

[0056] 缓释层中的缓释、非pH依赖并且不溶于水的聚合物的含量为缓释层总重量的80％～99％(重量百分比)，优选的为90％～97％(重量百分比)。

[0057] 根据本发明的单位剂型可以包括防聚剂。本发明所使用的防聚剂包括滑石粉、二氧化硅及其衍生物、丙烯酸酯、蓖麻油衍生物、纤维素化合物、氧化铁、硬脂酸镁、硬脂酸和/或硬脂酸钠。

[0058] 根据本发明的片剂的层可以包括粘合剂。根据本发明的粘合剂包括羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羟基丙基纤维素(HPC)、麦芽糖糊精、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和/或微晶纤维素。

[0059] 压缩基质优选的，除了压缩基质的辅剂外，还包括一个或多个用于促进压缩过程适当进行的辅剂。

[0060] 马吲哚的代谢物(即2-(2-氨基乙基)-3-(对氯苯基)-3-羟基苯并吡咯酮或2-(对氯苯甲酰基)-N-2-(氨基乙基)苯甲酰胺))的Cmax值约为马吲哚的1/4,其半衰期比马吲哚长。它可以累积并带来马吲哚的疗效,特别是在稳定状态。可以使用剂量为0.25毫克至12毫克此种代谢物来治疗发作性睡病或ADHD。

[0061] 本发明还涉及制备根据本发明的单位剂型的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)制备所述即释层的辅剂的混合物;

(a')制备所述缓释层的辅剂的混合物;

(b)将步骤(a)得到的即释混合物和步骤(a')得到的缓释混合物加入多层(优选的为双层)片剂的压片机中。

[0062] 马吲哚只要中等温度和极少量的水就会水解。因此去除马吲哚制剂中的水能够提供更好的稳定性。在制备根据本发明的单位剂型时,优选的在过程中不加入水。在本发明的一个方面,提供一种基本不含水的马吲哚制剂,使得含水量的重量比小于1.5%、1%或优选的小于0.5%。由于制备根据本发明的双层或多层片剂的优选方法不使用水,这能够有效的去除湿气并因此为根据本发明的双层或多层片剂制剂提供更好的稳定性。另外,根据本发明的双层或多层设计提供了更好的均匀性以及在片剂一致性方面更小的变化,从而使片剂中以及最终服用时的马吲哚量保持一致。

[0063] 在本发明的上下文中,注意力缺失/多动障碍(ADHD)的诊断是基于ICD-10(国际疾病分类(ICD),世界健康组织)以及DSM-V(精神障碍诊断统计手册第五版)使用的国际分类所定义的临床特征。

[0064] DSM-V的标准包括三个维度(注意力不集中、冲动和多动)、普通智能(IQ>80)并且存在单纯缺铁但不贫血,也就是说具有正常的血红蛋白水平。短语"缺铁"是指缺铁症但是对可溶性转铁蛋白受体的血清浓度没有显著改变。

[0065] "ADHD症状"具体指代注意力障碍,例如注意力不集中、冲动、耐心缺失、对立性障碍,还包括日间或夜间运动机能亢进、不安腿综合症以及失眠。

[0066] "失眠"指代的是:

a.特征为入睡困难的入睡失眠;

b.特征为夜间运动机能亢进和夜间醒来的持续失眠;

c.一般是慢性的并且与焦虑、压力和抑郁发作相关联的精神病理学失眠。

[0067] 对通过根据本发明的包括马吲哚的调释药物组合物并任选的与铁和/或精神刺激剂一起在治疗注意力缺失/多动障碍中的疗效进行评估的标准是注意力缺失/多动症状的评定量表严重程度评分AHD-RS降低(>30%)(经过12周的治疗并且康纳父母问卷(CPRS)、康纳教师问卷(CTRS)和CGI(临床总体印象)的严重程度评分有改善)。使用CASS量表(儿童及青少年嗜睡量表)来评估主观嗜睡。通过不安腿综合症严重程度量表来评估入睡质量。

[0068] 本发明中的患者选自新生儿、儿童、青少年和成人。根据优选的具体实施方式,患者为儿童或青少年或成人,更优选的为大约为5～12岁的儿童。本发明中的患者优选的缺铁但不贫血。铁蛋白缺乏可以通过血清来测定,但也可以通过其它生物液如脑脊液来测定。

[0069] 铁蛋白缺乏对应于成人患者血清中的铁蛋白含量低于约50微克/升。这种"铁存储缺失"(表现为低铁蛋白水平)可以达到铁蛋白含量低于约40微克/升,或者甚至低于约35微克/升、低于30微克/升、低于20微克/升、低于15微克/升,或者甚至低于约10微克/升。确定

血清中的铁蛋白的技术对于本领域的技术人员而言是已知的。可以引用免疫酶方法(IMX铁蛋白试剂盒,雅培实验室)。

[0070] 本发明中的患者的血清中可溶于转铁蛋白的受体的浓度正常。转铁蛋白涉及生物体细胞对铁的获取。该获取行为由细胞表面存在的转铁蛋白受体的数量控制。这些受体的浓度可以通过本领域技术人员已知的技术来评估,例如比浊法(Ruivard等人,《内科学杂志》(Rev Méd Interne),21:837-843)。可溶于转铁蛋白的受体的浓度的正常范围是男性2.0-4.50毫克/升以及女性1.80-4.70毫克/升(参见罗氏公司的RsTF试剂盒,编号2148315)。

[0071] 根据本发明的另一个方面,马吲哚与铁组合作为同时、单独或顺序使用的组合产品。

[0072] 根据该用途的一个优选具体实施方式,铁作为补充剂在患者服用马吲哚之前使用。在本发明中,"铁"是指形态为铁原子、铁盐或有机铁或任何药学上可接受的含有铁的制剂的铁。以下以非穷尽的方式列举,药学上可接受的铁盐选自亚铁盐和铁盐,优选的选自柠檬酸铁铵、焦磷酸铁、铁胆盐、抗坏血酸亚铁、门冬氨酸亚铁、氯化亚铁、硫酸亚铁、酒石酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、葡庚糖酸亚铁、硫酸甘氨酸亚铁、乳酸亚铁、草酸亚铁和琥珀酸亚铁。

[0073] 根据本发明的优选具体实施方式,所述铁盐为硫酸亚铁,优选的为护胃的硫酸亚铁。

[0074] 或者,所述药学上可接受的铁的形态为右旋糖酐铁、蔗糖铁、聚麦芽糖铁或山梨醇铁。当铁的形态为药学上可接受的有机盐时,其优选的为双甘氨酸铁、甘氨酸铁或蛋白琥珀酸铁。

[0075] 根据本发明的优选具体实施方式,根据本发明的可以与铁相关联使用的马吲哚可以与至少一种化合物组合实施,以作为同时、单独或顺序使用的组合产品,所述至少一种化合物选自精神刺激剂。

[0076] 精神刺激剂化合物指代多巴胺和/或去甲肾上腺素再摄取抑制剂和儿茶酚胺激动剂。其中可以非穷尽的引用下列药物:

1)精神刺激剂化合物:哌醋甲酯(特别推荐Ritalin®、Concerta®、Equasym®、Quasym、Medikinet Retard®)、阿莫达非尼(Nuvigil®)、莫达非尼(Sparlon®、Modiodal®、Provigil®)、阿托西汀(Strattera®)、安非他酮以及安非他命,例如d-安非他命、右旋苯丙胺、右旋安非他命和甲磺酸赖氨酸安非他命(Vyvanse®、Elvanse®)。

[0077] 2)左旋多巴胺:美道普(Modopar)、息宁(Sinemat)。

[0078] 3)选择性多巴胺受体激动剂:普拉克索(pramipexole)(Sifrol®、Mirapex®)、罗匹尼罗(ropinirole)(Requip®、Adartrel®)、麦角乙脲(lisuride)、培高利特(Pergolide)、卡麦角林(cabergoline)等。

[0079] 具体而言,当马吲哚与硫酸亚铁关联使用时,患者每日单次或多次服用的硫酸亚铁的量为0.1毫克至10毫克,优选的为每日100毫克至2克,更优选的约为500毫克。

[0080] 更具体而言,根据本发明,患者持续12周补充铁,特别是硫酸亚铁,并且接受12周的马吲哚治疗。

[0081] 根据本发明，所述组合物还包括铁或其药学上可接受的盐中的一种和/或精神刺激剂。

[0082] 在本发明的具体实施方式中，提供马吲哚控释制剂，其在分层片剂中包含即释和缓释层，所述片剂被摄入后一开始会大量释放马吲哚，接下来则是缓慢持续(例如从摄入起6～8小时)的释放，这样就能在其到达结肠前在小肠中被溶出和吸收。马吲哚的初始利用率对ADHD患者很有益处，因为他们在一日之初需要足够水平的精神警觉性和敏锐度从而使他们能够集中精神在例如工作或驾车去工作上。之后，根据本发明的制剂所提供的马吲哚在肠道中缓慢持续的释放和吸收确保了在白天和傍晚(例如用于完成工作日或家庭作业)都能达到足够的血浆浓度，同时允许服药者入睡并在夜间保持睡眠。

[0083] 使用体外TIM肠胃系统(一种模拟人类胃部和小肠的动态多隔室系统，用于研究各种生物肠胃条件下口服剂型强度的变化)获得的数据显示根据本发明所配制的马吲哚的生物可接受量在进食和禁食条件下是类似的；但是进食状态中Tmax值相对于禁食状态被延迟了一小时或以上，表明食物对马吲哚的影响。如果需要快速起效，根据这些数据应当预期患者可能需要在服用马吲哚后等待约2小时再吃早饭。但是，有利地，如果在体内使用根据本发明的制剂，就可以在进餐前提前少得多的时间(例如30分钟)服用马吲哚，并且仍然能一开始就在胃部大量释放马吲哚，而无需延迟进餐，仍能在不晚于禁食状态的情况下在进食状态达到Tmax值。如上文所述，这对ADHD患者尤其有益，因为所提供的马吲哚初始量提高了患者在一日之初(例如驾车上班和开始上课)的精神警觉性和敏锐度。

[0084] Konofal(2014)文献报告了马吲哚Cmax值与其对患有ADHD的儿童的疗效或安全方面无关。出乎我们意料的是，相对于服用例如马吲哚即释制剂，服用本发明的马吲哚制剂后的低Cmax值在不牺牲疗效的情况下导致心率加快得更加缓慢。如果服用根据本发明的制剂后Cmax值比服用马吲哚即释制剂后的Cmax值低20％至40％，那么服用本发明的制剂后与服用马吲哚相关的心率加速令人吃惊和出人意料的减少了4至11跳/分。这是临床方面的重大成果。

实施例

[0085] 实施例1：溶出曲线图的条件：

溶解介质：0.01N HCl

介质体积：500毫升

美国药典装置2(桨叶)

速度：50rpm

介质温度：37℃±0.5℃

测试6片剂(除非另有说明)

时间点：1、2、4、6、8小时

使用注射器或连接有套管和10微米全流式过滤器的自动采样器从每个容器中取约5毫升样本。

[0086] 实施例2：生产马吲哚双层片剂的流程

A.缓释(SR)层(2毫克片剂)生产流程

1. 对以下成分称重：	含量 W/W%
a. 马吲哚	2.0
b. 一水乳糖 NF/羟基丙基甲基纤维素 NF(Retalac®)	97.0
c. 卡波普 971P	0.5
d. 硬脂酸镁	0.5

总计＝100％

2.将来自步骤1的成分a、b、c过筛进入V型混合机并混合20分钟；

3.将步骤2所得成分通过粉碎整粒机(Comil)；

4.将步骤3所得成分加入V型混合机中；

5.将来自步骤1的成分d过筛进入混合机并混合5分钟；

6.收取来自步骤5的材料用于片剂生产。

[0087] B.即释(IR)层(2毫克)片剂生产流程

1. 对以下成分称重：	含量 W/W%
a. 马吲哚	2.0
b. 一水乳糖 NF	97.5
c. 硬脂酸镁	0.5

总计＝100％

2.将来自步骤1的成分a、b过筛进入V型混合机并混合20分钟；

3.将步骤2所得成分通过粉碎整粒机(Comil)；

4.将步骤3所得成分加入V型混合机中；

5.将来自步骤1的成分c过筛进入混合机并混合5分钟；

6.收取来自步骤5的材料用于片剂生产。

[0088] C.片剂生产

1.为双层压片机设定正确的重量；

2.将即释混合物加入料斗1；

3.将缓释混合物加入料斗2；

4.将片剂压缩至100毫克的总重量。

[0089] 实施例3:实施例2的双层片剂的溶出曲线图

制备了6片双层片剂。根据美国药典马吲哚片剂专题进行溶出度测试。

[0090] 使用Pion公司Rainbow UV探针对每个批次n＝3片片剂收集数据。报告的释放百分比数值是每个原型药批次中两片或三片片剂的平均值。

[0091] 双层片剂制剂基于两种缓释(SR)制剂和一种即释(IR)制剂。

[0092] 即释制剂与每个缓释制剂以三个不同的质量比(IR/SR＝50/50、60/40以及70/30)组合形成六个双层片剂原型。

[0093] 各个原型片剂的定量配方与其研发批次号一起列在表1和表2中。

[0094] 表-1的制剂包括利用HPMC和卡波普971P来调节马吲哚溶出度的缓释制剂,其被归

类为系列1原型制剂。

[0095] 表-2的制剂包括含有两种不同分子量级的HPMC来调节马吲哚溶出度的缓释制剂，其被归类为系列2原型制剂。

[0096] 表-3:各个原型制剂的溶出度测试结果报告。

[0097] 表-1:系列1原型片剂制剂

批次号	**100-15018**	**100-15019**	**100-15020**
即释层/缓释层比	**50/50**	**60/40**	**70/30**
即释层制剂			
成分	毫克/片	毫克/片	毫克/片
马吲哚	0.5	0.6	0.7
一水乳糖	49.25	59.1	68.95
硬脂酸镁	0.25	0.3	0.35
缓释层制剂			
马吲哚	0.5	0.4	0.3
乳糖/HPMC K4M (Retalac®)	49	39.2	29.4
卡波普 971P	0.25	0.2	0.15
硬脂酸镁	0.25	0.2	0.15

表-2:系列2原型片剂制剂

批次号	**100-15021**	**100-15022**	**100-15023**
即释层/缓释层比	**50/50**	**60/40**	**70/30**
即释层制剂			
成分	毫克/片	毫克/片	毫克/片
马吲哚	0.5	0.6	0.7
一水乳糖	49.25	59.1	68.95
硬脂酸镁	0.25	0.3	0.35
缓释层制剂			
马吲哚	0.5	0.4	0.3
乳糖/HPMC K4M (Retalac®)	36.75	29.4	22.05
HPMC K100M	12.5	10	7.5
硬脂酸镁	0.25	0.2	0.15

表-3:原型片剂批次的溶出度结果(UV探针分析数据)

批次号	100-15018	100-15019	100-15020	100-15021	100-15022	100-15023
制剂	系列 1			系列 2		
即释/缓释比	50/50	60/40	70/30	50/50	60/40	70/30
时间(小时)	释放百分比	释放百分比	释放百分比	释放百分比	释放百分比	释放百分比
0.5	60.07%	63.29%	75.33%	64.81%	69.79%	71.62%
1	69.01%	76.04%	87.15%	73.78%	78.84%	80.63%
1.5	74.97%	80.03%	89.50%	80.00%	83.40%	83.91%
2	80.47%	84.20%	91.17%	84.32%	86.23%	86.29%
3	86.31%	89.64%	95.69%	91.21%	91.58%	91.63%
4	90.87%	92.71%	96.48%	94.11%	94.52%	94.44%
5	93.57%	94.78%	97.19%	96.40%	95.85%	95.21%
6	95.47%	96.13%	97.49%	98.03%	97.09%	96.81%
7	96.48%	97.27%	99.30%	98.58%	97.92%	97.72%
8	97.92%	98.80%	99.45%	99.06%	98.50%	99.39%
9	98.57%	99.61%	98.84%	99.91%	98.77%	98.94%
10	99.87%	99.44%	99.65%	99.77%	99.36%	100.00%

所有原型片剂批次都进行了两轮不同的溶出度测试,使用UV探针分析的n＝3轮次和使用HPLC分析的n＝4轮次。

[0098] 表-4:对批次100-15021和100-15022以n＝3UV探针分析的溶出度测试和n＝4HPLC分析的溶出度测试的结果比对报告。

[0099] 表4-样本溶出度的UV探针分析和HPLC分析比对

批次号	10-15021		100-15022	
定量	UV 探针	HPLC	UV 探针	HPLC
时间(小时)	释放百分比	释放百分比	释放百分比	释放百分比
1	73.78%	73.0%	78.84%	73.4%
2	84.32%	87.6%	86.23%	88.5%
4	94.11%	95.8%	94.52%	94.5%
6	98.03%	98.0%	97.09%	96.3%

原型片剂的溶出度数据揭示了系列1制剂在早期时间点溶出度曲线的差异最大。

[0100] 系列2制剂显示了该缓释/即释层重量比范围内这些时间点的差异较小。

[0101] 引用文献

Kim SS,Lee HW,Lee KT,《通过液相色谱质谱联用法来确定人血浆中马吲哚的有效方法》,生物医学生命科学杂志色谱B分析技术,2009;877:1011-16。

[0102] Moffitt TE等人:《成人ADHD是否是儿时初发的精神发展性障碍?来自持续四十年的纵向同期组群研究的证据》,美国精神病学杂志,2015:appiajp201514101266(电子版先于纸版)。

[0103] Kessler RC等人:《美国成人ADHD患病率及相关内容:来自国家发病率研究复测的结果》,美国精神病学杂志,2006,163(4):716-723。

[0104] Faraone SV,Glatt SJ:《使用效果大小荟萃分析对用于注意力缺失/多动障碍的药物的疗效的比对》,临床精神病学杂志,2009;71(6):754-763。

[0105] Fallingborg J:《人类胃肠道的管腔内pH值》,丹麦医学公报,1999年6月;46(3):183-96。

[0106] Greenhill LL等人:《MTA研究中的药物治疗策略:与临床人员和研究人员的关

联》,美国儿童和青少年精神病学学会杂志,1996;35(10):1304-1313。

[0107] Antshel KM等人:《对ADHD的理解和治疗的进步》,BMC医药杂志,2011;9:72-84。

[0108] Moffitt TE等人:《成人ADHD是否是儿时初发的精神发展性障碍?来自持续四十年的纵向同期组群研究的证据》,美国精神病学杂志,2015:appiajp201514101266(电子版先于纸版)。

[0109] Kooij SJ等人:《关于成人ADHD诊断和治疗的欧洲共识声明:欧洲网络成人ADHD》,BMC精神病学杂志,2010;10:67。

[0110] Konofal,Eric等人:《对患有注意力缺失/多动障碍的儿童的II期试验研究》.药物设计、开发及疗法,8(2014):2321-2332。

[0111] Kidane等人,国际公布号:WO2001/123496,公布日:2011年10月6日。

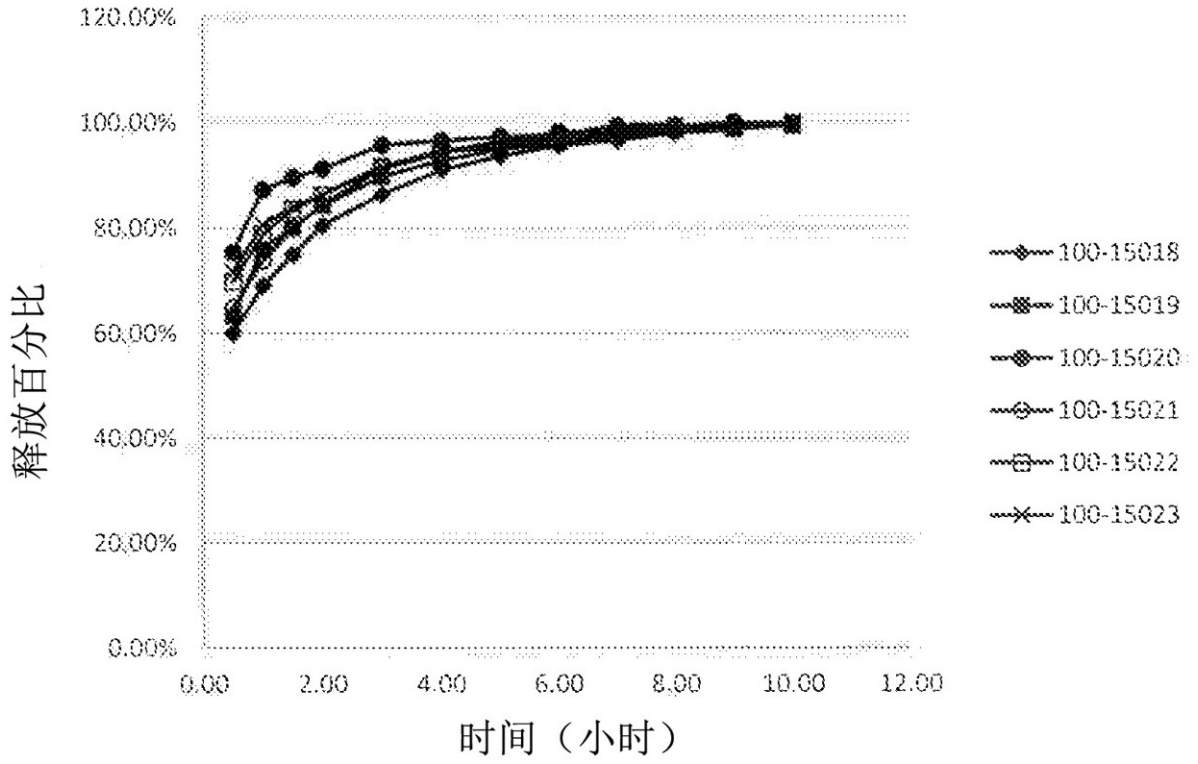

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15018
100-15019
100-15020
100-15021
100-15022
100-15023

图 1

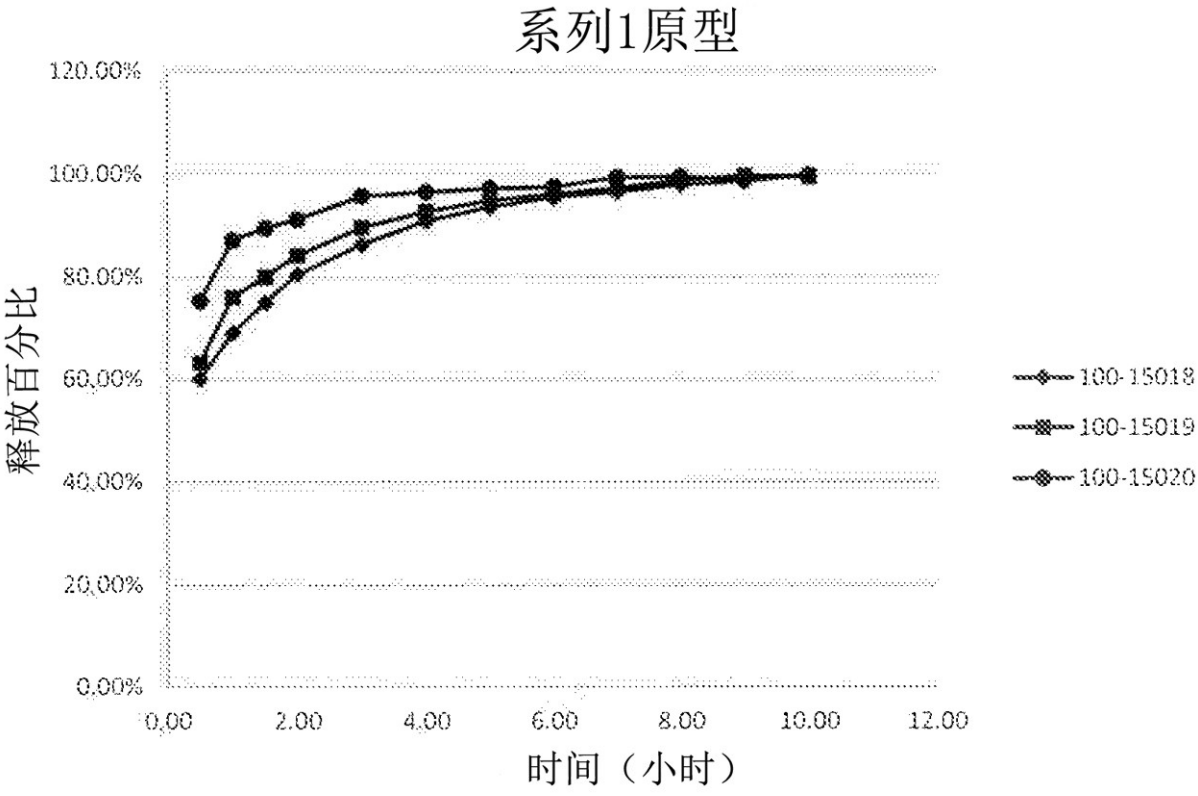

系列1原型
120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15018
100-15019
100-15020

图 2

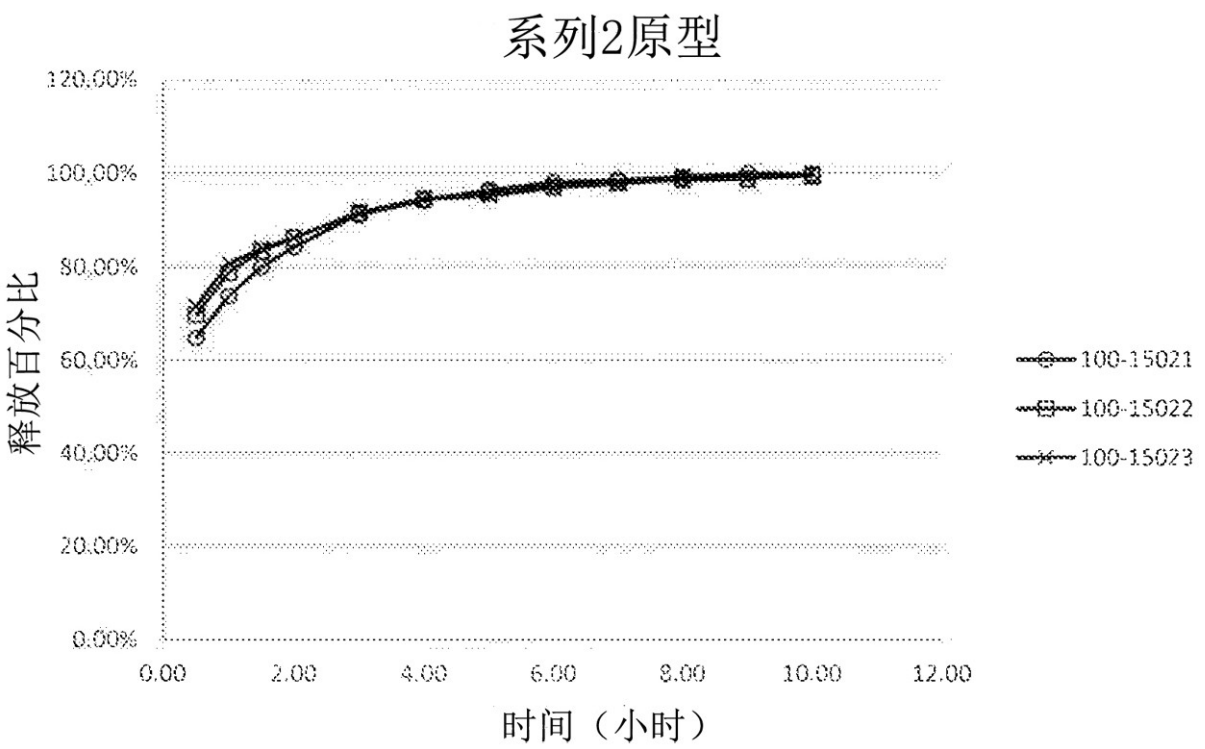

系列2原型
120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15021
100-15022
100-15023

图 3

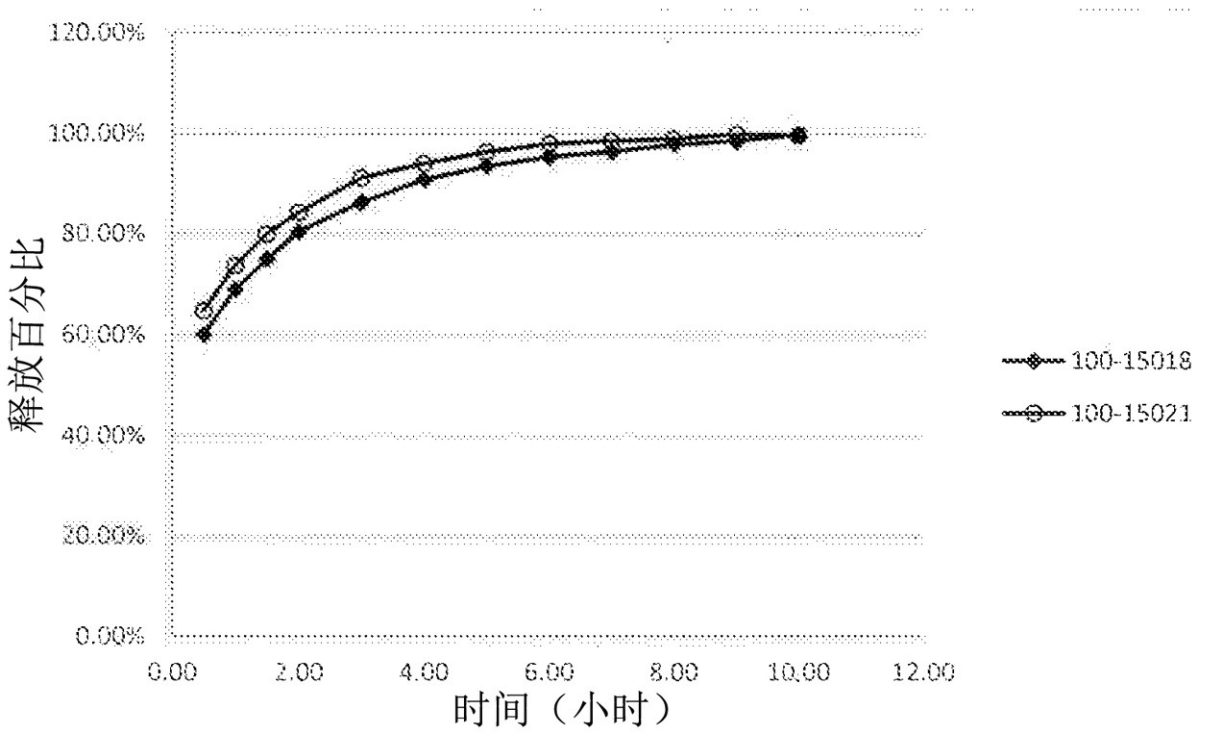

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15018
100-15021

图 4

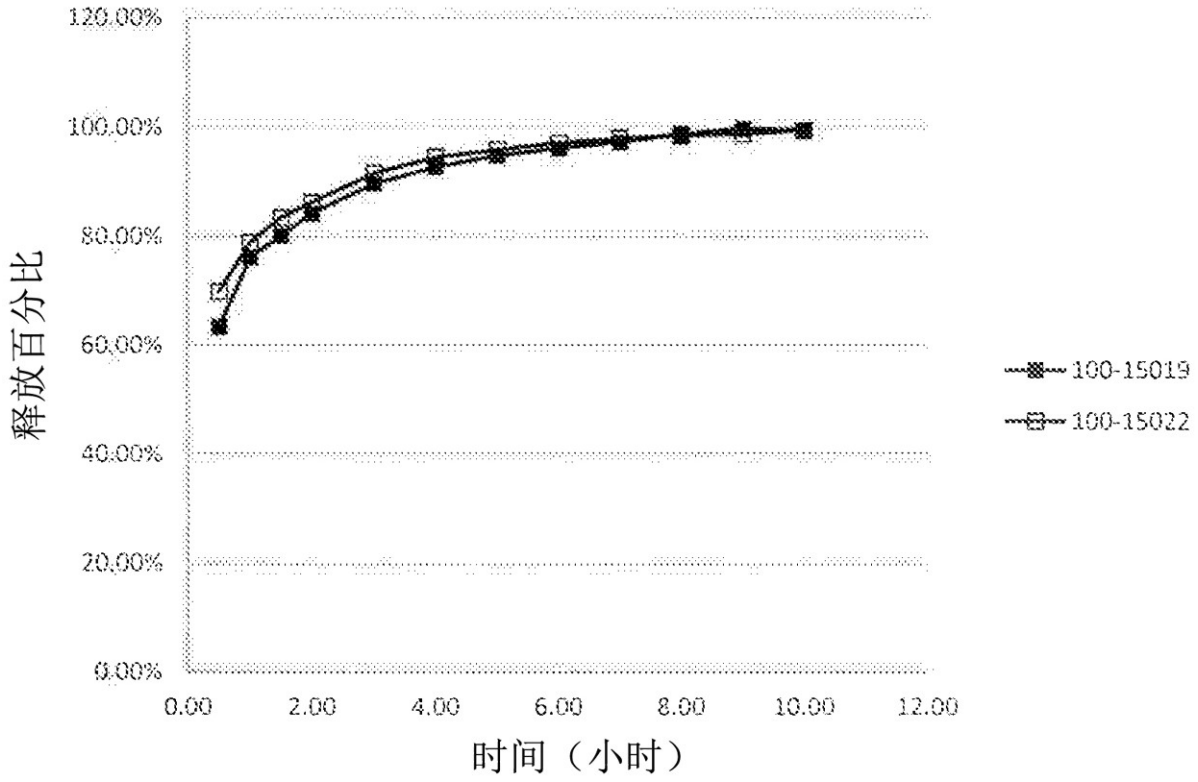

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15019
100-15022

图 5

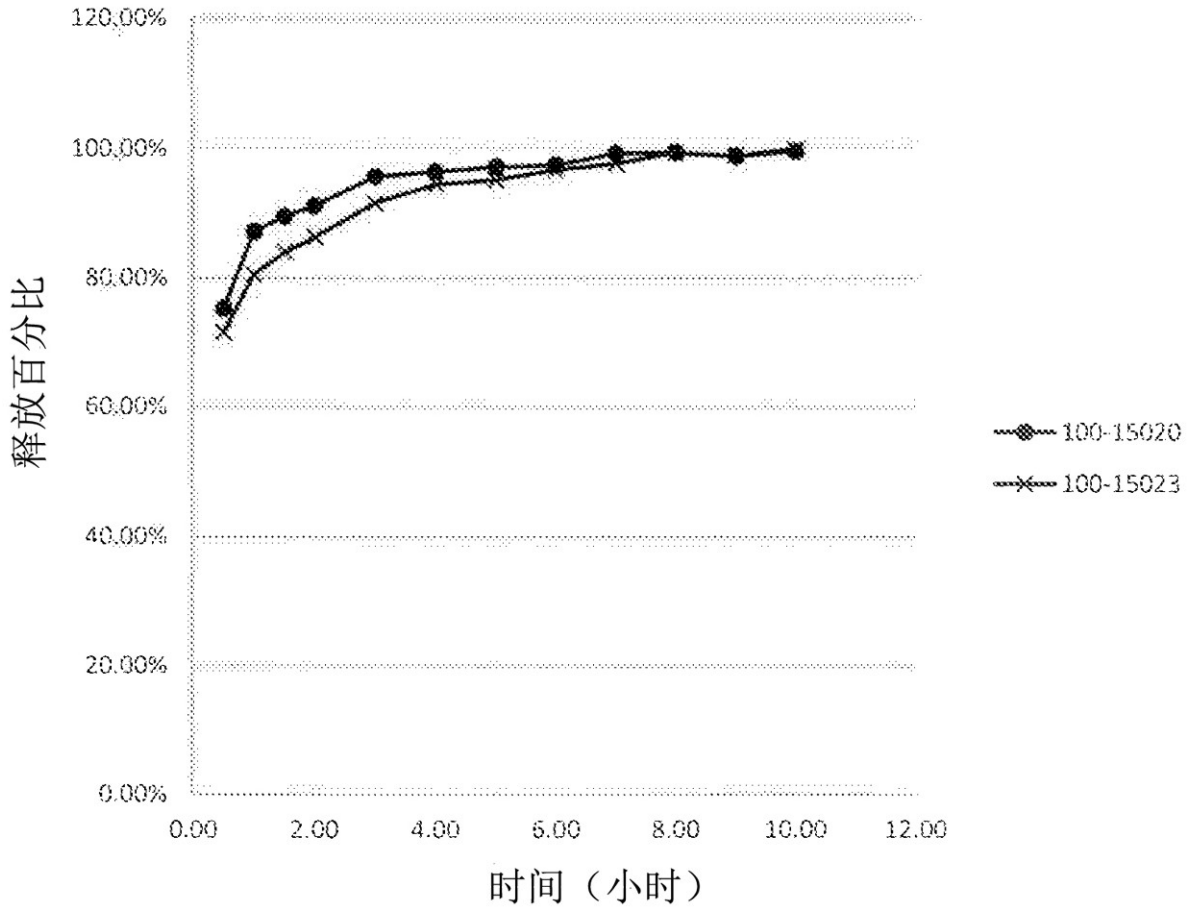

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15020
100-15023

图 6

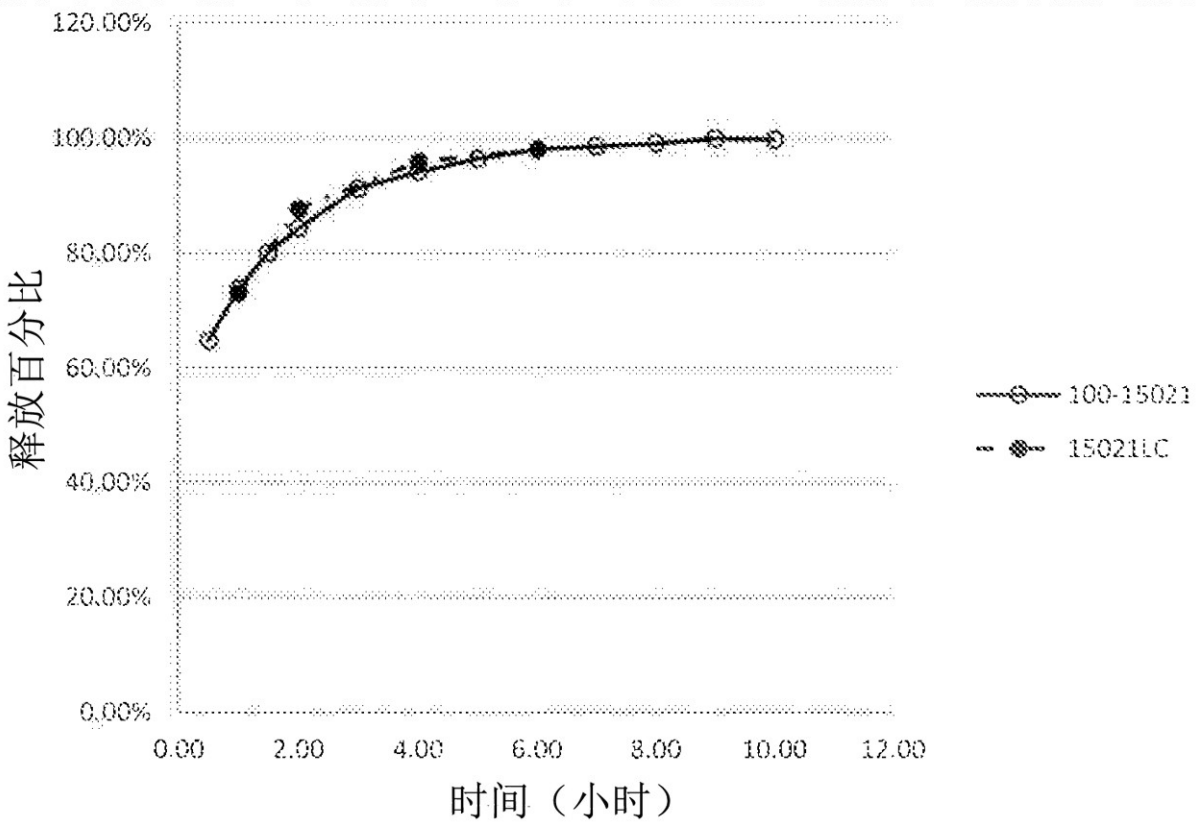

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15021
15021LC

图 7

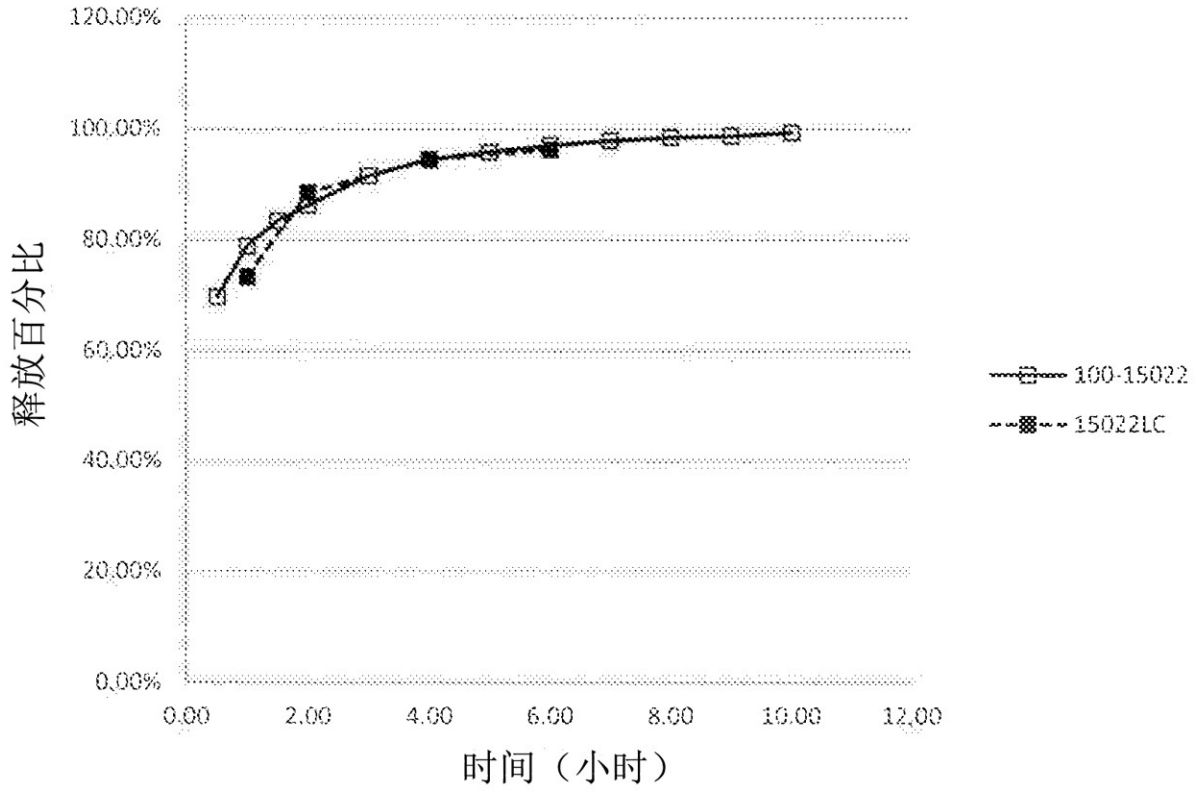

120.00%
100.00%
80.00%
60.00%
40.00%
20.00%
0.00%
释放百分比
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
时间（小时）
100-15022
15022LC

图 8