



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102481291 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201080033413. X

A61K 9/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 24

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/220, 376 2009. 06. 25 US

61/305, 641 2010. 02. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 01. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2010/000506 2010. 06. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/150261 EN 2010. 12. 29

(73) 专利权人 阿尔考布拉有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 里娜·雅明 达利亚·马吉多

亚龙·伊兰

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 顾晋伟 田旻

(51) Int. Cl.

A61K 31/4427(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009004629 A2, 2009. 01. 08, 说明书第 3 页 25-27 行, 第 7 页第 11-21 行, 第 9 页第 25 行, 第 14 页第 13-15 行, 第 25 页第 1-2 行, 第 28 页第 20-31 行.

Vonghia Luisa et al. Acute alcohol intoxication. 《EUROPEAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE》. 2008, 第 19 卷 (第 8 期), 561-567.

审查员 吕茂平

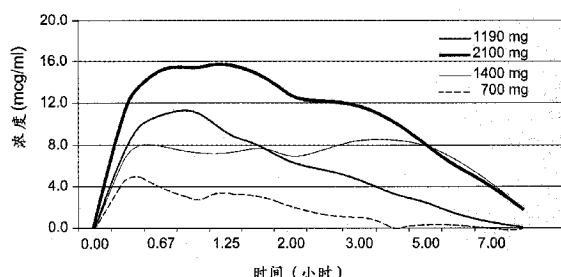
权利要求书1页 说明书38页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症的方法

(57) 摘要

本发明提供盐加合物在制备用于在对象中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症的药物中的用途,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷的部分和至少一个羧基化 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代。此外,本发明提供所述盐加合物在制备用于在健康对象中改善认知功能的药物中的用途。



1. 美他多辛用于制备药物的用途, 所述药物用于在对象中治疗注意缺陷多动障碍 (ADHD) 或注意缺陷障碍 (ADD), 其中所述对象不是 (i) 酗酒者或者 (ii) 戒断的酗酒者。
2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述对象不是受酒精影响的对象。
3. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述对象是儿童、青少年或成年人。
4. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述美他多辛配制成持续、延迟或受控释放的剂型。
5. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述美他多辛配制成与配制成立即或突释作用剂型的美他多辛相组合的持续、延迟或受控释放的剂型。
6. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述美他多辛配制成在单剂量施用或其部分中递送 0.1-1000mg/kg 体重 / 天的所述美他多辛。
7. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述美他多辛与至少一种其他药用活性剂配制在一起。
8. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述对象是老年人。
9. 根据权利要求 6 的用途, 其中所述美他多辛配制成在单剂量施用或其部分中递送 1-400mg/kg 体重 / 天的所述美他多辛。

用于治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及使用美他多辛及其衍生物或包含其的组合在有其需要的对象中治疗和 / 或缓解和 / 或改善和 / 或预防认知疾病、障碍或病症的方法。

背景技术

[0002] 认知功能的改变可导致意识状态的改变或认知功能的改变,并可表现为记忆障碍 (memory impairment) 或无学习能力 (learning disability) 或任何类型的功能改变。

[0003] 注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的特征是注意力不集中 (inattention)、多动 (hyperactivity) 和冲动 (impulsivity) 的普遍和损害症状。ADHD/ADD 是医学中研究得最彻底的疾病之一。其与受影响对象的大范围不良结局以及家庭与社会的严重财政负担有关,这使其成为重大的公共卫生问题。

[0004] 遗忘症 (amnesia) 是可由以下来定义的病症,即由于一些令人不安的或骇人的心理体验、脑损伤或一连串的情感事件引起的记忆缺失 (loss of memory)。遗忘症有不同的原因和起因,例如器质性的 (organic) 和功能性的 (functional) 原因。器质性的遗忘症是由外部因素所引起的脑损伤所引起的,其可以由于物理冲击 (例如创伤或疾病)。功能性遗忘症是由心理因素引起的。能引起遗忘症样现象的原因有很多:头部损伤、严重的疾病、高烧、癫痫发作 (seizure)、情感冲击 (emotional shock) 或癔症 (hysteria)、酒精相关的脑损伤 (alcohol-related brain damage)、药物、中风、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 和脑手术、任何类型的代谢疾病 (例如肝或尿毒症脑病)、改变脑中血流或改变脑中神经传递或是作为脑中任何类型代谢物增加或降低之结果的任何疾病、与脑中淀粉样蛋白积累相关或者与电功能或代谢功能改变或脑中任何类型的机制改变相关的疾病。

[0005] 疲劳与多数生活习惯和精神健康状况相关,文献中将疲劳描述为代表下述情况的复杂现象,即执行或完成精神或体力任务的能力降低或持续活动后的反应降低,以及执行任务的动机降低。个体所经历的疲劳水平涉及过去累积的日常活动模式以及睡眠与活动的周期。总之,疲劳是由在任务上所花费的时间、自然昼夜因素和不充足的睡眠造成的。另一方面,警觉 (alertness) 是无需人工或天然增强而达到的预备及注意的状态。

[0006] 注意力集中 (concentrating) 困难是可由于身体和心理或情感问题而产生的症状。注意力集中的缺乏或缺陷的症状可能与其他记忆相关症状 (例如健忘) 有关或无关。影响注意力集中的身体医学病症包括莱姆病 (Lyme disease)、挥鞭伤 (whiplash) 和多种其他病症。可损害注意力集中的心理病症包括抑郁、某些焦虑疾病和紧张。睡眠障碍 (例如失眠症或睡眠呼吸暂停) 也可损伤注意力集中能力。

[0007] 美他多辛 (metadoxine) 是吡哆醇 (pyridoxine)-吡咯烷酮羧酸盐 (也称为吡哆醇 (pyridoxol)L,2-吡咯烷酮-5 羧酸盐或吡哆醇 (pyridoxine)5-氧代-2-吡咯烷酮-羧酸盐),其具有显著的酒精清除特性。美他多辛已被用于治疗急性酒精中毒 (acute alcohol intoxication)、中毒 (poisoning) 和某些其他急性酒精综合征 (在 Addolorato et al.,

Int. J. Immunopathol. Pharmacol. (2003) 16 :207-214 中综述)。长期数据显示,美他多辛用于人类是安全的。

[0008] 美他多辛加速酒精从血液和组织中清除,帮助恢复肝的功能结构,并且缓解慢性酒精中毒相关的神经-心理障碍及相关综合征。在动物研究中,美他多辛增加乙醇的血浆清除和尿排泄,在慢性酒精摄入过程中抑制肝中脂肪酸酯产生增加,减少氧化应激,并且阻止肝组织中谷胱甘肽的耗竭 (Antonelli et al., Pharmacol. Res. Commun. (1984) 16 : 189-197)。在脑中,美他多辛增加豚鼠额顶叶皮层中 GABA 和乙酰胆碱的水平。

[0009] 美他多辛是吡咯烷酮羧酸盐 (PCA) 和吡哆醇 (维生素 B6) 之间的离子对,这两种化合物通过成盐作用连接在单个产品中。与 PCA 配对协同地增加了吡哆醇的药理活性 (参见例如美国专利 4,313,952)。美他多辛易溶于水和胃液。该药物口服吸收迅速,生物利用度高 (60-80%)。美他多辛在人血清中的半衰期短 (40-60 分钟),口服和静脉施用之间没有明显的差异 (Addolorato et al., 上文; Lu Yuan et al., Chin. Med. J. 2007 120 (2) 160-168)。

[0010] 美他多辛在多个国家以 500mg 片剂和 300mg 注射剂的形式作为处方药上市。片剂含有 500mg 美他多辛、微晶纤维素和硬脂酸镁。安瓿含有 300mg 美他多辛、焦亚硫酸钠、EDTA 钠、对羟基苯甲酸甲酯和水。

[0011] US 6,541,043 描述了用于治疗注意缺陷/多动障碍 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) 的组合物和方法,所述组合物包含二甲基氨基乙醇 (dimethylaminoethanol, DMAE) 以及多种药剂 (特别是维生素 B6),和任选地用于治疗 ADHD 的常规药物。W003/003981 公开了针对具有较差注意力汇聚 (focus)、注意力集中和/或记忆的对象和主观经历短暂精神疲劳或较差认知功能的对象进行结构/功能营养支持的组合物。这些组合物尤其包含 B 族维生素,包括 B6 和 L-焦谷氨酸,以及许多其他成分。W009/004629 描述了用于降低或预防酒精摄入之症状或作用的方法,包括施用美他多辛。US20070248696 描述了用于改进神经肌肉易化 (neuromuscular facilitation) (也称为“肌肉记忆”) 和增强认知功能 (例如,记忆和注意力汇聚) 的组合物,其为包含维生素 B6 和很多其他成分的膳食补充品的形式。US20090081179 公开了多不饱和脂肪酸和例如维生素 B6 及其他在治疗帕金森病 (Parkinson's disease)、亨廷顿舞蹈症 (Huntington's chorea)、癫痫、精神分裂、偏执狂、抑郁、睡眠障碍、记忆功能受损、神经病、痴呆和 ADHD 中的用途。EP 511943 将焦谷氨酸衍生物描述为学习过程和记忆的增强剂。针对戒断慢性酒精中毒测试了施用美他多辛对记忆恢复的作用。给类似患者的对照组施用维生素 B6。结果发现,戒断 1-2 个月之后,美他多辛帮助恢复短期记忆,其作用优于维生素 B6 [Sinforiani et al., Clin. Trials J., 27 (2) :103-111 (1990)]。W02010/013242 公开了包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷基团和至少一个羧基化 5 至 7 元内酰胺环的盐加合物,其还任选地被取代,其制备方法,以及包含它们的用于治疗与酒精摄入相关的或由其造成的疾病或障碍的药物组合物和药物。

[0012] 存在对以下方法的需要,即能够治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症、认知行为和功能并持久维持这些改善的方法。

[0013] 本发明的一个目的是提供使用美他多辛及其衍生物或包含它们的组合物用于治疗这些认知障碍和缺陷的方法。本发明的另一个目的是提供用于长期治疗认知缺陷的包含美他多辛或其衍生物的组合物。随着描述的进行,本发明的这些和其他目的将变得明显。

发明内容

[0014] 本发明意在通过提供多种用于改善认知表现的方法来解决一个或多个上文提及的问题,所述改善认知表现是通过向有需要的对象施用包含美他多辛或其衍生物的组合物而进行的。还提供了配制用于持续释放或受控释放的美他多辛和/或美他多辛衍生物的组合物,所述组合物任选地还包括立即释放组分或者美他多辛或美他多辛衍生物,以及使用本发明的这些持续释放或受控释放或者组合的美他多辛或美他多辛衍生物制剂的方法。所述组合物可包含配制用于持续释放或受控释放的美他多辛或美他多辛衍生物。在一些方面中,包含美他多辛或美他多辛衍生物的所述组合物可具有配制用于持续释放或受控释放的美他多辛或美他多辛衍生物的部分和配制用于立即释放的美他多辛或美他多辛衍生物的部分。

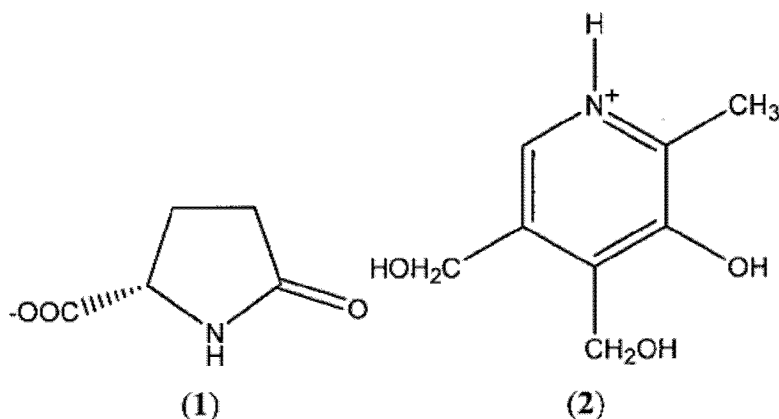
[0015] 在其一个方面中,本发明提供在健康对象或有需要的患者中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、病症或障碍的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的美他多辛或其衍生物。

[0016] 在另一个方面中,本发明提供了在对象中用于治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化的 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代。

[0017] 在又一个方面中,本发明提供了用于在健康对象中改善认知功能的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷的部分和至少一个羧基化的 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代。

[0018] 当提及“美他多辛 (metadoxine)”时,其应当被理解为涵盖盐加合物吡哆醇 L-2-吡咯烷酮-5-羧酸盐。美他多辛是具有以下结构的 L-2-吡咯烷酮-5-羧酸 (L-2-焦谷氨酸) 的对应阴离子 (1) 和吡哆醇 (维生素 B6) 的质子化衍生物 (2) 的盐:

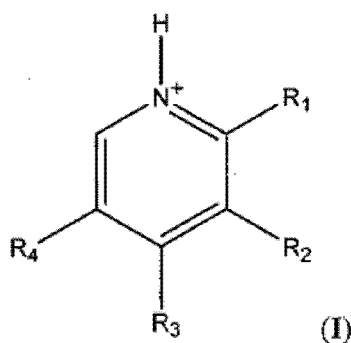
[0019]



[0020] 当提及“美他多辛衍生物”时,其应被理解为涵盖下述任何其他盐加合物,即所述加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化的 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代。

[0021] 在本发明的所有实施方案中,所述带正电荷的部分是式 (I) 的化合物:

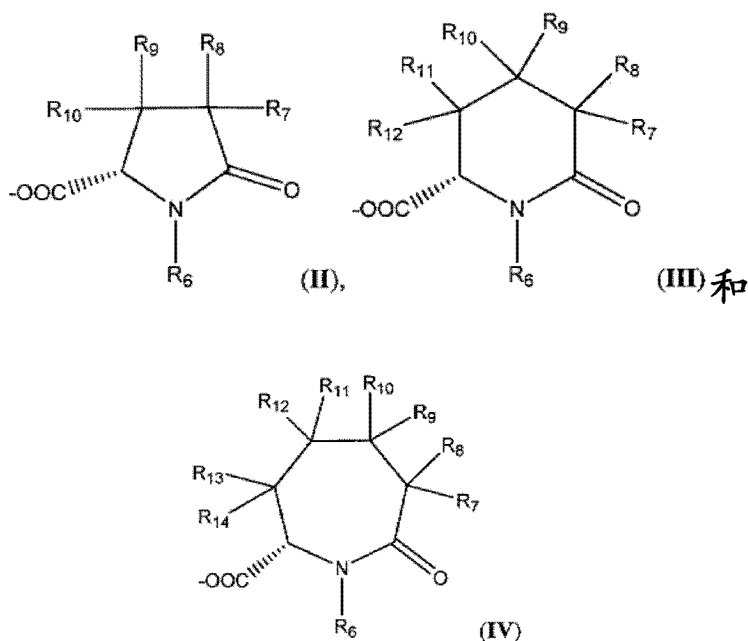
[0022]



[0023] 其中, R_1 是直链或支链 C_1 - C_6 烷基; R_2 选自 $-OH$ 、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基和直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基羰基; R_3 和 R_4 各自独立地选自: 甲酰基、任选地用至少一个卤素、胺、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基和 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基。

[0024] 在本发明的另一个实施方案中, 所述羧基化的内酰胺环选自:

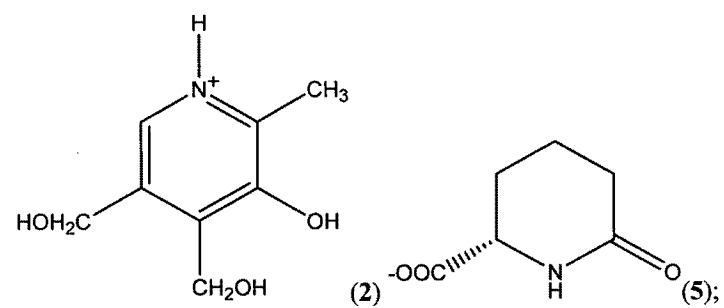
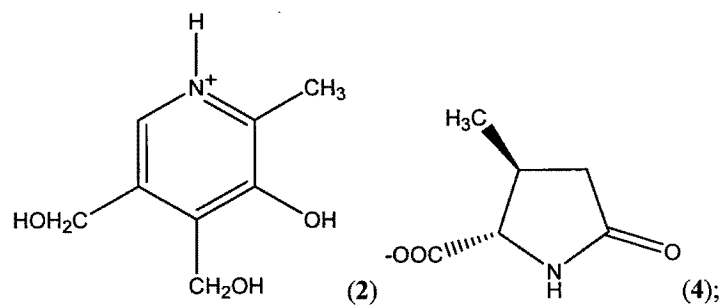
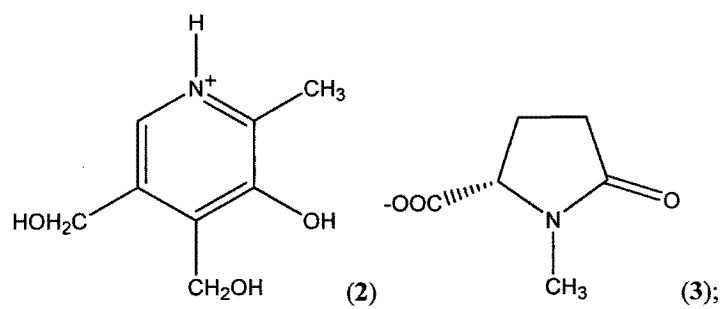
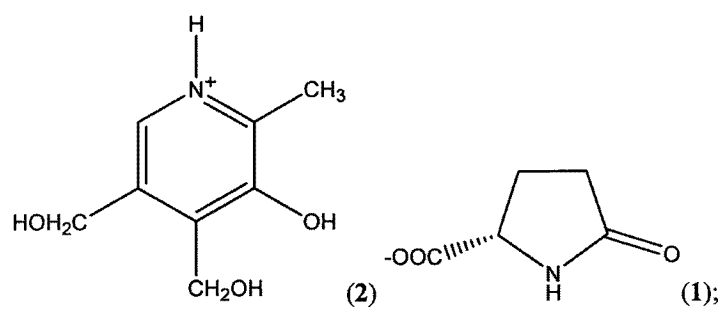
[0025]



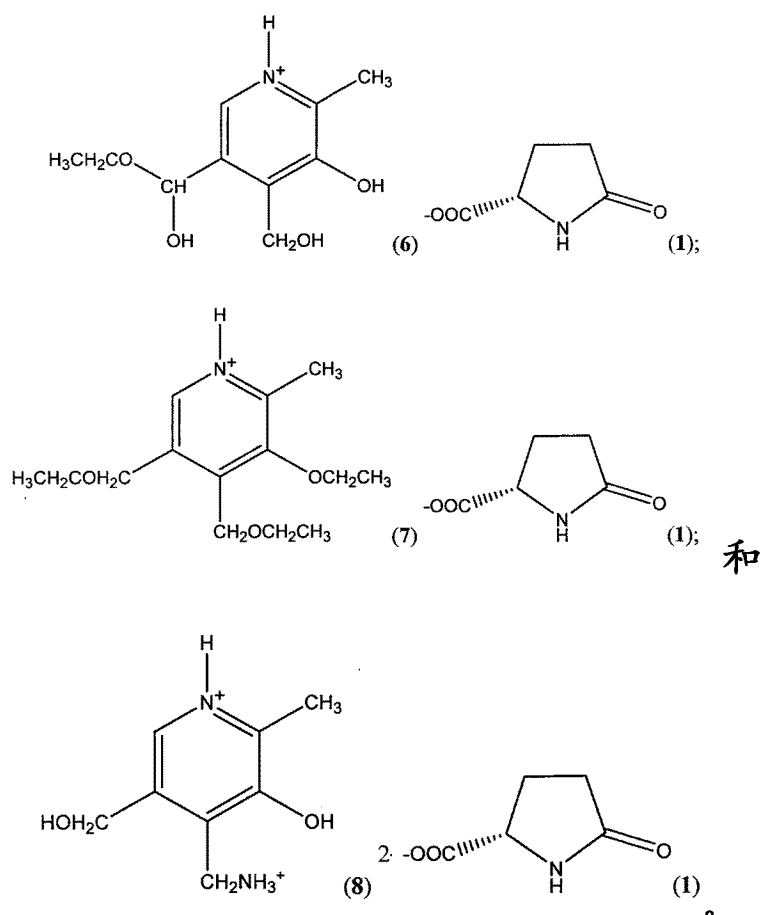
[0026] 其中 R_6 选自 H 、任选地用至少一个卤素取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 烯基、直链或支链 C_2 - C_6 炔基、环烷基、芳基和杂芳基, 其任选地用 C_1 - C_6 烷基取代; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H 、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、芳基和杂芳基, 其任选地用至少一个选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、卤素、氨基、氰基、硝基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 羧基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基烷基和脒基。

[0027] 在本发明的又一个实施方案中, 所述盐加合物选自以下:

[0028]



[0029]



[0030] 当提及本发明的方法所减轻、缓解、改善或预防的认知疾病、障碍或病症时,其应当被理解为涵盖至少一种下述非限制性病症:注意缺陷/多动障碍(ADHD)、记忆障碍(遗忘症)、觉醒障碍(impaired wakefulness)、精神疲劳病症(包括疾病相关的疲劳)、倒班工作睡眠障碍、发作性睡病(narcolepsy)、阻塞性睡眠呼吸暂停/呼吸不足综合征(Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome)、抑郁、物质依赖(Substance dependence)(包括例如成瘾性物质)、帕金森病、精神分裂症、注意力集中差(poor concentration)和注意力汇聚差(poor focus),或其任何组合。

[0031] 另一方面,本发明提供在经历与持续或短暂神经行为障碍(例如,ADHD和/或ADD)相关或相联系的症状的有需要患者或健康对象中用于治疗、缓解症状、减轻、改善和预防神经行为障碍(例如ADHD和/或ADD)的方法,所述方法包括给所述对象施用有效量的美他多辛或其衍生物。

[0032] 当提及通过本发明的方法减轻、缓解、改善或预防的神经行为障碍,其应当被理解为涵盖至少一种下列非限制性病症:注意缺陷障碍(Attention Deficit Disorder, ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、注意力集中差、注意力汇聚差或者其任何组合或症状。

[0033] 本发明的方法还可改善对象(任何年龄,例如儿童、青少年或成人对象)的觉醒状态,所述对象因如下非限制性确诊的睡眠障碍之一而经历过度睡眠:阻塞性睡眠呼吸暂停/呼吸不足、倒班工作睡眠障碍和发作性睡病。

[0034] 此外,本发明的方法所减轻、缓解、改善或预防的认知疾病、障碍或病症还可包括与无学习能力、记忆障碍、认知功能障碍、认知功能改变(包括阿尔茨海默病)或任何类型的脑病(包括尿毒症脑病和肝性脑病)相关的任何病症。

[0035] 此外,本发明的方法所减轻、缓解、改善或预防的神经行为障碍还可包括与神经行为障碍(例如,无学习能力、记忆障碍、认知功能障碍、认知功能改变等)相关或相联系的任何症状相关的任何病症。

[0036] 因此,在上文中描述的本发明方法的多个实施方案的任意实施方案中,所述组合物可包含配制成用于立即释放、持续释放、受控释放或前述任意项之组合的美他多辛或美他多辛衍生物。

[0037] 当提及认知功能时,应当理解为涵盖以下非限制性列表中的至少之一:暂时或长期无学习能力、暂时或长期记忆障碍、暂时或长期认知功能障碍、暂时或长期认知功能改变、暂时或长期注意力集中障碍、暂时或长期注意力汇聚障碍、暂时或长期觉醒障碍、暂时或长期精神疲劳病症、暂时或长期倒班工作睡眠障碍或其任何组合。

[0038] 应当理解的是,当提及健康对象中的认知功能的改善时,其意在包括对象认知状况的任何改变(轻微的或显著的)。具体地说,在以下非限制性的病症列表中的至少一个中,所述改善可以是显著的:暂时或长期无学习能力、暂时或长期记忆障碍、暂时或长期认知功能障碍、暂时或长期认知功能改变、暂时或长期注意力集中障碍、暂时或长期注意力汇聚障碍、暂时或长期觉醒障碍、暂时或长期精神疲劳状况、暂时或长期倒班工作睡眠障碍或其任何组合。

[0039] 在某些其他方面中,本发明提供用于增加对象血液中美他多辛或美他多辛衍生物的平均 $t_{\max}$ 的方法,所述方法包括施用配制成用于持续释放或受控释放的本发明美他多辛或美他多辛衍生物组合物,其任选地包含配制成用于立即释放的美他多辛或美他多辛衍生物之部分。

[0040] 在某些方面中,本发明提供本发明的任何一种组合物用于生产治疗和/或药物组合物和/或药物用于实施本文所述每种本发明方法的用途,例如,用于在健康患者或者患有注意缺陷/多动障碍(ADHD/ADD)、记忆障碍(遗忘症)、精神疲劳病症、注意力集中差和注意力汇集差的患者中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症。所述对象可为儿童、青少年、成人或老年人。

[0041] 本发明还涉及与无能力学习、记忆障碍相关的任何病症,与血流改变、硬化症、淀粉样蛋白沉积、脑中神经递质改变、代谢改变(例如氨积聚)有关的认知功能的任何改变(包括阿尔茨海默病),任何类型的脑病(包括尿毒症脑病和肝性脑病)或者任何物质水平改变所引起的任何类型功能改变。

[0042] 认知功能的改变可导致意识状态的改变,或导致认知功能的改变,并可表现在记忆障碍或无学习能力或任何类型的功能改变。

[0043] 在本文中描述的美他多辛或美他多辛衍生物之组合物(例如,配制成用于立即释放、持续释放、受控释放或前述任何之组合的美他多辛或美他多辛衍生物)的多个实施方案的任一中,美他多辛可由药理学上相容的美他多辛衍生物组成或包含所述衍生物。

[0044] 将参照附图更详细地描述本发明。

附图说明

[0045] 为了理解本发明并看其如何在实践中实施,下面参照附图并通过仅非限制性实例的方式来描述这些实施方案,其中:

[0046] 图 1 显示实施例 1 中所述的本发明的某些美他多辛组合物的释放速率。该图举例说明了美他多辛的立即释放制剂和缓慢释放制剂之间的差异。美他多辛(%)释放对时间(小时)。

[0047] 图 2 显示与从缓慢释放片剂中的释放相比的立即释放制剂的释放速率。

具体实施方式

[0048] 本发明的第一个方面中提供用于在对象中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化 5- 至 7- 元内酰胺环,其任选地被另外取代。

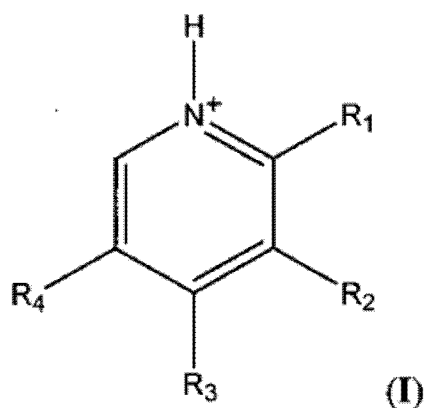
[0049] 本发明的另一方面中提供了用于在健康对象中改善认知功能的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代。

[0050] 在本发明的另一个方面中提供了盐加合物用于制备药物的用途,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代,所述药物用于在对象中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症。

[0051] 在本发明的另一方面中提供了盐加合物用于制备药物的用途,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化 5 至 7 元内酰胺环,其任选地被另外取代,所述药物用于在健康对象中改善认知功能。

[0052] 在本发明的全部实施方案中,所述带正电荷的部分是式 (I) 的化合物:

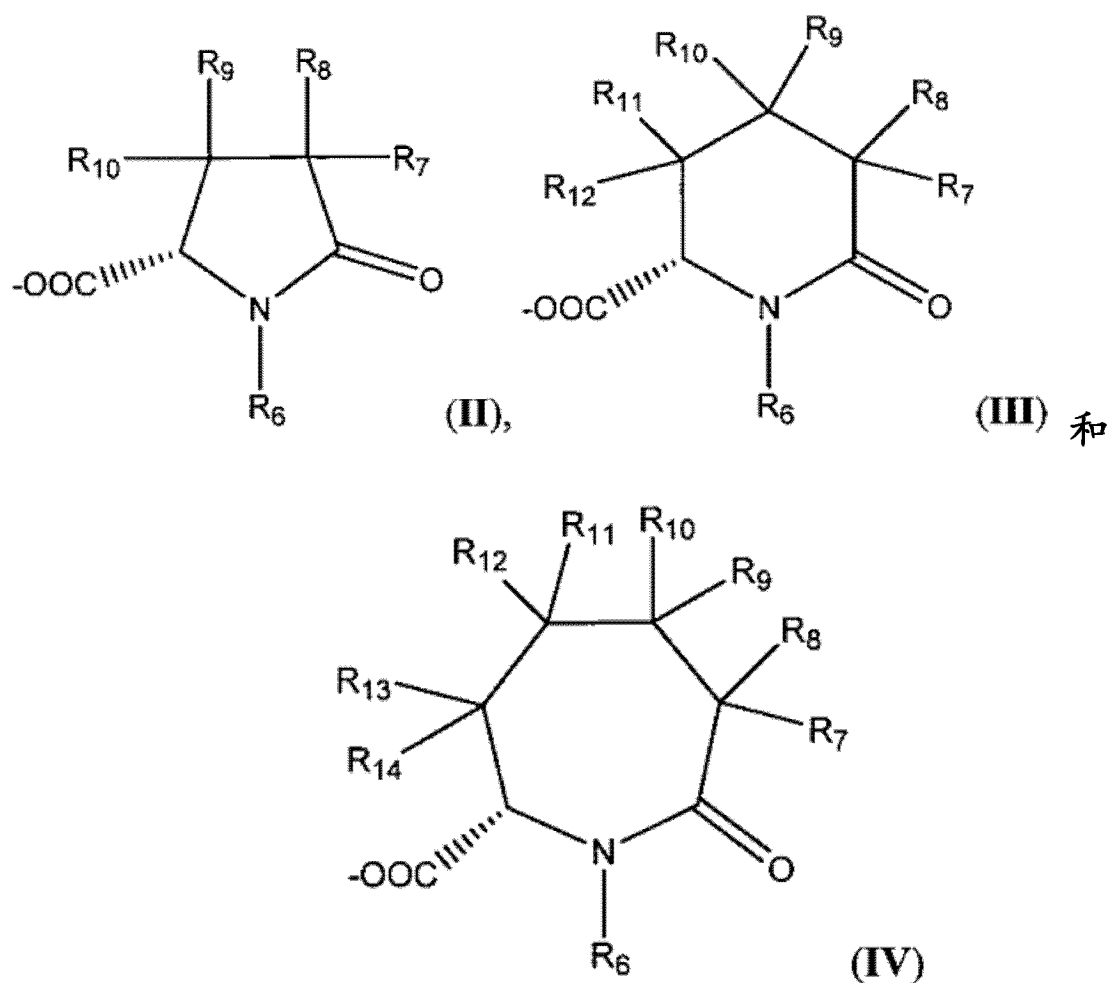
[0053]



[0054] 其中 R_1 是直链或支链 C_1 - C_6 烷基; R_2 选自 $-OH$ 、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基和直链或支链 C_1 - C_6 烷氧羰基; R_3 和 R_4 各自独立地选自甲酰基、任选地用至少一个卤素、胺、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基和 C_1 - C_6 烷氧羰基取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基。

[0055] 在本发明的另一些实施方案中,所述羧基化的内酰胺环选自:

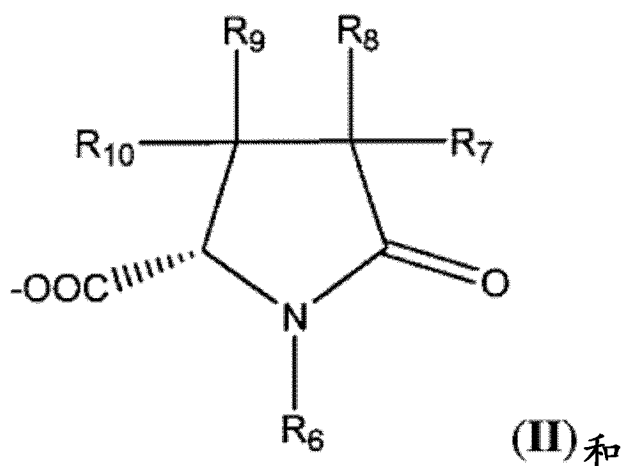
[0056]



[0057] 其中 R_6 选自 H、任选地用至少一个卤素取代的直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 烯基、直链或支链 C_2-C_6 炔基、环烷基、芳基和杂芳基, 其任选地用 C_1-C_6 烷基取代; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、芳基、和杂芳基, 其任选地用至少一个选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基、卤素、氨基、氰基、硝基、巯基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 羧基烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基烷基和脒基。

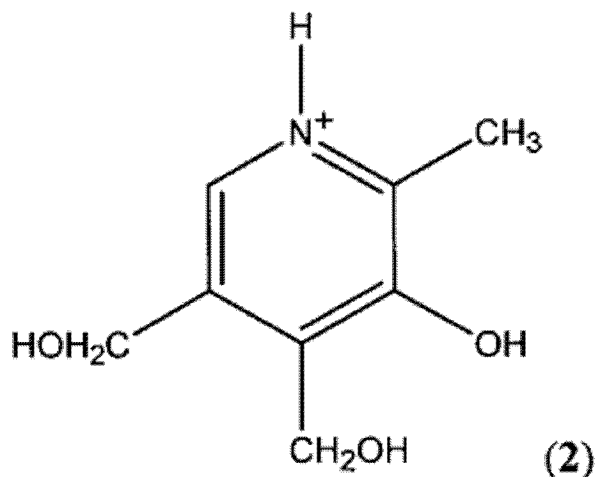
[0058] 在本发明的另一些实施方案中, 所述羧基化的内酰胺环是式 (II) 化合物:

[0059]



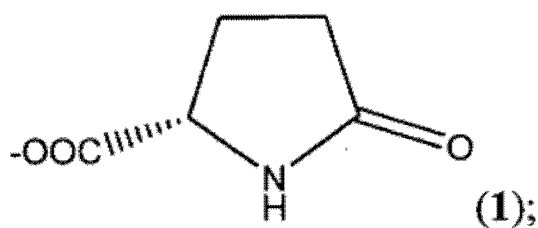
[0060] 所述带正电荷的部分是化合物 (2):

[0061]

[0062] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如上文所定义。

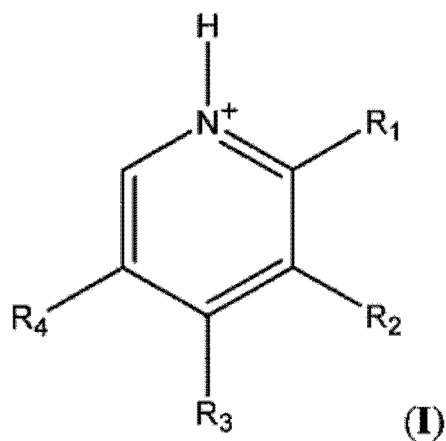
[0063] 在另一些实施方案中,所述羧基化的内酰胺环是化合物 (1) :

[0064]



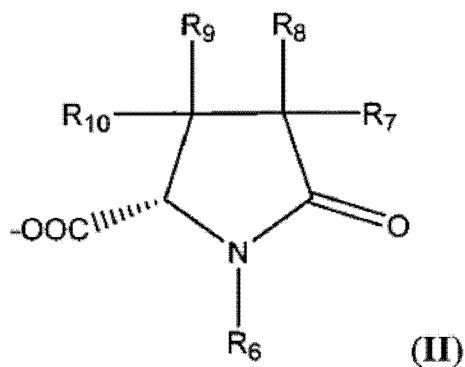
[0065] 所述带正电荷的部分是式 (I) 化合物 :

[0066]

[0067] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文所定义。[0068] 在另一些实施方案中, R_1 是 C_1 - C_6 烷基, 而 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文所定义。[0069] 在另一些实施方案中, R_2 选自 $-OH$ 和 C_1 - C_6 烷氧基; 而 R_1 、 R_3 和 R_4 如上文所定义。[0070] 在另一些实施方案中, R_3 是 $-CH_2R_{15}$, 其中 R_{15} 选自 $-C_1$ - C_6 烷氧基、 $-OH$ 和 $-NH_3^+$; 而 R_1 、 R_2 和 R_4 如上文所定义。[0071] 在另一些实施方案中, R_4 选自甲酰基和 $-CH_2R_{16}$, 其中 R_{16} 选自 $-C_1$ - C_6 烷氧基和 $-OH$; 而 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义。[0072] 在另一些实施方案中, R_1 是 $-CH_3$, R_2 是 $-OH$, R_3 和 R_4 都是 $-CH_2OH$ 。

[0073] 在另一些实施方案中,所述羧基化的内酰胺环是式 (II) 的化合物 :

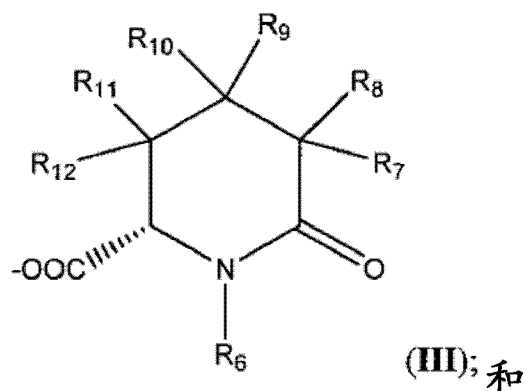
[0074]



[0075] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如上文所定义。在一些实施方案中， R_6 是 C_1 - C_6 烷基。在另一些实施方案中， R_9 是 C_1 - C_6 烷基。

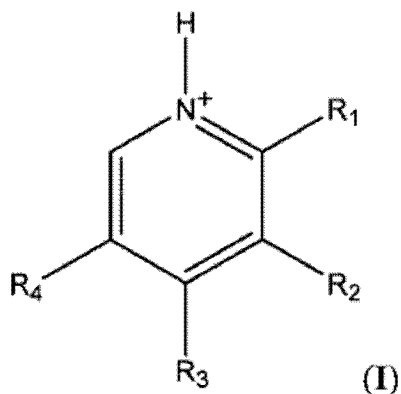
[0076] 在另一些实施方案中，所述羧基化的内酰胺环是式 (III) 的化合物：

[0077]



[0078] 所述带正电荷的部分是式 (I) 的化合物：

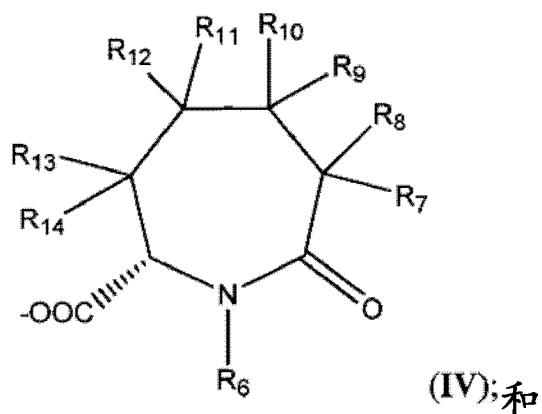
[0079]



[0080] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如上文所定义。

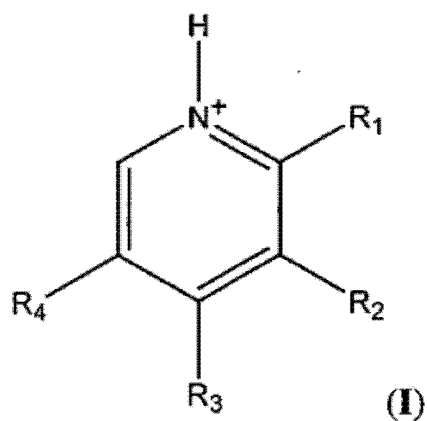
[0081] 在另一些实施方案中，所述羧基化的内酰胺环是式 (IV) 的化合物：

[0082]



[0083] 所述带正电荷的部分是式 (I) 的化合物：

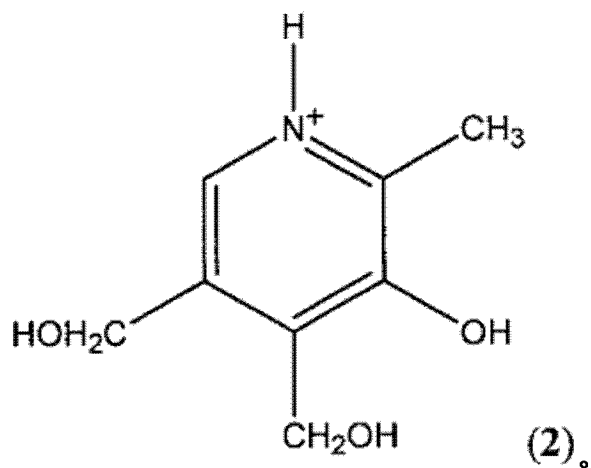
[0084]



[0085] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 ，其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 如上文所定义。

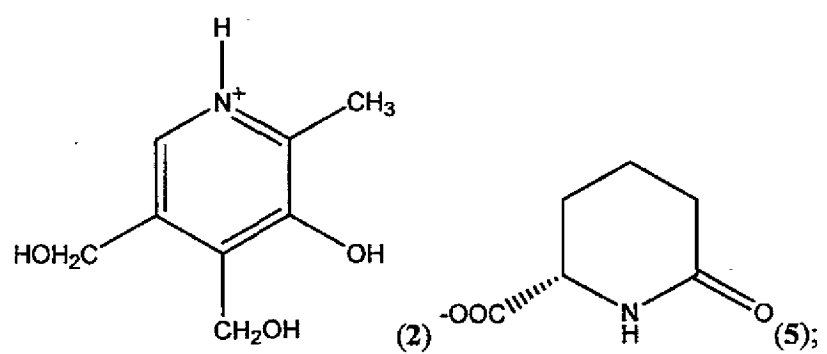
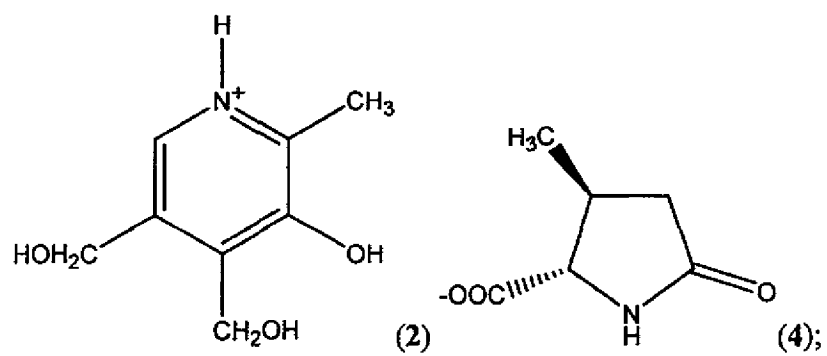
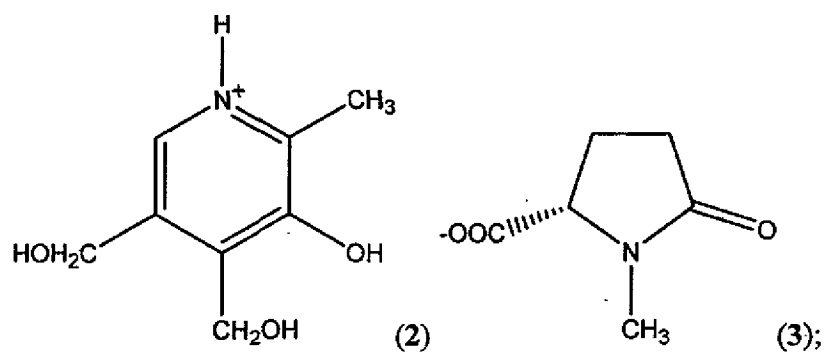
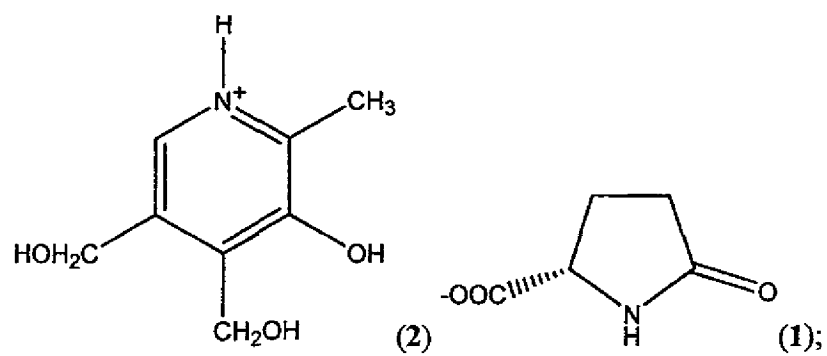
[0086] 在又一些实施方案中，所述带正电荷的部分是化合物 (2)：

[0087]

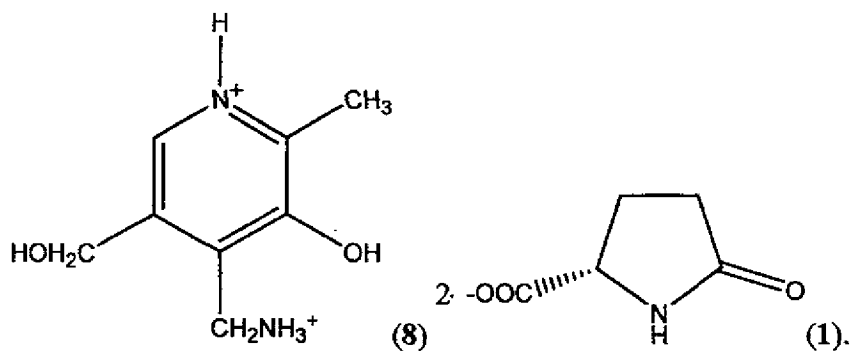
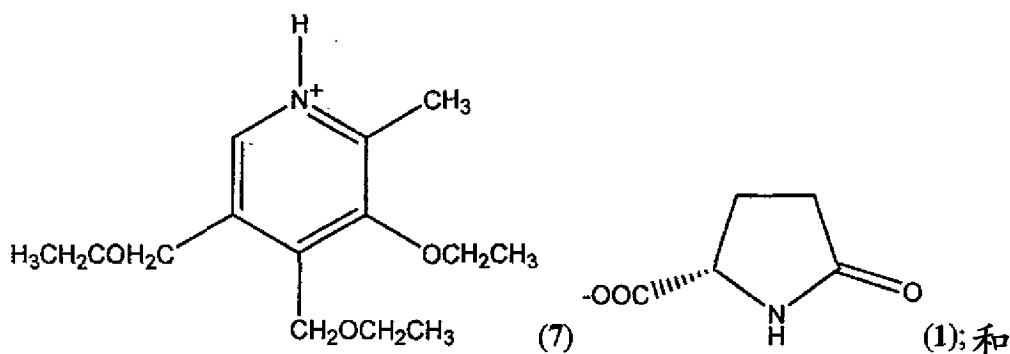
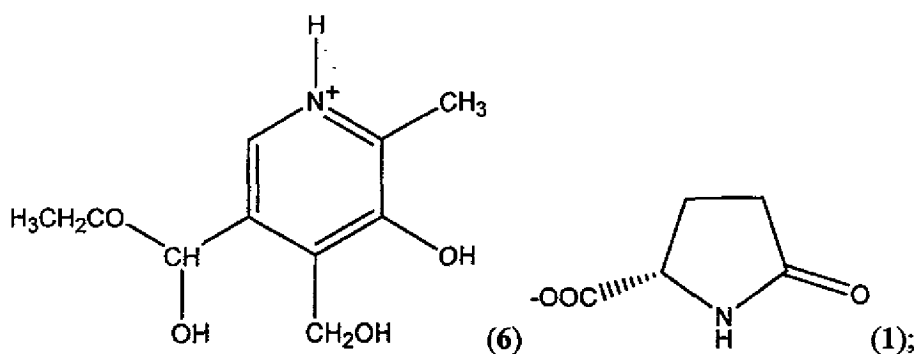


[0088] 在本发明的一些实施方案中，所述盐加合物选自以下：

[0089]



[0090]



[0091] 在另一些实施方案中,所述认知疾病、障碍或病症选自:注意缺陷/多动障碍(ADHD/ADD)、记忆障碍(遗忘症)、觉醒障碍、精神疲劳病症、倒班工作睡眠障碍、发作性睡眠病、阻塞性睡眠呼吸暂停/呼吸不足综合征、注意力集中差(poor concentration)和注意力汇聚差(poor focus),或其任何组合。

[0092] 在又一些实施方案中,所述认知疾病、障碍或病症选自:无学习能力、记忆障碍、认知功能障碍、认知功能改变(包括阿尔茨海默病)或任何类型的脑病(包括尿毒症脑病和肝性脑病)。

[0093] 在又一些实施方案中,所述认知疾病、障碍或病症是神经行为疾病、障碍或病症。

[0094] 在又一些实施方案中,所述神经行为疾病、障碍或病症选自:注意缺陷多动障碍(ADHD)、注意缺陷障碍(ADD)、记忆障碍、注意力集中差和注意力汇聚差。

[0095] 在又一些实施方案中,所述认知疾病、障碍或病症选自:注意缺陷障碍(ADD)或多动障碍(ADHD/ADD),记忆障碍(遗忘症)、觉醒障碍、精神疲劳病症、倒班工作睡眠障碍、发作性睡眠病、阻塞性睡眠呼吸暂停/呼吸不足综合征、注意力集中差和注意力汇聚差,或其任何组合。

[0096] 在另一些实施方案中,所述认知功能选自:暂时或长期无学习能力、暂时或长期记忆障碍、暂时或长期认知功能障碍、暂时或长期认知功能改变、暂时或长期注意力集中障碍、暂时或长期注意力汇聚障碍、暂时或长期觉醒障碍、暂时或长期精神疲劳病症、暂时或长期倒班工作睡眠障碍或其任何组合。

[0097] 在又一些实施方案中,所述对象是儿童、青少年、成人或老年人。

[0098] 在本发明的全部实施方案中,所述盐加合物配制成持续释放、延迟释放或受控释放剂型。

[0099] 在本发明的另一些实施方案中,所述盐加合物配制成持续释放、延迟释放或受控释放剂型,其与配制成立即或突释作用(burst effect)剂型的盐加合物相组合。

[0100] 在本发明的另一些实施方案中,所述盐加合物配制成以在单剂施用或其部分中递送高达 0.1-1000mg/kg 体重/天的所述盐加合物,优选 1-400mg/kg 体重的所述盐加合物。在又一些实施方案中,所述盐加合物配制成以递送高达 100-700mg/kg 体重/天的所述盐加合物。

[0101] 在本发明的另一些实施方案中,所述盐加合物与至少一种其他药物活性剂配制在一起。

[0102] 在本发明的另一些方面中提供了盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化的 5- 至 7- 元内酰胺环,其被任选地另外取代,其用于在对象中治疗、减轻症状、缓解、改善和预防认知疾病、障碍或病症。

[0103] 在另一方面中,本发明提供了盐加合物,所述盐加合物包含至少一个为吡哆醇或其衍生物的带正电荷部分和至少一个羧基化的 5- 至 7- 元内酰胺环,其被任选地另外取代,其用于在健康对象中改善认知功能。

[0104] 定义

[0105] 为方便起见,在此总结了本说明书、实施例和所附实施方案中使用的某些术语。除非另外指定,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常所理解相同的意义。

[0106] 本文中无数量词修饰的名词是指一个/种或多个/种(即,至少一个/种)。例如,“要素”意为一个/种要素或多个/种要素。

[0107] 本文中使用的术语“包括”意为短语“包括但不限于”,并且可与之互换使用。

[0108] 除非文中另外清楚地说明,本文中使用的术语“或”意为词语“和/或”,并且可与之互换使用。

[0109] 本文中使用的术语“例如”是指短语“例如但不限于”,并可与之互换使用。

[0110] 术语“预防性”或“治疗性”治疗是指向对象施用本发明的一种或多种组合物。如果在不想要的病症的临床表现(例如,宿主动物的临床或其他不想要的状态)之前施用,那么所述治疗是预防性的,即其贡献于防止发生不想要的病症(即,保护对象免于发生不想要的病症),而如果在表现出不想要的病症之后施用,则所述治疗是治疗性的(即,其意在减少、改善或预防不想要的病症或由其产生的副作用的进展)。

[0111] 术语“治疗性作用”是指药理活性物质在动物(尤其是哺乳动物,且更尤其是人类)中造成的局部或全身性作用。因此,该术语意为旨在动物或人中用于诊断、治愈、减轻、治疗或预防疾病或者用于增强期望的身体或精神发展及状况的任何物质。术语“治疗有效

量“意为以适合任何治疗的合理的受益 / 风险比产生一些期望的局部或全身性作用的所述物质的量。在某些实施方案中,化合物或组合物的治疗有效量取决于其治疗指数、溶解度等。例如,本发明的某些美他多辛或美他多辛衍生物制剂可以以足以产生适合所选治疗的合理受益 / 风险比的量施用,所述量可由本领域技术人员来确定。

[0112] 术语“有效量”是指当以合适的剂量和方案施用给对象时产生至少一种所需结果的治疗性试剂的量。

[0113] 用本发明的方法治疗的“对象”或“患者”可意为人或非人动物(优选哺乳动物)。本文中使用的术语“对象”可指健康的个体或遭受任何认知问题的对象。本文中使用的术语“对象”和“健康的对象”和“有需要的对象”和“有需要的患者”不包括任何形式摄入酒精之后受酒精影响的对象、酗酒者(alcoholic)(酒精成瘾者)和戒断的酗酒者。

[0114] 术语“认知”或“认知功能”或“认知问题”或“认知障碍”或“认知功能失常”或“认知疾病、障碍或病症”等在本文中可相互替换使用,并且在本文中可用来表示任何认知的功能,包括但不限于注意缺陷 / 多动障碍(ADHD/ADD)、记忆障碍(遗忘症)、精神疲劳病症(包括疾病相关的疲劳)、注意力集中差和注意力汇聚差,以及与无学习能力、记忆障碍相关的任何病症,与血流、硬化症、淀粉样蛋白沉积、脑中神经递质改变、代谢改变(例如氨积聚)相关的任何认知功能的改变(包括阿尔茨海默病),任何类型的脑病(包括尿毒症脑病和感性脑病),或者因任何物质水平改变而引起的任何类型的功能改变。

[0115] 在这方面,可提及的认知功能障碍尤其包括由下列导致的任何病症:到达整个或部分脑的血流的改变,例如中风;酸碱平衡改变;电解质改变;任何代谢物水平的改变(增加或减少)(例如,尿酸或氨);在脑的任何部分中任何基质(例如淀粉样蛋白)的沉积,例如阿尔茨海默病或帕金森病中;影响脑的免疫系统(无论外周或中枢)任何部分的改变,例如多发性硬化或不同类型的红斑狼疮;任何细胞因子或趋化因子的水平或功能的改变;导向或靶向脑的或以间接方式影响脑的药物的作用;神经递质的改变;以及脑中神经或突触的任何改变。

[0116] 术语“神经行为”或“神经行为功能”或“神经行为问题”或“神经行为障碍”或“神经行为功能失常”等可在本文中互换使用,并且在本文中可用来表示任何认知的功能,包括但不限于注意缺陷 / 多动障碍(ADHD/ADD)、记忆障碍(遗忘症)、注意力集中差和注意力汇聚差,以及与无学习能力、记忆障碍相关的任何病症,或者与之相关或相联系的任何症状,例如在社会(家庭、社区等)、教育(班级、运动场等)环境中的较差表现。

[0117] 本发明涉及任何已知的 ADHD 类型:

[0118] (i) 主要多动 - 冲动:对此,尽管注意力不集中仍可在一定程度上存在,但是多数症状属于多动冲动类别,并且存在一些注意力不集中的症状,

[0119] (ii) 主要注意力不集中:尽管多动 - 冲动仍可在一定程度上存在,但是多数症状属于注意力不集中类别,且存在较少的多动 - 冲动症状;具有该亚型的儿童比较不希望与其他儿童相处或者相处有困难。他们可安静地坐着,但他们不注意他们在做什么。因此,这些儿童可能被忽视,父母和老师可能注意不到 ADHD 的症状。

[0120] (iii) 联合多动 - 冲动和注意力不集中:存在注意力不集中的一些症状和多动 - 冲动的一些症状。

[0121] 注意力不集中类型的症状可包括:

[0122] ●对象可能很容易地分散注意力,错过细节,忘事,并频繁地从一项活动转换为另一项活动

[0123] ●对象难以在一件事上集中注意力

[0124] ●除非做令其愉快的事,否则对象可在仅几分钟之后就对任务感到厌烦

[0125] ●对象可能难以在组织和完成任务或学习新事情上集中注意力

[0126] ●对象可能难以完成或上交家庭作业,经常失去完成任务或活动所需的目标(例如,铅笔、玩具、作业)

[0127] ●在对其说话时,对象似乎并不在听

[0128] ●对象可能做白日梦,变得易于迷惑,并且移动缓慢

[0129] ●对象可能难以像其他人那样快速和准确地处理信息

[0130] ●对象可能抗拒服从指示。

[0131] 主要多动-冲动型症状包括:

[0132] ●对象在其座位上可坐立不安和扭动

[0133] ●对象可不停说话

[0134] ●对象可来回冲撞,碰触或玩耍所见的任何东西或每样东西

[0135] ●在进餐、学校和讲故事过程中对象可能难以安静地坐着

[0136] ●对象可能不断地动来动去

[0137] ●对象可能难以从事安静的任务或活动。

[0138] 主要为冲动的其他表现可包括:

[0139] ●对象可能非常不耐烦

[0140] ●对象可能脱口而出不合适的话语,无约束地表现其情感,且不考虑后果地行动

[0141] ●对象可能难以等待他们想要的事情或在游戏中等待他们的顺次

[0142] 本文中使用的术语“盐加合物”意在涵盖直接添加两种或多种不同离子的盐产物,其中盐加合物的总电荷为零。在某些实施方案中,所述盐加合物包含一个具有单个正电荷官能团的带正电荷部分(即所述带正电荷部分带有+1净电荷)和一个具有单个负电荷官能团的带负电荷部分(即所述带负电荷部分带有-1净电荷)。在某些实施方案中,所述盐加合物包含一个具有两个相同或不同的带正电荷官能团的带正电荷部分(即所述带正电荷部分带有+2净电荷)和两个相同或不同的带负电荷部分,并且每个具有单个带负电荷官能团(即每个所述带负电荷部分带有-1净电荷)。在某些实施方案中,所述盐加合物包含两个相同或不同的带正电荷部分,每个具有一个带正电荷官能团(即每个带正电荷部分带有+1净电荷),和一个具有两个相同或不同的带负电荷官能团的带负电荷部分(即所述带负电荷部分带有-2净电荷)。在某些实施方案中,所述盐加合物包含带有+n净电荷的带正电荷部分(来自一个或多个相同或不同的带正电荷官能团)和带有-n净电荷的带负电荷部分(来自一个或多个相同或不同的带负电荷官能团),其中n是可等于1、2、3、4、5或6的整数。

[0143] 本文中使用的本发明的“盐加合物的带正电荷部分”是吡哆醇的相应酸或其任何衍生物。在某些实施方案中,带正电荷部分的正电荷来自吡哆醇质子化的碱性氮原子(例如,在化合物(2)中)或其任何衍生物(例如,式(I)的化合物)。在某些实施方案中,用带正电荷的官能团(例如 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{NH}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NHR}_2^+$,其中每个R独立地是 C_1 - C_6 烷基)取

代带正电荷的吡哆醇衍生物, 在一些实施方案中, 其可以在吡啶环中带正电荷的质子化碱性氮原子之外而存在。

[0144] 本文中使用的本发明的盐加合物的“羧基化 5- 至 7- 元内酰胺环”意在涵盖用带负电荷羧酸根基团 ($-\text{COO}^-$) 取代的 γ -内酰胺、 δ -内酰胺或 ϵ -内酰胺环。在某些实施方案中, 所述羧酸根基团在内酰胺环邻近酰胺氮的碳原子上取代。在另一个实施方案中, 所述羧基化的内酰胺环是 L-2-吡咯烷酮-5-羧酸盐 (化合物 (1))。在另一些实施方案中, 所述羧酸根基团在所述内酰胺环的任何位置取代。在某些实施方案中, 可在所述内酰胺环上任何位置用其他取代基取代所述羧基化 5- 至 7- 元内酰胺环。本文中使用的术语“卤素”意为 F、Cl、Br 或 I。

[0145] 本文中使用的术语“ C_1 - C_6 烷基”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和的、支链或直链烃。通常的 C_{1-6} 烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基等。

[0146] 本文中使用的术语“ C_2 - C_6 烯基”表示具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子并且在链的任何两个碳之间具有至少一个双键的支链或直链烃。所述基团的例子包括但不限于: 乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等。

[0147] 本文中使用的术语“ C_2 - C_6 炔基”代表具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子并且在链的任何两个碳原子之间具有至少一个三键的支链或直链烃。所述基团的例子包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基等。

[0148] 本文中使用的术语“ C_1 - C_6 烷氧基”是指 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基的定义见上文。代表性的例子是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基等。

[0149] 本文中使用的术语“ C_1 - C_6 烷硫基”是指 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基的定义见上文。代表性的例子是甲硫基、乙硫基、异丙硫基、正丙硫基、丁硫基、戊硫基等。

[0150] 本文中使用的术语“环烷基”表示具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的单环碳环基团, 但也可包含杂原子 (例如, N、O 和 / 或 S)。代表性的例子是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0151] 本文中使用的术语“芳基”意在包括碳环芳香环系统, 例如苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、茛基、并环戊二烯、萘等。芳基还意在包括上述列举的碳环系统的部分氢化衍生物。所述部分氢化衍生物的非限制性的例子是 1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。

[0152] 本文中使用的术语“杂芳基”是指取代或非取代的其中至少一个环是芳香环的环系统, 所述芳香环中至少一个原子是非碳原子, 其中所述非碳原子可为例如氮、硫或氧原子。

[0153] 本文中使用的术语“ C_1 - C_6 烷氧羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基基团, 其中 C_{1-6} 烷基的定义见上文。

[0154] 本文中使用的术语“ C_1 - C_6 烷氧基”和“ C_1 - C_6 烷硫基”分别是指 $\text{C}_{1-6}-\text{O}-$ 和 $\text{C}_{1-6}-\text{S}-$, 其中 C_{1-6} 烷基的定义见上文。

[0155] 本文中使用的术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。本文中使用的术语“巯基”是指 $-\text{SH}$ 基

团。本文中是用的术语“甲酰基”是指 COH 基团。本文中使用的术语“氰基”是指 -CN 基团。本文中使用的术语“硝基”是指 -NO₂基团。

[0156] 本文中使用的术语“胺”是指 -NH₃或任何伯胺 (-NH₂R)、仲胺 (-NHR₂)、叔胺 (-NR₃)或季胺 (-NR₄⁺), 其中每个 R 可相同或不同, 并独立地选自上文中定义的 H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基。

[0157] 本文中使用的术语“C₁-C₆羧基烷基”是指基团 -CO-(C₁-C₆烷基), 其中 C₁₋₆烷基的定义见上文。

[0158] 本文中使用的术语“氨基羰基”是指 -CONR₂基团, 其中每个基团 R 独立地选自上文中定义的 H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基。

[0159] 本文中使用的术语“烷氧基羰基烷基”是指 -OCO-(C₁-C₆烷基)基团, 其中 C₁₋₆烷基的定义见上文。

[0160] 本文中使用的术语“脒基”是指 -C(=NH)-NH₂基团。

[0161] 本文中使用的术语“任选取代的”意为所指部分是未取代的或者用一个或多个特定取代基取代的。当所指部分被用超过一个取代基取代时, 所述取代基可相同或不同。

[0162] 所述取代基可包括例如卤素、羟基、羰基(例如, 羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如, 硫酯基、硫代乙酸酯基或硫代甲酸酯基)、烷氧基、烷硫基、酰氧基、磷酰基、磷酸酯基、膦酸酯基、氨基、亚氨基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基(sulfhydryl)、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳基或杂芳基基团。

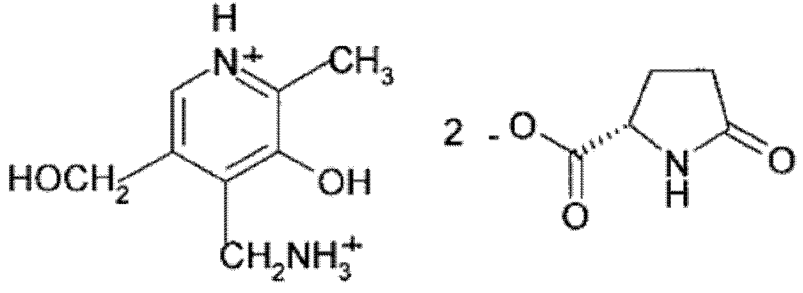
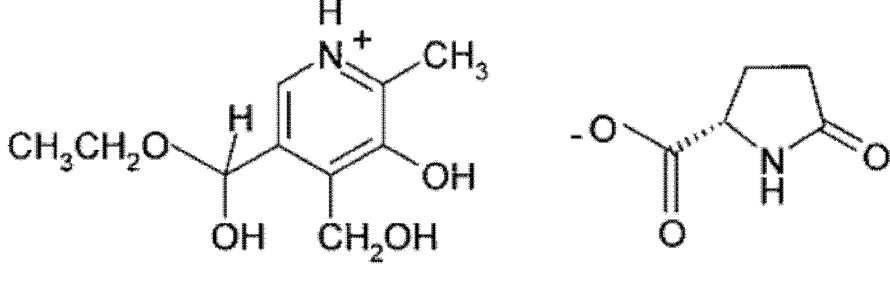
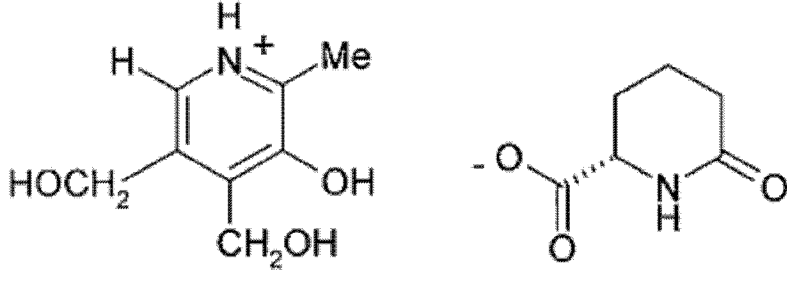
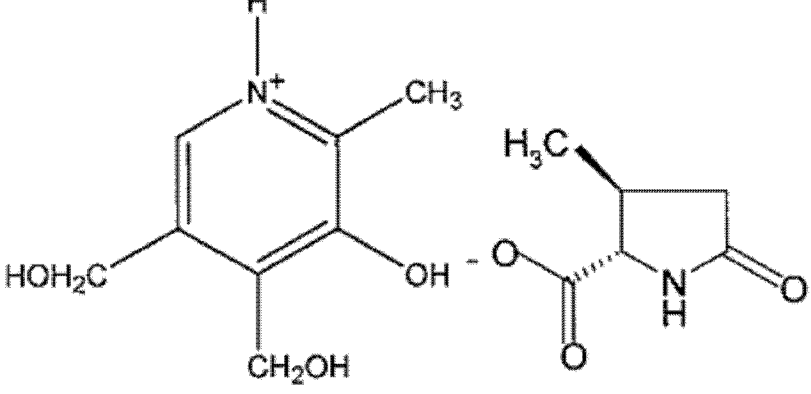
[0163] 应当理解的是, 本发明的盐加合物的部分可各自含有至少一个手性中心, 并因此可以以其任何立体异构体存在或分离, 所述立体异构体包括对映异构体、非对映异构体或其混合物(包括但不限于外消旋混合物)。本发明包括任何可能的立体异构体(例如, 对映异构体、非对映异构体)、任何其混合物(例如, 对应异构体、非对映异构体)、任何其混合物(包括但不限于本发明的盐加合物的各个部分中任意部分的外消旋混合物)。其中本文中描述的制备本发明的盐加合物之每个部分的方法产生立体异构体混合物, 这些异构体可通过常规技术分离, 例如制备型色谱法。本发明的盐加合物的部分可各自以其可能的立体异构体混合物制备, 所述混合物包括但不限于其外消旋混合物, 或可通过外消旋体的手型色谱分离单独的立体异构体(例如, 对映异构体、非对映异构体)。当提及氨基酸时, 应当理解为本发明涵盖天然和非天然氨基酸或其任何衍生物。

[0164] 本文中使用的术语“非天然氨基酸”是指不在蛋白质的构建组分之一列的具有 L 和 D 构型的氨基酸或其任何衍生物, 而“天然氨基酸”是指是蛋白质之构建组分的具有 L 和 D 构型的氨基酸或其任何衍生物。

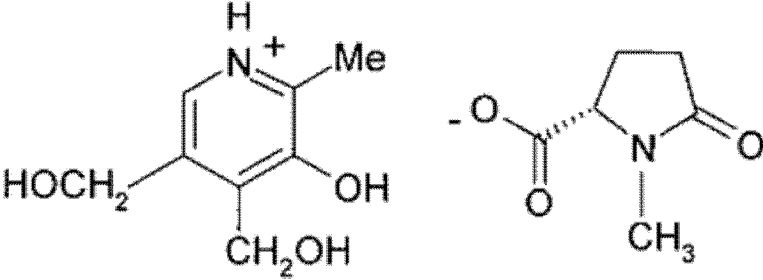
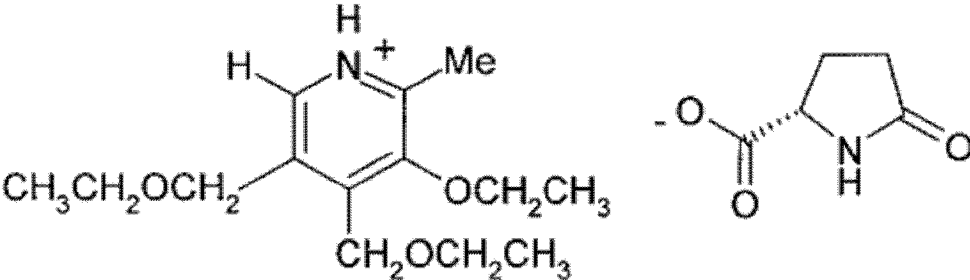
[0165] 表 1 描述了本发明的盐加合物的多个例子。

[0166] 表 1

[0167]

结构式	盐的编号
	IIId
	IIe
	IIIId
	IIa

[0168]

	IIb
	IIc

[0169] 在整个说明书中,词语“包含”或变化形式例如“包括”或“含有”将被理解为意味着包括所陈述的整数或整数组,但不排除任何其他整数或整数组。

[0170] 术语“生物可获得的”意为至少一部分量的特定化合物存在于体循环中。以F值描述口服生物利用度的正式计算(“Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics,” John G. Wegner, Drug Intelligence Publications; Hamilton, Ill. 1975)。F值来自静脉施用之后体循环(例如,血浆)中的母药浓度与非静脉途径(例如,口服)施用之后体循环中的母药浓度的比例。因此,本发明的范围之内的口服生物利用度考虑与静脉施用相比口服施用之后血浆中可检测的母药量的比例或F值。

[0171] 术语“治疗”或“治疗”是指在哺乳动物(例如,人类)中减轻、改善、缓解或至少减轻病症、疾病或障碍的症状,或与病症、疾病或障碍相关的确定量度的改善。本文中使用的治疗还涵盖治疗健康个体。

[0172] 对于美他多辛或美他多辛衍生物的术语“可接受的衍生物”是指美他多辛或包含美他多辛的任何部分的任何盐、缀合物、酯、复合物或者其他化学衍生物,其在施用至对象时能够提供(直接或间接)美他多辛或其代谢产物或功能性残基,或者可测量的美他多辛活性。在本文中,术语“生理相容的美他多辛衍生物”可与术语“可接受的衍生物”互换使用,并且是指功能的、有活性的、可药用的美他多辛衍生物。

[0173] 术语“赋形剂”是指用作制剂中活性成分之载体的非活性物质。

[0174] 术语“受控释放”是指以受控的速率长时间递送任何药物的制剂,并且其设计用于实现所需的药物水平特性。

[0175] 术语“持续释放”以其常规意义使用,其是指提供活性物质长期逐渐释放的制剂,在某些实施方案中,其还可导致长期基本恒定的血液水平,即受控释放。

[0176] 术语“立即释放”以其常规意义使用,其是指施用时提供活性物质非延缓或受控释放的制剂。

[0177] 术语物质的“半衰期”是物质失去其一半的药理、生理或其他活性所消耗的时间。生物半衰期是重要的药代动力学参数,通常表示为缩写 $t_{1/2}$ 。

[0178] 术语“非侵入性的”是指不穿刺皮肤的治疗方式。

[0179] 术语“非长期施用 (non-chronic administration)”在本文中可与术语“急性施用”互换使用,表示非定期地向对象给予规律的或不规律的药物量或部分。非长期施用可为单剂量治疗或多剂量治疗,并可任选地随时间而给予。通常来说(但不总是这样),给予非长期施用来预防非慢性病症。某些慢性病症也可从非长期施用本文中描述的美他多辛或美他多辛衍生物的组合中获益。

[0180] 术语“长期施用 (chronic administration)”是指定期给予对象规律量的药物。在一些实施方案中,长期施用时治疗或预防一种或多种慢性病症、问题或疾病。慢性疾病有一个或多个以下特征:其是长久的、留下的残余残疾、由不可逆的病理改变引起的、需要对患者特别训练以恢复的或预期需要长期监管、观察或护理。

[0181] 术语“单剂量治疗”是指一次给予规律量的药物。根据个人的需要,其不定期地给予以治疗非慢性病症。

[0182] 术语“ $t_{\max}$ ”是指达到峰浓度的时间。根据下式计算在单剂量施用之后达到最大浓度的时间:

$$[0183] \quad t_{\max} = \frac{2.303}{\lambda_a - \lambda_z} \log \frac{\lambda_a}{\lambda_z}$$

[0184] 其中, λ_a 和 λ_z 分别为表观吸收和清除速率常数。

[0185] 使用美他多辛或美他多辛衍生物的组合进行治疗和预防的方法

[0186] 在某些实施方案中,本发明提供用于在健康患者或遭受注意缺陷多动障碍(ADHD/ADD)、记忆障碍(遗忘症)、精神疲劳病症,注意力集中差和注意力汇聚差的患者中改进认知功能和/或行为的方法,所述方法包括施用包含美他多辛或其衍生物的组合。在某些这样的实施方案中,该方法包括非长期施用包含美他多辛或其衍生物的组合。

[0187] 在某些实施方案中,本发明提供用于在对象的血液中提高美他多辛或美他多辛衍生物的平均 $t_{\max}$ 的方法,以改善或治疗本文中定义的认知病症,所述方法包括施用包含美他多辛或其衍生物的组合,并且尤其是其中所述组合包含完全地或部分地配制成持续释放或受控释放的美他多辛或其衍生物。在某些这样的实施方案中,该方法包括非长期施用包含完全地或部分地配制成持续释放或受控释放的美他多辛或其衍生物的组合。在本发明的某些实施方案中,对象的血液中美他多辛或美他多辛衍生物的平均 $t_{\max}$ 增加50%、100%、150%、200%、300%、400%、500%或大于500%。

[0188] 在某些实施方案中,本申请提供用于在对象的血液或血清中增加美他多辛或美他多辛衍生物之半衰期($t_{1/2}$)的方法,以改善或治疗本文中描述的认知病症,所述方法包括施用包含美他多辛或其衍生物的组合,并且尤其是其中所述组合包含完全地或部分地配制成持续释放或受控释放的美他多辛或其衍生物,任选地包含配制成立即释放的美他多辛或美他多辛衍生物的部分。在本发明的某些实施方案中,对象的血液或血清中美他多辛或美他多辛衍生物的 $t_{1/2}$ 增加50%、100%、150%、200%、300%、400%、500%或大于500%。

[0189] 在某些本发明的上述方法中,美他多辛或其衍生物可配制成用于施用给对象后立即释放。在某些本发明的上述方法中,美他多辛或其衍生物可配制成用于持续和/或受控释放,并且可任选地配制成在施用至对象后具有立即释放与持续和/或受控释放两种特征。在某些实施方案中,美他多辛或其衍生物配制成用于长期施用。下文中更详细地描述

本发明使用的美他多辛或美他多辛衍生物制剂。

[0190] 美他多辛或美他多辛衍生物制剂和施用方案

[0191] 在某些实施方案中,本发明提供配制成用于持续释放和 / 或受控释放的包含美他多辛或其衍生物的组合物,当给对象施用时,用于改善或治疗本文中定义的认知病症。

[0192] 在某些实施方案中,本发明提供包含美他多辛或其衍生物的组合物,其中美他多辛或衍生物的一部分配制成用于持续和 / 或受控释放,并且美他多辛或衍生物的一部分配制成用于立即释放,当向对象施用时,用于改善或治疗本文中定义的认知病症。

[0193] 在某些实施方案中,在施用美他多辛或美他多辛衍生物之后约 10 至约 20 或 30 或 40 或 50 或 60、90 分钟、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 时内,达到活性成分的有效血清水平。在某些实施方案中,在施用美他多辛或美他多辛衍生物之后约 5 至约 20 或 30 或 40 或 50 或 60、90 分钟、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 内,在所述对象中达到活性成分的有效血清水平。在某些实施方案中,在施用美他多辛或美他多辛衍生物之后约 20 至约 20 或 30 或 40 或 50 或 60、90 分钟、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 内,在所述对象中达到活性成分的有效血清水平。在某些实施方案中,在施用美他多辛或美他多辛衍生物之后约 5、10、15、20、30、40、50 或 60、90 分钟、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h,在所述对象中达到活性成分的有效血清水平。

[0194] 本发明人开发了基于胃肠(通过消化道)和 / 或胃肠外(除了消化道之外的其他途径)途径(WO2009/004629)施用美他多辛或美他多辛衍生物的新方法。这些方法提供基于细致选择载体的具有所需特性的递送系统的合理设计,例如,用适宜的表面活性剂 / 辅助表面活性剂组合物或微 / 纳米颗粒(例如,脂质体或纳米脂质体)包埋所述活性剂,或其他添加剂或赋形剂,用于目标递送系统。

[0195] 肠递送系统可设计成用于口服施用(片剂、小药囊(sachet)、锭剂、胶囊、软胶囊、滴剂或其他可口的形式)或直肠施用(栓剂或(微型)灌肠形式)。

[0196] 此外,目标递送系统可为液体形式,例如滴剂溶液、糖浆。此外,目标递送系统可为饮料或食物的形式。因此,本发明使用的活性成分可包含于饮料、尤其是软饮料(例如果汁、花蜜、水、苏打水和其他苏打饮品、奶昔、奶昔和其他基于奶的饮品等。液体制剂也可浓缩糖浆的形式,用于以水或苏打水稀释。或者,所述活性成分可包含于食物(例如,点心(snack bar)、健康条(health bar)、饼干、甜饼干、糖果、甜食产品、冰激凌、冰棍等)中。

[0197] 此外,递送系统可为包含生理活性吡哆醇衍生物(尤其是吡哆醇L,2-吡咯烷酮-5羧酸盐(美他多辛))的食物或饮料。在某些实施方案中,摄入本发明的食物或饮料物件可导致在其摄入之后约 10 至约 40-60 分钟之后达到活性成分的血清水平。例子可为糖果、巧克力、糖果和糖果条、能量条、冰激凌、糕点产品等。

[0198] 胃肠外施用方式包括皮下、透皮(transdermal)(通过完整皮肤的扩散)、跨黏膜(transmucosal)(通过黏膜扩散)、舌下、口腔(通过脸颊附近的牙龈线吸收)施用或通过吸入施用。在某些实施方案中,本发明所使用的组合物不是通过侵入性的治疗方式施用的(即,是非侵入性的)。在某些实施方案中,不通过静脉注射施用美他多辛或美他多辛衍生物的组合物。

[0199] 在某些实施方案中,本发明使用的组合物作为微晶粉末或适于雾化的溶液而递送;用于阴道内或直肠内施用、阴道栓剂、栓剂、乳膏或泡沫。优选地制剂是用于口服施用的

制剂。另一个优选的制剂是用于局部施用的制剂。另一个优选的制剂是用于跨黏膜施用、舌下、口腔（通过脸颊附近的牙龈线吸收）施用、通过吸入施用或眼施用（例如，以滴眼液施用）。

[0200] 用于医疗用途的美他多辛或美他多辛衍生物的施用需要安全和高效的递送系统。因其特别的理化性质，尤其是通过非侵入性方式的直接吸收并因此避免副反应，本发明提供用于安全递送多种物质的递送系统。基于其独特的理化特性，所述递送系统显著增强美他多辛或美他多辛衍生物的吸收效率和质量，其使得能够以生物活性形式递送较低浓度或量的活性物质至对象。本发明的递送系统提供活性物质直接进入组织并因此向被治疗的对象提供美他多辛或美他多辛衍生物的立即或接近立即的作用。

[0201] 因此，在某些实施方案中，本发明使用非侵入性药物递送系统用于改善生理活性吡哆醇（尤其是吡哆醇 L, 2-吡咯烷酮-5 羧酸盐（美他多辛））或其生理上可接受的衍生物的施用，其在合适的载体中包含所述生理活性吡哆醇作为活性成分。在某些实施方案中，在施用之后约 10 至约 40-60 分钟内达到活性成分的血清水平。

[0202] 在另一个实施方案中，本发明使用非侵入性药物递送系统用于改善生理活性吡哆醇衍生物（尤其是吡哆醇 L, 2-吡咯烷酮-5 羧酸盐（美他多辛））的施用，以用于在需要它的对象中改善认知行为，其在合适的载体中包含所述吡哆醇衍生物作为活性成分。在某些实施方案中，在施用之后约 10 至约 40-60 分钟内达到所述活性成分的血清水平。

[0203] 在某些实施方案中，本发明使用的药物递送系统可被设计成用于口服、鼻、眼、直肠、皮下、透皮、跨黏膜、舌下、口腔或吸入施用。药物递送系统可以以受控释放方式提供活性物质。在某些实施方案中，本发明的药物递送系统还可包含至少一种额外的药物活性剂。

[0204] 本发明使用的递送系统一般可包含缓冲剂（调节其渗透压的物质），以及任选地一种或多种本领域中已知的药学上可接受的载体、赋形剂和 / 或添加剂。补充的药学上可接受的活性成分也可被并入该组合物。所述载体可为溶剂或含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等）、其合适混合物和植物油的分散介质。例如，通过使用涂层（例如，卵磷脂），通过维持分散中所需的颗粒大小和通过使用表面活性剂，可维持合适的流动性。

[0205] 本文中使用的“药学上可接受的载体”包括任何和全部溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂等。用于药学活性物质的此类介质和试剂是本领域中公知的。

[0206] 除了作为与活性成分不相容的任何常规介质或试剂之外，考虑其在治疗组合物中的用途。考虑通过任何药学上可接受的途径和以任何药学上可接受的剂型递送活性剂。

[0207] 口服形式包括但不限于片剂、胶囊剂、丸剂、小药囊、锭剂、滴剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂。还包括的是口服快速释放、时间受控释放和延迟释放的药物剂型。所述活性药物组分可以以单剂型施用或以不同的剂型一起或独立施用。活性药物组分可以以与下列的混合物的形式施用：合适的药用稀释剂、赋形剂或载体（在本文中共同称为“载体”）、为预定施用形式合适地选择的材料。

[0208] 当该递送系统用于口服施用并且是片剂或胶囊剂等形式的情况下，活性药物组分可与非毒性的药学上可接受的惰性载体组合，所述载体例如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、改性的糖、改性的淀粉、甲基纤维素及其衍生物、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇和其他还原的和非还原的糖、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、甘油二十二烷酸酯、硬脂酸钙

等。对于液体形式的口服施用,该活性药物组分可与非毒性的药学上可接受的惰性载体组合,所述载体例如乙醇、甘油、水等。当需要或要求时,合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂和调味剂也可并入该混合物。也可添加稳定剂来稳定该剂型,所述稳定剂例如抗氧化剂、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、柠檬酸、焦亚硫酸钙、氢醌和 7- 羟基香豆素。其他合适的化合物可包括凝胶、甜味剂、天然和合成的树胶 (gum) (例如阿拉伯树胶、黄芪胶) 或海藻酸盐、羧甲基纤维素、聚乙烯、乙二醇、蜡等。

[0209] 可在这些药物组合物中使用的其他合适的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氨、硬脂酸铝、硬脂酸镁、卵磷脂、血清蛋白 (例如,人类血清白蛋白)、缓冲物质 (例如,磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油化合物、水、盐或电解质 (例如,硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸脂、蜡、聚乙烯-聚丙烯酸嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体是硬脂酸镁。通常接受和使用的其他药用赋形剂见于例如 Remington' s Pharmaceutical Sciences (Gennaro, A., ed., Mack Pub., 1990)。

[0210] 为胃肠外施用的目的,可使用合适的油 (例如,芝麻油或花生油) 中溶液或聚丙二醇水溶液,以及相应的水溶性盐的无菌水溶液。如果需要,可合适地缓冲这样的水溶液,用充足的盐水或葡萄糖首先使液体稀释剂等渗。这些水溶液尤其适合静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射目的。在这方面,所使用的无菌水介质都可通过本领域技术人员公知的标准技术获得。用一定量的活性成分制备多种药物组合物的方法是本领域技术人员已知的,或者按照本公开内容将会是明显的。

[0211] 人血清中美他多辛的半衰期非常短。Lu Yuan et al. (Chin. Med. J. 2007 120 (2) 160-168) 显示平均半衰期为约 0.8 小时。延长活性部分之血清水平的方法是以持续释放制剂形式施用该物质。因为美他多辛易溶于水以及多种生物流体,很难维持其释放并延长其吸收时间。因此,实现持续释放是出人意料的。美他多辛或美他多辛衍生物的受控释放剂型可基于活性成分在生物流体中预先确定的逐渐释放,导致长期的持续作用,血浆水平波动很小。

[0212] 在某些实施方案中,本发明使用的递送系统可在受控释放制剂中施用。在某些实施方案中,主治医师或本领域中其他技术人员将在评价对象的状况和要求之后确定施用方法。本发明方法的一个实施方案是以持续释放形式施用本文中描述的治疗性化合物。用本发明的组合物和方法,可使用本领域中普通技术人员已知的任何受控释放或持续释放方法,例如, Langer, Science 249 (4976) :1527-33 (1990) 中描述的那些。所述方法包括施用持续释放组合物、栓剂或包被的可植入医疗设备,从而向该方法的对象持续地递送治疗有效量的本发明组合物。使用为该目的而设计和配制的贴片 (patch) 也可实现持续释放。可通过胶囊来递送本发明的组合物,所述胶囊允许在一段时间内持续释放药剂。受控释放或持续释放组合物包括亲脂的储存药剂 (depots) (例如,脂肪酸、蜡、油) 形式的制剂。本发明还设想了用聚合物包被的颗粒组合物 (例如,泊洛沙姆 (poloxamer) 或 poloxamine)。持续释放制剂或设备或任何局部制剂还可含有稳定所述组合物或穿透生理屏障 (例如,皮肤或面膜) 的组合物。示例性的其他组分可包括任何生理上可接受的去污剂或溶剂 (例如,二甲基亚砷 (dimethylsulfoxide, DMSO))。

[0213] 在本发明的所有实施方案中,本发明的方法和用途可使用配制成单剂量的包含本发明所定义盐加合物的组合物。所述单剂量制剂可为立即释放制剂、突释制剂、延长释放制剂、持续释放制剂或本领域技术人员已知的其他受控释放制剂。

[0214] 在本发明的方法和用途的另一些实施方案中,包含本发明定义的盐加合物的组合物可为组合剂型制剂,其中向对象施用不同类型的制剂,即立即释放制剂、突释制剂、延长释放制剂、持续释放制剂或本领域技术人员已知的其他受控释放制剂的任何组合,以单剂量给予或以分开的剂量分别、同时或依次给予,其中施用分开剂量之间的时间间隔是根据对象的疾病或障碍的状况和严重性或所述对象的身体状况来确定的。

[0215] 在一些实施方案中,本发明的方法所使用的组合物配制成组合剂型,其中本发明定义的盐加合物的至少一种剂型是立即释放形式,而本发明定义的盐加合物(与立即释放制剂中配制的盐加合物相同或不同的)至少一种剂型是配制成受控释放(缓慢和/或持续释放)制剂。在另一些实施方案中,包含在所述至少一种立即释放制剂和至少一种受控释放制剂中的本发明所定义的盐加合物的重量比可为1:1、1:2、2:1、3:2、2:3、1:3、3:1、4:1、1:4、5:2、2:5、1:5、5:1。当在本发明的方法或用途中使用这种组合剂型时,可分别地、伴随地、依次地、同时地、连续地等施用上文中定义的盐加合物的所述至少一种立即释放形式和至少一种受控释放形式。在一些实施方案中,首先施用所述至少一种立即释放形式。在另一些实施方案中,首先施用所述至少一种受控释放制剂。

[0216] 在某些实施方案中,本发明的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成用于在至少0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小时的时段内持续释放或受控释放。在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成用于在0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小时的时段内持续释放或受控释放。在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成用于在约0.5或1或2或3或4小时至约5、6、7、8、9、10、11或1小时之间的时段内持续释放或受控释放。在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成用于在约5或6或7或8小时至约9、10、11或12小时之间的时段内持续释放或受控释放。

[0217] 在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可为立即、快速的突释形式。

[0218] 在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成在约0.5、1、2、3、4、5、6、7或8小时内释放高达5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99、99.5或100%的总美他多辛或美他多辛衍生物。在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可配制成在约0.5、1、2、3、4、5、6、7或8小时内释放不少于5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99、99.5或100%的总美他多辛或美他多辛衍生物。

[0219] 在某些实施方案中,本发明所使用的组合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可为持续或缓慢释放与立即或快速释放剂型的组合。在某些实施方案中,持续或缓慢释放的美他多辛或美他多辛衍生物与立即或快速释放的美他多辛或美他多辛衍生物的比例例如1比99、5比95、10比90、15比85、20比80、25比75、30比70、35比65、40比60、45比55、50比50、55比45、60比40、65比35、70比30、75比25、80比20、85比15、90比10、95比5或99比1。

[0220] 在某些实施方案中, 聚合物材料用于维持或控制美他多辛或美他多辛衍生物的释放。在某些实施方案中, 所使用的聚合物材料的类型和用量强烈影响美他多辛或美他多辛衍生物从本发明的产品中释放的速率。聚合物的示例包括疏水和亲水聚合物。疏水聚合物的示例包括但不限于乙基纤维素和其他纤维素衍生物、脂肪(例如棕榈-硬脂酰甘油酯(glycerol palmito-stereate)、蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡(castorwax)、巴西棕榈蜡、单硬脂酸甘油酯或硬脂醇)、疏水聚丙烯酸衍生物和疏水甲基丙烯酸衍生物, 以及这些聚合物的混合物。亲水聚合物包括但不限于亲水纤维素衍生物(例如, 甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟乙基甲基纤维素)、聚乙烯醇、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、乙烯醋酸乙烯共聚物、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸甲酯、聚醋酸乙烯、聚甲基丙烯酸羟基乙酯, 以及这些聚合物的混合物。此外, 可任选地使用一种或多种疏水聚合物和一种或多种亲水聚合物的任意混合物。

[0221] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是微晶纤维素, 例如 FMC BioPolymer's 生产的“Avicel PH 101”。

[0222] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是羟丙基甲基纤维素, 例如 Shin-Etsu Chemical Co. 生产的“Metholose”。

[0223] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是乙基纤维素, 例如 The Dow Chemical Company 生产的“Ethocel™”。

[0224] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是丙烯酸类聚合物, 例如 Rohm GmbH 生产的“Eudragit RS™”。

[0225] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是胶体二氧化硅, 例如 Degussa 生产的“Aerosil™”。

[0226] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是聚(乙酸乙烯酯), 例如 BASF 生产的“Kollicoat SR”。

[0227] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物中使用的聚合物材料是乙酸酯和乙酸乙烯酯的溶液, 例如 Delasco Dermatologic Lab&Supply, Inc 生产的“Duro-Tak”。

[0228] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物包含式 1 或基本由其组成。式 1 包含 100-3000mg 美他多辛或美他多辛衍生物和 5-20,000mg Metholose, 或基本由其组成。

[0229] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物包含式 2 或基本由其组成。式 2 包含 100-3000mg 美他多辛或美他多辛衍生物和 5-7000mg Ethocel E10™, 或基本由其组成。

[0230] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物包含式 3 或基本由其组成。式 3 包含 100-3000mg 美他多辛或美他多辛衍生物和 5-20,000mg Eudragit RS™, 或基本由其组成。

[0231] 在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物包含约 250、300、400、500、600、700、800 或 900mg 至约 1000、1500、2000、2500 或 3000mg 美他多辛或美他多辛衍生物, 或基本由其组成。在某些实施方案中, 本发明组合物或者本发明所用组合物包含约 5、

100、500 或 1000mg 至约 2000、4000、10,000、15,000 或 20,000mg Avicel PH 101™,或基本由其组成。在某些实施方案中,本发明组合物或者本发明所用组合物包含约 25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550 或 600mg 至约 650、700、750、800、850、900、950、1000、5000、10,000、15,000 或 20,000mg 聚合物材料,或基本由其组成。在某些实施方案中,所述聚合物材料是 Metholose、Ethocel E10™或 Eudragit RS™。在某些实施方案中,Metholose 包含制剂的 1 至 90% (优选 5 至 70%) 或基本由其组成。在某些实施方案中,Ethocel™ 包含制剂的 1 至 30% (优选 2 至 20%) 或基本由其组成。在某些实施方案中,Eudragit™ 包含制剂的 1 至 90% (优选 5 至 70%) 或基本由其组成。

[0232] 在某些实施方案中,本发明的递送系统或本发明使用的递送系统包含递送设备。在某些实施方案中,本发明的组合物或本发明使用的组合物通过渗透过程以受控速率递送,例如通过渗透泵。该系统可通过以控制半渗透膜的速率包被渗透性活性剂来构建。该膜可含有临界大小的孔,通过所述孔递送药剂。该剂型与水性流体接触后,通过膜的流体穿透力和核心制剂的渗透压以预先确定的速率吸水。该渗透性吸水导致核心中活性物质的饱和溶液的形成,其以受控速率从膜的递送孔释放。

[0233] 在某些实施方案中,使用生物可降解的颗粒递送本发明的组合物或本发明使用的组合物。在某些实施方案中,制备微粒的系统由在水相中乳化的包含溶解了聚合物的挥发性溶剂的有机相和待包封的材料组成。在某些实施方案中,可用于微粒基质的生物可降解的聚合物包括聚乳酸 (PLA) 或乳酸和乙醇酸的共聚物 (PLAGA)。PLAGA 聚合物随时间水解性降解为其单体组分,该单体组分很容易通过天然代谢而从身体中除去。

[0234] 本发明的制剂或本发明使用的制剂还可包含吸收增强剂和其他任选组分。吸收增强剂的示例包括但不限于环糊精、磷脂、壳聚糖、DMSO、吐温、Brij、甘胆酸盐、皂苷、梭链孢酸盐和基于能量的增强吸收装置。

[0235] 剂型中存在的任选的组分包括但不限于稀释剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、着色剂、调味剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂等。

[0236] 稀释剂也称为“填充剂”,包括但不限于例如磷酸二钙二水合物、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、水化淀粉、二氧化硅、硅胶、氧化钛、氧化铝、滑石粉、微晶纤维素和糖粉。对于液体形式的施用,稀释剂包括例如乙醇、山梨醇、甘油、水等。

[0237] 使用粘合剂来赋予该制剂粘性特性。适合的粘合剂物质包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预糊化淀粉)、凝胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨醇)、聚乙二醇、蜡、天然的和合成的树胶(例如,阿拉伯树胶、黄芪胶、海藻酸钠、纤维素和 Veegum) 和合成的聚合物(例如,聚甲基丙烯酸酯和聚乙烯吡咯烷酮)。

[0238] 使用润滑剂来协助生产;合适的润滑剂的例子包括例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、甘油二十二烷酸酯和聚乙二醇。

[0239] 表面活性剂可为阴离子型、阳离子型、两亲型或非离子型表面活性剂,优选阴离子型表面活性剂。合适的表面活性剂包括但不限于含有与阳离子(钠、钾和铵离子)相结合的羧酸根、磺酸根和硫酸根离子。特别优选的表面活性剂包括但不限于长烷基链磺酸盐和烷基芳基磺酸盐(例如十二烷基苯磺酸钠);二烷基磺基琥珀酸钠(例如,双-(2-乙基己基)-磺基琥珀酸钠);和烷基硫酸盐(例如,月桂基硫酸钠)。

[0240] 稳定剂(例如,抗氧化剂)包括但不限于没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、柠檬酸、焦亚

硫酸钙、氢醌和 7- 羟基香豆素。

[0241] 如果需要的话,本发明的组合物或本发明使用的组合物还可含有少量非毒性辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、防腐剂等。

[0242] 任意的本发明组合物或本发明使用的组合物可单独地使用或者与一种或多种其他治疗剂联合使用,以改善认知行为。其他治疗剂的示例是:安非他命、盐酸哌甲酯 (methylphenidate hydrochloride)、盐酸右哌甲酯 (dexmethylphenidate hydrochloride)、阿托西汀 (atomoxetine)、瑞波西汀 (reboxetine)、氟西汀 (fluoxetine)、舍曲林 (sertraline)、帕罗西汀 (paroxetine)、fluoroxamine、西酞普兰 (citalopram)、文拉法辛 (venlafaxine)、安非拉酮 (bupropion)、奈法唑酮 (nefazodone) 和米氮平 (mirtazapine)。

[0243] 可与载体物质组合产生单剂型的化合物与所述其他治疗剂两者的量根据被治疗的宿主和具体的施用模式而不同。优选地,本发明的组合物应被配制使得可施用 0.1-1g/kg 体重 / 天之间的剂量,优选地 0.1-300mg/kg 体重。化合物的剂量取决于患者的状况和疾病,以及所需的每日剂量。在人的治疗中,口服每日剂量优选为 10-3000mg。以单位剂量形式施用这些剂量,在某些情况下,所述剂量可被分成用于每天的 2-3 个更小的剂量 (尤其是在口服治疗中)。

[0244] 在某些实施方案中,本发明的组合物可彼此联合地协同作用,以及其他治疗剂存在下,也可协同作用。因此,此类组合物中,化合物和其他治疗剂的量低于仅使用治疗剂单治疗所需的量。在该组合物中,可施用 0.1-1g/kg 体重 / 天的其他治疗剂。

[0245] 美他多辛或美他多辛衍生物用于制备治疗性组合物的用途

[0246] 在某些实施方案中,本发明提供美他多辛或美他多辛衍生物 (包括功能性的、生理性上可接受的美他多辛衍生物) 在生产治疗性组合物中的用途,所述治疗性组合物用于施用给对象以根据本文所述的本发明任一方法改善认知功能或者治疗和 / 或预防认知障碍或认知功能障碍。

[0247] 实施例

[0248] 如下实施例意在举例描述本发明。实施例是非限制性的,技术人员会认识到其他一些实施方案也在本发明的范围之内。没有另行说明时,使用本领域普通技术人员理解的技术进行。

[0249] 实施例 1- 美他多辛从多种制剂中释放

[0250] 根据表 1,以多种立即释放和缓慢释放的比例配制美他多辛:

[0251] 表 1:美他多辛制剂

[0252]

制剂编号	剂量	立即释放%	缓慢释放%	受试患者的编号
1	700mg	30	70	3
2	1400mg	30	70	3
3	1190mg	60	40	6
4	2100mg	30	70	6

[0253] 将上述制剂给予禁食的健康患者。按照预先确定的时间表来收集血样以表征制剂的吸收和清除。结果见图 1。

[0254] 图 1 显示约 0.5 小时之后美他多辛即达到最大浓度,并可在血液中保持长达约 7 小时。在健康的白种人对象中,在 700 至 2100mg 的剂量范围内表现出 C_{max} 和 AUC 剂量线性。

[0255] 表 2:向健康的白种成年人单剂量施用 700mg、1400mg 和 2100mg 美他多辛之后的平均药代动力学参数

药代动力学参数	美他多辛的双重缓释制剂		
	700mg	1400mg	2100mg
[0256] C_{max} (ng/mL)	4.8 (4.5-6.3)	11.2 (8.0-12.8)	17.7 (15.2-22.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	8.29 (8.02-8.44)	54.49 (41.18-69.42)	75.74 (56.99-98.34)
$t_{1/2}$ (h)	1.00 (0.81-1.30)	1.40 (0.82-1.78)	1.22 (1.02-1.53)

[0257] 实施例 2- 用于改善 ADHD/ADD 患者之认知表现的美他多辛制剂

[0258] 测试了 Geva Mental Health Center(以色列)ADHD 病区的 38 位 ADHD/ADD 成年患者(年龄 18-45)。

[0259] 每个患者总共施用 4 片:

[0260] - 两片立即释放(IR)制剂(在表 3 中定义)和

[0261] - 两片缓慢释放(SR)制剂(在表 4 中定义)。

[0262] 在双重(立即和缓慢相组合)释放制剂中,所施用的美他多辛的总剂量为 1400mg。

[0263] 表 3:IR 药物产品批次的参数

[0264]

强度	245 mg 美他多辛
外观	凹圆类白色片
直径	8mm
溶解	45 分钟内>75%
赋形剂	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁
%总赋形剂	30%

[0265] 表 4:SR 药物产品的参数

[0266]

强度	455 mg 美他多辛
----	-------------

[0267]

外观	凹圆类白色片
直径	11.5mm
溶解	8 小时内 82.8%
赋形剂	乙基纤维素 (EC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、二氧化硅、硬脂酸镁
%总赋形剂	15%

[0268] 加入 (inclusion) 时的测试包括患者的选择, 并包括以 DSM IV、精神检查、WURS&ASRS 问卷、TOVA(注意力变化测试, Test of Variables of Attention) 评分、Wechsler(Wechsler Adult Intelligence Scale) 子测试、BDT(Beck Depression Inventory) 和 STAT(State-Trait Anxiety Inventory) 问卷的临床诊断。进入之后超过 1 周, 给予参加者单剂量的美他多辛 SR(1400mg), 并在 90 分钟之后再次进行 Wechsler 子测试和 TOVA 测试。

[0269] TOVA 是开发用于在正常和临床人群中评价注意力和冲动的计算机化测试。TOVA 测量的主要结果度量是遗漏标准评分 (Omission Standard Score) (SS ;注意力不集中的度量)、犯错标准评分 (Commission Standard Score) (SS ;冲动控制的度量)、反应时间 (RT) SS、RT SS 的变异性和整体 ADHD SS(之前子测量的综合评分)。

[0270] 主要的结果度量是 ADHD 评分、TOVA 遗漏、TOVA 犯错、TOVA RT 和 TOVA 变异性 (以相比于基线处患者之前的 TOVA 测试表现的标准评分 % 来分析)。次要结果度量是 Weschler 的子测试 : 数字范围、符号搜寻、数字符号。

[0271] 结果 :

[0272] 表 5 :TOVA 的结果

[0273] (注意力连续表现测定的变量测试)

[0274]

ADHD 评分 (n=34)*	基线	给药之后
平均值	-5.18 [-25.30 +4.29]	-1.77 [-13.9 +6.29]
Δ (比基线提高的%)	$\Delta = +3.41$ (+65.8%)	
p值	$p < 0.001$	
遗漏评分 (n=38)	基线	给药之后
平均值	77.45 [40 109]	90.34 [40 109]
Δ (比基线提高的%)	$\Delta = +12.89$ (+16.6%)	
p值	$p < 0.03$	
犯错评分 (n=38)	基线	给药之后
平均值	98.16 [40 121]	105.11 [48 123]
Δ (比基线提高的%)	$\Delta = +6.95$ (+7.1%)	
p值	$p < 0.01$	
RT 时间 (n=38)	基线	给药之后
平均值	88.87 [40 131]	99.89 [45 135]
Δ (比基线提高的%)	$\Delta = +11.02$ (+12.4%)	
p值	$p < 0.02$	
RT 变异性 (n=38)	基线	给药之后
平均值	62.42 [40 123]	86.5 [40 137]
Δ (比基线提高的%)	$\Delta = +24.18$ (+38.6%)	
p值	$p < 0.001$	

[0275] * 正常 : ADHD 评分 > -1.8 , 遗漏、犯错、反应时间和变异性评分 : 85-115

[0276] TOVA 测试的结果表明, 所有与注意力不集中相关的那些参数 (遗漏数、反应时间更大的稳定性和总体 ADHD 评分的降低) 和与冲动 (犯错数) 相关的那些参数都有统计学显著性的改善。

[0277] 表 6 : Wechsler 子测试的结果

[0278]	正确的符号 (n=38)		基线	给药之后
	平均值		34.53 [18 59]	37.92 [22 57]
	Δ (比基线提高)		$\Delta = +3.39$	
	p值		$p < 0.002$	
	符号搜寻 (n=38)		基线	给药之后
	平均值		74.60 [54 119]	81.76 [61 112]
	Δ (比基线提高)		$\Delta = +7.16$	
	p值		$p < 0.001$	
	数字向前 (n=38)		基线	给药之后
	平均值		10.00 [5 14]	10.71 [7 14]
	Δ (比基线提高)		$\Delta = +0.71$	
	p值		$p < 0.03$	
	数字向后 (n=38)		基线	给药之后
	平均值		6.97 [3 13]	7.84 [2 14]
	Δ (比基线提高)		$\Delta = +0.87$	
	p值		$p < 0.01$	
	总数字 (n=38)		基线	给药之后
	平均值		16.97 [9 26]	18.55 [10 27]
	Δ (比基线提高)		$\Delta = +1.58$	
	p值		$p < 0.002$	

[0279] Wechsler 子测试的结果证明了美他多辛在 ADHD 成人人群中改善认知功能的能力。

[0280] 讨论：

[0281] 将用本发明的美他多辛 SR 制剂获得的总体 ADHD 评分结果与基线评分相比较（见下表 7），显示 ADHD 标准评分相对基线提高约 +90%。

[0282] 表 7：ADHD 评分的比较

[0283] （用美他多辛治疗的患者）

[0284]

比较 (1) 基线 (3) 美他多辛 1400mg n=12	平均值差异	标准误	p 值 ¹	95% 置信区间	
(3)	-4.417*	1.283	0.026	-8.28	-0.55
(1)	+8.103*	1.866	0.007	2.48	13.73
(3)	+3.687 NS	1.883	0.258	-1.99	9.37
(1)	+4.417*	1.866	0.026	0.55	8.28

[0285] * 0.05 水平的平均差异是显著的

[0286] ¹调节用于多重比较：Bonferroni

[0287] 实施例 3- 用于改善 ADHD/ADD 患者的认知表现的美他多辛制剂

[0288] 测试了 Geha Mental Health Center（以色列）ADHD 病区的 10 位 ADHD/ADHD 成年患者（年龄 18-45）。

[0289] 给每个患者施用单个包含 1400mg 剂量的 DER 美他多辛片。

[0290] 在双重缓释（dual extended release）剂型中施用总剂量为 1400mg 的美他多辛。

[0291] 进入时的测试包括患者的选择,并包括以 DSM IV、精神检查、WURS&ASRS 问卷、TOVA(注意力变化测试,Test of Variables of Attention)评分、Wechsler(Wechsler Adult Intelligence Scale)子测试、BDI(Beck Depression Inventory)和 STAI(State-Trait Anxiety Inventory)问卷的临床诊断。

[0292] 进入之后,给参加者单剂量的美他多辛 DER(1400mg),并在如下时间段之后进行 TOVA 测试:90 分钟、4 小时和 7 小时。

[0293] TOVA 是开发用于在正常和临床人群中评价注意力和冲动的计算机化的测试。TOVA 测量的主要结果是遗漏标准评分(SS;注意力不集中的测量)、犯错标准评分(SS;冲动控制的测量)、反应时间(RT)SS、RT SS 的变异性和整体 ADHD SS(之前子测量的综合评分)。

[0294] 主要的结果测量的是 ADHD 评分、TOVA 遗漏、TOVA 犯错、TOVA RT 和 TOVA 变异性(以相比于患者以前 TOVA 测试的基线表现%表示的标准评分来分析)。次要结果测量的是 Weschler 的子测试:数字范围、符号搜寻、数字符号。

[0295] 结果和讨论:

[0296] 如表 8 中所示,在基线之后所有时间点,ADHD 评分、RT 时间和 RT 变异性(其被认为是在成人人群中更敏感的参数)表现出显著的改善,4 小时时显示最大结果。注意到了甚至在给药之后 90 分钟,犯错结果显示改善作用。还注意到了给药之后 7 小时,改善作用变小,但是相对基线显示改善的结果。

[0297] 表 8

	基线	90分钟	4小时	7小时
ADHD 评分	-3.79	-0.34	0.85	0.04
遗漏	91.8	84.3	93.3	88.1
犯错	108.2	103.6	98.6	102.4
RT 时间	92.3	110	113.1	112.3
RT 变异性	92.625	101.9	106	100.2

[0299] 实施例 4- 美他多辛对剥夺睡眠对象之认知表现的作用

[0300] 在 24 小时的完全睡眠剥夺(total sleep deprivation,TSD)之后,双盲研究使用认知任务比较了 14 位健康成人(年龄 18-40)的认知表现。

[0301] 在以前被证明受睡眠和/或睡眠剥夺影响的认知领域(例如,处理速度、注意力和抑制)进行标准化的神经心理学测试。

[0302] 在研究开始前和研究的过程中,全部参与者佩戴活动变化记录仪(actigraph)以记录睡眠-醒觉行为。

[0303] 对每个参与者施与两个相互平衡的治疗条件之一:(1)本发明的组合物(单剂量 1400mg DER 美他多辛)或(2)安慰剂。

[0304] 方法

[0305] a. 睡眠方案:

[0306] 在进行研究的当天,指示参与者:

[0307] 1. 不晚于 08:00 起床(在家中)。

[0308] 2. 当天一整天不打盹,并戒除使用任何酒精或兴奋剂。

[0309] 3. 在 20:00 到达睡眠实验室。

[0310] 4. 整晚保持醒觉（有监督）。

[0311] 5. 从 05:00 起,戒除摄入任何食物或液体。

[0312] 6. 第二天 07:00 时,参与者从参与本研究的医生或有执照护士处接收本发明的组合物或安慰剂。

[0313] 7. 08:30 时,参与者进行认知任务（任务持续时间:30 分钟）。

[0314] b. 活动变化记录仪。活动变化记录仪是置于对象的非主导手腕的小而轻的设备（腕表的大小）,其具有收集身体运动数据（每秒取样多次,并以 1 分钟时间段（epoch）存储）的运动传感器（加速度计）。使用活动变化记录仪监测睡眠/醒觉模式,所述活动变化记录仪已相对于多功能睡眠记录术（polysomnography）进行过验证,得到了针对睡眠测量的高相关性。从实验阶段开始之前 1 周起,参与者连续佩戴活动变化记录仪,直到活动方案结束。活动变化记录仪是防水的和耐用的,并且使用不可除去的腕带佩戴以保证期连续佩戴。

[0315] c. 神经心理学测试。

[0316] 数字符号替换测试（Digit Symbol Substitution Test,DSST）（WAIS-III）是笔纸处理速度的任务,其测量视觉运动协调和处理速度。其由 9 对数字-符号以及其后的一系列数字组成。对象被要求在每个数字下边尽可能快地写下对应的符号。测量允许的时间（120 秒）之内正确符号的数目。

[0317] Connors' 连续表现任务（CPT ;www.bdikatkeshev.co.il,Tel-Aviv University）是计算机化任务,其覆盖被报道受睡眠或睡眠不足影响的认知领域,包括处理速度、注意力和抑制。在电脑屏幕上依次闪过不同的图,并指示参与者对某些图尽可能快地反应（使用键盘）,并抑制其他的图（即不反应）。该任务耗时约 17 分钟来完成。

[0318] 数字范围（WAIS-III）是注意力、注意力集中和工作记忆的测试。给对象重复成套的数字,开始向前,随后向后。该任务耗时约 5 分钟来完成。

[0319] 节奏听觉连续添加任务（Paced Auditory Serial Addition Task）-第 3 版（PASAT-III）是计算机化任务,其测量听觉信息处理速度和灵活性,以及工作记忆。每 3 秒（试验 1）或每 2 秒（试验 2）呈现单个数字,患者必须将每个新数字添加至紧挨该数字之前的那个数字。在 CD 中呈现 PASAT,来控制刺激呈现的速度。测试评分是每个试验中给出正确数字的总数（在 60 个可能的之中）。该任务耗时约 8 分钟来完成。

[0320] 由受过训练的人员进行该测试,其耗时 45 分钟来完成。

[0321] 在每个认知测试阶段结束时,执行 Karolinska 失眠量表（Karolinska Sleepiness Scale,KSS :9 分定位量表）以及一系列 10 分 Likert 量表,询问运动的良好表现、注意力集中的能力、完成任务所需的努力和感知的任务难度。Likert 的问题用于检测表现是否与主观努力、任务难度或失眠相关。

[0322] 结果和讨论

[0323] 结果显示 DER 美他多辛治疗相对于安慰剂治疗之药效的明显趋势。表 8 显示安慰剂和药物结果之间差异（ Δ ）的显著性：

[0324] 表 8

[0325]

CPT遗漏 (原始评分)						
N	平均值	标准差	最小值	中 值	最大值	Pr > t
14	3.86	9.19	-2.00	0.00	34.00	0.07
CPT反应时间的标准差						
N	平均值	标准差	最小值	中 值	最大值	Pr > t
14	1.64	3.91	-3.01	0.20	12.10	0.07
CPT变异性						
N	平均值	标准差	最小值	中 值	最大值	Pr > t
14	6.41	13.64	-4.37	0.48	43.52	0.05

[0326] 实施例 5- 用于改善老年对象认知功能的美他多辛制剂

[0327] 在研究开始时 (对照 1)、一天两次施用 350mg 美他多辛制剂 1 周之后 (测试 1)、1 周洗出期之后 (对照 2) 和施用安慰剂制剂 1 周之后 (测试 2), 对 25 位患有轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的 60-79 岁的患者进行计算机化的神经心理学测试 (Mindstreams)。

[0328] 针对对照和测试之间的差异分析结果。预期与安慰剂相比, 使用药物对一些参数有改善, 例如: 数字回忆、图样回忆。

[0329] 实施例 6- 用于改善疲劳对象认知表现的美他多辛制剂

[0330] 30 小时没有任何睡眠之后, 20 位医生在研究开始时 (对照) (研究的基线) 和施用美他多辛制剂后 1 小时 (测试) 进行 Ray' s 记忆测试 (Ray' s memory test)。

[0331] 针对对照和测试之间的差异分析结果。预期与对照相比, 在治疗组中, 使用药物对一些参数有改善, 例如: 记住词的数目。

[0332] 实施例 7- 用于改进阿尔茨海默病 (AD) 患者之认知表现的美他多辛制剂

[0333] 在研究开始时 - 对照 (研究的基线) 和施用美他多辛制剂后 1 个月, 对 20 位 AD 患者进行记忆测试。

[0334] 针对对照和测试之间的差异分析结果。预期与对照相比, 用药后一些参数有所改善, 例如: 数字回忆。

[0335] 实施例 8- 用于改进多发性硬化病 (MS) 患者认知表现的美他多辛制剂。

[0336] 在研究开始时 - 对照 (研究的基线) 和施用美他多辛制剂后 1 个月, 对 20 位 MS 患者进行记忆测试。

[0337] 针对对照和测试之间的差异分析结果。预期与对照相比, 用药后一些参数有所改善, 例如: 数字回忆。

[0338] 实施例 9- 用于治疗 SWSD (倒班工作睡眠障碍, Shift Work Sleep Disorder) 的美他多辛制剂

[0339] 60 位患有慢性 SWSD 的志愿者被分成 2 组: 其中一组志愿者接受美他多辛 700mg SR 胶囊, 而另一组的志愿者接受安慰剂胶囊。两组都测试: 精神运动警戒任务 (Psychomotor Vigilance Task) (10 分钟视觉持续注意力测试, 其对睡眠敏感)、连续表现测试 (CPT-14 分钟计算机警戒任务) 和模拟驾驶任务 (对睡眠敏感的 20 分钟驾驶任务, 其

在装有软件的电脑中运行,操纵方向盘、油门和刹车)。在基线时和治疗之后进行测试。

[0340] 分析所测量参数的结果:反应时间、犯错、遗漏、行驶轨迹变异性和速度变异性。预期接受美他多辛组的结果更好。

[0341] 实施例 10- 比较性溶出测试:立即释放相对缓慢释放

[0342] 根据以下组成,使用高剪切湿法制粒技术制备立即释放片:

[0343]

美他多辛	500 毫克
Avicel PH 101™	72 毫克
PVP K-30	28 毫克
硬脂酸镁	5 毫克

[0344] 根据以下组成,使用高剪切湿法制粒技术制备缓慢释放片:

[0345]

美他多辛	455 毫克
Metholose 90SH	152 毫克
Ethocel E10™	25 毫克
Aerosil 200	5 毫克
硬脂酸镁	7 毫克

[0346] 37℃下,在 pH = 6.8 的 500ml 小肠液中,使用 USP 仪器 2(桨), (50×rpm) 测试溶出。图 2 中显示比较性溶出的结果。在 0.5 小时中,立即释放制剂释放超过 90%,而在 8 小时中,缓慢释放片释放约 70%。

[0347] 实施例 11- 美他多辛的缓慢释放胶囊

[0348] 使用高剪切制粒和真空干燥来制粒。以下式丙烯酸疏水聚合物作为聚合物材料的示例。

[0349] 美他多辛 350 毫克 / 胶囊

[0350] 碳酸钙 45 毫克 / 胶囊

[0351] Eudragit RS™ 60 毫克 / 胶囊

[0352] 将材料混合在一起,并用 Eudragit RS™乙醇溶液制粒。将颗粒装入凝胶胶囊。

[0353] 实施例 12- 美他多辛的受控释放糖浆

[0354] 使用悬吊式旋转混合器 (overhead rotary mixer) 制备糖浆。

[0355] 美他多辛颗粒 700 毫克 / 5 毫升

[0356] 樱桃味调味剂 10 毫克 / 5 毫升

[0357] 木糖醇溶液 加至 5 毫升体积

[0358] 在木糖醇溶液中混合美他多辛缓慢释放颗粒 (来自实施例 8)。添加樱桃味调味剂。

[0359] 实施例 13- 美他多辛的易吞咽小药囊 (Ready-to-swallow sachet)

[0360] 在混合制粒机中进行两种制粒:

- [0361] 颗粒 No. 1 :
- [0362] 美他多辛 500 毫克
- [0363] PVP K-25 10 毫克
- [0364] 颗粒 No. 2 :
- [0365] 美他多辛 800 毫克
- [0366] Metholose 90SH 200 毫克
- [0367] Ethocel E10™ 50 毫克
- [0368] 最终混合 :
- [0369] 硬脂酸镁 10 毫克
- [0370] Aerosil 200™ 5 毫克
- [0371] 草莓味调味剂 10 毫克
- [0372] 将颗粒 No 1(立即吸收制剂)和颗粒 No 2(缓慢释放制剂)与其他成分混合在一起,并填充进入小药囊。

[0373] 实施例 14- 美他多辛的皮肤贴片 (patch)

[0374] 将材料(如下)混合在一起,形成透明的凝胶。通过使用包被设备将所述凝胶包被到底膜上。将叠层干燥,并将聚酯释放衬垫(release liner)叠加到干燥的美他多辛凝胶上。该片层被切成贴片,并储存于阴凉处。

[0375]

美他多辛	2500 毫克
Durotak 387-2287	200 毫克
乙醇	10 毫克

[0376]

水	5 毫克
----------	-------------

[0377] 实施例 15- 美他多辛泡腾粉

[0378] 使用挤压技术制备微颗粒(团粒):

[0379] 美他多辛 100 毫克

[0380] Metholose 90SH 35 毫克

[0381] 将团粒与以下成分混合

[0382]

美他多辛	200 毫克
碳酸氢钠	60 毫克
柠檬酸	100 毫克
三氯蔗糖	20 毫克
樱桃味调味剂	10 毫克

[0383] 将该化合物填充进入小药囊。

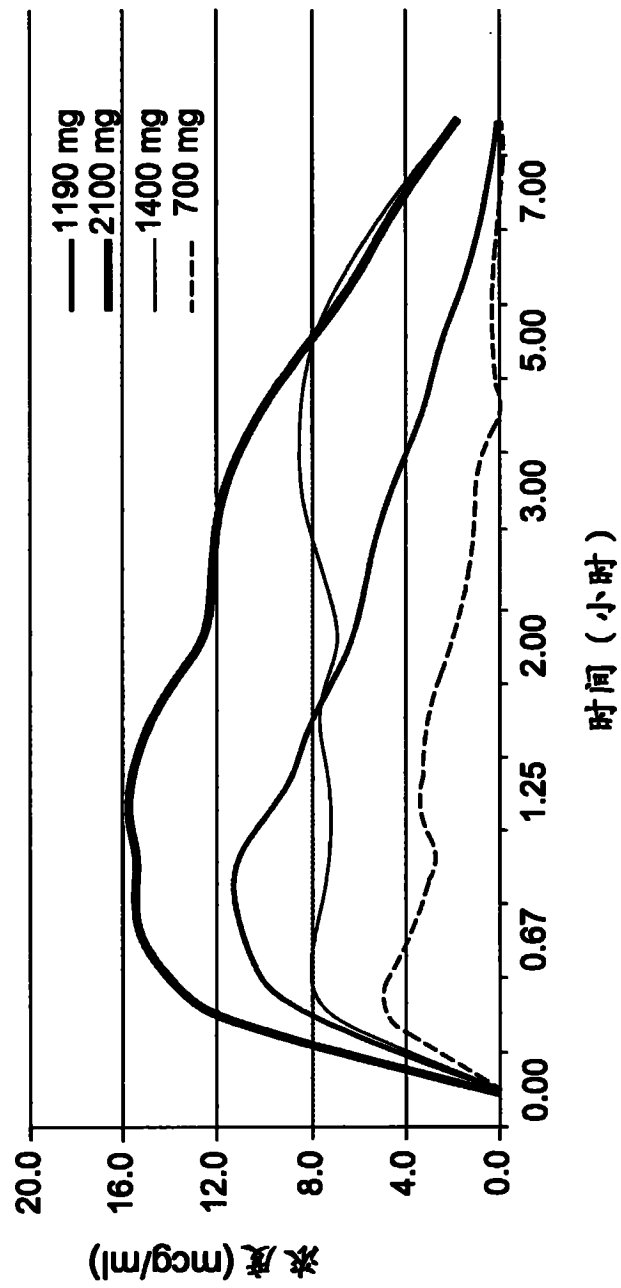


图 1

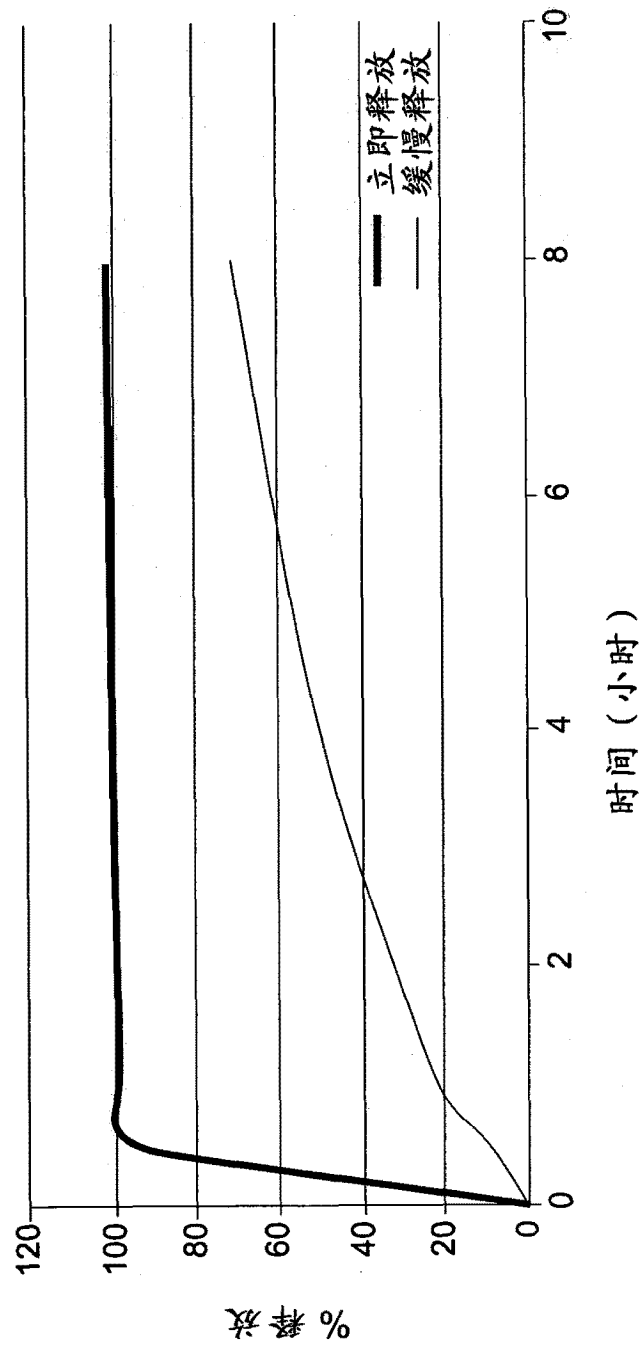


图 2