



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103561727 B

(45)授权公告日 2018.03.27

(21)申请号 201180057820.9

(22)申请日 2011.12.01

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103561727 A

(43)申请公布日 2014.02.05

(30)优先权数据

10193559.1 2010.12.02 EP

10193561.7 2010.12.02 EP

61/419,153 2010.12.02 US

61/419,158 2010.12.02 US

61/444,439 2011.02.18 US

61/444,447 2011.02.18 US

61/485,354 2011.05.12 US

61/485,361 2011.05.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/006027 2011.12.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/072256 EN 2012.06.07

(73)专利权人 优时比制药有限公司

地址 德国蒙海姆

(72)发明人 W·卡维洛 M·A·舒伯特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/165(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

(56)对比文件

W0 2010/060624 A2,2010.06.03,实施例
8A,说明书第20页第26—29行.

审查员 张朝磊

权利要求书3页 说明书146页

(54)发明名称

每日给药1次的拉科酰胺制剂

(57)摘要

拉科酰胺控释制剂适合每日服用1次。

1. 用于口服拉科酰胺的固体控释制剂, 其中在该制剂的基质中存在延缓释放拉科酰胺的药剂, 即基质迟缓剂, 该制剂含有:

- a. 含量为20~95重量%的拉科酰胺,
 - b. 总量为5~50重量%的至少一种基质迟缓剂, 其选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、乙基纤维素、山萘酸甘油酯、聚乙烯乙酸酯、甲基丙烯酸铵共聚物A型、甲基丙烯酸铵共聚物B型、甲基丙烯酸共聚物B型、选自改性淀粉、预胶化淀粉和羟丙基淀粉的淀粉、黄原胶、中性甲基丙烯酸, 以及它们的适合混合物,
 - c. 总量至多为75重量%的一种或多种赋形剂, 其选自填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、药学上可接受的加工助剂和/或流动改性剂, 以及
 - d. 含量至多为30重量%的非功能性薄膜包衣,
- 所有含量都相对于所述制剂的总重量而言;

其中当依照第24版美国药典方法<711>, 溶出设备2, 在900毫升0.1N HCl在50rpm测量拉科酰胺的体外释放时,

- a. 在1小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的8.5重量%~41重量%量的拉科酰胺,
- b. 在2小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的17重量%~64重量%量的拉科酰胺, 以及
- c. 在4小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的30重量%~88重量%量的拉科酰胺。

2. 根据权利要求1的固体控释制剂, 其中所述基质迟缓剂选自羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素, 当使用乌氏毛细管粘度测量法测定时, 在20℃在2重量%水溶液中, 其粘度为2,000mPa·s至200,000mPa·s。

3. 根据权利要求1的固体控释制剂, 其中所述基质迟缓剂是羟丙基甲基纤维素, 其含量为至少10重量%, 相对于所述制剂的总重量, 当使用乌氏毛细管粘度测量法测定时, 在20℃在2重量%水溶液中, 其粘度在500mPa·s至5000mPa·s之间。

4. 根据权利要求1的固体控释制剂, 其中所述基质迟缓剂是羟丙基纤维素, 当使用乌氏毛细管粘度测量法测定时, 在20℃在2重量%水溶液中, 其粘度在200mPa·s至600mPa·s之间。

5. 根据权利要求1的固体控释制剂, 其中所述基质迟缓剂选自

- a. 聚乙二醇, 在1%水溶液和25℃测定时, 其粘度为1,000~50,000mPa·s,
 - b. 淀粉, 在2%水溶液和25℃测定时, 其粘度为20~200mPa·s, 以及
 - c. 黄原胶, 在1%水溶液和25℃测定时, 其粘度为500~2000mPa·s,
- 所有这些粘度都是使用乌氏毛细管粘度测量法测定的。

6. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂, 其中相对于该制剂的总重量, 所述基质迟缓剂的含量为5重量%~30重量%。

7. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂, 其中该制剂是一种单个单元剂量形式, 该单个单元剂量形式包含100毫克~600毫克拉科酰胺。

8. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂, 其以24小时的服药间隔每日服用1次。

9. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂,其中当依照第24版美国药典方法<711>,溶出设备2,在900毫升0.1N HCl中在50rpm测量时,所述制剂提供体外溶出速率,其满足如下溶出速率中的至少五个:

- a. 1小时内,15重量%至28重量%,
- b. 2小时内,24重量%至40重量%,
- c. 4小时内,38重量%至55重量%,
- d. 6小时内,50重量%至75重量%,
- e. 8小时内,60重量%至85重量%,
- f. 12小时内,至少80重量%,
- g. 18小时内,至少90重量%。

10. 根据权利要求1~5任意一项所述的制剂,其中每日1次重复服药之后,达到稳态最大拉科酰胺血浆浓度的时间在5~9小时之间。

11. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂,其包含:

- a. 含量为30~60重量%的拉科酰胺,
 - b. 含量为5~30重量%的所述基质迟缓剂,
 - c. 含量为20~55重量%的填充剂,
 - d. 含量为10~50重量%的粘合剂,
 - e. 含量为0~20重量%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,以及
 - f. 含量为0~5重量%非功能性薄膜包衣,
- 所有含量都相对于所述制剂的总重量而言。

12. 根据权利要求1所述的固体控释制剂,其包含:

- a. 含量为30~60重量%的拉科酰胺,
- b. 含量为10~30重量%的所述基质迟缓剂,其中该迟缓剂选自

(a) 乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素,在2重量%水溶液中其粘度为100~5,000mPa·s,以及

(b) 羟丙基甲基纤维素,当使用乌氏毛细管粘度测量法测定时,在20℃在2重量%水溶液中,其粘度在500~5000mPa·s之间,

以及它们的混合物,

- c. 含量为25~70重量%的粘合剂、填充剂和/或稀释剂,
 - d. 含量为0~5重量%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,以及
 - e. 含量为0~5重量%的非功能性薄膜包衣,
- 所有含量均相对于所述制剂的总重量而言。

13. 根据权利要求1~5任意一项所述的固体控释制剂,其中拉科酰胺的体外释放是pH独立型的。

14. 用于口服拉科酰胺的固体控释制剂,其中在该制剂的基质中存在延缓释放拉科酰胺的药剂,即基质迟缓剂,该制剂含有:

- a. 含量为20~95重量%的拉科酰胺,
- b. 总量为1~5重量%的基质迟缓剂,其选自 (a) 当使用乌氏毛细管粘度测定时在2重量%水溶液中在20℃条件下粘度至少为30000mPa·s的羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素

和(b)黄原胶以及它们的适合混合物,

c.总量至多为75重量%的一种或多种赋形剂,其选自填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、药学上可接受的加工助剂和/或流动改性剂,以及

d.含量至多为30重量%的非功能性薄膜包衣,

所有含量都相对于所述制剂的总重量而言;

其中当依照第24版美国药典方法<711>,溶出设备2,在900毫升0.1N HCl在50rpm测量拉科酰胺的体外释放时,

a.在1小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的8.5重量%~41重量%量的拉科酰胺,

b.在2小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的17重量%~64重量%量的拉科酰胺,以及

c.在4小时内释放相对于该制剂中拉科酰胺总含量的30重量%~88重量%量的拉科酰胺。

15.根据权利要求1~14任意一项所述的固体控释制剂在制备用于预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途。

16.根据权利要求1~14任意一项所述的固体控释制剂在制备用于预防癫痫发作和/或治疗癫痫的药物中的用途。

17.根据权利要求1~14任意一项所述的固体控释制剂在制备用于治疗局部癫痫发作的药物中的用途。

18.根据权利要求12所述的固体控释制剂在制备用于预防癫痫发作和/或治疗癫痫的药物中的用途。

19.根据权利要求12所述的固体控释制剂在制备用于治疗局部癫痫发作的药物中的用途。

每日给药1次的拉科酰胺制剂

[0001] 本发明涉及适于每日给药1次的拉科酰胺控释(MR)制剂,以及此类制剂的制作和使用方法。

[0002] 背景

[0003] 拉科酰胺是一种经多国认可的抗惊厥药物,适应于成人部分性发作癫痫的辅助治疗。据研究表明,拉科酰胺通过钠通道慢性失活的选择性增强发挥功效,在临床试验中取得了认可疗效及良好耐药性。拉科酰胺提供多种剂型,有速释片剂、口服溶液和静脉注射溶液。片剂每日给药2次,每次剂量50至200毫克;按照此规格向分布容积平均值为50升的群体给药后,该群体剂量标准化的拉科酰胺最高稳态血药浓度(峰浓度、稳态、标准)约为40-43纳克/毫升/毫克。达峰时间(T_{max})通常在给药后1.4-1.5小时内到达。拉科酰胺在水中的溶出度约为27克/升,并基于一级动力学原理被动物机体快速完全地充分吸收。拉科酰胺的消除半衰期约为13至14小时,因而成为了每日给药2次速释制剂的理想之选。至今为止,还不曾有任何拉科酰胺的控释制剂。

[0004] 最先进的拉科酰胺制剂为速释制剂。此类制剂以“Vimpat®”片剂剂型出售,其中:200毫克拉科酰胺片剂核心作为活性剂、40毫克的交聚维酮作为崩解剂、56毫克102型微晶纤维素、50毫克羟丙基纤维素(低取代)、4毫克羟丙基纤维素、125.2毫克硅化微晶纤维素作为填充剂和粘合剂,以及4.8毫克硬脂酸镁作为润滑剂。片剂表面有一层非功能性包衣。接触水介质后,此片剂在15分钟内释放98%的活性剂。

发明摘要

[0005] 本发明的主题是口服拉科酰胺控释制剂,其成分包括拉科酰胺和阻滞拉科酰胺释放的成分,其中(a)占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%(重量百分比含量)的拉科酰胺于1小时内释放,(b)占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至72wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,及/或(c)占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至95wt-%的拉科酰胺于4小时内释放。

[0006] 本发明中的制剂最适于每日给药1次。

[0007] 本发明还涉及此类拉科酰胺控释制剂的制作和使用方法。

[0008] 发明的详细说明

[0009] 治疗癫痫的每日拉科酰胺剂量通常最高为400-600毫克/日。最常见的副作用包括头晕、头痛、复视、恶心(按严重程度递减顺序)。

[0010] 尽管拉科酰胺的总体抗惊厥疗效和耐受性良好,但是拉科酰胺的副作用有时会限制给药剂量。对于严重和/或药物耐药性癫痫患者,可以进一步增加拉科酰胺的给药剂量。例如,每日给药1次的拉科酰胺需要提高单次服药剂量,进而增加出现副作用的风险,除非每日给药1次制剂的副作用曲线有所改观。

[0011] 因此需要改善(即降低)拉科酰胺制剂的副作用/疗效比和益处/风险比,同时需要此类制剂的使用方法,此类制剂和方法可使治疗方案增加拉科酰胺剂量。相比当前每日给药2次的速释制剂,此类每日给药1次的优化制剂含有更多剂量的拉科酰胺,为患者提供额

外益处。

[0012] 先前口服速释 (IR) 拉科酰胺制剂每日给药2次后,经肠道吸收,拉科酰胺血药浓度迅速上升;随后经排泄和/或代谢降解,拉科酰胺血药浓度下降。口服速释制剂重复给药后(按照恒定给药间隔,如12小时),稳态血药浓度在恒定平均浓度上下“波动”,拉科酰胺最大稳态血药浓度 ($C_{max,ss}$, “峰值”) 和最小稳态血药浓度 ($C_{min,ss}$, “谷值”),特点表征为峰谷波动 (PTF)。

[0013] 我们发现,拉科酰胺口服控释制剂 (MR) 可以改善药物副作用曲线,同时其使用方法可维持其治疗癫痫的临床疗效。“改善”意味着降低拉科酰胺副作用的发生率。

[0014] 我们惊奇地发现,拉科酰胺副作用的发生率与拉科酰胺最大稳态血药浓度 C_{max} (示例1) 直接相关,而拉科酰胺治疗癫痫的疗效主要与稳态 AUC, ss (曲线下面积) 相关,即与重复给药之后吸收的拉科酰胺总量有关 (示例54)。

[0015] 我们发现,固体口服拉科酰胺控释制剂的 AUC 与速释片剂制剂相同,其 C_{max} (和 PTF) 和达到 C_{max} 的延迟时间 T_{max} 低于后者,临床疗效与拉科酰胺完全相同,但是每日给药2次之后,副作用曲线 (副作用发生率下降) 优于速释制剂。此外,此类控释制剂和使用方法可以增加拉科酰胺的每日服用剂量,同时其副作用发生率与速释制剂相同,载药量更低。另外,此类控释制剂允许每日给药1次拉科酰胺。

[0016] 我们已在第1期试验 (示例2) 确定了拉科酰胺控释制剂相比于拉科酰胺速释制剂的药代动力学。

[0017] 根据如下研究结果:副作用与 C_{max} (示例1) 相关,疗效主要与 AUC (示例54) 相关,以及根据第1期试验 (示例2) 的结果,我们进行模型计算 (模型模拟),以确定重复给药固体口服拉科酰胺制剂的药代动力学参数 C_{max} 、 C_{min} 、AUC、PTF 和 T_{max} (示例3和4)。我们根据模型模拟确定了拉科酰胺的吸收曲线,继而确定了固体拉科酰胺控释制剂的药代动力学释放曲线,可以得出其 C_{max} (和 PTF) 和达到 C_{max} 的延迟时间 T_{max} 低于固体拉科酰胺速释制剂。例如,拉科酰胺控释制剂的最佳释放曲线可导致

[0018] (i) 血药浓度峰谷波动最大程度减小,和

[0019] (ii) 预定 AUC

[0020] 得以确定。

[0021] 随后,我们分析了以前的临床研究数据,根据拉科酰胺不良事件发生率和最大血药浓度 (血药浓度峰值) 之间的相关性,计算了优化后吸收曲线的不良事件 (副作用) 发生率,例如头晕。我们发现,相比于先前拉科酰胺制剂的副作用,拉科酰胺血药浓度峰谷波动减小的释放曲线使得不良事件发生率下降 (示例3)。

[0022] 因此,本发明提供口服拉科酰胺控释制剂,相比于拉科酰胺速释制剂,其使用方法可降低最大稳态血药浓度 C_{max} ($C_{max,ss}$) 和峰谷波动 (PTF),提高稳态 C_{min} ($C_{min,ss}$) 和稳态延迟 T_{max} ($T_{max,ss}$),同时维持患者服用拉科酰胺制剂的整体风险 (以 AUC, ss 表示)。

[0023] 相比于速释制剂,口服固体拉科酰胺控释制剂可降低 PTF (和 C_{max}),并通过模拟本发明推定体内拉科酰胺吸收曲线和释放曲线,继而改善副作用曲线 (特别是降低头晕发病率)。释放曲线表明控释制剂拥有与速释制剂类似的风险以及临床疗效。

[0024] 本专利申请书陈述了三种可供选择的溶出标准,本发明的制剂需至少符合一种标准,至少符合两种标准更佳,符合全部三种标准最好。

[0025] 通过进行示例3和示例4的模型模拟,我们惊奇地发现,对于显示其拉科酰胺释放量导致体内吸收的拉科酰胺量如下所示的拉科酰胺制剂:

[0026] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内吸收,

[0027] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至70wt-%的拉科酰胺于2小时内吸收,及/或

[0028] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至90wt-%的拉科酰胺于4小时内吸收,

[0029] 每日给药1次且恒定给药间隔为24小时之后观察到稳态峰谷波动(PTF_{ss}),此稳态波动与每日给药2次且恒定给药间隔为12小时的速度拉科酰胺制剂所获得的PTF_{ss}相同。因此,控释制剂可以每日给药1次,便利性更强,同时疗效相同,不会导致副作用发生率上升。

[0030] 便利的每日给药1次的拉科酰胺制剂在人体服用之后释放的拉科酰胺量可导致体内吸收速率常数(k_a)维持在0.1/h至0.5/h之间或更小的范围内。各自相对的拉科酰胺吸收速率可见于表4。例如,首选的控释制剂在给药一小时之后释放的拉科酰胺量可导致体内吸收速率达到拉科酰胺总服用量的9.5%至39.2%,服用两小时之后释放的拉科酰胺量可导致体内吸收速率达到拉科酰胺总服用量的18.1%至63.3%。本发明的一个实施例是拉科酰胺制剂在人体服用之后可导致体内吸收速率符合以下相对于拉科酰胺给药总量的至少4项,最好是5项、6项、7项、8项和以下全部吸收速率标准(表A):

[0031]

表A
(a) 1小时内约达到9.5%至39%
(b) 2小时内约达到18%至63%
(c) 3小时内约达到26%至78%
(d) 4小时内约达到33%至87%
(e) 6小时内约达到45%至95%
(f) 8小时内约达到55%至98%
(g) 10小时内约达到63%至99%
(h) 12小时内约达到70%至99.8%
(i) 18小时以上达到83.5%以上

[0032] 更为优选的每日给药1次的拉科酰胺制剂释放的拉科酰胺量可导致体内吸收速率常数(k_a)维持在0.1/h至0.3/h之间。各自的拉科酰胺吸收速率概述于表4。本发明的一个实施例是拉科酰胺制剂在人体服用之后可导致体内吸收速率符合以下相对于拉科酰胺给药总量的至少4项,最好是5项、6项、7项、8项和以下全部吸收速率标准(表B):

[0033]

表B
(a) 1小时内约达到9.5%至26%
(b) 2小时内约达到18%至45%
(c) 3小时内约达到26%至59%
(d) 4小时内约达到33%至70%
(e) 6小时内约达到45%至83.5%

(f) 8小时内约达到55%至91%
(g) 10小时内约达到63%至95%
(h) 12小时内约达到70%至97%
(i) 18小时内约达到83.5%至99.5%

[0034] 更为优选的每日给药1次的拉科酰胺制剂释放的拉科酰胺量可导致体内吸收速率常数(k_a)维持在0.1/h至0.2/h之间。各自的拉科酰胺吸收速率概述于表4。本发明的一个实施例是拉科酰胺制剂在人体服用之后可导致体内吸收速率符合以下相对于拉科酰胺给药总量的至少4项,最好是5项、6项、7项、8项和以下全部吸收速率标准(表C):

[0035]

表C
(a) 1小时内约达到9.5%至18%
(b) 2小时内约达到18%至33%
(c) 3小时内约达到26%至45%
(d) 4小时内约达到33%至55%
(e) 6小时内约达到45%至70%
(f) 8小时内约达到55%至80%
(g) 10小时内约达到63%至86.5%
(h) 12小时内约达到70%至91%
(i) 18小时内约达到83.5%至97%

[0036] 此类剂型每日给药1次之后观察到的体内峰谷波动与每日给药2次的拉科酰胺速释制剂大约相同(表5)。

[0037] 我们还惊奇地发现,依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2,900毫升0.1N HCl、50rpm)测量,拉科酰胺的体内吸收情况与拉科酰胺制剂的体外溶出曲线直接密切相关,其吸收速率常数 k_a 与相同条件下测量的拉科酰胺制剂的溶出率常数 k_{diss} 大约相同。这归因于拉科酰胺被人体迅速、完全吸收,吸收速率常数 k_a 实质上仅取决于盖仑制剂释放的拉科酰胺量(可在上述定义的体外溶出条件下测定)。

[0038] 因此,本发明的一个实施例与拉科酰胺控释制剂相关,根据USP(第24版)方法<711>(溶出设备2,900毫升0.1N HCl、50rpm)测量,其溶出速率常数 k_{diss} 大约介于0.1/h至0.5/h之间,大约介于0.1/h至0.3/h更佳,介于0.1/h至0.2/h之间甚佳,大约介于0.1/h至0.15/h之间最好。一方面,依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2,900毫升0.1N HCl、50rpm)进行体外测量时,本发明的拉科酰胺控释制剂释放的拉科酰胺量所对应的吸收速率可见于表A、B和C。

[0039] 我们还发现,依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2,900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量时,拉科酰胺的体内吸收情况与拉科酰胺制剂的体外溶出曲线相关。因此,本发明的一个实施例与拉科酰胺控释制剂相关,根据USP(第24版)方法<711>(溶出设备2,900毫升0.1N HCl、75rpm)测量,其溶出速率常数 k_{diss} 大约介于0.1/h至0.5/h之间,大约介于0.1/h至0.3/h更佳,大约介于0.1/h至0.2/h之间最好。

[0040] 本领域专业技术人员都非常清楚,控释制剂也可能会出现拉科酰胺的初始释放量有所增长(“突释”),如释放量增幅达到拉科酰胺总量的大约5%至25%,这取决于所应用的

制剂技术和所使用的容器。只要各时间点(如2、4或8小时等)的溶出率处在本文后续披露和声称的范围之内,此类拉科酰胺在头一个小时内突释的制剂即囊括在本发明之列。突释效果的成因可能是拉科酰胺在制剂制造期间依附到制剂的表面。为控释制剂施加速释外包衣即可实现控释,此速释包衣包含预定量的拉科酰胺以备突释。拉科酰胺突释相比于本文所述的首选溶出曲线最好低于制剂中拉科酰胺总含量的30%,低于20%更佳,低于10%甚佳,低于5%最好。这些拉科酰胺制剂的体外拉科酰胺释放率最好完全符合本文所述的体外溶出曲线。

[0041] 我们惊奇地发现,拉科酰胺制剂的体外拉科酰胺释放率

[0042] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内吸收,

[0043] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至70wt-%的拉科酰胺于2小时内吸收,及/或

[0044] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至90wt-%的拉科酰胺于4小时内吸收,

[0045] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm或75rpm、75rpm更佳)进行测量,显示如本说明书中表4和表A所述的体内吸收曲线;每日给药2次拉科酰胺(给药间隔时间为12小时),即可观察到稳态峰谷波动(PTF,ss)大约处于8.5%-32%之间,而拉科酰胺速释制剂的PTF,ss大约处于45%-50%之间。

[0046] 因此,本发明一方面关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,药物分布容积平均值为50升(表5和7)的患者单次给药可使剂量标准化拉科酰胺的最大稳态浓度 $C_{max,ss,norm}$ 大约达到0.016-0.023之间或0.018-0.023之间,大约达到0.016-0.0215之间或0.018-0.0215微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳。

[0047] 举例而言,对于每日给药1次的每剂量400毫克的典型 C_{max} ,药物分布容积平均值为50升的患者服用本发明控释制剂之后稳态血药浓度大约达到6.4-9.2微克/毫升血浆之间,大约达到7.2-9.2微克/毫升血浆或6.4-8.6微克/毫升血浆之间更佳,大约达到7.2-8.6微克/毫升血浆甚佳。对于每日给药1次的每剂量600毫克的典型 $C_{max,ss}$,药物分布容积平均值为50升的患者服用本发明控释制剂之后血浆浓度大约达到9.6-13.8微克/毫升血浆,大约达到10.8-13.8微克/毫升血浆或9.6-12.9微克/毫升血浆更佳,大约达到10.8-12.9微克/毫升血浆甚佳。

[0048] 本发明另一方面关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,其时间点 $T_{max,ss}$ 会在服用拉科酰胺之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度,大约5-9小时更佳,大约6.5-9小时或6.8-8.6小时(表5和7)甚佳。相比之下,每日给药2次拉科酰胺速释制剂之后约1.5小时, $T_{max,ss}$ 会达到最大稳态血药浓度。

[0049] 本发明另一方面关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,药物分布容积平均值为50升(表5和7)的患者单次给药可使剂量标准化的稳态AUC($AUC_{ss,norm}$)大约达到0.36-0.42微克/毫升血浆/毫克拉科酰胺,达到0.400微克/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳。

[0050] 本发明另一方面关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,动物体服用拉科酰胺之后,峰谷波动(PTF)低于82%,低于70%更佳,低于55%甚佳,低于45%最好。事实上,基于本发明的示例制剂可使PTF大约达到45%至54%之间,这与初始临床试验的预计值相符。

[0051] 本发明另一方面关乎口服拉科酰胺的固体药物成分,药物分布容积平均值为50升

的患者单一剂量单位给药可使剂量标准化拉科酰胺的最低稳态血药浓度 $C_{min,ss,norm}$ 达到0.0095-0.015,达到0.01-0.014微克/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳。

[0052] 本发明一方面关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,

[0053] (a) 药物分布容积平均值为50升的患者单次给药可使剂量标准化拉科酰胺的最大稳态浓度 $C_{max,ss,norm}$ 大约达到0.016-0.023之间或0.018-0.023之间,大约达到0.016-0.0215之间或0.018-0.0215微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳,

[0054] (b) 药物分布容积平均值为50升的患者单一剂量给药可使剂量标准化拉科酰胺的最低稳态血药浓度 $C_{min,ss,norm}$ 达到0.0095-0.015,达到0.01-0.014微克/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳,和

[0055] (c) 时间点 $T_{max,ss}$ 会在服用拉科酰胺之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度,大约5-9小时更佳,大约6.5-9小时或6.8-8.6小时甚佳。

[0056] 本发明另一方面关乎每日给药2次拉科酰胺制剂以预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法

[0057] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0058] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至72wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,及/或

[0059] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至95wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0060] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,每日给药2次拉科酰胺 (给药间隔时间为12小时),即可观察到稳态峰谷波动(PTF,ss) 大约处于8.5%-32%之间,而拉科酰胺速释制剂的PTF,ss大约处于45%-50%之间。

[0061] 本发明另一方面关乎预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法,此类疾病包括疼痛、癫痫、与癫痫发作有关的疾病、特发性震颤、躁郁症、精神分裂症、强迫症、运动障碍或过度兴奋障碍。

[0062] 本发明另一方面关乎预防和/或治疗癫痫或与癫痫发作有关的疾病的方法。

[0063] 本发明另一方面关乎预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法,依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量时,控释制剂的副作用发生率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[0064] 本发明另一方面关乎预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法,依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量时,控释制剂的癫痫发作频率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[0065] 本发明另一方面关乎预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法,其治疗药物制剂每日给药2次,给药间隔时间约为12小时。

[0066] 定义:

[0067] k_a 是指吸收速率常数,用于通过微分方程 $dC(t)/dt = -k_a C(t)$ 来描述一级药物吸收情况,其中 $C(t)$ =服药后的拉科酰胺浓度,

[0068] K_{diss} 是指溶出速率常数,用于通过微分方程 $dD(t) = k_{diss} * D(t)$ 来描述基于一级动力学的制剂中药物的溶出情况; $D(t)$ 是指拉科酰胺溶出量(占总量的%); t 是指溶出实验的时间(小时)。拉科酰胺控释制剂的拉科酰胺溶出量 $D(t)$ 等于突释量(若存在)和拉科酰胺控释

量之和,其方程式为 $D(t) = \text{突释量} + (100 - \text{突释量}) * (1 - \exp(-k_{\text{diss}} * t))$,突释量为初始(1小时内)溶出量占制剂中拉科酰胺总量的百分比。

[0069] “C_{max}”是指拉科酰胺的最大血药浓度。

[0070] “C_{max,ss}”是指拉科酰胺的最大稳态血药浓度。

[0071] “C_{max,ss,norm}”是指C_{max,ss}除以单次剂量所含的拉科酰胺量而得到的标准化的C_{max,ss}。例如,每日给药2次200毫克制剂的C_{max,ss,norm}等于C_{max,ss}除以200毫克。

[0072] “C_{min}”是指拉科酰胺的最低血药浓度。

[0073] “C_{min,ss}”是指拉科酰胺的最低稳态血药浓度。

[0074] “C_{min,ss,norm}”是指多次服用拉科酰胺之后测得的拉科酰胺的最低稳态血药浓度C_{min,ss},等于C_{min,ss}除以单次剂量。例如,每日给药2次200毫克制剂的C_{max,ss,norm}等于C_{min,ss}除以200毫克。

[0075] “T_{max}”(或“t_{max}”)是指服用特定剂量拉科酰胺至达到C_{max}所需的时间。

[0076] “T_{max,ss}”(或“t_{max,ss}”)是指服用特定剂量拉科酰胺至达到C_{max,ss}所需的时间。

[0077] “AUC,tau”是指剂量间隔时间tau中血药浓度时间曲线下面积。

[0078] “AUC,tau,ss”是指稳态条件下剂量间隔时间tau中浓度时间曲线下面积。

[0079] “AUC,tau,ss,norm”是指稳态条件下曲线下面积,可通过服用的单次剂量进行标准化处理。它反映了服用的拉科酰胺总量,其计算公式为 $AUC,tau,ss,norm = AUC,tau,ss / \text{剂量}$ 。

[0080] “PTF”是指峰谷波动,表示拉科酰胺血药浓度的波动情况,其计算公式如下: $PTF = (C_{\text{max,ss}} - C_{\text{min,ss}}) / AUC,tau,ss * \tau$,其中tau表示以小时为单位的适当给药间隔时间。

[0081] “稳态”是指多次服用药剂之后的均衡状态,其中活性成分(活性剂)对应给药间隔时间内消除的药量,结果导致血药浓度趋于恒定。本发明的口服制剂中多次服用剂量的“稳态”包括最大值(如C_{max,ss})和最小值(如C_{min,ss})之间的波动,其中最大值和最小值(如C_{max,ss}和C_{min,ss})在多次给药间隔时间后基本上保持恒定。例如,在恒定给药间隔时间内服用包含预定量活性剂的口服制剂可以到达“稳态”。

[0082] “药物分布容积平均值”或“药物分布容积平均值为50升”与C_{max}、C_{min}或AUC等药代动力学值相关,其计算方法为先使用特定制剂不同药物分布容积(如其他患者群体)的药代动力学参数乘以各自药物分布容积,然后再除以药物分布容积平均值。

[0083] 本说明书使用的“大约”一词是指给定值可以偏离所述值的±10%。

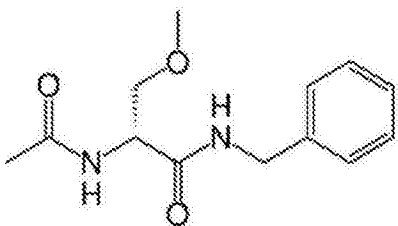
[0084] “USP(第24版)方法<711>”是指美国药典第24版711方法所述之药物成分体外溶出试验,参见本文参考文献部分。

[0085] “纤维素衍生物”或乙酸乙烯酯“衍生物”等使用的特定赋形剂类术语“衍生物”包括适当功能基的酯、醚和酰胺,为相关领域的技术人员所熟知。

[0086] 本文所用的“动物”特指哺乳动物。本文所用的“动物”包括人类。

[0087] “拉科酰胺”是指(R)-2-乙酰胺基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。拉科酰胺的对映体纯度至少达到(R)对映体的90%,至少达到(R)对映体的95%更佳,至少达到(R)对映体的97%甚佳,至少达到(R)对映体的98%甚或99%最好。术语“拉科酰胺”包括非晶形、晶形、共晶形和多晶型拉科酰胺。

[0088]



拉科酰胺

[0089] “共晶形”拉科酰胺是指拉科酰胺与第二个化合物合成的共晶体，拉科酰胺共晶体的晶体结构和相关属性不同于仅由拉科酰胺和/或所述的第二个化合物或酸单独构成的“单”晶体。共晶体所含的第二个化合物可能具有或可能不具有药理活性。共晶体示例包括拉科酰胺和苯均三酸或拉科酰胺和富马酸构成的晶体。

[0090] 本文所用的“粉末”包括干燥的细粒化学品，例如干燥的细粒活性成分。术语粉末包括成分。粉末可以是至少一种活性成分和至少一种赋形剂的紧密混合物。粉末可配制成内服或外敷的制剂。粉末颗粒的平均直径约为1微米至500微米。此外，“粉末”还包括美国药典(USP)定义<1151>所述的粉末，参见本文参考文献部分。

[0091] 本文所用的“颗粒”包括不同固体粉末颗粒的聚集/凝聚至较大的多粒子实体。颗粒表面可以涂敷包衣。特别是，本发明的颗粒可以涂敷包衣，最好是本文所述的功能性涂层。颗粒的平均直径大约为50微米至2000微米或100微米至1000微米。“颗粒”包括微丸，还包括USP<1151>定义的颗粒，参见本文参考文献部分。

[0092] 可依照2.9.12欧洲药典(EP)和2.9.38EP对颗粒/粉末进行“筛选测试”和分析。D₁₀、D₅₀和D₉₀分别代表调查颗粒/粉末质量10%、50%和90%的质量直径。

[0093] “微丸”通常是指含有活性成分和至少一种可选赋形剂的小固体球形团块。可通过制粒、压缩和/或铸造方式制造微丸。微丸的平均直径大约为100微米至3000微米或200微米至2000微米。还包括USP<1151>定义微丸，参见本文参考文献部分。

[0094] “片剂”包括固体剂型，其中含有至少一种药用物质(活性剂)和可选至少一种药学上可接受的稀释剂和/或赋形剂。片剂含有至少一种活性成分和典型的稀释剂(填充剂)、粘合剂和润滑剂。本发明中对比用的速释片剂含有崩解剂。本发明的控释片剂含有基质迟缓剂，和/或含有上述功能性包衣。本发明片剂(尤其是包衣片剂或基质片剂)的尺寸大约为5毫米至30毫米，直径大约为7毫米至20毫米更佳。若片剂为圆形，则尺寸指片剂直径。若片剂为椭圆形，尺寸则指纵向轴线的尺寸，另有特别说明则除外。尺寸至少约为5毫米、6毫米、7毫米、8毫米、9毫米或10毫米。尺寸至多不超过约20毫米或30毫米。若片剂为椭圆形，纵向轴线的尺寸通常约为7毫米至30毫米，约为10毫米至20毫米更佳；横向轴线尺寸通常约为4毫米至12毫米，约为6毫米至10毫米更佳。片剂还包括USP<1151>定义的片剂，参见本文参考文献部分。

[0095] “小片剂”是指尺寸更小的片剂。小片剂的直径通常为1毫米至4毫米，高度通常为1毫米至4毫米。

[0096] “胶囊”是指固体剂型，药物封装在硬质或软质可溶出的容器或“壳体”内。容器或壳体可由明胶、淀粉和/或其他合适物质制成。胶囊还包括USP<1151>定义的胶囊，参见本文参考文献部分。

[0097] “多剂量单元”和“多单元型制剂”在本文中可互换使用，是指小剂型，尺寸大约小

于4毫米,小于3毫米更好,小于2.5毫米甚佳,小于2毫米最好。“多剂量单元”或“多单元型制剂”含有的拉科酰胺量低于特定时间服用的单剂量拉科酰胺,即每个物理实体所含的拉科酰胺量通常低于25毫克,低于20毫克、15毫克、10毫克更好,低于5毫克、4毫克、3毫克、2毫克或1毫克甚佳。因此,单剂拉科酰胺给药包括此类多单元型制剂的多次给药。“多剂量单元”或“多单元型制剂”包括粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒,可以涂敷包衣,然后再进行处理和/或服用,和/或封装在小药囊或胶囊内。“多剂量单元”和“多单元型制剂”可压缩制成可分散的片剂,其中包括粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒,如本文进一步定义。“多剂量单元”的每个实体(如每个微丸、颗粒或小片剂)最好为功能齐全的单位,具有体外溶出属性,如本说明书进一步定义。

[0098] “单单元剂量”或“单单元型制剂”是指通常至少含有特定时间服用的单剂量拉科酰胺一半量的拉科酰胺制剂,即至少25毫克拉科酰胺,大约至少50毫克或100毫克,甚至超过200毫克更佳。单单元型制剂的每个物理实体的平均尺寸通常至少约为4毫米,至少约为5毫米更佳。单单元型制剂的物理实体具有本文所述的溶出特性。一旦分解,片剂或糖衣微丸等单单元型制剂通常不会分散为单独的功能单位。

[0099] 本发明中的“控释剂”和“能够延迟释放的药剂”是指固体药物制剂,其含有拉科酰胺等活性剂,相比于速释制剂的活性剂,控释剂能够延迟释放制剂中的活性剂。基质固体制剂中的控释剂被称为“基质迟缓剂”或“基质控释剂”。可依照USP(第24版)方法<711>测量体外释放。

[0100] 本发明的基质固体制剂,即含有基质迟缓剂的基质,被称为“控释基质”。

[0101] “基质片剂”是指含有“控释基质”的片剂,如本文所定义。“基质片剂”可能含有或可能不含有功能性包衣。

[0102] 本发明中,固体制剂的包衣和/或薄膜包衣(包含一种控释剂)此处称作“控释层”。

[0103] 本文中的“功能性包衣”是指控释层,尤其是拉科酰胺控释层,包裹着含有基质的拉科酰胺内核。

[0104] 本文中的“非功能性包衣”或“非功能性薄膜包衣”是指对制剂中拉科酰胺的释放没有任何实质影响的包衣。“非功能性薄膜包衣”或“非功能性包衣”特指含有拉科酰胺等活性剂的固体制剂的包衣,相比无包衣的固体制剂,非功能性薄膜包衣或非功能性包衣基本上不会延缓活性剂的释放。“非功能性包衣”或“非功能性薄膜包衣”具有一些与拉科酰胺溶出无关的功能,例如片剂的味道、着色或物理完整性。

[0105] 本文中的“控释制剂”是指含有拉科酰胺等活性剂和控释制剂的固体药物制剂,相比于速释制剂的活性剂,其控释剂能够延迟释放制剂中的活性剂。

[0106] 本文中的“速释制剂”是指含有拉科酰胺等活性剂的固体制剂,速释制剂可在15分钟或30分钟内至少释放活性剂总量的90wt-%、95wt-%或97wt-%,活性剂的体外释放可依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量。

[0107] 本文中的“重复给药”是指2天或以上的服药。“重复给药”是指至少2天、3天、4天、5天、6天、7天(一周)或以上的给药,或者至少2周、3周、4周(一个月)或以上的给药,或者至少2个月、3个月或以上的给药。“重复给药”特指在足以达到拉科酰胺稳态血药浓度的期间给药,例如至少3天、4天、5天、6天、7天或以上的期间,或者本文所述任何更长期间。

[0108] “低取代羟丙基纤维素”是指低取代羟丙基醚纤维素。相比于羟丙基纤维素,低取

代羟丙基纤维素的每个葡萄糖亚基仅有三个游离羟基的小部分转化为羟丙基醚。105℃条件下干燥1小时,它通常包含不低于5.0%和不高于16.0%的羟丙氧基($-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$)。“低取代羟丙基纤维素”少量或不溶于水,因此不会形成粘性溶液。低取代羟丙基纤维素广泛用于口服固体剂型。它主要用作崩解剂,片剂的粘合剂和湿法或干法制粒的颗粒。

[0109] 本文所述的“粘度”特别由乌氏毛细管粘度确定,最好是依照USP (第24版) 方法<911>确定。

[0110] 固体制剂

[0111] 本发明的拉科酰胺制剂具有所需的释放曲线。使用可靠的体外肠道吸收模型 (USP (第24版) 方法<711>, 搅拌溶出试验) 可以获得拉科酰胺吸收实验数据。已经使用人体pK试验评估其中两种控释制剂,并具有预计的体内属性,即体外溶出和体内吸收之间的直接相关性,并且其总体副作用发生率低于拉科酰胺含量相同的速释制剂。这表明和证实我们使用的体外模型可以预计体内结果。

[0112] 我们已在第1期人体pK试验确定了两种拉科酰胺控释制剂相比于拉科酰胺速释制剂的药代动力学。我们已在本试验中确定了服用两种控释制剂单剂量拉科酰胺之后,两种控释制剂的药代动力学参数 C_{max} 和 T_{max} 。结果显示了体外、体内直接相关性,证实了延迟吸收的拉科酰胺,并且两种控释制剂的拉科酰胺峰值浓度低于拉科酰胺速释制剂。此外,以前的试验表明,拉科酰胺的吸收和消除 (排泄和/或代谢降解) 可使用一级动力学描述。在计算机模型计算中,服用两种控释制剂中的单剂量拉科酰胺之后通过试验确定的参数 C_{max} 和 T_{max} 可以推定多次服用剂量之后的药代动力学参数 C_{max} 、 C_{min} 、AUC、PTF和 T_{max} 。在计算机模拟中,我们使用基于一级吸收和消除动力学的既定药代动力学模型描述 (a) 血药浓度的波动幅度,即服药之后血药浓度上升,直至达到峰值血药浓度,随后血药浓度下降,直至下一次服药,和 (b) 重复给药之后活性剂累计,直至血药浓度趋稳。由于单次服用各自控释制剂之后通过试验确定的参数 C_{max} 和 T_{max} 可以使用一级吸收和消除动力学描述 (计算机模型规定),我们使用的计算机模型可以预计重复给药控释制剂之后 (即在稳定状态下) 的体内参数 C_{max} 、 C_{min} 、AUC、PTF和 T_{max} 。

[0113] 我们可通过这些结果得出如下结论: (a) 控释制剂的疗效与速释制剂相同,但其 C_{max} 和PTF值以及延迟 T_{max} 更低,副作用曲线得以优化,和 (b) 此类经过优化的pK参数可用于来预计合适固体控释制剂的体外溶出曲线。口服固体拉科酰胺控释制剂可以制成药物剂型的片剂或包衣颗粒,并拥有本文所定义的释放曲线。

[0114] 一方面,本发明提供口服拉科酰胺控释制剂。本发明关乎口服固体拉科酰胺控释制剂,其中

[0115] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0116] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至72wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,及/或

[0117] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至95wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0118] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。一方面,控释制剂符合所有三个溶出标准 (a)、(b) 和 (c)。

[0119] 口服拉科酰胺控释制剂含有拉科酰胺和延控释放拉科酰胺的药剂 (如本文所述)。

[0120] 依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 测定的拉科酰

胺体外释放可被视为拉科酰胺体内释放模型。依照USP (第24版) 方法<711>, 实验释放的开始时间为受试者服药时间。

[0121] 另一方面, 本发明提供口服拉科酰胺控释制剂。本发明关乎口服固体拉科酰胺控释制剂(含有拉科酰胺和控释剂), 其中

[0122] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内释放, 及/或

[0123] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至72wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,

[0124] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0125] 另一方面, 本发明关乎口服固体拉科酰胺控释制剂(含有拉科酰胺和控释剂), 其中

[0126] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至72wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 及/或

[0127] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至95wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0128] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0129] 本发明的固体拉科酰胺控释制剂制成药物剂型的片剂、包衣片剂或包衣颗粒, 包衣可以是功能性包衣, 该制剂拥有本文所定义的释放曲线。

[0130] 本发明制剂的拉科酰胺含量可以是20wt-%至95wt-%、30wt-%至50wt-%、50wt-%至95wt-%或70wt-%至95wt-%。

[0131] 本发明的拉科酰胺控释制剂可以采用任何多晶型形态或混合多晶型形态。

[0132] 一方面, 控释制剂含有多晶型形态(I)的拉科酰胺(形态(I)或混合形态(II))。

[0133] 本发明关乎固体拉科酰胺控释制剂(本文进一步说明), 其中拉科酰胺为多晶型形态(I)。相比于形态(II)和(III), 形态(I)拥有制造和处理等诸多优势。形态(I)被认为是热力学上最稳定的形态, 可在结晶过程中形成易用的悬浮液。

[0134] “多晶型”的拉科酰胺包括多晶型形态(I)、(II)和(III)拉科酰胺, 进一步定义见下文。

[0135] “多晶型形态(I)”的特征为粉末X射线衍射图, 使用Cu-K α 照射(1.54060 Å)方法检测时在8.30、13.00、16.65、21.05、21.27和24.95 $\pm$ 0.25($^{\circ}$ 2 θ)拥有一个或多个峰值。其他峰值通常发生在10.42、15.62、17.7、19.58、24.27和25.39 $\pm$ 0.25($^{\circ}$ 2 θ)。在开放和封闭小瓶中以每分钟升高1 $^{\circ}$ C的差示扫描量热法进行测量, 多晶型形态(I)的熔点大约为144 $^{\circ}$ C-146 $^{\circ}$ C, 并可依照欧洲专利EP 888 289 B1示例1和2所述的程序测得。制造形态1的适当方法是将含有拉科酰胺的乙腈或甲醇溶液在室温或低于室温的条件下形成结晶。多晶型形态(I)也可通过溶出溶剂中的拉科酰胺获得, 溶剂最好为乙酸乙酯溶剂; 培育纯多晶型(I) (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺; 维持培育温度并暂停, 然后逐步冷却; 最好使用乙酸乙酯溶剂冲洗, 然后干燥(示例54)。

[0136] “多晶型形态(II)”拉科酰胺的特征为粉末X射线衍射图, 在以下位置拥有一个或多个峰值: 5.20; 6.74; 10.42; 10.81; 11.06; 12.64; 15.66; 和16.25 (全部 $\pm$ 0.25($^{\circ}$ 2 θ)), 使

用Cu-K α 照射(1.54060 Å)方法测得。此外,峰值通常发生在19.98;20.80;21.67;22.65;23.27;23.99;25.90;和27.86(全部 $\pm 0.25(^{\circ}2\theta)$),使用Cu-K α 照射(1.54060 Å)方法测得。在开放和封闭小瓶中以每分钟升高1 $^{\circ}\text{C}$ 的差示扫描量热法进行测量,多晶型形态(II)拉科酰胺的熔点峰值通常分布在大约140 $^{\circ}\text{C}$ -145 $^{\circ}\text{C}$ 之间。将含有拉科酰胺的丙酮溶液在接近室温条件下形成结晶,即可制造出多晶型形态(II)拉科酰胺。

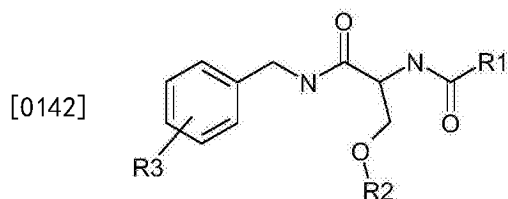
[0137] “多晶型形态(III)”拉科酰胺的特征为粉末X射线衍射图,在以下位置拥有一个或多个主要峰值:8.42;9.54;13.14;16.61;17.85;19.52;20.0;23.7;和24.91(全部 $\pm 0.25(^{\circ}2\theta)$),使用Cu-K α 照射(1.54060 Å)方法测得。此外,峰值通常发生在14.30、26.0和29.1(全部 $\pm 0.25(^{\circ}2\theta)$),使用Cu-K α 照射(1.54060 Å)方法测得。将含有拉科酰胺的二氯甲烷溶液在接近室温条件下形成结晶,即可制造出多晶型(III)。

[0138] “实质多晶型形态(I)”是指至少90%、95%、98%甚或99%的拉科酰胺为多晶体形态(I)。

[0139] 一方面,本文所述的药物制剂可用来管理拉科酰胺同位素类似物,而非拉科酰胺。“同位素类似物”包括所有适当的拉科酰胺同位素变种,其中至少一个拉科酰胺原子被具有相同原子数但原子质量不同于通常在自然界中发现的原子质量的原子所替代,最好具有最丰富的同位素。可与拉科酰胺结合的同位素示例包括氢、碳、氮和氧的同位素,如 H^2 、 H^3 、 C^{11} 、 C^{13} 、 C^{14} 、 N^{15} 、 O^{17} 、 O^{18} ,最好是氘(H^2)。可以按照传统程序,使用适当的同位素变种试剂制备拉科酰胺同位素类似物,如氘拉科酰胺。

[0140] 一方面,本文所述的药物制剂也可用来管理拉科酰胺放射性变种。此类变种含有 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 、 In^{111} 、 Rb^{82} 、 Cs^{137} 、 I^{123} 、 Ga^{67} 、 Ir^{192} 或 Tl^{201} 、 C^{11} 、 N^{13} 、 O^{15} 、 F^{18} 、 Rb^{82} 、 Sr^{82} ,其数量足以进行单光子发射计算机断层扫描(SPECT)或正电子发射断层扫描(PET),以供诊断参考。

[0141] 一方面,本文所述的药物制剂也可用来管理拉科酰胺衍生物。此类衍生物可以涵盖在通式I之内,



[0143] 其中

[0144] R1是指(C_1 - C_3)烷基,最好是甲基

[0145] R2是指(C_1 - C_6)烷基或(C_2 - C_6)炔基,R2最好是甲基,和

[0146] R3是指氢、卤素(最好是氟、氯、溴、碘)、(C_1 - C_3)烷基、(C_1 - C_3)烷氧基、(C_2 - C_3)烯基、(C_2 - C_3)炔基、苯基、苯基(C_1 - C_3)烷基、苯氧基或苄氧基,其中任何上述烷基、烷氧基、烯基和炔基均可使用一个或多个卤素原子替代,其中任何苯基、苯基(C_1 - C_3)烷基、苯氧基或苄氧基均可使用卤素(最好是氟、氯、溴或碘)、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基和 CF_3 中的一个或多个替代物替代;R3最好是氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、三氟甲基,可选的卤素-、甲氧基-或三氟甲基替代的苯氧基,或可选的卤素-、甲氧基或三氟甲基替代的苄氧基。

[0147] EP 888289、WO 2010/148300或US 2011/021482均对此类拉科酰胺衍生物有详细

说明。

[0148] 一方面,本发明制剂可以制备为至少含有25毫克、50毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、350毫克或400毫克拉科酰胺的日剂量。本发明制剂可以制备为至多含有1200毫克、1000毫克、900毫克、800毫克、700毫克、600毫克或500毫克拉科酰胺的日剂量。特别合适的日剂量范围大约为25毫克至1000毫克拉科酰胺,大约为100毫克至900毫克、200毫克至800毫克拉科酰胺更佳,大约为250毫克至800毫克、250毫克至700毫克或300毫克至600毫克拉科酰胺甚佳。本文所述的本发明控释制剂可以根据400毫克或500毫克日剂量进行调整。本文所述的本发明控释制剂可以根据600毫克日剂量进行调整。本文所述的本发明控释制剂可以根据700毫克或800毫克日剂量进行调整。一方面涉及前文所述的本发明日剂量的拉科酰胺制剂的服用方法

[0149] 一方面,本发明可以制备为每日给药1次的固体制剂。本发明固体制剂的单次剂量最好至少含有25毫克、50毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、350毫克或400毫克拉科酰胺。本发明固体制剂的单次剂量最好至多含有1000毫克、900毫克、800毫克、700毫克、600毫克或500毫克拉科酰胺。特别合适的每日给药1次的单次剂量范围大约为25毫克至1000毫克拉科酰胺,大约为100毫克至900毫克、200毫克至800毫克拉科酰胺更佳,大约为250毫克至800毫克、250毫克至700毫克或300毫克至600毫克拉科酰胺甚佳。单次剂量最好含有100毫克、200毫克、300毫克或400毫克拉科酰胺。

[0150] 单次固体制剂每日给药1次,并含有完整日剂量的拉科酰胺。另外,可在每日的相同时间至少分两次服用固体制剂,其中拉科酰胺含量的总和为日剂量。例如,可在每日的相同时间分两次服用固体制剂,每次服用的制剂所含的拉科酰胺量均为300毫克,或者一个为200毫克,另一个为400毫克,而不是每日单次服用含有600毫克拉科酰胺的固体制剂。所有此类潜在组合均被视为本发明的组成部分。一方面,本发明关乎一系列含有两个单次剂量拉科酰胺控释制剂的组合,所含的拉科酰胺日剂量总和为400毫克至900毫克之间,大约为400毫克至800毫克之间更佳,450毫克至800毫克之间甚佳,500毫克至700毫克或500毫克至600毫克之间最佳。本文所述的本发明控释制剂可以根据500毫克或600毫克日剂量进行调整。

[0151] 根据本发明制成的制剂的稳态峰谷波动(PTF)可低于80%,PTF表示 $(C_{max,ss} - C_{min,ss}) / AUC, \tau, ss / \tau$,其中 $C_{max,ss}$ 为口服后拉科酰胺最大稳态血药浓度, $C_{min,ss}$ 为口服后拉科酰胺最低稳态血药浓度, AUC, τ, ss 为给药间隔时间 τ 的稳态曲线下面积,给药间隔时间为24小时。PTF最好低于约70%、60%甚或55%。

[0152] 在特殊情况下,固体控释制剂中

[0153] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至41wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0154] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至64wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,及/或

[0155] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至88wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0156] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量。

[0157] 在更好的情况下,固体控释制剂中

[0158] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约9.5wt-%至26wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

- [0159] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约18wt-%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 及/或
- [0160] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约33wt-%至70wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0161] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。
- [0162] 在更好的情况下, 含有拉科酰胺和延控释放拉科酰胺的药剂的合成制剂中
- [0163] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至45wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,
- [0164] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约25wt-%至60wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 及/或
- [0165] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约40wt-%至75wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0166] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。每日给药1次后此类制剂的体内峰谷波动大约为32%至67%, 而拉科酰胺速释制剂的相应波动幅度为45%至50%。
- [0167] 在甚佳的情况下, 此类制剂中
- [0168] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约19wt-%至40wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,
- [0169] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至52wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 及/或
- [0170] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约45wt-%至68wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0171] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。每日给药1次后此类制剂的体内峰谷波动仅大约为32%至54%, 而拉科酰胺速释制剂的相应波动幅度为45%至50%。
- [0172] 在更好的情况下, 此类制剂中体外释放
- [0173] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约18wt-%至60wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 及/或
- [0174] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约33wt-%至75wt-%的拉科酰胺于4小时内释放, 及/或
- [0175] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约55%至91%的拉科酰胺于8小时内释放,
- [0176] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。
- [0177] 一方面, 固体控释制剂至少符合以下 (a) 至 (e) 五个标准中的一个、二个、三个、四个或全部五个标准:
- [0178] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约50wt%或以下的拉科酰胺于1小时内释放, 约45wt%或以下更佳, 约40wt%或以下甚佳, 约38wt%或以下最好,
- [0179] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约72wt%或以下的拉科酰胺于2小时内释放, 约64wt%或以下更佳, 约60wt%或以下甚佳, 约52wt%或以下最好,
- [0180] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约95wt%或以下的拉科酰胺于4小时内释放, 约88wt%或以下更佳, 约75wt%或以下甚佳, 约68wt%或以下最好,
- [0181] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约98wt%或以下的拉科酰胺于8小时内释放, 约93wt%或以下更佳, 约90wt%或以下甚佳, 约85wt%或以下最好,

[0182] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约99wt%或以下的拉科酰胺于10小时内释放,约95wt%或以下更佳,约93wt%或以下甚佳,约90wt%或以下最好,

[0183] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0184] 一方面,固体控释制剂至少符合以下(a)至(f)六个标准中的一个、二个、三个、四个、五个或全部六个标准:

[0185] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约50wt%或以下的拉科酰胺于1小时内释放,约41wt%或以下更佳,约26wt%或以下甚佳,约20wt%或以下最好,

[0186] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约72wt%或以下的拉科酰胺于2小时内释放,约64wt%或以下更佳,约45wt%或以下甚佳,约33wt%或以下最好,

[0187] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约95wt%或以下的拉科酰胺于4小时内释放,约88wt%或以下更佳,约70wt%或以下甚佳,约55wt%或以下最好,

[0188] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约97wt%或以下的拉科酰胺于6小时内释放,约95wt%或以下更佳,约83wt%或以下甚佳,约70wt%或以下最好,

[0189] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约98wt%或以下的拉科酰胺于8小时内释放,约91wt%或以下更佳,约85wt%或以下甚佳,约80wt%或以下最好,

[0190] (f) 占制剂中拉科酰胺总含量约99wt%或以下的拉科酰胺于10小时内释放,约95wt%或以下更佳,约93wt%或以下甚佳,约87wt%或以下最好,

[0191] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0192] 一方面,固体控释制剂至少符合以下(a)至(g)七个标准中的四个、五个、六个或全部七个标准:

[0193] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt%至50wt%的拉科酰胺于1小时内释放,约9wt%至41wt%更佳,约9.5wt%至26wt%甚佳,约11wt%至20wt%最好,

[0194] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt%至72wt%的拉科酰胺于2小时内释放,约17wt%至64wt%更佳,约18wt%至45wt%甚佳,约21wt%至33wt%最好,

[0195] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt%至95wt%的拉科酰胺于4小时内释放,约30wt%至88wt%更佳,约33wt%至70wt%甚佳,约38wt%至55wt%最好,

[0196] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约38wt%至97wt%的拉科酰胺于6小时内释放,约43wt%至95wt%更佳,约45wt%至83wt%甚佳,约52wt%至70wt%最好,

[0197] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约47wt%至98wt%的拉科酰胺于8小时内释放,约50wt%至91wt%更佳,约55wt%至85wt%甚佳,约64wt%至80wt%最好,

[0198] (f) 占制剂中拉科酰胺总含量约53wt%至99wt%的拉科酰胺于10小时内释放,约58wt%至95wt%更佳,约64wt%至93wt%甚佳,约72wt%至87wt%最好,

[0199] (g) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约80wt%的拉科酰胺于18小时内释放,至少约83wt%更佳,至少约90wt%甚佳,至少约95wt%最好,

[0200] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0201] 一方面,固体控释制剂至少符合以下(a)至(g)七个标准中的二个、三个、四个、五

个、六个或全部七个标准：

[0202] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt%至75wt%的拉科酰胺于1小时内释放,约15wt%至55wt%更佳,约19wt%至50wt%甚佳,约25wt%至45wt%绝佳,约28wt%至41wt%最好,

[0203] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt%至80wt%的拉科酰胺于2小时内释放,约18wt%至72wt%更佳,约25wt%至64wt%甚佳,约28wt%至60wt%绝佳,约31wt%或44wt%至52wt%最好,

[0204] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt%至99wt%的拉科酰胺于4小时内释放,约30wt%或33wt%至95wt%更佳,约40wt%至88wt%甚佳,约45wt%或55wt%至75wt%或70%最好,

[0205] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约45wt%至99wt%的拉科酰胺于6小时内释放,约50wt%至95wt%更佳,约58wt%至90wt%甚佳,约65wt%至83wt%最好,

[0206] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约55wt%至99wt%的拉科酰胺于8小时内释放,约64wt%至98wt%更佳,约69wt%至91wt%甚佳,至少约75wt%最好,

[0207] (f) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约64wt%的拉科酰胺于10小时内释放,至少约72wt%更佳,至少约78wt%甚佳,至少约85wt%最好,但最好不超过99wt%,

[0208] (g) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约80wt%的拉科酰胺于18小时内释放,至少约83wt%更佳,至少约90wt%甚佳,至少约95wt%最好,

[0209] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量。

[0210] 在更好的情况下,此类制剂中

[0211] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt%至41wt%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0212] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约17wt%至64wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或

[0213] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约30wt-%至88wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0214] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[0215] 在更好的情况下,此类制剂中

[0216] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约9.5wt%至35wt%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0217] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约18wt%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或

[0218] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约33wt-%至70wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0219] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[0220] 在更好的情况下,此类制剂中

[0221] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约22wt%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,

[0222] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约38wt-%至65wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,和/或

[0223] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约55wt-%至85wt-%的拉科酰胺于8小时内释放,

[0224] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[0225] 一方面, 固体控释制剂至少符合以下 (a) 至 (g) 七个标准中的二个, 至少符合三个、四个、五个更佳, 至少符合六个或全部七个标准最好:

[0226] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约65wt%或以下的拉科酰胺于1小时内释放, 约50wt%或以下更佳, 约41wt%或35wt%或以下更佳, 约28wt%或以下最好,

[0227] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约72wt%或以下的拉科酰胺于2小时内释放, 约64wt%或以下更佳, 约52wt%或以下更佳, 约45wt%或以下更佳, 约40wt%或33wt%或以下最好,

[0228] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约87wt%或以下的拉科酰胺于4小时内释放, 约80wt%或以下更佳, 约70wt%或以下更佳, 约65wt%、60wt%或55wt%或以下最好,

[0229] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约35wt%至95wt%的拉科酰胺于6小时内释放, 约40wt%至85wt%更佳, 约75wt%或以下最好,

[0230] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约45wt%至98wt%的拉科酰胺于8小时内释放, 约50wt%至91wt%更佳, 约85wt%或以下最好,

[0231] (f) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约60wt%的拉科酰胺于12小时内释放, 至少约65wt%或70wt%更佳, 至少约75wt%更佳, 至少约80wt%最好,

[0232] (g) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约80wt%的拉科酰胺于18小时内释放, 至少约85wt%更佳, 至少约90wt%最好,

[0233] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[0234] 一方面, 固体控释制剂至少符合以下 (a) 至 (g) 七个标准中的二个, 至少符合三个、四个、五个更佳, 至少符合六个或全部七个标准最好:

[0235] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt%至65wt%的拉科酰胺于1小时内释放, 约9.5wt%至50wt%更佳, 约13wt%至41wt%或35wt%更佳, 约15wt%至28wt%最好,

[0236] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt%至72wt%的拉科酰胺于2小时内释放, 约17wt%至64wt%更佳, 约22wt%至52wt%更佳, 约24wt%至45wt%或40wt%最好,

[0237] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约30wt%至88wt%的拉科酰胺于4小时内释放, 约33wt%至80wt%更佳, 约38wt%至70wt%、65wt%、60wt%或55wt%或以下最好,

[0238] (d) 占制剂中拉科酰胺总含量约35wt%至95wt%的拉科酰胺于6小时内释放, 约40wt%至85wt%更佳, 约45wt%或50wt%至75wt%最好,

[0239] (e) 占制剂中拉科酰胺总含量约45wt%至98wt%的拉科酰胺于8小时内释放, 约50wt%或55wt%至91wt%更佳, 至少约60wt%至85wt%最好,

[0240] (f) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约60wt%的拉科酰胺于12小时内释放, 至少约65wt%或70wt%更佳, 至少约75wt%更佳, 至少约80wt%最好,

[0241] (g) 占制剂中拉科酰胺总含量至少约80wt%的拉科酰胺于18小时内释放, 至少约85wt%更佳, 至少约90wt%最好,

[0242] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[0243] 我们惊奇地发现,可以使用各种草本制剂方法实现拉科酰胺的目标溶出曲线及其后续体内吸收和药代动力学曲线。可以根据非常灵活的制剂概念使用拉科酰胺提供众多替代的草本制剂解决方案。我们还惊奇地发现,拉科酰胺兼容许多赋形剂(如填充剂、粘合剂、润滑剂等)和不同的环境条件(如不同的环境pH值),并且其属性、稳定性或溶出行为基本不变。

[0244] 因此,各种拉科酰胺延迟口服固体制剂纷纷问世,并符合目标溶出和PK曲线,构成本发明的组成部分。

[0245] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺药物制剂(含有

[0246] (a) 用作活性成分的拉科酰胺) 和

[0247] (b) 至少一种药学可接受的赋形剂(含有至少一种拉科酰胺控释剂)。

[0248] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体药物成分,拉科酰胺最好每日口服2次,该固体制剂含有

[0249] (a) 用作活性成分的拉科酰胺, 和

[0250] (b) 至少一种药学可接受的赋形剂(含有至少一种拉科酰胺控释剂)。

[0251] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体药物成分,拉科酰胺最好每日口服1次,该固体制剂含有

[0252] (a) 约50-1000毫克用作活性成分的拉科酰胺,约100-900毫克更佳,约100-800毫克甚佳,约200-800毫克最好, 和

[0253] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂和该固体成分的基质和/或包衣, 和

[0254] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂。

[0255] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体药物成分,拉科酰胺最好每日口服1次,该固体制剂

[0256] (1) 含有

[0257] (a) 约50-1000毫克用作活性成分(最好占该制剂总重量的35-50wt%)的拉科酰胺,约100-900毫克更佳,约100-800毫克甚佳,约200-800毫克最好, 和

[0258] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂和

[0259] (b1) 该固体成分的基质,以占该制剂总重量的5-50wt%为佳,占5-30wt%更佳, 和/或

[0260] (b2) 该固体成分的包衣,以占该制剂总重量的5-35wt%为佳, 和

[0261] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂, 和

[0262] (2) 具有本文详细描述的体外溶出曲线, 和/或动物,尤其是人类每日给药1次之后,其药代动力学曲线如本文所述。

[0263] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体药物成分,拉科酰胺最好每日口服1次,该固体制剂

[0264] (1) 含有

[0265] (a) 约50-1000毫克的拉科酰胺(最好用作活性成分占该制剂总重量的35-50wt%),约100-900毫克更佳,约100-800毫克甚佳,约200-800毫克最好, 和

[0266] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂和

[0267] (b1) 该固体成分的基质,以占该制剂总重量的5-50wt%为佳,占5-30wt%更佳,

和/或

[0268] (b2) 该固体成分的包衣,以占该制剂总重量的5-35wt%为佳,和

[0269] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂,和

[0270] (2) 提供

[0271] (2.1) 本文详细说明书的体外溶出曲线,和/或

[0272] (2.2) 动物,尤其是人类每日给药1次之后,其药代动力学曲线拥有如下一项或多项特征:

[0273] (a) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中,单次给药后, $C_{max,ss,norm}$ 达到0.016-0.023或0.018-0.023微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺,达到0.016-0.0215更佳,达到0.018-0.0215微克甚佳,和/或

[0274] (b) 时间点 $T_{max,ss}$ 在服用拉科酰胺制剂之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度,大约5-9小时更佳,大约6.5-9小时甚佳,大约6.8-8.6小时最好,和/或

[0275] (c) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中,单次给药后,剂量标准化的稳态AUC($AUC_{ss,norm}$)大约为0.34-0.42微克/毫升/毫克拉科酰胺,大约为0.400微克/毫升/毫克更佳,和/或

[0276] (d) 峰谷波动(PTF)低于82%,低于70%更佳,低于55%甚佳,低于45%最好,和/或

[0277] (e) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中,单次给药后,剂量标准化的最低稳态血药浓度 $C_{min,ss,norm}$ 达到0.0095-0.015,达到0.01-0.014微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳,和/或

[0278] (f) 吸收 k_a 值大约为0.1/h至0.5/h,大约为0.1/h至0.3/h更佳,大约为0.1/h至0.2/h最好。

[0279] 一方面,本发明关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,最好为片剂,该固体制剂

[0280] (1) 含有

[0281] (a) (大约50-600毫克为佳,大约100-400毫克更佳,100毫克、200毫克、300毫克或400毫克最好(均大约占该制剂总重量的35-60wt%)),用作活性成分,和

[0282] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂和

[0283] (b1) 该固体成分的基质,以占该制剂总重量的1-40wt%为佳,约占5-30wt%更佳,占8-25wt%甚佳,占10-20wt%最好,和/或

[0284] (b2) 该固体成分的包衣,以约占该制剂总重量的3-35wt%为佳,和

[0285] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂,其可视需要含有一种或多种填充剂/稀释剂、粘合剂、润滑剂和助滑剂,占该制剂总重量的约25-70wt%,约30-60wt%更佳,

[0286] 和

[0287] (2) 该制剂

[0288] (2.1) 具有本文详细说明书的体外溶出曲线,和首选

[0289] (2.1.1.)

[0290] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约9.5wt%至35wt%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0291] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约18wt%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/

或

[0292] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约33wt-%至70wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0293] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量, 和/或

[0294] (2.1.2)

[0295] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至45wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0296] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约25wt-%至60wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 和/或

[0297] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约40wt-%至75wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0298] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,

[0299] 和/或该制剂

[0300] (2.2) 动物, 尤其是人类每日给药1次之后, 其药代动力学曲线拥有如下一项或多项药代动力学特征:

[0301] (a) 时间点 $T_{max,ss}$ 在服用拉科酰胺制剂之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度, 大约5-9小时更佳, 大约6.5-9小时甚佳, 大约6.8-8.6小时最好, 和/或

[0302] (b) 时间点 T_{max} 在单剂给药之后大约10-18小时或12-15小时内达到最大拉科酰胺血药浓度, 和/或

[0303] (c) 峰谷波动 (PTF) 低于60%, 低于50%更佳, 低于45%甚佳, 低于40%最好, 和/或

[0304] (d) 吸收 k_a 值大约为0.1/h至0.5/h, 大约为0.1/h至0.3/h更佳, 大约为0.1/h至0.2/h最好。

[0305] 动物吸收此类控释制剂的拉科酰胺量可产生如下一个或多个药代动力学值:

[0306] (a) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中, 单次给药后, 剂量标准化的最低稳态血药浓度 $C_{min,ss,norm}$ 达到0.0095-0.015, 达到0.01-0.014微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳, 和/或

[0307] (b) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中, 单次给药后, $C_{max,ss,norm}$ 达到0.016-0.023或0.018-0.023微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺, 达到0.016-0.0215更佳, 达到0.018-0.0215微克甚佳, 和/或

[0308] (c) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中, 单次给药后, 剂量标准化的稳态AUC ($AUC_{ss,norm}$) 大约为0.34-0.42微克/毫升/毫克, 大约为0.37-0.4微克/毫升/毫克拉科酰胺更佳。

[0309] 一方面, 本发明关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分, 最好为片剂, 该固体制剂

[0310] (1) 含有

[0311] (a) 大约100-400毫克为佳, 100毫克、200毫克、300毫克或400毫克最佳 (均大约占该制剂总重量的35-50wt%), 用作活性成分, 和

[0312] (b) 至少一种赋形剂, 用作拉科酰胺控释剂和

[0313] (b1) 该固体成分的基质, 以约占该制剂总重量的8-25wt%为佳, 占10-20wt%更佳, 和/或

- [0314] (b2) 该固体成分的包衣,以约占该制剂总重量的0.5-20wt%为佳,和
- [0315] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂,其可视需要含有一种或多种填充剂/稀释剂、粘合剂、润滑剂和助滑剂,占该制剂总重量的约25-70wt%,约30-60wt%更佳,
- [0316] 和
- [0317] (2) 该制剂
- [0318] (2.1) 具有本文详细描述的体外溶出曲线,和首选
- [0319] (2.1.1.)
- [0320] a. 占制剂中拉科酰胺总含量约9.5wt%至35wt%的拉科酰胺于1小时内释放,
- [0321] b. 占制剂中拉科酰胺总含量约18wt%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或
- [0322] c. 占制剂中拉科酰胺总含量约33wt-%至70wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0323] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量,和/或
- [0324] (2.1.2)
- [0325] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至45wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,
- [0326] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约25wt-%至60wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或
- [0327] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约40wt-%至75wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0328] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,
- [0329] 和/或该制剂
- [0330] (2.2) 动物,尤其是人类每日给药1次之后,其药代动力学曲线拥有如下一项或多项药代动力学特征:
- [0331] (a) 时间点T_{max,ss}在服用拉科酰胺制剂之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度,大约5-9小时更佳,大约6.5-9小时更佳,大约6.8-8.6小时最好,和/或
- [0332] (b) 时间点T_{max}在单剂给药之后大约7小时或以上内达到最大拉科酰胺血药浓度,大约8小时或以上更佳,大约10-18小时更佳,大约10-15小时最好,和/或
- [0333] (c) 峰谷波动 (PTF) 低于50%,低于45%更佳,低于40%最好,和/或
- [0334] (d) 吸收k_a值大约为0.1/h至0.3/h,大约为0.1/h至0.2/h最佳。
- [0335] 一方面,前文所述的控释制剂至少有一种控释剂仅用作该制剂的基质,而包衣(若有)是非功能性的,即非迟缓。
- [0336] 一方面,根据本发明制成的制剂为固体口服剂型,最好是带控释基质的片剂、功能性包衣片剂、胶囊、小片剂、微丸或颗粒。在更好的情况下,本发明制剂为片剂制剂(如基质片剂,该片剂带有或不带有功能性包衣)或颗粒制剂(如包衣颗粒或功能性包衣颗粒)。
- [0337] 一方面是带控释基质但不带功能性包衣的基质片剂。一方面是带速释基质和功能性包衣的片剂。一方面是带控释基质和功能性包衣的片剂。另一方面是带速释基质和功能性包衣的颗粒。另一方面是带控释基质和功能性包衣的颗粒。
- [0338] 在更好的情况下,本发明的固体制剂可能含有拉科酰胺基质,该基质至少含有一

种基质迟缓剂。该基质可以使用任何已知的基质迟缓剂,当其于基质中的活性剂配制时,能够延迟释放基质中的活性剂。特别是,如本文所述的基质迟缓剂也可使用。

[0339] 更特殊的情况为,本发明的固体制剂(本文按成分定义)的拉科酰胺释放曲线处在本文所述的至少一种释放曲线的范围之内。在这些特殊情况下,释放曲线即为体外溶出曲线(依照USP(第24版)方法<711>以拉科酰胺体外释放定义),或者表示溶出速率常数 K_{diss} 。动物,尤其是人类服用此固体制剂可产生以本文所述的吸收速率常数 k_a 、 $AUC_{ss,norm}$ 、PTF、时间点 T_{max} 或/和 $C_{max,ss,norm}$ 定义的药代动力学曲线。在这些特殊情况下,本发明是指通用或特定固体制剂,本文按其成分定义并具有特定或通用释放曲线和/或药代动力学曲线。这些制剂包括本发明的一个或多个示例,每个示例均具有特定制剂以及相应的释放曲线和/或药代动力学曲线。

[0340] 颗粒和微丸的平均直径通常为最大3000微米,大约为200微米至2000微米(D_{50})更佳。

[0341] 更具体而言,本发明的颗粒的平均直径大约为50-2000微米或200-至1000微米(D_{50})。

[0342] 一方面,本发明的颗粒的平均直径大约为100-3000微米或200-2000微米(D_{50})。

[0343] 本发明的片剂,尤其是包衣片剂或基质片剂的尺寸大约为5-30毫米,大约为7-20毫米更佳。若片剂为圆形,则尺寸指片剂直径。若片剂为椭圆形,尺寸是指纵向轴线的尺寸。尺寸至少约为5毫米、6毫米、7毫米、8毫米、9毫米或10毫米。尺寸至多不超过约20毫米或30毫米。

[0344] 本发明的制剂可以含有至少一种基质迟缓剂,其是基质的成分,并且重量至少约占该制剂总重量的1wt%、1.5wt%、约2wt%、3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%、8wt%、9wt%、10wt%、12wt%或约15wt%。基质迟缓剂是基质的成分,其占该制剂总重量的比例通常不超过约80wt%,低于70wt%、60wt%或50wt%更佳。在特殊情况下,基质含有至少一种基质迟缓剂,占该制剂总重量10wt%-至50wt%,10wt%至30wt%或15wt%至40wt%更佳。基质迟缓剂是基质的成分,其占该制剂总重量的适当比例范围还可以是3wt%至80wt%、5wt%至70wt%、5wt%至60wt%、5wt%至30wt%或8wt%至30wt%。

[0345] 基质迟缓剂可以选用聚合和非聚合基质迟缓剂。例如,非聚合物材料的熔点可以高于37℃,熔点处在40℃至100℃范围之内更佳。非聚合物材料最好是疏水性材料。一方面,迟缓剂最好是聚合材料。

[0346] 基质迟缓剂也可选用亲水性基质迟缓剂、疏水性基质迟缓剂和惰性聚合物。

[0347] 一方面,迟缓剂最好是亲水性基质迟缓剂。亲水性迟缓剂的优势在于其通常可在动物体内完全降解,具有赋形剂特性和良好的技术加工特性。本发明还显示,亲水性基质迟缓剂非常适合用于控制拉科酰胺的溶出。

[0348] 因此,一方面,迟缓剂是一种亲水性聚合物材料,首选纤维素衍生物,如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、和羟丙基甲基纤维素(HPMC),使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度为2,000mPa·s至200,000mPa·s(2wt-%水溶液、20℃),达到5,000mPa·s至150,000mPa·s更佳,达到10,000mPa·s至150,000mPa·s、30,000至150,000mPa·s或50,000mPa·s至150,000mPa·s甚佳。

[0349] 若高粘度亲水性聚合物,尤其是纤维素衍生物(如HPC或HPMC)的粘度至少约为30,

000mPa·s (2%水溶液), 至少约为50,000Pa·s或100,000Pa·s更佳, 并用作迟缓剂, HPMC占该制剂总重量的比例低至约8wt%或以下、6wt%或以下、5wt%或以下、4wt%或以下、3wt%或以下甚或1wt%至2wt%。此类含有超低HPMC含量的控释制剂示例可见于示例16 (8.3wt%HPMC)、38 (1.8wt%HPMC) 或39 (约3wt%HPMC)。

[0350] 因此, 本发明的拉科酰胺控释制剂含有用作迟缓剂的亲水性纤维素衍生物 (如HPC或HPMC), 粘度至少约为30,000mPa·s (2%水溶液), 至少约为50,000Pa·s或100,000Pa·s更佳, 此类亲水性迟缓剂通常约占该制剂总重量的8wt%或以下、6wt%或以下、5wt%或以下、4wt%或以下、3wt%或以下甚或1wt%至2wt%。该制剂的亲水性聚合物含量最低为1wt%。亲水性聚合物可用作唯一的迟缓剂, 或者该制剂含有至少一种其他迟缓剂。各种实例和示例中其他成分的量保持不变。

[0351] 除上述中高粘度纤维素衍生物之外, 我们还惊奇地发现, 中低粘度纤维素衍生物也适合用作拉科酰胺的迟缓剂。依照生物药剂学分类系统 (BCS), 拉科酰胺被划分为一级药物, 鉴于拉科酰胺的高水溶性, 这完全出乎意料。发明者还发现, 纤维素衍生物 (如HPMC) 的粘度约为500-5000mPa·s (2wt-%水溶液、20℃), 也可调配为约600-2000mPa·s, 以有效调节拉科酰胺的释放 (见示例40、42-45)。

[0352] 同样, 一方面, 迟缓剂也可以是羟乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素 (HPC), 使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度约为100mPa·s至5,000mPa·s (2wt-%水溶液、20℃)。若条件变更为10wt%水溶液和20℃, 则HPC的粘度约为200mPa·s至2000mPa·s。另一方面, HPC可用作迟缓剂, 其粘度可低至200mPa·s至1000mPa·s或约200mPa·s至600mPa·s (10wt%水溶液、20℃)。

[0353] 若使用低粘度亲水性迟缓剂, 如浓度约为600至2000mPa·s (2wt-%水溶液) 的HPMC或浓度约为200-3000mPa·s, 或200mPa·s至600mPa·s (最高10wt-%水溶液) 的HPC, 此类低粘度迟缓剂至少占该制剂总重量的8wt%, 10wt%更佳、12wt%最好。相应的制剂如示例40-45所述。

[0354] 另一方面, 聚乙二醇可用作基质迟缓剂, 在1%水溶液和25℃条件下, 其粘度约为1,000-50,000mPas, 达到1,500-20,000mPas (cPs) 更佳, 达到约1500mPa·s至15000mPa·s最好。

[0355] 另一方面, 淀粉也可用作基质迟缓剂, 在2%水溶液和25℃条件下, 使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度约为20-200mPa·s, 达到50-100mPa·s (cP·s) 更佳, 达到约70mPa·s最好。

[0356] 另一方面, 黄原胶也可用作基质迟缓剂, 在1%水溶液和25℃条件下, 使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度约为500-2000mPa·s, 达到1000-2000mPa·s (cP·s) 更佳。若此类黄原胶用作迟缓剂, 令人惊讶的是, 黄原胶占该制剂总重量的比例低至约5wt%或以下、4wt%或以下、3wt%或以下甚或1wt%至2wt%。此类含有超低黄原胶含量的控释制剂可见于示例33 (2.5wt%) 或34 (5wt%)。

[0357] 因此, 本发明的拉科酰胺控释制剂含有作为迟缓剂的黄原胶, 黄原胶占该制剂总重量的比例低至约5wt%或以下、4wt%或以下、3wt%或以下甚或1wt%至2wt%。该制剂的黄原胶含量最低为1wt%。黄原胶可用作唯一的迟缓剂, 或者该制剂含有至少一种其他迟缓剂。各种实例和示例中其他成分的量保持不变。

[0358] 亲水性基质迟缓剂可以选用树胶、纤维素醚、纤维素酯和其它纤维素衍生物、明胶、多糖、淀粉、淀粉衍生物、乙酸乙烯酯及其衍生物、乙烯基吡咯烷酮及其衍生物和聚乙二醇。亲水性基质迟缓剂首选泊洛沙姆、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (HPC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、改性淀粉、预胶化淀粉、羟丙基淀粉、透明质酸钠、藻酸、海藻酸盐、角叉菜胶、脱乙酰壳多糖、瓜尔豆胶、果胶和黄原胶。一方面, 首选羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和聚乙二醇。

[0359] 上述合适的亲水性基质迟缓剂可轻松买到, 并且为药物制剂领域的技术人员所公知。

[0360] 一方面, 基质迟缓剂首选疏水性的非聚合迟缓剂, 其熔点大约高于 37℃, 熔点达到 40℃至 100℃更佳, 达到 60℃至 100℃或 60℃至 80℃甚佳。

[0361] 疏水性基质迟缓剂具有令人惊讶的优点, 延迟溶出拉科酰胺所需的迟缓剂少于亲水性迟缓剂。因此, 可以制造尺寸更小的固体制剂, 相比于量更多的迟缓剂, 其更容易吞咽, 并且更便宜。

[0362] 可消化的长链取代或非取代碳氢化合物可用作疏水性基质迟缓剂, 其总共拥有约 8-100 个碳原子和 1-3 个碳链, 每个碳链拥有约 10-35 个碳原子, 如脂肪、油脂、蜡、脂肪醇、脂肪酸、脂肪醇醚和脂肪酸酯。迟缓剂的熔点最好高于动物体温, 以免基质在服用之后过快腐蚀。熔点最好高于固体拉科酰胺制剂在制造过程中的加工温度, 以免迟缓剂附着于加工工具, 如片剂印模。因此, 疏水性迟缓剂的熔点高于 37℃, 高于 40℃更佳, 高于 50℃甚佳, 高于 60℃最好。

[0363] 疏水性基质迟缓剂首选 C8-C30 一元醇、单酸甘油酯、甘油二酯、甘油三酸酯、丙三醇酯、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯、氢化大豆油、月桂酰聚乙二醇、硬脂基聚乙二醇、硬脂酸棕榈酸甘油酯、乙烷基棕榈酸酯、脂肪酸甘油酸酯和鲸蜡醇。一方面, 首选甘油三酸酯和山嵛酸甘油酯。

[0364] 上述合适的疏水性基质迟缓剂可轻松买到, 并且为药物制剂领域的技术人员所公知。

[0365] 一方面, 基质迟缓剂为惰性聚合物, 即聚合物, 其在动物体内无法生物降解或其生物降解性非常差。例如, 惰性聚合物可以选用丙烯酸类树脂、纤维素衍生物、乙酸乙烯酯衍生物和非水溶性聚酯, 首选聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、虫胶、聚甲基丙烯酸衍生物、甲基丙烯酸共聚物 A 型、甲基丙烯酸共聚物 B 型、甲基丙烯酸共聚物 C 型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 A 型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型、中性乙基甲基丙烯酸甲酯共聚物和叔丁基甲基丙烯酸酯共聚物。一方面, 首选聚乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸共聚物 B 型和中性甲基丙烯酸。我们惊奇地发现, 即使用量较少, 一些惰性聚合物仍能非常有效地延迟释放拉科酰胺。

[0366] 在更好的情况下, 基质迟缓剂可以选用羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、乙基纤维素、甘油三酸酯、山嵛酸甘油酯、聚醋酸乙烯酯、甲基丙烯酸共聚物 B 型和中性甲基丙烯酸, 占该制剂总重量的 10wt-% 至 30wt-%。

[0367] 上述合适的惰性聚合物基质迟缓剂可轻松买到, 并且为药物制剂领域的技术人员所公知。

[0368] 一方面, 本发明的制剂含有拉科酰胺、基质迟缓剂和至少一种赋形剂, 赋形剂可以

选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂和非功能性薄膜包衣。

[0369] 一方面,本发明的固体制剂含有

[0370] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的20-95wt-%,达到约35-95wt%更佳,达到约50-95wt%甚佳,达到70-95wt%最好,

[0371] (b) 至少一种基质迟缓剂,总量占制剂总重量的5-80wt-%,达到5-50wt%更佳,达到5-30wt%甚佳,和可选的

[0372] (c) 一种或多种赋形剂,总量至多占制剂总重量的75wt-%,赋形剂可以选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂、增塑剂、抗粘附剂、稳定剂、抗氧化剂和/或

[0373] (d) 非功能性薄膜包衣,至多占总量的30wt-%,

[0374] (a) 至 (d) 的量全部为其占制剂总重量的含量。

[0375] 一方面,本发明的固体制剂含有

[0376] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的20-95wt-%,达到约30-90wt%更佳,达到约35-85wt%甚佳,达到40-80wt%最好,

[0377] (b) 至少一种基质迟缓剂,总量占制剂总重量约1-15wt-%,约1.5-10wt%更佳,3-8wt%甚佳,迟缓剂首选纤维素衍生物(粘度为至少约30,000mPa·s、50,000Pa·s或100,000mPa.s(2%水溶液))和黄原胶,

[0378] 和可选的

[0379] (c) 一种或多种赋形剂,总量至多占制剂总重量的75wt-%,赋形剂可以选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂、增塑剂、抗粘附剂、稳定剂、抗氧化剂和/或

[0380] (d) 非功能性薄膜包衣,至多占总量的30wt-%,

[0381] (a) 至 (d) 的量全部为其占制剂总重量的含量。

[0382] 此类高拉科酰胺比例和低迟缓剂含量的制剂特别适用于含有至少400毫克、500毫克、600毫克甚或800毫克拉科酰胺的高剂量剂型。

[0383] 一方面,控释制剂为片剂,尺寸为约7-30毫米(约8-20毫米更佳,约10-20毫米甚佳),并且含有

[0384] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的20-95wt-%,达到约35-95wt%更佳,达到约50-95wt%甚佳,达到70-95wt%最好,

[0385] (b) 至少一种基质迟缓剂,总量占制剂总重量的5-80wt-%,达到5-50wt%更佳,达到5-30wt%甚佳,和可选的

[0386] (c) 一种或多种赋形剂,总量至多占制剂总重量的75wt-%,赋形剂可以选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂、增塑剂、抗粘附剂、稳定剂、抗氧化剂和/或

[0387] (d) 非功能性薄膜包衣,至多占总量的30wt-%,

[0388] (a) 至 (d) 的量全部为其占制剂总重量的含量。

[0389] 一方面,控释制剂为片剂,尺寸为约5-10毫米(约5-8毫米更佳),并且含有

[0390] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的20-95wt-%,达到约35-95wt%更佳,达到约50-95wt%甚佳,达到70-95wt%最好,

[0391] (b) 至少一种基质迟缓剂,总量占制剂总重量至少约5wt-%,至少15wt-%(如15-60%)更佳,达到20-50%甚佳,和可选的

[0392] (c) 一种或多种赋形剂,总量至多占制剂总重量的75wt-%,赋形剂可以选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂、增塑剂、抗粘附剂、稳定剂、抗氧化剂和/或

[0393] (d) 非功能性薄膜包衣,至多占总量的30wt-%。

[0394] (a) 至(d)的量全部为其占制剂总重量的含量。

[0395] 另一方面,口服控释制剂含有拉科酰胺(70-95wt-%)、基质迟缓剂(5-30wt%)填充剂和/或稀释剂(0-25wt-%)、粘合剂(0-15wt-%)、润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂(0-10wt-%)以及非功能性薄膜包衣(0-10wt-%),所有含量均为占制剂总重量的含量。

[0396] 我们惊奇地发现,含有迟缓剂和拉科酰胺的颗粒(首选湿制颗粒)可以实行高载药量,即超过50wt-%,甚或70-95wt-%的拉科酰胺。制成容易吞服的小片剂的优势在于其极少量的聚合物,因此可以降低成本。这些制剂的首选赋形剂是乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯和甲基丙烯酸酯共聚物。

[0397] 填充剂和/或稀释剂可以选用磷酸氢钙衍生物、碳酸镁、硅酸镁铝、淀粉、改性淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、脱乙酰壳多糖、乳糖、食糖、氯化钠、硅酸铝镁、油脂、蜡、脂肪醇或脂肪酸酯、矿物油、植物油和未取代或取代的碳。

[0398] 粘合剂可以选用微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙衍生物、碳酸镁、硅酸镁铝、碳酸氢钠、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、泊洛沙姆、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、虫胶、淀粉、改性淀粉、预胶化淀粉、羟丙基淀粉、钠羧甲基淀粉丙烯酸类树脂、源自蛋白质的原料、甲基丙烯酸共聚物A型、甲基丙烯酸共聚物B型、甲基丙烯酸共聚物C型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型、基本叔丁基甲基丙烯酸酯共聚物、透明质酸钠、dextrate、糊精、麦芽糊精、藻酸、海藻酸盐(如钠、钾、钙)、角叉菜胶、脱乙酰壳多糖、瓜尔豆胶、果胶、黄原胶、乙烷基棕榈酸酯、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、单酸甘油酯、甘油二酯、甘油三酸酯、丙三醇酯、脂肪醇和脂肪酸酯。

[0399] 本发明的填充剂为亲水性聚合物,使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度低于100mPa·s(cP·s),甚或低于50mPa·s、30mPa·s或10mPa·s(cP·s)。

[0400] 本发明的粘合剂为亲水性聚合物,使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度低于100mPa·s(cP·s),甚或低于50mPa·s、30mPa·s或10mPa·s(cP·s)。

[0401] 润滑剂、助滑剂或流动改性剂可以选用硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、二氧化硅、甲基化二氧化硅和聚乙二醇。

[0402] 增塑剂可以选用柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、甘油、聚乙二醇、卵磷脂、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯和邻苯二甲酸二乙酯。

[0403] 抗粘附剂可以选用滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁和硬脂酸。

[0404] 固体制剂亦可视需添加其他常用赋形剂,如抗氧化剂、稳定剂、调味剂、着色剂等。

[0405] 首选基于HPMC、HPC和聚乙烯醇的合适的非功能性薄膜包衣。

[0406] 一方面,拉科酰胺和基质迟缓剂的重量比可以是1:2-1:6,约1:3-1:5更佳。

[0407] 本发明特定方面关乎口服控释制剂,其含有

[0408] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的70-95wt-%,

[0409] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的5-30wt-% (5-25wt%更佳),首选乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯和甲基丙烯酸酯共聚物。

[0410] (c) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的0-25wt-%,

[0411] (d) 粘合剂,占制剂总重量的0-15wt%,

[0412] (e) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-25% (0-10%更佳),和/或

[0413] (f) 非功能性薄膜包衣,首选占制剂总重量的0-10wt-%,

[0414] (g) 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0415] 需要了解的是,本文所述制剂所含的特定化合物适合用作粘合剂和填充剂,本文所述的“填充剂”包括稀释剂。例如,微晶纤维素可用作粘合剂、填充剂或两者兼备。若特定制剂含有适合用作粘合剂和填充剂的化合物,该化合物占特定制剂的含量(例如以wt%衡量)可以是本文所述的粘合剂和填充剂之中的任一项(即本文所述的通用制剂),或者两者兼备。若本应用所述的成分含有0-25wt%的填充剂/稀释剂和0-15wt%粘合剂,若某些赋形剂代表粘合剂和填充剂,粘合剂和填充剂/稀释剂的含量可以累积,以使最高粘合剂和填充剂/稀释剂的含量可占40wt%。

[0416] 另一方面,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0417] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的1-80wt-%,20-75wt%更佳,30-60wt-%甚佳,约35-60wt%最好,

[0418] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的5-80wt-% (5-50wt%或5-30wt%更佳),

[0419] (c) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的0-80wt-% (20-55wt%更佳),

[0420] (d) 粘合剂,占制剂总重量的0-80wt-% (10-50wt%更佳),

[0421] (e) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-80-% (0-20%更佳),和

[0422] (f) 非功能性薄膜包衣,首选占制剂总重量的0-30wt-% (0-5%更佳),

[0423] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0424] 具体而言,该制剂含有拉科酰胺、基质迟缓剂和最好至少一种赋形剂,赋形剂可以选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、流动改性剂和非功能性薄膜包衣。

[0425] 另一方面,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0426] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的30-60wt%,30-50wt%更佳,35-50wt%甚佳

[0427] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的约5-25wt-% (约8-20wt%更佳),

[0428] (c) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的约15-30wt%,

[0429] (d) 粘合剂,占制剂总重量的15-40wt% (20-30wt%更佳),

[0430] (e) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-10wt-% (0-5wt%更佳),和

[0431] (f) 非功能性薄膜包衣,至多占总重量的0-5wt%,

[0432] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0433] 在更好的情况下,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0434] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的30-50wt%或35-50wt%;

[0435] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的5-25wt-%,8-20wt%更佳,约10-20wt-%甚佳,迟缓剂首选羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)以及混合搭配,使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度全都达到约600-150,000mPa·s(2wt-%水溶液、20℃),5,000-150,000mPa·s更佳,

[0436] (c) 粘合剂、填充剂和/或稀释剂,总量占制剂总重量的20-70wt%(30-60wt%更佳),填充剂和/或稀释剂首选微晶纤维素和硅化微晶纤维素,粘合剂首选微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和混合搭配,并且所有粘合剂要么不溶于水,要么其使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度低于约2,000mPas(2wt-%水溶液、20℃),低于约100mPa·s更佳,

[0437] (d) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-5wt-%,和

[0438] (e) 非功能性薄膜包衣,至多占总重量的0-5wt%,

[0439] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0440] 一方面,本发明关乎每日口服1次的拉科酰胺的固体药物成分,最好为片剂,该固体制剂

[0441] (1) 含有

[0442] (a) 大约50-600毫克用作活性成分,大约100-400毫克更佳,100毫克、200毫克、300毫克或400毫克最好(均大约占该制剂总重量的35-50wt%),和

[0443] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂,并包含在所述固体成分的基质之内,占制剂总重量的约1-30wt%,5-30wt%更佳,8-25wt%甚佳,约10-20wt%最好,和/或

[0444] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂,其可视需要含有一种或多种填充剂/稀释剂、粘合剂、润滑剂和助滑剂,占该制剂总重量的约25-70wt%,约30-60wt%更佳,其中含有可选的

[0445] (c1) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的15-30wt%,可以选用微晶纤维素和硅化微晶纤维素,

[0446] (c2) 粘合剂,占制剂总重量的15-40wt%(18-30wt%更佳),可以选用微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和混合搭配,并且所有粘合剂要么不溶于水,要么其使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度低于约2,000mPas(2wt-%水溶液、20℃),低于约100mPas更佳,和

[0447] (c3) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-5wt-%,

[0448] 和

[0449] (2) 该制剂

[0450] (2.1) 具有本文详细说明书的体外溶出曲线,和首选

[0451] (2.1.1.)

[0452] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt%至41wt%的拉科酰胺于1小时内释放,

[0453] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约17wt%至64wt%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或

[0454] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约30wt%至88wt%的拉科酰胺于4小时内释放,

[0455] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm)进行测量,和/或

- [0456] (2.1.2)
- [0457] (a) 占制剂中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至50wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,
- [0458] (b) 占制剂中拉科酰胺总含量约15wt-%至70wt-%的拉科酰胺于2小时内释放, 和/或
- [0459] (c) 占制剂中拉科酰胺总含量约28wt-%至90wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,
- [0460] 拉科酰胺的体外释放最好依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,
- [0461] 和/或该制剂
- [0462] (2.2) 动物,尤其是人类每日给药1次之后,其药代动力学曲线拥有如下一项或多项药代动力学特征:
- [0463] (a) 时间点 $T_{max,ss}$ 在服用拉科酰胺制剂之后4-10小时内达到最大稳态血药浓度, 大约5-9小时更佳,大约6.5-9小时甚佳,大约6.8-8.6小时最好,和/或
- [0464] (b) 时间点 T_{max} 在单剂给药之后大约7小时或以上内达到最大拉科酰胺血药浓度, 大约8小时或以上更佳,大约10-18小时甚佳,大约10-15小时最好,和/或
- [0465] (c) 峰谷波动 (PTF) 低于50%,低于45%更佳,低于40%最好,和/或
- [0466] (d) 吸收 k_a 值大约为0.1/h至0.3/h,大约为0.1/h至0.2/h最佳。
- [0467] 在更好的情况下,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有
- [0468] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的30-50wt%或35-50wt%;
- [0469] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的5-25wt-%,8-20wt%更佳,约8-18wt-%甚佳,迟缓剂首选羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (HPC)、甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以及混合搭配,使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度全都达到5,000-150,000mPa·s (2wt-%水溶液、20℃),
- [0470] (c) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的15-30wt%,首选微晶纤维素和硅化微晶纤维素,
- [0471] (d) 粘合剂,占制剂总重量的15-40wt% (18-30wt%更佳),首选微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和混合搭配,并且所有粘合剂要么不溶于水,要么其使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度低于约2,000mPa·s (2wt-%水溶液、20℃),
- [0472] (e) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-5wt-%,和
- [0473] (f) 非功能性薄膜包衣,至多占总量的0-5wt%,
- [0474] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。
- [0475] 另一方面,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有
- [0476] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的30-60wt%或35-50wt%;
- [0477] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的8-40wt-%,10-30wt%更佳,约12-25wt-%甚佳,迟缓剂可以选用
- [0478] a. 乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素 (HPC),粘度为100-5,000mPa·s (2wt-%水溶液) 和/或200-600mPa·s (10wt%溶液);
- [0479] b. 羟丙基甲基纤维素 (HPMC),粘度为约500-5000mPa·s (2wt-%水溶液)
- [0480] 和混合搭配,

[0481] (c) 粘合剂、填充剂和/或稀释剂,总量占制剂总重量的20-70wt%,填充剂和/或稀释剂首选微晶纤维素和硅化微晶纤维素,粘合剂首选微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和混合搭配,并且所有粘合剂要么不溶于水,要么粘度低于约100mPa·s (2wt-%水溶液),

[0482] (d) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-5wt-%,和

[0483] (e) 非功能性薄膜包衣,至多占总重量的0-5wt-%,

[0484] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0485] 在更好的情况下,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0486] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的35-45wt%,

[0487] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的8-20wt%,约8-18wt-%更佳,迟缓剂首选甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC),使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度为5,000-50,000mPas (2wt-%水溶液、20℃),

[0488] (c) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的约15-30wt%,首选硅化微晶纤维素,

[0489] (d) 粘合剂,占制剂总重量的约18-28wt%,首选混合搭配

[0490] (d1) 微晶纤维素或硅化微晶纤维素,占制剂总重量的8-15wt%,10-12wt%更佳,

[0491] (d2) 羟丙基纤维素,占制剂总重量的0-5wt%,0.5-2wt%更佳,

[0492] (d3) 低取代羟丙基纤维素,占制剂总重量的5-15wt%,8-12wt%更佳,

[0493] (e) 此类粘合剂要么不溶于水,要么使用乌氏毛细管粘度测量法测得的粘度为低于约2,000mPas (2wt-%水溶液、20℃)

[0494] (f) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-5wt-%,0.5-2wt%更佳,其中润滑剂可以是硬脂酸镁,和

[0495] (g) 非功能性薄膜包衣,至多占总重量的0-5wt-%,

[0496] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0497] 在更好的情况下,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0498] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的30-60%,35-45wt%更佳,

[0499] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的8-20wt%,约8-18wt-%更佳,迟缓剂首选羟丙基甲基纤维素(HPMC),使用乌氏毛细管粘度测量法(如Methocel®K15M)测得的粘度为5,000-50,000mPas (2wt-%水溶液、20℃)

[0500] (c) 至少一种填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的约10-40wt%,

[0501] (d) 至少一种粘合剂,占制剂总重量的约10-40wt%,

[0502] (e) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂,占制剂总重量的0-10wt-%,0.5-5wt%更佳,和

[0503] (f) 非功能性薄膜包衣,至多占总重量的0-5wt-%,

[0504] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。

[0505] 在更好的情况下,本发明关乎口服控释制剂(首选片剂),其含有

[0506] (a) 拉科酰胺,占制剂总重量的20-60%,30-50wt%更佳,35-45wt%更佳,

[0507] (b) 基质迟缓剂,占制剂总重量的6-25wt%,约8-20wt%更佳,约8-18wt-%更佳,迟缓剂首选羟丙基甲基纤维素(HPMC),使用乌氏毛细管粘度测量法(如Methocel®K15M)测得的粘度为5,000-50,000mPas (2wt-%水溶液、20℃),和

- [0508] (c) 至少一种赋形剂,可以选用
- [0509] (c1) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的约10-40wt%为佳,
- [0510] (c2) 粘合剂,占制剂总重量的约10-40wt%为佳,
- [0511] (c3) 润滑剂、助滑剂或流动改性剂,占制剂总重量的0-10wt-%,0.5-5wt%或0.5-2wt%甚佳,和
- [0512] (c4) 非功能性薄膜包衣,占制剂总重量的0-5wt%为佳,
- [0513] 全部含量均为占制剂总重量的含量,片剂尺寸至少约8毫米,至少约10毫米更佳。一方面,片剂为椭圆形,纵向轴线尺寸为约10-20毫米,横向轴线尺寸为约6-12毫米。
- [0514] 另一方面,本发明关乎含有拉科酰胺控释基质的固体制剂的制造方法,其中包括以下步骤:
- [0515] (a) 首选在水溶剂中混合适量的拉科酰胺、基质迟缓剂和可选的粘合剂,
- [0516] (b) 将步骤(a)调制的混合物制成颗粒,首选湿制颗粒,
- [0517] (c) 添加剩余的基质赋形剂,并与步骤(b)制成的颗粒混合,
- [0518] (d) 将步骤(c)制成的混合剂压制成片剂,和
- [0519] (e) 可视需要为步骤(d)制成的片剂添加包衣。
- [0520] 另一方面,本发明关乎口服固体拉科酰胺控释制剂,其中含有
- [0521] (a) 含拉科酰胺的基质,和
- [0522] (b) 至少一种包裹上述基质的控释层,至少一种含有控释剂的控释层。
- [0523] 就此而言,含有拉科酰胺的基质含有至少一种赋形剂。就此而言,含有拉科酰胺的基质可以是本文所述的任何基质。具体而言,含有拉科酰胺的基质(a)可以是
- [0524] (i) 本文所述的速释基质,或
- [0525] (ii) 含有至少一种控释剂的控释基质。
- [0526] 就此而言,此制剂中的控释基质(ii)可以是本文所述的任何控释基质。具体而言,控释基质(ii)可以采用本文所述的任何固体形式。控释剂(ii)可以选用本文所述的基质迟缓剂。
- [0527] 一方面,可以使用含有拉科酰胺的基质的功能性包衣层控制拉科酰胺的释放,该功能性包衣层含有至少一种拉科酰胺控释剂(首选控释聚合物)。
- [0528] 另一方面,若含有拉科酰胺的基质(a)是速释基质,控释层仅可以控制固体制剂内拉科酰胺的的释放。
- [0529] 另一方面,含有拉科酰胺的基质可以外加控释层,也可以包括控释剂。在这种情况下,控释基质和控释层可以部分延迟拉科酰胺的释放。这样做的优势在于,即使外层在患者加工、存储或处理期间破裂,基质仍可以部分延迟拉科酰胺的释放。此外,延迟释放层可以将附着于基质表面的拉科酰胺速释造成的“突释”影响降至最低。因此,基质和延迟释放包衣可以合力延迟拉科酰胺的释放,并做到精确控释。这非常适合多单元型制剂,其中单单元型制剂太小(尺寸以毫米计,或范围以微米计),并且拥有高比表面积,仅通过释放基质即可使拉科酰胺迟缓释放变得更困难。
- [0530] 至少一种控释层(b)可以含有至少一种不溶于水的蜡或聚合物,以延缓拉科酰胺的释放。核心外包的控释层可以使用任何蜡或聚合物,但其必须能够延缓核心所含的活性剂的释放。

[0531] 例如,控释层可以含有至少一种延迟释放聚合物,其可选用丙烯酸类树脂、纤维素衍生物或乙酸乙烯酯衍生物。这些聚合物可以溶于水或不溶于水。这些聚合物首选聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、虫胶、甲基丙烯酸共聚物A型、甲基丙烯酸共聚物B型、甲基丙烯酸共聚物C型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型和基本叔丁基甲基丙烯酸酯共聚物。

[0532] 上述合适的控释聚合物可轻松买到,并且为药物制剂领域的技术人员所公知。

[0533] 在本发明的制剂中,控释层占制剂总重量的1-60wt%,5-45wt%更佳,5-35wt%更佳。一方面,本发明的控释层占制剂总重量的约1-20wt%,约2-15wt%更佳。

[0534] 控释层(功能性包衣)的迟缓剂总量占制剂总重量的约0.2-20wt%,约0.5-15wt%更佳。如示例53和54所示,控释制剂含有的迟缓剂总量占制剂总重量的约0.9-3wt%。如示例7-13所示,控释制剂的功能性包衣含有的迟缓剂总量更高。

[0535] 一方面,本发明主要通过功能性控释层的腐蚀、分解或膨胀来完成拉科酰胺的溶出。或者,控释层也可以含有水溶性造孔剂。羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、单糖或双糖类和无机盐等水溶性造孔剂可以被置入难溶的控释剂,可在水环境中迅速溶出,并造孔以释放拉科酰胺。

[0536] 本发明制剂的控释层可以含有延迟释放聚合物,其占制剂总重量的5-35wt%。控释层使用的延迟释放聚合物首选乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸共聚物B型和中性乙基甲基丙烯酸甲酯共聚物。

[0537] 除一种或多种拉科酰胺延迟释放聚合物之外,本发明的控释层还可以含有一种或多种其他赋形剂,赋形剂可以选用辅助粘合剂、造孔剂、抗粘剂、消泡剂、调味剂、颜料、染料和为该领域人员所公知的加工助剂,如增塑剂、乳化剂或稳定剂。

[0538] 另一方面,本发明关乎口服固体拉科酰胺控释制剂,其中含有

[0539] (a) 含拉科酰胺的基质,和

[0540] (b) 至少一种包裹上述基质的控释层,至少一种含有控释剂的控释层,

[0541] 其中含有拉科酰胺的基质(a)要么是速释基质,要么含有本文所述的至少一种基质迟缓剂。

[0542] 一方面,本发明的固体制剂含有

[0543] (a) 含拉科酰胺的基质,和

[0544] (b) 至少一种包裹上述基质的控释层,至少一种含有控释剂的控释层,

[0545] (c) 和至少一种选用

[0546] (c1) 中间层,位于含有拉科酰胺的基质(a)和控释层(b)之间,和

[0547] (c2) 包裹控释基质(b)的最外层

[0548] 就此而言,固体制剂含有(c1)层和(c2)层。

[0549] 速释层位于含有拉科酰胺的基质和控释外层之间,可含有或不含拉科酰胺,可对或不对最终的释放曲线造成影响。

[0550] 包裹控释层的外层包衣可以含有颜料和/或调味剂,和/或可以提供有用的赋形剂,以确保片剂在储存期间的稳定性。

[0551] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体制剂,其含有

- [0552] (a) 基质,该基质含有
- [0553] (a1) 拉科酰胺,占制剂总重量的1-95wt-%,30-95wt%更佳,40-95wt%甚佳,50-95wt%最好,
- [0554] (a2) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的0-80wt%,0-50wt%更佳,0-30wt%甚佳,
- [0555] (a3) 粘合剂,占制剂总重量的0-80wt-%,0-50wt%更佳,0-30wt%甚佳,0-15wt%最好,
- [0556] (a4) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂可选,占制剂总重量的0-80wt%,和
- [0557] (b) 控释层,占制剂总重量的1-60wt-%,5-35wt%更佳,和可选的
- [0558] (c) 包裹控释基质 (b) 的最外层包衣或薄膜包衣,占制剂总重量的0-30wt-%,
- [0559] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。
- [0560] 一方面,本发明关乎口服拉科酰胺固体制剂,该制剂为颗粒或微丸,便于多剂量单元使用,并且每个颗粒或微丸均含有
- [0561] (a) 基质,该基质含有
- [0562] (a1) 拉科酰胺,占制剂总重量的1-95wt-%,30-95wt%更佳,40-95wt%甚佳,50-95wt%最好,
- [0563] (a2) 填充剂和/或稀释剂,占制剂总重量的0-80wt-%,0-50wt%更佳,0-30wt%甚佳,
- [0564] (a3) 粘合剂,占制剂总重量的0-80wt-%,0-50wt%更佳,0-30wt%甚佳,0-15wt%最好,
- [0565] (a4) 润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂可选,占制剂总重量的0-80wt%,和
- [0566] (b) 控释层,占制剂总重量的1-60wt-%,5-35wt%更佳,和可选的
- [0567] (c) 包裹控释基质 (b) 的最外层包衣或薄膜包衣,占制剂总重量的0-30wt-%,
- [0568] 所有含量均为其占制剂总重量的含量。
- [0569] 一方面,本发明关乎含有拉科酰胺控释层的固体制剂的制造方法,其中包括以下主要步骤:
- [0570] (a) 首选使用水溶液混合适量的拉科酰胺和可选的填充剂、粘合剂和基质迟缓剂,
- [0571] (b) 将步骤 (a) 调制的混合物制成颗粒,首选湿制颗粒,
- [0572] (c) 为步骤 (b) 制成的颗粒或微丸添加功能性包衣,
- [0573] (d) 添加剩余的赋形剂,并与步骤 (c) 制成的颗粒混合,
- [0574] (e) 将步骤 (d) 制成的混合剂装入胶囊或小药囊,亦可视需要压制成片剂。
- [0575] 本发明的固体制剂可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。具体而言,拥有本文所述的拉科酰胺释放曲线的固体制剂可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。
- [0576] 本发明特殊方面关乎本文按成分定义的固体制剂,如本文所述,其拉科酰胺释放曲线处在至少一个释放曲线之内,因此可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。在这些特殊情况下,释放曲线即为体外溶出曲线(依照USP(第24版)方法<711>以拉科酰胺体外释放定义)。释放曲线也可使用溶出速率 k_{diss} 定义,或者表示溶出速率常数 K_{diss} 。服用以上述方法制成的固体拉科酰胺制剂可能会产生以吸收速率常数

k_a 、AUC,ss,norm、PTF、时间点 T_{max} 或/和 $C_{max,ss,norm}$ 定义的药代动力学曲线。本发明关乎本文按成分定义的通用或特定固体制剂,并具有特定或通用释放曲线和/或药代动力学释放曲线,因此可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。这些特定制剂包括本发明的一个或多个示例,每个示例均具有特定制剂以及相应的释放曲线和/或药代动力学曲线。

[0577] 更特殊的情况为,本发明关乎固体制剂,如本文所述,其拉科酰胺释放曲线处在至少一个释放曲线之内,因此可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。在这些特殊情况下,释放曲线即为体外溶出曲线(依照USP(第24版)方法<711>以拉科酰胺体外释放定义)。释放曲线也可使用溶出速率 k_{diss} 定义,或者表示溶出速率常数 K_{diss} 。服用以上述方法制成的固体拉科酰胺制剂可能会产生以吸收速率常数 k_a 、AUC,ss,norm、PTF、时间点 T_{max} 或/和 $C_{max,ss,norm}$ 定义的药代动力学曲线。本发明关乎本文通用或特定固体制剂,并具有本文所述的特定或通用释放曲线和/或药代动力学释放曲线,因此可以使用干法制粒、湿法制粒、熔融挤出、熔融包埋和直接压片等方法制作。这些特定制剂包括本发明的一个或多个示例,每个示例均具有特定制剂以及相应的释放曲线。

[0578] 本发明制剂可以使用湿法制粒法制成。湿法制粒示例性方法的制作步骤如下

[0579] (a) 首选使用水溶液混合适量的拉科酰胺和可选的一种或多种填充剂、粘合剂和/或基质迟缓剂,

[0580] (b) 将步骤(a)调制的混合物制成颗粒,首选湿制颗粒,

[0581] (c) 视需要为颗粒添加功能性包衣,

[0582] (d) 视需要添加剩余的赋形剂,并与步骤(b)或(c)制成的颗粒混合,

[0583] (e) 将步骤(d)调制的混合剂压制成片剂,和

[0584] (f) 视需要为片剂添加功能性包衣。

[0585] 示例14-32的制剂即为使用本方法(无功能性包衣)制成的制剂。示例51-52的片剂即为使用本方法(功能性包衣)制成的片剂。一方面,在上述方法中,步骤(a)和(b)将拉科酰胺与一种或多种粘合剂和/或填充剂混合,然后制成颗粒,步骤(d)将步骤(b)制成的颗粒与至少一种迟缓剂和可选的其他赋形剂混合,步骤(c)和(f)省略。

[0586] 本发明制剂可以使用干法制粒法制成。干法制粒示例性方法的制作步骤如下

[0587] (a) 混合适量的拉科酰胺和可选的填充剂、粘合剂或/和其他赋形剂,

[0588] (b) 压实步骤(a)调制的混合物

[0589] (c) 将步骤(b)压实的混合物分解为颗粒

[0590] (d) 添加至少一种适量的基质迟缓剂,与步骤(c)的颗粒共同构成混合剂,和

[0591] (e) 将步骤(d)调制的混合剂压制成片剂,

[0592] 示例37-47的制剂即为使用本方法制成的制剂。

[0593] 本发明制剂的另一种干法制粒示例性方法的制作步骤如下

[0594] (a) 混合适量的拉科酰胺、至少一种基质迟缓剂和可选的填充剂、粘合剂或/和其他赋形剂,

[0595] (b) 压实(包括滚压)步骤(a)调制的混合物,

[0596] (c) 将步骤(b)压实的混合物分解为颗粒,和

[0597] (d) 将步骤(c)的颗粒压制成片剂。

[0598] 示例33-35的制剂即为使用本方法制成的制剂。若片剂为小片剂,制作方法还需增加步骤(e):将小片剂装入胶囊。

[0599] 本发明制剂可以使用直接压片法制成。本发明制剂的直接压片示例性方法的制作步骤如下

[0600] (a) 混合适量的拉科酰胺、基质迟缓剂和可选的填充剂、粘合剂或/和其他赋形剂,

[0601] (b) 将步骤(a)调制的颗粒压制成片剂。

[0602] 示例48的制剂即为使用本方法制成的制剂。

[0603] 本发明制剂可以使用熔融挤出或/和熔融包埋法制成。熔融挤出或/和熔融包埋示例性方法的制作步骤如下

[0604] (a) 混合适量的拉科酰胺、基质迟缓剂和可选的其他赋形剂,

[0605] (b) 加热步骤(a)调制的混合剂,直至通过融化基质迟缓剂形成拉科酰胺和基质迟缓分散体,

[0606] (c) 将步骤(b)的分散体装入胶囊,和

[0607] (d) 将步骤(c)胶囊冷却至室温,并闭合胶囊。

[0608] 本领域技术人员知道,熔融挤出/熔融包埋法非常适合基质迟缓剂。示例49的制剂即为使用本方法制成的制剂。

[0609] 此外,本发明制剂也可以使用制粒法(首选湿法制粒)制成薄膜包衣颗粒。本发明制粒示例性方法的制作步骤如下

[0610] (a) 首选使用水溶液混合适量的含基质迟缓剂的拉科酰胺和可选的填充剂、粘合剂和其他赋形剂,

[0611] (b) 首选使用湿法制粒法将步骤(a)调制的混合物制成颗粒,和

[0612] (c) 为步骤(b)制成的颗粒或微丸添加功能性包衣,

[0613] 示例7-13的制剂即为使用本方法制成的制剂。

[0614] 本发明制剂首选使用湿法制粒法制作。

[0615] 本发明制剂首选使用干法制粒法制作。

[0616] 本发明制剂首选使用熔融挤出或/和熔融包埋法制作。

[0617] 本发明制剂可以采用单元型制剂,尤其是片剂形式。

[0618] 拉科酰胺控释制剂也可以采用多剂量单元制剂,如粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒,然后可以装入小药囊、胶囊或可消化的包衣,以备存储和/或口服。

[0619] 因此,本发明一方面关乎本文所述的多单元型制剂的拉科酰胺控释制剂。一方面,本发明关乎含有拉科酰胺的多单元型制剂,大量此类多单元型制剂拥有本文所述的平均拉科酰胺体内吸收和/或体外溶出曲线。一方面,本发明关乎使用含有拉科酰胺的多单元型制剂制成本文所述的拉科酰胺控释制剂。

[0620] 口服拉科酰胺多单元型制剂以前不为人知,但对于患者而言却拥有诸多优点:

[0621] →灵活的拉科酰胺配剂,因为可以通过称量或计算要服用的粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒按需调制独特剂量。若患者需要确定的独特剂量,以保证疗效,同时最大程度降低或消除不良的副作用,这尤为重要。

[0622] →易于服用,因为可以各种剂量形式服用粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒。虽然通常通过胶囊服用,但是他们也可以消溶为液体,如汁液或水,特别适合难以吞咽或厌恶吞咽

片剂的患者服用。

[0623] 一粉末/颗粒、微丸、小片剂或颗粒允许通过管饲法口服拉科酰胺。因此,即使完全无法吞咽,无法口服抗惊厥药,患者仍可受益于这些口服拉科酰胺制剂。

[0624] 因此,一方面,本发明的口服拉科酰胺固体制剂的直径低于约3毫米,直径为约0.1-2.5毫米更佳。在更好的情况下,所述制剂为颗粒、微丸、小片剂或颗粒形式,并可如本应用的详细说明控释拉科酰胺。

[0625] 所述控释制剂内拉科酰胺的释放可能是pH依赖型,也可能是pH独立型。例如,制剂可以设计为由酸性或碱性环境触发拉科酰胺释放,因此首选在胃肠道的某一部分释放拉科酰胺。这可通过适当的pH依赖型赋形剂的分解来实现。但是,在更好的情况下,本发明控释制剂的拉科酰胺释放属于pH独立型,即拉科酰胺在整个胃肠道内释放和吸收。

[0626] 医疗用途和治疗方法

[0627] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病,及其方法。

[0628] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗神经系统疾病、精神疾病或/和炎症性疾病,及其方法。

[0629] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗神经系统疾病,如癫痫、疼痛综合症、运动神经元障碍、运动障碍或震颤综合症,及其方法。

[0630] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗精神疾病,如精神病、双相情感障碍、焦虑症、抑郁症、强迫症或/和精神分裂症,及其方法。

[0631] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗炎症性疾病,如关节炎或与炎症有关的关节炎,如炎性骨关节炎,及其方法。

[0632] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗癫痫、疼痛综合症、运动神经元疾病,运动障碍、震颤综合症、精神疾病(特别是精神分裂症和双相情感障碍)、关节炎(如骨关节炎、纤维肌痛)和本文所述的任何病症或疾病以及多症并发,及其方法。

[0633] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗癫痫、疼痛综合症、运动神经元疾病,运动障碍、不同于帕金森氏综合症的震颤综合症、关节炎(如骨关节炎、纤维肌痛)和本文所述的任何病症或疾病以及多症并发,及其方法。

[0634] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗本文所述的癫痫、癫痫发作和癫痫疾病。

[0635] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗疼痛综合症,及其方法。

[0636] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗运动神经元障碍,及其方法。

[0637] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗运动障碍,及其方法。

[0638] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗震颤综合症,如不同于帕金森氏综合症的震颤综合症,及其方法。

[0639] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗精神疾病,特别是精神分裂症和双相情感障碍,包括双相情感障碍抑郁阶段疾病,及其方法。

[0640] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗关节炎,如纤维肌痛和骨关节炎,及其方法。

[0641] 本发明制剂可用于预防、缓解和/或治疗癫痫。癫痫症包括遗传性、特发性和后天性癫痫,包括癫痫持续状态。首选使用本发明制剂治疗的癫痫症包括局灶性癫痫综合症,如带有和无继发性扩散的局部癫痫发作、带有和无继发性扩散的复杂性局部癫痫发作、全身

性癫痫综合症(包括与阵挛性和/或强直性发作的癫痫(包括原发性全身强直阵挛发作,PGTS)),或肌阵挛性或失神性发作的癫痫,及其方法。

[0642] 首选使用本发明制剂治疗的疼痛综合症是痛性糖尿病神经病变、尤其是糖尿病I型或II型,II型最具针对性。另一种首选治疗的疼痛综合症是与关节炎有关的疼痛,特别是骨关节炎。

[0643] 治疗和预防癫痫:

[0644] 癫痫包括但不限于原发性全身性发作、带有和无继发性扩散的复杂性局部、癫痫持续状态和癫痫持续状态相关的疾病,如急性反复发作、发作群组等。本发明针对治疗的癫痫疾病包括特发性(如家庭遗传)和后天性癫痫。此外,癫痫,尤其是急性发作之前/期间可能需要神经保护性治疗,以减少脑损伤、短期记忆丧失、认知能力下降或/和其他癫痫发作(反致痫)。癫痫病是一种正常脑组织转化为能够产生自发性发作的组织的持续过程(Löschner and Brandt, Pharmacol Review (药理学评论), 62.4, 668-700, 2010)。可能引发癫痫转变的事件是脑损伤,包括创伤性脑外伤、中风、感染、肿瘤、神经退行性疾病和长期的急性症状发作,如复杂性高热惊厥。然而,目前仍缺乏能够缓解此类癫痫过程的药物,以预防或缓解继发性癫痫和/或减少随后发作的次数。因此,有必要研制脑损伤后使用的药物,以预防或缓解脑组织中的癫痫转变过程,继而预防继发性(症状性)癫痫和/或相关癫痫发作。以往所做的各种实验模型,如脑缺血动物模型(US 6,133,261)和癫痫持续状态动物模型(US 2006/0009384)或体外神经毒性试验(WO 2008/000513)表明,拉科酰胺具有神经保护作用。

[0645] 本发明还关乎拉科酰胺的反致痫特性。因此,本发明的一个实施例是使用拉科酰胺对脑损伤患者进行预防性治疗。本发明的一个实施例是使用拉科酰胺预防或缓解脑损伤患者的癫痫发作。本发明的一个实施例是使用拉科酰胺预防脑损伤患者的癫痫症和/或癫痫发作。使用拉科酰胺进行治疗的此类脑损伤示例包括创伤性脑外伤、中风、感染、肿瘤、神经退行性疾病和长期的急性症状发作,如复杂性高热惊厥。使用拉科酰胺治疗脑损伤的一个实施例是创伤性脑损伤。使用拉科酰胺治疗脑损伤的一个实施例是脑肿瘤。使用拉科酰胺治疗脑损伤的一个实施例是神经退行性疾病。对于这些可能引发癫痫发作的脑损伤过程,首选使用本文所述的控释制剂形式服用拉科酰胺。

[0646] 本发明的一个实施例关乎用于脑损伤后预防癫痫发作的拉科酰胺,使用本文详细说明的控释制剂形式口服拉科酰胺,首选每日给药1次400毫克、600毫克、700毫克或800毫克。本发明的一个实施例关乎用于脑损伤后预防或缓解癫痫发作的拉科酰胺,使用本文详细说明的控释制剂形式口服拉科酰胺,首选每日给药1次400毫克、600毫克、700毫克或800毫克。本发明的一个实施例关乎用于脑损伤后预防或缓解癫痫发作的拉科酰胺,使用本文详细说明的控释制剂形式口服拉科酰胺,首选每日给药1次400毫克、600毫克、700毫克或800毫克,脑损伤包括创伤性脑外伤、中风、感染、肿瘤、神经退行性疾病和长期的急性症状发作,如复杂性高热惊厥。本发明的一个实施例关乎用于脑损伤后预防或缓解癫痫发作的拉科酰胺,使用本文详细说明的控释制剂形式口服拉科酰胺,首选每日给药1次400毫克、600毫克、700毫克或800毫克,每日服用600毫克最佳。本发明的一个实施例关乎用于脑损伤后预防或缓解癫痫发作的拉科酰胺,使用本文详细说明的控释制剂形式口服拉科酰胺,首选每日给药1次400毫克、600毫克、700毫克或800毫克,每日服用600毫克最佳。

[0647] 癫痫持续状态包括局部或/和全身性癫痫发作。全身性癫痫发作可以是惊厥性发作(如强直阵挛性、强直性、阵挛性或肌阵挛发作),或非惊厥发作(如失神性发作或失张力性发作)。使用拉科酰胺预防、缓解或/和治疗癫痫持续状态和神经保护治疗的详情可见于本文随附的参考文献EP 1 541 138。

[0648] 此外,癫痫还包括难治性癫痫。本文所述的“难治性癫痫”是指癫痫疾病状态,如癫痫持续状态、癫痫发作、重复发作或发作群组,其对于一种或多种抗癫痫药物产生部分或严重耐药性。“难治性癫痫”,如本文所述的“难治性癫痫持续状态”是指癫痫疾病,如本文所述的癫痫持续状态,其对于一种或多种抗癫痫药物产生部分或严重耐药性。此类药物包括本文所述的制剂(I)化合物以外的苯二氮䓬类药物、巴比妥类药物和抗惊厥药。例如,对于安定、劳拉西泮、咪达唑仑、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英、磷苯妥英、奥卡西平、拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸、戊巴比妥、硫喷妥、丙泊酚和药用盐等一种或多种药物产生抗药性,

[0649] 此外,初始服用时,这些药物可能会对本文所述的难治性癫痫有疗效,但至少约10分钟(如至少约15分钟、20分钟、30分钟、45分钟或60分钟)之后,至少产生部分耐药性。

[0650] 此外,包括难治性癫痫持续状态的难治性癫痫可以是先验的,或在难治性癫痫持续状态情况下,与上述癫痫持续状态的持续时间相关联。

[0651] 使用拉科酰胺预防、缓解或/和治疗难治性癫痫持续状态和神经保护治疗的详情可见于本文随附的参考文献EP 2 035 029和WO 2007/144196。

[0652] 若使用拉科酰胺治疗难治性或其他严重癫痫疾病,如治疗(包括辅助治疗)原发性全身强直阵挛性癫痫发作(PGTCS;癫痫大发作)患者,或治疗脑损伤后(症状性)全身性癫痫发作,相比于通常每日服用最大剂量的速释制剂(即最高400毫克/日),可能需要增加每日服用的拉科酰胺剂量。因此,发明者确定本发明的拉科酰胺控释制剂特别适合治疗此类严重或难治性癫痫,因为相比于现有的速释制剂,控释制剂的疗效/副作用比显著提升。因此,本发明的一个实施例关乎本文所述的口服控释制剂,其可用于治疗(包括辅助治疗)难治性或其他严重癫痫,包括但不限于PGTCS或症状性全身性癫痫发作。在治疗难治性或其他严重癫痫(如PGTCS)的一个实施例中,每日给药1次总剂量为至少100毫克、200毫克、300毫克或400毫克,例如约400-1000毫克的拉科酰胺控释制剂,约400-800毫克更佳,每天约600毫克最好。

[0653] 一方面,本发明制剂可用于单药治疗或预防癫痫或惊厥疾病,或者用作辅助药物或与其他至少一种其他药物结合使用,以预防、缓解或/和治疗癫痫发作,此类成分不同于拉科酰胺,相比于仅使用药物(a)或(b),此类合成用药对于预防、缓解或/和治疗癫痫发作具有显著疗效。此类合成用药详情可见于本文随附的参考文献EP 1 925 314和EP 2 037 965。可以合成用药以预防、缓解或/和治疗癫痫发作。癫痫发作包括带有和无继发性扩散的局部癫痫发作、原发性全身性癫痫发作和癫痫持续状态。

[0654] 若仅适用拉科酰胺单药治疗癫痫,如单药治疗局部癫痫发作(带有和无继发性扩散)或全身强直阵挛性癫痫发作,相比于辅助治疗的每日服用剂量,可选需要增加每日服用的剂量。因此,发明者确定本发明的拉科酰胺控释制剂特别适合单药治疗癫痫,因为相比于现有的速释制剂,控释制剂的疗效/副作用比显著提升。因此,本发明的一个实施例关乎本文所述的口服控释制剂,其可用于单药治疗癫痫,特别是单药治疗局部癫痫发作或全身强

直阵挛性癫痫发作。在一个实施例中,使用拉科酰胺控释制剂进行单药治疗,每日总剂量为100-800毫克、200-800毫克或400-800毫克,每日200毫克、300毫克、400毫克、500毫克或600毫克更佳。

[0655] 本发明控释制剂可用于治疗的癫痫疾病还包括失神性癫痫发作。失神性癫痫发作时,会出现大脑异常活动,但不会出现运动神经痉挛。患者通常仍保持正常的身体姿势,但似乎是盯着前方发呆,并可能会盲目地从一个位置移动到另一个位置。本发明的一个实施例关乎本文所述的用于治疗失神性癫痫发作的口服控释制剂。

[0656] 治疗疼痛综合症:

[0657] 疼痛综合症包括但不限于异常性疼痛、幻肢痛、急性和慢性疼痛、神经性疼痛(包括中枢神经性疼痛和外周神经痛)、痛性糖尿病神经病变、与皮层扩散性抑制(CSD)相关或/和由其引起的疼痛、与单神经病相关的疼痛、肿瘤疼痛、化疗引起的疼痛、核苷引起的疼痛和核苷类似物引起的疼痛、非炎症性肌肉骨骼疼痛以及与关节炎有关的疼痛。

[0658] 异常性疼痛包括但不限于主要和独特疼痛症状与潜在疾病性质无关的异常性疼痛和幻肢痛。使用拉科酰胺预防、缓解或/和治疗异常性疼痛的详情可见于本文随附的参考文献EP 1 243 263。

[0659] 急性和慢性疼痛包括但不限于非神经性炎性疼痛(包括慢性炎症性疼痛)、类风湿性关节炎疼痛和继发性炎症骨关节炎疼痛。拉科酰胺对于急慢性疼痛的预防、缓解或/和治疗详述,见EP 1 243 262,其信息公开见本文参考文献部分。

[0660] 神经性疼痛包括但不限于,神经系统病变相关的疼痛。神经性疼痛包括外周和中枢神经性疼痛。

[0661] 中枢神经性疼痛包括但不限于,脊髓损伤或/和中枢神经系统(CNS)损伤造成的疼痛。拉科酰胺对于中枢神经性疼痛的预防、缓解或/和治疗详述,见WO 2005/053667 A1,其信息公开见本文参考文献部分。

[0662] 外周神经性疼痛包括但不限于,损伤、感染或外周感觉神经功能障碍相关的疼痛。

[0663] 痛性糖尿病神经病变包括但不限于,与痛性糖尿病神经病变相关的状况。痛性糖尿病神经病变可能与I型糖尿病或II型糖尿病有关。拉科酰胺对痛性糖尿病神经病变的预防、缓解或/和治疗详述,见WO 2005/092313 A1,其信息公开见本文参考文献部分。

[0664] 拉科酰胺对CSD引起或/和相关的疼痛症状的预防、缓解或/和治疗详述,见WO 2005/099740 A1,其信息公开见本文参考文献部分。

[0665] 拉科酰胺对三叉神经性疼痛的预防、缓解或/和治疗详述,见WO 2005/120539 A2,其信息公开见本文参考文献部分。

[0666] 拉科酰胺对肿瘤疼痛、化疗引起的疼痛、核苷类药物引起的疼痛以及核苷类似物引起的疼痛的预防、缓解或/和治疗及其方法详述,见WO 2006/021412 A2,其信息公开见本文参考文献部分。

[0667] 拉科酰胺对非炎症肌肉骨骼疼痛,特别是非炎症肌肉骨骼疼痛特异症状,如纤维肌痛中产生的肌肉感觉过敏或/和异常性疼痛、肌膜疼痛或/和背部疼痛的预防、缓解或/和治疗及其方法详述,见EP 1 754 476,其信息公开见本文参考文献部分。

[0668] 拉科酰胺对运动神经元异常(如ALS)的预防、缓解或/和治疗详述,见WO 2005/120476 A2,其信息公开见本文参考文献部分。

[0669] 拉科酰胺对异动症的预防、缓解或/和治疗详述,见W0 2005/110390,其信息公开见本文参考文献部分。

[0670] 震颤包括但不限于,特发性震颤、生理性震颤、强化性生理性震颤、不确定型震颤综合症、原发性直立体位性震颤、肌张力障碍震颤、任务执行和体位特异性震颤、帕金森综合症震颤、小脑性震颤综合症、Holmes震颤、腭震颤、神经性震颤综合症、药物性和中毒性震颤综合症、心因性颤、肌节律震颤、静止性震颤、动作性震颤、姿势性震颤、行动性震颤、任务执行或体位特异性震颤或等轴性震颤。拉科酰胺对震颤的预防、缓解或/和治疗详述,见W0 2006/000397,其信息公开见本文参考文献部分。

[0671] 拉科酰胺对辅助治疗中精神分裂症的预防、缓解或/和治疗及其方法详述,见W0 2006/079547,其信息公开见本文参考文献部分。

[0672] 根据本发明,该制剂可以用于过度兴奋相关疾病的预防、缓解和/或治疗。

[0673] 拉科酰胺对过度兴奋相关疾病的预防、缓解或/和治疗及其方法详述,见EP 1 920 780,其信息公开见本文参考文献部分。

[0674] 特别需要注意的是,过度兴奋可能属于钠离子通道性病变,即与电压门控钠离子通道功能异常相关的疾病。钠离子通道病变可能发生于特定疾病人群的骨骼肌,包括(a)遗传性肌强直和周期性麻痹(包括先天性副肌强直、钾加重性肌强直、非典型肌强直病、肌强直持续状态、乙酰唑胺反应性肌强直、高血钾周期性麻痹和正常血钾型麻痹)患者人群;(b)运动障碍(包括阵发性肌张力障碍、Morvan综合征、Isaak综合征)患者人群;(c)癫痫患者人群(包括伴有高热惊厥的广义性癫痫(GEFS+);婴幼儿严重肌阵挛性癫痫病(SMEI;Dravet综合征);良性家族性新生儿小儿癫痫(BNIFS)患者人群;难治性童年全身强直阵挛性癫痫发作(ICEGTC)和婴儿痉挛(West综合征))患者人群及(d)某些疼痛性疾病(如红斑性肢痛或家族性直肠疼痛)患者人群。

[0675] 钠离子通道病通常比较罕见,治愈困难,必须接受长时间的持续治疗。与口服速释制剂相比,拉科酰胺控释制剂长期口服对患有离子通道病的患者具有显著优势,表现在疗效/副作用比显著提升。

[0676] 相应地,本发明的一项实施例内容体现了拉科酰胺控释制剂相关信息,包括了其对相关疾病的治疗和缓解作用,如离子通道病,特别是肌强直,或癫痫病(包括伴有高热惊厥的广义性癫痫(GEFS+);婴幼儿严重肌阵挛性癫痫病(SMEI;Dravet综合征);良性家族性新生儿小儿癫痫(BNIFS);难治性童年全身强直阵挛性癫痫发作(ICEGTC)和婴儿痉挛(West综合征))。在另一项实施例中,对于此类离子通道病的治疗,拉科酰胺控释制剂采用每日1次服用400-800毫克的用药剂量,每日1次服用约600毫克更佳。

[0677] 因此,本次发明一方面关乎口服拉科酰胺固体药物成分,每日口服1次为佳,该固体制剂

[0678] (1) 含有

[0679] (a) 用作活性成分的拉科酰胺约50-1000毫克,约100-900毫克,或100-800毫克或200-800毫克更佳(占比为制剂总重量的35-50wt%或35-45wt%更佳);同时,

[0680] (b) 至少一种赋形剂,用作拉科酰胺控释剂和

[0681] (b1) 在上述固体成分基质中重量占比为1-50wt%,占比为5-50wt%更佳,占制剂总重量的约5-30wt%或10-30wt%甚佳;和/或

[0682] (b2) 该固体成分的包衣,以占该制剂总重量的5-35wt%为佳,和

[0683] (c) 最好一种或多种其他治疗学可接受的赋形剂,和

[0684] (2) 提供

[0685] (2.1) 本文详细说明书的体外溶出曲线,和/或

[0686] (2.2) 动物,尤其是人类每日给药1次之后,其药代动力学曲线拥有如下一项或多项特征:

[0687] (a) 分布容积平均值为50升的患者中单次给药后,拉科酰胺 $C_{max,ss,norm}$ 值(单位:微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺)应达到0.016-0.023、或0.018-0.023较佳,或0.016-0.0215更佳,或0.018-0.0215最好;和/或

[0688] (b) 达到药物稳态浓度后,拉科酰胺给药达峰时间 $T_{max,ss}$ 为4-10小时,5-9小时更佳,6.5-9小时,或6.8-8.6小时甚佳;和/或

[0689] (c) 平均分布容积平均值为50升的患者中单次给药后,稳态剂量标准化AUC($AUC_{ss,norm}$)介于0.34-0.42微克/毫升/毫克,优选0.400微克/毫升/毫克;和/或

[0690] (d) 峰谷波动(PTF)低于82%,低于70%更佳,低于55%甚佳,低于45%最好,和/或

[0691] (e) 在药物分布容积平均值为50升的患者群体中,单次给药后,剂量标准化的最低稳态血药浓度 $C_{min,ss,norm}$ 达到0.0095-0.015,达到0.01-0.014微克拉科酰胺/毫升血浆/毫克拉科酰胺更佳,和/或

[0692] (f) 吸收量常数 k_a 值介于0.1/h-0.5/h,0.1-0.3/h更佳,0.1/h-0.2/h甚佳,

[0693] 能够起到缓解或治疗(联合用药或单独用药)疾病的目的,优选治疗疾病包括局部癫痫发作、原发广泛性强直阵挛性发作、难治性癫痫,特别是难治状态癫痫持续,以及震颤、耳鸣、离子通道病[特别是肌强直、或癫痫状态(包括伴有高热惊厥的广义性癫痫(GEFS+);婴幼儿严重肌阵挛性癫痫病(SMEI;Dravet综合征);良性家族性新生儿小儿癫痫(BNIFS);难治性童年全身强直阵挛性癫痫发作(ICEGTC)和婴儿痉挛(West综合征))]或对遭受脑部损伤患者的癫痫发展过程进行预防或缓解,特别是创伤性脑部损伤或脑部肿瘤患者。

[0694] 联合治疗:

[0695] 本发明涉及的制剂在一方面能够通过再与至少一种化合物联合用药的方式,对癫痫进行强化治疗,联合使用的化合物可以包括西坦类、 γ -氨基丁酸类似物、二苯并氮杂卓类、苯三嗪衍生物、单糖氨基磺酸类、乙内酰脲衍生物和巴比妥类药物。西坦类药物可以包括吡拉西坦、茴拉西坦、奥拉西坦、普拉西坦、苯基吡拉西坦、乙拉西坦、左乙拉西坦、奈非西坦、罗拉西坦、奈拉西坦、法索西坦、考拉西坦、布瓦西坦和塞曲西坦。 γ -氨基丁酸类似物可以包括加巴喷丁和普瑞巴林。二苯并氮杂卓类药物可以为卡马西平。苯三嗪衍生物可以为拉莫三嗪。单糖氨基磺酸类可以为托吡酯。乙内酰脲衍生物可以为乙苯妥英、苯妥英、美芬妥英和磷苯妥英。巴比妥类药物可以包括苯巴比妥、甲苯比妥、甲基巴比妥、戊巴比妥和苯巴比妥环己丙甲胺。在一个优选实施例中,另一种联合应用的化合物可以包括左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平、托吡酯、加巴喷丁、布瓦西坦、塞曲西坦、唑尼沙胺、非尔氨脂、硫加宾、氨基烯酸、地西泮、咪达唑仑、戊巴比妥和乙琥胺。

[0696] 更优选实施例中,另一种联合应用化合物为左乙拉西坦和布瓦西坦。在与拉科酰胺控释制剂联合治疗,或固定治疗,或作为“治疗包”的一部分或单独包装使用时,另一种联合应用化合物更优选为左乙拉西坦和布瓦西坦。

[0697] 如果拉科酰胺和左乙拉西坦或布瓦西坦支持复方制剂,将两种化合物整合在同一控释制剂中更佳,即两种化合物埋置于同一个药物基质,如控释基质和/或采用功能性包衣材料包衣的基质,或两种化合物存在于同一制剂的不同制剂层,但以合适的控释条件进行释放。

[0698] 如果拉科酰胺和左乙拉西坦或布瓦西坦采用“治疗包”形式,则该联合套装采用控释制剂的拉科酰胺以及进行了物理分离的左乙拉西坦或布瓦西坦制剂,加上控释制剂更佳。该联合套装可以包含一定数量的拉科酰胺控释制剂(如片剂),为患者提供一定时间内的足量用药剂量,以及合适数量的左乙拉西坦或布瓦西坦剂量单位(如片剂)。为了方便患者用药,拉科酰胺和左乙拉西坦或布瓦西坦剂量单位可以采用不同的外观,便于患者识别用药;例如,各剂量单位采用不同的尺寸、形状和/或颜色和/或泡罩包装。

[0699] 在更好的情况下,根据本发明制得的制剂将用于中枢神经系统疾病的预防、缓解和/或治疗。在更好的情况下,根据本发明制得拉科酰胺制剂将用于中枢神经系统疾病的预防、缓解和/或治疗,包括与癫痫发作、特发性震颤、双相性精神障碍、精神分裂症、强制性障碍、运动障碍和兴奋性过度相关的疼痛、癫痫和疾病。在更好的情况下,根据本发明制得拉科酰胺制剂将用于中枢神经系统疾病的预防、缓解和/或治疗,包括与癫痫发作、特发性震颤和双相性精神障碍相关的癫痫和疾病。在更好的情况下,本发明中的制剂将用于癫痫发作的预防和/或癫痫的治疗。

[0700] 本发明的再另一方面涉及本发明所述制剂的用途,如本文件描述,用于制备预防、缓解和/或治疗本文件所述病症的药物。

[0701] 再另一方面涉及本发明的治疗方法,用于治疗患有本文所述疾病的受试者,上述方法包括按照本发明对需要治疗的受试者供有效剂量的制剂。该方法还包括此制剂每日给药1次。

[0702] 此处引用的所有发表物均完整列于参考文献部分。如本次公布内容与引用发表物存在任何不一致的情况,以本次公布内容为准。

[0703] 参考文献

[0704] 1. Pharmacokinetics, Milo Gibaldi and Donald Perrier (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1975

[0705] 2. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21th edition 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

[0706] 3. 生物利用度和生物等效性调查研究指南。伦敦:欧洲医用产品评估机构;2001年报告编号:CPMP/EWP/QWP/1401/98。

[0707] 本发明采用下述示例进行进一步说明。这些说明性信息仅供示例说明用途,对本发明一般思想无任何限制作用。

[0708] 本发明所述示例覆盖了不同的阻释机理,从而达到本发明所述的拉科酰胺释放曲线。例如,如本文件所述拉科酰胺释放曲线能够通过以乙基纤维素或PVA/PVP为基础的薄膜包衣基质颗粒达到预期效果。其他示例利用以中性醋酸乙酯/甲基异丁烯酸共聚物或聚乙烯乙酸酯为基础的薄膜包衣片剂,从而达到本文件所述的拉科酰胺释放曲线。再其他示例利用亲水聚合物(例如HPC、HPMC、PEG、黄色素或淀粉)或惰性聚合物(例如乙基纤维素、PVA/PVP、甲基丙烯酸铵共聚物B型)为基质材料,从而达到本文件所述的拉科酰胺释放曲线。再

另外一个示例利用以甘油二山嵛酸酯为主的亲脂性基质材料,从而达到本文件所述的拉科酰胺释放曲线。再另外一个示例利用以棕榈酰硬脂酸甘油酯为主的亲脂性基质胶囊,从而达到本文件所述的拉科酰胺释放曲线。下表汇总了本发明列举的例子。

[0709] 拉科酰胺控释示例:

[0710]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
6	SUD 薄膜包衣片 剂:	50 毫克 - 200 毫克	40.1 %	不适用	速释片剂 湿法制粒 非功能性包衣
7	MUD	不适用	79.7 %	薄膜包衣基质颗粒	采用乙基纤维素进行湿法制粒,随后采用流化床制粒机以乙基纤维素进行包衣工序
8	MUD	不适用	75.7 %		
9	MUD	不适用	71.9 %		
10	MUD	不适用	68.1 %		
11	MUD	不适用	80.2 %	以乙基纤维素 (Surelease) 为基础的基质材料和功能性包衣	以乙基纤维素为基础的功能性包衣
12	MUD	不适用	71.9 %	薄膜包衣基质颗粒	采用 PVA/PVP 进行湿法制粒,随后采用流化床制粒机以 PVA/PVP 进行包衣工序
13	MUD	不适用	68.5 %		
				以 PVA/PVP (Kollicoat SR) 为基础的基质材料和功能性包衣	以 PVA/PVP 为基础的功能性包衣

[0711]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
14	SUD 片剂	200 毫克	41.7 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：PEG (Polyox WSR 301) 浓度：8.3 % 粘度：3'500 mPa s (1% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
15	SUD 片剂	200 毫克	41.7 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K4M & K100M) 浓度：8.3 % 粘度：4'000 mPa s 和 100'000 mPa s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒

[0712]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
16	SUD 片剂	200 毫克	41.7 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M) 浓度：8.3 % 粘度：100'000 mPa · s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
17	SUD 片剂	300 毫克	41.7 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M) 浓度：8.3 % 粘度：100'000 mPa · s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
18	SUD 片剂	200 毫克	41.7 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：PEG (Polyox WSR 301) 浓度：8.3 % 粘度：3'500 mPa · s (1% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒

[0713]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
19	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K15M CR) 浓度：10.0 % 粘度：15'000 mPa s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
20	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K15M CR) 浓度：20.0 % 粘度：15'000 mPa s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒

[0714]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
21	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K15M CR) 浓度：15.0 % 粘度：15'000 mPa · s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
22	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K4M) 浓度：20.0 % 粘度：4'000 mPa · s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
23	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M CR) 浓度：20.0 % 粘度：100'000 mPa · s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒

[0715]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
24	SUD 片剂	200 毫克	40.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M DC) 浓度：20.0 % 粘度：100'000 mPa s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒
25	SUD 片剂	156.4 毫克	92.0 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：EC (Surelease) 浓度：7.2 %	湿法制粒
26	SUD 片剂	150.7 毫克	87.6%	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：EC (Surelease) 浓度：11.4 %	湿法制粒
27	SUD 片剂	133.6 毫克	78.1 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：EC (Surelease) 浓度：20.9 %	湿法制粒

[0716]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
28	SUD 片剂	100.6 毫克	58.0 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：EC (Surelease) 浓度：7.8 %	湿法制粒
29	SUD 片剂	138 毫克	81.1 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：PVA/PVP (Kollicoat SR) 浓度：16.2 %	湿法制粒
30	SUD 片剂	98.8 毫克	58.1 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：PVA/PVP (Kollicoat SR) 浓度：11.6 %	湿法制粒
31	SUD 片剂	140.4 毫克	81.6 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：甲基丙烯酸 铵共聚物 B 型 (Eudragit RS) 浓度：14.5 %	湿法制粒

[0717]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
32	SUD 片剂	100.3 毫克	58.2 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：甲基丙烯酸 铵共聚物 B 型 (Eudragit RS) 浓度：10.3 %	湿法制粒
33	SUD 片剂	743.8 毫克	87.5 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：黄色素 浓度：2.5 %	干法制粒
34	SUD 片剂	425 毫克 722.6 毫克 850 毫克	85.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：黄色素 浓度：5 %	干法制粒
35	SUD 片剂	52 毫克 400 毫克 680.1 毫克 800 毫克	80.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：黄色素 浓度：10 %	干法制粒

[0718]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
36	SUD 薄膜包衣片 剂:	300 毫克	38.1 % - 39.2 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPMC (Methocel K15M CR) 浓度: 9.5 - 9.8 % 粘度: 15'000 mPa s (2% 浓度溶液)	制剂以速释颗粒为基础 湿法制粒 非功能性包衣
37	SUD 片剂	25 毫克	39.9 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPMC (Methocel K100M) 浓度: 20.0 % 粘度: 100'000 mPa s (2% 浓度溶液)	干法制粒

[0719]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
38	SUD 片剂	600 毫克	59.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M) 浓度：1.8 % 粘度：100'000 mPa s (2% 浓度溶液)	干法制粒
39	SUD 片剂	600 毫克	59.0 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Methocel K100M) 浓度：2.9 % 粘度：100'000 mPa s (2% 浓度溶液)	干法制粒
40	SUD 片剂	300 毫克	49.7 %	以惰性聚合物为基础的基质片 剂：PVA/PVP (Kollidon SR) 浓度：29.6%	干法制粒

[0720]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
41	SUD 片剂	300 毫克	55.2 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPC (Klucel EF) 浓度: 16.6 % 粘度: 200-600 mPa·s (10% 浓度溶液)	干法制粒
42	SUD 片剂	25 毫克	66.6 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPMC (Methocel K100M) 浓度: 33.3 % 粘度: 100'000 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒
43	SUD 片剂	50 毫克	50 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPMC (Benecel K1500LV-PH) 浓度: 10.0 % 粘度: 1500 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒

[0721]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
44	SUD 片剂	50 毫克	50 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Benecel K750 LV-PH) 浓度：10.0 % 粘度：750 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒
45	SUD 片剂	300 毫克	42.9%	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂：HPMC (Benecel K750 LV-PH) 浓度：12.9 % 粘度：750 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒

[0722]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
46	SUD 片剂	300 毫克	42.9%	以亲水性聚合物为基础的基质片剂： 剂：HPMC (Benecel K750 LV-PH) 浓度：8.6 % 粘度：750 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒
47	SUD 片剂	300 毫克	58.4 %	以亲水性聚合物为基础的基质片剂： 剂：（预胶化）淀粉（Swelstar MX-1） 浓度：11.7 % 粘度：70 mPa·s (2% 浓度溶液)	干法制粒
48	SUD 片剂	50 毫克	20.8 %	以甘油二山嵛酸酯 (Compritol 888 ATO) 为基础的 亲脂性基质片剂 浓度：20.0 % 熔点：65 -77 °C	干法制粒

[0723]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
49	SUD 胶囊	50 毫克	84.7	以棕榈酸硬脂酸甘油酯 (Precirol ATO 5) 为基础的 胶囊基质 浓度: 15.3 % 熔点: 53-57 °C	熔融包埋
50	MUD 小片剂胶囊	5 毫克	33.3 %	以亲水性聚合物为基础的基质片 剂: HPMC (Benecel K750 LV-PH) 浓度: 20.0 % 粘度: 750 mPa s (2% 浓度溶液)	干法制粒
51	SUD 薄膜包衣片 剂:	50 毫克	41.0 - 41.8 %	采用以中性丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit NE 40 D) 为功能性包衣的薄膜包衣片剂 浓度: 2-4 %	湿法制粒 功能性包衣

[0724]

示例编号	剂型	规格	拉科酰胺浓度	阻释机理	备注
52	SUD 薄膜包衣片 剂:	50 毫克	51.7 - 52.2 %	采用以聚乙烯乙 酸酯功能性包衣 材料的薄膜包衣 片剂 (Kollicoat SR 30 D) 浓度: 2-3 %	湿法制粒 功能性包衣

[0725] 缩写词:MUD (多单元型制剂) ;SUD (单单元型制剂)

[0726] 示例1

[0727] 拉科酰胺副作用与血浆浓度之间的关系

[0728] 头晕和C_{max}/T_{max}之间的关系

[0729] 在一次彻底的QT研究中,结果得到了拉科酰胺安全性曲线。在拉科酰胺200或400毫克规格速释制剂(Vimpat®)多剂量用药第2-6结果45次天,结果发现不良事件“头晕”。不良事件发生时间为拉科酰胺实际用药后1.4+/-0.8h。这一特点与拉科酰胺血浆浓度典型达峰时间t_{max}相一致(例如,1h(中值,范围1-4h) SP640第6天)。

[0730] 示例2

[0731] 拉科酰胺第1期药代动力学研究

[0732] 本次研究的主要目的是采用第1期、单研究点、开放性、随机、3组交叉、初步药代动力学(PK或pK)研究,对两组,示例19和20,患者单剂口服拉科酰胺控释制剂,与一组健康男性受试者(n=12)口服拉科酰胺速释片剂(Vimpat®)剂型进行对比。该研究包括3个为期5天的治疗周期,均采用相同的治疗措施。各治疗周期第一天早晨,受试者采用单剂口服用药,此前进行10小时禁食过夜。研究药物的每次给药之间为患者提供7天的药物洗除期。每次血液取样时间点的PK变量,包括0至最低可定量浓度之间的药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-tlast})、最大血浆浓度(C_{max})、到达峰浓度C_{max}的达峰时间(t_{max})、血浆浓度、0-∞药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0inf})以及终末半衰期(t_{1/2})。为了对比控释制剂与速释制剂之间的PK曲线,研究对AUC_{0-tlast}、C_{max}和t_{max}进行了评估。

[0733] 本次研究的次要目的是对单次口服用药后拉科酰胺两种不同控释片剂以及速释片剂的安全性和耐受性进行评估。安全性变量包括不良事件和其他参数评估。

[0734] 结果

[0735] 研究结果汇总见下表1-3。在治疗方案A中,示例19服用了控释制剂(“制剂A”)。在治疗方案B中,示例20服用了控释制剂(“制剂B”)。在治疗方案C中,示例6服用了速释制剂。

[0736] 表1:服用制剂A的人体第1期临床药代动力学研究参数

[0737]

参数	n	疗法 A	疗法 C	A/C 比例点估计值	90% 置信区间	方差分析 CV(%)
		最小二乘法均值				
Cmax(μg/ml)	12	2.58	5.45	0.47	[0.43; 0.52]	13.0
AUC(0-tlast) (μg/ml*h)	12	84.55	89.88	0.04	[0.85; 1.04]	14.9
AUC(0-inf) (μg/ml*h)	12	87.86	92.07	0.95	[0.86; 1.06]	15.5

[0738] 表2:服用制剂B的人体第1期临床药代动力学研究参数

[0739]

参数	n	疗法 A	疗法 C	B/C 比例点估计值	90% 置信区间	方差分析 CV(%)
		最小二乘法均值				
Cmax(μg/ml)	12	2.23	5.45	0.41	[0.37; 0.45]	13.0
AUC(0-tlast) (μg/ml*h)	12	77.45	89.88	0.86	[0.78; 0.96]	14.9
AUC(0-inf) (μg/ml*h)	12	80.84	92.07	0.88	[0.79; 0.98]	15.5

[0740] 药代动力学研究显示对照性速释制剂C单次给药后t_{max}约为1小时,而控释制剂A和制剂B分别约为12小时和15小时。制剂A和B控释制剂测得的C_{max}分别约为对照性速释制剂C C_{max}的47-41% (t_{max}“点评估”结果)。同时,控释制剂和速释制剂的AUC_{0-t_{last}}/AUC_{0-inf}比值分别大于94%和86%。在生物等效性方面,治疗比值可接受范围为[0.8; 1.25] (见参考文献3)。将制剂A/C各自AUC_(0-t_{last})的90%置信区间计算在内,其治疗比值均在生物等效范围内,且制剂A和对照性制剂C的药物暴露(生物利用度)对比得到二者是等效的。制剂B结果的评估得出其与速释制剂C相比略微降低,而制剂B/C治疗比值的90%置信区间与生物等效性范围重叠。

[0741] 药物治疗相关不良事件 (TEAE) 发生率汇总 (人群:安全性数据集) 结果见表3。结果得出,控释制剂A和B与对照性制剂C相比,单次给药后其副作用已经降低。

[0742] 表3:在人体第1期临床研究中,制剂A和B用药后TEAE发生率

[0743]

疗法 A	疗法 B	疗法 C
n=1(7.7%) [#=1]	n=2(15.4%) [#=5]	n=4(30.8%) [#=10]
感觉异常	口腔感觉异常 胸部不适 焦虑	口腔感觉异常 恶心 背痛 感觉异常 嗜睡 头晕 味觉障碍

[0744] #:不良事件报告人数,n=报告不良事件的受试者人数

[0745] 研究数据显示

[0746] ●相比于对照性速释制剂,可观察到制剂A和B拉科酰胺吸收延迟,且具有较低峰值浓度。

[0747] ●探究性分析结果显示制剂A和对照性制剂C在AUC_(0-t_{last})方面具有相似的暴露情况。二者治疗比值的90%置信区间均在生物等效性[0.8;1.25]范围内。制剂B评估结果显示其与对照性速释制剂C相比暴露情况略微降低。

[0748] ●与对照性速释制剂C相比,控释制剂A和B药物相关不良事件发生率相对较低。我们认为控释制剂和速释制剂在多剂量用药后,即稳态条件下,其副作用更为显著。

[0749] 示例3

[0750] 拉科酰胺药代动力学、治疗效果以及不良事件时间曲线的模拟

[0751] 本模拟将血药浓度曲线(药代动力学)模拟与相应的暴露-反应模型相结合,进而以新的角度观察治疗效果和不良事件发生率的时间函数。通过此次结合,我们得以对能够影响治疗效果和不良事件发生率的药代动力学曲线结果改变,例如通过阻释的方式,进行判断。

[0752] 药代动力学模型

[0753] 药代动力学曲线模拟模型为函数(1)

[0754] 公式(1) $C_n(t) = \frac{\text{剂量} \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (r_e \cdot e^{-k_e t} - r_a \cdot e^{-k_a t})$ (参考文献2)

[0755] 参数:

[0756] k_e = 消除速率常数(0.05/h)[0757] k_a = 吸收速率常数(速释制剂 k_a = 2/h,控释制剂 k_a 介于0.1-0.5之间)[0758] V_d = 分布容积(50升)

[0759] 剂量 = 200毫克速释制剂对比400毫克控释制剂

[0760] 用药间隔=12小时(速释制剂)对照24小时(控释制剂)

[0761]
$$r_e = \frac{1 - e^{-nk_e\tau}}{1 - e^{-k_e\tau}}$$

[0762]
$$r_a = \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}}$$

[0763] n=重复用药过程中的用药数量

[0764] 速释制剂或控释制剂用药后拉科酰胺的吸收曲线

[0765] 在一级吸收先决条件下,药物时间-吸收量可以通过公式进行描述:

[0766] 公式(2) $A(t) = 100 \cdot (1 - e^{-k_a t})$

[0767] 下表4对拉科酰胺吸收量的时间曲线进行了描述,即口服用药后速释制剂($k_a = 2/h$)或控释制剂($k_a = 0.1/h, 0.2/h, 0.3/h$ 或 $0.5/h$)。

[0768] 表4:拉科酰胺速释制剂和控释制剂的计算吸收量曲线(药物吸收量百分比)

[0769]

时间 (小时)	速释制剂 ($k_a=2/h$)	$k_a=0.5/h$	$k_a=0.3/h$	$k_a=0.2/h$	$k_a=0.1/h$
0	0	0	0.0	0	0
1	86.5	39.3	25.9	18.1	9.5
2	98.2	63.2	45.1	33.0	18.1
3	99.8	77.7	59.3	45.1	25.9
4	100.0	86.5	69.9	55.1	33.0
5	100.0	91.8	77.7	63.2	39.3
6	100.0	95.0	83.5	69.9	45.1
7	100.0	97.0	87.8	75.3	50.3
8	100.0	98.2	90.9	79.8	55.1
9	100.0	98.9	93.3	83.5	59.3
10	100.0	99.3	95.0	86.5	63.2
11	100.0	99.6	96.3	88.9	66.7
12	100.0	99.8	97.3	90.9	69.9
13	100.0	99.8	98.0	92.6	72.7
14	100.0	99.9	98.5	93.9	75.3
15	100.0	99.9	98.9	95.0	77.7
16	100.0	100.0	99.2	95.9	79.8
17	100.0	100.0	99.4	96.7	81.7
18	100.0	100.0	99.5	97.3	83.5

[0770]

19	100.0	100.0	99.7	97.8	85.0
20	100.0	100.0	99.8	98.2	86.5
21	100.0	100.0	99.8	98.5	87.8
22	100.0	100.0	99.9	98.8	88.9
23	100.0	100.0	99.9	99.0	90.0
24	100.0	100.0	99.9	99.2	90.9

[0771] 考虑到拉科酰胺几乎100%的生物利用度,即拉科酰胺释放到肠道后其吸收率为100%(直接进入血浆),拉科酰胺固体制剂的释放动力学与拉科酰胺吸收动力学是一致的,前提是拉科酰胺释放时间不得超过十八(18)小时。若拉科酰胺释放时间超过十八(18)小时,由于未释放的活性成分直接通过胃肠道,从而使得部分活性剂丢失。

[0772] 释放动力学数据见体外溶出曲线,采用标准化方法计算得到,见示例5。结果显示,试验测得的控释制剂成分体外溶出曲线与速率常数 k_a 介于0.1/h和0.5/h的模拟制剂所覆盖的体内吸收量范围相符合。因此,拉科酰胺控释制剂可以得到0.1/h和0.5/h范围内的速率常数 k_a ,优选范围0.1/h和0.3/h。

[0773] 相应地,下述药代动力学参数计算结果以(a)拉科酰胺制剂体外溶出曲线和体内吸收情况的直接关系为基础,且(b)拉科酰胺疗效/副作用比值可以通过合理调整拉科酰胺释放曲线,从而对其药代动力学曲线进行改善。

[0774] 药效动力学模型

[0775] 诸如拉科酰胺的抗癫痫药物治疗效果体现在对癫痫发作率的降低方面。在拉科酰胺暴露-反应分析中, E_{max} -模型被认为是一种能够描述拉科酰胺血浆浓度中癫痫发作频率函数的合理模型。

[0776] 公式(3) $E(C) = 100 - E_{max} \cdot \frac{C(t)}{k_d + C(t)}$

[0777] $C(t)$ (见公式1)为时间点 t 处的血浆浓度, E_{max} 为拉科酰胺治疗后癫痫降低值相对于治疗前极限值的最大治疗效果(71%,见示例54)。 k_d 值为达到最大治疗效果一半时的浓度值(AUC,tau,ss为35微克/毫升*h,对应值为2.917微克/毫升,见示例54)。

[0778] 不良事件发生率

[0779] 人体临床研究示例2中,结果得到多次拉科酰胺用药后出现的最常见不良事件(AE,亦称为治疗相关不良事件TEAE)为“头晕”。该不良事件发生率通过对模型不良事件进行logit-回归,结果=拉科酰胺血浆浓度。以上述临床试验第6天数据为基础,采用SAS软件的LOGIT对结果进行评估。logit公式的截距A和斜率B参数值logit(浓度)=A+B*浓度为A=-2.4683,B=0.1414。Logit函数作为拉科酰胺浓度(C)的函数,被用于模拟不良事件头晕概率。

[0780] 公式(4) $p(C) = \frac{e^{A+B \cdot C}}{1 + e^{A+B \cdot C}}$

[0781] 结果

[0782] 药代动力学:

[0783] 拉科酰胺控释制剂用药后的血浆浓度 ($k_a=0.1/h$) 平均值水平与用药后速释制剂平均水平相同。控释制剂中药物峰值浓度 ($k_a=0.1/h$) 较低,但是谷浓度高于速释制剂谷浓度。在稳态条件下的主要药代动力学参数汇总见表5。

[0784] 治疗效果

[0785] 本文显示,多剂速释制剂用药 (每日2次,每次200毫克) 或单剂控释制剂用药 (每日1次,每次400毫克) 后 ($k_a=0.1/h$) (更佳),癫痫发生率降低值约为50%。二者曲线对比结果显示,速释制剂治疗效果与使用不同用药间隔12小时 (速释制剂) 或24小时 (控释制剂) 的两种剂型治疗效果相似。

[0786] 不良事件 (头晕)

[0787] 速释制剂不良事件发生率最大值 ($p=0.213$) 与优选控释制剂 ($k_a=0.1/h$) ($p=0.183$) 进行了对比。

[0788] 控释制剂吸收率增加值 ($0.2/h$ 而非 $0.1/h$) 结果为:

[0789] • 拉科酰胺控释制剂的血浆浓度最大值与速释制剂相比非常相似表5),二者分别采用不同的用药间隔12小时 (速释制剂) 或24小时 (控释制剂)

[0790] • 控释制剂疗效-时间曲线与速释制剂相比几乎非常相似,二者分别采用不同的用药间隔12小时 (速释制剂) 或24小时 (控释制剂)

[0791] • 不同的用药间隔12小时 (速释制剂) 或24小时 (控释制剂) 得到的不良事件发生率 (如头晕) 是相同的。

[0792] 表5:拉科酰胺稳态条件下药代动力学参数 (速释制剂采用200毫克,每日2次用药,控释制剂采用400毫克,每日1次用药)

[0793]

参数	Vd (L)	速释制剂 ka=2/h 剂量=200 毫克	控释制剂 ka=0.1/h 剂量=400 毫克	控释制剂 ka=0.2/h 剂量=400 毫克	控释制剂 ka=0.3/h 剂量=400 毫克	控释制剂 ka=0.5/h 剂量=400 毫克
C _{max} , ss (微克/毫升)	40	10.29	9.31	10.13	10.74	11.53
	50	8.23	7.45	8.1	8.59	9.22
	70	5.88	5.32	5.79	6.14	6.59
C _{max} , ss, norm (微克/毫升/毫克)	40	0.0514	0.0233	0.0253	0.0268	0.0288
	50	0.0412	0.0186	0.0203	0.0215	0.0231
	70	0.0294	0.0133	0.0145	0.0153	0.0165
t _{max} , ss(h)		1.4	8.6	6.8	5.8	4.4
tau (h)		12	24	24	24	24
C _{min} , ss (微克/毫升)	40	6.23	6.63	5.63	5.16	4.79
	50	4.98	5.3	4.5	4.13	3.83
	70	3.56	3.79	3.21	2.95	2.74
C _{min} , ss, norm (微克/毫升/毫克)	40	0.0311	0.0166	0.0141	0.0129	0.0120
	50	0.0249	0.0133	0.0113	0.0103	0.0096
	70	0.0178	0.0095	0.0080	0.0074	0.0068
AUC _{tau} , ss (微克/毫升*h)	40	99.9	199.9	199.9	199.9	199.9
	50	79.9	159.9	159.9	159.9	159.9
	70	57.1	114.2	114.2	114.2	114.2
AUC _{tau} , ss, norm (微克/毫升*h/毫克)	40	0.499	0.500	0.500	0.500	0.500
	50	0.400	0.400	0.400	0.400	0.400
	70	0.285	0.286	0.286	0.286	0.286
PTF (%)		48.8	32.3	54.0	66.9	80.9

[0794] C_{max}, ss = 最大稳态血药浓度; C_{max}, ss, norm = 按照给药剂量对 C_{max}, ss 进行标准化; t_{max}, ss = 实际给药后, 达到 C_{max}, ss 的时间; C_{min}, ss = 最小稳态血药浓度; C_{min}, ss, norm = 按照给药剂量对 C_{min}, ss 进行标准化; AUC_{tau}, ss = 稳态给药间隔 tau (速释制剂为 12 小时或者控释制剂为 24 小时) 对应的曲线下面积; AUC_{tau}, ss, norm = 按照给药剂量对

AUC_{tau,ss}进行标准化;PTF=峰谷波动

[0795] 示例4

[0796] 基于人体第1期试验的药代动力学模拟

[0797] 按照示例3中所描述的方法,并基于示例2中第1期人体临床试验获取的数据所确定的参数 k_a 和 k_e ,我们确定了控释制剂(示例19)以及对照性速释制剂(Vimpat®,示例6)重复给药(拉科酰胺每日给药2次,每次200毫克)的药物动力学参数。

[0798] 基于公式

[0799] 公式(5) $CL = V \cdot k_e = \frac{\text{剂量}}{AUC}$

[0800] 可用以下公式计算分布容积V:

[0801] 公式(6) $V = \frac{\text{剂量}}{AUC \cdot k_e}$

[0802] 根据实测的适合疗法A(示例6的制剂)的87.86微克/毫升*h和适合疗法C(对照性制剂Vimpat®)92.86微克/毫升*h的AUC_(0-inf),以及计算所得用于疗法A的0.0537/h和疗法C的0.05576/h的 k_e 值(在示例2中报告的所有值的几何平均值),V大约为:

[0803] =42.4升(疗法A)

[0804] =38.6升(疗法C)

[0805] 表6:用于模拟的PK参数

[0806]

疗法	MR 制剂 A 示例 19	IR 制剂 C Vimpat® 示例 6
k_a (1/h)	0.14	2
k_e (1/h)	0.0537	0.05576
Vd (L)	42.4	38.6

[0807] 表7描述了模拟中所确定的参数。

[0808] 表7

[0809]

参数	速释制剂, 每日给药 2 次, 每次 200 毫克, $ka=2$, $V=38.6$ 升	IR $ka=2$, $V=50$ 升 (标准化)	每日给药 1 次, 每次 400 毫克 $ka=0.14$, $V=42.4$ 升	每日给药 1 次, 每次 400 毫克 $ka=0.14$, $V=50$ 升(标准化)
$t_{max, ss}(h)$	1.5	1.5	7.8	7.8
$C_{max, ss}$ (微克/毫升)	9.78	7.55	8.58	7.28
$C_{max, ss, norm}$ (微克/毫升)	0.049	0.038	0.022	0.018
$C_{min, ss}$ (微克/毫升)	5.59	4.32	5.27	4.47

[0810]

$C_{min, ss, norm}$ (微克/毫升)	0.028	0.022	0.013	0.011
PTF (%)	54.2	54.2	45.2	45.2
AUC $_{tau, ss}$ (微克/毫升)	92.8	71.64	175.6	148.9
AUC $_{tau, ss, norm}$ (微克/毫升)	0.464	0.358	0.439	0.372

[0811] 如表7中所见, 相比于对照性速释制剂C, 疗法A(示例6)的控释制剂大大减少了PTF。控释制剂和速释制剂的AUC $_{0-t_{last}}$ 和AUC $_{0-t_{last}}$ 的模拟比率是94.6%, 表明制剂A和对照性制剂C之间有相似的暴露(生物利用度), 如示例2中单剂给药实验所确定的一样。

[0812] 基于减少的PTF(降低的 C_{max}), 示例19的制剂预期副作用曲线(尤其减少头晕)优于对照性速释制剂。相似的暴露意味着临床疗效与对照性速释制剂相似。

[0813] 可以得出结论, 相比于对照性速释制剂, 其它拥有相似释放曲线的制剂(如示例5方法的示例所确定)将拥有改善的副作用曲线, 且保持其临床疗效。以下示例7至35描述了该类有益固体拉科酰胺控释制剂。还描述了对照性速释制剂(示例6)。

[0814] 示例5

[0815] 固体拉科酰胺制剂的体外溶出试验

[0816] 美国药典 (USP) 方法<711>”和欧洲药典 (Ph.Eur.) 2.9.3, 分别涉及到药物成分体外溶出试验。在本发明中, 使用美国药典 (第33版) 的方法<711>和欧洲药典 (第6.8版) 第2.9.3章中分别有描述的“浆式设备2”, 在900毫升0.1摩尔盐酸、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的环境中以75rpm的转速搅拌, 以确定固体拉科酰胺制剂的拉科酰胺体外释放。

[0817] 通过UV光谱检测确定任何时候的拉科酰胺释放量。所显示的值是每种情况下至少3个样本的平均值。

[0818] 示例6

[0819] Vimpat® 速释片剂

[0820] 含有以下成分的速释片剂用如下方式生产, 批次规格从1至750千克不等:

[0821]

成分	重量[毫克]			
	50 毫克与 124.8 毫克	100 毫克与 249.6 毫克	150 毫克与 374.4 毫克	200 毫克与 499.2 毫克
拉科酰胺	50.0	100.0	150.0	200.0
交聚维酮	10.0	20.0	30.0	40.0
102 型微晶纤维素	14.0	28.0	42.0	56.0
羟丙基纤维素 (低取代)	12.5	25.0	37.5	50.0
羟丙基纤维素	1.0	2.0	3.0	4.0
硅化微晶纤维素 ^a	31.3	62.6	93.9	125.2
硬脂酸镁	1.2	2.4	3.6	4.8
纯净水 ^b	适量	适量	适量	适量
片剂核心	120.0	240.0	360.0	480.0
Opadry II G 或 Opadry II F ^c , Colorcon 公司出品	4.8	9.6	14.4	19.2
纯净水 ^b	适量	适量	适量	适量
总计	124.8	249.6	374.4	499.2

[0822] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[0823] b水分在加工过程中蒸发, 且不存在于最终产品中; q.s.=quantum satis; 即, 适量

- [0824] c Opadry II G和Opadry II F是使用聚乙烯醇作为成膜剂的非功能性胶膜系统
- [0825] 1) 通过将羟丙基纤维素溶解在水中制备粘合剂溶液。
- [0826] 2) 对拉科酰胺、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素进行筛分(在此示例及以下示例中通常使用1-2毫米筛网/屏对拉科酰胺和其它赋形剂进行过滤和筛选),转入高剪切制粒机并混合。
- [0827] 3) 粘合剂溶液在搅拌时添加到干混合物中。
- [0828] 4) 将混合物制成颗粒(刮左右两侧并前后盖住,这通常在此和以下随后的示例中所描述的造粒过程中完成)。
- [0829] 5) 将湿的颗粒转入流化床干燥器并使用约 $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的入口气温和NMT 50°C 的产品温度进行干燥,直到干燥失重为NMT 3.0%。
- [0830] 6) 筛选干燥的颗粒
- [0831] 7) 筛选硅化微晶纤维素和交聚维酮。
- [0832] 8) 这些颗粒和前一步中两种成分混合。
- [0833] 9) 硬脂酸镁与上一步中混合物的一部分一起筛选。
- [0834] 10) 预混合物与残留的混合物相结合并最终混合。
- [0835] 11) 完成的最终混合物被压缩成片剂。
- [0836] 12) 将纯净水洒到容器中且在搅拌时添加合适的Opadry II包衣系统。
- [0837] 13) 包衣悬浮搅拌至少45分钟。
- [0838] 14) 在秤盘包衣系统中给片剂涂层,直到达到特定的平均重量。
- [0839] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。
- [0840]

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]			
	50 毫克与 124.8 毫克	100 毫克与 249.6 毫克	150 毫克与 374.4 毫克	200 毫克与 499.2 毫克
15	97	97	99	98
30	98	97	99	98

- [0841] 示例7
- [0842] 颗粒
- [0843] 含有以下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约2-3千克:

成分	重量	粒度 ^d
[0844]		$D_{10} = 142$ 微米
	a) 颗粒:	$D_{50} = 388$ 微米
		$D_{90} = 778$ 微米
	拉科酰胺	92.8 wt-%
	Surelease E-7-19030 ,	
	Colorcon 公司出品 ^{a, b}	7.2 wt-%
	纯净水 ^c	适量
	b) 包衣:	
	Surelease E-7-19030 ,	
	Colorcon 公司出品 ^{a, b}	100.0 wt-%
	纯净水 ^c	适量
[0845]		$D_{10} = 267$ 微米
	c) 共计(薄膜包衣颗粒):	$D_{50} = 545$ 微米
		$D_{90} = 915$ 微米
	拉科酰胺	79.7 wt-%
	Surelease E-7-19030 ,	
	Colorcon 公司出品 ^{a, b}	20.3 wt-%
	纯净水 ^c	适量

[0846] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[0847] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的20.3wt-%相当于25wt-%SureleaseE-7-19030分散体的81.2wt-%

[0848] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0849] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} ,分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0850] 1) 通过使用纯净水稀释Surelease E-7-19030分散体至15wt-%的浓度制备粘合

剂溶液。

- [0851] 2) 对拉科酰胺称重、筛选，并转移到高剪切制粒机中。
- [0852] 3) 在继续搅拌的情况下，将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中。
- [0853] 4) 混合物制粒约2-3分钟。
- [0854] 5) 筛选湿颗粒并在大约45℃的温度下干燥约21小时。
- [0855] 6) 筛选干燥的颗粒，并转入流化床制粒机中。
- [0856] 7) 通过使用纯净水稀释Surelease E-7-19030分散体至15wt-%的浓度制备粘合剂溶液。混合水和Surelease E-7-19030，直至形成均匀的、筛选过的分散体。
- [0857] 8) 在入口气温30℃至74℃范围内进行喷雾造粒。产品温度持续保持在30℃至32℃之间，且喷雾率范围为9.4克/分钟至24克/分钟。
- [0858] 9) 粘合剂溶液的目标量喷完后，颗粒通过1.6毫米滤网并转入盘式干燥机。颗粒在约45℃的情况下干燥至少24小时。
- [0859] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量，下表中显示释放情况。

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
	颗粒	薄膜包衣颗粒
[0860]		
5	42	1
10	87	4
15	98	8
20	99	11
25	100	15

[0861]	30	100	18
	60	99	36
	90	99	50
	120	99	61
	150	99	69
	180	99	75
	240	98	84
	300	98	89
	360	98	93
	480	98	97

[0862] 示例8

[0863] 含有以下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约2-3千克:

成分		重量	粒度 ^d
<i>a) 颗粒</i>			$D_{10} = 142$ 微米
			$D_{50} = 388$ 微米
			$D_{90} = 778$ 微米
[0864]	拉科酰胺	92.8 wt-%	
	Surelease E-7-19030 ,		
	Colorcon 公司出品 ^{a, b}	7.2 wt-%	
	纯净水 ^c	适量	
<i>b) 包衣:</i>			
	Surelease E-7-19030 ,		
	Colorcon 公司出品 ^{a, b}	100.0 wt-%	

纯净水^c

适量

c) 共计 (薄膜包衣颗粒):

 $D_{10} = 296$ 微米 $D_{50} = 610$ 微米 $D_{90} = 967$ 微米

[0865]

拉科酰胺

75.7 wt-%

Surelease E-7-19030 ,

Colorcon 公司出品^{a, b}

24.3 wt-%

纯净水^c

适量

[0866] a SureleaseE-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[0867] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的24.3wt-%相当于25wt-%Surelease E-7-19030分散体的97.2wt-%

[0868] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0869] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} ,分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0870] 制造过程:如示例7所述

[0871] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		颗粒	薄膜包衣颗粒
[0872]	5	42	1
	10	87	3
	15	98	7
	20	99	10
	25	100	14
	30	100	17
	60	99	34
	90	99	48
	120	99	60
	150	99	68
	180	99	76
	240	98	87
	300	98	95
	360	98	100
	480	98	106

[0873] 示例9

[0874] 含有以下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约2-3千克:

成分	重量	粒度 ^d
<i>a) 颗粒:</i>		$D_{10} = 142$ 微米
		$D_{50} = 388$ 微米
		$D_{90} = 778$ 微米
拉科酰胺	92.8 wt-%	
Surelease E-7-19030 ,	7.2 wt-%	
Colorcon 公司出品 ^{a, b}		
纯净水 ^c	适量	
[0875]		
<i>b) 包衣:</i>		
Surelease E-7-19030 ,	100.0 wt-%	
Colorcon 公司出品 ^{a, b}		
纯净水 ^c	适量	
		$D_{10} = 301$ 微米
		$D_{50} = 608$ 微米
		$D_{90} = 995$ 微米
<i>c) 共计 (薄膜包衣颗粒):</i>		
拉科酰胺	71.9 wt-%	
Surelease E-7-19030 ,	28.1 wt-%	
Colorcon 公司出品 ^{a, b}		
纯净水 ^c	适量	

[0876] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[0877] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的28.1wt-%相当于25wt-%SureleaseE-7-19030分散体的112.4wt-%

[0878] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0879] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} ,分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0880] 1) 制造过程:如示例7所述。

[0881] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		颗粒	薄膜包衣颗粒
[0882]	5	42	0
	10	87	2
	15	98	3
	20	99	5
	25	100	6
	30	100	8
	60	99	16
	90	99	23
	120	99	30
	150	99	36
	180	99	41
	240	98	50
[0883]	300	98	57
	360	98	65
	480	98	76

[0884] 示例10

[0885] 含有以下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约2-3千克:

[0886]

成分	重量	粒度 ^d
a) 颗粒:		D ₁₀ = 142 微米
		D ₅₀ = 388 微米
		D ₉₀ = 778 微米
拉科酰胺	92.8 wt-%	
Surelease E-7-19030 , Colorcon 公司出品 ^{a, b}	7.2 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
b) 包衣:		
Surelease E-7-19030 , Colorcon 公司出品 ^{a, b}	100.0 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
c) 共计 (薄膜包衣颗粒) :		D ₁₀ = 274 微米
		D ₅₀ = 552 微米
		D ₉₀ = 983 微米

[0887]

拉科酰胺	68.1 wt-%
Surelease E-7-19030 , Colorcon 公司出品 ^{a, b}	31.9 wt-%
纯净水 ^c	适量

[0888] a SureleaseE-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[0889] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的31.9wt-%相当于25wt-%Surelease E-7-19030分散体的127.6wt-%

[0890] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0891] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。D₁₀、D₅₀和D₉₀，分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0892] 1) 制造过程：如示例7所述，不包括第9步。

[0893] 第9步：喷完粘合剂溶液的目标量后，在流化床制粒机上干燥，直至产品温度达到45℃。筛选干燥的颗粒。

[0894] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量，下表中显示释放情况。

	时间	活性成分的释放总量 [%]	
	[分钟]		
[0895]		颗粒	薄膜包衣颗粒
	5	42	4
	10	87	16
	15	98	22
	20	99	24
	25	100	26
	30	100	28
	60	99	33
	90	99	37
	120	99	41
	150	99	44
	180	99	47
	240	98	52
	300	98	56
	360	98	60
480	98	67	

[0896] 示例11

[0897] 含有以下成分的颗粒用如下方式生产，每批次规格约2千克：

成分	重量	粒度 ^d
a) 颗粒:		D ₁₀ = 142 微米
		D ₅₀ = 388 微米
		D ₉₀ = 778 微米
拉科酰胺	92.8 wt-%	
Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品 ^{a, b}	7.2 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
[0898] b) 包衣:		
Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品 ^{a, b}	100.0 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
c) 共计 (薄膜包衣颗粒):		D ₁₀ = 174 微米
		D ₅₀ = 441 微米
		D ₉₀ = 840 μm
拉科酰胺	80.2 wt-%	
Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品 ^{a, b}	19.8 wt-%	
纯净水 ^c	适量	

[0899] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[0900] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的19.8wt-%相当于25wt-%Surelease E-7-19030分散体的79.2wt-%

[0901] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0902] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。D₁₀、D₅₀和D₉₀,分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

- [0903] 1) 通过使用纯净水稀释Surelease E-7-19030分散体至15wt-%的浓度制备粘合剂溶液。混合水和以及Surelease E-7-19030,直至形成均匀分散体。
- [0904] 2) 筛选拉科酰胺并将其转入高剪切制粒机。
- [0905] 3) 将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中,持续搅拌约1分钟。
- [0906] 4) 混合物制粒约2-3分钟。
- [0907] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入盘式干燥机。颗粒在大约45℃的温度下干燥约21小时。
- [0908] 6) 对干燥的颗粒进行筛选、称重,并转入流化床制粒机。
- [0909] 7) 通过使用纯净水稀释Surelease E-7-19030分散体至15wt-%的浓度制备粘合剂溶液。混合水和Surelease E-7-19030,直至均匀分布,并通过1毫米筛网。
- [0910] 8) 在入口气温55℃至88℃范围内进行喷雾制粒。产品温度保持在28℃至46℃之间,且喷雾率范围为3.8克/分钟至16.2克/分钟。
- [0911] 9) 喷完粘合剂溶液的目标量后,筛选颗粒。
- [0912] 10) 一部分颗粒提交至“固化”这一步。这部分颗粒转入盘式干燥机,并在大约60℃的温度下至少干燥24小时。
- [0913] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]		
		颗粒	薄膜包衣颗粒（非固化）	薄膜包衣颗粒（固化）
[0914]	5	42	3	1
	10	87	7	3
	15	98	13	5
	20	99	20	7
	25	100	25	9
	30	100	31	11
	45	100	43	16
	60	99	53	20
	90	99	66	28
	120	99	75	34
	150	99	81	40
	180	99	84	44
	240	98	88	50
	300	98	90	55
	360	98	91	59
	480	98	93	64

[0915] 示例12

[0916] 含有如下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约4千克:

成分	重量	粒度 ^d
<i>a) 颗粒:</i>		$D_{10} = 106$ 微米
		$D_{50} = 378$ 微米
		$D_{90} = 826$ 微米
拉科酰胺	92.8 wt-%	
Kollicoat SR 30 D, BASF	6.5 wt-%	
公司出品 ^{a, b}		
聚乙二醇	0.7 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
<i>b) 包衣:</i>		
[0917]	Kollicoat SR 30 D, BASF	90.0 wt-%
	公司出品 ^{a, b}	
	聚乙二醇	10.0 wt-%
纯净水 ^c		适量
<i>c) 共计 (薄膜包衣颗粒):</i>		$D_{10} = 546$ 微米
		$D_{50} = 849$ 微米
		$D_{90} =$ 不适用 ^e 微米
拉科酰胺	71.9 wt-%	
Kollicoat SR 30 D, BASF	25.6 wt-%	
公司出品 ^{a, b}		
聚乙二醇	2.5 wt-%	
纯净水 ^c	适量	

[0918] a Kollicoat SR 30D是一种带有30wt-%固体物质的水分散体,包含聚乙烯乙酸酯(27wt-%)、聚维酮(2.7wt-%)和十二烷基硫酸钠(0.3wt-%)

[0919] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的25.6wt-%相当于30wt-%KollicoatSR 30D分散体的84.3wt-%

[0920] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适

量

[0921] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} ，分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0922] e n.a. = 不适用

[0923] 1) 在持续搅拌的情况下通过添加纯净水和丙二醇到Kollicoat SR 30D分散体中，直至粘合剂溶液固体物质达到20wt-%，这样制备粘合剂溶液。持续搅拌35分钟使混合物均匀。

[0924] 2) 对拉科酰胺进行称重、筛选，并转移到高剪切制粒机中。

[0925] 3) 在继续搅拌的情况下，将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中。

[0926] 4) 将混合物制成颗粒。

[0927] 5) 筛选湿颗粒，并将其转入盘式干燥机。将颗粒置于大约45℃的温度下干燥约22小时。

[0928] 6) 对干燥的颗粒进行筛选、称重，并转入流化床制粒机。

[0929] 7) 在持续搅拌的情况下通过添加纯净水和丙二醇到Kollicoat SR 30D分散体中，直至粘合剂溶液固体物质达到20wt-%，这样制备粘合剂溶液。持续搅拌15分钟使混合物均匀。

[0930] 8) 在入口气温53℃至75℃范围内进行喷雾制粒。产品温度保持在28℃至40℃之间，且喷雾率范围为3.6克/分钟至15.6克/分钟。

[0931] 9) 喷完粘合剂溶液目标量后，筛选颗粒，并将其转入盘式干燥机并烘干。

[0932] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量，下表中显示释放情况。

	时间	活性成分的释放总量 [%]	
	[分钟]	颗粒	薄膜包衣颗粒
[0933]	5	67	9
	10	92	14
	15	96	20
	20	98	23
	25	98	26
	30	98	28
	45	98	34
	60	98	38
	90	98	45
	120	98	51
	150	98	55
	180	98	59
	240	98	65
	300	98	70
	360	97	75
	480	97	81

[0934] 示例13

[0935] 含有如下成分的颗粒用如下方式生产,每批次规格约4千克:

成分	重量	粒度 ^d
<i>a) 颗粒:</i>		D ₁₀ = 106 微米
		D ₅₀ = 378 微米
		D ₉₀ = 826 微米
拉科酰胺	92.8 wt-%	
Kollicoat SR 30 D, BASF 公司出品 ^{a, b}	6.5 wt-%	
聚乙二醇	0.7 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
<i>b) 包衣:</i>		
[0936] Kollicoat SR 30 D, BASF 公司出品 ^{a, b}	90.0 wt-%	
聚乙二醇	10.0 wt-%	
纯净水 ^c	适量	
<i>c) 共计(薄膜包衣颗粒):</i>		D ₁₀ = 560 微米
		D ₅₀ = 946 微米
		D ₉₀ = 不适用 ^e 微米
拉科酰胺	68.5 wt-%	
Kollicoat SR 30 D, BASF 公司出品 ^{a, b}	28.6 wt-%	
聚乙二醇	2.9 wt-%	
纯净水 ^c	适量	

[0937] a KollicoatSR 30D是一种带有30wt-%固体物质的水分散体,包含聚乙烯乙酸酯(27wt-%)、聚维酮(2.7wt-%)和十二烷基硫酸钠(0.3wt-%)

[0938] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,最终产品的28.6wt-%相当于30wt-%Kollicoat SR 30D分散体的95.3wt-%

[0939] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[0940] d粒度分配通过筛选试验确定。依照2.9.12EP和2.9.38EP进行颗粒/粉末筛选试验和分析。D₁₀、D₅₀和D₉₀，分别代表所研究颗粒/粉末的10%、50%和90%关联的直径

[0941] e n.a. = 不适用

[0942] 1) 制造过程: 如示例12所述 (除第9步外)

[0943] 第9步: 喷完粘合剂溶液的目标量后, 在流化床制粒机上干燥, 直至产品温度达到45℃。筛选干燥的颗粒。

[0944] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量, 下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		颗粒	薄膜包衣颗粒
[0945]	5	67	11
	10	92	17
	15	96	21
	20	98	24
	25	98	26
	30	98	28
	45	98	33
	60	98	36
	90	98	41
[0946]	120	98	46
	150	98	49
	180	98	52
	240	98	57
	300	98	62
	360	97	66
	480	97	71
[0947]	基质片剂		

[0948] 示例14

[0949] 含有以下成分的基质片剂用如下方式生产,每批次规格约1.4千克。

	成分	重量
	拉科酰胺	200.0 毫克
[0950]	聚乙二醇 (DOW 公司生产的 Polyox WSR 301)	40.0 毫克
	102 型微晶纤维素	56.0 毫克
	羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
	羟丙基纤维素	4.0 毫克
	硅化微晶纤维素 ^a	125.2 毫克
	硬脂酸镁	4.8 毫克
[0951]	纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
		480.0 毫克
[0952]	a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅	
[0953]	b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量	
[0954]	1) 通过将羟丙基纤维素溶出到纯净水中制备粘合剂溶液。	
[0955]	2) 对拉科酰胺、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素称重,通过2毫米筛网,转移到高剪切制粒机并混合	
[0956]	3) 将粘合剂溶液添加到干燥的混合物,持续搅拌约1分钟。	
[0957]	4) 将混合物制成颗粒	
[0958]	5) 湿颗粒转入流化床制粒机。在入口气温约70℃±5℃且NMT的产品温度50℃的情况下干燥颗粒,直至干燥失重 (LOD) 为NMT3.0%。	
[0959]	6) 筛选干燥的颗粒	
[0960]	7) 筛选硅化微晶纤维素和聚乙二醇。	
[0961]	8) 这些颗粒和前一步中两种成分混合。	
[0962]	9) 硬脂酸镁与上一步中混合物的一部分一起筛选。	
[0963]	10) 预混合物与残留的混合物相结合并最终混合。	
[0964]	11) 最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-16.4毫米x 7.6毫米)。	
[0965]	拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。	

	时间	活性成分的释放总量 [%]
	[分钟]	
[0966]	10	12
	20	18
	30	23
	60	33
	90	41
	120	48
	240	75
	480	99

[0967] 示例15

[0968] 含有以下成分的基质片剂用如下方式生产,每批次规格约1.4千克。

[0969]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K4M)	20.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K100M)	20.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	125.2 毫克
硬脂酸镁	4.8 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	480.0 毫克

[0970] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[0971] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[0972] 1) 制造过程:如示例14所述,第7步除外

[0973] 2) 第7步:用“聚乙二醇”调换“羟丙基甲基纤维素”

[0974] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间	活性成分的释放总量 [%]
	[分钟]	
[0975]	10	20
	20	31
	30	37
	60	49
	90	56
	120	62
	240	75
	480	91

[0976] 示例16

[0977] 含有以下成分的基质片剂用如下方式生产,每批次规格约1.4千克。

[0978]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K100M)	40.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	125.2 毫克
硬脂酸镁	4.8 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	480.0 毫克

[0979] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[0980] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[0981] 1) 制造过程:如示例14所述,第7步除外

[0982] 2) 第7步:用“聚乙二醇”调换“羟丙基甲基纤维素”

[0983] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

[0984]	时间	活性成分的释放总量 [%]
	[分钟]	
[0985]	10	18
	20	27
	30	32
	60	41
	90	48
	120	54
	240	68
	480	87

[0986] 示例17

[0987] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[0988]

成分	重量
拉科酰胺	300.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K100M)	60.0 毫克
102 型微晶纤维素	84.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	75.0 毫克
羟丙基纤维素	6.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	187.8 毫克
硬脂酸镁	7.2 毫克
纯净水 ^b	适量 (300 毫克)
	720.0 毫克

[0989] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[0990] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[0991] 1) 制造过程:如示例14所述,第7和11步除外

[0992] 2) 第7步:用“聚乙二醇”调换“羟丙基甲基纤维素”

[0993] 3) 第11步:模具变更:使用以下尺寸的椭圆形模具18.7毫米x 8.7毫米

[0994] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[0995]	10	16
	20	22
	30	25
	60	33
	90	39
	120	43
	240	57
	480	74
[0996]	示例18	
[0997]	含有以下成分的基质片剂用如下方式生产,每批次规格约1千克:	
[0998]	成分	重量
	拉科酰胺	200.0 毫克
	聚乙二醇 (DOW 公司生产的 Polyox WSR 301)	60.0 毫克
	102 型微晶纤维素	56.0 毫克
	羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
	羟丙基纤维素	4.0 毫克
[0999]	硅化微晶纤维素 ^a	125.2 毫克
	硬脂酸镁	4.8 毫克
	纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克	
[1000]	a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅	
[1001]	b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量	
[1002]	制造过程:参见示例14	
[1003]	拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。	

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
	10	8
	20	13
[1004]	30	17
	60	25
	90	32
	120	38
	240	57
	480	89

[1005] 示例19(示例2中A制剂的人体PK研究)

[1006] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1007]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K15M CR)	50.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	135.0 毫克
硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1008] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1009] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1010] 1) 通过将羟丙基纤维素溶出到纯净水中制备清澈的粘合剂溶液……

[1011] 2) 筛选拉科酰胺、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素,将其转入高剪切制粒机并

混合约5分钟

[1012] 3) 在持续搅拌的情况下,将粘合剂溶液添加到干燥的混合物中

[1013] 4) 将混合物制成颗粒

[1014] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入流化床干燥器。在入口气温约70℃±5℃且NMT产品温度52℃的情况下干燥颗粒,直至干燥失重(LOD)为NMT 3.0%。

[1015] 6) 将干燥的颗粒筛选、称重,并转入行星式搅拌器。

[1016] 7) 筛选硅化微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[1017] 8) 混合这些颗粒和上一步的两种成分。

[1018] 9) 硬脂酸镁与上一步中混合物的一部分一起筛选。

[1019] 10) 预混合物与残留的混合物相结合并最终混合。

[1020] 11) 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-15.2毫米x 8.6毫米)。

[1021] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm或75rpm)进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]		活性成分的释放总量 [%]	
	50 rpm ^a		75 rpm ^a	
[1022]	15	11	22	
	30	--	29	
	45	21	34	
	60	25	38	
	120	36	49	
	240	51	65	
	480	71	85	
	600	--	91	
	720	84	96	

[1023] a溶出试验期间的搅拌速度使用适合IV/IV关联数据的50rpm

[1024] 示例20(示例2中B制剂的人体PK研究)

[1025] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1026]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K15M CR)	100.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	85.0 毫克
硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1027] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1028] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1029] 制造过程:参见示例19

[1030] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm或75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		50 rpm ^a	75 rpm ^a
[1031]	15	6	9
	30	--	13
	45	12	17
	60	15	21
	120	24	31
	240	38	47
	480	58	69
	600	--	78
	720	74	85

[1032] a溶出试验期间的搅拌速度使用适合IV/IV关联数据的50rpm

[1033] 示例21

[1034] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1035]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K15M CR)	75.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	110.0 毫克
[1036] 硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1037] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1038] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1039] 制造过程:参见示例19

[1040] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1041]	15	11
	30	16
	45	21
	60	24
	120	35
	240	51
	480	74
	600	82
	720	89

[1042] 示例22

[1043] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1044]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K4M CR)	100.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	85.0 毫克
硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1045] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1046] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1047] 制造过程:参见示例19

[1048] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第32版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
	15	11
	45	19
[1049]	60	22
	120	33
	240	48
	480	69
	720	83
	900	91

[1050] 示例23

[1051] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1052]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K100M CR)	100.0 毫克
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	85.0 毫克
硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1053] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1054] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1055] 制造过程:参见示例19

[1056] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1057]	15	9
	45	17
	60	20
	120	29
	240	43
	480	62
	720	76
	900	85

[1058] 示例24

[1059] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1060]

成分	重量
拉科酰胺	200.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (DOW 公司生产的 Methocel K100M DC)	100.0 毫克
[1061]	
102 型微晶纤维素	56.0 毫克
羟丙基纤维素 (低取代)	50.0 毫克
羟丙基纤维素	4.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	85.0 毫克
硬脂酸镁	5.0 毫克
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)
	500.0 毫克

[1062] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1063] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1064] 制造过程:参见示例19

[1065] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1066]	15	13
	45	21
	60	25
	120	34
	240	47
	480	65
	720	78
	900	86

[1067] 示例25

[1068] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约40克:

	成分	重量
[1069]	拉科酰胺	156.4 毫克
	Surelease E-7-19030 , Colorcon	12.2 毫克
	公司出品 ^{a, b}	
	硬脂酸镁	1.4 毫克
	纯净水 ^c	适量 (32.5 毫克)
		170.0 毫克

[1070] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[1071] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,12.2毫克相当于48.8毫克25wt-%Surelease E-7-19030分散体

[1072] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantum satis;即,适量

[1073] 1) 通过使用纯净水稀释Surelease分散体至15wt-%的浓度制备粘合剂溶液。

[1074] 2) 筛选拉科酰胺并将其转入高剪切制粒机。

[1075] 3) 将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中。

[1076] 4) 将混合物制成颗粒。

[1077] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入盘式干燥机。将颗粒烘干并筛选

[1078] 6) 混合该颗粒以及筛选的硬脂酸镁

[1079] 7) 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米)。

[1080] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1081]	5	8
	10	14
	15	19
	20	23
	25	26
	30	29
	45	37
	60	44
	90	55
	120	64
	150	72
	180	78
	240	88
	300	97
	360	101
	480	103

[1082] 示例26

[1083] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约50克:

	成分	重量
[1084]	拉科酰胺	150.7 毫克
	Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品	19.6 毫克
	a, b	
	硬脂酸镁	1.7 毫克
		172.0 毫克

[1085] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维

素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[1086] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,19.6毫克相当于78.4毫克25wt-%Surelease E-7-19030分散体

[1087] 1) 通过均化25wt-%Surelease分散体制备粘合剂溶液。

[1088] 2) 筛选拉科酰胺并将其转入高剪切制粒机

[1089] 3) 在持续搅拌的情况下,将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中

[1090] 4) 将混合物制成颗粒

[1091] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入盘式干燥机。将颗粒烘干并筛选

[1092] 6) 混合该颗粒以及筛选的硬脂酸镁

[1093] 7) 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米)。

[1094] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
	5	8
	10	14
	15	18
	20	22
	25	25
	30	28
[1095]	45	34
	60	40
	90	50
	120	57
	150	64
	180	70
	240	80
	300	87
	360	93
	480	100

[1096] 示例27

[1097] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约10克:

成分	重量
[1098]	
拉科酰胺	133.6 毫克
Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品 ^{a, b}	35.7 毫克
硬脂酸镁	1.7 毫克
[1099] 纯净水 ^c	适量 (95.2 毫克)
	171.0 毫克

[1100] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[1101] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,35.7毫克相当于142.8毫克25wt-%Surelease E-7-19030分散体

[1102] c水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,q.s.=quantumsatis;即,适量

[1103] 1) 通过使用纯净水稀释Surelease 分散体至15wt-%的浓度制备粘合剂溶液。

[1104] 2) 筛选拉科酰胺并将其转入高剪切制粒机。

[1105] 3) 在持续搅拌的情况下,将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中

[1106] 4) 将混合物制成颗粒

[1107] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入盘式干燥机。在45℃的环境下将颗粒烘干约16小时。

[1108] 6) 筛选干燥的颗粒

[1109] 7) 将颗粒和筛选的硬脂酸镁混合在一个混合容器中

[1110] 8) 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米,凸半径5.0毫米)。

[1111] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
	5	7
	10	11
	15	14
	20	17
	25	19
	30	22
[1112]	45	27
	60	32
	90	40
	120	47
	150	54
	180	59
	240	68
	300	75
	360	81
	480	90

[1113] 示例28

[1114] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约40克:

	成分	重量
[1115]	拉科酰胺	100.6 毫克
	Surelease E-7-19030, Colorcon 公司出品 ^{a, b}	13.6 毫克
	MicroceLac 100 ^c	57.6 毫克
[1116]	硬脂酸镁	1.7 毫克
		173.5 毫克

[1117] a Surelease E-7-19030是一种带有25wt-%固体物质的水分散体,包括乙基纤维素、癸二酸二丁酯、油酸、氢氧化铵和无水胶体二氧化硅

[1118] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,13.6毫克相当于54.4毫克25wt-%Surelease E-7-19030分散体

[1119] c MicroceLac 100是一种喷雾干燥混合物,由Meggle公司生产的75wt-%的乳糖一水合物和25wt-%的微晶纤维素组成

[1120] 1) 第1-5步与示例27类似

[1121] i. MicroceLac 100被筛选(1毫米)并转入混合容器。

[1122] ii. 将该颗粒和MicroceLac 100混合在一个混合容器中

[1123] iii. 将该颗粒、MicroceLac 100和筛选的硬脂酸镁混合到一个混合容器中

[1124] iv. 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米)。

[1125] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1126]	5	8
	10	13
	15	17
	20	20
	25	23
	30	26
	45	33
	60	39
	90	50
	120	59
[1127]	150	67
	180	73
	240	82
	300	90
	360	95
	480	99

[1128] 示例29

[1129] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约10克:

	成分	重量
	拉科酰胺	138.0 毫克
[1130]	Kollicoat SR 30 D, BASF 公司出品 ^{a, b}	27.5 毫克
	丙二醇	2.8 毫克
	硬脂酸镁	1.7 毫克
		170.0 毫克

[1131] a KollicoatSR 30D是一种带有30wt-%固体物质的水分散体,包含聚乙烯乙酸酯(27wt-%)、聚维酮(2.7wt-%)和十二烷基硫酸钠(0.3wt-%)

[1132] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,27.5毫克相当于91.7毫克30wt-%Kollicoat SR 30D分散体

[1133] 1) 示例29的制作方法 with 示例27类似

[1134] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
	5	5
	10	9
	15	12
	20	14
	25	16
	30	18
[1135]	45	22
	60	26
	90	31
	120	36
	150	40
	180	44
	240	49
	300	54
	360	59
	480	66

[1136] 示例30

[1137] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约40克:

	成分	重量
	拉科酰胺	98.8 毫克
[1138]	Kollicoat SR30 D, BASF 公司出品 ^{a, b}	19.7 毫克
	丙二醇	2.0 毫克
	MicroceLac 100 ^c	47.7 毫克
	硬脂酸镁	1.7 毫克
		169.9 毫克

[1139] a Kollicoat SR 30D是一种带有30wt-%固体物质的水分散体,包含聚乙烯乙酸

酯(27wt-%)、聚维酮(2.7wt-%)和十二烷基硫酸钠(0.3wt-%)

[1140] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,19.7毫克相当于65.7毫克30wt-%Kollicoat SR 30D分散体

[1141] c MicroceLac 100是一种喷雾干燥混合物,由Meggle公司生产的75wt-%的乳糖一水合物和25wt-%的微晶纤维素组成

[1142] 1) 将丙二醇添加到Kollicoat SR 30D分散体中并持续搅拌15分钟将混合溶液搅拌均匀,即可制备粘合剂溶液。

[1143] 2) 筛选拉科酰胺并将其转入高剪切制粒机。

[1144] 3) 在持续搅拌的情况下,将粘合剂溶液添加到拉科酰胺中

[1145] 4) 将混合物制成颗粒,持续时间为1-2分钟,转速为500rpm,若使用切割器分割,转速可调为2000rpm。

[1146] 5) 筛选湿颗粒,并将其转入盘式干燥机。在40℃的环境下将颗粒烘干约18小时。

[1147] 6) 筛选干颗粒,并将其转入混合容器。

[1148] 7) 将颗粒、筛选的MicroceLac 100和筛选的硬脂酸镁混合在一个混合容器中。

[1149] 8) 将最终混合物压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米)。

[1150] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量,下表中显示释放情况。

时间 [分钟]		活性成分的释放总量 [%]
[1151]	5	6
	10	10
	15	13
	20	16
	25	19
	30	21
	45	26
	60	31
	90	39
	120	47
	150	54
	180	61
	240	71
	300	79
	360	85
	480	95
[1152]	示例31	
[1153]	含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约10克:	
[1154]	成分	重量
	拉科酰胺	140.4 毫克
	Eudragit RS 30 D, EVONIK Röhm GmbH 公司出品 ^{a, b}	24.9 毫克
	柠檬酸三乙酯	5.0 毫克
	硬脂酸镁	1.7 毫克
		172.0 毫克

[1155] a Eudragit RS 30D是一种带有30.35wt-%固体物质的水分散体,包括甲基丙烯

酸铵共聚物B型(30.0wt-%)、山梨酸(0.25wt-%)和氢氧化钠(0.1wt-%)

[1156] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,35.7毫克相当于82.0毫克30.35wt-%Eudragit RS 30D分散体

[1157] 1) 将柠檬酸三乙酯添加到Eudragit RS 30D分散体中并持续搅拌15分钟将混合溶液搅拌均匀,即可制备粘合剂溶液。

[1158] 2) 第2-7步与示例27类似

[1159] 3) 将最终混合物传送至压片机(Kilian RLS 12)并压缩成片剂(椭圆形模具-10.4毫米x 5.6毫米)。

[1160] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1161]	5	7
	10	11
	15	14
	20	16
	25	18
	30	20
	45	25
	60	29
	90	36
	120	41
	150	45
	180	49
	240	56
	300	61
	360	67
	480	74

[1162] 示例32

[1163] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约40克:

	成分	重量
[1164]	拉科酰胺	100.3 毫克
	Eudragit RS 30 D, EVONIK Röhm GmbH 公司出品 ^{a, b}	17.8 毫克
	柠檬酸三乙酯	3.6 毫克
[1165]	MicroceLac 100 ^c	48.7 毫克
	硬脂酸镁	1.7 毫克
		172.1 毫克

[1166] a Eudragit RS 30D是一种带有30.35wt-%固体物质的水分散体,包括甲基丙烯酸铵共聚物B型(30.0wt-%)、山梨酸(0.25wt-%)和氢氧化钠(0.1wt-%)

[1167] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中,17.8毫克相当于58.6毫克30.35wt-%Eudragit RS 30D分散体

[1168] c MicroceLac100是一种喷雾干燥混合物,由Meggle公司生产的75wt-%的乳糖一水合物和25wt-%的微晶纤维素组成

[1169] 1) 将柠檬酸三乙酯添加到Eudragit RS 30D分散体中并持续搅拌,即可制备粘合剂溶液

[1170] 2) 第2-8步与示例30类似

[1171] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1172]	5	6
	10	11
	15	14
	20	17

[1173]	25	20
	30	22
	45	28
	60	34
	90	43
	120	51
	150	58
	180	63
	240	72
	300	78
	360	84
	480	91

[1174] 示例33 (黄原胶-2.5%)

[1175] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约1千克:

成分		重量
[1176]	拉科酰胺	743.8 毫克
	黄原胶 (黄原胶, C.E. Roeper GmbH 公司出品)	21.3 毫克
	102 型微晶纤维素	76.5 毫克
	无水胶体二氧化硅	4.2 毫克
	硬脂酸镁	4.2 毫克
		850.0 毫克

[1177] 1) 先利用配有2毫米圆形筛孔的离心式筛选机以6000rpm的转速打散,然后再加工拉科酰胺。

[1178] 2) 将拉科酰胺、微晶纤维素和黄原胶传送至实验室级搅拌机,并以 27 ± 2 rpm的转速搅拌20分钟。

[1179] 3) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合剂中。

[1180] 4) 以 9 ± 2 rpm的转速持续搅拌3分钟。

[1181] 5) 利用配两个光面轧辊的辊式压实机压实粉末混合剂。轧辊间隙保持恒定为3毫

米。卷边轧辊用作密封系统。辊速设定为1rpm,压紧力设定为9kN/cm。使用配1毫米筛孔的星形制粒机直接将混合剂条分解成颗粒。

[1182] 6) 将辊压的颗粒传送至压片机 (IMA Pressima) 并压缩成片剂 (椭圆形模具-19.0毫米x 9.0毫米)。

[1183] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量,下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
[1184]	12	6
	24	10
	36	14
	48	18
	60	22
	96	33
	120	40
	180	55
	240	69
	300	81
[1185]	360	88
	420	95
	480	98
	540	99
	600	98
	660	99
	720	100

[1186] 示例34 (黄原胶-5%)

[1187] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约1千克:

[1188]

成分	重量[毫克]		
	425 毫 克 与 500 毫克	722.6 毫 克 与 850 毫克	850 毫 克 与 1000 毫克
拉科酰胺	425.0	722.6	850.0
黄原胶 (黄原胶, C.E. Roeper GmbH 公司出品)	25.0	42.5	50.0
102 型微晶纤维素	45.0	76.5	90.0
无水胶体二氧化硅	2.5	4.2	5.0
硬脂酸镁	2.5	4.2	5.0
	500.0	850.0	1000.0

[1189] 1) 制造过程: 参见示例33, 第6步除外

[1190] 2) 第6步: 片剂制造所需的模具如下:

[1191] -500毫克片剂: a) 圆形模具: 13.0毫米和

[1192] b) 椭圆形模具-16.0毫米x 7.5毫米

[1193] -850毫克片剂: 椭圆形模具-19.0毫米x 9.0毫米

[1194] -1000毫克片剂: 椭圆形模具-19.0毫米x 10.2毫米

[1195] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量, 下表中显示释放情况。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]			
		425 毫克与 500 毫克 (圆形)	722.6 毫克与 850 毫克 (椭圆形)	850 毫克与 1000 毫克 (椭圆形)	
[1196]	12	4	3	4	3
	24	7	7	7	6
	36	10	10	9	8
	48	13	13	12	10
	60	14	16	14	11
	96	21	22	20	16
	120	25	26	24	18
	180	35	38	33	26
	240	45	50	42	33
	300	54	59	51	40
	360	62	69	59	48
	420	70	77	66	54
	480	76	85	73	61
	540	83	92	79	68
[1197]	600	89	96	85	73
	660	95	99	90	79
	720	98	101	95	84

[1198] 示例35(黄原胶-10%)

[1199] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约1千克:

[1200]

成分	重量[毫克]			
	52 毫克与 65 毫克	400 毫克与 500 毫克	680.1 毫克与 850 毫克	800 毫克与 1000 毫克
拉科酰胺	52.0	400.0	680.1	800.0
黄原胶 (黄原胶, C.E. Roeper GmbH 公司出品)	6.5	50.0	85.0	100.0
102 型微晶纤维素	5.9	45.0	76.5	90.0
无水胶体二氧化硅	0.3	2.5	4.2	5.0
硬脂酸镁	0.3	2.5	4.2	5.0
	65.0	500.0	850.0	1000.0

[1201] 1) 制造过程: 参见示例33, 第6步除外

[1202] 2) 第6步: 片剂制造所需的模具如下:

[1203] -65毫克片剂: 圆形模具-5.0毫米

[1204] -500毫克片剂: a) 圆形模具: 13.0毫米和

[1205] b) 椭圆形模具-16.0毫米x 7.5毫米

[1206] -850毫克片剂: 椭圆形模具-19.0毫米x 9.0毫米

[1207] -1000毫克片剂: 椭圆形模具-19.0毫米x 10.2毫米

[1208] 拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量, 下表中显示释放情况。

[1209]

时间[分钟]	活性成分的释放总量 [%]				
	52 毫克与 65 毫克 (圆形)	400 毫克与 500 毫克 (圆形)	680.1 毫克与 850 毫克 (椭圆形)	800 毫克与 1000 毫克 (椭圆形)	
12	18	2	2	3	2
24	31	5	5	5	5
36	42	7	8	7	6
48	48	9	10	9	8
60	54	11	12	10	9
96	70	16	17	13	12
120	77	19	20	16	15
180	90	26	27	21	19
240	96	33	33	25	23
300	99	38	39	29	27
360	100	44	45	34	30
420	99	50	49	37	34
480	99	55	54	41	37
540	99	62	60	44	40
600	100	66	65	48	43
660	100	71	71	51	46
720	101	75	75	54	48

[1210] 示例36 (基于速释颗粒的基质片剂)

[1211] 含有以下成分的基质片剂用如下方法生产,每批次规格约2千克:

[1212]

成分	重量		
片剂核心:			
拉科酰胺	300.0 毫克		
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K15M CR, Dow 公司出品)	75.0 毫克		
102 型微晶纤维素	84.0 毫克		
羟丙基纤维素 (低取代)	75.0 毫克		
羟丙基纤维素	6.0 毫克		
硅化微晶纤维素 ^a	202.5 毫克		
硬脂酸镁	7.5 毫克		
纯净水 ^b	适量		
	750.0 毫克		
薄膜包衣:	2 %	3 %	5 %
Opadry Y-1-7000, 白色 ^c	15.0 毫克	22.5 毫克	37.5 毫克
纯净水 ^b			适量
合计 (薄膜包衣片剂)	765.0 毫克	772.5 毫克	787.5 毫克

[1213] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1214] b水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1215] c白色Opadry Y-1-700是基于Colorcon公司出品的羟丙基甲基纤维素制成的非功能性包衣系统

[1216] 1) 将羟丙基纤维素加入纯净水中溶解,即可制成粘合剂溶液。

[1217] 2) 将拉科酰胺、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素传送至高剪切制粒机并搅拌。

[1218] 3) 将粘合剂溶液加入干燥混合物并持续搅拌

[1219] 4) 将混合物调制成颗粒。

[1220] 5) 筛分湿颗粒,并将其传送至流化床干燥器。向内吹入约70℃的空气使颗粒变干,

并使产品温度达到约30-50℃,直到水含量降至NMT5.0%。

[1221] 6) 筛分干燥颗粒并将其传送至行星式搅拌器。

[1222] 7) 将颗粒、硅化微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素搅拌20分钟。

[1223] 8) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合剂中并搅拌。

[1224] 9) 将最终制成的混合剂压制成片剂(椭圆形-18.5毫米x 8.0毫米

[1225] 10) 制成片剂之后,使用盘式涂布机为片剂核心涂敷包衣

[1226] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]			
		核心	2%	3%	5%
[1227]	15	11	10	8	8
	45	20	19	16	15
	60	24	22	19	18
	120	34	33	29	28
[1228]	240	47	48	43	42
	480	66	67	62	62
	720	80	81	76	76

[1229] 示例37-48x关于使用干法制粒和直接压制方法制成的基质片剂

[1230] 示例37

[1231] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克

[1232]

成分	重量
拉科酰胺	25.00 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100M, DOW 公司出品)	12.50 毫克
102 型微晶纤维素	25.00 毫克
无水胶体二氧化硅	0.03 毫克
	62.53 毫克

- [1233] 1) 将拉科酰胺和无水胶体二氧化硅混合搅拌并筛分
- [1234] 2) 将102型微晶纤维素添加至预先混合的拉科酰胺和无水胶体二氧化硅中。
- [1235] 3) 调制混合物并使用压片机压制。
- [1236] 4) 使用0.8毫米的筛孔将片剂粉碎成颗粒。
- [1237] 5) 将羟丙基甲基纤维素添加至颗粒。
- [1238] 6) 混合调制颗粒和羟丙基甲基纤维素
- [1239] 7) 将最终的混合剂压制成片剂(圆形-5.0毫米)。
- [1240] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

		活性成分的释放总量 [%]	
时间 [分钟]		50 rpm	75 rpm
[1241]	0	0	0
	15	14	
	45	29	
	60	34	33
	120	50	50
	240	73	74
	480	95	97
	720	98	100

[1242] 示例38

[1243] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1244]

成分	重量
拉科酰胺	600.00 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100M, DOW 公司出品)	18.0 毫克

[1245]

102 型微晶纤维素	300.0 毫克
无水胶体二氧化硅	5.0 毫克
硬脂酸镁	94.0 毫克
	1017.0 毫克

[1246] 1) 筛分拉科酰胺、无水胶体二氧化硅、102型微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素

[1247] 2) 调制混合物

[1248] 3) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合剂中并搅拌

[1249] 4) 压实混合物并使用1.0毫米筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1250] 5) 将颗粒压制成片剂(椭圆形-18.5毫米x 8.6毫米)。

[1251] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

活性成分的释放总量 [%]			
时间 [分钟]			
	50 rpm	75 rpm	
	0	0	
[1252]	15	6	6
	45	12	12
	60	14	15
	120	22	22
	240	33	34
	480	47	49
	720	56	57

[1253] 示例39

[1254] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1255]

成分	重量
拉科酰胺	600.00 毫克
羟丙基甲基纤维素(Methocel K100M, DOW 公司出品)	30.0 毫克
102 型微晶纤维素	300.0 毫克
无水胶体二氧化硅	5.0 毫克
硬脂酸镁	94.0 毫克
	1029.0 毫克

[1256] 1) 制造工艺:参见示例38

[1257] 2) 第5步:片剂制造所需的模具如下:椭圆形-19.0毫米x 10.2毫米

[1258] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

活性成分的释放总量 [%]			
时间 [分钟]	50 rpm		75 rpm
	0	0	0
[1259]	15	6	6
	45	13	14
	60	16	17
	120	26	27
[1260]	240	39	41
	480	54	55
	720	63	64

[1261] 示例40

[1262] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1263]

成分	重量
拉科酰胺	300.00 毫克
Kollidon SR, BASF 公司出品	180.0 毫克
102 型微晶纤维素	119.4 毫克
无水胶体二氧化硅	0.6 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克
	603.0 毫克

[1264] a Kollidon SR是由80%的聚乙酸乙烯酯、19%的聚乙烯基吡咯烷酮、0.8%的十二醇硫酸钠和0.2%的无水胶体二氧化硅制成的物理混合物

[1265] 1) 将拉科酰胺和无水胶体二氧化硅混合搅拌并筛分

[1266] 2) 将102型微晶纤维素添加至预先混合的拉科酰胺和无水胶体二氧化硅中。

[1267] 3) 调制混合物并使用1.0毫米筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1268] 4) 将Kollidon SR添加至颗粒;混合调制颗粒和Kollidon SR

[1269] 5) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合物中,然后调制混合物

[1270] 6) 将最终的混合剂压制成片剂(椭圆形-16.3毫米x 7.6毫米)。

[1271] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

		活性成分的释放总量 [%]	
时间 [分钟]		50 rpm	75 rpm
[1272]	0	0	0
	15	11	11
	45	19	20
	60	22	23
	120	33	34
	240	47	49
	480	67	70
	720	80	84

[1273] 示例41

[1274] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1275]

成分	重量
拉科酰胺	300.00 毫克
[1276]	
羟丙基纤维素 (Klucel EF, Ashland Aqualon 公司出品)	90.0 毫克
102 型微晶纤维素	150.0 毫克
无水胶体二氧化硅	0.6 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克
	543.5 毫克

[1277] 1) 筛分并混合调制拉科酰胺、无水胶体二氧化硅、102型微晶纤维素和羟丙基纤维素。

[1278] 2) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合剂中并搅拌

[1279] 3) 压实混合物并使用1.0毫米筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1280] 4) 将颗粒压制成片剂(椭圆形-16.3毫米x 7.6毫米)。

[1281] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
	50 rpm	75 rpm
0	0	0
[1282] 15	10	12
45	19	28
60	23	35
120	36	56
240	54	83
480	89	101
720	100	100

[1283] 示例42

[1284] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1285]

成分	重量
拉科酰胺	25.00 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100M, DOW 公司出品)	12.50 毫克
无水胶体二氧化硅	0.05 毫克
	37.55 毫克

[1286] 11) 制造工艺:参见示例37

[1287] 12) 第7步:片剂制造所需的模具如下:圆形-4.0毫米

[1288] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

活性成分的释放总量 [%]			
时间 [分钟]		50 rpm	75 rpm
[1289]	0	0	0
	15	13	未定
	45	25	未定
	60	30	29
	120	46	46
[1290]	240	71	71
	480	98	96
	720	101	99

[1291] 示例43

[1292] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1293]

成分	重量
拉科酰胺	50.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Benecel K1500LV-PH, Ashland Aqualon 公司出品)	10.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	39.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
	100.0 毫克

[1294] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1295] 1) 混合调制拉科酰胺和硅化微晶纤维素

[1296] 2) 将羟丙基甲基纤维素添加到预先混合的拉科酰胺和硅化微晶纤维素中,然后搅拌

[1297] 3) 将硬脂酸镁添加到前一步调制的混合剂中并搅拌

[1298] 4) 压实混合物并使用1.0毫米筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1299] 5) 将颗粒压制成片剂(圆形-6.5毫米)。

[1300] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
	50 rpm	75 rpm
0	0	0
15	18	18
45	37	35
60	45	43
120	68	63
240	94	83
480	101	97
720	101	100

[1302] 示例44

[1303] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1304]

成分	重量
拉科酰胺	50.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Benecel K750 LV-PH, Ashland Aqualon 公司出品)	10.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	39.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
	100.0 毫克

[1305] ^a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1306] 1) 制造工艺:参见示例43

[1307] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		50 rpm	75 rpm
[1308]	0	0	0
	15	16	16
	45	34	35
	60	41	43
	120	65	69
	240	93	96
	480	100	99
	720	100	99

[1309] 示例45

[1310] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1311]

成分	重量
拉科酰胺	300.0 毫克
[1312]	
羟丙基甲基纤维素 (Benecel K750 LV-PH, Ashland Aqualon 公司出品)	90.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	304.0 毫克
硬脂酸镁	6.0 毫克
	700.0 毫克

[1313] ^a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1314] 1) 混合调制拉科酰胺、羟丙基甲基纤维素和硅化微晶纤维素。

[1315] 2) 将硬脂酸镁添加到混合物中。

[1316] 3) 搅拌混合物并压实。

[1317] 4) 使用1.0毫米的筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1318] 5) 将颗粒压制成片剂(椭圆形模具-18.5毫米x 8.0毫米)。

[1319] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		50 rpm	75 rpm
[1320]	0	0	0
	15	14	15
	45	24	25
	60	27	29
	120	39	43
	240	59	66
[1321]	480	86	94
	720	98	100

[1322] 示例46

[1323] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1324]

成分	重量
拉科酰胺	300.0 毫克
羟丙基甲基纤维素(Benecel K750 LV-PH, Ashland Aqualon 公司出品)	60.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	334.0 毫克
硬脂酸镁	6.0 毫克
	700.0 毫克

[1325] ^a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1326] 1) 制造工艺:参见示例44

[1327] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

[1328]	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		50 rpm	75 rpm
	0	0	0
	15	26	32
	45	44	48
[1329]	60	50	53
	120	65	67
	240	83	85
	480	97	99
	720	99	100

[1330] 示例47

[1331] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

[1332]

成分	重量
拉科酰胺	300.0 毫克
预胶化淀粉 (Swelstar MX-1 , Asahi KASEI 公司)	60.0 毫克
102 型微晶纤维素	150.0 毫克
无水胶体二氧化硅	3.0 毫克
硬脂酸镁	0.5 毫克
	513.5 毫克

[1333] 1) 混合并筛分拉科酰胺、102型微晶纤维素、预胶化淀粉和无水胶体二氧化硅

[1334] 2) 将混合物装入搅拌机,并以1rpm的转速搅拌10分钟,然后使用辊式压实机压实

[1335] 3) 使用0.8毫米的筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1336] 4) 将颗粒传送至压片机并压制成片剂(椭圆形-16.3毫米x 7.6毫米)。

[1337] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫

升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
	50 rpm	75 rpm
0	0	0
[1338] 15	10	10
45	18	18
60	21	21
120	31	31
240	55	57
480	81	85
720	92	97

[1339] 示例48

[1340] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为0.5千克:

成分	重量
[1341] 拉科酰胺	50.0 毫克
甘油二山嵛酸酯 (Compritol 888	48.0 毫克
ATO, Gattefossé 公司出品)	
喷雾干燥乳糖	94.0 毫克
[1342] 102 型微晶纤维素	47.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
	240.0 毫克

[1343] 1) 混合调制拉科酰胺、微晶纤维素和喷雾干燥乳糖

[1344] 2) 将甘油二山嵛酸酯添加到预先混合物并搅拌

[1345] 3) 将硬脂酸镁添加到混合物中并搅拌

[1346] 4) 将最终的混合剂压制成片剂(圆形-8.0毫米)。

[1347] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫

升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
	50 rpm	75 rpm
[1348] 0	0	0
60	29	29
120	41	41
240	58	57
480	76	75
720	87	87

[1349] 示例49 (熔融包埋)

[1350] 含有以下成分的胶囊以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1351]

成分	重量
拉科酰胺	50.0 毫克
棕榈酸甘油酯(Precirol ATO 5, Gattefossé 公司出品)	9.0 毫克
	59.0 毫克

[1352] 1) 混合调制拉科酰胺和棕榈酸甘油酯。

[1353] 2) 将混合剂加热至60℃并搅拌,直至制成含拉科酰胺的均匀的棕榈酸甘油酯分散体。

[1354] 3) 将热的拉科酰胺和棕榈酸甘油酯分散体装入胶囊

[1355] 4) 让填料胶囊冷却至室温并紧密封合。

[1356] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]
		50 rpm
[1357]	0	0
	15	12
	45	29
	60	34
	120	50
	240	93
[1358]	480	100
	720	101

[1359] 示例50

[1360] 含有以下成分的基质片剂以如下方式生产,批重量约为1.0千克:

[1361]

成分	重量
拉科酰胺	5.0 毫克
羟丙基甲基纤维素 (Benecel K750 LV-PH, Ashland Aqualon 公司出品)	3.0 毫克
硅化微晶纤维素 ^a	6.9 毫克
硬脂酸镁	0.1 毫克
	15.0 毫克

[1362] a硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1363] 1) 混合调制拉科酰胺、羟丙基甲基纤维素和硅化微晶纤维素

[1364] 2) 将硬脂酸镁添加到混合物中。

[1365] 3) 搅拌混合物并压实。

[1366] 4) 使用1.0毫米的筛孔将混合剂条分解成颗粒。

[1367] 5) 将颗粒压制成片剂(圆形-2.5毫米)。

[1368] 6) 将片剂装入胶囊,以制成50毫克剂量的胶囊。

[1369] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

[1370] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

	时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]	
		50 rpm	75 rpm
[1371]	0	0	0
	15	16	14
	45	37	35
	60	45	44
	120	65	67
	240	72	72
	480	71	72
	720	71	71

[1372] 示例51和52关于带功能性包衣的片剂

[1373] 示例51

[1374] 含有以下成分的薄膜包衣片剂以如下方式生产,批重量约为1.2千克:

[1375]

成分	重量
片剂核心:	
拉科酰胺	50.0 毫克
101 型微晶纤维素	14.0 毫克

[1376]

K30 型聚维酮	5.0 毫克	
硅化微晶纤维素 ^a	47.3 毫克	
硬脂酸镁	1.0 毫克	
纯净水 ^b	适量 (200 毫克)	
	117.3 毫克	
薄膜包衣:	2%	4%
Eudragit NE 40 D, EVONIK Röhm GmbH 公司出品 ^{c, d}	1.1 毫克	2.2 毫克
滑石	1.1 毫克	2.3 毫克
无水胶体二氧化硅	0.1 毫克	0.2 毫克
纯净水 ^b	适量	适量
	2.3 毫克	4.7 毫克
合计 (薄膜包衣片剂):	119.6 毫克	122.0 毫克

[1377] a 硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1378] b 水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1379] c Eudragit NE 40D是一种水分散体,其中由中性丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸酯共聚物(2:1) (38.0wt-%)和壬苯醇醚100 (2.0wt-%)构成的固体含量为40.0wt-%。

[1380] d 水分在加工过程中蒸发,且不存于最终产品中,1.1毫克、1.6毫克和2.2毫克相对于2.8毫克、4.0毫克和5.5毫克40wt-%Eudragit NE 40D分散体

[1381] 1) 将聚维酮加入纯净水中溶解,即可制成粘合剂溶液。

[1382] 2) 将拉科酰胺、微晶纤维素和硅化微晶纤维素传送至高剪切制粒机并搅拌

[1383] 3) 将粘合剂溶液加入干燥混合物并持续搅拌。

[1384] 4) 将混合物制成颗粒。

[1385] 5) 将湿颗粒传送至盘式干燥机并以40℃温度干燥16小时。

[1386] 6) 筛分干燥颗粒并将其传送至高剪切制粒机。

[1387] 7) 混合调制硬脂酸镁和前一步制成的颗粒

[1388] 8) 将最终的混合剂压制成片剂(圆形-5.0毫米)。

[1389] 9) 将滑石加入纯净水中溶解,即可制成包衣分散体。添加Eudragit NE40D和无水胶体二氧化硅并搅拌,直至制成均衡的分散体。

[1390] 10) 使用盘式悬浮包衣系统为片剂涂敷包衣,直至达到目标重量。

[1391] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

[1392]

时间 [分钟]	活性成分的释放总量 [%]			
	2%		4%	
	50 rpm	75 rpm	50 rpm	75 rpm
0	0	0	0	0
15	0	0	0	0
45	7	15	4	8
60	14	24	8	15
120	39	53	23	38
240	68	78	46	65
480	89	92	68	86
720	93	94	79	93

[1394] 示例54

[1395] 含有以下成分的薄膜包衣片剂以如下方式生产,批重量约为1.2千克:

成分		重量	
[1396]	片剂核心:		
	拉科酰胺	50.0 毫克	
	羟丙基纤维素	1.3 毫克	
	硅化微晶纤维素 ^a	42.0 毫克	
	硬脂酸镁	0.5 毫克	
	纯净水 ^b	适量 (55 毫克)	
		93.8 毫克	
	薄膜包衣:	2 %	3 %
	Kollicoat SR 30 D, BASF 公司出品 ^{c, d}	1.7 毫克	2.5 毫克
	丙二醇	0.2 毫克	0.3 毫克
	纯净水 ^b	适量	适量
		1.9 毫克	2.8 毫克
	合计 (薄膜包衣片剂):	95.7 毫克	96.6 毫克

[1397] a 硅化微晶纤维素含有98%的微晶纤维素和2%的无水胶体二氧化硅

[1398] b 水分在加工过程中蒸发,且不存在于最终产品中;q.s.=quantum satis;即,适量

[1399] c Kollicoat SR 30D是一种水分散体,其中由聚乙酸乙烯酯(27wt-%)、聚乙烯吡咯烷酮(2.7wt-%)和十二醇硫酸钠(0.3wt-%)构成的固体含量为30wt-%

[1400] d 水分在加工过程中蒸发,且不存于最终产品中,1.7毫克和2.5毫克相对于5.7毫克和8.3毫克30wt-%Kollicoat SR 30D分散体

[1401] 1) 将羟丙基纤维素加入纯净水中溶解,即可制成粘合剂溶液。

[1402] 2) 将拉科酰胺、微晶纤维素和硅化微晶纤维素传送至高剪切制粒机并搅拌

[1403] 3) 将粘合剂溶液加入干燥混合物并持续搅拌。

[1404] 4) 将混合物制成颗粒。

[1405] 5) 将湿颗粒传送至盘式干燥机并以40℃温度干燥16小时。筛分干燥颗粒并将其传送至高剪切制粒机。

- [1406] 6) 混合调制硬脂酸镁和前一步制成的颗粒
- [1407] 7) 将最终的混合剂压制成片剂(圆形-5.0毫米)。
- [1408] 8) Kollicoat SR30D和丙二醇制成的包衣分散体添加到纯净水中并搅拌均匀,直至制成均衡的分散体。
- [1409] 9) 使用盘式悬浮包衣系统为片剂涂敷包衣,直至达到目标重量。
- [1410] 如下表所示,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm和75rpm) 进行测量。

		活性成分的释放总量 [%]			
时间 [分钟]		2 %		3 %	
		50 rpm	75 rpm	50 rpm	75 rpm
[1411]	0	0	0	0	0
	15	3	3	1	1
	45	7	7	3	5
	60	11	9	4	7
	120	34	36	8	22
	240	69	69	38	51
	480	94	91	69	78
	720	100	97	85	92

- [1412] 示例53
- [1413] 生产拉科酰胺多晶型 (I)
- [1414] 将未加工的拉科酰胺悬浮在乙酸乙酯(10倍体积)内,将其加热直至回流,撒布拉科酰胺形态 (I) 并慢慢冷却至室温,以获得纯晶体形态 (I) 拉科酰胺。
- [1415] 示例54
- [1416] 为局部癫痫发作受试者建立发作频率药代动力学 (PK) -药效动力学 (PD) 建模。
- [1417] 介绍与目标
- [1418] 本报告讲述了为带有或无继发性扩散的局部癫痫发作受试者建立发作频率药代动力学 (PK) -药效动力学 (PD) 模型的目标、方法、假设和结果,该受试者接受辅助拉科酰胺进行辅助治疗 (LCM,也被称为SPM 927,原称为harkoseride)。
- [1419] PK-PD分析的目标是,基于以前人体临床试验的汇总数据,评估和描述LCM血药浓度 (PK参数) 和每日发作次数减少 (PD参数) 之间的相关性。

[1420] PK-PD建模的结果将可为LCM治疗剂量范围提供支持性信息。

[1421] PK-PD建模结果

[1422] 基于 $E_{\max}$ 模型评估PK-PD建模结果。

[1423] $E_{\max}$ PK-PD模型

[1424] 下文表8概述了 $E_{\max}$ 模型PK-PD建模结果。

[1425] 表8: $E_{\max}$ 模型的PK-PD结果 (N=615名受试者)

[1426]

参数	算术平均值 (SD)	中值	范围	第 1 个、第 3 个 分位数
AUC50 ^a [微克/ 毫升*h]	35.9 (185.6)	1.05	0-3998	0, 27.27
$E_{\max}$ [%]	71.0 (30.0)	77.0	0.06-100	47, 7, 100

[1427] AUC50=实现最大疗效之一半所需的AUC

[1428] 数据来源:附录9 (第2部分)

[1429] AUC50的算术平均值为35.9微克/毫升*h,具有高度可变性 (范围:0-3998微克/毫升*h)。

[1430] $E_{\max}$ PK-PD模型概述

[1431] 服用LCM ($E_{\max}$) 预估最高可使癫痫发作频率减少71%。平均AUC50 (即实现局部癫痫发作频率最大降幅之一半的稳态AUC) 预估为35.9微克/毫升*h。分布容积 (V_d) 为50升且 k_e 为 $0.06h^{-1}$ (相当于约12小时终末半衰期) 的典型受试者进行拉科酰胺给药后 (每日2次,每次约110毫克),从该个体中获得的AUC即相当于上述AUC。

[1432] 要使每日癫痫发作次数减少46% (相当于65%的最大疗效),AUC需要达到67微克/毫升*h (相当于典型受试者200毫克LCM的平均剂量,每日2次);要使每日局部癫痫发作次数减少52% (相当于74%的最大疗效),AUC需要达到100微克/毫升*h (相当于典型受试者300毫克LCM的平均剂量,每日2次)。

[1433] 可实现的PD疗效 (每日癫痫发作次数减少的百分比) 与相应的AUC和剂量 (实现这些AUC的剂量) 之间的关系概述于下文表9:

[1434] 表9:可实现的每日癫痫发作次数的降幅 (%) 与AUC_{ss}和每日拉科酰胺剂量 (基于 $E_{\max}$ 模型的结果) 之间的关系^a

[1435]

每日癫痫发作次数 降幅, E(AUC) 为基线的百分之	每日癫痫发作次数 降幅, E(AUC) 为 $E_{\max}$ 的百分之	相应的 AUC_{ss}	实现相应 AUC_{ss} 的口剂量 ^b
22.5	31.7	16.7 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 50 毫克
34.2	48.1	33.3 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 100 毫克
35.1	50	35.9 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 110 毫克
41.3	58.2	50 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 150 毫克
46.1	65.0	66.7 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 200 毫克
49.6	69.9	83.3 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 250 毫克
52.2	73.6	100 微克/毫升*h	每日 2 次, 每次 300 毫克

[1436] bid=每日2次;

[1437] a根据 $E_{\max}$ 模型结果和

[1438] 2.5.5.2所述公式计算而得;E(AUC)=每日癫痫发作次数的降幅百分比(AUC函数),

[1439] b分布容积(V_d)为50升且 k_e (消除速率常数)为 $0.06h^{-1}$ 的受试者每日服用的拉科酰胺剂量;剂量近似值的计算方程式为:剂量= AUC_{ss}/V_d*k_e

[1440] 讨论

[1441] 在本报告中,基线、滴定和维护阶段每次访视的累计每日癫痫发作次数的线性回归是描述日平均癫痫发作数的适当方法。线性回归的斜率等于癫痫发作的日平均数。

[1442] 第1步, AUC_{ss} 近似值计算方程(当前PK-PD评估中感兴趣的PK参数)的有效性。[1443] 基于滴定和维护阶段的个别斜率与基线斜率和近似的 $AUC_{\tau,ss,m}$ 之间的相对差异,实行线性模型、 $E_{\max}$ 模型和 $E_{\max 100}$ 模型进行PK-PD评估。三个模型均会导致模型参数结果具有极高的变化性。最后, $E_{\max}$ 模型拥有最低的加权平方和,并使用最合适的PK-PD模型来描述数据。作为 $E_{\max}$ 模型结果的参数AUC50的平均值预估为35.9微克/毫升*h,最大疗效平均值

($E_{\max}$) 预计可使癫痫发作基线频率减少71%。 AUC_{50} 被定义为个人取得最大疗效50% (癫痫发作频率的降幅) 所需的 AUC_{ss} 。分布容积为50升且 k_e 为 $0.06h^{-1}$ (相当于约12小时终末半衰期) 的典型受试者进行拉科酰胺给药后 (每日2次, 每次约110毫克), 从该个体中获得的 AUC 即相当于上述 AUC_{ss} 。

[1444] 根据现有的 $E_{\max}$ 模型结果, 可以预测, 要使每日癫痫发作次数减少46% (相当于65%的最大疗效), AUC_{ss} 为67微克/毫升* h (相当于典型受试者200毫克LCM的平均剂量, 每日2次); 要使每日癫痫发作次数减少52% (相当于74%的最大疗效), AUC_{ss} 需要达到100微克/毫升* h (相当于典型受试者300毫克LCM的平均剂量, 每日2次)。

[1445] 这些结果支持能有效减少局部癫痫发作频率的LCM剂量 (200–600毫克/日) 的治疗范围。

[1446] 解释现有PK-PD建模结果时, 应当考虑PD参数的高度可变性。试验人群的每日癫痫发作次数分布非常广, 有些患者每天发作0.1次, 有些患者每天发作20多次。因此, AUC_{50} 和 $E_{\max}$ 的宽泛参数值与预期值相同。

[1447] 示例表明,

[1448] ●所有经过测试的PK-PD模型 (线性模型、 $E_{\max}$ 模型、 $E_{\max}$ 100模型) 均会导致模型参数结果具有极高的可变性。 $E_{\max}$ 模型显示了最低加权平方和, 因此是最适当的PK-PD模型, 以说明 AUC 和癫痫发作频率变更之间的关系。

[1449] ●作为 $E_{\max}$ 模型结果的 AUC_{50} (即 AUC_{ss} 可使局部癫痫发作频率减少35%, 相当于最大疗效减少50%) 预估为35.9微克/毫升* h 。分布容积为50升且 k_e 为 $0.06h^{-1}$ (相当于约12小时终末半衰期) 的典型受试者进行拉科酰胺给药后 (每日2次, 每次约110毫克), 从该个体中获得的 AUC_{ss} 即相当于上述 AUC_{ss} 。

[1450] ●根据现有的 $E_{\max}$ 模型结果, 可以预测, 要使每日癫痫发作次数减少46% (相当于65%的最大疗效), AUC_{ss} 为67微克/毫升* h (相当于典型受试者200毫克LCM的平均剂量, 每日2次); 要使每日局部癫痫发作次数减少52% (相当于74%的最大疗效), AUC_{ss} 需要达到100微克/毫升* h (相当于典型受试者300毫克LCM的平均剂量, 每日2次)。

[1451] ●现有的PK-PD结果支持辅助治疗中能有效减少局部癫痫发作频率的LCM剂量 (200–600毫克/日) 的治疗范围。

[1452] 示例55 (每日服用1次拉科酰胺控释制剂后模拟不良事件)

[1453] 根据 (a) 临床试验 (“试验640”), 旨在检查服用拉科酰胺速释制剂之后的不良事件 (AE) 和PR间隔时间增加, 和 (b) 服用拉科酰胺控释制剂 (示例2) 之后的第1期pk试验, 按以下方式模拟包括每日给药1次400毫克控释制剂之后PR间隔时间影响的不良事件:

[1454] A. 使用的基本参数:

[1455] • 利用两个临床试验 (试验640和示例2) 的PK综合分析的总体参数

[1456] • 模拟4个群组的试验 (每个群组有54名受试者和6天的药物剂量)

[1457] • 安慰剂

[1458] • 200毫克控释制剂, 每日1次

[1459] • 400毫克控释制剂, 每日1次

[1460] • 200毫克速释制剂, 每日2次 (400毫克/日)

[1461] • 两组控释制剂治疗群组使用示例2第1期试验服用的控释制剂的吸收半衰期和

存在个体间差异的生物利用度

[1462] • 速释制剂治疗群组使用试验640和示例2服用的速释制剂的存在个体间差异的吸收半衰期。

[1463] • 1天预处理,6天药物剂量(无向上滴定)、2天药物洗除、每小时浓度

[1464] B. 模拟AE和PR间隔曲线:

[1465] • 模拟浓度用于模拟100项新试验(使用PR间隔和AE PKPD最终模型)

[1466] • 首先计算每个个体偏离基线的最大偏离程度

[1467] • 然后计算预计的平均最大偏离程度,检查不同模拟试验的平均最大偏离程度分布

[1468] • 预计所有模拟受试者中发生一级AV-block (PR间隔时间>209毫秒)的次数

[1469] • 预计所有模拟受试者中相比基线增幅超过10%的受试者数量

[1470] • 每项试验的AE数或AE发生率(%)的跨试验平均时间曲线

[1471] • 每项试验中出现AE的患者数的分布

[1472] • 每项试验中出现AE的总时数的分布

[1473] C. 模拟结果:

[1474] (i) 预计服用400毫克控释制剂(每日1次)群组的PR间隔时间增幅稍低于服用200毫克速释制剂(每日2次)群组(6.4与7.7毫秒)

[1475] (ii) 预计速释制剂(每日2次)治疗群组的PR间隔时间增幅超过10%的患者数相比400毫克控释制剂(每日1次)群组高出50%(11.96与8.11)

[1476] (iii) 400毫克控释制剂(每日1次)和200毫克速释制剂(每日2次)群组中恶心不良事件曲线差异有所缩小,但仍存在:速释制剂峰值越高,AE发生率越高

[1477] (iv) 头晕不良事件曲线和综合指标导致200毫克速释制剂(每日2次)群组峰值发生率下降12%;而400毫克速释制剂(每日1次)群组则下降8%。

[1478] 差异小部分归因于生物利用度的差异,但主要归因于峰值浓度的差异。

[1479] 以下各项说明了本发明的特性(非限于本发明部分):

[1480] 1. 口服拉科酰胺固体控释制剂含有拉科酰胺和延缓释放拉科酰胺的药剂,其中

[1481] (a) 占配方中拉科酰胺总含量约8.5wt-%至41wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[1482] (b) 占配方中拉科酰胺总含量约15wt-%至64wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或

[1483] (c) 占配方中拉科酰胺总含量约28wt-%至88wt-%的拉科酰胺于4小时内释放,

[1484] 拉科酰胺的体外释放依照USP(第24版)方法<711>(溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量。

[1485] 2. 第1项所述的制剂中,

[1486] (a) 占配方中拉科酰胺总含量约9.5wt-%至26wt-%的拉科酰胺于1小时内释放,

[1487] (b) 占配方中拉科酰胺总含量约18wt-%至45wt-%的拉科酰胺于2小时内释放,和/或

[1488] (c) 占配方中拉科酰胺总含量约33wt-%至70wt-%的拉科酰胺于4小时内释放。

[1489] 3. 第1或2项所述的制剂中,拉科酰胺占制剂总重量的20-95wt-%、30-50wt-%或50-95wt-%。

[1490] 4.任何上述项所述的制剂,单剂量含有约50-1000毫克拉科酰胺,约200-800毫克拉科酰胺更佳,约300-600毫克拉科酰胺甚佳。

[1491] 5.任何上述项所述的制剂均每日服用1次,尤其服药间隔约24小时。

[1492] 6.每日口服1次的拉科酰胺固体控释制剂含有拉科酰胺和延缓释放拉科酰胺的药剂,该控释制剂释放的拉科酰胺量可使拉科酰胺体内吸收速率常数 k_a 达到约0.1/h至0.5/h

[1493] 7.任何上述项所述的制剂的拉科酰胺体内吸收速率常数 k_a 为约0.1/h至0.3/h。

[1494] 8.第7项所述的制剂中,制剂释放的拉科酰胺量可使拉科酰胺溶解速率常数 k_{diss} 达到约0.1/h至0.3/h,拉科酰胺的体外释放依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、50rpm) 进行测量。

[1495] 9.第8项所述的制剂中,溶解速率常数 k_{diss} 为约0.1/h至0.2/h。

[1496] 10.任何上述项所述的制剂中,每日1次的重复服用之后达到最高拉科酰胺稳态血药浓度的时间 $T_{max,ss}$ 为约4-10小时,约5-9小时更佳。

[1497] 11.任何上述项所述的制剂中,制剂的稳态峰谷波动 (PTF) 可低于70%,PTF表示 $(C_{max,ss}-C_{min,ss})/AUC/\tau$,其中 $C_{max,ss}$ 为口服后拉科酰胺最大稳态血药浓度, $C_{min,ss}$ 为口服后拉科酰胺最低稳态血药浓度, AUC_t,ss 为给药间隔时间 τ 的稳态曲线下面积,给药间隔时间为24小时。

[1498] 12.第10项所述的制剂中,PTF低于约55%,甚或低于约45%。

[1499] 13.任何上述项所述的制剂中,在药物分布容积平均值为50升的患者中,每日1次的重复服用之后,稳态 $C_{max,ss,norm}$ 处在0.016-0.0215微克/毫升/毫克之间, $C_{min,ss,norm}$ 处在0.01-0.014微克/毫升/毫克之间

[1500] 14.任何上述项所述的制剂均可用于预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病。

[1501] 15.第14 4项所述的制剂中,疾病包括疼痛、癫痫、与癫痫发作有关的疾病、特发性震颤、躁郁症、精神分裂症、强迫症、运动障碍或过度兴奋障碍。

[1502] 16.第15项所述的制剂中,疾病包括癫痫、与癫痫发作有关的疾病、特发性震颤和躁郁症。

[1503] 17.任何上述项所述的制剂可用于预防和/或治疗癫痫。

[1504] 18.任何上述项所述的制剂中,依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量时,其副作用发生率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[1505] 19.任何上述项所述的制剂中,依照USP (第24版) 方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm) 进行测量时,其癫痫发作频率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[1506] 20.任何上述项所述的制剂可用于预防癫痫发作和/或治疗癫痫,用药为每日口服1次,给药间隔时间约为24小时。

[1507] 21.任何上述项所述的制剂中,单剂量制剂含有至少约400毫克的拉科酰胺。

[1508] 22.任何上述项所述的制剂中,制剂为固体口服剂量,首选带功能性包衣的片剂、非功能性包衣的片剂、胶囊、小片剂、微丸和颗粒。

[1509] 23.任何上述项所述的制剂中,制剂为固体口服剂量,可以选用基质片剂、功能性包衣片剂和包衣颗粒。

[1510] 24. 任何上述项所述的制剂含有用作活性成分的拉科酰胺和至少一种迟缓剂, 相比拉科酰胺速释制剂, 它可延缓拉科酰胺的体外释放。

[1511] 25. 第24项所述的制剂含有由至少一种基质迟缓剂构成的含拉科酰胺基质。

[1512] 26. 第25项所述的制剂中, 至少一种基质迟缓剂为亲水性聚合物材料, 其粘度为2' 000-200' 000mPas (2wt-%水溶液、20℃), 粘度10' 000-150' 000mPas (2wt-%水溶液、20℃) 更佳。

[1513] 27. 第26项所述的制剂中, 至少一种亲水性聚合物选用树胶、纤维素衍生物、纤维素醚、纤维素酯、蛋白质衍生的材料、聚糖、淀粉、淀粉衍生物、乙酸乙烯酯衍生物、乙烯基吡咯烷酮衍生物、聚乙二醇, 首选泊洛沙姆、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、改性淀粉、预胶化淀粉、羟丙基淀粉、透明质酸钠、海藻酸、海藻酸盐、角叉菜胶、脱乙酰壳多糖、瓜尔豆胶、果胶和黄原胶。

[1514] 28. 第25项所述的制剂中, 至少一种基质迟缓剂选用非聚合物材料, 其熔点高于37℃, 熔点为40℃至100℃更佳。

[1515] 29. 第28项所述的制剂中, 至少一种基质迟缓剂是疏水性的, 首选脂肪、油脂、蜡、脂肪醇、脂肪酸、脂肪醇醚和脂肪酸酯。

[1516] 30. 第29项所述的制剂中, 基质迟缓剂选用C8-C30一元醇、单酸甘油酯、甘油二酯、甘油三酸酯、丙三醇酯、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯、氢化大豆油、月桂酰聚乙二醇、硬脂基聚乙二醇、硬脂酸棕榈酸甘油酯、乙烷基棕榈酸酯、脂肪酸甘油酸酯和鲸蜡醇。

[1517] 31. 第25项所述的制剂中, 至少一种基质迟缓剂是惰性聚合物, 选用丙烯酸类树脂、纤维素衍生物、乙酸乙烯酯衍生物和非水溶性聚酯。

[1518] 32. 第31项所述的制剂中, 至少一种基质迟缓剂选用聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、虫胶、聚甲基丙烯酸衍生物、甲基丙烯酸共聚物A型、甲基丙烯酸共聚物B型、甲基丙烯酸共聚物C型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型、中性乙基甲基丙烯酸甲酯共聚物和基本叔丁基甲基丙烯酸酯共聚物。

[1519] 33. 任何上述项所述的制剂含有至少一种基质迟缓剂, 总量占制剂总重量的至少约2.5wt-%, 至少约5wt-%更佳, 至少约10wt-%甚佳。

[1520] 34. 第33项所述的制剂中, 基质迟缓剂选用羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、乙基纤维素、甘油三酸酯、山嵛酸甘油酯、聚醋酸乙烯酯、甲基丙烯酸共聚物B型和中性甲基丙烯酸, 占该剂总重量的10wt-%至30wt-%。

[1521] 35. 口服固体拉科酰胺控释制剂, 其中含有

[1522] (a) 拉科酰胺, 占制剂总重量的20-95wt-%,

[1523] (b) 至少一种基质迟缓剂, 占制剂总重量的5-80wt-%, 和可选的

[1524] (c) 一种或多种赋形剂, 至多占制剂总重量的75wt-%, 并选用填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助滑剂、药学可接受的加工助剂和/或流动改性剂, 和/或

[1525] (d) 非功能性薄膜包衣, 至多占总量的30wt-%。

[1526] 36. 第35项所述的制剂是一种片剂, 且包含70-95wt-%的拉科酰胺、5-30wt-%的基质迟缓剂、0-25wt-%的填充剂/稀释剂、0-15wt-%的粘合剂、0-10%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂、0-10wt-%的非功能性薄膜包衣, 所有数值为与制剂总重量的比值。

[1527] 37. 第1-34项中任意一项所述制剂是一种片剂,且包含1-80wt-%的拉科酰胺、5-80wt-%的基质迟缓剂、0-80wt-%的填充剂和/或稀释剂、0-80wt-%的粘合剂、0-80wt-%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂、0-30wt-%非功能性薄膜包衣,所有数值为与制剂总重量的比值。

[1528] 38. 第37项所述的制剂,该制剂包含30-60wt-%的拉科酰胺、5-30wt-%的基质迟缓剂、20-55wt-%的填充剂、10-50wt-%的粘合剂、0-20wt-%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂、0-5wt-%的非功能性薄膜包衣,所有数值为与制剂总重量的比值。

[1529] 39. 口服固体拉科酰胺控释制剂,其中含有

[1530] (a) 含拉科酰胺的基质,和

[1531] (b) 所述含拉科酰胺的基质周围至少有一个控释层,且控释层至少含有一种控释剂。

[1532] 40. 第39项所述的制剂,含拉科酰胺的基质至少含有一种赋形剂。

[1533] 41. 第39或40项所述的制剂,含拉科酰胺的基质(a)是

[1534] (i) 一种速释基质,或

[1535] (ii) 含有至少一种控释剂的控释基质。

[1536] 42. 第41项所述的制剂,如第26-34项中任意一项定义一样,(ii)中的控释剂选自基质迟缓剂。

[1537] 43. 第39-42项中任意一项所述的制剂,其控释层至少含有一个聚合物,选自由丙烯酸树脂、纤维素衍生物、醋酸乙烯衍生物组成的群组,且选自聚乙烯基吡咯烷酮、多乙酸乙烯酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、虫胶、甲基丙烯酸共聚物A型、甲基丙烯酸共聚物B型、甲基丙烯酸共聚物C型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型、中性乙基甲基丙烯酸甲酯共聚物和基本叔丁基甲基丙烯酸酯共聚物组成的群组更佳。

[1538] 44. 第39-43项所述制剂,其控释层占制剂总重量的1-60wt-%,5-45wt-%更佳,5-35wt-%最佳。

[1539] 45. 第39-42项中任意一项所述制剂,其控释层包含一个聚合物,其选自乙基纤维素、多乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸共聚物B类和中性丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物的群组,占制剂总重量的5-35wt-%。

[1540] 46. 第45项所述制剂,其控释层至少包含一种额外的赋形剂,选自助粘合剂、造孔剂、抗粘剂、防沫剂、调味剂、色素、染料和加工辅助剂(如塑化剂、乳化剂或稳定剂)群组。

[1541] 47. 第39-46项中任意一项所述制剂,其中间层位于含拉科酰胺的基质和控释层之间。

[1542] 48. 第39-47项中任意一项所述制剂,其控释层采用外层覆盖。

[1543] 49. 第39-48项中任意一项所述制剂,含有1-95wt-%的拉科酰胺、0-80wt-%的填充剂和/或稀释剂、0-80wt-%的粘合剂以及1-60wt-%的控释层。

[1544] 50. 第49项所述制剂,含有50-95wt-%的拉科酰胺、0-30wt-%的填充剂和/或稀释剂、0-15wt-%的粘合剂以及5-35%的控释层。

[1545] 51. 第48项所述制剂,通过添加20-80wt-%填充剂和/或稀释剂、0-80wt-%的粘合剂、0-80wt-%的润滑剂、助滑剂和/或流动改性剂以及0-30wt-%的非功能性薄膜包衣,将

该制剂压缩成多单元型片剂或多单元型薄膜包衣片剂。

[1546] 52. 任何上述项所述的制剂是单单元型制剂。

[1547] 53. 第1-50项中任意一项所述制剂是多单元型制剂,包括药丸、小片剂或颗粒,将这些随意地包成袋或胶囊,或压缩成多单位型片剂。

[1548] 54. 第53项所述制剂的单粒、药丸、小片剂或颗粒的最大规格不大于3毫米;0.1-2.5毫米更佳。

[1549] 55. 任何上述项所述的制剂中,拉科酰胺的体外释放是pH独立型的。

[1550] 56. 制造含有拉科酰胺控释基质的固体制剂的方法,包括以下步骤:

[1551] (a) 首选在水溶剂中混合适量的拉科酰胺、基质迟缓剂和可选的粘合剂,

[1552] (b) 将步骤(a)调制的混合物制成颗粒,首选湿制颗粒,

[1553] (c) 添加剩余的基质赋形剂,并与步骤(b)制成的颗粒混合,

[1554] (d) 将步骤(c)制成的混合剂压制成片剂,和

[1555] (e) 可视需要为步骤(d)制成的片剂添加包衣。

[1556] 57. 一种用于预防、缓解和/或治疗中枢神经系统疾病的方法,包括第1-55项任意一项的制剂管理。

[1557] 58. 第57项所述方法:其中所述疾病选自疼痛、癫痫、与癫痫发作有关的疾病、特发性震颤、躁郁症、精神分裂症、强迫症、运动障碍或过度兴奋。

[1558] 59. 第57项所述方法:其中所述疾病选自癫痫、与癫痫发作有关的疾病、特发性震颤和躁郁症。

[1559] 60. 第57项所述方法,用于预防癫痫发作和/或治疗癫痫。

[1560] 61. 第57项所述方法,依照USP (第24版)方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量时,控释制剂的副作用发生率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[1561] 62. 第60项所述方法,依照USP (第24版)方法<711> (溶出设备2、900毫升0.1N HCl、75rpm)进行测量时,控释制剂的癫痫发作频率低于拉科酰胺含量相同且在30分钟内释放80%拉科酰胺的速释制剂。

[1562] 63. 第60项的方法用于预防癫痫发作和/或治疗癫痫,口服药物,每日1次。