



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101909438 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 08

(21) 申请号 200980101741. 6

A61K 31/135 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 01. 09

(30) 优先权数据

61/010, 860 2008. 01. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/000134 2009. 01. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02009/089049 EN 2009. 07. 16

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 穆罕默德·萨法迪 丹尼特·李驰特

雷切尔·科恩

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限

公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

A01N 33/02 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 40 页 附图 9 页

(54) 发明名称

雷沙吉兰制剂、其制备及用途

(57) 摘要

公开了设计来释放甲磺酸雷沙吉兰同时保持特定药物动力学特征的制剂。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂;

其中所述药物组合物在放入 37℃、500mL 的以下 pH 条件的缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转/分钟旋转 60 分钟时释放以下百分比的甲磺酸雷沙吉兰:

a) 在 0.1N HCl 中为 0%;

b) 在 pH 为 6.0 的磷酸盐缓冲液中为 0-20%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,所述药物组合物在放入 37℃、pH 为 6.2 的 500mL 缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转/分钟旋转 60 分钟时释放 80-100% 的甲磺酸雷沙吉兰。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,所述药物组合物在放入 37℃、pH 为 6.8 的 500mL 缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转/分钟旋转 20 分钟时释放 80-100% 的甲磺酸雷沙吉兰。

4. 一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 AUC 值为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 AUC 值的 80-130%。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,所述药物组合物给药至人类试验对象时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 AUC 值为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 AUC 值的 80-125%。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 $C_{\max}$ 为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 $C_{\max}$ 的 80-145%。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 $C_{\max}$ 为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 $C_{\max}$ 的 80-125%。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合物,其中所述芯为片剂形状。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的药物组合物,其中所述芯还包含至少一种崩解剂。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物,其中所述耐酸包衣占药物组合物的 5%-12% 重量。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其中耐酸包衣占药物组合物的 8% 重量。

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,所述药物组合物为片剂。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的药物组合物,其中所述包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 和增塑剂。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 与增塑剂之比为 10 : 1 至 2 : 1。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 与增塑剂之比为 5 : 1。

16. 根据权利要求 13-15 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

17. 根据权利要求 13-15 中任一项所述的药物组合物,其中所述包衣还包含滑石。

18. 根据权利要求 13-17 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含内包衣层。

19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物,其中所述内包衣层包含羟丙甲纤维素。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物的重量不到 150mg。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含 1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰。

22. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含 0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰。

23. 根据权利要求 21 或 22 所述的药物组合物,所述药物组合物还包含甘露醇、胶体二氧化硅、淀粉 NF、预胶化淀粉、硬脂酸、滑石、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、滑石超细粉和柠檬酸三乙酯。

24. 根据权利要求 21 所述的药物组合物,所述药物组合物由 79.84mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。

25. 根据权利要求 22 所述的药物组合物,所述药物组合物由 80.62mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。

26. 一种药物组合物,所述药物组合物包括:

a) 芯,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂;和

b) 包衣,所述包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)和至少一种增塑剂,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)与增塑剂之比为 10:1 至 2:1。

27. 根据权利要求 26 所述的药物组合物,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)与增塑剂之比为 5:1。

28. 根据权利要求 26 或 27 所述的药物组合物,其中所述包衣占所述药物组合物的 5%-12%重量。

29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述包衣占所述药物组合物的 8%重量。

30. 根据权利要求 26-29 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂是水溶性的。

31. 根据权利要求 30 所述的药物组合物,其中所述增塑剂为几种水溶性增塑剂的组合物。

32. 根据权利要求 26-29 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂为水溶性增塑剂和水不溶性增塑剂的组合物。

33. 根据权利要求 26-29 中任一项所述的药物组合物,其中所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

34. 根据权利要求 26-33 中任一项所述的药物组合物,其中所述包衣还包含润滑剂。

35. 根据权利要求 33 所述的药物组合物,其中所述润滑剂为滑石超细粉。
36. 根据权利要求 26-35 中任一项所述的药物组合物,其中所述芯为片剂形状。
37. 根据权利要求 26-36 中任一项所述的药物组合物,其中所述芯还包含至少一种崩解剂。
38. 根据权利要求 37 所述的药物组合物,其中所述芯包含 0.5% -20% 重量崩解剂。
39. 根据权利要求 38 所述的药物组合物,其中所述崩解剂包含预胶化淀粉。
40. 根据权利要求 26-39 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物的重量不到 150mg。
41. 根据权利要求 26-40 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含 1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰。
42. 根据权利要求 26-40 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含 0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰。
43. 根据权利要求 41 或 42 所述的药物组合物,所述药物组合物还包含甘露醇、胶体二氧化硅、淀粉 NF、预胶化淀粉、硬脂酸、滑石、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、滑石超细粉和柠檬酸三乙酯。
44. 根据权利要求 41 所述的药物组合物,所述药物组合物由 79.84mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。
45. 根据权利要求 42 所述的药物组合物,所述药物组合物由 80.62mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。
46. 一种治疗帕金森病患者的方法,所述方法包括给药至所述患者权利要求 1-45 中任一项所述的药物组合物。
47. 根据权利要求 46 所述的方法,其中所述患者患有胃排空延迟。

雷沙吉兰制剂、其制备及用途

[0001] 本申请要求 2008 年 1 月 11 日提交的美国临时申请 61/010,860 的权益,所述美国临时申请的内容通过引用结合于本文中。

[0002] 本申请中,参考了各种出版物、公开的专利申请和专利。这些文献的全部公开内容通过引用结合于本申请中以更全面地描述本发明所属领域的现有技术。

[0003] 发明背景

[0004] 美国专利 5,532,415、5,387,612、5,453,446、5,457,133、5,599,991、5,744,500、5,891,923、5,668,181、5,576,353、5,519,061、5,786,390、6,316,504、6,630,514 公开了 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满 (“R-PAI”),也作为雷沙吉兰为人所知。雷沙吉兰已报道为 B 型单胺氧化酶 (“MAO-B”) 的选择性抑制剂并可通过抑制脑中 MAO-B 来治疗帕金森病和各种其它病症。

[0005] 通过引用结合于本文中的美国专利 6,126,968 和 PCT 申请公开号为 WO 95/11016 公开了包含雷沙吉兰的药物组合物。

[0006] 通过引用结合于本文中的 PCT 申请公开号为 WO 2006/014973 公开了包含雷沙吉兰的药物组合物。

[0007] 采用单胺氧化酶 (“MAO”) 抑制剂过程中关心的一个问题是存在高血压危象 (也称为“奶酪效应”(cheese effect)) 风险 (Simpson, G.M. 和 White K. " Tyramine studies and the safety of MAOI drugs. " J Clin Psychiatry. 1984 Jul ;45(7 pt 2) :59-91.)。这种效应由外周 MAO 的抑制引起。在胃中发现了高浓度的外周 MAO。

[0008] 帕金森病患者中关心的另一问题是许多患者会有胃排空延迟 (Pfeiffer, R.F. 和 Quigley, E.M.M. " Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson ' s disease :Epidemiology, pathophysiology, and guidelines for management, " CNS-Drugs, 1999, 11(6) :435-448 ;Jost, W.H., " Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson ' s disease :Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management " , Drugs and Aging, 1997, 10(4) :249-258)。胃排空延迟 (胃滞留) 可引起外周 MAO 抑制提高并可导致奶酪效应。**AZILECT**[®] 表示作为最初的单一治疗及多旋多巴的辅助治疗的原发性帕金森病体征和症状的治疗。雷沙吉兰, **AZILECT**[®] 的活性成分, 被快速地吸收, 在约 1 小时达到血浆浓度峰值 (C_{max})。雷沙吉兰的绝对生物利用度为约 36%。(**AZILECT**[®] Product Label, May 2006)。

[0009] 当药物与高脂肪膳食一起摄入时, 尽管 C_{max} 和暴露 (exposure) (AUC) 分别降低了约 60% 和 20%, 但食物不会影响雷沙吉兰的 T_{max} 。因为 AUC 没有受到明显影响, **AZILECT**[®] 可与食物一起或不与食物一起给药。(**AZILECT**[®] Product Label, May 2006)。

[0010] 稳态下的平均分布容积为 87L, 表明雷沙吉兰的组织结合率超过血浆蛋白结合率。血浆蛋白结合率为 88-94%, 其中在 1-100ng/mL 浓度下对人白蛋白的平均结合率为 61-63%。(**AZILECT**[®] Product Label, May 2006)。

[0011] 在排泄之前, 雷沙吉兰在肝内发生几乎完全的生物转化。雷沙吉兰的代谢通过两种主要路径进行 :N- 脱烷基化作用和 / 或羟基化作用, 得到 1- 氨基茛满 (AI)、3- 羟

基-N- 炔丙基-1-氨基茛满 (3-OH-PAI) 和 3- 羟基-1-氨基茛满 (3-OH-AI)。体外试验显示雷沙吉兰代谢的两种路径都依赖于细胞色素 P450 (CYP) 体系,其中 CYP1A2 为参与雷沙吉兰代谢的主要同工酶。雷沙吉兰及其代谢物与葡萄糖苷酸的共轭物和随后的尿排泄物是主要的消除路径。(AZILECT® Product Label, May 2006)。

[0012] 口服 ¹⁴C- 标记的雷沙吉兰后,主要通过尿,其次通过粪便排出 (7 天内总剂量的 62% 在尿中,而总剂量的 7% 在粪便中),38 天内计算的总回收率达到剂量的 84%。不到 1% 的雷沙吉兰以原药形式从尿中排泄。(AZILECT® Product Label, May 2006)。

[0013] 雷沙吉兰表现为有效的不可逆 MAO-B 选择性抑制剂。MAO-B 抑制导致纹状体中的细胞外多巴胺水平提高。提高的多巴胺水平和随后提高的多巴胺能活性可能介导在多巴胺能运动功能障碍模型中观察到的雷沙吉兰有益影响。(Rasagiline mesylate. TVP-1012 for Parkinson's disease. Investigator's Brochure. Edition number 18. Teva Pharmaceuticals Ltd. September 2006.)

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物在放入 37°C、500mL 的以下 pH 条件的缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转 / 分钟旋转 60 分钟时释放以下百分比的甲磺酸雷沙吉兰 :a) 在 0.1N HCl 中为 0% ;和 b) 在 pH 为 6.0 的磷酸盐缓冲液中为 0-20%。

[0016] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 AUC 值为相应量的以即释制剂被摄入的雷沙吉兰的 AUC 值的 80-130%。

[0017] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 C_{max} 为相应量的以即释制剂被摄入的雷沙吉兰的 C_{max} 的 80-145%。

[0018] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,所述包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 和至少一种增塑剂,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 与增塑剂之比为 10 : 1 至 2 : 1。

[0019] 本发明还提供了一种治疗帕金森病患者的方法,所述方法包括给药至所述患者以上药物组合物。

[0020] 附图简述

[0021] 图 1 :各临床测试对象的血浆浓度 (0-24 小时)- 测试产物 A- 第 1 天

[0022] 图 2 :各临床测试对象的血浆浓度 (0-36 小时)- 测试产物 A- 第 10 天

[0023] 图 3 :各临床测试对象的血浆浓度 (0-24 小时)- 对比产物 C- 第 1 天

[0024] 图 4 :各临床测试对象的血浆浓度 (0-36 小时)- 对比产物 C- 第 10 天

[0025] 图 5 :平均血浆浓度 (0-24 小时)- 第 1 天

[0026] 图 6 :平均血浆浓度 (0-36 小时)- 第 10 天

[0027] 图 7 :平均血浆浓度 (0-24 小时) - 第 1 天 - 半对数标度

[0028] 图 8 :平均血浆浓度 (0-36 小时) - 第 10 天 - 半对数标度

[0029] 图 9 :第 1 天和第 10 天不同雷沙吉兰制剂给药后 6 小时的 MAO-B 抑制率 (平均值 $\pm$ 标准平均误差)。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物在放入 37°C、500mL 的以下 pH 条件的缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转 / 分钟旋转 60 分钟时释放以下百分比的甲磺酸雷沙吉兰 :a) 在 0.1N HCl 中为 0% ;和 b) 在 pH 为 6.0 的磷酸盐缓冲液中为 0-20%。

[0032] 所述药物组合物的一个实施方案中,在放入 37°C、pH 为 6.2 的 500mL 缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转 / 分钟旋转 60 分钟时释放 80-100% 的甲磺酸雷沙吉兰。

[0033] 所述药物组合物的另一实施方案中,在放入 37°C、pH 为 6.8 的 500mL 缓冲含水介质中的篮状设备中以 75 转 / 分钟旋转 20 分钟时释放 80-100% 的甲磺酸雷沙吉兰。

[0034] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 AUC 值为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 AUC 值的 80-130%。

[0035] 所述药物组合物的一个实施方案中,所述药物组合物给药至人类试验对象时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 AUC 值为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 AUC 值的 80-125%。

[0036] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括芯和耐酸的、药学上可接受的包衣,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 C_{max} 为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 C_{max} 的 80-145%。

[0037] 所述药物组合物的一个实施方案中,所述药物组合物被人类试验对象摄入时在相同给药间隔内提供的雷沙吉兰 C_{max} 为相应量的以即释制剂被摄人的雷沙吉兰的 C_{max} 的 80-125%。

[0038] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯为片剂形状。

[0039] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯为片剂形状且还包含至少一种崩解剂。

[0040] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述耐酸包衣占药物组合物的 5% -12% 重量。

[0041] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述耐酸包衣占药物组合物的 8% 重量。

[0042] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物为片剂。

[0043] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣包含甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 和增塑剂。

[0044] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣中甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 与增塑剂之比为 10 : 1 至 2 : 1。

[0045] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1 : 1)与增塑剂之比为5 : 1。

[0046] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

[0047] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1 : 1)、增塑剂和滑石。

[0048] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含内包衣层。

[0049] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含内包衣层,所述内包衣层包含羟丙甲纤维素。

[0050] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物的重量不到150mg。

[0051] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰。

[0052] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰。

[0053] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含1.56mg 或0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰,和甘露醇、胶体二氧化硅、淀粉 NF、预胶化淀粉、硬脂酸、滑石、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、滑石超细粉及柠檬酸三乙酯。

[0054] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物由79.84mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和3.1mg 滑石超细粉组成。

[0055] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物由80.62mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和3.1mg 滑石超细粉组成。

[0056] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:

[0057] a) 芯,所述芯包含甲磺酸雷沙吉兰和至少一种药学上可接受的赋形剂;和

[0058] b) 包衣,所述包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1 : 1)和至少一种增塑剂,其中所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1 : 1)与增塑剂之比为10 : 1至2 : 1。

[0059] 所述药物组合物的一个实施方案中,所述包衣中甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1 : 1)与增塑剂之比为5 : 1。

[0060] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣占所述药物组合物的5% -12%重量。

[0061] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣占所述药物组合物的8%重量。

[0062] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述增塑剂是水溶性的。

[0063] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述增塑剂为几种水溶性增塑剂的组合物。

[0064] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述增塑剂为水溶性增塑剂和水不溶性增塑剂的组合物。

[0065] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

- [0066] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣还包含润滑剂。
- [0067] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣还包含润滑剂,所述润滑剂为滑石超细粉。
- [0068] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述包衣还包含滑石超细粉。
- [0069] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯为片剂形状。
- [0070] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯还包含至少一种崩解剂。
- [0071] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯包含 0.5% -20% 重量的崩解剂。
- [0072] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述芯包含 0.5% -20% 重量的崩解剂,所述崩解剂包含预胶化淀粉。
- [0073] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物的重量不到 150mg。
- [0074] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含 1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰。
- [0075] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含 1.56mg 雷沙吉兰。
- [0076] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物包含 0.78mg 雷沙吉兰。
- [0077] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物还包含甘露醇、胶体二氧化硅、淀粉 NF、预胶化淀粉、硬脂酸、滑石、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、滑石超细粉和柠檬酸三乙酯。
- [0078] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物由 79.84mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、1.56mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。
- [0079] 所述药物组合物的另一实施方案中,所述药物组合物由 80.62mg 甘露醇、0.6mg 胶体二氧化硅、0.78mg 甲磺酸雷沙吉兰、10.0mg 淀粉 NF、20.0mg 预胶化淀粉、2.0mg 硬脂酸、2.0mg 滑石、4.8mg 羟丙甲纤维素、6.25mg 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、1.25mg 柠檬酸三乙酯和 3.1mg 滑石超细粉组成。
- [0080] 本发明还提供了一种治疗帕金森病患者的方法,所述方法包括给药至所述患者以上药物组合物。
- [0081] 所述方法的一个实施方案中,所述患者患有胃排空延迟。
- [0082] 雷沙吉兰的即释制剂定义为 **AZILECT®** 片剂,所述片剂包含雷沙吉兰(为甲磺酸盐)、用于治疗原发性帕金森病的炔丙胺基药物。其化学命名为:、(1R)-2,3-二氢-N-2-炔丙基-1H-茛-1-胺甲磺酸盐。甲磺酸雷沙吉兰是白色到灰白色粉的,易溶于水或乙醇,略溶于异丙醇。口服给药的各 AZILECT 片剂包含相当于 0.5mg 或 1mg 雷沙吉兰碱的甲磺酸雷沙吉兰。
- [0083] 各 AZILECT 片还包含以下非活性成分:甘露醇、淀粉、预胶化淀粉、胶体二氧化硅、硬脂酸和滑石。
- [0084] AZILECT 是用于治疗原发性帕金森病的不可逆单胺氧化酶抑制剂。AZILECT 抑制 B 型 MAO,但还未进行足够的研究来确定雷沙吉兰是否对人 B 型 MAO(MAO-B) 具有选择性。
- [0085] MAO,一种含黄素的酶,被分类成两种主要分子种类:A 和 B,且位于神经末梢、脑、肝和肠粘膜内的线粒体膜内。MAO 调节 CNS 和外周组织中儿茶酚胺类和血清素的代谢降解。

在人脑中 MAO-B 是主要形式。在脑、肝和肠组织的体外动物研究中,雷沙吉兰表现为有效的不可逆 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 选择性抑制剂。推荐治疗剂量下的雷沙吉兰也表现为血小板中 MAO-B 的有效且不可逆的抑制剂。还未对任何剂量下雷沙吉兰治疗过程中雷沙吉兰对抑制人的仅 MAO-B (而非 MAO-A) 的选择性和对酪胺的敏感性进行充分表征来避免受到饮食中含有酪胺和药物中包含的胺的限制。

[0086] 雷沙吉兰的精确作用机理还是未知的。认为一种机理与其 MAO-B 抑制活性有关, MAO-B 抑制活性导致纹状体中多巴胺的胞外水平提高。提高的多巴胺水平和随后提高的多巴胺能活性可能会调节多巴胺能运动障碍模型中观察到的雷沙吉兰有益效果。

[0087] 对健康者和帕金森病患者进行的研究已经显示:雷沙吉兰不可逆地抑制血小板 MAO-B。这种抑制在最后剂量后持续至少 1 周。1mg/ 天的单剂量雷沙吉兰后 MAO-B 抑制率达到 25-35%, 而 2mg/ 天的单剂量雷沙吉兰后 MAO-B 抑制率超过 55%。2mg/ 天的雷沙吉兰连续 3 天后, 抑制率超过 90% 且该抑制率水平在给药后维持 3 天。每天 0.5、1 和 2mg 雷沙吉兰的多剂量导致 MAO-B 得到完全抑制。

[0088] 雷沙吉兰的药物动力学在 1-10mg 范围内与剂量呈线性关系。其平均稳态半衰期为 3 小时, 但由于其不可逆地抑制 MAO-B, 其药物学动力学与药理效应没有相关性。

[0089] 雷沙吉兰被迅速吸收, 在约 1 小时达到血浆浓度峰值 (C_{max})。雷沙吉兰的绝对生物利用度为约 36%。

[0090] 当药物与高脂肪膳食一起摄入时, 尽管 C_{max} 和暴露 (AUC) 分别减少约 60% 和 20%, 但食物不会影响雷沙吉兰的 T_{max} 。因为 AUC 不会受到明显影响, Azilect 可与食物一起或不与食物一起给药。(Physician' Desk Reference, 63rd Edition, 2009, p3106).

[0091] 选择性地抑制 MAO-B 的 MAO 抑制剂通常不会导致“奶酪效应”。然而, R-PAI 的胃排空延迟可能产生这种现象。因此, 开发本发明制剂的一个主要目标是开发一种含量相当于 1mg 雷沙吉兰碱的甲磺酸雷沙吉兰的缓释、有肠溶包衣制剂, 所述制剂会在通过胃后在十二指肠和空肠释放活性成分。

[0092] 开发本发明制剂过程中, 在对健康者的单剂量生物等效性研究中确定了所述制剂应满足与已知即释甲磺酸雷沙吉兰制剂 (如实施例 1 中所述) 生物等效性的标准。这些标准包括: 新制剂和已知即释制剂之间的 C_{max} 和 AUC_{0-t} (曲线下面积) 相似性范围在置信区间 90% 内为 80-125%。在生物等效性研究中两种制剂之间的差异应该是明显的, 如 t_{max} 的差异。换句话说, 本发明制剂的平均药物动力学特性应该与已知即释制剂的制剂平均药物动力学特性相当, 所不同的是 t_{max} , 缓释制剂的 t_{max} 比即释制剂大。

[0093] 努力达到已知即释制剂的平均 C_{max} 和 AUC_{0-t} (即配制生物等效的缓释制剂) 的原因是: 即释制剂的功效已经得到证明, 且似乎制剂的功效与其平均 C_{max} 和 / 或 AUC 有关。(ArchNeurol. 2002 ;59 :1937-1943.)

[0094] 为了达到此目标, 针对有肠溶包衣的片剂进行了开发, 所述片剂具有带肠溶包衣的快速分解芯, 所述肠溶包衣允许在非常特殊的 pH 范围内释放甲磺酸雷沙吉兰。该特殊的 pH 范围会防止在胃中释放甲磺酸雷沙吉兰, 允许制剂在肠的生理条件下迅速释放甲磺酸雷沙吉兰。

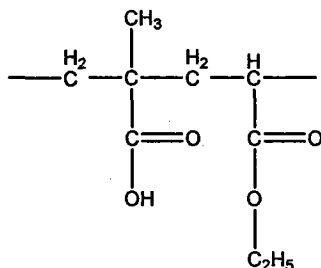
[0095] PCT 申请公开 W0 2006/014973 中公开了有肠溶包衣的甲磺酸雷沙吉兰药物制剂。公开的制剂 (实施例 1、2 和 4) 中, 采用已知为 Eudragit® L-30 D-55 的甲基丙烯酸-丙

烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 的 30% 分散液。正如上述公开物中显然的, 这些制剂确实是缓释制剂, 如它们的溶出特征和体内数据所示, 然而, 药物动力学特征, 从平均 $C_{\max}$ 来说, 与即释甲磺酸雷沙吉兰制剂的药物动力学特征不匹配。

[0096] 用于上述公开 WO 2006/014973 中的赋形剂 - 已知为 Eudragit® L-30 D-55 的

[0097] 甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (1 : 1) 的 30% 分散液当用作片剂或球状剂上的水分散液时防止有包衣的组合物在弱酸性 pH 下溶解。这种聚合物的结构如下:

[0098]



[0099] 游离羧基与酯基之比接近 1 : 1。平均分子量接近 250,000。

[0100] 当这种赋形剂用于水分散液或有机溶液并形成药物制剂的膜包衣时, 它将在 pH 为约 5.5 时溶解。(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms; Second Edition, Revised and Expanded. Ed. James W. McGinity, 1997.) 可能这些现有技术制剂在胃中开始溶解, 可能在存在食物 (其提高了胃中的 pH 值) 的情况下, 并继续在十二指肠和空肠中在较长时间内溶解。较长溶解时间可解释为什么这些现有技术制剂的 $C_{\max}$ 明显低于与其进行比较的即释制剂的 $C_{\max}$ 。

[0101] 本发明组合物将经受得住 6.0 的 pH 条件并仅在该 pH 值以上释放活性成分。选择该特定的 pH 以免本发明药物组合物在胃中溶解并允许本发明药物组合物在十二指肠和空肠中快速溶解。药物制剂在释放甲磺酸雷沙吉兰之前进入十二指肠和随后在十二指肠快速释放甲磺酸雷沙吉兰的能力提供了类似于已知即释制剂的药物动力学特征, 具体地讲, $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 。

[0102] 实现其中 $C_{\max}$ 类似于相应即释制剂的 $C_{\max}$ 的缓释药物制剂的目标不是微不足道的。总地来说, 当在生物医学研究中比较缓释制剂与即释制剂时, 缓释制剂的 $C_{\max}$ 低于相应即释制剂的 $C_{\max}$ 。(Mascher 等人, Arneimittelforschung. 2001 ;51(6) :465-9. Behr 等人, J. Clin Pharmacol. 2002 ;42(7) :791-7.)

[0103] 此外, 本发明通过提供包含雷沙吉兰的药物剂型提供了解决外周 MAO 抑制问题的技术方案, 调节所述药物剂型以抑制雷沙吉兰在胃中释放或吸收 (即延缓释放雷沙吉兰直到至少一部分剂型通过胃)。这避免胃中雷沙吉兰吸收或使之最少化, 从而避免了潜在的奶酪效应或使之最少化。

[0104] 所述药物剂型可包含耐酸的赋形剂, 所述赋形剂防止所述剂型或其部分接触胃的酸性环境。所述耐酸的赋形剂可以有肠溶包衣的片剂、胶囊或明胶胶囊的形式包覆雷沙吉兰。本文中肠溶包衣是防止活性成分在胃中溶解的包衣。这通过测定所述药物剂型在酸性溶液中的溶解来确定, 如 USP 方法所定义的。即使在肠溶药物剂型中, 所述剂型的一部分可能溶解于胃中, 然而, 根据 USP 标准仍认为该剂型是肠溶的。

[0105] 本发明各方面提供了用于治疗选自如下的疾病的口服药物剂型: 帕金森病、脑缺

血、颅脑损伤、脊柱外伤、神经外伤、神经退行性疾病、神经毒性损失、神经损伤、痴呆、阿耳茨海默型痴呆、老年痴呆、抑郁症、记忆障碍、多动综合征、注意缺陷障碍、多发性硬化症、精神分裂症和情感障碍,但所述口服药物剂型的外周 MAO 抑制风险减少,所述外周 MAO 抑制风险通常与具有已知口服剂型的雷沙吉兰给药有关。

[0106] 可用于配制本发明口服剂型的药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例已在,例如 2000 年 10 月 3 日公开的 Peskin 等人的美国专利 6,126,968 中描述。可用于本发明来制备剂型的技术和组合物已在,例如以下参考文献中描述:7Modern Pharmaceuticals,第 9 和 10 章(Banker & Rhodes 编辑,1979);Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(Lieberman 等人,1981);Ansel,Introduction toPharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition(1976);Remington'sPharmaceutical Sciences,17th ed.(Mack Publishing Company,Easton, Pa.,1985);Advances in Pharmaceutical Sciences(David Ganderton, Trevor Jones 编辑,1992);Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7.(David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity,编辑,1995);AqueousPolymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms(Drugs and thePharmaceutical Sciences, Series 36(James McGinity 编辑,1989);Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61(Alain Rolland 编辑,1993);Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract(Ellis HorwoodBooks in the Biological Sciences. Series in PharmaceuticalTechnology;J.G.Hardy, S.S.Davis, Clive G.Wilson 编辑);ModernPharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40(Gilbert S.Banker, Christopher T.Rhodes 编辑)。

[0107] 所述片剂可包含合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、导流剂、促融剂和增塑剂。例如,就片剂或胶囊单位剂量形式的口服给药而言,可将活性药物组分与口服、无毒的药学上可接受的惰性载体混合,所述惰性载体如木糖、明胶、琼脂、淀粉、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素等。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如玉米淀粉、天然和合成胶如阿拉伯树胶、黄芪胶或藻酸钠、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、醋酸钠、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠、滑石等。崩解剂包括,但不局限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、羧甲淀粉钠等,合适的增塑剂包括三醋汀、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇等。

[0108] 用于本发明的篮状设备是 the United States Pharmacopeia,第 29 版,第 711 章中描述的设备 1。所述设备的结构如下:

[0109] 所述组合件由如下组成:由玻璃或其它惰性透明材料制备的带盖容器;发动机;金属转动轴和圆柱形篮子。将所述容器部分浸入具有任何方便尺寸合适的水浴中或放置在加热夹套中。所述水浴或加热夹套在测试过程中保持容器内的温度在 37 ± 0.5 并保持浴流体处于恒定的平滑运动中。除了平滑转动的搅拌元件外,组合件的各部分,包括所述组合件放置的环境不产生明显的运动、搅动或振动。优选能在测试过程中观察样品和搅拌元件的设备。所述容器是圆柱形的,具有半球形底,并具有以下之一的尺寸和容量:就 1L 标称容量而言,高度为 160mm-210mm,内部直径为 98mm-106mm;就 2L 标称容量而言,高度为 280mm-300mm,内部直径为 98mm-106mm;就 4L 标称容量而言,高度为 280mm-300mm,内部直径

为 145mm-155mm。其侧面在顶部用法兰连接。一安装盖用于阻止蒸发。所述转动轴的定位使得其轴任意点离所述容器的垂直轴的距离不超过 2mm 并平滑转动且没有明显摇晃。使用调速装置以允许选择转动轴转动速度并保持在专论中指定的速度 $\pm 4\%$ 内。搅拌元件的转动轴和篮组件用 316 型不锈钢或类似材料制备。

[0110] 除专论中另有具体描述外,采用 40 目布。可使用具有 0.0001 英寸 (2.5 μm) 厚金涂层的篮子。在各测试开始时将单元剂量放入干的篮子中。测试过程中,容器内底与篮子的距离保持在 $25 \pm 2\text{mm}$ 。

[0111] 本发明中,按照 6 个药物剂型例如胶囊或片剂的平均值测量方法测定溶解。

[0112] 通过下面的试验细节将更好地理解本发明。然而,本领域中的技术人员容易理解讨论的具体方法和结果仅用于说明如其后面的权利要求书中更充分描述的本发明。

[0113] 实施例 1 :雷沙吉兰即释片剂

[0114] 采用表 1 中列出的成分制备雷沙吉兰即释片剂。

[0115] 表 1

[0116]

成分	mg/ 片
甲磺酸雷沙吉兰	1.56
甘露醇 USP	78.84
胶体二氧化硅	0.6
淀粉 NF	10.0
预胶化淀粉 NF/EP	10.0
硬脂酸 NF/EP	2.0
滑石 USP/EP	2.0

[0117]

[0118] 在 Diosna P-800 混合器中将甲磺酸雷沙吉兰、甘露醇、一半的胶体二氧化硅、淀粉与预胶化淀粉混合约 5 分钟。加入水并进一步混合混合物。干燥所得粒料并加入剩余胶体二氧化硅。在 Frewitt 磨粉机中研磨粒料并加入硬脂酸和滑石。在大烧杯中混合粒料 5 分钟,然后制片。

[0119] 实施例 2 :含有肠溶包衣的颗粒的雷沙吉兰胶囊

[0120] 按照 PCT 申请公开 WO 2006/014973 中实施例 3 制备雷沙吉兰胶囊。

[0121] 测试这些胶囊在 500ml 的各种含水酸性介质中的溶出度,所述含水酸性介质由采用 HCl 溶液调节到 2.4-3.6 的目标 pH 和采用 NaOH 溶液调节到 4.2-5.2 的目标 pH 的邻苯二甲酸盐缓冲液制备。

[0122] 表 2 :胶囊在不同 pH 值的介质中的溶出百分率

[0123]

时间 (min)	pH 2.4	pH 3.0	pH 3.6	pH 4.2	pH 5.2
30	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	22
90	0	0	0	0	48
120	0	0	0	0	66

[0124] 所述胶囊制剂 60 分钟后开始溶解于 pH 为 5.2 的介质中。这可解释在对 12 个禁食的健康男性志愿者进行的单剂量交叉对比药物动力学研究与实施例 1 的即释制剂相比本制剂的 $C_{\max}$ 值较低。可能本制剂在进入十二指肠后缓慢溶解直到所述制剂在肠内继续到达空肠。不局限于理论,这可能由于以下事实:所述胶囊在胃中分解,有包衣的片剂以不同速度通过肠,在较大的肠表面上以较长时间释放雷沙吉兰。

[0125] 实施例 3:雷沙吉兰片剂芯

[0126] 尝试了制备片剂芯,所述片剂芯的药物动力学特征 ($C_{\max}$ 和 AUC) 类似于实施例 1 的即释制剂。

[0127] 采用表 1 中的赋形剂量制备了一系列的片剂芯制剂,所述片剂芯制剂以 US6,126,968 中公开的片剂制剂为基础。

[0128] 采用湿法造粒技术制备片剂并改变崩解剂的量。

[0129] 表 3a:有肠溶包衣的片剂的芯组分 - 所有片剂包含以下量的成分,mg/ 片剂芯:

[0130]

成分	量
甘露醇 USP/EP	159.24
胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.2
甲磺酸雷沙吉兰	1.56
淀粉 NF/EP	20.0
硬脂酸	4.0
滑石	4.0

[0131] 表 3b:采用表 1a 中的成分制备 8 个不同制剂,同时改变以下赋形剂。

[0132]

成分	A	B	C	D	E	F	G	H
预胶化淀粉 (STA-RX® 1500)	20.0	40.0	20.0	40.0	20.0	40.0	20.0	40.0
交联羧甲基 纤维素钠 (Ac-Di- Sol®, 粒状 料内)	----- --	----- ---	5.0	5.0	----- ---	----- ---	5.0	5.0
交联羧甲基 纤维素钠 (Ac-Di- Sol®, 粒状 料外)	----- --	----- ---	----- ---	----- ---	5.0	5.0	5.0	5.0

[0133] 按照如下制备片剂芯：

[0134] 在高剪切造粒混合器中将甘露醇、一半的胶体二氧化硅、甲磺酸雷沙吉兰、淀粉 NF、预胶化淀粉和交联羧甲基纤维素钠（如果可以使用）混合。加入纯水，继续混合。在流化床干燥器中干燥所得粒料并将其冷却到约 25℃。再加入剩余的胶体二氧化硅，在带 0.6mm 筛的摇摆式颗粒机中研磨所得粒料。加入硬脂酸和滑石，在 Y- 圆锥形混合器中混合所得粒料。然后将粒料压成片。

[0135] 对采用以上公开的赋形剂制备的片剂芯进行测试并确定其具有快速崩解性能和溶出释放性能。

[0136] 选定制剂 B 的片剂芯进行进一步开发，因为它们与其他制剂相比具有更好的压缩性能和更高的硬度值，同时保持快速崩解性能。

[0137] 采用 0.1N HCl、以 50rpm 运转的桨式搅拌器在 500ml 溶解介质中测试制剂 B 的片剂芯的溶出度百分率。结果列于表 3c 中。

[0138] 表 3c

[0139]

时间	溶出度百分率
5	0
10	97

15	97
20	97

[0140] 本实施例表明制剂 B 的甲磺酸雷沙吉兰片剂芯的溶出是迅速的。

[0141] 实施例 4: 甲磺酸雷沙吉兰包衣片

[0142] 采用按照实施例 3 制备的片剂芯、制剂 B, 采用以下赋形剂制备片剂:

[0143] 表 4a

肠溶包衣制剂 F	
片剂芯 B	235.0 mg
甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 [1:1] (Eudragit® L-100)	14.1 mg
柠檬酸三乙酯	4.9 mg

[0145] * 此制剂可还包含滑石超细粉。

[0146] 将 Eudragit® L-100 (甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 [1 : 1]) 和柠檬酸三乙酯加入乙醇中得到溶液。在 Ohara 包衣机包衣锅中用所得溶液对片剂喷雾。入口空气温度为 30℃ - 40℃, 出口空气温度为 30-35℃。锅速设定至 7rpm, 喷雾速率为 10-20rpm。喷嘴直径为 0.8mm-1.2mm。在相同条件下在包衣锅中以最小锅速度干燥所得片剂 2 小时。

[0147] 按照 United States Pharmacopeia specification for 缓释 (肠溶 coated) articles, 第 29 版, 第 724 章, 所得包衣片在 0.1N HCl 中的溶出特征是合格的, 120 分钟后释放不到 10%。

[0148] 37℃下, 所得产品在 75rpm 的篮状设备中的 500ml 不同 pH 介质 (5.4-6.8) 中的溶出特征列于表 4b 中。pH 为 6.0-6.8 的介质是用 NaOH 溶液调节到目标 pH 值的磷酸钾缓冲介质。pH 为 5.4-5.6 的介质是用 NaOH 溶液调节到目标 pH 值的邻苯二甲酸盐缓冲介质。

[0149] 表 4b : 制剂 F 在各种磷酸盐缓冲介质中的溶出结果 (百分率)

[0150]

时间	pH 5.4	pH 5.6	pH 6.0	pH 6.2	pH 6.8
15	0	0	0	0	5
20	0	0	0	4	23
30	0	0	0	14	88
60	0	0	35	47	94
120	0	0	88	108	94

[0151] 如表 4b 中所示, pH 为 5.4 或 5.6 时不释放, 但从 pH 等于 6.0 和以上开始, 观察到雷沙吉兰的缓慢释放。

[0152] 实施例 5: 其它甲磺酸雷沙吉兰包衣片

[0153] 为了制备 60 分钟后不溶解于篮状设备中 pH 为 6.0-6.4 溶液但溶解于 pH 为 6.6-6.8 的溶液中的片剂, 将水溶性增塑剂柠檬酸三乙酯的量减少到包衣的 20%, 同时提高包衣层相对于芯的百分率。用于制剂 G 的赋形剂在表 5a 中描述。

[0154] 表 5a

[0155]	肠溶包衣制剂 G	
	片剂芯 B	235.0 mg
	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 [1:1] (Eudragit® L-100)	23.5 mg
	柠檬酸三乙酯	4.7 mg

[0156] 按照如下制备制剂 G 的片剂。如实施例 4 将芯包衣, 所不同的是调节包衣和增塑剂的量。

[0157] 按照 United States Pharmacopeia specifications for 缓释 (肠溶 coated) articles, 第 29 版, 第 724 章, 所述包衣片在 0.1N HCl 中的溶出特征是合格的, 120 分钟后释放不到 10%。

[0158] 37°C 下, 制剂 G 在 75rpm 的篮状设备中的不同 pH 介质 (6.2-6.8) 中的溶出特征列于表 5a 中。所述介质是用 NaOH 溶液调节到目标 pH 值的磷酸钾缓冲介质。

[0159] 表 5b: 制剂 G 在各种磷酸盐缓冲介质中的溶出结果 (百分率)

[0160]

时间	pH 6.2	pH 6.4	pH 6.8
15	0	0	无数据
20	0	0	5
30	0	0	44
40	0	0	80
50	0	0	98
60	0	0	无数据

[0161] 如表 5b 所示, pH 为 6.2-6.6 时 60 分钟内没有观察到溶解。pH 为 6.8 时, 获得所需的完全快速释放。

[0162] 实施例 6: 其它甲磺酸雷沙吉兰包衣片

[0163] 通过减少芯尺寸对实施例 5 的制剂 G 进行改进。减少芯尺寸的动机在于得到更小

的片剂,其会更快地进入肠,从而减少片剂腐蚀。除了此改进外,加入其它包衣(预包衣)以防止芯中甲磺酸雷沙吉兰与 Eudragit L 聚合物之间的任何可能相互作用。

[0164] 采用表 6 中所列成分制备制剂 H 的包衣片。

[0165] 表 6a

[0166]

成分	mg/片
甘露醇	79.84
胶体二氧化硅	0.6
甲磺酸雷沙吉兰	1.56
淀粉 NF	10.0
预胶化淀粉 (STA-RX® 1500)	20.0
硬脂酸	2.0
滑石	2.0
羟丙甲纤维素 (Pharmacoat® 606G)	4.8
甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 [1:1] (Eudragit® L-100)	12.58
柠檬酸三乙酯	2.516

[0167]

[0168] 按照如下进行制剂 H 的包衣片制备：

[0169] 将甘露醇 USP、一半的胶体二氧化硅、甲磺酸雷沙吉兰和淀粉 NF 与预胶化淀粉混合。测量水、并与水混合造粒,然后压成片。

[0170] 首先用羟丙甲纤维素 (Pharmacoat® 606G) 作为预包衣对片剂芯进行包层,然后用甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 [1 : 1] (Eudragit® L-100) 包衣以防止芯中甲磺酸雷沙吉兰与 Eudragit L 聚合物之间的任何可能相互作用。

[0171] 采用在 1,000g 异丙醇中的 156g Pharmacoat® 606G 和 500g 纯水制备 Pharmacoat® 606G (羟丙甲纤维素 USP) 溶液。

[0172] 在 Ohara 包衣机包衣锅中用所得溶液对片剂喷雾。入口空气温度为 30℃ -40℃,出口空气温度为 30-35℃。锅速设定至 7rpm,喷雾速率为 10-20rpm。干燥所得片剂 1 小时。

[0173] 将 Eudragit® L-100 和柠檬酸三乙酯加入异丙醇中制备溶液。在 Ohara 包衣机包衣锅中以 Pharmacoat® 606G 二道包层相同的条件对片剂喷雾,所不同的是干燥持续 2 小时而不是 1 小时。

[0174] 按照 United States Pharmacopeia specifications for 缓释 (肠溶 coated) articles,第 29 版,第 724 章,所述包衣片在 0.1N HCl 中的溶出特征是合格的,120 分钟后释放不到 10%。

[0175] 在 pH 为 6.8 的缓冲液中的溶出度列于表 6b 中。

[0176] 表 6b

[0177]

时间	溶出度
20	1
30	2
50	61
90	97

[0178] 实施例 7- 甲磺酸雷沙吉兰缓释片

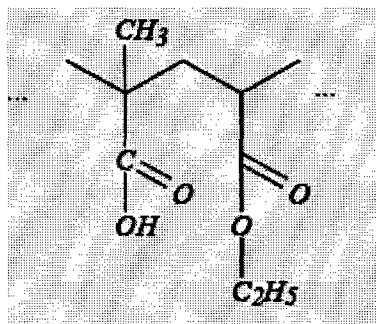
[0179] 表 7

[0180]

成分	mg/片	总重的百分比
甘露醇	79.84	60.8
胶体二氧化硅	0.6	0.457
甲磺酸雷沙吉兰	1.56	1.19
淀粉 NF	10.0	7.61
预胶化淀粉 (STA-RX® 1500)	20.0	15.2
硬脂酸	2.0	1.52
滑石	2.0	1.52
羟丙甲纤维素 (Pharmacoat® 606G)	4.8	3.65
甲基丙烯酸丙烯酸乙酯 共聚物 (Eudragit® L 100-55)	6.250	4.76
柠檬酸三乙酯	1.25	0.951
滑石 USP 超细粉	3.1	2.36

[0181] EUDRAGIT® L 100-55 包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的阴离子共聚物。它也称为 C 型甲基丙烯酸共聚物。游离羧基与酯基之比接近 1 : 1。The 平均分子量为约 250,000.

[0182]



[0183] 将甘露醇、一半的胶体二氧化硅、甲磺酸雷沙吉兰、淀粉和预胶化淀粉混合。加入纯水制备粒料。干燥所得粒料（输入温度：55℃，输出温度：37℃）。将剩余的胶体二氧化硅加入所得粒料中，研磨粒料（0.6mm 目）。然后加入硬脂酸和滑石，再将粒料压成片。

[0184] 首先用羟丙甲纤维素（Pharmacoat® 606G）作为预包衣对片剂芯进行包层，然后用EUDRAGIT® L 100-55 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯包衣以防止芯中甲磺酸雷沙吉兰与Eudragit L 聚合物之间的任何可能相互作用。

[0185] 采用在 1,000g 异丙醇中的 155g Pharmacoat® 606G 和 500g 纯水制备 Pharmacoat® 606G（羟丙甲纤维素 USP）溶液。

[0186] 在 Ohara 包衣机包衣锅中用所得溶液对片剂喷雾。入口空气温度为 30℃ -40℃，出口空气温度为 30-35℃。锅速设定至 8-12rpm，喷雾速率为 10-20g/min。干燥所得片剂 2 小时。

[0187] 将Eudragit® L-100-55 (236.5g) 加入 1.250kg 异丙醇和 119g 纯水中，并进行混合直到形成澄清溶液。加入在 637g 异丙醇中的柠檬酸三乙酯 (47.3g)。将 117.304g 滑石 USP 超细粉和 500g 异丙醇混合在一起 10 分钟，然后加到以上溶液中。在 Ohara 包衣机包衣锅中用所得溶液对片剂喷雾。入口空气温度为 35℃ -38℃，出口空气温度为 30-35℃。锅速设定至 14-18rpm，喷雾速率为 5-20g/min。干燥所得片剂 2 小时。

[0188] 按照 United States Pharmacopeia specifications for 缓释（肠溶 coated）articles, 第 29 版, 第 724 章, 所述包衣片在 0.1N HCl 中的溶出特征是合格的, 120 分钟后释放不到 10%。

[0189] 实施例 8- 实施例 7 片剂的溶出结果

[0190] 按照 USP 步骤对采用 4 个不同批次编号为 A-D 按照实施例 7 制备的片剂在各种介质中的溶出特征进行测试。以下数据代表 6 片的平均值。采用的设备是 75rpm 的篮状设备，内有 500mL 不同 pH 水平的磷酸盐缓冲溶液。在 0.1N HCl 中的类似设备中放置 2 小时后将所得片剂转移到缓冲溶液中。

[0191] 表 8a. %释放的雷沙吉兰 - 磷酸盐缓冲液, pH 为 5.8

[0192]

时间	批次 A	批次 B	批次 C	批次 D
20	0	0	0	0
30	0	0	0	0

40	0	0	0	0
50	0	0	0	0
60	0	0	0	0
70	0	0	0	0
80	0	0	0	0
90	0	0	0	1

[0193]

[0194] 表 8b. %释放的雷沙吉兰 – 磷酸盐缓冲液, pH 为 6.0

[0195]

时间	批次 A	批次 B	批次 C	批次 D
20	0	0	0	0
30	0	0	0	0
40	0	0	0	0
50	0	0	0	0
60	0	0	1	0
70	0	0	5	2
80	0	1	18	9
90	0	2	35	24

[0196] 表 8c. %释放的雷沙吉兰 – 磷酸盐缓冲液, pH 为 6.2

[0197]

时间	批次 A	批次 B	批次 C	批次 D
20	0	0	0	0
30	0	2	20	13
40	25	19	61	55
50	86	64	84	87

60	100	86	96	99
70	100	93	96	99
80	100	94	96	99
90	100	94	96	100

[0198] 表 8d. %释放的雷沙吉兰 - 磷酸盐缓冲液, pH 为 6.8

[0199]

时间	批次 A	批次 B	批次 C	批次 D
10	0	1	14	12
20	106	91	97	92
30	106	92	98	93
40	106	93	99	94
50	106	94	99	94
70	无数据	95	99	94
80	无数据	95	99	无数据
90	106	95	99	94

[0200] 讨论:

[0201] 实施例 7 制备的片剂在 pH 低于 6.0 时没有开始释放雷沙吉兰。在 pH 为 6.8 时, 雷沙吉兰快速释放, 20 分钟内, 90% 以上的雷沙吉兰从所述制剂中释放出来。

[0202] 开发本发明制剂过程中, 确定了对健康者的在单剂量生物等效性研究中所述制剂应满足已知的即释甲磺酸雷沙吉兰制剂 (如实施例 1 中所公开) 的生物等效性标准。这些标准包括新制剂和已知即释制剂之间 $C_{\max}$ 和 / 或 UC_{0-t} (曲线下面积) 相似度范围在置信区间 90% 内为 80-125%。在生物等效性研究中两种制剂之间的差异应该是明显的, 如 $t_{\max}$ 的差异。换句话说, 本发明制剂的平均药物动力学特性应该与已知即释制剂的平均药物动力学特性相当, 所不同的是 $t_{\max}$, 缓释制剂的 $t_{\max}$ 比即释制剂大。

[0203] 努力达到已知即释制剂的平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} (即配制生物等效的缓释制剂) 的原因是即释制剂的功效已经得到证明, 且似乎制剂的功效与其平均 $C_{\max}$ 和 / 或 AUC 有关。(ArchNeurol. 2002 ;59 :1937-1943.)

[0204] 为了达到此目标, 针对肠溶包衣片进行了开发, 所述片剂具有带肠溶包衣的快速分解芯, 所述肠溶包衣允许在非常特殊的 pH 范围内释放甲磺酸雷沙吉兰。该特殊的 pH 范

围会防止在胃中释放甲磺酸雷沙吉兰,允许制剂在肠的生理条件下迅速释放甲磺酸雷沙吉兰。

[0205] 尽管实施例 7 的片剂包覆有肠溶包衣,所述肠溶包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,如 PCT 申请公开 WO 2006/014973 中的组合物。实施例 7 的片剂能经受 6.0 以下的 pH,而 WO 2006/014973 中的组合物不能。

[0206] 溶出特征的差异起源于以下事实:本发明组合物中采用了较低的聚合物与增塑剂之比。10 : 1 至 2 : 1 之间的比值,特别是 5 : 1 产生提高的体外溶出特征。

[0207] 实施例 7 制剂的溶出特征使得所述组合物具有提高的药物动力学性能,类似于目前已上市的即释制剂。

[0208] 实施例 9- 仅采用水作为溶剂制备的甲磺酸雷沙吉兰缓释片

[0209] 如上详述,实施例 7 中的包衣悬浮液的制备采用异丙醇作为溶剂。实施例 7 的其它制剂未采用异丙醇制备,即“水性制剂”。甲磺酸雷沙吉兰肠溶包衣制剂批次 X 和批次 Y 是这种“水性制剂”的实例。

[0210] 表 9a- 批次 X

[0211]

组分			每片 (mg)
	作用	质量标准参考	
<u>芯片</u>			
甲磺酸雷沙吉兰	原料药	内部标准	1.56 *
甘露醇	填充剂	USP, BP, Ph. Eur.	79.84
气相二氧化硅	流动剂	USP/NF	0.6
预胶化淀粉 (淀粉 STA-RX 1500)	崩解剂	NF, Ph. Eur.	20.0
淀粉 NF	粘合剂	USP, BP, Ph. Eur.	10.0
滑石	润滑剂	USP, Ph. Eur.	2.0
硬脂酸	润滑剂	USP, Ph. Eur.	2.0
总芯片重量			116.0
<u>Supcoating Suspension</u>			
Pharmacoat 606G (羟丙甲纤维素 USP) 颗粒	包衣剂		4.8mg

Purified 水	加工助剂	USP/Ph. Eur. /Jp	
<u>包层悬浮液</u>			
Eudragit L-30 D-55	包衣剂		6.25 * * mg
滑石 USP 超细粉	润滑剂	USP, Ph. Eur.	3.1mg
柠檬酸三乙酯 NF	增塑剂		1.25mg
纯水		USP/Ph. Eur. /Jp	
理论批量			

[0212]

[0213] * 相当于 1.0mg 雷沙吉兰 (N- 炔丙基 -1 (R)- 氨基茛满碱)

[0214] * * 片剂上剩余的固体

[0215] 表 9b- 批次 Y

[0216]

组分	作用	质量标准参考	每片 (mg)
<u>芯片</u>			
甲磺酸雷沙吉兰	原料药	内部标准	1.56 *
甘露醇	填充剂	USP, BP, Ph. Eur.	79.84
气相二氧化硅	流动剂	USP/NF	0.6
预胶化淀粉 (淀粉 STA-RX 1500)	崩解剂	NF, Ph. Eur.	20.0
淀粉 NF	粘合剂	USP, BP, Ph. Eur.	10.0
滑石	润滑剂	USP, Ph. Eur.	2.0
硬脂酸	润滑剂	USP, Ph. Eur.	2.0
总芯片重量			116.0
<u>Supcoating</u> <u>Suspention</u>			

Pharmacoat 606G (羟丙甲纤维素 USP) 颗粒	包衣剂		4.8mg
纯水	加工助剂	USP/Ph. Eur. /JP	
<u>包层悬浮液</u>			
Eudragit L-30D- 55	包衣剂		6.25 * * mg
滑石 USP 超细粉	润滑剂	USP, Ph. Eur.	3.1mg
柠檬酸三乙酯 NF	增塑剂		1.25mg
纯水		USP/Ph. Eur. /Jp	
理论批量			

[0217]

[0218] 批次 X 和 Y 的溶出结果

[0219] 按照 United States Pharmacopeia specifications for 缓释 (肠溶 coated) articles, 第 29 版, 第 724 章, 所述包衣片在 0.1N HCl 中的溶出特征是合格的, 120 分钟后释放不到 10%。

[0220] 37℃下, 所述产品在 75rpm 的篮状设备中的不同 pH 介质 (6.0-6.8) 中的溶出特征列于下表中, pH 为 6.0-6.8 的介质是用 NaOH 溶液调节到目标 pH 值的磷酸钾缓冲介质。

[0221] 表 9c. %释放的雷沙吉兰 - 磷酸盐缓冲液 pH 5.8。

[0222]

		10min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
批次 Y	平均值	0	0		0	0	0
批次 X	平均值	0	0		0	0	0

[0223] 表 9d. %释放的雷沙吉兰 - 磷酸盐缓冲液 pH 6.8.

[0224]

		10min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
批次 Y	平均值	3	95	98	99	99	99

批次 X	平均值	2	85	89	89	90	90
------	-----	---	----	----	----	----	----

[0225] 这些“水性制剂”的溶出结果与实施例 8 中的溶出结果很相关。

[0226] 实施例 10- 实施例 7 片剂的临床研究

[0227] 在连续 10 天的每日一次 (1x1mg 片剂或 1x1mg 胶囊) 口服给药至健康成人后, 此研究对雷沙吉兰缓释片 (1mg 雷沙吉兰碱) 和甲磺酸雷沙吉兰 EC SGC (1mg 雷沙吉兰碱) 的相对生物利用度和外周 MAO-B 抑制率与 AZILECT® 片剂相比进行了评价。

[0228] 1. 研究设计

[0229] 此研究是开放标签、随机、多剂量、三个周期、三个顺序、对比交叉研究。此研究的总时间, 从筛选到研究结束, 接近 12 周, 周期之间冲洗 (washout) 至少 21 天。研究登记时, 研究对象在第 1 天和第 1 天给药之前至少 10.5 小时到临床地点报道并要求在第 1 天和第 10 天给药后停留 24 小时。要求研究对象遵守研究的在家给药部分并各研究周期的三个不同时机到临床地点报道以完成研究相关的活动。

[0230] 2. 对象选择

[0231] 选择 18-55 岁的总共 12 个男性和女性对象 (每个顺序 4 个对象)。对足够的对象进行筛选以选用 12 个对象。从大多数由团体成员组成的非专门机构对象中选出研究对象。在研究中研究对象保持低酪胺饮食。

[0232] 3. 研究产物和随机选择

[0233] 测试产物 (A)

[0234] 按照实施例 7 制备的 1 片测试产物, 包含约 240mL (8 液量盎司) 室温水 [TevaPharmaceutical Industries Ltd. 生产的雷沙吉兰缓释片 (1mg 雷沙吉兰碱)]

[0235] 测试产物 (B)

[0236] 1 个测试产物 (B) 胶囊 [甲磺酸雷沙吉兰肠溶包衣软胶胶囊 (1mg 雷沙吉兰碱)], 包含约 240mL (8 液量盎司) 室温水, 在研究的第 1 天到第 10 天早上每日一次

[0237] 对照产物 (C)

[0238] 1 片对照产物, 包含约 240mL (8 液量盎司) 室温水 [Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 生产、Teva Neuroscience, Inc. 出售的 AZILECT® 片 (1mg 雷沙吉兰碱)]

[0239] 随机顺序

[0240] 顺序 1 = A B C

[0241] 顺序 2 = B C A

[0242] 顺序 3 = C A B

[0243] 在前一天晚上禁食至少 10 小时后在第 1 天和第 10 天给药。

[0244] 两种测试产物都是雷沙吉兰的肠溶包衣缓释制剂, 包含 1mg 雷沙吉兰碱 (作为甲磺酸盐)。就本研究目的而言, 术语“肠溶包衣 (EC)”和“缓释 (DR)”是可交换的。就本发明目的而言, 缩写词 SGC 用于表示软胶胶囊。

[0245] 根据需要在研究过程中对实验对象进行安全性评估。

[0246] 4. 样品采集和操作步骤

[0247] 在以下天的对应时间点进行药物动力学取样 (根据随机选择):

- [0248] a) 测试产物 A 和 B :
- [0249] • 第 1 天, 给药 (0 小时) 前 90 分钟内和给药后 0.5、1、1.33、1.67、2、2.33、2.67、3、3.33、3.67、4、4.5、5、6、7、8、9、12 和 24 小时
- [0250] • 第 8 天和第 9 天, 给药前 (0 小时)
- [0251] • 第 10 天, 给药前 (0 小时) 和给药后 0.5、1、1.33、1.67、2、2.33、2.67、3、3.33、3.67、4、4.5、5、6、7、8、9、12、24 和 36 小时
- [0252] b) 对照产物 C :
- [0253] • 第 1 天, 给药 (0 小时) 前 90 分钟内和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12 和 24 小时
- [0254] • 第 8 天和第 9 天, 给药前 (0 小时)
- [0255] • 第 10 天, 给药前 (0 小时) 和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12、24 和 36 小时
- [0256] 采集总共 76 个血液样品 [测试产物 A 和测试产物 B 的 43 个血样品和对照产物 C 的 33 个样品] 进行药物动力学取样。
- [0257] 药效学样品采集日程
- [0258] • 第 1 天, 给药 (0 小时) 前 90 分钟内和给药后 6 小时
- [0259] • 第 10 天给药后 6 小时
- [0260] 采集每个周期 3 个血液样品 x 2 研究周期 (总共 6 个样品) 进行药效学取样。
- [0261] 5. 样品分析
- [0262] a) 采用经验证的生物分析方法并按照 the Bioanalytical Laboratory' sStandard Operating Procedures and FDA Guidelines测定雷沙吉兰和氨基茛满血浆浓度。
- [0263] b) 采用经过 GLP 认证的实验室未验证的方法并按照 GLP 规则确定血小板中的 MAO-B 活性。
- [0264] c) 不对收回承诺或研究中淘汰的对象的样品进行分析。
- [0265] 就每个实验对象而言, 将各周期之前获得的血小板 MAO-B 活性作为对比值。药物暴露期间的血小板 MAO-B 活性表示成对比值的 %。按照经过 GLP 认证的实验室 SOPs 确定血小板中的 MAO-B 活性。
- [0266] 对雷沙吉兰和氨基茛满血浆数据进行药物动力学和统计学分析。如果研究对象 1-12 完成至少两个周期并在一个周期中进行对照产物给药则对所述研究对象的数据进行分析。
- [0267] 分别对各制剂和各给药日进行分析。采用以下说明的标准非房室数学模型分析方法计算雷沙吉兰和氨基茛满血浆浓度的药物动力学参数以进行第 1 天对比 (Gibaldi M, Perrier D., Pharmacokinetics, 第 2 版, New York :Marcel Dekker Inc., 1982) :
- [0268] AUC_{0-t} 采用线性梯形法则计算从时间 0 到最后可定量浓度的时间 (t) 的
- [0269] 浓度 - 时间曲线下的面积。
- [0270] AUC_{0-inf} 从时间 0 外推到无穷大的浓度 - 时间曲线下面积。
- [0271] AUC_{0-t}/AUC_{0-inf} AUC_{0-t} 与 AUC_{0-inf} 之比 (百分比)。

- [0272] $C_{\max}$ 通过检查获得的最大或峰浓度。
- [0273] $T_{\max}$ 通过检查获得的最大或峰浓度时间。
- [0274] T_{lag} 对应于第一可测（非零）浓度的时间之前的时间。
- [0275] K_{el} 通过半对数浓度 - 时间曲线的末期线性回归估计的末端消除速率
- [0276] 常数。
- [0277] $T_{1/2}$ 产物的半衰期。
- [0278] 采用以下说明的标准非房室数学模型分析方法计算雷沙吉兰和氨基茛满血浆浓度的药物动力学参数以进行第 10 天对比 (Gibaldi M, Perrier D., Pharmacokinetics, 第 2 版, New York :Marcel Dekker Inc., 1982) :
- [0279] AUC_{0-t} 采用线性梯形法则计算的从时间 0 到最后可定量浓度的时间 (t)
- [0280] 的浓度 - 时间曲线下的面积。
- [0281] $AUC_{0-\tau(\text{ss})}$ 采用线性梯形法则计算的稳定状态下给药间隔 (τ) 内浓度 - 时间
- [0282] 曲线下的面积。
- [0283] $C_{\max(\text{ss})}$ 稳定状态下测定的最大或峰浓度。
- [0284] $C_{\min(\text{ss})}$ 稳定状态下测定的最小或谷浓度。
- [0285] $C_{\text{av}(\text{ss})}$ 通过计算 $AUC_{0-\tau} / \tau$ 获得的稳态下的平均血浆浓度, 其中 τ 为给药
- [0286] 间隔。
- [0287] 波动指数 按照 $[(C_{\max(\text{ss})} - C_{\min(\text{ss})}) / C_{\text{av}(\text{ss})}]$ 计算的稳态下的波动。
- [0288] $T_{\max(\text{ss})}$ 通过检查获得的最大或峰浓度时间。
- [0289] $T_{\text{lag}(\text{ss})}$ 对应于第一可测（非零）浓度的时间之前的时间。
- [0290] 峰到谷的波动% 按照 $100 * [(C_{\max(\text{ss})} - C_{\min(\text{ss})}) / C_{\min(\text{ss})}]$ 计算。
- [0291] 峰到谷的差异 按照 $(C_{\max(\text{ss})} - C_{\min(\text{ss})})$ 计算。
- [0292] K_{el} 通过半对数浓度 - 时间曲线的末期线性回归估计的末端消除速率
- [0293] 常数。
- [0294] $T_{1/2}$ 产物的半衰期。
- [0295] 第 1 天的相对生物利用度定义为 : $AUC_{0-\text{inf}}(\text{测试}) / AUC_{0-\text{inf}}(\text{对照})$ 。
- [0296] 第 10 天的相对生物利用度定义为 : $AUC_{0-\tau}(\text{测试}) / AUC_{0-\tau}(\text{对照})$ 。
- [0297] 如果在各周期的第一可测值之前记录, 则低于定量限 (LOQ) 的血浆浓度在血浆浓度数据列表中标记成“BLQ”并设定为 0。如果浓度为给药后的 BLQ, 然后是超过 LOQ 的浓度, 则将该值设定成 LOQ 以进行描述性统计。其它情况下, 从 PK 分析中排除 BLQ 值。在药物动力学分析中采用真实的取样时间。
- [0298] 对第 1 天或第 10 天比较而言, 在浓度 - 时间曲线中没有显示末端对数 - 线性期的情况下不报道 K_{el} 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 或 $T_{1/2}$ 。
- [0299] 如果认为需要, 计算其它药物动力学参数。
- [0300] 对第 1 天和第 10 天的雷沙吉兰和氨基茛满血浆浓度数据进行统计学分析。如果

研究对象 1-12 接受了第一剂对照产物和至少一种测试产物,则对所述研究对象进行单剂量分析(第 1 天)。如果研究对象 1-12 完成至少两个周期并在一个周期中用对照产物给药则对所述研究对象的数据进行多剂量分析(第 10 天)。

[0301] 各治疗的第一剂和最后一剂 6 小时后多剂量给药后,将各 MAO-B 抑制百分率和平均值作成表并与 N、算术平均数、标准偏差和变异系数(CV%)一起汇总。

[0302] 各治疗的各预定时间点单剂量和多剂量给药后,将雷沙吉兰和氨基茛满的各血浆浓度和平均值作成表并与 N、算术平均数、标准偏差和变异系数(CV%)一起汇总。除了设定为 1/2LOQ 的值外,将 BLQ 浓度作为描述性统计的 0 点。

[0303] 生成各受试对象和各周期的测试时和对数转换后的图形显示。根据相对药物摄入的预定取样时间作出平均($\pm$ SD)浓度-时间曲线。

[0304] 计算上述参数的算术平均值、标准偏差和变异系数。另外,计算 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} (仅第 1 天)、第 1 天和第 10 天的 $AUC_{0-\tau}$ 和 C_{max} 的几何平均值。这些分析中包括所有完成的周期的数据。

[0305] 在第 1 天分别对自然对数转换的药物动力学参数 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 并在第 10 天对自然对数转换的药物动力学参数 $AUC_{0-\tau}$ 和 C_{max} 进行方差分析(ANOVA)。ANOVA 模型包括顺序、制剂和周期作为固定效应和嵌入顺序的受试对象(subject nested within sequence)作为随机效应。采用嵌入顺序的受试对象作为误差项测试顺序。采用 5% 显著性水平测试所述顺序效应。各方差分析包括计算最小二乘法平均值、调节的制剂平均数之差和与该差值有关的标准误差。以上统计分析采用 MIXED 程序(SAS®)进行。

[0306] 采用非参数分析(the Wilcoxon Signed Rank Test)对 T_{max} 进行分析。

[0307] 与生物等效性的双单侧检验法一致(Schirmann DJ., A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J Pharmacokinetics Biopharm 1987;15:657-80),采用第 1 天的自然对数转换数据和第 10 天的 $AUC_{0-\tau}$ 和 C_{max} 计算测试和对照制剂的参数 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 的最小二乘法平均值(LSM)的 90% 置信区间。采用自然对数转换数据的置信区间逆转换计算平均数之间比值的置信区间。置信区间表示成相对对照制剂的 LSM 的百分率。

[0308] 采用自然对数转换的 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 和 C_{max} (第 1 天)的 LSM 和 $AUC_{0-\tau}$ 及 C_{max} (第 10 天)计算测试制剂与对照制剂平均值之比。记录几何平均值。平均值之比表示成对照制剂的 LSM 的百分率。

[0309] 结果

[0310] 临床实验结果汇总于以下汇总表中。

[0311] 表 10a. C_{max} 和 AUC 结果汇总表

[0312]

	第 1 天	第 10 天
C_{max} % (DR vs IR)	89.86-141.55	84.41-121.31
AUC % (DR vs IR)	101.55-122.54	91.04-126.23

[0313] 以上结果汇总表表明测试的缓释制剂(实施例 7)满足已知即释制剂的生物等效

性标准。

[0314] 以下表显示了详细的结果。

[0315]

表 10b. 测试产物 A 与对照产物 C 的 AUC_{0-t} 和自然对数转换的 AUC_{0-t} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 A (pg-hr/mL)	对照 C (pg-hr/mL)	差值 (测试 A-对照 C)	比值 (测试 A/对照 C)	%比值 (测试 A/对照 C)	Log _e 测试 A ln(测试 A)	Log _e 对照 ln(对照 C)	Log _e 比值 ln(比值)
1	2	4963.66	3687.92	1275.74	1.346	134.59	8.510	8.213	0.297
2	1	3359.43	3832.10	-472.67	0.877	87.67	8.120	8.251	-0.132
3	3	4933.30	3981.89	951.41	1.239	123.89	8.504	8.290	0.214
4	1	3680.46	5143.88	-1463.42	0.716	71.55	8.211	8.546	-0.335
5	3	3743.52	3109.66	633.86	1.204	120.38	8.228	8.042	0.186
7	1	2854.08	3803.10	-949.02	0.750	75.05	7.957	8.244	-0.287
8	2	9931.50	6695.44	3236.06	1.483	148.33	9.203	8.809	0.394
9	2	3193.47	3578.48	-385.01	0.892	89.24	8.069	8.183	-0.114
10	3	6009.76	3150.55	2859.21	1.908	190.75	8.701	8.055	0.646
11	1	4427.99	4856.91	-428.92	0.912	91.17	8.396	8.488	-0.092
12	3	6450.94	4458.25	1992.69	1.447	144.70	8.772	8.403	0.369
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		4868.01	4208.93	659.08	1.161	116.12	8.424	8.320	0.104
STDEV		2036.31	1043.77	1561.15	0.37	36.98	0.37	0.23	0.31
% CV		41.83	24.80	236.87	31.84	31.84	4.35	2.73	
中间值		4427.99	3832.10	633.86	1.204	120.38	8.396	8.251	0.186
最小值		2854.08	3109.66	-1463.42	0.716	71.55	7.957	8.042	-0.335
最大值		9931.50	6695.44	3236.06	1.908	190.75	9.203	8.809	0.646
几何平均值		4557.33	4106.20						

[0316]

表 10c. 测试产物 A 与对照产物 C 的 AUC_{0-inf} 和自然对数转换的 AUC_{0-inf} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 A		对照 C	差值 (测试 A-对照 C)	比值 (测试 A/对照 C)	%比值 (测试 A/对照 C)	Log _e 测试 A		Log _e 对照		Log _e 比值
		(pg-hr/mL)	(pg-hr/mL)					Ln(测试 A)	Ln(对照 C)	Ln(对照 C)	Ln(比值)	
1	2	5064.50	3804.99		1259.51	1.331	133.10	8.530	8.244			0.286
2	1	3463.01	3916.08		-453.07	0.884	88.43	8.150	8.273			-0.123
3	3	5008.45	4021.85		986.60	1.245	124.53	8.519	8.299			0.219
4	1	3787.37	5299.81		-1512.44	0.715	71.46	8.239	8.575			-0.336
5	3	3862.20	3166.26		695.94	1.220	121.98	8.259	8.060			0.199
7	1	3001.03	3884.81		-883.78	0.773	77.25	8.007	8.265			-0.258
8	2	10065.17	6841.42		3223.75	1.471	147.12	9.217	8.831			0.386
9	2	3333.82	3630.29		-296.47	0.918	91.83	8.112	8.197			-0.085
10	3	6096.30	3192.10		2904.20	1.910	190.98	8.715	8.068			0.647
11	1	4559.58	5144.16		-584.58	0.886	88.64	8.425	8.546			-0.121
12	3	6645.58	4530.61		2114.97	1.467	146.68	8.802	8.419			0.383
N		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		4989.73	4312.03		677.69	1.165	116.55	8.452	8.343			0.109
STDEV		2041.13	1087.48		1581.00	0.37	36.75	0.36	0.23			0.31
% CV		40.91	25.22		233.29	31.54	31.54	4.23	2.78			
中间值		4559.58	3916.08		695.94	1.220	121.98	8.425	8.273			0.199
最小值		3001.03	3166.26		-1512.44	0.715	71.46	8.007	8.060			-0.336
最大值		10065.17	6841.42		3223.75	1.910	190.98	9.217	8.831			0.647
几何平均值		4685.61	4202.37									

[0317]

表 10d. 测试产物 A 与对照产物 C 的 C_{max} 和自然对数转换的 C_{max} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 A	对照 C	差值 (测试 A-对照 C)	比值 (测试 A/对照 C)	%比值 (测试 A/对照 C)	Log _e 测试 A	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg/mL)	(pg/mL)				Ln(测试 A)	Ln(对照 C)	
1	2	6530.1	2401.2	4128.9	2.720	271.95	8.784	7.784	1.000
2	1	3439.7	5448.2	-2008.5	0.631	63.13	8.143	8.603	-0.460
3	3	6484	4924.7	1559.3	1.317	131.66	8.777	8.502	0.275
4	1	6823.8	6061.5	762.3	1.126	112.58	8.828	8.710	0.118
5	3	4214.6	4358.2	-143.6	0.967	96.71	8.346	8.380	-0.034
7	1	3120.9	4588.9	-1468	0.680	68.01	8.046	8.431	-0.386
8	2	14157.9	10031.3	4126.6	1.411	141.14	9.558	9.213	0.345
9	2	4060.2	3859.9	200.3	1.052	105.19	8.309	8.258	0.051
10	3	9584	4908.7	4675.3	1.952	195.25	9.168	8.499	0.669
11	1	6353.4	5287.1	1066.3	1.202	120.17	8.757	8.573	0.184
12	3	4953	8368	-3415	0.592	59.19	8.508	9.032	-0.524
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		6338.33	5476.15	862.17	1.241	124.09	8.657	8.544	0.113
STDEV		3199.17	2102.90	2642.35	0.63	62.93	0.45	0.38	0.47
% CV		50.47	38.40	306.48	50.71	50.71	5.19	4.41	
中间值		6353.4	4924.7	762.3	1.126	112.58	8.757	8.502	0.118
最小值		3120.9	2401.2	-3415	0.592	59.19	8.046	7.784	-0.524
最大值		14157.9	10031.3	4675.3	2.720	271.95	9.558	9.213	1.000
几何平均值		5748.76	5136.56						

[0318]

表 10e. 测试产物 A 与对照产物 C 的 $AUC_{0-\tau(ss)}$ 和自然对数转换的 $AUC_{0-\tau(ss)}$ 汇总 - 第 10 天

受试对象	顺序	测试 A	对照 C	差值	比值	%比值	Log _e 测试 A	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg-hr/mL)	(pg-hr/mL)	(测试 A-对照 C)	(测试 A/对照 C)	(测试 A/对照 C)	Ln(测试 A)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	13364.30	9716.93	3647.37	1.375	137.54	9.500	9.182	0.319
2	1	10094.92	13125.99	-3031.07	0.769	76.91	9.220	9.482	-0.263
3	3	11355.29	11913.21	-557.92	0.953	95.32	9.337	9.385	-0.048
4	1	7124.31	8317.57	-1193.26	0.857	85.65	8.871	9.026	-0.155
5	3	8283.86	9217.64	-933.78	0.899	89.87	9.022	9.129	-0.107
7	1	11551.11	11713.74	-162.63	0.986	98.61	9.355	9.369	-0.014
8	2	20828.15	16270.26	4557.89	1.280	128.01	9.944	9.697	0.247
9	2	10581.13	9923.71	657.42	1.066	106.62	9.267	9.203	0.064
10	3	19471.85	9759.28	9712.57	1.995	199.52	9.877	9.186	0.691
11	1	14952.17	22192.51	-7240.34	0.674	67.37	9.613	10.008	-0.395
12	3	12732.48	10756.26	1976.22	1.184	118.37	9.452	9.283	0.169
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		12758.14	12082.46	675.68	1.094	109.44	9.405	9.359	0.046
STDEV		4270.80	4009.96	4381.45	0.37	36.65	0.33	0.28	0.30
% CV		33.48	33.19	648.45	33.49	33.49	3.46	3.03	
中间值		11551.11	10756.26	-162.63	0.986	98.61	9.355	9.283	-0.014
最小值		7124.31	8317.57	-7240.34	0.674	67.37	8.871	9.026	-0.395
最大值		20828.15	22192.51	9712.57	1.995	199.52	9.944	10.008	0.691
几何平均值		12151.82	11603.20						

[0319]

表 10f. 测试产物 A 与对照产物 C 的 $C_{\max(ss)}$ 和自然对数转换的 $C_{\max(ss)}$ - 第 10 天

受试对象	顺序	测试 A	对照 C	差值	比值	% 比值	Log _e 测试 A	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg/mL)	(pg/mL)	(测试 A-对照 C)	(测试 A/对照 C)	(测试 A/对照 C)	Ln(测试 A)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	6797.50	6391.40	406.1	1.064	106.35	8.824	8.763	0.062
2	1	6720.20	8041.20	-1321	0.836	83.57	8.813	8.992	-0.179
3	3	7213.40	6432.50	780.9	1.121	112.14	8.884	8.769	0.115
4	1	5975.30	9488.10	-3512.8	0.630	62.98	8.695	9.158	-0.462
5	3	6023.20	7552.10	-1528.9	0.798	79.76	8.703	8.930	-0.226
7	1	8007.20	6705.00	1302.2	1.194	119.42	8.988	8.811	0.177
8	2	15272.30	12919.70	2352.6	1.182	118.21	9.634	9.467	0.167
9	2	7385.10	6797.90	587.2	1.086	108.64	8.907	8.824	0.083
10	3	14616.80	9832.00	4784.8	1.487	148.67	9.590	9.193	0.397
11	1	9140.70	12161.40	-3020.7	0.752	75.16	9.120	9.406	-0.286
12	3	9058.10	7426.20	1631.9	1.220	121.97	9.111	8.913	0.199
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		8746.35	8522.50	223.85	1.034	103.35	9.025	9.020	0.004
STDEV		3241.14	2297.53	2427.00	0.25	25.23	0.32	0.25	0.26
% CV		37.06	26.96	1084.23	24.41	24.41	3.57	2.78	
中间值		7385.1	7552.1	587.2	1.086	108.64	8.907	8.930	0.083
最小值		5975.3	6391.4	-3512.8	0.630	62.98	8.695	8.763	-0.462
最大值		15272.3	12919.7	4784.8	1.487	148.67	9.634	9.467	0.397
几何平均值		8304.88	8270.69						

[0320]

表 10g. 测试产物 B 与对照产物 C 的 AUC_{0-t} 和自然对数转换的 AUC_{0-t} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 B	对照 C	差值	比值	%比值	Log _e 测试 B	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg-hr/mL)	(pg-hr/mL)	(测试 B-对照 C)	(测试 B/对照 C)	(测试 B/对照 C)	Ln(测试 B)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	3091.14	3687.92	-596.78	0.838	83.82	8.036	8.213	-0.177
2	1	4440.74	3832.10	608.64	1.159	115.88	8.399	8.251	0.147
3	3	6041.23	3981.89	2059.34	1.517	151.72	8.706	8.290	0.417
4	1	5178.14	5143.88	34.26	1.007	100.67	8.552	8.546	0.007
5	3	3744.25	3109.66	634.59	1.204	120.41	8.228	8.042	0.186
7	1	4836.63	3803.10	1033.53	1.272	127.18	8.484	8.244	0.240
8	2	4332.32	6695.44	-2363.12	0.647	64.71	8.374	8.809	-0.435
9	2	2594.48	3578.48	-984.00	0.725	72.50	7.861	8.183	-0.322
10	3	4616.29	3150.55	1465.74	1.465	146.52	8.437	8.055	0.382
11	1	5224.07	4856.91	367.16	1.076	107.56	8.561	8.488	0.073
12	3	5982.85	4458.25	1524.60	1.342	134.20	8.697	8.403	0.294
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		4552.92	4208.93	344.00	1.114	111.38	8.394	8.320	0.074
STDEV		1089.64	1043.77	1276.64	0.29	28.83	0.26	0.23	0.28
% CV		23.93	24.80	371.12	25.89	25.89	3.13	2.73	
中间值		4616.29	3832.10	608.64	1.159	115.88	8.437	8.251	0.147
最小值		2594.48	3109.66	-2363.12	0.647	64.71	7.861	8.042	-0.435
最大值		6041.23	6695.44	2059.34	1.517	151.72	8.706	8.809	0.417
几何平均值		4421.03	4106.20						

[0321]

表 10h. 测试产物 B 与对照产物 C 的 AUC_{0-inf} 和自然对数转换的 AUC_{0-inf} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 B	对照 C	差值	比值	%比值	Log _e 测试 B	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg-hr/mL)	(pg-hr/mL)	(测试 B-对照 C)	(测试 B/对照 C)	(测试 B/对照 C)	Ln(测试 B)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	3128.31	3804.99	-676.68	0.822	82.22	8.048	8.244	-0.196
2	1	4551.23	3916.08	635.15	1.162	116.22	8.423	8.273	0.150
3	3	6153.26	4021.85	2131.41	1.530	153.00	8.725	8.299	0.425
4	1	5325.84	5299.81	26.03	1.005	100.49	8.580	8.575	0.005
5	3	3834.21	3166.26	667.95	1.211	121.10	8.252	8.060	0.191
7	1	4977.09	3884.81	1092.28	1.281	128.12	8.513	8.265	0.248
8	2	4397.59	6841.42	-2443.83	0.643	64.28	8.389	8.831	-0.442
9	2	2627.32	3630.29	-1002.97	0.724	72.37	7.874	8.197	-0.323
10	3	4713.95	3192.10	1521.85	1.477	147.68	8.458	8.068	0.390
11	1	5599.71	5144.16	455.55	1.089	108.86	8.630	8.546	0.085
12	3	6061.19	4530.61	1530.58	1.338	133.78	8.710	8.419	0.291
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		4669.97	4312.03	357.94	1.116	111.65	8.418	8.343	0.075
STDEV		1134.13	1087.48	1322.09	0.29	29.43	0.27	0.23	0.29
% CV		24.29	25.22	369.36	26.36	26.36	3.19	2.78	
中间值		4713.95	3916.08	635.15	1.162	116.22	8.458	8.273	0.150
最小值		2627.32	3166.26	-2443.83	0.643	64.28	7.874	8.060	-0.442
最大值		6153.26	6841.42	2131.41	1.530	153.00	8.725	8.831	0.425
几何平均值		4529.37	4202.37						

[0322]

表 10i. 测试产物 B 与对照产物 C 的 C_{max} 和自然对数转换的 C_{max} 汇总-第 1 天

受试对象	顺序	测试 B	对照 C	差值	比值	%比值	Log _e 测试 B	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg/mL)	(pg/mL)	(测试 B-对照 C)	(测试 B/对照 C)	(测试 B/对照 C)	Ln(测试 B)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	4935.3	2401.2	2534.1	2.055	205.53	8.504	7.784	0.720
2	1	3748.8	5448.2	-1699.4	0.688	68.81	8.229	8.603	-0.374
3	3	6989.7	4924.7	2065	1.419	141.93	8.852	8.502	0.350
4	1	4696.2	6061.5	-1365.3	0.775	77.48	8.455	8.710	-0.255
5	3	3155.5	4358.2	-1202.7	0.724	72.40	8.057	8.380	-0.323
7	1	6030.8	4588.9	1441.9	1.314	131.42	8.705	8.431	0.273
8	2	6662.1	10031.3	-3369.2	0.664	66.41	8.804	9.213	-0.409
9	2	2307.1	3859.9	-1552.8	0.598	59.77	7.744	8.258	-0.515
10	3	4547.7	4908.7	-361	0.926	92.65	8.422	8.499	-0.076
11	1	5879.1	5287.1	592	1.112	111.20	8.679	8.573	0.106
12	3	5632.4	8368	-2735.6	0.673	67.31	8.636	9.032	-0.396
N		11	11	11	11	11	11	11	11
平均值		4962.25	5476.15	-513.91	0.995	99.54	8.462	8.544	-0.082
STDEV		1464.98	2102.90	1943.84	0.45	44.85	0.34	0.38	0.39
% CV		29.52	38.40	-378.25	45.06	45.06	4.00	4.41	
中间值		4935.3	4924.7	-1202.7	0.775	77.48	8.504	8.502	-0.255
最小值		2307.1	2401.2	-3369.2	0.598	59.77	7.744	7.784	-0.515
最大值		6989.7	10031.3	2534.1	2.055	205.53	8.852	9.213	0.720
几何平均值		4733.82	5136.56						

[0323]

表 10j. 测试产物 B 与对照产物 C 的 $AUC_{0-\tau(ss)}$ 和自然对数转换的 $AUC_{0-\tau(ss)}$ 汇总-第 10 天

受试对象	顺序	测试 B (pg-hr/mL)	对照 C (pg-hr/mL)	差值 (测试 B-对照 C)	比值		Log _e 测试 B Ln(测试 B)	Log _e 对照 Ln(对照 C)	Log _e 比值 Ln(比值)
					(测试 B/对照 C)	%比值 (测试 B/对照 C)			
1	2	8372.77	9716.93	-1344.16	0.862	86.17	9.033	9.182	-0.149
2	1	13853.22	13125.99	727.23	1.055	105.54	9.536	9.482	0.054
3	3	16083.13	11913.21	4169.92	1.350	135.00	9.686	9.385	0.300
4	1	11688.32	8317.57	3370.75	1.405	140.53	9.366	9.026	0.340
5	3	10537.91	9217.64	1320.27	1.143	114.32	9.263	9.129	0.134
7	1	9033.33	11713.74	-2680.41	0.771	77.12	9.109	9.369	-0.260
8	2	17851.51	16270.26	1581.25	1.097	109.72	9.790	9.697	0.093
9	2	5892.15	9923.71	-4031.56	0.594	59.37	8.681	9.203	-0.521
10	3	11243.47	9759.28	1484.19	1.152	115.21	9.328	9.186	0.142
11	1	18143.94	22192.51	-4048.57	0.818	81.76	9.806	10.008	-0.201
12	3	NA	10756.26	NA	NA	NA	NA	9.283	NA

N	10	11	10	10	10	10	11	10
平均值	12269.98	12082.46	54.89	1.025	102.47	9.360	9.359	-0.007
STDEV	4128.98	4009.96	2931.27	0.26	25.96	0.36	0.28	0.27
% CV	33.65	33.19	5340.16	25.34	25.34	3.84	3.03	
中间值	11465.90	10756.26	1023.75	1.076	107.63	9.347	9.283	0.073
最小值	5892.15	8317.57	-4048.57	0.594	59.37	8.681	9.026	-0.521
最大值	18143.94	22192.51	4169.92	1.405	140.53	9.806	10.008	0.340
几何平均值	11611.08	11603.20						

[0324]

表 10k. 测试产物 B 与对照产物 C 的 $C_{\max(ss)}$ 和自然对数转换的 $C_{\max(ss)}$ - 第 10 天

受试对象	顺序	测试 B	对照 C	差值	比值	%比值	Log _e 测试 B	Log _e 对照	Log _e 比值
		(pg/mL)	(pg/mL)	(测试 B-对照 C)	(测试 B/对照 C)	(测试 B/对照 C)	Ln(测试 B)	Ln(对照 C)	Ln(比值)
1	2	5801.50	6391.40	-589.9	0.908	90.77	8.666	8.763	-0.097
2	1	9487.50	8041.20	1446.3	1.180	117.99	9.158	8.992	0.165
3	3	6818.40	6432.50	385.9	1.060	106.00	8.827	8.769	0.058
4	1	12468.70	9488.10	2980.6	1.314	131.41	9.431	9.158	0.273
5	3	5558.90	7552.10	-1993.2	0.736	73.61	8.623	8.930	-0.306
7	1	3466.90	6705.00	-3238.1	0.517	51.71	8.151	8.811	-0.660
8	2	10837.00	12919.70	-2082.7	0.839	83.88	9.291	9.467	-0.176
9	2	4968.20	6797.90	-1829.7	0.731	73.08	8.511	8.824	-0.314
10	3	7295.00	9832.00	-2537	0.742	74.20	8.895	9.193	-0.298
11	1	11411.80	12161.40	-749.6	0.938	93.84	9.342	9.406	-0.064
12	3	NA	7426.20	NA	NA	NA	NA	8.913	NA
N		10	11	10	10	10	10	11	10
平均值		7811.39	8522.50	-820.74	0.896	89.65	8.890	9.020	-0.142
STDEV		3053.99	2297.53	1940.17	0.24	23.75	0.41	0.25	0.27
% CV		39.10	26.96	-236.39	26.49	26.49	4.66	2.78	
中间值		7056.7	7552.1	-1289.65	0.873	87.33	8.861	8.930	-0.136
最小值		3466.9	6391.4	-3238.1	0.517	51.71	8.151	8.763	-0.660
最大值		12468.7	12919.7	2980.6	1.314	131.41	9.431	9.467	0.273
几何平均值		7255.40	8270.69						

[0325]

表 101. 测试产物 A 与对照产物 C 的统计分析汇总-第 1 天

自然对数转换数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照		
				% 比值		(下限, 上限)
C _{max}	8.664	8.544	5792.26	5135.62	0.09363	(89.86, 141.55)
AUC _{0-t}	8.433	8.329	4598.23	4140.35	0.01723	(100.75, 122.43)
AUC _{0-inf}	8.461	8.352	4726.20	4236.76	0.01602	(101.55, 122.54)
未转换数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照		
				% 比值		
C _{max}	6428.48	5520.99	116.44	116.44	3156713	0.2484
AUC _{0-t}	4932.74	4257.08	115.87	115.87	673502	0.0705
AUC _{0-inf}	5053.57	4360.83	115.89	115.89	672392	0.0640
T _{max}	2.40	0.47	510.56	510.56	0.5557	0.0010
T _{lag}	1.60	0.01	15718.85	15718.85	0.4728	<.0001
Kel	0.3088	0.5628	54.87	54.87	0.0330	0.0043
T _{1/2}	2.30	1.76	130.51	130.51	0.6078	0.1243

[0326]

表 10m. 测试产物 A 与对照产物 C 的统计分析汇总 -第 10 天

自然对数转换的数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照	% 比值	90% 置信区间 (下限, 上限)
C _{max} (ss)	9.027	9.015	8326.63	8228.25	101.20	(84.41, 121.31)
AUC _{0-τ} (ss)	9.412	9.348	12231.60	11476.60	106.58	(90.43, 125.61)
未转换数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照	% 比值	90% 置信区间 (下限, 上限)
AUC _{0-τ} (ss)	12844.00	11998.00	107.05	106.80	8081103	0.4966
AUC _{0-t}	12497.00	11702.00	106.80	106.80	7550905	0.5084
C _{max} (ss)	8779.19	8484.25	103.48	103.48	4026643	0.7358
C _{min} (ss)	16.46	16.36	100.64	100.64	197.61	0.9863
C _{av} (ss)	535.18	499.92	107.05	107.05	14030.00	0.4966
T _{max} (ss)	2.54	0.55	461.35	461.35	0.6652	0.0010
T _{lag}	0.15	0.05	289.33	289.33	0.4952	0.7408
Kel	0.1788	0.1458	122.6322	122.6322	0.0028	0.1628
T _{1/2}	4.63	5.00	92.50	92.50	1.8011	0.5232
波动指数	16.42	17.63	93.14	93.14	7.5961	0.3202
% 峰谷波动	28722.00	17014.00	168.81	168.81	185170000	0.3371
峰谷差异	8762.76	8467.88	103.48	103.48	4015879	0.7356

[0327]

表 10n. 测试产物 B 与对照产物 C 的统计分析汇总-第 1 天

自然对数转换数据							
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	90% 置信区间	
	B:测试	C:对照	B:测试	C:对照		(下限, 上限)	产物效应的 P 值
C _{max}	8.454	8.544	4695.05	5135.62	0.09363	(72.84, 114.74)	0.5023
AUC ₀₋₄	8.373	8.329	4326.49	4140.35	0.01723	(94.79, 115.19)	0.4441
AUC _{0-inf}	8.396	8.352	4429.27	4236.76	0.01602	(95.17, 114.84)	0.4229

未转换数据

未转换数据							
PK 变量	最小二乘法平均值		% 比值		均方误差	产物效应的 P 值	
	B:测试	C:对照	B:测试	C:对照			
C _{max}	4955.45	5520.99	89.76		3156713	0.4668	
AUC ₀₋₄	4472.78	4257.08	105.07		673502	0.5470	
AUC _{0-inf}	4584.51	4360.83	105.13		672392	0.5321	
T _{max}	1.35	0.47	288.13		0.5557	0.0078	
T _{lag}	0.53	0.01	5205.74		0.4728	0.0896	
K _{el}	0.4829	0.5628	85.79		0.0330	0.3177	
T _{1/2}	2.10	1.76	119.14		0.6078	0.3251	

[0328]

表 10o. 测试产物 B 与对照产物 C 的统计分析汇总-第 10 天

自然对数转换数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 90% 置信区间 (下限, 上限) P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照		
C _{max} (ss)	9.027	9.015	8326.63	8228.25	0.05919	(72.46, 105.24) 0.2238
AUC _{0-∞} (ss)	9.412	9.348	12231.60	11476.60	0.04861	(84.57, 118.63) 0.9866
未转换数据						
PK 变量	最小二乘法平均值		几何平均值		均方误差	产物效应的 P 值
	A:测试	C:对照	A:测试	C:对照		
AUC _{0-∞} (ss)	12844.00	11998.00	107.05	107.05	8081103	0.9049
AUC _{0-t}	12497.00	11702.00	106.80	106.80	7550905	0.8180
C _{max} (ss)	8779.19	8484.25	103.48	103.48	4026643	0.3883
C _{min} (ss)	16.46	16.36	100.64	100.64	197.61	0.9582
C _{av} (ss)	535.18	499.92	107.05	107.05	14030.00	0.9049
T _{max} (ss)	2.54	0.55	461.35	461.35	0.6652	0.0078
T _{lag}	0.15	0.05	289.33	289.33	0.4952	0.0602
Kel	0.1788	0.1458	122.63	122.63	0.0028	0.7380
T _{1/2}	4.63	5.00	92.50	92.50	1.8011	0.4192
波动指数	16.42	17.63	93.14	93.14	7.5961	0.1039
%峰谷波动	28722.00	17014.00	168.81	168.81	185170000	0.8564
峰谷差异	8762.76	8467.88	103.48	103.48	4015879	0.3875

[0329] MAO 分析：

[0330] 采用标准方法进行 MAO 的酶法测定, IRD-MB-051 : " Determinationof monoamine

oxidase(MAO)by an extraction method usingradiolabelled substrate in various tissues” .

[0331] 简单地讲,将 50 μ l 匀浆物加入 100 μ l 0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH=7.4) 中。在 37°C 预培养 20 分钟后,加入 50 μ l ^{14}C - 苯乙胺盐酸盐 (10 μ M 最终浓度) 并继续培养 20 分钟。然后通过加入柠檬酸 2M 来终止反应。

[0332] 用甲苯 / 乙酸乙酯 (1 : 1v/v.) 萃取放射性代谢物,加入 2,5- 二苯基噁唑溶液直到最终浓度为 0.4% 并通过液体闪烁计数法估计代谢物含量。

[0333] 大鼠脑匀浆物作为此分析的标准 (阳性对照)。

[0334] 通过 Lowrey 法进行蛋白测定。

[0335] 表 10p. 单剂量给药和 10 天给药 6 小时后不同雷沙吉兰制剂的

[0336] MAO-B 抑制百分率

[0337]

受试对象 序号	MAO-B %抑制 DR 片		MAO-B %抑制 EC 胶囊		MAO-B %抑制 AZILECT	
	第 1 天	第 10 天	第 1 天	第 10 天	第 1 天	第 10 天
1	*	*	8	98	46	99
2	31	99	53	99	*	*
3	41	100	*	*	44	99
4	30	97	46	94	*	*
5	46	99	*	*	36	98
6	ND	ND	32	92	ND	ND
7	31	99	46	98	*	*
8	*	*	44	100	60	100
9	*	*	53	97	39	98
10	30	99	*	*	43	98
11	31	99	44	100	*	*
12	65	100	*	*	40	99
平均值	38.1	99.0	40.8	97.3	44.0	98.7
sd	12.4	0.9	14.8	2.9	7.8	0.8
N	8	8	8	8	7	7
sem	4.4	0.3	5.2	1.0	3.0	0.3
% CV	32.5	0.9	36.2	2.9	17.8	0.8

[0338] * 用肝素锂提取的血液 (不进行分析)

[0339] 表 10p 和图 9 表示相对基线的 MAO-B 抑制百分率。

[0340] 单次给药后,三种制剂都引起约 40% 的血小板 MAO-B 抑制 (DR 片 :38%, EC 胶囊 : 41%, 而 AZILECT :44%)。所有治疗给药 10 天后都观察到完全的 MAO-B 抑制。大多数基线受试对象的基线活动类似,表明冲洗周期足够。

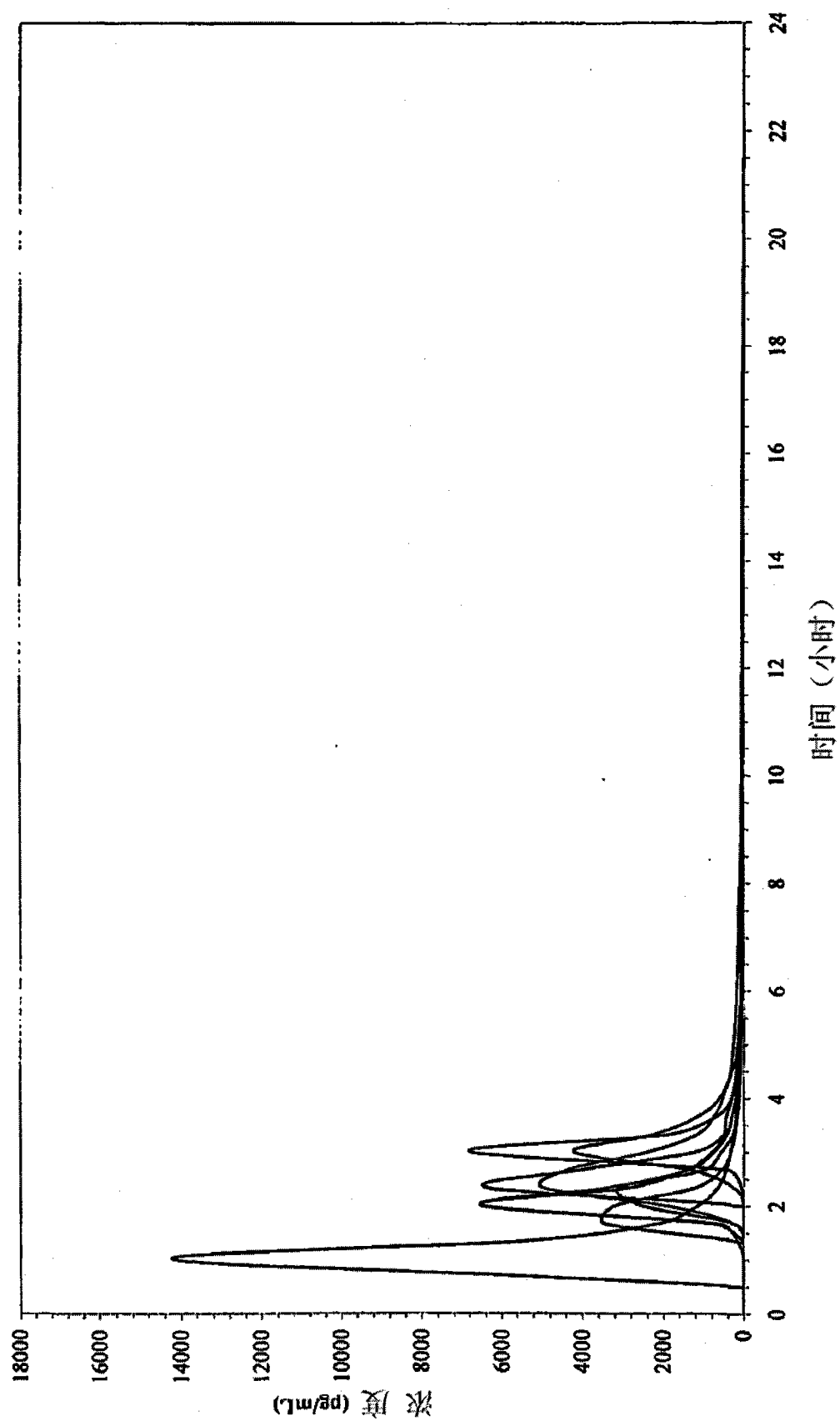


图 1

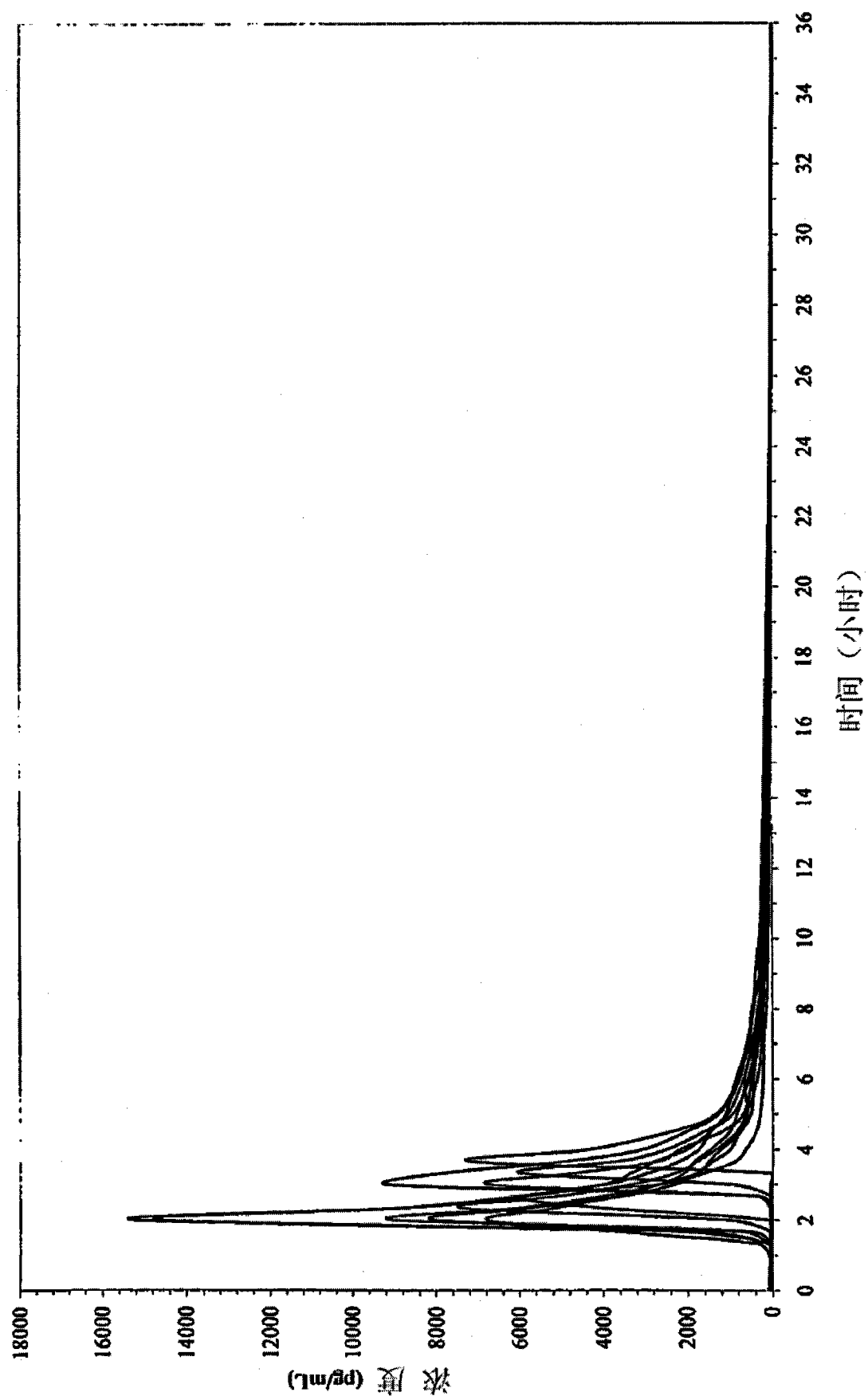


图 2

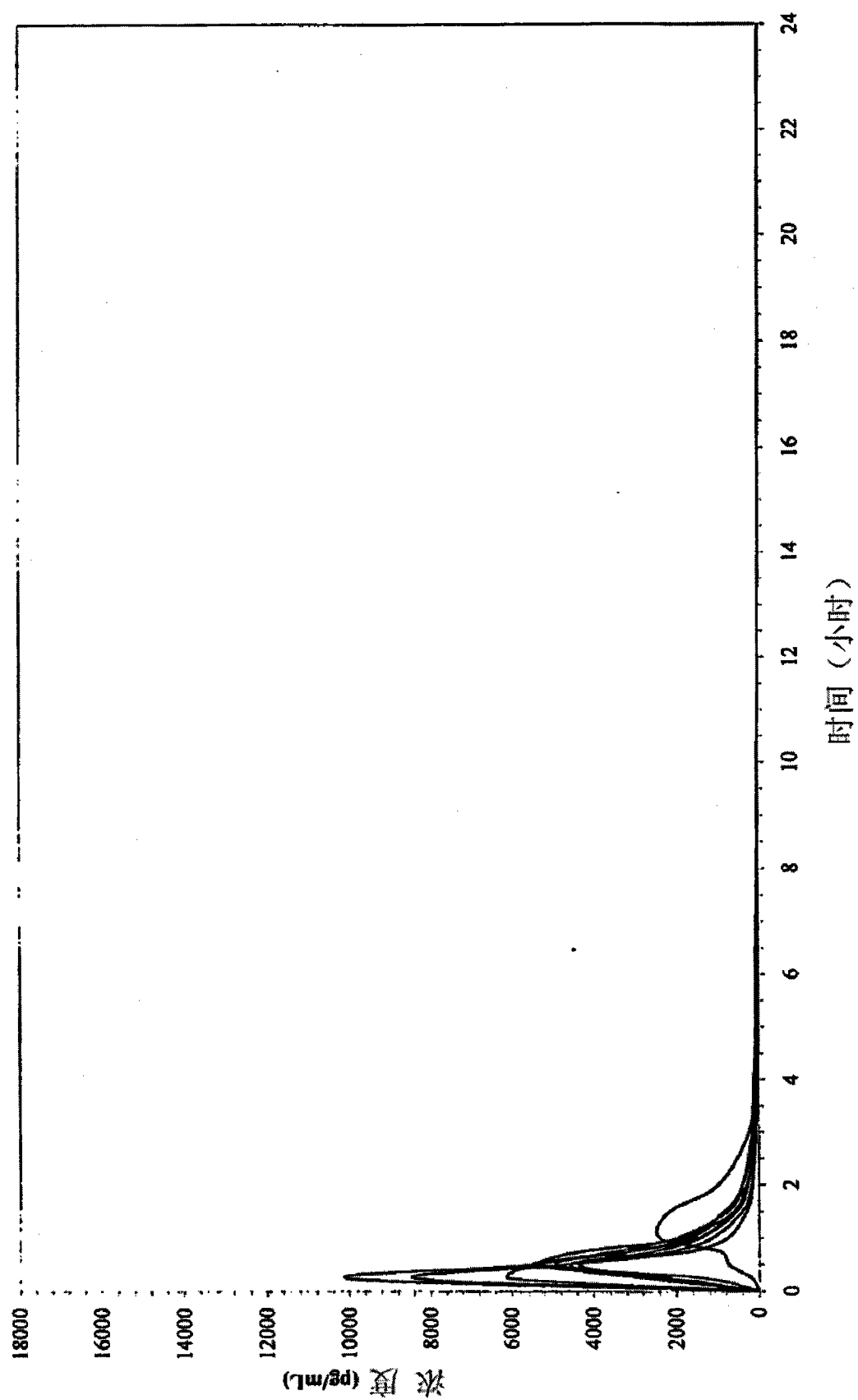


图 3

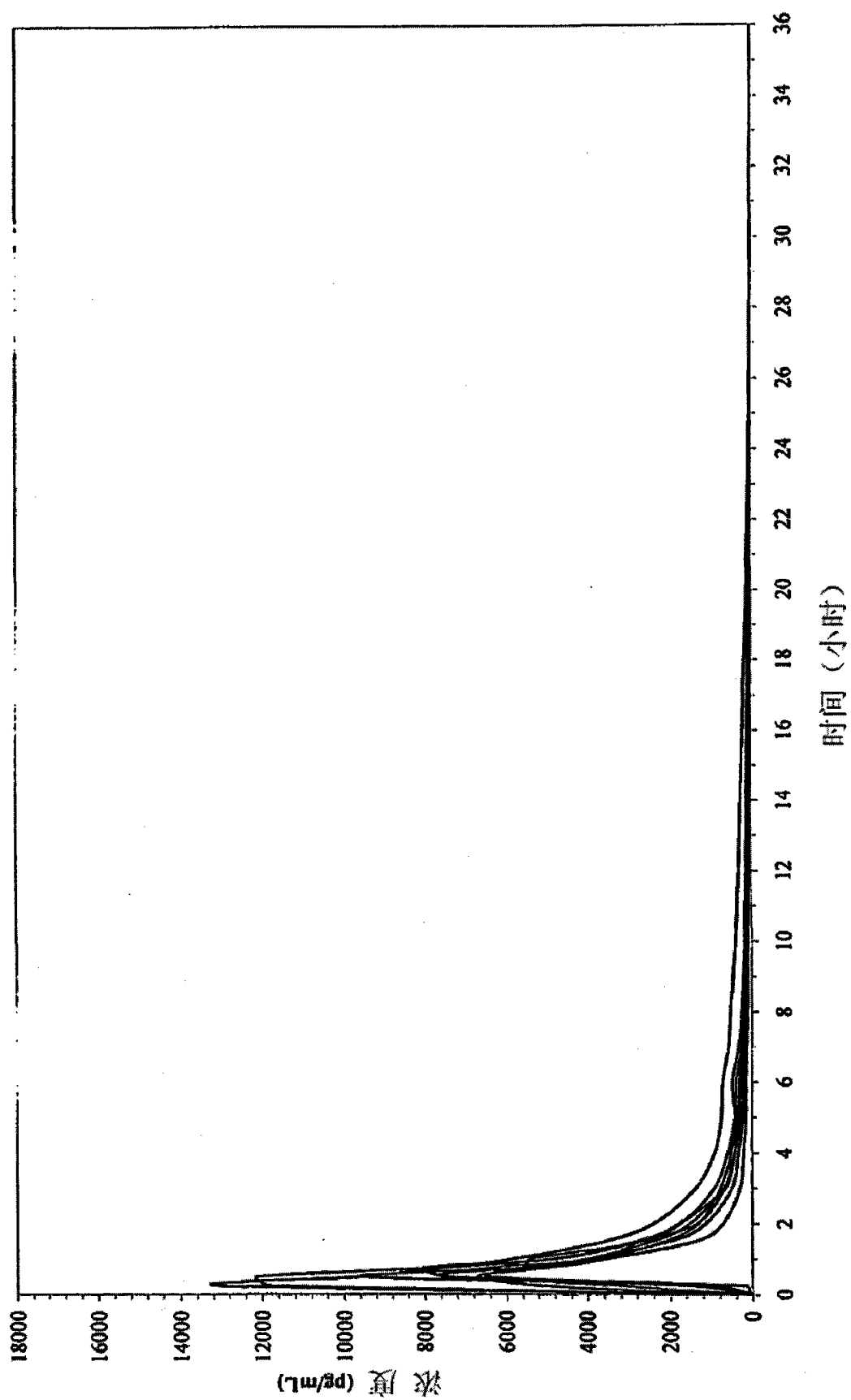


图 4

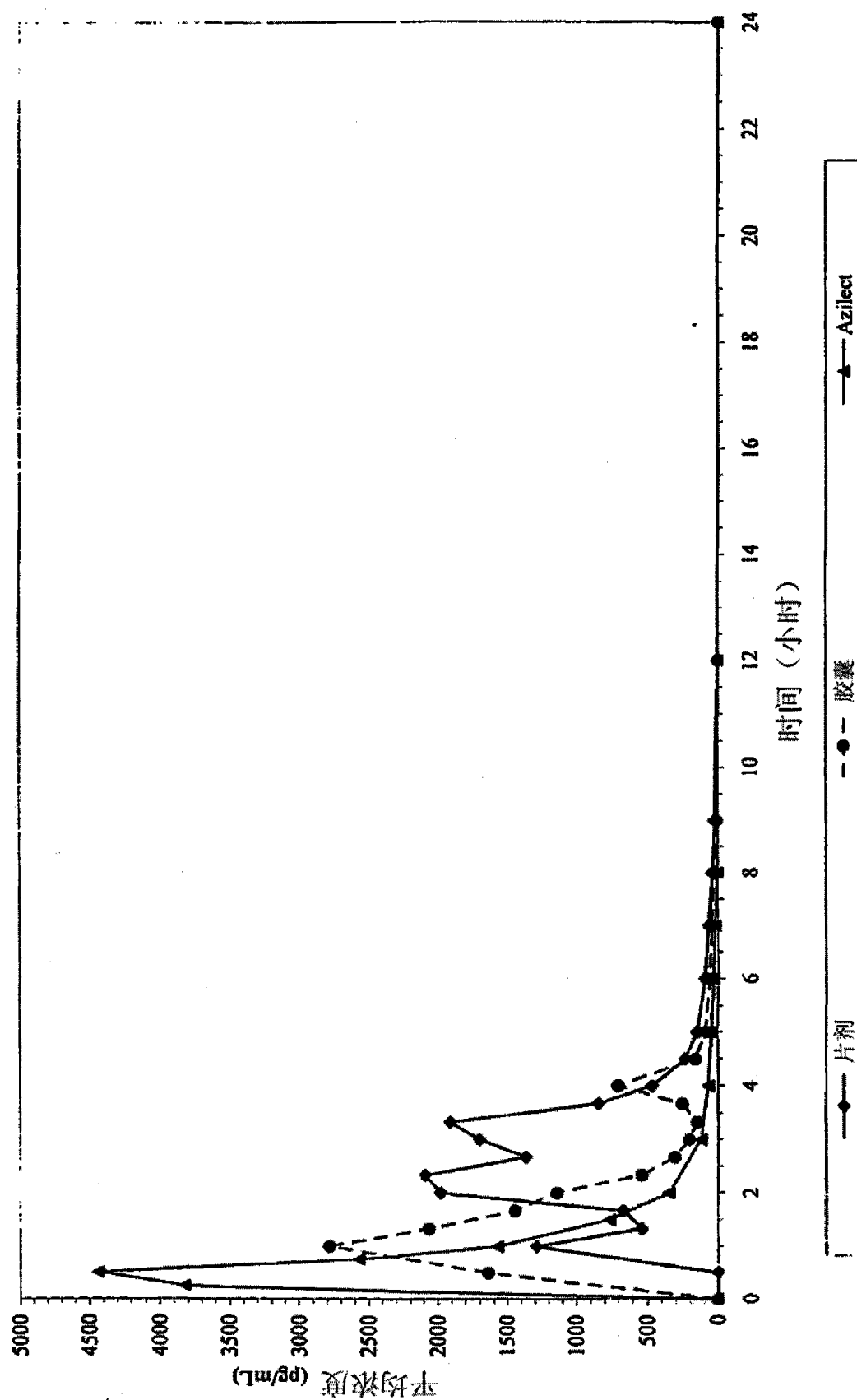


图 5

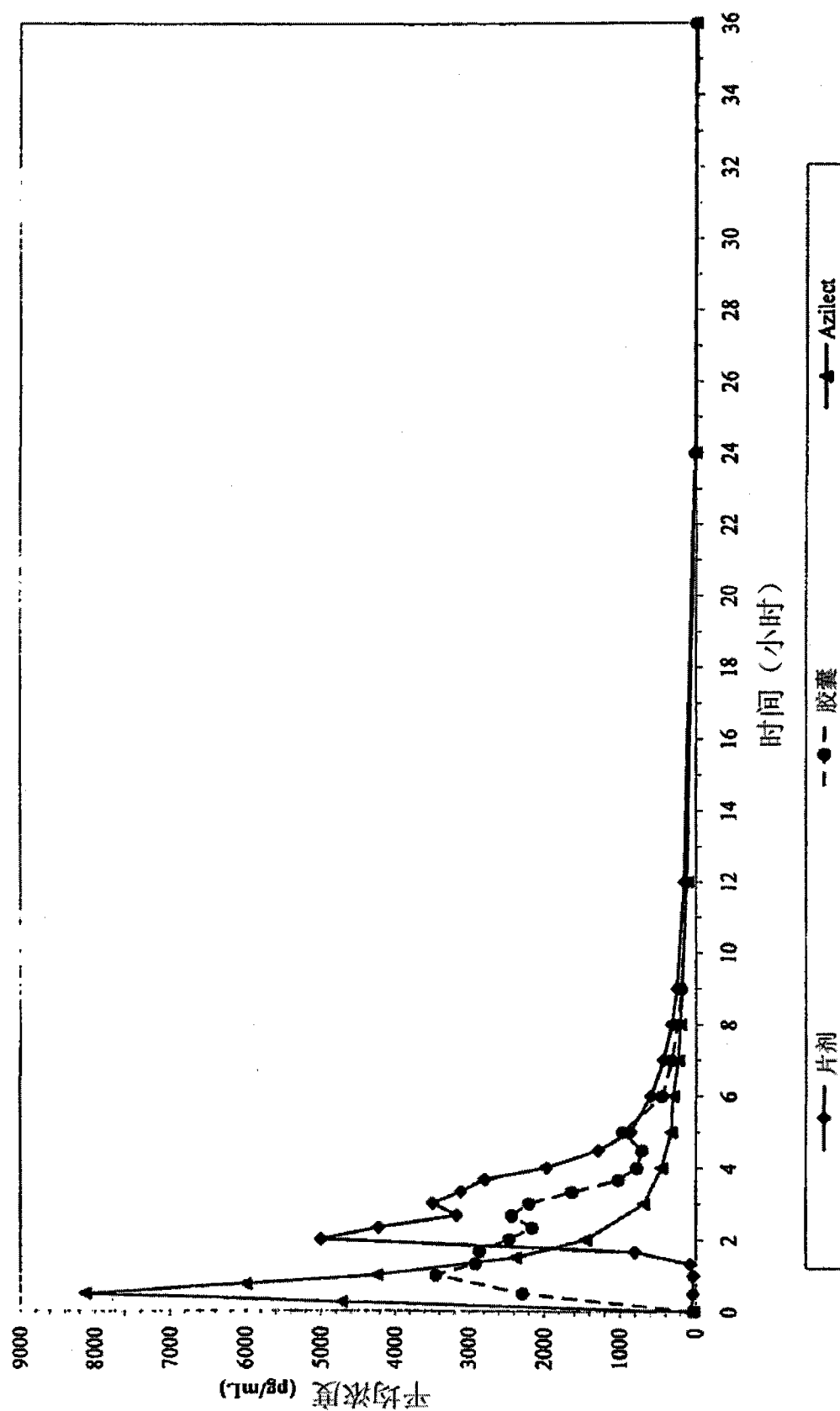


图 6

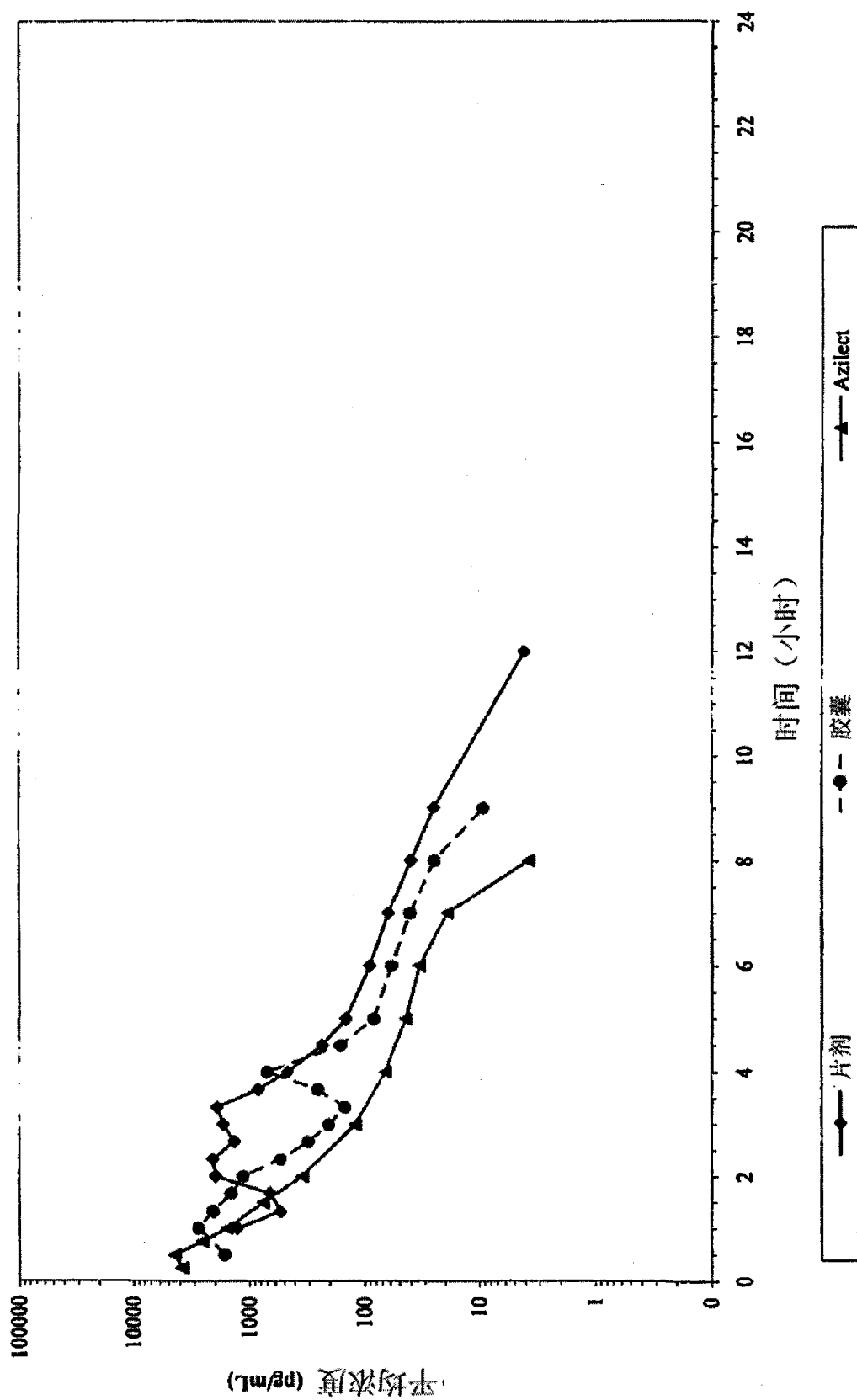


图 7

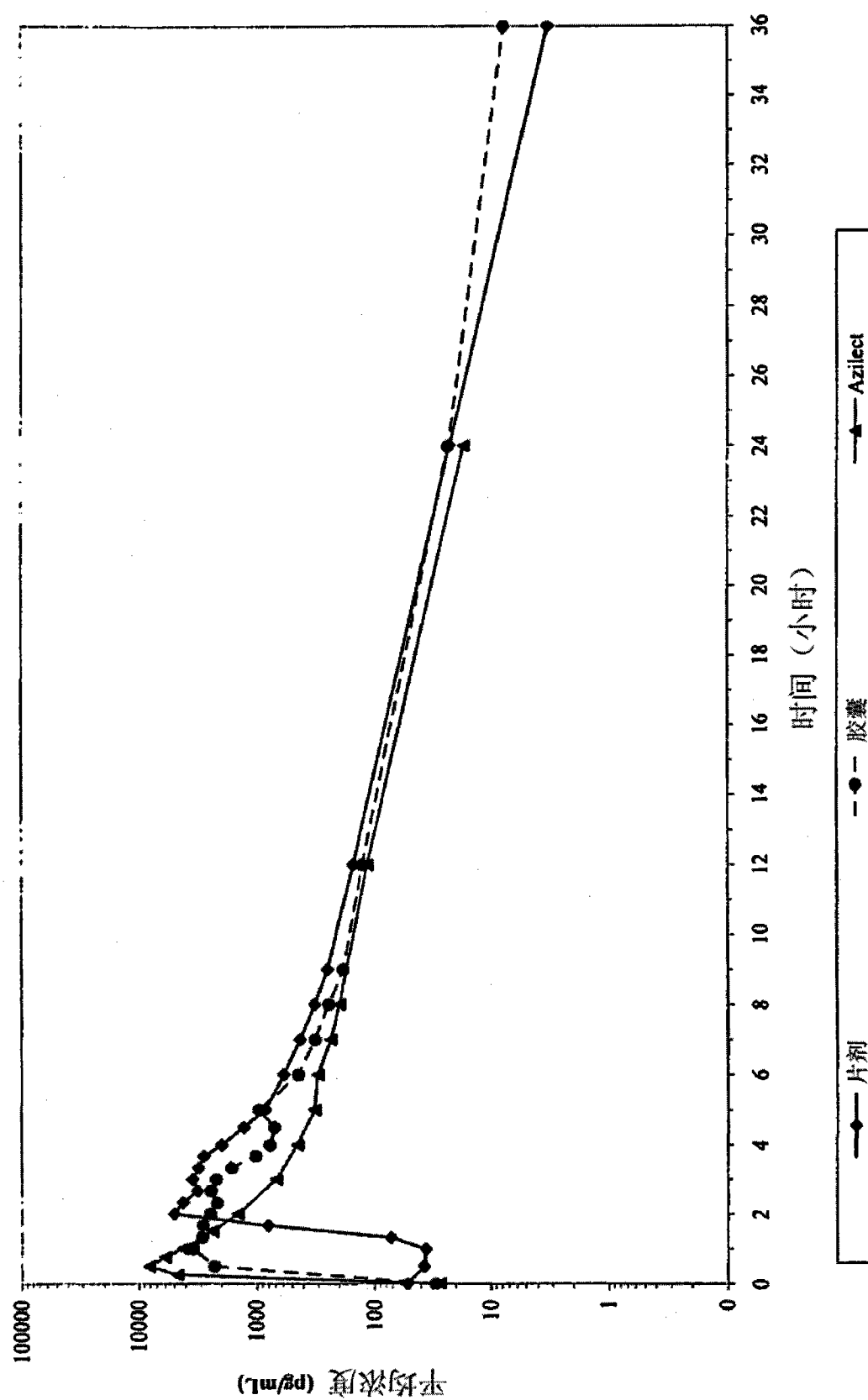


图 8

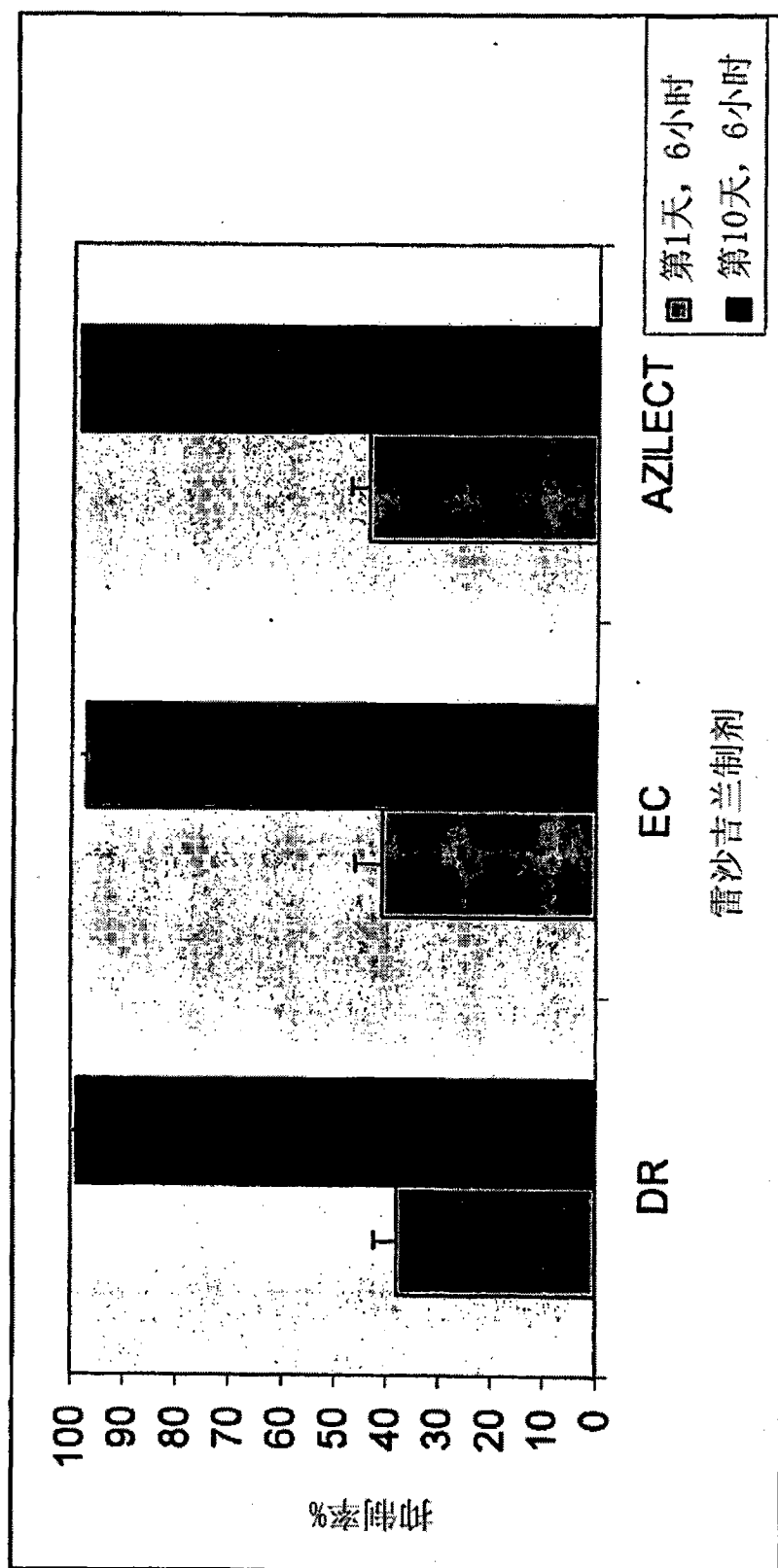


图 9