



(10) 授权公告号 CN 110582278 B

(45) 授权公告日 2023.04.18

(21) 申请号 201880029723.0

(22) 申请日 2018.03.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110582278 A

(43) 申请公布日 2019.12.17

(30) 优先权数据  
62/469,798 2017.03.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/021939 2018.03.12

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/165649 EN 2018.09.13

(73) 专利权人 伊姆贝拉神经疗法公司  
地址 美国缅因州

(72) 发明人 J·斯特劳布 M·杜武里

P·M·维德 B·雷赫拉恩德

J·布鲁 W·A·瓦迪诺 K·博拉

C·格罗夫

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

专利代理师 陈文平 侯宝光

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2016209929 A1, 2016.12.29

US 2016346261 A1, 2016.12.01

CN 103037864 A, 2013.04.10

审查员 师晓荣

权利要求书1页 说明书40页

(54) 发明名称

药物组合物及其用途

(57) 摘要

提供了可用于治疗和/或预防障碍例如成瘾的药物组合物。例如,提供了药物组合物,其包含第一活性药物组分(例如美替拉酮)和第二活性药物组分(例如奥沙西洋)。可以以限制第一活性药物组分和第二活性药物组分之间的物理接触的方式构造组合物,从而防止由两种组分之间的相互作用导致的活性药物组分的任何降解。所述组合物可以包含至少一种药学上可接受的赋形剂。还提供了制备组合物的方法以及包含材料以提供所述组合物的试剂盒。

1. 一种胶囊或片剂,其包含美替拉酮或其药学上可接受的盐和奥沙西洋或其药学上可接受的盐;

其中所述美替拉酮或其药学上可接受的盐与所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐彼此不物理接触。

2. 根据权利要求1所述的胶囊或片剂,其中所述美替拉酮或其药学上可接受的盐组分整体、或所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐组分整体之一或两者具有惰性包衣。

3. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,其包含一层所述美替拉酮或其药学上可接受的盐、一层所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐以及在所述美替拉酮层和所述奥沙西洋层之间的屏障。

4. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,其包含5mg至1500mg的所述美替拉酮或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,其包含2mg至60mg的所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,其中,所述美替拉酮或其药学上可接受的盐与所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐的重量比为5:1至50:1。

7. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,其中所述美替拉酮或其药学上可接受的盐与所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐的重量比为20:1至30:1。

8. 根据权利要求1或2所述的胶囊或片剂,以重量计,其包含20%至90%的所述美替拉酮或其药学上可接受的盐和1%至20%的所述奥沙西洋或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的胶囊或片剂在制备治疗成瘾的药物组合物中的用途。

## 药物组合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及包含美替拉酮(metyrapone)和奥沙西洋(oxazepam)的药物组合物和试剂盒,以及使用该组合物和试剂盒治疗疾病(例如成瘾)的方法。

### 背景技术

[0002] 正在开发包含美替拉酮和奥沙西洋的组合物以治疗各种物质使用障碍(例如烟草使用障碍,可卡因使用障碍)。因此,需要提供包含美替拉酮和奥沙西洋的、耐储藏的(shelf-stable)的药物组合物,所述药物组合物使得能够可重复且大量地生产联合疗法。

### 发明内容

[0003] 在某些条件下,当奥沙西洋与美替拉酮直接组合时,奥沙西洋可能被降解。本文提供的药物组合物相对于现有组合物可能是有利的,因为第一活性药物组分(例如美替拉酮)和第二活性药物组分(奥沙西洋)有限接触或物理分离,从而减少了两种活性药物成分的降解量。

[0004] 在一个方面,提供了包含第一活性药物组分和第二活性药物组分的药物组合物:

[0005] (i) 其中所述第一组分包含美替拉酮或其药学上可接受的盐、共晶、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药;和

[0006] (ii) 其中所述第二组分包含奥沙西洋或其药学上可接受的盐、共晶、互变异构体、立体异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药;

[0007] 其中所述美替拉酮和所述奥沙西洋彼此不物理接触。

[0008] 在另一方面,提供了基本上由第一活性药物组分和第二活性药物组分组成的药物组合物:

[0009] (i) 其中所述第一组分包含美替拉酮或其药学上可接受的盐、共晶、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药;和

[0010] (ii) 其中所述第二组分包含奥沙西洋或其药学上可接受的盐、共晶、互变异构体、立体异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药;

[0011] 其中所述美替拉酮和所述奥沙西洋彼此不物理接触。

[0012] 在某些实施方案中,药物组合物为单位剂型的形式。

[0013] 在另一方面,提供了通过施用所述药物组合物来治疗与HPA轴中的活性相关的障碍(例如,对物质成瘾)的方法。

[0014] 还提供了制备所述药物组合物,以及提供所述药物组合物的试剂盒的用途和方法。

[0015] 在此阐述了本发明的某些实施方案的细节。根据具体实施方式、实施例和权利要求,本发明的其他特征、目的和优点将是显而易见的。

[0016] 定义

[0017] 如本文所用,术语“盐”是指任何和所有的盐,并且包括药学上可接受的盐。

[0018] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等并且具有合理的利益/风险比的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸)或有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或通过使用本领域已知的其他方法例如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、十二酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当时,其它药学上可接受的盐包括无毒的铵、季铵和使用例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根等平衡离子形成的胺阳离子。

[0019] “聚合物”被赋予其在本领域中所使用的通常含义,即,包含通过共价键连接的一个或多个重复单元(单体)的分子结构。重复单元可以全部相同,或者在某些情况下,聚合物内存在一种以上的重复单元。在某些实施方案中,聚合物是包含十一个或更多个共价连接的重复单元的化合物。在某些实施方案中,聚合物是天然存在的。在某些实施方案中,聚合物是合成的(即,不是天然存在的)。

[0020] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。该物理缔合可以包括氢键。常规的溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可以例如以结晶形式制备并且可以被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,并且还包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下,例如当将一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”包括溶液相溶剂化物和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0021] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中包含的水分子的数目与该水合物中化合物分子的数目具有确定的比率。因此,化合物的水合物可以例如用通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物,x是大于0的数。给定的化合物可以形成一种以上的水合物,包括例如一水合物(x为1),低水合物(x为大于0且小于1的数,例如半水合物( $R \cdot 0.5H_2O$ ))和多水合物(x为大于1的数,例如二水合物( $R \cdot 2H_2O$ )和六水合物( $R \cdot 6H_2O$ ))。

[0022] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一种形式上的迁移和化合价的至少一种改变(例如,单键至双键,三键至单键,或反之亦然)所产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-到-

烯醇、酰胺-到-酰亚胺、内酰胺-到-内酰亚胺, 烯胺-到-亚胺和烯胺-到- (不同的烯胺) 互变异构。

[0023] 还应理解, 具有相同分子式但是在性质或其原子的键合顺序或其原子的空间排列方面不同的化合物被称作“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0024] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂化物)的结晶形式。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的晶形通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0025] 术语“共晶”是指由至少两种组分组成的晶体结构。在某些实施方案中, 共晶包含本发明的化合物和一种或多种其他组分, 包括但不限于原子、离子、分子或溶剂分子。在某些实施方案中, 共晶包含本发明的化合物和一种或多种溶剂分子。在某些实施方案中, 共晶包含本发明的化合物和一种或多种酸或碱。在某些实施方案中, 共晶包含本发明的化合物和与所述化合物有关的一种或多种组分, 包括但不限于所述化合物的异构体、互变异构体、盐、溶剂化物、水合物、合成前体、合成衍生物、片段或杂质。

[0026] 术语“前药”是指具有可裂解基团并且通过溶剂分解或在生理条件下变为本文所述的在体内具有药物活性的化合物的化合物。这样的实例包括但不限于胆碱酯衍生物等, 以及N-烷基吗啉酯等。本文所述化合物的其他衍生物的酸和酸衍生物形式均具有活性, 但是通常以酸敏感的形式在哺乳动物生物体中具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括但不限于本领域技术人员众所周知的酸衍生物, 例如通过母体醇与合适的酸反应制备的酯。衍生自本文所述化合物上悬垂的醇或酸性基团的简单的脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是特定的前药。在某些情况下, 需要制备双酯型前药, 例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。可以优选本文描述的化合物的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、芳基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>取代的芳基和C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基烷基酯。

[0027] 考虑向其施用的“个体”包括但不限于人类(即, 任何年龄组的男性或女性, 例如, 儿科个体(例如, 婴儿、儿童、青少年)或成人个体(例如年轻人、中年人或老人))和/或其他非人类动物, 例如哺乳动物(例如灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴); 与商业相关的哺乳动物, 例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫、狗和/或禽(例如, 与商业相关的禽, 例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施方案中, 所述动物是哺乳动物。所述动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以是转基因动物或基因工程动物。

[0028] 术语“施用”是指植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式导入本文所述的药物递送组合物。

[0029] 术语“治疗”是指逆转、减轻本文所述的“病理状态”(例如疾病, 障碍或病症, 包括它们的一种或多种症状或体征)、延迟本文所述的“病理状态”的发作或抑制其进展。在一些实施方案中, 可以在已经显露或已经观察到一种或多种体症或征状之后给予治疗。症状消退后, 也可以继续治疗, 例如以延迟或预防复发和/或扩散。

[0030] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0031] “有效量”是足以引起期望的生物学反应,即治疗病症,的量。如本领域普通技术人员将理解的,药物递送组合物的有效量可以根据诸如期望的生物学终点、组合物中的治疗剂的药代动力学、所治疗的病症以及个体的年龄和健康的因素而变化。有效量涵盖治疗性治疗和预防性治疗。

[0032] “治疗有效量”是足以在病症的治疗中提供治疗益处或足以延迟或最小化与病症有关的一种或多种症状的量。本发明组合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合时在病症的治疗中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、减少或避免病症的症状或病因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0033] “预防有效量”是足以预防病症,或与病症有关的一种或多种症状或防止其复发的量。组合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合时在病症的预防中提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0034] 术语“预防”是指对下述个体的预防性治疗:现在和过去都没患上疾病但有患上该疾病的风险的个体,或过去患有该疾病、现在不患有该疾病但有该疾病逆转的风险的个体。在某些实施方案中,与群体中的普通健康成员相比,所述个体患上该疾病的风险更高或该疾病逆转的风险更高。

[0035] 术语“小分子”或“小分子治疗剂”是指具有相对低分子量的分子,无论是天然存在的还是人工产生的(例如,通过化学合成)。通常,小分子是有机化合物(即,它包含碳)。小分子可以包含多个碳-碳键、立体中心和其他官能团(例如,胺、羟基、羰基和杂环等)。在某些实施方案中,小分子的分子量不大于约1,000g/mol、不大于约900g/mol、不大于约800g/mol、不大于约700g/mol、不大于约600g/mol、不大于约500g/mol、不大于约400g/mol、不大于约300g/mol、不大于约200g/mol或不大于约100g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量为至少约100g/mol、至少约200g/mol、至少约300g/mol、至少约400g/mol、至少约500g/mol、至少约600g/mol、至少约700g/mol、至少约800g/mol、或至少约900g/mol、或至少约1,000g/mol。上述范围的组合(例如至少约200g/mol且不大于约500g/mol)也是可能的。在某些实施方案中,小分子是治疗活性剂,例如药物(例如,联邦规则法典(C.F.R.)提供的由美国食品和药物管理局批准的分子)。该小分子还可以与一个或多个金属原子和/或金属离子络合。在这种情况下,小分子也被称为“有机金属小分子”。优选的小分子具有生物活性,因为它们能在动物,优选哺乳动物,更优选人中产生生物作用。小分子包括但不限于放射性核素和显像剂。在某些实施方案中,小分子是药物。优选地,尽管不是必须的,该药物是已经被适当的政府机构或监管机构认为是在人或动物中安全有效使用的药物。例如,FDA在21C.F.R. §§330.5,331至361,和440至460(其通过引用并入本文)下列出了批准用于人类的药物;FDA在21C.F.R. §§500至589(其通过引用并入本文)下列出了兽用药。根据本发明,所有列出的药物被认为是可接受的。

[0036] 术语“药物组分”是指具有产生期望的、通常有益的作用的药物和/或治疗特性的任何物质。例如,药物成分可以治疗、改善和/或预防疾病。如本文所公开的,药物成分可以是小分子治疗剂。

[0037] 术语“治疗剂”是指具有产生期望的、通常是有益的作用的治疗特性的任何物质。例如,治疗剂可以治疗、改善和/或预防疾病。如本文所公开的,治疗剂可以是小分子治疗

剂。

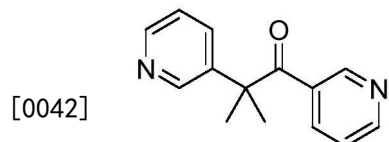
### 具体实施方式

[0038] 本文提供了药物组合物。药物组合物包含第一活性药物组分和第二活性药物组分。第一组分可以包含美替拉酮或其药学上可接受的盐。第二组分可包含奥沙西洋或其药学上可接受的盐。第一活性药物组分和第二活性药物组分(例如美替拉酮和奥沙西洋)可以不彼此物理接触。药物组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如,填充剂、惰性稀释剂、分散剂、制粒剂、表面活性剂、乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、助流剂、润滑剂、增溶剂和油)。药物组合物可用于治疗与HPA轴中的异常活性有关的障碍,因此提供了用于治疗疾病(例如成瘾)的独特组合物。

[0039] 药物成分

[0040] 美替拉酮

[0041] 药物组合物包含美替拉酮(1)或其药学上可接受的盐、共晶、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药。本文中对美替拉酮的提及包括对美替拉酮的任何药学上可接受的盐、共晶、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药的提及。



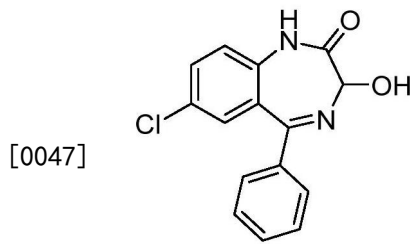
(1)

[0043] 美替拉酮(METOPIRONE®)是用于诊断肾上腺功能不全和治疗库欣综合症(皮质醇过多症)的药物。美替拉酮通过可逆地抑制类固醇11 $\beta$ -羟化酶来阻断皮质醇的合成。这会刺激ACTH分泌,进而增加血浆11-脱氧皮质醇水平。因此,美替拉酮会影响与压力和随后下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活有关的生理系统。

[0044] 以重量计,所述组合物包含约10%至约95%、约10%至约90%、约10%至约80%、约10%至约70%、约10%至约60%、约10%至约50%、约20%至约50%、约30%至约50%、约30%至约45%、约30%至约40%、约40%至约50%、约40%至约45%、或约35%至约40%的美替拉酮。以重量计,所述组合物包含约10%、约15%、约20%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%的美替拉酮。

[0045] 奥沙西洋

[0046] 药物组合物包括奥沙西洋(2)或其药学上可接受的盐、共晶、互变异构体、立体异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药。本文中对奥沙西洋的提及包括对奥沙西洋的任何药学上可接受的盐、共晶、互变异构体、立体异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物、同位素富集的衍生物或前药的提及。



(2)

[0048] 奥沙西洋是中效的3-羟基家族苯二氮䓬类(benzodiazepine);它对苯二氮䓬类受体起作用,导致GABA对GABA<sub>A</sub>受体的作用增强,从而对中枢神经系统产生抑制作用。奥沙西洋用于治疗焦虑症和失眠症并用于控制酒精戒断症状,与其它苯二氮䓬类相比,它具有中效的遗忘(amnestic),抗焦虑、抗惊厥、催眠、镇静和骨骼肌松弛特性。因此,奥沙西洋通过靶向GABA靶向前额叶皮质。

[0049] 以重量计,所述组合物包含约0%、约0.1%至约40%、约0.1%至约30%、约0.1%至约20%、约0.1%至约10%、约0.1%至约5%、约0.1%至约4%、约0.1%至约3%或约0.1%至约2%的奥沙西洋。以重量计,所述组合物包含约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2.0%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3.0%、约3.5%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%的奥沙西洋。

[0050] 在某些实施方案中,药物组合物中美替拉酮与奥沙西洋的重量比为约1:1至约100:1、约1:1至约50:1、约2:1至约50:1、约5:1至约50:1、约10:1至约50:1、约10:1至约40:1、约10:1至约30:1、约20:1至约30:1、约20:1至约25:1或约25:1至约30:1。在某些实施方案中,美替拉酮与奥沙西洋的重量比为约1:1、约2:1、约5:1、约10:1、约15:1、约16:1、约17:1、约18:1、约19:1、约20:1、约21:1、约22:1、约22.5:1、约23:1、约24:1、约25:1、约26:1、约27:1、约28:1、约29:1、约30:1、约35:1、约40:1、约50:1、约60:1、约70:1、约80:1、约90:1、约100:1或约1000:1。

[0051] 赋形剂

[0052] 药物组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以赋予组合物某些有利的性质(例如,可制造性、流动性、稳定性)。药学上可接受的赋形剂包括填充剂、分散剂和/或制粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、助流剂、润滑剂、增溶剂、包衣剂和/或油。组合物中还可以存在诸如可可脂和栓剂蜡、以及着色剂的赋形剂。

[0053] 示例性的填充剂包括甘露醇、乳糖、蔗糖、右旋糖、麦芽糊精、山梨糖醇、木糖醇、肌醇、纤维素、粉状纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、糖粉、淀粉、预胶凝化淀粉、玉米淀粉、磷酸钠乳糖、高岭土、氯化钠、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、碳酸钠及它们的混合物。

[0054] 示例性的制粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟乙酸淀粉钠、粘土、藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子-交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联的聚乙烯吡咯烷酮(交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝



化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(VEEGUM)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及它们的混合物。

[0055] 示性例的表面活性剂和/或乳化剂和/或湿润剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯胶、琼脂、藻酸、藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶体粘土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧聚乙烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween<sup>®</sup>20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween<sup>®</sup>60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween<sup>®</sup>80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span<sup>®</sup>40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span<sup>®</sup>60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span<sup>®</sup>65)、甘油单油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span<sup>®</sup>80))、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(MYRJ 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor<sup>™</sup>)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙月桂基醚(BRIJ 30))、聚(乙基吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、PLURONIC F-68、泊洛沙姆188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠和/或它们的混合物。

[0056] 示例性崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、海藻酸钙、海藻酸、淀粉、预胶凝化淀粉、羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、纤维素及其衍生物、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、大豆多糖、瓜耳胶、离子交换树脂、基于食用酸和碱性碳酸盐成分的泡腾系统以及碳酸氢钠。

[0057] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、盘沃胶(panwar gum)、茄替胶(ghatti gum)、依莎贝果壳粘液(mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(VEEGUM)和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或它们的混合物。

[0058] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0059] 示例性的抗氧化剂包括 $\alpha$ -生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0060] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如、乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、

柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苜索氯铵、苜醇、溴硝醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、伊咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0061] 示例性的防腐剂包括抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂、生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸迪特奥希姆(deteroxime mesylate)、西曲溴铵、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、GLYDANT PLUS、PHENONIP、对羟基苯甲酸甲酯、GERMALL 115、GERMABEN II、NEOLONE、KATHON和EUXYL。

[0062] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0063] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯乙醇。

[0064] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 $\beta$ -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0065] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸羟基钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇、及它们的混合物。

[0066] 示例性的助流剂包括二氧化硅、胶体二氧化硅如无水胶体二氧化硅(例如Aerosil®200)、三硅酸镁、粉末状纤维素、淀粉、滑石粉和聚乙二醇。

[0067] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、硬脂富马酸钠、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、麦芽、山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate)、氢化油、植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠、亮氨酸及它们的混合物。

[0068] 示例性的增溶剂包括乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、甘油、环糊精、苯扎氯铵、苜索氯铵、西吡氯铵、多库酯钠、壬苯醇醚9、辛苯醇醚9、泊洛沙姆、泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯10油醚、聚氧乙烯20十六硬脂基醚、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨酸酯20、聚山梨酸酯40、聚山梨酸酯60、聚山梨酸酯80、月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、泰洛沙普及它们的混合物。

[0069] 示例性的包衣剂包括聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇(PVA)、丙二醇、聚乙二醇(PEG)、甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁酸纤维素、偏苯

三酸乙酸纤维素 (cellulose acetate trimellitate)、羧甲基乙基纤维素、虫胶、甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸甲酯的共聚物 (例如 EUDRAGIT)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚酯酸乙炔邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、泊洛沙姆 (例如 LUTROL F68、LUTROL F127、LUTROL F108) 或它们的混合物。包衣剂还可包括三醋精、癸二酸二丁酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、甘油、丙二醇、苄基苯甲酸酯、2-吡咯烷酮、N-甲基吡咯烷酮、氯丁醇、山梨糖醇和/或双醋精。包含成膜聚合物的可商购的包衣剂包括用于速释包衣的包衣剂 (例如, Opadry®、Opadry® II、Opadry® QX、Opadry® amb II、Opadry® fx™、Opalux®); 用于肠溶释放包衣的包衣剂 (例如, Acryl-EZE®、Acryl-EZE® II、ENTERACT™、Opadry® Enteric、Nutraferic®、Sureferic®); 用于持续释放包衣的包衣剂 (Surelease®、ETHOCEL™、ETHOCEL™ HP、Opadry® CA、Opadry® EC)。

[0070] 示例性的油包括扁桃仁油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏 (babassu) 油、佛手柑油、黑醋栗 (black current seed) 油、琉璃苣油、刺楸油、甘菊油、芥花油、蒿子油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鸵鸟油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、牛膝草油、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷果油、醒目薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、马卡达米亚果油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、罗非鱼油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花 (sasquana) 油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、蓟油、椿油、香根草油、核桃油和小麦胚芽油。示例性的合成油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油 360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油及它们的混合物。

[0071] 以重量计, 所述组合物包含约 5% 至约 90%、约 10% 至约 80%、约 10% 至约 70%、约 10% 至约 60%、约 10% 至约 50%、约 20% 至约 60%、约 30% 至约 70%、约 30% 至约 80%、约 50% 至约 80%、约 60% 至约 80%、约 60% 至约 90% 或约 65% 至约 75% 的一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述一种或多种药学上可接受的赋形剂可以是以上列出的那些赋形剂的任何组合。

[0072] 药物组合物的配方, 试剂盒和施用

[0073] 本发明提供了如本文所述的包含活性药物组分 (即, 治疗剂) 的药物组合物。在某些实施方案中, 在组合物中以有效量提供药物组分以治疗和/或预防疾病 (例如成瘾)。在某些实施方案中, 有效量是美替拉酮的治疗有效量。在某些实施方案中, 有效量是奥沙西洋的治疗有效量。

[0074] 在某些实施方案中, 在组合物中以无效的量提供药物组分以治疗和/或预防疾病 (例如成瘾)。例如, 组合物中美替拉酮的量可以是当单独施用时不能有效提供治疗效果的量。同样, 组合物中奥沙西洋的量可以是当单独施用时不能有效提供治疗效果的量。然而, 当在组合物中组合施用单独无效剂量的美替拉酮和奥沙西洋时, 可获得治疗效果。这是由

于美替拉酮和奥沙西洋的组合具有协同作用。

[0075] 本文所述的组合物可以通过药理学领域已知的任何方法制备。为了易于施用,通常将本文提供的组合物配制成为适合于预期用途(例如口服剂量)的大小(例如体积)和重量。然而,应理解,本发明组合物的总量(例如,剂型的数量)将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定个体或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和障碍的严重程度;所使用的特定活性成分的活性;所使用的具体组成;个体的年龄,体重,总体健康状况,性别和饮食;施用时间,施用途径和所使用的特定活性成分的排泄率;治疗的持续时间;与所使用的特定活性成分组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的因素。

[0076] 达到有效量所需的治疗剂的确切量将因个体而异,这取决于例如个体的物种、年龄和总体状况,副作用或障碍的严重程度,具体药剂的特性(identity)等。

[0077] 在某些实施方案中,用于向70kg成年人施用的组合物的有效量可包括约0.0001mg至约5000mg、约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的组合物。在某些实施方案中,用于向70kg成年人施用的美替拉酮的有效量可包括约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约5mg至约1500mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约800mg、约200mg至约800mg、约250mg至约300mg、约500mg至约600mg、约600mg至约700mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的美替拉酮。在某些实施方案中,用于向70kg成年人施用的奥沙西洋的有效量可包括约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约4mg至约60mg、约4mg至约30mg或约8mg至约30mg的奥沙西洋。

[0078] 在某些实施方案中,组合物的剂量水平可以足以每天递送以下量的组合物中存在的任一种药物活性成分以获得所需的治疗效果:约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg或约1mg/kg至约25mg/kg(个体体重)。

[0079] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要针对适于对人施用的组合物,但是本领域技术人员应理解,此类组合物通常适合于对各种动物施用。为了使组合物适合于向各种动物施用而对适合于对人施用的药物递送组合物进行的改变是众所周知的,并且具有普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或进行这种改变。

[0080] 本文提供的组合物可以通过任何途径施用,包括肠内(例如口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如粉剂、软膏剂、乳剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、颊、舌下;通过气管内灌注、支气管灌注和/或吸入;和/或作为口服喷雾剂、鼻喷雾剂和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服施用、静脉内施用(例如全身静脉内注射)、通过血液/和或淋巴液供应的局部给药和/或直接适用于患处。通常,最合适的施用途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或个体的状况(例如,个体是否能够忍受口服)。在某些实施方案中,本文所述的药

物组合物适合于局部施用于个体的眼睛。

[0081] 剂型

[0082] 药物组合物可以作为单位剂型和/或作为多个单位剂型批量制备、包装和/或出售。“单位剂型”是包含预定量的药物组分的离散量的组合物。药物组分的量通常等于将被施用于个体的药物成分的剂量和/或该剂量的方便的分数的二分之一、三分之一或四分之一。药物组合物可以是单位剂型的形式。

[0083] 在某些实施方案中,单位剂型包含第一活性药物组分(例如,美替拉酮)和第二活性药物组分(例如,奥沙西洋),使得在第一活性药物组分和第二活性药物组分之间存在有限的物理接触。在某些实施方案中,第一活性药物组分和第二活性药物组分之间基本上没有物理接触。在某些实施方案中,第一活性药物组分和第二活性药物组分之间没有物理接触。在某些实施方案中,第一活性药物组分和第二活性药物组分彼此不物理接触。在某些实施方案中,美替拉酮和奥沙西洋彼此不物理接触。在某些实施方案中,美替拉酮和奥沙西洋基本上彼此不物理接触。

[0084] 在某些实施方案中,药物组合物包含多个单位剂型,其包含在单独的单位剂型中的美替拉酮和奥沙西洋。当药物组合物包含多个单位剂型(其中美替拉酮和奥沙西洋在单独的单位剂型中)时,美替拉酮和奥沙西洋的单位剂型可以顺序施用或同时施用。

[0085] 在某些实施方案中,单位剂型包括用于口服的固体剂型。这些固体剂型包括胶囊剂、片剂、糖衣丸、丸剂、粉剂、微珠(beads)和颗粒剂。在这种固体剂型中,将活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体例如填充剂、粘合剂、湿润剂(例如甘油)、崩解剂、溶液阻滞剂(例如石蜡)、吸收促进剂(例如季铵盐复合物)、润湿剂(例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯)、吸收剂(例如高岭土和膨润土)以及润滑剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型可包含缓冲剂。固体剂型还可包括包衣剂。

[0086] 活性药物组分可以是具有一种或多种如上所述的赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂、微珠和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳,例如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以具有仅或优选在肠道的某些部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可以使用的封装组合物的实例包括高分子物质和蜡。在这种固体剂型中,可以将活性成分与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照惯例,这种剂型可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。

[0087] 在某些实施方案中,单位剂型是选自以下的口服剂型:片剂;小片(mini-tab);胶囊剂;糖衣丸;锭剂;口腔崩解片;可溶性膜剂(dissolvable sheet);小袋剂(sachets);散剂(sprinkles);囊片。

[0088] 在某些实施方案中,所述组合物包括胶囊剂。胶囊剂包含美替拉酮和奥沙西洋。在某些实施方案中,美替拉酮组分具有惰性包衣,使得其与奥沙西洋组分物理分离。在某些实施方案中,奥沙西洋组分具有惰性包衣,使得其与美替拉酮组分物理分离。美替拉酮组分可包括微粒(particles)、颗粒(granules)、微珠(beads)、小丸剂(pellets)、小片或它们的组合。奥沙西洋组分可包括微粒、颗粒、微珠、小丸剂、小片或它们的组合。因此,所述胶囊剂包含美替拉酮和奥沙西洋的不同的单独的形式(例如,微粒、颗粒、微珠、小丸剂、小片),它们

可能彼此不接触。在某些实施方案中,所述胶囊剂还包含惰性包衣。

[0089] 在某些实施方案中,微粒作为美替拉酮的共混物被包括在内。所述共混物可包含本文所述的任何微粒。在某些实施方案中,微粒作为奥沙西洋的共混物被包括在内。在某些实施方案中,微粒是不对称的。在某些实施方案中,微粒是对称的。所述共混物可包含本文所述的任何微粒。所述微粒的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu$ m、小于或等于400 $\mu$ m、小于或等于300 $\mu$ m、小于或等于200 $\mu$ m、小于或等于100 $\mu$ m、或小于或等于50 $\mu$ m。

[0090] 在某些实施方案中,颗粒是不对称的。在某些实施方案中,颗粒是对称的。颗粒的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu$ m、小于或等于400 $\mu$ m、小于或等于300 $\mu$ m、小于或等于200 $\mu$ m、小于或等于100 $\mu$ m、或小于或等于50 $\mu$ m。

[0091] 在某些实施方案中,微珠是不对称的。在某些实施方案中,微珠是对称的。微珠的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu$ m、小于或等于400 $\mu$ m、小于或等于300 $\mu$ m、小于或等于200 $\mu$ m、小于或等于100 $\mu$ m、或小于或等于50 $\mu$ m。

[0092] 在某些实施方案中,小丸剂是不对称的。在某些实施方案中,小丸剂是对称的。小丸剂的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu$ m、小于或等于400 $\mu$ m、小于或等于300 $\mu$ m、小于或等于200 $\mu$ m、小于或等于100 $\mu$ m、或小于或等于50 $\mu$ m。

[0093] 在某些实施方案中,小片是不对称的。在某些实施方案中,小片是对称的。小片的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu$ m、小于或等于400 $\mu$ m、小于或等于300 $\mu$ m、小于或等于200 $\mu$ m、小于或等于100 $\mu$ m、或小于或等于50 $\mu$ m。

[0094] 在某些实施方案中,所述组合物包含具有芯和明胶包衣的软胶囊形式。在某些实施方案中,芯包含美替拉酮溶液。在某些实施方案中,芯包含固体美替拉酮。在某些实施方案中,芯包含奥沙西洋溶液。在某些实施方案中,芯包含固体奥沙西洋。在某些实施方案中,软胶囊形式的芯仅包含一种活性药物组分(例如,美替拉酮或奥沙西洋)。

[0095] 在某些实施方案中,当软胶囊形式的芯包含美替拉酮时,单位剂型还包括在明胶包衣上的奥沙西洋层。在某些实施方案中,软胶囊形式还包括在胶凝包衣上的奥沙西洋层顶上的惰性包衣。在某些实施方案中,软胶囊形式还包含另外的惰性包衣。

[0096] 在某些实施方案中,当软胶囊形式的芯包含奥沙西洋时,单位剂型还包括在明胶包衣上的美替拉酮层。在某些实施方案中,软胶囊形式还包括在胶凝包衣上的美替拉酮层顶上的惰性包衣。在某些实施方案中,软胶囊形式还包含另外的惰性包衣。

[0097] 在某些实施方案中,所述组合物包括片剂。在某些实施方案中,片剂是双层片剂。在某些实施方案中,片剂是层三片剂。在某些实施方案中,片剂是包含2、3、4、5、6或7个层的多层片剂。在某些实施方案中,片剂包含美替拉酮层和奥沙西洋层。在某些实施方案中,片剂包含惰性层。在某些实施方案中,惰性层包括在美替拉酮层和奥沙西洋层之间的物理屏障。在某些实施方案中,片剂还包含惰性包衣。

[0098] 在某些实施方案中,片剂包括芯和外层。在某些实施方案中,片剂还包括在芯和外

层之间的惰性层。在某些实施方案中,芯包含美替拉酮,外层包含奥沙西洋。在某些实施方案中,芯包含奥沙西洋,外层包含美替拉酮。在某些实施方案中,片剂还包括惰性包衣。

[0099] 在某些实施方案中,单位剂型包括用于口服或肠胃外施用的液体剂型。这些剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂(例如水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物可包含辅料,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在肠胃外施用的某些实施方案中,将本文所述的化合物与增溶剂混合,所述增溶剂例如是 **Cremophor<sup>®</sup>**、醇、油、改性油、二醇、聚山梨酯、环糊精、聚合物及它们的混合物。

[0100] 可根据已知技术,使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌注射制剂可以是在无毒的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液,悬浮液或乳液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂为水、林格氏溶液、U.S.P.、和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中使用脂肪酸例如油酸。

[0101] 可注射制剂可以被灭菌,例如,通过用细菌-保留过滤器进行过滤,通过干热灭菌,通过辐射灭菌或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将所述无菌固体组合物溶解或分散在无菌水或其他可注射介质中。可以使用无菌工艺来制造可注射制剂。

[0102] 为了延长药物的作用,通常期望减慢对来自皮下或肌内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶形。或者,可以通过将药物溶解或悬浮在油溶媒中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0103] 在某些实施方案中,单位剂型包括用于直肠或阴道施用的组合物。这些剂型通常是栓剂,其可以通过将本文所述的化合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体(例如可可脂,聚乙二醇或栓剂蜡)混合而制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体,但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化释放活性成分。

[0104] 在某些实施方案中,单位剂型包括用于局部和/或透皮施用本文所述化合物的组合物。这些剂型可以包括软膏剂、糊剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或可能需要的任何所需的防腐剂和/或缓冲剂混合。另外,本发明考虑了透皮贴剂的使用,透皮贴剂通常具有提供活性成分向身体的受控递送的附加优点。这样的剂型可以例如通过将活性成分溶解和/或分配在适当的介质中来制备。替代地或另外地,可以通过提供速率控制膜和/或通过提供活性成分分散在聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0105] 用于皮内递送本文所述的药物组合物的合适装置包括短针装置。皮内组合物可以通过限制针头刺入皮肤的有效长度的装置来施用。替代地或另外地,常规注射器可用于皮内施用的经典曼托(mantoux)法中。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达

真皮的射流的针将液体制剂输送到真皮的射流注射装置是合适的。使用压缩气体将粉末形式的化合物加速通过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/颗粒输送装置是合适的。

[0106] 适于局部施用的制剂包括但不限于液体和/或半液体制剂,例如搽剂,洗剂,水包油和/或油包水乳剂,例如乳剂、软膏剂和/或糊剂和/或溶液剂和/或混悬剂。尽管活性成分的浓度可以与活性成分在溶剂中的溶解度极限一样高,但是局部施用的制剂可以例如包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分。用于局部施用的制剂可进一步包含一种或多种本文所述的其他成分。

[0107] 在某些实施方案中,单位剂型包括适于通过口腔肺部施用的制剂形式的药物组合物。这样的制剂可以包含干燥微粒,所述干燥微粒包含活性成分并且直径为约0.5微米至约7微米或约1微米至约6微米。这种组合物方便地以干粉形式用于使用包括干粉贮存器的装置(可将推进剂流引导至该干粉贮存器中以分散粉末)和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器(例如包括在密封容器中溶解和/或悬浮在低沸点推进剂中的活性成分的装置)来施用。这种粉末包含微粒,其中,至少98重量%的微粒具有大于0.5微米的直径,至少95%的微粒具有小于7微米的直径。替代地,至少95重量%的微粒具有大于1微米的直径,以数量计,至少90%的颗粒具有小于6微米的直径。干粉组合物可包括固体细粉稀释剂,例如糖,并且以单位剂型的形式方便地提供。

[0108] 低沸点推进剂通常包括在大气压下沸点低于65°F的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50至99.9% (w/w),而活性成分可占组合物的0.1至20% (w/w)。推进剂可进一步包含其他成分,例如液体非离子表面活性剂和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其粒径可与包含活性成分的微粒具有相同的数量级)。

[0109] 本文所述的配制用于肺部递送的药物组合物可以以溶液和/或悬浮液的液滴形式提供活性成分。这种制剂可以作为包含活性成分的水性溶液和/或稀醇溶液和/或悬浮液(任选地无菌)来制备、包装和/或出售,并且可以方便地使用任何雾化和/或雾化装置施用。这种制剂可以进一步包含一种或多种其他成分,包括但不限于调味剂(例如糖精钠)、可挥发性油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂(例如甲基羟基苯甲酸酯)。通过这种施用途径提供的液滴的平均直径可以在约0.1微米至约200微米的范围内。

[0110] 本文所述可用于肺部递送的制剂可用于鼻内递送本文所述的药物组合物。适于鼻内施用的另一种制剂是包含活性成分并且具有约0.2至500微米的平均粒径的粗粉。这种制剂通过从放置在鼻孔附近的粉末容器经由鼻道快速吸入来施用。

[0111] 用于鼻内施用的制剂可以例如包含约低至0.1% (w/w) 至高达100% (w/w) 的活性成分,并且可以包含一种或多种本文所述的其他活性成分。本文所述的药物组合物可以以经颊施用的制剂的形式制备、包装和/或出售。这种制剂可以例如为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂的形式,并且可以包含例如0.1至20% (w/w) 的活性成分,余量包含口腔可溶解的和/或可降解的组合物,以及任选地,本文所述的一种或多种其他成分。或者,用于经颊施用的制剂可包括包含活性成分的粉末和/或雾化和/或雾化的溶液和/或悬浮液。这种粉状的、雾化和/或雾化的制剂在分散时可具有在约0.1纳米至约200纳米范围内的平均粒径和/或液滴尺寸,并且可进一步包含一种或多种本文所述的其他成分。

[0112] 在某些实施方案中,单位剂型包含用于眼部施用的药物组合物。这种制剂可以例如是滴眼剂的形式,包括例如活性成分在水性或油性液体载体或赋形剂中的0.1-1.0% (w/



w) 的溶液和/或悬浮液。这种滴剂可以进一步包含缓冲剂、盐和/或本文所述的一种或多种其他成分。其他可用的眼部施用制剂包括那些包含微晶形式和/或脂质体制剂形式的活性成分的制剂。滴耳剂和/或滴眼剂也被认为在本发明的范围内。

[0113] 达到有效量所需的组合物的确切量将因个体而异,例如取决于个体的物种、年龄和总体状况,副作用或病症的严重程度,具体化合物的特性,施用方式等。有效量可以包含在单个剂量(例如单个口服剂量)或多个剂量(例如多个口服剂量)中。在某些实施方案中,当向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞时,所述多个剂量中的任意两个剂量均包含不同或基本相同量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,当向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞时,向个体施用多个剂量或向组织或细胞应用多个剂量的频率是每天三剂、每天两剂、每天一剂、隔天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周剂、每三周一剂或每四周剂。在某些实施方案中,向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞的频率为每天一剂。在某些实施方案中,向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞的频率为每天两剂。在某些实施方案中,向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞的频率为每天三剂。在某些实施方案中,当向个体施用多个剂量或将多个剂量应用于组织或细胞时,多个剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年,或个体、组织或细胞的生命期。在某些实施方案中,所述多个剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,所述多个剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间是个体、组织或细胞的生命期。

[0114] 如本文所述的组合物可以与一种或多种另外的药剂(例如,治疗性和/或预防活性成分)组合施用。化合物或组合物可以与改善其活性(例如,在有需要的个体中治疗疾病的活性,在有需要的个体中预防疾病的活性,在有需要的个体中降低患病风险的活性)、改善生物利用度、提高安全性、降低耐药性、减少和/或改变新陈代谢、抑制排泄和/或改变在个体或细胞中的分布的另外的药物组合施用。还应当理解,所采用的疗法对于相同的障碍可以达到期望的效果,和/或可以达到不同的效果。在某些实施方案中,包含本文描述的化合物和另外的药剂的本文描述的药物组合物显示出协同作用,该协同作用在包含所述化合物和所述另外的药剂之一而不是两者的药物组合物中不存在。

[0115] 所述另外的药剂包括但不限于神经系统药剂、抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗细菌剂、抗病毒剂、心血管药剂、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、避孕剂和止痛剂。在某些实施方案中,所述另外的药剂是神经系统药剂(例如,抗抑郁剂、抗焦虑剂)。

[0116] 另一方面,本发明设想了包含多微粒(multiparticulate)剂型(即,撒剂(sprinkle)剂型)的药物组合物,其包含足够小的本文所述的活性成分的微粒、微珠或颗粒,以克服较大口服剂型的吞咽问题。这些“撒剂制剂”采用在较大剂型(例如胶囊)中的小的多微粒(例如微粒、微珠、颗粒),所述较大剂型可以被吞咽或打开以分散多微粒或“撒剂”在液体或软食品中以进行施用。撒剂适用于特殊的患者人群,例如婴儿和幼儿以及老年人。

[0117] 在某些实施方案中,药物组合物包含奥沙西洋的微珠。在某些实施方案中,微珠具有惰性包衣。在某些实施方案中,微珠是不对称的。在某些实施方案中,微珠是对称的。微珠

的直径可以小于或等于10mm、小于或等于5mm、小于或等于3mm、小于或等于1mm、小于或等于500 $\mu\text{m}$ 、小于或等于400 $\mu\text{m}$ 、小于或等于300 $\mu\text{m}$ 、小于或等于200 $\mu\text{m}$ 、小于或等于100 $\mu\text{m}$ 、或小于或等于50 $\mu\text{m}$ 。在某些实施方案中，微珠包含小于或等于24mg、20mg、15mg、10mg、5mg、4mg、3mg、2mg或1mg的奥沙西洋。

[0118] 在另一方面，本发明设想了包含高剂量形式的美替拉酮的药物组合物，当美替拉酮作为单一药剂给药或组合给药时，其允许更少的剂量形式。在某些实施方案中，美替拉酮的颗粒、微粒和/或共混物可以配制在较大的剂型（例如胶囊）中用于施用较大剂量的美替拉酮。在某些实施方案中，美替拉酮的较大剂型包含大于或等于50mg、90mg、120mg、180mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、450mg或500mg的美替拉酮。

#### [0119] 试剂盒

[0120] 本发明还包括试剂盒（例如药物包装）。提供的试剂盒可包括本文所述的药物组合物或化合物和容器（例如，小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装，或其他合适的容器）。在一些实施方案中，提供的试剂盒可任选地进一步包括第二容器，该第二容器包含用于稀释或悬浮本文所述的药物组合物或化合物的药用赋形剂。在一些实施方案中，将在第一容器和第二容器中提供的本文所述的药物组合物或化合物合并以形成一个单位剂型。

[0121] 因此，在一个方面，提供了包括第一容器的试剂盒，该第一容器包含本文所述的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，试剂盒可用于在有需要的个体中治疗疾病（例如成瘾）。在某些实施方案中，试剂盒可用于在有需要的个体中预防疾病（例如成瘾）。在某些实施方案中，试剂盒可用于在有需要的个体中降低患病（例如成瘾）风险。

[0122] 在某些实施方案中，本文所述的试剂盒进一步包括使用该试剂盒的说明书。本文所述的试剂盒还可包括监管机构如美国食品和药物管理局（FDA）要求的信息。在某些实施方案中，试剂盒中包括的信息为处方信息。在某些实施方案中，提供试剂盒和说明书以在有需要的个体中治疗疾病（例如成瘾）。在某些实施方案中，提供试剂盒和说明书以在有需要的个体中预防疾病（例如成瘾）。在某些实施方案中，提供试剂盒和说明书用于在有需要的个体中降低患病（例如成瘾）风险。本文所述的试剂盒可包括一种或多种本文所述的另外的药剂作为单独的组合物。

[0123] 在某些实施方案中，试剂盒包括泡罩包装，其中泡罩包装包含单位剂量的美替拉酮和单位剂量的奥沙西洋。在某些实施方案中，单位剂量的美替拉酮和单位剂量的奥沙西洋各自在单独的泡罩中。在某些实施方案中，泡罩包装包含充足的美替拉酮和奥沙西洋以治疗患者30天。在其他实施方案中，泡罩包装包含足够剂量的美替拉酮和奥沙西洋以治疗患者60天。在其他实施方案中，泡罩包装包含足够剂量的美替拉酮和奥沙西洋以治疗患者90天。在某些实施方案中，单位剂量的美替拉酮和单位剂量的奥沙西洋在同一泡罩中。

#### [0124] 药物组合物的特性

[0125] 本文所述的药物组合物可具有某些有利的特性。这些特性可以包括稳定性、释放特性和/或防止滥用（abuse deterrent）特性。

[0126] 在某些实施方案中，在环境温度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后，以重量计，小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、

小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的美替拉酮降解。

[0127] 在某些实施方案中,在环境温度下以及约60%的相对湿度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的美替拉酮降解。

[0128] 在某些实施方案中,在约40℃的温度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的美替拉酮降解。

[0129] 在某些实施方案中,在约40℃的温度以及约75%的相对湿度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的美替拉酮降解。

[0130] 在某些实施方案中,在环境温度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的奥沙西洋降解。

[0131] 在某些实施方案中,在环境温度以及约60%的相对湿度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的奥沙西洋降解。

[0132] 在某些实施方案中,在约40℃的温度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的奥沙西洋降解。

[0133] 在某些实施方案中,在约40℃的温度以及约75%的相对湿度下储存2周、4周、6周、8周、3个月、6个月或1年后,以重量计,小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%、小于或等于4%、小于或等于3%、小于或等于2%、小于或等于1%、小于或等于0.5%或小于或等于0.1%的奥沙西洋降解。

[0134] 药物组合物在生理条件下,例如在体内,释放活性治疗剂(即,活性药物组分)。取决于组合物的其他组分和组合物的配方,治疗剂的释放可以以不同的速率发生。例如,治疗剂的释放速率(治疗剂不再是组合物的一部分的时间)的量级可以为分钟、小时或天。治疗剂可以通过各种机制释放,例如通过溶解,通过扩散、化学活性、酶活性或细胞机制释放。组合物在体内足够稳定,使得它们在合适的时间将内药物递送至预定靶标。

[0135] 在某些实施方案中,在施用组合物后的7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天、18小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时、45分钟、30分钟、20分钟、15分钟或10分钟内,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%或小于或等于1%的美替拉酮在体内释放。

[0136] 在某些实施方案中,在施用组合物后的7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天、18小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时、45分钟、30分钟、20分钟、15分钟或10分钟内,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%、小于或等于10%、小于或等于5%或小于或等于1%的奥沙西洋在体内释放。

[0137] 近来,人们越来越关注处方药物组合物的娱乐性使用和滥用。处方药物组合物的滥用或非医疗使用是一个日益严重的问题。因此,通过开发防止滥用的药物组合物来防止处方药的滥用已成为美国食品和药物管理局(FDA)优先考虑的公共卫生问题。通常被错用或滥用的处方药物组合物包括针对焦虑或睡眠问题开出的中枢神经系统(CNS)抑制剂,例如奥沙西洋。

[0138] 可用于生产组合物的防止滥用制剂的制造方法包括但不限于掺入当与水、醇或其他普通溶剂混合时凝胶化的赋形剂;掺入可抵抗压碎、溶解、融化或化学提取的物理屏障(例如硬质塑料聚合物包衣);配制抗压片剂;化学工程前药,其需要体内酶促裂解以产生药理作用(例如,在药物分子和单个氨基酸(如赖氨酸)或小的(至多15个氨基酸)的寡肽之间形成的酰胺键,在药物上的羟基和载体上的羧基之间形成的酯键,与离子交换树脂络合,与金属阳离子络合,与脂肪酸络合);掺入嫌恶成分(例如冲洗剂[烟酸],催吐药[吐根],利尿剂或刺激剂[辣椒素]),以产生不愉快的经历,从而阻止进一步体验;并且与在产品干预后释放的游离的(sequestered)拮抗剂或嫌恶剂共同配制。

[0139] 在某些实施方案中,可以以如上所述的方式改性美替拉酮和/或奥沙西洋,以产生防止滥用的组合物。在某些实施方案中,可以以如上所述的方式改性或配制药物组合物以产生防止滥用的组合物。

[0140] 治疗方法及用途

[0141] 本文所述的组合物可用于治疗患有与HPA轴中的异常活性相关的障碍的患者。治疗方法可以包括各种步骤,其中之一可以是确定需要治疗的患者。医师能够很好地检查和诊断怀疑患有成瘾和/或本文所述的另一种病症的患者。在诊断(所述诊断可以选择性进行)之后,医师可以开出治疗有效量的组合物(例如,包含靶向HPA轴的第一种药剂和靶向前额叶皮质的第二种药剂的药物组合物)。患者可以患有或被诊断患有某种物质成瘾,例如酒精、化学兴奋剂、处方(或处方指定的)止痛药或天然存在的植物源药物。化学兴奋剂可以是可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺或结晶的甲基苯丙胺盐酸盐或哌醋甲酯。如果特定药物的类似物具有成瘾性,也可以治疗对这些类似物的成瘾。

[0142] 药物可以是巴比妥酸盐(例如,thiamyl( **Surital®** )、硫喷妥( **Pentothal®** )、异戊巴比妥( **Amyta®** )、戊巴比妥( **Nembutal®** )、司可巴比妥( **Seconal®** )、吐诺尔(异戊巴比妥/司可巴比妥组合产品)、丁比妥( **Fiorina®** )、丁巴比妥( **Butisol®** )、他布比妥( **Lotusate®** )、阿普比妥( **Alurate®** )、苯巴比妥( **Luminal®** )和美巴比妥( **Mebaral®** ))或鸦片(例如海洛因、可待因、氢可酮)。

[0143] 天然存在的植物源药物包括大麻和烟草。本文所述的组合物可用于治疗通常对这些物质和/或其中更具体的成分(例如烟草中的尼古丁)成瘾的患者。所述成瘾还可以表现

为对诸如赌博、性或性行为,或者过食(这可能与进食障碍有关或可能导致肥胖)之类的活动成瘾。更一般地,进食障碍和睡眠障碍属于适合用本发明组合物治疗的疾病。进食障碍包括神经性厌食症、神经性贪食症、暴食症和未明确定义的进食障碍(EDNOS)。多项研究检查了HPA轴在神经性厌食症中的功能。一个主要发现是皮质醇过多症,与中枢促肾上腺皮质激素释放激素水平升高和促肾上腺皮质激素的正常循环水平有关。虽然神经性厌食症很难诊断,但患有这种疾病的患者会出现内分泌功能障碍,通常表现为闭经、温度调节异常、生长激素水平异常和进食异常。本方法可以包括确定需要治疗的患者的步骤,并且这些特征将是或可能是医师用于诊断神经性厌食症的那些特征。

[0144] 所述组合物可用于治疗患有普拉德·威利综合症的患者,并且治疗此类患者的方法在本发明的范围内。

[0145] 睡眠障碍包括失眠、睡眠呼吸暂停睡眠障碍、不安腿综合征(RLS)和周期性肢体运动障碍(PLMD)和发作性睡病。

[0146] 其他适合治疗的患者包括患有焦虑症(其可能与惊恐症、强迫症(OCD)、创伤后应激障碍(PTSD)、社交焦虑症相关或可能是广泛性焦虑症)的患者。当病症为抑郁症的情况下,它可能是与重度抑郁症或精神错乱,双相抑郁相关的抑郁症,或者可能与医疗状况或药物滥用相关。患上抑郁症或其他主要情感障碍的风险取决于遗传易感性、环境暴露和衰老之间的复杂相互作用。

[0147] 其他适合治疗的患者包括精神分裂症患者;有注意力缺陷障碍的人(例如ADD或ADHD);那些正在经历更年期的人;以及那些患有月经周期相关综合征(例如PMS)的人。

[0148] 本文描述的障碍和事件可以被不同地分类并且可以以各种方式彼此相关。例如,社交焦虑可能导致进食障碍,而其他与焦虑相关的病症(如PTSD)可能表现为睡眠障碍。被诊断为临床抑郁的患者可能还会经历睡眠障碍。已经被表征为进行性障碍的成瘾可以始于自我施处方药或非处方药以减轻另一种神经精神障碍的症状。例如,患者可以在抑郁症或焦虑症或助眠的情况下自行服用酒精或大麻,以治疗由此导致的睡眠困难。所述障碍与相关病症或症状之间的关系也可能沿不同方向变化(flow)。例如,失眠中HPA轴的慢性激活使失眠者不仅面临精神障碍(即,慢性焦虑和抑郁)的风险,而且还面临与这种激活相关的显著的医学发病率的风险。到目前为止,失眠是医学上最常见的睡眠障碍。作为各种精神障碍或医学障碍的症状或作为由压力造成的结果,慢性重度失眠被患者视为是一种独特的疾病(参见,Vgontzas et al., J.Clin.Endocrinol.Metab. 86:3787-3794, 2006)。绝经期间或患者患有PMS时,可能会发生包括失眠在内的睡眠障碍。

[0149] 治疗的成功可以通过多种方式来评估,包括客观测量(例如,在患者对某种物质或活动成瘾的情况下,自我施用药物或其他成瘾性活动的频率或严重程度降低)、健康状况的总体改善(例如,血压、肾脏功能、肝功能或血球计数的改善)和/或主观测量(例如,患者报告减弱了对某种物质或活动的渴望或更有幸福感(例如,在患者患有焦虑症或与焦虑症相关的障碍的情况下,报告焦虑症减轻、情绪改善、幸福感增强或应付日常压力源的能力增强))。在所治疗的病症是进食障碍或睡眠障碍的情况下,治疗可以通过判断有效恢复(或回到)正常的进食或睡眠模式的来评估。

[0150] 在特定的实施方案中,本发明的特征在于治疗患有与HPA轴中的活性相关的障碍的患者的方法。该方法可以包括以下步骤:(a) 确定需要治疗的患者;(b) 向患者施用治疗有

效量的本文所述的组合物。这种障碍可包括成瘾、焦虑症、精神分裂症或抑郁症。所述障碍可以是对某种物质(例如化学兴奋剂,如鸦片(例如,海洛因,可待因,氢可酮或其类似物)、尼古丁、酒精、处方止痛药或天然存在的植物源药物(例如尼古丁)的成瘾)。化学兴奋剂也可以是可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、哌醋甲酯或其类似物。

[0151] 所述障碍还可以是对诸如赌博和玩视频游戏的活动成瘾、对电子设备成瘾、对沉浸在社交媒体中成瘾、对进行性生活成瘾或对过度进食成瘾。

[0152] 当患者患有焦虑症时,所述焦虑症可能与惊恐症、强迫症(OCD)、创伤后应激障碍(PTSD)、社交焦虑症或广泛性焦虑症相关。如果患者患有抑郁症,则所述抑郁症可能与重度抑郁症或心境恶劣相关,与双相抑郁症,医疗状况或药物滥用相关。如上所述,所述障碍还可以是进食障碍、睡眠障碍或破坏性行为障碍。

[0153] 可以通过以下方法来治疗患有更年期或月经周期的不良症状的患者:(a) 确定需要治疗的患者;(b) 向患者施用治疗有效量的本文所述的组合物。递送的组合物的量是治疗有效的,通过症状的减轻来判断有效性,所述症状可以包括焦虑、抑郁或难以入睡。

[0154] 本发明提供了使用所述药物组合物治疗和/或预防个体中的物质成瘾的方法。在某些实施方案中,所述物质是化学兴奋剂、鸦片制剂、尼古丁、酒精、处方止痛药、天然存在的植物源药物或非天然存在的合成药物。

[0155] 本发明还包括本文所述的组合物在药物制备中的用途。本发明的特征还在于本文所述的组合物在制备用于治疗物质成瘾;肥胖;进食障碍;睡眠障碍;抑郁症;破坏性行为障碍;精神分裂症和/或焦虑症的药物中的用途。

[0156] 实施例

[0157] 为了可以更充分地理解本文所述的发明,提出了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明性目的,而不应以任何方式解释为限制本发明。

[0158] 配方

[0159] 表1中的配方通过本领域已知的方法或如下所述制备。

[0160] 表1

	1	在胶囊中，美替拉酮的小片与奥沙西洋的小片组合。
	2	在胶囊中，美替拉酮的小片与奥沙西洋的小片组合；并且一种类型的小片或两种类型的小片都具有惰性外包衣。
	3	在胶囊中，美替拉酮的微珠与奥沙西洋的微珠组合；并且一种类型的微珠或两种类型的微珠都具有外包衣。
	4	在胶囊中，美替拉酮的颗粒与奥沙西洋的微珠组合；奥沙西洋的微珠具有外包衣；并且，任选地，美替拉酮的颗粒具有包衣。
[0161]	5	在胶囊中，美替拉酮的颗粒与奥沙西洋的颗粒组合；奥沙西洋的颗粒具有外包衣；并且，任选地，美替拉酮的颗粒具有包衣。
	6	具有美替拉酮溶液的软胶囊，明胶胶囊被奥沙西洋包衣；任选地，在明胶和奥沙西洋之间存在惰性包衣；任选地，在奥沙西洋层的顶部上有惰性包衣。
	7	多层片剂，其中一层是美替拉酮或奥沙西洋的芯，所述芯被惰性包衣涂覆，另一种药物（奥沙西洋或美替拉酮）的包衣涂覆在所述惰性包衣的顶部上，并且其中，还是任选地，在最外面的药物层的顶部上施加惰性包衣。
	8	双层压制片剂，其中一层包含美替拉酮，第二层包含奥沙西洋，任选地具有惰性层的外包衣。
	9	三层压制片剂，其中一层包含美替拉酮，第二层（中间层）包含惰性材料，第三层包含奥沙西洋，任选地具有另一种惰性材料的外包衣。
[0162]	10	在胶囊中，美替拉酮的共混物与奥沙西洋的微珠组合；奥沙西洋的微珠具有外包衣。
	11	在胶囊中，奥沙西洋的共混物与美替拉酮的微珠组合；美替拉酮的微珠具有外包衣。
	12	在胶囊中，美替拉酮的微珠和奥沙西洋的颗粒组合；美替拉酮的微珠具有外包衣；任选地，奥沙西洋的颗粒被包衣。

[0163] 每种配方类型的一般组成在下表2中给出。w/w%范围是对整个组合物的百分比。

[0164] 表2

配方	1	2	3	4/5/10/11/ 12	6	7	8	9
<b>组分</b>	<b>% w/w (范围)</b>							
活性成分 (美替拉酮 +奥沙西洋)	1-9 0	1-90	1-95	1-95	1-80	1-90	1-9 0	1-9 0
填充剂 (固体)	10- 99	10-9 9	5-99	5-99	0-10	10-9 9	10- 99	10- 99
[0165] 粘合剂	0.05 -20	0.05- 20	0.05- 20	0.0-20	0-5	0.05- 20	0.05 -20	0.05 -20
崩解剂	0.05 -20	0.05- 20	0.05- 20	0.05-20	0-5	0.05- 20	0.05 -20	0.05 -20
助流剂	0.05 -2	0.05- 2	0	0	0	0.05- 2	0.05 -2	0.05 -2
润滑剂	0.1- 3	0.1-3	0	0	0	0.1-3	0.1- 3	0.1- 3
增溶剂	0	0	0	0	20-7 0	0	0	0
抗氧化剂	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5
[0166] 防腐剂	0	0	0	0	0-3	0	0	0
可包含色素、染料或 墨的惰性包衣	0	0.05- 10	0.05- 10	0-10	0-20	0.05- 20	0-1 0	0-1 0
胶囊	是	是	是	是	是 <sup>a</sup>	否	否	否

[0167] <sup>a</sup>在加工期间,胶囊不作为单独的组分形成。填充剂/粘合剂/崩解剂可以在外部药物包衣中。

[0168] 配方1:胶囊中的小片

[0169] 配方1的小片的一般组成示于下表3中。

[0170] 表3



小片 成分类型	% w/w (范围)
活性成分(美替拉酮或奥沙西洋)	1-90
[0171] 填充剂	10-99
粘合剂	0.05-10
崩解剂	0.05 -20
助流剂	0.05-2
润滑剂	0.1-3

[0172] 然后将小片填充至适当尺寸的明胶或HPMC胶囊中。

[0173] 美替拉酮小片(30mg药物产品)的组成提供于表4中。

[0174] 表4

成分	用途	mg/小片	% w/w
美替拉酮原料药	活性成分	30.00	50.0
[0175] 无水磷酸氢钙, USP	填充剂	21.84	36.4
羟丙基甲基纤维素, NF <sup>a</sup>	粘合剂	3.36	5.6
交联羧甲基纤维素钠, NF	崩解剂	3.00	5.0
[0176] 胶体二氧化硅, NF	助流剂	0.60	1.0
硬脂酸镁, NF	润滑剂	1.20	2.0
总共		60.00	100.0

[0177] <sup>a</sup>羟丙基甲基纤维素, NF, 还被称作是羟丙甲纤维素, NF。

[0178] 在以下步骤中总结了30mg美替拉酮小片的制造工艺:

[0179] 1. 将一半的磷酸氢钙、全部的美替拉酮、全部的羟丙甲纤维素和另一半的磷酸氢钙依次通过20目筛网过筛, 然后放入高剪切混合机的碗中。

[0180] 2. 将干燥的成分以4000rpm的剪切浆转速和250rpm的搅拌浆转速混合5分钟。

[0181] 3. 在以相同的剪切浆转速和搅拌浆转速继续混合的同时, 每kg干燥成分以17g/分钟流速添加约35g无菌灌溉用水。继续混合5分钟。

[0182] 4. 将颗粒在流化床干燥机中以35至40℃的进气温度进行干燥, 直到干燥失重(LOD)不大于1%。

[0183] 5. 使干燥的颗粒通过20目的筛网。

[0184] 6. 基于颗粒的产量调节交联羧甲基纤维素钠和胶体二氧化硅的重量, 将这些成分过筛并添加到在V型混合器中的颗粒中。然后将成分混合10分钟。

[0185] 7. 将硬脂酸镁过筛并将其添加到混合物中, 并再继续混合3分钟。

[0186] 8. 将共混物转移到装有0.125英寸冲头的压片机的料斗中, 压制小片至60.0mg的目标重量以及13kP (范围7-19kP) 的目标硬度。

[0187] 奥沙西洋小片 (4mg 药物产品) 的组成提供在表5中。

[0188] 表5

成分	用途	mg/小片	% w/w
奥沙西洋原料药	活性成分	4.00	8.0%
无水乳糖, NF	填充剂	44.20	88.4%
羟丙基纤维素, NF	粘合剂	0.30	0.6%
交联羧甲基纤维素钠, NF	崩解剂	0.50	1.0%

[0189]

胶体二氧化硅, NF	助流剂	0.50	1.0%
硬脂酸镁, NF	润滑剂	0.50	1.0%

[0190]

[0191] 在以下步骤中总结了奥沙西洋小片 (4mg) 的制造工艺:

[0192] 1. 使四分之一 (1/4) 的乳糖通过30目筛网, 然后使全部的奥沙西洋通过30目筛网, 然后使1/4的乳糖通过30目筛网。

[0193] 2. 使羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠和胶体二氧化硅通过相同的筛网。

[0194] 3. 使剩余的乳糖通过相同的筛网。

[0195] 4. 将筛分的材料转移到合适尺寸的V型混合器中并混合10分钟。

[0196] 5. 使硬脂酸镁通过先前使用的相同的30目筛网, 并添加到V型混合器中的混合成分中。将组分混合3分钟。

[0197] 6. 将共混物转移到装有0.125英寸冲头的压片机的料斗中, 压制小片至50.0mg的目标重量。

[0198] 使用尺寸AA的、细长的明胶胶囊来包封美替拉酮和奥沙西洋小片以施用于个体。每个胶囊最多可容纳12个小片。表6记载了对于测试的每个剂量水平, 每个胶囊中放入多少个每种类型的小片以及需要多少个胶囊。

[0199] 表6

美替拉酮剂量 (mg)/奥沙西洋剂量 (mg), 每日两次 (BID) 施用	美替拉酮小片/剂	奥沙西洋小片/剂	胶囊/剂	美替拉酮小片/胶囊	奥沙西洋小片/胶囊	小片/胶囊
270/12	9	3	3	3	1	4
540/24	18	6	3	6	2	8
720/24	24	6	3	8	2	10

[0200]

[0201] 配方2: 胶囊中的包衣小片

[0202] 使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机,将上述类型1的一般性配方的小片用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,例如Opadry包衣)进行包衣。可添加小片总重量的0.05%至10%的包衣。可以将这种小片放入明胶或HPMC胶囊中。

[0203] 配方3:在胶囊中的具有惰性外部包衣的微珠

[0204] 微珠(来自挤出滚圆工艺)的一般组成示于表7中。

[0205] 表7

微珠成分类型	% w/w (范围)
活性成分(奥沙西洋或美替拉酮)	1-95
填充剂	5-99
粘合剂	0.05-20
崩解剂	0.05 -20

[0207] 可以使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机,将上述一般性配方的微珠用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,例如Opadry包衣)进行涂覆。可添加微珠总重量的0.05%至10%的包衣。可以将这种微珠放入明胶或HPMC胶囊中。

[0208] 配方4:美替拉酮的颗粒和被包衣的奥沙西洋微珠

[0209] 将来自配方10的共混的美替拉酮用于生产美替拉酮的干燥颗粒。将1200g美替拉酮共混物装入辊式压实机并收集带状物。在运行开始和结束时,收集约10.0g的带状物样品用于过程中测试,以使用绝对包膜密度的Geopyc测量结果来确定带状物孔隙率。在该过程结束时,将压实的材料通过20目筛。压实的细的材料收集在单独的袋子中。收集带状物并共同研磨。将研磨后的材料转移到合适尺寸的V型壳中,并在25rpm下混合3分钟。将来自V型混合器的所得颗粒卸载到PE袋中并记录重量。

[0210] 任选地,可以使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机,将所述配方的颗粒用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,例如Opadry包衣)进行涂覆。可添加微珠总重量的0.05%至10%的包衣。

[0211] 颗粒也可以通过湿法制粒制备。湿法制粒:参见上述用于美替拉酮小片的工艺的步骤1-5。这得到美替拉酮的颗粒。用湿法制粒工艺制备的美替拉酮颗粒的组成示于表8中。

[0212] 表8

成分	用途	g/批次	% w/w
美替拉酮	活性成分	500	54.3
无水磷酸氢钙, USP	填充剂	364	39.6
羟丙基甲基纤维素, NF <sup>a</sup>	粘合剂	56	6.1

[0215] <sup>a</sup>羟丙基甲基纤维素, NF, 还称为羟丙甲纤维素, NF

[0216] 替代的干法制粒:其作为用于评价美替拉酮和奥沙西洋的简单组合片剂的过程的

一部分实施,其中美替拉酮的颗粒作为用于单层组合片剂的过程的一部分制备。用干法制粒工艺制备的美替拉酮颗粒的组成示于表9中。

[0217] 表9

成分	用途	量(g/批次)	% w/w
美替拉酮原料药	活性成分	98.50	51.8
无水乳糖	填充剂	82.08	43.1
羟丙基纤维素	粘合剂	5.75	3.0
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	4.00	2.1

[0219] 可替代的干燥美替拉酮颗粒的制造方法总结在以下步骤中:

[0220] 1. 使一半的无水乳糖、全部的美替拉酮、全部的羟丙基纤维素、全部的交联羧甲基纤维素钠和另一半的无水乳糖依次通过20目筛网过筛,然后加入到Turbula混合器中。

[0221] 2. 将成分在Turbula混合器中混合15分钟。

[0222] 3. 将所得的共混物在具有DPS辊类型、700lbs辊力、3rpm辊速度和2mm辊隙的Vector辊式压实机上辊压,产生颗粒。

[0223] 用表10中列出的成分和以下步骤制备奥沙西洋微珠。

[0224] 1. 称量每种固体成分,并通过#20目筛网过筛,然后转移到高剪切混合制粒机碗中。

[0225] 2. 将固体成分在高剪切制粒机中以150rpm (仅搅拌桨) 混合5分钟。5分钟后,测量干燥混合物的LOD。

[0226] 3. 制粒机的搅拌桨速度设定为大约250RPM,剪切桨速度设定为大约1000RPM。以约40g/分钟的速度向该混合物中加入纯净水以为制粒做准备。根据需要调节水量、搅拌桨速度和剪切桨速度,以获得湿的柔软的物料。

[0227] 4. 将湿物料装载到配有1.0mm尺寸筛网(目标:1.0mm;范围:

[0228] 0.7mm-1.2mm)的LCI MG-55多功能制粒挤出机上。

[0229] 5. 收集挤出物并将其装入配备有2mm交叉网格盘的LCI QJ-230T Marumerizer滚球机(spheronizer)中。将滚球机速度调整到所需的设置。加入一部分挤出物并加工,进行常规目视观察/取样,以确定加工条件和终点。记录每个子批次的开始时间和结束时间。时间过去后,打开排放阀,将球收集到适当的容器中。

[0230] 6. 将小球转移到流化床干燥器的膨胀室中。将小球在60°C的入口温度下干燥。记录使用的流化条件。

[0231] 7. 将所得的微珠通过#16-#25的组合筛中筛出。确定PSD在该范围内。

[0232] 8. 然后,将微珠用Opadry QX White包衣,使理论重量增加7.5%。

[0233] 表10

成分	百分比 (w/w)	mg/剂	批次量 (g)
奥沙西洋	5.71	4	85.7
乳糖 Fastflo 310	64.29	45	964.3
[0234] 微晶纤维素 PH 101	10	7	150
玉米淀粉	5	3.5	75
交联聚维酮 XL	10	7	150
聚维酮 K30	3	2.1	45
月桂基硫酸钠	2	1.4	30
纯化水 <sup>1</sup>	适量	适量	适量

[0235] <sup>1</sup>干燥时蒸发。

[0236] HPMC胶囊填充有148.4mg的奥沙西洋包衣微珠(包含8mg的奥沙西洋)和300mg的美替拉酮颗粒(包含240mg美替拉酮)。

[0237] 配方6:具有内部美替拉酮溶液和外部奥沙西洋包衣的软胶囊

[0238] 使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用任选的惰性内部包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)涂覆软胶囊组合(例如用于含有增溶剂(例如聚乙二醇,甘油)和任选的抗氧化剂或防腐剂的市售美替拉酮软胶囊的那些)。包衣可以使芯的总重量增加0.05%至10%。然后使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用含有奥沙西洋的溶液或悬浮液将包衣的芯再包衣一层。活性包衣可使片剂总重量增加0.05至20%的第二活性成分。然后可以使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机施加任选的惰性外部包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)。包衣可以使芯的总重量增加0.05%至10%。

[0239] 配方7:多层片剂

[0240] 美替拉酮或奥沙西洋(来自挤出滚圆工艺)的一般组成示于表11中。其用作多层片剂的芯。

[0241] 表11

	片芯成分类型	% w/w (范围)
[0242]	活性成分(美替拉酮或奥沙西洋)	1-90
	填充剂	10-99
	粘合剂	0.05-20
	崩解剂	0.05 -20
	助流剂	0.05-2
	润滑剂	0.1-3

[0243] 使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)涂覆具有所述一般性配方的芯。包衣可以使芯的总重量增加0.05%至10%。然后使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用含有第二活性成分(第二药物)的溶液或悬浮液将包衣的芯再包衣一层。活性成分涂层可使片剂总重量增加0.05至20%的第二活性成分。任选地,使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)涂覆所述多层片剂。惰性包衣可以使片剂总重量增加0.05%至10%。

[0244] 配方8: 双层压制片剂

[0245] 活性层的一般组成示于表12中。

[0246] 表12

	活性成分层成分类型	% w/w (范围)
[0247]	活性成分(美替拉酮或奥沙西洋)	1-90
	填充剂	10-99
	粘合剂	0.05-20
	崩解剂	0.05-20
	助流剂	0.05-2
	润滑剂	0.1-3

[0248] 为作为活性成分的美替拉酮和奥沙西洋分开制备所述成分的混合物(其可以是颗粒的形式)。使用双层压片机,将这样的共混物用于生产双层片剂,其中美替拉酮或奥沙西洋有限地彼此接触或彼此不接触。任选地,使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)涂覆所述双层片剂。惰性包衣可以使片剂总重量增加0.05%至10%。

[0249] 配方9: 三层压缩片剂

[0250] 为作为活性成分的美替拉酮和奥沙西洋分开制备用于双层片剂的所述成分的共混物(其可以是颗粒形式)。惰性中间层的一般组成示于表13中。

[0251] 表13

	惰性中间层成分类型	% w/w (范围)
[0252]	填充剂	65-100
	粘合剂	0.05-20
	崩解剂	0.05-20
[0253]	助流剂	0.05-2
	润滑剂	0.1-3

[0254] 使用三层压片机,这些共混物可产生三层片剂,其中美替拉酮和奥沙西洋被惰性中间层隔开。任选地,使用锅式包衣机、流化床干燥机或Wurster包衣机用片剂用惰性包衣(例如,来自Colorcon的包衣,如Opadry包衣)涂覆所述三层片剂。惰性包衣可以使片剂总重量增加0.05%至10%。

[0255] 配方10. 在胶囊中美替拉酮的共混物与奥沙西洋的微珠组合

[0256] 用表14中列出的成分制备美替拉酮的干燥共混物。称量美替拉酮并使其通过#20目筛。将微晶纤维素和胶体二氧化硅合并,在塑料袋中混合,并通过#20目筛。美替拉酮、微晶纤维素和胶体二氧化硅在8夸脱V型混合器中混合10分钟(25RPM)。称量硬脂酸镁并使其通过40目筛,然后将其加入V型混合器中,将混合物混合3分钟以获得最终的共混物。

[0257] 表14

	成分	制造商	% w/w	mg/胶囊	批次量 (g)
[0258]	美替拉酮		80.0	240.0	1600
	微晶纤维素 (Avicel PH 102)	FMC Biopolymer	18.5	55.5	370
	胶体二氧化硅 (Cab-O-Sil)	CABOT	1	3.0	20
	硬脂酸镁, NF (Hyqual- Non bovine)	Mallickrodt / Covidien	0.5	1.5	10
	总重量			300.0	2000

[0259] 用表15中列出的成分和以下步骤制备奥沙西洋微珠。

[0260] 1. 称量每种固体成分,并通过#20号筛网过筛,然后转移到高剪切混合制粒机碗

中。

[0261] 2. 在顶置式混合器中将180g纯化水与聚维酮K30混合,产生粘合剂溶液。

[0262] 3. 将固体成分在高剪切制粒机中以150rpm混合5分钟(仅搅拌桨)。5分钟后,测量干燥混合物的LOD。

[0263] 4. 制粒机的搅拌桨速度设定为约250RPM,剪切桨速度设定为约750RPM。以约100g/分钟的速度添加粘合剂溶液。

[0264] 5. 以约60-100g/分钟的速度向混合物中添加额外的纯化水,以得到湿的柔软物料(湿颗粒物料),搅拌桨速度设置为约250-350rpm,剪切桨速度设置为750rpm。加入约222g水。

[0265] 6. 将湿颗粒混合约1.5分钟,其中制粒机的搅拌桨速度为约350RPM,剪切桨速度为约1000RPM。

[0266] 7. 将湿物料装载到配有1.0mm尺寸筛网(目标:1.0mm;范围:

[0267] 0.7mm-1.2mm)的LCI MG-55多功能制粒挤出机上。

[0268] 8. 收集挤出物并将其装入配备有2mm交叉网格盘的LCI QJ-230T Marumerizer滚球机中。将滚球机速度调整到所需的设置。加入一部分挤出物并加工约2分钟,常规目视观察/取样以确定加工条件和终点。记录每个子批次的开始时间和结束时间。时间过去后,打开排放阀,将球收集到适当的容器中。

[0269] 9. 将小球转移到流化床干燥器的膨胀室中。将小球在60℃的入口温度和35-40℃的产物温度下干燥以获得步骤3中所获得值的±1.0范围内的LOD。记录使用的流化条件。还记录获得的小球的最终重量。如果温度超过40℃,停止该过程直至进一步优化。

[0270] 10. 使所得的微珠通过组合筛,合并并在#18-#25的筛网上收集的微珠。

[0271] 11. 然后,将微珠用Opadry QX White包衣,使理论重量增加7.5%。

[0272] 表15

成分	百分比 (w/w)	mg/剂	批次量 (g)
奥沙西洋	5.71	4	85.7
乳糖 Fastflo310	64.79	45.35	971.8
微晶纤维素 PH 101	15	10.5	225.0
交联聚维酮 XL	10	7	150.1
聚维酮 K30	3	2.1	45.0
月桂基硫酸钠	1.5	1.05	22.5
纯化水 <sup>1</sup>	适量	适量	适量

[0275] <sup>1</sup>在干燥时蒸发



[0276] HPMC胶囊为149.1mg奥沙西洋包衣微珠(包含8mg奥沙西洋)和300mg美替拉酮的干燥共混物(包含240mg美替拉酮)。

[0277] 配方11.在胶囊中美替拉酮共混物与奥沙西洋微珠的组合

[0278] 用表16中列出的成分制备美替拉酮的干燥共混物。称量美替拉酮并使其通过#20目筛。称量微晶纤维素并使其通过#20目筛。将一部分微晶纤维素和胶体二氧化硅合并,在塑料袋中混合,并通过#40目筛。美替拉酮、微晶纤维素和胶体二氧化硅在16夸脱V型混合器中混合12分钟(25RPM)。称量硬脂酸镁并使其通过40目筛,然后将其加入V型混合器中,将混合物混合3分钟以获得最终的共混物。

[0279] 表16

成分	制造商	% w/w	批次 量 (g)
美替拉酮		80.0	3600.2
微晶纤维素 (Avicel PH102)	FMC Biopolymer	18.5	832.5
胶体二氧化硅 (Cab-O-Sil)	CABOT	1	45.07
硬脂酸镁, NF (Hyqual- Non bovine)	Mallickrodt / Covidien	0.5	22.53

[0281] 用表17中列出的成分和以下步骤制备奥沙西洋微珠。

[0282] 1. 称量除聚维酮K30以外的每种固体成分,并通过#20号筛网过筛,然后转移到高剪切混合制粒机滚筒中。

[0283] 2. 在顶置式混合器中将180g纯化水与聚维酮K30混合,产生粘合剂溶液。

[0284] 3. 将固体成分在高剪切制粒机中以150rpm混合5分钟(仅搅拌桨)。5分钟后,测量干燥混合物的LOD。

[0285] 4. 制粒机的搅拌桨速度设定为约250RPM,剪切桨速度设定为约750RPM。以约100g/分钟的速度添加粘合剂溶液。

[0286] 5. 以约60-100g/min的速度向混合物中添加额外的纯化水,以获得湿的柔软物料(湿颗粒物料),搅拌桨速度设置为约250-350rpm,剪切桨速度设置为750rpm。加入约222g水。

[0287] 6. 将湿颗粒物料混合约1.5分钟,其中制粒机的搅拌桨速度为约350RPM,剪切桨速度为约1000RPM。

[0288] 7. 将湿物料装载到配有1.0mm尺寸筛网(目标:1.0mm;范围:0.7mm-1.2mm)的LCI MG-55多功能制粒挤出机上。

[0289] 8. 收集挤出物并将其装入配备有2mm交叉网格盘的LCI QJ-230T Marumerizer滚

球机中。将滚球机速度调整到所需的设置。加入一部分挤出物并加工约2分钟，常规目视观察/取样以确定加工条件和终点。记录每个子批次的开始时间和结束时间。时间过去后，打开排放阀，将球收集到适当的容器中。

[0290] 9. 将小球转移到流化床干燥器的膨胀室中。将小球在60℃的入口温度和35-40℃的产物温度下干燥以获得在步骤3中获得的值的±1.0范围内的LOD。记录使用的流化条件。还记录获得的小球的最终重量。如果温度超过40℃，停止该过程直至进一步优化。

[0291] 10. 使所得的微珠通过组合筛，合并并在#18-#25的筛网上收集的微珠。

[0292] 11. 然后，在配备有Wurster柱的流化床干燥机中，用15%的Opadry QX White水分散液分批包衣所得的微珠，使未包衣的微珠的理论重量增加7.5%（被包衣的微珠的总重量的7.0%）。表18中示出了一个包衣部分的批次量示例。

[0293] 12. 将被包衣的微珠部分共混于袋中。

[0294] 表17

成分	批次量 (g) 未包衣的 微珠	百分比 (w/w) 未包衣的 微珠
奥沙西洋	85.7	5.71
[0295] 乳糖一水合物 Fastflo 310	971.8	64.79
微晶纤维素 PH 101	225.0	15
交联聚维酮 XL (交聚维 酮)	150.1	10
聚维酮 K30	45.0	3
月桂基硫酸钠	22.5	1.5
纯化水 <sup>1</sup>	适量	适量

[0296] <sup>1</sup>在干燥时蒸发。

[0297] 表18

[0298]	成分	批次量 (g) 包衣的微珠	百分比 (w/w) 包衣的微珠
	未包衣的奥沙西洋微珠	296.2	93
	Opadry QX White <sup>2</sup>	22.49	7
	纯化水 <sup>1</sup>	适量	适量

[0299] <sup>1</sup>在干燥时蒸发。

[0300] <sup>2</sup>将Opadry QX White (22.49g) 以149.9g的15%w/w水分散液的形式喷雾包衣在未包衣的奥沙西洋微珠上

[0301] HPMC胶囊填充有8mg奥沙西洋/胶囊与240mg美替拉酮/每胶囊的组合,所述奥沙西洋为包衣的奥沙西洋微珠的形式,所述美替拉酮为美替拉酮干混物的形式。HPMC胶囊填充有4mg奥沙西洋/胶囊与90mg美替拉酮/每胶囊的组合,所述奥沙西洋为包衣的奥沙西洋微珠的形式,所述美替拉酮为美替拉酮干混物的形式。胶囊填充物的组成示于表19中。

[0302] 表19胶囊填充物的组成

成分	mg/胶囊	mg/胶囊
	(90 mg 和 4 mg 组 合)	(240 mg 和 8 mg 组 合)
美替拉酮	90.0	240.0
奥沙西洋	4.0	8.0
[0303] 微晶纤维素 PH-102	20.8	55.5
微晶纤维素 PH-101	10.5	21.0
乳糖一水合物	45.4	90.7
胶体二氧化硅	1.1	3.0
硬脂酸镁	0.6	1.5
多聚维酮 XL (交聚维酮)	7.0	14.0
聚维酮 K30	2.1	4.2
月桂基硫酸钠	1.1	2.1
Opadry QX White	5.3	10.5
总胶囊填充物	187.9	450.5

[0304] 美替拉酮-奥沙西洋相容性研究

[0305] 进行了一项研究以评估在单一药物组合物中奥沙西洋与美替拉酮(例如,包含两种化合物的单一片剂单位)之间的相容性。

[0306] 分析方法评估

[0307] 生成了压制的奥沙西洋和美替拉酮药物物质样品,并使用HPLC测定法和每种化合物的相关物质方法对其进行分析。当使用每种方法进行分析时,其评估来自奥沙西洋的杂质是否会干扰来自美替拉酮的杂质或美替拉酮本身,反之亦然。

[0308] 相容性测试

[0309] 制备药物物质的二元混合物,在40°C/75%RH下压制4周,并通过使用两种分析方法的测定法和相关物质方法进行评估。制备了包含奥沙西洋和美替拉酮的原型共混物,其代表了单一单位组合片剂的潜在方法,其中(i)使用干法制粒的一种原型和(ii)使用湿法制粒的一种原型。将共混物在25°C/60%RH和40°C/75%RH下压制4周并进行评价。

[0310] 分析方法评估

[0311] 通过以下每种方法分析奥沙西洋和美替拉酮药物物质的强降解样品。

## [0312] 测试方法A

[0313] 将样品准确称量到容量瓶中。加入约2mL水使样品崩解。加入样品稀释剂,超声处理15分钟,摇动15分钟,然后加入样品稀释剂至所需的体积,并充分混合。过滤溶液,根据需要用样品稀释剂稀释以进行分析,然后使用以下色谱条件通过HPLC进行分析。

## [0314] 为奥沙西洋开发的色谱条件

[0315]	柱	Zorbax SB-C18, 150 × 4.6 mm, 3.5 μm, 或等价物		
	柱温	室温		
	检测器	紫外光, 232 nm		
	流速	1.0 mL/min		
	流动相	62 mM K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 缓冲液, pH 6.5		
	流动相 B	甲醇		
	梯度	时间 (分钟)	流动相 A	流动相 B
	0	60%	40%	
	30	60%	40%	
	50	40%	60%	

[0316]		65	40%	60%
		65.1	60%	40%
		75	60%	40%
	样品稀释剂	10:90 水:甲醇		
	注射体积	20 μL		

## [0317] 测试方法B

[0318] 精确称量样品至500mL容量瓶中。加入约1至2mL水,使其崩解。加入样品稀释剂,超声处理15分钟,摇动15分钟,然后加入样品稀释剂至所需体积,并充分混合。过滤该溶液,用样品稀释剂稀释至合适的样品浓度,并使用以下色谱条件通过HPLC进行分析。

## [0319] 为美替拉酮开发的色谱条件

	柱	ACE C18, 150 × 4.6 mm, 5 μm 或等价物		
	柱温	30°C		
	检测器	紫外光, 232 nm		
	流速	1.5 mL/min		
	流动相 A	25 mM K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 缓冲液, pH 6.5		
	流动相 B	甲醇		
[0320]	梯度	时间 (分钟)	移动相 A	移动相 B
		0	85%	15%
		25	50%	50%
		32	30%	70%
		34	30%	70%
		35	85%	15%
		40	85%	15%
	样品稀释剂	水/乙腈 1:1		

[0321] 相容性研究

[0322] 以以下形式评价两种化合物之间的相容性 (i) 纯的 API 混合物 (奥沙西洋:美替拉酮的比例为 1:15 和 1:30) 和 (ii) 在原型基质中, 其代表要制备简单组合片剂时的最终形式 (参见表 20)。这些原型具有由 720mg 美替拉酮/24mg 奥沙西洋剂量代表的美替拉酮和奥沙西洋比率。

[0323] 一种原型使用干法制粒工艺制备, 而另一种原型使用湿法制粒工艺制备。在两种原型中, 美替拉酮均被配制在颗粒内, 而奥沙西洋则被包含在颗粒外。每种情况下使用的赋形剂均与奥沙西洋和美替拉酮小片配方使用的赋形剂相似。干法制粒工艺通过辊压颗粒内组分而容易进行。

[0324] 表 20.

原型	组成	原理阐述
[0325]	<p><b>1</b></p> <p><b>颗粒内:</b>  美替拉酮 49.25%  无水乳糖 41.04%  HPC 2.87%  交联羧甲基纤维素钠 2.00%</p> <p><b>颗粒外:</b>  奥沙西洋 1.64%  交联羧甲基纤维素钠 1.76%  MCC  胶体二氧化硅 0.48%  硬脂酸镁 0.96%</p>	<p>为了评估在使用之前已被证明与两种活性化合物相容的赋形剂的可能的干法制粒工艺中美替拉酮和奥沙西洋之间的相容性。</p>
	<p><b>2</b></p> <p><b>颗粒内:</b>  美替拉酮 49.25%  无水乳糖 41.04%  HPMC 2.87%  交联羧甲基纤维素钠 2.00%  适量水</p>	<p>为了评估在使用之前已被证明与两种活性化合物相容的赋形剂的可能的湿法制粒工艺中美替拉酮和奥沙西洋之</p>
[0326]	<p><b>颗粒外:</b>  奥沙西洋 1.64%  交联羧甲基纤维素钠 1.76%  MCC  胶体二氧化硅 0.48%  硬脂酸镁 0.96%</p>	<p>间的相容性。</p>

[0327] 将API混合物和原型片剂的样品(获自用Carver压制机压制的片料(slugs))在带有螺帽的玻璃小瓶中在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存。4周后从存储中取出样品,并使用两种HPLS分析方法(测试方法A和B)分析美替拉酮、奥沙西洋和相关物质。由于美替拉酮相对于奥沙西洋量较大,因此需要不同的稀释度以适当地从混合物中分析美替拉酮和奥沙西洋。

[0328] 结果-相容性研究

[0329] 通过比较以下样品的功效和杂质特征来评估美替拉酮和奥沙西洋的相容性:

[0330] 1. 纯奥沙西洋API在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存4周。

[0331] 2. 纯美替拉酮API在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存4周。

[0332] 3. 1:15和1:30比例的奥沙西洋和美替拉酮API二元混合物以在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存4周。

[0333] 4. 使用湿法制粒工艺制备的原型混合物(美替拉酮-颗粒内;奥沙西洋-颗粒外)在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存4周。

[0334] 5. 使用干法制粒工艺制备的原型共混物(辊压美替拉酮-颗粒内;奥沙西洋-颗粒外)在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存4周。

[0335] 对于每种活性药物组分,将纯API的功效和杂质值与二元混合物和原型的功效和杂质值进行比较。由于该方法无法区分来自两种活性成分中的杂质,因此通过总杂质的增加和活性成分功效的降低来评估相容性。表21中示出了奥沙西洋的结果,表22中示出了美替拉酮的结果。API混合物和原型的峰面积百分比与相应样品中两种活性成分的比例成正比。

[0336] 结果共同证明了两种活性成分之间的不相容性。不相容性的严重程度遵循干法制粒<湿法制粒<混合物。如预期的那样,在40°C/75%RH下的降解大于在25°C/60%RH下的降解。纯的API即使在40°C/75%RH的条件下,在与混合物和原型相同的储存时间内也不会降解。不相容性主要导致奥沙西洋的降解(在40°C/75%RH下,在4周内观察到高达50%的奥沙西洋降解),而对美替拉酮的影响很小。此外,通过制粒工艺(美替拉酮-颗粒内;奥沙西洋-颗粒外)隔开活性成分对不相容性没有显著影响。

[0337] 表21储存4周后的奥沙西洋测定和相关物质



[0338]

RRT	活性成分和杂质的峰面积值									
	纯的奥沙西洋 API		奥沙西洋, 在1:15 API混合物中		奥沙西洋, 在1:30 API混合物中		湿法制粒		干法制粒	
	25C	40C	25C	40C	25C	40C	25C	40C	25C	40C
0.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.05	0.06	0.05	0.05
0.25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.07
0.34 *	ND	ND	79.17	80.71	87.75	87.24	89.59	91.13	88.44	88.11
0.53	ND	ND	ND	0.38	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.57	ND	ND	0.17	2.49	0.11	0.75	ND	ND	ND	ND
0.58	ND	ND	ND	ND	ND	0.21	ND	ND	ND	ND
0.62	ND	ND	0.14	2.58	0.09	0.82	ND	0.05	ND	0.05
0.71	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.04	0.06	0.04	0.04
1.00 **	99.45	99.67	20.27	12.76	11.86	10.61	10.1	6.3	11.27	10.79
1.17	ND	ND	ND	0.27	ND	0.05	ND	ND	ND	ND
1.28	0.25	0.15	ND	ND	ND	ND	0.02	0.02	0.03	0.02
1.329	ND	0.05	ND	0.36	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1.333	0.16	0.08	0.18	0.16	0.12	0.11	0.08	2.24	0.05	0.83
1.58	ND	ND	ND	0.06	ND	0.11	ND	ND	ND	ND
1mo时的总杂质	0.41%	0.28%	0.49%	6.30%	0.32%	2.05%	0.21%	2.49%	0.18%	1.00%
T0时的总杂质							0.20%		0.13%	
1mo时的测定	95.00%	93.20%	103.0%	66.90%	102.20%	86.60%	85.20%	52.90%	97.60%	93.40%
T0时的测定							88.60%		100.80%	
* 美替拉酮										
** 奥沙西洋										

[0339] 表22储存4周后的美替拉酮测定和相关物质

[0340]

RRT	活性成分和杂质的峰面积值									
	纯的美替拉酮		美替拉酮, 在1:15 API混合物中		美替拉酮, 在1:30 API混合物中		湿法制粒		干法制粒	
	25C	40C	25C	40C	25C	40C	25C	40C	25C	40C
0.27	0.14	0.15	ND	0.07	ND	0.05	0.02	0.01	0.01	0.01
0.48	0.05	0.06	ND	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.67	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	0.05	0.05	0.05	0.04
0.82	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.08	0.09	0.09	0.08
1.00 *	99.44	99.42	79.33	80.89	88.91	88.67	88.45	90.81	89.03	89.19
1.09	0.07	0.09	ND	0.1	ND	ND	0.04	0.04	0.04	0.04
1.4	ND	ND	0.17	5.13	0.12	1.39	ND	0.09	ND	0.12
1.51**	ND	ND	20.21	12.56	10.62	9.39	11.09	6.55	10.5	9.62
1.56	ND	ND	ND	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1.68	ND	ND	ND	0.35	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1.71	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03	2.04	ND	0.6
1mo时的总杂质	0.26%	0.30%	0.17%	5.97%	0.12%	1.54%	0.13%	2.27%	0.14%	0.80%
T0时的总杂质							0.08%		0.08%	
1mo时的测定	100.60%	99.50%	100.30%	98.80%	99.80%	100.00%	98.40%	98.60%	98.60%	97.80%
T0时的测定							96.30%		99.40%	
* 美替拉酮										
** 奥沙西洋										

[0341] 等价方案和范围

[0342] 在权利要求中, 诸如“一个”, “一种”和“所述”的冠词可以表示一个或多个, 除非有相反说明或从上下文中可以明显看出。如果一个、多于一个或所有组成员在给定的产品或过程中存在、使用或以其他方式与给定的产品或过程相关, 则在组的一个或多个成员之间包含“或”的权利要求或描述将被认为是满意的, 除非另有相反的说明或从上下文中显而易见。本发明包括其中正好一个组成员在给定产品或过程中存在、使用或以其他方式与给定产品或过程相关的实施方案。本发明包括这样的实施方案, 其中多于一个或所有的组成员在给定的产品或方法中存在、使用或以其他方式与给定产品或过程相关。

[0343] 此外, 本发明涵盖其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、

从句和描述性术语引入另一权利要求中的所有变型、组合和置换。例如,可以将从属于另一权利要求的任一权利要求修改为包括在从属于同一基础权利要求的任何其他权利要求中存在的一个或多个限制。在要素以列表表示的情况下,例如以马库什 (Markush) 组格式,要素的每个子组也被公开,并且可以从该组中删除任何要素。应当理解,通常,当本发明或本发明的方面被称作包括特定要素和/或特征时,本发明或本发明的方面的某些实施方案由或基本上由这类要素和/或特征组成。为了简单起见,这些实施方案未在本文中具体阐述。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放的,并允许包括另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另有说明或从上下文和本领域普通技术人员的理解中显而易见,否则在本发明的不同实施方案中,表示为范围的值可以假定为所述范围内的任何特定值或子范围,至范围下限的十分之一单位,除非上下文另有明确规定。

[0344] 本申请参考各种已发布的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些都通过引用并入本文。如果任何引用的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落入现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可以明确地从任何一个或多个权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使在本文中并没有明确提出将它们排除,也可以将它们排除。本发明的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术存在有关。

[0345] 本领域技术人员将仅使用常规实验就能够认识到或能够确定本文所述具体实施方案的许多等同方案。本文描述的本发明实施方案的范围不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求书中所阐述的。本领域普通技术人员将理解,可以在不背离如所附权利要求所限定的本发明的精神或范围的情况下,对说明书进行各种改变和修改。