



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101141949 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200680008813.9

(22) 申请日 2006.03.28

(30) 优先权数据

60/665,376 2005.03.28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.09.18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2006/001132 2006.03.28

(87) PCT申请的公布数据

W02006/103417 EN 2006.10.05

(73) 专利权人 奥瑞克索股份公司

地址 瑞典乌普萨拉

(72) 发明人 安德斯·彼得松

托马斯·伦德奎维斯特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2004067004 A1, 2004.08.12, 说明书第3页第7段, 第6页第2-5段, 第7页第3段, 第8页第4段, 第9页第5段, 权利要求1-2.

US 6316027 B1, 2001.11.13, 说明书第3栏第24-35行, 第10栏实施例1, 权利要求1、4、6-8.

JP 昭54-14167 B2, 1979.06.05, 说明书第1页右栏第4段, 第2页左栏第1段.

王燕. 帕金森病的药物治疗进展. 湖北医药导报 10 3. 1991, 10(3), 9-11.

审查员 封明艳

权利要求书 2 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

用于治疗帕金森病的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供特别用于治疗接受 L-多巴用于治疗帕金森病的患者中的症状波动的药物组合物, 所述药物组合物包含弱酸性物质和药理学有效量的 L-多巴, 其以微粒形式存在于更大载体颗粒的表面上。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含弱酸性物质,和药理学有效量的作为活性成分的L-多巴,所述活性成分以微粒形式存在于更大载体颗粒的表面上。
2. 权利要求1中所述的组合物,其中下列的至少一种适用:
 - (a) 所述载体颗粒包含所述弱酸性物质;和/或
 - (b) 所述弱酸性物质的颗粒存在于所述载体颗粒的表面上;和/或
 - (c) 所述弱酸性物质的颗粒存在于所述载体颗粒之间。
3. 权利要求1或权利要求2中所述的组合物,其中所述活性成分是以微粒形式存在的。
4. 权利要求3中所述的组合物,其中所述微粒具有小于15 μm 的基于重量的平均直径。
5. 权利要求1所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,存在的活性成分总量在2至20重量%的范围中。
6. 权利要求5中所述的组合物,其中所述范围是5至15重量%。
7. 权利要求1所述的组合物,所述组合物还包含生物粘附和/或粘膜粘附促进剂。
8. 权利要求7中所述的组合物,其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂是重均分子量在5,000以上的聚物质。
9. 权利要求8中所述的组合物,其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂选自纤维素衍生物、淀粉衍生物、丙烯酸类聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、天然聚合物、黄原胶、和聚共-(甲基烯基醚/顺式丁烯二酸酐)、或其混合物。
10. 权利要求9中所述的组合物,其中所述纤维素衍生物为交联羧甲基纤维素。
11. 权利要求9中所述的组合物,其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂选自羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、改性羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、改性的淀粉、羟基乙酸淀粉钠、卡波姆或其衍生物、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、壳聚糖、明胶、藻酸钠、果胶、菌核葡聚糖、黄原胶、瓜尔胶、聚共-(甲基烯基醚/顺式丁烯二酸酐)和交联羧甲基纤维素钠、或其混合物。
12. 权利要求11中所述的组合物,其中所述改性的淀粉是适度交联的淀粉。
13. 权利要求11中所述的组合物,其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂是交联羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮。
14. 权利要求7中所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,存在的生物粘附和/或粘膜粘附促进剂的量在0.1至25重量%的范围内。
15. 权利要求14中所述的组合物,其中所述范围是1至15重量%。
16. 权利要求1中所述的组合物,其中所述载体颗粒包含弱酸性物质。
17. 权利要求16中所述的组合物,其中弱酸性物质的颗粒也至少部分地存在于所述载体颗粒的表面上。
18. 权利要求1至15任何一项中所述的组合物,其中所述载体颗粒不包含弱酸性物质,并且弱酸性物质的颗粒存在于所述载体颗粒的表面上。
19. 权利要求1中所述的组合物,其中弱酸性物质的颗粒存在于所述载体颗粒之间。
20. 权利要求1中所述的组合物,其中所述载体颗粒包含或包括糖类、药用无机盐、聚合物或其混合物。
21. 权利要求20中所述的组合物,其中所述颗粒包含或包括糖、甘露糖醇、氯化钠、磷酸钙、磷酸二钙水合物、磷酸二钙脱水物、磷酸三钙、碳酸钙、硫酸钡、微晶纤维素、纤维素、

交联聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。

22. 权利要求 21 中所述的组合物,其中所述颗粒包含或包括甘露糖醇和 / 或乳糖。

23. 权利要求 1 中所述的组合物,其中所述弱酸性物质是食品酸。

24. 权利要求 23 中所述的组合物,其中所述酸是柠檬酸、酒石酸、柔和酸、延胡索酸(fumeric acid)、己二酸、琥珀酸或其组合。

25. 权利要求 24 中所述的组合物,其中所述酸是柠檬酸。

26. 权利要求 1 中所述的组合物,其中所述载体颗粒大小在 50 和 750 μm 之间。

27. 权利要求 26 中所述的组合物,其中所述颗粒大小在 100 和 600 μm 之间。

28. 权利要求 7 至 27 任何一项中所述的组合物,其中所述生物粘附和 / 或粘膜粘附促进剂具有 1 至 100 μm 范围内的颗粒大小。

29. 权利要求 1 中所述的组合物,其中使用的所述活性成分颗粒和所述载体颗粒的相对大小和量足以保证所述载体颗粒可以至少由所述活性成分覆盖 90%。

30. 权利要求 1 中所述的组合物,所述组合物还包含多巴胺脱羧酶抑制剂。

31. 权利要求 1 中所述的组合物,所述组合物是以适于舌下施用的片剂形式存在的。

32. 权利要求 31 中所述的组合物,其中所述组合物还包含崩解剂。

33. 权利要求 32 中所述的组合物,其中所述崩解剂选自交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉、天然淀粉及其混合物。

34. 权利要求 32 或权利要求 33 中所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,崩解剂的量在 2 和 7 重量%之间。

35. 一种用于制备权利要求 1 至 30 任何一项中所限定组合物的方法,所述方法包含将载体颗粒与所述活性成分和另外的弱酸颗粒一起干燥混合。

36. 权利要求 35 中所述的方法,其中生物粘附和 / 或粘膜粘附促进剂也以细微粒形式与载体颗粒混合在一起。

37. 一种用于制备权利要求 31 至 34 任何一项中所限定的舌下片剂的方法,所述方法包含直接压制或压紧权利要求 1 至 30 任何一项中所限定的组合物。

38. 权利要求 1 至 34 任何一项中限定的组合物用于制造治疗帕金森病药物的用途。

39. 权利要求 38 中所述的用途,其中所述治疗是治疗接受 L-多巴用于治疗帕金森病的患者中的症状波动。

用于治疗帕金森病的药物组合物

[0001] 本发明涉及用于治疗帕金森病的新的、快速作用的药物组合物,可以透过粘膜并且特别是舌下施用所述组合物。

[0002] 帕金森病是严重影响患病者运动和协调的疾病。

[0003] 该疾病相当普遍(在任一时间影响大约0.15%的人群),趋于在老年人中更流行,但是也可以发生在年轻的成年人中。

[0004] 受帕金森病发作影响的脑的部分主要包括作为控制运动功能的脑的一部分的黑质,以及黑质纹状体途径和蓝斑。所述疾病的存在导致减少这些区域中的关键神经递质多巴胺的水平。

[0005] 减少的多巴胺活性导致许多症状,它们中的许多对于所述患病者是非常令人不愉快和令人为难的。主要症状是不可控制的震颤,特别是在肢中,通常当肢在静止时更糟;所述肢中增加的强直/僵硬(“齿轮样(cogwheeling)”) ;和运动徐缓(减少的/减慢的运动,经常通过行走时的拖曳,发音不清晰的言语和吞咽困难)。然而已经记录了许多其它症状,除痴呆之外,还包括关节和肌肉疼痛、流口水、体位性低血压和头晕,其可以经常发生在所述疾病的后期。

[0006] 也已知类似的症状继发于包括如来自某些抗-精神病和抗-恶心药物的副作用和脑炎后的其它原因。这样继发性症状通常一起指的是“震颤麻痹综合征”。

[0007] 对于帕金森病没有已知的治愈的情况,但是,幸而,可以做很多以缓和所述症状。特别是,在19世纪60年代后期引入左旋多巴或“L-多巴”彻底变革了所述病症的治疗。L-多巴通过增加受影响的脑区中的多巴胺水平,以便直接控制震颤和僵硬起作用,并且对于处理所述削弱的运动症状仍然是最好的选择。

[0008] 然而不适当地,L-多巴不无它的问题。特别是,虽然初始治疗产生显著的症状缓解,但是长期使用在药物的控制那些症状的能力方面产生显著 变异性(所谓“症状波动”(motor fluctuation))。症状波动可以通过服药末期恶化(即患病者注意到,他的规则服药的效果在他的下一次服药的预定时间之前逐渐减弱),不自主的烦躁运动(运动障碍)和最令人不安地,突然的和出乎意料的症状再现特别是僵硬而显示,所述僵硬是一些患病者与打开和关闭的光开关相比的感觉(所谓“开关波动”的“开关综合征”)。全部这些症状波动可以在接受L-多巴治疗的患者中产生不合需要的僵硬事件并且它是本发明试图解决的这种事件。

[0009] 随着帕金森病发展,症状波动变得与L-多巴给药的时间选择更少密切相关并且更加不可预料。这样的事件很难控制并且试图控制它们,通常包括增加和/或减少L-多巴给药的频率和/或量以及使用含有L-多巴的控释制剂。然而,这些治疗很大程度上是无效的,是不方便的,或者导致患者暴露于比控制潜在的帕金森病症状所精确必需的更高水平的药物。鉴于这些困难,对于有效治疗接受L-多巴治疗的患者中的症状波动存在清楚的未满足的临床需要。

[0010] 国际专利申请WO 00/16750和WO 2004/067004公开了用于通过例如舌下施用治疗急性病症的药物递送系统,其中所述活性成分是以微粒形式存在并且在生物粘合剂和/

或粘膜粘合促进剂存在下粘附于更大载体颗粒的表面。在这些文件中既没有提到也没有建议特别是用 L-多巴治疗帕金森病。

[0011] 根据本发明的第一方面,提供适合于特别是治在疗接受 L-多巴用于治疗帕金森病的患者中的症状波动的药物组合物,所述药物组合物包含弱酸性物质和药理学有效量的 L-多巴作为活性成分,所述活性成分以微粒形式存在于更大载体颗粒的表面上,并且所述组合物在下文称作“本发明的组合物”。

[0012] 优选本发明的组合物的载体颗粒:

[0013] (a) 包含弱酸性物质;和/或

[0014] (b) 具有(例如较小的)弱酸性物质的颗粒存在于其表面上;和/或

[0015] (c) 具有(例如较小的)弱酸性物质的颗粒存在于它们之间。

[0016] 本发明的组合物是相互作用的混合物。本领域技术人员应当理解所述术语“相互作用的”混合物表示其中颗粒不作为如在随机混合物中的单一单位出现的混合物,但是相反地,其中较小的(例如活性成分和/或弱酸性物质的)颗粒附着(即粘合或缔合)于更大载体颗粒的表面。这样的混合物其特征在于载体和表面-缔合的颗粒之间的相互作用力(例如范德华力、静电或库仑力,和/或氢键)(见,例如,Staniforth, Powder Technol, 45, 73(1985))。在最终混合物中,相互作用力需要足够强以保持粘附的颗粒在所述载体表面,以便产生均匀混合物。

[0017] 本发明的组合物特别在症状波动控制中存在效用,所述症状波动由接受 L-多巴治疗的帕金森病患者,特别是处于所述疾病更高级阶段的那些患者中的不合需要的僵硬事件所显示。众所周知,这样的事件可以是突然的和出乎预料的,并且几乎总是不方便的,特别是因为当发作产生时患者经常具有运动的愿望。如本文所描述的,本发明的组合物可以包含优选小剂量的活性成分,其在施用以后可预料地并快速地释放,用于例如经由粘膜表面迅速吸收,在需要时缓解这样的症状。

[0018] 在这方面,术语“药理学有效量”指活性成分(即 L-多巴)的量,其能够将所需治疗效果赋予被治疗的患者(诸如症状波动的减轻,特别是不合需要的僵硬/强直事件),无论单独施用或与另一个活性成分组合施用。这样一种效果可以是客观的(即可由一些测试或标记物测量的)或主观的(即受试者给出效果的指示或感觉)。

[0019] 活性成分优选以微粒形式存在于本发明的组合物中,优选具有约 $0.5\ \mu\text{m}$ 和约 $15\ \mu\text{m}$ 之间的基于重量的平均直径,诸如约 $1\ \mu\text{m}$ 和约 $10\ \mu\text{m}$ 之间。技术人员应当理解,所述术语“基于重量的平均直径”包括来自按重量计算的颗粒大小分布所表征并限定的平均颗粒大小,即其中每个尺寸类别的存在部分(相对量)规定为重量部分的分布,如由例如筛分所获得。

[0020] 可以通过标准微粉化技术诸如研磨、干磨、湿磨、沉淀等,制备活性成分的微粒。

[0021] 在本发明组合物中使用的活性成分的量可以由医师或技术人员相对于最适于个体患者的量确定。这可能随着待治疗病症的严重性,以及待治疗的特定患者的年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和响应改变。

[0022] 可以在本发明组合物中使用的活性成分的适合量,基于所述组合物的总重量,可以在 2 至 20 重量%的范围中。更优选,本发明的组合物可以含有 4 和 17 重量%之间的活性成分,并且特别是从约 5 至约 15 重量%之间的活性成分。活性成分的量也可以表示为单

位剂型（例如片剂）中的绝对量。在这样一种情况中，可以存在的活性成分的总量可以足以提供每一单位剂型的药物剂量，即在约 1 至约 20mg 的范围中，诸如约 2 至约 15mg 的范围，包括诸如约 3 至约 13mg 并且特别是在约 4 和约 12mg 之间的范围。

[0023] 上述剂量是正常情况例举性的；当然可以存在更高或更低剂量范围是有益的的个别情况，并其在本发明的范围之内。

[0024] 有可能的是，使用的活性成分颗粒和载体颗粒的相对大小和量足以保证载体颗粒可以由所述活性成分覆盖至少约 90%，例如至少约 100% 并高达约 200%（例如约 130% 和约 180% 之间）覆盖的。技术人员应当理解，在上下文中，由活性成分“100% 覆盖”载体颗粒指的是使用的相关颗粒的相对颗粒大小和量足以保证每个载体颗粒的全部表面积可以由活性成分颗粒所覆盖，尽管其它成分（例如粘膜粘附促进剂）也可以存在于组合物中。显然，如果使用其它这样的成分，则由活性成分覆盖载体颗粒的实际程度可以小于上面说明的量。200% 覆盖指的是存在充分的活性成分颗粒以完全覆盖载体颗粒表面两次，尽管存在其它成分。

[0025] 意外的是，大于 90% 理论覆盖的组合物是有效的。基于当前的知识，技术人员将理解，为了保证迅速溶解，重要的是保证活性成分 / 载体颗粒的相对大小 / 量足以保证 70% 或更少的后者表面可以由前者覆盖。

[0026] 本发明的组合物优选也包含同样存在于所述载体颗粒表面上的一种或多种生物粘附和 / 或粘膜粘附促进剂并且，因此，可以因而促进活性成分部分或完全粘附至生物表面，诸如粘膜。

[0027] 术语“粘膜粘合的”和“粘膜粘附”指的是物质粘附或粘合至身体内的粘膜，其中粘液存在于所述膜的表面上（例如膜基本上（例如 > 95%）由粘液覆盖）。术语“生物粘合”和“生物粘附”指的是物质以更一般的意义粘附或粘合至生物表面。象这样的生物表面可以包括其中粘液不存在于该表面上的粘膜，和 / 或基本上（例如 < 95%）不由粘液覆盖的表面。技术人员将理解，例如，措辞“粘膜粘附”和“生物粘附”可以经常可互换地使用。在本发明上下文中，有关术语意欲表达当与那表面接触放置时（在粘液存在下或相反）能够粘附至生物表面，以便能够使本发明的组合物能够粘附至那表面的物质。这样的物质在下文中一起称为“生物 / 粘膜粘合剂”或“生物 / 粘膜粘附促进剂”，并且这样的性质一起称为“生物 / 粘膜粘附”或“生物 / 粘膜粘合”。

[0028] 多种本领域已知的聚合物可以用作生物 / 粘膜粘附促进剂，例如聚物质，优选具有平均（重均）分子量在 5,000 以上。优选这样的物质当与水和 / 或更优选粘液接触时能够迅速溶胀，和 / 或在室温和大气压力下基本上不溶于水。

[0029] 生物 / 粘膜粘合性质可以常规地以一般意义在体外确定，例如由 G. Sala 等在 *Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat.*, 16, 420, 1989 中所描述。适合生物 / 粘膜粘附促进剂的实例包括纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羟基丙基纤维素 (HPC)、甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、改性羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠 (NaCMC)；淀粉衍生物诸如适度交联的淀粉、改性的淀粉和羟基乙酸淀粉钠；丙烯酸类聚合物诸如卡波姆及其衍生物 (Polycarbophil, Carbopol[®], 等)；聚乙烯吡咯烷酮；聚环氧乙烷 (PEO)；壳聚糖（聚-(D-葡萄糖胺)）；天然聚合物诸如明胶、藻酸钠、果胶；菌核葡聚糖；黄原胶；瓜尔胶；聚共-(甲基乙烯基醚 / 顺式丁烯二酸酐)；和交

联羧甲基纤维素（例如交联羧甲基纤维素钠）。这样的聚合物可以是交联的。还可以使用两种或更多生物 / 粘膜粘合聚合物的组合。

[0030] 典型的生物 / 粘膜粘合聚合物的适合商业来源包括：Carbopol[®] 丙烯酸系共聚物 (BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, 08, 美国)；HPMC (Dow Chemical Co., Midland, MI, 美国)；NEC (Natrosol; Hercules Inc., Wilmington, DE. 美国)；HPC (Klucel[®]；Dow Chemical Co., Midland, MI, 美国)；NaCMC (Hercules Inc. Wilmington, DE. 美国)；PEO (Aldrich Chemicals, 美国)；藻酸钠 (Edward Mandell Co., Inc., Carmel, NY, 美国)；果胶 (BFGoodrich Chemical Co., Cleveland, OH, 美国)；交联的聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon CL[®], BASF, Germany, Polypladone XL[®], Polypladone XL-10[®] 和 Polypladone INF-10[®], ISP Corp., 美国)；Ac-Di-Sol[®] (具有高溶胀性的改性羧甲基纤维素；FMC Corp., 美国)；Actigum (Mero-Rousselot-Satia, Baupre, 法国)；Satiaxana (Sanofi BioIndustries, 巴黎, 法国)；Gantrez[®] (ISP, Milan, 意大利)；壳聚糖 (Sigma, St Louis, MS, 美国)；和羟基乙酸淀粉钠 (Primojel[®], DMV International BV, 荷兰, Vivastar[®], J. Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., 德国, Explotab[®], Roquette America, 美国)。

[0031] 优选的本发明的组合物中可以使用的生物 / 粘膜粘附促进剂包括内部交联的羧甲基纤维素钠，诸如交联羧甲基纤维素钠 NF (例如 Ac-Di-Sol[®] (FMC Corp., USA)) 和，特别是，交联的聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone) (例如 Kollidon CL[®], BASF, 德国)。

[0032] 取决于所用的生物 / 粘膜粘附促进剂的类型，可以改变生物 / 粘膜粘附的速率和强度。

[0033] 适合地，可以存在于本发明组合物中的生物 / 粘膜粘附促进剂的量，基于所述组合物的总重量，可以在约 0.1 至约 25 重量% 的范围之内。优选的范围是约 0.5 至约 15 重量%，诸如约 1 至约 10 重量% (例如约 2 至约 8 重量%)。

[0034] 当存在时，生物 / 粘膜粘附促进剂至少部分地存在于和 / 或粘附于本发明组合物中的载体颗粒表面。

[0035] 所述载体颗粒可以包含，至少部分地，弱酸性物质。当所述载体颗粒不包含弱酸时，可以使用的其它物质包括糖类，例如糖、甘露糖醇和乳糖；药用的无机盐，诸如氯化钠、磷酸钙、磷酸二钙水合物、磷酸二钙脱水物、磷酸三钙、碳酸钙、和硫酸钡；聚合物，诸如微晶纤维素、纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮；或其混合物。

[0036] 在载体颗粒不包含弱酸时的情况下，可以至少部分地在前者的表面和 / 或之间存在后者的颗粒。在这样情况下的适合颗粒大小的弱酸物质如本文所述用于活性成分、生物 / 粘膜粘合剂物质和崩解剂。

[0037] 在所述载体颗粒包含弱酸时的情况下，这样的颗粒可以基本上由弱酸组成或者还可以包含如上文中提到的另一种载体颗粒物质。在任一情况下，也可以至少部分地在这样载体颗粒表面和 / 或之间存在弱酸颗粒，如上文中所描述。所谓“基本上由弱酸组成”，本发明发明人指的是，不包括可能存在的水（见下文），所述载体颗粒包含至少约 95 重量%，诸如至少约 98 重量%，更优选大于约 99 重量%，并且特别是至少约 99.5 重量% (基于所述

载体颗粒的总重量)的这样一种酸。这些百分比不包括可以存在于这些物质中的痕量水和/或任何杂质,可以在通过商业的或非商业的第三方供应者,或者通过制造本发明组合物的技术人员生产这样的物质之后出现所述杂质。

[0038] 可以提到的弱酸性物质包括能够在施用时在吸收部位提供约 5.5 和约 6.5 之间的 pH 的那些。为了本发明的目的,所述术语包括对于哺乳动物中使用是安全的物质,并且包括弱酸、弱酸衍生物及其它在体内转变成弱酸的化学品(例如在体内转变成酸的前体,例如通过根据局部环境性质顺序活化)。更优选,所述弱酸性物质包含对于人消费是安全的弱酸,例如食品酸,诸如柠檬酸、酒石酸、柔和酸、延胡索酸(fumeric acid)、己二酸、琥珀酸或其组合。

[0039] 优选地,用于本发明组合物的载体颗粒具有约 50 和约 750 μm 之间,并且优选约 100 和约 600 μm 之间的尺寸。

[0040] 本发明的组合物,一旦制备,优选地直接压制/压紧成单位剂型(例如片剂)用于施用至哺乳动物(例如人)患者,例如下文所描述。

[0041] 崩解剂(disintegrating agent),或“崩解剂(disintegrant)”也可以包括在本发明的组合物中,特别是以例如舌下施用的片剂形式存在的那些。这样一种试剂可以限定为能够加速本发明组合物,特别是如本文限定的载体颗粒的崩解/分散到可测量程度的任何物质。例如,这可以由与水和/或粘液(例如唾液)接触放置时能够溶胀和/或展开的物质实现,因而当如此润湿时引起片剂剂型/载体颗粒崩解。

[0042] 适合的崩解剂包括交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉和天然淀粉及其混合物。

[0043] 如果存在,基于所述组合物的总重量,优选以 0.5 和 10 重量%之间的量使用崩解剂。优选的范围是 1 至 8 重量%,诸如约 2 至约 7 重量%(例如约 5 重量%)。

[0044] 从上面提供的可能崩解剂的列表显而易见的是,某些物质可以作为生物/粘膜粘附促进剂和作为崩解剂在片剂形式的本发明组合物中起作用。因而,这些功能可以由不同物质提供或可以由相同物质提供。

[0045] 当使用所述“相同”物质作为生物/粘膜粘合剂并作为崩解剂时,可以将所述物质描述成两个单独的级分(生物/粘膜粘附级分和崩解剂级分)。在这样的情况下,优选在崩解剂级分之内的颗粒比生物粘合剂级分中的颗粒更粗糙(即是,相对而言更大的颗粒大小)(见下文)。

[0046] 在任何情况下,技术人员将理解,在以片剂形式存在的本发明组合物中,任何崩解剂(或崩解剂级分)不大量存在于(即附着于、粘附于和/或缔合于)所述载体颗粒表面上,但是相反地在这样的颗粒之间大量存在(即存在至少约 60 重量%,诸如约 70 重量%,例如约 80 重量%和,更具体而言,约 90 重量%)。相反地,生物/粘膜粘合剂(或生物/粘膜粘合剂的级分)总是与所述载体颗粒大量缔合的(即至少约 60 重量%,诸如约 70 重量%,例如约 80 重量%和,更具体而言,约 90 重量%缔合的),即存在于(即附着于、粘附于和/或缔合于)所述载体颗粒的表面上,或者存在于这样的颗粒之内(见下文),或者两者。

[0047] 用于例如舌下施用的片剂形式的本发明组合物还可以包含粘合剂。可以将粘合剂限定为能够作为结合形成增强剂起作用的物质,促进将所述粉末团(mass)压制成粘合的压块。适合的粘合剂包括羧甲基纤维素和微晶纤维素。如果存在,基于片剂制剂的总重量,

优选以 0.5 和 20 重量%之间的量使用粘合剂。优选的范围是 1 至 15 重量%，诸如约 2.0 至约 12 重量%（例如约 10 重量%）。

[0048] 本发明组合物可以包含药用表面活性剂或润湿剂，其可以增强活性成分和载体颗粒的水合，导致生物 / 粘膜粘附和溶解的更快引发。如果存在，所述表面活性剂应该以精细分散的形式提供并与所述活性成分紧密混合。适合的表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠、卵磷脂、聚山梨醇酯、胆汁酸盐及其混合物。如果存在，基于所述组合物的总重量，可以包含约 0.3 和约 5 重量%之间，并且优选约 0.5 和约 3 重量%之间的表面活性剂。

[0049] 本发明组合物中可以使用的适合的其它添加剂和 / 或赋形剂，特别是以例如舌下施用的片剂形式的那些可以包含：

[0050] (a) 润滑剂（诸如硬脂酰延胡索酸钠或，优选硬脂酸镁）。当使用润滑剂时，应当以非常少的量使用（例如，基于所述片剂制剂的总重量，高达约 3 重量%，并且优选高达 2 重量%）；

[0051] (b) 调味剂（例如柠檬、薄荷醇或，优选地，薄荷粉末），甜味剂（例如新橙皮苷）和染料；

[0052] (c) 抗氧化剂，其可以是天然存在的或相反（例如维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、尿酸、uniquion、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶或过氧化物酶过氧化氢酶）；

[0053] (d) 其它成分，诸如载体试剂、防腐剂和滑移剂；和 / 或

[0054] (e) 多巴胺脱羧酶抑制剂（例如卡比多巴或苄丝肼），其可以与 L-多巴组合提供以增加对于药理学作用有效的活性药物疗法的量，和 / 或防止多巴胺在身体（特别是胃）内形成，从而减少不希望的副作用诸如恶心和呕吐。

[0055] 可以通过技术人员已知的标准技术并且利用标准装置制备本发明组合物。

[0056] 例如，如果存在，生物 / 粘膜粘附促进剂和 / 或弱酸性物质的颗粒可以与载体颗粒以数种方式混合。在一个实施方案中，以细微粒形式的存在的生物 / 粘膜粘附促进剂，和 / 或弱酸性物质与粗糙的载体一起混合充分的时间，以便产生有序的或相互作用的混合物。这导致生物 / 粘膜粘附促进剂的离散颗粒，和 / 或弱酸性物质，存在于和 / 或粘附于所述载体颗粒的表面上。技术人员应当理解，为了获得以相互作用混合物形式存在的干粉制剂，更大的载体颗粒必须能产生足够的力以破裂较小颗粒的附聚物。这能力将主要由颗粒密度、表面粗糙度、形状、流动性和，特别是，相对颗粒大小确定。

[0057] 如果存在，所述生物 / 粘膜粘附促进剂适合地具有基于重量的平均直径在约 0.1 和约 100 μm 之间（例如约 1 和约 50 μm ）的颗粒大小。

[0058] 可以将活性成分与载体颗粒经过充分长的一段时间干燥混合以使适当量的活性成分粘附于所述载体颗粒的表面（在有或者没有生物 / 粘膜粘附促进剂存在的情况下）。在这方面可以使用标准混合装置。混合时间周期可能根据所使用的装置而改变，并且技术人员通过常规实验，对于活性成分和载体颗粒物质的给定组合确定适合的混合时间将没有困难。

[0059] 可以由如上所述的标准混合结合其它成分（例如崩解剂和表面活性剂）用于包含活性成分。

[0060] 本发明组合物可以经由技术人员已知的适当给药方式透过粘膜施用，诸如颊含地、经直肠、经鼻或优选舌下施用。舌下片剂可以放在舌下，并且通过周围的粘膜吸收所述

活性成分。

[0061] 在这方面,可以利用标准技术将本发明的组合物结合到意欲用于透过粘膜(例如舌下)施用的多种药物制剂中(参见,例如,Lachman等,"The Theory and Practice of Industrial Pharmacy",Lea&Febiger,第3版(1986)和"Remington:The Science and Practice of Pharmacy",Gennaro(ed.),Philadelphia College of Pharmacy&Sciences,第19版(1995))。

[0062] 可以通过将本发明组合物与本领域中用于这种制剂的常规制药添加剂和/或赋形剂组合而获得用于舌下施用的药物制剂,并且其后优选直接压制/压紧成单位剂型(例如片剂)。(参见,例如,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets.卷1,第2版,Lieberman等(eds.),Marcel Dekker,New York和Basel(1989)p.354-356及其中引用的文件)。适合的压紧装置包括标准压片机,诸如Kilian SP 300或Korsch EK0。

[0063] 适合的最终舌下片剂重量在30至400mg范围中,诸如50至200mg,例如60至180mg,更优选约70和约160mg之间。适合的最终片剂直径在4至10mm的范围中,例如5至9mm,并且更优选约6至约8mm。

[0064] 不考虑上述,如果本发明组合物包含生物/粘膜粘附促进剂,它应该基本无水(例如基于所述制剂的总重量,小于约20重量%)。对于技术人员显而易见的是,“过早的”水合将显著减少这种片剂制剂的粘膜粘附促进性质并且可以导致所述活性成分的过早溶解。

[0065] 无论在哪里,在本文尺度(例如片剂大小和重量,颗粒大小,pH值等)、表面覆盖(例如由活性成分覆盖载体颗粒)、量(例如组合物中单独成分或组合物成分的相对量以及活性成分的绝对剂量)的上下文中使用术语“约”,应当理解,这样的变量是近似的,并且因而可以从本文说明的数量改变 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$ 并且优选 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。

[0066] 可以经由技术人员已知的适当的给药方式施用本发明的组合物。例如,舌下片剂可以放在舌下,并且通过周围的粘膜吸收所述活性成分。

[0067] 本发明的组合物在接受L-多巴用于治疗帕金森病的患者中治疗帕金森病并且特别是在症状波动,诸如,上文中提到的不合需要的僵硬事件的症状治疗中是有用的。对于本发明的目的,术语“帕金森病”也包括所谓的震颤麻痹综合征和由或可以由L-多巴治疗的疾病。根据本发明的另外方面,提供治疗接受L-多巴用于治疗帕金森病的患者中的症状波动的方法,所述方法包含将本发明组合物施用至遭受或易感这样波动的人。

[0068] 为了避免疑问,通过“治疗”,本发明发明人包括病症的治疗法,以及症状治疗、预防、或诊断。

[0069] 本文还公开其中包含生物/粘膜粘附促进剂是基本特征的组合物。在这样的情况下,弱酸性物质附着于和/或在所述载体颗粒之间的用途是无关紧要的。除这些差异之外,本文所描述的本发明组合物的全部其它特征同样适用于这样的组合物。

[0070] 本发明组合物能够生产容易并便宜制造的单位剂型,并且其能够通过所述粘膜,诸如口腔粘膜迅速释放和/或迅速摄取活性成分,因而能够迅速缓解上文中描述的症状。

[0071] 本发明的组合物也可以具有下列优点,它们基本上减少活性成分经由所吞咽唾液的吸收程度,以及能够施用“减少”量的所使用的活性成分,所以基本上减少副作用的风险,以及患者内和患者间的治疗响应变化性。

[0072] 本发明组合物也可以具有下列优点,即可以利用确定的制药加工方法制备它们,

并且使用批准用在食品或药物中或在类似调控状态下的物质。

[0073] 本发明组合物也可以具有下列优点,即无论是否用在治疗帕金森病中,它们可以比现有技术中已知的药物组合物更灵验,更低毒性,更长的作用,更有效,产生更少的副作用,更容易吸收,和/或具有更好药物代谢动力学模式,和/或具有超过现有技术中已知的药物组合物的其它有用的药理学的、物理的或化学性质。

[0074] 经由下列实施例举例说明本发明。

[0075] 实施例 1

[0076] 首先将 L-多巴 (Fluka, 瑞士) 微粉化,然后以能够与在下面提到的多种成分的绝对量产生片剂的适当比例与其它的赋形剂(见下文)一起精确称重。

[0077] 然后将预称重数量的 L-多巴和柠檬酸在 Turbula 混合器中混合 96 小时。然后,加入预称重数量的硅化微晶纤维素 (ProSolv ;JRS Pharma, 德国) 和羧甲基纤维素钠 (Croscarmellose Sodium NF ;Ac-Di-Sol[®] ;FMC Corp., 美国) 并将混合持续 30 分钟。

最后,加入预称重数量的硬脂酸镁 (Peter Greven, 荷兰) 并将混合再继续 2 分钟。

[0078] 然后利用具有 6mm 平斜边冲孔的单一冲床 (Korsch EK0) 压紧所述粉末混合物,以产生总重量为 100mg 的片剂。

[0079] 单独成分的绝对量如下表中所示。

[0080] 使用过程质量控制 (in process control) (片剂重量、挤压强度、脆碎度和崩解时间),在整个压片过程中取测试样品。包装并标记片剂。

[0081]	成分	量 (mg)
[0082]	L-多巴	5.00
[0083]	柠檬酸	50.00
[0084]	硅化微晶纤维素	4.00
[0085]	羧甲基纤维素钠	40.00
[0086]	硬脂酸镁	1.00
[0087]	总片剂重量	100.00

[0088] 实施例 2

[0089] 根据上面的实施例 1 中描述的程序制备片剂组合物,将甘露糖醇 (Roquette, 法国) 加入在第一混合物中。单独成分的绝对量如下表中所示。

[0090]	成分	量 (mg)
[0091]	L-多巴	5.00
[0092]	柠檬酸	10.00
[0093]	甘露糖醇	40.00
[0094]	硅化微晶纤维素	4.00
[0095]	羧甲基纤维素钠	40.00
[0096]	硬脂酸镁	1.00
[0097]	总片剂重量	100.00

[0098] 实施例 3

[0099] 首先将 L-多巴 (Fluka, 瑞士) 和卡比多巴 (Sigma-Aldrich, 美国) 微粉化并且然后如实施例 1 中所描述精确称重。

[0100] 然后将预称重数量的 L-多巴、卡比多巴和甘露糖醇 (Mannitol 400 DC; Roquette, 法国) 在混合器中混合 96 小时。然后, 加入预称重数量的柠檬酸 (Roche, 比利时)、硅化微晶纤维素 (ProSolv; Penwest Pharmaceutical Co, 美国) 和羧甲基纤维素钠 (Croscarmellose Sodium NF; Ac-Di-Sol[®]; FMC Corp., USA) 并将混合继续 30 分钟。最后, 加入预称重数量的硬脂酸镁 (Peter Greven, Netherlands) 并继续再混合 2 分钟。

[0101] 然后利用具有 6mm 平斜边冲孔的单一冲床 (Korsch EK0) 压紧所述粉末混合物, 以产生总重量为 95.1mg 的片剂。

[0102] 单独成分的绝对量如下表中所示。

[0103] 使用过程质量控制, 并如实施例 1 中所描述包装和标记片剂。

[0104]	成分	量 (mg)
[0105]	L-多巴	5.20
[0106]	卡比多巴	1.20
[0107]	柠檬酸	19.90
[0108]	甘露糖醇	55.20
[0109]	硅化微晶纤维素	8.90
[0110]	羧甲基纤维素钠	4.00
[0111]	硬脂酸镁	0.70
[0112]	总片剂重量	95.10

[0113] 实施例 4

[0114] 如实施例 3 中所描述将 L-多巴和卡比多巴微粉化并称重。

[0115] 将预称重数量的 L-多巴、卡比多巴、柠檬酸和甘露糖醇如实施例 3 中所描述混合 96 小时。然后, 加入预称重数量的硅化微晶纤维素和羧甲基纤维素钠并如实施例 3 中所描述继续混合 30 分钟。最后, 加入预称重的硬脂酸镁并再继续混合 2 分钟。

[0116] 如实施例 3 中所描述用下表中所示的单独成分的绝对量产生片剂。

[0117]	成分	量 (mg)
[0118]	L-多巴	5.00
[0119]	卡比多巴	1.30
[0120]	柠檬酸	6.60
[0121]	甘露糖醇	57.30
[0122]	硅化微晶纤维素	7.00
[0123]	羧甲基纤维素钠	3.10
[0124]	硬脂酸镁	0.40
[0125]	总片剂重量	80.70