[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
*A61K 9/24* (2006.01)
*A61K 9/32* (2006.01)
*A61K 31/198* (2006.01)
*A61K 9/22* (2006.01)

# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680029229.1

[43] 公开日 2009 年 8 月 26 日

[11] 公开号 CN 101516351A

[22] 申请日 2006.8.4
[21] 申请号 200680029229.1
[30] 优先权
[32] 2005. 8. 5 [33] US [31] 60/705,839
[86] 国际申请 PCT/CR2006/000006 2006.8.4
[87] 国际公布 WO2008/000194 英 2008.1.3
[85] 进入国家阶段日期 2008.2.5
[71] 申请人 奥斯莫蒂卡有限公司
地址 维尔京群岛托托拉岛
[72] 发明人 M·比夫默 M·A·里奇
E·C·费莱德尔 G·A·迈耶
J·法乌尔 J·A·韦尔盖兹

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

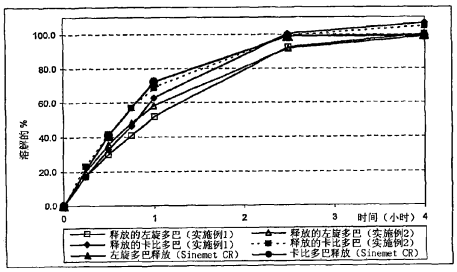
权利要求书 9 页 说明书 48 页 附图 3 页

[54] 发明名称

# 含有卡比多巴和左旋多巴的缓释固态药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种提供含有缓释形式的卡比多巴和缓释形式的左旋多巴的缓释片剂的压制片剂。所述片剂任选地进一步包含卡比多巴和/或左旋多巴的立即释放或迅速释放组合物。 所述片剂中的缓释组合物不含有控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣；但是所述卡比多巴和/或左旋多巴的释放独立地任选地延迟一段迟滞期。 本发明还提供了具有缓释形式的左旋多巴和迅速释放或立即释放形式的卡比多巴的片剂。 一种片剂可以含有以缓释形式和迅速释放或立即释放形式存在的左旋多巴，以及以缓释形式和迅速释放或立即释放形式存在的卡比多巴。 所述片剂用于治疗帕金森病及其他运动相关的病症、疾病或综合征。



1. 一种缓释固态药物组合物，其基本上由含有治疗有效量的左旋多巴和治疗有效量的卡比多巴、有机酸、盐或碳水化合物、以及任选地一种或多种其他赋形剂的缓释混和物组成，其中当所述片剂置于水性介质中时，所述左旋多巴和卡比多巴在 1 至 4 小时期间缓慢地并且基本上持续地释放，并且其中所述片剂不含有控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣。

2. 一种缓释固态药物组合物，其包含：

含有左旋多巴和任选地卡比多巴的缓释组合物，其中所述缓释组合物包含：

(a) 缓释形式的左旋多巴和任选地缓释形式的卡比多巴，当所述片剂置于水性介质中时，所述左旋多巴和卡比多巴在 1 至 4 小时期间缓慢地并且基本上持续地释放；并且其中

(b) 所述缓释组合物不含有控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣。

3. 权利要求 2 的药物组合物，其中所述药物组合物进一步包含含有卡比多巴的立即释放或迅速释放组合物。

4. 权利要求 2 或 3 的药物组合物，其中所述药物组合物进一步包含含有左旋多巴和卡比多巴的立即释放或迅速释放组合物。

5. 上述任一项权利要求的药物组合物，其中所述药物组合物在所述缓释组合物中进一步包含延迟释放的物质，从而左旋多巴和/或卡比多巴的缓释被延迟一段迟滞期。

6. 上述任一项权利要求的药物组合物，其中所述药物组合物在所述缓释组合物周围进一步包含延迟释放的包衣，从而左旋多巴和/或卡比多巴的缓释被延迟一段迟滞期。

7. 上述任一项权利要求的药物组合物，其中所述缓释组合物不包含显著量的崩解剂。

8. 上述任一项权利要求的药物组合物，其中所述缓释组合物不包含显著量的表面活性剂。

9. 上述任一项权利要求的药物组合物，其中所述药物组合物进一步包含一种终饰包衣或抛光包衣。

10. 一种压制缓释多层片剂，其包含：

含有左旋多巴和卡比多巴的立即释放组合物；

含有左旋多巴和任选地卡比多巴的缓释组合物；以及

延迟释放组合物，其中所述延迟释放组合物是包围所述缓释组合物的延迟释放的包衣，或者所述延迟释放组合物是包含在所述缓释组合物内的延迟释放物质，并且所述左旋多巴和卡比多巴在所述片剂暴露于水性环境后 1 至 4 小时期间基本上持续地释放。

11. 一种压制缓释片剂，其包含：含有左旋多巴的缓释组合物；以及含有卡比多巴的立即释放或迅速释放组合物，从而所述左旋多巴在所述片剂暴露于水性环境后2至4小时期间缓慢地并且基本上持续地释放，并且所述卡比多巴在所述片剂暴露于水性环境后大约 60 分钟内释放。

12. 权利要求 11 的片剂，其中所述迅速释放或立即释放组合物进一步包含左旋多巴。

13. 权利要求 11-12 任一项的片剂，其进一步包含包围所述缓释组合物的延迟释放的包衣。

14. 权利要求 11-12 任一项的片剂，其中所述缓释组合物进一步包含延迟释放的物质。

15. 上述任一项权利要求的片剂，其中全部左旋多巴在暴露于水性环境后 4 小时内释放。

16. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述左旋多巴在暴露于水性环境后以零级或伪零级速率释放大约 2 至 4 小时。

17. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述左旋多巴在暴露于水性环境后以一级速率释放大约 2 至 4 小时。

18. 一种压制缓释骨架片剂，其基本上由缓释形式的有效量的卡比多巴、缓释形式的有效量的左旋多巴、盐或碳水化合物、润滑剂、有机酸、以及任选地一种或多种其他赋形剂的混和物组成，其中当所述片剂置于水性介质中时，所述卡比多巴和左旋多巴在 1 至 4 小时期间基本上持续地释放，并且所述混和物不含有控制释放速率的聚合物、控制释放速率的包衣和任选地崩解剂。

19. 权利要求 18 的片剂，其进一步包含一种终饰或抛光包衣。

20. 权利要求 18 的片剂，其中卡比多巴与左旋多巴的重量比是大约 1 比 4。

21. 一种治疗对卡比多巴和左旋多巴疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括每日口服给予对象包含如上述任一项权利要求所述的至少一种片剂的至少一个单位剂量的步骤。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述疾病、综合征或病症选自帕金森病、脑炎后帕金森综合征、一氧化碳中毒和/或锰中毒导致的症状性帕金森综合征、复杂区域疼痛综合征中的震颤、儿童弱视、创伤性脑损伤中的额叶功能异常、中脑出血后的运动病症、闭锁综合征、具有椎体外路径综合征的成人年龄苯丙酮尿症、进行性核上性麻痹、不宁腿综合征、多巴胺缺陷综合征、与依曲替酯治疗相关的轴向肌肉强直、迟发性肌张力障碍(运动障碍)、L-多巴引起的运动障碍、遗传性锥体外系统疾病、运动不能性强直综合征、肌张力障碍的强直形式、哈-斯病、多动综合征、由于神经系统受伤或其中发生病变而产生的帕金森病样病症、以及所发现的可以通过此药物组合治疗的其他疾病、综合征或病症。

23. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂包含 25-50 mg CD 和 100-200 mg LD；并且 CD 与 LD 的重量比是大约 1:4。

24. 一种缓释片剂，其包含：

包含近似于所示量的下列成份的缓释核心：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 核心(ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 填充剂 | 5.0-100.0 |
| CR 聚合物 | 1.0-20.0 |
| 无机着色剂 1 | 0.1-2.0 |
| 无机着色剂 2 | 0.5-5.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0; |

包围所述核心的延迟释放包衣；和

包围所述延迟释放包衣并包含近似于所示量的下列成份的迅速释放

或立即释放层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 干法包衣(IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 填充剂 | 50.0-500.0 |
| 粘合剂 | 5.0-50.0 |
| 崩解剂 | 5.0-20.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0。 |

25. 一种缓释多层片剂，其包含：

包含近似于所示量的下列成份的缓释层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 层(ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |
| 羟乙基纤维素 | 2.0-40.0 |
| 氧化铁红 | 0.2-4.0 |
| 氧化铁黄 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0; |

和包含近似于所示量的下列成份的迅速释放或立即释放层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 层(IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |
| 聚维酮 | 2.0-40.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 2.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0。 |

26. 一种缓释多层片剂，其包含：

包含近似于所示量的下列成份的缓释层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 层(ER) | |

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 左旋多巴 | 200.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |
| 羟乙基纤维素 | 2.0-40.0 |
| 氧化铁红 | 0.2-4.0 |
| 氧化铁黄 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0; |

和包含近似于所示量的下列成份的迅速释放或立即释放层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 层(IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 100.0-400.0 |
| 聚维酮 | 2.0-40.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 2.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0。 |

27. 一种缓释多层片剂，其包含：

包含近似于所示量的下列成份的第一缓释层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 核心(ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 有机酸 | 5.0-100.0 |
| 碳水化合物或氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 抗粘剂 | 0.0-50.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0; |

包围所述第一缓释层的延迟释放包衣；和

包含近似于所示量的下列成份的缓释层：

| 成份 | 量(mg) |
|---|---|
| 包衣 (IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 成膜聚合物 | 5.0-50.0 |
| 崩解剂 | 1.0-10.0 |
| 填充剂 | 0.1-10.0 |
| 增塑剂 | 0.1-10.0。 |

28. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂与 SINEMET CR 相比 LD 生物利用度增加大约 10%至 90%。

29. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂与 SINEMET CR 相比使 LD 在全身循环(血浆)中的平均滞留时间增加了多至大约 30%。

30. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂与 SINEMET CR 相比 Cmax 增加大于 20%。

31. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂与 SINEMET CR 相比 Cmax 增加大于 30%。

32. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂与 SINEMET CR 相比提供更短的左旋多巴和卡比多巴 Tmax。

33. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂给药后提供治疗性血浆水平的左旋多巴不少于大约 5 小时，其中所述片剂包含大约 50 mg CD 和大约 200 mg LD。

34. 一种治疗对卡比多巴和左旋多巴疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括每日给予对象对比于当给予同一对象 SINEMET CR 片剂时所用的现有剂量更少口服单位剂量的上述任一项权利要求的 LD 和 CD 缓释片剂以提供至少相同临床益处或提供增加的临床益处的步骤，其中所述对比用相对于上述任一项权利要求的片剂，处于 SINEMET CR 片剂中的大致相等量的 LD 和 CD 进行。

35. 权利要求34的方法，其中：所述SINEMET CR片剂包含25-50 mg CD和100-200 mg LD；上述任一项权利要求的片剂分别包含25-50 mg CD和100-200 mg LD；并且CD与LD的重量比是大约1:4。

36. 一种治疗对卡比多巴和左旋多巴疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括每日口服给予对象一个或多个单位剂量的上述任一项权利要求的片剂从而与如果给予同一对象一片SINEMET立即释放(IR)片剂和一片SINEMET CR片剂所需相对比需要更低的全部总的LD和CD每日剂量，以提供至少相同的临床益处或提供增加的临床益处的步骤，其中所述对比使用相对于上述任一项权利要求的片剂，在一种SINEMET (IR)片剂加上一种SINEMET CR片剂的组合中的大致相等量的LD和CD进行。

37. 权利要求36的方法，其中：所述SINEMET CR片剂包含25-50 mg CD和100-200 mg LD；所述SINEMET IR片剂包含25 mg CD和200 mg LD；上述任一项权利要求的片剂分别包含25-50 mg CD和100-200 mg LD；并且CD与LD的重量比是大约1:4。

38. 一种缓释固态药物组合物，其基本上由治疗有效量的左旋多巴和任选地治疗有效量的卡比多巴、有机酸、氯化钠或碳水化合物、以及任选地一种或多种赋形剂组成，其中与分别不含有有机酸和氯化钠或碳水化合物的剂型相比，存在的有机酸和氯化钠或碳水化合物的重量足以修饰所述左旋多巴和，如果存在的话，卡比多巴的释放速率。

39. 一种压制缓释多层片剂，其包含：

含有金刚烷胺、左旋多巴和卡比多巴的立即释放组合物；

含有左旋多巴和任选地卡比多巴的缓释组合物；以及

延迟释放组合物，其中所述延迟释放组合物是包围所述缓释组合物的延迟释放的包衣，或者所述延迟释放组合物是包含在所述缓释组合物

内的延迟释放物质，并且所述左旋多巴和卡比多巴在所述片剂暴露于水性环境后1至4个小时期间基本上持续地释放。

40. 一种压制缓释多层片剂，其包含：

含有金刚烷胺、卡比多巴和任选地左旋多巴的立即释放组合物；以及

含有左旋多巴和任选地卡比多巴的缓释组合物。

41. 一种治疗对金刚烷胺、卡比多巴和左旋多巴疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括每日口服给予对象一个或多个单位剂量的权利要求39或40的片剂的步骤，其中与给予不含有金刚烷胺的含有左旋多巴-卡比多巴的剂型相比，所述金刚烷胺、左旋多巴和卡比多巴的组合给予对给予所述剂型的对象提供增加的临床益处，并且其中所述增加的临床益处是增加的生物利用度和/或更少的副作用。

42. 上述任一项权利要求的片剂，其中所述片剂给药后提供治疗性血浆水平的左旋多巴不少于大约4小时，其中所述片剂包含大约25 mg CD和大约100 mg LD。

# 含有卡比多巴和左旋多巴的缓释固态药物组合物

## 技术领域

本发明涉及一种提供缓释(extended release)左旋多巴和卡比多巴的固态口服剂型。在一个实施方案中，本发明涉及一种在暴露于水性环境后大约 1 至 4 小时期间内提供缓释左旋多巴和卡比多巴的药物组合物。本发明还提供了提供双释(dual release)左旋多巴和/或卡比多巴的剂型。在另一个实施方案中，所述剂型提供了缓释的左旋多巴和任选地卡比多巴，以及立即释放(immediate release)或迅速释放(rapid release)的卡比多巴。在另一个实施方案中，所述剂型提供了延迟并缓释(delayed and extended release)的左旋多巴和任选地卡比多巴，以及立即释放或迅速释放的卡比多巴。

## 背景技术

已经熟知含有左旋多巴(levodopa，LD)和卡比多巴(carbidopa，CD)的组合的固态剂型。这些剂型用于治疗帕金森病及其他运动病症。LD 和 CD 的组合仍然是最有效的抗帕金森药。左旋多巴(二羟苯丙氨酸的左旋异构体)是多巴胺(dopamine，DA)的天然代谢前体，多巴胺在中枢神经系统(central nervous system，CNS)中产生治疗效果。然而，DA 既不能由胃肠道吸收，也不能通过血脑屏障。因此，只有 LD 可以到达 CNS。当口服给药时，LD 被位于小肠近端三分之一处(十二指肠和空肠)的可饱和氨基酸主动转运系统迅速吸收。浓度峰值在 30-120 分钟，主要依赖于胃排空时间和药物接触胃和肠黏膜的降解酶的时长。当 LD 单独给药时，其通过肠黏膜、肠内微生物区系和肝脏被 L-氨基酸脱羧酶(L-aminoacid decarboxylase，AADC)代谢为 DA，引起副作用例如恶心、呕吐和食欲不振。卡比多巴将 AADC 阻断在脑外，使得更多的 LD 进入脑部而不引起恶心、呕吐和食欲不振。

SINEMET™ (Bristol Meyers Squibb)是一种含有CD (10-25 mg)和LD (100-250 mg)的迅速释放口服片剂。这种片剂包含纤维素、硬脂酸镁和淀粉。ENDO生产一种具有相同规格的产品。ATAMET® (ELAN)是一种含有CD (25 mg)、LD (100-250 mg)、微晶纤维素、硬脂酸镁、预胶化淀粉和玉米淀粉的迅速释放片剂。PUREPAC制造一种具有相同规格的产品。PARCOPA™ (SCHWARZ)是一种含有CD、LD、天冬氨酰苯丙氨酸甲酯、柠檬酸、交聚维酮、硬脂酸镁、甘露醇、微晶纤维素、碳酸氢钠和薄荷香料的含服释放片。卡比多巴/左旋多巴普通迅速释放片剂也可得自SANDOZ和TEVA。这些片剂均不是控释(controlled release)片剂。

在帕金森病的LD-CD长期治疗中，已经发现的主要问题是“剂末(wearing-off)”和“开-关(on-off)”现象。在开始组合治疗的二至五年内，某些限制变得明显，例如疾病发展、每一次给药的受益时间变短(“剂末效应”)以及一些患者在可运动和不可运动之间无法预料地改变(“开-关效应”)，这在一天之中可能会发生很多次。“开”时段通常与高或正在升高的血浆LD浓度相关，并且常常包括异常的不自主运动，即异动症(dyskinesias)。“关”时段与低或正在降低的血浆LD水平和行动缓慢的事件(bradykinetic episodes)相关。在降低“剂末”和“开-关”现象的努力中，引入了控释口服给药组合物。实例包括SINEMET™ CR(或NACOM™)，其是一种含有CD (25-50 mg)和LD (100-200 mg)的缓释口服片剂。其在大约3-6小时的时间段内释放药物(Physicians' Desk Reference 57th Ed. 2003 pg. 1111，此公开通过引用并入本文)，所述时间段具有患者间差异。所述片剂包含羟丙基纤维素、聚醋酸乙烯-丁烯酸共聚物(polyvinylacetate-crotonic acid copolymer)、硬脂酸镁、和氧化铁红。SINEMET CR片剂是一种基于聚合物的药物输送系统，当其缓慢溶蚀时控制卡比多巴和左旋多巴的释放。25-100 (CD-LD)片剂和50-200 (CD-LD)片剂都含有以1-4重量比存在的药物。SINEMET CR的给药间隔在清醒时是大约4-8小时；但是，如果需要，可以更频繁地并且以更高剂量给药。SINEMET CR可以与SINEMET立即释放组合给药。但是，服用SINEMET

CR的患者与SINEMET立即释放相比可能出现增加的异动症。Dempski *et al.* (*Neurology* (1989); 39(Suppl. 2):20-4)公开了对于SINEMET CR溶蚀-控释或扩散-控释制剂的药物设计和开发的研究结果。U.S. Pat. No. 4,900,755中引用的临床试验数据提示，与传统组合物相比，控释剂型使用更少的日给药次数可以达到有效的抗帕金森效果。相关的美国专利No. 4,832,957公开了一种骨架片(matrix tablet)，其包含“含有5-25 mg水溶性羟丙基纤维素聚合物、和2-50 mg较低水溶性聚醋酸乙烯-丁烯酸共聚物的聚合物载体”。相关的美国专利No. 4,983,400公开了一种控释固态口服给药制剂以用于CD和LD的控释，其基本上由2至120 mg聚甲基丙烯酸甲酯的聚合物载体中的均一分散的5-300 mg CD、20-1200 mg LD组成。这种制剂含有聚甲基丙烯酸甲酯作为控制释放速率的聚合物。

含有CD (25-50 mg)和LD (100-200 mg)的普通缓释片剂由MYLAN、KV PHARM、IMPAX LABS、和TORPHARM销售。APOTEX(一家加拿大制药公司)销售一种左旋多巴和卡比多巴的控释制剂(APO-LEVOCARB CR片剂)，其含有基于聚合物的药物输送系统，当其缓慢溶蚀时控制LD和CD的释放。

长久以来已经对立即释放和持续释放的LD和CD进行了评估。Cedarbaum *et al.* (*J Neural Transm Park Dis Dement Sect* (1990), 2(3):205-13)公开了与标准SINEMET相比用控释左旋多巴/卡比多巴(SINEMET CR)进行长期治疗的结果。所述研究显示多数患者需要每天至少一次给予标准SINEMET以促使抗帕金森效应开始，而SINEMET CR在帕金森病中的运动应答波动的长期控制中是有用的辅助物。LeWitt *et al.* (*Neurology* (1992); 42(suppl 1):29-32)公开了持续释放的LD的临床研究和药代动力学考虑。作者得出的结论是在帕金森患者中增加“开”时间的最好的治疗策略可能是传统SINEMET和SINEMET CR的组合，传统SINEMET作为激发剂量(booster dose)，SINEMET CR用于更持久的效果。Stocchi *et al.* (*Clin Neuropharmacol* (1994), 17 Suppl 2:S7-13)公开了持久

多巴胺刺激的临床应用。所述研究显示标准SINEMET和SINEMET CR的组合保证了对于“开”时期的更持久的临床效应和非常短的潜伏期。

PCT国际公开WO 94/06416公开了一种由第一层、第二层和第三层组成的片剂，所述第一层含有一种或多种具有立即释放或控释制剂的药物，所述制剂含有当与水性液体接触时溶胀或溶解的聚合物质，其中所述聚合物质选自由交联的聚乙烯吡咯烷酮、低和中等分子量羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、2-甲基-2-丙烯酸钾与二乙烯苯的聚合物、聚乙烯醇、淀粉、微晶纤维素和 -环糊精组成的一组；所述第二层含有一种或多种与第一层中的药物相同或不同的具有缓慢释放(slow release)制剂的药物，所述制剂含有当与水性液体接触时溶胀或溶蚀或可胶凝的聚合物质，其中所述聚合物质选自由分子量从1000至4,000,000的羟丙基甲基纤维素、分子量从2,000至2,000,000的羟丙基纤维素、羧乙烯聚合物、聚乙烯醇、葡聚糖、硬葡聚糖、甘露聚糖、黄原胶、藻酸、羧甲基纤维素、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、乙基纤维素和甲基纤维素组成的一组；所述第三层是包被所述第二层的低渗透性障碍层。发明人公开了在药物苄丝肼或CD应该与L-多巴一同给药或在L-多巴给药之前进行给药的情况中，能够得到能够在连续的时间内释放不同药物的药物组合物是有用的；这样L-多巴外周转变为多巴胺将会大量减少，更大量的L-多巴将会抵达全身循环和脑，在这些地方转变为多巴胺产生所希望的效果。如此，低得多的L-多巴剂量可以具有高治疗效果，并且同时产生更少的副作用。没有公开LD和/或CD的示例性制剂。这种片剂含有控制释放速率的聚合物。

PCT国际公开WO 99/17745公开了一种用于口服给药的控释单片系统(monolithic system)。所述系统包括一个崩解层、一个可溶蚀层和一个溶胀层，其中两层在外面，一层在中间，每一层含有一种或多种药物。在一个实施方案中，所述系统包括一个含有左旋多巴甲酯、CD、Eudralack红、羟丙基甲基纤维素(Methocel K15M)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP 50)、乙酸甘油酯、滑石和硬脂酸镁的溶胀层；一个含有盐

酸甲基左旋多巴、CD、焦亚硫酸钾、湖蓝(blue lake)、硬脂酸棕榈酸甘油酯、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮(Plasdonet K29-32)、滑石和硬脂酸镁的可溶蚀层；和一个含有盐酸甲基左旋多巴、CD、Eudralack黄、聚乙烯吡咯烷酮(Plasdonet K29-32)、微晶纤维素(Avicel PH102)、交联羧甲纤维素钠(Ac-Di-Sol)、滑石和硬脂酸镁的崩解层。Bettini et al. (*Eur J Pharm Biopharm* 2002 Mar; 53(2):227-32)公开了包括一个水可溶胀层、一个水可溶蚀层、和一个水可崩解层的三层骨架片剂用于左旋多巴甲酯和CD。这种片剂含有控制释放速率的聚合物。所述三层在单片骨架中在不同的相对位置组装。在一种情况中，所述片剂对于减轻上午的开-关波动可能是有用的，因为其提供了早的LD血浆峰值。在另一种情况中，所述片剂对于下午给药可能是有用的，因为其通过提供药物的延缓释放避免了剂末恶化。

欧洲专利No. 0253490公开了一种制剂，其中LD和CD均匀分散在一种聚合基质中，所述基质由两种聚合物组成，其中一种聚合物是水溶性的，例如羟丙基甲基纤维素，另一种聚合物是弱水溶性聚合物，例如聚乙烯基乙酸/巴豆酸共聚物。这种片剂含有控制释放速率的聚合物。

美国专利No. 4,361,545公开了一种固态、可口服给药的药物片剂组合物，用于水溶性为大约1/5-1/500 (w/w)的药物的缓慢的、零级释放。所述制剂基于通过一种受控表面溶蚀机制对活性成份从片剂表面释放进行控制。这种片剂需要水溶性为大约1/1-1/40 (w/w)的表面控制化合物；水溶性为大约1/1-1/10 (w/w)的溶蚀控制化合物；本身是用于药物组合物的崩解剂的表面活化剂，但其用量不足以作为崩解剂；在口服组合物中是药物学可接受的表面活性剂；粘合剂和模壁润滑剂。这种片剂含有崩解剂和表面活性剂。

美国专利No. 5,192,550公开了一种用于给予治疗中枢神经系统病症的药(例如LD和/或CD)的渗透装置。所述装置包含含有一种药物学药物载体和100纳克至700毫克药物颗粒的第一种组分。

美国专利No. 5,266,332公开了一种用于治疗帕金森病的方法，所述方法包括将一种渗透装置移入患者体内，所述渗透装置在腔内包含一种含有10 ng至1200 mg的一种抗帕金森药物和一种亲水聚合物的药物组合物。

美国专利No. 5,532,274和No. 5,624,960公开了一种制剂，所述制剂在一个短的释放期内受控释放LD和CD并含有由聚乙烯醇组成的聚合物混和物。

美国专利No. 5,840,756公开了一种药物组合物，所述药物组合物包含左旋多巴乙酯、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧乙烯聚合物，并在维持持续水平的LD之前提供一个LD的早期爆发。所述组合物含有控制释放速率的聚合物，并可以任选地进一步含有CD。

美国专利No. 6,117,453公开了一种固态药物组合物，所述药物组合物包含一种不处于无定形形式的活性成份(例如LD或CD)、聚氧化乙烯、其余由除碱性成份之外的传统添加剂组成。这种组合物含有控制释放速率的聚合物。

美国专利No. 6,217,905公开了一种用于给予患者抗帕金森药物的剂型，所述剂型包含：“(a)一种组合物，所述组合物包含0.10 mg至750 mg的一种抗帕金森药物和一种用于所述抗帕金森药物的药物学可接受的载体，所述药物学可接受的载体选自由羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮组成的一组，所述组合物在存在与所述剂型接触的液体的情况下提供可分散的抗帕金森治疗制剂；并且其中所述剂型：(b) 用于在24小时内以每单位时间速率受控的计量的剂量给药的基本上没有副作用的抗帕金森药物。在一个实施方案中，所述抗帕金森药物是LD和CD的组合。尽管权利要求没有限定为一种渗透装置，但这是所例证的或描述的唯一一种类型的制剂。

美国专利No. 6,238,699及其相关的美国专利No. 6,756,056公开了一种药物片剂，所述片剂包含CD (25-75 mg)、LD (100-400 mg)、纤维素醚(80 mg)、和微晶纤维素的持续释放核心层，其中所述持续释放层由一个

立即释放层包被，所述立即释放层包含CD (10-25 mg)和LD (50-200 mg)，其中所述缓释层和立即释放层由一个不含有药物的赋形剂层分开。也公开了一种双层片剂，所述片剂由与一层立即释放卡比多巴-左旋多巴相邻的一层持续释放的卡比多巴-左旋多巴组成。这种片剂含有控制释放速率的聚合物。

美国专利No. 6,372,254公开了一种适于口服给药的压制包衣片剂(press-coated tablet)，其包含一个立即释放腔，所述立即释放腔包含一种活性剂例如LD和一种或多种聚合物的压片混和物，以及一个缓释腔，所述缓释腔通过压制包衣以基本上包被所述立即释放腔形成，并包含所述活性剂、一种亲水聚合物和疏水物质的压片混和物，其中所述片剂显示被所述活性剂的脉冲输送打断的所述活性剂的一级释放。这种片剂含有控制释放速率的聚合物。

美国专利No. 6,531,153公开了一种药物组合物，所述药物组合物包含分散在亲水基质中的治疗有效量的LD和CD，以及一种有机酸。所述亲水基质通常包含凝胶物质例如羟丙基甲基纤维素。也可以单独使用或作为混和物使用其他凝胶成份例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素或明胶。这种药物组合物含有控制释放速率的聚合物。

美国专利No. 6,607,751和美国专利申请公开No. 20040009219公开了一种药物控释装置，所述装置包含药物活性物质例如LD或CD、微生物多糖、和未交联的线性聚合物例如纤维素醚。当这个发明的输送装置通过口服途径给予至胃肠道时，其与水性环境接触并水合形成凝胶层。所述装置在预先确定的时间段内提供药物活性物质持续的或脉冲的输送。所述药物活性剂的释放的持续时间、均一性和连续性可以通过改变黄原胶和HPMC的相对量来适当地控制。这种制剂含有控制释放速率的聚合物。

PCT国际公开No. WO 98/47491公开了一种用于药物例如LD和CD的持续释放的骨架片剂。但是这种片剂需要两种具有相反可湿性性质的控制释放速率的聚合物。

美国专利申请公开No. 20030224045公开了一种具有立即释放成份和控释成份的药物剂型，包含：a) 一种立即释放成份，其中CD与LD比例从大约1:2到大约1:50，从而基于在pH 4、37°C下、在900ml水缓冲液中50rpm的USP 桨法下的测定，所述立即释放成份的体外溶出速率是在30分钟后从大约10%至大约90% LD被释放，1小时后从大约50%至大约99%；b) 一种控释成份，其中CD与LD比例从大约1:2到大约1:50，从而基于在pH 4、37°C下、在900ml水缓冲液中50rpm的USP 桨法下的测定，所述控释成份的体外溶出速率是在1小时后从大约10%至大约40% LD被释放；2小时后从大约25%至大约60%；4小时后从大约40%至大约75%；以及6小时后从大约55%至大约90%；所述体外释放速率在pH 1.6和7.2之间与pH无关，并且选择为体内获得的LD的峰值血浆水平在给予所述剂型之后1至6小时之间出现。这种药物剂型不包含肠溶控释成份。

美国专利申请公开No. 20030228360公开了一种具有立即释放成份和控释成份的药物剂型，包含：a) 一种立即释放成份，其中CD与LD比例从大约1:1到大约1:50，从而基于在pH 4、37°C下、在900ml水缓冲液中50rpm的USP 桨法下的测定，所述立即释放成份的体外溶出速率是在15分钟后从大约10%至大约99% LD被释放，1小时后从大约60%至大约99%；b) 一种控释成份，其中CD与LD比例从大约1:1到大约1:50，从而基于在pH 4、37°C下、在900ml水缓冲液中50rpm的USP 桨法下的测定，所述控释成份的体外溶出速率是在1小时后从大约10%至大约60% LD被释放；2小时后从大约20%至大约80%；以及6小时后从大约30%至大约99%；所述体外释放速率选择为体内获得的LD的初始峰值血浆水平在将所述剂型给予患者之后0.1至6小时之间出现。这种药物剂型不包含含有LD和任选地CD的控释成份以及仅含有CD的立即释放或迅速释放成份。这种药物剂型不包含肠溶控释成份。

美国专利申请公开No. 20040013727公开了一种药物亲水性凝胶形成的骨架制剂，所述制剂包含一种或多种活性物质例如用于治疗帕金森病的活性物质，并当接触胃肠道液体时所述一种或多种活性物质具有延长释放，其特征在于所述释放基本上不依赖于离子强度。这种制剂含有控制释放速率的聚合物。

美国专利申请公开No. 20040028735公开了一种药物活性化合物(例如选自抗帕金森剂的化合物)的用于口服给药的药物制剂，包括含有药物有效量的至少一种药物活性成份的未包衣的颗粒、一种任选的表面活性剂、一种任选的药物学可接受的碱性剂和至少一种水溶性粘合剂和至少一种非水溶性粘合剂的组合物的一个片剂核心，其中控释通过所述水溶性粘合剂和非水溶性粘合剂实现。所述粘合剂可以是无毒水溶性和非水溶性粘合剂(例如下列水溶性聚合物：例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素，和下列非水溶性聚合物：例如聚甲基丙烯酸聚合物例如Eudragit NE30D)的任何药物学可接受的组合。这种制剂含有控制释放速率的聚合粘合剂。

美国专利申请公开No. 20040166159公开了一种包含立即释放和控释成份的药物剂型，其中所述立即释放成份和所述控释成份均含有一种AAAD抑制剂例如CD，和LD，其比例为从1:1大约至大约1:50；其中所述立即释放成份显示的体外溶出模式包括在15分钟后至少大约10%LD释放，在1小时后至少大约60%LD释放；其中所述控释成份显示的体外溶出模式包括在1小时后从大约10%至大约60%LD释放，在2小时后从大约20%至大约80%LD释放，在6小时后至少大约30%LD释放。所述剂型可以任选地含有儿茶酚-O-甲基转移酶(cathecol-O-methyltransferase (COMT))抑制剂。这种药物剂型不包含含有LD和任选地CD的控释成份以及仅含有CD的立即释放或迅速释放成份。

其他公开了含有LD和CD的控释剂型的专利包括美国专利申请公开No. 2005/070608 (能够与液体混和以形成稳定药物产物的CD和LD的干态、固态、片剂或粉剂制剂)；PCT国际公开No. WO 05/041924 (需要包含

LD和/或CD的复合物的底物以及转运成份例如十二烷基硫酸钠)，No. WO 03/084514 (需要纤维素醚)，No. WO 00/15197 (需要立即释放及控释成份)，No. WO 98/18610 (需要挤出制剂(extruded formulation))，和No. WO 01/66081 (需要蔗糖脂肪酸酯作为控制释放速率的物质)；韩国专利申请No. KR 2003/056474；以及欧洲专利申请No. EP 324,947 (需要颗粒制剂)和No. EP 253490 (需要包含二种聚合物的聚合基质的基质控释片剂)。

现有技术控释片剂，包括骨架片、分层片(layered tablet)、包衣片、以及渗透设备均包含控制释放速率的聚合物或聚合包衣以提供CD和LD的控释。然而，在缺乏这些物质的情况下，现有技术的片剂提供CD和LD的迅速释放。

提供在缺乏控制释放速率的聚合物或包衣的情况下能够提供CD和LD的控释的控释片剂将会是本领域中的进步。这种片剂将会比现有的片剂更加简单地制造，并且还将不存在CD和LD被所述控制释放速率的聚合物或包衣或所使用的将它们引入制剂中所使用的条件降解的可能性。提供与现有的口服LD-CD ER剂型相比提供减少的给药频率，和/或更快地缓解处于清晨“关”时期的患者的口服剂型将会是本领域中另一个进步。

## 发明内容

本发明希望克服本领域已知相关剂型的缺点。一方面，本发明提供了一种包含 LD 和 CD 的缓释固态药物组合物，当所述片剂置于水性介质中时，LD 和 CD 在 1 至 4 小时期间缓慢地并且基本上持续地释放。

本发明包括如下具体实施方案，其中：1) 所述缓释组合物包含 LD、CD、有机酸和碳水化合物或氯化钠；2) 所述缓释组合物被包含在片剂中；3) 所述 CD 以迅速释放或立即释放形式被进一步包含在所述片剂中；4) 所述 LD 也以迅速释放或立即释放形式包含在所述片剂中；5) 所述 LD 以延迟-缓释(delayed-extended release)形式包含在所述片剂中；6) 所述片剂进一步包含包围所述缓释组合物的延迟释放包衣(delayed release

coating)或在控释组合物中进一步包含延迟释放的物质，从而 LD 和/或 CD 的缓释被延迟一段迟滞期(lag time)；7) 所述片剂不包含显著量的改变释放速率的聚合物；8) 所述控释组合物不包含显著量的崩解剂；9) 所述控释组合物不包含显著量的表面活性剂；和/或 10) 所述片剂进一步包含终饰或抛光包衣(finish or polish coat)以增强其外观美感。

本发明另一方面提供了一种 LD 缓释剂型，其包含：LD 以及任选地 CD 缓释组合物；和 CD 立即释放或迅速释放组合物，从而在所述片剂暴露于水性环境后，LD 在 1 至 4 小时期间缓慢地并且基本上持续地释放，而 CD 从所述立即释放或迅速释放组合物中在大约 60 分钟内释放。

本发明的另一方面提供了一种 LD 延迟并缓释剂型，其包含：被肠溶包衣包围的包含 LD 以及任选地 CD 的缓释组合物，和包围所述肠溶包衣的组合 LD-CD 立即释放或迅速释放组合物，从而在所述片剂暴露于水性环境后，LD 以及任选地 CD 从所述缓释组合物中的释放被延迟，并接下来在 1 至 4 小时期间缓慢地并且基本上持续地释放，而所述组合 LD-CD 组合物在其释放起始后大约 60 分钟内释放。

本发明的另一方面提供了一种治疗对组合 LD 和 CD 疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括口服给予与现有口服 LD-CD ER 剂型例如 SINEMET CR 相比更少的单位剂量的步骤。实现了这种单位剂量要求的降低，即降低为了实现特定临床终点而要求的每日单位剂量总数，这是因为本发明的制剂与 SINEMET CR 相比 LD 生物利用度增加大约 10%至 90%，和/或是因为当以相同剂量水平给予时，与 SINEMET CR 相比本发明的制剂使 LD 在全身循环(血浆)中的平均滞留时间增加了多至大约 30%，并且从而使维持的治疗血浆水平高于最低治疗阈值长至给药后大约 5 至 12 小时。

本发明的另一方面提供了一种治疗对组合 LD 和 CD 疗法敏感的疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括口服给予对象 LD-CD 剂型的步骤，所述剂型在给药后的第一个小时内在所述对象胃中释放首个 15 至 40% LD 剂量，从而当以相同剂量给予时，与 SINEMET CR 相比产生高

于最低治疗阈值的更高的LD血浆水平。

本发明的另一方面提供了一种口服剂型，所述剂型通过将CD释放在胃肠道的具有pH低于或等于大约5的区域从而使CD的整体胃肠吸收通过将其在胃肠道内的原位降解最小化，换句话说，通过使CD可以立即被吸收而使任何在高于pH 5的溶液(胃介质(gastric media))中的暴露最小化而提高，从而与为达到相同的治疗效果而给予的SINEMET CR相比所述剂型降低了需要的CD的剂量。

本发明的其他特点、优点和实施方案通过下面的描述及所附实施例而对于本领域技术人员是很明显的。

## 附图说明

下面的附图是本说明书的一部分并且包括在本说明书中以进一步说明本发明的某些方面。本发明可通过参考这些附图中的一或多幅并结合本文中的特定实施方案的详细描述得到更好的理解。

图1示出了LD和CD从实施例1和2的示例性片剂中释放的体外释放模式。

图2示出了LD和CD从实施例8的示例性片剂中释放的体外释放模式。

图3示出了LD和CD从实施例11的示例性片剂中释放的体外释放模式。

图4示出了LD和CD从实施例12的示例性片剂中释放的体外释放模式。

图5示出了根据实施例13给予的实施例11的示例性片剂和Sinemet CR的LD平均血浆浓度相对时间的曲线。

图6示出了根据实施例13给予的实施例11的示例性片剂和Sinemet CR的CD平均血浆浓度相对时间的曲线。

## 具体实施方式

本发明提供了一种用于将LD和CD口服给予患有运动相关疾病、

病症或综合征的患者的片剂。本发明提供了一种可口服给药的包含控释形式的 LD 和控释和/或迅速释放形式的 CD 的固态药物组合物。所述药物组合物任选地包含立即释放或迅速释放形式的 LD。

本发明可通过参考本文提供的下述定义得到更好的理解。

术语“药物学可接受的”在本文中是指在合理的医学判断的范围内适于用于与人类和动物的组织接触而不具有过大的毒性、刺激性、过敏反应、或其他问题或并发症、与合理的益处/危险比例相称的化合物、物质、组合物、和/或剂型。

“治疗有效量”是足以引起所需的或所希望的治疗应答的药物的量或数量，换句话说，是当给予患者时足以引起明显的生物应答的量。

“立即释放(immediate release, IR)”是指一种活性剂一旦开始释放便在从几秒钟到不超过 30 分钟的一段时间内释放至环境中，并且释放在暴露于水性环境后一秒钟至不超过大约 15 分钟内开始。立即释放组合物在口腔、食道和/或胃内释放药物。

“迅速释放(rapid release, RR)”是指一种活性剂一旦开始释放便在 1-59 分钟的一段时间内释放至环境中，并且释放可以在暴露于水性环境后几分钟内或在暴露于水性环境后在延迟期(迟滞期)结束后开始。一般而言，如果迅速释放组合物不包含延迟释放物质或延迟释放包衣，那么所述迅速释放组合物在口服给药后在胃、空肠或十二指肠内释放药物。在包含延迟释放物质或延迟释放包衣的情况下，所述迅速释放组合物将在小肠上段、中段和/或下段或结肠中释放药物。

“缓释(extended release, ER)”是指一种活性剂贯穿一段延长的时期或在一段延长的时期内(例如大于或等于一小时)从一种剂型中控释至环境中。如本文所用，术语“缓释”模式应取如药物科学领域中被广泛承认的定义。缓释剂型将在一段延长的时期内以基本上恒定的速率释放药物，或者基本上恒定的药物量将在一段延长的时期内被递增地释放。当以下术语应用在药物科学中时，术语“缓释”涉及药物释放时，包括术语“控释(controlled release)”、“延长释放(prolonged release)”、“持续释放

(sustained release)”、或“慢释放(slow release)”。

“控释(controlled release，CR)”是指一种活性剂在大约八小时多至大约 12 小时、16 小时、18 小时、20 小时、一天、或多于一天的一段时间内释放至环境中。控释可以在暴露于水性环境后几分钟内或在暴露于水性环境后在延迟期(迟滞期)结束后开始。

“持续释放(sustained release，SR)”是指一种活性剂的控释，以在被给予所述药物组合物的对象的血液或靶组织中维持恒定的药物水平。

如本文所用，“剂型(dosage form)”是含有本发明的药物组合物并适于口服给予患者(对象)的固态剂型。

“零级(zero-order)”释放模式描述了每单位时间释放恒定量药物的剂型的释放模式的特征。“伪零级(pseudo-zero order)”释放模式是接近零级释放模式的释放模式。

“一级(first order)”释放模式描述了每单位时间释放初始给药量的恒定百分比的剂型的释放模式的特征。“假一级(pseudo-first order)”释放模式是接近一级释放模式的释放模式。

延迟但控释或缓释剂型是在药物控释或缓释之前先提供所述药物延迟释放的剂型。延迟释放(delayed release)是指任何其中活性物质从剂型中的释放被修饰以与从传统立即释放产品中释放相比较晚发生的制剂技术。换句话说，药物控释的开始被延迟一段起始时间。延迟的时间通常是大约 5 分钟至 10 小时、或 30 分钟至 5 小时、或 1 小时至 3 小时。

如本文所用，术语“控制释放速率的包衣(release rate-controlling coating)”是指包围片剂的控制药物从相关组合物中释放的速率，从而使所述药物在一段延长的时间内基本上持续地释放的包衣。

延迟释放包衣不是控制释放速率的包衣，因为延迟释放包衣并不控释药物释放的速率。延迟释放包衣仅仅延迟药物从相关组合物中的初始释放。本发明的药物组合物可以包含延迟 CD 和/或 LD 从控释组合物或迅速释放组合物中的初始释放的延迟释放包衣。本发明的药物组合物也可以在控释组合物或迅速释放组合物中包含延迟释放物质，所述延迟释

放物质延迟CD和/或LD从控释组合物或迅速释放组合物中的初始释放。

术语“AUC”是指在血浆浓度-时间曲线下的面积，通过对全部给药间隔的梯形法则计算。

术语“Cmax”是指药物在给药间隔内达到的最高血浆浓度。

术语“Tmax”是指在给予所述剂型后药物的血浆浓度达到药物在给药间隔内所达到的最高血浆浓度的时间。申请人使用“较短 Tmax (shorter Tmax)”指与使用其他剂型相比活性剂的吸收出现在较早时间点。

本发明的药物组合物可以包含很大范围的各种赋形剂。合适类型的赋形剂包括吸附剂、抗氧化剂、酸化剂、碱化剂、缓冲剂、着色剂、矫味剂、甜味剂、片剂抗粘剂、片剂粘合剂、片剂稀释剂、片剂直接压片赋形剂、片剂崩解剂、片剂助流剂、片剂润滑剂、片剂遮光剂和/或片剂抛光剂。用于胶囊制剂的相似的赋形剂也可以包含在本发明的药物组合物中。

如本文所用，术语“碱化剂”是指用于为产物稳定性提供碱性介质的化合物。这些化合物包括例如但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、三乙醇胺、二乙醇胺、有机胺碱(organic amine base)、碱性氨基酸和三乙醇胺以及本领域普通技术人员已知的其他化合物。

如本文所用，术语“酸化剂”是指用于为产物稳定性提供酸性介质的化合物。这些化合物包括例如但不限于乙酸、酸性氨基酸、柠檬酸、延胡索酸和其他 α-羟酸、盐酸、抗坏血酸、磷酸、硫酸、酒石酸和硝酸以及本领域普通技术人员已知的其他化合物。

如本文所用，术语“吸附剂”是指能够通过物理或化学(化学吸附)方式将其他分子保持在其表面上的物质。这些化合物包括例如但不限于粉末活性炭以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“抗氧化剂”是指抑制氧化从而用于防止制剂通过氧化过程变质的物质。这些化合物包括例如但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸

丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠和焦亚硫酸钠以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“缓冲剂”是指用于在稀释或加入酸或碱时抵抗pH改变的化合物。这些化合物包括例如但不限于偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠以及无水和二水柠檬酸钠以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“甜味剂”是指用于给予制剂甜味的化合物。这些化合物包括例如但不限于阿斯巴甜、葡萄糖、甘油、甘露醇、糖精钠、山梨醇和蔗糖以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“抗粘剂”是指用于防止片剂制剂成份在生产过程中粘至压片机的冲头和冲模的物质。这些化合物包括例如但不限于硬脂酸镁、滑石、硬脂酸钙、山萮酸甘油酯、聚乙二醇(PEG)、氢化植物油、矿物油、硬脂酸以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“粘合剂”是指用于使粉末粒子粘合成为颗粒的物质。这些化合物包括例如但不限于阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮、可压糖(例如NuTab)、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、聚维酮、预胶化淀粉、黄蓍胶、淀粉、纤维素物质例如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、藻酸及其盐、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖、膨润土、糖、转化糖、泊洛沙姆(PLURONIC™ F68、PLURONIC™ F127)、胶原、白蛋白、非水溶剂中的纤维质、及其组合等等。其他粘合剂包括例如聚丙二醇、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯脱水山梨醇酯、聚环氧乙烷、及其组合以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“稀释剂”或“填充剂”是指用作填充剂以在片剂和胶囊制剂中达到所希望的体积、流动性质和压片特性的惰性物质。这些化合物包括例如但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素、粉末纤维素、沉淀碳酸钙、山梨醇、淀粉以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“直接压片赋形剂”是指用于直接压制片剂制剂

的化合物。这些化合物包括例如但不限于磷酸氢钙(例如 Ditab)以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“助流剂”是指用于片剂和胶囊制剂以提高制粒流动性的物质。这些化合物包括例如但不限于胶态二氧化硅、玉米淀粉、滑石、硅酸钙、硅酸镁、胶态硅、硅水凝胶以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“润滑剂”是指用于本制剂中以在压片或其他过程中减小摩擦的物质。这些化合物包括例如但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸、和硬脂酸锌以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“遮光剂”是指用于使得胶囊或片剂包衣不透明的化合物。可以单独使用或与着色剂组合使用。这些化合物包括例如但不限于二氧化钛、滑石以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“抛光剂”是指用于赋予有包衣的片剂有吸引力的光泽的化合物。这些化合物包括例如但不限于巴西棕榈蜡、白蜡以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“崩解剂”是指用于固态剂型以促进所述固态物质分解为更易于分散或溶解的较小颗粒的化合物。示例性的崩解剂包括例如但不限于淀粉例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉及其被修饰的淀粉、甜味剂、粘土例如膨润土、微晶纤维素(例如 Avicel)、羧甲基纤维素钙、cellulose polyacrilin potassium (例如 Amberlite)、藻酸盐、羧甲淀粉钠、树胶例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶(karaya)、果胶、黄蓍胶，交聚维酮以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

如本文所用，术语“着色剂”是指用于赋予固态(例如片剂)药物制剂颜色的化合物。这些化合物包括例如但不限于 FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖、和氧化铁红、其他 F.D. & C. 染料和天然着色剂例如葡萄皮提取物、甜菜红粉末、β-胡萝卜素、胭脂

树橙(annato)、洋红、姜黄、灯笼椒红、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。着色剂的用量根据需要改变。

如本文所用，术语“矫味剂”是指用于赋予药物制剂令人愉快的味道以及通常气味的化合物。示例性的调味剂或矫味剂包括合成调味油和调味芳香剂和/或天然油类、从植物、叶、花、果实等等及其组合中得到的提取物。它们还可以包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油和肉桂油。其他有用的香料包括香草、柑橘油包括柠檬、橙、葡萄、酸橙和柚子、以及水果精华包括苹果、梨、桃、草莓、树莓(raspberry)、樱桃、李子、菠萝、杏等等。已发现特别有用的矫味剂包括可商购的橙、葡萄、樱桃和泡泡糖调味剂及其混和物。矫味剂的量可依赖于一些因素，包括所希望的感官效果。矫味剂可以根据本领域普通技术人员所希望的任何量存在。特殊矫味剂是葡萄和樱桃矫味剂以及柑橘矫味剂例如橙。

本发明的药物组合物也可以使用一种或多种公知的提高片剂核心或层的润湿或崩解性的表面活性剂或助溶剂。

本发明的药物组合物也可以包含增塑剂以修饰用于所述组合物的包衣或核心的聚合物的性质及特性。如本文所用，术语“增塑剂”包括所有能够使得用于本发明的聚合物或粘合剂成为可塑的或使其软化的化合物。所述增塑剂应当能够降低所述聚合物或粘合剂的熔化温度或玻璃化转变温度(软化点温度)。增塑剂(例如低分子量 PEG)通常扩展包含其的聚合物的平均分子量，从而降低其玻璃化转变温度或软化点。增塑剂通常也降低聚合物的粘度。有可能增塑剂会赋予本发明的片剂一些特别有益的物理性质。

用于本发明的增塑剂可包括例如但不限于低分子量聚合物、寡聚体、共聚物、油、小有机分子、具有脂肪族羟基的低分子量多元醇、酯类增塑剂、二醇醚、聚丙二醇、多嵌段聚合物(multi-block polymer)、单嵌段聚合物、低分子量聚乙二醇、柠檬酸酯类增塑剂、三醋精、丙二醇和甘油。这些增塑剂还可以包括乙二醇、1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙二醇、

二甘醇、三甘醇、四甘醇及其他聚乙二醇化合物、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单乙醚、乳酸山梨醇酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、羟基乙酸乙酯、癸二酸二丁酯、乙酰枸橼酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和羟基乙酸烯丙酯。所有这些增塑剂均可商购自各种来源，例如 Aldrich 或 Sigma Chemical Co。本发明的范围也包括，增塑剂的组合也可用于本发明。基于 PEG 的增塑剂可商购或可通过各种方法制备，如 Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY)中公开的，所述公开通过引用并入本文。

本发明的组合物还可以包括油，例如不挥发性油如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油；脂肪酸例如油酸、硬脂酸和异硬脂酸(isotearic acid)；和脂肪酸酯例如油酸乙酯、豆蔻酸异丙酯，脂肪酸甘油酯和乙酰化脂肪酸甘油酯。其也可以与醇例如乙醇、异丙醇、十六醇、甘油和丙二醇混和；与甘油缩酮例如 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇混和；与醚例如聚乙二醇 450 混和；与石油烃例如矿物油和矿脂混和；与水，或与其混和物混和；其中添加或不添加药物学适用的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。脂肪酸盐和合成去污剂可用作表面活性剂和作为去污剂组分的载体。合适的脂肪酸盐包括脂肪酸碱金属盐、铵盐、和三乙醇胺盐。合适的去污剂包括阳离子去污剂例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶盐、和乙酸烷基铵盐；阴离子去污剂例如烷基、芳基和烯烃磺酸盐、烷基、烯烃、醚和甘油酯硫酸盐和磺基琥珀酸盐；非离子去污剂例如氧化脂肪胺、脂肪酸烷醇酰胺、和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；以及两性去污剂例如烷基 β-氨基丙酸盐和 2-烷基咪唑啉季铵盐；及其混和物。

上面未列出的可加入到本发明的制剂中以使所希望的活性剂的释放模式最优化的各种其他成份包括例如但不限于单硬脂酸甘油酯、尼龙、乙酸-丁酸纤维素、d,l-聚乳酸、1,6-己二胺、二乙撑三胺、淀粉、衍生化淀粉、乙酰化单甘油脂肪酸酯、明胶凝聚层、聚(苯乙烯-马来酸)共聚物、glycowax、蓖麻蜡、硬脂醇、硬脂酸棕榈酸甘油酯、聚乙烯、聚乙酸乙

烯酯、聚氯乙烯、1,3-丁二醇-二甲基丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯水凝胶。

应当了解用于药物制剂领域的化合物通常具有多种功能或目的。因此，如果本文中提到的化合物仅提到一次或被用于定义本文中多于一个的术语，其目的或功能不应被理解为唯一地限定为所述目的或功能。

本发明的剂型可以采用药物科学领域已知的任何形状或形式。本发明的装置可以是胶囊、胶囊药片(caplet)、丸剂、球体、片剂、椭圆片剂、条状、盘状、回转抛物面状、回转椭球状或其他。所述剂型还可以包含用于装饰、鉴别和/或其他目的的表面记号、切割、沟、字母和/或数字。

如同本领域通常所做的那样，所述剂型可以包含终饰包衣以提供所希望的光泽、色彩、味道或其他美学特性。本领域已知适用于制备所述终饰包衣的物质，并可在许多本文引用并通过引用并入本文的参考文献的公开内容中找到。

所述立即释放或迅速释放组合物包含水溶性和/或水可溶蚀的、惰性的以及无毒的物质，所述物质在被应用的环境中至少是部分地，以及任选地基本上完全地可溶的或可溶蚀的。授予 Guittard et al.的美国专利 No. 4,576,604 和授予 Guittard et al.的 No. 4,673,405、以及授予 Faour et al.的 No. 6,004,582 和 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2nd Edition. (A. Lieberman. ed. 1989, Marcel Dekker, Inc.)的文中公开了示例性物质，上述文献的相关公开内容通过引用并入本文。

适用于立即释放或迅速释放组合物的物质包括例如但不限于水溶性多糖胶例如卡拉胶、岩藻聚糖硫酸酯(fucoidan)、印度树胶(gum ghatti)、黄芪胶、阿拉伯半乳聚糖、果胶和黄原胶；多糖胶的水溶性盐例如海藻酸钠、黄蓍糖钠(sodium tragacanthin)和 sodium gum ghattate；水溶性羟烃基纤维素，其中烃基成份是直链或支链 1-7 碳，例如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素；合成的基于水溶性和低分子量纤维素的形成薄层的物质(lamina former)例如甲基纤维素及其羟烃基甲基纤维素纤维素衍生物例如选自由羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟丁基

甲基纤维素组成的一组的成员；交联羧甲纤维素钠；其他纤维素聚合物例如羧甲基纤维素钠；以及本领域普通技术人员已知的其他物质。其他物质包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、明胶和聚乙烯吡咯烷酮的混和物、明胶、葡萄糖、糖、聚维酮、共聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。本领域普通技术人员应当认识到上述物质包括不是控制释放速率的物质的成膜聚合物(film-forming polymer)，尽管它们可能包含其相同的化学功能。这是因为不能控制释放速率的成膜聚合物通常具有比其他具有较高分子量的相似成膜剂更低的分子量。

用于药物组合物的延迟释放物质(包衣)应当在第一种外部液体中具有有限的溶解度或溶蚀度或是不溶的或不可溶蚀的，但是在第二种外部液体中是可溶的和/或可溶蚀的。例如，所述延迟释放物质在第一种使用环境的液体例如胃液、酸性液体或极性液体中可能是不可溶的，但是在第二种使用环境的液体例如肠液、基本上 pH 中性或碱性液体、或非极性液体中是可溶的或可溶蚀的。已知很多的各种其他多聚物质具有这些不同的溶解性质并且可以应用，这些其他多聚物质包括例如但不限于邻苯二甲酸醋酸纤维素(cellulose acetate phthalate, CAP)、cellulose acetate trimelletate (CAT)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(poly(vinyl acetate)phthalate, PVAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HP)、聚(甲基丙烯酸 丙烯酸乙酯)(poly(methacrylate ethylacrylate) (1:1)共聚物(MA-EA)、聚(甲基丙烯酸 甲基丙烯酸甲酯)(poly(methacrylate methylmethacrylate) (1:1)共聚物(MA-MMA)、聚(甲基丙烯酸 甲基丙烯酸甲酯)(poly(methacrylate methylmethacrylate) (1:2)共聚物、EUDRAGIT™ L-30-D (MA-EA, 1:1)、EUDRAGIT™ L-100-55 (MA-EA, 1:1)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)、COATERIC™ (PVAP)、AQUATERIC™ (CAP)、AQOAT™ (HPMCAS)及其组合。

一种用于延迟释放物质/包衣的任选的多聚物质是聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯共聚物(poly(vinylpyrrolidone)-vinyl acetate copolymer)，例如

BASF 以其 KOLLIDON VA64 商标提供的物质。这可与其他赋形剂例如硬脂酸镁、聚维酮(BASF 以其 KOLLIDON K 30 商标提供)、和羟丙基甲基纤维素(Dow 以其 METHOCEL E-15 商标提供)混和。所述物质可以根据所希望的溶液粘度制备为具有不同浓度的聚合物的溶液。例如，KOLLIDON™ K 30 的 10% w/v 水性溶液在 20° C 具有大约为 5.5-8.5 cps 的粘度，而 METHOCEL™ E-15 的 2% w/v 水性溶液在 20° C 具有大约为 13-18 cps 的粘度。

延迟释放组合物也可以包含其他合适的基本上可以抵抗胃液并且促进肠内释放的物质。这些物质在胃中以及在所述剂型处于胃中的时期内不会溶出、崩解或改变其结构。在胃中保持其完整性的代表性物质可以包括选自由如下物质组成的一组的成员：(a) 角蛋白、角蛋白山达脂-妥鲁香胶(keratin sandarac-tolu)、萨罗(水杨酸苯酯)、萨罗 β-苯甲酸萘酚酯和 acetotannin、含有秘鲁香胶的萨罗(salol with balsam of Peru)、含有妥鲁香胶的萨罗、含有乳香胶的萨罗(salol with gum mastic)、萨罗和硬脂酸、以及萨罗和虫漆；(b) 选自由定形的蛋白质(formalized protein)、定形的明胶、和定形的交联的明胶以及交换树脂组成的一组的成员；(c) 选自由肉豆蔻酸-氢化蓖麻油-胆固醇、硬脂酸-羊脂、硬脂酸-妥鲁香脂(balsam of tolu)、和硬脂酸-蓖麻油组成的一组的成员；(d) 选自由虫漆、氨化虫漆、氨化虫漆-萨罗、虫漆-羊毛脂、虫漆-乙酰基醇(acetyl alcohol)、虫漆-硬脂酸-妥鲁香脂、和虫漆 n-丁基硬脂酸组成的一组的成员；(e) 选自由松香酸、松香酸甲酯(methyl abictate)、安息香胶、妥鲁香脂、山达脂、含有妥鲁香胶的乳香脂(mastic with tolu)、和含有妥鲁香胶的乳香脂、和含有乙酰基醇的乳香脂组成的一组的成员；(f) 以自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯合成的阴离子聚合物为代表的丙烯酸树脂、甲基丙烯酸(methacrylic)和甲基丙烯酸(methacrylic acid)和甲基丙烯酸烷基酯的共聚丙烯酸树脂、alkacrylic acid 和 alkacrylic acid alkyl esters 的共聚物、丙烯酸树脂例如 150,000 分子量的甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、135,000 分子量的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯 50:50 共聚

物、135,000 分子量的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯-30:70-共聚物、750,000 分子量的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-丙烯酸乙酯、1,000,000 分子量的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯、和 550,000 分子量的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯；和(g) 一种肠溶组合物，其含有选自由邻苯二甲酸乙酰基纤维素(cellulose acetyl phthalate)、邻苯二甲酸二乙酰基纤维素、邻苯二甲酸三乙酰基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素钠、邻苯二甲酸纤维素酯、邻苯二甲酸纤维素醚、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸纤维素酯-醚、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素碱金属盐、邻苯二甲酸乙酸纤维素碱土金属盐、邻苯二甲酸乙酸纤维素钙盐、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸铵盐、六氢化邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素六氢化邻苯二甲酸酯、聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯(例如 Colorcon 的 SURETERIC™)、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二烷基酯(其中所述烷基含有 1 至 7 直连和支链烷基基团)、邻苯二甲酸芳基酯、及本领域普通技术人员已知的其他物质组成的一组的一个成员。

可以向片剂中加入溶质。这些溶质可以有助于药物的分散或溶出。示例性的溶质包括有机和无机化合物例如盐、酸、碱、螯合剂、氯化钠、氯化锂、氯化镁、硫酸镁、硫酸锂、氯化钾、亚硫酸钠、碳酸氢钙、硫酸钠、硫酸钙、乳酸钙、d-甘露醇、尿素、酒石酸、棉子糖、蔗糖、α-d-乳糖一水合物、葡萄糖、其组合以及本领域已知的其他相似或等价物质。

可以从各种来源大量商购药物级卡比多巴(CDP; L-α-肼基-α-甲基-β-(3,4-苯二酚)丙酸一水合物)，所述来源例如 Teva Pharmaceutical Industries LTD (Netanya, 以色列)和 Divis Laboratories LTD (Andhra Pradesh, 印度)。如本文所用，术语 CD 是指所述药物的无水或水合形式的晶体或无定形形式。

可以从各种来源大量商购药物级左旋多巴(LD; L-α-氨基-α-甲基-β-(3,4-苯二酚)丙酸)，所述来源例如 Divis Laboratories LTD (Andhra

Pradesh, 印度)和 Egis Pharmaceuticals LTD (Budapest, 匈牙利)。如本文所用，术语 LD 是指所述药物的无水或水合形式的晶体或无定形形式。

图 1 示出了分别如实施例 1 和 2 的公开内容制备的制剂与 SINEMET CR 相比较的释放模式。所述体外试验用 USP Type II 溶出仪(桨法)进行，条件为处于 900 ml HCl 0.1N 中，固定搅拌速度为每分钟 50 转，在温度为 37±0.5°C 维持。样品通过高压液相色谱检测。实施例 1 和 2 的两种片剂的 CD 释放模式如下所描述。时间从所述片剂最初被置于液体环境中的时刻开始测量。

| 时间 | (%) 释放 实施例 1 | | 平均值 | (%) 释放 实施例 2 | | 平均值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (hrs) | #1 | #2 | (%) | #1 | #2 | (%) |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,25 | 15,1 | 19,2 | 17,2 | 24,5 | 22,1 | 23,3 |
| 0,5 | 31,1 | 34,9 | 33,0 | 43,2 | 40,2 | 41,7 |
| 0,75 | 44,3 | 48,4 | 46,4 | 58,3 | 55,7 | 57,0 |
| 1 | 59,8 | 65,5 | 62,7 | 70,9 | 66,6 | 68,7 |
| 2,5 | 96,8 | 103,9 | 100,4 | 99,6 | 99,2 | 99,4 |
| 4 | 106,4 | 106,9 | 106,7 | 106,9 | 102,8 | 104,9 |

实施例1和2的两种片剂的LD释放模式如下所描述：

| 时间 | (%) 释放 (实施例 1) | | 平均值 | (%) 释放 (实施例 2) | | 平均值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (hrs) | #1 | #2 | (%) | #1 | #2 | (%) |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,25 | 16,0 | 18,2 | 17,1 | 20,4 | 19,1 | 19,7 |
| 0,5 | 28,8 | 31,6 | 30,2 | 37,3 | 34,6 | 35,9 |
| 0,75 | 38,8 | 43,1 | 40,9 | 49,2 | 47,3 | 48,3 |
| 1 | 48,6 | 55,1 | 51,9 | 59,1 | 57,2 | 58,2 |
| 2,5 | 90,7 | 94,4 | 92,6 | 92,6 | 91,1 | 91,9 |
| 4 | 99,0 | 101,1 | 100,1 | 99,3 | 98,3 | 98,8 |

SINEMET CR (50 mg CD-200 mg LD)的两种片剂的LD和CD释放模式如下所描述：

| 时间 | (%) LD 释放 (SINEMET CR) | | 平均值 | (%) CD 释放 (SINEMET CR) | | 平均值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (hrs) | #1 | #2 | (%) | #1 | #2 | (%) |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,5 | 41,6 | 40,8 | 41,2 | 41,8 | 40,7 | 41,3 |
| 1 | 72,3 | 71,7 | 72,0 | 72,8 | 71,7 | 72,2 |
| 2,5 | 100,1 | 97,7 | 98,9 | 100,4 | 97,8 | 99,1 |
| 4 | 100,1 | 99,1 | 99,6 | 99,9 | 97,8 | 98,9 |

在标准溶出测定中，数值可能依赖于采用的条件而不同。另外，数值可能在每一个给定的时间点具有绝对标准偏差(STD)±10%、±5%或±3%。

药物的溶出模式会根据用于制造所述剂型的特定制剂的不同而变化。实施例 1 和 2 的剂型包含：包含 LD 和 CD 组合的单一 ER 组合物，其中所述组合物不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂。这些剂型不包含控制释放速率的包衣或 IR 或 RR 包衣。实施例 3 的剂型包含：包含 LD 的 ER 组合物(不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)、包围所述 ER 组合物的肠溶包衣(所述包衣延迟活性剂从所述 ER 组合物的释放)和包含 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 包衣。实施例 4 的剂型包含：包含 LD 和 CD 组合的 ER 组合物(不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)和包围所述 ER 组合物的 IR 或 RR 包衣(所述包衣包含 CD)。实施例 5 的剂型包含：包含 LD 的 ER 组合物(所述组合物不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)和包含 CD 的 IR 或 RR 包衣，其中所述包衣包围所述 ER 组合物。实施例 6 的剂型以分层堆积排列(stacked arrangement)的形式包含：包含 LD 和 CD 组合的 ER 层(其中所述 ER 层含有控制释放速率的聚合物)和包含 CD 的 IR 或 RR 层。实施例 7 的剂型以分层堆积排列的形式包含：包含 LD 和 CD 组合的 ER 层(所述 ER 层不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)和包含 CD 的 IR 或 RR 层。实施例 8 的剂型包含：包含 LD 的 ER 层(该层含有控制释放速率的聚合物)和包含 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 层。实施例 9 的剂型包含：包含 LD 的 ER 核心组合物(该核心含有控制释放速率的聚合物)、包围所述核心的肠溶包衣(其中所述包衣延迟活性剂从所述

核心的释放)和包含 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 包衣，其中所述 IR 或 RR 包衣包围所述 ER 包衣。实施例 10 的剂型包含一个 ER 核心组合物，所述组合物包含：LD 和 CD 的组合(其中所述核心不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)、包围所述核心并延迟活性剂从所述核心的释放的肠溶包衣和包含 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 包衣，其中所述 IR 或 RR 包衣包围所述肠溶包衣。实施例 11 的剂型以分层堆积排列的形式包含：包含 LD 和控制释放速率的聚合物的 ER 层和包含 CD 的 IR 或 RR 层。实施例 12 的剂型以分层堆积排列的形式包含：包含 LD 和 CD 组合的 ER 层(其中所述 ER 层不含有控制释放速率的聚合物和崩解剂)和包含 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 层。

不希望受限于任何特定理论，但是相信通过首先释放 CD 以在吸收 LD 之前在胃肠道水平产生早期 AADC 抑制，本发明的口服剂型与现有可商购的口服 LD-CD ER 剂型例如 SINEMET CR 相比会降低给药频率。从而，一旦 AADC 被完全抑制，在 CD 之后释放的 LD 将会到达吸收部位和全身循环。CD 作用时间的这种同步将会使早期吸收 LD 生物利用度与 SINEMET CR 相比提高大约 10%至 90%。为此目的设计的剂型公开于实施例 4、5、6、7 和 11，其中包括 LD(任选地组合了 CD)的 ER 制剂，以及仅包含 CD 的 IR 或 RR 制剂。

不希望受限于任何特定理论，但是相信本发明的口服剂型还会在由于在患者睡眠时发生的血浆 LD 浓度降低导致的清晨“关”状态的患者中提供更迅速的缓解。帕金森病患者通常在清晨在“关”状态被唤醒并且必须等待 LD 的清晨给药以在他们可以舒适地运动之前发挥药效。然而，实施例 4、5、6、7 和 11 中公开的同步剂型有助于使所述症状最小化，因为它们迅速地使得在胃中在最初一小时内溶出的 LD 剂量的最初 15-40％可以被吸收，产生高于治疗阈值的高血浆浓度的 LD，这早于任何现有的 LD-CD ER 剂型。为此目的设计的其他剂型公开于实施例 3、8、9、10 和 12，其中的每一种剂型均包含 LD(任选地组合了 CD)的 ER 核心制剂、延迟活性剂从所述核心释放的任选的肠溶包衣和含有 LD 和 CD

组合并包围所述核心的IR或RR包衣制剂。

不希望受限于任何特定理论，但是相信通过将 LD 在全身循环内的平均滞留时间增加多至大约 30%并从而在给药之后将血浆水平在治疗阈值之上维持多至大约 5 至 12 小时，本发明的口服剂型与现有的口服 LD-CD ER 剂型相比也会降低给药频率。为此目的设计的剂型在组合的延迟并缓释制剂中含有总 LD 和 CD 剂量的至少大约 40%，所述制剂在 pH 5.0 或以上开始释放所述活性剂并在吸收窗内在 1.0 至 2.5 小时内完成释放，剩余 LD 和 CD 剂量包含在立即释放或迅速释放制剂中。这些剂型将会提供第一个血浆浓度峰(脉冲)，并在血浆浓度降至治疗阈值以下前提供第二个血浆浓度峰(脉冲)，所述第二个血浆浓度峰将会延长血浆中存在治疗水平的 LD 的时间，特别是与 SINEMET CR 剂型相比。所述第二个血浆浓度峰将会由于之前吸收的 CD 引起更强的 AADC 抑制；因此，与现有的缓释产品特别是 SINEMET CR 相比，生物利用度将会增加至少 20%。为此目的设计的剂型公开于实施例 3、9 和 10，其中的每一种剂型均包含 LD 的 ER 核心制剂、包围所述核心并延迟活性剂从所述核心释放的肠溶包衣和包围所述肠溶包衣并含有 LD 和 CD 组合的 IR 或 RR 包衣制剂。另外，当这些制剂与食物一起给予时，由于胃排空时间的增加，所述食物可能使所述第二个峰产生额外的延迟，从而额外延长 CD 在血浆中处于治疗水平上的整体时间。

另外，通过将 CD 释放在胃肠道中 pH 低于或等于大约 5 的区域，本发明的口服剂型与给予SINEMET CR相比还可以降低为了达到特定临床终点而需要的 CD 的每日总口服剂量，从而通过降低 CD 的体内降解提高其吸收。为此目的设计的剂型公开于实施例 3、5、8、9 和 11，其中的每一种剂型均包含仅含有 LD 的 ER 制剂、任选地延迟包衣和包含 CD 和任选地 LD 的组合的 IR 或 RR 包衣制剂。

片剂中的 CD 与 LD 的重量比的范围可以在 1:1 至 1:50 之间变化。所述比例可根据治疗的疾病和每单位剂量药物的量改变。在一个实施方案中，所述 CD 与 LD 的重量比是大约 1:4。

如实施例 13 描述的进行的药物动力学研究显示，与 SINEMET CR 相比(参比, R)，本发明实施例 11 的剂型(测试, T)对于 LD 而言提供了生物等效的 AUC、更高的 Cmax (T:R, $p<0.05$)和更短的 Tmax (T:R, $p<0.05$)。参数数值列于下表。

| 参数 | 几何平均值 | | 比例 T/R | CI 90%范围 (limits) | | Power |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 参比 | 测试 | [%Ref] | 下限 | 上限 | |
| AUCinf (ng*hr/ml) | 5741.93 | 5852.26 | 101.92 | 95.39 | 108.90 | 0.99989 |
| Cmax (ng/ml) | 1411.29 | 2006.45 | 142.17 | 123.66 | 163.46 | 0.83996 |
| Tmax (hr) | 3.05 | 2.10 | 68.72 | 48.46 | 97.44 | 0.27818 |

所述药物动力学研究还显示，与 SINEMET CR 相比(参比, R)，本发明实施例 11 的剂型(测试, T)就卡比多巴而言提供了生物等效的 AUC 和 Cmax，以及更短的 Tmax (T:R, $p<0.05$)。参数数值列于下表。

| 参数 | 几何平均值 | | 比例 T/R | CI 90%范围 | | Power |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 参比 | 测试 | [%Ref] | 下限 | 上限 | |
| AUCinf (ng*hr/ml) | 518.26 | 0.06 | 106.30 | 97.51 | 115.89 | 0.99472 |
| Cmax (ng/ml) | 78.53 | 0.12 | 112.38 | 102.03 | 123.78 | 0.98367 |
| Tmax (hr) | 4.41 | -0.39 | 67.52 | 53.53 | 85.15 | 0.47531 |

本发明的含有缓释 LD 和立即释放或迅速释放 CD 的双层片剂与现有可商购的口服 LD-CD ER 剂型例如 SINEMET CR 相比增加了左旋多巴的吸收(由 Cmax 增加了 23.66%至 63.46%示出)，并且加快了作用的开始(由在更早时间点的左旋多巴和卡比多巴的血浆水平示出，换句话说，由更短的 Tmax 示出)。得自根据实施例 13 给药的实施例 11 的示例性片剂和 Sinemet CR 的 LD 和 CD 平均血浆浓度相对时间的曲线分别示于图 5 和图 6。

本发明的含有缓释 LD 和立即释放或迅速释放 CD 的双层片剂与现有可商购的口服 LD-CD IR 剂型例如 SINEMET 相比的优点在于其与可提供迅速的 LD 血浆水平但作用时间短的现有的立即释放剂型相比提供了可靠的和迅速的 LD 血浆水平以及更长的作用时间。

本发明的药物组合物用于治疗任何已知可以用 CD 和 LD 组合治疗

的疾病、综合征和其他病症中的不自主运动。示例性的疾病、综合征及病症包括帕金森病、由于神经系统受伤或其中发生病变而产生的帕金森病样病症、脑炎后帕金森综合征、一氧化碳中毒和/或锰中毒导致的症状性帕金森综合征、复杂区域疼痛综合征中的震颤、儿童弱视、创伤性脑损伤中的额叶功能异常、中脑出血后的运动病症、闭锁综合征、具有椎体外路径综合征的成人年龄苯丙酮尿症、进行性核上性麻痹、不宁腿综合征、多巴胺缺陷综合征(dopamine deficiency syndrome)、与依曲替酯(etretinate)治疗相关的轴向肌肉强直、迟发性肌张力障碍(运动障碍)、L-多巴引起的运动障碍、遗传性锥体外系统疾病、运动不能性强直综合征(akinetic-rigidity syndromes)、肌张力障碍的强直形式、哈-斯病(Hallevorden-Spatz disease)、多动综合征、以及已发现的可以通过此药物组合治疗的其他疾病、综合征或病症。

本发明还公开了含有金刚烷胺(AMN)、LD 和任选地 CD 的剂型。实施例 14 公开了一种示例性的延迟并缓释片剂，所述片剂提供了从具有肠溶包衣的 LD 和 CD 缓释核心和含有 AMN、LD 和 CD 的立即释放外包衣中释放的延迟并缓释 LD 和 CD。实施例 15 公开了一种示例性的双层片剂，所述片剂提供了缓释 LD 和 CD，以及立即释放或迅速释放 AMN 和 CD。

金刚烷胺可以给予晚期帕金森病患者作为治疗运动障碍的左旋多巴的辅助治疗(附加或组合)。例如，Vergez et al.的 PCT 国际公开 No. WO04/087116 公开了一项用于评估金刚烷胺和西酞普兰(citalopram)对患有症状波动(motor fluctuation)的患者的 UPDRS 评分的影响的、设置为双盲实验的 II 期安慰剂对照研究。所述研究用清楚的证据显示了在左旋多巴治疗之上的金刚烷胺显著地提高了波动患者的全部症状波动相关的评分(UPDRS 和 AIMS)。因此，本发明还提供了一种治疗帕金森病的方法，所述方法通过口服给予含有 AMN、CD 和 LD 的剂型，与给予不含有 AMN 的剂型例如 SINENET CR 相比，金刚烷胺、LD 和 CD 的组合释放模式将会对给予所述剂型的对象产生增加的临床益处，其中所述增加的临床

益处可以是增加的生物利用度和/或更少的副作用(恶心、呕吐和/或食欲不振)。

下述实施例不应理解为是穷举的，它们仅仅说明了本发明包含的许多实施方案中的几个。可以按照本文描述的方法制备本发明的片剂。

## 实施例

### 实施例 1

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD 的示例性压制缓释片剂，其中不存在控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 25.0 |
| 有机酸 | 5.0-200.0 |
| 碳水化合物 | 5.0-150.0 |
| 抗粘剂 | 0.0-50.0 |
| 润滑剂 | 1.0-25.0 |
| 总重量 | 310.0 |

左旋多巴、CD和碳水化合物首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机(rotary mill)中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机(hammer mill)研磨的有机酸在混和制粒机(mixer granulator)中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加含有抗粘剂和纯化水的制粒溶液，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的润滑剂并混和大约5分钟。将这个最终的混和物进行压片以形成片剂。

**实施例 2**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD 的示例性压制缓释片剂，其中不存在控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 25.0 |
| 有机酸 | 5.0-200.0 |
| 氯化钠 | 5.0-150.0 |
| 抗粘剂 | 0.0-50.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |
| 总重量 | 310.0 |

LD和CD首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的有机酸和氯化钠在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加含有抗粘剂和纯化水的制粒溶液，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的润滑剂并混和大约5分钟。将这个最终的混和物进行压片以形成片剂。

**实施例 3**

下述步骤用于制备提供其中存在延迟释放包衣延迟并控释 LD 的示例性压制缓释片剂，和在外包衣中的立即释放 LD 和 CD。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 有机酸 | 5.0-100.0 |
| 碳水化合物或氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 抗粘剂 | 0.0-50.0 |

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |
| | |
| 肠溶包衣(DR) | |
| 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 | 5.0-200.0 |
| 三醋精 | 0.1-20.0 |
| | |
| 包衣 (IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 成膜聚合物 | 5.0-50.0 |
| 崩解剂 | 1.0-10.0 |
| 填充剂 | 0.1-10.0 |
| 增塑剂 | 0.1-10.0 |

ER 表示缓释。RR 表示迅速释放。IR 表示立即释放。DR 表示延迟释放。

含有碳水化合物的核心如实施例 1 所公开的进行制造，但是不含有 CD。含有氯化钠的核心如实施例 2 所公开的进行制造，但是不含有 CD。然后，如下制备肠溶包衣：在纯化水中混和三醋精。加入羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯并充分混和以形成聚合物悬浮液。将此悬浮液喷在有孔包衣机(perforated pan coater)内的核心上以获得包衣的核心。

如下制备外包衣组合物：在纯化水中混和成膜聚合物、增塑剂、填充剂和崩解剂。用磷酸氢二钠将此混和物的 pH 调节为 6-8 之间。之后向所述混和物中加入 LD 和 CD 并充分混和以形成聚合物混和物。将此混和物喷在有孔包衣机内的包衣的核心上以获得最终片剂。

**实施例 4**

下述步骤用于制备提供控释 LD 和 CD (其中不存在控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣)和立即释放 CD 的示例性缓释片剂。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 有机酸 | 5.0-100.0 |
| 碳水化合物或氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 抗粘剂 | 0.0 – 50.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |
| | |
| 包衣 (IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 成膜聚合物 | 5.0 – 50.0 |
| 崩解剂 | 1.0-10.0 |
| 填充剂 | 5.0-150.0 |
| 增塑剂 | 0.1 – 10.0 |

含有碳水化合物的核心如实施例 1 所公开的进行制造。含有氯化钠的核心如实施例 2 所公开的进行制造。如下制备外包衣组合物：在纯化水中混和成膜聚合物、增塑剂、填充剂和崩解剂。用磷酸氢二钠将此混和物的 pH 调节为 6-8 之间。之后向所述混和物中加入 CD 并充分混和以形成聚合物混和物。将此混和物喷在有孔包衣机内的包衣的核心上以获得最终片剂。

**实施例 5**

下述步骤用于制备提供控释 LD (其中不存在控制释放速率的聚合物和控制释放速率的包衣)和立即释放 CD 的示例性缓释片剂。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 有机酸 | 5.0-100.0 |
| 碳水化合物或氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 抗粘剂 | 0.0 – 50.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |
| | |
| 包衣 (IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 25.0 |

| | |
|---|---|
| 成膜剂 | 5.0 – 50.0 |
| 崩解剂 | 1.0-10.0 |
| 填充剂 | 5.0-150.0 |
| 增塑剂 | 0.1 – 10.0 |

含有 LD 和碳水化合物的核心如实施例 1 所公开的进行制造。含有 LD 和氯化钠的核心如实施例 2 所公开的进行制造。外包衣混和物如实施例 4 所公开的进行制造。将此混和物喷在有孔包衣机内的包衣的核心上以获得最终片剂。

**实施例 6**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD 和立即释放或迅速释放 CD 的示例性双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 填充剂 | 5.0-100.0 |
| CR 聚合物 | 1.0-20.0 |
| 无机着色剂 1 | 0.1-2.0 |
| 无机着色剂 2 | 0.5-5.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |
| | |
| 层 (IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 填充剂 | 50.0-200.0 |
| 粘合剂 | 1.0-20.0 |
| 崩解剂 | 1.0-10.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-10.0 |

如下制备缓释层组合物：LD、CD和CR聚合物首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的填充剂和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉

末混和物。然后，制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的助流剂和润滑剂并混和大约5分钟，得到制备所述缓释层的颗粒。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：CD、填充剂、粘合剂和一半量的崩解剂首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的助流剂、润滑剂和另一半量的崩解剂并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放层组合物进行压片：将(120-260) mg所述缓释组合物加入到冲模(die)中并压实，之后在其上覆盖(60-260) mg所述立即释放或迅速释放组合物，之后对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

**实施例 7**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD (其中不存在控制释放速率的聚合物)和立即释放或迅速释放 CD 的示例性双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 酒石酸 | 5.0-100.0 |
| 氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 聚乙二醇 4000 | 0.0-50.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| | |
| 层(IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 微晶纤维素 | 50.0-200.0 |
| 聚维酮 | 1.0-20.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.2-5.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |

如下制备缓释层组合物：LD和CD首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的酒石酸和氯化钠在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加含有聚乙二醇4000的制粒溶液和纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的硬脂酸镁并混和大约5分钟。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：CD、微晶纤维素、聚维酮和一半的交联羧甲基纤维素钠首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅、另一半交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放组合物进行压片：将(120-380) mg所述缓释组合物加入到冲模中并压实，之后在其

上覆盖(60-260) mg所述立即释放或迅速释放组合物，之后对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

**实施例 8**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和立即释放或迅速释放 LD 和 CD 的双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |
| 羟乙基纤维素 | 2.0-40.0 |
| 氧化铁红 | 0.2-4.0 |
| 氧化铁黄 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0 |
| | |
| 层 (IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |
| 聚维酮 | 2.0-40.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 2.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0 |

如下制备缓释层组合物：LD和羟乙基纤维素首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的微晶纤维素和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅和硬脂酸镁并混和大约5分钟。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：LD、CD、微晶纤维素、聚维酮和一半的交联羧甲基纤维素钠首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅、硬脂酸镁和一半的交联羧甲基纤维素钠并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放组合物进行压片：将(115-385) mg所述缓释组合物加入到冲模中并压实，之后在其上覆盖(165-245) mg所述立即释放或迅速释放组合物并对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

**实施例 9**

下述步骤用于制备提供延迟并缓释的左旋多巴和立即释放或迅速释放的左旋多巴和卡比多巴的示例性干法包衣肠溶(gastro-resistant)片剂。

下面描述了一个一般性的制剂：

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 填充剂 | 5.0-100.0 |
| CR 聚合物 | 1.0-20.0 |
| 无机着色剂 1 | 0.1-2.0 |
| 无机着色剂 2 | 0.5-5.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |
| | |
| 肠溶包衣(DR) | |
| 肠溶膜聚合物 | 5.0-200.0 |
| 增塑剂 (任选的) | 0.1-20.0 |
| | |

| | |
|---|---|
| 干法包衣 (IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 填充剂 | 50.0-500.0 |
| 粘合剂 | 5.0-50.0 |
| 崩解剂 | 5.0-20.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |

下面描述了一个特定制剂：

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 微晶纤维素 | 5.0-100.0 |
| 羟乙基纤维素 | 1.0-20.0 |
| 氧化铁红 | 0.1-2.0 |
| 氧化铁黄 | 0.5-5.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.2-5.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-5.0 |
| | |
| 肠溶包衣(DR) | |
| 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (Sureteric ™) | 5.0 – 30.0 |
| | |
| 干法包衣 (IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 50.0-500.0 |
| 聚维酮 | 5.0-50.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 5.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.2-5.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-5.0 |

如下制备缓释层组合物：左旋多巴和羟乙基纤维素首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的微晶纤维素和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下

一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅和硬脂酸镁并混和大约5分钟。将此最终混和物进行压片以提供片剂核心。

如下制备肠溶包衣组合物：在纯化水中混和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(Colorcon的Sureteric TM)以形成聚合物悬浮液。将此悬浮液喷在有孔包衣机内的核心上以获得肠溶包衣的核心。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：左旋多巴、卡比多巴、微晶纤维素、聚维酮和一半的交联羧甲基纤维素钠首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅、硬脂酸镁和另一半的交联羧甲基纤维素钠并混和大约5分钟，然后再压制包衣在所述肠溶包衣的核心上得到干法包衣肠溶片剂。

**实施例 10**

下述步骤用于制备提供延迟并缓释的左旋多巴和立即释放或迅速释放的左旋多巴和卡比多巴的示例性干法包衣肠溶片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 酒石酸 | 5.0-100.0 |
| 氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 聚乙二醇 4000 | 0.0-50.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |
| | |
| 肠溶包衣(DR) | |
| 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 | 5.0 – 200.0 |
| 三醋精 | 0.1 – 20.0 |

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| | |
| 干法包衣(IR/RR) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 50.0-500.0 |
| 聚维酮 | 5.0-50.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 5.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.2-5.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |

左旋多巴首先独立地在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的酒石酸和氯化钠在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加含有聚乙二醇4000的制粒溶液和纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的硬脂酸镁并混和大约5分钟。将此最终混和物进行压片以提供所述缓释核心。

接下来，如下制备肠溶包衣组合物：在纯化水中混和三醋精并加入羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯并完全混和以形成聚合物悬浮液。将此悬浮液喷在有孔包衣机内的核心上以获得肠溶包衣的核心。

如实施例9所公开的制备立即释放或迅速释放组合物，然后再压制包衣在所述肠溶包衣的核心上得到干法包衣肠溶片剂。

**实施例 11**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和立即释放或迅速释放 CD 的双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 200.0 |
| 微晶纤维素 | 10.0-200.0 |

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 羟乙基纤维素 | 2.0-40.0 |
| 氧化铁红 | 0.2-4.0 |
| 氧化铁黄 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0 |
| | |
| 层 (IR/RR) | |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 微晶纤维素 | 100.0-400.0 |
| 聚维酮 | 2.0-40.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 2.0-20.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.4-10.0 |
| 硬脂酸镁 | 2.0-20.0 |

如下制备缓释层组合物：LD和羟乙基纤维素首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的微晶纤维素和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅和硬脂酸镁并混和大约5分钟。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：CD、微晶纤维素、聚维酮和一半的交联羧甲基纤维素钠首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅、硬脂酸镁和一半的交联羧甲基纤维素钠并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放组合物进行压片：将(216-490) mg所述缓释组合物加入到冲模中并压实，之后在其上覆盖(157-540) mg所述立即释放或迅速释放组合物并对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

**实施例 12**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD (其中不含有控制释放速率的聚合物)和立即释放或迅速释放 LD 和 CD 的双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 50.0 |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 酒石酸 | 5.0-100.0 |
| 氯化钠 | 5.0-100.0 |
| 聚乙二醇 4000 | 0.00 – 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |
| | |
| 层 (IR) | |
| 左旋多巴 | 50.0 |
| 卡比多巴 | 12.5 |
| 微晶纤维素 | 5.0-100.0 |
| 聚维酮 | 1.0-20.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 1.0-10.0 |
| 胶态二氧化硅 | 0.2-5.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0-10.0 |

如下制备缓释层组合物：LD和CD首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的有机酸和氯化钠在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加含有聚乙二醇4000的制粒溶液和纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm

研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的硬脂酸镁并混和大约5分钟。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：LD和CD、微晶纤维素、聚维酮和一半的交联羧甲基纤维素钠首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的胶态二氧化硅、硬脂酸镁和另一半交联羧甲基纤维素钠并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放组合物进行压片：将(70-410) mg所述缓释组合物加入到冲模中并压实，之后在其上覆盖(70-210) mg所述立即释放或迅速释放组合物并对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

**实施例 13**

将会进行药物动力学研究(四途径交叉 Williams 设计(four ways crossover Williams design))以测试四项治疗：A、B、C 和 D。治疗 A 是本发明的实施例 9 的剂型。治疗 B 是本发明的实施例 11 的剂型。治疗 C 和 D 包括参比治疗。治疗 C 是含有 50 mg CD 和 200 mg LD (R1)的 SINEMET CR 的单一缓释片剂。治疗 D 是一个 25 mg CD 和 100 mg LD 的 SINEMET (IR)片剂加上一个 25 mg CD 和 100 mg LD (R2)的 SINEMET CR 片剂的组合。

将二十名健康住院对象(21-50 岁之间的不吸烟男性和女性)随机分为大小相等的四组，每一组根据 Williams 设计以四种不同顺序接受所述四种制剂，在改变治疗前留有一周的洗净期(washout period)。在给药后 0 至 16 小时内定期抽取血样，立即将血浆分为小份并保存于-20° C 以用于

以后通过 HPLC 进行的分析及电化学检测以确定 LD 和 CD 含量。下列药物动力学参数计算自每一制剂和每一名研究对象的血浆浓度曲线：0-48 小时曲线下的面积(AUC0-t)并外推至无穷(AUC0-inf)；血浆中药物的最大浓度(Cmax)；以及达到 Cmax 的时间(Tmax)。通过评估身体检查、生命体征和不良反应记录进行安全性分析。在对数转换之后使用方差分析(Analysis of Variance，ANOVA)进行统计学对比以用于交叉设计。计算 AUC0-t 和 AUC0-inf 之比 (测试/对照)的几何最小二乘平均值(Geometric least square means)和经典 90%置信区间以评估相对生物利用度。

**实施例 14**

下述步骤用于制备从 LD 的肠溶包衣的缓释核心和含有 AMN、LD 和 CD 的立即释放外包衣中提供延迟并缓释的 LD 的示例性延迟并缓释片剂。

| 成份 (功能类别) | 量 (mg) |
|---|---|
| 核心 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 填充剂 | 5.0-100.0 |
| CR 聚合物 | 1.0-20.0 |
| 无机着色剂 1 | 0.1-2.0 |
| 无机着色剂 2 | 0.5-5.0 |
| 助流剂 | 0.2-5.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |
| | |
| 肠溶包衣(DR) | |
| 肠溶膜聚合物 | 5.0-200.0 |
| 增塑剂 | 0.1-20.0 |
| | |
| 包衣 (IR/RR) | |
| 金刚烷胺 | 100.0 |
| 左旋多巴 | 100.0 |
| 卡比多巴 | 50.0 |
| 填充剂 | 25.0-150.0 |
| 粘合剂 | 1.5-15.0 |
| 崩解剂 | 1.0-30.0 |

| | |
|---|---|
| 助流剂 | 0.5-6.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |
| | |
| 包衣 (终饰包衣) | |
| Opadry Y30 18084-A | 5.0-25.0 |
| 着色剂 | 1.0-1.5 |
| 纯化水 | 30.0-290.0 |

如下制备缓释层组合物：左旋多巴和CR聚合物首先分别在具有991μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的填充剂和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的助流剂和润滑剂并混和大约5分钟。将此最终混和物进行压片以提供片剂核心。

如下制备肠溶包衣组合物：在纯化水中混和增塑剂。加入肠溶膜聚合物并完全混和以形成聚合物悬浮液。将此悬浮液喷在有孔包衣机内的核心上以获得肠溶包衣的核心。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：将金刚烷胺、LD、CD、填充剂、粘合剂和崩解剂置于高剪切混和器(high shear mixer)中混和5分钟。制粒过程通过向所述高剪切混和器中逐渐添加纯化水同时不断搅拌以产生湿的混和物而起始。下一步，将所述湿的混和物制成颗粒并在流化床上在40-50°C干燥20分钟以除去水份。接下来，将干燥颗粒通过20 USP网筛进行过筛以减小粒径。然后，将过筛后的颗粒与预先过60目筛的助流剂和润滑剂在V-Blender中混和5分钟。将此颗粒通过压片覆盖在所述核心上以得到AMN-LD-CD包衣的肠溶核心。所述片剂外直径为大约12 mm。

将纯化水中的含有Opadry和着色剂的终饰包衣作用于所述AMN-LD-CD包衣的肠溶核心以得到最终片剂。

**实施例 15 (真实；CTRIAL)**

下述步骤用于制备提供缓释 LD 和 CD 和立即释放或迅速释放 AMN 和 CD 的示例性双层片剂。

| 成份 | 量 (mg) |
|---|---|
| 层 (ER) | |
| 左旋多巴 | 100.0-200.0 |
| 卡比多巴 | 25.0-50.0 |
| 填充剂 | 5.0-180.0 |
| CR 聚合物 | 1.0-36.0 |
| 无机着色剂 1 | 0.1-3.6 |
| 无机着色剂 2 | 0.5-9.0 |
| 助流剂 | 0.2-9.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |
| | |
| 层 (IR/RR) | |
| 金刚烷胺 | 50.0-200.0 |
| 卡比多巴 | 25.0-50.0 |
| 填充剂 | 50.0-360.0 |
| 粘合剂 | 1.0-36.0 |
| 崩解剂 | 1.0-18.0 |
| 助流剂 | 0.2-9.0 |
| 润滑剂 | 1.0-5.0 |

如下制备缓释层组合物：LD、CD和CR聚合物首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后与预先用具有0020筛网的锤式粉碎机研磨的填充剂和着色剂在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加纯化水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的助流剂和润滑剂并混和大约5分钟，以得到用于制造所述缓释层的颗粒。

如下制备立即释放或迅速释放组合物：AMD、CD、填充剂、粘合剂和一半量的崩解剂首先分别在具有991 μm筛网的旋转研磨机中过筛，然后在混和制粒机中混和多至10分钟以形成均匀的粉末混和物。制粒过程通过向所述粉末混和物中逐渐添加水，同时不断搅拌，以将所述干燥粉末成份的稠度改变为颗粒而起始。湿的颗粒在固定床上在50-70° C或在流化床上在40-60°C干燥以降低湿度。下一步，使用具有1575 μm筛网的旋转研磨机在低于1200 rpm研磨所述干燥的颗粒以减小粒径。然后，加入预先过30目筛的助流剂、润滑剂和另一半量的崩解剂并混和大约5分钟。

下一步，如下对所述缓释层组合物和立即释放或迅速释放组合物进行压片：将(132-493) mg所述缓释组合物加入到冲模中并压实，之后在其上覆盖(128-678) mg所述立即释放或迅速释放组合物并对这两种组合物进行压片得到所述双层片剂。

上面是本发明的特定实施方案的详细描述。本领域技术人员在本公开的启示下应当认识到在本文公开的特定实施方案中可以进行许多改变，但是仍然可以得到相同或相似的结果而不偏离本发明的精神和范围。本文公开的和要求保护的所有实施方案在本公开的启示下不经不必要的实验即可进行并完成。

图 1

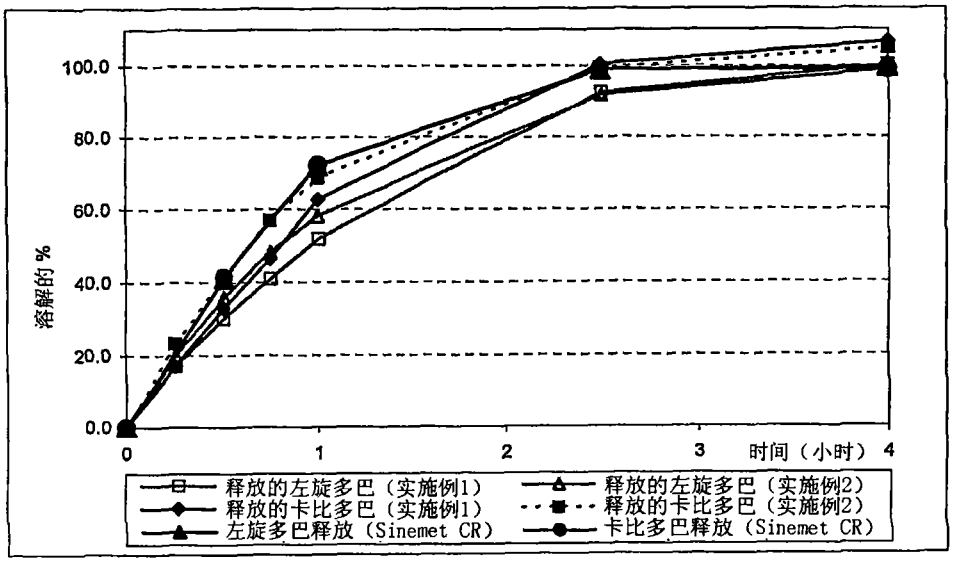

100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
溶解的 %
0
1
2
3
时间（小时）
4
释放的左旋多巴（实施例1）
释放的卡比多巴（实施例1）
左旋多巴释放（Sinemet CR）
释放的左旋多巴（实施例2）
释放的卡比多巴（实施例2）
卡比多巴释放（Sinemet CR）

图 2

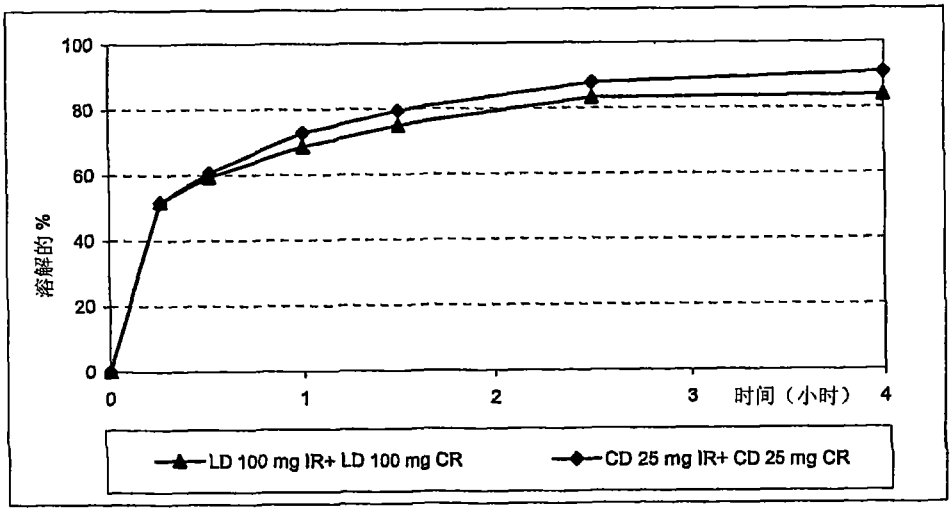

100
80
60
40
20
0
溶解的 %
0
1
2
3
时间（小时）
4
LD 100 mg IR+ LD 100 mg CR
CD 25 mg IR+ CD 25 mg CR

图 3

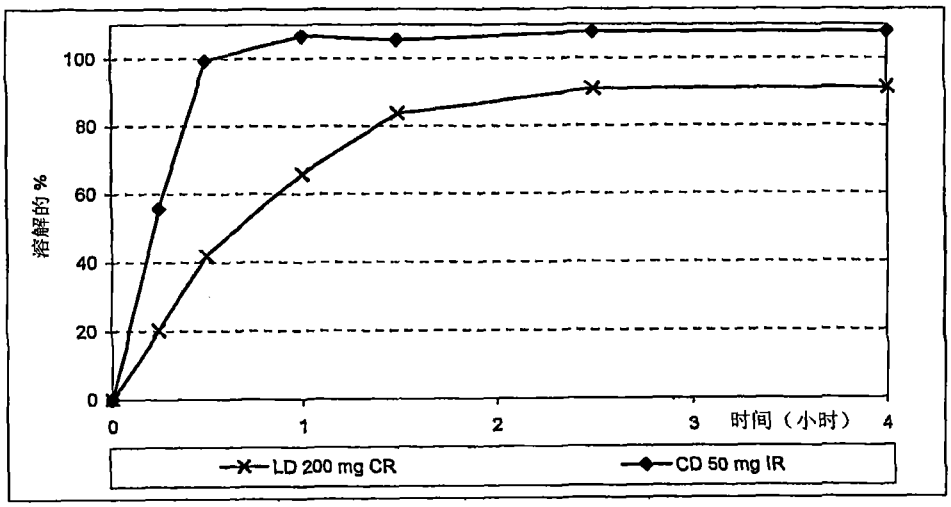

100
80
60
40
20
0
溶解的 %
0
1
2
3
4
时间（小时）
LD 200 mg CR
CD 50 mg IR

图 4

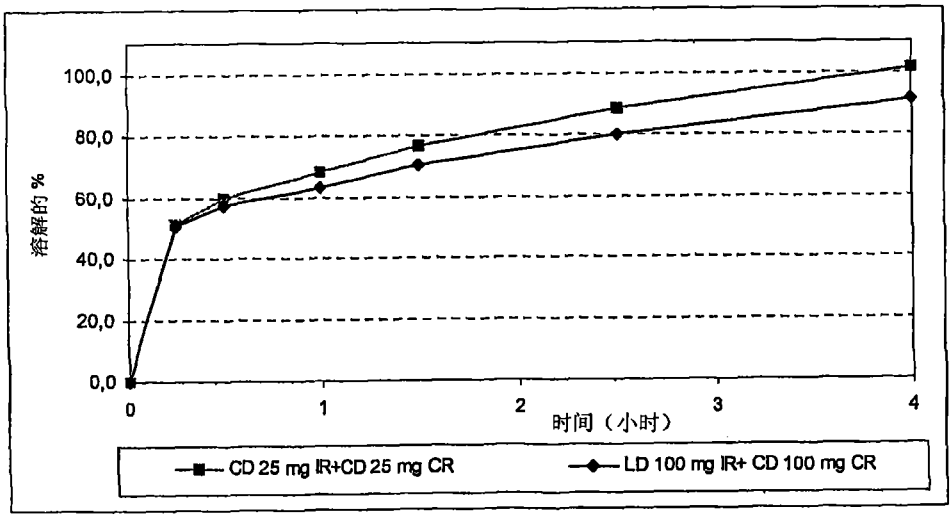

100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
溶解的 %
0
1
2
3
4
时间（小时）
CD 25 mg IR+CD 25 mg CR
LD 100 mg IR+ CD 100 mg CR

图 5

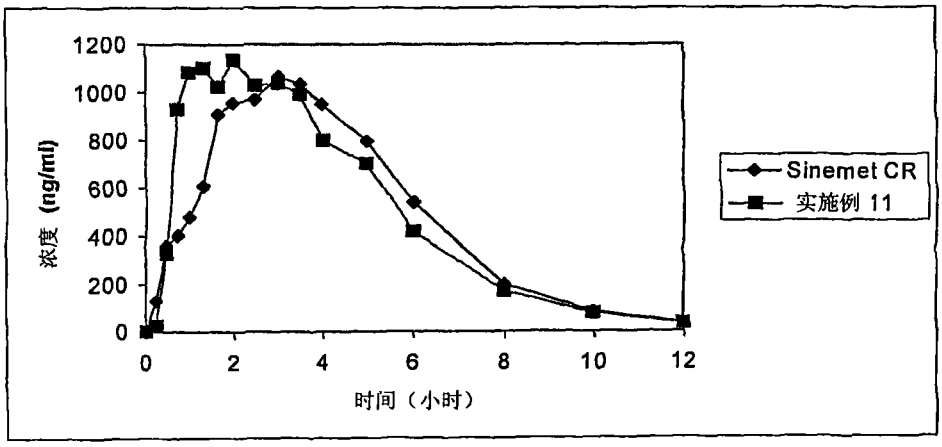
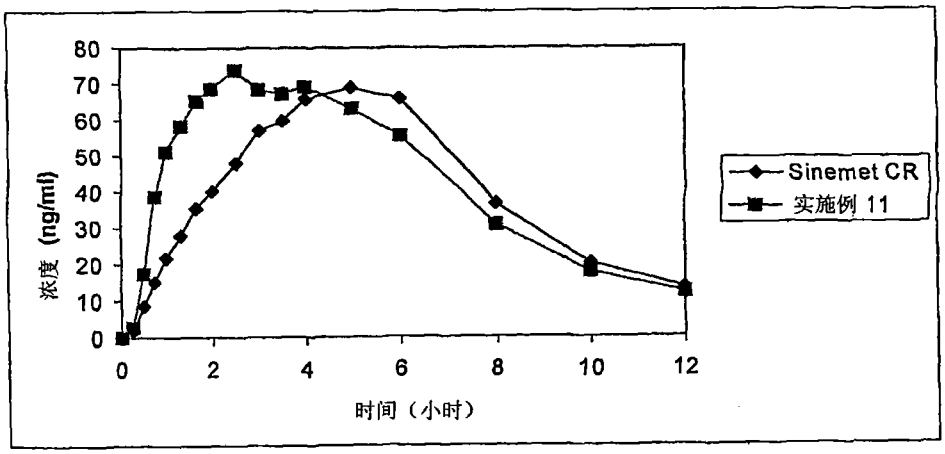

1200
1000
800
600
400
200
0
浓度 (ng/ml)
0
2
4
6
8
10
12
时间（小时）
Sinemet CR
实施例 11

图 6


80
70
60
50
40
30
20
10
0
浓度 (ng/ml)
0
2
4
6
8
10
12
时间（小时）
Sinemet CR
实施例 11