

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/137



[12] 发明专利说明书

A61K 9/00 A61K 31/40

A61K 31/44 A61P 25/16

A61P 25/24 A61P 25/28

[21] ZL 专利号 96192303.2

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171586C

[22] 申请日 1996.3.1 [21] 申请号 96192303.2

[30] 优先权

[32] 1995.3.2 [33] GB [31] 9504235.4

[32] 1995.8.18 [33] GB [31] 9517063.5

[86] 国际申请 PCT/GB1996/000484 1996.3.1

[87] 国际公布 WO1996/026720 英 1996.9.6

[85] 进入国家阶段日期 1997.9.2

[71] 专利权人 R·P·舍雷尔有限公司

地址 英国威尔特郡

[72] 发明人 弗郎西斯卡·玛丽·布鲁尔

爱德华·斯图尔特·约翰逊

安东尼·克拉克

审查员 郭婷

[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 3 页 说明书 22 页 附图 7 页

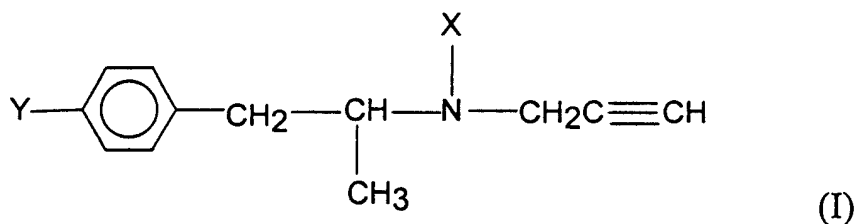
[54] 发明名称 包含单胺氧化酶 B 抑制剂的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种用于口服的药物组合物，其包括载体和作为活性组份的单胺氧化酶 B 抑制剂，其特征在于，该组合物的配制提高所述单胺氧化酶 B 抑制剂的胃前吸收。本发明还提供制备该组合物的方法以及该组合物在治疗帕金森氏病、治疗和/或预防抑郁以及治疗和/或预防阿尔茨海默氏病中的应用。

ISSN 1008-4274

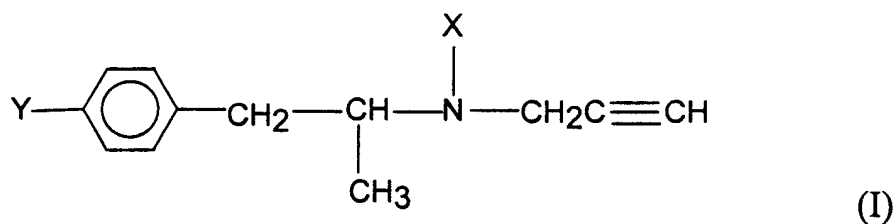
1、一种用于口服的药物组合物，其包括载体和作为活性组份的单胺氧化酶 B 抑制剂，其特征在于，该组合物为一种在口腔内快速释放出活性组份的固体快速分散剂型，以提高所述单胺氧化酶 B 抑制剂的胃前吸收，所述单胺氧化酶 B 抑制剂选自莫非吉兰、雷沙吉兰、拉扎贝胺、2-BUMP、M-2-PP、MDL-72145、以下通式的化合物、以及所述单胺氧化酶 B 抑制剂的药物学可接受的盐：



其中，X 代表氢原子或甲基，而 Y 代表氟或氢原子，

而且所述固体快速分散剂型包括活性组份与水溶性或水分散性载体构成的网架，所述载体对于活性组份是惰性的，而所述网架是通过将溶剂从固态组合物中升华出去来制备的，该组合物包括活性组份和载体在溶剂中的溶液。

2、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述单胺氧化酶 B 抑制剂是以下通式的化合物：



其中，X 和 Y 如权利要求 1 所述。

3、如权利要求 2 所述的组合物，其中，X 代表甲基，而 Y 代表氢

原子。

4、如权利要求 2 或 3 所述的组合物，其中，活性成分的含量为组合物重量的 1—30%。

5、如权利要求 2 或 3 所述的组合物，其中，活性成分的含量为 0.25—30 mg。

6、一种用于口服的药物组合物，其包括载体和作为活性组份的丙炔苯丙胺，其特征在于，该组合物为一种固体快速分散剂型，其包括丙炔苯丙胺和水溶性或水分散性载体构成的网架，所述载体对于丙炔苯丙胺是惰性的，而所述网架是通过将溶剂从固态组合物中升华出去来制备的，该组合物包括丙炔苯丙胺和载体在溶剂中的溶液。

7、如权利要求 1 或 6 所述的组合物在制备用于治疗帕金森氏病的药物中的应用。

8、如权利要求 1 或 6 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防抑郁的药物中的应用。

9、如权利要求 1 或 6 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防阿尔茨海默氏病的药物中的应用。

10、如权利要求 1 或 6 所述的组合物在制备用于增加苯乙胺体内浓度的药物中的应用。

11、如权利要求 1 或 6 所述的组合物在制备用于治疗与苯乙胺水平低下有关的疾病的药物中的应用。

包含单胺氧化酶 B 抑制剂的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种药物组合物，制备该组合物的方法以及该组合物在治疗帕金森氏病、治疗抑郁和治疗和/或预防阿尔茨海默氏病中的应用。

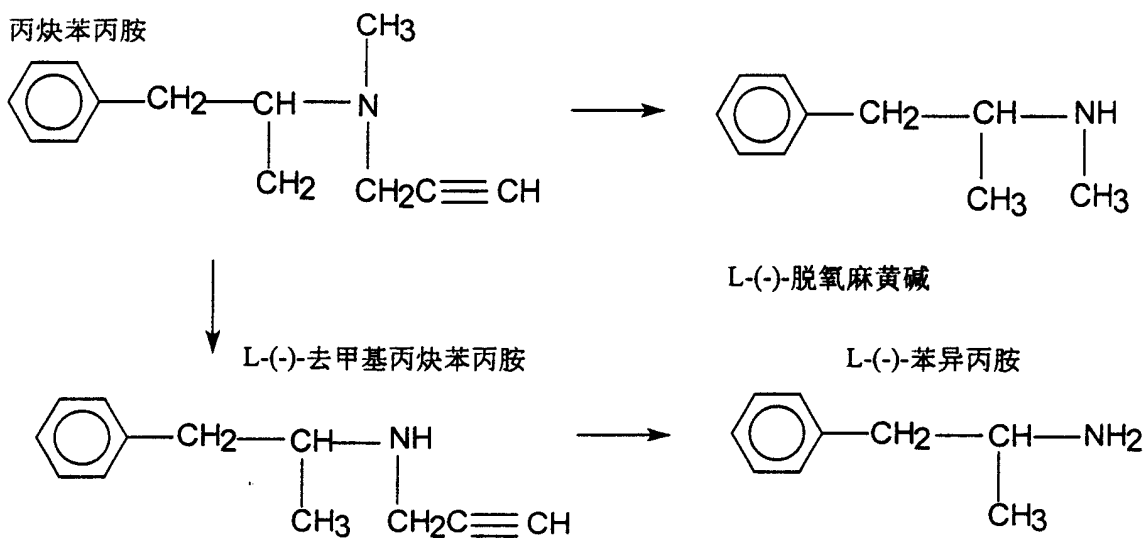
背景技术

已知丙炔苯丙胺 ((-)-N, α -二甲基-N-2-丙炔基-苯乙胺) 可用于治疗帕金森氏病。丙炔苯丙胺的作用机理尚未被完全阐明。但是，丙炔苯丙胺是单胺氧化酶的有效不可逆的抑制剂，与此酶的 B 型具有非常大的亲和力。已知单胺氧化酶在断裂脑中的生物胺类，如多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟基色胺 (5-羟色胺) 中起着非常重要的作用。据认为，对 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 的抑制可使帕金森氏病患者脑部中的多巴胺和苯乙胺作用增强，由此改善对运动的控制 (见 Gaal 和 Hermez, “单胺氧化酶 B 的抑制剂，在神经变性疾病中的药理学和临床应用” 的第 4 章, 编辑为 I. Szelenyi, (1993), Birkhauser Verlag Basel, Switzerland, 以后称其为 Szelenyi)。

丙炔苯丙胺目前是口服给药的，包括用于整片吞服的常规片剂或用于快速吞服的定量常规糖浆剂。因此，以此方式给药的丙炔苯丙胺由胃肠道即胃、小肠和近端大肠 (结肠) 被吸收到肝部系统，并在达到循环系统之前达到肝脏。已知肝脏是将活性丙炔苯丙胺转化为代谢产物的主要场所，有些代谢产物是不需要的。其后果是，被吸收的丙炔苯丙胺由肝脏的首次通过导致药物的过度代谢，被吸收的整体丙炔苯丙胺剂量的

大部分不能达到循环系统以及脑中。这种现象被称为“首过效应”，并导致以此方式给药的丙炔苯丙胺的生物利用度降低（见 Heinonen 等人，*Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol.56, No. 6, (1994), 742—749 页）。

另外，已知丙炔苯丙胺在代谢时根据以下代谢途径产生 N-去甲基丙炔苯丙胺、脱氧麻黄碱和苯异丙胺：



虽然已有人提出 N-去甲基丙炔苯丙胺有可能对所需的单胺氧化酶的抑制（见 Heinonen 等人，在 Szelenyi 的第 10 章）起一定作用，但是去氧麻黄碱和苯异丙胺对帕金森氏病没有作用。因为去氧麻黄碱和苯异丙胺都是中枢神经系统和心脏的兴奋剂，所以它们的出现的确产生一些不希望的副作用如不能入睡和心律失常。为降低中枢神经系统兴奋剂的作用，目前必须在不迟于中午的时候服用所需剂量的丙炔苯丙胺，这样，在患者想要在夜晚睡觉时不希望的兴奋作用已被降低。很显然，这种情况远不能令人满意。

对氟丙炔苯丙胺是丙炔苯丙胺的类似物，其也是单胺氧化酶 B 的抑制剂，而且具有与丙炔苯丙胺类似的药理学活性。

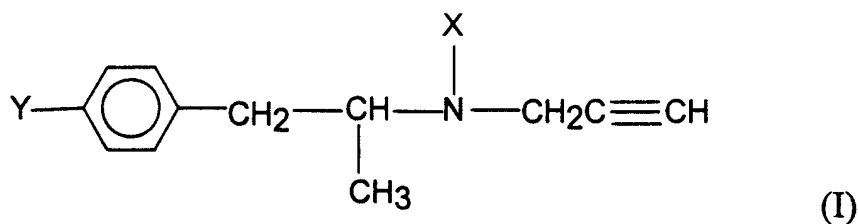
许多其他的与丙炔苯丙胺在化学上无关的化合物也具有抑制单胺氧化酶 B 的作用，而且很多这些化合物已被用于治疗帕金森氏病，治疗抑郁和/或治疗和/或预防阿尔茨海默氏病。在此类的 MAO-B 抑制剂中有：拉扎贝胺 (lazabemide) [N-(2-氨基乙基)-5-氯吡啶-2-羧胺盐酸盐]；雷沙吉兰 (rasagiline) [2,3-二氢-N-2-丙炔基-1H-茚-1-胺]；2-BUMP [N-(2-丁基)-N-甲基炔丙基胺]；M-2-PP [N-甲基-N-(2-戊基)-炔丙基胺]；MDL-72145 [β -(氟亚甲基)-3,4-二甲氧基-苯乙胺]；和莫非吉兰 (mofegiline) [(E)-4-氟- β -(氟亚甲基)苯基丁胺盐酸盐]。

从临床的角度看，非常希望的是寻找到一种服用此类 MAO-B 抑制剂的方法，以提高活性组份的生物利用度，并使单胺氧化酶 B 抑制剂更快速地起作用而且延长作用时间。

发明内容

因此，本发明的目的是提供一种用于口服的药物组合物，该组合物包括载体和作为活性组份的单胺氧化酶 B 抑制剂，其特征在于，组合物的配制可提高活性组份的胃前 (pre-gastric) 吸收。

根据本发明，其提供一种用于口服的药物组合物，其包括载体和作为活性组份的单胺氧化酶 B 抑制剂，其特征在于，该组合物为一种在口腔内快速释放出活性组份的固体快速分散剂型，以提高所述单胺氧化酶 B 抑制剂的胃前吸收，所述单胺氧化酶 B 抑制剂选自莫非吉兰、雷沙吉兰、拉扎贝胺、2-BUMP、M-2-PP、MDL-72145、以下通式的化合物、以及所述单胺氧化酶 B 抑制剂的药理学可接受的盐：



其中，X 代表氢原子或甲基，而 Y 代表氟或氢原子，

而且所述固体快速分散剂型包括活性组份与水溶性或水分散性载体构成的网架，所述载体对于活性组份是惰性的，而所述网架是通过将溶剂从固态组合物中升华出去来制备的，该组合物包括活性组份和载体在溶剂中的溶液。

根据本发明的另一个方面，其提供一种用于口服的药物组合物，其包括载体和作为活性组份的丙炔苯丙胺，其特征在于，该组合物为一种固体快速分散剂型，其包括丙炔苯丙胺和水溶性或水分散性载体构成的网架，所述载体对于丙炔苯丙胺是惰性的，而所述网架是通过将溶剂从固态组合物中升华出去来制备的，该组合物包括丙炔苯丙胺和载体在溶剂中的溶液。

在此所用的术语“胃前吸收”是指活性组份由在胃部之前的消化道部分吸收，包括颊部、舌下、口咽部和食管的吸收。

对包含 MAO-B 抑制剂的组合物的胃前吸收，可用在实施例 3 中对丙炔苯丙胺描述的方法来估测。该测试类似于“颊部吸收测试”，该方法在 Harris 和 Robinson 的综述文章 (J. Pharm. Sci., 1992, vol 81, p1-10) 中被认为是估算药物颊部吸收的最佳方法。将包含临床有效剂量的 MAO-B 抑制剂的测试组合物放入嘴中并保持 1 分钟，然后将其咳出。用 3 等份 25ml 水漱口，这些水也同样咳出。然后用合适的分析方法如 HPLC 测定在咳出的口腔冲洗物中的 MAO-B 抑制剂的总量，从开始时放置在口腔中的药物总量中减去测得的 MAO-B 抑制剂的量，以此测定已经胃前吸收的药物总量。为有明显的颊部吸收，通常优选的是，在测试中 1 分钟内吸收至少 5% MAO-B 抑制剂，优选在 1 分钟内吸收至少 10%，而最优选在 1 分钟内吸收至少 15% 的 MAO-B 抑制剂。

据认为此类的胃前吸收主要是透过在口腔、咽部和食管的粘膜而进

行的。因此，优选的是，本发明的组合物配制成可提高活性组份通过颊部、舌下、口咽部和/或食管粘膜的吸收。

因此优选的是，本发明的组合物的剂型为保持活性组份与颊部、舌下、咽部和/或食管粘膜的接触。

本发明的组合物优选为粘性乳剂、糖浆或甘香酒剂、舌下片剂、可吞服或可咀嚼的片剂、软凝胶、锭剂、含水或非水滴剂或其他的可控制地向唾液或向颊部、咽部和食管粘膜释放活性组份的剂型、在口腔中快速释放活性组份的快速分散剂型、或生物粘附系统 (bioadherent system)。

术语“生物粘附系统”指固体或液体剂型，其在体温下具有控制释放和生物粘附的特性。此类剂型可以是天然油包水的乳剂，其内部相比外部相大。此类生物粘附系统的例子见美国专利 5055303。

临床研究表明，多至 82% 的帕金森氏病患者具有吞咽困难，而且许多此类患者会流涎。因此，在上述的剂型中，快速分散剂型是特别优选的，这是因为它们在口腔中快速崩解，因而减少了上述困难。因此可以预料到，此类快速分散剂型对于患者来说更易于服用，而对于看护者更易于给药。

美国专利 4855326 描述了快速分散剂型的一个例子，其中，熔融可纺 (spinnable) 的载体物质如糖与活性组份混合，然后将得到的混合物旋转成“糖果—绒毛” (candy-floss) 剂。然后将旋转成的“糖果—绒毛”产物压成快速分散的多孔固体剂型。

美国专利 5120549 公开了一种快速分散基体系统，该基体系统是通过以下方法制备的：首先将分散在第一溶剂中的基体形成系统固化，然后在低于第一溶剂之固化点的温度下使固化的基体与第二溶剂接触，该第二溶剂基本上与第一溶剂混溶，基体形成元素和活性组份基本上不溶于第二溶剂，其中，将第一溶剂基本上除去，由此得到快速分散基体。

美国专利 5079018 公开了一种快速分散剂型，其包括水溶性的可水合凝胶或发泡材料制成的多孔骨架结构，上述材料已用水水合，在水合状态下用硬化剂使其硬化，然后在大约 0°C 或更低的温度下用液体有机溶剂脱水，在水合液体的位置处留下空间。

国际专利申请公开 WO 93/12769 (PCT/JP93/01631) 描述的低密度快速分散剂型是通过以下方法形成的：用琼脂使包含基体形成元素和活性组份的含水系统凝胶化，然后通过强制空气或真空干燥除去水分。

美国专利 5298261 公开的快速分散剂型包括部分崩坏的基础网架，该网架是在基体的崩坏温度以上被真空干燥的。但是，基体优选为在基体的平衡沸点以下被至少部分干燥。

国际专利申请公开 WO 91/04757 (PCT/US90/05206) 公开的快速分散剂型包括泡腾崩解剂，该泡腾崩解剂用于在与唾液接触时泡腾，使药剂快速崩解，从而使活性组份分散在口腔中。

术语“快速分散剂型”因此包括所有在上述段落中描述的剂型。但特别优选在英国专利 1548022 中所描述的快速分散剂型，即一种固体快速分散剂型，其包括活性组份和水溶性或水分散性载体构成的网架 (network)，所述载体对于活性组份是惰性的，所述网架是通过将溶剂从固态组合物中升华出去来制备的，该组合物包括活性组份和载体在溶剂中的溶液。

本发明的组合物优选在放入口腔后于 1—10 秒、特别是 2—8 秒内崩解。

如果是上述的优选类型的快速分散剂型，除活性组份外，组合物优选包括基体形成剂和次要组份。用于本发明的合适基体形成剂包括衍生于动物或植物蛋白的材料，如明胶、糊精和大豆、小麦和叶虱籽蛋白；树胶，如阿拉伯胶、瓜耳胶、琼脂和黄耆胶；多糖；藻酸盐；羧甲基纤

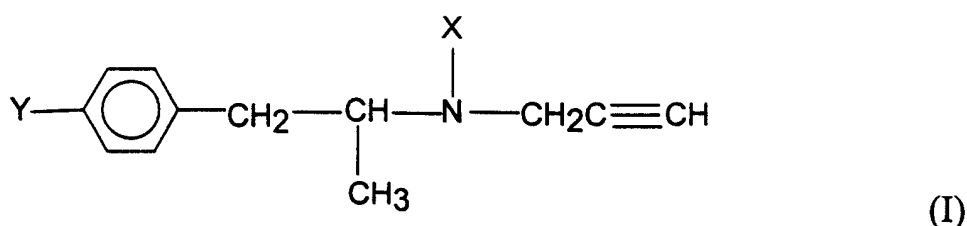
纤维素；角叉菜胶；右旋糖酐；果胶；合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮；以及多肽/蛋白或多糖复合物如明胶—阿拉伯胶复合物。

其他的适于本发明使用的基体形成材料包括糖类如甘露糖、右旋葡萄糖、乳糖、半乳糖和海藻糖；环糖类如环糊精；无机盐如磷酸钠、氯化钠和硅酸铝；以及具有 2—12 个碳原子的氨基酸如甘氨酸、L—丙氨酸、L—天冬氨酸、L—谷氨酸、L—羟基脯氨酸、L—异亮氨酸、L—亮氨酸和 L—苯丙氨酸。

在固化前可在溶液或悬浮液中掺入一种或多种基体形成剂。基体形成剂中可存在表面活性剂或没有表面活性剂。除形成基体外，基体形成剂还可有助于保持任何活性组份在溶液或悬浮液中的分散。如果活性组份在水中的溶解性不足并因而必须悬浮而不是溶解时，这一点是特别有帮助的。

在组合物中还可掺入次要组份如防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、增粘剂、着色剂、调味剂、pH 调节剂、甜味剂或遮味剂。合适的着色剂包括红、黑和黄色铁氧化物和 FD & C 染料如可购自 Ellis & Everard 的 FD & C 蓝 2 和 FD & C 红 40。合适的调味剂包括薄荷、山莓、甘草、桔子、柠檬、葡萄柚、焦糖、香草和葡萄调味品或它们的组合。合适的 pH 调节剂包括柠檬酸、酒石酸、磷酸、盐酸和马来酸。合适的甜味剂包括天冬甜精、阿糖精 K 和竹芋蛋白。合适的遮味剂包括碳酸氢钠、离子交换树脂、包含化合物、吸附物或微囊活性物的环糊精。

根据本发明的优选组合物包括以下通式化合物或其酸加成盐作为活性 MAO—B 抑制剂：



其中，X 代表氢原子或优选为甲基，而 Y 代表氟、优选为氢原子。特别优选的是，X 是甲基，而 Y 是氢，即活性 MAO-B 抑制剂是丙炔苯丙胺。

丙炔苯丙胺或对氟丙炔苯丙胺从本发明的组合物中为胃前吸收所吸收，直接达到系统的循环系统，由此避免了在肝脏的首过代谢。因此，减少了初始时不希望的代谢物的快速产生，并增加了活性丙炔苯丙胺或对氟丙炔苯丙胺的生物利用度。这可产生许多好处。例如，活性丙炔苯丙胺或对氟丙炔苯丙胺生物利用度的增加意味着，丙炔苯丙胺或对氟丙炔苯丙胺的剂量可以降低，而仍可产生所希望的有效作用。这进一步可降低不希望的代谢物的产生，而且如果是丙炔苯丙胺的话，还可降低去氧麻黄碱和苯异丙胺对中枢神经系统和心脏的兴奋作用。因此，本发明组合物的给药时间无特别的限制。

如果是丙炔苯丙胺及其上述通式 I 的类似物，组合物中活性组份的量优选为组合物重量的 1-30%，更优选为 1-20%。还优选的是，活性组份在组合物中的量为 0.25-30mg，更优选 0.5-10mg，特别是 1-5mg。

如果是其他的 MAO-B 抑制剂，它们也以临床有效的浓度存在。

根据本发明的另一方面，还提供制备上述药物组合物的方法，其包括将载体与 MAO-B 抑制活性的组份缔合。

在本发明的另一方面，还提供上述组合物在治疗帕金森氏病中的应用。

如上所述，丙炔苯丙胺和对氟丙炔苯丙胺都是单胺氧化酶 B 的抑制剂。单胺氧化酶的优选底物是苯乙胺，该化合物在脑中是自然产生的。苯乙胺在结构上与苯异丙胺非常近似，而且近来的研究表明，苯乙胺可起到神经调质的作用，促进情绪的改善。的确如此，这是因为发现抑郁患者的脑部中的苯乙胺水平低于正常水平。

由此来看，已有人提出因为对单胺氧化酶 B 的抑制可导致苯乙胺水平的增加，所以可用单胺氧化酶 B 抑制剂如丙炔苯丙胺来治疗抑郁。但是，实际上发现为改善抑郁患者的情绪，需要每日服用高剂量的丙炔苯丙胺很长时间（如 6 周），一般为每日 30—60mg。如此高剂量与非特异性地抑制单胺氧化酶 A 和单胺氧化酶 B 有关，选择性抑制单胺氧化酶 B 是低剂量（10mg 或更低）丙炔苯丙胺的一个特征。虽然单胺氧化酶 A 对苯乙胺的代谢几乎没有作用，已有人建议对单胺氧化酶 A 的抑制可产生抗抑郁效果，这是因为抑制了去甲肾上腺素和 5-羟色胺的脱氨基作用，而这些化合物的缺乏与抑郁有关。但是，单胺氧化酶 A 的抑制可产生非所希望的心血管作用和色胺诱导的高血压危险（所谓的“干酪效应”）。因此，为抗抑郁而使用高剂量的丙炔苯丙胺或其他的 MAO-B 抑制剂尚不是理想的。

另外，已有人提出服用低剂量的丙炔苯丙胺（10mg），与作为苯乙胺的代谢前体的苯丙氨酸（250mg）合用。在此情况下，丙炔苯丙胺抑制单胺氧化酶 B 的产生，并由此抑制苯乙胺的脱氨基作用，而苯丙氨酸刺激苯乙胺的合成。这导致脑中苯乙胺水平的提高，并因而同时改善了情绪。但是，两种药物需要同时服用，而且抗抑郁作用的发生非常缓慢。

时至今日，尚无研究表明单独使用低剂量的丙炔苯丙胺可以持久地产生抗抑郁作用。但是，已发现如果丙炔苯丙胺或其他的 MAO-B 抑制化合物（推导出来的）配制在根据本发明的组合物中，可在体内增加苯乙胺的量，并因此在与选择性抑制单胺氧化酶 B 有关的剂量水平下达到良好的抗抑郁效果。而且，比现存组合物更早地达到效果，如果是丙炔苯丙胺，低剂量水平也产生低水平的不希望代谢产物，并降低了与此有关的副作用。

根据本发明的另一方面，本发明还提供上述组合物在制备用于治疗

和/或预防抑郁的药物中的应用。

根据本发明的另一方面，本发明还提供上述组合物在制备用于增加苯乙胺体内浓度的药物中的应用。

根据本发明的另一方面，本发明还提供上述组合物在制备用于治疗与苯乙胺水平低下有关的疾病的药物中的应用。

最近的研究表明丙炔苯丙胺和其他的 MAO-B 抑制剂对治疗和/或预防阿尔茨海默氏病有积极的作用，这是因为该病也与脑部中单胺氧化酶 B 与年龄相匹配的水平相比明显地增加有关。因此，因为已表明丙炔苯丙胺和其他 MAO-B 抑制剂（推导出的）配制在本发明的组合物中可增加活性组份的生物利用度，所以此类组合物对治疗和/或预防阿尔茨海默氏病特别有效，并可降低不希望的代谢产物和有关的副作用。

根据本发明的再一方面，本发明还提供上述组合物在制备用于治疗 and/或预防阿尔茨海默氏病的药物中的应用。

由于已知患有阿尔茨海默氏病的患者会产生痴呆，所以他们不能遵从治疗方案，而且在治疗中不予配合，甚至将药片吐出，所以本发明的快速分散剂型是特别优选的，这不仅因为他们在口腔中崩解快，降低了将整个药物吐出的机会，而且还因为已确定即使是在一部分药物被咳出时也能有大部分的活性组份被从组合物中吸收到体内。

具体实施方式

以下将参考实施例进一步阐明本发明。

实施例 1

制备快速分散剂型的丙炔苯丙胺

(a) 制备丙炔苯丙胺盐酸盐的 2.0% 分散液

通过在真空混合器的槽中彻底的混合，将明胶（720g）和甘露糖

(540g) 分散在一部分纯水 (15.73kg) 中。在使用锚式搅拌器进行混合时将剩余部分的水 (1.5 升) 在真空下加入。然后将混合物加热至 40 ± 2 °C, 并均化 10 分钟。将混合物冷却至室温。在冷却时, 将 4500g 的混合物移到不锈钢容器内, 然后在该部分中顺序加入甘氨酸 (360g)、天冬甜精 (90g)、葡萄柚调味剂 (54g)、Opatint 黄 (54g)、柠檬酸 (90g) 和丙炔苯丙胺盐酸盐 (360g); 并用 bench top 均化器进行均化。剩余的混合物转移到第二个不锈钢容器中。使用 bench top 混合器均化该部分混合物 10 分钟, 以溶解药物。一旦完成着色剂的分散, 在第一个容器中的已均化的混合物与第二个容器中的混合物一起再移回混合器槽中。合并的混合物再混合至少 20 分钟。然后将整个分散液均化, 以保证混合完全。

(b) 制备 5mg 单位的丙炔苯丙胺盐酸盐

将在步骤 (a) 中形成的丙炔苯丙胺盐酸盐 2.0% 分散液 250mg 分装在一系列预先形成的泡罩袋中, 袋的直径为 12mm。泡罩层压物每平方米包括 $200 \mu\text{m PVC}/30 \mu\text{m PE}/\text{PVDC}$ 90g。产物在液氮冷冻道中立即冷冻。冷冻的产物在低于 -20°C 的温度下贮存至少 24 小时, 然后在 $+20^\circ\text{C}$ 的干燥温度下和压力为 0.5bar 腔室中, 在冷冻干燥器中进行冷冻-干燥。然后检测经冷冻-干燥的单位是否存在严重缺陷, 其他的批料用由纸/箔层压物 ($20 \mu\text{m}$ 铝) 组成的箔盖封住。每个泡罩用批号标记, 然后将泡罩放置在口袋中, 并完全封住口袋的开口端, 由此将泡罩用预先形成的口袋包裹住。在各口袋上标记产品名、批号、生产日期和供应商的名称。

各单位剂量具有以下组成:

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的%重量 |
|--------------------|----------------|--------------|
| 纯水 USP/EP* | 218.500 | 87.4 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.0 |
| 明胶 EP/USNF | 10.000 | 4.0 |
| 甘露糖 EP/USP | 7.500 | 3.0 |
| 天冬甜精 EP/USN | 1.250 | 0.5 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.3 |
| 甘氨酸 USP | 5.000 | 2.0 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.5 |
| Opatint AD-22901 黄 | <u>0.750</u> | <u>0.3</u> |
| | <u>250.000</u> | <u>100.0</u> |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 2

药代动力学对比研究

此实验的目的是比较实施例 1 的丙炔苯丙胺盐酸盐组合物与市售的丙炔苯丙胺盐酸盐片剂（商标“Movergan”，Asta Medica AG, Weismullerstrasse 45, 6000 Frankfurt am Main, Germany）的生物利用度。

按以下方法进行开标的、随机的、双向交叉自愿研究。24 名受试者，男女都有，年龄 45—71 岁，书面同意经受彻底的医疗检查，以确定他们是否适合参加此项研究。受试者按事先随机确定的顺序接受研究治疗。受试者既给予实施例 1 的组合物也给予“Movergan”组合物。在给药之前采取确定药代动力学参数的血样作为基线，然后于 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24、48、72 和 96 小时再分别采样。在受试者交叉接受他们的第二种药物给药时，于两周后重复研究程序。丙炔苯丙胺盐酸盐是以单剂量 10mg（由 2X5mg 组成）的实施例 1 的组合物或“Movergan”组合物来服用的。

进行检测，以确定丙炔苯丙胺、N-去甲基丙炔苯丙胺、去氧麻黄碱和苯异丙胺在各血浆样品中的浓度。测定四种分析物质的以下药代动

力学参数：生物利用度（药物浓度对时间的曲线（AUC）下的面积），
C_{max}（达到的最大血浆浓度）和 T_{max}（观察到 C_{max} 时的时间点）。

结果见图 1-4，各图都是特定化合物的血浆浓度对取样时的时间的图，样品是实施例 1 的组合物和以“Movergan”商标销售的片剂组合物。在图 1 中，特定化合物是丙炔苯丙胺。在图 2 中，特定化合物是 N-去甲基丙炔苯丙胺。在图 3 中，特定化合物是去氧麻黄碱。在图 4 中，特定化合物是苯异丙胺。

结果见表 1。在该表中，N-去甲基丙炔苯丙胺、去氧麻黄碱和苯异丙胺的参考物是这些化合物的 L-（-）异构体。

表 1

| | 丙炔苯丙胺 | N-去甲基丙炔苯丙胺 | 去氧麻黄碱 | 苯异丙胺 |
|------------------|------------------|------------------------|--------|--------|
| AUC | | | | |
| 实施例 1 | 6.93 | 36.58 | 215.43 | 104.85 |
| Movergan | 0.83 | 35.60 | 234.91 | 108.01 |
| | | | | |
| C _{max} | | | | |
| 实施例 1 | 5.17 | 14.47 | 8.90 | 3.01 |
| Movergan | 0.86 | 17.36 | 10.59 | 3.54 |
| | | | | |
| T _{max} | | | | |
| 实施例 1 | 0.33 | 0.71 | 2.40 | 5.40 |
| Movergan | 0.58 | 0.72 | 2.16 | 4.16 |
| | | | | |
| 说明 | AUC | 血浆浓度-时间曲线（ng.h/ml）下的面积 | | |
| | C _{max} | 最大血浆浓度（ng/ml） | | |
| | T _{max} | 最大血浆浓度时的时间（h） | | |

从图 1-4 和表 1 可明显看出, 实施例 1 组合物的丙炔苯丙胺的生物利用度比“Movergan”组合物的要高出 8 倍, 而它们却都包含相同量的活性组份。同样, N-去甲基丙炔苯丙胺的生物利用度对两种组合物是非常相似的。已知对治疗效果没有作用的去氧麻黄碱和苯异丙胺的生物利用度对实施例 1 和“Movergan”组合物是非常相似的。但是, 由于实施例 1 组合物的丙炔苯丙胺的生物利用度要大得多, 可以设想丙炔苯丙胺的剂量可大大降低, 由此也降低了不希望的中枢神经系统和心脏兴奋剂代谢产物的量以及不希望的由此导致的副作用, 但同时仍可达到所希望的丙炔苯丙胺血浆浓度以及与单胺氧化酶 B 抑制有关的所希望的治疗效果。

在表 1 中, 对于“Movergan”组合物, 丙炔苯丙胺之血浆浓度一时间曲线 (AUC) 下的面积对 N-去甲基丙炔苯丙胺 AUC 的比为 0.0233, 这明确地表明如果以现在剂型服用时丙炔苯丙胺被过度代谢掉。对于表 1 中的实施例 1, 相应的 AUC 比为 0.1894。这表明丙炔苯丙胺的胃前吸收导致更多比例的丙炔苯丙胺是以未被代谢的形式被吸收的。其进一步表明, 丙炔苯丙胺: N-去甲基丙炔苯丙胺 AUC 比可用作本发明之包含丙炔苯丙胺的组合物胃前吸收度的另一指标。通常优选的是, 丙炔苯丙胺 AUC 与 N-去甲基丙炔苯丙胺 AUC 的比应大于 0.05, 更优选大于 0.075, 而最优选大于 0.10。

实施例 3

胃前吸收研究

此研究的目的是估测根据实施例 1 制备的丙炔苯丙胺盐酸盐组合物的舌下吸收。市售的片剂丙炔苯丙胺组合物 (商标“Eldepryl”, Somerset Pharmaceuticals Inc. 777 South Harbour Island Boulevard, Suite 880, Tampa, Florida 33602, 美国) 作为丙炔苯丙胺胃前吸收度的对照。另外, 此研究

用于比较给药受试者在 24 小时后的苯乙胺和 5-羟基吲哚乙酸（5-HIAA）的尿排泄。

本研究是开标的、随机的、三向交叉自愿试验，并按以下方法进行：

11 名受试者，男女都有，年龄 45-62 岁，书面同意经受彻底的医疗检查，以确定他们是否适合参加此项研究。受试者按事先随机确定的顺序接受以下治疗：

1) 2×5mg Eldepryl 片剂，用 150ml 水服用（Eldepryl(10mg)）

2) 2×5mg 根据实施例 1 制备的丙炔苯丙胺片剂，在口腔中保持 1 分钟，然后咳出，用 3×25ml 水冲洗口腔，再吐出（实施例 1(2.96mg)）

3) 2×5mg 根据实施例 1 制备的丙炔苯丙胺片剂，在口腔中保持 1 分钟，然后吞下（实施例 1(10mg)）

在给药之前采取确定药代动力学参数的血样作为基线，然后于 0.08、0.16、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6 和 12 小时再分别采样。在给药之前采取尿样，然后在 0-2 小时、2-4 小时、4-6 小时、6-12 小时和 12-24 小时再采取尿样。

进行测试以测定丙炔苯丙胺在各血浆和尿样中的浓度，然后测定苯乙胺和 5-羟基吲哚乙酸（5-HIAA）在各尿样中的浓度。再测定唾液和口腔冲洗物中的丙炔苯丙胺。

苯乙胺是单胺氧化酶 B（MAO-B）的优选底物，因此当 MAO-B 被抑制时苯乙胺的排泄增加。5-HIAA 是 MAO-A 与 5-羟基色胺（5-羟色胺）作用的分解产物。当 MAO-A 被抑制时，5-HIAA 排泄降低。

以上研究的结果明示在图 5、6 和 7 的图形表中。如果根据实施例 1 制备的片剂在口腔内保持 1 分钟，然后咳出唾液，则在口腔冲洗物中测定的丙炔苯丙胺盐酸盐的平均浓度为相当于 7.04mg。这样，在此处理后，平均 2.96mg 丙炔苯丙胺盐酸盐被胃前吸收。因此，受试者从 10mg 之根据实施例 1 制备的组合物中接受 2.96mg 或 10mg 丙炔苯丙胺盐酸盐，而从 Eldepryl 组合物中接受了 10mg 丙炔苯丙胺。图 5 是血浆样品中丙炔苯丙胺的浓度对咳出和吞服的根据实施例 1 制备的组合物（分别为实施例 1(相当于 2.96mg)和实施例 1(10mg)）以及 10mg “Eldepryl” 片剂取样时间的图。图 6 是 5-羟基吲哚乙酸 24 小时后累积的尿排泄。图 7 是苯乙胺 24 小时后累积的尿排泄。

从图 5 中可明显看出，根据实施例 1 制备的丙炔苯丙胺组合物（相当于 2.96mg(咳出)和 10mg(吞服)）的生物利用度都比“Eldepryl”组合物的丙炔苯丙胺的生物利用度大得多，尽管其中一个组合物包含与“Eldepryl”组合物相同量的活性组份，而咳出物中活性组份的含量比“Eldepryl”组合物的三分之一还低。而且，可由图 7 明显看出，增加的生物利用度与苯乙胺之剂量相关的尿排泄增加有关。因为苯乙胺排泄的增加是通过抑制单胺氧化酶 B 而导致的，所以这是一个出乎意料的结果，因而相信标准片剂（如“Eldepryl”）中，10mg 的丙炔苯丙胺足以在最初的 24 小时最大地抑制单胺氧化酶 B。另外，如图 7 所示，实施例 1(10mg “吞服”，2.96mg “咳出”)的苯乙胺的排泄速率比“Eldepryl”组合物要高，这表明前述组合物抑制单胺氧化酶 B 的速率快，所以可以比“Eldepryl”组合物更早地缓解帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和抑郁情绪。

实施例 1 (10mg “吞服”，2.96mg “咳出”)的治疗缺乏对单胺氧化酶 A 的抑制，这由尿样中 5-羟基吲哚乙酸的浓度所证实，5-羟基吲哚乙酸是作为单胺氧化酶 B 的主要底物的 5-羟基色胺（5-羟色胺）的代

谢产物（见图6）。对于实施例1（10mg“吞服”，2.96mg“咳出”）和标准的“Eldepryl”片剂，5-羟基吲哚乙酸的尿浓度是相似的，这表明根据实施例1制备的丙炔苯丙胺组合物并没有比标准片剂产生更大的MAO-A抑制作用，虽然丙炔苯丙胺的生物利用度大大增加。

另一方面，从实施例1组合物（10mg“吞服”，2.96mg“咳出”）中的丙炔苯丙胺的生物利用度较大来看，可推导出丙炔苯丙胺的剂量可大大降低，因而减少不希望的代谢产物的量以及与它们有关的副作用，而同时仍可达到所希望的与抑制单胺氧化酶B有关的治疗效果。

以下实施例进一步例举了使用在实施例1中描述的方法制备的组合物，它们也有助于丙炔苯丙胺和其他MAO-B抑制剂的胃前吸收。

实施例4

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的%重量 |
|--------------------|---------|-----------|
| 纯水 EP/USP* | 221.625 | 88.65 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.00 |
| 明胶 EP/USNF | 11.250 | 4.50 |
| 甘露糖 EP/USP | 8.125 | 3.25 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 1.250 | 0.50 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.30 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.50 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |
| 总计 | 250.000 | 100.00 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 5

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|--------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 224.125 | 89.65 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.00 |
| 明胶 EP/USNF | 9.375 | 3.75 |
| 甘露糖 EP/USP | 7.500 | 3.00 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.30 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.50 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |
| 阿糖精 K | 1.250 | 0.50 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 6

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|--------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 219.500 | 87.80 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.00 |
| 明胶 EP/USNF | 10.000 | 4.00 |
| 甘露糖 EP/USP | 7.500 | 3.00 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 1.000 | 0.40 |
| 甘氨酸 USP | 2.500 | 1.00 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.50 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |

| | | |
|---------------------|---------|-------|
| Lemon Lime 59.15/AP | 2.500 | 1.00 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 7

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|----------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 223.625 | 89.45 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.00 |
| 明胶 EP/USNF | 10.000 | 4.00 |
| 甘露糖 EP/USP | 7.500 | 3.00 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 0.750 | 0.30 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.30 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.50 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |
| 对羟基苯甲酸甲酯钠 EP/USNF | 0.250 | 0.10 |
| 对羟基苯甲酸丙酯钠 EP/USNF | 0.125 | 0.05 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 8

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|--------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 219.125 | 87.65 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.00 |
| 明胶 EP/USNF | 10.625 | 4.25 |
| 甘露糖 EP/USP | 6.875 | 2.75 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 1.250 | 0.50 |
| 甘氨酸 USP | 5.000 | 2.00 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.30 |
| 柠檬酸 EP/USP | 0.625 | 0.25 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 9

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|--------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 216.750 | 86.7 |
| 丙炔苯丙胺盐酸盐 | 5.000 | 2.0 |
| 明胶 EP/USNF | 10.000 | 4.0 |
| 甘露糖 EP/USP | 7.500 | 3.0 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 1.250 | 0.5 |
| 甘氨酸 USP | 3.750 | 1.5 |
| 柠檬酸 EP/USP | 1.250 | 0.5 |

| | | |
|---------------------|---------|-------|
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.3 |
| 阿糖精 K | 1.250 | 0.5 |
| Lemon Lime 59.15/AP | 2.500 | 1.0 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 10

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|--------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 215.875 | 86.35 |
| mofegiline | 12.000 | 4.80 |
| 明胶 EP/USNF | 10.000 | 4.00 |
| 甘露糖 EP/USP | 8.125 | 3.25 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 1.250 | 0.50 |
| 葡萄柚调味剂 502.106/A | 0.750 | 0.30 |
| 甘氨酸 USP | 1.250 | 0.50 |
| Opatint AD-22901 黄 | 0.750 | 0.30 |
| 总计 | 250.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

实施例 11

| 成分 | 重量 (mg) | 在组合物中的 % 重量 |
|---------------------|-----------|-------------|
| 纯水 EP/USP* | 797.500 | 79.75 |
| lazabemide | 100.000 | 10.00 |
| 明胶 EP/USNF | 45.000 | 4.50 |
| 甘露糖 EP/USP | 35.000 | 3.50 |
| Lemon Lime 59.15/AP | 5.000 | 0.50 |
| 甘氨酸 USP | 10.000 | 1.00 |
| 天冬甜精 EP/USNF | 7.500 | 0.75 |
| 总计 | 1000.000 | 100.0 |

*表示在冷冻干燥步骤时已被除去。

丙炔苯丙胺的血浆浓度 - 时间曲线

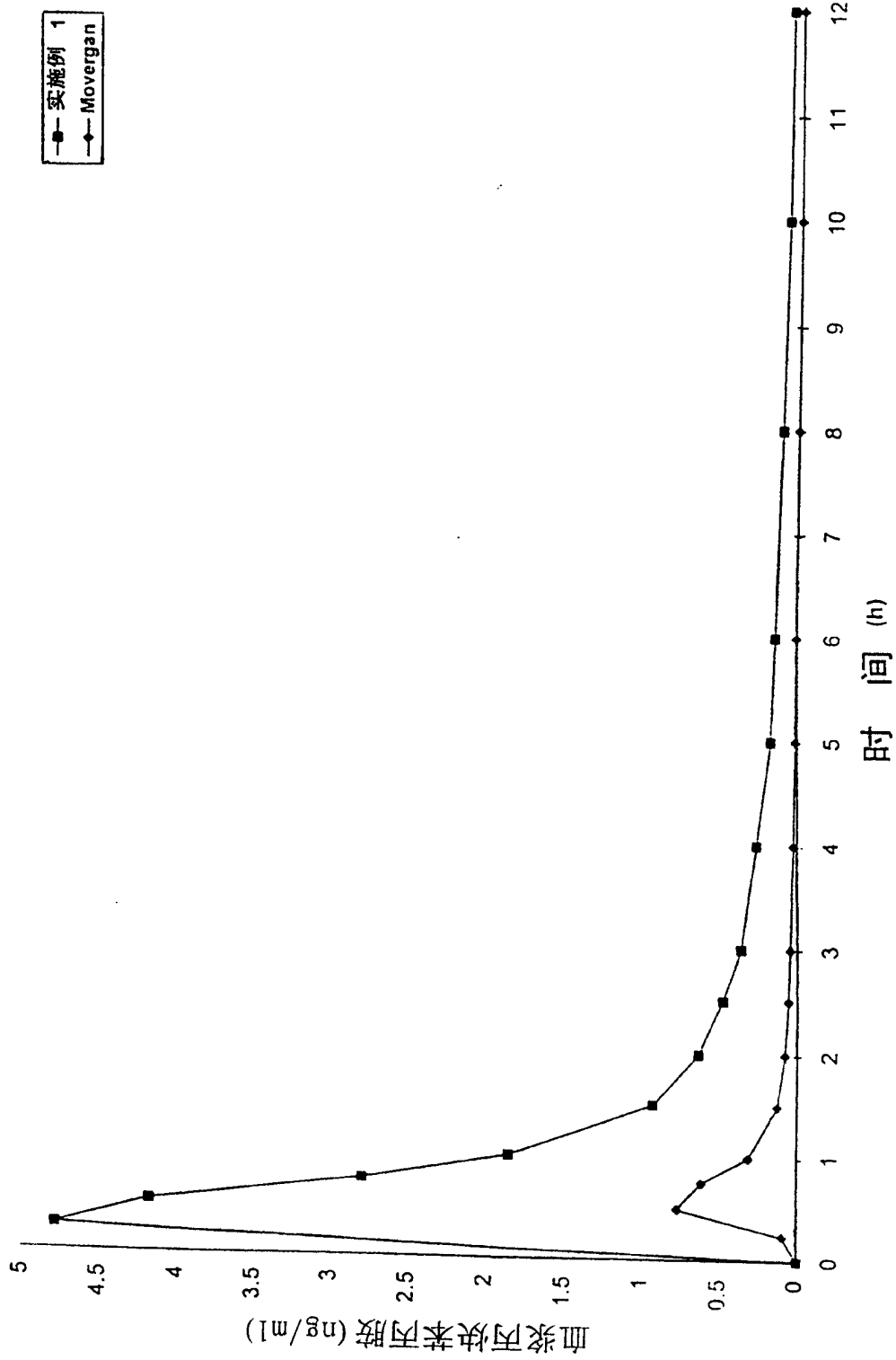


图 1

N-去甲基丙炔苯丙胺的血浆浓度-时间曲线

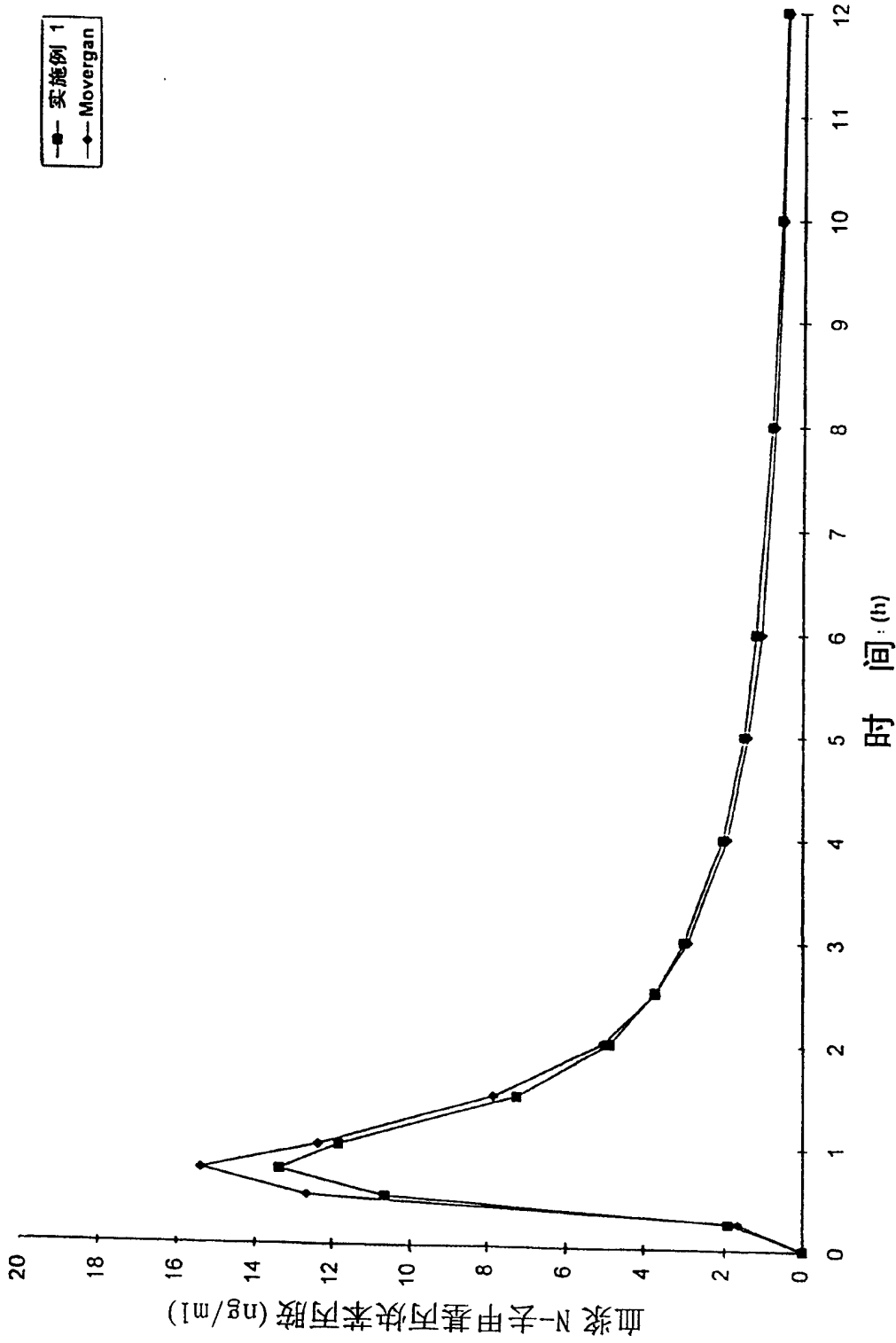


图 2

脱氧麻黄碱的血浆浓度 - 时间曲线

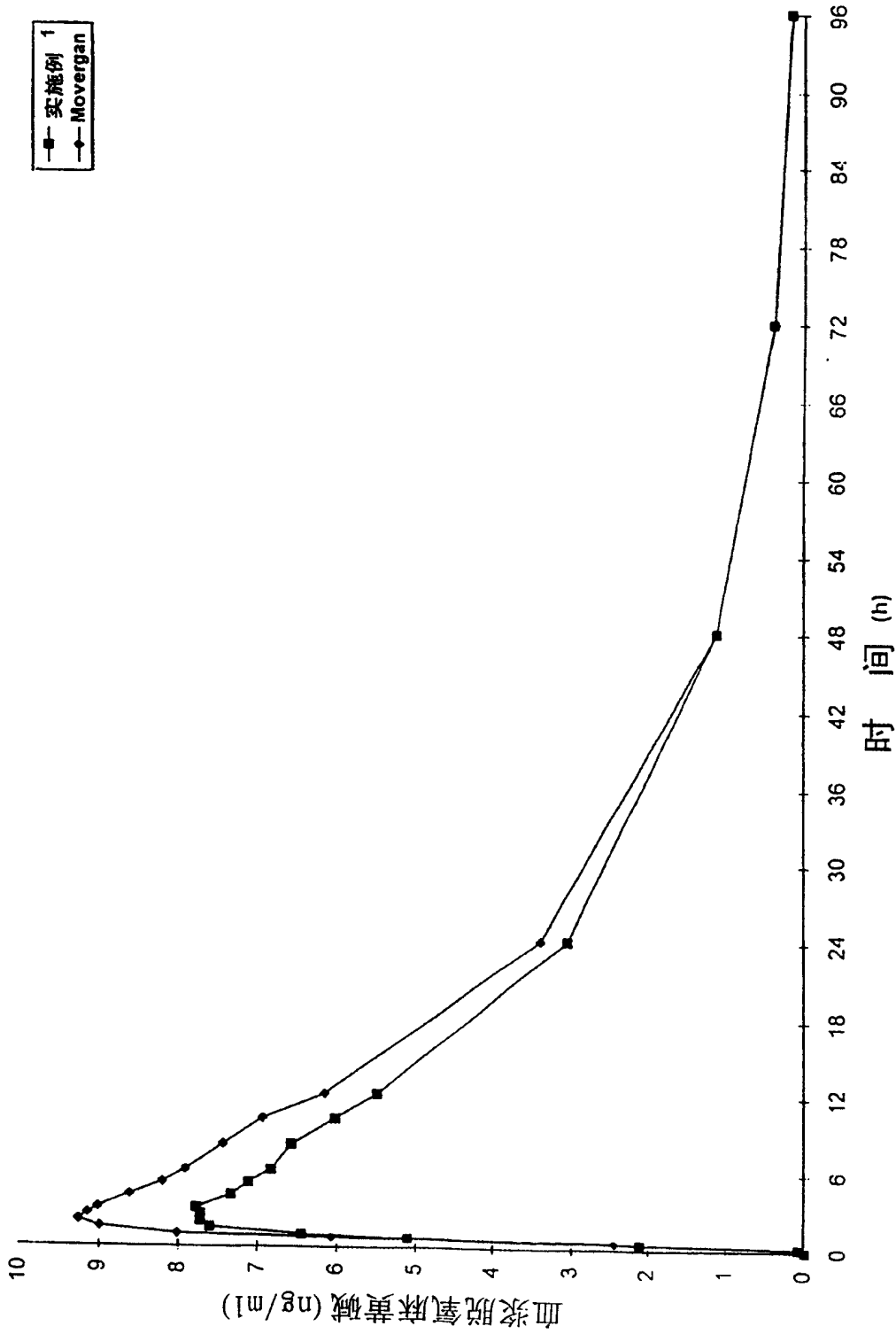


图 3

苯异丙胺的血浆浓度-时间曲线

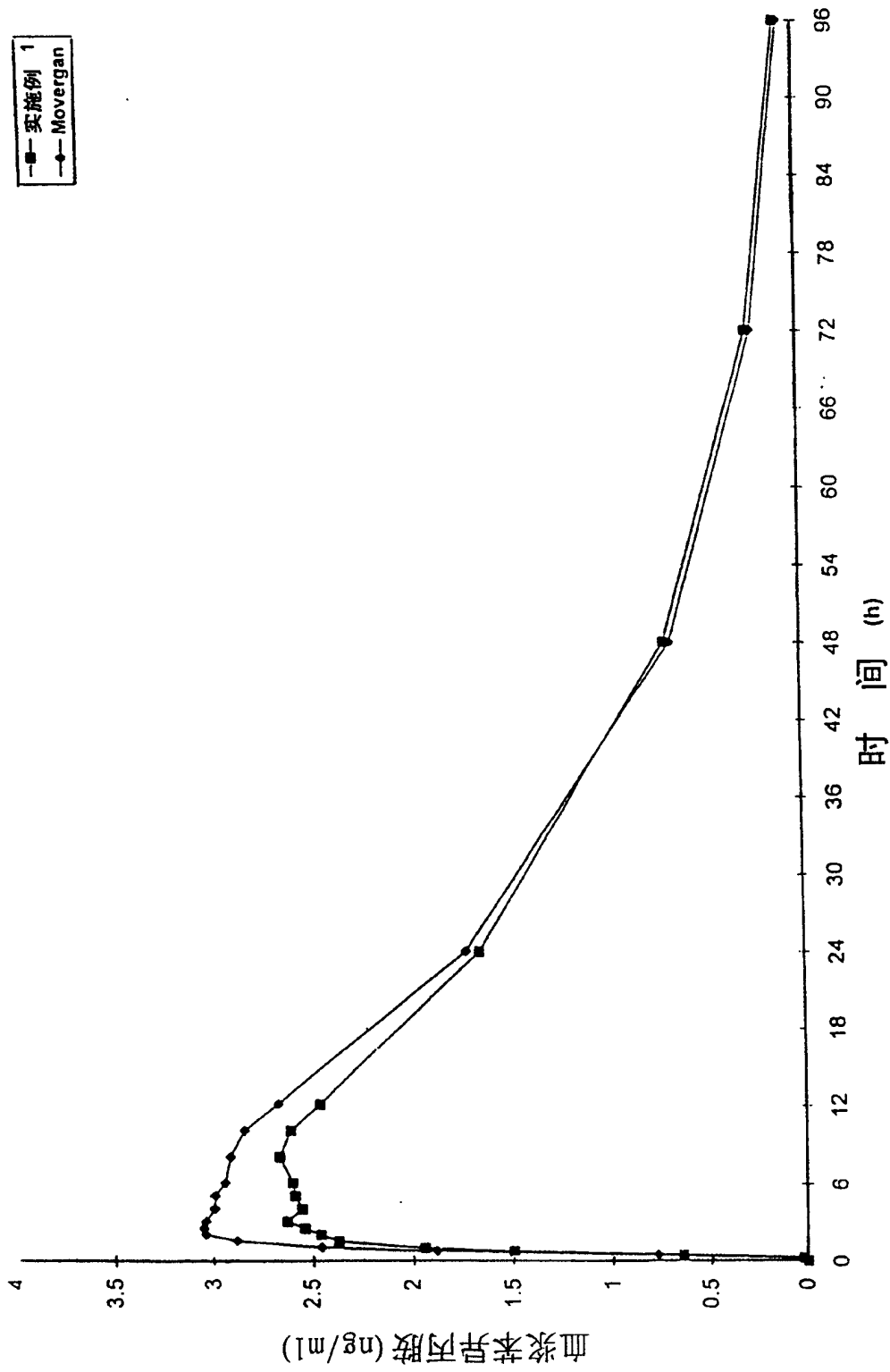


图 4

丙炔苯丙胺的血浆浓度 - 时间曲线

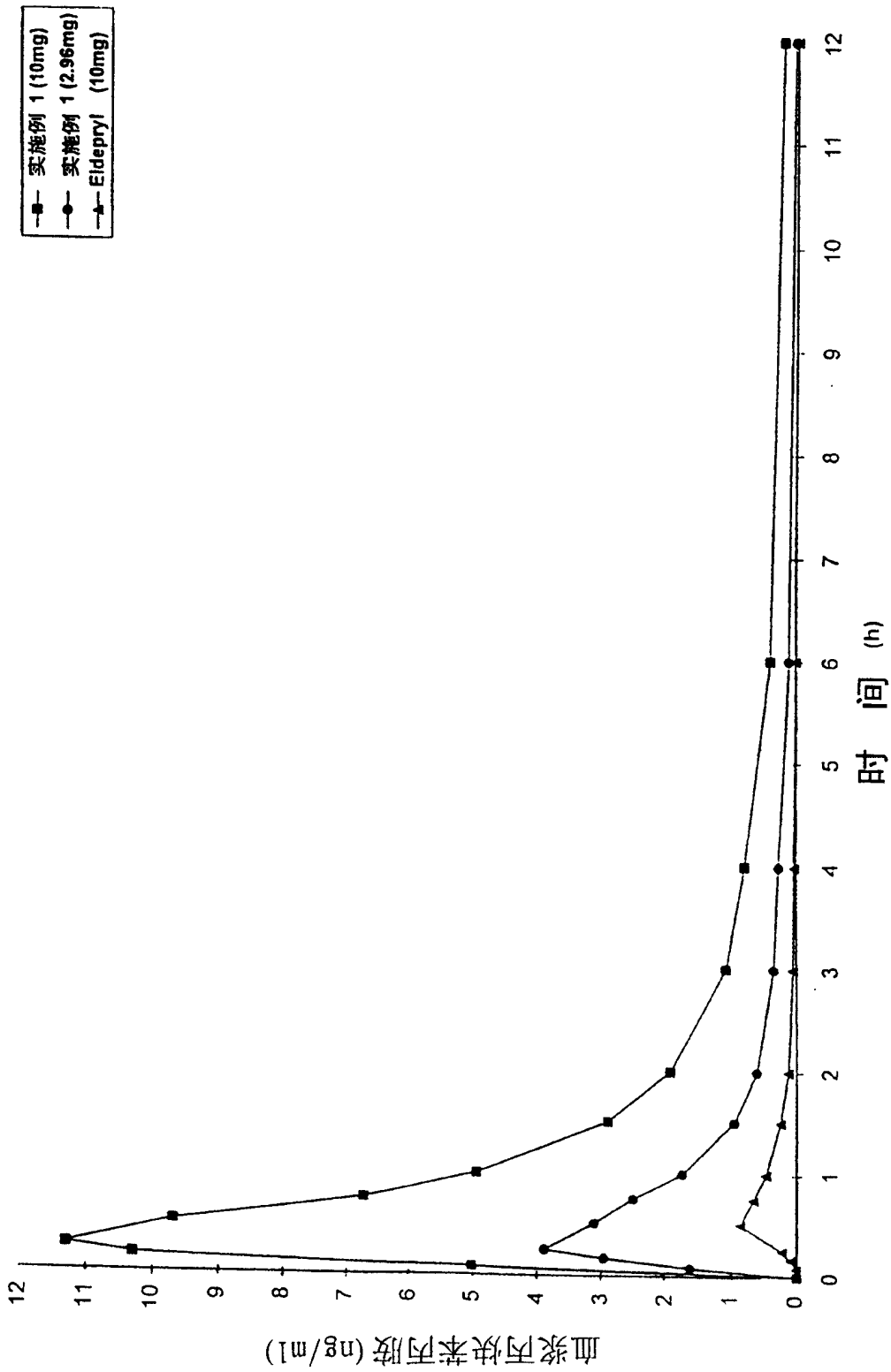


图 5

给药实施例 1 (2.96mg 和 10mg) 和 Eldepryl (10mg) 后
5-HIAA 的累积排泄 (平均 \pm sem)

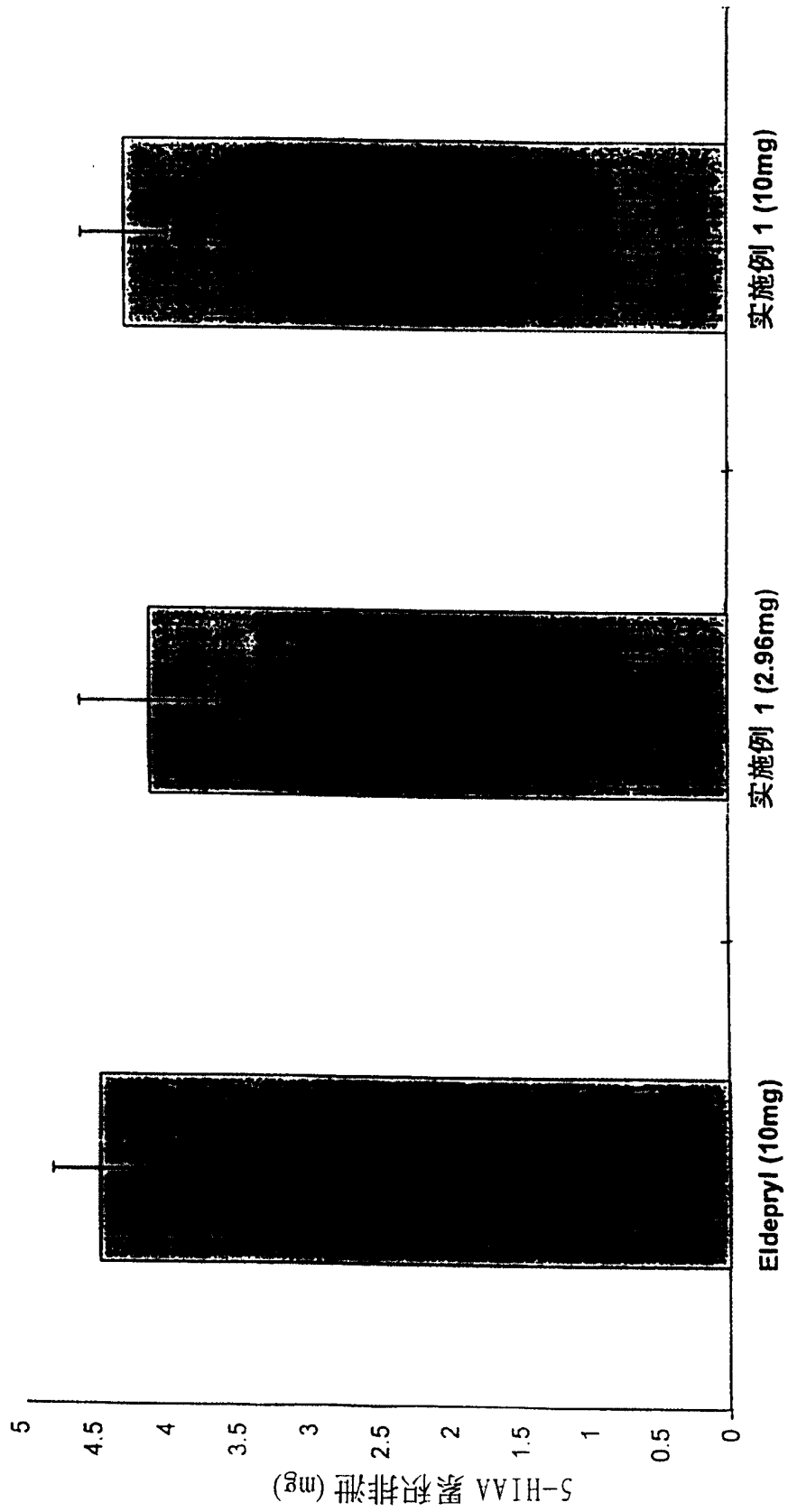


图 6

给药实施例 1 (2.96mg 和 10mg) 和 Eldepryl (10mg) 后
 β -苯乙胺的累积排泄 (平均 \pm sem)

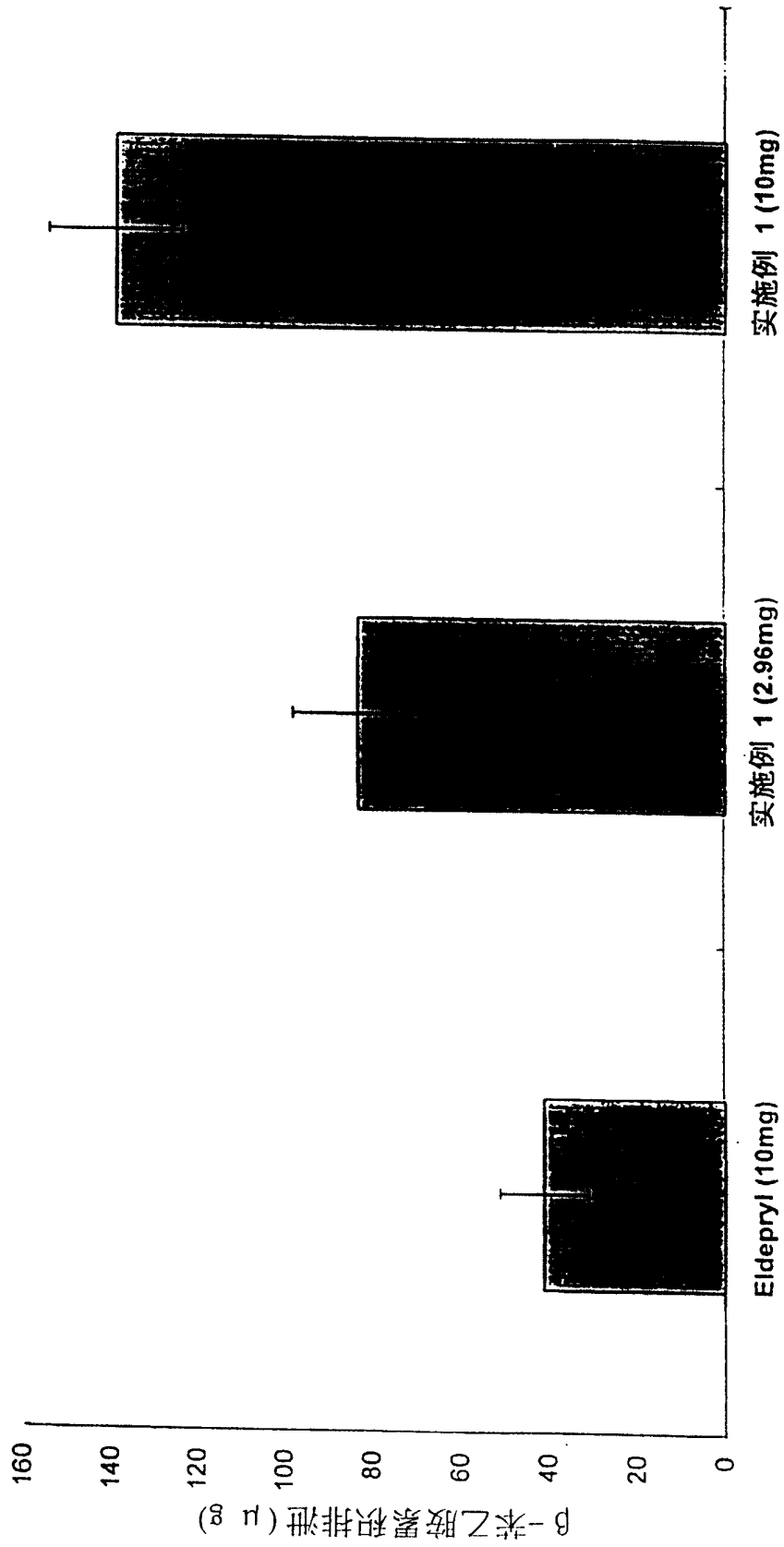


图 7