

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **025054**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2016.11.30**

**(51)** Int. Cl. *A01N 43/42* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201270012**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2010.06.11**

---

**(54) ЕДИНИЧНАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЧАСТИЦЫ АПОМОРФИНА, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ИЛИ ПОЛОВОЙ ДИСФУНКЦИИ**

---

**(31)** 61/186,445

**(56)** RU-C1-2283650  
WO-A1-2009052421

**(32)** 2009.06.12

US-A-5560932

**(33)** US

RU-A-98104448

**(43)** 2012.07.30

US-A1-20080119504

**(86)** PCT/US2010/038336

US-B2-6566368

**(87)** WO 2010/144817 2010.12.16

US-A1-20050031677

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**САЙНЭПСУС ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (СА)**

US-A1-20040204440

US-A1-20070149479

US-A1-20040028613

**(72)** Изобретатель:  
**Джовинаццо Энтони Джон (СА),  
Хедден Дэвид Брюс, Де Сомер Марк  
Л. (US), Брайсон Натан Джон (СА)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к сублингвальным единичным дозированным формам, которые представляют собой двуслойные пленки или пластинки, имеющие первый и второй слои. Первый слой содержит частицы апоморфина, содержащие кислотно-аддитивную соль апоморфина. Второй слой содержит средство для нейтрализации pH. Изобретение также относится к применению лекарственных форм для лечения болезни Паркинсона или половой дисфункции.

---

**B1**

**025054**

**025054**

**B1**

### Уровень техники

Изобретение относится к единичным дозированным формам, включающим апоморфин и изготовленным для сублингвального введения, и к применению таких композиций для лечения болезни Паркинсона или полной дисфункции.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Риск развития болезни Паркинсона возрастает с увеличением возраста, и страдающими ей индивидуумами обычно являются взрослые люди в возрасте более 40 лет. Болезнь Паркинсона встречается во всех частях света, и только в США ей страдают более 1,5 млн индивидуумов.

В то время как основная причина болезни Паркинсона неизвестна, она характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции. Черная субстанция представляет собой часть нижнего отдела головного мозга или ствола мозга, которая помогает контролировать произвольные движения. Полагают, что причиной наблюдаемых симптомов является сокращение уровня дофамина, в головном мозге, вызываемое утратой этих нейронов.

Симптомы БП варьируют от пациента к пациенту. Наиболее часто встречающимся симптомом является двигательная недостаточность и ригидность, характеризующаяся увеличенной скованностью произвольных скелетных мышц. Дополнительные симптомы включают тремор в состоянии покоя, брадикардию (замедление движений), плохое равновесие и трудности при ходьбе. Распространенные вторичные симптомы включают депрессию, нарушение сна, головокружение, сгорбившееся положение тела, деменцию, затруднения речи, дыхания и глотания. Симптомы прогрессируют и в конечном итоге приводят к смерти.

Доступно множество медикаментозных способов лечения БП. Возможно, наиболее известным является леводопа, предшественник дофамина. В то время как введение леводопы может приводить к значительному улучшению симптомов, пациенты могут испытывать тяжелые побочные эффекты, включающие тошноту и рвоту. Одновременное введение карбидопы с леводопой является существенным усовершенствованием, при котором карбидопа ингибирует метаболизм леводопы в кишечнике, печени и других тканях, тем самым позволяя большему количеству леводопы достигнуть головного мозга. Также для лечения болезни Паркинсона используют другие агонисты дофамина, такие как бромкриптин, пергоlid, прамипексол и андропинирол, и их можно вводить пациентам с БП либо отдельно, либо в комбинации с леводопой.

У многих пациентов развиваются непроизвольные хореоподобные движения, которые являются результатом избыточной активации рецепторов дофамина. Эти движения обычно возникают на лице и в конечностях и могут достигнуть очень тяжелой степени. Такие движения исчезают при снижении дозы предшественника дофамина (например, леводопы) или агониста дофамина, однако это, как правило, вызывает возвращение ригидности. Более того, грань между благоприятными и нежелательными эффектами постепенно сужается по мере увеличения длительности периода химиотерапевтического лечения.

Следующим осложнением длительного химиотерапевтического лечения агонистами дофамина является развитие быстрых флуктуаций клинического состояния, где пациент внезапно переключается между подвижностью и неподвижностью на периоды от нескольких минут до нескольких часов. Существует несколько основных типов этих флуктуаций. Феномен "изнашивания" представляет собой ухудшение смягчения состояния, обеспечиваемое дозой леводопы, перед началом действия: следующей дозы (Van Laar T., CNS Drugs, 17:475 (2003)). Поскольку он связан с расписанием приема доз пациентами, такие периоды часто являются предсказуемыми (Dewey R.B. Jr., Neurology, 62 (suppl 4): S3-S7 (2004)). Напротив, феномен "включения-выключения" представляет собой внезапный переход с периода "включения" пользы леводопы к периоду "выключения", включающему акинезию, ригидность и тремор, который развивается: в течение минут или даже секунд (Swope D.M., Neurology, 62 (suppl 4): S27-S31 (2004)) без четкой связи с расписанием введения дозы пациенту. Два других феномена представляют собой замедленный эффект "включения", при котором эффекты леводопы существенно замедляются, и недейственность дозы (также известная как эффект отсутствия "включения" или эффект пропущенной дозы), при котором эффекты вообще не появляются. Эти различные состояния "выключения" могут вызывать настолько резкую потерю подвижности, что пациент может внезапно остановиться при ходьбе или может быть неспособен подняться со стула, на который он нормально сел несколькими моментами ранее.

Подкожные инъекции апоморфина оказались эффективными для лечения флуктуации "включение-выключение" при болезни Паркинсона в пределах от 5 до 15 мин и их эффект длится в течение от 45 до 90 мин. Испытания показали стойкую отмену акинезии периода "выключения", снижение суточных потребностей в леводопе и, следовательно, снижение количества дискенизий периода "включения". Преимущества относительно других агонистов дофамина включают быстрое начало действия и более низкую встречаемость психологических осложнений. Для "восстановительной терапии" у пациентов с флуктуациями "включение-выключение" апоморфин также имеет преимущество над другими агонистами дофамина, в том, что он имеет относительно короткое время полужизни. Исследованы многочисленные составы и способы введения апоморфина и было установлено, что терапия апоморфином сталкивается с различными затруднениями. Например, пероральное введение таблеток апоморфина требует высоких доз для достижения необходимого терапевтического эффекта, поскольку апоморфин, вводимый этим путем,

подвергается экстенсивному метаболизму в тонком кишечнике и/или, после всасывания, в печени; сублингвальное введение таблеток апоморфина вызывало тяжелый стоматит при длительном применении с изъязвлением слизистой оболочки щеки у половины пациентов, которым проводили лечение (см. Deffond et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 56:101 (1993)); и интраназальное введение вызывало временную назальную блокаду, ощущение жжения и припухлость носа и губ (см. Roller et al., Neurology 62: S22 (2004)). Хотя подкожные инъекции апоморфина оказались эффективными, инъекция с помощью иглы является трудной для пациентов с болезнью Паркинсона вследствие нарушения двигательной функции. Более того, распространенным побочным эффектом подкожной инъекции является развитие узелков, которые часто инфицируются, требуя лечения антибиотиками или хирургической обработки (см. Prietz et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 65: 709 (1998)).

Существует потребность в новых составах апоморфина и пролекарств апоморфина, которые являются безопасными, эффективными и легкими для применения пациентами с болезнью Паркинсона.

### **Сущность изобретения**

Изобретение относится к сублингвальным единичным дозированным формам для лечения эпизодов "включения" у пациента, имеющего болезнь Паркинсона или для лечения половой дисфункции, где указанная единичная дозированная форма представляет собой двуслойную пленку или пластинку, изготовленную для сублингвального введения, имеющую первый слой, содержащий частицы апоморфина, содержащие кислотно-аддитивную соль апоморфина, и второй слой, содержащий средство для нейтрализации pH.

В первом аспекте изобретение относится к единичной дозированной форме (например, пленке или пластинке), изготовленной для сублингвального введения, причем единичная дозированная форма имеет первую часть, включающую кислотно-аддитивную соль апоморфина, и вторую часть, включающую средство для нейтрализации pH (например, полиамины, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат кальция, карбонат железа, карбонат магния, карбонат цинка, ацетат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат калия, и их смеси, или любое другое пригодное основание).

В определенных вариантах осуществления единичная дозированная форма представляет собой пленку или пластинку, и при этом единичная дозированная форма включает мукоадгезивный полимер. Мукоадгезивный полимер может представлять собой, но не ограничиваться ими, любой мукоадгезивный полимер, описанный в настоящем документе.

В одном конкретном варианте осуществления кислотно-аддитивная соль апоморфина апоморфина представляет собой гидрохлорид апоморфина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой пленку или пластинку, где; первая часть представляет собой первый слой и вторая часть представляет собой второй слой, причем первый слой является кислотным и включает кислотно-аддитивную соль апоморфина и второй слой включает средство для нейтрализации pH.

В определенных вариантах осуществления сублингвальный состав включает антиоксидант. Антиоксидант может представлять собой, но не ограничиваться ими, любой антиоксидант, описанный в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления сублингвальный состав включает первую часть, которая представляет собой пленку, включающую твердый раствор кислотно-аддитивной соли апоморфина или пролекарства апоморфина, и включает вторую часть, которая представляет собой основание в форме частиц единичной дозированной формы. Основание в форме частиц может включать, например, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат калия или их смесь.

В другом варианте осуществления первая часть единичной дозированной формы отделена от второй части единичной дозированной формы барьером (например, пленкой, отделяющей кислотный слой от основного слоя в многослойной пленке, или покрытием на основании в форме частиц или частицах апоморфина, содержащихся в единичной дозированной форме). Барьер может иметь нейтральное значение pH (например, между 6 и 7,8), отделяя кислотную первую часть от основной второй части единичной дозированной формы.

В сходном аспекте изобретение относится к единичной дозированной форме, изготовленной для сублингвального введения, включающей частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц от 1 мкм до 10 мкм, где частицы апоморфина включают апоморфин или его соль. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в единичной дозированной форме, выбранной из пленки или пластинки. Сублингвальные составы могут включать частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц от 1 до 10 мкм (например, эффективный размер частиц от 1 до 9 мкм, от 1 до 8 мкм, от 1 до 7 мкм, от 1 до 6 мкм, от 1 до 5 мкм, от 2 до 10 мкм, от 3 до 10 мкм, от 4 до 10 мкм, от 2 до 7 мкм или от 2 до 6 мкм).

В некоторых других вариантах осуществления сублингвальные составы могут включать частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц от 20 нм до 1 мкм (например, эффективный размер частиц от 20 нм до 1 мкм, от 40 нм до 1 мкм, от 60 нм до 1 мкм, от 80 нм до 1 мкм, от 100 нм до 1 мкм, от 20 до 800 нм, от 20 до 700 нм, от 50 до 700 нм, от 40 до 800 нм, от 60 до 800 нм, от 100 до 800 нм, от 60 до 700 нм, от 60 до 600 нм, от 100 до 600 нм, от 150 до 800 нм или от 150 до 600 нм).

В других вариантах осуществления сублингвальный состав включает мукоадгезивный полимер. Мукоадгезивный полимер может представлять собой, но не ограничиваться ими, любой мукоадгезивный полимер, описанный в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления сублингвальный состав включает частицу апоморфина и частица апоморфина включает кислотно-аддитивную соль апоморфина. Кислотно-аддитивная соль может представлять собой апоморфина гидрохлорид или любую кислотно-аддитивную соль, описанную в настоящем документе. Альтернативно кислотно-аддитивная соль может представлять собой гидрохлоридную соль или любую другую кислотно-аддитивную соль, описанную в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления сублингвальный состав в единичной дозированной форме представляет собой пленку или пластинку, включающую мукоадгезивный полимер. Мукоадгезивный полимер может представлять собой, но не ограничиваться ими, любой мукоадгезивный полимер, описанный в настоящем документе. Например, пленка или пластинка могут включать первый слой и второй слой, причем первый слой является кислотным и включает частицы апоморфина и второй слой включает средство для нейтрализации pH (например, полиамины, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат кальция, карбонат железа, карбонат магния, карбонат цинка, ацетат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат калия и их смеси, или любое другое пригодное основание).

В определенных вариантах осуществления сублингвальный состав включает антиоксидант. Антиоксидант может представлять собой, но не ограничиваться ими, любой антиоксидант, описанный в настоящем документе.

В одном варианте осуществления любой из описанных выше фармацевтических композиций фармацевтическая композиция находится в единичной дозированной форме, включающей от 2 до 40 мг апоморфина, или его кислотно-аддитивной соли (например, от 2 до 5 мг, от 4 до 10 мг, от 6 до 15 мг, от 8 до 20 мг, от 10 до 25 мг, от 12 до 30 мг, от 20 до 35 мг, от 25 до 40 мг или от 30 до 40 мг апоморфина или их кислотно-аддитивной соли). Например, каждая единичная дозированная форма может содержать  $3\pm 1$  мг,  $4\pm 1$  мг,  $5\pm 1$  мг,  $8\pm 2$  мг,  $10\pm 3$  мг,  $12\pm 3$  мг,  $15\pm 3$  мг,  $22\pm 4$  мг,  $27\pm 4$  мг,  $30\pm 5$  мг,  $35\pm 5$  мг или  $40\pm 5$  мг апоморфина или его кислотно-аддитивной соли.

В другом варианте осуществления единичная дозированная форма, когда ее помещают в 1 мл небуферизованной воды при pH 7, приводит к раствору, имеющему pH от 7,4 до 9,1 (например, pH от 7,4 до 8,8, от 7,4 до 8,3, от 7,6 до 8, 8, от 7,6 до 8,5, от 8,2 до 8,5, от 8,4 до 8,7, от 8,6 до 8,8 или от 8,7 до 9,1).

В другом варианте осуществления любая из описанных выше единичных дозированных форм после сублингвального введения индивидууму приводит к средней концентрации в кровотоке по меньшей мере 3 нг/мл в течение периода от 5 до 15 мин после введения. Например, единичная дозированная форма может приводить к средней концентрации в кровотоке от 3 до 6 нг/мл в течение 7-10 мин, от 5 до 10 нг/мл в течение 5-10 мин, от 7 до 12 нг/мл в течение 5-10 мин, от 10 до 16 нг/мл в течение 5-10 мин, от 3 до 6 нг/мл в течение 7-15 мин, от 5 до 10 нг/мл в течение 7-15 мин, от 7 до 12 нг/мл в течение 7-15 мин, от 10 до 16 нг/мл в течение 7-15 мин, от 3 до 6 нг/мл в течение 15-20 мин, от 5 до 10 нг/мл в течение 15-20 мин, от 7 до 12 нг/мл в течение 15-20 мин, или от 10 до 16 нг/мл в течение 15-20 мин после введения.

Кроме того, изобретение относится к применению единичной дозированной формы для лечения болезни Паркинсона у млекопитающего путем сублингвального введения единичной дозированной формы по изобретению млекопитающему в количестве, эффективном для лечения млекопитающего.

Изобретение относится к применению единичной дозированной формы для лечения половой дисфункции у млекопитающего путем сублингвального введения единичной дозированной формы по изобретению млекопитающему в количестве, эффективном для лечения млекопитающего.

В одном варианте осуществления любого из описанных выше применений и единичной дозированной формы, апоморфин, или его соль представляют собой рацемическую смесь R- и S-изомеров или обогащены R-изомером (т.е. соотношение R- к S-изомеру для всего апоморфина в композиции, или всего вводимого апоморфина, составляет от 5:1 до 1000:1, от 10:1 до 10000:1 или от 100:1 до 100000:1, или среди всех изомеров апоморфина в композиции содержится по меньшей мере 98, 99, 99,5, 99,9% R-изомера или отсутствует какое-либо поддающееся выявлению количество S-изомера).

Термин "введение" или "проведение введения" относится к способу предоставления сублингвальной дозировки апоморфина или пролекарства апоморфина пациенту.

Как используют в настоящем документе, термин "частица апоморфина" относится к микрочастицам или наночастицам, содержащим апоморфин, пролекарство апоморфина или их соли.

Как используют в настоящем документе, термин "средняя концентрация в кровотоке" относится к средней концентрации в плазме апоморфина в момент времени  $t$ , наблюдаемой для группы индивидуумов после сублингвального введения конкретной единичной дозированной формы по изобретению. Например, среди 20 индивидуумов средняя концентрация апоморфина через 10 мин после сублингвального введения единичной дозированной формы может составлять по меньшей мере 3, 5, 7, 9, 11, 13 или 15 нг/мл, в зависимости от количества апоморфина в единичной дозе.

Как используют в настоящем документе, термины "эффективный размер частиц" и "размер частиц" используют взаимозаменяемо и они относятся к смеси частиц, имеющих распределение, при котором 50% частиц являются меньше, чем определенное значение измерения, и 50% частиц являются большими, чем определенное значение измерения. "Эффективный размер частиц" относится к взвешенному по объему среднему диаметру при измерении способом лазерного рассеяния/рассеяния света или эквивалентного способа, где 50% частиц, по объему, имеют меньший диаметр, а 50% по объему имеют больший диаметр. Эффективный размер частиц можно измерять традиционными способами измерения размера частиц, известными специалистам в данной области. Такие способы включают, например, седиментационное фракционирование в потоке при наличии поля, фотокорреляционную спектроскопию, рассеяние света (например, с помощью Microtrac UPA 150), лазерную дифракцию и дисковое центрифугирование.

Как используют в настоящем документе, "средство для нейтрализации pH" относится к любому основному компоненту, присутствующему в единичных дозированных формах по изобретению. Средства для нейтрализации pH, которые можно использовать в единичных дозированных формах по изобретению, включают органические основания (например, амины), неорганические основания (например, оксиды, гидроксиды, карбонаты или фосфаты) и их смеси. Средство для нейтрализации pH, как правило, присутствует в количестве, достаточном для получения раствора, имеющего pH от 7,4 до 9,1, когда единичную дозированную форму помещают в 1 мл небуферизованной воды при pH 7.

Как используют в настоящем документе, "половая дисфункция" относится к нарушениям оргазма, времени реакции, эякуляции, ноцицепции, застою возбуждению и эрекции, нарушению сосудистого генеза или расстройству полового желаяния. У мужчин формой половой дисфункции, как правило, является эректильная дисфункция, неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для полового акта. Женщины также имеют половые дисфункции возбуждения и оргазма, которые возрастают при увеличении возраста и ассоциированы с присутствием сосудистых факторов риска и возникновением менопаузы. Полагают, что некоторые из сосудистых и мышечных механизмов, которые приводят к эрекции полового члена у мужчин, вовлекают сходные факторы сосудистого генеза в генитальных ответах у женщин. Женская половая дисфункция включает отсутствие достижения или поддержания вагинальных ответов в виде выделения смазки-набухания на половое возбуждение до завершения половой активности.

Как используют в настоящем документе, термин "лечение" относится к введению единичной дозированной формы для профилактических и/или терапевтических целей. "Предупредить заболевание" относится к профилактическому лечению пациента, который еще не болен, но который является предрасположенным к конкретному заболеванию, или в ином случае имеет его риск. "Лечить заболевание" или применение для "терапевтического лечения" относится к введению для лечения пациента, уже страдающего заболеванием, для смягчения заболевания и улучшения состояния пациента. Таким образом, в формуле изобретения и в вариантах осуществления лечение представляет собой введение млекопитающему либо для терапевтических, либо для профилактических целей.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидными из представленного ниже подробного описания и формулы изобретения.

#### **Подробное описание**

Изобретение относится к сублингвальной единичной дозированной форме апоморфина. Составы могут быть пригодны для применения для лечения болезни Паркинсона или половой дисфункции. В некоторых аспектах, изобретение относится к (i) сублингвальным составам в единичной дозированной форме, имеющим первую часть, включающую кислотно-аддитивную соль апоморфина и вторую часть, включающую средство для нейтрализации pH. Флуктуации в недостатке двигательной способности и дискинезиях являются существенной проблемой при длительном лечении болезни Паркинсона. На более поздних стадиях болезни Паркинсона у многих пациентов развивается тяжелые эпизоды "выключения", где, несмотря на продолжение приема ими лекарств, они испытывают периоды, когда они утрачивают способность двигаться (например, у пациентов развивается брадикинезия (замедленное движение) или акинезия (неспособность к движениям)). Эти эпизоды "выключения", как правило, происходят от 3 до 4 раз в сутки.

Апоморфин имеет быстрое начало действия, что является идеальным для применения в качестве восстановительной терапии некупируемых периодов "выключения" при болезни Паркинсона. С использованием сублингвальных составов по изобретению индивидуумы, страдающие от эффектов болезни Паркинсона средней стадии или поздней стадии, могут быть способны распознать возникновение их симптомов "выключения" и могут быть способны принять сублингвальную дозу состава по изобретению для смягчения дискинезии, ассоциированной с такими эпизодами "выключения". Сублингвальные соста-

вы являются простыми для введения индивидуумом с нарушенными двигательными навыками, и они могут снижать потребность пациента с болезнью Паркинсона в уходе, осуществляющем уход, которое в ином случае может требоваться для введения инъекционной дозированной формы апоморфина при начале эпизода "выключения".

Сублингвальные составы по изобретению могут увеличивать биодоступность апоморфина, продлевать стабильность апоморфина и/или увеличивать безопасность и эффективность терапии апоморфином. Составы могут обеспечивать быстрое всасывание апоморфина у индивидуума, позволяя самоизлечение эпизодов дискинезии. Более того, удобство, с которым эти сублингвальные составы могут быть введены самостоятельно, обеспечивает существенное преимущество у тяжелобольных пациентов, таких как пациенты с болезнью Паркинсона на средней стадии или поздней стадии.

Дополнительные детали в отношении того, как изготавливать и применять сублингвальные составы по изобретению, предоставлены ниже и в примерах.

Однослойные и двуслойные пленки.

Пленки по изобретению не отличаются от пленок, используемых, например, для получения освежителей для полости рта Listerine® PocketPak®. В пленках PocketPak используются полимеры, как правило, представляющие собой камеди на основе полисахаридов или полисахаридные камеди и камеди на основе гликопротеинов, такие как пуллулан, пектин, смола плодово-рождкового дерева, ксантановая смола, альгинат натрия, гуммиарабик и т.п. Эти же полимеры можно использовать в пленках по изобретению.

Пленки могут включать один слой, два слоя или более. В случае двух слоев один слой, адаптированный для прилипания к слизистой ткани, может называться "адгезивным слоем". В случае двух слоев наружный слой может быть менее адгезивным или неадгезивным, и может обеспечивать защиту против механического встряхивания, такого как встряхивание языком пользователя. Компоненты наружного слоя могут быть, сами по себе, менее растворимыми, чем компоненты адгезивного слоя. Однако в совокупности пленка должна растворяться так, чтобы превращаться в полностью растворенные части или части, которые удаляются обычными очищающими процессами на рассматриваемой слизистой ткани. При формировании двух слоев диффузия или сам процесс формирования могут обеспечить градиент количеств компонентов в области границы между двумя слоями. Для разделения компонентов можно использовать два слоя (например, содержащий апоморфин или содержащий пролекарство апоморфина кислотный слой и буферизованный нейтрализующий pH слой), которые вместе усиливают всасывание апоморфина или пролекарства апоморфина, но в ином случае являются несовместимыми в составе, требующем длительной стабильности (т.е. срока хранения). Альтернативно единичная дозированная форма по изобретению может представлять собой однослойную пленку, которая представляет собой содержащий апоморфин или содержащий пролекарство апоморфина кислотный слой, который покрыт или пропитан основанием в форме частиц. Основание в форме частиц можно включать в однослойную пленку с использованием способов, описанных в публикации РСТ № WO 2009/052421, публикации патента США № 20060210610, все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки. Пленка по изобретению может включать шипучие частицы (т.е. карбонатное основание в форме частиц). Такие шипучие пленки можно получать, как описано в публикации патента США № 20010006677, включенной в настоящий документ в качестве ссылки.

Полимеры, используемые в пленках по изобретению, могут представлять собой полимеры, которые влияют на скорость гибридации или свойства адгезии к слизистой оболочке адгезивного слоя. Такие полимеры могут представлять собой, например, карбоксиметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC, такая как Pharmacoat 606™, Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Япония), нитроцеллюлозу, полимеры полиоксипропилен/полиоксипропилен, сополимеры или блок-сополимеры, полимеры поливинилпирролидона или их производные, и камеди. Среднюю молекулярную массу полимеров можно выбирать, исходя из искомого профиля набухания и растворения. Смеси менее растворимых и/или менее набухающих полимеров с более растворимыми или набухающими полимерами могут способствовать переходу пленки в достаточно растворенную форму. Например, пленка может включать карбамер, полиэтиленоксид, этилцеллюлозу, оксид титана и краситель (такой как краситель F, D и C blue lake). Часто пленку формируют с использованием фармацевтически приемлемого растворителя, такого как этанол, вода, смеси или сходные с ними. Такие растворители, как правило, по большей части выпаривают перед применением.

Необязательно, пленки содержат смесь более одного полимера или данный полимер с более чем одной молекулярной массой для контроля скорости гибридации, физических свойств и механических свойств.

Основные слои.

Многослойные пленки по изобретению могут включать пленку, образованную из основного полимера. Полиамины, которые можно использовать в единичных дозированных формах по изобретению, включают гомо- и сополимеры диметиламиноэтилакрилата, диметиламиноэтилметакрилата, диметиламинопропилакрилата, диметиламинопропилметакрилата или другого сходного аминокфункционализованного акрилата, хитозана или частично гидролизованного хитина по существу в ос-

новой форме, гомо- и сополимеры полиэтиленimina, полилизина, поливинилимидазола или поливиниламина. В определенных вариантах осуществления полиамин представляет собой Eudragit E100.

Другие компоненты.

В единичные дозированные формы по изобретению могут быть включены пластификаторы, способствующие проникновению вещества, вкусовые добавки, консерванты, ароматизаторы, красители и т.п.

Пластификаторы, как правило, модифицируют свойства на ощупь, мягкость, гибкость (в несмоченном состоянии) единичных дозированных форм по изобретению. Способствующие проникновению вещества могут, в некоторых случаях, действовать в качестве пластификаторов. Примеры пластификаторов включают, но не ограничиваются ими, глицерин, пропиленгликоль, сложные эфиры жирных кислот, такие как глицерилолеат, полиспирты, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры лимонной кислоты, полиэтиленгликоль (например, PEG 400), поливиниловый спирт, поливинилметилловый простой эфир, триацетин; маннит, ксилит и сорбит. Пластификатор может присутствовать в любом пригодном диапазоне, включая, например, приблизительно от 0,5 до 30 мас.%, от 10 до 20 мас.% или от 15 до 18 мас.% сухой пленки.

Способствующие проникновению вещества можно использовать в единичных дозированных формах по изобретению для увеличения проникновения апоморфина через слизистую оболочку. Для модулирования скорости всасывания апоморфина через слизистую оболочку можно использовать одно или несколько способствующих проникновению веществ. Можно использовать любое эффективное способствующее проникновению вещество, включая, например, соли желчных кислот, такие как холат натрия, гликохолат натрия, гликодезоксихолат натрия, тауродезоксихолат, дезоксихолат натрия, литохолат натрия, хенохолат, хенодезоксихолат, урсохолат, урсодезоксихолат, гиодезоксихолат, дегидрохолат, гликохенохолат, таурохенохолат и таурохенодозиксихолат; додецилсульфат натрия (SDS), диметилсульфоксид (ДМСО), N-лауроилсаркозин, сорбитана монолаурат, стеарилметакрилат, N-додецилазациклогептан-2-он, N-додецил-2-пирролидинон, N-додецил-2-пиперидинон, 2-(1-нонил)-1,3-диоксолан, N-(2-метоксиметил)додециламин, N-додецилэтанолламин, N-додецил-N-(2-метоксиметил)ацетамид, 1-N-додецил-2-пирролидон-5-карбоновую кислоту, 2-пентил-2-оксопирролидинуксусную кислоту, 2-додецил-2-оксо-1-пирролидинуксусную кислоту, 2-додецил-2-оксо-1-пирролидинуксусную кислоту, 1-азацилиогептан-2-ондодецилуксусную кислоту, ментол, пропиленгликоль, моностеарат глицерина, монолаурат сорбита, дилаурат глицерина, ацетат токоферола, фосфатидилхолин, глицерин, полиэтиленгликоль, моноглицериды, диглицериды, триглицериды, лецитин, поверхностно-активные вещества на основе tween, поверхностно-активные вещества на основе сорбитана, лаурилсульфат натрия; соли и другие производные насыщенных  $\nu$ : ненасыщенных жирных кислот, поверхностно-активные вещества, аналоги желчных солей производные желчных солей или такие синтетические способствующие проникновению вещества, которые описаны в патенте США № 4746508, который включен в настоящий документ в качестве ссылки.

В единичные дозированные формы по изобретению можно добавлять вкусовую добавку и/или ароматизатор, чтобы сделать их более приятными на вкус. Можно использовать по меньшей мере одну композицию вкусовой добавки или ароматизатора. Можно придавать любой пригодный вкус или аромат. Вкусовые добавки могут быть природными, искусственными или они могут представлять собой их смесь. Вкусовая добавка придает вкус, который является привлекательным для потребителя. В одном варианте осуществления вкусовая добавка может придавать вкус мяты, меда-лимона, апельсина, лимона-лайма, винограда, клюквы, ванили-ягод, Magnasweet™, жевательной резинки или вишни. Вкусовая добавка может представлять собой природный или искусственный подсластитель, такой как сахароза, ксилит, сахарин натрия, цикламат, аспартам, ацесульфам и их соли.

Апоморфин подвержен окислительной деградации. Для минимизации окислительной деградации желательно, чтобы составы по изобретению содержали один или несколько антиоксидантов. Антиоксиданты, которые можно использовать в пленках по изобретению, могут быть выбраны из тиолов (например, ауриотиоглюкоза, дигидролипоевая кислота, пропильтиоурацил, тиоредоксин, глутатион, цистеин, цистин, цистамин, тиодипропионовая кислота), сульфоксиминов (например, бутионин-сульфоксимин, гомоцистеин-сульфоксимин, бутионин-сульфонил и пента-, гекса- и гептатионин-сульфоксимин), хелаторов металлов (например,  $\alpha$ -гидрокси-жирные кислоты, пальмитиновая кислота, фитиновая кислота, лактоферрин, лимонная кислота, молочная кислота и яблочная кислота, гуминовая кислота, желчные кислоты, экстракты желчи, билирубин, биливердин, EDTA, EGTA и DTPA), метабисульфита натрия, витаминов (например, витамин E, витамин C, аскорбиопальмитат, Mg-аскорбилфосфат и аскорбилацетат), фенолов (например, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, убиквинол, нордигидрогваяретовая кислота, тригидроксибутирофенон), бензоатов (например, кониферилбензоат), мочевиной кислоты, маннозы, пропиленгаллата, селена (например, селен-метионин), стильбенов (например, оксида стильбена и оксида транс-стильбена) и их комбинаций. Общее количество антиоксиданта, включенного в пленки, может составлять от 0,001 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 1 мас.%, в частности от 0,05 до 0,5 мас.%, в расчете на общую массу состава.

В определенных вариантах осуществления различные компоненты (например, пластификаторы, способствующие проникновению средства, вкусовые добавки, консерванты, ароматизаторы, красители, основание в форме частиц и частицы апоморфина), включенные в единичные дозированные формы по изобретению, можно комбинировать и включать в первую часть, которая является кислотной и включает апоморфин или его пролекарство, или комбинировать и включать во вторую часть, которая является основной и включает средство для нейтрализации pH, или компоненты могут быть распределены между двумя частями. В некоторых случаях может быть желательной минимизация взаимодействия между кислотной частью единичной дозированной формы и основной частью единичной дозированной формы путем включения барьера между двумя частями. Например, барьер может быть включен в единичные дозированные формы по изобретению в виде третьего слоя, расположенного между кислотным слоем или основным слоем многослойной сублингвальной дозированной формы. Альтернативно барьер может представлять собой быстро растворяющееся покрытие на поверхности компонента в форме частиц в единичной дозированной форме, такое как покрытое основание в форме частиц, нанесенное на или погруженное в кислотную часть единичной дозированной формы. В другом подходе барьер может представлять собой быстро растворяющееся покрытие на поверхности частиц апоморфина в единичной дозированной форме, которое, кроме того, включает основную часть. Эти подходы можно использовать для обеспечения того, чтобы содержащая апоморфин или содержащая пролекарство апоморфина кислотная часть единичной дозированной формы не нейтрализовывалась перед введением индивидууму.

Частицы апоморфина.

Единичные дозированные формы, описанные в настоящем документе, включают частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц от приблизительно 1 до приблизительно 10 мкм. Первоначальная композиция апоморфина может быть преимущественно кристаллической, преимущественно аморфной или их смесью, и она может включать немодифицированный апоморфин.

В альтернативном подходе единичные дозированные формы, описанные в настоящем документе, могут включать частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц менее приблизительно 1 мкм (т.е. составы в форме наночастиц). Первоначальная композиция апоморфина может быть преимущественно кристаллической, преимущественно аморфной или их смесью, и она может включать немодифицированный апоморфин или пролекарство апоморфина.

Эти частицы апоморфина можно получать с использованием любого способа, известного в данной области, для достижения желаемого размера частиц. Пригодные способы включают, например, измельчение, гомогенизацию, измельчение надкритической жидкостью, или способы осаждения. Иллюстративные способы описаны в патентах США № 4540602, 5145684, 5518187, 5718388, 5862999, 5665331, 5662883, 5560932, 5543133, 5534270 и 5510118, 547 0583, все из которых специально включены в качестве ссылок.

Измельчение для получения субмикронных частиц апоморфина.

В одном способе апоморфин или его соль измельчают для получения микронных или субмикронных частиц. Процесс измельчения может представлять собой сухой процесс, например процесс сухого измельчения на вальцовой мельнице, или влажный процесс, т.е. влажный перемол. Процесс влажного перемола описан в патентах США № 4540602, 5145634, 6976647 и ЕРО 498482, содержание которых включено в настоящий документ в качестве ссылок. Таким образом, процесс влажного перемола можно применять на практике совместно с жидкой дисперсионной средой и диспергирующими или смачивающими веществами, такими как описаны в этих публикациях. Пригодные жидкие дисперсионные среды включают сафлоровое масло, этанол, н-бутанол, гексан или гликоль, среди прочих, жидкости, выбранные из известных органических фармацевтических эксципиентов (см. патенты США № 4540602 и 5145684), и они могут присутствовать в количестве 2,0-70, 3-50 или 5-25 мас.% в расчете на общую массу апоморфина или пролекарства апоморфина в составе.

Абразивные материалы для стадии уменьшения размера частиц можно выбирать из неупругих материалов, как правило, сферической формы, хотя также можно использовать несферические абразивные материалы. Предпочтительно абразивные материалы могут иметь средний размер частиц от 1 мм до приблизительно микрон. Для тонкого помола частицы абразивных материалов могут иметь средний размер частиц от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,6 мм. Абразивные материалы с меньшим размером частиц приводят к частицам апоморфина меньшего размера по сравнению с теми же условиями с использованием абразивных материалов более крупного размера. При выборе материала для более эффективно измельчения можно выбирать абразивный материал с более высокой плотностью, например стекло (2,6 г/см<sup>3</sup>), силикат циркония (3,7 г/см<sup>3</sup>) и оксид циркония (5,4 г/см<sup>3</sup>) и 95% оксид циркония, стабилизированный иттрием. Альтернативно можно использовать полимерный абразивный материал. Полимерные смолы, пригодные для применения в настоящем изобретении, являются химически и физически инертными, по существу свободными от металлов, растворителей и мономеров, и имеющими достаточную твердость и рыхлость, чтобы избегать их дробления или раскалывания в процессе помола. Пригодные полимерные смолы включают, но не ограничиваются ими, шитые полистиролы, такие как Delrin™, винилхлоридные полимеры и сополимеры, полиуретаны, полиамиды, поли(тетрафторэтилены), например



Teflon™ и другие фторполимеры, полиэтилены высокой плотности, полипропилены, простые и сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат целлюлозы, полигидроксиметакрилат, полигидроксиэтилакрилат и кремнийсодержащие полимеры, такие как полисилоксаны.

Измельчение можно проводить в любой пригодной мельнице. Пригодные мельницы включают воздушную мельницу, вальцовую мельницу, шаровую мельницу, мельницу тонкого помола, вибрационную мельницу, планетарную мельницу, песочную мельницу и бисерную мельницу. Когда являются желательными мелкие частицы, предпочтительной является мельница с абразивным материалом для высокоэнергетической обработки. Мельница может содержать вращающийся вал.

Предпочтительные соотношения абразивного материала, апоморфина или пролекарства апоморфина, необязательной жидкой дисперсионной среды, и диспергирующих, смачивающих или других стабилизирующих частицы средств, присутствующих в емкости для измельчения, могут варьировать в широком диапазоне и зависят, например, от размера и плотности абразивного материала, выбранного типа мельницы, длительности измельчения и т.д. Процесс можно проводить в постоянном, периодическом или полупериодическом режиме. В мельницах с абразивным материалом для высокоэнергетической обработки заполнения может составлять 80-95% объема камеры для измельчения абразивным материалом. С другой стороны, в вальцовых мельницах часто желательно оставлять емкость для измельчения, вплоть до половины заполненную воздухом, причем остальной объем содержит абразивный материал и жидкую дисперсионную среду, при ее наличии. Это обеспечивает каскадный эффект в емкости на валиках, который позволяет эффективное измельчение. Однако, когда образование пены является проблемой в ходе влажного перемола, емкость можно полностью заполнять жидкой дисперсионной средой или в жидкую дисперсию можно добавлять пеногаситель.

Время измельчения может широко варьировать и зависит, главным образом, от механических средств и выбранных условий нахождения, первоначального и желаемого конечного размера частиц, среди прочих факторов. Для вальцовых мельниц, может требоваться длительность обработки от нескольких суток до недель. С другой стороны, при использовании мельниц с абразивным материалом для высокоэнергетической обработки, в основном, требуется время нахождения при измельчении, составляющее менее чем приблизительно 2 ч. После завершения измельчения абразивный материал отделяют от измельченного продукта апоморфина в виде частиц (либо в сухой форме, либо в форме жидкой дисперсии) с использованием общепринятых способов разделения, например фильтрацией или просеиванием через сито.

Для получения частиц апоморфина, имеющих эффективный размер частиц менее чем приблизительно 1 мкм, абразивный материал можно получать из гранул, имеющих размер в диапазоне от 0,05 до 4 мм. Примером является высокоэнергетическое измельчение апоморфина или пролекарства апоморфина с 0,4-мм гранулами из стабилизированного иттрием оксида циркония в течение времени нахождения от 25 мин до 1,5 ч в режиме рециркуляции при от 1200 до 3000 об/мин. В другом подходе можно использовать высокоэнергетическое измельчение апоморфина или пролекарства апоморфина 0,1-мм сферами из оксида циркония в течение времени нахождения 2 ч в периодическом режиме. Концентрация для измельчения может составлять от приблизительно 10 до приблизительно 30% апоморфина или пролекарства апоморфина по массе по сравнению с массой для измельчения, которая может содержать смачивающее и/или диспергирующее средство для покрытия первоначальной суспензии, так что можно изменять постоянную скорость подачи в непрерывном режиме измельчения.

Альтернативно применяют режим периодического измельчения, причем среда для измельчения содержит средство для коррекции вязкости и/или для эффекта смачивания, так чтобы апоморфин или пролекарство апоморфина хорошо диспергировались среди абразивного материала.

Микропреципитация для получения наночастиц апоморфина.

Частицы апоморфина также можно получать путем гомогенной нуклеации и преципитации в присутствии смачивающего вещества или диспергирующего вещества с использованием способов, аналогичных способам, описанным в патентах США № 5560932 и 5665331, которые специально включены в качестве ссылок. Такой способ может включать стадии (1) диспергирования апоморфина в пригодной жидкой среде; (2) добавления смеси со стадии (1) к смеси, включающей по меньшей мере одно диспергирующее средство или смачивающее вещество, так чтобы при соответствующей температуре апоморфин или пролекарство апоморфина растворялись; и (3) осаждения состава со стадии (2) с использованием соответствующего антирастворителя. После способа может следовать удаление какой-либо образовавшейся соли, в случае ее присутствия, путем диализа или фильтрации и концентрирование дисперсии общепринятыми способами. В одном варианте осуществления частицы апоморфина присутствуют по существу в чистой форме и диспергированы в пригодной жидкой дисперсионной среде. В этом подходе частицы апоморфина представляют собой дискретную фазу в полученной смеси. Пригодные диспергирующие средства, смачивающие средства, растворители и антирастворители можно определять экспериментально.

Гомогенизация для получения наночастиц апоморфина Частицы апоморфина также можно получать путем гомогенизации высокого давления (см. патент США № 5510118). В этом подходе частицы апоморфина диспергируют в жидкой дисперсионной среде и подвергают повторяющейся гомогенизации

для уменьшения размера частиц апоморфина до желаемого эффективного среднего размера частиц. Размер частиц апоморфина можно снижать в присутствии по меньшей мере одного или нескольких диспергирующих средств или смачивающих средств. Альтернативно частицы апоморфина можно контактировать с одним или несколькими диспергирующими средствами или смачивающими средствами либо до, либо после измельчения. Другие материалы, такие как разбавитель, можно добавлять в смесь апоморфин/диспергирующее средство до, в ходе или после процесса уменьшения размера. Например, необработанный апоморфин или пролекарство апоморфина можно добавлять в жидкую среду, в которой они по существу нерастворимы, с образованием предварительной смеси (т.е. приблизительно 0,1-60% об./об. апоморфина или пролекарства апоморфина и приблизительно 20-60% об./об. диспергирующих средств или смачивающих средств). Кажущаяся вязкость суспензии предварительной смеси предпочтительно составляет менее 1000 сантипуаз. Затем предварительную смесь можно переносить в микрофлуидизатор и циркулировать непрерывно сначала при низком давлении, а затем при максимальной мощности (т.е. от 3000 до 30000 фунт/кв.дюйм (от 20,1 до 201 МПа)) до тех пор, пока не будет достигнут желаемый размер частиц. Полученную дисперсию частиц апоморфина можно наносить распылением на сублингвальный фармацевтический состав по изобретению с использованием способов, хорошо известных в данной области.

Измельчение с симетиконом.

Образование пены в процессе измельчения до наноразмеров может обеспечивать проблемы при изготовлении и может приводить к отрицательным последствиям в отношении уменьшения размера частиц. Например, высокие уровни пены или пузырей воздуха в мельнице могут вызывать существенное увеличение вязкости, делающее процесс измельчения неэффективным. Даже при очень низких уровнях присутствие воздуха может значительно снизить эффективность измельчения, приводя к тому, что желаемый размер частиц становится недостижимым. Это может быть следствием того, что суммарный воздух в мельнице амортизирует сферы для измельчения и ограничивает эффективность растирания. Воздух также может образовывать микроэмульсию с измельченными ингредиентами, что создает множество проблем в отношении доставки точной дозы и вкусовых качеств. Добавление небольшого количества симетикона является очень эффективным средством против образования пены, которое минимизирует вариабельность измельчения или специальные способы обработки, чтобы избежать подачи воздуха в процесс измельчения.

Применение смачивающих и диспергирующих средств.

Частицы апоморфина можно получать с применением одного или нескольких смачивающих и/или диспергирующих средств, которые, например, адсорбированы на поверхности частиц апоморфина. Частицы апоморфина можно контактировать со смачивающими и/или диспергирующими средствами до, в ходе или после уменьшения размера. Как правило, смачивающие и/или диспергирующие средства относятся к двум категориям: неионные средства и ионные средства. Наиболее распространенными неионными средствами являются эксципиенты, которые содержатся в классах средств, известных как связующие вещества, наполнители, поверхностно-активные вещества и смачивающие средства. Ограниченными примерами неионных поверхностных стабилизаторов являются гидроксипролилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, Plasdone, поливиниловый спирт, Pluronic, Tween и полиэтиленгликоли (PEG). Ионные средства, как правило, представляют собой органические молекулы, несущие ионную связь, так что молекула является заряженной в составе, такие как соли сульфоновых кислот длинной цепи (например, лаурилсульфат натрия и диоктилсульфосукцинат натрия). Эксципиенты, такие как смачивающие и диспергирующие средства, можно наносить на поверхности наночастиц апоморфина способом распылительной сушки, распылительного гранулирования или распылительного наслаивания. Эти способы хорошо известны специалистам в данной области. Также часто в суспензию наночастиц добавляют дополнительные эксципиенты перед удалением растворителя для способствования диспергированию твердой композиции в среде, действию которой будет подвергнута твердая композиция (например, слюна) для дальнейшего предотвращения агломерации и/или увеличении размера частиц мелких частиц апоморфина. Примером такого дополнительного эксципиента является редиспергирующее средство. Пригодные редиспергирующие средства включают, но не ограничиваются ими, сахара, полиэтиленгликоли, мочевины и четвертичные соли аммония.

Терапия.

Типичные примеры заболеваний и состояний, которые можно лечить с использованием сублингвальных составов по изобретению, приведены в настоящем документе выше и включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона, половую дисфункцию и депрессивные нарушения, такие как большая депрессия и биполярное нарушение.

Сублингвальные составы по изобретению включают быстро дезинтегрирующие или растворяющиеся дозированные формы, также известные как быстрорастворимые дозированные формы, быстро или скоро плавящиеся дозированные формы, и быстро дезинтегрирующие дозированные формы. Эти дозированные формы растворяются или дезинтегрируют быстро в полости рта пациента без разжевывания или необходимости в воде в течение короткого периода времени. Вследствие простоты их введения, такие композиции особенно пригодны для определенных потребностей пациентов с нарушенными дви-

гательными навыками. Сублингвальные составы могут быть в единичной дозированной форме в форме, например, таблетки, пилюли, таблетки, пленки или пластинки. Альтернативно сублингвальные составы можно получать в виде неединичных дозированных форм, таких как гель.

Апоморфин или пролекарство апоморфина можно вводить в его форме свободного основания или в качестве фармацевтически приемлемой соли, такой как нетоксичные кислотные аддитивные соли или комплексы металлов, которые обычно используют в фармацевтической промышленности. Примеры кислотных аддитивных солей включают органические кислоты, такие как уксусная, молочная, яблочная, лимонная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, бензойная, пальмитиновая, субериновая, салициловая, виннокаменная, метансульфоновая, толуолсульфоновая или трифторуксусная кислоты или сходные с ними; полимерные кислоты, такие как дубильная кислота, карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота или сходные с ними; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота или сходные с ними. Комплексы металлов включают комплексы кальция, цинка, железа и т.п. В определенных случаях состав по изобретению включает апоморфина гидрохлорид или гидрохлоридную соль пролекарства апоморфина.

Составы можно вводить пациентам в терапевтически эффективных количествах. Например, вводят количество, которое предотвращает, снижает или устраняет симптомы болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессии, соответственно. Типичные диапазоны доз составляют от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг апоморфина или его соли, принимаемые вплоть до пяти раз в сутки. Иллюстративная дозировка апоморфина или пролекарства апоморфина для введения, вероятно, может зависеть от таких переменных, как тип и степень состояния, общее состояние здоровья конкретного пациента, конкретная вводимая форма апоморфина и конкретный используемый сублингвальный состав.

Потенциальные неблагоприятные эффекты можно смягчать путем введения апоморфина в комбинации с противорвотным средством, таким как никотин, лобелина сульфат, пипамазин, оксипендила гидрохлорид, ондансетрон, буклизина гидрохлорид, циклизина гидрохлорид, дименгидринат, скополамин, метопимазин, бензхидрамина гидрохлорид или дифенидола гидрохлорид. В определенных случаях может быть желательным включение противорвотного средства в сублингвальный состав для одновременного введения в комбинации с апоморфином или пролекарством апоморфина. Следующие примеры представлены для обеспечения специалисту в данной области полного раскрытия и описания того, как проводят способы и получают соединения, описанные в настоящем документе, и оценивают их, и они предназначены только для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что авторы изобретения подразумевают под их изобретением.

Пример 1. Двуслойная пластинка апоморфина.

Получение первого слоя.

Желатин и маннит диспергируют в очищенной воде и тщательно перемешивают (т.е. с использованием вакуумного смесителя) и гомогенизируют. Добавляют апоморфина гидрохлорид и смесь вновь гомогенизируют для обеспечения полного растворения апоморфина гидрохлорида. pH раствора доводят до приблизительно 3,0 (т.е. добавлением пригодной кислоты, такой как лимонная кислота). Затем раствор выливают на пластину и сушат в нагретой печи.

Получение второго слоя.

Этилцеллюлозу, поли(этиленоксид) и гидроксипропилцеллюлозу растворяют в безводном этаноле. К полученному раствору добавляют модификатор pH (т.е. гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат кальция, карбонат железа, карбонат магния, карбонат цинка, ацетат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат калия и их смеси). Альтернативно, модификатором pH может быть полиамин, такой как Eudragit E100.

Наносимую наливом в растворителе мукоадгезивную пленку получают наливом тонкой пленки раствора на первый слой. Выпаривание растворителя (этанола) можно проводить высушиванием при 60°C в течение 30 мин. Полученная сухая пленка включает (i) первый кислотный слой, содержащий апоморфин в форме стабильной кислотной аддитивной соли (т.е. гидрохлоридной соли), и (ii) второй основной слой (адгезивный слой), способный нейтрализовать часть апоморфина во время сублингвального введения. Двуслойная пленка может увеличивать биодоступность апоморфина, поскольку всасывание увеличивается, когда апоморфина гидрохлорид нейтрализуется, без ухудшения стабильности пленки на протяжении срока годности.

Двуслойную пленку нарезают на пластинки, каждая из которых содержит эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в его форме свободного основания. Пластинки можно применять у индивидуума для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 2. Однослойная пластинка с наночастицами апоморфина.

Этилцеллюлозу, поли(этиленоксид) и гидроксипропилцеллюлозу растворяют в безводном этаноле с получением раствора. Наночастицы апоморфина гидрохлорида получают измельчением твердого апоморфина гидрохлорида, как описано в настоящем документе.

Апоморфин в форме частиц суспендируют в растворе, и получают наносимую наливом в растворителе мукоадгезивную пленку наливом тонкой пленки смеси на лист. Выпаривание растворителя (этанола) можно проводить путем сушки при 60°C в течение 30 мин. Полученная сухая пленка включает один адгезивный слой, который высвобождает наночастицы апоморфина. Апоморфин может проникать через слизистую оболочку в его форме наночастиц, таким образом, увеличивая биодоступность апоморфина в пленке.

Однослойную пленку с наночастицами нарезают на пластины, и каждая пластина содержит эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в форме его свободного основания. Пластины можно применять у индивидуума для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 3. Однослойная пластина с апоморфином в форме свободного основания.

Все материалы дегазируют перед применением и все стадии проводят в атмосфере азота.

Этилцеллюлозу, поли(этиленоксид) и гидроксипропилцеллюлозу растворяют в безводном этаноле с получением раствора полимера.

Гидрохлорид апоморфина и антиоксидант (например, метабисульфит натрия) растворяют в минимальном количестве воды и добавляют к раствору полимера. pH полученной смеси доводят до приблизительно 9,0 (т.е. добавлением пригодного основания, такого как гидроксид натрия).

Наносимую наливом в растворителе мукоадгезивную пленку получают наливом тонкой пленки смеси на пластину. Выпаривание растворителя (этанол/вода) можно проводить путем сушки при 60°C в течение 30 мин и/или сушкой при пониженном давлении.

Полученная сухая пленка включает один адгезивный слой, который высвобождает апоморфин в форме свободного основания. Апоморфин может проникать через слизистую оболочку в его форме наночастиц, таким образом, увеличивая биодоступность апоморфина в пленке.

Однослойную пленку с наночастицами нарезают на пластины, и каждая пластина содержит эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в форме его свободного основания. Пластины можно применять у индивидуума для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 4. Двуслойный комплекс апоморфин-анионный полиэлектролит.

Получение первого слоя.

Апоморфин (свободное основание) объединяют с альгиновой кислотой с получением комплекса апоморфин-альгинат. К комплексу добавляют желатин, маннит и очищенную воду. Смесь тщательно перемешивают (т.е. с использованием вакуумного смесителя) и гомогенизируют. pH раствора доводят приблизительно до 3,0. Затем раствор выливают на лист и сушат в нагретой печи.

Получение второго слоя.

Этилцеллюлозу, поли(этиленоксид) и гидроксипропилцеллюлозу растворяют в безводном этаноле. К полученному раствору добавляют модификатор pH (т.е. гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат кальция, карбонат железа, карбонат магния, карбонат цинка, ацетат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат калия и их смеси). Альтернативно модификатором pH может быть полиамин, такой как Eudragit E100.

Наносимую наливом в растворителе мукоадгезивную пленку получают наливом тонкой пленки раствора на первый слой. Выпаривание растворителя (этанола) можно проводить высушиванием при 60°C в течение 30 мин.

Полученная сухая пленка включает (i) первый кислотный слой, содержащий апоморфин в форме стабильной кислотно-аддитивной соли (т.е. гидрохлоридной соли), и (ii) второй основной слой (адгезивный слой), способный нейтрализовать часть апоморфина во время сублингвального введения. Двуслойная пленка может увеличивать биодоступность апоморфина, поскольку всасывание увеличивается, когда апоморфина гидрохлорид нейтрализуется, без ухудшения стабильности пленки на протяжении срока годности.

Двуслойную пленку нарезают на пластинки, каждая из которых содержит эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в его форме свободного основания. Пластинки можно применять у индивидуума для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 5. Гель с наночастицами апоморфина.

Наночастицы апоморфина гидрохлорида получают путем измельчения твердого апоморфина гидрохлорида, как описано в настоящем документе.

Апоморфин в форме частиц комбинируют с натрий карбоксиметилцеллюлозой и глицерином. Полученную смесь тщательно перемешивают (т.е. с использованием вакуумного смесителя) и гомогенизируют. К смеси добавляют воду (при тщательном перемешивании) с получением гидрогеля, содержащего суспендированные наночастицы апоморфина гидрохлорида.

Гель с наночастицами можно распределять под языком в количествах, содержащих эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в форме его свободного основания. Гель можно вводить индивидууму для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 6. Гель с комплексом апоморфин-анионный полиэлектролит.

Апоморфин (свободное основание) объединяют с альгиновой кислотой с получением комплекса апоморфин-альгинат.

Комплекс апоморфин-альгинат объединяют с натрий карбоксиметилцеллюлозой, глицерином и антиоксидантом (например, метабисульфит натрия). Полученную смесь тщательно перемешивают (т.е. с использованием вакуумного смесителя) и гомогенизируют. К смеси добавляют воду (при тщательном перемешивании) с получением гидрогеля, содержащего комплекс апоморфин-альгинат. Гель можно распределять под языком в количествах, содержащих эквивалент от 2 до 20 мг апоморфина в форме его свободного основания. Гель можно вводить индивидууму для лечения болезни Паркинсона, половой дисфункции или депрессивных нарушений.

Пример 7. Двуслойный апоморфин с нейтрализующим средством на основе полимера.

Следующие ингредиенты смешивают с 200 частями растворителя вода-этанол 2:1 в бескислородной среде: 40 частей апоморфина гидрохлорида, 5 частей лимонной кислоты, 7 частей Methocel E5, 18 частей Methocel E50, 3 части Klucel JF, 6 частей Sucralose, 3 части PEG400, 3 части сорбита, 1 часть Prosweet G, 4 части мальтодекстрина M180, 4 части IPC B792 и 6 частей мяты. Смесь распределяют на тонкий пластмассовый лист и сушат с получением пленки толщиной примерно 40 мкм.

Отдельно Eudragit E100 растворяют в этаноле и ацетоне 1:1 с получением вязкой смеси. Смесь наносят на тонкий пластмассовый лист для получения пленки толщиной примерно 24 мкм.

Слой апоморфина сплавляют со слоем Eudragit с использованием нагревания (60°C) и давления с получением двуслойной пленки. Отдельные дозированные единицы с 40 мг апоморфина гидрохлорида получают нарезанием пленки на фрагменты 2,5×1 см.

Пример 8. Таблетка с апоморфином и основным средством.

Смешивают следующие ингредиенты: 40 частей апоморфина гидрохлорида, измельченных на струйной мельнице до 10 мкм (D<sub>95</sub>), 100 частей лактозы, 100 частей микрокристаллической целлюлозы, 5 частей двуосновного фосфата натрия, 25 частей спитого повидона, 18 частей SucraLlose, 2 части коллоидного диоксида кремния, 5 частей мятной вкусовой добавки и 5 частей стеарата магния. Прессуют таблетки массой 300 мг с получением таблеток, содержащих 40 мг апоморфина.

Альтернативно, присутствующие ингредиенты можно разделять на содержащую апоморфин смесь и вторую смесь фосфата натрия, которые прессуют в двуслойную таблетку.

Пример 9. Диспергированный измельченный апоморфин в двуслойной тонкой пленке.

Согласно способам предыдущего примера, измельченный на струйной мельнице апоморфина гидрохлорид (D<sub>95</sub><10 мкм) добавляют к смеси полиэтиленгликоля, полипирролдона, Sucralose, сорбита и ксилита в смеси этанол-этилацетат с получением гомогенной дисперсии активного ингредиента. Смесь распределяют на тонкий пластмассовый лист и сушат с получением пленки толщиной примерно 40 мкм. Эту пленку можно применять как есть или комбинировать с нейтрализующим слоем согласно предыдущим примерам. Также предусматривается добавление измельченного на струйной мельнице карбоната натрия к дисперсии ингредиентов перед сушкой с получением единичного слоя, где как активное вещество апоморфина гидрохлорид, так и нейтрализующее средство, диспергированы в качестве твердых веществ в одном слое.

Пример 10. Твердая пастилка в виде леденца.

Основу леденца образуют смешиванием одной чашки (240 грамм) сахара, 1/3 чашки (81 см<sup>3</sup>) легко кукурузного сиропа и немного больше 1 чашки (240 мл) воды. Смесь основы нагревают до температуры по меньшей мере 285°F (141°C), следя за тем, чтобы избежать перемешивания смеси при температурах более 200°F (93°C) для предупреждения неконтролируемой кристаллизации смеси сахара. Смеси основы позволяют охладиться до 260°F (127°C), и добавляют 4 мл вкусовой добавки и 1/8 чайной ложки (0,625 см<sup>3</sup>) лимонной кислоты, а затем добавляют 900 мг измельченного апоморфина HCl и 1800 мг двуосновного фосфата натрия. Эти ингредиенты перемешивают тщательно в основе, и полученную смесь выливают в формы, на которые нанесено покрытие против прилипания (например, нанесено покрытие против прилипания, известное под торговым названием PAM). Через 2 мин после выливания в формы помещают палочки. Желательно, чтобы твердую пастилку в виде леденца получали в инертной атмосфере для минимизации окисления апоморфина.

Следует отметить, что смесь не содержит красителя, спирта, синтетических вкусовых добавок и консервантов и является полностью натуральной.

Пример 11. Однослойный апоморфин с основным нейтрализующим средством в форме частиц.

Следующие ингредиенты смешивают с 200 частями растворителя вода-этанол 2:1 в бескислородной среде: 40 частей апоморфина гидрохлорида, 5 частей лимонной кислоты, 7 частей Methocel E5, 18 частей Methocel E50, 3 части Klucel JF, 6 частей Sucralose, 3 части PEG400, 3 части сорбита, 1 часть Prosweet G, 4 части мальтодекстрина M 180, 4 части IPC B792 и 6 частей мяты. Смесь распределяют на тонкий пластмассовый лист и сушат с получением пленки толщиной примерно 40 мкм.

Отдельно твердое вещество для нейтрализации pH (например, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, одноосновный фосфат натрия, двуосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двуосновный фосфат калия, трехосновный фосфат

калия или их смеси) измельчают для получения основания в форме микрочастиц. Это нейтрализующее твердое вещество необязательно покрывают нейтральным барьером, таким как полиэтиленгликоль.

Слой апоморфина покрывают основанием в форме микрочастиц, например с применением электро-распыления или статического распыления. Необязательно, слой можно нагревать (приблизительно 60°C) и основание в форме микрочастиц прессовать в слой апоморфина с образованием однослойной пленки, содержащей твердый раствор апоморфина гидрохлорида с основанием в форме микрочастиц, диспергированным в пленке. Отдельные дозированные единицы с 40 мг апоморфина гидрохлорида, получают нарезанием пленки на фрагменты 2,5×1 см.

Другие варианты осуществления.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в качестве ссылок в полном объеме в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны, как включенные в качестве ссылок.

Хотя изобретение описано применительно к его конкретным вариантам осуществления, будет понятно, что возможны другие модификации, и подразумевается, что описание охватывает любые варианты применения или адаптации изобретения, следуя, главным образом, принципам изобретения и включая такие отклонения от настоящего описания, которые входят в пределы известной или общепринятой практики в области, к которой относится это изобретения, и которые могут применяться к неотъемлемым признакам, указанным выше, и согласуются с объемом формулы изобретения.

Другие варианты осуществления представлены в формуле изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Единичная дозированная форма для лечения эпизодов "включения" у пациента, имеющего болезнь Паркинсона, или для лечения половой дисфункции, где указанная единичная дозированная форма представляет собой двуслойную пленку или пластинку, изготовленную для сублингвального введения, имеющую первый слой, содержащий частицы апоморфина, содержащие кислотно-аддитивную соль апоморфина, и второй слой, содержащий средство для нейтрализации pH.

2. Единичная дозированная форма по п.1, дополнительно содержащая полисахарид.

3. Единичная дозированная форма по п.1, дополнительно содержащая мукоадгезивный полимер.

4. Единичная дозированная форма по п.3, где указанный мукоадгезивный полимер содержит карбоксиметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

5. Единичная дозированная форма по п.1, где указанная кислотно-аддитивная соль апоморфина представляет собой апоморфина гидрохлорид.

6. Единичная дозированная форма по п.1, дополнительно содержащая антиоксидант.

7. Единичная дозированная форма по п.1, дополнительно содержащая усилитель проникновения.

8. Единичная дозированная форма по п.7, где указанное способствующее проникновению вещество представляет собой моностеарат глицерина.

9. Единичная дозированная форма по п.1, где указанное средство для нейтрализации pH представляет собой органическое основание.

10. Единичная дозированная форма по п.1, где указанный первый слой содержит частицы апоморфина, имеющие эффективный размер частиц от 1 до 10 мкм, где указанные частицы апоморфина содержат апоморфин или его соль.

11. Единичная дозированная форма по п.10, где указанные частицы апоморфина содержат апоморфина гидрохлорид.

12. Единичная дозированная форма по любому из пп.1-11, где указанная единичная дозированная форма содержит от 2 до 40 мг апоморфина или его кислотно-аддитивной соли.

13. Применение единичной дозированной формы по любому из пп.1-12 для лечения болезни Паркинсона.

14. Применение единичной дозированной формы по любому из пп.1-12 для лечения половой дисфункции.

