



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117120045 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 24

(21) 申请号 202180090972.2

(22) 申请日 2021.11.16

(30) 优先权数据

63/114,688 2020.11.17 US

17/334,554 2021.05.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2021/051355 2021.11.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/107125 EN 2022.05.27

(71) 申请人 纽罗德姆有限公司

地址 以色列雷霍沃特

(72) 发明人 塔尔·奔堡 里埃·艾达

伊黛·柏斯登

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/197 (2006.01)

权利要求书6页 说明书26页

(54) 发明名称

帕金森病的治疗方法

(57) 摘要

公开了一种用于治疗有相应需要的个体的神经或运动障碍例如帕金森病的方法,该方法通过肠胃外施用左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)诸如卡比多巴、多巴丝肼或其任何组合,伴随地口服施用左旋多巴、DDCI诸如卡比多巴、多巴丝肼或其任何组合。

1. 一种用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:
向所述患者肠胃外施用第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:
 - a) 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及
 - b) 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;以及,伴随地,
向所述患者口服施用第二药物组合物,所述第二药物组合物包含选自由以下组成的组的活性剂:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI盐、DDCI前药及其任何组合。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述DDCI是卡比多巴、多巴丝肼或其任何组合。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物中的所述DDCI与所述第二药物组合物中的所述DDCI相同。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物中的所述DDCI与所述第二药物组合物中的所述DDCI不同。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物包含左旋多巴和DDCI。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述DDCI是卡比多巴。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物皮下、经皮、皮内、静脉内、肌肉内、气管内、鼻内、鞘内、胃内或十二指肠内施用。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物皮下施用。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物经由一个或更多个部位施用至所述有相应需要的患者。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述神经或运动障碍是帕金森病;继发性帕金森综合征,诸如药物诱导的继发性帕金森综合征、神经阻滞剂诱导的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征和血管性帕金森综合征;运动波动;神经退行性紊乱;运动障碍;脑中多巴胺水平降低;左旋多巴诱导的运动障碍;快速眼动睡眠行为障碍 (RBD);肌张力障碍;早晨运动不能;震颤症状,诸如特发性震颤和药物诱导的震颤;肌阵挛;舞蹈症,诸如药物诱导的舞蹈症;抽搐,诸如药物诱导的抽搐和器质性抽搐;药物诱导的运动障碍;药物诱导的静坐不能;不宁腿综合征 (RLS);僵人综合征;良性颤抖发作;神经阻滞剂恶性综合征;亨廷顿病;夏-德综合征;脑损伤诱导的状况,诸如一氧化碳或锰中毒;或其任何组合。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物大体上连续地施用。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物一天施用1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次或10次。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物在来自所述神经或运动障碍的症状需要所述施用时被施用。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物以预定的时间、预定的间隔或两者施用。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物施用多于一次,其中施用的剂量在所有施用中是相同的。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物施用多于一次,其中施用的剂量在至少两次施用中不同。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物在每次施用中以在约25mg左旋多巴和约400mg左旋多巴之间的剂量施用。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含左旋多巴、卡比多巴和精氨酸。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和至少一种抗氧化剂。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和至少两种抗氧化剂。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含左旋多巴、卡比多巴和选自由精氨酸、NaOH、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)及其任何组合组成的组的碱。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物具有在约6至约10的范围内、在约8至约10的范围内、在约9至约10的范围内、在约9.1至约9.8的范围内或约9.5的pH。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含在约1%w/v和约40%w/v之间、在约1%w/v和约20%w/v之间、在约1%w/v和约10%w/v之间、在约2%w/v和约8%w/v之间、在约4%w/v和约8%w/v之间、在约5%w/v和约7%w/v之间或约6%w/v的左旋多巴、左旋多巴前药、左旋多巴盐或其任何组合。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含在约0.5%w/v和约10%w/v之间、在约0.5%w/v和约6%w/v之间、在约0.5%w/v和约4%w/v之间、在约0.5%w/v和约2%w/v之间、在约0.5%w/v和约1%w/v之间、约0.75%w/v的卡比多巴、卡比多巴盐、卡比多巴前药或其任何组合。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗氧化剂选自由以下组成的组:抗坏血酸或其盐,半胱氨酸诸如N-乙酰半胱氨酸,酸式亚硫酸酯或其盐,谷胱甘肽,酪氨酸酶抑制剂,二价阳离子,丁基化羟基甲苯(BHT), β 羟基酸(BHA)生育酚,龙胆酸,生育酚,生育酚衍生物,硫代甘油及其任何组合。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含在约0.05%w/v和约2.0%w/v之间、在约0.5%w/v和约1.5%w/v之间、约0.75%w/v、约0.9%w/v、约1.0%w/v、约1.1%w/v、约1.25%w/v的抗氧化剂或抗氧化剂的组合。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物包含在约5%w/v和约30%w/v之间、在约10%w/v和20%w/v之间、在约12.5%w/v和17.5%w/v之间、约15%w/v或约15.2%w/v的碱。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物经由一个或两个部位施用。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一药物组合物以每天每部位在约1ml至约30ml之间、每天每部位在约2ml至约20ml之间、每天每部位在约3ml至约10ml之间、每天每部位在约5ml至约7ml之间或每天每部位约6ml的体积施用。

30. 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合；以及多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合；以及，

第二药物组合物，所述第二药物组合物包含：

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药；或其任何组合，

作为组合用于治疗神经或运动障碍，其中所述第一药物组合物被配制为肠胃外组合物，并且所述第二药物组合物被配制为口服组合物。

31. 一种试剂盒，包含：

呈肠胃外形式的第一药物组合物，所述第一药物组合物包含：

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合；以及多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合；

呈口服形式的第二药物组合物，所述第二药物组合物包含：

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药；或其任何组合；以及

用于治疗神经或运动障碍的所述第一药物组合物和所述第二组合物的伴随施用的使用说明。

32. 一种用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法，所述方法包括：

经约7小时至约10小时或更长的皮下输注时间进程，向所述患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的第一药学上可接受的液体组合物，所述左旋多巴和卡比多巴的量为向所述患者递送约100mg至200mg的左旋多巴和约12mg至约50mg的卡比多巴；以及

在所述皮下输注时间进程之前或期间，向所述患者口服施用包含左旋多巴和卡比多巴的立即释放片剂或胶囊。

33. 根据权利要求32所述的方法，其中所述立即释放片剂包含50mg、75mg、100mg、125mg或150mg左旋多巴。

34. 根据权利要求32-33中任一项所述的方法，其中所述立即释放片剂包含2.5mg、18.57mg、25mg、31.25mg、37.5mg或50mg卡比多巴。

35. 根据权利要求32-34中任一项所述的方法，其中皮下输注时间进程是约8小时。

36. 根据权利要求32-35中任一项所述的方法，其中所述立即释放片剂或胶囊与所述输注时间进程的开始大体上同时口服施用。

37. 根据权利要求32-35中任一项所述的方法，其中所述立即释放片剂或胶囊在所述输注时间进程的开始之后约1小时、2小时、3小时、4小时或5小时口服施用。

38. 根据权利要求32-35中任一项所述的方法，其中所述立即释放片剂或胶囊在所述输注时间进程的开始之后约4小时施用。

39. 根据权利要求32-38中任一项所述的方法，其中所述立即释放片剂或胶囊包含100mg左旋多巴和25mg卡比多巴。

40. 根据权利要求32-39中任一项所述的方法，其中所述皮下施用所述第一药学上可接受的液体组合物包含左旋多巴和卡比多巴，所述左旋多巴和卡比多巴的量为向所述患者递送约140mg至170mg的左旋多巴和约16mg至约24mg的卡比多巴。

41. 根据权利要求32-40中任一项所述的方法,其中所述神经或运动障碍是帕金森病。

42. 根据权利要求32-41中任一项所述的方法,其中所述第一药学上可接受的液体组合物包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸。

43. 根据权利要求32-42中任一项所述的方法,其中当伴随地皮下和口服施用的左旋多巴的量与单独皮下施用的左旋多巴和单独口服施用的左旋多巴的组合量大约相同时,在伴随的所述第一组合物的皮下施用和所述片剂或胶囊的口服施用后,所述患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:当患者被单独皮下施用所述第一组合物时患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴AUC,连同当单独施用片剂或胶囊时患者的左旋多巴AUC的组合。

44. 一种用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:

经约7小时至约10小时或更长的皮下输注时间进程,向所述患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含按重量计约6%左旋多巴和按重量计约0.75%卡比多巴;以及

在所述皮下输注时间进程之前或期间,向所述患者口服施用包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg或200mg左旋多巴的立即释放片剂或胶囊。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述立即释放片剂或胶囊还包含卡比多巴。

46. 一种用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:

经约24小时或更长的皮下输注时间进程,向所述患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的第一药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量为经约24小时的进程向所述患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及

在所述皮下输注时间进程之前或期间,向所述患者口服施用包含左旋多巴和卡比多巴的片剂或胶囊。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述片剂是立即释放片剂。

48. 根据权利要求46和47中任一项所述的方法,其中经约18小时的进程以高活动速率和经约6小时的进程以低活动速率施用皮下输注,其中经18小时高活动进程施用约691.2mg左旋多巴和约86.4mg卡比多巴,并且经6小时低活动进程施用约28.8mg左旋多巴和3.6mg卡比多巴。

49. 根据权利要求46-48中任一项所述的方法,其中所述片剂或胶囊与所述输注时间进程的开始大体上同时口服施用。

50. 根据权利要求46-49中任一项所述的方法,其中所述片剂或胶囊在所述输注时间进程的开始之后约1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时或12小时口服施用。

51. 根据权利要求46-50中任一项所述的方法,其中所述片剂或胶囊在所述输注时间进程的开始之后以预定的间隔或在需要时施用若干次。

52. 根据权利要求46-51中任一项所述的方法,其中所述片剂或胶囊包含100mg左旋多巴和25mg卡比多巴。

53. 根据权利要求46-52中任一项所述的方法,其中所述神经或运动障碍是帕金森病。

54. 根据权利要求46-53中任一项所述的方法,其中所述第一药学上可接受的液体组合

物包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸。

55. 根据权利要求46-54中任一项所述的方法,其中当伴随地皮下和口服施用的左旋多巴的量与单独皮下施用的左旋多巴和单独口服施用的左旋多巴的组合量大约相同时,在伴随的所述第一组合物的皮下施用和所述片剂或胶囊的口服施用后,所述患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:当患者被单独皮下施用所述第一组合物时患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴AUC,连同当单独施用片剂或胶囊时患者的左旋多巴AUC的组合。

56. 一种用于治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

经至少约24小时的皮下输注时间进程向所述患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量经所述至少约24小时的时间进程向所述患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及

在所述皮下输注时间进程之前或期间,向所述患者口服施用一个或更多个包含100mg左旋多巴的立即释放片剂或胶囊。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述药学上可接受的液体组合物还包含精氨酸。

58. 根据权利要求56所述的方法,其中所述药学上可接受的液体组合物还包含至少一种抗氧化剂。

59. 根据权利要求56所述的方法,其中所述立即释放片剂或胶囊还包含卡比多巴。

60. 根据权利要求56所述的方法,其中在所述皮下施用和所述口服施用后,所述患者的从时间0至输注时间结束的血浆左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:i) 当患者经至少约24小时单独皮下施用所述药学上可接受的液体组合物时从时间0至输注时间结束的血浆左旋多巴AUC;和ii) 单独口服施用左旋多巴的患者的血浆左旋多巴AUC的组合。

6. 一种用于治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

经至少约24小时或更长的皮下输注时间进程向所述患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含:左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂,所述左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂的量为经至少约24小时的进程向所述患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及

在所述皮下输注时间进程之前或期间,向所述患者口服施用至少一个包含左旋多巴的口服剂型。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述口服剂型包括以下中的一种:50mg左旋多巴、75mg左旋多巴、95mg左旋多巴、100mg左旋多巴、125mg左旋多巴、145mg左旋多巴、150mg左旋多巴、195mg左旋多巴、200mg左旋多巴、245mg左旋多巴或250mg左旋多巴。

62. 一种用于治疗目前单独以口服立即释放左旋多巴和卡比多巴的形式施用左旋多巴和卡比多巴并且需要进一步治疗的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

经24小时的皮下输注时间进程向所述患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含:左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂,所述左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂的量经至少约24小时的进程向所述患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;

在所述皮下输注时间进程之前或期间,每天向所述患者口服施用至少一个包含100mg

左旋多巴和25mg卡比多巴的片剂或胶囊。

63. 一种用于治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,其中所述方法包括:

肠胃外施用第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及

多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;

以及,伴随地,

口服施用早晨口服剂量组合物,所述早晨口服剂量组合物包含:

左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;

多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI盐、DDCI前药;或者

其任何组合。

帕金森病的治疗方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年11月17日提交的美国临时专利申请第63/114,688号和2021年5月28日提交的美国专利申请第17/334,554号的权益和优先权,其中每个申请的公开内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了一种通过肠胃外施用左旋多巴或其前药和多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)或其前药诸如卡比多巴(carbidopa)、多巴丝肼(benserazide)或其任何组合,伴随地口服施用左旋多巴或其前药、多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)或其前药诸如卡比多巴、多巴丝肼或其任何组合来治疗神经或运动障碍诸如帕金森病的方法。

[0004] 背景

[0005] 帕金森病是一种退行性状况,其特征是脑中神经递质多巴胺的浓度降低。左旋多巴(L-多巴或L-3,4-二羟基苯丙氨酸)是多巴胺的直接代谢前体,与多巴胺不同,它能够穿过血脑屏障,并且最常用于恢复脑中的多巴胺浓度。在过去的40年中,左旋多巴始终是用于治疗帕金森病的最有效的疗法。

[0006] 然而,左旋多巴在血浆中具有短的半衰期,即使在目前最好的普通护理标准下,也导致脉冲性多巴胺能刺激(pulsatile dopaminergic stimulation)。因此,长期疗法因运动波动和运动障碍而变得复杂,这可能代表某些患者的严重残疾的原因。能够最终以更连续和生理学的方式将左旋多巴/多巴胺递送至脑的治疗性策略将提供标准左旋多巴的益处,具有减少的运动并发症,并且是患有帕金森病和其他神经或运动障碍的患者非常需要的。

[0007] 发明概述

[0008] 本文尤其提供了用于治疗神经或运动障碍的方法和药物组合物,所述方法和药物组合物包括肠胃外施用左旋多巴、其前药或盐(例如,其药学上可接受的前药盐)和包含它们的组合物(例如,药学上可接受的组合物,例如,液体药物组合物)以及多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、其前药或盐(例如,其药学上可接受的前药或盐)和包含它们的组合物(例如,药学上可接受的组合物,例如,液体药物组合物),伴随地口服施用选自以下组成的组的活性剂:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、其前药或盐(例如,其药学上可接受的盐)和包含它们的组合物(例如,药学上可接受的组合物,例如,液体药物组合物)。还公开了用于施用所描述的方法的试剂盒和用于施用所描述的方法的治疗方案,所述治疗方案由时间进程和药物组合物的量指定。

[0009] 本发明的实施方案涉及一种用于治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

[0010] 经至少约24小时的皮下输注时间进程向患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量经至少约24小时的时间进程向患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及

[0011] 在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用一个或更多个包含100mg左旋多巴的立即释放片剂或胶囊。

[0012] 根据一些实施方案,药学上可接受的液体组合物还包含精氨酸。根据一些实施方案,药学上可接受的液体组合物还包含至少一种抗氧化剂。根据一些实施方案,立即释放片剂或胶囊还包含卡比多巴。

[0013] 根据一些实施方案,在皮下施用和口服施用时,患者的从时间0至输注时间结束的血浆左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:i)当患者经至少约24小时单独皮下施用药学上可接受的液体组合物时从时间0至输注时间结束的血浆左旋多巴AUC;和ii)单独口服施用左旋多巴的患者的血浆左旋多巴AUC的组合。

[0014] 本发明的另外的实施方案涉及一种用于治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

[0015] 经至少约24小时或更长的皮下输注时间进程向患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含:左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂,所述左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂的量为经至少约24小时的进程向患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及

[0016] 在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用至少一个包含左旋多巴的口服剂型。

[0017] 根据一些实施方案,口服剂型包括以下中的一种:50mg左旋多巴、75mg左旋多巴、95mg左旋多巴、100mg左旋多巴、125mg左旋多巴、145mg左旋多巴、150mg左旋多巴、195mg左旋多巴、200mg左旋多巴、245mg左旋多巴或250mg左旋多巴。

[0018] 本发明的另外的实施方案涉及一种用于治疗目前单独以口服立即释放左旋多巴和卡比多巴的形式施用左旋多巴和卡比多巴并且需要进一步治疗的患者的帕金森病的方法,所述方法包括:

[0019] 经24小时的皮下输注时间进程向患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含:左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂,所述左旋多巴、卡比多巴、精氨酸和抗氧化剂的量经至少约24小时的进程向患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;

[0020] 在皮下输注时间进程之前或期间,每天向患者口服施用至少一个包含100mg左旋多巴和25mg卡比多巴的片剂或胶囊。

[0021] 本文公开了一种用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:向患者肠胃外施用第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:a)左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;和b)多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;并且伴随地,向患者口服施用第二药物组合物,所述第二药物组合物包含选自由以下组成的组的活性剂:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药及其任何组合。

[0022] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括DDCI,该DDCI包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:卡比多巴、多巴丝肼或其任何组合。

[0023] 在一些实施方案中,本文描述的方法在第一药物组合物中包含与第二药物组合物中的DDCI相同的DDCI。

[0024] 在一些实施方案中,本文描述的方法在第一药物组合物中包含与第二药物组合物中的DDCI不同的DDCI。

[0025] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第二药物组合物的左旋多巴和DDCI。

[0026] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括DDCI卡比多巴。

[0027] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括第一药物组合物的皮下、经皮、皮内、静脉内、肌肉内、气管内、鼻内、鞘内、胃内或十二指肠内施用。

[0028] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括皮下施用第一药物组合物。

[0029] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括经由一个或更多个部位向有相应需要的患者施用药物组合物。

[0030] 在一些实施方案中,与本文描述的方法相关的神经或运动障碍包括帕金森病;继发性帕金森综合征,诸如药物诱导的继发性帕金森综合征、神经阻滞剂诱导的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征和血管性帕金森综合征;运动波动;神经退行性紊乱;运动障碍;脑中多巴胺水平降低;左旋多巴诱导的运动障碍;快速眼动睡眠行为障碍(RBD);肌张力障碍;早晨运动不能;震颤症状,诸如特发性震颤和药物诱导的震颤;肌阵挛;舞蹈症,诸如药物诱导的舞蹈症;抽搐,诸如药物诱导的抽搐和器质性抽搐;药物诱导的运动障碍;药物诱导的静坐不能;不宁腿综合征(RLS);僵人综合征;良性颤抖发作;神经阻滞剂恶性综合征;亨廷顿病;夏-德综合征(Shy-Drager syndrome);脑损伤诱导的状况,诸如一氧化碳或锰中毒;或其任何组合;例如,本文提供了治疗患有帕金森病的患者的方法。

[0031] 通常,医生根据客观和主观体征和症状使用例如多种量表来评估帕金森病患者的严重程度,并且相应地开出左旋多巴剂量施用的处方。用于诊断和衡量帕金森病的严重程度的熟知且广泛使用的量表中的一种是统一帕金森病评定量表(UPDRS)。UPDRS的修改也可以用于帕金森病患者的分类。另一种已知的用于测量帕金森病的严重程度的方法是根据Hoehn和Yahr(H&Y)分阶段,其包括5个阶段的量表,其中阶段1-2被认为是轻度或早期阶段的帕金森病患者,阶段3被认为是中度或中期阶段的帕金森病患者,并且阶段4-5被认为是晚期帕金森病患者。每日左旋多巴剂量可以由医生不时地根据例如临床发现以及“试错”方法、根据特定患者的状况、该患者对治疗的反应等来确定和改变。此外,取决于体征和症状,可以在不同日向患者施用不同的每日剂量,其中施用的每日剂量的范围可以由医生设定,从而允许患者在治疗中的灵活性。应注意,医生通常将体征称为客观测量,并且将症状称为主观测量。

[0032] 根据一些实施方案,本文提供了治疗晚期阶段帕金森病患者的方法。根据一些实施方案,本文提供了治疗晚期阶段和/或中度帕金森病患者的方法。根据一些实施方案,本文提供了用于治疗具有运动波动的患者的方法。根据一些实施方案,本文提供了用于治疗具有运动波动的帕金森病患者的方法。

[0033] 根据一些实施方案,本文提供了治疗帕金森病患者的方法,所述帕金森病患者需要大于约300mg左旋多巴/天、大于约400mg左旋多巴/天、大于约500mg左旋多巴/天、大于约600mg左旋多巴/天、大于约700mg左旋多巴/天、大于约800mg左旋多巴/天、大于约900mg左旋多巴/天、大于约1000mg左旋多巴/天的剂量。

[0034] 根据一些实施方案,本文提供了治疗在特定时间点需要升高剂量的左旋多巴的帕

金森病患者的方法,例如在早晨,例如在接近低活动/夜间期的结束(约最后一小时),例如在高活动/日间期的开始(约第一小时)。例如,根据一些实施方案,对于高活动/日间时间可以具有一定的速率,并且对于低活动/夜间时间可以具有不同的速率,其中可以在接近低活动/夜间时间结束时、在低活动/夜间时间结束时、在高活动/日间时间开始时等施用升高剂量的左旋多巴。这样的升高的剂量可以通过第二药物组合物的口服剂量的施用来提供,例如在上文提及的时间,与大体上连续的第一药物组合物伴随地提供。

[0035] 根据一些实施方案,本文提供了治疗患有帕金森病的患者持续超过约4年、超过约5年、超过约6年、超过约7年、超过约8年、超过约9年或超过约10年的时间段的方法。

[0036] 根据一些实施方案,本文提供了治疗患有每天至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时的“关闭时间(off time)”的帕金森病患者的方法,其中“关闭时间”指的是药物剂量之间帕金森症状的复发。

[0037] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括大体上连续施用第一药物组合物。

[0038] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括一天施用第二药物组合物1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次或10次。

[0039] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括当来自所述神经或运动障碍的症状需要所述施用时施用第二药物组合物。

[0040] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括以预定的时间、预定的间隔或两者施用第二药物组合物。

[0041] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括施用第二药物组合物多于一次,其中施用的剂量在所有施用中相同。

[0042] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括施用第二药物组合物多于一次,其中施用的剂量在至少两次施用中不同。

[0043] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括在每次施用中以在约25mg和约400mg之间的左旋多巴或其盐或前药的剂量施用第二药物组合物。

[0044] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的左旋多巴、卡比多巴和精氨酸或其任何盐或前药。

[0045] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的左旋多巴、卡比多巴、精氨酸或其任何盐或前药,以及至少一种抗氧化剂。

[0046] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的左旋多巴、卡比多巴、精氨酸或其任何盐或前药,以及至少两种抗氧化剂。

[0047] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物包含左旋多巴、卡比多巴或其任何盐或前药,以及选自由以下组成的组的碱:精氨酸、NaOH、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)及其任何组合。

[0048] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物具有在约6至约10的范围内、在约8至约10的范围内、在约9至约10的范围内、在约9.1至约9.8的范围内或约9.5的pH。

[0049] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物包含在约1%w/v和约40%w/v之间、在约1%w/v和约20%w/v之间、在约1%w/v和约10%w/v之间、在约2%w/v和约8%w/v之间、在约4%w/v和约8%w/v之间、在约5%w/v和约7%w/v

v之间或约6%w/v的左旋多巴、左旋多巴前药、左旋多巴盐或其任何组合。

[0050] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物包含在约0.5%w/v和约10%w/v之间、在约0.5%w/v和约6%w/v之间、在约0.5%w/v和约4%w/v之间、在约0.5%w/v和约2%w/v之间、在约0.5%w/v和约1%w/v之间、约0.75%w/v的卡比多巴、卡比多巴盐、卡比多巴前药或其任何组合。

[0051] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括选自由以下组成的组的抗氧化剂:抗坏血酸或其盐,半胱氨酸诸如N-乙酰半胱氨酸,酸式亚硫酸酯或其盐,谷胱甘肽,酪氨酸酶抑制剂,二价阳离子,丁基化羟基甲苯(BHT), β 羟基酸(BHA)生育酚,龙胆酸,生育酚,生育酚衍生物,硫代甘油及其任何组合。

[0052] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物包含在约0.05%w/v和约2.0%w/v之间、在约0.5%w/v和约1.5%w/v之间、约0.75%w/v、约0.9%w/v、约1.0%w/v、约1.1%w/v、约1.25%w/v的抗氧化剂或抗氧化剂的组合。

[0053] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括作为第一药物组合物的组合物,该组合物包含在约5%w/v和约30%w/v之间、在约10%w/v和20%w/v之间、在约12.5%w/v和17.5%w/v之间、约15%w/v或约15.2%w/v的碱。

[0054] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括经由一个或两个部位施用第一药物组合物。

[0055] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括以每天每部位在约1ml至约30ml之间、每天每部位在约2ml至约20ml之间、每天每部位在约3ml至约10ml之间、每天每部位在约5ml至约7ml之间或每天每部位约6ml的体积施用第一药物组合物。

[0056] 本文还公开了第一药物组合物,该第一药物组合物包含:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;和多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;以及公开了第二药物组合物,该第二药物组合物包含:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药,或其任何组合,作为组合用于治疗神经或运动障碍,其中所述第一药物组合物被配制为肠胃外组合物,并且所述第二药物组合物被配制为口服组合物。

[0057] 本文还公开了一种试剂盒,该试剂盒包含:呈肠胃外形式的第一药物组合物,该第一药物组合物包含:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;和多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;呈口服形式的第二药物组合物,该第二药物组合物包含:左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药、多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药,或其任何组合;以及用于治疗神经或运动障碍的第一药物组合物和第二药物组合物的伴随施用的使用说明。

[0058] 在其他实施方案中,本文公开了用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:经约7小时至约10小时或更长的皮下输注时间进程(例如,约8小时的时间进程),向患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的第一药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量为向患者递送约100mg至200mg的左旋多巴和约12mg至约50mg的卡比多巴;以及在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用包含左旋多巴和卡比多巴的立即释放片剂或胶囊。预期的立即释放片剂可以包含例如50mg、75mg、100mg、125mg或150mg的左旋多巴和/或可以包含2.5mg、18.57mg、25mg、31.25mg、37.5mg或50mg的

卡比多巴。在一些实施方案中,本文描述的方法包括在输注时间进程开始时初始和/或同时口服施用立即释放片剂或胶囊,例如,立即释放片剂或胶囊的口服施用可以发生在输注施用开始的大体上相同的时间,和/或在输注时间进程开始之后约1小时、2小时、3小时、4小时或5小时(例如,在输注时间进程开始之后约0小时或约4小时),和/或在输注时间进程开始之前约1小时、2小时、3小时、4小时或5小时(例如,在输注时间进程开始之前约0小时或约4小时)。

[0059] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括包含100mg左旋多巴和25mg卡比多巴的立即释放片剂或胶囊。

[0060] 本文描述的方法可以包括皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的第一药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量为向患者递送约140mg至170mg的左旋多巴和约16mg至约24mg的卡比多巴。预期的第一药学上可接受的液体组合物可以包括包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸的液体组合物。

[0061] 例如,本文描述的方法可以包括伴随的皮下施用第一组合物和口服施用片剂或胶囊,其中患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:单独皮下施用第一组合物的患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴AUC,和当单独施用片剂或胶囊时患者的左旋多巴AUC的组合,其中伴随地皮下和口服施用的左旋多巴的量与单独皮下施用的左旋多巴和单独口服施用的左旋多巴的组合量大约相同。

[0062] 本文还公开了用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:经约7小时至约10小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物包含按重量计约6%左旋多巴和按重量计约0.75%卡比多巴;以及在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg或250mg左旋多巴的立即释放片剂或胶囊,并且其中所述立即释放片剂或胶囊任选地还包含卡比多巴。

[0063] 本文还公开了用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍的方法,所述方法包括:经约24小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用包含左旋多巴和卡比多巴的第一药学上可接受的液体组合物,所述左旋多巴和卡比多巴的量为经约24小时的进程向患者递送约720mg的左旋多巴和约90mg的卡比多巴;以及在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用包含左旋多巴和卡比多巴的片剂或胶囊,例如,立即释放或改性释放诸如延长释放的片剂或胶囊。

[0064] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括经约18小时的进程以高活动速率和经约6小时的进程以低活动速率施用皮下输注,其中经18小时高活动进程施用约691.2mg左旋多巴和约86.4mg卡比多巴,并且经6小时低活动进程施用约28.8mg左旋多巴和3.6mg卡比多巴。

[0065] 根据一些实施方案,与输注时间进程的开始大体上同时口服施用片剂或胶囊。片剂或胶囊可以在输注期间以预定的间隔施用,或在期望或需要时,基于例如患者、护理人员、医生、传感器等的反馈施用。片剂或胶囊施用的间隔可以彼此大体上相同或不同。根据一些实施方案,片剂或胶囊在输注时间进程开始之后约1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时或12小时口服施用,其中可以施用任何数量的

片剂或胶囊,如本文详述的。根据一些实施方案,片剂或胶囊包含100mg左旋多巴和25mg卡比多巴。

[0066] 根据一些实施方案,根据本发明的方法施用持续24小时或更长时间的第一药学上可接受的液体组合物包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸。

[0067] 根据一些实施方案,第一药学上可接受的液体组合物无论是根据本发明的方法施用持续24小时还是更长时间伴随地口服施用片剂或胶囊,如本文详述的,当伴随皮下和口服施用的左旋多巴的量与单独皮下施用的左旋多巴和单独口服施用的左旋多巴的组合量大约相同时,患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴曲线下面积(AUC)相比于以下更高:当患者单独皮下施用第一组合物时患者的从时间0至输注时间结束的左旋多巴AUC,连同当单独施用片剂或胶囊时患者的左旋多巴AUC的组合。

[0068] 发明详述

[0069] 现在将更特别地描述本公开内容的特征和其他细节。这里收集了说明书、实施例和随附权利要求中使用的某些术语。这些定义应根据本公开内容的其余部分来阅读,并且如本领域技术人员所理解。除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0070] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等在本文中通常用于指的是获得期望的药理学效果和/或生理学效果。该效果可以在部分地或完全地治愈疾病和/或归因于该疾病的不良作用方面是治疗性的。如本文使用的术语“治疗”包括哺乳动物,特别是人类的疾病的任何治疗,并且包括:(a)抑制疾病,即,防止疾病的严重程度或范围增加;(b)减轻疾病,即,使疾病部分或完全改善;或(c)防止疾病的复发,即,在先前成功治疗疾病的症状或治疗疾病后,防止疾病返回至活性状态。

[0071] “预防”包括延迟在受试者中发展的状态、紊乱、疾病或状况的临床症状、并发症或生化征象的发作,所述受试者可能罹患或易患该状态、紊乱、疾病或状况但尚未经历或表现出该状态、紊乱、疾病或状况的临床或亚临床症状。“预防”包括预防性地治疗在受试者中的或在受试者中发展的状态、紊乱、疾病或状况,包括预防性地治疗在受试者中的或在受试者中发展的状态、紊乱、疾病或状况的临床症状、并发症或生化征象。

[0072] 如本文使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”可交换地指的是与药物施用相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包衣剂、等渗剂和吸收延迟剂及类似物。

[0073] 如本文使用的术语“药物组合物”和“药物制剂”指的是包含与一种或更多种药学上可接受的赋形剂一起配制的至少一种生物活性化合物例如左旋多巴或卡比多巴或者其药学上可接受的盐或其前药的组合物或制剂。

[0074] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”指的是可以与本文公开的组合物中使用的缀合物一起形成的酸性基团或碱性基团的盐。

[0075] “个体”、“患者”或“受试者”可互换地使用,并且包括任何动物,包括哺乳动物、小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马或非人类灵长类动物和人类。在一些实施方案中,在本发明的方法中治疗的哺乳动物是患有神经退行性状况诸如帕金森病的人类。

[0076] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“约”被认为涵盖所列出的值的 $\pm 10\%$ 的范围。还应注意,即使在不使用术语“约”的情况下,所提供的任何值也可以被认为涵盖该值的 $\pm 10\%$ 的范围。这包括实施例部分中的值,所述值可以根据所使用的器具和机器、化合物的纯度等而变化。

[0077] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“液体”指的是任何类型的流体,包括凝胶、含水组合物和非含水组合物等。

[0078] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“伴随”指的是相同组合物中两种或更多种活性成分的任何类型的组合施用,以及以不同组合物同时施用这些活性成分,以及在同一天按顺序地、连续地施用两种或更多种活性成分,其中预定的时间段将活性成分的施用彼此分开,等等。术语“伴随”还可以在本文中用于指两种单独的药物组合物的任何类型的组合施用,其中每种组合物可以以不同的施用途径、以不同的时间间隔、剂量等施用。例如,如本文详述的,一种组合物可以大体上连续地肠胃外施用,例如皮下施用,而第二组合物以非连续方式通过口服施用与第一组合物伴随地施用。此外,两种或更多种单独的组合物伴随施用可以彼此依赖或独立。

[0079] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“连续地”和“大体上连续地”指的是经整个时间段施用组合物的时间段,其中间歇小于约24小时、约12小时、约5小时、约3小时、约1小时、约30分钟、约15分钟、约5分钟或约1分钟。施用组合物的时间段可以是至少约6小时、约8小时、约12小时、约15小时、约18小时、约21小时、约24小时、三天、七天、两周、一个月、三个月、六个月、一年、两年、三年、五年、十年等。

[0080] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“生理上可接受的pH值”及类似术语指的是在约4.5至约10之间的范围内的pH值。还应注意,当提供pH值时,包括在实施例中,这些值可以在所列出的值的约 $\pm 0.1\%$ 和/或 $\pm 10\%$ 的范围内,使得如果测量的pH是8.1,则可以制备相同的制剂以提供约8.0或8.2的pH。这样的差异可能是由于温度变化、多种测量装置等。

[0081] 神经障碍是身体的神经系统的障碍,并且如本文使用的术语“运动障碍”指的是引起异常的自主或不自主运动或缓慢、减少的运动的神经系统状况。根据一些实施方案,神经或运动障碍是帕金森病;继发性帕金森综合征,诸如药物诱导的继发性帕金森综合征、神经阻滞剂诱导的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征和血管性帕金森综合征;运动波动;神经退行性紊乱;运动障碍;脑中多巴胺水平降低;左旋多巴诱导的运动障碍;快速眼动睡眠行为障碍(RBD);肌张力障碍;早晨运动不能;震颤症状,诸如特发性震颤和药物诱导的震颤;肌阵挛;舞蹈症,诸如药物诱导的舞蹈症;抽搐,诸如药物诱导的抽搐和器质性抽搐;药物诱导的运动障碍;药物诱导的静坐不能;不宁腿综合征(RLS);僵人综合征;良性颤抖发作;神经阻滞剂恶性综合征;亨廷顿病;夏-德综合征;脑损伤诱导的状况,诸如一氧化碳或锰中毒;或其任何组合。

[0082] 如本文使用的术语“多巴脱羧酶抑制剂”指的是能够通过芳香族L-氨基酸脱羧酶抑制左旋多巴外周代谢为多巴胺的剂,诸如卡比多巴和多巴丝肼。

[0083] 除非另外具体地提及或者除非本领域技术人员将另有理解,否则如本文使用的术语“早晨剂量”和“早晨口服剂量”是可互换的,并且指的是包含左旋多巴的口服剂型,该口服剂型特别地在早晨时间内施用,例如在患者觉醒时间的1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20

分钟、30分钟、45分钟、1小时、1.5小时、2小时内施用。根据一些实施方案,早晨剂量指的是包含左旋多巴的口服剂型,该口服剂型在患者觉醒时间的1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或30分钟内施用。

[0084] 根据一些实施方案,早晨口服剂量包括以下中的一种:25mg左旋多巴、50mg左旋多巴、75mg左旋多巴、95mg左旋多巴、100mg左旋多巴、125mg左旋多巴、145mg左旋多巴、150mg左旋多巴、195mg左旋多巴、200mg左旋多巴、245mg左旋多巴或250mg左旋多巴。

[0085] 本发明的实施方案涉及用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍诸如帕金森病的方法,其中所述方法包括:

[0086] 肠胃外施用第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:

[0087] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及

[0088] 多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;

[0089] 以及,伴随地,

[0090] 口服施用第二药物组合物,所述第二药物组合物包含:

[0091] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;

[0092] 多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药;或者

[0093] 其任何组合。

[0094] 根据一些实施方案,第一药物组合物和第二组合物的伴随施用提供了协同效应,使得通过伴随施用获得的左旋多巴血液水平高于当非伴随地提供第一药物组合物和第二药物组合物时预期的加性效应。根据一些实施方案,与预期的加性值相比,第一药物组合物和第二药物组合物之间的协同作用提供了左旋多巴血液水平的在约5%和约50%之间的升高。根据一些实施方案,与预期的加性值相比,第一药物组合物和第二药物组合物之间的协同作用提供了左旋多巴血液水平的在约10%和40%之间的升高,左旋多巴血液水平的在约15%和35%之间的升高,左旋多巴血液水平的在约20%和40%之间的升高,左旋多巴血液水平的在约25%和35%之间的升高,或左旋多巴血液水平的约30%的升高。

[0095] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含左旋多巴和卡比多巴。根据一些实施方案,第二药物组合物包含左旋多巴和卡比多巴。根据一些实施方案,第二药物组合物仅包含左旋多巴。

[0096] 根据一些实施方案,第一药物组合物和/或第二药物组合物包含(1)左旋多巴、左旋多巴盐和/或左旋多巴前药,和/或(2)卡比多巴、卡比多巴盐和/或卡比多巴前药。根据一些实施方案,左旋多巴前药是PCT/IL2020/050960或US 63/159,236中公开的任何前药,这些文献通过引用以其整体并入本文。根据一些实施方案,卡比多巴前药是JP 2021-037959中公开的任何前药。

[0097] 根据一些实施方案,DDCI是卡比多巴、卡比多巴前药、卡比多巴盐、多巴丝肼、多巴丝肼前药、多巴丝肼盐或其任何组合。根据一些实施方案,DDCI是卡比多巴。第一药物组合物中的DDCI可以与第二药物组合物中的DDCI相同或不同。此外,第一药物组合物和第二药物组合物中的每一个中的左旋多巴组分可以相同或不同。即,虽然根据一些实施方案,第一药物组合物和第二药物组合物两者都包含左旋多巴,但根据其他实施方案,第一药物组合物可以包含一种类型的左旋多巴组分,例如,左旋多巴前药和/或左旋多巴盐,而第二药物组合物包含不同类型的左旋多巴组分,例如,左旋多巴。还应注意,第一药物组合物中每种

组分的浓度或量可以不同于第二药物组合物中该组分的浓度或量。

[0098] 根据一些实施方案,第一药物组合物可以通过任何肠胃外施用途径施用,例如,皮下、经皮、皮内、静脉内、肌肉内、气管内、鼻内、鞘内、胃内或十二指肠内施用。根据一些实施方案,第一药物组合物皮下施用。根据一些实施方案,第一药物组合物是液体。根据一些实施方案,第一药物组合物是含水的。

[0099] 根据一些实施方案,第一药物组合物大体上连续地施用。根据一些实施方案,第一药物组合物经由指定的泵装置皮下施用。

[0100] 指定的泵的实施方案可以是例如在US 62/529,784、US 62/576,362、PCT/IB2018/054962、US 16/027,804、US 16/027,710、US 10,463,787、US 10,463,572、US 10,603,430、US 16/685,364、US 2020/0093984、USD 29/655,583、USD 29/655,587、USD 29/655,589、USD 29/655,591、USD 29/655,592、USD 29/655,594、USD 29/655,597、USD 29/723,714和US 62/851,903中公开的任何泵实施方案,所有这些文献都通过引用以其整体并入本文。

[0101] 根据一些实施方案,本发明的方法包括在一个部位、两个部位或三个或更多个部位施用第一药物组合物,其中这些部位的位置可以以任何合适的、可能预定的间隔改变。根据一些实施方案,一旦经由特定部位施用,经由相同部位或该部位附近的施用可以仅在可能预定的时间段之后。根据一些实施方案,在12小时、24小时、36小时、48小时、60小时或72小时之后改变部位中的任何一个的位置。根据一些实施方案,在4天、5天、6天或7天之后改变部位的位置。根据一些实施方案,在两周、三周或四周之后改变部位的位置。根据一些实施方案,当需要或期望时改变部位的位置,例如,根据从患者接收的主观数据和/或根据例如从位于注射部位或注射部位附近的传感器接收的客观数据。

[0102] 根据一些实施方案,在所有或至少两个部位中,施用的体积和/或施用速率相同。根据其他实施方案,施用速率和/或施用的体积在部位之间不同。每个部位可以独立地或以其他方式被控制,所有部位可以彼此依赖地被控制。

[0103] 根据一些实施方案,本发明的方法包括经约5小时至约24小时或更长,例如从约5小时至约12小时或更长,从约7小时至约10小时或更长,或例如约8小时或约24小时的进程皮下施用本发明的第一药物组合物。

[0104] 根据一些实施方案,第一药物组合物中卡比多巴组分的剂量是每次施用在约10mg和约25mg之间、每次施用在约10mg和约50mg之间、每次施用在约10mg和约75mg之间、每次施用在约12mg和约25mg之间、每次施用在约12mg和约50mg之间、每次施用在约12mg和约75mg之间、每次施用在约15mg和约25mg之间、每次施用在约15mg和约50mg之间、每次施用在约15mg和约75mg之间、每次施用在约25mg和约50mg之间、每次施用在约25mg和约75mg之间、每次施用在约50mg和约75mg之间。根据一些实施方案,第一药物组合物中卡比多巴组分的剂量是约90mg,例如,经约5小时至约24小时或更长的进程施用。根据一些实施方案,第一药物组合物中卡比多巴组分的剂量是每次施用在约46mg和约90mg之间。根据一些实施方案,第一药物组合物中卡比多巴组分的剂量是约90mg,例如,经约24小时的进程施用。根据一些实施方案,第一药物组合物中卡比多巴组分的剂量在约46mg至约90mg之间,例如,经约24小时的进程施用。

[0105] 根据一些实施方案,第一药物组合物中左旋多巴组分的剂量是每次施用在约10mg和约800mg之间、每次施用在约10mg和约25mg之间、每次施用在约25mg和约50mg之间、每次

施用在约50mg和约75mg之间、每次施用在约75mg和约100mg之间、每次施用在约100mg和约150mg之间、每次施用在约150mg和约200mg之间、每次施用在约200mg和约250mg之间、每次施用在约250mg和约300mg之间、每次施用在约300mg和约350mg之间、每次施用在约350mg和约400mg之间、每次施用在约400mg和约450mg之间、每次施用在约450mg和约500mg之间、在约500mg和800mg之间、在约600mg和约800mg之间、在约700mg和约800mg之间、或约720mg。在某些实施方案中，第一药物组合中左旋多巴组分的剂量在约370mg至约720mg之间。在某些实施方案中，剂量经约5小时至约24小时（例如，约7小时至约10小时、或约8小时、或约24小时）或更长的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中左旋多巴组分的剂量是约720mg，例如，经约24小时的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中左旋多巴组分的剂量在约370mg至约720mg之间，例如，经约24小时的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中左旋多巴组分的剂量在约360mg至约720mg之间，例如，经约24小时的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中左旋多巴组分的剂量是至多约720mg。

[0106] 在某些实施方案中，第一药物组合以向患者递送从约100mg至约200mg的左旋多巴和约12mg至约50mg的卡比多巴的量施用。在某些实施方案中，第一药物组合以向患者递送从约140mg至约170mg的左旋多巴和约16mg至约24mg的卡比多巴的量施用。在某些实施方案中，剂量经约5小时至约24小时（例如，约7小时至约10小时）或更长的进程施用。在某些实施方案中，施用第一药物组合，所述第一药物组合的量为经约24小时的进程向患者递送从约650mg至约800mg例如约720mg的左旋多巴和约80mg至约100mg例如约90mg卡比多巴。根据一些实施方案，第一药物组合中卡比多巴组分的剂量为在约46mg至约90mg之间，例如，经约24小时的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中卡比多巴组分的剂量在约45mg至约90mg之间，例如，经约24小时的进程施用。根据一些实施方案，第一药物组合中卡比多巴组分的剂量是至多约90mg。

[0107] 根据一些实施方案，本发明的方法包括经24小时的进程皮下施用在约1ml至约30ml之间的本发明的第一药物组合。根据一些实施方案，本发明的方法包括经24小时的进程皮下施用在约1ml至约2ml之间、在约2ml至约3ml之间、在约3ml至约4ml之间、在约4ml至约5ml之间、在约5ml至约6ml之间、在约6ml至约7ml之间、在约7ml至约8ml之间、在约8ml至约9ml之间、在约9ml至约10ml之间、在约10ml至约11ml之间、在约11ml至约12ml之间、在约12ml至约13ml之间、在约13ml至约14ml之间、在约14ml至约15ml之间、在约15ml至约16ml之间、在约16ml至约17ml之间、在约17ml至约18ml之间、在约18ml至约19ml之间、在约19ml至约20ml之间、在约20ml至约21ml之间、在约21ml至约22ml之间、在约22ml至约23ml之间、在约23ml至约24ml之间、在约24ml至约25ml之间、在约25ml至约26ml之间、在约26ml至约27ml之间、在约27ml至约28ml之间、在约28ml至约29ml之间、在约29ml至约30ml之间的第一药物组合。根据一些实施方案，本发明的方法包括经约24小时的进程皮下施用药约12ml的本发明的第一药物组合。

[0108] 根据一些实施方案，第一药物组合以每天每部位在约1ml至约30ml之间、每天每部位在约2ml至约20ml之间、每天每部位在约3ml至约10ml之间、每天每部位在约5ml至约7ml之间或每天每部位约6ml的体积施用。根据一些实施方案，第一药物组合以每天每部位在约1ml至约2.5ml之间、每天每部位在约2.5ml至约5.0ml之间、每天每部位在约5.0ml至约7.5ml之间、每天每部位在约7.5ml至约10ml之间、每天每部位在约10ml至约12.5ml之间、

每天每部位在约12.5ml至约15ml之间、每天每部位在约15ml至约17.5ml之间、每天每部位在约17.5ml至约20ml之间、每天每部位在约20ml至约22.5ml之间、每天每部位在约22.5ml至约25ml之间、每天每部位在约25ml至约27.5ml之间、每天每部位在约27.5ml至约30ml之间的体积施用。根据一些实施方案,第一药物组合物以每天每部位约6ml的体积施用。

[0109] 应注意,施用速率可以经24小时的进程保持不变,或可以经24小时的进程改变。例如,根据一些实施方案,对于高活动/日间时间可以具有一定的速率,并且对于低活动/夜间时间可以具有不同的速率。分别地,高活动/日间时间可以是例如约15小时、约16小时、约17小时、约18小时或约19小时,而低活动/夜间时间可以是约9小时、约8小时、约7小时、约6小时或约5小时。根据一些实施方案,高活动/日间速率被实施持续约18小时,而低活动/夜间速率被实施持续约6小时。根据一些实施方案,高活动/日间速率被实施持续约16小时,而低活动/夜间速率被实施持续约8小时。根据一些实施方案,施用速率至少部分地由从患者、护理人员、至少一个传感器等接收的输入确定。根据一些实施方案,施用速率可以根据例如由护理人员或患者定期地设定的预定模式,在必要时升高或在必要时降低。根据其他实施方案,施用速率可以以线上方式改变,例如升高或降低,例如根据从患者、护理人员或至少一个传感器接收的输入,所述输入指示施用速率的改变是需要的或有益的。例如,如果患者希望在日间期间的某一点休息,则速率可以例如通过患者提供的命令从日间速率降低至夜间速率。此外,护理人员可以考虑到患者给予系统命令,例如,在日间期间休息。此外,传感器可以警告系统患者已经入睡(或睡着),并且相应地降低施用速率。传感器还可以提供睡眠模式数据,允许在患者从睡眠中觉醒之前通知系统,并且作为响应,例如升高施用速率。患者的监测的状况也可能引起施用速率改变,例如陷入“关闭期(off episode)”等,可能引起施用速率升高。

[0110] 施用速率可以在约0.01mL/部位/小时至约1mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.01mL/部位/小时-0.02mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.02mL/部位/小时-0.03mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.03mL/部位/小时-0.04mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.04mL/部位/小时-0.05mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.05mL/部位/小时-0.06mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.06mL/部位/小时-0.07mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.07mL/部位/小时-0.08mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.08mL/部位/小时-0.09mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.09mL/部位/小时-0.1mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.1mL/部位/小时-0.15mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.15mL/部位/小时-0.2mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.2mL/部位/小时-0.25mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.25mL/部位/小时-0.3mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.3mL/部位/小时-0.35mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.35mL/部位/小时-0.4mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.4mL/部位/小时-0.45mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.45mL/部位/小时-0.5mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.5mL/部位/小时-0.55mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.55mL/部位/小时-0.6mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,施用速率在约0.6mL/部位/

0.65mL/部位/小时-0.7mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.7mL/部位/小时-0.75mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.75mL/部位/小时-0.8mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.8mL/部位/小时-0.85mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.85mL/部位/小时-0.9mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.9mL/部位/小时-0.95mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.95mL/部位/小时-1.0mL/部位/小时之间。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率是约0.32mL/部位/小时。根据一些实施方案,高活动/日间时间中的施用速率在约0.32mL/小时和约0.64mL/小时之间。

[0113] 如上文提及的,虽然低速率和高速率分别被称为夜间速率和日间速率,但它们可以不考虑一天中的时间而使用;而是,考虑患者的状况等,例如低活动和高活动而使用。此外,速率可以逐渐改变,并且可以被设定在任何适当的值,而不一定绑定至一个特定的高速率和一个特定的低速率。

[0114] 根据一些实施方案,第一组合物以高活动速率经约12小时至约20小时(例如,约18小时)的进程以及以低活动速率经约4小时至约12小时(例如,约6小时)的进程施用,其中经高活动的进程施用约500mg至约800mg(例如,约700mg或约691.2mg)左旋多巴和约60mg至约100mg(例如,约80mg或约86.4mg)卡比多巴,并且经低活动的进程施用约20mg至约40mg(例如,约30mg或约28.8mg)左旋多巴和约2mg至约5mg(例如,约3mg或约3.6mg)卡比多巴。根据一些实施方案,高活动速率和/或低活动速率可以是24小时的进程中的连续时间段。根据其他实施方案,高活动速率和/或低活动速率可以经24小时的进程以若干个非连续的时间段施用。

[0115] 还应注意,施用的体积和/或施用速率可以在整个治疗中保持不变,或者可以在一天的不同时间期间、在不同的治疗日、治疗周或治疗月之间等变化。根据一些实施方案,患者被监测,例如独立地由管理员监测,或以电子方式监测,例如,通过可能在专用装置(例如,手表样装置)中发现的传感器、贴片样传感器、施用泵等监测。根据这样的实施方案,根据从这样的监测接收的数据来确定施用体积和/或速率。

[0116] 一些实施方案涉及用于施用本发明的第一药物组合物的弹丸式皮下注射的方法。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约0.5mL/Kg至约2.0mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约0.5mL/Kg至约0.75mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约0.75mL/Kg至约1.0mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约1.0mL/Kg至约1.25mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约1.25mL/Kg至约1.5mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约1.5mL/Kg至约1.75mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约1.75mL/Kg至约2.0mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含在约0.75mL/Kg至约1.25mL/Kg之间的第一药物组合物。根据一些实施方案,弹丸式注射包含约1.0mL/Kg的第一药物组合物。

[0117] 弹丸式皮下注射可以在与任何可能的连续皮下施用相关的任何时间点施用,例如,在连续施用之前、期间或之后。弹丸式皮下注射可以在一天期间的任何时间点施用。弹

丸式皮下注射可以每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次或每六天一次、每周一次或更长时间一次被施用。根据从患者、管理员、医生、传感器等接收的反馈,和/或根据预定的方案,可以在需要/期望时施用弹丸式皮下注射。弹丸式皮下注射可以在约5分钟至约40分钟之间、在约5分钟至约10分钟之间、在约10分钟至15分钟之间、在约15分钟至20分钟之间、在约20分钟至25分钟之间、在约25分钟至30分钟之间、在约30分钟至35分钟之间、在约35分钟至40分钟之间施用。

[0118] 根据一些实施方案,通过使用多于一个泵、每个泵多于一个注射部位等,施用的剂量可以加倍、增至三倍或更多。

[0119] 根据一些实施方案,第一药物组合物被施用持续限定的时间段,例如,数天、数周、数月或数年。根据一些实施方案,第一药物组合物无限期施用,用于治疗慢性状况。

[0120] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约1%w/v和约40%w/v之间的左旋多巴、左旋多巴前药、左旋多巴盐或其任何组合。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约1%w/v和约5%w/v之间、在约5%w/v和约10%w/v之间、在约10%w/v和约15%w/v之间、在约15%w/v和约20%w/v之间、在约20%w/v和约25%w/v之间、在约25%w/v和约30%w/v之间、在约30%w/v和约35%w/v之间、在约35%w/v和约40%w/v之间、在约2%w/v和约10%w/v之间、在约4%w/v和约8%w/v之间、在约5%w/v和约7%w/v之间、约6%w/v的左旋多巴、左旋多巴前药、左旋多巴盐或其任何组合。

[0121] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.5%w/v和约10%w/v之间的卡比多巴、卡比多巴盐、卡比多巴前药或其任何组合。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.5%w/v和约1%w/v之间、在约1%w/v和约1.5%w/v之间、在约1.5%w/v和约2%w/v之间、在约2%w/v和约2.5%w/v之间、在约2.5%w/v和约3%w/v之间、在约3%w/v和约3.5%w/v之间、在约3.5%w/v和约4%w/v之间、在约4%w/v和约4.5%w/v之间、在约4.5%w/v和约5%w/v之间、在约5%w/v和约5.5%w/v之间、在约5.5%w/v和约6%w/v之间、在约6%w/v和约6.5%w/v之间、在约6.5%w/v和约7%w/v之间、在约7%w/v和约7.5%w/v之间、在约7.5%w/v和约8%w/v之间、在约8%w/v和约8.5%w/v之间、在约8.5%w/v和约9%w/v之间、在约9%w/v和约9.5%w/v之间、在约9.5%w/v和约10%w/v之间、约0.75%w/v的卡比多巴、卡比多巴盐、卡比多巴前药或其任何组合。

[0122] 例如,本文提供了适合用于肠胃外(例如,皮下)施用的第一药物组合物,包含按重量计约4%-10%左旋多巴、按重量计约0.5%至约2%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸。本文提供的另一个示例性第一药物组合物包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴和按重量计约10%至约20%精氨酸。

[0123] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.05%w/v和约2.0%w/v之间、在约0.05%w/v和约0.1%w/v之间、在约0.1%w/v和约0.2%w/v之间、在约0.2%w/v和约0.3%w/v之间、在约0.3%w/v和约0.4%w/v之间、在约0.4%w/v和约0.5%w/v之间、在约0.5%w/v和约0.6%w/v之间、在约0.6%w/v和约0.7%w/v之间、在约0.7%w/v和约0.8%w/v之间、在约0.8%w/v和约0.9%w/v之间、在约0.9%w/v和约1.0%w/v之间、在约1%w/v和约1.1%w/v之间、在约1.1%w/v和约1.2%w/v之间、在约1.2%w/v和约1.3%w/v之间、在约1.3%w/v和约1.4%w/v之间、在约1.4%w/v和约1.5%w/v之间、在约1.5%w/v和约1.6%w/v之间、在约1.6%w/v和约1.7%w/v之间、在约1.7%w/v和约1.8%w/v之间、在约1.8%w/v和约

1.9%w/v之间、在约1.9%w/v和约2.0%w/v之间、在约0.75%w/v和约1.25%w/v之间、约0.75%w/v、约0.8%w/v、约0.85%w/v、约0.9%w/v、约0.95%w/v、约1.0%w/v的抗氧化剂或抗氧化剂的组合。

[0124] 根据一些实施方案,抗氧化剂选自由以下组成的组:抗坏血酸或其盐,半胱氨酸诸如N-乙酰半胱氨酸,酸式亚硫酸酯或其盐,谷胱甘肽,酪氨酸酶抑制剂,二价阳离子,丁基化羟基甲苯(BHT), β 羟基酸(BHA)生育酚,龙胆酸,生育酚,生育酚衍生物,硫代甘油及其任何组合。根据一些实施方案,抗氧化剂是抗坏血酸。根据一些实施方案,抗氧化剂是N-乙酰半胱氨酸(NAC)。根据一些实施方案,第一药物组合物包含抗坏血酸和NAC的组合。例如,本文提供了适合用于例如皮下施用的第一药物组合物,所述第一药物组合物包含按重量计约0.1%至约10%抗坏血酸或其药学上可接受的盐,按重量计约0.01%至约1%的选自由以下组成的组的组分:NAC、L-半胱氨酸及其药学上可接受的盐;按重量计约2%至约16%左旋多巴或其酯;和按重量计约0.6%至约2%卡比多巴或其酯。

[0125] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含碱。根据一些实施方案,碱选自由以下组成的组:精氨酸、NaOH、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、 NH_4OH 、乙二胺、二乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、葡甲胺及其任何组合。根据一些实施方案,碱是精氨酸。

[0126] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约5%w/v和约30%w/v之间的碱。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约5%w/v和约10%w/v之间、在约10%w/v和约15%w/v之间、在约15%w/v和约20%w/v之间、在约20%w/v和约25%w/v之间、在约25%w/v和约30%w/v之间、在约12.5%w/v和17.5%w/v之间、或约15%w/v、或约15.2%w/v碱。

[0127] 根据一些实施方案,第一药物组合物包含表面活性剂。根据一些实施方案,表面活性剂选自吐温-80、吐温-60、吐温-40、吐温-20、吐温-65、吐温-85、Span 20、Span 40、Span 60、Span 80、Span 85、聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor EL)、聚氧乙烯-660-羟基硬脂酸酯(macrogol 660)或泊洛沙姆188(Pluronic[®] F-68),或其任何组合。本发明的第一药物组合物可以包含在约0.1%w/v至约3.0%w/v之间的表面活性剂或者两种或更多种表面活性剂的组合。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.1%w/v至约0.2%w/v之间、在约0.2%w/v至约0.3%w/v之间、在约0.3%w/v至约0.4%w/v之间、在约0.4%w/v至约0.5%w/v之间、在约0.5%w/v至约0.6%w/v之间、在约0.6%w/v至约0.7%w/v之间、在约0.7%w/v至约0.8%w/v之间、在约0.8%w/v至约0.9%w/v之间、在约0.9%w/v至约1.0%w/v之间、在约1.0%w/v至约1.5%w/v之间、在约1.5%w/v至约2.0%w/v之间、在约2.0%w/v至约2.5%w/v之间、在约2.5%w/v至约3.0%w/v之间的表面活性剂或者两种或更多种表面活性剂的组合。

[0128] 第一药物组合物还可以包含另外的药学上可接受的赋形剂,诸如N-甲基吡咯烷酮(NMP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、丙二醇、防腐剂、药学上可接受的媒介物、稳定剂、分散剂、悬浮剂、氨基糖、钙螯合剂、蛋白酶抑制剂或其任何组合。本发明的第一药物组合物可以包含在约5.0%w/v至约80.0%w/v之间的另外的药学上可接受的赋形剂,例如,溶剂诸如NMP或缓冲剂或任何其他共溶剂。例如,本文提供了药学上可接受的第一组合物,所述第一组合物包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴、按重量计约10%至约20%精氨酸、按重量计约0.5%的L-半胱氨酸或NAC和/或按重量计约0.5%抗坏血酸或其盐。示例性第一药物组合物(例如,制剂A)可以包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比

多巴和按重量计约14%至约16%精氨酸。另一种示例性药物组合物可以包含按重量计约6%左旋多巴、按重量计约0.75%卡比多巴、按重量计约14%至约16%精氨酸、约0.5%抗坏血酸和约0.5% NAC。

[0129] 根据一些实施方案,本发明的第一药物组合物包含在约5.0%w/v至约10.0%w/v之间、在约10.0%w/v至约15.0%w/v之间、在约15.0%w/v至约20.0%w/v之间、在约20.0%w/v至约25.0%w/v之间、在约25.0%w/v至约30.0%w/v之间、在约30.0%w/v至约35.0%w/v之间、在约35.0%w/v至约40.0%w/v之间、在约40.0%w/v至约45.0%w/v之间、在约45.0%w/v至约50.0%w/v之间、在约50.0%w/v至约55.0%w/v之间、在约55.0%w/v至约60.0%w/v之间、在约60.0%w/v至约65.0%w/v之间、在约65.0%w/v至约70.0%w/v之间、在约70.0%w/v至约75.0%w/v之间、在约75.0%w/v至约80.0%w/v之间的溶剂例如NMP、缓冲剂或任何其他共溶剂。

[0130] 根据一些实施方案,第一药物组合物还包含缓冲剂。根据一些实施方案,缓冲剂选自柠檬酸盐缓冲剂、柠檬酸缓冲剂、乙酸钠缓冲剂、乙酸缓冲剂、酒石酸缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、琥珀酸缓冲剂、Tris缓冲剂、甘氨酸缓冲剂、盐酸缓冲剂、邻苯二甲酸氢钾缓冲剂、钠缓冲剂、柠檬酸酒石酸钠缓冲剂、氢氧化钠缓冲剂、磷酸二氢钠缓冲剂、磷酸氢二钠缓冲剂、磷酸氢二钠缓冲液、氨丁三醇(tromethamine, TRIS)或其任何组合。第一药物组合物可以包含在约0.1%w/v至约30.0%w/v之间的缓冲剂。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.1%w/v至约1.0%w/v之间、在约1.0%w/v至约2.0%w/v之间、在约2.0%w/v至约3.0%w/v之间、在约3.0%w/v至约4.0%w/v之间、在约4.0%w/v至约5.0%w/v之间、在约5.0%w/v至约6.0%w/v之间、在约6.0%w/v至约7.0%w/v之间、在约8.0%w/v至约9.0%w/v之间、在约9.0%w/v至约10.0%w/v之间、在约10.0%w/v至约15.0%w/v之间、在约15.0%w/v至约20.0%w/v之间、在约20.0%w/v至约25.0%w/v之间、在约25.0%w/v至约30.0%w/v之间的缓冲剂。

[0131] 根据一些实施方案,第一药物组合物还包含酸或碱,例如,以便提供具有预定的pH的组合物。根据一些实施方案,酸选自HCl、HBr、甲磺酸、抗坏血酸、乙酸、柠檬酸或其任何组合。根据一些实施方案,碱选自NaOH、Ca(OH)₂、氢氧化铵、精氨酸、氢氧化镁、氢氧化钾、葡甲胺、氨丁三醇(TRIS)、三乙胺、二异丙基乙胺、二氮杂双环十一烯或其任何组合。第一药物组合物可以包含在约0.1%w/v至约30.0%w/v之间的碱或酸。根据一些实施方案,第一药物组合物包含在约0.1%w/v至约1.0%w/v之间、在约1.0%w/v至约2.0%w/v之间、在约2.0%w/v至约3.0%w/v之间、在约3.0%w/v至约4.0%w/v之间、在约4.0%w/v至约5.0%w/v之间、在约5.0%w/v至约6.0%w/v之间、在约6.0%w/v至约7.0%w/v之间、在约8.0%w/v至约9.0%w/v之间、在约9.0%w/v至约10.0%w/v之间、在约10.0%w/v至约11.0%w/v之间、在约11.0%w/v至约12.0%w/v之间、在约12.0%w/v至约13.0%w/v之间、在约13.0%w/v至约14.0%w/v之间、在约14.0%w/v至约15.0%w/v之间、在约15.0%w/v至约16.0%w/v之间、在约16.0%w/v至约17.0%w/v之间、在约17.0%w/v至约18.0%w/v之间、在约18.0%w/v至约19.0%w/v之间、在约19.0%w/v至约20.0%w/v之间、在约20.0%w/v至约21.0%w/v之间、在约21.0%w/v至约22.0%w/v之间、在约22.0%w/v至约23.0%w/v之间、在约23.0%w/v至约24.0%w/v之间、在约24.0%w/v至约25.0%w/v之间、在约25.0%w/v至约26.0%w/v之间、在约26.0%w/v至约27.0%w/v之间、在约27.0%w/v至约28.0%w/v之间、在约28.0%

w/v至约29.0%w/v之间、在约29.0%w/v至约30.0%w/v之间的碱或酸。

[0132] 在约25°C,本发明的第一药物组合物的pH可以在约4.5至约10之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约4.5至约5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约5至约6之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约6至约7之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约7至约8之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约8至约9之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约9至约10之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约4.5至约5.5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约5.5至约6.5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约6.5至约7.5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约7.5至约8.5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约8.5至约9.5之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH在约9.5至约10之间。根据一些实施方案,在约25°C,第一药物组合物的pH是约9.5。根据一些实施方案,酸或碱被添加至第一药物组合物,以便提供具有预定的pH值的组合物。根据一些实施方案,酸选自HCl、HBr、甲磺酸、抗坏血酸、乙酸、柠檬酸或其任何组合。根据一些实施方案,碱选自NaOH、精氨酸、胺碱、本文提及的任何碱及其任何组合。

[0133] 根据一些实施方案,当期望和/或需要时施用第二药物组合物,例如,当来自所述神经或运动障碍的症状需要这样的施用时,或根据预定的治疗方案施用第二药物组合物。对施用第二药物组合物的时间的评估可以由管理员、医生、被施用组合物的患者或其任何组合进行,这是由咨询和/或联合决策等产生的。根据一些实施方案,由任何类型的传感器支持的系统可以提供用于确定施用第二药物组合物的需要的数据。该数据可以经由任何手段递送至管理员、医生、患者或其任何组合,诸如经由电子装置例如智能手机、专用控制台、平板电脑、电子邮件、专用或已知的应用等。

[0134] 根据一些实施方案,第二药物组合物以预定的时间、预定的间隔或两者施用,所述预定的时间、预定的间隔或两者例如根据治疗方案或根据从患者、护理人员、医生、传感器等接收的数据设定。预定的时间和/或间隔可以在任何时间点重置,例如,考虑到从患者、管理员、传感器、医生评估等接收的数据。

[0135] 根据一些实施方案,与输注时间进程的开始大体上同时口服施用第二药物组合物。根据一些实施方案,第二药物组合物在输注时间进程开始之后约1小时、2小时、3小时、4小时或5小时口服施用。应注意,“输注时间进程的开始”可以是每天的时间,其中输注的周期开始,例如,当新的小瓶被引入系统中时,当药筒被替换时,当输注装置被替换时,等等。

[0136] 根据一些实施方案,口服施用的第二药物组合物是早晨口服剂量。根据一些实施方案,早晨口服剂量包含左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合。根据一些实施方案,早晨口服剂量包括以下中的一种:25mg左旋多巴、50mg左旋多巴、75mg左旋多巴、95mg左旋多巴、100mg左旋多巴、125mg左旋多巴、145mg左旋多巴、150mg左旋多巴、195mg左旋多巴、200mg左旋多巴、245mg左旋多巴或250mg左旋多巴。

[0137] 根据一些实施方案,早晨口服剂量包含(a)左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;(b)多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药,或(c)其任何组合。

[0138] 根据一些实施方案,第二药物组合物一天施用至多20次。根据一些实施方案,第二药物组合物一天施用药约1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、11次或12次。根据

一些实施方案,第二药物组合物一天施用在约3次和7次之间。根据一些实施方案,第二药物组合物一天施用在约4次和6次之间。根据一些实施方案,第二药物组合物以在约30分钟至约24小时之间的频率施用。根据一些实施方案,第二药物组合物以在约30分钟至约1小时之间、在约1小时至2小时之间、在约2小时至3小时之间、在约3小时至约4小时之间、在约4小时至约5小时之间、在约5小时至约6小时之间、在约6小时至7小时之间、在约7小时至约8小时之间、在约8小时至约9小时之间、在约9小时至约10小时之间、在约10小时至约11小时之间、在约11小时至约12小时之间、在约12小时至约13小时之间、在约13小时至约14小时之间、在约14小时至约15小时之间、在约15小时至约16小时之间、在约16小时至约17小时之间、在约17小时至约18小时之间、在约18小时至约19小时之间、在约19小时至约20小时之间、在约20小时至约21小时之间、在约21小时至约22小时之间、在约22小时至约23小时之间、在约23小时至约24小时之间的频率施用。

[0139] 一次施用与下一次施用之间的间隔也可能不同,例如取决于患者/管理员/医生的观察和评估,从任何类型的适当传感器接收的数据,预定的治疗方案,其任何组合,等等。

[0140] 根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的施用的剂量在其每次施用时相同。根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量可以在不同施用之间不同。根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量是在每天约10mg和每天约3000mg之间、在每天约10mg和每天约50mg之间、在每天约50mg和每天约100mg之间、在每天约100mg和每天约150mg之间、在每天约150mg和每天约250mg之间、在每天约250mg和每天约350mg之间、在每天约350mg和每天约500mg之间、在每天约500mg和每天约750mg之间、在每天约750mg和每天约1000mg之间、在每天约1000mg和每天约1250mg之间、在每天约1250mg和每天约1500mg之间、在每天约1500mg和每天约1750mg之间、在每天约1750mg和每天约2000mg之间、在每天约2000mg和每天约2250mg之间、在每天约2250mg和每天约2500mg之间、在每天约2500mg和每天约2750mg之间、或在每天约2750mg和每天约3000mg之间。根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量在每天约100mg至每天约1800mg之间。根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量在每天约350mg至每天约700mg之间。

[0141] 应注意,施用的剂量是根据组合物施用至患者的时间来确定的,并且因此,如果若干片片剂,例如,4片片剂,每片包含100mg的左旋多巴,几乎同时施用至患者,在这样的情况下,第二药物组合物中左旋多巴的施用的剂量将被认为是400mg。此外,每天的剂量可以由若干个施用的剂量组成,这些施用的剂量不一定彼此相同,例如,患者可以在8am施用100mg,在10am施用200mg,在3pm施用100mg,并且在7pm施用75mg,使得第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量将被认为是每天475mg。

[0142] 根据一些实施方案,第二药物组合物中左旋多巴组分的剂量是每次施用在约10mg和约500mg之间、每次施用在约10mg和约25mg之间、每次施用在约25mg和约50mg之间、每次施用在约50mg和约75mg之间、每次施用在约75mg和约100mg之间、每次施用在约100mg和约150mg之间、每次施用在约150mg和约200mg之间、每次施用在约200mg和约250mg之间、每次施用在约250mg和约300mg之间、每次施用在约300mg和约350mg之间、每次施用在约350mg和约400mg之间、每次施用在约400mg和约450mg之间、每次施用在约450mg和约500mg之间。根据一些实施方案,剂量在不同施用之间不同。根据其他实施方案,剂量保持不变持续至少两

次施用,例如,经24小时、三天、一周等的进程。

[0143] 在某些实施方案中,第二药物组合中左旋多巴组分的剂量是约50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg或250mg左旋多巴,例如,在立即释放片剂或胶囊中。根据一些实施方案,第二药物组合中左旋多巴组分的剂量是约95mg、约145mg、约195mg或约245mg左旋多巴,例如,呈延长释放形式,例如,片剂或胶囊。

[0144] 如上文提及的,左旋多巴组分可以是左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合。根据一些实施方案,左旋多巴组分是左旋多巴。

[0145] 根据一些实施方案,第二药物组合中卡比多巴组分的剂量是每次施用在约2.5mg和约50mg之间、每次施用在约2.5mg和约20mg之间、每次施用在约2.5mg和约25mg之间、每次施用在约2.5mg和约35mg之间、每次施用在约2.5mg和约40mg之间、每次施用在约15mg和约20mg之间、每次施用在约15mg和约25mg之间、每次施用在约15mg和约35mg之间、每次施用在约15mg和约40mg之间、每次施用在约15mg和约50mg之间、每次施用在约20mg和约25mg之间、每次施用在约20mg和约35mg之间、每次施用在约20mg和约40mg之间、每次施用在约20mg和约50mg之间、每次施用在约25mg和约35mg之间、每次施用在约25mg和约40mg之间、每次施用在约25mg和约50mg之间、每次施用在约35mg和约40mg之间、每次施用在约35mg和约50mg之间、每次施用在约40mg和约50mg之间。根据一些实施方案,第二药物组合中卡比多巴组分的剂量包括2.5mg、18.57mg、25mg、31.25mg、37.5mg或50mg卡比多巴。

[0146] 第二药物组合可以呈任何适当的口服形式,诸如丸剂、硬胶囊或软胶囊、片剂、锭剂、糖锭剂、含水或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、糖浆或酞剂。第二药物组合可以是立即释放形式,或任何类型的控制释放形式,诸如持续释放、延长释放(extended release)、延迟释放、延长释放(prolonged release)等。如上所述,第二药物组合可以包含至少两种活性成分,例如,左旋多巴和卡比多巴。应注意,第二药物组合中的活性成分中的每一种可以以不同的释放形式配制,例如,左旋多巴可以呈控制释放形式,而卡比多巴呈立即释放形式,反之亦然。

[0147] 根据一些实施方案,第二药物制剂仅在高活动/觉醒时间期间施用,例如,在日间期间施用,使得在高活动/觉醒时间期间的施用间隔比在一天的其他部分期间(例如,低活动/夜间时间)更小。根据另外的实施方案,在高活动/觉醒时间期间提供的第二药物制剂的剂量高于在一天的其他部分期间(例如,低活动/夜间小时)施用的剂量。根据一些实施方案,经24小时的给药方案被设计,并且可以保持不变持续一定天数,而在同一天内,该方案可以基于觉醒、活动等而不同。根据一些实施方案,给药方案可以在不同天之间改变,以及可以在同一天内改变。

[0148] 本发明的实施方案还涉及用于治疗有相应需要的患者的神经或运动障碍诸如帕金森病的方法,其中所述方法包括:

[0149] 肠胃外施用第一药物组合,所述第一药物组合包含:

[0150] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及

[0151] 多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)、DDCI盐、DDCI前药或其任何组合;

[0152] 以及,伴随地,

[0153] 口服施用早晨口服剂量组合,所述早晨口服剂量组合包含:

[0154] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;

- [0155] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药;或者
- [0156] 其任何组合。
- [0157] 本发明的另外的实施方案涉及
- [0158] 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:
- [0159] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及
- [0160] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合;
- [0161] 以及,
- [0162] 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含:
- [0163] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;
- [0164] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合,
- [0165] 作为组合用于治疗神经或运动障碍例如帕金森病,其中所述第一药物组合物被配制为肠胃外组合物,并且所述第二药物组合物被配制为口服组合物。
- [0166] 本发明的另外的实施方案涉及试剂盒,所述试剂盒包含:
- [0167] 呈肠胃外形式的第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:
- [0168] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及
- [0169] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合;
- [0170] 呈口服形式的第二药物组合物,所述第二药物组合物包含:
- [0171] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药;
- [0172] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药;或者
- [0173] 其任何组合;以及
- [0174] 用于治疗神经或运动障碍诸如帕金森病的第一药物组合物和第二组合物的伴随施用的使用说明。
- [0175] 本发明的另外的实施方案涉及试剂盒,所述试剂盒包含:
- [0176] 呈肠胃外形式的第一药物组合物,所述第一药物组合物包含:
- [0177] 左旋多巴、左旋多巴盐、左旋多巴前药或其任何组合;以及
- [0178] 多巴脱羧酶抑制剂 (DDCI)、DDCI 盐、DDCI 前药或其任何组合;以及
- [0179] 用于治疗神经或运动障碍诸如帕金森病的第一药物组合物和第二组合物的伴随施用的使用说明,其中第二药物组合物单独地提供。
- [0180] 本发明的另外的实施方案涉及治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,其中所述患者先前被施用除以 1:4 的比例的立即释放卡比多巴-左旋多巴片剂之外的先前形式的左旋多巴,并且其中所述方法包括:
- [0181] 将患者从先前形式的左旋多巴转化为口服立即释放左旋多巴-卡比多巴 100/25mg 片剂;
- [0182] 经至少约 24 小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用包含左旋多巴的第一药学上可接受的液体组合物;以及
- [0183] 在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用至少一个包含左旋多巴的口服剂型。
- [0184] 本发明的另外的实施方案涉及治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,其中所述患者先前被施用先前形式的左旋多巴,并且其中所述方法包括:

[0185] 将患者从先前形式的左旋多巴转化为口服立即释放左旋多巴-卡比多巴形式;

[0186] 在所述转化之后,经至少约24小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用包含左旋多巴的第一药学上可接受的液体组合物;以及

[0187] 在皮下输注时间进程之前或期间,向患者口服施用至少一个包含左旋多巴的口服剂型。

[0188] 本发明的另外的实施方案涉及治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,其中所述患者先前被施用先前形式的左旋多巴,并且其中所述方法包括:

[0189] 将患者从先前形式的左旋多巴转化为口服立即释放左旋多巴形式,由此向所述患者施用一定量的口服立即释放左旋多巴;

[0190] 在所述转化后,经至少约24小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用包含皮下量的左旋多巴的第一药学上可接受的液体组合物,其中

[0191] 如果左旋多巴的口服立即释放形式的量高于左旋多巴的皮下量,则左旋多巴的口服立即释放形式的量减少约左旋多巴的皮下量的量,并且向患者施用剩余量的口服立即释放左旋多巴;以及

[0192] 如果左旋多巴的口服立即释放形式的量低于左旋多巴的皮下量,则不向患者施用左旋多巴的口服立即释放形式,除了在皮下输注时间进程之前或期间施用的口服立即释放左旋多巴的早晨剂量之外。

[0193] 本发明的另外的实施方案涉及治疗有相应需要的患者的帕金森病的方法,其中所述患者先前被施用先前形式的左旋多巴,并且其中所述方法包括:

[0194] 将患者从先前形式的左旋多巴转化为口服立即释放左旋多巴形式,由此向所述患者施用初始每日量的口服立即释放左旋多巴;

[0195] 在所述转化后,经至少约24小时或更长的皮下输注时间进程,向患者皮下施用第一药学上可接受的液体组合物,所述第一药学上可接受的液体组合物的量为经至少约24小时的进程向患者递送约720mg的左旋多巴,其中

[0196] 如果左旋多巴的口服立即释放形式的初始每日量高于约700mg,则左旋多巴的口服立即释放形式的量减少约700mg,并且向患者施用剩余量的口服立即释放左旋多巴,其等于口服立即释放左旋多巴的初始每日量减去700mg;以及

[0197] 如果左旋多巴的口服立即释放形式的初始每日量低于约700mg,则仅向患者施用口服立即释放左旋多巴的早晨剂量,在皮下输注时间进程之前或期间施用。

[0198] 在本文描述的方法的某些实施方案中,向患者伴随施用第一组合物(肠胃外,例如,皮下施用)和第二组合物(例如,口服片剂)导致左旋多巴从时间0至肠胃外(例如,皮下)输注结束的曲线下面积(AUC)高于当第一组合物和第二组合物非伴随地施用患者中左旋多巴的组合物AUC,其中无论是伴随地施用还是非伴随地施用,施用的左旋多巴的总量相同。

[0199] 除非明确说明,否则本文描述的方法实施方案不限于特定次序或顺序。另外,所描述的方法实施方案或其要素中的一些可以同时、在相同的时间点或同步地发生或执行。

[0200] 应理解,本发明的某些特征也可以在单一实施方案中组合提供。相反地,为了简洁而在单一实施方案的上下文中描述的本发明的多种要素也可以单独地或以任何合适的子组合提供或合适地在本发明的任何其他描述的实施方案中提供。此外,除非实施方案在没

有那些要素的情况下是无法实施的,否则在多种实施方案的上下文中描述的某些特征不应被认为是那些实施方案的必要特征。

[0201] 如上文描述的和如下文权利要求部分中要求保护的本发明的多种实施方案和方面可以由以下实施例来支持;然而,它们不受实施例的限制。

实施例

[0202] 实施例1

[0203] 运行了一项测试,以便评估以皮下(SC)施用和口服施用两者的左旋多巴(LD)和卡比多巴(CD)的共施用后LD的血浆暴露。因此,将组合的SC+口服施用获得的结果与单独SC施用和单独口服施用获得的结果进行比较。预期加性血浆暴露和PK概况,即,预期SC+口服共施用将提供的结果等于当各自单独地施用SC施用和口服施用的加性结果。

[0204] 方法

[0205] 16名健康受试者(18岁-50岁)以交叉方式即按顺序地进行治疗,在以下两个治疗之间具有6天的清除期:

[0206] 治疗A:以稳定的输注速率,经8小时的进程通过SC输注施用180/22.5mg LD/CD的总剂量(制剂A)。

[0207] 治疗B:在时间0h口服施用100/25mg LD/CD的立即释放(IR)片剂。

[0208] 在32小时的清除期后,根据以下治疗,向相同的16名健康受试者口服和皮下两者施用LC/CD:

[0209] 处理C:以稳定的输注速率经8小时的进程通过SC输注施用153.6/19.2LD/CD的剂量(制剂A),结合在输注开始之后4小时口服IR LD/CD 100/25mg片剂的单一共施用。总LD/CD剂量:253.6/44.2mg。

[0210] 在以下时间点收集血液样品:

[0211] 治疗A:0(在治疗开始之前)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、5.5h、6h、7h、8h(在输注结束之前)。

[0212] 治疗B:0(在治疗开始之前)、0.5h、1h、2h、3h、4h。

[0213] 处理C:0(在治疗开始之前)、0.5h、1h、2h、3h、4h、4.5h、5h、5.5h、6h、7h、8h(在输注结束之前)。

[0214] 结果

[0215] 如上文描述的,计算由组合的SC和口服治疗产生的治疗C的LD和CD的归一化 AUC_{0-8} ,并且与从治疗A获得的归一化LD和CD AUC(由8h SC输注产生的 AUC_{0-8})和从治疗B获得的归一化LD和CD AUC(由一种IR口服片剂产生的 AUC_{0-4})的总和进行比较。结果在下文表1和表2中呈现。

[0216] 表1

[0217] 由SC、口服和SC+口服治疗产生的LD AUC的观察值相对于计算值比率

的比较通过线性归一化进行。

[0226] 预期治疗A和治疗B的组组合的/加性结果(组组合的,即,彼此相加)将与从治疗C获得的结果几乎相同,治疗C基本上在其治疗方案内将治疗A和治疗B组合。

[0227] 令人惊讶地,如上文的结果中呈现的,治疗C的归一化AUC₀₋₈与治疗A和治疗B的归一化AUC的总和的比较,如上文描述的,展示出高于预期的LD AUC,而相比之下,治疗C的CD AUC低于预期。

[0228] 具体地,如表1中呈现的,每个个体的由治疗C产生的LD归一化AUC相比在治疗A+B(两者相加以模拟治疗C中的SC+口服施用)中获得的LD归一化AUC的比率高于1.0,其中平均比率为1.245,并且范围从1.057至1.402。此外,如表2中呈现的,大多数个体的由治疗C产生的CD归一化AUC相比治疗A+B中获得的CD归一化AUC的比率低于1.0,平均比率为0.869,并且范围从0.773至1.080。

[0229] 因此,令人惊讶地,组组合的SC+口服治疗提供的LD水平高于当各自单独提供时将两种类型的施用相加所预期的LD水平。相比之下,从组组合的SC+口服治疗中获得的CD水平低于当各自单独提供时将两种类型的施用相加所预期的CD水平。在组组合的治疗中获得的低CD结果使得高于预期的LD水平甚至更加令人惊讶—即使CD的量减少,LD的量实际上增加,这与预期的相反,因为通常CD抑制LD的外周代谢,并且因此,CD的量越低,LD的预期量将越低。

[0230] 等效物

[0231] 尽管已经讨论了主题发明的特定实施方案,但上述说明书是说明性的而不是限制性的。在回顾本说明书后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得明显。本发明的全部范围应通过参考权利要求连同其等效物的全部范围以及说明书连同这样的变化来确定。

[0232] 除非另外指明,否则表达本说明书和权利要求中使用的成分的量、反应条件等的所有数字应被理解为在所有情况下均由术语“约”来修饰。应注意,在说明书和权利要求中描述特定值的情况下,除非另外说明,否则术语“约”意味着对于特定值应假设的可接受的误差范围,例如,至多5%或10%。

[0233] 通过引用并入

[0234] 本文引用的所有专利、公布的专利申请、网站和其他参考文献的全部内容由此明确地通过引用以其整体并入本文。