



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107072973 A

(43)申请公布日 2017. 08. 18

(21)申请号 201580050984.7

(22)申请日 2015.09.04

(30)优先权数据

1451034-1 2014.09.04 SE

1550344-4 2015.03.24 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.03.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/SE2015/050939 2015.09.04

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/036308 EN 2016.03.10

(71)申请人 劳波索尔制药有限公司
地址 瑞典克尼夫斯塔市

(72)发明人 罗杰·伯索伊

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 张铮铮 姚开丽

(51)Int.Cl.

A61K 31/195(2006.01)

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

权利要求书3页 说明书32页 附图4页

(54)发明名称

含左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂的药物组合物及其施用方法

(57)摘要

一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述药物凝胶组合物包括:(i)多巴胺替代剂、(ii)多巴胺脱羧酶抑制剂(DDI),以及(iii)COMT抑制剂。

1. 一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述药物凝胶组合物包括:多巴胺替代剂、多巴胺脱羧酶抑制剂(DDI),以及儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。

2. 根据权利要求1所述的药物凝胶组合物,其中,所述多巴胺替代剂是左旋多巴。

3. 根据权利要求1所述的药物凝胶组合物,其中,所述多巴胺脱羧酶抑制剂选自卡比多巴、苄丝肼,以及它们的组合所组成的组。

4. 根据权利要求3所述的药物凝胶组合物,其中,所述多巴胺脱羧酶抑制剂是卡比多巴。

5. 根据权利要求1至4所述的药物凝胶组合物,其中,所述COMT抑制剂选自恩他卡朋、托卡朋、奥匹卡朋,以及它们的组合所组成的组。

6. 根据权利要求5所述的药物凝胶组合物,其中,所述COMT抑制剂是恩他卡朋。

7. 根据权利要求3至4中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述凝胶组合物进一步包括抑制卡比多巴降解为肼的物质。

8. 根据权利要求7所述的药物凝胶组合物,其中,所述物质包括恩他卡朋。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述凝胶组合物具有等于或低于约5.7的pH值、优选具有约4.5至约5.5的pH。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述凝胶组合物是除氧的。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述组合物进一步包括抗氧化剂。

12. 根据权利要求11所述的药物凝胶组合物,其中,所述抗氧化剂是抗坏血酸或柠檬酸。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述组合物不含金属螯合剂。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述组合物被提供在防光容器(例如,铝袋)中。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,左旋多巴、DDI和COMT抑制剂处于颗粒的形式;

所述颗粒悬浮在水性载体中,并且具有不超过80 μ m的粒径;以及

所述载体在中等剪切速率下具有至少300mPas的粘度。

16. 根据权利要求15所述的药物凝胶组合物,其中,所述载体是多糖,所述多糖选自纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、它们的盐以及它们的组合所组成的组。

17. 根据权利要求16所述的药物凝胶组合物,其中,所述载体是羧甲基纤维素钠。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述凝胶组合物包括:约1.0%至约15% (w/w) 微粉化的左旋多巴、约0.1%至约2.0% (w/w) 微粉化的卡比多巴、约1.0%至约5.0% (w/w) 微粉化的恩他卡朋,以及约1.0%至约7.5% (w/w) 羧甲基纤维素钠。

19. 根据权利要求15至18中任一项所述的药物凝胶组合物,其中,所述凝胶的pH大于约5.0,以及

在中等剪切速率下,所述水性载体在12天后于25℃下的粘度为至少约300mPas。

20. 根据权利要求2所述的药物凝胶组合物,其中,所述多巴胺脱羧酶抑制剂与所述左

旋多巴的重量比为约1:10至约1:2,或者为约1:5至约1:3。

21. 根据权利要求2所述的药物凝胶组合物,其中,所述COMT抑制剂与所述左旋多巴的重量比为约10:1至约2:1,或者为约5:1至约3:1。

22. 根据权利要求2所述的药物凝胶组合物,其中,所述组合物包括:至少约10mg/ml的左旋多巴、至少约2.5mg/ml的多巴胺脱羧酶抑制剂,以及至少约10mg/ml的COMT抑制剂。

23. 根据权利要求2所述的药物凝胶组合物,其中,所述多巴胺脱羧酶抑制剂与所述左旋多巴的重量比为至少约1:10。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的药物凝胶组合物,用于治疗帕金森病。

25. 一种用于治疗帕金森病的方法,所述方法包括:肠内施用根据权利要求1至23中任一项所述的药物凝胶组合物。

26. 一种药物凝胶组合物,所述药物凝胶组合物包括药物活性试剂并且配制为用于肠内递送,其中,所述药物活性试剂是恩他卡朋,或者包括恩他卡朋。

27. 根据权利要求26所述的药物凝胶组合物,其中,所述药物活性试剂是恩他卡朋和卡比多巴的组合,或者包括恩他卡朋和卡比多巴的组合。

28. 根据权利要求27所述的药物凝胶组合物,其中,所述药物活性试剂是恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的组合。

29. 在将恩他卡朋施用至患者的方法中,改进包括以凝胶组合物的形式肠内施用恩他卡朋。

30. 在用左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的组合治疗患者的方法中,改进包括至少肠内施用以药物凝胶组合物形式的恩他卡朋。

31. 恩他卡朋在包括左旋多巴和卡比多巴的药物组合物中的应用,用于抑制卡比多巴降解为胍。

32. 一种用于抑制卡比多巴降解为胍的凝胶组合物,所述凝胶组合物包括卡比多巴和COMT抑制剂。

33. 一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述药物凝胶组合物包括左旋多巴和COMT抑制剂。

34. 一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述药物凝胶组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂,

其中,所述COMT抑制剂与所述多巴胺脱羧酶抑制剂的重量比为约10:1至约2:1,或者约5:1至约3:1。

35. 一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂,

其中,所述多巴胺脱羧酶抑制剂和所述左旋多巴的重量比为至少约1:10。

36. 一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,所述组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂,其中,所述左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂处于颗粒的形式,以及

所述颗粒悬浮在水性载体中,并且具有不超过约80 μ m的粒径。

37. 一种用于制备根据权利要求1至23中任一项所述的药物凝胶的方法,所述方法包括:

使左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂与水性载体混合。

38. 一种延长药物凝胶的保质期的方法、所述方法包括：

提供包括左旋多巴和多巴胺脱羧酶抑制剂的第一凝胶；以及
将COMT抑制剂并入到所述第一凝胶中。

39. 一种用于减少在药物组合物中和/或在所述药物组合物施用期间胨生成和/或胨累积的方法，所述药物组合物包括左旋多巴和卡比多巴，所述方法包括将COMT抑制剂并入到所述药物组合物中的步骤。

40. 根据权利要求39所述的方法，其中，所述药物组合物为凝胶，或者包括凝胶。

41. 根据权利要求40所述的方法，其中，所述药物组合物被配制为用于肠内施用。

42. 恩他卡朋在治疗神经退行性障碍中的应用，其中，所述恩他卡朋以药物凝胶组合物的形式肠内施用。

43. 根据权利要求42所述的应用，其中，所述神经退行性障碍是阿尔茨海默病。

含左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂的药物组合 物及其施用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年9月4日递交的瑞典专利申请No.1451034-1和2015年3月24日递交的瑞典专利申请No.1550344-4的优先权和权益,并且上述文件通过引用而并入本文。

背景技术

[0003] 当神经元不能正常地再生或自身替换,从而不能替换受损的神经元时,导致神经退行性疾病。神经元细胞的进行性退化和/或死亡通常导致运动问题(例如,共济失调)或精神功能问题(例如,痴呆)。目前,许多神经退行性疾病被认为是不可治愈的。神经退行性疾病的实例包括帕金森病(“PD”)、阿尔茨海默病(“AD”)和亨廷顿病(“HD”)。

[0004] 帕金森病的特征是多巴胺能通路的进行性退化,导致脑中神经递质多巴胺浓度的降低,这在患者中自身表现为运动缓慢(例如,运动迟缓)、僵硬、震颤和平衡不良的症状。

[0005] 从生物化学角度来说,多巴胺(3,4-二羟基苯乙胺)由多巴胺前体代谢形成。例如,多巴胺由前体左旋多巴(L-多巴;L-3,4-二羟基苯丙氨酸)通过酶芳香族L-氨基酸脱羧酶(也被称为DOPA脱羧酶(DDC))经脱羧反应来在脑内以及外周循环中形成。左旋多巴进而由氨基酸L-酪氨酸通过酪氨酸羟化酶(TH)而产生。

[0006] 多巴胺主要通过两种代谢途径代谢为高香草酸(HVA),即,(i)通过酶,即单氨基氧化酶(MAO)和儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)经由3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)进行代谢,以及(ii)通过酶,即儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)和单氨基氧化酶(MAO)经由3-甲氧基酪胺进行代谢。

[0007] PD的最常见的治疗旨在恢复脑中的多巴胺浓度。由于多巴胺不能穿过血脑屏障,所以施用多巴胺是无效的。然而,由于前体左旋多巴能穿过血脑屏障并且在脑中转化成为多巴胺,所以长期以来左旋多巴的施用一直是,并且其仍然是用于PD治疗的首选药物。

发明内容

[0008] 本发明提供了用于治疗某些多巴胺相关的疾病、障碍和病症的特定组合物和策略,和/或在这些治疗中用于对药剂进行施用的特定组合物和策略,其中,多巴胺相关的疾病、障碍和病症包括某些神经退行性障碍(例如,帕金森病“PD”)。此外,本发明涵盖对用于某些已知组合物和/或策略治疗这些疾病、障碍或病症,和/或用于相关药剂施用中的问题根源的鉴定。

[0009] 在一些实施方式中,本申请文件涵盖如下观点:将药剂的组合施用至受试者,该药剂包括(i)多巴胺替代剂、(ii)多巴胺脱羧酶抑制剂(DDI)和(iii)COMT抑制剂中的每一种;特别地,当这些药剂中的一种或多种经由药物凝胶的肠内施用来递送时,该药剂的组合施用带来了某些意料不到的优点和/或解决了与治疗神经退行性障碍(例如,PD)的现有策略相关的一个或多个问题。

[0010] 在一些实施方式中,本申请文件提供了一些方法,在所述方法中,以与涉及多巴胺

替代剂和/或DDI施用的疗法相结合的方式通过药物凝胶的肠内施用来施用COMT抑制剂。

[0011] 在一些实施方式中,本发明涵盖如下观点:在各种情况下,可通过药物凝胶的肠内施用来递送COMT抑制剂,并且本发明提供了与此相关的具体方法和试剂。

[0012] 此外,本发明涵盖对用于施用多巴胺替代剂(例如,左旋多巴)的某些已知组合物和/或策略中的问题根源的鉴定。例如,本申请文件涵盖对最小化受试者摄入代谢前体和/或暴露至代谢前体,同时保持这种摄入或暴露的疗效的治疗策略的需求的认识。本申请文件提供了这种治疗策略(例如,与相关参比策略(例如,目前接受的标准疗法)相比,实现了减少患者暴露且同时保持疗效的组合物和/或方法)。

[0013] 在一些实施方式中,本申请文件涵盖了对用于肠内施用多巴胺替代剂、尤其是左旋多巴的改进的药物组合物的需求的认识。本申请文件提供了这种组合物。

[0014] 在一些实施方式中,本申请文件对包括多巴胺替代剂的某些组合物,并且尤其是包括左旋多巴的组合物的储存特性(例如,长期储存的稳定性和/或在特定条件下储存)中问题根源的鉴定。此外,本申请文件涵盖了对包括多巴胺替代剂的药物组合物,并且尤其是包括左旋多巴的药物组合物的需求的认识,上述药物组合物具有特定的储存稳定特性。本申请文件提供了这种组合物。

[0015] 在许多实施方式中,肠内施用通常是经由外部输入点的十二指肠施用和/或空肠施用。

[0016] 在一些实施方式中,用于肠内施用的药物凝胶组合物包括:多巴胺替代剂、多巴胺脱羧酶抑制剂(DDI)和儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。

[0017] 在一些具体实施方式中,本发明提供了一种用于肠内施用的药物凝胶组合物,该药物凝胶组合物包括至少约10mg/ml的左旋多巴和至少约2.5mg/ml的多巴胺脱羧酶抑制剂,其中,该凝胶组合物进一步包括至少约10mg/ml的COMT抑制剂。

[0018] 在某些提供的凝胶组合物和/或方法中,一种或多种活性化合物(例如,左旋多巴和/或一种或多种DDI[例如,卡比多巴]和/或一种或多种COMT抑制剂[例如,恩他卡朋])可以其药学上可接受的盐的形式,和/或以其水合物或溶剂化物的形式来提供和/或利用。在一些具体实施方式中,某些组合物和/或方法可利用以固体形式来提供和/或利用的一种或多种活性化合物;在一些此种实施方式中,固体形式可为晶体形式,或者包括晶体形式;在一些此种实施方式中,固体形式可为无定形形式,或者包括无定形形式。在一些实施方式中,固体形式包括无定形形式或由无定形形式组成;或者包括单一特定晶体形式或由单一特定晶体形式组成。

[0019] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括:至多200mg/ml的左旋多巴、至多50mg/ml的多巴胺脱羧酶抑制剂,以及至多200mg/ml的COMT抑制剂。

[0020] 示例性的多巴胺脱羧酶抑制剂包括:卡比多巴、苄丝肼、 α -二氟甲基多巴[(2S)-2-氨基-2-[3,4-二羟基苯基]甲基]-3,3-二氟丙酸],以及 α -甲基多巴[(S)-2-氨基-3-[3,4-二羟基苯基]-2-甲基-丙酸]。

[0021] 在一些实施方式中,多巴胺脱羧酶抑制剂是卡比多巴、苄丝肼,或它们的任意组合。

[0022] 在一些实施方式中,多巴胺脱羧酶抑制剂是卡比多巴。

[0023] 在一些实施方式中,COMT抑制剂选自由恩他卡朋、托卡朋、奥匹卡朋以及它们的任

意组合所组成的组。

[0024] 在一些实施方式中,COMT抑制剂是恩他卡朋。

[0025] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括DDI (诸如卡比多巴),并且进一步包括能够抑制卡比多巴降解为胂的物质。

[0026] 在一些实施方式中,能够抑制卡比多巴降解为胂的物质包括恩他卡朋。

[0027] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括:约20mg/ml的左旋多巴、5mg/ml的卡比多巴,以及20mg/ml的恩他卡朋。

[0028] 在一些实施方式中,如本文所述的包括一种或多种COMT抑制剂和至少一种额外的活性化合物的药物凝胶组合物的特征在于:例如相对于对缺少COMT抑制剂的其它可比较的组合物(或者,在一些实施方式中,含有不同绝对量或相对量的COMT抑制剂的组合物)所观察到的稳定性,该至少一种额外的活性化合物的稳定性增加(例如,降解减少)。在一些此种实施方式中,评估随着时间(例如,在经过特定时间段后)和/或在特定储存条件下的稳定性。例如,在一些实施方式中,在延长为至少1周、2周、5周、7周、10周、15周、20周或更长的时间段,例如在冷藏条件(例如,在使组合物保持在约15℃以下的温度、优选保持在约0℃至约15℃、约0℃至约12℃、约0℃至约10℃、约0℃至约8℃或约2℃至约8℃的范围内的条件)下来观察这种增加的稳定性。

[0029] 在一些实施方式中,所提供的肠内凝胶组合物包括以下凝胶和/或由以下凝胶来制备,其中,该凝胶的特征在于pH不超过约5.7和/或pH保持在不超过约5.7。在一些实施方式中,所提供的包括一种或多种活性试剂(例如,左旋多巴、DDI、COMT抑制剂等)的组合物的特征在于:与例如具有不同pH值的相关的参比组合物相比,该一种或多种活性试剂具有改进的稳定性。

[0030] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物是除氧的(例如,经由氮气吹扫)。在一些实施方式中,所提供的包括一种或多种活性试剂的组合物的特征在于:与例如区别在于是否存在这种除氧和/或这种除氧的持续时间的相关的参比组合物相比,该一种或多种此种活性试剂具有改进的稳定性。

[0031] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括抗氧化剂(例如,抗坏血酸或柠檬酸)。在一些实施方式中,所提供的包括一种或多种活性试剂的组合物的特征在于:与例如区别在于是否存在这种抗氧化剂和/或这种抗氧化剂的量(例如,绝对值或相对值)不同的相关的参比组合物相比,该一种或多种活性试剂具有改进的稳定性。

[0032] 在一些实施方式中,除氧与降低的pH或抗氧化剂组合使用。

[0033] 在一些实施方式中,所提供的凝胶组合物基本上不含金属螯合剂(例如,缺少可检测出的金属螯合剂和/或物质水平的金属螯合剂),诸如EDTA;在一些实施方式中,所提供的凝胶组合物基本上不含任何金属螯合剂。

[0034] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物被提供在防光容器中。

[0035] 在一些实施方式中,一种或多种活性物质(例如,左旋多巴、多巴胺羧化酶抑制剂(例如,卡比多巴)和COMT抑制剂(例如,恩他卡朋))处于颗粒的形式,例如具有不超过约80μm的最大粒径;在一些实施方式中,该颗粒可悬浮在载体(例如,水性载体)中;在一些此种实施方式中,在中等剪切速率下测量,该载体具有至少300mPas的粘度。

[0036] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物的粘度是至少1800mPas。在另一实施方式中,

该粘度在2200mPas至4500mPas的范围内。

[0037] 尽管载体通常可为多糖类型,并且例如可选自纤维素,甲基纤维素(MC),乙基纤维素,羧甲基纤维素(CMC)以及它们的盐,黄原胶,角叉菜胶以及它们的组合,但是上述载体也可为合成的聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP;Povidon)或聚丙烯酸(PAA;Carbomer)。示例性的载体为羧甲基纤维素的钠盐(NaCMC)。

[0038] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括:约2% (w/w) 微粉化的左旋多巴、约0.5% (w/w) 微粉化的卡比多巴、约2% (w/w) 微粉化的恩他卡朋,以及约2.92% (w/w) 羧甲基纤维素钠。

[0039] 在一些实施方式中,将药物凝胶组合物的pH值选择为最低pH值等于或大于约5.0至约5.5,其中,在中等剪切速率下,水性载体在12天后于25℃下的粘度为至少300mPas。

[0040] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物的载体为NaCMC,且pH值为 5.5 ± 0.2 。

[0041] 在本发明的一些方面中,提供了用于治疗神经退行性障碍(例如,帕金森病)的药物凝胶组合物。

[0042] 在本发明的一些方面中,提供了一种治疗帕金森病的方法,所述方法包括肠内施用如上所述的根据本发明的一些方面的药物凝胶组合物。

[0043] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物每天以小于约16小时的时段连续施用。

[0044] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物每天以大于约16小时的时段连续施用。

[0045] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物作为长期治疗连续施用超过1天。

[0046] 在一些方面中,本发明提供了恩他卡朋在包括左旋多巴和卡比多巴的药物凝胶组合物中的应用,用于抑制卡比多巴降解为胍。

[0047] 在一些实施方式中,药物凝胶组合物包括药物活性试剂,并且被配制为用于肠内递送,其中该药物活性试剂为恩他卡朋或包括恩他卡朋。

[0048] 在一些实施方式中,用于肠内施用的药物凝胶组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂以及COMT抑制剂,其中,COMT抑制剂与多巴胺脱羧酶抑制剂的重量比为约10:1至约2:1,或者为约5:1至约3:1。

[0049] 在一些实施方式中、用于肠内施用的药物凝胶组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂以及COMT抑制剂,其中,多巴胺脱羧酶抑制剂与左旋多巴的重量比为至少约1:10。

[0050] 在一些实施方式中,用于肠内施用的药物凝胶组合物包括左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂以及COMT抑制剂,其中,左旋多巴、多巴胺脱羧酶抑制剂和COMT抑制剂处于颗粒的形式,并且该颗粒悬浮在水性载体中且具有不超过约80 μ m的粒径。

[0051] 在一些实施方式中,延长药物凝胶的保质期的方法包括:提供包括左旋多巴和多巴胺脱羧酶抑制剂的第一凝胶;以及将COMT抑制剂并入到该第一凝胶中。

[0052] 在一些实施方式中,用于减少在药物组合物中和/或在药物组合物的施用期间胍生成和/或胍累积的方法包括将COMT抑制剂并入到所述药物组合物中,该药物组合物包括左旋多巴和卡比多巴。

[0053] 一些实施方式描述在从属权利要求中。

[0054] 结合附图,通过阅读下文的详细描述,将更加完整地理解本发明且获知本发明的进一步特征和优点。

附图说明

[0055] 图1为示出了对于左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂,在25℃下10天的稳定性测试结束时,卡比多巴降解产物DHPA的示例性水平相对于pH的曲线图。

[0056] 图2为示出了对于左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂,在25℃下10天的稳定性测试结束时,卡比多巴降解产物DHPPA的示例性水平相对于pH的曲线图。

[0057] 图3为示出了对于左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂,在10天的稳定性测试结束时,卡比多巴降解产物RRT 11.8的示例性水平相对于pH的曲线图。

[0058] 图4为示出了对于左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂,在12天的稳定性测试结束时,降低的粘度的示例性水平相对于pH的曲线图。

[0059] 图5为示出了对于左旋多巴/卡比多巴凝胶制剂(上曲线)和左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂(下曲线),在冷藏条件(2℃至8℃)下,在20周的储存稳定性测试期间,卡比多巴降解产物肼的示例性水平的曲线图。

[0060] 图6为示出了对于pH不同的两种左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶制剂(上曲线,pH 5.5;下曲线,pH 5.0),在冷藏条件(2℃至8℃)下,在20周的储存稳定性测试期间,卡比多巴降解产物肼的示例性水平的曲线图。

[0061] 图7为示出了LECIGON™相对DUODOPA®的示例性药代动力学研究。Y-轴表示相对于DUODOPA®,每剂量左旋多巴LECIGON™的曲线下面积(AUC)增加(即、生物利用度增加)。X-轴表示LECIGON™的左旋多巴剂量。

具体实施方式

[0062] 定义

[0063] 如本文所使用的,术语“活化试剂”是指与没有该试剂(或具有不同水平的该试剂)时所观察的水平或活性相比,其存在或其水平与目标的水平和活性的升高相关的试剂。在一些实施方式中,活化试剂是其存在或水平与优于特定的参比水平或活性(例如,在恰当的参比条件下观察,诸如存在已知的活化试剂、例如阳性对照时所观察到的水平或活性)或和该特定的参比水平或活性相当的目标水平或活性相关的试剂。

[0064] 如本文中所使用的,术语“施用”是指将组合物施用至受试者或系统。可通过任何合适的途径施用至动物受试者(例如,人)。例如,在一些实施方式中,施用可为支气管施用(包括通过支气管滴注)、颊部施用、肠内施用、表皮内(interdermal)施用、动脉内施用、真皮内(intradermal)施用、胃内施用、髓内施用、肌肉内施用、鼻内施用、腹膜内施用、囊内施用、静脉内施用、心室内施用、特定器官内(例如,肝内)施用、粘膜施用、鼻部施用、口服施用、直肠施用、皮下施用、舌下施用、局部施用、气管施用(包括通过气管内滴注)、经皮施用、阴道施用和玻璃体施用。在一些实施方式中,施用可涉及间歇给药(dosing)。在一些实施方式中,施用可涉及连续给药(例如,灌注)至少选定的时段。如本领域所已知的,抗体治疗通常胃肠外施用(例如、通过静脉注射或皮下注射)。

[0065] 如本文所使用的,术语“大约”或“约”在应用在一个或多个感兴趣的值时是指近似于所述及的参考值的值。在某些实施方式中,除非从上下文中明显看出(除了这些数值将超过可能值的100%),否则术语“大约”或“约”是指落入25%、20%、19%、18%、17%、16%、

15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或小于所述参考值的任一方向(大于或小于)的值的范围。

[0066] 当在本文中如果存在表述两个要素或实物(entity)彼此“相关联”时,则表示一个要素或实物的水平和/或形式与另一个水平和/或形式相关。例如,特定实物(例如,多肽、遗传特征、代谢物等)被认为与特定疾病、障碍或病症相关,如果存在相关联,则水平和/或形式与疾病、障碍或病症(例如,在相关群体中)的发生率和/或易感性相关。在一些实施方式中,如果两种或多种实物直接或间接地相互作用,则它们彼此物理上“相关联”,从而它们彼此具有和/或保持物理上的邻近。在一些实施方式中,物理上彼此相关联的两种或更多种实物彼此共价结合;在一些实施方式中,物理上彼此相关联的两种或更多种实体彼此不是共价结合而是非共价地相关联,例如,通过氢键,范德华作用力、疏水相互作用、磁性以及它们的组合来相关联。

[0067] 如本文中所使用的,术语“载体”是指与组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载剂。在一些示例性实施方式中,载体可包括无菌液体,例如,水和油;该油包括石油、动物油、植物油或合成来源的油;诸如例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方式中,载体为一种或多种固体组分,或包括一种或多种固体组分。

[0068] 如本文中所使用的,术语“组合疗法”是指使受试者同时经受两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗药剂)的那些情况。在一些实施方式中,两种或更多种药剂可同时施用;在一些实施方式中,这些药剂可依次施用;在一些实施方式中,这些药剂以重叠的给药方案的方式施用。

[0069] 根据本发明,“组合物”或“药物组合物”是指如本文所述用于作为同一方案的一部分的共施用或施用的两种或更多种药剂的组合。在所有的实施方式中,并不都需要药剂的组合产生物理混合,也就是说,能够将组合物的每种组分作为独立的共药剂来施用;然而,许多患者或本领域的从业者可发现在药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂中制备组合物(两种或多种成分的共混物)是有利的,使得能够同时施用组合的组成成分。

[0070] 如本文中所使用的,术语“可比较的”是指两种或更多种药剂、实物、情况、条件集合彼此可能有所不同,但应足够相似以能够在它们之间进行比较,从而基于观察到的差异或相似性可合理地得到结论。在一些实施方式中,可比较的条件集合、环境、个体或群体的特征在于:多个基本相同的特征,以及一个或少数变化的特征。本领域的那些普通技术人员将理解在下文中,在任何给定环境下,对于两种或更多种该药剂、实物、情况、设定的条件等在被认为是可比较的时所需的一致性程度。例如,本领域的那些普通技术人员将知晓的是,当情况、个体或群体的集合中存在足够数量和类型的基本相同的特征来确保合理的结论时,则该情况、个体或群体的集合与另一个是可比较的,其中,在不同集合的情况、个体或群体下或利用不同集合的情况、个体或群体而得到的结果的不同或观察到的现象中的不同是由于那些变化的特征所导致,或者指示了那些变化的特征。

[0071] 如本文中所使用的,术语“多巴胺替代剂”是指这样的药剂:该药剂对人的施用,与不施用该药剂所观察到的脑中的多巴胺水平相比,与脑中的多巴胺水平升高相关联。在一些实施方式中,多巴胺替代剂的特征在于跨过血脑屏障的能力。在一些实施方式中,多巴胺替代剂选自自由多巴胺的代谢前体(例如,左旋多巴、美左旋多巴(melevodopa)、乙左旋多巴等,以及它们的组合)、多巴胺激动剂(例如,阿扑吗啡、溴隐亭、卡麦角林、甲磺酸二氢麦角

碱、培高利特、吡贝地尔、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀等,以及它们的组合)、阻断多巴胺降解的药剂(例如,MAO-B抑制剂,诸如司来吉兰,雷沙吉兰等,以及它们的组合)和/或其它刺激多巴胺产生的药剂(例如,叔丁哌苯)。这种药剂的各种商业制剂和制备是本领域所已知的,包括某些口服制剂(例如,胶囊或片剂)、经皮制剂(例如贴剂)、胃肠外制剂(例如,尤其用于皮下、静脉内等输注的制剂),和/或其它(例如,凝胶,并且尤其是肠内凝胶)制剂。

[0072] 如本文中所使用的,术语“剂型(dosage form)”是指用于施用至受试者的活性试剂(例如,治疗试剂或诊断试剂)的物理分散单元。每个单元包含预定量的活性试剂。在一些实施方式中,该量为这样的单位剂量(或它们的整个部分):该单位剂量适用于根据给药方案来施用,该给药方案已经确定以在施用至相关群体(即,利用治疗给药方案)时与所需的结果或有益结果相关。本领域的那些普通技术人员知晓的是,施用至具体受试者的治疗组合物或药剂的总量由一个或多个主治医师来确定,并且可涉及多种剂型的施用。

[0073] 如本文中所使用的,术语“给药方案”是指通常间隔一定时段,独立地施用至受试者的一组单位剂量(通常,大于1)。在一些实施方式中,给定的治疗药剂具有推荐给药方案,其可涉及一次或多次给药。在一些实施方式中,给药方案包括每次给药间隔相同时间长度的多次给药;在一些实施方式中,给药方案包括多次给药以及隔开各次给药的至少两个不同的时段。在一些实施方式中,给药方案中的所有给药具有相同的单位给药量。在一些实施方式中,给药方案中不同给药具有不同的量。在一些实施方式中,给药方案包括第一给药量的第一次给药,其后为不同于第一给药量的第二给药量的一次或多次额外的给药。在一些实施方式中,给药方案包括第一给药量的第一次给药,其后为与第一给药量相同的第二给药量的一次或多次额外的给药。在一些实施方式中,给药方案与施用至相关人员中所需结果或有益结果相关(即,为治疗性给药方案)。

[0074] 如本文所使用的,术语“赋形剂”是指可包括在药物组合物中的非治疗剂,例如用于提供或贡献所需的稠度或稳定性效果。合适的药物赋形剂包括例如,淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干脱脂乳、甘油、丙二醇、水、乙醇等。

[0075] 如本文中所使用的,术语“凝胶”是指粘弹性材料,其流变性质使得其区别于例如溶液、固体等。在一些实施方式中,当储存模量(C')大于其模量(G'')时,则材料或组合物被认为是凝胶。在一些实施方式中,如果在溶液中存在化学或物理交联网,例如区别于粘性溶液中的缠结分子,则组合物被认为是凝胶。在一些实施方式中,凝胶组合物可为选在基体内悬浮或以其它方式分布在基质内的第一材料的颗粒,或者可包括在基体内悬浮或以其它方式分布在基质内的第一材料的颗粒。在一些实施方式中,基质为多糖类或包括多糖类,并且该多糖类例如选自纤维素、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素、羧甲基纤维(CMC)或它们的盐,黄原胶,角叉菜胶或它们的组合。载体也可合成聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP; Povidon)或聚丙烯酸(PAA; Carbomer)。示例性的载体为羧甲基纤维素的钠盐(NaCMC)。

[0076] 如本文中所使用的,术语“患者”是指例如为了试验目的、诊断目的、美容和/或治疗目的,施用或可施用所提供的组合物的任何生物体。通常患者包括动物(例如,哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、非人类灵长类动物和/或人)。在一些实施方式中,患者是人类。在一些实施方式中,患者患有或易患有一种或多种失调或病症(例如,多巴胺相关的疾病、障碍或病症,例如,神经退行性疾病,诸如PD)。在一些实施方式中,患者表现出疾病、障碍或病症的

一个或多个症状。在一些实施方式中,患者已被确诊出一种或多种疾病、障碍或病症。在一些实施方式中,患者正在接受某些治疗或已经接受某些治疗以诊断和/或治疗疾病、障碍或病症。

[0077] 如本文中所使用的,术语“药物组合物”是指在其中活性试剂与一种或多个药学上可接受的载体配制在一起的组合物。在一些实施方式中,活性试剂以适用于在治疗方案中施用的单位给药量存在,其在施用至相关群体时具有统计学上显著的概率来实现预定疗效。在一些实施方式中,药物组合物可特定配制用于以固体形式或液体形式的施用,包括适用于以下施用的那些形式:口服施用,例如灌服剂(水性或非水性溶液或悬浮液),片剂(例如用于口腔、舌下和全身吸收的片剂),丸剂,粉剂,颗粒剂,用于施用至舌头的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下注射、肌肉内注射、静脉内注射或硬膜外注射的例如无菌溶液或悬浮液,或缓释制剂;局部施用的例如乳膏、软膏或控释贴剂,或施用至皮肤、肺或口腔的喷雾剂;阴道内或直肠内施用的例如栓剂、霜剂或泡沫剂;适用于舌下施用的形式;适用于眼部(ocularly)施用的形式;经皮肤施用的形式;或适用于鼻部(nasally)、肺部和其它粘膜表面施用的形式。

[0078] 如本文所使用的,术语“剪切速率”是指施加至一些材料的速率,在该速率下,材料物质逐渐形变,其中,平行内表面滑过彼此。如本文中所使用的,“中等剪切速率”是指这样的速率:当中等程度搅拌(通常对应小于约 500s^{-1} 但大于约 20s^{-1} 的剪切速率)水性载体时,载体几乎处于静止。

[0079] 当用术语“稳定的”修饰本发明的组合物时,是指在指定条件下,组合物在一段时间内保持它们物理结构和/或活性中的一个或多个方面。在一些实施方式中,该一段时间为至少约一小时;在一些实施方式中,该一段时间为约五小时、约十小时、约一(1)天、约一(1)周、约两(2)周、约一(1)个月、约两(2)个月、约三(3)个月、约四(4)个月、约五(5)个月、约六(6)个月、约八(8)个月、约十(10)个月、约十二(12)个月、约二十四(24)个月、约三十六(36)个月或更长。在一些实施方式中,该一段时间在约一(1)天至约二十四(24)个月的范围内,在约两(2)周至约十二(12)个月的范围内,在两(2)个月至约五(5)个月的范围内等。在一些实施方式中,设定的条件是室温(例如,室温和环境压力)。在一些实施方式中,设定的条件是生理条件(例如,体内或约 37°C ,例如在血清或在磷酸盐缓冲的盐水中)。在一些实施方式中,设定的条件是冷藏条件(例如,在约 4°C 、 -20°C 或 -70°C 或以下)。在一些实施方式中,设定的条件是黑暗条件。

[0080] 如本文所使用的,术语“基本上”是指感兴趣特征或性质的显示出完整度(或程度)或接近完整度(或程度)的定性条件。生物领域的普通技术人员将知晓的是,生物和化学现象鲜少(如果有的话)进行完全和/或继续完成或实现或避免绝对结果。因此,本文所使用的术语“基本上”用于囊括在许多生物和化学现象中固有的缺乏完全性的潜在性。

[0081] 如本文中所使用的,短语“治疗剂”或“活性试剂”(例如,“活性化合物”)通常是指当施用至生物体时,产生所需的药理效果的任何药剂。在一些实施方式中,如果证实了药剂在恰当的群体中具有统计学上的显著效果,则该药剂被认为是治疗剂。在一些实施方式中,恰当的群体可为模型生物体的群体。在一些实施方式中,恰当的群体可通过各种标准,诸如年龄组、性别、遗传背景、预先存在的临床症状等来限定。在一些实施方式中,治疗剂是这样的物质:其可用于缓解、减轻、解除、抑制、预防疾病、障碍和/或病症的一个或多个病症或特

性,延缓疾病、障碍和/或病症的一个或多个病症或特性的发病,降低疾病、障碍和/或病症的一个或多个病症或特性的严重性,和/或降低疾病、障碍和/或病症的一个或多个病症或特性的发病率。在一些实施方式中,“治疗剂”是这样的药剂:已经经政府机构批准或需要经政府机构批准之后,才能上市销售给人类。在一些实施方式中,“治疗剂”是需要医疗处方才能施用至人类的药剂。

[0082] 如本文中所使用的,术语“治疗有效量”是指在产生所需效果而施用的量。在一些实施方式中,该术语是指当根据治疗给药方案施用至患有或易患疾病、障碍和/或病症的群体时,其足以治疗该疾病、障碍和/或病症。在一些实施方式中,治疗有效量是使疾病、障碍和/或病症的一个或多个症状的发病率降低、严重性降低和/或发病延迟的量。本领域的那些普通技术人员将知晓的是,术语“治疗有效量”事实上不需要在具体个体中实现成功的治疗。相反地,治疗有效量可为这样的量:当施用至需要这种治疗的患者时,在显著数目的受试者中提供特定所需的药理响应。在一些实施方式中,提及的治疗有效量可涉及在一个或多个特定组织(例如,受疾病、障碍或病症影响的组织)或流体(例如,血液、唾液、血清、汗液、眼泪、尿液等)中测定的量。本领域的那些普通技术人员将知晓的是,在一些实施方式中,具体药剂或疗法的治疗有效量可被配制为单次给药和/或以单次给药来施用。在一些实施方式中,治疗有效量可被配制为多次给药和/或以多次给药来施用,例如,作为给药方案的一部分。

[0083] 如本文中所使用的,术语“治疗(treatment)”(也为“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指物质(例如,抗受体酪氨酸激酶抗体或受体酪氨酸激酶拮抗剂)的任何施用,从而部分地或者完全缓解、减轻、解除、抑制、预防具体疾病、障碍和/或病症(例如,癌症)的一个或多个症状、特征和/或起因,延缓具体疾病、障碍和/或病症(例如,癌症)的一个或多个症状、特征和/或起因的发病,降低具体疾病、障碍和/或病症(例如,癌症)的一个或多个症状、特征和/或起因的严重性,和/或降低具体疾病、障碍和/或病症(例如,癌症)的一个或多个症状、特征和/或起因的发病率。这样的治疗可以未表现出相关疾病、障碍和/或症状的迹象的受试者,和/或仅表现疾病、障碍和/或症状的早期迹象的受试者。可替代的或另外的,这样的治疗可为表现出相关疾病、障碍和/或病症的一个或多个已有迹象的受试者。在一些实施方式中,治疗可为已经诊断出患有相关疾病、障碍和/或症状的受试者。在一些实施方式中,治疗可为一直具有一个或多个易感因子的受试者,该易感因子在统计学上与相关疾病、障碍和/或病症的发展的增加的风险相关。

[0084] 如本文中所使用的,术语“单位剂量”是指作为单次给药施用的量和/或以物理上独立单元的药物组合物形式的量。在许多实施方式中,单位剂量包括预定量的活性试剂。在一些实施方式中,单位剂量包括整个单次给药的药剂。在一些实施方式中,施用大于1的单位剂量以完成整个单次给药。在一些实施方式中,需要或预期进行单位剂量的多次施用,以实现目标效果。单位剂量可例如为含有预定量的一种或多种治疗剂、预定量的固体形式的一种或多种治疗剂的一定体积的液体(例如,可接受的载体),包括一种或多种治疗剂的缓释制剂或药物递送装置。将知晓的是,单位剂量可存在于制剂中,其中,该制剂除了治疗剂之外还包括任何多种组分。例如,可包括可接受的载体(例如,药学上可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等,如下文所述。本领域的那些技术人员将知晓的是,在许多实施方式中,具体治疗剂的总适量日常剂量可包括单位剂量的一部分,或多个单位剂量,并且

可例如通过主治医师在合理医学判断范围来决定。在一些实施方式中,对于任何具体受试者或生物体,特定的有效剂量水平可取决于多个因素,该多个因素包括:待治疗的失调和失调的严重性;所使用的特定活性化合物的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食;所采用的特定活性化合物的施用时间和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的特定组合物组合使用或结合使用的药物和/或额外的治疗,以及医学领域中熟知的类似因素。

[0085] 特定实施方式的详细描述

[0086] 以下描述仅用于本发明的说明和示例,而并不用于将发明限制为所述的特定实施方式。

[0087] 除非另有限定,否则技术术语和科学术语具有如本发明所属领域普通技术人员所公知的相同含义。

[0088] 本文中所有的引用文献(包括专利文献和出版物)均通过引用而整体并入本文。

[0089] 如上所述,本发明涉及一种用于治疗某些多巴胺相关的疾病、障碍和病症的新的药物组合物和/或方法。在许多实施方式中,本发明涉及用于治疗神经退行性疾病(例如,帕金森病,在下文中常被称为PD)的组合物和/或方法。具体地,本发明涉及在特征为处于凝胶形式的药物组合物的情况下,多巴胺替代剂、COMT抑制剂(例如,恩他卡朋、奥匹卡朋、托卡朋等以及它们的组合)与多巴胺替代剂(例如,左旋多巴、美左旋多巴、乙左旋多巴、叔丁哌苯以及它们的组合)和多巴胺脱羧酶抑制剂(例如,卡比多巴、苄丝肼以及它们的组合)一起肠内(通常为十二指肠或空肠)施用。在许多实施方式中,所有的三种组分均肠内施用,并且通常以同一组合物的形式(即,在同一单位剂型中)肠内施用。

[0090] 多巴胺相关的疾病、障碍和病症

[0091] 在许多实施方式中,本申请文件涉及一种或多种多巴胺相关的疾病、障碍或病症的治疗。在一些实施方式中,本申请文件尤其涉及左旋多巴响应性患者的治疗。

[0092] 如上所述,多巴胺是一种神经递质。多巴胺在神经系统中发挥了许多重要的作用,并且若干种重要的疾病、障碍和病症与多巴胺系统的功能障碍相关。在一些实施方式中,相对于在未患有多巴胺相关的疾病、障碍或病症下所获观察,该多巴胺相关的疾病、障碍或病症可与在一个或多个神经系统区域或组织(例如,脑中或脑的具体区域)中多巴胺、多巴胺的变化水平和/或活性相关。在许多实施方式中,这种变化水平是降低的水平。

[0093] 示例性多巴胺相关的疾病、障碍和病症可包括白化病、阿尔茨海默病、弱视、安格爾曼综合征、前列腺缺血性视神经病变、失语症、背痛、抑郁症、多巴胺β-羟化酶缺乏症、药物(例如酒精、可卡因、镇静剂)依赖性/滥用、失读症、肌张力障碍、亨廷顿病、低血压性晕厥、冲动控制障碍、髓样癌、运动神经元疾病、运动障碍、多系统性萎缩、直立性低血压、直立性不耐受、帕金森病、朊病毒病、不宁腿综合征、视网膜疾病、精神分裂症、脊髓损伤、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑共济失调、中风、甲状腺癌、甲状腺肿瘤、妥瑞氏症等。

[0094] 在一些实施方式中,多巴胺相关的疾病、障碍或病症可为一种或多种增殖性失调(例如,癌症)、炎性病症、神经退行性疾病等以及它们的组合,或者包括一种或多种增殖性失调(例如,癌症)、炎性病症、神经退行性疾病等以及它们的组合。

[0095] 在许多实施方式中,多巴胺相关的疾病、障碍或病症为神经退行性障碍(例如,PD、AD、HD)。

[0096] 具体地,本申请文件的实施方式与PD的治疗相关。通常,施用如本文所述的治疗的患者可以处于PD的任何阶段。然而,在许多实施方式中,PD患者处于中期阶段至晚期阶段,例如符合Hoehn和Yahr (H&Y) II期或更高阶段。在一些实施方式中,PD患者正经受运动神经波动(motor fluctuation)和高度运动障碍/运动障碍。在一些实施方式中,PD患者已经接受了利用一种或多种常规治疗的现有疗法(例如,涉及间歇给药和/或使患者暴露于活性试剂),如本文所述。在一些具体实施方式中,PD患者可能已经接受了现有口服左旋多巴疗法并且正经受运动神经波动。在一些实施方式中,本申请文件提出这样的运动神经波动至少在一定程度上可能源自于脉冲式多巴胺刺激,该脉冲式多巴胺刺激在一些情况下因口服左旋多巴疗法的短半衰期和/或不稳定吸收(例如,可由胃排空导致)更为严重。在一些方面,本申请文件提供了以下观点:本文提供的某些组合物(特别包括用于肠内施用的某些凝胶组合物,其包含作为活性试剂的(a)多巴胺替代剂;(b)DDI;以及(c)COMT抑制剂中的每一种)可以在这种患者的治疗中提供各种优点。不希望受到任何具体理论的束缚,提出这样的组合物在这些(和其他)患者中实现基本上连续的多巴胺刺激,从而改善治疗结果,并且特别是降低运动神经波动的发展或恶化的风险。

[0097] 患者可以通过每天几个片剂来治疗,但通常接受抗帕金森药物的混合药(cocktail)。患者还可以用更连续的多巴胺刺激,例如左旋多巴卡比多巴肠凝胶(DUOPOP[®], DUOPA[®])、阿扑吗啡、DBS和/或贴剂或其组合来治疗。

[0098] 用于多巴胺相关的疾病、障碍和病症的当前推荐疗法通常包括施用多巴胺、前体化合物(例如左旋多巴、美左旋多巴、乙左旋多巴)或其它类型多巴胺替代剂,其中,该前体化合物在施用后代谢转化为多巴胺。具体地,在治疗神经退行性多巴胺相关疾病、障碍或病症(尤其诸如PD)时,通常施用代谢前体左旋多巴。

[0099] 多巴胺替代剂

[0100] 如上所述,许多多巴胺相关的疾病、障碍和病症与一个或多个相关组织或部位中降低的多巴胺水平相关。所推荐的疗法通常包括施用多巴胺或在施用后经代谢转化为多巴胺的前体化合物。具体地,鉴于多巴胺不能穿过血脑屏障,因此特别需要能穿过血脑屏障的用于治疗神经退行性多巴胺相关的疾病、障碍或病症(尤其诸如PD)的替代药剂。这类药剂在本文中被称作“多巴胺替代剂”并且包括,例如,多巴胺的代谢前体(例如,左旋多巴、美左旋多巴、乙左旋多巴等以及它们的组合)、多巴胺激动剂(例如,阿扑吗啡、溴隐亭、卡麦角林、甲磺酸二氢麦角碱、培高利特、吡贝地尔、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀等,以及它们的组合)、阻断多巴胺降解的药剂(例如,MAO-B抑制剂,诸如司来吉兰,雷沙吉兰等,以及它们的组合)和/或其它刺激多巴胺产生的药剂(例如,叔丁哌苯)。这种药剂的各种商业制剂和制备是本领域所已知的,包括某些口服制剂(例如,胶囊或片剂)、经皮制剂(例如贴剂)、胃肠外制剂(例如,尤其用于皮下、静脉内等输注的制剂),和/或其它(例如,凝胶,并且尤其是肠内凝胶)制剂。

[0101] 左旋多巴疗法是目前治疗PD的护理标准。

[0102] 左旋多巴(芳香族氨基酸)是一种白色晶体化合物,微溶于水,分子量为197.2。其化学命名为(-)-L- α -氨基- β -(3,4-二羟基苯)丙酸。其分子式为C₉H₁₁NO₄,且其结构式为:

[0103]



[0104] 左旋多巴不仅仅是多巴胺的代谢前体,而且还是其他神经递质,诸如降肾上腺素(去甲肾上腺素)和肾上腺素epinephrine(肾上腺素adrenaline)的代谢前体,其中,降肾上腺素和肾上腺素epinephrine像多巴胺一样,它们都是儿茶酚胺类的成员。

[0105] 尤其对于患有PD的受试者,左旋多巴的给药和施用可能存在挑战。在个体出现PD的临床症状之前,他们的脑中已经失去了50%至60%的多巴胺神经元,导致多巴胺浓度相应地降低约70%至80%。在早期疾病中,存活神经元将仍然能够摄取左旋多巴,将其储存为多巴胺,并且随着时间以连续且相对恒定的方式缓慢地释放多巴胺,尽管由于左旋多巴的短半衰期以及口服药剂的经常不可预测的肠吸收而导致血浆左旋多巴水平波动。然而,对于进行性疾病,更多的多巴胺神经元死亡,并且该缓冲能力丧失。

[0106] 因此,随着时间的推移,患者开始注意到左旋多巴的有益效果持续几小时,随后降低或消失,该现象被称为运动神经波动。随着失去更多的多巴胺神经元,患者的临床反应将更加密切地反映血液中左旋多巴浓度的波动,并且最终左旋多巴响应可能持续仅1小时或2小时,然后消失。由于缓冲能力的丧失,多巴胺受体将暴露于由血浆中左旋多巴水平的波动而引起的波动的多巴胺浓度中。当脑中左旋多巴衍生的多巴胺的浓度过高时,患者经受运动障碍(转向运动),并且当脑中多巴胺浓度过低时,PD症状再现。从而产生随时间逐渐变窄的治疗窗口。一旦患者表现出运动障碍,更多的多巴胺药物的加入将增加运动障碍,而多巴胺药物的减少将增加其中PD症状再现的失效时间(off time)。

[0107] 利用传统的缓释口服左旋多巴制剂仅仅稍微降低口服左旋多巴制剂所获得的脉冲式多巴胺刺激。继续探索替代制剂和给药策略以期改善有效的左旋多巴施用。本申请文件提供了用于实现改善的左旋多巴施用的技术,特别是与DDI和COMT抑制剂组合的左旋多巴施用的技术,具体地通过提供以下组合物和方法来实现该改善,其中该组合物和方法实现了对那些试剂中的每一种的受控暴露,并对受试者具有令人惊喜的益处。另外,在一些实施方式中,如本文所证实的,本申请文件所提供的组合组合物(例如,包括左旋多、DDI和COMT抑制剂[特别是恩他卡朋]中的每一种的组合物)令人惊喜地改善了左旋多巴的稳定性,甚至在一些实施方案中与相同三种药剂的各自的制剂相比。

[0108] 在一些实施方式中,根据本发明,左旋多巴可口服施用。在一些实施方式中,根据本发明,左旋多巴可肠内施用。

[0109] 在一些实施方式中,根据本发明,左旋多巴可以片剂形式施用。在一些实施方式中,根据本发明,左旋多巴可以以凝胶的形式施用。在一些具体实施方式中,左旋多巴以凝胶的形式肠内施用。

[0110] 用于左旋多巴及其组合物施用的各种形式是本领域中所已知的。一些这种组合物包括与左旋多巴的代谢性降解相关的酶的具体抑制剂。例如,PARCOPA[®]片剂既包含左旋多巴又包含卡比多巴,并且特征在于:在无需水来辅助溶解或吞咽的情况下,在舌上快速地崩解;SINEMET[®]和SINEMET[®]CR是包含左旋多巴和卡比多巴的缓释片剂;KINSON[®]片剂

既包含左旋多巴又包含卡比多巴；MADOPAR[®]片剂包含左旋多巴和盐酸苄丝肼；以及STALEVO[®]是包含左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的片剂。

[0111] 此外，DUODOPA[®]是包含比例为4比1的左旋多巴和卡比多巴的組合的腸凝膠，其被描述為提供左旋多巴的連續腸輸注。據報道，相對於在口服製劑中觀察到的情況，使用該凝膠形式能夠降低患者（例如，患有晚期PD）的運動神經波動且增加“起效（on）”時間。據認為，接受DUODOPA[®]的患者中，運動神經波動和高度運動障礙降低（相對於接受口服療法的那些患者），這是由於左旋多巴的血漿濃度在治療窗口內保持穩定水平。DUODOPA[®]經由插管直接施用至十二指腸。左旋多巴通過氨基酸的高容量運輸系統被快速有效地從腸道吸收。左旋多巴在經由DUODOPA[®]凝膠施用時，具有與以片劑施用時相同的生物利用度（81%至98%）。然而，當左旋多巴經由DUODOPA[®]凝膠施用時（與通過片劑相比），個體內左旋多巴/多巴胺血漿濃度的變化明顯更小；已經提出這種減少的變化可歸因於DUODOPA[®]凝膠所實現的連續的腸施用，其避免了胃排空速率對吸收速率的影響。通過DUODOPA[®]腸凝膠的高的初始晨劑量，在10分鐘至30分鐘內達到左旋多巴/多巴胺的治療血漿水平。

[0112] 例如在美國專利No.6500867B1和6797732B2中描述了具體可利用的左旋多巴的藥物組合物（包括STALEVO[®]片劑）。在WO 2008/053297、WO 2012/147099、US 2006/0222703和WO 2009/098661中公開了包括左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的口服藥物組合物。例如在US 5635213和EP 0670713 B1中描述了左旋多巴的某些凝膠組合物，且尤其是腸內凝膠形式，諸如DUODOPA[®]。

[0113] PARCOPA[®]的處方信息表明其以三種強度來提供：PARCOPA[®] 25/100，含有25mg的卡比多巴和100mg的左旋多巴；PARCOPA[®] 10/100，含有10mg的卡比多巴和100mg的左旋多巴；以及PARCOPA[®] 25/250，含有25mg的卡比多巴和250mg的左旋多巴。非活性成分是阿斯巴甜、檸檬酸、交聚維酮、硬脂酸鎂、甘露醇、微晶纖維素、天然和人造薄荷調味劑，以及碳酸氫鈉。PARCOPA[®] 10/100和PARCOPA[®] 25/250還含有FD&C藍#2HT鋁色淀。PARCOPA[®] 25/100還含有氧化鐵黃10。據表明，PARCOPA[®]用於治療特發性帕金森病（麻痺性顫抖）、腦炎後帕金森綜合征和症狀性帕金森綜合征的症狀，這些症狀可能在一氧化碳中毒和/或錳中毒對神經系統造成損傷後發生。據表明，在這些病症中，PARCOPA[®]能夠施用較低劑量的左旋多巴，同時降低惡心和嘔吐，更快地劑量滴定，以及稍微更平穩的響應，以及補充吡哆素（維生素B6）。推薦給藥涉及以每天三次，每次一片PARCOPA[®] 25/100來開始。該劑量方案提供75mg卡比多巴/天。根據需要，劑量可以每天增加一片或每隔一天增加一片，直到達到每天8片PARCOPA 25/100的劑量。如果使用PARCOPA[®] 10/100，則劑量以每天三次或四次，每次一片來開始。然而，對於許多患者，這將不能提供足夠的卡比多巴。劑量可以每天增加一片或每隔一天增加一片，直到達到总计八片（2片q.i.d.）。

[0114] 隨SINEMET[®]片劑提供的處方信息將它們描述為“卡比多巴和左旋多巴的組合”，並表明用於“治療帕金森氏病”。SINEMET[®]片劑包含25mg的卡比多巴和100mg的左旋多巴，並且每天給藥三次。根據需要，劑量可以每天增加一片或每隔一天增加一片，以達到8片的最大日劑量。SINEMET[®]不應施用於其它暴露於左旋多巴的受試者；直至其它左旋多巴施

用停药至少12小时后,方能开始SINEMET[®]给药。

[0115] KINSON[®]片剂的处方信息表明它们包含100mg的左旋多巴和25mg的无水卡比多巴。该剂还包含以下非活性成分:纤维素微晶、淀粉-玉米、淀粉羟乙酸钠、纯化的滑石、聚维酮、硬脂酸镁、喹啉黄CI 47005。KINSON[®]片剂被批准用于治疗PD和帕金森综合征。据认为它们可用于缓解帕金森综合征的许多症状,特别是僵直和运动迟缓;并且据报道,它们常常有助于治疗与帕金森病和综合征相关的震颤、吞咽困难、痔疮和姿势不稳定。与许多其他左旋多巴/卡比多巴组合产品一样,不推荐将KINSON[®]施用至接受其他左旋多巴治疗的患者;在开始使用KINSON[®]治疗前,左旋多巴施用应当停药至少12小时。推荐滴定剂量,从而针对每个个体患者调整剂量,尽管注意到外周多巴胺脱羧酶被约70-100mg卡比多巴/天饱和,并且接受小于该量的患者更可能经受恶心和呕吐。

[0116] 根据其处方信息,MADOPAR[®]被描述为“用于帕金森病的药物”,含有“苄丝肼盐酸盐/左旋多巴”。MADOPAR[®]片剂包含50mg的左旋多巴和12.5mg的苄丝肼盐酸盐,推荐剂量为每天四至八粒胶囊。

[0117] 随STALEVO[®]片剂提供的处方信息将该剂描述为“卡比多巴、左旋多巴和恩他卡朋的组合”,并且表明它们用于“帕金森病的治疗”。STALEVO[®]片剂包含50mg的卡比多巴、200mg的左旋多巴和200mg的恩他卡朋;最大推荐剂量为24小时内6片。

[0118] 随DUOPOPA[®]提供的处方信息表明凝胶包含20mg的左旋多巴和5mg的卡比多巴一水合物/1ml凝胶。非活性成分包括羧甲基纤维素钠和纯化水。DUOPOPA[®]在美国被批准用于治疗具有严重运动神经波动的晚期特发性帕金森病,无论是否是优化的口服治疗。推荐的是,在插入永久性经皮内镜下胃造口术(PEG)管之前,通过临时经鼻十二指肠管确认对给予的DUOPOPA[®]的阳性临床响应。DUOPOPA[®]也可以直接递送到患者的小肠。DUOPOPA[®]用于连续白天肠道施用。推荐使用便携式泵(具体来说,CADD-自控(Legacy) DUOPOPA[®]泵(CE 0473))通过经皮内镜下胃造口术(PEG)通过永久性管与外腹管和内肠管直接泵入十二指肠,特别用于长期施用。或者,如果由于任何原因而不适合利用PEG,则可考虑放射性胃空肠吻合术。推荐的是,使用临时经鼻十二指肠管来查明患者是否对这种治疗方法具有有利的响应,并且在开始使用永久性管治疗之前调整剂量。通常将剂量调整到对于个体患者的最佳临床响应,这意味着通过使“失效”时段的数目和“失效”时间(运动迟缓)最小化以及通过使运动障碍失效来使“生效”时间最小化,来使白天的功能性“生效”时间最大化。推荐的是,至少最初,DUOPOPA[®]最初作为单一疗法施用(即,施用至未同时接受其它疗法的受试者)。

[0119] 在一些实施方式中,本申请文件提供和/或利用用于肠内施用左旋多巴的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,该组合物包括约10mg/ml、约15mg/ml、约20mg/ml、约25mg/ml、约30mg/ml、约35mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml、约50mg/ml、约55mg/ml、约60mg/ml、约65mg/ml、约70mg/ml、约75mg/ml、约80mg/ml、约85mg/ml、约90mg/ml、约95mg/ml、约100mg/ml、约105mg/ml、约110mg/ml、约115mg/ml、约120mg/ml、约125mg/ml、约130mg/ml、约135mg/ml、约140mg/ml、约145mg/ml或约150mg/ml的左旋多巴。在一些实施方式中,这种组合物包括约10mg/ml至约150mg/ml、10mg/ml至约140mg/ml、10mg/ml至约130mg/ml、10mg/ml至约

120mg/ml、10mg/ml至约110mg/ml、10mg/ml至约100mg/ml、约10mg/ml至约90mg/ml、约10mg/ml至约85mg/ml、约10mg/ml至约80mg/ml、约10mg/ml至约75mg/ml、约10mg/ml至约70mg/ml、约10mg/ml至约65mg/ml、约10mg/ml至约60mg/ml、约10mg/ml至约55mg/ml、约10mg/ml至约50mg/ml,或约20mg/ml至约50mg/ml的左旋多巴。

[0120] 在一些实施方式中,本申请文件可提供或利用用于口服施用左旋多巴的药物组合。在一些实施方式中,这种组合包括约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的左旋多巴。

[0121] 多巴胺脱羧酶抑制剂 (DDI)

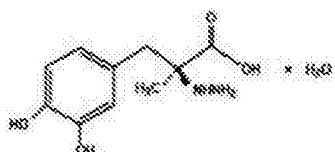
[0122] 左旋多巴在体内半衰期短,30分钟至60分钟,并且在单独摄取左旋多巴时,在左旋多巴到达大脑之前,超过90%的左旋多巴被代谢为多巴胺。因此,用于施用左旋多巴的许多方案涉及大剂量的施用,其随后导致高的多巴胺脑外浓度,其可能经常伴有恶心和其他不良副作用。为了提高左旋多巴的生物利用度并且减少其副作用,因此通常将左旋多巴与多巴胺脱羧酶抑制剂 (DDI) 同时施用,该多巴胺脱羧酶抑制剂 (DDI) 典型地为卡比多巴 (L-2-胍基-3-(3,4-二羟基苯基)-2-甲基丙酸) 或苄丝肼 (DL-2'-(2,3,4-三羟基苄基) 丝氨酸酰胺),其抑制左旋多巴在脑外转化为多巴胺,并且不能穿过血脑屏障。

[0123] 卡比多巴

[0124] 卡比多巴 (芳香族氨基酸脱羧抑制剂) 是一种白色晶体化合物,微溶于水,分子量为244.2。其化学命名为(-)-L- α -胍基- α -甲基- β -(3,4-二羟基苯) 丙酸一水合物。

[0125] 卡比多巴通常以一水合物形式存在和/或通常利用一水合物形式的卡比多巴,其具有226.3的分子量。其分子式为 $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$,且其结构式为:

[0126]



[0127] 在许多实施方式中,提及的卡比多巴的重量或重量百分比的量可理解为卡比多巴一水合物的重量(或重量百分比)的量(即,可理解或理解为等于卡比多巴一水合物的所述重量的量)。

[0128] 卡比多巴可以以多种形式施用至患者。例如,卡比多巴以名称为Lodosyn的口服片剂销售。Lodosyn片剂包含25mg卡比多巴,并且表明与卡比多巴-左旋多巴或与左旋多巴用于治疗特发性帕金森病(麻痹性颤抖)、脑炎后帕金森综合征和症状性帕金森综合征的症状,这些症状可能在一氧化碳中毒和/或锰中毒对神经系统造成损伤后发生。具体地,Lodosyn利用卡比多巴-左旋多巴用在所接受的卡比多巴-左旋多巴的剂量低于卡比多巴的足够日剂量(通常为每天70mg)的患者中。特别地,Lodosyn被认为与左旋多巴一起用于偶然患者中,该偶然患者的卡比多巴和左旋多巴的剂量需求需要单独滴定每种药物。据报道,与施用左旋多巴的相关形式/方案中所观察到的情况相比,Lodosyn与卡比多巴-左旋多巴或与左旋多巴一起使用以能够施用较低剂量的左旋多巴,同时降低恶心和呕吐,更快地剂量滴定,以及稍微更平稳的响应。然而,应注意的是,对左旋多巴显著无规(“生效-失效”)响应的患者未显示出受益于卡比多巴的添加。Lodosyn应当通过滴定来定量。据认为,如果卡比多巴的日剂量为70mg或更多,则大多数患者响应于比例为1:10的卡比多巴和左旋多巴。应当施用至接受Lodosyn(无论作为卡比多巴的唯一来源还是与左旋多巴/卡比多巴产品组

合)的受试者的最大日剂量不应超过200mg。

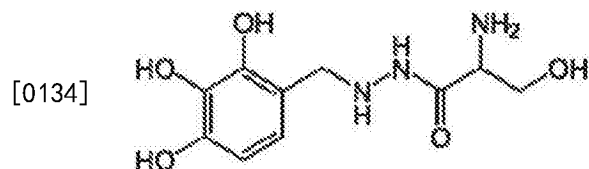
[0129] 如上所述,卡比多巴也可以某些形式来使用,其中,其与左旋多巴组合提供(例如,口服形式和肠内凝胶形式)。

[0130] 在一些实施方式中,本申请文件提供了和/或利用了这样的药物凝胶组合物(例如,用于肠内施用):该药物凝胶组合物包括卡比多巴或由卡比多巴组成的药物活性试剂。在一些实施方式中,本申请文件提供和/或利用药物凝胶组合物。在某些实施方式中,本申请文件提供了包括药物活性试剂的凝胶组合物(例如,用于肠内施用),该药物活性试剂包括卡比多巴与多巴胺替代剂(例如,左旋多巴),或与COMT抑制剂(例如,恩他卡朋),或多巴胺替代剂和COMT抑制剂两者的组合,或由卡比多巴与多巴胺替代剂(例如,左旋多巴),或与COMT抑制剂(例如,恩他卡朋),或多巴胺替代剂和COMT抑制剂两者的组合组成。

[0131] 在一些实施方式中,本申请文件提供和/或利用这样的凝胶组合物(例如,用于肠内施用):其包括约0.5mg/ml、约1.0mg/ml、约1.5mg/ml、约2.0mg/mg、2.5mg/ml、约3.0mg/mg、约3.5mg/mg、约4.0mg/mg、约4.5mg/mg、约5mg/ml、约5.5mg/mg、约6.0mg/mg、约6.5mg/mg、约7.0mg/mg、约7.5mg/ml、约8.0mg/mg、约8.5mg/mg、约9.0mg/mg、约9.5mg/mg、约10mg/ml、约12.5mg/ml、约15mg/ml、约17.5mg/ml或约20mg/ml的卡比多巴。在一些实施方式中,该组合物包括约2.5mg/ml至约25mg/ml、约2.5mg/ml至22.5mg/ml、约2.5mg/ml至约20mg/ml、约2.5mg/ml至约17.5mg/ml、约2.5mg/ml至约15mg/ml、约2.5mg/ml至约12.5mg/ml,或约2.5mg/ml至约10mg/ml的卡比多巴。

[0132] 苄丝肼

[0133] 苄丝肼是芳香族氨基酸脱羧的抑制剂,分子量为257.2。其化学命名为(RS)-2-氨基-3-羟基-N'-(2,3,4-三羟基苄基)丙烷酰肼。其分子式为C₁₀H₁₅N₃O₅,且其结构式为:



[0135] 如上所述,苄丝肼被包括在某些可商购的药物产品中,特别是与左旋多巴的组合产品(特别是上文所讨论的MADOPAR[®],其在某些地区中也以PROLOPA[®]销售)中。

[0136] 在一些实施方式中,本发明可以利用一种或多种含有苄丝肼的可购药物产品。然而,在某些实施方式中,本申请文件在新的凝胶组合物中提供和/或利用苄丝肼。在某些实施方式中,本申请文件涵盖苄丝肼的肠内施用,例如通过肠内凝胶施用。在一些实施方式中,本申请文件提供了包括药物活性试剂的凝胶组合物(例如,用于肠内施用),所述药物活性试剂包括苄丝肼或由苄丝肼组成。在某些实施方式中,本申请文件提供了包括药物活性试剂的凝胶组合物(例如,用于肠内施用),所述药物活性试剂包括苄丝肼与多巴胺替代剂(例如左旋多巴),或与COMT抑制剂(例如,恩他卡朋),或与多巴胺替代剂和COMT抑制剂两者的组合,或由苄丝肼与多巴胺替代剂(例如左旋多巴),或与COMT抑制剂(例如,恩他卡朋),或与多巴胺替代剂和COMT抑制剂两者的组合组成。

[0137] 在一些实施方式中,本申请文件提供和/或利用用于肠内施用苄丝肼的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约2.5mg/ml、约5.0mg/ml、约7.5mg/ml、约10mg/ml、约12.5mg/ml、约15mg/ml、约17.5mg/ml或约20mg/ml的苄丝肼。在一些实施方式

中,这种组合物包括约2.5mg/ml至约25mg/ml、约2.5mg/ml至22.5mg/ml、约2.5mg/ml至约20mg/ml、约2.5mg/ml至约17.5mg/ml、约2.5mg/ml至约15mg/ml、约2.5mg/ml至约12.5mg/ml或约2.5mg/ml至约10mg/ml的苄丝肼。

[0138] 在一些实施方式中,本申请文件提供和/或利用用于肠内施用多巴胺脱羧酶抑制剂的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约2.5mg/ml、约5.0mg/ml、约7.5mg/ml、约10mg/ml、约12.5mg/ml、约15mg/ml、约17.5mg/ml或约20mg/ml的一种或多种多巴胺脱羧酶抑制剂。在一些实施方式中,这种组合物包括约2.5mg/ml至约25mg/ml、约2.5mg/ml至22.5mg/ml、约2.5mg/ml至约20mg/ml、约2.5mg/ml至约17.5mg/ml、约2.5mg/ml至约15mg/ml、约2.5mg/ml至约12.5mg/ml,或约2.5mg/ml至约10.0mg/ml的一种或多种多巴胺脱羧酶抑制剂。

[0139] 在一些实施方式中,本申请文件可提供或利用用于口服施用DDI的药物组合物。在一些组合物中,包括约12.5mg至约75mg的一种或多种DDI。

[0140] 儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂

[0141] 在一些实施方式中,本发明的特征包括确定COMT抑制剂以凝胶组合物,并且尤其是以肠内凝胶组合物施用,且可选地与一种或多种其它活性试剂(例如与左旋多巴和/或与DDI)组合施用而带来的某些有益效果和/或所避免的问题。本申请文件证实了,例如,COMT抑制剂以药物凝胶组合物的肠内施用对接受多巴胺前体(并且尤其是左旋多巴)治疗的受试者具有特别的益处。

[0142] 在一些实施方式中,相对于需要其它形式和/或方案来施用左旋多巴(例如,单独施用左旋多巴,或者左旋多巴与DDI(例如,卡比多巴)组合施用,和/或左旋多巴以不同的形式施用),这种施用能够使受试者在左旋多巴中的暴露降低。

[0143] 可替代的或额外地,这种施用能够降低接受左旋多巴和DDI(例如,卡比多巴)治疗的受试者中的副作用(例如,肝水平)。更进一步地,本申请文件尤其证实了当在组合物中包含COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)时,某些凝胶组合物中改进的储存稳定性特性。

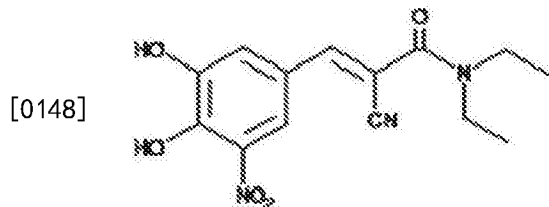
[0144] 在一些方面中,本申请文件对包含左旋多巴和卡比多巴的药物凝胶组合物建立了改进的储存稳定性特性;也即,本申请文件证实了与不含COMT抑制剂的其它可比较的组合物相比,当将COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)并入到包括左旋多巴和卡比多巴的凝胶组合物中时,存在这种改进的储存稳定性特性。本领域技术人员阅读本申请文件将知晓的是,本文中示例出的发现可合理地推导至COMT抑制剂、DDI抑制剂和/或多巴胺前体的其它组合。

[0145] 更进一步地,本申请文件记载了包括多巴胺前体(例如,左旋多巴)、DDI(例如,卡比多巴)和COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)的某些凝胶组合物的令人惊喜的特征:这种组合物的肠内施用将多巴胺前体的生物利用度提高至大于处于其它形式的可比较的组合中所观察到的生物利用度的程度。

[0146] 在患有PD的患者中,在外周施用后,左旋多巴可通过酶儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)而直接代谢成3-O-甲基多巴(3-OMD;3-甲氧基-4-羟基-L-苯丙氨酸)。为了进一步增大左旋多巴在体内的半衰期,儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂,通常为恩他卡朋((2E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-N,N-二乙基-丙-2-烯酰胺)与左旋多巴和卡比多巴结合施用。在欧洲专利No.0444899B1中已经描述了恩他卡朋作为儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。作为左旋多巴/卡比多巴药物的助剂的另一COMT抑制剂是托卡朋(3-二羟基-4'-甲

基-5-硝基二苯甲酮)。最近研发的用于左旋多巴的附加疗法的COMT抑制剂是奥匹卡朋(2,5-二氯-3-[5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-4,6-二甲基吡啶-1-氧化物)。

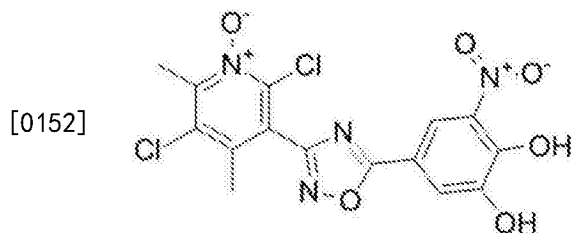
[0147] 恩他卡朋,一种儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 的抑制剂,为硝基邻苯二酚结构的化合物,分子量为305.3。恩他卡朋的化学名称为(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-N,N-二乙基-2-丙烯酰胺。其分子式为 $C_{14}H_{15}N_3O_5$,并且其结构式为:



[0149] 在一些实施方式中,本发明提供和/或利用用于肠内施用恩他卡朋的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,该组合物包括约5.0mg/ml、约10mg/ml、约15mg/ml、约20mg/ml、约25mg/ml、约30mg/ml、约35mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml、约50mg/ml、约55mg/ml、约60mg/ml、约65mg/ml、约70mg/ml或约75mg/ml的恩他卡朋。在一些实施方式中,该组合物包括约5.0mg/ml至约100mg/ml、约5.0mg/ml至约90mg/ml、约5.0mg/ml至约85mg/ml、约5.0mg/ml至约80mg/ml、约5.0mg/ml至约75mg/ml、约5.0mg/ml至约70mg/ml、约5.0mg/ml至约65mg/ml、约5.0mg/ml至约60mg/ml、约5.0mg/ml至约55mg/ml、约5.0mg/ml至约50mg/ml、约5.0mg至约45mg/ml、约5.0mg/ml至约40mg/ml的恩他卡朋。

[0150] 在一些实施方式中,本申请文件可提供或利用用于口服施用恩他卡朋的药物组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约12.5mg至约250mg的恩他卡朋。

[0151] 奥匹卡朋是一种儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 的抑制剂,分子量为413.17。奥匹卡朋的化学名称为(4Z)-4-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基-1-氧化吡啶-1-鎓-3-基)-2H-1,2,4-噁二唑-5-偏二基]-2-羟基-6-硝基环己-2,5-二烯-1-酮。其分子式为 $C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_6$,并且其结构式为:

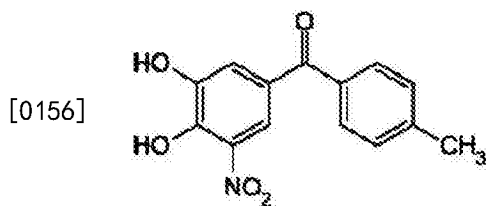


[0153] 在一些实施方式中,本发明提供和/或利用用于肠内施用奥匹卡朋的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约0.5mg/ml、约1.0mg/ml、约1.5mg/ml、约2.0mg/ml、约2.5mg/ml、约3.0mg/ml、约4.0mg/ml、约5.0mg/ml、约6.0mg/ml、约7.0mg/ml、约8.0mg/ml、约9.0mg/ml或约10mg/ml的奥匹卡朋。在一些实施方式中,这种组合物包括约0.5mg/ml至约10mg/ml、约0.5mg/ml至约9.0mg/ml、约0.5mg/ml至约8.5mg/ml、约0.5mg/ml至约8.0mg/ml、约0.5mg/ml至约7.5mg/ml、约0.5mg/ml至约7.0mg/ml、约0.5mg/ml至约6.5mg/ml、约0.5mg/ml至约6.0mg/ml、约0.5mg/ml至约5.5mg/ml,或者约0.5mg/ml至约5.0mg/ml的奥匹卡朋。

[0154] 在一些实施方式中,本发明可提供或利用用于口服施用奥匹卡朋的药物组合物。

在一些实施方式中,这种组合物包括约10mg至约100mg的奥匹卡朋。

[0155] 托卡朋是一种儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 的抑制剂,分子量为273.2。其化学名称为(3,4-二羟基-5-硝基苯基)(4-甲基苯基)甲酮。其分子式为 $C_{14}H_{11}NO_5$,并且其结构式为:



[0157] 在一些实施方式中,本发明提供和/或利用用于肠内施用托卡朋的药物凝胶组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约5.0mg/ml、约10mg/ml、约15mg/ml、约20mg/ml、约25mg/ml、约30mg/ml、约35mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml、约50mg/ml、约55mg/ml、约60mg/ml、约65mg/ml、约70mg/ml或约75mg/ml的托卡朋。在一些实施方式中,这种组合物包括约10mg/ml至约100mg/ml、约10mg/ml至约90mg/ml、约10mg/ml至约85mg/ml、约10mg/ml至约80mg/ml、约10mg/ml至约75mg/ml、约10mg/ml至约70mg/ml、约10mg/ml至约65mg/ml、约10mg/ml至约60mg/ml、约10mg/ml至约55mg/ml、约10mg/ml至约50mg/ml,或者约5.0mg/ml至约40mg/ml的托卡朋。

[0158] 在一些实施方式中,本发明可提供或利用用于口服施用托卡朋的药物组合物。在一些实施方式中,这种组合物包括约12mg至约75mg的托卡朋。

[0159] 肠内组合物

[0160] 已经进行了某些尝试来改善药物组合物中左旋多巴的稳定性和/或改善其递送的连贯性,例如希望降低左旋多巴施用的一种或多种副作用(例如,运动障碍)和/或降低“失效期”的频率和/或长度。

[0161] 例如,如上所讨论的,已经发展了输注技术(尤其用于治疗晚期PD患者),根据该技术,左旋多巴经过外泵通过输注连续地施用,且直接地施用至小肠的一部分(例如,十二指肠或空肠),在小肠的该部分,大部分的左旋多巴被吸收。这种方法被认为提供了更连续的血浆水平,进而用于实现失效期和运动障碍的降低。还已知的是,连续递送可降低运动神经并发症,因为这种并发症归因于药物的非生理性和间接性施用(Olanow et al, www.thelancet.com/neurology, Vol 13, P 141-149, 2014)。然而,由于左旋多巴和卡比多巴的低水性溶解度,必须使用大体积的左旋多巴/卡比多巴,这对于患者是麻烦且不实用的。

[0162] 已经发展的其它技术包括,例如,通过柠檬酸和EDTA来稳定的左旋多巴和卡比多巴的水性组合物,如EP 1670450B1中所述。

[0163] 此外,如上所讨论的,已经发展了肠内凝胶技术,其中,微粒化的左旋多巴和卡比多巴悬浮在甲基纤维素增稠剂凝胶中,并且该组合物通过十二指肠内输注直接递送至十二指肠。特别地,用于十二指肠内输注的含有20mg/ml左旋多巴和5mg/ml卡比多巴的肠内凝胶以商品名DUODOPA®销售。在US 5,635,213和EP 0670713 B1中描述了这种用于十二指肠内施用的药物制剂。在W0 2007/138086 A1中公开了左旋多巴/卡比多巴的长期24小时肠内施用。据报道,与其它左旋多巴形式中所观察到的化学稳定性相比,DUODOPA®显示/实现了左旋多巴在水性介质中的化学稳定性的改进。据报道,DUODOPA®具有有益的颗粒分布

(例如,无沉降)特性,并且在治疗PD中是有用的。

[0164] 本申请文件提供了某些组合物和治疗方案,显示出甚至相比于DUODOPA®的改进。在一些实施方式中,例如,所提供的组合物(尤其包括药物凝胶组合物,即如DUODOPA®)包括左旋多巴和卡比多巴,且进一步包括COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)。因此,在一些实施方式中,本申请文件提供了包括药物活性试剂的凝胶组合物(例如,用于肠内施用),所述药物活性试剂包括COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)与多巴胺替代剂(例如,左旋多巴)、或与DDI(例如,卡比多巴)、或与多巴胺替代剂和DDI两者的组合,或由COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)与多巴胺替代剂(例如,左旋多巴)、或与DDI(例如,卡比多巴)、或与多巴胺替代剂和DDI两者的组合组成。

[0165] 除此之外,本申请文件证实了DUODOPA®作为用于储存和/或施用左旋多巴的药物形式中的问题根源。具体地,本申请文件指出DUODOPA®具有相对短的半衰期(例如,在冷藏室(例如,2℃至8℃)中,15周;在室温下(例如,25℃),则16小时)。DUODOPA®甚至被推荐冷冻储存以延长其保质期。例如,一盒药仅能使用至多16小时。

[0166] 据报道,DUODOPA®的十二指肠内施用有时与恩他卡朋的口服施用联合,从而能够增加左旋多巴的生物利用度(<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20786>,上次访问2015年9月3日)。然而,本申请文件证实了如上所述,由于口服药剂的不可预测的肠吸收而导致血浆药物水平波动,是这种策略的问题根源。因此,本申请文件指出能够提供与恩他卡朋的口服施用一致的结果是具有挑战性的,并且因此进一步指出可取的且可发展的是,将左旋多巴、DDI和恩他卡朋三者联合施用的改进的策略。

[0167] WO 2012/0666538中公开了尤其用于十二指肠内施用的稳定的液体组合物,该稳定的液体组合物包括左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋,和精氨酸,以及可选的葡甲胺。

[0168] 本申请文件涵盖这样的观点:通过提供和利用包括COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)的某些凝胶组合物(例如,用于肠内施用)可以实现某些有益效果;并且进一步地,与包括多巴胺替代剂(例如左旋多巴),DDI(例如卡比多巴)和COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)中的一些或全部药物活性试剂的其它可用形式的组合物相比,某些这种凝胶组合物具有某些意想不到的价值,其中,例如包括药物活性试剂的某些这种凝胶组合物包括多巴胺替代剂(例如左旋多巴),DDI(例如卡比多巴)和COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)的组合,或者由多巴胺替代剂(例如左旋多巴),DDI(例如卡比多巴)和COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)的组合组成。例如,除此之外,与其它形式相比,本申请文件证实了所提供的三试剂凝胶组合物可提供稳定的血浆药物水平和长的保质期。

[0169] 在一些实施方式中,本发明提供的组合物与先前已知的左旋多巴/卡比多巴肠内凝胶(以下简称为“LCIG”),诸如DUODOPA®不同。除此之外,在一些实施方式中,所提供的组合物的特征在于,例如与包括这些活性试剂的其它组合物(例如,DUODOPA®)相比,改善了所包括的活性试剂的稳定性。在一些实施方式中,提供的组合物可以以下方式包含活性试剂和/或给药,使得与包含这些试剂的其它可用组合物中存在的活性试剂和/或用这些其它可用组合物所进行的给药频率相比,患者接受较低量或较低给药频率的一种或多种所包含的活性试剂。

[0170] 在某些具体实施方式,提供的组合物是肠内凝胶或包括肠内凝胶,并且包括左旋

多巴、DDI和COMT抑制剂。在一些具体实施方式中,提供的组合物是肠内凝胶组合物,其基本上类似于在一个或多个肠内凝胶中描述和/或作为DUODOPA销售的一种或多种参比组合物,但与这些参比组合物的区别又在于在其中包括COMT抑制剂,例如恩他卡朋。

[0171] 与LCIG相比,根据本发明的某些实施方式,COMT抑制剂(例如,恩他卡朋、奥匹卡朋、托卡朋)的并入可使得左旋多巴日摄取量减少约10%至30%,从而降低患者中发展左旋多巴相关的副作用(诸如运动障碍和运动神经波动)的风险。

[0172] 减少左旋多巴摄取也是非常可取的。据报道,与口服治疗的患者相比,在用LCIG输注治疗的患者中导致更严重的神经性异常。神经性变化的严重程度与左旋多巴的剂量增加相关。

[0173] 在一些实施方式中,通过肠内凝胶组合物来施用COMT抑制剂(例如,恩他卡朋、托卡朋)可引起恩他卡朋或托卡朋的受控递送。在一些实施方式中,独立口服施用恩他卡朋或托普卡因可以与LCIG的施用联合。

[0174] 在一些实施方式中,本申请文件可提供或利用DDI和左旋多巴的药物组合物。在一些实施方式中,在这种组合物中,DDI与左旋多巴的重量比为约1:20至约1:2、约1:15至约1:2、约1:10至约1:2、约1:8至约1:4、约1:5至约1:3、约1:15至约1:8,或者约1:12至约1:0。在一些实施方式中,在这种组合物中,DDI与左旋多巴的重量比为1:12、约1:11、约1:10、约1:9、约1:8、约1:7、约1:6、约1:5、约1:4、约1:3或约1:2。

[0175] 在一些实施方式中,本申请文件可提供或利用COMT抑制剂和左旋多巴的药物组合物。在一些实施方式中,在这种组合物中,COMT抑制剂与左旋多巴的重量比为约10:1至约0.5:1、约8:1至约4:1、约5:1至约3:1、约5:1至约0.5:1、约3:1至约0.5:1,或者约2:1至约0.5:1。在一些实施方式中,在这种组合物中,COMT抑制剂与左旋多巴的重量比为约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1或约0.5:1。

[0176] 在一些实施方式中,所提供的凝胶形式是半固体组合物,其中药物活性成分(例如,左旋多巴、DDI和COMT抑制剂)以悬浮在水性载体中的颗粒形式存在,该水性载体在中等剪切速率下具有至少约300mPas的粘度,如本文所限定。

[0177] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物中的活性成分的颗粒可以具有不超过约80 μ m,约60 μ m,约40 μ m或约20 μ m的最大粒径。颗粒可以微粉化。此外,水性载体在中等剪切速率(20s⁻¹至500s⁻¹)下具有至少300mPas,通常在300至5000Pas范围内的粘度。

[0178] 在一些实施方式中,载体可具有塑性或假塑性性质,使得在搅拌期间粘度将降低,由此液体水性载体将更容易泵送。

[0179] 在一些实施方式中,水性载体通常是多糖类型的药学上可接受的胶体、水溶性或水溶胀性胶体的分散体或溶液,包括例如纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素及其盐,黄原胶,角叉菜胶,或者合成的聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮或聚丙烯酸,以及它们的组合。

[0180] 在一些实施方式中,凝胶组合物的粘度可以足够高以携带药物载量的活性成分而没有沉降的倾向。在一些实施方式中,粘度不可以太高,使得其应当能够例如使用移动泵(例如,具有合理的电池消耗)来泵送凝胶。

[0181] 在某些实施方式中,可通过将所用胶体的分子量调节到合适的范围,例如通过调节聚合度来获得合适的粘度。在一些实施方式中,可通过选择胶体在水性体系中的合适浓

度来调节粘度。

[0182] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物的粘度可至少约1800mPas,或在约2200mPas至约4500mPas的范围内。

[0183] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括其它组分。例如,在一些实施方式中,这种组合物可包括一种或多种药学上非活性的组分。在一些实施方式中,其它组分可选自由金属螯合剂、防腐剂、赋形剂、表面活性剂、软化剂、缓冲剂及它们的组合所组成的组。

[0184] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括一种或多种多巴胺激动剂(例如,溴隐亭、卡麦角林、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀、阿扑吗啡、甲磺酸二氢麦角碱,吡布地尔)。多巴胺激动剂在不存在多巴胺的情况下激活多巴胺受体,模拟多巴胺在脑中的功能。

[0185] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括一种或多种B型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂(例如,雷沙吉兰、司来吉兰)。B型单胺氧化酶(MAO-B)分解脑中的多巴胺,催化生物源和外源性胺的氧化脱氨作用。

[0186] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括一种或多种抗胆碱能类药(例如抗组胺类药、托品、托品衍生物(例如托品的醚))。抗胆碱能类药阻断乙酰胆碱与其在神经细胞中的受体结合,因此抑制神经系统中的乙酰胆碱。

[0187] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括一种或多种谷氨酸盐拮抗剂。

[0188] 在一些实施方式中,肠内凝胶组合物进一步包括一种或多种金刚烷胺或金刚烷胺衍生物。

[0189] 可通过将载体与水混合以形成凝胶,然后使用本领域技术人员所熟知的方法和装置使细的活性组分(例如,左旋多巴、DDI和COMT抑制剂)分散在水性载体中来制备肠内凝胶组合物。然后将制备的制剂分装到用于肠内(例如十二指肠)施用的合适容器中。

[0190] 肠内凝胶组合物可以通过直接空肠造口术经由肠道(例如,直接进入肠道(例如十二指肠或空肠))施用或经由经皮内下胃造口术来施用。

[0191] 在一些实施方式中,凝胶用便携式泵(例如蠕动泵或注射器型)来施用。示例性的蠕动泵是以商品名CADD-Legacy DUODOPA泵(Smiths Medical, MN, U.S.A.)出售的蠕动泵。凝胶可容纳在盒、小袋或小瓶中,将盒、小袋或小瓶连接到泵以产生递送系统。递送系统连接到用于肠内施用的十二指肠管或空肠管。注射器型递送系统的实例是以商品名Cane Crono Infusion Pump(Applied Medical Technology Ltd., Cambridge, U.K.)出售的便携式泵。

[0192] 在一些实施方式中,本发明的肠内凝胶每天可以长达约16小时、约18小时、约20小时、约22小时,约24小时地连续施用。在一些实施方式中,本发明的肠内凝胶可连续施用超过一天、一周或一个月。

[0193] 在一些实施方式中,施用肠内凝胶组合物以在一天(例如,24小时内)内递送所需量的一种或多种活性试剂。

[0194] 稳定性

[0195] 本发明的某些实施方式的一个特征涉及药物组合物,特别是肠内凝胶组合物的储存稳定性或保质期。

[0196] 现有技术的肠内凝胶LCIG(例如,DUODOPA[®])在冷藏条件下的保质期基本上由

卡比多巴的降解来确定,更具体地,由降解产物胨(被认为是基因毒性的)的水平来确定。

[0197] 虽然已发现左旋多巴现有技术的LCIG以及本发明的肠内凝胶组合物中相对稳定,但已发现卡比多巴在另外含有恩他卡朋的相应的肠内凝胶组合物中的降解要快约50%。

[0198] 在一些实施方式中,本发明的左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋凝胶组合物提供了令人惊喜的性质:其阻止形成最终的卡比多巴降解产物(例如,胨)。在一些实施方式中,与现有技术的肠内凝胶LCIG(例如,DUODOPA[®])相比,本发明的组合物在冷藏条件下长期储存后可具有有利地降低的胨水平(例如,小于约20ppm,或小于约30ppm)。在一些实施方式中,本发明的组合物可以具有低于现有技术的肠内凝胶LCIG(例如,DUODOPA[®])约50%的胨水平。

[0199] 在一些实施方式中,在这种凝胶组合物中,恩他卡朋不仅作为COMT抑制剂,而且作为卡比多巴降解中的胨形成的抑制剂。

[0200] 本发明的左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋组合物的稳定性增加至在冷藏条件下例如具有约10周、约15周、约20周或约25周的稳定性,此时活性成分应当仍然具有有意的治疗效果,该稳定性的增加可通过不同的手段,单独地或任选地通过其两种或更多种组合来实现。在一些实施方式中,本发明的左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋组合物的稳定性增加至在室温(例如25℃)下具有例如约18小时、约20小时、约22小时、约24小时、约26小时、约28小时或约30小时的稳定性。

[0201] 根据本发明的一些实施方式,可通过将凝胶组合物的pH调节至不高于约5.7(即等于或小于5.7)来增加肠内凝胶组合物的稳定性。

[0202] 通常,凝胶组合物中活性物质(主要是卡比多巴)的稳定性随着pH的降低而增加。然而,另一方面,凝胶本身的稳定性随着pH的降低而降低(由于粘度降低而变得不稳定)。此外,过低的pH值的凝胶组合物对患者的肠道是不利的。

[0203] 根据本发明的一些实施方式,已经发现,对于活性物质、凝胶结构以及患者肠道的敏感性,增加的储存稳定性通过仔细选择最佳范围为约4.5至约5.7、优选4.5至5.5,例如约5.0的pH来实现。

[0204] 在一些实施方式中,pH的酸性调节可通过无机酸(诸如盐酸)或有机酸(例如柠檬酸或柠檬酸缓冲液)来进行。

[0205] 可替代地,或除了pH稳定之外,凝胶组合物的稳定可以通过除氧来进行,除氧可以通过熟知的方法来完成,通常通过用氮气进行吹扫。

[0206] 使肠内凝胶组合物稳定的另一替代方法是将一种或多种抗氧化剂(例如抗坏血酸或柠檬酸)引入凝胶中。可使用的其它抗氧化剂可由本领域技术人员从公知的抗氧化剂中容易地选择出来。

[0207] 已经发现的是,凝胶组合物储存在减光容器,如铝袋以对卡比多巴和恩他卡朋的降解具有一定积极的影响。

[0208] 在一些实施方式中,本发明的肠内凝胶组合物具有约5的pH,经用氮气除氧,并且优选提供在防光容器中。

[0209] 已知的是,重金属催化卡比多巴的降解。尽管现有技术已经表明,利用具有强螯合性质的EDTA来使左旋多巴/卡比多巴制剂稳定,但令人惊讶地发现本发明的肠内凝胶组合物的稳定性受到EDTA的不利影响。因此,在一些实施方式中,本发明提供的凝胶组合物优选

不含任何螯合剂。

[0210] 阅读本申请文件的本领域普通技术人员将理解的是,本发明所证实的在恩他卡朋的存在下(并且特别是在肠内施用的凝胶组合物中,在恩他卡朋的存在下),增加的卡比多巴稳定性恰当地归结于其它COMT抑制剂的存在,和/或除本文所述的凝胶形式的组合之外的其它情况。因此,在一些实施方式中,本申请文件提供了包含药物活性试剂的凝胶组合物(例如,用于肠内施用),所述药物活性试剂包括卡比多巴和COMT抑制剂,或由卡比多巴和COMT抑制剂组成,并且任选地进一步包括左旋多巴。此外,在一些实施方式中,本申请文件提供了治疗方案,其中,卡比多巴的施用与恩他卡朋或其他COMT的施用联合(例如,在用于肠内施用的凝胶组合物的情况下),任选地以独立的组合物施用,可以降低胥水平(例如,与在没有COMT抑制剂,例如恩他卡朋的可比较的条件下观察到的水平相比),对患者具有有益效果。

[0211] 联合治疗

[0212] 如本文所述,本发明提供了涉及和/或实现(a)多巴胺替代剂;(b)一种或多种DDI以及(c)一种或多种COMT抑制剂的组合治疗的技术。如本文所述,在许多实施方式中,本申请文件涉及已知某些治疗方案和形式的单独药剂或组合药剂的施用。在一些实施方式中,本申请文件内容中所涵盖的观点提供了组合物和/或给药方案,该组合物和/或给药方案包含或包括相对于已知的方案和/或形式,减少的给药(例如,在选定的时期内的日剂量、总量和/或给药频率)。

[0213] 在某些实施方式中,如本文所述,(a)多巴胺替代剂;(b)DDI;以及(c)COMT抑制剂中的每一种同时施用,并且甚至以单一组合物(例如,如本文所述的肠内凝胶组合物)的形式施用。本文所包含的教导为本领域普通技术人员提供的见解和技术(例如,组合物和方法)不限于具体例举的实施方式。

[0214] 例如,本文提供的教导向本领域技术人员证实了,例如,(a)多巴胺替代剂;(b)DDI;和(c)COMT抑制剂在某些实施方式中可以以独立组合物的形式施用。在一些实施方式中,(a)多巴胺替代剂;(b)DDI;和(c)COMT抑制剂中的每一种可以在不同的组合物中。在一些实施方式中,(a)多巴胺替代剂;(b)DDI;和(c)COMT抑制剂中的两种可一起存在于单一组合物中,而第三种存在于独立组合物中。仅给出一个特定的实施例,本领域技术人员在阅读本申请文件后将知晓的是,DUODOPA[®]与包括恩他卡朋和/或另一COMT抑制剂的独立肠内凝胶组合物的共同施用可能是可取的。

[0215] 当然,本领域技术人员将立即意识到的是,在所有这种形式中,并非可实现本文中所记录的所有优点或这些优点可达到相同水平。也就是说,具体的优点可至少部分归因于所有三种试剂在单一组合物中的共存在。然而,本领域技术人员同样将认识到,即使没有这样的共存在,也可以实现显著的益处。例如,独立凝胶的共施用(无论是基本同时施用或间隔一定时间施用,但是均实现患者的暴露于所有三种试剂,并且任选地使患者的相同部位[例如,十二指肠]暴露于所有三种试剂)相对于其他可用的治疗策略可很好地提供显著的益处。

[0216] 阅读本申请文件的本领域普通技术人员将尤其知晓的是,在一些实施方式中,根据特定使用的(a)多巴胺替代剂、(b)DDI和(c)COMT抑制剂的一个或多个特征,不同的给药模式在一些情况下可能是有益的。例如,具体类别内的不同药剂可具有不同的半衰期和/或

其它药理性质,使得它们的施用时机相对于其它药剂交错是可取的。仅举出了一个实施例,报道了不同COMT抑制剂的不同药代动力学和药效学性质(参见,例如Forsberg et al., JPET 304:498, 2003-02-01),并且已经报道,例如托卡朋比恩他卡朋具有更长的作用时间和更好的脑部渗透。具体来说,Forsberg等人报道如下:

[0217] “静脉施用(3mg/kg)后,恩他卡朋的清除半衰期($t_{1/2\beta}$) (0.8h)明显短于托卡朋的清除半衰期(2.9h)。托卡朋的纹状体/血清比是恩他卡朋的纹状体/血清比的3倍。在单次口服给药(10mg/kg)后,恩他卡朋和托卡朋在外周组织中产生相同的最大程度的COMT抑制,但托卡朋比恩他卡朋更有效地抑制纹状体的COMT。在7天治疗(10mg/kg,每天两次)后,COMT活性在最后给药恩他卡朋后8小时内恢复至对照的67%至101%的水平。在托卡朋治疗的动物中,在外周组织中仍然存在广泛的COMT抑制,并且抑制程度高于单次给药后达到的程度。药代动力学-药效学模型表明对恩他卡朋和托卡朋,通过低于2000ng/ml的血浆浓度,达到COMT抑制接近最大可达到的抑制的稳定状态。恩他卡朋和托卡朋在体外同样抑制大鼠肝COMT,其中, K_i 值分别为10.7nM和10.0nM”

[0218] 并且总结了“它们的结果表明当托卡朋以12小时的间隔给药时,持续抑制外周COMT抑制剂,而在恩他卡朋中未观察到此现象”。

[0219] 意识到这些差异并阅读本申请文件的本领域普通技术人员将知晓的是,例如,可能可取的是托卡朋的给药频率低于恩他卡朋的给药频率。除此之外,鉴于本申请文件证实了COMT抑制剂的肠内凝胶施用的特别效用,并且还证实了包含(a)多巴胺替代剂、(b)DDI以及(c)COMT抑制剂的组合物的某些优点,本领域普通技术人员将知晓的是,本申请文件提供了包括托卡朋的组合组合物(例如,包括左旋多巴、卡比多巴和托卡朋中每种的组合物),任选该组合物处于凝胶形式,例如该组合物用于肠内施用;并且还将知晓的是,在一些实施方式中,可能可取的是当COMT抑制剂是托卡朋时,与恩他卡朋相比,COMT抑制剂与其它活性试剂的比例较低。可替代地,可保持相当的比例,但是使用较低频率的给药,任选地例如穿插包含(a)多巴胺替代剂和(b)DDI的组合物的额外给药。

[0220] 可替代的或另外的,阅读本申请文件的本领域技术人员将知晓的是,在一定程度上,本申请文件教导可应用于在已用形式(例如,如本文所述)情况下的(a)多巴胺替代剂、(b)DDI和(c)COMT抑制剂中一种或多种的施用,和/或与在已用形式情况下的(a)多巴胺替代剂、(b)DDI和(c)COMT抑制剂中一种或多种的施用相组合。因此,例如,在一些实施方式中,本申请文件提供的治疗方案可利用例如凝胶组合物的肠内施用,该凝胶组合物包括处于可用商购形式的COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)与(a)多巴胺替代剂(例如,左旋多巴)和/或(b)DDI(例如,卡比多巴)的组合。在一些这种实施方式中,当与如本文所提供的包括COMT抑制剂的凝胶组合物的肠内施用组合时,商业形式的任何各次给药(和/或整体的给药)的途径、时机和/或量可能是不同的。

[0221] 更进一步地,本领域普通技术人员将容易知晓的是,在一些实施方式中,根据本文所述的联合治疗,患者接受(a)多巴胺替代剂、(b)一种或多种DDI和(c)一种或多种COMT抑制剂中的每一种可进一步与一种或多种其它治疗/治疗形式组合的治疗。仅举几个实施例,在一些实施方式中,所提供的治疗与一种或多种抗胆碱能类药(例如抗组胺剂、拓扑替康和/或其酯等,以及它们的组合)、一种或多种谷氨酸盐拮抗剂和/或一种或多种金刚烷胺衍生物相组合来施用。在一些实施方式中,一种或多种这种药剂被包含在如本文所述的肠内

凝胶中。

[0222] 生物利用度

[0223] 在一些实施方式中,本发明涵盖这样的见解:将左旋多巴、DDI和COMT抑制剂的组合施用至受试者,带来了一种或多种活性试剂的一种或多种药代动力学性(例如,曲线下面积(AUC)、生物利用度(例如绝对生物利用度、相对生物利用度),半衰期等)的意想不到的改进,其中,上述组合中的一种或多种药剂通过药物凝胶的肠内施用来施用。

[0224] 除此之外,本申请文件证实了令人惊奇的发现,即所提供的组合物和/或方法可实现多巴胺替代剂(例如,左旋多巴)的生物利用度的显著改善。特别地,与包含(a)左旋多巴和(b)卡比多巴、但不含(c)恩他卡朋的其它可比较的片剂相比,先前报道的(a)左旋多巴、(b)卡比多巴和(c)恩他卡朋这三种组分组合在单个片剂中的联合治疗可将左旋多巴的生物利用度提高约10%至约30%。(参见,例如STALEVO®的产品特性概述:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000511/WC500057485.pdf,上次访问2015年9月3日)。下表1总结了某些文献报道的,与COMT抑制剂组合时所观察到左旋多巴生物利用度的增加:

[0225] 表1 在COMT抑制剂的存在下,左旋多巴生物利用度的增加

参考文献	COMT 抑制剂	左旋多巴生物利用度的增加
Fine 等人, 2000 ¹⁶	托卡朋	33 %
Hobson 等人, 2002 ²³	托卡朋	25 %
Vingerhoets 等人, 2002 ⁵³	恩他卡朋	20 %
Wenzelburger 等人, 2002 ⁵⁶	COMT 抑制剂*	30 %
Brodsky 等人, 2003 ⁴	COMT 抑制剂*	20 %
Esselink 等人, 2004 ¹²	恩他卡朋	20 %
Evans 等人, 2004 ¹³	恩他卡朋	33 %
Reimer 等人, 2004 ⁴⁷	COMT 抑制剂*	30 %
Möller 等人, 2005 ³⁷	恩他卡朋	30 %
Deuschl 等人, 2006 ¹⁰	恩他卡朋	33 %
Ondo 等人, 2006 ⁴²	COMT 抑制剂*	10 %
Katzenschlager 等人, 2008 ²⁶	恩他卡朋	33 %
Cabrini 等人, 2009 ⁵	恩他卡朋	33 %
Peralta 等人, 2009 ⁴⁶	恩他卡朋	20 %
Fan 等人, 2009 ¹⁴	COMT 抑制剂*	25 %

[0227] *未提供COMT抑制剂的类型

[0228] 参考以下实施例部分,并且特别是参考实施例4可以看出,本申请文件记录了令人惊讶的发现,即包含药物活性试剂的某些本发明的凝胶组合物(例如,配制为用于肠内施用)可以实现左旋多巴生物利用度的显著更大的增加,实际上超过40%、45%、50%或甚至55%的增加,甚至在本文所述的单一研究中,观察到平均增加55%(改善1.5倍至3.0倍),其中,上述药物活性试剂包括(a)多巴胺替代剂、(b)DDI和(a)COMT抑制剂中的每一种或由(a)多巴胺替代剂、(b)DDI和(a)COMT抑制剂中的每一种组成。

[0229] 鉴于这些显著的发现,本领域普通技术人员将知晓的是,本申请文件实现了这样的组合物和/或组合,该组合物和/组合可被证实、发展、提供和/或表征为实现左旋多巴

(和/或潜在的一种或多种其他多巴胺替代剂)的一种或多种药代动力学或药效学性质的改进。本申请文件提供了用于实现这样的识别、发展、提供和/或表征的技术。

[0230] 例如,在某些实施方式中,本领域普通技术人员可以遵循实施例4中提供的指导(考虑本说明书的其余部分的情况)来测试多种不同的DDI和/或COMT抑制剂、它们的组合(例如,不同的比例等),并评估它们对一种或多种多巴胺替代剂在施用至模型生物体或人类(和/或在一种或多种恰当模型中进行评价)的生物利用度和/或其他参数(例如,稳定性、半衰期、在选定的时间段内的AUC等)的影响。

[0231] 因此,除此之外,本申请文件提供了包括多巴胺替代剂、DDI和COMT抑制剂的组合物,其特征在于,当在恰当体系中评估时,与恰当的参比组合物相比,改进了多巴胺替代剂的一个或多个药代动力学和/或药效学特征。在一些实施方式中,恰当的参比组合物是不含COMT抑制剂、或者包括不同COMT抑制剂、或者包括不同量(与多巴胺替代剂和DDI的绝对量或相对量不同,或者是绝对量和相对量均不同)的相同COMT抑制剂的其它可比较的组合物。在一些实施方式中,恰当的参比组合物是不含DDI、或者包括不同DDI、或者包括不同量的相同DDI(与多巴胺替代剂和COMT抑制剂的绝对量或相对量不同,或者是绝对量和相对量均不同)的其它可比较的组合物。

[0232] 在一些实施方式中,恰当的改进具有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%或更大的幅度。在一些实施方式中,恰当的改进具有至少1.5×、2.0×、2.5×、3.0×、3.5×、4.0×、4.5×、5.0×、5.5×、6.0×、6.5×、7.0×、7.5×、8.0×、8.5×、9.0×、9.5×、10×或更大的幅度。

[0233] 在下文中,将描述本发明的肠内凝胶组合物的非限制性实施方式及其比较实验。

[0234] 实施例

[0235] 实施例1:组合物

[0236] 在下文中,将描述利用根据本发明的肠内凝胶组合物(以下称为“LECIGON™”)以及现有技术的商购左旋多巴/卡比多巴肠内凝胶DUODOPA®(以下称为“LCIG”)所进行的实验,以及利用改性LECIGON™组合物来进行稳定性测试。下表2和表3中给出了LCIG和LECIGON™的组成。

[0237] 表2 LCIG的示例性组成

	物质	量
[0238]	微粉化的左旋多巴	2 % (w/w) (20 mg/ml)
	微粉化的卡比多巴	0.5 % (w/w) (5.0 mg/ml)
	NaCMC	2.92 % (w/w)
	纯化水	94.58 % (w/w)

[0239] 表3 LECIGON™的示例性组成

	物质	量
[0240]	微粉化的左旋多巴	2 % (w/w) (20 mg/ml)
	微粉化的卡比多巴	0.5 % (w/w) (5.0 mg/ml)
	微粉化的恩他卡朋	2 % (w/w) (20 mg/ml)
	NaCMC	2.92 % (w/w)
	纯化水	92.58 % (w/w)

[0241] 如下所述制备如表4所述的15次示例性小规模批次,并填充到注射器中,以在各种储存和使用条件下进行初始评价和稳定性评价。实验的批量大小为100g至500g。在表4中,

API是活性药物成分,L是左旋多巴,C是卡比多巴,E是恩他卡朋。

[0242] 表4

实验	API (mg/g)	pH	制剂
1	L:20, C:5	6.1	参比
2	L:20, C:5, E:20	5.7	参比 + 恩他卡朋
[0243] 3	L:20, C:5, E:20	5.6	0.05%EDTA
4	L:20, C:5, E:20	5.60	0.5%柠檬酸 (用于调节 pH 的 NaOH)
5	L:20, C:5, E:20	5.75	0.1%抗坏血酸 (用于调节 pH 的 NaOH)
6	L:20, C:5, E:20	5.03	低 pH (目标 pH 5.0)
7	L:20, C:5, E:20	7.0	高 pH (目标 pH 7.0)
8	L:20, C:5, E:20	5.7	铝袋 (组合物 2)
9	L:20, C:5	-	参比, 其中 0.5 %柠檬酸 + 0.05% EDTA
10	L:20, C:5, E:20	5.6	0.5 % 柠檬酸 + 0.05% EDTA
[0244] 11	L:20, C:5, E:20	5.86	参比 LECIGON™
12	L:20, C:5, E:20	5.5	0.5%柠檬酸盐缓冲液 (柠檬酸/柠檬酸钠)
13	L:20, C:5, E:20	5.0	0.5%柠檬酸盐缓冲液 (低 pH)
14	L:20, C:5, E:20	5.75	0.1 %抗坏血酸 + 0.05% EDTA
15	L:20, C:5, E:20	5.86	利用 N ₂ 除氧

[0245] 实施例2:制备过程

[0246] 下文描述了待测试的肠内凝胶样品的示例性制备方法。

[0247] 1) 将羧甲基纤维素钠加入到Pyrex烧杯的纯化水中,均质化1分钟至2分钟,直至获得无团块的粘稠溶液。

[0248] 2) 加入活性成分左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋,并进行均质化直至获得均匀的悬浮液。

[0249] 3) 加入如上表3中所述的额外的赋形剂,并进行均质化直至溶解。

[0250] 4) 如果需要,在混合期间,通过加入氢氧化钠或盐酸溶液来将pH调节至目标pH。

[0251] 5) 将悬浮液手动填充到注射器中。

[0252] 制备实验批次所用的工艺设备包括:Silverson L5M均化器 (Silverson Machines Ltd., Chesham, U.K.) 和 IKA Janke&Kunkel RW28W 混合器 (IKA Works GmbH, Staufen, Germany)。

[0253] 在制备期间,使用以下分析设备来进行物理分析和过程控制:

[0254] pH计—具有Inlab微电极的Mettler Toledo Seven Compact™ (Mettler-Toledo Inc., Columbia, OH, U.S.A.)。

[0255] 粘度计—具有小样品适配器的Brookfield DV-I™ Prime (Brookfield Engineering, Middleborough, MA, U.S.A.)。

[0256] HPLC—具有DAD检测器和冷却注射器的Agilent 1100; OpenLAB CDS Chemstation C.01.05 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, U.S.A.)。

[0257] 实施例3:稳定性测试

[0258] 该实施例证实了在各种条件下,肠内凝胶的稳定性。

[0259] 3.1. 不稳定的LECIGON™相对于LCIG的稳定性

[0260] 将未稳定化的LECIGON™的稳定性,就卡比多巴的稳定性,尤其是关于卡比多巴的

降解产物肼(被认为是基因毒性)与LCIG的稳定性进行比较。肼与3,4-二羟基苯基丙酮(DHPA)等摩尔数形成,3,4-二羟基苯基丙酮(DHPA)更容易测量,因此在本实验以及下文的其它实验中,使用DHPA作为参比。结果示于下表5中。

[0261] 表5.

[0262]

实验	制剂	DHPA (卡比多巴的面积%)	
		25℃下 5 天	25℃下 10 天
1	LCIG: 20/5 mg/ml 左旋多巴/卡比多巴的悬浮液	3.08	5.1
2	LECIGON™: 20/5/20 mg/ml 左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋的悬浮液	4.76	7.65
	比较实验 1 和实验 2	+55%	+50%

[0263] 如表5所示,与相应的左旋多巴-卡比多巴凝胶悬浮液(LCIG)相比,在三组分左旋多巴-卡比多巴-恩他卡朋凝胶悬浮液(LECIGON™)中卡比多巴的降解要快约50%。

[0264] 3.2.LECIGON™的稳定化

[0265] 利用LECIGON™,就卡比多巴、左旋多巴和恩他卡朋而言,在25℃下的加速稳定性研究中进行12天的稳定化实验。作为参比产品,使用未稳定化改性的LECIGON™。除了测定DHPA外,还测量了另一卡比多巴降解产物,3,4-二羟基苯基丙酸(DHPPA)以及恩他卡朋的(至今)未鉴定的降解产物。

[0266] 测试LECIGON™组合物的以下稳定化改性,在括号中给出上表4中的相应实验组合物(“Exp”):

[0267] 1.变化的pH(实验6和实验7)

[0268] 2.加入的抗氧化剂

[0269] a) 0.1%抗坏血酸(实验5)

[0270] b) 0.5%柠檬酸盐缓冲液(实验12)

[0271] c) 0.5%柠檬酸(实验4)

[0272] 3.氧的除去

[0273] 氮气(实验15)

[0274] 4.金属离子的除去

[0275] 0.05%EDTA(实验3)

[0276] 5.降低的pH和抗氧化剂的组合(实验13)

[0277] 6.抗氧化剂和除氧的组合

[0278] a) 0.1%抗坏血酸和0.05%EDTA(实验14)

[0279] b) 0.5%柠檬酸和0.05%EDTA(实验10)

[0280] 7.封装在铝袋中(实验8)。

[0281] 结果示于下表6中。该结果按照肼的降低(DHPA,RRT 7.1)进行排序。RRT 8.5是DHPPA,RRT 11.8是恩他卡朋的降解产物。左旋多巴在所有的组合中都是稳定的,因此并不包括在该表中。在该表中,“Carb”是卡比多巴,“Ent”是恩他卡朋。

[0282] 表6

[0283]

实验	制剂 LECIGON™ = 20/5/20 mg/ml 的 左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋	降解产物			备注
		卡比多巴	Ent.		
		DHPA RRT 7.1	RRT 8.5	RRT 11.8	
6	LECIGON™ + 低 pH (pH 5.0)	-73%	-77%	-76%	pH 的降低对 Carb 和 Ent 均具有最明显的积极影响
5	LECIGON™ + 0.1 % 抗坏血酸 (用于调节 pH 的 NaOH)	-42%	-10%	-25%	抗坏血酸对 Carb 和 Ent 均具有明显的积极影响
15	LECIGON™, 用 N ₂ 除氧	-37%	-12%	-42%	利用 N ₂ 除氧的悬浮液对 Carb 和 Ent 均具有明显的积极影响
12	LECIGON™ + 0.5% 柠檬酸盐缓冲液(柠檬酸/柠檬酸钠)	1%	-13%	-23%	柠檬酸盐缓冲液对 Carb 和 Ent 均具有积极影响, 对 Ent 影响更大
4	LECIGON™ + 0.5 % 柠檬酸 (用于调节 pH 的 NaOH)	2%	-17%	-9%	柠檬酸盐缓冲液对 Carb 和 Ent 均具有轻微的积极影响
3	LECIGON™ + 0.05% EDTA	20%	32%	38%	EDTA 对 Carb 和 Ent 的稳定性均具有负面影响
7	LECIGON™ + High pH (pH 7.0)	109%	713%	703%	提高的 pH 对 Carb 和 Ent 均具有最明显的负面影响

[0284]

13	LECIGON™ + 0.5% 柠檬酸盐缓冲液 (pH 5)	-9%	-78%	-74%	柠檬酸盐缓冲液与低 pH 的组合对 Carb 和 Ent 均具有负面影响。然而, 与仅降低 pH 相比, 该组合并不带来任何益处。
14	LECIGON™ + 0.1 % 抗坏血酸 + 0.05% EDTA	10%	-49%	-45%	抗坏血酸与 EDTA 的组合对 Ent 和来自 Carb 的一种降解产物具有积极影响, 然而, 对 DHPA 具有负面影响
8	LECIGON™ + 铝袋 (制剂 2)	-2%	-8%		铝袋对 Carb 和 Ent 均具有小影响, 很可能归因于降低的光暴露
10	LECIGON™ + 0.5 % 柠檬酸 + 0.05% EDTA	29%	85%		柠檬酸和 EDTA 的组合对卡比多巴和恩他卡朋均具有负面影响

[0285] 3.3. pH对LECIGON™稳定性的影响效果

[0286] 利用pH(玻璃)电极测量pH。所述的pH是指最终产物的测量。

[0287] 如上表6所示, pH对卡比多巴和恩他卡朋的稳定性均具有最大的影响, 然而, 其影响随着pH的降低而降低。在25℃下10天的加速稳定性研究结束时, 所形成的降解产物的水平示于图1(卡比多巴:DHPA)、图2(卡比多巴:RRT 8.5=DHPA)和图3(RRT 11.8)中。

[0288] 3.4. 粘度

[0289] 如上所证实的, 尽管较低的pH对卡比多巴和恩他卡朋的稳定性均具有积极影响, 但是, 较低的pH破坏NaCMC凝胶的粘度。图4示出了在25℃下12天的加速稳定性研究结束时, 不同pH的凝胶悬浮液的降低的粘度的水平。

[0290] 3.5. LECIGON™的稳定性, 总结

[0291] 根据所得到的测试结果, 最终制剂应当具有降低的pH。然而, 降低的pH具有两个主要不足。首先, 降低的pH破坏粘度, 从而使悬浮液不稳定(沉降), pH越低, 则凝胶破坏得越快; 并且其次, 低pH可引起在施用部位的肠道刺激。在12天后, 粘度最大降低1000cP是可接受的, 这对应于约4.9至5.0的pH。

[0292] 此外, 考虑到与肠道每天通过10升的胃液相比和胃液额外地被缓冲, 低的日体积

(100ml)的LECIGON™施用,约5的pH很可能不会引起施用部位处的任何刺激。

[0293] 因此,这样的悬浮液很可能带来了最好的稳定性:pH为约5,用柠檬酸稳定化,用N₂除氧,并且具有防光的容器。合适的替代例为pH为约5、用抗坏血酸稳定化、用N₂除氧并且具有防光的容器的悬浮液。

[0294] 已知的是,重金属催化卡比多巴的降解。熟知的是,EDTA具有好的螯合性质,并且EDTA显示出对左旋多巴-卡比多巴制剂中的卡比多巴的稳定化效果。因此,令人惊奇的是,EDTA对本发明的肠内凝胶制剂的稳定性具有负面影响。

[0295] 3.6.在冷藏条件下的长期储存稳定性

[0296] A.LECIGON™相对于LCIG的稳定性

[0297] 在2℃至8℃的冷藏条件下,对pH-稳定化的LECIGON™(pH 5.5)和LCIG样品的稳定性就胨形成进行20周的储存测试。在第14周、第16周和第20周测量样品的胨水平。该结果示出于图5中,其中,上曲线表示LCIG的胨水平,下曲线表示LECIGON™的胨水平。

[0298] 由于如表4中所证实的,LECIGON™中的卡比多巴比LCIG中的卡比多巴降解得要快,所以LECIGON™中的胨的水平理论上应当高于LCIG中的胨的水平。因此,LECIGON™中所得到的较低的胨水平表明了在该凝胶制剂中,恩他卡朋的存在抑制了胨的形成。

[0299] B.不同pH值下的LECIGON™的稳定性

[0300] 如A中所述,在冷藏条件下,分别对pH5.5或5.0稳定化的LECIGON™样品的稳定性就胨形成进行相似的20周的储存测试。在第8周、第14周和第20周测量样品的胨水平。该结果示出于图6中,其中,上曲线表示pH 5.5的胨水平,下曲线表示pH 5.0的胨水平。从上文中提供的LECIGON™稳定性实验可预期的是,对于pH 5.0的LECIGON™制剂,在第20周的胨水平显著更低。

[0301] 实施例4:LECIGON™的药代动力学研究

[0302] 使用两个样品来用于药代动力学研究:具有左旋多巴和卡比多巴的凝胶(DUODOPA®,包含20mg/ml的左旋多巴和5mg/ml的卡比多巴);以及具有左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的另一种凝胶(LECIGON™,包含20mg/ml的左旋多巴、5mg/ml的卡比多巴和20mg/ml的恩他卡朋)。所有的11名患者均接受连续两天的随机治疗。所有的患者已经进行DUODOPA®治疗并且最佳化DUODOPA®治疗(各个剂量)。其中,使LECIGON™剂量降低至最佳DUODOPA®剂量的80%以避免患者变得运动过度。在(从治疗开始)0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17和24小时时测量血浆浓度。

[0303] 预期的是,如果与恩他卡朋和卡比多巴组合以片剂形式提供,则左旋多巴的生物利用度增加10%至30%(例如STALEVO®的产品特性概述:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000511/WC500057485.pdf,上次访问2015年9月3日)。如表7和图7所示,连续施用LECIGON™使得左旋多巴的AUC平均增加55%,其高于如上所讨论的预期增加(例如,10%至30%)。LECIGON™使得恩他卡朋能够有效地增加左旋多巴的AUC。不希望受到任何具体理论的束缚,提出,由于恩他卡朋所具有的t_{1/2}期长于左旋多巴的t_{1/2}期,所以恩他卡朋抑制儿茶酚-O-甲基转移酶直至所有的左旋多巴被代谢。

[0304] 表7

[0305]

受试者编号	LECIGON TM AUC 0-24 小时 (每 mg 左旋多巴的 h*ng/ml)	DUODOPA [®] AUC 0-24 小时 (每 mg 左旋多巴的 h*ng/ml)	增加的 AUC/ LECIGON TM 剂量
105	33.3	28.2	18%
104	45.3	30.2	50%
106	72.9	43.6	67%
109	69.3	42.4	64%
111	67.9	40.2	69%
102	98.2	61.6	59%
110	35.2	28.3	25%
103	39.6	26.0	52%
108	54.2	33.3	63%
101	49.1	29.5	67%
107	74.9	43.5	72%
平均	58.2	37.0	55%

[0306] 本发明并不限于上述优选实施方式。可使用各种替代物、改动物和等价物。因此，上述实施方式不应当被认为限制本发明的范围，而本发明的范围由所附权利要求来限定。

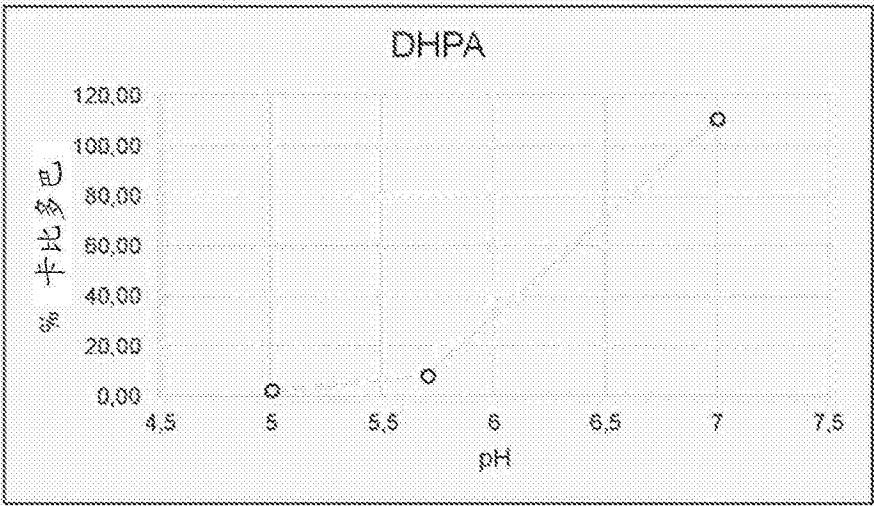


图1

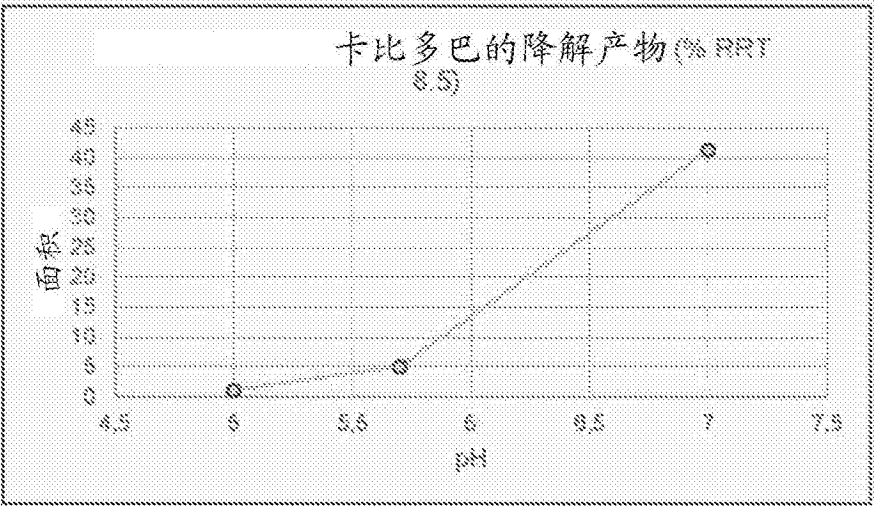


图2

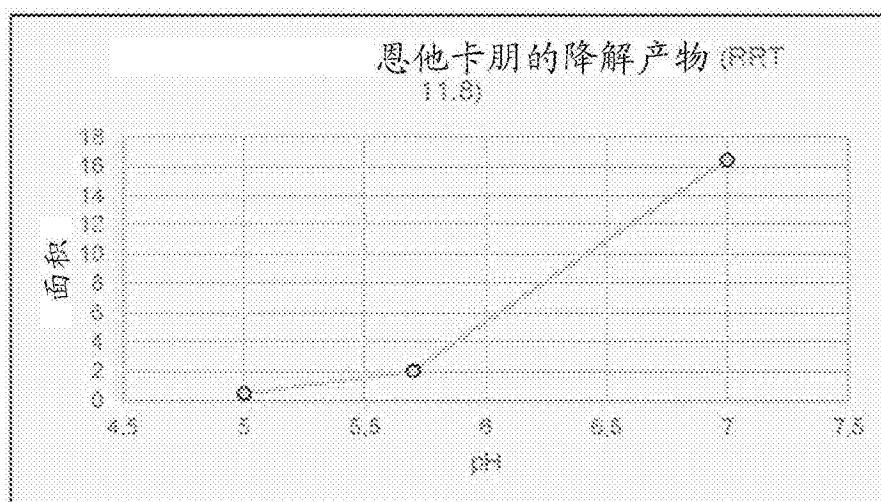


图3

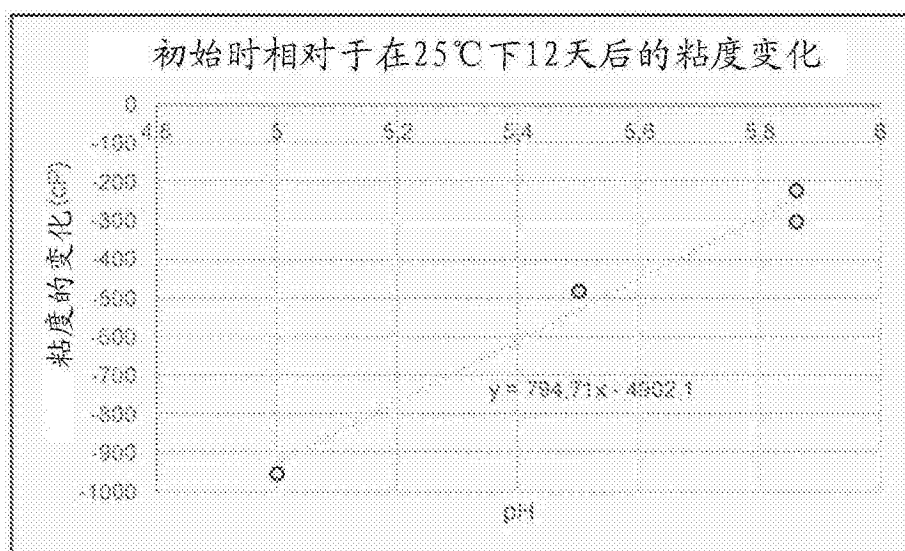


图4

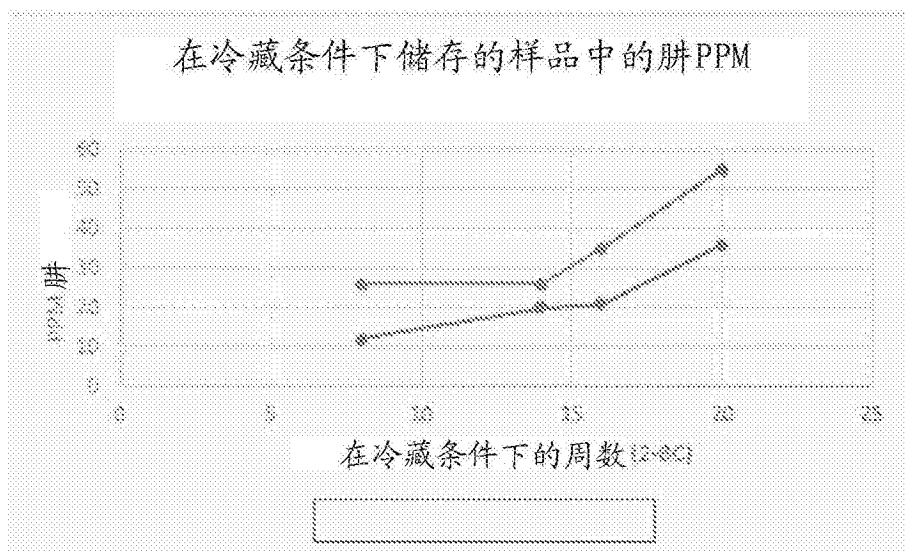


图5

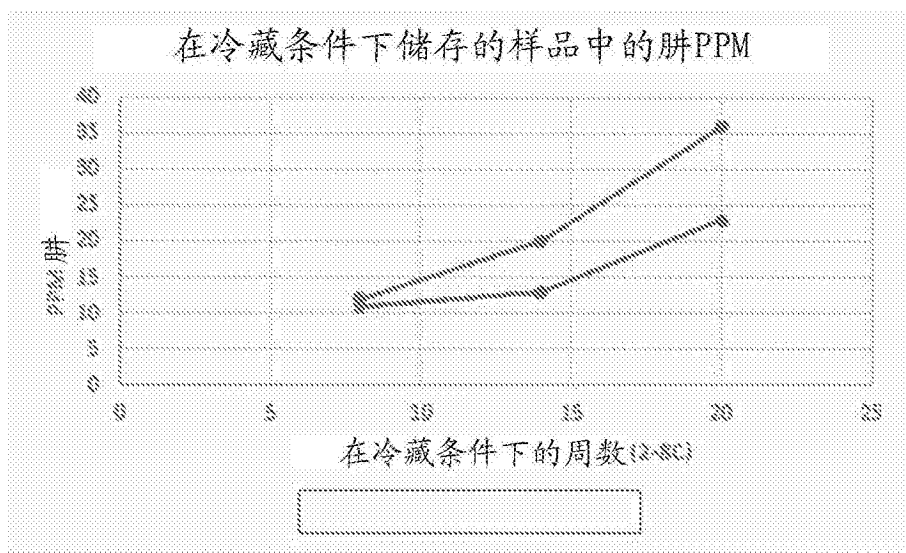


图6

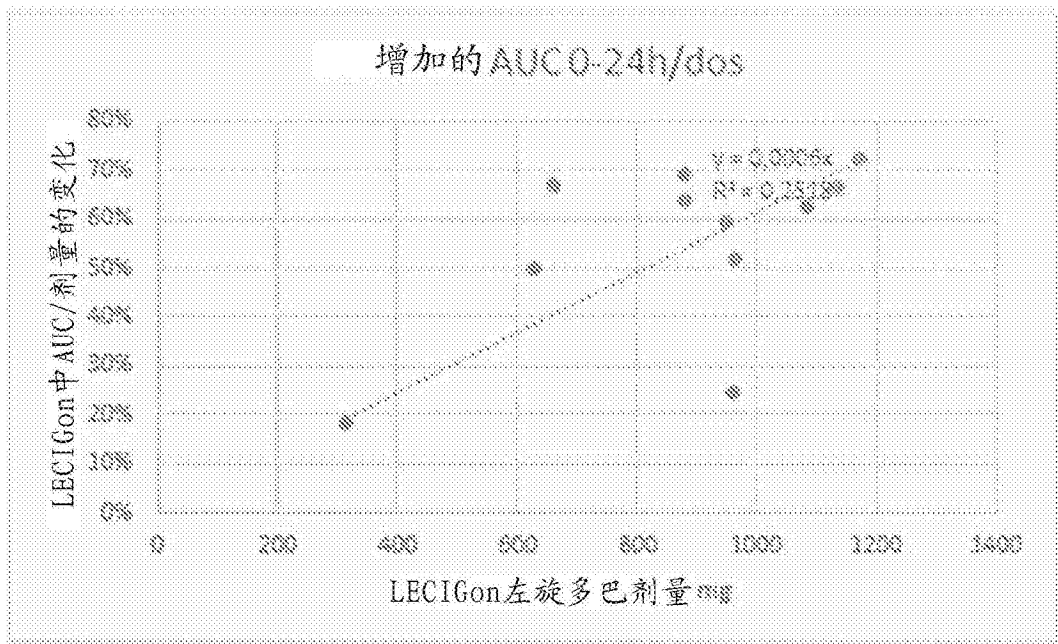


图7