



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101448498 B

(45) 授权公告日 2011.04.27

(21) 申请号 200780017918.5

A61P 25/16(2006.01)

(22) 申请日 2007.05.16

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/747,320 2006.05.16 US

60/870,009 2006.12.14 US

60/894,799 2007.03.14 US

60/894,835 2007.03.14 US

60/894,829 2007.03.14 US

11/733,642 2007.04.10 US

CN 1617720 A, 2005.05.18, 权利要求 1-7, 说明书第 1 页第 30 行-第 2 页第 28 行, 第 3 页第 20 行-第 4 页第 13 行, 第 8-11 页, 实施例 1-3.

WO 2006003471 A2, 2006.01.12, 权利要求 1-7, 说明书第 1 页第 30 行-第 2 页第 28 行, 第 3 页第 20 行-第 4 页第 13 行, 第 8-11 页, 实施例 1-3.

WO 2006015944 A2, 2006.02.16, 说明书第 2-3 页, 第 14 页.

CN 1617720 A, 2005.05.18, 权利要求 1-7, 说明书第 1 页第 30 行-第 2 页第 28 行, 第 3 页第 20 行-第 4 页第 13 行, 第 8-11 页, 实施例 1-3.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008.11.17

审查员 樊华

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2007/069044 2007.05.16

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/137071 EN 2007.11.29

(73) 专利权人 诺普神经科学股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 M·E·博兹克 T·小派特辛格

V·格里布科夫

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

事务所 11269

代理人 甘玲

(51) Int. Cl.

A61K 31/428(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

R(+) 和 S(-) 普拉克索的组合物以及使用该组合物的方法

(57) 摘要

提供预定量的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的组合物以及使用该组合物的方法, 包括用于治疗 and 预防帕金森症。

1. 一种多组分药物组合物,包括第一组分和第二组分,其中所述第一组分包括 R(+) 普拉克索的治疗有效量,所述第二组分包括 S(-) 普拉克索的治疗有效量,其中所述 R(+) 普拉克索的治疗有效量是 100 毫克到 3,000 毫克,并且所述 S(-) 普拉克索的治疗有效量是 0.375 毫克到 4.5 毫克。

2. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中包括 R(+) 普拉克索的所述第一组分是一即刻释放剂型,包括 S(-) 普拉克索的所述第二组分是一即刻释放剂型。

3. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中包括 R(+) 普拉克索的所述第一组分是一即刻释放剂型,包括 S(-) 普拉克索的所述第二组分是一持续释放剂型。

4. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中包括 R(+) 普拉克索的所述第一组分是持续释放剂型,包括 S(-) 普拉克索的所述第二组分是一即刻释放剂型。

5. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中包括 R(+) 普拉克索的所述第一组分是一持续释放剂型,包括 S(-) 普拉克索的所述第二组分是一持续释放剂型。

6. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物适合于经肠给药。

7. 如权利要求 6 所述的多组分药物组合物,其中所述经肠给药选自口服、直肠或鼻内给药。

8. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物适合于口服给药。

9. 如权利要求 6 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物选自片剂、胶囊剂和液体制剂。

10. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物是双层片剂。

11. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物是胶囊剂。

12. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物适合于局部给药。

13. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述多组分药物组合物适合于肠胃外给药。

14. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述 R(+) 普拉克索的治疗有效量是从 300 毫克到 1,500 毫克。

15. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述 R(+) 普拉克索的治疗有效量是从 500 毫克到 1,000 毫克。

16. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第一组分具有 95% 或更高的针对普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度。

17. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第一组分具有 99% 或更高的针对普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度。

18. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第一组分具有 100% 的针对普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度。

19. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第二组分具有 95% 或更高的针对普拉克索 S(-) 对映异构体的手性纯度。

20. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第二组分具有 99% 或更高的针

对普拉克索 S(-) 对映异构体的手性纯度。

21. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述第二组分具有 100%的针对普拉克索 S(-) 对映异构体的手性纯度。

22. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述 S(-) 普拉克索的治疗有效量是 1.5 毫克。

23. 如权利要求 1 所述的多组分药物组合物,其中所述 S(-) 普拉克索的治疗有效量是 4.5 毫克。

R(+) 和 S(-) 普拉克索的组合物以及使用该组合物的方法

[0001] B. 相关申请的交叉引用

[0002] 本发明要求 2006 年 5 月 16 日递交的、题为“四氢苯并噻唑及其应用”的美国临时申请序列号 60/747,320 ;2006 年 12 月 14 日递交的、题为“使用 R(+) 普拉克索的组合物和方法”的美国临时申请序列号 60/870,009 ;2007 年 3 月 14 号递交的、题为“使用 R(+) 普拉克索的改进释放剂型和方法”的美国临时申请序列号 60/894,799 ;2007 年 3 月 14 日递交的、题为“合成和纯化 R(+) 和 S(-) 普拉克索的方法”的美国临时申请序列号 60/894,829 ;以及 2007 年 3 月 14 日递交的、题为“使用 R(+) 普拉克索的组合物和方法”的美国临时申请序列号 60/894,829 的权益,其每件申请均通过引用整体包括在本文中。本申请还要求 2007 年 4 月 10 日递交的、题为“使用 R(+) 普拉克索的组合物和方法”的美国专利申请序列号 11/773,642 的权益,其通过引用整体包括在本文中。

[0003] C. 政府利益 :不适用

[0004] D. 联合研究协议的参与者 :不适用

[0005] E. 引用通过在光盘上递交的材料 :不适用

[0006] F. 背景

[0007] 1. 发明领域 :不适用

[0008] 2. 相关领域的描述 :不适用

[0009] G. 发明的简要描述

[0010] 本发明的实施方案涉及多组分的药物组合物,所述药物组合物包括第一组分和第二组分,其中所述第一组分包括 R(+) 普拉克索,而所述第二组分包括 S(-) 普拉克索。这些多组分药物组合物可以包括即刻释放剂型,持续释放剂型或其组合。优选地,所述多组分药物组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和治疗有效量的 S(-) 普拉克索。在进一步的实施方案中,每种组分对于各自的对映异构体可以具有 80%或更大、90%或更大、95%或更大、优选为 99%或更大、更优选为 100%的手性纯度。

[0011] 本发明进一步的实施方案涉及在持续释放基质中包括 S(-) 普拉克索和 R(+) 普拉克索的持续释放药物组合物。在某些实施方案中,所述 R(+) 普拉克索可以在第一持续释放基质中而 S(-) 普拉克索在第二持续释放基质中。优选地,所述持续释放药物组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和治疗有效量的 S(-) 普拉克索。在进一步的实施方案中,针对各自对映异构体的手性纯度可以是 80%或更大、90%或更大、95%或更大、优选为 99%或更大、更优选为 100%。

[0012] 进一步的实施方案涉及治疗和预防帕金森氏症或其症状的方法,所述方法包括给予治疗有效量的 R(+) 普拉克索和一用量的 S(-) 普拉克索,包括,举例来说,多组分药物组合物和持续释放药物组合物。在某些实施方案中,所述用量的 S(-) 普拉克索优选为治疗有效量。在某些实施方案中,所述用量的 S(-) 普拉克索优选为无可察觉不良作用用量。

[0013] 其他实施方案涉及治疗或预防帕金森症或其症状的方法,所述方法包括给予治疗有效量的 R(+) 普拉克索,优选为针对 R(+) 普拉克索具有 80%或更大、90%或更大、95%或更大、优选为 99%或更大、更优选为 100%的手性纯度。

[0014] H. 附图说明 :不适用

[0015] I. 详细描述

[0016] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解本发明不限于所描述的特定过程、组合物或方法学,因为这些可以变化。也可以理解的是在本说明书中所使用的术语仅是为了描述特定的版本或实施方案,并且不意图限制本发明的范围,本发明的范围仅由附加的权利要求书限定。在本文中提及的所有出版物都通过引用被整体引入。

[0017] 也必须指出的是,如在此处和附加权利要求书中所使用的,单数形式“一 (a)”、“一 (an)”和“一 (the)”包括复数涵义,除非上下文中清楚地另外指出。因此,例如“盐”的涵义是一种或多种有机溶剂或本领域技术人员所公知的等同物,等等。

[0018] 如此处所使用,术语“约”是指待用数的数值加或减 10%。因此,约 50%是指 45% -55%的范围。除非另有定义,此处所使用的所有技术或科学术语具有本领域普通技术人员所通常理解相同含义。

[0019] 如此处所使用,术语化合物的“给予 (给药)”或“给予”化合物应当被理解为向需要治疗的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。在根据本发明的应用的范围内,普拉克索可以以例如口服、经皮、鞘内、通过吸入或肠胃外给药。

[0020] 如此处所使用,术语“对映异构体”、“立体异构体”和“光学异构体”可以互换地使用,并且指的是包括不对称或手性中心并且是互为镜像的分子。而且,术语“对映异构体”、“立体异构体”和“光学异构体”描述的是这样的分子,给定构型的所述分子不能重叠至其镜像。如此处所使用,术语“光学纯”或“对映异构体纯”可以用来表示所述化合物包含至少 99.5%的单一光学异构体。术语“富含对映异构体的”可以用来表示所述材料的至少 51%是单一光学异构体或对映异构体。如此处所使用术语“对映异构体富集”指的是相对于另一种对映异构体的一种对映异构体的量的增加。“外消旋”混合物是手性分子的 R(+) 和 S(-) 对映异构体的相等量的混合物。贯穿本发明,词“普拉克索”指的是普拉克索的 R(+) 对映异构体和 S(-) 对映异构体两者。

[0021] 术语“药物组合物”意指包括至少一种活性成分的组合物,由此可以按针对哺乳动物 (例如,不加限制的,人类) 中特定的、有效的结果的研究检验所述组合物。本领域普通技术人员将会理解并意识到的是确定活性成分是否具有基于技术人员的需要的期望的有效结果的一些技术。

[0022] 如本文中所使用的“治疗有效量”指在组织、系统、动物、个体和人类中引起研究者、兽医、内科医生或其他临床医生所寻求的生物和医药响应的活性化合物或药物试剂的量,所述生物和医药响应包括以下的一种或更多种:(1) 预防疾病;例如,在易于患疾病、不适或紊乱,但是还未经历或显示该疾病的病理或症候的个体中预防该疾病、不适或紊乱,(2) 抑制疾病;例如,在正在经历或显示疾病、不适或紊乱的病理或症候的个体中抑制该疾病、不适或紊乱 (即阻止所述病理和 / 或症候的发展),以及 (3) 缓解疾病;例如,在正在经历或显示疾病、不适或紊乱的病理或症候的个体中缓和该疾病、不适或紊乱 (即逆转所述的病理和 / 或症候)。

[0023] 可以采用如本文所使用的术语“单位剂量”以指治疗组合物的分立量,所述的治疗组合物包括预定量的活性化合物。活性成分的量一般等于所述活性成分的剂量,所述活性成分可以是每天给药一次、或一天给药数次 (例如单位剂量是期望的每日剂量的分数)。可

以采取所述单位剂量以指总的每日剂量,其可以每天给药一次,或可以以这种剂量的方便的分量给药(即所述单位剂量是可以以部分递增的方式提供的总每日剂量,例如,半剂量或三分之一剂量)。

[0024] “无可察觉不良作用水平”(NOEL) 剂量在本文中指在暴露的群体与其合适的对照之间不产生不利作用的频率或严重性的在统计学上或在生物学上的显著增加的活性化合物或药物试剂的量;一些作用可能在此水平产生,但其不被认为是不利的,或者是不良作用的前兆。暴露的群体可以是由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生治疗的系统、动物、个体或人。对于 S(-) 普拉克索,示例性的不利事件是头晕、幻觉、恶心、低血压、嗜睡、便秘、头痛、震颤、背痛、姿势性低血压、张力过高、抑郁、腹痛、焦虑、消化不良、肠胃气胀、腹泻、皮疹、运动失调、干口症、锥体外系综合症、腿抽筋、抽搐、咽炎、鼻炎、出汗、鼻炎、尿路感染、血管舒张、流感综合症、唾液增加、牙齿疾病、呼吸困难、咳嗽增加、步态异常、尿频、呕吐、过敏反应、高血压、瘙痒、运动机能减退、神经过敏、梦境异常、胸痛、颈部疼痛、感觉异常、心动过速、眩晕、声音改变、结膜炎、麻痹、耳鸣、流泪、瞳孔散大和复视。

[0025] 举例来说,已经显示 1.5mg 的 S(-) 普拉克索的剂量导致人类受试者的嗜睡(来自欧洲医药产品评价署的针对 Mirapex® 的公报,睡眠骤起;Boehringer Ingelheim 的产品写入 Mirapex® 标明该药物一天给药 3 次)。另外,如本文所阐述的,在狗中进行的研究表明所述 NOEL 剂量低至 0.00125mg/kg,其等效于 0.0007mg/kg 或对于 70kg 的个体 0.05mg。因此,关于 S(-) 普拉克索,NOEL 剂量可以是低于 1.5mg、低于 0.50mg 或更优选地低于 0.05mg 的量。

[0026] 如本文所使用的“最大耐受剂量”(MTD) 指在由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生治疗的组织、系统、动物、个体或人中引起显著毒性的活性化合物或药物试剂的量。在啮齿动物、狗、猴和人中已经有 S(-) 普拉克索口服后单剂量毒性的研究。在啮齿动物中,在 70-105mg/kg 及以上的剂量发生死亡(来自欧洲药物产品评价署针对批准 Mirapex 的最初科学讨论)。这与人类剂量 7-12mg/kg,或对于 70kg 的个体大约 500-850mg 等效。另外,写入 Mirapex® 的 Boehringer Ingelheim 产品把针对人类的最大耐受剂量设定在 4.5mg/天。在人类受试者中,最初的大于 0.20mg 的单剂量是不被耐受的。在狗中,在 0.0007mg/kg 发生呕吐,而猴子在 3.5mg/kg 显示显著的亢奋。对于 S(-) 普拉克索所有的物种均显示过大的药物动力学响应相关的毒性症候。举例来说,包括机能亢进的行为变化是常见的,并且导致许多次级效应,例如体重减轻和其他压力诱导的症状。在小种猪和猴子中,S(-) 普拉克索适度影响心血管参数。在大鼠中,有效力的普拉克索的促乳素抑制效应影响生殖器官(例如,增大的黄体、子宫积脓),并且在长期暴露中显示剂量相关的视网膜退化(来自欧洲药物产品评价署针对批准 Mirapex 的最初科学讨论)。

[0027] 本文公开的在狗中的研究(见实施例和表 3 中的结果)表明所述的 MTD 可以低至 0.0075mg/kg,其与 0.0042mg/kg 的人类剂量或对 70kg 的个体 0.30mg 等效。因此,关于 S(-) 普拉克索,针对人类受试者的 MTD 量可以是低于 4.5mg/天,优选地低于 1.5mg/天的量。另外,针对人类受试者的 MTD 量可以是基于本文公开的研究结果低于 0.3mg/剂量的量(见表 3),并且优选地低于 0.2mg/剂量的量。

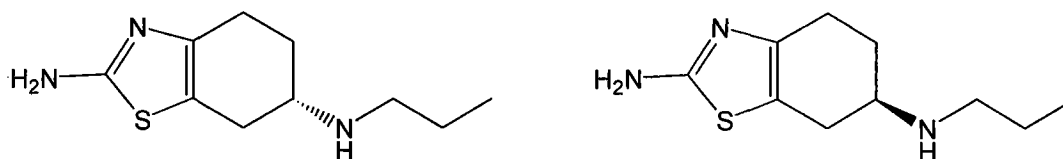
[0028] 可以采用术语“治疗”来意指特定的紊乱、疾病或不适的预防、与特定的紊乱、疾病或不适相关联的症状的缓和和/或与特定的紊乱、疾病或不适相关联的症状的防止。

[0029] 术语“患者”和“受试者”是可以互换的并且可以被采用以意指任何可以用本发明的化合物治疗的活的有机体。同样，术语“患者”和“受试者”可以包括，但不限于，任何非人类哺乳动物，灵长类动物或人类。

[0030] 尽管与本文所描述的那些相似或等价的任何方法和材料可以用于本发明实施方案的实践或验证，现在描述优选的方法、设备和材料。

[0031] 化合物 2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑是合成的氨基噻唑衍生物。S(-) 对映异构体，一般简单地称为普拉克索，是一种在 D2 族多巴胺受体上的强力激动剂，具有针对 D3 受体亚型的占优势的的亲亲和性。作为多巴胺激动剂，S(-) 普拉克索激活多巴胺受体，由此模拟神经递质多巴胺的作用。同样，商业上可获得的 S(-) 普拉克索，如 *Mirapex*[®]，被指明用于治疗帕金森症以及不宁腿综合症。

[0032]



[0033] S(-) 普拉克索 (*Mirapex*[®])

R(+) 普拉克索

[0034] S(-) 普拉克索立体异构体是多巴胺的强力激动剂，患者只需要小的每日剂量。具体地，S(-) 普拉克索是一种非麦角 (nonergot) 多巴胺激动剂，在 D2 亚族多巴胺受体上具有高相对体外专一性和完整的内在活性，以相对 D2 和 D4 受体亚型更高的亲和性与 D3 结合。此活性导致例如帕金森症的征候和症状（例如肌肉僵硬、震颤、运动迟缓 (bradykinesia) 以及其他运动症状）的治疗。而另一方面，R(+) 普拉克索立体异构体，不呈现相同的强力多巴胺模拟性，并且可以以较高的剂量耐受。上面所展示的两种对映异构体都可以通过其在脑细胞、脊髓和线粒体中的积累能力而赋予神经保护作用，在这些地方其可能通过抑制磷脂过氧化、线粒体功能正常化和 / 使氧自由基的解毒作用而发挥不依赖于多巴胺激动剂活性的对于神经功能的积极作用。同样，这些化合物可以具有作为在神经退化疾病中观察到的细胞死亡级联反应和细胞生存力丧失的抑制剂的用途。然而，由于与过度的多巴胺能激动作用相关的副作用，此神经保护作用或抗氧化 / 线粒体正常化作用所需的高剂量是难以达到的，因此 S(-) 普拉克索作为线粒体靶向的抗氧化剂的临床用途是不太可能的。相反，可以期望 R(+) 普拉克索由于其对多巴胺受体的低亲和性而成为临床上有用的神经保护剂。患者可以耐受而不导致不良副作用的 R(+) 普拉克索的较高剂量可以允许达到较高的脑、脊髓和线粒体浓度并且使氧化应激和 / 或线粒体功能障碍可能被降低的程度增加。

[0035] 可以给予患者的高剂量的 R(+) 普拉克索将要求非常纯的 R(+) 普拉克索制备物。为了降低其不良副作用的频率，目前，普拉克索 (*Mirapex*[®]) 的临床治疗剂量在每天 0.125mg 到 4.5mg 之间。同样，用于给予受试者的 R(+) 普拉克索的组合物需要将 S(-) 普拉克索的给药上限纳入考虑。

[0036] 在神经细胞中普拉克索似乎增加线粒体功能。举例来说，已经显示普拉克索在体内和体外都降低由帕金森神经毒素和 ETC 复合物 I 抑制剂甲基吡啶鎓 (MPP⁺) 所产生的自由基水平，并且已经被报道为由阻断 MPP⁺ 和其他刺激诱导的线粒体转运孔 (MTP) 的打开。此外，两种普拉克索的对映异构体都恢复由 MPP⁺ 处理过的 SH-SY5Y 细胞的钙黄绿素吸收。

[0037] 已经显示在神经细胞和家族性肌萎缩侧索硬化 (ALS) 的体内模型中, 普拉克索和其 R(+) 对映异构体在线粒体中积累而防止线粒体损伤, 并且恢复功能。

[0038] R(+) 普拉克索是已经显示为穿透细胞膜并在线粒体中浓缩的亲脂阳离子。由于其电荷分散在大的表面积上, 亲脂阳离子容易穿越脂质双层并且势能梯度驱使其积累到线粒体基质中。R(+) 普拉克索具有一般和普拉克索等效力的抗氧化活性, 但是缺乏药理学的多巴胺能的活性。因此, R(+) 普拉克索潜在地可以以比普拉克索更高的剂量给药以实现抗氧化作用, 而避免显著的多巴胺激动剂活性。

[0039] 本发明的实施方案一般涉及包括预定量的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的药物组合物以利用提供额外益处的活性上的固有差异, 包括从单独的对映异构体或者等比例的对映异构体无法获得的神经保护作用。

[0040] 本发明的实施方案包括包括 R(+) 普拉克索和 / 或 S(-) 普拉克索的组合物。在实施方案中, 所述普拉克索可以是 R(+) 普拉克索和 / 或 S(-) 普拉克索的盐。在其他的实施方案中, 所述组合物可以进一步包括药物学上可接受的载体。

[0041] 本发明进一步的实施方案针对包括第一组分和第二组分的多组分药物组合物, 其中所述第一组分包括 R(+) 普拉克索而所述第二组分包括 S(-) 普拉克索。所述第一和第二组分可以是即刻释放剂型、持续释放剂型或其组合。举例来说, 包括 R(+) 普拉克索的第一组分可以是即刻释放剂型, 而包括 S(-) 普拉克索的第二组分可以是即刻释放剂型; 包括 R(+) 普拉克索的第一组分可以是即刻释放剂型, 而包括 S(-) 普拉克索的第二组分可以是持续释放剂型; 或者包括 R(+) 普拉克索的第一组分可以是持续释放剂型, 而包括 S(-) 普拉克索的第二组分可以是即刻释放剂型; 或者包括 R(+) 普拉克索的第一组分和包括 S(-) 普拉克索的第二组分可以都是持续释放剂型。在优选的实施方案中, 包括 R(+) 普拉克索的第一组分和包括 S(-) 普拉克索的第二组分都是持续释放剂型。

[0042] 这些多组分药物组合物可以适于经肠或肠胃外给药。经肠给药的实例包括, 但不限于, 口服、直肠或鼻内给药。肠胃外给药的实例包括, 但不限于, 血管内给药、皮下注射以及肌内给药。本文进一步详细描述给药的其他合适形式。

[0043] 在优选的实施方案中, 所述多组分的药物组合物适于口服给药, 并且可以配制成片剂、胶囊剂和液体制剂, 优选为片剂或胶囊剂。在一个实施方案中, 所述多组分药物组合物可以是多层片剂, 例如双层片剂。在另一个实施方案中, 所述多组分药物组合物可以是多组分胶囊剂, 例如分隔的胶囊剂或包含在另一胶囊剂中的胶囊剂。

[0044] 在进一步的实施方案中, 所述多组分药物组合物可以提供变化的第一组分和第二组分的释放速率。举例来说, 所述包括 R(+) 普拉克索的第一组分可以以第一速率释放而包括 S(-) 普拉克索的第二组分以第二速率释放。所述第一速率可以比第二速率快或者所述第一速率可以比第二速率慢。

[0045] 本发明进一步的实施方案提供包括第一组分和第二组分的多组分药物组合物, 所述第一组分包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索, 所述第二组分包括治疗有效量的 S(-) 普拉克索。所述 R(+) 普拉克索的治疗有效量可以从大约 100 毫克到大约 3,000 毫克, 从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克, 或者从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。所述 S(-) 普拉克索的治疗有效量是每天从大约 0.0625 毫克到大约 6 毫克, 优选地大约 0.375 毫克到大约 4.5 毫克, 更优选地大约 0.125 毫克到大约 1.5 毫克, 包括优选地大约 0.125 毫克、0.25 毫克、

0.5 毫克、1.0 毫克和 1.5 毫克。

[0046] 在本发明进一步的实施方案中,所述多组分药物组合物在第一组分中可以具有针对 R(+) 对映异构体的 80%或更大、90%或更大、95%或更大、99%或更大、99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大、优选地 99.95%或更大,以及更优选地 99.99%或更大的手性纯度。在更优选的实施方案中,所述组合物第一组分中针对普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度可以是 100%。

[0047] 在本发明进一步的实施方案中,所述多组分药物组合物在第二组分中可以具有针对 S(-) 对映异构体的 80%或更大、90%或更大、95%或更大、99%或更大、99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大、优选地 99.95%或更大,以及更优选地 99.99%或更大的手性纯度。在更优选的实施方案中,所述组合物第二组分中针对普拉克索 S(-) 对映异构体的手性纯度可以是 100%。

[0048] 在本发明优选的实施方案中,提供包含位于持续释放基质中的 S(-) 普拉克索和 R(+) 普拉克索的持续释放药物组合物。所述 R(+) 普拉克索可以在第一持续释放基质中而所述 S(-) 普拉克索可以在第二持续释放基质中。

[0049] 所述持续释放药物组合物可以适于经肠给药,所述经肠给药包括但不限于口服、直肠或鼻内给药。优选的示例性剂型是适于口服给药的剂型,例如片剂、胶囊剂以及液体制剂。在其他的实施方案中,所述持续释放药物组合物可以是双层片剂或改性胶囊剂。所述的持续释放药物组合物还可以适于肠胃外给药,包括但不限于,血管内给药、皮下注射和肌肉内给药。

[0050] 在某些实施方案中,所述持续释放药物组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索。在示例性的实施方案中,治疗有效量的 R(+) 普拉克索是从大约 100 毫克到大约 3,000 毫克,从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克,以及从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。在某些实施方案中,所述持续释放药物组合物包括治疗有效量的 S(-) 普拉克索。在示例性的实施方案中,所述治疗有效量的 S(-) 普拉克索是每天从大约 0.0625 毫克到大约 6 毫克,更优选地大约 0.375 毫克到大约 4.5 毫克,更优选地大约 0.125 毫克到大约 1.5 毫克,包括优选地大约 0.125 毫克、0.25 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克和 1.5 毫克。

[0051] 在进一步的实施方案中,所述的持续释放药物组合物可以包括两种不同的持续释放基质。另外,这些基质可以提供不同的 R(+) 和 S(-) 普拉克索的释放速率。举例来说,第一速率可以比第二速率快或者第一速率比第二速率慢。

[0052] 在进一步的实施方案中,所述持续释放药物组合物可以具有针对普拉克索的 R(+) 对映异构体的 80%或更大、90%或更大、95%或更大、99%或更大、99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大、99.95%或更大,99.99%或更大,或者 100%的手性纯度。在进一步的实施方案中,所述持续释放药物组合物可以具有针对普拉克索 S(-) 对映异构体的 80%或更大、90%或更大、95%或更大、99%或更大、99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大、99.95%或更大,99.99%或更大,或者 100%的手性纯度。

[0053] 本发明的实施方案是包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和治疗有效量的 S(-) 普拉克索的药物组合物。所述治疗有效量优选为对于提供神经保护作用有效,所述提供神经保护作用包括治疗和预防帕金森症、其发展或其症状。在一个实施方案中,R(+) 普拉克索的治

疗有效量是从大约 50mg 到大约 5,000mg, 从大约 100mg 到大约 3,000mg, 优选地从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克, 更优选地从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。在优选的实施方案中, 所述治疗有效量的 S(-) 是从大约 0.0625 毫克到大约 6 毫克, 优选地大约 0.0375 到大约 4.5 毫克, 更优选地大约 0.125 毫克到大约 1.5 毫克, 包括优选地大约 0.125 毫克、0.25 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克和 1.5 毫克。

[0054] 本发明进一步的实施方案涉及双重释放的 (dual-release) 药物组合物, 其中所述药物组合物释放治疗有效量的 R(+) 普拉克索和治疗有效量的 S(-) 普拉克索, 或其药学上可接受的盐。在优选的实施方案中, 所述治疗有效量的 S(-) 普拉克索是等于 NOAEL 剂量的量, 即可以是低于 1.5mg、低于 0.50mg、或更优选地低于 0.05mg 的量。

[0055] 本发明进一步的实施方案涉及包括 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的药物组合物, 其中所述药物组合物以治疗开始时把需要滴定的 S(-) 普拉克索的剂量纳入考虑的方式配制。举例来说, 包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的滴定剂量的药物组合物, 其中所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 50mg 到大约 5,000mg, 从大约 100mg 到大约 3,000mg, 优选地从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克, 更优选地从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克, 并且所述 S(-) 普拉克索的滴定剂量可以是大约 0.125 毫克、0.25 毫克、0.5 毫克、0.75 毫克、1.0 毫克、1.25 毫克和 1.5 毫克。

[0056] 进一步的实施方案涉及治疗或预防帕金森症的方法, 所述方法包括在一段时间上、优选为大约 7 周给予这种滴定药物组合物, 以及包含这样药物组合物和其指导的药盒。举例来说, 在一个实施方案中, 所述方法可以包括每天大约三次给予包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 0.125 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第一周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 0.25 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第二周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 0.5 毫克的 S(-) 普拉克索的药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第三周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 0.75 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第四周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 1.0 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第五周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 1.25 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括在所述的第六周后每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 1.5 毫克的 S(-) 普拉克索的单种药物组合物大约一星期。所述方法可以进一步包括每天大约三次给予含有治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 1.5 毫克的 S(-) 普拉克索的药物组合物作为维持治疗。所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 50mg 到大约 5,000mg, 从大约 100mg 到大约 3,000mg, 优选地从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克, 更优选地从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。在进一步的实施方案中, 所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以是常量或可以在治疗期间上改变。

[0057] 本发明的另一个实施方案提供双层片剂或囊片 (caplet)。这样的组合物可以是由首先压制所述片剂或囊片的一半, 然后将所述片剂或囊片的另一半压制到上面而形成的两层的片剂或囊片。另外, 其他的分隔片剂可以根据本发明的实施方案制备。可以制备在片

剂中的片剂（压制包心片剂）。所述片剂的每个部分都可以含有 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合，并且每部分都可以是即刻释放或调整释放剂型，并且还可以是以相同或不同速率可释放的。任一层可以替代地是作为第一片剂压制，而另一层作为外部片剂层被压到其外部上。此外，所述活性成分之一（R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合）可以被并入能够被喷涂到包心片或囊片上的含有另一活性成分的包衣溶液中。R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合的任一个都可以用于所述包衣中，而另一个用于芯中。最后，R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合的颗粒可以用合适的屏障材料包覆，然后制备为片剂或胶囊剂。这样的双层片剂或囊片在 2002 年 1 月 17 日递交的题为“睡眠紊乱的治疗”的美国专利公开号 20020177626 中被更详细的描述，所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0058] 本发明另一实施方案提供包括多群体的珠、小丸、片剂和和在胶囊剂中提供的颗粒中的至少一种的口服药物组合物，所述组合物包括：包括可以第一速率释放的 R(+) 普拉克索的药用活性物的第一群体；碱性物质的群体；以及包括可以第二速率释放的 S(-) 普拉克索的药用活性物的第二群体。在某些实施方案中，所述的第一和第二释放速率可以是相同或不同的。根据本发明的另一方面，提供包括多群体的珠、小丸、片剂和和在胶囊剂中提供的颗粒中的至少一种的口服药物组合物，所述组合物包括：选自由 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索及其组合的药用活性物的群体；碱性物质的群体；选自 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索及其组合的肠溶包衣的药用活性物的群体；肠溶包衣碱性物质群体。根据本发明的另一方面，提供包括多群体的珠、小丸、片剂和和在胶囊剂中提供的颗粒的至少一种的口服药物组合物，所述组合物包括：R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索及其组合的群体；碱性物质的群体；肠溶包衣的 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索及其组合的药物活性物群体；以及肠溶包衣的碱性物质群体，其中分隔层在一者或两者中提供以将 R(+) 普拉克索和 / 或 S(-) 普拉克索或碱性物质与肠溶包衣相分隔。在一些方面中，还可以提供具有一个或更多的外包衣 (over-coating) 层的群体。这些组合物在例如于 2004 年 6 月 4 号递交的，题为“口服多功能的质子泵抑制剂药物胶囊剂制备物”的美国专利公开 20040265370 中被更详细地描述，所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0059] 在本发明的另一实施方案中，提供用于递送一种或更多种药用活性的普拉克索试剂的药物组合物，所述药用活性的普拉克索试剂包括：(a) 由即刻释放包衣所覆盖的 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合，以及 (b) 由经肠释放包衣所覆盖的 R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合，其中 (1) 所述的经肠释放包衣具有确定的最小厚度和 / 或 (2) 在所述的 R(+) 普拉克索和 / 或 S(-) 普拉克索和所述经肠释放包衣之间有一保护层和 / 或 (3) 在所述的经肠释放包衣上有保护层。在一个实施方案中，所述组合物的即刻释放和经肠释放部分存在于同样的芯上。在其他的实施方案中，所述即刻释放和经肠释放组分存在于不同的芯上。这些组合物在例如 2004 年 1 月 16 日递交的题为“口服脉冲剂量药物递送系统”的美国专利公开号 20040219213 中被更详细地描述，所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0060] 在另一个实施方案中，R(+) 普拉克索、S(-) 普拉克索或其组合可以由包含不同药的分隔的内部容器（凝胶盖罩、包衣的片剂或胶囊剂）的递送装置递送，其中所述的多重分隔容器自身被包含在可消化或可插入到活体中的外部容器中，并且所述的外部容器是由在消化或插入到活体中后生物可降解的材料制成，其中各分隔的内部容器具有特别的标准化

的形状和尺寸,所述形状和尺寸被设计为彼此紧密配合到一起,由此导致最小缝隙空间、最少插入成分和每个内部容器中可包含的药剂活性成分的最大量,以及标准化的外部容器形状、尺寸和外观。所述外部容器通常是由两种组分构成的胶囊剂型装置,其所述外部容器胶囊剂类型或圆柱形装置的内部隔间的长度是变化的以容纳各种体积的包含在内部的多种药剂。每个内部容器中的活性成分实际上都不物理接触任何同样包含在外部容器中的其他药剂产品的活性成分。这些递送装置在例如 2004 年 2 月 24 日递交的题为“药剂递送装置”的美国专利公开号 20050053649 中被更详细地描述,所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0061] 在进一步的实施方案中,所述 R(+) 普拉克索和所述 S(-) 普拉克索可以呈具有可变的释放速率的受控释放剂量形式的形式,所述具有可变的释放速率的受控释放剂量形式包括 1) 双层或多层片芯,其中至少一个所述的层包含一种或更多种药用活性成分并且至少一个所述的层包含一种或更多种速率控制聚合物;2) 在片芯上延展的基本不溶的外套,所述外套覆盖片剂表面的大部分但留下一层片芯的一部分暴露着(暴露层),所述的外套是由将包括可熔颗粒的粉末静电沉积到片芯上并熔融所述颗粒以形成薄膜而产生的。这样的剂量形式在例如 2002 年 7 月 18 日递交的题为“提供可变释放速率的受控药物递送系统”的美国专利公开号 20060099257 中被更详细地描述,所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0062] 其他合适的双层片剂还在例如美国专利公开号 20050265379、20050089575、20050220877、20060110450 以及 20060141037 中描述,所述专利公开通过引用整体包括在本文中。其他合适的调整释放的剂型还在例如美国专利公开号 20030049318 中描述,所述专利公开通过引用整体包括在本文中。

[0063] 本发明进一步的组合物还在 2007 年 3 月 14 日递交的题为“R(+) 普拉克索的调整释放剂型和使用方法”的美国临时申请号 60/894,799 被描述,所述专利公开通过引用整体包括在本文中。具体地,包括单独的或与 S(-) 普拉克索组合的 R(+) 普拉克索,可以配制到可以在延长的时间段上释放治疗有效量的药物的调整释放剂型中,所述延长的时间段优选为至少大约 8 小时,更优选地至少大约 12 小时,并且更优选地大约 24 小时。延迟释放、延长释放、受控释放、持续释放和脉冲释放剂量形式及其组合是调整释放剂量形式的类型。

[0064] 本发明进一步的实施方案涉及包括具有针对 R(+) 对映异构体 80%或更大、90%或更大、95%或更大、99%或更大、优选 99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大、更优选 99.95%或更大和更优选 99.99%或更大的手性纯度的普拉克索。在更优选的实施方案中,针对普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度可以是 100%。

[0065] 本发明的实施方案还一般性地涉及组合使用普拉克索的对映异构体以治疗或预防帕金森症及其相关症状。优选的实施方案包括优选为药物组合物的组合物,所述组合物具有预定量的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索以利用活性上的固有差异,所述活性上的固有差异提供从单独的对映异构体或者等比例的对映异构体的混合物无法获得的包括神经保护作用的额外益处。

[0066] 本发明的实施方案是用于治疗或预防帕金森症和其症状的给予预定量的 R(+) 普拉克索和预定量的 S(-) 普拉克索的方法。优选地每种对映异构体的所述预定量是每种对

映异构体的治疗有效量。在进一步的实施方案中,在药物组合物中提供所述预定量的 R(+)-普拉克索和所述预定量的 S(-)-普拉克索。

[0067] 本发明的进一步的实施方案涉及治疗或预防帕金森症或其症状的方法,所述方法包括给予治疗有效量的 R(+)-普拉克索和治疗有效量的 S(-)-普拉克索。在实施方案中,所述 R(+)-普拉克索的治疗有效量是从大约 100mg 到大约 3,000mg;从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克;以及从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。在进一步的实施方案中,所述 S(-)-普拉克索的治疗有效量是从大约 0.0625 毫克到大约 6 毫克,优选地大约 0.0375 毫克到大约 4.5 毫克,更优选地大约 0.125 毫克到大约 1.5 毫克,包括优选地大约 0.125 毫克、0.25 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克和 1.5 毫克。举例来说,所述治疗有效量的 R(+)-普拉克索和 S(-)-普拉克索可以一天给予 1 到 5 次,更优选地一天 3 次,更优选地一天 2 次或 1 次。所述治疗有效量的 R(+)-普拉克索和 S(-)-普拉克索可以以单独的药物组合物给予。所述的药物组合物可以是即刻释放组合物或更优选地是持续释放组合物。

[0068] 在这些方法的进一步实施方案中,所述 R(+)-普拉克索可以具有针对普拉克索 R(+)-对映异构体的 80% 或更大、90% 或更大、95% 或更大、99% 或更大、优选 99.5% 或更大、99.6% 或更大、99.7% 或更大、99.8% 或更大、99.9% 或更大、更优选 99.95% 或更大并且更优选地 99.99% 或更大的手性纯度。在更优选的实施方案中,所述组合物中针对普拉克索 R(+)-对映异构体的手性纯度可以是 100%。在这些方法的进一步的实施方案中,所述 S(-)-普拉克索可以具有针对普拉克索 S(-)-对映异构体的 80% 或更大、90% 或更大、95% 或更大、99% 或更大、优选 99.5% 或更大、99.6% 或更大、99.7% 或更大、99.8% 或更大、99.9% 或更大,更优选地 99.95% 或更大并且更优选地 99.99% 或更大的手性纯度。在更优选的实施方案中,所述组合物中针对普拉克索 S(-)-对映异构体的手性纯度可以是 100%。

[0069] 本发明的进一步的实施方案涉及使用或给予 R(+)-普拉克索以治疗和/或预防帕金森症及与帕金森症相关的症状的方法。在优选的实施方案中,所述方法包括给予包括 R(+)-普拉克索的药物组合物,所述药物组合物更优选地是具有针对 R(+)-对映异构体的 80% 或更大、90% 或更大、95% 或更大、99% 或更大、优选 99.5% 或更大、99.6% 或更大、99.7% 或更大、99.8% 或更大、99.9% 或更大,更优选地 99.95% 或更大并且更优选地 99.99% 或更大,或者更优选地 100% 的手性纯度的药物组合物。

[0070] 本发明的另一优选的实施方案是治疗或预防帕金森症或其症状的方法,所述方法包括给予治疗有效量的 R(+)-普拉克索和治疗有效量的 S(-)-普拉克索。优选地,所述 R(+)-普拉克索和所述的 S(-)-普拉克索在单个组合物中被给予,但可以以分隔的组合物的方式被给予。所述治疗有效量优选为对提供包括治疗和预防帕金森症及其发展或其症状的神经保护作用有效。在一个实施方案中,治疗有效量的 R(+)-普拉克索是从大约 0.1mg/kg/天到大约 1,000mg/kg/天,从大约 1mg/kg/天到大约 100mg/kg/天,优选地从大约 3mg/kg/天到大约 70mg/kg/天,更优选地从大约 7mg/kg/天到大约 40mg/kg/天。在优选的实施方案中,治疗有效量的 S(-) 是每天从大约 0.0625 毫克到大约 6 毫克,更优选地大约 0.375 毫克到大约 4.5 毫克,更优选地每天大约 0.125 毫克到大约 1.5 毫克,包括优选地大约 0.375 毫克/天、0.75 毫克/天、0.125 毫克、0.25 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克和 1.5 毫克、每天 2.25 毫克、每天 3.0 毫克、每天 3.75 毫克、每天 4.5 毫克以及每天 6 毫克。

[0071] 在一个实施方案中,提供包括给予 R(+)-普拉克索的治疗或预防帕金森症的方法。

所述 R(+) 普拉克索可以以包含治疗有效量的 R(+) 普拉克索的组合物、优选为药物组合物给予。更优选地,所述方法包括给予包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索的药物组合物,所述药物组合物具有针对 R(+) 对映异构体的大于 80%、优选地大于 90%、更优选地大于 95%、最优选地大于 99%,包括 99.5%或更大、99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大,优选地 99.95%或更大,更优选地 99.99%或更大,或者 100%的手性纯度。所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 50 毫克到大约 5,000 毫克,大约 100 毫克到大约 3,000 毫克,优选地从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克,更优选地从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克。所述药物组合物可以适合于口服给药。在另外的实施方案中,所述的药物组合物可以包含无可察觉不良作用水平的量的 S(-) 普拉克索或非有效剂量 (non-effective dose) 量的 S(-) 普拉克索。在另一个实施方案中,所述药物组合物基本上由 R(+) 普拉克索组成。

[0072] 本发明的实施方案包括可以口服给药,优选为作为固体口服剂给药,并且更优选为可以是胶囊剂或片剂的固体口服剂给药的组合物。在优选的实施方案中,本发明的组合物可以被配制为用于口服给药的片剂。

[0073] 本发明的实施方案包括药物组合物,所述药物组合物包括 R(+) 普拉克索和无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 剂量的量的 S(-) 普拉克索。实施方案的药物组合物作为氧化应激的抑制剂、脂质过氧化的抑制剂可以是有效的,在氧自由基的解毒作用中是有效的,并且作为神经保护基是有效的。在实施方案中,S(-) 普拉克索的 NOAEL 剂量的量可以是不超过 1.50 毫克的量。在其余的实施方案中,所述 S(-) 普拉克索的 NOAEL 剂量的量可以是不超过 0.5mg,更优选为 0.05mg 的量。

[0074] 本发明的其他的实施方案包括药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索。

[0075] 前述的优选实施方案的每一个都采用了使用包括针对 R(+) 普拉克索和 S(-) 对映异构体手性纯的普拉克索、或者其药物学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以按从 0.1mg/kg/天到大约 1,000mg/kg/天之间范围内的剂量给予受试者。优选地,所述组合物可以按从大约 50 毫克到大约 5,000 毫克,大约 100 毫克到大约 3,000 毫克,从大约 300 毫克到大约 1,500 毫克或从大约 500 毫克到大约 1,000 毫克的剂量的 R(+) 普拉克索给药。这些普拉克索的剂量优选地是具有 97%或更大的化学纯度以及针对 R(+) 对映异构体 99.6%或更大、99.7%或更大、99.8%或更大、99.9%或更大,优选地 99.95%或更大并且更优选地 99.99%或更大的手性纯度的制备物。在优选的实施方案中,包括普拉克索,或者其药物学上可接受的盐的所述组合物可以具有针对 R(+) 对映异构体的 100%的手性纯度。所述组合物可以进一步包括载体。本发明所述的组合物可以口服给药,优选地作为固体口服剂给药,并且更优选的作为可以是胶囊剂或片剂的固体口服剂给药。在优选的实施方案中,本发明的组合物可以被配制为用于口服给药的片剂。

[0076] 对于具有这样的针对 R(+) 和 S(-) 的对映异构体的高手性纯度的普拉克索组合物的需求从本文所公开的实验数据中是显然的(见实施例以及表 3 和 4)。先前在文献中的数据表明作为多巴胺激动剂,普拉克索的 R(+) 对映异构体比 S(-) 对映异构体活性小 10 到 200 倍。出乎意料地,此报道的比例可能大大低估了普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体对于多巴胺受体的不同的亲和性(见实施例),并且由此未能认识到手性纯的程度对于使

得 R(+) 普拉克索作为治疗组合物是实用的或合适的是必要的。实际上,如在表 3 中所展示的,作为多巴胺激动剂,R(+) 对映异构体可能比普拉克索的 S(-) 对映异构体要小超过 5000 倍的活性(表 3)。此外,在动物研究中,针对 R(+) 对映异构体的 NOAEL 剂量比 S(-) 对映异构体大 20,000 倍(表 4)。因此,对于那些针对 R(+) 对映异构体手性纯的普拉克索的组合物,即使是由 S(-) 对映异构体的小的(小数的百分数的)污染可以具有可察觉的并且可预测的不良后果。

[0077] 尽管不希望受缚于理论,这些数据(见实施例和表 3 和 4)代表了几个有趣的可能性。首先,所述数据证明所述普拉克索组合物针对 R(+) 对映异构体高的(接近绝对的)手性纯度。在本文的研究中,R(+) 普拉克索以高剂量水平给药(等效于 1,000mg 到 3,000mg 的人类剂量;见实施例),即使是最小量的 S(-) 普拉克索都可以对所观察到的 NOAEL 和 MTD 有贡献。举例来说,关于基于由狗获得的数据的人类等效剂量,针对 R(+) 对映异构体的 MTD 已经显示为对于 70kg 的人类受试者的大约 3,000mg 等效,而针对所述的 S(-) 对映异构体的等效 MTD 仅仅和针对同样的受试者的 0.30mg 等效(表 4)。这是 10,000 倍的差别。如上面所提到的,针对所述的 R(+) 对映异构体的 NOAEL 剂量比针对所述的 S(-) 对映异构体大 20,000 倍。因此,如果想假设所观察到的副作用都仅起源于 S(-) 对映异构体的污染,用于这些研究的 R(+) 普拉克索组合物必须是至少是 99.99% 纯。另一方面,这些数据证明可以安全给药的所述普拉克索的 R(+) 对映异构体的高剂量水平。这些数据凸显了可以用于本发明的各方面的普拉克索的 R(+) 对映异构体的高手性纯度的重要性。

[0078] 本发明的 S(-) 普拉克索和 R(+) 普拉克索可以通过在共同待决的,2007 年 3 月 14 日递交的,题为“合成和纯化 R(+) 和 S(-) 普拉克索的方法”的美国临时申请号 60/894,829,以及 2007 年 3 月 14 日递交的,题为“对映异构纯化手性化合物的方法”的美国临时申请号 60/894,814 中公开的方法合成和/或纯化,所述临时申请通过引用整体包括在本文中。具体地,针对 R(+) 和 S(-) 对映异构体是手性纯的普拉克索制备物可以用双分子亲核取代反应(SN₂)来生产。该过程包括将分子式是 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑的二胺溶解在有机溶剂中,使所述的二胺和磺酸丙酯和卤代丙烷在足以产生并沉淀普拉克索盐的条件下反应,并回收所述的普拉克索盐。在一实施方案中,所述的磺酸丙酯可以是对甲苯磺酸丙酯。足以产生并沉淀普拉克索盐的条件包括使用二甲基甲酰胺作为有机溶剂并将溶解的二胺在提升的温度下加热。将磺酸丙酯或卤代丙烷的混合物,优选为大约 1.25 摩尔当量,溶解在二甲基甲酰胺(优选为约 10 体积)中,将二异丙基乙胺(优选为大约 1.25 摩尔当量)在几小时的时段上在搅拌下缓缓加至加热的二胺。可替换地,所述的二异丙基乙胺可以与所述的二胺一起加至所述反应,而所述的磺酸丙酯或卤代丙烷可以溶于二甲基甲酰胺中形成混合物,其可以在搅拌下几小时内加至所述反应。所述反应的提升的温度可以是大约 65°C 或更低。反应所必需的次数随所述反应物、溶剂系统的特性(identity)以及所选择的温度变化,并且可以被本领域技术人员理解。

[0079] 本过程的实施方案进一步包括将所述反应冷却到大约室温并搅拌所述反应几小时。该过程还进一步包括将所述反应过滤以分离固体沉淀,用醇洗涤所述沉淀,并在真空下干燥所述沉淀。此过程的普拉克索盐反应产物呈现超过反应物的高的化学纯度以及提高的光学纯度。不希望受缚于理论,提高的光学纯度可能是由于所述普拉克索盐反应产物在反应混合物的极性溶剂中受限的溶解性。因此从反应混合物中纯化最终的普拉克索反应产物

包括简单的研碎并在易挥发的溶剂例如乙醇或庚烷中洗涤沉淀的普拉克索盐,接着真空干燥。

[0080] R(+) 和 S(-) 普拉克索制备物的化学和手性纯度可以至少用 HPLC、¹³C-NMR, ¹H-NMR 和 FTIR 证实。在优选的实施方案中,所述的 R(+) 普拉克索可以由以上所描述的方法制备,其产生对映异构纯的材料。可替代地,可以使用 2007 年 3 月 14 日递交的,题为“合成和纯化 R(+) 和 S(-) 普拉克索的方法”的美国临时申请号 60/894,829 以及 2007 年 3 月 14 日递交的,题为“对映异构纯化手性化合物的方法”的美国临时申请号 60/894,814 中公开的纯化流程图,从 R(+) 和 S(-) 普拉克索纯化 R(+) 或 S(-) 普拉克索,所述临时申请通过引用整体包括在本文中。基于对映异构的盐在所得的非手性试剂中的不溶性,针对 R(+) 和 S(-) 对映异构体手性纯的普拉克索可以由对映异构富集的普拉克索酸加合溶液研碎。该过程的实施方案包括将针对 R(+) 和 S(-) 对映异构体对映异构富集的普拉克索在升温下溶解在有机溶剂中,添加从大约 1.0 摩尔当量到大约 2.0 摩尔当量的选定的酸,将所述的反应冷却到室温,在室温搅拌所述冷却的反应一段延长的时间并回收对映异构纯的 R(+) 和 S(-) 普拉克索。

[0081] 由以上方法任一者制备的手性纯的 R(+) 和 S(-) 普拉克索可以被转化为 R(+) 和 S(-) 普拉克索的药学上可接受的盐。举例来说,由于其高的水溶性,二盐酸化物是优选的药用盐。所述二盐酸化物可以在一步方法中由普拉克索的其他的盐制备,所述的一步方法包括例如将普拉克索的对映异构体或者盐与浓盐酸在例如醇的有机溶剂中在降低的温度下反应。优选的降低的温度是从大约 0°C 到 5°C 的温度。可以添加例如甲基叔丁醚的有机溶剂,并且所述反应可以搅拌额外的一小时。所述的普拉克索二盐酸化物产品可以通过过滤从所述反应混合物回收,用醇洗涤并真空干燥。

[0082] 本文所公开的用于制造和纯化 S(-) 普拉克索和 R(+) 普拉克索或者其药学上可接受的盐的每种方法都可放大以提供工业规模的量以及产率,供应具有高的化学和手性纯度两者的产品。同样,在优选的实施方案中,对映异构纯的 R(+) 或 S(-) 普拉克索可以以如满足大规模药用需求所需的大批量制造。

[0083] 本文所使用的高手性纯度的普拉克索,R(+) 或 S(-) 普拉克索,允许可以具有宽的单次和日剂量范围的治疗组合物。在一个实施方案中,R(+) 或 S(-) 普拉克索的组合物可以用于治疗神经退化疾病,或者其他与线粒体功能障碍或氧化应激增加相关的疾病。本发明的组合物在其他在本文中未列举的紊乱中的治疗也可能是有用的,并且在本发明中任何提供的列举都仅仅是为了举例的目的,并且是非限定性的。

[0084] 因此,本发明组合物的神经保护作用可能至少部分得自普拉克索的 R(+) 对映异构体通过三种机理中的至少一种防止神经细胞的死亡的能力。第一,普拉克索的 R(+) 对映异构体可能可以降低具有损伤的线粒体能量产生的细胞中反应性氧物种的形成。第二,普拉克索的 R(+) 对映异构体可以部分恢复已与阿尔茨海默症,帕金森氏症和肌萎缩侧索硬化症相关联的降低的线粒体膜的能力。第三,普拉克索的 R(+) 对映异构体可以阻断阿尔茨海默症,帕金森氏症和肌萎缩侧索硬化症以及线粒体损伤的药理学模型所产生的细胞死亡途径。

[0085] 本发明的实施方案是包括单独的或与 S(-) 普拉克索组合的 R(+) 普拉克索,或者其药学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以进一步包括药学上可接受的载体。本

发明另外的实施方案是包括单独的或与 S(-) 普拉克索组合的治疗有效量的 R(+) 普拉克索,或其药理学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以进一步包括药理学上可接受的载体。本发明进一步的实施方案是包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索或其药理学上可接受的盐,以及无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 量的 S(-) 普拉克索的组合物。所述治疗组合物可以进一步包括药理学上可接受的载体。本发明的组合物可以口服给药,优选为作为固体口服剂给药,更优选地作为可以是胶囊剂或片剂的固体口服剂给药。在优选的实施方案中,本发明的组合物可以配制为用于口服给药的片剂。

[0086] 本发明另外的实施方案是作为神经保护剂有用的组合物,所述组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索,或者其药理学上可接受的盐以及治疗有效量的 S(-) 普拉克索,或者其药理学上可接受的盐。所述组合物可以进一步包括药理学上可接受的载体。所述组合物在治疗通过神经保护剂的作用可以被减缓的疾病中可以是有益的。本发明的额外的实施方案是适于用作神经保护剂的治疗组合物,所述的治疗组合物包括治疗有效量的 R(+) 普拉克索,或者其药理学上可接受的盐,以及治疗有效量的 S(-) 普拉克索,或者其药理学上可接受的盐。所述组合物可以进一步包括药理学上可接受的载体。所述治疗组合物在与涉及神经退化或神经细胞死亡的疾病的治疗中是有益的。

[0087] 这几个包括单独的或与 S(-) 普拉克索组合的作为活性剂的 R(+) 普拉克索的实施方案的组合物作为氧化应激的抑制剂、脂质过氧化的抑制剂是有效的,在氧自由基的解毒作用中以及线粒体功能的正常化中是有效的。另外,其作为针对受损的运动功能的治疗以及可能影响心脏的和横纹肌以及视网膜组织的退化性疾病中可能是有效的。

[0088] 本发明的又一实施方案是通过给予单独的或与 S(-) 普拉克索组合的治疗有效量的 R(+) 普拉克索用于治疗神经退行性疾病的方法。根据此实施方案,所述单独的或与 S(-) 普拉克索组合的 R(+) 普拉克索可以通过与一种或更多种药理学上可接受的载体组合而配制为药物或治疗组合物。实施方案包括可以口服给药的,优选为作为固体口服剂形式给药的,更优选的是作为可以是胶囊剂或片剂的固体口服剂给药的药物或治疗组合物。在优选的实施方案中,所述药物或治疗组合物被配制为片剂或胶囊剂形式以用于口腔给药途径。这种剂型中非活性成分的组成和量可以取决于所述活性成分的量,以及所述片剂或胶囊剂的尺寸和形状。本领域技术人员可以容易意识到并理解这些参数。

[0089] 所述的药物或治疗组合物可以作为单独的单位剂量,或作为多个单位剂量大量制备、包装或销售。

[0090] 为了本发明的目的,如本文所使用的 S(-) 普拉克索和 / 或 R(+) 普拉克索的“盐”是任何酸加合盐,优选为药理学上可接受的酸加合的盐,包括,但不限于,含卤酸盐,例如,举例来说,氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸盐;无机酸盐,例如,举例来说,硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸盐;有机酸盐,例如,举例来说,磺酸盐(甲磺酸、三氟甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸)、醋酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡糖酸、乳酸、苦杏仁酸、粘酸、扑酸(Pamoic acid)、泛酸、草酸和马来酸盐;以及氨基酸盐,例如天冬氨酸或谷氨酸盐。所述的酸加合盐可以是单酸或二酸加合盐,例如二氢卤酸盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有的情况下,所述的酸加合盐都被用作非手性试剂,其选择并非基于任何期望的或已知的对本发明产品的特定的光学异构体发生作用或沉淀的优先性(例如,与现有技术中 D(+) 酒石酸的特定的使用相反,所述的 D(+) 酒石酸可以优先地沉淀普拉克索的 R(+) 对

映异构体)。

[0091] “药物学上可接受的盐”意图指那些落入正确的医学判断范围内的那些适于与人类或较低等动物的组织接触而没有不当的毒性、刺激性、过敏反应等等并且与合理的获益/风险比例相称的盐。药物学上可接受的盐在本领域中是公知的。举例来说, Berge 等人(1977) 药物科学 (J. Pharm. Sciences) 第 6 卷, 1-19 页详细描述了药物学上可接受的盐。

[0092] 所述的组合物可以配制为口服、经眼、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、皮下、腹腔内、泡囊内、鼻内、经肠、局部、舌下或经直肠给药。在实施方案中, 治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 0.1mg/kg/天到大约 1,000mg/kg/天或从大约 1mg/kg/天到大约 100mg/kg/天。在优选的实施方案中, 所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 3mg/kg/天到大约 70mg/kg/天。在更优选的实施方案中, 所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 7mg/kg/天到大约 40mg/kg/天。在实施方案中, 所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以从大约 50mg 到大约 5,000mg, 从大约 100mg 到大约 3,000mg, 优选地从大约 300mg 到大约 1,500mg, 或者更具体地从大约 500mg 到大约 1,000mg。

[0093] 在本发明的实施方案中, S(-) 普拉克索的 NOAEL 剂量的量是不超过 1.5mg, 不超过 0.5mg, 或更优选地不超过 0.05mg 的量。在另一优选的实施方案中, 所述 S(-) 普拉克索的 NOAEL 剂量的量是每单位剂量不超过 0.0007mg/kg 的量。

[0094] 普拉克索组合物针对特定的对映异构体可以具有至少 99.5%, 优选地至少 99.6%, 优选地至少 99.7%, 优选地至少 99.8%, 优选地至少 99.9%, 优选地至少 99.95%, 并且更优选地至少 99.99% 的手性纯度。在优选的实施方案中, 普拉克索对映异构体, 或者其药物学上可接受的盐的手性纯度可以是 100%。在实施方案中, 所述组合物可以进一步包括药物学上可接受的载体。

[0095] 本发明的实施方案包括可以口服给药, 优选为作为固体口服剂给药, 并且更优选为是胶囊剂或片剂的固体口服剂给药的组合物。在优选的实施方案中, 本发明的组合物可以配制为用于口服给药的片剂。

[0096] 本发明的另一个实施方案是基本上由治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索组成的组合物。本发明的另一个实施方案是由治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索组成的组合物。这些组合物可以优选地是治疗组合物或药物组合物。

[0097] 本发明的另一个实施方案是包括以单位剂量形式给药的治疗有效量的 R(+) 普拉克索和 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索。优选的单位计量形式包括适合于口服给药的那些, 包括但不限于, 胶囊剂、片剂等等。表 1 显示各种示例性的实施方案。在表 1 的每一列中显示的是可以以 NOAEL 剂量的量共同给药 S(-) 普拉克索的量, 所述的量作为所述组合物针对普拉克索的 R(+) 对映异构体的手性纯度的函数。所述治疗有效量的 R(+) 普拉克索可以是大约 50mg 到大约 5,000mg, 优选地从大约 100mg 到大约 3,000mg, 优选地从大约 300mg 到大约 1,500mg, 更优选地从大约 500mg 到大约 1,000mg。此剂量可以作为单个的日剂量给药, 或是被划分为在一整天给药的几个剂量, 例如每天 1 到 5 个剂量。所述的 S(-) 普拉克索的 NOAEL 剂量可以是优选地低于 1.5mg、优选地低于 0.5mg、或更优选地低于 0.05mg。因此, 作为非限定性的实施例, 本发明的实施方案可以是作为单个单位剂量给予患者的 1,500mg/天的剂量, 所述剂量可以具有针对普拉克索的 R(+) 对映异构体至少大约 99.967% 的手性

纯度以使 S(-) 普拉克索的不良作用的量保持在 0.5mg/ 剂量之下。可替代地,以三个 500mg 的单独的剂量给予患者的 1,500mg/ 天的剂量可以具有至少大约 99.90% 的 R(+) 普拉克索的手性纯度以使 S(-) 普拉克索的不良作用剂量可以保持在 0.5mg/ 剂量或 1.5mg/ 天之下。关于表 1, 允许本文所陈述的治疗有效量的 R(+) 普拉克索和治疗有效量的、但非不良作用剂量的量的 S(-) 普拉克索的期望组合的任何手性纯度和单位剂量的组合都可以使用。

[0098] 本发明的另一个实施方案是作为片剂配制适合于口服给药的药物组合物,所述的药物组合物包括大于 50mg 的量的 R(+) 普拉克索和小于 0.05mg 的 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索,优选地,大于 100mg 的量的 R(+) 普拉克索和小于 0.05mg 的 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索,并且更优选地,大于 250mg 的量的 R(+) 普拉克索和小于 0.05mg 的 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索。另一个优选实施方案的是配制为适合于口服给药的片剂的药物组合物,所述药物组合物包括大于 500mg 的量的 R(+) 普拉克索和小于 0.05mg 的 NOAEL 剂量的量的 S(-) 普拉克索。

[0099] 表 1:基于 R(+) 普拉克索手性纯度的优选的 S(-) 普拉克索的无可察觉不良作用水平剂量

[0100]

%手性 纯度	R(+)普拉克索的单位剂量的量(mg)												
	20	25	30	50	75	100	120	150	200	250	500	1000	1500
99.9967	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.003	0.004	0.005	0.007	0.008	0.017	0.033	0.050
99.9958	0.001	0.001	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.008	0.010	0.021	0.042	0.062
99.9950	0.001	0.001	0.002	0.002	0.004	0.005	0.006	0.007	0.010	0.012	0.025	0.050	0.075
99.9933	0.001	0.002	0.002	0.003	0.005	0.007	0.008	0.010	0.013	0.017	0.033	0.067	0.100
99.9900	0.002	0.003	0.003	0.005	0.008	0.010	0.012	0.015	0.020	0.025	0.050	0.100	0.150
99.9833	0.003	0.004	0.005	0.008	0.013	0.017	0.020	0.025	0.033	0.042	0.084	0.167	0.250
99.9800	0.004	0.005	0.006	0.010	0.015	0.020	0.024	0.030	0.040	0.050	0.100	0.200	0.300
99.9750	0.005	0.006	0.008	0.013	0.019	0.025	0.030	0.038	0.050	0.063	0.125	0.250	0.375
99.9667	0.007	0.008	0.010	0.017	0.025	0.033	0.040	0.050	0.067	0.083	0.167	0.333	0.500
99.9583	0.008	0.010	0.013	0.021	0.031	0.042	0.050	0.063	0.083	0.104	0.208	0.417	0.625
99.9500	0.010	0.012	0.015	0.025	0.037	0.050	0.060	0.075	0.100	0.125	0.250	0.500	0.750
99.9333	0.013	0.017	0.020	0.033	0.050	0.067	0.080	0.100	0.133	0.167	0.333	0.667	1.000
99.9000	0.020	0.025	0.030	0.050	0.075	0.100	0.120	0.150	0.200	0.250	0.500	1.000	1.500
99.8333	0.033	0.042	0.050	0.083	0.125	0.167	0.200	0.250	0.333	0.417	0.834	1.667	2.500
99.8000	0.040	0.050	0.060	0.100	0.150	0.200	0.240	0.300	0.400	0.500	1.000	2.000	3.000
99.7500	0.050	0.063	0.075	0.125	0.188	0.250	0.300	0.375	0.500	0.625	1.250	2.500	3.750
99.6667	0.067	0.083	0.100	0.167	0.250	0.333	0.400	0.500	0.667	0.833	1.667	3.333	5.000
99.5800	0.084	0.105	0.126	0.210	0.315	0.420	0.500	0.630	0.840	1.050	2.100	4.200	6.300
99.5000	0.100	0.125	0.150	0.250	0.375	0.500	0.600	0.750	1.000	1.250	2.500	5.000	7.500
99.3333	0.133	0.167	0.200	0.333	0.500	0.667	0.800	1.000	1.333	1.667	3.334	6.667	10.00
99.0000	0.200	0.250	0.300	0.500	0.750	1.000	1.200	1.500	2.000	2.500	5.000	10.00	15.00
98.3300	0.334	0.418	0.500	0.835	1.253	1.670	2.004	2.505	3.340	4.175	8.350	16.70	25.00
98.0000	0.400	0.500	0.600	1.000	1.500	2.000	2.400	3.000	4.000	5.000	10.00	20.00	30.00
97.5000	0.500	0.625	0.750	1.250	1.875	2.500	3.000	3.750	5.000	6.250	12.50	25.00	37.50

[0101] 优选的 S(-) 普拉克索的无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 剂量的量可以低于 0.5mg, 优选地低于 0.05mg。

[0102] 本发明的化合物可以以常规方式通过任何其是活性的途径给药。给药可以是全身的、局部的或口服的。举例来说, 给药可以是, 但不限于肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜

内、透皮、口服、颊、或眼的途径，或者阴道内、泡囊内、通过吸入、通过积存注射或通过植入给药。因此，本发明所述化合物的给药（单独的或者与其他药物组合的）模式可以是，但不限于，舌下、可注射的（包括皮下或肌肉注射的速效、积存、植入物和小丸形式）或通过使用阴道乳膏、栓剂、子宫托、阴道环、直肠栓剂、宫内避孕器、以及透皮形式，如贴膏和乳膏。

[0103] 可以给予需要的患者 R(+) 普拉克索的剂量可以在每天大约 0.1mg/kg 到每天大约 1,000mg/kg 之间变化。所述的剂量可以作为单个的日剂量给药或可以划分为在一整天内给药的几个剂量，例如 1 到 5 个剂量。给药途径可以包括口服、舌下、透皮、直肠、或任何其他可到达的肠胃外途径。本领域普通技术人员将会理解并认识到对需要的患者给药所述的剂量和所述剂量的时间安排。治疗的剂数和持续时间可以变化，并且可以以本领域技术人员基于监测和测量神经和非神经组织的改善的评定作为基础。此评定可以基于改善的外在体征，例如提高的肌肉控制，或基于内在的生理学特征或标记物而做出。剂量还可以取决于正治疗的不适或疾病，正治疗的不适或疾病的程度并且进一步取决于患者的年龄和体重。

[0104] 给药的具体模式将取决于指标。给药的具体途径和剂量方案的选择可以由临床医生按照临床医生已知的方法调整或滴定以获得最佳的临床响应。给药的化合物的量可以是治疗有效的量。要给药的剂量可以基于正被治疗的受试者的特征，所述特征例如，被治疗的具体的动物或人受试者、年龄、体重、健康、同时进行治疗类型，如果有的话，以及治疗的频率，并且可以容易地由本领域技术人员（例如，临床医生）确定。

[0105] 本发明组合物的优选的给药途径可以是口服，更优选的途径是呈片剂、胶囊剂、糖锭等等形式。在优选的实施方案中，本发明的组合物可以被配制为用于口服给药的片剂。片剂可以通过可选地与一种或更多辅助成分一起压制或模制而制造。压片可以通过在合适的机器中压制呈自由流动形式的例如粉末或颗粒的活性成分，可选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑、表面活性剂或分散剂混合而制备。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制由惰性液体稀释剂润湿的磨成粉的化合物而制造。

[0106] 所述的片剂可以是未经包覆的或者其可以通过已知的技术包覆，可选地延迟在消化道中崩解和吸收，并由此提供在较长的阶段上的持续的作用。包衣可以适于以预定形式释放活性化合物（例如，为了实现受控释放剂型）或者可以适于不释放所述活性化合物直至其通过胃（肠溶包衣）。所述包衣可以是糖包衣、膜包衣（例如基于羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸酯共聚物、聚乙二醇和/或聚乙烯基吡咯烷酮），或者肠溶包衣（例如，基于甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇醋酸苯二甲酸酯、紫胶和/或乙基纤维素）。此外，可以使用时间延迟材料，例如，单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯。固体片组合物可以包括适于保护所述组合物免于不希望的化学变化（例如在释放所述活性药物物质之前的化学降解）的包衣。

[0107] 含有本发明的组合物的药物剂型以及合适的载体可以是任何数目的包括有效量的本发明的聚合物或共聚物的固体剂形式，所述的固体剂形式包括，但不限于，片剂、胶囊剂、扁囊剂、小丸、丸剂、粉末和颗粒；局部剂量形式，其包括，但不限于，溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体、软膏、膏剂、乳膏、凝胶和胶冻，以及泡沫；和肠胃外剂型，其包括，但不限于，溶液、悬浮液、乳液和干粉。本领域中还已知的是活性成分可以包含在具有药物学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水载体、水溶性载

体、乳化剂、缓冲剂、润湿剂、湿润剂、增溶剂、防腐剂等等的剂型中。给药的手段和方法在本领域中是已知的，并且技术人员可以参考各种药理学参考文献为指导。举例来说，可以查阅现代药理学 (Modern Pharmaceutics), Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979) 以及 Goodman & Gilman 的治疗的药理学基础 (The Pharmaceutical Basis of Therapeutics), 第六版, MacMillan Publication Co., 纽约 (1980)。

[0108] 本发明所述的化合物可以针对通过注射的肠胃外给药配制，所述注射例如团注或连续输注。所述化合物可以通过在大约 15 分钟到大约 24 小时的时段上连续输注给药。注射剂型可以以单位剂量形式存在，例如以安瓿或多剂量容器形式，具有添加的防腐剂。所述组合物可以采取例如在油或者水相媒介液中的悬浮液、溶液或乳液的形式，并且可以包含例如悬浮的、稳定的和 / 或分散试剂的配方试剂。

[0109] 针对口服给药，所述化合物可以容易地通过将化合物与本领域公知的药物学上可接受的载体组合而配制。如本文所使用的，术语“药物学上可接受的载体”意指各种类型的无毒的、惰性的固态、半固态的液体填充剂、稀释剂、包封材料、配方辅助剂或者简单地是无菌的水相介质，例如盐水。可起药物学上可接受载体作用的所述材料的一些实例是糖，例如乳糖、葡萄糖以及蔗糖，例如玉米淀粉和土豆淀粉的淀粉，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及醋酸纤维素的纤维素及其衍生物，粉末状的黄耆胶；麦芽、明胶、滑石；例如可可脂以及栓剂蜡的赋形剂；例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油的油；例如丙二醇的双羟基醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇的多元醇；例如油酸乙酯以及月桂酸乙酯、琼脂的酯；例如氢氧化镁和氢氧化铝的缓冲剂；藻酸；无热原水；等渗盐水、林格氏液；乙醇及磷酸盐缓冲液，以及其他相容的用于药用剂型的无毒物质。这些载体使本发明的化合物可以为了要被治疗的患者的口服摄取的目的被配制为片剂、丸剂、糖丸 (dragees)、胶囊剂、液体制剂、凝胶、糖浆、浆状剂、悬浮液等。用于口服使用的药用制备物，可以通过添加固体的赋形剂，如果期望的话，可选地研磨所产生的混合物，并在添加合适的辅助剂后加工颗粒混合物，以获得药片或糖丸芯。合适的辅料包括，但不限于，填充剂，例如糖，包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇以及山梨糖醇；纤维素制备物，例如，但不限于玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠以及聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。如果期望的话，可以添加崩解剂，例如，但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸或其盐，如藻酸钠。

[0110] 可以给糖丸芯提供合适的包衣。为了此目的，可以使用浓缩的糖溶液，所述浓缩的糖溶液可以可选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇，和 / 或二氧化钛，漆溶液，以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以添加到药片或糖丸包衣用于辨识或区分不同活性化合物剂量的组合。

[0111] 可以口服使用的药物制备物包括，但不限于，由明胶制成的推合胶囊剂，以及明胶以及例如甘油或山梨糖醇的增塑剂制成的软的、密封的胶囊剂。所述的推合胶囊剂可以包含与填充剂掺合的活性成分，所述填充剂如，乳糖，例如淀粉的粘合剂和 / 或如，例如滑石或硬脂酸镁的润滑剂，以及可选地，稳定剂。在软胶囊剂中，活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液体石蜡或者液体聚乙二醇。此外，可以添加稳定剂。所有的口服给药的配方均应处于适于给药的剂量。

[0112] 用于口服使用的剂型还可以呈其中活性成分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷

酸钙或高岭土混合的硬质明胶胶囊剂,或者呈其中所述活性成分与水或油介质混合的软明胶胶囊剂,所述油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0113] 水相悬浮剂含有与适于制造水相悬浮剂的赋形剂掺合的活性材料。这样的赋形剂是悬浮剂,举例来说,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和合金欢胶;分散或润湿剂可以是天然的磷脂,例如卵磷脂,或亚烷基氧化物和脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷和长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧十六烷醇,或者环氧乙烷和由脂肪酸和己糖醇(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)得到的偏酯(partial ester)的缩合产物,或者环氧乙烷和由脂肪酸和己糖醇酐得到的偏酯(例如聚亚乙基脱水山梨糖醇单油酸酯)的缩合产物。所述的水相悬浮剂还可以包含一种或更多防腐剂,例如乙基、n-丙基, p-羟基苯甲酸酯,一种或更多的着色剂、一种或更多的调味剂,以及一种或更多的增甜剂,例如蔗糖或糖精。

[0114] 油性悬浮剂可以通过将所述的活性成分悬浮在植物油,例如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油中,或矿物油,如液体石蜡中而配制。油性悬浮剂可以包含增稠剂,例如蜂蜡,硬质石蜡或十六醇。可以添加例如在前文阐明的增甜剂,以及调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加例如抗坏血酸的抗氧化剂而保存。

[0115] 适于通过加水制备水相悬浮剂的可分散的粉末或颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或更多的防腐剂掺合的活性成分。合适的分散或润湿剂以及悬浮剂由以上已经提到的示例。其他的赋形剂,例如增甜的、调味的以及着色的试剂也可以存在。

[0116] 本发明的药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。所述油相可以是例如橄榄油或花生油的植物油,或者例如液体石蜡的矿物油,或其混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如合金欢胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,例如,大豆、卵磷脂,以及由脂肪酸和己糖醇酐得到的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及所述的偏酯和环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。该乳剂可以包含增甜和调味剂。

[0117] 糖浆和酏剂可以用增甜剂,例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这些剂型还可以包含缓和剂、防腐剂以及调味和着色剂。

[0118] 针对口腔或舌下给药,所述组合物可以采取以任何常规方式配制的片剂、闪熔体(flash melts)或糖锭。

[0119] 针对吸入给药,用于根据本发明的使用的化合物可以方便地处于由加压包或喷雾器,采用合适的推进剂给出的气溶胶喷雾的形式递送,所述的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳以及其他合适的气体。在压缩的气溶胶的情况下,剂量单位可以由提供递送计量量的阀门确定。例如用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊剂或药筒可以被配制为含有所述化合物和合适的粉末基础剂例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0120] 本发明的化合物还可以配制为例如栓剂或保留灌肠剂的直肠用组合物,例如,包含常规的栓剂基础剂例如可可脂或其他的甘油酯。

[0121] 除了之前描述的剂型之外,本发明的化合物还可以配制为积存制剂(depot preparation)。这样的长效剂型可以通过植入(例如皮下或肌内)给药或通过肌内注射给药。

[0122] 积存注射可以在大约1到大约6个月或更长的间隔给药。因此,举例来说,所述化合物可以用合适的聚合的或疏水的材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或者离子交

换树脂,或者略溶的衍生物,例如略溶的盐配制。

[0123] 在透皮给药中,本发明的化合物,举例来说可以应用于硬膏剂,或者可以应用于通过透皮的治疗系统,从而供给至生物体。

[0124] 化合物的药物和治疗组合物还可以包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的实例包括,但不限于碳酸钙、磷酸盐、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶以及例如,举例来说聚乙二醇的聚合物。

[0125] 本发明的化合物还可以与其他的活性成分组合给药,所述的活性成分例如,举例来说,佐剂、蛋白酶抑制剂或其他相容的药物或化合物,其中所述组合认为在实现本文所描述的期望的效果中是合乎期望或有利的。

[0126] 本发明的各方面将参照以下非限定性的实施例而举例说明。

[0127] 实施例 1

[0128] 测定多巴胺受体对普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体的亲和性

[0129] 普拉克索的 S(-) 对映异构体过去已经被鉴定为在 D₂(S 和 L 异构物两者)、D₃ 和 D₄ 受体上高亲和性多巴胺受体配体,尽管对于 D₃ 受体亚基可见最高的亲和性。已经将来自几份临床试验和期刊出版物的 S(-) 普拉克索的多巴胺受体配体亲和性列表(数据复制于表 2 中)。尽管进行每个研究或实验的条件略有不同,并且使用了不同的放射配体,所述数据显示针对不同多巴胺受体的可比的亲和性。在普拉克索 R(+) 对映异构体的多巴胺受体亲和性研究也示于表 2 中。这些数据证明普拉克索的两种对映异构体对于所有多巴胺受体的亲和性的出乎意料的大的差异,针对 D₃ 受体亚型 R(+) 对映异构体显示比 S(-) 对映异构体少大约 5,000 倍的亲和性,以及针对 D_{2L} 和 D_{2L} 受体亚型低 >10,000 倍的亲和性。

[0130] 表 2:针对普拉克索对映异构体的对比性的人类多巴胺受体亲和性

[0131]

受体	S(-) 普拉克索 *	R(+) 普拉克索 **	
	K _i (nM)	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)
D ₁	>50,000	>100,000	>100,000
D _{2S}	2.2	29,000	87,000
D _{2L}	3.9	>100,000	>100,000
D ₃	0.5	2,700	12,000
D ₄	5.1	8,700	22,000
D ₅	>50,000	>100,000	>100,000

[0132] * 历史数据

[0133] ** 来自本研究的数据

[0134] R(+) 普拉克索由制造商 AMRI 以干粉形式提供给我们的签约研究机构 Cerep。R(+) 普拉克索的溶液由 DMSO 中的储备液制备。试验八个浓度:50nM、100nM、500nM、1 μ M、5 μ M、10 μ M、50 μ M、100 μ M。这些浓度在表达人类的克隆多巴胺受体 (D₁、D_{2S}、D_{2L}、D₃、D₄、D₅) 的 CHO(中国仓鼠卵巢)或 HEK293(人胚肾细胞)细胞系中试验。每个实例中的放射配体是 [³H] 螺环哌丁苯 (spiperone) 或者 [³H]SCH23390(一种经典的 D₁ 多巴胺受体拮抗剂,盐酸 R-(+)-7-氯-8-羟基-3-甲基-1-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂䓬),两种拮抗剂均处于 0.3nM。温育 60 分钟,并且采用闪烁计数法重复采集两遍数据。对于 R(+) 普拉克索

和各受体的相互作用的小组结果表示为表 2 中的 IC_{50} 和 K_i 。

[0135] 对于 R(+) 普拉克索, 这些显示普拉克索对这些受体 K_i 值的数据比 S(-) 普拉克索的历史文献值大至少 1000 倍。这些数据还表面如果多巴胺受体亲和性是限制 S(-) 对映异构体的极限耐受剂量的主要贡献因素的话, 纯的 R(+) 普拉克索的制备物应该具有比 S(-) 对映异构体的 MTD 和 / 或 NOAEL 至少大 1000 倍的最大耐受剂量 (MTD) 和 / 或无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 剂量。因此, 即使是对本发明的 R(+) 普拉克索组合物的小的 S(-) 普拉克索的污染, 低至 0.5% 或更少的水平, 也会影响所观察到的 MTD 和 NOAEL。

[0136] 实施例 2

[0137] 在狗中针对 100% 纯的普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体, 以及其混合物 (R99.5% / S0.5%) 确定所述的 MTD 和 NOAEL 的体内实验

[0138] 进行下述在比格犬 (Beagle dog) 中的体内实验以试验普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体在受体亲和性中的观察到的大的差异将转化为这两种对映异构体在观察到的最大耐受剂量 (MTD) 和 / 或无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 的观察到的大的差异的假设。对狗给予都制备为高度纯化的化合物的每一种对映异构体 ((在分析检测限的极限内) 100% 纯的制备物) 的制备物, 或者被 0.5% 的普拉克索 S(-) 对映异构体污染的 R(+) 对映异构体的制备物。

[0139] 在本研究中使用三组、每组 4 只成年 (non-naive) 雄性比格犬。每组均给予以高度纯化的化合物制备的 R(+) 或 S(-) 对映异构体各种剂量, 或者被 0.5% 的普拉克索 S(-) 对映异构体污染的 R(+) 对映异构体的制备物。药剂通过管饲口服给药并在定量给药之后持续进行临床观察: 对最初的 4 小时每小时一次, 接着针对在投药之间或投药后的间歇, 每天两次笼边观察。对临床征候、死亡率、损伤和食物和水的可获得性做观察。在定量给药前 24 小时让动物禁食。每组的狗均只暴露于一种药物, 或者组合; 每种药剂都仅仅给药一次, 随后的给药的药剂在 4 天的恢复期之后。这些数据总结于表 3。

[0140] 针对 25mg/kg 的 R(+) 对映异构体, NOAEL 被确立为 25mg/kg 的剂量水平, 而 75mg/kg 的剂量水平可以被认为是成年狗中的 MTD。针对所述的 S(-) 对映异构体, 发现是 0.00125mg/kg 的 NOAEL 以及 0.0075mg/kg 的 MTD。对于含有所述的两种对映异构体的混合物的组合物 (99.5% 的 R(+) 普拉克索和 0.5% 的 S(-) 普拉克索), 发现所述的 NOAEL 是 0.25mg/kg, 其相应于 0.0125mg/kg 的 S(-) 对映异构体的剂量, 而 MTD 是 1.5mg/kg, 相应于 0.0075mg/kg 的 S(-) 对映异构体。这些数据表明在成年狗中, 对于普拉克索 R(+) 对映异构体的 NOAEL 比 S(-) 对映异构体大大约 20,000 倍, 而 MTD 是大约 10,000 倍。

[0141] 表 3: 针对普拉克索组合物给药在雄性比格犬中的临床观察

[0142]

临床发现的总结*									
剂量的量 (mg/kg)									
	7.5 R(+) (第1天)	25 R(+) (第4天)	75 R(+) (第8天)	0.0075 S(-) (第1天)	0.025 S(-) (第4天)	0.00125 S(-) (第8天)	1.5 混合物** (第1天)	5 混合物 (第4天)	0.25 混合物 (第8天)
行为/活动									
活动减少	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	0/4	4/4	4/4	0/4
惊厥-阵挛	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
唾液分泌	0/4	0/4	3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
震颤	0/4	0/4	4/4	1/4	3/4	0/4	1/4	2/4	0/4
排泄									
呕吐	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	0/4	1/4	3/4	1/4
粪便硬	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
粪便黏液样	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4
粪便软	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4	1/4
粪便水样	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4
外部表象									
流泪	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
眼/眼睛									
散瞳	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
毛皮/皮肤									
皮肤摸上去温热	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

[0143] * 受疾病侵袭的动物数 / 总动物数

[0144] ** 99.5%的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的混合物

[0145] 示于表 3 中的数据表明所鉴定的受体亲和性以直接的方式贡献于所观察到的针对普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体的 MTD 和 NOAEL 剂量的显著差异。这些数据还表明在本发明组合物的实施方案中的普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度(参考表 1)可能需要是过量 99.9%，取决于最后的总剂量，以避免 S(-) 普拉克索的不良副作用，但仍然实现 S(-) 普拉克索的治疗有效量。

[0146] 进一步地，表 3 中的数据证明对于组合组合物(99.5%的 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索)的 NOAEL 和 MTD 可以直接由组合物中的 S(-) 对映异构体的剂量确定。因此，由 S(-) 对映异构体对 R(+) 普拉克索组合物的小(小数的百分数)的污染可能降低所述组合物的 MTD 和 NOAEL。举例来说，在这些实施方案中，分别地，普拉克索的 MTD 从 R(+) 对映异构体的 75mg/kg 降低至所述混合组合物的 1.5mg/kg 的总剂量(50 倍)，并且 NOAEL 从 25mg/kg 降低至 0.25mg/kg(100 倍)。由于 MTD 和 NOAEL 的改变可以由混合物中普拉克索 S(-) 对映异构体的剂量预测，针对任何未知的混合物的改变可以基于由 S(-) 对映异构体所污染的 R(+) 普拉克索的百分数计算，与针对 S(-) 普拉克索的 MTD 和 NOAEL 的改变有关。这表明任何由 S(-) 普拉克索所污染的 R(+) 普拉克索的定量给药溶液在这些剂量耐受性的指示剂上具有可测量的作用。

[0147] 实施例 3

[0148] 本实施例是示例性的含有 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的多组分胶囊剂的溶解的定性研究。

[0149] 材料

[0150] 药物剂型。所述药物剂型由两个胶囊剂组成,由 100mg 的 R(+) 普拉克索填充的外胶囊剂以及由微晶纤维素和 2mg 的 S(-) 普拉克索填充的较小的内部胶囊剂。Knopp 提供已用于填充内部胶囊剂、空的内部和外部胶囊剂的 100mg/mL 的 S(-) 普拉克索在水中的溶液以试验断裂点,以及针对溶解试验的探索性的胶囊剂组合 (100mg 的 R(+) 普拉克索和 50mg 的 S(-) 普拉克索) 的 AMRI。正相、手性 HPLC 用于监测在模拟消化液 (SGF) 中 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索的释放。

[0151] 内部溶液的浓度。所述的 100mg/mL 的 S(-) 普拉克索在水中的溶液 (批号 #084-126D) 的浓度通过将响应 S(-) 普拉克索峰的 HPLC 面积与 S(-) 普拉克索的已知样品 (AMRI 批号 #06MRR122A) 的相比而证实。084-126D 中 S(-) 普拉克索的浓度计算为 99.03mg/mL (99% 的标称浓度)。

[0152] 溶解研究。通过用 HPLC 级的水将 1g 的氯化钠和 7mL 的浓盐酸稀释到 1L 而制备 SGF (pH = 1.2)。溶解实验进行如下:探索性的组合胶囊剂放在 10mL 的 SGF 中并在环境条件下以 600RPM 振摇 60 分钟。从同一个样品容器中在不同的时间点抽取 100 μ L 的液样。用放氮气和热使所述 100 μ L 的 SGF 溶液挥发并将残余物溶解在 HPLC 稀释剂中并通过 0.45 μ m 的注射器式滤器过滤。通过将每个对映异构体的响应的 HPLC 面积与已知标准物的比较计算样品容器中 R(+) 普拉克索和 S(-) 普拉克索对映异构体的浓度。该实验重复进行 (实验数 SGF (1) (见表 4) 以及 SGF (2) (见表 5)), 结果还以平均值提供 (见表 6)。下面的表格和图形总结了来自这些实验的结果。

[0153] 表 4. SGF (1) 实验

[0154]

时间点 (分钟)	SGF (1) 容器中 R(+) 普拉克索的浓度 (mg/mL)	SGF (1) 容器中 S(-) 普拉克索的浓度 (mg/mL)
3	0	0
4	1.824×10^{-3}	0
6	4.259×10^{-2}	0
8	6.441	0
10	8.443	6.978×10^{-3}
11	8.746	8.956×10^{-3}
12	8.767	1.083×10^{-2}
14	9.236	1.534×10^{-2}
15	9.510	1.769×10^{-2}
17	9.398	2.157×10^{-2}
18	9.127	2.223×10^{-2}
20	9.457	2.733×10^{-2}
25	9.579	3.764×10^{-2}
30	9.894	4.890×10^{-2}
60	9.530	5.197×10^{-2}
4320	3.624	9.367×10^{-2}

[0155] 表 5. SGF (2) 实验

[0156]

时间点 (分钟)	SGF (2) 容器中 R(+) 普拉克索的浓度 (mg/mL)	SGF (2) 容器中 S(-) 普拉克索的浓度 (mg/mL)
3	0	0
4	2.245×10^{-3}	0
6	9.370×10^{-2}	0
8	8.250	0
10	8.787	0
11	9.131	5.803×10^{-3}
12	9.086	8.460×10^{-3}
14	9.092	1.466×10^{-2}
15	9.416	1.770×10^{-2}
17	9.477	2.196×10^{-2}
18	9.390	2.365×10^{-2}
20	9.493	2.867×10^{-2}
25	9.641	3.721×10^{-2}
30	9.406	4.242×10^{-2}
60	8.725	6.110×10^{-2}
4320	4.702	9.250×10^{-2}

[0157] 表 6. 实验 SGF (1) and SGF (2) 的平均值

[0158]

时间点 (分钟)	R(+) 普拉克索的平均浓度 (mg/mL)	S(-) 普拉克索的平均浓度 (mg/mL)
3	0	0
4	0.002035	0
6	0.068145	0
8	7.345500	0
10	8.615000	0.003489
11	8.938500	0.007380
12	8.926500	0.009645
14	9.164000	0.015000
15	9.463000	0.017695
17	9.437500	0.021765
18	9.258500	0.022940
20	9.475000	0.028000
25	9.610000	0.037425
30	9.650000	0.045660
60	9.127500	0.056535
4320	4.163000	0.093085

[0159] 讨论。这两个实验显示从探索性的组合胶囊剂中 R(+) 普拉克索的释放和 S(-) 普拉克索的释放之间有一时间差。R(+) 普拉克索的释放最初是缓慢的但在 6 分钟以后迅速增加。R(+) 普拉克索的浓度在 11 分钟后稳定。S(-) 普拉克索的释放是缓慢、逐渐的, 并且在一小时之后也未完成。这导致所观察到的 >100:1 的对映异构比。在大约 72 小时 (4320 分钟) 从每个容器中取最终的 100 μ L 样品。两个样品均显示 R(+) 普拉克索浓度的下降以及 S(-) 普拉克索浓度的略微增加。相信 R(+) 普拉克索浓度的下降是由于轻微的降解, 因

为所述样品未加留意地在试验台上存于透明小瓶中了。

[0160] 尽管本发明已参照其某些优选的实施方案被相当详细地描述,其他形式也是可能的。因此所附权利要求的精神和范围不应受限于说明书以及在此说明书中所包含的优选形式。