(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107427463 A
(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201680016049.3

(22)申请日 2016.01.20

(30)优先权数据
62/105,565 2015.01.20 US
62/272,922 2015.12.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/014005 2016.01.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/118556 EN 2016.07.28

(71)申请人 艾伯维公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 R.孔吉瓦拉姆 A.迪奇 黄冶
S.E.麦基 R.A.门格斯
J.B.齐默曼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王媛媛 周齐宏

(51)Int.Cl.
A61K 9/10(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

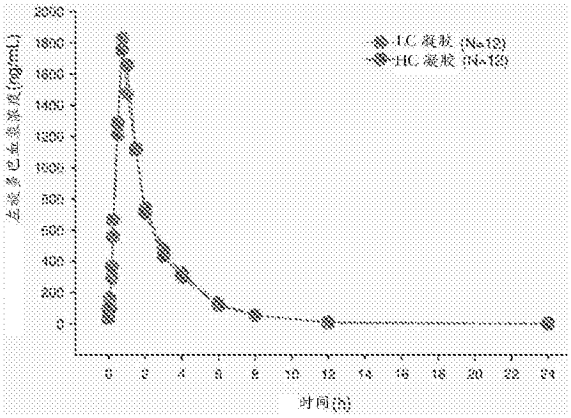
权利要求书3页 说明书26页 附图8页

(54)发明名称

左旋多巴和卡比多巴肠凝胶以及使用方法

(57)摘要

本披露涉及(a)包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的改进的药物组合物、(b)生产该药物组合物的方法、以及(c)治疗帕金森氏病和相关病症的方法，该方法包括将该药物组合物给予至患有帕金森氏病的受试者。



CN 107427463 A

1.一种用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物，其中该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂悬浮在水性载体中，该药物组合物特征在于在该载体中的该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂具有在室温下不超过约4500cps的高剪切粘度，以及在冷藏条件下不小于约45000cps的低剪切粘度，以及不小于10的低剪切粘度与高剪切粘度的比率。

2.根据权利要求1所述的药物组合物，其中该药物组合物包含：

处于该总组合物的约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂；

处于该总组合物的约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴一水合物活性剂；

液体运载体，并且

其中该水性载体包含悬浮剂。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中该水性载体包含一种或多种基于聚合物的悬浮剂。

4.根据权利要求3所述的药物组合物，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂选自下组，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

5.根据权利要求3或4所述的药物组合物，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂是羧甲基纤维素钠。

6.根据权利要求3所述的药物组合物，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂是基于丙烯酸的聚合物。

7.根据权利要求2至6中任一项所述的药物组合物，其中该液体运载体的浓度处于该总组合物的从约0百分比至约95重量/重量百分比的量。

8.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该液体运载体选自下组，该组由以下各项组成：水或聚乙二醇。

9.根据权利要求7所述的药物组合物，其中该液体运载体仅为水。

10.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.04w/w%每周的速率降解成DHPA。

11.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.04w/w%每周的速率降解成DHPPA。

12.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.6μg/g每周的速率降解产生肼。

13.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物存在于较低的O_2渗透性的初级或二级容器中。

14.一种药物剂型，其包含在具有配置于其中的不透氧外壳的一次性药物贮液器中的如前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中该不透氧外壳用惰性气体吹扫并且添加除氧剂。

15.根据权利要求14所述的药物剂型，其中该药物剂型适合用于能够以治疗有效的方式递送该组合物的连续输注泵。

16.一种制备根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物的方法，其中该方法包括：

向水中添加左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以形成浆液；

添加该浆液至一种或多种悬浮剂中以形成悬浮液；并且

将该悬浮液进行N_2鼓泡。

17.根据权利要求16所述的方法，该方法进一步包括将该悬浮液加载到较低的透氧性容器中。

18.根据权利要求16或17所述的方法，其中，在形成该悬浮液之前，该左旋多巴活性剂具有如下的粒度分布：

(i)小于或等于约5μm的D50；

(ii)小于或等于约11μm的D90；以及

(iii)小于或等于约22μm的D100；并且

该卡比多巴活性剂具有如下的粒度分布：

(i)小于或等于约3μm的D50；

(ii)小于或等于约7μm的D90；以及

(iii)小于或等于约21μm的D100。

19.根据权利要求16-18中任一项所述的方法，其中该一种或多种悬浮剂选自下组，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

20.根据权利要求16-19中任一项所述的方法，其中该一种或多种悬浮剂是基于丙烯酸的聚合物。

21.根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物，该药物组合物通过以下各项制备：

向水中添加左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以形成浆液；

添加该浆液至一种或多种悬浮剂中以形成悬浮液；并且

将该悬浮液进行N_2鼓泡。

22.根据权利要求21所述的药物组合物，该药物组合物进一步包括将该悬浮液加载到较低的透氧性容器中。

23.根据权利要求21或22所述的药物组合物，其中，在形成该悬浮液之前，该左旋多巴活性剂具有如下的粒度分布：

(i)小于或等于约5μm的D50；

(ii)小于或等于约11μm的D90；以及

(iii)小于或等于约22μm的D100；并且

该卡比多巴活性剂具有如下的粒度分布：

(i)小于或等于约3μm的D50；

(ii)小于或等于约7μm的D90；以及

(iii)小于或等于约21μm的D100。

24.根据权利要求21-23中任一项所述的药物组合物，其中该悬浮剂选自下组，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

25.根据权利要求21-24中任一项所述的药物组合物，其中该悬浮剂是基于丙烯酸的聚合物。

26.一种在对其有需要的患者中治疗帕金森氏病的方法，其中该方法包括向该患者给予用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物，其中该左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以治疗有效的方式提供给该患者并且悬浮在水性载体中，该药物组合物特征在于在该载体中的该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂具有在室温

下不超过约4500cps的高剪切粘度、以及在冷藏条件下不低于约45000cps的低剪切粘度、以及不小于10的低剪切粘度与高剪切粘度的比率。

27.根据权利要求26所述的方法，其中该方法包括基本上连续给予该药物组合物持续至少约16小时的时间。

28.根据权利要求27所述的方法，其中该方法包括基本上连续给予该药物组合物持续至少约24小时的时间。

29.根据权利要求26-28中任一项所述的方法，其中该药物组合物包含：

处于该总组合物的约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂；以及

处于该总组合物的约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴一水合物活性剂。

30.根据权利要求26-29中任一项所述的方法，其中该药物组合物以根据权利要求14所述的药物剂型给予。

31.根据权利要求26-30中任一项所述的方法，其中该水性载体包含一种或多种基于聚合物的悬浮剂。

32.根据权利要求31所述的方法，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂选自下组，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

33.根据权利要求32所述的方法，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂是羧甲基纤维素钠。

34.根据权利要求31所述的方法，其中该一种或多种基于聚合物的悬浮剂是基于丙烯酸的聚合物。

35.一种试剂盒，其包含如权利要求1-13中任一项所述的药物组合物。

36.一种试剂盒，其包含如权利要求14或15中任一项所述的药物剂型。

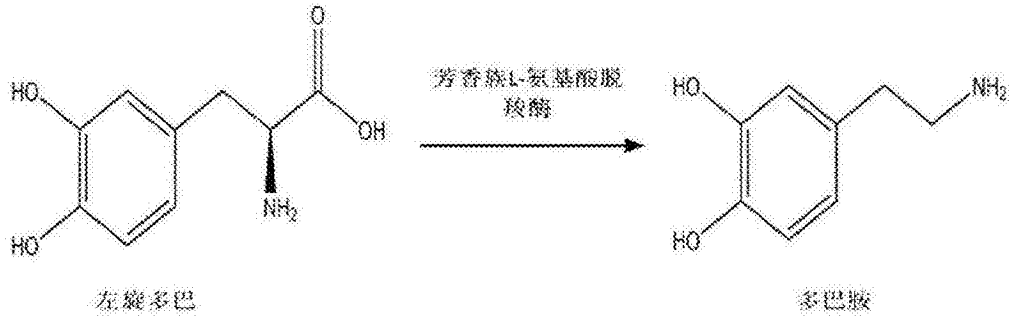
左旋多巴和卡比多巴肠凝胶以及使用方法

技术领域

[0001] 本披露涉及(a)包含左旋多巴和卡比多巴的改进的药物组合物和(b)治疗帕金森氏病和相关病症的方法，该方法包括将药物组合物给予至患有帕金森氏病的受试者。

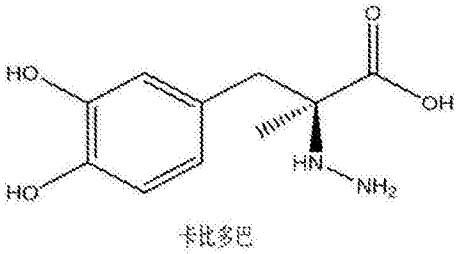
背景技术

[0002] 帕金森氏病是一种慢性和进行性神经退行性病症，其特征在于脑中的神经递质多巴胺(即，3，4-二羟基苯乙胺)水平的降低。目前治疗帕金森氏病患者最有效的疗法是给予左旋多巴。不像多巴胺可以穿过血脑屏障，左旋多巴在脑中酶促地转化为多巴胺，导致多巴胺水平升高：



化学式 (I)

[0003] 左旋多巴转化为多巴胺是由芳香族L-氨基酸脱羧酶催化的，该脱羧酶是一种普遍存在的促进左旋多巴到多巴胺的中枢和外周代谢的酶。需要相对大剂量的左旋多巴以在脑中达到治疗有效的多巴胺水平。给予这样大的左旋多巴剂量导致外周多巴胺水平升高，这可以引起一些患者恶心。为了克服这些问题，左旋多巴通常与外周芳香族L-氨基酸脱羧酶抑配制品例如卡比多巴(即，(2S)-3-(3，4-二羟基-苯基)-2-肼基-2-甲基丙酸)共同给予：



化学式 (II)

卡比多巴与左旋多巴的共同给予抑制左旋多巴到多巴胺的外周代谢，这显著降低了治疗有效应答所需的左旋多巴剂量并减少了相关的副作用。

[0004] 然而，即使当左旋多巴和卡比多巴共同给予时，由于左旋多巴在血浆中的半衰期相对较短，难以在脑中一致地维持所希望的多巴胺水平。另外，许多患者对脑中多巴胺水平变化的耐受性随着疾病的进展而减少。已经有效降低多巴胺水平的变化的一种方法是以其商业名称DuoDopa®而熟悉的可调节剂量的左旋多巴/卡比多巴凝胶的连续肠递送。

DuoDopa®是左旋多巴/卡比多巴一水合物(左旋多巴与卡比多巴一水合物的比例为4:1)在水性凝胶中的悬浮液。凝胶通过经皮内镜胃造口术的端口插入的空肠管递送到近端小肠。DuoDopa®包装在一次性药物贮液器("DDR")中,并经由软件控制的便携式输液泵持续给予。尽管共同给予左旋多巴和卡比多巴来治疗帕金森氏病已经持续几十年,但是目前尚不可商购获得适合用于较新一代的较轻较小的将凝胶组合物递送至肠的输液泵的药物组合物。

[0005] DuoDopa®左旋多巴/卡比多巴肠凝胶的当前组合物是用于连续肠给药的凝胶。对于长期给药,该凝胶通过具有内置肠/空肠管的经皮内镜胃造口术的管用便携式泵直接给予到肠或上空肠内。每1ml的Duodopa®含有20mg左旋多巴和5mg卡比多巴一水合物。尽管DuoDopa®目前在商业上取得成功,但是该产品在产品制备方面受到限制,包括(1)储存和给药期间药物颗粒沉降的风险,(2)卡比多巴的化学不稳定性,其导致肼形成。

[0006] 因此存在对改进的配制品和方法的持续需求,这些改进的配制品和方法可以在脑中提供持续且一致的多巴胺水平以有效治疗例如帕金森氏病等运动障碍。本披露提供了这样的改进的配制品和方法。

发明内容

[0007] 在一个方面,本披露涉及包含用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物,其中该左旋多巴活性剂以组合物的约4重量/重量百分比(w/w%)的量提供,并且卡比多巴(例如,卡比多巴一水合物)以组合物的约1重量/重量百分比(w/w%)的量提供,其中该左旋多巴和卡比多巴悬浮于水性载体中。该药物组合物具有适合于在冷藏条件下储存和/或在室温下(例如,约20℃至约25℃)递送(例如,经由泵递送)的所希望的粘度。

[0008] 在另一个方面,本披露涉及在对其有需要的患者中治疗帕金森氏病的方法,其中该方法包括向该患者给予用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物,其中该左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂(例如,卡比多巴一水合物)分别以组合物的约4重量/重量百分比和1重量/重量百分比的量提供,悬浮于水性载体中。该药物组合物具有适合于在冷藏条件下储存和/或在室温下(例如,约20℃至约25℃)递送(例如,经由泵递送)的所希望的粘度。

[0009] 在另一个方面,本披露涉及制造本发明的药物组合物、特别是例如下文实例1和图1中所披露的高浓度的药物组合物的方法。

[0010] 本文中进一步描述了本发明的这些和另外的实施例。

[0011] 通过阅读本专利申请,本披露的另外的益处对于本领域技术人员将是显而易见的。在下面的段落中描述的本披露的实施例旨在说明本发明,并且不应该被认为缩小了本发明的范围。

附图说明

[0012] 图1是用于生产本发明的示例性药物配制品的制造过程流程图。

[0013] 图2显示本发明的示例性药物组合物与两种比较剂相比在小型猪中的左旋多巴血

液水平时间-浓度特征曲线，该示例性药物组合物和两种比较剂全部以连续6小时输注给予。

[0014] 图3显示本发明的示例性药物组合物与两种比较剂相比在小型猪中的卡比多巴血液水平时间-浓度特征曲线，该示例性药物组合物和两种比较剂全部以连续6小时输注给予。

[0015] 图4显示在给予后的各个时间点的12名人类受试者的平均左旋多巴血浆浓度。

[0016] 图5显示在给予后的各个时间点的12名人类受试者的平均卡比多巴血浆浓度。

[0017] 图6显示左旋多巴和卡比多巴溶解在pH 4.5培养基中的溶解速率。

[0018] 图7显示左旋多巴和卡比多巴溶解在pH 6.8培养基中的溶解速率。

[0019] 图8绘制了低浓度和高浓度凝胶配制品在2℃-8℃下储存15周的过程中分解成3,4-二羟基苯丙酮(DHPA)的图。

[0020] 图9绘制了低浓度和高浓度凝胶配制品在2℃-8℃下储存15周的过程中分解成2-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸(DHPPA)的图。

[0021] 图10绘制了低浓度和高浓度凝胶配制品在2℃-8℃下储存15周的过程中分解成肼的图。

[0022] 图11显示不同包装中除氧剂对DHPA(小图A)和DHPPA(小图B)降解产物的积累的影响。图例中的缩写具有以下含义：1X＝2w/w％左旋多巴、0.5w/w％卡比多巴；2X＝4w/w％左旋多巴、1.0w/w％卡比多巴；EVA＝由EVA/EVOH/EVA材料制成的容器封闭袋；Smiths＝在史密斯医疗公司(Smiths Medical)盒式贮液器中使用的PVC袋；OW+Scav＝在外包装的铝箔小袋内部具有除氧剂。

发明详细描述

[0023] 本书面描述使用实例来披露本发明，包括最佳模式，并且还使得本领域任何技术人员能够实践本发明，包括制作和使用任何所披露的药物组合物、试剂盒、药物剂型、以及进行任何所披露的方法或过程。本发明的可取得专利权的范围由权利要求书限定，并且可以包括本领域技术人员想到的其他实例。如果这些其他实例具有与权利要求书的文字语言没有区别的元件，或者如果它们包括等价的元件，则它们意图在权利要求书的范围内。

I.定义

[0024] 如在本章节中所用的章节标题以及全部披露内容不旨在进行限制。

[0025] 在列举数值范围的情况下，以相同的精确程度明确地考虑了该范围内的每个中间的数字。例如，对于范围6至9，除了6和9之外还考虑数字7和8，并且对于范围6.0至7.0，明确考虑数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。以相同的方式，所有列举的比率还包括落在更宽比率内的所有子比率。

[0026] 单数形式“一个/一种(a/an)”和“该(the)”包括复数个指示物，除非上下文中另外明确规定。

[0027] 本文中用于短语例如“A和/或B”中的术语“和/或”旨在包括：“A和B”、“A或B”、“A”以及“B”。

[0028] 术语“约”通常是指本领域的技术人员认为相当于所列举的值(即，具有相同功能或结果)的数字范围。在许多情况下，术语“约”可以包括四舍五入到最接近的有效数字的数字。

[0029] 除非上下文另外要求，术语“包含(comprise、comprises和comprising)”是在它们将被解释为包含的而非排他的，并且申请人意图是那些词语中的每一个都将在本专利申请(包括下面的权利要求书)理解中被如此解释的基础和清楚的理解使用的。

[0030] 术语“改进(improve和improving)”对于药学或医学科学领域的技术人员来说具有其平凡和普通的含义，并且具体包括缓解帕金森氏病的影响、或降低或减轻帕金森氏病的症状或副作用。

[0031] 术语“患者”包括哺乳动物和人类，尤其是人类。

[0032] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物给予可相容的任何和所有溶剂、分散介质、防腐剂、抗氧化剂、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。术语“水性载体”是指溶剂是水的药学上可接受的载体。

[0033] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且拥有所希望的母体化合物的药理学活性的化合物的盐。这样的盐包括：(1)与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等所形成的酸加成盐；或与有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基-二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等所形成的酸加成盐；以及(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)代替而形成的盐；或与有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺、二环己基胺等)配位所形成的盐。

[0034] 术语“减少(reduce和reducing)”对于药学或医学科学领域的技术人员来说具有其平凡和普通的含义，并且具体包括减弱或减少帕金森氏病症状或副作用(如运动障碍或幻觉)的发生次数、持续时间或强度。

[0035] 术语“治疗有效量”意指当对患有或易感帕金森氏病或相关病症的患者单独给予或与其他疗法组合给予以有效治疗帕金森氏病或相关病症的化合物的量。“治疗有效量”将取决于例如化合物、药物组合物或药物剂型、所治疗的病症及其严重程度、以及待治疗患者的年龄和体重而变化。

[0036] 术语“治疗(treat和treating)”对于药学或医学科学领域的技术人员来说具有其平凡和普通的含义，并且具体包括改善生活质量或降低帕金森氏病的症状或副作用。

II.药物组合物

[0037] 本披露涉及用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物，其中该左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以治疗有效量悬浮于水性载体中存在，其特征在于载体中的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂具有在室温(例如，约20℃至约25℃，例如约22℃)下不超过约4500cps的高剪切粘度，和在冷藏储存条件下(例如，在约2℃至约8℃，例如5℃下)不小于约45000cps的低剪切粘度。另外地或可替代地，药物组合物-即水性载体以及悬浮于其中的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂-可以具有不小于约10的低剪切粘度与高剪切粘度的比率。特别地，水性载体以及悬浮于其中的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂可以具有在室温(例如，约20℃至约25℃，例如约22℃)下不超过约4500cps的高剪切粘度，和在冷藏储存条件下(例如在约2℃至约8℃，例如5℃下)不小于45000cps的低

剪切粘度，并且低剪切粘度与高剪切粘度的比率不小于约10。该药物组合物可以在保质期内具有上述提到的低剪切粘度和高剪切粘度。如本文所用的，“保质期”包括至少约2周，例如至少约5周、至少约10周、至少约15周或至少约20周。例如，药物组合物在其保质期内可以具有约4300-4400cps(在约22℃)的高剪切粘度和约49600cps(在约5℃)的低剪切粘度。

[0038] 低剪切粘度和高剪切粘度都可以通过本领域已知的常规方法测量。出于测量本文披露的组合物和配制品的粘度的目的，低剪切粘度应在约5℃的温度下和约0.1sec^{-1}的剪切速率下在约9mL的样品中测量。如果粘度在例如BROOKFIELD模型LV粘度计(例如在具有温度探头和循环水套装配SC4-45Y的样品室SC4-13R)中测量，然后用SC4-31型号的心轴进行测试。在使用其他设备的情况下，相应尺寸和规格的心轴可以相应地替代。

[0039] 高剪切粘度应在约22℃的温度下和约24.1sec^{-1}的剪切速率下在约16mL的样品中测量。如果粘度在例如BOHLIN模型88BV旋转粘度计中测量，那么用C25气缸/心轴系统进行测试。在使用其他设备的情况下，相应尺寸和规格的心轴可以相应地替代。

[0040] 在不同方面，存在于药物组合物中的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂(例如卡比多巴一水合物)的治疗有效量可以分别为组合物的约4.0和1.0重量/重量百分比。

[0041] 如前所述，在生理学上可接受的pH下输注用左旋多巴和卡比多巴固有的低水溶解度对于改进的药物组合物和治疗方法的开发来说是显著的技术挑战。这样的挑战包括例如在所要求的pH限制内难以实现配制品稳定性。这些挑战进一步复杂化，因为药物组合物和治疗方法需要提供对患者的脑中多巴胺水平的药代动力学适当的和药物代谢动力学一致的控制。

[0042] 在一个实施例中，药物组合物包含占总组合物约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂；占总组合物约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴活性剂(例如，卡比多巴一水合物)；至少一种悬浮剂；和液体运载体(例如水)。在各种实施例中，液体运载体可以由从总组合物的约0重量/重量百分比至约95重量/重量百分比，例如从约10重量/重量百分比至约70重量/重量百分比、或从约40重量/重量百分比至约60重量/重量百分比组成。

[0043] 在一个实施例中，左旋多巴活性剂是左旋多巴及其药学上可接受的盐或水合物，例如左旋多巴一水合物。存在于组合物中的左旋多巴优选以占总组合物的从约1.0至5.0重量/重量百分比的量存在。在优选的实施例中，药物组合物包含约4.0重量/重量百分比的左旋多巴活性剂。在一个实施例中，左旋多巴活性剂可以加工成微粒或微球等，例如如下文实例1中所述，包含在本发明的药物组合物中。

[0044] 在一个实施例中，卡比多巴活性剂是卡比多巴及其药学上可接受的盐或水合物，例如卡比多巴一水合物。在组合物中卡比多巴活性剂优选以占总组合物的从约0.25至1.25重量/重量百分比的量存在。在优选的实施例中，药物组合物包含约1.0重量/重量百分比的卡比多巴活性剂。待给予的卡比多巴活性剂的优选形式是卡比多巴一水合物。在一个实施例中，卡比多巴活性剂可以加工成微粒或微球等，例如如下文实例1所述，包含在本发明的药物组合物中。

[0045] 左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂能以任何合适的比率存在于药物组合物中，例如在本发明的药物组合物中左旋多巴活性剂与卡比多巴活性剂(例如，卡比多巴一水合物)的比率可以为约4:1。例如，药物组合物可以包含约4重量/重量百分比的左旋多巴活性剂和1重量/重量百分比的卡比多巴活性剂(例如，卡比多巴一水合物)。在一个实施例中，药物组

合物包含每5.0mL体积包含约200mg左旋多巴和约50mg卡比多巴(例如,卡比多巴一水合物)的液体或粘性液体。在一个实施例中,左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂可以加工成微粒或微球等,例如如下文实例1中所述,包含在本发明的药物组合物中。

[0046] 左旋多巴活性剂、或左旋多巴活性剂与卡比多巴活性剂的组合与悬浮剂的比率为从约3至约1w/w%至约1至约30w/w%,通常优选范围为从约2至约1w/w%至约1至约10w/w%。这样的容易获得的悬浮剂是本领域公知的,并且可以包括基于聚合物的悬浮剂,例如但不限于基于碳水化合物的悬浮剂和基于丙烯酸的聚合物(例如,卡波姆(Carbomer)、Carbopol®)。示例性的基于碳水化合物的悬浮剂包括但不限于羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠(NaCMC)。基于丙烯酸的聚合物可以是交联的,例如与聚链烯基醚或二乙烯乙二醇交联。具体地,悬浮剂可以是羧甲基纤维素钠(NaCMC)或Carbopol。

[0047] 对于本发明的组合物,可以使用一种或多种悬浮剂来获得左旋多巴活性剂、或左旋多巴活性剂与卡比多巴活性剂的组合与如上所述的悬浮剂的比率。

[0048] 然而,当使用表面活性剂时,可能最好或添加在本文中教导的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂和悬浮剂之后添加一种或多种表面活性剂。

[0049] 应当理解,包含在本发明的组合物中的每种组分必须是药学上可接受的并且以无毒的浓度使用。

[0050] 在一个实施例中,药物组合物是粘性液体组合物。在一个方面,药物组合物包含水并且适合于输注。

[0051] 在另一个实施例中,药物组合物是具有至少约5mg/mL的左旋多巴活性剂浓度的水性药物组合物。在一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约10mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约20mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约30mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约35mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约40mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约45mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约50mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约100mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约150mg/mL。在另一个方面,左旋多巴活性剂浓度为至少约200mg/mL。

[0052] 在另一个实施例中,药物组合物是具有至少约5mg/mL的卡比多巴活性剂(例如,卡比多巴一水合物)浓度的水性药物组合物。在一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约10mg/mL。在另一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约20mg/mL。在另一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约30mg/mL。在另一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约50mg/mL。在另一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约100mg/mL。在另一个方面,卡比多巴活性剂浓度为至少约150mg/mL。在另一个方面,活性剂卡比多巴浓度为至少约200mg/mL。

[0053] 本披露的药物组合物任选地包含一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂。术语“赋形剂”是指本身不是治疗剂、用作将治疗剂递送至受试者的载体或运载体或添加到药物组合物中以改善其处理或储存性能或允许或促进组合物的单位剂量形成的任何物质。

[0054] 赋形剂包括例如抗氧化剂、调节pH和渗透压的试剂、防腐剂、增稠剂、着色剂、缓冲剂、抑菌剂和稳定剂。给定的赋形剂(如果存在)通常将以约0.001%至约95%、约0.01%至约80%、约0.02%至约25%、或约0.3%至约10%(以重量计)的量存在。

[0055] 在一个实施例中,药物组合物任选地包含抗氧化剂。用于药物组合物中的合适的

抗氧化剂包括例如丁羟甲苯、丁基羟基茴香醚、焦亚硫酸钾、半胱氨酸等。

[0056] 在一个实施例中，药物组合物任选地包含缓冲剂。缓冲剂包括减少pH变化的试剂。用于本发明的各种实施例中的适合的缓冲剂类型包括IA族金属的盐(其包括例如IA族金属的碳酸氢盐、IA族金属的碳酸盐)、碱金属或碱土金属金属缓冲剂、铝缓冲剂、钙缓冲剂、钠缓冲剂或镁缓冲剂。合适的缓冲剂进一步包括任何前述的碳酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、硼酸盐、乙酸盐、邻苯二甲酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐，例如磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸钠或柠檬酸钾、硼酸钠或硼酸钾、乙酸钠或乙酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾以及碳酸钠或盐酸钾。

[0057] 在一个实施例中，该组合物具有从约3.5至约8的pH。在一个方面，pH为从约3.5至约7.5。在另一个方面，pH为从约4.0至约7.5。在另一个方面，pH为从约5.0至约7.5。在另一个方面，pH为从约5.5至约7.5。在另一个方面，pH为从约6.0至约7.5。

[0058] 在各种实施例中，药物组合物可以存在于容器中。合适的容器包括透氧性较低(例如，氧气透过率为约0.95cc/(100in^2*天))或不透氧的容器(例如，袋子)。可以将这些低透氧性屏障并入二级外部容器的主容器中。合适的容器的非限制性实例包括DDR(一次性药物贮液器)袋，例如EVA/EVOH/EVA袋。

[0059] 在仍然其他实施例中，本披露涉及适合用于液体药物剂型配制品容纳物的随时可用的小瓶或药筒或容器或外壳。这样的容器可以用作含有一种或多种活性成分的液体配制品的功能。小瓶还可以用作储存活性成分的粉末形式，这样使得小瓶可以是随时可用的形式，其中用水性运载体重构导致即时提取或即时加载注射至患者。

[0060] 在另一个实施例中，提供了一种药物剂型。药物剂型可以包含DDR中本文所述的药物组合物，在该DDR中具有放置于其中的不透氧外壳，其中该不透氧外壳用惰性气体(例如，N_2)吹扫。也可以添加除氧剂(例如基于铁或非铁的罐或囊)。药物剂型可以适合用于能够以治疗有效的方式递送组合物的连续输注泵。合适的不透氧外壳可以包括例如箔袋或具有EVA-EVOH膜层的袋。

III.制备药物组合物的方法

[0061] 本披露进一步涉及制备本文所述的药物组合物的方法。在不同方面，制备本文描述的药物组合物的方法可以包括提供适当的量的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，这样使得左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以治疗有效量存在于药物组合物中。可以将左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂添加到水中以产生浆液。可以将该浆液添加到本文描述的一种或多种悬浮剂(例如，NaCMC)中以形成悬浮液。悬浮液可以进行或不进行N_2鼓泡以降低氧气水平。具体地，悬浮液可以进行N_2鼓泡。任选地，可以使悬浮液脱气以从悬浮液中除去任何截留的氮气或空气。然后可以将悬浮液加载到如本文所述的较低透氧性或不透氧的容器中。任选地，也可以向悬浮液中添加除氧剂。悬浮液的N_2鼓泡和较低透氧性容器的使用的组合可以通过减少组合物中存在的初始溶解的O_2和储存期间进入组合物中的O_2的量而有利地导致药物组合物具有增加的化学稳定性。

[0062] 另外，当悬浮液经过N_2鼓泡和/或容器具有低透氧性时，药物组合物可能不经历冷藏储存条件下以快于0.04w/w％每周的速度降解成DHPA。(该百分比为相对于卡比多巴的标注量。)另外地或可替代地，当悬浮液经过N_2鼓泡和/或容器具有低透氧性时，药物组合物可能不经历冷藏储存条件下以快于0.04w/w％每周的速度降解成DHPPA。(该百分比为相对于

卡比多巴的标注量。)另外或可替代地,当悬浮液经过N_2鼓泡和/或容器具有低透氧性时,药物组合物可能不会在冷藏储存条件下以快于0.6μg/g每周的速度降解产生肼,其中μg/g表示每克凝胶悬浮液中μg的肼。

[0063] 在不同方面,左旋多巴活性剂(例如,在形成悬浮液之前)可以具有如下粒度分布,其中:

(i)D50可以小于或等于约5μm、小于或等于约3μm、或小于或等于约1μm;

(ii)D90可以小于或等于约11μm、小于或等于约9μm、小于或等于约7μm、小于或等于约5μm或小于或等于约3μm;并且

(iii)D100可以小于或小于等于或等于约22μm、小于或等于约21μm、小于或等于约19μm、小于或等于约17μm、小于或等于至约15μm、小于或等于约13μm或小于或等于约11μm。

具体地,左旋多巴活性剂可以具有如下的粒度分布:(i)小于或等于约5μm的D50;(ii)小于或等于11μm的D90;以及(iii)小于或等于22μm的D100。

[0064] 另外,卡比多巴活性剂(例如,在形成悬浮液之前)可以具有如下粒度分布,其中:

(i)D50可以小于或等于3μm;

(ii)D90可以小于或等于7μm、或小于或等于5μm;并且

(iii)D100可以小于或等于21μm、小于或等于19μm、小于或等于17μm、小于或等于15μm、小于或等于13μm、小于或等于至11μm、小于或等于9μm。

具体地,卡比多巴活性剂可以具有如下的粒度分布:(i)小于或等于约3μm的D50;(ii)小于或等于7μm的D90;以及(iii)小于或等于21μm的D100。可以将左旋多巴活性剂和/或卡比多巴活性剂研磨或微粉化以获得这样的粒度分布。

[0065] 有利的是,具有上述粒度分布的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂可以成功地形成悬浮液并且即使当左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以更高的浓度存在于组合物时在整个药物组合物的保质期内也保持悬浮液的物理稳定性。例如,即使当药物组合物包含约4重量/重量百分比的左旋多巴活性剂和1重量/重量百分比的卡比多巴活性剂(例如,卡比多巴一水合物)时也可以保持物理稳定性。

[0066] 在另一个实施例中,提供了通过本文所述的方法制备的如本文所述的药物组合物。具体地,能以适当的量提供左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂,这样使得左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以治疗有效量存在于药物组合物中。提供的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂具有如上所述的粒度分布。将左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂添加到水中以产生浆液。将浆液添加到如本文描述的悬浮剂(例如,NaCMC)中或悬浮剂的混合物中以形成悬浮液,并且该悬浮液可以进行N_2鼓泡以降低氧气水平。可以将悬浮液加载到如本文所述的较低透氧性或不透氧的容器中。任选地,也可以向悬浮液中添加除氧剂。

IV.治疗方法

[0067] 本披露进一步涉及治疗帕金森氏病和相关病症的方法,该方法包括向患者给予治疗有效量的包含高浓度的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物。包含高浓度的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物可以包含例如每5.0mL体积含有约200mg左旋多巴和约50mg卡比多巴一水合物的液体或粘性液体。

[0068] 在一个实施例中,本披露涉及治疗需要治疗的病症的方法,其中该方法包括向患者给予治疗有效量的本披露的药物组合物。

[0069] 在一个实施例中，通过给予该药物组合物治疗的病症是帕金森氏病。

[0070] 在另一个实施例中，通过给予该药物组合物治疗的病症是在帕金森氏病患者的运动性能受损(即，一种改善帕金森氏病患者的运动性能的方法)。

[0071] 在另一个实施例中，给予该药物组合物以治疗帕金森氏病患者的运动波动。

[0072] 在另一个实施例中，给予该药物组合物以治疗帕金森氏病患者的运动障碍。

[0073] 在另一个实施例中，本发明的药物组合物经由肠道给药给予。它们可以通过经皮内镜胃造口术插入的永久性管(例如具有外部经腹管和内部肠管)直接给予(或“输注”)到肠内，例如小肠(例如，十二指肠或空肠)内。在一个方面，第一化合物和第二化合物经由通过放射性胃空肠吻合术插入的管给予。在另一个方面，本发明的药物组合物经由插入患者中的临时经鼻十二指肠管给予，例如在插入永久性管之前最初确定患者是否对治疗方法有有利的反应。

[0074] 在一种或多种本发明的药物组合物经由肠道给药给予的实施例中，可以使用便携式泵(例如以商品名称CADD-Legacy Duodopa® 泵出售的泵)来进行给予。具体而言，可以将包含第一化合物和第二化合物的盒、小袋、小瓶或药筒附接到泵以产生递送系统。然后将递送系统连接到用于肠道给药的经鼻十二指肠管、经腹端口、十二指肠管或空肠管。

[0075] 在一个实施例中，该方法包括经至少约12小时的时段基本连续地向患者给予一种或多种本发明的药物组合物。在另外的方面，本发明的药物组合物可以经约16小时、约24小时、约36小时、约48小时、约3天、约4天、约5天、约6天、约一周或更长的时段基本上连续地给予。

[0076] 在一个实施例中，调整向患者给予的本发明的药物组合物的剂量以优化由患者实现的临床反应，这意味着例如通过最小化停止时间发作(即，运动迟缓)的次数和持续时间和最小化具有失能的运动障碍的行动时间来最大化白天的功能性行动时间。

[0077] 在一个实施例中，根据本披露的方法向患者给予的左旋多巴活性剂的日剂量可以是例如每天约20至约5000mg、约20mg至约4000mg、约20mg至约3000mg、约20mg至约2000mg、或约20mg至约1000mg。在不同方面，患者可以接受，例如，每天约：20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、1250、1260、1270、1280、1290、1300、1310、1320、1330、1340、1350、1360、1370、1380、1390、1400、1410、1420、1430、1440、1450、1460、1470、1480、1490、1500、1510、1520、1530、1540、1550、1560、1570、1580、1590、1600、1610、1620、1630、1640、1650、1660、1670、1680、1690、1700、1710、1720、1730、1740、1750、1760、1770、1780、1790、1800、1810、1820、1830、1840、1850、1860、1870、1880、1890、1900、1910、1920、1930、1940、1950、1960、1970、1980、1990、2000、2010、2020、2030、2040、2050、2060、2070、2080、2090、2100、2110、2120、2130、2140、2150、2160、2170、2180、2190、2200、2210、2220、2230、2240、2250、2260、2270、2280、2290、2300、2310、2320、2330、2340、2350、2360、2370、

2380、2390、2400、2410、2420、2430、2440、2450、2460、2470、2480、2490、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900、4000、4100、4200、4300、4400、4500、4600、4700、4800、4900、或5000mg的左旋多巴活性剂。

[0078] 在一个实施例中，根据本披露的方法向患者给予的卡比多巴活性剂的日剂量可以是例如每天0mg至约625mg、0mg至约500mg、0mg至约375mg、0mg至约250mg、或0mg至约125mg。在不同方面，患者可以接受，例如，每天约：20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、或1250mg的卡比多巴活性剂。

[0079] 在一些实施例中，给予一定量的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，这样使得在组合中它们足以在患者体内达到至少约100ng/mL的左旋多巴血浆水平。在一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约200ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约200ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约300ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约400ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约500ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约600ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约700ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约800ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约900ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约1,000 ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约1,500ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约2,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约3,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约4,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为至少约5,000ng/mL。

[0080] 在一些实施例中，给予一定量的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，这样使得在组合中它们足以达到从约10ng/mL至约8,000ng/mL的左旋多巴血浆水平。在一个方面，左旋多巴血浆水平为从约25ng/mL至约6,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为从约50ng/mL至约4,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为从约100ng/mL至约2,000ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为从约25ng/mL至约1,200ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为从约10ng/mL至约500ng/mL。在另一个方面，左旋多巴血浆水平为从约25ng/mL至约500ng/mL。

[0081] 在一些实施例中，维持上述左旋多巴浓度范围持续至少约：1小时间隔、2小时间隔、3小时间隔、4小时间隔、5小时间隔、6小时间隔、7小时间隔、8小时间隔、9小时间隔、10小时间隔、11小时间隔、12小时间隔、18小时间隔或24小时间隔。

[0082] 在一些实施例中，给予一定量的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，这样使得在组合中它们足以维持小于约500ng/mL的卡比多巴血浆水平。在一个方面，卡比多巴血浆水平小于约250ng/mL。在另一个方面，卡比巴巴血浆水平小于约100ng/mL。在另一个方面，卡比巴巴血浆水平小于约50ng/mL。在另一个方面，卡比巴巴血浆水平小于约25ng/mL。

[0083] 在一些实施例中，给予一定量的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，这样使得在

组合中它们足以维持从约1至约10ng/mL的卡比多巴血浆水平。在一个方面，卡比多巴血浆水平为从约1至约25ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约1至约50ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约1至约100ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约1至约250ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约5至约250ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约5至约100ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约10至约250ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约10至约100ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约25至约250ng/mL。在另一个方面，卡比多巴血浆水平为从约25至约100ng/mL。

[0084] 在一些实施例中，维持上述卡比多巴浓度范围持续至少约：1小时间隔、2小时间隔、3小时间隔、4小时间隔、5小时间隔、6小时间隔、7小时间隔、8小时间隔、9小时间隔、10小时间隔、11小时间隔、12小时间隔、18小时间隔或24小时间隔。

[0085] 在另外的实施例中，所给予的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂可以具有如上所述的粒度分布。

[0086] 在各种实施例中，药物组合物可以如上所述存在于容器中，并且在给予至患者之前，凝胶悬浮液可以进行或不进行N_2鼓泡。当凝胶悬浮液进行N_2鼓泡并且容器具有低透氧性时，药物组合物可能不经历冷藏储存下以快于每周0.04w/w％的速度降解成DHPA。(该百分比为相对于卡比多巴的标注量。)另外地或可替代地，当容器进行N_2鼓泡时，药物组合物可能不经历冷藏储存条件下以快于每周0.04w/w％的速度降解成DHPPA。(该百分比为相对于卡比多巴的标注量。)另外地或可替代地，当容器进行N_2鼓泡时，药物组合物可能不会在冷藏储存条件下以快于每周0.6μg/g的速度降解产生肼，其中μg/g表示每克凝胶悬浮液中μg的肼。

V.另外的治疗剂的联合给予

[0087] 本披露的治疗方法任选地可以进一步包括除了给予左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以外给予一种或多种用于治疗帕金森氏病的治疗剂。在一个实施例中，一种或多种另外的治疗剂选自下组，该组由以下各项组成：除了卡比多巴活性剂以外的脱羧酶抑配制品(例如，苄丝肼)、儿茶酚-O-甲基转移酶(“COMT”)抑配制品(例如，恩他卡朋和托卡朋)、以及单胺氧化酶A(“MAO-A”)或单胺氧化酶B(“MAO-B”)抑配制品(例如吗氯贝胺、雷沙吉兰、司来吉兰和沙芬酰胺)。在一个方面，一种或多种另外的治疗剂选自下组，该组由以下各项组成：除卡比多巴活性剂以外的脱羧酶抑配制品。在另一个方面，一种或多种另外的治疗剂选自选自下组，该组由COMT抑配制品组成。在另个方面，一种或多种另外的治疗剂选自选自下组，该组由MAO-A抑配制品组成。在另一个方面，一种或多种另外的治疗剂选自选自下组，该组由MAO-B抑配制品组成。

[0088] 以类似的方式，本披露的药物组合物任选地可以进一步包含一种或多种用于治疗如上所述的帕金森氏病的另外的治疗剂。

VI.试剂盒

本披露还涉及包含一种或多种含有卡比多巴活性剂的药物剂型的试剂盒；包含一种或多种含有左旋多巴活性剂的药物剂型的试剂盒；以及包含一种或多种含有左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂两者的药物剂型的试剂盒。在试剂盒中，药物剂型可以单独或一起存在于较低O_2渗透性袋中。药物剂型可以包含高浓度的左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂，例

如处于总组合物的约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂;以及处于总组合物的约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴一水合物活性剂。试剂盒可以任选地包含一种或多种另外的治疗剂和/或说明书,例如使用试剂盒治疗患有帕金森氏病或相关病症的患者的说明书。

VII.实例

[0089] 提供以下非限制性实例以进一步说明本披露。下面实例中使用的缩写包括以下各项:

"Cmax"意指最大观测血浆浓度。

"Tmax"意指最大观测血浆浓度的时间。

"AUC"意指血浆浓度-时间曲线下的面积。

"$t_{1/2}$"意指生物半衰期:即通过正常生物学过程代谢或消除的给予至活的生物体的药物或其他物质的一半量所需要的时间。

实例1:药物组合物的制备

[0090] 如图1所示和如下所述制备高浓度("HC")左旋多巴活性剂/卡比多巴活性剂药物组合物:

1.1凝胶制备

[0091] 在实验室中进行预处理,以建立为达到一定粘度所需的NaCMC 700与NaCMC 2000的比率。粘度用旋转粘度计在两个点进行测量:在22℃、24.11/s(也称为"高剪切粘度")下;在5℃、0.11/s(也称为"低剪切粘度")下。然后分配适当量的NaCMC 2000和NaCMC 700,并将其添加到料斗中,之后将NaCMC送入均化器罐中并在高剪切下混合。然后将凝胶脱气并目测检查以确保NaCMC溶解。这也是对凝胶取样进行粘度测量的时间。

1.2凝胶鼓泡

[0092] 在添加API(左旋多巴和卡比多巴)之前,用氮气对凝胶进行鼓泡以除去大部分的氧气。在整个过程中经由内联氧气探头监测氧气浓度。

1.3第一次浆液制备

[0093] 在单独的容器中将一半的左旋多巴和卡比多巴添加到水中,并使用一个顶部叶轮和一个底部驱动的叶轮进行混合。这种方法被认为是低剪切。可替代地,顶部叶轮可以用均化器来代替以实现高剪切混合。将该浆液用于使API润湿和结块。在完成处理后,将浆液转移到均化器罐中。

1.4凝胶悬浮液制备

[0094] 在这里在高剪切下将来自浆液的API和NaCMC凝胶混合以获得匀质的悬浮液。将氮气鼓泡到罐中以降低最初在浆液转移时引入的氧气的水平。

1.5第二次浆液制备

[0095] 将另一半的左旋多巴和卡比多巴添加到水中,并且与步骤1.3中的过程相似地混合。

1.6凝胶悬浮液制备

[0096] 将来自第二次浆液的API与剩下的凝胶悬浮液在与步骤1.4相同的条件下混合。将氮气鼓泡到罐中以降低最初在浆液转移时引入的氧气的水平。

1.7脱气

[0097] 将凝胶悬浮液脱气以从凝胶中除去任何截留的氮气或空气。

1.8填充

[0098] 在将凝胶悬浮液推进穿过之前，首先用氮气冲洗填充线。将55-61g凝胶悬浮液填充到一次性药物贮液器(DDR)中。通过天平以常规间隔检查填充重量。在填充喷嘴处读取氧气读数(对于两个案例研究，在排放端读取读数)。

1.9包装

[0099] 将DDR标记并包装进容纳7个DDR的试剂盒中。试剂盒保护配制品免受光照。然后将试剂盒送至冷冻室。

表 1：高浓度（HC）和低浓度（LC）药物组合物的配制

组分	HC w/w%	LC w/w%
微粉化的左旋多巴	4	2
微粉化的卡比多巴一水合物	1	0.5
NaCMC 2000 NaCMC 700	2.92*	2.92*
净化水	92.08	94.58

*代表总NaCMC。可以改变一种NaCMC等级与另一种NaCMC等级的比率以达到所需的粘度。

**HC配制品的密度为大约1.03g/ml，LC配制品的密度为大约1.02g/ml

表 2：药物产品和 API 属性的 LC 规格和 HC 试验性范围

药物产品属性	LC 规格	HC 试验性范围
高剪切粘度 （22°C 和 24.1 1/s）	2000-3500 cps	≤4500 cps
低剪切粘度 （5°C 和 0.1 1/s）	>21000 cps	≥45000 cps
pH	5.5-7.5	
氧气浓度	环境浓度	低
批次大小	500 Kg	

实例2:高浓度药物组合物稳定性

[0100] 2.1-在商业规模设备上制备高浓度(HC)配制品以改进氮气鼓泡过程时间和混合效率。整个制造过程与实例1中相同。选择相对于HC配制品粘度范围的高粘度以确保良好的物理稳定性。将该批次填充到原型DDR(一次性药物贮液器)袋(没有外壳)并且施加稳定性研究。袋由0.3mm厚的EVA/EVOH/EVA多层膜制成。该批次在整个15周的稳定性研究中保持其化学和物理稳定性。

表 3：原材料和成品属性	
悬浮液属性	**值**
高剪切粘度（24.1 1/s、22°C）	4300 cps
低剪切粘度（0.1 1/s、5°C）	49600 cps
pH	6.4*
氧气浓度	0.45* mg/L
批次大小	500 Kg

*过程中测量的值

2.2-分析结果

[0101] 批次的含量均匀性-在填充运行的起始、中间和结束时，将100mL的药物组合物分别填充到盒中，该填充运行的起始、中间和结束分别代表罐的底部、中部和顶部。然后测定这些盒，并且结果表示批次的含量均匀性。

表 4：批次的含量均匀性结果（API 浓度）

盒	左旋多巴%	卡比多帕%
起始 1	94.9	94.6
起始 2	101.9	101.6
起始 3	99.5	99.0
起始 4	98.7	98.4
起始 5	99.7	99.4
中间 1	101.8	101.6
中间 2	99.7	99.3
中间 3	99.1	99.0
中间 4	96.0	95.8
中间 5	101.2	100.9
结束 1	101.3	101.0
结束 2	101.6	101.4
结束 3	101.6	101.3
结束 4	101.7	101.5
结束 5	101.8	101.6

2.3-配制品的稳定性属性

[0102] 在制造后将填充的DDR袋冷冻并在-20℃下储存。然后将用于测试的袋放置在5℃下用于15周稳定性研究。在第0周、第8周和第15周评估样品。另外，一部分样品在5℃下放置8另外或15周之后，随后置于30℃、75％相对湿度(％RH)下，在小时24和48小时进行测试。测定、杂质、pH和粘度均进行测试。结果总结于下表5中。

表5：在整个15周稳定性研究中的测定、杂质、pH和粘度

条件	左旋多巴测定（%）	卡比多巴测定（%）	%DHPA/卡比多巴	%DHPPA/卡比多巴
5°C：0 周	102.3	100.5	0.14	0.06
5°C：8 周	104.3	102.7	0.44	0.42
5°C：8 周 30°C：24 小时	102.4	100.9	0.46	0.41
5°C：8 周	103	101.4	0.50	0.47
30°C：48 小时				
5°C：15 周	102.1	99.8	0.60	0.60
5°C：15 周 30°C：24 小时	102.5	100	0.74	0.80
5°C：15 周 30°C：48 小时	102.2	99.7	0.74	0.79

条件	肼（μg）/凝胶（g）	pH	在 22°C 和 24.1 sec^{-1} 下的粘度（cps）	在 5°C 和 0.1 sec^{-1} 下的粘度（cps）
5°C：0 周	2.10	6.4	4400	49600
5°C：8 周	6.63	6.4	4500	57400
5°C：8 周 30°C：24 小时	7.43	6.3	4500	59900
5°C：8 周 30°C：48 小时	9.90	6.4	4500	54200
5°C：15 周	9.20	6.3	4400	58300
5°C：15 周 30°C：24 小时	10.90	6.3	4400	59000
5°C：15 周 30°C：48 小时	11.10	6.3	4500	55200

2.4-在稳定性研究中样品的分配含量均匀性

[0103] 使用分配含量均匀性(UDC)方法来获得给药时凝胶中的API浓度。这模拟通过泵递送的每5克凝胶患者将接受到的物质，并且确保患者在一个DDR的消耗期间将接受一致的药物量。在整个15周的稳定性研究中在每个时间点进行测试。用于研究的API的粒度分布在本文提及的粒度范围内。结果总结在下表6(左旋多巴)和表7(卡比多巴)中。

表6：在稳定性研究中左旋多巴样品的分配含量均匀性

分配的级分	5°C：0周	5°C：8周	5°C：8周30°C	5°C：8周30°C	5°C：15周	5°C：15周30°C	5°C：15周30°C
			24小时	48小时		24小时	48小时
1	102.1	103.0	103.5	103.3	101.6	100.7	102.6
2	102.1	102.0	102.8	102.6	99.8	100.6	101.4
3	100.0	103.4	103.3	103.1	98.7	100.6	102.2
4	101.9	103.4	103.3	103.7	99.0	101.6	101.9
5	101.6	103.1	102.0	102.8	98.9	101.9	102.0
6	101.6	103.6	104.0	99.7	103.1	100.9	102.0
7	101.9	103.6	104.1	103.7	101.7	97.3	102.4
8	101.2	104.0	104.5	103.7	101.9	102.7	102.6
9	100.1	104.1	104.0	104.3	102.2	102.4	102.5
10	99.6	103.7	104.4	103.7	102.1	104.1	102.0

表7：在稳定性研究中卡比多巴样品的分配含量均匀性

分配的级分	5°C：0周	5°C：8周	5°C：8周30°C 24小时	5°C：8周30°C 48小时	5°C：15周	5°C：15周30°C 24小时	5°C：15周30°C 48小时
1	102.0	102.5	102.4	101.4	100.4	98.5	99.7
2	102.0	100.9	101.3	101.3	98.6	98.8	99.1
3	99.5	102.0	101.5	101.2	96.9	98.1	99.5
4	101.0	101.7	101.5	101.7	97.0	99.4	99.2
5	100.5	101.6	100.1	100.5	96.8	99.4	99.4
6	100.8	102.0	101.6	97.7	99.5	98.3	99.3
7	100.9	102.0	101.8	101.8	98.1	94.7	99.3
8	100.3	101.9	101.7	101.3	99.2	99.8	99.3
9	99.3	101.9	101.8	101.7	98.7	99.3	99.4
10	98.4	101.7	101.7	101.5	99.3	100.8	99.1

实例3-药物组合物在小型猪中的治疗效果

[0104] 将高浓度左旋多巴/卡比多巴肠凝胶与低浓度左旋多巴/卡比多巴肠凝胶进行比较，并且以下列方式进行测试：在交叉研究设计中，向4只小型猪的一组的每一只给予LC左旋多巴/卡比多巴肠凝胶、HC左旋多巴/卡比多巴肠凝胶、或在Carbopol载体中的左旋多巴/卡比多巴。四只小型猪中的每一只在一周的第一天给予一个配制品，随后在一周清除期后给予第二个配制品。在另一周清除期后向相同的小型猪给予第三个配制品。

总剂量：11.07mg/kg左旋多巴剂量、经6.5小时；20mg/mL

组：LC；HC；Carbopol

推注剂量:2.53mg/kg、经30min推注剂量

输注剂量:8.54mg/kg、经6小时。

推注输注速率:

LC=0.253mL/kg/hr(例如:10kg猪=2.53mL/hr泵速)

HC=0.127mL/kg/hr(例如:10kg猪=1.27mL/hr泵速)

Carbopol=0.127mL/kg/hr(例如:10kg猪=1.27mL/hr泵速)

6hr输注速率:

LC=0.071mL/kg/hr(例如:10kg猪=0.71mL/hr泵速)

HC=0.0355mL/kg/hr(例如:10kg猪=0.355mL/hr泵速)

Carbopol=0.0355mL/kg/hr(例如:10kg猪=0.355mL/hr泵速)。

血浆取样时间点:0.5、1、1.5、2、4、6、8、9、10、12h

[0105] 研究结果证实,如图2和3所示,与在半小时推注和6小时输注条件下给予LC配制品相比,高浓度左旋多巴/卡比多巴肠凝胶显示出可比较的C_{max}、T_{max}和AUC值。左旋多巴在11.07mg/kg的盒以及卡比多巴一水合物在2.77mg/kg的盒以80μL/kg(LC凝胶)或40μL/kg(HC凝胶和Carbopol对照)给药。左旋多巴的生物利用率总结在下表8中。在表8中的半衰期计算为调和平均值。

表 8. 左旋多巴血浆浓度

参数	猪 1	猪 2	猪 3	猪 4	平均值 (SEM)	
C_{max} (μg/mL)	3.36	2.84	2.30	2.25	2.69 (0.26)	LC 凝胶
T_{max} (h)	6.5	0.5	0.5	0.5	2.0 (1.5)	
AUC (μg•h/mL)	23.7	19.1	10.4	10.2	15.9 (3.35)	
$t_{1/2}$ (h)	1.0	0.9	0.9	2.2	1.1	
C_{max} (μg/mL)	4.23	3.09	1.70	2.45	2.87 (0.53)	HC 凝胶
T_{max} (h)	6.5	4.0	0.5	0.5	2.9 (1.5)	
AUC (μg•h/mL)	27.6	21.8	9.88	12.3	17.9 (4.13)	
$t_{1/2}$ (h)	1.3	1.1	1.0	1.3	1.2	
C_{max} (μg/mL)	3.03	3.39	1.95	2.62	2.75 (0.31)	Carbopol
T_{max} (h)	6.5	1.0	0.5	0.5	2.1 (1.5)	
AUC (μg•h/mL)	20.6	22.1	9.56	13.4	16.4 (2.97)	
$t_{1/2}$ (h)	1.2	1.0	0.9	1.0	1.0	

卡比多巴的生物利用率总结在下表9中。

表 9. 卡比多帕血浆浓度

参数	猪 1	猪 2	猪 3	猪 4	平均值（SEM）	
C_{max}（ng/mL）	92	132	20	17	65（28）	LC 凝胶
T_{max}（h）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5（0）	
AUC（ng•h/mL）	374	348	18	23	191（99）	
C_{max}（ng/mL）	192	151	40	36	105（39）	HC 凝胶
T_{max}（h）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5（0）	
AUC（ng•h/mL）	751	393	41	47	308（169）	
C_{max}（ng/mL）	204	369	28	32	158（81）	Carbopol
T_{max}（h）	0.5	0.5	1.0	0.5	0.63（0.13）	
AUC（ng•h/mL）	578	660	36	38	328（169）	

实例4:在人类受试者中的进一步生物利用率研究

[0106] 为了进一步测试上述实例3中讨论的LC和HC配制品的生物利用率，总共12名受试者参与开放标签、单剂量、随机交叉研究以测试LC和HC配制品的生物利用率。在禁食条件下，每名受试者在第1天和第4天的早晨接受单剂量的左旋多巴(200mg)和卡比多巴一水合物(50mg)。将受试者随机等量地分配到商业制备的LC配制品和商业制备的HC配制品的两个序列中。经由连接到便携式输注泵的鼻空肠管经30分钟给予每个剂量。接受LC配制品的患者接受10.0mL的剂量。接受HC配制品的患者接受5.0mL的剂量，使得无论给予LC配制品还是HC配制品均递送等量的药物。受试者被限制大约6天(入住日至第5天)。在第1天和第4天给药后收集用于左旋多巴、卡比多巴和3-O-甲基多巴测定的连续血液样品。收集的时间包括0小时(给药前)，在输注开始后5、10、15、30、45分钟，以及在输注开始后1、1.5、2、3、4、6、8、12和24小时。左旋多巴的生物利用率总结在下表10和图4中。

表 10. 来自试验受试者的左旋多巴血浆浓度（N＝12）

药物代谢动力学参数	在 LC 凝胶中的 200 mg 左旋多巴（%CV）	在 HC 凝胶中的 200 mg 左旋多巴（%CV）
C_{max}（ng/mL）	2100（35）	2100（25）
T_{max}（h）	0.85（18）	0.81（33）
AUC_t（ng•h/mL）	4000（18）	3930（21）
AUC_∞（ng•h/mL）	4080（17）	4010（20）
$t_{1/2}^a$（h）	1.69（12）	1.85（32）

卡比多巴的生物利用率总结在下表11和图5中。

表 11. 来自试验受试者的卡比多巴血浆浓度（N＝12）

药物代谢动力学参数	在 LC 凝胶中的 50 mg 卡比多巴（%CV）	在 HC 凝胶中的 50 mg 卡比多巴（%CV）
C_{max}（ng/mL）	242（79）	220（45）
T_{max}（h）	3.0（31）	2.5（42）
AUC_t（ng•h/mL）	956（35）	910（45）
AUC_∞（ng•h/mL）	1100（30）	1070（39）
$t_{1/2}^a$（h）	1.82（14）	1.76（18）

[0107] 这些试验显示对于左旋多巴的C_{max}、AUC_t和AUC_∞以及对于卡比多巴的AUC_t和AUC_∞，HC配制品与LC配制品是等效的。相等的卡比多巴C_{max}的90％置信区间略超出0.8到1.25的范围。然而，这不是临床相关因素，因为疗效的剂量由左旋多巴含量决定，而不是卡比多巴决定。研究显示，外周多巴脱羧酶被大约70-100mg每天的卡比多巴饱和，左旋多巴/卡比多巴凝胶治疗的晚期帕金森氏病患者将超过这些每日卡比多巴剂量以达到饱和。左旋多巴和卡比多巴的LC和HC配制品的相对生物利用率总结在下表12中。

表12.LC和HC凝胶配制品的生物等效性

参数	中心值		相对生物利用率		
	HC	LC	点估计值	90%置信区间	
C_{max}（ng/mL）	2040	1980	1.028	（0.859，1.231）	左旋多巴
AUC_t（ng•h/mL）	3860	3890	0.991	（0.922，1.065）	
AUC_∞（ng•h/mL）	3940	3970	0.993	（0.926，1.065）	
C_{max}（ng/mL）	198	205	0.963	（0.739，1.253）	卡比多巴
AUC_t（ng•h/mL）	835	903	0.925	（0.831，1.029）	
AUC_∞（ng•h/mL）	887	965	0.919	（0.824，1.025）	

[0108] 总之，两种配制品的递送的药物量相似。两种配制品的递送的剂量相似(约6％的差异)。两种配制品的左旋多巴和卡比多巴暴露非常相似。对于LC和HC配制品，左旋多巴暴露变化低至中等(17％-35％CV)。LC配制品和HC配制品两者都与左旋多巴等效。除C_{max}(其不具有临床显著性)之外，LC配制品和HC配制品与卡比多巴等效。

[0109] 图6和7显示LC配制品和HC配制品在pH 4.5和6.8下具有相似的溶解速率，其支持上述总结的生物等效性结果。通过向含有500mL的50mM醋酸钠缓冲液(在pH 4.5(±0.05)或pH 6.8(±0.05))的烧杯中添加等剂量的药物配制品来进行这些溶解试验。在该程序中在50RPM搅拌下将每个样品维持在37℃。在添加药物后5、10、15、20、30、45和60分钟时抽取样品。在PHENOMENEX KINETEX C8柱(100×4.6mm，5μm具有SecurityGuard柱体)上在30℃下通过HPLC测量溶解在样品中的药物浓度。流动相为在0.2％H_3PO_4:乙腈中的88:12的10mM庚烷磺酸钠(HAS)。样品以约3.0mL/min的速率通过柱进行洗脱，并且通过UV分光光度法(OD_{280})进行测量。

实例5:沉降和储存稳定性

[0110] 斯托克斯定律(Stokes'Law)可以用于评估颗粒沉降，从而评估HC配制品的物理稳定性。斯托克斯定律考虑了作用于位于连续粘性流体中的颗粒的三种力:浮力、阻力和重力。当力平衡并且没有净加速度时，颗粒达到终极速度或沉降速度，由下式给出:

$$v=(d^2(\rho_1-\rho_2)g)/18\eta=(2r^2(\rho_1-\rho_2)g)/9\eta$$

其中v是沉降速度;d是颗粒直径并且r是颗粒半径;ρ_1是分散相的密度并且ρ_2是分散介质的密度;g是重力常数;η是静止时流体的粘度。

[0111] 在HC配制品中存在可以被控制的两个因素来调节物理稳定性:左旋多巴和卡比多巴一水合物的粒度和凝胶悬浮液的粘度。左旋多巴和卡比多巴一水合物粒度由本文提及的微粉化过程很好地控制在粒度范围内。然而，可以通过改变羧甲纤维素钠粘度等级的比率来调节粘度。通过低剪切粘度法来近似估计静止时流体的粘度。如表13和14所示，基于本实例来实现所希望的物理稳定性所需要的最小低剪切粘度为44,590cps。

表13.左旋多巴的可接受值

		批号 1	批号 2	批号 3	批号 4	批号 5	批号 6
间隔	LS 粘度 (cps)	32,393	36,692	39,692	44,590	45,590	45,790
释放	AV	4.9	5.0	6.1	4.1	3.7	3.9
15 周,在 5°C 下	AV	26.1	31.2	20.6	4.7	2.8	3.1
结果		失败	失败	失败	通过	通过	通过

表14.卡比多巴的可接受值

		批号 1	批号 2	批号 3	批号 4	批号 5	批号 6
间隔	LS 粘度 (cps)	32,393	36,692	39,692	44,590	45,590	45,790
释放	AV	3.6	4.7	3.8	5.2	5.3	4.4
15 周,在 5°C 下	AV	10	8.4	6.4	0.7	1.8	1.9
结果		失败	失败	失败	通过	通过	通过

[0112] “可接受的”物理稳定的标准是在冷藏储存条件(例如5℃)下持续至少15周不存在显著沉降。通过从DDR中抽取5ml样品总共10个样品,然后使用安捷伦硬件试剂盒高压(Agilent Hardware kit High Press)(安捷伦,部件号820999-901)或等效物,使用具有保护柱和分析柱的高压液相色谱(HPLC)系统分析它们的左旋多巴和卡比多巴含量来评估物理稳定性,该保护柱是:安捷伦(Agilent),Zorbax Eclipse XDB-C8,4.6×12.5mm,5μm(安捷伦,部件号:820950-926),该分析柱是:Zorbax Eclipse XDB-C8,150×4.6mm,5μm(安捷伦部件号:993967-906)。色谱条件显示在表15中。

表15.左旋多巴/卡比多巴浓度试验的色谱条件

流速	约 1.2 mL/min。
注射体积	5 μL
自动进样器温度	5°C
柱温	约 30°C
样品稀释剂	在水中的 0.1 *M* 磷酸
流动相 A	在 0.2%磷酸中的 10 m*M* 庚烷磺酸钠
流动相 B	乙腈
等梯度分布	时间(分钟) %流动相 A %流动相 B 0 88 12
运行时间	大约 12 至 15 分钟

[0113] 如果由等式2定义的可接受值(AV)对于左旋多巴和卡比多巴都不超过15,则将样品定义为物理稳定的。

等式2. $AV = |M - \overline{X}| + ks$

[0114] 等式2中每个变量的定义如表16所示。

表 16.用于计算可接受值的变量的定义

变量	定义	条件	值
$\bar{x}$	各个含量（$X_1, X_2, \ldots, X_n$）的平均值表示为标记声称的百分比		
$X_1, X_2, \ldots, X_n$	所测试的单位的各个含量表示为标记声称的百分比		
n	样品大小（样品中单位的#）		
k	可接受的常数	如果 n = 10，	那么 k = 2.4
		如果 n = 30，	那么 k = 2.0
s	样品标准偏差		$\left[\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{X})^2}{n-1}\right]^{\frac{1}{2}}$
RSD	相对标准偏差（样品标准偏差表示为平		$100s/\bar{X}$

	均值的百分比）		
M（案例1）	在T ≤ 101.5的情况下将适用的参考值	如果98.5% ≤ $\bar{x}$ ≤ 101.5%	则M = $\bar{x}$（AV = ks）
		如果$\bar{x}$ < 98.5%	则M = 98.5%（AV = 98.5-$\bar{x}$ + ks）
		如果$\bar{x}$ > 101.5%	则M = 101.5%（AV = $\bar{x}$-101.5 + ks）
M（案例2）	在T > 101.5的情况下将适用的参考值	如果98.5 ≤ $\bar{x}$ ≤T	则M = $\bar{x}$（AV = ks）
		如果$\bar{x}$ < 98.5%	则M = 98.5%（AV = 98.5-$\bar{x}$ + ks）
		如果$\bar{x}$ > T	则M = T%（AV = $\bar{x}$-T + ks）

实例6:氧气的影响

[0115] 高浓度配制品可以在制造期间清除氧气,并储存在具有低氧渗透性的容器中。与在环境氧气条件下制造和储存的配制品相比,这显著降低了降解速率。取决于包装,一次性药物贮液器在填充时可以具有非常低的氧气含量。这些DDR由外部硬壳、内部封装和管道/连接器组成。内部袋用于维持最终药物产品凝胶的O_2含量。EVA/EVOH/EVA袋具有非常低的O_2渗透性(EVA/EVOH/EVA薄膜的氧气透过率为大约0.95cc/(100in^2*天)。图11绘制了当LC和HC凝胶配制品在2℃-8℃下放置于0.3mm厚的EVA/EVOH/EVA袋中保持15周时DHPA分解产物的积累的图。此外,N_2鼓泡可以用于制造过程中以清除氧气。N_2鼓泡和低O_2渗透性EVA/EVOH/EVA袋的组合确保非常低的总体O_2含量。

[0116] 测试这种低O_2包装的效果,LC凝胶配制品样品不进行N_2鼓泡,并且被包装在聚氯乙烯(PVC)袋中。对HC凝胶配制品样品用N_2进行鼓泡并将其包装在EVA/EVOH/EVA袋中。监测两组袋随着时间DHPA、DHPPA和肼降解产物的发展。这些试验的结果显示在下图8-10中。使用化学结合到完全多孔二氧化硅颗粒(USP L7)上的辛基硅烷为固定相,用分析柱(沃特斯公司(Waters),X-Bridge,C8,3.5μm颗粒,4.6×150mm柱(目录号186003055)或等效物、以及保护柱(菲罗门公司(Phenomenox)安全防护柱体(Security Guard Cartridge)PFP 4×3.0mm(目录号AJO-4290))或等效物安全防护柱体固定器(菲罗门公司(Phenomenox)(目录号AJO-6071))或等效物,使用HPLC系统分析DHPA和DHPPA。DHPA和DHPPA测试的HPLC设置如下表17所示。

表17.DHPA/DHPPA测试的色谱条件

波长	220 nm
流速	1.3 ± 0.2 mL/min
注射体积	20 μL
自动进样器温度	8°C ± 2°C
柱温	30°C ± 1°C
样品稀释剂	在水中的 0.1 M 磷酸
流动相 A	10%磷酸盐缓冲液、10%的 0.1 M 庚烷磺酸钠和 80%水
流动相 B	10%磷酸盐缓冲液、10%的 0.1 M 庚烷磺酸钠、20%乙腈和 60%水
梯度分布	时间(分钟) %流动相 A %流动相 B 0 85 15 18.3 25 75 19.0 25 75 20.0* 85 15 27.0* 85 15

*梯度平衡时间

[0117] 在样品从来自Macherey-Nagel公司的SPE柱Chromabond®HR-X(15mL/1000mg)(部件号730941)洗脱后,使用Grace Scientific柱,Grom-Sil 120 ODS-5、250×4.6mm、5μm(部件号GS0D50512S2505)或等效物,使用HPLC分析肼。肼测试的HPLC设置如下表18所示。

表18.肼测试的色谱条件

波长	313 nm
流速	1.0 mL/min
注射体积	30 μL
自动进样器温度	5°C
柱温	40°C
样品稀释剂	在水中的 50 m*M* 硫酸；1%苯甲醛在甲醇中的溶液；100 m*M* 硼酸钠在水中的溶液
流动相 A	净化水
流动相 B	乙腈
等梯度分布	30% A、70% B
运行时间	18 分钟

[0118] 通过添加除氧剂(例如基于铁或非铁的罐或小袋)和放置于低O_2渗透性二级容器中可以减缓降解。在不同包装中的除氧剂对DHPA和DHPPA降解产物的积累的影响如下图11所示。

[0119] 虽然关于具体实施例和实例描述了本发明,但是应当理解,在不偏离本发明的范围的情况下其他利用本发明的概念的实施例是可能的。本发明由所要求保护的要素、以及落入根本原理的真实精神和范围内的任何和所有修改、改变或等效物来限定。

VIII.进一步的实施例

[0120] 实施例1.一种用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物，其中该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂悬浮在水性载体中，该药物组合物特征在于在该载体中的该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂具有在室温下不超过约4500cps的高剪切粘度，以及在冷藏条件下不小于约45000cps的低剪切粘度，以及不小于10的低剪切粘度与高剪切粘度的比率。

[0121] 实施例2.根据实施例1所述的药物组合物，其中该药物组合物包含：处于该总组合物的约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂；处于该总组合物的约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴一水合物活性剂；液体运载体(例如，处于该总组合物的约0％至约95重量/重量百分比的量和/或选自由水组成的组)，并且其中该水性载体包含悬浮剂(例如，一种或多种基于聚合物的悬浮剂，例如基于丙烯酸的聚合物或选自下组的聚合物，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)。

[0122] 实施例3.根据实施例1或2所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.04w/w％每周的速率降解成DHPA。

[0123] 实施例4.根据前述实施例中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.04w/w％每周的速率降解成DHPPA。

[0124] 实施例5.根据前述实施例中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物不经历以快于0.6μg/g每周的速率降解产生肼。

[0125] 实施例6.根据前述实施例中任一项所述的药物组合物，其中该药物组合物存在于较低的O_2渗透性的初级或二级容器中。

[0126] 实施例7.一种药物剂型，其包含在具有配置于其中的不透氧外壳的一次性药物贮液器中的如前述实施例中任一项所述的药物组合物，其中该不透氧外壳用惰性气体吹扫并添加除氧剂，并且任选地，其中该药物剂型适合用于能够以治疗有效的方式递送该组合物的连续输注泵。

[0127] 实施例8.一种制备根据实施例1-6中任一项所述的药物组合物的方法，其中该方法包括：向水中添加左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以形成浆液；将该浆液添加到一种或多种悬浮剂中(例如，基于丙烯酸的聚合物或选自下组的聚合物，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)以形成悬浮液；将该悬浮液进行N_2鼓泡处理；并且任选地，将该悬浮液加载到较低的氧渗透性容器中。

[0128] 实施例9.根据实施例8所述的方法，其中在形成该悬浮液之前，该左旋多巴活性剂具有如下的粒度分布：(i)小于或等于约5μm的D50；(ii)小于或等于约11μm的D90；以及(iii)小于或等于约22μm的D100；并且卡比多巴活性剂具有如下的粒度分布：(i)小于或等于约3μm的D50；(ii)小于或等于约7μm的D90；以及(iii)小于或等于约21μm的D100。

[0129] 实施例10.通过以下各项制备根据实施例1-6中任一项所述的药物组合物：向水中添加左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以形成浆液；将该浆液添加到一种或多种悬浮剂中(例如，基于丙烯酸的聚合物或选自下组的聚合物，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)以形成悬浮液；将该悬浮液进行N_2鼓泡处理；并且任选地，将该悬浮液加载到较低的氧渗透性容器中。

[0130] 实施例11.根据实施例10所述的药物组合物，其中在形成该悬浮液之前，该左旋多

巴活性剂具有如下的粒度分布：(i)小于或等于约5μm的D50；(ii)小于或等于约11μm的D90；以及(iii)D100小于或等于约22μm；并且卡比多巴活性剂具有如下的粒度分布：(i)小于或等于约3μm的D50；(ii)小于或等于约7μm的D90；以及(iii)小于或等于约21μm的D100。

[0131] 实施例12.一种在对其有需要的患者中治疗帕金森氏病的方法，其中该方法包括向该患者给予用于十二指肠内给药的包含左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂的药物组合物，其中该左旋多巴活性剂和卡比多巴活性剂以治疗有效的方式提供给该患者并且悬浮在水性载体中，该药物组合物特征在于在该载体中的该左旋多巴活性剂和该卡比多巴活性剂具有在室温下不超过约4500cps的高剪切粘度，以及在冷藏条件下不小于约45000cps的低剪切粘度，以及不小于10的且低剪切粘度与高剪切粘度的比率，并且任选地，其中该药物组合物以根据实施例7所述的药物剂型给药。

[0132] 实施例13.根据实施例12所述的方法，其中该方法包括基本上连续给予该药物组合物持续至少约16小时的时间或持续至少约24小时的时间。

[0133] 实施例14.根据实施例12或13所述的方法，其中该药物组合物包含：处于该总组合物的约4.0重量/重量百分比的量的左旋多巴活性剂；以及处于该总组合物的约1.0重量/重量百分比的量的卡比多巴一水合物活性剂。

[0134] 实施例15.根据实施例12-14中任一项所述的方法，其中该水性载体包含一种或多种基于聚合物的悬浮剂(例如，基于丙烯酸的聚合物或选自下组的聚合物，该组由以下各项组成：羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)。

[0135] 实施例16.一种试剂盒，其包含如实施例1-6中任一项所述的药物组合物或如实施例7所述的药物剂型。

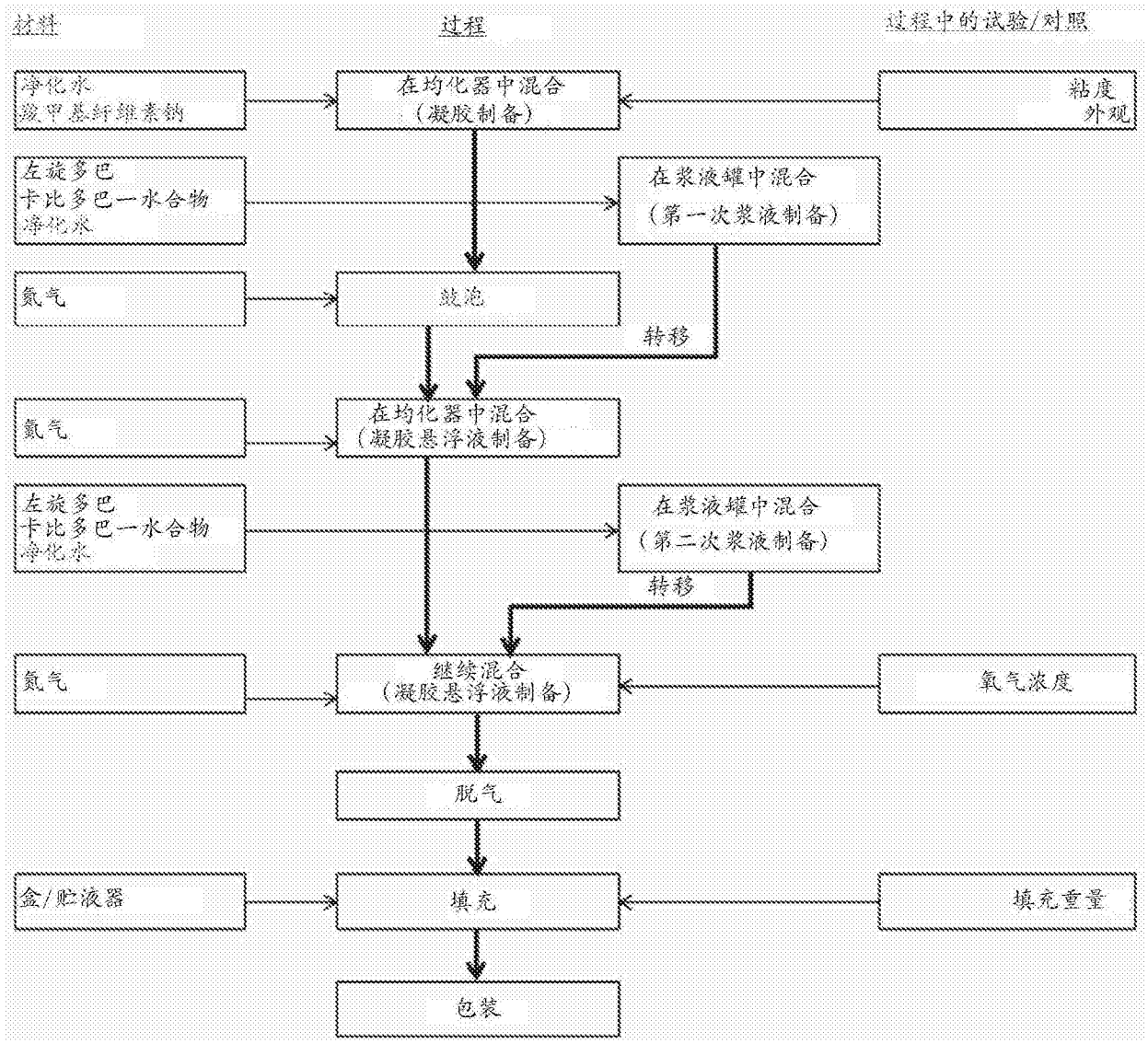

材料
过程
过程中的试验/对照
净化水
羧甲基纤维素钠
在均化器中混合
（凝胶制备）
粘度
外观
左旋多巴
卡比多巴一水合物
净化水
在浆液罐中混合
（第一次浆液制备）
氮气
鼓泡
转移
氮气
在均化器中混合
（凝胶悬浮液制备）
左旋多巴
卡比多巴一水合物
净化水
在浆液罐中混合
（第二次浆液制备）
转移
氮气
继续混合
（凝胶悬浮液制备）
氧气浓度
脱气
盒/贮液器
填充
填充重量
包装

图1

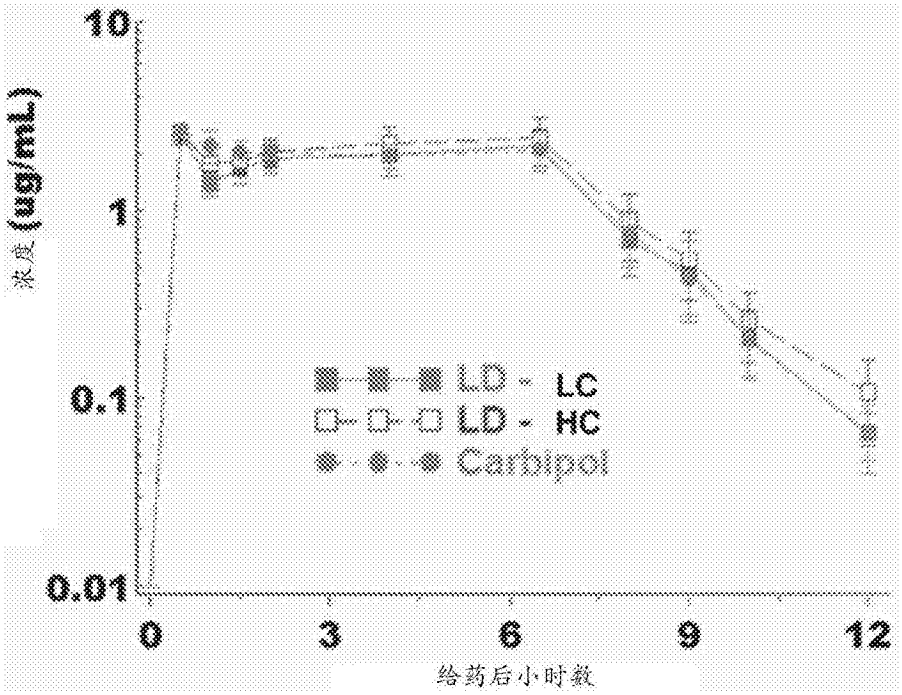

10
1
0.1
0.01
浓度 (ug/mL)
LD - LC
LD - HC
Carbipol
0
3
6
9
12
给药后小时数

图2

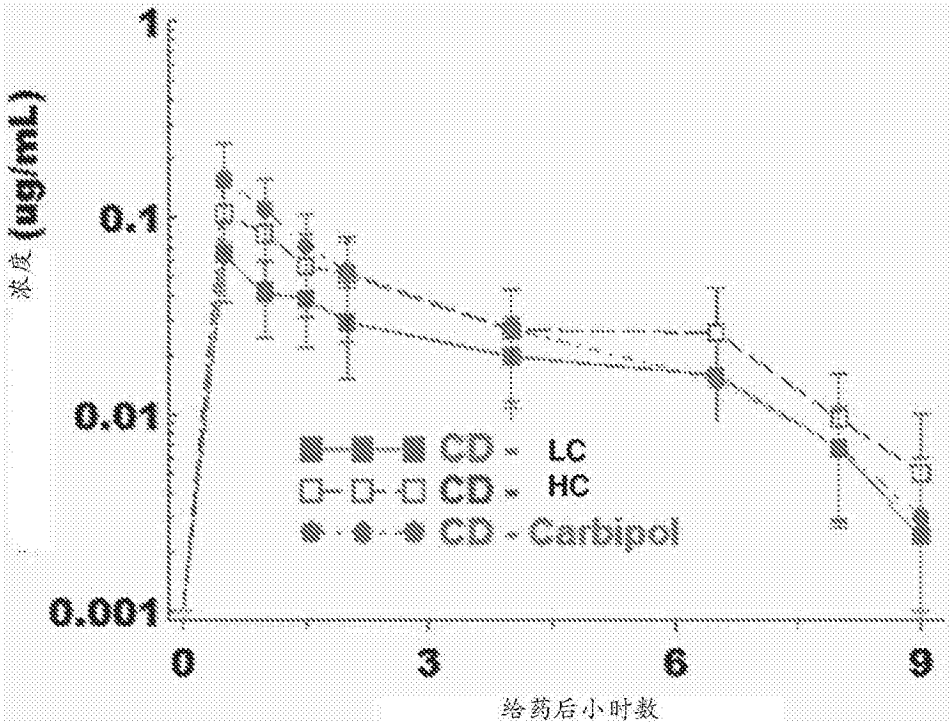

1
0.1
0.01
0.001
浓度 (ug/mL)
CD - LC
CD - HC
CD - Carbipol
0
3
6
9
给药后小时数

图3

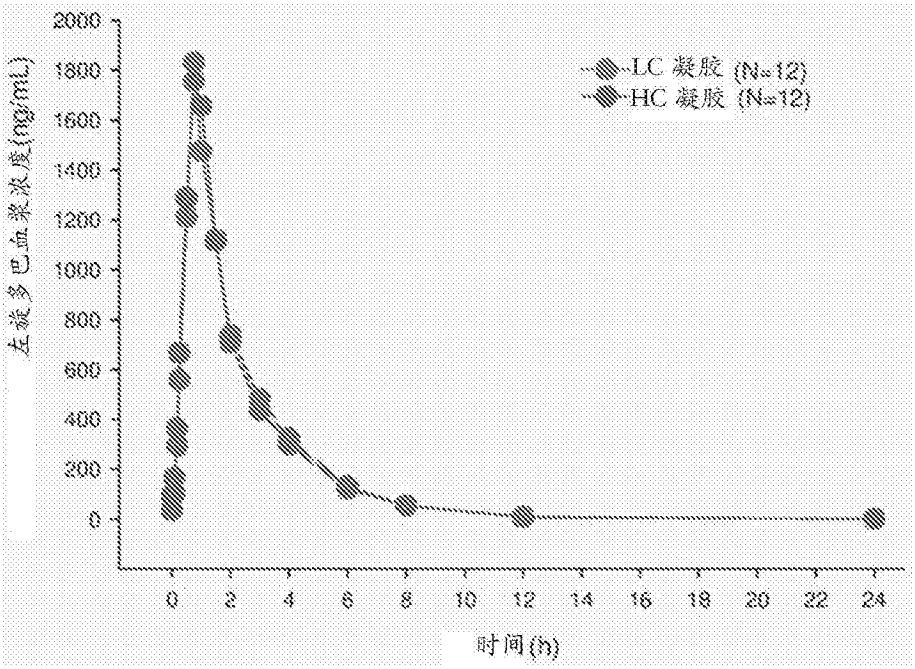

左旋多巴血浆浓度(ng/mL)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
时间(h)
LC 凝胶 (N=12)
HC 凝胶 (N=12)

图4

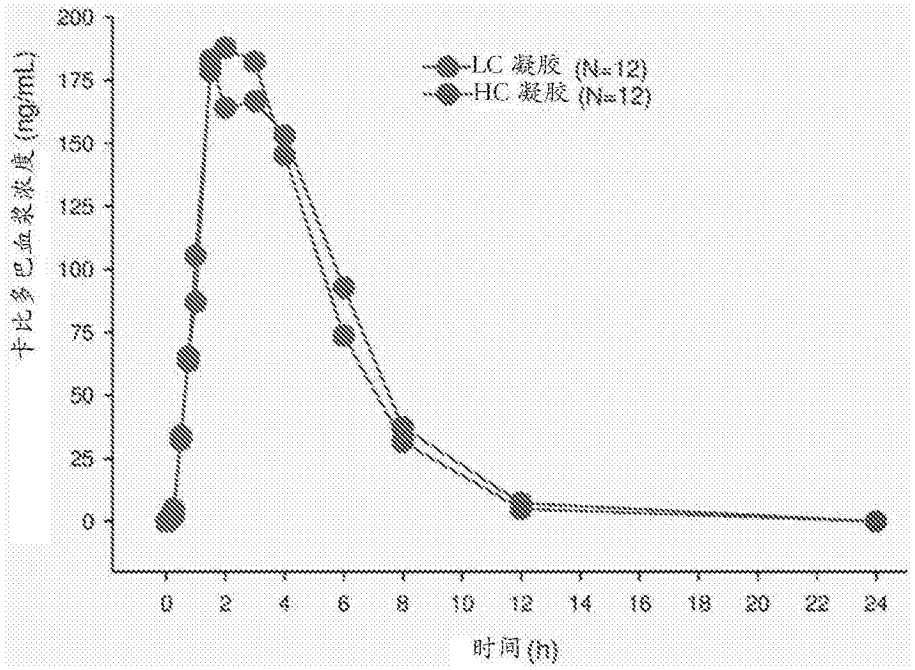

卡比多巴血浆浓度(ng/mL)
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
时间(h)
LC 凝胶 (N=12)
HC 凝胶 (N=12)

图5

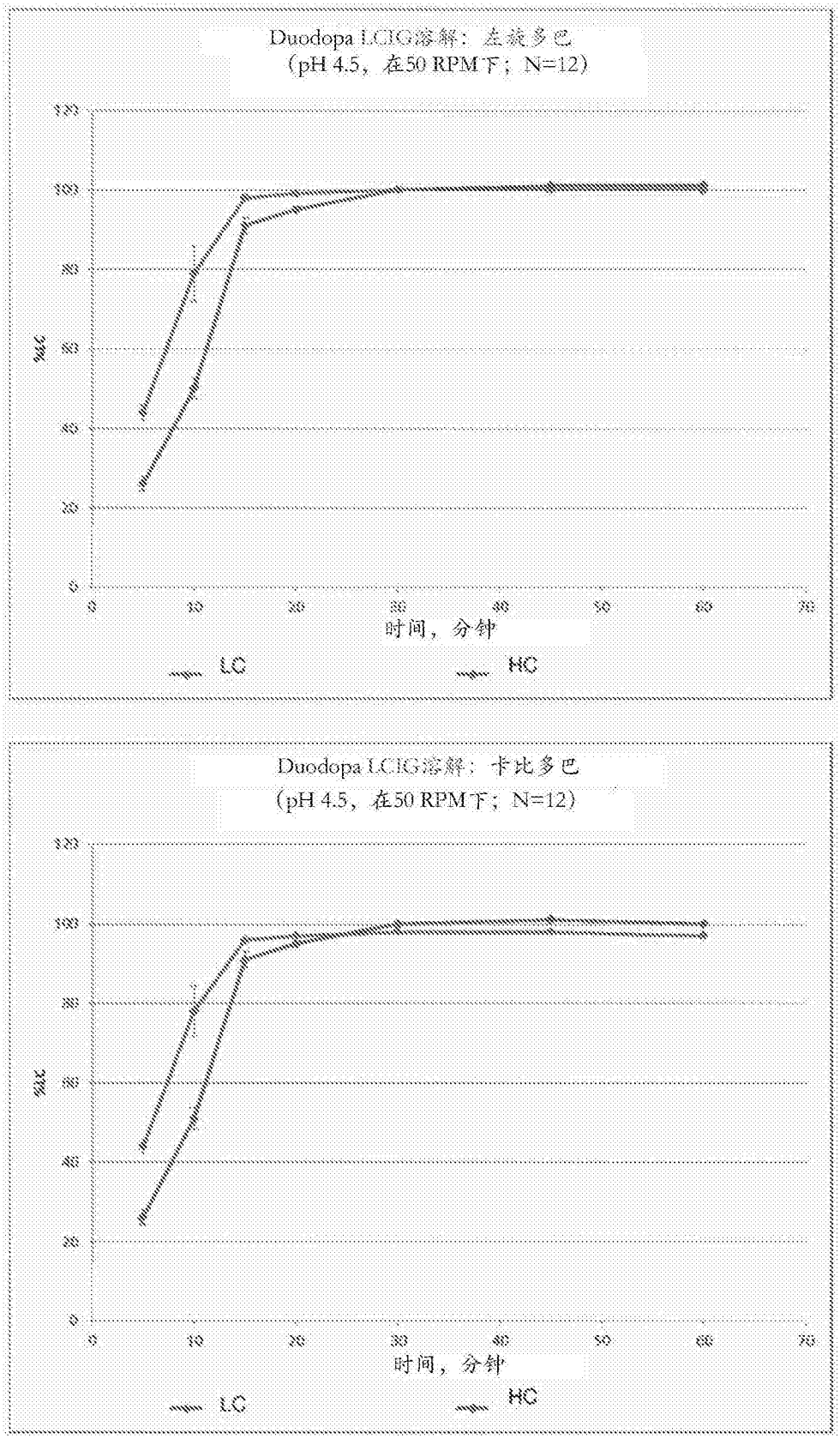

Duodopa LCIG溶解：左旋多巴
(pH 4.5，在50 RPM下；N=12)
%LC
时间，分钟
LC
HC
Duodopa LCIG溶解：卡比多巴
(pH 4.5，在50 RPM下；N=12)
%LC
时间，分钟
LC
HC

图6

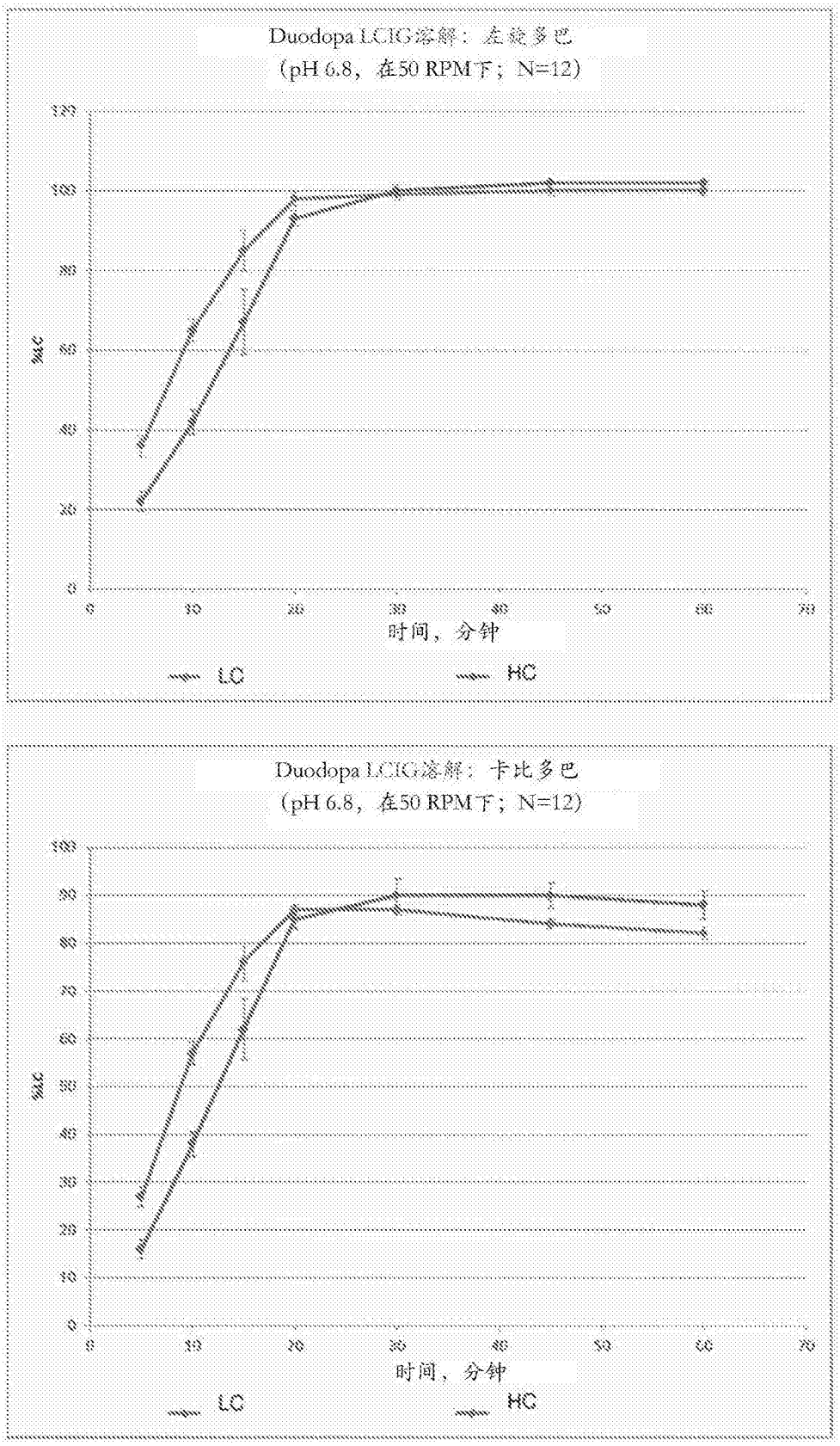

Duodopa LCIG溶解：左旋多巴
(pH 6.8，在50 RPM下；N=12)
%LC
时间，分钟
LC
HC
Duodopa LCIG溶解：卡比多巴
(pH 6.8，在50 RPM下；N=12)
%LC
时间，分钟
LC
HC

图7

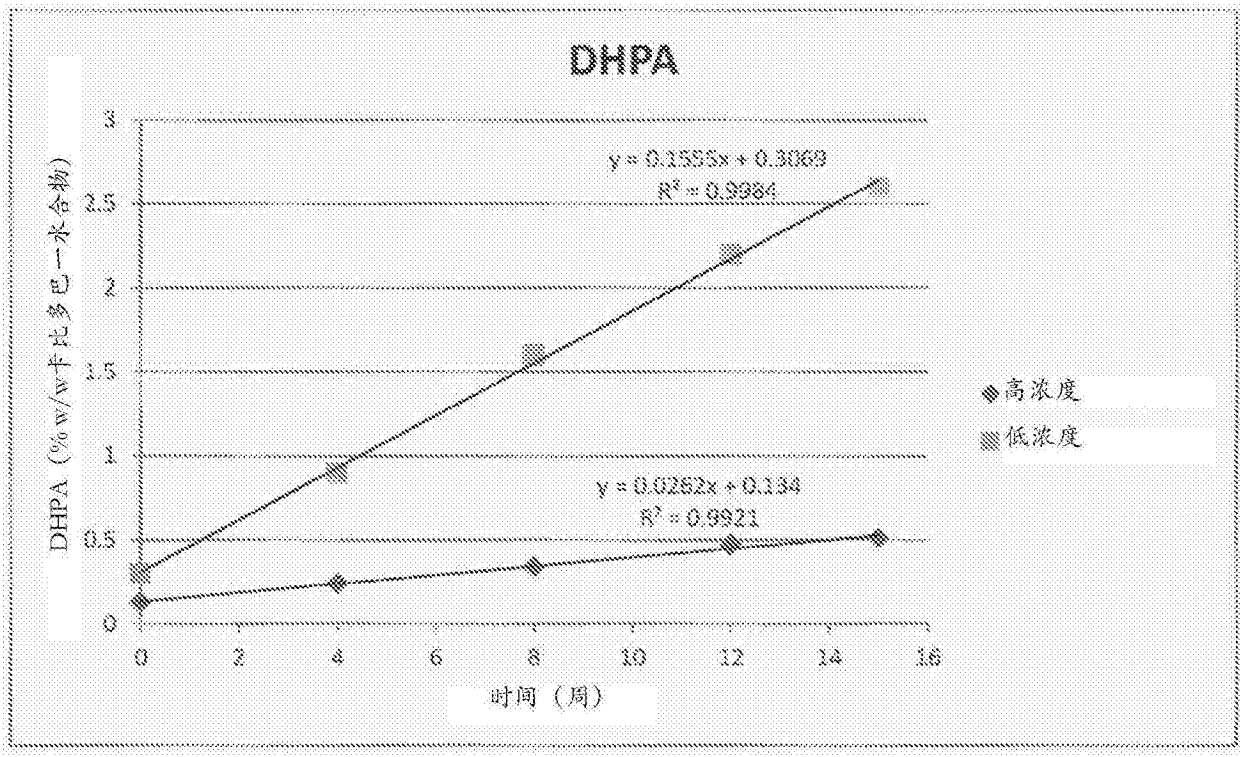

DHPA
y = 0.1555x + 0.3069
R² = 0.9984
y = 0.0262x + 0.134
R² = 0.9921
高浓度
低浓度
DHPA（%w/w卡比多巴一水合物）
时间（周）
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
0
2
4
6
8
10
12
14
16

图8

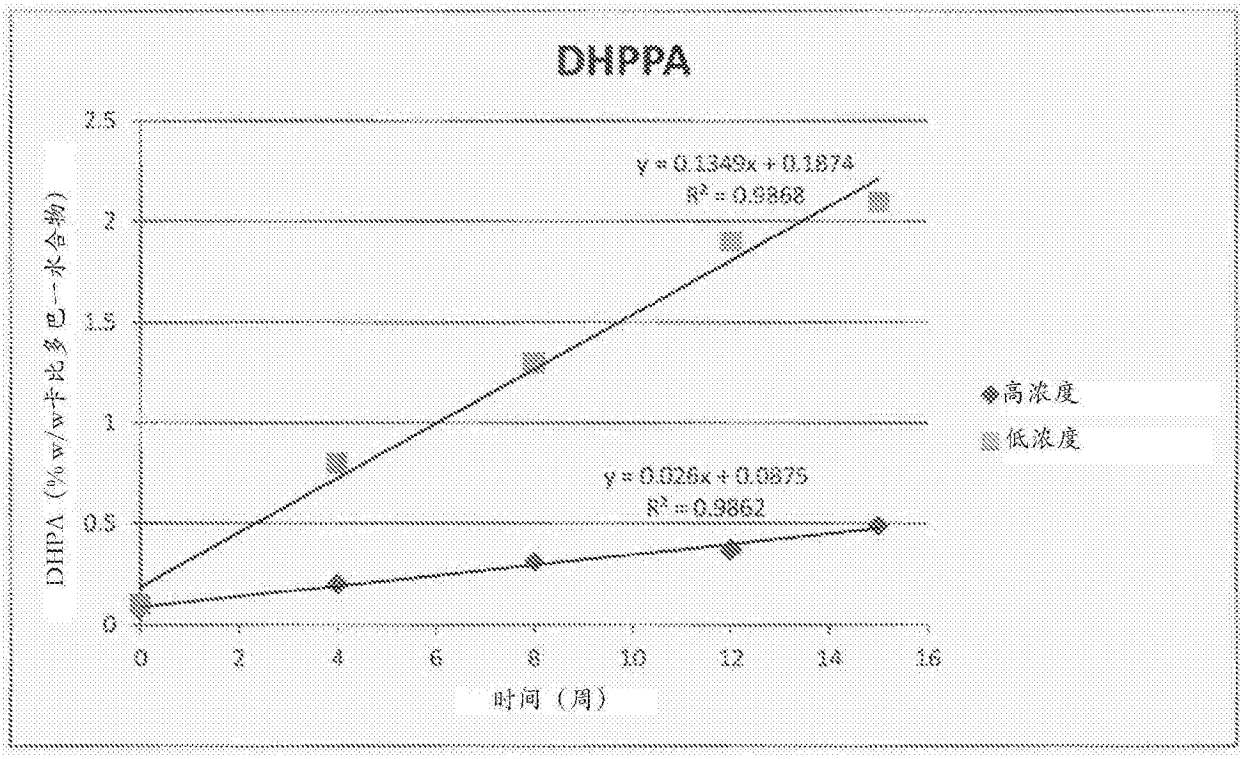

DHPPA
y = 0.1349x + 0.1874
R² = 0.9868
y = 0.026x + 0.0875
R² = 0.9862
高浓度
低浓度
DHPA（%w/w卡比多巴一水合物）
时间（周）
0
0.5
1
1.5
2
2.5
0
2
4
6
8
10
12
14
16

图9

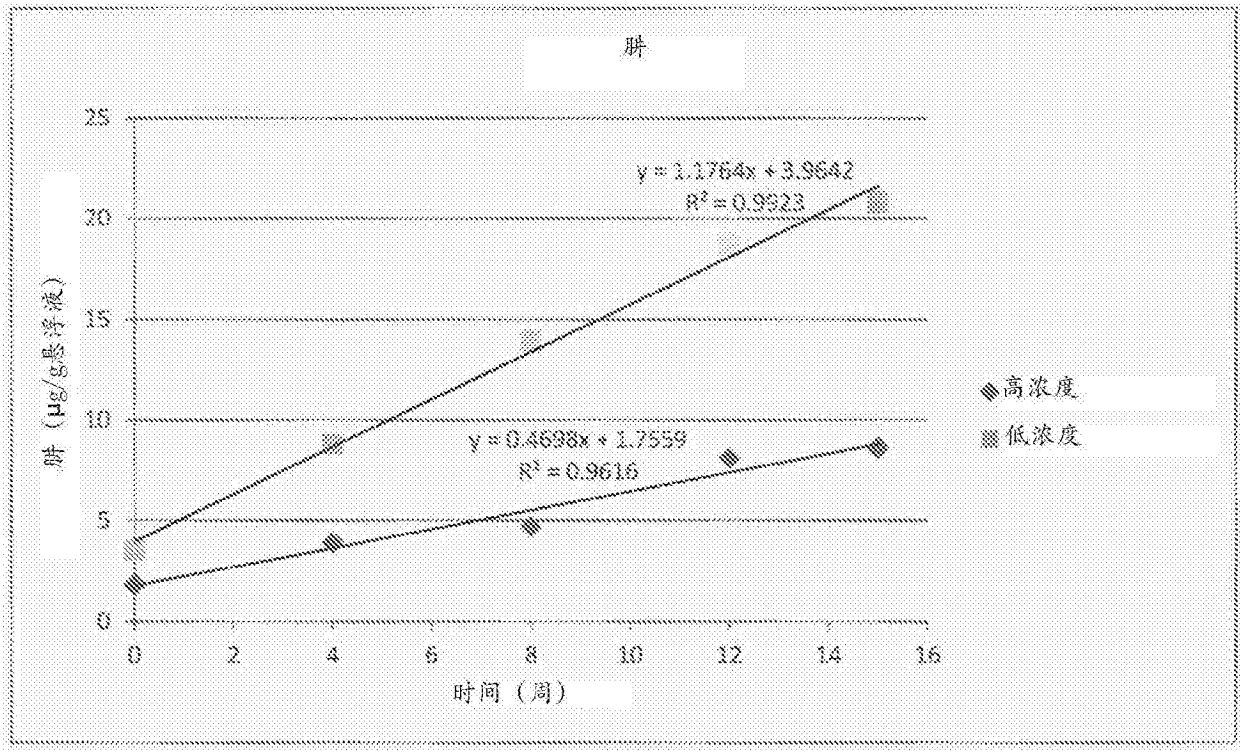

肼
y = 1.1764x + 3.9642
R² = 0.9923
y = 0.4698x + 1.7559
R² = 0.9616
肼（μg/g悬浮液）
时间（周）
高浓度
低浓度
0
5
10
15
20
25
0
2
4
6
8
10
12
14
16

图10

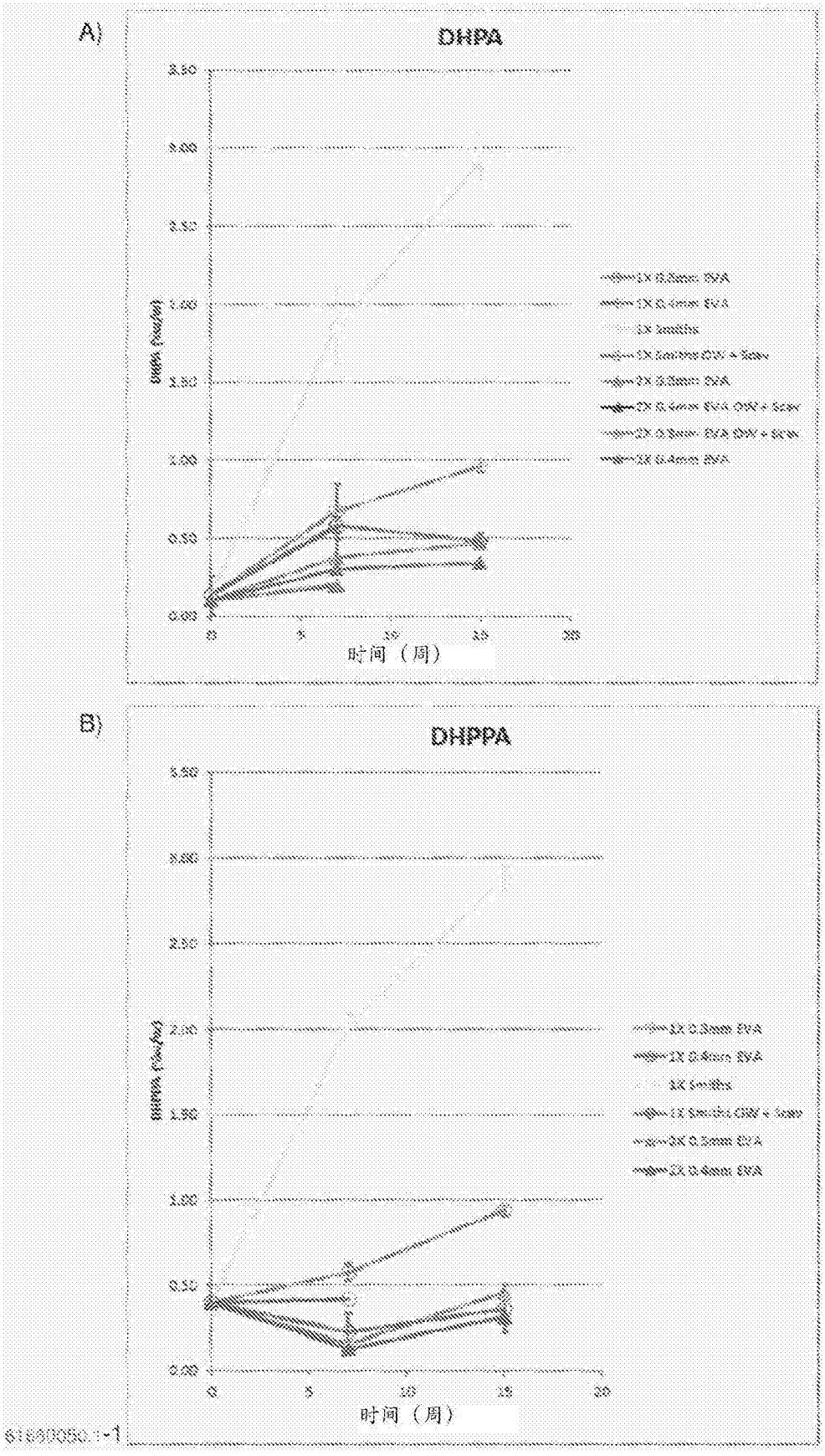


图11