(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 113015531 A
(43)申请公布日 2021.06.22

(21)申请号 201980074883.1

(22)申请日 2019.11.15

(30)优先权数据
62/767546 2018.11.15 US
62/843945 2019.05.06 US
62/863093 2019.06.18 US
62/863101 2019.06.18 US
62/863113 2019.06.18 US
62/898214 2019.09.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/061626 2019.11.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/102628 EN 2020.05.22

(71)申请人 艾伯维公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 E·穆萨 M·罗斯布劳
F·贾米尔 N·塞弗
M·F·法彻里斯 W·Z·罗比森
C·S·罗克 S·斯托德特曼

(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 李唐

(51)Int.Cl.
A61K 31/661(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

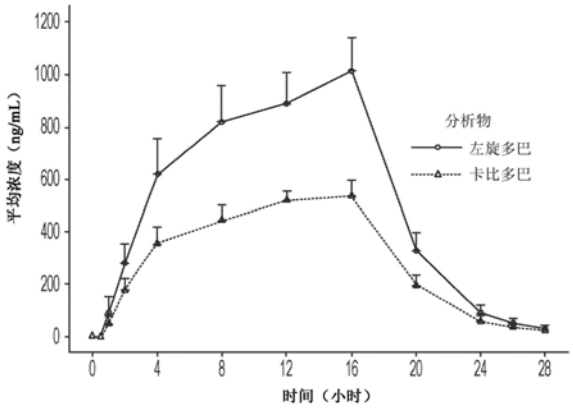
权利要求书5页 说明书37页 附图25页

(54)发明名称

用于皮下施用的药物调配物

(57)摘要

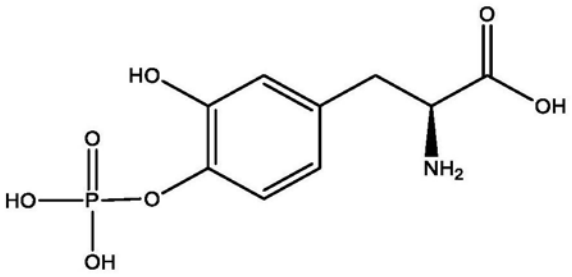
本公开涉及重量比为约20:1的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的组合物以及通过皮下施用此类组合物治疗帕金森氏病和相关病状的方法。



CN 113015531 A

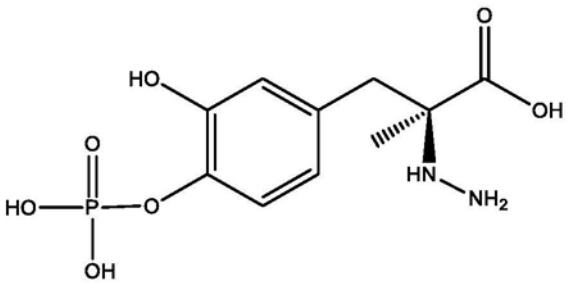
1.一种稳定的液体水性药物组合物,其包括

下式的化合物:



(A-1),

下式的化合物:



(B-1),

并且

其中化合物(A-1)与化合物(B-1)的重量比为约20:1,并且其中所述药物组合物适合于皮下施用。

2.根据权利要求1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度介于约216mg/mL与约264mg/mL之间。

3.根据权利要求1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(B-1)的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。

4.根据权利要求1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。

5.根据权利要求4所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

6.根据权利要求1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度介于324mg/mL与396mg/mL之间,并且化合物(B-1)的浓度介于16.2mg/mL与19.8mg/mL之间。

7.根据权利要求6所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度为约360mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约18mg/mL。

8.根据权利要求7所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

9.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴(levodopa):卡比多巴(carbidopa)的平均血浆暴露比介于6.57左旋多巴:约1卡比多巴与8.03左旋多巴:约1卡比多巴之间。

10.根据权利要求9所述的稳定的液体水性药物组合物,其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30左旋多巴:约1卡比多巴。

11.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中向成人群体连续皮下施用所述药物组合物经施用后2到16小时实现波动程度为约0.3或更小的左旋多巴的平均血浆浓度,其中对于给定时间段,所述波动程度被定义为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。

12.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中向成人群体连续皮下施用所述组合物经施用后2到72小时实现波动程度为约0.40的左旋多巴的平均血浆浓度,其中对于给定时间段,所述波动程度被定义为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。

13.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物位于小瓶中,所述小瓶的气态顶部空间包括约5.5%或更少的氧气。

14.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

15.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物基本上不含抗氧化剂。

16.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物基本上不含精氨酸。

17.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中在介于6.5与9.0之间的pH下,在25℃下保持5天,随后在5℃下保持30天之后,所述组合物包括少于约5.4%w/w的DHPPA-P。

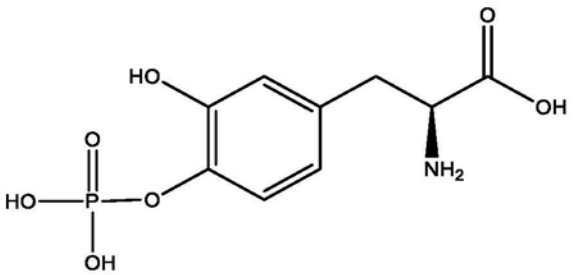
18.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含抗坏血酸或抗坏血酸的药学上可接受的盐。

19.根据权利要求5所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含以下:L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐;N-乙酰半胱氨酸(NAC)或其药学上可接受的盐;谷胱甘肽或其药学上可接受的盐;二乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐;以及亚硫酸氢钠或其任何组合。

20.根据权利要求5所述的稳定的液体药物组合物,其中在pH中性条件下在25℃下储存5天,随后在5℃条件下储存30天之后,所述药物组合物包括少于约15微克/毫升的肼。

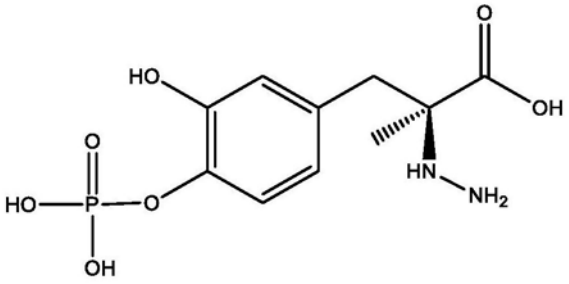
21.一种稳定的液体水性药物组合物,其包括

下式的化合物:



(A-1),

下式的化合物:



(B-1)，

以及水；

其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

其中当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

22.根据权利要求21所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月，所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9％的氧气。

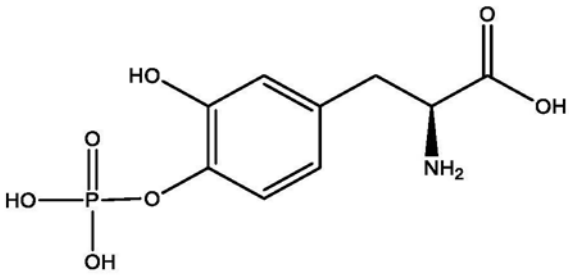
23.根据权利要求22所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

24.根据权利要求23所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

25.根据权利要求24所述的组合物，其中所述小瓶具有少于约5.5％的氧气。

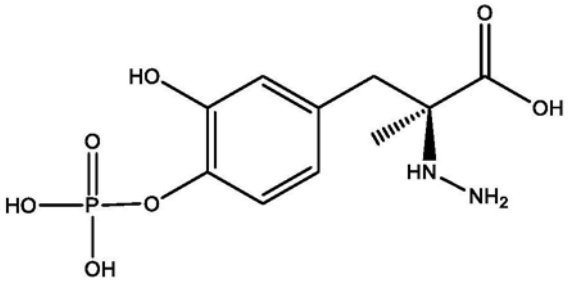
26.一种稳定的液体水性药物组合物，其包括

下式的化合物：



(A-1)，

下式的化合物：



(B-1)，

以及水；

其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

其中所述组合物基本上不含抗氧化剂。

27.根据权利要求26所述的稳定的药物组合物，其中当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

28.根据权利要求27所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月，所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9％的氧气。

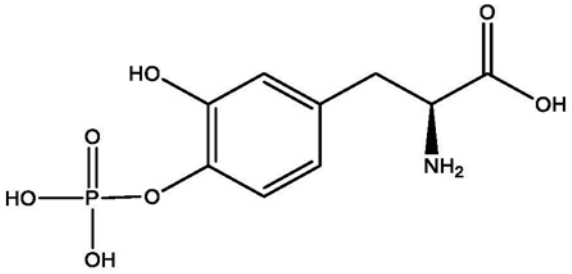
29.根据权利要求28所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

30.根据权利要求29所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

31.根据权利要求30所述的组合物，其中所述小瓶具有少于约5.5％的氧气。

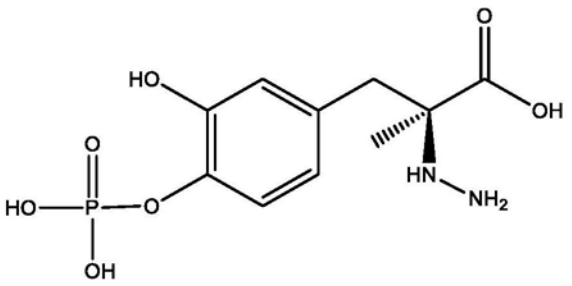
32.一种稳定的液体水性药物组合物，其包括

下式的化合物：



(A-1)，

下式的化合物：



(B-1)，

以及水；

其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

其中在介于6.5与9.0之间的pH下，在25℃下保持5天，随后在5℃下保持30天之后，所述药物组合物包括少于约5.4％w/w的DHPPA-P。

33.根据权利要求32所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月，所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9％的氧气。

34.根据权利要求33所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

35.根据权利要求34所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

36.根据权利要求35所述的组合物,其中所述小瓶具有少于约5.5%的氧气。

37.根据权利要求36所述的稳定的药物组合物,其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

38.一种治疗受试者的帕金森氏病(Parkinson's disease)的方法,所述方法包括向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据权利要求32所述的药物组合物,以当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,提供约7.30:1的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比。

39.一种相对于基线评分改善受试者的帕金森氏病症状的"关闭(off)"时间的方法,所述方法包括以有效使帕金森氏病症状相对于基线减少至少46%的量向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

40.一种改善具有基线运动病症学会统一帕金森氏病评定量表(Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale,MDS-UPDRS)评分的受试者的MDS-UPDRS总评分的方法,所述方法包括以有效使所述基线MDS-UPDRS总评分降低至少9个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

41.一种改善具有基线帕金森氏病调查表-39项(Parkinson's Disease Questionnaire-39items,PDQ-39)汇总指数评分的受试者的生活质量的方法,所述方法包括以有效使所述基线PDQ-39评分降低至少6.9个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

42.一种改善具有基线帕金森氏病睡眠量表-2(Parkinson's Disease Sleep Scale-2,PDSS-2)总评分的受试者的睡眠的方法,所述方法包括以有效使所述基线PDSS-2总评分降低至少2个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

43.根据权利要求38到42中任一项所述的方法,其中对所述受试者进行治疗,持续至少10天,而不会发生皮肤结节。

44.一种与接受口服施用含有左旋多巴和卡比多巴的片剂的受试者相比降低所述受试者的帕金森氏病症状的"关闭"时间的发生率的方法,所述方法包括向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

45.根据权利要求44所述的方法,其中受试者的帕金森氏病症状的"关闭"时间的发生率在"开启(on)"时间增加的同时降低,而不会产生令人烦恼的运动障碍。

用于皮下施用的药物调配物

技术领域

[0001] 本公开涉及用于皮下施用的左旋多巴(levodopa)前药和卡比多巴(carbidopa)前药的稳定药物调配物。

背景技术

[0002] 帕金森氏病(Parkinson's disease)是一种慢性和进行性神经退行性病状,其特征在于脑中神经递质多巴胺(即,3,4-二羟基苯乙胺)水平降低。左旋多巴(即,L-3,4-二羟基苯丙氨酸)的施用目前是用于治疗帕金森氏病患者的最有效疗法。卡比多巴与左旋多巴的共同施用抑制左旋多巴向多巴胺的外周代谢,这显著减少治疗有效的临床应答所需的左旋多巴剂量并且减少相关副作用。

[0003] 长期以来,含有左旋多巴和卡比多巴,特别是左旋多巴与卡比多巴的重量(w/w)比为4:1的产品的片剂的口服施用已经用于治疗帕金森氏病。例如,Sinemet®是来自美国默克夏普和道姆公司(Merck Sharp and Dohme Corp.,USA)的左旋多巴和卡比多巴的调配物的注册商标,所述调配物的左旋多巴与卡比多巴的重量(w/w)比为4:1。然而,由于左旋多巴具有短的半衰期,即使当与卡比多巴共同施用时,用这些口服片剂难以在脑中一致地维持所期望的多巴胺水平。

[0004] 左旋多巴片剂的口服摄取与对血浆左旋多巴的可变暴露相关。与左旋多巴和卡比多巴片剂的口服施用相比,在降低多巴胺水平的可变性方面有效的一种方法是左旋多巴/卡比多巴凝胶的连续肠递送。来自美国艾伯维公司(AbbVie Inc.,USA)的以其在欧洲的商业名称Duodopa®和在美国的商业名称Duopa®已知的一种产品是左旋多巴/卡比多巴一水合物(左旋多巴与卡比多巴一水合物的4:1w/w比)在水性凝胶(羧甲基纤维素钠)中的悬浮液。将凝胶通过空肠管递送到近端小肠,所述空肠管通过外科手术植入的经皮内窥镜胃造口术端口插入。连续递送左旋多巴以在脑中提供治疗性多巴胺水平而不使用外科手术植入物可能是有益的。

[0005] 左旋多巴和卡比多巴各自在中性pH下具有低水溶性。由于左旋多巴和卡比多巴的相对不溶性性质,难以实现包括左旋多巴(或能够在体内生物转化为左旋多巴的化合物)的稳定的更可溶性调配物。由于各种技术挑战,例如化学稳定性不足、可溶性不足、体内生物转化问题和毒性(仅举几个原因),用于皮下递送左旋多巴的现有前药方法已经失败。未皮下施用的左旋多巴产品是可商购获得的,并且左旋多巴(无论是有或没有卡比多巴)的皮下施用尚未成功商业化。

[0006] 已经在WO 2016/065019 A1中描述了适合于皮下施用的左旋多巴和卡比多巴的某些前药,所述前药的施用、制造方法和用途通过引用并入本文。然而,提供一种用于施用此类前药的安全且稳定的组合物将是有益的。

[0007] 在WO 2018/154447 A1中描述了一种用于调配左旋多巴前药的方法。这种方法需要使用一种、两种或更多种抗氧化剂,这增加了维持产品质量的复杂性。所描述的组合物含有1.36%的卡比多巴磷酸酯(CD-p)和5.64%的左旋多巴磷酸酯(LD-p)。

[0008] 在WO 2015/136538 A1中描述了用于皮下递送左旋多巴的另一种方法。这种方法描述了需要卡比多巴精氨酸络合物与左旋多巴组合的多巴脱羧酶抑制剂组合物。然而，没有报道皮下递送其中所描述的组合物的证据。

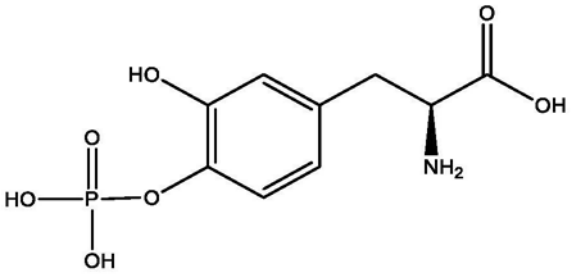
[0009] 迄今为止，仍然需要适用于皮下递送左旋多巴和卡比多巴前药以治疗帕金森氏病的商业上可行的药物组合物。

发明内容

[0010] 本公开涉及适合于皮下施用的安全且稳定的水性药物组合物，其包括约20:1的左旋多巴磷酸酯前药与卡比多巴磷酸酯前药的比率。所述组合物提供适合于皮下施用的稳定液体。在某些实施例中，当向人受试者施用时，此类组合物实现了左旋多巴的与口服左旋多巴/卡比多巴疗法类似的药代动力学血浆暴露，与Sinemet®产品相当。这种药代动力学血浆暴露随时间推移而持续。此类组合物在人受试者体内是安全的并且具有良好耐受性。从这个方面来看，本公开提供了适合于皮下施用的药物组合物，所述药物组合物包括如本文所述的左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯前药以及至少一种药学上可接受的载体，其中所述左旋多巴磷酸酯前药与所述卡比多巴磷酸酯前药的重量比为约20:1并且可以施用在人受试者体内。在一些实施例中，所述组合物是pH介于约6.5到约9.0之间的水性液体组合物。

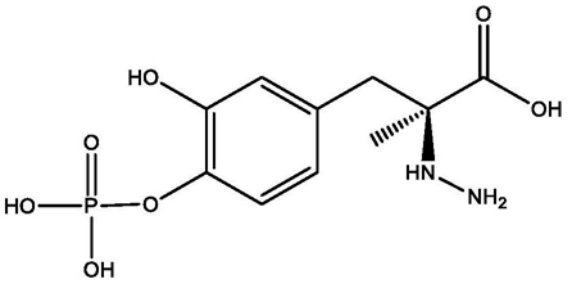
[0011] 因此，本公开涉及一种稳定的液体水性药物组合物，其包括

[0012] 下式的化合物：

[0013]  以及

(A-1)，

[0014] 下式的化合物：

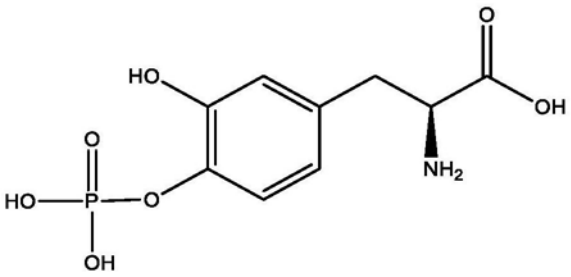
[0015] 

(B-1)，

[0016] 其中化合物(A-1)与化合物(B-1)的重量比为约20:1，并且其中所述药物组合物适合于皮下施用。

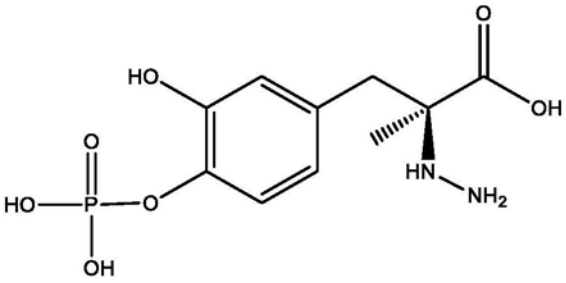
[0017] 另一方面，本公开涉及一种稳定的液体水性药物组合物，其包括：

[0018] 下式的化合物：

[0019]  以及

(A-1)，

[0020] 下式的化合物：

[0021] 

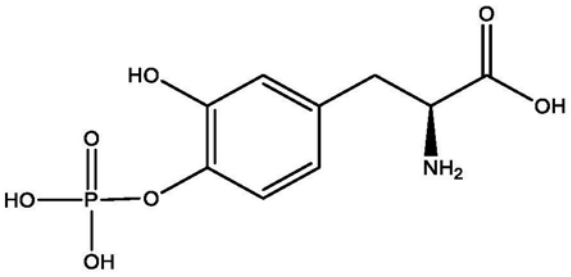
(B-1)，

[0022] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

[0023] 其中当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

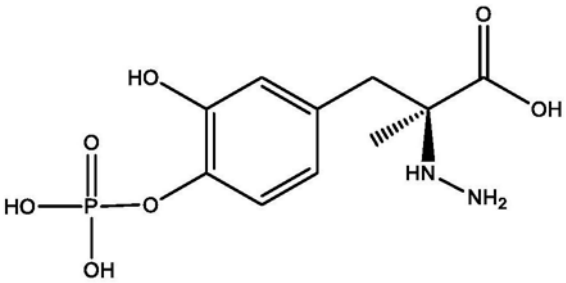
[0024] 另一方面，本公开涉及一种稳定的液体药物组合物，其包括：

[0025] 下式的化合物：

[0026] 

(A-1)，

[0027] 下式的化合物：

[0028] 

(B-1)，

[0029] 以及水；

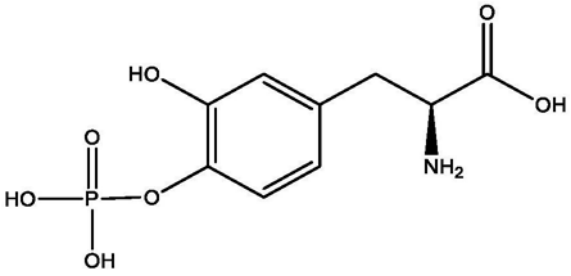
[0030] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

[0031] 其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

[0032] 其中所述组合物基本上不含抗氧化剂。

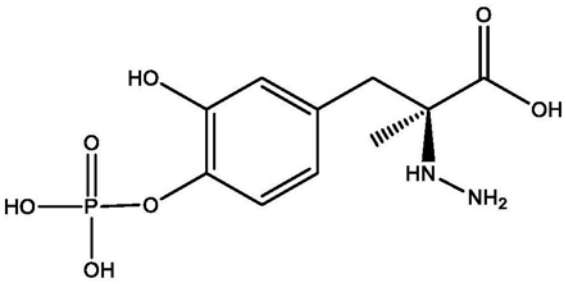
[0033] 另一方面，本公开涉及一种稳定的液体水性药物组合物，其包括：

[0034] 下式的化合物：

[0035]  以及

(A-1)，

[0036] 下式的化合物：

[0037] 

(B-1)，

[0038] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

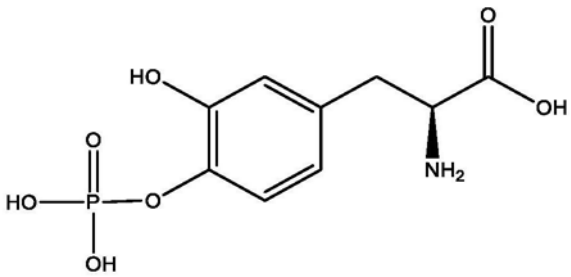
[0039] 其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且

[0040] 其中在介于6.5与9.0之间的pH下，在25℃下保持5天，随后在5℃下保持30天之后，所述组合物包括少于约5.4％w/w的DHPPA-P。

[0041] 如本文所公开的，本公开涉及以下实施例。

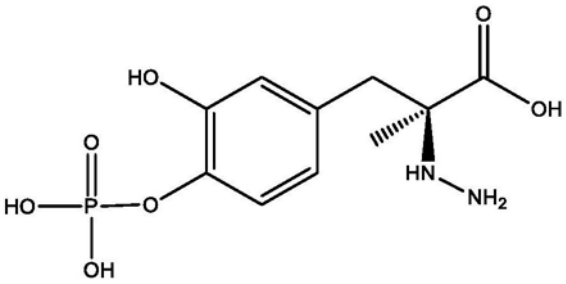
[0042] 实施例1.一种稳定的液体水性药物组合物，其包括

[0043] 下式的化合物：

[0044]  以及

(A-1)，

[0045] 下式的化合物：

[0046] 

(B-1)，

[0047] 其中化合物(A-1)与化合物(B-1)的重量比为约20:1，并且其中所述药物组合物适合于皮下施用。

[0048] 实施例2.根据实施例1所述的稳定的液体水性药物组合物，其中化合物(A-1)的浓

度介于约216mg/mL与约264mg/mL之间。

[0049] 实施例3.根据实施例1或2所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(B-1)的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。

[0050] 实施例4.根据实施例1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。

[0051] 实施例5.根据实施例1到4中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

[0052] 实施例6.根据实施例1所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度介于324mg/mL与396mg/mL之间,并且化合物(B-1)的浓度介于16.2mg/mL与19.8mg/mL之间。

[0053] 实施例7.根据实施例6所述的稳定的液体水性药物组合物,其中化合物(A-1)的浓度为约360mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约18mg/mL。

[0054] 实施例8.根据实施例6或7所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

[0055] 实施例9.根据实施例1到5中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比介于6.57左旋多巴:约1卡比多巴与8.03左旋多巴:约1卡比多巴之间。

[0056] 实施例10.根据实施例9所述的稳定的液体水性药物组合物,其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30左旋多巴:约1卡比多巴。

[0057] 实施例11.根据实施例1到5中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中向成人群体连续皮下施用所述药物组合物经施用后2到16小时实现波动程度为约0.3或更小的左旋多巴的平均血浆浓度,其中对于给定时间段,所述波动程度被定义为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。

[0058] 实施例12.根据实施例1到5中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中向成人群体连续皮下施用所述组合物经施用后2到72小时实现波动程度为约0.40的左旋多巴的平均血浆浓度,其中对于给定时间段,所述波动程度被定义为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。

[0059] 实施例13.根据实施例1到5中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物位于小瓶中,所述小瓶的气态顶部空间包括约5.5%或更少的氧气。

[0060] 实施例14.根据实施例13所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

[0061] 实施例15.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含抗氧化剂。

[0062] 实施例16.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含精氨酸。

[0063] 实施例17.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中在介于6.5与9.0之间的pH下,在25℃下保持5天,随后在5℃下保持30天之后相对于卡比多巴4'单磷酸酯,所述组合物包括少于约5.4%w/w的DHPPA-P。

[0064] 实施例18.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所

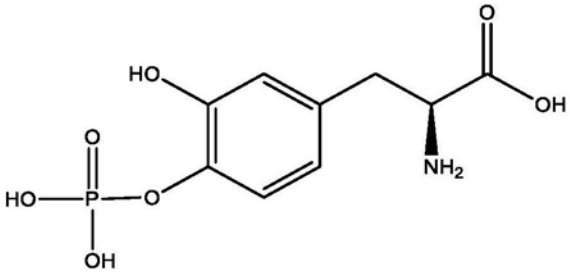
述药物组合物基本上不含抗坏血酸或抗坏血酸的药学上可接受的盐。

[0065] 实施例19.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含以下:L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐;N-乙酰半胱氨酸(NAC)或其药学上可接受的盐;谷胱甘肽或其药学上可接受的盐;二乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐;以及亚硫酸氢钠或其任何组合。

[0066] 实施例20.根据前述实施例中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物基本上不含抗氧化剂,并且其中在pH中性条件下,在25℃下储存5天,随后在5℃下储存30天之后,所述组合物包括少于约15微克/毫升的肼。

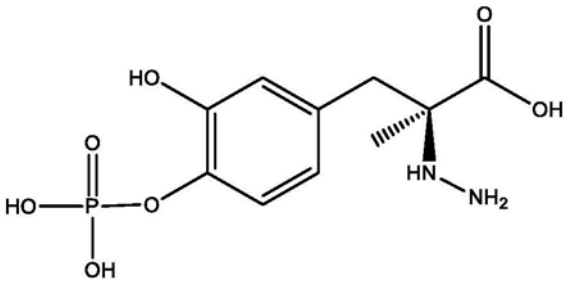
[0067] 实施例21.一种稳定的液体水性药物组合物,其包括

[0068] 下式的化合物:

[0069] 

(A-1),

[0070] 下式的化合物:

[0071] 

(B-1),

[0072] 以及水;

[0073] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL;其中所述药物组合物适合于皮下施用,并且,

[0074] 其中当向成人施用时,如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的,所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

[0075] 实施例22.根据实施例21所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月,所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9%的氧气。

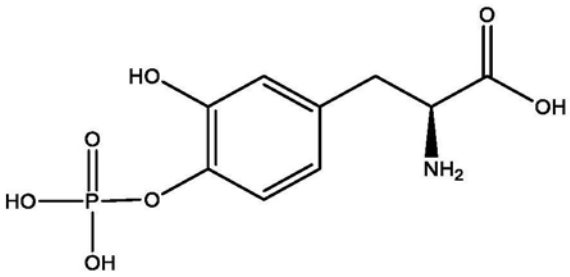
[0076] 实施例23.根据实施例22所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

[0077] 实施例24.根据实施例23所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

[0078] 实施例25.根据实施例22到24中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物,其中所述小瓶在小瓶顶部空间中具有少于约5.5%的氧气。

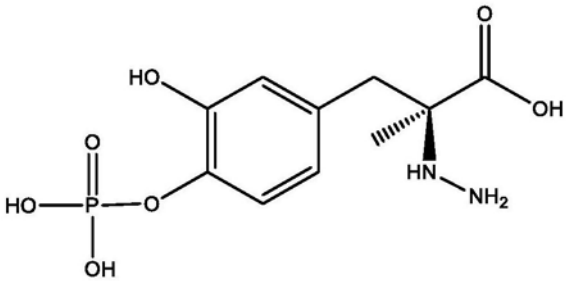
[0079] 实施例26.一种稳定的液体水性药物组合物,其包括

[0080] 下式的化合物：

[0081] 

(A-1)，

[0082] 下式的化合物：

[0083] 

(B-1)，

[0084] 以及水；

[0085] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

[0086] 其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且，

[0087] 其中所述药物组合物基本上不含抗氧化剂。

[0088] 实施例27.根据实施例26所述的稳定的药物组合物，其中当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

[0089] 实施例28.根据实施例27所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月，所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9％的氧气。

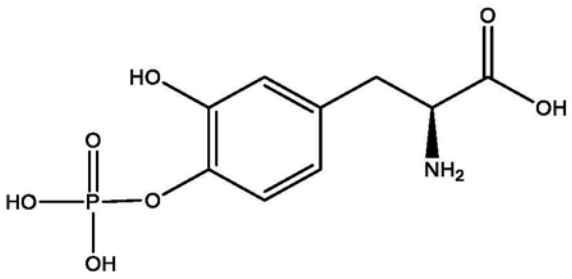
[0090] 实施例29.根据实施例26到28中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

[0091] 实施例30.根据实施例29所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

[0092] 实施例31.根据实施例28到30中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述小瓶具有少于约5.5％的氧气。

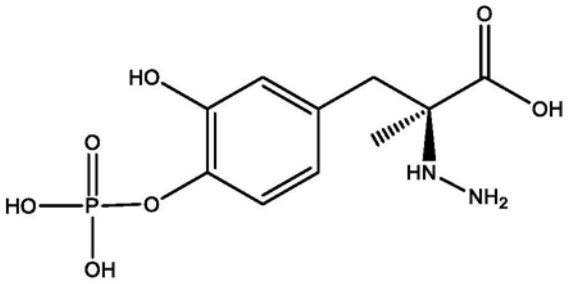
[0093] 实施例32.一种稳定的液体水性药物组合物，其包括

[0094] 下式的化合物：

[0095]  以及

(A-1)，

[0096] 下式的化合物：

[0097] 

(B-1)；

[0098] 其中化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL；

[0099] 其中所述药物组合物适合于皮下施用，并且，

[0100] 其中在介于6.5与9.0之间的pH下，在25℃下储存5天，随后在5℃下储存30天之后，所述药物组合物包括少于约5.4％w/w的DHPPA-P。

[0101] 实施例33.根据实施例32所述的稳定的液体水性药物组合物，所述药物组合物在10-cc小瓶中稳定至少三个月，所述小瓶在1个大气压下在介于2℃到8℃之间的温度下具有少于约9体积％的氧气。

[0102] 实施例34.根据实施例32或33所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.5与约9.0之间。

[0103] 实施例35.根据实施例34所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述组合物的pH介于约6.8到约7.8之间。

[0104] 实施例36.根据实施例33到35中任一项所述的稳定的液体水性药物组合物，其中所述小瓶具有少于约5.5％的氧气。

[0105] 实施例37.根据实施例32到36中任一项所述的稳定的药物组合物，其中当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30:1。

[0106] 实施例38.一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括向有需要的患者皮下施用根据实施例1到37中任一项所述的药物组合物。

[0107] 实施例39.一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据实施例32所述的药物组合物，以当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，提供约7.30:1的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比。

[0108] 实施例40.一种相对于基线评分改善受试者的帕金森氏病症状的“关闭(off)”时间的方法，所述方法包括以有效使帕金森氏病症状相对于基线减少至少46％的量向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据实施例1到37中任一项所述的药物组合物。

[0109] 实施例41.一种改善具有基线运动病症学会统一帕金森氏病评定量表(Movement

Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale,MDS-UPDRS)评分的受试者的MDS-UPDRS总评分的方法,所述方法包括以有效使所述基线MDS-UPDRS总评分降低至少9个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

[0110] 实施例42.一种改善具有基线帕金森氏病调查表-39项(Parkinson's disease Questionnaire-39items,PDQ-39)汇总指数评分的受试者的生活质量的方法,所述方法包括以有效使所述基线PDQ-39评分降低至少6.9个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

[0111] 实施例43.一种改善具有基线帕金森氏病睡眠量表-2(Parkinson's disease Sleep Scale-2)(PDSS-2)总评分的受试者的睡眠的方法,所述方法包括以有效使所述基线PDSS-2总评分降低至少2个单位的量向需要帕金森氏病治疗的受试者皮下施用根据权利要求21所述的药物组合物。

[0112] 实施例44.根据实施例38到43中任一项所述的方法,其中对所述受试者进行治疗,持续至少10天,而不会发生皮肤结节。

[0113] 实施例44.一种与接受口服施用含有左旋多巴和卡比多巴的片剂的受试者相比降低受试者的帕金森氏病症状的"关闭"时间的发生率的方法,所述方法包括向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用根据实施例1到21中任一项所述的药物组合物。

[0114] 实施例45.根据实施例44所述的方法,其中受试者的帕金森氏病症状的"关闭"时间的发生率在"开启(on)"时间增加的同时降低,而不会产生令人烦恼的运动障碍。

[0115] 通过阅读本专利申请,本公开的另外的益处对于本领域的技术人员将是显而易见的。在下面的段落中描述的本公开的实施例旨在说明本发明,并且不应该被认为缩小本发明的范围。

附图说明

[0116] 图1是在以4:1的比率皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0117] 图2是在以10:1的比率皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0118] 图3是在以20:1的比率皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0119] 图4是在以4:1的比率口服施用左旋多巴和卡比多巴的药物组合物之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0120] 图5是在以20:1的比率皮下施用团注剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物,随后连续皮下输注72小时剂量的药物组合物期间,健康人类志愿者的左旋多巴血浆水平(±标准偏差)的血浆时间-浓度曲线。

[0121] 图6是在以4:1的左旋多巴与卡比多巴的比率肠施用Duodopa®之后人类患者的左旋多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0122] 图7是以20:1的比率皮下施用的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以及以4:1的比率口服施用的左旋多巴和卡比多巴的健康人类志愿者的左旋多巴水平的血浆

时间-浓度曲线的比较。口服左旋多巴血浆浓度按比例增加2倍。

[0123] 图8是在25℃下保持5天加上在5℃下保持30天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯浓度和pH的DHPPA-P水平(%w/w)的图形表示,其中%w/w为相对于卡比多巴4'-单磷酸酯的量乘以100的DHPPA-P的量。

[0124] 图9是在25℃下保持5天,随后在5℃下保持65天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯浓度和pH的DHPPA-P水平(%w/w)的图形表示,其中%w/w为肼的量/卡比多巴4'-单磷酸酯的量乘以100。

[0125] 图10是在25℃下保持5天,随后在5℃下保持30天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯浓度和pH的肼水平(%w/w)的图形表示。

[0126] 图11是在25℃下保持5天,随后在5℃下保持65天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯浓度和pH的肼水平(%w/w)的图形表示。

[0127] 图12是对于药物组合物(左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯,以20:1的比率)和安慰剂按在10天中任一天接受的最高等级的受试者关于输注部位评估数值量表的百分比的图形表示。

[0128] 图13是对于以20:1的比率的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物和安慰剂按在10天中任一天接受的最高等级的受试者关于输注部位评估字母等级量表的百分比的图形表示。

[0129] 图14A是临床研究A的研究设计的图形表示,以评估4周连续皮下输注左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以20:1比率的药物组合物在患者中的安全性和耐受性。

[0130] 图14B是示出了使用患者的数值量表对输注部位分级的临床研究A的结果的图。

[0131] 图14C是示出了使用患者的字母量表对输注部位分级的临床研究A的结果的图。

[0132] 图14D是示出了在患者中临床研究A的MDS-UPDRS总评分相对于基线的平均(SD)变化的图。

[0133] 图14E是示出了在患者中在临床研究A的定期安排的访视时"关闭"时间相对于基线的平均(SD)变化的图。

[0134] 图15是在以20:1的比率皮下施用团注剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物,随后连续皮下给药药物组合物持续24小时(临床研究B)之后,健康人类志愿者的左旋多巴血浆水平(±标准偏差)的血浆时间-浓度曲线。

[0135] 图16A是在皮下施用初始团注剂量随后在72小时内连续皮下施用各种剂量的药物组合物之后,所述药物组合物的左旋多巴4'单磷酸酯与卡比多巴4'单磷酸酯的比率为20:1,帕金森氏病患者的左旋多巴血浆水平的血浆时间-浓度曲线。

[0136] 图16B是在皮下施用初始团注剂量随后在72小时内连续皮下施用各种剂量的药物组合物之后,所述药物组合物的左旋多巴4'单磷酸酯与卡比多巴4'单磷酸酯的比率为20:1,帕金森氏病患者的卡比多巴血浆水平的血浆时间-浓度曲线。

[0137] 图17是在以20:1的比率皮下施用团注剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物,随后连续皮下给药药物组合物持续24小时(临床研究B)之后,健康人类志愿者的卡比多巴血浆水平(±标准偏差)的血浆时间-浓度曲线。

[0138] 图18是在24小时内以4:1的左旋多巴与卡比多巴的比率肠施用Duodopa®之后人类患者的卡比多巴水平的血浆时间-浓度曲线。

[0139] 图19是在皮下输注到健康人类志愿者的腹部、手臂和大腿(临床研究B)之后对平均左旋多巴药代动力学曲线进行比较的图。

[0140] 图20是在皮下输注到健康人类志愿者的腹部、手臂和大腿(临床研究B)之后对平均卡比多巴药代动力学曲线进行比较的图。

[0141] 图21示出了与接受口服Sinemet®(临床研究B)的患者相比,在接受药物组合物的一天期间经历“关闭”时间的患者的百分比。

具体实施方式

[0142] 本公开描述了出乎意料的发现:向人皮下施用左旋多巴磷酸酯前药与卡比多巴磷酸酯前药的给药比为约20:1w/w的药物组合物提供了有效水平的左旋多巴与卡比多巴暴露。此类组合物引入了比预期的令人惊讶地更低的但仍是治疗相关的量的卡比多巴。卡比多巴药物负荷在组合物中的减少对于患者而言是有益的,原因在于其减少了与卡比多巴降解相关的任何副产物,并且因此导致组合物的稳定性增加和安全性特征改善。因此,本公开提供了用于皮下施用的左旋多巴和卡比多巴磷酸酯前药的稳定的水性药物调配物。

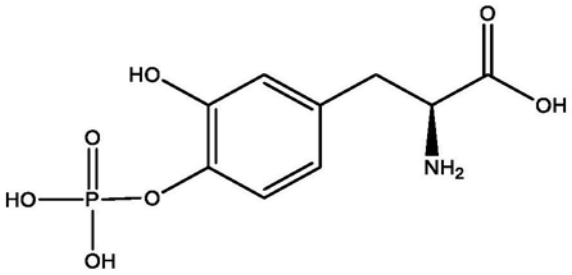
[0143] 如先前所述,左旋多巴在生理学上可接受的pH下对于皮下输注固有地低水溶性对开发改进的药物组合物和治疗方法提出了重大的技术挑战。此类挑战包含例如难以在所需的pH限制内实现适当的给药体积和调配物稳定性。这些挑战由于需要药物组合物和治疗方法提供对人患者脑中的多巴胺水平的药代动力学上适当且药代动力学上一致的控制而进一步复杂化。

[0144] 本公开的药物组合物已经克服了在施用或不施用卡比多巴的情况下用于施用左旋多巴的先前方法的挑战。可以向患有帕金森氏病和相关病状的患者施用此类药物组合物。

[0145] 在本公开的各个实施例中,药物组合物包括在体内转化为左旋多巴和卡比多巴的左旋多巴前药和卡比多巴前药。本公开的药物组合物允许通过连续皮下施用来递送。这种皮下施用可以维持连续的左旋多巴稳态血浆浓度,类似于目前以商标名Duodopa®/Duopa®市售的左旋多巴与卡比多巴的4:1比率的可商购获得的肠凝胶调配物。此外,这种连续施用提供了基本上消除左旋多巴稳态血浆药物浓度(C_{SS})的显著波动的优点,其中施用左旋多巴与卡比多巴的比率为4:1的口服片剂,以Sinemet®销售。与十二指肠内施用的凝胶和口服疗法相比,本发明的药物调配物还具有降低的相对浓度的卡比多巴。本公开的药物组合物和方法表示帕金森氏病和其它相关病状的治疗的进展。

[0146] 本公开的药物组合物实现了类似于目前市售的十二指肠内凝胶疗法的连续左旋多巴稳态浓度(C_{SS})并且没有用口服疗法看到的左旋多巴C_{SS}的显著波动。另外,用本公开的药物组合物实现了此类连续的左旋多巴稳态血浆浓度,而不需要如十二指肠内施用所需的经皮内窥镜胃造口术端口的外科手术植入。此外,本公开的药物组合物在约中性pH水平下实现了低水平的肼和DHPPA-P降解物,同时基本上不含抗氧化剂。例如,在25℃下储存约5天并且在5℃下储存约30天之后,药物组合物释放少于约15微克/毫升的肼。此类药物组合物优于如在WO 2018/15447中描述的使用抗氧化剂并且pH水平高于9.1的组合物。

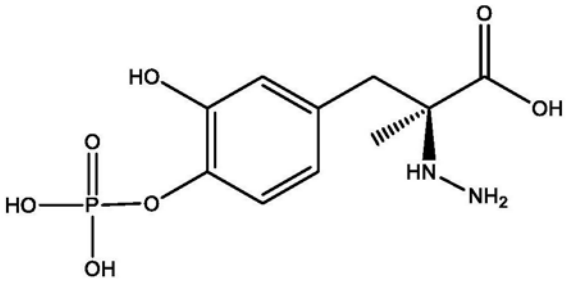
[0147] 左旋多巴磷酸酯前药是:

[0148] 

(A-1)。

[0149] 化合物(A-1)的化学名称是左旋多巴-4'-单磷酸酯,其已经被指定为CAS登记号97321-87-4。左旋多巴-4'-单磷酸酯的国际非专有名称是福斯利多巴(foslevodopa)。

[0150] 卡比多巴磷酸酯前药是

[0151] 

(B-1)。

[0152] 化合物(B-1)的化学名称为卡比多巴-4'-单磷酸酯,其已经被指定为CAS登记号28860-95-9。卡比多巴-4'-单磷酸酯的国际非专有名称是福斯比多巴(foscarbidopa)。

[0153] 如本文所使用的,某些术语可以用于本公开中。

[0154] 在本文中阐述数值范围的情况下,明确设想的是所述范围内的每个中间数字具有相同的精确度。例如,对于范围6到9,设想了除了6和9之外的数字7和8,并且对于范围6.0到7.0,明确设想了数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。

[0155] 除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包含复数指示物。

[0156] 如在本文中在短语如“A和/或B”中所使用的术语“和/或”旨在意指“A和B”、“A或B”、“A”或“B”。

[0157] 术语“约”通常是指本领域的技术人员认为等同于所阐述值(即,具有相同的功能或结果)的数字范围。在许多情况下,术语“约”可以包含四舍五入到最接近的有效数字的数字。在某些情况下,术语“约”可以用于表示落入所阐述值的±20%内的值,例如在所阐述值的±15%、±10%、±7.5%、±5%、±4%、±3%、±2%或±1%内。

[0158] 术语“基本上不含”意指不作为赋形剂添加。

[0159] 术语“pH中性条件”意指介于约pH 6.8与约7.8之间。

[0160] 术语“稳定的”意指在pH中性条件下,在25℃下储存5天,随后在5℃下储存30天之后,药物组合物包括少于约15微克/毫升的肼。

[0161] 术语“基线”意指就在施用所研究的疗法之前对靶向变量的第一测量结果。

[0162] 术语“容器”意指使用任何合适的材料制成的任何有涂层或无涂层的合适的容器,并且包含但不限于小瓶、药筒、注射器、瓶子以及材料,如玻璃、塑料和/或其任何组合。

[0163] 除非上下文另有要求,否则术语“包括(comprise)”、“包括(comprises)”和“包括(comprising)”使用的基础如下:清楚地理解所述术语应被解释为包含性地而非排他性地,

使得所述术语指示包含所阐述特征但不排除一个或多个其它此类特征。

[0164] 术语“患者”、“受试者”、“个体”等是指人。

[0165] 与药物赋形剂结合使用的术语“载体”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、防腐剂、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。

[0166] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且拥有母体化合物的期望药理学活性的化合物的盐。此类盐包含:(1)酸加成盐,其由如以下等无机酸形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或由如以下等有机酸形成: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-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟乙基磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基-双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯丙酸、三甲基乙酸、特丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;以及(2)在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、碱土离子或铝离子)替代时形成的盐;或与如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺等有机碱形成的配位化合物。在WO 2016/065019 A1中公开了此类盐。

[0167] 在一个实施例中,药物组合物包括在水性载体中的左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯,并且药物组合物适合于皮下施用。药物组合物包括左旋多巴4’-单磷酸酯与卡比多巴4’-单磷酸酯的约20:约1的比率。在一个实施例中,药物组合物包括约240mg/mL的左旋多巴4’-单磷酸酯和约12mg/mL的卡比多巴4’-单磷酸酯。在另一个实施例中,药物组合物包括约360mg/mL的左旋多巴4’-单磷酸酯和约18mg/mL的卡比多巴4’-单磷酸酯。在另一个实施例中,药物组合物包括约60mg/mL的4’-单磷酸酯和约3mg/mL的卡比多巴4’-单磷酸酯。

[0168] 在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于216mg/mL与264mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL。在一个实施例中,化合物(B-1)在组合物中的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于216mg/mL与264mg/mL之间,并且化合物(B-1)在组合物中的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。因此,在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于216mg/mL与264mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL。在一个实施例中,化合物(B-1)在组合物中的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于216mg/mL与264mg/mL之间,并且化合物(B-1)在组合物中的浓度介于9.6mg/mL与13.2mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约240mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约12mg/mL。因此,在一个实施例中,药物组合物包括约240mg/mL的左旋多巴4’-单磷酸酯和约12mg/mL的卡比多巴4’-单磷酸酯。在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于324mg/mL与396mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约360mg/mL。在一个实施例中,化合物(B-1)在组合物中的浓度介于16.2mg/mL与19.8mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(B-1)的浓度为约18mg/mL。在一个实施例中,化合物(A-1)在组合物中的浓度介于324mg/mL与396mg/mL之间,并且化合物(B-1)在组合物中的浓度介于16.2mg/mL与19.8mg/mL之间。在另一个实施例中,化合物(A-1)的浓度为约360mg/mL,并且化合物(B-1)的浓度为约18mg/mL。因此,在一个实施例中,

药物组合物包括约360mg/mL的左旋多巴4'-单磷酸酯和约18mg/mL的卡比多巴4'-单磷酸酯。

[0169] 在一个实施例中，化合物(A-1)的浓度为约60mg/mL，并且化合物(B-1)的浓度为约3mg/mL。因此，在另一个实施例中，药物组合物包括约60mg/mL的4'-单磷酸酯和约3mg/mL的卡比多巴4'-单磷酸酯。

[0170] 在一个实施例中，药物组合物是使用中和剂制造的。在一个实施例中，中和剂是氢氧化钠。在另一个实施例中，中和剂是氢氧化钾。如本文所述，药物组合物可以的最终pH为约6.5到约pH 9.2，包含介于6.5与9.2之间以0.1的增量增加的pH值。在一个实施例中，药物组合物的最终pH(例如，用水重构之后)介于约6.8与约7.8之间。因此，药物组合物的最终pH可以选自约6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7或7.8。在一个实施例中，药物组合物的最终pH介于约7.0与约7.5之间。因此，药物组合物的最终pH可以选自约7.0、7.1、7.2、7.3、7.4或7.5。

[0171] 包括左旋多巴和卡比多巴磷酸酯前药的调配物可以经历氧化和/或降解，从而导致各种降解物，如肼和/或2-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)-丙酸(DHPPA-P)的释放。例如，肼可能是由于卡比多巴-4'-单磷酸酯的氧化降解而产生的。肼被认为杂质，并且应该控制肼在药物组合物中的释放。在一个实施例中，药物组合物是稳定的，在室温例如25℃下储存约5天并且在冷冻条件例如5℃下储存约30天之后释放少于约0.50mg/mL的DHPPA-P。

[0172] 在另一个实施例中，在介于6.5与9.0之间的pH下，在25℃下储存5天，随后在5℃下储存30天之后，药物组合物包括少于约5.4％w/w的DHPPA-P。在一个实施例中，在室温例如25℃下储存约5天并且在冷冻条件例如5℃下储存约30天之后，药物组合物释放少于约15微克/毫升的肼。因此，例如，在pH中性条件下，在25℃下储存5天，随后在5℃下储存30天之后，药物组合物可以包括少于约15微克/毫升的肼。

[0173] 在一些实施例中，组合物在冷冻条件下，例如在介于2℃与8℃之间的温度和与在1个大气压下在顶部空间中具有少于约9％的氧气的10-cc小瓶(例如，使用15cc或20cc小瓶)中建立的等同条件下稳定至少三个月(例如，在上述量度下)。优选地，小瓶(例如，15cc或20cc小瓶)在1大气压下含有少于约5.5％的氧气。通过用氮气或任何合适的惰性气体吹扫，可以将小瓶或用于储存组合物的其它合适的容器中的氧气吹扫到少于约9％的氧气。

[0174] 本公开的药物组合物在向人受试者施用之后表现出所期望的药代动力学。在一个实施例中，当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比介于6.57左旋多巴:约1卡比多巴与8.03左旋多巴:约1卡比多巴之间。在另一个实施例，当向成人施用时，如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的平均血浆暴露比为约7.30左旋多巴:约1卡比多巴。具体地，本公开的药物组合物可以提供左旋多巴的高度稳定的稳态血浆水平(例如，在连续皮下施用后)。因此，在一个实施例中，向成人群体连续皮下施用所述药物组合物经施用后2到16小时实现波动程度为约0.3或更小的左旋多巴的平均血浆浓度，其中对于给定时间段，所述波动程度被定义为$([C_{max}-C_{min}]/C_{ave})$。在另一个实施例中，向成人群体连续皮下施用所述组合物经施用后2到72小时实现波动程度为约0.40的左旋多巴的平均血浆浓度，其中对于给定时间段，所述波动程度被定义为$([C_{max}-C_{min}]/C_{ave})$。

[0175] 在一个实施例中，本公开的药物组合物基本上不含抗氧化剂。在另一个实施例中，

所述组合物基本上不含精氨酸。在另一个实施例中，所述组合物基本上不含抗坏血酸或抗坏血酸的药学上可接受的盐。在另一个实施例中，所述组合物基本上不含以下：L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐；N-乙酰半胱氨酸(NAC)或其药学上可接受的盐；谷胱甘肽或其药学上可接受的盐；二乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐；以及亚硫酸氢钠或其任何组合。

[0176] 本公开还涉及治疗方法，在所述治疗方法中使用本发明的药物组合物。从这个方面来看，本公开提供了如本文公开的用作药物的药物组合物。还提供了如本文公开的药物组合物在疗法中的用途。具体地，本公开提供了使用本文公开的组合物治疗对左旋多巴和卡比多巴有反应的病状(如帕金森氏病)的方法。一方面，本公开提供了一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括向有需要的患者皮下施用如本文公开的药物组合物。还提供了一种如本文公开的用于治疗帕金森氏病的药物组合物。进一步提供了式(A-1)的化合物和式(B-1)的化合物在制备如本文公开的用于治疗帕金森氏病的药物组合物中的用途。在一个实施例中，治疗包括向成人患者施用药物组合物，其中如通过$AUC_{(0-t)}$:$AUC_{(0-t)}$测量的，所述药物组合物提供的左旋多巴:卡比多巴的血浆暴露比为约7.30:1。在其它方面和实施例中，本公开提供了改善帕金森氏病的具体量度的方法。因此，本公开提供了一种改善受试者的帕金森氏病症状的“关闭”时间的方法，所述方法包括以有效使帕金森氏病症状相对于基线减少至少46％的量向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用如本文公开的药物组合物。本公开还提供了一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括以有效使基线运动病症学会统一帕金森氏病评定量表(MDS-UPDRS)总评分降低至少9个单位的量向需要帕金森氏病治疗的具有所述基线MDS-UPDRS总评分的受试者皮下施用如本文公开的药物组合物。本公开还提供了一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括以有效使基线帕金森氏病调查表-39项(PDQ-39)汇总指数评分降低至少6.9个单位的量向需要帕金森病治疗的具有所述基线PDQ-39评分的受试者皮下施用如本文公开的药物组合物。本公开还提供了一种治疗受试者的帕金森氏病的方法，所述方法包括以有效使基线帕金森氏病睡眠量表-2(PDSS-2)总评分降低至少2个单位的量向需要帕金森氏病治疗的具有所述基线PDSS-2总评分的受试者皮下施用如本文公开的药物组合物。在实施例中，本文公开的治疗可以持续至少10天，而受试者不会发生皮肤结节。本公开还提供了一种与接受口服施用含有左旋多巴和卡比多巴的片剂的受试者相比降低所述受试者的帕金森氏病症状的“关闭”时间的发生率的方法，所述方法包括向需要帕金森氏病治疗的患者皮下施用如本文公开的药物组合物。

[0177] 本公开还涉及一种适用于液体药物剂量调配物容纳的即用型小瓶或药筒或容器或封闭体。这种容纳可以起到容纳含有一种或多种左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯前药的液体调配物(例如，在如本文公开的药物组合物中)的作用。小瓶还可以用作左旋多巴磷酸酯前药和/或卡比多巴磷酸酯前药的粉末形式的储存，使得小瓶可以处于即用型形式，其中用水性媒剂重构导致准备好取出或装载到注射容器。稳定的药物组合物包括左旋多巴-4’-单磷酸酯的介于约216mg/mL与约264mg/mL之间的浓度、卡比多巴-4’-单磷酸酯的介于约9.6mg/mL与约13.2mg/mL之间的浓度。

[0178] 本公开还涉及一种适用于液体药物剂量调配物容纳的即用型小瓶或药筒或容器或封闭体。这种容纳可以起到容纳含有一种或多种左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯前药的液体调配物的作用。小瓶还可以用作左旋多巴磷酸酯前药和/或卡比多巴磷酸酯前

药的粉末形式的储存，使得小瓶可以处于即用型形式，其中用水性媒剂重构导致准备好取出或装载到注射容器。

[0179] 如上所述，卡比多巴被给药左旋多巴以通过抑制代谢左旋多巴的芳香族-L-氨基酸脱羧酶(DDC)酶来改善左旋多巴暴露。在过去已经使用以4:1比率口服给药左旋多巴与卡比多巴来抑制DDC酶。基于在人体中观察到的左旋多巴与卡比多巴血浆暴露比，发现用于皮下施用的包括左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯前药的组合物的改善比率为约20:1。使用包括左旋多巴磷酸酯前药和卡比多巴磷酸酯前药的重量比为20:1的组合物的优点是减少过量的卡比多巴前药给药。

[0180] 实例1A

[0181] 健康受试者的安全性、耐受性和药代动力学

[0182] 这个实例证明左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以20:1的比率的药物组合物是安全的并且还评估其药代动力学。

[0183] 方法学

[0184] 为了评估作为单次连续皮下输注(CSCI)在16小时内递送的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的安全性、耐受性和药物动力学，总共8名健康老人(45-75岁)受试者参与单盲、安慰剂对照、3期交叉设计临床研究。每个剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯组合物或安慰剂以单盲方式作为单次CSCI施用到腹部，其通过连接到流动泵的输注器在16小时时间段内以恒定速率递送到腹部。方案A、B、C和D分别由640/160mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯、640/64mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯CSCI、640/32mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯CSCI或安慰剂CSCI组成，其在16小时内以恒定速率递送于腹部中。在导管灌注之前、输注之前(0小时)以及在输注开始之后0.5、1、2、4、8、12、16、20、24、26和28小时，从8名健康老年人(45-75岁)受试者中的每名受试者收集血液样品进行药代动力学分析。

[0185] 群体

[0186] 合格的受试者是年龄介于45岁与75岁之间(包含端值)的健康男性和女性志愿者。如果是女性，受试者必须是绝经后至少1年的女性或进行外科手术绝育的女性。排除标准包含显著的皮肤病况或病症(例如，银屑病、特应性皮炎等)的病史或最近的晒伤、痤疮、瘢痕组织、纹身、开放性伤口、烙印(branding)或着色(coloration)的证据。

[0187] 安全性结果

[0188] 与接受安慰剂的受试者相比，关于在CSCI输注或团注注射左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯组合物后的治疗突发性不良事件的性质或频率，没有明显的模式。受试者对所测试的所有方案均具有良好的耐受性。没有报道关于不良事件的模式或实验室发现。没有关于血压或脉搏率的单独测量结果的显著观察，也没有来自ECG的定量测量结果。

[0189] 药代动力学结果

[0190] 如图1-3所示，左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的组合物分别以左旋多巴4'-单磷酸酯与卡比多巴4'-单磷酸酯的各个w/w比：4:1(方案A，图1)；10:1(方案B，图2)；和20:1(方案C，图3)皮下递送到健康人类志愿者。将皮下递送的左旋多巴4'-单磷酸酯与卡比多巴4'-单磷酸酯的比率中的每个比率的时间-浓度血浆水平曲线(图1-3)与从以

4:1的左旋多巴:卡比多巴的重量比向相同人类口服施用左旋多巴和卡比多巴获得的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线(图4)进行比较。另外,将通过以20:1比率皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯获得的左旋多巴血浆水平的健康人类志愿者的时间-浓度曲线(图5)与通过以4:1左旋多巴与卡比多巴的w/w比十二指肠内施用Duodopa®获得的左旋多巴血浆水平的患者的时间-浓度曲线(图6)进行比较。此外,将通过以20:1w/w比皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯获得的左旋多巴血浆水平的健康人类志愿者的时间-浓度曲线与通过以4:1左旋多巴与卡比多巴的w/w比口服施用左旋多巴和卡比多巴获得的左旋多巴血浆水平的患者的时间-浓度曲线进行比较(图7)。

[0191] 图1提供了在以4:1的w/w比皮下施用CSCI的包括左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的组合物(640mg左旋多巴4'-单磷酸酯/160mg卡比多巴4'-单磷酸酯)之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线。以左旋多巴4'-单磷酸酯与卡比多巴4'-单磷酸酯的4:1比率对健康老人志愿者进行给药。如图1所示,与以4:1的w/w比施用的口服左旋多巴和卡比多巴的血浆暴露比7.39:1相比(图4),左旋多巴$AUC_{(0-t)}$/卡比多巴$AUC_{(0-t)}$的血浆暴露比为1.79:1。

[0192] 图2提供了以10:1的w/w比连续皮下输注包括左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的组合物(640mg左旋多巴4'-单磷酸酯/64mg卡比多巴4'-单磷酸酯)之后,健康老人志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线。来自暴露比分析的结果显示,左旋多巴:卡比多巴血浆暴露比是$AUC_{(0-t)}$/卡比多巴$AUC_{(0-t)}$为3.94:1,与以4:1的w/w比施用的口服左旋多巴和卡比多巴的血浆暴露比为7.39:1相比(图4)。

[0193] 令人惊讶地,发现20:1给药比(640mg左旋多巴4'-单磷酸酯/32mg卡比多巴4'-单磷酸酯)可以产生类似于以4:1的比率给药的口服左旋多巴和卡比多巴(例如,Sinemet®)的用于皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的左旋多巴与卡比多巴暴露比。图3提供了在人体中连续皮下输注给药包括左旋多巴-4'-单磷酸酯和卡比多巴-4'-单磷酸酯的药物组合物之后,健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线。如图3所示,组合物的CSCI给药导致出乎意料的发现,所述发现在w/w比为20:1(640mg左旋多巴4'-单磷酸酯和32mg卡比多巴4'-单磷酸酯)下导致左旋多巴/卡比多巴暴露比与口服左旋多巴与卡比多巴的4:1相当(图4)。暴露比计算为左旋多巴AUC_{0-t}/卡比多巴AUC_{0-t}。来自暴露比分析的结果出乎意料地显示,对于以20:1的w/w比皮下施用的包括左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的组合物,左旋多巴:卡比多巴血浆暴露比为7.30:1纳克*小时/毫升,对于以4:1的w/w比施用的口服左旋多巴和卡比多巴(例如,Sinemet®)(图4),其血浆暴露比处于7.39:1值的约99%或0.09(单位)内。此外,与4:1的左旋多巴4'-单磷酸酯与卡比多巴4'-单磷酸酯的比率相比,20:1的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯组合物导致肼暴露的总理论降低约80%,其另外有利地允许在左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的固定体积组合物中有更多的左旋多巴4'-单磷酸酯。

[0194] 图4提供了在以4:1的w/w比口服施用左旋多巴和卡比多巴的组合之后,健康老人志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线。在开放标签研究中,将总共300/75mg左旋多巴/卡比多巴作为3个分剂量的100/25mg左旋多巴/卡比多巴向8名健康老人(45-75岁)受试者口服施用。在0、5和10小时施用剂量。在第1天初始给药之后,在第一剂量(0小时)并且在0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4小时之前,在第二剂量(5小时)、5.25、5.5、

5.75、6、6.5、7、8、9小时之前，在第三剂量(10小时)10.25、10.5、10.75、11、11.5、12、13、14、15、19和24小时收集血液样品进行药代动力学分析。

[0195] 结果

[0196] 图5提供了时间-浓度曲线，并且表1提供了在以20:1的w/w比皮下施用左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物作为5分钟内的初始团注输注随后是72小时内的连续皮下输注(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)之后，健康老人志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的药代动力学参数。

[0197] 表1:健康人类志愿者中作为初始团注输注随后是CSCI递送的组合物的几何平均值(平均值，%CV)药代动力学参数

[0198]

N =5[a]			
药代动力学参数（单位）		卡比多巴	左旋多巴
C_{max}	ng/mL	121（123	931（941，17）
T_{max}[b]	小时	48.0（1.0-64.0）	52.0（1.0-72.0）
AUC_t	纳克•小时/毫升	7930（8100，23）	59100（59900，20）
AUC_{inf}	纳克•小时/毫升	8070（8240，23）	59200（60100，20）
$t_{1/2}$[c]	小时	3.41（0.498）	2.53（0.525）
DFL（2-16）[b]	（纳克•小时/毫升）/毫克	0.246（0.219-0.379）	0.202（0.098-0.417）
DFL（2-72）[b]	（纳克•小时/毫升）/毫克	0.356（0.337-0.441）	0.412（0.205-0.431）

[0199] a.作为初始团注输注递送的10/200mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯，随后是每24小时递送48/960mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯(总输注时间72小时)。

[0200] b.中值(最小值到最大值)。

[0201] c.调和平均值(伪标准偏差)。

[0202] 如表2所示，在72小时内连续皮下输注组合物(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)经2到16小时实现波动程度为约0.3或更小的左旋多巴的平均血浆浓度，其中对于2小时到72小时的给定时间段，波动程度计算为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。$C_{max}$是在连续皮下输注组合物(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)之后实现的左旋多巴的最大(或峰值)血浆浓度。C_{min}是在连续皮下输注组合物(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)期间从2小时到72小时的左旋多巴观察到的最小血浆浓度。C_{ave}是在连续皮下输注组合物(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)期间观察到的左旋多巴的平均血浆浓度。

[0203] 在72小时内连续皮下输注组合物(960mg/48mg左旋多巴4'-单磷酸酯/卡比多巴4'-单磷酸酯)经施用期间2到72小时实现波动程度为约0.4或更小的左旋多巴的稳定血浆浓度，其中对于给定时间段，所述波动程度被定义为($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)。低左旋多巴浓度稳态($C_{ss}$)暴露波动(ng/mL)类似于用Duodopa®(左旋多巴与卡比多巴一水合物的4:1比率)(当前护理标准需要十二指肠内施用)所看到的。

[0204] 表2:健康人类志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的药代动力学参数

[0205]

药代动力学参数	组成（N = 5）	Duodopa（N=18）	口服左旋多巴/卡比多巴（N = 8）
左旋多巴的波动程度（2 到 16 小时）	0.24* ± 0.12	0.52 ± 0.20	4.1 ± 1.4

[0206] *p<0.001与口服波动程度相比

[0207] 图6提供了通过以4:1左旋多巴与卡比多巴的比率十二指肠内施用Duodopa®获得的左旋多巴血浆水平的患者的时间-浓度曲线。图5和6的比较显示，在以20:1的w/w比皮下施用包括左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物之后，健康老人志愿者的左旋多巴和卡比多巴血浆水平的时间-浓度曲线提供了相对于Duodopa®在血浆中随时间更稳定的左旋多巴浓度。

[0208] 图7是在以20:1w/w比施用连续皮下输注左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物以及以4:1的w/w比口服施用的包括左旋多巴和卡比多巴的组合的药物组合物之后，健康老人志愿者的左旋多巴血浆水平的时间-浓度曲线的比较。将口服左旋多巴暴露数据按比例放大(乘以2)以与由左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯药物组合物实现的平均左旋多巴暴露相匹配。如图7所示，以20:1比率(实线)皮下施用的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物证明在稳态暴露下将左旋多巴血浆浓度维持在最小稳态波动内并且将左旋多巴血浆暴露维持24小时的能力，而口服左旋多巴血浆浓度(虚线)随时间波动。

[0209] 实例1B

[0210] 患有帕金森氏病的患者的72小时皮下输注的安全性、耐受性和药代动力学

[0211] 这个实例证明左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以20:1的比率的药物组合物是安全的并且还评估其在72小时内的药代动力学。

[0212] 方法学

[0213] 为了评估作为单次连续皮下输注(CSCI)在72小时内递送的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的安全性、耐受性和药代动力学，单盲、单剂量递增研究评估了左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物和安慰剂在患有帕金森氏病的大约16名受试者中的皮下输注。

[0214] 每组中具有至多四名受试者的四个治疗组以20:1(200mg/10mg)的比率接受团注剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物，随后以20:1的比率通过CSCI经由输注泵接受72小时剂量的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物。通过CSCI经由输注泵第一组接受960/48mg，第二组接受2400/120mg，第三组接受3600/180mg，并且第四组接受4800/240mg的左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物。

[0215] 群体

[0216] 合格的受试者是诊断为特发性帕金森氏病的45到85岁的成年男性和女性受试者，所述受试者是左旋多巴反应性的，总体健康状况良好，并且处于每天接受至少三个剂量的稳定的口服左旋多巴方案。

[0217] 如图16A和图16B所示，来自各个剂量的具有20:1的左旋多巴4'单磷酸酯与卡比多巴4'单磷酸酯的比率的药物组合物的左旋多巴和卡比多巴各自的平均测得浓度在72小时

内保持恒定。

[0218] 实例2

[0219] 稳定性

[0220] 这个实例证明左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以20:1的比率的药物组合物随时间是稳定的。

[0221] 方法学

[0222] 如表3中所示制备包括对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药、水和足以获得最终测得pH的中和剂的各种水性药物组合物。制备具有如表3所示的调配物的药物组合物并且将其填充在10-cc小瓶(最大填充体积为约13.5mL)中达到约11mL的总液体体积,并且将小瓶体积的剩余部分用氮气吹扫以留下约5.5%的氧气顶部空间。

[0223] 表3:示例性调配物

[0224]

调配物	标称卡比多巴 4'-单磷酸酯浓度(mg/mL)	标称左旋多巴 4'-单磷酸酯浓度(mg/mL)	中和剂	pH	温度(℃)
1	12	240	NaOH	6.59	23.8
2	12	240	NaOH	7.13	23.3
3	12	240	NaOH	7.72	23.9
4	12	240	NaOH	8.54	23.8
5	12	240	NaOH	9.13	23.6
6	18	360	NaOH	6.62	23.3
7	18	360	NaOH	7.12	23.9
8	18	360	NaOH	7.95	24.0
9	18	360	NaOH	8.63	23.1
10	18	360	NaOH	9.23	23.1
11	3	60	NaOH	6.62	23.8
12	3	60	NaOH	6.97	23.8
13	3	60	NaOH	7.45	23.3
14	3	60	NaOH	8.04	23.4
15	3	60	NaOH	8.68	23.0
16	12	240	KOH	7.45	23.6

[0225] 分别测量DHPPA-P和肼的量。肼水平的测量结果是基于肼到苄连氮的衍生,并且所述方法包含梯度反相高效液相色谱(HPLC)连同紫外(UV)检测以测量肼和DHPPA-P。

[0226] 稳定性结果

[0227] 表4-7分别示出了表3中的调配物1-16的所测得DHPPA-P和肼释放量随时间推移的变化。DHPPA-P被测量为mg/mL和%w/w。将%w/w计算为DHPPA-P的量每卡比多巴4'-单磷酸酯的量乘以100。肼被测量为微克/毫升和%w/w。将%w/w计算为肼的量每卡比多巴4'-单磷酸酯的量乘以100。

[0228] 表4:DHPPA-P mg/mL随时间推移的变化

[0229]

标称卡比多巴 4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	标称左旋多巴 4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	中和剂	pH	在 25℃下保持 5 天加上在 5℃下保持 30 天之后的 DHPPA-P	在 25℃下保持 5 天加上在 5℃下保持 65 天之后的 DHPPA-P
12	240	NaOH	6.59	0.08	0.09
12	240	NaOH	7.13	0.15	0.18
12	240	NaOH	7.72	0.22	0.23
12	240	NaOH	8.54	0.21	0.22
12	240	NaOH	9.13	0.23	0.23
18	360	NaOH	6.62	0.04	0.05
18	360	NaOH	7.12	0.09	0.10
18	360	NaOH	7.95	0.15	0.17
18	360	NaOH	8.63	0.19	0.22
18	360	NaOH	9.23	0.23	0.28
3	60	NaOH	6.62	0.08	0.09
3	60	NaOH	6.97	0.12	0.14
3	60	NaOH	7.45	0.14	0.15
3	60	NaOH	8.04	0.15	0.14
3	60	NaOH	8.68	0.14	0.14
12	240	KOH	7.45	0.16	0.18

[0230] 表5:DHPPA-P%w/w(DHPPA-P/卡比多巴4'-单磷酸酯)随时间推移的变化

[0231]

标称卡比多巴 4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	标称左旋多巴 4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	中和剂	pH	在 25℃下保持 5 天加上在 5℃下保持 30 天之后的 DHPPA-P	在 25℃下保持 5 天加上在 5℃下保持 65 天之后的 DHPPA-P
12	240	NaOH	6.59	0.63	0.75
12	240	NaOH	7.13	1.26	1.51
12	240	NaOH	7.72	1.8	1.93
12	240	NaOH	8.54	1.73	1.84
12	240	NaOH	9.13	1.88	1.93
18	360	NaOH	6.62	0.24	0.28
18	360	NaOH	7.12	0.49	0.54
18	360	NaOH	7.95	0.82	0.95
18	360	NaOH	8.63	1.08	1.22
18	360	NaOH	9.23	1.28	1.57
3	60	NaOH	6.62	2.77	3.10
3	60	NaOH	6.97	4.07	4.57
3	60	NaOH	7.45	4.70	5.03
3	60	NaOH	8.04	4.87	4.83
3	60	NaOH	8.68	4.53	4.80
12	240	KOH	7.45	1.36	1.53

[0232] 表6:肼μg/mL随时间推移的变化

[0233]

标称卡比多巴4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	标称左旋多巴4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	中和剂	pH	在25℃下保持5天加上在5℃下保持30天之后的肼	在25℃下保持5天加上在5℃下保持65天之后的肼
12	240	NaOH	6.59	13.7	18.8
12	240	NaOH	7.13	9.8	12.5
12	240	NaOH	7.72	5.6	5.5
12	240	NaOH	8.54	3.3	5.1
12	240	NaOH	9.13	2.9	3.9
18	360	NaOH	6.62	13.2	16.8
18	360	NaOH	7.12	9.6	17.7
18	360	NaOH	7.95	6.0	9.4
18	360	NaOH	8.63	6.5	5.8
18	360	NaOH	9.23	4.0	5.6
3	60	NaOH	6.62	6.5	7.8
3	60	NaOH	6.97	4.1	4.1
3	60	NaOH	7.45	1.7	2.3
3	60	NaOH	8.04	1.0	1.3
3	60	NaOH	8.68	1.0	1.2
12	240	KOH	7.45	6.3	8.5

[0234] 表7:肼水平%w/w(肼/卡比多巴4'-单磷酸酯)随时间推移的变化

[0235]

标称卡比多巴4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	标称左旋多巴4'-单磷酸酯浓度（mg/mL）	中和剂	pH	25℃下保持5天加上在5℃下保持30天的肼	25℃下保持5天加上在5℃下保持65天的肼
12	240	NaOH	6.59	0.11	0.16
12	240	NaOH	7.13	0.08	0.10
12	240	NaOH	7.72	0.05	0.05
12	240	NaOH	8.54	0.03	0.04
12	240	NaOH	9.13	0.02	0.03
18	360	NaOH	6.62	0.07	0.09
18	360	NaOH	7.12	0.05	0.10
18	360	NaOH	7.95	0.03	0.05
18	360	NaOH	8.63	0.04	0.03
18	360	NaOH	9.23	0.02	0.03
3	60	NaOH	6.62	0.22	0.26
3	60	NaOH	6.97	0.14	0.14
3	60	NaOH	7.45	0.06	0.08
3	60	NaOH	8.04	0.03	0.04
3	60	NaOH	8.68	0.03	0.04
12	240	KOH	7.45	0.05	0.07

[0236] 将表4-7中所示的结果绘制为图8-11中所示的等高线图。图8是在25℃下保持5天加上在5℃下保持30天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯量和pH的DHPPA-P水平(%w/w)的图形表示。

[0237] 图9是在25℃下保持5天加上在5℃下保持65天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯量和pH的DHPPA-P水平(%w/w)的图形表示。

[0238] 图10是在25℃下保持5天,随后在5℃下保持30天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸酯量和pH的肼水平(%w/w)的图形表示。

[0239] 图11是在25℃下保持5天,随后在5℃下保持65天之后相对于卡比多巴4'-单磷酸

酯量和pH的肼水平(%w/w)的图形表示。

[0240] 如图8和9所示,在较高浓度的卡比多巴4'-单磷酸酯和较低pH下,DHPPA-P水平较低。

[0241] 如图10和11所示,在较高pH下,肼水平较低。在最终pH值介于约6.5与9.0之间下,左旋多巴4'-单磷酸酯的浓度为约240mg/mL并且卡比多巴4'-单磷酸酯的浓度为12mg/mL(按分子量计,约170mg左旋多巴)的调配物示出了低水平的DHPPA-P和肼。

[0242] 实例3

[0243] 在健康志愿者中连续皮下输注左旋多巴和卡比多巴前药持续24小时:在10天内模拟1年暴露的安全性和耐受性

[0244] 设计本研究以评估包括对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药(前药组合)的水性药物组合物的24小时连续皮下输注的安全性和局部耐受性。这项研究通过在健康志愿者的腹部的有限区域内连续施用药物组合物10天来模拟一年暴露。

[0245] 方法学

[0246] 这项研究是对接受药物组合物的健康志愿者的1期、随机、安慰剂对照的研究,所述药物组合物足以在腹部的相对侧上同时通过24小时连续皮下输注提供600mg左旋多巴和等体积的盐水10天。这项研究由如表8所示的3个时间段组成。

[0247] 表8:在10天内模拟1年暴露的安全性和耐受性研究的研究设计示意图

[0248]

筛选 (28 天)	限制期 药物组合物和安慰剂的共同施用												随访 (28 ± 3 天)
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
天数	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

[0249] 中间行DAY指示所需的限制或临床访视

[0250] 顶部行框和底部行框指示进行盲输注部位评估的天数

[0251] ↓24小时皮下输注安慰剂到输注部位

[0252] ↑24小时皮下输注药物组合物到输注部位

[0253] 如表8所示,筛选期持续28天并且进行以确保患者符合资格和标准并还收集病史和基线临床评估。下一个时间段是限制期,在此期间患者被限制在研究部位持续13天(第-1天到第12天)。在限制期期间,在第1天开始输注,其中向每位患者同时施用药物组合物和等体积的安慰剂(盐水)。在腹部相对侧上的两个直径为5cm的区域中施用这种输注。受试者和输注部位评级者关于在腹部的每一侧上施用哪种治疗是不知情的。每天更换输注器,并且将每个输注器的导管放置在前一天使用的部位的5-cm直径区域内。在10天时间段内连续输注24小时/天,其中受试者接受约600到约700毫克/天的左旋多巴当量剂量。接着,进行28天的随访期以允许特别报告任何不良事件。更换输注器,并且每天重新应用在同一皮肤表面上。

[0254] 输注部位轮换

[0255] 良好的临床实践和轶事数据推荐定期轮换注射部位,保持所述部位相隔至少2.5cm,以降低感染或刺激、脂肪组织累积(肥大)和瘢痕形成(纤维化)的风险。为这项研究选择的输注器(Smith Cleo 90)推荐每3天更换一次输注器,以保持输注器无菌。在临床实

践中，预期患者将采用如时钟等轮换方案，所述轮换方案允许在已经使用11个替代性部位之后允许使用同一输注部位的轮换。个体采用围绕肚脐(中心)的输注部位的轮换方案。如果轮换在12点钟位置开始并顺时针进行，假设每个输注部位使用3天，患者将在大约36天—(12*3＝)36天之后返回到12点钟位置处的输注部位，其中平均10次/年使用同一输注部位。这项研究提供了长期使用的加速模拟，用于评估健康人类志愿者中患者在一年的过程中将使用的重复输注部位的数量的局部耐受性。

[0256] 群体

[0257] 这项研究的关键纳入标准是：

[0258] ●45岁到75岁的成年男性或女性健康人类志愿者；

[0259] ●体重指数(BMI)为18.0kg/m2到32.0kg/m2，包含端值；

[0260] ●基于病史、身体检查和无临床显著实验室值、心电图(ECG)或生命参数的总体健康状况良好；并且

[0261] ●研究调查者确定的没有显著皮肤病状或病症的病史可能干扰研究评估。

[0262] 评估与分析

[0263] 每天评估全身和局部安全性和耐受性。显著的皮肤反应被先验地定义为通常与来自使用输注器的可预测反应不相关的事件(在输注部位评估量表上≥D级或≥6级)。受试者和评级者均对其中输注包括左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯以及安慰剂的水性药物组合物的腹部的两侧不知情。具体地，对完成10天给药期的33名健康人类志愿者在腹部24小时连续皮下输注药物组合物持续10天的局部皮肤耐受性进行评估。局部皮肤耐受性通过盲评级者使用输注部位评估2-部分量表(表9)进行评估。这项评估包含数值分级(0-7)和字母分级(A-G)量表。显著的皮肤反应被先验地定义为通常与来自使用输注器的可预测反应不相关的事件(≥D级或≥6级)。主要终点是在10天输注的>2天时在药物组合物输注部位处具有显著的皮肤反应的健康人类志愿者的数量。通过Clopper-Pearson方法获得在10天输注的>2天时具有显著的皮肤反应的群体比例的95％置信上限。对于每个输注部位评估量表，进行单侧体征测试以测试在最终评估时药物组合物与安慰剂之间无差异的假设与药物组合物更可能具有更高等级的替代性假设。

[0264] 表9：输注部位评估分级量表

[0265]

数值分级（第1部分）		字母分级（第2部分）	
等级	描述	等级	描述
0	无刺激证据	A	没有发现
1	最小红斑，几乎不可察觉	B	轻微光亮外观
2	中度红斑，容易看见；或最小水肿；或最小丘疹反应	C	显著光亮
3	红斑和丘疹	D	具有剥落和开裂的光亮
4	清晰红斑	E	具有裂隙的光亮
5	红斑、水肿和丘疹	F	覆盖贴片部位的全部或一部分的干燥的浆液性渗出物的膜
6	水疱疹	G	小瘀点状糜烂和/或结痂
7	反应在测试部位之外强烈扩散		

[0266] 除了输注部位评估之外，安全性评估包含以下：患有治疗突发性AE和严重不良事件(SAE)的受试者的百分比；临床实验室值、生命体征测量结果、心电图(ECG)和身体检查结

果相对于基线到研究结束的变化。

[0267] 结果

[0268] 安全性数据集包含如表10中所呈现的34名受试者。

[0269] 表10.基线人口统计

[0270]

特性	安全性群体（N＝34）
性别，n（%）	
女性	9（26.5）
男性	25（73.5）
种族，n（%）	
西班牙裔或拉丁裔	5（14.7）
非西班牙裔或拉丁裔	29（85.3）
人种，n（%）	24（70.6）
白人	7（20.6）
黑人或非洲人美国人	3（8.8）
多种	
年龄，岁，	
平均（SD）	56.1（7.2）
范围	45-69
重量（kg），平均（SD）	81.6（10.1）
BMI（kg/m^2），平均（SD）	27.0（2.7）

[0271] BMI＝身体质量指数;SD＝标准偏差。

[0272] 耐受性

[0273] 针对图12和图13中的相应输注部位评估量表,以图形方式汇总从研究的第1天到第10天对于每个健康人类志愿者受试者(药物组合物对比安慰剂部位)所报告的最高等级。在完成10天给药的受试者中,报告显著的皮肤反应的受试者的百分比在药物组合物输注部位处为0%(0/33)并且在安慰剂输注部位处为3.0%(1/33)。对于数值(P＝0.828)或字母(P＝0.363)分级量表,在输注第10天关于皮肤病学评估的药物组合物与安慰剂之间的差异不是统计学显著的。在这项研究中施用的药物组合物在10天输注的多于2天时将具有显著的皮肤反应的群体比例的95%置信上限为0.087(8.7%的群体)。在这项研究中施用的在10天安慰剂输注多于2天时将具有显著的皮肤反应的群体比例的95%置信上限也为0.087(8.7%的群体)。

[0274] 安全性

[0275] 不存在临床上显著的实验室值、生命体征或ECG发现。总之,97%的受试者报告了至少一个不良事件(AE)。研究完成之后4天报道了一个严重AE,其被视为与研究药物没有潜在相关性。没有因AE而出现中断(表11)。最频繁报道的不良事件是输注部位红斑(91%)、输注部位反应(44%)和输注部位疼痛(32%)(表12)。所有输注部位AE的严重程度是轻度或中度的,并且快速得以解决。

[0276] 表11:在健康人类志愿者受试者中的治疗突发性不良事件

[0277]

发生任何不良事件的受试者	总计 N = 34 N（%）
不良事件	33（97.1）
具有合理的药物相关可能性的 AE	17（50.0）
严重 AE	1（2.9）*
严重 AE	1（2.9）*
导致研究药物中断的 AE	0

[0278] *被判断为与研究药物没有潜在相关性的肌肉骨骼疼痛。AE＝不良事件

[0279] 表12:在健康人类志愿者受试者中的输注部位治疗突发性不良事件

[0280]

	总计 N = 34 n（%）	前药组合 N = 34 n（%）	安慰剂 N = 34 n（%）
感兴趣的输注部位 AE	31（91.2）	30（88.2）	30（88.2）
瘀伤	4（11.8）	2（5.9）	2（5.9）
糜烂	1（2.9）	0	1（2.9）
红斑	31（91.2）	28（82.4）	30（88.2）
出血	1（2.9）	1（2.9）	1（2.9）
水肿	9（26.5）	9（26.5）	0
疼痛	11（32.4）	11（32.4）	2（5.9）
反应	15（44.1）	14（41.2）	13（38.2）

[0281] 包括对应于化学式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于化学式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药的药物组合物具有提供广泛范围的左旋多巴暴露的潜力,所述左旋多巴暴露是充分控制运动症状所需要的并且是帕金森氏病患者的替代性治疗选择。这项研究证明,药物组合物通常具有良好耐受性,并且连续10天在腹部的有限区域内皮下施用的低但临床上相关剂量下不会引起显著的皮肤反应。

[0282] 实例4

[0283] 用于评估左旋多巴和卡比多巴前药在帕金森氏病患者中的4周连续皮下输注的安全性和耐受性的1b期研究的设计。

[0284] 本研究被设计成评估以20:1w/w比包括对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药的水性药物组合物的4周连续皮下输注的安全性和耐受性。另外,评估通过连续皮下输注药物组合物实现的稳态血浆左旋多巴水平,并且通过表18A中所列出的终点中相对于基线的变化来评估探索性功效。

[0285] 方法

[0286] 设计了一项对患有帕金森氏病的患者的单臂、开放标签、1b期研究,所述患者通过24小时连续皮下输注持续28天用个性化治疗剂量的药物组合物进行治疗。患者是从美国的网站招募的。研究由4个时间段组成并且在图14A中以图形方式表示。筛选期包含2次访视,包含建立资格并确认患者的当前帕金森氏病疗法已经稳定30天的监测期。筛选期也包含紧接第2次访视后7天的监测期。患者使用受试者给药日记记录帕金森氏病药物并且使用可穿戴装置监测运动症状。

[0287] 滴定期是登记期的一部分并且随后是筛选期。在滴定期的第1天,患者接受团注剂

量的药物组合物，随后以恒定速率连续输注，之后根据研究者基于患者的临床反应的判断进行剂量调整。治疗剂量被定义为能够通过使“关闭”发作的次数最小化并且使功能性“开启”时间最大化同时使令人烦恼的运动障碍最小化来引发运动症状的充分控制的剂量。患者继续接受在滴定期期间建立的治疗剂量的药物组合物，直到第28天—治疗期。这项研究的关键纳入标准汇总于表13中。

[0288] 表13：表1.患者的关键纳入和排除标准

[0289]

纳入	排除
年龄为 30 到 85 岁的具有左旋多巴响应性特发性帕金森氏病的临床诊断的成年男性或女性患者	先前暴露于药物组合物
症状被研究者判断为不适当地受当前稳定疗法控制的患者	研究调查者确定的显著皮肤病状或病症的病史可能干扰研究评估
具有可识别/可标识的“关闭”和“开启”状态	MMSE 评分 ＜24
具有最少 2.5 小时的“关闭”时间/天	筛选时的异常实验室值、ECG 或生命参数

[0290] ECG＝心电图；MMSE＝简易精神状态检查；

[0291] PD＝帕金森氏病。

[0292] 通过不良事件监测、实验室值、生命体征、心电图和安全量表(包含哥伦比亚自杀评定量表(Columbia-Suicide Rating Scale))对系统安全性和耐受性进行评估。输注部位分级量表(表14A)和探索性功效评估(表14B)用于评估研究结果。

[0293] 受试者基于帕金森氏病日记中的调查表记录帕金森氏病症状。每名受试者记录他/她是处于“开启”、“关闭”还是“熟睡”以及他/她的运动障碍的严重程度(令人烦恼或不令人烦恼)。在每次访视时针对归一化的“关闭”时间、没有运动障碍的归一化的“开启”时间以及没有令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间示出了相对于基线的变化的统计学显著性。在任何访视时具有不令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间以及具有令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间均未示出统计学显著性。

[0294] 对受试者MDS-UPDRS的评估由以下部分组成：

[0295] ●第1部分：日常生活经历的非运动方面(nM-EDL)

[0296] ●第2部分：日常生活经历的运动方面(M-EDL)

[0297] ●第3部分：运动检查(包含Hoehn和Yahr阶段)

[0298] ●第4部分：运动并发症

[0299] MDS-UPDRS总评分的范围为0到176，其中176表示最差(完全)残疾并且0表示无残疾。对于所有访视，平均总基线评分的范围为大约45到47，并且对于所有访视，平均访视总评分的范围为大约34到45。在第7天、第28天和最终访视时示出了总评分、第1部分评分和第2部分评分相对于基线的统计学显著变化并且在第28天和最终访视时示出了第4部分评分相对于基线的统计学显著变化。在任何访视时对于第3部分“开启”评分，没有统计学显著变化。

[0300] PDQ-39测量了与患有帕金森氏病的受试者相关的健康方面。按以下5分量表对每项进行评分：0＝从未、1＝偶尔、2＝有时、3＝经常、4＝总是(或当适用时根本不能进行)。更高的评分与疾病的更严重的症状，如颤抖和僵硬一致地相关。大多数受试者以“从未”或“偶尔”作出应答，而七名受试者则以“总是”或“根本不能进行”作出应答。结果呈现为汇总指数。PDQ-39汇总指数的范围为0到100，其中较低的评分指示较好的感知健康状态。用于评估

的领域和指数如下：

[0301] 汇总指数

[0302] 移动性领域评分

[0303] 日常生活领域的活动

[0304] 情绪健康领域评分

[0305] 污点(Stigma)领域评分

[0306] 社交支持领域评分

[0307] 认知领域评分

[0308] 沟通领域评分

[0309] 身体不适领域评分

[0310] 针对汇总指数的所有访视，示出了相对于基线的统计学显著变化。

[0311] PDSS-2量表表征了患有帕金森氏病的受试者的夜间睡眠问题的各个方面。PDSS-2由15个问题组成，所述问题评估在夜间和唤醒时的运动和非-运动症状，以及分组成3个领域的睡眠障碍：夜间运动症状、夜间PD症状和睡眠障碍。计算每个领域的评分以及总评分。睡眠问题的频率基于范围为0(从不)到4(非常经常)的5分李克特型量表(Likert-type scale)进行评估。大多数受试者以“从未”或“偶尔”作出应答，而七名受试者则以“总是”或“根本不能进行”作出应答。

[0312] KPPS评估患有帕金森氏病的受试者间的疼痛。量表测量了七个疼痛领域的频率和严重程度：肌肉骨骼疼痛、慢性疼痛、波动相关疼痛、夜间疼痛、口面疼痛、局部肢体疼痛/水肿/肿胀以及神经根痛。还对总评分进行评估。在第28天和最终访视时示出了总评分相对于基线的统计学显著变化并且第28天时示出了波动相关疼痛评分相对于基线的统计学显著变化。

[0313] PAS测量了患有帕金森氏病的受试者的焦虑的严重程度。对持续性焦虑、发作性焦虑和回避行为的评分以及总评分进行评估。在第28天和最终访视时示出了总评分和回避行为相对于基线的统计学显著变化。

[0314] 所有受试者均佩戴Kinesia 360装置，所述装置连续记录用于评估震颤、运动障碍和移动性的数据。在震颤、运动障碍和缓慢的任何访视时，相对于基线没有统计学显著的变化。

[0315] 进行输注部位评估分级量表和探索性功效评估并且示出于下表14A和14B中。

[0316] 表14A：输注部位评估分级量表

[0317]

数值分级（第1部分）	
等级	描述
0	无刺激证据
1	最小红斑，几乎不可察觉
2	中度红斑，容易看见；或最小水肿；或最小丘疹反应
3	红斑和丘疹
4	清晰红斑
5	红斑、水肿和丘疹
6	水疱疹
7	反应在测试部位之外强烈扩散

字母分级（第2部分）	
等级	描述
A	没有发现
B	轻微光亮外观
C	显著光亮
D	具有剥落和开裂的光亮
E	具有裂隙的光亮
F	覆盖贴片侧的全部或一部分的干燥的浆液性渗出物的膜
G	小瘀点状糜烂和/或结痂

[0318] 表14B:探索性功效评估

[0319]

终点	评估
每天平均“关闭”和“开启”时间	帕金森氏病日记
帕金森氏病症状	运动病症学会统一帕金森氏病评定量表（UPDRS）
运动症状	Kinesia 360 可穿戴装置
睡眠症状	帕金森氏病睡眠量表2（PDSS-2）
生活质量	帕金森氏病调查表39（PDQ-39）
焦虑症状	帕金森氏焦虑量表（PAS）
疼痛症状	帕金森氏病疼痛量表（KPPS）

[0320] 进行探索性分析以评估药物组合物在减少“关闭”时间以及运动和非运动症状方面对帕金森氏病症状的功效。

[0321] 结果

[0322] 招募了二十一名患者。研究群体主要是男性(61.9%)和白人(100%);1名(4.8%)受试者是西班牙裔或拉丁裔。平均(SD)年龄为61.6(10.3)岁。自诊断以来的平均(SD)帕金森氏病持续时间为9.0(4.0)年,并且运动波动的平均(SD)持续时间为6.0(4.1)年。在基线处的平均“关闭”时间/天为6.54小时,范围为3.77到9.46小时。七名受试者(33%)过早地中断。两名受试者由于不良事件而中断。

[0323] 受试者的基线人口统计学和疾病特性示出于表15中。

[0324] 表15:患者的基线人口统计学和疾病特性

[0325]

总计 N = 21		
性别，n（%）	女性 男性	8（38） 13（62）
人种，n（%）	白人	21（100）
年龄，岁，平均（SD）		61.6（10.3）
帕金森氏病持续时间，年，n（%）	< 10 年 ≥ 10 年	12（57.1） 9（42.9）
帕金森氏病发病年龄，岁，平均（SD）		52.0（10.6）
自帕金森氏病发病以来的时间，年，平均（SD）		10.1（4.0）
帕金森氏病诊断时的年龄，岁，平均（SD）		53.2（10.9）
自帕金森氏病诊断以来的时间，年，平均（SD）		9.0（4.0）
运动波动发病时的年龄，岁，平均（SD）		56.2（10.5）
自运动波动发病以来的时间，年，平均（SD）		6.0（4.1）
MMSE 总评分*，平均（SD）		28.8（1.4）

[0326] *患者的MMSE评分必须≥24以包含在研究中。MMSE＝简易精神状态检查;SD＝标准偏差。

[0327] 输注部位分级的结果示出于图14B和14C以及下表16中。

[0328] 表16:患者中的输注部位治疗突发性不良事件(AE)

[0329]

	轻度 n（%）	中度 n（%）	严重 （n %）	总共 n（%）
感兴趣的输注部位 AE	12（57.1%）	1（4.8%）	1（4.8%）	14（66.7%）
不适	1（4.8%）	0	0	1（4.8%）
红斑	5（23.8%）	1（4.8%）	0	6（28.6%）
刺激	2（9.5%）	1（4.8%）	0	3（14.3%）
结节	2（9.5%）	0	0	2（9.5%）
疼痛	6（28.6%）	1（4.8%）	0	7（33.3%）
苍白	1（4.8%）	0	0	1（4.8%）
丘疹	0	1（4.8%）	0	1（4.8%）
皮疹	1（4.8%）	0	0	1（4.8%）
反应	0	0	1（4.8%）	1（4.8%）
暖度	0	1（4.8%）	0	1（4.8%）

[0330] 表描绘了对于每名患者评估的每个优选术语的最严重的AE;每行对患者进行计数一次;因此,总和大于每列中的总计。AE＝不良事件。

[0331] 在帕金森氏病中,“关闭”时间是指一天中药物不能很好地起作用,从而引起帕金森氏病症状(震颤、僵化、运动过缓以及非运动症状,如抑郁、疼痛、焦虑)的再现或恶化的时间段。相比之下,术语“开启”时间是指症状的充分控制的时间段。“关闭”时间有时可以可预测地且逐渐地发生(“逐渐消逝”),或者可以突然地且出乎意料地出现(“突然关闭”、“溜溜球式发作(yo-yo episodes)”)。逐渐消逝期的频率和时间以及“关闭”时间的小时数与帕金森氏患者的生活质量的恶化显著相关。

[0332] 可以使用工具和调查表来评估帕金森氏病的生活质量,如帕金森氏病调查表-39项(PDQ-39)、自我报告调查表以及PDSS-2、修订版本的帕金森氏病睡眠量表,所述自我报告

调查表评估帕金森氏病对机能和幸福的具体维度的影响，所述工具和调查表被设计成表征和量化帕金森氏病中的夜间睡眠问题的各个方面。相反，通过统一帕金森氏病评定量表(UPDRS)或通过运动病症学会修订版本(MDS-UPDRS)来评估疾病严重程度，工具由被设计成提供针对疾病的纵向评估和随访的可量化评分的基于评级者的访谈和临床评估构成。

[0333] 测量相对于基线归一化的“关闭”时间的患者变化，如表17中所示和图14E中所示。预先指定的功效终点的汇总提供于表18A中，并且功效评估示出于表18B中。

[0334] 表17：相对于基线归一化的“关闭”时间的患者变化

[0335]

受试者	在基线处的平均归一化“关闭”时间（小时）[a]	在研究结束时的平均归一化“关闭”时间（小时）[b]	改善（小时）	改善百分比
17-1	6.51	2.64	3.87	59.40
17-2	7.25	4.63	2.62	36.17
17-3	4.77	0.18	4.59	96.27
17-4[c,e]	4.87	11.22	-6.36[d]	-130.64[d]
17-5	4.85	5.01	-0.17[d]	-3.41[d]
17-6	8.89	0.37	8.51	95.79
17-7	9.46	0.60	8.86	93.70
17-8[c]	8.67	8.01	0.66	7.60
17-9[c]	7.93	4.00	3.93	49.59
17-10[c,f]	5.80	9.41	-3.61[d]	-62.25[d]
17-11	7.33	2.51	4.82	65.79
17-12	6.91	1.19	5.72	82.77
17-13[c]	5.96	4.29	1.67	27.98
17-14	8.80	1.45	7.35	83.48
17-15	6.18	2.47	3.71	60.07
17-16	6.37	3.62	2.75	43.15
17-17	3.99	0	3.99	100
17-18	3.77	1.16	2.61	69.18
17-19	5.76	0.59	5.16	89.71
17-20[c]	6.81	2.80	4.02	58.95
平均值	6.54	3.31	3.24	46.17

[0336] a.平均基线“关闭”时间计算为从第-3天到第-1天的平均“关闭”时间。

[0337] b.将在研究结束时的平均“关闭”时间计算为在研究药物的最后剂量之前的平均“关闭”时间。

[0338] c.过早地中断研究药物。

[0339] d.归一化的“关闭”时间恶化。

[0340] e.受试者不符合输注器程序。

[0341] f.受试者中断研究药物，但同意完成研究访视。

[0342] 表18A：患者的预先指定的功效终点

[0343]

参数	N	基线 平均（SD）	最终 平均（SD）	基线到最终 平均（SD）的变化
归一化的“关闭”时间（小时/天）	20	6.54（1.65）	3.31（3.14）	-3.24（3.65）
没有令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间（小时/天）	20	8.57（2.24）	11.86（4.34）	3.30（4.11）
没有运动障碍的归一化的“开启”时间（小时/天）	20	5.82（3.29）	9.81（5.90）	3.99（5.37）
具有不令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间（小时/天）	20	2.75（3.18）	2.06（3.62）	-0.69（3.77）
具有令人烦恼的运动障碍的归一化的“开启”时间（小时/天）	20	0.89（1.92）	0.83（2.69）	-0.06（3.05）
MDS-UPDRS 总评分（第 I-III 部分）	20	46.7（18.73）	37.7（18.01）	-9.0（11.87）
PDQ-39 汇总指数	20	23.2（8.99）	16.3（9.16）	-6.9（8.39）
PDSS-2 总评分	20	22.7（14.25）	20.7（17.67）	-2.0（11.48）
KPPS	18	17.7（21.20）	11.7（13.78）	-6.0（9.82）
PAS	18	11.0（5.37）	8.1（4.54）	-2.9（5.39）
Kinesia 360 每天震颤评分	21	0.060（0.0984）	0.075(0.1993）	0.015（0.1674）
Kinesia 360 每天运动障碍评分	21	0.709（0.2652）	0.682(0.2845）	-0.027（0.1932）
Kinesia 360 每天缓慢评分	17	1.438（0.5213）	1.442(0.5392）	0.004（0.3392）

[0344] 表18B:功效评估

[0345]

评估	工具
归一化的“关闭”和“开启”时间	PD日记
PD症状	MDS-UPDRS第I-IV部分*
睡眠症状	PDSS-2
生活质量	PDQ-39
健康相关的生活质量	EQ-5D-5L

[0346] *或其中MDS-UPDRS的经验证的转换不可用的UPDRS第I-V部分。EQ-5D-5L＝EuroQoL 5维度调查表;MDS-UPDRS＝运动病症学会统一帕金森氏病评定量表;PD＝帕金森氏病;PDQ-39＝39项PD调查表;PDSS-2＝PD睡眠量表-2。

[0347] 功效数据的分析显示,20名患者中有17名患者具有“关闭”时间的改善。跨受试者的“关闭”时间从基线到研究结束的平均(SD)减少为3.24(3.65)小时(46.2%改善)。四名受试者报告在研究结束时每天“关闭”时间减少>90%。归一化的“关闭”时间、具有不令人烦恼的运动障碍的“开启”时间以及具有令人烦恼的运动障碍的“开启”时间的平均减少,这导致在没有运动障碍的归一化的“开启”时间的平均(SD)改善为3.99(5.37)小时。如图14D所示,运动病症学会统一帕金森氏病评定量表(MDS-UPDRS)总评分相对于基线的平均(SD)减少为9.0(11.87)、帕金森氏病调查表-39项(PDQ-39)汇总指数相对于基线为6.9(8.39)以及帕金森氏病睡眠量表2(PDSS-2)总评分相对于基线为2.0(11.48)。在连续皮下输注药物组合物之后,观察到以下相对于基线的统计学显著变化:运动障碍的帕金森氏病“开启”和“关闭”时间、MDS-UPDRS总评分、日常生活经历的非运动方面、日常生活经历的运动方面和运动并发症以及PDQ-39汇总指数和日常生活活动领域、情绪健康领域、认知领域、沟通领域、移动性领域、污点领域和身体不适领域。

[0348] 图21和表18C示出了与接受口服Sinemet®的患者相比，经历“关闭”时间接受药物组合物的患者的百分比。如图21所示，与接受CSCI药物组合物的患者相比，接受口服Sinemet®治疗的患者在早晨和用餐时间前后的“关闭”时间中显示出不期望的尖峰值。表18C示出了对于接受口服Sinemet®的患者，在唤醒时的第一早晨症状在基线处为“关闭”的时间的约86.7％。然而，对于接受CSCI药物组合物的患者，第一早晨症状在28天研究结束时为“开启”而没有运动障碍的时间的约84.2％。

[0349] 表18C:帕金森氏病日记中的清晨第一非睡眠症状的功效评估

[0350]

非睡眠症状			关闭		在没有运动障碍时		在具有不令人烦恼运动障碍时		在具有令人烦恼的运动障碍时	
访视	天数*	N	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基线	1	20	18	(90.0)	1	(5.0)	0		1	(5.0)
	2	20	18	(90.0)	1	(5.0)	0		1	(5.0)
	3	20	16	(80.0)	4	(20.0)	0		0	
	平均值#			86.7		10.0				3.3
第 7 天	1	20	4	(20.0)	14	(70.0)	1	(5.0)	1	(5.0)
	2	17	2	(11.8)	10	(58.8)	5	(29.4)	0	
	3	18	5	(27.8)	8	(44.4)	5	(27.8)	0	
	平均值#			19.9		57.7		20.7		1.7
第 14 天	1	15	3	(20.0)	12	(80.0)	0		0	
	2	15	3	(20.0)	10	(66.7)	2	(13.3)	0	
	3	16	3	(18.8)	13	(81.3)	0		0	
	平均值#			19.6		76.0		4.4		
第 21 天	1	15	1	(6.7)	14	(93.3)	0			0
	2	15	1	(6.7)	14	(93.3)	0			0
	3	13	2	(15.4)	10	(76.9)	1	(7.7)		0
	平均值#			9.6		87.8		2.6		
第 28 天	1	13	0		12	(92.)	1	(7.7)	0	
	2	14	2	(14.3)	11	(78.6)	1	(7.1)	0	
	3	11	2	(18.2)	9	(81.8)	0		0	
	平均值#			10.8		84.2		4.9		

[0351] 基线是治疗期开始之前的最后一个非缺失值。

[0352] *:日期是访视日期之前的几天。如果日期是X，则PD日记日期是访视日期之前的X天，则XX＝1,2,3。

[0353] #:平均值是3天的平均百分比。

[0354] 实例5

[0355] 为了便于医师确定用于实例4中描述的研究的最适当的起始剂量，产生了将口服左旋多巴转化为卡比多巴4’-单磷酸酯和左旋多巴4’-单磷酸酯药物组合物的算法。这种算法考虑了当连续皮下递送时左旋多巴暴露的低可变性和波动、24小时暴露、左旋多巴在使用组合物的先前研究中的药代动力学曲线以及其它临床考虑。

[0356] 将来自完成给药的患者的数据用于剂量的评估。完成研究的所有患者(N＝14)在药物组合物开始后3周内达到期望剂量范围;3名患者在口服转化为药物组合物后同一天达到期望剂量范围,7名受试者需要1周达到期望剂量范围,1名受试者需要2周达到期望剂量范围,而剩余3名患者需要3周达到期望剂量范围。每次调整的范围为-0.04毫升/小时到+0.08毫升/小时(-136mg左旋多巴/天到273mg左旋多巴/天的当量),而从第1天到第28天的输注速率差异(考虑的所有调整)的范围为-0.06毫升/小时到+0.08毫升/小时(-204mg左旋多巴/天至+273mg左旋多巴/天的当量)。考虑到在登记时要求所有患者受试者报告受其最佳口服药物未充分控制的运动波动,这些数据表明转换算法在引导药物组合物的起始剂量方面是有效的,因为连续输注速率的变化幅度被认为很小(对于除了1名受试者之外的所有受试者变化幅度均处于20％内)并且在3周内达到期望剂量范围。

[0357] 在研究开始和结束时患者受试者的左旋多巴剂量水平提供于表19中。在24小时治疗期内递送的药物组合物的剂量范围为大约28.8/576mg到约240/4800mg的卡比多巴4'-单磷酸酯/左旋多巴4'-单磷酸酯每天(基于分子量,分别等同于大约400mg到3400mg的左旋多巴)。研究结束时的平均值剂量和中值剂量为大约117.5/2350mg和96/1920mg(基于分子量,分别等同于1670mg和1360mg的左旋多巴)。

[0358] 表19:在研究开始和研究结束时左旋多巴剂量水平(毫克/24小时)的患者受试者列表

[0359]

	第1天		研究结束		研究结束与基线之间的差异(％)
受试者	左旋多巴 4'-单磷酸酯(毫克/24小时)	左旋多巴当量(毫克/24小时)	左旋多巴 4'-单磷酸酯(毫克/24小时)	左旋多巴当量(毫克/24小时)	
19-1	3936	2795	3648	2590	-7.3
19-2	4800	3408	4800	3408	0.0
19-3	1536	1091	1824	1295	18.8
19-4[a]	3840	2726	4032	2863	5.0
19-5	2112	1500	2304	1636	9.1
19-6	1920	1363	1920	1363	0.0
19-7[a]	768	545	768	545	0.0
19-8	1152	818	1344	954	16.7
19-9[a]	1248	886	1344	954	7.7
19-10[a]	3264	2317	3264	2317	0.0
19-11[a]	1344	954	1536	1091	14.3
19-12	1344	954	1536	1091	14.3
19-13	1728	1227	1728	1227	0.0
19-14[a]	2880	2045	3072	2181	6.7
19-15	1152	818	1440	1022	25.0
19-16	2976	2113	3360	2386	12.9
19-17	576	409	768	545	33.3
19-18	2880	2045	2880	2045	0.0
19-19	3456	2454	3552	2522	2.8
19-20	3072	2181	3264	2317	6.3

[0360] [a]过早地中断研究药物

[0361] 如上所述,如果患者在研究进入之前的左旋多巴当量剂量为2000mg,则以20:1w/w比的对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴

4'-单磷酸酯前药的药物组合物的推荐起始剂量为在24小时内递送的4032mg左旋多巴4'-单磷酸酯。由于每名患者的左旋多巴剂量是通过个体化患者滴定来确定的,因此在这些研究中的患者开始于药物组合物的剂量:对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药,预期这将导致接近其先前方案的暴露,其中选择另外的剂量修改以实现最佳临床反应。以此方式,可以在剂量范围内实现个性化可滴定的剂量以解决治疗需要。

[0362] 实例6

[0363] 24小时左旋多巴和卡比多巴前药持续皮下输注治疗健康人类志愿者的帕金森氏病的药代动力学

[0364] 本研究被设计成表征水性药物组合物在连续皮下输注到腹部之后的药代动力学,所述水性药物组合物包括对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药的组合(前药组合)。

[0365] 方法

[0366] 在开放标签研究中,向8名健康志愿者(45-75岁)皮下施用药物组合物前药持续24小时。给药由100mg左旋多巴磷酸酯负荷剂量,随后是在24小时时间段内连续稳定输注850mg左旋多巴磷酸酯组成。向腹部中的皮下空间施用药物组合物的所有输注。在输注药物组合物期间和之后,收集连续血浆样品以测定左旋多巴和卡比多巴。使用来自先前的Duopa 1期研究的左旋多巴和卡比多巴药代动力学数据(Nyholm,D.等人,《AAPS杂志(AAPS Journal)》2013;15-2:316-329)来比较本发明药物组合物与Duopa之间的药代动力学数据。在整个研究中评估了包含与皮下输注部位相关的局部不良事件(AE)的安全性和耐受性。在施用药物组合物之后,初始16小时内的左旋多巴平均药代动力学曲线类似于帕金森氏病患者的先前的Duodopa 1期研究(Nyholm,D.等人,《AAPS杂志》2013;15-2:316-329)的药代动力学曲线(图15和16)。

[0367] 结果

[0368] 在施用药物组合物期间和之后,发现在初始16小时内健康人类志愿者的卡比多巴平均药代动力学曲线提供具有比帕金森氏病患者的先前的Duodopa 1期研究(Nyholm,D.等人,《AAPS杂志》2013;15-2:316-329)更小的波动的药代动力学曲线(图17和18)。输注药物组合物后的左旋多巴和卡比多巴药代动力学参数呈现于表20中。

[0369] 表20:在健康人类志愿者中输注水性药物组合物后的左旋多巴和卡比多巴药代动力学参数

[0370]

药代动力学参数	单位	左旋多巴几何平均值(%CV)	卡比多巴几何平均值(%CV)
C_{max}	ng/mL	836(20)	103(15)
T_{max}[a]	小时	20 [1-24]	20 [1-24]
$t_{1/2}$[b]	小时	1.7(20)	2.4(29)
AUC_t	纳克*小时/毫升	19100(16)	2410(15)
AUC_{inf}	纳克*小时/毫升	19200(16)	2500(16)

[0371] a.中值[最小值-最大值]

[0372] b.调和平均值(伪%CV)

[0373] 在输注药物组合物后,由于左旋多巴浓度水平的低可变性,T_{max}范围为1到24小时,这证明C_{max}可以在输注期间的任何点发生。波动程度($[C_{max}-C_{min}]/C_{ave}$)通常用于量化药代动力学波动。施用后,药物组合物似乎对先前报道的左旋多巴和卡比多巴两者的Duodopa数据(Nyholm,D.等人,《AAPS杂志》2013;15-2:316-329)具有较低波动程度(表21)。

[0374] 表21:在施用水性药物组合物和Duodopa后的平均左旋多巴和卡比多巴波动程度(±SD)

[0375]

药代动力学参数	组合物 A (N = 8)(健康人类志愿者)	Duopa (N = 18) (患者)
左旋多巴波动程度 (2 到 16 小时)	0.11 ± 0.02	0.52 ± 0.20
卡比多巴波动程度 (2 到 16 小时)	0.08 ± 0.05	0.96 ± 0.49

[0376] 在研究后,对结果进行分析。五名受试者报道了至少一个不良事件。在几个受试者中观察到轻度输注部位反应和注射部位刺激。所有不良事件都是短暂的,并且不会引起本研究中断,并且在输注部位没有结节形成。

[0377] 药物组合物能够通过皮下递送途径在24小时内以左旋多巴浓度水平的非常低的波动提供稳定的左旋多巴和卡比多巴暴露。药物组合物具有有利的安全性特征。

[0378] 实例7

[0379] 为了表征在不同部位施用的包括对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药和对应于式(B-1)结构的卡比多巴4'-单磷酸酯前药(前药组合)的水性药物组合物的药代动力学和安全性以及耐受性,药物组合物在以下三个输注部位进行施用:健康志愿者的腹部、手臂和大腿。

[0380] 方法

[0381] 在随机交叉设计中,向12名健康志愿者(45-75岁)在以下三个皮下输注部位皮下施用药物组合物持续24小时:腹部、手臂和大腿。给药由960mg的在每个输注部位在24小时时间段内以稳定速率递送的对应于式(A-1)结构的左旋多巴4'-单磷酸酯前药组成。在药物组合物输注结束与下一次药物组合物输注开始之间并入24小时的最小清除期。在输注药物组合物之后,收集连续血浆样品以测定左旋多巴和卡比多巴。在整个研究中评估了包含与皮下输注部位相关的局部不良事件的安全性和耐受性。

[0382] 结果

[0383] 在施用药物组合物期间和之后,左旋多巴和卡比多巴两者的平均PK曲线似乎在三个皮下输注部位之间是类似的(图19和20)。在不同皮下输注部位输注药物组合物后的左旋多巴和卡比多巴PK参数呈现于表22中。

[0384] 表22:在健康人类志愿者中皮下输注水性药物组合物24小时后的几何平均值(%CV)左旋多巴和卡比多巴PK参数

[0385]

左旋多巴药代动力学参数	单位	腹部	手臂	大腿
C_{max}	ng/mL	1030（25）	1030（28）	1080（27）
T_{max}[a]	小时	16.0（16.0-24.0）	26.0（12.0-24.5）	16.0（16.0-24.0）
AUC_t	纳克·小时/毫升	22600（25）	22600（25）	22500（23）
AUC_∞	纳克·小时/毫升	22700（25）	22800（25）	22800（23）
$T_{1/2}$[b]	小时	2.30（0.248）	2.35（0.343）	2.70（0.633）
卡比多巴药代动力学参数	单位	腹部	手臂	大腿
C_{max}	ng/mL	611（27）	607（27）	629（29）
T_{max}[a]	小时	16.0（12.0-24.0）	16.0（12.0-24.5）	16.0（16.0-24.0）
AUC_t	纳克·小时/毫升	13600（26）	13600（26）	13600（26）
AUC_∞	纳克·小时/毫升	13700（26）	13700（26）	13800（125）
$T_{1/2}$[b]	小时	2.52（0.298）	2.54（0.345）	3.02（0.797）

[0386] a.中值(最小值到最大值)

[0387] b.调和平均值(伪标准偏差)

[0388] 表22和图19中示出的结果显示，在施用药物组合物后，左旋多巴平均PK曲线在三个皮下输注部位(腹部、手臂和大腿)之间是类似的。另外，表22和图20中示出的结果显示，在施用药物组合物后，卡比多巴平均PK曲线在三个皮下输注部位(腹部、手臂和大腿)之间是类似的。结果显示，当输注到不同输注部位时，药物组合物具有相当的左旋多巴和卡比多巴暴露。另外，观察到药物组合物的输注耐受性良好，其中在三个不同输注部位的不良事件概况中没有显著模式。所有不良事件是轻度的并且不会引起本研究的中断。基于这些结果，患者具有用于施用药物组合物的替代性皮下输注部位选择。应当理解，前述详细描述和所附实施例仅是说明性的，并且不应被视为对本发明范围的限制，本发明的范围仅由所附权利要求书及其等同物来限定。

[0389] 对公开的实施例的各种改变和修改对于本领域的技术人员来说将是显而易见的。在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以进行此类改变和修改，包含但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、调配物或使用方法相关的那些改变和修改。

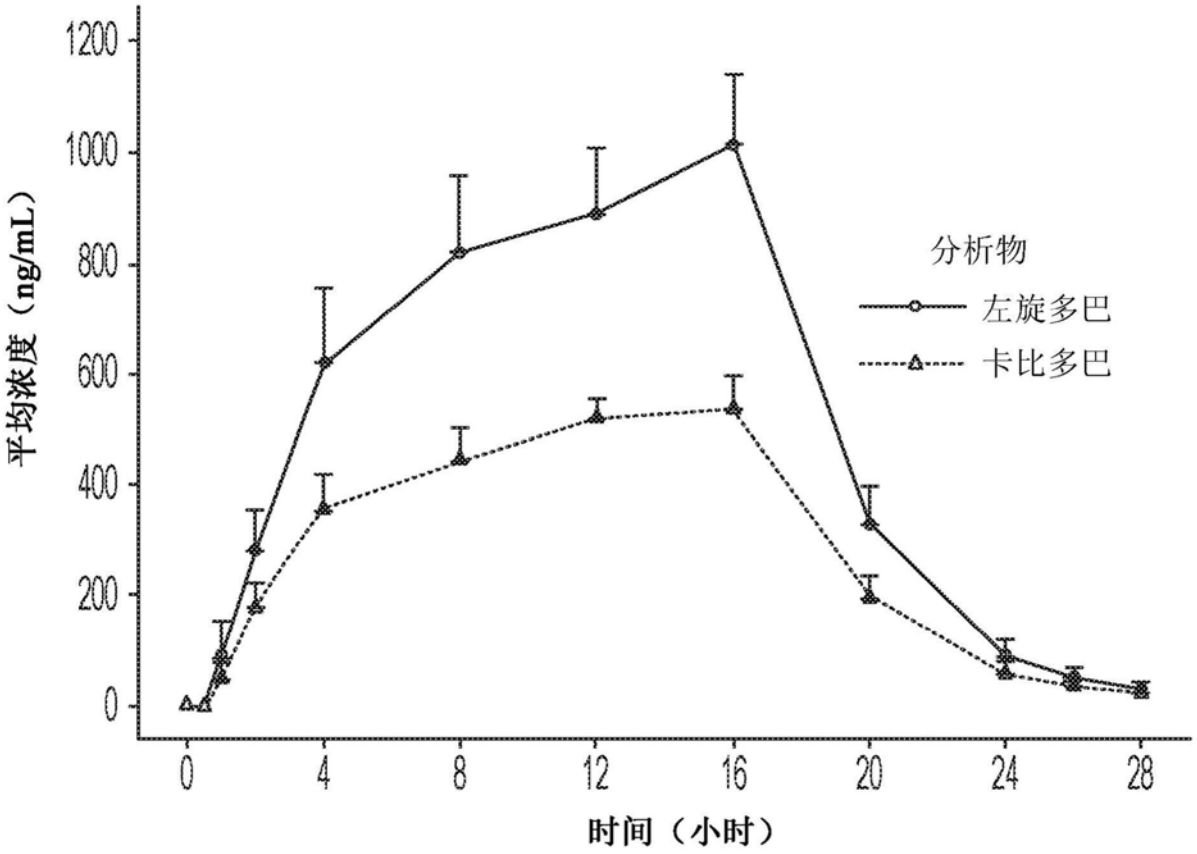

1200
1000
800
600
400
200
0
平均浓度（ng/mL）
0
4
8
12
16
20
24
28
时间（小时）
分析物
左旋多巴
卡比多巴

图1

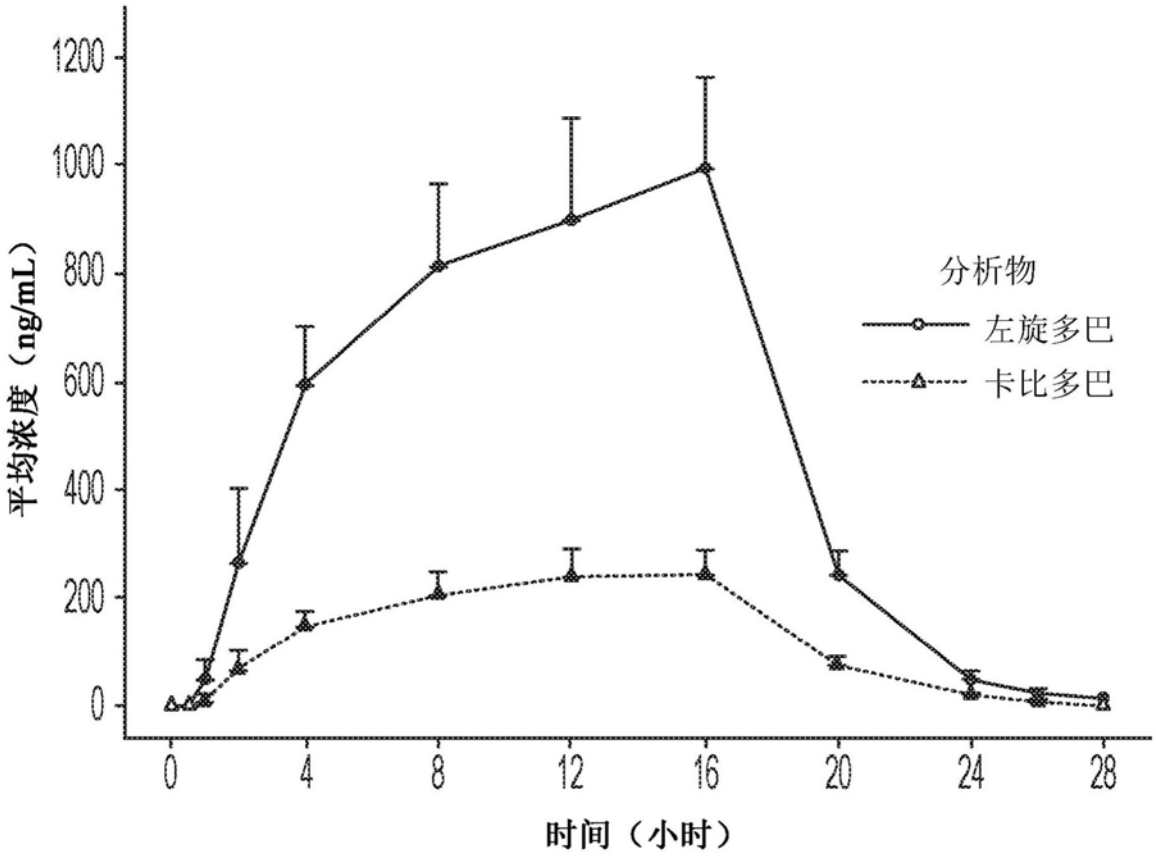

1200
1000
800
600
400
200
0
平均浓度（ng/mL）
0
4
8
12
16
20
24
28
时间（小时）
分析物
左旋多巴
卡比多巴

图2

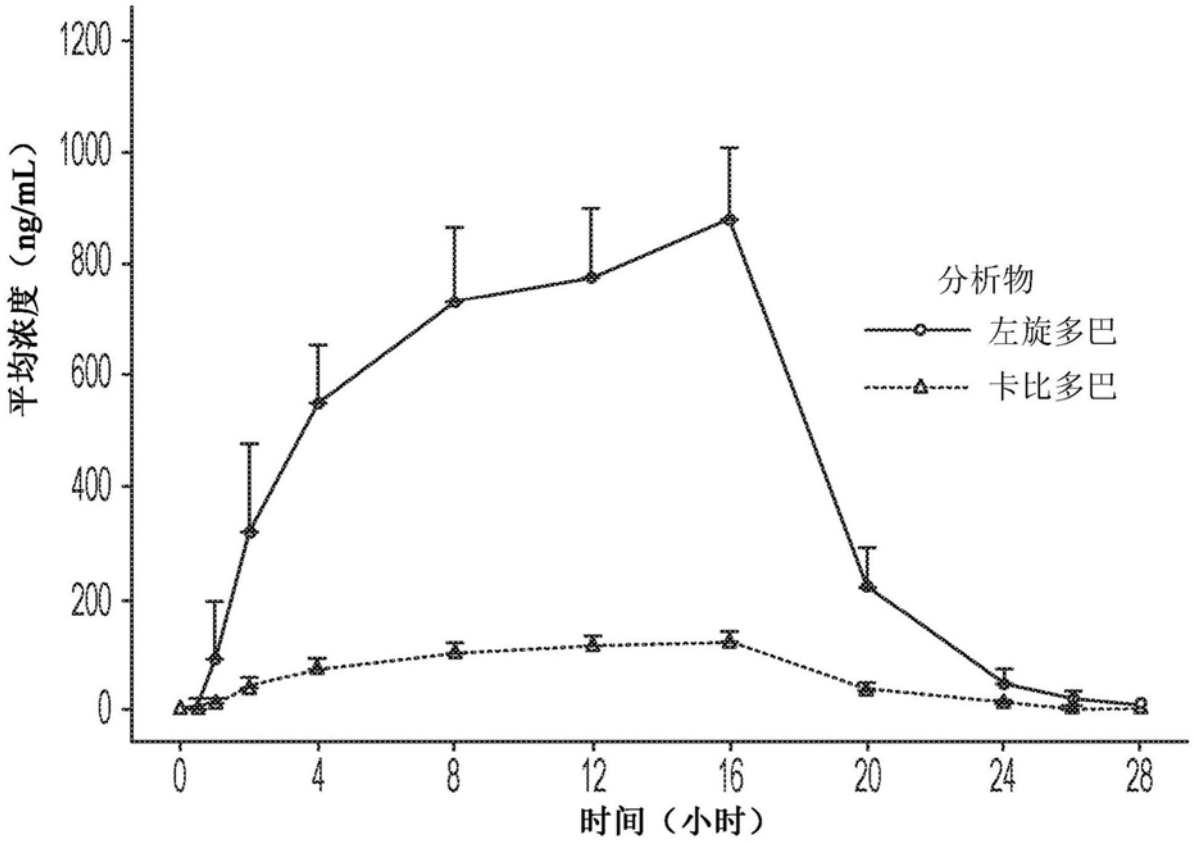

1200
1000
800
600
400
200
0
平均浓度（ng/mL）
0
4
8
12
16
20
24
28
时间（小时）
分析物
左旋多巴
卡比多巴

图3

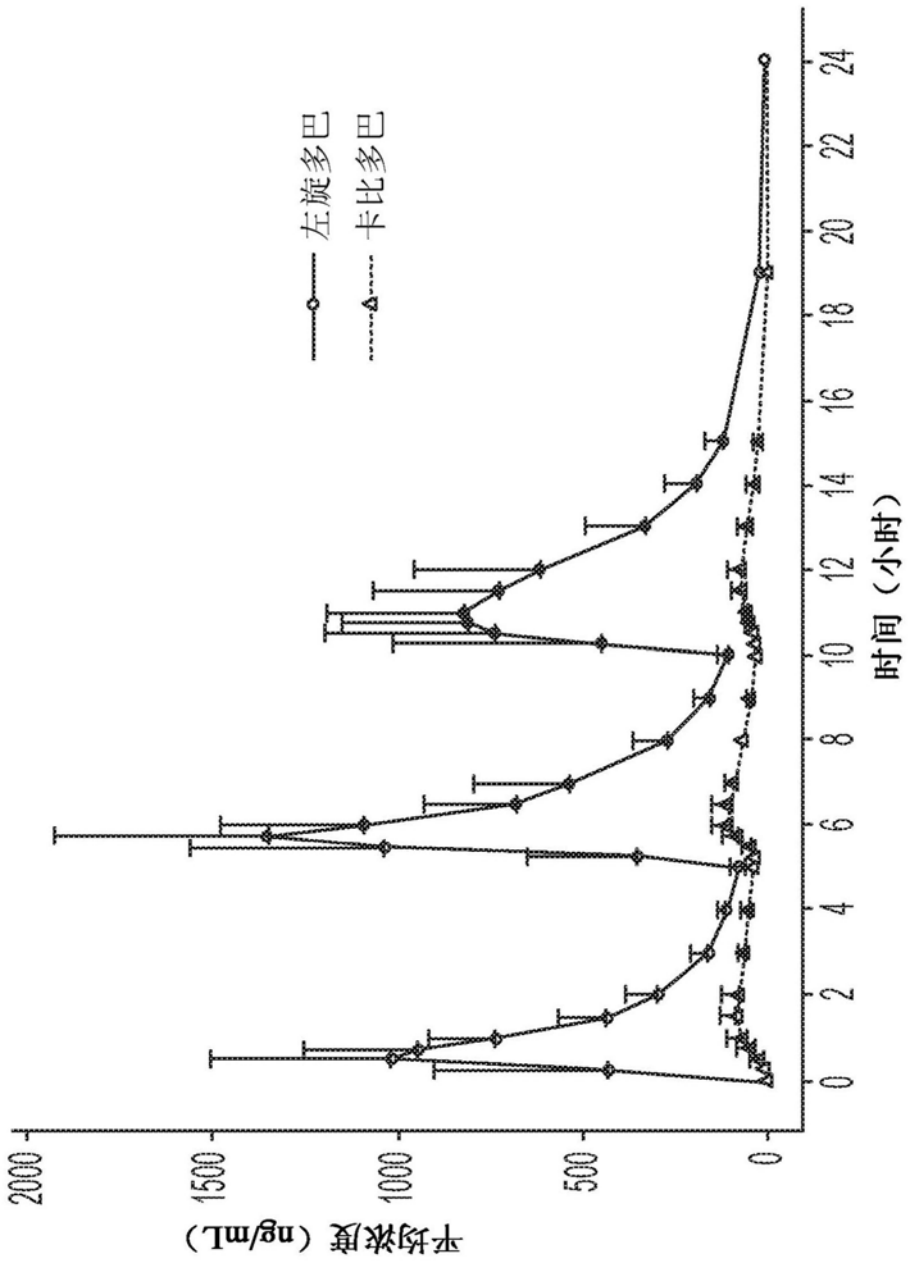

左旋多巴
卡比多巴
平均浓度（ng/mL）
时间（小时）
0
500
1000
1500
2000
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24

图4

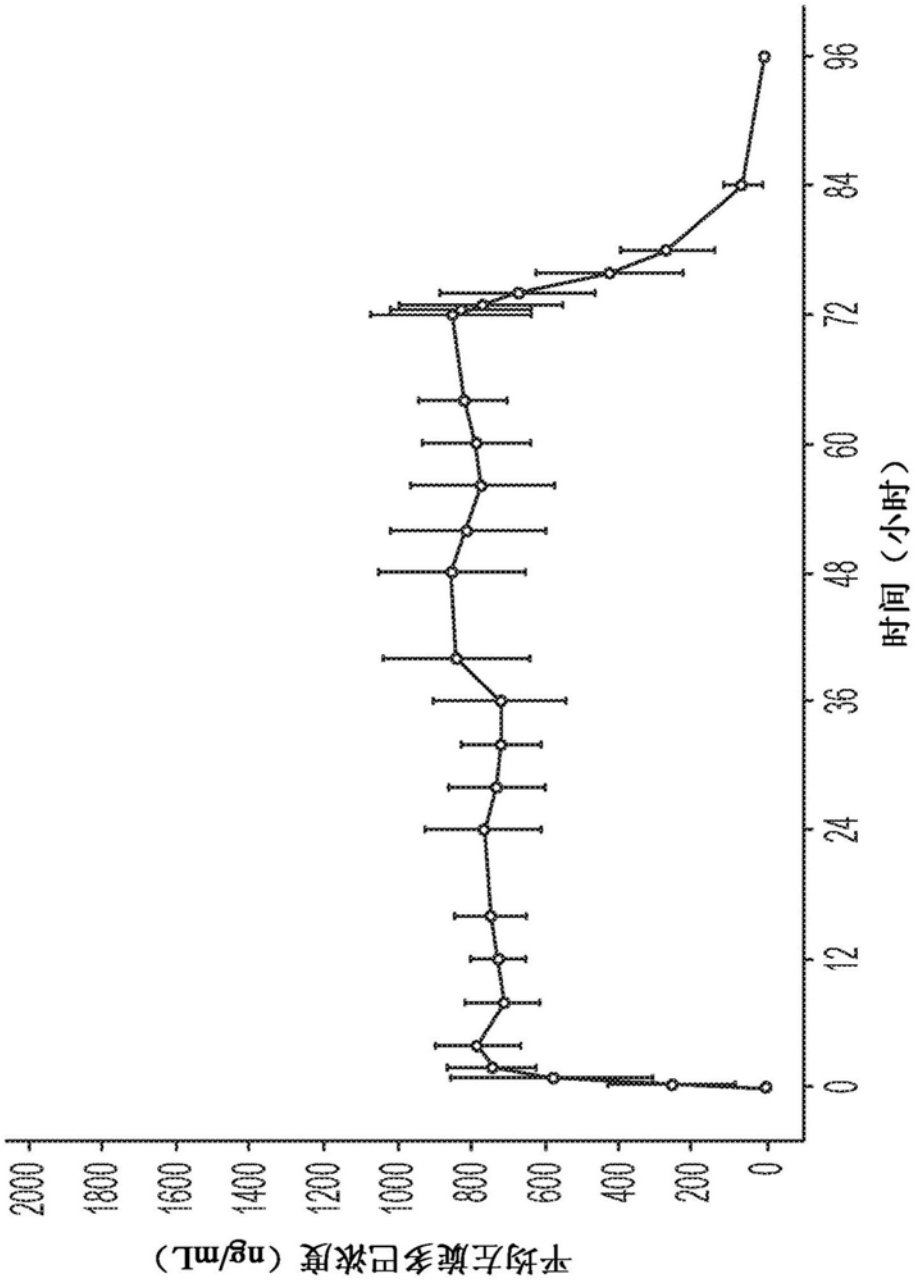

平均左旋多巴浓度（ng/mL）
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
12
24
36
48
60
72
84
96
时间（小时）

图5

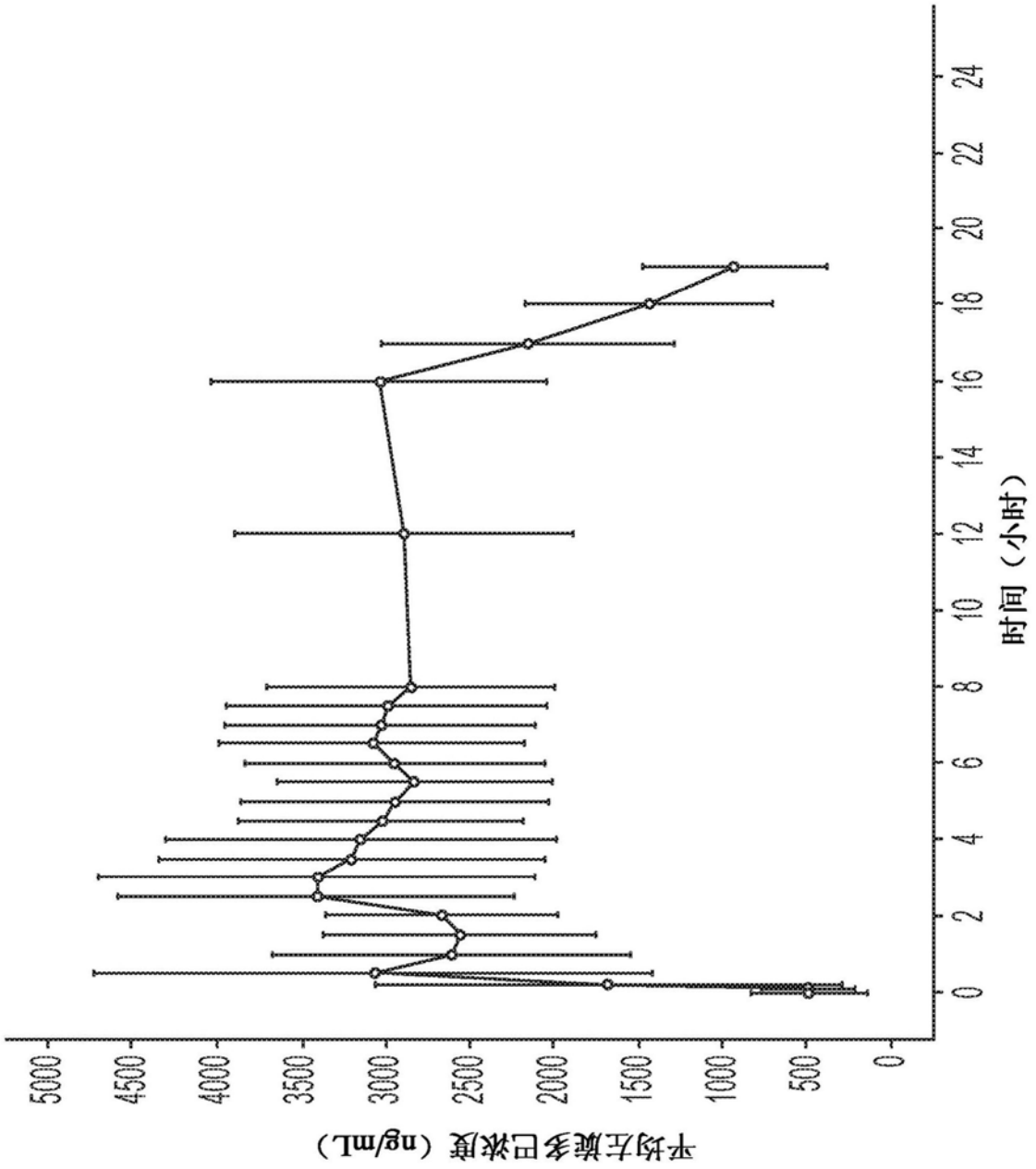

平均左旋多巴浓度（ng/mL）
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间（小时）

图6

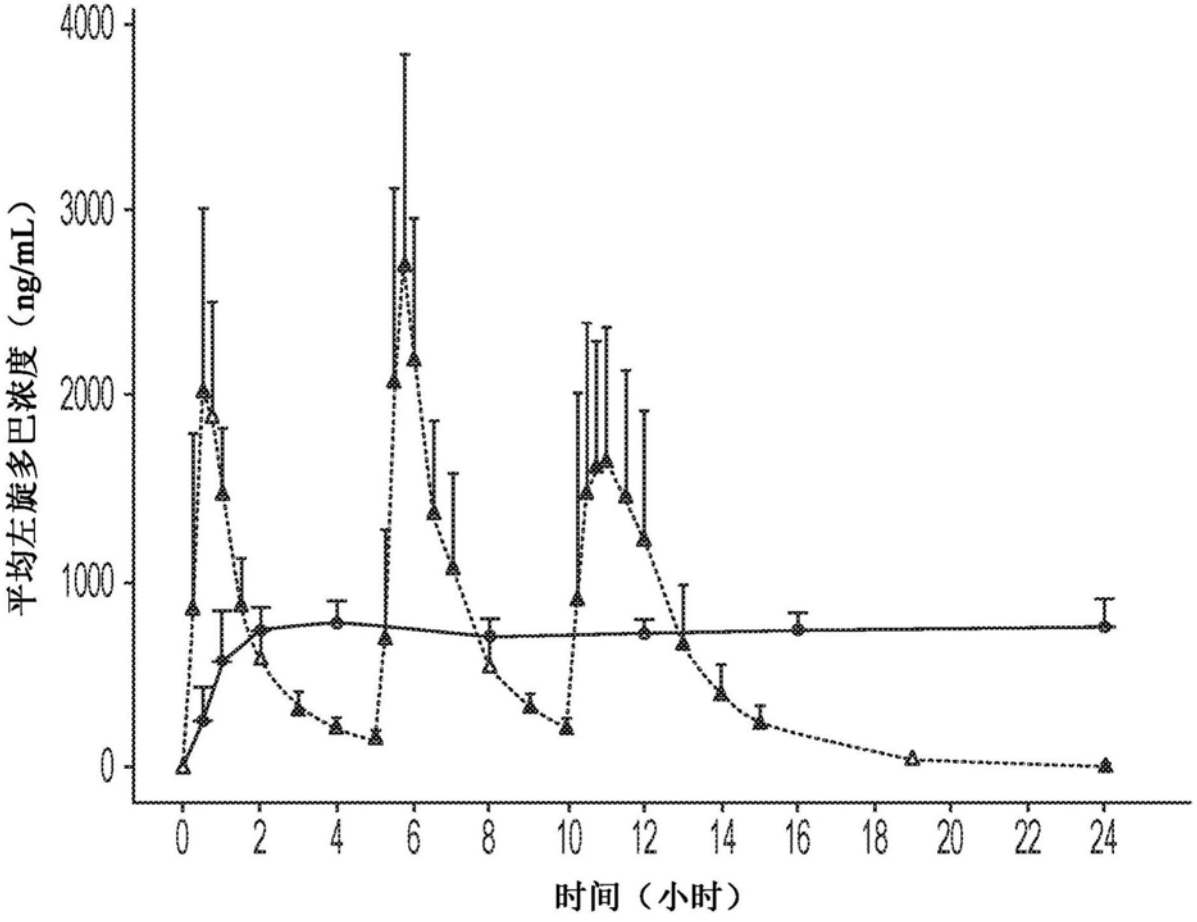

4000
3000
2000
1000
0
平均左旋多巴浓度（ng/mL）
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间（小时）

图7

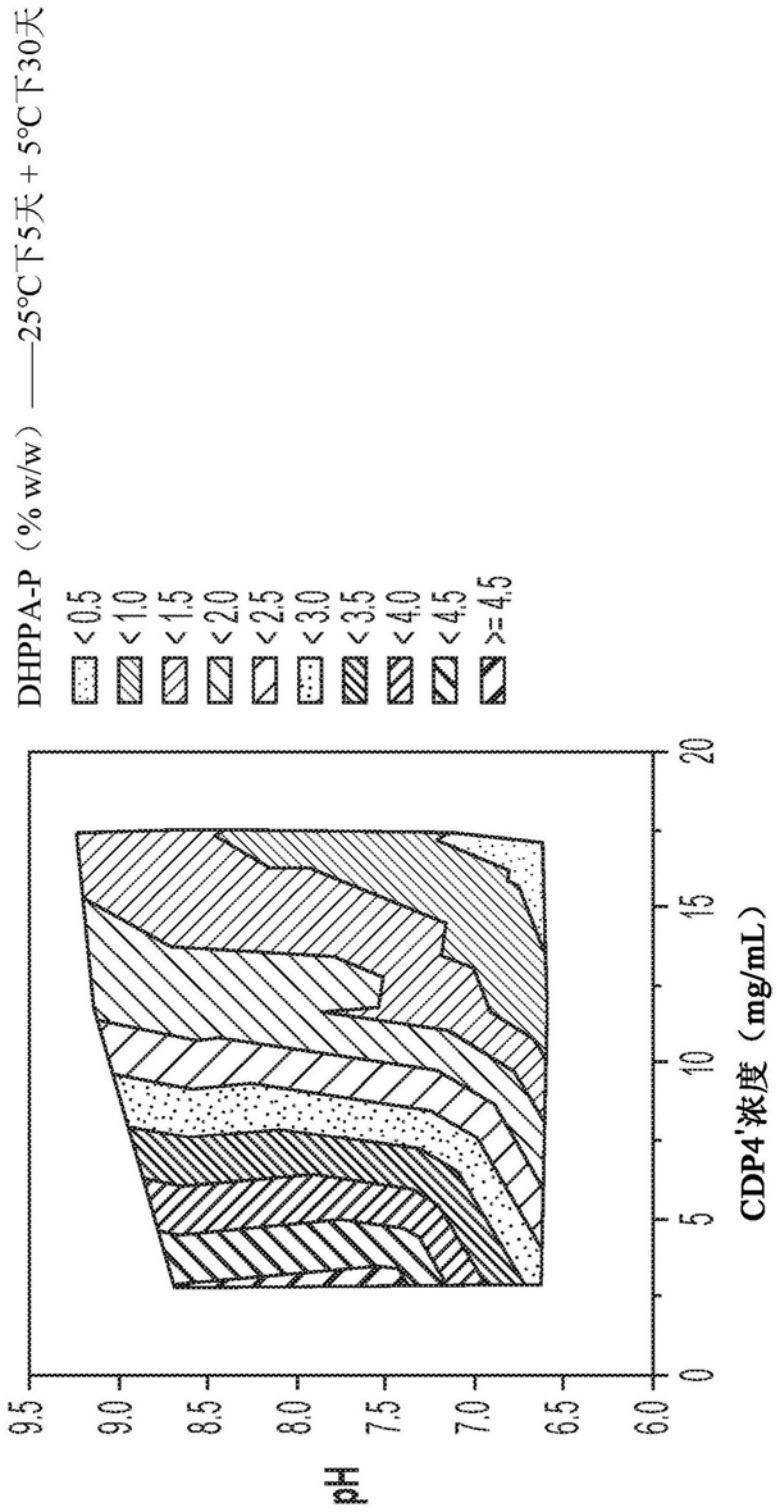

DHPPA-P（% w/w）——25℃下5天 + 5℃下30天
< 0.5
< 1.0
< 1.5
< 2.0
< 2.5
< 3.0
< 3.5
< 4.0
< 4.5
>= 4.5
pH
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
0
5
10
15
20
CDP4'浓度（mg/mL）

图8

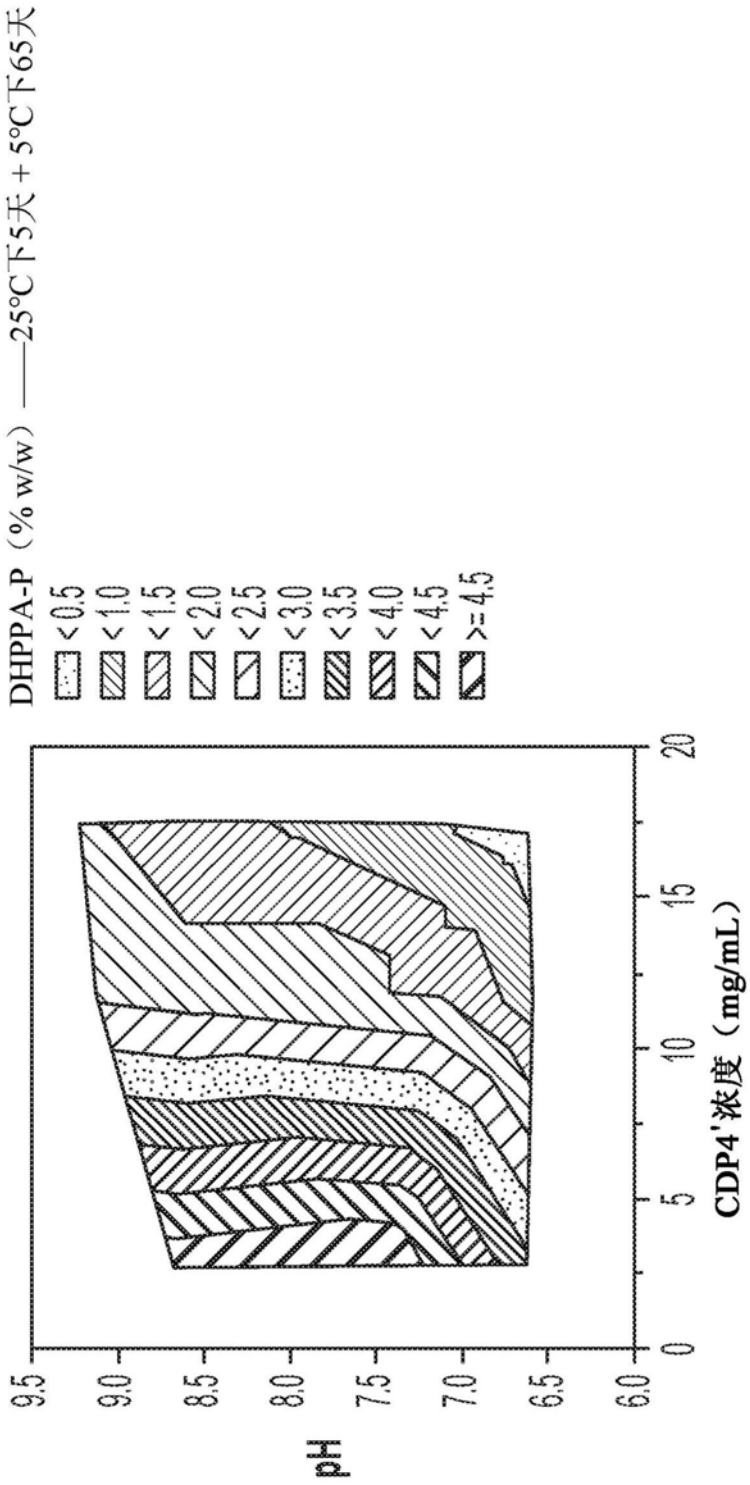

DHPPA-P（% w/w）——25℃下5天 + 5℃下65天
< 0.5
< 1.0
< 1.5
< 2.0
< 2.5
< 3.0
< 3.5
< 4.0
< 4.5
>= 4.5
pH
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
0
5
10
15
20
CDP4'浓度（mg/mL）

图9

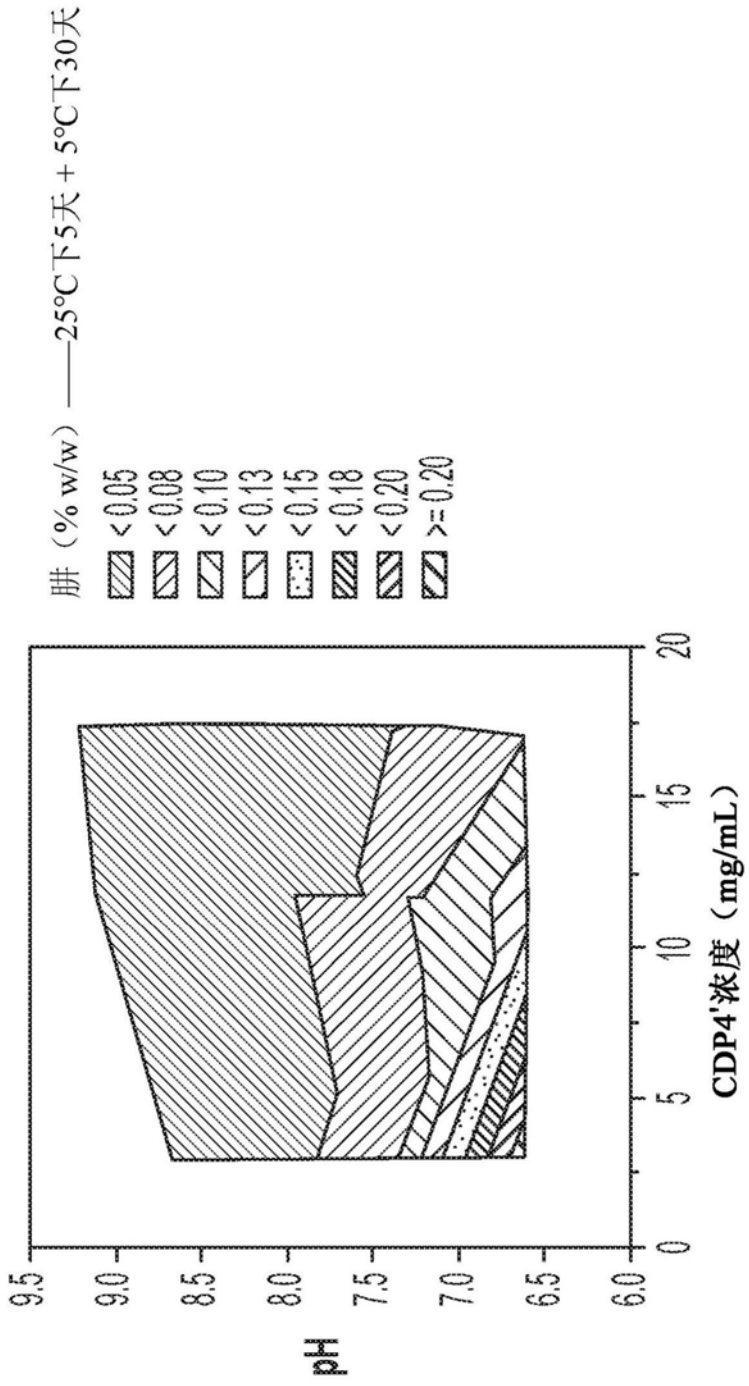

肼（% w/w）——25℃下5天 + 5℃下30天
< 0.05
< 0.08
< 0.10
< 0.13
< 0.15
< 0.18
< 0.20
>= 0.20
pH
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
0
5
10
15
20
CDP4'浓度（mg/mL）

图10

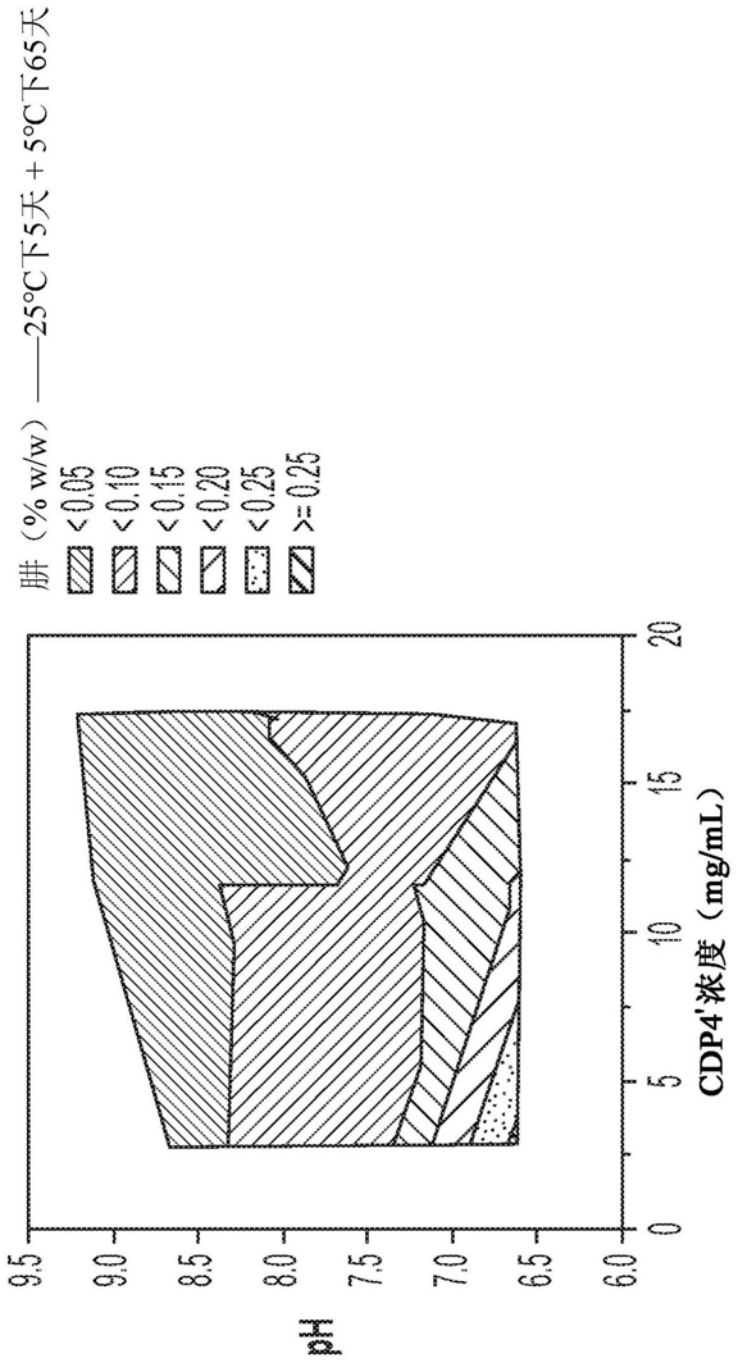

肼（% w/w）——25℃下5天 + 5℃下65天
< 0.05
< 0.10
< 0.15
< 0.20
< 0.25
>= 0.25
pH
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
0
5
10
15
20
CDP4'浓度（mg/mL）

图11

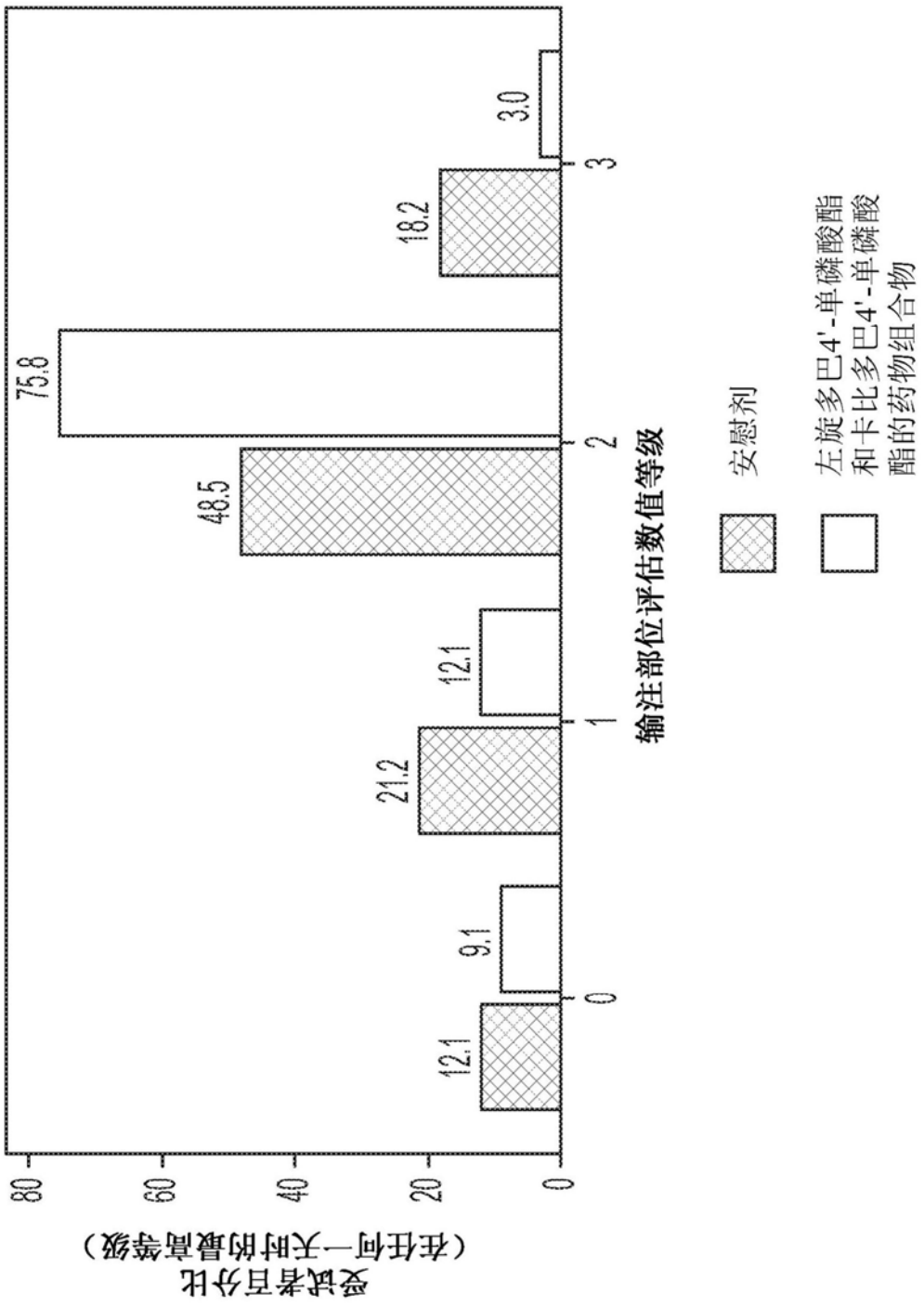

受试者百分比
（在任何一天时的最高等级）
0
20
40
60
80
12.1
9.1
21.2
12.1
48.5
75.8
18.2
3.0
0
1
2
3
输注部位评估数值等级
安慰剂
左旋多巴4'-单磷酸酯和卡比多巴4'-单磷酸酯的药物组合物

图12

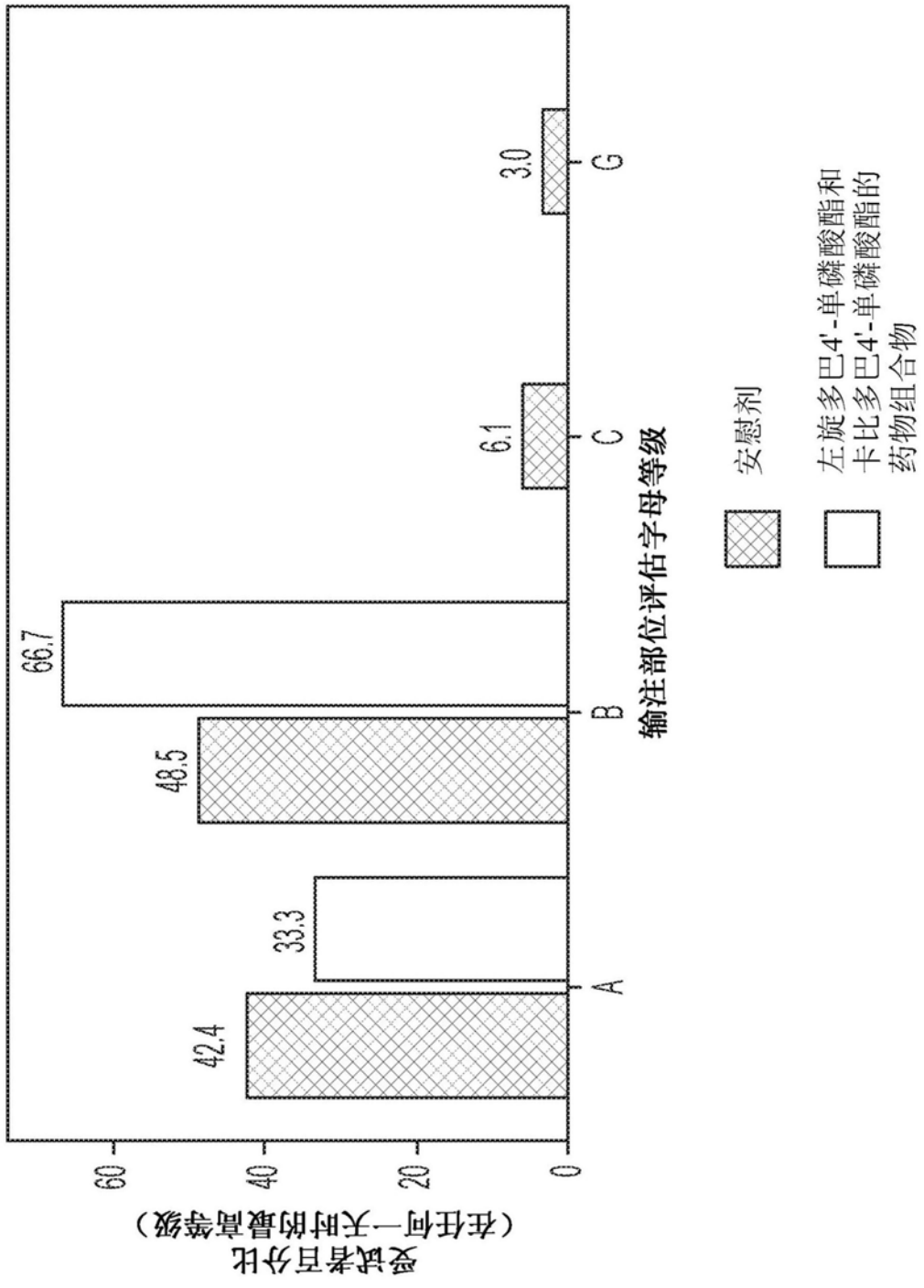

受试者百分比
（在任何一天时的最高等级）
0
20
40
60
42.4
33.3
48.5
66.7
6.1
3.0
A
B
C
G
输注部位评估字母等级
安慰剂
左旋多巴4'-单磷酸酯和
卡比多巴4'-单磷酸酯的
药物组合物

图13

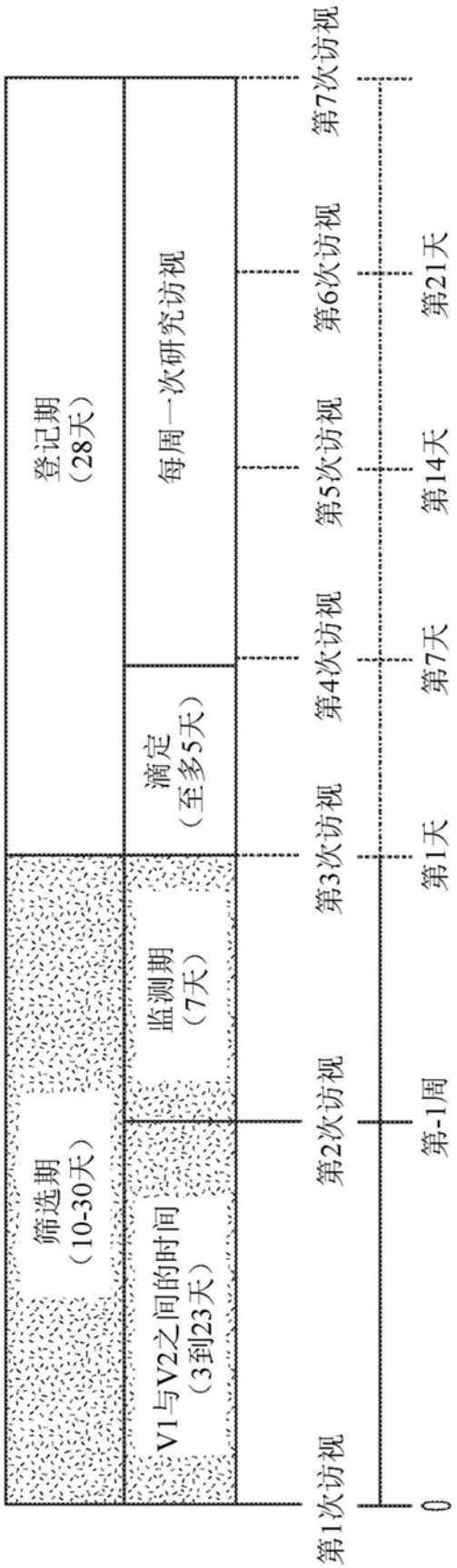

登记期
（28天）
筛选期
（10-30天）
V1与V2之间的时间
（3到23天）
监测期
（7天）
滴定
（至多5天）
每周一次研究访视
第1次访视
第2次访视
第3次访视
第4次访视
第5次访视
第6次访视
第7次访视
0
第-1周
第1天
第7天
第14天
第21天

图14A

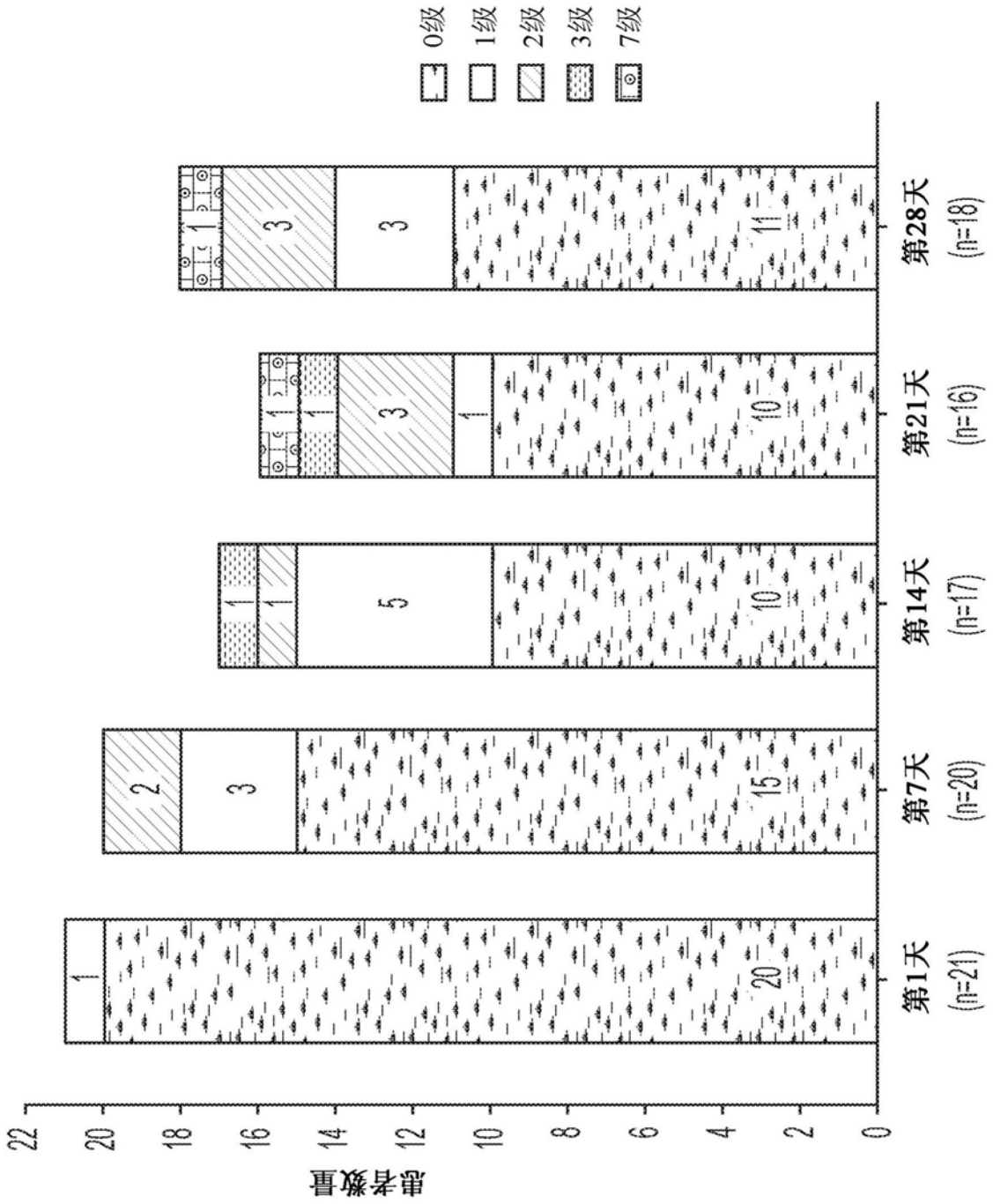

0级
1级
2级
3级
7级
患者数量
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
第1天 (n=21)
第7天 (n=20)
第14天 (n=17)
第21天 (n=16)
第28天 (n=18)

图14B

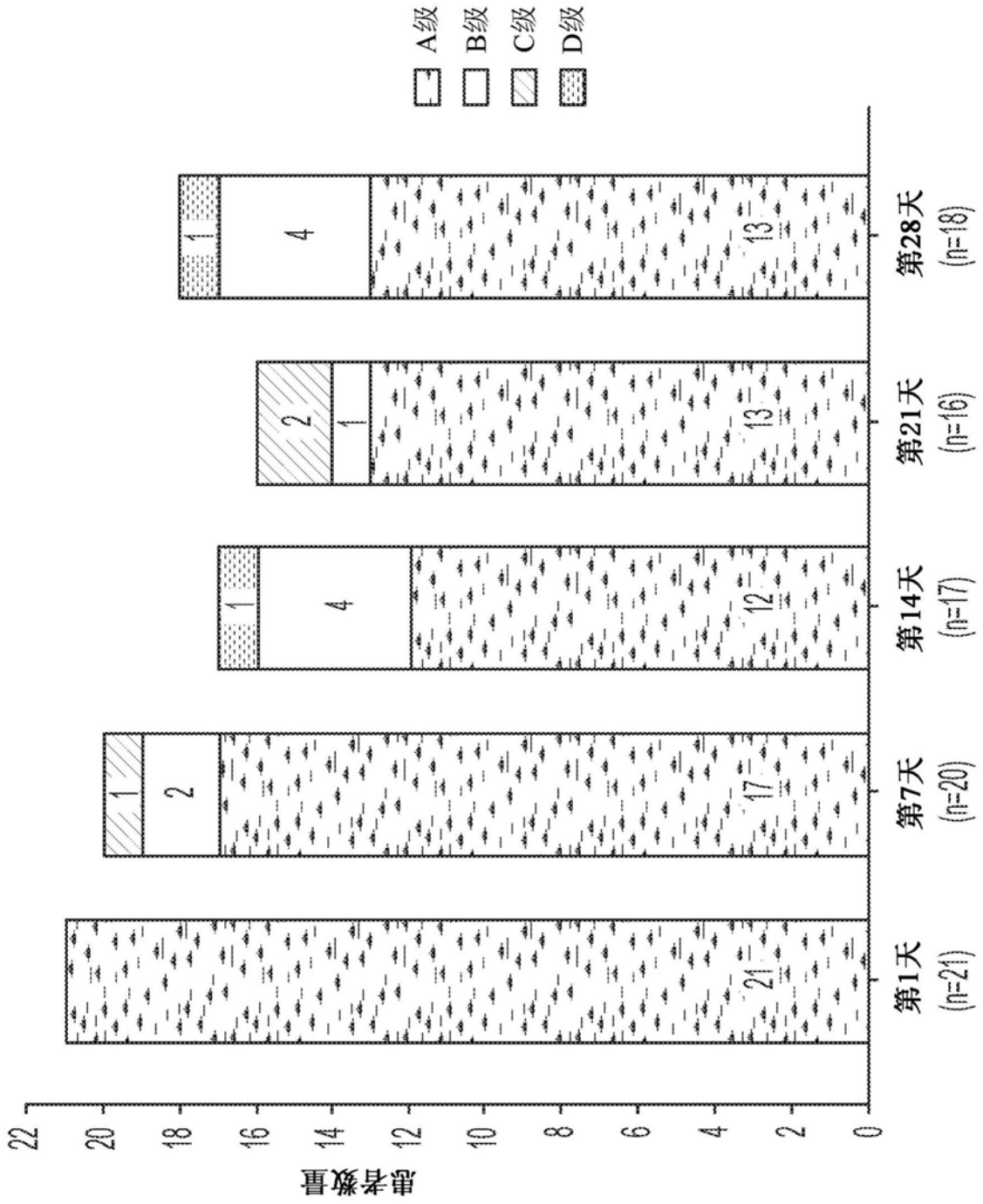

A级
B级
C级
D级
患者数量
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
第1天 (n=21)
第7天 (n=20)
第14天 (n=17)
第21天 (n=16)
第28天 (n=18)
21
1
2
17
1
4
12
2
1
13
1
4
13

图14C

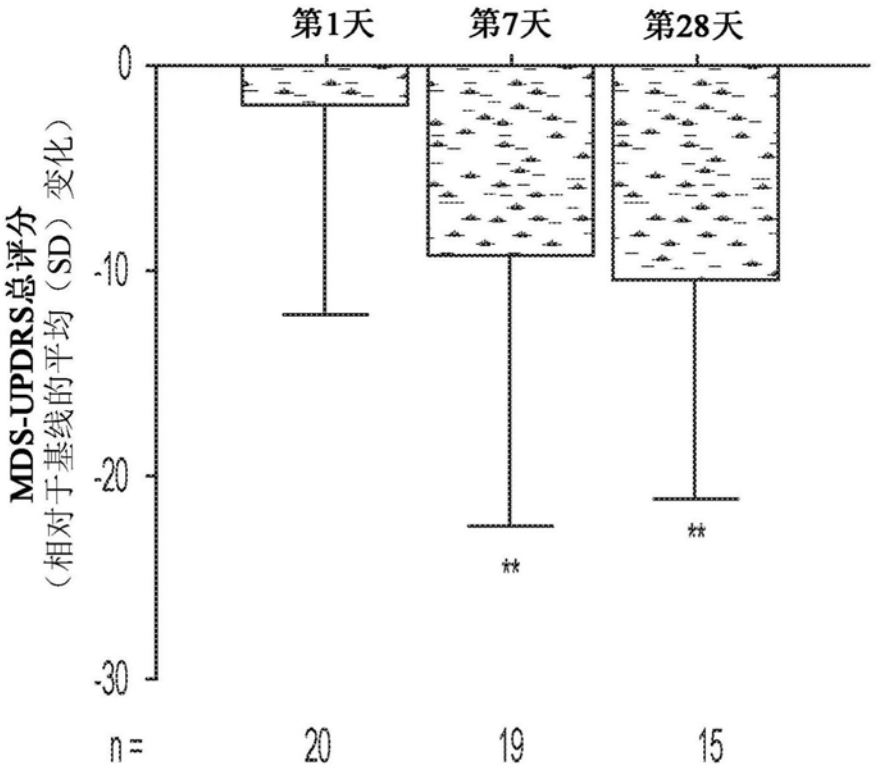

第1天
第7天
第28天
MDS-UPDRS总评分
（相对于基线的平均（SD）变化）
0
-10
-20
-30
**
**
n =
20
19
15

图14D

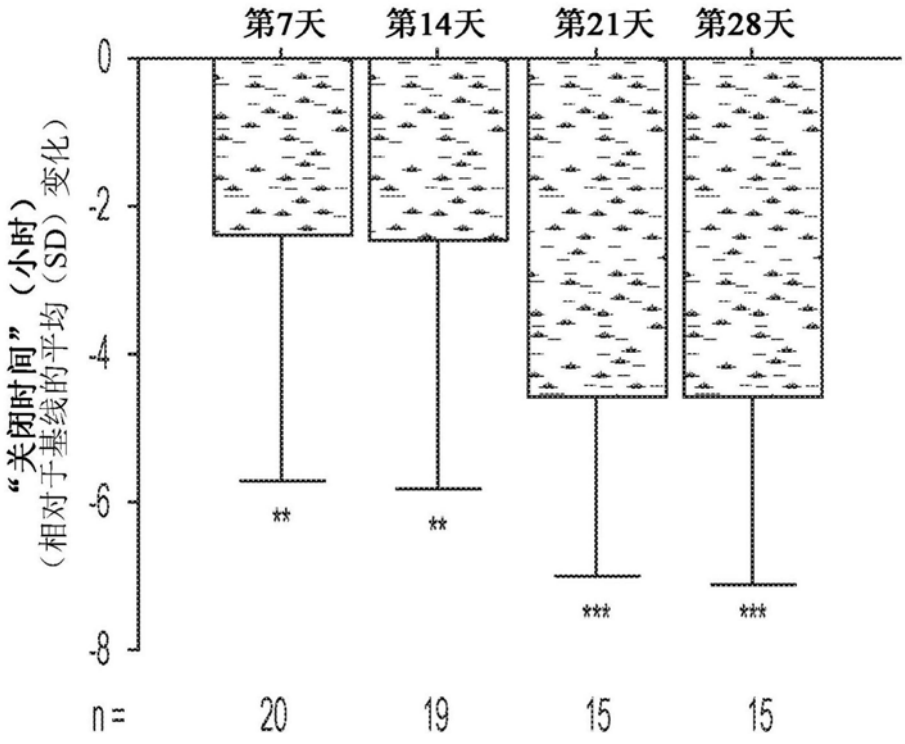

第7天
第14天
第21天
第28天
“关闭时间”（小时）
（相对于基线的平均（SD）变化）
0
-2
-4
-6
-8
**
**
***
***
n =
20
19
15
15

图14E

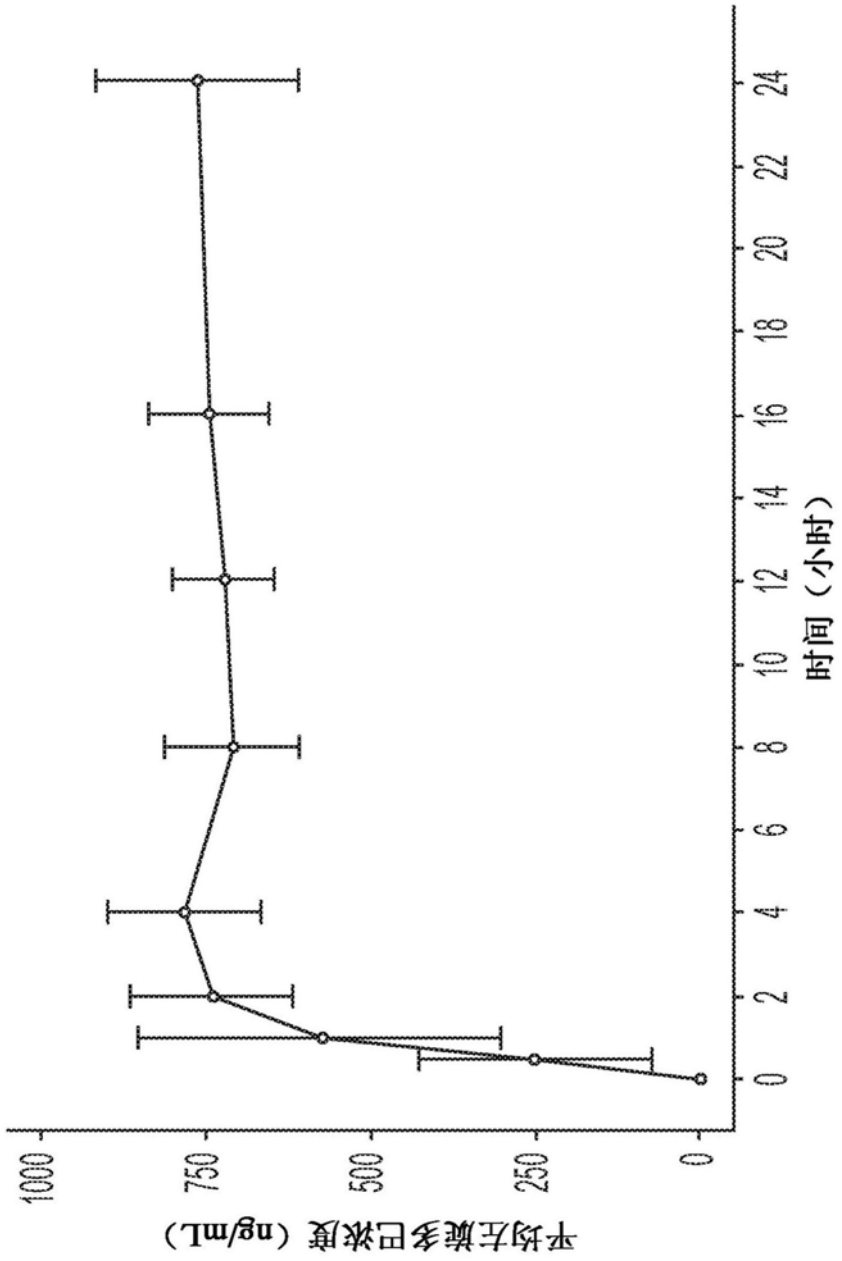

平均左旋多巴浓度（ng/mL）
1000
750
500
250
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间（小时）

图15

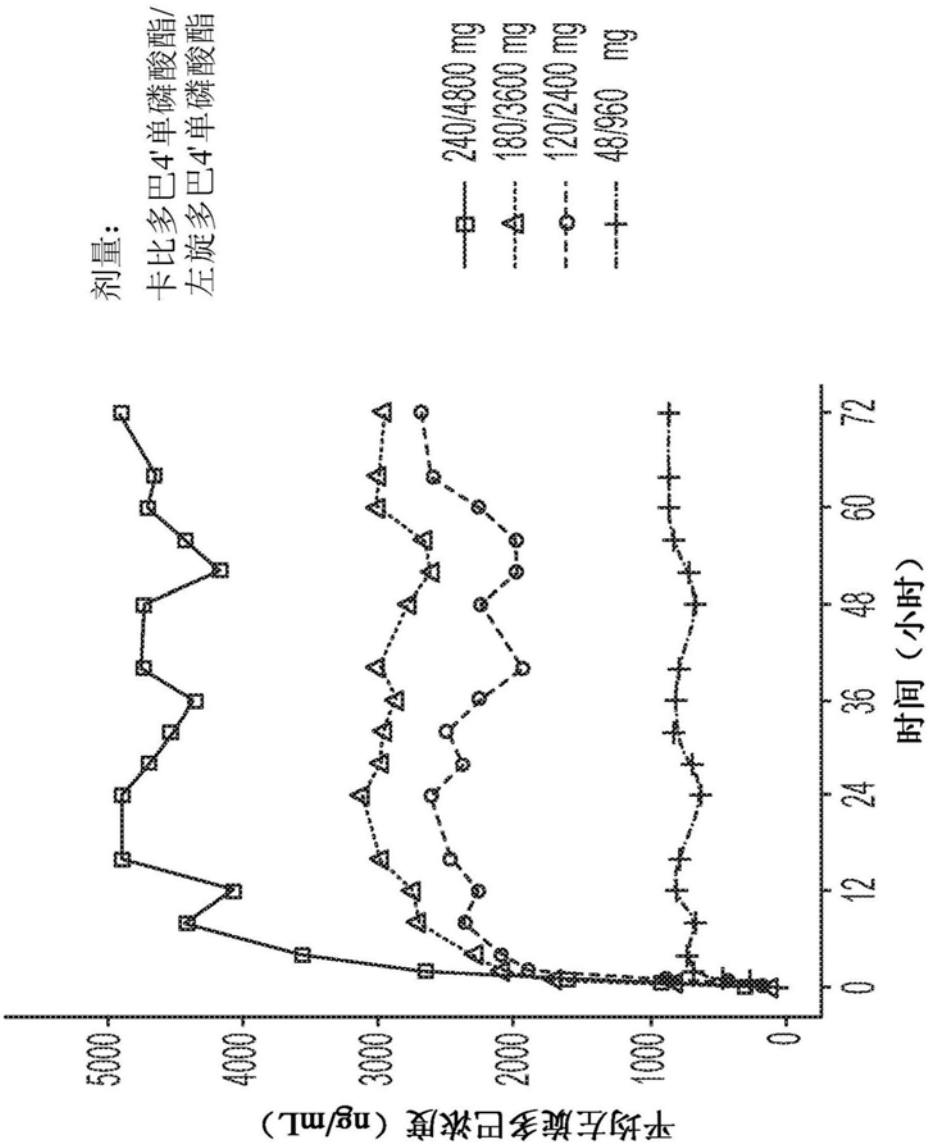

剂量：
卡比多巴4'单磷酸酯/
左旋多巴4'单磷酸酯
240/4800 mg
180/3600 mg
120/2400 mg
48/960 mg
平均左旋多巴浓度（ng/mL）
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
12
24
36
48
60
72
时间（小时）

图16A

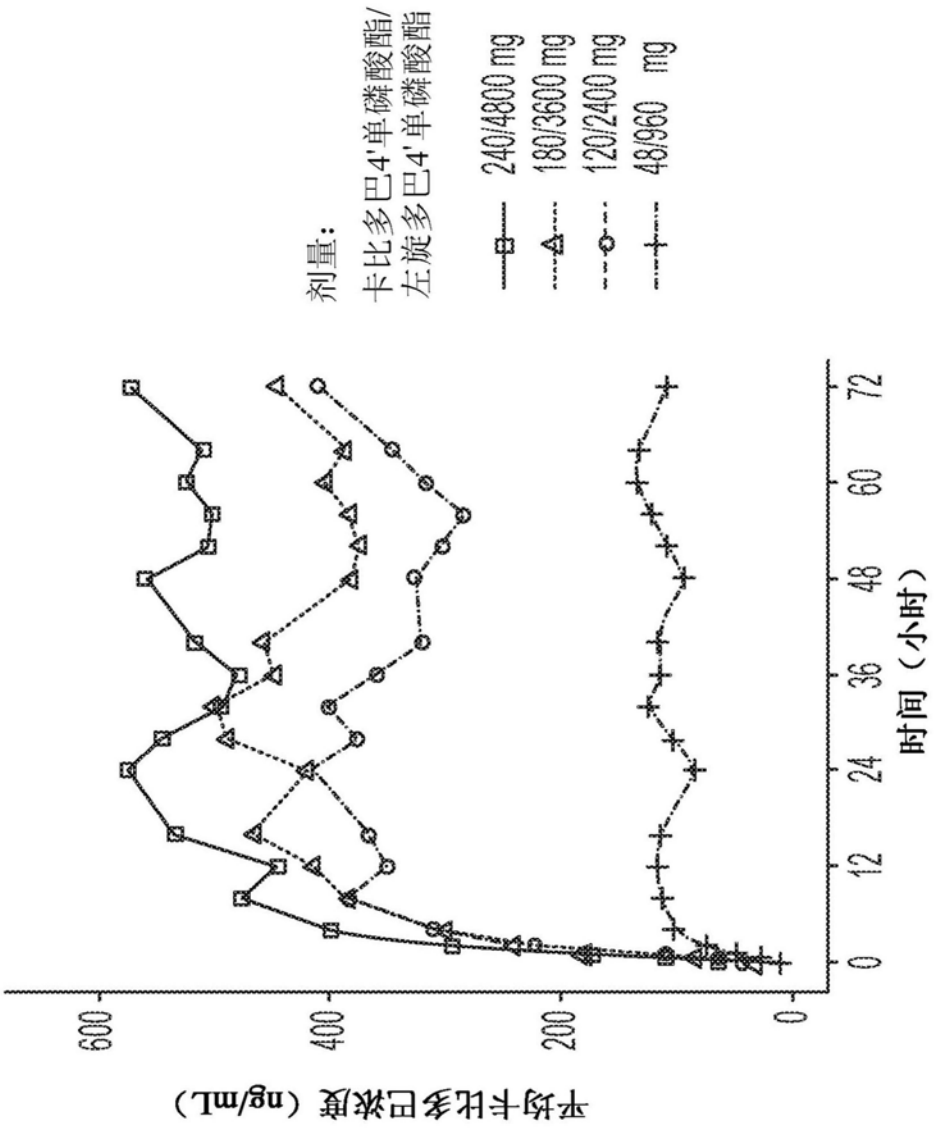

剂量：
卡比多巴4'单磷酸酯/
左旋多巴4'单磷酸酯
240/4800 mg
180/3600 mg
120/2400 mg
48/960 mg
平均卡比多巴浓度（ng/mL）
600
400
200
0
0
12
24
36
48
60
72
时间（小时）

图16B

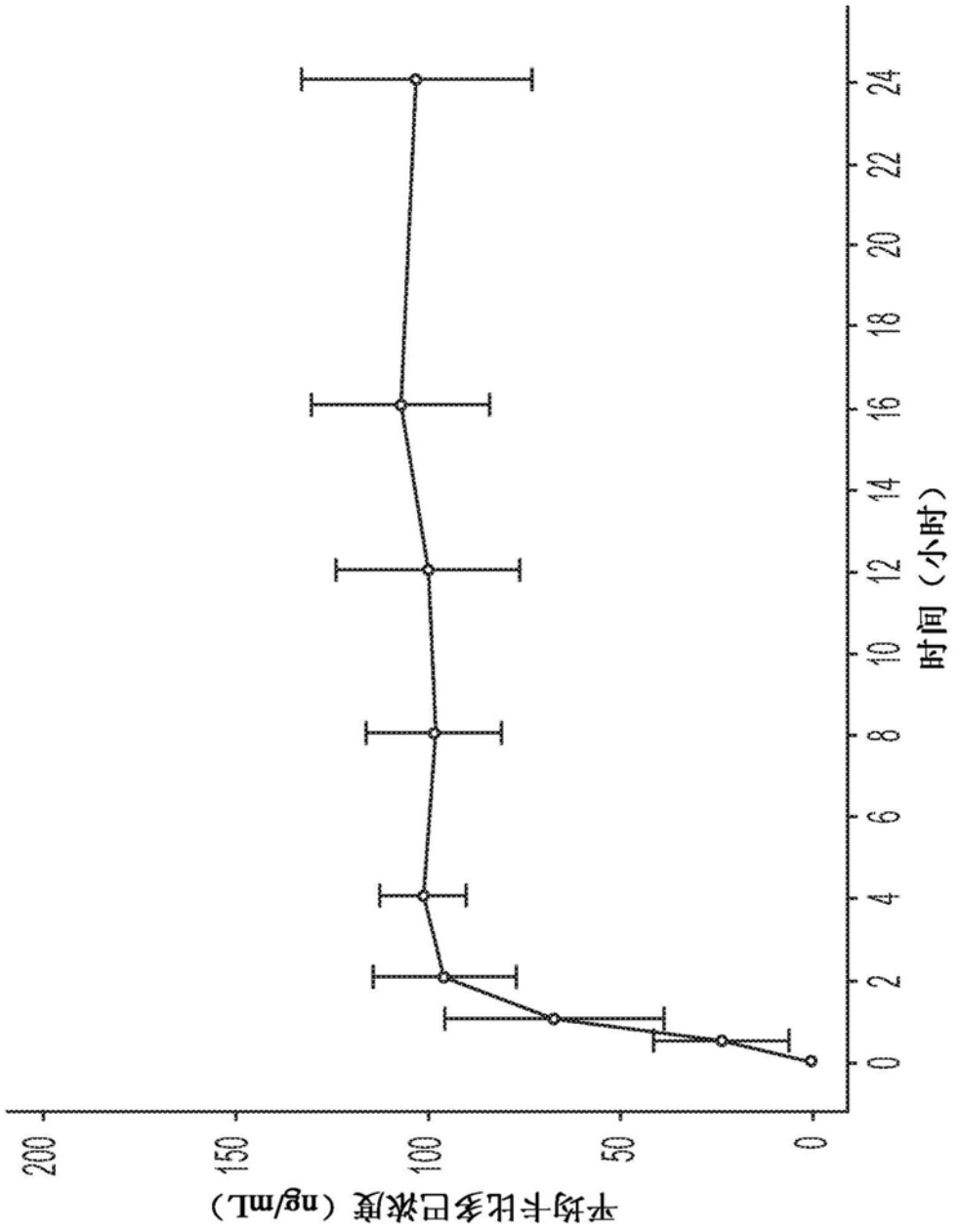


图17

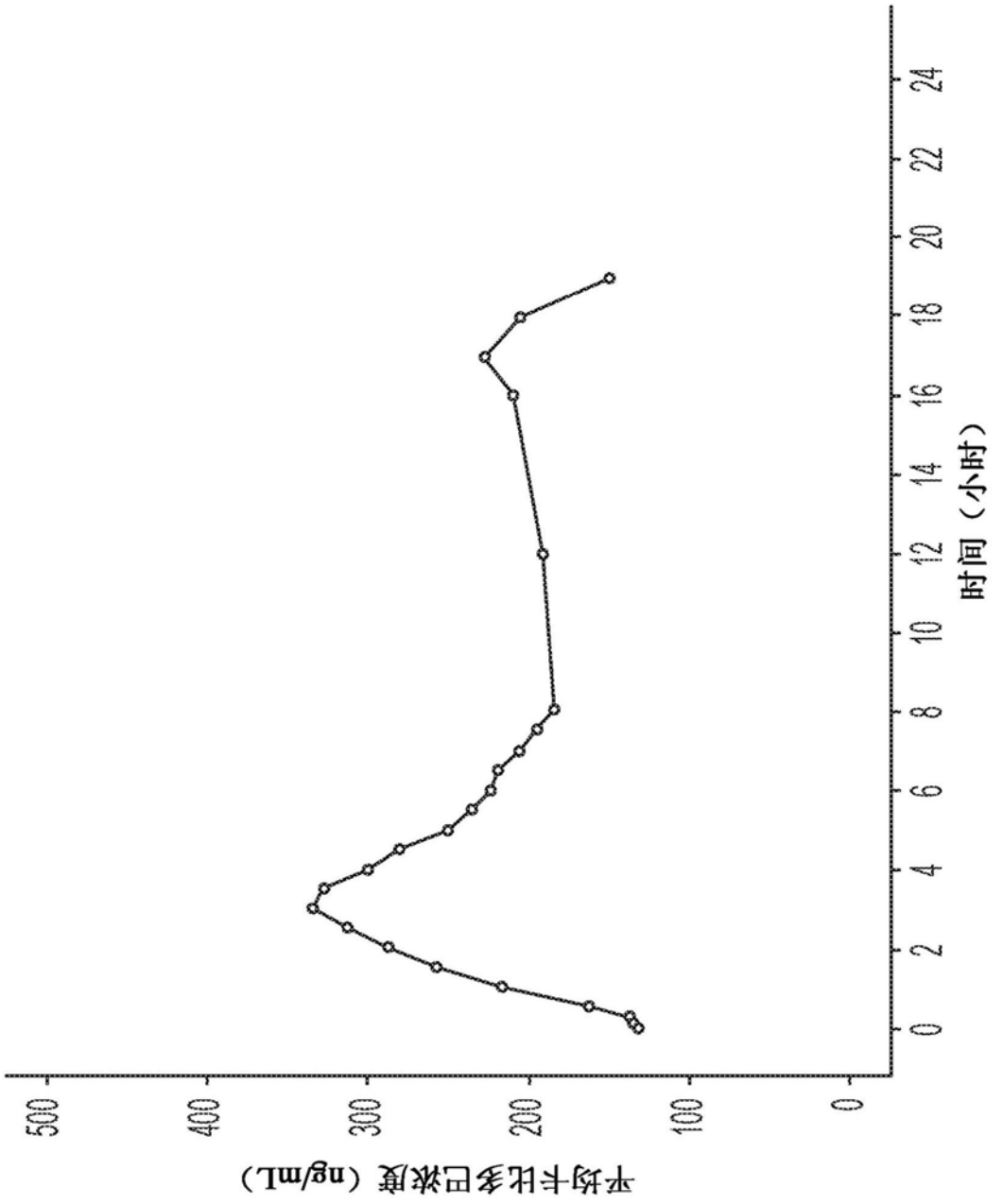

平均卡比多巴浓度（ng/mL）
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间（小时）

图18

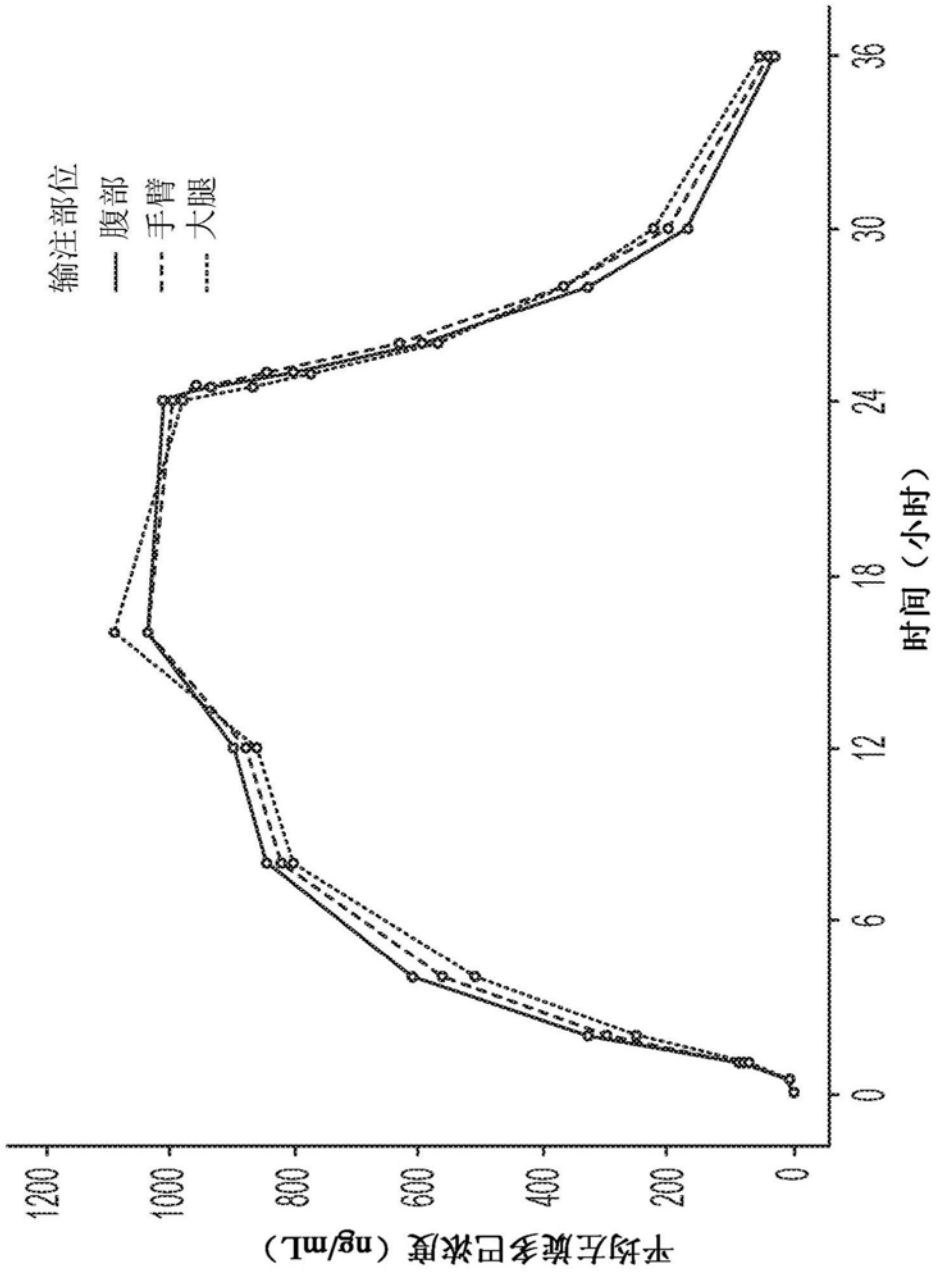

输注部位
腹部
手臂
大腿
平均左旋多巴浓度（ng/mL）
0
200
400
600
800
1000
1200
时间（小时）
0
6
12
18
24
30
36

图19

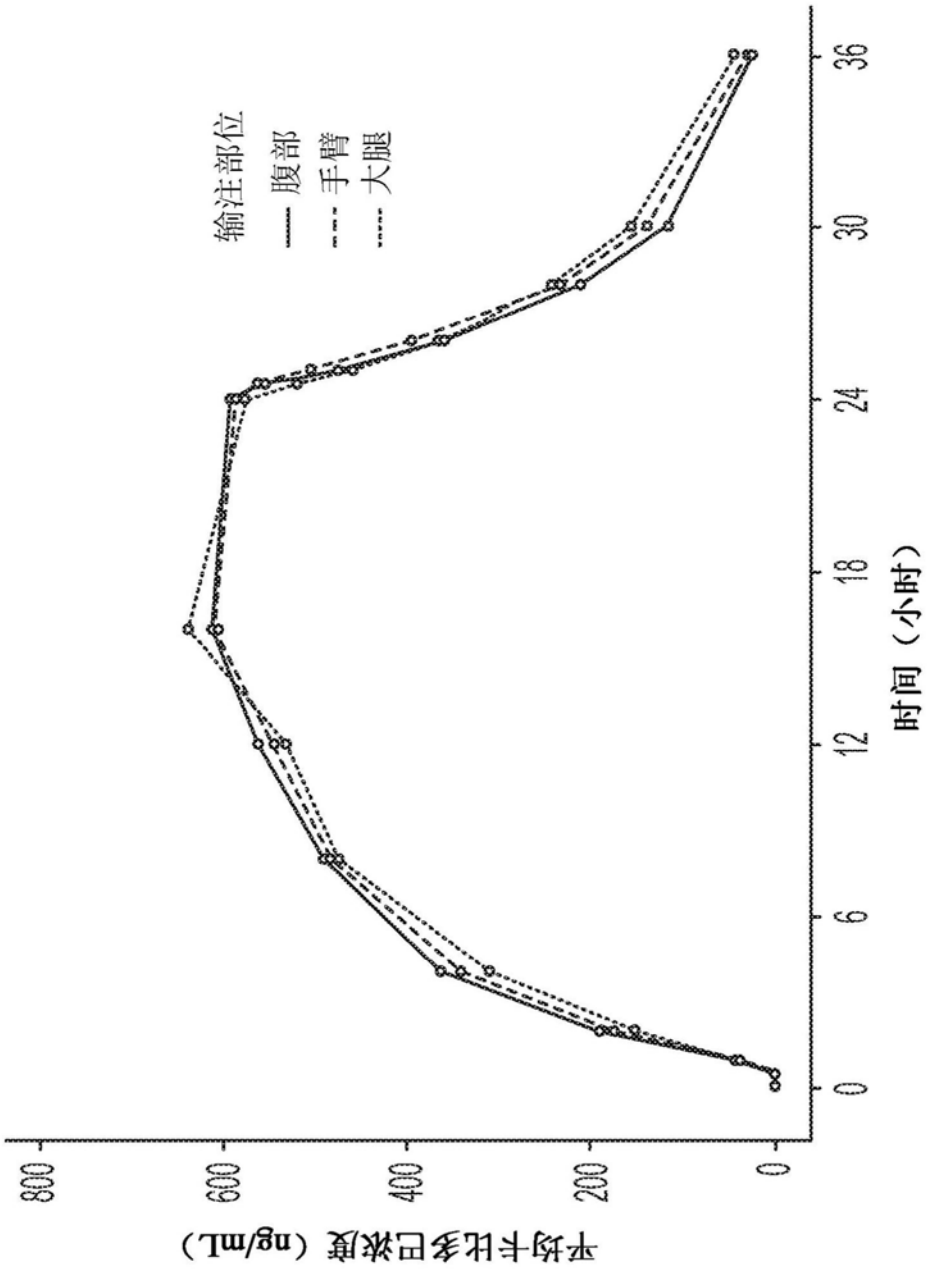

输注部位
腹部
手臂
大腿
平均卡比多巴浓度（ng/mL）
0
200
400
600
800
0
6
12
18
24
30
36
时间（小时）

图20

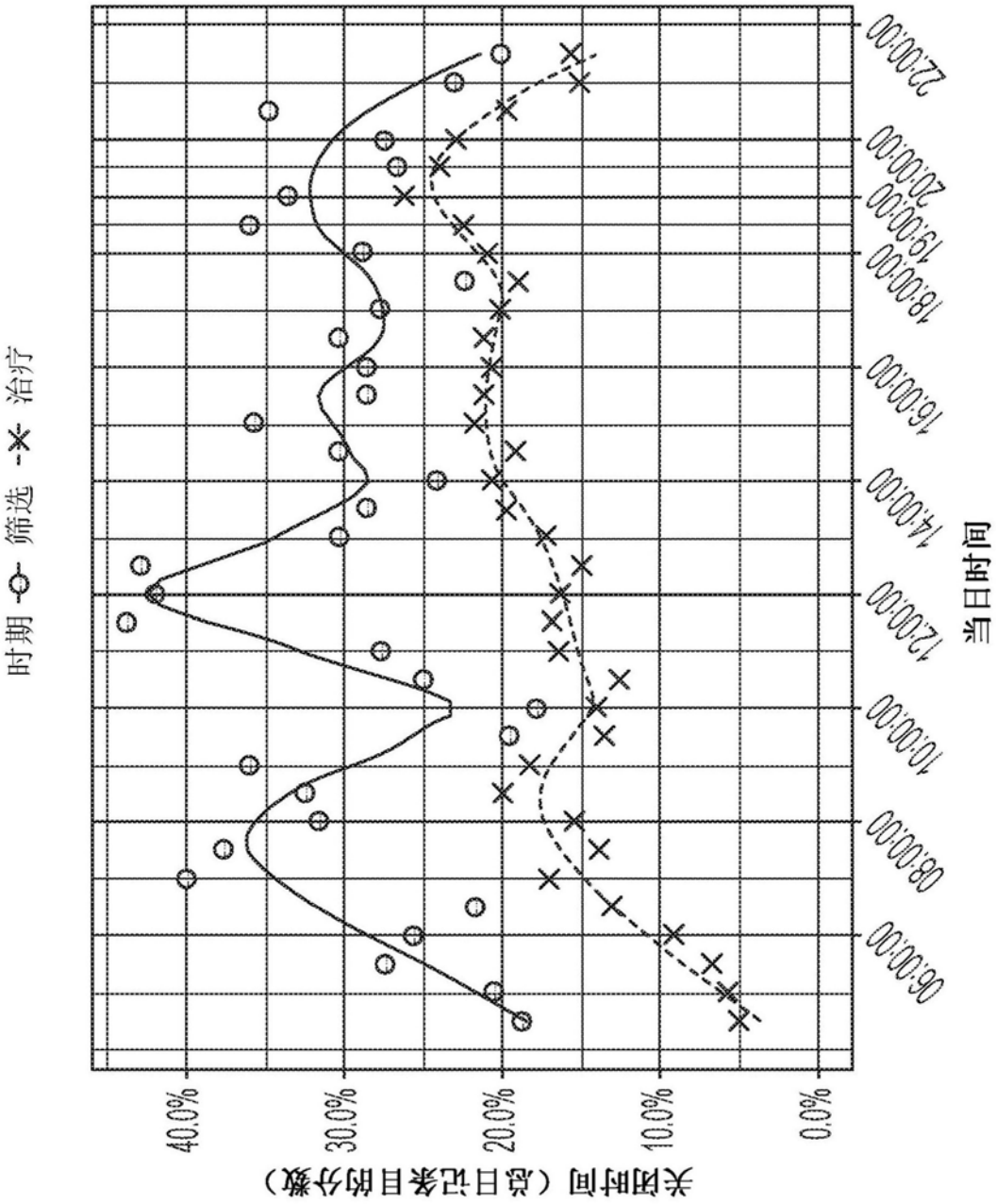

关闭时间（总日记条目的分数）
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
06:00:00
08:00:00
10:00:00
12:00:00
14:00:00
16:00:00
18:00:00
19:00:00
20:00:00
22:00:00
当日时间
时期 筛选 治疗

图21