



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103977003 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 13

(21) 申请号 201410137915. 7

A61P 25/28 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 04. 02

A61K 31/198 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/909, 637 2007. 04. 02 US

60/956, 296 2007. 08. 16 US

60/956, 657 2007. 08. 17 US

(62) 分案原申请数据

200880016027. 2 2008. 04. 02

(71) 申请人 帕金森氏病研究院

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·奎克 D·迪·蒙特

J·W·兰格斯頓

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

(51) Int. Cl.

A61K 31/465 (2006. 01)

A61K 45/00 (2006. 01)

A61P 25/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书58页 附图11页

(54) 发明名称

用于降低治疗的副作用的方法和组合物

(57) 摘要

本发明提供了利用烟碱样受体调节剂例如降低或消除与多巴胺能药物治疗相关的副作用的组合物和方法。在某些实施方式中,本发明提供了利用多巴胺能药物和降低或消除多巴胺能药物治疗相关的副作用的烟碱样受体调节剂的组合的组合物和方法。

1. 一种用于口服施用的固体药物组合物,包含烟碱和药学上可接受的载体,其中烟碱以 24mg 或更低的量存在,且其中所述烟碱和药学上可接受的载体在所述固体药物组合物中组合以使得所述烟碱在血流或血浆中达到 1ng / ml-20ng / ml 的临界浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的固体药物组合物,其中当所述固体药物组合物与多巴胺能药物联合施用,所述烟碱从所述药物组合物释放以使得在所述多巴胺能药物到达血液或脑后约 2 小时所述烟碱在血流或血浆中达到 1ng / ml-20ng / ml 的临界浓度。

3. 根据权利要求 1 所述的固体药物组合物,其中所述烟碱的存在量高于 1mg。

4. 根据权利要求 1 所述的固体药物组合物,其中所述烟碱的存在量为 6mg 或更低。

5. 根据权利要求 1 所述的固体药物组合物,其中所述烟碱和药学上可接受的载体在所述固体药物组合物中与多巴胺能药物组合。

6. 根据权利要求 5 所述的固体药物组合物,其中,所述多巴胺能药物为 L-DOPA。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的固体药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或胶囊。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的固体药物组合物,其中所述学上可接受的载体包括选自粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂、分散剂及其组合的赋形剂。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包括胶囊内的液体或凝胶。

用于降低治疗的副作用的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 04 月 02 日和发明名称为“用于降低治疗的副作用的方法和组合物”的 200880016027.2 号发明专利申请的分案申请。

[0002] 政府利益

[0003] 本发明的某些实施方式是在国立卫生研究所的 NIH NS34886 和 NS42091 号研究资助下完成的,国立卫生研究所可以对此具有某些权利。

[0004] 交叉引用

[0005] 本申请要求于 2007 年 4 月 2 日提交的标题为“用于降低治疗的副作用的方法和组合物”的 60 / 909,637 号、2007 年 8 月 16 日提交的标题为“用于降低治疗的副作用的方法和组合物”的 60 / 956,296 号以及 2007 年 8 月 17 日提交的标题为“用于降低治疗的副作用的方法和组合物”的 60 / 956,657 号临时申请的利益。

背景技术

[0006] 许多对于疾病的主要治疗方法导致不希望的副作用。例如,作为帕金森病标准治疗的左旋多巴与衰弱的异常不自主运动或运动障碍有关。这些运动异常可以在仅几个月的治疗后出现且可能在 5-10 年内影响大多数患者。它们可能是具有相当的失能性的并且是帕金森病治疗中的主要并发症。目前,对于运动障碍仅存在有限的治疗选择。

[0007] 在那些超过 65 岁的人当中,帕金森病非常的普遍,且在北美,该年龄组的比例预计在接下来的 30 年中从 12% 上升到 24%。在这些人口中帕金森病的整体发病率在 1.5-2% 的水平并随着年龄增长。因此,对于左旋多巴疗法的这一失能并发症需要另外的治疗方法。

发明内容

[0008] 本发明提供了使用烟碱样受体调节剂的方法、组合物和试剂盒。例如,此处描述的方法、组合物和试剂盒用于降低或消除副作用。在某些实施方式中,此处描述的方法、组合物和试剂盒用于降低或消除多巴胺能药物的副作用。

[0009] 在一个方面,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物。在该方面的某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的药物组合物。在某些实施方式中,本发明包括其中当组合物施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂以足以降低多巴胺能药物副作用的量存在的药物组合物。在某些实施方式中,本发明包括其中当组合物施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂以足以降低或消除多巴胺能药物副作用并足以防止或降低对所述烟碱样受体调节剂成瘾的可能性的量存在的药物组合物。所述包含烟碱样受体调节剂的药物组合物通过此处进一步描述的各种不同的递送途径施用。在某些实施方式中,所述包含烟碱样受体调节剂的药物组合物口服施用于动物。在某些实施方式中,本发明提供了包含有效量的烟碱样受体调节剂和适合口服施用的药用赋形剂的用于口服施用的固体药物组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含有效量的烟碱样受体调节剂和适合口服施用的药用赋形剂的用于口服施用的液体药物组合物。

[0010] 在该方面的某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和烟碱样受体调节

剂的药物组合物。在某些实施方式中,本发明包括其中当组合物施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂以足以降低多巴胺能药物副作用的量存在的药物组合物。

[0011] 在该方面的某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节脑中的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节纹状体或黑质(substantia nigra)中的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,而所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节包含选自 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 5\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ 、 $\alpha 6\beta 2\beta 3$ 和 $\alpha 4\alpha 2\beta 2$ 的亚基的烟碱样受体。

[0012] 在所述组合物的某些实施方式中,组合物中的烟碱样受体调节剂包括烟碱样受体激动剂。在某些实施方式中,组合物中的烟碱样受体激动剂选自简单或复合的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。烟碱样受体激动剂的实例包括但不限于烟碱、芋螺毒素(contoxin)MII、地棘蛙素(epibatidine)、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21和瓦伦尼克林(varenicline)。在某些实施方式中,所述激动剂是烟碱。

[0013] 在所述组合物的某些实施方式中,所述多巴胺能药物为多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。多巴胺能药物的实例包括但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、卡麦角林(cabergoline)、罗匹尼罗(ropinorole)、阿朴吗啡或其组合。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。

[0014] 在本发明组合物的某些实施方式中,待治疗的副作用包括震颤、头痛、运动功能的变化、精神状态的变化、感觉功能的变化、癫痫发作、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和运动障碍。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。在本发明组合物的某些实施方式中,与没有烟碱样受体调节剂的情况下的副作用相比,副作用降低至少30%。在本发明的某些实施方式中,当将所述组合物施用于动物时,与不用所述烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约5%。

[0015] 在本发明组合物的某些实施方式中,将所述烟碱样受体调节剂施用于遭受或即将遭受多巴胺能药物引起的副作用的动物以使所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在动物的血液、血浆和/或目标组织中达到最佳的浓度,从而可以降低该副作用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之前存在于动物的血流中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后但是在多巴胺能药物引起的副作用开始之前存在于动物的血流中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后且在动物表现出多巴胺能药物引起的副作用的最初征兆之后存在于动物的血流中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后且在动物遭受多巴胺能药物引起的副作用之后存在于动物的血流中。

[0016] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂通过脉冲递送施用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以缓释或控释剂型施用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂和/或多巴胺能药物以多层片剂形式施用。

[0017] 在本发明组合物的某些实施方式中,药物组合物包括本发明的组合物和药学上可

以接受的赋形剂。在所述组合物的某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂的摩尔比例为约 0.001 : 1 ~ 约 10 : 1。在该组合物的某些实施方式中,所述多巴胺能药物以约 0.1 ~ 约 1000mg 的量存在,而所述烟碱样受体调节剂以约 0.1 ~ 约 2000mg 的量存在。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂为烟碱。在某些实施方式中,烟碱以约 0.1 ~ 约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.1 ~ 约 10mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在。在本发明组合物的某些实施方式中,药物组合物包含有效量的左旋多巴和足以降低左旋多巴引起的运动障碍的量的烟碱以及药学上可接受的载体。

[0018] 在某些实施方式中,药物组合物包含也用于治疗多巴胺能药物副作用的第三种药物。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂和所述第三种药物治疗的副作用是相同的副作用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂和所述第三种药物治疗的副作用是不同的副作用。在某些实施方式中,所述第三种药物是金刚烷胺。在某些实施方式中,本发明的药物组合物包含本领域中使用的一种或多种药物与多巴胺药物结合以达到疗效。例如,在某些实施方式中,本发明的药物组合物包含例如卡比多巴的药物,该药物能够阻断血液中左旋多巴转化为多巴胺。在某些实施方式中,本发明的药物组合物包含 COMT 抑制剂例如恩他卡朋 (entacapone)。在某些实施方式中,本发明的药物组合物包含 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 抑制剂例如司来吉兰。

[0019] 在本发明组合物的某些实施方式中,药物组合物包含有效量的左旋多巴、有效量的卡比多巴、有效量的能够降低左旋多巴引起的运动障碍的烟碱以及药学上可以接受的载体。

[0020] 在本发明组合物的某些实施方式中,药物组合物包含有效量的多巴胺能药物、有效量的烟碱以及药学上可接受的载体,其中烟碱以约 0.01 ~ 约 10mg 的量存在。

[0021] 在本发明组合物的某些实施方式中,用于口服施用的固体药物组合物包含烟碱和药学上可接受的载体,其中烟碱以约 0.01mg ~ 约 2.8mg 的量存在。在本发明组合物的某些实施方式中,存在的烟碱的量少于 3mg。

[0022] 在本发明组合物的某些实施方式中,多层片剂包括速释层和缓释层,其中所述速释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物,且所述缓释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物。在某些实施方式中,所述速释层或所述缓释层进一步包含第三种药物。在某些实施方式中,所述第三种药物用于与所述多巴胺能药物结合达到疗效或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。

[0023] 在本发明的某些实施方式中,试剂盒包括本发明的组合物和使用该组合物的说明书。

[0024] 在另一方面,本发明提供了利用烟碱样受体激动剂的方法。在该方面的某些实施方式中,本发明提供了一种通过向动物施用足以降低或消除多巴胺能药物副作用的有效量的烟碱样受体激动剂而治疗动物的方法。在该方面的某些实施方式中,本发明提供了一种当组合物施用于动物时,通过向动物施用足以降低或消除多巴胺能药物的副作用并且足以防止或降低对烟碱样受体调节剂成瘾的可能性的有效量的烟碱样受体激动剂而治疗动物的方法。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂通过此处进一步描述的各种不同递送途径施用。在一种实施方式中,所述烟碱样受体调节剂口服施用于动物。

[0025] 在该方面的某些实施方式中,本发明提供了一种通过向患有病症的动物施用有效量的多巴胺能药物和足以降低或消除该多巴胺能药物副作用的量的烟碱样受体激动剂而治疗该病症的方法。在某些实施方式中,所述激动剂降低或消除该多巴胺能药物的多种副作用。在某些实施方式中,以单一组合物的形式施用该多巴胺能药物和烟碱样受体激动剂。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱样受体激动剂在组合物中是混合的。

[0026] 在该方面的某些实施方式中,本发明提供了一种通过与多巴胺能药物结合向需要多巴胺能药物治疗的人施用有效量的烟碱而降低多巴胺能药物治疗的副作用的方法,其中所述多巴胺能药物和烟碱以口服组合物的形式同时施用于所述的人。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱以单一组合物形式施用。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱以不同组合物的形式施用。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱在组合物中是混合的。

[0027] 在该方面的某些实施方式中,本发明提供了一种通过与有效量的左旋多巴和有效量的卡比多巴结合向需要治疗的人施用有效量的烟碱而减轻左旋多巴引起的运动障碍的方法,其中烟碱的量足以减轻所述运动障碍,且其中左旋多巴和烟碱通过口服同时施用于所述的人。

[0028] 在本发明的方法的某些实施方式中,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,而所述烟碱样受体激动剂以与不存在该烟碱样受体激动剂时的效果相比,足以降低该多巴胺能药物的副作用平均至少约 30% 的量存在。在某些实施方式中,所述施用为口服施用。在某些实施方式中,所述施用是经皮施用。

[0029] 在本发明的方法的某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂施用于遭受或即将遭受多巴胺能药物引起的副作用的动物,使得所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物在血液、血浆和 / 或目标组织中达到有效浓度,由此降低或消除与多巴胺能药物相关的副作用,其中所述有效浓度是降低或消除该副作用所必需的浓度。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物先于多巴胺能药物存在于动物的血流中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后但是在多巴胺能药物引起的副作用开始之前存在于动物的血流中。

[0030] 在各种不同的实施方式中,可以从时间上和 / 或空间上调节所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂或其代谢产物在血液中的存在。例如,各个药物可以在时间上以不同的时间(一个在另一个之前)施用。此外,两种药物可以在同一时间施用,但是以具有在一段时间内相对于其它药物调节一种药物的释放的功能的剂型(例如,双层片剂型)施用。

[0031] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后且在动物表现出多巴胺能药物引起的副作用的最初征兆之后存在于动物的血流中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物在多巴胺能药物之后且在动物表现出多巴胺能药物引起的副作用之后存在于动物的血流中。

[0032] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂通过脉冲递送施用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以缓释或控释制剂的形式施用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物以多层片剂的形式施用。

[0033] 在本发明的方法的某些实施方式中,组合物中的烟碱样受体激动剂选自简单或复合的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、

碳水化合物和毒素。烟碱样受体激动剂的实例包括但不限于烟碱、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林。在某些实施方式中，所述激动剂是烟碱。在本发明的某些实施方式中，所述多巴胺能药物为多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。多巴胺能药物的实例包括但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。在某些实施方式中，所述多巴胺能药物为左旋多巴。

[0034] 在某些实施方式中，此处描述的方法包括也用于治疗多巴胺能药物副作用的第三种药物。在某些实施方式中，所述烟碱样受体调节剂和所述第三种药物治疗的副作用是相同的副作用。在某些实施方式中，所述烟碱样受体调节剂和所述第三种药物治疗的副作用是不同的副作用。在某些实施方式中，所述第三种药物为金刚烷胺。在某些实施方式中，此处描述的方法包括本领域中使用的一种或多种药物与多巴胺药物治疗组合以达到疗效。例如，在某些实施方式中，此处描述的方法包括如卡比多巴的药物，其阻断左旋多巴在血液中向多巴胺的转化。在某些实施方式中，此处描述的方法包括 COMT 抑制剂例如恩他卡朋。在某些实施方式中，此处描述的方法包括 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 抑制剂例如司来吉兰。

[0035] 在本发明的方法的某些实施方式中，个体患有包括帕金森病、阿尔茨海默氏病、多巴反应性肌张力障碍、脑瘫、缺血后收缩功能障碍、严重的卵巢过度刺激综合征、小儿运动障碍和非少尿型肾衰竭的病症。

[0036] 在另一方面，本发明提供了通过向需要治疗运动障碍的动物施用足以减轻或消除运动障碍的量的烟碱样受体激动剂而治疗运动障碍的方法。

[0037] 在另一方面，本发明提供了通过向需要治疗帕金森病的动物施用足以减轻或消除帕金森病的量的烟碱样受体激动剂而治疗帕金森病的方法。在某些实施方式中，本发明提供了通过向需要治疗帕金森病的动物施用足以减轻或消除伴随帕金森病的生理症状的量的烟碱样受体激动剂而治疗帕金森病的方法，虽然患者可能仍受帕金森的困扰。

[0038] 本发明也包括烟碱或烟碱样受体激动剂在制备用于缓解人类帕金森病治疗中的运动障碍的药物中的用途。

[0039] 本发明也包括烟碱或烟碱样受体激动剂用于缓解人类帕金森病治疗中的运动障碍，而无需降低多巴胺能药物的有效量。

[0040] 本发明也包括一种有效量的多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂，其用于同时、单独或顺序使用以缓解人类帕金森病治疗中的运动障碍。

[0041] 本发明也包括一种多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的降低引起的运动障碍的组合制剂，其用于同时、单独或顺序使用以缓解人类帕金森病治疗中的运动障碍。

[0042] 本发明也包括一种有效但引起运动障碍的量的多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂，其用于同时、单独或顺序使用以缓解人类帕金森病治疗中的运动障碍。

[0043] 本发明也包括一种用于治疗人类帕金森病的有效但引起运动障碍的量的多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂，其用于同时、单独或顺序施用。

[0044] 本发明也包括一种用于口服施用的药物组合物，其同时包含多巴胺能药物和烟碱或烟碱样受体激动剂。

[0045] 具体地，本发明涉及以下各项：

- [0046] 1. 一种包含有效量的多巴胺能药物、有效量的烟碱样受体激动剂和药学上可接受的载体的药物组合物,其中,激动剂的量足以降低受试者中多巴胺能药物的副作用。
- [0047] 2. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述激动剂的量足以降低副作用至少 30%。
- [0048] 3. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述副作用为运动障碍。
- [0049] 4. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述多巴胺能药物为多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。
- [0050] 5. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。
- [0051] 6. 根据第 5 项所述的药物组合物,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。
- [0052] 7. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂选自简单或复合的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。
- [0053] 8. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述激动剂选自烟碱、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林。
- [0054] 9. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节脑中的烟碱样受体。
- [0055] 10. 根据第 9 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节黑质纹状体系统中的烟碱样受体。
- [0056] 11. 根据第 10 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节纹状体或黑质中的烟碱样受体。
- [0057] 12. 根据第 1 项所述的药物组合物,进一步包含治疗量的第三种药物。
- [0058] 13. 根据第 12 项所述的药物组合物,其中,所述第三种治疗药物用于与多巴胺能药物组合实现治疗效果或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。
- [0059] 14. 根据第 13 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂和所述第三种药物能够治疗所述副作用。
- [0060] 15. 根据第 12 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂和所述第三种药物能够治疗不同的副作用。
- [0061] 16. 根据第 12 项所述的药物组合物,其中,所述第三种药物选自金刚烷胺、卡比多巴和恩他卡朋。
- [0062] 17. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。
- [0063] 18. 根据第 17 项所述的药物组合物,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,且其中所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。
- [0064] 19. 根据第 17 项所述的药物组合物,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 6$ 。
- [0065] 20. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节包含选自 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 5\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ 、 $\alpha 6\beta 2\beta 3$ 和 $\alpha 4\alpha 2\beta 2$ 的亚基的烟碱样受体。

- [0066] 21. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述烟碱样受体激动剂能够调节包含选自 $\alpha 4$ 和 $\alpha 7$ 的亚基的烟碱样受体。
- [0067] 22. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴,且所述烟碱样受体激动剂为烟碱。
- [0068] 23. 根据第 22 项所述的药物组合物,其中,左旋多巴和烟碱以约 0.001 : 1 ~ 约 10 : 1 的相对摩尔比例存在。
- [0069] 24. 根据第 22 项所述的药物组合物,其中,左旋多巴以约 0.1 ~ 约 1000mg 的量存在,而烟碱以约 0.1 ~ 2000mg 的量存在。
- [0070] 25. 根据第 24 项所述的药物组合物,其中,所述左旋多巴以约 40 ~ 约 500mg 的量存在,而烟碱以约 1 ~ 约 100mg 的量存在。
- [0071] 26. 根据第 25 项所述的药物组合物,其中,左旋多巴以约 50 ~ 约 150mg 的量存在,而烟碱以约 1 ~ 约 50mg 的量存在。
- [0072] 27. 根据第 1 项所述的药物组合物,其中,多巴胺能药物的疗效在所述受试者中增加至少约 5%。
- [0073] 28. 一种包含有效量的左旋多巴、有效量的卡比多巴、有效量的能够减轻左旋多巴引起的运动障碍的烟碱和药学上可以接受的载体的药物组合物。
- [0074] 29. 一种包括第 1 项所述的组合物和使用该组合物的说明书的试剂盒。
- [0075] 30. 一种包含有效量的多巴胺能药物、以及有效量的能够降低所述多巴胺能药物的副作用的烟碱和药学上可接受的载体的药物组合物。
- [0076] 31. 根据第 30 项所述的组合物,其中,所述副作用为运动障碍。
- [0077] 32. 根据第 30 项所述的组合物,其中,所述多巴胺能药物和烟碱以约 0.001 : 1 ~ 约 10 : 1 的相对摩尔比例存在。
- [0078] 33. 根据第 30 项所述的组合物,其中,烟碱以约 0.1 ~ 约 100mg 的量存在。
- [0079] 34. 根据第 33 项所述的组合物,其中,烟碱以约 0.1 ~ 约 10mg 的量存在。
- [0080] 35. 根据第 34 项所述的组合物,其中,烟碱以约 0.5mg 的量存在。
- [0081] 36. 根据第 30 项所述的组合物,其中,当该组合物施用于受试者时,所述组合物能够降低所述副作用至少约 30%。
- [0082] 37. 根据第 30 项所述的组合物,其中,当在个体中需要多巴胺能药物的治疗效果时,所述组合物能够施用于所述个体。
- [0083] 38. 根据第 30 项所述的组合物,其中,所述组合物能够施用于上胃肠道。
- [0084] 39. 根据第 30 项所述的组合物,其中,所述组合物能够施用以使烟碱达到约 1 ~ 约 500ng / ml 的血浆水平。
- [0085] 40. 根据第 39 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在所述副作用达到峰值之前的少于约 60 分钟内获得。
- [0086] 41. 根据第 39 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在所述多巴胺能药物到达血流或其中产生副作用的组织之前的少于约 60 分钟内达到。
- [0087] 42. 根据第 39 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在整个治疗中保持恒定。
- [0088] 43. 根据第 30 项所述的组合物,其中,所述组合物能够施用以使烟碱的一种或多种代谢产物达到约 1 ~ 约 500ng / ml 的血浆水平。

[0089] 44. 根据第 43 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在所述副作用达到峰值之前的少于约 60 分钟内达到。

[0090] 45. 根据第 43 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在所述多巴胺能药物到达血流或其中产生副作用的组织之前的少于约 60 分钟内达到。

[0091] 46. 根据第 43 项所述的组合物,其中,所述血浆水平能够在整个治疗中保持恒定。

[0092] 47. 一种包含有效量的多巴胺能药物、烟碱和药学上可接受的载体的药物组合物,其中,烟碱以约 0.01 ~ 约 10mg 的量存在。

[0093] 48. 根据第 47 项所述的组合物,其中,烟碱能够降低所述多巴胺能药物引起的副作用。

[0094] 49. 根据第 48 项所述的组合物,其中,所述副作用是运动障碍。

[0095] 50. 根据第 48 项所述的组合物,其中,当该组合物施用于动物时,所述组合物能够降低副作用至少约 30%。

[0096] 51. 根据第 47 项所述的组合物,其中,当在个体中需要所述多巴胺能药物的治疗效果时,所述组合物能够施用于所述个体。

[0097] 52. 根据第 48 项所述的组合物,其中,烟碱从所述药物组合物的释放能够降低多巴胺能药物的副作用。

[0098] 53. 一种包含烟碱和药学上可接受的载体的用于口服施用的固体药物组合物,其中,烟碱以约 0.01 ~ 约 2.8mg 的量存在。

[0099] 54. 根据第 53 项所述的组合物,其中,当该组合物施用于动物时,所述组合物能够降低多巴胺能药物的副作用至少约 30%。

[0100] 55. 根据第 54 项所述的组合物,其中,所述组合物能够在多巴胺能药物施用于个体时向个体施用。

[0101] 56. 根据第 54 项所述的组合物,其中,烟碱从所述药物组合物的释放能够降低所述副作用。

[0102] 57. 根据第 53 项所述的组合物,其中,所述组合物在胶囊内的液体或凝胶中包含烟碱。

[0103] 58. 一种降低多巴胺能药物治疗的副作用的方法,包括与所述多巴胺能药物结合向需要多巴胺能药物治疗的人施用有效量的烟碱样受体激动剂,其中,烟碱样受体激动剂的量足以降低所述多巴胺能药物的副作用。

[0104] 59. 根据第 58 项所述的方法,其中,烟碱样受体激动剂的量足以降低所述副作用至少约 30%。

[0105] 60. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述副作用为运动障碍。

[0106] 61. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。

[0107] 62. 根据第 61 项所述的方法,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,且其中所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。

[0108] 63. 根据第 62 项所述的方法,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 6$ 。

[0109] 64. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含选自 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 5 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 、 $\alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 和 $\alpha 4 \alpha 2 \beta 2$ 的亚基的烟碱样受

体。

[0110] 65. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含选自 $\alpha 4$ 和 $\alpha 7$ 的亚基的烟碱样受体。

[0111] 66. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述激动剂选自简单或复合的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。

[0112] 67. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述激动剂选自烟碱、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林。

[0113] 68. 根据第 67 项所述的方法,其中,所述激动剂是烟碱。

[0114] 69. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物包含多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。

[0115] 70. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物包括左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0116] 71. 根据第 70 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。

[0117] 72. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述人患有选自帕金森病和阿尔茨海默氏病的病症。

[0118] 73. 根据第 72 项所述的方法,其中,所述病症为帕金森病。

[0119] 74. 根据第 73 项所述的方法,其中,进一步包含第三种药物。

[0120] 75. 根据第 74 项所述的方法,其中,所述第三种药物用于与多巴胺能药物组合达到治疗效果或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。

[0121] 76. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述施用包括单剂的所述多巴胺能药物和单剂或多剂的所述烟碱样受体激动剂。

[0122] 77. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述施用包括多剂的所述多巴胺能药物和单剂或多剂的所述烟碱样受体激动剂。

[0123] 78. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和所述烟碱样受体激动剂,或者以独立的剂型同时施用所述多巴胺能药物和所述烟碱样受体激动剂。

[0124] 79. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述施用包括单独施用所述多巴胺能药物和所述烟碱样受体激动剂。

[0125] 80. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和所述烟碱样受体激动剂。

[0126] 81. 根据第 58 项所述的方法,其中,施用的多巴胺能药物的量和施用的烟碱样受体激动剂的量的相对摩尔比例为约 0.001 : 1 ~ 约 10 : 1。

[0127] 82. 根据第 58 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂以足以增加所述多巴胺能药物的疗效平均至少约 5% 的量存在。

[0128] 83. 根据第 58 项所述的方法,其中,每次所述多巴胺能药物施用于所述的人时,所述烟碱样受体激动剂与多巴胺能药物共同施用。

[0129] 84. 一种降低多巴胺能药物治疗的副作用的方法,包括与所述多巴胺能药物结合向需要多巴胺能药物治疗的人施用有效量的烟碱,其中,所述多巴胺能药物和烟碱以口服

组合物的形式同时施用于所述的人。

[0130] 85. 根据第 84 项所述的方法,其中,所述副作用为运动障碍。

[0131] 86. 根据第 84 项所述的方法,其中,所述的人患有选自帕金森病和阿尔茨海默氏病的病症。

[0132] 87. 根据第 86 项所述的方法,其中,所述病症为帕金森病。

[0133] 88. 根据第 84 项所述的方法,进一步包含第三种药物。

[0134] 89. 根据第 88 项所述的方法,其中,所述第三种药物用于与所述多巴胺能药物结合达到治疗效果或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。

[0135] 90. 根据第 84 项所述的方法,其中,所述施用包括以独立的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱。

[0136] 91. 根据第 84 项所述的方法,其中,所述施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱。

[0137] 92. 根据第 84 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂以足以降低所述多巴胺能药物的副作用平均至少约 30% 的量存在。

[0138] 93. 根据第 92 项所述的方法,其中,烟碱样受体激动剂以足以增加所述多巴胺能药物的疗效平均至少约 5% 的量存在。

[0139] 94. 一种降低多巴胺能药物治疗的副作用的方法,包括与所述多巴胺能药物结合向需要多巴胺能药物治疗的人施用有效量的烟碱,其中,烟碱降低所述多巴胺能药物的副作用。

[0140] 95. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述副作用为运动障碍。

[0141] 96. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述的人患有选自帕金森病和阿尔茨海默氏病的病症。

[0142] 97. 根据第 96 项所述的方法,其中,所述病症为帕金森病。

[0143] 98. 根据第 94 项所述的方法,进一步包含第三种药物。

[0144] 99. 根据第 98 项所述的方法,其中,所述第三种药物用于与所述多巴胺能药物结合达到治疗效果或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。

[0145] 100. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述施用包括单剂的所述多巴胺能药物和单剂或多剂的烟碱。

[0146] 101. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述施用包括多剂的所述多巴胺能药物和单剂或多剂的烟碱。

[0147] 102. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱,或者以独立的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱。

[0148] 103. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述施用包括独立施用所述多巴胺能药物和烟碱。

[0149] 104. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱。

[0150] 105. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂以足以降低所述多巴胺能药物的副作用平均至少约 30% 的量存在。

[0151] 106. 根据第 105 项所述的方法,其中,烟碱以足以增加所述多巴胺能药物的疗效

平均至少约 5% 的量存在。

[0152] 107. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物的有效量与单独施用多巴胺能药物时的有效量相同。

[0153] 108. 根据第 107 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物的有效量为引起运动障碍的量。

[0154] 109. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物的有效量为单独施用多巴胺能药物时的有效量的 100%~约 75%。

[0155] 110. 根据第 94 项所述的方法,其中,烟碱的有效量低于每天 93mg。

[0156] 111. 根据第 94 项所述的方法,其中,在施用所述多巴胺能药物之后的 1 小时内观察有关所述副作用的效应。

[0157] 112. 根据第 94 项所述的方法,其中,在个体中需要所述多巴胺能药物的治疗效果时,向所述个体施用所述有效量的烟碱。

[0158] 113. 根据第 94 项所述的方法,其中,所述有效量的烟碱施用于上胃肠道。

[0159] 114. 根据第 94 项所述的方法,其中,施用所述有效量的烟碱以使烟碱达到约 1~约 500ng / ml 的血浆水平。

[0160] 115. 根据第 114 项所述的方法,其中,所述血浆水平在所述副作用达到峰值之前的少于约 60 分钟内获得。

[0161] 116. 根据第 114 项所述的方法,其中,所述血浆水平在所述多巴胺能药物到达血流或其中产生副作用的组织之前的少于约 60 分钟内获得。

[0162] 117. 根据第 114 项所述的方法,其中,所述血浆水平在整个治疗过程中保持恒定。

[0163] 118. 根据第 94 项所述的方法,其中,施用所述组合物以使烟碱的一种或多种代谢产物达到约 1~约 500ng / ml 的血浆水平。

[0164] 119. 根据第 118 项所述的方法,其中,所述血浆水平在所述副作用达到峰值之前的少于约 60 分钟内获得。

[0165] 120. 根据第 118 项所述的方法,其中,所述血浆水平在所述多巴胺能药物到达血流或其中产生副作用的组织之前的少于约 60 分钟内获得。

[0166] 121. 根据第 118 项所述的方法,其中,所述血浆水平在整个治疗过程中保持恒定。

[0167] 122. 一种减轻药物引起的运动障碍的方法,包括向需要药物治疗的人施用足以减轻该药物引起的运动障碍的量的烟碱样受体激动剂。

[0168] 123. 根据第 122 项所述的方法,其中,烟碱样受体激动剂的量足以减轻所述运动障碍至少约 30%。

[0169] 124. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述运动障碍由帕金森病的治疗引起。

[0170] 125. 根据第 124 项所述的方法,其中,所述帕金森病的治疗是多巴胺能药物治疗。

[0171] 126. 根据第 125 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物包含多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。

[0172] 127. 根据第 125 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0173] 128. 根据第 127 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。

[0174] 129. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述激动剂选自简单或复合的有机或无机

分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。

[0175] 130. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述激动剂选自烟碱、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林。

[0176] 131. 根据第 130 项所述的方法,其中,所述激动剂是烟碱。

[0177] 132. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。

[0178] 133. 根据第 132 项所述的方法,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,且其中所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。

[0179] 134. 根据第 133 项所述的方法,其中,所述 α 亚基选自 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 6$ 。

[0180] 135. 根据第 132 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含选自 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 5 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 、 $\alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 和 $\alpha 4 \alpha 2 \beta 2$ 的亚基的烟碱样受体。

[0181] 136. 根据第 132 项所述的方法,其中,所述烟碱样受体激动剂调节包含选自 $\alpha 4$ 和 $\alpha 7$ 的亚基的烟碱样受体。

[0182] 137. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述受试者患有选自帕金森病和阿尔茨海默氏病的病症。

[0183] 138. 根据第 137 项所述的方法,其中,所述病症为帕金森病。

[0184] 139. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述施用包括单剂的所述烟碱样受体激动剂。

[0185] 140. 根据第 122 项所述的方法,其中,所述施用包括多剂的所述烟碱样受体激动剂。

[0186] 141. 一种减轻左旋多巴引起的运动障碍的方法,包括与有效量的左旋多巴和有效量的卡比多巴结合向需要治疗的人施用有效量的烟碱,其中,烟碱的量足以减轻所述运动障碍,且其中向所述的人同时口服施用左旋多巴和烟碱。

[0187] 142. 根据第 141 项所述的方法,其中,烟碱的量足以减轻所述运动障碍至少 30%。

[0188] 143. 根据第 141 项所述的方法,进一步包括施用有效量的金刚烷胺。

[0189] 144. 一种多层片剂,其包括

[0190] 速释层和缓释层,

[0191] 其中,所述速释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物,且所述缓释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物。

[0192] 145. 根据第 144 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物包含多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。

[0193] 146. 根据第 144 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0194] 147. 根据第 146 项所述的方法,其中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。

[0195] 148. 根据第 144 项所述的方法,其中,所述激动剂选自简单或复合的有机或无机

分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。

[0196] 149. 根据第 144 项所述的方法,其中,所述激动剂选自烟碱、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林。

[0197] 150. 根据第 149 项所述的方法,其中,所述激动剂是烟碱。

[0198] 151. 根据第 144 项所述的方法,其中,所述速释层或所述缓释层进一步包含第三种药物。

[0199] 152. 根据第 151 项所述的方法,其中,所述第三种药物用于与所述多巴胺能药物结合达到治疗效果或者用于治疗多巴胺能药物的副作用。

[0200] 153. 烟碱或烟碱样受体激动剂在制备用于缓解人类的帕金森病治疗中的运动障碍的药物中的用途。

[0201] 154. 烟碱或烟碱样受体激动剂用于在不需降低多巴胺能药物的有效量的情况下缓解人类的帕金森病治疗中的运动障碍。

[0202] 155. 一种有效量的多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂,其用于同时、单独或连续使用以缓解人类的帕金森病治疗中的运动障碍。

[0203] 156. 一种多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的用于减轻引起的运动障碍的组合制剂,其用于同时、单独或顺序使用以缓解人类的帕金森病治疗中的运动障碍。

[0204] 157. 一种有效的但引起运动障碍的量的多巴胺能药物与烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂,其用于同时、单独或顺序使用以缓解人类的帕金森病治疗中的运动障碍。

[0205] 158. 一种同时、单独或顺序施用的有效治疗人类帕金森病的量的多巴胺能药物和烟碱或烟碱样受体激动剂的组合制剂,所述多巴胺能药物的量引起运动障碍。

[0206] 159. 一种用于口服施用的药物组合物,其同时包含多巴胺能药物和烟碱或烟碱样受体激动剂。

[0207] 通过下面详细的说明,此处描述的方法和组合物的其他目的、特征和优点将变得明显。然而,应当理解的是,该详细的描述和具体的实施例(尽管显示了具体的实施方式)仅用于举例说明,因为通过下面的详细描述,本发明的精神和范围内的各种不同变化和修改对于本领域的技术人员将变得明显。

[0208] 本说明书中提到的所有公开、专利和专利申请通过引用的方式并入本申请,其程度就如明确和单独地指明各个公开或专利申请通过引用的方式并入一样。

附图说明

[0209] 在所附的权利要求书中将准确描述本发明的新颖的特征。参考下面描述说明性实施方式(其中利用了本发明的原理)的详细描述的附图将能更好的理解本发明的特征和优点,且所述附图中:

[0210] 图 1 描述了药物治疗时间表和行为测试期。

[0211] 图 2 描述了烟碱引起左旋多巴所引起的运动障碍减轻的时间过程。

[0212] 图 3 显示烟碱治疗降低了总的运动障碍。

[0213] 图 4 描述了显示烟碱治疗降低运动障碍峰值的图。

[0214] 图 5 描述了显示施用烟碱在左旋多巴预处理 (prime) 的猴子中减轻总的左旋多巴引起的运动障碍的图。

[0215] 图 6 描述了显示除去烟碱在左旋多巴预处理的猴子中加重左旋多巴引起的运动障碍的图。

[0216] 图 7 描述了显示进行或没有进行左旋多巴治疗时施用烟碱不影响帕金森病的图。

[0217] 图 8 描述了大鼠中治疗范例和行为测试的时间表。

[0218] 图 9 描述了显示在 6- 羟基多巴胺损伤的大鼠中烟碱治疗总的 L- 多巴引起的 AIM 的时间过程。

[0219] 图 10 描述了显示烟碱治疗有差别地降低 L- 多巴引起的 AIM 成分的图。

[0220] 图 11 描述了显示间歇的烟碱治疗降低大鼠中 L 多巴引起的异常不自主运动 (AIM) 的图。

[0221] 图 12 描述了显示在 L- 多巴治疗后间歇的烟碱治疗降低大鼠中的单个 AIM 成分的图。

[0222] 图 13 显示了描述经饮水的间歇烟碱治疗对大鼠中 L- 多巴引起的 AIM 的效应的交叉研究。

[0223] 图 14 显示了经微型泵的连续烟碱暴露降低 L- 多巴引起的 AIM。

[0224] 图 15 显示了在 L- 多巴的治疗后经微型泵的恒定烟碱暴露降低单个 AIM 成分。

[0225] 图 16 显示了描述经微型泵的恒定烟碱暴露对 L- 多巴引起的 AIM 的效应的交叉研究。

具体实施方式

[0226] 现在将详细地说明本发明的特别优选的实施方式。优选的实施方式的实施例示于下面的实施例部分中。

[0227] 除非另有定义, 此处使用的所有科技术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解相同的含义。此处涉及的所有的专利和公开以引用的方式并入。

[0228] 本发明提供了组合物和方法。在某些实施方式中, 本发明提供了利用烟碱样受体调节剂例如降低或消除多巴胺能药物治疗的副作用的的组合物和方法。在某些实施方式中, 本发明提供了利用多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂的组合的组合物和方法。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂降低或消除多巴胺能药物治疗相关的副作用。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂是激动剂。多巴胺能药物包括多巴胺前体和多巴胺受体激动剂。多巴胺能药物的实例包括左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0229] 烟碱样受体系统

[0230] A. 纹状体的胆碱能系统

[0231] 纹状体中胆碱能神经元的定位。纹状体中的胆碱能神经元是大的中间神经元, 其占到神经元群体的约 2%。虽然数量上有限制, 但是这些中间神经元具有大的轴突树 (axonal arbor), 其在尾部和核部都提供了非常密集的局部神经分布。实际上, 在纹状体中表达高水平的乙酰胆碱、乙酰胆碱合成的酶 - 乙酰胆碱转移酶和乙酰胆碱降解的酶乙酰胆碱酯酶。这些胆碱能的标志物与包含同样以相对高的密度表达的多巴胺、多巴胺合成

酶-酪氨酸羟化酶和其他多巴胺能标志物的多巴胺能树 (arbor) 重叠。不限于任何理论,所述胆碱功能的和多巴胺能系统的重叠分布提供了这两种神经递质间的功能相互作用的结构基础。

[0232] 纹状体中的烟碱性乙酰胆碱受体。纹状体的胆碱能中间神经元通过乙酰胆碱最终发生的释放而激励活化,而乙酰胆碱的释放受到多个纹状体系统(包括谷氨酸能、多巴胺能、GABA 能、5-羟色胺能系统和其他因素)的调节。释放的乙酰胆碱与多巴胺能以及其他纹状体神经元上存在的 nAChR 相互作用。这些受体是仅由 α 亚基(同聚的)组成、或由 α 和 β 亚基(异聚的受体)组成的五聚配体门控离子通道。迄今为止,在黑质纹状体通路中已经确认了六种不同的 α 亚基($\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$)和三种不同的 β 亚基($\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$)亚基。这些亚基组合以形成 nAChR,使得纹状体中的主要亚型由 $\alpha 4 \beta 2^*$ 和 $\alpha 3 / \alpha 6 \beta 2^*$ 亚基组成以及还有小群的同聚 $\alpha 7$ nAChR。(* 星号表示存在其他亚基,还存在一些仍没有被确认的且可能是物种依赖性的)。 $\alpha 4 \beta 2^*$ 受体定位于多巴胺能末梢及纹状体和整个 CNS 中的其他神经元上。然而,它们在周围神经系统或骨骼肌中不存在。有趣的是, $\alpha 3 / \alpha 6 \beta 2^*$ 受体亚型选择性地地位于多巴胺能黑质纹状体通路中和仅有限的其它脑区域中,暗示它们可能与黑质纹状体的功能特别相关。后者的这些受体($\alpha 3 / \alpha 6 \beta 2^*$)被认为表达 $\alpha 3$ 和 / 或 $\alpha 6$ 亚基,因为它们都存在于猴子的纹状体中,且 α -芋螺毒素 MII(用于确认这些受体的配体)与 $\alpha 3$ 和 $\alpha 6$ nAChR 亚型都发生相互作用。不限于任何理论,多巴胺能神经元上不同受体群的存在产生了选择可能与运动障碍的发展和烟碱的抗运动障碍性质更加直接相关的亚型的可能性。这些知识将使得能够开发更加特异性地以改善运动障碍为目标的 nAChR 激动剂。

[0233] 纹状体的烟碱样受体激活引起多巴胺释放。已知内源性释放的乙酰胆碱或外源性施加的药物(例如烟碱和烟碱激动剂)刺激多巴胺能神经元上的 nAChR,并且在体外和体内环境下都增加纹状体中多巴胺的释放。纹状体中激动剂引发的多巴胺释放响应于由 $\alpha 4 \beta 2^*$ 和 $\alpha 3 / \alpha 6 \beta 2^*$ 亚基组成的 nAChR 亚型的刺激而发生。不限于任何理论,此处描述的烟碱的抗运动障碍效应可能与 $\alpha 4 \beta 2^*$ 和 / 或 $\alpha 3 / \alpha 6 \beta 2^*$ nAChR 刺激后的多巴胺释放的变化有关。

[0234] B. 纹状体的多巴胺能系统以及它涉及降低多巴胺能药物治疗的副作用

[0235] 在帕金森病动物或患有帕金森病的个人中造成多巴胺能药物治疗副作用(例如运动障碍)发生的神经递质系统之一是多巴胺能系统本身。例如,D1、D2 和 D3 受体激动剂都引起运动障碍,说明多个受体亚型参与其中。这表现出两个纹状体输出通路对于运动障碍的活性不平衡,这两个输出通路可能分别通过直接和间接通路上 D1 受体的激活和 D2 受体的抑制,D3 受体可能发挥调节效应。尽管很明确的是需要多巴胺受体兴奋,但是 D1、D2 和 D3 受体本身对于运动障碍没有一致性的变化。不限于任何理论,该发现最可能表明:左旋多巴引起的变化可能不是发生在受体水平,而是涉及下游的信号传导事件。最新的资料表明:D1 受体(可能通过提高的 G-蛋白偶联)在多巴胺能药物引起的运动障碍中起作用,而 D2 受体可能与介导多巴胺能药物的抗帕金森作用更加相关。G-蛋白是将配体激活的神经递质受体与细胞内第二信使系统偶联的膜相关分子。与对照相比,在患有多巴胺能药物引起的运动障碍的猴子的纹状体组织中 D1 多巴胺受体刺激的纹状体 G-蛋白偶联增强。此外,最新的资料显示:对于多巴胺能药物引起的运动障碍还存在 μ -阿片受体偶联的增强,这

是与 D1 直接多巴胺能通路的激活关联的另一个量度。在细胞周期蛋白依赖激酶 5 (Cdk5) 和多巴胺 cAMP 调节的磷蛋白 (DARPP-32) (纹状体中用于信号传导整合的重要位点) 中也确认得到提高。对于运动障碍的发生也已经观察到纹状体 D1 受体 / NMDA 受体复合物的下调。不限于任何理论, 烟碱减轻多巴胺能药物引起的运动障碍的能力可能与纹状体输出通路和信号传导机制的调节之间失调的正常化有关。

[0236] 除了与 D1 直接多巴胺能通路的激活有关的分子标志物的变化之外, 多巴胺能药物引起的运动障碍的发生也与细胞功能的改变有关。人们已使用体内和体外的电生理学研究来调查正常状态下和具有黑质纹状体损伤的动物中基底神经节的功能。此方法提供的优点在于: 它使得能够测定突触功能和神经元兴奋性的变化, 而这使用生物化学技术不容易检测到。已被证实特别适用于研究多巴胺能药物引起的运动障碍改变的细胞机制的一种体外制剂是来自大鼠脑的皮质纹状体切片。苍白球水平的脑切片已广泛使用, 因为它们将基底节运动回路中存在的许多结构整合。这包括密集地刺激纹状体介质棘状 GABA 能神经元且是纹状体投射神经元的神经元活性的决定因素的皮质谷氨酸能输入。突触可塑性 (定义为突触传递效力的持久变化) 在体外的皮质纹状体切片中已以长时程增强 (LTP)、长时程抑制 (LTD) 和去增强的形式得到确认。在来自非损伤大鼠的切片中, 谷氨酸能皮质纹状体传入纤维的高频刺激 (HFS) 可以引起纹状体介质棘状神经元中的 LTD 和 LTP, 这最可能是由于触发多巴胺释放的纹状体谷氨酸的释放。D1 和 D2 受体的刺激是 LTD 的诱导需要的, 而这两个受体亚型在 LTP 中起相反的作用。皮质纹状体突触的这一可塑性对于多巴胺暴露和具有损伤导致可塑性损失的黑质纹状体损伤是敏感的。此外, 已表明: 慢性 L-多巴治疗调节可塑性。已发现: L-多巴治疗可以恢复有或没有运动障碍的大鼠的 LTP, 但是低频刺激 (LFS) 引起的响应 (去增强) 在运动障碍大鼠中明确地丧失。此外, 已经发现: 外源性多巴胺在来自 L-多巴治疗的运动障碍动物的皮质纹状体切片中引起缓发型 LTP, 但在来自非运动障碍动物切片中引起 LTD。不限于任何理论, 这些资料表明: 与非运动障碍动物相比, 多巴胺介导的活性依赖性突触增强可能在运动障碍动物中发生改变。因此积累的证据表明: 皮质纹状体突触的异常可塑性可能参与多巴胺能药物引起的运动障碍的发生。

[0237] 有趣的是, 这些发明者最近发现: 烟碱治疗调节来自非人类灵长类的皮质纹状体切片中的突触可塑性。特别地, 它恢复作为黑质纹状体损伤结果而丧失的长时程抑制 (LTD)。不限于任何理论, 可能是烟碱调节突触可塑性并且也在患有多巴胺能药物引起的运动障碍的动物中促进功能恢复, 且可能是这一机理成为它的抗运动障碍效应的基础。

[0238] 烟碱样受体调节剂

[0239] 在一个方面, 本发明提供了利用烟碱样受体调节剂例如降低或消除多巴胺能药物治疗相关的副作用的组合物和方法。调节剂可以是任何适合的调节剂。

[0240] 在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂调节脑中的烟碱样受体。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂调节纹状体或黑质中的烟碱样受体。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。在某些实施方式中, 所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$, 而所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂调节包含选自 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 5 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 、 $\alpha 6 \beta 2 \beta 3$ 和 $\alpha 4 \alpha 2 \beta 2$ 的亚基的烟碱样受体。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂

调节包含选自 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ 和 $\alpha 7$ 的至少一个 α 亚基的烟碱样受体。

[0241] 在某些实施方式中,本发明中有用的调节剂为烟碱样受体拮抗剂。此处使用的术语“拮抗剂”指的是具有抑制目标多肽的生物学功能的能力的分子。因此,术语“拮抗剂”以目标多肽的生物学作用的背景下定义。尽管此处优选的拮抗剂与目标特异性地相互作用(例如,结合),通过与信号传导途径的其它成员(其中,目标多肽是该信号传导途径的成员)相互作用而抑制目标多肽的生物学活性的分子也特别地包括在该定义中。此处定义的拮抗剂包括但不限于抗体、抗体衍生物、抗体片段和免疫球蛋白变种、肽、拟肽、简单或复合的有机或无机分子、反义分子、诱骗寡核苷酸、蛋白质、寡核苷酸、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。

[0242] 在某些实施方式中,本发明中有用的调节剂为烟碱样受体激动剂。此处使用的术语“激动剂”指的是具有引发或增强目标多肽的生物学功能的能力的分子。因此,术语“激动剂”在目标多肽的生物学作用的背景下定义。尽管此处优选的激动剂与目标特异性地相互作用(例如,结合),通过与信号传导途径的其它成员(其中,目标多肽是该信号传导途径的成员)相互作用而增强目标多肽的生物学活性的分子也特别地包括在该定义中。此处定义的激动剂包括但不限于抗体、抗体衍生物、抗体片段和免疫球蛋白变种、肽、拟肽、简单或复合的有机或无机分子、反义分子、诱骗寡核苷酸、蛋白质、寡核苷酸、维生素衍生物、碳水化合物和毒素。

[0243] 本发明的烟碱样受体激动剂可以是结合和激活烟碱样受体,由此引起生物学反应的任何配体。充当烟碱样受体激动剂的给定物质的能力可以使用标准的体外结合分析和/或标准的体内功能性测试来测定。

[0244] 用于本发明的烟碱样受体激动剂包括在例如 W092 / 21339(Abbott)、W094 / 08992(Abbott)、W096 / 40682(Abbott)、W097 / 46554(Abbott)、W099 / 03859(AstraZeneca)、W096 / 15123(Salk Institute)、W097 / 19059(Sibia)、W000 / 10997(Ortho-McNeil)、W000 / 44755(Abbott)、W000 / 34284(Synthelabo)、W098 / 42713(Synthelabo)、W099 / 02517(Synthelabo)、W000 / 34279(Synthelabo)、W000 / 34279(Synthelabo)、W000 / 34284(Synthelabo)、EP955301(Pfizer)、EP857725(Pfizer)、EP870768(Pfizer)、EP311313(Yamanouchi Pharmaceutical)、W097 / 11072(Novo Nordisk)、W097 / 11073(Novo Nordisk)、W098 / 54182(NeuroSearch)、W098 / 54181(NeuroSearch)、W098 / 54152(NeuroSearch)、W098 / 54189(NeuroSearch)、W099 / 21834(NeuroSearch)、W099 / 24422(NeuroSearch)、W000 / 32600(NeuroSearch)、WO PCT / DK00 / 00211(NeuroSearch)、WO PCT / DK00 / 00202(NeuroSearch) 中描述的那些物质,或者它们的外来等效物。

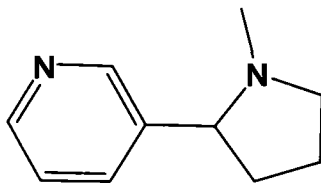
[0245] 根据本发明的烟碱样受体激动剂的实例包括烟碱、乙基烟碱、3-乙炔基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶(SIB-1765F)、4-[[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]硫代]苯酚(SIB-1553)、(S)-3-乙炔基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)-吡啶(SIB-1508Y)、4'-甲基烟碱或(2S-反式)-3-(1,4-二甲基-2-吡咯烷基)吡啶(Abbott)、2-甲基-3-[(2S)-2-吡咯烷基甲氧基]-吡啶(ABT-089)、3-甲基-5-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]-异噁唑(ABT-418)、5-[(2R)-2-氮杂替丁基甲氧基]-2-氯-吡啶(ABT-594)、3-PMP 或 3-(1-吡咯烷基-甲基)吡啶(RJ Reynold)、(3E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、毒藜碱或

3,4,5,6-四氢-2,3'-二吡啶(RJ Reynold)、5-氟烟碱或(S)-5-氟-3-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶(RJ Reynold)、MCC或2-(二甲基氨基)乙基甲基氨基甲酸酯(Lundbeck)、乙基槟榔酮(arecolone)或1-(1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-吡啶基)-1-丙酮(Lilly)或异槟榔酮(isoarecolone)或1-(1,2,3,6-四氢-1-甲基-4-吡啶基)乙酮(Lilly)、AR-R17779(AstraZeneca)、地棘蛙素、GTS-21、1-(6-氯-3-吡啶基)-高哌嗪、1-(3-吡啶基)15高哌嗪、1-(5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪、芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林或其盐、游离碱、消旋体或对映体。

[0246] 其他的烟碱样受体激动剂包括胆碱酯酶抑制剂(例如,增加乙酰胆碱的局部浓度)、特异性结合烟碱样受体型神经元(与毒蕈碱性受体的结合降低)和具有降低的有害副作用的地棘蛙素衍生物(例如, Epidoxidine、ABT-154、ABT418、ABT-594;Abbott Laboratories(Damaj 等(1998)J. Pharmacol Exp. Ther. 284:105865,描述了与地棘蛙素具有相同效力但是对于烟碱样受体型神经元具有高度特异性的几种地棘蛙素类似物)。感兴趣的另外的烟碱样受体激动剂包括但不必须地限于胆碱的N-甲基氨甲酰酯和N-甲硫基氨甲酰(methylthi-o-carbamyl)酯(例如,三甲基氨基乙醇)(Abood 等(1988)Pharmacol. Biochem. Behav. 30:4038)、乙酰胆碱(烟碱样受体的内源性配体)等。

[0247] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体激动剂为烟碱(其被理解包括烟碱衍生物和相似的化合物)。烟碱的化学名称为S-3-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶。它的化学成分式为 $C_{10}H_{14}N_2$,且它的结构式为:

[0248]



[0249] 烟碱可以从自然界分离和纯化或以任何方式合成制备。术语“烟碱”也意图包括含有药理学可接受的阴离子的通常存在的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或重硫酸盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐、酒石酸盐或重酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐(saccharate)、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑酸盐(camphorate)和双羟萘酸盐。烟碱是分子量为162.23的无色到黄白色、强碱性、油状、可挥发、吸湿性液体。

[0250] 除非另有特殊说明,术语“烟碱”进一步包括显示与烟碱相似的药物治疗性质的任何药理学可接受的烟碱衍生物或代谢产物。这些衍生物、代谢产物以及代谢产物的衍生物是本领域已知的、且包括但不必须限于可替宁(cotinine)、去甲可替宁、去甲烟碱、烟碱N-氧化物、可替宁N-氧化物、3-羟基可替宁和5-羟基可替宁或其药学上可接受的盐。烟碱的许多有用的衍生物公开于Physician's Desk Reference(最新版)和Harrison's Principles of Internal Medicine中。制备烟碱衍生物和类似物的方法是本领域公知的。参见,例如美国专利No. 4,590,278、4,321,387、4,452,984、4,442,292和4,332,945。

[0251] 本发明的化合物可以含有不对称的碳原子。所有异构体,包括例如外消旋混合物的立体异构体混合物和纯的对映体,被认为是本发明的部分。

[0252] 不限于任何一种理论,一种作用机理可能是:长时间暴露于烟碱样受体激动剂之

后,烟碱样受体变得失敏且烟碱样受体激动剂开始如烟碱样受体拮抗剂般发挥作用。在某些实施方式中,烟碱样受体激动剂作为拮抗剂发挥作用以降低或消除多巴胺能药物引起的副作用。

[0253] 在某些实施方式中,本发明提供了将烟碱施用于动物的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了将烟碱施用于动物(例如,用于口服施用烟碱)以降低多巴胺能药物副作用的组合物,其包含至少约 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99% 的烟碱。在某些实施方式中,本发明提供了一种口服施用烟碱的组合物,其包含不超过约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100% 的烟碱。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 100% 的烟碱、或约 10 ~ 100% 的烟碱、或约 20 ~ 100% 的烟碱、或约 50 ~ 100% 的烟碱、或约 80 ~ 100% 的烟碱、或约 90 ~ 100% 的烟碱、或约 95 ~ 100% 的烟碱、或约 99 ~ 100% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 90% 的烟碱、或约 10 ~ 90% 的烟碱、或约 20 ~ 90% 的烟碱、或约 50 ~ 90% 的烟碱、或约 80 ~ 90% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 75% 的烟碱、或约 10 ~ 75% 的烟碱、或约 20 ~ 75% 的烟碱、或约 50 ~ 75% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 50% 的烟碱、或约 10 ~ 50% 的烟碱、或约 20 ~ 50% 的烟碱、或约 30 ~ 50% 的烟碱、或约 40 ~ 50% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 40% 的烟碱、或约 10 ~ 40% 的烟碱、或约 20 ~ 40% 的烟碱、或约 30 ~ 40% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 30% 的烟碱、或约 10 ~ 30% 的烟碱、或约 20 ~ 30% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 20% 的烟碱、或约 10 ~ 20% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1 ~ 10% 的烟碱的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99% 的烟碱的组合物。

[0254] 在这些实施方式的某些中,还包含药学上可接受的赋形剂。

[0255] 多巴胺能药物

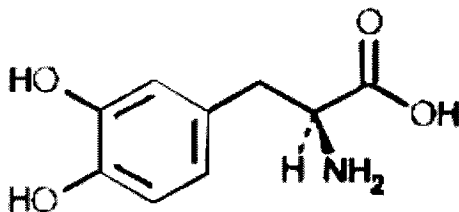
[0256] 在一个方面,本发明提供了降低或消除多巴胺能药物效应的组合物和方法。在某些实施方式中,所述组合物和方法维持或提高多巴胺能药物的希望的效应,例如抗帕金森效应。本发明的方法和组合物适用于任何的希望降低一种或多种副作用的多巴胺能药物。在某些实施方式中,本发明的组合物和方法利用多巴胺前体。在某些实施方式中,本发明的组合物和方法利用多巴胺激动剂。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物是左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物是左旋多巴。在某些实施方式中,本发明的组合物和方法利用本领域中使用的一种或多种药物联合多巴胺药物治疗以达到疗效。例如,在一个示例性的实施方式中,本发明的组合物和方法利用左旋多巴与阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化的药物(例如卡比多巴)组合。在另一个示例性实施方式中,本发明的组合物和方法利用左旋多巴与 COMT 抑制剂(例如恩他卡朋)组合。在另一个示例性实施方式中,本发明的组合物和方法利用左旋多巴和 B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂(例如司来吉兰)组合。在又一个示例性实施方式中,本发明的组合物和方法利用左旋多巴与金刚烷胺组合。

[0257] 左旋多巴

[0258] 左旋多巴(芳香族氨基酸)是白色、结晶化合物,微溶于水,分子量为 197.2。其化

学名称为 (-)-L-α-氨基-β-(3,4-二羟基苯)丙酸。它的化学成分式为 $C_9H_{11}NO_4$ ，且它的结构式为：

[0259]



[0260] 左旋多巴用于治疗帕金森病。帕金森病是一种影响骨骼肌系统的运动和控制锥体束外神经系统的进行性神经变性疾病。它特有的特征包括休息性震颤 (resting tremor)、僵化和行动缓慢。

[0261] 当前的证据表明：帕金森病的症状与纹状体中多巴胺的耗尽有关。施用多巴胺在帕金森病的治疗中明显是无效的，因为它不能跨过血脑屏障。然而，左旋多巴（多巴胺的代谢前体）确实跨过血脑屏障，且可能在脑中转化为多巴胺。这被认为是左旋多巴减轻帕金森病症状的机理。

[0262] 然而，虽然最初非常有效，但是用左旋多巴长期治疗引起多种并发症。左旋多巴治疗可以引起恶心、呕吐、不自主运动（例如，运动障碍）、精神障碍、抑郁、晕厥和幻觉。左旋多巴副作用的准确的病理生理机制仍是个谜，但被认为是由于施用左旋多巴后脑内多巴胺的增加。

[0263] 以前的工作已经表明：左旋多巴引起的运动障碍 (LID) 的出现是由于 D1、D2 和 / 或其它多巴胺受体亚型的间歇刺激的增强。这引起可能分别通过直接和间接多巴胺能通路上 D1 受体的激活和 D2 受体的抑制的两种主要的纹状体输出通路的活性不平衡，虽然在纹状体传出神经之间存在一些重叠。最近的资料表明：D1 受体（通过提高的 G-蛋白偶联）可能在与左旋多巴引起的运动障碍有关的功能性超敏反应中起到更加突出的作用，而 D2 受体激活可能更加紧密地与多巴胺能药物的抗帕金森作用关联。

[0264] 副作用

[0265] 多巴胺能药物的主要的副作用包括头痛、腹泻、高血压、恶心、呕吐、不自主运动（例如，运动障碍）、精神障碍、抑郁、晕厥、幻觉和肾功能异常。

[0266] 本发明提供了利用降低或消除多巴胺能药物治疗时副作用的烟碱样受体调节剂的组合物和方法。在某些实施方式中，本发明提供了利用降低或消除与多巴胺能药物治疗有关的运动障碍的烟碱样受体调节剂的组合物和方法。不限于任何理论，一种可能性为：烟碱样受体调节剂通过作用于在纹状体中表达的烟碱型乙酰胆碱受体而发挥它的效应。在纹状体中存在密集的胆碱能神经分布，其与多巴胺能神经元高度重合。在生理条件下，这些胆碱能中间神经元激励释放乙酰胆碱，乙酰胆碱刺激多巴胺能神经末梢上的烟碱样受体以释放多巴胺。相似地，外源性应用的药物例如烟碱引起纹状体末端多巴胺的释放。

[0267] 在某些实施方式中，本发明提供了利用多巴胺能药物与降低或消除多巴胺能药物治疗相关副作用的烟碱样受体调节剂的组合的组合物和方法。典型地，所述烟碱样受体调节剂是激动剂。在某些实施方式中，所述烟碱样受体激动剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。在某些实施方式

中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,而所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 。在某些实施方式中,所述烟碱样受体激动剂调节由选自 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 5\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ 、 $\alpha 6\beta 2\beta 3$ 和 $\alpha 4\alpha 2\beta 2$ 中的亚基组成的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节包含选自 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ 和 $\alpha 7$ 中的至少一个 α 亚基的烟碱样受体。

[0268] 在某些实施方式中,所述多巴胺能药物包括多巴胺前体和多巴胺受体激动剂。多巴胺能药物的实例包括但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0269] 所述引起多巴胺能药物的副作用降低的烟碱样受体调节剂可以是蛋白质的激动剂或拮抗剂。所述调节效应可以是剂量依赖性的,例如,某些调节剂在一个剂量范围内充当激动剂而在另一剂量范围内充当拮抗剂。在某些实施方式中,烟碱样受体的调节剂以其中它主要充当激动剂的剂量使用。

[0270] 典型地,所述烟碱样受体调节剂(例如,激动剂)的使用引起多巴胺能药物的一种或多种副作用降低。多巴胺能药物的疗效可能降低、保持不变或提高;然而,在优选的实施方式中,如果疗效降低,它不会降低到与副作用相同的程度。可以理解的是:给定的多巴胺能药物可以具有一种以上的疗效和/或一种或多种副作用,且可能是:治疗比(在此情况下,希望的效应的变化与不希望的效应的变化的比率)可以根据所测量的效应而不同。然而,多巴胺能药物的至少一种疗效比多巴胺能药物的至少一种副作用降低的程度更小。

[0271] 此外,在某些实施方式中,通过联合使用烟碱样受体调节剂,多巴胺能药物的一种或多种疗效提高,同时多巴胺能药物的一种或多种副作用降低或基本消除。例如,在某些实施方式中,多巴胺能药物的抗帕金森效应提高而多巴胺能药物的一种或多种副作用降低或基本消除。

[0272] 因此,在某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂的组合物,其中当该组合物施用于动物时,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,且所述烟碱样受体调节剂以与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比足以降低该多巴胺能药物的副作用的量存在。

[0273] 在某些实施方式中,本发明的组合物包含一种或多种多巴胺能药物和一种或多种烟碱样受体调节剂。一种或多种多巴胺能药物可以具有希望降低的一种或多种副作用。在某些实施方式中,本发明的组合物包括一种或多种药物、一种或多种多巴胺能药物与一种或多种烟碱样受体调节剂。所述一种或多种药物是本领域使用的与多巴胺能药物治疗结合以达到疗效和/或降低副作用而使用的药物。在某些实施方式中,本发明的组合物包括例如卡比多巴的药物,其阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化。在某些实施方式中,本发明的组合物包含 COMT 抑制剂例如恩他卡朋。在某些实施方式中,本发明的组合物包含 B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂例如司来吉兰。在某些实施方式中,本发明的组合物包含金刚烷胺。

[0274] 本发明的组合物可以制备成用于动物施用的任何适合的形式。在某些实施方式中,本发明提供了药物组合物。

[0275] 在某些实施方式中,本发明提供了适合口服施用的组合物。在某些实施方式中,所述组合物适合经皮施用。在某些实施方式中,所述组合物适合通过任何标准注射途径(例如,静脉内、皮下、肌肉或腹膜内)注射。如此处描述的,适合其他施用途径(例如,吸入)

的组合物也包括在本发明内。

[0276] 在某些实施方式中,本发明提供了通过施用于动物(例如,人)足以降低或消除多巴胺能药物副作用的量的烟碱样受体调节剂,降低已接受足以产生副作用的量的多巴胺药物的动物(例如,人)中的多巴胺能药物副作用的方法。

[0277] 所述副作用可以是急性的或慢性的。所述效应可以是生物化学的、细胞的、组织水平的、器官水平的、多器官水平的或整个生物水平的。所述效应可以以一种或多种客观的或主观的方式显示,其中的任何一种可以用于测量该效应。如果客观地或主观地测量效应(例如,运动障碍等),可以使用评价主观或客观效应的任何适合的方法。实例包括用于由个体进行评价的目视和数字评分等。进一步的实例包括用于测量睡意的入睡潜伏期,或用于测量注意力、心理状态、记忆等的标准试验。通过客观观察者、个体或者由他们两者客观和主观评价副作用的这些和其他的方法在本领域中是公知的。

[0278] 此处使用的术语“疗效”包括治疗的益处和/或预防的益处。治疗的益处意味着根除或改善需要治疗的基础疾病。同样,治疗的益处通过根除或改善与基础疾病有关的一种或多种生理性症状而达到,由此观察到患者的改善,尽管患者可能仍遭受基础疾病的困扰。至于预防的益处,所述组合物可以施用于具有发生特定疾病风险的患者,或者施用于报告有疾病的一种或多种生理性症状的患者,即使这一疾病的诊断可能还未完成。预防效果包括延迟或消除疾病或病症的出现,延迟或消除疾病或病症的症状的发作,放慢、停止或逆转疾病或病症的发展,或其任意组合。

[0279] 组合物

[0280] 在一个方面,本发明提供了包含例如降低或消除一种或多种多巴胺能药物的副作用的烟碱样受体调节剂的组合物。在某些实施方式中,多巴胺能药物与所述烟碱样受体调节剂共同施用。此处使用的“共同施用”、“组合施用”或它们的语法等同词包括向动物施用两种或多种药物以使药物和/或它们的代谢产物在动物中同时存在。共同施用包括以单独的组合物同时施用、以单独的组合物在不同时间施用或者以其中存在两种药物的组合物施用。

[0281] 在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物。在进一步的实施方式中,本发明提供了进一步包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0282] 在某些实施方式中,本发明包括其中当该组合物施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂以足以降低多巴胺能药物副作用的量存在的药物组合物。在某些实施方式中,本发明包括其中当该组合物施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂以足以降低多巴胺能药物副作用并防止对所述烟碱样受体调节剂成瘾的量存在的药物组合物。例如,所述包含烟碱样受体调节剂的药物组合物通过此处进一步描述的各种不同递送途径施用。

[0283] 在一个实施方式中,所述包含烟碱样受体调节剂的药物组合物口服施用于动物。在各种不同的实施方式中,本发明提供了包含有效量的烟碱样受体调节剂和适合口服施用的药用赋形剂的用于口服施用的固体药物组合物;或者包含有效量的烟碱样受体调节剂和适合口服施用的药用赋形剂的用于口服施用的液体药物组合物。

[0284] 在某些实施方式中,所述药物组合物适合经皮施用。

[0285] 在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,其中当该组合物施用于动物时,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,所述烟碱样受体调节剂以

足以以可测量的量降低多巴胺能药物副作用的量存在。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 95% 以上。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 5%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 10%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 15%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 20%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 30%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,基本上消除了副作用。当施用烟碱样受体调节剂时,此处使用的“基本上消除”包括多巴胺能药物的非可测量的或无统计学意义的副作用(一种或多种副作用)。

[0286] 在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,其中当该组合物施用于动物时,与不用该烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)时的副作用相比,烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)以足以以可测量的量降低多巴胺能药物副作用的量存在。所述可测量的量可以是如此处描述的平均至少约 5%、10%、15%、20%、30% 或 30% 以上。所述副作用可以是此处描述的任何副作用。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。

[0287] 在示例性实施方式中,本发明提供了包含烟碱的组合物,其中烟碱以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30% 以上)有效地降低多巴胺能药物副作用的量存在。在某些示例性实施方式中,本发明提供了包含烟碱的组合物,其中烟碱的存在量有效地以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上)降低多巴胺能药物副作用并且以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30% 以上)提高多巴胺能药物的疗效。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱的组合物,其中烟碱的存在量有效地以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30% 以上)降低多巴胺能药物副作用并且防止对烟碱成瘾。在某些示例性实施方式中,本发明提供了包含烟碱的组合物,其中烟碱的存在量有效地以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30% 以上)降低多巴胺能药物副作用并且以可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30% 以上)增加多巴胺能药物的疗效,以及防止对烟碱成瘾。所述副作用可以是此处描述的任何副作用。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。

[0288] 在某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和降低或消除该多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂的组合的组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和降低或消除该多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂的组合的组合物,其中所述烟碱样受体调节剂以防止对该烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。在某些实施方式中,本发明提供了进一步包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施方式中,所述药物组合物适合口服施用。在某些实施方式中,所述药物组合物适合经皮施用。在某些实施方式中,所述药物组合物适合注射。如此处描述的,其它的施用形式也与本发明药物组合物的实施方式相容。

[0289] 在某些实施方式中,如此处描述的,所述烟碱样受体调节剂包括激动剂或拮抗剂。在某些实施方式中,在长时间暴露于激动剂之后,所述烟碱样受体变得脱敏且此处描述的烟碱样受体激动剂如拮抗剂一样发挥作用。

[0290] 在某些实施方式中,所降低的多巴胺能药物副作用选自不自主运动(例如,运动障碍)、精神障碍、抑郁、晕厥、或幻觉或其组合。在某些实施方式中,所降低的多巴胺能药物副作用是运动障碍。

[0291] 在某些实施方式中,所述多巴胺能药物为多巴胺前体或多巴胺受体激动剂。多巴胺能药物的实例包括但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、卡麦角林、罗匹尼罗、阿朴吗啡或其组合。

[0292] 在某些实施方式中,本发明的组合物包括一种或多种药物、一种或多种多巴胺能药物与一种或多种烟碱样受体调节剂。所述一种或多种药物是本领域中用于与多巴胺能药物治疗结合以达到疗效和/或降低副作用的药物。在某些实施方式中,本发明的组合物包含例如卡比多巴的药物,其阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化。在某些实施方式中,本发明的组合物包含 COMT 抑制剂例如恩他卡朋。在某些实施方式中,本发明的组合物包含 B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂例如司来吉兰。在某些实施方式中,本发明的组合物包括金刚烷胺。

[0293] 在某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂的组合物,其中当该组合物施用于动物时,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,所述烟碱样受体调节剂以与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比足以以可测量的量降低多巴胺能药物副作用的量存在。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 95% 以上。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 5%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 10%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 15%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 20%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,多巴胺能药物的副作用降低平均至少约 30%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的副作用相比,副作用基本上消除。此处使用的“基本上消除”包括当和烟碱样受体调节剂一起施用时,多巴胺能药物的非可测量的或没有统计学意义的副作用(一种或多种副作用)。

[0294] 因此,在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)和多巴胺能药物的组合物,其中当该组合物施用于动物时,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,而所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)以与不用该烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)时的副作用相比足以以可测量的量降低多巴胺能药物副作用的量存在。所述可测量的量可以是如此处描述的平均至少约 5%、10%、15%、20%、30% 或 30% 以上。所述副作用可以是此处描述的任何副作用。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。

[0295] 在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(其为烟碱)和多巴胺能药物(其为左旋多巴)的组合物,其中当该组合物施用于动物时,所述左旋多巴以足以发挥疗效的量存在,而烟碱以与不用烟碱时的副作用相比足以以可测量的量降低左旋多巴

副作用的量存在。所述可测量的量可以是如此处描述的平均至少约 5%、10%、15%、20%、30% 或 30% 以上。所述副作用可以是此处描述的任何副作用。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。

[0296] 在某些实施方式中,当该组合物施用于动物时,以与不用烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂以足以以可测量的量降低多巴胺能药物副作用且以可测量的量增加多巴胺能疗效的量存在。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 95% 以上。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 5%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 10%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 15%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 20%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 30%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 40%。在某些实施方式中,与不用烟碱样受体调节剂时的疗效相比,多巴胺能药物的疗效增加平均至少约 50%。

[0297] 因此,在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,所述烟碱样受体调节剂的存在量与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,以足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 5% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 5%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 10%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,以与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 20% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 20%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,以与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 20%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,以与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 30%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,以与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10% 且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 40%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体调节剂的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,以与不用所述烟碱样受体调节剂时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体调节剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10% 且增加多

巴胺能药物疗效平均至少约 50%。

[0298] 在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与不用所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 5%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 5%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 10%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 20%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 20%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 20%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 30%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 40%。在某些实施方式中,本发明提供了包含烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的组合物,当该组合物与多巴胺能药物结合施用于动物时,与在没有烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的情况下施用所述多巴胺能药物时的副作用和疗效相比,所述烟碱样受体激动剂(例如,烟碱)的存在量足以降低多巴胺能药物副作用平均至少约 10%且增加多巴胺能药物疗效平均至少约 50%。

[0299] 在示例性的实施方式中,本发明提供了包含烟碱和多巴胺能药物(例如左旋多巴或多巴胺激动剂)的组合物,其中,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,而烟碱以有效地降低多巴胺能药物的副作用可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30%以上)且增加多巴胺能药物的疗效可测量的量(例如此处描述的平均至少约 5、10、15、20、30 或 30%以上)的量存在。所述副作用可以是此处描述的任何副作用。在某些实施方式中,所述副作用为运动障碍。

[0300] 此处使用的“平均”优选以一组正常人类受试者进行计算,该组为至少约 3 个人类受试者,优选至少约 5 个人类受试者,优选至少约 10 个人类受试者,甚至更优选至少约 25 个人类受试者,最优选至少约 50 个人类受试者。

[0301] 在某些实施方式中,本发明提供了包含多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的组合物。在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的浓度低于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% w / w、w / v 或 v / v。

[0302] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的浓度超过90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% w / w、w / v 或 v / v。

[0303] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的浓度为约0.0001%~约50%、约0.001%~约40%、约0.01%~约30%、约0.02%~约29%、约0.03%~约28%、约0.04%~约27%、约0.05%~约26%、约0.06%~约25%、约0.07%~约24%、约0.08%~约23%、约0.09%~约22%、约0.1%~约21%、约0.2%~约20%、约0.3%~约19%、约0.4%~约18%、约0.5%~约17%、约0.6%~约16%、约0.7%~约15%、约0.8%~约14%、约0.9%~约12%、约1%~约10% w / w、w / v 或 v / v。

[0304] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的浓度为约0.001%~约10%、约0.01%~约5%、约0.02%~约4.5%、约0.03%~约4%、约0.04%~约3.5%、约0.05%~约3%、约0.06%~约2.5%、约0.07%~约2%、约0.08%~约1.5%、约0.09%~约1%、约0.1%~约0.9% w / w、w / v 或 v / v。

[0305] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的量等于或少于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、

0.0004g、0.0003g、0.0002g 或 0.0001g。

[0306] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的量超过 0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g 或 10g。

[0307] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂(例如激动剂,如烟碱)的量为 0.0001 ~ 10g、0.0005 ~ 9g、0.001 ~ 8g、0.005 ~ 7g、0.01 ~ 6g、0.05 ~ 5g、0.1 ~ 4g、0.5 ~ 4g 或 1 ~ 3g。

[0308] 在示例性实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以约 0.1 ~ 1000mg、或约 1 ~ 1000mg、或约 5 ~ 1000mg、或约 10 ~ 1000mg、或约 1 ~ 500mg、或约 5 ~ 500mg、或约 50 ~ 500mg、或约 100 ~ 500mg、或约 200 ~ 1000mg、或约 200 ~ 800mg、或约 200 ~ 700mg、或约 0.01mg、或约 0.1mg、或约 0.5mg、或约 1mg、或约 10mg、或约 25mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg 的量存在。在某些实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以约 0.1 ~ 10mg 的量存在。在某些实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以约 0.1 ~ 约 5mg 的量存在。在某些实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以约 0.1 ~ 约 2.8mg 的量存在。在某些实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以少于 3mg 的量存在。在某些实施方式中,本发明的组合物包含烟碱,其中烟碱以约 0.5mg 的量存在。

[0309] 在示例性实施方式中,本发明的组合物包含烟碱和左旋多巴,其中烟碱以约 1 ~ 1000mg、或约 10 ~ 1000mg、或约 50 ~ 1000mg、或约 100 ~ 1000mg、或约 1 ~ 500mg、或约 5 ~ 500mg、或约 50 ~ 500mg、或约 100 ~ 500mg、或约 200 ~ 1000mg、或约 200 ~ 800mg、或约 200 ~ 700mg、或约 1mg、或约 10mg、或约 25mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg 的量存在;而左旋多巴以 0.01 ~ 1000mg、或约 0.1 ~ 800mg、或约 0.1、0.5、1、5、10、20、50、80、100、150、200、300、400 或 500mg 的量存在。

[0310] 在某些实施方式中,烟碱 / 左旋多巴以约 0.1 / 50mg(烟碱 / 左旋多巴)的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 300mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 1000mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 300mg 的量存在。在某

些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 1000mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 5mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 5mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 5mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 5mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。

[0311] 在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 10mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 10mg 的量存在而左旋多巴以约 200mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 10mg 的量存在而左旋多巴以约 300mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 10mg 的量存在而左旋多巴以约 1000mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 14mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 14mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 14mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 14mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 21mg 的量存在而左旋多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 21mg 的量存在而左旋多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 21mg 的量存在而左旋多巴以约 150mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 21mg 的量存在而左旋多巴以约 500mg 的量存在。在某些实施方式中,左旋多巴以单独施用左旋多巴时的有效量的 100% - 约 75% 的量存在。

[0312] 在另一示例性实施方式中,本发明的组合物包含烟碱、左旋多巴和卡比多巴。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 250mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 6.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 125mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 6.25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 62.5mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 125mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以及卡比多巴以约 10mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以

及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 0.5mg 的量存在,左旋多巴以约 250mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 250mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 6.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 125mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 6.25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 62.5mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以及卡比多巴以约 10mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 1mg 的量存在,左旋多巴以约 250mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 4mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 100mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 250mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 50mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 6.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 12.5mg 的量存在,以及卡比多巴以约 125mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 6.25mg 的量存在,以及卡比多巴以约 62.5mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以及卡比多巴以约 10mg 的量存在。在某些实施方式中烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 100mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。在某些实施方式中,烟碱以约 7mg 的量存在,左旋多巴以约 250mg 的量存在,以及卡比多巴以约 25mg 的量存在。

[0313] 在液体制剂中,左旋多巴可以约 1 ~ 1000mg / ml、或 1 ~ 500mg / ml、或 1 ~ 200mg / ml、或约 1、5、10、20、50、50 或 100mg / ml 的量存在,以及烟碱可以约 0.001 ~ 1000mg / ml、或约 0.010 ~ 1000mg / ml、或约 0.050 ~ 1000mg / ml、或约 0.1 ~ 1000mg / ml、或约 0.1 ~ 500mg / ml、或约 0.05 ~ 500mg / ml、或约 0.010 ~ 500mg / ml、或约 0.001 ~ 500mg / ml、或约 1 ~ 1000mg / ml、或约 1 ~ 500mg / ml、或约 1 ~ 200mg / ml、或约 0.001mg / ml、或约 0.025mg / ml、或约 0.050mg / ml、或约 0.1mg / ml、或约 0.2mg / ml、或约 0.25mg / ml、或约 0.3mg / ml、或约 0.4mg / ml、或约 0.5mg / ml、或约 0.6mg / ml、或约 0.7mg / ml、或约 0.8mg / ml、或约 0.9mg / ml、或约 1mg / ml 的量存在。在烟碱的较高浓度下,可以通过调节稀释剂的类型提高溶解度。在某些实施方式中,左旋多巴以单独施用左旋多巴时的有效量的 100% ~ 约 75% 的量存在。

[0314] 在某些实施方式中,一种或多种多巴胺能药物与烟碱样受体调节剂(如,激动剂,如烟碱)的摩尔比例可以为 0.0001 : 1 ~ 1 : 1。非限制本发明的范围,一种或多种多巴胺能药物与烟碱样受体调节剂(例如,激动剂,如烟碱)的摩尔比例可以为约 0.0001 : 1 ~ 约 10 : 1、或约 0.001 : 1 ~ 约 5 : 1、或约 0.01 : 1 ~ 约 5 : 1、或约 0.1 : 1 ~ 约 2 : 1、或约 0.2 : 1 ~ 约 2 : 1、或约 0.5 : 1 ~ 约 2 : 1、或约 0.1 : 1 ~ 约 1 : 1。在某些实施

方式中,左旋多巴以单独施用左旋多巴时的有效量的 100%~约 75%的量存在。

[0315] 非限制本发明的范围,一种或多种多巴胺能药物与烟碱样受体激动剂的摩尔比例可以为每剂约 $0.03 \times 10^{-5} : 1$ 、 $0.1 \times 10^{-5} : 1$ 、 $0.04 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.03 \times 10^{-5} : 1$ 、 $0.02 \times 10^{-5} : 1$ 、 $0.01 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.1 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.15 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.2 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.3 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.4 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.5 \times 10^{-3} : 1$ 、 $0.15 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.1 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.2 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.3 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.4 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.5 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.6 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.8 \times 10^{-2} : 1$ 、 $0.01 : 1$ 、 $0.1 : 1$ 或 $0.2 : 1$ 。在一个实施方式中,所述多巴胺能药物是左旋多巴。在一个实施方式中,所述烟碱样受体激动剂为烟碱。

[0316] 非限制本发明的范围,一种或多种多巴胺能药物与烟碱样受体调节剂(例如,激动剂,如烟碱)的摩尔比例可以为每剂约 $0.001 : 1$ 、 $0.002 : 1$ 、 $0.003 : 1$ 、 $0.004 : 1$ 、 $0.005 : 1$ 、 $0.006 : 1$ 、 $0.007 : 1$ 、 $0.008 : 1$ 、 $0.009 : 1$ 、 $0.01 : 1$ 、 $0.02 : 1$ 、 $0.03 : 1$ 、 $0.04 : 1$ 、 $0.05 : 1$ 、 $0.06 : 1$ 、 $0.07 : 1$ 、 $0.08 : 1$ 、 $0.09 : 1$ 、 $0.1 : 1$ 、 $0.2 : 1$ 、 $0.3 : 1$ 、 $0.4 : 1$ 、 $0.5 : 1$ 、 $0.6 : 1$ 、 $0.7 : 1$ 、 $0.8 : 1$ 、 $0.9 : 1$ 、 $1 : 1$ 、 $2 : 1$ 、 $3 : 1$ 、 $4 : 1$ 或 $5 : 1$ 。在一个实施方式中,所述多巴胺能药物是左旋多巴。在一个实施方式中,所述烟碱样受体激动剂为烟碱。

[0317] A. 药物组合物

[0318] 本发明的烟碱样受体调节剂通常以药物组合物的形式施用。上述的药物也以药物组合物的形式施用。当烟碱样受体调节剂和药物结合使用时,两种组分可以混合成一种制剂或者两种组分可以配制成单独的制剂来独立地或同时组合使用。

[0319] 因此,本发明提供包含作为活性成分的烟碱样受体调节剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂的药物组合物。

[0320] 本发明进一步提供包含作为活性成分的烟碱样受体调节剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物、多巴胺能药物或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂的药物组合物。

[0321] 所述多巴胺能药物和/或烟碱样受体调节剂可以制备成如此处描述的剂量(参见,例如组合物)的药物组合物。以制药领域中公知的方式制备这些组合物。

[0322] 用于口服施用的药物组合物。在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的药物组合物,其包含降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂和用于口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的药物组合物,其包含多巴胺能药物和降低或消除该多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂的组合,以及适合口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,如此处或别处所描述的,所述降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂为烟碱样受体激动剂,如烟碱。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以防止对该烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。

[0323] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含:(i)能够降低或消除多巴胺能药物的一种或多种副作用的有效量的烟碱样受体调节剂;以及(ii)适合口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以防止对该

烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。

[0324] 在某些实施方式中,本发明提供一种用于口服施用的固体药物组合物,其包含:(i)有效量的多巴胺能药物;(ii)能够降低或消除多巴胺能药物的一种或多种副作用的有效量的烟碱样受体调节剂;以及(iii)适合口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以防止对该烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。

[0325] 在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的第二种多巴胺能药物。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的药物例如卡比多巴,其阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的COMT抑制剂,例如恩他卡朋。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的B型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂,例如司来吉兰。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的金刚烷胺。

[0326] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以是适合口服的液体药物组合物。

[0327] 在某些实施方式中,所述多巴胺能药物为左旋多巴。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物为多巴胺激动剂。在某些实施方式中,所述能够降低或消除多巴胺能药物的一种或多种副作用的烟碱样受体调节剂是烟碱样受体激动剂,例如烟碱。

[0328] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含:为烟碱的有效量的烟碱样受体激动剂;以及(ii)适合口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以防止或降低对该烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。

[0329] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含:(i)为左旋多巴或多巴胺激动剂的有效量的多巴胺能药物;(ii)为烟碱的有效量的烟碱样受体激动剂;以及(iii)适合口服施用的药用赋形剂。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂以防止或降低对该烟碱样受体调节剂成瘾的量存在。

[0330] 在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的第二种多巴胺能药物。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的药物例如卡比多巴,其阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的COMT抑制剂,例如恩他卡朋。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的B型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂,例如司来吉兰。在某些实施方式中,所述组合物进一步包含:(iv)有效量的金刚烷胺。

[0331] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含有效量的左旋多巴、有效降低或消除左旋多巴副作用的量的烟碱、以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,本发明提供一种用于口服施用的液体药物组合物,其包含有效量的左旋多巴、有效降低或消除左旋多巴副作用的量的烟碱、以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,烟碱以防止或降低对烟碱成瘾的量存在。

[0332] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含约40~800mg的左旋多巴、约0.01~200mg的烟碱以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含约40~800mg的左旋多巴、约0.01~10mg的烟碱以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的液体药物组合物,其包含约0.1~800mg/ml的左旋多巴、约0.005~100mg/ml的烟碱以及药学上可接受的赋形剂。

[0333] 在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,其包含有效量的左旋多巴、有效量的烟碱、以及药学上可接受的赋形剂,其中,烟碱从所述药物组合物的释放降低或消除左旋多巴的副作用。在某些实施方式中,本发明提供用于口服施用的液体药物组合物,其包含有效量的左旋多巴、有效量的烟碱、以及药学上可接受的赋形剂,其中,烟碱从所述药物组合物的释放降低或消除左旋多巴的副作用。

[0334] 本发明的适合口服施用的药物组合物可以离散的剂型形式存在,例如胶囊剂、扁囊剂、或片剂,或液体或气溶胶喷雾剂(其各包含预定量的作为粉末或颗粒的活性成分)、溶液、或在水或非水液体中的悬浮液、水包油乳剂或油包水液体乳剂。这些剂型可以通过任何药学的方法制备,但是所有的方法包括使活性成分和构成一种或多种必要成分的载体结合的步骤。一般而言,所述组合物通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密混合,然后(如果需要)使产物成型为所需的形式而制备。例如,片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模压而制备。压制的片剂可以通过在适合的装置中将任选地与赋形剂(例如,但不限于,粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性或分散剂)混合的自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分压制而制备。模压片可以通过在适合的装置中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物模压而制备。

[0335] 本发明进一步包括含有活性成分的无水药物组合物和剂型,这是因为水能够使得某些化合物的降解变得容易。例如,为了测定制剂随时间变化的特性(例如贮存期限)或稳定性,在药学领域中可以加入水(例如,5%)作为模拟长期贮存的方法。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水的或低水分含量的组分和低水或低湿条件来制备。如果预计在制备、包装和/或贮存过程中会实质接触水分和/或润湿,本发明的包含乳糖的药物组合物和剂型可以无水制备。可以制备和贮存无水的药物组合物以使它们的无水性质得以保持。因此,无水组合物可以使用已知以防止暴露于水的材料进行包装,以使得它们可以包含在适合的成套试剂盒中。适合的包装的实例包括但不限于气密的箔片、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装(strip pack)。

[0336] 根据常规的制药混合技术,活性成分可以与药用载体以紧密混合物的形式组合。根据所需施用的制剂形式,所述载体可以选取多种不同的形式。在制备口服剂型的组合物中,可以使用任何常用的药用介质作为载体,例如,举个例子,在口服液体制剂(例如混悬液、溶液和酏剂)或气雾剂的情况下使用水、乙二醇、油、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等;或者在口服固体制剂的情况下可以使用例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂的载体,在某些实施方式中不使用乳糖。例如,对于固体口服制剂适合的载体包括粉末、胶囊和片剂。如果需要,片剂可以通过标准的水性或非水技术进行包衣。

[0337] 在药物组合物和剂型中适合使用的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成的树胶例如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其它的藻酸盐、西黄蓍胶粉、瓜尔胶、纤维素和它的衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素及其混合物。

[0338] 在此处描述的药物组合物和剂型适合使用的填充剂的实例包括但不限于滑石粉、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。

[0339] 可以在本发明的组合物中使用崩解剂以使得当暴露于水性环境时片剂崩解。崩解剂太多可能产生在瓶中就可能崩解的片剂。崩解剂太少可能不足以使崩解发生且因此改变活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此,既不太少也不太多而不会不利地改变活性成分释放的崩解剂的充分量可以用于制备此处描述的化合物的剂型。使用的崩解剂的量可以基于剂型的类型和施用的方式变化,且本领域的普通技术人员可以容易地确定。在所述药物组合物中可以使用约 0.5 ~ 约 15 重量%的崩解剂,或者约 1 ~ 约 5 重量%的崩解剂。可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾 (polacrillin potassium)、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶或其混合物。

[0340] 可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花子油、麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括,例如, syloid 硅胶、合成二氧化硅的凝结气溶胶或其混合物。润滑剂可以任选地以少于所述药物组合物的约 1 重量%的量加入。

[0341] 当需要口服施用水性混悬液和/或酏剂时,其中的主要活性成分可以与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料以及(如果希望如此的话)乳化剂和/或悬浮剂,同稀释剂(例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种不同组合)一起组合。

[0342] 所述片剂可以是未包衣的或通过已知的技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并由此在更长的时间内提供持续的活性。例如,可以使用延时材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂也可以硬胶囊形式存在,其中所述活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者以软胶囊的形式存在,其中所述活性成分与水或油性介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。所述片剂可以是快速释放治疗药物的崩解片。

[0343] 可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。也就是说,可以使用亲水性表面活性剂的混合物、可以使用亲脂性表面活性剂的混合物或者可以使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0344] 适合的亲水性表面活性剂通常可以具有至少为 10 的 HLB 值,而适合的亲脂性表面活性剂通常可以具有等于或小于约 10 的 HLB 值。用于表征非离子两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数为亲水亲油平衡值(“HLB”值)。具有较低 HLB 值的表面活性剂为更加亲脂性的或疏水性的,且在油中具有更高的溶解度;而具有较高 HLB 值的表面活性剂为更加亲水性的,且在水性溶液中具有更高的溶解度。通常认为亲水性表面活性剂是 HLB 值大于约 10 的那些化合物,以及 HLB 尺度通常不适用的阴离子的、阳离子的或两性离子的化合物。相似的,亲脂性(即,疏水性)表面活性剂是 HLB 值等于或小于约 10 的化合物。

[0345] 然而,表面活性剂的 HLB 值仅仅是用于使得能够配制工业、制药和化妆用乳液的粗略指导。

[0346] 亲水性表面活性剂可以是离子的或非离子的。适合的离子表面活性剂包括但不限

于烷基铵盐；夫西地酸盐；氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物；氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物；卵磷脂和氢化卵磷脂；溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉毒碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸盐 (acyl lactylate)；单和二甘油酯的单和二乙酰化酒石酸酯；琥珀酰化单和二甘油酯；单和二甘油酯的柠檬酸酯；及其混合物。

[0347] 在前面提到的组中，优选的离子表面活性剂包括（仅为举例）：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物；肉毒碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸盐；单和二甘油酯的单和二乙酰化的酒石酸酯；琥珀酰化单和二甘油酯；单和二甘油酯的柠檬酸酯；及其混合物。

[0348] 离子表面活性剂可以下述物质的离子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷酸酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷酸酰丝氨酸、PEG- 磷脂酰乙醇胺、PVP- 磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2- 乳酸盐、硬脂酰乳酸盐、琥珀酰化单甘油酯、单 / 二甘油酯的单 / 二乙酰化酒石酸酯、单 / 二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、蓖麻油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、硬脂酸盐、月桂基硫酸盐、teracecyl 硫酸盐、多库酯、月桂酰肉毒碱、棕榈酰肉毒碱、肉豆蔻酰肉毒碱及其盐和混合物。

[0349] 亲水性非离子表面活性剂可以包括但不限于烷基葡萄糖苷；烷基麦芽糖苷；烷基硫葡萄糖苷；十二烷基聚乙二醇甘油酯 (macrogolglycerides)；例如聚乙二醇烷基醚的聚氧烷烯烷基醚；例如聚乙二醇烷基酚的聚氧烷烯烷基酚；例如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯的聚氧烷烯烷基酚脂肪酸酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；例如聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯的聚氧烷烯山梨糖醇酐脂肪酸酯；多元醇与选自甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一种的亲水性酯基转移产物；聚氧乙烯甾醇及其衍生物和类似物；聚氧乙烯化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物；及其混合物；聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯和多元醇与选自甘油三酯、植物油和氢化植物油中的至少一种的氢化酯基转移产物。所述多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0350] 其它的亲水性非离子表面活性剂包括但不限于 PEG-10 月桂酸酯、PEG-12 月桂酸酯、PEG-20 月桂酸酯、PEG-32 月桂酸酯、PEG-32 二月桂酸酯、PEG-12 油酸酯、PEG-15 油酸酯、PEG-20 油酸酯、PEG-20 二油酸酯、PEG-32 油酸酯、PEG-200 油酸酯、PEG-400 油酸酯、PEG-15 硬脂酸酯、PEG-32 二硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-20 二月桂酸酯、PEG-25 甘油基三油酸酯、PEG-32 二油酸酯、PEG-20 甘油基月桂酸酯、PEG-30 甘油基月桂酸酯、PEG-20 甘油基硬脂酸酯、PEG-20 甘油基油酸酯、PEG-30 甘油基油酸酯、PEG-30 甘油基月桂酸酯、PEG-40 甘油基月桂酸酯、PEG-40 棕榈仁油、PEG-50 氢化蓖麻油、PEG-40 蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、PEG-60 蓖麻油、PEG-40 氢化蓖麻油、PEG-60 氢化蓖麻油、PEG-60 玉米油、PEG-6 癸酸 / 辛酸甘油酯、PEG-8 癸酸 / 辛酸甘油酯、聚甘油基-10 月桂酸酯、PEG-30 胆固醇、PEG-25 植物甾醇、PEG-30 大豆甾醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40 去水山梨醇油酸酯、PEG-80 去水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、POE-9 月桂基醚、POE-23 月桂基醚、POE-10 油基醚、POE-20 油基醚、POE-20 硬脂酰醚、生育酚 PEG-100 琥珀酸酯、PEG-24

胆固醇、聚甘油基-10 油酸酯、吐温 40、吐温 60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG10-100 壬基酚系列、PEG15-100 辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0351] 适合的亲脂性表面活性剂包括（仅为举例）：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙酰化甘油脂肪酸酯；低级醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；山梨糖醇酐脂肪酸酯；聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯；甾醇和甾醇衍生物；聚氧乙烯化甾醇和甾醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；单和二甘油酯的乳酸衍生物；多元醇与选自甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一种的疏水性酯基转移产物；油溶性维生素 / 维生素衍生物及其混合物。在该组中，优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物，或者为多元醇与选自植物油、氢化植物油和甘油三酯中的至少一种的疏水性酯基转移产物。

[0352] 在一个实施方式中，所述组合物可以包括增溶剂以确保多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂良好的溶解和 / 或溶出，并且使得多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂的沉淀最小化。这对于非口服使用的组合物（例如，用于注射的组合物）可能是特别重要的。也可以加入增溶剂来增加亲水性药物和 / 或其它组分（例如表面活性剂）的溶解度，或者保持该组合物为稳定或均一的溶液或分散液。

[0353] 适合的增溶剂的实例包括但不限于以下的物质：醇和多元醇，例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露醇、乙二醇单乙基醚（transcutol）、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其它的纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；平均分子量约 200 ~ 约 6000 的聚乙二醇的醚，例如四氢糠醇 PEG 醚（四氢呋喃聚乙二醇醚（glycofurol））或甲氧基 PEG；酰胺和其它含氮的化合物，例如 2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮；酯，例如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、甘油三乙酸酯、丙二醇单醋酸酯、丙二醇二醋酸酯、 ϵ -己内酯及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体；以及本领域已知的其它增溶剂，例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙醚和水。

[0354] 也可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇 200-100、四氢呋喃聚乙二醇醚、乙二醇单乙基醚、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨糖醇、甘油、甘油三乙酸酯、乙醇、PEG-400、四氢呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。

[0355] 可以包含的增溶剂的量没有特别的限制。给定的增溶剂的量可以限制为生物可接受的量，其可以由本领域技术人员很容易地确定。在某些情况下，包括大大超过生物可接受量的增溶剂，例如以使药物的浓度最大化，并在将该组合物施用于患者之前使用常规的技术（例如蒸馏或蒸发）除去过量的增溶剂可能是有利的。因此，如果增溶剂存在，基于药物以及其它赋形剂的合并重量，增溶剂可以是 10%、25%、50%、100% 或高至约 200%（重量）的重量比。如果需要，也可是使用非常少量的增溶剂，例如 5%、2%、1% 或甚至更少。典型地，增溶剂以约 1% ~ 约 100%，更典型的约 5% ~ 约 25%（重量）的量存在。

[0356] 所述组合物可以进一步包含一种或多种药学上可以接受的添加剂和赋形剂。这些

添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂 (viscomodulator)、渗透压调节剂 (tonicifier)、矫味剂、着色剂、芳香剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及其混合物。

[0357] 此外,为了方便加工、提高稳定性或者为了其它的原因,可以将酸或碱加入到组合物中。药学可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水方解石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三羟甲基氨基甲烷 (TRIS) 等。同样适合的碱是药学上可接受的酸的盐,例如,醋酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸 (hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。也可以使用多元酸的盐,例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当所述碱是盐时,阳离子可以是任何方便且药学上可接受的阳离子,例如铵、碱金属、碱土金属等。实例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0358] 适合的酸是药学上可接受的有机或无机酸。适合的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。适合的有机酸的实例包括醋酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0359] 用于注射的药物组合物在某些实施方式中,本发明提供用于注射的药物组合物,其包含降低或消除多巴胺能药物副作用的药物。在某些实施方式中,本发明提供用于注射的药物组合物,其包含多巴胺能药物和降低或消除多巴胺能药物副作用的药物的组合,以及适合注射的药用赋形剂。组合物中药物组分和量为此处所描述的。

[0360] 其中本发明的新型组合物可以引入以通过注射施用的形式包括利用麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、右旋糖,或无菌水溶液,以及类似药学赋形剂的水性或油性混悬液或乳液。

[0361] 盐水溶液通常也用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等 (及其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。例如,可以通过使用包衣 (例如卵磷脂),通过在分散剂的情况下维持所需的颗粒尺寸以及通过使用表面活性剂保持适当的流动性。可以通过各种抗细菌和抗真菌药物防止微生物的活动,例如对羟苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。

[0362] 通过按照需要与上述列举的各种不同的其它成分一起将烟碱样受体调节剂和 / 或多巴胺能药物以所需的量加入到适当的溶剂中,然后无菌过滤制备成无菌的注射溶液。通常,通过将各种无菌的活性成分加入到无菌的载体 (其包含基本的分散介质和选自上述列举成分的所需的其它成分) 中制备分散剂。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法为真空干燥和冷冻干燥技术,其从之前无菌过滤的溶液产生活性成分和任何附加的所需成分的粉末。

[0363] 用于局部 (例如,经皮) 递送的药物组合物在某些实施方式中,本发明提供用于经皮递送的药物组合物,其包含降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂,以及

适合经皮递送的药用赋形剂。在某些实施方式中,本发明提供用于经皮递送的药物组合物,其包含多巴胺能药物与降低或消除该多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂的组合,以及适合经皮递送的药用赋形剂。在某些实施方式中,如本文中另外所描述的,所述降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂是烟碱样受体激动剂,例如烟碱。所述组合物中烟碱样受体调节剂的成分和含量为如此处所描述。

[0364] 本发明的组合物可以配制成用于区域或局部施用的固体、半固体或液体形式的制剂,例如凝胶剂、水溶性凝胶剂、乳膏剂、洗剂、混悬剂、泡沫剂、粉剂、膏剂、软膏、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲基亚砜(DMSO)的溶液。通常,具有更高密度的载体能够向区域提供更长时间的活性成分接触。相反,溶液制剂可以向选定的区域提供活性成分更加直接的接触。

[0365] 所述药物组合物也可以包含适合的固体或凝胶相载体或赋形剂,其为使得治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的透过增加,或有助于治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的递送的化合物。存在许多用于局部制剂领域的技术人员已知的增强渗透的分子。这些载体和赋形剂的实例包括但不限于湿润剂(例如,尿素)、二醇类(例如,丙二醇)、醇类(例如,乙醇)、脂肪酸(例如,油酸)、表面活性剂(例如,异丙基豆蔻酸酯和十二烷基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砷、萜类(例如,薄荷醇)、胺、酰胺、链烷烃、链烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[0366] 在本发明的方法使用的另一种制剂使用经皮递送装置(例如药物贴片或微型泵)。该经皮装置可以用于以控制量连续或不连续灌注烟碱样受体调节剂,而可以有或没有多巴胺能药物。因此,在某些实施方式中,本发明提供引入烟碱样受体调节剂(例如,激动剂,如烟碱)的经皮装置。在某些实施方式中,本发明提供与多巴胺能药物(例如,左旋多巴)结合引入烟碱样受体调节剂(例如,激动剂,如烟碱)的经皮装置。

[0367] 用于递送药物的经皮装置的构造和使用在本领域是已知的。参见,例如美国专利 No. 5,023,252、4,992,445 和 5,001,139。这些装置可以构造成用于连续的、脉冲的或依需要递送药物。

[0368] 用于吸入的药物组合物。用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液,以及粉末。液体或固体组合物可以包含如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。优选地,通过口或鼻呼吸途径施用该组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体雾化在优选的药学上可接受的溶剂中的组合物。雾化的溶液可以从雾化装置直接吸入或者雾化装置可以附着到面罩或间歇正压呼吸机上。可以从以合适的方式递送制剂的装置施用溶液、混悬液或粉末组合物,优选经口或经鼻。

[0369] 其它的药物组合物药物组合物也可以由此处描述的组合物和适合舌下、口腔、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的一种或多种药学上可接受的赋形剂制备。这些药物组合物的制剂是本领域公知的。参见,例如,Anderson, Philip O.;Knoben, James E.; Troutman, William G 编辑, Handbook of Clinical Drug Data, 第 10 版, McGraw-Hill, 2002; Pratt 和 Taylor 编辑, Principles of Drug Action, 第三版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung 编辑, Basic and Clinical Pharmacology, 第九版, McGraw Hill, 2003; Goodman 和 Gilman 编辑, The Pharmacological Basis of

Therapeutics, 第十版, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 第 20 版., Lippincott Williams & Wilkins., 2000 ; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 32 版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999) ; 其全部以引用的方式并入本申请。

[0370] B. 试剂盒

[0371] 本发明也提供试剂盒。所述试剂盒包括降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂 (在适合的包装中) 以及可以包括使用说明、临床研究的说明、副作用列表等的书面材料。所述试剂盒可以进一步包含具有副作用的多巴胺能药物。在某些实施方式中, 在试剂盒中, 多巴胺能药物和降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂作为独立容器中的独立的组合物提供。在某些实施方式中, 多巴胺能药物和降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂作为在试剂盒的容器中的单一组合物提供。适合的包装和用于使用的附加物品 (例如, 用于液体制剂的量杯、使空气暴露量最小化的箔包装材料等) 在本领域中是已知的且可以包括在试剂盒中。

[0372] 方法

[0373] 在另一方面, 本发明提供方法, 包括治疗方法和提高物质的疗效的方法。

[0374] 此处使用的术语“动物”或“动物受试者”包括人及其它哺乳动物。所述方法通常涉及施用用于治疗一种或多种疾病的一种或多种药物。可以使用药物的组合来治疗一种疾病或多种疾病或者调节组合中一种或多种药物的副作用。

[0375] 此处使用的术语“治疗”及它的语法等同词语包括达到治疗的益处和 / 或预防益处。治疗益处意指根除或改善所治疗的基础疾病。另外, 治疗益处通过根除或改善一种或多种与基础疾病有关的生理学症状而达到, 由此在患者中观察到改善, 即使患者可能仍然遭受基础疾病的困扰。对于预防益处, 所述组合物可以施用于具有发生特定疾病的风险的患者, 或者施用于报告有疾病的一种或多种生理学症状的患者, 即使该疾病的诊断可能没有完成。

[0376] 在某些实施方式中, 本发明提供了通过向患有疾病的动物施用足以降低或消除与多巴胺能药物相关的副作用的有效量的烟碱样受体调节剂而治疗疾病的方法。在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂降低或消除与多巴胺能药物相关的多种副作用。在某些实施方式中, 所述动物是哺乳动物, 例如人。

[0377] 在某些实施方式中, 本发明提供了通过向患有疾病的动物施用有效量的多巴胺能药物和足以降低或消除该多巴胺能药物副作用的量的烟碱样受体调节剂而治疗疾病的方法。在某些实施方式中, 所述调节剂降低或消除多巴胺能药物的多种副作用。在某些实施方式中, 所述动物是哺乳动物, 例如人。

[0378] 所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂是共同施用的。此处使用的“共同施用”、“联合施用”及其语法同义词语包括向动物施用两种或多种药物以使得两种药物和 / 或它们的代谢产物同时在动物中存在。共同施用包括以独立的组合物同时施用, 以独立的组合物在不同时间施用, 或者以其中两种药物都存在的组合物施用。因此, 在某些实施方式中, 所述烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物以单一的组合物施用。在某些实施方式中, 所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂在组合物中混合。典型地, 所述多巴胺能药物以足以产生疗效的量存在于组合物中, 而所述烟碱样受体调节剂以足以降低该多巴胺能药物副作用的量存在于组合物中。在某些实施方式中, 所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在, 且与

不用烟碱样受体调节剂时相比,所述烟碱样受体调节剂以足以降低多巴胺能药物的副作用平均至少约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90 或 90% 以上,或者基本上消除副作用的量存在。在某些实施方式中,每次当所述个体中希望来自所述多巴胺能药物的疗效时,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂共同施用于个体。在某些实施方式中,共同施用包括以相同的剂型同时施用所述多巴胺能药物和烟碱或者以独立的剂型同时施用多巴胺能药物和烟碱。在某些实施方式中,多巴胺能药物以单独施用多巴胺能药物时的有效量的 100% - 约 75% 的量存在。

[0379] 在某些实施方式中,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,而所述烟碱样受体调节剂以足以在施用多巴胺能药物之后的至少约 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80 或 90 分钟内降低或消除多巴胺能药物的副作用的量存在。

[0380] 在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂与有效量的例如卡比多巴的药物(其阻断血液中左旋多巴向多巴胺的转化)共同施用。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂与有效量的 COMT 抑制剂(例如,恩他卡朋)共同施用。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和 / 或烟碱样受体调节剂与有效量的 B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂(例如司来吉兰)共同施用。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂与有效量的金刚烷胺共同施用。

[0381] 所述多巴胺能药物和降低或消除多巴胺能药物的至少一种副作用的烟碱样受体调节剂的施用可以是任何适合的方式。如果药物以独立的组合物施用,它们可以通过相同的途径或通过不同的途径施用。如果药物以单一组合物施用,它们可以通过任何适合的路径施用。在某些实施方式中,所述药物以单一组合物通过口服施用途施用。在某些实施方式中,所述药物以单一组合物通过经皮施用途施用。在某些实施方式中,所述药物以单一组合物通过注射施用。在某些实施方式中,每次在个体中希望来自所述多巴胺能药物的疗效时,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂以单一组合物施用于个体。在某些实施方式中,多巴胺能药物以单独施用多巴胺能药物时的有效量的 100% - 约 75% 的量存在。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物以足以发挥疗效的量存在,而所述烟碱样受体调节剂以足以在施用多巴胺能药物之后的至少约 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80 或 90 分钟内降低或消除多巴胺能药物的副作用的量存在。

[0382] 在某些实施方式中,所述降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂是烟碱样受体激动剂,烟碱样受体激动剂是如此处所描述的。在某些实施方式中,使用烟碱。剂量是如对于组合物所使用的剂量。典型地,所述烟碱样受体调节剂的日剂量为约 0.05 ~ 约 100mg / kg。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂的日剂量少于 93mg / 天。

[0383] 所述多巴胺能药物可以是此处描述的任何多巴胺能药物。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物是此处描述的左旋多巴或多巴胺激动剂。

[0384] 本发明的方法可以用于治疗其中使用具有副作用的一种或多种多巴胺能药物的任何适合的疾病。所述疾病的实例包括但不限于帕金森病、阿尔茨海默氏病、多巴反应性肌张力障碍、脑瘫、缺血后收缩功能障碍、严重卵巢过度刺激综合征、小儿运动障碍和非少尿型肾衰竭。

[0385] 例如,在某些实施方式中,本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的多巴胺能药物(例如,左旋多巴)和有效量的降低或消除多巴胺能药物引起的运动障碍

的药物来治疗帕金森病患者以防止运动障碍。

[0386] 在其它的实施方式中,本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的多巴胺能药物(例如,左旋多巴)和有效量的降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂来治疗缺血后收缩功能障碍。

[0387] 在再其它的实施方式中,本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的多巴胺能药物(例如,左旋多巴)和有效量的降低或消除多巴胺能药物副作用的药物来治疗严重卵巢过度刺激综合征。

[0388] 在其它的实施方式中,本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的多巴胺能药物(例如,左旋多巴)和有效量的降低或消除多巴胺能药物副作用的药物来治疗小儿运动障碍。

[0389] 在某些实施方式中,本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的多巴胺能药物(例如,左旋多巴)和有效量的降低或消除多巴胺能药物副作用的药物来治疗非少尿型肾衰竭。

[0390] 当联合使用多巴胺能药物和降低或消除该多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂时,可以使用如此处描述的这两种药物的任何适合的比例,例如摩尔比例、w / w 比例、w / v 比例或 v / v 比例。在某些实施方式中,所述多巴胺能药物以单独施用多巴胺能药物时的有效量的 100% - 约 75% 的量存在。

[0391] 本发明进一步提供通过将烟碱样受体调节剂施用于已经接受了足以产生一种或多种副作用的量的多巴胺能药物而逆转多巴胺能药物的一种或多种副作用的方法。所述方法特别用于希望快速逆转多巴胺能药物的一种或多种副作用的情形。可以使用此处描述的任何适合的烟碱样受体调节剂。

[0392] 在某些实施方式中,本发明提供一种通过向人施用足以部分或完全地逆转多巴胺能药物副作用的量的烟碱样受体调节剂而逆转人体的多巴胺能药物副作用的方法,其中该人已经接受过足以产生副作用的量的所述多巴胺能药物。在某些实施方式中,该人已经接受过产生副作用的过量多巴胺能药物。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂为激动剂,例如烟碱。典型地,所述激动剂以足以部分或完全地逆转多巴胺能药物副作用的剂量通过口服施用或经皮递送方式而施用。在某些实施方式中,所述激动剂通过脉冲递送方式而投送。在某些实施方式中,所述激动剂以足以在施用多巴胺能药物之后的至少约 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80 或 90 分钟内降低或消除多巴胺能药物的副作用的量施用。

[0393] 在另一方面,本发明包括减轻运动障碍的方法,包括向患有运动障碍的动物施用足以减轻运动障碍的量的烟碱样受体调节剂。

[0394] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂为此处描述的激动剂或拮抗剂。在某些实施方式中,所述烟碱样受体激动剂调节包含至少一个 α 亚基的烟碱样受体或包含至少一个 α 亚基和至少一个 β 亚基的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述 α 亚基选自 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$,而所述 β 亚基选自 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 4$ 中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体激动剂调节由选自 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 5\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ 、 $\alpha 6\beta 2\beta 3$ 和 $\alpha 4\alpha 2\beta 2$ 的亚基组成的烟碱样受体。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂调节包括选自 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ 和 $\alpha 7$ 的至少一个 α 亚基的烟碱样受体。

[0395] 施用

[0396] 本发明涉及施用例如降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂。在某些实施方式中,产生副作用的多巴胺能药物与降低该多巴胺能药物副作用效应的烟碱样受体调节剂结合施用。在某些实施方式中,也施用其它药物,例如,其它的多巴胺能药物或其它的治疗药物。当两种或多种药物共同施用时,它们可以以任何适合的方式(如作为独立的组合物、以相同的组合物)通过相同或通过不同的施用途径共同施用。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂和/或多巴胺能药物施用于受试者的上胃肠道。

[0397] 在某些实施方式中,所述降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂以单剂量施用。这可以是将药物引入到动物体内以快速降低已经存在于身体中的多巴胺能药物的副作用的情况。典型地,为了快速地引入所述烟碱样受体调节剂,这种施用通过注射进行,例如静脉注射。然而,可以使用其它合适的途径。当与用于治疗急性病症的多巴胺能药物(例如,产生副作用的多巴胺能药物)一起施用时,也可以使用单剂量的降低或消除多巴胺能药物副作用的药物。

[0398] 在某些实施方式中,所述降低或消除多巴胺能药物副作用的烟碱样受体调节剂以多剂量施用。给药可以是每天约1次、2次、3次、4次、5次、6次或超过6次。给药可以是每月约1次、每两周1次、每周1次或每隔一天1次。在一个实施方式中,所述多巴胺能药物是左旋多巴。在另一实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂每天约1次~每天约6次一起施用。在某些实施方式中,每次在个体中希望所述多巴胺能药物的疗效时,烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物施用于所述个体。在另一实施方式中,所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂连续施用少于约7天。在再另一实施方式中,连续施用超过约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在某些情况下,只要需要就实现并维持连续施用。在某些实施方式中,所述降低或消除物质和/或多巴胺能药物的副作用的烟碱样受体调节剂连续或以脉冲方式(例如,使用微型泵、贴剂或植入导管)施用。

[0399] 只要需要,可以连续施用本发明的烟碱样受体调节剂。在某些实施方式中,本发明的药物施用超过1、2、3、4、5、6、7、14、28天或1年。在某些实施方式中,本发明的药物施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在某些实施方式中,本发明的药物在持续的基础上(例如,为了治疗慢性效应)长期施用。

[0400] 在某些实施方式中,将包含烟碱样受体调节剂的组合物施用于个体以降低或消除该个体中多巴胺能药物的副作用,其中组合物中烟碱样受体调节剂的释放降低或消除该多巴胺能药物的副作用。在某些实施方式中,为了消除或降低多巴胺能药物的副作用,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物可以先于多巴胺能药物存在于血流中。例如,这可以通过与多巴胺能药物分离地施用烟碱样受体调节剂或者通过以配制成使得烟碱样受体调节剂在多巴胺能药物之前到达血流的同一组合物施用烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物而实现。例如,可以使用其中按照需要一种活性药物直接释放而另一药物缓慢/延迟释放的剂型(例如,包含两种药物的双层片剂)。用于差分释放的多药剂型的实例是已知的,例如描述在美国专利7,011,849、6,221,394、5,073,380、20070104787、20060204578、20060057202、20050276852和20050266032中的剂型。

[0401] 在某些实施方式中,将所述烟碱样受体调节剂和/或多巴胺能药物配制成快速溶解的口服崩解片。这些片剂可以用或不用水吞咽。口服崩解片的实例是已知的,例如描述在美国专利7,282,217、7,229,641、6,368,625、6,365,182、6,221,392和6,024,981中的那

些。

[0402] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物在多巴胺能药物之前的 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1 小时存在于血液中。在其它实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物在多巴胺能药物之前的 59、50、40、35、30、25、20、10、5、4、3、2、1 分钟存在于血流中。

[0403] 在本发明的另一方面,为了消除或降低多巴胺能药物的副作用,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物可以在多巴胺能药物之后存在于血流中。这可以通过与多巴胺能药物分离地施用烟碱样受体调节剂或者通过以配制成使得烟碱样受体调节剂在多巴胺能药物之后到达血流的同一组合物施用烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物而实现。

[0404] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物在多巴胺能药物之后的 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1 小时存在于血液中。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物在多巴胺能药物之后的 59、50、40、35、30、25、20、10、5、4、3、2、1 分钟存在于血流中。

[0405] 在一个实施方式中,烟碱样受体调节剂或代谢产物具有与第一血浆半衰期相差至少约 3 个小时的第二血浆半衰期,其中施用的剂型在一段时间内提供多巴胺能药物的治疗范围内的血浆浓度,该时间段比所述剂型提供的烟碱样受体调节剂或代谢产物处于治疗范围内的血浆浓度的时间共延长至少约 70% 的时间。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或代谢产物和多巴胺能药物具有相似的半衰期。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或该烟碱样受体调节剂的代谢产物的半衰期为 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1.5、1 小时。

[0406] 在某些实施方式中,本发明的剂型包括多层片剂。在一个实施方式中,本发明的剂型包括含有第一层和第二层的双层片剂,所述第一层包含烟碱样受体调节剂或代谢产物并具有第一血浆半衰期,而所述第二层包含具有与第一血浆半衰期相差至少约 3 个小时的第二血浆半衰期的多巴胺能药物,其中,所述双层片剂在一段时间内提供多巴胺能药物处于治疗范围内的血浆浓度,该时间比所述双层片剂提供的烟碱样受体调节剂或代谢产物处于治疗范围内的血浆浓度的时间共延长至少约 70% 的时间。

[0407] 在再其它的实施方式中,所述第二和第一血浆半衰期相差至少 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2 或 1 小时。在某些实施方式中,所述第二和第一血浆半衰期相似。

[0408] 在某些实施方式中,本发明包括含有速释层和缓释层的多层片剂。在某些实施方式中,所述速释层包含烟碱样受体激动剂或代谢产物,而所述缓释层包含多巴胺能药物。在某些实施方式中,所述速释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物,而所述缓释层包含独立地选自烟碱样受体激动剂和多巴胺能药物的一种或多种治疗药物。在某些实施方式中,所述速释层包含多巴胺能药物,而所述缓释层包含烟碱样受体调节剂或代谢产物。在某些实施方式中,所述速释层或缓释层包含第三治疗药物例如此处描述的药物。药物的实例包括但不限于金刚烷胺、卡比多巴和恩他卡朋。

[0409] 有效量的烟碱样受体调节剂和 / 或有效量的多巴胺能药物可以通过施用具有相似用途的药物的任何可接受的施用方式单剂量或多剂量地施用,包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径、通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠外、肌内、皮下、口服、局部、作为吸入剂或通

过灌注或涂覆的装置,例如植入导管。

[0410] 在某些实施方式中,施用有效量的烟碱样受体调节剂以使该烟碱样受体调节剂在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度,其中所述临界浓度是降低或消除多巴胺能药物引起的副作用所必需的浓度。不同形式的施用的实例包括但不限于以单剂量、多剂量或通过脉冲施用而施用。在某些实施方式中,在烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物已经降低或消除多巴胺能药物引起的副作用之后,该烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物的浓度将在副作用发生的部位(例如,全身的,如在血流中;或副作用发生的组织中)降低。

[0411] 在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使在多巴胺能药物达到产生副作用的血流或组织之前的 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1 小时烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使在多巴胺能药物达到产生副作用的血流或组织之前的 59、50、40、35、30、25、20、10、5、4、3、2、1 分钟烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。

[0412] 在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使在多巴胺能药物达到产生副作用的血流或组织之后的 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1 小时烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使在多巴胺能药物达到产生副作用的血流、血浆或组织之后的 59、50、40、35、30、25、20、10、5、4、3、2、1 分钟烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。

[0413] 在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使在副作用达到峰值时烟碱样受体调节剂和 / 或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使需要消除的副作用达到峰值之前的 48、36、24、12、10、8、6、5、4、3、2、1 小时烟碱样受体调节剂和 / 或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使需要消除的副作用达到峰值之前的 59、50、40、35、30、25、20、10、5、4、3、2、1 分钟烟碱样受体调节剂和 / 或烟碱样受体调节剂的代谢产物在需要消除副作用的血流、血浆或组织中达到临界浓度。

[0414] 在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 1pg / ml ~ 约 1mg / ml。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 1pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 50pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 100pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 500pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 1ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 10ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 100ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 200ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 300ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 400ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 500ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 600ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 700ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 800ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 900ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 1 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 10 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 100 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 500 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 600 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 700 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 800 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 900 μ g / ml ~ 约

1mg / ml。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 200ng / ml ~ 约 420ng / ml。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 1ng / ml ~ 约 20ng / ml。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 1ng / ml ~ 约 5ng / ml。在某些实施方式中,所述烟碱样受体调节剂或烟碱样受体调节剂代谢产物的临界浓度为约 20ng / ml ~ 约 100ng / ml。

[0415] 在某些实施方式中,施用烟碱样受体调节剂以使烟碱样受体调节剂或代谢产物在施用多巴胺能药物之后的至少约 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80 或 90 分钟内降低或消除多巴胺能药物的副作用。

[0416] 所述烟碱样受体调节剂和多巴胺能药物可以此处描述的剂量施用(参见,例如组合物部分)。多巴胺能药物的剂量范围在本领域是已知的。在本领域也已知:由于多巴胺能药物(例如,左旋多巴)药物代谢动力学在个体之间的差异,为了获得最佳治疗,给药方案的个性化是必要的。可以通过例行试验找到烟碱样受体调节剂的给药剂量。对于烟碱样受体激动剂(例如,烟碱),典型的日剂量范围为,例如约 1 ~ 5000mg、或约 1 ~ 3000mg、或约 1 ~ 2000mg、或约 1 ~ 1000mg、或约 1 ~ 500mg、或约 1 ~ 100mg、或约 10 ~ 5000mg、或约 10 ~ 3000mg、或约 10 ~ 2000mg、或约 10 ~ 1000mg、或约 10 ~ 500mg、或约 10 ~ 200mg、或约 10 ~ 100mg、或约 20 ~ 2000mg、或约 20 ~ 1500mg、或约 20 ~ 1000mg、或约 20 ~ 500mg、或约 20 ~ 100mg、或约 50 ~ 5000mg、或约 50 ~ 4000mg、或约 50 ~ 3000mg、或约 50 ~ 2000mg、或约 50 ~ 1000mg、或约 50 ~ 500mg、或约 50 ~ 100mg、或约 100 ~ 5000mg、或约 100 ~ 4000mg、或约 100 ~ 3000mg、或约 100 ~ 2000mg、或约 100 ~ 1000mg、或约 100 ~ 500mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为约 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 0.9mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 1.8mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 2.4mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 3mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 6mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 7mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 8mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 9mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 12mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 14mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 18mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 21mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 24mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 32mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量为 50mg。在某些实施方式中,烟碱的日剂量低于 93mg。日剂量范围可以如此处描述的取决于烟碱样受体激动剂的形式和/或烟碱样受体激动剂施用时的因素。

[0417] 在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 1pg / ml ~ 约 1mg / ml。在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 1pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 50pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 100pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 500pg / ml ~ 约 1ng / ml、或约 1ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 10ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 100ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 200ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 300ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 400ng / ml ~ 约 500ng / ml、或约 500ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 600ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 700ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 800ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 900ng / ml ~ 约 1 μ g / ml、或约 1 μ g / ml ~ 约

1mg / ml、或约 10 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 100 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 500 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 600 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 700 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 800 μ g / ml ~ 约 1mg / ml、或约 900 μ g / ml ~ 约 1mg / ml。在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 200ng / ml ~ 约 420ng / ml。在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 1ng / ml ~ 约 20ng / ml。在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 1ng / ml ~ 约 5ng / ml。在某些实施方式中,烟碱的日剂量使得烟碱或烟碱代谢产物的血浆水平为约 20ng / ml ~ 约 100ng / ml。

[0418] 当以包含一种或多种多巴胺能药物的组合物施用烟碱样受体调节剂(例如,激动剂,如烟碱)且该多巴胺能药物具有比烟碱样受体调节剂更短的半衰期时,可以相应地调节所述多巴胺能药物和烟碱样受体调节剂的单位剂型。

[0419] 实施例

[0420] 实施例 1:烟碱减轻具有黑质纹状体损伤的猴子中左旋多巴引起的运动障碍

[0421] 材料与方法

[0422] 动物松鼠猴(*Saimiri sciureus*) ($n = 7$) 购自 World Wide Primates(Miami,FL)。动物体重介于 0.6 ~ 0.9kg,且从总体外观(牙齿、皮毛,其他)看属于成年后期。因为可得到较老的动物,所以使用可能是帕金森病更好的模型的雌猴。动物到达后隔离检疫,维持在控温的室内($27 \pm 3^\circ\text{C}$),相对湿度 $>30\%$,13 / 11 小时的昼 / 夜循环。猴食和水果 / 蔬菜每天供给一次,水不限。猴分笼而居以便于进行清楚的行为评价。动物 1 个月后解除隔离并开始处理。所有操作符合美国国立卫生研究院的实验动物饲养管理和使用指南,并经帕金森病研究所的实验动物管理和使用委员会批准。

[0423] 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶 (MPTP) 的施用损伤前,使得动物适应群体并按所述 (Langston 等 *Ann Neurol.* 2000 ;47 :S79 ~ 89) 对帕金森病症状进行评分。所有值在正常范围内。然后给猴皮下注射溶于盐水的 2.0mg / kg MPTP (Sigma, St-Louis, Missouri)。施用 MPTP 后 3 ~ 4 周对帕金森病症状进行评分。失能评分范围从 0 (正常) 到 28 (严重帕金森病动物)。对动物的以下方面进行评价:1) 空间运动减少(使用可利用的笼子空间减少),2) 身体运动徐缓(身体运动的缓慢度增加),3) 左侧操作灵巧和 4) 右侧操作灵巧,5) 平衡性,6) 冷僵 (freezing) 和 7) 动作性震颤。如果它们没有帕金森病症状,重复注射 MPTP (1.0 ~ 2.0mg / kg) 2 ~ 5 次,总剂量达到 3.5 ~ 13.5mg / kg。尽管多次施用 MPTP,仍有两只动物没有稳定的帕金森病症状。这两只猴没有显示出响应于对左旋多巴的治疗的可靠的运动障碍。

[0424] 烟碱治疗:然后所有猴子 ($n = 7$) 施用饮用溶液 3 周,饮用溶液含有可商业获得的橙味 **Gatorade**[®] 以掩盖烟碱的苦味 (图 1)。对照组 ($n = 4$) 仅持续施用 **Gatorade**[®], 而治疗组 ($n = 3$) 的 **Gatorade** 中加入烟碱 (游离碱)。烟碱给药以 50 μ g / ml 开始一周,150 μ g / ml 一周,接着的几周以每周 150g 的增量提高浓度,直至 650 μ g / ml (图 1)。由于动物相对较老,牙齿情况较差,干燥的食物颗粒用约 25ml 的 **Gatorade**[®] 或烟碱 - **Gatorade**[®] (对于治疗组) 软化以确保摄取足够的烟碱。烟碱治疗对体重或流体摄取没有显著影响,且猴子显示良好的健康状况。

[0425] 左旋多巴的施用:向猴子施用通过压碎**Sinemet**[®] CR100 / 25 (DuPont Pharma) 片并将其溶解于水中而制备的左旋多巴 / 卡比多巴 (分别为 5mg / kg 和 1.25mg / kg)。左旋多巴的这一剂量在对于帕金森病患者所规定的剂量范围内。猴子每天灌胃两次,每次间隔 3.5 小时,进行 8 周,采用 5 天用药 / 2 天停药的时间表 (Hsu 等, J Pharmacol Exp Ther. 2004 ;311 :770 ~ 777)。在左旋多巴治疗期间,早晨给与猴子水果,在下午左旋多巴给药后 3.5 小时给予食物颗粒以使胃肠吸收达到最佳。

[0426] 如所描述的 (Hsu 等, J Pharmacol Exp Ther. 2004 ;311 :770 ~ 777) 根据视频对运动障碍进行评分。这包括从 ~ 8 :00-9 :00AM 的 1 小时基线期 (没有药物),接着两个在 ~ 9 :00AM 和 ~ 12 :30PM 开始的 3.5 小时的左旋多巴治疗期。运动障碍评分由两个独立的对治疗未知的评价者以 30 分钟间隔评价 2 分钟时间。它们按 0 (无运动障碍) 到 4 的得分进行评分 ;1 分表示非持续的微弱的运动障碍 ;2 分表示持续的轻微的运动障碍 ;3 分表示损害保持静止的能力的中度运动障碍 ;4 分表示整体的和无运动能力的严重运动障碍。

[0427] 数据分析:本研究使用的左旋多巴治疗方案包括 5 天用药 / 2 天停药的时间表。每周的周一和周五进行帕金森病症状的评分,将这两天的评分平均。运动障碍评分通过将每周的周三和周四的分值平均而确定。所有值以所示动物数的均值 $\pm$ 标准误表示。结果采用配对 t 检验或方差分析 (ANOVA) 进行比较,接着进行邦弗朗尼多重比较事后检验 (Bonferroni multiple comparison post hoc test),使用 **Prism**[®] 程序 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA.)。0.05 水平被认为有意义。

[0428] 血浆可替宁水平的测定:血浆中可替宁 (烟碱的主要 (75%) 代谢物) 作为烟碱摄入的指标来测量 (Hukkanen 等, Pharmacol Rev. 2005 ;57 :79 ~ 115 和 Matta 等, Psychopharmacology (Berl). 2007 ;190 :269 ~ 319)。下午约 3 点时在氯胺酮麻醉 (肌肉注射 15 ~ 20mg / kg) 下从股静脉抽血 (1 ~ 2ml)。血液样品以 1,000 $\times$ g 离心 12 分钟,血浆于 -80 $^{\circ}$ C 保存。血浆可替宁水平采用 ELISA 试剂盒 (OraSure Technologies Inc, Bethlehem, PA) 测定。血浆可替宁水平是 303 $\pm$ 25 (n = 7), 落入在吸烟者中观察到的范围内 (Hukkanen 等, Pharmacol Rev. 2005 ;57 :79 ~ 115 和 Matta 等, Psychopharmacology (Berl). 2007 ;190 :269 ~ 319)。

[0429] 结果

[0430] 具有黑质纹状体损伤的猴中烟碱导致由左旋多巴引起的运动障碍减轻的时间过程:烟碱治疗 (n = 3) 与非烟碱治疗的动物 (n = 4) 相比在当天的时间过程中导致左旋多巴引起的运动障碍减轻。这种减轻在整个 8 周的研究期间观察到,第 2、4、6 和 8 周的数据见图 2。在未接受烟碱的猴中,在施用左旋多巴后快速发展的运动障碍在 30 ~ 90 分钟后达到最高,在剩下的两小时内减弱 (图 2)。与未接受烟碱的猴相比,烟碱治疗的动物运动障碍显著减轻。例如 8 周时,方差分析得出烟碱治疗的显著的主效应 ($F[1, 80] = 54.24, p < 0.0001$)。也存在时间的显著主效应 ($F[15, 80] = 8.95, p < 0.0001$)。

[0431] 接受烟碱治疗的猴中总体运动障碍的减轻:下一步通过评价时间过程的曲线下面积检测烟碱治疗对总体运动障碍反应的效应。与未接受烟碱治疗的猴比较,在接受烟碱治疗的动物中在所有时间点观察到明显的下降 (图 3)。例如在第 8 周这个时间点,通过方差分析 ($F[1, 10] = 11.41, p = 0.007$),得出烟碱的显著主效应,没有时间的效应。

[0432] 烟碱治疗降低峰值剂量运动障碍:峰值运动障碍被定义为在早晨或下午期间出现

的最大的运动障碍得分。与对照组比较,烟碱治疗动物在整个 8 周的左旋多巴处理期间峰值运动障碍降低(图 4)。例如在第 8 周时,通过 ANOVA 方差分析 ($F[1,10] = 7.90$, $p = 0.0184$) 得出烟碱的显著主效应,而没有时间的主效应。

[0433] 烟碱缩短了运动障碍的持续时间:第二次的每日左旋多巴施用后 3 小时,非烟碱治疗猴仍有明显的运动障碍,但是烟碱治疗的动物中没有(图 2,表 1)。方差分析 ($F[1,20] = 18.33$, $p = 0.0004$) 表明存在烟碱治疗的主效应,但是在 8 周的评价期内时间没有显示出差异(表 1)。

[0434] 表 1. 烟碱施用缩短左旋多巴引起的运动障碍的持续时间

[0435]

烟碱治疗	左旋多巴治疗周数				
	N	2/3	4	6	8
否	4	0.5 ± 0.3	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1
是	3	0.3 ± 0.3	0 *	0 *	0.2 ± 0.2

[0436] 各值是下午左旋多巴处理后 3 小时运动障碍评的均值 $\pm$ 标准误。

[0437] * $p < 0.05$ 与无烟碱治疗比较,采用方差分析,接着用邦弗朗尼事后检验。

[0438] 实施例 2:烟碱减轻左旋多巴引发的猴的运动障碍

[0439] 材料与方法

[0440] 材料与方法同实施例 1。

[0441] 结果

[0442] 交叉研究:图 2 ~ 4 和表 1 中所描述的数据清楚地显示烟碱施用减弱左旋多巴引起的运动障碍。接着进行交叉研究,其中原先接受烟碱的动物被给予载体 ($n = 3$),而载体处理动物现在施用烟碱 ($n = 4$)。停止左旋多巴处理。在饮用溶液中逐渐增加烟碱浓度(见图 1)至 $650 \mu\text{g} / \text{ml}$,动物在此浓度下维持 4 周。先前接受烟碱的猴给予载体饮用水相同的时间。然后在随后的 8 周时间内所有猴用左旋多巴处理 ($5\text{mg} / \text{kg}$, 每天两次,间隔 3.5 小时)。由于两组猴先前都接受过左旋多巴,因此它们被称为左旋多巴引发的。

[0443] 烟碱施用在左旋多巴引发的猴中减轻左旋多巴引起的运动障碍:对于这些分析,接受新处理的各个动物的评分与同一动物在原先处理期内(也就是在交叉前)的评分进行比较。图 5 结果用配对 t 检验显示,烟碱施用在所有时间点明显减轻总体运动障碍。运动障碍时间过程的分析也通过方差分析(例如,第 8 周, $F[1,114] = 15.89$, $p = 0.0001$) 显示在整个左旋多巴处理期内烟碱的主效应。在左旋多巴处理的最后 4 周内峰值运动障碍显著降低(第 6 周, $p = 0.0354$; 和第 8 周, $p = 0.0138$, 配对 t 检验)。通过烟碱治疗也使运动障碍持续时间减少,经方差分析 ($F[1,24] = 18.00$, $p = 0.0003$) 显示烟碱的显著主效应。因此,烟碱施用在先前接受左旋多巴的动物中减轻左旋多巴引起的运动障碍。

[0444] 烟碱撤药在左旋多巴引发的猴中增加左旋多巴引起的运动障碍:通过对照,在撤除烟碱治疗的动物中,在左旋多巴处理的第 4,6 和 8 周时总体运动障碍评分显著提高(图 6)。运动障碍的时间过程分析也显示在 8 周的左旋多巴处理中运动障碍增加,方差分析得出烟碱的明显主效应(例如第 8 周, $F[1,76] = 15.94$, $p = 0.0001$)。此外,在下午左旋多巴施用后 3 小时评价的运动障碍持续时间出现显著增加,两因素方差分析 ($F[1,16] = 5.33$, $p = 0.0346$) 得出烟碱的明显主效应。因此,烟碱撤药增强左旋多巴引起的运动障碍。

[0445] 施用烟碱不影响左旋多巴处理和未处理时的帕金森病症状：左旋多巴施用降低帕金森病评分，该评分是在施用左旋多巴后 1.5 ~ 2 小时其效应最大时测定的（图 7 和表 2）。烟碱治疗不影响左旋多巴处理和未处理时的帕金森病症状 ($F[1, 16] = 0.03, p = 0.8718$)。

[0446] 表 2. 烟碱施用不影响左旋多巴处理和未处理时的帕金森病症状

[0447]

左旋多巴处理	烟碱治疗	帕金森评分		
		试验 1	试验 2 (交叉)	均值 $\pm$ SE (n)
否	否	3.7, 6.1, 6.0	6.8, 7.4	6.0 $\pm$ 0.6 (5)
否	是	5.2, 6.6	4.1, 6.4, 5.9	5.6 $\pm$ 0.5 (5)
是	否	0.4, 0.4, 0.6	1.8, 0.9	0.8 $\pm$ 0.3 (5)
是	是	1.7, 1.5	0.8, 0.4, 0.8	1.0 $\pm$ 0.2 (5)

[0448] 图 7 显示施用烟碱对帕金森病的影响。白色柱表示无烟碱治疗，黑色柱表示烟碱治疗。在下午左旋多巴施用前和施用后 1.5 到 2 小时立即评价帕金森症状，此时预期出现最大的抗帕金森效应。本研究的 7 只动物中有两只未出现帕金森病症状，因此，未包括在该分析中。误差棒是烟碱治疗交叉之前和之后 5 只动物均值 $\pm$ 标准误。与未左旋多巴处理的同一组进行比较，采用 Mann-Whitney 检验，** $p < 0.01$ 。这些结果表明烟碱治疗仅影响运动障碍行为而不影响帕金森病症状。

[0449] 实施例 1 和实施例 2 的结果是首次显示烟碱治疗在非人灵长类中减轻左旋多巴引起的运动障碍。烟碱治疗可明显降低峰值运动障碍和运动障碍反应的持续时间。重要的是，这在左旋多巴处理或未处理时并不伴随帕金森病的恶化。对于用烟碱预治疗的动物，也就是未用左旋多巴处理的猴，左旋多巴引起的运动障碍减轻约 60%。此外，烟碱治疗在预先接受左旋多巴处理的猴，也就是经左旋多巴引发的猴，中使运动障碍减轻约 35%。

[0450] 实施例 3：连续烟碱递送对其抗运动障碍效应的影响

[0451] 动物：这些实验需要两组实验动物（见表 3）以确定微型泵减轻已损伤猴的运动障碍的效力。

[0452] 表 3：实施例 3 中的实验分组

组别	n	烟碱	左旋多巴处理
			(5 mg/kg 口服)
(1) MPTP 损伤的	8	否	是
(2) MPTP 损伤的	8	是	是

[0455] MPTP 处理所有动物通过注射 MPTP (1.5 ~ 2.0 mg / kg, 皮下注射) 进行损伤。动物在损伤后 3 ~ 4 周按照实施例 1 中所述的方法进行帕金森病评分。如果一只动物没有帕金森病症状，重复注射 MPTP 最多至 4 次。因此损伤过程可能要最长 4 个月以产生帕金森动物。每组需要 8 只动物，因为我们的目的是获得稳定的帕金森病症状。一般的，约 80% 的动

物产生稳定的帕金森病症状。然后,使得动物自最后一次 MPTP 注射起恢复 1 个月以确保在外科植入微型泵前动物获得稳定的帕金森病症状。

[0456] 微型泵递送:按照标准过程通过微型泵递送烟碱,采用 0.2ml 的泵(ALZET)释放烟碱超过 4 周时间。烟碱施用剂量为 0.5mg / kg / 天(游离碱)。这一剂量的选择是基于原有的本领域已知的在非人类灵长类上的数据。外科植入的含烟碱的微型泵及治疗表现出良好的耐受性,没有可觉察到的体重减轻或不良反应。非烟碱治疗组接受泵中的载体。血浆中烟碱和可替宁水平在微型泵植入后 1~2 周测定以保证如实施例 1 中所述的足够的烟碱剂量。目的是达到与我们当前涉及在饮用水中施用烟碱的研究中类似的浓度(约 500ng / ml)。每月更换泵以保证烟碱的供应维持恒定。动物在左旋多巴处理开始前接受烟碱 2 个月。

[0457] L-多巴:烟碱输注 2 个月后,两组猴(载体组或烟碱组)被强饲 L-多巴/卡比多巴(5mg / kg / 1.25mg / kg),上午 9:00 和下午 1:00 每日两次。治疗按照 5 天用药 2 天停药的时间表进行且进行至少 4 周。如果烟碱治疗减轻运动障碍,则继续 L-多巴处理(最长 2 个月)以使我们可以确定运动障碍的减轻可以维持多长时间。

[0458] 使用实施例 1 所述的改良的非人灵长类帕金森评价量表对帕金森病症状进行评分。采用实施例 1 详述的评分系统由视频监视运动障碍。贯穿整个治疗期(约 9 个月)中每周 3 次进行帕金森病症状评分。在这些动物采用 L-多巴处理时进行运动障碍评分。

[0459] 这些研究将测试可能增强烟碱的抗运动障碍作用的稳定烟碱施用的效应。不限于任何理论,连续的烟碱应用导致初始受体激活,接着受体脱敏或失活直至烟碱消失。然后受体脱敏或阻断被认为失导致纹状体 nAChRs 的代偿变化,依赖于脱敏的时期受体的变化可能更显著。因此,可以预料通过连续的烟碱治疗产生更持久的脱敏和受体变化。

[0460] 实施例 4:烟碱治疗减少大鼠的 L-多巴引起运动障碍样运动

[0461] 材料与方法

[0462] 动物模型-6-羟多巴胺损伤。我们使用 Cenci 及同事所描述的 6-羟多巴胺损伤的大鼠黑质纹状体损害模型(Cenci 等,1998Eur J Neurosci10:2694~2706;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci3:574~579)。成年雄性 SD 大鼠用异氟醚(isofluorane)麻醉,然后置于 Kopf 立体定位仪中。通过颅骨钻孔并颅内注射 6 μ g 的 6-羟多巴胺(2 μ g/ μ l),在两个独立的位点定位注射到右侧的上行多巴胺纤维束,总共 12 μ g 的 6-羟多巴胺。这两个损伤位点相对于前卤点和硬脑膜表面的位置坐标如下:(1)前后,-4.4;侧向,1.2;腹侧,7.8;牙床(tooth bar)-2.4;(2)前后,-4.0;侧向,0.75;腹侧,8.0;牙床+3.4(Cenci 等,1998Eur J Neurosci10:2694~2706;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci3:574~579)。所有过程符合 NIH 实验动物使用与管理指南并由实验动物管理和使用委员会批准。

[0463] 损伤的行为评价。作为黑质纹状体损伤的指标,大鼠在损伤后 3~4 周测试旋转行为。这一测试采用具有 4 个圆柱室(50cm 高 $\times$ 34cm 直径)的自动行为测量仪(ROTO MAX, AccuScan Instruments Inc. Columbus, Ohio, USA)完成。将大鼠放置在一个圆柱室中 30 分钟以使其适应,然后如以前所描述的(Visanji 等,2006,Neuropharmacology51:506~516)施用安非他明(4mg / kg,腹腔注射)。大鼠在注射后观察转圈行为 90 分钟。1 周后大鼠测试第 2 次,合并两次测试的数据。

[0464] 烟碱治疗方案。首先给予大鼠含 1%糖精的饮用溶液 3~4 天(图 8)。然后加入

浓度为 $25 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的烟碱, 3 ~ 4 天后增加至 $50 \mu\text{g} / \text{ml}$ 。动物在此剂量维持 3 周。然后在烟碱继续施用的情况下如下开始 L- 多巴的处理。

[0465] L- 多巴处理和 AIM 的行为测试。如所描述的 (Cenci 等, 1998Eur J Neurosci10 : 2694 ~ 2706 ; Cenci 等, 2002Nat Rev Neurosci3 : 574 ~ 579), 大鼠每天接受单次腹腔注射 $8\text{mg} / \text{kg}$ 左旋多巴甲酯加 $15\text{mg} / \text{kg}$ 苄丝肼 3 周 (图 8)。采用 Cenci 和同事研究的标度 (Cenci 等, 1998Eur J Neurosci10 : 2694 ~ 2706 ; Cenci 等, 2002Nat Rev Neurosci3 : 574 ~ 579) 对每天左旋多巴注射后发生的异常不自主运动 (AIM) 进行定量, 正如之前在本实验室所做的 (Cox 等, 2007, Exp. Neurol.)。将大鼠放入 Rotomax 测试箱。然后用 0 到 4 的标度进行评分 : 1 = 偶见 ; 2 = 常见 ; 3 = 持续但可被感观牵制 (sensory distraction) 打断 ; 4 = 持续、严重、不被感观牵制打断。评分类别如下 (1) 轴向肌张力障碍, 包括头和颈的扭曲姿势 ; (2) 口舌运动障碍, 具有定型颌运动和对侧舌伸出以及 (3) 前肢运动, 具有对侧前肢的张力障碍性运动。他们也对于自主运动障碍 (locomotive dyskinesia) 或具有对侧偏移的移动增加进行评价。然而, 由于这种运动响应的解释还不清楚 (Papa 等, 1994Brain Res662 : 69 ~ 74 ; Cenci 等, 1998Eur J Neurosci10 : 2694 ~ 2706), 这些评分未包括在研究中。

[0466] 自主运动障碍与上述的旋转行为不同。左旋多巴处理后, 大鼠每 20 分钟逐个进行观测, 共 3 小时。因此每个期间最多可能得到 108 个评分 (每次观测的最多评分 = 12 ; 每个期间的观测数 = 9)。大鼠由两个评价者进行评价, 其中之一采用盲法。

[0467] 数据分析。采用 Student's t 检验或方差分析确定统计学显著性, 接着按需要进行邦弗朗尼事后检验。数据以均值 $\pm$ SEM 表示。0.05 的 p 值水平认为具有统计学意义。

[0468] 结果

[0469] 烟碱治疗降低总体 AIM 评分。 $50 \mu\text{g} / \text{ml}$ 烟碱对 3 周 L- 多巴处理后的 AIM 总数的影响的时间过程见图 9 (左图)。图 9 中的各值代表 9 ~ 10 只大鼠的均值 $\pm$ SEM。采用邦弗朗尼事后检验, $*p < 0.05$ 。AIM 评分的降低在整个 3 小时期间都可观测到, 具有烟碱治疗 ($F(1, 153) = 15.83, p = 0.0001$) 和时间 ($F(8, 153) = 4.12, p = 0.0002$) 的明显主效应, 二者没有明显的相互作用 ($F(8, 153) = 0.388, p = 0.93$)。接下来的实验确定更低的烟碱剂量是否也减轻 AIM。因此, 饮用水中的烟碱浓度从 $50 \mu\text{g} / \text{ml}$ 降低至 $25 \mu\text{g} / \text{ml}$, 同时继续施用 L- 多巴 (见图 8)。低剂量烟碱 ($25 \mu\text{g} / \text{ml}$) 开始后 2 和 4 周时测试大鼠的 AIM。由于 2 周和 4 周时的结果相似, 将数据合并。图 9 (右图) 表明饮用水中使用 $25 \mu\text{g} / \text{ml}$ 烟碱时, 烟碱引起的 AIM 下降得到维持。两因素方差分析证明了烟碱治疗 ($F(1, 153) = 35.32, p < 0.0001$) 和时间 ($F(8, 153) = 2.06, p = 0.0428$) 的明显主效应, 没有明显的相互作用 ($F(8, 153) = 0.41, p = 0.92$)。

[0470] 烟碱治疗降低不同的 AIM 成分。正如之前已经表明的, AIM 由几种不同的成分组成 : (1) 轴肌张力障碍 ; (2) 口舌运动障碍 ; 以及 (3) 肢运动障碍。显示了 3 周和 6 ~ 8 周时间点的结果 (图 10)。图 10 中各值以 9 ~ 10 只大鼠的均值 $\pm$ SEM 表示, 采用 t- 检验, $*p < 0.05$ 和 $**p < 0.01$ 。在两个时间点, 两个剂量的烟碱均对前肢运动障碍有明显减轻, 在 6 ~ 8 周时间点轴运动障碍有明显减轻。存在口部运动障碍减弱的趋势, 但不明显。因此, 烟碱治疗减轻一部分 AIM, 但不能减轻另一部分 AIM。这些结果可能暗示烟碱区别影响了与 AIM 相关的分子机制。为证明这种可能性, 可以进行烟碱介导的 AIM 成分的降低与分子机制之间的相关性分析。

[0471] 烟碱对帕金森病相关行为的影响。我们在猴中进行的研究表明烟碱治疗减轻左旋多巴引起的运动障碍而不影响帕金森病症状。对大鼠的初步研究中,我们发现烟碱治疗不影响旋转行为,旋转行为是黑质纹状体损伤的指标 (Mabandla 等,2004Metab Brain Dis19 ;43 ~ 50 ;Howells 等,2005Behav Brain Res165 :210 ~ 220 ;Steiner 等,2006Exp Neurol199 :291 ~ 300)。采用 ROTOMAX(AccuScan System) 定量旋转程度,接受糖精 (8.2+3.7, n = 10) 的大鼠与接受烟碱 (8.4+6.7, n = 9) 的大鼠比较没有差别。也可以测试烟碱对旋转表现的影响。这是另一种用来评价药物对帕金森大鼠运动表现的影响的方法 (Lundblad 等,2003J Neurochem84 :1398 ~ 1410 ;Dekundy 等,2007Behav Brain Res179 :76 ~ 89)。

[0472] 目前数据表明烟碱治疗明显降低 6- 羟基多巴胺损伤大鼠模型的左旋多巴引起的 AIM。这些数据证明了饮用水中 25 和 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 的烟碱降低 AIM。烟碱的这一效应在至少 2 个月的左旋多巴处理下持续。这些结果很重要,因为它们进一步支持了烟碱可用于帕金森病中左旋多巴引起的运动障碍这一理念。

[0473] 实施例 5 :烟碱样受体激动剂对左旋多巴引起的运动障碍性运动的影响

[0474] 烟碱样受体激动剂,如芋螺毒素 MII、地棘蛙素、A-85380、野靛碱、洛贝林、毒藜碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21 和瓦伦尼克林,的效应,可采用前述的实施例中描述的模型进行测试。烟碱样受体激动剂在左旋多巴引起的运动障碍中的效应可采用实施例 4 中描述的啮齿动物模型进行测试。此外,可在非人类灵长动物模型中测试化合物,这类模型表现出帕金森病症状和非常近似于帕金森病 (如实施例 1 ~ 3 所述的帕金森病模型) 中的运动障碍。使用两种模型均可测试烟碱样受体。或者,烟碱样受体激动剂的测试可采用这里所述的模型的任一种以及本领域中已知的任何模型。

[0475] 啮齿动物模型

[0476] 6- 羟基多巴胺损伤。大鼠 (30) 首先采用实施例 4 所述的方法用 6- 羟基多巴胺损伤。

[0477] 损伤的行为评价。损伤后两 (2) 周测试大鼠的旋转行为作为黑质纹状体损伤的指标。这使用自动行为测量仪完成。监测基线活动三十 (30) 分钟,然后施用安非他明 (4mg / kg,腹腔注射)。因为与损伤的纹状体相比,安非他明引起未损伤的纹状体释放更多的多巴胺,因此动物转向身体同侧。旋转被监测九十 (90) 分钟。一 (1) 周后大鼠重新测试,合并两个 (2) 测定期的结果。具有超过 100 个旋转的评分的大鼠保留继续研究 (30 只动物中一般选出 20 ~ 25 只)。

[0478] 左旋多巴处理。大鼠 (20) 可以每天一次腹腔注射 8mg / kg 左旋多巴甲酯加 15mg / kg 苄丝肼三 (3) 周和更长时间 (Cenci 等,1998Eur J Neurosci10 :2694 ~ 2706 ;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci3 :574 ~ 579)。三 (3) 周的左旋多巴处理导致大多数大鼠出现 AIM。烟碱激动剂治疗后开始左旋多巴给药。

[0479] 左旋多巴引起的 AIM 的评价。左旋多巴引起的 AIM 可以如实施例 4 所述进行定量 (Cenci 等,1998Eur J Neurosci10 :2694 ~ 2706. ;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci3 :574 ~ 579 ;Cox 等,2007Exp Neurol)。这包括轴肌张力障碍、口舌运动障碍和前肢运动,大鼠对于各 AIM 成分进行以 0 到 4 的标度进行评分。左旋多巴治疗后大鼠每 20 分钟逐个观测,共 3 小时。因此各观测期间最多可能得到 108 个评分 (每次观测的最多评分 = 12 ;每

个观测期的观测数 = 9)。大鼠由两个评价者评价,其中之一采用盲法。

[0480] 烟碱激动剂给药方案。左旋多巴处理前,可以施用激动剂 2 ~ 3 周,优选在饮水水中施用。需要在使用损伤动物的试验开始前确定激动剂施用的最佳剂量和施用途径。如果还没有这一信息,可以先导研究来确定最佳给药方案。

[0481] 帕金森病症状的评价。如上所述的,评价安非他明和左旋多巴引起的对侧旋转以确定对帕金森病症状的影响。

[0482] 处理。所有的三十 (30) 只大鼠首先用 6- 羟多巴胺在一 (1) 周的时间内进行损伤。大鼠在 2 ~ 3 周后进行测试以通过评价响应于安非他明的身体同侧旋转 (20 ~ 25 只大鼠可接受的旋转) 来确定黑质纹状体的损伤程度。通常需要一 (1) 周评价动物的旋转行为; 20 ~ 25 只大鼠的行为测试通常需要两 (2) 周。第 4 周,组 1 将仅给予用载体 (例如,糖精)。组 2 将给予载体 (可能是糖精) 加激动剂。然后左旋多巴加苄丝肼在激动剂开始给予后两 (2) 周时施用。在左旋多巴施用开始后三 (3) 周测定 AIM。左旋多巴的处理始终持续。

[0483] 非人类灵长动物模型

[0484] 虽然大鼠是筛选化合物的优秀模型,但是非人灵长类研究以更近似于人类帕金森病的模型确保有效性。可设计试验以进一步优化对最有效的烟碱样受体激动剂施用给药方案和方式的理解。实施例 1 和 2 所述的非人类灵长动物模型可用于测试烟碱样受体激动剂对左旋多巴引起的运动障碍的影响。

[0485] 烟碱样受体激动剂持续递送对左旋多巴引起的运动障碍的影响可如实施例 3 所述的通过微型泵进行测试。

[0486] 实施例 6 :间断和持续的烟碱治疗在帕金森病大鼠模型中减轻左旋多巴引起的运动障碍

[0487] 方法

[0488] 动物。试验采用雄性 SD 大鼠 (开始体重为约 250 克),购自 Charles River Laboratories (Gilroy, CA)。它们每笼 2 只饲养于 12 ~ 12 小时昼 - 夜循环的控温室内,自由摄取食水。到达后 3 ~ 4 天,按前述方法 (Cenci 等,1998Eur J Neurosci 10 :2694 ~ 2706. ;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci 3 :574 ~ 579) 将大鼠用 6- 羟多巴胺进行单侧损伤。损伤过程中大鼠维持于异氟醚 (2%) 麻醉下。它们被置于 Kopf 立体定位仪中,并且在相对于前卤点和硬脑膜表面的以下坐标处进行颅骨钻孔:(1) 前后, -4.4 ;侧向, 1.2 ;腹侧, 7.8 ;牙床 -2.4 ;(2) 前后, -4.0 ;侧向, 0.75 ;腹侧, 8.0 ;牙床 +3.4 (Cenci 等,1998Eur J Neurosci 10 :2694 ~ 2706 ;Cenci 等,2002Nat Rev Neurosci 3 :574 ~ 579)。6- 羟多巴胺溶解于 0.02% 抗坏血酸 / 盐水中至 3 μ g / μ l 浓度。在这些位点中的各位点立体定位注射 2 μ l,共 12mg 到右上行多巴胺纤维束中。目标区域灌注 6- 羟多巴胺超过 2 分钟时间,使导管保留在注射点再 2 分钟。所有过程符合 NIH 实验动物使用与管理指南并由实验动物管理和使用委员会批准。

[0489] 行为测试。损伤后 2 和 3 周,采用自动的行为测量仪 (ROTO MAX, AccuScan Instruments Inc. Columbus, Ohio, USA) 测试大鼠的旋转行为。每只大鼠放置于圆柱玻璃箱中适应 30 分钟,然后施用安非他明 (4.0mg / kg,腹腔注射)。再进行行为观测 90 分钟,进行身体同侧旋转至少 100 次的大鼠用于进一步研究。

[0490] 烟碱治疗。当行为测试完成时,大鼠通过产生间歇给药情况的饮用水进行烟碱治疗或通过提供恒定水平的烟碱的微型泵进行处理。对于通过饮用水的施用,首先向大鼠提供含1%糖精(Sigma Chemical Co.,St.Louis,MO)以掩盖烟碱的苦味的溶液。2~3天的适应期后,将烟碱(游离碱,Sigma Chemical Co.,St.Louis,MO)加入到治疗组的含糖精的饮用溶液(pH7.0)中。以 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度开始给予烟碱2天。接着增加至 $50\mu\text{g}/\text{ml}$,且动物在此剂量下维持数周(图11)。流体摄入的测量表明溶液含烟碱的动物的饮水量少于载体处理的对照组,这与以前用小鼠的研究一致。大鼠表现健康,尽管随着连续给药体重出现一些小差别。

[0491] 在一系列独立的试验中,通过分泌烟碱28天的Alzet微型泵(2004型- $200\mu\text{l}$)持续向大鼠给予烟碱。按照制造商的说明皮下植入微型泵。微型泵里灌注灭菌水或水中的烟碱的碱以递送 $2\text{mg}/\text{kd}/\text{d}$ 的药量。接受含有载体或烟碱的微型泵的大鼠体重相近(表4)。

[0492] 表4. 长期接受烟碱的大鼠的血浆可替宁水平

	给药方式	处理	烟碱	大鼠数	[可替宁] ng/ml
[0493]	饮用水	糖精	0	10	0 ± 0
		烟碱	$50\mu\text{g}/\text{ml}$	9	987 ± 81
		烟碱	$25\mu\text{g}/\text{ml}$	9	303 ± 23
[0494]	微型泵	水	0 2 mg/kg/ 天	12	0 ± 0
		烟碱		12	336 ± 49

数值表示所示动物的均值 $\pm$ SEM

[0495] 左旋多巴处理。开始施用 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 烟碱后3周,大鼠每天单次腹腔注射 $8\text{mg}/\text{kg}$ 左旋多巴甲酯加 $15\text{mg}/\text{kg}$ 苄丝肼(均来自Sigma Chemical Co.,St.Louis,MO)(Cenci等,1998Eur J Neurosci10:2694~2706.;Cenci等,2002Nat Rev Neurosci3:574~579)。每天施用左旋多巴3周后,对异常不自主运动(AIM)进行定量。它们包括(1)轴肌张力障碍,颈和上身的对侧扭曲体态;(2)口舌运动障碍,定型下颌运动和对侧舌伸出以及(3)前肢运动障碍,重复性有节律的抽搐或对侧前肢张力障碍体态和/或对侧爪的抓取动作(Cenci等,1998Eur J Neurosci10:2694~2706.;Cenci等,2002Nat Rev Neurosci3:574~579;Carta等,2006Neurochem96:1718~1727)。大鼠按从0到4的标度对这三项AIM的各项进行如下评分:1=偶见;2=常见;3=持续但被感观牵制打断;4=持续、严重,不被感观牵制打断。注射后由两个评价者每20分钟评价动物行为,评价3小时,其中一人采用盲法。

这对每个动物产生共 9 个测试期。因此每只动物最多可能的评分为 108 个（每个观测期的最多评分 = 9 ; 3 小时观测期的数目 = 12）。

[0496] 血浆可替宁测量。采用 ELISA 试剂盒 (Orasure Technologies, Bethlehem, PA) 测定烟碱代谢物可替宁作为血浆烟碱水平的间接量度。在通过饮用水或微型泵开始烟碱治疗 1 ~ 2 周后, 从股静脉收集血样。制备血浆并按照制造商的说明书用 $<1 \mu\text{l}$ 等份的血浆进行分析。每次测定完成 5 ~ 100 ng / ml 可替宁的标准曲线。

[0497] 数据分析。所有的分析使用 GraphPad **Prism®** (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA.) 完成。组间评分的差异使用非参数检验 (Mann-Whitney-Mann 检验或配对数据的 Wilcoxon 检验) 进行分析。对于时间过程研究, 方差分析 (ANOVA) 后进行邦弗朗尼多重比较检验。0.05 的水平视为有意义。结果以均值 $\pm$ SEM 表示。

[0498] 结果

[0499] 图 11 表明间歇的烟碱治疗降低左旋多巴引起的异常不自主运动 (AIM)。治疗计划表 (顶图) 描述烟碱施用 (饮水水中)、左旋多巴的给药和行为测试的时间。大鼠给予含 1% 糖精的载体饮用水 1 周。一些大鼠 ($n = 10$) 继续施用这种溶液, 其余的动物 ($n = 9$) 的载体饮用水中加入烟碱。烟碱施用的开始剂量为 $25 \mu\text{g} / \text{ml}$, 然后转换为 $50 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的最终维持剂量。3 周后, 每天 1 次给予动物左旋多巴 ($8\text{mg} / \text{kg}$, 腹腔注射) 10 周, 然后再给予 $12\text{mg} / \text{kg}$ 左旋多巴 5 周。在整个左旋多巴处理期内, 由两个评价者评价 AIM 评分, 其中之一采用盲法。按方法中所述的方式在 3 小时期间内评价 AIM, 包括 30 分钟的基线期 (无左旋多巴)。方差分析表明烟碱治疗对左旋多巴引起的 AIM 有显著效应 ($P < 0.001$)。每个符号是 9 ~ 10 只大鼠的均值 $\pm$ SEM。

[0500] 图 12 显示间歇烟碱治疗降低左旋多巴处理后的各个 AIM。大鼠通过饮用溶液给予烟碱, 然后施用左旋多巴。大鼠由两个评价者评价总体、轴、口舌和前肢 AIM, 其中一位评价者对于动物处理情况未知。每个值表示 9 ~ 10 只大鼠的均值 + SEM。采用 Mann-Whitney 检验, 与仅接受糖精的大鼠比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 和 $***P < 0.001$ 。

[0501] 图 13 描述说明了通过饮用水的间歇烟碱治疗对左旋多巴引起的 AIM 的效应的交叉研究。左侧图描述的是在首次左旋多巴处理期前未初始接受烟碱, 然后如图 11 所示在饮用溶液中给予烟碱的大鼠的结果。右侧图描述的是首次左旋多巴处理期前初始接受烟碱, 然后在饮用溶液中给予糖精的大鼠的结果。施用烟碱降低了左旋多巴引起的 AIM, 尽管撤药后导致 AIM 发生的增加。每个值表示 9 ~ 10 只大鼠的均值 + SEM。采用 Wilcoxon 检验, 与初始治疗比较, $*P < 0.05$ 和 $***P < 0.001$ 。

[0502] 图 14 显示通过微型泵的连接烟碱暴露降低左旋多巴引起的 AIM。治疗计划表 (上部) 描述了烟碱施用 (通过微型泵)、左旋多巴给药和行为测试的时间。一半大鼠在 6-OHDA 损伤后 4 周植入含烟碱 ($2\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$) 的微型泵, 另一半植入含载体的微型泵。两周后, 所有大鼠每日 1 次给予左旋多巴 ($8\text{mg} / \text{kg}$, 腹腔注射) 4 周, 然后再给予 $12\text{mg} / \text{kg}$ 左旋多巴 3 周。整个左旋多巴处理期间由两个评价者评价 AIM, 其中之一采用盲法。图中描述的是烟碱对左旋多巴处理后的 AIM 的效应的时间过程。AIM 的评价在 3 小时时间内按方法中所述的进行, 包括 30 分钟基线期 (无左旋多巴)。方差分析表明烟碱治疗对左旋多巴引起的 AIM 的显著效应 ($P < 0.001$)。每个符号是 12 只大鼠的均值 $\pm$ SEM。

[0503] 图 15 显示通过微型泵的恒定烟碱暴露降低左旋多巴处理后的各个 AIM 成分。大鼠

通过微型泵给予烟碱 (2mg / kg / d), 然后施用左旋多巴。大鼠由两个评价者评价总体、轴、口和前肢 AIM, 其中一位评价者对动物处理情况未知。每个值代表 12 只大鼠的均值 +SEM。采用 Mann-Whitney 检验, 与未接受烟碱的大鼠比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$ 。

[0504] 图 16 显示描述了通过微型泵的恒定烟碱暴露对左旋多巴引起的 AIM 的效应的交叉研究。左侧图描述的是在首次左旋多巴处理期前未初始接受烟碱, 然后如图 14 所述通过微型泵施用烟碱的大鼠的结果。右侧图描述的是在首次左旋多巴处理期前初始接受烟碱, 然后给予不含烟碱的微型泵的大鼠的结果。施用烟碱降低了左旋多巴引起的 AIM, 尽管撤药后导致 AIM 发生的增加。每个值代表 12 只大鼠的均值 +SEM。采用 Wilcoxon 检验, 与初始治疗比较, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$ 。

[0505] 实施例 7 : 烟碱样受体激动剂对左旋多巴引起的运动障碍性动作的影响

[0506] 可以进行关于烟碱对左旋多巴引起的运动障碍的影响的经验试验。入组标准包括 30 岁或以上的患有帕金森病的男性和女性病人。主要的入组标准是 : (i) 左旋多巴伴随的峰值剂量运动障碍, 其至少中度运动失能且 $\geq 25\%$ 的清醒时间内在 (UPDRS 第 IV 部分, 第 32 和 33 项, 各 ≥ 2) ; (ii) 左旋多巴伴随的剂量衰减末端, 基于第 4 ~ 29 天的预研究病人日志记录每天平均 2.5 小时或更长的“休止”时间 ; (iii) 随机化前至少 1 个月稳定的帕金森病药物治疗, 左旋多巴摄取间隔最少为 3 小时 ; (iv) 在休止期内 Hoehn-Yahr 分级为 1 ~ 4 级 ; (v) 表现具有理解能力并给出知情同意 ; (vi) 完成病人日志的能力。主要的排除标准包括 : (i) 除那些与帕金森病相关的典型症状外具有其他临床明显的病症 ; (ii) 摄入伴随运动障碍恶化或锥体外系副反应及迟发性运动障碍或肝酶的诱导的药物、精神安定药、用于治疗认知缺损的药物、或已知基本通过以下细胞色素 P450 同工酶代谢的特定药物 : 1A2, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6 和 2E1 ; (iii) 随机化前 48 小时内直到研究药物的最后处理日使用贯叶金丝桃 (St. John' s Wort) 或银杏 ; (iv) 初期筛选前 30 天内摄入试验药。

[0507] 本研究可以是对用左旋多巴或其他抗帕金森病药物的组合产品同时治疗的帕金森病人中施用烟碱的多中心的、双盲的、安慰剂对照的、多剂量梯度的、安全的、耐受的、药代动力学和有效性研究。病人被随机分入 5 个治疗组之一以接受固定或递增的 (每次剂量从 0.3 ~ 4mg) 剂量的烟碱或安慰剂。对于有效性评价, 病人在帕金森药物撤药过夜后利用左旋多巴激发进行评价。左旋多巴引起的运动障碍采用标准的评价量表评价。花在无运动障碍、具有非困难的运动障碍和困难的运动障碍情况下的“休止”状态或“开启”状态的时间用病人的日志 (例如电子病历) 进行评价。运动障碍对日常活动的损害采用 PDYS-26 调查表进行定量。为了研究烟碱对认知功能的正面或负面的影响, 研究包括两项认知试验。最后, 研究包括研究者对运动障碍、帕金森病和一般临床状况的 CGI-I 量表的评定。

[0508] 烟碱被混入胶囊或片剂中并供应给所有受试者。病人按下表所述进行处理。

[0509] 表 5 : 治疗组

[0510]

组别	指定介入
1. 安慰剂 从第 1 到 35 天施用 1 片安慰剂	药物: 烟碱 口服制剂的烟碱, 每次左旋多巴施用于受试者(每天约 3 ~ 8 次)至 35 天
2. 活性对照 第 1 ~ 35 天 1 片 0.3 mg 片剂	药物: 烟碱 口服制剂的烟碱, 每次左旋多巴施用于受试者(每天约 3 ~ 8 次)至 35 天
3. 活性对照 第 1 ~ 7 天 1 片 0.3 mg 片剂, 第 8 ~ 35 天 1 片 1 mg 片剂	药物: 烟碱 口服制剂的烟碱, 每次左旋多巴施用于受试者(每天约 3 ~ 8 次)至 35 天
4. 活性对照 第 1 ~ 7 天 1 片 0.3 mg 片剂, 第 8 ~ 14 天 1 片 1 mg 片剂, 第 15 ~ 21 天 1 片 2 mg 片剂, 第 21 ~ 35 天 1 片 1 mg 片剂和 1 片 2mg 的片剂	药物: 烟碱 口服投篮的烟碱, 每次左旋多巴施用于受试者(每天约 3 ~ 8 次)至 35 天
5. 活性对照 第 1 ~ 7 天 1 片 0.3 mg 片剂, 第 8 ~ 14 天 1 片 1 mg 片剂, 第 15 ~ 21 天 1 片 2 mg 片剂, 第 21 ~	药物: 烟碱 口服制剂的烟碱, 每次左旋多巴施用于受试者(每天约 3 ~ 8 次)至 35 天

[0511]

28 天 1 片 1 mg 片剂和 1 片 2 mg 的片剂, 第 28 ~ 35 天 2 片 2 mg 的片剂.	
---	--

[0512] 受试者被指示在未与研究者说明的情况下不能改变联用的药物。受试者被建议每天或隔天接触以评价试验的进展和增加烟碱相关的任何副作用。试验结束时, 与病人面谈。要求他们评定自己对研究药物的满意度 (-2+2) 及研究药物调节左旋多巴诱导的运动障碍的能力。如果本研究使用安慰剂并且是盲法, 则开盲并进行烟碱与安慰剂的统计学比较。

[0513] 虽然这里说明和描述了本发明的优选实施方式, 但是对于本领域技术人员明显的是, 这些实施方式仅以举例的方式提供。本领域技术人员想到的各种变更、变化和替换不脱离本发明。应当理解: 此处描述的本发明实施方式的不同替代方案可以在实施本发明时使用。意图的是, 以下的权利要求限定本发明的范围, 且这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物都包括在本发明范围内。

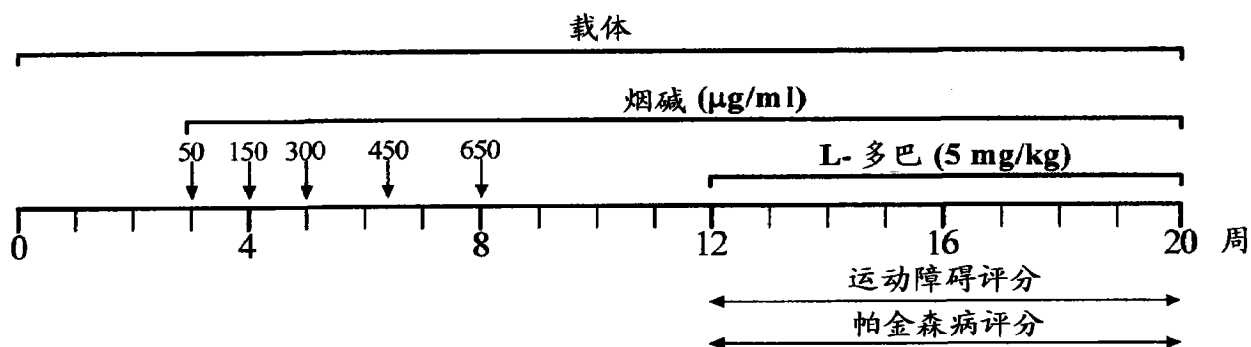


图 1

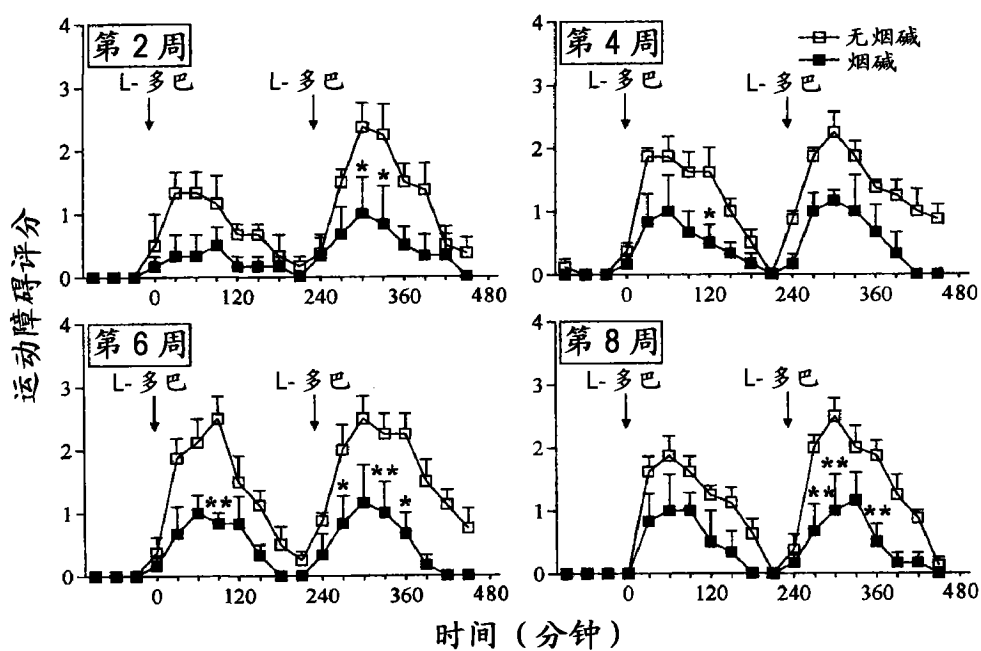


图 2

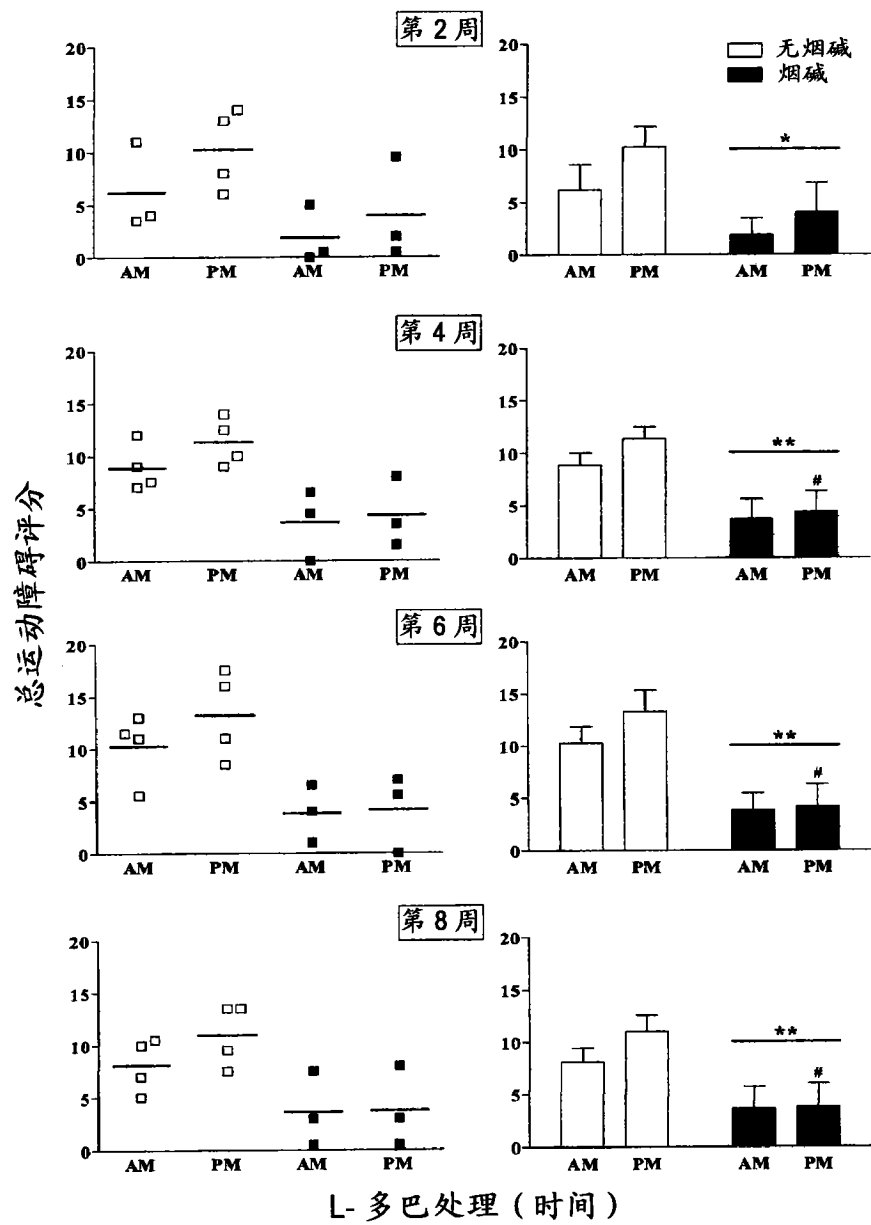


图3

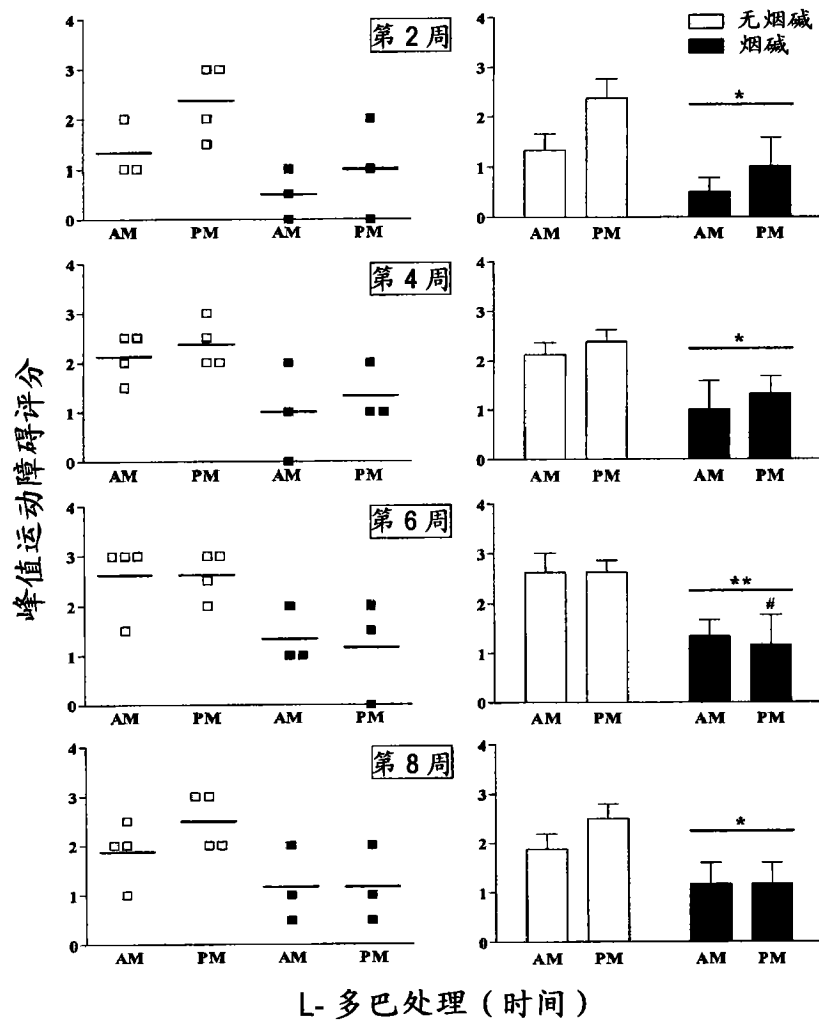


图 4

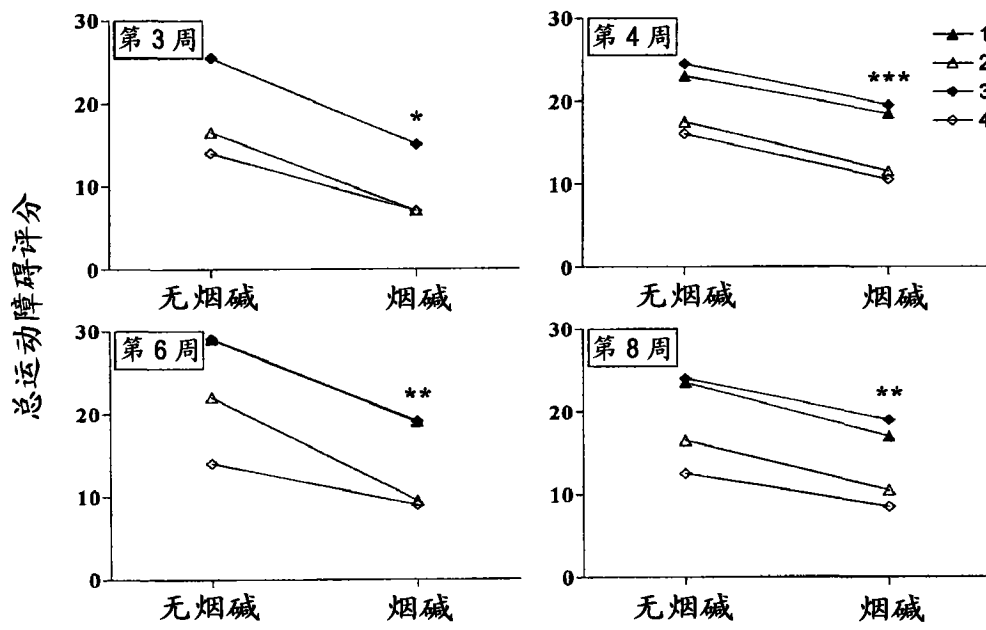


图 5

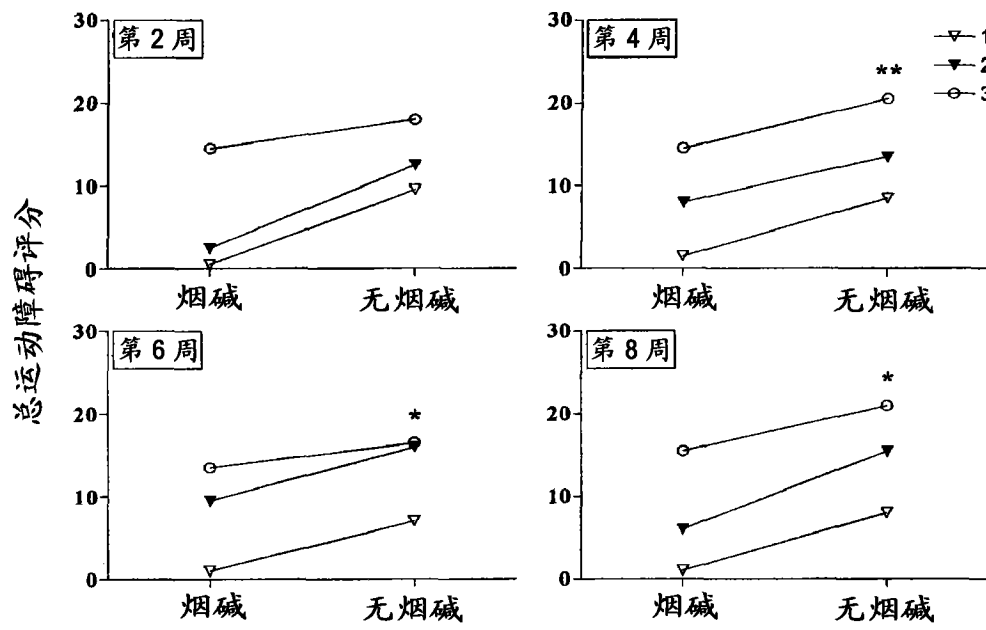


图 6

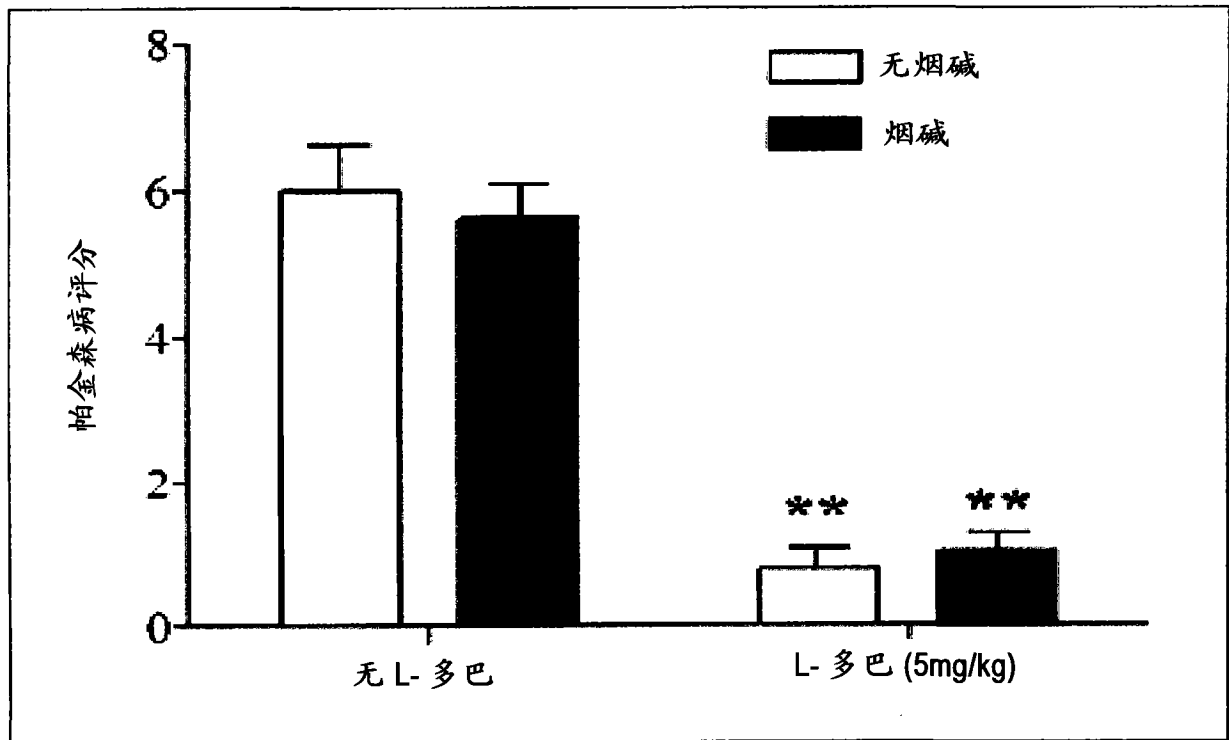


图 7

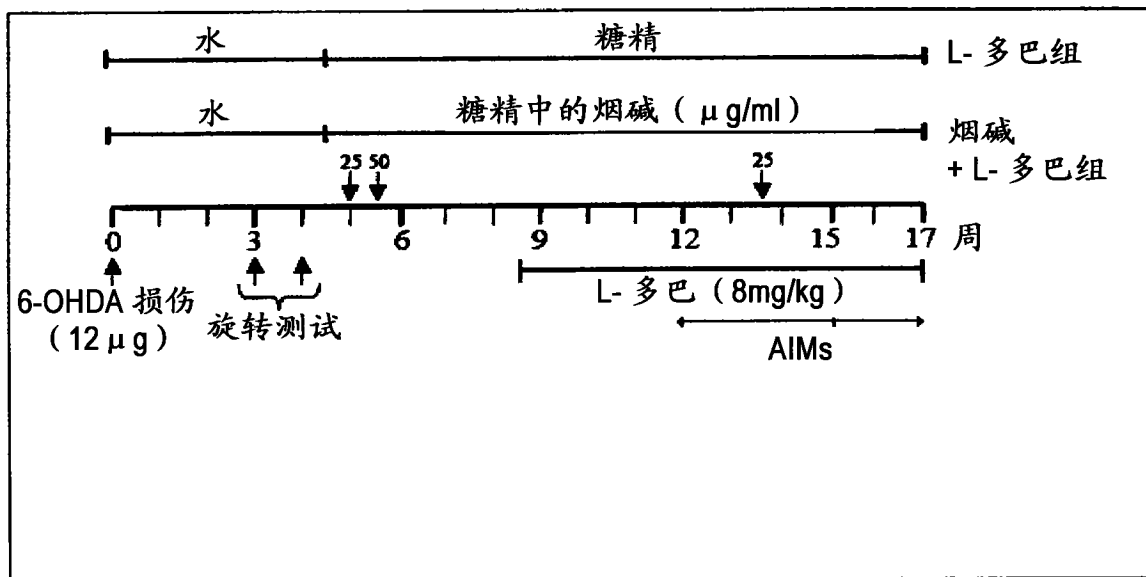


图 8

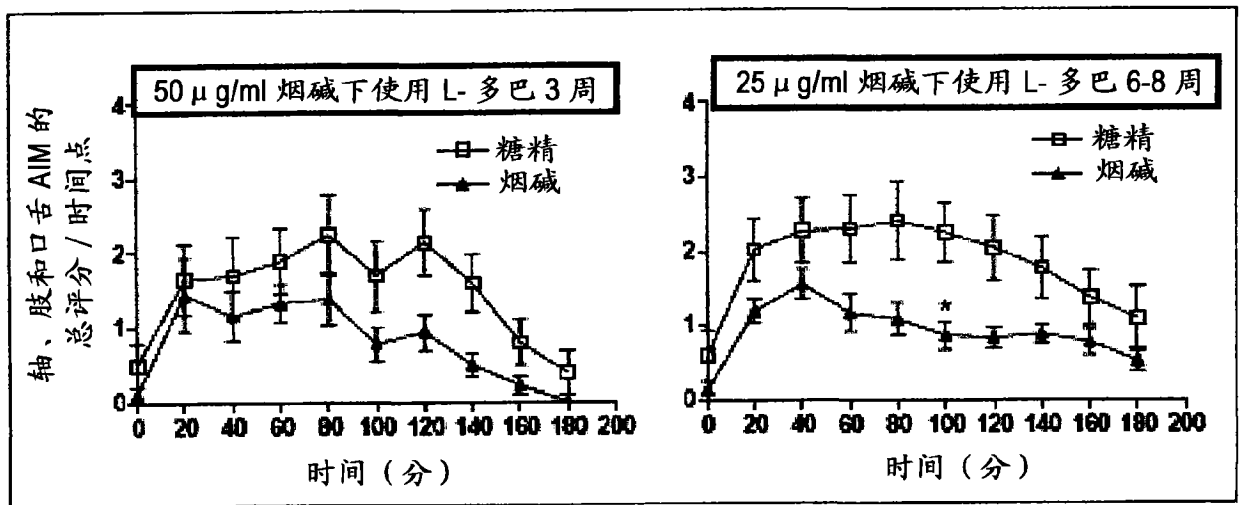


图 9

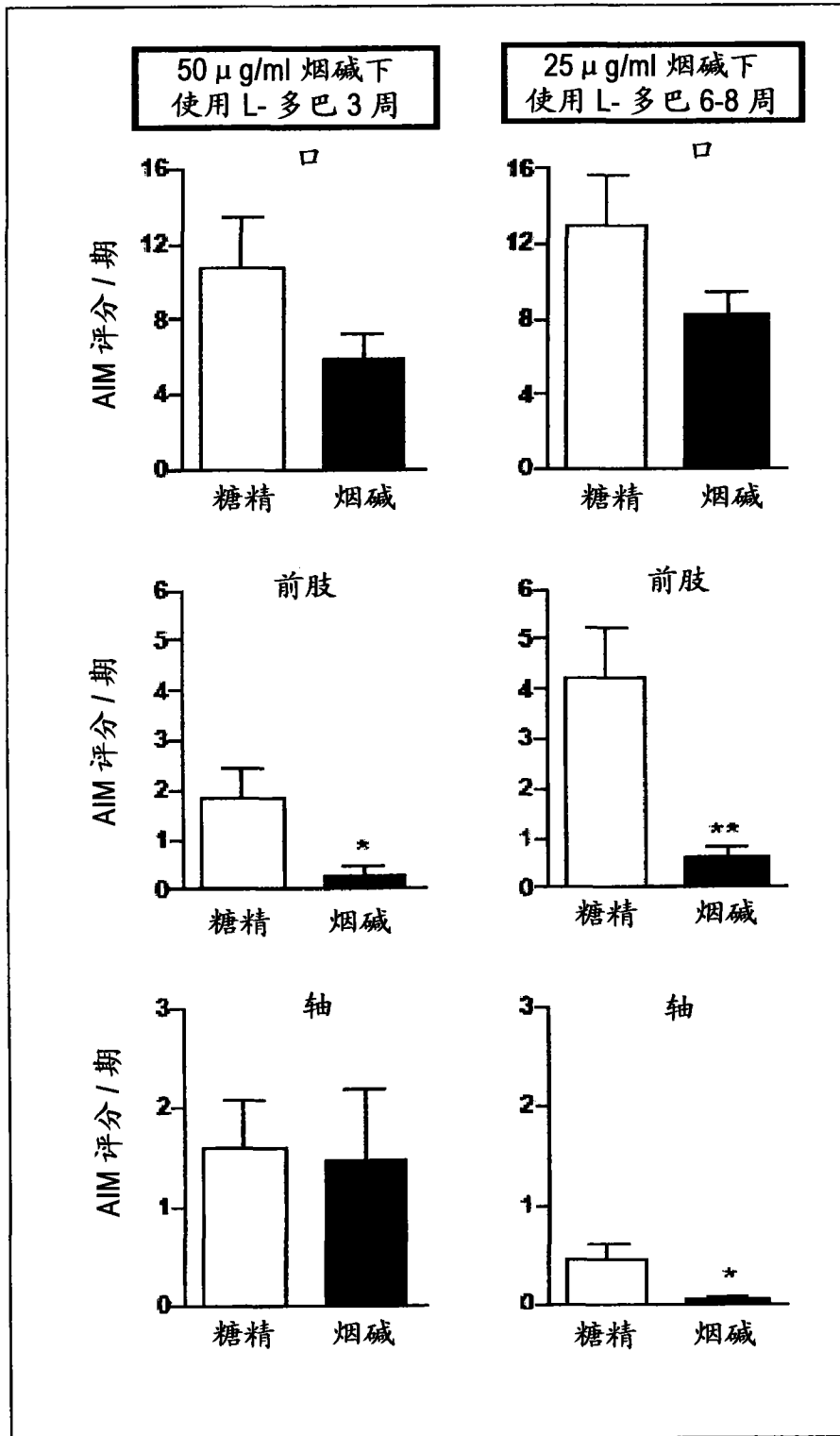


图 10

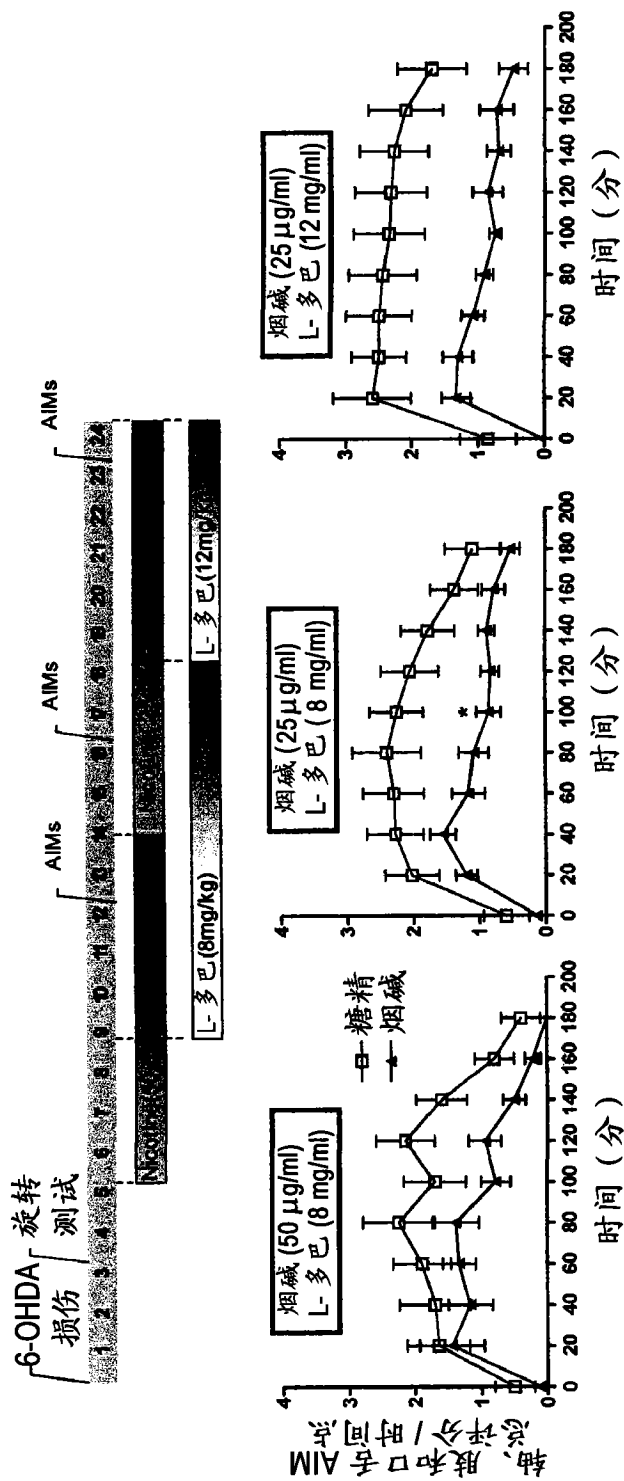


图 11

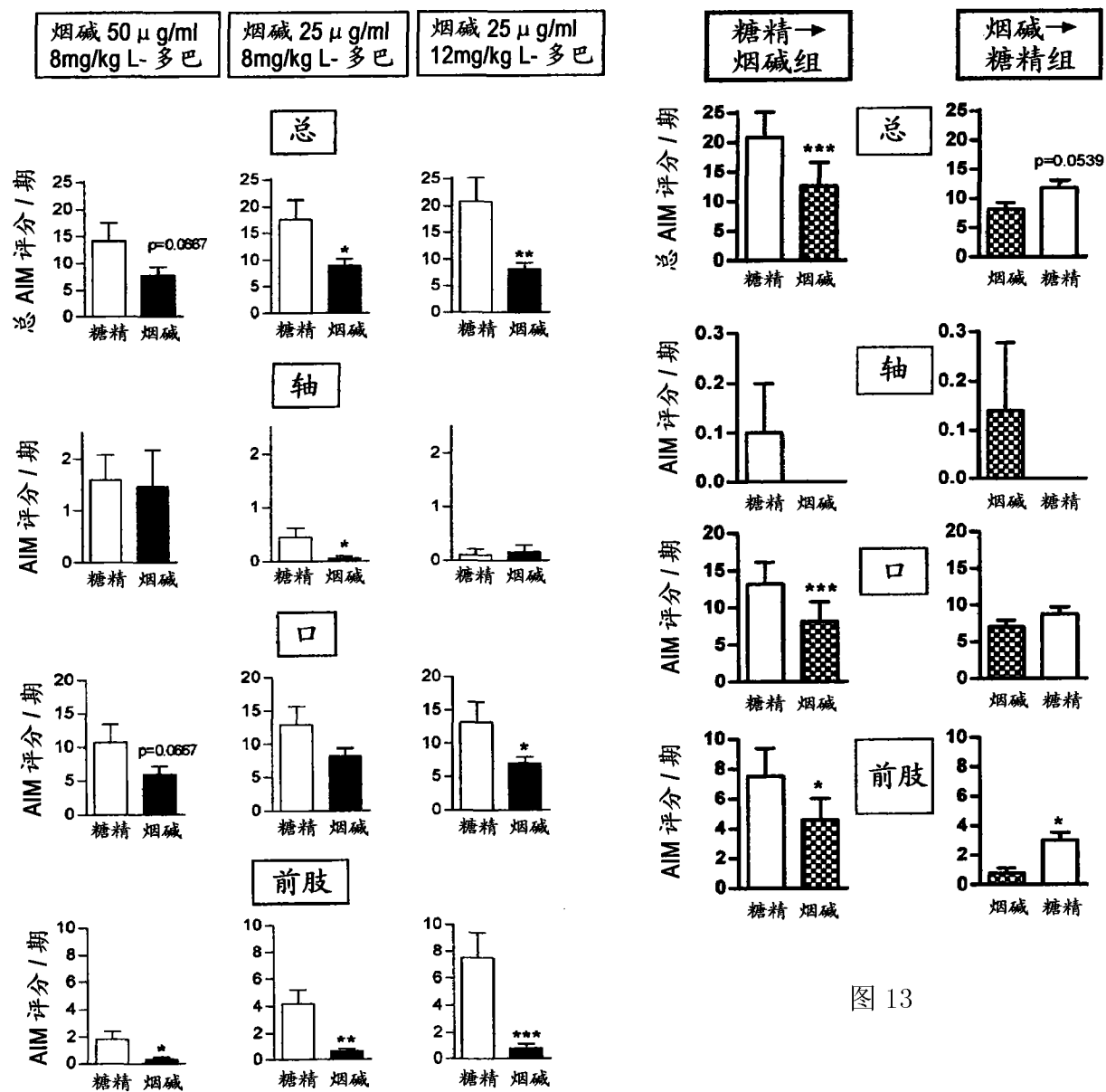


图 13

图 12

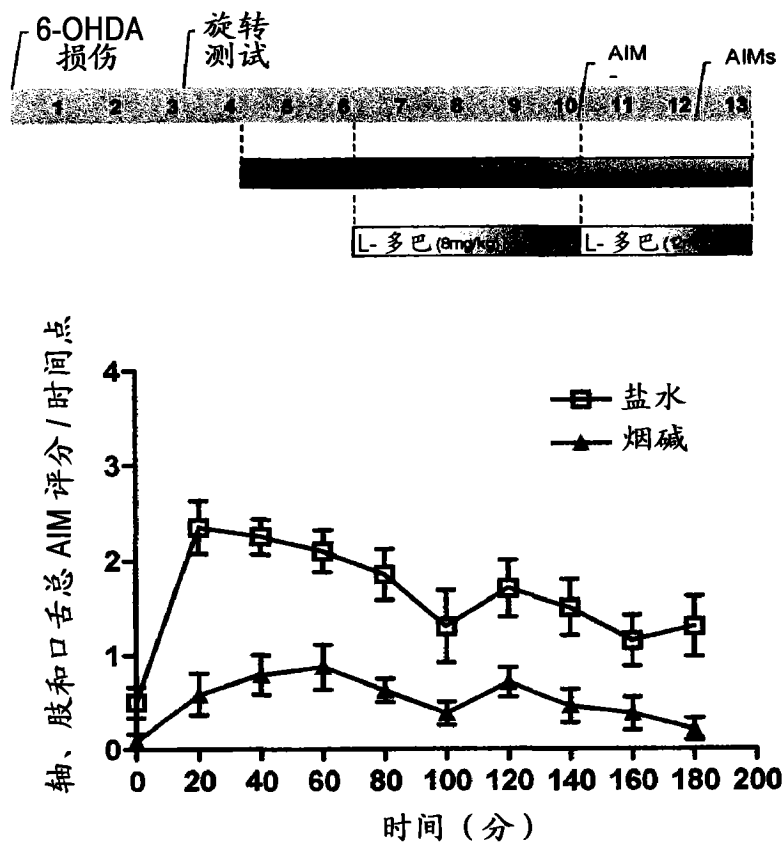


图 14

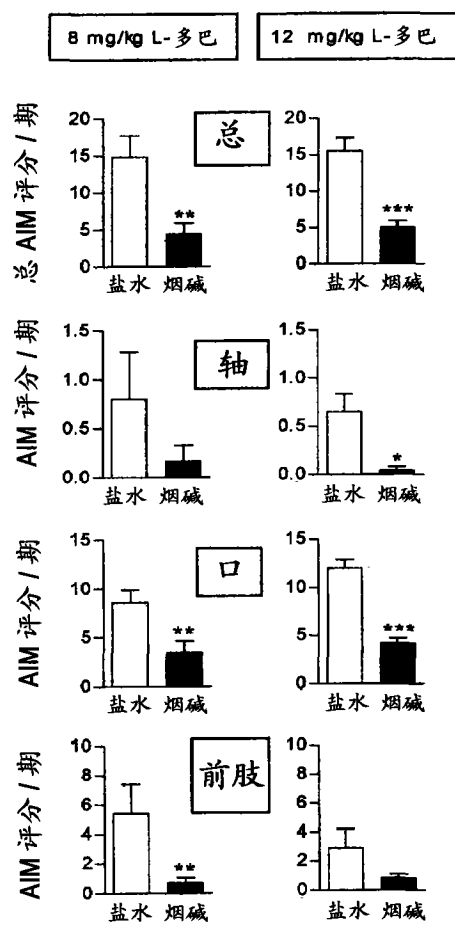


图 15

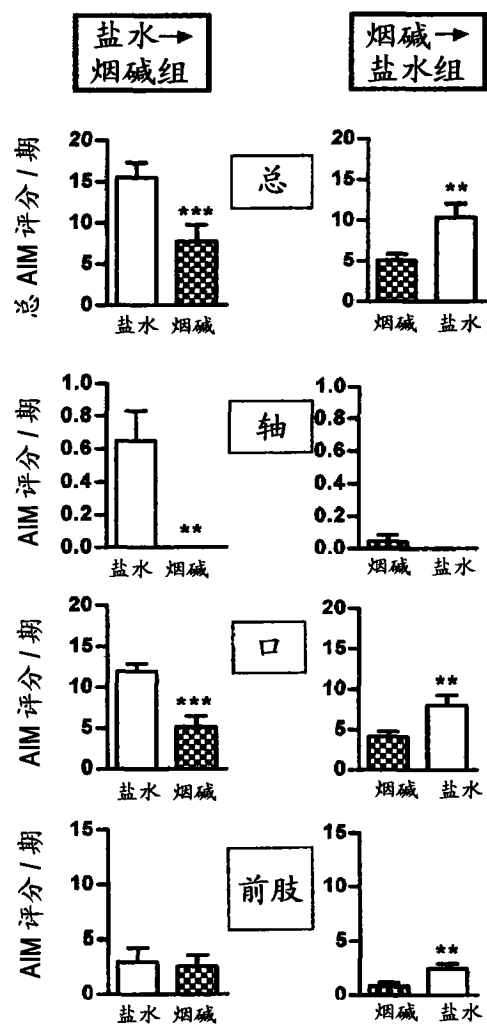


图 16