

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880012027.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月24日

[11] 公开号 CN 101657193A

[22] 申请日 2008.3.7

[21] 申请号 200880012027.5

[30] 优先权

[32] 2007.3.9 [33] US [31] 60/894,030

[86] 国际申请 PCT/US2008/056255 2008.3.7

[87] 国际公布 WO2008/112562 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.14

[71] 申请人 切尔西治疗公司

地址 美国北卡罗来纳

[72] 发明人 M·J·罗伯特斯 S·佩德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 焦丽雅

权利要求书5页 说明书41页 附图2页

[54] 发明名称

用于治疗纤维肌痛的屈昔多巴及其药物组合物

[57] 摘要

本发明提供治疗纤维肌痛或引起广泛的疼痛和/或疲劳的其它疾病或病况的方法。特别地,本发明提供可用于本发明方法的药物组合物,其包括单独的屈昔多巴或与一种或多种另外的活性剂组合的屈昔多巴。所述治疗方法可以包括治疗、预防、减少或消除被认为是纤维肌痛的指示的各种症状,例如慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症。

1. 用于治疗中枢敏感性综合症的方法,所述方法包括对患有中枢敏感性综合症的受试者给予治疗有效量的屈昔多巴。
2. 权利要求 1 的方法,其中中枢敏感性综合症选自纤维肌痛、慢性肌筋膜疼痛、慢性疲劳综合症、多动腿综合征和肠易激综合征。
3. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者患有纤维肌痛,并且表现出选自慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症的症状,其中所述治疗有效量足以减少或消除所述症状。
4. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者患有纤维肌痛,并且以前表现出选自慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症的症状,其中所述治疗有效量足以预防所述症状的再发生。
5. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗有效量足以减少或消除与纤维肌痛有关的疼痛。
6. 权利要求 5 的方法,其中所述与纤维肌痛有关的疼痛减少至少 50%。
7. 权利要求 5 的方法,其中所述与纤维肌痛有关的疼痛减少至少 60%。
8. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗有效量足以减少或消除与纤维肌痛有关的抑郁症。
9. 权利要求 1 的方法,另外包括给予一种或多种另外的活性剂,

所述活性剂选自多巴脱羧酶抑制性化合物、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗炎药、肌肉松弛药、抗生素、情绪稳定剂、抗精神病药、5-羟色胺受体拮抗剂、5-羟色胺受体激动剂、止痛药、兴奋药、NMDA 受体配体、s-腺嘌呤核苷基-蛋氨酸、佐匹克隆、氯美扎酮、丙谷美辛、5-OH-L-色氨酸、加巴喷丁、普瑞巴林、他莫西芬(tamoxefin)及其组合。

10. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种多巴脱羧酶抑制性化合物，选自苄丝肼、卡比多巴、二氟甲基多巴、 α -甲基多巴及其组合。

11. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂，选自恩他卡朋、托卡朋、硝替卡朋及其组合。

12. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种胆碱酯酶抑制剂，选自吡斯的明、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏、他克林、新斯的明、美曲磷酯、毒扁豆碱、阿伯农、腾喜龙、地美卡林(demarcarium)、thiaphysovenine、苯羟基丙氨酸、cymserine 及其组合。

13. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种单胺氧化酶抑制剂，选自异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰、拉扎贝胺、尼亚拉胺、异丙烟肼、异丙氯肼、托洛沙酮、海尔梅莱、溴法罗明、苯莫辛、5-甲氧基-N,N-二甲色胺、5-甲氧基- α -甲基色胺及其组合。

14. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种抗抑郁药，选自选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类、

5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂及其组合。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述抗抑郁药选自氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依地普仑、氟伏沙明、舍曲林、阿米替林、去甲替林、地昔帕明、曲唑酮、文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、奈福泮、安非他酮及其组合。

16. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂与屈昔多巴配制在同一药物组合物中。

17. 权利要求 9 的方法，其中所述一种或多种另外的活性剂与屈昔多巴在与屈昔多巴不同的药物组合物中给药。

18. 用于减少、消除或预防与纤维肌痛有关的疼痛的方法，所述方法包括对患有纤维肌痛的患者给予治疗有效量的屈昔多巴。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述与纤维肌痛有关的疼痛减少至少 50%。

20. 权利要求 18 的方法，其中所述与纤维肌痛有关的疼痛减少至少 60%。

21. 权利要求 18 的方法，另外包括给予一种或多种另外的活性剂，所述活性剂选自多巴脱羧酶抑制性化合物、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗炎药、肌肉松弛药、抗生素、情绪稳定剂、抗精神病药、5-羟色胺受体拮抗剂、5-羟色胺受体激动剂、止痛药、兴奋药、NMDA 受体配体、s-腺嘌呤核苷基-蛋氨酸、佐匹克隆、氯美扎酮、丙谷美辛、5-OH-L-色氨酸、加巴喷丁、普瑞巴林、

他莫西芬(tamoxefin)及其组合。。

22. 权利要求 21 的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种多巴脱羧酶抑制性化合物,选自苄丝肼、卡比多巴、二氟甲基多巴、 α -甲基多巴及其组合。

23. 权利要求 21 的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂,选自恩他卡朋、托卡朋、硝替卡朋及其组合。

24. 权利要求 21 的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种胆碱酯酶抑制剂,选自吡斯的明、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏、他克林、新斯的明、美曲磷酯、毒扁豆碱、阿伯农、腾喜龙、地美卡林(demarcarium)、thiaphysovenine、苯羟基丙氨酸、cymserine 及其组合。

25. 权利要求 21 的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种单胺氧化酶抑制剂,选自异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰、拉扎贝胺、尼亚拉胺、异丙烟肼、异丙氯肼、托洛沙酮、海尔梅莱、溴法罗明、苯莫辛、5-甲氧基-N,N-二甲色胺、5-甲氧基- α -甲基色胺及其组合。

26. 权利要求 21 的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂包括一种或多种抗抑郁药,选自选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂及其组合。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述抗抑郁药选自氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依地普仑、氟伏沙明、舍曲林、阿米替林、去甲替林、

地昔帕明、曲唑酮、文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、奈福泮、安非他酮及其组合。

28. 可用于治疗中枢敏感性综合症的药包，其包括容器和说明书，所述容器包含一个或多个治疗有效剂量的屈昔多巴，所述说明书描述用于对患有中枢敏感性综合症的受试者给予治疗有效量的屈昔多巴的方法。

用于治疗纤维肌痛的屈昔多巴及其药物组合物

发明领域

本发明涉及屈昔多巴单独或与一种或多种另外的组分组合用于治疗中枢敏感性综合症(Central Sensitivity Syndromes)例如纤维肌痛的用途。

发明背景

屈昔多巴是一种已知的合成的去甲肾上腺素氨基酸前体，其通过多巴脱羧酶(DDC)的作用直接转化为去甲肾上腺素。屈昔多巴通常用于治疗直立性低血压(OH) 并且可以分类为抗帕金森病药，然而已经观察到屈昔多巴的多重药理学活性，包括以下：(1)其在广泛分布于活体中的芳香族 L-氨基酸脱羧酶的作用下直接转化为 1-去甲肾上腺素，因此具有补充去甲肾上腺素的作用；(2)其具有有限的通过血脑屏障进入脑中的渗透性；(3)其特异性地恢复在中枢和周围神经系统中已经降低的去甲肾上腺素活化的神经功能；和(4)其在各种组织中通过肾上腺素受体表现出如去甲肾上腺素的多种作用。

纤维肌痛—也称为纤维肌痛综合症(FMS)—是一种慢性的疼痛疾病或病况，其特征在于全身化的加强的感觉刺激感知并且表现为广泛的肌肉、筋膜和关节的酸痛、疼痛和僵硬，以及软组织触痛。疼痛的最常见位置包括颈部、背部、肩部、骨盆带和手，但是可以影响任何身体部位。纤维肌痛患者表现出触摸痛(无害刺激的疼痛)和痛觉过敏(对痛苦的刺激的敏感性增加)形式的疼痛感知异常。其它症状典型地包括一般疲劳、睡眠紊乱和抑郁症。

纤维肌痛的特征在于多个触痛点和多种症状群的存在。纤维肌痛的疼痛是深切的、广泛的和慢性的，并且已知以不同的强度移动到身体的所有部分。

纤维肌痛疼痛已经被描述为深处肌肉的酸痛、跳痛、阵痛、刺痛和闪痛。经常存在有例如麻痹、发麻和灼烧感的神经病学诉怨并增加患者的不适感。疼痛严重程度和僵硬经常在早晨更恶劣，加剧因素包括寒冷/潮湿的气候、非恢复性睡眠、生理和心理疲劳、过度的身体活动、身体的不活动性、焦虑症和应激。

与纤维肌痛有关的疲劳本身可以致虚弱，甚至妨碍最简单的日常活动。有时，纤维肌痛相关的疲劳可以使患者在精神上和身体上的能力受限。许多纤维肌痛患者还伴有相关的睡眠障碍，其妨碍深沉的、安静的、恢复性的睡眠。研究记录了纤维肌痛患者在第4阶段深睡的特异性的和独特的异常。在睡眠过程中，纤维肌痛个体不断地被觉醒样大脑活动打断，限制了其处于深睡的时间。与纤维肌痛有关的另外的症状可以包括以下：易激性肠和膀胱、头痛和偏头痛、多动腿综合症(周期性肢体运动障碍)、记忆和集中受损、皮肤敏感性和皮疹、干眼和干口、焦虑症、抑郁症、耳鸣、眩晕、低血压、视觉问题、雷诺氏综合征、神经病学症状和协调性受损、以及其它症状。

目前尚没有已知的针对纤维肌痛的诊断性检验。因此，诊断通常是由患者病史的评估、自我报告的症状、身体检查和基于得自 American College of Rheumatology (ACR) 的标准化标准的精确的手动“触痛点”检查来进行的。正如 ACR 指导原则所定义的，FMS 涉及在身体的所有四个象限中以及沿着脊柱存在的持续超过三个月的疼痛。另外，在 18 个“触痛点”中的至少 11 个通过触诊引起疼痛。据估计，纤维肌痛患者得到确诊平均要经历五年，并且许多纤维肌痛症状与其它病况的症状重叠。此外，同病(例如类风湿性关节炎或狼疮)的存在不排除纤维肌痛诊断。

纤维肌痛的病因学和病理生理学是未知的，然而，通常认为其包括中枢神经系统牵连。大多数研究人员同意纤维肌痛是具有神经内分泌/神经递质调节障碍的中枢过程的病症。纤维肌痛患者经常由于中枢神经系统的异常感觉过程而经历疼痛放大。此外，研究表明纤维肌痛患者有多重的生理学异常，包括：脊髓中的 P 物质水平增加；脑的丘

脑区域血流量水平低；HPA 轴机能减退；血清素和色氨酸水平低；和细胞因子功能异常。最近的研究表明纤维肌痛可能有遗传易感性。

纤维肌痛的治疗经常是多层面的，并且典型地是设法减轻相关症状而不是治疗病况本身。诸如镇痛药、抗炎药和肌肉松弛药的药物可以有利于减轻疼痛。也可以给予抗抑郁药。互补疗法包括：理疗、治疗性按摩、肌筋膜放松治疗、水疗、轻度有氧运动、饮食调节、指压按摩、施加热或冷却、针灸、瑜珈、放松运动、呼吸技巧、芳香治疗、认知疗法、生物反馈、药草、营养增补剂和整骨推拿或捏脊疗法。

尽管有用于处理纤维肌痛的所有上述方法，但是仍需要研究治疗纤维肌痛的有效药物。已经围绕各种化合物进行了多种研究，这种研究另外记录在美国专利 6,610,324 中，所述文献被并入本文作为参考。前述评价的药物中没有一种表现出除症状减轻以外的对于纤维肌痛长期治疗的特别用处，并且仍然存在对用于治疗纤维肌痛的有效药物的需求。

发明内容

本发明提供药物组合物，其可用于治疗纤维肌痛或落入中枢敏感性综合症 (CSS) 范围内的其它病况。所述药物组合物一般地包括单独的或与一种或多种另外的药理学活性化合物组合的屈昔多巴。

在一个方面中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法。在一个实施方案中，本发明的方法包括对患有纤维肌痛的受试者给予包括治疗有效量的屈昔多巴的药物组合物。

在某些实施方案中，所述治疗可以适用于也就是说如下的患者，其患有纤维肌痛并且表现出已知为纤维肌痛的征兆的症状，例如慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症。在这种实施方案中，治疗的方法可以包括减轻或清除该症状。

在另外的实施方案中，所述治疗可以适用于如下的患者，其患有纤维肌痛并且已知以前表现出已知为纤维肌痛的征兆的症状，例如慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症。在这种实施

方案中，治疗的方法可以包括预防该症状的再次发生。

在特定的实施方案中，本发明的方法包括治疗患有纤维肌痛的患者，以便减轻或清除与纤维肌痛有关的疼痛。优选地，这种纤维肌痛相关的疼痛被减轻至少 40%。因此，纤维肌痛的有效治疗可以由纤维肌痛相关疼痛的有效减轻来证明。

在其它实施方案中，本发明的方法包括治疗患有纤维肌痛的患者，以便减轻或清除与纤维肌痛有关的抑郁症。

本发明还提供活性剂的各种组合物，所述组合物对于治疗 CSS、特别是治疗纤维肌痛特别有用。因此，本发明提供屈昔多巴和一种或多种另外的药学活性化合物的组合物，所述组合物可用于治疗 CSS、特别是纤维肌痛的方法中。在某些实施方案中，所述一种或多种另外的药学活性化合物包括可用于治疗或预防与纤维肌痛有关的症状的化合物。例如，这种另外的药学活性化合物可以包括抗抑郁药（例如，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂和去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂）、抗炎药、肌肉松弛药、抗生素、情绪稳定剂、抗精神病药、5-羟色胺受体拮抗剂、5-羟色胺受体激动剂、止痛药、兴奋药、NMDA 受体配体、s-腺嘌呤核苷基-蛋氨酸、佐匹克隆、氟美扎酮、丙谷美辛、5-OH-L-色氨酸、加巴喷丁、普瑞巴林和他莫西芬(tamoxefin)。在特定的实施方案中，本发明涉及组合物，其包括屈昔多巴与一种或多种抗抑郁药的组合，所述抗抑郁药例如氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依地普仑、氟伏沙明、舍曲林、阿米替林、去甲替林、地昔帕明、曲唑酮、文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、奈福泮、安非他酮及其组合。

本发明还包括治疗纤维肌痛的方法，包括给予与一种或多种另外的活性剂组合的屈昔多巴，所述另外的活性剂具有与屈昔多巴活性互补的活性。在一个特定的实施方案中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括给予包括屈昔多巴和一种或多种多巴脱羧酶抑制性化合物的药物组合物。优选地，所述多巴脱羧酶抑制性化合物选自苄丝肼和卡比多巴。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括给予包括屈昔多巴和一种或多种儿茶酚-O-甲基转移酶抑制性化合物的药物组合物。优选地，所述儿茶酚-O-甲基转移酶抑制性化合物选自一个特定的化合物组，例如恩他卡朋、托卡朋和硝替卡朋。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括给予包括屈昔多巴和一种或多种胆碱酯酶抑制性化合物的药物组合物。优选地，所述胆碱酯酶抑制性化合物选自一个特定的化合物组，例如吡斯的明、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏、他克林、新斯的明、美曲磷酯、毒扁豆碱、阿伯农、地美卡林 (demarcarium)、thiaphysovenine、苯羟基丙氨酸、腾喜龙、cymserine 及其组合。

在又一个实施方案中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括给予包括屈昔多巴和一种或多种单胺氧化酶抑制性化合物的药物组合物。优选地，所述单胺氧化酶抑制性化合物选自一个特定的化合物组，例如司来吉兰、吗氯贝胺和拉扎贝胺。

在将屈昔多巴与一种或多种另外的活性剂组合时，共同给药可以通过多种方法进行。例如，屈昔多巴和另外的活性剂可以在同一药物组合物中。在其它实施方案中，屈昔多巴和另外的活性剂可以在分开的组合物中给药。在这种实施方案中，所述分开的组合物可以同时给药或者在彼此紧密邻近的时间内给药。或者，所述分开的组合物可以在不同的时间给药，这对于优化共同给药的活性剂的作用来说可能是需要的。

在另一个实施方案中，本发明涉及减轻、清除或预防与纤维肌痛有关的疼痛的方法。所述方法特别地包括对诊断为患有纤维肌痛的患者给予包括治疗有效量的屈昔多巴的药物组合物。如上所述，所述方法可以进一步包括给予一种或多种另外的活性剂，如本文中所述的。

本发明还包括可用于实践本发明方法的药包，例如包括容器和说明书的药包，所述容器包含一个或多个治疗有效剂量的屈昔多巴，所述说明书描述用于对患有中枢敏感性综合症例如纤维肌痛的受试者给予治疗有效量的屈昔多巴的方法。

附图简述

在大体上描述本发明之后，下面参考附图，其中：

图 1 图示的是在慢性收缩损伤 (CCI) 并用药物媒介物、氟西汀或根据本发明的一个实施方案的屈昔多巴和卡比多巴的组合治疗之后的大鼠的触摸痛平均抑制百分比的图；和

图 2 是根据本发明的某些实施方案在单独或与各种另外的活性剂组合给药时屈昔多巴在哺乳动物中的半衰期的图示。

详细描述

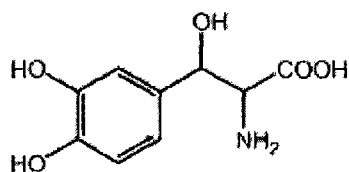
下面通过参考各实施方案更完全地描述本发明。提供这些实施方案以便使本公开是全面和完全的，并且向本领域技术人员完全地表达本发明的范围。实际上，本发明可以体现为许多不同的形式，因此不应将本发明限制为本文中所述的实施方案，相反地，提供这些实施方案使得本公开满足所适用的法定要求。如说明书以及权利要求中使用的，单数形式“一”、“一个”、“该”包括复数形式，除非上下文明确地限定不是这样。

I. 活性剂

本发明提供药物组合物和使用这种药物组合物治疗纤维肌痛的方法。本发明的药物组合物通常包括屈昔多巴作为活性剂。在某些实施方案中，所述药物组合物可以包括一种或多种另外的活性剂。

A. 屈昔多巴

用于本发明方法中的组合物通常包括苏型-3-(3,4-二羟基苯基)丝氨酸作为活性剂，其通常被称为屈昔多巴并且具有以下式(1)的结构。



(1)

屈昔多巴还已知为苏型- β , 3-二羟基-L-酪氨酸、(-)-(2S, 3R)-2-氨基-3-羟基-3-(3, 4-二羟基苯基)丙酸和苏型-多巴丝氨酸, 并且常用名 DOPS、苏型-DOPS 和 L-DOPS。该化合物可以是光学活性的, 并且可以以多种形式提供, 包括 L-苏型-DOPS、D-苏型-DOPS、L-赤型-DOPS 和 L-赤型-DOPS。该化合物还可以作为外消旋形式存在。根据本发明, 通常优选 L-苏型异构体, 但是本发明也包括使用了另一种形式的屈昔多巴的组合物和方法。因此, 如贯穿本公开所使用的, 术语“屈昔多巴”意在包括任何分离的或纯化的异构体(例如, L-苏型异构体), 以及屈昔多巴的外消旋形式。

可用于本发明的屈昔多巴可以通过常规方法制备, 包括特别地可用于分离屈昔多巴的 L-异构体的方法。参见, 例如, 美国专利 3, 920, 728、美国专利 4, 319, 040、美国专利 4, 480, 109、美国专利 4, 562, 263、美国专利 4, 699, 879、美国专利 5, 739, 387 和美国专利 5, 864, 041, 所述文献都被并入本文作为参考。

本发明还包括包含屈昔多巴的一种或多种药学可接受的酯、酰胺、盐、溶剂合物或前体药物的组合物。在一个实施方案中, 本发明涉及屈昔多巴酯的用途, 所述屈昔多巴酯允许由于酯键的水解或酶促降解引起屈昔多巴的缓慢或延迟的脱羧。如本领域技术人员知道的, 屈昔多巴的酯可以由任何适合的成酯基团代替羧酸酯基团上的氢来形成。例如, 被并入本文作为参考的美国专利 5, 288, 898 公开了 N-甲基苯基丝氨酸的各种酯, 包括甲酯、乙酯、正-丙酯、异丙酯、正丁酯、异丁酯、叔丁酯、正戊酯、异戊酯、正己酯等, 本发明包括这种酯以及其它酯。可以用于本发明的成酯基团的另外的实例公开在美国专利 5, 864, 041 中, 所述文献被并入本文作为参考。

B. 另外的活性剂

如上所述，在某些实施方案中，用于根据本发明的方法的组合物可以包括除屈昔多巴之外的一种或多种活性剂。可以与屈昔多巴组合用于治疗纤维肌痛的各种优选的活性剂描述如下。当然，不应将这种公开看作是限制可以与屈昔多巴组合的另外的活性剂的范围。相反地，可以在本文中明确公开的化合物之外使用另外的活性化合物，特别是确定为可用于治疗纤维肌痛或用于治疗或预防与纤维肌痛有关的症状的化合物。

在一个特定的实施方案中，用于与屈昔多巴组合的活性剂包括一种或多种多巴脱羧酶 (DDC) 抑制剂。DDC 催化左旋多巴 (L-DOPA 或 3, 4-二羟基-L-苯丙氨酸) 和 5-羟基色氨酸 (5-HTP) 的脱羧作用，分别得到多巴胺和 5-羟色胺。类似地，DDC 催化屈昔多巴转化为去甲肾上腺素。DDC 抑制剂预防上述转化并且可用于与前体药物 (例如屈昔多巴) 组合，在中枢神经系统内集中转化并且由此增加 CNS 中的屈昔多巴浓度。

根据本发明，可以使用典型地被认为是抑制或降低 DDC 活性的任何化合物。可用于本发明的 DDC 抑制剂的非限制性实例包括苄丝肼、卡比多巴、二氟甲基多巴、 α -甲基多巴及其组合。

在另外的实施方案中，用于与屈昔多巴组合的活性剂包括一种或多种至少部分地抑制儿茶酚-O-甲基转移酶的功能的化合物 (这种化合物统称为“COMT 抑制剂”)。儿茶酚-O-甲基转移酶催化甲基基团从 S-腺嘌呤核苷基-L-蛋氨酸转移到各种儿茶酚化合物 (例如，儿茶酚胺) 上，包括多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和屈昔多巴。COMT 酶对于儿茶酚胺和具有儿茶酚结构的药物的神经元外灭活是重要的，并且通常是与儿茶酚胺及其代谢物的代谢有关的最重要的酶之一。其存在于大多数组织中，包括外周和中枢神经系统。

COMT 的抑制剂通过延长儿茶酚化合物的半衰期而延缓其代谢和清除。因此，COMT 抑制剂可以起到增加天然存在的儿茶酚化合物的水平的作用，以及改变所给药的儿茶酚化合物 (例如，L- β -3, 4-二羟基苯丙氨酸 (L-DOPA)，为多巴胺的最靠近的前体，通常用于帕金森氏病

的对症治疗)的药代动力学。COMT的抑制剂可以在外周起作用(例如,化合物恩他卡朋),而其它(例如,托卡朋)能够跨过血脑屏障并且因此在中枢和外周起作用。

可以将通常被认为是COMT抑制剂的任何化合物用作本发明的另外的活性剂。根据本发明,可用于与屈昔多巴组合用于治疗纤维肌痛的COMT抑制剂的非限制性实例包括以下: [(E)-2-氰基-N,N-二乙基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺],也称为恩他卡朋(COMTAN[®]); 4-二羟基-4'-甲基-5-硝基二苯甲酮,也称为托卡朋(TASMAR[®]); 和3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)亚甲基-2,4-戊二酮,也称为硝替卡朋。除了上述实例之外,美国专利6,512,136(其公开被并入本文作为参考)描述了各种被取代的2-苯基-1-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1-乙酮化合物,其也可以用作本发明的COMT抑制剂。同样地,美国专利4,963,590、GB 2 200 109、美国专利6,150,412和EP 237 929、分别描述了可以根据本发明使用的COMT抑制性化合物,并且各上述文献的公开被并入本文作为参考。

根据本发明的另一个实施方案,用于与屈昔多巴组合的活性剂包括一种或多种至少部分地抑制胆碱酯酶功能的化合物。这种胆碱酯酶抑制性化合物也可以称为抗胆碱酯酶化合物。胆碱酯酶抑制性化合物可以是可逆的或不可逆的。优选本发明包括可以被看作是可逆性胆碱酯酶抑制剂(竞争性的或非竞争性的抑制剂)的任何化合物。不可逆的胆碱酯酶抑制剂通常用作杀虫剂(例如敌匹硫磷和西维因)和化学武器(例如塔宾和沙林),并且根据本发明不是优选的。

胆碱酯酶抑制剂理解为包括通常通过降低或妨碍与破坏乙酰胆碱的降解有关的化学品例如乙酰胆碱酯酶的活性而增加乙酰胆碱水平的化合物(胆碱能激动剂)。胆碱酯酶抑制剂还可以包括具有其它作用机制的化合物,例如刺激乙酰胆碱的释放、增强乙酰胆碱受体的响应或加强促性腺激素释放激素(GNRH)诱导的生长激素释放。此外,胆碱酯酶抑制剂可以通过增强神经节传递起作用。

通常被认为是胆碱酯酶抑制剂(或抗胆碱酯酶化合物)的任何化合

物根据本发明都是有用的。可用于与屈昔多巴组合来制备本发明的组合物的胆碱酯酶抑制剂的非限制性实例包括以下：3-二甲基氨基甲酰胺基氧基-1-甲基嘧啶鎓，也称为吡斯的明 (MESTINON®或 Regonol)；(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮，又称为多奈哌齐 (ARICEPT®)；(S)-N-乙基-3-((1-二甲基-氨基)乙基)-N-甲基苯基-氨基甲酸酯，也称为利凡斯的明 (Exelon)；(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-六氢-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a,3,2ef][2]苯并氮杂草-6-醇，也称为加兰他敏 (REMINYL®或 RAZADYNE®)；9-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶，也称为他克林 (COGNEX®)；(间-羟基苯基)三甲基铵甲基硫酸盐二甲基氨基甲酸酯，也称为新斯的明；1-羟基-2,2,2-三氯乙基膦酸二甲酯，也称为美曲磷酯或敌百虫 (trichlorofon)；1,2,3,3A,8,8A-六氢-1,3a,8-三甲基吡咯并-[2,3-b]-吡啶-5-醇甲基氨基甲酸酯，也称为毒扁豆碱；[草酰基双(亚胺基亚乙基)]-双-[(邻氯苄基)二乙基铵]二氯化物，也称为阿伯农 (MYTELASE®)；乙基(间-羟基苯基)二甲基铵，也称为腾喜龙 (ENLON®)；地美卡林 (demarcarium)；thiaphysovenine；苯羟基丙氨酸；和 cymserine。

一般地说，可用作本发明的胆碱酯酶抑制剂的化合物可以包括氨基甲酸酯化合物(特别是苯基氨基甲酸酯)、有机磷酸酯化合物、哌啶类和菲衍生物。本发明另外包括氨基甲酰酯类的胆碱酯酶抑制剂，如美国公布的专利申请 2005/0096387 中所公开的，所述文献被并入本文作为参考。

提供上述的化合物组和特定的化合物用于举例说明可用于本发明的胆碱酯酶抑制剂的类型，不应将其看作是限制本发明的范围。事实上，本发明可以包含多种另外的胆碱酯酶抑制剂，包括在以下文献中描述的化合物(以下文献被并入本文作为参考)：Brzostowska, Malgorzata 等人，"Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase."

Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2, 238-246 ;
Flippen-Anderson, Judith L. 等人 , "Thiaphysovenol
phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and
Inactive Anticholinesterase Agents." Heterocycles. (1993) Vol.
36, No. 1; Greig, Nigel H. 等人 , "Phenserine and Ring C
Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of
Alzheimer's Disease." Medicinal Research Reviews. (1995) Vol.
15, No. 1, 3-31; He, Xiao-shu 等人 , "Thiaphysovenine and
Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of
Cholinesterases." Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2,
229-237; Lahiri, D.K. 等人 , "Cholinesterase Inhibitors, β -
Amyloid Precursor Protein and Amyloid β -Peptides in
Alzheimer's Disease." Acta Neurologica Scandinavia. (December
2000) Vol. 102(s176), 60-67; Pei, Xue-Feng 等人 , "Total Synthesis
of Racemic and Optically Active Compounds Related to
Physostigmine and Ring-C Heteroanalogues from 3
[-2'-(Dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1,3-dimethyl-
1H-indol-2-ol." Helvetica Chimica Acta. (1994) Vol. 77; Yu,
Qian-sheng 等人 , "Total Syntheses and Anticholinesterase
Activities of (3aS)-N(8)-Norphysostigmine, (3aS)-N(8)-Nor
phenserine, Their Antipodal Isomers, and Other
N(8)-Substituted Analogues." J. Med. Chem. (1997) Vol. 40,
2895-2901; 和 Yu, Q. S. 等人 , "Novel Phenserine-Based-Selective
Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease."
Reprinted with permission from J. Med. Chem., May 20, 1999, 42,
1855-1861.

根据本发明的又一个实施方案, 用于与屈昔多巴组合的活性剂包
括一种或多种至少部分地抑制单胺氧化酶功能的化合物。单胺氧化酶
抑制剂(MAOI)包括已知通过抑制单胺氧化酶的活性起作用的一类化合

物，所述单胺氧化酶是通常在人体的脑和肝脏中发现的酶，其功能是分解单胺化合物，典型地通过脱氨基作用来进行。

单胺氧化酶抑制剂有两种同工型，MAO-A 和 MAO-B。MAO-A 同工型优先地使典型地作为神经递质存在的单胺(例如，5-羟色胺、褪黑素、肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺)脱氨基。因此，MAOI 历史上已经被处方用作抗抑郁药和用于治疗其它社会性病征，例如广场恐怖症和社会焦虑症。MAO-B 同工型优先地使苯乙胺和微量胺脱氨基。多巴胺被所述两种同工型同等地脱氨基。MAOI 可以是可逆的或不可逆的，并且对于特定的同工型可以是选择性的。例如，已知 MAOI 吗氯贝胺(也称为 Manerix 或 Aurorix)对于 MAO-A 的选择性是对 MAO-B 的选择性的大约三倍。

根据本发明，通常被认为是 MAOI 的任何化合物都是有用的。可用于与屈昔多巴组合来制备本发明的组合物的 MAOI 的非限制性实例包括以下：异卡波肼(MARPLAN[®])；吗氯贝胺(Aurorix、Manerix 或 Moclodura)；苯乙肼(NARDIL[®])、反苯环丙胺(PARNATE[®])；司来吉兰(ELDEPRYL[®]、EMSAM[®]或 1-司来吉兰)；拉扎贝胺；尼亚拉胺；异丙烟肼(异烟酰异丙肼、iprozid、异丙异烟肼、rivivol 或 propilniazida)；异丙氯肼；托洛沙酮；海尔梅莱；溴法罗明(Consonar)；苯莫辛(Neuralex)；和某些色胺类，例如 5-MeO-DMT(5-甲氧基-N,N-二甲色胺)或 5-MeO-AMT(5-甲氧基- α -甲基色氨酸)。

在特定的实施方案中，用于与屈昔多巴组合的活性剂包括一种或多种可用于治疗纤维肌痛或用于减少或妨碍与纤维肌痛有关的症状发生的化合物。如前所述，纤维肌痛表现为各种症状，包括关节、肌肉和筋膜的疼痛；疲劳；睡眠紊乱；和抑郁症。因此，本发明的另外的活性剂可以包括可用于治疗、减轻或预防伴随纤维肌痛存在的任何上述症状的化合物。

在某些实施方案中，本发明提供用于治疗纤维肌痛的方法，包括给予屈昔多巴和一种或多种抗抑郁药(除上述的 MAOI 以外)的组合。根据本发明有用的抗抑郁药包括选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂

(SSRI)、三环类、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(5-HT-NE 双重再摄取抑制剂)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRI)。根据本发明有用的特定的抗抑郁药的非限制性实例包括氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依地普仑、氟伏沙明、舍曲林、阿米替林、去甲替林、地昔帕明、曲唑酮、文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、奈福泮(包括(+)-奈福泮)和安非他酮。例如,美国专利申请公开 2006/0019940(被全文并入本文作为参考)公开了可用作去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取抑制剂的甲苯恶唑辛化合物,并且这种化合物可用于本发明。

在另外的实施方案中,本发明提供用于治疗纤维肌痛的方法,包括给予屈昔多巴和一种或多种抗炎药的组合。根据本发明有用的抗炎药包括甾体抗炎药和非甾体抗炎药(NSAID)。可用于本发明的具体的抗炎药的非限制性实例包括泼尼松、可的松、地塞米松、甲基强的松、布洛芬、酮洛芬、阿司匹林、萘普生和 Cox-II 抑制剂例如西乐葆。

在另外的实施方案中,本发明提供用于治疗纤维肌痛的方法,包括给予屈昔多巴和一种或多种肌肉松弛药的组合。根据本发明有用的肌肉松弛药包括苯二氮草类和非苯二氮草类。根据本发明有用的具体的肌肉松弛药的非限制性实例包括地西洋、阿普唑仑、劳拉西洋、三唑仑、巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲林、美他沙酮、奥芬那君、pancurion 和替扎尼定。

上述的化合物和化合物类只是可用于与屈昔多巴组合来治疗纤维肌痛的活性剂类型的实例,并不是意在限制本发明。相反地,根据本发明,可以将多种另外的活性剂与屈昔多巴组合。此外,根据本发明,有可能将两种或更多种另外的活性剂与屈昔多巴组合,用于治疗纤维肌痛。可以与屈昔多巴组合的另外的活性剂的非限制性实例包括:抗生素(例如,特异性地针对莱姆病的那些);情绪稳定剂(例如锂、奥氮平(oxanzipine)、维拉帕米、喹硫平、拉莫三嗪、卡马西平、丙戊酸盐、奥卡西平、利培酮、阿立哌唑和齐拉西酮);抗精神病药(例如,氟哌啶醇和其它丁酰苯类、氯丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪和

其它吩噻嗪类和氯氮平); 5-羟色胺受体拮抗剂(5-HT₂ 和 5-HT₃ 拮抗剂)(例如, 昂丹司琼、托烷司琼、katanserin、美西麦角、赛庚啶和苯噻啶); 5-羟色胺受体激动剂(5-HT_{1A} 受体激动剂)(例如, 丁螺环酮); 止痛药(例如乙酰胺基酚、氟吡汀和曲马多); 兴奋药(例如, 咖啡因或莫达非尼); NMDA(谷氨酸盐)受体配体(例如, 氯胺酮); s-腺嘌呤核苷基-蛋氨酸; 佐匹克隆; 氯美扎酮; 丙谷美辛; 5-OH-L-色氨酸; 加巴喷丁、普瑞巴林和他莫西芬(tamoxefin)。尽管上述化合物是根据化合物的分类和具体化合物来描述的, 但是应该理解, 在某些化合物类之间有显著的重叠(例如在情绪稳定剂、抗精神病药、抗抑郁药和5-羟色胺受体拮抗剂之间)。因此, 在一个特定的化合物类中举例说明的特定化合物也可以具有另一个化合物类的身份。因此, 不应将上述分类看作是限制可用于与屈昔多巴组合来治疗纤维肌痛的化合物类型的范围。

II. 治疗方法

在特定的实施方案中, 本发明提供治疗纤维肌痛的方法。在另外的实施方案中, 本发明更广泛地提供治疗具有中枢致敏的病理生理学的病况的方法, 所述病况典型地引起广泛的疼痛和/或疲劳。这种病况可以分组在中枢敏感性综合症(CSS)的范畴中, 并且包括病症例如纤维肌痛、慢性的肌筋膜疼痛、慢性疲劳综合症、多动腿综合征和肠易激综合征。

在本说明书中, 本发明的治疗方法可以参照纤维肌痛的治疗。尽管纤维肌痛的治疗是本发明优选实施方案, 关于其的公开内容不是意在限制本发明的范围。相反地, 如以下进一步所述的, 本发明可以提供治疗以广泛的疼痛和/或疲劳为特征的各种疾病或病况的方法, 特别是典型地认为是 CSS 范畴内的那些病况。

本发明的方法通常包括对患有中枢致敏的病况或通常引起广泛疼痛和/或疲劳的病况的患者给予屈昔多巴。在特定的实施方案中, 本发明包括对表现出纤维肌痛的症状或已经被诊断为患有纤维肌痛的患者

给予屈昔多巴。在另外的实施方案中，本发明包括对患有被包括在中枢敏感性综合症范畴内的一种或多种另外的病况的患者给予屈昔多巴。因此，本发明可以描述为提供治疗被分类为中枢敏感性综合症的病况的方法。在某些实施方案中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法。在其它实施方案中，本发明可以描述为提供予以治疗、减少或预防与纤维肌痛有关的症状的方法。特别地，本发明提供用于治疗、减少或预防与纤维肌痛或被分类为 CSS 的另一种病况有关的慢性疼痛、触摸痛、痛觉过敏、疲劳、睡眠紊乱和抑郁症的方法。

因此，在特定的实施方案中，本发明的方法可以包括治疗患有纤维肌痛的患者。具体地，所述患者可以是患有如上所述的典型地与纤维肌痛有关的症状的患者，并且治疗可以包括减少或消除所述症状。同样地，患者可以是以前患有纤维肌痛症状的患者，并且治疗可以包括预防所述症状的复发或在复发时降低所述症状的严重程度。

尽管纤维肌痛的确切潜在原因尚未完全地了解，但是大多数研究人员赞成纤维肌痛涉及中枢神经系统的进行性病况，包括神经内分泌/神经递质调节障碍在内。特别地，纤维肌痛已经涉及神经递质 5-羟色胺和去甲肾上腺素的水平降低，并且用于增加脑内神经递质水平的手段对于治疗纤维肌痛可能是有效的。因为 5-羟色胺和去甲肾上腺素都被认为是下行疼痛通道的关键介质，增加这些神经递质的水平对于减轻与纤维肌痛有关的疼痛特别有用。因此，对纤维肌痛的干预已经包括神经递质再摄取抑制剂，然而，许多再摄取抑制剂还引起不合需要的副作用（例如，体重变化、睡眠混乱和性机能障碍）。

屈昔多巴在芳香族 L-氨基酸脱羧酶 DDC 的作用下转化为去甲肾上腺素。屈昔多巴被认为可用于治疗中枢致敏的病况，特别是用于治疗纤维肌痛，是因为其经由所述的转化过程增加去甲肾上腺素水平的能力。因为纤维肌痛（以及分类上属于 CSS 的其它病况）涉及去甲肾上腺素水平降低，增加去甲肾上腺素可用量（特别是 CNS 中的去甲肾上腺素可用量）的治疗对于治疗这种病况是有利的。例如，一些发表的研究表明，在自发的功能异常（即，直立性低血压）和纤维肌痛与之间可能有

关联。这种研究证实了在去甲肾上腺素水平降低与纤维肌痛之间的关系，因此，增加去甲肾上腺素水平适用于治疗纤维肌痛。参见 Lowe, P., (1998) *Cardiol. Rev.* 6(3), 125-134; 和 Lowe, P. (1995), *Lancet* 345(8950): 623-624。

如前所述，纤维肌痛是一种慢性的疼痛病况，其特征在于全身化的加强的感觉刺激感知并且表现为广泛的肌肉、筋膜和关节的酸痛、疼痛和僵硬，以及软组织触痛。纤维肌痛患者表现出触摸痛(无害刺激的疼痛)和痛觉过敏(对痛苦的刺激的敏感性增加)形式的疼痛感知异常。因此，在疼痛减轻和有效的纤维肌痛治疗之间有明确的关系，并且这种关系在文献中有充分记载。

由 I. J. Russell (*Am. J. Med. Sci.*, 315(6): 377-384) 在 1998 年进行的研究表明，术语触摸痛严格地与纤维肌痛有关，是因为患有纤维肌痛的人经历由通常不痛苦的压力刺激产生的疼痛。因此，Russell 确定了动物研究的感受伤害性神经递质与纤维肌痛中常见的慢性的、广泛的疼痛的人类模型相关。在疼痛和纤维肌痛之间的关联以及通过有效治疗慢性疼痛所证明的治疗纤维肌痛的效力得到文献的进一步支持。由 Bomholt 等人 (*Brain Res.*, 1044(2): 216-226) 在 2005 年进行的研究说明，慢性疼痛病况(例如纤维肌痛)与深远的下丘脑-垂体-肾上腺 HPA) 轴功能异常有关，所述异常可以加重慢性疼痛的症状。由 Pedersen 等人 (*Psychopharmacology*(Berl), 182(4): 551-561) 在 2005 年进行的另一项研究确定了通过在持久疼痛和神经病性疼痛的大鼠模型中平行抑制单胺转运蛋白的多个亚型选择性地增强了抗伤害感受。由 Gracely 等人 (*Arthritis & Rheumatism*, 46(5): 1333-1343) 在 2002 年进行的研究利用了功能性核磁共振机(fMRI)来证明纤维肌痛具有人脑的疼痛处理的皮层和皮质下加强的特征。由 Bennett, GJ. 和 Xie, Y. K. (*Pain*, 33(1): 87-107) 在 1988 年进行的研究表明，通过慢性收缩性损伤(CCI)产生的外周单神经病的大鼠模型是由人所经历的疼痛感觉病症的有效模型。以下实施例 1 利用这种模型来阐明本发明通过减少慢性疼痛来治疗纤维肌痛的有效性。

因此，本发明尤其是以通过减少或消除与纤维肌痛有关的疼痛的能力为特征。这种疼痛可以是慢性疼痛、触摸痛或痛觉过敏，全部都是通常与纤维肌痛有关并且被认为是患者患有纤维肌痛的明确指示。在特定的实施方案中，本发明的方法可用于将疼痛减少至少约 30%。这种疼痛的减少可以通过客观检验来测定，例如测量患者对已知疼痛位置的触诊的响应。同样地，疼痛减少可以作为患者根据治疗描述其总体疼痛水平的主观报告来评价。优选地，本发明的方法可用于将疼痛减少至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80% 或至少约 90%。在特定的实施方案中，通过根据本发明进行治疗，可以完全地消除疼痛。

在其它特定实施方案中，本发明的方法对于减少或消除与纤维肌痛有关的抑郁症尤其有用。可以容易地认识到，抑郁症和纤维肌痛经常同时发生。纤维肌痛的慢性疼痛以及缺乏有效的治疗经常可以导致抑郁症。然而，在神经递质水平和抑郁症和纤维肌痛之间的联系中还可以有常见的潜在原因。因此，本发明已经发现，纤维肌痛的治疗可以通过有效减轻或消除经常与纤维肌痛有关的抑郁状态来得以证明。抑郁症的减少可以表示为由患者自我报告的改善。另外，抑郁症减轻(和由此的纤维肌痛的有效治疗)还可以通过以前抑郁的受试者表现出抑郁症减少的某些指示(例如活动性增加、对各种刺激的兴趣增加等)的客观评价来表示。

本发明提供的治疗方法包括对患有纤维肌痛的受试者给予屈昔多巴或与一种或多种另外的活性剂组合的屈昔多巴，如本文中所述的。在某些实施方案中，所述一种或多种另外的活性剂为屈昔多巴提供保全作用(conserving effect)。在另外的实施方案中，所述一种或多种另外的活性剂为屈昔多巴的作用提供互补性作用，优选治疗或减少与纤维肌痛有关的一种或多种症状，例如疼痛、抑郁症、疲劳、低血压或睡眠紊乱。

在特定的实施方案中，将屈昔多巴与一种或多种 DDC 抑制剂组合。这种组合物对于将屈昔多巴的作用集中在增加去甲肾上腺素水平上尤

其有利。许多 DDC 抑制剂(例如, 苜丝肼和卡比多巴)不进入中枢神经系统。相反地, 它们保持在外周中, 在外周它们预防化合物(例如, 左旋多巴或屈昔多巴)脱羧化为活性代谢物(例如, 去甲肾上腺素)。因此, 在将非 CNS DDC 抑制剂与屈昔多巴组合给药时, DDC 抑制剂阻止屈昔多巴在外周的脱羧化, 因此允许更多的屈昔多巴完整地进入 CNS。一旦处于 CNS 内(并且由此与 DDC 抑制剂分开), 屈昔多巴可以转化为去甲肾上腺素。因此, DDC 抑制剂与屈昔多巴的组合可以增加屈昔多巴在 CNS 内提供去甲肾上腺素的有效能力, 并且因此降低有效治疗纤维肌痛所需的屈昔多巴剂量。

如前所述, 儿茶酚-邻-甲基转移酶直接涉及包括多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和屈昔多巴在内的儿茶酚胺类的代谢。因此, 通过提供屈昔多巴与 COMT 抑制剂的组合, 保全了屈昔多巴作用于纤维肌痛的能力。具体地, 通过抑制 COMT 的作用, COMT 抑制性化合物延缓或延迟屈昔多巴(以及去甲肾上腺素本身)的代谢。这样, 通过增加所给药的屈昔多巴的最大血浆浓度(C_{max})和半衰期来影响屈昔多巴的总的血浆浓度。这是尤其有利的, 在于其允许屈昔多巴剂量降低而不限制纤维肌痛的有效治疗。另外, COMT 抑制剂与屈昔多巴的组合对于增加屈昔多巴活性的持续时间(即, 增加去甲肾上腺素活性的持续时间)可能是有效的, 其可以允许降低屈昔多巴的剂量给药频率。

屈昔多巴与 MAOI 的组合具有类似的保全体内去甲肾上腺素水平的作用。在特定的实施方案中, MAOI 抑制单胺氧化酶破坏包括由屈昔多巴的转化所形成的去甲肾上腺素在内的去甲肾上腺素的作用。因此, 随着屈昔多巴的半衰期延长, 屈昔多巴的血浆浓度得到积极的影响。这对于允许屈昔多巴剂量降低而不限制纤维肌痛的有效治疗来说也是尤其有利的。此外, MAOI 与屈昔多巴的组合对于延长屈昔多巴的活性持续时间也是有效的, 这同样可以允许降低屈昔多巴的剂量给药频率。

在某些实施方案中, 屈昔多巴与胆碱酯酶抑制剂的组合由于协同的性能而尤其有效。如前所述, 已经发现某些胆碱酯酶抑制剂(例如吡斯的明)增强神经节传递, 因此直接地影响纤维肌痛并且为纤维肌痛及

其相关症状提供一定程度的治疗。因此，可以预见胆碱酯酶抑制剂与屈昔多巴的协同效应。例如，在特定的实施方案中，吡斯的明可以与屈昔多巴组合，吡斯的明增强神经节的神经传递，而屈昔多巴起作用来为节后神经元提供去甲肾上腺素。

屈昔多巴与另外的活性剂的组合对于纤维肌痛的治疗也是尤其有用的。例如，屈昔多巴与一种或多种抗抑郁药的组合可以产生协同效应。此外，已知影响神经递质水平的治疗需要1-3周的“累积”阶段才能实现最大的有效性。因此，屈昔多巴与可以立即减轻与纤维肌痛有关的症状，例如炎症或睡眠障碍的一种或多种另外的活性剂的组合可以是尤其有用的。

III. 生物学活性的变体

特别地，本文中作为活性剂公开的各种化合物的生物学活性的变体也被本发明所包括。这种变体应该保持原始化合物的一般生物活性，但是另外的活性的存在不一定限制其在本发明中的应用。这种活性可以使用本领域技术人员公认的通常可用于鉴定这种活性的标准检验方法和生物测定来评价。

根据本发明的一个实施方案，适合的生物学活性的变体包括本文中所述化合物的类似物和衍生物。实际上，一种单独的化合物(例如，本文中描述的那些)可以产生具有类似活性并且由此可用于本发明的类似物或衍生物整个家族。同样地，单独的化合物(例如，本文中描述的那些)可以代表根据本发明有用的更大的化合物类的单一的家族成员。因此，本发明不仅完全地包括本文中所述的化合物，而且包括这种化合物的类似物和衍生物，特别是通过本领域中通常已知的方法可以确认的和本领域技术人员可认识的那些。

本文中公开的作为活性剂的化合物可以包含手性中心，其可以是(R)或(S)构型中的任何一种，或者可以包括其混合物。因此，在适当的情况下，本发明还包括本文中所述化合物的单独的或以任何比例混合的立体异构体。立体异构体可包括但不限于对映异构体、非对映体、

外消旋混合物及其组合。这种立体异构体可以使用常规方法制备和分离，通过使对映体起始原料进行反应或通过分离本发明的化合物的异构体来进行。异构体可以包括几何异构体。几何异构体的实例包括但不限于双键的顺式异构体或反式异构体。其它异构体也被考虑为本发明的化合物。所述异构体可以是纯的形式或者是与本文中所述的化合物的其它异构体的混合物形式。

本领域中已知多种方法来制备光学活性形式和测定活性。这种方法包括本文中所述的标准试验，其它类似的试验也会为本领域中已知的。可用于获得本发明化合物的旋光异构体的方法实例包括以下：

i) 晶体的物理分离，从而手动地分离单独对映异构体的宏观的晶体。这种技术可以特别地在存在有单独的对映异构体的晶体(即，物质是集聚体)并且晶体在视觉上不同时特别使用；

ii) 同时结晶，由此单独的对映异构体从外消旋物的溶液分别地结晶，只有在外消旋物溶液固态集聚体时才可能进行；

iii) 酶促拆分，由此借助于对映异构体与酶的不同反应速率来部分或完全分离外消旋物；

iv) 酶促的不对称合成，是一种在合成的至少一个步骤中使用酶促反应来得到所需对映异构体的对映体纯或富集的合成前体的合成技术；

v) 化学不对称合成，由此从在使产物产生不对称性(即，手性)的条件下从非手性前体合成所需的对映异构体，其可以使用手性的催化剂或手性的助剂来实现；

vi) 非对映体分离，由此使外消旋化合物与对映体纯的试剂(手性的助剂)反应，将单独的对映异构体转化为非对映体。然后借助现在更加显著的结构差异通过色谱法或结晶将得到的非对映体分离，并且随后除去手性的助剂，以得到所需的对映异构体；

vii) 一级和二级的不对称转化，由此由外消旋物形成的非对映体平衡为使得所需对映异构体的非对映体在溶液中形成优势或者非对映体从所需的对映异构体优先结晶扰乱平衡状态，使得最终大体上所有

的物质都从所需的对映异构体转化为结晶的非对映体。然后从非对映体释放所需的对映异构体；

viii) 动力学拆分，包括在动力学条件下借助于对映异构体与手性的、非外消旋的试剂或催化剂的不相等的反应速率部分或完全拆分外消旋物(或进一步拆分已经能够部分拆分的化合物)；

ix) 从非外消旋前体进行的对映体特异性合成，由此从非手性的起始原料得到所需的对映异构体并且在合成的过程中立体化学的完整性没有或只是最低限度地受损；

x) 手性液相色谱，由此借助于液体流动相中的外消旋物的对映异构体与固定相中的相互作用不同而分离处于液体流动相中的外消旋物的对映异构体。固定相可由手性材料制成，或者流动相可以包含另外的手性材料，以产生不同的相互作用；

xi) 手性的气相色谱法，由此将外消旋物挥发并且借助于在气态流动相中的对映异构体与包含固定的非外消旋的手性吸附相的相互作用不同而分离对映异构体；

xii) 用手性溶剂提取，由此借助于一种对映异构体优先溶解于特定的手性溶剂中分离对映异构体；和

xiii) 转运通过手性膜，由此使外消旋物与薄膜屏障接触。所述屏障典型地将两种可互溶的液体分开，一种液体包含外消旋物，诸如浓度差或压力差的驱动力引起跨过薄膜屏障的优先转运。由于膜的非外消旋的手性性质引起分离，所述性质只允许外消旋物的一种对映异构体通过。

化合物任选地可以作为对映体富集的组合物提供，例如其中一种对映异构体过量存在的对映异构体混合物，特别是一种对映异构体过量的程度为95%以上或98%以上、包括为100%。

本文中所述的作为活性剂的化合物还可以为酯、酰胺、盐、溶剂合物、前体药物或代谢物的形式，条件是它们保持了根据本发明的药理学活性。本发明化合物的酯、酰胺、盐、溶剂合物、前体药物和其它衍生物可以根据本领域中通常已知的方法来制备，诸如例如，由J.

March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992) 描述的那些方法, 所述文献被并入本文作为参考。

根据本发明有用的化合物的药学可接受的盐的实例包括酸加成盐。但是非药学可接受的酸的盐可以用于例如化合物的制备和纯化。本发明的适合的酸加成盐包括有机酸和无机酸。优选的盐包括由盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、反丁烯二酸、马来酸、草酰乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和羟乙磺酸形成的那些。其它有用的酸加成盐包括丙酸、羟基乙酸、草酸、苹果酸、丙二酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、等等。药学可接受的盐的特定实例包括但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、重亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、酞酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

可以通过用适合的碱处理而将酸加成盐再转化为游离碱。根据本发明有用的化合物上可能存在的酸性部分的碱式盐的制备可以按类似方式制备, 使用药学可接受的碱, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三乙胺等。

本发明的活性剂化合物的酯可以通过将存在于化合物分子结构内的羟基和/或羧基官能化来制备。酰胺和前体药物也可以使用本领域技术人员已知的技术来制备。例如, 可以使用适合的胺反应物从酯制备酰胺, 或者可以通过使氨或低级烷基胺与酸酐或酰基氯反应来制备酰

胺。此外,本发明化合物的酯和酰胺可以通过在适合的有机溶剂(例如,四氢呋喃、丙酮、甲醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺)中在 0°C-60°C 的温度下与羰基化试剂(例如,甲酸乙酯、乙酸酐、甲氧基乙酰氯、苯甲酰氯、异氰酸甲酯、氯甲酸乙酯、甲磺酰氯)和适合的碱(例如,4-二甲氨基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸钾)反应来形成。前体药物典型地通过共价连接一个部分来制备,使得化合物在被个体的代谢系统修饰之前为治疗上无活性的。药学可接受的溶剂化合物的实例包括但不限于根据本发明的化合物与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺的结合。

在固体组合物中,应该理解,用于本发明方法的化合物可以以不同的形式存在。例如,化合物可以作为稳定的和亚稳定的结晶形式和各向同性形式和无定形形式存在,全部都被包括在本发明范围内。

如果根据本发明用作活性剂的化合物是碱,则可以通过本领域中已知的任何适合的方法来制备所需的盐,包括用无机酸或有机酸处理游离碱,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃糖苷酸类例如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸、 α -羟基酸类例如柠檬酸和酒石酸、氨基酸类例如门冬氨酸和谷氨酸、芳香酸类例如苯甲酸和肉桂酸、磺酸类例如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

如果作为活性剂的本文中所述化合物是酸,则可以通过本领域中已知的任何适合的方法制备所需的盐,包括用无机碱或有机碱处理游离酸,所述碱例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属或碱土金属氢氧化物等等。适合的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸类(例如甘氨酸和精氨酸)、氨、伯胺、仲胺和叔胺和环胺(例如哌啶、吗啉和哌嗪)的有机盐,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

本发明另外包括本文中所述活性剂化合物的前体药物和活性代谢物。本文中所述的任何化合物都可以作为前体药物给药,以增加化合

物的活性、生物利用度或稳定性，或者以其它方式改变化合物的性质。前体药物的典型实例包括在活性化合物的功能性部分上具有生物学不稳定的保护基的化合物。前体药物包括可以被氧化、还原、胺化、脱胺化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化和/或脱磷酸化以产生活性化合物的化合物。在优选实施方案中，本发明的化合物具有对抗异常增殖细胞的抗增殖活性，或者被代谢为表现出这种活性的化合物。

许多前体药物配体是已知的。一般说来，化合物(例如游离的胺或羧酸残基)的一个或多个杂原子的烃基化、酰化或其它亲脂性修饰降低极性并且允许进入到细胞中。可以代替游离的胺和/或羧酸部分上的一个或多个氢原子的取代基团的实例包括但不限于以下：芳基；甾体；碳水化合物(包括糖)；1,2-二脂酰甘油；醇；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯(包括烷基或芳基烷基磺酰基，例如甲烷磺酰基和苄基，其中苯基基团任选地被本文中提供的芳基的定义中所提供的一个或多个取代基取代)；任选地被取代的芳基磺酰基；脂质(包括磷脂)；磷脂酰胆碱；胆碱磷酸；氨基酸残基或衍生物；氨基酸酰基残基或衍生物；肽；胆固醇；或在体内给药时提供所述游离的胺和/或羧酸部分的其它药学可接受的离去基团。可以将任何这些与公开的活性剂组合，来获得预期效果。

IV. 药物组合物

尽管有可能将用于本发明方法的单独的活性剂化合物以未加工的化学形式给药，但是优选将化合物作为药物组合物递送。因此，本发明提供包括一种或多种本文中所述的化合物作为活性剂的药物组合物。因而，如上所述，用于本发明方法的组合物包括药学活性化合物或其药学可接受的酯、酰胺、盐、溶剂合物、类似物、衍生物或前体药物。另外，可以将组合物制备为多种组合物并以组合物形式递送。例如，组合物可以包括包含所有活性剂的单独的组合物。或者，组合物可以包括各自包含单独的活性剂但是用于同时、依次或者以其它方

式在时间上紧邻的方式给药的多重组合物。

可以将本文中所述的活性剂化合物与为其使用一种或多种药学可接受的载体以及任选的其它治疗剂一起制备和递送。载体应该在它们与组合物的任何其它试剂相容并且对其接受者无害的方面是可接受的。载体还可以减少药物的任何不合需要的副作用。这种载体是本领域中已知的。参见, Wang 等人(1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34(6):452-462, 所述文献被全文并入本文作为参考。

组合物可以包括短期、快速起效、快速补偿(rapid-offset)、控制释放、持续释放、延迟释放和脉冲释放组合物, 条件是组合物实现本文中所述化合物的给药。参见 Remington 's *Pharmaceutical Sciences* (18th ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990), 所述文献被全文并入本文作为参考。

用于本发明方法的药物组合物适合于多种给药方式, 包括口服给药、非肠道给药(包括静脉内、肌肉内、皮下、皮内、关节内、滑膜内、鞘内、动脉内、心内、皮下、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内(intrasternal)和透皮)、局部给药(包括经皮、经颊和舌下)、阴道给药、尿道给药和直肠给药。给药还可以通过经鼻喷雾、手术植入、内部手术用涂料、输液泵, 或经由导管、支架、气球或其它递送装置进行。最有用和/或有利的给药方式可以特别地取决于接受者的状况和要治疗的病症而不同。

药物组合物可以方便地制成为单元剂型, 从而可以使用制药领域中通常已知的任何方法来制备。一般而言, 这种制备方法包括将本发明的活性化合物与适合的载体或其它助剂合并(通过各种方法进行), 所述载体或助剂可以由一种或多种成分组成。然后物理处理活性剂与一种或多种助剂的组合物以便使组合物呈现适合于递送的形式(例如, 成形为片剂或形成含水悬浮液)。

适合于口服剂量给药的药物组合物可以为多种形式, 例如片剂、胶囊、囊片和糯米纸囊剂(包括速溶或泡腾剂), 各自包含预定量活性剂。组合物还可以为粉末或颗粒的形式、在含水或非水液体中的溶液

或悬浮液的形式、以及作为液体乳剂(水包油或油包水乳剂)。活性剂还可以作为丸剂、干药糖剂或糊剂递送。通常理解的是,上述剂型的制备方法通常是本领域中已知的,并且任何这种方法都适合于制备用于在本发明的组合物中递送的相应剂型。

在一个实施方案中,活性剂化合物可以与药学可接受的媒介物例如惰性稀释剂或可食用载体组合用于口服给药。口服组合物可以被包封在硬壳或软壳胶囊中,被压缩成片剂,或者直接包括在患者饮食的食物中。组合物和制备物的百分比可以变化,但是优选这种治疗有用的组合物中的物质量为能够获得有效的剂量水平。

包含活性剂化合物的硬胶囊可以使用生理学可降解的组合物例如明胶来制备。这种硬胶囊包括所述化合物,并且可以还包括另外的成分,包括例如,惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。包含活性剂化合物的软胶囊可以使用生理学可降解的组合物例如明胶来制备。这种软胶囊包括所述化合物,其可以与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

舌下片剂设计用于非常迅速地溶解。这种组合物的实例包括酒石酸麦角胺、硝酸异山梨酯和异丙肾上腺素 HCL。这些片剂的组合物除药物之外还包含各种可溶性赋形剂,例如乳糖、粉末蔗糖、葡萄糖和甘露醇。本发明的固体剂型可以任选地包衣,并且适合的包衣材料的实例包括但不限于纤维素聚合物(例如醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯)、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物和甲基丙烯酸树脂(例如在商品名 EUDRAGIT[®]下商购的那些)、玉米蛋白、虫胶和聚糖。

药物制剂的粉末和颗粒组合物可以使用已知的方法制备。这种组合物可以直接对患者给药,或者用于制备另外的剂型,以便形成片剂、填充胶囊或通过为其添加含水或含油的媒介物来制备含水或含油的悬浮液或溶液。这些组合物中的每一种还可以另外包括一种或多种添加剂,例如分散剂或润湿剂、助悬剂和防腐剂。可以在这些组合物中包

括另外的赋形剂(例如, 填料、甜味剂、调味剂或着色剂)。

适合于口服给药的药物组合物的液体组合物可以以液体形式或以设计用于在使用之前用水或其它适合的媒介物重构的干燥产物的形式制备、包装和销售。

包含一种或多种本文中所述活性剂化合物的片剂可以通过本领域技术人员容易地已知的任何标准方法生产, 诸如例如, 任选地与一种或多种助剂或辅助成分一起通过压片或者模制来制备。片剂可以任选地包衣或者刻痕, 并且可以配制为提供活性剂的缓慢或受控释放。

在组合物中使用的助剂或辅助成分可以包括本领域中通常认为是可接受的任何药用成分, 例如粘结剂、填料、润滑剂、崩解剂、稀释剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、调味剂和着色剂等。粘结剂通常用于促进片剂的内聚, 并确保片剂在压缩后保持完整。适合的粘结剂包括但不限于: 淀粉、聚糖、明胶、聚乙二醇、丙二醇、蜡和天然和合成的树脂。可接受的填料包括二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉末纤维素和微晶纤维素, 以及可溶性材料, 例如甘露醇、豚、蔗糖、乳糖、葡萄糖、氯化钠和山梨醇。润滑剂可用于促进片剂生产, 包括植物油、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸。崩解剂可用于促进片剂的崩解, 通常包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树脂和交联聚合物。通常包括稀释剂以便为片剂提供主体部分, 稀释剂可以包括磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干燥淀粉和糖粉。适合用于本发明的组合物中的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性的或非离子型的表面活性剂。可以在组合物中包括稳定剂, 以便抑制或减少引起活性剂分解的反应, 例如氧化反应。

固体剂型可以配制为用于提供活性剂的延迟释放, 例如借助于施用包衣。延迟释放包衣为本领域中已知的, 包含这种包衣的剂型可以通过任何已知的适合方法来制备。这种方法通常包括在制备固体剂型(例如, 片剂或囊片)之后施加延迟释放包衣组合物。施用可以通过诸如无气喷射、流化床包衣、使用包衣盘等方法进行。用作延迟释放包

衣的材料在性质上可以是聚合物，例如纤维素材料(例如，纤维素丁酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和羧甲基乙基纤维素)以及丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物和共聚物。

本发明的固体剂型也可以是持续释放(即，在延长的时间段内释放活性剂)，并且可以是或者不是延迟释放。持续释放组合物为本领域中已知的，通常通过将药物分散在可逐渐降解或水解的材料(例如，不溶性塑料、亲水性聚合物或脂肪族化合物)内来制备。或者，固体剂型可以用这种材料包衣。

用于非肠道给药的组合物包括含水和非水的无菌注射溶液，其可以进一步包含另外的试剂，例如抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，使得组合物与预定接受者的血液等渗。所述组合物可以包括含水和非水的无菌悬浮液，包含助悬剂和增稠剂。用于非肠道给药的这种组合物可以作为单位剂量或多剂量容器存在，诸如例如密封的安瓿剂和小瓶，并且可以储存在冷冻干燥(低压冻干)状态，只需要在即将使用前添加无菌的液体载体例如(注射用)水。可以从前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备即用的注射溶液和悬浮液。

用于本发明方法的组合物也可以透皮给药，其中将活性剂结合在适合于长时间保持与接受者表皮紧密接触的层状结构(通常称为“贴剂”)中。典型地，这种贴剂可以是单层的“含药物粘合剂”贴剂，或是其中活性剂被包含在与粘合剂层分开的层中的多层贴剂。两种类型的贴剂通常还包含用于在附着在接受者的皮肤上之前去掉的背衬层和衬里层。透皮药物递送贴剂还可以包括在背衬层下面的容器，其通过半透膜和粘合剂层与接受者的皮肤隔开。透皮药物递送可以通过被动扩散进行，或者可以通过电迁移或离子电渗来促进。

用于直肠递送的组合物包括直肠栓剂、霜剂、膏剂和液体。栓剂可以作为活性剂与本领域中通常已知的载体(例如聚乙二醇)的组合存在。这种剂型设计用于迅速地或在延长的时间段崩解，并且达到完全崩解的时间可以为从快速(例如约10分钟)到延长的时间段(例如约6小时)。

局部用组合物可以是本领域中适合的和容易地已知的用于将活性剂递送到身体表面的任何形式，包括经皮、经颊和舌下给药。局部用组合物的典型实例包括膏剂、霜剂、凝胶剂、糊剂和溶液。用于在口中局部给药的组合物还包括锭剂。

在某些实施方案中，本文中公开的化合物和组合物可以通过医疗装置递送。这种递送通常可以经由任何可插入的或可植入的医疗装置，包括但不限于支架、导管、气囊导管、旁路或盘管进行。在一个实施方案中，本发明提供医疗装置例如支架，其表面上涂有本文中所述的化合物或组合物。本发明的医疗装置可用在例如用于治疗、预防或以其它方式影响疾病或病况进程的任何应用中，例如在本文中公开的那些。

在本发明的另一个实施方案中，将包括一种或多种本文中所述的活性剂的药物组合物间歇式给药。治疗有效剂量的给药可以以连续的方式进行，如对于例如持续释放组合物那样，或者，可以根据所需的每天的剂量方案来进行，如每天给药例如一次、两次、三次或者更多次。“中止的时间段”意在指中止组合物的连续的持续释放或每天给药。中止的时间段可以比连续的持续释放或每天的给药的时间段更长或更短。在中止的时间段过程中，在相关组织中的组合物各组分水平基本上低于在治疗过程中获得的最大水平。优选中止时间段的长度取决于有效剂量的浓度和所用的组合物形式。中止时间段可以为最少两天、至少4天或至少1周。在其它实施方案中，中止时间段最少为1个月、2个月、3个月、4个月或更长时间。在使用持续释放组合物时，必须延长中止时间段，以便抵偿组合物在体内的更长的停留时间。或者，可以由此降低持续释放组合物的有效剂量的给药频率。本发明的组合物的给药的间断式时间表可以继续，直到获得所需的治疗效果和疾病或病症得到最终的治疗。

组合物的给药包括给予本文中所述的药学活性剂或给予本文中所述的一种或多种药学活性剂与一种或多种另外的药学活性剂的组合物(即，共同给药)。因此，需要认识到，本文中所述的药学活性剂可以

以固定的组合物给药(即,包含两种活性剂的单独的药物组合物)。或者,所述药学活性剂可以同时给药(即,在同时给予单独的组合物)。在另一个实施方案中,将所述药学活性剂顺序地给药(即,在给予一种或多种药学活性剂之后分别给予一种或多种药学活性剂)。本领域技术人员应该认识到,最优选的给药方法会提供期望的治疗效果。

治疗有效量的本发明组合物的递送可以通过给予治疗有效剂量的组合物来获得。因此,在一个实施方案中,治疗有效量是有效治疗纤维肌痛的量。在另一个实施方案中,治疗有效量是有效治疗纤维肌痛的症状的量。在又一个实施方案中,治疗有效量是大体上有效治疗慢性疼痛的量。在另外的实施方案中,治疗有效量是有效治疗肌肉疼痛、关节疼痛或神经疼痛的量。在另一个实施方案中,治疗有效量是有效治疗疲劳的量。

包括在药物组合物中的活性剂的量足以在没有严重的毒性作用的情况下为患者体内递送治疗量的活性剂。药物组合物中的活性剂浓度取决于药物的吸收、灭活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。需要指出的是,剂量值还随要缓解的病况的严重程度而变化。另外应该理解,对于任何特定的受试者,应该根据个体需要和给予或管理组合物给药的人的专业判断随时间调节特定的剂量方案,并且本文中所述的剂量范围只是示例性的,并不意在限制所要求保护的组合物的范围或实践。活性剂可以一次性给药,或者可以分为用于按时间不同间隔给予的多个小的剂量。

本发明的治疗有效量可以基于接受者的体重来测定。或者,治疗有效量可以根据固定的剂量来描述。在另外的实施方案中,本文中公开的一种或多种活性剂的治疗有效量可以根据给予活性剂所获得的最大血浆浓度来描述。当然,应该理解,治疗量可以被分成在一天之中给药的多个部分剂量。药学可接受的盐和前体药物的有效剂量范围可以基于要递送的母体核苷的重量来计算。如果盐或前体药物本身表现出活性,则有效剂量可以如上所述使用盐或前体药物的重量来估算,或者通过本领域技术人员已知的其它方式来估算。

考虑了将包括本文中所述的一种或多种活性剂的本发明的组合物以治疗有效量对哺乳动物(优选,人类)给药。用于治疗本文中所述的任何病况或疾病的化合物或组合物的有效剂量可以通过使用常规技术容易地确定,或者通过观察在类似的环境下得到的结果而容易地确定。预期组合物的有效量根据受试者的重量、性别、年龄和病史而变化。当然,其它因素也可以影响要递送的组合物的有效量,包括但不限于,所涉及的特定疾病、受累程度或疾病的严重程度、个体患者的响应、给药的特定的化合物、给药方式、给药的制备物的生物利用度特征、所选的剂量给药方案和并存药物的使用。优选将化合物给药充分长的时间段以便减轻不希望的症状和与在治疗的病况有关的临床征象。用于确定效力和剂量的方法是本领域技术人员已知的。参见,例如,Isselbacher 等人(1996) Harrison 's Principles of 'Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 所述文献被全文并入本文作为参考。

在某些实施方案中,屈昔多巴的治疗有效量包括约 10 mg-约 3 g。这种治疗有效量代表了在用作本发明组合物的一部分时作为单剂量提供的屈昔多巴的量。应该理解,在屈昔多巴作为盐、酯、酰胺或其它药学可接受的形式提供时,屈昔多巴的药学形式的量可以变化到递送治疗有效量屈昔多巴的程度。另外,在将治疗有效量的屈昔多巴作为单剂量量提供时,本文中所示的剂量量不一定代表可以在 24 小时过程中给予的屈昔多巴的最大量,因为也可能给予多剂量的组合物来治疗各种病况。

在另外的实施方案中,屈昔多巴的治疗有效量可以包括不同的范围,并且适当的范围可以基于在治疗的病况的严重程度以及与屈昔多巴组合的一种或多种另外的化合物来确定。在特定的实施方案中,屈昔多巴的治疗有效量包括约 10 mg-约 2 g、约 10 mg-约 1 g、约 20 mg-约 900 mg、约 30 mg-约 850 mg、约 40 mg-约 800 mg、约 50 mg-约 750 mg、约 60 mg-约 700 mg、约 70 mg-约 650 mg、约 80 mg-约 600 mg、约 90 mg-约 550 mg、约 100 mg-约 500 mg、约 100 mg-约 400 mg 或约 100 mg-约 300 mg。

在其它实施方案中，屈昔多巴的治疗有效量可以甚至更大，例如在作为持续释放制剂、延长释放制剂或连续释放制剂提供时。如本领域中理解的，这种制剂在随时间缓慢释放药物的单独的剂型中提供增加的药物量。可以考虑以其它形式治疗给定病况所需的上述有效量和确定的剂量给药频率来计算用于这种制剂的屈昔多巴的治疗有效量。

根据本发明与屈昔多巴组合的一种或多种另外的化合物的治疗有效量可以参考在剂型中所包括的屈昔多巴的量以及所需的屈昔多巴与另外的化合物的比例来决定。有利地，本发明在配制组合物时允许巨大的灵活性。例如，由一种或多种另外的化合物提供的保全作用可以允许以较低的量使用屈昔多巴并且获得与使用单独的屈昔多巴相比相同或更好的治疗效果。同样地，有可能通过使用低于对于一种或多种另外的化合物通常推荐的剂量使用所述一种或多种另外的化合物来增加屈昔多巴的治疗效果。

在一个实施方案中，屈昔多巴与一种或多种另外的化合物的比例为约 500:1-约 1:10。在另外的实施方案中，屈昔多巴与一种或多种另外的化合物的比例为约 250:1-约 1:5、约 100:1-约 1:2、约 80:1-约 1:1、约 50:1-约 2:1 或约 20:1-约 3:1。

根据本发明与屈昔多巴组合的一种或多种另外的化合物可以以通常推荐用于其它适应症单独使用该化合物时的量存在。然而，如上所述，根据本发明，有可能使用低于通常推荐的量的另外的化合物，特别是涉及 DDC 抑制剂、COMT 抑制剂、胆碱酯酶抑制剂和 MAO 抑制剂时。在某些实施方案中，用于与屈昔多巴组合的 DDC 抑制剂、COMT 抑制剂、胆碱酯酶抑制剂或 MAO 抑制剂的治疗有效量为约 1 mg-约 200 mg。当然，这个范围是示例性的，如上所述，可以依赖于组合物中所包括的屈昔多巴的量、以及组合物中各化合物的期望比例的不同而不同。

如上所述，还可以将屈昔多巴与对于治疗纤维肌痛提供互补(问候)作用的其它活性剂(例如，抗抑郁药、抗炎药、肌肉松弛药、抗生素、情绪稳定剂、抗精神病药、5-HT₂ 和 5-HT₃ 拮抗剂、5-HT_{1A} 受体激动剂、止痛药、咖啡因；NMDA 受体配体、s-腺嘌呤核苷基-蛋氨酸；佐

匹克隆; 氯美扎酮; 丙谷美辛; 5-OH-L-色氨酸; 加巴喷丁、普瑞巴林和他莫西芬(tamoxefin))组合。这种互补性(complimentary)活性剂可以以通常用于其各自用途的处方量存在。

V. 制品

本发明还包括一种制品, 其提供包括本文中所述的一种或多种活性剂的组合物。所述制品可以包括小瓶或其它容器, 包含适合于根据本发明与任何载体一起使用的干燥的或液体形式的组合物。特别地, 所述制品可以包括药包, 其包括本发明的组合物的容器。在这种药包中, 可以将组合物作为多种组合物递送。例如, 组合物可以包括包含所有活性剂的单独的剂量。或者, 在提供不止一种活性剂时, 所述组合物可以包括多重剂量, 每个剂量包括一种或多种活性剂, 所述多个剂量计划用于组合给药、连续给药或以其它邻近的时间间隔给药。例如, 所述剂量可以是固体形式(例如, 片剂、囊片、胶囊等)或液体形式(例如, 小瓶), 各自包含单独的活性剂, 但是在泡罩包装、袋等中提供, 用于组合给药。

所述制品另外包括容器上的标签形式或在包装所述容器的盒中的插页形式的说明书, 用于实施本发明的方法。所述说明书还可以印刷在包装小瓶的盒上。所述说明书包含例如足够剂量的信息和用法信息, 以便允许受试者或者野外工作人员给药该药物组合物。可以预期, 野外工作人员包括任何医生、护士、技师、配偶或可以给药该组合物的其它护理人员。所述药物组合物还可以由受试者自我给药。

实验部分

下面具体参考各实施例描述本发明。以下实施例意在不限本发明, 而是作为示例性实施方案提供。

实施例 1

通过给予与卡比多巴组合的屈昔多巴有效治疗慢性疼痛

使用慢性收缩损伤 (CCI) 模型来研究通过使用与卡比多巴组合的屈昔多巴降低对慢性疼痛的敏感性来治疗纤维肌痛。使用 160-200 克的雄性 Wistar 大鼠, 并且使用在 Bennett 和 Xie (Pain, 33 (1): 87-107) 中所述的方法诱导 CCI。具体地, 在使用戊巴比妥 (50 mg/kg, 5 ml/kg, i. p.) 麻醉之后, 在大腿中间位置暴露坐骨神经, 并将三个绳 (4-0 丝缝线) 以约 1 mm 间隔松散地系在神经周围。然后将动物分别圈养在笼中七天, 提供软的垫层, 之后进行机械触摸痛的试验。在试验当天, 将大鼠置于在金属丝网搁物架上的倒扣的有机玻璃 (Plexiglas) 笼下面并且使其适应 20-30 分钟。垂直于左后爪的中心趾面通过丝网施加 #12 Supertip (IITC, USA), 通过对其响应评价机械触摸痛。逐渐地对尖端施加足够的力, 以便引起抵靠爪的细丝的轻微弯曲。通过 Electronic Von Frey Anesthesiometer (2290CE ELECTROVONFREY®, IITC, USA) 自动记录通过爪的快速收回所示的对所施加的压力的主动响应。

大鼠经过预先选择, 只有在神经结扎七天之后 (治疗前) 的感受伤害响应相对于神经结扎之前 (结扎前) 的单个爪的响应有 10 克力的减少时才用于实验。使用 1) 5 ml/kg 的药物媒介物 (2% TWEEN® 80 和 0.9% NaCl); 2) 400 mg/kg 的屈昔多巴和 20 mg/kg 的卡比多巴; 或 3) 18 mg/kg 的氟西汀进行治疗。通过对每组 10 只动物 IP 注射给予治疗并且在剂量给药之后 60 分钟测定触摸痛水平。

根据以下公式计算触摸痛:

$$\text{抑制}\% = \Delta \text{治疗} / \Delta \text{空白} \times 100\%.$$

其中 Δ 治疗是结扎后治疗前过程中的触觉压力阈值的变化 [(治疗后) - (治疗前)], Δ 空白是结扎前但是治疗前的触觉压力阈值的变化 [(结扎前) - (治疗前)]. 采用单因素 ANOVA 并随后进行 t 检验来进行试验物质治疗组和媒介物对照组之间的比较。在 $P < 0.05$ 时认为活性是显著的。

所有组的大鼠都在 CCI 操作之后发展为显著的触摸痛, 各个组的触觉响应的平均变化大于 20 (范围 = 12.7-26.3), 如表 1 中所示。媒

介物治疗组的动物在治疗前和治疗后没有观察到触摸痛水平的变化 ($p > 0.7$)。通过 ANOVA, 三个组之间的触摸痛的抑制百分率显著地不同 ($p < 0.0001$)。用氟西汀治疗的动物与媒介物治疗大鼠没有显著不同。相反, 用 400 mg/kg 的屈昔多巴加上 20 mg/kg 卡比多巴治疗的动物与媒介物治疗的动物相比具有触摸痛水平的显著降低 ($p < 0.0001$)。三个组中的触摸痛抑制百分率表示在图 1 中。

表 1

治疗	N	B. W.	(1) 结 扎前	(2) 治疗 前	(1)-(2))	(3) 治疗 后	(3)-(2))	抑制率 (%)
媒介物- 2% TWEEN [®] 80, 0.9% NaCl	1	199	24.7	7.8	16.9	8.6	0.8	4.7
	2	191	25.1	12.4	12.7	9.1	-3.3	-26.0
	3	187	27.4	5.6	21.8	6.6	1	4.6
	4	203	34.4	12.1	22.3	8.5	-3.6	-16.1
	5	205	31.6	6.3	25.3	10.5	4.2	16.6
	6	215	24.4	11	13.4	5.2	-5.8	-43.3
	7	201	29.4	10.5	18.9	7.6	-2.9	-15.3
	8	208	30.6	7	23.6	7.4	0.4	1.7
	9	184	29.4	9.7	19.7	10.1	0.4	2.0
	10	205	32.9	7.7	25.2	13	5.3	21.0
	Ave.		29.0	9.0	20.0	8.7	-0.4	-5.0
	SEM		1.1	0.8	1.4	0.7	1.1	6.3
	屈昔多巴	1	218	25.6	10.1	15.5	26.3	16.2
2		178	28.8	7.7	21.1	32.1	24.4	115.6
3		190	31.9	6.7	25.2	23.4	16.7	66.3
4		184	30.8	11.8	19	26.2	14.4	75.8
5		178	28.5	6.6	21.9	22.9	16.3	74.4
6		211	32.9	8.6	24.3	11.4	2.8	11.5
7		212	25.3	6.3	19	20.1	13.8	72.6

	8	180	29.6	6.6	23	12.6	6	26.1	
	9	196	28.9	11.4	17.5	22.3	10.9	62.3	
	10	197	31.5	8.8	22.7	19.7	10.9	48.0	
	Ave.		29.4	8.5	20.9	21.7	13.2	65.7	
	SEM		0.8	0.6	1.0	2.0	1.9	10.0	
氟西汀	1	177	30.3	9.1	21.2	14.4	5.3	25.0	
	2	204	31.5	11.2	20.3	12.4	1.2	5.9	
	3	186	25.5	8.2	17.3	11.2	3	17.3	
	4	201	24.7	9.1	15.6	9.7	0.6	3.8	
	5	210	31.7	5.4	26.3	7	1.6	6.1	
	6	198	32.0	7.4	24.6	10.4	3	12.2	
	7	176	25.7	12	13.7	6.5	-5.5	-40.1	
	8	190	24.2	8.2	16	8.8	0.6	3.8	
	9	225	31.1	8.7	22.4	6	-2.7	-12.1	
	10	191	34.1	9.5	24.6	5.9	-3.6	-14.6	
		Ave.		29.1	8.9	20.2	9.2	0.4	0.7
		SEM		1.2	0.6	1.4	0.9	1.1	5.9

从表 1 看出并且如图 1 所示，本发明的治疗在几个试验受试者中产生完全的触摸痛抑制。使用本发明方法得到的平均抑制百分比接近 66%。相比之下，使用对照媒介物进行的治疗产生触摸痛的 5% 平均增加。用媒介物治疗的两个受试者表现出 16.6% 和 21% 的抑制，但是用媒介物治疗的其它试验受试者表现出触摸痛的 15.3%、16.1%、26.0%、甚至 43.3% 的增加。类似地，用氟西汀进行的治疗产生不到 1% 的平均触摸痛抑制。此外，用氟西汀治疗的一名试验受试者表现出 25% 的触摸痛抑制，然而，其它氟西汀治疗的受试者表现出差不多 40.1% 的触摸痛增加。

实施例 2

屈昔多巴组合物的药代动力学性能

在雄性 Sprague Dawley 大鼠中评价可以与本发明方法的屈昔多巴组合物的药代动力学性能。建立每组四只大鼠的四个试验组。第 1 组给予单独的屈昔多巴作为基线组。第 2 组给予与 COMT 抑制剂恩他卡朋组合的屈昔多巴。第 3 组给予与胆碱酯酶抑制剂吡斯的明组合的屈昔多巴。第 4 组给予与莫伊尼亚拉胺吡组合的屈昔多巴。对于每个组，屈昔多巴或屈昔多巴组合物用由包含 1% 羧甲基纤维素与 0.2% TWEEN® 80 乳化剂的水溶液所形成的媒介物来配制。在各个制剂中提供的屈昔多巴、恩他卡朋、吡斯的明、尼亚拉胺和媒介物及其量表示在表 2 中。对于每个组的计算浓度分别提供在表 3 中。用于制剂 2-7 的恩他卡朋、吡斯的明和尼亚拉胺的量基于在文献中公开的其各自已知的适应症的公认剂量范围以“低”剂量和“高”剂量提供。

表 2

制剂	制剂组分-重量(g)				
	媒介物	屈昔多巴	恩他卡朋	吡斯的明	尼亚拉胺
1	13.87 g	0.280 g			
2	13.65 g	0.280 g	0.0084 g		
3	13.60 g	0.280 g	0.0842 g		
4	13.53 g	0.280 g		0.0028 g	
5	13.60 g	0.280 g		0.0563 g	
6	13.61 g	0.280 g			0.0028 g
7	13.70 g	0.280 g			0.0842 g

表 3

制剂	制剂组分-重量(mg/g)			
	屈昔多巴	恩他卡朋	吡斯的明	尼亚拉胺
1	19.81 mg/g			
2	20.11 mg/g	0.603 mg/g		
3	20.08 mg/g	6.031 mg/g		
4	20.30 mg/g		0.203 mg/g	
5	20.20 mg/g		4.042 mg/g	
6	20.15 mg/g			0.202 mg/g
7	20.04 mg/g-			5.985 mg/g

对每个组中的大鼠给予单个灌胃剂量的单独的屈昔多巴或屈昔多巴组合物，记录剂量给药的时间为时间=0。剂量给药基于受试者的重量并且经过调整，以便为所有受试者提供每 kg 体重为大约 100 mg 的屈昔多巴剂量。在大约 5、15 和 30 分钟，以及在剂量给药之后的 1、2、4、8 和 24 小时收集血样(大约 100 μ L)。剂量给药和血液收集经由留置的颈静脉套管进行。将血样抽取到肝素化的 1 mL 注射器(装有 5 μ L 的肝素溶液[1000 U/mL])中，然后转移到微量离心机。

将包含 0.2%甲酸的乙腈(100 μ L)加入到微量离心管中的 25 μ L 的每个血浆样品中。加入内标(5 μ L 的含 4 μ g/mL 的 3,4-二羟基苜基胺(DHBA)的乙腈)，并将样品涡旋并且离心，以便使蛋白质沉淀。将上层清液转移到具有嵌入物的自取样小瓶并且注射在 Applied Biosystems API 4000 Liquid Chromatography-Mass Spectrometer (LC-MS) 装置上，所述装置与 Agilent 100 High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) 装置接合。收集数据并使用 Analyst 软件处理。将自动取样器冷却到 4 $^{\circ}$ C 并且样品注射体积为 5 μ L。在具有保护柱的 Waters Atlantis dC18 柱(25 cm x 4.6 mm, 5 μ m) 上进行色谱分离。溶剂是包含 0.2%甲酸的水，流速设置为 0.8 mL/min。

在根据本发明给予单独的屈昔多巴或屈昔多巴组合物之后在大鼠试验受试者中的血浆屈昔多巴浓度提供在表 4 中。作为标准,还评价了给予不含屈昔多巴或屈昔多巴组合物的药物媒介物的大鼠的血浆屈昔多巴浓度,在给予单独的媒介物的大鼠的血浆中 24 小时时间内没有检测到屈昔多巴。同样,在剂量给药屈昔多巴或屈昔多巴组合物之前在任何受试者中都没有检测到屈昔多巴。如表 4 所示,在剂量给药之后的大约 1-2 小时时间所有制剂的血浆屈昔多巴浓度都达到最大浓度。

表 4

在剂量给药后的不同时间的平均血浆屈昔多巴浓度($\mu\text{g/mL}$)

制剂	0.083 小时	0.25 小时	0.5 时	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时	24 小时
1	0.401	3.996	7.869	11.336	10.548	3.391	0.610	0.001
2	0.328	3.245	8.641	12.050	8.772	4.795	3.054	0.005
3	0.189	2.799	6.775	8.440	9.270	3.425	1.853	0.010
4	0.459	3.570	7.941	10.054	8.650	2.976	1.795	0.005
5	0.456	4.033	7.341	8.380	5.989	2.429	0.431	0.002
6	0.493	2.867	6.807	8.579	6.065	1.829	0.297	0.000
7	0.311	3.017	6.506	7.886	6.381	2.380	1.535	0.113

与屈昔多巴单独给药相比,注意到屈昔多巴组合物的给药影响血浆去甲肾上腺素浓度。在剂量给药试验的各制剂之后 2 小时的平均血浆去甲肾上腺素浓度提供在表 5 中。制剂 0 表示给予不含屈昔多巴或本发明的屈昔多巴组合物的单独的媒介物,用于提供未经治疗的受试者中的血浆去甲肾上腺素水平的基线对比。

表 5

制剂	血浆去甲肾上腺素浓度 (pg/ μ L)
0	0.711
1	3.320
2	3.358
3	6.359
4	4.000
5	2.290
6	2.182
7	2.674

如表 5 中所示，给予单独的屈昔多巴引起血浆去甲肾上腺素浓度的大约 5 倍增加。用屈昔多巴与 COMT 抑制性化合物的组合物治疗引起血浆去甲肾上腺素浓度甚至更大的增加。相对于单独的屈昔多巴，用屈昔多巴与相对小剂量的胆碱酯酶抑制性化合物的组合物治疗类似地引起血浆去甲肾上腺素浓度增加；但是，相对于用单独的屈昔多巴的治疗，在用屈昔多巴与相对较高剂量的胆碱酯酶抑制性化合物的组合物治疗时，血浆去甲肾上腺素浓度降低。相对于用单独的屈昔多巴治疗，在用屈昔多巴与 MAOI 化合物的两种组合物治疗后的血浆去甲肾上腺素浓度都降低。

用于上述研究的本发明组合物各种药代动力学性能的平均值提供在表 6 中。具体地，表 6 提供了所给药的制剂的终点清除半衰期 ($T_{1/2}$)、每个制剂中活性剂的最大表观浓度 (C_{max})、达到最大表观浓度的时间 (T_{max})，从时间零点到最后一次测量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t}) 和稳态的表观分布体积 ($V_{z-F-obs}$)。指出的是，对于血管外模型，不能估算所吸收的剂量部分。因此，这种模型的 $V_{z-F-obs}$ 实际上是体积/F，其中 F 是吸收的剂量部分。

表 6

制剂	T _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₁ (hr μg/mL)	Vz-F_obs (mL/kg)
1	1.4	11.4	1.25	44.4	5270.4
2	1.86	12.4	1.125	71.1	5016.4
3	2.64	10.2	1.38	52.3	8854.1
4	1.93	10.1	1.25	51.2	5900.8
5	1.79	8.4	1	30.5	8763.6
6	1.41	8.6	1	27.2	8030.0
7	3.77	8.1	0.875	42.0	16404.1

如上所述，在将屈昔多巴与某些另外的活性剂组合时，组合物可以延长屈昔多巴的半衰期，并且这种延长可以在各种途径中观察到，例如通过对药物代谢的影响、对药物的分布体积的影响或其二者的综合。例如，与恩他卡朋的组合引起的半衰期延长显示了阻断屈昔多巴代谢为 3-OM-屈昔多巴(屈昔多巴的主要代谢物)的外周活性，因此延长了屈昔多巴在体内的停留时间。类似地，分布体积的增加表示清除器官可得到的药物量降低，其可以进一步影响半衰期。与较高剂量的尼亚拉胺有关的半衰期延长是令人惊讶的，因为 MAOI 典型地不被看作是屈昔多巴的主要代谢途径，可能是由于表观分布容积的出乎意料的增加所致。类似地，与吡斯的明的组合物也令人惊讶地引起屈昔多巴半衰期的延长，即使通常预期胆碱酯酶化合物不影响屈昔多巴代谢。在单独给予或与恩他卡朋、吡斯的明或尼亚拉胺组合给药时的屈昔多巴半衰期图示在图 2 中。

本发明所属领域的技术人员在掌握前述教导之后可以想到本文中所述的本发明的许多修饰和其它实施方案。因此，应该理解，本发明不限于所公开的特定的实施方案，并且其修饰和其它实施方案意在包括在权利要求范围内。尽管在本文中使用了专用名词，但是它们只是以一般的和描述性的意义使用而不用用于限制。

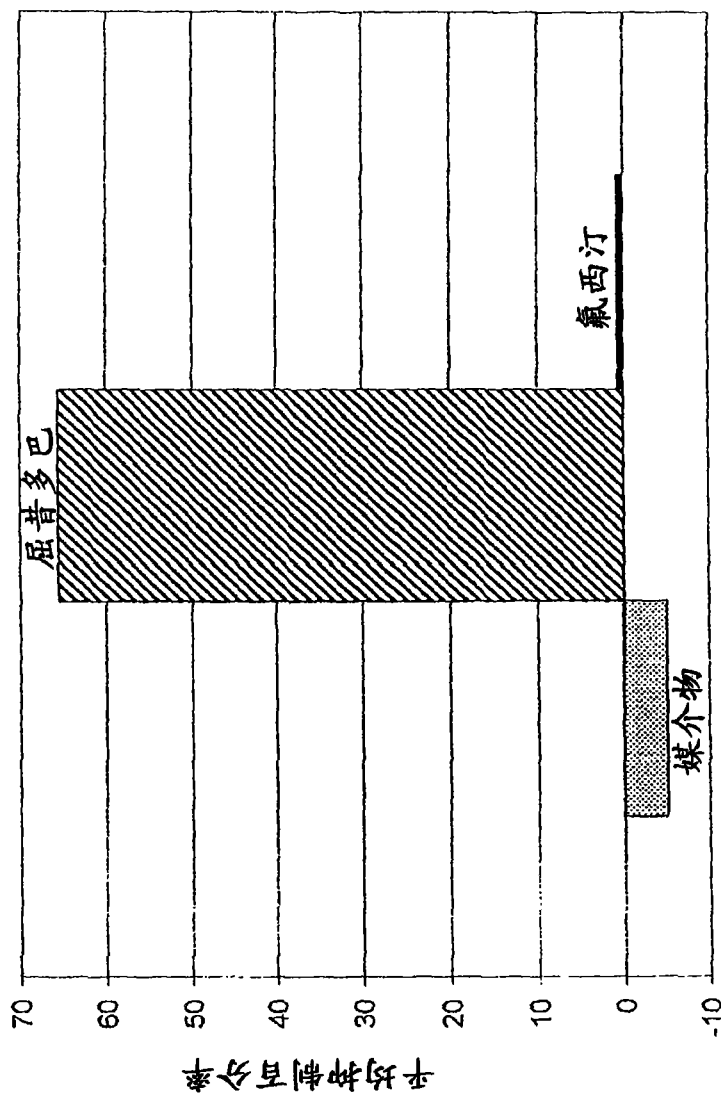


图1

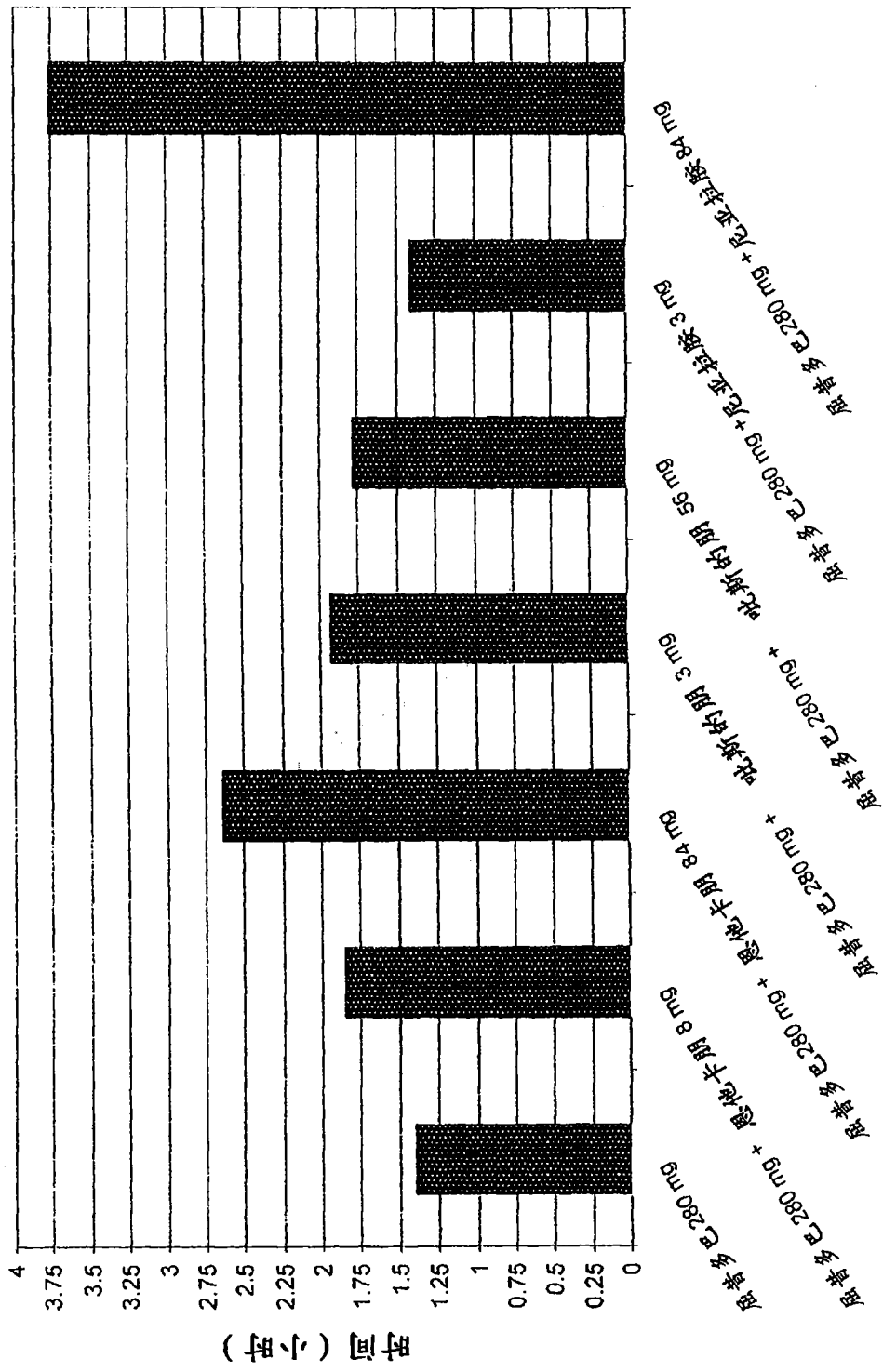


图 2