(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0110542
(43) 공개일자 2023년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7019830
(22) 출원일자(국제) 2021년11월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월13일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2021/051355
(87) 국제공개번호 WO 2022/107125
국제공개일자 2022년05월27일
(30) 우선권주장
63/114,688 2020년11월17일 미국(US)
17/334,554 2021년05월28일 미국(US)

(71) 출원인
뉴로덤 엘티디
이스라엘 7670212 레호보트 페케리스 스트리트 3
(72) 발명자
비른베르크, 탈
이스라엘 7670212 레호보트 라빈 사이언스 파크 페케리스 스트리트 3
아다르, 리아트
이스라엘 7670212 레호보트 라빈 사이언스 파크 페케리스 스트리트 3
펠스타인, 이타이
미국 19145 펜실베이니아 필라델피아 모리스 스트리트 2128
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 **파킨슨병의 치료 방법**

(57) 요 약

레보도파, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), 예컨대 카르비도파, 벤세라지드, 또는 그의 임의의 조합의 경구 투여와 병용으로, 레보도파 및 DDCI, 예컨대 카르비도파, 벤세라지드 또는 그의 임의의 조합의 비경구 투여에 의해, 신경계 또는 운동 장애, 예를 들어 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 개체에서 신경계 또는 운동 장애, 예를 들어 파킨슨병을 치료하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/18 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게

a) 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합; 및

b) 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 제1 제약 조성물을 비경구로 투여하는 단계;

및 병용으로

상기 환자에게 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 활성제를 포함하는 제2 제약 조성물을 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, DDCI가 카르비도파, 벤세라지드 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, DDCI가 제1 제약 조성물이고, 제2 제약 조성물 중의 DDCI와 동일한 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DDCI가 제1 제약 조성물이고, 제2 제약 조성물 중의 DDCI와 상이한 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제약 조성물이 레보도파 및 DDCI를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, DDCI가 카르비도파인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 제약 조성물이 피하로, 경피로, 피내로, 정맥내로, 근육내로, 기관내로, 비강내로, 척수강내로, 위내로 또는 십이지장내로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 제약 조성물이 피하로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 제약 조성물이 1개 이상의 부위를 통해 그를 필요로 하는 상기 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경계 또는 운동 장애가 파킨슨병; 속발성 파킨슨증, 예컨대 약물-유발 속발성 파킨슨증, 신경이완제 유발 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 및 혈관 파킨슨증; 운동 변동; 신경변성 장애; 이상운동증; 뇌 내 감소된 도파민 수준; 레보도파 유발 이상운동증; 급속 안구 운동 수면 행동 장애 (RBD); 이상긴장증; 조조 무운동증; 진전 증상, 예컨대 본태성 진전 및 약물-유발 진전; 근간대성경련; 무도병,

예컨대 약물 유발 무도병; 틱, 예컨대 약물 유발 틱 및 유기 틱; 약물 유발 운동 장애; 약물 유발 정좌불능; 하지 불안 증후군 (RLS); 강직-사람 증후군; 양성 몸서리 발작; 악성 신경이완제 증후군; 헌팅톤병; 샤이-드래거 증후군; 뇌 손상 유발 상태, 예컨대 일산화탄소 또는 망가니즈 중독; 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 제약 조성물이 실질적으로 연속적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 제약 조성물이 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 제약 조성물이 상기 신경계 또는 운동 장애로부터의 증상이 상기 제2 제약 조성물의 투여를 필요로 하는 경우에 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제약 조성물이 사전 규정된 시간, 사전 규정된 간격, 또는 둘 다로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제약 조성물이 1회 초과로 투여되며, 여기서 투여되는 용량은 모든 투여에서 동일한 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제약 조성물이 1회 초과로 투여되며, 여기서 투여되는 용량은 적어도 2회의 투여에서 상이한 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제약 조성물이 각각의 투여에서 약 25mg 레보도파 내지 약 400mg 레보도파의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 레보도파, 카르비도파 및 아르기닌을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 적어도 1종의 항산화제를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 적어도 2종의 항산화제를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 레보도파, 카르비도파, 및 아르기닌, NaOH, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS) 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 약 6 내지 약 10의 범위, 약 8 내지 약 10의 범위, 약 9 내지 약 10의 범위, 약 9.1 내지 약 9.8의 범위, 또는 약 9.5의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 약 1% w/v 내지 약 40% w/v, 약 1% w/v 내지 약 20% w/v, 약 1% w/v 내지 약 10% w/v, 약 2% w/v 내지 약 8% w/v, 약 4% w/v 내지 약 8% w/v, 약 5% w/v 내지 약 7% w/v, 또는 약 6% w/v의 레보도파, 레보도파 전구약물, 레보도파 염, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 약 0.5% w/v 내지 약 10% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 6% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 4% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 2% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 1% w/v, 약 0.75% w/v의 카르비도파, 카르비도파 염, 카르비도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항산화제가 아스코르브산 또는 그의 염, 시스테인, 예컨대 N-아세틸 시스테인, 비술파이트 또는 그의 염, 글루타티온, 티로시나제 억제제, 2가 양이온, 부틸화 히드록시 톨루엔 (BHT), 베타 히드록시산 (BHA) 토코페롤, 겐티스산, 토코페롤, 토코페롤 유도체, 티오글리세롤, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 약 0.05% w/v 내지 약 2.0% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 1.5% w/v, 약 0.75% w/v, 약 0.9% w/v, 약 1.0% w/v, 약 1.1% w/v, 약 1.25% w/v의 항산화제 또는 항산화제의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 약 5% w/v 내지 약 30% w/v, 약 10% w/v 내지 20% w/v, 약 12.5% w/v 내지 17.5% w/v, 약 15% w/v, 또는 약 15.2% w/v 염기를 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 1 또는 2개의 부위를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약 조성물이 1일에 부위당 약 1ml 내지 약 30ml, 1일에 부위당 약 2ml 내지 약 20ml, 1일에 부위당 약 3ml 내지 약 10ml, 1일에 부위당 약 5ml 내지 약 7ml, 또는 1일에 부위당 약 6ml의 부피로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

신경계 또는 운동 장애의 치료에서 조합물로서 사용하기 위한

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 제1 제약 조성물;

및

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 제2 제약 조성물로서,

비경구 조성물로서 제제화된 제1 제약 조성물 및 경구 조성물로서 제제화된 제2 제약 조성물.

청구항 31

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 비경구 형태의 제1 제약 조성물;

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 경구 형태의 제2 제약 조성물; 및

신경계 또는 운동 장애의 치료를 위한 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 병용 투여에 대한 지침서

를 포함하는 키트.

청구항 32

신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 100 내지 200 mg의 레보도파 및 약 12 내지 약 50 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 7 내지 약 10시간 또는 그 초과의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 즉시 방출 정제가 50mg, 75mg, 100mg, 125mg 또는 150mg 레보도파를 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 즉시 방출 정제가 2.5mg, 18.57mg, 25 mg, 31.25mg, 37.5mg 또는 50mg 카르비도파를 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 주입 시간 과정이 약 8시간인 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작과 실질적으로 공동으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 후에 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작의 약 4시간 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도

파를 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 피하로 투여하는 것이 환자에게 약 140 내지 170 mg의 레보도파 및 약 16 내지 약 24 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 또는 운동 장애가 파킨슨병인 방법.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약상 허용되는 액체 조성물이 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 병용 제1 조성물의 피하 투여 및 정제 또는 캡슐의 경구 투여 시 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 곡선하 면적 (AUC)이 환자에게 제1 조성물 단독을 피하로 투여한 경우의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 AUC와 정제 또는 캡슐을 단독으로 투여한 경우의 환자의 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높고, 여기서 병용으로 피하로 및 경구로 투여된 레보도파의 양은 단독으로 피하로 및 단독으로 경구로 투여된 레보도파의 조합된 양과 거의 동일한 것인 방법.

청구항 44

신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 6 중량%의 레보도파 및 약 0.75 중량%의 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 7 내지 약 10시간 또는 그 초과의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg 또는 200mg 레보도파를 포함하는 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 카르비도파를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 46

약 24시간의 과정에 걸쳐 신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 정제가 즉시 방출 정제인 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 피하 주입이 높은 활동 속도에서 약 18시간의 과정에 걸쳐, 및 낮은 활동 속도에서 약 6시간의 과정에 걸쳐 투여되며, 여기서 약 691.2mg 레보도파 및 약 86.4mg 카르비도파가 높은 활동 18시간의 과정에 걸쳐 투여되고, 약 28.8mg 레보도파 및 3.6mg 카르비도파가 낮은 활동 6시간의 과정에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작과 실질적으로 공동으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간 후에 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐이 주입 시간 과정의 시작 후에 사전 규정된 간격으로 또는 필요한 경우에 수회 투여되는 것인 방법.

청구항 52

제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐이 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도파를 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 또는 운동 장애가 파킨슨병인 방법.

청구항 54

제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 제약상 허용되는 액체 조성물이 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 병용 제1 조성물의 피하 투여 및 정제 또는 캡슐의 경구 투여 시 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 곡선하 면적 (AUC)이 환자에게 제1 조성물 단독을 피하로 투여한 경우의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 AUC와 정제 또는 캡슐을 단독으로 투여한 경우의 환자의 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높고, 여기서 병용으로 피하로 및 경구로 투여된 레보도파의 양은 단독으로 피하로 및 단독으로 경구로 투여된 레보도파의 조합된 양과 거의 동일한 것인 방법.

청구항 56

적어도 약 24시간의 시간 과정에 걸쳐 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제약상 허용되는 액체 조성물을 적어도 약 24시간의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 100 mg 레보도파를 포함하는 1종 이상의 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 제약상 허용되는 액체 조성물이 아르기닌을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 제약상 허용되는 액체 조성물이 적어도 1종의 항산화제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 즉시 방출 정제 또는 캡슐이 카르비도파를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 피하 투여 및 경구 투여 시, 환자의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 혈장 레보도파 곡선하 면적 (AUC)이 i) 환자에게 제약상 허용되는 액체 조성물 단독을 적어도 약 24시간에 걸쳐 피하로 투여한 경우의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 혈장 레보도파 AUC; 및 ii) 경구 레보도파 단독을 투여한 환자의 혈장 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높은 것인 방법.

[청구항 6]

적어도 약 24시간의 과정에 걸쳐 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 항산화제를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파를 포함하는 적어도 1종의 경구 투여 형태를 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 상기 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 경구 투여 형태가 50 mg 레보도파, 75 mg 레보도파, 95 mg 레보도파, 100 mg 레보도파, 125 mg 레보도파, 145 mg 레보도파, 150 mg 레보도파, 195 mg 레보도파, 200 mg 레보도파, 245 mg 레보도파 또는 250 mg 레보도파 중 하나를 포함하는 것인 방법.

청구항 62

경구 즉시 방출 레보도파 및 카르비도파 단독의 형태의 레보도파 및 카르비도파를 현재 투여받고 있고 추가의 치료를 필요로 하는 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법으로서,

적어도 약 24시간의 과정에 걸쳐 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 항산화제를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 24시간의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계;

피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 1일 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도파를 포함하는 적어도 1개의 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 63

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 제1 제약 조성물을 비경구로 투여하는 단계;

및 병용으로

레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물;

도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

을 포함하는 아침 경구 용량 조성물을 경구로 투여하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 17일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/114,688, 및 2021년 5월 28일에 출원된 미국 특허 출원 번호 17/334,554의 이익 및 그에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 레보도파 또는 그의 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI) 또는 그의 전구약물, 예컨대 카르비도파, 벤세라지드, 또는 그의 임의의 조합의 경구 투여와 병용으로, 레보도파 또는 그의 전구약물 및 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI) 또는 그의 전구약물, 예컨대 카르비도파, 벤세라지드, 또는 그의 임의의 조합의 비경구 투여에 의해 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 파킨슨병은 뇌에서 신경전달물질 도파민의 감소된 농도를 특징으로 하는 퇴행성 상태이다. 레보도파 (L-도파 또는 L-3,4-디히드록시페닐알라닌)는, 도파민과 달리, 혈액-뇌 장벽을 가로지를 수 있는 도파민의 즉각적인 대사 전구체이고, 뇌에서 도파민 농도를 회복시키는 데 가장 통상적으로 사용된다. 지난 40년 동안, 레보도파는 파킨슨병의 치료를 위한 가장 효과적인 요법으로 남아있었다.

[0006] 그러나, 레보도파는 짧은 혈장 반감기를 갖고, 이는 심지어 가장 통상의 현행 표준 관리 하에서도 펄스형 도파민성 자극을 발생시킨다. 따라서, 장기 요법은 특정 환자의 경우 유의한 장애의 요인을 나타낼 수 있는 운동 변동 및 이상운동증에 의해 악화된다. 궁극적으로 레보도파/도파민을 뇌에 보다 연속적이고 생리학적인 방식으로 전달할 수 있는 치료 전략은 감소된 운동 합병증과 함께 표준 레보도파의 이익을 제공할 것이고, 이는 파킨슨병 및 다른 신경계 또는 운동 장애를 앓고 있는 환자에게 매우 요구된다.

발명의 내용

[0007] 특히, 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), 그의 전구약물 또는 염 (예를 들어, 그의 제약상 허용되는 염), 및 그를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약상 허용되는 조성물, 예를 들어, 액체 제약 조성물)로 이루어진 군으로부터 선택된 활성제의 경구 투여와 병용으로, 레보도파, 그의 전구약물 또는 염 (예를 들어, 그의 제약상 허용되는 전구약물 염), 및 그를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약상 허용되는 조성물, 예를 들어, 액체 제약 조성물) 및 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), 그의 전구약물 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 전구약물 또는 염), 및 그를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약상 허용되는 조성물, 예를 들어, 액체 제약 조성물)의 비경구 투여를 포함하는, 신경계 또는 운동 장애의 치료를 위한 방법 및 제약 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 기재된 방법의 투여를 위한 키트 및 제약 조성물의 시간 과정 및 양에 의해 명시된 기재된 방법의 투여를 위한 치료 요법이 개시된다.

[0008] 본 발명의 실시양태는

[0009] 적어도 약 24시간의 시간 과정에 걸쳐 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제약상 허용되는 액체 조성물을 적어도 약 24시간의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

[0010] 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 100 mg 레보도파를 포함하는 1종 이상의 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

[0011] 를 포함하는, 상기 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0012] 일부 실시양태에 따르면, 제약상 허용되는 액체 조성물은 아르기닌을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제약상 허용되는 액체 조성물은 적어도 1종의 항산화제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 즉시 방출 정제 또는 캡슐은 카르비도파를 추가로 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에 따르면, 피하 투여 및 경구 투여 시, 환자의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 혈장 레보도파 곡선하 면적 (AUC)은 i) 환자에게 제약상 허용되는 액체 조성물 단독을 적어도 약 24시간에 걸쳐 피하로 투여한 경우의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 혈장 레보도파 AUC; 및 ii) 경구 레보도파 단독을 투여한 환자의 혈장 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높다.

[0014] 본 발명의 추가 실시양태는

[0015] 적어도 약 24시간의 과정에 걸쳐 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 항산화제를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및

[0016] 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파를 포함하는 적어도 1종의 경구 투여 형태를 환자에게 경구로

투여하는 단계

[0017] 를 포함하는, 상기 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 일부 실시양태에 따르면, 경구 투여 형태는 50 mg 레보도파, 75 mg 레보도파, 95 mg 레보도파, 100 mg 레보도파, 125 mg 레보도파, 145 mg 레보도파, 150 mg 레보도파, 195 mg 레보도파, 200 mg 레보도파, 245 mg 레보도파 또는 250 mg 레보도파 중 하나를 포함한다.

[0019] 본 발명의 추가 실시양태는 경구 즉시 방출 레보도파 및 카르비도파 단독의 형태의 레보도파 및 카르비도파를 현재 투여받고 있고 추가의 치료를 필요로 하는 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은

[0020] 적어도 약 24시간의 과정에 걸쳐 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파, 카르비도파, 아르기닌 및 항산화제를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 24시간의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계;

[0021] 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 1일 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도파를 포함하는 적어도 1개의 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계

[0022] 를 포함한다.

[0023] 신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 a) 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및 b) 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 제1 제약 조성물을 비경구로 투여하는 단계; 및 병용으로, 상기 환자에게 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 활성제를 포함하는 제2 제약 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 카르비도파, 벤세라지드 또는 그의 임의의 조합을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진 DDCI를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물 중의 DDCI와 동일한 제1 제약 조성물 중의 DDCI를 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물 중의 DDCI와 상이한 제1 제약 조성물 중의 DDCI를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물로서 레보도파 및 DDCI를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 DDCI 카르비도파를 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물의 피하, 경피, 피내, 정맥내, 근육내, 기관내, 비강내, 척수강내, 위내 또는 십이지장내 투여를 포함한다.

[0030] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물의 피하 투여를 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 1개 이상의 부위를 통해 그를 필요로 하는 환자에게 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 관한 신경계 또는 운동 장애는 파킨슨병; 속발성 파킨슨증, 예컨대 약물-유발 속발성 파킨슨증, 신경이완제 유발 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 및 혈관 파킨슨증; 운동 변동; 신경변성 장애; 이상운동증; 뇌 내 감소된 도파민 수준; 레보도파 유발 이상운동증; 급속 안구 운동 수면 행동 장애 (RBD); 이상긴장증; 조조 무운동증; 진전 증상, 예컨대 본태성 진전 및 약물-유발 진전; 근간대성경련; 무도병, 예컨대 약물 유발 무도병; 틱, 예컨대 약물 유발 틱 및 유기 틱; 약물 유발 운동 장애; 약물 유발 정좌불능; 하지 불안 증후군 (RLS); 강직-사람 증후군; 양성 몸서리 발작; 악성 신경이완제 증후군; 헌팅톤병; 샤이-드래거 증후군; 뇌 손상 유발 상태, 예컨대 일산화탄소 또는 망가니즈 중독; 또는 그의 임의의 조합을 포함하며; 예를 들어, 파킨슨병을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0033] 일반적으로, 의사는 객관적 및 주관적 징후 및 증상에 따라, 예를 들어 다양한 척도를 사용하여 파킨슨병 환자의 중증도를 평가하고, 이에 따라 레보도파 투약 투여를 처방한다. 파킨슨병의 중증도를 진단하고 척도화하는 데 널리 공지되고 널리 사용되는 척도 중 하나는 통합 파킨슨병 등급화 척도 (UPDRS)이다. UPDRS의 변형이 또

한 파킨슨병 환자를 분류하는 데 사용될 수 있다. 파킨슨병의 중증도를 측정하기 위한 또 다른 공지된 방법은 혼 앤 야 (H&Y) 병기에 따르며, 이는 5가지의 병기 척도를 포함하고, 여기서 병기 1-2는 경도 또는 초기 파킨슨병 환자로 간주되고, 병기 3은 중등도 또는 중기 파킨슨병 환자로 간주되고, 병기 4-5는 진행성 파킨슨병 환자로 간주된다. 1일 레보도파 용량은, 예를 들어 임상 소견뿐만 아니라 "시행 착오" 방법에 따라, 특정한 환자의 상태, 치료에 대한 그 환자의 반응 등에 따라, 의사에 의해 때때로 규정되고 변화될 수 있다. 추가로, 환자는 징후 및 증상에 따라 상이한 날에 상이한 1일 용량을 투여받을 수 있고, 여기서 투여되는 1일 용량의 범위는 의사에 의해 설정될 수 있고, 이에 의해 치료에서 환자 유연성이 허용된다. 의사는 일반적으로 징후를 객관적 척도로서 및 증상을 주관적 척도로서 지칭한다는 것에 주목한다.

[0034] 일부 실시양태에 따르면, 진행-병기 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에 따르면, 진행 병기 및/또는 중등도 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에 따르면, 운동 변동을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에 따르면, 운동 변동을 갖는 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0035] 일부 실시양태에 따르면, 약 300 mg 레보도파/일 초과, 약 400 mg 레보도파/일 초과, 약 500 mg 레보도파/일 초과, 약 600 mg 레보도파/일 초과, 약 700 mg 레보도파/일 초과, 약 800 mg 레보도파/일 초과, 약 900 mg 레보도파/일 초과, 약 1000 mg 레보도파/일 초과의 용량을 필요로 하는 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0036] 일부 실시양태에 따르면, 특정한 시점에, 예를 들어 아침에, 예를 들어 낮은 활동/야간 기간의 종료 (약 마지막 시간)를 향해, 예를 들어 높은 활동/주간 기간의 시작 (약 처음 시간)에 상승된 용량의 레보도파를 필요로 하는 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간에 대한 특정 속도 및 낮은 활동/야간 시간에 대한 상이한 속도가 존재할 수 있으며, 여기서 상승된 용량의 레보도파는 낮은 활동/야간 시간의 종료를 향해, 낮은 활동/야간 시간의 종료 시에, 높은 활동/주간 시간의 시작 시 등에 투여될 수 있다. 이러한 상승된 용량은, 실질적으로 연속적인 제1 제약 조성물과 병용으로 제공되는, 예를 들어 상기 언급된 시간에서의 제2 제약 조성물의 경구 용량의 투여에 의해 제공될 수 있다.

[0037] 일부 실시양태에 따르면, 약 4년 초과, 약 5년 초과, 약 6년 초과, 약 7년 초과, 약 8년 초과, 약 9년 초과, 또는 약 10년 초과의 기간 동안 파킨슨병을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0038] 일부 실시양태에 따르면, 1일에 적어도 1시간, 적어도 1.5시간, 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간의 "오프 타임"을 앓고 있는 파킨슨병 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 "오프 타임"은 의약 용량 사이의 파킨슨 증상의 재발을 지칭한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물의 실질적인 연속 투여를 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물을 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 투여하는 것을 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 상기 신경계 또는 운동 장애로부터의 증상이 제2 제약 조성물의 투여를 필요로 하는 경우에 상기 제2 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 사전 규정된 시간, 사전 규정된 간격, 또는 둘 다로의 제2 제약 조성물의 투여를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물을 1회 초과로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여되는 용량은 모든 투여에서 동일하다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제2 제약 조성물을 1회 초과로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여되는 용량은 적어도 2회의 투여에서 상이하다.

[0045] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 각각의 투여에서 약 25mg 내지 약 400mg 레보도파 또는 그의 염 또는 전구약물의 용량으로의 제2 제약 조성물의 투여를 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 레보도파, 카르비도파 및 아르기닌 또는 그의 임의의 염 또는 전구약물을 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 레보도파, 카르비도파, 아르기닌, 또는 그의 임의의 염 또는 전구약물, 및 적어도 1종의 항산화제를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 레보도파, 카르비도파, 아르기닌, 또는 그의 임의의 염 또는 전구약물, 및 적어도 2종의 항산화제를 포함한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 레보도파, 카르비도파 또는 그의 임의의 염 또는 전구약물, 및 아르기닌, NaOH, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS) 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 약 6 내지 약 10의 범위, 약 8 내지 약 10의 범위, 약 9 내지 약 10의 범위, 약 9.1 내지 약 9.8의 범위, 또는 약 9.5의 pH를 갖는 조성물을 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 약 1% w/v 내지 약 40% w/v, 약 1% w/v 내지 약 20% w/v, 약 1% w/v 내지 약 10% w/v, 약 2% w/v 내지 약 8% w/v, 약 4% w/v 내지 약 8% w/v, 약 5% w/v 내지 약 7% w/v, 또는 약 6% w/v의 레보도파, 레보도파 전구약물, 레보도파 염, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 약 0.5% w/v 내지 약 10% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 6% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 4% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 2% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 1% w/v, 약 0.75% w/v의 카르비도파, 카르비도파 염, 카르비도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 아스코르브산 또는 그의 염, 시스테인, 예컨대 N-아세틸 시스테인, 비술파이트 또는 그의 염, 글루타티온, 티로시나제 억제제, 2가 양이온, 부틸화 히드록시 톨루엔 (BHT), 베타 히드록시산 (BHA) 토코페롤, 겐티스산, 토코페롤, 토코페롤 유도체, 티오글리세롤, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 항산화제를 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 약 0.05% w/v 내지 약 2.0% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 1.5% w/v, 약 0.75% w/v, 약 0.9% w/v, 약 1.0% w/v, 약 1.1% w/v, 약 1.25% w/v의 항산화제 또는 항산화제의 조합물을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물로서 약 5% w/v 내지 약 30% w/v, 약 10% w/v 내지 20% w/v, 약 12.5% w/v 내지 17.5% w/v, 약 15% w/v, 또는 약 15.2% w/v 염기를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 1 또는 2개의 부위를 통한 제1 제약 조성물의 투여를 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제1 제약 조성물을 1일에 부위당 약 1ml 내지 약 30ml, 1일에 부위당 약 2ml 내지 약 20ml, 1일에 부위당 약 3ml 내지 약 10ml, 1일에 부위당 약 5ml 내지 약 7ml, 또는 1일에 부위당 약 6ml의 부피로 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 또한, 신경계 또는 운동 장애의 치료에서 조합물로서 사용하기 위한 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합; 및 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 제1 제약 조성물; 및 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 제2 제약 조성물이 본원에 개시되며, 여기서 제1 제약 조성물은 비경구 조성물로서 제제화되고, 제2 제약 조성물은 경구 조성물로서 제제화된다.

[0059] 또한, 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합; 및 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 비경구 형태의 제1 제약 조성물; 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 경구 형태의 제2 제약 조성물; 및 신경계 또는 운동 장애의 치료를 위한 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 병용 투여에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본원에 개시된다.

[0060] 다른 실시양태에서, 신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 100 내지 200 mg의 레보도파 및 약 12 내지 약 50 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 7 내지 약 10시간 또는 그 초과 (예를 들어, 약 8시간의 시간 과정)의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 고려되는 즉시 방출 정제는 예를 들어 50mg, 75mg, 100mg, 125mg 또는 150mg 레보도파를 포함할 수 있고/거나 2.5mg, 18.57mg, 25 mg, 31.25mg, 37.5mg 또는 50mg 카르비도파를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 주입 시간 과정의 시작과 함께 즉시 방출 정제 또

는 캡슐의 초기 및/또는 공동 경구 투여를 포함하며, 예를 들어, 즉시 방출 정제 또는 캡슐의 경구 투여는 주입 투여가 시작되는 것과 실질적으로 동일한 시간에 및/또는 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 후에 (예를 들어, 주입 시간 과정의 시작의 약 0시간 또는 약 4시간 후에), 및/또는 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 전에 (예를 들어, 주입 시간 과정의 시작의 약 0시간 또는 약 4시간 전에) 이루어질 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도파를 포함하는 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 포함한다.

[0062] 본원에 기재된 방법은 환자에게 약 140 내지 170 mg의 레보도파 및 약 16 내지 약 24 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물의 피하 투여를 포함할 수 있다. 고려되는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물은 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함하는 액체 조성물을 포함할 수 있다.

[0063] 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 병용 제1 조성물의 피하 투여 및 정제 또는 캡슐의 경구 투여를 포함할 수 있으며, 여기서 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 곡선하 면적 (AUC)은 제1 조성물 단독을 피하로 투여한 환자의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 AUC와 정제 또는 캡슐을 단독으로 투여한 경우의 환자의 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높고, 여기서 병용으로 피하로 및 경구로 투여된 레보도파의 양은 단독으로 피하로 및 단독으로 경구로 투여된 레보도파의 조합된 양과 거의 동일하다.

[0064] 또한, 신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 6 중량%의 레보도파 및 약 0.75 중량%의 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 7 내지 약 10시간 또는 그 초과의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg 또는 250mg 레보도파를 포함하는 즉시 방출 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 즉시 방출 정제 또는 캡슐은 임의로 카르비도파를 추가로 포함한다.

[0065] 또한, 약 24시간의 과정에 걸쳐 신경계 또는 운동 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 720 mg의 레보도파 및 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계; 및 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 정제 또는 캡슐, 예를 들어, 즉시 방출 또는 변형 방출, 예컨대 연장 방출, 정제 또는 캡슐을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 높은 활동 속도에서 약 18시간의 과정에 걸친, 및 낮은 활동 속도에서 약 6시간의 과정에 걸친 피하 주입의 투여를 포함하며, 여기서 약 691.2mg 레보도파 및 약 86.4mg 카르비도파는 높은 활동 18시간의 과정에 걸쳐 투여되고, 약 28.8mg 레보도파 및 3.6mg 카르비도파는 낮은 활동 6시간의 과정에 걸쳐 투여된다.

[0067] 일부 실시양태에 따르면, 정제 또는 캡슐은 주입 시간 과정의 시작과 실질적으로 공동으로 경구로 투여된다. 정제 또는 캡슐은, 예를 들어 환자, 보호자, 의사, 센서 등에 대한 피드백에 기초하여, 주입 동안 사전 규정된 간격으로, 또는 요구되거나 필요할 때 투여될 수 있다. 정제 또는 캡슐이 투여되는 간격은 실질적으로 동일하거나 또는 서로 상이할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 정제 또는 캡슐은 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간 후에 경구로 투여되며, 여기서 본원에 상술된 바와 같이 임의의 수의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 정제 또는 캡슐은 100 mg 레보도파 및 25 mg 카르비도파를 포함한다.

[0068] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법에 따라 24시간 이상 동안 투여되는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물은 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함한다.

[0069] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약상 허용되는 액체 조성물이 본 발명의 방법에 따라 24시간 이상 동안, 본원에 상술된 바와 같은 정제 또는 캡슐의 경구 투여와 병용으로 투여되는지에 관계 없이, 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 곡선하 면적 (AUC)은 환자에게 제1 조성물 단독을 피하로 투여한 경우의 시간 0으로부터 주입 시간의 종료까지의 환자의 레보도파 AUC와 함께 정제 또는 캡슐을 단독으로 투여한 경우의 환자의 레보도파 AUC의 조합과 비교하여 더 높고, 여기서 병용으로 피하로 및 경구로 투여된 레보도파의 양은 단독

으로 피하로 및 단독으로 경구로 투여된 레보도파의 조합된 양과 거의 동일하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 본 개시내용의 특색 및 다른 세부사항이 이하에서 보다 특별하게 기재될 것이다. 명세서, 실시예, 및 첨부된 청구범위에 사용된 특정 용어가 여기에 집합되어 있다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지에 비추어 읽혀져야 하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의한 바와 같이 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0071] 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 등은 일반적으로 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 수득하는 것을 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 효과는 질환 및/또는 질환에 기인한 유해 효과를 부분적으로 또는 완전히 치유하는 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환의 임의의 치료를 포괄하고, (a) 질환을 억제하는 것, 즉 질환의 중증도 또는 범주의 증가를 방지하는 것; (b) 질환을 완화시키는 것, 즉 질환의 부분적 또는 완전한 호전을 유발하는 것; 또는 (c) 질환의 재발을 방지하는 것, 즉 질환의 증상의 이전의 성공적인 치료 또는 질환의 치료 후에 질환이 활성 상태로 복귀하는 것을 방지하는 것을 포함한다.

[0072] "예방하는"은 상태, 장애, 질환, 또는 병태를 앓거나 그에 대한 소인이 있을 수 있지만 아직 상태, 장애, 질환, 또는 병태의 임상 또는 준임상 증상을 경험하거나 나타내지 않는 대상체에서 발생한 상태, 장애, 질환, 또는 병태의 임상 증상, 합병증, 또는 생화학적 징후의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. "예방하는"은 대상체에서의 또는 대상체에서 발생한 상태, 장애, 질환, 또는 병태의 임상 증상, 합병증, 또는 생화학적 징후를 예방적으로 치료하는 것을 포함하여, 대상체에서의 또는 대상체에서 발생한 상태, 장애, 질환, 또는 병태를 예방적으로 치료하는 것을 포함한다.

[0073] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 투여와 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물" 및 "제약 제제"는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된, 적어도 1종의 생물학적 활성 화합물, 예를 들어 레보도파 또는 카르비도파 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 포함하는 조성물 또는 제제를 지칭한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 본원에 개시된 조성물에 사용되는 접합체로 형성될 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 지칭한다.

[0076] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환가능하게 사용되고, 포유동물, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 비-인간 영장류, 및 인간을 포함한 임의의 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 치료되는 포유동물은 신경변성 상태, 예컨대 파킨슨병을 앓고 있는 인간이다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "약"은, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 달리 이해하지 않는 한, 열거된 값(들)의 ±10%의 범위를 포괄하는 것으로 간주된다. 추가로, 제공된 임의의 값은 또한 용어 "약"의 사용 없이도 그 값의 ±10%의 범위를 포괄하는 것으로 간주될 수 있음을 주목한다. 이는 실시예 섹션의 값을 포함하며, 이는 사용된 기구 및 기계, 화합물의 순도 등에 따라 달라질 수 있다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "액체"는, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 달리 이해하지 않는 한, 겔, 수성 및 비-수성 조성물 등을 포함한 임의의 유형의 유체를 지칭한다.

[0079] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 달리 이해하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "병용"은 2종 이상의 활성 성분의 동일한 조성물로의 임의의 유형의 조합 투여, 뿐만 아니라 그러한 활성 성분을 별개의 조성물로 동일한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 2종 이상의 활성 성분을 순차적으로, 연속적으로, 동일한 날에, 활성 성분의 투여를 서로 분리하는 사전 규정된 기간으로 투여하는 것 등을 지칭한다. 용어 "병용"은 추가로 2종의 개별 제약 조성물의 임의의 유형의 조합 투여를 지칭하는 것으로 본원에 사용될 수 있으며, 여기서 각각의 조성물은 상이한 투여 경로로, 상이한 시간 간격, 용량 등으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 상술된 바와 같이, 하나의 조성물은 비경구로, 예를 들어 피하로, 실질적으로 연속적으로 투여될 수 있는 한편, 제2 조성물은 비연속 방식으로 경구 투여에 의해 제1과 병용으로 투여될 수 있다. 추가로, 2종 이상의 개별 조성물의 병용 투여는 서로 의존적 또는 비의존적일 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "연속적으로" 및 "실질적으로 연속적으로"는, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 달리 이해하지 않는 한, 조성물이 전체 기간에 걸쳐, 약 24시간, 약 12시간, 약 5시간, 약 3시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분, 약 5분 또는 약 1분 미만의 중단으로 투여되는 기간을 지칭한다. 조성물이 투여되는 기간은 적어도 약 6시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 15시간, 약 18시간, 약 21시간, 약 24시간, 3일, 7일, 2주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년, 10년 등일 수 있다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "생리학상 허용되는 pH 값" 등은, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 달리 이해하지 않는 한, 약 4.5 내지 약 10 범위의 pH 값을 지칭한다. 추가로, 실시예를 포함하여 pH 값이 제공되는 경우에, 값은 열거된 값(들)의 약 ±0.1 및/또는 ±10%의 범위일 수 있으므로, 측정된 pH가 8.1인 경우에, 동일한 제제는 약 8.0 또는 8.2의 pH를 제공하도록 제조될 수 있음에 주목한다. 이러한 차이는 온도 변화, 다양한 측정 장치 등으로 인한 것일 수 있다.

[0082] 신경계 장애는 신체의 신경계의 장애이고, 본원에 사용된 용어 "운동 장애"는 비정상적 수의 또는 불수의 운동, 또는 느리고 감소된 운동을 유발하는 신경계 상태를 지칭한다. 일부 실시양태에 따르면, 신경계 또는 운동 장애는 파킨슨병; 속발성 파킨슨증, 예컨대 약물-유발 속발성 파킨슨증, 신경이완제 유발 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 및 혈관 파킨슨증; 운동 변동; 신경변성 장애; 이상운동증; 뇌 내 감소된 도파민 수준; 레보도파 유발 이상운동증; 급속 안구 운동 수면 행동 장애 (RBD); 이상긴장증; 조조 무운동증; 진전 증상, 예컨대 본태성 진전 및 약물-유발 진전; 근간대성경련; 무도병, 예컨대 약물 유발 무도병; 틱, 예컨대 약물 유발 틱 및 유기 틱; 약물 유발 운동 장애; 약물 유발 정좌불능; 하지 불안 증후군 (RLS); 강직-사람 증후군; 양성 몸서리 발작; 악성 신경이완제 증후군; 헌팅톤병; 샤이-드래거 증후군; 뇌 손상 유발 상태, 예컨대 일산화탄소 또는 망가니즈 중독; 또는 그의 임의의 조합이다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "도파 데카르복실라제 억제제"는 방향족 L-아미노산 데카르복실라제에 의한 레보도파의 도파민으로의 말초 대사를 억제할 수 있는 작용제, 예컨대 카르비도파 및 벤세라지드를 지칭한다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "아침 용량" 및 "아침 경구 용량"은, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 이해되지 않는 한 상호교환가능하고, 특히 아침 시간에, 예를 들어 환자가 깨어있는 시간의 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 1.5시간, 2시간 내에 투여되는 레보도파를 포함하는 경구 투여 형태를 지칭한다. 일부 실시양태에 따르면, 아침 용량은 환자가 깨어있는 시간의 1분, 5분, 10분, 15분, 20분 또는 30분 내에 투여되는, 레보도파를 포함하는 경구 투여 형태를 지칭한다.

[0085] 일부 실시양태에 따르면, 아침 경구 용량은 25 mg 레보도파, 50 mg 레보도파, 75 mg 레보도파, 95 mg 레보도파, 100 mg 레보도파, 125 mg 레보도파, 145 mg 레보도파, 150 mg 레보도파, 195 mg 레보도파, 200 mg 레보도파, 245 mg 레보도파 또는 250 mg 레보도파 중 하나를 포함한다.

[0086] 본 발명의 실시양태는

[0087] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

[0088] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

[0089] 을 포함하는 제1 제약 조성물을 비경구로 투여하는 단계;

[0090] 및 병용으로

[0091] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물;

[0092] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

[0093] 을 포함하는 제2 제약 조성물을 경구로 투여하는 단계

[0094] 를 포함하는, 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0095] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 병용 투여는 상승작용적 효과를 제공하여, 병용 투여에 의해 수득된 레보도파 혈액 수준이 비-병용으로 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 제공한 경우에 예상된 상가적 효과보다 더 높다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 및 제2 제약 조성물 사이의 상승작용은 예상된 상가적 값과 비교하여, 레보도파 혈액 수준에서 약 5% 내지 약 50%의 상승을 제공한다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 및 제2 제약 조성물 사이의 상승작용은 예상된 상가적 값과 비교하여, 레보도파 혈액 수준에서 약

10% 내지 40%, 레보도파 혈액 수준에서 약 15% 내지 35%, 레보도파 혈액 수준에서 약 20% 내지 40, 레보도파 혈액 수준에서 약 25% 내지 35%, 또는 레보도파 혈액 수준에서 약 30%의 상승을 제공한다.

[0096] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 레보도파 및 카르비도파를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 레보도파 및 카르비도파를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 레보도파만을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 및/또는 제2 제약 조성물은 (1) 레보도파, 레보도파 염 및/또는 레보도파 전구약물 및/또는 (2) 카르비도파, 카르비도파 염 및/또는 카르비도파 전구약물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 레보도파 전구약물은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT/IL2020/050960 또는 US 63/159,236에 개시된 전구약물 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에 따르면, 카르비도파 전구약물은 JP 2021-037959에 개시된 임의의 전구약물이다.

[0098] 일부 실시양태에 따르면, DDCI는 카르비도파, 카르비도파 전구약물, 카르비도파 염, 벤세라지드, 벤세라지드 전구약물, 벤세라지드 염, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에 따르면, DDCI는 카르비도파이다. 제1 제약 조성물 중의 DDCI는 제2 제약 조성물 중의 DDCI와 동일하거나 상이할 수 있다. 추가로, 각각의 제1 및 제2 제약 조성물 중의 레보도파 성분은 동일하거나 상이할 수 있다. 즉, 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물 둘 다가 레보도파를 포함하지만, 다른 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 한 유형의 레보도파 성분, 예를 들어 레보도파 전구약물 및/또는 레보도파 염을 포함할 수 있는 한편, 제2 제약 조성물은 상이한 유형의 레보도파 성분, 예를 들어 레보도파를 포함한다. 추가로, 제1 제약 조성물 내의 각각의 성분의 농도 또는 양은 제2 제약 조성물 내의 그러한 성분의 농도 또는 양과 상이할 수 있음을 주목한다.

[0099] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 임의의 비경구 투여 경로에 의해, 예를 들어 피하로, 경피로, 피내로, 정맥내로, 근육내로, 기관내로, 비강내로, 척수강내로, 위내로 또는 십이지장내로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 액체이다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 수성이다.

[0100] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 실질적으로 연속적으로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 지정된 펌프 장치를 통해 피하로 투여된다.

[0101] 지정된 펌프의 실시양태는, 예를 들어 US 62/529,784, US 62/576,362, PCT/IB2018/054962, US 16/027,804, US 16/027,710, US 10,463,787, US 10,463,572, US 10,603,430, US 16/685,364, US 2020/0093984, USD 29/655,583, USD 29/655,587, USD 29/655,589, USD 29/655,591, USD 29/655,592, USD 29/655,594, USD 29/655,597, USD 29/723,714 및 US 62/851,903에 개시된 펌프 실시양태 중 임의의 것일 수 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0102] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 제1 제약 조성물을 1개의 부위, 2개의 부위, 또는 3개 이상의 부위에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 부위의 위치는 임의의 적절한, 가능하게는 미리 결정된 간격으로 변화될 수 있다. 특정 부위를 통해 투여되면, 일부 실시양태에 따르면, 동일한 부위 또는 그 부위의 부근을 통한 투여는 단지 가능하게는 사전 규정된 기간 후에만 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 부위 중 어느 하나의 위치는 12, 24, 36, 48, 60 또는 72시간 후에 변화된다. 일부 실시양태에 따르면, 부위의 위치는 4, 5, 6 또는 7일 후에 변화된다. 일부 실시양태에 따르면, 부위의 위치는 2, 3 또는 4주 후에 변화된다. 일부 실시양태에 따르면, 부위의 위치는, 예를 들어 환자로부터 수신된 주관적 데이터에 따라 및/또는 예를 들어 주사 부위(들)에 또는 그 부근에 위치한 센서로부터 수신된 객관적 데이터에 따라 필요하거나 요구될 때 변화된다.

[0103] 일부 실시양태에 따르면, 투여되는 부피 및/또는 투여 속도는 모든 또는 적어도 2개의 부위에서 동일하다. 다른 실시양태에 따르면, 투여 속도 및/또는 투여 부피는 부위마다 상이하다. 각각의 부위는 독립적으로 또는 달리 제어될 수 있고, 모든 부위는 서로 의존적으로 제어될 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 본 발명의 제1 제약 조성물을 약 5 내지 약 24시간 또는 그 초과, 예를 들어, 약 5 내지 약 12시간 또는 그 초과, 약 7 내지 약 10시간 또는 그 초과, 또는 예를 들어, 약 8시간 또는 약 24시간의 과정에 걸쳐 피하로 투여하는 것을 포함한다.

[0105] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 투여당 약 10mg 내지 약 25mg, 투여당 약 10mg 내지 약 50mg, 투여당 약 10mg 내지 약 75mg, 투여당 약 12mg 내지 약 25mg, 투여당 약 12mg 내지 약 50mg, 투여당 약 12mg 내지 약 75mg, 투여당 약 15mg 내지 약 25mg, 투여당 약 15mg 내지 약 50mg, 투여당 약 15mg 내지 약 75mg, 투여당 약 25mg 내지 약 50mg, 투여당 약 25mg 내지 약 75mg, 투여당 약 50mg 내지 약

75mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 약 90mg이고, 예를 들어 약 5 내지 약 24시간 또는 그 초과의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 투여당 약 46mg 내지 약 90mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 약 90mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 약 46mg 내지 약 90mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다.

[0106] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 투여당 약 10mg 내지 약 800mg, 투여당 약 10mg 내지 약 25mg, 투여당 약 25mg 내지 약 50mg, 투여당 약 50mg 내지 약 75mg, 투여당 약 75mg 내지 약 100mg, 투여당 약 100mg 내지 약 150mg, 투여당 약 150mg 내지 약 200mg, 투여당 약 200mg 내지 약 250mg, 투여당 약 250mg 내지 약 300mg, 투여당 약 300mg 내지 약 350mg, 투여당 약 350mg 내지 약 400mg, 투여당 약 400mg 내지 약 450mg, 투여당 약 450mg 내지 약 500mg, 약 500mg 내지 800mg, 약 600mg 내지 약 800mg, 약 700mg 내지 약 800mg, 또는 약 720mg이다. 특정 실시양태에서, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 약 370mg 내지 약 720mg이다. 특정 실시양태에서, 용량은 약 5 내지 약 24시간 (예를 들어, 약 7 내지 약 10시간, 또는 약 8시간, 또는 약 24시간) 또는 그 초과의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 약 720mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 약 370mg 내지 약 720mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 약 360mg 내지 약 720mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 최대 약 720 mg이다.

[0107] 특정 실시양태에서, 제1 제약 조성물은 환자에게 약 100 내지 약 200 mg의 레보도파 및 약 12 내지 약 50 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제1 제약 조성물은 환자에게 약 140 내지 약 170 mg의 레보도파 및 약 16 내지 약 24 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 약 5 내지 약 24 (예를 들어, 약 7 내지 약 10)시간 또는 그 초과의 과정에 걸쳐 투여된다. 특정 실시양태에서, 제1 제약 조성물은 약 24시간의 과정에 걸쳐 환자에게 약 650 mg 내지 약 800 mg, 예를 들어, 약 720 mg의 레보도파 및 약 80 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 90 mg의 카르비도파를 전달하는 양으로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 약 46 mg 내지 약 90 mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 약 45 mg 내지 약 90 mg이고, 예를 들어 약 24시간의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 최대 약 90 mg이다.

[0108] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 약 1 내지 약 30 ml의 본 발명의 제1 제약 조성물을 24시간의 과정에 걸쳐 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 약 1 ml 내지 약 2 ml, 약 2 ml 내지 약 3 ml, 약 3 ml 내지 약 4 ml, 약 4 ml 내지 약 5 ml, 약 5 ml 내지 약 6 ml, 약 6 ml 내지 약 7 ml, 약 7 ml 내지 약 8 ml, 약 8 ml 내지 약 9 ml, 약 9 ml 내지 약 10 ml, 약 10 ml 내지 약 11 ml, 약 11 ml 내지 약 12 ml, 약 12 ml 내지 약 13 ml, 약 13 ml 내지 약 14 ml, 약 14 ml 내지 약 15 ml, 약 15 ml 내지 약 16 ml, 약 16 ml 내지 약 17 ml, 약 17 ml 내지 약 18 ml, 약 18 ml 내지 약 19 ml, 약 19 ml 내지 약 20 ml, 약 20 ml 내지 약 21 ml, 약 21 ml 내지 약 22 ml, 약 22 ml 내지 약 23 ml, 약 23 ml 내지 약 24 ml, 약 24 ml 내지 약 25 ml, 약 25 ml 내지 약 26 ml, 약 26 ml 내지 약 27 ml, 약 27 ml 내지 약 28 ml, 약 28 ml 내지 약 29 ml, 약 29 ml 내지 약 30 ml의 제1 제약 조성물을 24시간의 과정에 걸쳐 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 약 12 ml의 본 발명의 제1 제약 조성물을 약 24시간의 과정에 걸쳐 피하로 투여하는 것을 포함한다.

[0109] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 1일에 부위당 약 1ml 내지 약 30ml, 1일에 부위당 약 2ml 내지 약 20ml, 1일에 부위당 약 3ml 내지 약 10ml, 1일에 부위당 약 5ml 내지 약 7ml, 또는 1일에 부위당 약 6ml의 부피로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 1일에 부위당 약 1ml 내지 약 2.5ml, 1일에 부위당 약 2.5ml 내지 약 5.0ml, 1일에 부위당 약 5.0ml 내지 약 7.5ml, 1일에 부위당 약 7.5ml 내지 약 10ml, 1일에 부위당 약 10ml 내지 약 12.5ml, 1일에 부위당 약 12.5ml 내지 약 15ml, 1일에 부위당 약 15ml 내지 약 17.5ml, 1일에 부위당 약 17.5ml 내지 약 20ml, 1일에 부위당 약 20ml 내지 약 22.5ml, 1일에 부위당 약 22.5ml 내지 약 25ml, 1일에 부위당 약 25ml 내지 약 27.5ml, 1일에 부위당 약 27.5ml 내지 약 30ml의 부피로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 1일에 부위당 약 6 ml의 부피로 투여된다.

[0110] 투여 속도는 24시간의 과정에 걸쳐 일정할 수 있거나 또는 24시간의 과정에 걸쳐 변할 수 있음을 주목한다. 예

를 들어, 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간에 대한 특정 속도 및 낮은 활동/야간 시간에 대한 상이한 속도가 존재할 수 있다. 높은 활동/주간 시간은 예를 들어 약 15, 약 16, 약 17, 약 18 또는 약 19시간일 수 있고, 낮은 활동 야간 시간은 각각 약 9, 약 8, 약 7, 약 6 또는 약 5시간일 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 속도는 약 18시간 동안 시행되는 반면, 낮은 활동/야간 속도는 약 6시간 동안 시행된다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 속도는 약 16시간 동안 시행되는 반면, 낮은 활동/야간 속도는 약 8시간 동안 시행된다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 적어도 부분적으로 환자, 보호자, 적어도 1개의 센서 등으로부터 수신된 입력에 의해 결정된다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 주기적으로, 예를 들어 보호자 또는 환자에 의해 설정될 수 있는 사전 규정된 패턴에 따라, 필요할 때 상승되거나 또는 필요할 때 감소될 수 있다. 다른 실시양태에 따르면, 투여 속도는 온-라인 방식으로, 예를 들어 환자, 보호자, 또는 투여 속도의 변화가 요구되거나 또는 유익하다는 것을 나타내는 적어도 1개의 센서로부터 수신된 입력에 따라 변경, 예를 들어 상승 또는 감소될 수 있다. 예를 들어, 환자가 하루 동안 특정 시점에 휴식하기를 원한다면, 예를 들어, 환자에 의해 제공되는 명령에 의해, 주간에서 야간 속도로 속도가 감소될 수 있다. 또한, 보호자는 환자의 관점에서, 예를 들어 하루 동안 휴식하도록 시스템에 명령을 내릴 수 있다. 또한, 센서는 환자가 수면에 들어갔음(또는 잠들었음)을 시스템에 알리고 그에 따라 투여 속도를 감소시킬 수 있다. 센서는 또한 수면 패턴 데이터를 제공하여, 환자가 수면으로부터 깨어나기에 앞서 시스템이 통지받도록 하고, 이에 반응하여, 예를 들어 투여 속도를 상승시키도록 할 수 있다. 환자의 모니터링된 상태는 또한 투여 속도가 변경되게 할 수 있고, 예를 들어, "오프 에피소드" 등으로 경과하는 것 등은 투여 속도가 상승되게 할 수 있다.

[0111] 투여 속도는 약 0.01 mL/부위/시간 내지 약 1 mL/부위/시간일 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.01-0.02 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.02-0.03 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.03-0.04 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.04-0.05 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.05-0.06 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.06-0.07 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.07-0.08 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.08-0.09 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.09-0.1 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.1-0.15 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.15-0.2 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.2-0.25 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.25-0.3 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.3-0.35 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.35-0.4 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.4-0.45 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.45-0.5 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.5-0.55 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.55-0.6 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.6-0.65 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.65-0.7 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.7-0.75 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.75-0.8 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.8-0.85 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.85-0.9 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.9-0.95 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 속도는 약 0.95-1.0 mL/부위/시간이다.

[0112] 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.01-0.15 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.01-0.02 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.02-0.03 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.03-0.04 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.04-0.05 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.05-0.06 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.06-0.07 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.07-0.08 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.08-0.09 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.09-0.1 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.1-0.11 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.11-0.12 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.12-0.13 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.13-0.14 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.14-0.15 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.04 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따

르면, 낮은 활동/야간 시간의 투여 속도는 약 0.08 mL/부위/시간이다.

[0113] 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.15-1.0 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.15-0.2 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.2-0.25 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.25-0.3 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.3-0.35 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.35-0.4 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.4-0.45 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.45-0.5 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.5-0.55 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.55-0.6 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.6-0.65 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.65-0.7 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.7-0.75 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.75-0.8 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.8-0.85 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.85-0.9 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.9-0.95 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.95-1.0 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.32 mL/부위/시간이다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동/주간 시간의 투여 속도는 약 0.32 mL/시간 내지 약 0.64 mL/시간이다.

[0114] 상기 언급된 바와 같이, 낮은 속도 및 높은 속도는 각각 야간 속도 및 주간 속도로서 지칭되지만, 이는 하루 중 시간에 관계없이 사용될 수 있고; 오히려 환자의 상태 등과 관련하여, 예를 들어 낮은 활동 및 높은 활동이 사용될 수 있다. 추가로, 속도는 점차적으로 변경될 수 있고, 반드시 하나의 특정한 높은 속도 및 하나의 특정한 낮은 속도에 얽매이지 않고 임의의 적절한 값으로 설정될 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에 따르면, 제1 조성물은 높은 활동 속도에서 약 12 내지 약 20시간 (예를 들어, 약 18시간)의 과정에 걸쳐 투여되고, 낮은 활동 속도에서 약 4 내지 약 12시간 (예를 들어, 약 6시간)의 과정에 걸쳐 투여되며, 여기서 약 500 mg 내지 약 800 mg (예를 들어, 약 700 mg 또는 약 691.2 mg)의 레보도파 및 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg 또는 약 86.4 mg)의 레보도파가 높은 활동의 과정에 걸쳐 투여되고, 약 20 mg 내지 약 40 mg (예를 들어, 약 30 mg 또는 약 28.8 mg)의 레보도파 및 약 2 mg 내지 약 5 mg (예를 들어, 약 3 mg 또는 약 3.6 mg)의 카르비도파가 낮은 활동의 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 높은 활동 속도 및/또는 낮은 활동 속도는 24시간의 과정의 연속 기간일 수 있다. 다른 실시양태에 따르면, 높은 활동 속도 및/또는 낮은 활동 속도는 24시간의 과정에 걸쳐 여러 비-연속 기간에 투여될 수 있다.

[0116] 추가로, 투여 부피 및/또는 투여 속도는 치료 전반에 걸쳐 일정할 수 있거나, 또는 하루 중 상이한 시간 동안, 치료의 상이한 날, 주 또는 개월 사이 등에서 달라질 수 있음을 주목한다. 일부 실시양태에 따르면, 환자는, 예를 들어 독립적으로, 관리자에 의해, 또는 전자적으로, 예를 들어 가능하게는 전용 장치, 예를 들어 시계형 장치, 패치형 센서, 투여 펌프 등에서 발견되는 센서에 의해 모니터링된다. 이러한 실시양태에 따르면, 투여 부피 및/또는 속도는 이러한 모니터링으로부터 수신된 데이터에 따라 결정된다.

[0117] 일부 실시양태는 본 발명의 제1 제약 조성물의 볼루스 피하 주사를 투여하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 0.5 내지 약 2.0 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 0.5 내지 약 0.75 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 0.75 내지 약 1.0 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 1.0 내지 약 1.25 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 1.25 내지 약 1.5 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 1.5 내지 약 1.75 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 1.75 내지 약 2.0 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 0.75 내지 약 1.25 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 볼루스 주사는 약 1.0 mL/Kg의 제1 제약 조성물을 포함한다.

[0118] 볼루스 피하 주사는 임의의 가능한 연속 피하 투여와 관련하여 임의의 시점에, 예를 들어 연속 투여 전, 그 동안, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 볼루스 피하 주사는 하루 동안 임의의 시점에 투여될 수 있다. 볼루스 피

하 주사는 1일 1회, 2, 3, 4, 5 또는 6일마다 1회, 1주 1회, 또는 그 초과로 투여될 수 있다. 볼루스 피하 주사는 환자, 관리자, 의사, 센서 등으로부터 수신되는 피드백에 따라, 및/또는 사전 규정된 요법에 따라 필요할 때/요구될 때 투여될 수 있다. 볼루스 피하 주사는 약 5분 내지 약 40분, 약 5분 내지 약 10분, 약 10분 내지 15분, 약 15분 내지 20분, 약 20분 내지 25분, 약 25분 내지 30분, 약 30분 내지 35분, 약 35분 내지 40분에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에 따르면, 투여되는 용량은 1개 초과의 펌프, 각각의 펌프에 대해 1개 초과의 주사 부위 등을 사용함으로써 2배, 3배 또는 그 초과로 될 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 규정된 기간, 예를 들어 수일, 수주, 수개월 또는 수년 동안 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 만성 상태의 치료를 위해 무한으로 투여된다.

[0121] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 1% w/v 내지 약 40% w/v의 레보도파, 레보도파 전구약물, 레보도파 염, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 1% w/v 내지 약 5% w/v, 약 5% w/v 내지 약 10% w/v, 약 10% w/v 내지 약 15% w/v, 약 15% w/v 내지 약 20% w/v, 약 20% w/v 내지 약 25% w/v, 약 25% w/v 내지 약 30% w/v, 약 30% w/v 내지 약 35% w/v, 약 35% w/v 내지 약 40% w/v, 약 2% w/v 내지 약 10% w/v, 약 4% w/v 내지 약 8% w/v, 약 5% w/v 내지 약 7% w/v, 약 6% w/v의 레보도파, 레보도파 전구약물, 레보도파 염, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.5% w/v 내지 약 10% w/v의 카르비도파, 카르비도파 염, 카르비도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.5% w/v 내지 약 1% w/v, 약 1% w/v 내지 약 1.5% w/v, 약 1.5% w/v 내지 약 2% w/v, 약 2% w/v 내지 약 2.5% w/v, 약 2.5% w/v 내지 약 3% w/v, 약 3% w/v 내지 약 3.5% w/v, 약 3.5% w/v 내지 약 4% w/v, 약 4% w/v 내지 약 4.5% w/v, 약 4.5% w/v 내지 약 5% w/v, 약 5% w/v 내지 약 5.5% w/v, 약 5.5% w/v 내지 약 6% w/v, 약 6% w/v 내지 약 6.5% w/v, 약 6.5% w/v 내지 약 7% w/v, 약 7% w/v 내지 약 7.5% w/v, 약 7.5% w/v 내지 약 8% w/v, 약 8% w/v 내지 약 8.5% w/v, 약 8.5% w/v 내지 약 9% w/v, 약 9% w/v 내지 약 9.5% w/v, 약 9.5% w/v 내지 약 10% w/v, 약 0.75% w/v의 카르비도파, 카르비도파 염, 카르비도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0123] 예를 들어, 약 4-10 중량%의 레보도파, 약 0.5 내지 약 2 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함하는, 비경구 (예를 들어, 피하) 투여에 적합한 제1 제약 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 또 다른 예시적인 제1 제약 조성물은 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌을 포함한다.

[0124] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.05% w/v 내지 약 2.0% w/v, 약 0.05% w/v 내지 약 0.1% w/v, 약 0.1% w/v 내지 약 0.2% w/v, 약 0.2% w/v 내지 약 0.3% w/v, 약 0.3% w/v 내지 약 0.4% w/v, 약 0.4% w/v 내지 약 0.5% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 0.6% w/v, 약 0.6% w/v 내지 약 0.7% w/v, 약 0.7% w/v 내지 약 0.8% w/v, 약 0.8% w/v 내지 약 0.9% w/v, 약 0.9% w/v 내지 약 1.0% w/v, 약 1% w/v 내지 약 1.1% w/v, 약 1.1% w/v 내지 약 1.2% w/v, 약 1.2% w/v 내지 약 1.3% w/v, 약 1.3% w/v 내지 약 1.4% w/v, 약 1.4% w/v 내지 약 1.5% w/v, 약 1.5% w/v 내지 약 1.6% w/v, 약 1.6% w/v 내지 약 1.7% w/v, 약 1.7% w/v 내지 약 1.8% w/v, 약 1.8% w/v 내지 약 1.9% w/v, 약 1.9% w/v 내지 약 2.0% w/v, 약 0.75% w/v 내지 약 1.25% w/v, 약 0.75% w/v, 약 0.8% w/v, 약 0.85% w/v, 약 0.9% w/v, 약 0.95% w/v, 약 1.0% w/v의 항산화제 또는 항산화제의 조합물을 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에 따르면, 항산화제는 아스코르브산 또는 그의 염, 시스테인, 예컨대 N-아세틸 시스테인, 비술파이트 또는 그의 염, 글루타티온, 티로시나제 억제제, 2가 양이온, 부틸화 히드록시 톨루엔 (BHT), 베타 히드록시산 (BHA) 토코페롤, 겐티스산, 토코페롤, 토코페롤 유도체, 티오글리세롤, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에 따르면, 항산화제는 아스코르브산이다. 일부 실시양태에 따르면, 항산화제는 N-아세틸 시스테인 (NAC)이다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 아스코르브산 및 NAC의 조합물을 포함한다. 예를 들어, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 아스코르브산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의, NAC, L-시스테인 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 성분; 약 2 중량% 내지 약 16 중량%의 레보도파 또는 그의 에스테르; 및 약 0.6 중량% 내지 약 2 중량%의 카르비도파 또는 그의 에스테르를 포함하는, 예를 들어 피하 투여에 적합한 제1 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0126] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 염기는 아르기닌, NaOH, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS), NH_4OH, 에틸렌디아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민,

메글루민, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에 따르면, 염기는 아르기닌이다.

[0127] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 5% w/v 내지 약 30% w/v 또는 염기를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 5% w/v 내지 약 10% w/v, 약 10% w/v 내지 약 15% w/v, 약 15% w/v 내지 약 20% w/v, 약 20% w/v 내지 약 25% w/v, 약 25% w/v 내지 약 30% w/v, 약 12.5% w/v 내지 17.5% w/v, 또는 약 15% w/v, 또는 약 15.2% w/v 염기를 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 계면활성제는 트윈-80, 트윈-60, 트윈-40, 트윈-20, 트윈-65, 트윈-85, 스팬 20, 스팬 40, 스팬 60, 스팬 80, 스팬 85, 폴리옥실 35 피마자 오일 (크레모포르 EL), 폴리옥시에틸렌-660-히드록시스테아레이트 (마크로골 660), 또는 폴록사머 188 (플루로닉(Pluronic)® F-68), 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된다. 본 발명의 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 3.0 % w/v의 계면활성제 또는 2종 이상의 계면활성제의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 0.2 % w/v, 약 0.2 내지 약 0.3 % w/v, 약 0.3 내지 약 0.4 % w/v, 약 0.4 내지 약 0.5 % w/v, 약 0.5 내지 약 0.6 % w/v, 약 0.6 내지 약 0.7 % w/v, 약 0.7 내지 약 0.8 % w/v, 약 0.8 내지 약 0.9 % w/v, 약 0.9 내지 약 1.0 % w/v, 약 1.0 내지 약 1.5 % w/v, , 약 1.5 내지 약 2.0 % w/v, 약 2.0 내지 약 2.5 % w/v, 약 2.5 내지 약 3.0 % w/v의 계면활성제 또는 2종 이상의 계면활성제의 조합을 포함한다.

[0129] 제1 제약 조성물은 추가의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 N-메틸피롤리돈 (NMP), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 프로필렌 글리콜, 보존제, 제약상 허용되는 비히클, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 아미노 당, 칼슘 킬레이트화제, 프로테아제 억제제, 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 제1 제약 조성물은 약 5.0 내지 약 80.0 % w/v 또는 추가의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어, 용매, 예컨대 NMP 또는 완충제 또는 임의의 다른 공-용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 아르기닌, 약 0.5 중량%의 L-시스테인 또는 NAC, 및/또는 약 0.5 중량%의 아스코르브산 또는 그의 염을 포함하는 제약상 허용되는 제1 조성물이 본원에 제공된다. 예시적인 제1 제약 조성물 (예를 들어, 제제 A)은 약 6 중량%의 레보도파, 약 0.75 중량%의 카르비도파, 및 약 14 중량% 내지 약 16 중량%의 아르기닌을 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 제약 조성물은 약 6 중량% 레보도파, 약 0.75 중량% 카르비도파, 약 14 중량% 내지 약 16 중량% 아르기닌, 약 0.5% 아스코르브산 및 약 0.5% NAC를 포함할 수 있다.

[0130] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 제1 제약 조성물은 약 5.0 내지 약 10.0 % w/v, 약 10.0 내지 약 15.0 % w/v, 약 15.0 내지 약 20.0 % w/v, 약 20.0 내지 약 25.0 % w/v, 약 25.0 내지 약 30.0 % w/v, 약 30.0 내지 약 35.0 % w/v, 약 35.0 내지 약 40.0 % w/v, 약 40.0 내지 약 45.0 % w/v, 약 45.0 내지 약 50.0 % w/v, 약 50.0 내지 약 55.0 % w/v, 약 55.0 내지 약 60.0 % w/v, 약 60.0 내지 약 65.0 % w/v, 약 65.0 내지 약 70.0 % w/v, 약 70.0 내지 약 75.0 % w/v, 약 75.0 내지 약 80.0 % w/v의 용매, 예를 들어, NMP, 완충제 또는 임의의 다른 공-용매를 포함한다.

[0131] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 완충제는 시트레이트 완충제, 시트르산 완충제, 아세트산나트륨 완충제, 아세트산 완충제, 타르타르산 완충제, 포스페이트 완충제, 숙신산 완충제, 트리스 완충제, 글리신 완충제, 염산 완충제, 프탈산수소칼륨 완충제, 나트륨 완충제, 시트르산나트륨 타르트레이트 완충제, 수산화나트륨 완충제, 인산이수소나트륨 완충제, 인산수소이나트륨 완충제, 트로메타민 (TRIS), 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된다. 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 30.0 % w/v의 완충제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 1.0 % w/v, 약 1.0 내지 약 2.0 % w/v, 약 2.0 내지 약 3.0 % w/v, 약 3.0 내지 약 4.0 % w/v, 약 4.0 내지 약 5.0 % w/v, 약 5.0 내지 약 6.0 % w/v, 약 6.0 내지 약 7.0 % w/v, 약 8.0 내지 약 9.0 % w/v, 약 9.0 내지 약 10.0 % w/v, 약 10.0 내지 약 15.0 % w/v, 약 15.0 내지 약 20.0 % w/v, 약 20.0 내지 약 25.0 % w/v, 약 25.0 내지 약 30.0 % w/v의 완충제를 포함한다.

[0132] 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은, 예를 들어 미리 규정된 pH를 갖는 조성물을 제공하기 위해 산 또는 염기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 산은 HCl, HBr, 메탄술폰산, 아스코르브산, 아세트산, 시트르산, 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에 따르면, 염기는 NaOH, $Ca(OH)_2$, 수산화암모늄, 아르기닌, 수산화마그네슘, 수산화칼륨, 메글루민, 트로메타민 (TRIS), 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디아자비시클로운데센 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된다. 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 30.0 % w/v의 염기 또는 산을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물은 약 0.1 내지 약

1.0 % w/v, 약 1.0 내지 약 2.0 % w/v, 약 2.0 내지 약 3.0 % w/v, 약 3.0 내지 약 4.0 % w/v, 약 4.0 내지 약 5.0 % w/v, 약 5.0 내지 약 6.0 % w/v, 약 6.0 내지 약 7.0 % w/v, 약 8.0 내지 약 9.0 % w/v, 약 9.0 내지 약 10.0, 약 10.0 내지 약 11.0, 약 11.0 내지 약 12.0, 약 12.0 내지 약 13.0, 약 13.0 내지 약 14.0, 약 14.0 내지 약 15.0, 약 15.0 내지 약 16.0, 약 16.0 내지 약 17.0, 약 17.0 내지 약 18.0, 약 18.0 내지 약 19.0, 약 19.0 내지 약 20.0, 약 20.0 내지 약 21.0, 약 21.0 내지 약 22.0, 약 22.0 내지 약 23.0, 약 23.0 내지 약 24.0, 약 24.0 내지 약 25.0, 약 25.0 내지 약 26.0, 약 26.0 내지 약 27.0, 약 27.0 내지 약 28.0, 약 28.0 내지 약 29.0, 약 29.0 내지 약 30.0의 염기 또는 산을 포함한다.

[0133] 본 발명의 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 4.5 내지 약 10일 수 있다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 4.5 내지 약 5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 5 내지 약 6이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 6 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 7 내지 약 8이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 8 내지 약 9이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 9 내지 약 10이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 4.5 내지 약 5.5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 5.5 내지 약 6.5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 7.5 내지 약 8.5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 8.5 내지 약 9.5이다. 일부 실시양태에서 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 9.5 내지 약 10이다. 일부 실시양태에 따르면, 제1 제약 조성물의 pH는 약 25℃에서 약 9.5이다. 일부 실시양태에 따르면, 산 또는 염기는 사전 규정된 pH 값을 갖는 조성물을 제공하기 위해 제1 제약 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에 따르면, 산은 HCl, HBr, 메탄술폰산, 아스코르브산, 아세트산, 시트르산, 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에 따르면, 염기는 NaOH, 아르기닌, 아민 염기, 본원에 언급된 염기 중 임의의 것, 및 그의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0134] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 요구되고/거나 필요한 경우에, 예를 들어 상기 신경계 또는 운동 장애로부터의 증상이 이러한 투여를 필요로 하는 경우에, 또는 사전 규정된 치료 프로토콜에 따라 투여된다. 제2 제약 조성물을 투여하기 위한 시기의 평가는 관리자, 의사, 조성물이 투여되는 환자, 또는 그의 임의의 조합에 의해 수행되어 상담 및/또는 공동 의사 결정 등으로부터 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 임의의 유형의 센서에 의해 지지되는 시스템은 제2 제약 조성물을 투여할 필요를 결정하기 위한 데이터를 제공할 수 있다. 그러한 데이터는 임의의 수단, 예컨대 전자 장치, 예를 들어, 스마트폰, 전용 콘솔, 태블릿, 이메일, 전용 또는 공지된 어플리케이션 등을 통해 관리자, 의사, 환자 또는 그의 임의의 조합에게 전달될 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은, 예를 들어 치료 프로토콜에 따라 또는 환자, 보호자, 의사, 센서 등으로부터 수신된 데이터에 따라 설정된 사전 규정된 시간, 사전 규정된 간격, 또는 둘 다로 투여된다. 미리 결정된 시간 및/또는 간격은 임의의 시점에, 예를 들어 환자, 관리자, 센서, 의사 평가 등으로부터 수신된 데이터를 고려하여 재설정될 수 있다.

[0136] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 주입 시간 과정의 시작과 실질적으로 공동으로 경구로 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 주입 시간 과정의 시작의 약 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 후에 경구로 투여된다. "주입 시간 과정의 시작"은 주입 사이클, 예를 들어 새로운 바이알이 시스템에 도입될 때, 카트리지가 교체될 때, 주입 세트가 교체될 때 등일 수 있는 1일 시간일 수 있음을 주목한다.

[0137] 일부 실시양태에 따르면, 경구로 투여되는 제2 제약 조성물은 아침 경구 용량이다. 일부 실시양태에 따르면, 아침 경구 용량은 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 아침 경구 용량은 25 mg 레보도파, 50 mg 레보도파, 75 mg 레보도파, 95 mg 레보도파, 100 mg 레보도파, 125 mg 레보도파, 145 mg 레보도파, 150 mg 레보도파, 195 mg 레보도파, 200 mg 레보도파, 245 mg 레보도파 또는 250 mg 레보도파 중 하나를 포함한다.

[0138] 일부 실시양태에 따르면, 아침 경구 용량은 (a) 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물; (b) 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 (c) 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0139] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 1일 최대 20회 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 1일 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 1일 약 3 내지 7회 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 1일 약 4 내지 6회 투여된다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 약 30분 내지 약 24시간의 빈도로 투여된다. 일부 실

시양태에 따르면, 제2 제약 조성물은 약 30분 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 2시간, 약 2시간 내지 3시간, 약 3시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 5시간, 약 5시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 7시간, 약 7시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 9시간, 약 9시간 내지 약 10시간, 약 10시간 내지 약 11시간, 약 11시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 약 13시간, 약 13시간 내지 약 14시간, 약 14시간 내지 약 15시간, 약 15시간 내지 약 16시간, 약 16시간 내지 약 17시간, 약 17시간 내지 약 18시간, 약 18시간 내지 약 19시간, 약 19시간 내지 약 20시간, 약 20시간 내지 약 21시간, 약 21시간 내지 약 22시간, 약 22시간 내지 약 23시간, 약 23시간 내지 약 24시간의 빈도로 투여된다.

[0140] 예를 들어, 환자/관리자/의사의 관찰 및 평가, 임의의 유형의 적절한 센서로부터 수신된 데이터, 사전 규정된 치료 프로토콜, 그의 임의의 조합 등에 따라, 하나의 투여와 다음 투여 사이의 간격이 또한 상이할 수 있다.

[0141] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 투여되는 용량은 그것이 투여될 때마다 동일하다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 상이한 투여 사이에서 상이할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 1일에 약 10mg 내지 1일에 약 3000mg, 1일에 약 10mg 내지 1일에 약 50mg, 1일에 약 50mg 내지 1일에 약 100mg, 1일에 약 100mg 내지 1일에 약 150mg, 1일에 약 150mg 내지 1일에 약 250mg, 1일에 약 250mg 내지 1일에 약 350mg, 1일에 약 350mg 내지 1일에 약 500mg, 1일에 약 500mg 내지 1일에 약 750mg, 1일에 약 750mg 내지 1일에 약 1000mg, 1일에 약 1000mg 내지 1일에 약 1250mg, 1일에 약 1250mg 내지 1일에 약 1500mg, 1일에 약 1500mg 내지 1일에 약 1750mg, 1일에 약 1750mg 내지 1일에 약 2000mg, 1일에 약 2000mg 내지 1일에 약 2250mg, 1일에 약 2250mg 내지 1일에 약 2500mg, 1일에 약 2500mg 내지 1일에 약 2750mg, 또는 1일에 약 2750mg 내지 1일에 약 3000mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 1일에 약 100mg 내지 1일에 약 1800 mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 1일에 약 350mg 내지 1일에 약 700 mg이다.

[0142] 투여되는 용량은 조성물이 환자에게 투여되는 시간에 따라 규정되며, 따라서 각각 100mg의 레보도파를 포함하는 여러 정제, 예를 들어 4개의 정제가 실제로 동일한 시간에 환자에게 투여되는 경우에, 제2 제약 조성물 중 레보도파의 투여되는 용량은 이러한 경우에 400mg인 것으로 간주될 것임을 주목한다. 추가로, 1일 용량은 반드시 서로 동일한 것은 아닌 여러 투여 용량으로 이루어질 수 있고, 예를 들어 환자에게 8am에 100 mg, 10am에 200 mg, 3pm에 100 mg 및 7pm에 75 mg이 투여될 수 있으며, 이는 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량이 1일에 475 mg인 것으로 간주될 것이다.

[0143] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은 투여당 약 10mg 내지 약 500mg, 투여당 약 10mg 내지 약 25mg, 투여당 약 25mg 내지 약 50mg, 투여당 약 50mg 내지 약 75mg, 투여당 약 75mg 내지 약 100mg, 투여당 약 100mg 내지 약 150mg, 투여당 약 150mg 내지 약 200mg, 투여당 약 200mg 내지 약 250mg, 투여당 약 250mg 내지 약 300mg, 투여당 약 300mg 내지 약 350mg, 투여당 약 350mg 내지 약 400mg, 투여당 약 400mg 내지 약 450mg, 투여당 약 450mg 내지 약 500mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 용량은 상이한 투여 사이에서 상이하다. 다른 실시양태에 따르면, 용량은 적어도 2회의 투여 동안, 예를 들어 24시간, 3일, 1주 등의 과정에 걸쳐 일정하게 유지된다.

[0144] 특정 실시양태에서, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은, 예를 들어 즉시 방출 정제 또는 캡슐 중 약 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg 또는 250mg 레보도파이다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 레보도파 성분의 용량은, 예를 들어 연장 방출 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐 중 약 95mg, 약 145mg, 약 195 mg 또는 약 245 mg 레보도파이다.

[0145] 상기 언급된 바와 같이, 레보도파 성분은 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 레보도파 성분은 레보도파이다.

[0146] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 투여당 약 2.5mg 내지 약 50mg, 투여당 약 2.5mg 내지 약 20mg, 투여당 약 2.5mg 내지 약 25mg, 투여당 약 2.5mg 내지 약 35mg, 투여당 약 2.5mg 내지 약 40mg, 투여당 약 15mg 내지 약 20mg, 투여당 약 15mg 내지 약 25mg, 투여당 약 15mg 내지 약 35mg, 투여당 약 15mg 내지 약 40mg, 투여당 약 15mg 내지 약 50mg, 투여당 약 20mg 내지 약 25mg, 투여당 약 20mg 내지 약 35mg, 투여당 약 20mg 내지 약 40mg, 투여당 약 20mg 내지 약 50mg, 투여당 약 25mg 내지 약 35mg, 투여당 약 25mg 내지 약 40mg, 투여당 약 25mg 내지 약 50mg, 투여당 약 35mg 내지 약 40mg, 투여당 약 35mg 내지 약 50mg, 투여당 약 40mg 내지 약 50mg이다. 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 조성물 중 카르비도파 성분의 용량은 2.5mg, 18.57mg, 25 mg, 31.25mg, 37.5mg 또는 50mg 카르비도파를 포함한다.

[0147] 제2 제약 조성물은 임의의 적절한 경구 형태, 예컨대 환제, 경질 또는 연질 캡슐, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다. 제2 제약 조성물은 즉시 방출 형태, 또는 임의의 유형의 제어 방출 형태, 예컨대 지속 방출, 연장 방출, 지연 방출, 장기간 방출 형태 등일 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 제2 제약 조성물은 적어도 2종의 활성 성분, 예를 들어 레보도파 및 카르비도파를 포함할 수 있다. 제2 제약 조성물 중 활성 성분의 각각은 상이한 방출 형태로 제제화될 수 있고, 예를 들어, 레보도파는 제어 방출 형태로 존재할 수 있는 한편, 카르비도파는 즉시 방출 형태로 존재하거나, 또는 그 반대의 경우도 마찬가지임을 주목한다.

[0148] 일부 실시양태에 따르면, 제2 제약 제제는 높은 활동/깨어있는 시간 동안에만, 예를 들어 주간 동안에만 투여되어, 투여 간격이 하루 중 다른 부분, 예를 들어 낮은 활동/야간 시간 동안보다 높은 활동/깨어있는 시간 동안 더 좁아진다. 추가 실시양태에 따르면, 높은 활동/깨어있는 시간 동안 제공되는 제2 제약 제제의 용량은 하루 중 다른 부분, 예를 들어 낮은 활동/야간 시간 동안 투여되는 용량보다 더 높다. 일부 실시양태에 따르면, 24시간에 걸친 투여 요법이 고안되고, 특정 일수 동안 일정하게 유지될 수 있는 한편, 동일한 날 내에 요법은 깨어있음, 활동 등에 기초하여 상이할 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 투여 요법은 매일, 뿐만 아니라 동일한 날 내에서도 변할 수 있다.

[0149] 본 발명의 실시양태는 추가로

[0150] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

[0151] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

[0152] 을 포함하는 제1 제약 조성물을 비경구로 투여하는 단계;

[0153] 및 병용으로

[0154] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물;

[0155] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

[0156] 을 포함하는 아침 경구 용량 조성물을 경구로 투여하는 단계

[0157] 를 포함하는, 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0158] 본 발명의 추가 실시양태는 신경계 또는 운동 장애, 예를 들어 파킨슨병의 치료에서 조합물로서 사용하기 위한

[0159] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

[0160] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

[0161] 을 포함하는 제1 제약 조성물;

[0162] 및

[0163] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물;

[0164] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

[0165] 을 포함하는 제2 제약 조성물에 관한 것이며,

[0166] 여기서 제1 제약 조성물은 비경구 조성물로서 제제화되고, 제2 제약 조성물은 경구 조성물로서 제제화된다.

[0167] 본 발명의 추가 실시양태는

[0168] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

[0169] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

[0170] 을 포함하는 비경구 형태의 제1 제약 조성물;

[0171] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물;

[0172] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물; 또는 그의 임의의 조합

[0173] 을 포함하는 경구 형태의 제2 제약 조성물; 및

[0174] 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병의 치료를 위한 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 병용 투여에 대한 지침서

[0175] 를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0176] 본 발명의 추가 실시양태는

[0177] 레보도파, 레보도파 염, 레보도파 전구약물, 또는 그의 임의의 조합; 및

[0178] 도파 데카르복실라제 억제제 (DDCI), DDCI 염, DDCI 전구약물, 또는 그의 임의의 조합

[0179] 을 포함하는 비경구 형태의 제1 제약 조성물; 및

[0180] 신경계 또는 운동 장애, 예컨대 파킨슨병의 치료를 위한 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 병용 투여에 대한 지침서이며, 여기서 제2 제약 조성물은 개별적으로 제공되는 것인 지침서

[0181] 를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0182] 본 발명의 추가 실시양태는 파킨슨병의 치료를 필요로 하는, 이전에 이전 형태의 레보도파를 즉시 방출 카르비도파-레보도파 정제 외에 1:4의 비로 투여받았던 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은

[0183] 환자를 이전 형태의 레보도파로부터 경구 즉시 방출 레보도파-카르비도파 100/25 mg 정제로 전환시키는 단계;

[0184] 환자에게 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 레보도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 피하로 투여하는 단계; 및

[0185] 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파를 포함하는 적어도 1종의 경구 투여 형태를 환자에게 경구로 투여하는 단계

[0186] 를 포함한다.

[0187] 본 발명의 추가 실시양태는 파킨슨병의 치료를 필요로 하는, 이전에 이전 형태의 레보도파를 투여받았던 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은

[0188] 환자를 이전 형태의 레보도파로부터 경구 즉시 방출 레보도파-카르비도파 형태로 전환시키는 단계;

[0189] 상기 전환 후, 환자에게 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 레보도파를 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 피하로 투여하는 단계; 및

[0190] 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안, 레보도파를 포함하는 적어도 1종의 경구 투여 형태를 환자에게 경구로 투여하는 단계

[0191] 를 포함한다.

[0192] 본 발명의 추가 실시양태는 파킨슨병의 치료를 필요로 하는, 이전에 이전 형태의 레보도파를 투여받았던 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은

[0193] 환자를 이전 형태의 레보도파로부터 경구 즉시 방출 레보도파 형태로 전환시켜, 상기 환자에게 경구 즉시 방출 레보도파의 소정량을 투여하는 단계;

[0194] 상기 전환 후, 환자에게 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 레보도파의 피하 양을 포함하는 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 피하로 투여하는 단계

[0195] 를 포함하고, 여기서

[0196] 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 양이 레보도파의 피하 양보다 더 많은 경우에, 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 양을 약 레보도파의 피하 양의 양만큼 감소시키고, 환자에게 경구 즉시 방출 레보도파의 나머지 양을 투여하고;

[0197] 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 양이 레보도파의 피하 양보다 더 적은 경우에, 환자에게 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안 투여되는 경구 즉시 방출 레보도파의 아침 용량을 제외하고는 경구 즉시 방출 형태의 레보

도파를 투여하지 않는다.

[0198] 본 발명의 추가 실시양태는 파킨슨병의 치료를 필요로 하는, 이전에 이전 형태의 레보도파를 투여받았던 환자에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은

[0199] 환자를 이전 형태의 레보도파로부터 경구 즉시 방출 레보도파 형태로 전환시켜, 상기 환자에게 경구 즉시 방출 레보도파의 초기 1일 양을 투여하는 단계;

[0200] 상기 전환 후, 적어도 약 24시간 이상의 과정에 걸쳐 환자에게 약 720 mg의 레보도파를 전달하는 양으로 제1 제약상 허용되는 액체 조성물을 적어도 약 24시간 이상의 피하 주입 시간 과정에 걸쳐 환자에게 피하로 투여하는 단계

[0201] 를 포함하고, 여기서

[0202] 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 초기 1일 양이 약 700mg보다 더 많은 경우에, 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 양을 약 700mg만큼 감소시키고, 환자에게 경구 즉시 방출 레보도파의 초기 1일 양 마이너스 700mg과 동등한 경구 즉시 방출 레보도파의 나머지 양을 투여하고;

[0203] 경구 즉시 방출 형태의 레보도파의 양의 초기 1일 양이 약 700mg보다 더 적은 경우에, 환자에게 피하 주입 시간 과정 전 또는 그 동안 투여되는 경구 즉시 방출 레보도파의 아침 용량만을 투여한다.

[0204] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 환자에게의 제1 조성물 (비경구, 예를 들어 피하 투여) 및 제2 조성물 (예를 들어 경구 정제)의 병용 투여는, 제1 조성물 및 제2 조성물이 병용으로 투여되지 않은 경우의 환자에서의 레보도파에 대한 조합 곡선하 면적 (AUC)과 비교하여, 시간 0으로부터 비경구, 예를 들어 피하 주입의 종료까지의 레보도파에 대한 보다 높은 AUC를 발생시키며, 여기서 투여되는 레보도파의 총량은 병용으로 투여되든 비-병용으로 투여되든 동일하다.

[0205] 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 방법 실시양태는 특정한 차례 또는 순서로 국한되지 않는다. 추가적으로, 기재된 방법 실시양태 또는 그의 요소 중 일부는 동시에, 동일한 시점에, 또는 공동으로 이루어지거나 수행할 수 있다.

[0206] 본 발명의 특정 특색은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있는 것으로 인지된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 문맥에 기재된 본 발명의 다양한 요소는 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 또는 본 발명의 임의의 다른 기재된 실시양태에 적합한 것으로서 제공될 수 있다. 추가로, 다양한 실시양태의 문맥에 기재된 특정 특색은, 실시양태가 그러한 요소 없이 작동하지 못하는 것이 아닌 한, 그러한 실시양태의 본질적인 특색으로 간주되지 않아야 한다.

[0207] 상기 서술되고 하기 청구범위 섹션에 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시양태 및 측면은 하기 실시예에 의해 지지될 수 있지만; 이들은 실시예에 의해 제한되지 않아야 한다.

[0208] 실시예

[0209] 실시예 1

[0210] 피하 (SC) 및 경구 투여 둘 다에서 레보도파 (LD) 및 카르비도파 (CD)의 공투여 후 LD의 혈장 노출을 평가하기 위해 시험을 실행하였다. 이에 따라, 조합된 SC+경구 투여로부터 수득된 결과를 SC 투여 단독 및 경구 투여 단독으로부터 수득된 결과와 비교하였다. 상가적 혈장 노출 및 PK 프로파일이 예상되었고, 즉, SC+경구 공투여는 각각이 개별적으로 투여되었을 때 SC 및 경구 투여의 상가적 결과와 동등한 결과를 제공할 것으로 예상되었다.

[0211] 방법

[0212] 16명의 건강한 대상체 (18-50세)를 교차 방식으로, 즉 순차적으로, 하기 2가지 처리 사이에 6일의 휴약 기간을 두고 처리하였다:

[0213] 처리 A: 총 용량 180/22.5mg LD/CD (제제 A)를 정상 주입 속도로 8시간의 과정에 걸쳐 SC 주입에 의해 투여하였다.

[0214] 처리 B: 100/25mg LD/CD의 즉시 방출 (IR) 정제를 시간 0h에 경구로 투여하였다.

[0215] 32시간 휴약 기간 후, 동일한 16명의 건강한 대상체에게 하기 처리에 따라 LC/CD를 경구 및 피하 둘 다로 투여하였다:

[0216] 처리 C: 용량 153.6/19.2 LD/CD (제제 A)를, 주입의 개시 4시간 후 경구 IR LD/CD 100/25 mg 정제의 단일 공투여와 조합하여, 정상 주입 속도로 8시간의 과정에 걸쳐 SC 주입에 의해 투여하였다. 총 LD/CD 용량: 253.6/44.2 mg.

[0217] 혈액 샘플을 하기 시점에 수집하였다:

[0218] 처리 A: 0 (처리 개시 전), 0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 5.5h, 6h, 7h, 8h (주입의 종료 전).

[0219] 처리 B: 0 (처리 개시 전), 0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h.

[0220] 처리 C: 0 (처리 개시 전), 0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 4.5h, 5h, 5.5h, 6h, 7h, 8h (주입의 종료 전).

[0221] 결과

[0222] 상기 기재된 바와 같은 조합된 SC 및 경구 처리로부터 생성된 처리 C의 LD 및 CD의 정규화된 AUC_{0-8}을 계산하고, 처리 A (8h SC 주입으로부터 생성된 AUC_{0-8}) 및 처리 B (1개의 IR 경구 정제로부터 생성된 AUC_{0-4})로부터 수득된 정규화된 LD 및 CD AUC의 합과 비교하였다. 결과를 하기 표 1 및 2에 나타낸다.

[0223] 표 1

[0224] SC, 경구 및 SC+경구 처리로부터 생성된 LD AUC의 관찰된 비 vs. 계산된 비

ID	1. 처리 A AUC (0-8) x0.853*		2. 처리 B AUC (0-4)		3. 조합된 1+2 [추정치]	4. 처리 C AUC (0-8) [관찰치]		관찰치 (C) 상가적 비
1001	2266	+	1327	=	3593	4092	vs.	1.139
1002	2218	+	1434	=	3652	3961	vs.	1.085
1003	2620	+	1752	=	4372	5136	vs.	1.175
1004	1729	+	919	=	2648	3508	vs.	1.325
1005	2031	+	969	=	3000	4105	vs.	1.368
1006	2693	+	1885	=	4578	6325	vs.	1.382
1008	2603	+	986	=	3589	5031	vs.	1.402
1009	1920	+	1167	=	3087	3889	vs.	1.260
1010	2575	+	1375	=	3950	4175	vs.	1.057
1011	3686	+	2658	=	6344	7678	vs.	1.210
1012	2310	+	1419	=	3729	4772	vs.	1.280
1013	3087	+	1799	=	4886	5620	vs.	1.150
1014	2196	+	1426	=	3622	5059	vs.	1.397
1015	2629	+	1812	=	4441	5861	vs.	1.320
1016	2236	+	1837	=	4073	4610	vs.	1.132
기하평균 개별								1.240
기하평균	2412	+	1458	=	3870	4817	vs.	1.245

[0225] 군

[0226] *처리 C의 피하 용량과 동등한 용량을 제공하기 위해 처리 A AUC에 0.853을 곱하였다. 이와 관련하여, 이전 연구 (제시되지 않음)는 피하 레보도파 및 카르비도파의 용량 비례성을 입증하였고, 따라서 용량 사이의 비교는 선형 정규화에 의함을 주목한다.

[0227] 표 2

[0228] SC, 경구 및 SC+경구 처리로부터 생성된 CD AUC의 관찰된 비 vs. 계산된 비

ID	1. 처리 A AUC (0-8) x0.853*		2. 처리 B AUC (0-4)		3. 조합된 1+2 [추정치]	4. 처리 C AUC (0-8) [관찰치]		관찰치 (C) 상가적 비
1001	850	+	256	=	1106	917	vs.	0.829
1002	827	+	290	=	1117	973	vs.	0.871
1003	925	+	266	=	1191	1086	vs.	0.912
1004	773	+	219	=	992	1000	vs.	1.008
1005	942	+	246	=	1188	1181	vs.	0.994
1006	955	+	322	=	1277	1218	vs.	0.954
1008	988	+	349	=	1337	1047	vs.	0.783
1009	657	+	318	=	975	754	vs.	0.773
1010	880	+	322	=	1202	995	vs.	0.828
1011	1231	+	513	=	1744	1358	vs.	0.779
1012	855	+	300	=	1155	868	vs.	0.752
1013	1017	+	459	=	1476	1200	vs.	0.813
1014	770	+	297	=	1067	1152	vs.	1.080
1015	1120	+	252	=	1372	1255	vs.	0.915
1016	859	+	351	=	1210	936	vs.	0.774
기하평균 개별								0.866
기하평균	900	+	309	=	1209	1051	vs.	0.869

[0229] 균

[0230] *처리 C의 피하 용량과 동등한 용량을 제공하기 위해 처리 A AUC에 0.853을 곱하였다. 이와 관련하여, 이전 연구 (제시되지 않음)는 피하 레보도파 및 카르비도파의 용량 비례성을 입증하였고, 따라서 용량 사이의 비교는 선형 정규화에 의함을 주목한다.

[0231] 처리 A 및 B (조합된 것, 즉 서로 부가된 것)의 조합된/상가적 결과는 그의 처리 요법 내에서 처리 A 및 B를 본질적으로 조합한 처리 C로부터 수득된 결과와 실질적으로 동일할 것으로 예상되었다.

[0232] 놀랍게도, 상기 결과에 제시된 바와 같이, 처리 C 정규화된 AUC_{0-8}의, 상기 기재된 바와 같은 처리 A 및 B에 대한 정규화된 AUC의 합계와의 비교는 예상 LD AUC보다 더 높은 반면, 대조적으로 처리 C에 대한 CD AUC는 예상보다 더 낮음을 입증하였다.

[0233] 구체적으로, 표 1에 제시된 바와 같이, 각각의 개체에 대해 처리 A+B (처리 C에서의 SC + 경구 투여를 모의하기 위한 둘 다의 부가)에서 수득된 것과 비교하여 처리 C로부터 생성된 LD 정규화된 AUC의 비는 1.0 초과였고, 평균 비는 1.245였고, 범위는 1.057 내지 1.402였다. 추가로, 표 2에 제시된 바와 같이, 대부분의 개체에 대해 처리 A+B에서 수득된 것과 비교하여 처리 C로부터 생성된 CD 정규화된 AUC의 비는 1.0 미만이었고, 평균 비는 0.869였고, 범위는 0.773 내지 1.080이었다.

[0234] 따라서, 놀랍게도, 조합된 SC+경구 처리는 각각이 개별적으로 제공된 경우에 2가지 유형의 투여의 부가로부터 예상되는 것보다 더 높은 LD 수준을 제공한다. 대조적으로, 조합된 SC+경구 처리로부터 수득된 CD 수준은 각각이 개별적으로 제공된 경우에 2가지 유형의 투여의 부가로부터 예상되는 것보다 더 낮다. 조합 처리에서 수득된 낮은 CD 결과는 예상보다 더 높은 LD 수준을 훨씬 더 놀랍게 만든다 - CD의 양이 감소되더라도, LD의 양은 실제로 상승하며, 이는 예상되었던 것과 반대인데, 이는 일반적으로 CD가 LD의 말초 대사를 억제하고, 따라서 CD의 양이 적을수록, 예상되는 LD의 양이 적을 것이기 때문이다.

[0235] 등가물

[0236] 본 발명의 구체적 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이고 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변경은 본 명세서의 검토 시 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께, 및 명세서를 이러한 변경과 함께 참조하여 결정되어야 한다.

[0237] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 특정한 값이 설명 및 청구범위에 기재된 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정한 값에 대해 허용되는 오차 범위, 예를 들어 최대 5% 또는 10%가 가정

되어야 함을 의미한다는 것에 주목해야 한다.

[0238] 참조로 포함

[0239] 본원에 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원, 웹사이트, 및 다른 참고문헌의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 명백하게 포함된다.