



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202233171 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：110142643 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/198 (2006.01)* *A61K31/165 (2006.01)*
A61P25/16 (2006.01)

(30) 優先權：2020/11/17 美國 63/114,688
 2021/05/28 美國 17/334,554

(71) 申請人：以色列商紐羅德姆有限公司 (以色列) NEURODERM, LTD. (IL)
 以色列

(72) 發明人：奔堡 塔爾 BIRNBERG, TAL (IL)；艾達 里埃 ADAR, LIAT (IL)；柏斯登 伊
 黛 PERLSTEIN, ITAY (IL)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 63 頁

(54) 名稱

帕金森氏症之治療方法

(57) 摘要

本發明揭示一種用於治療有需要之個體之神經或運動障礙，例如帕金森氏症的方法，其藉由左旋多巴及多巴去羧酶抑制劑(DDCI)，諸如卡比多巴、苄絲肼或其任何組合之非經腸投與，伴隨左旋多巴、DDCI，諸如卡比多巴、苄絲肼或其任何組合之經口投與進行。

Disclosed is a method for the treatment of a neurological or movement disorder, e.g., Parkinson's disease, in an individual in need thereof, by parenteral administration of levodopa and a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI), such as carbidopa, benserazide or any combination thereof, concomitantly with oral administration of levodopa, a DDCI, such as carbidopa, benserazide, or any combination thereof.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

帕金森氏症之治療方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

【中文】

本發明揭示一種用於治療有需要之個體之神經或運動障礙，例如帕金森氏症的方法，其藉由左旋多巴及多巴去羧酶抑制劑(DDCI)，諸如卡比多巴、苄絲肼或其任何組合之非經腸投與，伴隨左旋多巴、DDCI，諸如卡比多巴、苄絲肼或其任何組合之經口投與進行。

【英文】

Disclosed is a method for the treatment of a neurological or movement disorder, *e.g.*, Parkinson's disease, in an individual in need thereof, by parenteral administration of levodopa and a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI), such as carbidopa, benserazide or any combination thereof, concomitantly with oral administration of levodopa, a DDCI, such as carbidopa, benserazide, or any combination thereof.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

帕金森氏症之治療方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明提供一種藉由左旋多巴(levodopa)或其前藥及多巴去羧酶抑制劑(dopa decarboxylase inhibitor; DDCI)或其前藥，諸如卡比多巴(carbidopa)、苳絲肼(benserazide)或其任何組合之非經腸投與，伴隨左旋多巴或其前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)或其前藥，諸如卡比多巴、苳絲肼或其任何組合之經口投與，來治療神經或運動障礙，例如帕金森氏症(Parkinson's disease)之方法。

【先前技術】

【0002】 帕金森氏症係以大腦中神經傳遞質多巴胺之濃度降低為特徵的退化性病狀。左旋多巴(L-多巴或L-3,4-二羥基苯丙胺酸)為多巴胺之直接代謝前驅體，其不同於多巴胺，能夠跨越血腦障壁，且最常用於恢復大腦中之多巴胺濃度。在過去40年裏，左旋多巴仍為帕金森氏症治療之最有效療法。

【0003】 然而，左旋多巴在血漿中具有短半衰期，即使在最佳通用現行護理標準下，其亦引起脈衝性多巴胺能刺激。因此，長期療法由於藥效波動及運動困難而複雜化，藥效波動及運動困難可代表某些患者之顯著失能之來源。一種治療策略，其可最終以更連續及生理方式將左旋多巴/多巴胺遞送至大腦，將提供標準左旋多巴與運動併發症減少之益處，且患

有帕金森氏症及其他神經或運動障礙之患者非常需要該治療策略。

【發明內容】

【0004】 本文尤其提供用於治療神經或運動障礙之方法及醫藥組合物，其包含非經腸投與左旋多巴、其前藥或其鹽(例如醫藥學上可接受之其前藥或其鹽)，及包含以上各者之組合物(例如醫藥學上可接受之組合物，例如液體醫藥組合物)及多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、其前藥或其鹽(例如醫藥學上可接受之其前藥或其鹽)，及包含以上各者之組合物(例如醫藥學上可接受之組合物，例如液體醫藥組合物)伴隨經口投與選自由以下組成之群的活性劑：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、其前藥或其鹽(例如其醫藥學上可接受之鹽)，及包含以上各者之組合物(例如醫藥學上可接受之組合物，例如液體醫藥組合物)。本發明亦揭示一種用於投與所描述方法之套組，及用於投與所描述方法，藉由時程及醫藥組合物之量指定的治療方案。

【0005】 本發明之實施例係關於一種用於治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，該方法包含：

經至少約24小時之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與一或多個包含100 mg左旋多巴之直接釋放錠劑或膠囊。

【0006】 根據一些實施例，醫藥學上可接受之液體組合物進一步包含精胺酸。根據一些實施例，醫藥學上可接受之液體組合物進一步包含至少一種抗氧化劑。根據一些實施例，直接釋放錠劑或膠囊進一步包含卡比

多巴。

【0007】 根據一些實施例，在該皮下投與及該經口投與後，患者自時間0至輸液時間結束之血漿左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：i)當經至少約24小時向患者單獨皮下投與該醫藥學上可接受之液體組合物時，自時間0至輸液時間結束之血漿左旋多巴AUC；及ii)單獨投與經口左旋多巴之患者的血漿左旋多巴AUC。

【0008】 本發明之其他實施例係關於一種用於治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，該方法包含：

經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含以下之第一醫藥學上可接受之液體組合物：左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及抗氧化劑，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與至少一種包含左旋多巴之經口劑型。

【0009】 根據一些實施例，經口劑型包括以下中之一者：50 mg左旋多巴、75 mg左旋多巴、95 mg左旋多巴、100 mg左旋多巴、125 mg左旋多巴、145 mg左旋多巴、150 mg左旋多巴、195 mg左旋多巴、200 mg左旋多巴、245 mg左旋多巴或250 mg左旋多巴。

【0010】 本發明之其他實施例係關於一種用於治療患者之帕金森氏症之方法，該患者當前正以單獨經口直接釋放左旋多巴及卡比多巴之形式投與左旋多巴及卡比多巴，且需要進一步治療，該方法包含：

經24小時之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含以下之第一醫藥學上可接受之液體組合物：左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及抗氧化劑，其

量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，每天向該患者經口投與包含100 mg左旋多巴及25 mg卡比多巴之至少一個錠劑或膠囊。

【0011】 本文揭示一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：向該患者非經腸投與包含以下之第一醫藥組合物：a) 左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及b)多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；及伴隨，向該患者經口投與第二醫藥組合物，該第二醫藥組合物包含選自由以下組成之群的活性劑：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥及其任何組合。

【0012】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括DDCI，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：卡比多巴、苄絲肼或其任何組合。

【0013】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括與第二醫藥組合物中之DDCI相同的，第一醫藥組合物中之DDCI。

【0014】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括與第二醫藥組合物中之DDCI不同的，第一醫藥組合物中之DDCI。

【0015】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括作為第二醫藥組合物之左旋多巴及DDCI。

【0016】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括DDCI卡比多巴。

【0017】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括皮下、經皮、皮

內、靜脈內、肌內、氣管內、鼻內、鞘內、胃內或十二指腸內投與第一醫藥組合物。

【0018】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括皮下投與第一醫藥組合物。

【0019】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括經由一或多個位點向有需要之患者投與醫藥組合物。

【0020】 在一些實施例中，關於本文所描述之方法的神經或運動障礙包括帕金森氏症；繼發性帕金森氏症，諸如藥物誘發之繼發性帕金森氏症、抗精神病藥誘發之帕金森氏症、腦炎後型帕金森氏症及血管型帕金森氏症；藥效波動；神經退化性病變；運動困難；大腦中多巴胺含量降低；左旋多巴誘發之運動困難；快速眼動睡眠行為症(RBD)；肌肉緊張不足；早晨運動不能；震顫症狀，諸如特發性震顫及藥物誘發之震顫；肌陣攣；舞蹈症，諸如藥物誘發之舞蹈症；抽搐，諸如藥物誘發之抽搐及器質性抽搐；藥物誘發之運動障礙；藥物誘發之靜坐不能；不寧腿症候群(RLS)；僵體症候群；良性顫抖發作；惡性抗精神病藥綜合症候群；杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)；夏伊-德爾格症候群(Shy-Drager syndrome)；腦損傷誘發之病狀，諸如一氧化碳或錳中毒；或其任何組合；舉例而言，本文提供治療患有包括帕金森氏症之患者的方法。

【0021】 一般而言，醫師使用例如各種量表根據客觀及主觀病徵及症狀評定帕金森氏症患者之嚴重程度，且因此規定左旋多巴之給藥投與。熟知且廣泛使用之量表中之一者，其用於診斷帕金森氏症及確定帕金森氏症之嚴重程度標準，為統一帕金森氏症評定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS)。UPDRS之變體亦可用於對帕金森氏症患者

者進行分類。另一種用於量測帕金森氏症之嚴重程度的已知方法係根據宏恩及亞爾(Hoehn and Yahr; H&Y)分期，其包括5期之量表，其中1期至2期視為輕度或早期帕金森氏症患者，3期視為中度或中期帕金森氏症患者，且4期至5期視為晚期帕金森氏症患者。每日左旋多巴劑量可根據例如臨床發現以及「試誤」法，根據特定患者之病狀、該患者對治療之反應及其類似者，不定期由醫師界定及改變。另外，患者可依據病徵及症狀，在不同天投與不同日劑量，其中所投與日劑量之範圍可由醫師設定，由此給予患者在治療中之靈活性。應注意，醫師通常將病徵稱為客觀量測且將症狀稱為主觀量測。

【0022】 根據一些實施例，本文提供治療晚期帕金森氏症患者之方法。根據一些實施例，本文提供治療晚期及/或中度帕金森氏症患者之方法。根據一些實施例，本文提供用於治療具有藥效波動之患者的方法。根據一些實施例，本文提供用於治療具有藥效波動之帕金森氏症患者的方法。

【0023】 根據一些實施例，本文提供治療帕金森氏症患者之方法，該等患者需要高於約300 mg左旋多巴/天、高於約400 mg左旋多巴/天、高於約500 mg左旋多巴/天、高於約600 mg左旋多巴/天、高於約700 mg左旋多巴/天、高於約800 mg左旋多巴/天、高於約900 mg左旋多巴/天、高於約1000 mg左旋多巴/天之劑量。

【0024】 根據一些實施例，本文提供治療帕金森氏症患者之方法，其在特定時間點，例如在早晨，例如在接近低活動/夜晚時段結束(約最後一小時)時，例如在高活動/白天時段開始(約第一小時)時，需要較高劑量之左旋多巴。舉例而言，根據一些實施例，高活動/白天時間可存在某一

速率且低活動/夜晚時間可存在不同速率，其中在接近低活動/夜晚時間結束時、在低活動/夜晚時間結束時、在高活動/白天時間開始時可投與較高劑量之左旋多巴。此類較高劑量可藉由投與第二醫藥組合物之經口劑量提供，例如在上文提及之時間，其與實質上連續之第一醫藥組合物伴隨提供。

【0025】 根據一些實施例，本文提供治療患有帕金森氏症之患者的方法，其持續超過約4年、超過約5年、超過約6年、超過約7年、超過約8年、超過約9年或超過約10年之時段。

【0026】 根據一些實施例，本文提供治療帕金森氏症患者之方法，該等患者遭受每天至少1小時、至少1.5小時、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時之「關閉期(off time)」，其中「關閉期」係指帕金森氏症狀在藥品給藥之間的復發。

【0027】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括實質上連續投與第一醫藥組合物。

【0028】 在一些實施例中，本文所述之方法包括一天投與第二醫藥組合物1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次。

【0029】 在一些實施例中，本文所述之方法包括當來自該神經或運動障礙之症狀需要該投與時，投與第二醫藥組合物。

【0030】 在一些實施例中，本文所述之方法包括以預定時間、預定間隔或兩者投與第二醫藥組合物。

【0031】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括投與第二醫藥組合物超過一次，其中所投與劑量在所有投與中相同。

【0032】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括投與第二醫藥

組合物超過一次，其中所投與劑量在至少兩次投與中不同。

【0033】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括在各投與中以約 25 mg與約400 mg之間的左旋多巴或其鹽或其前藥之劑量投與第二醫藥組合物。

【0034】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括作為第一醫藥組合物之左旋多巴、卡比多巴及精胺酸或其任何鹽或其前藥。

【0035】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括作為第一醫藥組合物之左旋多巴、卡比多巴及精胺酸或其任何鹽或其前藥，及至少一種抗氧化劑。

【0036】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括作為第一醫藥組合物之左旋多巴、卡比多巴及精胺酸或其任何鹽或其前藥，及至少兩種抗氧化劑。

【0037】 在一些實施例中，本文中所述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其包含左旋多巴、卡比多巴及精胺酸或其任何鹽或其前藥，及選自由精胺酸、NaOH、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)及其任何組合組成之群的鹼。

【0038】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其具有在約6至約10範圍內、在約8至約10範圍內、在約9至約10範圍內、在約9.1至約9.8範圍內或約9.5之pH。

【0039】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其包含約1% w/v與約40% w/v之間、約1% w/v與約20% w/v之間、約1% w/v與約10% w/v之間、約2% w/v與約8% w/v之間、約4% w/v與約8% w/v之間、約5% w/v與約7% w/v之間或約6% w/v之左旋多巴、左

旋多巴前藥、左旋多巴鹽或其任何組合。

【0040】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其包含約0.5% w/v與約10% w/v之間、約0.5% w/v與約6% w/v之間、約0.5% w/v與約4% w/v之間、約0.5% w/v與約2% w/v之間、約0.5% w/v與約1% w/v之間、約0.75% w/v之卡比多巴、卡比多巴鹽、卡比多巴前藥或其任何組合。

【0041】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括選自由以下組成之群的抗氧化劑：抗壞血酸或其鹽；半胱胺酸，諸如N-乙醯半胱胺酸；亞硫酸氫或其鹽；麩胱甘肽；酪胺酸酶抑制劑；二價陽離子；丁基化羥基甲苯(BHT)；β羥基酸(BHA)生育酚；龍膽酸；生育酚；生育酚衍生物；硫代甘油；及其任何組合。

【0042】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其包含約0.05% w/v與約2.0% w/v之間、約0.5% w/v與約1.5% w/v之間、約0.75% w/v、約0.9% w/v、約1.0% w/v、約1.1% w/v、約1.25% w/v之抗氧化劑或抗氧化劑的組合。

【0043】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括作為第一醫藥組合物之組合物，其包含約5% w/v與約30% w/v之間、約10% w/v與20% w/v之間、約12.5% w/v與17.5% w/v之間、約15% w/v，或約15.2% w/v之鹼。

【0044】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括經由一或兩個位點投與第一醫藥組合物。

【0045】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括以每天每位點在約1 ml至約30 ml之間、每天每位點在約2 ml至約20 ml之間、每天每位點在約3 ml至約10 ml之間、每天每位點在約5 ml至約7 ml之間或每天每位點

約6 ml之體積，投與第一醫藥組合物。

【0046】 本文亦揭示一種第一醫藥組合物，其包含：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；及一種第二醫藥組合物，其包含：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或其任何組合，以組合形式用於治療神經或運動障礙，其中該第一醫藥組合物調配為非經腸組合物且該第二醫藥組合物調配為經口組合物。

【0047】 本文亦揭示一種套組，其包含：呈非經腸形式之第一醫藥組合物，其包含：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；呈經口形式之第二醫藥組合物，其包含：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或其任何組合；及對於伴隨投與該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物以治療神經或運動障礙的說明書。

【0048】 在其他實施例中，本文揭示一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：經約7小時至約10小時或更久之皮下輸液時程(例如，約8小時之時程)，向患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約100 mg至200 mg左旋多巴及約12 mg至約50 mg卡比多巴遞送至患者；及在皮下輸液時程之前或期間向患者經口投與包含左旋多巴及卡比多巴之直接釋放錠劑或膠囊。所涵蓋之直接釋放錠劑可包括例如50 mg、75 mg、100 mg、125 mg或150 mg左旋多巴，及/或可包括2.5 mg、18.57 mg、25 mg、31.25 mg、

37.5 mg或50 mg卡比多巴。在一些實施例中，本文所描述之方法包括在輸液時程開始時初始及/或同步經口投與直接釋放錠劑或膠囊，舉例而言，經口投與直接釋放錠劑或膠囊可在輸液開始實質上同一時間進行，及/或在輸液時程開始後約1、2、3、4或5小時(例如在輸液時程開始後約0小時或約4小時)進行，及/或在輸液時程開始前約1、2、3、4或5小時(例如在輸液時程開始前約0小時或約4小時)進行。

【0049】 在一些實施例中，本文所描述之方法包括直接釋放錠劑或膠囊，其包含100 mg左旋多巴及25 mg卡比多巴。

【0050】 本文中所述之方法可包括皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約140 mg至170 mg之左旋多巴及約16 mg至約24 mg之卡比多巴遞送至患者。所涵蓋之第一醫藥學上可接受之液體組合物可包括液體組合物，其包含約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約10 wt%至約20 wt%精胺酸。

【0051】 舉例而言，本文所描述之方法可包括伴隨皮下投與第一組合物及經口投與錠劑或膠囊，其中該患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：單獨皮下投與該第一組合物之患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴AUC以及當單獨投與錠劑或膠囊時患者的左旋多巴AUC，其中伴隨皮下投與及經口投與之左旋多巴的量與單獨皮下投與及單獨經口投與之左旋多巴的組含量大約相同。

【0052】 本文亦揭示一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：經約7小時至約10小時或更久之皮下輸液時程，向患者皮下投與包含約6 wt%左旋多巴及約0.75 wt%卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物；及在皮下輸液時程之前或期間，向患者經口投與

包含50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg或250 mg左旋多巴之直接釋放錠劑或膠囊，且其中該直接釋放錠劑或膠囊視情況進一步包含卡比多巴。

【0053】 本文亦揭示一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：經約24小時或更久之皮下輸液時程，向患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在約24小時之時程內遞送至該患者；及在皮下輸液時程之前或期間，向患者經口投與包含左旋多巴及卡比多巴之錠劑或膠囊，例如直接釋放或修飾釋放錠劑或膠囊，諸如延續釋放錠劑或膠囊。

【0054】 在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括在約18小時之時程內以高活動速率投與皮下輸液，且在約6小時之時程內以低活動速率投與，其中在高活動18小時之時程內投與約691.2 mg左旋多巴及約86.4 mg卡比多巴，且在低活動6小時之時程內投與約28.8 mg左旋多巴及3.6 mg卡比多巴。

【0055】 根據一些實施例，在輸液時程開始時，錠劑或膠囊實質上同步經口投與。錠劑或膠囊可在輸液期間以預定間隔投與，或當需要或要求時，基於例如患者、照護者、醫師、感測器及其類似者之反饋投與。錠劑或膠囊投與之間隔可實質上相同或彼此不同。根據一些實施例，錠劑或膠囊在輸液時程開始後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小時經口投與，其中可投與任何數目之錠劑或膠囊，如本文中所詳述。根據一些實施例，錠劑或膠囊包含100 mg左旋多巴及25 mg卡比多巴。

【0056】 根據一些實施例，根據本發明之方法投與持續24小時或更

久之第一醫藥學上可接受之液體組合物，包含約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約10 wt%至約20 wt%精胺酸。

【0057】 根據一些實施例，無論根據本發明之方法投與持續24小時或更久之第一醫藥學上可接受之液體組合物，伴隨經口投與錠劑或膠囊，如本文中所詳述，當伴隨皮下投與及經口投與之左旋多巴的量與單獨皮下投與及單獨經口投與之左旋多巴的組合量大約相同時，該患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：當向患者單獨皮下投與該第一組合物時患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴AUC以及當單獨投與錠劑或膠囊時患者的左旋多巴AUC。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0058】 本申請案主張2020年11月17日申請之美國臨時專利申請案第63/114,688號及2021年5月28日申請之美國專利申請案第17/334,554號之權益及優先權，該等申請案中之每一者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0059】 現將更明確地描述本發明之特徵及其他細節。在此彙集本說明書、實例及隨附申請專利範圍中所採用之某些術語。此等定義應依據本發明之剩餘部分來閱讀且如熟習此項技術者所理解。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0060】 術語「治療(treat/treatment/treating)」及其類似者在本文中用於大體上指代獲得所需藥理學及/或生理學效果。就部分或完全治癒疾病及/或歸因於該疾病之不良影響而言，該效果可為治療性的。如本文

所用之術語「治療」涵蓋對哺乳動物(尤其人類)之疾病的任何治療，且包括：(a)抑制疾病，亦即，預防疾病之嚴重程度或範圍增加；(b)緩解疾病，亦即，引起疾病之部分或完全改善；或(c)預防疾病復發，亦即，在先前成功治療該疾病之症狀或治療該疾病後，預防疾病回復至活動性狀態。

【0061】 「預防」包括延緩在個體中發展之病況、病症、疾病或病狀之臨床症狀、併發症或生物化學標誌的發作，該個體可能罹患或易患病況、病症、疾病或病狀，但尚未經歷或顯示病況、病症、疾病或病狀之臨床或亞臨床症狀。「預防」包括預防性治療個體中或在個體中發展之病況、病症、疾病或病狀，包括預防性治療個體中或在個體中發展之病況、病症、疾病或病狀之臨床症狀、併發症或生物化學標誌。

【0062】 如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」可互換地指與醫藥投與相容的任何及全部溶劑、分散介質、塗層、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。

【0063】 如本文中所使用之術語「醫藥組合物」及「醫藥調配物」係指包含與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起調配之至少一種生物活性化合物(例如左旋多巴或卡比多巴)或其醫藥學上可接受之鹽或其前藥的組合物或調配物。

【0064】 如本文所中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指可由本文揭示之組合物中所用之結合物形成的酸性或鹼性基團之鹽。

【0065】 「個體(individual)」、「患者」或「個體(subject)」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物、小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或非人類靈長類動物及人類。在一些實施

例中，在本發明之方法中治療之哺乳動物為患有神經退化性病狀(諸如帕金森氏症)之人類。

【0066】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「約」視為涵蓋所列值之 $\pm 10\%$ 範圍。應進一步注意，所提供之任何值亦可被視為涵蓋彼值之 $\pm 10\%$ 的範圍，即使在不使用術語「約」的情況下亦如此。此包括實例部分中之值，其可根據所使用之用具及機械、化合物之純度等而變化。

【0067】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「液體」係指任何類型之流體，包括凝膠、水性及非水性組合物及其類似物。

【0068】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「伴隨」係指在同一組合物中兩種或更多種活性成分之任何類型的組合投與，以及在獨立組合物中同時投與彼等活性成分，以及在同一天依序連續投與兩種或更多種活性成分，其中預定時段將活性成分之投與彼此分開，及類似者。術語「伴隨」可在本文中進一步用於指兩種獨立醫藥組合物之任何類型的組合投與，其中各組合物可以不同投與途徑、以不同間隔、劑量等投與。舉例而言，如本文中詳述，一種組合物可非經腸投與，例如皮下投與，實質上連續投與，而第二組合物藉由以非連續方式經口投與，而與第一組合物伴隨投與。此外，兩種或更多種獨立組合物之伴隨投與可彼此依賴或獨立。

【0069】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「連續」及「實質上連續」係指在整個時段內投與組合物之時段，且中斷時間小於約24小時、約12小時、約五小時、約三小

時、約一小時、約30分鐘、約15分鐘、約五分鐘或約一分鐘。投與組合物之時段可為至少約六小時、約八小時、約12小時、約15小時、約18小時、約21小時、約24小時、三天、七天、兩週、一個月、三個月、六個月、一年、兩年、三年、五年、十年等。

【0070】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「生理學上可接受之pH值」及其類似者係指在約4.5至約10之間的範圍內之pH值。應進一步注意，當提供pH值時，包括在實例中，值可在所列值之約±0.1及/或±10%範圍內，使得若所量測之pH為8.1，則可製備相同調配物以提供約8.0或8.2之pH。此等差異可歸因於溫度變化、各種量測裝置等等。

【0071】 神經障礙為身體神經系統之病症，且如本文所用之術語「運動障礙」係指引起異常自主或非自主運動或緩慢、減少運動之神經系統病狀。根據一些實施例，神經或運動障礙為帕金森氏症；繼發性帕金森氏症，諸如藥物誘發之繼發性帕金森氏症、抗精神病藥誘發之帕金森氏症、腦炎後型帕金森氏症及血管型帕金森氏症；藥效波動；神經退化性病狀；運動困難；大腦中多巴胺含量降低；左旋多巴誘發之運動困難；快速眼動睡眠行為症(RBD)；肌肉緊張不足；早晨運動不能；震顫症狀，諸如特發性震顫及藥物誘發之震顫；肌陣攣；舞蹈症，諸如藥物誘發之舞蹈症；抽搐，諸如藥物誘發之抽搐及器質性抽搐；藥物誘發之運動障礙；藥物誘發之靜坐不能；不寧腿症候群(RLS)；僵體症候群；良性顫抖發作；惡性抗精神病藥綜合症候群；杭丁頓氏舞蹈症；夏伊-德爾格症候群；腦損傷誘發之病狀，諸如一氧化碳或錳中毒；或其任何組合。

【0072】 如本文中所使用，術語「多巴去羧酶抑制劑」係指能夠抑

制由芳族L-胺基酸去羧酶將左旋多巴周邊代謝為多巴胺之藥劑，諸如卡比多巴及苜絲肼。

【0073】 除非另外特別提及，或除非熟習此項技術者另外理解，否則如本文所用之術語「早晨劑量」及「早晨經口劑量」為可互換的，且係指包含左旋多巴之經口劑型，其尤其在早晨時間投與，例如患者醒來時間之1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、1.5小時、2小時內。根據一些實施例，早晨劑量係指包含左旋多巴之經口劑型，其在患者醒來時間之1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘或30分鐘內投與。

【0074】 根據一些實施例，早晨經口劑量包括以下中之一者：25 mg左旋多巴、50 mg左旋多巴、75 mg左旋多巴、95 mg左旋多巴、100 mg左旋多巴、125 mg左旋多巴、145 mg左旋多巴、150 mg左旋多巴、195 mg左旋多巴、200 mg左旋多巴、245 mg左旋多巴或250 mg左旋多巴。

【0075】 本發明之實施例係關於一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙(諸如帕金森氏症)之方法，其中該方法包含：

非經腸投與第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及伴隨，

經口投與第二醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或

其任何組合。

【0076】 根據一些實施例，伴隨投與第一醫藥組合物及第二醫藥組合物提供協同效應，使得藉由伴隨投與所獲得之左旋多巴血液含量高於當非伴隨提供第一醫藥組合物及第二醫藥組合物時預期相加效應。根據一些實施例，相較於預期相加效應之值，第一與第二醫藥組合物之間的協同效應提供約5%與約50%之間的左旋多巴血液含量之升高。根據一些實施例，相較於預期相加值，第一與第二醫藥組合物之間的協同效應提供約10%與40%之間，約15%與35%之間，約20%與40%之間，約25%與35%之間，或約30%之左旋多巴血液含量之升高。

【0077】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含左旋多巴及卡比多巴。根據一些實施例，第二醫藥組合物包含左旋多巴及卡比多巴。根據一些實施例，第二醫藥組合物僅包含左旋多巴。

【0078】 根據一些實施例，第一醫藥組合物及/或第二醫藥組合物包含(1)左旋多巴、左旋多巴鹽及/或左旋多巴前藥，及/或(2)卡比多巴、卡比多巴鹽及/或卡比多巴前藥。根據一些實施例，左旋多巴前藥為PCT/IL2020/050960或US 63/159,236中所揭示之前藥中的任一者，其以全文引用之方式併入本文中。根據一些實施例，卡比多巴前藥係揭示於JP 2021-037959中之任何前藥。

【0079】 根據一些實施例，DDCI為卡比多巴、卡比多巴前藥、卡比多巴鹽、苳絲肼、苳絲肼前藥、苳絲肼鹽或其任何組合。根據一些實施例，DDCI為卡比多巴。第一醫藥組合物中之DDCI可與第二醫藥組合物中之DDCI相同或不同。此外，第一及第二醫藥組合物中之每一者中的左旋多巴組分可相同或不同。亦即，根據一些實施例，第一醫藥組合物及第二醫藥組合物均包含左旋多巴，而根據其他實施例，第一醫藥組合物可包含

一種類型之左旋多巴組分，例如左旋多巴前藥及/或左旋多巴鹽，而第二醫藥組合物包含不同類型之左旋多巴組分，例如左旋多巴。應進一步注意，第一醫藥組合物內各組分之濃度或量可不同於第二醫藥組合物內彼組分之濃度或量。

【0080】 根據一些實施例，第一醫藥組合物可藉由任何非經腸投與途徑投與，例如皮下、經皮、皮內、靜脈內、肌內、氣管內、鼻內、鞘內、胃內或十二指腸內。根據一些實施例，第一醫藥組合物經皮下投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物為液體。根據一些實施例，第一醫藥組合物為水性的。

【0081】 根據一些實施例，實質上連續投與第一醫藥組合物。根據一些實施例，第一醫藥組合物經由指定泵裝置皮下投與。

【0082】 指定泵之實施例可為例如揭示於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及US 62/851,903中之任何泵實施例，其全部以全文引用之方式併入本文中。

【0083】 根據一些實施例，本發明之方法包含在一個位點、兩個位點或三個或更多個位點投與第一醫藥組合物，其中位點之位置可以任何適當、可能預定之間隔改變。一旦經由特定位點投與，根據一些實施例，僅可在可能預定時段之後，經由相同位點或該位點附近投與。根據一些實施例，位點中之任一者之位置在12、24、36、48、60或72小時之後改變。

根據一些實施例，位點位置在4、5、6或7天之後改變。根據一些實施例，位點位置在兩週、三週或四週之後改變。根據一些實施例，位點之位置在要求或需要時改變，例如根據自患者接收之主觀資料及/或根據例如自位於注射位點處或附近之感測器接收之客觀資料。

【0084】 根據一些實施例，投與體積及/或投與速率在所有或至少兩個位點中一致。根據其他實施例，投與速率及/或投與體積在位點之間不同。各位點可獨立地或以其他方式受控，所有位點可彼此依賴性地受控。

【0085】 根據一些實施例，本發明之方法包含經約5至約24小時或更久，例如約5至約12小時或更久，約7至約10小時或更久，或例如約8小時或約24小時之時程，皮下投與本發明之第一醫藥組合物。

【0086】 根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在每次投與約10 mg與約25 mg之間、每次投與約10 mg與約50 mg之間、每次投與約10 mg與約75 mg之間、每次投與約12 mg與約25 mg之間、每次投與約12 mg與約50 mg之間、每次投與約12 mg與約75 mg之間、每次投與約15 mg與約25 mg之間、每次投與約15 mg與約50 mg之間、每次投與約15 mg與約75 mg之間、每次投與約25 mg與約50 mg之間、每次投與約25 mg與約75 mg之間、每次投與約50 mg與約75 mg之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量為約90 mg，例如，經約5至約24小時或更久之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在每次投與約46 mg與約90 mg之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量為約90 mg，例如，經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在約46 mg至約90 mg之間，例如，經約24小時

之時程投與。

【0087】 根據一些實施例，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在每次投與約10 mg與約800 mg之間、每次投與約10 mg與約25 mg之間、每次投與約25 mg與約50 mg之間、每次投與約50 mg與約75 mg之間、每次投與約75 mg與約100 mg之間、每次投與約100 mg與約150 mg之間、每次投與約150 mg與約200 mg之間、每次投與約200 mg與約250 mg之間、每次投與約250 mg與約300 mg之間、每次投與約300 mg與約350 mg之間、每次投與約350 mg與約400 mg之間、每次投與約400 mg與約450 mg之間、每次投與約450 mg與約500 mg之間、每次投與約500 mg與約800 mg之間、約600 mg與約800 mg之間、約700 mg與約800 mg之間或約720 mg。在某些實施例中，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在約370 mg至約720 mg之間。在某些實施例中，劑量經約5至約24小時(例如約7至約10小時，或約8小時，或約24小時)或更久之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量為約720 mg，例如經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在約370 mg與約720 mg之間，例如經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在約360 mg與約720 mg之間，例如經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量為至多約720 mg。

【0088】 在某些實施例中，投與第一醫藥組合物，其量將約100 mg至約200 mg之左旋多巴及約12 mg至約50 mg之卡比多巴遞送至該患者。在某些實施例中，投與第一醫藥組合物，其量將約140 mg至約170 mg之左旋多巴及約16 mg至約24 mg之卡比多巴遞送至該患者。在某些實施例

中，劑量經約5至約24小時(例如約7至約10小時)或更久之時程投與。在某些實施例中，經約24小時之時程，向患者投與第一醫藥組合物，其量將約650 mg至約800 mg，例如約720 mg之左旋多巴及約80 mg至約100 mg，例如約90 mg之卡比多巴遞送至該患者。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在約46 mg約90 mg之間，例如，經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在約45 mg約90 mg之間，例如，經約24小時之時程投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量為至多約90 mg。

【0089】 根據一些實施例，本發明之方法包含經24小時之時程皮下投與約1至約30 ml之間的本發明之第一醫藥組合物。根據一些實施例，本發明之方法包含經約24小時之時程皮下投與在約1 ml至約2 ml之間、在約2 ml至約3 ml之間、在約3 ml至約4 ml之間、在約4 ml至約5 ml之間、在約5 ml至約6 ml之間、在約6 ml至約7 ml之間、在約7 ml至約8 ml之間、在約8 ml至約9 ml之間、在約9 ml至約10 ml之間、在約10 ml至約11 ml之間、在約11 ml至約12 ml之間、在約12 ml至約13 ml之間、在約13 ml至約14 ml之間、在約14 ml至約15 ml之間、在約15 ml至約16 ml之間、在約16 ml至約17 ml之間、在約17 ml至約18 ml之間、在約18 ml至約19 ml之間、在約19 ml至約20 ml之間、在約20 ml至約21 ml之間、在約21 ml至約22 ml之間、在約22 ml至約23 ml之間、在約23 ml至約24 ml之間、在約24 ml至約25 ml之間、在約25 ml至約26 ml之間、在約26 ml至約27 ml之間、在約27 ml至約28 ml之間、在約28 ml至約29 ml之間、在約29 ml至約30 ml之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，本發明之方法包含經約24小時之時程皮下投與約12 ml本發明之第一醫藥組合物。

【0090】 根據一些實施例，第一醫藥組合物以每天每位點在約1 ml至約30 ml之間、每天每位點在約2 ml至約20 ml之間、每天每位點在約3 ml至約10 ml之間、每天每位點在約5 ml至約7 ml之間或每天每位點約6 ml之體積投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物以每天每位點在約1 ml至約2.5 ml之間、每天每位點在約2.5 ml至約5.0 ml之間、每天每位點在約5.0 ml至約7.5 ml之間、每天每位點在約7.5 ml至約10 ml之間、每天每位點在約10 ml至約12.5 ml之間、每天每位點在約12.5 ml至約15 ml之間、每天每位點在約15 ml至約17.5 ml之間、每天每位點在約17.5 ml至約20 ml之間、每天每位點在約20 ml至約22.5 ml之間、每天每位點在約22.5 ml至約25 ml之間、每天每位點在約25 ml至約27.5 ml之間、每天每位點在約27.5 ml至約30 ml之間的體積投與。根據一些實施例，第一醫藥組合物以每天每位點約6 ml之體積投與。

【0091】 應注意，投與速率可經24小時之時程恆定或可經24小時之時程變化。舉例而言，根據一些實施例，可存在針對高活動/白天時間之某一速率及針對低活動/夜晚時間之不同速率。高活動/白天時間可為例如約15小時、約16小時、約17小時、約18小時或約19小時，而低活動/夜晚時間可對應為約9小時、約8小時、約7小時、約6小時或約5小時。根據一些實施例，高活動/白天速率經實施持續約18小時，而低活動/夜晚速率經實施持續約6小時。根據一些實施例，高活動/白天速率經實施持續約16小時，而低活動/夜晚速率經實施持續約8小時。根據一些實施例，投與速率至少部分藉由自患者、照護者、至少一個感測器及其類似者接收之輸入確定。根據一些實施例，投與速率可根據預定模式在必要時升高或在必要時降低，該預定模式可例如由照護者或患者定期設定。根據其他實施例，投

與速率可以線上方式變更，例如升高或降低，例如根據自患者、照護者或至少一個感測器接收之輸入，指示投與速率改變為必需或有益的。舉例而言，若患者希望在白天期間之某一點休息，則速率可例如藉由患者提供之命令自白天速率降低至夜晚速率。此外，照護者可向該系統提供關於患者之命令，例如在白天期間休息。此外，感測器可提醒系統患者已入睡(或睡著)且因此降低投與速率。感測器亦可提供睡眠模式資料，允許在患者自睡眠醒來之前通知系統，且作出回應，例如升高投與速率。患者之經監測病狀亦可引起投與速率變更，例如陷入「關閉期」及其類似者，可引起投與速率升高。

【0092】 投與速率可在約0.01 mL/位點/小時至約1 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.01至0.02 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.02至0.03 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.03至0.04 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.04至0.05 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.05至0.06 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.06至0.07 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.07至0.08 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.08至0.09 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.09至0.1 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.1至0.15 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.15至0.2 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.2至0.25 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.25至0.3 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.3至0.35 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.35至0.4 mL/

位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.4至0.45 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.45至0.5 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.5至0.55 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.55至0.6 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.6至0.65 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.65至0.7 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.7至0.75 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.75至0.8 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.8至0.85 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.85至0.9 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.9至0.95 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，投與速率在約0.95至1.0 mL/位點/小時之間。

【0093】 根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.01至0.15 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.01至0.02 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.02至0.03 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.03至0.04 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.04至0.05 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.05至0.06 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.06至0.07 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.07至0.08 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.08至0.09 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.09至0.1 mL/位點/小時之間。

間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.1至0.11 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.11至0.12 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.12至0.13 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.13至0.14 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率在約0.14至0.15 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率為約0.04 mL/位點/小時。根據一些實施例，低活動/夜晚時間內之投與速率為約0.08 mL/位點/小時。

【0094】 根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.15至1.0 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.15至0.2 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.2至0.25 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.25至0.3 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.3-0.35 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.35至0.4 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.4至0.45 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.45至0.5 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.5至0.55 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.55至0.6 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.6至0.65 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.65至0.7 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.7至0.75

mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.75至0.8 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.8至0.85 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.85至0.9 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.9至0.95 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.95至1.0 mL/位點/小時之間。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率為約0.32 mL/位點/小時。根據一些實施例，高活動/白天時間內之投與速率在約0.32 mL/小時與約0.64 mL/小時之間。

【0095】 如上文所提及，雖然低速率及高速率分別被稱作夜晚速率及白天速率，但其可無關於當日時間而使用；相反，其關於患者之病狀及其類似者，例如低活動及高活動而使用。此外，速率可逐漸變更，且可設定為任何適當值，未必綁定至一個特定高速率及一個特定低速率。

【0096】 根據一些實施例，第一組合物以高活動速率經約12至約20小時(例如約18小時)及以低活動速率經約4至約12小時(例如約6小時)之時程投與，其中在高活動時程內投與約500 mg至約800 mg (例如，約700 mg或約691.2 mg)左旋多巴及約60 mg至約100 mg (例如，約80 mg或約86.4 mg)卡比多巴，且在低活動時程內投與約20 mg至約40 mg(例如，約30 mg或約28.8 mg)左旋多巴及約2 mg至約5 mg (例如，約3 mg或約3.6 mg)卡比多巴。根據一些實施例，高活動速率及/或低活動速率可為在24小時之時程中的連續時段。根據其他實施例，高活動速率及/或低活動速率可經24小時之時程以若干非連續時段投與。

【0097】 應進一步注意，所投與之體積及/或投與速率在整個治療中

可恆定，或可在一天中之不同時間、治療之不同天、不同週或不同月及類似者期間變化。根據一些實施例，患者例如獨立地由護理人監測，或例如由可能存在於專用裝置，例如手錶樣裝置、貼片樣感測器、投與泵及其類似者中之感測器電子監測。根據此類實施例，投與體積及/或速率根據自此類監測接收之資料確定。

【0098】 一些實施例係關於一種用於投與本發明之第一醫藥組合物之皮下彈丸注射的方法。根據一些實施例，彈丸注射包含約0.5至約2.0 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約0.5至約0.75 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約0.75至約1.0 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約1.0至約1.25 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約1.25至約1.5 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約1.5至約1.75 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約1.75至約2.0 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約0.75至約1.25 mL/Kg之間的第一醫藥組合物。根據一些實施例，彈丸注射包含約1.0 mL/Kg之第一醫藥組合物。

【0099】 皮下彈丸注射可相對於任何可能的連續皮下投與在任何時間點投與，例如在連續投與之前、期間或之後。皮下彈丸注射可在一天中之任何時間點投與。皮下彈丸注射可每一天一次、每兩天、三天、四天、五天或六天一次、一週一次或以更長間隔投與。當要求/需要時，可根據自患者、護理人、醫師、感測器及類似者接收之反饋及/或根據預定方案投與皮下彈丸注射。皮下彈丸注射可在約五分鐘至約40分鐘之間、在約五

分鐘至約10分鐘之間、在約10分鐘至15分鐘之間、在約15分鐘至20分鐘之間、在約20分鐘至25分鐘之間、在約25分鐘至30分鐘之間、在約30分鐘至35分鐘之間、在約35分鐘至40分鐘之間投與。

【0100】 根據一些實施例，可藉由使用超過一個泵、各泵超過一個注射位點及類似者，使投與劑量加倍、增至三倍或更多。

【0101】 根據一些實施例，投與第一醫藥組合物，持續已確定之時段，例如數天、數週、數月或數年。根據一些實施例，無限期投與第一醫藥組合物以用於治療慢性病狀。

【0102】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約1% w/v與約40% w/v之間的左旋多巴、左旋多巴前藥、左旋多巴鹽或其任何組合。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約1% w/v與約5% w/v之間、約5% w/v與約10% w/v之間、約10% w/v與約15% w/v之間、約15% w/v與約20% w/v之間、約20% w/v與約25% w/v之間、約25% w/v與約30% w/v之間、約30% w/v與約35% w/v之間、約35% w/v與約40% w/v之間、約2% w/v與約10% w/v之間、約4% w/v與約8% w/v之間、約5% w/v與約7% w/v之間、約6% w/v之左旋多巴、左旋多巴前藥、左旋多巴鹽或其任何組合。

【0103】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.5% w/v與約10% w/v之間的卡比多巴、卡比多巴鹽、卡比多巴前藥或其任何組合。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.5% w/v與約1% w/v之間、約1% w/v與約1.5% w/v之間、約1.5% w/v與約2% w/v之間、約2% w/v與約2.5% w/v之間、約2.5% w/v與約3% w/v之間、約3% w/v與約3.5% w/v之間、約3.5% w/v與約4% w/v之間、約4% w/v與約4.5% w/v之間、約4.5% w/v與約5% w/v之間、約5% w/v與約5.5% w/v之間、約5.5% w/v與約6% w/v之

間、約6% w/v與約6.5% w/v之間、約6.5% w/v與約7% w/v之間、約7% w/v與約7.5% w/v之間、約7.5% w/v與約8% w/v之間、約8% w/v與約8.5% w/v之間、約8.5% w/v與約9% w/v之間、約9% w/v與約9.5% w/v之間、約9.5% w/v與約10% w/v之間、約0.75% w/v之卡比多巴、卡比多巴鹽、卡比多巴前藥或其任何組合。

【0104】舉例而言，本文提供一種適用於非經腸(例如，皮下)投與之第一醫藥組合物，其包括約4至10 wt%左旋多巴、約0.5至約2 wt%卡比多巴及約10至約20 wt%精胺酸。本文中提供之另一例示性第一醫藥組合物包括約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約10至約20 wt%精胺酸。

【0105】根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.05% w/v與約2.0% w/v之間、約0.05% w/v與約0.1% w/v之間、約0.1% w/v與約0.2% w/v之間、約0.2% w/v與約0.3% w/v之間、約0.3% w/v與約0.4% w/v之間、約0.4% w/v與約0.5% w/v之間、約0.5%與約0.6% w/v之間、約0.6% w/v與約0.7% w/v之間、約0.7% w/v與約0.8% w/v之間、約0.8% w/v與約0.9% w/v之間、約0.9% w/v與約1.0% w/v之間、約1% w/v與約1.1% w/v之間、約1.1% w/v與約1.2% w/v之間、約1.2% w/v與約1.3% w/v之間、約1.3% w/v與約1.4% w/v之間、約1.4% w/v與約1.5% w/v之間、約1.5% w/v與約1.6% w/v之間、約1.6% w/v與約1.7% w/v之間、約1.7% w/v與約1.8% w/v之間、約1.8% w/v與約1.9% w/v之間、約1.9% w/v與約2.0% w/v之間、約0.75% w/v與約1.25% w/v之間、約0.75% w/v、約0.8% w/v、約0.85% w/v、約0.9% w/v、約0.95% w/v、約1.0% w/v之抗氧化劑或抗氧化劑之組合。

【0106】 根據一些實施例，抗氧化劑係選自由以下組成之群：抗壞血酸或其鹽；半胱胺酸，諸如N-乙醯半胱胺酸；亞硫酸氫或其鹽；麩胱甘肽；酪胺酸酶抑制劑；二價陽離子；丁基化羥基甲苯(BHT)； β 羥基酸(BHA)生育酚；龍膽酸；生育酚；生育酚衍生物；硫代甘油；及其任何組合。根據一些實施例，抗氧化劑為抗壞血酸。根據一些實施例，抗氧化劑為N-乙醯半胱胺酸(NAC)。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含抗壞血酸及NAC之組合。舉例而言，本文提供適用於例如皮下投與之第一醫藥組合物，其包括約0.1至約10 wt%抗壞血酸或其醫藥學上可接受之鹽，約0.01至約1 wt%選自由以下組成之群的組分：NAC、L-半胱胺酸及其醫藥學上可接受之鹽；約2至約16 wt%左旋多巴或其酯；及約0.6至約2 wt%卡比多巴或其酯。

【0107】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含鹼。根據一些實施例，鹼係選自由以下組成之群：精胺酸、NaOH、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)、NH₄OH、乙二胺、二乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、葡甲胺及其任何組合。根據一些實施例，鹼為精胺酸。

【0108】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約5% w/v與約30% w/v之間的鹼。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約5% w/v與約10% w/v之間、約10% w/v與約15% w/v之間、約15% w/v與約20% w/v之間、約20% w/v與約25% w/v之間、約25% w/v與約30% w/v之間、約12.5% w/v與約17.5% w/v之間，或約15% w/v，或約15.2% w/v之鹼。

【0109】 根據一些實施例，第一醫藥組合物包含界面活性劑。根據一些實施例，界面活性劑係選自Tween-80、Tween-60、Tween-40、Tween-20、Tween-65、Tween-85、Span 20、Span 40、Span 60、Span

80、Span 85、聚氧乙烯化35蓖麻油(Cremophor EL)、聚氧化乙烯-660-羥基硬脂酸酯(Macrogo 1660)或泊洛沙姆(Poloxamer) 188 (Pluronic® F-68)，或其任何組合。本發明之第一醫藥組合物可包括約0.1至約3.0% w/v之間的界面活性劑或兩種或更多界面活性劑之組合。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.1至約0.2% w/v、約0.2至約0.3% w/v、約0.3至約0.4% w/v、約0.4至約0.5% w/v、約0.5至約0.6% w/v、約0.6至約0.7% w/v、約0.7至約0.8% w/v、約0.8至約0.9% w/v、約0.9至約1.0% w/v、約1.0至約1.5% w/v、約1.5至約2.0% w/v、約2.0至約2.5% w/v、約2.5至約3.0% w/v之間的界面活性劑或兩種或更多界面活性劑之組合。

【0110】 第一醫藥組合物可進一步包含額外醫藥學上可接受之賦形劑，諸如N-甲基吡咯啉酮(NMP)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、丙二醇、防腐劑、醫藥學上可接受之媒劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、胺糖、鈣螯合劑、蛋白酶抑制劑或其任何組合。本發明之第一醫藥組合物可包含約5.0至約80.0% w/v之間的額外醫藥學上可接受之賦形劑，例如溶劑，諸如NMP或緩衝液或任何其他共溶劑。舉例而言，本文提供醫藥學上可接受之第一組合物，其包括約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴、約10至約20 wt%精胺酸、約0.5 wt% L-半胱胺酸或NAC及/或約0.5 wt%抗壞血酸或其鹽。例示性第一醫藥組合物(例如，調配物A)可包括約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約14至約16 wt%精胺酸。另一例示性醫藥組合物可包括約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴、約14至約16 wt%精胺酸、約0.5 wt%抗壞血酸及約0.5 wt% NAC。

【0111】 根據一些實施例，本發明之第一醫藥組合物包含約5.0至約10.0% w/v之間、約10.0至約15.0% w/v之間、約15.0至約20.0% w/v之

間、約20.0至約25.0% w/v之間、約25.0至約30.0% w/v之間、約30.0至約35.0 w/v之間、約35.0至約40.0% w/v之間、約40.0至約45.0% w/v之間、約45.0至約50.0% w/v之間、約50.0至約55.0% w/v之間、約55.0至約60.0% w/v之間、約60.0至約65.0% w/v之間、約65.0至約70.0% w/v之間、約70.0至約75.0% w/v之間、約75.0至約80.0% w/v之溶劑，例如NMP、緩衝液或任何其他共溶劑。

【0112】 根據一些實施例，第一醫藥組合物進一步包含緩衝液。根據一些實施例，緩衝液係選自檸檬酸鹽緩衝液、檸檬酸緩衝液、乙酸钠緩衝液、乙酸緩衝液、酒石酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液、丁二酸緩衝液、Tris緩衝液、甘氨酸緩衝液、鹽酸緩衝液、鄰苯二甲酸氫鉀緩衝液、檸檬酸鈉緩衝液、酒石酸鈉緩衝液、氫氧化鈉緩衝液、磷酸二氫鈉緩衝液、磷酸氫二鈉緩衝液、緩血酸胺(TRIS)或其任何組合。第一醫藥組合物可包含約0.1至約30.0% w/v之間的緩衝液。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.1至約1.0% w/v之間、約1.0至約2.0% w/v之間、約2.0至約3.0% w/v之間、約3.0至約4.0% w/v之間、約4.0至約5.0% w/v之間、約5.0至約6.0% w/v之間、約6.0至約7.0% w/v之間、約8.0至約9.0% w/v之間、約9.0至約10.0% w/v之間、約10.0至約15.0% w/v之間、約15.0至約20.0% w/v之間、約20.0至約25.0% w/v之間、約25.0至約30.0% w/v之間的緩衝液。

【0113】 根據一些實施例，第一醫藥組合物進一步包含酸或鹼，例如以便提供具有預定pH值之組合物。根據一些實施例，酸係選自HCl、HBr、甲磺酸、抗壞血酸、乙酸、檸檬酸或其任何組合。根據一些實施例，鹼係選自NaOH、Ca(OH)₂、氫氧化銨、精胺酸、氫氧化鎂、氫氧化

鉀、葡甲胺、緩血酸胺(TRIS)、三乙胺、二異丙基乙胺、二氮雜雙環十一烯或其任何組合。第一醫藥組合物可包含約0.1至約30.0% w/v之間的鹼或酸。根據一些實施例，第一醫藥組合物包含約0.1至約1.0% w/v、約1.0至約2.0% w/v、約2.0至約3.0% w/v、約3.0至約4.0% w/v、約4.0至約5.0% w/v、約5.0至約6.0% w/v、約6.0至約7.0% w/v、約8.0至約9.0% w/v、約9.0至約10.0% w/v、約10.0至約11.0% w/v、約11.0至約12.0% w/v、約12.0至約13.0% w/v、約13.0至約14.0% w/v、約14.0至約15.0% w/v、約15.0至約16.0% w/v、約16.0至約17.0% w/v、約17.0至約18.0% w/v、約18.0至約19.0% w/v、約19.0至約20.0% w/v、約20.0至約21.0% w/v、約21.0至約22.0% w/v、約22.0至約23.0% w/v、約23.0至約24.0% w/v、約24.0至約25.0% w/v、約25.0至約26.0% w/v、約26.0至約27.0% w/v、約27.0至約28.0% w/v、約28.0至約29.0% w/v、約29.0至約30.0% w/v之間的鹼或酸。

【0114】 本發明之第一醫藥組合物在約25°C下之pH可在約4.5至約10之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約4.5至約5之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約5至約6之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約6至約7之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約7至約8之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約8至約9之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約9至約10之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約4.5至約5.5之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約5.5至約6.5之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約6.5至約7.5之

間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約7.5至約8.5之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約8.5至約9.5之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH在約9.5至約10之間。根據一些實施例，第一醫藥組合物在約25°C下之pH為約9.5。根據一些實施例，將酸或鹼添加至第一醫藥組合物中，以便提供具有預定pH值之組合物。根據一些實施例，酸係選自HCl、HBr、甲磺酸、抗壞血酸、乙酸、檸檬酸或其任何組合。根據一些實施例，鹼係選自NaOH、精胺酸、胺鹼、本文提及之鹼中的任一者及其任何組合。

【0115】 根據一些實施例，當需要及/或要求時投與第二醫藥組合物，例如當來自該神經或運動障礙之症狀要求此類投與時，或根據預定治療方案投與。投與第二醫藥組合物之時序評估可由護理人、醫師、組合物投與之患者或其任何組合來進行，該評估產生於諮詢及/或聯合決策及類似者。根據一些實施例，由任何類型之感測器支援之系統可以提供用於判定對投與第二醫藥組合物之需要的資料。彼資料可經由任何手段遞送至護理人、醫師、患者或其任何組合，諸如經由電子裝置，例如，智慧型電話、專用控制台、平板電腦、電子郵件、專用或已知應用程式及類似者。

【0116】 根據一些實施例，以預定時間、預定間隔或兩者投與第二醫藥組合物，例如根據治療方案或根據自患者、照護者、醫師、感測器及類似者接收之資料設定。預定時間及/或間隔可在任何時間點重置，例如考慮到自患者、護理人、感測器、醫師評估及類似者接收之資料。

【0117】 根據一些實施例，第二醫藥組合物實質上與輸液時程開始時同步經口投與。根據一些實施例，第二醫藥組合物在輸液時程開始後約1、2、3、4或5小時經口投與。應注意，「輸液時程開始時」可為每日之

時刻，其中輸液週期，例如當將新小瓶引入系統中時、當更換藥筒時、當置換輸液套件時及類似情況。

【0118】 根據一些實施例，經口投與之第二醫藥組合物為早晨經口劑量。根據一些實施例，早晨經口劑量包含左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合。根據一些實施例，早晨經口劑量包括以下中之一者：25 mg左旋多巴、50 mg左旋多巴、75 mg左旋多巴、95 mg左旋多巴、100 mg左旋多巴、125 mg左旋多巴、145 mg左旋多巴、150 mg左旋多巴、195 mg左旋多巴、200 mg左旋多巴、245 mg左旋多巴或250 mg左旋多巴。

【0119】 根據一些實施例，早晨經口劑量包含(a)左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；(b)多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥，或(c)其任何組合。

【0120】 根據一些實施例，第二醫藥組合物一天投與至多20次。根據一些實施例，第二醫藥組合物一天投與約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次。根據一些實施例，第二醫藥組合物一天投與介於約3次與7次之間。根據一些實施例，第二醫藥組合物一天投與介於約4次與6次之間。根據一些實施例，第二醫藥組合物以約30分鐘至約24小時之間的頻率投與。根據一些實施例，第二醫藥組合物以約30分鐘至約一小時之間、約一小時至兩小時之間、約兩小時至三小時之間、約三小時至約四小時之間、約四小時至約五小時之間、約五小時至約六小時之間、約六小時至七小時之間、約七小時至約八小時之間、約八小時至約九小時之間、約九小時至約10小時之間、約10小時至約11小時之間、約11小時至約12小時之間、約12小時至約13小時之間、約13小時至約14小時之間、約14小

時至約15小時之間、約15小時至約16小時之間、約16小時至約17小時之間、約17小時至約18小時之間、約18小時至約19小時之間、約19小時至約20小時之間、約20小時至約21小時之間、約21小時至約22小時之間、約22小時至約23小時之間、約23小時至約24小時之間的頻率投與。

【0121】 一次投與至下一次投與之間的時間亦可不同，取決於例如患者/護理人/醫師之觀測結果及評估、自任何類型之適當感測器接收之資料、預定治療方案、其任何組合及類似者。

【0122】 根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之投與劑量在其每次投與中相同。根據一些實施例，在不同投與之間，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量可不同。根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在每天約10 mg與每天約3000 mg之間、每天約10 mg與每天約50 mg之間、每天約50 mg與每天約100 mg之間、每天約100 mg與每天約150 mg之間、每天約150 mg與每天約250 mg之間、每天約250 mg與每天約350 mg之間、每天約350 mg與每天約500 mg之間、每天約500 mg與每天約750 mg之間、每天約750 mg與每天約1000 mg之間、每天約1000 mg與每天約1250 mg之間、每天約1250 mg與每天約1500 mg之間、每天約1500 mg與每天約1750mg之間、每天約1750mg與每天約2000 mg之間、每天約2000 mg與每天約2250mg之間、每天約2250mg與每天約2500 mg之間、每天約2500 mg與每天約2750mg之間或每天約2750mg與每天約3000mg之間。根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在每天約100 mg與每天約1800 mg之間。根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在每天約350 mg與每天約700 mg之間。

【0123】 應注意，投與劑量係根據向患者投與組合物之時間來確定，且因此，若幾乎同時向患者投與若干片錠劑，例如4片錠劑，每片錠劑包含100 mg左旋多巴，則在此類情況下，將第二醫藥組合物中之左旋多巴之投與劑量視為400 mg。此外，每天之劑量可由彼此未必一致之數次投與劑量組成，例如患者可在上午8點投與100 mg、上午10點投與200 mg、下午3點投與100 mg且下午7點投與75 mg，使得第二醫藥組合物中之左旋多巴組分之劑量將視為每天475 mg。

【0124】 根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量在每次投與約10 mg與約500 mg之間、每次投與約10 mg與約25 mg之間、每次投與約25 mg與約50 mg之間、每次投與約50 mg與約75 mg之間、每次投與約75 mg與約100 mg之間、每次投與約100 mg與約150 mg之間、每次投與約150 mg與約200 mg之間、每次投與約200 mg與約250 mg之間、每次投與約250 mg與約300 mg之間、每次投與約300 mg與約350 mg之間、每次投與約350 mg與約400 mg之間、每次投與約400 mg與約450 mg之間、每次投與約450 mg與約500 mg之間。根據一些實施例，劑量在不同投與之間不同。根據其他實施例，劑量保持恆定持續至少兩次投與，例如在24小時、三天、一週及類似者之時程內。

【0125】 在某些實施例中，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量為例如直接釋放錠劑或膠囊中約50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg或250 mg左旋多巴。根據一些實施例，第二醫藥組合物中左旋多巴組分之劑量為約95 mg、約145 mg、約195 mg或約245 mg左旋多巴，例如呈延續釋放形式，例如錠劑或膠囊。

【0126】 如上文所提及，左旋多巴組分可為左旋多巴、左旋多巴

鹽、左旋多巴前藥或其任何組合。根據一些實施例，左旋多巴組分為左旋多巴。

【0127】 根據一些實施例，第二醫藥組合物中之卡比多巴組分的劑量在每次投與約2.5 mg與約50 mg之間、每次投與約2.5 mg與約20 mg之間、每次投與約2.5 mg與約25 mg之間、每次投與約2.5 mg與約35 mg之間、每次投與約2.5 mg與約40 mg之間、每次投與約15 mg與約20 mg之間、每次投與約15 mg與約25 mg之間、每次投與約15 mg與約35 mg之間、每次投與約15 mg與約40 mg之間、每次投與約15 mg與約50 mg之間、每次投與約20 mg與約25 mg之間、每次投與約20 mg與約35 mg之間、每次投與約20 mg與約40 mg之間、每次投與約20 mg與約50 mg之間、每次投與約25 mg與約35 mg之間、每次投與約25 mg與約40 mg之間、每次投與約25 mg與約50 mg之間、每次投與約35 mg與約40 mg之間、每次投與約35 mg與約50 mg之間、每次投與約40 mg與約50 mg之間。根據一些實施例，第二醫藥組合物中之卡比多巴組分之劑量包含2.5 mg、18.57 mg、25 mg、31.25 mg、37.5 mg或50 mg之卡比多巴。

【0128】 第二醫藥組合物可呈任何適當的經口形式，諸如丸劑、硬或軟膠囊、錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性粉劑或顆粒劑、乳劑、糖漿劑或酏劑。第二醫藥組合物可為直接釋放形式或任何類型之控制釋放形式，諸如持續釋放、延續釋放、延遲釋放、延長釋放以及類似者。如上文所指出，第二醫藥組合物可包含至少兩種活性成分，例如左旋多巴及卡比多巴。應注意，第二醫藥組合物中之活性成分中之每一者可以不同釋放形式調配，例如左旋多巴可呈控制釋放形式，而卡比多巴呈直接釋放形式，或反之亦然。

【0129】 根據一些實施例，僅在高活動/醒來時間期間(例如在白天期間)投與第二醫藥調配物，使得投與間隔在高活動/醒來時間期間比在一天之其他部分期間(例如低活動/夜晚時間)更小。根據其他實施例，在高活動/醒來時間期間所提供之第二醫藥調配物的劑量高於在該日其他部分期間所投與之劑量，例如低活動/夜晚時間。根據一些實施例，設計經24小時之給藥方案，且該給藥方案可在特定天數內保持恆定，而在同一天內，該方案可基於是否清醒、活動及類似者而不同。根據一些實施例，給藥方案可在不同天之間以及在同一天內變化。

【0130】 本發明之實施例進一步關於一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙(諸如帕金森氏症)之方法，其中該方法包含：

非經腸投與第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及伴隨，

經口投與早晨經口劑量組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或

其任何組合。

【0131】 本發明之其他實施例係關於

一種第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及，

一種第二醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或其任何組合，

以組合形式用於治療神經或運動障礙，例如帕金森氏症，其中該第一醫藥組合物調配為非經腸組合物且該第二醫藥組合物調配為經口組合物。

【0132】 本發明之其他實施例係關於一種套組，其包含：

呈非經腸形式之第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

呈經口形式之第二醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或

其任何組合；及

對於伴隨投與該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物以治療神經或運動障礙(諸如帕金森氏症)的說明書。

【0133】 本發明之其他實施例係關於一種套組，其包含：

呈非經腸形式之第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；及

對於伴隨投與該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物以治療神經或運動障礙(諸如帕金森氏症)的說明書，其中該第二醫藥組合物分別提供。

【0134】 本發明之其他實施例係關於一種治療有需要之患者之帕金

森氏症的方法，其中該患者先前投與先前形式之左旋多巴，該左旋多巴除呈1:4之比的直接釋放卡比多巴-左旋多巴錠劑以外，且其中該方法包含：

將該患者自先前形式之左旋多巴轉換為經口直接釋放左旋多巴-卡比多巴100/25 mg錠劑；

經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物；及

在皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與至少一種包含左旋多巴之經口劑型。

【0135】 本發明之其他實施例係關於一種治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，其中該患者先前投與先前形式之左旋多巴，且其中該方法包含：

將該患者自先前形式之左旋多巴轉換為經口直接釋放左旋多巴-卡比多巴形式；

在該轉化之後，經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物；及

在皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與至少一種包含左旋多巴之經口劑型。

【0136】 本發明之其他實施例係關於一種治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，其中該患者先前投與先前形式之左旋多巴，且其中該方法包含：

將患者自先前形式之左旋多巴轉換為經口直接釋放左旋多巴形式，因此向該患者投與一定量之經口直接釋放左旋多巴；

在該轉化之後，經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向患者皮

下投與包含皮下量之左旋多巴的第一醫藥學上可接受之液體組合物，其中
若左旋多巴之經口直接釋放形式之量高於左旋多巴之皮下量，則左旋多巴之經口直接釋放形式之量降低約左旋多巴之皮下量的量，且向患者投與剩餘量之經口直接釋放左旋多巴；及

若左旋多巴之經口直接釋放形式之量低於左旋多巴之皮下量，則除了在皮下輸液時程之前或期間投與之經口直接釋放左旋多巴之早晨劑量以外，不向患者投與左旋多巴之經口直接釋放形式。

【0137】 本發明之其他實施例係關於一種治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，其中該患者先前投與先前形式之左旋多巴，且其中該方法包含：

將患者自先前形式之左旋多巴轉換為經口直接釋放左旋多巴形式，因此向該患者投與初始每日量之經口直接釋放左旋多巴；

在該轉化之後，經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向患者皮下投與第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約720 mg之左旋多巴在至少約24小時之時程內遞送至患者，其中

若左旋多巴之經口直接釋放形式之初始每日量高於約700 mg，則左旋多巴之經口直接釋放形式之量降低約700 mg，且向患者投與剩餘量之經口直接釋放左旋多巴，該剩餘量等於經口直接釋放左旋多巴之初始每日量減去700 mg；及

若左旋多巴之經口直接釋放形式之初始每日量低於約700 mg，則僅向患者投與早晨劑量之經口直接釋放左旋多巴，在皮下輸液時程之前或期間投與。

【0138】 在本文所描述之方法之某些實施例中，向患者伴隨投與第

一組合物(非經腸，例如皮下投與)及第二組合物(例如經口錠劑)，引起自時間0至非經腸(例如皮下)輸液結束時之左旋多巴的曲線下面積(AUC)高於當非伴隨投與第一組合物及第二組合物時患者之左旋多巴的組合AUC，其中，無論伴隨或非伴隨投與，投與之左旋多巴總量相同。

【0139】 除非明確地陳述，否則本文中所描述之方法實施例並不受限於特定次序或順序。另外，所描述之方法實施例或其要素中的一些可同時、在相同時間點或同步地出現或執行。

【0140】 應理解，本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。反之，為簡潔起見，描述於單一實施例之上下文中本發明之各種要素亦可分別地或以任何適合之子組合提供，或提供為適合於本發明之任何其他所描述實施例。另外，在各種實施例之上下文中描述之某些特徵並不被視為彼等實施例之基本特徵，除非實施例在無彼等要素之情況下不起作用。

【0141】 如上文所敘述且如以下申請專利範圍部分中所主張的，本發明之各種實施例及態樣可由以下實例支援；然而，其不受實例限制。

實例

實例1

【0142】 在以皮下(SC)及經口投與兩者共同投與左旋多巴(LD)及卡比多巴(CD)後，為了評估LD之血漿暴露，進行測試。因此，將自組合SC+經口投與獲得之結果與自單獨SC投與及自單獨經口投與獲得之結果進行比較。預期存在相加之血漿暴露及PK曲線，亦即，預期SC+經口共同投與將提供結果，其等於當各自分別投與時SC及經口投與之相加結果。

方法

【0143】 16名健康受試者(18至50歲)以交叉方式治療，亦即依序，在以下兩種治療之間具有6天之清除期：

【0144】 治療A：在8小時之時程內以穩定輸液速率藉由SC輸液投與180/22.5 mg LD/CD之總劑量(調配物A)。

【0145】 治療B：在時間0小時經口投與100/25 mg LD/CD之直接釋放(IR)錠劑。

【0146】 在32小時清除期之後，根據以下治療向相同的16名健康受試者經口及皮下投與LC/CD：

【0147】 治療C：在8小時之時程內以穩定輸液速率藉由SC輸液，投與153.6/19.2 LD/CD之劑量(調配物A)，與在開始輸液之後4小時經口IR LD/CD 100/25 mg錠劑之單次共同投與組合。總LD/CD劑量：253.6/44.2 mg。

【0148】 在以下時間點收集血液樣本：

【0149】 治療A：0 (在治療開始之前)、0.5小時、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、5.5小時、6小時、7小時、8小時(在輸液結束之前)。

【0150】 治療B：0 (在治療開始之前)、0.5小時、1小時、2小時、3小時、4小時。

【0151】 治療C：0 (在治療開始之前)、0.5小時、1小時、2小時、3小時、4小時、4.5小時、5小時、5.5小時、6小時、7小時、8小時(在輸液結束之前)。

結果

【0152】 如上所描述，計算由組合SC及經口治療產生之治療C的LD及CD之標準化AUC₀₋₈，並與獲得自治療A之標準化LD及CD的AUC（由8小時SC輸液產生之AUC₀₋₈）及獲得自治療B之標準化LD及CD的AUC（由一種IR經口錠劑產生之AUC₀₋₄）兩者之總和相比。結果呈現於下表1及表2中。

表1

由SC、經口及SC+經口治療產生之LD AUC之觀測值與計算值比率

ID	1.治療A AUC (0-8)×0.853*	+	2.治療B AUC (0-4)	=	3.組合 1+2 [估 計值]	4.治療C AUC (0-8) [觀測值]	觀測值(C)	
							vs.	相加比率
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
單獨幾何平均值								1.240
幾何平均 均值組	2412	+	1458	=	3870	4817	vs.	1.245

*治療A AUC乘以0.853，以便提供等於治療C之皮下劑量的劑量。就此而言，應注意先前研究(未展示)證明皮下左旋多巴及卡比多巴之劑量比例，且因此劑量之間的比較藉由線性標準化進行。

表2

由SC、經口及SC+經口治療產生之CD AUC之觀測值與計算值比率

ID	1.治療A AUC (0-8)×0.853*	+	2.治療B AUC (0-4)	=	3.組合 1+2 [估 計值]	4.治療C AUC (0-8) [觀測值]	觀測值(C)	
							vs.	相加比率
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
單獨幾何平均值								0.866
幾何平 均值組	900	+	309	=	1209	1051	vs.	0.869

*治療A AUC乘以0.853，以便提供等於治療C之皮下劑量的劑量。就此而言，應注意先前研究(未展示)證明皮下左旋多巴及卡比多巴之劑量比例，且因此劑量之間的比較藉由線性標準化進行。

【0153】 預期治療A及B之組合/相加結果(組合，亦即彼此相加)與自治療C獲得之結果幾乎相同，其基本上在其治療方案內組合治療A及B。

【0154】 出人意料地，如以上結果中所呈現，治療C之標準化AUC₀₋₈與治療A及B之標準化AUC之總和的比較，如上文所描述，展現高於預期之LD AUC，而相比之下，治療C之CD AUC低於預期。

【0155】 特定言之，如表1中所呈現，各個體之由治療C產生的LD標準化AUC與在治療A+B (兩者相加以模擬治療C中之SC+經口投與)中獲

得之彼等AUC相比，比率大於1.0，其中平均比率為1.245且範圍為1.057至1.402。此外，如表2中所呈現，大部分個體之由治療C產生的CD標準化AUC與在治療A+B中獲得之彼等AUC相比，比率小於1.0，其中平均比率為0.869且範圍為0.773至1.080。

【0156】 因此，出人意料地，組合SC+經口治療提供LD量，其高於當各自分別提供時自添加兩種類型之投與獲得之所預期的LD量。相比之下，自組合SC+經口治療獲得之CD量低於當各自分別提供時自添加兩種類型之投與獲得之所預期的CD量。在組合治療中獲得之低CD結果使得超過預期之LD量甚至更出人意料，即使CD之量降低，LD之量實際上亦上升，其與已預期之情況相反，因為一般而言，CD抑制LD之周邊代謝，且因此CD之量愈低，LD之預期量將愈低。

等效物

【0157】 儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性。熟習此項技術者在審閱本說明書時將顯而易知本發明之許多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

【0158】 除非另外指示，否則如本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數目均應理解為在所有情況下由術語「約」修飾。應注意，除非另外陳述，否則在說明書及申請專利範圍中描述特定值之情況下，術語「約」意謂應假定特定值有可接受之誤差範圍，例如至多5%或10%。

以引用方式併入

【0159】 本文中所引用之所有專利、公開專利申請案、網站及其他參考文獻之全部內容特此以全文引用之方式明確併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：

向該患者非經腸投與包含以下之第一醫藥組合物：

a)左旋多巴(levodopa)、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

b)多巴去羧酶抑制劑(dopa decarboxylase inhibitor; DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及伴隨，

向該患者經口投與第二醫藥組合物，該第二醫藥組合物包含選自由以下組成之群的活性劑：左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥及其任何組合。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該DDCI為卡比多巴(carbidopa)、苺絲肼(benserazide)或其任何組合。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物中之該DDCI與該第二醫藥組合物中之該DDCI相同。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物中之該DDCI不同於該第二醫藥組合物中之該DDCI。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物包含左旋多巴及DDCI。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之方法，其中該DDCI為卡比多巴。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物經皮下、經皮、皮內、靜脈內、肌內、氣管內、鼻內、鞘內、胃內或十二指腸內投與。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物經皮下投與。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物係經由一或多個位點向該有需要之患者投與。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之方法，其中該神經或運動障礙為帕金森氏症(Parkinson's disease)；繼發性帕金森氏症，諸如藥物誘發之繼發性帕金森氏症、抗精神病藥誘發之帕金森氏症、腦炎後型帕金森氏症及血管型帕金森氏症；藥效波動；神經退化性病變；運動困難；大腦中多巴胺含量降低；左旋多巴誘發之運動困難；快速眼動睡眠行為症(RBD)；肌肉緊張不足；早晨運動不能；震顫症狀，諸如特發性震顫及藥物誘發之震顫；肌陣攣；舞蹈症，諸如藥物誘發之舞蹈症；抽搐，諸如藥物誘發之抽搐及器

質性抽搐；藥物誘發之運動障礙；藥物誘發之靜坐不能；不寧腿症候群 (RLS)；僵體症候群；良性顫抖發作；惡性抗精神病藥綜合症候群；杭丁頓氏舞蹈症 (Huntington's disease)；夏伊-德爾格症候群 (Shy-Drager syndrome)；腦損傷誘發之病狀，諸如一氧化碳或錳中毒；或其任何組合。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物實質上連續投與。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物一天投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次或10次。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物在來自該神經或運動障礙之症狀需要該投與時投與。

【請求項14】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物以預定時間、預定間隔或兩者投與。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物投與超過一次，其中所投與劑量在所有投與中相同。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第二醫藥組合物投與超過一次，其中所投與劑量在至少兩次投與中不同。

【請求項17】

如前述請求項中任一項之方法，其中在每次投與時，該第二醫藥組合物以約25 mg左旋多巴與約400 mg左旋多巴之間的劑量投與。

【請求項18】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含左旋多巴、卡比多巴及精胺酸。

【請求項19】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及至少一種抗氧化劑。

【請求項20】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及至少兩種抗氧化劑。

【請求項21】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含左旋多巴、卡比多巴及選自由精胺酸、NaOH、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)及其任何組合組成之群的鹼。

【請求項22】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物之pH在約6至約10範圍內，在約8至約10範圍內，在約9至約10範圍內，在約9.1至約9.8範圍內，或為約9.5。

【請求項23】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含介於約1% w/v與約40% w/v之間、約1% w/v與約20% w/v之間、約1% w/v與約

10% w/v之間、約2% w/v與約8% w/v之間、約4% w/v與約8% w/v之間、約5% w/v與約7% w/v之間，或約6% w/v之左旋多巴、左旋多巴前藥、左旋多巴鹽或其任何組合。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含介於約0.5% w/v與約10% w/v之間、約0.5% w/v與約6% w/v之間、約0.5% w/v與約4% w/v之間、約0.5% w/v與約2% w/v之間、約0.5% w/v與約1% w/v之間，約0.75% w/v之卡比多巴、卡比多巴鹽、卡比多巴前藥或其任何組合。

【請求項25】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗氧化劑係選自由以下組成之群：抗壞血酸或其鹽；半胱胺酸，諸如N-乙醯半胱胺酸；亞硫酸氫或其鹽；麩胱甘肽；酪胺酸酶抑制劑；二價陽離子；丁基化羥基甲苯(BHT)； β 羥基酸(BHA)生育酚；龍膽酸；生育酚；生育酚衍生物；硫代甘油；及其任何組合。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含介於約0.05% w/v與約2.0% w/v之間、介於約0.5% w/v與約1.5% w/v之間，約0.75% w/v、約0.9% w/v、約1.0% w/v、約1.1% w/v、約1.25% w/v之抗氧化劑或抗氧化劑之組合。

【請求項27】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物包含介於約5% w/v與約30% w/v之間、約10% w/v與20% w/v之間、約12.5% w/v與17.5% w/v之間，約15% w/v或約15.2% w/v之鹼。

【請求項28】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物係經由一或兩個位點投與。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之方法，其中該第一醫藥組合物以每天每位點介於約1 ml至約30 ml之間、每天每位點介於約2 ml至約20 ml之間、每天每位點介於約3 ml至約10 ml之間、每天每位點介於約5 ml至約7 ml之間，或每天每位點約6 ml之體積投與。

【請求項30】

一種第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及，

一種第二醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或其任何組合，

以組合形式用於治療神經或運動障礙，其中該第一醫藥組合物調配為非經腸組合物且該第二醫藥組合物調配為經口組合物。

【請求項31】

一種套組，其包含：

呈非經腸形式之第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

呈經口形式之第二醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥、多巴去羧酶抑制劑 (DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或其任何組合；及

對於伴隨投與該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物以治療神經或運動障礙的說明書。

【請求項32】

一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：

經約7小時至約10小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約100 mg至200 mg之左旋多巴及約12 mg至約50 mg之卡比多巴遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間向該患者經口投與包含左旋多巴及卡比多巴之直接釋放錠劑或膠囊。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該直接釋放錠劑包含50 mg、75 mg、100 mg、125 mg或150 mg左旋多巴。

【請求項34】

如請求項32至33中任一項之方法，其中該直接釋放錠劑包含2.5 mg、18.57 mg、25 mg、31.25 mg、37.5 mg或50 mg卡比多巴。

【請求項35】

如請求項32至34中任一項之方法，其中皮下輸液時程為約8小時。

【請求項36】

如請求項32至35中任一項之方法，其中在該輸液時程開始時，該直接釋放錠劑或膠囊實質上同步經口投與。

【請求項37】

如請求項32至35中任一項之方法，其中該直接釋放錠劑或膠囊在該輸液時程開始後約1小時、2小時、3小時、4小時或5小時經口投與。

【請求項38】

如請求項32至35中任一項之方法，其中該直接釋放錠劑或膠囊在該輸液時程開始後約4小時投與。

【請求項39】

如請求項32至38中任一項之方法，其中該直接釋放錠劑或膠囊包含100 mg左旋多巴及25 mg卡比多巴。

【請求項40】

如請求項32至39中任一項之方法，其中皮下投與該第一醫藥學上可接受之液體組合物包含左旋多巴及卡比多巴，其量將約140 mg至170 mg之左旋多巴及約16 mg至約24 mg之卡比多巴遞送至該患者。

【請求項41】

如請求項32至40中任一項之方法，其中該神經或運動障礙為帕金森氏症。

【請求項42】

如請求項32至41中任一項之方法，其中該第一醫藥學上可接受之液體組合物包含約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約10 wt%至約20 wt%精胺酸。

【請求項43】

如請求項32至42中任一項之方法，其中在伴隨皮下投與該第一組合物及經口投與該錠劑或膠囊後，及當伴隨皮下投與及經口投與之左旋多巴的量與單獨皮下投與及單獨經口投與之左旋多巴的組含量大約相同時，該患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：當向患者單獨皮下投與該第一組合物時患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴AUC以及當單獨投與錠劑或膠囊時患者的左旋多巴AUC。

【請求項44】

一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：

經約7小時至約10小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含約6 wt%左旋多巴及約0.75 wt%卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物；及

在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與包含50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg或200 mg左旋多巴之直接釋放錠劑或膠囊。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該直接釋放錠劑或膠囊進一步包含卡比多巴。

【請求項46】

一種用於治療有需要之患者之神經或運動障礙的方法，該方法包含：

經約24小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之第一醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約720 mg之

左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該約24小時之時程內遞送至該患者；及在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與包含左旋多巴及卡比多巴之錠劑或膠囊。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該錠劑為直接釋放錠劑。

【請求項48】

如請求項46及47中任一項之方法，其中該皮下輸液在約18小時之時程內以高活動速率投與，且在約6小時之時程內以低活動速率投與，其中在該高活動18小時之時程內投與約691.2 mg左旋多巴及約86.4 mg卡比多巴，且在該低活動6小時之時程內投與約28.8 mg左旋多巴及3.6 mg卡比多巴。

【請求項49】

如請求項46至48中任一項之方法，其中在該輸液時程開始時，該錠劑或膠囊實質上同步經口投與。

【請求項50】

如請求項46至49中任一項之方法，其中該錠劑或膠囊在該輸液時程開始後約1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時或12小時經口投與。

【請求項51】

如請求項46至50中任一項之方法，其中該錠劑或膠囊在該輸液時程開始之後以預定間隔或在需要時投與若干次。

【請求項52】

如請求項46至51中任一項之方法，其中該錠劑或膠囊包含100 mg左

旋多巴及25 mg卡比多巴。

【請求項53】

如請求項46至52中任一項之方法，其中該神經或運動障礙為帕金森氏症。

【請求項54】

如請求項46至53中任一項之方法，其中該第一醫藥學上可接受之液體組合物包含約6 wt%左旋多巴、約0.75 wt%卡比多巴及約10 wt%至約20 wt%精胺酸。

【請求項55】

如請求項46至54中任一項之方法，其中在伴隨皮下投與該第一組合物及經口投與該錠劑或膠囊後，及當伴隨皮下投與及經口投與之左旋多巴的量與單獨皮下投與及單獨經口投與之左旋多巴的組合量大約相同時，該患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：當向患者單獨皮下投與該第一組合物時患者自時間0至輸液時間結束之左旋多巴AUC以及當單獨投與錠劑或膠囊時患者的左旋多巴AUC。

【請求項56】

一種用於治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，該方法包含：

經至少約24小時之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含左旋多巴及卡比多巴之醫藥學上可接受之液體組合物，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與一或多個包含100 mg左旋多巴之直接釋放錠劑或膠囊。

【請求項57】

如請求項56之方法，其中該醫藥學上可接受之液體組合物進一步包含精胺酸。

【請求項58】

如請求項56之方法，其中該醫藥學上可接受之液體組合物進一步包含至少一種抗氧化劑。

【請求項59】

如請求項56之方法，其中該直接釋放錠劑或膠囊進一步包含卡比多巴。

【請求項60】

如請求項56之方法，其中在該皮下投與及該經口投與後，該患者自時間0至輸液時間結束之血漿左旋多巴曲線下面積(AUC)比以下之組合更高：i)當經至少約24小時向患者單獨皮下投與該醫藥學上可接受之液體組合物時，自時間0至輸液時間結束之血漿左旋多巴AUC；及ii)單獨投與經口左旋多巴之患者的血漿左旋多巴AUC。

【請求項61】

一種用於治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，該方法包含：

經至少約24小時或更久之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含以下之第一醫藥學上可接受之液體組合物：左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及抗氧化劑，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，向該患者經口投與至少一種包含左旋多巴之經口劑型。

【請求項62】

如請求項61之方法，其中該經口劑型包括以下中之一者：50 mg左旋多巴、75 mg左旋多巴、95 mg左旋多巴、100 mg左旋多巴、125 mg左旋多巴、145 mg左旋多巴、150 mg左旋多巴、195 mg左旋多巴、200 mg左旋多巴、245 mg左旋多巴或250 mg左旋多巴。

【請求項63】

一種用於治療患者之帕金森氏症之方法，該患者當前正以單獨經口直接釋放左旋多巴及卡比多巴之形式投與左旋多巴及卡比多巴，且需要進一步治療，該方法包含：

經24小時之皮下輸液時程，向該患者皮下投與包含以下之第一醫藥學上可接受之液體組合物：左旋多巴、卡比多巴、精胺酸及抗氧化劑，其量將約720 mg之左旋多巴及約90 mg之卡比多巴在該至少約24小時之時程內遞送至該患者；及

在該皮下輸液時程之前或期間，每天向該患者經口投與包含100 mg左旋多巴及25 mg卡比多巴之至少一個錠劑或膠囊。

【請求項64】

一種用於治療有需要之患者之帕金森氏症的方法，其中該方法包含：

非經腸投與第一醫藥組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥或其任何組合；及

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥或其任何組合；

及伴隨，

經口投與早晨經口劑量組合物，其包含：

左旋多巴、左旋多巴鹽、左旋多巴前藥；

多巴去羧酶抑制劑(DDCI)、DDCI鹽、DDCI前藥；或
其任何組合。