



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875677 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：107119351

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl. : A61K9/08 (2006.01)

A61K31/198 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/05 瑞典

1750707-0

(71)申請人：瑞典商迪茲林製藥股份有限公司 (瑞典) DIZLIN PHARMACEUTICALS AB (SE)
瑞典(72)發明人：艾瑞克森 伊萊勒斯 ERIKSSON, ELIAS (SE)；迪茲達爾賽格雷爾 尼歐 DIZDAR
SEGRELL, NIL (SE)；伊爾內保 馬茲 EHRNEBO, MATS (SE)；貝林 立夫
BRING, LEIF (SE)

(74)代理人：李世章；彭國洋

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：73 項 圖式數：14 共 137 頁

(54)名稱

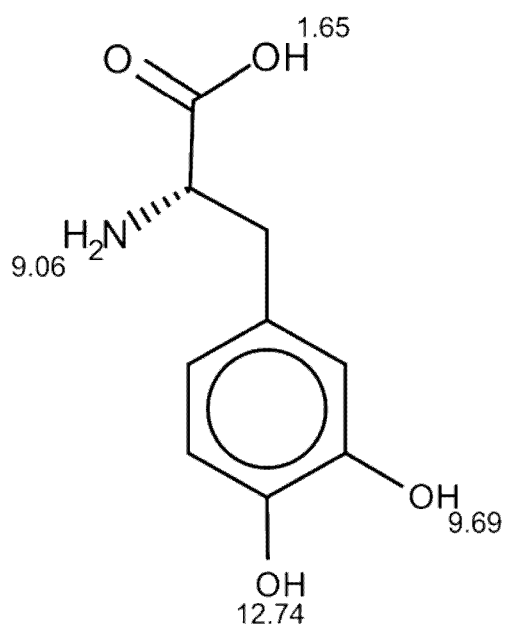
左旋多巴輸注溶液

(57)摘要

本發明提供一種用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之水性醫藥溶液，該溶液包含至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴且 pH 在 3.0 至 8.5 之範圍內。該溶液係藉由混合以下來提供：a)包含左旋多巴之水性儲備溶液，該儲備溶液在 25°C 下之 pH 小於 2.8 及 b)水性緩衝溶液，其用於增加該緩衝溶液之 pH，該緩衝溶液在 25°C 下之 pH 為至少 4.0。該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後不久向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與。此外，本發明提供一種向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與水性醫藥溶液之套組。

The invention provides an aqueous pharmaceutical solution for use in the treatment of diseases of the central nervous system (CNS), the solution comprising at least 5 mg/ml dissolved levodopa, and having a pH in the range of 3.0 to 8.5. Said solution is provided by mixing a) an aqueous stock solution comprising levodopa, said stock solution having a pH of less than 2.8 at 25°C and b) an aqueous buffering solution, for increasing the pH of said stock solution, said buffering solution having a pH of at least 4.0 at 25°C. The aqueous pharmaceutical solution is administered to a subject suffering from a disease of the central nervous system (CNS) shortly after mixing of the aqueous stock solution and the aqueous buffering solution. Furthermore, the invention provides a kit for administration of aqueous pharmaceutical solutions to subjects suffering from diseases of the central nervous system (CNS).

指定代表圖：



第1圖



I875677

【發明摘要】

【中文發明名稱】左旋多巴輸注溶液

【英文發明名稱】LEVODOPA INFUSION SOLUTION

【中文】

本發明提供一種用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之水性醫藥溶液，該溶液包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴且pH在3.0至8.5之範圍內。該溶液係藉由混合以下來提供：a)包含左旋多巴之水性儲備溶液，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8及b)水性緩衝溶液，其用於增加該緩衝溶液之pH，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0。該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後不久向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與。此外，本發明提供一種向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與水性醫藥溶液之套組。

【英文】

The invention provides an aqueous pharmaceutical solution for use in the treatment of diseases of the central nervous system (CNS), the solution comprising at least 5 mg/ml dissolved levodopa, and having a pH in the range of 3.0 to 8.5. Said solution is provided by mixing a) an aqueous stock solution comprising levodopa, said stock solution having a pH of less than 2.8 at 25 °C and b) an aqueous buffering solution, for increasing the pH of said stock solution, said buffering solution having a pH of at least 4.0 at 25 °C. The aqueous pharmaceutical solution is administered to a subject suffering from a disease of the central nervous system (CNS) shortly after mixing of

the aqueous stock solution and the aqueous buffering solution. Furthermore, the invention provides a kit for administration of aqueous pharmaceutical solutions to subjects suffering from diseases of the central nervous system (CNS).

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】左旋多巴輸注溶液

【英文發明名稱】LEVODOPA INFUSION SOLUTION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種醫藥產品，其用於治療中樞神經系統疾病，該醫藥產品由合適於連續腸胃外或腸內投與之左旋多巴溶液及合適於投與該溶液之投與系統組成。

【先前技術】

【0002】 多巴胺[3,4-二羥苯基乙胺]為兒茶酚胺及苯乙胺家族之有機物，其在大腦中及體內起到許多重要的作用。在大腦中，多巴胺起到神經元(神經細胞)所釋放之神經傳遞物的作用。大腦包括若干不同的多巴胺路徑，且多巴胺對中樞神經系統之功能諸如運動、注意力、情緒及動機至關重要。若干神經系統疾病(例如帕金森氏病)與多巴胺系統功能障礙相關聯，一些所用之關鍵藥物調節大腦中多巴胺水準。

【0003】 帕金森氏病(Parkinson's disease; PD)非常常見，且在西方世界10,000個人中約有15個人患有該病。首次發病的年齡通常在55與60歲之間。該疾病之特徵在於由黑質紋狀體神經元之大量損失且隨後缺乏多巴胺引起之僵直、震顫及運動遲緩(動作貧乏)。之後，在

疾病之病程期間，可能會出現認知及行為問題。失去約80%之多巴胺神經元時出現帕金森氏病之症狀。

【0004】 諾貝爾獎獲得者 Arvid Carlsson 在20世紀50年代後期發現天然胺基酸左旋多巴(L-dopa)在到達大腦時會轉化成多巴胺。從那以後，左旋多巴更是治療PD之「黃金標準」。左旋多巴治療罹患PD之患者改良患者在社會中行使職責之能力及其生活品質且降低個人及社會成本。左旋多巴為神經傳遞物多巴胺、正腎上腺素及腎上腺素之前驅物。儘管在疾病之早期階段多巴胺神經元大量失去，但是仍然保持足夠的儲存容量，使得多巴胺在口服攝取左旋多巴錠劑時能夠均勻釋放到突觸間隙中。

【0005】 不幸的是，在以左旋多巴口服治療若干年之後，出現了藥物動力學及藥效學問題(開關症狀(on-off symptom))。口服治療約五年後出現以運動波動之形式之開關症狀，從失能運動障礙(不自主運動)至運動不能(完全缺乏活動能力)。在疾病之時程期間，開關症狀惡化。研究者相信，開關症狀很可能是由左旋多巴之投與方式引起。更特定言之，咸信，透過口服治療間歇性投與左旋多巴連同多巴胺能神經元之變性為開關症狀發展之主要原因。間歇性口服治療最終導致左旋多巴之治療窗口(therapeutic window)更窄，使得口服投與甚至更成問題。共同觀點認為，更加連續投與左旋多巴可對PD患者有益。

【0006】 Shoulson 等人已在1979年顯示連續投與左旋多巴對開關症狀有有益的作用。腸胃外投與為獲得連續投與之較佳方式。問題在於，不可能生產出左旋多巴濃度足夠高的生理上可接受之輸注溶液，左旋多巴濃度足夠高繼而提供足夠小的體積，使其合適於連續腸胃外投與。在 Shoulson 等人進行之實驗中，每天給予患者若干公升。在任何延長的時間段內，心臟都無法處理如此大的輸注體積。

【0007】 在30年的時期內已經進行了許多嘗試以增加生理上可接受之輸注溶液中之左旋多巴濃度，但沒有取得決定性的成功。研究者一直面臨著一個主要問題，即在連續腸胃外投與時，在可接受或至少所欲之 pH 下左旋多巴在大於 0.5 - 1.0 mg/ml 之範圍的濃度下沉澱。在 0.5 至 1.0 mg/ml 之範圍內的左旋多巴濃度將導致對於 PD 晚期之患者而言為每天 1 - 2 公升之體積，其通常需要每天約 1000 mg 口服左旋多巴。此類體積不可長期連續腸胃外投與。

【0008】 API（活性醫藥成分）沉澱之輸注溶液在醫藥產品中是不可接受的。腸胃外投與之輸注溶液必須完全清潔且不含粒子。

【0009】 左旋多巴分子一般是穩定的且在非常低 pH 值（通常 pH < 3）下及在非常高 pH 值（通常 pH > 9）下均易於溶解，且在此等 pH 範圍中可獲得超過 5 mg/ml 之左旋多巴濃度。因此，pH 值低的穩定左旋多巴溶液為此項技術

已知的(例如,專利SE 512 655中提出之儲備溶液),以及如JP 54105221及WO 2012/066538 A1中提出之pH值非常高的左旋多巴溶液,該等專利提出 $\text{pH} > 9$ 之左旋多巴溶液)。

【0010】 $\text{pH} < 3$ 之輸注溶液不合適於連續腸胃外投與,反而會導致嚴重不良全身性酸中毒及不良皮膚效應(結節)。 $\text{pH} > 9$ 之輸注溶液亦與不良皮膚效應諸如嚴重結節有關。此外,當腸胃外輸注時, $\text{pH} > 9$ 之輸注溶液可引起嚴重全身性效應諸如心律不整(心跳不齊)。此外, $\text{pH} > 9$ (其為輸注溶液在 10 mg/ml 或高於 10 mg/ml 之濃度下長期穩定所需的)之意欲用於皮下輸注之輸注溶液在皮下組織中分佈非常差,其繼而妨礙以有效方式治療例如PD。

【0011】 用於連續腸胃外使用之左旋多巴輸注溶液應進一步較佳含有減少全身循環中左旋多巴之新成代謝的抑制劑。卡比多巴為口服左旋多巴治療時經常使用的抑制劑。含有抑制劑諸如卡比多巴之輸注溶液之體積可減少30-50%且仍具有與不含卡比多巴之對應左旋多巴溶液相同的臨床效應。

【0012】 含有API左旋多巴及抑制劑諸如卡比多巴之輸注溶液需要滿足若干苛刻的條件,使其能夠登記為醫藥產品且因此可供罹患PD之患者使用。API之降解(自生產出醫藥產品之時間點至向患者投與之時間)必須在給定限度內。通常各API濃度之降低必須低於其原始值之

10%。此外，任何毒性代謝物之含量必須在某些規定的限度內。因此，要求成功調配出通常在生理 pH 下於水性溶液中降解的 API 以供輸注應用。

【0013】考慮到對以所考慮之醫藥產品治療之患者之益處，任何不良效應皆不得違背可能是合理的效應。

【0014】先前技術無法提供合適於連續皮下輸注之含有左旋多巴及卡比多巴之溶液，其中血漿中之足夠攝取實現在個體基礎上治療 PD 患者，以便最大限度地減少開關症狀，從而滿足被批准為醫藥產品之要求。

【0015】因此，非常需要一種合適於連續皮下輸注之含有左旋多巴及卡比多巴之藥物產品，足夠的皮下吸收實現在個體基礎上治療 PD 患者，以便最大限度地減少開關症狀，同時其導致最少的不良效應。此外，需要此一醫藥產品具有長架儲期，較佳多達一年或更長時間。

【0016】在 20 世紀 70 年代後期，日本專利 JP 54105221 引入了一種用於製備意欲用於注射之物理穩定的左旋多巴溶液之方法，其中左旋多巴濃度高達 15 mg/ml。根據描述，溶液在非常高 pH 下是穩定的，考慮到左旋多巴之化學性質，這亦是可預期的（進一步參見下文）。提出之高鹼性（pH 約 9）注射溶液實現左旋多巴濃度高達 15 mg/ml。為達成濃度 15 mg/ml，將注射溶液與凝膠混合。於凝膠中混合之注射溶液不意欲用於腸胃外投與，但可以有利地用於口服或腸內注射。用於腸胃外投與之溶液必須不含粒子且必須不為懸浮液（不可含有凝

膠)。提出之注射溶液全部是鹼性非常高的。鹼性非常高的輸注溶液之缺點已先前在描述中說明。

【0017】 在20世紀90年代早期，提出用於連續腸內投與之左旋多巴溶液。藉由使溶液採取懸浮液之形式，達成約20 mg/ml之左旋多巴濃度，但是其不允許溶液用於腸胃外投與。溶液多度寧(Duodopa)亦含有卡比多巴，其用於減少左旋多巴在其自腸通過血流至大腦之途中之代謝。抑制劑之使用為熟知的，且在大多數臨床使用左旋多巴之情況下使用。多度寧之主要缺點在於，在開始治療時需要外科手術。經由十二指腸之連續投與意味必須應用探針，該探針穿過腹壁進入，且麻煩的副作用為常見的。炎症經常發生在腹壁中之造口(stoma)中及周圍。探針有時移動，且若其未對準，則需要進行新的外科介入。基於凝膠之懸浮液之高黏度需要強大的泵，以用於使凝膠被壓過探針，且因此投與系統變得沉重且笨重。另一缺點為耐久性有限。未啟封之包裝之架儲期不超過三個月，其意味後勤缺點及更昂貴的產品。

【0018】 在21世紀早期，在開發用於腸胃外投與之左旋多巴輸注溶液時取得了突破(專利SE 512 655)。該專利揭示一種用於腸胃外投與之左旋多巴溶液，其中在4-6之pH範圍中，左旋多巴濃度為約5 mg/ml。該專利未教示如何包括任何抑制劑諸如卡比多巴。提出之輸注溶液可實用於靜脈內輸注，但是在不含抑制劑之情況下5 mg/ml之濃度導致用於藉由連續皮下輸注來臨床治療開關症狀

的體積過高。根據本發明，輸注溶液物理穩定至多3天。不超過3天的架儲期限限制了輸注溶液之實際使用。

【0019】 專利申請案PCT/SE2005/001135描述一種用於在低於或等於6之pH下以10 mg/ml或更多之濃度連續腸胃外投與左旋多巴之輸注溶液。該輸注溶液係藉由特定滴定方法提供且依賴於葡萄糖之使用以改良左旋多巴之溶解度。根據PCT/SE2005/001135之發明之一個目標為避免左旋多巴之沉澱。在連續輸注12小時期間沒有見到沉澱，因為如上文所概述，從安全或監管角度來看此為不可接受的。所描述之溶液視情況亦含有抑制劑如卡比多巴。如卡比多巴之抑制劑降低全身循環中左旋多巴之代謝，導致到達大腦之左旋多巴之量增加。繼而，與缺乏抑制劑之輸注溶液相比，其使此一輸注溶液之體積減少高達50%。該申請案中描述了一個實例，其中含有1 mg/ml卡比多巴之10 mg/ml左旋多巴溶液在3.5至4.0之範圍內的pH下物理穩定至少3天。尚不清楚該溶液是否可物理穩定多於三天。物理穩定性短的輸注溶液必然伴有嚴重的後勤問題，其實際上可導致產品對用作醫療藥物而言並不實用。藉由勞動密集型的、相當複雜的方法在健康照護機構的現場進行製備，既不是所欲的，也不是可行的解決方案。沒有發現關於API之化學穩定性及任何毒性代謝物之量的任何資訊。描述不含有關於溶液之性質、使得有可能確定溶液是否可被分類為滿足法規要求的醫藥產品的資訊。

【0020】 專利申請案 W O 2 0 1 2 / 0 6 6 5 3 8 A 1 描述含有至少4重量百分比(至少約40 mg/ml)左旋多巴、包括抑制劑卡比多巴、在25℃下pH在9.1至9.8之範圍內的輸注溶液。該專利中所述之輸注產品具有甚至高於日本專利 J P 5 4 1 0 5 2 2 1 中所述之較早期產品之pH值。根據左旋多巴及卡比多巴之性質，此等組分在非常高(及非常低)pH值下具有良好的化學穩定性，這亦解釋了日本專利 J P 5 4 1 0 5 2 2 1 中所述之在高pH值下以左旋多巴進行之實驗中獲得之結果。然而，存在許多與具有此類高pH值之溶液相關聯之問題，具體而言與腸胃外投與相關聯之問題。

【0021】 具有高pH值(高於8-9)之輸注溶液及可注射溶液顯示皮下吸收減少。後者在對產品 N D 0 6 2 進行之臨床研究中得到證實，該產品係基於專利申請案 W O 2 0 1 2 / 0 6 6 5 3 8 A 1，其中在連續皮下輸注約6小時之後首次達到血漿中約1,200 ng/ml之左旋多巴濃度，且直至連續輸注8小時仍未達到約1,300 ng/ml之最大值。尚不明確對於疾病晚期的PD患者來說是否全部達到治療水準。因此，當以該專利申請案中所述之輸注溶液治療疾病晚期的PD患者時，推薦口服攝取抑制劑或者與抑制劑組合之左旋多巴作為附加項。作為比較，就參與對多度寧之臨床研究的晚期PD患者而言，血漿中左旋多巴濃度(獲得治療效應所需的)平均為1,600 ng/ml。具有非常高pH值之輸注溶液之其他缺點已先前在描述中說明。

【0022】 在本發明之前，此項技術中先前從未教示過含有左旋多巴及至少一種抑制劑、合適於連續腸胃外或腸內投與(且特別是連續皮下輸注)、具有在3.0-8.5之範圍內的pH值(產生最小的不良皮膚效應及低的(若存在)全身不良效應如心律不整及高皮下吸收)的產品，其滿足醫療當局所提出之嚴格規定(API之降解及毒性副產物之量在規定的限度內)，使其能夠被批准為醫藥產品。因此，此項技術中先前提出之用於腸胃外投與之輸注溶液尚沒有獲得作為醫藥產品之登記。然而事實上非常需要此一產品。因此，非常需要本發明。

【發明內容】

【0023】 據此，本發明較佳試圖單一地或以任何組合之形式減輕、緩和或消除此項技術中所述之產品之一或多種上文所鑒別之缺陷及缺點，並藉由提供儲備溶液及緩衝溶液之配方來解決上文提及之問題，該等配方實現溶液之即時混合，得到醫藥上可接受之輸注溶液，從而在混合之後不久投與。該等配方實現根據本發明之「在線(online)」投與方法，其中可連續混合特定儲備溶液及緩衝溶液並可向患者連續投與所得輸注溶液。這對於透過連續皮下輸注之投與特別有利，其中可在緩慢的連續輸注之時程期間連續混合輸注溶液。因為本發明之溶液之固有性質實現快速的在線混合，接著實現在線投與，所以API之任何降解都

將在醫藥法規之允許限度內(諸如10% API降解)。這樣亦實現投與有沉澱風險之溶液，諸如過飽和或亞穩溶液。

【0024】 因此，根據本發明之第一態樣，提供一種用於治療中樞神經系統(*central nervous system*; CNS)疾病之水性醫藥溶液，該溶液包含：至少5 mg/ml溶解左旋多巴且其pH在3.0至8.5之範圍內，其中該溶液係藉由混合以下來提供：a)水性儲備溶液，其包含左旋多巴，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8；及b)水性緩衝溶液，其用於增加該儲備溶液之pH，其包含至少一種緩衝液組分且該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0，其中該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後24小時內，諸如16小時、12小時、6小時、4小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內，向罹患中樞神經系統(*central nervous system*; CNS)疾病之受試者投與。

【0025】 此外，提供一種用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之水性醫藥溶液，該溶液包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴且pH在3.0至8.5之範圍內，其中該水性醫藥輸注液或注射溶液以左旋多巴過飽和。

【0026】 左旋多巴之穩定性隨著濃度增加而降低。因此，更稀釋的配方可以物理穩定更長的時間段。在一些實施例中，醫藥溶液包含至少10 mg/ml左旋多巴，且在兩種儲備溶液混合之24小時內投與。此等實施例可經調配以供注射或輸注。

【0027】 在其他實施例中，可將左旋多巴濃度增加至過飽和之點。在左旋多巴濃度高於 10 mg/mL 時，在 20 min 內觀察到左旋多巴之沉澱。由於過飽和溶液之物理穩定性較低，所以必須使用在線溶液以確保溶液在向患者投與時保持穩定。使用在線混合實現水性儲備溶液及水性緩衝溶液之連續混合，接著實現在儲備溶液混合之兩小時內所得水性醫藥溶液之連續投與。在一些實施例中，水性醫藥溶液係在將水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合後 1.5 小時、 1 小時、 50 分鐘、 40 分鐘、 30 分鐘、 20 分鐘、 10 分鐘、 5 分鐘或 1 分鐘內投與。

【0028】 此外，根據一個實施例，水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸。水性儲備溶液可進一步包含至少一種安定劑。同樣，根據某一實施例，水性醫藥溶液進一步包含至少一種酶抑制劑。水性緩衝溶液可進一步包含至少一種安定劑。水性緩衝溶液可進一步包含至少一種增溶劑。

【0029】 根據本發明之較佳實施例，提供一種水性醫藥溶液，其中該溶液係藉由混合以下來提供：

- I) 水性儲備溶液，其在 25°C 下之 pH 小於 2.8 ，其含有：
 - a) 無菌水，
 - b) 左旋多巴，
 - c) 至少一種酶抑制劑，
 - d) 至少一種生理上可接受之酸，

e) 至少一種安定劑，

其中該儲備溶液在混合之後以氮氣鼓泡，及

II) 水性緩衝溶液，其在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0，其含有：

f) 無菌水，

g) 至少一種緩衝液組分，

h) 至少一種安定劑及 / 或增溶劑，

其中該水性醫藥溶液可為過飽和的，且係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 24 小時內，諸如 16 小時、12 小時、6 小時、4 小時、2 小時、1 小時、30 分鐘、20 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內，向罹患中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之受試者投與。

【0030】此外，根據本發明之另一態樣，提供一種用於提供用於治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之水性醫藥溶液的套組，該溶液包含至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴且 pH 在 3.0 至 8.5 之範圍內，該套組包含：a) 如前述請求項中任一項之包含左旋多巴之水性儲備溶液，該儲備溶液在 25 °C 下之 pH 小於 2.8；b) 如前述請求項中任一項之水性緩衝溶液，其用於增加該儲備溶液之 pH，其包含緩衝液且在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0；c) 混合構件 (1)，其用於混合該等溶液 a) 及 b)；及 d) 輸出構件 (2)，其用於步驟 c) 之該混合溶液。

【0031】同樣，提供一種用於提供水性醫藥溶液之集合，其包含：I) 水性儲備溶液，其在 25 °C 下之 pH 小於

2.8，其包含：a)無菌水，b)左旋多巴，c)至少一種酶抑制劑，d)至少一種生理上可接受之酸，及e)至少一種安定劑，以及II)水性緩衝溶液，其在25℃下之pH為至少4.0，其包含：f)無菌水，g)至少一種緩衝液組分，及h)至少一種安定劑及/或增溶劑。

【0032】根據本發明之另一態樣，提供一種連續製備先前所述之水性醫藥溶液之方法。該方法包括連續混合先前所述之儲備溶液流及先前所述之緩衝溶液流之步驟。這可包含使用先前所述之套組。

【0033】根據本發明之另一態樣，提供一種連續製備用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液之方法，該水性醫藥溶液合適於連續腸胃外或腸內投與，其中該方法包含以下步驟：連續混合包含左旋多巴之儲備溶液流及水性緩衝溶液流，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；及自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流，其包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml或5至10 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內。

【0034】根據本發明之另一態樣，提供一種治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其包含以下步驟：連續混合包含左旋多巴之水性儲備

溶液流及水性緩衝溶液流，該水性儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該水性緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流，其包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml或5至10 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內；及向罹患中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之受試者連續投與獲得之水性醫藥溶液。

【0035】 根據本發明之另一態樣，提供一種用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之含有一或多種活性醫藥成分(Active Pharmaceutical Ingredients; API)之水性醫藥溶液，該水性醫藥溶液包含：

a1. 至少5 mg/ml API左旋多巴或

a2. 至少5 mg/ml API左旋多巴及至少0.25 mg/ml至少一種屬抑制劑之群的API，例如卡比多巴，其pH在3.0至8.5之範圍內，其中該水性醫藥溶液係藉由混合以下來提供：

a) 水性儲備溶液，其包含一或多種API，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8；及

b) 水性緩衝溶液，其用於調整該儲備溶液之pH，其包含至少一種緩衝液組分，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4

其中該水性醫藥溶液係向罹患CNS疾病之受試者投與，且其中只要任何API之濃度之降低不超過其混合之前濃度之15%，便開始並進行投與。

【0036】 在此方法內，先前提及之CNS疾病中之任一者均可藉由任何先前提及之投與途徑治療。

【0037】 本發明之其他有利特徵詳述於本文所揭示之實施例中。此外，本發明之有利特徵於隨附申請專利範圍中界定。

【圖式簡單說明】

【0038】 參考隨附圖式，本發明有可能的此等及其他態樣、特徵及優點將顯而易見且從本發明之以下實施例描述進行闡述，在圖式中：

【0039】 第1圖為左旋多巴之結構表示，其中計算pKa值指示在分子之各中心；

【0040】 第2圖為左旋多巴的結構表示，其中該結構在4至7之範圍內的pH下佔優勢；

【0041】 第3圖為卡比多巴之結構表示，其中計算pKa值指示在分子之各中心；

【0042】 第4圖為卡比多巴之結構表示，其中該結構在約5之pH下佔優勢；

【0043】 第5圖顯示左旋多巴對pH之計算微物種分佈，其中y軸表示各分子形式相對於總量之莫耳百分比，且x軸為pH；

【0044】第6圖顯示卡比多巴對pH之計算微物種分佈，其中y軸表示各分子形式相對於總量之莫耳百分比，且x軸為pH；

【0045】第7圖顯示針對左旋多巴在不同pH下獲得之有機相與水相之間的計算分佈(D) (由辛醇-水分佈係數 $\log D$ 表示)；

【0046】第8圖顯示針對左旋多巴在不同pH下獲得之計算溶解度(由 $\log S$ 表示，以mol/l為單位量測之溶解度之以10為底的對數)；

【0047】第9圖顯示針對卡比多巴在不同pH下獲得之有機相與水相之間的計算分佈(D) (由辛醇-水分佈係數 $\log D$ 表示)；

【0048】第10圖顯示針對卡比多巴在不同pH下獲得之計算溶解度(由 $\log S$ 表示，以mol/l為單位量測之溶解度之以10為底的對數)；

【0049】第11圖顯示套組之示意圖解，其中該套組為重力給料的(11A)，包含一個泵(11B)或兩個泵(11C)，且在11D中顯示合適之混合構件之實例；

【0050】第12圖顯示臨床試驗期中研究之概述結果，其中(a)左旋多巴及(b)卡比多巴之血液水準係在投與期間於患者血液中監測並相對於治療時間作圖；

【0051】第13圖顯示臨床試驗期中研究之概述結果，其中(a)左旋多巴及(b)卡比多巴之血漿水準係在投與期間於患者血漿中監測並相對於治療時間作圖；且

【0052】 第14圖顯示袋子之示意圖解，其中儲備溶液及緩衝溶液之隔室呈兩個部件壓在一個袋子中，由可穿孔障壁分開。

【實施方式】

【0053】 以下描述集中於本發明之一實施例，其適用於意欲用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之產品，該產品包含合適於連續腸胃外投與之左旋多巴輸注液或注射溶液及合適於向罹患CNS疾病之患者投與該輸注液或注射溶液之投與系統。

【0054】 迄今尚未描述過如何生產含有濃度足夠高以實現連續腸胃外投與且pH在3.0-8.5之範圍內的左旋多巴之溶液，其滿足登記為藥品之產品要求。類似地，尚未顯示過具有優於現有產品的本發明之該等優點的可用於腸內投與之注射溶液。

【0055】 申請案PCT/SE2005/001135描述了如何獲得含有濃度至少10 mg/ml之左旋多巴之生理上可接受之輸注溶液，該溶液物理穩定(無沉澱)多於3天且具有低於或等於6之pH值。然而，應用中之實例限於pH低於4之溶液。然而，如本申請案中所示，此產品之化學穩定性不足(左旋多巴及卡比多巴之降解均太快以致無法批准為藥品)。化學分解亦產生毒性降解產物，其妨礙將產品分類為醫藥產品，即，該產品不能批准為藥品。為了解決此先前未知的與化學不穩定性有關之問題，本發明提出一

種醫藥上可行的、API降解完全在規定的限度內的產品以及用於製備及投與此類產品之方法。此外，本發明之任何毒性副產物之含量均在規定的限度內。此外，本發明之水性醫藥溶液具有至少一年之架儲期，其意味明顯的後勤優點。本發明之產品及方法亦使連續投與成為可能。此類連續投與提供調整向各患者投與之左旋多巴之劑量以達成治療水準並使已知由其他投與左旋多巴之方法引起之開關效應最少的優點。

【0056】 開發出具有足夠高左旋多巴濃度而使其合適於連續腸胃外投與(pH值在3.0至8.5之範圍內)、滿足醫療藥物之產品要求的溶液意義重大。左旋多巴在較佳pH範圍(pH=3.0至8.5)內具有非常不良的溶解度，使得難以製備出左旋多巴濃度足夠高、使其合適於連續腸胃外投與之醫藥配方，因為左旋多巴傾向於沉澱。第1圖中顯示左旋多巴之結構，連同在分子之各中心指示之計算pKa值。取決於溶液之pH，這些中心將為質子化或去質子化的。左旋多巴之計算微物種分佈示出於第5圖，其中Y軸表示各分子形式之百分比(與總量有關)，且X軸表示pH值。各中心之pKa值引起所示之微物種分佈。第2圖顯示在4至7之範圍內的pH下左旋多巴在水中最佔優勢的結構。如第2圖所示，左旋多巴在此pH間隔下主要是不帶電的(中性)。

【0057】 DOPA去羧酶抑制劑，芳香族L-胺基酸去羧酶抑制劑(DDCI)，為藉由芳香族L-胺基酸去羧酶抑制多

巴胺合成之化合物。不能穿過保護性血腦障壁 (blood-brain-barrier; BBB) 之周圍 DDCI 藉由阻斷左旋多巴周圍轉化成多巴胺而用於在帕金森氏病 (Parkinson's disease; PD) 之治療中增加左旋多巴，以供減少不良副作用。此類 DOPA 去羧酶抑制劑之實例為卡比多巴、苄絲肼及 DFMD (α -二氟甲基-DOPA)。第3圖中可看到 DOPA 去羧酶抑制劑卡比多巴之結構，連同在分子之各中心指示之計算 pK_a 值。左旋多巴之計算微物種分佈對 pH 示出於第6圖，其中 Y 軸表示各分子形式與總量有關之百分比，且 X 軸表示 pH 值。第4圖示出在約 5 之 pH 下卡比多巴在水中最佔優勢的結構。在此 pH 下，卡比多巴將主要為不帶電的(中性)。

【0058】 基於上文所說明之微分佈(其中不帶電化合物將具有高於帶電化合物之親脂性)，且根據類似分子結構之親脂性，第7圖中顯示左旋多巴之有機相與水相之間的計算分佈(D)(由辛醇-水分佈係數 $\log D$ 表示)。 $\log D$ 在 3 至 8 之 pH 範圍時具有其最高值。因此，在此 pH 範圍內有向脂質之最佳分佈。類似地，第9圖中顯示卡比多巴之有機相與水相之間的計算分佈(由 $\log D$ 表示)。 $\log D$ 值在 4 至 6 之 pH 範圍內具有其最高值，其中最大值在約 5 之 pH 下。在此 pH 下，向脂質之分佈將處於其最佳狀態。因此，左旋多巴及卡比多巴之分別產生最佳脂質分佈之 pH 範圍彼此重疊。將兩條曲線放在一起，較佳 pH 範圍應在 pH 5 至 6 之範圍內。

【0059】 左旋多巴之溶解度可基於上文所說明之微分佈(其中不帶電化合物將具有低於帶電化合物之溶解度)及類似分子結構之水相中之溶解度(S)進行計算。第8圖顯示左旋多巴之計算溶解度曲線(由 $\log S$ 表示,以 mol/l 為單位量測之溶解度之以10為底的對數)。 $\log S$ 值在3至8之 pH 範圍下為其最小值。在此 pH 範圍下,水相中左旋多巴之溶解度將為最低的。類似地,第10圖中顯示卡比多巴之計算溶解度曲線(由 $\log S$ 表示)。 $\log S$ 值在4至6之範圍內的 pH 值下最小,其中最小值在約 $\text{pH } 5$ 。因此,在此 pH 下,水相中卡比多巴之溶解度最低。

【0060】 通常公認的是,化合物之親脂性越高,其向生物組織及細胞中之被動分佈越好(Buxton及Benet, 2011)。因此可能的是,左旋多巴及卡比多巴向皮膚組織及毛細血管之最佳攝取將在分別約5至6(左旋多巴)及5(卡比多巴)之 pH 值下獲得。這樣繼而在向罹患CNS疾病之患者投與時,增加物質之吸收速率及臨床效應。

【0061】 另一方面,顯而易見的是,左旋多巴及卡比多巴在水中之計算溶解度在基本上相同的 pH 間隔下最低。因此,可為所欲的是,在此 pH 範圍內儘可能多地增加溶解度。這可藉由選擇緩衝液系統之適當成分並藉由選擇增加API之穩定性及溶解度之添加劑來獲得。為了最佳化整體功能,可在最佳 pH 範圍附近略微改變 pH 值。

【0062】 此外且重要的是,本發明教示,藉由使用過飽和溶液(以API過飽和),該過飽和溶液在API混合之後不

久(諸如在數分鐘內)(且在沉澱之前)向人體投與，API之濃度可在選擇之pH範圍下顯著增加(對使用標準投與系統)。此一原則與此項技術中之盛行觀點截然不同。

【0063】 在高pH值下代謝性鹼中毒之風險為保持腸胃外醫藥溶液在低於7之pH下的另一原因。代謝性鹼中毒可引起低鈣血症及隨後的頭痛、嗜睡、神經肌肉興奮性有時伴譫妄、抽搐及癲癇發作。此外，執行之臨床研究顯示，高pH值可引起鹼中毒，其降低絞痛症狀及心律不整之臨限(J Lewis, 2017)。

【0064】 本文所揭示之通過混合水性儲備溶液及水性緩衝溶液所產生之醫藥溶液之投與可藉由腸胃外或腸內投與進行。腸胃外投與為投與不涉及經由胃腸道之藥物吸收的投與途徑。腸胃外投與途徑包括但不限於皮下、靜脈內、鞘內、皮內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內及腦室內。在一些實施例中，腸胃外投與為皮下投與。在一些實施例中，腸胃外投與為靜脈內投與。腸內投與涉及通過胃腸道之投與。腸內投與途徑包括但不限於口服、舌下、經頰、十二指腸、直腸投與。在一些實施例中，腸內投與為十二指腸投與。

【0065】 合適於腸胃外投與之溶液必須同樣滿足若干其他條件。投與過稀或過濃的溶液可能破壞患者之鈉、鉀、鎂及其他電解質之平衡。因此，腸胃外醫藥溶液應較佳具有在每公斤150至1500毫滲透克分子、較佳300至600或500至1000毫滲透克分子之範圍內的重量滲透濃

度。本發明滿足前述關於重量滲透濃度之要求，這有助於其適用作醫藥產品。

【0066】發明人已發現，用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之具有所欲pH(3.0-8.5)之水性醫藥輸注液或注射溶液可藉由使用兩種液體之系統達成，含有左旋多巴及視情況抑制劑諸如卡比多巴之水性儲備溶液及對應的水性緩衝溶液，將該兩種液體在治療之前不久進行混合。

【0067】藉由使用最佳化水性儲備溶液連同最佳化水性緩衝溶液，發現該兩種溶液可快速混合而不發生沉澱。這與先前教示相反，諸如WO 2006/006929之教示，在該專利中溶液製備依賴於一次一小部分地且在持續攪拌期間向儲備溶液中添加緩衝溶液。因此，本發明之水性儲備溶液及水性緩衝溶液可僅在治療之前簡單地混合，例如使用具有兩個隔室之醫療袋或容器，一個隔室容納水性儲備溶液且另一隔室容納水性緩衝溶液。此一輸注液或注射溶液僅需要穩定幾小時至幾分鐘。這繼而開闢了在所欲pH範圍下使用超過10 mg/ml之左旋多巴及/或卡比多巴濃度。

【0068】根據一個實施例，提供一種用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液，其包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴且pH在3.0至8.5之範圍內。該溶液係藉由混合(a)包含左旋多巴之水性儲備溶液及(b)用於增加該儲備溶液之pH之水性緩

衝溶液來提供。水性儲備溶液在 25 °C 下 pH 小於 2.8。水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分且在 25 °C 下 pH 為至少 4.0。該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 24 小時內，諸如 16 小時、12 小時、6 小時、4 小時、2 小時、1 小時、30 分鐘、20 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內，向罹患中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之受試者投與。

【0069】 左旋多巴之穩定性隨著濃度增加而降低。因此，更稀釋的配方將物理穩定更長的時間段。在某些實施例中，該醫藥溶液包含至多 10 mg/ml 左旋多巴，且係在水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合之 24 小時內投與。此等實施例可經調配以供注射或輸注。

【0070】 令人驚訝的是，儲備溶液及緩衝溶液之最佳化性質連同快速混合之合適性實現在生理上可接受之 pH 及重量滲透濃度形成左旋多巴之過飽和醫藥溶液，視情況該溶液亦含有卡比多巴。因此，在另一實施例中，水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

【0071】 過飽和為在給定溫度下溶液所含有之溶解物質多於正常情況下溶劑可溶解之物質的狀態。此一溶液之長期穩定性最通常相對較短，因為根據熱力學觀點，過飽和溶液並非能量上有利的。然而，溶質之沉澱需要時間，因為分子需要相遇且形成沉澱物而不會被水撞開。此外，可能需要成核事件以觸發沉澱。由於布朗運動之原理，分子越大，將需要更長時間。

【0072】 在某些實施例中，左旋多巴之濃度可增加至過飽和點。在左旋多巴濃度高於10 mg/mL時，觀察到左旋多巴之沉澱。由於過飽和溶液之物理穩定性較低，所以可在使用在線溶液以確保溶液在向患者投與時保持穩定。使用在線混合實現水性儲備溶液及水性緩衝溶液之連續混合，接著實現在儲備溶液混合之2小時內所得水性醫藥溶液之連續投與。在一些實施例中，水性醫藥溶液係在將水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合後1.5小時、1小時、50分鐘、40分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內投與。

【0073】 根據一個實施例，提供一種用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液，其包含至少5 mg/mL溶解左旋多巴且pH在3.0至8.5之範圍內，其中該水性醫藥輸注液或注射溶液以左旋多巴過飽和。

【0074】 在另一實施例中，水性醫藥溶液係藉由混合(a)包含左旋多巴之水性儲備溶液及(b)用於增加該儲備溶液之pH之水性緩衝溶液來提供。水性儲備溶液在25℃下pH小於2.8。水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分且在25℃下pH為至少4.0。

【0075】 在一些實施例中，水性儲備溶液之pH小於2.0，諸如小於1.5、1.0或0.5；較佳的是，該水性儲備溶液之pH在0.0至2.0之範圍內，諸如0.0至1.5、0.0至1.0或0.0至0.5。視情況，水性儲備溶液之pH在0.0

至 1.0 之範圍內。水性儲備溶液可包含至少一種生理上可接受之酸。在一些實施例中，生理上可接受之酸為無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。視情況，無機酸為鹽酸 (HCl)；較佳的是，該水性儲備溶液包含至少 30 mM HCl，諸如至少 50 mM HCl、100 mM HCl 或 150 mM HCl。在一些實施例中，生理上可接受之酸為乙酸。在一個實施例中，生理上可接受之酸為乙酸、乳酸、酒石酸、順丁烯二酸、碳酸氫鈉或磷酸鈉。水性儲備溶液可包含多於一種生理上可接受之酸。視情況，水性儲備溶液包含至少 10 mg/ml 左旋多巴，諸如至少 15、20、25、30、35 或 40 mg/ml 左旋多巴。

【0076】 在一些實施例中，水性緩衝溶液在 25℃ 下之 pH 在 4 與 12 之間。水性緩衝溶液之 pH 可在 4 至 12 之範圍內，諸如 4 至 9，諸如 4 至 7.5，諸如 4 至 6。水性緩衝溶液可包含至少一種緩衝液組分，其具有至少一個在 3 至 9 之範圍內之 pKa 值。視情況，至少一種緩衝液組分具有至少一個在 5 至 7.5 之範圍內之 pKa 值。在一些實施例中，緩衝液選自由以下所組成之群：己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、二水合磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、三(羥甲基)胺基甲烷或其組合。緩衝液組分可為檸檬酸。視情況，緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

【0077】 下文更詳細解釋上文混合方法中任一項所提供且包含至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴之水性醫藥溶液之細節。

【0078】 PD 晚期患者可藉由口服途徑每天需要多達 1000 mg 左旋多巴。在 0.5 至 1.0 mg/ml 之範圍內之左旋多巴濃度導致每天 1 至 2 公升之投與體積。因此，儲備溶液應較佳包含至少 5 mg/ml 左旋多巴。然而，5 mg/ml 之左旋多巴濃度為意欲腸胃外投與之輸注溶液之低側，特別是當溶液中不包括抑制劑時。意欲連續皮下輸注之輸注溶液應包括抑制劑且含有至少 10 mg/ml 左旋多巴。使用本發明之方法之一系列混合實驗概述於表 8 至 20 中，其突出使用含有酸、緩衝液、安定劑及其他添加劑之不同配方之作用。藉由混合本發明之特定儲備溶液及緩衝溶液，之後立即投與所得輸注溶液，可獲得在所欲 pH 範圍下左旋多巴濃度為 10 mg/ml 或更高之醫藥上可接受之輸注溶液。這可從未達成過。在本發明之前，其均未在此項技術中教示。

【0079】 因此，根據一個實施例，水性醫藥溶液含有至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如至少 6、7、8、9、10、15 或 20 mg/ml 溶解左旋多巴。在一個實施例中，水性醫藥溶液含有至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如至少 6、7、8、9、10 或 15 mg/ml 溶解左旋多巴。在一個實施例中，水性醫藥溶液含有至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如至少 6、7、8、9 或 10 mg/ml 溶解左旋多巴。因此，

水性醫藥溶液可包含 5 至 20 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如 5 至 15 mg/ml 或 5 至 10 mg/ml 溶解左旋多巴。在一些實施例中，水性醫藥溶液包含至少 10 mg/ml 溶解左旋多巴。因此，水性醫藥溶液可包含 10 至 20 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如 10 至 15 mg/ml 或 15 至 20 mg/ml 溶解左旋多巴。

【0080】 如上文所述，水性醫藥溶液之所欲 pH 在 3.0 至 8.5 之範圍內。如第 7 圖中所示，此間隔符合左旋多巴之親脂性，其在 3.5、4、4.5 或 5 至 5.5、6.0、6.5 或 7.0 之 pH 下更明顯，導致向生物組織及細胞中之更好的被動分佈，這繼而增加物質之吸收速率及臨床效應。在一個實施例中，水性醫藥溶液之 pH 在 3.5 與 8.0 之間，諸如在 4.0 與 7.5、4.0 與 5.0 或 4.5 與 7.0 之間。在另一實施例中，水性醫藥溶液之 pH 在 4.3 與 4.6 之間。

【0081】 在表 22 中，概述臨床試驗之早期資料，且該等資料顯示，就靜脈內及皮下注射而言，本發明之溶液當皮下投與時具有左旋多巴及卡比多巴之生物可用度。如可在第 12 圖及第 13 圖中可見，這導致患者之血液及血清中左旋多巴及卡比多巴濃度非常高。當與使用腸凝膠多度寧之經腸投與相比時，血液(第 12 B 圖)及血清(第 13 b 圖)中卡比多巴濃度明顯更好。不受理論束縛，提出本發明之 pH 範圍符合左旋多巴及卡比多巴之較高親脂性，其繼而增加物質之吸收速率及臨床效應。

【0082】藉由在混合後不久投與該溶液，可在所欲 pH 範圍下獲得左旋多巴及 / 或卡比多巴濃度甚至更高的醫藥上可接受之輸注溶液。

【0083】左旋多巴之吸收速率增加允許對個別患者進行個性化。取決於患者所處之 PD 階段，達成治療效應所需之左旋多巴之量將有所不同。當達成預期治療效應例如罹患帕金森氏病之患者之開關症狀減少時，達到治療效應。受試者所需之治療有效量將取決於例如受試者之身材、健康、年齡及患者所處之帕金森氏病之階段。本揭露中左旋多巴之快速吸收允許調整醫藥溶液之流速，直至達成各個別患者之所欲效應。

【0084】此外，卡比多巴之生物可用度之程度較高將使醫藥溶液中卡比多巴之濃度減小。這為有益的，因為減小卡比多巴濃度亦將減小由卡比多巴分解產生之毒性副產物肼之濃度。

【0085】配方允許儲備溶液及緩衝溶液之即時混合之事實實現本發明中之「在線」投與方法，其中可將特定儲備溶液及緩衝溶液連續混合，且可連續投與所得輸注溶液。這對於連續皮下輸注特別有利，其中可在緩慢的連續輸注之時程期間連續混合輸注溶液，條件是完全新鮮的輸注溶液。此一方法使用先前技術中之已知溶液或配方為不可能的，但是本發明之溶液之固有性質允許快速的在線混合，且由於以下快速的在線投與，API 之任何降解將完全

在醫藥法規之限度內。在表21中，概述使用本發明之溶液及在線混合系統之在線混合實驗之結果。

【0086】 在一個實施例中，水性醫藥溶液係在將水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合之後2小時內，諸如90分鐘、60分鐘、50分鐘、40分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內，向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與。

【0087】 在一個實施例中，將水性緩衝溶液及水性儲備溶液連續混合，且將由此獲得之水性醫藥溶液向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者連續投與。

【0088】 在一個實施例中，水性醫藥溶液係在將水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合之後1小時內，諸如50分鐘、40分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內，向罹患中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之受試者投與。根據一個實施例，水性醫藥溶液係在將水性儲備溶液及水性緩衝溶液混合之後10分鐘、8分鐘、6分鐘、4分鐘、2分鐘或1分鐘內向罹患中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之受試者投與。

【0089】 在一個實施例中，水性醫藥溶液係在該水性醫藥溶液中15 wt%左旋多巴降解之前，諸如在10 wt%左旋多巴降解之前投與。

【0090】 在一個實施例中，自混合水性儲備溶液及水性緩衝溶液至向罹患中樞神經系統(central nervous

system; CNS) 疾病之受試者投與水性醫藥溶液的時間短於自混合水性儲備溶液及水性緩衝溶液至水性醫藥溶液中 15 wt% 諸如 10 wt% 左旋多巴降解的時間。

【0091】 儘管儲備溶液及緩衝溶液必須滿足針對足夠穩定性及溶解度之條件，但是所得水性醫藥溶液仍必須滿足上文所論述之標準(可控制之沉澱風險、合適之 pH 範圍、有限的 API 降解、有限的毒性副產物含量、可接受之重量滲透濃度等)以合適用於腸胃外投與。此意謂，含有穩定性經最佳化之左旋多巴之儲備溶液可能不但不合適用於與緩衝溶液混合，而且不產生用於治療中樞神經系統疾病之水性醫藥輸注液或注射溶液。這在下文進一步說明。因此，有必要專門設計儲備溶液及緩衝溶液以實現在混合之前、期間及之後均滿足必要參數之溶液。

【0092】 眾所周知，低 pH 值改良溶解度。然而，低 pH 值之儲備溶液將需要與強鹼性緩衝溶液混合，以達到對臨床使用較佳的 pH 值。如例如表 20 中所示，當在儲備溶液及緩衝溶液中使用高濃度或若干添加劑時，最終溶液之重量滲透濃度變得非常高。血漿中重量滲透濃度之正常人類參考範圍為每公斤 285 - 295 毫滲透克分子，且過高的重量滲透濃度將在細胞階層上不良地影響人體內之局部耐受性。因此，在一個實施例中，水性醫藥溶液之重量滲透濃度為 50 至 1400 mOsm/kg、較佳 100 至 1000 或甚至 200 至 600 mOsm/kg。

【0093】 在表1至7中所概述之實驗期間，評估儲備溶液之穩定性。發現，當冷凍時，pH值 <3 之左旋多巴儲備溶液具有優異的穩定性，4個月之後無顯著降解。pH高於3之含有左旋多巴及卡比多巴之溶液顯示隨時間推移之卡比多巴降解。

【0094】 在一個實施例中，水性儲備溶液含有至少10 mg/ml左旋多巴，諸如至少15、20、25、30、35或40 mg/ml左旋多巴。在一個實施例中，水性儲備溶液之pH小於2.0，諸如小於1.5、1.0或0.5。水性儲備溶液之pH可在0.0至2.0之範圍內，諸如0.0至1.5、0.0至1.0或0.0至0.5。

【0095】 為了提供低pH，水性儲備溶液可包含生理上可接受之酸，較佳無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。在一個實施例中，生理上可接受之酸為HCl。較佳的是，水性儲備溶液包含至少30 mM HCl，諸如至少50 mM HCl、100 mM HCl或150 mM HCl。在一個實施例中，生理上可接受之酸為乙酸、乳酸、酒石酸、順丁烯二酸、碳酸氫鈉或磷酸鈉。水性儲備溶液可包含多於一種生理上可接受之酸。

【0096】 在一些實施例中，本文所揭示之水性儲備溶液可包含至少一種安定劑。安定劑可為偏亞硫酸氫鈉。偏亞硫酸氫鈉為較佳安定劑，因為發現其對儲備溶液之長期儲存有積極作用。偏亞硫酸氫鈉(亦稱為焦亞硫酸鈉)為化學式 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 之無機化合物。偏亞硫酸氫鈉在肝中氧化成

硫酸鹽，其在尿液中排泄，從而可每天攝入數十毫克而不引起不良效應。

【0097】 如表5中所概述之實驗所見，溶液(例如水性儲備溶液)之除氣亦對長期穩定性以及某些實驗結果之再現性及一致性有積極作用。在一個實施例中，水性儲備溶液為已除氣的；諸如藉由將惰性氣體例如氮氣鼓泡通過儲備溶液。根據一個實施例，緩衝溶液係使用惰性氣體諸如氮氣來除氣，使該惰性氣體鼓泡通過溶液。

【0098】 包括DOPA去羧酶抑制劑為有利的，因為其防止血漿中左旋多巴在全身循環中之代謝。DOPA去羧酶抑制劑之實例為卡比多巴、苄絲肼、甲基多巴及DFMD (α -二氟甲基-DOPA)。COMT抑制劑同樣常與用於治療帕金森氏病之其他藥物組合。COMT抑制劑抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶之作用，兒茶酚-O-甲基轉移酶為涉及降解神經傳遞物之酶。COMT抑制劑之實例為恩他卡朋、托卡朋、奧皮卡朋及硝替卡朋。單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor; MOAI)抑制已在治療帕金森氏病中使用之單胺氧化酶家族(因此影響多巴胺能神經元)之活性。MOAI之實例為雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺。

【0099】 因此，根據一個實施例之水性醫藥溶液進一步包含至少一種酶抑制劑。在一些實施例中，儲備溶液包含至少一種多巴去羧酶(DDC)抑制劑，或至少一種兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，或至少一種單胺氧化酶

(MAO-B) 抑制劑，或其組合。多巴去羧酶(DDC) 抑制劑可選自由一水合卡比多巴、苄絲肼、甲基多巴及DFMD (α -二氟甲基-DOPA) 所組成之群。兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT) 抑制劑可選自由恩他卡朋、托卡朋及硝替卡朋所組成之群。單胺氧化酶(MAO-B) 抑制劑可選自由雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺所組成之群。

【0100】 出於混合後達成在特定時段內具有所欲性質(諸如所欲pH值、良好的緩衝容量、最少API降解)、毒性副產物之含量最少及可接受之重量滲透濃度水準等的水性醫藥溶液之目的，水性緩衝溶液經設計以匹配儲備溶液之性質。緩衝溶液之一個重要性質為增加混合溶液之pH同時保持儲備溶液組分不沉澱。在一個實施例中，水性緩衝溶液之pH為至少4.0。水性緩衝溶液之pH可在4至12之範圍內，諸如4至9，諸如4至7.5，諸如4至6。在一個實施例中，水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分，其具有至少一個在3與9之間諸如在5與7.5之間的pKa值。

【0101】 緩衝液在酸性或鹼性區中之pH可分別向緩衝劑中添加強酸(諸如鹽酸)或強鹼(諸如氫氧化鈉)來調整。替代地，可由酸及其共軛鹼之混合物製成緩衝液。例如，可由乙酸及乙酸鈉之混合物製成乙酸鹽緩衝液。類似地，可由鹼及其共軛酸製成鹼性緩衝液。當 $pH = pKa$ 時，緩衝劑之緩衝容量處於局部最大值。其在 $pH = pKa \pm 1$ 時降至最大值之33%且在 $pH = pKa \pm 1.5$ 時降至

最大值之 10 %。因此，實用之緩衝範圍為約 $pK_a \pm 1$ 。藉由合併 pK_a 值相差僅兩個單位或更少的緩衝液組分並調整 pH，可獲得多種緩衝液。緩衝容量與緩衝劑之濃度成比率，得到具有較小緩衝容量之稀溶液。

【0102】 有若干種可合併以得到合適緩衝溶液的醫藥上合適之緩衝液組分。此類合適之緩衝液組分之實例為：己二酸 - 酸度 / 鹼度 pH = 2.7 (在 25 °C 下之飽和溶液)；pH = 3.2 (在 25 °C 下之 0.1 % w/v 水性溶液)，

硼酸 - 酸度 / 鹼度 pH = 3.5 - 4.1 (5 % w/v 水性溶液)，

碳酸鈣 - 酸度 / 鹼度 pH = 9.0 (10 % w/v 水性分散液)，

乳酸鈣 - 酸度 / 鹼度 pH = 6.0 - 8.5 (10 % 水性溶液)，

鄰酸三鈣 - 酸度 / 鹼度 pH = 6.8 (20 % 在水中之漿料)，

一水合檸檬酸 - 酸度 / 鹼度 pH = 2.2 (1 % w/v 水性溶液)，

二乙醇胺 - 酸度 / 鹼度 pH = 11.0 (0.1 於水性溶液中)，

甘胺酸 - 酸度 / 鹼度 pH = 4 (0.2 M 水溶液)，

順丁烯二酸 - 酸度 / 鹼度 pH 2 (在 25 °C 下之 5 % w/v 水性溶液)，

甲硫胺酸 - 酸度 / 鹼度 pH = 5.6 - 6.1 (1 % w/v 水性溶液)，

麩胺酸鈉 - 酸度 / 鹼度 pH = 7.0 (0.2 % w/v 水性溶液)，

檸檬酸鉀 - 酸度 / 鹼度 pH = 8.5 (飽和水性溶液)，

乙酸鈉 - 酸度 / 鹼度 pH = 7.5 - 9.0 (5 % w/v 水性溶液)，

碳酸氫鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 8.3$ (在 $25^{\circ}C$ 下之新鮮製備 0.1 m 水性溶液) ,

硼酸鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 9.0 - 9.6$ ($4\% \text{ w/v}$ 水性溶液) ,

碳酸鈉 - 酸度 / 鹼度強鹼性 ; $pH = 11.4$ (在 $25^{\circ}C$ 下之 $1\% \text{ w/v}$ 水性溶液) ,

二水合檸檬酸鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 7.0 - 9.0$ ($5\% \text{ w/v}$ 水性溶液) ,

乳酸鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 7$ (水性溶液) ,

磷酸氫二鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 9.1$ (在 $25^{\circ}C$ 下之 $1\% \text{ w/v}$ 無水物質之水性溶液) ,

磷酸二氫鈉 - 酸度 / 鹼度 $pH = 4.1 - 4.5$ (在 $25^{\circ}C$ 下之 $5\% \text{ w/v}$ 一水合物之水性溶液) ,

葡甲胺 - 酸度 / 鹼度 $pH = 10.5$ ($1\% \text{ w/v}$ 水性溶液) ,
及胺丁三醇 (trometamol) 。

【0103】 緩衝液組分可較佳為檸檬酸，其具有多用途功能，因為其既用作緩衝液組分又用作安定劑。本發明人所執行之測試明確地說明檸檬酸對本發明之API之穩定作用。US 8,815,950 B2 教示，檸檬酸之穩定作用在超過4之pH值下不存在或至少非常低。儘管如此，但是如可在表14至15中所見，使用兩溶液系統連同檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝系統意外地得到對於高於4之pH值亦非常好的穩定性。

【0104】 已報導，含有檸檬酸鹽作為緩衝劑之溶液可與若干含有生理上可接受之緩衝液之其他溶液諸如使用例

如組胺酸作為緩衝劑之溶液相比更易於在皮下注射之後引起疼痛。通常，剛剛皮下投與之後疼痛感最高，諸如在投與數分鐘之內，其後疼痛消散。即使如此，由皮下注射引起之疼痛為令人不愉快的狀況，其可限制患者順從性。

【0105】 本發明中，發現藉由使用低濃度(諸如30至70 mM，較佳40至60 mM)檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝系統，保留了檸檬酸鹽之積極作用同時可避免或最小化皮下注射之後的任何疼痛感。

【0106】 本發明使緩衝溶液中能夠包括可能不良地影響左旋多巴及/或卡比多巴之穩定性的組分，因為此類組分將直至將儲備溶液及緩衝溶液混合才與左旋多巴及/或卡比多巴接觸。此為本發明之另一優點，其開闢了多種改良穩定性、減少毒性代謝物之形成等的組分之使用。

【0107】 此外，向已經含有緩衝液組分檸檬酸(考慮到高pH值，可使用術語檸檬酸鹽)之水性緩衝溶液中添加另一緩衝液組分諸如低濃度磷酸鹽同時維持最終輸注溶液之可接受之重量滲透濃度為高度有利的。其增加覆蓋本發明之pH範圍的緩衝容量之範圍。此外且更重要的是，與僅包括檸檬酸鹽之情況相比，有可能達到緩衝溶液之更高pH值。僅使用檸檬酸鹽獲得之緩衝溶液之最大pH值為6.2(檸檬酸鹽之pKa值為3.13、4.76及6.40)。此外，添加磷酸鹽使緩衝溶液之pH達到7.6(磷酸鹽之pKa值為7.20)，同時仍維持良好的緩衝容量。以較高pH值開始使所得輸注溶液(混合之後)能夠達到5.1-5.4之pH範

圍。前述內容由實驗部分中陳述之實驗說明。考慮到皮下輸注時組織中API之吸收(如先前在描述中已提出)，此一pH範圍為最佳的。因此，在一個實施例中，所用之緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

【0108】 在表8至13中，概述將胺丁三醇(2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇(TRIS))用作水性緩衝液組分的實驗之結果。在一個實施例中，水性緩衝液組分為TRIS。

【0109】 在一些實施例中，水性緩衝溶液進一步包含增溶劑。增溶劑可選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP- β -環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。在一個實施例中，增溶劑為HP- β -環糊精。如可在表5、6及16中看出，濃度為約75 mg/ml之HP- β -環糊精改良物理穩定性。

【0110】 水性儲備溶液及水性緩衝溶液可較佳含有安定劑諸如穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其之組合。因此，

在一個實施例中，水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。在另一實施例中，安定劑係選自含有穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其組合之群。

【0111】 穩定劑可選自由以下所組成之群：膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、一水合卡比多巴、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙烯二醇15羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸钠、硼酸钠、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖、乙酸鋅及其類似者。

【0112】 在一個實施例中，穩定劑為生理上可接受之糖。生理上可接受之糖可為葡萄糖。在一個實施例中，葡萄糖濃度在5至100 mg/ml之範圍內。此外，生理上可接受之糖可為果糖、聚葡糖（例如聚葡糖70、聚葡糖60或聚葡糖40）或甘露醇。

【0113】 除其左旋多巴之穩定作用外，如表4中所示，葡萄糖可進一步對皮下注射期間其疼痛減輕效應有利。此外，有跡象指示葡萄糖可充當溫和的促凝血劑。似乎這些效應已經在較低葡萄糖濃度（諸如5至100 mg/ml）下存在，其為有利的，因為已顯示添加葡萄糖增加卡比多巴分解。當將葡萄糖連同檸檬酸鹽或檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝系統使用時，這些效應特別有利，因為添加葡萄糖可幫助減輕或緩和皮下注射含有檸檬酸鹽之溶液之後可能的疼痛

或瘀傷。因此，在一個實施例中，葡萄糖濃度為5至100 mg/ml。在一個實施例中，醫藥溶液不包含葡萄糖。

【0114】如表15中所示，葡萄糖可對卡比多巴有去穩定作用。據此，在一些實施例中，當存在卡比多巴時，葡萄糖之濃度為有限的。視情況，當存在卡比多巴時，水性醫藥溶液不包含葡萄糖。

【0115】抗氧化劑可選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉及其類似者。

【0116】防腐劑可選自由以下所組成之群：無水氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、聚葡萄糖、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

【0117】卡比多巴可用作儲備溶液中左旋多巴之較佳安定劑，此時其由於亦用作抑制劑而具有雙重效應。

【0118】偏亞硫酸氫鈉為可用於儲備溶液中之另一較佳安定劑，此時其改良溶解度並減少API之降解及毒性副產物之構建。偏亞硫酸氫鈉(亦稱為焦亞硫酸鈉)為化學式 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 之無機化合物。偏亞硫酸氫鈉在肝中氧化成硫

酸鹽，其在尿液中排泄，從而可每天攝入數十毫克而不引起不良效應。

【0119】藉由使用在線混合，輸注溶液可滿足醫藥產品之要求，只要自混合溶液之時間點至將溶液輸注至患者組織中之時間點小於90分鐘諸如小於50、20、10或1分鐘之後API之降解在規定的限度內即可。過飽和之此穩定窗口允許使用較高左旋多巴濃度，因此減少輸注體積。

【0120】在一個較佳實施例中，水性醫藥溶液係藉由混合I)及II)來提供，其中I)為水性儲備溶液，其在25℃下pH小於2.8，其包含：a)無菌水，b)左旋多巴，c)至少一種酶抑制劑，d)至少一種生理上可接受之酸，e)至少一種生理上可接受之安定劑，其中儲備溶液在混合之後以氮氣鼓泡。II)為水性緩衝溶液，其在25℃下之pH為至少4.0，其包含：f)無菌水，g)至少一種生理上可接受之緩衝液組分，h)至少一種生理上可接受之安定劑及/或增溶劑。水性醫藥溶液可為過飽和的，且係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後24小時內，諸如16小時、12小時、6小時、4小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內，向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與。

【0121】包含10 mg/ml左旋多巴及1.25 mg/ml (1:8)卡比多巴之此一特定組成物之實例係藉由混合I)及II)來製備，其中I)為1000 ml水性儲備溶液，其含有：a) 963 g純化水，b) 43.3 g 5 M HCl，其中將該溶

液以氮氣吹掃，c) 20 g 微粒化左旋多巴，d) 2.71 g 一水合卡比多巴(等效於2.5 g 卡比多巴)，其中將該溶液再次以氮氣吹掃。II) 為水性緩衝溶液，其含有：e) 968 g 純化水，f) 64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，g) 3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，h) 3.67 g 1 M HCl。

【0122】 更詳細地，使用以下組分、步驟及方法製備此組成物：如下製備1000 ml 20 mg/ml 左旋多巴及2.5 mg/ml 卡比多巴儲備溶液：將963 g 水倒入配備有磁攪拌器之Duran瓶中，隨後添加43.3 g 5 M 鹽酸(HCl)，隨後將溶液以氮氣吹掃直至殘餘氧氣含量 <0.1 ppm，隨後添加20 g 微粒化左旋多巴，隨後添加2.71 g 一水合卡比多巴(等效於2.5 g 卡比多巴)。使用磁攪拌器攪拌所得溶液，直至所有物質溶解於溶液中。量測pH至約1。將溶液再次以氮氣吹掃直至殘餘氧氣含量 <0.1 ppm。如下製備緩衝溶液：將968 g 水倒入配備有磁攪拌器之Duran瓶中，隨後添加64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，隨後添加3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，隨後添加3.67 g 1 M 鹽酸HCl，隨後使用磁攪拌器攪拌溶液，直至所有物質溶解。量測pH並使用1 M HCl (在溶液過於鹼性之情況下)及1 M 氫氧化鈉(NaOH) (在溶液過於酸性之情況下)調整至7.6。

【0123】 在Pedro Chana等人中，提出卡比多巴穩定性之研究。研究證實，溶液中之卡比多巴為不穩定的化合物且在段時間內自然降解。沒有研究之環境因素減少降解且在24 h內維持穩定性，且觀察到在24 h內左旋多巴及

卡比多巴水性溶液中近50%卡比多巴降解概況。API之降解(自生產出醫藥產品之時間點至向患者投與之時間)必須在給定限度內。通常各API濃度之降低必須低於其原始值之10%，較佳實質上更低。因此，API降解不僅僅為架儲期問題，其實還可能表示登記為醫藥產品之監管阻礙。其實，此項技術中若干有前景的左旋多巴及卡比多巴溶液可能實際上不能登記為醫藥產品。

【0124】 卡比多巴降解成毒性副產物諸如肼及3,4-二羥基苯基丙酮(DHPA)。表7呈現左旋多巴及卡比多巴隨時間推移之化學降解。在其他實驗中，諸如表15中所概述之實驗，呈現短期物理穩定性、左旋多巴及卡比多巴之降解及DHPA之累積。

【0125】 在一個實施例中，在混合儲備溶液及水性緩衝溶液之後1分鐘後，諸如5、10、15、20、30、40、50、60或90分鐘後，水性醫藥溶液中左旋多巴之降解小於15%。

【0126】 在另一實施例中，水性醫藥溶液包含一水合卡比多巴，其中一水合卡比多巴之降解在混合儲備溶液及水性緩衝溶液之時間點後1分鐘之後諸如5、10、20、30、40、50、60或90分鐘之後小於15%。

【0127】 在一個實施例中，水性醫藥溶液包含一水合卡比多巴，其中在水性醫藥溶液中15 wt%卡比多巴降解之前，諸如在10 wt%卡比多巴降解之前投與水性醫藥溶液。

【0128】 在一個實施例中，水性醫藥溶液包含一水合卡比多巴，且自混合水性儲備溶液及水性緩衝溶液至向罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者投與水性醫藥溶液的時間短於自混合直至水性醫藥溶液中15 wt% 諸如10 wt%左旋多巴或卡比多巴降解的時間。

【0129】 在另一實施例中，混合儲備溶液及水性緩衝溶液之時間點後1分鐘之後諸如5、10、20、30、40、50或60分鐘之後，DHPA(3,4-二羥基苯基丙酮)之水準低於卡比多巴(CD)之5 mg%，且胍之水準低於卡比多巴(CD)之1 mg%。

【0130】 左旋多巴主要用於治療帕金森氏病。然而，亦使用左旋多巴治療其他多巴胺相關病症，諸如不寧腿症候群。在一個實施例中，CNS疾病選自由以下所組成之群：帕金森氏病、非典型帕金森症、阿茲海默氏病、不寧腿症候群(Restless Legs Syndrome; RLS)及神經性精神病之群；較佳的是，該CNS疾病為帕金森氏病。

【0131】 在另一實施例中，CNS疾病為併發症期之帕金森氏病。該溶液亦可有益於其他病症，諸如其他運動障礙(緊張不足、進行性核上性麻痺[progressive supranuclear palsy; PSP]、抗精神病藥物惡性症候群[neuroleptic malignant syndrome; NMS]、原發性精神障礙(精神分裂症、情感障礙、人格障礙)、內分泌失調(糖尿病、自發性肥胖、腦垂腺低能症)、肝病(酒

精性硬化、脂肪性肝炎、肝性腦病變)、心血管疾病及氣喘。

【0132】 如上文所述，水性醫藥溶液之獨特性質，諸如生理上可接受之 pH 範圍及高左旋多巴濃度，使其合適於用作醫藥輸注液或注射溶液。儘管在短時間跨度期間注射大量溶液以快速達到左旋多巴之高治療水準可為有利的，但是最佳的治療效應係使用連續投與達到的，因為已顯示此舉防止延長左旋多巴使用的若干副作用。

【0133】 皮下輸注為合適的投與途徑，因為其為得到充分證明的技術且已知對需要藉由低輸注速率進行投與的藥物(諸如胰島素及嗎啡)高度有效。皮下組織具有很少的血管，導致吸收速率緩慢、持續。因此，在一個實施例中，水性醫藥溶液為醫藥輸注液或注射溶液，且在另一實施例中，溶液用於連續投與。在另一實施例中，溶液用於腸胃外投與。在另一實施例中，腸胃外投與為皮下、靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內、腦室內或鞘內投與，投與模式為注射或輸注。在一個實施例中，腸胃外投與係連續達至多 24 小時，諸如 0.1 至 4 小時、諸如 4 至 6 小時、諸如 6 至 8 小時、諸如 8 至 12 小時、諸如 12 至 16 小時及諸如 16 至 20 小時。在一個實施例中，溶液意欲用於注射。

【0134】 如上文所述，專利 JP 54105221 中及專利申請案 WO 2012/066538 A1 中所述之輸注溶液全部具有在 9 至 10 之範圍內的 pH 值。因此其不合適於連續腸胃外投與。對 WO 2012/066538 A1 中所述之產品進行之臨

床研究顯示，直至治療開始之後6至8小時仍未達到血漿中左旋多巴之治療水準(罹患併發症期PD之患者)。與此相反，使用本發明對併發症期PD患者執行之藥物動力學研究表明，自開始投與之時間點後小於一小時內便可達到左旋多巴之治療水準。若干因素可對此有幫助，但是本發明之溶液之pH範圍可能增加左旋多巴之吸收速率及臨床效應。在本發明之一個實施例中，當治療罹患併發症期帕金森氏病之患者之開關症狀時，在開始投與之時間點後小於3小時內，諸如2小時、1小時、50分鐘、40分鐘、30分鐘、20分鐘或10分鐘內達到治療水準。

【0135】此外，對本發明之快速反應使得能夠(藉由改變輸注速率)調整左旋多巴血漿濃度以滿足不同PD患者之左旋多巴需要之短期變化。在本發明之另一實施例中，可在足夠短以使左旋多巴需要有所不同的個別患者之開關症狀最少的時間週期內藉由調整輸注速率來調整左旋多巴之血漿水準。在第12圖及第13圖中，顯示三名患者之左旋多巴及卡比多巴之平均血液及血漿水準。如所看出，本發明之溶液能夠快速到達並維持所欲治療水準。

【0136】其他投與途徑亦為可能的，諸如將本發明之溶液用於向十二指腸投與。然而，如早期指出，經由十二指腸之投與通常需要穿過腹壁之探針。在一個實施例中，水性醫藥溶液意欲用於腸內投與，較佳十二指腸投與。

【0137】本發明之配方允許儲備溶液及緩衝溶液之即時混合的事實使得能夠使用「在線」投與系統。在表21

中，概述使用本發明之溶液及在線混合系統之在線混合實驗之結果。即使在將儲備溶液及緩衝溶液混合之後很長時間，API之降解及DHPA之水準仍完全在規定的限度內。

【0138】 在另一實施例中，提供一種套組，其用於提供用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液。如已經概述，水性醫藥溶液包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，且pH在3.0至8.5之範圍內。在一些實施例中，該套組包含：

(a) 水性儲備溶液，其包含左旋多巴，該水性儲備溶液在25℃下之pH小於2.8；

(b) 水性緩衝溶液，其用於增加該水性儲備溶液之pH，其包含緩衝液組分且在25℃下之pH為至少4.0。

【0139】 在一些實施例中，該套組包含：

(a) 水性儲備溶液，其包含左旋多巴，該儲備溶液在25℃下之pH大於或等於8.0；及

(b) 水性緩衝溶液，其用於減小該水性儲備溶液之pH，其包含緩衝液組分且在25℃下之pH不多於6.0。

【0140】 套組之水性儲備溶液可為本文所揭示之水性儲備溶液之任一者。水性緩衝溶液可為本文所揭示之水性緩衝溶液之任一者。

【0141】 在一些實施例中，上文套組之任一者進一步包含：

(c) 混合構件1，其用於混合該等溶液a)及b)；及

(d) 輸出構件2，其用於運輸步驟c)之該混合溶液。

【0142】輸出構件可為連接器，諸如聯結器或接頭。對於投與，輸出構件可包含或連接注射或輸注構件20，諸如注射器針。針可由塑膠製成，以使針材料與混合水性醫藥溶液之間的化學反應最少及/或增加投與混合水性醫藥溶液期間患者之舒適度。

【0143】水性醫藥溶液可為醫藥輸注液或注射溶液。因此，針對投與模式選擇注射或輸注構件。水性醫藥溶液可用於連續投與。其可用於腸胃外投與。在另一實施例中，水性醫藥腸胃外投與為皮下、靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內、腦室內或鞘內投與，投與模式為注射或輸注。

【0144】在一個實施例中，套組用於治療中樞神經系統(CNS)疾病。

【0145】儲備溶液及緩衝溶液之隔室可呈兩個部件壓在一個袋子中(如第11A圖中所見)或為分開的。藉由懸掛袋子，溶液可通過混合構件1重力給料至輸出構件2。使用密封隔室，可獲得無菌、易於使用、改良的控制及較低的總成本。亦可使用流量調節器諸如滾軸夾控制流速。

【0146】根據實施例之替代簡化形式，水性儲備溶液及水性緩衝溶液可呈兩個部件壓在一個袋子中，其中兩個部件之間的障壁可移除或為臨時的。例如，如可在第14圖中所見，兩個部件可由可穿孔障壁31分開，其可藉由將兩個部件壓在一起來移除，得到包含僅一個含有互混的兩種溶液的部件以及輸出構件2的袋子。若為如此，藉由推

動袋子，使溶液在袋子中來回運動，使儲備溶液及緩衝溶液混合來促進混合。由於儲備溶液及緩衝溶液允許簡單的混合程序之事實，所以此一實施例為可能的。隨後可藉由在溶液之時限內向患者之單一泵送（或可能重力給料）來促進投與。所得溶液亦可呈推注注射來直接注射。然而，此簡化實施例對於亞穩態諸如過飽和溶液非係最佳的。此外，延長了混合至投與的時間。而且，此一簡化實施例可能在一些臨床環境中為可接受的。

【0147】 使用泵實現所遞送之流速及總量之精確控制。根據一個實施例，將泵4用於將溶液運輸至並通過混合構件至輸出構件。第11B圖顯示此一系統之示意圖解。在此一套組中，混合構件包含兩個隔室3A、3B、泵4及混合室10，其中第一隔室3A容納水性儲備溶液且第二隔室3B容納水性緩衝溶液。泵4經配置以將溶液自隔室3A、3B運輸至混合室10。混合室10經配置以提供接收之水性儲備溶液及接收之水性緩衝溶液之混合，且其中泵4進一步經配置以用於將混合水性醫藥溶液自混合物運輸至輸出構件2。

【0148】 混合構件1可包含兩個泵4，第一泵4連接至第一隔室3A，且第二泵4連接至第二隔室3B。這實現各泵所遞送之流速及總量之精確控制，使得能夠使用不同混合比率的儲備溶液及緩衝溶液。因為使用緩衝系統，所以只要緩衝液具有緩衝容量，混合溶液之pH將自緩衝液平衡點非常緩慢地變化。在一個實施例中，儲備溶液與緩衝溶

液比率為 10:1 至 1:10，諸如 5:1 至 1:5，諸如 2:1 至 1:2，諸如 1:1。

【0149】 可使用任何合適於受控輸注之泵。其包括任何用於使流體運動的系統，諸如使用真空或滲透動力之系統。在一個實施例中，泵 4 為注射泵、體積量測泵、蠕動泵或移動式泵。

【0150】 在一個實施例中，套組進一步包含導管 5 A、5 B、5 C。溶液隔室 3 A、3 B 可藉由第一導管 5 A 及第二導管 5 B 連接至混合室 10，且混合室可藉由第三導管 5 C 連接至輸出構件 2。執行之實驗證實，不透明的導管及/或隔室可限制左旋多巴及/或卡比多巴之降解。這表明降解反應可在地一定程度上受光誘導。容器 3 A、3 B 及/或導管 5 A、5 B、5 C 可為不透明的或 UV 吸收的。

【0151】 在某些設計中，諸如當整個混合構件 1 定位於卡片或薄片上時，混合室 10 可在不使用導管之情況下直接連接至含有水性儲備溶液及水性緩衝溶液之隔室 3 A、3 B。類似地，混合構件 1 可在不使用導管之情況下直接連接至輸出構件 2。這亦可為將混合構件整合於袋子中的情況，諸如第 11 A 圖中所示。

【0152】 存在或可開發出若干不同種類的混合室 10，包括 Y 型連接器 11，其將兩種溶液在接點處合併成一種溶液，至形狀主動混合溶液的通道。因此，在一個實施例中，混合室 10 是雙向 Y 型連接器 11。在另一實施例中，雙向 Y 型連接器 11 為「雙向 Y' 型連接器組」。可於在線系統

中使用之此一連接器之實例為 Becton, Dickinson and Company 之雙向 Y 型連接器 11 或類似裝置。

【0153】亦可藉由使流體運動通過某些通道形狀來積極地促進混合，諸如螺旋形通道，混合水性醫藥溶液經引導通過螺旋形通道，從而由於運輸通過通道時施加於溶液上至離心力而增強混合。在一個實施例中，混合室 10 由螺旋形通道 12 構成/容納螺旋形通道 12，以供混合兩種溶液。其他形狀可為文丘里混合器 13，即使用收縮部部分引起文丘里效應以促進混合的通道。混合亦可利用主動混合工具。在一個實施例中，混合室 10 容納電動混合工具 14，諸如活塞、螺桿、螺槳或類似裝置。混合構件在第 11A-D 圖中圖形地概述。

【0154】為了便於容易地使用套組，儲備溶液及緩衝溶液需要合適的儲存容器。通常，將用於輸注的醫療溶液儲存於封閉系統中以防止所含溶液與大氣接觸。較佳的是，溶液容器亦必須能夠確保所含溶液之高壓滅菌。在本發明之一個實施例中，容器為注射器、袋子、瓶子或匣。

【0155】合適於腸胃外投與之溶液必須不含有污染物，諸如結晶或沉澱的粒子。因此，在投與之前過濾輸注溶液為有利的。此項技術中有若干不同的過濾器類型，諸如可使用微生物過濾器或粒子過濾器。在一個實施例中，套組進一步包含過濾器 6，諸如微生物過濾器或粒子過濾器，以供在腸胃外投與之前過濾溶液。過濾器 6 配置在混合室 1 之下游。

【0156】 為了便於使用套組之患者之活動能力增加，提供適宜大小的套組為有利的。套組可具有體積允許全天連續使用的溶液隔室3A、3B。或者，溶液隔室3A、3B可相對較小且在一天中被更換。因此，在一個實施例中，容器之體積足以使罹患中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之受試者能夠連續治療至少4小時，諸如4至6小時，諸如6至10小時，諸如10至16小時，諸如16至24小時。在一個實施例中，隔室3A、3B可經更換或再填充，較佳的是更換。在另一實施例中，隔室3A、3B即使在連續投與期間也可以再填充或更換。在一個實施例中，容器之體積為每個容器10至1000 ml，諸如每個容器50至500 ml，諸如每個容器100至250 ml。

【0157】 使用可更換隔室3A、3B，只要在清空時更換隔室3A、3B，治療就可為連續的。在一個實施例中，隔室3A、3B可在24小時週期期間由新隔室3A、3B更換2次、3次、4次、5次或6次，使得受試者能夠連續治療24小時。在一個實施例中，更換隔室3A、3B所需的時間週期少於10分鐘，諸如8分鐘、6分鐘、3分鐘或1分鐘。

【0158】 為了實現靈活性，套組可包含控制構件7。這可簡單地為泵4之開/關控制，但其亦可有助輸注速度之控制，且可通過變化儲備溶液與緩衝溶液比率來控制混合溶液之組成。因此，在一個實施例中，套組進一步包含控制構件7，以控制泵4之流動速度。因此，可控制輸注速度、輸注持續時間及/或在使用兩個泵4的情況下，改變儲備溶

液與緩衝溶液比率。在另一實施例中，套組進一步容納電池組，以為主動組件(諸如泵4、混合室10及/或控制構件7)供電。控制構件7亦可包括安全特徵以避免危險諸如不受控制的流動(引起劑量過度)、不受控制的流動不足(引起劑量不足)、反向流動(可自患者虹吸血液)及線路中之空氣(可引起空氣栓塞)。此外，泵4及/或控制構件7較佳不具有單點故障，即沒有單一的故障原因引起泵無聲地無法正常運行而不觸發(聽得見的)錯誤指示。控制構件7亦可存儲治療事件之內部電子日誌。

【0159】 為了能夠在任何位置容易地使用套組，套組亦可包含在使用期間實用的其他組件。在一個實施例中，套組進一步包含一副手術手套、清潔巾、消毒劑。在另一實施例中，套組包含手冊。

【0160】 根據本發明，亦提供一種用於提供水性醫藥溶液之集合。在一些實施例中，集合包含：水性儲備溶液，其在25℃下之pH小於2.8。儲備溶液包含無菌水、左旋多巴、至少一種酶抑制劑、至少一種生理上可接受之酸及至少一種安定劑。儲備溶液較佳在製備之後以氮氣鼓泡。集合進一步包含水性緩衝溶液，其在25℃下之pH為至少4.0。水性緩衝溶液包含：無菌水、至少一種緩衝液組分及至少一種安定劑及/或增溶劑。

【0161】 在其他實施例中，集合可包含任何先前所述之儲備溶液及緩衝溶液或這些溶液之特徵。根據一實施例，本發明提供一種連續製備用於治療中樞神經系統

(central nervous system; CNS) 疾病之水性醫藥溶液之方法，水性醫藥溶液合適於連續腸胃外或腸內投與。該方法包含以下步驟：連續混合包含左旋多巴之儲備溶液流及水性緩衝溶液流，該儲備溶液在 25℃ 下之 pH 小於 2.8，該緩衝溶液在 25℃ 下之 pH 為至少 4.0，從而自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流。水性醫藥溶液包含至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如至少 6、7、8、9、10、15 或 20 mg/ml 溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在 5 至 20 mg/ml 溶解左旋多巴之範圍內，諸如在 5 至 15 mg/ml 或 5 至 10 mg/ml 溶解左旋多巴之範圍內。

【0162】 連續製備配方的事實實現本發明中之「在線」投與方法，其中可將特定儲備溶液及緩衝溶液連續混合，且可連續投與所得輸注溶液。這對於連續皮下輸注特別有利，其中可在緩慢的連續輸注之時程期間連續混合輸注溶液，條件是完全新鮮的輸注溶液。由於連續製備接著快速在線投與，API 之任何降解均可完全在醫藥法規之限度內。

【0163】 在其他實施例中，連續製備用於治療中樞神經系統(CNS) 疾病之水性醫藥溶液之方法可包含任何先前所述之水性醫藥溶液、儲備溶液及緩衝溶液或這些溶液之任何特徵。本文在上文已論述各種溶液之較佳態樣。

【0164】 根據一實施例，本發明係關於一種治療中樞神經系統(central nervous system; CNS) 疾病之方法。在一些實施例中，該方法包含以下步驟：連續混合包

含左旋多巴之儲備溶液流及水性緩衝溶液流，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流，其包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml或5至10 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內；及向罹患中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之受試者連續投與獲得之水性醫藥溶液。

【0165】 本文已關於其他實施例描述治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之其他特徵、態樣及實施例，例如水性醫藥溶液在治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病中之用途，且此類特徵、態樣及實施例可等同地關於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法適用。

【0166】 顯然，本文所揭示之化合物及醫藥組成物可用於製造用於如本文所揭示之此類治療及預防的藥物。一個此類實施例係關於根據本發明之水性醫藥溶液用於製造用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之藥物之用途。藥物係根據先前實施例向患者投與。

【0167】 類似地，本文所揭示之化合物及組成物顯然亦可用於治療或預防如本文已揭示之此類疾病及病症之方

法。此一方法包括向需要此一治療之受試者投與有效量化合物或醫藥組成物之步驟。

【0168】 本發明之一些經進一步編號之實施例係關於：

1. 一種用於治療中樞神經系統(*central nervous system*; *CNS*)疾病之水性醫藥溶液，該水性藥溶液包含，

至少5 mg/ml溶解左旋多巴，且其pH在3.0至8.5之範圍內，其中該溶液係藉由混合以下來提供：

a) 水性儲備溶液，其包含左旋多巴，且該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8；及

b) 水性緩衝溶液，其用於增加該儲備溶液之pH，其包含至少一種緩衝液組分，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0，

其中該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後24小時內，諸如16小時、12小時、6小時、4小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內，向罹患中樞神經系統(*central nervous system*; *CNS*)疾病之受試者投與。

2. 如實施例1供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液為醫藥輸注液或注射溶液。

3. 如實施例1或2供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液係腸內或腸胃外諸如腸胃外投與。

4. 如實施例3供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液係腸胃外投與。

5. 如實施例 4 供使用之水性醫藥溶液，其中該腸胃外投與為皮下、經皮、靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內、腦室內或鞘內，投與模式為注射或輸注。

6. 如實施例 3 供使用之水性醫藥溶液，
其中

該腸內投與為十二指腸投與。

7. 如實施例 1 至 6 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該投與係連續達 12 小時，諸如 24 小時。

8. 如實施例 1 至 8 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液係在該水性醫藥溶液中 15 wt% 左旋多巴降解之前，諸如在 10 wt% 左旋多巴降解之前投與。

9. 如實施例 1 至 14 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 1 小時內，諸如 50 分鐘、40 分鐘、30 分鐘、20 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內，向罹患中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之受試者投與。

10. 如實施例 1 至 9 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中將該水性緩衝溶液及水性儲備溶液連續混合，且將由此獲得之水性醫藥溶液向罹患中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之受試者連續投與。

11. 如實施例 1 至 10 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

12. 一種用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液，該水性藥溶液包含：

至少5 mg/ml溶解左旋多巴，且其pH在3.0至8.5之範圍內，

其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

13. 如實施例12供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液係藉由混合以下來提供：

a) 水性儲備溶液，其包含左旋多巴，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8；及

b) 水性緩衝溶液，其用於增加該儲備溶液之pH，其包含至少一種緩衝液組分，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0。

14. 如實施例1至13中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml或5至10 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內。

15. 如實施例1至14中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液之pH為3.5至8.0，諸如4.0至7.5、4.5至7.0或5.0至5.5。

16. 如實施例1至10或12至15中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性儲備溶液包含至少10 mg/ml左旋

多巴，諸如至少 15、20、25、30、35 或 40 mg/ml 左旋多巴。

17. 如實施例 1 至 10 或 12 至 16 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性儲備溶液之 pH 小於 2.0，諸如小於 1.5、1.0 或 0.5；較佳的是，該水性儲備溶液之 pH 在 0.0 至 2.0 之範圍內，諸如 0.0 至 1.5、0.0 至 1.0 或 0.0 至 0.5。

18. 如實施例 1 至 10 或 12 至 17 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸。

19. 如實施例 18 供使用之水性醫藥溶液，其中該生理上可接受之酸為無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。

20. 如實施例 19 供使用之水性醫藥溶液，其中該無機酸為鹽酸 (HCl)；較佳的是，該水性儲備溶液包含至少 30 mM HCl，諸如至少 50 mM HCl、100 mM HCl 或 150 mM HCl。

21. 如實施例 20 供使用之水性醫藥溶液，其中該生理上可接受之酸為乙酸。

22. 如實施例 1 至 10 或 12 至 21 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性儲備溶液進一步包含至少一種安定劑。

23. 如實施例 1 至 10 或 12 至 22 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性儲備溶液已除氣；諸如藉由在與該

水性緩衝溶液混合之前，將惰性氣體例如氮氣鼓泡穿過該水性儲備溶液。

24. 如實施例1至23中任一項供使用之水性醫藥溶液，其進一步包含至少一種酶抑制劑。

25. 如實施例24供使用之水性醫藥溶液，其中該酶抑制劑係選自由以下所組成之群：多巴去羧酶(DDC)抑制劑、兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑及單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑。

26. 如實施例25供使用之水性醫藥溶液，其中該酶抑制劑為：

a. 多巴去羧酶(DDC)抑制劑，其選自由一水合卡比多巴、苄絲肼、甲基多巴及DFMD(α -二氟甲基-DOPA)所組成之群；

b. 兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，其選自由恩他卡朋、托卡朋及硝替卡朋所組成之群；

c. 單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑，其選自由雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺所組成之群；或

d. 其組合。

27. 如實施例1至10或12至26中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性緩衝溶液之pH為至少4.0；較佳的是，該水性緩衝溶液之pH在4.0與12之間，諸如在4.0與9、4.0與7.5或4.0與6之間。

28. 如實施例1至10或12至27中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組

分，該至少一種緩衝液組分具有至少一個在3至9之範圍內諸如在5至7.5之範圍內之pK_a值。

29. 如實施例28供使用之水性醫藥溶液，其中該緩衝液組分為檸檬酸。

30. 如實施例28供使用之水性醫藥溶液，其中該等緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

31. 如實施例28供使用之水性醫藥溶液，其中該緩衝液組分為胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)。

32. 如實施例28供使用之水性醫藥溶液，其中該緩衝液組分為己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸钠、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉或此等化合物之二或更多者之混合物。

33. 如實施例1至10或11至32中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種增溶劑。

34. 如實施例33供使用之水性緩衝溶液，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP-β-環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍

他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

35. 如實施例34之水性醫藥溶液，其中該增溶劑為HP-β-環糊精，較佳的是，HP-β-環糊精以約75 mg/ml之濃度存在。

36. 如實施例1至11或13至35中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。

37. 如實施例36供使用之水性醫藥溶液，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其組合所組成之群。

38. 如實施例37供使用之水性醫藥溶液，其中該穩定劑為生理上可接受之糖。

39. 如實施例38供使用之水性醫藥溶液，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。

40. 如實施例39供使用之水性醫藥溶液，其中葡萄糖濃度在5至100 mg/ml之範圍內。

41. 如實施例37供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液不包含葡萄糖。

42. 如實施例37供使用之水性醫藥溶液，其中該穩定劑為膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、

環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸钠、硼酸钠、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

43. 如實施例37供使用之水性醫藥溶液，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

44. 如實施例37供使用之水性醫藥溶液，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

45. 如實施例36至44中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該溶液係藉由混合以下提供：

- I) 水性儲備溶液，其在25℃下之pH小於2.8，其包含：
 - a) 無菌水，
 - b) 左旋多巴，
 - c) 至少一種酶抑制劑，

d) 至少一種生理上可接受之酸，及

e) 至少一種安定劑，

其中該儲備溶液在製備之後以氮氣鼓泡，及

II) 水性緩衝溶液，其在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0，其包含：

f) 無菌水，

g) 至少一種緩衝液組分，及

h) 至少一種安定劑及 / 或增溶劑，

其中該水性醫藥溶液視情況為過飽和的，且係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 24 小時內，諸如 16 小時、12 小時、5 小時、4 小時、2 小時、1 小時、30 分鐘、20 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內，向罹患中樞神經系統 (CNS) 疾病之受試者投與。

46. 如實施例 36 至 54 中任一項供使用之水性醫藥溶液，其包含 10 mg/ml 左旋多巴及 1.25 mg/ml (1:8) 卡比多巴，該水性醫藥溶液係藉由混合以下來製備：

I) 1000 ml 水性儲備溶液，其包含：

a) 963 g 水，

b) 43.3 g 5 M HCl，

其中將該溶液以氮氣吹掃，

c) 20 g 微粒化左旋多巴，及

d) 2.71 g 一水合卡比多巴 (等效於 2.5 g 卡比多巴)，

其中將該溶液再次以氮氣吹掃，

II) 水性緩衝溶液，其包含：

- e) 968 g 水，
- f) 64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，
- g) 3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，及
- h) 3.67 g 1 M HCl。

47. 如實施例46供使用之水性醫藥溶液，其中該2.5 g 卡比多巴係呈2.71 g 一水合卡比多巴進行添加。

48. 如實施例1至10或12至47中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，醫藥組成物中至少85 wt.%該左旋多巴保持未降解達至少1分鐘，諸如達至少5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110或120分鐘。

49. 如實施例1至10或12至47中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，至少85 wt.-%一水合卡比多巴保持未降解達至少1分鐘，諸如達至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110或120分鐘。

50. 如實施例1至10或12至49中任一項之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，DHPA (3,4-二羥苯基丙酮)之水準小於卡比多巴(CD)之5 mg %且胍之水準小於卡比多巴(CD)之1 mg %達至少1分鐘，諸如達至少5、10、20、30、40、50或60分鐘。

51. 如實施例1至10或12至48中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中該水性醫藥溶液係在該水性醫藥溶液中15 wt%卡比多巴降解之前，諸如在10 wt%卡比多巴降解之前投與。

52. 如實施例1至51中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該水性醫藥溶液之重量滲透濃度為50至1400 mOsm/kg、較佳100至1000 mOsm/kg或200至600 mOsm/kg。

53. 如實施例1至52中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中該CNS疾病係選自由以下所組成之群：帕金森氏病、非典型帕金森症、阿茲海默氏病、不寧腿症候群(Restless Legs Syndrome; RLS)及神經性精神病之群；較佳的是，該CNS疾病為帕金森氏病。

54. 如實施例53供使用之水性醫藥溶液，其中該CNS疾病為併發症期之帕金森氏病。

55. 如實施例3至7中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中左旋多巴之血漿水準在開始投與之時間點後少於3小時內諸如在2小時、1小時、50分鐘、40分鐘、30分鐘、20分鐘或10分鐘內達到治療水準。

56. 如實施例3至7及55中任一項供使用之水性醫藥溶液，其中左旋多巴之血漿水準可在足夠短以使與帕金森氏病相關之開關症狀最少的時間週期內藉由調整輸注速率來調整。

57. 如實施例1至56中任一項之水性醫藥溶液，其中該溶液為腸內投與，較佳為十二指腸投與。

58. 如實施例1至54中任一項之水性醫藥溶液，其中該溶液意欲用於注射。

59. 一種用於提供根據前述實施例中任一項之水性醫藥溶液套組，該水性醫藥溶液用於治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病，該水性醫藥溶液包含至少 5 mg/ml 溶解左旋多巴且 pH 在 3.0 至 8.5 之範圍內，該套組包含：

a) 如前述實施例中任一項之包含左旋多巴之水性儲備溶液，該水性儲備溶液在 25 °C 下之 pH 小於 2.8

b) 如前述實施例中任一項之水性緩衝溶液，其用於增加該水性儲備溶液之 pH，其包含緩衝液且在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0；

c) 混合構件(1)，其用於混合該等溶液 a) 及 b)；及

d) 輸出構件(2)，其用於步驟 c) 之該混合溶液。

60. 如實施例59之套組，其中該輸出構件(2)包含或連接至注射或輸注構件(20)。

61. 如實施例60之套組，其中該注射或輸注構件(20)為針。

62. 如實施例61之套組，其中該針由塑膠製成。

63. 如實施例59至62中任一項之套組，其中該混合構件(1)包含兩個隔室(3A, 3B)、泵(4)及混合室(10)，其中第一隔室(3A)容納用於接收包含該水性儲備溶液之

容器的構件且第二隔室(3B)容納用於接收包含該水性緩衝溶液之容器的構件，該泵(4)經配置以將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液自該等隔室(3A, 3B)運輸至該混合室(10)，該混合室(10)經配置以提供該接收之水性儲備溶液及該接收之水性緩衝溶液之混合，且其中該泵(4)進一步經配置以用於將該等混合之水性醫藥溶液自該混合室運輸至該輸出構件(2)。

64. 如實施例63之套組，其中該混合構件(1)包含兩個泵(4)，該第一泵(4)連接至該第一隔室(3A)，且該第二泵(4)連接至該第二隔室(3B)。

65. 如實施例63或64之套組，其中該泵(4)為注射泵、體積量測泵、蠕動泵或移動式泵。

66. 如實施例63至65中任一項之套組，其中該第一隔室(3A)藉由第一導管(5A)連接至該混合室(10)，且該第二隔室(3B)藉由第二導管(5B)連接至該混合室(10)，且其中該混合室藉由第三導管(5C)連接至該輸出構件(2)。

67. 如實施例66之套組，其中該導管(5A, 5B, 5C)及/或該等隔室(3A, 3B)為不透明的或UV吸收的。

68. 如實施例63至65中任一項之套組，其中該混合室(10)在不使用導管之情況下直接連接至分別含有該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液之該等隔室(3A, 3B)。

69. 如實施例63至68中任一項之套組，其中該混合室(10)為雙向Y型連接器(11)，較佳為雙向Y'型連接器組；或

其中該混合室(10)包含螺旋形通道(12)以用於混合該兩種溶液；或

其中該混合室(10)包含文丘里混合器(13)；或

其中該混合室(10)容納電動混合工具(14)，諸如活塞、螺桿、螺槳或類似裝置。

70. 如實施例63至69中任一項之套組，其中隔室(3A, 3B)所接收之該等容器為注射器、袋子、瓶子或匣。

71. 如實施例63至70中任一項之套組，其中該套組進一步包含過濾器(6)，諸如微生物過濾器或粒子過濾器，其配置在該混合室(10)下游以用於在該水性醫藥溶液注射或輸注之前過濾該水性醫藥溶液。

72. 如實施例63至71中任一項之套組，其中該套組進一步包含控制該(等)泵(4)之控制構件(7)，實現該(等)泵(4)之流速之控制。

73. 如實施例63至72中任一項之套組，其中該套組進一步包含為主動組件諸如泵(4)、混合室(10)及/或控制構件(7)功能之電池組。

74. 如實施例63至73中任一項之套組，其中該等隔室(3A, 3B)之體積足以使罹患中樞神經系統(CNS)疾病之受試者能夠連續治療達至少4小時，諸如4至6小時，諸如6至10小時，諸如10至16小時，諸如16至24小時；較

佳的是，該等隔室(3 A，3 B)之各者之體積為10至1000 ml，諸如50至500 ml，諸如100至250 ml。

75. 如實施例63至74中任一項之套組，其中隔室(3 A，3 B)所接收之該等容器可替換或再填充。

76. 如實施例63至75中任一項之套組，其中隔室(3 A，3 B)所接收之該等容器可在24小時週期期間替換2次、3次、4次、5次或6次，使受試者能夠連續治療24小時。

77. 如實施例76之套組，其中替換容器之時間週期少於10分鐘，諸如8分鐘、6分鐘、3分鐘及1分鐘。

78. 如實施例59至77中任一項之套組，其中該套組進一步包含一副手術手套、清潔巾及消毒劑。

79. 一種用於提供水性醫藥溶液之集合，其包含：

I) 水性儲備溶液，其在25℃下之pH小於2.8

其包含：

a) 無菌水，

b) 左旋多巴，

c) 至少一種酶抑制劑，

d) 至少一種生理上可接受之酸，及

e) 至少一種安定劑，

及

II) 水性緩衝溶液，其在25℃下之pH為至少4.0，其包含：

f) 無菌水，

g) 至少一種緩衝液組分，及

h) 至少一種安定劑及/或增溶劑。

80. 如實施例79之集合，其中該水性儲備溶液包含至少10 mg/ml左旋多巴，諸如至少15、20、25、30、35或40 mg/ml左旋多巴。

81. 如實施例79或80之集合，其中該水性儲備溶液之pH小於2.0，諸如小於1.5、1.0或0.5；較佳的是，該水性儲備溶液之pH在0.0至2.0之範圍內，諸如0.0至1.5、0.0至1.0或0.0至0.5。

82. 如實施例79至81中任一項之集合，其中該生理上可接受之酸為無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。

83. 如實施例82之集合，其中該無機酸為鹽酸(HCl)；較佳的是，該水性儲備溶液包含至少30 mM HCl，諸如至少50 mM HCl、100 mM HCl或150 mM HCl。

84. 如實施例79至83中任一項之集合，其中該生理上可接受之酸為乙酸。

85. 如實施例79至84中任一項之集合，其中該酶抑制劑係選自由以下所組成之群：多巴去羧酶(DDC)抑制劑、兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑及單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑。

86. 如實施例85之集合，其中該酶抑制劑為：

多巴去羧酶(DDC)抑制劑，其選自由一水合卡比多巴、苜絲肼、甲基多巴及DFMD (α -二氟甲基-DOPA)所組成之群；

兒茶酚 - o - 甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑，其選自由恩他卡朋、托卡朋及硝替卡朋所組成之群；

單胺氧化酶 (MAO-B) 抑制劑，其選自由雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺所組成之群；或
其組合。

87. 如實施例 79 至 86 中任一項之集合，其中該水性緩衝溶液之 pH 為至少 4.0；較佳的是，該水性緩衝溶液之 pH 在 4.0 與 12 之間，諸如在 4.0 與 9、4.0 與 7.5 或 4.0 與 6 之間。

88. 如實施例 79 至 87 中任一項之集合，其中該至少一種緩衝液組分具有在 3 至 9 之範圍內諸如在 5 至 7.5 之範圍內之 pK_a 值。

89. 如實施例 79 至 88 中任一項之集合，其中該緩衝液組分為檸檬酸。

90. 如實施例 79 至 88 中任一項之集合，其中該等緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

91. 如實施例 79 至 88 中任一項之集合，其中該緩衝液組分為胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)。

92. 如實施例 79 至 88 中任一項之集合，其中該緩衝液組分為己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸钠、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及其類似者或此等化合物之二或更多者之混合物。

93. 如實施例79至92中任一項之集合，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP- β -環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、 γ -丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

94. 如實施例79至92中任一項之集合，其中該增溶劑為HP- β -環糊精，較佳的是，HP- β -環糊精以60至90 mg/ml諸如約75 mg/ml之濃度存在。

95. 如實施例79至94中任一項之集合，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其組合所組成之群。

96. 如實施例79至94中任一項之集合，其中該穩定劑為生理上可接受之糖。

97. 如實施例96之集合，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。

98. 如實施例79至96中任一項之集合，其中該醫藥溶液不包含葡萄糖。

99. 如實施例79至94中任一項之集合，其中該穩定劑為膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸钠、硼酸钠、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

100. 如實施例95之集合，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

101. 如實施例95之集合，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

102. 一種用於混合如實施例37至45中任一項之包含10 mg/ml左旋多巴及1.25 mg/ml (1:8)卡比多巴之水性醫藥溶液之集合，其包含：

I) 1000 ml水性儲備溶液，其包含：

a) 963 g 水，

b) 43.3 g 5 M HCl，

其中將該溶液以氮氣吹掃，

- c) 20 g 微粒化左旋多巴，及
- d) 2.71 g 一水合卡比多巴(等效於2.5 g 卡比多巴)，
其中將該溶液再次以氮氣吹掃，
- II) 水性緩衝溶液，其包含：
 - e) 968 g 水，
 - f) 64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，
 - g) 3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，及
 - h) 3.67 g 1M HCl。

103. 一種連續製備用於治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之水性醫藥溶液之方法，該水性醫藥溶液合適於連續腸胃外或腸內投與，其中該方法包含以下步驟：

連續混合包含左旋多巴之儲備溶液流及水性緩衝溶液流，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；及

自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流，其包含至少5 mg/ml 溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml 溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml 溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml 或5至10 mg/ml 溶解左旋多巴之範圍內。

104. 如實施例103之方法，其中該水性醫藥溶液之pH為3.5至8.0，諸如4.0至7.5、4.5至7.0或5.0至5.5。

105. 如實施例103或104之方法，其中該水性儲備溶液包含至少10 mg/ml左旋多巴，諸如至少15、20、25、30、35或40 mg/ml左旋多巴。

106. 如實施例103至105中任一項之方法，其中該水性儲備溶液之pH小於2.0，諸如小於1.5、1.0或0.5；較佳的是，該水性儲備溶液之pH在0.0至2.0之範圍內，諸如0.0至1.5、0.0至1.0或0.0至0.5。

107. 如實施例103至106中任一項之方法，其中該水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸。

108. 如實施例107之方法，其中該生理上可接受之酸為無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。

109. 如實施例108之方法，其中該無機酸為鹽酸(HCl)；較佳的是，該水性儲備溶液包含至少30 mM HCl，諸如至少50 mM HCl、100 mM HCl或150 mM HCl。

110. 如實施例107之方法，其中該生理上可接受之酸為乙酸。

111. 如實施例103至110中任一項之方法，其中該水性儲備溶液進一步包含至少一種安定劑。

112. 如實施例103至111中任一項之方法，其中該方法進一步包含將該儲備溶液除氣之步驟；諸如藉由在與該水性緩衝溶液混合之前，將惰性氣體例如氮氣鼓泡穿過該儲備溶液。

113. 如實施例103至112中任一項之方法，其中該水性醫藥溶液進一步包含至少一種酶抑制劑。

114. 如實施例113之方法，其中該酶抑制劑係選自由以下所組成之群：多巴去羧酶(DDC)抑制劑、兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑及單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑。

115. 如實施例113或114之方法，其中該酶抑制劑為：多巴去羧酶(DDC)抑制劑，其選自由一水合卡比多巴、苜絲肼、甲基多巴及DFMD (α -二氟甲基-DOPA)所組成之群；

兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，其選自由恩他卡朋、托卡朋及硝替卡朋所組成之群；

單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑，其選自由雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺所組成之群；或
其組合。

116. 如實施例103至115中任一項之方法，其中該水性緩衝溶液之pH為至少4.0；較佳的是，該水性緩衝溶液之pH在4.0與12之間，諸如在4.0與9、4.0與7.5或4.0與6之間。

117. 如實施例103至116中任一項之方法，其中該水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分，該至少一種緩衝液組分具有在3至9之範圍內諸如在5至7.5之範圍內之pKa值。

118. 如實施例117之方法，其中該緩衝液組分為檸檬酸。

119. 如實施例117之方法，其中該等緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

120. 如實施例117之方法，其中該緩衝液組分為胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)。

121. 如實施例117之方法，其中該緩衝液組分為己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及其類似者或此等化合物之二或更多者之混合物。

122. 如實施例103至121中任一項之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種增溶劑。

123. 如實施例122之方法，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP- β -環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙烯二醇15羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙

烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

124. 如實施例122之方法，其中該增溶劑為HP- β -環糊精，較佳的是，HP- β -環糊精以約75 mg/ml之濃度存在。

125. 如實施例103至124中任一項之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。

126. 如實施例125之方法，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其組合所組成之群。

127. 如實施例125之方法，其中安定劑為穩定劑，該穩定劑為生理上可接受之糖。

128. 如實施例127之方法，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。

129. 如實施例128之方法，其中葡萄糖濃度在5至100 mg/ml之範圍內。

130. 如實施例103至127中任一項之方法，其中該醫藥溶液不包含葡萄糖。

131. 如實施例126之方法，其中該穩定劑為膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙烯二醇15羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸鈉、硼酸鈉、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

132. 如實施例126之方法，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、

丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

133. 如實施例126之方法，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

134. 如實施例103至133中任一項之方法，其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

135. 一種治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，

其包含以下步驟：

連續混合包含左旋多巴之儲備溶液流及水性緩衝溶液流，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；

自該混合連續獲得水性醫藥溶液之連續流，其包含至少5 mg/ml溶解左旋多巴，諸如至少6、7、8、9、10、15或20 mg/ml溶解左旋多巴；較佳的是，左旋多巴之濃度在5至20 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內，諸如在5至15 mg/ml或5至10 mg/ml溶解左旋多巴之範圍內；及

向罹患中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之受試者連續投與該獲得之水性醫藥溶液。

136. 如實施例 135 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該溶液為醫藥輸注液或注射溶液。

137. 如實施例 135 至 136 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該溶液係腸胃外投與。

138. 如實施例 137 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該腸胃外投與為皮下、經皮、靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內、腦室內或鞘內，投與模式為注射或輸注。

139. 如實施例 135 至 138 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該 CNS 疾病係選自由以下所組成之群：帕金森氏病、非典型帕金森症、阿茲海默氏病、不寧腿症候群 (Restless Legs Syndrome; RLS) 及神經性精神病之群；較佳的是，該 CNS 疾病為帕金森氏病。

140. 如實施例 135 至 139 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該水性醫藥溶液係在混合該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液之後 10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內投與。

141. 如實施例 135 至 140 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其

中該水性醫藥溶液之pH為3.5至8.0，諸如4.0至7.5、4.5至7.0或5.0至5.5。

142. 如實施例135至141中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性儲備溶液包含至少10 mg/ml左旋多巴，諸如至少15、20、25、30、35或40 mg/ml左旋多巴。

143. 如實施例135至142中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性儲備溶液之pH小於2.0，諸如小於1.5、1.0或0.5；較佳的是，該水性儲備溶液之pH在0.0至2.0之範圍內，諸如0.0至1.5、0.0至1.0或0.0至0.5。

144. 如實施例135至143中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸。

145. 如實施例144之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該生理上可接受之酸為無機酸，諸如鹽酸、硫酸或硝酸。

146. 如實施例145之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該無機酸為鹽酸(HCl)；較佳的是，該水性儲備溶液包含至少30 mM HCl，諸如至少50 mM HCl、100 mM HCl或150 mM HCl。

147. 如實施例 144 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該生理上可接受之酸為乙酸。

148. 如實施例 135 至 147 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該水性儲備溶液進一步包含至少一種安定劑。

149. 如申實施例 135 至 148 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該方法進一步包含將該儲備溶液除氣之步驟；諸如藉由在與該水性緩衝溶液混合之前，將惰性氣體例如氮氣鼓泡穿過該儲備溶液。

150. 如實施例 135 至 149 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該水性醫藥溶液進一步包含至少一種酶抑制劑。

151. 如實施例 150 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該酶抑制劑係選自由以下所組成之群：多巴去羧酶 (DDC) 抑制劑、兒茶酚-o-甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑及單胺氧化酶 (MAO-B) 抑制劑。

152. 如實施例 150 至 151 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該酶抑制劑為：

多巴去羧酶(DDC)抑制劑，其選自由一水合卡比多巴、苄絲肼、甲基多巴及DFMD (α -二氟甲基-DOPA)所組成之群；

兒茶酚-o-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，其選自由恩他卡朋、托卡朋及硝替卡朋所組成之群；

單胺氧化酶(MAO-B)抑制劑，其選自由雷沙吉蘭、司來吉蘭及沙芬醯胺所組成之群；或
其組合。

153. 如實施例135至152中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性緩衝溶液之pH為至少4.0；較佳的是，該水性緩衝溶液之pH在4.0與12之間，諸如在4.0與9、4.0與7.5或4.0與6之間。

154. 如實施例135至153中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分，該至少一種緩衝液組分具有在3至9之範圍內諸如在5至7.5之範圍內之pKa值。

155. 如實施例154之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該緩衝液組分為檸檬酸。

156. 如實施例154之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該等緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

157. 如實施例 154 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該緩衝液組分為胺丁三醇 (三 (羥甲基) 胺基甲烷)。

158. 如實施例 154 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該緩衝液組分為己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及其類似者或此等化合物之二或更多者之混合物。

159. 如實施例 135 至 158 中任一項之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種增溶劑。

160. 如實施例 159 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP- β -環糊精、N-甲基吡咯啉酮 (NMP)、二甲基乙醯胺 (DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯 80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙烯二醇 15 羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油

酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

161. 如實施例159之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該增溶劑為HP- β -環糊精，較佳的是，HP- β -環糊精以60至90 mg/ml諸如約75 mg/ml之濃度存在。

162. 如實施例135至161中任一項之治療中樞神經系統(CNS)疾病之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。

163. 如實施例162之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或其組合所組成之群。

164. 如實施例163之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中安定劑為穩定劑，該穩定劑為生理上可接受之糖。

165. 如實施例164之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。

166. 如實施例165之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該葡萄糖濃度在5至100 mg/ml之範圍內。

167. 如實施例135至163中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該醫藥溶液不包含葡萄糖。

168. 如實施例 163 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該穩定劑為膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸鈉、硼酸鈉、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

169. 如實施例 163 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

170. 如實施例 163 之治療中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 疾病之方法，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苺烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

171. 如實施例135至170中任一項之治療中樞神經系統(central nervous system; CNS)疾病之方法，其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

【0169】 為了進一步描述本發明，將參考以下實驗實例。這些實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例之目的包括在內，且不意欲以任何方式限制本發明。

實驗部分

【0170】 為了為可成為本發明溶液之一部分的組分之範圍及其作用提供前景，下文概述許多實驗之結果。

【0171】 使用以下組分、步驟及方法製備含有10 mg/ml左旋多巴及1.25 mg/ml (1:8)卡比多巴之較佳水性醫藥溶液。

【0172】 如下製備1000 ml 20 mg/ml左旋多巴及2.5 mg/ml卡比多巴儲備溶液：

將963 g水倒入配備有磁攪拌器之Duran瓶中，隨後，

添加43.3 g 5 M鹽酸(HCl)，隨後，

將溶液以氮氣吹掃直至殘餘氧氣含量<0.1 ppm，隨後，

添加20 g微粒化左旋多巴，隨後，

添加2.71 g一水合卡比多巴(等效於2.5 g卡比多巴)。

【0173】 使用磁攪拌器攪拌所得溶液，直至所有物質溶解於溶液中。

【0174】 量測pH至約1。

【0175】 將溶液再次以氮氣吹掃直至殘餘氧氣含量 $< 0.1 \text{ ppm}$ 。

【0176】 如下製備緩衝溶液：

將 968 g 水倒入配備有磁攪拌器之 **Duran** 瓶中，隨後添加 64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，隨後，添加 3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，隨後，添加 3.67 g 1 M 鹽酸 **HCl**，隨後，使用磁力攪拌器攪拌溶液直至所有物質溶解。

【0177】 量測 pH 並使用 1 M **HCl**（在溶液過於鹼性之情況下）及 1 M 氫氧化鈉（**NaOH**）（在溶液過於酸性之情況下）調整至 7.6。

【0178】 將儲備溶液轉移至 **B Braun** 注射器泵（**SPACE** 輸注泵系統）之注射器中，且將緩衝溶液轉移至同一樣式之另一注射器泵之注射器中。注射器泵之注射器之出口連接至具有 **B Braun Safeflow** 閥及後止回閥之防 UV 線（防光的 **B Braun Original Perfusor** 線），且各自通向 Y 型聯結器（**BD Carefusion Y'** 型連接器集合，雙向；**Becton, Dickinson and Company**），將儲備溶液及緩衝溶液在其中混合，而不使用任何主動混合構件，隨後將混合溶液自 Y 型聯結器穿過防 UV 線（**B Braun**）引導至 $0.2 \text{ }\mu\text{m}$ 粒子過濾器（**B Braun Sterifix**）且最終至意欲用於靜脈內輸注之鋼針（**B Braun Venofix Safety**）。

【0179】 自鋼針出來之後對混合溶液進行量測，顯示左旋多巴及卡比多巴之濃度降低以及DHPA含量。運行22小時之後登記以下結果(基於DHPA水準計算肼水準，假設各降解卡比多巴分子分裂成一分子DHPA及一分子肼)：左旋多巴沒有分解，卡比多巴分解2.4%，且對應於0.25 mg% (關於卡比多巴之mg%)之肼水準，DHPA含量為1.3淨mg%。

【0180】 為了為可成為本發明溶液之一部分的組分之範圍及其作用提供前景，下文概述許多實驗之結果。

實例 1

【0181】 製備左旋多巴及卡比多巴之儲備溶液(pH < 1)，其含有：

50 mg/ml左旋多巴

5 mg/ml一水合卡比多巴

5 mg/ml偏亞硫酸氫鈉

0.303 M HCl

無菌水

【0182】 如以下表中所示，以3種類似的樣本設定測試儲備溶液及含有緩衝液組分胺丁三醇及葡萄糖之緩衝溶液之混合(酸性儲備溶液與胺丁三醇及葡萄糖之鹼性溶液之大致比例為1:1)。所有批均係藉由添加B Braun生產之Addex-THAM(或內部生產之胺丁三醇；pH約9)及葡萄糖(或內部生產之葡萄糖)來製備。在001C中，首先

將葡萄糖攪拌成溶液，隨後將胺丁三醇攪拌成溶液。在 0 0 1 D 及 E 中，將溶液混合，之後攪拌成溶液。

表 1 . 將儲備溶液及緩衝溶液混合之後左旋多巴及卡比多巴之物理穩定性。

	樣本		
	001 C	001 D	001 E
左旋多巴(mg/ml)	10	10	10
卡比多巴(mg/ml)	1	1	1
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	1	1
胺丁三醇(mg/ml)	8.0	8.0	8.8
葡萄糖(mg/ml)	39	39	38.9
pH	3.2	3.1	3.5
在室溫下物理穩定	<3天	<3天	<3天
在冰箱中物理穩定	<3天	<3天	<3天

【 0 1 8 3 】 在室溫及冷藏下的所有測試中，物理穩定性均少於 3 天。以將葡萄糖及胺丁三醇攪拌成溶液之方式未觀察到差異。

【 0 1 8 4 】 此外，測試分別左旋多巴及卡比多巴濃度之降低是否會改良物理穩定性。

表 2 . - 在 p H 3 . 6 - 3 . 7 下以比率 1 0 / 1 之兩種濃度之左旋多巴及卡比多巴之物理穩定性

	樣本					
	002 A	002 B	002 C	002 D	002 E	002 F
左旋多巴(mg/ml)	10	5	10	5	10	5
卡比多巴(mg/ml)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
胺丁三醇(約mg/ml)	8.0	4.0	8.0	4.0	8.0	4.0
葡萄糖(約mg/ml)	39	44.5	39	44.5	39	44.5
在室溫下物理穩定	<4天	6個月	<4天	6個月	<4天	6個月
在冰箱中物理穩定	<4天	NA	<4天	<6個月	<4天	6個月

【0185】 結果顯示，含有 5 mg/ml 左旋多巴及 0.5 mg/ml 卡比多巴之配方似乎在室溫下為可溶的且物理穩定多達 6 個月，而 10 mg/ml 左旋多巴連同 1 mg/ml 卡比多巴為不穩定的。在室溫下的物理穩定性看起來好於冷藏

【0186】 測試了配方中三種不同類型的溶解度增強劑：Kolliphor HS 15（非離子型界面活性劑）、聚乙二醇 400（共溶劑）及 HP-β-環糊精（複合物形成劑）。pH 為 2.9 - 3.0。

表 3. 在 pH 2.9 至 3.0 下藉由 Kolliphor HS 15、聚乙二醇 400 及 HP-β-環糊精之物理穩定性增強

	樣本		
	004A	004B	004C
左旋多巴(mg/ml)	10	10	10
卡比多巴(mg/ml)	1	1	1
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	1	1
Kolliphor HS 15 (mg/ml)	200	-	-
聚乙二醇400 (mg/ml)	-	200	-
HP-β-環糊精(mg/ml)	-	-	200
胺丁三醇(約mg/ml)	8.0	8.0	8.0
葡萄糖(約mg/ml)	29	29	29
在室溫下物理穩定	<3天	<3天	<3天
在冰箱中物理穩定	<3天	<3天	<3天

【0187】 因此，在所測試之濃度下，以 3 種溶解度增強劑中之任一種均不可達成 10 mg/ml 左旋多巴及 1 mg/ml 卡比多巴之物理穩定性改良。

【0188】 測試降低胺丁三醇濃度並改變葡萄糖濃度。

表 4. 在不同胺丁三醇及葡萄糖濃度之情況下 LD 及 CD 之物理穩定性。

	樣本					
	005B1	005B2	005B3	005E	005H	005J
左旋多巴(mg/ml)	10	10	10	10	10	10
卡比多巴(mg/ml)	1	1	1	1	1	1
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	1	1	1	1	1
HCl(mM；存貨)	61	61	61	61	61	61
胺丁三醇(約mg/ml)	8.8	8.0	7.2	7.2	7.2	7.2
葡萄糖(約mg/ml)	0	0	0	39	78	19.5
pH	6.6	4.2	3.1	3.1	3.2	3.1
在室溫下物理穩定	<2天	<2天	<2天	<2天	2週	5天
在冰箱中物理穩定	NA	NA	NA	NA	<1天	<1天

【0189】 結果顯示，觀察到葡萄糖濃度增加可能延長沉澱之前的時間。冷藏使物理穩定性降低。將pH自3.1改變至6.6並不改良室溫下的物理穩定性。

【0190】 測試聚乙二醇400之兩種較低濃度，以及HP-β-環糊精之低於先前替代例的濃度。

表5 - 在聚乙二醇400或HP-β-環糊精之情況下LD及CD之物理穩定性

	樣本		
	006 A	007 A	007 B
左旋多巴(mg/ml)	10	10	10
卡比多巴(mg/ml)	1	1	1
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	1	1
聚乙二醇400 (mg/ml)	-	100	50
HP-β-環糊精(mg/ml)	75	-	-
胺丁三醇(約mg/ml)	7.2	7.2	7.2
葡萄糖(約mg/ml)	34	34	34
pH	3.2	3.3	3.2
在室溫下物理穩定	4 個月	<5天	<2天
在冰箱中物理穩定	<5天	<2天	<2天

【0191】 結果顯示，藉由將聚乙二醇400濃度自50增加至100 mg/ml，室溫下的物理穩定性增加。在此情況下，100 mg/ml聚乙二醇400可為最佳濃度，因為如先

前所示，當進一步增加濃度時，物理穩定性降低。藉由將 HP-β-環糊精濃度降低至 75 mg/ml，達成物理穩定性改良，特別是在室溫下。然而，可能稍後發生 API 之化學降解。

【0192】 如表 5 中所示，藉由在配方中包括 75 mg/ml HP-β-環糊精，10 mg/ml 左旋多巴及 1 mg/ml 卡比多巴可在室溫下為物理穩定的。然而，樣本 006A 之 pH 為 3.2，且決定研究是否在較高 pH 下亦達成溶解。製備下表中之樣本並在儲存之前以氮氣鼓泡。

表 6 - 在不同 pH 下在 75 mg/ml HP-β-環糊精之情況下 LD 及 CD 之物理穩定性

	樣本：009									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
左旋多巴(mg/ml)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
卡比多巴(mg/ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
偏亞硫酸氫鈉(mg/ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HP-β-環糊精(mg/ml)	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
胺丁三醇(約mg/ml)	7.6	8.0	7.8	8.2	7.6	8.0	7.8	8.1	0*	7.5
葡萄糖(約mg/ml)	39	39	39	39	78	78	78	78	39	39
pH	3.5	4.7	3.8	6.2	3.6	4.6	3.9	5.1	3.5	3.5
在室溫下物理穩定	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天
在冰箱中物理穩定	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天	<3 天

* 藉由添加 2 M NaOH 代替胺丁三醇溶液來對樣本 009J 進行 pH 調整

【0193】 如表 6 中可見，在 pH 3.5 下或在高幾個單位下 75 mg/ml HP-β-環糊精不可物理穩定 10 mg/ml 左旋多巴及 1 mg/ml 卡比多巴。將胺丁三醇更換成 NaOH

並不改良穩定性。氮氣鼓泡可能降低物理穩定性，因為根據表 6，HP-β-環糊精在 pH 3.2 下為有效的安定劑。

左旋多巴及卡比多巴之長期化學穩定性

【0194】 除醫藥溶液之物理穩定性之外，亦確定了化學穩定性。藉由量測左旋多巴及卡比多巴濃度或降解產物來確定左旋多巴及卡比多巴之分解。DHPA (3,4-二羥基苯基丙酮) 為卡比多巴之降解產物，其與肼以莫耳比例形成，且在本實驗中使用高壓液相層析 (HPLC) 分析 DHPA 之濃度。

【0195】 將一些樣本在室溫及冰箱中儲存長達 4 個月，以供左旋多巴及卡比多巴濃度之化學分析。獲得以下結果：

表 7 - 各種混合樣本及儲備溶液中 LD 及 CD 之化學穩定性

樣本， pH (儲存)	儲存 持續 時間	左旋多巴之開 始濃度 (mg/ml)	分析結果 左 旋多巴 (mg/ml)	一水合卡比多巴 之開始濃度 (mg/ml)	分析結果 一水合卡 比多巴 (mg/ml)	分解 %，LD	分解 %，CD
002B，pH 3.7 (RT)	5天	5.0	5.0	0.50	0.41	0.0%	18.0%
002B，pH 3.7 (冷藏)	5天	5.0	5.0	0.50	0.42	0.0%	16.0%
006A，pH 3.2 (RT)	4個月	10.0	10.3	1.0	0.48	0.0%	52.0%
001儲備液， pH <1(冷藏)	5天	50.0	50.4	5.0	4.98	0.0%	0.4%
004儲備液， pH <1(冷藏)	4個月	50.0	50.5	5.0	5.01	0.0%	0.0%

【0196】 結果顯示，在室溫下在 pH 3.2 下混合之後，左旋多巴穩定長達 4 個月。然而，卡比多巴之化學穩定性

差，且在室溫下 5 天後分解至 18 %。保持混合物冷藏並不顯著減緩分解。4 個月後，52 % 卡比多巴分解。

【0197】 以 $pH < 1$ 之左旋多巴及卡比多巴之儲備溶液在冰箱中之穩定性優異，在 4 個月時沒有明顯的分解。4 個月後儲備溶液中 DHPA 之含量低於偵測極限，因此證實溶液中卡比多巴之穩定性優異。

雙室混合實驗及短期穩定性

【0198】 在以下實驗中，使用了使用一種儲備溶液及一種緩衝溶液的本發明概念。藉由混合(將混合溶液手動倒置約 15 次)等體積的兩種溶液來製備溶液。

【0199】 下文，溶液為 a) 左旋多巴及卡比多巴之酸性溶液 ($pH < 1$) 及 b) HP- β -環糊精、葡萄糖及胺丁三醇之鹼性溶液 (pH 約 9)，其得到以下最終溶液：

表 8 - 添加劑及 pH 之重要性，胺丁三醇作為緩衝液組分

物質	濃度	分類	在濃度之間變化
左旋多巴	5	mg/ml	5-15
卡比多巴	1.25	mg/ml	1.25-3.75
HP- β -環糊精	75	mg/ml	-
葡萄糖	34	mg/ml	-
胺丁三醇	至給定 pH		-

【0200】 藉由採用不同量的胺丁三醇獲得 pH 之變化。

表 9 - 顯示一些物質對 LD 及 CD 之分解之保護及 pH 依賴性之實驗

樣本*	添加劑	pH	在 24 h 時之分解 %
-----	-----	----	---------------

			左旋多巴	卡比多巴
1286-012 A	1.0 mg/ml EDTA	3	1.4	16.3
1286-012 B	10 mg/ml 偏亞硫酸氫鈉	3.1	0.2	17.1
1286-012 C	1 mg/ml L-抗壞血酸	3	1.3	15.9
1286-012 E	10 mg/ml DL-半胱胺酸	3.1	1.9	13.4
1286-012 F	10 mg/ml DL-甲硫胺酸	3.1	0.4	13.5
1286-012 G	10 mg/ml L-麩胱甘肽	3.1	0.8	12.9
1286-012 I	10 mg/ml DL-半胱胺酸	3.9	0.8	12.2
1286-012J	10 mg/ml DL-甲硫胺酸	3.9	0.0	10.9
1286-012 K	10 mg/ml L-麩胱甘肽	3.9	0.2	10.8

*LD 及 CD 分別為 5 及 1.25 mg/ml。无光且室溫。與表 8 相比，左旋多巴及卡比多巴濃度有所不同，但其餘組分及混合程序是相同的。

【0201】 如表 9 中所示，在約 3 至 3.1 之 pH 下，胺基酸比一些常見的安定劑/抗氧化劑更好地保護卡比多巴免於分解。在 pH 3.9 下，胺基酸對卡比多巴分解之保護作用優於 pH 3.1。

表 10 - 顯示一些物質對 LD 和 CD 之分解之保護及 pH 依賴性之實驗

樣本*	濃度(mg/ml)		比率	pH	在 24 h 時之分解%		在 48 h 時之分解%		物理穩定性
					左旋多巴	卡比多巴	左旋多巴	卡比多巴	
1286-0135 A		0.5	10	3.01	3.1	24.4	4.3	24.4	40 h 之前無沉澱
1286-0135 B		1.25	4	3.06	1.4	15.6	0.0	17.8	40 h 之前無沉澱
1286-01310 C		1	10	3.02	ND	ND	ND	ND	在 15 及 40 h 時明顯沉澱
1286-01310 D		2.5	4	3.03	ND	ND	ND	ND	在 15 h 時略微沉澱；在 40 h 時明顯沉澱

* 無光且室溫

【0202】 如可自表10中讀出，在約3之pH下，較低的LD/CD比率在某種程度上似乎保護CD免於分解及沉澱。

表11 - 顯示LD及CD之分解及pH依賴性之實驗

樣本	pH	在15 min時之分解%		在2 h時之分解%	
		左旋多巴	卡比多巴	左旋多巴	卡比多巴
1286-014-A	3.3	1.7	3.4	2.1	8.3
1286-014-B	3.1	0.0	0.0	2.3	8.2
1286-014-C	3.8	0.8	2.6	2.1	9.0
1286-014-D	4.7	1.9	3.7	1.6	10.0
1286-014-E	5.6	1.9	4.4	0.0	9.3

* LD/CD 濃度為10/2.5 mg/ml。無光且室溫。

【0203】 在表11中，顯示在2 h時卡比多巴快速降解至8-10%，但左旋多巴僅約0-3%。卡比多巴之分解僅有略微的pH依賴性，在較高的pH下會得到較高的分解。

表12 - 顯示LD及CD之分解及pH依賴性之實驗

樣本*	pH	左旋多巴 /卡比多 巴濃度	左旋多巴 - 在時刻 下之分解%			卡比多巴 - 按時刻 (min)下之分解%			pH調整
			(mg/ml)	5 min	20 min	35 min	5 min	20 min	35 min
1286-15F	4.9	10/2.5	0	0	0	0	0	2.0	NaOH及乙酸鈉
1286-15E	5.6	10/2.5	0	0	0	1.2	2.8	4.8	NaOH及乙酸鈉
1286-15D	7	10/2.5	0	0	0	0	3.2	3.2	NaOH及乙酸鈉
1286-15C 2	5.5	15/3.75	0	ND	ND	1.1	ND	ND	胺丁三醇
1286-15C 1	7.2	15/3.75	3.6	ND	ND	5.9	ND	ND	胺丁三醇

* LD/CD 濃度為15/3.75及10/2.5 mg/ml。無光且室溫。

【0204】 表12中之結果顯示在pH 5.6-7.2下LD及CD之分解略高於在pH 4.9下。

表13 - 顯示LD及CD之物理穩定性及pH依賴性之實驗

樣本*	pH	左旋多巴/卡比多巴濃度 (mg/ml)	在時刻下物理穩定			pH調整		
			5 min	20 min	35 min	1 h	2 h	4 h
1286-15 F	4.9	10/2.5	是	是	是	是	是	否
1286-15 E	5.6	10/2.5	是	是	是	是	否	否
1286-15 D	7	10/2.5	是	是	是	否	否	否
1286-15 C2	5.5	15/3.75	是	否	否	否	否	否
1286-15 C1	7.2	15/3.75	是	否	否	否	否	否

* LD/CD 濃度為15/3.75及10/2.5 mg/ml。無光且室溫。

【0205】 表13說明當pH自4.9增加至7時物理穩定性如何降低。與15 mg/ml左旋多巴之組合之物理穩定性比10 mg/ml組合低得多。

添加劑及pH之重要性，檸檬酸鹽/磷酸鹽作為緩衝液組分

【0206】 測試使用檸檬酸鹽/磷酸鹽代替胺丁三醇作為緩衝液組分。此外，將HP-β-環糊精及葡萄糖自組成物中排除，但偶爾作為添加劑進行測試。製備混合物之原則與上文表8中給出的相同。DHPA（卡比多巴之分解產物）之濃度呈mg%卡比多巴給出。以下是混合後的組分：

表14

物質	濃度	分類	在濃度之間變化
----	----	----	---------

左旋多巴	5	mg/ml	5-15
卡比多巴	1.25	mg/ml	1.25-3.75
偏亞硫酸氫鈉	2.5	mg/ml	-
檸檬酸鹽	110	mM	
磷酸鹽	10	mM	

藉由使用不同量的檸檬酸鹽及磷酸鹽獲得pH之變化。

表 15 - 顯示一些物質對LD及CD之分解之保護及穩定性之實驗

樣本*	添加劑	pH	在1 h時之分解%		DHPA h(mg%)	物理穩定性 在4 h時
			左旋多巴	卡比多巴		
1286-019-P1	無	5.19	0.6%	2.0%	0.41	穩定
1286-019-P2	150 mg/ml HP-β-環糊精	5.22	2.7%	3.6%	0.17	穩定
1286-019-P3	50 mg/ml葡萄糖	5.21	3.7%	10.4%	0.60	穩定
1286-019-P4	0.5 mg/ml EDTA + 2 mg/ml甲 硫胺酸	5.19	1.2%	2.4%	0.46	穩定
1286-019-P5	0.5 mg/ml EDTA + 10 mg/ml甲 硫胺酸	5.19	1.0%	2.4%	0.47	穩定

* LD / CD 濃度為 10 / 2.5 mg / ml。檸檬酸緩衝液(最終混合物中為 110 mM 檸檬酸鹽及 10 mM 磷酸鹽)。無光且室溫。

*

【0207】 表 14 及 15 中概述之結果顯示，葡萄糖之添加顯著增加卡比多巴分解，且增加 DHPA 之水準。HP-β-環糊精得到最低 DHPA 值，但卡比多巴分解受影響不大。所有溶液之物理穩定性為至少 4 h。

表 16 - 顯示 HP-β-環糊精對LD及CD之分解之保護及物理穩定性之實驗

樣本*	添加劑	pH	在2 h時之分解%	在4 h時之分解%	在20 h時之分解%	物理穩
-----	-----	----	-----------	-----------	------------	-----

						% 定			
			左旋多巴	卡比多巴	左旋多巴	卡比多巴	左旋多巴	卡比多巴在 20 h 時	
1286-019-P1	無	5.18	0.1%	0.8%	0.0%	1.3%	0.0%	5.5%	是
1286-019-P2	150 mg/ml HP-β-環糊精	5.17	0.1%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%	否
1286-019-P7	75 mg/ml HP-β-環糊精	5.17	0.8%	1.7%	0.6%	1.7%	0.0%	3.3%	是

* LD / CD 濃度為 10 / 2.5 mg / ml 。 檸檬酸緩衝液 (110 m M 檸檬酸鹽及 10 m M 磷酸鹽) 。 無光且室溫 。

【 0 2 0 8 】 表 1 6 中概述之結果顯示 HP - β - 環糊精以濃度依賴性方式保護卡比多巴免於分解，然而，在最高濃度下產物之物理穩定性受到不良影響。

【 0 2 0 9 】 左旋多巴顯示在不含其他添加劑之檸檬酸鹽緩衝液中未分解長達 20 h 。

溶解度增強劑

【 0 2 1 0 】 進行不同的測試以獲得在 pH 約 5 且基於先前測試之檸檬酸鹽 - 磷酸鹽緩衝液之環境中左旋多巴之溶解度之增強。

表 1 7 - 顯示取決於檸檬酸鹽緩衝液中之添加劑，在 pH 5 下左旋多巴之溶解度增強的實驗

樣本	添加劑	溶解度增強
1286-023 - 1	20% Kolliphor HS 15	0%
1286-023 - 2	10% PEG 400	9%
1286-023 - 3	5% HP-β-環糊精(50 mg/ml)	3%
1286-023 - 4	20%丙二醇	0%
1286-023 - 5B	5%聚山梨醇酯80	0%
1286-023 - 6	2%甘油	1%

1286-023 - 7	6%乙醇	0%
1286-023 - 8	10% Cremophor EL	0%
1286-023 - 9	5% DMSO	9%
1286-023 - 10B	0.5% DL-甲硫胺酸	1%
1286-023 - 11	2% L-麩胱甘肽	7%
1286-023 - 12	2% DL-半胱胺酸	5%
1286-023 - 13	20% NMP (1-甲基-2-吡咯啉酮)	67%
1286-023 - 14	15% DMA (N,N-二甲基乙醯胺)	40%
1286-023 - 15	對照(無添加劑)	-

* 卡比多巴濃度 2.5 mg/ml 及過量的左旋多巴。亦包括 2.5 mg/ml 偏亞硫酸氫鈉、100 mM 檸檬酸鹽及 10 mM 磷酸鹽。

【0211】 在表 17 中，顯示 NMP 及 DMA 顯著增強左旋多巴之溶解度。因為 DMA 具有良好的溶解度增強及低於 NMP 之毒性，所以測試 DMA 是否可以與其他成分組合以最佳化左旋多巴之溶解度。

表 18 - 顯示取決於檸檬酸鹽緩衝液中之添加劑及組合，在 pH 5 下左旋多巴之溶解度增強的實驗

樣本	添加劑	溶解度增強
1286-024 - 1	無	0%
1286-024 - 2	4% Kollidon	11%
1286-024 - 3	10% Kollidon	25%
1286-024 - 4	10% Kollidon	27%
1286-024 - 5	10% Kollidon	34%
1286-024 - 6	8% DMA	28%
1286-024 - 7	8% DMA + 4% Kollidon	34%
1286-024 - 8	4% 麩胱甘肽	15%
1286-024 - 9	4% 麩胱甘肽 + 4% Kollidon	24%
1286-024 - 10	4% 麩胱甘肽 + 8% DMA	42%
1286-024 - 11	4% 半胱胺酸	5%
1286-024 - 12	4% 半胱胺酸 + 4% Kollidon	20%
1286-024 - 13	4% 半胱胺酸 + 8% DMA	35%

* 卡比多巴濃度 2.5 mg/ml 及過量的左旋多巴。亦包括 2.5 mg/ml 偏亞硫酸氫鈉、100 mM 檸檬酸鹽及 10 mM 磷酸鹽。

【0212】 表 18 中概述之結果顯示麩胱甘肽及 DMA 之組合以及半胱胺酸及 DMA 之組合具有最佳的溶解度增強，其次為 DMA 及 kollidon 之組合，以及單獨的 kollidon。其他組合產生實用之溶解度增強劑。

表 19 - 顯示 15 % DMA 對物理穩定性之保護的實驗

樣本		左旋多巴	pH	溫度	檸檬酸鹽緩衝液	在時刻下物理穩定			
		(mg/ml)			濃度(mM)	7 h	22 h	30 h	48 h
1286-025	A1	10	5.0	冰箱溫度	100	是	否	否	否
1286-025	B1	10	5.2	冰箱溫度	100	是	否	否	否
1286-025	C1	8	5.0	冰箱溫度	80	是	否	否	否
1286-025	D1	8	5.2	冰箱溫度	80	是	中間	中間	否
1286-025	A2	10	5.0	室溫	100	是	否	否	否
1286-025	B2	10	5.2	室溫	100	是	否	否	否
1286-025	C2	8	5.0	室溫	80	是	否	否	否
1286-025	D2	8	5.2	室溫	80	是	中間	中間	否

* LD 濃度為 10 mg/ml 或 8 mg/ml。檸檬酸緩衝液為 100 mM 或 80 mM。無光且冰箱溫度或室溫。

【0213】 表 19 中概述之結果顯示，15 % DMA 可以在冰箱溫度及室溫下得到穩定的 10 mg/ml LD 溶液達 7

h。當LD濃度降低至8 mg/ml且將pH自5.0增加至5.2時，達成物理穩定性之增加。

表 20 - 顯示 4 % 麩胱甘肽及 15 % DMA 之滲透度以及對物理穩定性之作用的實驗

樣本		pH	左旋多巴 (mg/ml)	卡比多巴 (mg/ml)	麩胱甘肽 (%)	DMA (%)	滲透度 (mOsm/kg)	物理穩定 性
1286-26	1	5.3	10	2.5	0	0	402	< 3 h
1286-26	2	4.8	10	2.5	4	8	1736	< 3 h
1286-26	3	5.2	12.5	3.125	0	0	501	< 3 h
1286-26	4	4.9	12.5	3.125	4	8	1853	< 3 h
1286-26	5	4.9	15	3.75	4	8	2037	< 3 h

* 檸檬酸緩衝液為100 mM。無光且室溫。

【0214】 表20中概述之結果顯示，當增加左旋多巴及卡比多巴濃度時，4 % 麩胱甘肽與8 % DMA組合得到進一步增加的高重量滲透濃度。

【0215】 溶液物理穩定少於3 h。因此，儘管麩胱甘肽及DMA將提供左旋多巴及卡比多巴之溶解度增強，及可能物理穩定性之保護，但重量滲透濃度之增加很可能對局部耐受性產生不良效應。

以在線混合之雙重輸注泵實驗

【0216】 用於人類臨床使用之兩個精確輸注泵(各具有用於儲備溶液或緩衝溶液之50 ml注射器)具有至混合連接器(Y型連接器)之短輸注內襯。在Y型連接器之後為單一防UV之輸注線，其終止於細孔過濾器中，繼而連接至輸注針。取樣針之後的排出線。將兩個泵以相同的速度驅

動，並在同一時間點開始，且兩者均在實驗開始時用 5 ml 高速溶液快速灌注；捨棄這 5 ml。改變條件(泵之速度、緩衝液之氮氣處理、過濾器孔徑)以測試系統之運行。將變速呈儲備溶液泵之速度給出，因此注射器之排出速度總是此值之兩倍。當未執行取樣時，針頭之出口保持在約 200 ml 之 pH 5 檸檬酸鹽緩衝液中。當注射器接近於空時，在停止 1-5 分鐘之後，在 4 ml/h 之速度下將注射器再次填充。此時出口緩衝液被更換。在較低的速度下，不必改變注射器。

【0217】 儲備溶液之組成為在 pH 約為 1 之 200 mM HCl 中之 20 mg/ml 左旋多巴、濃度比率 LD/CD 為 4/1 或 8/1 之卡比多巴，其中偏亞硫酸氫鹽作為防腐劑且氮氣更換空氣。緩衝溶液之組成為 200 mM 檸檬酸鹽及 20 mM 磷酸鹽，pH 為約 7.6。針出口之所得 pH 為約 5.2。在有及沒有以氮氣鼓泡之情況下測試緩衝溶液。藉由量測左旋多巴及卡比多巴濃度或降解產物來確定左旋多巴及卡比多巴之分解。DHPA (3,4-二羥基苯基丙酮) 為卡比多巴之降解產物，其與肼以莫耳比例形成，且在本實驗中使用高壓液相層析(HPLC)分析 DHPA 之濃度。

表 21 - 顯示在各種條件下，在 LD 及 CD 之低分解之情況下，可執行在線混合達延長的時間的實驗

樣本 **	比 LD/CD	API 泵 速 率 (ml/h)	測試持 續時間 (h)	緩衝液之 氮氣保護	過濾器孔 徑	測試期間 API 之平		淨 mg% DHPA
						均分解 %*		
						左旋 多巴	卡比 多巴	

1286-055A	4/1	4	16	是	1.2 μM	0.0	0.6	0.7
1286-060A	4/1	4	16	是	1.2 μM	0.1	2.4	0.4
1286-061A	8/1	4	16	是	1.2 μM	1.3	0.8	0.0
1286-066A	8/1	4	22	否	0.2 μM	0	4.1	0.6
1286-066B	8/1	2.5	22	否	0.2 μM	0	0.7	0.5
1286-066C	8/1	2.5	22	是	0.2 μM	0	3.1	0.7
1286-068A	8/1	4	22	是	1.2 μM	0.8	1.6	0.6
1286-069A	4/1	4	22	否	1.2 μM	0	0	0.5
1286-071A	8/1	2	22	否	1.2 μM	1.1	3.4	0.9
1286-071C	8/1	2	22	否	0.2 μM	0	2.4	1.3
1286-072B	8/1	1.4	32	否	1.2 μM	0	1.2	1.6
1286-072C	8/1	1.4	32	否	0.2 μM	0	0	1.5
*由於分析方法不同，值有時可<0%；將這些值呈0給出且沒有小數位								

** 氮氣保護之儲備溶液中左旋多巴濃度：20 mg/ml。
防UV襯裡長度：150 cm。注射器體積：50 ml。給出之淨mg% DHPA關於卡比多巴。

【0218】 表21中概述之結果顯示，當泵之API速率為4 ml/h並使用1.2 μM過濾器時，LD/CD之4/1及8/1之濃度比均給出左旋多巴及卡比多巴之分解的可接受地低的值。亦有低水準的DHPA，卡比多巴之主要分解產物。泵可進行帕金森氏病(或其他左旋多巴依賴性疾病)之典型治療時間16 h，或甚至更長時間，涵蓋每天連續治療。理論上，緩衝溶液之氮氣吹掃應進一步防止左旋多巴及卡比多巴分解，並限制DHPA形成，然而，結果顯示沒有必要獲得醫藥上合理的分解值。泵速可低至1.4 ml/h，而

對性能沒有任何重大影響。兩種測試之過濾器孔徑均顯示類似的結果，意味該系統可用於兩種 I.V.（靜脈內；需要高移除細菌的能力）及 S.C.（皮下；需要移除非常小的粒子的能力）投與。

【0219】 總之，結果顯示此系統有可能治療性投與在寬劑量範圍內以比率 4 / 1 或 8 / 1 之左旋多巴及卡比多巴達多達一天或甚至更長時間，其合適於 S.C. 及 I.V. 投與，且 API 之分解為醫藥上可接受的。

表 22 - 顯示與經腸投與相比在線混合延長時間之左旋多巴之生物可用度的初步患者試驗

生物可用度 (左旋多巴)	患者(n)	平均%	最小%	最大%
SC	3	101.9	98.0	106.7
LCIG*	3	77.7	69.5	86.8

* 經腸投與多度寧。

【0220】 使用初步患者試驗說明使用連續皮下輸注之左旋多巴之卡比多巴之生物可用度（表 22）。試驗結果來自較大研究之 3 名隨機選擇的患者，且對於各患者，比較皮下、靜脈內注射及經腸投與。

【0221】 當使用根據本發明之較佳水性醫藥溶液（含有 10 mg / ml 左旋多巴及 1.25 mg / ml（1:8）卡比多巴）時，左旋多巴之生物可用度等於使用皮下投與之靜脈內療法之生物可用度。此外，當以類似於靜脈內療法之方式比較使用凝膠多度寧（含有 20 mg / ml 左旋多巴及 5 mg / ml

一水合卡比多巴)之經腸投與時，左旋多巴之生物可用度為77.7%，如表22中所概述。

【0222】詳細結果顯示於第12圖及第13圖中。第12圖顯示相對於治療時間作圖的在投與期間患者血液中所監測之(a)左旋多巴及(b)卡比多巴之平均血液水準。第13圖顯示相對於治療時間作圖的在投與期間患者血漿中所監測之(a)左旋多巴及(b)卡比多巴之平均血漿水準。

【0223】該研究為根據優良臨床試驗規範(GCP)之原則執行之比較靜脈內及皮下Infudopa於經腸多度寧(LCIG)的前瞻性、隨機化、3週期交叉、開放式多中心試驗。試驗包括患有帕金森氏病之患者，該等患者由於在口服左旋多巴時出現嚴重的開關表現而接受多度寧治療。在一次治療訪視期間，患者接受在最佳劑量下的多度寧達16小時，在另一治療訪視期間，患者接受在經估計以產生對應左旋多巴血清水準的濃度下之i.v. Infudopa達相同持續時間，且在第三次治療訪視時，患者接受對應量之左旋多巴，但是以s.c. Infudopa之形式。在治療訪視期間根據設定之排程抽取血液樣本達長達24 h。

【0224】通過放置於手臂中之留置導管給予Infudopa i.v.輸注。將Infudopa i.v.以受試者之個體研究前多度寧給藥之75%進行遞送，呈早晨快速i.v.恆定速率投與接著連續i.v.輸注多達16 h來投與。將合適之輸注針橫向放置於腹部上以供s.c.輸注

Infudopa。將 Infudopa s.c. 以與受試者之個體研究前多度寧給藥相同的劑量進行遞送，同樣呈早晨快速 s.c. 恆定速率投與接著連續 s.c. 輸注多達 16 h 來投與。將多度寧供應於含有具有 20 mg/mL 左旋多巴及 5 mg/mL 一水合卡比多巴之凝膠的匣中，且經由連接至可攜式輸注泵之 PEG-J 管直接向小腸近端投與。將多度寧之單獨最佳化之給藥呈早晨快速恆定速率投與接著連續輸注多達 16 h 來投與。

【0225】 根據優良臨床試驗規範 (GCP) 之原則，藉由超高效液相層析-串聯式質譜法 (UPLC-MS/MS) 分析患者血漿中之左旋多巴及卡比多巴。

【0226】 儘管上文已參考具體實施例描述了本發明，但是本發明不意欲限於本文所闡述之具體形式。相反，本發明僅藉由隨附申請專利範圍加以限制，且除上文具體實施例之外的其他實施例同樣可能在所附申請專利範圍之範疇內，例如不同於上文所述者。

【0227】 在申請專利範圍中，術語「包含 (comprises/comprising)」不排除其他元件或步驟之存在。此外，儘管單獨列出，但是複數個構件、元件或方法步驟可由例如單一單元或處理器實現。此外，儘管不同申請專利範圍中可包括單獨的特徵，但是這些特徵有可能有利地組合，且不同申請專利範圍中之內容不意味特徵之組合為不可行的及/或不利的。此外，單數參考不排除複數個。術語「一個」、「一種」、「第一」、「第二」等

不排除複數個。申請專利範圍中之元件符號僅作為闡明實例來提供，且不應理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

參考文獻

【0228】

B u x t o n , L O . a n d B e n e t , L Z .
“ P h a r m a c o k i n e t i c s : T h e d y n a m i c s o f d r u g
a b s o r p t i o n , d i s t r i b u t i o n , m e t a b o l i s m , a n d
e l i m i n a t i o n . ” I n G o o d m a n a n d G i l m a n : T h e
p h a r m a c o l o g i c a l b a s i s o f t h e r a p e u t i c s . 2 0 1 1 ,
p . 1 7 - 3 9 . T h e M c G r a w - H i l l C o m p a n i e s , I n c .
I S B N 9 7 8 - 0 - 0 7 - 1 6 2 4 4 2 - 8

Pedro Chana et.al., “Gabapentin and Motor Fluctuations in Parkinson's Disease”, Movement Disorders Vol. 12, No. 4, 1997, pp. 608-623.

Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. “Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora.” Int J Cosmet Sci. 2006 Oct;28(5):359-70.

Lewis, James L. III, “Metabolic Alkalosis.” Attending Physician, Princeton Baptist

Medical Center; Brookwood Medical Center,
published at merckmanuals.com as of May 8,
2017

([http://www.merckmanuals.com/professional/
endocrine-and-
metabolic-disorders/acid-base-regulation-an
d-disorders/metabolic-alkalosis](http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/acid-base-regulation-and-disorders/metabolic-alkalosis)).

Shoulson et al., "On-off response. Clinical
and biochemical correlations during oral and
intravenous levodopa administration in
parkinsonian patients." Neurology 1975; 25:
1144.

【符號說明】

【0229】

- 1 混合構件
- 2 輸出構件
- 3 A 隔室 / 第一隔室
- 3 B 隔室 / 第二隔室
- 4 泵
- 5 A 第一導管 / 導管
- 5 B 第二導管 / 導管
- 5 C 第三導管 / 導管
- 6 過濾器

7 控制構件

10 混合室

11 Y型連接器

12 螺旋形通道

13 文丘里混合器

14 電動混合工具

20 輸注構件

31 可穿孔障壁

【生物材料寄存】

【 0 2 3 0 】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【 0 2 3 1 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之水性醫藥溶液的方法，其中該方法包含混合：

a) 一水性儲備溶液，其包含左旋多巴(levodopa)以及卡比多巴(carbidopa)，且該儲備溶液在 25 °C 下之 pH 小於 2.8；及

b) 一水性緩衝溶液，其用於增加該儲備溶液之 pH，其包含至少一種緩衝液組分，該緩衝溶液在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0，來獲得該水性醫藥溶液，

其中該水性醫藥溶液包含至少 5 mg/ml 溶解的左旋多巴、多巴去羧酶(DDC)抑制劑卡比多巴，且其 pH 在 3.0 至 8.5 之範圍內，該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 24 小時內，向罹患一中樞神經系統(CNS)疾病之一受試者投與，其中

該水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸，該生理上可接受之酸為一無機酸、鹽酸、硫酸、硝酸或乙酸，

該至少一種緩衝液組分係選自由以下所組成的群組：檸檬酸、檸檬酸及磷酸鹽、胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)、己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、

麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及此等化合物之二或更多者之混合物。

【第2項】如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 16 小時、12 小時、6 小時、4 小時、2 小時、1 小時、30 分鐘、20 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘內，向罹患一中樞神經系統(CNS)疾病之一受試者投與。

【第3項】如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液為一醫藥輸注液或注射溶液。

【第4項】如請求項 1 或 3 所述之方法，其中該水性醫藥溶液係腸內或腸胃外投與。

【第5項】如請求項 4 所述之方法，其中該水性醫藥溶液係腸胃外投與。

【第6項】如請求項 5 所述之方法，其中該腸胃外投與為皮下、經皮、靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、大腦內、腦室內或鞘內，投與模式為注射或輸注。

【第7項】如請求項 4 所述之方法，其中該腸內投與係十二指腸投與。

【第8項】如請求項 1 所述之方法，其中該投與係連續達 12 小時。

【第9項】如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶

液係在該水性醫藥溶液中 15 wt % 左旋多巴降解之前投與。

【第10項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 1 小時內，向罹患一中樞神經系統(CNS)疾病之一受試者投與。

【第11項】 如請求項 1 所述之方法，其中將該水性緩衝溶液及水性儲備溶液連續混合，且將由此獲得之水性醫藥溶液向罹患一中樞神經系統(CNS)疾病之受試者連續投與。

【第12項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

【第13項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液包含溶解的左旋多巴，濃度在 5 至 20 mg/ml 之範圍內。

【第14項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性醫藥溶液之 pH 為 3.5 至 8.0。

【第15項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性儲備溶液包含至少 10 mg/ml 左旋多巴。

【第16項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性儲備溶液之 pH 小於 2.0。

【第17項】 如請求項 1 所述之方法，其中該水性儲備

溶液進一步包含至少一種安定劑。

【第18項】 如請求項1所述之方法，其中該水性儲備溶液已除氣。

【第19項】 如請求項1所述之方法，其中該水性緩衝溶液之pH在4.0與12之間。

【第20項】 如請求項1所述之方法，其中該水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分，該至少一種緩衝液組分具有至少一個在3至9之範圍內之pKa值。

【第21項】 如請求項1所述之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種增溶劑。

【第22項】 如請求項21所述之方法，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP-β-環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素E聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

- 【第23項】 如請求項22所述之方法，其中該增溶劑為HP- β -環糊精。
- 【第24項】 如請求項1所述之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。
- 【第25項】 如請求項24所述之方法，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或前述物質的組合所組成之群。
- 【第26項】 如請求項25所述之方法，其中該穩定劑為一生理上可接受之糖。
- 【第27項】 如請求項26所述之方法，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。
- 【第28項】 如請求項27所述之方法，其中葡萄糖濃度在5至100 mg/ml之範圍內。
- 【第29項】 如請求項25所述之方法，其中該水性醫藥溶液不包含葡萄糖。
- 【第30項】 如請求項25所述之方法，其中該穩定劑為膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙烯二醇15 羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸钠、硼酸钠、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

【第31項】 如請求項25所述之方法，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸(pentetic acid)、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

【第32項】 如請求項25所述之方法，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

【第33項】 如請求項24所述之方法，其中該溶液係藉由混合以下提供：

I) 一水性儲備溶液，其在25℃下之pH小於2.8，其包含：

a) 無菌水，

b) 左旋多巴，

c) 酶抑制劑：多巴去羧酶(DDC)抑制劑卡比多巴，

d) 一無機酸、鹽酸、硫酸、硝酸或乙酸的至少一種生理上可接受之酸，及

e) 至少一種安定劑，

其中該儲備溶液在製備之後以氮氣鼓泡，及

II) 一水性緩衝溶液，其在 25 °C 下之 pH 為至少 4.0，
其包含：

f) 無菌水，

g) 至少一種緩衝液組分，該緩衝液組分係選自由以下所組成的群組：檸檬酸、檸檬酸及磷酸鹽、胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)、己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及此等化合物之二或更多者之混合物，及

h) 至少一種安定劑及/或增溶劑，

其中該水性醫藥溶液視情況為過飽和的，且係在將該水性儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後 24 小時內，向罹患一中樞神經系統(CNS)疾病之一受試者投與，以及

該增溶劑係選自由以下所組成之群組：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP-β-環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯 80、甘油、乙醇、

cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物，

該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或前述物質的組合所組成之群組，

其中該穩定劑為一生理上可接受之糖、膨土、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸鈉、硼酸鈉、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅，

該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉，以及

該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、

氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

【第34項】 如請求項 24 所述之方法，其包含 10 mg/ml 左旋多巴及 1.25 mg/ml 卡比多巴，其係藉由混合以下來製備：

I) 1000 ml 水性儲備溶液，其包含：

a) 963 g 水，

b) 43.3 g 5 M HCl，

其中將該溶液以氮氣吹掃，

c) 20 g 微粒化左旋多巴，及

d) 2.71 g 一水合卡比多巴(等效於 2.5 g 卡比多巴)，其中將該溶液再次以氮氣吹掃，

II) 一水性緩衝溶液，其包含：

e) 968 g 水，

f) 64.7 g 二水合檸檬酸三鈉，

g) 3.56 g 二水合磷酸氫二鈉，及

h) 3.67 g 1 M HCl。

【第35項】 如請求項 34 所述之方法，其中該 2.5 g 卡比多巴係呈 2.71 g 一水合卡比多巴進行添加。

- 【第36項】 如請求項1所述之方法，其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，醫藥組成物中至少85 wt.%的該左旋多巴保持未降解達至少1分鐘。
- 【第37項】 如請求項1所述之方法，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，至少85 wt.%一水合卡比多巴保持未降解達至少1分鐘。
- 【第38項】 如請求項1所述之方法，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中在將該儲備溶液及該水性緩衝溶液混合之後，DHPA(3,4-二羥苯基丙酮)之水準小於5 mg%卡比多巴(CD)且胍之水準小於1 mg%卡比多巴(CD)達至少1分鐘。
- 【第39項】 如請求項1所述之方法，其中該水性醫藥溶液包含卡比多巴，且其中該水性醫藥溶液係在該水性醫藥溶液中15 wt%卡比多巴降解之前投與。
- 【第40項】 如請求項1所述之方法，其中該水性醫藥溶液之重量滲透濃度為50至1400 mOsm/kg。
- 【第41項】 如請求項1所述之方法，其中該CNS疾病係選自由以下所組成之群：帕金森氏病、非典型帕金森症、阿茲海默氏病、不寧腿症候群(RLS)及神經性精神病之群。
- 【第42項】 如請求項41所述之方法，其中該CNS疾

病為併發症期之帕金森氏病。

【第43項】 如請求項4所述之方法，其中左旋多巴之血漿水準在開始投與之時間點後少於3小時內達到一治療水準。

【第44項】 如請求項43所述之方法，其中藉由調整輸注速率，可在足夠短的一時間週期內調整左旋多巴之血漿水準，以最少化與帕金森氏病相關之開關症狀。

【第45項】 一種連續製備用於治療中樞神經系統(CNS)疾病之一水性醫藥溶液之方法，該水性醫藥溶液合適於連續腸胃外或腸內投與，其中該方法包含以下步驟：

連續混合包含左旋多巴(levodopa)以及多巴去羧酶(DDC)抑制劑卡比多巴(carbidopa)之一儲備溶液流及一水性緩衝溶液流，該儲備溶液在25℃下之pH小於2.8，該緩衝溶液在25℃下之pH為至少4.0；及

自該混合連續獲得一水性醫藥溶液之一連續流，其包含至少5 mg/ml溶解的左旋多巴及多巴去羧酶(DDC)抑制劑卡比多巴，以及左旋多巴之濃度是在5至20 mg/ml溶解的左旋多巴之範圍內。

【第46項】 如請求項45所述之方法，其中該水性醫藥溶液之pH為3.5至8.0。

- 【第47項】 如請求項45或46所述之方法，其中該水性儲備溶液包含至少10 mg/ml左旋多巴。
- 【第48項】 如請求項45所述之方法，其中該水性儲備溶液之pH小於2.0。
- 【第49項】 如請求項45所述之方法，其中該水性儲備溶液包含至少一種生理上可接受之酸。
- 【第50項】 如請求項49所述之方法，其中該生理上可接受之酸為一無機酸。
- 【第51項】 如請求項50所述之方法，其中該無機酸為鹽酸(HCl)。
- 【第52項】 如請求項49所述之方法，其中該生理上可接受之酸為乙酸。
- 【第53項】 如請求項45所述之方法，其中該水性儲備溶液進一步包含至少一種安定劑。
- 【第54項】 如請求項45所述之方法，其中該方法進一步包含在該儲備溶液與該水性緩衝溶液混合之前，通過該儲備溶液將該儲備溶液除氣之步驟。
- 【第55項】 如請求項45所述之方法，其中該水性緩衝溶液之pH為至少4.0。
- 【第56項】 如請求項45所述之方法，其中該水性緩衝溶液包含至少一種緩衝液組分，該至少一種緩衝液組分具有在3至9之範圍內之pKa值。

【第57項】 如請求項56所述之方法，其中該緩衝液組分為檸檬酸。

【第58項】 如請求項56所述之方法，其中該等緩衝液組分為檸檬酸及磷酸鹽。

【第59項】 如請求項56所述之方法，其中該緩衝液組分為胺丁三醇(三(羥甲基)胺基甲烷)。

【第60項】 如請求項56所述之方法，其中該緩衝液組分為選自由下列所組成的群組：己二酸、硼酸、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、二乙醇胺、甘胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲硫胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及其類似者或此等化合物之二或更多者之混合物。

【第61項】 如請求項45所述之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種增溶劑。

【第62項】 如請求項61所述之方法，其中該增溶劑係選自由以下所組成之群：麩胱甘肽、半胱胺酸、HP- β -環糊精、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMA)、交聚維酮、kolliphor HS 15、PEG 400、丙二醇、聚山梨醇酯80、甘油、乙醇、cremophor EL、DMSO、甲硫胺酸、EDTA、抗壞血酸、天冬胺酸、氯化苄烷銨、苯甲酸苯甲酯、氯化十六烷基吡啶、羥

丙基倍他環糊精、卵磷脂、聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯、葡甲胺、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、吡咯啉酮、三油酸酯、維生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯或這些化合物之二或更多者之混合物。

【第 63 項】 如請求項 61 所述之方法，其中該增溶劑為 H P - β - 環糊精。

【第 64 項】 如請求項 45 所述之方法，其中該水性緩衝溶液進一步包含至少一種安定劑。

【第 65 項】 如請求項 64 所述之方法，其中該安定劑係選自由穩定劑、抗氧化劑及防腐劑或前述物質的組合所組成之群。

【第 66 項】 如請求項 64 所述之方法，其中安定劑為穩定劑，該穩定劑為一生理上可接受之糖。

【第 67 項】 如請求項 66 所述之方法，其中該生理上可接受之糖為葡萄糖。

【第 68 項】 如請求項 67 所述之方法，其中葡萄糖濃度在 5 至 100 mg / ml 之範圍內。

【第 69 項】 如請求項 45 所述之方法，其中該醫藥溶液不包含葡萄糖。

【第 70 項】 如請求項 65 所述之方法，其中該穩定劑係選自由下列所組成的群組：膨土、海藻酸鈣、硬脂酸

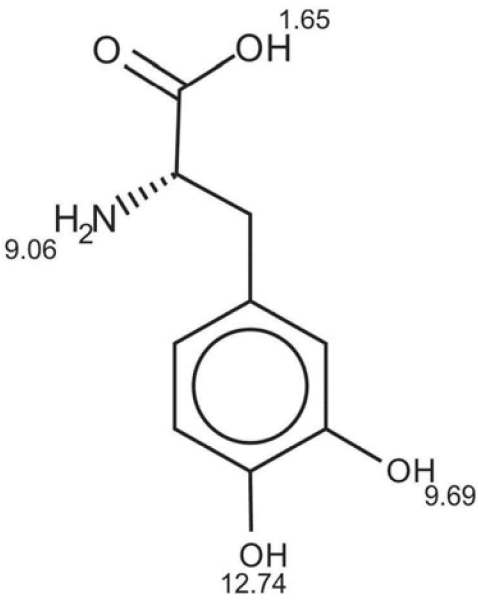
鈣、羧甲基纖維素鈣、角豆膠、環糊精、聚葡萄糖、二乙醇胺、硬脂酸棕櫚酸乙二醇酯、果糖、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、聚乙烯二醇 15 羥基硬脂酸酯、甘露醇、單乙醇胺、丙二醇、乙酸鈉、硼酸鈉、山梨糖醇、磺丁基醚 β -環糊精、海藻糖或乙酸鋅。

【第 71 項】 如請求項 65 所述之方法，其中該抗氧化劑係選自由以下所組成之群： α 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯、丁基羥基甲氧苯、一水合檸檬酸、異抗壞血酸、蘋果酸、甲硫胺酸、硫代甘油、噴替酸 (pentetic acid)、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、次硫酸甲醛鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉。

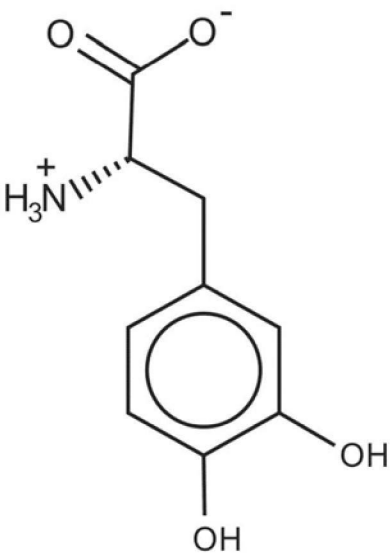
【第 72 項】 如請求項 65 所述之方法，其中該防腐劑係選自由以下所組成之群：氯化苄烷銨、氯化本索寧、苯甲酸、硼酸、溴硝醇、丁二醇、乙酸鈣、五水合乳酸鈣、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、一水合檸檬酸、甲酚、乙二胺四乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、甘油、咪脲、對羥基苯甲酸甲酯、硫代甘油、苯酚、苯氧乙醇及苯乙醇。

【第 73 項】 如請求項 45 所述之方法，其中該水性醫藥溶液以左旋多巴過飽和。

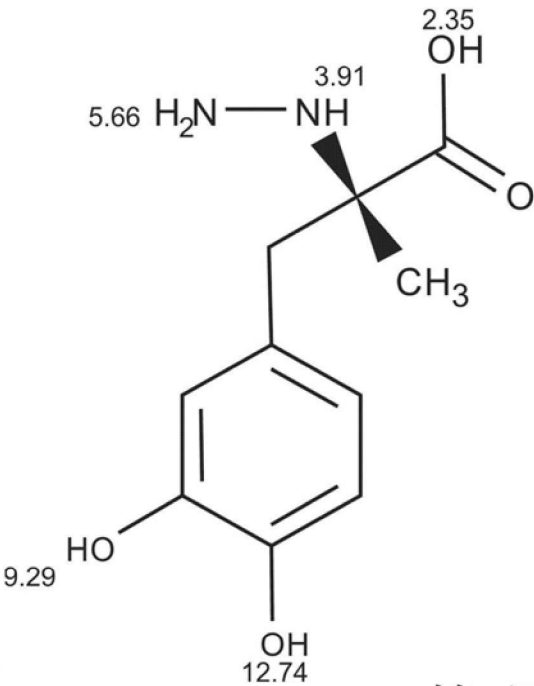
【發明圖式】



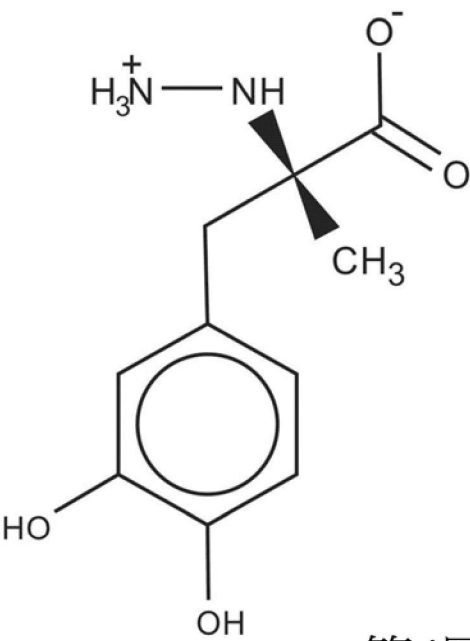
第1圖



第2圖

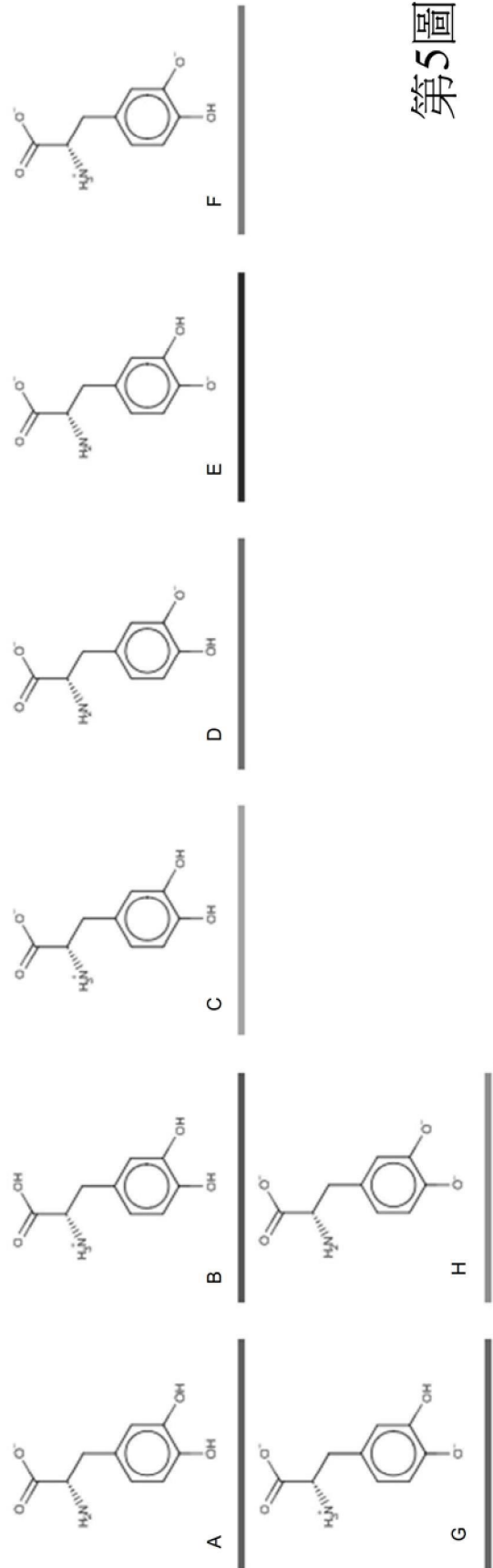
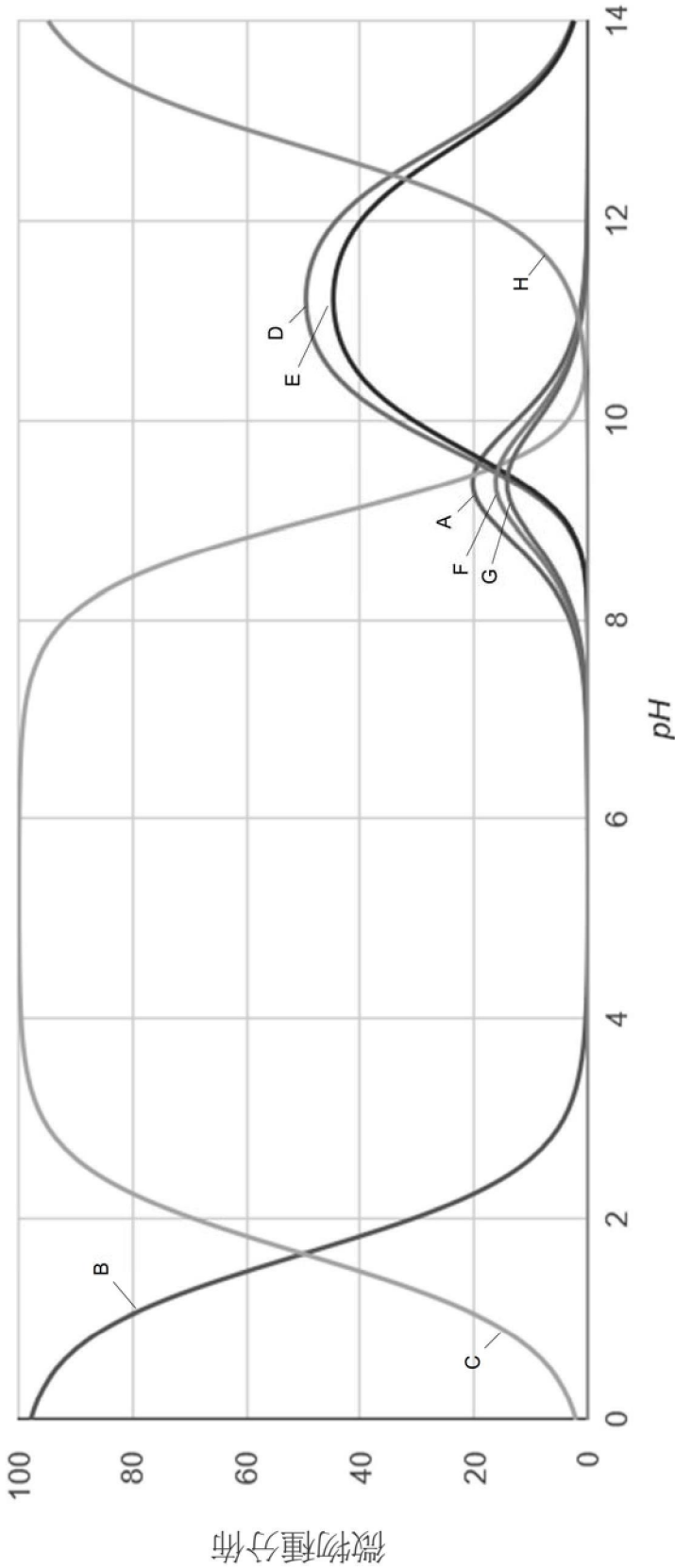


第3圖

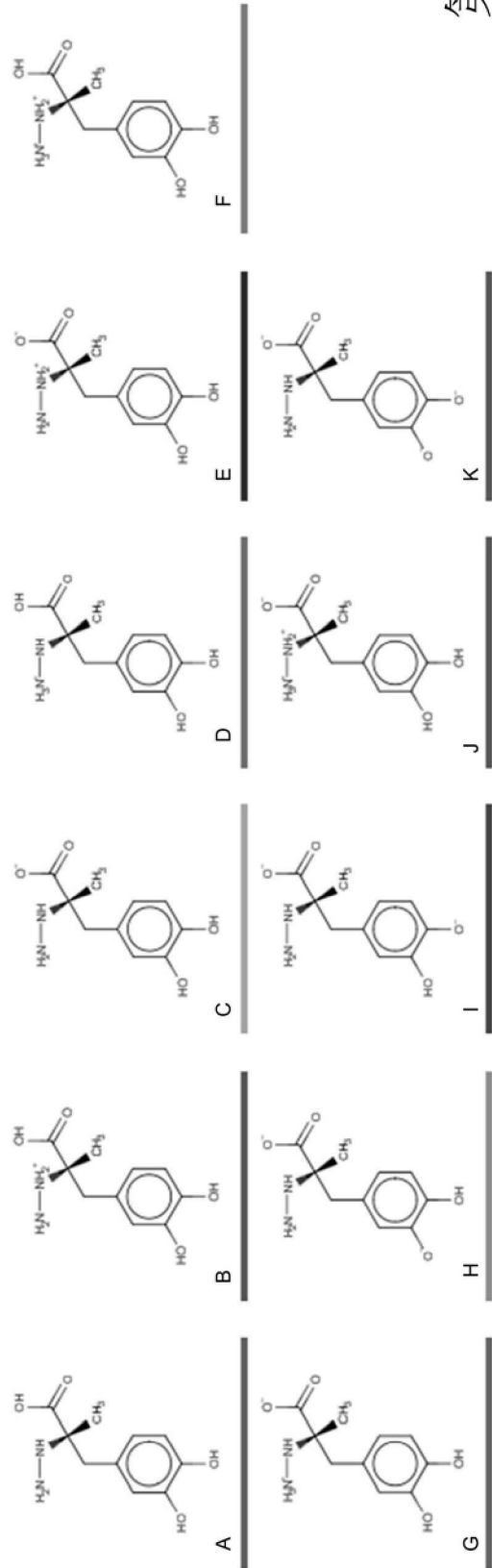
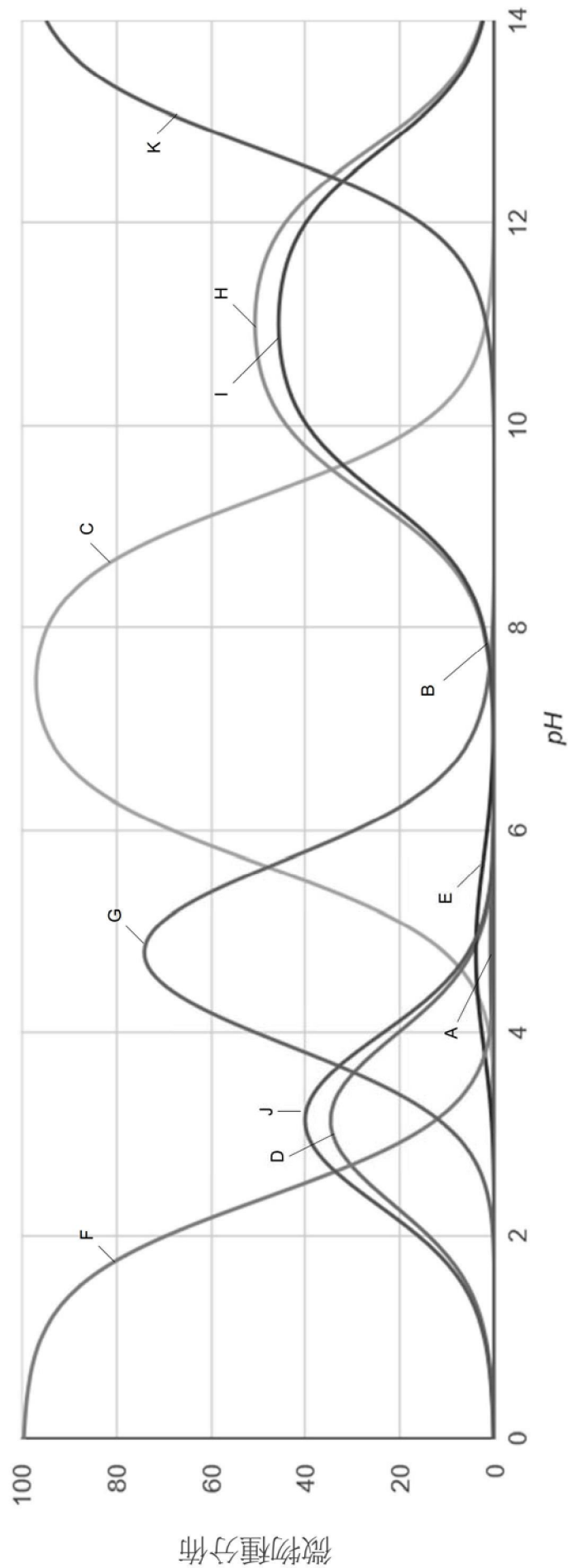


第4圖

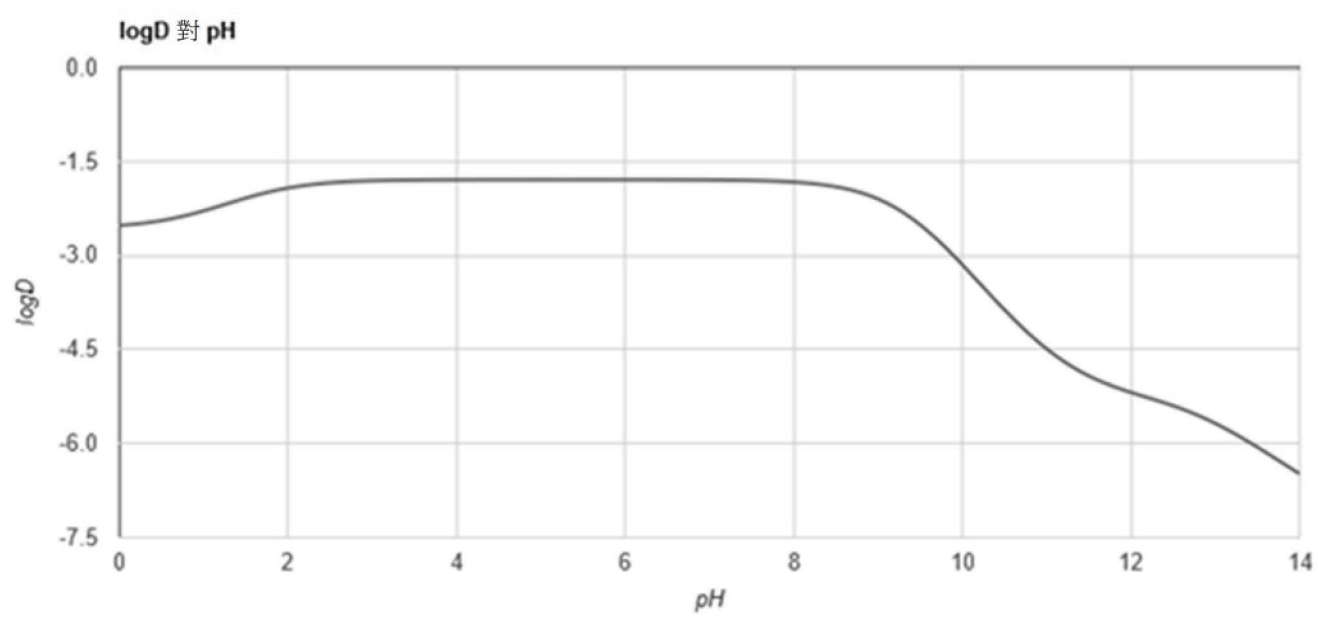
微物種分佈對pH



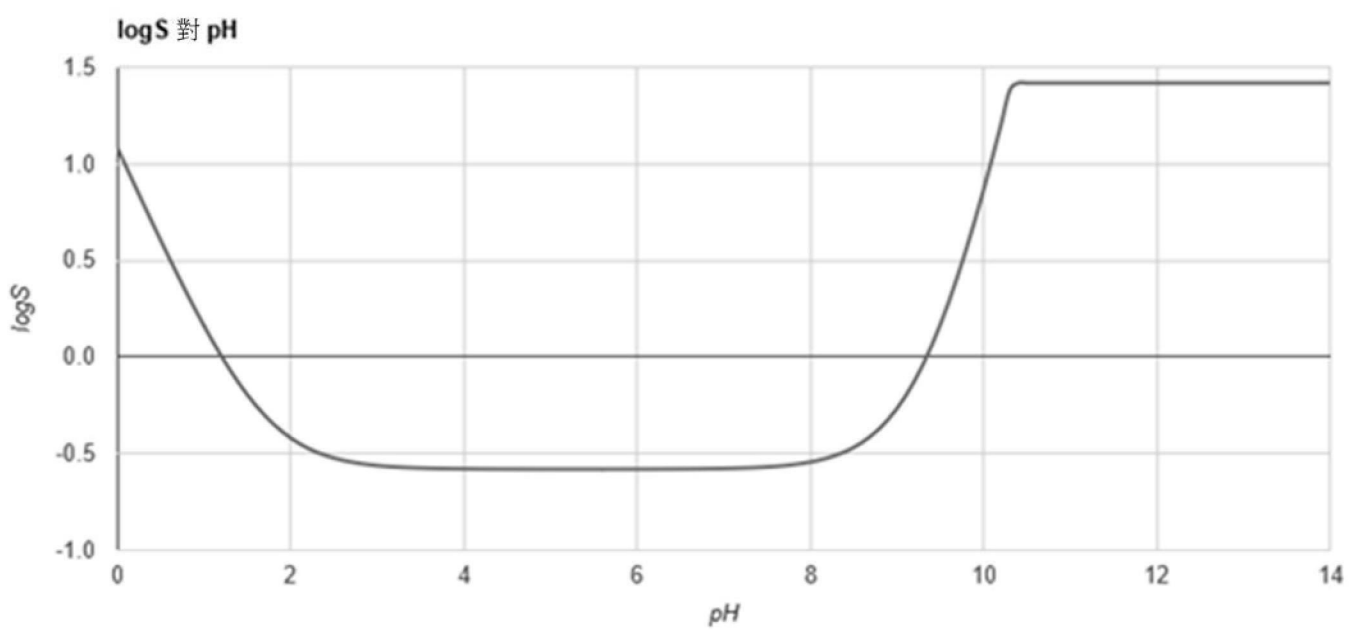
第5圖



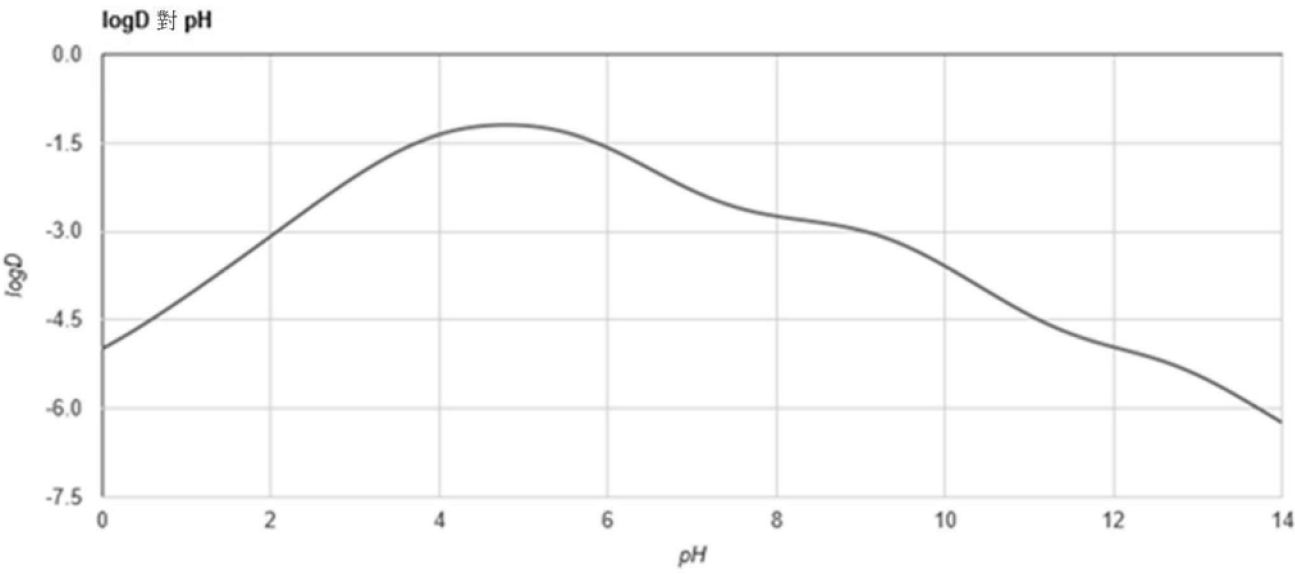
第6圖



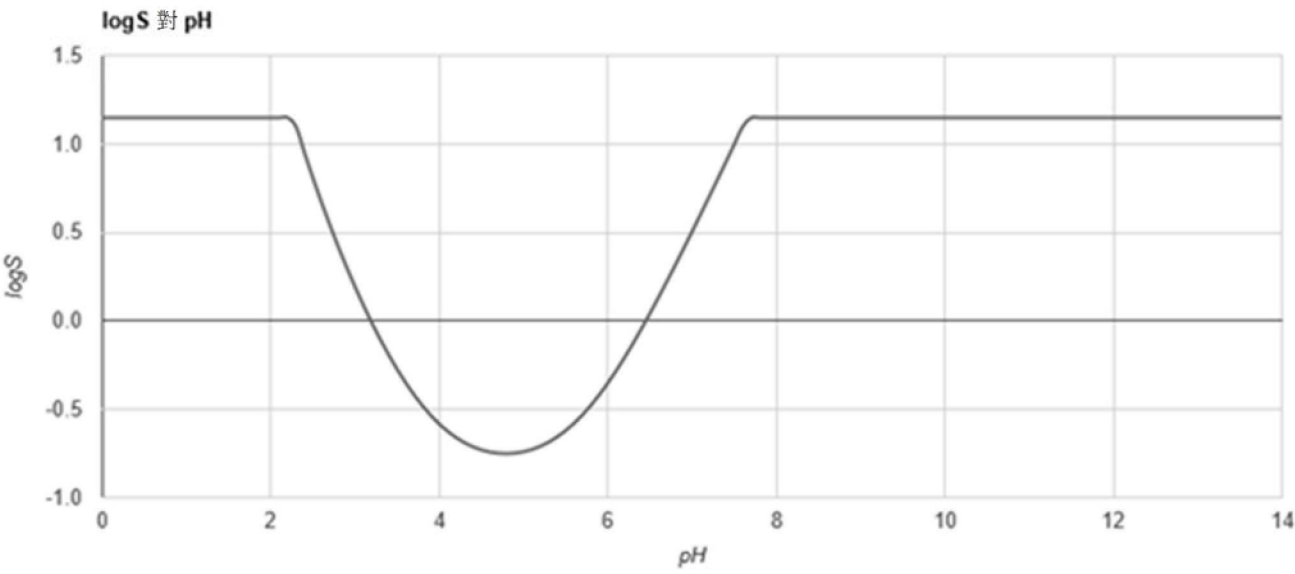
第7圖



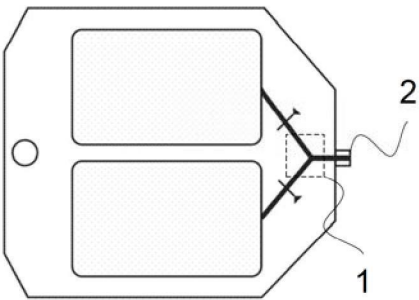
第8圖



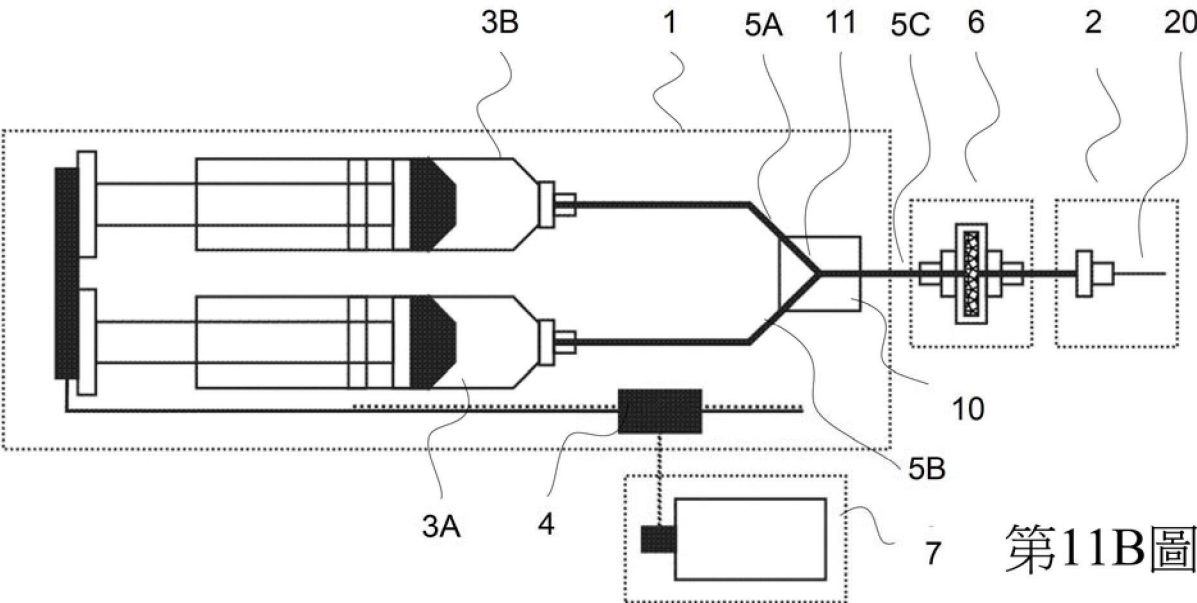
第9圖



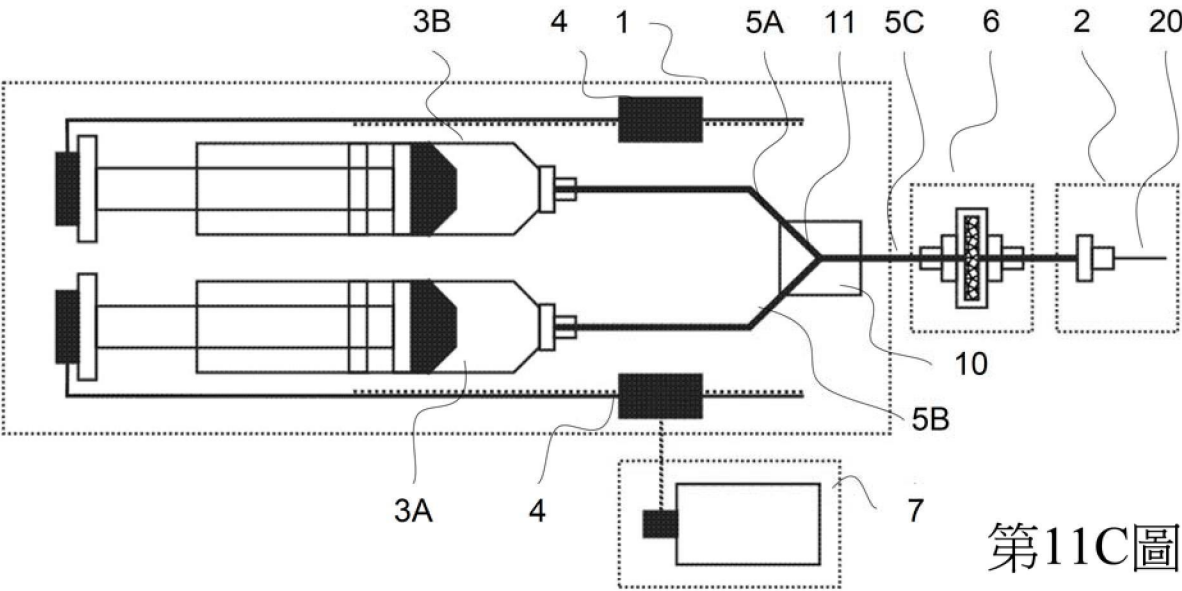
第10圖



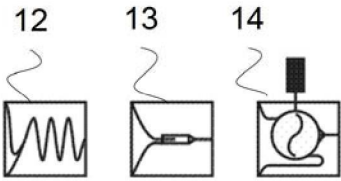
第11A圖



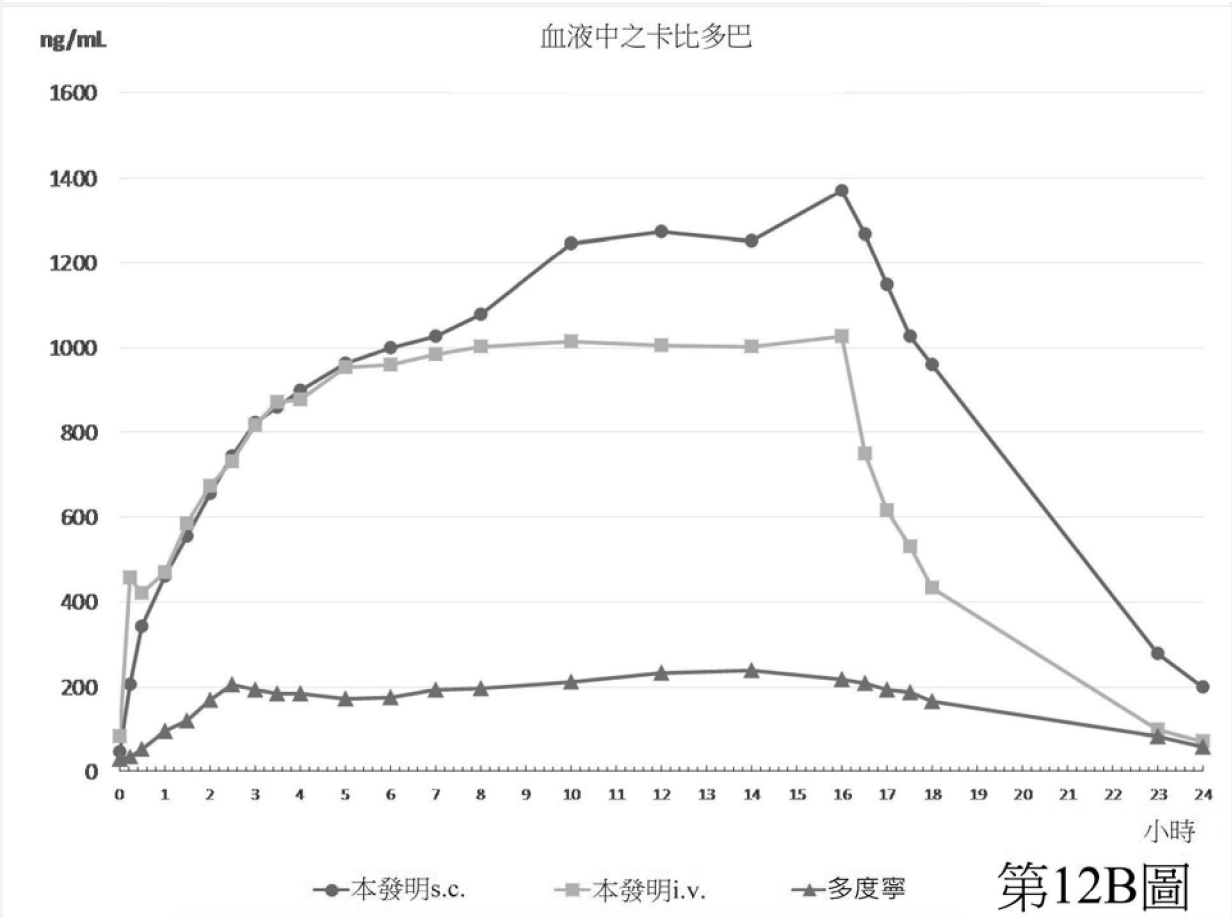
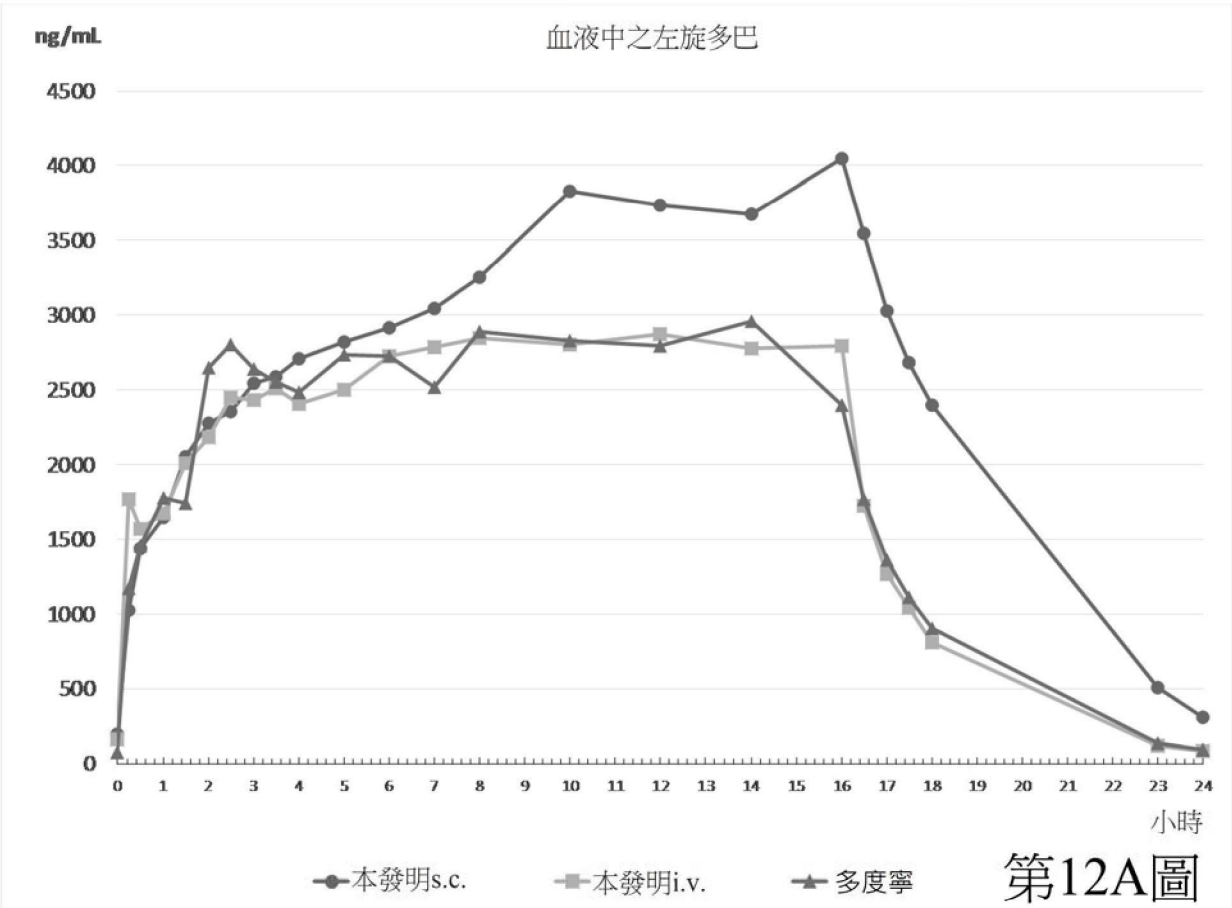
第11B圖



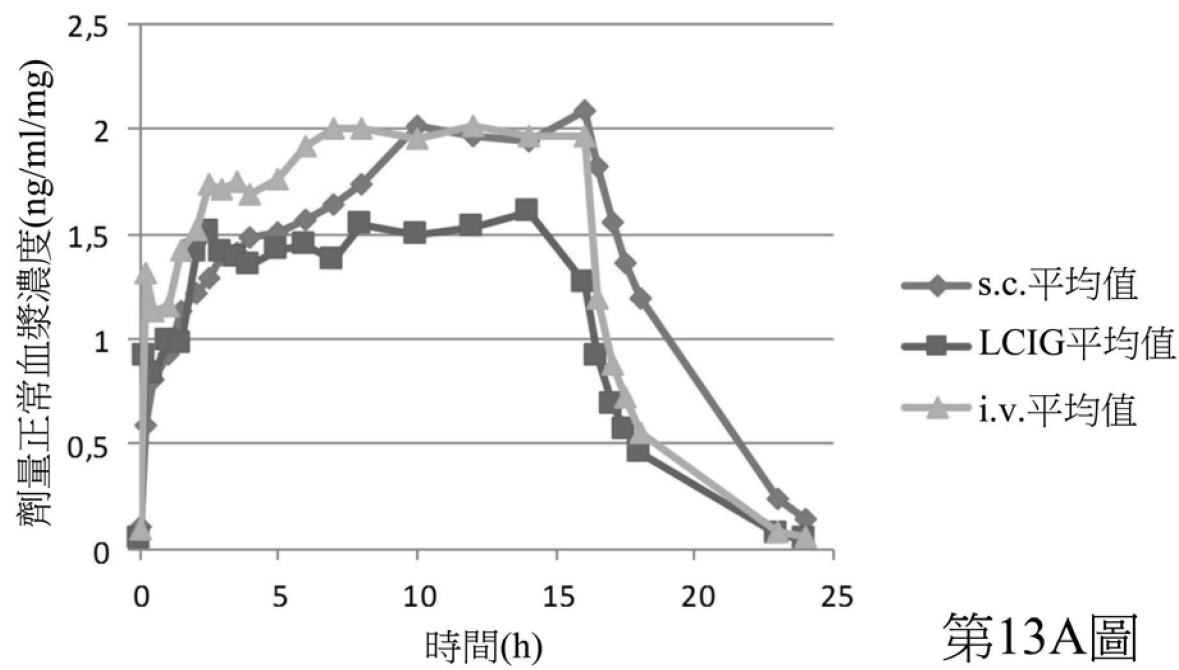
第11C圖



第11D圖

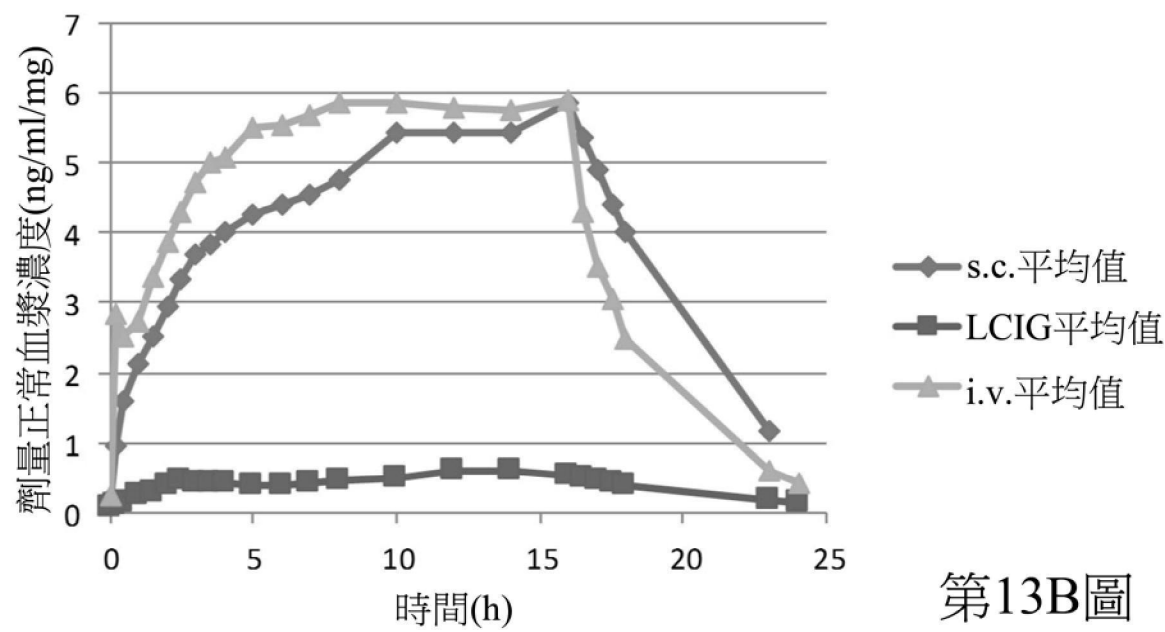


左旋多巴(3名期中患者之平均值)

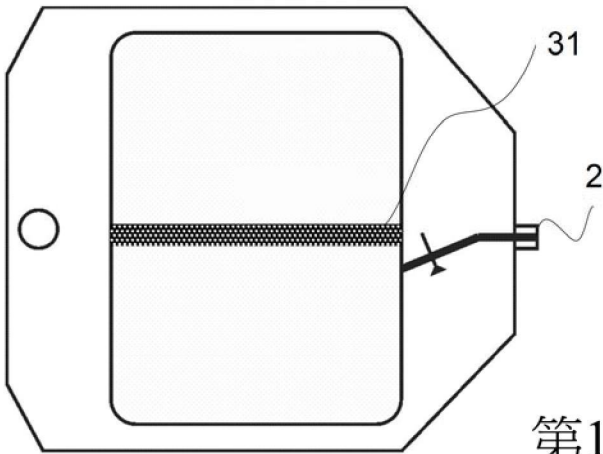


第13A圖

卡比多巴(3名期中患者之平均值)



第13B圖



第14圖