

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-522134

(P2023-522134A)

(43)公表日 令和5年5月26日(2023.5.26)

| (51)国際特許分類        |                                                                                                                                                                                             | F I     |           | テーマコード (参考)                                                                                  |                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| A 6 1 K           | 31/473 (2006.01)                                                                                                                                                                            | A 6 1 K | 31/473    | 4 C 0 6 6                                                                                    |                   |
| A 6 1 K           | 9/16 (2006.01)                                                                                                                                                                              | A 6 1 K | 9/16      | 4 C 0 7 6                                                                                    |                   |
| A 6 1 K           | 47/02 (2006.01)                                                                                                                                                                             | A 6 1 K | 47/02     | 4 C 0 8 6                                                                                    |                   |
| A 6 1 K           | 47/10 (2017.01)                                                                                                                                                                             | A 6 1 K | 47/10     |                                                                                              |                   |
| A 6 1 K           | 9/107(2006.01)                                                                                                                                                                              | A 6 1 K | 9/107     |                                                                                              |                   |
|                   |                                                                                                                                                                                             | 審査請求    | 未請求       | 予備審査請求                                                                                       | 未請求 (全85頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2023-505811(P2023-505811)                                                                                                                                                                 | (71)出願人 | 522202861 | サイエンチュア, インコーポレイテッド<br>アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 7 8<br>8, ホーポージ, モーター パークウ<br>エイ 1 5 0, スイート 4 0 1 |                   |
| (86)(22)出願日       | 令和3年4月12日(2021.4.12)                                                                                                                                                                        |         |           |                                                                                              |                   |
| (85)翻訳文提出日        | 令和4年12月6日(2022.12.6)                                                                                                                                                                        |         |           |                                                                                              |                   |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2021/026904                                                                                                                                                                           |         |           |                                                                                              |                   |
| (87)国際公開番号        | WO2021/207737                                                                                                                                                                               |         |           |                                                                                              |                   |
| (87)国際公開日         | 令和3年10月14日(2021.10.14)                                                                                                                                                                      | (71)出願人 | 522398511 | イノコア テクノロジーズ ベー. フェー.<br>オランダ国 9 7 1 3 ヘーイクス フロ<br>ーニンゲン, エル. イェー. ジールス<br>トラウェッヒ 1          |                   |
| (31)優先権主張番号       | 63/008,369                                                                                                                                                                                  |         |           |                                                                                              |                   |
| (32)優先日           | 令和2年4月10日(2020.4.10)                                                                                                                                                                        |         |           |                                                                                              |                   |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                                      |         |           |                                                                                              |                   |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA<br>,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(<br>AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A<br>T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR<br>,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,<br>最終頁に続く | (74)代理人 | 100078282 | 弁理士 山本 秀策<br>(74)代理人 100113413<br>弁理士 森下 夏樹<br>(74)代理人 100181674<br>最終頁に続く                   |                   |

(54)【発明の名称】 長時間作用型アポモルフィン製剤、およびその治療送達用のインジェクター

## (57)【要約】

本開示は、アポモルフィン遊離塩基または薬学的に許容されるその塩のマイクロスフィア製剤の注射によって、パーキンソン病に関連する運動症状を処置または予防するための、製剤、デバイス、キットおよび方法であって、注射が、事前充填インジェクターからであることができる、製剤、デバイス、キットおよび方法に関する。一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む安定な薬学的に許容される製剤を提供し、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

第 1 の生分解性ポリマー、および  
活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩  
を含むマイクロスフィア  
を含む安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 2】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項 1 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 3】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項 1 または請求項 2 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 4】

前記マイクロスフィアが、1 または複数の追加の生分解性ポリマーをさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 5】

1 または複数の抗酸化剤をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 6】

前記 1 または複数の抗酸化剤が、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む、請求項 5 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 7】

前記 1 または複数の抗酸化剤が、アスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項 5 または請求項 6 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 8】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、コポリマーである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 9】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、マルチブロックコポリマーである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 10】

前記マルチブロックコポリマーが、少なくとも 1 つの加水分解性プレポリマー（A）セグメントおよび少なくとも 1 つの加水分解性プレポリマー（B）セグメントを含み、前記セグメントが、多官能性鎖延長剤によって連結されており、前記セグメントが、ポリマー鎖にわたってランダムにかつ非交互に分布している、請求項 9 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 11】

前記マルチブロックコポリマーが、生理的条件下で、約 37℃またはそれ未満の  $T_g$ 、および約 110℃～約 250℃の  $T_m$  を有し、前記プレポリマー（A）セグメントが、ポリエチレングリコールを含む、請求項 10 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 12】

前記ポリエチレングリコールが、約 150～約 5000 g/mol の  $M_n$  を有する、請求項 11 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 13】

前記マルチブロックコポリマーが、非晶質であり、生理的条件下において、37℃またはそれ未満のガラス転移温度を有する、請求項 10 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

## 【請求項 14】

前記プレポリマー（A）セグメントおよび／または前記プレポリマー（B）セグメントが、エステル結合、カーボネート結合、無水物結合、エーテル結合およびそれらの組合せ

10

20

30

40

50

からなる群から選択される 1 または複数の結合を含む、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 15】

前記プレポリマー（A）セグメントが、1 または複数のポリエーテル基を含む、請求項 10 から 14 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 16】

前記 1 または複数のポリエーテル基が、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレンエーテルグリコールおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 15 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

10

【請求項 17】

前記ポリエーテル基が、ポリエチレングリコールである、請求項 16 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 18】

ポリエーテルが、追加のプレポリマーとして、前記マルチブロックコポリマー中に存在する、請求項 10 から 17 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 19】

前記プレポリマー（A）セグメントが、少なくとも 1 つの環状モノマーと、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸からなる群から選択される少なくとも 1 つの非環状開始剤との反応生成物を含む、請求項 10 から 18 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

20

【請求項 20】

前記少なくとも 1 種の環状モノマーが、グリコリド、ラクチド（D および／または L）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オン（パラジオキサノン）、1,5-ジオキサノン-2-オンおよび環状無水物からなる群から選択される、請求項 19 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 21】

前記少なくとも 1 種の非環状開始剤が、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、セバシン酸、乳酸、グリコール酸、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオールおよび 1,6-ヘキサジオールからなる群から選択される、請求項 19 または請求項 20 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

30

【請求項 22】

前記プレポリマー（A）セグメントが、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸から選択されるエステル形成性モノマーの反応生成物を含み、好ましくは前記プレポリマー（A）セグメントが、グリコリド、ラクチド（D および／または L）、 $\epsilon$ -カプロラクトンおよび／または  $\delta$ -バレロラクトンの反応生成物を含む、請求項 10 から 21 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 23】

前記マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有量が、前記マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約 1 %～約 90 %である、請求項 10 から 22 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

40

【請求項 24】

前記プレポリマー（A）セグメントが、約 500 g/mol またはそれを超える  $M_n$  を有する、請求項 10 から 23 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 25】

前記プレポリマー（B）セグメントが、ヒドロキシアルカノエート、グリコリドラクチド（D および／または L）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オンまたはそれらの組合せから誘導されるポリマーを含む、請求項 10 から 24 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 26】

50

前記プレポリマー（Ｂ）セグメントが、ポリ（グリコリド－ｃｏ－ラクチド）を含む、請求項１０から２５のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項２７】

前記プレポリマー（Ｂ）セグメントが、約１０００ｇ／ｍｏｌまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド－ｃｏ－ラクチド）を含む、請求項１０から２６のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項２８】

前記プレポリマー（Ｂ）セグメントが、約４０００ｇ／ｍｏｌの $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド－ｃｏ－ラクチド）を含む、請求項２７に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

10

【請求項２９】

前記プレポリマー（Ｂ）セグメントが、グリコリドとラクチドとの合わせたモル量に対して、約５％～約２５％のモル量のグリコリドを含む、請求項２６から２８のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３０】

前記プレポリマー（Ｂ）セグメントが、グリコリドとラクチドとの合わせたモル量に対して、約１５％のモル量のグリコリドを含む、請求項２９に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３１】

前記マルチブロックコポリマーが、前記マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約１０％～約９９％の前記プレポリマー（Ｂ）セグメントを含む、請求項１０から３０のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

20

【請求項３２】

前記多官能性鎖延長剤が、二官能性脂肪族鎖延長剤である、請求項１０から３１のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３３】

前記二官能性脂肪族鎖延長剤が、ジイソシアネートである、請求項３２に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３４】

前記ジイソシアネートが、１，４－ブタンジイソシアネートである、請求項３３に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

30

【請求項３５】

前記第１の生分解性ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）コポリマーからなる群から選択される、請求項１から９のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３６】

前記第１の生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも５０ｍｏｌ％であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも５０ｍｏｌ％である、請求項１から９のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

40

【請求項３７】

前記第１の生分解性ポリマーが、第２の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている、請求項１から３６のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３８】

前記第１の生分解性ポリマーが、前記第２の生分解性ポリマーと組成が実質的に同一ではない、請求項３７に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項３９】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容さ

50

れるその塩が、約 30%～約 70% w/w である、請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 40】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 50%～約 60% w/w である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 41】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 40%～約 50% w/w である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

10

【請求項 42】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 30%～約 40% w/w である、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 43】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 40% w/w である、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 44】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 50% w/w である、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

20

【請求項 45】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、実質的に無菌である、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 46】

25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を5重量%未満しか含まない、請求項 1 から 45 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 47】

30

25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を2%重量/重量未満しか含まない、請求項 1 から 46 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 48】

25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を1%重量/重量未満しか含まない、請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 49】

25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を実質的に含まない、請求項 1 から 48 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

40

【請求項 50】

前記アポモルフィン由来不純物が、アポモルフィン酸化生成物である、請求項 46 から 49 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 51】

冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する、請求項 1 から 50 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 52】

25℃において約24か月間の保存可能期間を有する、請求項 1 から 51 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 53】

50

約 3.0 mL 容量の無菌容器に保管されている、請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 54】

インジェクターにおいて提供されている、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 55】

前記インジェクターが、使い捨てのペン型インジェクターである、請求項 54 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 56】

非経口投与に好適である、請求項 1 から 55 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

10

【請求項 57】

皮下投与または筋肉内投与に好適である、請求項 56 に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 58】

用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量が、約 40 mg ～ 約 200 mg である、請求項 1 から 57 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

【請求項 59】

用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量が、約 80 mg ～ 約 100 mg である、請求項 1 から 58 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤。

20

【請求項 60】

マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法であって、  
第 1 の生分解性ポリマー、および  
活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩  
を含む、第 1 の相を用意するステップ、  
水性界面活性剤を含む第 2 の相を前記第 1 の相に連続的に添加して、エマルションを形成するステップ、

前記エマルションにクエンチ溶液を添加して、マイクロスフィアを含む容量を生成するステップ、ならびに

30

前記マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥して、溶媒含有量を低下させるステップを含む、方法。

【請求項 61】

マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法であって、  
第 1 の生分解性ポリマー、  
活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩、および  
前記ポリマーおよびアポモルフィンを溶解するのに好適な溶媒系  
を含む、第 1 の相を用意するステップ、  
前記第 1 の相を第 2 の相と共に乳化して、これにより、エマルションを形成させるステップであって、

40

前記第 2 の相が、界面活性剤を含む水溶液を含む、ステップ、ならびに  
前記エマルションから前記溶媒系の実質的な部分を除去して、これによって、マイクロスフィアを得るステップ  
を含む、方法。

【請求項 62】

前記マイクロスフィアを収集および乾燥するステップをさらに含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記第 1 の相を前記第 2 の相と共に乳化する前記ステップが、膜を使用する膜乳化であ

50

って、前記第 1 の相を前記膜に通して前記第 2 の相に導入する膜乳化を含む、請求項 6 1 または請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記エマルジョンから前記溶媒系の前記実質的な部分を除去する前記ステップが、前記水溶液による前記溶媒系の抽出を含み、前記水溶液が界面活性剤を含む、請求項 6 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

抽出により前記エマルジョンから前記溶媒系の前記実質的な部分を除去する前記ステップの後に、前記溶媒系の蒸発が続く、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記マイクロスフィアを洗浄および／またはろ過するステップをさらに含む、請求項 6 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記マイクロスフィアを乾燥するステップをさらに含む、請求項 6 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

乾燥する前記ステップが、凍結乾燥、真空乾燥、および凍結－真空乾燥のうちの 1 または複数を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項 6 0 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項 6 0 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記第 1 の相が、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約 2 5 m g / m L またはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む、請求項 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記第 1 の相が、ジクロロメタン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドンおよびジメチルアセトアミドからなる群から選択される、1 または複数の溶媒を含む、請求項 6 0 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記第 1 の相が、1 または複数のさらなる溶媒と組み合わせられたジクロロメタンを含む、請求項 6 0 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 1 または複数のさらなる溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび N－メチルピロリドンからなる群から選択される、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記第 1 の相が、ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシドを含む、請求項 6 0 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

ジメチルスルホキシドが、前記第 1 の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンとの合わせた容量に対して約 5 %～約 5 0 %の量で存在する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記第 1 の相が、約 2 %～約 2 5 重量%の前記第 1 の生分解性ポリマーと前記 1 または複数の追加の生分解性ポリマーとの合わせた質量を含む、請求項 6 0 から 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

10

20

30

40

50

前記第1の相が、約2%～約25重量%のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項60から77のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

前記第1の相が、1または複数の抗酸化剤を含む、請求項60から78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記1または複数の抗酸化剤が、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項79に記載の方法。

【請求項81】

前記1または複数の抗酸化剤が、前記第1の相に対して、約0.01%～約5% w/vの量でメタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項79または請求項80に記載の方法。

10

【請求項82】

前記第2の相が、ポリビニルアルコールを含む、請求項60から81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記第2の相が、塩化ナトリウムを含む、請求項60から82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項84】

前記第2の相が、1または複数の抗酸化剤を含む、請求項60から83のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項85】

前記1または複数の抗酸化剤が、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む、請求項84に記載の方法。

【請求項86】

前記1または複数の抗酸化剤が、前記第2の相中に、約0.1%～約1% w/vの量のメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、請求項84または請求項85に記載の方法。

【請求項87】

前記1または複数の抗酸化剤が、前記第2の相中に、約0.15% w/vの量でメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、請求項84から86のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項88】

前記1または複数の抗酸化剤が、アスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項84から87のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

前記1または複数の抗酸化剤が、前記第2の相中に、約0.1%～約1% w/vの量でアスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項84から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項90】

前記1または複数の抗酸化剤が、前記第2の相中に、約0.15% w/vの量でアスコルビン酸ナトリウムを含む、請求項84から89のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

前記第1の生分解性ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される、請求項60から90のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項92】

前記第1の生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、ここで、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である、請求項60から91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項93】

50

前記水性界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤のうちの１または複数を含む、請求項６０から９２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９４】

前記第２の相が、緩衝溶液、前記水性界面活性剤の粘度を調節するための１または複数の作用剤、および前記溶液のイオン強度を調節するための作用剤のうちの１または複数を含む、請求項６０から９３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９５】

前記第１の相が、前記第２の相の添加前および／または添加中に攪拌される、請求項６０から９４のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項９６】

前記エマルションが、前記クエンチ溶液の添加前および／または添加中に攪拌される、請求項６０から９５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９７】

マイクロスフィアを含む容量が、前記マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥するステップのいずれかの前および／またはその間に攪拌される、請求項６０から９６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９８】

前記第１の生分解性ポリマーが、第２の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている、請求項６０から９７のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項９９】

前記第１の生分解性ポリマーが、前記第２の生分解性ポリマーと組成が同一ではない、請求項９８に記載の方法。

【請求項１００】

前記第１の相が、前記第１の生分解性ポリマーを含む溶液と前記アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む溶液との混合により調製される、請求項６０から９９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０１】

前記第１の生分解性ポリマーおよび／または前記第２の生分解性ポリマーが、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、テトラヒドロフラン、テトラグリコール、アセトン、アセトン／メチルエチルケトン混合物、アセトン／酢酸メチル混合物、テトラヒドロフラン／酢酸エチル混合物およびテトラヒドロフラン／ギ酸エチル混合物からなる群から選択される、水と高度にまたは完全に混和性である溶媒に溶解されている、請求項６０から１００のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項１０２】

前記水と高度にまたは完全に混和性である溶媒が、アセトン／メチルエチルケトン混合物である、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１０３】

前記アセトン／メチルエチルケトン混合物が、容量基準で約７０％のアセトンおよび約３０％のメチルエチルケトンを含む、請求項１０２に記載の方法。

40

【請求項１０４】

前記第１の生分解性ポリマーおよび／または前記第２の生分解性ポリマーが、酢酸エチル、酢酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、メチルエチルケトンおよびそれらの２種またはそれより多くの混合物からなる群から選択される、限定された水溶性を有する溶媒に溶解される、請求項６０から１０３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０５】

第１の生分解性ポリマー、および  
活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩  
を含むマイクロスフィア  
を含む安定な薬学的に許容される製剤

50

を含む、事前充填インジェクター。

【請求項 106】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項 105 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 107】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項 105 または請求項 106 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 108】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される、請求項 105 から 107 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

10

【請求項 109】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも 50 mol % であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも 50 mol % である、請求項 105 から 108 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 110】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、第 2 の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている、請求項 105 から 109 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

20

【請求項 111】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、前記第 2 の生分解性ポリマーと組成が同一ではない、請求項 110 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 112】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 30 % ~ 約 70 % w/w である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 113】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 50 % ~ 約 60 % w/w である、請求項 105 から 112 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

30

【請求項 114】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 40 % ~ 約 50 % w/w である、請求項 105 から 113 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 115】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 30 % ~ 約 40 % w/w である、請求項 105 から 114 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

40

【請求項 116】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 40 % w/w である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 117】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 45 % w/w である、請求項 105 から 111 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 118】

前記安定な医薬製剤が、実質的に無菌である、請求項 105 から 117 のいずれか一項

50

に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 1 9】

前記安定な医薬製剤が、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する、請求項 1 0 5 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 0】

前記安定な医薬製剤が、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する、請求項 1 0 5 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 1】

前記事前充填インジェクターが、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである、請求項 1 0 5 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 2】

使い捨てである、請求項 1 0 5 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 3】

使い捨てペン型インジェクターである、請求項 1 0 5 から 1 2 2 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 4】

前記安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える、請求項 1 0 5 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 5】

前記カートリッジが、デュアルチャンバーカートリッジである、請求項 1 2 4 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 6】

前記デュアルチャンバーカートリッジが、第1のチャンバーにおいて、活性薬物搭載量のアボモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含むマイクロスフィアを含む第1の容量を備える、請求項 1 2 5 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 7】

前記デュアルチャンバーカートリッジが、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える、請求項 1 2 5 または請求項 1 2 6 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 8】

前記第1の容量および前記第2の容量を合わせて、請求項 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される製剤を生成することができる、請求項 1 2 7 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 2 9】

注射前に前記第1の容量および前記第2の容量を合わせるように構成可能な、請求項 1 2 7 または請求項 1 2 8 に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 3 0】

注射中に前記第1の容量および前記第2の容量を合わせるように構成可能な、請求項 1 2 7 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 3 1】

前記第1の容量および前記第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能な、請求項 1 2 7 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 3 2】

前記第1の容量および前記第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能な、請求項 1 2 7 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 1 3 3】

18G～30Gのニードルを備える、請求項 1 0 5 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

事前充填インジェクター。

【請求項 134】

21Gのニードルを備える、請求項105から133のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 135】

単回注射で分注される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項105から134のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 136】

単回注射で分注される前記安定な医薬製剤の量が、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項105から135のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 137】

単回注射で分注される前記安定な医薬製剤の量が、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項105から136のいずれか一項に記載の事前充填インジェクター。

【請求項 138】

安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターを製造する方法であって、

第1の生分解性ポリマー、および

活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、マイクロスフィア

を含む、安定な薬学的に許容される製剤を調製するステップ、

無菌カートリッジに前記安定な薬学的に許容される製剤を搭載するステップ、ならびに前記無菌カートリッジをインジェクターに操作可能に取り付けるステップを含む、方法。

【請求項 139】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項138に記載の方法。

【請求項 140】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項138または請求項139に記載の方法。

【請求項 141】

前記第1の生分解性ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される、請求項138から140のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 142】

前記第1の生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、ここで、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である、請求項138から141のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 143】

前記第1の生分解性ポリマーが、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている、請求項138から142のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 144】

前記第1の生分解性ポリマーが、前記第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない、請求項142に記載の方法。

【請求項 145】

10

20

30

40

50

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約30%～約70%w/wである、請求項138から144のいずれか一項に記載の方法。

【請求項146】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50%～約60%w/wである、請求項138から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項147】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約40%～約50%w/wである、請求項138から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項148】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約30%～約40%w/wである、請求項138から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項149】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約40%w/wである、請求項138から148のいずれか一項に記載の方法。

【請求項150】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約45%w/wである、請求項138から149のいずれか一項に記載の方法。

【請求項151】

前記安定な医薬製剤が、実質的に無菌である、請求項138から150のいずれか一項に記載の方法。

【請求項152】

前記安定な医薬製剤が、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する、請求項138から151のいずれか一項に記載の方法。

【請求項153】

前記安定な医薬製剤が、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する、請求項138から152のいずれか一項に記載の方法。

【請求項154】

前記事前充填インジェクターが、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである、請求項138から153のいずれか一項に記載の方法。

【請求項155】

前記事前充填インジェクターが、使い捨てである、請求項138から154のいずれか一項に記載の方法。

【請求項156】

前記事前充填インジェクターが、使い捨てペン型インジェクターである、請求項138から155のいずれか一項に記載の方法。

【請求項157】

前記事前充填インジェクターが、前記安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える、請求項138から156のいずれか一項に記載の方法。

【請求項158】

前記カートリッジが、デュアルチャンバーカートリッジである、請求項157に記載の方法。

【請求項159】

前記事前充填インジェクターが、18G～30Gのニードルを備える、請求項138から158のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 6 0】

前記事前充填インジェクターが、21Gのニードルを備える、請求項138から159のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 1】

単回注射で分注される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項138から160のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 2】

単回注射で分注される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項138から161のいずれか一項に記載の方法。 10

## 【請求項 1 6 3】

単回注射で分注される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項138から162のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 4】

パーキンソン病に関連する運動症状を処置する方法であって、

第1の生分解性ポリマー、および

活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩

を含むマイクロスフィア 20

を含む安定な薬学的に許容される製剤をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 1 6 5】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項164に記載の方法。

## 【請求項 1 6 6】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項164または請求項165に記載の方法。

## 【請求項 1 6 7】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約30%～約70%w/wである、請求項164から166のいずれか一項に記載の方法。 30

## 【請求項 1 6 8】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約50%～約60%w/wである、請求項164から167のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 9】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約40%～約50%w/wである、請求項164から168のいずれか一項に記載の方法。 40

## 【請求項 1 7 0】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約30%～約40%w/wである、請求項164から169のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 7 1】

前記対象に投与される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む、請求項164から170のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 7 2】

前記対象に投与される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約80mg～約10 50

0 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む、請求項 164 から 171 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 173】

前記対象に投与される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約 90 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む、請求項 164 から 172 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 174】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、インジェクターにより投与される、請求項 164 から 173 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 175】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、非経口投与される、請求項 164 から 174 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 176】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、皮下または筋肉内投与される、請求項 175 に記載の方法。

【請求項 177】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす、請求項 164 から 176 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 178】

前記定常状態血漿濃度が、約  $35 \mu\text{g/L}$  である、請求項 164 から 177 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 179】

前記定常状態血漿濃度が、約 7 日間、維持される、請求項 164 から 178 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 180】

アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の前記初期バーストが、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 5 % である、請求項 164 から 179 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 181】

アポモルフィンの前記初期バーストが、注射の約 0.5 ～ 約 2.4 時間後に完了する、請求項 164 から 180 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 182】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、1 週間あたり 1 回、投与される、請求項 164 から 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 183】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす、請求項 164 から 182 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 184】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす、請求項 164 から 183 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 185】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす、請求項 164 から 184 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 186】

前記必要とする対象が、パーキンソン病に罹患している、請求項 164 から 185 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 187】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、パーキンソン病に関連する、筋肉硬直および／または筋肉制御の喪失の断続的な発作の発生、持続期間または重症度を低減するのに有効である、請求項 186 に記載の方法。

## 【請求項 188】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型アポモルフィン塩酸塩の非経口投与と比べた場合に、低血圧もしくは嘔気最小化、または低血圧もしくは嘔気を少なくとも 50% 低減するのに有効である、請求項 164 から 187 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 189】

即時放出型アポモルフィン塩酸塩による注射に特徴的な注射部位反応に比べて、注射部位反応が実質的に低減される、請求項 164 から 188 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 190】

第 1 の生分解性ポリマー、および

約 40 mg ～ 約 200 mg の活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩

を含む、マイクロスフィア

を含む、長時間作用型剤形であって、

対象への前記長時間作用型剤形の単回用量の投与が、以下：

2 mg のアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均  $C_{max}$  値を示す、投与後 1 日目～7 日目のアポモルフィンの定常状態血漿プロファイル、

約 40 分間～約 60 分間のアポモルフィン排出半減期、および

1 日あたりにアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 12% ～ 約 14% の放出量に相当する、ゼロ次放出プロファイル  
からなる群から選択される、薬物動態パラメーターの少なくとも 1 つをもたらす、  
長時間作用型剤形。

## 【請求項 191】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィンの酸付加塩である、請求項 190 に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 192】

前記薬学的に許容される塩が、アポモルフィン塩酸塩である、請求項 190 または請求項 191 に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 193】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 30% ～ 約 70% w/w である、請求項 190 から 192 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 194】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 50% ～ 約 60% w/w である、請求項 190 から 193 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 195】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 40% ～ 約 50% w/w である、請求項 190 から 194 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 196】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩活性薬物が、約 30% ～ 約 40% w/w である、請求項 190 から 195 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 197】

10

20

30

40

50

前記対象に投与される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約 80 mg ～ 約 100 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む、請求項 190 から 196 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 198】

前記対象に投与される前記安定な薬学的に許容される製剤の量が、約 90 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む、請求項 190 から 197 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 199】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される、請求項 190 から 198 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

10

【請求項 200】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも 50 mol % であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも 50 mol % である、請求項 190 から 199 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 201】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、第 2 の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている、請求項 190 から 200 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

20

【請求項 202】

前記第 1 の生分解性ポリマーが、前記第 2 の生分解性ポリマーと組成が同一ではない、請求項 201 に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 203】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 50 % w / w である、請求項 190 から 202 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 204】

前記マイクロスフィア中の前記活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、約 40 % w / w である、請求項 190 から 203 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

30

【請求項 205】

前記安定な医薬製剤が、実質的に無菌である、請求項 190 から 204 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 206】

前記安定な医薬製剤が、冷蔵後、25℃において約 14 日間の保存可能期間を有する、請求項 190 から 205 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 207】

前記安定な医薬製剤が、25℃において約 24 か月間の保存可能期間を有する、請求項 190 から 206 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

40

【請求項 208】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、インジェクターから投与される、請求項 190 から 207 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 209】

前記インジェクターが、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである、請求項 208 に記載の長時間作用型剤形。

【請求項 210】

前記インジェクターが、使い捨てである、請求項 208 または請求項 209 に記載の長時間作用型剤形。

50

## 【請求項 2 1 1】

前記インジェクターが、使い捨てペン型インジェクターである、請求項 2 0 8 から 2 1 0 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 2】

前記インジェクターが、前記安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える、請求項 1 9 0 から 2 1 1 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 3】

前記カートリッジが、デュアルチャンバーカートリッジである、請求項 1 9 0 から 2 1 2 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 4】

前記インジェクターが、1 8 G ～ 3 0 G のニードルを備える、請求項 1 9 0 から 2 1 3 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 5】

前記インジェクターが、2 1 G のニードルを備える、請求項 1 9 0 から 2 1 4 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 6】

前記インジェクターが、前記安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターである、請求項 1 9 0 から 2 1 5 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 7】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、非経口投与される、請求項 1 9 0 から 2 1 6 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 8】

前記安定な薬学的に許容される製剤が、皮下または筋肉内投与される、請求項 2 1 7 に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 1 9】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす、請求項 1 9 0 から 2 1 8 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 0】

前記定常状態血漿濃度が、約 3 5  $\mu\text{g} / \text{L}$  である、請求項 1 9 0 から 2 1 9 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 1】

前記定常状態血漿濃度が、約 7 日間、維持される、請求項 1 9 0 から 2 2 0 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 2】

アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の前記初期バーストが、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 5 % である、請求項 1 9 0 から 2 2 1 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 3】

アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の前記初期バースト後に、約 7 日間、アポモルフィンが持続放出される、請求項 1 9 0 から 2 2 2 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 4】

前記持続放出が、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 5 % ～ 約 2 5 % 放出の放出に相当する、請求項 1 9 0 から 2 2 3 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 5】

前記持続放出が、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 1 0 % ～ 約 1 5 % 放出の放出に相当する、請求項 1 9 0 から 2 2 4 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 2 6】

アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の前記初期バースト後に、約 7 日間、ゼロ次放出プロファイルがある、請求項 1 9 0 から 2 2 5 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 7】

前記ゼロ次放出プロファイルが、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 5 %～約 1 4 % 放出の放出量に相当する、請求項 1 9 0 から 2 2 6 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 8】

前記ゼロ次放出プロファイルが、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 1 2 %～約 1 4 % 放出の放出量に相当する、請求項 1 9 0 から 2 2 7 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 2 9】

アポモルフィンの排出半減期が、約 4 0 分間～約 6 0 分間である、請求項 1 9 0 から 2 2 8 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 3 0】

投与後 1 日目～7 日目のアポモルフィンの前記定常状態血漿プロファイルが、2 m g のアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均  $C_{max}$  値を示す、請求項 1 9 0 から 2 2 9 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 3 1】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす、請求項 1 9 0 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 3 2】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす、請求項 1 9 0 から 2 3 1 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 3 3】

前記安定な薬学的に許容される製剤の投与が、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす、請求項 1 9 0 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形。

## 【請求項 2 3 4】

請求項 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の安定な薬学的に許容される製剤または請求項 1 9 0 から 2 3 3 のいずれか一項に記載の長時間作用型剤形の濃縮形態を含む、第 1 のバイアル、

薬学的に許容される希釈剤を含む第 2 のバイアル、

前記第 2 のバイアルから前記薬学的に許容される希釈剤を抜き取るために好適な第 1 のシリンジ、

前記第 1 のシリンジに操作可能に取り付けることができ、前記第 1 のバイアルに前記薬学的に許容される希釈剤を分注するのに好適な、アダプター、

前記第 2 のバイアルから液体を抜き取るため、および対象に前記液体を注射するために好適な第 2 のシリンジ、ならびに

前記濃縮形態を希釈するため、およびそれを必要とする患者に前記安定な薬学的に許容される製剤または前記長時間作用型剤形を投与するための指示書を含む、キット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

技術分野

10

20

30

40

50

本開示の様々な態様によれば、本開示は、アポモルフィン遊離塩基または薬学的に許容されるその塩を含む、薬学的に許容されるマイクロスフィア製剤を含むインジェクター、インジェクターおよび製剤を生成する方法、キット、ならびに薬学的に許容される製剤およびインジェクターによりパーキンソン病に関連する運動症状を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

アポモルフィンは、モルフィン由来の非エルゴリンドーパミン作動薬である。アポモルフィン（APO-go（登録商標）、Apokyn（登録商標））の現行の製剤は、赤み、腫れ、疼痛および他の注射部位問題を引き起こすことが知られている。これらの望ましくない作用は、これらの製剤がアポモルフィンを塩酸塩形態で含有し、これが酸性であるために、主に起こる。したがって、現在利用可能な即時放出型の酸性塩酸塩製剤の望ましくない副作用を回避する、または最小限にするアポモルフィンの注射可能な製剤が必要とされている。

10

【図面の簡単な説明】

【0003】

【図1】図1。10mg／時の投与速度および280L／時のクリアランス速度において、半減期が30分間または90分間のどちらか一方の場合の、168時間にわたる、アポモルフィン濃度の単回コンパートメントシミュレーション。

【0004】

20

【図2】図2。600Xの倍率を使用した、20LP10L20-GLL40（120B-210023、30.2%アポモルフィン）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの走査型電子顕微鏡画像。

【0005】

【図3】図3。20LP10L20-GLL40（120B-210023、30.2%アポモルフィン）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの粒子サイズ分布。

【0006】

【図4】図4。20LP10L20-GLL40（120B-210023、30.2%アポモルフィン）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアからのアポモルフィンの累積放出量。

30

【0007】

【図5】図5A～5C。600Xの倍率を使用した、60LP2L20-D27（120B-210036）（A）、20LP10L20-GLL40（120B-210037）（B）および5CP30C40-L40（120B-210038）（C）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの走査型電子顕微鏡画像。

【0008】

【図6】図6。60LP2L20-D27（120B-210036）、20LP10L20-GLL40（120B-210037）および5CP30C40-L40（120B-210038）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアからのアポモルフィンの累積放出量。

40

【0009】

【図7】図7。60LP2L20-D27（120B-210051）、20LP10L20-GLL40（120B-210052）および5CP30C40-L40（120B-210053）を含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアからのアポモルフィンの累積放出量。

【0010】

【図8】図8A～8C。50X（A）、200X（B）および600X（C）の倍率を使用した、10LP10L20-GLL40と20LP10L20-GLL40（120B-210132、36.5%アポモルフィン）との50／50%w／wブレンドを含む、

50

アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの走査型電子顕微鏡画像。

【0011】

【図9】図9。10LP10L20-GLL40と20LP10L20-GLL40（120B-210132）との50/50%w/wブレンドを含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの粒子サイズ分布。

【0012】

【図10】図10。20LP10L20-GLL40（120B-210052）、10LP10L20-GLL40（120B-210105）、および10LP10L20-GLL40と20LP10L20-GLL40（120B-210132）との50/50%w/wブレンドを含む、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアからのアポモルフィンの累積放出量。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

概要

安定な薬学的に許容される製剤

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む安定な薬学的に許容される製剤を提供し、マイクロスフィアは、

第1の生分解性ポリマー、および

活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

20

【発明を実施するための形態】

【0014】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0015】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0016】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1または複数の抗酸化剤をさらに含む。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムである。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムである。

30

【0017】

一部の態様では、マイクロスフィアは、1または複数の追加の生分解性ポリマーをさらに含む。

【0018】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、コポリマーである。一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、マルチブロックコポリマーである。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、少なくとも1つの加水分解性プレポリマー（A）セグメントおよび少なくとも1つの加水分解性プレポリマー（B）セグメントを含み、セグメントは、多官能性鎖延長剤によって連結されており、セグメントは、ポリマー鎖にわたってランダムにかつ非交互に分布している。

40

【0019】

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、生理的条件下で、約37℃またはそれ未満の $T_g$ 、および約110℃～約250℃の $T_m$ を有し、プレポリマー（A）セグメントは、ポリエチレングリコールを含む。

【0020】

一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約150～約5000 g/molの $M_n$ を有する。

【0021】

50

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、非晶質であり、生理的条件において、 $37^{\circ}\text{C}$ またはそれ未満のガラス転移温度を有する。

【0022】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントおよび／またはプレポリマー（B）セグメントは、エステル結合、カーボネート結合、無水物結合、エーテル結合およびそれらの組合せからなる群から選択される1または複数の結合を含む。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、1または複数のポリエーテル基を含む。一部の態様では、1または複数のポリエーテル基は、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレンエーテルグリコールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の態様では、前記ポリエーテル基は、ポリエチレングリコールである。一部の態様では、ポリエーテルは、追加のプレポリマーとして、マルチブロックコポリマー中に存在する。

10

【0023】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、少なくとも1つの環状モノマーと、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸からなる群から選択される少なくとも1つの非環状開始剤との反応生成物を含む。一部の態様では、少なくとも1種の環状モノマーは、グリコリド、ラクチド（Dおよび／またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサノン-2-オン（パラジオキサノン）、1,5-ジオキサノン-2-オンおよび環状無水物からなる群から選択される。一部の態様では、少なくとも1種の非環状開始剤は、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、セバシン酸、乳酸、グリコール酸、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオールおよび1,6-ヘキサジオールからなる群から選択される。

20

【0024】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸から選択されるエステル形成性モノマーの反応生成物を含み、好ましくはプレポリマー（A）セグメントは、グリコリド、ラクチド（Dおよび／またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトンおよび／または $\delta$ -バレロラクトンの反応生成物を含む。

【0025】

一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有量は、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約1%～約90%である。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約500 g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。

30

【0026】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、ヒドロキシアлкаノエート、グリコリドラクチド（Dおよび／またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサノン-2-オンまたはそれらの組合せから誘導されるポリマーを含む。

【0027】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約1000 g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。

40

【0028】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、グリコリドと $\alpha$ -ラクチドとの合わせたモル量に対して、約1%～約90%のモル量のグリコリドを含む。

【0029】

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約10%～約99%のプレポリマー（B）セグメントを含む。

【0030】

一部の態様では、多官能性鎖延長剤は、二官能性脂肪族鎖延長剤である。一部の態様では、二官能性脂肪族鎖延長剤は、ジイソシアネートである。一部の態様では、ジイソシアネートは、1,4-ブタンジイソシアネートである。

50

## 【0031】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。

## 【0032】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

## 【0033】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

## 【0034】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が実質的に同一ではない。

## 【0035】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。

## 【0036】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれ未満である。

## 【0037】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、実質的に無菌である。

## 【0038】

一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を5重量%未満しか含まない。一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を2%重量/重量未満しか含まない。一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を1%重量/重量未満しか含まない。

## 【0039】

一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を実質的に含まない。

## 【0040】

一部の態様では、アポモルフィン由来不純物は、アポモルフィン酸化生成物である。適用可能なアポモルフィン酸化生成物は、以下に限定されないが、Garrido, J. M. P. J., et al., 2002, Oxidative behavior

10

20

30

40

50

of apomorphine and its metabolites. Bioelectrochemistry. 55 (1-2): 113-114; および Kaul, P. N. et al. 1961. Auto-oxidation of Apomorphine. Journal of Pharmaceutical Sciences. 50 (3): 266-267 に記載されているものを含む。

【0041】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。

【0042】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する。

【0043】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、約3.0mL容量の無菌容器に保管される。

【0044】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターにおいて提供される。

【0045】

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てのペン型インジェクターである。

【0046】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与に好適である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下与に好適である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、筋肉内投与に好適である。

【0047】

一部の態様では、用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量は、約40mg～約200mgである。

【0048】

一部の態様では、用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量は、約80mg～約100mgである。

安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法

【0049】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、第1の相を用意するステップを含む。さらなる態様では、方法は、水性界面活性剤を含む第2の相を第1の相に連続的に添加して、エマルションを形成するステップ。さらなる態様では、方法は、エマルションにクエンチ溶液を添加して、マイクロスフィアを含む容量を生成するステップ。さらなる態様では、方法は、マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥して、溶媒含有量を低下させるステップを提供する。

【0050】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、第1の生分解性ポリマー、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩、およびポリマーおよびアポモルフィンを溶解するのに好適な溶媒系を含む、第1の相を用意するステップを含む。さらなる態様では、方法は、第1の相を第2の相と共に乳化して、これにより、エマルションを形成させるステップを含む。さらなる態様では、第2の相は、界面活性剤を含む水溶液を含む。さらなる態様では、方法は、エマルションから溶媒系の実質的な部分を除去して、これによって、マイクロスフィアを得るステップを含む。

【0051】

一部の態様では、方法は、マイクロスフィアを収集および乾燥するステップをさらに含

10

20

30

40

50

む。

【0052】

一部の態様では、乳化は膜乳化を含む。一部の態様では、第1の相を第2の相と共に乳化するステップは、第1の相を第2の相に膜乳化することを含む。一部の態様では、第1の相を第2の相と共に乳化するステップは、膜を使用する膜乳化であって、第1の相を膜に通して第2の相に導入する膜乳化を含む。

【0053】

一部の態様では、エマルションからの溶媒系の実質的な部分を除去するステップは、界面活性剤を含む水溶液による溶媒系の抽出を含む。一部の態様では、エマルションからの溶媒系の実質的な部分を除去するステップは、界面活性剤を含む水溶液による溶媒系の第1の部分の抽出と、その後の溶媒系の第2の部分の溶媒蒸発を含む。

10

【0054】

【0055】

一部の態様では、溶媒系の実質的な部分は、エマルション中の溶媒系の約80%～約100%である。

【0056】

一部の態様では、本方法は、マイクロスフィアを洗浄および／またはろ過するステップをさらに含む。

【0057】

一部の態様では、本方法は、マイクロスフィアを乾燥するステップをさらに含む。一部の態様では、マイクロスフィアを乾燥するステップは、凍結乾燥、真空乾燥、および凍結－真空乾燥のうちの1または複数を含む。

20

【0058】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0059】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0060】

一部の態様では、第1の相は、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約25mg/mLまたはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む。

【0061】

一部の態様では、第1の相は、ジクロロメタン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびジメチルアセトアミドからなる群から選択される、1または複数の溶媒を含む。

30

【0062】

一部の態様では、第1の相は、1または複数のさらなる溶媒と組み合わせられたジクロロメタンを含む。一部の態様では、1または複数のさらなる溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびN-メチルピロリドンからなる群から選択される。一部の態様では、第1の相は、ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシドを含む。一部の態様では、ジメチルスルホキシドは、第1の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンとの合わせた容量に対して約5%～約50%の量で存在する。

40

【0063】

一部の態様では、第1の相は、約2%～約25重量%の第1の生分解性ポリマーと1または複数の追加の生分解性ポリマーとの合わせた質量を含む。

【0064】

一部の態様では、第1の相は、約2%～約25重量%のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0065】

一部の態様では、第1の相は、1または複数の抗酸化剤を含む。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む

50

。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、第1の相に対して、約0.01%～約5% w/vの量でメタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む。

【0066】

一部の態様では、第2の相は、ポリビニルアルコールを含む。

【0067】

一部の態様では、第2の相は、塩化ナトリウムを含む。

【0068】

一部の態様では、第2の相は、1または複数の抗酸化剤を含む。

【0069】

一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムである。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、第2の相中に、約0.1%～約1% w/vの量のメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、第2の相中に、約0.15% w/vの量でメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。

10

【0070】

一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムである。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、第2の相中に、約0.1%～約1% w/vの量でアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、第2の相中に、約0.15% w/vの量でアスコルビン酸ナトリウムを含む。

20

【0071】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ(ラクチド-*c o*-グリコリド)コポリマーからなる群から選択される。

【0072】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ(ラクチド-*c o*-グリコリド)コポリマーであり、ここで、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ(ラクチド-*c o*-グリコリド)コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

【0073】

一部の態様では、水性界面活性剤は、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤のうちの1または複数を含む。

30

【0074】

一部の態様では、第2の相は、緩衝溶液、水性界面活性剤の粘度を調節するための1または複数の作用剤、および溶液のイオン強度を調節するための作用剤のうちの1または複数を含む。

【0075】

一部の態様では、第1の相は、第2の相の添加前および／または添加中に攪拌される。

【0076】

一部の態様では、エマルションは、クエンチ溶液の添加前および／または添加中に攪拌される。

40

【0077】

一部の態様では、マイクロスフィアを含む容量は、マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥するステップのいずれかの前および／またはその間に攪拌される。

【0078】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0079】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

50

## 【0080】

一部の態様では、第1の相は、第1の生分解性ポリマーを含む溶液とアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む溶液との混合により調製される。

## 【0081】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーおよび／または第2の生分解性ポリマーは、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、テトラグリコール、アセトン、アセトン／メチルエチルケトン混合物、アセトン／酢酸メチル混合物、テトラヒドロフラン／酢酸エチル混合物およびテトラヒドロフラン／ギ酸エチル混合物からなる群から選択される、水と高度にまたは完全に混和性である溶媒に溶解されている。

10

## 【0082】

一部の態様では、水と高度にまたは完全に混和性である溶媒は、アセトン／メチルエチルケトン混合物である。

## 【0083】

一部の態様では、アセトン／メチルエチルケトン混合物は、容量基準で約70%のアセトンおよび約30%のメチルエチルケトンを含む。

## 【0084】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーおよび／または第2の生分解性ポリマーは、酢酸エチル、酢酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、メチルエチルケトンおよびそれらの2種またはそれより多くの混合物からなる群から選択される、限定された水溶性を有する溶媒に溶解される。

20

## 【0085】

## 事前充填インジェクター

一部の態様では、本開示は、安定な薬学的に許容される製剤を含む、事前充填インジェクターを提供する。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

## 【0086】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

## 【0087】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

30

## 【0088】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーからなる群から選択される。

## 【0089】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

40

## 【0090】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

## 【0091】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

## 【0092】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30

50

%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。

【0093】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれ未満である。

10

【0094】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。

【0095】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。

20

【0096】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する。

【0097】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

【0098】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てである。

【0099】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

30

【0100】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

【0101】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

【0102】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

40

【0103】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

【0104】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0105】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基

50

準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能である。

【0106】

一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約7～約30日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約7日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約21日間の保存可能期間を有する。

【0107】

一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約1～約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約3か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約6か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約12か月間の保存可能期間を有する。

【0108】

一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約7～約30日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約7日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約21日間の保存可能期間を有する。

【0109】

一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約1～約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約3か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約6か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約12か月間の保存可能期間を有する。

【0110】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、18G～30Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、21Gのニードルを備える。

【0111】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0112】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な医薬製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0113】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な医薬製剤の量は、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

事前充填インジェクターを製造する方法

【0114】

一部の態様では、本開示は、安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターを製造する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、安定な薬学的に許容される製剤を調製するステップを含む。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。さらなる態様では、方法は、無菌カートリッジに安定な薬学的に許容される製剤を搭載するステップを含む。さらなる態様では、方法は、無菌カートリッジをインジェクターに操作可能に取り付けるステップを含む。

【0115】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0116】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0117】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーからなる群から選択される。

【0118】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

10

【0119】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0120】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0121】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%~約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%~約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%~約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%~約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%~約40%w/wである。

20

【0122】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれ未満である。

30

【0123】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。

40

【0124】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。

【0125】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する。

【0126】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

【0127】

50

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てである。

【0128】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

【0129】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

【0130】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

【0131】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

【0132】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

【0133】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0134】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能である。

【0135】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、18G～30Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、21Gのニードルを備える。

【0136】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0137】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0138】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

処置の方法

【0139】

一部の態様では、本開示は、パーキンソン病に関連する運動症状を処置する方法を提供し、方法は、安定な薬学的に許容される製剤をそれを必要とする対象に投与するステップを含む。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0140】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0141】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0142】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその

塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80% w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70% w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60% w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50% w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40% w/wである。

【0143】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

10

【0144】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

【0145】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

【0146】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターにより投与される。

20

【0147】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与される。

【0148】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下または筋肉内投与される。

【0149】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、約3～約28日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、約2～約14日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、アポモルフィンの治療的に有効な濃度は、約10 μg/L～約200 μg/Lである。

30

【0150】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす。

【0151】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約35 μg/Lである。

【0152】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約7日間、維持される。

【0153】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約20%～約80%である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約20%～約80%である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約40%である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約5%である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約50%である。

40

【0154】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約0.5～約24時間後に完了する。

50

## 【0155】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1週間あたり2回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1週間あたり1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、2週間ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、3週間ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、28日ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1か月に1回、投与される。

## 【0156】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす。

10

## 【0157】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす。

## 【0158】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす。

## 【0159】

一部の態様では、必要とする対象は、パーキンソン病に罹患している。

## 【0160】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、パーキンソン病に関連する、筋肉硬直および／または筋肉制御の喪失の断続的な発作の発生、持続期間または重症度を低減するのに有効である。

20

## 【0161】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型アポモルフィン塩酸塩の非経口投与と比べた場合に、低血圧もしくは嘔気の最小化、または低血圧もしくは嘔気を少なくとも50%低減するのに有効である。

## 【0162】

一部の態様では、即時放出型アポモルフィン塩酸塩による注射に特徴的な注射部位反応に比べて、注射部位反応が実質的に低減される。

長時間作用型剤形

30

## 【0163】

薬物の長時間作用型剤形を生成する方法の1つは、経時的に薬物をゆっくりと放出するポリマーマトリックスに薬物を取り込ませることである。このような方法および組成物の例は、公開されている国際出願WO2013/015685A1、WO2005/068533A1およびWO2020/071912A1に記載されている。これらの参考文献は、それらが開示するすべてに関して、それらの全体が参照により組み込まれる。本明細書に記載されている長時間作用型アポモルフィン組成物を生成するために、組み込まれる参考文献に記載されている様々なポリマー組成物および該ポリマー組成物を調製する方法を使用または修正することができることが、当業者によって理解される。特に、本明細書に記載されている適合可能ないずれのポリマーも、本発明の長時間作用型アポモルフィン組成物における使用の範囲内にある。

40

## 【0164】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、長時間作用型剤形を提供し、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および約40mg～約200mgの活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、以下：（a）2mgのアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均 $C_{max}$ 値を示す、投与後1日目～7日目のアポモルフィンの定常状態血漿プロファイル、（b）約40分間～約60分間のアポモルフィン排出半減期、および（c）アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩のゼロ次放出プロファイルからなる群から選択

50

される、薬物動態パラメーターの少なくとも1つをもたらす。

【0165】

一部の態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、ゼロ次放出プロファイルをもたらす。一部の態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、一次放出プロファイルをもたらす。

【0166】

一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約1%～約50%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約1%～約25%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約3%～約15%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約12%～約14%の放出量に相当する。

10

【0167】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0168】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0169】

一部の態様では、一部の態様では、本長時間作用型剤形は、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、複数のマイクロスフィアを含み、ここで、複数のマイクロスフィアは、約20 $\mu$ m～約80 $\mu$ mのメジアン粒子サイズ（「D50」）を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、約50 $\mu$ mのD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、約70 $\mu$ mのD50を特徴とする。

20

【0170】

一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、70%未満の分散係数（「CV」）を有するD50を特徴とする。

【0171】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。

30

【0172】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

40

【0173】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

【0174】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。

【0175】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に

50

基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

【0176】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0177】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0178】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれ未満である。

10

【0179】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。

20

【0180】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。

【0181】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において約24か月間の保存可能期間を有する。

【0182】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターから投与される。

【0183】

一部の態様では、インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

30

【0184】

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てである。

【0185】

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

【0186】

一部の態様では、インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

【0187】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

40

【0188】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

【0189】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

【0190】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を

50

合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0191】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能である。

【0192】

一部の態様では、インジェクターは、21Gのニードルを備える。

【0193】

一部の態様では、インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターである。

【0194】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与される。

【0195】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下または筋肉内投与される。

【0196】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、約3～約28日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、約2～約14日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、アポモルフィンの治療的に有効な濃度は、約10 μg / L～約200 μg / Lである。

【0197】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす。

【0198】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約35 μg / Lである。

【0199】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約7日間、維持される。

【0200】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約20%～約80%である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約20%～約80%である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約40%である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約5%である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約50%である。

【0201】

一部の態様では、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の初期バースト後に、約7日間、アポモルフィンが持続放出される。一部の態様では、持続放出は、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約5%～約25%放出の放出に相当する。一部の態様では、持続放出は、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約10%～約15%放出の放出に相当する。

【0202】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約0.5～約24時間後に完了する。

【0203】

一部の態様では、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の初期バースト後、

10

20

30

40

50

ゼロ次または一次放出プロファイルがある。一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルがある。一部の態様では、一次放出プロファイルがある。

【0204】

一部の態様では、ゼロ次または一次放出プロファイルは、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13または約14日間、持続する。

【0205】

一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約12%～約14%放出の放出量に相当する。

【0206】

一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約5%～約14%放出の放出量に相当する。

【0207】

一部の態様では、アポモルフィンの排出半減期は、約40分間～約60分間である。

【0208】

一部の態様では、投与後1日目～7日目のアポモルフィンの定常状態血漿プロファイルは、2mgのアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均 $C_{max}$ 値を示す。

【0209】

一部の態様では、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の生体利用率は、摂食状態および空腹状態で、実質的に同じである。

【0210】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす。

【0211】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす。

【0212】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす。

キット

【0213】

一部の態様では、本開示は、キットを提供する。さらなる態様では、キットは、本明細書に記載されている安定な薬学的に許容される製剤の濃縮形態または本明細書に記載されている長時間作用型剤形の1つを含む第1のバイアルを含む。さらなる態様では、キットは、薬学的に許容される希釈剤を含む第2のバイアルを含む。さらなる態様では、本キットは、第2のバイアルから薬学的に許容される希釈剤を抜き取るために好適な第1のシリンジを含む。さらなる態様では、本キットは、第1のシリンジに操作可能に取り付けることができ、第1のバイアルに薬学的に許容される希釈剤を分注するのに好適な、アダプターを含む。さらなる態様では、本キットは、第2のバイアルから液体を抜き取るため、および対象にこの液体を注射するために好適な第2のシリンジを含む。さらなる態様では、本キットは、濃縮形態を希釈するため、およびそれを必要とする患者に安定な薬学的に許容される製剤または長時間作用型剤形を投与するための指示書を含む。

【0214】

詳細な説明

定義

特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的および科学的用語はすべて、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾する場合、定義を含めた本出願が優先する。文脈により特に要求されない限り、単数用語は複数形を含むものとし、複数形の用語は単数形を含むものとする。本明細書において明記されているすべての刊行物、特許および他の参考文献は、個々の刊行物または特許出願のそ

10

20

30

40

50

れぞれが、参照により組み込まれるよう具体的かつ個々に示されているかのごとく、すべての目的のため、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【0215】

本明細書に記載されているものと類似または等価な方法および物質を、本開示の実施または試験に使用することができるが、好適な方法および物質が以下に記載されている。物質、方法および例は、単なる例示であり、限定を意図するものではない。本開示の他の特徴および利点は、詳細説明および特許請求の範囲から明白になろう。

【0216】

本開示をさらに定義するため、以下の用語および定義が提示される。

【0217】

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が特に明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「a」（または「an」）、および用語「1または複数の」、「および「少なくとも1つの」は、本明細書において互換的に使用することができる。ある特定の態様では、用語「a」または「an」は、「単一の」を意味する。他の態様では、用語「a」または「an」は、「2つまたはそれより多い」または「複数」を含む。

【0218】

本明細書において使用する場合、用語「マイクロスフィア（a microspher e）」または「該マイクロスフィア（the microspher e）」は、文脈が特に明確に指示しない限り、複数の（multiple）マイクロスフィア（例えば、複数の（a plurality of）マイクロスフィア）を含む。例えば、「マイクロスフィア」を含む医薬組成物は、該医薬組成物が、マイクロスフィアまたは複数のマイクロスフィアを含む実施形態をやはり包含すると解釈されるべきである。さらなる例では、「マイクロスフィアを乾燥する」ステップを含む方法は、マイクロスフィアまたは複数のマイクロスフィアが乾燥された実施形態をやはり包含すると解釈されるべきである。

【0219】

用語「約」は、本明細書において、概数であること、おおまかであること、約（a r o u n d）、またはその領域にあることを意味するために使用される。用語「約」が、数値範囲と関係付けて使用されている場合、それは、説明されている数値より上の境界および下の境界にまで拡張することによってその範囲を修飾する。一般に、用語「約」は、本明細書において、10パーセント大きいまたは小さい（より大きいまたはより小さい）ばらつきによって明記されている値よりも上および下の数値を修飾するために使用される。

【0220】

用語「および／または」は、本明細書において使用されている場合、他のものを含んでまたは含まないで、2つの指定した特徴または構成要素の各々を具体的に開示していると解釈すべきである。したがって、明細書において「Aおよび／またはB」などの言い回しにおいて使用される用語「および／または」は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）および「B」（単独）を含むことが意図されている。同様に、「A、Bおよび／またはC」などの言い回しで使用される用語「および／または」は、以下の態様：A、BおよびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；およびC（単独）の各々を包含することが意図されている。

【0221】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用する場合、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適な、妥当な医療的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に見合う、そのような化合物、物質、組成物、製剤および／または剤形を指す。

【0222】

用語「薬学的に許容される塩」は、アポモルフィンの比較的非毒性の無機酸付加塩および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、投与用ビヒクルまたは剤形の製造プロセスにおいて i n s i t u で、または精製した遊離塩基形態の本発明の化合物と好適な有機酸また

10

20

30

40

50

は無機酸とを個別に反応させ、こうして形成された塩を後の精製の間に単離することにより調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる（例えば、Berg et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい）。

#### 【0223】

アポモルフィンの薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の有機酸または無機酸由来する、アポモルフィンの慣用的な非毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されるもの、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。用語「賦形剤」とは、その取り扱いもしくは保管特性を改善するため、または本組成物の用量単位の形成（例えば、次に、必要に応じて、パッチ剤に組み込むことができるヒドロゲルの形成）を可能にするもしくは促進するため、活性治療剤を対象に送達するため組成物中で使用され得るか、または活性治療剤と組み合わせることができる（例えば、医薬組成物を生成するため）、治療剤自体ではない任意の物質を指す。賦形剤は、以下に限定されないが、溶媒、浸透促進剤、湿潤剤、抗酸化剤、滑沢剤、エモリエント剤、組成物の外観または感触を改善するために添加される物質およびヒドロゲルを形成するために使用される物質を含む。このようないずれの賦形剤も、本開示による任意の剤形に使用することができる。当業者は、賦形剤のさらなるタイプおよび組合せ物を使用して、薬物送達のための所望の目的を実現することができることを認識しているので、上述のクラスの賦形剤は、網羅的であることを意図するものではないが、単に、例示的なものに過ぎない。賦形剤は、不活性物質、活性のない物質、および／または医療的に活性ではない物質とすることができる。賦形剤は、様々な目的に役立つことができる。当業者は、型通りの実験によって、およびいかなる過度の負荷もなしに、特定の所望の特性に関して、1または複数の賦形剤を選択することができる。使用される個々の賦形剤の量は、当分野において慣用的な範囲内で様々となり得る。剤形を製剤化するために使用することができる技法および賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); および Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されている。

#### 【0224】

用語「有効量」または「薬学的有効量」または「治療有効量」は、本明細書において使用する場合、必要なまたは所望の治療的応答を発揮するのに十分な、薬物または薬学的活性物質の量 (amount) または量 (quantity)、あるいは言い換えると、患者に投与されると、認識可能な生物応答を発揮するのに十分な量を指す。

#### 【0225】

用語「単位剤形」または「単位用量組成物」とは、本明細書において使用する場合、ある量の治療用化合物を含むデバイスを指し、前記量は、1または複数の所定の単位が単一

10

20

30

40

50

の治療的投与として提供され得るような量である。

【0226】

用語「 $C_{max}$ 」は、本明細書において使用する場合、薬物の投与後の薬物の最大血漿濃度を指す。

【0227】

用語「 $T_{max}$ 」は、本明細書において使用する場合、薬物の投与後の最大血漿濃度  $C_{max}$  に到達するために必要な時間を指す。

【0228】

用語「AUC」とは、本明細書において使用する場合、薬物の投与後の時間に対する血漿濃度のプロットの曲線下面積を指す。

10

【0229】

用語「 $AUC_{0-t}$ 」とは、本明細書において使用する場合、時間0から最後に測定可能な濃度 ( $C_t$ ) の時間までの薬物濃度－時間曲線下面積を指す。

【0230】

用語「 $AUC_{0-\infty}$ 」とは、本明細書において使用する場合、時間0から無限までの薬物濃度－時間曲線下面積を指す。

【0231】

用語「定常状態」とは、本明細書において使用する場合、系に到達する薬物の量が、系を出る薬物の量とほぼ同じであることを意味する。したがって、「定常状態」では、患者の身体は、薬物が血流への吸収により患者の系に利用可能となる速度とほぼ同じ速度で薬物を排出する。

20

【0232】

用語「平均」とは、患者集団における平均値を指す。例えば、「平均  $C_{max}$ 」とは、患者集団における、薬物の最大血漿濃度の平均を指す。

【0233】

本明細書において使用する場合、用語「投与」とは、対象または系への組成物（例えば、本明細書に記載されている化合物、または化合物を含む調製物）の投与を指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、本明細書に記載されているものなどの、任意の適切な経路によることができる。

【0234】

用語「処置すること」または「処置」とは、本明細書において使用する場合、治療的目的のための、対象への組成物の投与を指す。

30

【0235】

用語「血清中濃度」とは、一般に、血液循環中の、タンパク質に結合しているものと結合していないものの両方の薬物または他の化合物の量を指し、それらの後者の結合していないものが、一般に、治療的に活性な画分に相当する。

【0236】

用語「生体利用率」とは、一般に、活性成分が薬物製品から吸収されて、作用部位において利用可能となる、割合および程度を指す。

【0237】

「生物学的同等性」とは、2種の独占的所有権のある薬物調製物が予期される *in vivo* で生物学的等価であることを評価するために一般に使用される、薬物動態における用語である。2種の薬物製品が薬学的に等価であり、同じモル用量で投与した後のそれらの生物学的利用率（利用可能性の割合および程度）が、効力と安全性の両方に関して、それらの効果が実質的に同じであると予期され得る程度に類似している場合に、生物学的等価である。

40

【0238】

用語「インジェクター」とは、本明細書において使用する場合、個体が、自分自身に、医薬製剤などの製剤を投与することができる装置を指す。一部の態様では、インジェクターは、単回用量を送達する。一部の態様では、インジェクターは、アポモルフィン遊離塩

50

基または薬学的に許容されるその塩の様々な容量を送達するよう調節可能である。一部の態様では、複数の注射剤を、同じインジェクターから分注することができる。他の態様では、インジェクターの一部または全部が使い捨てである、および／または再使用可能である。一部の態様では、インジェクターの一部または全部が、不透明であり、さらに特定の実施形態では、不透明なインジェクターの少なくとも一部は、医薬製剤を収容する部分である。インジェクターは、代替的な態様では、医薬製剤から個別に提供され得る。インジェクターは、インサート、カートリッジ、バイアルなどの、医薬製剤を交換するための交換可能な容器を備えてもよい。そのような交換可能な容器は、例えば、ガラスまたはプラスチックであり得る。インジェクターは、オートインジェクター、ペン型インジェクター、ニードルのないインジェクター、または医薬製剤の送達に好適な他の注射型デバイスとすることができる。当業者によって理解されよう。

10

#### 【0239】

さらなる態様では、アポモルフィン製剤は、非経口経路によって投与することができる。本明細書において使用する場合、用語「非経口」は、消化管を迂回する経路を含む。具体的には、本明細書に開示されている医薬組成物は、例えば、以下に限定されないが、静脈内、皮内、筋肉内、動脈内、鞘内、皮下または腹腔内に投与され得る。

#### 【0240】

本明細書において使用する場合、用語「マイクロスフィア」とは、非経口注射に好適な直径のポリマーマトリックスを指す。例えば、本開示のマイクロスフィアは、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $500\mu\text{m}$ 、約 $5\mu\text{m}$ ～約 $200\mu\text{m}$ 、約 $10\mu\text{m}$ ～約 $100\mu\text{m}$ 、約 $20\mu\text{m}$ ～約 $70\mu\text{m}$ 、約 $10\text{nm}$ ～約 $10\mu\text{m}$ 、約 $20\text{nm}$ ～約 $1\mu\text{m}$ 、約 $100\text{nm}$ ～約 $1\mu\text{m}$ または約 $250\text{nm}$ ～約 $750\text{nm}$ の直径であり得る。一部の態様では、本開示のマイクロスフィアは、約 $50\mu\text{m}$ の直径とすることができる。本開示のマイクロスフィアは、ポリマーマトリックス内にAPIを埋め込むのに好適である。

20

#### 【0241】

用語「実質的に無菌の」は、生きている微生物を実質的に含まないことを意味する。例えば、滅菌工程が、約 $0.001\%$ 、 $0.01\%$ または $0.1\%$ の汚染物質を除くすべてを除去する場合、ある状況では、「実質的な無菌の」と考えることができる。

#### 【0242】

用語「注射用水」（「WFI」）とは、「注射用水」に関して、米国薬局方（または、外国の等価なもの）の要件を満たす水を指す。これらの要件は、 $1\text{mL}$ あたり、 $0.25\text{U.S.P. EU}$ 以下の細菌エンドトキシン、 $<500$ 十億分率（ppb）の全有機炭素（TOC）含有率、および $1.3\mu\text{S}/\text{cm}$ の導電率を含む。注射用水はまた、U.S.P.注射用水の要件を満たす、公定および非公定の水分類を含む。例には、「低エンドトキシンU.S.P.精製水」および「WFI品質水」とラベルが付けられた水、またはこれらとして市販されている水が含まれる。

30

#### 【0243】

用語「終末消失半減期」とは、生存生物において蓄積される投与された物質の量の半分が、代謝されるか、または通常の生物学的過程によって排出されるために必要な時間を指す。

40

#### 【0244】

本明細書において使用する場合、「API」または「医薬品有効成分」とは、アポモルフィン遊離塩基またはアポモルフィンの薬学的に許容される塩を指す。

#### 【0245】

本明細書において使用する場合、用語「活性薬物搭載量」とは、マイクロスフィア組成物に埋め込まれる、APIの量を指す。活性薬物搭載量は、APIを含有するマイクロスフィア組成物の質量に対する、APIの重量の割合として表すことができる。例えば、「約 $10\%w/w$ のアポモルフィン遊離塩基の活性薬物搭載量」とは、マイクロスフィア組成物と、マイクロスフィア組成物内に含まれるアポモルフィン遊離塩基の両方の総重量に対して、アポモルフィン遊離塩基の量が、約 $10$ 重量%の割合にあることを指す。

50

## 【0246】

本明細書において使用する場合、用語「長時間作用型」とは、本明細書において開示および特許請求されているAPIの組成物が作用する期間を指す。より詳細には、用語「長時間作用型」とは、ある特定の量の明細書に開示されている製剤が投与された後に、所望の血漿アポモルフィンレベルが維持されるまでの期間を指す。一非限定例では、本発明の製剤は、それを必要とする対象への単回用量後の約1日超～約10日間の期間にわたり、有効な血漿アポモルフィンレベルを提供する。代替的な非限定例では、本明細書において開示されている製剤は、それを必要とする対象への単回用量後、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約14日間、約21日間、約28日間または約1か月間を超える期間にわたり、有効な血漿アポモルフィンレベルを提供することができる。

10

## 【0247】

用語「マルチブロック」は、本明細書において使用する場合、ポリマー鎖中に、少なくとも2つの異なるプレポリマーセグメントが存在することが意図される。

## 【0248】

ポリマー化学、ポリマー組成物、およびポリマーマイクロ粒子またはマイクロスフィア形成に関するある特定の用語は、本明細書において使用する場合、WO2013/015685A1、WO2005/068533A1およびWO2020/071912A1に定義されている。

## 【0249】

態様が、表現「含む」と共に本明細書に記載されている場合は必ず、「からなる (consisting of)」および／または「から実質的になる (consisting essentially of)」に関して記載されている他の類似の態様も提示されていると理解される。

20

## 【0250】

見出し（例えば、「安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法」）は、一読を単に容易にするために本明細書において提示されているに過ぎないこと、および見出しの下に態様が記載されている場合は常に、この見出しは、本開示の範囲を限定することを意図するものではないことがさらに理解される。非限定例として、事前充填インジェクターを案内する見出しの下に好適なポリマーについて記載する態様は、事前充填インジェクターにおける好適なポリマーの使用をその態様自体が指定しない限り（例えば、「一部の態様では、事前充填インジェクターが、好適なポリマーを含む」）、その好適なポリマーの使用は、事前充填インジェクターのみに限定されると解釈されるべきではない。別の非限定例として、事前充填インジェクターに関する見出しの下に、「一部の態様では、抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムである」とは、やはり、1または複数の抗酸化剤の使用に関して記載する事前充填インジェクターに無関係の方法または組成物に適用可能であることが意図されている。

30

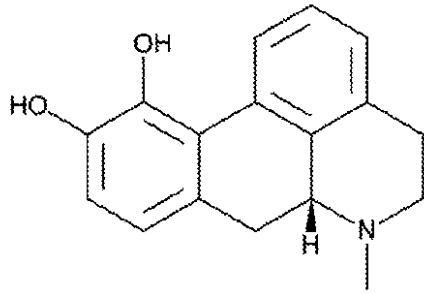
アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩

## 【0251】

用語「アポモルフィン」（または「アポモルフィン遊離塩基」）とは、(R)-5, 6, 6a, 7-テトラヒドロ-6-メチル-4H-ジベンゾ-[d,e,g]キノリン-10, 11-ジオールを指す。アポモルフィンは、以下の化学構造：

40

## 【化 1】



10

を有する。

## 【0252】

本開示は、アポモルフィン遊離塩基または薬学的に許容されるその塩の薬学的に許容される製剤を提供する。

アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含むマイクロスフィア

## 【0253】

一部の態様では、本開示は、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含むマイクロスフィアを提供する。

## 【0254】

一部の態様では、マイクロスフィアは、本明細書に記載されている方法によって調製される。

20

## 【0255】

一部の態様では、マイクロスフィアは、本発明に記載されている1または複数のポリマーを含む。

## 【0256】

概要

安定な薬学的に許容される製剤

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む安定な薬学的に許容される製剤を提供し、マイクロスフィアは、

第1の生分解性ポリマー、および

30

活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

## 【0257】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

## 【0258】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

## 【0259】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1または複数の抗酸化剤をさらに含む。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムである。一部の態様では、1または複数の抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムである。

40

## 【0260】

一部の態様では、マイクロスフィアは、1または複数の追加の生分解性ポリマーをさらに含む。

## 【0261】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、コポリマーである。一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、マルチブロックコポリマーである。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、少なくとも1つの加水分解性プレポリマー（A）セグメントおよび少なくとも1つの加水分解性プレポリマー（B）セグメントを含み、セグメントは、多官

50

能性鎖延長剤によって連結されており、セグメントは、ポリマー鎖にわたってランダムにかつ非交互に分布している。

【0262】

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、生理的条件下で、約37℃またはそれ未満の $T_g$ 、および約110℃～約250℃の $T_m$ を有し、プレポリマー（A）セグメントは、ポリエチレングリコールを含む。

【0263】

一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約150～約5000 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約200 g/mol～約1500 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約600～約1000 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約400～約3000 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約600～約1500 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約600～約5000 g/molの $M_n$ を有する。一部の態様では、ポリエチレングリコールは、約1000～約3000 g/molの $M_n$ を有する。

10

【0264】

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、非晶質であり、生理的条件下において、37℃またはそれ未満のガラス転移温度を有する。

【0265】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントおよび／またはプレポリマー（B）セグメントは、エステル結合、カーボネート結合、無水物結合、エーテル結合およびそれらの組合せからなる群から選択される1または複数の結合を含む。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、1または複数のポリエーテル基を含む。一部の態様では、1または複数のポリエーテル基は、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレンエーテルグリコールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の態様では、前記ポリエーテル基は、ポリエチレングリコールである。一部の態様では、ポリエーテルは、追加のプレポリマーとして、マルチブロックコポリマー中に存在する。

20

【0266】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、少なくとも1つの環状モノマーと、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸からなる群から選択される少なくとも1つの非環状開始剤との反応生成物を含む。一部の態様では、少なくとも1つの環状モノマーは、グリコリド、ラクチド（Dおよび／またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサソ-2-オン（パラジオキサノン）、1,5-ジオキサソ-2-オンおよび環状無水物からなる群から選択される。一部の態様では、少なくとも1つの非環状開始剤は、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、セバシン酸、乳酸、グリコール酸、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオールおよび1,6-ヘキサジオールからなる群から選択される。

30

【0267】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、ジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸から選択されるエステル形成性モノマーの反応生成物を含み、好ましくはプレポリマー（A）セグメントは、グリコリド、ラクチド（Dおよび／またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトンおよび／または $\delta$ -バレロラクトンの反応生成物を含む。

40

【0268】

一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有量は、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約1%～約90%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有量は、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約2%～約80%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約3%～約70%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約4%～約60%である。一

50

部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約5%～約50%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約6%～約40%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約8%～約30%である。一部の態様では、マルチブロックコポリマー中のプレポリマー（A）の含有率は、約10%～約20%である。

【0269】

一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約500g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約700g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約1000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約2000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約3000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。一部の態様では、プレポリマー（A）セグメントは、約4000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する。

【0270】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、ヒドロキシアлкаノエート、グリコリドラクチド（Dおよび/またはL）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オンまたはそれらの組合せから誘導されるポリマーを含む。

【0271】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約1000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約2000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約3000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約4000g/molまたはそれを超える $M_n$ を有する、ポリ（グリコリド- $\alpha$ -ラクチド）を含む。

【0272】

一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、グリコリドと $\alpha$ -ラクチドとの合わせたモル量に対して、約1%～約90%のモル量のグリコリドを含む。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約2%～約50%のモル量を占める。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約5%～約30%のモル量を占める。一部の態様では、プレポリマー（B）セグメントは、約10%～約20%のモル量を占める。

【0273】

一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約10%～約99%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約20%～約98%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約30%～約97%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約40%～約96%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約50%～約95%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約60%～約94%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約70%～約92%のプレポリマー（B）セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約80%～約90%のプレポリマー（B）

10

20

30

40

50

セグメントを含む。一部の態様では、マルチブロックコポリマーは、マルチブロックコポリマーの総重量に対して、約 82 %～約 88 %のプレポリマー（B）セグメントを含む。

【0274】

一部の態様では、多官能性鎖延長剤は、二官能性脂肪族鎖延長剤である。一部の態様では、二官能性脂肪族鎖延長剤は、ジイソシアネートである。一部の態様では、ジイソシアネートは、1, 4-ブタンジイソシアネートである。

【0275】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。

【0276】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50 mol %であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50 mol %である。

【0277】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0278】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が実質的に同一ではない。

【0279】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20 %～約80 % w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30 %～約70 % w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50 %～約60 % w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40 %～約50 % w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30 %～約40 % w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %または約70 % w/wである。

【0280】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50 % w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40 % w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30 % w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20 % w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10 % w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50 % w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40 % w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30 % w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20 % w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に

10

20

30

40

50

に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 10 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 1 % w / w、約 2 % w / w、約 3 % w / w、約 4 % w / w、約 5 % w / w、約 6 % w / w、約 7 % w / w、約 8 % w / w、約 9 % w / w、約 10 % w / w、約 11 % w / w、約 12 % w / w、約 13 % w / w、約 14 % w / w、約 15 % w / w、約 16 % w / w、約 17 % w / w、約 18 % w / w、約 19 % w / w、約 20 % w / w、約 21 % w / w、約 22 % w / w、約 23 % w / w、約 24 % w / w、約 25 % w / w、約 26 % w / w、約 27 % w / w、約 28 % w / w、約 29 % w / w、約 30 % w / w、約 35 % w / w、約 40 % w / w、約 45 % w / w、約 50 % w / w または約 55 % w / w である。

10

#### 【0281】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、実質的に無菌である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、無菌である。

#### 【0282】

一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を5重量%未満しか含まない。一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を2%重量/重量未満しか含まない。一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を1%重量/重量未満しか含まない。

#### 【0283】

一部の態様では、25℃の温度において24か月間の密封保管後、アポモルフィン由来不純物を実質的に含まない。

20

#### 【0284】

一部の態様では、アポモルフィン由来不純物は、アポモルフィン酸化生成物である。

#### 【0285】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、冷蔵後、25℃において、約7～21日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、冷蔵後、25℃において、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間または約21日間の保存可能期間を有する。

30

#### 【0286】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、25℃において、約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、25℃において、約12～36か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、25℃において、約12か月、約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約19か月、約20か月、約21か月、約22か月、約23か月または約24か月間の保存可能期間を有する。

#### 【0287】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、約3mL容量の無菌容器に保管される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、約1～20mL容量の無菌容器に保管される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、容量が約1mL、約2mL、約3mL、約4mL、約5mL、約6mL、約7mL、約8mL、約9mL、約10mL、約11mL、約12mL、約13mL、約14mL、約15mL、約16mL、約17mL、約18mL、約19mLまたは約20mLの無菌容器に保管される。

40

#### 【0288】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターにおいて提供される。

#### 【0289】

50

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てのペン型インジェクターである。

【0290】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与に好適である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下与に好適である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、筋肉内投与に好適である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、静脈内投与に好適である。

【0291】

一部の態様では、用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量は、約40mg～約200mgである。一部の態様では、用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量は、約80mg～約100mgである。一部の態様では、用量あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量は、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mgまたは約200mgである。

10

【0292】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、第1の相を用意するステップを含む。さらなる態様では、方法は、水性界面活性剤を含む第2の相を第1の相に連続的に添加して、エマルジョンを形成するステップ。さらなる態様では、方法は、エマルジョンにクエンチ溶液を添加して、マイクロスフィアを含む容量を生成するステップ。さらなる態様では、方法は、マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥して、溶媒含有量を低下させるステップを提供する。

20

【0293】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法を提供する。さらなる態様では、本方法は、第1の生分解性ポリマー、および該ポリマーを溶解するのに好適な溶媒系を含む、第1の相であって、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が、この溶媒系に分散されているが、溶媒系に実質的に溶解していない、第1の相を用意するステップを含む。さらなる態様では、本方法は、第1の相を、界面活性剤を含む水溶液を含む第2の相と合わせ、これによって、エマルジョンを形成するステップを含む。

30

【0294】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む安定な薬学的に許容される製剤を生成する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、第1の生分解性ポリマー、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩、およびポリマーおよびアポモルフィンを溶解するのに好適な溶媒系を含む、第1の相を用意するステップを含む。さらなる態様では、方法は、第1の相を第2の相と共に乳化して、これにより、エマルジョンを形成させるステップを含む。さらなる態様では、第2の相は、界面活性剤を含む水溶液を含む。さらなる態様では、方法は、エマルジョンから溶媒系の実質的な部分を除去して、これによって、マイクロスフィアを得るステップを含む。

40

【0295】

一部の態様では、方法は、マイクロスフィアを収集および乾燥するステップをさらに含む。

【0296】

一部の態様では、乳化は膜乳化を含む。一部の態様では、第1の相を第2の相と共に乳化するステップは、第1の相を第2の相に膜乳化することを含む。一部の態様では、第1の相を第2の相と共に乳化するステップは、膜を使用する膜乳化であって、第1の相を膜に通して第2の相に導入する膜乳化を含む。

【0297】

一部の態様では、エマルジョンからの溶媒系の実質的な部分を除去するステップは、界

50

面活性剤を含む水溶液による溶媒系の抽出を含む。一部の態様では、エマルションからの溶媒系の実質的な部分を除去するステップは、界面活性剤を含む水溶液による溶媒系の第1の部分の抽出と、その後の溶媒系の第2の部分の溶媒蒸発を含む。

【0298】

一部の態様では、溶媒系の実質的な部分は、エマルション中の溶媒系の約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約95%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約100%である。

【0299】

一部の態様では、本方法は、マイクロスフィアを洗浄および／またはろ過するステップをさらに含む。

10

【0300】

一部の態様では、本方法は、マイクロスフィアを乾燥するステップをさらに含む。一部の態様では、マイクロスフィアを乾燥するステップは、凍結乾燥、真空乾燥、および凍結-真空乾燥のうちの1または複数を含む。

【0301】

一部の態様では、本方法は、マイクロスフィアを硬化するステップを含む。

【0302】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0303】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

20

【0304】

一部の態様では、第1の相は、そこにおいてアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約25mg/mLまたはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む。一部の態様では、第1の相は、そこにおいてアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約50mg/mLまたはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む。一部の態様では、第1の相は、そこにおいてアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約100mg/mLまたはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む。一部の態様では、第1の相は、そこにおいてアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩が約200mg/mLまたはそれより高い溶解度を有する溶媒系を含む。

30

【0305】

一部の態様では、第1の相は、ジクロロメタン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびジメチルアセトアミドからなる群から選択される、1または複数の溶媒を含む。一部の態様では、第1の相は、ジクロロメタンを含む。一部の態様では、第1の相は、酢酸エチルを含む。一部の態様では、第1の相は、クロロホルムを含む。一部の態様では、第1の相は、メタノールを含む。一部の態様では、第1の相は、ベンジルアルコールを含む。一部の態様では、第1の相は、ジメチルホルムアミドを含む。一部の態様では、第1の相は、ジメチルスルホキシドを含む。一部の態様では、第1の相は、N-メチルピロリドンを含む。一部の態様では、第1の相は、ジメチルアセトアミドを含む。

40

【0306】

一部の態様では、第1の相は、第1の溶媒および第2の溶媒を含む。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約1%～約99%の量で存在する。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約5%～約50%の量で存在する。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約10%～約40%の量で存在する。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約15%～約30%の量で存在する。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約20%～約25%の量で存在する。一部の態様では、第1の溶媒は、第1の溶媒と第2の溶媒を合わせた容量に対して、約5%、約10%、約15%、約20

50

%、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 % または約 95 % の量で存在する。

【0307】

一部の態様では、第 1 の相は、1 または複数のさらなる溶媒と組み合わされたジクロロメタンを含む。一部の態様では、1 または複数のさらなる溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび N-メチルピロリドンからなる群から選択される。一部の態様では、第 1 の相は、ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシドを含む。一部の態様では、ジメチルスルホキシドは、第 1 の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンとの合わせた容量に対して約 5 %～約 50 % の量で存在する。一部の態様では、ジメチルスルホキシドは、第 1 の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンを合わせた容量に対して、約 10 %～約 40 % の量で存在する。一部の態様では、ジメチルスルホキシドは、第 1 の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンを合わせた容量に対して、約 15 %～約 30 % の量で存在する。一部の態様では、ジメチルスルホキシドは、第 1 の相中のジメチルスルホキシドとジクロロメタンを合わせた容量に対して、約 20 %～約 25 % の量で存在する。

10

【0308】

一部の態様では、第 1 の相は、約 2 %～約 25 重量%の第 1 の生分解性ポリマーと 1 または複数の追加の生分解性ポリマーとの合わせた質量を含む。

【0309】

一部の態様では、第 1 の相は、約 2 %～約 25 重量%のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

20

【0310】

一部の態様では、第 1 の相は、1 または複数の抗酸化剤を含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 1 の相に対して、約 0.01 %～約 5 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 1 の相に対して、約 0.05 %～約 2 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 1 の相に対して、約 0.1 %～約 1 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸ナトリウムを含む。

30

【0311】

一部の態様では、第 2 の相は、ポリビニルアルコールを含む。

【0312】

一部の態様では、第 2 の相は、塩化ナトリウムを含む。

【0313】

一部の態様では、第 2 の相は、1 または複数の抗酸化剤を含む。

【0314】

一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 2 の相中に、約 0.1 %～約 1 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 2 の相中に、約 0.15 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 2 の相中に、約 0.1 %、約 0.2 %、約 0.3 %、約 0.4 %、約 0.5 %、約 0.6 %、約 0.7 %、約 0.8 %、約 0.9 % または約 1.0 % w/v の量でメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。

40

【0315】

一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、アスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 2 の相中に、約 0.1 %～約 1 % w/v の量でアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では、1 または複数の抗酸化剤は、第 2 の相中に、約 0.15 % w/v の量でアスコルビン酸ナトリウムを含む。一部の態様では

50

、1または複数の抗酸化剤は、第2の相中に、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%または約1.0% w/vの量でアスコルビン酸ナトリウムを含む。

【0316】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーからなる群から選択される。

【0317】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーであり、ここで、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ(ラクチド- $\alpha$ -グリコリド)コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

10

【0318】

一部の態様では、水性界面活性剤は、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤のうちの1または複数を含む。

【0319】

一部の態様では、第2の相は、緩衝溶液、水性界面活性剤の粘度を調節するための1または複数の作用剤、および溶液のイオン強度を調節するための作用剤のうちの1または複数をさらに含む。

【0320】

一部の態様では、第1の相は、第2の相の添加前および/または添加中に攪拌される。

20

【0321】

一部の態様では、エマルションは、クエンチ溶液の添加前および/または添加中に攪拌される。

【0322】

一部の態様では、マイクロスフィアを含む容量は、マイクロスフィアを洗浄、ろ過および乾燥するステップのいずれかの前および/またはその間に攪拌される。

【0323】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

30

【0324】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0325】

一部の態様では、第1の相は、第1の生分解性ポリマーを含む溶液とアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む溶液との混合により調製される。

【0326】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーおよび/または第2の生分解性ポリマーは、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、テトラグリコール、アセトン、アセトン/メチルエチルケトン混合物、アセトン/酢酸メチル混合物、テトラヒドロフラン/酢酸エチル混合物およびテトラヒドロフラン/ギ酸エチル混合物からなる群から選択される、水と高度にまたは完全に混和性である溶媒に溶解されている。

40

【0327】

一部の態様では、水と高度にまたは完全に混和性である溶媒は、アセトン/メチルエチルケトン混合物である。

【0328】

一部の態様では、アセトン/メチルエチルケトン混合物は、容量基準で約70%のアセトンおよび約30%のメチルエチルケトンを含む。

【0329】

50

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーおよび／または第2の生分解性ポリマーは、酢酸エチル、酢酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、メチルエチルケトンおよびそれらの2種またはそれより多くの混合物からなる群から選択される、限定された水溶性を有する溶媒に溶解される。

【0330】

事前充填インジェクター

一部の態様では、本開示は、安定な薬学的に許容される製剤を含む、事前充填インジェクターを提供する。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

10

【0331】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0332】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0333】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。

【0334】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

20

【0335】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0336】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0337】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%または約70%w/wである。

30

40

【0338】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載

50

量は、約 10 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 50 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 40 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 30 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 20 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 10 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 1 % w / w、約 2 % w / w、約 3 % w / w、約 4 % w / w、約 5 % w / w、約 6 % w / w、約 7 % w / w、約 8 % w / w、約 9 % w / w、約 10 % w / w、約 11 % w / w、約 12 % w / w、約 13 % w / w、約 14 % w / w、約 15 % w / w、約 16 % w / w、約 17 % w / w、約 18 % w / w、約 19 % w / w、約 20 % w / w、約 21 % w / w、約 22 % w / w、約 23 % w / w、約 24 % w / w、約 25 % w / w、約 26 % w / w、約 27 % w / w、約 28 % w / w、約 29 % w / w、約 30 % w / w、約 35 % w / w、約 40 % w / w、約 45 % w / w、約 50 % w / w または約 55 % w / w である。

10

#### 【0339】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、無菌である。

20

#### 【0340】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7～21日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間または約21日間の保存可能期間を有する。

#### 【0341】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12～36か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12か月、約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約19か月、約20か月、約21か月、約22か月、約23か月または約24か月間の保存可能期間を有する。

30

#### 【0342】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

#### 【0343】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てである。

40

#### 【0344】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

#### 【0345】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

#### 【0346】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

#### 【0347】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモ

50

ルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバークートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

【0348】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

【0349】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0350】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能である。

【0351】

一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29または約30日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約7日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、冷蔵後、25℃において、約21日間の保存可能期間を有する。

【0352】

一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約3か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約6か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第1の容量は、25℃において、約12か月間の保存可能期間を有する。

【0353】

一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29または約30日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約7日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、冷蔵後、25℃において、約21日間の保存可能期間を有する。

【0354】

一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約3か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約6か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、第2の容量は、25℃において、約12か月間の保存可能期間を有する。

【0355】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、18G～30Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、21Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、23Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填イ

10

20

30

40

50

ンジェクターは、25Gのニードルを備える。

【0356】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ニードルを含まない。

【0357】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【0358】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mgまたは約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な医薬製剤の量は、約90mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

事前充填インジェクターを製造する方法

【0359】

一部の態様では、本開示は、安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターを製造する方法を提供する。さらなる態様では、方法は、安定な薬学的に許容される製剤を調製するステップを含む。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。さらなる態様では、方法は、無菌カートリッジに安定な薬学的に許容される製剤を搭載するステップを含む。さらなる態様では、方法は、無菌カートリッジをインジェクターに操作可能に取り付けるステップを含む。

【0360】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0361】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

【0362】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーのうちの1または複数を含む。

【0363】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも50mol%であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも50mol%である。

【0364】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0365】

一部の態様では、第1の生分解性ポリマーは、第2の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0366】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその

10

20

30

40

50

塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%または約70%w/wである。

10

#### 【0367】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約10%w/wまたはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約1%w/w、約2%w/w、約3%w/w、約4%w/w、約5%w/w、約6%w/w、約7%w/w、約8%w/w、約9%w/w、約10%w/w、約11%w/w、約12%w/w、約13%w/w、約14%w/w、約15%w/w、約16%w/w、約17%w/w、約18%w/w、約19%w/w、約20%w/w、約21%w/w、約22%w/w、約23%w/w、約24%w/w、約25%w/w、約26%w/w、約27%w/w、約28%w/w、約29%w/w、または約30%w/w、約35%w/w、約40%w/w、約45%w/w、約50%w/wまたは約55%w/wである。

20

30

#### 【0368】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。一部の態様では、安定な医薬製剤は、無菌である。

40

#### 【0369】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7～21日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間または約21日間の保存可能期間を有する。

#### 【0370】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12～36か月間の保

50

存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12か月、約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約19か月、約20か月、約21か月、約22か月、約23か月または約24か月間の保存可能期間を有する。

【0371】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

【0372】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てである。

【0373】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

【0374】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

【0375】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

【0376】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

【0377】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

【0378】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0379】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能である。

【0380】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、18G～30Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、21Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、23Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、25Gのニードルを備える。

【0381】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、ニードルを含まない。

【0382】

一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mgまたは約200mgのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、単回注射で分注される安定な医薬製剤の量は、約90

10

20

30

40

50

mg を含む。

#### 処置の方法

##### 【0383】

一部の態様では、本開示は、パーキンソン病に関連する運動症状を処置する方法を提供し、方法は、安定な薬学的に許容される製剤をそれを必要とする対象に投与するステップを含む。さらなる態様では、製剤は、マイクロスフィアを含む。さらなる態様では、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

##### 【0384】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

10

##### 【0385】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

##### 【0386】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80% w/w である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70% w/w である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60% w/w である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50% w/w である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40% w/w である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%または約70% w/w である。

20

##### 【0387】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg～約200mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約80mg～約100mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg または約200mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約90mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

30

##### 【0388】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターにより投与される。

##### 【0389】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与される。

40

##### 【0390】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下または筋肉内投与される。

##### 【0391】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間、約21日間、約22日間、約23日間、約24日間、約25日間、約26日間、約27日間、約28日間、約29日間または約30日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期

50

バースト後に、約 7 日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。

【0392】

一部の態様では、アポモルフィンの治療的に有効な濃度は、約  $10 \mu\text{g/L}$ 、約  $20 \mu\text{g/L}$ 、約  $30 \mu\text{g/L}$ 、約  $40 \mu\text{g/L}$ 、約  $50 \mu\text{g/L}$ 、約  $60 \mu\text{g/L}$ 、約  $70 \mu\text{g/L}$ 、約  $80 \mu\text{g/L}$ 、約  $90 \mu\text{g/L}$ 、約  $100 \mu\text{g/L}$ 、約  $110 \mu\text{g/L}$ 、約  $120 \mu\text{g/L}$ 、約  $130 \mu\text{g/L}$ 、約  $140 \mu\text{g/L}$ 、約  $150 \mu\text{g/L}$ 、約  $160 \mu\text{g/L}$ 、約  $170 \mu\text{g/L}$ 、約  $180 \mu\text{g/L}$ 、約  $190 \mu\text{g/L}$  または約  $200 \mu\text{g/L}$  である。

【0393】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす。

10

【0394】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約  $35 \mu\text{g/L}$  である。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約  $20 \sim 50 \mu\text{g/L}$  である。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約  $30 \sim 40 \mu\text{g/L}$  である。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約  $20 \mu\text{g/L}$ 、約  $21 \mu\text{g/L}$ 、約  $22 \mu\text{g/L}$ 、約  $23 \mu\text{g/L}$ 、約  $24 \mu\text{g/L}$ 、約  $25 \mu\text{g/L}$ 、約  $26 \mu\text{g/L}$ 、約  $27 \mu\text{g/L}$ 、約  $28 \mu\text{g/L}$ 、約  $29 \mu\text{g/L}$ 、約  $30 \mu\text{g/L}$ 、約  $31 \mu\text{g/L}$ 、約  $32 \mu\text{g/L}$ 、約  $33 \mu\text{g/L}$ 、約  $34 \mu\text{g/L}$ 、約  $35 \mu\text{g/L}$ 、約  $36 \mu\text{g/L}$ 、約  $37 \mu\text{g/L}$ 、約  $38 \mu\text{g/L}$ 、約  $39 \mu\text{g/L}$ 、約  $40 \mu\text{g/L}$ 、約  $41 \mu\text{g/L}$ 、約  $42 \mu\text{g/L}$ 、約  $43 \mu\text{g/L}$ 、約  $44 \mu\text{g/L}$ 、約  $45 \mu\text{g/L}$ 、約  $46 \mu\text{g/L}$ 、約  $47 \mu\text{g/L}$ 、約  $48 \mu\text{g/L}$ 、約  $49 \mu\text{g/L}$  または約  $50 \mu\text{g/L}$  である。

20

【0395】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約 7 日間、維持される。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約 3 ～ 10 日間、維持される。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間、約 7 日間、約 8 日間、約 9 日間または約 10 日間、維持される。

【0396】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 5 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 ～ 80 % である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24 時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 20 % ～ 約 80 % である。一部の態様では、アポモルフィンのバーストは、24 時間で、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 40 % である。

30

【0397】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 % または約 80 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 20 ～ 80 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 40 ～ 60 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 30 ～ 50 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 10 ～ 30 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 ～ 15 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 % または約 1

40

50

5 %である。

【0398】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約0.5～約24時間後に完了する。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約1～約12時間後に完了する。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の、約0.5時間、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間または約24時間後に完了する。

【0399】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1週間あたり2回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1週間あたり1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、2週間ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、3週間ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、28日ごとに1回、投与される。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、1か月に1回、投与される。

【0400】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす。

【0401】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす。

【0402】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす。

【0403】

一部の態様では、必要とする対象は、パーキンソン病に罹患している。

【0404】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、パーキンソン病に関連する、筋肉硬直および／または筋肉制御の喪失の断続的な発作の発生、持続期間または重症度を低減するのに有効である。

【0405】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型アポモルフィン塩酸塩の非経口投与と比べた場合に、低血圧もしくは嘔気の最小化、または低血圧もしくは嘔気を少なくとも50%低減するのに有効である。

【0406】

一部の態様では、即時放出型アポモルフィン塩酸塩による注射に特徴的な注射部位反応に比べて、注射部位反応が実質的に低減される。

長時間作用型剤形

【0407】

一部の態様では、本開示は、マイクロスフィアを含む、長時間作用型剤形を提供し、マイクロスフィアは、第1の生分解性ポリマー、および約40mg～約200mgの活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。さらなる態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、以下：(a) 2mgのアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均 $C_{max}$ 値を示す、投与後1日目～7日目のアポモルフィンの定常状態血漿プロファイル、(b) 約40分間～約60分間のアポモルフィン排出半減期、および(c) アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩のゼロ次放出プロファイルからなる群から選択される、薬物動態パラメーターの少なくとも1つをもたらす。

【0408】

一部の態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、ゼロ次放出プロファイルをもたらす。一部の態様では、対象への長時間作用型剤形の単回用量の投与は、一次放出プロファイルをもたらす。

【0409】

一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約1%～約50%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたりのアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%または約50%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約3%～約15%の放出量に相当する。一部の態様では、放出プロファイルは、1日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約12%～約14%の放出量に相当する。

10

【0410】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィンの酸付加塩である。

【0411】

一部の態様では、薬学的に許容される塩は、アポモルフィン塩酸塩である。

20

【0412】

一部の態様では、一部の態様では、本長時間作用型剤形は、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、複数のマイクロスフィアを含み、ここで、複数のマイクロスフィアは、約20 $\mu$ m～約80 $\mu$ mのメジアン粒子サイズ（「D50」）を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、約20 $\mu$ m、約25 $\mu$ m、30 $\mu$ m、約35 $\mu$ m、約40 $\mu$ m、約45 $\mu$ m、約50 $\mu$ m、約55 $\mu$ m、約60 $\mu$ m、約65 $\mu$ m、約70 $\mu$ m、約75 $\mu$ mまたは約80 $\mu$ mのD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、約50 $\mu$ mのD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、約70 $\mu$ mのD50を特徴とする。

30

【0413】

一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、70%未満の分散係数（「CV」）を有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、60%未満のCVを有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、50%未満のCVを有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、40%未満のCVを有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、30%未満のCVを有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、20%未満のCVを有するD50を特徴とする。一部の態様では、複数のマイクロスフィアは、10%未満のCVを有するD50を特徴とする。

【0414】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約20%～約80%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約70%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約50%～約60%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約40%～約50%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%～約40%w/wである。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約30%、約35%、約40%、約45%

40

50

、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 % または約 70 % w / w である。

【0415】

一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約 40 mg ~ 約 200 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約 80 mg ~ 約 100 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。一部の態様では、対象に投与される安定な薬学的に許容される製剤の量は、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg または約 200 mg のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の量を含む。

10

【0416】

一部の態様では、第 1 の生分解性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーからなる群から選択される。

【0417】

一部の態様では、第 1 の生分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーであり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位または種々の相対量のグリコール酸および乳酸を有するポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーのブレンドの総量に基づいて少なくとも 50 mol % であり、重合乳酸単位の含有量は、重合単位の総量に基づいて少なくとも 50 mol % である。

20

【0418】

一部の態様では、第 1 の生分解性ポリマーは、第 2 の生分解性ポリマーによって実質的に囲まれている。

【0419】

一部の態様では、第 1 の生分解性ポリマーは、第 2 の生分解性ポリマーと組成が同一ではない。

【0420】

一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 50 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 40 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 30 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 20 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 10 % w / w またはそれ未満である。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 50 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 40 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 30 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 20 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 10 % w / w またはそれより多い。一部の態様では、マイクロスフィア中のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の活性薬物搭載量は、約 1 % w / w、約 2 % w / w、約 3 % w / w、約 4 % w / w、約 5 % w / w、約 6 % w / w、約 7 % w / w、約 8 % w / w、約 9 % w / w、約 10 % w / w、約 11 % w / w、約 12 % w / w、約 13 % w / w、約 14 % w / w、約 15 % w / w、約 16 % w / w、約 17 % w / w、約 18 % w / w、約 19 % w / w、約 20 % w / w、約 21 % w / w、約 22 % w / w、約 23 % w / w、約 24 % w / w、約 25 % w / w、約 26

30

40

50

% w / w、約 27 % w / w、約 28 % w / w、約 29 % w / w、約 30 % w / w、約 35 % w / w、約 40 % w / w、約 45 % w / w、約 50 % w / w または約 55 % w / w である。

【0421】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、実質的に無菌である。一部の態様では、安定な医薬製剤は、無菌である。

【0422】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において約14日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7～21日間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、冷蔵後、25℃において、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間または約21日間の保存可能期間を有する。

10

【0423】

一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約24か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12～36か月間の保存可能期間を有する。一部の態様では、安定な医薬製剤は、25℃において、約12か月、約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約19か月、約20か月、約21か月、約22か月、約23か月または約24か月間の保存可能期間を有する。

20

【0424】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、インジェクターから投与される。

【0425】

一部の態様では、インジェクターは、ペン型インジェクターまたはオートインジェクターである。

【0426】

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てである。

【0427】

一部の態様では、インジェクターは、使い捨てペン型インジェクターである。

【0428】

一部の態様では、インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含むカートリッジを備える。

30

【0429】

一部の態様では、カートリッジは、デュアルチャンバーカートリッジである。

【0430】

一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第1のチャンバーにおいて、マイクロスフィアを含む第1の容量を備え、マイクロスフィアは、活性薬物搭載量のアポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。一部の態様では、デュアルチャンバーカートリッジは、第2のチャンバーにおいて、希釈媒体を含む、第2の容量を備える。

【0431】

一部の態様では、第1の容量および第2の容量を合わせて、本明細書に開示される薬学的に許容される製剤を生成することができる。

40

【0432】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射前に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、注射中に第1の容量および第2の容量を合わせるように構成可能である。

【0433】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で約等量で分注するように構成可能である。一部の態様では、事前充填インジェクターは、第1の容量および第2の容量を、容量基準で等しくない量で分注するように構成可能

50

である。

【0434】

一部の態様では、事前充填インジェクターは、18G～30Gのニードルを備える。一部の態様では、インジェクターは、21Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、23Gのニードルを備える。一部の態様では、事前充填インジェクターは、25Gのニードルを備える。

【0435】

一部の態様では、インジェクターは、安定な薬学的に許容される製剤を含む事前充填インジェクターである。

【0436】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、非経口投与される。

【0437】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤は、皮下または筋肉内投与される。

【0438】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約15日間、約16日間、約17日間、約18日間、約19日間、約20日間、約21日間、約22日間、約23日間、約24日間、約25日間、約26日間、約27日間、約28日間、約29日間または約30日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、約7日間、治療的に有効な濃度のアポモルフィンをもたらす。

【0439】

一部の態様では、アポモルフィンの治療的に有効な濃度は、約10μg/L、約20μg/L、約30μg/L、約40μg/L、約50μg/L、約60μg/L、約70μg/L、約80μg/L、約90μg/L、約100μg/L、約110μg/L、約120μg/L、約130μg/L、約140μg/L、約150μg/L、約160μg/L、約170μg/L、約180μg/L、約190μg/Lまたは約200μg/Lである。

【0440】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、血漿中のアポモルフィンの初期バースト後に、定常状態血漿濃度のアポモルフィンをもたらす。

【0441】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約35μg/Lである。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約20～50μg/Lである。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約30～40μg/Lである。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約20μg/L、約21μg/L、約22μg/L、約23μg/L、約24μg/L、約25μg/L、約26μg/L、約27μg/L、約28μg/L、約29μg/L、約30μg/L、約31μg/L、約32μg/L、約33μg/L、約34μg/L、約35μg/L、約36μg/L、約37μg/L、約38μg/L、約39μg/L、約40μg/L、約41μg/L、約42μg/L、約43μg/L、約44μg/L、約45μg/L、約46μg/L、約47μg/L、約48μg/L、約49μg/Lまたは約50μg/Lである。

【0442】

一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約7日間、維持される。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約3～10日間、維持される。一部の態様では、定常状態血漿濃度は、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間または約10日間、維持される。

【0443】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許

10

20

30

40

50

容されるその塩の総用量の約 5 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 ~ 50 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 30 % ~ 50 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 10 ~ 30 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 ~ 15 % である。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総用量の約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 % または約 15 % である。

10

#### 【0444】

一部の態様では、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の初期バースト後に、約 7 日間、アポモルフィンが持続放出される。一部の態様では、持続放出は、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 5 % ~ 約 25 % 放出の放出に相当する。一部の態様では、持続放出は、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 10 % ~ 約 15 % 放出の放出に相当する。

#### 【0445】

一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約 0.5 ~ 約 24 時間後に完了する。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の約 1 ~ 約 12 時間後に完了する。一部の態様では、アポモルフィンの初期バーストは、注射の、約 0.5 時間、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、約 9 時間、約 10 時間、約 11 時間、約 12 時間、約 13 時間、約 14 時間、約 15 時間、約 16 時間、約 17 時間、約 18 時間、約 19 時間、約 20 時間、約 21 時間、約 22 時間、約 23 時間または約 24 時間後に完了する。

20

#### 【0446】

一部の態様では、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の初期バースト後、ゼロ次または一次放出プロファイルがある。一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルがある。一部の態様では、一次放出プロファイルがある。

#### 【0447】

一部の態様では、ゼロ次または一次放出プロファイルは、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13 または約 14 日間、持続する。一部の態様では、ゼロ次または一次放出プロファイルは、約 5 ~ 10 日間、持続する。

30

#### 【0448】

一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルは、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 12 % ~ 約 14 % 放出の放出量に相当する。一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルは、1 日あたり、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 5 % ~ 約 14 % 放出の放出量に相当する。一部の態様では、ゼロ次放出プロファイルは、1 日あたりの、アポモルフィンまたは薬学的に許容されるその塩の総投与用量の約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 % または約 14 % 放出の放出量に相当する。

40

#### 【0449】

一部の態様では、アポモルフィンの排出半減期は、約 40 分間 ~ 約 60 分間である。一部の態様では、アポモルフィンの排出半減期は、約 20 分間 ~ 約 120 分間である。一部の態様では、アポモルフィンの排出半減期は、約 20 分間、約 30 分間、約 40 分間、約 50 分間、約 60 分間、約 70 分間、約 80 分間、約 90 分間、約 110 分間または約 120 分間である。

#### 【0450】

一部の態様では、投与後 1 日目 ~ 7 日目のアポモルフィンの定常状態血漿プロファイルは、2 mg のアポモルフィン塩酸塩の即時放出型皮下注射によって提供されるアポモルフィンの定常状態血漿レベル以下の平均  $C_{max}$  値を示す。

50

## 【0451】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない低血圧をもたらす。

## 【0452】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない嘔気をもたらす。

## 【0453】

一部の態様では、安定な薬学的に許容される製剤の投与は、即時放出型皮下アポモルフィン塩酸塩の注射による投与に比べて少ない有害な注射部位反応をもたらす。

キット

10

## 【0454】

一部の態様では、本開示は、キットを提供する。さらなる態様では、キットは、本明細書に記載されている安定な薬学的に許容される製剤の濃縮形態または本明細書に記載されている長時間作用型剤形の1つを含む第1のバイアルを含む。さらなる態様では、キットは、薬学的に許容される希釈剤を含む第2のバイアルを含む。さらなる態様では、本キットは、第2のバイアルから薬学的に許容される希釈剤を抜き取るために好適な第1のシリンジを含む。さらなる態様では、本キットは、第1のシリンジに操作可能に取り付けることができ、第1のバイアルに薬学的に許容される希釈剤を分注するのに好適な、アダプターを含む。さらなる態様では、本キットは、第2のバイアルから液体を抜き取るため、および対象にこの液体を注射するために好適な第2のシリンジを含む。さらなる態様では、本キットは、濃縮形態を希釈するため、およびそれを必要とする患者に安定な薬学的に許容される製剤または長時間作用型剤形を投与するための指示書を含む。

20

処置される状態

## 【0455】

本開示は、進行性パーキンソン病に関連する低可動性の「オフ」発作（「定時鎮痛剤の切れ目のウェアリングオフ（end-of-dose wearing off）」および予想外の「オン／オフ」発作）の断続的な急性処置に一部関連する。

## 【実施例】

## 【0456】

以下は非限定的な、例示的な例であり、特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。実施例に開示されている参考文献はすべて、それらの全体が参照により組み込まれている。

30

（実施例1）

アポモルフィン遊離塩基または薬学的に許容されるその塩の製剤を調製する方法

## 【0457】

本開示の製剤を調製する一般手順は、以下の通り提示される。

## 【0458】

注射用水を、好適な容器に最初に入れる。

## 【0459】

賦形剤をWFIに加え、それらが完全に溶解するまで混合する。

40

## 【0460】

必要に応じて、共溶媒を添加し、濁りのない溶液が得られるまで、溶液を攪拌する。

## 【0461】

溶液のpHを所望の範囲に調節する。

## 【0462】

APIを加え、APIが完全に溶解するまで、この溶液を攪拌する。

## 【0463】

溶液のpHを、必要に応じて、所望のpHに調節する。

（実施例2）

長時間作用放出プロファイルのシミュレーション

50

## 【0464】

10 mg / 時の投与速度、および 280 L / 時のクリアランス値を使用して、アポモルフィン放出量の単回コンパートメントモデルシミュレーションを行った。30 分間または 90 分間の半減期のどちらか一方で、2つのシミュレーションを行った。一方の半減期の場合、定常状態に到達するまでにかかった時間は同様であり、アポモルフィンの予期される定常状態濃度は、約 35  $\mu\text{g} / \text{L}$  である（表 1、図 1）。

## 【表 1】

表 1.

| $T_{1/2}=30$ 分 |                                  | $T_{1/2}=90$ 分 |                                  |
|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| 時間<br>(時間)     | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) | 時間<br>(時間)     | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) |
| 0              | 0                                | 0              | 0                                |
| 0.5            | 17.9                             | 0.5            | 7.4                              |
| 1              | 26.8                             | 1              | 13.2                             |
| 4              | 35.6                             | 4              | 30.1                             |
| 8              | 35.7                             | 8              | 34.8                             |
| 12             | 35.7                             | 12             | 35.6                             |
| 24             | 35.7                             | 24             | 35.7                             |
| 168            | 35.7                             | 168            | 35.7                             |
| 168.5          | 17.9                             | 168.5          | 28.3                             |
| 169            | 8.9                              | 169            | 22.5                             |
| 170            | 2.2                              | 170            | 14.2                             |
| 171            | 0.6                              | 171            | 8.9                              |
| 172            | 0.1                              | 172            | 5.6                              |

## (実施例 3)

## マルチブロックコポリマーの合成

## 【0465】

アポモルフィンを搭載したポリマー組成物のこれまでの報告により、アポモルフィンのカプセル封入効率および活性物搭載量が低いことが実証されており、アポモルフィンの酸化に少なくとも一部が起因している可能性が高かった。Regnier-Delplacé, C., et al. 2013. PLGA microparticles with zero-order release of the labile anti-Parkinson drug apomorphine. International Journal of Pharmaceutics. 443:68-79。したがって、アポモルフィン含有ポリマー組成物を様々な条件下で調製し、アポモルフィンの改善された薬物搭載量を分析した。

## 【0466】

この実施例は、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製に使用したマルチブロックコポリマーの合成および特徴付けを説明する。

## 【0467】

WO2013/015685に記載されているものと同様の手順を使用し、10/90 および 20/80 のブロック比を有する [ポリ(D, L-ラクチド) - co - ポリ(エチレングリコール) - co - ポリ(D, L-ラクチド)] - b - [ポリ(グリコリド - co - L-ラクチド)] マルチブロックコポリマーを合成した。手短に述べると、開始剤として分子量 1000 g/mol を有するポリ(エチレングリコール) (「PEG」) (「PEG1000」と略す)、および触媒としてオクタン酸スズを使用する D, L-ラクチド

の開環重合によって、約  $2000 \text{ g/mol}$  の  $M_n$  を有するポリ(DL-ラクチド)-co-PEG1000-co-ポリ(DL-ラクチド)プレポリマー(「PDLA-PEG1000-PDLA」または「LP10L20」と略す)を調製した。開示剤として1, 4-ブタンジオール、および触媒としてオクタン酸スズを使用する、p-ジオキサン中の15/85のモノマー比のグリコリドおよびL-ラクチドの溶液開環重合によって、約  $4000 \text{ g/mol}$  の  $M_n$  を有するポリ(グリコリド-co-L-ラクチド)プレポリマー(「PGLLA」または「GLL40」と略す)を合成した。プレポリマーの分子量および化学構造を、 $^1\text{H-NMR}$ によって分析した。

#### 【0468】

鎖延長剤として1, 4-ブタンジイソシアネートを使用し、p-ジオキサン中での、PDLA-PEG1000-PDLAプレポリマーをPGLLAプレポリマーにより鎖延長し、次いで、凍結乾燥してp-ジオキサンを除去することによって、10/90または20/80w/wのブロック比を有する[PDLA-PEG1000-PDLA]-b-[PGLLA]マルチブロックコポリマーを調製した。このポリマーは、「10LP10L20-GLL40」および「20LP10L20-GLL40」と略す。

10

#### 【0469】

上記と同様の手順を使用して、5/95のブロック比を有する[ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)-co-ポリ(エチレングリコール)-co-ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)]-b-[ポリ(D, L-ラクチド)]マルチブロックコポリマー(「5CP30C40-L40」と略す)を合成した。5CP30C40-L40は、 $4000 \text{ g/mol}$ の分子量を有する[PCLE-PEG3000-PCLE]プレポリマーセグメント(A)( $3000 \text{ g/mol}$ の分子量を有するポリエチレングリコールを75モル%含有する)、および1, 4-ブタンジイソシアネートによるブロック比5/95重量%で延長した鎖である $4000 \text{ g/mol}$ の分子量を有する非晶質ポリ(DL-ラクチド)プレポリマーセグメント(B)からなるマルチブロックコポリマーである。

20

#### 【0470】

WO2020/071912に記載されているものと同様の手順を使用し、60/40のブロック比を有する[ポリ(D, L-ラクチド)-co-ポリ(エチレングリコール)-co-ポリ(D, L-ラクチド)]-b-[ポリ(p-ジオキサノン)]マルチブロックコポリマー(「60LP2L20-D27」と略す)を合成した。60LP2L20-D27は、 $2000 \text{ g/mol}$ の分子量を有する[ポリ(D, L-ラクチド)-co-ポリ(エチレングリコール)-co-ポリ(D, L-ラクチド)][PDLA-PEG200-PDLA]プレポリマーセグメント(A)( $200 \text{ g/mol}$ の分子量を有するポリエチレングリコールを10モル%含有する)、および1, 4-ブタンジイソシアネートによるブロック比60/40重量%で延長した鎖である $2700 \text{ g/mol}$ の分子量を有する半結晶性ポリ(p-ジオキサノン)プレポリマーセグメント(B)からなるマルチブロックコポリマーである。

30

#### 【0471】

ポリマーはすべて、その化学組成物、固有粘度、残留p-ジオキサン含有量および熱的特徴を分析した。

40

#### 【0472】

プレポリマーの化学組成(モノマー比)および分子量( $M_n$ )、ならびにマルチブロックコポリマーのブロック比は、 $^1\text{H-NMR}$ によって求めた。この決定に関しては、500MHzで操作した、Bruker自動試料チェンジャーBACS60(VARIAN(登録商標))を装備したBruker Advance DRX500MHz NMR分光計B AV-500を使用した。 $d_1$ 遅延時間を20sに設定し、スキャン数は16とした。スペクトルは、0~14ppmを記録した。 $^1\text{H-NMR}$ 試料は、重水素化クロロホルム約1.3gを約25mgのポリマーに加えることにより調製した。

#### 【0473】

固有粘度は、ウベローデ粘度計(DIN)、0C型、SI ANALYTICS(登録

50

商標)を使用して測定した。この測定は、クロロホルム中、25℃で行った。水浴を使用して温度を制御した。クロロホルム中のポリマー濃度は、相対粘度が1.2～2.0の範囲となるようにした。

【0474】

残留p-ジオキサン含有量は、ガスクロマトグラフィーの水素炎イオン型検出器(「GC-FID」)ヘッドスペース法を使用して求めた。測定は、AGILENT(登録商標)カラム、DB-624/30m/0.53mmを装備したGC-FID Combiサンプラーで行った。試料は、ジメチルスルホキシド(「DMSO」)中で調製した。残留溶媒含有量は、p-ジオキサンの校正用標準品を使用して求めた。

【0475】

マルチブロックコポリマーの熱挙動を求めるために、Q2000MDSC(TA INSTRUMENTS(登録商標)、Ghent、Belgium)を使用して、変調示差走査熱量測定(「MDSC」)を使用した。約5～10mgの乾燥物質を正確に秤量し、2℃/分の加熱速度、および80秒ごとに+/-0.42℃の振幅変調で、-85℃～180℃まで窒素雰囲気下で加熱した。ガラス転移温度( $T_g$ 、中間点)、熔融温度(吸熱ピークの極大値、 $T_m$ )を第1の加熱運転の可逆熱流から求めた一方、融解エンタルピー( $\Delta H_m$ )は、第1の加熱運転の可逆熱流と非可逆熱流の融解吸熱の表面積の合計から計算した。温度およびエンタルピーは、インジウム標準品を使用して校正した。

【0476】

表2は、マルチブロックコポリマーの特徴を列挙する。

【表2】

表2:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製に使用するためのマルチブロックコポリマーの特徴

| RCP   | ポリマーグレード        | ブロック<br>比(w/w) | PEG<br>MW<br>(g/mol) | IV<br>(dl/g) | 残留ジオ<br>キサン<br>(ppm) | $T_g$<br>(°C) | $T_m$<br>(°C) | $\Delta H_m$<br>(J/g) |
|-------|-----------------|----------------|----------------------|--------------|----------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| 2021  | 10LP10L20-GLL40 | 10/90          | 1000                 | 0.85         | < 20                 | 44            | 103           | 2.7                   |
| 1919A | 20LP10L20-GLL40 | 20/80          | 1000                 | 0.85         | 200                  | 35            | -             | -                     |
| 1926  | 60LP2L20-D27    | 60/40          | 200                  | 0.61         | 533                  | 2.7           | 85            | 50                    |
| 1668  | 5CP30C40-L40    | 5/95           | 3000                 | 0.70         | <30                  | 42            | -             | -                     |

(実施例4)

様々な溶媒におけるAPO-HCLの溶解度

【0477】

水溶性に乏しい化合物を水中油型(「O/W」)単一エマルジョン抽出/蒸発マイクロカプセル封入により好ましくはカプセル封入し、ここでは、化合物およびポリマーを油相に共溶解する。30～50重量%の搭載量を有するマイクロスフィアを調製するため、油相中の化合物の溶解度は、好ましくは、約100mg/mLにあるべきである。ジクロロメタン(「DCM」)が、油相に使用する好ましい溶媒であり、したがって、Regnier-Deplacéら(上記)において使用された。しかし、アポモルフィン塩酸塩半水和物(「APO-HCL」、分子量313g/モル)は、ジクロロメタン単独には、非常に可溶性に乏しいことがわかった(<0.5mg/mL)。同様に、酢酸エチルおよびクロロホルムなどの、O/Wマイクロカプセル封入に好適であることが知られている他の溶媒へのAPO-HCL溶解度は低すぎた(表3)。

## 【表 3】

表 3: O/W マイクロカプセル封入に典型的に使用される有機溶媒への  
APO-HCL の溶解度

| 溶媒     | 実験コード          | 実際の濃度(mg/ml) |
|--------|----------------|--------------|
| DCM    | DW-2001-006-04 | < 0.5 mg/ml  |
| 酢酸エチル  | DW-2001-006-11 | < 0.4 mg/ml  |
| クロロホルム | DW-2001-006-13 | < 18.5 mg/ml |

10

## 【0478】

ジクロロメタン、酢酸エチルおよびクロロホルム中のアポモルフィンの溶解度が低いので、共溶媒系の使用を探索した。共溶媒混合物に関しては、共溶媒は、DCMと相溶性であること、および30～50重量%の目標搭載量を有するアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製を可能にするため、共溶媒中のAPO-HCLの溶解度は、100mg/mlよりもかなり高い、例えば、200mg/ml以上であることが重要である。APO-HCLの溶解度は、DCMとの共溶媒系において使用するのに潜在的に好適な様々な他の有機溶媒で試験した。

20

## 【0479】

試験した溶媒の実質的な部分において、APO-HCLの溶解度は非常に低かった(<20mg/ml)(表3)。ベンジルアルコール(51mg/ml)およびメタノール(92.8mg/ml)へのAPO-HCLの溶解度が、一層高かった。しかし、溶液の色は、暗褐色(ベンジルアルコール)または緑(メタノール)に代わり、これらの溶媒中では、APO-HCLがかなり酸化されていることを示した。ジメチルスルホキシド(「DMSO」)、N-メチルピロリドン(「NMP」)およびジメチルホルムアミド(「DMF」)は、必要な特徴を示すように思われた。DMSO(513.6mg/ml)、DMF(507.5mg/ml)およびNMP(539.5mg/ml)におけるAPO-HCLの溶解度は、DCMとの共溶媒系中でこれらの溶媒の使用が可能に十分であり、驚くべきことに、溶液の色の変化(わずかに黄色)は非常にわずかに観察されず、これらの溶媒中では、アポモルフィンの酸化はほとんど起こらないことが示された。

30

40

50

【表 4】

表 4:ジクロロメタンとの共溶媒混合物に使用するための様々な溶媒における APO-HCL  
の溶解度

| 溶媒            | 実験コード          | 最大濃度(mg/ml)  |
|---------------|----------------|--------------|
| 酢酸            | DW-2001-006-08 | < 2.7 mg/ml  |
| アセトン          | DW-2001-006-09 | < 0.4 mg/ml  |
| アセトニトリル       | DW-2001-052-07 | < 12.4 mg/ml |
| ベンジルアル<br>コール | DW-2001-006-05 | 51.0 mg/ml   |
| ジオキサン         | DW-2001-052-05 | < 12.4 mg/ml |
| ジエチルエー<br>テル  | DW-2001-052-08 | < 13.7 mg/ml |
| DMF           | DW-2001-052-11 | 507.5 mg/ml  |
| DMSO          | DW-2001-006-12 | 513.6 mg/ml  |
| エタノール         | DW-2001-052-09 | < 12.7 mg/ml |
| ギ酸エチル         | DW-2001-006-10 | < 0.6 mg/ml  |
| IPA           | DW-2001-052-03 | < 12.7 mg/mL |
| NMP           | DW-2001-052-10 | 539.5 mg/ml  |
| メタノール         | DW-2001-006-06 | 92.8 mg/ml   |
| THF           | DW-2001-052-01 | < 13.3 mg/ml |
| トルエン          | DW-2001-052-06 | < 12.3 mg/ml |

10

20

30

## 【0480】

DMSO中のAPO-HCLの高い溶解度および限定的な酸化、ならびに米国食品医薬品局がDMSOを安全状態と一般に認識している（クラスIIIの溶媒）ことに基づいて、DMSOをDCMとの共溶媒系での使用に適していることから選択した。しかし、ベンジルアルコール、DMF、NMPおよびメタノールにおいてやはり観察された溶解度を考慮すると、これらもまた、本開示の範囲内にあり、DMSOの使用は、本明細書において、限定的であることを意図するものではない。

40

## 【0481】

DMSOは、水と混和性が高いので、DCMとの共溶媒系において使用されるDMSOの容量分率は、適切な液滴形成、粒子の硬化、および許容されるカプセル封入効率を確実にするため、高すぎるべきではない。一方、わずか10～20%のDMSOを含むDCM/DMSO共溶媒系は、高いアポモルフィン搭載量を有するアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを調製するには、APO-HCL溶解度は不十分であった。25～35容量%のDMSOを含有するDCM/DMSO共溶媒系は、適切な乳化およびマイクロ粒子形成、ならびに高い目標搭載量およびカプセル封入効率でのアポモルフィンのマイクロカ

50

ブセル封入が可能となるので、上記の共溶媒系が、最も最適であることが判明した。

連続相中の APO-HCL の溶解度

【0482】

APO-HCL の水溶解度は、 $17.8 \text{ mg/ml}$  ( $20^\circ\text{C}$ ) であることがわかった。マイクロカプセル封入および溶媒抽出の間に、マイクロスフィア (「MSP」) からの APO の喪失を防止するため、かなり一層低い APO-HCL の溶解度を有する、ポリビニルアルコール (「PVA」) をベースとする水性抽出媒体の使用が好ましい。APO-HCL の溶解度を、様々な水性 PVA 溶液において試験した。0.4% PVA、5% NaCl ( $< 0.3 \text{ mg/ml}$ )、0.4% PVA、100mM Tris、pH 8.5 ( $< 1 \text{ mg/ml}$ ) および 0.5% PVA、50mM PB、pH 8 ( $< 1 \text{ mg/ml}$ ) の場合、かなり低い APO-HCL の溶解度が得られた。Tris 緩衝液およびリン酸緩衝液を含有する 0.4% PVA 溶液のどちらの色も、APO-HCL を添加した後に、アポモルフィンがかなり酸化されるために、暗褐色に変わった。5% NaCl を含有する 0.4% PVA 溶液は、APO-HCL を添加した後に、非常に限定的な変色しか示さなかった。したがって、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを製造するため、連続相として使用するため、5% NaCl を含有する 0.4% PVA 溶液を選択した。

10

【表 5】

表 5: 水性媒体への APO-HCL の溶解度

| 溶液                           | 最大濃度(mg/ml)           |
|------------------------------|-----------------------|
| 水                            | 17.9 mg/ml            |
| 0.4% PVA, 5% NaCl            | $< 0.3 \text{ mg/mL}$ |
| 0.4% PVA, 100mM Tris, pH 8.5 | $< 1 \text{ mg/mL}$   |
| 0.5% PVA, 50 mM PB, pH 8     | $< 1 \text{ mg/mL}$   |

20

(実施例 5)

20LP10L20-GLL40 からなるアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製および特徴付け (ラウンド 1)

【0483】

ほぼ 42.0% のアポモルフィン遊離塩基である目標搭載量を有するアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを、水中油型 (「O/W」) 膜乳化、次いで溶媒抽出/溶媒蒸発により、20LP10L20-GLL40 から調製した。

【0484】

最初に、4.0 重量% PVA 溶液を粘度  $4.3 \sim 5.7 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  ( $40 \text{ g/L}$ ; 水) および加水分解度 (米国薬局方) 85~89% (PVA 5-88 EMPROVE (登録商標) ESSENTIAL、Merck KGaA) を有する PVA 40g を  $75^\circ\text{C}$  に加熱した 960g の超純水 (UP) に溶解し、次いで、室温で  $5 \mu\text{m}$  のフィルターで溶液をろ過することによって調製した。攪拌下で 4250g の UP 水により 500g の 4 重量% PVA 溶液を希釈し、250g の NaCl を添加することによって、5% NaCl を含む 0.4 重量% PVA 溶液を得た。NaCl を完全に溶解した後、得られた溶液を  $0.2 \mu\text{m}$  のポリエーテルスルホン (「PES」) フィルターカプセルでろ過した。

30

40

【0485】

2.5g の Tween (登録商標) を 5L の UP 水に添加し、室温で 15 分間、この溶液を攪拌することによって、0.05 重量% の Tween (登録商標) 80 溶液を調製した。

【0486】

50

次に、0.4 gのAPO-HCLをDMSOに500 mg/mLの濃度になるまで溶解し、その後、DCMを加えて、20/80 % v/vのDMSO/DCM比にした。最後に、0.4 gのポリマーを加えて、7.2 %ポリマーおよび7.0 % APO-HCLを含有するDMSO/DCM 20/80 溶液を得た。溶液、または分散相（「DP」）を一晩、攪拌し、ポリマーおよびAPO-HCLの完全な溶解を確実にした。

【0487】

0.2 μmのポリテトラフルオロエチレン（「PTFE」）フィルター上で過した後、1.3 mL/分に制御した流速でDPを攪拌した容器に、20 μmの細孔を有する膜を介してポンプ注入し、ここにCPを100 v/vのCP/DP比でポンプ注入することによって、DPを水性0.4 重量% PVA5-88 5 % NaClをベースとする連続相（「CP」）と共に乳化した。形成したO/Wエマルションを、5 L/分の気流下、室温で2時間、次いで高温（40℃）下で1～2時間、200 rpmで攪拌し、DCMを抽出して蒸発させ、マイクロスフィアを硬化した。溶媒抽出プロセスの完了後、硬化したマイクロスフィアをろ過により収集し、250 mLの0.05 重量% Tween（登録商標）80 溶液により3回、250 mLのWFIにより3回、洗浄した。最後に、マイクロスフィアを10 mLの凍結乾燥用バイアルに移し、-70℃で凍結し、表6に詳述されているプログラムに従い凍結乾燥した。

【表6】

表 6:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの  
真空乾燥に使用した凍結乾燥サイクル

| ステップ<br>番号 | 相    | 時間<br>(時:分) | 保存温度 | 真空<br>(mbar) |
|------------|------|-------------|------|--------------|
| 1          | 搭載   | —           | -45  | —            |
| 2          | 凍結   | 01:00       | -45  | —            |
| 3          | 主乾燥  | 01:00       | -10  | 2.0          |
| 4          | 主乾燥  | 01:00       | -10  | 2.0          |
| 5          | 主乾燥  | 08:00       | 20   | 2.0          |
| 6          | 主乾燥  | 01:00       | 20   | 1.0          |
| 7          | 最終乾燥 | 03:00       | 40   | 0.01         |
| 8          | 最終乾燥 | 03:00       | 40   | 0.01         |
| 9          | 最終乾燥 | 01:00       | 20   | 0.01         |
| 10         | 保管   | —           | 5    | 0.05         |

【0488】

得られたアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの粒子サイズ分布（「PSD」）を、HORIBA（登録商標）LA-960 レーザー粒子サイズ分析装置を使用して分析した。

【0489】

マイクロスフィア表面幾何形状および粒子形状の特徴付けは、JEOL（登録商標）JCM-5000 NEOSCOPE（商標）を使用する走査型電子顕微鏡（「SEM」）によって行った。

【0490】

マイクロスフィアのアポモルフィン遊離塩基含有量は、元素分析によって求めた。手短に述べると、2.5～5 mgのアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア、APO-H

C Lおよびポリマーを、スズホイルに正確に秤量し、過剰の酸素を用いて、E L E M E N T A R（登録商標）M i c r o C u b eで1150℃で燃焼させて、試料の完全燃焼を確実にした。形成したN<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>OおよびSO<sub>2</sub>ガスは、吸着カラムによって保持し、個別に溶出し、熱伝導度検出器を使用して分析した。アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの窒素含有量とAPO-HCLおよびポリマーのそれと比較することによって、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアのアポモルフィン遊離塩基含有量を計算した。

#### 【0491】

調製したアポモルフィンマイクロスフィアの*in vitro*放出速度を、37℃で温度が自動調節された人工気候室に置いた、10mLの*in vitro*放出緩衝液（100mM PO<sub>4</sub>緩衝液、0.5% Tween（登録商標）20、0.02% NaN<sub>3</sub>、pH 7.4、および抗酸化剤として、0.15% アスコルビン酸ナトリウムおよび0.15% メタ重亜硫酸ナトリウム）を含有する15mLのポリプロピレン製遠心管中で、10mgのアポモルフィンマイクロスフィアを温置することによって求めた。所定の時間点（2時間および6時間、1、2、4および7日目）において、バイアルの遠心分離後、9.0mLの上清を収集し、9.0mLの新しい緩衝液によって置き換えた。上清を分析するまで、2～8℃で保管した。放出緩衝液中のアポモルフィン遊離塩基濃度を、PDAまたはUV検出器、40℃に維持したAcquity BEH C18カラム（50×2.1mm、1.7μm）を装備した、Waters Acquity H-Class UPLCシステムを使用するUV検出による逆相超高速液体クロマトグラフィー（「UPLC」）により求めた。移動相Aは、20mMリン酸緩衝液pH 2.5からなり、アセトニトリルを移動相Bとして使用した。移動相の組成は、5%Bから開始し、約0.6mL/分の一定流速で、1.5分間で35%Bまで向上させた。検出は、273nmで行った。

#### 【0492】

走査型電子顕微鏡は、O/Wマイクロカプセル封入法は、いかなる細孔も有さない滑らかな表面（図2）、ならびに54μmのメジアン粒子サイズ（「D50」）を有する狭い粒子サイズ分布および41%の分散係数（「CV」）を有する球状マイクロスフィアが得られたことを示している。図3は、120B-210023の粒子サイズ分布を示す。20LP10L20-GLL40マイクロスフィアのアポモルフィン遊離塩基含有量は、30.2重量%であり、71.9%のカプセル封入効率（「EE」）であった。アポモルフィンは、*in vitro*では比較的迅速に放出され、1日あたり50%を超えて放出され、続いて、これ以降、緩徐放出された。7日後、カプセル封入したアポモルフィンの約65%が、放出された（図4）。

#### （実施例6）

アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製（ラウンド2）

#### 【0493】

アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、実施例5に記載されているO/W膜乳化手順に従い、様々なポリマーから調製した。実施例5において遭遇したAPO-HCL溶解度および沈殿の問題を克服するため、APO-HCL溶解度の向上と共に、25/75% v/vのDMSO/DCM共溶媒系を使用し、DPの調製に関する手順を調節した。手短に述べると、0.4gのAPO-HCLを500mg/mLの濃度になるまでDMSOに溶解し、0.4gのポリマーを1mLのジクロロメタンに溶解した。ポリマー溶液をAPO-HCL溶液に加え、合わせた溶液を一晩、攪拌して、5.4～7.3重量%のポリマーおよび8.0～8.6重量%のAPO-HCLを含有する、濁りのないDMSO/DCM 25/75% v/v溶液にした（表7）。

#### 【0494】

この溶液を一晩、攪拌し、ポリマーおよびAPO-HCLの完全な溶解を確実にした。0.2μmのPTFEフィルター上でろ過した後、1.3mL/分の流速でDPを攪拌した容器に、20μmの細孔を有する膜を介してポンプ注入し、ここにCP溶液を100v/vのCP/DP比でポンプ注入することによって、DPを水性0.4重量% PVA 5-

88 5% NaClをベースとするCPと共に乳化した。O/Wエマルジョンを、5 L / 分の気流下、室温で2時間、次いで高温（40℃）下で1～2時間、200 rpmで攪拌し、DCMを抽出して蒸発させ、マイクロスフィアを硬化した。実施例5に記載されている通り、溶媒蒸発の完了後、マイクロスフィアをろ過により収集し、0.05重量%水性Tween（登録商標）80溶液およびWFIで洗浄し、凍結乾燥によって乾燥した。

【表7】

表 7: アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製に使用した製剤およびプロセス設定

| 120B<br>バッチ | ポリマーグレード        | 油相                  |                             | 目標<br>APO 遊離塩基<br>搭載量<br>(重量%) | CP/DP<br>(v/v) | DP 注入<br>量<br>(mL/分) | CP 注入<br>量<br>(ml/分) | 攪拌速<br>度<br>(rpm) |
|-------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|-------------------|
|             |                 | ポリマー<br>濃度<br>(重量%) | APO-<br>HCl 濃<br>度<br>(重量%) |                                |                |                      |                      |                   |
| 210036      | 60LP2L20-D27    | 7.2                 | 8.2                         | 45.4%                          | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |
| 210037      | 20LP10L20-GLL40 | 5.4                 | 8.0                         | 51.0%                          | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |
| 210038      | 5CP30C40-L40    | 5.9                 | 8.6                         | 50.7%                          | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |

10

【0495】

20

実施例5において調製したアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製中に観察されたものとは対照的に、アポモルフィンを搭載したマイクロ粒子の調製に25 / 75 % v / v のDMSO / DCMをベースとするDPを使用した場合、アポモルフィンの沈殿は観察されなかった。しかし、広範囲に及ぶ変色が観察された。60LP2L20-D27をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、溶媒抽出およびマイクロ粒子の硬化の間に、完全に緑色に変わった。20LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、わずかに緑色であった。5CP30C40-L40をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、なんら変色を示さず、凍結乾燥後、白色であったが、in vitro放出試験の間に緑色に変わった。

30

【0496】

得られたマイクロスフィアを実施例5において記載した方法に従って分析した。走査型電子顕微鏡により、O/Wマイクロカプセル封入法により、いかなる細孔もない滑らかな表面を有する球状マイクロスフィアが得られたことが示される（図5A～5C）。60LP2L20-D27をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分120B-210036）は、広範囲にわたる凝集を示し、このために、粒子サイズ分布を求めることができなかった。5CP30C40-L40（回分120B-210038）、および20LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分120B-210037）は、50 μmに近いD50メジアン粒子サイズ、および約34%のCVを有した。60LP2L20-D27をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分120B-210036）のアポモルフィン含有量は、わずか3.2%であり、わずか7.1%のカプセル封入効率（EE）にしかない。カプセル封入効率の低いことは、60LP2L20-D27の半結晶性ポリ（ジオキサノン）をベースとするD27ブロックの結晶化に乏しいこと、および／または結晶化が遅いことに起因した。非晶質20LP10L20-GLL40および5CP30C40-L40マルチブロックコポリマーから調製したアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアのアポモルフィン含有量は、アポモルフィン搭載量が劇的に改善された、37～39%となり、ほぼ75%のEEとなった。

40

50

【表 8】

表 8:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの特徴

| 120B<br>パッチ | ポリマーグレード        | PEG<br>含有量<br>(モル%) | PSD アポモルフィン<br>MSP        |        | 残留 DCM<br>含有量<br>(ppm) | アポモルフィン遊離塩基搭<br>載量<br>(重量%) | EE<br>(%) |
|-------------|-----------------|---------------------|---------------------------|--------|------------------------|-----------------------------|-----------|
|             |                 |                     | D 50<br>( $\mu\text{m}$ ) | CV (%) |                        |                             |           |
| 210036      | 60LP2L20-D27    | 6%                  | —*                        | —*     | ND                     | 3.2%                        | 7.1%      |
| 210037      | 20LP10L20-GLL40 | 10%                 | 49                        | 33%    | ND                     | 38.9%                       | 76.3%     |
| 210038      | 5CP30C40-L40    | 4%                  | 48                        | 35%    | ND                     | 37.1%                       | 73.2%     |

10

## 【0497】

図 6 は、アポモルフィンの累積的な *in vitro* 放出量を示す。ポリマー組成に関わりなく、すべての回分が、類似した *in vitro* 放出速度を示し、高いバースト放出量は、40～66%で変動し、これ以降、さらなるいかなる放出もほとんどなかった。60LP2L20-D25および5CP30C40-L40をベースとする製剤は、1日目の後にさらなる放出をなんら示さなかった一方、20LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンマイクロスフィアは、1日目と7日目の間に、実施例5の20LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンマイクロスフィアに類似した、遅いが、穏やかな放出を示した。

20

(実施例 7)

アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製 (ラウンド 3)

## 【0498】

0.15%アスコルビン酸ナトリウムおよび0.15%メタ重亜硫酸ナトリウムを抗酸化剤として連続相に添加して、溶媒抽出およびマイクロ粒子の硬化の間に、アポモルフィンの酸化および変色を防止した以外、実施例6に記載されている同じポリマーを使用し、同じO/W膜乳化手順に従い、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを調製した。手短に述べると、0.8gのAPO-HCLを400mg/mLの濃度になるまでDMSOに溶解し、ポリマーを133mg/mLの濃度までジクロロメタンに溶解した。ポリマー溶液をAPO-HCL溶液に加え、合わせた溶液を一晩、攪拌すると、約7重量%のポリマーおよび約8.0重量%APO-HCLを含有する、濁りのないDMSO/DCM25/75%v/v溶液になった(表9)。この溶液を一晩、攪拌し、ポリマーおよびAPO-HCLの完全な溶解を確実にした。0.2 $\mu\text{m}$ のPTFEフィルター上でろ過した後、1.3mL/分の流速でDPを攪拌した容器に、20 $\mu\text{m}$ の細孔を有する膜を介してポンプ注入し、ここにCP溶液を100v/vのCP/DP比でポンプ注入することによって、0.15%アスコルビン酸ナトリウムおよび0.15%メタ重亜硫酸ナトリウムを含有する水性0.4重量%PVA5-88 5%NaClをベースとするCPと共にDPを乳化した。O/Wエマルジョンを、5L/分の気流下、室温で2時間、次いで高温(40℃)下で1～2時間、200rpmで攪拌し、DCMを抽出して蒸発させ、マイクロスフィアを硬化した。実施例5に記載されている通り、溶媒蒸発の完了後、マイクロスフィアをろ過により収集し、0.05重量%水性Tween(登録商標)80溶液およびWFIで洗浄し、凍結乾燥によって乾燥した。

30

40

50

【表 9】

表 9:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製に使用した製剤およびプロセス設定

| 120B<br>バッチ | ポリマーグレード        | 油相                  |                        | 目標<br>APO 遊<br>離塩基<br>搭載量<br>(重量%) | CP/DP<br>(v/v) | DP 注入<br>量<br>(mL/分) | CP 注入<br>量<br>(ml/分) | 攪拌<br>速度<br>(rpm) |
|-------------|-----------------|---------------------|------------------------|------------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|-------------------|
|             |                 | ポリマー<br>濃度(重<br>量%) | APO-HCl<br>濃度<br>(重量%) |                                    |                |                      |                      |                   |
| 210051      | 60LP2L20-D27    | 7.2                 | 7.7                    | 44.2%                              | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |
| 210052      | 20LP10L20-GLL40 | 7.1                 | 8.2                    | 45.7%                              | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |
| 210053      | 5CP30C40-L40    | 7.2                 | 8.2                    | 45.6%                              | 100            | 1.3                  | 130                  | 900               |

10

## 【0499】

得られたマイクロスフィアを実施例 5 において記載した方法に従って分析した。マイクロスフィアは球状であり、細孔をなんら有さない滑らかな表面を有した。60LP2L20-D27 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分 120B-210051）は、広範囲にわたる凝集を示し、このために、粒子サイズ分布を求めることができなかった。5CP30C40-L40（回分 120B-210053）、および 20LP10L20-GLL40 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分 120B-210052）は、50 μm に近い D50 メジアン粒子サイズ、および 27～30% の CV を有した。120B-210036 のアポモルフィン含有量は、わずか 3.9% であり、これは、わずか 8.8% の EE でしかなかった。120B-210052 および 120B-210053 のアポモルフィン含有量は、それぞれ、37.5%（EE 82.1%）および 33.6（73.6%）とかなり高かった。

20

## 【0500】

マイクロスフィアの残留ジクロロメタン含有量は、ヘッドスペース注入および水素炎イオン化検出を用いるガスクロマトグラフィーによって求めた。手短に述べると、100 mg の試料を、内部標準としてオクタンを含有する 5.0 mL の DMSO に溶解した。試料は、Comb i-Pal ヘッドスペースサンプラーを装備した Agilent 6850 ガスクロマトグラフを使用する GC-ヘッドスペースによって分析した。本方法の校正範囲は、一次線形回帰（重み係数 = 1/X）を使用すると、100 mg の試料中に 18～4902 ppm の DCM となった。60LP2L20-D27 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分 120B-210051）の残留ジクロロメタン含有量は、<55 ppm であり、20LP10L20-GLL40 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、399 ppm の残留 DCM 含有量を有した一方、5CP30C40-L40 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアは、>5500 ppm の残留 DCM 含有量を有した。

30

## 【0501】

実施例 3 に記載されている方法に類似した方法を使用して、アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアのガラス転移温度（「T<sub>g</sub>」）を変調示差走査熱量測定によって求めた。約 5～10 mg の乾燥アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを正確に秤量し、2℃/分の加熱速度、および 80 秒ごとに +/−0.42℃ の振幅変調で、−85℃～180℃ まで窒素雰囲気下で加熱し、この後に、試料を冷却して、同じ設定を使用して、再度、加熱した。ガラス転移温度（T<sub>g</sub>、中間点）は、第 1 の加熱曲線の可逆熱流から求めた。温度およびエンタルピーは、インジウム標準品を使用して校正した。60LP2L20-D27 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分 120B-210051）は、わずか 6.8℃ の T<sub>g</sub> しか有していない一方、20LP10L20-GLL40 をベースとするアポモルフィンを搭載したマイクロスフィア（回分 120B-2

40

50

10052) は、40℃を超えるガラス転移を有した。

【表10】

表 10:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの特徴

| 120B<br>バッチ | ポリマーグレード        | PEG<br>含有量<br>(モル%) | PSD アポモルフィン<br>MSP |        | 残留 DCM<br>含有量<br>(ppm) | アポモルフィン遊離塩基<br>搭載量<br>(重量%) | EE<br>(%) |
|-------------|-----------------|---------------------|--------------------|--------|------------------------|-----------------------------|-----------|
|             |                 |                     | D 50<br>( $\mu$ m) | CV (%) |                        |                             |           |
| 210051      | 60LP2L20-D27    | 6%                  | —*                 | —*     | <55                    | 3.9%                        | 8.8%      |
| 210052      | 20LP10L20-GLL40 | 10%                 | 50                 | 30%    | 399                    | 37.5%                       | 82.1%     |
| 210053      | 5CP30C40-L40    | 4%                  | 50                 | 27%    | >5500                  | 33.6%                       | 73.6%     |

\*凝集体形成

10

20

30

40

50

【0502】

図7は、CPに添加した抗酸化剤を用いて調製した回分からのアポモルフィンの *in vitro*での累積放出量を示す。実施例6に示されている放出プロファイルと同様に、ポリマー組成に関わりなく、すべての回分が、アポモルフィンの高いバースト放出および／または迅速初期放出と、次いで、この後に、ゆっくりとした放出を示したか、またはいかなる放出もほとんど示さなかった。しかし、カプセル封入したアポモルフィンの回収量、すなわちその全画分は、実施例6において調製した製剤に関して得られた回収量に比べて、かなり高く、これは、CP中に抗酸化剤を使用したことに起因する。

(実施例8)

一層遅い放出性アポモルフィンマイクロスフィアの調製 (ラウンド4)

【0503】

ほぼ1週間、アポモルフィンの持続放出を有するアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを得るため、実施例7に記載されているO/W膜乳化手順を使用して、10LP10L20-GLL40、および10LP10L20-GLL40と20LP10L20-GLL40との50/50%w/wブレンドからアポモルフィンを搭載したマイクロスフィアを調製した。

【0504】

手短に述べると、0.8gのAPO-HCLを400mg/mLの濃度になるまでDMSOに溶解し、ポリマーまたはポリマーブレンドを133mg/mLの濃度になるまでジクロロメタンに溶解した。ポリマー溶液をAPO-HCL溶液に加え、合わせた溶液を一晩、攪拌すると、約7重量%のポリマーおよび約8.0重量% APO-HCLを含有する、濁りのないDMSO/DCM25/75%v/v溶液になった(表11)。

【表11】

表 11:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの調製に使用した製剤およびプロセス設定

| 120B<br>バッチ | ポリマーグレード                                                   | 油相                  |                        | 目標<br>APO 遊離塩基<br>搭載量<br>(重量%) | CP/D<br>P<br>(v/v) | DP 注入<br>量<br>(mL/分) | CP 注入<br>量<br>(ml/分) | 攪拌速<br>度<br>(rpm) |
|-------------|------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
|             |                                                            | ポリマー<br>濃度(重<br>量%) | APO-HCl<br>濃度<br>(重量%) |                                |                    |                      |                      |                   |
| 210105      | 10LP10L20-GLL40                                            | 7.2                 | 8.2                    | 45.4%                          | 100                | 1.3                  | 130                  | 900               |
| 210132      | 10LP10L20-GLL40/<br>20LP10L20-GLL40<br>の 50/50 重量%ブレ<br>ンド | 7.2                 | 8.0                    | 45.1%                          | 100                | 1.3                  | 130                  | 900               |

## 【0505】

この溶液を一晩、攪拌し、ポリマーおよびAPO-HCLの完全な溶解を確実にした。0.2 μmのPTFEフィルター上でろ過した後、1.3 mL/分の流速でDPを攪拌した容器に、20 μmの細孔を有する膜を介してポンプ注入し、ここにCP溶液を100 v/vのCP/DP比でポンプ注入することによって、DPを、0.15%アスコルビン酸ナトリウムおよび0.15%メタ重亜硫酸ナトリウムを含有する水性0.4重量%PVA 5-88 5%NaClをベースとするCPと共に乳化した。O/Wエマルジョンを、5 L/分の気流下、室温で2時間、次いで高温(40℃)下で1~2時間、200 rpmで攪拌し、DCMを抽出して蒸発させ、マイクロスフィアを硬化した。実施例5に記載されている通り、溶媒蒸発の完了後、マイクロスフィアをろ過により収集し、0.05重量%の水性Tween(登録商標)80溶液およびWFIで洗浄し、凍結乾燥によって乾燥した。

10

## 【0506】

得られたマイクロスフィアを実施例5において記載した方法に従って分析した。マイクロスフィアは球状であり、細孔をなんら有さない滑らかな表面を有した。10LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンのマイクロ粒子は、71 μmという比較的大きなメジアン粒子、および55%のCVを有する幅広い粒子サイズ分布を有した。10LP10L20-GLL40および20LP10L20-GLL40のブレンドから調製したアポモルフィンマイクロ粒子は、120-210052と同様に、49 μmという一層小さなメジアン粒子サイズ、および25%のCVを有する狭い粒子サイズ分布(図9)を有した。両方の回分のアポモルフィン含有量はやはり多く(35~37%)、ほぼ80%のEEとなった。どちらの製剤も低い残留DCM含有量および46℃のT<sub>g</sub>を有した。

20

## 【表12】

表 12:アポモルフィンを搭載したマイクロスフィアの特徴

| 120B<br>パッチ | ポリマーグレード                                                   | PEG 含<br>有量<br>(モル%) | PSD アポモルフィン<br>MSP |        | 残留 DCM<br>含有量<br>(ppm) | アポモルフィン<br>遊離塩基搭載<br>量<br>(重量%) | EE<br>(%) |
|-------------|------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------|------------------------|---------------------------------|-----------|
|             |                                                            |                      | D 50<br>(μm)       | CV (%) |                        |                                 |           |
| 210052      | 20LP10L20-GLL40                                            | 10                   | 50                 | 30     | 399                    | 37.5                            | 82.1%     |
| 210105      | 10LP10L20-GLL40                                            | 5                    | 71                 | 55     | 307                    | 37.0                            | 81.4%     |
| 210132      | 10LP10L20-GLL40/<br>20LP10L20-GLL40<br>の 50/50 重量%ブレ<br>ンド | 7.5                  | 49                 | 25     | <22                    | 35.5                            | 78.7%     |

30

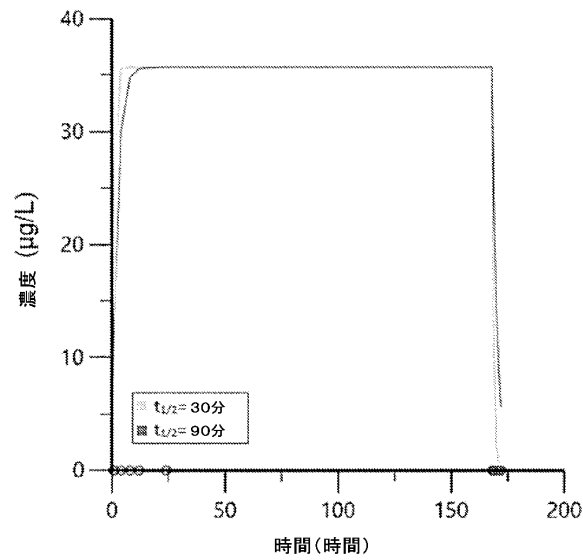
## 【0507】

図10は、10LP10L20-GLL40、および10LP10L20-GLL40と20LP10L20-GLL40の50/50%ポリマーブレンドから調製した回分からのアポモルフィンのin vitroでの累積放出量を示す。比較のため、120B-210052の放出プロファイルも示す。予期される通り、アポモルフィンは、それほど親水性ではない10LP10L20-GLL40をベースとするアポモルフィンマイクロスフィアからかなりゆっくりと放出され、7日目では、約50%の累積放出量であった。50/50%の10LP10L20-GLL40/20LP10L20-GLL40ブレンドからなるアポモルフィンマイクロスフィアは、7日間の期間にわたり、段階的かつ完全な放出を伴う中間的な放出速度、および約100%の回収量を示した。

40

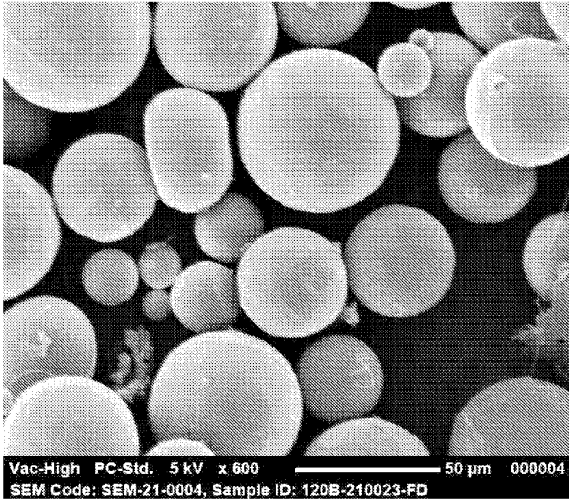
【図面】  
【図 1】

FIG. 1



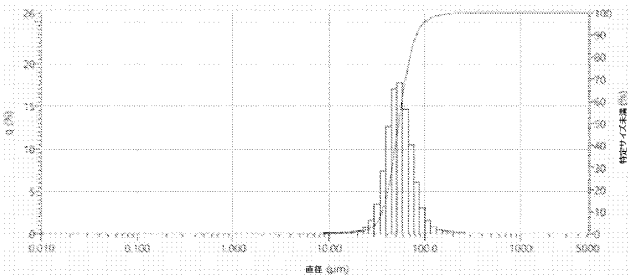
【図 2】

FIG. 2



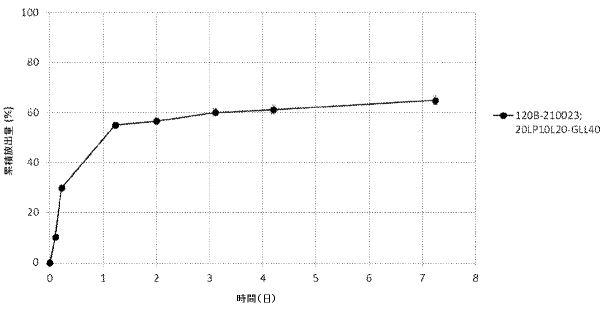
【図 3】

FIG. 3



【図 4】

FIG. 4



10

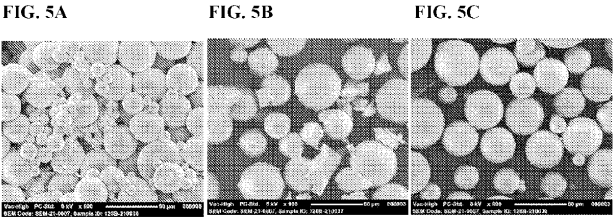
20

30

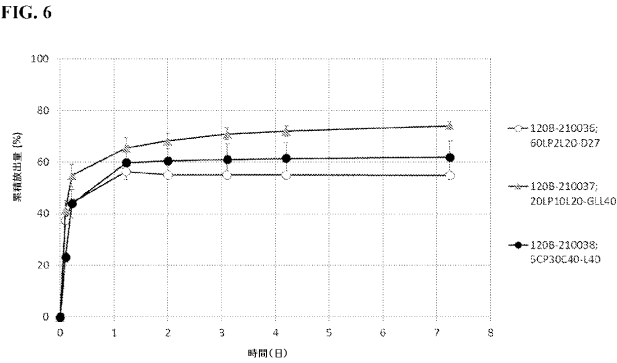
40

50

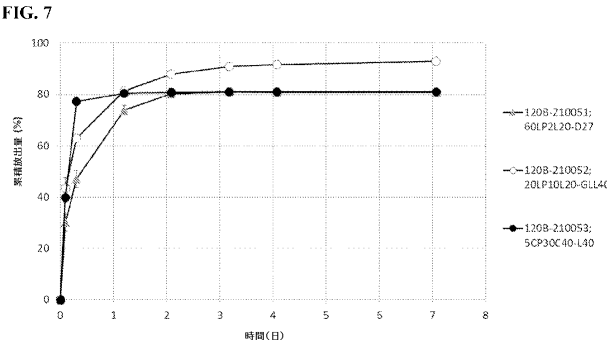
【図 5】



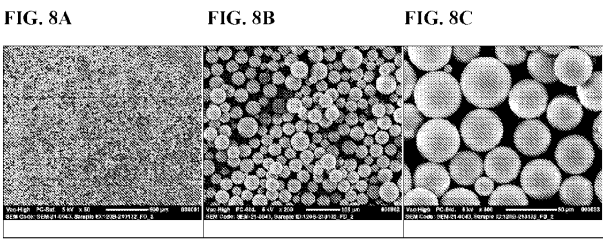
【図 6】



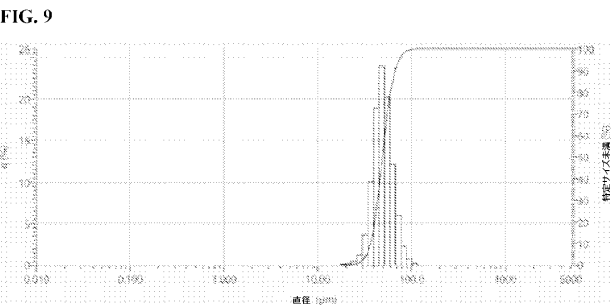
【図 7】



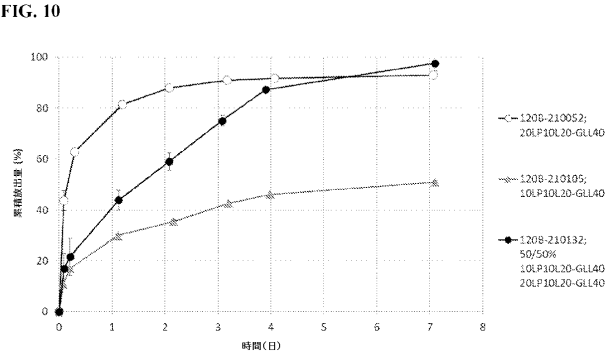
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/26904

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 9/16, A61K 31/485, A61P 25/04, A61P 25/16, B01J 20/28, B65B 3/26 (2021.01)

CPC - A61K 9/0002, A61K 9/0019, A61K 9/0021, A61K 9/0024, A61K 9/0056, A61K 9/16, A61K 9/2072, A61K 9/2081, A61K 9/50, A61K 31/485, A61K 2039/54, A61K 2039/545, A61K 2800/56, A61M 5/178, A61P 21/00, A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 25/16, A61P 25/28, A61J 2200/60, B01J 20/28021, B65B 3/003, B65B 3/26, C08L 101/16, C08L 2201/06, C08L 2203/02, C08L 2205/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.   |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| X         | UGWOKE et al. "Microencapsulation of apomorphine HCl with gelatin." International Journal of Pharmaceutics [online], 14 March 1997 (14.03.1997) [Retrieved on 2021-06-04], Volume 148, Issue 1, pp. 23-32, Retrieved from the Internet: <URL: https://doi.org/10.1016/S0378-5173(95)04819-3>, see entire document, especially Fig. 7; pg 25, col 2, para 3; pg 30, col 2, para 2 | 1-3<br>105-107, 190-192 |
| Y         | US 2015/0209512 A1 (ANTARES PHARMA, INC.) 30 July 2015 (30.07.2015), para [0005], [0007], [0020]-[0021], [0031]                                                                                                                                                                                                                                                                  | 105-107                 |
| Y         | US 2015/0045764 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 12 February 2015 (12.02.2015), Fig. 6; para [0004], [0022], [0034]-[0035], [0039], [0099]-[0100], [0114], [0118], [0287], [0291]                                                                                                                                                                                                  | 190-192                 |
| A         | US 2006/0032768 A1 (HAMAI et al.) 16 February 2006 (16.02.2006), para [0008]-[0052]                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-3, 105-107, 190-192   |
| A         | US 2005/0031667 A1 (PATEL et al.) 10 February 2005 (10.02.2005), para [0007]-[0078]                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-3, 105-107, 190-192   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2021

Date of mailing of the international search report

OCT 05 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/26904

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-59, 64-104, 108-137, 141-163, 167-189, 193-234  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-3, 105-107, 190-192, drawn to a pharmaceutically acceptable formulation and a long-acting dosage form.

Group II: Claims 60-63, drawn to methods of producing a stable pharmaceutically acceptable formulations.

Group III: Claims 138-140, drawn to a method of manufacturing a pre-filled injector.

Group IV: Claims 164-166, drawn to a method of treating motor symptoms associated with Parkinson's disease.

-- Please See Supplemental Box --

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3, 105-107, 190-192

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/26904

Continued from Box No. III, Observations where unity of invention is lacking.

The inventions listed as Groups I, II, III, and IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features

Groups II, III, and IV do not require a long-acting dosage form comprising: about 40 mg to about 200 mg of an active drug load of apomorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein administration of a single dose of the long-acting dosage form to a subject results in at least one of the pharmacokinetic parameters selected from the group consisting of: a steady state plasma profile of apomorphine from day 1 to day 7 following administration exhibiting a mean C<sub>max</sub> value no greater than the steady state plasma level of apomorphine provided by 2 mg of immediate release subcutaneous injection of apomorphine hydrochloride; an apomorphine elimination half-life of about 40 minutes to about 60 minutes; and a zero-order release profile corresponding to about 12% to about 14% release of the total administered dose of apomorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof per day, as required by Group I.

Groups I, III, and IV do not require a method comprising the specific steps adding a second phase comprising an aqueous surfactant continuously into the first phase to form an emulsion; adding a quench solution to the emulsion to produce a volume comprising a microsphere; and washing, filtering, and drying the microsphere to reduce solvent content; and a solvent system suitable to dissolve the polymer and apomorphine; emulsifying the first phase with a second phase, thereby forming an emulsion; wherein the second phase comprises an aqueous solution which comprises a surfactant; and removing a substantial portion of the solvent system from the emulsion, thereby obtaining a microsphere, as required by Group II.

Groups I, II, and IV do not require a method comprising the specific steps of manufacturing a pre-filled injector, loading a sterile cartridge with the stable pharmaceutically acceptable formulation; and attaching the sterile cartridge operably to an injector, as required by Group III.

Groups I, II, and III do not require a method of treating motor symptoms associated with Parkinson's disease, as required by Group IV.

## Shared Common Features

The only feature shared by Groups I, II, III, and IV that would otherwise unify the groups is a stable pharmaceutically acceptable formulation comprising: a microsphere comprising: a first biodegradable polymer; and an active drug load of apomorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by the article entitled, "Microencapsulation of apomorphine HCl with gelatin" to Ugwoke, et al. (hereinafter 'Ugwoke'), International Journal of Pharmaceutics, Vol. 148, 14 March 1997, pp. 23-32, [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(96\)04819-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(96)04819-3). Ugwoke discloses a stable pharmaceutically acceptable formulation (Abstract, release profile of apomorphine microencapsulated were compared to those of riboflavin sodium phosphate.) comprising: a microsphere (Abstract, microspheres of apomorphine encapsulated in gelatin.) comprising: a first biodegradable polymer (Abstract, gelatin.); and an active drug load of apomorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Abstract, release rate of apomorphine HCl.).

The only feature shared by Groups I and III that would otherwise unify the groups is a pre-filled injector. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2006/0032768 A1 to Hamai, et al. (hereinafter 'Hamai'). Hamai discloses a pre-filled injector (para [0008]).

The only feature shared by Groups I and IV that would otherwise unify the groups is administering a formulation/drug. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2016/0081914 A1 (Cynapsus Therapeutics, Inc.). Cynapsus Therapeutics, Inc. discloses administering a formulation/drug (para [0089]).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I, II, III, and IV therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note: Claims 4-59, 64-104, 106-137, 141-163, 167-189, and 193-234 are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |       |           |         |       |       |
|---------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| A 6 1 K | 47/06 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/06 |       |
| A 6 1 K | 47/20 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/20 |       |
| A 6 1 K | 47/22 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/22 |       |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/32 |       |
| A 6 1 K | 47/34 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/34 |       |
| A 6 1 K | 47/08 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/08 |       |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/12 |       |
| A 6 1 K | 47/14 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/14 |       |
| A 6 1 K | 47/18 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/18 |       |
| A 6 1 P | 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |       |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 21/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00 |       |
| A 6 1 M | 5/28  | (2006.01) | A 6 1 M | 5/28  |       |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁理士 山本 健策

(72)発明者 ハリハラン, シャンカール

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 7 8 7, スミスタウン, マイク レーン 3

(72)発明者 サングヴィ, スケトゥ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 4, ケンドール パーク, ハンコック ドライブ 1

(72)発明者 グプタ, スニール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, エルソナ ドライブ 1 3 3 1

(72)発明者 スラナ, ラフル

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 7 2 5, コマック, シェイカー リッジ レーン 1 1

(72)発明者 テルジッチ, イヴァン

オランダ国 9 7 1 8 エムエル フローニンゲン, ブライトナーストラート 9 アー

(72)発明者 ドーンボス, アルベルト

オランダ国 9 7 4 6 ベーアー フローニンゲン, ロメロストラート 1 6

(72)発明者 ステンダム, ロブ

オランダ国 9 7 2 8 イクスエル フローニンゲン, スニップ 6 7

F ターム (参考) 4C066 AA07 AA10 BB01 CC01 CC07 DD13 EE06 FF05

4C076 AA17 AA31 BB11 BB15 BB16 CC01 CC09 CC29 DD24S DD35

DD37 DD38 DD40 DD41 DD43 DD45 DD52 DD55 DD59S DD60 EE22

EE23 EE24 EE48 FF15 FF51 FF61 GG05 GG06

4C086 AA01 BC28 MA02 MA05 MA41 MA44 MA55 MA66 NA06 NA10

ZA15 ZA94 ZC41