

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-513171

(P2018-513171A)

(43) 公表日 平成30年5月24日(2018.5.24)

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/192
A 61 K 31/198
A 61 K 9/36
A 61 K 9/32
A 61 K 9/14

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-554815 (P2017-554815)
(86) (22) 出願日 平成28年4月19日 (2016. 4. 19)
(85) 翻訳文提出日 平成29年12月8日 (2017. 12. 8)
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/028298
(87) 國際公開番号 WO2016/172112
(87) 國際公開日 平成28年10月27日 (2016. 10. 27)
(31) 優先権主張番号 62/211, 619
(32) 優先日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/255, 300
(32) 優先日 平成27年11月13日 (2015. 11. 13)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/150, 676
(32) 優先日 平成27年4月21日 (2015. 4. 21)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 506164729
オセラ セラピューティクス, インコ
ポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
065, レッドウッド シティ, ツイン
ドルフィン ドライブ 555, スイート
615
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100110663
弁理士 杉山 共永
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 L-オルニチンフェニルアセテート製剤

(57) 【要約】

本出願のいくつかの実施形態は、L-オルニチンフェニルアセテートの経口製剤およびそれを調製する方法を対象とする。この経口製剤は、様々な急性および慢性の肝疾患ならびに障害、例えば急性肝不全、肝硬変、肝代償不全、門脈圧亢進症、肝性脳症を有する患者、または尿素サイクル異常症患者の高アンモニア血症を処置するためのL-オルニチンフェニルアセテートの、標準的な静脈内投与とは異なる代替的な投与経路を提供する。

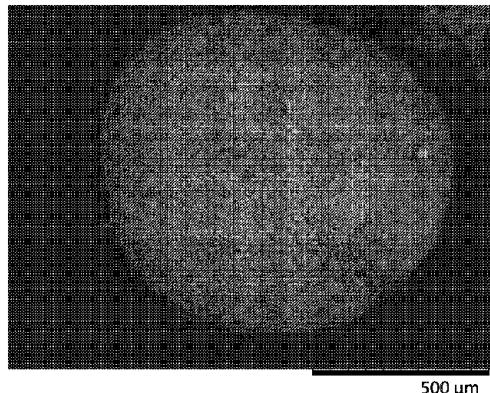


FIG. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

約 2 . 0 g ~ 約 1 0 . 0 g の経口投与量の L - オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む、経口医薬製剤。

【請求項 2】

経口投与の際に L - オルニチンフェニルアセテートの即時放出プロファイルをもたらす、請求項 1 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 3】

経口投与の際に L - オルニチンフェニルアセテートの制御放出プロファイルをもたらす、請求項 1 に記載の経口医薬製剤。 10

【請求項 4】

前記経口投与量が約 5 . 0 g である、請求項 1 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 5】

前記経口投与量が約 7 . 5 g である、請求項 1 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 6】

単一の単位剤形である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項 7】

2つ以上の単位剤形である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項 8】

前記単位剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、ペレット、流動性粉末、または液体である、請求項 6 または 7 に記載の経口医薬製剤。 20

【請求項 9】

24時間で約 30 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項 10】

24時間で約 50 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項 9 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 11】

24時間で約 80 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項 10 に記載の経口医薬製剤。 30

【請求項 12】

有効量の L - オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体とを含む、経口医薬製剤であって、経口投与の際に L - オルニチンおよびフェニルアセテートの制御放出プロファイルを有する、経口医薬製剤。

【請求項 13】

コアと、前記コア上の 1 つまたは複数の制御放出コーティング層とを含み、前記コアが、L - オルニチンフェニルアセテートを含み、前記制御放出コーティング層が、1種または複数種のポリマーを含む、請求項 12 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 14】

前記ポリマーが、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアラルキルセルロース、アルキルビニルポリマー、アクリル酸ポリマーもしくはコポリマー、アクリレートポリマーもしくはコポリマー、または天然もしくは合成のガムから選択される、請求項 13 に記載の経口医薬製剤。 40

【請求項 15】

前記ポリマーがアルキルセルロースである、請求項 13 または 14 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 16】

前記ポリマーが、アクリル酸ポリマーまたはコポリマーから選択される、請求項 13 または 14 に記載の経口医薬製剤。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記アクリル酸ポリマーまたはコポリマーが、Eudragitポリマーから選択される、請求項16に記載の経口医薬製剤。

【請求項18】

2つ以上のコーティング層を含む、請求項13から17のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項19】

錠剤、カプセル剤、丸剤、ペレット、または流動性粉末の形態である、請求項12から18のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項20】

約0.1g～約25.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む、請求項12から19のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。 10

【請求項21】

約1.0g～約20.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む、請求項12から20のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項22】

約2.0g～約15.0gを含む、請求項12から21のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項23】

約4.0g～約10.0gを含む、請求項12から22のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。 20

【請求項24】

約5.0g～約8.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む、請求項12から23のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項25】

前記L-オルニチンフェニルアセテートが、USP装置2パドル法の溶解試験において、約5%～30%の間のL-オルニチンフェニルアセテートが2時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する、請求項12から24のいずれか一項に記載の経口医薬製剤。

【請求項26】

前記L-オルニチンフェニルアセテートが、USP装置2パドル法の溶解試験において、約15%～80%の間のL-オルニチンフェニルアセテートが4時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する、請求項25に記載の経口医薬製剤。 30

【請求項27】

前記L-オルニチンフェニルアセテートが、USP装置2パドル法の溶解試験において、約50%～95%の間のL-オルニチンフェニルアセテートが6時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する、請求項26に記載の経口医薬製剤。

【請求項28】

高アンモニア血症の処置を必要とする対象に、L-オルニチンフェニルアセテートを含む医薬製剤を経口投与することを含む、高アンモニア血症を処置するための方法。

【請求項29】

前記対象が急性肝不全または慢性肝疾患有する、請求項28に記載の方法。 40

【請求項30】

前記対象が肝硬変または肝代償不全を有する、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記対象が肝性脳症を有する、請求項28に記載の方法。

【請求項32】

前記対象が門脈圧亢進症を有する、請求項28に記載の方法。

【請求項33】

前記対象が尿素サイクル異常症を有する、請求項28に記載の方法。

【請求項34】

L-オルニチンフェニルアセテートが、約10mg/kg～約1000mg/kgの範

50

囲の用量で投与される、請求項 28 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

L-オルニチンフェニルアセテートが、約 50 mg / kg ~ 約 500 mg / kg の範囲の用量で投与される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

L-オルニチンフェニルアセテートが、約 100 mg / kg ~ 約 250 mg / kg の範囲の用量で投与される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

L-オルニチンフェニルアセテートが、1日当たり約 0.1 g ~ 約 50.0 g の量で投与される、請求項 28 から 36 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 38】

L-オルニチンフェニルアセテートが、1日当たり約 1.0 g ~ 約 40.0 g の量で投与される、請求項 28 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

L-オルニチンフェニルアセテートが、1日当たり約 5.0 g ~ 約 30.0 g の量で投与される、請求項 28 から 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

L-オルニチンフェニルアセテートが、1日当たり約 10.0 g ~ 約 25.0 g の量で投与される、請求項 28 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記医薬製剤が、少なくとも 1 日 1 回投与される、請求項 28 から 40 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 42】

前記医薬製剤が、1 日 2 ~ 3 回投与される、請求項 28 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

L-オルニチンフェニルアセテートが、約 2.0 g ~ 約 10.0 g の範囲の用量で投与される、請求項 28 から 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記用量が、2つ以上の単位剤形で投与される、請求項 43 に記載の方法。 30

【請求項 45】

前記用量が、1 日 3 回投与される、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 46】

L-オルニチンの血漿 Cmax が、約 18 mg / L ~ 約 35 mg / L である、請求項 28 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

フェニル酢酸の血漿 Cmax が、約 15 mg / L ~ 約 120 mg / L である、請求項 28 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

フェニル酢酸の血漿 Cmax が、約 50 mg / L ~ 約 90 mg / L である、請求項 47 に記載の方法。 40

【請求項 49】

フェニルアセチルグルタミンの血漿 Cmax が、約 15 mg / L ~ 約 75 mg / L である、請求項 28 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

フェニルアセチルグルタミンの血漿 Cmax が、約 30 mg / L ~ 約 45 mg / L である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記医薬製剤が、24 時間で約 30 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項 28 から 50 のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 5 2】

前記医薬製剤が、24時間で約50%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項51に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記医薬製剤が、24時間で約80%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす、請求項52に記載の方法。

【請求項 5 4】

それぞれが約0.75g～約2.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む3～6つの単位剤形を経口投与することを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 5 5】

それぞれが約1.0g～約1.5gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む3～5つの単位剤形を経口投与することを含む、請求項54に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記投与が1日当たり3回繰り返される、請求項54または55に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記医薬製剤が、請求項1から27に記載の経口医薬製剤から選択される、請求項28から53のいずれか一項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

20

【0001】**先行出願の参照による組み込み**

本出願は、2015年4月20日出願の米国仮特許出願第62/150,238号、2015年4月21日出願の米国仮特許出願第62/150,676号、2015年8月28日出願の米国仮特許出願第62/211,619号、2015年11月13日出願の米国仮特許出願第62/255,300号、および2016年1月8日出願の米国仮特許出願第62/276,754号に基づく優先権の利益を主張するものであり、これらの出願は全て、参照により全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

【背景技術】**【0002】**

30

本出願は、L-オルニチンフェニルアセテートの経口製剤を含む医薬組成物、ならびに、様々な急性および慢性の肝疾患ならびに障害、例えば急性肝不全、肝硬変、肝代償不全、門脈圧亢進症、肝性脳症を有する患者、または尿素サイクル異常症患者の高アンモニア血症を処置するための投与の方法および使用に関する。

【0003】

慢性肝疾患は、肝組織が時間と共に漸進的に破壊され、それにより、健常で再生する肝組織が瘢痕および壊死組織にゆっくりと置き換えられることを特徴とする。これは肝硬変として知られている。正常な肝機能が損なわれ、瘢痕組織により、肝臓を通る血流が次第に減少する。正常な再生する肝組織が失われるため、栄養素、ホルモン、薬物、および毒素が効果的に処理されなくなる。これは、腸管を通して吸収されるタンパク質の異常なクリアランスによるアンモニアの蓄積、血液中にビリルビンを蓄積させ黄疸の生成につながる異常排泄、腹部における流体の蓄積（腹水貯留）につながる類洞圧の増加、ならびに、瘢痕化した肝組織が血流への障壁となり、門脈血圧の増加および食道静脈瘤につながる門脈圧亢進症（および門脈大循環シャント）を含む症状をもたらし得る。

40

【0004】

慢性肝疾患患者は、かなり安定な臨床状態にあり、症状をほとんどまたは全く示さない場合がある。しかしながら、そのような患者には、肝不全の急性増悪を引き起こし得る、患者の状態の急激な悪化のリスクがある。このような、肝臓が低下したレベルではあるが機能することのできる「代償性」状態から、肝機能が働かない「非代償性」状態への推移には、誘発事象の影響が関与する。慢性肝疾患に関連付けられる誘発事象としては、胃腸

50

出血、感染症（敗血症）、門脈血栓症、および脱水症が挙げられる。

【0005】

肝性脳症（H E : Hepatic encephalopathy）は、非代償性肝硬変の一般的な合併症であり、肝臓移植後でさえも生存期間に著しい悪影響を及ぼし、認知機能の不可逆的な機能障害に関連付けられている。硬変を有する対象のうち推定60～70%が、少なくともわずかな神経認知機能障害の徵候を有し、H Eは、入院した対象における主要な診断である。顕性のH Eは、硬変集団においておよそ30%の有病率を有し、米国における年間約150,000件の入院の主要因である。

【0006】

肝性脳症（H E）は、急性または慢性の肝疾患および自発性門脈体静脈シャントなどの多様な臨床的状況において起こる複雑な精神神経障害である。肝性脳症の初期には、集中力低下、錯乱、および失見当識などのわずかな精神的变化が起こる。重度の症例では、肝性脳症は、昏迷、昏睡、脳腫脹（脳浮腫）、および死に至る場合がある。慢性肝疾患の結果としてH Eを発症する患者の場合、H Eの発病は、胃腸出血、敗血症（感染症）、門脈血栓症、または脱水症などの臨床的な誘発事象の結果であることが多い。

10

【0007】

胃腸出血および門脈大循環シャントは、通常は肝臓によって代謝される毒性物質が肝臓を迂回し、体循環に入り、血液脳関門を横断して、中枢神経系に直接的または間接的な神経毒性作用を及ぼすことを可能にする。アンモニアの蓄積は、肝性脳症の進行および多臓器不全（呼吸不全、循環不全、腎不全）において重要な役割を果たすと考えられている。アンモニアに加えて、胃腸出血後間もなく発症する敗血症（または細菌性腹膜炎）もまた、肝性脳症をもたらす要因である可能性が高い。

20

【0008】

肝代償不全は次に、多臓器不全および肝性脳症を引き起こし得る。肝性脳症の初期には、集中力低下、または単純な物体を構築する能力の低下などのわずかな精神的变化が起こる。重度の症例では、肝性脳症は、昏迷、昏睡、脳腫脹、および死に至る場合がある。

【0009】

尿素サイクル異常症または尿素サイクル欠損症は、血流からのアンモニアの除去を担う尿素サイクル中の酵素のうちの1つの欠乏によって生じる遺伝性障害である。通常、尿素は尿中に運ばれ、身体から除去される。尿素サイクル異常症では、窒素が毒性物質であるアンモニアの形態で蓄積し、身体から除去されない。この状態の管理には、フェニル酪酸ナトリウムが使用されると報告されている。例えば、Batshaw, M. L. et al., "Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later," J. Pediatr. (2001) 138 (1 Suppl): S46-S55を参照されたい。

30

【0010】

肝性脳症患者のための一般的療法は、アンモニアの濃度を低下させる方略を含む。これには、食物タンパク質摂取量の制限、ラクトロース、ネオマイシン、L - オルニチンL - アスパラギン酸塩（L O L A : L-ornithine L-aspartate）、または安息香酸ナトリウムの投与、および洗浄浣腸が含まれる。現在、尿素サイクル異常症（U C D : urea cycle disorder）に起因する高アンモニア血症の処置のためのアンモニア捕捉剤（結合剤）として、フェニル酢酸を含有する市販品（例えば、AMMONUL（登録商標））、またはフェニル酢酸のプロドラッグ、例えばフェニル酪酸（BUPHENYL（登録商標））もししくはグリセロールフェニル酪酸（RAVICTI（登録商標））が存在する。RAVICTI（登録商標）もまた、臨床治験で評価され、肝性脳症の処置のための予備的効力を示している。例えば、Rockey D. et al., "Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycerol Phenylbutyrate in Hepatic Encephalopathy," Hepatology, 2014, 59(3):1073-1083を参照されたい。加えて、L - オルニチンフェニルアセテートは、高アンモニア血症および肝性脳症の有効な処置となることが報告されている。Jalanらは、L - オルニチンフェニルアセテートがアンモニア低下に有用であることをデータが示した臨床研究を報告した。Jalan et al., "L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment

40

50

t for hyperammonemia and hepatic encephalopathy," Med Hypotheses 2007; 69(5):1064-69を参照されたい。また、米国特許出願公開第2008/0119554号、同第2010/0280119号、および同第2013/0211135号を参照されたい。これらはそれぞれ、参考によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0011】

L-オルニチンフェニルアセテートは現在、急性肝性脳症の処置のための二重盲検プラセボ対照の第2b相臨床治験段階にある。中間解析は、L-オルニチンフェニルアセテートの有望な処置効果、および急性肝性脳症患者の回復にかかる時間の短縮を示唆した。2015年4月1日のOcera Therapeutics, Inc.のプレスリリースを参照されたい。

10

【0012】

典型的に、L-オルニチンフェニルアセテートは、水または水溶液中での優れた溶解性を有する。急性または慢性の肝疾患を処置するためのL-オルニチンフェニルアセテートの公知の臨床研究の全てにおいて、L-オルニチンフェニルアセテートは、一定期間、例えばヒト研究において1日から最長5日間にわたる静脈内注入によって投与されている。患者の利便性を向上させるために代替的な投与経路を開発する必要が存在する。

【発明の概要】

【0013】

本明細書において使用される節の見出しは、構成のみを目的とするものであり、記載される主題を限定するものと解釈されてはならない。

20

【0014】

本出願のいくつかの実施形態は、約2.0g～約10.0gの経口投与量のL-オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体とを含む、経口医薬製剤に関する。いくつかの実施形態では、本製剤は、経口投与の際にL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出プロファイルをもたらす。ある実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートの経口投与量は、約5.0g～約8.0gである。

【0015】

本出願のいくつかの実施形態は、有効量のL-オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体とを含む、経口医薬製剤であって、経口投与の際にL-オルニチンおよびフェニルアセテートの制御放出プロファイルを有する、経口医薬製剤に関する。いくつかの実施形態では、本経口医薬製剤は、コアと、コア上の1つまたは複数の制御放出コーティング層とを含み、コアは、L-オルニチンフェニルアセテートを含み、制御放出コーティング層は、1種または複数種のポリマーを含む。

30

【0016】

本出願のいくつかの実施形態は、高アンモニア血症の処置を必要とする対象に、L-オルニチンフェニルアセテートを含む経口医薬製剤を投与することを含む、高アンモニア血症を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートの経口医薬製剤は、投与後にL-オルニチンフェニルアセテートの制御放出をもたらす。いくつかの他の実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートの経口医薬製剤は、投与後にL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は急性肝不全または慢性肝疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は肝硬変または肝代償不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は肝性脳症を有する。さらにいくつかの実施形態では、対象は門脈圧亢進症を有する。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】押出球形化プロセスによって生成された滑らかで球状の一貫性のあるコーティングを有する、L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口医薬製剤の粒子の顕微鏡画像である。

50

【図2】様々なコーティング押出成形物に関するフェニルアセテートの生体外溶解プロファイルを示す線グラフである。

【図3】製剤3、5、および6の制御放出L-オルニチンフェニルアセテート、ならびに即時放出L-オルニチンフェニルアセテート溶液の経口投与後の、L-オルニチン(ORN)、フェニルアセテート代謝物であるフェニル酢酸(PAA)およびフェニルアセチルグルタミン(PAGN)の生体内薬物動態プロファイルを示す棒グラフである。

【図4】製剤3、5、および6の制御放出L-オルニチンフェニルアセテート、ならびに即時放出L-オルニチンフェニルアセテート溶液の経口投与後の、ビーグル犬におけるフェニル酢酸(PAA)の生体内薬物動態プロファイルを示す線グラフである。

【図5】製剤3、5、および6の制御放出L-オルニチンフェニルアセテート、ならびに即時放出L-オルニチンフェニルアセテート溶液の経口投与後の、ビーグル犬におけるフェニルアセチルグルタミン(PAGN)の生体内での代替の薬力学プロファイルを示す線グラフである。

【図6-1】U.S.P装置2パドル法を使用した製剤Dの生体外溶解プロファイルの製剤Aとの比較を示す線グラフである。

【図6-2】U.S.P装置2パドル法を使用した製剤Eの生体外溶解プロファイルの製剤Cとの比較を示す線グラフである。

【図7-1】製剤Dの小型ペレットの走査電子顕微鏡写真(SEM: Scanning Electron Micrograph)の画像である。

【図7-2】製剤Eの小型ペレットの走査電子顕微鏡写真(SEM)の画像である。

【図8】制御放出製剤A、B、およびC、RAVICTI(登録商標)、ならびにL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出経口製剤の投与後の、ヒトにおけるフェニル酢酸(PAA)の生体内血漿中薬物動態プロファイルを示す線グラフである。

【図9】制御放出製剤A、B、およびC、RAVICTI(登録商標)、ならびにL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出経口製剤の投与後の、ヒトにおけるフェニルアセチルグルタミン(PAGN)の生体内での代替の血漿中薬力学プロファイルを示す線グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本出願のいくつかの実施形態は、L-オルニチンフェニルアセテートの経口製剤を対象とする。いくつかの実施形態は、RAVICTI(登録商標)と比較して大幅に低い用量で同等のフェニルアセテートを使用した低用量製剤を提供する。いくつかのそのような実施形態は、即時放出製剤である。他の実施形態は、多粒子(multi-particulate)制御放出系を提供する。この系は、胃腸(GI)通過時間および放出プロファイルの可変性を低下させる。これはまた、薬物負荷がより分散するため、高い局所的な薬物濃度に対する影響を最小限に抑える。多粒子制御放出系の追加の利点としては、用量の柔軟性、および高い用量または負荷率のL-オルニチンフェニルアセテートの投与しやすさが挙げられる。

【0019】

低用量製剤

本出願のいくつかの実施形態は、約2.0g～約10.0gの投与量のL-オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体とを含む、医薬製剤に関する。いくつかの実施形態では、本製剤は、投与の際にL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出プロファイルをもたらす(例えば、液体溶液の形態におけるIV製剤または即時放出経口製剤)。他の実施形態は、例えば後述の制御放出経口製剤を使用することによる制御放出プロファイルをもたらす。いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、約2.0g、約2.5g、約3.0g、約3.5g、約4.0g、約4.5g、約5.0g、約5.5g、約6.0g、約6.5g、約7.0g、約7.5g、約8.0g、約8.5g、約9.0g、約9.5g、もしくは約10.0gの投与量、または前出の値のいずれか2つによって定義される投与量範囲(例えば、5.0g～8.0g)である。いくつかの実施形態では、本医薬製剤は、単一の単位剤

10

20

30

40

50

形である。いくつかの他の実施形態では、本医薬製剤は、2つ以上の単位剤形（すなわち、分割用量）である。例えば、経口投与量が約5.0gである場合、それは、それぞれが約1.25gまたは1.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含有する4つまたは5つの錠剤の形態で提供されてもよい。いくつかの実施形態では、単位剤形は、錠剤、カプセル剤、丸剤、ペレット、流動性粉末、または液体である。いくつかの実施形態では、本製剤は、24時間で約30%超、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、または約90%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。いくつかのさらなる実施形態では、本製剤は、24時間で約80%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。

【0020】

10

本明細書に記載される低用量医薬製剤は、任意の好適な経路によって投与されてよく、例えば、経口、静脈内、胃内、腹腔内、または血管内の経路によって投与されてもよい。好ましい一実施形態において、L-オルニチンの医薬製剤は、経口剤形である。別の実施形態では、本医薬製剤は、静脈内剤形である。

【0021】

制御放出製剤

本出願のいくつかの実施形態は、有効量のL-オルニチンフェニルアセテートと、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体とを含む、経口医薬製剤であって、経口投与の際にL-オルニチンおよびフェニルアセテートの制御放出プロファイルを有する、経口医薬製剤に関する。いくつかの実施形態では、本経口医薬製剤は、コアと、コア上の1つまたは複数のコーティング層とを含み、コアは、L-オルニチンフェニルアセテートを含み、コーティング層は、1種または複数種のポリマーを含む。

20

【0022】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、アルキルビニルポリマー、アクリル酸ポリマーもしくはコポリマー、アクリレートポリマーもしくはコポリマー、または天然もしくは合成のガムから選択される。いくつかのそのような実施形態では、ポリマーは、アルキルセルロース、例えば、メチルセルロースまたはエチルセルロースである。一実施形態において、ポリマーは、エチルセルロースである。いくつかの他の実施形態では、ポリマーは、アクリル酸ポリマーまたはコポリマー、例えば、Eudragit（登録商標）ポリマーから選択される。一実施形態において、Eudragit（登録商標）ポリマーは、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの中性コポリマーである、Eudragit（登録商標）NM 30 Dである。

30

【0023】

いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口医薬製剤は、錠剤、カプセル剤、丸剤、ペレット、または流動性粉末の形態である。いくつかのさらなる実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、ペレットの形態である。ペレットの平均サイズは、直径約100μm～約1000μmの間、好ましくは約200μm～約900μmの間、より好ましくは約200μm～約800μmの間である。一実施形態において、ペレットの平均サイズは、直径約200μm～約600μmの間である。一実施形態において、ペレットの平均サイズは、直径約200μm～約400μmの間である。別の実施形態では、ペレットの平均サイズは、直径約300μm～約600μmの間である。なおも別の実施形態では、ペレットの平均サイズは、直径約500μm～約800μmの間である。いくつかの実施形態では、ペレットまたは流動性粉末は、小袋で提供される。いくつかの実施形態では、制御放出医薬製剤は、单一の単位剤形である。いくつかの他の実施形態では、制御放出医薬製剤は、2つ以上の単位剤形である。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、制御放出経口医薬製剤は、約0.1g～約25.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む。いくつかのさらなる実施形態では、本製剤は、約1.0g～約20.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む。いくつかのさらな

50

る実施形態では、本製剤は、約 2 . 0 g ~ 約 1 5 . 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。いくつかのなおさらなる実施形態では、本製剤は、約 4 . 0 g ~ 約 1 0 . 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。いくつかのなおさらなる実施形態では、本製剤は、約 5 . 0 g ~ 約 8 . 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。一実施形態において、本製剤は、約 2 0 . 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。一実施形態において、本製剤は、約 1 5 . 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。一実施形態において、本製剤は、約 1 0 g の L - オルニチンフェニルアセテートを含む。

【 0 0 2 5 】

本明細書に記載される経口医薬製剤は、L - オルニチンフェニルアセテートの制御放出プロファイルをもたらす。いくつかの実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、U S P 装置 2 パドル法によって測定した場合に、約 5 % ~ 約 3 0 % の間の L - オルニチンフェニルアセテートが 2 時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、U S P 装置 2 パドル法によって測定した場合に、約 1 5 % ~ 約 8 0 % の間の L - オルニチンフェニルアセテートが 4 時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する。いくつかのさらなる実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、U S P 装置 2 パドル法によって測定した場合に、約 5 0 % ~ 約 9 5 % の間の L - オルニチンフェニルアセテートが 6 時間で放出される生体外溶解プロファイルを有する。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、本制御放出製剤は、2 4 時間で約 3 0 % 超、約 4 0 % 超、約 5 0 % 超、約 6 0 % 超、約 7 0 % 超、約 8 0 % 超、または約 9 0 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。いくつかのさらなる実施形態では、本制御放出製剤は、2 4 時間で約 8 0 % 超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。

【 0 0 2 7 】

処置の方法

本出願のいくつかの実施形態は、高アンモニア血症の処置を必要とする対象に、有効量の L - オルニチンフェニルアセテートを含む医薬製剤を経口投与することを含む、高アンモニア血症を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、対象は急性肝不全または慢性肝疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は肝硬変または肝代償不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は肝性脳症を有する。さらにいくつかの実施形態では、対象は門脈圧亢進症を有する。いくつかの実施形態では、対象は尿素サイクル異常症を有する。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、約 1 0 m g / k g ~ 約 1 0 0 0 m g / k g 、約 2 0 m g / k g ~ 約 9 0 0 m g / k g 、約 3 0 m g / k g ~ 約 8 0 0 m g / k g 、約 4 0 m g / k g ~ 約 7 0 0 m g / k g 、または約 5 0 m g / k g ~ 約 6 0 0 m g / k g の範囲の用量で投与される。いくつかのさらなる実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、約 5 0 m g / k g ~ 約 5 0 0 m g / k g の範囲の用量で投与される。いくつかのなおさらなる実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、約 1 0 0 m g / k g ~ 約 2 5 0 m g / k g の範囲の用量で投与される。一実施形態において、L - オルニチンフェニルアセテートは、約 5 0 m g / k g の用量で投与される。別の実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、約 2 0 0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、L - オルニチンフェニルアセテートは、1 日当たり約 0 . 1 g ~ 約 5 0 . 0 g 、1 日当たり約 1 . 0 g ~ 約 4 0 . 0 g 、1 日当たり約 5 . 0 g ~ 約 3 0 . 0 g 、1 日当たり約 1 0 . 0 g ~ 約 2 5 . 0 g 、または1 日当たり約 1 5 . 0 g ~ 約 2 5 . 0 g の量で投与される。いくつかの実施形態では、本医薬製剤は、少なくとも1 日

10

20

30

40

50

1回の投与用である。いくつかのさらなる実施形態では、本医薬製剤は、1日2回または3回の投与用である。一実施形態において、本製剤は、1日3回の経口投与用である。

【0030】

いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、約2.0g～約10.0gの量の単回用量として投与される。いくつかのさらなる実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、約5.0g～約8.0gの量の単回用量として投与される。いくつかのそのような実施形態では、そのような量のL-オルニチンフェニルアセテートを含有する医薬製剤は、2つ以上の単位剤形である。例えば、いくつかの実施形態は、それぞれが約0.75g～約2.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む3～6つの単位剤形、またはそれぞれが約1.0g～約1.5gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む約3～5つの単位剤形を投与することを含む。いくつかの実施形態は、それぞれが約1.25gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む4つの単位剤形を投与することを含む。いくつかの実施形態は、それぞれが約1.0gのL-オルニチンフェニルアセテートを含む5つの単位剤形を投与することを含む。一実施形態において、本医薬製剤は、1日3回投与される。例えば、複数の単位剤形が一度に投与される場合、その複数の単位剤形の投与が1日3回繰り返される。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、L-オルニチンの血漿Cmaxは、約10mg/L～約60mg/L、約12mg/L～約50mg/L、または約15mg/L～約40mg/Lである。いくつかのさらなる実施形態では、L-オルニチンの血漿Cmaxは、約18.0mg/L～約35.0mg/Lである。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、代謝物であるフェニル酢酸の血漿Cmaxは、約15mg/L～約120mg/Lの範囲である。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニル酢酸の血漿Cmaxは、約15mg/L～約55mg/Lである。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニル酢酸の血漿Cmaxは、約20mg/L～約100mg/Lである。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニル酢酸の血漿Cmaxは、約40mg/L～約90mg/Lである。いくつかのさらなる実施形態では、代謝物であるフェニル酢酸の血漿Cmaxは、約50mg/L～約90mg/Lである。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血漿Cmaxは、約15mg/L～約75mg/Lの範囲である。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血漿Cmaxは、約15mg/L～約35mg/Lである。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血漿Cmaxは、約20mg/L～約60mg/Lである。いくつかのそのような実施形態では、代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血漿Cmaxは、約25mg/L～約50mg/Lである。いくつかのさらなる実施形態では、代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血漿Cmaxは、約30mg/L～約45mg/Lである。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、本医薬製剤は、24時間で約30%超、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、または約90%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。いくつかのさらなる実施形態では、本医薬製剤は、24時間で約80%超のフェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの変換をもたらす。

【0035】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は全て、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。「含む（including）」という用語ならびに「含む（include）」、「含む（includes）」、および「含んだ（included）

50

」などの他の形態の使用は、限定的ではない。「有する (having)」という用語ならびに「有する (have)」、「有する (has)」、および「有した (had)」などの他の形態の使用は、限定的ではない。本明細書で使用される場合、移行句においてか請求項本文においてかを問わず、「含む (comprise(s))」および「含む (comprising)」という用語は、制限のない意味を有するものとして解釈されるものとする。すなわち、上記の用語は、「少なくとも～を有する (having at least)」または「少なくとも～を含む (including at least)」という表現と同義的に解釈されるものとする。例えば、あるプロセスとの関連で使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、そのプロセスが、列挙されたステップを少なくとも含むが、追加のステップを含んでもよいことを意味する。化合物、組成物、製剤、またはデバイスとの関連で使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、その化合物、組成物、製剤、またはデバイスが、列挙された特徴または構成要素を少なくとも含むが、追加の特徴または構成要素を含んでもよいことを意味する。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、系統的な一般的略語は以下のように定義される。

AUC : 曲線下面積

$AUC_0 \quad t$: 時間 = 0 (ゼロ) から最後の数量化可能な濃度の時間までの濃度対時間曲線下面積

20

AUC_∞ : 無限時間まで外挿した血漿濃度時間曲線下面積

$C_{1/2}$: 薬物投与後 1/2 時間ににおける薬物濃度

CL : コートレベル

C_{max} : 最大血漿濃度

HPMC : ヒドロキシプロピルメチルセルロース

HR : 時間

IR : 即時放出

MCC : 微結晶セルロース

ORN : オルニチン

PAA : フェニル酢酸 (または共役塩基であるフェニルアセテート)

PAGN : フェニルアセチルグルタミン

PD : 薬力学的な

PK : 薬物動態学的な

30

SEM : 走査電子顕微鏡写真

【0037】

本明細書で使用される「即時放出」という用語は、当業者により理解されるその通常の意味を有し、したがって、非限定的な例として、投与後の比較的短い期間における剤形からの薬物の放出を含む。

40

【0038】

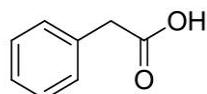
本明細書で使用される「制御放出」という用語および「長期放出」という用語はそれぞれ、当業者により理解されるその通常の意味を有し、したがって、非限定的な例として、長期間にわたる剤形からの薬物の制御放出を含む。例えば、いくつかの実施形態では、制御放出製剤または長期放出製剤は、比較可能な即時放出形態の放出速度よりも実質的に長い放出速度を有するものである。これら 2 つの用語は互換的に使用することができる。

【0039】

本明細書で使用される「フェニル酢酸」という用語は、ベンゼン酢酸または 2 - フェニル酢酸としても知られている。これは、次の化学構造を有する。

【0040】

【化1】



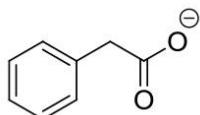
50

【0041】

本明細書で使用される「フェニルアセテート」という用語は、次の化学構造を有するフェニル酢酸のアニオン型を指す。

【0042】

【化2】



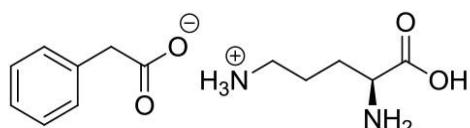
10

【0043】

本明細書で使用される「L-オルニチンフェニルアセテート」という用語は、L-オルニチンカチオンおよびフェニルアセテートアニオンからなる化合物を指す。これは、次の化学構造を有する。

【0044】

【化3】



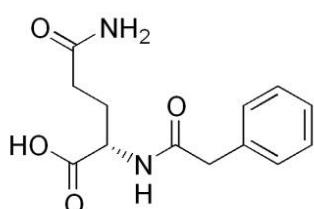
20

【0045】

本明細書で使用される「フェニルアセチルグルタミン」という用語は、フェニル酢酸とグルタミンとの共役によって形成される生成物を指す。これは、ヒトの尿中に見られる一般的な代謝物である。これは、次の化学構造を有する。

【0046】

【化4】



30

【0047】

本明細書で使用される「コートレベルの割合」という用語は、完成した粒子の全質量中の粒子コーティングの重量パーセントを指す。例えば、15%CLの押出成形物とは、粒子のコーティングが、完成した粒子の全質量の約15重量%を構成することを意味する。

【0048】

本明細書で使用される場合、「フェニルアセテートからフェニルアセチルグルタミンへの24時間の変換率」という用語は、患者に投与されたフェニルアセテートのうち、24時間にわたり尿中で採取されるフェニルアセチルグルタミンに変換される質量パーセントを指す。

40

【0049】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤ならびに吸收遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質にそのような媒体および薬剤を使用することは、当該技術分野で周知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性成分と不適合である場合を除いて、処置用の組成物または製剤におけるその使用が想定される。補足的な活性成分を組成物または製剤に組み込むこともできる。加えて、当該技術分野で一般的に使用されるものなどの様々なアジュバントが含まれてもよい。これらおよび他のかかる化合物

50

は、例えば、Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJの文献に記載されている。様々な成分を医薬組成物に含める際の検討事項は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Pressに記載されている。

【0050】

「薬学的に許容される塩」という用語は、好ましい実施形態の化合物の生物学的な有効性および特性を保持し、かつ生物学的または別様に望ましくないことのない塩を指す。多くの場合、好ましい実施形態の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれらと同様の基の存在によって、酸塩および／または塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられ、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩が特に好ましい。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、および第三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、特にイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどが挙げられる。1987年9月11日に公開されたJohnstonらの国際公開第87/05297号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているように、多くのそのような塩が当該技術分野で知られている。

10

20

30

【0051】

本明細書で使用される「対象」とは、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト靈長類、もしくはトリ、例えばニワトリ、ならびにいかなる他の脊椎動物または無脊椎動物をも意味する。

【0052】

本明細書で使用される「処置する（Treat）」、「処置（treatment）」、または「処置すること（treating）」は、予防的および／または治療的な目的で医薬組成物／製剤を投与することを指す。「予防的処置（prophylactic treatment）」という用語は、疾患を未だ患ってはいないが、特定の肝疾患にかかりやすいか、そうでなければそのリスクがある患者を処置することにより、その処置が、患者が肝疾患を発症する可能性を低減させることを指す。「治療的処置（therapeutic treatment）」という用語は、肝疾患を既に患っている患者に処置を施すことを指す。

【0053】

本明細書に記載される組成物または製剤は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」とは、適正な医療行為により、単回投与において、動物、好ましくは哺乳動物の対象に投与するのに好適である量の化合物を含有する、組成物／製剤である。しかしながら、単回または単位の剤形の調製は、その剤形が1日当たり1回もしくは治療の過程において1回投与されること、またはその単位剤形が単回で投与される用量の全てを含有することを暗示しない。そのような剤形は、1日当たり1回、2回、3回、またはそれ以上投与されることが想定され、単回投与は特に除外されないものの、治療の過程中で2回以上与えられてもよい。加えて、意図される全用量を達成するために、複数の単位剤形が実質的に同時に投与されてもよい（例えば、完全な用量を達成するために、2つ以上の錠剤が患者により嚥下されてもよい）。本製剤が治療の全過程を特に想定しないこと、およびそのような決断が製剤化ではなく処置の技術分野における当業者に委ねられることは、当業者であれば認識するであろう。

40

50

【0054】

製造の方法

L-オルニチンフェニルアセテートの経口製剤の開発における主な課題としては、APIの高い用量（例えば、約20g/日）、高いAPIの溶解性、短いAPIの半減期（例えば、フェニル酢酸は、約90分の短い半減期を有する）、味/臭気のマスキング、美味性、および耐アルコール性が挙げられる。特に、L-オルニチンフェニルアセテートの高い溶解性は、APIの溶解が速いことから、制御放出製剤を非常に困難なものとする。極端に高い浸透圧がコーティング内部で高まり、コーティング膜がその力に耐えるほど十分に強くなければコーティング膜を破裂させ得る。

【0055】

本明細書において詳解されるように、本出願の実施形態は、主な課題の一部または全てに対処するような多粒子制御放出経口製剤系の使用に関する。この系は、コアと、コア上の1つまたは複数のコーティング層とを含む。

【0056】

コアの組成およびプロセス

コアは、APIであるL-オルニチンフェニルアセテートと1種または複数種の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートがコア賦形剤と混合されて、顆粒が形成される。いくつかの他の実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、例えば噴霧積層によって、不活性なコア（賦形剤のみからなる）に層として適用される。いくつかの他の実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートは、粒子形態のイオン交換樹脂と合わせられる。

【0057】

顆粒化プロセスは、流動床または高せん断造粒機でL-オルニチンフェニルアセテートを賦形剤と合わせるステップを含む。このプロセスは、粗く多孔質で不規則な形状の粒子をもたらす。Glatteの専門の顆粒化技術の使用は、標準的な顆粒化プロセスを改善し、高い薬物負荷を有する均一な球状の顆粒の形成をもたらす。

【0058】

あるいは、L-オルニチンフェニルアセテートと賦形剤とを合わせてプラスチック生地を作り、押し出し、押出成形物を球形化するステップを含む、押出球形化プロセスを使用してもよい。このプロセスでは、幾つか球状の粒子が生成される。

【0059】

噴霧積層プロセスは、流動床コーティング作業によって不活性の球状コア上にL-オルニチンフェニルアセテートの層を堆積させるステップを含む。このプロセスは、球状粒子をもたらす。いくつかの実施形態では、L-オルニチンフェニルアセテートのコーティング溶液を形成するために、L-オルニチンフェニルアセテートが、任意選択により親水性ポリマーを含む溶媒中にまず溶解される。次に、かかるコーティング溶液が不活性なコア上に噴霧される。親水性ポリマーの非限定的な例としては、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーもしくはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、多糖、デキストリン、ペクチン、デンプンおよび誘導体、天然もしくは合成のガムから選択される化合物が挙げられる。一実施形態において、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。本明細書に記載される不活性なコアの非限定的な例としては、Asahi-KaseiのCelphere（商標）などの微結晶セルロース球、およびColorconのSUGLET（登録商標）などの糖/デンプン球が挙げられる。

【0060】

溶融噴霧凝結プロセスは、溶融ワックス状の基質にL-オルニチンフェニルアセテートを包埋し、噴霧および冷却して球状粒子を得るステップを含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、標準的な顆粒化プロセスにより生成された顆粒は、コーティングに適当な基質ではない場合がある。顆粒化により生成された粒子は、粗い表面を有す

る本質的に多孔質で不規則な形状の粒子である。こうした場合では、より均一なコア顆粒をもたらすために、噴霧積層および押出球形化などのプロセスが使用され得る。図1Aおよび図1Bを参照されたい。図1Bは、122μm～126μmの間のコーティング厚さを有する最終的な粒子を示す。

【0062】

図2は、様々なコーティングされたエチルセルロース押出成形物のフェニルアセテートの溶解プロファイルを例示する。特に、「% l . c .」とは、表示量パーセント (percent label claim) を指す。これは、溶解容器内で所与の時点において溶解している全用量の割合である。溶解試験は、U S P、General Chapter 711に記載のように、装置2パドル法を使用して行った。図2は、異なる割合のコートレベル (CL) を有する4つの異なるコーティング押出成形物である、15%CL、25%CL、30%CL、および35%CLの押出成形物の溶解プロファイルを示す。これらの溶解プロファイルは、使用されるコーティングの割合が高いほど放出速度が遅いことを示唆する。これらの生体外データは、1日2回 (BID) の投薬プロファイルが実現可能であることを示唆する。

10

【0063】

コーティングの組成およびプロセス

本明細書において詳解されるように、多粒子制御放出経口製剤系は、コア上の1つまたは複数のコーティング層を含む。いくつかの実施形態では、コーティング組成物は、制御放出をもたらすために、セルロース誘導体、例えばエチルセルロースを含む。あるいは、ポリメタクリル酸 (Eudragits) を分散液中または溶媒ベースのいずれかで使用することもできる。本出願で使用することのできる他のポリマーとしては、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、酢酸セルロース、アルキルビニルポリマー、アクリル酸ポリマーまたはコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリメタクリル酸、天然または合成のガムが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、水系コーティング製剤は問題となる場合がある。L-Oルニチンの高い水溶性は、コーティングプロセス中にAPIをコーティング中に溶解させ、コーティングの多孔性を効果的に増加させる。溶媒系コーティングは、良好な代替的手法である。

30

【0065】

コーティング層は、様々なプロセスによってコアに適用することができる。流動床コーティングプロセスは、粒子を空気の流れに再循環させ、コーティング剤を粒子上に噴霧して、コーティングを徐々に堆積させるステップを含む。噴霧ステップは、頂部噴霧、底部噴霧、接線噴霧などによって行うことができる。あるいは、コーティング層は、Wursterコーティングプロセスによってコア上に適用されてもよい。Wursterコーティングプロセスは、底部噴霧流動床コーティングの変形であり、薬学的用途で広く使用されている。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、2つ以上のコーティング層が使用され得る。複数のコーティング層は、封止コーティング、制御コーティング、および/または腸溶コーティングを含み得る。追加のコーティングは、製品特性を付加または増補すること、例えば、耐アルコール性を向上させることができる。例えば、腸溶コーティングは、例えば、アクリル酸およびメタクリル酸のポリマー (Eudragit (登録商標)) もしくはコポリマー、またはセルロースアセトフタレートなどのセルロース誘導体を含み得る。

【0067】

最終的な製品特性に影響し得る他の要素としては、コーティング厚さ、可塑剤の種類および濃度、細孔形成剤または他の添加剤、ならびにプロセス変数 (噴霧速度、乾燥時間、温度など) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、平均コー

50

ティング厚さは、約 10 μm ~ 約 500 μm、約 25 μm ~ 約 250 μm、または約 50 μm ~ 約 125 μm である。

【0068】

いくつかの実施形態では、制御放出経口製剤は、L-オルニチンフェニルアセテート粒子を様々なコーティングと合わせることによって調製され得る。これにより、所望の持続可能な曝露を達成するように最終的な制御放出製剤の薬物動態プロファイルを調節することが容易になる。

【0069】

薬学的に許容される担体またはその賦形剤として機能し得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなど；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固体潤滑剤；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびカカオ油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；アルギン酸；TWEENなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤；着色剤；香味剤；錠剤化剤、安定剤；抗酸化剤；防腐剤；パイロジエンフリー水；等張食塩水；ならびにリン酸緩衝溶液である。

10

【0070】

経口製剤錠剤の賦形剤または担体の非限定的な例は、不活性希釈剤と薬学的に適合性のある従来のアジュバント、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、およびセルロースなど；デンプン、ゼラチン、およびスクロースなどの結合剤；デンプン、アルギン酸、およびクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの潤滑剤を含む。二酸化ケイ素などの滑剤を使用して、粉末混合物の流動性を向上させることができる。FD&C染料などの着色剤を外観のために添加してもよい。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、および果実香料などの甘味料および香味剤は、咀嚼錠のための有用なアジュバントである。カプセル剤は、典型的に、上記に開示される 1 種または複数種の固体希釈剤を含む。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、本経口製剤は、ペレットまたは流動性粉末の形態であってよい。特に、ペレットまたは流動性粉末は、経口投与のための小袋にさらに詰め込まれてもよい。いくつかの実施形態では、ペレットまたは流動性粉末は、患者の服薬率および耐容性を向上させるために、食物および / または飲料と併せて投与されてもよい。例えば、小袋内のペレットまたは粉末を、果汁または水などの飲料と混合して、懸濁液を形成することができる。あるいは、小袋内のペレットまたは粉末は、食物と混合してもよい。粒子のサイズは、経口投与されるのが望ましくないほど顆粒状すぎないことが好ましい。美味しい経口小袋製剤もまた、本明細書において詳解される経口錠剤製剤に一般的に使用されるものを含む、従来の薬学的に適合性のあるアジュバント、賦形剤、または担体を含んでよい。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される経口製剤は、これまでに期待されているよりも低い用量を提供する。例えば、RAVICTI（登録商標）（グリセロールフェニル酪酸、フェニルアセテートのプレプロドラッグ）は、1 日 2 回 6 mL の用量（約 1.02 g / mL のフェニル酪酸の送達）で肝性脳症事象の発生率を低下させることが臨床研究で分かった。本明細書に記載される L-オルニチンフェニルアセテートの即時放出および制御放出両方の経口医薬製剤が同様の PAGN の尿中排泄率をもたらすため、RAVICTI（登録商標）または他のフェニルアセテート製剤と比較して実質的に低い API 用量の使用が可能になる。

40

（実施例）

50

【0073】

以下の実施例は、実験および達成された結果を含め、例示のみを目的として提供されるものであり、本出願を限定するものと解釈されてはならない。

【実施例1】

【0074】

コーティングされた制御放出製剤の調製

L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口医薬製剤3種（製剤3、5、および6）を調製した。製剤3および6は、L-オルニチンフェニルアセテートとヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）との混合物を含む水溶液がおよそ35%の重量パーセントまで噴霧積層されている糖の球体（「S u g l e t s」）を含む。乾燥後、有機溶媒中に溶解したエチルセルロース（「E T H O C E L（商標）」）の溶液を使用して、これらの噴霧積層したビーズまたはペレットをさらにコーティングした。適用されるエチルセルロースコーティングの量を調節することにより、ペレットの放出特性を調節して、所望の放出プロファイルをもたらすことができる。このプロファイルは、溶解結果などによって生体外で測定されてもよいし、また、血漿中（または尿などの他の生物学的位置）での薬物の薬物動態プロファイルを査定する生体内技術によって査定されてもよい。製剤3は、25%コートレベルのビーズとして記載され、製剤6は、15%コートレベルのビーズとして記載される。賦形剤であるタルクがエチルセルロースに添加される場合もある。

【0075】

製剤5の調製は、エチルセルロースコーティングの代わりにE u d r a g i t N M 3 0 Dから構成されたコーティングを、N M 3 0 Dポリマーの水性分散液を使用して適用したこと除いては、製剤3および6と同様の様式で開始した。E u d r a g i t N M 3 0 Dは、アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルに基づく中性コポリマーである。コーティングの量は、薬物積層ビーズの元々の重量と比べておよそ70%の重量増加であった。E u d r a g i t ポリマーに加えてタルクをコーティング分散液中に使用して、好適な特性を有する生成物を得た。

【実施例2】

【0076】

イヌにおける薬物動態研究

L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口製剤の薬物動態研究をイヌにおいて行った。この研究では、6頭のイヌを3頭1組で2組に分けて使用した。制御放出製剤（実施例1に記載の製剤3、5、および6）を、200mg/kgの用量で経口投与した。水中のL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出製剤を、50mg/kgの用量で経口投与した。分析物であるL-オルニチン、ならびにフェニルアセテート代謝物のフェニルアセチルグルタミン（P A G N）およびフェニル酢酸（P A A）のA U Cならびに血漿C_{m a x}を、図3に例示する。全ての制御放出製剤が、P A G NおよびO R Nの比較可能な薬物動態を生じさせ、P A AおよびP A G Nに関する血漿C_{m a x}対A U Cの比は、これらの制御放出製剤で等しい。

【0077】

動物モデルにおいて代謝物P A Aの生体内P Kデータおよび代謝物P A G Nの生体内での代替P Dデータを採取したものが図4および図5に示されており、ここでは、3つの制御放出製剤（製剤3、5、および6）を200mg/kgの用量で投与し、2つの即時放出製剤をそれぞれ50mg/kgおよび200mg/kgの用量で投与した。

【実施例3】

【0078】

コーティングされた制御放出製剤の大型ペレットの調製

実施例1に記載のものと同様の手順に従って、L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口医薬製剤3種（製剤A、B、およびC）を調製した。500~600μmの間の平均直径を有する糖の球体をコアとして使用した。次に、L-オルニチンフェニルアセテートとヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）との混合物を含む水溶液を、

10

20

30

40

50

糖の球体上に噴霧積層した。各事例において、積層されたコアペレットを形成する際に、賦形剤であるタルクも使用した。

【0079】

乾燥後、これらの積層されたコアペレットを、エチルセルロースまたはEudragit NM 30Dから選択された長期放出ポリマーでさらにコーティングした。製剤A、B、およびCの成分を以下の表1に要約する。製剤A、B、およびCにおける最終的なペレットは、それぞれ、ペレットの全重量に対して15%、30%、または約41%の長期放出コーティングを含有する。最終的な大型ペレットの平均直径は、約650μm～950μmの間、例えば、約800μmである。

【0080】

【表1】

成分	量(g/用量)		
	製剤A	製剤B	製剤C
薬物積層コアペレット(g)			
L-オルニチンフェニルアセテート	10.00	10.00	10.00
糖の球体(500～600μm)	17.57	17.57	17.57
タルク	0.50	0.50	0.50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.50	0.50	0.50
コアペレットの合計(乾燥重量)	28.57	28.57	28.57
長期放出コーティング(g)			
エチルセルロース	4.54	11.02	該当せず
セバシン酸ジブチル	0.50	1.22	該当せず
Eudragit NM 30D	該当せず	該当せず	11.42
タルク	該当せず	該当せず	8.57
単位用量当たりの合計乾燥重量	33.6	40.8	48.6

【実施例4】

【0081】

コーティングされた制御放出製剤の小型ペレットの調製

実施例1に記載のものと同様の手順に従って、L-オルニチンフェニルアセテートの制御放出経口医薬製剤2種(製剤DおよびE)の大規模調製を行った。まず、0.765kgのHPMCを27.4kgの水に溶解させることによって、HPMC溶液を調製した。次に、このHPMC水溶液中に15.2kgのL-オルニチンフェニルアセテートを溶解させた。次に、この混合物に0.765kgのタルクを懸濁させた。結果として得られたL-オルニチンフェニルアセテートコーティング懸濁液を、流動床コーティングプロセスを使用して、100μm～200μmの間の平均直径を有する5kgの微結晶セルロース球に噴霧して、コアペレットを形成した。最終的なコアペレットは、約70%w/wのL-オルニチンフェニルアセテートを含む。興味深いことに、噴霧プロセス中、結晶形態のL-オルニチンフェニルアセテートがL-オルニチンフェニルアセテートコーティング懸濁液から析出していたことが観察された。この析出物の結晶構造をX線粉末回折(XRD:X-Ray Powder Diffraction)分析によって決定し、その結果は、これまでにPCT国際公開第2010/115055号パンフレットで報告されているフォーム(Form)IIであったことを裏付けた。

10

20

30

40

50

【0082】

製剤Dを調製するために、80%w/wのポリマー重量増加までエチルセルロースコーティングを適用した。例えば、あるバッチのコアペレットが1000gの重量であった場合、800gのエチルセルロースをコアペレット上に噴霧する。製剤Eを調製するために、185%w/wのポリマー重量増加までEudragit NM30Dコーティングを適用した。例えば、あるバッチのコアペレットが1000gの重量であった場合、1850gのEudragit NM30Dをコアペレット上に噴霧する。製剤Dのより小さなペレットを2バッチ分調製した。

【0083】

製剤DおよびEの成分を以下の表2に要約する。最終的な小型ペレットの平均直径は、約300μm～約600μmの間、例えば、製剤Dのペレットについては約300μm～約425μmの間、そして製剤Eのペレットについては425μm～約500μmの間である。

【0084】

【表2】

表2.

成分	製剤D	製剤E
コアペレット(g)		
L-オルニチンフェニルアセテート	10	10
微結晶セルロース球 (CelpHERE CP102、100～200μm)	3.3	3.3
タルク	0.5	0.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (E5)	0.5	0.5
コアペレットの合計(乾燥重量)	14.3 g	14.3 g
長期放出ペレット(g)		
エチルセルロース(80%のポリマー重量増加)	11.4	該当せず
セバシン酸ジブチル	1.3	該当せず
Eudragit NM 30 D(185%のポリマー重量増加)	該当せず	26.5
タルク	該当せず	19.9
コーティングされたペレットの合計(乾燥重量)	27 g	60.7 g

10

20

30

40

【0085】

図6Aは、2バッチ分の製剤Dの小型ペレットおよび製剤Aの大型ペレットの溶解プロファイルを例示する。これらの全てが、長期放出をもたらすためにエチルセルロースを用いた。溶解試験は、U S P、General Chapter 711に記載のように、装置2パドル法を使用し、水中で37において75rpmで行った。製剤Dの小型ペレットにおけるL-オルニチンフェニルアセテートの放出プロファイルは、2時間で約18%～20%、4時間で約76%～78%、そして6時間で約91%～93%であったことが観察された。比較すると、製剤Aの大型ペレットにおけるL-オルニチンフェニルアセテートの放出プロファイルは、2時間で約27%、4時間で約54%、そして6時間で約

50

68%であった。

【0086】

図6Bは、製剤Eの小型ペレットおよび製剤Cの大型ペレットの溶解プロファイルを例示する。これらは両方とも、長期放出をもたらすためにEudragit NM30Dを用いた。溶解試験は、USP、General Chapter 711に記載のように、装置2パドル法を使用し、水中で37において75rpmで行った。製剤Eの小型ペレットにおけるL-オルニチンフェニルアセテートの放出プロファイルは、2時間で約8%、4時間で約20%、そして6時間で約82%であったことが観察された。比較すると、製剤Cの大型ペレットにおけるL-オルニチンフェニルアセテートの放出プロファイルは、2時間で約5%未満、4時間で約32%、そして6時間で約58%であった。

10

【0087】

製剤Dの小型ペレットの走査電子顕微鏡写真(SEM)の画像を、様々な倍率で図7Aおよび図7Bに例示する。製剤Eの小型ペレットの走査電子顕微鏡写真(SEM)の画像を、様々な倍率で図7Cおよび図7Dに例示する。

【実施例5】

【0088】

ヒトにおける薬物動態研究

非盲検、5剤5期、単回用量、クロスオーバーの第1相ヒト臨床研究を行って、L-オルニチンフェニルアセテートの長期放出経口剤形3種を単回投薬した後のフェニル酢酸およびフェニルアセチルグルタミンの薬物動態を、フェニル酢酸のプロドラッグであるRAVICTI(登録商標)(グリセロールフェニル酪酸)と比較して評価した。この研究では、単回用量のL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出経口溶液と比較した、単回用量のL-オルニチンフェニルアセテートの長期放出経口剤形3種の薬物動態および安全性も比較した。

20

【0089】

5つの処置は、次に列記する通りである：処置A、B、およびCのそれぞれは、10gの単回経口用量の製剤A、B、およびC(それぞれPAA約5gの当量)を指し、処置Dは、6mLの単回経口用量のRAVICTI(登録商標)(PAA約5gの当量)を指し、処置Eは、5gの単回経口用量のL-オルニチンフェニルアセテートの即時放出製剤(PAA約2.5gの当量)を指す。

30

【0090】

第一目的は、健常なヒト対象において、L-オルニチンフェニルアセテートの長期放出製剤3種の単回経口投薬後のフェニル酢酸(強力なアンモニア捕捉剤)、オルニチン、およびフェニルアセチルグルタミン(アンモニアの排除を担う最終生成物)の血漿プロファイルならびに薬物動態を、L-オルニチンフェニルアセテートの経口溶液およびフェニル酢酸のプロドラッグ(グリセロールフェニル酪酸、RAVICTI(登録商標))と比較して査定することである。二次的な目的は、3種の長期放出製剤の安全性、耐容性、および美味性を、健常な対象において判定することである。

【0091】

適格の男性または女性の健常な成人対象を登録し、まず、各処置間に少なくとも7日間の休薬期間を設け、バランスのとれた4×4のラテン方格法設計を使用したクロスオーバー様式において、4つの投薬期間にわたって4つの処置(処置A～D)を受けさせ、続いて、最低7日間の休薬期間後の第5(最後)の投薬期間において、全ての対象に処置Eを受けさせた。各投薬期間における投薬後、PK査定のために、投薬後24時間まで一連の血液および尿の試料採取を対象に受けさせた。

40

【0092】

PK査定

処置A、B、C、またはD(OCR-002またはRAVICTI(登録商標)の長期放出(ER)製剤)が投与された投薬期間において、静脈血試料(各5mL)を次の時点：投薬直前(15分以内)、それから投薬後0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、2

50

. 5 時間、 3 時間、 3 . 5 時間、 4 時間、 5 時間、 6 時間、 8 時間、 10 時間、 12 時間、 16 時間、 20 時間、 および 24 時間で採取した。 L - オルニチンフェニルアセテートの即時放出製剤が投与された投薬期間（期間 5 ）では、静脈血試料（各 5 mL ）を次の時点：投薬直前（ 15 分以内）、それから投薬後 0 . 25 時間、 0 . 5 時間、 0 . 75 時間、 1 時間、 1 . 5 時間、 2 時間、 2 . 5 時間、 3 時間、 3 . 5 時間、 4 時間、 4 . 5 時間、 5 時間、 6 時間、 7 時間、 8 時間、 10 時間、 および 12 時間で採取した。

【 0093 】

加えて、尿試料を次の時間間隔：投薬前 1 時間以内（スポット試料）、それから投薬後 0 ~ 4 時間、 4 ~ 8 時間、 8 ~ 12 時間、 および 12 ~ 24 時間の間にわたって累積的に採取した。血液採取の 1 時間以内に遠心分離によって血漿試料を分離させ、分析までおよそ - 80 で保管した。各採取間隔で全尿体積を測定および記録し、一定分量の尿を分析までおよそ - 80 で保管した。

10

【 0094 】

生化学分析法

有効性が認められた LC - MS / MS 法を使用して、血漿試料中のフェニル酢酸（ PAA ）、フェニルアセチルグルタミン（ PAGN ）、およびオルニチン（ ORN ）の濃度を分析した。有効性が認められた LC - MS / MS 法を使用して、全ての尿試料中の PAGN の濃度を分析した。

【 0095 】

エンドポイント

薬物動態：試験薬のそれを単回経口投薬した後のフェニルアセテート、オルニチン、およびフェニルアセチルグルタミンの血漿濃度対時間プロファイルを、非コンパートメント PK 法によって分析した。決定した薬物動態パラメータは、 C_{max} 、 t_{max} 、 $AUC_0 - t$ 、 $AUC_0 - \infty$ 、 $C_{1/2}$ 、および $t_{1/2}$ を含む。各採取間隔および 24 時間間隔全体にわたる、尿中に排泄された PAGN の量、および尿中に PAGN として排泄された PAA 用量の割合もまた決定した。

20

【 0096 】

図 8 および図 9 は、この第 1 相研究での PAA および PAGN の平均血漿プロファイルをそれぞれ例示する。図 8 は、即時放出溶液およびグリセロールフェニル酪酸と比較した、単回経口用量の制御放出製剤の投与後の平均血漿 PAA 濃度対時間曲線を示す。図 9 は、即時放出溶液およびグリセロールフェニル酪酸と比較した、単回経口用量の制御放出製剤の投与後の平均血漿 PAGN 濃度対時間曲線を示す。

30

【 0097 】

3 種の長期放出製剤からの血漿 PAA の平均最大濃度（ C_{max} ）は、投薬後 4 ~ 9 時間にわたる様々な時点でおよそ 50 ~ 90 $\mu g / mL$ の範囲であった。比較のために述べると、 RAVICTI (登録商標) は、投薬後 4 ~ 6 時間ににおいておよそ 10 $\mu g / mL$ の平均血漿 PAA C_{max} をもたらした。 RAVICTI (登録商標) 6 mL の単回経口投薬後の血漿 PAA データは、健常な対象における公開データと一致する。加えて、 L - オルニチンフェニルアセテートの長期放出製剤を用いた PAA 曝露は、 RAVICTI (登録商標) よりも低い対象間の可変性を示した。

40

【 0098 】

アンモニア捕捉の最終生成物である PAGN の血漿プロファイルもまた、 PAA プロファイルと同様のパターンを示した。 L - オルニチンフェニルアセテートの長期放出製剤 3 種による血漿 PAGN の平均 C_{max} は、投薬後 4 ~ 10 時間にわたる様々な時点でおよそ 30 ~ 45 $\mu g / mL$ の範囲であった。比較のために述べると、 RAVICTI (登録商標) は、およそ 5 時間で約 20 ~ 25 $\mu g / mL$ の平均血漿 PAGN C_{max} をもたらした。これらのデータも、健常な対象における公開データと一致する。

【 0099 】

24 時間にわたる PAGN の全尿中排泄データを以下の表 3 に要約する。平均 PAGN 排泄量は、それぞれで 24 時間にわたって約 80 % の PAA が PAGN 排泄に変換された

50

処置 A から C で比較可能であった。対照的に、RAVICTI（登録商標）を用いた処置 D は、およそ同じ PAA モル用量において処置 A から C と比較して約 40 % の変換効率しか示さなかった（RAVICTI（登録商標）の場合では、PAA はグリセロールフェニル酪酸プロドラッグから提供される）。驚くべきことに、即時放出製剤の処置 E もまた、RAVICTI（登録商標）アームで投与された PAA のおよそ半分のモル用量において同様の平均 PAGN 排泄量をもたらした、約 80 % の変換効率を示したことが観察された。

【0100】

【表 3】

10

表 3.

処置	統計	24 時間にわたって 排泄された全 PAGN 量(G)	24 時間にわたって 排泄された PAA 当量(G)	24 時間にわたって 排泄された PAA 用量率(%)
A	N	12	12	12
	平均	8.26	4.26	83.8
	中央値	8.47	4.37	86.0
	%CV	14.7	14.7	14.7
B	N	12	12	12
	平均	7.77	4.00	78.9
	中央値	7.77	4.00	78.8
	%CV	10.7	10.7	10.8
C	N	12	12	12
	平均	8.53	4.39	86.6
	中央値	8.39	4.33	85.3
	%CV	11.3	11.3	11.3
D	N	12	12	12
	平均	4.11	2.12	42.7
	中央値	4.06	2.09	42.1
	%CV	24.9	24.9	24.9
E	N	12	12	12
	平均	4.01	2.07	81.5
	中央値	4.14	2.13	84.0
	%CV	15.2	15.1	15.1

20

30

【0101】

結論：制御放出製剤および即時放出製剤は、毒性または深刻な有害事象が観察されることなしに、研究全体を通じて良好な耐容性を示した。これらの結果は、3種全ての長期放出製剤について、投薬後少なくとも 24 時間の全ての時点で RAVICTI（登録商標）（グリセロールフェニル酪酸）により達成されるものを超える平均血漿 PAA 濃度で、堅調な長期放出パターンを示した。加えて、平均血漿 PAGN 濃度および尿中 PAGN 排泄率は、およそ同じ PAA モル用量において、RAVICTI（登録商標）よりも 3 種全ての長期放出剤形で高かった。また、L-オルニチンフェニルアセテートの即時放出製剤での尿中 PAGN 排泄率は、RAVICTI（登録商標）のおよそ 2 倍効率的であったことが示された。

40

【図1】

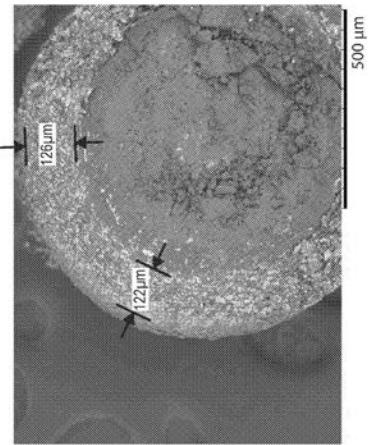


図1B

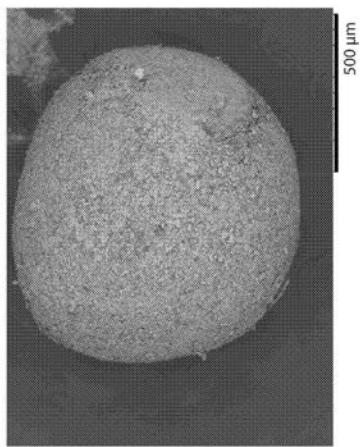


図1A

【図3】

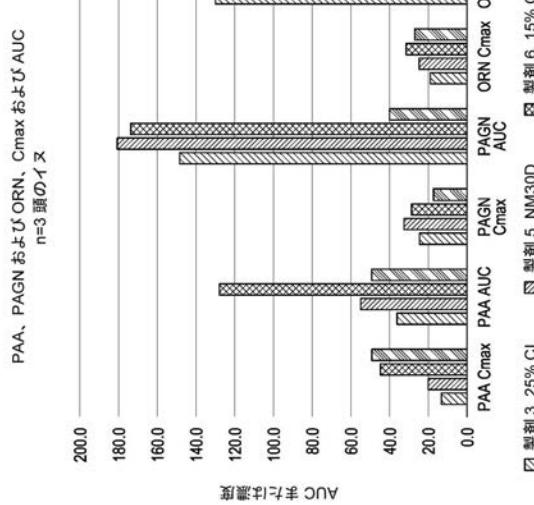


図3

【図2】

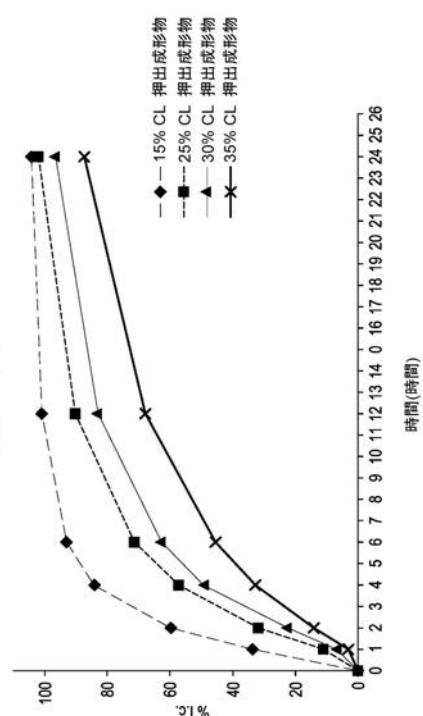


図2

【図4】

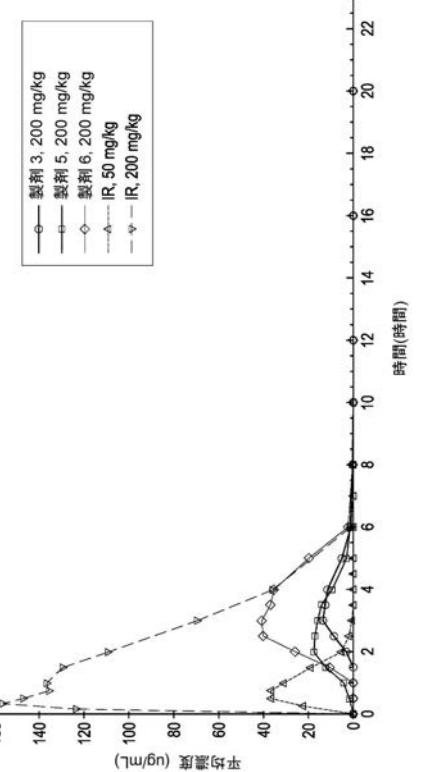


図4

【図 5】

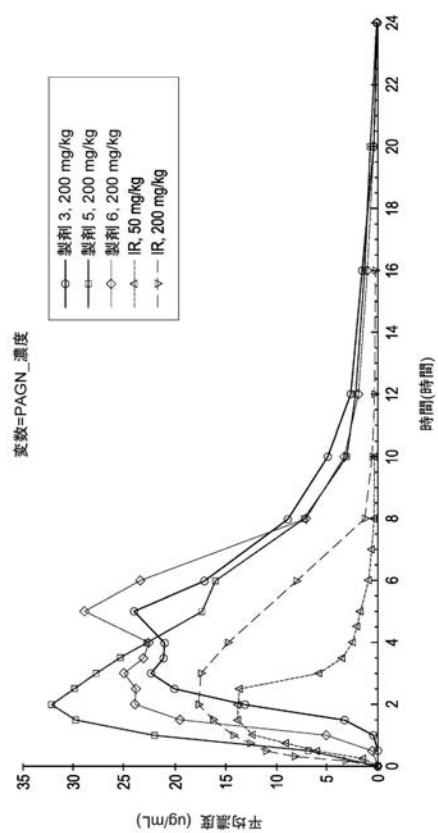


図 5

【図 6 - 1】

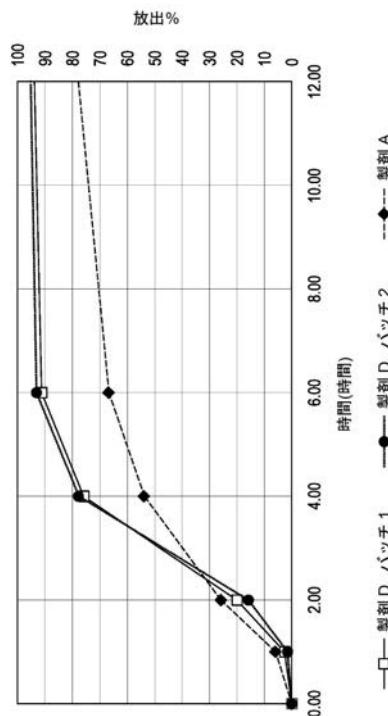


図 6A

【図 6 - 2】

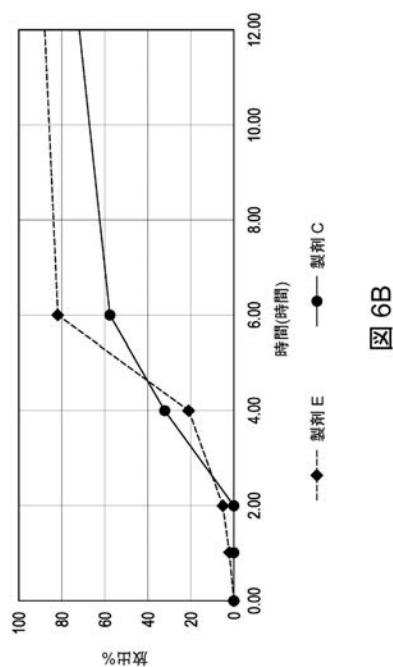


図 6B

【図 7 - 1】

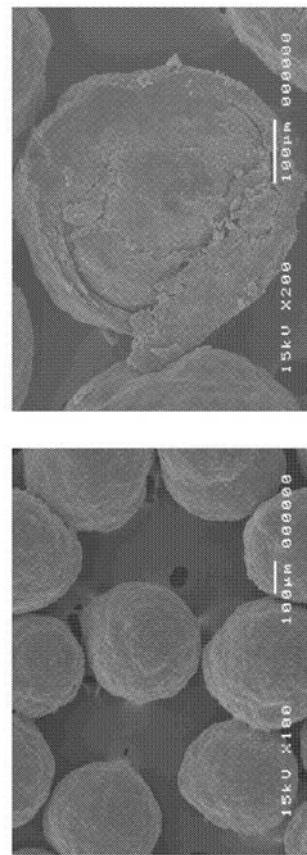


図 7A

図 7B

【図 7 - 2】

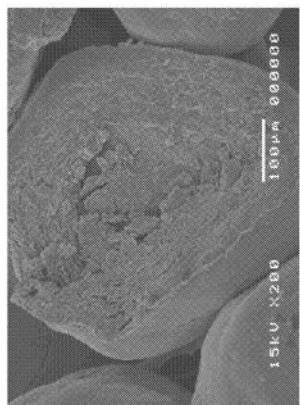


図 7D

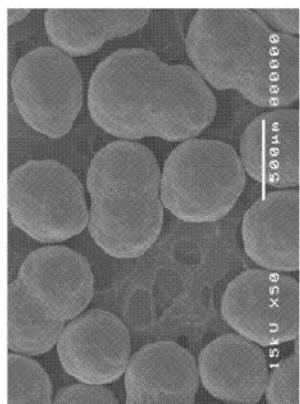


図 7C

【図 8】

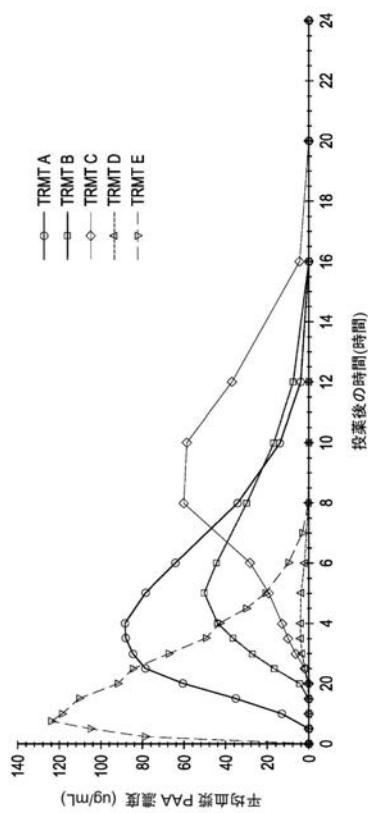


図 8

【図 9】

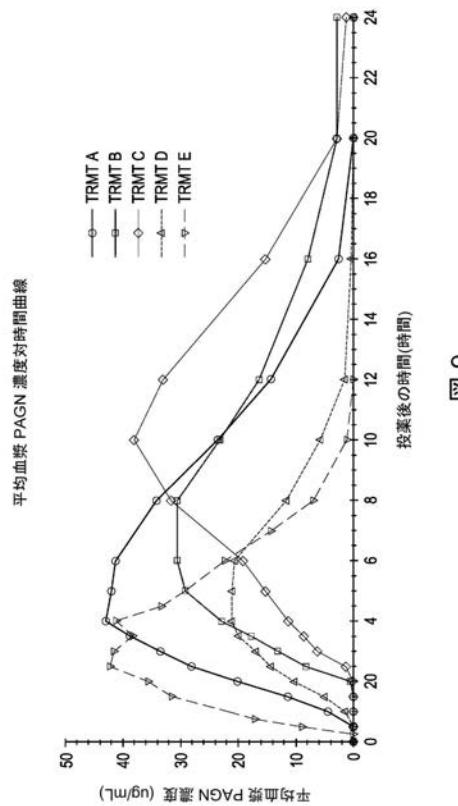


図 9

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/028298
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/198 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/195 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) C07C 57/32 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE, WPIAP, EPODOC: keyword search - L-ornithine phenylacetate, diaminopentanoic acid, benzeneacetate, phenylacetic acid, benzeneacetic acid, 2-phenylacetic acid, ammonium, phenylbutyrate, buphenyl, glycerol phenylbutyrate, ravicti, alpha-tolitic acid, phenylethanoic acid, hyperammonemia, urea cycle disorder, ammonia, hepatic encephalopathy, portal hypertension, cirrhosis, decompensation, liver failure, control release, immediate release, coat, polymer, core, oral, tablet, capsule, pill, pellet, powder, liquid, syrup.		
Internal databases provided by IP Australia, AusPat, Patentscope, PubMed: Applicant/Inventors and keywords search.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2016	Date of mailing of the international search report 30 May 2016	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Lauren Howitt AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262256130	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2016/028298
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/144498 A2 (UCL BUSINESS PLC et al.) 16 December 2010 See abstract, [0005], [0033], [0034], [0043], [0061], [0071], [0086], [0087], [0090], [0107].	1-57
Y	As above.	34-40, 42, 44, 45 and 54-56
X	AU 2014250643 A1 (OCERA THERAPEUTICS, INC. et al.) 06 November 2014 See abstract, [0005], [0033], [0034], [0043], [0061], [0071], [0086], [0087], [0090], [0107].	1-57
Y	As above.	34-40, 42, 44, 45 and 54-56
X	WO 2006/056794 A1 (UCL BIOMEDICA PLC) 01 June 2006 See abstract, page 2, lines 4-6, page 9, lines 12-14, page 10, lines 16-17, page 11, lines 21-33, page 11, line 33-page 12, line 5, page 14, lines 17-26, page 17, lines 4-7 and lines 18-20.	1-57
X	WO 2012/048043 A1 (OCERA THERAPEUTICS, INC.) 12 April 2012 See [0003], [0005], [0102], [0103], [0113], [0114], [0117].	1-33, 41, 43, 46-53 and 57
Y	As above.	34-40, 42, 44, 45 and 54-56
X	WO 2010/115055 A1 (OCERA THERAPEUTICS, INC.) 07 October 2010 See [0034], [0035], [0092], [0102], [0103], [0106], [0151], [0157], [0158].	1-57
A	VENTURA-COTS, M. et al., 'Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study', Journal of Clinical Gastroenterology. 2013, Vol. 47, No. 10, pages 881-887 See abstract.	28-33
A	JALAN, R. et al., 'L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy', Medical Hypotheses. 2007, Vol. 69, No. 5, pages 1064-1069 See abstract, Figure 5.	28-33
A	JOVER-COBOS, M. et al., 'Ornithine phenylacetate revisited', Metabolic Brain Disease. 2013, Vol. 28, No. 2, pages 327-331 See abstract, subheading 'Clinical Studies'.	28-33
P,X	AU 2015221466 A1 (OCERA THERAPEUTICS, INC.) 24 September 2015 See [0034], [0035], [0092], [0102], [0103], [0106], [0151], [0157], [0158].	1-57
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2016/028298	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2010/144498 A2	16 December 2010	WO 2010144498 A2	16 Dec 2010
		AU 2010258888 A1	02 Feb 2012
		AU 2010258888 B2	07 Aug 2014
		CA 2764587 A1	16 Dec 2010
		CN 102625699 A	01 Aug 2012
		CN 102625699 B	20 Aug 2014
		CN 104434894 A	25 Mar 2015
		EA 201171396 A1	30 Oct 2012
		EP 2440200 A2	18 Apr 2012
		EP 2440200 B1	27 Aug 2014
		EP 2799067 A1	05 Nov 2014
		HK 1174264 A1	06 Mar 2015
		HK 1203419 A1	30 Oct 2015
		JP 2012529523 A	22 Nov 2012
		JP 5749255 B2	15 Jul 2015
		JP 2015163635 A	10 Sep 2015
		KR 20120047891 A	14 May 2012
		MX 2011013129 A	14 Mar 2012
		NZ 596916 A	27 Sep 2013
		NZ 615091 A	27 Mar 2015
		SG 176675 A1	30 Jan 2012
		US 2012157526 A1	21 Jun 2012
AU 2014250643 A1	06 November 2014	AU 2014250643 A1	06 Nov 2014
WO 2006/056794 A1	01 June 2006	WO 2006056794 A1	01 Jun 2006
		AU 2005308622 A1	01 Jun 2006
		AU 2005308622 B2	02 Aug 2012
		CA 2589261 A1	01 Jun 2006
		CN 101102816 A	09 Jan 2008
		CN 101102816 B	07 Dec 2011
		CN 102512408 A	27 Jun 2012
		CN 102512408 B	25 Nov 2015
		EA 200701146 A1	28 Feb 2008
		EA 011716 B1	28 Apr 2009
		EA 200900105 A1	28 Aug 2009
		EA 018007 B1	30 Apr 2013

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2016/028298	
Patent Document/s Cited in Search Report			Patent Family Member/s
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 1824563 A1	29 Aug 2007
		EP 1824563 B1	10 Feb 2010
		EP 2153870 A1	17 Feb 2010
		EP 2153870 B1	25 Dec 2013
		EP 2319581 A1	11 May 2011
		EP 2319581 B1	25 Feb 2015
		HK 1141471 A1	29 Aug 2014
		IL 183401 A	30 Sep 2013
		JP 2008521784 A	26 Jun 2008
		JP 5116479 B2	09 Jan 2013
		JP 2012246294 A	13 Dec 2012
		JP 5612030 B2	22 Oct 2014
		KR 20070100721 A	11 Oct 2007
		KR 101380446 B1	01 Apr 2014
		MX 2007006171 A	08 Oct 2007
		NO 20073254 A	23 Aug 2007
		NZ 555870 A	25 Sep 2009
		SG 158073 A1	29 Jan 2010
		US 2008119554 A1	22 May 2008
		US 8389576 B2	05 Mar 2013
		US 2012259016 A1	11 Oct 2012
		ZA 200704950 A	25 Sep 2008

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2016/028298	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2012/048043 A1	12 April 2012	WO 2012048043 A1	12 Apr 2012
		AU 2011312042 A1	02 May 2013
		AU 2011312042 B2	20 Aug 2015
		CA 2813563 A1	12 Apr 2012
		CN 103502203 A	08 Jan 2014
		EA 201390403 A1	30 Sep 2013
		EP 2625162 A1	14 Aug 2013
		JP 2013542935 A	28 Nov 2013
		KR 20140053807 A	08 May 2014
		MX 2013003764 A	20 May 2013
		NZ 609191 A	26 Jun 2015
		SG 189231 A1	31 May 2013
		US 2013211135 A1	15 Aug 2013
		US 8946473 B2	03 Feb 2015
		US 2015133684 A1	14 May 2015
		US 9260379 B2	16 Feb 2016
WO 2010/115055 A1	07 October 2010	WO 2010115055 A1	07 Oct 2010
		AU 2010232521 A1	17 Nov 2011
		AU 2010232521 B2	16 Jul 2015
		BR PI1013657 A2	26 Apr 2016
		CA 2757373 A1	07 Oct 2010
		CN 102421432 A	18 Apr 2012
		CN 102421432 B	17 Sep 2014
		CN 104230730 A	24 Dec 2014
		EA 201171216 A1	30 May 2012
		EA 023051 B1	29 Apr 2016
		EA 201500650 A1	30 Oct 2015
		EP 2413924 A1	08 Feb 2012
		JP 2012522803 A	27 Sep 2012
		JP 2015145372 A	13 Aug 2015
		KR 20120006039 A	17 Jan 2012
		MX 2011010262 A	25 Jan 2012
		NZ 595706 A	31 Jan 2014
		NZ 619235 A	26 Jun 2015
		SG 174982 A1	28 Nov 2011

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2016/028298	
Patent Document/s Cited in Search Report			Patent Family Member/s
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		SG 10201406300Y A	29 Jan 2015
		US 2010280119 A1	04 Nov 2010
		US 8173706 B2	08 May 2012
		US 2012208885 A1	16 Aug 2012
		US 8492439 B2	23 Jul 2013
		US 2013296429 A1	07 Nov 2013
		US 8785498 B2	22 Jul 2014
		US 2014288327 A1	25 Sep 2014
		US 9034925 B2	19 May 2015
		US 2015251990 A1	10 Sep 2015
AU 2015221466 A1	24 September 2015	AU 2015221466 A1	24 Sep 2015
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	

(31) 優先権主張番号 62/150,238
 (32) 優先日 平成27年4月20日(2015.4.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 62/276,754
 (32) 優先日 平成28年1月8日(2016.1.8)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ルーティマン , ケニース
 アメリカ合衆国 27612 ノースカロライナ州 , ラレイ , ペブル ゲート ドライブ 710
 4
 (72) 発明者 コフィン , マーク
 アメリカ合衆国 27703 ノースカロライナ州 , ダーラム , サウス マイアミ ブールバード
 5001 , スイート 300
 (72) 発明者 パーンシュタイン , ジェームス
 アメリカ合衆国 27615 ノースカロライナ州 , ラレイ , 7413 シックス フォークス
 ロード #312
 (72) 発明者 グッドサン , ギャリー
 アメリカ合衆国 27615 ノースカロライナ州 , ラレイ , 7413 シックス フォークス
 ロード #312
 (72) 発明者 ワン , ローレンス
 アメリカ合衆国 27516 ノースカロライナ州 , チャペル ヒル , ブース ロード 512
 F ターム(参考) 4C076 AA29 AA44 AA51 AA53 BB01 CC16 CC21 EE09H EE32H FF27
 FF31 FF68 GG16
 4C206 AA01 AA02 AA10 DA22 FA53 KA13 NA10 ZA75 ZC21