(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538859
(P2023-538859A)
(43)公表日　令和5年9月12日(2023.9.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/198 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/198		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ　25/16 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/16		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ　45/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　47/18 (2017.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全31頁）　最終頁に続く

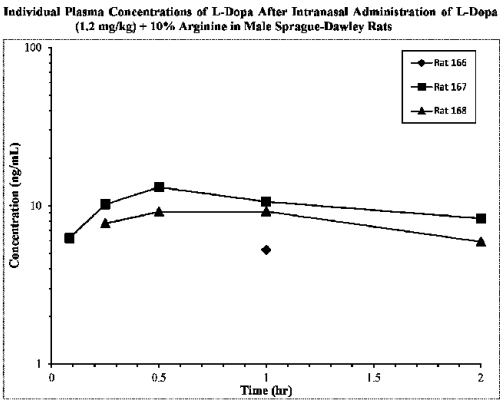
(21)出願番号　特願2023-509769(P2023-509769)
(86)(22)出願日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月10日(2023.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/048218
(87)国際公開番号　WO2022/047298
(87)国際公開日　令和4年3月3日(2022.3.3)
(31)優先権主張番号　63/072,661
(32)優先日　令和2年8月31日(2020.8.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　508150854
パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ
アメリカ合衆国，コネチカット州　０６９０１－３４３１，スタンフォード，トレッサー　ブーラバード　２０１，ワン　スタンフォード　フォーラム
(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
(72)発明者　ファン，ハイヨン　フー
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　レボドパ送達のための組成物及び方法

(57)【要約】
特定の実施形態では、レボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を、それを必要とする患者の鼻の嗅部に投与することを含む、パーキンソン病を処置する方法が開示される。
【選択図】図１

Figure 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
パーキンソン病を処置する方法であって、処置を必要とする患者の鼻の嗅部に、レボドパまたはその薬学的に許容される塩、及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
前記組成物が、さらに、経鼻的に許容されるビヒクルを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記経鼻的に許容されるビヒクルが、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、またはそれらの組み合わせである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩が、前記経鼻的に許容されるビヒクルに溶解または懸濁している、請求項２または３に記載の方法。
【請求項５】
前記正荷電アミノ酸が、前記経鼻的に許容されるビヒクル中に溶解または懸濁している、請求項２～５のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
前記医薬組成物が、前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩、及び前記正荷電アミノ酸を含む固体粒子を含む、請求項１記載の方法。
【請求項７】
前記正荷電アミノ酸が、リジン、アルギニン、ヒスチジン、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項１～６のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
前記正荷電アミノ酸が、アルギニンである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記医薬組成物が、デカルボキシラーゼ阻害剤を含まない、請求項１～８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
前記医薬組成物のｐＨ値が、約６～約９である、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
前記医薬組成物のｐＨ値が、約６．５～約８．５である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記医薬組成物のｐＨ値が、約７～約８である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
前記医薬組成物のｐＨ値が、約７．５である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記医薬組成物が、投与中に前記患者の嗅神経に接触する、請求項１～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩が、４ｍｇ／ｍＬを超える濃度で前記医薬組成物中に存在する、請求項４に記載の方法。
【請求項１６】
前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩が、６ｍｇ／ｍＬを超える濃度で前記医薬組成物中に存在する、請求項４に記載の方法。
【請求項１７】
前記医薬組成物中に存在するレボドパまたはその薬学的に許容される塩の前記濃度が、

約６ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記医薬組成物中のレボドパまたはその薬学的に許容される塩の前記濃度が、約７ｍｇ／ｍＬ～約９ｍｇ／ｍＬである、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記医薬組成物中のレボドパまたはその薬学的に許容される塩の前記濃度が、約８ｍｇ／ｍＬである、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
前記正荷電アミノ酸の前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩に対する比（ｗ／ｗ）が、約２：１超、約５：１超、約８：１超、約１０：１超、または約１２：１超である、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
さらに、第２の量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩及びデカルボキシラーゼ阻害剤を経口投与することを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
前記経鼻投与が、前記経口投与と関連する、それを必要とする前記患者のオフピリオドを処置するものである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記方法が、治療的有効量のレボドパまたはその代謝産物を、前記患者の脳に提供する、請求項１～２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
前記方法が、治療的有効量のレボドパを、前記患者の前記脳に提供する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記方法が、治療的有効量のドーパミンを、前記患者の前記脳に提供する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記脳内のドーパミンの最大濃度の全身血漿中のドーパミンの最大濃度に対する比が、１０，０００：１超；１，０００：１超；１０：１超；５０：１超、または約１００：１超である、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
前記脳内のドーパミンの最大濃度の全身血漿中のドーパミンの最大濃度に対する前記比が、１０，０００：１超である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記脳内のドーパミンの最大濃度の全身血漿中のドーパミンの最大濃度に対する前記比が、１，０００：１超である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
前記医薬組成物中の、前記正荷電アミノ酸の前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩に対するモル比が、２：１超、約５：１超、または約１０：１超である、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項３０】
前記医薬組成物が、前記鼻の前記嗅部に前記組成物を送達するように適合させた経鼻デバイスから投与される、請求項１～２９のいずれか記載の方法。
【請求項３１】
前記医薬組成物が、１日１回投与される、請求項１～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
前記医薬組成物が、１日２回投与される、請求項１～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３３】
前記医薬組成物が、１日３回投与される、請求項１～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３４】

前記医薬組成物が、１日４回投与される、請求項１～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含み、前記医薬組成物のｐＨ値が、約７～約８である、医薬組成物。
【請求項３６】
治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含み、前記正荷電アミノ酸の前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩に対するモル比が、２：１より大きい、医薬組成物。
【請求項３７】
ヒトの鼻の嗅部にペイロードを送達するように適合させたデバイスと、レボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含む経鼻組成物とを含む、システム。
【請求項３８】
レボドパ療法を必要とすると同定された患者に、レボドパまたはその薬学的に許容される塩を送達する方法であって、
前記患者の鼻の嗅部に、レボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を投与することを含み、
前記方法が、治療的有効量の前記レボドパまたはその薬学的に許容される塩を前記患者の脳組織に選択的に送達する、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年８月３１日に出願された米国仮出願第６３／０７２，６６１号に対する優先権を主張し、この内容全体が本明細書に組み込まれる。本明細書で引用される全ての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
発明の分野
本発明は、経鼻投与に適した医薬組成物に関するものである。特定の実施形態では、本発明は、経鼻投与により神経系障害（例えば、パーキンソン病）を処置するためのレボドパ（すなわち、Ｌ－Ｄｏｐａ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関するものである。
【背景技術】
【０００３】
パーキンソン病は、患者の動きに影響を与える進行性の神経系障害である。パーキンソン病では、脳のニューロンが、徐々に分解または死滅する。症状の多くは、脳内の化学伝達物質であるドーパミンを生成するニューロンの喪失によるものであると考えられる。（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ，Ｍａｙｆｉｅｌｄ Ｂｒａｉｎ & Ｓｐｉｎｅ，ｐ．１，Ａｐｒｉｌ ２０１８）。ドーパミンレベルが減少すると、異常な脳活動が引き起こされ、運動障害及びパーキンソン病の他の症状がもたらされる。症状は徐々に始まり、場合により、片手だけでほとんど目立たない振戦から始まる。振戦は一般的であるが、この障害は、通常、こわばりまたは動きの鈍化も引き起こす。パーキンソン病を現時点では治癒させることができないが、薬物処置が症状を大幅に改善し得る。
【０００４】
レボドパは５０年以上前にパーキンソン病を処置するために承認され、今日、依然として、主要な処置である。レボドパ（「Ｌ－Ｄｏｐａ」としても既知）は、ドーパミン作動性抗パーキンソン病薬と呼ばれるクラスの治療薬であり、脳内でドーパミンに変換されることにより作用する。レボドパは、一般に、脳外でドーパミンに変換された用量の割合を制限し、それが脳に到達する前に分解されるのを防ぐために、カルビドパ等のデカルボキ

シラーゼ阻害剤と共に同時投与される。経口摂取の場合、レボドパの吸収は、小腸上部で生じ、レボドパの薬理学的活性は、好ましくない吸収動態により悪化する。

【０００５】

パーキンソン病を処置する方法、及びレボドパの標準的な経口療法の好ましくない吸収動態を回避する対応する医薬組成物に対する当該技術分野にニーズがある。

【０００６】

発明の目的及び概要

本発明の特定の実施形態の目的は、パーキンソン病を処置するための医薬組成物を提供することである。

【０００７】

本発明の特定の実施形態の目的は、本開示の医薬組成物の経鼻投与によりパーキンソン病を処置する方法を提供することである。

【０００８】

本発明の特定の実施形態の目的は、経口レボドパ療法に伴う好ましくない吸収動態を回避する医薬組成物及びその方法を提供することである。

【０００９】

本発明の特定の実施形態の目的は、本明細書に開示される医薬組成物を含有する経鼻投与デバイスを含むシステムを提供することである。

【００１０】

本発明の特定の実施形態の目的は、本明細書に開示される医薬組成物及びシステムを製造する方法を提供することである。

【００１１】

上記の目的及び他の目的は、本発明により達成され得、特定の実施形態では、これは、パーキンソン病を処置する方法に関するものであり、この方法は、それを必要とする患者の鼻の嗅部に、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１つの正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を投与することを含む。特定の実施形態では、レボドパ及び正荷電アミノ酸は複合体を形成する。

【００１２】

特定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含む医薬組成物に関するものであり、医薬組成物のｐＨ値は約７～約８である。

【００１３】

特定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含む医薬組成物に関するものである。特定の実施形態では、正荷電アミノ酸のレボドパまたはその薬学的に許容される塩に対するモル比は、２：１超である。

【００１４】

特定の実施形態では、本発明は、ヒトの鼻の嗅部にペイロードを送達するように適合させたデバイス、及び経鼻組成物を含むシステムに関するものであり、経鼻組成物は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、少なくとも１つの正荷電アミノ酸、及び薬学的に許容される経鼻ビヒクルを含む。

【００１５】

特定の実施形態では、本発明は、レボドパ療法を必要とすると同定された患者に、レボドパまたはその薬学的に許容される塩を送達する方法に関し、方法は、レボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を患者（例えば、ヒト）の鼻の嗅部に投与することを含み、該方法は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩を患者の脳組織に選択的に送達する。

【００１６】

特定の実施形態では、本発明は、レボドパまたはその薬学的に許容される塩、正荷電アミノ酸、及び経鼻的に許容されるビヒクルを任意の順序で組み合わせることを含む、本明

細書に開示される医薬組成物を製造するためのプロセスに関するものである。
【００１７】
特定の実施形態では、本発明は、ヒトの鼻の嗅部にペイロードを送達するように適合させたデバイス内に、本明細書に開示される医薬組成物を含有することを含むシステムを製造するためのプロセスに関するものである。
【００１８】
本発明の上記及び他の特徴、それらの性質、ならびに様々な利点は、添付の図面と併せた以下の詳細な説明の考察後に、より明らかとなるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（１．２ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のレボドパの個別の血漿中濃度を示す。
【図２】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（１．２ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のレボドパの平均血漿中濃度を示す。
【図３】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（１．２ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のレボドパの平均血漿中濃度を示す。
【図４】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（１．２ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のドーパミンの平均脳組織中濃度を示す。
【図５】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（２．４ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のレボドパの平均血漿中濃度を示す。
【図６】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、レボドパ（２．４ｍｇ／ｋｇ）及び１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のレボドパの平均脳組織中濃度を示す。
【図７】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、１０％のアルギニンを伴うレボドパ（３．６ｍｇ／ｋｇ）の鼻腔内投与後のレボドパの平均血漿中濃度を示す。
【図８】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、１０％のアルギニンを伴うレボドパ（３．６ｍｇ／ｋｇ）の鼻腔内投与後のレボドパの平均脳組織中濃度を示す。
【図９】雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに５％のアルギニンを伴うレボドパ（２．４ｍｇ／ｋｇ）の鼻腔内投与後のレボドパの平均血漿中濃度を示す。
【００２０】
定義
本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」には、文脈で特に明確に指示されない限り、複数の指示対象が含まれる。したがって、例えば、「賦形剤」への言及には、単一の賦形剤及び２つ以上の異なる賦形剤の混合物等が含まれる。
【００２１】
本明細書で使用される場合、測定された量または時間との関連における用語「約」とは、測定を行い、測定の目的に見合ったレベルの注意を払う際に当業者によって予測されるような、その測定された量または時間の正常な変動を指す。特定の実施形態では、「約」という用語には、「約１０」には９～１１が含まれるか、または「約１時間」には５４分～６６分が含まれるように、列挙された数±１０％が含まれる。
【００２２】
本明細書で使用される場合、用語「活性薬剤」とは、治療効果、予防効果、または他の意図される効果を生み出すことが意図される任意の物質を指し、それを目的として政府機関により承認されているか否かは問わない。特定の薬剤に関するこの用語には、薬学的に活性な薬剤、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び結晶形全てが含まれ、塩、溶媒和物、及び結晶形は、薬学的に活性である。
【００２３】
本明細書で使用される場合、「治療上有効な」及び「有効量」という用語は、所望の治療結果を得るために必要な、活性薬剤の量または投与速度を指す。
【００２４】
「患者」という用語は、処置の必要性を示唆する特定の症状（複数可）の臨床症状を示

しているか、ある状態に対して予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅｌｙ）もしくは予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃａｌｌｙ）に処置されるか、または処置されるべき状態と診断されている対象（好ましくは、ヒト）を意味する。

【００２５】

「対象」という用語は、「患者」という用語の定義を含み、「健康な対象」という用語を含み、全ての点または特定の状態に関して完全に正常な個体（例えば、ヒト）を指す。

【００２６】

「の処置」及び「処置すること」という用語には、状態の重症度を軽減するための活性薬剤（複数可）の投与が含まれる。

【００２７】

「の予防」及び「予防すること」という用語には、活性薬剤の予防的投与による状態の発症の回避または遅延が含まれる。

【００２８】

本明細書の値の範囲の列挙は、本明細書で別途指示のない限り、単に、範囲内に入るそれぞれ別々の値を個別に参照する簡略な方法として役立つことを意図しており、それぞれ別々の値は、本明細書で個々に列挙されるように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される方法は全て、本明細書で別途指示されない限り、または別途文脈と明らかに矛盾しない限り、あらゆる好適な順序で実施可能である。本明細書で記載されるあらゆる例、または例示的な言い回し（例えば、「等の」）の使用は、特定の材料及び方法を明確にすることのみを意図しており、範囲に制限を設けるものではない。本明細書内のいかなる言語も、特許請求されていない任意の要素を、開示の材料及び方法の実施に不可欠な要素として示していると解釈されるべきではない。

【００２９】

本明細書で使用される「同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）」という用語は、ある薬剤の用量が別の薬剤の投与間隔の終了前に投与されることを意味する。例えば、特定の投与間隔を有する経鼻レボドパの用量は、経口レボドパの投与間隔内に経鼻投与が投与される場合、経口レボドパと同時に投与されると見なされる。

【００３０】

本明細書で使用される「同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）」という用語は、薬剤が同じもしくは異なる投与経路を介して別々に投与されるか、または単一の医薬組成物もしくは剤形で投与されるかにかかわらず、ある薬剤の用量が別の薬剤とほぼ同時に投与されることを意味する。例えば、経鼻レボドパの用量は、経口レボドパの用量とは別々ではあるが同時に投与され得る。

【００３１】

本明細書で使用される「逐次的に」という用語は、ある薬剤の用量が最初に投与され、その後、同じまたは異なる薬剤の別の用量が２番目に投与されることを意味する。例えば、経口レボドパの用量が最初に投与され得、その後、経鼻レボドパの用量を次に投与され得る。第２の薬剤のその後の投与は、第１の薬剤の投与間隔の内側または外側であってよい。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

本発明の特定の実施形態により、レボドパ医薬組成物の経鼻投与により患者のパーキンソン病の症状を管理する方法が提供される。特定の実施形態では、投与は、患者の鼻の嗅部に向けられ、したがって、患者の脳に直接レボドパを送達するための経路を提供し、そこで、レポドバがドーパミンに代謝される。特定の実施形態では、本発明の方法によるレボドパの全身送達は、最小限であるか、または検出不可能であり、デカルボキシラーゼ阻害剤を同時投与する必要がない。但し、デカルボキシラーゼ阻害剤の同時投与は、本発明の特定の実施形態において企図される。

【００３３】

特定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容され

る塩及び少なくとも１つの正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を、それを必要とする対象または患者の鼻の嗅部に投与することを含む、パーキンソン病の処置方法に関するものである。特定の実施形態では、医薬組成物は、投与中に対象または患者の嗅神経と接触する。

【００３４】

特定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物に関するものであり、医薬組成物のｐＨ値は約７～約８である。

【００３５】

特定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物に関するものであり、正荷電アミノ酸のレボドパまたはその薬学的に許容される塩に対するモル比は、約２：１超である。

【００３６】

特定の実施形態では、本発明は、ヒトの鼻の嗅部にペイロードを送達するように適合させたデバイスと、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩、及び正荷電アミノ酸を含む経鼻組成物と、を含むシステムに関するものである。

【００３７】

本発明の特定の実施形態では、医薬組成物は、さらに、経鼻的に許容されるビヒクルを含む。ビヒクルは、例えば、水溶液、有機溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、またはそれらの組み合わせであり得る。特定の実施形態では、ビヒクルは、約５０％超の水、約６０％超の水、約７５％超の水、約９０％超の水、または約９５％超の水を含有する水溶液である。特定の実施形態では、ビヒクルは、生理食塩水である。

【００３８】

特定の実施形態では、レボドパまたはその薬学的に許容される塩は、経鼻的に許容されるビヒクルに溶解または部分的に溶解している。他の実施形態では、レボドパまたはその薬学的に許容される塩（複数可）は、経鼻的に許容されるビヒクル中に懸濁または部分的に懸濁している。懸濁液は、均一または不均一のいずれかである可能性があった。

【００３９】

他の実施形態では、正荷電アミノ酸は、経鼻的に許容されるビヒクルに溶解または部分的に溶解している。他の実施形態では、正荷電アミノ酸は、経鼻的に許容されるビヒクル中に懸濁または部分的に懸濁している。

【００４０】

特定の実施形態では、医薬組成物は、レボドパ及び正荷電アミノ酸を含む固体粒子を含み、液体ビヒクルなしで（例えば、乾燥粉末として）投与される。そのような実施形態では、固体粒子は、ポリマー（例えば、ポリ乳酸グリコール酸）を含む賦形剤を含んでもよい。

【００４１】

特定の実施形態では、正荷電アミノ酸は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、またはそれらの組み合わせである。特定の実施形態では、正荷電アミノ酸は、アルギニン（Ｌ－アルギニンとしても既知）を含む。

【００４２】

特定の実施形態では、医薬組成物は、デカルボキシラーゼ阻害剤（例えば、カルビドパ）を含まない。特定の実施形態では、組成物は、全身血漿に送達される最小量のレボドパがあるので、デカルボキシラーゼ阻害剤を含まない。

【００４３】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物には、デカルボキシラーゼ阻害剤（例えば、カルビドパ）が含まれる。デカルボキシラーゼ阻害剤を、レボドパと同じ経路または異なる経路で投与することができる。例えば、デカルボキシラーゼ阻害剤を経口投与することができる。

【００４４】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは、約６～約９；約６．５～約８．５；約７～約８；または約７．５である。

【００４５】

特定の実施形態では、レボドパまたはその薬学的に許容される塩は、約４ｍｇ／ｍＬ超；約６ｍｇ／ｍＬ超；約１２ｍｇ／ｍＬ超；約１５ｍｇ／ｍＬ超；約１８ｍｇ／ｍＬ超；約２２ｍｇ／ｍＬ超；約６ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ；約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬ；約１６ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬ；約１０ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ；約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ；約６ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ；約７ｍｇ／ｍＬ～約９ｍｇ／ｍＬ；または約８ｍｇ／ｍＬの濃度で医薬組成物中に存在する。

【００４６】

特定の実施形態では、レボドパまたはその薬学的に許容される塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ超；約１ｍｇ／ｋｇ超；約２ｍｇ／ｋｇ超；約３ｍｇ／ｋｇ超；約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ；約１ｍｇ／ｋｇ～約９ｍｇ／ｋｇ；約２ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇ；約３ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ；約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ；約１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ；約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ；約２ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ；約１ｍｇ／ｋｇ～約４ｍｇ／ｋｇ；または約１．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、もしくは約３．６ｍｇ／ｋｇの量で投与される。

【００４７】

特定の実施形態では、正荷電アミノ酸（例えば、アルギニン）は、医薬組成物の重量に基づいて、約０．１％超；約０．５％超；約１％超；約５％超；約１０％超；約２０％超；約０．５％～約２０％；１％～約１０％；約５％～約１５％；または約５％もしくは約１０％の濃度で医薬組成物中に存在する。

【００４８】

特定の実施形態では、正荷電アミノ酸のレボドパまたはその薬学的に許容される塩に対する比（ｗ／ｗ）は、約２：１超；約５：１超；約８：１超；約１０：１超；約１２：１超；約２５：１超；または約５０：１超である。他の実施形態では、正荷電アミノ酸のレボドパまたはその薬学的に許容される塩に対する比（ｗ／ｗ）は、約２：１～約５０：１；約５：１～約２０：１；約８：１～約１８：１；約１０：１～約１５：１；または約１２．５：１である。

【００４９】

特定の実施形態では、本発明の経鼻投与される医薬組成物は、経口投与されるレボドパまたはその薬学的に許容される塩及びデカルボキシラーゼ阻害剤と同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、または逐次的に投与され、これを、経口または異なる経路によって投与することができる。特定の実施形態では、本発明の経鼻組成物は、それを必要とする患者において、経口レボドパ処置と関連する「オフピリオド」または突発症状を処置するために投与される。別の実施形態では、経鼻投与は、関連する経口レボドパ投与を伴わない唯一のレボドパ療法である。

【００５０】

特定の実施形態では、本発明の方法は、治療的有効量のレボドパまたはその代謝物（例えば、ドーパミン）を患者の脳に提供する。

【００５１】

特定の実施形態では、経鼻投与に起因するドーパミンの全身血漿レベルは、最小であり、すなわち、検出限界未満である。

【００５２】

特定の実施形態では、本発明の方法は、約１０：１超、約５０：１超、約１００：１超；約５００：１超；約１，０００：１超；約５，０００：１超；または約１０，０００：１超の値の、脳内ドーパミン最大濃度の全身血漿中のドーパミン最大濃度に対する比を提供する。他の実施形態では、比は、約１０：１～約１０，０００：１；約５０：１～約５，０００：または約１００：１～約１，０００：１である。

【００５３】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物の用量は、１日１回、１日２回、１日３回、または１日４回投与され得る。他の実施形態では、用量は、７２時間毎、４８時間毎、２４時間毎、１２時間毎、８時間毎、６時間毎、または４時間毎に投与され得る。他の実施形態では、用量は、週１回、週２回、週３回、週４回、または週５回投与され得る。別の実施形態では、用量は、経口レボドパ療法の突発症状のために必要に応じて投与される。

【００５４】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、鼻の嗅部に組成物を送達するように適合させた経鼻デバイスから投与される。いくつかの実施形態では、経鼻デバイスには、本明細書に開示される医薬組成物を収容するための適切な容器（例えば、ガラスまたはプラスチック製）が含まれ得る。デバイスは、経鼻スプレーアプリケーター、スクイーズボトル、ピペット付きスポイトボトル、噴射チューブ付きライニルカテーテル、または定量スプレーポンプであり得る。デバイスは、使い捨てであり得る、または複数回投与を実現し得る。本発明の特定の実施形態で使用することができる経鼻デバイスの例は、米国特許第１０，５０７，２９５号に記載される。

【００５５】

特定の実施形態では、本発明は、レボドパ療法を必要とすると同定された患者に、レボドパまたはその薬学的に許容される塩を送達する方法に関し、方法は、レボドパまたはその薬学的に許容される塩及び正荷電アミノ酸を含む医薬組成物を患者の鼻の嗅部に投与することを含み、該方法は、治療的有効量のレボドパまたはその薬学的に許容される塩を患者の脳組織に選択的に送達する。これらの実施形態では、方法は、それにより、患者のレボドパ療法で処置可能または管理可能な疾患または障害（例えば、パーキンソン病）を効果的に処置する。

【００５６】

治療活性薬剤

本明細書に開示される送達システム及び医薬組成物には、レボドパまたはその薬学的に許容される塩が治療活性薬剤として含まれる。薬学的に許容される塩には、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等；有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等；スルホナート、例えば、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナート等；及び金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等；アルカリ土類金属、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等；有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、治療上有効な薬剤は、レボドパ遊離塩基である。

【００５７】

正荷電アミノ酸

本発明の正荷電アミノ酸は、リジン、アルギニン、ヒスチジン等、またはそれらの組み合わせであってよい。特定の実施形態では、正荷電アミノ酸は、アルギニン（すなわち、Ｌ－アルギニン）またはその誘導体を含む。特定の実施形態では、アルギニンは、アルギニングルタメートまたはアルギニンアルファケトグルタル酸として送達される。特定の実施形態では、本発明の組成物に組み込まれ得る他のアミノ酸には、正電荷（例えば、プロトン化）を有する天然及び合成アミノ酸化合物の両方が含まれる。

【００５８】

薬学的に許容される賦形剤

本発明による医薬組成物は、経鼻投与に適した１つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、担体、及び他の賦形剤を含んでもよい。可能な薬学的に許容されるビヒクル、担体、及び他の賦形剤の例は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ（６th Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００９ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ）に記載され、これは、参照により本明細書に組み込まれる。経鼻製剤に適したビヒクル、担体、及び他の

賦形剤には、抗酸化剤、緩衝剤、希釈剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、親水性ポリマー、追加の吸収もしくは浸透促進剤、防腐剤、浸透圧剤、等張化剤、ｐＨ調整剤、溶媒、共溶媒、増粘剤、ゲル化剤、懸濁剤、またはそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【００５９】

本明細書に開示される製剤のための好適な界面活性剤には、ポリソルベート８０　ＮＦ、ポリオキシエチレン２０ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（４）ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン２０ソルビタンモノパルミタート、ポリオキシエチレン２０ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン（４）ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン２０ソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレン（５）ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン２０ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレン２０ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミタート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリラウレート、ソルビタントリオレエート、ソルビタントリステアレート等、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【００６０】

本明細書に開示される医薬組成物に好適な等張化剤には、デキストロース、ラクトース、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、ソルビトール、スクロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、様々なポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ヒドロキシエチルスターチ、グリシン等、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【００６１】

本明細書に開示される製剤のための好適な懸濁剤には、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムＮＦ、ポリアクリル酸、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、キサンタンガム等、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【００６２】

適切な防腐剤には、フェニルエチルアルコール、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、またはベンゾエート、例えば、安息香酸ナトリウムが含まれる。

【実施例】

【００６３】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載されており、本明細書に記載され特許請求される本発明を具体的に限定するものと解釈されるべきではない。当業者らの技量の範囲内と考えられる、現在知られているかもしくは後に開発される任意もしくは全ての均等物の置換のような本発明の変形、及び製剤の変更または治療設計の軽微な変更は、本明細書に組み込まれる本発明の範囲内に入ると見なされるべきである。

【００６４】

実施例１

製剤の調製

約０．９ｍＬの滅菌水を、８ｍｇのＬ－Ｄｏｐａ及び１００ｍｇのＬ－アルギニンの粉末混合物に添加することにより、８ｍｇ／ｍＬのＬ－Ｄｏｐａ経鼻組成物を調製した。ｐＨ測定後、酢酸を使用して、溶液のｐＨを７．５に調整した。最後に、総量が１．０ｍＬになるまで、水を添加した。

【００６５】

投与溶液分析

測定された投与溶液濃度を表１に示す。投与溶液をラット血漿に希釈し、３分割して分析した。全ての濃度をｍｇ／ｍＬで表す。公称投与レベルを全ての計算で使用した。

【表１】

表１　測定された投与溶液濃度（ｍｇ／ｍＬ）

被験物質	投与経路	ビヒクル	公称投与濃度(mg/mL L-Dopa)	測定された投与溶液濃度(mg/mL L-Dopa)	公称の%
L-Dopa+アルギニン	IN	滅菌水	8	8.74	109

【００６６】
定量的サンプル分析
　血漿及び脳のサンプルを抽出し、以下に記載の方法を使用して分析した。
【００６７】
分析ストック溶液の調製
　分析ストック溶液（１．００ｍｇ／ｍＬの遊離薬物）をＤＭＳＯで調製した。
【００６８】
組織のホモジナイズ
　脳のサンプルを、Ｖｉｒｓｏｎｉｃ１００超音波ホモジナイザーでホモジナイズした。最初に、各脳のサンプルを計量し、次に、２０：８０のメタノール：水　２ｍＬをサンプルの各グラムに添加した。次に、サンプルを氷上でホモジナイズし、分析まで凍結保存した。
【００６９】
標準の調製
　K_2ＥＤＴＡを抗凝固剤として含有するＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット血漿またはラット脳ホモジネート中で、標準を調製した。２５％のメタ重硫化ナトリウムを用いて、１０：１で血漿のサンプルを処理した。作業溶液を、５０：５０のアセトニトリル：水中で調製した。次に、作業溶液をマトリックスに添加し、最終濃度１０００、５００、２５０、１００、５０．０、２０．０、１０．０、及び５．００ｎｇ／ｍＬの較正標準を作成した。標準を研究のサンプルと同様に処理した。
【００７０】
サンプルの抽出
　スナップキャップ微量遠心管で、血漿及び脳のサンプルを手動で抽出した。

【表２】

ステップ	手順
1	標準:10μLの適切な作業溶液を50mLのブランクマトリックスに添加する。 ブランク:ダブルブランクのために、20μLの水を50mLのブランクマトリックスに添加する。 ISを含むブランクのために、10μLの水を添加する。 サンプル:10μLの水を50mLの研究サンプル及びブランクに添加する。 ダブルブランクマトリックスを除く全てのサンプルに10μLのISWSを添加する。
2	内部標準として5μg/mLのL-Dopa-d_3を含有する2Nの氷冷過塩素酸50μLを添加する。キャップをして、よくボルテックスする。
3	サンプルを13,000rpmで10分間遠心分離する。
4	上清をきれいな96ウェルプレートに移し、注入する。

ＨＰＬＣ条件
装置：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１００×２．１ｍｍ　ｉｄ、１．７μｍ
水性リザーバー（Ａ）：水中の０．１％のギ酸
有機リザーバー（Ｂ）：１００％のメタノール
勾配プログラム：
【表３】

時間(分)	勾配曲線	%A	%B
0.00	6	99	1
1.00	6	99	1
2.00	6	5	95
3.00	6	5	95
3.10	6	99	1
4.00	6	99	1

流速：４００μＬ／分
注入量：１０μＬ
実行時間：４．００分
カラム温度：４０℃
サンプル温度：８℃
強力なオートサンプラー洗浄：０．２％のギ酸を含む１：１：１（ｖ：ｖ：ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ：ＩＰＡ
弱いオートサンプラー洗浄：水中の０．１％のギ酸

質量分析計の条件
装置：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｅｖｏ　ＴＱ－Ｓ　ＭＳ
インターフェース：エレクトロスプレー
モード：多重反応モニタリング（ＭＲＭ）
コリジョンガス：０．４１ｍＬ／分
脱溶媒温度：６００℃
キャピラリー電圧：２．８ｋＶ
ネブライザーガス流量：７バール
【表４】

検体	極性	前駆体イオン	生成物イオン	衝突エネルギー(eV)	コーン電圧(V)
L-Dopa	陽性	198.1	152.1	14	24
ドーパミン	陽性	154.1	91.1	14	24
L-Dopa-d_3 (内部標準)	陽性	200.1	154.1	14	24

【００７１】
Ｌ－Ｄｏｐａ及びドーパミンの個々の及び平均血漿濃度を表２、３、及び４に示す。Ｌ－Ｄｏｐａまたはドーパミンのいずれかのデータをｎｇ／ｍＬとして表す。脳組織中濃度を表５に示す。組織グラムあたりのＬ－Ｄｏｐａまたはドーパミンのデータを、ｎｇとして表す。定量限界を下回ったサンプルを、平均の計算には使用しなかった。血漿濃度対時間のデータを、図１～図３にプロットする。脳組織中濃度対時間データを、図４にプロットする。
【００７２】
データ分析
血漿及び脳組織中濃度の時間経過から、薬物動態パラメーターを計算し、表２、３、及び４に提示する。スパースサンプリングの有無にかかわらず非コンパートメントモデルを使用して、薬物動態パラメーターをＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（ｖ８．０）ソフトウェアで決定した。スパースサンプリングオプションは、各時点での３分割したサンプルの平均濃度を使用する。対象毎のサンプル数が限られているので、これを使用した。ＩＮ投与後の最大血漿濃度（C_{max}）及び最大血漿濃度に達するまでの時間（t_{max}）をデータから観察した。最後の定量化可能なデータポイントまで計算し、該当する場合は無限大に外挿し、線形台形則を使用して、時間濃度曲線下の面積（ＡＵＣ）を計算した。血漿及び脳の半減期（$t_{1/2}$）を、０．６９３／最終排泄相の勾配から計算した。モーメント曲線下面積（ＡＵＭＣ）をＡＵＣで除することにより、平均滞留時間（ＭＲＴ）を計算した。薬物動態データ分析では、定量限界未満の任意のサンプルをゼロとして処理した。

【表５】

表２：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のＬ－Ｄｏｐａの個別及び平均血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター

鼻腔内(L-Dopa;投与された 1.2mg/kg の L-Dopa+アルギニン)					
時間(時間)	ラット番号				
	166	167	168	平均値	標準偏差
0(投与前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.083	BLOQ	6.26	BLOQ	ND	ND
0.25	BLOQ	10.2	7.73	8.97	ND
0.50	BLOQ	13.1	9.16	11.1	ND
1.0	5.26	10.6	9.21	8.36	2.77
2.0	BLOQ	8.33	5.92	7.13	ND
動物体重(kg)	0.312	0.308	0.313	0.311	0.003
投与された体積(mL)	0.047	0.046	0.047	0.047	0.001
C_{max}(ng/mL)	5.26	13.1	9.21	9.19	3.92
t_{max}(時間)	1.0	0.50	1.0	0.83	0.29
$t_{1/2}$(時間)	ND	ND[2]	ND[2]	ND	ND
MRT_{last}(時間)	ND	0.970	1.00	0.986	ND
AUC_{last}(時間・ng/mL)	ND	19.9	14.9	17.4	ND
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND	ND[2]	ND[2]	ND	ND
用量正規化値[1]					
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND	16.6	12.4	14.5	ND
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND	ND[2]	ND[2]	ND	ND

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期、半減期の決定に使用されるデータポイントは太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、最後の観察可能な時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿；ＮＤ：不検出；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

[2]C_{max}の後に続く定量化可能なデータポイントがないので決定されず。

【表６】

表３：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のＬ－Ｄｏｐａの血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター

鼻腔内(L-Dopa;投与された 1.2mg/kg の L-Dopa+アルギニン)				
時間(時間)	ラット番号	濃度(ng/mL)	平均(ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)
0(投与前)	156	BLOQ	NA	NA
0.083	157	7.56	9.00	1.26
	158	9.89		
	159	9.6		
0.25	160	11	7.76	3.01
	161	7.24		
	162	5.05		
0.50	163	17.3	15.0	3.25
	164	63.0*		
	165	12.7		
2.0	166	BLOQ	7.13	1.70
	167	8.33		
	168	5.92		
C_{max}(ng/mL)±標準誤差			15.0±2.30	
t_{max}(時間)			0.50	
$t_{1/2}$(時間)			ND	
MRT_{last}(時間)			0.634	
AUC_{last}(時間・ng/mL)±標準誤差			19.4±2.76	
AUC_{∞}(時間・ng/mL)			ND	
用量正規化値[1]				
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)±標準誤差			16.2±2.30	
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)			ND	

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期；使用された時点は太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、観察可能な最後の時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿。

ＮＤ：不検出；ＮＡ：該当なし；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

＊異常値であるので、全ての薬物動態パラメーターの計算及び平均から除外。

【表７】

表４：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のドーパミンの個別及び平均血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター

鼻腔内(ドーパミン;投与された 1.2mg/kg の L-Dopa+アルギニン)					
時間(時間)	ラット番号				
	166	167	168	平均値	標準偏差
0(投与前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.083	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.25	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.50	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
1.0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
2.0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND

ＮＤ：不検出；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

【表８】

表５：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のドーパミンの個々の平均脳組織中濃度

脳組織(ドーパミン;投与された 1.2mg/kg の L-Dopa+アルギニン)					
検体	時間(時間)	ラット番号	脳重量(g)	脳ホモジネート体積(mL)	脳ホモジネート濃度(ng/mL)
ドーパミン	0.083	157	1.87	5.61	31.4
	0.083	158	1.86	5.58	18.0
	0.083	159	1.91	5.73	35.4
	0.25	160	1.87	5.61	65.5
	0.25	161	1.87	5.61	67.3
	0.25	162	1.93	5.79	103
	0.50	163	1.85	5.55	77.3
	0.50	164	1.77	5.31	40.8
	0.50	165	1.91	5.73	92.0
	2.0	166	1.86	5.58	101
	2.0	167	2.01	6.03	114
	2.0	168	1.91	5.73	102

【００７３】

結果の概要

本研究では、雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、製剤（Ｌ－Ｄｏｐａ＋アルギニン）の鼻腔内（ＩＮ）投与後の、レボドパ（Ｌ－Ｄｏｐａ）及びその代謝産物

であるドーパミンの曝露を評価した。血液及び脳組織のサンプルを投与後２時間まで収集し、Ｌ－Ｄｏｐａ及びドーパミン（これらのいくつかは、内因性のものであってよい）の血漿及び脳内濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳで測定した。スパースサンプリングの有無にかかわらず、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（ｖ８．０）ソフトウェアを使用して、薬物動態パラメーターを決定した。

【００７４】

Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンのＩＮ投与後、連続サンプリング後のＬ－Ｄｏｐａの最大血漿濃度（平均９．１９±３．９２ｎｇ／ｍＬ）を、投与の３０分後～１時間後に観察した。連続サンプリング後のＬ－Ｄｏｐａの平均総曝露量（AUC_{last}）は、１７．４時間＊ｎｇ／ｍＬであり、用量で正規化されたAUC_{last}は、１４．５時間＊ｋｇ＊ｎｇ／ｍＬ／ｍｇであった。Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンのＩＮ投与後、スパースサンプリング後の血漿中のＬ－Ｄｏｐａの平均（±ＳＥ）C_{max}は、１５．０±２．３０ｎｇ／ｍＬであり、t_{max}は、３０分であり、半減期を決定することができず、平均（±ＳＥ）用量正規化AUC_{last}に基づく曝露は、１６．２±２．３０時間＊ｋｇ＊ｎｇ／ｍＬ／ｍｇであった。脳組織中の全てのＬ－Ｄｏｐａ濃度は、定量限界未満であった。

【００７５】

Ｌ－Ｄｏｐａ（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンのＩＮ投与後、脳組織中のドーパミンの平均（±ＳＥ）C_{max}は、１０５．７±７．２ｎｇ／ｍＬであった。血漿中の全てのドーパミン濃度は、定量限界未満であった。

【００７６】

実施例２

製剤の調製

３つの異なる投与濃度を試験した：群（１）、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニン；群（２）、Ｌ－Ｄｏｐａ（３．６ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニン；群（３）、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋５％のアルギニン。群（１）の用量を調製するために、１６ｍｇのＬ－Ｄｏｐａ及び１００ｍｇのＬ－アルギニンの粉末混合物に約０．９ｍＬの滅菌水を添加することにより、１６ｍｇ／ｍＬのＬ－Ｄｏｐａ経鼻組成物を調製した。ｐＨ測定後、酢酸を使用して、溶液のｐＨを７．５に調整した。最後に、総量が１．０ｍＬになるまで、水を添加した。群（２）の用量を調製するために、群（１）について記載されたのと同様のステップを使用した。すなわち、２４ｍｇのＬ－Ｄｏｐａ及び１００ｍｇのＬ－アルギニンの粉末混合物に約０．９ｍＬの滅菌水を添加することにより、２４ｍｇ／ｍＬのＬ－Ｄｏｐａ経鼻組成物を調製した。ｐＨ測定後、酢酸を使用して、溶液のｐＨを７．５に調整した。最後に、総量が１．０ｍＬになるまで、水を添加した。群（３）の用量を、以下の通り調製した。１６ｍｇのＬ－Ｄｏｐａ及び５０ｍｇのＬ－アルギニンの粉末混合物に約０．９ｍＬの滅菌水を添加することにより、１６ｍｇ／ｍＬのＬ－Ｄｏｐａ経鼻組成物を調製した。ｐＨ測定後、酢酸を使用して、溶液のｐＨを７．５に調整した。最後に、総量が１．０ｍＬになるまで、水を添加した。

【００７７】

研究設計

群（１）、（２）、及び（３）用に調製された投与量を使用した研究設計を表６に示す。

【表９】

表６．研究設計

群番号	被験物質	投与経路	全ての動物N=	用量(mg/kg L-Dopa)	投与溶液濃度(mg/mL L-Dopa)	投与体積(mL/kg)	ビヒクル	血液サンプリング時点(n=5)	脳収集時点*	検体
1	L-Dopa+L-アルギニン(A)	IN	40	2.4mg/kgのL-Dopa＋10%のARG	16	0.15	水	投与前(0)、5、15、30分1、2、4、及び8*時間	投与前(0)#、5、15、30分1、2、4、及び8*時間	L-Dopa、ドーパミン
2	L-Dopa+L-アルギニン(B)	IN	35	3.6mg/kgのL-Dopa＋10%のARG	24	0.15	水	投与前(0)、5、15、30分1、2、4、及び8時間	投与前(0)、5、15、30分1、2、4、及び8*時間	L-Dopa、ドーパミン
3	L-Dopa+L-アルギニン(C)	IN	35	2.4mg/kgのL-Dopa5%のARG	16	0.15	水	投与前(0)、5、15、30分1、2、4、及び8時間	投与前(0)、5、15、30分1、2、4、及び8*時間	L-Dopa、ドーパミン

＊脳採集のために８時間で安楽死させるラットは、投与前から８時間までの８つの時点全てで採血することになる。他の全ての脳収集時点では、ｎ－５のラットの個別群に投与し、各時点で死亡させることになる（これらの動物について、採血は実施せず）。

#群１（脳の収集物用）由来の投与前の動物は、全ての投与群で共有されることになる。

【００７８】

分析ストック溶液の調製

分析ストック溶液（１．００ｍｇ／ｍＬの遊離薬物）をＤＭＳＯで調製した。

【００７９】

組織のホモジナイズ

脳のサンプルを、Ｖｉｒｓｏｎｉｃ１００超音波ホモジナイザーでホモジナイズした。最初に、各脳のサンプルを計量し、次に、２０：８０のメタノール：水　２ｍＬをサンプルの各グラムに添加した。次に、サンプルを氷上でホモジナイズし、分析まで凍結保存した。

【００８０】

標準の調製

K_2ＥＤＴＡを抗凝固剤として含有するＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット血漿またはラット脳ホモジネート中で、標準を調製した。２５％のメタ重硫化ナトリウムを用いて、１０：１で血漿のサンプルを処理した。作業溶液を、５０：５０のアセトニトリル：水中で調製した。次に、作業溶液をマトリックスに添加し、最終濃度１０００、５００、２５０、１００、５０．０、２０．０、１０．０、及び５．００ｎｇ／ｍＬの較正標準を作成した。標準を研究のサンプルと同様に処理した。

【００８１】

サンプルの抽出

スナップキャップ微量遠心管で、血漿及び脳のサンプルを手動で抽出した。サンプルを、実施例１に記載の通り分析した。

【００８２】

結果を以下の表に提示する。

【表１０】

表７：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のＬ－Ｄｏｐａの個別及び平均の平均血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター（群（１））

	鼻腔内(L-Dopa;投与された 2.4mg/kg の L-Dopa+10%のアルギニン)							
時間(時間)		ラット番号						
	スパース平均±標準誤差	680	681	682	683	684	平均値	標準偏差
0(投与前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
0.083	8.96	5.63	21.7	9.21	BLOQ	5.62	10.2	6.6
0.25	39.7±43.4	15.6	20.4	16.5	5.3	16.3	19.0	11.3
0.50	21.6±4.9	22.2	11.5	21.0	7.84	24.2	18.1	6.7
1.0	47.3±26.0	18.4	11.6	21.2	5.90	18.6	20.5	14.3
2.0	26.8±19.5	16.7	12.9	9.33	BLOQ	16.8	16.5	6.5
4.0	7.44	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
8.0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
$t_{1/2}$(時間)	ND[2]	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
t_{max}(時間)	1.0	0.5	0.083	1.0	0.5	0.5	0.597	0.351
C_{max}(ng/mL)	47.3±11.6	22.2	21.7	21.2	7.84	24.2	24.1	12.8
MRT_{last}(時間)	1.42	1.03	0.948	0.912	0.584	1.02	0.986	0.269
AUC_{last}(時間・ng/mL)	96.2±16.4	34.4	26.4	33.0	5.52	35.5	38.5	30.4
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[2]	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
用量正規化値[1]								
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	40.1	14.3	11.0	13.8	2.30	14.8	16.1	12.7
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[2]	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期、半減期の決定に使用されるデータポイントは太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、最後の観察可能な時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿；ＮＤ：不検出；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

[2]C_{max}の後に続く定量化可能なデータポイントがないので決定されず。

【表１１】

表８：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後の脳組織中のドーパミンの個別及び平均濃度（ｎｇ／ｍＬ）（群１）

時間(時間)	スパース平均±標準偏差
0	2.86±6.4
0.083	18.5±4.6
0.25	12.5±7.3
0.50	12.7±7.6
1.0	18.0±4.0
2.0	3.33±7.4
4.0	0
8.0	6.0±8.5
PKパラメーター	
$t_{1/2}$(時間)	ND[2]
t_{max}(時間)	0.083
C_{max}(ng/mL)	18.5±2.0
MRT_{last}(時間)	3.05
AUC_{last}(時間・ng/mL)	40.3±9.3
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[2]
用量正規化	
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	16.8
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[2]

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期；使用された時点は太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、観察可能な最後の時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿。
ＮＤ：不検出；ＮＡ：該当なし；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。
[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。
＊異常値であるので、全ての薬物動態パラメーターの計算及び平均から除外。

【表１２】

表９：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（３．６ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後のＬ－Ｄｏｐａの個別及び平均の平均血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター（群（２））

	鼻腔内(L-Dopa;投与された 3.6mg/kg の L-Dopa+10%のアルギニン)							
時間(時間)		ラット番号						
	スパース平均±標準誤差	715	716	717	718	719	平均値	標準偏差
0(投与前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
0.083	7.87±6.21	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	6.53	7.20	NA
0.25	24.2±13.1	7.16	8.80	10.2	15.1	12.7	13.0	6.2
0.50	18.5±8.69	7.56	12.6	14.3	24.4	16.2	15.6	5.7
1.0	40.0±35.4	8.43	13.6	12.8	23.6	10.3	18.1	11.9
2.0	23.9±10.8	6.31	13.1	12.9	39.9	13.8	18.3	12.0
4.0	7.38	BLOQ	6.70	BLOQ	6.25	BLOQ	6.78	0.57
8.0	BLOQ	77.1	BLOQ	BLOQ	BLOQ	52.3	64.7	NA
$t_{1/2}$(時間)	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
t_{max}(時間)	1.0	8.0	1.0	0.5	2.0	8.0	3.42	3.58
C_{max}(ng/mL)	40.0±17.7	77.1	13.6	14.3	39.9	52.3	35.9	24.0
MRT_{last}(時間)	4.00	7.23	1.84	1.09	1.75	6.24	3.69	2.57
AUC_{last}(時間・ng/mL)	141±36.6	174	43.1	23.5	96.1	143	103	60.1
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
用量正規化値[1]								
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	39.3	48.4	12.0	6.54	26.7	39.6	28.8	16.7
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[2]	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期、半減期の決定に使用されるデータポイントは太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、最後の観察可能な時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿；ＮＤ：不検出；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

[2]C_{max}の後に続く定量化可能なデータポイントがないので決定されず。

【表１３】

表１０：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（３．６ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後の脳組織中のドーパミンの個別及び平均濃度（ｎｇ／ｍＬ）（群（２））

時間(時間)	スパース平均±標準偏差
0	14.8±9.2
0.083	82.9±34.2
0.25	61.4±42.6
0.50	97.9±17.2
1.0	155±53.8
2.0	143±83.7
4.0	93.2±49.2
8.0	62.8±75.0
PKパラメーター	
$t_{1/2}$(時間)	5.26
t_{max}(時間)	1.0
C_{max}(ng/mL)	155±24.1
MRT_{last}(時間)	3.38
AUC_{last}(時間・ng/mL)	796±116
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[2]
用量正規化	
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	221
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[2]

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期；使用された時点は太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、観察可能な最後の時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿。

ＮＤ：不検出；ＮＡ：該当なし；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

＊異常値であるので、全ての薬物動態パラメーターの計算及び平均から除外。

【表１４】

表１１：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋５％のアルギニンの鼻腔内投与後のＬ－Ｄｏｐａの個別及び平均の平均血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び薬物動態パラメーター（群（３））

	鼻腔内(L-Dopa;投与された 2.4mg/kg の L-Dopa+5%のアルギニン)							
時間(時間)		ラット番号						
	スパース平均±標準誤差	750	751	752	753	754	平均値	標準偏差
0(投与前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
0.083	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
0.25	16.1±11.3	BLOQ	14.7	12.4	12.0	10.8	13.2	2.2
0.50	18.2±8.40	BLOQ	21.0	14.2	18.0	14.2	17.1	2.9
1.0	17.3±7.1	5.02	24.9	17.8	22.0	38.4	20.9	10.9
2.0	12.2±4.3	6.59	20.9	14.9	28.0	55.1	22.9	17.4
4.0	10.4±5.02	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	13.5	12.0	NA
8.0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA
$t_{1/2}$(時間)	2.02	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
t_{max}(時間)	0.5	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	1.42	0.66
C_{max}(ng/mL)	18.2±3.8	6.59	24.9	17.8	28	55.1	25.1	16.4
MRT_{last}(時間)	1.65	1.47	1.11	1.10	1.22	1.90	1.41	0.32
AUC_{last}(時間・ng/mL)	47.7±5.1	7.06	40.1	28.7	39.8	133	49.3	43.2
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA
用量正規化値[1]								
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	19.9	2.94	16.7	12.0	16.6	55.2	20.5	18.0
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[3]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	NA	NA

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期、半減期の決定に使用されるデータポイントは太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、最後の観察可能な時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿；ＮＤ：不検出；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。

[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。

[2]C_{max}の後に続く定量化可能なデータポイントがないので決定されず。

【表１５】

表１２：雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋５％のアルギニンの鼻腔内投与後の脳組織中のドーパミンの個別及び平均濃度（ｎｇ／ｍＬ）（群（３））

時間(時間)	スパース平均±標準偏差
0	14.8±9.2
0.083	6.24±14.0
0.25	5.46±12.2
0.50	25.9±26.0
1.0	50.3±60.4
2.0	1.08±2.41
4.0	0
8.0	11.8±26.4
PKパラメーター	
$t_{1/2}$(時間)	ND[2]
t_{max}(時間)	1.0
C_{max}(ng/mL)	50.3±27.0
MRT_{last}(時間)	3.13
AUC_{last}(時間・ng/mL)	75.2±31.5
AUC_{∞}(時間・ng/mL)	ND[2]
用量正規化	
AUC_{last}(時間・kg・ng/mL/mg)	31.3
AUC_{∞}(時間・kg・ng/mL/mg)	ND[2]

C_{max}：最大血漿濃度；t_{max}：最大血漿濃度の時間；$t_{1/2}$：半減期；使用された時点は太字；MRT_{last}：平均滞留時間、観測可能な最後の時点まで計算；AUC_{last}：曲線下面積、観察可能な最後の時点まで計算；AUC_{∞}：曲線下面積、無限大に外挿。
ＮＤ：不検出；ＮＡ：該当なし；ＢＬＯＱ：定量限界未満（５．００ｎｇ／ｍＬ）。
[1]パラメーターをｍｇ／ｋｇ単位の公称用量で除することにより用量正規化。
＊異常値であるので、全ての薬物動態パラメーターの計算及び平均から除外。

【００８３】
結果の概要
本研究では、雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、製剤（Ｌ－Ｄｏｐａ＋アルギニン）の鼻腔内（ＩＮ）投与後の、Ｌ－Ｄｏｐａ及びその代謝産物であるドーパミンの曝露を評価した。血液及び脳組織のサンプルを投与後８時間まで収集し、Ｌ－Ｄｏｐａ及びドーパミン（これらのいくつかは、内因性のものであってよい）の血漿及び脳内濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳで測定した。スパースサンプリングの有無にかかわらず、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（ｖ８．０）ソフトウェアを使用して、薬物動態パラメーターを決定した。
【００８４】

Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４及び３．６ｍｇ／ｋｇのＬ－Ｄｏｐａ）＋１０％のアルギニンをそれぞれＩＮ投与した後、ラットの脳組織で検出可能なレベルのドーパミンが観察された。１０％のアルギニンと共に３．６ｍｇ／ｋｇのＬ－Ｄｏｐａを投与している群（２）のラットのラット脳ホモジネートでは、１時間でドーパミンレベル（１５５ｎｇ／ｍＬ）の有意な増加が観察された。ドーパミンのレベルが８時間以上検出可能であったことも留意された。

【００８５】

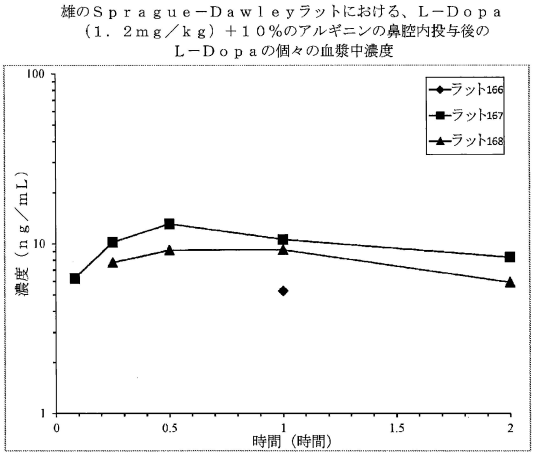
上述の説明では、本発明の完全な理解を提供するために、特定の詳細、例えば、特定の材料、プロセスパラメーター等が記載される。特定の特徴、構造、材料、または特性は、１つ以上の実施形態において任意の好適な方法で組み合わされ得る。「例」または「例示的」という語は、本明細書では、例（ｅｘａｍｐｌｅ）、例（ｉｎｓｔａｎｃｅ）、または実例の役割を果たすことを意味するために使用される。「例」または「例示的」として本明細書に記載される任意の態様または設計は、必ずしも他の態様もしくは設計よりも好ましいかまたは有利であると解釈されるべきではない。むしろ、「例」または「例示的」という語の使用は、概念を具体的な方法で提示することを単に意図している。本出願で使用される場合、「または」という用語は、排他的な「または」ではなく、包括的な「または」を意味することが意図される。すなわち、他に明記されているかまたは文脈から明らかでない限り、「ＸにはＡまたはＢが含まれる」は、自然の包括的な並べ替えのいずれも意味することを意図している。すなわち、ＸにはＡが含まれる；ＸにはＢが含まれる；またはＸにはＡ及びＢの両方が含まれる、という場合には、前述の例のいずれの下でも「Ｘには、ＡまたはＢが含まれる」が満たされている。本明細書全体にわたる「実施形態」、「特定の実施形態」、または「一実施形態」への言及は、実施形態と関連して記載される特定の特徴、構造、または特性が少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体にわたる様々な箇所の「実施形態」、「特定の実施形態」、または「一実施形態」という語句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すわけではなく、非限定的である。

【００８６】

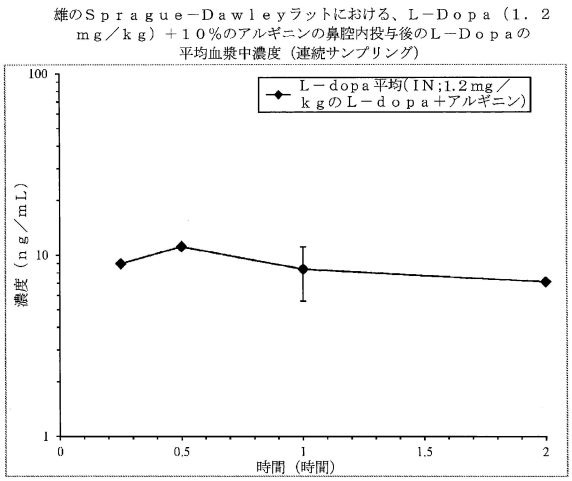
本発明は、その特定の例示的な実施形態を参照して説明されている。したがって、本明細書及び図面は、限定的な意味ではなく、例示的な意味で見なされるべきである。本明細書で示され記載されている変更に加え、本発明の様々な変更が当業者らには明らかとなり、それらは添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。

【図面】

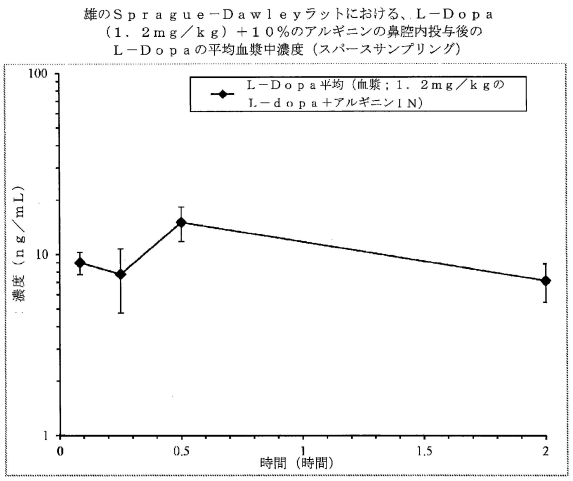
【図１】



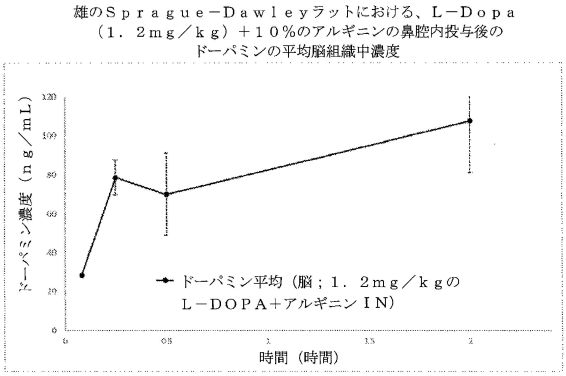
【図２】



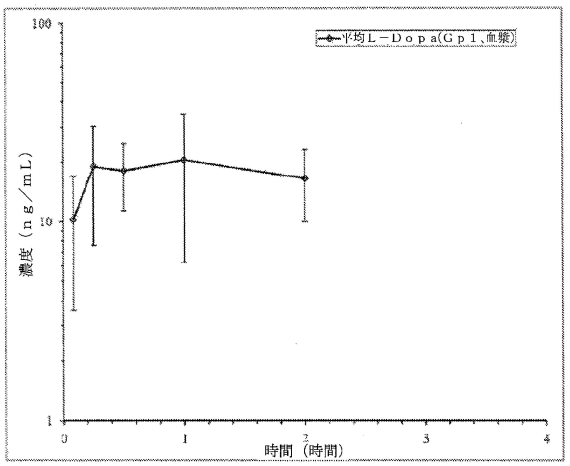
【図３】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ
（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後の
Ｌ－Ｄｏｐａの平均血漿中濃度（スパースサンプリング）
Ｌ－Ｄｏｐａ平均（血漿；１．２ｍｇ／ｋｇの
Ｌ－ｄｏｐａ＋アルギニン１Ｎ）
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
100
10
1
0
0.5
1
1.5
2
時間（時間）

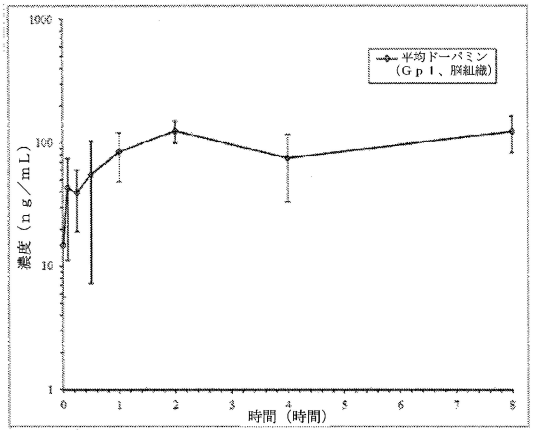
【図４】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ
（１．２ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後の
ドーパミンの平均脳組織中濃度
ドーパミン濃度（ｎｇ／ｍＬ）
ドーパミン平均（脳；１．２ｍｇ／ｋｇの
Ｌ－ＤＯＰＡ＋アルギニンＩＮ）
時間（時間）

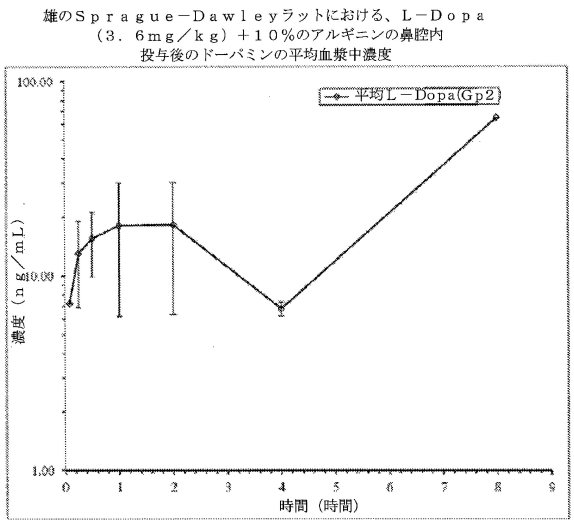
【図５】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ
（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内投与後の
ドーパミンの平均血漿中濃度
平均Ｌ－Ｄｏｐａ(Ｇｐ１、血漿)
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
100
10
1
0
1
2
3
4
時間（時間）

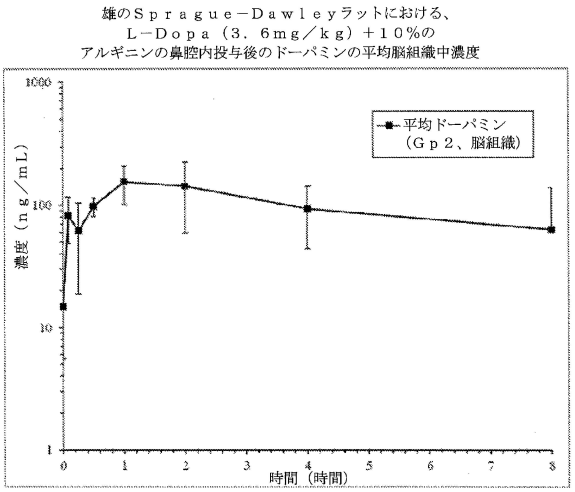
【図６】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、
Ｌ－Ｄｏｐａ（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの
鼻腔内投与後のドーパミンの平均脳組織中濃度
平均ドーパミン
（Ｇｐｌ、脳組織）
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
1000
100
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
時間（時間）

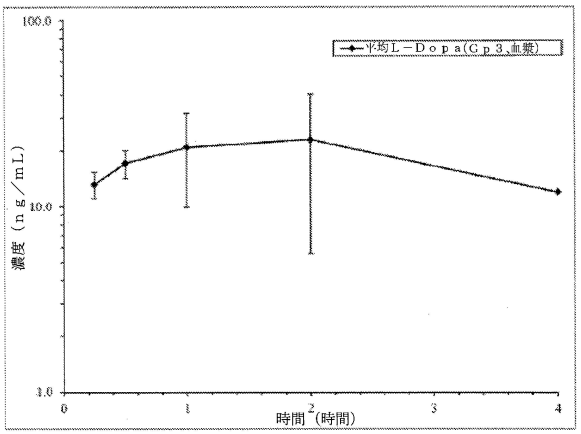
【図７】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ
（３．６ｍｇ／ｋｇ）＋１０％のアルギニンの鼻腔内
投与後のドーパミンの平均血漿中濃度
平均Ｌ－Dopa(Gp2)
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
100.00
10.00
1.00
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
時間（時間）

【図８】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、
Ｌ－Ｄｏｐａ（３．６ｍｇ／ｋｇ）＋１０％の
アルギニンの鼻腔内投与後のドーパミンの平均脳組織中濃度
平均ドーパミン
（Ｇｐ２、脳組織）
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
1000
100
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
時間（時間）

【図９】


雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける、Ｌ－Ｄｏｐａ
（２．４ｍｇ／ｋｇ）＋５％のアルギニンの鼻腔内投与後の
ドーパミンの平均血漿中濃度
平均Ｌ－Ｄｏｐａ(Ｇｐ３、血漿)
濃度（ｎｇ／ｍＬ）
100.0
10.0
1.0
0
1
2
3
4
時間（時間）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/48218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/198; A61P 25/16; A61P 25/28 (2021.01)
CPC - A61K 31/198; A61K 31/277; A61K 45/06

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	US 2013/0287854 A1 (MORGAN ET AL.) 31 October 2013 (31.10.2013) - entire document especially abstract and para [0038], [0198], [0178], [0264]	1-4, 6, 15-19, 35-38
A	US 6,395,299 B1 (BABICH ET AL.) 28 May 2002 (28.05.2002) - entire document	1-4, 6, 15-19, 35-38
A	US 2011/0150781 A1 (CHARLES ET AL.) 23 June 2011 (23.06.2011) - entire document	1-4, 6, 15-19, 35-38
A	WO 2019/147934 A1 (SACKNER-BERNSTEIN) 1 August 2019 (01.08.2019) - entire document	1-4, 6, 15-19, 35-38
A	US 2008/0300204 A1 (FEDEROFF ET AL.) 4 December 2008 (04.12.2008) - entire document	1-4, 6, 15-19, 35-38
A	US 2007/0093495 A1 (RUGGERO ET AL.) 26 April 2007 (26.04.2007) - entire document	1-4, 6, 15-19, 35-38

☐ 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 2021 (26.10.2021)	DEC 17 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 Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/48218

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.: 5, 7-14, 20-34
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:

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.:

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
		Ａ６１Ｋ	9/06	

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,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,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,KE,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,NG,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

８５５０，プリンストン ジャンクション，ミラー コート ５

(72)発明者 シェト，マンジュナス，エス．

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １０６０７，ホワイト プレインズ，ウィンブルドン コート ２２

Ｆターム（参考） 4C076 AA06 AA09 AA12 AA17 AA22 BB25 CC01 CC42 DD51 FF34
4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 ZA021 ZA022 ZC412 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA05 MA37 MA43 MA48 MA79 NA13
ZA02