

(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2018-535230

(P2018-535230A)

(43) 公表日 平成30年11月29日 (2018. 11. 29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/165 (2006. 01)	A 6 1 K 31/165	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/14 (2006. 01)	A 6 1 P 25/14	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-526784 (P2018-526784)	(71) 出願人	513119196
(86) (22) 出願日	平成28年11月23日 (2016. 11. 23)		ニューロダーム リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年7月17日 (2018. 7. 17)		NEURODERM LTD
(86) 国際出願番号	PCT/IL2016/051261		イスラエル 7 6 7 0 2 1 2 ラビン サ
(87) 国際公開番号	W02017/090039		イエンス パーク レホボト, ベル エン
(87) 国際公開日	平成29年6月1日 (2017. 6. 1)		トランス, ルフベルグ サイエンス ビル
(31) 優先権主張番号	62/259, 324		ディング, ペケリス ストリート 3
(32) 優先日	平成27年11月24日 (2015. 11. 24)	(74) 代理人	100077012
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩谷 龍
		(72) 発明者	ヤコビーゼエビ, オロン
			イスラエル国 6 0 9 4 6 0 0 モシャブ
			ビットサロン, ハナールキシム ストリ
			ート 2 0 4
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 レボドパアミドを含む医薬組成物およびその使用

(57) 【要約】

本発明により、室温で少なくとも 2 4 時間安定な、レボドパアミド化合物またはその塩を含む種々の水性医薬組成物、ならびに神経変性および / または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患および障害 (例えばパーキンソン病) の治療におけるその使用が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

25 の pH が約 3 ~ 7 である水性医薬組成物であって、一般式 I :

【化 1】



(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して H、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、シクロアルキル、アリール、 $-O-C(=O)-R'$ 、 $-C(=O)-OR'$ 、 $-C(=O)-R''$ 、 $-C(=S)-R'$ 、 $-O-C(=O)-NR'R''$ 、 $-O-C(=S)-NR'R''$ または $-O-C(=O)-R''$ であるか、 R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成するか、 R_3 と R_4 が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成し、

R_5 および R_6 は、互いに独立して H、($C_1 - C_3$) アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R' は、互いに独立して H、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは環炭素を通じて結合したヘテロアリールであり；かつ

R'' は、少なくとも 10 個の炭素原子を有する飽和または不飽和の炭化水素鎖である) のレボドパアミド (LDA) 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物と、

n 個の酸性基 (n は 1 以上の整数) を有する酸とを含み、

前記 LDA 化合物と前記酸とのモル比が約 1 : 1 / n ~ 約 1 : 1.1 であり、かつ組成物自体が室温で少なくとも 24 時間安定していることを特徴とする、水性医薬組成物。

【請求項 2】

前記 LDA 化合物を重量で約 1 % ~ 約 30 %、または約 5 % ~ 約 20 % 含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 LDA 化合物が、2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパンアミド、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記酸が、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、ギ酸、シュウ酸、コハク酸、ならびにグルタミン酸およびアスパラギン酸等の酸性アミノ酸のような有機酸；塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および炭酸のような無機酸；またはこれらの任意の組み合わせである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

脱炭酸酵素阻害剤と、塩基性アミノ酸またはアミノ糖の少なくとも 1 つとをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記脱炭酸酵素阻害剤が、カルビドパ、ベンセラジド、もしくはその塩であるか；前記塩基性アミノ酸が、アルギニン、ヒスチジンもしくはリジンであるか；または前記アミノ糖が、メグルミン、D - グルコサミン、シアル酸、N - アセチルグルコサミン、ガラクトサミン、もしくはこれらの組み合わせである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記脱炭酸酵素阻害剤がカルピドパであり、前記塩基性アミノ酸がアルギニンであり、かつ前記アミノ糖がメグルミンである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記脱炭酸酵素阻害剤と前記 LDA 化合物との重量比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 100、約 1 : 2 ~ 約 1 : 60、約 1 : 4 ~ 約 1 : 40、もしくは約 1 : 10 ~ 約 1 : 40 であるか、または前記脱炭酸酵素阻害剤と前記塩基性アミノ酸もしくは前記アミノ糖とのモル比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 4、約 1 : 1 ~ 約 1 : 3.5、もしくは約 1 : 1 ~ 約 1 : 2.5 である、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

緩衝剤をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記緩衝剤が、クエン酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、酢酸緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、グリシン緩衝剤、塩酸緩衝剤、フタル酸水素カリウム緩衝剤、ナトリウム緩衝剤、クエン酸ナトリウム酒石酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム緩衝剤、リン酸水素二ナトリウム緩衝剤、またはこれらの混合物である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の酸化防止剤をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

前記酸化防止剤が、それぞれ独立して、アスコルビン酸もしくはその塩、L システインおよび N - アセチルシステインのようなシステイン、亜硫酸水素塩もしくはその塩、またはグルタチオンである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤またはモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤をさらに含む、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 COMT 阻害剤が、エンタカボン、トルカボンまたはオピカボンであり、前記 MAO 阻害剤が、モクロベミド、ラサジリン、セレジリンまたはサフィナミドである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

トウィーン 80 のような界面活性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

25 の pH が約 3 ~ 約 9.5、または約 4 ~ 約 8、または約 5 ~ 約 7、または約 5.5 ~ 約 6.5 である水性医薬組成物であって、一般式 I :

【化 2】



40

(式中、

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、互いに独立して H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、シクロアルキル、アリール、-O-C(=O)-R'、-C(=O)-OR'、-C(=O)-R'、-C(=S)-R'、-O-C(=O)-NR'R'、-O-C(=S)-NR'R' または -O-C(=O)-

50

R''であるか、R₁とR₂が、それらが結合している窒素原子とともに5員環または6員環を形成するか、R₃とR₄が、それらが結合している窒素原子とともに5員環または6員環を形成し、

R₅およびR₆は、互いに独立してH、(C₁-C₃)アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは-P(=O)(OR')₂であり、

R'は、互いに独立してH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは環炭素を通じて結合したヘテロアリールであり；かつ

R''は、少なくとも10個の炭素原子を有する飽和または不飽和の炭化水素鎖である)のレボドパアミド(LDA)化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、

脱炭酸酵素阻害剤もしくはその塩と、任意選択で塩基性アミノ酸またはアミノ糖の少なくとも1つとを含み、

前記脱炭酸酵素阻害剤と前記LDA化合物の塩との重量比が約1:1~約1:100、約1:2~約1:60、約1:4~約1:40、または約1:10~約1:40であり、前記脱炭酸酵素阻害剤またはその塩と前記塩基性アミノ酸または前記アミノ糖とのモル比が、約1:1~約1:4、または約1:1~約1:3.5、または約1:1~約1:2.5であり、かつ組成物自体が室温で少なくとも24時間安定していることを特徴とする、水性医薬組成物。

【請求項17】

前記LDA化合物の塩を重量で約1%~約30%、または約5%~約20%含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記LDA化合物が、2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパンアミド、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記LDA化合物の塩が前記LDA化合物の塩酸塩である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記脱炭酸酵素阻害剤がカルビドパ、ベンセラジド、もしくはその塩であるか；前記塩基性アミノ酸がアルギニン、ヒスチジンもしくはリジンであるか；または前記アミノ糖が、メグルミン、D-グルコサミン、シアル酸、N-アセチルグルコサミン、ガラクトサミン、もしくはこれらの組み合わせである、請求項16~19のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記脱炭酸酵素阻害剤がカルビドパであり、前記塩基性アミノ酸がアルギニンであり、かつ前記アミノ糖がメグルミンである、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

緩衝剤をさらに含む、請求項17~22のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記緩衝剤が、クエン酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、酢酸緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、グリシン緩衝剤、塩酸緩衝剤、フタル酸水素カリウム緩衝剤、ナトリウム緩衝剤、クエン酸ナトリウム酒石酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム緩衝剤、リン酸水素二ナトリウム緩衝剤、またはこれらの混合物である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含む、請求項16~23のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項25】

10

20

30

40

50

前記酸化防止剤が、それぞれ独立して、アスコルビン酸もしくはその塩、L-システインおよびN-アセチルシステインのようなシステイン、亜硫酸水素塩もしくはその塩、またはグルタチオンである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤またはモノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤をさらに含む、請求項16~25のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記COMT阻害剤が、エンタカボン、トルカボンまたはオピカボンであり、前記MAO阻害剤が、モクロベミド、ラサジリン、セレジリンまたはサフィナミドである、請求項26に記載の医薬組成物。

10

【請求項28】

トウィーン80のような界面活性剤をさらに含む、請求項17~28のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項29】

25のpHが約3~約6、または約4~約5.5である水性医薬組成物であって、一般式I:

【化3】



20

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立してH、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_2 - C_6$)アルキニル、シクロアルキル、アリール、 $-O-C(=O)-R'$ 、 $-C(=O)-OR'$ 、 $-C(=O)-R''$ 、 $-C(=S)-R'$ 、 $-O-C(=O)-NR'R''$ 、 $-O-C(=S)-NR'R''$ または $-O-C(=O)-R''$ であるか、 R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子とともに5員環または6員環を形成するか、 R_3 と R_4 が、それらが結合している窒素原子とともに5員環または6員環を形成し、

30

R_5 および R_6 は、互いに独立してH、($C_1 - C_3$)アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R' は、互いに独立してH、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは環炭素を通じて結合したヘテロアリールであり；かつ

R'' は、少なくとも10個の炭素原子を有する飽和または不飽和の炭化水素鎖である)のレボドパアミド(LDA)化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、

緩衝剤とを含み、

組成物自体が室温で少なくとも24時間安定していることを特徴とする、水性医薬組成物。

40

【請求項30】

前記LDA化合物の塩を重量で約1%~約30%、または約5%~約20%含む、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記LDA化合物が、2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパンアミド、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記LDA化合物の塩が前記LDA化合物の塩酸塩である、請求項29に記載の医薬組

50

成物。

【請求項 33】

前記緩衝剤が、クエン酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、酢酸緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、グリシン緩衝剤、塩酸緩衝剤、フタル酸水素カリウム緩衝剤、ナトリウム緩衝剤、クエン酸ナトリウム酒石酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム緩衝剤、リン酸水素二ナトリウム緩衝剤、またはこれらの混合物である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

少なくとも 1 種の酸化防止剤をさらに含む、請求項 29 ~ 33 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 35】

前記酸化防止剤が、それぞれ独立して、アスコルビン酸もしくはその塩、L システインおよび N - アセチルシステインのようなシステイン、亜硫酸水素塩もしくはその塩、またはグルタチオンである、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤またはモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤をさらに含む、請求項 29 ~ 35 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記 COMT 阻害剤が、エンタカボン、トルカボンまたはオピカボンであり、前記 MAO 阻害剤が、モクロベミド、ラサジリン、セレジリンまたはサフィナミドである、請求項 36 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 38】

トウィーン 80 のような界面活性剤をさらに含む、請求項 31 ~ 39 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 39】

皮下、経皮、皮内、経粘膜、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、胸膜腔内、気管内、鼻腔内、舌下、口腔内、腸内、十二指腸内、直腸内または眼内への投与用に製剤化されている、請求項 1 ~ 38 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 40】

神経変性および / または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療する方法であって、請求項 5 ~ 38 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を、その必要のある患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 41】

神経変性および / または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療する方法であって、請求項 1 ~ 4 または 29 ~ 38 のいずれかに記載の医薬組成物である第 1 の医薬組成物と、脱炭酸酵素阻害剤もしくはその塩および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも 1 つ、またはカテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、またはモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を含む第 2 の医薬組成物とを、その必要のある患者に併用投与することを含む方法。

40

【請求項 42】

前記脱炭酸酵素阻害剤がカルビドパであり ; 前記塩基性アミノ酸がアルギニンであり ; 前記アミノ糖がメグルミンであり ; 前記 COMT 阻害剤が、エンタカボン、トルカボンまたはオピカボンであり ; 前記 MAO 阻害剤が、モクロベミド、ラサジリン、セレジリンまたはサフィナミドである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記第 1 の医薬組成物が、非経口、静脈内、皮下、十二指腸内、直腸内、髄腔内、舌下、皮内、鼻腔内もしくは筋肉内投与され ; 前記第 2 の医薬組成物が、非経口、静脈内、皮下、経皮、直腸内、髄腔内、舌下、皮内、鼻腔内、筋肉内もしくは経口投与される、請求項 41 または 42 に記載の方法。

50

【請求項 4 4】

前記第 1 の医薬組成物と前記第 2 の医薬組成物が異なる投与経路で投与される、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記第 2 の医薬組成物が経口投与される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記疾患または障害が、下肢静止不能症候群、パーキンソン病、二次性パーキンソン症候群、ハンチントン病、パーキンソン様症候群、進行性核上性麻痺（PSP）、多系統萎縮症（MSA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャイ-ドレーガー症候群、異緊張症、アルツハイマー病、レーヴィ体疾患（LBD）、無動症、動作緩慢および運動機能低下から選択される神経性または運動性の疾患または障害；一酸化炭素中毒またはマンガ中毒を含む脳損傷に起因する病態；またはアルコール中毒、麻薬中毒および勃起障害を含む神経性の疾患または障害に関連する病態である、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 4 7】

前記疾患または障害がパーキンソン病である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

i) 請求項 1 ~ 4 または 2 9 ~ 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物である第 1 の医薬組成物と、

(i i) 脱炭酸酵素阻害剤もしくはその塩および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも 1 つ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤、またはモノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を含む第 2 の医薬組成物と、

(i i i) 神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療するための前記医薬組成物を併用投与するための、任意選択の使用説明書とを含むキット。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本出願は、2015 年 1 月 2 4 日に提出した米国特許仮出願 6 2 / 2 5 9 , 3 2 4 号の利益を主張するものであり、該出願は参照によりその内容全体が本明細書にて開示されるものと同様に援用される。

30

【0 0 0 2】

本発明は、レボドパアミド（LDA）化合物またはその塩を含む医薬組成物、ならびに神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患および障害（例えばパーキンソン病）を治療するためのその使用に関する。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

パーキンソン病は、神経伝達物質であるドパミンの脳内濃度の低下を特徴とする変性疾患である。レボドパ（L-ドパまたは L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン）は、ドパミンの直前の代謝性前駆物質であり、ドパミンとは異なり血液脳関門を通過できるため、脳内のドパミン濃度の回復によく用いられる。過去 4 0 年間、レボドパはパーキンソン病の治療において最も有効な治療法であり続けている。

40

【0 0 0 4】

しかしながら、L-ドパを用いた従来のパーキンソン病の治療は不適切であることが判明しており、その多くの理由が医学文献に記載されている。例えば、患者によっては、レボドパに反応し難くなり、以前は有効であった用量では何の治療効果も得られなくなり、当初は臨床的に有益な効果の得られたレボドパの全身投与において用量増加を余儀なくされ、結果として副作用が生じるという厄介なことになる場合がある。このような理由から、レボドパによる治療の恩恵は、初期の治療反応にかかわらず、約 3 ~ 4 年間治療を続け

50

ると減少し始めることが多い。

【 0 0 0 5 】

レボドパの末梢投与はさらに厄介であるが、これは、投与されたレボドパのうち変性することなく実際に脳内へと入るのはわずか約 1 ~ 3 % であり、残りは脳外で、主として脱炭酸によってドパミンへと代謝されるという事実による。ドパミンは血液脳関門を通過しない。レボドパのドパミンへの代謝的変換は、芳香族 L - アミノ酸脱炭酸酵素によって触媒されるが、これは、特に腸粘膜、肝臓、脳および脳毛細血管中に高濃度で存在するありふれた酵素である。レボドパが脳外で代謝を受ける可能性があることから、レボドパを高用量で投与することで脳外のドパミンの濃度を高くする必要がある。LD と、カルビドパやベンセラジドのような末梢 DOPA 脱炭酸酵素（芳香族 L - アミノ酸脱炭酸酵素）阻害剤とを併用投与することで、LD の必要用量が低減され、また十分ではないにしても副作用の一部は低減されることがわかっている。

10

【 0 0 0 6 】

また、治療が続き、投与が頻繁になると、レボドパに対する臨床反応に変動が生じるようになる。患者によっては、そのような変動がレボドパの摂取のタイミングに関連していることもあり、*wearing-off* 反応あるいは *end-of-dose* 無動と呼ばれている。他の例では、臨床状態の変動が投与のタイミングとは無関係な場合もある（*on-off* 現象）。*on-off* 現象では、著しい無動および動作緩慢の *off* 期間と、しばしば煩わしいジスキネジアを伴うが運動性が改善された状態にある *on* 期間とが、数時間のうちに繰り返される。

20

【 0 0 0 7 】

上に挙げた問題の多くが、L - DOPA の好ましからざる薬物速度論的特性、より具体的には、低い水溶解度、バイオアベイラビリティ、および生体内での速い分解に起因することは、当技術分野において一般に認められている。したがって、パーキンソン病のような障害を治療する効果的な治療剤が緊急に必要とされている。

【 0 0 0 8 】

US 8,048,926 には、L - DOPA アミド誘導体（L - DOPA プロドラッグと称される）、それらを含む医薬組成物、およびドパミン作用 / シグナル伝達の障害に関連する疾患（例えばパーキンソン病）の治療におけるそれらの使用が開示されている。開示の化合物は、血液脳関門通過性の高いことが特徴であると言われている。

30

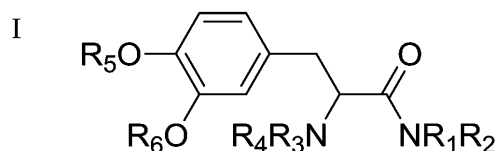
【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物 A」と称されることもある、25 の pH が約 3 ~ 7 である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、一般式 I :

【 化 1 】



40

（式中、

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、互いに独立して H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、シクロアルキル、アリール、-O-C(=O)-R'、-C(=O)-OR'、-C(=O)-R'、-C(=S)-R'、-O-C(=O)-NR'R'、-O-C(=S)-NR'R' もしくは -O-C(=O)-R'' であるか、R₁ と R₂ が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成するか、R₃ と R₄ が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成し、

50

R_5 および R_6 は、互いに独立して H 、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R' は、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは環炭素を通じて結合したヘテロアリールであり；かつ

R'' は、少なくとも 10 個の炭素原子を有する飽和または不飽和の炭化水素鎖である）のレボドパアミド (LDA) 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物と、

n 個の酸性基 (n は 1 以上の整数) を有する有機酸または無機酸とを含み、

前記 LDA 化合物と前記酸とのモル比が約 1 : 1 / n ~ 約 1 : 1 . 1 であり、かつ前記組成物が室温で少なくとも 24 時間安定していることを特徴とする。

10

【0010】

上で定義された医薬組成物 A は、さらにカルビドパのような脱炭酸酵素阻害剤と、塩基性アミノ酸 (例えばアルギニン) またはアミノ糖 (例えばメグルミン) の少なくとも 1 つとを含んでもよく、任意選択で、緩衝剤、酸化防止剤、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤またはモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤のようなさらなる活性薬剤、および界面活性剤のうち少なくとも 1 つを含んでもよい。

【0011】

別の一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物 B」と称されることもある、25 の pH が約 3 ~ 約 9 . 5、約 4 ~ 約 8、約 5 ~ 約 7、または約 5 . 5 ~ 約 6 . 5 である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、上で定義された一般式 I の LDA 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、脱炭酸酵素阻害剤 (例えばカルビドパ) またはその塩と、任意選択で、塩基性アミノ酸 (例えばアルギニン) またはアミノ糖 (例えばメグルミン) の少なくとも 1 つとを含んでもよく、前記脱炭酸酵素阻害剤と前記 LDA 化合物の塩との重量比は約 1 : 1 ~ 約 1 : 100、約 1 : 2 ~ 約 1 : 60、約 1 : 4 ~ 約 1 : 40、または約 1 : 10 ~ 約 1 : 40 であり、前記脱炭酸酵素阻害剤またはその塩と前記塩基性アミノ酸または前記アミノ糖とのモル比は、約 1 : 1 ~ 約 1 : 4、約 1 : 1 ~ 約 1 : 3 . 5、または約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 . 5 であり、かつ前記組成物は、室温で少なくとも 24 時間安定している。

20

【0012】

上で定義された医薬組成物 B は、緩衝剤、酸化防止剤、COMT 阻害剤または MAO 阻害剤のようなさらなる活性薬剤、および界面活性剤のうち少なくとも 1 つをさらに含んでもよい。

30

【0013】

また別の一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物 C」と称されることもある、25 の pH が約 3 ~ 約 6、または約 4 ~ 約 5 . 5 である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、上で定義された一般式 I の LDA 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、緩衝剤とを含み、室温で少なくとも 24 時間安定している。

【0014】

上で定義された医薬組成物 C は、酸化防止剤、COMT 阻害剤または MAO 阻害剤のようなさらなる活性薬剤、および界面活性剤のうち少なくとも 1 つをさらに含んでもよい。

40

【0015】

特定の実施形態において、本発明の水性医薬組成物のそれぞれに自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパンアミド、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である。

【0016】

本明細書に開示される医薬組成物は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害の治療に有用である。そのような疾患および障害としては、下肢静止不能症候群、パーキンソン病、二次性パーキンソン症候群、ハンチントン病、パ

50

ーキンソン様症候群、進行性核上性麻痺（P S P）、多系統萎縮症（M S A）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、シャイ - ドレーガー症候群、異緊張症、アルツハイマー病、レーヴィ体疾患（L B D）、無動症、動作緩慢および運動機能低下から選択される神経性または運動性の疾患または障害；一酸化炭素中毒またはマンガン中毒を含む脳損傷に起因する病態；ならびにアルコール中毒、麻薬中毒および勃起障害を含む神経性の疾患または障害に関連する病態が挙げられる。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物を用いて治療される疾患はパーキンソン病である。

【0017】

さらなる一態様において、本発明は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療する方法に関し、該方法は、上で定義された医薬組成物 A（ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤と、塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも1つとを含む）；または上で定義された医薬組成物 B の治療有効量を、その必要のある患者（例えば個体）に投与することを含む。

10

【0018】

さらにまた別の態様において、本発明は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療する方法に関し、該方法は、（i）上で定義された医薬組成物 A（ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤およびその塩をいずれも含まない）または上で定義された医薬組成物 C から選択される第1の医薬組成物；ならびに（ii）脱炭酸酵素阻害剤および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも1つ；および/または C O M T 阻害剤；および/または M A O 阻害剤を含む第2の医薬組成物を、その必要のある患者（例えば個体）に併用投与することを含む。

20

【0019】

さらにまた別の態様において、本発明はキットを提供し、該キットは、（i）上で定義された医薬組成物 A（ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤およびその塩をいずれも含まない）または上で定義された医薬組成物 C から選択される第1の医薬組成物；（ii）脱炭酸酵素阻害剤もしくはその塩および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも1つ；および/または C O M T 阻害剤；および/または M A O 阻害剤を含む第2の医薬組成物、ならびに（iii）神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療するための前記医薬組成物を併用投与するための、任意選択の使用説明書を含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】C D - 1 マウスに L D A - H C l（20 m g / k g）を静脈内投与した後の、L D A および L D の血漿中濃度を示す。

【0021】

【図2】C D - 1 マウスに L D A - H C l（20 m g / k g）を経口投与した後の、L D A および L D の血漿中濃度を示す。

【0022】

【図3】C D - 1 マウスに 170 m g / m l の L D A - H C l を 0.5 μ l / 時の速度で3日間持続皮下投与した後の、L D A および L D の血漿中濃度を示す。

40

【0023】

【図4】ラットに 25 m g / k g の L D A - H C l を単独で、あるいは 10 m g / k g の C D とともに経口投与した後の、L D の血漿中濃度を示す。

【0024】

【図5】ラットに 25 m g / k g の L D A - H C l を単独で、あるいは 10 m g / k g の C D とともに経口投与した後の、L D A の血漿中濃度を示す。

【0025】

【図6】ラットに 25 m g / k g の L D を 10 m g / k g の C D とともに経口投与した後の、L D の血漿中濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 2 6 】

一般式 I のレボドパアミドは、生理的 pH において中性の化合物である。言い換えれば、両性イオン形態を有する L - D O P A とは対照的に、アミド中のカルボン酸基が中和されているため、化合物の親水性が低下し、膜透過性が向上している。アミドは、アミドペプチダーゼによって生体内で加水分解されるが、その酵素加水分解の速度は、加水分解される結合の性質によって決まる。アミドは、エステルや塩と比べて格段に安定した分子であることが知られている。したがって、アミドペプチダーゼによるアミドの加水分解の速度は、対応するエステルや塩の加水分解と比べて、顕著に低減されている。上記を考慮して、Atlas, Dopamide: novel, water-soluble, slow-release (L-dihydroxyphenylalanine) (L-DOPA) precursor moderates L-DOPA conversion to dopamine and generates a sustained level of dopamine at dopaminergic neurons. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2016, 22, 61-467 では、末梢部における L - D O P A アミド誘導体の加水分解速度が大幅に低減されることによる、脳内での蓄積増進が示唆されている。

10

【 0 0 2 7 】

同じ特徴が、脳由来の内因性アミドペプチダーゼにも当てはまり、L - D O P A アミド誘導体がひとたび血液脳関門を通過すれば、その L - D O P A への変換速度は比較的遅いことが示唆されている。さらに、この特徴によって薬剤の徐放効果を模倣するように L - D O P A が徐々に形成されうること、また、アミドの加水分解が緩慢であり、血液脳関門通過性が高められていることによって、L - D O P A アミド誘導体のより低用量での投与が可能となり、副作用が低減されて治療期間を延長できるという臨床的に意味のある効果を生む可能性があることが示唆されている。

20

【 0 0 2 8 】

驚いたことに、本発明によって、L D A には「徐放」効果がなく、むしろ急速に代謝されてレボドパとなるため、レボドパの薬物動態を改善するには L D A と脱炭酸酵素阻害剤および / または C O M T 阻害剤とが併用投与 / 合剤化される必要があることが見出された。

30

【 0 0 2 9 】

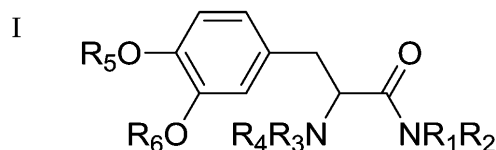
本発明では、概して、例えば神経変性および / または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患および障害、より具体的にはパーキンソン病のような神経性または運動性の障害を有する患者の治療における使用のための、レボドパアミド化合物もしくはその誘導体または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 3 0 】

より具体的には、一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物 A」と称されることもある、25 の pH が約 3 ~ 約 7、例えば約 3 ~ 約 4、約 4 ~ 約 5、約 5 ~ 約 6、または約 6 ~ 約 7 である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、一般式 I :

40

【化 2】



(式中、

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、互いに独立して H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、シクロアルキル、アリール、-O-C(=O)-R'、-C(=O)-OR'、-C(=O)-R'、-C(=S)-R'、-

50

$O - C(=O) - NR'R'$ 、 $-O - C(=S) - NR'R'$ または $-O - C(=O) - R''$ であるか、 R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成するか、 R_3 と R_4 が、それらが結合している窒素原子とともに 5 員環または 6 員環を形成し、

R_5 および R_6 は、互いに独立して H、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R' は、互いに独立して H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは環炭素を通じて結合したヘテロアリールであり；かつ

R'' は、少なくとも 10 個の炭素原子を有する飽和または不飽和の炭化水素鎖である）のレボドパアミド (LDA) 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物と、

カルボン酸基、ホスホン酸基、ホスフィン酸基、スルホン酸基、スルフィン酸基のような酸性基を n 個 (n は 1 以上の整数) 有する有機酸または無機酸とを含み、

前記 LDA 化合物と前記酸とのモル比が約 1 : 1 / $n \sim 1$: 約 1 . 1 であり、かつ前記組成物が室温または $-20 \sim -80$ で少なくとも 24 時間、例えば少なくとも 24、48、72 もしくは 96 時間、少なくとも 1、2 もしくは 3 週間、少なくとも 1、2 もしくは 3 ヶ月、または少なくとも 1 年間安定していることを特徴とする。

【0031】

本明細書において「アルキル」という語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素ラジカルを意味し、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソアミル、2,2-ジメチルプロピル、 n -ヘキシル等が含まれる。好ましくは、 $(C_1 - C_3)$ アルキル基であり、より好ましくはメチルおよびエチルである。アルキル基は、置換されていなくてもよく、置換されていてよい。

【0032】

本明細書において「アルケニル」および「アルキニル」という語は、2 ~ 6 個の炭素原子と、それぞれ 1 以上の二重結合または三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味し、エテニル、プロペニル、3-ブテン-1-イル、2-エテニルブチル等、およびプロピニル、2-ブチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル、3-ヘキシニル等が含まれる。 $C_2 - C_3$ アルケニルおよびアルキニルラジカルが好ましく、より好ましくは C_2 アルケニルおよびアルキニルである。

【0033】

本明細書において「シクロアルキル」という語は、3 ~ 10 個の炭素原子を有する単環式または二環式のヒドロカルビル基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル等が挙げられる。好ましくは $(C_5 - C_{10})$ シクロアルキルであり、より好ましくは $(C_5 - C_7)$ シクロアルキルである。シクロアルキル基は、置換されていなくてもよく、置換されていてよい。

【0034】

本明細書において「アリール」という語は、6 ~ 14 個の炭素原子を有する、単環または複数の (縮合しているか、共有結合により結合している) 環からなる芳香族カルボサイクリック基を意味し、フェニル、ナフチル、フェナントリルおよびビフェニル等が挙げられるが、これらに限定はされない。アリール基は、置換されなくてもよく、置換されていてよい。

【0035】

本明細書において「ヘテロアリール」という語は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 以上の原子と、完全に共役した電子系とを有する単環または縮合環 (すなわち、隣接したひと組の原子を共有する複数の環) を指す。ヘテロアリール基としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリンおよびプリンが挙げられるが、これらに限定は

10

20

30

40

50

されない。

【0036】

「ハロ」という語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の原子を指す。

【0037】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物（医薬組成物 A、B または C）に自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、一般式 I の化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれぞれ H であるか；または R_1 と R_2 のうち 1 つおよび / または R_3 と R_4 のうち 1 つがそれぞれ $-C(=O)-R'$ であり、 R' は (C_1-C_6) アルキル、好ましくはメチルもしくはエチルのような (C_1-C_3) アルキルであり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の残りはそれぞれ H である。そのような実施形態のうち特定の形態においては、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれぞれ H であるか；または R_3 と R_4 のうち 1 つが $-C(=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、好ましくは $-C(=O)-$ メチルもしくは $-C(=O)-$ エチルのような $-C(=O)-(C_1-C_3)$ アルキルであり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の残りはそれぞれ H である。

10

【0038】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物（医薬組成物 A、B または C）に自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、一般式 I の化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物であり、式中、 R_5 および R_6 はそれぞれ、互いに独立して、 (C_1-C_3) アルキル、好ましくはメチルもしくはエチルであるか、または H である。そのような実施形態のうち特定の形態において、 R_5 および R_6 はそれぞれ H である。

20

【0039】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物（医薬組成物 A、B または C）に自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、一般式 I の化合物であり、式中、(i) R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれぞれ H であるか；または R_1 と R_2 のうち 1 つおよび / または R_3 と R_4 のうち 1 つがそれぞれ $-C(=O)-(C_1-C_3)$ アルキルであり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の残りはそれぞれ H であり、かつ (ii) R_5 および R_6 は、互いに独立して (C_1-C_3) アルキル、好ましくはメチルもしくはエチルであるか、または H である。そのような実施形態のうち特定の形態において、(i) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 はそれぞれ H であるか；または R_3 と R_4 のうち 1 つが $-C(=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、好ましくは $-C(=O)-(C_1-C_3)$ アルキルであり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 の残りはそれぞれ H である。

30

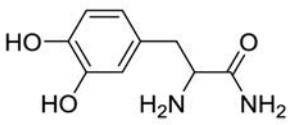
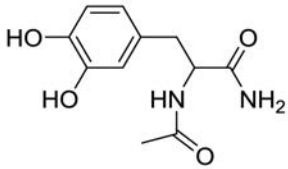
【0040】

特定の具体的な実施形態において、本発明の医薬組成物に自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、式 I I の 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパンアミド (表 1)、すなわち R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 がそれぞれ H である式 I の LDA 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である。別の特定の具体的な実施形態において、本発明の医薬組成物に自体またはその塩として含まれている前記 LDA 化合物は、式 I I I の 2 - アセトアミド - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパンアミド (表 1)、すなわち R_3 がアセチルであり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 および R_6 がそれぞれ H である式 I の LDA 化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物である。

40

【表 1】

本明細書に記載される一般式 I の具体的な化合物

名称	構造
2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパンアミド (式 I I)	
2-アセトアミド-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパンアミド (式 I I I)	

10

【0041】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、前記 LDA 化合物またはその塩を、重量で約 1 % 以上、例えば約 1 % または 5 % ~ 約 20 %、25 %、30 %、またはそれ以上含む。

【0042】

本発明の医薬組成物 A に含まれる前記酸は、有機酸であっても無機酸であってもよく、これらの任意の組み合わせであってもよい。適切な有機酸の例としては、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、ギ酸、シュウ酸、コハク酸、またはグルタミン酸およびアスパラギン酸のような酸性アミノ酸が挙げられるが、これらに限定はされない。適切な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および炭酸が挙げられるが、これらに限定はされない。本明細書に例示される特定の実施形態において、本発明の医薬組成物に含まれる前記酸は、塩酸、コハク酸、グルタミン酸、クエン酸、酒石酸または酢酸である。

20

【0043】

本発明によれば、本発明の医薬組成物 A における、前記 LDA 化合物と前記酸とのモル比は、約 1 : 1 / n ~ 約 1 : 1 . 1 であり、n は 1 以上の整数であり、該酸における酸性基の数を表す。したがって、前記 LDA 化合物と前記酸とのモル比は、n が 1 の場合（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、酢酸、乳酸、グルコン酸、ギ酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸および炭酸の場合）には、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1 . 1 の範囲（例えば約 1 : 1 . 1、1 : 1 . 2、1 : 1 . 3、1 : 1 . 4、1 : 1 . 5、1 : 1 . 6、1 : 1 . 7、1 : 1 . 8、1 : 1 . 9、1 : 2 または 1 : 2）；n が 2 の場合（例えば、マレイン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、シュウ酸、コハク酸、グルタミン酸、アスパラギン酸および硫酸の場合）には、約 1 : 0 . 5 ~ 約 1 : 1 . 1 の範囲（例えば約 1 : 1 . 1、1 : 1 . 2、1 : 1 . 3、1 : 1 . 4、1 : 1 . 5、1 : 1 . 6、1 : 1 . 7、1 : 1 . 8、1 : 1 . 9、1 : 2 または 1 : 2）；n が 3 の場合（例えば、クエン酸の場合）には、約 1 : 0 . 33 ~ 約 1 : 1 . 1 の範囲（例えば約 1 : 1 . 1、1 : 1 . 2、1 : 1 . 3、1 : 1 . 4、1 : 1 . 5、1 : 1 . 6、1 : 1 . 7、1 : 1 . 8、1 : 1 . 9、1 : 2 または 1 : 2）にある。例えば、本発明で提供される組成物における LDA と酸とのモル比は、約 1 : 0 . 01 ~ 約 1 : 1 . 2、または約 1 : 0 . 5 ~ 約 1 : 1 . 1、または約 1 : 0 . 01 ~ 約 1 : 1 . 1 である。

30

40

【0044】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか 1 つで定義された本発明の医薬組成物 A はさらに、末梢部における、酵素による望ましくない脱炭酸（レボドパがドパミンとなる）の阻害を目的とする脱炭酸酵素阻害剤と、塩基性アミノ酸またはアミノ糖

50

のいずれか1つまたは少なくとも1つとを含む。脱炭酸酵素阻害剤は、カルビドパ、ベンセラジド、またはその塩（例えば、カルビドパのアルギニン塩、ヒスチジン塩またはリジン塩）から選択されてもよく；塩基性アミノ酸は、アルギニン、ヒスチジンまたはリジンから選択されてもよく；またアミノ糖は、メグルミン、D-グルコサミン、シアル酸、N-アセチルグルコサミン、ガラクトサミン、またはこれらの組み合わせから選択されてもよい。そのような医薬組成物のうち特定の組成物は、カルビドパと、アルギニンまたはメグルミンのいずれかとを含む。そのような医薬組成物のうちさらに特定の組成物において、LDA化合物は式IIもしくは式IIIの化合物、またはそのエナンチオマー、ジステレオマーもしくはラセミ化合物であり、例えば、そのような組成物は、前記LDA化合物を、重量で約1%または5%～約20%、25%または30%含む。そのような実施形態のうち特定の形態において、前記脱炭酸酵素阻害剤と前記LDA化合物の塩との重量比は約1:1～約1:100、約1:2～約1:60、約1:4～約1:40、または約1:10～約1:40であり、前記脱炭酸酵素阻害剤と前記塩基性アミノ酸または前記アミノ糖とのモル比は、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3.5、または約1:1～約1:2.5である。

10

20

30

40

50

【0045】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Aはさらに、緩衝剤を含む。本発明において使用されてもよい緩衝剤の例としては、クエン酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、酢酸緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、グリシン緩衝剤、塩酸緩衝剤、フタル酸水素カリウム緩衝剤、ナトリウム緩衝剤、クエン酸ナトリウム酒石酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム緩衝剤、リン酸水素二ナトリウム緩衝剤、またはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定はされない。

【0046】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Aはさらに、1以上の酸化防止剤を含む。本発明において使用されてもよい酸化防止剤の例としては、アスコルビン酸またはその塩（例えばアスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウムまたはアスコビル酸カリウム）、システイン（例えばL-システインおよびN-アセチルシステイン（NAC））、亜硫酸水素塩またはその塩（例えば亜硫酸塩またはそのメタ亜硫酸ナトリウム）およびグルタチオンが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0047】

いくつかの実施形態において、考慮される酸化防止剤は、カプトプリルのようなチロシナーゼ阻害剤、および/またはNACのようなo-キノンスカベンジャー、アスコルビン酸もしくはその塩、および/またはL-システイン、および/またはNa₂-EDTAおよびNa₂-EDTA-CaのようなCu²⁺キレート剤である。いくつかの実施形態において、カルビドパは、酸化生成物の形成を阻害する薬剤として作用してもよい。一実施形態において、開示の組成物は、メチマゾール、クエルセチン、アルブチン、アロエシン、N-アセチルグルコサミン、レチノイン酸、-フェルラ酸トコフェロール、リン酸アスコルビルMg（MAP）、基質類似体（例えば安息香酸ナトリウム、L-フェニルアラニン）、DMSA（スクシマー）、DPA（D-ペニシラミン）、トリエンチン-HCl、ジメルカプロール、クリオキノール、チオ硫酸ナトリウム、トリエチレントラミン（TETA）、テトラエチレンペンタミン（TEPA）、クルクミン、ネオクプロイン、タンニンおよび/またはクプリゾンから選択される薬剤を含んでもよい。本開示の組成物の一部を形成してもよい、考慮される別の酸化防止剤としては、亜硫酸塩（例えば亜硫酸水素ナトリウムまたはメタ亜硫酸ナトリウム）、リボ酸、CB4（N-アセチルCysGlyProCysアミド）、CB3（N-アセチルCysProCysアミド）、AD4（N-アセチルシステインアミド）、AD6（N-アセチルGluCysGlyアミド）、AD7（N-アセチルCysGlyアミド）、ビタミンE、ジ-tert-ブチル

- メチルフェノール、tert-ブチル-メトキシフェノール、ポリフェノール、トコフェロールおよび/またはユビキノが挙げられ、カフェー酸を含むが、これに限定はされない。

【0048】

いくつかの実施形態において、開示の組成物は、酸化防止剤を重量で約0.01%~約1%含み、例えば、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.15%、約0.2%、約0.25%、約0.3%、約0.35%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%または約1.0%含む。

10

【0049】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Aはさらに、COMT阻害剤またはMAO(MAO-AもしくはMAO-B)阻害剤を含む。具体的なCOMT阻害剤としては、エンタカボン、トルカボンおよびオピカボンが挙げられるが、これらに限定はされない。また、具体的なMAO阻害剤は、例えばモクロベミド、ラサジリン、セレジリンまたはサフィナミドから選択することができる。

【0050】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Aはさらに、界面活性剤を含む。適切な界面活性剤としては、トウイーン80、トウイーン60、トウイーン40、トウイーン20、トウイーン65、トウイーン85、スパン20、スパン40、スパン60、スパン80、スパン85、ポリオキシシル35ヒマシ油(クレモフォルEL)、ポリオキシエチレン660ヒドロキシステアリン酸(マクロゴール660)またはポロキサマー188(ブルロニック(登録商標)F-68)が挙げられるが、これらに限定はされない。薬学的に許容される1以上のさらなる添加剤を、例えばN-メチルピロリドン(NMP)、ポリビニルピロリドン(PVP)、プロピレングリコール等から選択して、組成物に添加してもよい。

20

【0051】

別の一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物B」と称されることもある、25のpHが約3~約9.5、約4~約8、約5~約7、または約5.5~約6.5である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、上で定義された一般式IのLDA化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、脱炭酸酵素阻害剤またはその塩と、塩基性アミノ酸(例えばアルギニン)またはアミノ糖(例えばメグルミン)の少なくとも1つとを含み、前記脱炭酸酵素阻害剤と前記LDA化合物の塩との重量比は約1:1~約1:100、約1:2~約1:60、約1:4~約1:40、または約1:10~約1:40であり、前記脱炭酸酵素阻害剤またはその塩と前記塩基性アミノ酸または前記アミノ糖とのモル比は、約1:1~約1:4、約1:1~約1:3.5、または約1:1~約1:2.5であり、かつ前記組成物は、室温で少なくとも24時間安定している。

30

【0052】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物Bに含まれている前記LDA塩は、式Iの化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩、例えば前記LDA化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩酸塩である。

40

【0053】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Bに含まれている前記脱炭酸酵素阻害剤は、カルビドバ、ベンセラジド、またはその塩から選択され；前記組成物に含まれていてもよい前記塩基性アミノ酸は、アルギニン、ヒスチジンまたはリジンであり；また前記組成物に含まれていてもよい前記アミノ糖は、メグルミン、D-グルコサミン、シアル酸、N-アセチルグルコサミン、ガラクト

50

サミン、またはこれらの組み合わせである。そのような実施形態のうち特定の形態において、前記脱炭酸酵素阻害剤はカルピドパであり、前記塩基性アミノ酸はアルギニンであり、前記アミノ糖はメグルミンである。そのような組成物のうち特定の組成物は、前記LDA塩を重量で約1%または5%～約20%、25%、30%、またはそれ以上含み、そのような組成物のうちのさらに特定の組成物において、前記LDA塩は、式IIもしくは式IIIの化合物の塩、例えば該LDA化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩酸塩である。

【0054】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Bはさらに、緩衝剤を含む。適切な緩衝剤の例は上で提示されており、例えばクエン酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、酢酸緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、グリシン緩衝剤、塩酸緩衝剤、フタル酸水素カリウム緩衝剤、ナトリウム緩衝剤、クエン酸ナトリウム酒石酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム緩衝剤、リン酸水素二ナトリウム緩衝剤、またはこれらの混合物が含まれる。

10

【0055】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Bはさらに、1以上の酸化防止剤を含む。適切な酸化防止剤の例は上で提示されており、例えばアスコルビン酸またはその塩、システイン（例えばLシステインおよびN-アセチルシステイン（NAC））、亜硫酸水素塩またはその塩、およびグルタチオンが含まれる。

20

【0056】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Bはさらに、COMT阻害剤またはMAO阻害剤を含む。COMT阻害剤およびMAO阻害剤の例は上で提示されており、例えば、エンタカボン、トルカボンおよびオピカボン；ならびにモクロベミド、ラサジリン、セレジリンおよびサフィナミドがそれぞれ含まれる。

【0057】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Bはさらに、界面活性剤を含む。適切な界面活性剤の例は上で提示されており、例えばトウィーン80、トウィーン60、トウィーン40、トウィーン20、トウィーン65、トウィーン85、スパン20、スパン40、スパン60、スパン80、スパン85、ポリオキシシル35ヒマシ油（クレモフォールEL）、ポリオキシエチレン660ヒドロキシステアリン酸（マクロゴール660）またはポロキサマー188（プルロニック（登録商標）F-68）が含まれる。

30

【0058】

また別の一態様において、本発明は、本明細書中で「医薬組成物C」と称されることもある、25のpHが約3～約6、または約4～約5.5である水性医薬組成物を提供する。該組成物は、上で定義された一般式IのLDA化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩と、緩衝剤とを含み、室温で少なくとも24時間安定している。

40

【0059】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物Cに含まれている前記LDA塩は、式IIの化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩、例えば前記LDA化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ化合物の塩酸塩である。

【0060】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Cはさらに、1以上の酸化防止剤を含む。適切な酸化防止剤の例は上で提示されており、例えばアスコルビン酸またはその塩、システイン（例えばLシステインおよ

50

びN - アセチルシステイン (N A C))、亜硫酸水素塩またはその塩、およびグルタチオンが含まれる。

【 0 0 6 1 】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Cはさらに、C O M T阻害剤またはM A O阻害剤を含む。C O M T阻害剤およびM A O阻害剤の例は上で提示されており、例えば、エンタカボン、トルカボンおよびオピカボン；ならびにモクロベミド、ラサジリン、セレジリンおよびサフィナミドがそれぞれ含まれる。

【 0 0 6 2 】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物Cはさらに、界面活性剤を含む。適切な界面活性剤の例は上で提示されており、例えばトウィーン80、トウィーン60、トウィーン40、トウィーン20、トウィーン65、トウィーン85、スパン20、スパン40、スパン60、スパン80、スパン85、ポリオキシシル35ヒマシ油(クレモフォルEL)、ポリオキシエチレン660ヒドロキシステアリン酸(マクロゴール660)またはポロキサマー188(ブルロニック(登録商標)F-68)が含まれる。

【 0 0 6 3 】

本発明によれば、上述の態様および実施形態のうちのいずれか1つで定義された医薬組成物は、さらに1以上のアダマンタン(例えばアマンタジン)、ニコチン性受容体アゴニスト(例えばニコチン、ガラントミン)、ドパミン受容体アゴニスト(例えばアボモルヒネ、ロチゴチン)を含んでもよい。そのような組成物はさらに、エンハンサーおよび/またはゲル化剤および/または増粘剤を含んでもよい。想定されるエンハンサーとしては、NMPもしくはPVPのようなピロリドン、多価アルコール、テルペン(花、果実および他の天然物から抽出されてもよい精油中に見出される非芳香族化合物)、グリセリン、ラウログリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび/またはプロピレングリコールモノカプリレートが挙げられる。考慮されるエンハンサーとしては、また、ヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース系重合体および/またはカルボマーおよびその誘導体、例えば多糖(アガロース)ポリアクリル酸重合体、ポロキサマー、ポリビニルアルコールPVPならびにこれらの混合物が挙げられる。テルペンの例としては、d-リモネン、ジペンテン(d/l-リモネン)、 α -ピネン、 β -テルピネン、 α -ミルセン、p-シメン、 γ -ピネン、 α -フェランドレン、シトロネロール、ゲラニアル(シトラール)、ネロール、 β -カロテン、メントール、ゲラニオール、ファルネソール、フィトール、これらの同族体、誘導体、エナンチオマー、異性体(構造異性体、立体異性体、位置異性体および幾何異性体を含む)、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定はされない。

【 0 0 6 4 】

特定の実施形態において、上記の実施形態のうちのいずれか1つで定義された本発明の医薬組成物A、BおよびCはさらに、エタノールアミン(例えばモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、フェニルエタノールアミン、アセチルエタノールアミンまたはベンゾイルエタノールアミン)のような少なくとも1つの有機化合物を含んでもよい。

【 0 0 6 5 】

本発明の医薬組成物は水性であり、液剤、ゲル剤、クリーム剤、固形剤、フィルム剤、乳剤、懸濁剤、液剤、凍結乾燥剤またはエアゾール剤として製剤化されてもよいが、好ましくは液剤として製剤化される。そのような組成物は、任意の適切な投与経路用に、例えば、皮下、経皮、皮内、経粘膜、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、気管内、髄腔内、十二指腸内、胸膜腔内、鼻腔内、舌下、口腔内、腸内、十二指腸内、直腸内、眼内、または経口での投与用に製剤化されてもよい。該組成物はまた、吸入用または粘膜組織による直接吸収用に製剤化されてもよい。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

本発明によれば、前記医薬組成物は、所定の期間、例えば所定の日数、週数、月数または年数にわたって投与されてもよい。

【0067】

本発明の医薬組成物はさらに、薬学的に許容される担体を含んでもよい。本明細書において「薬学的に許容される担体」および「薬学的に許容される添加剤」という語は、同じ意味で使用され、薬学的投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、防腐剤、コーティング、等張化剤、吸収遅延剤等を指す。薬学的活性物質用のこのような媒体および成分の使用は、当技術分野ではよく知られている。医薬組成物に含まれる担体または添加剤に関して、「許容される」という語は、哺乳動物またはヒトに適切に投与された際に、副作用、アレルギー反応、あるいはその他の有害反応を生じることのない、あらゆる担体、成分または分子の実体を指す。ヒトへの投与の場合、組成物は、例えばアメリカ食品医薬品局（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）によって求められるような滅菌性、発熱性ならびに一般的安全性および純度の基準に適合しなければならない。本発明の組成物が、具体的に上で定義されたものに加えて、補助的、付加的、または増強された治療機能を提供するための活性薬剤をさらに含んでもよいことは理解されるべきである。

10

【0068】

本明細書において「生理学的に許容されるpH」という語は、重大な副作用を生じることなく組成物の患者への投与を容易にするpH、例えば約3～約9.5（例えば約3.5±0.5～約9.0±0.5）のpHを意味する。

【0069】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、実質的に持続的に、例えば皮下にまたは経皮的に投与される。本明細書において「実質的に持続的に」という語は、前記組成物の単回用量が前記患者または個体に対して、ボラス静注等のボラス投与ではなく、所定の期間、例えば少なくとも10分間、20分間、30分間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、15時間、18時間、21時間、24時間、12～16時間、16～18時間、18～20時間または20～24時間にわたって投与されることを意味する。これらの医薬組成物の実質的に持続的な投与は、該組成物を患者に時間をかけて持続的に投与するような、例えば経皮パッチまたはポンプ装置を使用することによって達成できる。

20

【0070】

特定の実施形態において、本発明による水性医薬組成物は、特に脱炭酸酵素阻害剤またはその塩を含む場合、0.01ml/時間/部位～0.4ml/時間/部位、例えば0.08ml/時間/部位～0.24ml/時間/部位の速度で投与されてもよい。このような速度は、昼夜を通して一定であってもよく、患者の必要に応じて変化させてもよい。例えば、患者の安静または睡眠のスケジュールおよび覚醒またはより高い活動レベルのスケジュールを反映するものであってよい。したがって、このような医薬組成物は、例えば、午前中（例えば、目覚める前の2～4時間）は0.32ml/時間/部位、昼間もしくは活動時（例えば10～12時間）は0.24ml/時間/部位、かつ/または安静時もしくは夜間は0.08ml/時間/部位の速度で投与されてもよい。別の実施形態において、このような組成物は、例えば十二指腸内に、昼間または活動時（例えば、目覚める前の2～3時間およびその後10～12時間）は1.0ml/時間、また安静時または夜間は0～0.5ml/時間の速度で投与される。さらなる実施形態において、このような組成物は、昼間または活動時（例えば、目覚める前後の2～3時間およびその後10～14時間）は1.25ml/時間、また安静時または夜間は0～0.05ml/時間（例えば0.05±0.005ml/時間）の速度で投与されてもよい。さらなる実施形態において、このような組成物は、0.1～1000μl/時間/部位の速度で；あるいは2～10ml/24時間/部位、好ましくは4～6ml/24時間/部位の容量で；あるいはレボドパ80～800mg/日およびカルビドパ20～200mg/日の用量で；あるいはレボドパ240～360mgおよびカルビドパ60～90mg/日/部位の速度で投与されてもよい。

30

40

50

【0071】

特定の実施形態において、本発明による医薬組成物は、皮下注入用のポンプを使用して、 $10 \sim 1000 \mu\text{l} / \text{時間}$ （例えば $10 \sim 250 \mu\text{l} / \text{時間}$ ）、 $300 \pm 100 \mu\text{l} / \text{時間}$ 、もしくは $200 \pm 40 \mu\text{l} / \text{時間}$ の平均速度で持続して24時間； $440 \pm 200 \mu\text{l} / \text{時間}$ もしくは $200 \pm 50 \mu\text{l} / \text{時間}$ で持続して16時間（覚醒時）および $0 \sim 80 \mu\text{l} / \text{時間}$ もしくは $0 \sim 200 \mu\text{l} / \text{時間}$ で8時間（夜間）；または経皮パッチを使用して、実質的に持続的に投与されてもよい。実質的に持続的な、患者への組成物の投与は、2以上のポンプ、パッチまたは注入部位の使用により、2倍または3倍にすることができる。特定の実施形態において、例えば液体組成物を使用した実質的に持続的な投与は、 $0.2 \sim 2 \mu\text{l} / \text{時間}$ または $1 \pm 0.5 \mu\text{l} / \text{時間}$ の平均速度で持続して24時間； $1 \pm 0.5 \mu\text{l} / \text{時間}$ で持続して16時間（覚醒時）および $0 \sim 0.5 \mu\text{l} / \text{時間}$ で持続して8時間（夜間）、ポンプ、経皮パッチまたは、例えば、皮下、静脈内、髄腔内および／もしくは十二指腸内投与に適した送達装置の組み合わせによって行われてもよい。

10

【0072】

本発明による経口組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で既知の任意の方法によって調製されてもよく、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤等として製剤化されてもよい。薬学的に上品かつ快い製剤を提供するために、このような組成物はさらに、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤から選択される1以上の成分をさらに含んでもよい。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適した、薬学的に許容される無毒な添加剤との混合物として含む。これらの添加剤は、例えば、不活性な希釈剤（例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム）；造粒剤および崩壊剤（例えばコーンスターチ、アルギン酸）；結合剤（例えばデンプン、ゼラチン、アラビアゴム）；および滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク）であってもよい。錠剤は、胃腸管内での崩壊および吸収を遅らせ、それによって作用をより長く持続させるための既知の技術を使用してコーティングされていてもよいが、されていなくてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延材料が使用されてもよい。錠剤は、さらに、制御放出のための、治療用浸透圧錠剤を形成するための、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号および第4,265,874号に記載の技術を使用してコーティングされていてもよい。また、経口組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。

20

30

【0073】

経口投与用カプセル剤の形態にある開示の組成物は、適切なゼラチンカプセルに、乾燥した一般式IのLDA化合物、例えば式IIまたはIIIの化合物と、メチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムのような充填剤とを充填し、任意選択でこのカプセルに腸溶性コーティングを施すことによって調製されてもよい。糖衣錠のコアには、適切なコーティングが施される。この目的のために、アラビアゴム、タルク、PVP、カーボポール（Carbopol）ゲル、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含んでもよい濃縮糖溶液が使用されてもよい。識別のためあるいは活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴づけるために、錠剤または糖衣錠のコーティングに染料または着色料が添加されてもよい。

40

【0074】

経口投与用医薬組成物には、ゼラチンで作られた押し込み式のカプセルだけでなく、ゼラチンと、グリセリンまたはソルビトールのような可塑剤とで作られた柔軟な密封カプセルが含まれる。押し込み式カプセル剤は、有効成分を、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤および任意選択の安定化剤との混合物として含んでもよい。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィンまたは流動ポリエチレングリコールのような適切な液体に溶解または懸濁されていてもよい。さらに、安定化剤が添加されてもよい。経口投与用の製剤はいずれも、選択される投与経路に適した用量とすべきである。

50

【 0 0 7 5 】

口腔内投与用の場合、前記組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態であってもよい。

【 0 0 7 6 】

吸入による投与の場合、前記組成物は、適切な推進剤（例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンまたは二酸化炭素）を使用して、加圧されたバックまたは噴霧器からエアロゾルスプレーの形態で簡便に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、用量単位は、計量した量を供給するためのバルブを備えることにより決定されてもよい。例えば、吸入具または吸入器で使用される、例えばゼラチンでできたカプセル剤およびカートリッジは、前記化合物とラクトースまたはデンプンのような適切な粉末基剤との混合粉体を含むよう製剤化されてもよい。

10

【 0 0 7 7 】

本発明の組成物は、非経口投与（例えばボラス静注または持続注入）用に製剤化されてもよい。注入用の製剤は、単位用量形態（例えばアンプル）で提供されてもよく、複数回用量の容器で提供されてもよく、防腐剤が添加されてもよい。本発明の組成物は、油性または水性媒体を用いた懸濁液、溶液または乳剤であってもよく、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤のような製剤化のための薬剤を含んでいてもよい。

【 0 0 7 8 】

非経口投与用の医薬組成物は、水溶性形態にある有効成分の水溶液を含む。また、有効成分の懸濁液は、適切な注入用油性懸濁液として調製されてもよい。適切な親油性溶媒としては、ごま油のような脂肪油、またはオレイン酸エチル、トリグリセリドもしくはリポソームのような合成脂肪酸エステルが挙げられる。注入用水性懸濁液は、懸濁液の粘性を高める物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストラン等を含んでいてもよい。前記懸濁液はさらに、適切な安定化剤または化合物の溶解度を高めて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする薬剤を含んでいてもよい。あるいは、有効成分は、使用の前に適切な媒体（例えば、滅菌発熱性物質除去蒸留水）を用いて構成することのできる粉末形態であってもよい。

20

【 0 0 7 9 】

直腸内投与用の医薬組成物は、例えばココアバターまたは他のグリセリドのような慣用の坐剤基剤を使用して、坐剤または停滞浣腸剤として調製されてもよい。

30

【 0 0 8 0 】

本発明による医薬組成物は、デポ製剤のような局所投与用製剤とされてもよい。そのような長時間作用型の製剤は、皮下もしくは筋肉内へのインプラントによってまたは筋肉注射によって投与されてもよい。したがって、該組成物は、例えば、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料を用いて（例えば、許容される油を用いた乳剤として）、またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性塩のような難溶性誘導体として、製剤化されてもよい。

【 0 0 8 1 】

局所投与のための製剤は、ローション剤、懸濁剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、点滴剤、液剤、スプレー剤、乳剤および散剤であってもよいが、これらに限定はされない。例えば、局所投与用のゲルの形態にある開示の組成物は、一般式 I の LDA 化合物、例えば式 II または III の化合物の水溶液に、メタ重亜硫酸ナトリウム、エンハンサー（例えば Laur og ly co l、Cap ry o l 90）およびヒドロキシプロピルセルロース（例えば Kl uc e l H F C グレードまたは M F グレード）のようなゲル化剤を添加することにより調製されてもよい。局所投与用のゲルの形態にある開示の組成物は、上記した LDA 化合物の水溶液に、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび/またはエンハンサーおよび/またはゲル化剤（例えばカーボポール 934 P p H 5 ~ 6、約 1 ~ 5 % のオイドラギット R L - 100 含有または非含有）を添加することにより調製されてもよい。ゲルの形態にある開示の組成物は、前記 LDA 化合物、トルカボン、水中のアルギニン、およびヒドロキシプロピルセルロース（例えば Kl uc e l H F X）でゲル化されたエンハンサーを含むプロピレングリコールを合わせるにより調製されてもよい。

40

50

【0082】

本明細書において、開示される組成物を含む、活性薬剤の経皮投与または皮下投与に適した皮膚パッチもまた考慮される。

【0083】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、LDA化合物を徐放するよう設計されており、したがって、該化合物と徐放性担体（典型的にはポリマー担体）を含む粒子を含む。徐放性の生分解性担体は、当技術分野においてよく知られている。これらは、活性化合物を内部に保持しておき、適切な環境（例えば、水性、酸性、塩基性等）下で分解/溶解する粒子を形成する材料である。したがって、そのような粒子は、体液中で分解/溶解して活性化合物を放出する。このような粒子は、例えばナノ粒子であつてもよく、その直径は、例えば約1nm~500nmまたは約50nm~約200nmの範囲にあつてもよく、また約100nmであつてもよい。

10

【0084】

さらにまた、本明細書において、一般式IのLDA化合物、例えば式IIもしくは式IIIの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくはそれらの塩を含む、凍結乾燥された安定した散剤もまた考慮される。そのような凍結乾燥された散剤は、水と、任意選択で酸化防止剤、界面活性剤等を加えることにより、液剤へと再構成することができる。

【0085】

本発明の医薬組成物は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害の治療に有用である。そのような疾患および障害としては、神経性または運動性の疾患、例えば下肢静止不能症候群、パーキンソン病、二次性パーキンソン症候群、ハンチントン病、パーキンソン様症候群、PSP、MSA、ALS、シャイ-ドレーガー症候群、異緊張症、アルツハイマー病、LBD、無動症、動作緩慢および運動機能低下；一酸化炭素中毒またはマンガ中毒を含む脳損傷に起因する病態；ならびにアルコール中毒、麻薬中毒および勃起障害を含む神経性の疾患または障害に関連する病態が挙げられる。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物を用いて治療される疾患はパーキンソン病である。

20

【0086】

さらなる一態様において、本発明は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害、例えば上記のような神経性または運動性の疾患を治療する方法に関し、該方法は、上記の実施形態のいずれかで定義された医薬組成物A（ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤と、塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも1つを含む）；または上で定義された医薬組成物Bの治療有効量を、その必要のある患者（例えば個体）に投与することを含む。

30

【0087】

さらなる一態様において、本発明は、神経変性および/または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害、例えば上記のような神経性または運動性の疾患を治療する方法に関し、該方法は、（i）上記の実施形態のいずれかで定義された医薬組成物A（ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤およびその塩をいずれも含まない）と、上記の実施形態のいずれかで定義された医薬組成物Cとから選択される第1の医薬組成物；と（ii）脱炭酸酵素阻害剤および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも1つ；および/またはCOMT阻害剤；および/またはMAO阻害剤を含む第2の医薬組成物とを、その必要のある患者（例えば個体）に併用投与することを含む。

40

【0088】

特定の実施形態において、この方法によって投与される第2の医薬組成物は、脱炭酸酵素阻害剤としてカルビドパまたはその塩を含み、任意選択でさらに、塩基性アミノ酸としてのアルギニンまたはアミノ糖としてのメグルミンの少なくとも1つ；COMT阻害剤としてのエンタカポン、トルカポンもしくはオピカポン；またはMAO阻害薬としてのモクロベミド、ラサジリン、セレジリンもしくはサフィナミドを含んでもよい。

50

【 0 0 8 9 】

そのような態様のうち特定の態様において、本発明は、神経変性および／または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を、上記の２種類の医薬組成物を併用投与することによって治療する方法に関し、該方法において、医薬組成物のうち第１の組成物は、非経口、静脈内、皮下、十二指腸内、直腸内、髄腔内、舌下、皮内、鼻腔内もしくは筋肉内投与され；医薬組成物のうち第２の組成物は、非経口、静脈内、皮下、経皮、直腸内、髄腔内、舌下、皮内、鼻腔内、筋肉内もしくは経口投与される。

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態において、本発明は、神経変性および／または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を、上記の２種類の医薬組成物を併用投与することによって治療する方法に関し、該方法において、第１の医薬組成物と第２の医薬組成物は同一の投与経路で、または異なる投与経路で投与される。そのような実施形態のうち特定の実施形態において、第２の医薬組成物は経口投与される。

10

【 0 0 9 1 】

さらなる一態様において、本発明は、本発明の方法のいずれかを実行するためのキットを提供し、該キットは、(i) 上記の実施形態のいずれかで定義された医薬組成物 A (ただし、該組成物は、脱炭酸酵素阻害剤およびその塩をいずれも含まない) と、上記の実施形態のいずれかで定義された医薬組成物 C とから選択される第１の医薬組成物；(i i) 脱炭酸酵素阻害剤もしくはその塩および任意選択の塩基性アミノ酸もしくはアミノ糖の少なくとも１つ；および／または COMT 阻害剤；および／または MAO 阻害剤を含む第２の医薬組成物、ならびに(i i i) 神経変性および／または脳内ドパミン濃度の低下を特徴とする疾患または障害を治療するための前記医薬組成物を併用投与するための、任意選択の使用説明書を含む。

20

【 0 0 9 2 】

本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【 0 0 9 3 】

実施例 1：LDA - HCl の安定性に対する、緩衝剤および pH レベルの影響

50 mg / ml の LDA - HCl を、異なる pH レベルのクエン酸塩緩衝剤またはリン酸塩緩衝剤（表 2）に溶解させて、液剤を調製した。得られた製剤を 37 で 4 日間インキュベートし、4 日目の終わりに、その安定性を HPLC 分析によって評価し、37 で 4 日間経過した後の回収率を T = 0 と比較して計算した。

30

【 0 0 9 4 】

表 2 の結果から、LDA - HCl が、クエン酸塩緩衝剤中では 37 で少なくとも 4 日間安定であるが、pH 5.7 のリン酸塩緩衝剤中では不安定であることがわかる。

【表 2】

緩衝剤	pH	37℃で4日間経過した後の回収率 (%)
クエン酸塩	4.1	100.2
	5.1	101.9
リン酸塩	5.7	N/A (沈殿)
	6.5	N/A (沈殿)
	7.4	N/A (沈殿)

40

【 0 0 9 5 】

50 mg / ml の LDA - HCl を、水または様々な pH レベルにある種々の緩衝剤（

50

40 mM) に溶解させて、液剤を調製した。LDA の物理的安定性は、24 時間後および 7 日後に視覚的に判定し (表 3)、LDA の化学的安定性は、室温 (RT) で 24 時間経過した後に HPLC 分析によって測定し、 t_0 と比較した回収率 (%) として表した (表 4)。

【0096】

表 3 から、5 % の LDA - HCl と水または緩衝剤とを含む製剤の色が溶液の pH に依存すること、また、試験したいずれの条件においても、製剤は室温で 24 時間安定であるが、少なくとも 7 日間安定している製剤は、 $\text{pH} < 5.5$ の製剤に限られることは明らかである。表 4 から、5 % の LDA - HCl と水または緩衝剤とを含む製剤は、 $\text{pH} 3 \sim 7$ の範囲において、室温で少なくとも 24 時間、化学的に安定であることがわかる。

【表 3】

緩衝剤	pH	T = 24 時間 (RT) の色	T = 24 時間 (RT) の沈殿	T = 7 日間 (RT) の沈殿
クエン酸塩	3.09	淡黄	—	—
	3.90	淡黄	—	—
	4.85	淡黄	—	—
	5.65	黄	—	+
酢酸塩	3.76	淡黄	—	—
	4.72	淡黄	—	—
トリス	5.39	淡黄	—	—
	6.14	黄	—	+
	6.61	黄	—	+
リン酸塩	6.03	黄	—	+
	6.32	黄	—	+
ヒスチジン	6.20	黄	—	+
酒石酸塩	3.84	淡黄	—	—
注射用水 (WFI)	3.56	淡黄	—	—
	4.14	淡黄	—	—
	4.95	淡黄	—	—
	5.93	黄	—	+
	6.44	黄	—	+
	6.91	濃黄	—	+

【表 4】

緩衝剤	pH	LDA(mg/ml) T=0	LDA(mg/ml) T=24時間(RT)	LDAの回収率 (%)
クエン酸塩	3.09	51.84	52.09	100.48
	3.9	51.34	51.7	100.70
	4.85	52.05	52.75	101.34
	5.65	51.24	51.03	99.59
酢酸塩	3.76	52.09	52.41	100.61
	4.72	52.66	53.05	100.74
トリス	5.39	51.88	52.08	100.39
	6.14	51.79	51.73	99.88
	6.61	51.62	51.74	100.23
リン酸塩	6.03	51.32	51.36	100.08
	6.32	52.05	51.82	99.56
ヒスチジン	6.2	51.27	51.76	100.96
酒石酸塩	3.84	52.46	52.26	99.62
WFI	3.56	51.91	51.34	98.90
	4.14	51.3	51.57	100.53
	4.95	51.07	50.23	98.36
	5.93	51.32	50.5	98.40
	6.44	51.24	50.33	98.22
	6.91	51.05	49.54	97.04

10

20

30

40

【0097】

実施例 2：LDA-HCl の長期安定性

200mg/ml の LDA-HCl を、酸化防止剤としての 0.05% の N-アセチルシステイン (NAC) とともに 40mM のクエン酸緩衝剤に溶解させて、クエン酸緩衝剤中に LDA-HCl を含む液剤を調製した。得られた製剤を 37℃ で 2 週間インキュベートした。37℃ で 14 日間経過した後の安定性を HPLC 分析によって評価し、 t_0 と比較した回収率を計算した (表 5)。

【0098】

表 5 から、高濃度の LDA-HCl と NAC をクエン酸緩衝剤中に含む製剤は、少なくとも 14 日間安定であることがわかる。

【表 5】

T=0	T=2週間, 37℃	回収率 (%)
18.69	19.01	101.67

【0099】

50

実施例 3 : L D A - H C l / C D 製剤中の L D A および C D の安定性に対する、調製方法および p H の影響

L D A - H C l / C D 製剤を以下の方法によって調製し、安定性試験を行った。

【 0 1 0 0 】

方法 1 : カルビドパ (C D 、 散剤) [テバファーマスーティカル、イスラエル] を L D A - H C l 溶液に加えた。これを 6 5 に加熱し、C D を完全に溶解させた。室温では沈殿が生じた。

【 0 1 0 1 】

方法 2 : 重量を変えた L - アルギニン [メルク] の入った適切な容器内に C D [テバファーマスーティカル、イスラエル] を量り取り、C D の終濃度が 0 . 8 % (湿潤形態、乾燥形態 0 . 7 5 %) であり、アルギニンに対するモル比が互いに異なる C D の液剤を調製した (表 6) 。国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 4 0 7 4 号パンフレットに記載されている方法により、C D 製剤を調製した。L D A - H C l / C D 製剤の所望の最終濃度となるよう、L D A - H C l (散剤) を C D 溶液に加えた。

【 0 1 0 2 】

方法 3 : 国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 4 0 7 4 号パンフレットに記載されている方法により調製した C D 溶液 4 0 m g / m l を L D A - H C l 溶液と混合し、L D A / C D 製剤の所望の最終濃度を得た。L D A - H C l 製剤は、2 0 0 m g / m l 、1 6 0 m g / m l または 1 2 0 m g / m l の L D A - H C l を 4 0 m M のクエン酸緩衝剤に溶解させることにより調製した。

【 0 1 0 3 】

結果から、方法 2 および方法 3 は L D A - H C l / C D 製剤の調製に適しているが、方法 1 では不安定な製剤が生じたことがわかる。

【 表 6 】

	F 1	F 2	F 3
A r g : C D (モル比)	1:1.3	1:1.6	1:1.6
C D (%)	0.8	0.8	4.0
A r g (%)	0.74	0.92	4.62
アスコルビン酸 (%)	0.1	0.1	0.5
N A C	0.03	0.03	0.135
水	98.15	98.15	90.75
p H	7.64	8.30	8.60

【 0 1 0 4 】

7 種類の L D A - H C l / C D 製剤の化学的安定性を、 t_0 および室温で 5 日間が経過した後の H P L C 分析によって評価した。室温で 5 日間経過した後の、 t_0 と比較した回収率を計算した (表 7) 。

【 0 1 0 5 】

表 7 から、C D および L D A の化学的安定性が p H に依存することは明らかである。

【表 7】

調製方法	LDA-HCl の濃度	CD溶液	pH	LDAアッセイ			CDアッセイ		
				T=0	T=5日間	回収率 %	T=0	T=5日間	回収率 %
2	12%	F1	6.30	119.18	114.10	95.7	7.80	5.41	69.4
2	12%	F2	6.41	119.08	111.87	93.9	7.45	5.85	78.6
3	12%	F3	5.95	114.28	114.91	100.5	7.17	6.70	93.4
2	16%	F1	6.22	144.68	145.21	100.4	7.16	6.52	91.1
2	16%	F2	6.34	153.22	145.64	95.1	7.21	5.91	82.0
2	20%	F1	6.15	184.14	177.26	96.3	7.02	6.47	92.2
2	20%	F2	6.33	181.61	178.63	98.4	6.62	5.53	83.5

10

【0106】

実施例 4：LDA および CD の物理的安定性および化学的安定性に対する、CD 濃度および CD : Arg 比の影響

20

実施例 3 に記載の、種々の CD および LDA - HCl の液剤を、方法 2 によって調製した（表 8 ~ 10）。

【0107】

表 8 から、LDA - HCl / CD 製剤は、CD / Arg のモル比が 1 : 1.3 ~ 1 : 2.7 の範囲において物理的に安定していることがわかる。さらに、比が約 5 : 1 ~ 約 30 : 1 の LDA - HCl / CD 製剤は、室温で少なくとも 5 日間、物理的に安定していることがわかる。

【0108】

表 9 および 10 から、LDA - HCl / CD 製剤は、CD / Arg のモル比が 1 : 1.25 ~ 1 : 3.15 の範囲において安定していることがわかる。さらに、pH 5.4 ~ 6.2 の範囲、かつ LDA - HCl : CD 比が約 10 : 1 ~ 約 40 : 1 の範囲において、LDA - HCl / CD 製剤は、室温で少なくとも 24 時間、化学的にも物理的にも安定していることがわかる。

30

【表 8】

	CD濃度 (%)	アルギニン濃度 (%)	LDA濃度 (%)	CD:Arg 比	最終pH	5日間経過後の 物理的安定性(RT) (沈殿)
F1	0.75	0.90	20	1:1.6	6.4	—
F2	1.75	2.15	20	1:1.6	NA	+
F3	0.75	0.74	20	1:1.3	6.35	—
F4	1.75	1.76	20	1:1.3	NA	+
F5	1.75	1.76	12	1:1.3	6.78	+
F6	1.75	1.53	12	1:1.1	6.55	+
F7	1.75	2.35	20	1:1.7	6.75	—
F8	1.75	2.64	20	1:1.9	6.85	—
F9	1.75	3.70	20	1:2.7	6.84	—

NA : 該当せず

【表 9】

#	CD (%)	LDA-HCl (%)	pH	CCD:Arg モル比	24時間経過後の 化学的安定性(RT) (%)		物理的安定性(RT) (沈殿)	
					LDA	CD	T=0	T=24時間
1	0.75	20	5.66	1.0:1.25	100.70	98.95	—	—
2			5.84	1.0:1.6	100.65	97.56	—	—
3			5.96	1.0:2.0	101.28	97.63	—	—
4			6.04	1.0:2.4	100.74	98.05	—	—
5			6.14	1.0:2.8	100.87	96.29	—	—
6			6.21	1.0:3.15	101.07	98.26	—	—

10

20

30

【表 10】

#	CD (%)	LDA-HCl (%)	pH	CCD : Arg モル比	24時間経過後の 化学的安定性 (RT) (%)		物理的安定性 (RT) (沈殿)	
					LDA	CD	T=0	T=24時間
1	0.5	20	5.43	1:1.25	101.43	97.92	—	—
2			5.62	1:1.6	102.19	100.20	—	—
3			5.74	1:2.0	101.15	98.00	—	—
4			5.78	1:2.4	101.59	99.25	—	—
5			5.94	1:2.8	101.28	100.75	—	—
6			6.02	1:3.15	100.82	100.16	—	—

10

【0109】

実施例 5 : マウスに LDA - HCl を静脈内投与および経口投与した後の、LDA と LD の薬物動態

この実験の目的は、CD - 1 マウスに LDA - HCl を静脈内 (IV) 投与および経口 (PO) 投与した後の、LDA と LD の血漿中濃度を測定することであった。投与計画を、表 11 に示す。

20

【表 11】

マウス数	9	15	15
投与経路	IV	PO	PO
試験項目	LDA-HCl	LDA-HCl	LD/CD
用量 (mg/kg)	20	20	20/5
容量 (ml/kg)	2	5	5
製剤	10mg/ml	4mg/ml	4/1mg/ml

30

【0110】

経口投与の準備をした CD - 1 マウスに、投与前の一晩絶食させた。経口投与を受けたマウスには、投与後 2 時間経過してから食物を与えた。経口投与に使用した方法は、食道へのゾンデの導入 (oesophagotubage) であり、また IV マウスには、麻酔 (イソフルラン / O₂) 下で頸静脈への注入を行った。LDA - HCl 溶液は、クエン酸塩緩衝剤に溶解させたものを用い、また LD / CD 溶液は、国際公開第 2010 / 134074 号パンフレットに従って調製した。

40

【0111】

経口および IV 投与後の所定の時点で血液試料を採取し、LDA および LD の血漿中濃度を LC - MS - MS によって分析した。

【0112】

図 1 に、CD - 1 マウスに LDA - HCl (20 mg/kg) を静脈内投与した後の、LDA および LD の血漿中濃度を示す。結果から、LDA は、投与後最初の測定時点 (t = 12 分) でピーク血漿中濃度 (C_{max}) に達し、その後 1 時間は定量限界未満であったことがわかる。LD の血漿中濃度もまた、投与後 12 分で C_{max} に達し、その後 3 時間は定量限界未満であった。

50

【 0 1 1 3 】

図 2 に、CD - 1 マウスに LDA - HCl (20 mg / kg) を経口投与した後の、LDA および LD の血漿中濃度を示す。結果から、IV 投与および経口投与の後、LDA が急速に LD へと代謝されることが、ならびに LDA の半減期は LD よりも短いことが示唆される。

【 0 1 1 4 】

LDA のバイオアベイラビリティは、経口投与の場合には低い。

【 0 1 1 5 】

実施例 6 : マウスに LDA - HCl を持続皮下投与した後の、LDA と LD の薬物動態

この実験の目的は、CD - 1 マウスに LDA - HCl を持続皮下 (SC) 投与した後の、LDA と LD の血漿中薬物動態を測定することであった。LDA - HCl 製剤 (170 mg / ml) を上記のように調製し、アルゼット浸透圧ポンプ # 2002 を用いて、0.5 μ l / 時間の速度で持続的に投与した。アルゼットポンプの埋め込みの 3 日後に血液試料を採取し、LDA および LD の血漿中濃度を LC - MS - MS によって分析した。

【 0 1 1 6 】

図 3 に、LDA - HCl を 3 日間持続的に SC 投与した後の、定常状態にある LDA および LD の血漿中濃度を示す。

【 0 1 1 7 】

実施例 7 : ラットにおける LDA および LD の薬物動態に対する CD の影響

この実験の目的は、ウィスターラットに CD 含有および非含有の LD または LDA - HCl を経口投与した後の、LDA と LD の血漿中薬物動態を測定することであった。

【 0 1 1 8 】

ウィスターラットは、投与前に一晚絶食させ、投与後 2 時間経過してから食物を与えた。経口投与に使用した方法は、食道へのゾンドの導入 (oesophagotubage) であった。溶液は、上記のように調製した。投与計画を、表 12 に示す。

【 表 12 】

	第 1 群	第 2 群	第 3 群
ラットの数	3	3	3
API	LDA-HCl	LDA-HCl および CD	LD および CD
用量 (mg / kg)	25	10 (CD) 25 (LDA-HCl)	10 (CD) 25 (LD)
容量 (ml / kg)	10	5 (CD) 10 (LDA-HCl)	5 (CD) 10 (LD)
LDA-HCl 製剤	クエン酸緩衝剤中に 2.5 mg / ml	クエン酸緩衝剤中に 2.5 mg / ml	—
LD 製剤	—	—	クエン酸緩衝剤中に 2.5 mg / ml
CD 製剤	—	水中に 2 mg / ml	水中に 2 mg / ml

【 0 1 1 9 】

図 4 に、10 mg / kg の CD の経口投与との併用で、あるいは CD を用いず単独で LDA - HCl (25 mg / kg) を経口投与した後の、LD の血漿中濃度を示す。図 5 に、10 mg / kg の CD の経口投与との併用で、あるいは CD を用いず単独で LDA - HCl (25 mg / kg) を経口投与した後の、LDA - HCl の血漿中濃度を示す。また、図 6 に、LD / CD を経口投与した後の、LD の血漿中濃度を示す。結果から、CD により、LDA - HCl を投与した後の LD の血漿中濃度は高まるが (図 4)、LDA の血漿中濃度は影響されないことがわかる (図 5)。結果から、LDA が急速に LD へと代謝されることが、および LD の薬物動態の向上には CD が不可欠であることが示唆される。したがって、LDA 製剤を用いた治療では、CD との併用投与が必要である。

【 0 1 2 0 】

さらに、LDの薬物動態を向上させるためには、LDAと脱炭酸酵素阻害剤および／またはCOMT阻害剤との併用投与／合剤化が必要であることが示唆される。

【 0 1 2 1 】

実施例 8：CDの存在下／非存在下におけるLDA製剤の安定性に対する酸の影響

LDA溶液の安定性に対する、無機酸を代表するHClの影響を評価した。0.3%のトウィーン80を含むHCl溶液をLDAに加え、LDAの終濃度が200mg/mlであり、かつLDA：HClのモル比が約1：1である溶液を得た。この溶液の物理的安定性およびLDAの化学的安定性を評価した（表13）。表から、LDA（200mg/ml）は、モル比で1：1のHClを含む溶液中、少なくとも9日間安定であることがわかる。

10

【表 1 3】

LDA：HCl モル比	pH	物理的安定性				LDAの化学的安定性
		T ₀	24時間	4日間	9日間	9日間
1：0	N/A	+	N/A	N/A	N/A	N/A
1：0.94	5.81	—	—	—	—	100.1

20

【 0 1 2 2 】

LDA溶液の安定性に対する、有機酸の影響を評価した。約240mgのLDAに、pHを監視しながら、有機酸溶液の少量のアリコート（100～300μl）を完全な溶解に達するまで加えていくことにより、製剤の調製を行った。酸の追加の終点は、外観および／またはpHおよび／または全容量によって判定した。LDAの濃度は、HPLCによって測定した。

【表 1 4】

	LDA (mg/ml)	LDA：酸 モル比	pH	3日間経過後の 化学的安定性（RT）
酢酸	199	1：1.2	5.0	98.4
クエン酸	236	1：0.8	2.8	99.3
コハク酸	194	1：0.5	5.7	99.1
酒石酸	334	1：0.6	3.8	100.5
グルタミン酸	128	1：1	5.8	N/A
クエン酸	175	1：0.35	5.6	N/A

30

40

【 0 1 2 3 】

表14から、LDAは高濃度で溶解させることができ、得られた溶液は、RTにおいて少なくとも3日間、物理的にも（データ示さず）化学的にも安定していることがわかる。LDAを溶解させるのに必要なモル比は、カルボン酸基の数と関連しており、酢酸（モノカルボン酸）1：1.2、コハク酸（ジカルボン酸）1：0.5、酒石酸（ジカルボン酸）1：0.6、クエン酸（トリカルボン酸）1：0.35となっている。

【 0 1 2 4 】

0.3%のトウィーン80を含む、3種類の濃度のHCl溶液をLDAに加え、LDAの終濃度が200mg/mlであり、かつLDA：HClのモル比が1：0.89、1：0.92および1：0.95である溶液を得た。CD-Arg製剤（CD：Argのモル比

50

1 : 1 . 2 5) は、0 . 3 % のトウィーン 8 0 を用いて調製し、3 種類 の L D A - H C l 溶液それぞれに、4 倍容量となるまで攪拌下で徐々に添加した。この溶液の物理的安定性を評価した (表 1 5) 。表から、L D A - H C l 溶液に C D を加えると、L D A - H C l 溶液の p H が > 3 . 8 、好ましくは > 4 . 6 であれば、得られた溶液は安定であることがわかる。

【 0 1 2 5 】

0 . 3 % のトウィーン 8 0 の含有、非含有にかかわらず、2 . 5 % (データ示さず) を超える濃度の L D A は、酸が存在しない状態では水に不溶である。

【 表 1 5 】

CD %	LDA %	LDA : HCl モル比	CD : Arg モル比	LDA-HCl 溶液のpH	最終 pH	沈殿		
						T = 0	T = 2 4 時間	T = 3 日間
00	20	1:0.90	1:1.25	5.78	5.85	—	—	—
0.75					6.10	—	—	—
00		1:0.92		3.70	3.77	—	—	—
0.75					5.69	わずかに沈殿		
00		1:0.93		4.69	4.62	—	—	—
0.75					5.69	—	—	—

10

20

【 0 1 2 6 】

等価物

本明細書で使用されている成分量、反応条件等を表す数値は、いずれも「約」が付されているものと理解される。したがって、別段の記載がない限り、本明細書に記載の数値パラメータは、本開示により得られる所望の特性に応じて上下に 1 0 % の変動が想定される近似値である。

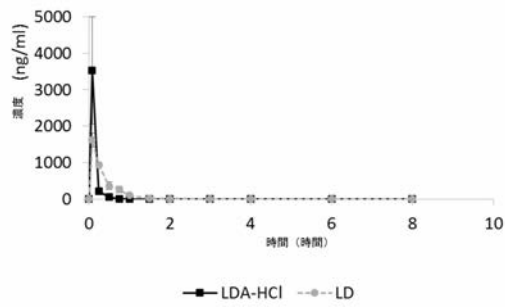
【 0 1 2 7 】

参照による援用

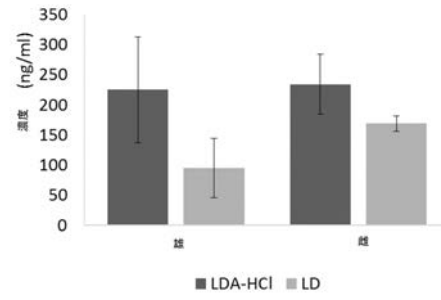
本明細書に引用されている特許、公開特許出願、ウェブサイトおよびその他の参考資料の内容はすべて、参照によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる。

30

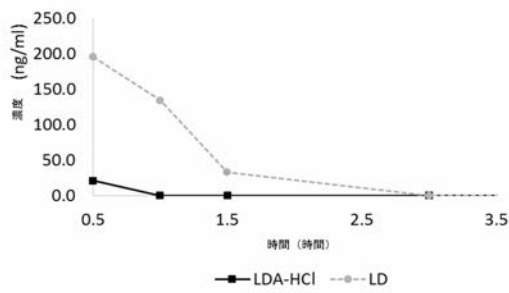
【図 1】



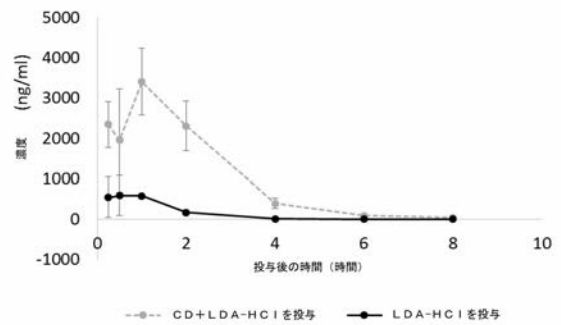
【図 3】



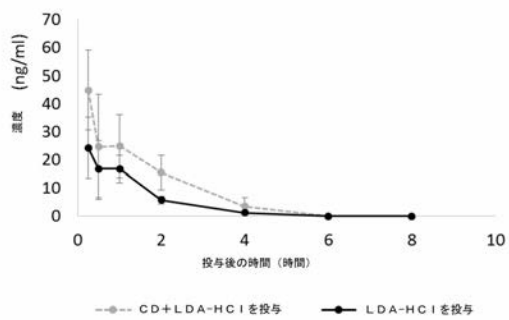
【図 2】



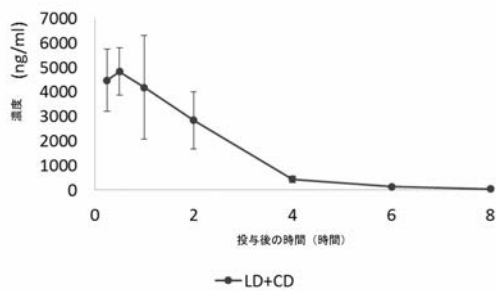
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2016/051261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/26 A61K9/06
A61K31/00

ADD.

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)

A61K

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)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/088192 A1 (HELLER EPHRAIM [US] ET AL) 27 March 2014 (2014-03-27) paragraphs [0001], [0014], [0023], [0051], [0074] - [0075], [0214]	1
X	US 2015/217046 A1 (HELLER ADAM [US] ET AL) 6 August 2015 (2015-08-06) paragraphs [0028], [0127] - [0128], [0050], [0272]	1-15, 39-48

☐ 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

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2017

Date of mailing of the international search report

29/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schwald, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2016/051261**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.:
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:

see additional sheet

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 an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-15(completely); 39-48(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/IL2016/051261

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical compositions, methods and kit, having a pH of about 3 to about 7 at 25°C, said composition comprising a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I, an acid having n acidic groups wherein n is an integer of 1 or more, wherein the molar ratio of said LDA compound to said acid is about 1:1/n to about 1:>1.1, and said composition is stable for at least 24 hours at room temperature.

2. claims: 16-28(completely); 39, 40, 46, 47(partially)

Aqueous pharmaceutical compositions, methods and kit, having a pH of about 3 to about 9.5, or about 4 to about 8, or about 5 to about 7, or about 5.5 to about 6.5, at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: a decarboxylase inhibitor or a salt thereof, and optionally at least one of a basic amino acid or an amino sugar, wherein the weight ratio of said decarboxylase inhibitor to said salt of LDA compound is about 1:1 to about 1:100, about 1:2 to about 1:60, about 1:4 to about 1:40, or about 1:10 to about 1:40; and the molar ratio of said decarboxylase inhibitor or salt thereof to said basic amino acid or said amino sugar is about 1: 1 to about 1:4, or about 1: 1 to about 1:3.5, or about 1: 1 to about 1:2.5, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature.

3. claims: 29-31, 33(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical composition having a pH of about 3 to about 6, or about 4 to about 5.5 at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: and a buffer, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature, comprising about 1% to about 30%, or about 5% to about 20%, by weight of said salt of LDA compound.

4. claims: 32(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical composition having a pH of about 3 to about 6, or about 4 to about 5.5 at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: and a buffer, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature, wherein said salt of LDA compound is the hydrochloric salt of said LDA compound.

International Application No. PCT/IL2016/051261

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

5. claims: 34, 35(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical composition having a pH of about 3 to about 6, or about 4 to about 5.5 at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: and a buffer, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature, further comprising at least one antioxidant.

6. claims: 36, 37(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical composition having a pH of about 3 to about 6, or about 4 to about 5.5 at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: and a buffer, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature, further comprising a catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitor, or a monoamine oxidase (MAO) inhibitor.

7. claims: 38(completely); 39-48(partially)

Aqueous pharmaceutical composition having a pH of about 3 to about 6, or about 4 to about 5.5 at 25°C, said composition comprising a salt of a levodopa amide (LDA) compound of the general formula I: and a buffer, and wherein said composition is stable for at least 24 hours at room temperature, further comprising a surfactant such as Tween-80.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2016/051261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014088192 A1	27-03-2014	AU 2011341316 A1 BR 112013014304 A2 CA 2823642 A1 CN 103648493 A EP 2648716 A2 JP 2014508113 A KR 20140035325 A SG 191090 A1 US 2014088192 A1 WO 2012079072 A2	04-07-2013 19-07-2016 14-06-2012 19-03-2014 16-10-2013 03-04-2014 21-03-2014 31-07-2013 27-03-2014 14-06-2012
US 2015217046 A1	06-08-2015	US 2015217046 A1 WO 2013184646 A2	06-08-2015 12-12-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	

(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, 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, JP, KE, KG, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72)発明者 ネマス, マラ
イスラエル国 7 0 4 7 2 1 9 ゲデラ, ハアツマウット ストリート 1 7 / 4

(72)発明者 ズウォズニク, エドゥアルド
イスラエル国 7 6 8 0 4 0 0 マズケレット バトヤ, ネティブ ハシャヤロット ストリート
6

(72)発明者 ヴァインシュトク, イレーナ
イスラエル国 レホボト ベン ズィオン ブールバード 4 7 / 2

(72)発明者 セラ, エイナット
イスラエル国 レホボト ハラブ モシェ ズビ ネリア ストリート 4 A

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB01 BB02 BB11 BB13 BB14 BB15 BB16 BB21 BB22
BB25 BB29 CC01 CC17 DD23 DD24 DD26 DD41 DD42 DD43
DD51 DD56 DD57 DD59 DD60 EE23 FF63
4C084 AA19 MA02 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA66 NA05 ZA022
ZA152 ZA162 ZA182 ZA222 ZA812 ZC202
4C086 AA01 AA02 BC71 BC73 GA08 GA09 MA03 MA05 MA52 MA55
MA57 MA59 MA60 MA66 NA05 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22
ZA81 ZC39
4C206 AA01 AA02 EA03 FA22 FA31 GA19 GA22 HA13 MA01 MA03
MA05 MA72 MA75 MA77 MA79 MA80 MA86 NA05 NA14 ZA02
ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA81 ZC39