

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6506271号  
(P6506271)

(45) 発行日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)

(24) 登録日 平成31年4月5日 (2019. 4. 5)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/198</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/198</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>45/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>45/00</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/36</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/36</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>

請求項の数 19 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-521328 (P2016-521328)
(86) (22) 出願日	平成26年10月7日 (2014. 10. 7)
(65) 公表番号	特表2016-532655 (P2016-532655A)
(43) 公表日	平成28年10月20日 (2016. 10. 20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/059554
(87) 国際公開番号	W02015/054302
(87) 国際公開日	平成27年4月16日 (2015. 4. 16)
審査請求日	平成29年10月6日 (2017. 10. 6)
(31) 優先権主張番号	61/887, 762
(32) 優先日	平成25年10月7日 (2013. 10. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504436251
	インパックス ラボラトリーズ、 インコ
	ーボレイテッド
	IMPAX LABORATORIES,
	INC.
	アメリカ合衆国 94544 カリフォル
	ニア州 ハイワード ハントウッド アヴ
	ェニュー 30831
(74) 代理人	100094112
	弁理士 岡部 譲
(74) 代理人	100096943
	弁理士 臼井 伸一
(74) 代理人	100102808
	弁理士 高梨 憲通

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レボドパ及び／又はレボドパのエステルの粘膜付着性制御放出配合物、並びにその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) レボドパを含むコアを含み、該コアが粘膜付着性ポリマーの層でコーティングされ、腸溶コーティングポリマーの層で外部コーティングされ、12メッシュスクリーンを通過し25メッシュスクリーンに保持される制御放出成分であって、pH1.0で2時間以内にレボドパの20%未満の放出という *in vitro* 溶解プロファイルを有する制御放出成分と、

(b) レボドパを含む即時放出成分と、

(c) デカルボキシラーゼ阻害剤成分と、  
を含み、

米国薬局方 (USP) タイプ I 溶解装置内において、75rpmの回転速度で、最初の2時間はpH1.0で酵素を含まない擬似胃液中で試験した後、続いてpH7.0で酵素を含まない擬似腸液中で試験した場合に、4時間から7時間以内にレボドパの少なくとも90%が放出される、制御放出経口固体配合物。

【請求項 2】

前記制御放出成分において前記粘膜付着性ポリマーの下にコーティングされる速度制御性ポリマーを更に含む、請求項1に記載の制御放出経口固体配合物。

【請求項 3】

前記即時放出成分がミニ錠剤、ビーズ又は顆粒として配合される、請求項1に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 4】

前記デカルボキシラーゼ阻害剤成分がカルビドパである、請求項 1 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 5】

カプセルに封入される請求項 3 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 6】

前記粘膜附着性ポリマーが、アミノメタクリレートコポリマー、ポリカルボフィル、カルボマー、セルロース化合物、キトサン、ジエチルアミノデキストラン、ジエチルアミノエチルデキストラン、ポリガラクトサミン、ポリリシン、ポリオミチン、プロラミン、ポリイミン、ヒアルロン酸、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ナトリウム CMC）及びアルギネートのいずれかであるか、又はそれらの組合せである、請求項 1 に記載の制御放出経口固体配合物。

10

## 【請求項 7】

前記粘膜附着性ポリマーがアミノメタクリレートコポリマーである、請求項 6 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 8】

前記アミノメタクリレートコポリマーがジメチルアミノエチルメタクリレートコポリマーである、請求項 7 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 9】

前記速度制御性ポリマーが酢酸セルロース又はエチルセルロースを含む、請求項 2 に記載の制御放出経口固体配合物。

20

## 【請求項 10】

前記速度制御性ポリマーが酢酸セルロースとコポビドンとを含む、請求項 2 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 11】

前記腸溶コーティングポリマーが、1 種類又は複数種のメタクリル酸コポリマーを含む、請求項 2 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 12】

米国薬局方（USP）タイプ I 溶解装置内において、75 rpm の回転速度で、最初の 2 時間は pH 1.0 で酵素を含まない擬似胃液中で試験した後、続いて pH 7.0 で酵素を含まない擬似腸液中で試験した場合に、5 時間から 7 時間以内にレボドパの少なくとも 90% が放出される、請求項 1 に記載の制御放出経口固体配合物。

30

## 【請求項 13】

前記制御放出成分（a）が、pH 1.0 で 2 時間以内にレボドパの 10% 未満の放出という *in vitro* 溶解プロファイルを有する、請求項 1 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 14】

絶食条件下で被験体への前記配合物の経口剤形の投与後の *in vivo* レボドパ血漿プロファイルが、

（a）投与時間と、

40

（b）前記経口剤形の投与後 6 時間以内に生じる最大レボドパ血漿濃度（ $C_{max}$ ）に対応するレボドパ血漿濃度と、

（c）1 時間未満の 50%  $C_{max}$  に達するまでの時間と、  
を含み、

（d）レボドパの *in vivo* 血漿レベルが 50%  $C_{max}$  以上に少なくとも 5.0 時間維持される、請求項 2 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 15】

前記レボドパの *in vivo* 血漿レベルが 50%  $C_{max}$  以上に少なくとも 5.5 時間維持される、請求項 14 に記載の制御放出経口固体配合物。

## 【請求項 16】

50

前記レボドパの *in vivo* 血漿レベルが 50 % C<sub>max</sub> 以上に少なくとも 6 . 0 時間維持される、請求項 14 に記載の制御放出経口固体配合物。

【請求項 17】

前記レボドパの *in vivo* 血漿レベルが 50 % C<sub>max</sub> 以上に少なくとも 6 . 5 時間維持される、請求項 14 に記載の制御放出経口固体配合物。

【請求項 18】

前記レボドパの *in vivo* 血漿レベルが 50 % C<sub>max</sub> 以上に少なくとも 7 . 0 時間維持される、請求項 14 に記載の制御放出経口固体配合物。

【請求項 19】

被験体のパーキンソン病又は原発性パーキンソニズムの治療における有効量の使用のための請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の制御放出経口固体配合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願全体を通して様々な刊行物を引用する。これらの刊行物の開示は、本発明が関連する現行の技術水準をより完全に説明するために、その全体が引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

【0002】

本発明は、向上した薬物送達性をもたらす粘膜付着性ポリマー及び腸溶コーティングポリマー、任意に速度制御性ポリマーが配合されたレボドパ (LD) 及びレボドパのエステル又はその塩の制御放出医薬組成物に関する。これらの配合物は、減少した又は異常なドーパミンレベルと関連する神経疾患等の病態の治療に有用である。

20

【背景技術】

【0003】

パーキンソン病 (PD) を患う患者は、しばしば運動が困難となる期間を有し、結果として運動不能となることが多い。運動及び骨格筋系の制御に影響を及ぼす神経伝達物質であるドーパミンの異常に低いレベルが、一般に PD 患者におけるこれらの運動症状の主要因であると考えられる。しかしながら、ドーパミンは血液脳関門を通過しないため、ドーパミンの投与はパーキンソン病の運動症状の治療に効果的ではない。この問題を解決するために、PD 患者にドーパミンの代謝前駆体であるレボドパが投与されているが、レボドパは問題がないわけではない。

30

【0004】

時間とともに、LD で治療された患者は「ウェアリングオフ」の症状を示し、レボドパの単回投与がレボドパ療法の早期ほど長くは持続しないようになる (通常はレボドパ療法の開始から 5 年 ~ 10 年)。かかる患者は薬の切れ際の痛み (end-of-dose failure)、ピークドーズジスキネジア (peak dose dyskinesia) 及び無動症を特徴とする運動症状の変動を発症し得る。運動症状の変動の進行型 (一般に「オン - オフ」現象とも称される) は、運動から不動への予測不可能な転換を特徴とする。これらの運動症状の変動の原因は完全には理解されていないが、進行患者は概して、例えば LD の注腸によって安定した LD の血漿レベルを生じる治療計画の恩恵を受ける。かかる送達方法が通常は緊張性内因性ドーパミンを模倣し得るためである。しかしながら、LD の注腸は限定的、侵襲的であり、煩雑である。LD の経口送達为好ましいが、経口送達による血漿濃度レベルの制御は依然として困難である。

40

【0005】

パーキンソン病 (PD) を治療するためのレボドパ (LD) 及びデカルボキシラーゼ阻害剤 (典型的にはカルビドパ (CD)) の組合せは製薬分野で既知である。現在、LD 及び CD の組合せを含有する幾つかの配合物、例えば S I N E M E T (登録商標)、S I N E M E T (登録商標) C R、S T A L E V O (登録商標)、P A R C O P A (登録商標) 及びそれらの対応するジェネリック製品が市販されている。加えて、米国外での使用が認可されているデカルボキシラーゼ阻害剤にベンセラジドがあり、ベンセラジドはレボド

50

パと組み合わせて与えることができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

それにもかかわらず、1日投与における「最高最低間」変動が最小のより安定したLDの血漿濃度をもたらし、市販のLD経口剤形よりも長い作用持続時間を生じる経口LD配合物が依然として必要とされている。加えて、LDの治療血液レベルを迅速にもたらし、それにより、それを必要とするPD患者に急速な「オン」を生じる経口LD配合物が望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、パーキンソン病及びドーパミン欠乏障害を治療するためのレボドパ及び/又はレボドパのエステル又はその塩を含む制御放出/持続吸収経口剤形を提供する。より具体的には、一部の実施の形態では剤形は2種類の成分を含み、第1の成分は即時放出レボドパ及び/又はそのエステル又はその塩であり、第2の成分は粘膜付着性ポリマーでコーティングされ、腸溶コーティングポリマー、任意に粘膜付着性ポリマーの下にコーティングされる速度制御性ポリマーで外部コーティングされたレボドパ及び/又はレボドパのエステル又はその塩を含有するコアを含む。第2の成分は、持続吸収をもたらし、それにより持続及び安定した治療範囲(therapeutic coverage)をもたらすのに不可欠である。剤形はカルビドパ等のデカルボキシラーゼ阻害剤を更に含み得る。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明の腸溶コーティング、粘膜付着性制御放出多粒子の概略構成を示す図である。

【図2】IPX203多粒子配合物IPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006のin vitro溶解プロファイルを示す線グラフである。

【図3】Sinemet(登録商標) CRと比較したIPX203多粒子配合物IPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006の血漿プロファイルを示す図である。

【図4】IPX203-B13-01の試験計画A~Dについてのin vitro放出プロファイルを示す線グラフである。

【図5】絶食条件下でレボドパレベルが1/2 C<sub>max</sub>以上に約6時間超維持される血漿プロファイルをもたらすIPX203配合物のin vivoレボドパ血漿プロファイルを示す線グラフである。

【図6】IPX203-C0023、-C0024、-C0025及び-C0026配合物のin vitro放出プロファイルを示す図である。

【図7】IPX203-B14-01 PK研究において絶食条件下で試験された配合物のin vivoレボドパ血漿プロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

別途に規定されない限り、本明細書中に用いられている全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を羽織する。本明細書で使用される場合、下記用語は下記の意味を有する。

【0010】

本明細書中で用いられているように、添付の特許請求の範囲において、単数形である「1つの("a", "an")」及び「その("the")」は、別途明記されない限り、複数形の言及を含むことに留意せねばならない。このため例えば、「配合物」への言及は複数の化合物を含む。

【0011】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、範囲を含む数字表示、例えば温度、時間、量、濃度等の前に用いられる「約」という用語は、( + ) 又は ( - ) 10 %、5 % 又は 1 % 変動し得る近似値を示す。

#### 【 0 0 1 2 】

##### 本発明の組成物

本発明は、比較的安定したレボドパ血漿又は血清濃度プロファイルを長期にわたってもたらし、被験体の胃腸管における活性剤の吸収を高める、レボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩の制御放出経口固体配合物を提供する。いずれの理論にも制限されるものではないが、本発明の制御放出成分のポリマー層は以下のように作用すると考えられる。腸溶外殻は剤形が胃を通過し、小腸に入るまで活性剤の放出を遅らせる。小腸では、粘膜付着性ポリマーが腸粘膜への付着を促進し、腸における剤形の通過を遅らせる。レボドパが最も効率的に吸収される小腸内に剤形を保持するのが望ましい。好ましい実施形態では、第3の速度制御性ポリマーは剤形からの活性剤の放出を更に遅らせ、それによりレボドパの放出及び吸収を更に高める。好ましい配合物は、急速な「オン」を必要とするPD患者に重要なレボドパの急速な放出及び吸収をもたらすために即時放出成分を含む。結果として、本発明の配合物は迅速に上昇し、長期にわたって継続するレボドパ血漿レベルをもたらすことができる。

10

#### 【 0 0 1 3 】

カルビドパ等のデカルボキシラーゼ阻害剤に多くの場合、レボドパの脱炭酸を阻害し、それによりレボドパのバイオアベイラビリティを増大するためにレボドパ配合物を与える。本発明の配合物において、デカルボキシラーゼ阻害剤が即時放出成分及び制御放出成分の両方に含まれていてもよい。好ましくは、デカルボキシラーゼ阻害剤はカルビドパであり、即時放出成分のみに含まれる。

20

#### 【 0 0 1 4 】

本発明の一実施形態では、制御放出経口固体配合物は、( 1 ) レボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩を含む制御放出成分と、( 2 ) レボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩及びデカルボキシラーゼ阻害剤を含む即時放出成分とを含有する。即時放出成分はミニ錠剤、ビーズ又は顆粒として配合され得る。制御放出成分は、粘膜付着性ポリマーの層でコーティングされ、腸溶コーティングポリマーの外層で更にコーティングされたレボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩を含有するコアを含む。好ましくは、薬物含有コアは、粘膜付着性ポリマー層の下にコーティングされる更なる速度制御性ポリマーでコーティングされる。好ましい実施形態では、即時放出成分は顆粒の形態である。

30

#### 【 0 0 1 5 】

本発明の別の実施形態では、制御放出経口固体配合物は、( 1 ) レボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩を含む制御放出成分と、( 2 ) デカルボキシラーゼ阻害剤成分とを含有する。デカルボキシラーゼ阻害剤成分はミニ錠剤、ビーズ又は顆粒として配合され得る。本実施形態では、制御放出成分は粘膜付着性ポリマーの層でコーティングされ、腸溶コーティングポリマーの外層で更にコーティングされた薬物含有コアを含む。好ましくは、薬物含有コアは、粘膜付着性ポリマー層の下にコーティングされる更なる速度制御性ポリマーでコーティングされる。デカルボキシラーゼ阻害剤はカルビドパであるのが好ましい。制御放出成分は、レボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩及びデカルボキシラーゼ阻害剤の両方を含有する薬物含有コアを含んでいてもよく、又はレボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩は、デカルボキシラーゼ阻害剤を含有するものとは別の制御放出成分中に存在していてもよい。本発明の一実施形態では、制御放出成分はカルビドパ等のデカルボキシラーゼ阻害剤を含まないレボドパ含有コアを含む。好ましくは、配合物はレボドパ及び／又はレボドパのエステル又はその塩及びデカルボキシラーゼ阻害剤を含む即時放出成分を更に含む。

40

#### 【 0 0 1 6 】

本発明の好ましい実施形態では、制御放出経口固体配合物は、( 1 ) レボドパを含む制

50

御放出成分と、(2)レボドパ及びカルビドパを含む即時放出成分とを含む。本実施形態では、制御放出成分は速度制御性ポリマーの第1の層、粘膜付着性ポリマーの第2の層でコーティングされ、腸溶コーティングポリマーの第3の外層で更にコーティングされた薬物含有コアを含む(例えば図1を参照されたい)。

【0017】

本発明の手法に従うと、本発明の配合物は湿式造粒、流動層造粒又は乾式造粒を含むが、これらに限定されない製薬分野で既知の造粒プロセスによって得ることができる。制御放出成分及び/又は即時放出成分はタルク等の滑沢剤を更に含有し得る。

【0018】

本発明の実施形態では、制御放出及び/又は即時放出成分は封入された多粒子である。多粒子は、摂取し易いように食品又は液体に直接散布することができる形態であり得る。

10

【0019】

デカルボキシラーゼ阻害剤、レボドパ及び/又はレボドパエチルエステル等の活性剤は組み合わせて、薬物含有コア全体に分散させることができる。別の実施形態では、活性剤は薬物含有コアの中心に存在していても又は粒状糖(sugar sphere)上に積層していてもよい。

【0020】

本発明の実施形態では、レボドパ又はレボドパのエステル又はその塩の制御放出経口固体配合物は、異なる速度でレボドパ又はレボドパのエステル又はその塩を放出する2つの制御放出成分を含み得る。

20

【0021】

本実施形態では、レボドパ又はレボドパのエステル又はその塩の制御放出経口固体配合物は、速度制御性ポリマー、粘膜付着性ポリマー及び腸溶コーティングポリマーによるコーティングの種類、数、厚さ及び/又は組成が異なる2つの制御放出成分を含み得る。

【0022】

レボドパの例としては、レボドパ、L-DOPA、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン、及び(S)-2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

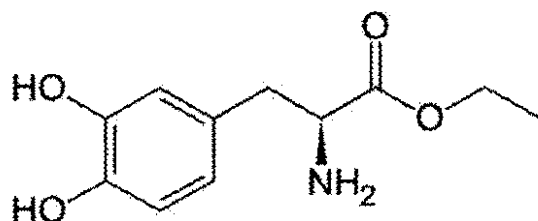
デカルボキシラーゼ阻害剤の例としては、カルビドパが挙げられるが、これに限定されない。更なるデカルボキシラーゼ阻害剤としては、-メチルドパ、ベンセラジド(Ro 4-4602)、及び-ジフルオロメチル-DOPA(DFMD)又はそれらの塩が挙げられる。好ましい実施形態では、デカルボキシラーゼ阻害剤はカルビドパである。

30

【0024】

レボドパのエステルの例はレボドパエチルエステル(LDEE;エチル(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノエート;CAS番号:37178-37-3)であり、以下の構造を有する:

【化1】



40

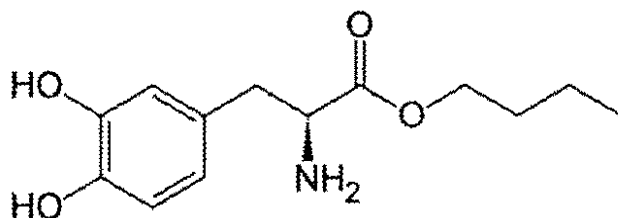
(レボドパエチルエステル;CAS番号37178-37-3)。

【0025】

レボドパのエステルの更なる例は以下のものを含むが、これらに限定されない:以下の構造を有するレボドパブチルエステル(ブチル(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノエート;CAS番号:39638-52-3):

50

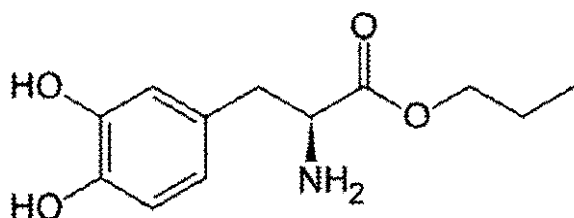
## 【化 2】



以下の構造を有するレボドパプロピルエステル；レボドパプロピルエステル（プロピル（2S）-2-アミノ-3-（3，4-ジヒドロキシフェニル）プロパノエート；C A S 番号：3 9 6 3 8 - 5 1 - 2）；

10

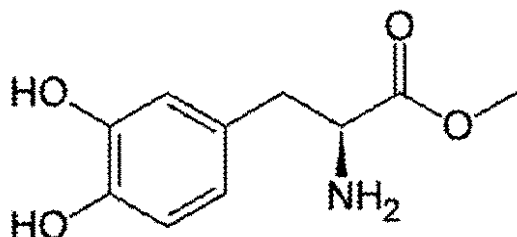
## 【化 3】



及び、以下の構造を有するレボドパメチルエステル（メチル（2S）-2-アミノ-3-（3，4-ジヒドロキシフェニル）プロパノエート；C A S 番号：7 1 0 1 - 5 1 - 1）；

20

## 【化 4】



30

## 【0026】

レボドパのエステルは例えば水和塩を含む塩であり得る。レボドパエステルの塩は、オクタン酸塩、ミリスチン酸塩、コハク酸塩、コハク酸塩二水和物、フマル酸塩、フマル酸塩二水和物、メシル酸塩、酒石酸塩及び塩酸塩のいずれかを含み得るが、これらに限定されない。

## 【0027】

例えば、レボドパのエステルのコハク酸塩又はコハク酸塩二水和物は、レボドパエチルエステルスクシネート（L D E E - S）又はレボドパエチルエステルスクシネート二水和物（L D E E - S - 二水和物又はL D E E - S（d））であり得る。

## 【0028】

40

本明細書で使用される場合、「レボドパ当量（levodopa equivalence：レボドパ同等物）」又は「LD当量」は、重量当量をベースとして同量のレボドパを含有するレボドパエステル又はその塩の量を意味する。例えば、分子量をベースとすると、306mgのレボドパエチルエステルスクシネート-二水和物（L D E E - S - 二水和物）は228mgのレボドパエチルエステル（L D E E）及び200mgのレボドパ（L D）に相当する。

## 【0029】

粘膜付着性ポリマーは均質、すなわち単一種のポリマーであるか、又は複数種の粘膜付着性ポリマーを含み得る。粘膜付着性ポリマーは親水性、疎水性、カチオン性、アニオン性及び／又は生体適合性のような幾つの特徴を有し、粘膜面への付着のために複数の水素結合基、疎水性表面、正帯電基及び／又は負帯電基を含み、そのためレボドパ等の活性

50

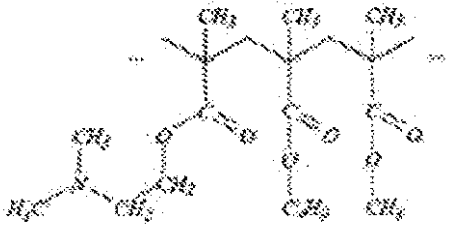
剤がより長く吸収部位に存在し、バイオアベイラビリティを増大することができる。また、粘膜付着性ポリマーは天然、合成であっても又は生体源に由来していてもよい。さらに、粘膜付着性ポリマーは単一のポリマー又は2つ以上の異なるポリマーの組合せから構成され得る。一実施形態では、ポリマーのサイズは10000ダルトン～1000000ダルトン、より好ましくは20000ダルトン～200000ダルトンの範囲であり得る。

#### 【0030】

粘膜付着性ポリマーの例としては、アミノメタクリレートコポリマー等の塩基性メタクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。メタクリレートコポリマーの好ましい例は塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー、アミノメタクリレートコポリマー又はアミノアルキルメタクリレートコポリマー、例えばEudragit（登録商標）E100：

10

#### 【化5】



（ポリ（ブチルメタクリレート - コ - （2 - ジメチルアミノエチル）メタクリレート - コ - メチルメタクリレート）1：2：1；CAS番号：24938 - 16 - 7；Evonik Industries）である。EUDRAGIT（登録商標）E100は、2：1：1の比率でジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレート及びメチルメタクリレートをベースとしたカチオン性コポリマーである。モノマーはコポリマー鎖に沿ってランダムに分布している。好ましい実施形態では、EUDRAGIT（登録商標）E100の平均モル重量はおよそ150000g/molである。

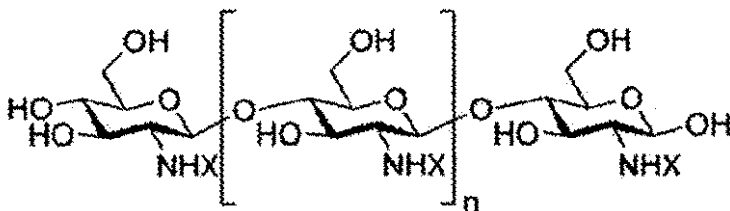
20

#### 【0031】

他の粘膜付着性ポリマーの例としては、グリセリド、ステロイド系デタージェント（detergent：界面活性剤）、ポリカルボフィル（CAS番号9003 - 97 - 8；Novelon（登録商標）AA - 1；Lubrizol Corp.）、カルボマー、セルロース化合物、キトサン：

30

#### 【化6】



（式中、X = 水素（H - ）又はアセチル（CH<sub>3</sub>CO）基、n = D - グルコサミン及びN - アセチル - D - グルコサミン単位数）（CAS番号：9012 - 76 - 4；50000ダルトン～1000000ダルトンの範囲の分子量を有するChitopharm（登録商標）S）、ジエチルアミノデキストラン、ジエチルアミノエチルデキストラン、ポリガラクトサミン、ポリリシン、ポリオミチン（polyomithine）、プロラミン、ポリイミン、ヒアルロン酸、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ナトリウムCMC）及びアルギネート（CAS番号：9005 - 32 - 7）又はそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。アルギネートは、（1 - 4）又は（1，4） - グリコシド結合により結合する、 $\alpha$  - D - マヌロネート（M）単量体、 $\alpha$  - L - グルコネート（G）単量体、又は  $\alpha$  - D - マヌロネートと  $\alpha$  - L - グルコネート単量体

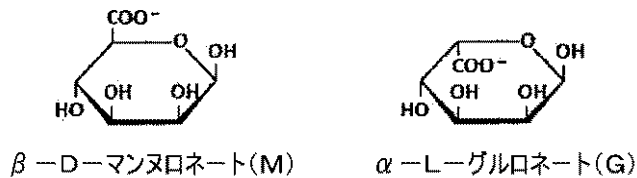
40

50



との混合物：

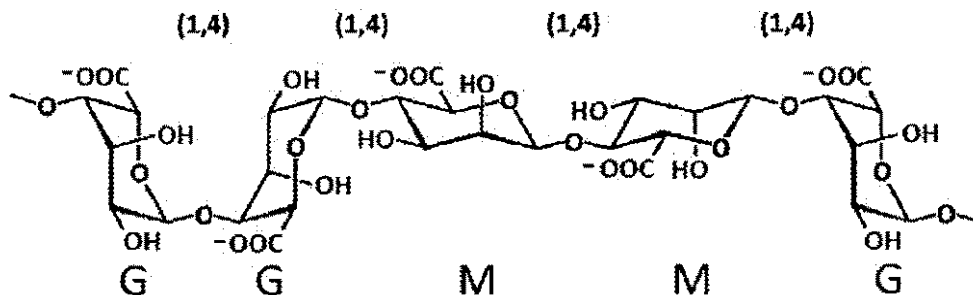
【化 7】



から構成されるホモポリマー又はヘテロポリマーである。アルギネート中に存在する(1, 4)-グリコシド結合は、以下に示し得るように -D-マンヌロネート-(1, 4)-D-マンヌロネート(MM)、-D-マンヌロネート-(1, 4)-L-グルロネート(MG)、-L-グルロネート-(1, 4)-D-マンヌロネート(GM)及び-L-グルロネート-(1, 4)-L-グルロネート(GG)である：

【化 8】

グリコシド結合：



【0032】

アルギネートはポリアニオンの形態又はアルギン酸等の酸の形態であり得る。また、アルギネートはアルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸トリエタノールアミン、アルギン酸マグネシウム又はアルギン酸カルシウム等のアルギン酸の塩の形態であってもよい。代替的には、アルギネートはアルギン酸プロピレングリコール等のアルギン酸のエステルの形態であってもよい。

【0033】

粘膜付着性ポリマーは制御放出成分の質量の2%~50%、好ましくは制御放出成分の質量の3%~15%、最も好ましくは制御放出成分の質量の約5.0%~7.5%を占めることができる。粘膜付着性ポリマーはEudragit E100であるのが好ましい。上述の粘膜付着性ポリマーの質量百分率はビーズサイズが0.8mm~1.2mmの多粒子をベースとする。ビーズサイズが0.8mm~1.2mmより大きい又は小さい場合、それに応じて上記の質量百分率を調整する必要があることが当業者には理解される。

【0034】

腸溶コーティングポリマーは当該技術分野で既知である。概して、腸溶コーティングポリマーは、胃の低pH環境における経口固体剤形からの薬物放出を防ぐことで、剤形が小腸に到達するまで薬物放出を遅らせるように設計される。そのように、本発明の制御放出成分はpH1.0での活性剤の放出が最小であるin vitro放出プロファイルを有する。本発明の制御放出配合物において、腸溶コーティングポリマー外層が制御放出成分の凝集を防ぐ更なる利点をもたらすと考えられる。すなわち、腸溶コーティングポリマー層は制御放出ビーズが胃の低pH環境において互いに固着するのを防ぐ。

【0035】

好ましい腸溶性ポリマーは、シェラック(アロイリット酸のエステル)、酢酸フタル酸

10

20

30

40

50

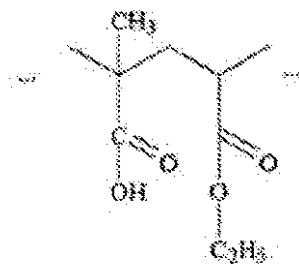
セルロース (CAP)、ポリ (メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート)、ポリ (メタクリル酸 - コ - エチルメタクリレート)、酢酸トリメリット酸セルロース (CAT)、ポリ (ビニルアセテートフタレート) (PVAP)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCP) 及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましい腸溶性ポリマーは pH 5.5 以上の pH で放出される。例としては、Eudragit (登録商標) L100 又は Eudragit (登録商標) L100-55 が挙げられる。腸溶コーティングポリマーは制御放出成分の質量の 2% ~ 20%、好ましくは 3% ~ 15%、最も好ましくは 5% ~ 12% を占めることができる。上述の腸溶コーティングポリマーの百分率は 0.8 mm ~ 1.2 mm の多粒子ビーズサイズをベースとする。ビーズサイズがより小さい又は大きい場合、それに応じて上記の質量百分率を調整する必要があることが当業者には理解される。

10

## 【0036】

腸溶コーティングポリマーは、1 種類のメタクリル酸コポリマー又は複数種のメタクリル酸コポリマーを含み得る。メタクリルコポリマーは、Eudragit (登録商標) L30D-55:

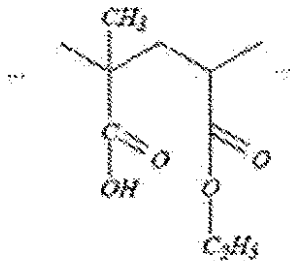
## 【化9】



20

(ポリ (メタクリル酸 - コ - エチルアクリレート) 1 : 1 ; CAS 番号 25212 - 88 - 8 ; Evonik Industries)、Eudragit (登録商標) L100-55:

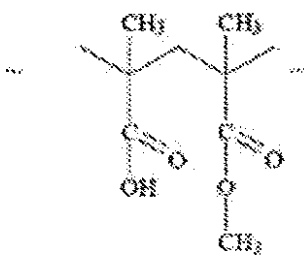
## 【化10】



30

(ポリ (メタクリル酸 - コ - エチルアクリレート) 1 : 1 ; CAS 番号 25212 - 88 - 8 ; Evonik Industries)、Eudragit (登録商標) L100:

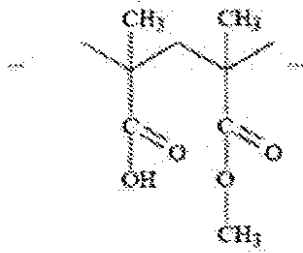
## 【化11】



40

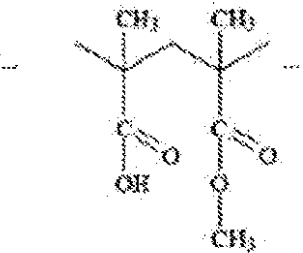
(ポリ (メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート) 1 : 1 ; CAS 番号 25086 - 15 - 1 ; Evonik Industries)、Eudragit (登録商標) L12,5:

## 【化 1 2】



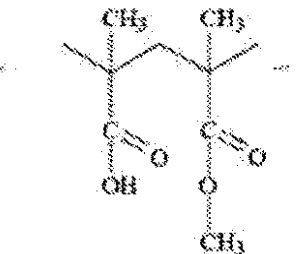
(ポリ(メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート) 1 : 1 ; C A S 番号 2 5 0 8 6 - 1 5 - 1 ; Evonik Industries) ; E u d r a g i t (登録商標) S 1 0 0 :

## 【化 1 3】



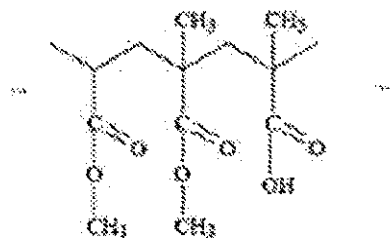
(ポリ(メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート) 1 : 2 ; C A S 番号 2 5 0 8 6 - 1 5 - 1 ; Evonik Industries) 、 E u d r a g i t (登録商標) S 1 2 , 5 :

## 【化 1 4】



(ポリ(メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート) 1 : 2 ; C A S 番号 2 5 0 8 6 - 1 5 - 1 ; Evonik Industries) 、 及び E u d r a g i t (登録商標) F S 3 0 D :

## 【化 1 5】



(ポリ(メチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コ - メタクリル酸) 7 : 3 : 1 ; C A S 番号 2 6 9 3 6 - 2 4 - 3 ; Evonik Industries) のいずれか又はそれらの組合せを含み得る。

## 【0037】

本発明の好ましい実施形態では、制御放出成分は薬物含有コア上に、粘膜付着性ポリマーの下にコーティングされる更なる速度制御性ポリマーコートを含む。本発明に有用な速度制御性ポリマーの例としては、エチルセルロース、酢酸セルロース、E u d r a g i t (登録商標) E、E u d r a g i t (登録商標) R S、E u d r a g i t (登録商標)

10

20

30

40

50

) R L及びE u d r a g i t (登録商標) N E、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、速度制御性ポリマーは中性p Hで水溶性でない。速度制御性ポリマーは酢酸セルロースであるのが好ましい。速度制御性ポリマーは、放出速度を調整する流動促進剤 (flux enhancer) を含んでいてもよい。流動促進剤はコポリドン、P E G 3350又は低分子量H P M Cであるのが好ましい。

#### 【0038】

医薬配合物に有用な滑沢剤は当該技術分野で既知である。好適な滑沢剤の例としては、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、脂肪酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、S t e a r - O - W e t (登録商標)、ステアリルフマル酸ナトリウム、脂肪酸の塩、脂肪酸の金属塩、モノステアリン酸グリセリル、トリベヘン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、C o m p r i t o l (登録商標) 888 A T O、グリセリドエステル、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸スクロース、糖エステル、脂肪酸エステル、タルク、含水ケイ酸マグネシウム、P E G 4000、ホウ酸、C a r b o w a x (P E G) 4000/6000、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、S t e r o t e x、ろう又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0039】

本発明の手法に従うと、ラウリル硫酸ナトリウム等の界面活性剤が含まれ得る。他の界面活性剤が好適な場合もあり、当該技術分野で既知である。

#### 【0040】

本発明の実施形態では、カルビドパ及びレボドパ又はレボドパ当量は約1 : 1 ~ 約1 : 10、好ましくは約1 : 4の重量比で本発明の配合物中に存在する。

#### 【0041】

例えば、レボドパ又はレボドパ当量及びカルビドパの有効な量としては、( a ) 200 mg : 31.25 mg、( b ) 200 mg : 50 mg、( c ) 255.6 mg : 50 mg、( d ) 360 mg : 50 mg、( e ) 95 mg : 23.75 mg、( f ) 145 mg : 36.25 mg、( g ) 195 mg : 48.75 mg、( h ) 245 mg : 61.25 mg、又は( i ) 390 mg : 97.5 mgが挙げられ、ここで各々の値は $\pm 10\%$ 変動し得る。更なる例としては、以下のようなレボドパ : カルビドパ又はレボドパ当量 : カルビドパの量が挙げられる : ( a ) 95 mg : 23.75 mg、( b ) 145 mg : 36.25 mg、( c ) 195 mg : 48.75 mg又は( d ) 245 mg : 61.25 mg ; 各値は $\pm 10\%$ 変動し得る。

#### 【0042】

本発明の実施形態では、即時放出成分は制御放出成分よりも少ないレボドパ又はレボドパ当量の投与量を含み得る。例えば、制御放出成分に対する即時放出成分中のレボドパ又はレボドパ当量の比率は0.15 ~ 0.65の範囲であり得る。例えば、制御放出成分 : 即時放出成分中のレボドパ当量の重量比は少なくとも約2 : 1、最も好ましくは3 : 1である。

#### 【0043】

本発明の一実施形態では、制御放出成分は12メッシュ、14メッシュ又は16メッシュを通過するが、18メッシュ、24メッシュ又は25メッシュのスクリーン上で保持され得るサイズを有するビーズである。また、ビーズは14メッシュを通過するが、18メッシュ又は24メッシュのスクリーン上で保持され得るサイズを有していてもよい。

#### 【0044】

制御放出成分は、p H 1.0でレボドパ及び/又はレボドパのエステル又はその塩の最小放出、ほぼ中性のp H、例えばp H 7前後でレボドパのエステル又はその塩の持続放出を示すi n v i t r o溶解プロファイルを有する。例えば、擬似胃液 (p H 1.0、酵素なし) 中で2時間、75 r p mの攪拌速度でU S P I溶解法を用いた最小放出は20%未満、好ましくは10%未満、最も好ましくは5%未満のレボドパの放出を伴い得る。

また、持続放出は75rpmの撹拌速度でUSP I溶解法を用いた擬似胃液(pH1.0、酵素なし)中での最初の2時間後に擬似腸液(pH7.0、酵素なし)に変更した後、pH7前後で少なくとも4時間、最大で更に8時間の放出を含み得る。さらに、本明細書で使用される場合、pH7前後はpH6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5又は7.6前後のpHを含む。

#### 【0045】

制御放出成分から放出されるレボドパ及び/又はレボドパのエステル又はその塩は、被験体への投与後約2時間では生じないピークを含むin vivoレボドパ血漿プロファイル(例えば平均in vivoレボドパ血漿プロファイル)をもたらすことができ、ピーク濃度の最大値(Cmax)の50%を超えるレボドパ血漿濃度について少なくとも3時間の持続時間を生じる。別の実施形態では、血漿プロファイルにおいて被験体への投与の約1時間半後にピークが生じ、50% Cmax以上のレボドパ血漿濃度について少なくとも4時間の持続時間を示す。例としては、このプロファイルを絶食条件下で達成することができる。

10

#### 【0046】

本発明の配合物が即時放出成分及び制御放出成分を含む場合、被験体への経口剤形の配合物の投与後のin vivoレボドパ血漿プロファイルは、経口剤形の投与時間; 剤形の投与後約6時間又は7時間以内に生じるCmaxに対応するレボドパ血漿濃度; 投与の1時間、より好ましくは30分以内に50% Cmaxに達するまでの平均時間を含み得る。50% Cmaxに達するまでの時間は1時間未満であり、50% Cmaxが少なくとも5.0時間維持される。最大血漿濃度に達した時点での剤形の投与後の時間(Tmax)は30分間~7時間である。好ましくは、LD血漿レベルは50% Cmax以上で少なくとも5.5時間、より好ましくは少なくとも6.0時間、更により好ましくは少なくとも6.5時間、最も好ましくは少なくとも7.0時間維持される。

20

#### 【0047】

一実施形態では、本発明の配合物は、上記Cmaxとレボドパ又はレボドパ当量の質量との比率を有し得る。濃度は配合物中のレボドパ又はレボドパ当量の質量に対してng/mLの単位で測定することができ、該質量(mg)は2:1~6:1と測定される。この比率は2.5:1~5.5:1、好ましくは約3:1以上であってもよい。

#### 【0048】

本発明の即時放出成分及び制御放出成分の組合せは、LD血漿プロファイルのプラトーから明らかであるように、ほぼ注入様のプロファイルをもたらす(例えば図5を参照されたい)。LD Cmax自体は臨床的に関連しない。LDの治療レベル(例えば50% CmaxのLDレベル)に達するまでの時間及び治療レベル(例えば50% Cmax)以上に維持される時間が臨床的に関連する。治療LDレベルに達するまでの短い時間は、PD患者のより高速の「オン」時間と関連し、治療レベル以上での長時間は所望の安定した「注入様」プロファイルをもたらす。

30

#### 【0049】

5時間を超える期間及びより長い(more consistent)期間にわたって50% Cmax超のレボドパ血漿濃度の平均持続時間の変動係数%(CV)が35%未満、好ましくは30%未満である持続レボドパ血漿濃度をもたらすことが本発明の利点である。

40

#### 【0050】

減少又は異常ドーパミンレベルと関連する疾患を治療するのに十分又は効果的な量の活性剤を含む1日投与量が、概して約5mg~約1500mgのカルビドパと組み合わせた約25mg~約6000mgのレボドパ又はレボドパ当量の用量を含有し得ることが当業者には理解される。

#### 【0051】

剤形は25mg~750mgのレボドパ又はレボドパ当量を含有し得る。また、剤形は25mg~300mgの範囲のカルビドパを含有し得る。例えば、本発明の制御放出経口固体配合物は、約25mg~約1000mgのレボドパ又はレボドパ当量を含有し得る。ま

50

た、本発明の制御放出経口固体配合物は約 10 mg ~ 約 300 mg のカルビドパを含み得る。さらに、本発明の制御放出経口固体配合物は約 10 mg ~ 約 150 mg のカルビドパを含み得る。

【0052】

例としては、本発明の配合物によるレボドパの総日用量は約 2500 mg 未満であり得る。例えば、レボドパ総日用量は 800 mg ~ 2500 mg であり得る。更なる例では、レボドパ総日用量は約 855 mg、1140 mg、1170 mg、1305 mg、1755 mg、2205 mg 又は 2340 mg であり得る。別の実施形態では、カルビドパ総日用量は約 292.5 mg であり得る。

【0053】

投与頻度は被験体の必要性に応じて変えることができる。例えば、本発明の配合物の投与頻度は 1 日 3 回であり得る。別の例では、投与頻度は最大で 1 日 5 回であり得る。

【0054】

本発明の組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、特定の組成物に対する所望の治療反応を得るのに効果的な有効成分の量が得られるように変化させることができる。本発明の配合物は単回投与として投与しても、又は短時間で投与若しくは消費されるより少ない多数の用量を含んでいてもよい。正確な投与量及び治療期間が治療対象の疾患に応じ、既知の手法を用いて決定され得ることが理解される。投与量値が緩和すべき病態の重症度によっても異なり得ることに留意されたい。任意の特定の被験体について、特定の投与計画は個々の必要性及び本発明の配合物を投与する又は投与を管理する専門家の判断に応じて経時的に調整され、本明細書に記載の濃度範囲が一例にすぎず、特許請求される組成物の範囲又は実施を限定することを意図しないことが更に理解される。

【0055】

最適には、減少した又は異常なドーパミンレベルと関連する病態を患う患者への投与後に、本発明の医薬配合物は、長時間にわたる相当の減少又は変動なしに一定又はほぼ一定のレベルでレボドパを患者の血漿中に放出し、それにより運動症状の変動を低減する。

【0056】

本発明は、パーキンソン病又は原発性パーキンソニズムを抱える被験体を治療する方法も提供する。この方法は、本発明の制御放出経口固体配合物のいずれかを被験体に有効量投与し、パーキンソン病又は原発性パーキンソニズムを治療することを含む。本発明の手法に従うと、被験体はヒトであり得る。

【実施例】

【0057】

実施例 1

I. IPX 203 - B12 - 01 用の LDEE - S ビーズの開発

コア LDEE - S ビーズの開発

コアビーズの調製

必要量の LDEE - S - 二水和物、微結晶性セルロース、フマル酸、ポビドン K29 - 32、エタノール及び精製水を分注した。アルコール及び精製水を容器に投入し、攪拌子を用いて攪拌した。ポビドンをエタノール/水混合溶媒にゆっくりと添加した。ポビドンが完全に溶解するまで混合を続け、噴霧ポンプを標的造粒噴霧速度に較正した。

【0058】

LDEE - S - 二水和物、微結晶性セルロース、フマル酸及びポビドンを高剪断造粒機に投入し、75 rpm のインペラ速度及び 1000 rpm のチョッパー速度で 1 分間 ~ 5 分間乾式混合した。ポビドン溶液を造粒ボウル内に噴霧し、必要に応じてエタノール又は水による造粒を続けた。噴霧が完了した後、顆粒を 2 分間湿式混合した。

【0059】

湿潤顆粒を、0.8 mm 孔径スクリーンを備える押出機 (MG 55 Multi Granulator) を用いて 55 rpm の押出速度で押出した。押出物を二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。回収した押出物を秤量し、1 回当たりの量を 170 g

～ 210 g の範囲に調整した。

【0060】

秤量した1回量の押出物を、3mmクロスハッチディスクを備える球形化機に投入した。押出物を1400rpmの球形化速度で1分間～10分間球形化した。球形化したビーズを二重ポリエチレンバッグに排出した。残りの押出物を全ての二重ポリエチレンライニングバッグが完成するまで球形化した。

【0061】

湿潤ビーズを、流動層乾燥機 (G l a t t G P C P - 1) において  $35 \pm 10$  の入り口温度で乾燥減量が5.0%以下となるまで乾燥させた。更なる部分量 (sub loads) が加工されるまで上記の工程を繰り返した。

10

【0062】

乾燥ビーズを底部に24-MGメッシュスクリーン、中央に18-MGメッシュスクリーン、最上部に16-MGメッシュスクリーンを備える機械篩 (V i b r o s c r e e n) に通した。18-USメッシュ及び24-MGメッシュスクリーン上に残ったビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。

【0063】

粘膜付着性 / 速度制御性下層コーティング

バッチ収率を決定した。必要量のアミノメタクリレートコポリマー (E u d r a g i t (登録商標) E 100) 及びタルクを計算し、分注した。精製水、アセトン及びイソプロピルアルコールをステンレス鋼容器に分注し、撈拌子を用いて撈拌した。撈拌時に、アミノメタクリレートコポリマー (E u d r a g i t (登録商標) E 100) を混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。撈拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず撈拌した。

20

【0064】

噴霧ポンプを、上記の懸濁溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正した。コアビーズを、W u r s t e r インサートを備える G l a t t G P C G 1 を用いて  $35 \pm 10$  の吸気温度、1.0パール～2.0パールの噴霧化空気圧及び15mm～30mmのW u r s t e r 隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を  $30 \pm 5$  に維持した。

30

【0065】

標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを  $40 \pm 10$  の吸気温度で90分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、中央に14-MGメッシュスクリーン、最上部に12-MGメッシュスクリーンを備える機械篩 (V i b r o s c r e e n) に通した。受皿及び14-MGメッシュスクリーンに残ったビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。

【0066】

腸溶コーティング

バッチ収率を決定した。バッチ収率に基づいて、必要量のクエン酸トリエチル、タルク及び腸溶性コポリマー、I P X 203 - C 0006 については重量比1/2のメタクリル酸コポリマー、タイプA、(E u d r a g i t (登録商標) L 100) / メタクリル酸コポリマー、タイプB、(E u d r a g i t (登録商標) S)、又はI P X 203 - C 0004 及びI P X 203 - C 0005 についてはE u d r a g i t (登録商標) E 100 - 55 を計算し、分注した。I P X 203 - C 0006 についてはアセトン及びイソプロピルアルコール、又はI P X 203 - C 0004 及びI P X 203 - C 0005 についてはアセトン、イソプロピルアルコール及び精製水をステンレス鋼容器に分注し、撈拌子を用いて撈拌した。撈拌時に、腸溶性コポリマー及びクエン酸トリエチルを混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。

40

【0067】

撈拌の際、タルクを溶液の渦中にゆっくりと添加した。材料が完全に分散するまで混合

50

を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず攪拌した。噴霧ポンプを、懸濁溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正した。

【0068】

Eudragit (登録商標) Eコーティングビーズを、Wursterインサートを備えるGlatte GPCG 1を用いて $35 \pm 10$  の吸気温度、 $1.0$  パール $\sim 2.0$  パールの噴霧化空気圧及び $15\text{ mm} \sim 30\text{ mm}$ のWurster隔壁高さで腸溶性組成物によりコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を $30 \pm 5$  に維持した。

【0069】

標的量のコーティング溶液を噴霧した後、腸溶性ビーズを $40 \pm 10$  の吸気温度で120分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、中央に14-MGメッシュスクリーン、最上部に12-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。受皿及び14-MGメッシュスクリーンに残ったビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。

【0070】

封入

バッチ収率を決定した。バッチ収率に基づいて、必要量の腸溶コーティングビーズ(本明細書で腸溶コーティングポリマー外層を有するビーズとも称される)及びタルクを計算し、分注した。腸溶コーティングビーズ及びタルクを適切なサイズのプラスチックバッグに入れ、ビーズ及びタルクの入ったプラスチックバッグを10分間振ることによって手作業でブレンドした。ブレンドをIPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006のそれぞれについて482mg、537mg及び472mgの標的充填重量でMG Flexalab Encapsulatorを用いて00サイズのゼラチンカプセルに封入し、それにより標的LDEE用量/2カプセルを228mgとした(200mgのLD用量に相当する)。

【0071】

配合物における成分及びコーティングの原理

湿潤MCCが強いビーズを得るのに望ましいレオロジー特性、凝集性及び可塑性を有するため、微結晶性セルロース(MCC)を充填剤として用いてコアビーズ配合物を開発した。30%のMCCレベルを選択したが、これにより許容可能な球形度を有するビーズが得られ、ロバストな製造プロセスが支持されることが見出された。LDEE-Sは酸性環境でより安定していることから、長い放出持続時間におけるビーズ内のLDEE分解を低減するために、5%フマル酸を配合物に添加して微少環境pHを低下させる。よりロバストな押出プロセスをもたらす目的で、追加の結合剤ポビドンも1%レベルで配合物に添加する。pH7リン酸緩衝液中、75rpmのバスケット速度でUSP装置1において測定されるように、コアビーズの溶解プロファイルは速く、30分以内に完全な放出が起こる。

【0072】

LDEE-Sの放出を制御するために、コアLDEE-Sビーズを異なる放出ポリマーでコーティングする。Eudragit (登録商標) E100はpH5超で膨潤性かつ浸透性である。Eudragit (登録商標) E100は、腸内pHで薬物をゆっくりと放出する内殻として使用される。そのように、Eudragit (登録商標) E100コーティングの使用はLDEE-Sの制御放出をもたらす。さらに、Eudragit (登録商標) E層を保護し、LDEE-Sの放出をよりアルカリ性の領域(すなわち胃内領域ではなく腸内領域)へと指向するために、腸溶性コーティングを外殻として適用する。

【0073】

Eudragit (登録商標) E100コーティングしたLDEE-Sビーズの開発

異なるEudragit (登録商標) E100コーティング含量を有するプロトタイプ配合物を開発し、pH7リン酸緩衝溶液中でのin vitro溶解プロファイルに基

10

20

30

40

50



づいて評価した。L D E E 放出に対するコーティング厚さの影響の分析から、コーティングレベルの増大により医薬品有効成分 ( A P I ) の *i n v i t r o* 放出が減少し、ポリマーが持続放出効果を有していても、その浸透性は比較的大きく、より長い放出持続時間 (  $T_{90} > 5$  時間 ) を有する配合物の調製に厚いコーティングが必要とされることが示される。

#### 【 0 0 7 4 】

最終ポリマーコーティング配合物において、流動層コーティングプロセスを容易にする滑沢剤として 1 0 / 1 の E u d r a g i t ( 登録商標 ) E 1 0 0 / タルク比でタルクも添加した。

#### 【 0 0 7 5 】

E u d r a g i t ( 登録商標 ) E 1 0 0 コーティング L D E E - S ビーズの腸溶コーティング剤の開発

初めに、開発段階で選ばれた腸溶コーティング剤は 2 : 1 の比率での E u d r a g i t ( 登録商標 ) S 1 0 0 及び L 1 0 0 であり、ポリマー及び他の成分との比率は E u d r a g i t ( 登録商標 ) ポリマー : クエン酸トリエチル ( T E C ) : タルク比 7 : 2 : 1 であった。

#### 【 0 0 7 6 】

異なるレベルの腸溶性フィルムでコーティングされたプロトタイプ腸溶コーティングビーズ ( 既に 6 5 % ( *w / w* ) のコーティングレベルで E u d r a g i t ( 登録商標 ) E 1 0 0 によりコーティングされている ) の *i n v i t r o* 溶解プロファイル。結果から、2 3 % のコーティングレベルにより適切な酸保護がもたらされ、5 % 未満の L D E E が酸性媒体中に放出されることが示された。また、より低い腸溶コーティングレベル ( 1 0 % ) では約 2 0 % の L D E E が酸性媒体中に放出され、5 % 又は 1 0 % でコーティングした場合に薬物放出プロファイルの顕著な違いは見られない。

#### 【 0 0 7 7 】

溶解を  $pH 1$  溶液中で 2 時間、続いて  $pH 7$  緩衝液に切り替えて行った場合、E u d r a g i t ( 登録商標 ) E コーティングビーズについての  $T_{90}$  は  $pH 7$  緩衝液中でおよそ 6 . 5 時間であるが、溶解媒体への切り替え後の腸溶コーティングビーズの  $pH 7$  緩衝液中では約 4 . 5 時間に短縮されるため、腸溶コーティング外層を有していても、E u d r a g i t ( 登録商標 ) E 1 0 0 内層の浸透性が  $pH 1 . 0$  媒体中で 2 時間後に増大する。

#### 【 0 0 7 8 】

I P X 2 0 3 - B 1 2 - 0 1 について、E u d r a g i t ( 登録商標 ) L 1 0 0 - 5 5 (  $pH 5 . 5$  超で溶解する ) を E u d r a g i t ( 登録商標 ) S 1 0 0 及び L 1 0 0 の代わりに使用して、より低い  $pH$  で溶解し得る腸溶性ポリマーコーティング剤も開発した。コーティング配合物中のポリマー及び他の成分との比率は、E u d r a g i t ( 登録商標 ) L 1 0 0 - 5 5 : T E C : タルク 6 : 1 : 3 であった。

#### 【 0 0 7 9 】

腸溶コーティングビーズからの L D E E 放出に対する溶解媒体  $pH$  の影響

E u d r a g i t ( 登録商標 ) E ( 6 5 % ( *w / w* ) ) 及び腸溶性コーティング剤 ( 2 / 1 の E u d r a g i t ( 登録商標 ) S 1 0 0 / L 1 0 0 ) でコーティングされた L D E E - S コアビーズからの L D E E の放出に対する  $pH$  の影響の分析を、 $pH 1 . 0$  溶液中で 2 時間、続いて  $pH 6 . 6$ 、 $6 . 8$ 、 $7 . 0$  緩衝溶液に切り替えて行った。

#### 【 0 0 8 0 】

結果から、より少ない腸溶層コーティング ( 1 0 % ) 又はより薄い外側腸溶コーティングにより薬物放出が早くなり、逆により厚い外側腸溶コーティング ( 2 3 % ) により、薬物放出がより薄い外側腸溶コーティングを有する L D E E - S コアビーズと比較して全ての  $pH$  で遅れることが示された。また、より少ない又はより薄い外側腸溶コーティングでは、 $pH$  を 6 . 6 から 6 . 8 へと変化させた場合に薬物放出に対する効果は見られず、 $pH$  を 7 . 0 に変化させると薬物放出は遅くなった。しかしながら、より厚い腸溶コーティ

10

20

30

40

50

ング層を適用した場合（23％）、pHを6.8から7.0へと変化させた場合に薬物放出に対する効果は見られないが、pHを6.6に変化させると薬物放出ははるかに遅くなった。さらに、溶解媒体中のpH値は、腸溶コーティング層の溶解及びEudragit（登録商標）E層の浸透性の両方に対する影響により薬物放出プロファイルに影響を及ぼす可能性がある。腸溶コーティング層が薄い場合、その溶解は速く、Eudragit（登録商標）Eに対するpHの影響が律速因子となる。Eudragit（登録商標）Eの浸透性はpHの増大により減少するため、pH7.0媒体中でより遅い放出が観察された。しかしながら、より厚い腸溶コーティングでは、腸溶性層の溶解ははるかに遅く、律速工程となる。2/1の比率でのEudragit（登録商標）S100及びL100の組合せを用いると、より低いpH（pH6.6）でのその溶解は6.8超のpHより

10

#### 【0081】

IPX203-B12-01用のLDEE-Sビーズの最終配合物

IPX203-B12-01用の試験配合物を表1にまとめる。LDEE-Sビーズ（IPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006）の配合物の組成を表2にまとめる。図2にこれらの配合物のin vitro溶解プロファイルを示す。IPX203-C0006を、pH1.0溶液において最初の2時間で約20％の薬物を放出する10％（w/w）腸溶コーティング剤（2/1のEudragit（登録商標）S100/L100）でコーティングした。溶解媒体をpH7緩衝液に切り替えた後、薬物を約3時間のT90にわたって制御放出させた。より厚い腸溶コーティング層（25％（w/w）、Eudragit（登録商標）L100-55）のために、IPX203-0004及びIPX203-C0005についてより良好な酸性保護が観察された。配合物IPX203-C0004は、IPX203-C0005と比較してより薄いEudragit（登録商標）E100コーティング層を有し、pH7緩衝液中で約3時間のT90を有する。IPX203-C0005は、より長い放出持続時間（pH7緩衝液中で約5時間のT90）をもたらした。

20

#### 【0082】

#### 【表1】

表1：単一用量相対バイオアベイラビリティ(BA)研究IPX203-B12-01におけるIPX203プロトタイプカプセルの試験配合物\*

試験配合物	研究	LDEE(mg/2カプセル)
IPX203-C0004	IPX203-B12-01	228
IPX203-C0005		228
IPX203-C0006		228

\*カルビドパは、投与計画：T=0で25mg及びT=4時間で6.25mg(1/4錠)を用いて市販の製品Lodosyn(登録商標)25mg/錠として投与した。

30

#### 【0083】

## 【表 2】

表 2 : IPX203-B12-01用のLDEE-Sビーズの最終配合物の組成

成分	組成 (%(w/w))		
	IPX203-C0004	IPX203-C0005	IPX203-C0006
レボドパエチルエステル スクシネート、二水和物	31.76	28.50	32.29
微結晶性セルロース、NF	14.66	13.15	14.95
フマル酸、NF	2.44	2.19	2.49
ポビドン、 USP(Plasdone、K-29/32)	0.49	0.44	0.50
アミノメタクリレート コポリマー、 NF(Eudragit(登録商標) E100)	27.14	31.74	36.08
メタクリル酸コポリマー、 タイプC、 NF(Eudragit(登録商標) L100-55)	11.88	11.88	--
メタクリル酸コポリマー、 タイプA、 NF(Eudragit(登録商標) L100)	--	--	2.10
メタクリル酸コポリマー、 タイプB、 NF(Eudragit(登録商標) S100)	--	--	4.20
クエン酸トリエチル、NF	1.98	1.98	1.80
タルク、USP	9.64	10.12	5.50
合計	100.0	100.0	100.0

## 【0084】

II. IPX203-B12-01のin vivo結果

調製された配合物IPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006のin vivoパフォーマンスを、IPX203-B12-01の相対バイオアベイラビリティ分析において健常ボランティアで評価した。研究設計は、15人の正常健常ボランティアにおける絶食条件下での無作為化単一用量クロスオーバー研究とした。

## 【0085】

図3に、Sinemet(登録商標) CRと比較した多粒子配合物IPX203-C0004、IPX203-C0005及びIPX203-C0006の血漿プロファイルを示す。IPX203多粒子配合物は全てEudragit(登録商標) Eコーティング剤を含む。相対バイオアベイラビリティパラメーターを表3に提示する。試験配合物と参照製品Sinemet(登録商標) CRとのLD血漿濃度プロファイルの比較から、IPX203-C0005及びIPX203-C0006の両方が十分なAUCを示すが、Sinemet(登録商標) CRよりも持続的な影響を示すことが示される。また、IPX203-C0004とIPX203-C0005とのTmaxの差はin vitro溶解プロファイルの差とよく一致する。また、IPX203-C0004及びIPX203-C0006のin vitro放出プロファイルは、pH7緩衝液への切り替え後に同様のT90(約3時間)を示し、IPX203-C0006はin vivoでより遅い影響を示した。さらに、結果からIPX203-C0006がSinemet(登録商標) CRと同程度のCmax及びAUCを有することが示される。

## 【0086】

【表 3】

表 3 : IPX203-B12-01 (n=15) のバイオアベイラビリティ分析において試験された  
IPX203カプセルの相対LDバイオアベイラビリティパラメーター

試験配合物	CD・LDEE(mg) <sup>a</sup>		試験／Sinemet (登録商標) CRの比率%		LD 濃度>50% C <sub>max</sub> (時間)の 持続時間 <sup>b</sup>
	LDEE	CD	AUC <sub>0-∞0</sub>	C <sub>max</sub>	
IPX203- C0004	228	31.25	80	86	2.9(3.3)
IPX203- C0005	228		97	97	3.15(3.25)
IPX203- C0006	228		87	104	3.25(3.25)

<sup>a</sup>LDEE 228mgはLD 200mgに相当する。<sup>b</sup>Sinemet(登録商標) CR錠<sub>t<sub>max</sub></sub>=2.5時間

10

## 【 0 0 8 7 】

## 実施例 2

I . IPX203 B13-01用のレボドパエチルエステルスクシネート(LDEE-S)/カルビドパ(CD)カプセルの加工手順

IPX203-C0012、IPX203-C0013及びIPX203-C0016用の  
のコアビーズの調製

必要量のLDEE-S-二水和物、微結晶性セルロース、フマル酸、ポビドンK29-32、エタノール及び精製水を分注した。アルコール及び精製水を容器に投入し、攪拌子を用いて攪拌し、ポビドンをエタノール/水混合溶媒にゆっくりと添加した。ポビドンが完全に溶解するまで混合を続け、噴霧ポンプを標的造粒噴霧速度に較正した。

20

## 【 0 0 8 8 】

LDEE-S-二水和物、微結晶性セルロース、フマル酸及びポビドンを高剪断造粒機に投入し、75rpmのインペラ速度及び1000rpmのチョッパー速度で1分間～5分間乾式混合した。ポビドン溶液を造粒ボウルに噴霧し、必要に応じてエタノール又は水による造粒を続けた。噴霧が完了した後、顆粒を2分間湿式混合した。

## 【 0 0 8 9 】

湿潤顆粒を、0.8mm孔径スクリーンを備える押出機(MG55 Multi Granulator)を用いて55rpmの押出速度で押出した。押出物を二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。回収した押出物を秤量し、1回当たりの量を180g～240gの範囲に調整した。

30

## 【 0 0 9 0 】

秤量した1回量の押出物を、3mmクロスハッチディスクを備える球形化機に投入した。押出物を1400rpmの球形化速度で1分間～10分間球形化した。球形化したビーズを二重PEバッグに排出した。全ての二重ポリエチレンライニングバッグが完成するまで残りの押出物を球形化した。

## 【 0 0 9 1 】

湿潤ビーズを、流動層乾燥機(Glatt GPCP-1)において35±10の入り口温度で乾燥減量が5.0%以下となるまで乾燥させた。更なる部分量が加工されるまで上記の工程を繰り返した。

40

## 【 0 0 9 2 】

乾燥ビーズを底部に24-MGメッシュスクリーン、中央に18-MGメッシュスクリーン、最上部に16-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。18-USメッシュ及び24-MGメッシュスクリーン上に残ったビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。

## 【 0 0 9 3 】

IPX203-C0012及びIPX203-C0013の速度制御性膜コーティング

IPX203-C0012ビーズ

50

バッチ収率を決定した。バッチ収率に基づいて、必要量の酢酸セルロース (CA) 及びポリエチレングリコール 3350 (PEG 3350) を 95 / 5 の重量比 (CA / PEG) 及びアセトン / 精製水 (95 / 5 (w / w)) を計算し、分注した。アセトンをステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、酢酸セルロース (CA) を溶媒の渦中にゆっくりと添加し、コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。

【0094】

精製水を別のステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、ポリエチレングリコール 3350 (PEG 3350) を精製水溶媒の渦中にゆっくりと添加し、コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。攪拌時に、PEG 溶液を CA 溶液に迅速に添加し、溶液が透明になるまで混合を続けた。噴霧ポンプを、透明な溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正し、コアビーズを、Wurster インサートを備える Glatt GPCG 1 を用いて  $33 \pm 10$  の吸気温度、1.0 バール ~ 2.0 バールの噴霧化空気圧及び 20 mm ~ 40 mm の Wurster 隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を  $30 \pm 5$  に維持した。

10

【0095】

標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを  $35 \pm 10$  の吸気温度で 40 分間 ~ 60 分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に 14 - MG メッシュスクリーンを備える機械篩 (Vibroscreen) に通し、14 - MG メッシュスクリーンに通したビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。14 - MG メッシュスクリーン上に残った過大ビーズは除いた。

20

【0096】

IPX 203 - C0013 ビーズ

コーティング溶液を調製する手順及びコーティング条件は、IPX 203 - C0012 コーティングと同一である。しかし、速度制御性ポリマーは酢酸セルロース (CA) であり、溶媒はアセトンである。

【0097】

IPX 203 - C0012、IPX 203 - C0013 及び IPX 203 - C0016 の粘膜付着性コーティング

バッチ収率を決定した。必要量のアミノメタクリレートコポリマー (Eudragit (登録商標) E100) 及びタルクを 91 / 9 の重量比で計算し、分注した。精製水、アセトン及びイソプロピルアルコールを 12 / 68 / 20 の重量比でステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、アミノメタクリレートコポリマー (Eudragit (登録商標) E100) を混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。攪拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず攪拌した。

30

【0098】

噴霧ポンプを、上記の懸濁溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正した。IPX 203 - C0012 及び IPX 203 - C0013 については速度制御性膜コーティングビーズ、又は IPX 203 - C0016 についてはコアビーズを、粘膜付着性コーティング組成物により Wurster インサートを備える Glatt GPCG 1 を用いて  $35 \pm 10$  の吸気温度、1.0 バール ~ 2.0 バールの噴霧化空気圧及び 15 mm ~ 40 mm の Wurster 隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を  $30 \pm 10$  に維持した。

40

【0099】

標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを  $40 \pm 10$  の吸気温度で 60 分間 ~ 120 分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に 14 - MG メッシュスクリーンを備える機械篩 (Vibroscreen) に通した。14 - MG メッシュスクリーンに通したビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収し、14

50

- M Gメッシュスクリーン上に残った過大ビーズは除いた。

【0100】

I P X 2 0 3 - C 0 0 1 2、I P X 2 0 3 - C 0 0 1 3及びI P X 2 0 3 - C 0 0 1 6の腸溶コーティング

バッチ収率を決定した。バッチ収率に基づいて、必要量のクエン酸トリエチル、タルク及び腸溶性コポリマー、I P X 2 0 3 - C 0 0 1 2及びI P X 2 0 3 - C 0 0 1 6については1 / 2の重量比のメタクリル酸コポリマー、タイプA、( E u d r a g i t (登録商標) L 1 0 0 ) / メタクリル酸コポリマー、タイプB、( E u d r a g i t (登録商標) S )、又はI P X 2 0 3 - C 0 0 0 1 3についてはE u d r a g i t (登録商標) L 1 0 0を計算し、分注した。アセトン及びイソプロピルアルコールを40 / 60の重量比でステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、腸溶性コポリマー及びクエン酸トリエチル( T E C )を混合溶媒の渦中にゆっくりと添加し、腸溶性コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。攪拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず攪拌した。腸溶性コポリマー / T E C / タルクの重量比は70 / 20 / 10であった。

10

【0101】

噴霧ポンプを、溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正した。E u d r a g i t (登録商標) Eコーティングビーズを、W u r s t e r インサートを備えるG l a t t G P C G 1を用いて35 ± 10 の吸気温度、1.0バール~2.0バールの噴霧化空気圧及び15 mm ~ 30 mmのW u r s t e r 隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を30 ± 5 に維持した。標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを40 ± 10 の吸気温度で60分間~120分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に14 - M Gメッシュスクリーンを備える機械篩( V i b r o s c r e e n )に通した。14 - M Gメッシュスクリーンに通したビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収し、14 - M Gメッシュスクリーン上に残った過大ビーズは除いた。

20

【0102】

即時放出顆粒( C D / L D E E - S )

必要量の2.7%カルピドパU S P、49.9%レボドパエチルエステルスクシネート - 二水和物、12.2%無水第二リン酸カルシウム、7.0%ヒドロキシプロピルセルロース( K l u c e l - E X F )及び2.0%クロスカルメロースナトリウム( A c - D i - S o l )を分注し、高剪断造粒機の造粒ボウルに投入した。成分を150 r p m ~ 250 r p mのインペラ速度及び1000 r p mのチョッパー速度で1分間~3分間乾式混合した。精製水を均一な湿塊に達するまで所望の流速で造粒ボウルに噴霧した。水 / 乾燥ブレンドの重量比は0.20 ~ 0.40であった。噴霧が完了した後、顆粒を更に1分間~5分間湿式混合した。湿潤顆粒をG P C G 1の上部噴霧製品ボウルに投入し、L O Dが6.0%未満となるまでG P C G 1を用いて50 の吸気温度で乾燥させた。吸気流を調整して湿潤顆粒の流動化を維持した。乾燥させた顆粒をボウルから清浄な二重ポリエチレンライニング容器に移し、顆粒をステンレス鋼#24メッシュスクリーンを備えるF i t z m i l lにK n i f e M o d e及び2000 r p m ~ 3000 r p mの速度で通した。必要量のタルクを粉碎顆粒及び即時放出顆粒中の2%タルクの重量に基づいて計算した。粉碎顆粒及びタルクをP h a r m a t e c h M i n i b l e n d e rに投入し、5分間ブレンドした。ブレンドを清浄な二重ポリエチレンライニング容器に排出した。

30

40

【0103】

封入

バッチ収率を決定した。バッチ収率に基づいて、必要量の腸溶コーティングビーズ及びタルクを(99 / 1の重量比で)計算し、分注した。腸溶コーティングビーズ及びタルクを適切なサイズのプラスチックバッグに入れ、プラスチックバッグを10分間振ることによって手作業でブレンドした。ブレンド及び即時放出顆粒( C D / L D E E - S )を00

50

サイズのゼラチンカプセルにMG Flexalab Encapsulatorを用いて封入した。IPX203-C0016についてはブレンドを封入したが、即時放出顆粒(CD/LDEE-S)は封入しなかった。表4にIPX203-C0012、IPX203-C0013及びIPX203-C0016の標的充填重量を示し、表5にIPX203-C0012、IPX203-C0013及びIPX203-C0016の組成を挙げる。

【0104】

【表4】

表4：IPX203-C0012、IPX203-C0013及びIPX203-C0016の標的充填重量

	標的充填重量 (mg/カプセル)	
	腸溶コーティングビーズ	即時放出顆粒
IPX203-C0012	389.5	200.0
IPX203-C0013	412.0	200.0
IPX203-C0016	252.6	N/A

10

【0105】

【表 5】

表 5 : IPX203-C0012、IPX203-C0013及びIPX203-C0016の配合組成

成分	IPX203-C0012		IPX203-C0013		IPX203-C0016	
	量 (mg/ カプセル)	% (w/w)	量 (mg/ カプセル)	% (w/w)	量 (mg/ カプセル)	% (w/w)
カルビドパ、USP	54.0	9.2	54.0	8.8		
レボドパエチルエステル スクシネート、 二水和物	306.4	52.0	306.4	50.1	81.8	32.4
微結晶性セルロース、 NF	95.4	16.2	95.4	15.6	37.7	14.9
アミノメタクリレート コポリマー、NF (Eudra git(登録商標) E100)	33.1	5.6	33.4	5.5	91.1	36.1
フマル酸、NF (微細顆粒)	15.9	2.7	15.9	2.6	6.3	2.5
酢酸セルロース、 NF (CA-398-10 NF)	9.1	1.5	12.9	2.1	0.0	
タルク、USP	13.1	2.2	15.2	2.5	13.9	5.5
メタクリル酸コポリマ ー、タイプB、NF (Eudra git(登録商標) S100)	8.5	1.4			10.6	4.2
メタクリル酸コポリマ ー、タイプA、NF (Eud ragit(登録商標) L100)	4.3	0.7	25.9	4.2	5.3	2.1
クエン酸トリエチル、 NF	3.7	0.6	7.4	1.2	4.5	1.8
ポビドン、USP (Plasdo ne、K-29/32)	3.2	0.5	3.2	0.5	1.3	0.5
ポリエチレングリコー ル、NF	0.5	0.1				
第二リン酸カルシウム 、無水	24.3	4.1	24.3	4.0		
ヒドロキシプロピルセ ルロース、 NF (Klucel-EXF)	14.0	2.4	14.0	2.3		
クロスカルメロースナ トリウム、 NF (Ac-Di-Sol)	4.0	0.7	4.0	0.7		
合計	589.5	100.0	612.0	100.0	252.6	100.0

\* 54 mgのカルビドパ、USPは50 mgのカルビドパ無水物に相当する。

\*\* 306 mgのレボドパエチルエステルスクシネート二水和物は、228 mgのレボドパエチルエステル及び200 mgのレボドパに相当する。

## 【0106】

II. IPX203 B13-01用のエンタカポンカプセルを製造する加工手順  
IPX203-C0014カプセル用のコアビーズの調製

必要量のエンタカポン、微結晶性セルロース、ポビドンK29-32及び精製水を分注した。精製水を容器に投入し、攪拌子を用いて攪拌し、ポビドン(1.0%の固体ブレンド)を6/133.2のポビドン/水重量比で水にゆっくりと添加し、ポビドンが完全に溶解するまで混合を続けた。噴霧ポンプを標的造粒噴霧速度(23 g/分)に校正し、84.0%エンタカポン及び15.0%微結晶性セルロースを高剪断造粒機に投入し、200 rpm~300 rpmのインペラ速度及び1400 rpm~1600 rpmのチョッパー速度で1分間~5分間乾式混合した。全ての溶液が噴霧されるまで溶液を造粒ボウル内に噴霧し、必要に応じて精製水による造粒を続けた。噴霧が完了した後、顆粒を2分間湿式混合した。次いで湿潤顆粒を、0.8 mm孔径スクリーンを備える押出機(MG 55 Multi Granulator)を用いて50 rpmの押出速度で押出した。押出

10

20

30

40

50



物を二重ポリエチレンライニングバッグに回収した。また、回収した押出物を秤量し、1回当たりの量を200g～210gの範囲に調整した。

【0107】

秤量した1回量の押出物を、3mmクロスハッチディスクを備える球形化機に投入し、1000rpmの球形化速度で1分間～2分間球形化した。球形化したビーズを二重PEバッグに排出した。湿潤ビーズを、流動層乾燥機(Glatt GPCP-1)において $35 \pm 10$ の入り口温度で乾燥減量が5.0%以下となるまで乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、中央に24-MGメッシュスクリーン、最上部に16-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。24-MGメッシュ上に保持されたビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収し、受皿及び16-MGメッシュスクリーン上のビーズを除いた。

10

【0108】

IPX203-C0014の腸溶コーティング

必要量のクエン酸トリエチル、タルク、メタクリル酸コポリマー分散液、NF(Eudragit(登録商標) L30D-55)及び水を計算し、分注した。精製水をステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、クエン酸トリエチル(TEC)、タルク及び腸溶性コポリマー分散液を精製水の渦中にゆっくりと添加し、材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず攪拌した。腸溶性コポリマー/タルク/TECの重量比は63.0/30.7/6.3であった。

【0109】

20

噴霧ポンプを、溶液を用いて蠕動ポンプの標的コーティング噴霧速度に較正した。コアビーズを、Wursterインサートを備えるGlatt GPCG-1を用いて $35 \pm 10$ の吸気温度、1.0パール～2.0パールの噴霧化空気圧及び15mm～30mmのWurster隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を $30 \pm 5$ に維持した。

【0110】

標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを $30 \pm 10$ の吸気温度で湿度が5%未満となるまで乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に12-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。12-MGメッシュスクリーンに通したビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収し、12-MGメッシュスクリーン上に残った過大ビーズは除いた。

30

【0111】

IPX203-C0014の封入

必要量の腸溶コーティングビーズ及びタルクを(99/1の重量比で)計算し、分注し、腸溶コーティングビーズ及びタルクを適切なサイズのプラスチックバッグに投入した。プラスチックバッグを少なくとも5分間振ることによってビーズ及びタルクを手作業でブレンドした。ブレンドを00サイズのゼラチンカプセルにMG Flexalab Encapsulatorを用いて封入した。標的充填重量は505mgとした。表6にIPX203-C0014の組成を挙げる。

【0112】

40

## 【表 6】

表 6：エンタカボンカプセル(IPX203-C0014)の配合組成

成分	% (w/w)	量 (mg/カプセル)
エンタカボン	79.2	400.0
微結晶性セルロース、NF (Avicel PH-101)	14.1	71.4
ポビドン、USP (Plasdone, K-29/32)	1.0	4.8
メタクリル酸コポリマー分散液、 NF (Eudragit (登録商標) L30D-55)	3.0	15.0
タルク、USP	2.4	12.3
クエン酸トリエチル、NF	0.3	1.5
合計	100.0	505.0

10

## 【0113】

III. 薬物動態についての最終 LDEE-S-二水和物剤形の *in vitro* 放出プロファイル (IPX203-B13-01)

表 7 に、5 アームクロスオーバー PK 分析 (IPX203-B13-01) の試験計画を挙げる。

## 【0114】

## 【表 7】

【表 7】

表 7：IPX203 B13-01 の投与計画

計画	剤形	CD/カプセル	LD/カプセル	エンタカボン /カプセル
計画 A	IPX203-C0012	50mg	200mg*	N/A
計画 B	IPX203-C0012+ IPX203-C0014	50mg	200mg*	400mg
計画 C	IPX203-C0013+ IPX203-C0014	50mg	200mg*	400mg
計画 D	IPX203-C0013+ IPX203-C0016+ IPX203-C0014	50mg	255.6mg*	400mg
計画 E	Stalevo (登録商標) 150mg	37.5mg	150mg	200mg

20

\*配合物中の LDEE-S-二水和物の総量をベースとした LD 等価用量

30

## 【0115】

計画 A ~ D の *in vitro* 放出プロファイルを、USP I 溶解法を用いて 75 rpm の攪拌速度で最初の 2 時間は擬似胃液 (pH 1.0) 中、続いて擬似腸液 (pH 7.0) 中で測定した。図 4 はこれらの試験計画の放出プロファイルを示す。

## 【0116】

T90 (90% の LDEE-S-二水和物放出の持続時間) は計画 B、C 及び D についてそれぞれおよそ 3 時間、4.5 時間及び 6 時間である。LDEE-S-二水和物カプセル (C0012) を計画 A 及び計画 B の両方について使用した。

40

## 【0117】

IV. *in vivo* 評価 (IPX203-B13-01)

調製された剤形 IPX203-C00012、IPX203-C00013 及び IPX203-C00014 及び IPX203-C0016 の *in vivo* パフォーマンスを、IPX203-B13-01 の相対バイオアベイラビリティ分析において絶食条件下、12 人の健常ボランティアで評価した。4 つの試験治療は以下のとおりとした：

計画 A：C0012

計画 B：C0012 + C0014

計画 C：C0013 + C0014

50

計画D：C0013 + C0016 + C0014

計画E：Stalevo 150（参照）

ここで、C0012はT90が約3時間の228mgのLDEE ERビーズ及び50mgのCDを含有し、

C0013はT90が約5時間の228mgのLDEE ERビーズ及び50mgのCDを含有し、

C0014は400mgの腸溶コーティングエンタカポンを含有し、

C0016はT90が約12時間の77mgのLDEE ERビーズを含有していた。

【0118】

図5にこれら全ての計画についてのレボドパ血漿プロファイルを示す。図5に示される *in vivo* 血漿プロファイルに基づく、*in vivo* 血漿プロファイルは図4に示される *in vitro* 溶解プロファイルと良好に相関する。図5から計画Dが最も長い治療範囲及び一定の血漿プロファイルを有することが実証される。

【0119】

実施例3

調製されたカルビドパビーズ

CDビーズのコアビーズを造粒 - 押出 - 球形化技術に基づいて配合した。30% (w/w) MCCをコアシード配合物に使用した。制御放出コーティング層は必要としなかった。CDコアビーズを、EUDRAGIT（登録商標）S100及びL100を2：1の比率で含む腸溶コーティング配合物で腸溶コーティングした。腸溶コーティングレベルは5%とした。表8にCDビーズの最終配合物の組成をまとめた。

【0120】

【表8】

表8：CDビーズ配合物の組成

成分	組成 (%(w/w))
カルビドパ	66.44
微結晶性セルロース、NF	28.47
メタクリル酸コポリマー、タイプA、NF(Eudragit(登録商標) L100)	1.14
メタクリル酸コポリマー、タイプB、NF(Eudragit(登録商標) S100)	2.35
クエン酸トリエチル、NF	1.00
タルク、USP	0.60
合計	100.0

【0121】

実施例4

コーティング組成を除く実施例1の調製手順を本実施例で繰り返した。コアビーズを初めに酢酸セルロースポリマー又はヒプロメロース及びエチルセルロースの組合せのいずれかでコーティングした。コーティングしたビーズを、キトサン又はポリカルボフィル又はEudragit（登録商標）E100で更にコーティングした。第2の層コーティングの後、ビーズをEudragit（登録商標）L100-55で更にコーティングした。表9に4つの配合物IPX203 - C0007、IPX203 - C0008、IPX203 - C0009及びIPX203 - C0010の組成を示す。

【0122】

## 【表 9】

表 9：粘膜付着性ポリマーとしてキトサン又はポリカルボフィルを用いた  
LDEE-Sビーズの配合物の組成

成分	組成(%(w/w))			
	IPX203- C0007	IPX203- C0008	IPX203- C0009	IPX203- C0010
レボドパエチルエステルスク シネート、二水和物	39.45	45.18	31.14	45.30
微結晶性セルロース、NF	18.21	20.85	14.37	20.91
フマル酸、NF	3.03	3.48	2.40	3.48
ポビドン、 USP(Plasdone、K-29/32)	0.61	0.70	0.48	0.70
ヒプロメロース、タイプ2910、 USP(Pharmacoat 606,6cps)	2.82	--	2.23	4.22
エチルセルロース、NF(Ethoce l、Standard-10 FP Premium)	11.28	--	8.90	16.89
ポリカルボフィル、 USP(Noveon(登録商標) AA-1)	3.77	--	--	4.57
酢酸セルロース、 NF(CA-398-10 NF)	--	4.21	--	--
キトサン、NF(ChitoPharm (登録商標)S)(製品#50222178)	--	3.74	--	--
氷酢酸、USP	--	1.01	--	--
アミノメタクリレートコポリ マー、 NF(Eudragit(登録商標) L100)	--	--	17.86	--
メタクリル酸コポリマー、タ イプC、NF(Eudragit(登録商 標) E100-55)	11.91	11.91	11.90	1.76
クエン酸トリエチル、NF(PG)	1.99	1.99	1.98	0.29
タルク、USP	6.94	6.93	8.73	1.87
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

## 【 0 1 2 3 】

## 実施例 5

## I . IPX203 - B14 - 01 生物学的研究用の配合物

4つの試験配合物を生物学的研究IPX203 - B14 - 01において評価した。IPX203 - C0023、- C0024及び- C0025配合物では1つのカプセル中に2つの成分が存在していた。IPX203 - C0026では1つのカプセル中に3つの成分が存在していた。下記表10に各々の生成物の配合物情報を示し、表11～表13に各々の成分の配合組成を示した。

## 【 0 1 2 4 】

## 【表 10】

表 10：相対バイオアベイラビリティ研究IPX203-B14-01用の試験配合物

試験配合物	成分I:IR		成分II:LD ER	エンタカボン (ENT)成分
	CD(mg)	LD(mg)	プロトタイプ ／LD(mg)	ENT(mg)
IPX203-C0023	50	80	プロトタイプ I/280	0
IPX203-C0024			プロトタイプ III/280	
IPX203-C0025			プロトタイプ II/280	
IPX203-C0026			プロトタイプ II/280	200
Stalevo(登録商標) 100(参照)	CD/LD/ENT(25/100/200mg)			

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

【表 1 1】

表 1 1 : IPX203成分IIのプロトタイプ配合物の組成

成分	組成 (%)		
	プロトタイプI	プロトタイプII	プロトタイプIII
コアビーズ			
レボドパ	65.26	62.15	61.03
微結晶性セルロース	8.82	8.40	8.25
マンニトール	8.82	8.40	8.25
ラウリル硫酸ナトリウム	4.41	4.20	4.12
ポビドン	0.88	0.84	0.82
CA/コポビドン層 (第1の層)			
酢酸セルロース	..	1.89	1.85
コポビドン	..	2.31	2.27
Eudragit(登録商標) E100層(第2の層)			
Eudragit(登録商標) E100	6.42	6.41	3.93
タルク	0.63	0.65	0.40
腸溶性層 (第3の層)			
Eudragit(登録商標) L100	3.34	3.33	6.36
クエン酸トリエチル	0.96	0.95	1.81
タルク	0.47	0.48	0.91
合計	100.0	100.0	100.0

10

20

【 0 1 2 6 】

【表 1 2】

表 1 2 : 成分I配合物の組成

成分	組成物 %(w/w)
カルビドパ	35.86
レボドパ	53.14
クロスカルメロースナトリウム	7.00
ポビドン	3.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00
合計	100.0

30

【 0 1 2 7 】

【表 1 3】

表 1 3 : エンタカポン成分の配合組成

成分	%(w/w)
エンタカポン	73.15
微結晶性セルロース、NF(Avicel PH-101)	14.25
ポビドン、USF(Plasdone、K-29/32)	1.90
デンプングリコール酸ナトリウム	3.80
ラウリル硫酸ナトリウム、NF	1.90
メタクリル酸コポリマー、タイプA、NF(Eudragit(登録商標) L100)	3.50
タルク、USP	0.50
クエン酸トリエチル、NF	1.00
合計	100.0

40

【 0 1 2 8 】

II. IPX203 B14-01 生物学的研究用のIPX203カプセルを製造する  
加工手順

50

## 成分Ⅰの調製

ポビドンを経製水に完全に溶解した後、ポビドン溶液により噴霧ポンプを標的造粒噴霧速度（40 mL / 分）に較正した。CD、LD、クロスカルメロースナトリウムを高剪断造粒機に投入し、150 rpmのインペラ速度及び1800 rpmのチョッパー速度で1分間～5分間乾式混合した。混合を続けながら、全ての溶液が噴霧されるまで工程1の溶液を造粒ボウル内に噴霧し、必要に応じて精製水による造粒を続けた。顆粒を回収し、湿潤顆粒を流動層乾燥機（Glatt GPCP-1）において65 の入り口温度で乾燥減量が2.5%以下となるまで乾燥させた。乾燥顆粒をFitzmillに通し、30メッシュスクリーンを通した材料を回収した。回収した材料をステアリン酸マグネシウムとブレンドした。

10

## 【0129】

## カルビドパ含有顆粒又はビーズの代替的調製

湿式造粒プロセス中の潜在的カルビドパ分解を回避するために、ローラー圧縮による乾式造粒プロセスを開発した。表14に示されるこの配合物における手順を下記に説明する。

## 【0130】

適切な量のカルビドパ、レボドパ、微結晶性セルロース及びクロスカルメロースナトリウムを好適なミキサーに投入した。材料を適切な時間にわたって乾式混合した後、ローラー圧縮機に制御速度で投入してローラー圧縮プロセスを開始した。ローラー圧縮の後、回収した材料の圧縮シートをコロイド状二酸化ケイ素と適切な時間にわたってブレンドした後、好適な粉碎機を用いて乾燥顆粒へと粉碎した。最後に、粉碎顆粒をブレンダーでステアリン酸マグネシウムとブレンドした。

20

## 【0131】

## 【表14】

表14：乾式造粒法によるレボドパ／カルビドパIR顆粒の組成

成分	組成(%(w/w))
カルビドパ	37.0
レボドパ	35.0
微結晶性セルロース	20.0
クロスカルメロースナトリウム	4.0
コロイド状二酸化ケイ素	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計	100.0

30

## 【0132】

カルビドパ及びレボドパの量及び比率は、乾燥顆粒又はビーズのパフォーマンスが損なわれない限り所望に応じて調整することができる。

## 【0133】

同様に、カルビドパを含有する制御放出ビーズを、速度制御性賦形剤、粘膜付着性ポリマー及び／又は腸溶コーティング剤を組み込むことで規定のような乾式造粒法によって調製することができる。エンタカボン含有ビーズ又は顆粒も乾式造粒法により調製することができる。

40

## 【0134】

## 成分Ⅱの調製

## 成分Ⅱ用のコアビーズの調製

ポビドンを経製水に完全に溶解した後、噴霧ポンプをポビドン溶液で標的造粒噴霧速度（18 mL / 分）に較正した。LD、微結晶性セルロース、マンニトール及びラウリル硫酸ナトリウムを高剪断造粒機に投入し、250 rpmのインペラ速度及び1800 rpmのチョッパー速度で1分間～5分間乾式混合した。全ての溶液が噴霧されるまで工程1の溶液を造粒ボウル内に噴霧し、必要に応じて精製水による造粒を続けた。湿潤顆粒を、0

50

、9 mm孔径スクリーンを備える押出機 (MG 55 Multi Granulator) を用いて75 rpmの押出速度で押出した。押出物を回収し、そのように回収された押出物を、3 mmクロスハッチディスクを備える球形化機に投入した。押出物を800 rpmの速度で1分間～2分間球形化した。湿潤ビーズを、流動層乾燥機 (Glatt GPCP-1) において $65 \pm 10$  の入り口温度で乾燥減量が2.5%以下となるまで乾燥させた。乾燥ビーズを底部に24-MGメッシュスクリーン、最上部に16-MGメッシュスクリーンを備える機械篩 (Vibroscreen) に通した。24-MGメッシュスクリーン上に残ったビーズを二重ポリエチレンライニングバッグに回収し、過大及び過小ビーズは廃棄した。

【0135】

CA/コポビドン層コーティング (成分IIのプロトタイプII及びIII用)

酢酸セルロース及びコポビドン (Kollidon VA64) を、アセトン及びイソプロピルアルコール (IPA) 溶液の混合物 (重量比4/1のアセトン/IPA) に完全に溶解した。コーティングのためにポンプを校正し、15 g/分の標的噴霧速度に設定した。上記のコアビーズを、Wursterインサートを備えるGlatt GPCG 2を用いて35 の吸気温度、2.0バールの噴霧化空気圧及び30 mmのWurster隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度及び噴霧速度を調整して、排気温度を $25 \pm 5$  に維持した。標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを35 の吸気温度で30分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に14-MGメッシュスクリーンを備える機械篩 (Vibroscreen) に通した。14-MGメッシュスクリーンに通したビーズを回収し、過大ビーズは除いた。

【0136】

Eudragit (登録商標) E100層コーティング

アセトン、IPA及び精製水 (68/20/12のアセトン/IPA/水重量比) をステンレス鋼容器に分注し、撹拌子を用いて撹拌を開始した。撹拌時に、クエン酸トリエチル、アミノメタクリレートコポリマー (Eudragit (登録商標) E100) を混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。撹拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、撹拌した。噴霧ポンプを、上記の溶液を用いて標的コーティング噴霧速度 (10 g/分) に校正した。ビーズ (プロトタイプI並びにプロトタイプII及びIIIによる) を、Wursterインサートを備えるGlatt GPCG 2を用いて33 の吸気温度、2.0バールの噴霧化空気圧及び30 mmのWurster隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度及び噴霧速度を調整して、排気温度を $26 \pm 5$  に維持した。標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを35 の吸気温度で30分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に14-MGメッシュスクリーンを備える機械篩 (Vibroscreen) に通した。14-MGメッシュスクリーンに通したビーズを回収し、過大ビーズは除いた。

【0137】

腸溶 (Eudragit (登録商標) L100) コーティング

アセトン及びイソプロピルアルコールを40/60の重量比でステンレス鋼容器に分注し、撹拌子を用いて撹拌した。撹拌時に、腸溶性コポリマー Eudragit (登録商標) L100及びクエン酸トリエチル (TEC) を混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。腸溶性コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。撹拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、絶えず撹拌した。噴霧ポンプを、上記の溶液を用いて標的コーティング噴霧速度 (9 g/分) に校正した。Eudragit (登録商標) Eコーティングビーズを、Wursterインサートを備えるGlatt GPCG 2を用いて35 の吸気温度、2.0バールの噴霧化空気圧及び30 mmのWurster隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度及び噴霧速度を調整して、排気温度を $27 \pm 5$

10

20

30

40

50

に維持した。標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを38の吸気温度で30分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に14-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。14-MGメッシュスクリーンに通したビーズを回収し、過大ビーズは除いた。

#### 【0138】

エンタカボン成分の調製(IPX203-C0026用)

ポビドンを経製水に完全に溶解した。エンタカボン、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム及び微結晶性セルロースを高剪断造粒機に投入し、200rpm~300rpmのインペラ速度及び1400rpm~1600rpmのチョッパー速度で1分間~5分間乾式混合した。全ての溶液が使用されるまで溶液を19ml/分の噴霧速度で造粒ボウル内に噴霧し、必要に応じて経製水による造粒を続けた。湿潤顆粒を、0.9mm孔径スクリーンを備える押出機(MG 55 Multi Granulator)を用いて55rpmの押出速度で押出した。押出物を回収し、3mmクロスハッチディスクを備える球形化機に投入した。押出物を650rpmの球形化速度で2分間球形化した。湿潤ビーズを、流動層乾燥機(Glatt GPCP-1)において40±5の入り口温度で乾燥減量が5.0%以下となるまで乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、中央に24-MGメッシュスクリーン、最上部に16-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。24-MGメッシュ上に残ったビーズを回収し、受皿及び16-MGメッシュスクリーン上のビーズを除いた。アセトン及びイソプロピルアルコールを40/60の重量比でステンレス鋼容器に分注し、攪拌子を用いて攪拌した。攪拌時に、腸溶性コポリマーEudragit(登録商標) L100及びTECを混合溶媒の渦中にゆっくりと添加した。腸溶性コポリマーが完全に溶解するまで混合を続けた。攪拌時に、タルクを溶液の渦中にゆっくりと分散させた。材料が完全に分散するまで混合を続けた。懸濁液はコーティングプロセスの間中、攪拌した。噴霧ポンプを、溶液を用いて標的コーティング噴霧速度(8g/分)に較正した。コアビーズを、Wursterインサートを備えるGlatt GPCG 1を用いて35±10の吸気温度、1.5バールの噴霧化空気圧及び15mm~30mmのWurster隔壁高さでコーティングした。コーティング時に吸気温度、排気フラップ及び噴霧速度を調整して、排気温度を27±5に維持した。標的量のコーティング溶液を噴霧した後、コーティングしたビーズを40の吸気温度で20分間乾燥させた。乾燥ビーズを底部に受皿、最上部に14-MGメッシュスクリーンを備える機械篩(Vibroscreen)に通した。14-MGメッシュスクリーンに通したビーズを回収し、過大ビーズは除いた。

#### 【0139】

封入

必要量の成分I及び成分IIビーズ及びタルクを分注した。配合物IPX203-C0026については、エンタカボン成分ビーズも分注した。タルクを99/1のビーズ/タルク重量比で秤量し、成分IIビーズ及びタルクを十分にブレンドした。IPX203-C0026製品については、タルクを99/1のENTビーズ/タルク重量比でも秤量し、エンタカボンビーズ及びタルクを十分にブレンドした。成分I顆粒及び成分IIビーズ(封入セクションによる)をサイズ00の硬ゼラチンカプセルに、IPX203製品IPX203-C0023、-C0024及び-C0025の標的充填重量でMG Flexalab Encapsulatorを用いて封入した。成分I顆粒、成分IIビーズ(封入セクションによる)及びエンタカボンビーズ(封入セクションによる)をサイズ00の硬ゼラチンカプセルに、IPX203製品IPX203-C0026の標的充填重量でMG Flexalab Encapsulatorを用いて封入した。

#### 【0140】

III. 薬物動態研究(IPX203-B14-01)のための4つの配合物のin vitro LD放出プロファイル

配合物IPX203-C0023、-C0024、-C0025及び-C0026のin vitro放出プロファイルを、USP I溶解法を用いて75rpmの攪拌速度で



最初の2時間は擬似胃液(pH 1.0、酵素なし)中、続いて擬似腸液(pH 7.0、酵素なし)中で測定した。図6にこれらの4つの配合物の放出プロファイルを示す。配合物IPX203-C0025及びIPX203-C0026は同じ成分IIビーズを含有するため、同じ溶解プロファイルを有する。T90(90%のLD放出の持続時間)は-C0023、-C0025及び-C0026、並びに-C0024についてそれぞれおよそ4時間、5時間及び7時間である。

#### 【0141】

IV. in vivo評価(生物学的研究IPX203-B14-01)

調製された生成物IPX203-C0023、-C0024、-C0025及び-C0026のin vivoパフォーマンスを、相対バイオアベイラビリティ研究IPX203-B14-01において19人の健常ボランティアで評価した。IPX203-B14-01は単一施設、非盲検、無作為化、単一用量、5期、5処置クロスオーバー研究であった。各々の治療期間において、被験体に指定研究治療の単回投与を行った。治療間に最低で5日間のウォッシュアウトを設けた。血漿濃度の測定のために投与前及び投与後およそ12時間にわたって血液サンプルを得た。投与時点で18歳~45歳、肥満度指数が $18.0\text{ kg/m}^2 \sim 30.0\text{ kg/m}^2$ (両端値を含む)の30人の健常男性及び女性被験体が参加した。全ての治療を絶食状態で240mLの室温の水とともに被験体に投与した。被験体に研究薬物を粉砕又は咀嚼することなくそのまま飲み込むよう指示した。図7にこれら全ての計画についてのレボドパ血漿プロファイルを示し、表15にStalevo(登録商標)に対するPKパラメーターを示す。

#### 【0142】

#### 【表15】

表15: IPX203 B13-01研究(n=19)において試験した全ての計画のPKパラメーター

配合物	IPX203試験配合物/Stalevo (登録商標)の%		IPX203試験配合物/Stalevo (登録商標)の% (LD用量によって正規化)	
	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
IPX203-C0023	277.3	179.4	77.0	49.8
IPX203-C0024	199.1	121.4	55.3	33.7
IPX203-C0025	226.9	134.0	63.0	37.2
IPX203-C0026	265.9	141.6	73.9	39.3

#### 【0143】

表16にIPX203-C0023、-C0024、-C0025及び-C0026並びに従来の配合物についての50% C<sub>max</sub>を超える持続時間を示す。

#### 【0144】

#### 【表16】

表16: IPX203-C0023、-C0024、-C0025及びC0026並びに従来の配合物についての50% C<sub>max</sub>を超える持続時間

配合物	N	中央値	平均	変動係数%(SD/平均)
IPX203-C0023	19	4.00	4.14	29.88
IPX203-C0024	19	5.38	4.84	35.94
IPX203-C0025	19	5.38	5.20	29.30
IPX203-C0026	19	4.88	5.23	36.32

比較のために正規化したC<sub>max</sub>値

#### 【0145】

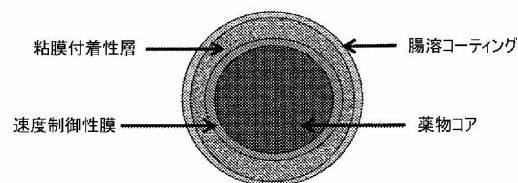
試験配合物と参照製品Stalevo(登録商標)とのLD血漿濃度プロファイルの比較から、(1)IPX203-C0023、-C0024、-C0025及び-C0026配合物に基づくIPX203計画がStalevo(登録商標)よりも持続的な効果を示し(表16及び図7)、加えて、IPX203配合物がSinemet(登録商標)又はSinemet CR(登録商標)よりも持続的な効果を示し(表16及び図3、Si

nemet (登録商標) CR (N = 11) については、 $T > 50\% C_{max}$  は約 3.4 時間である)、(2) IPX203 配合物、すなわち IPX203 - C0023、- C0024、- C0025 及び - C0026 配合物が Stalevo (登録商標) と比較して LD の比較的平坦な血漿プロファイルを示し (図 7)、(3) IPX203 - C0023、- C0024、- C0025 及び - C0026 配合物の  $50\% C_{max} \sim C_{max}$  の持続時間が Stalevo (登録商標) よりもはるかに長く (Stalevo (登録商標) の 2.3 時間と比較して試験配合物ではおよそ 4.1 時間 ~ 5.2 時間)、(4) IPX203 - C0023、- C0024、- C0025 及び - C0026 配合物の  $50\% C_{max} \sim C_{max}$  の持続時間の変動が Stalevo (登録商標) よりも小さいことが示される。

10

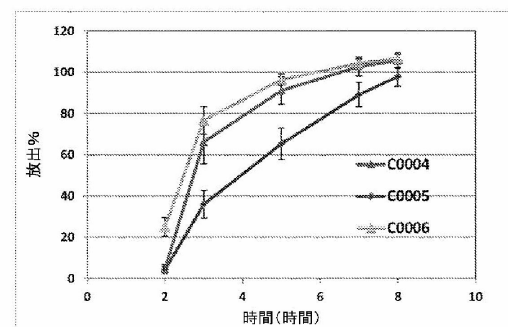
【図 1】

腸溶コーティング、粘膜付着性多粒子の概略構成



【図 2】

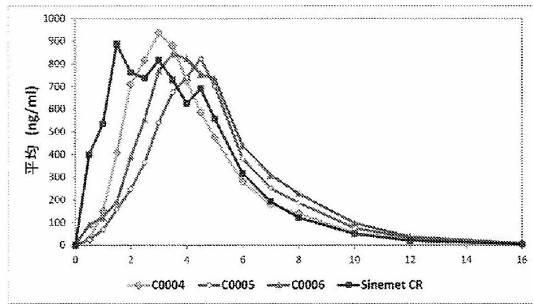
IPX203 LDEE-S 配合物の in vitro 溶解プロファイル



注記: 溶解法は pH1.0 で 120 分間、続いて pH7 のリン酸緩衝液に切り替えるバスケット速度 75rpm の USP 装置 1 である

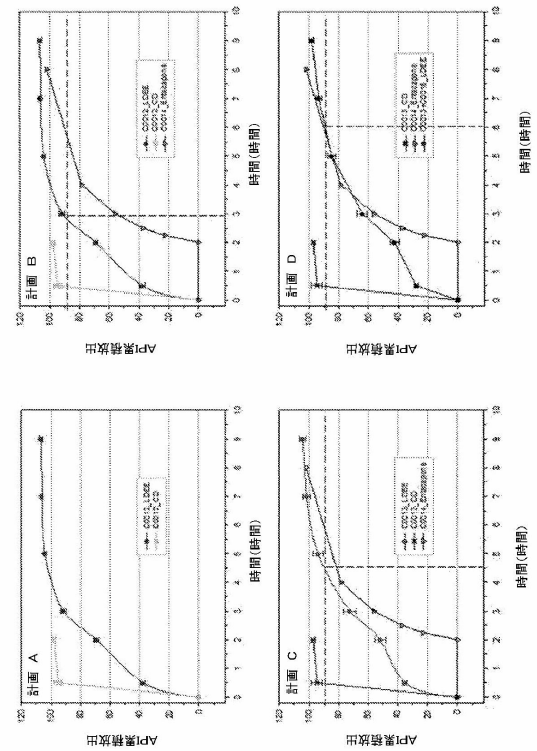
【図 3】

IPX203カプセル及びSinemet  
CR錠のLD平均血漿濃度プロファイル



【図 4】

in vitro放出プロファイル

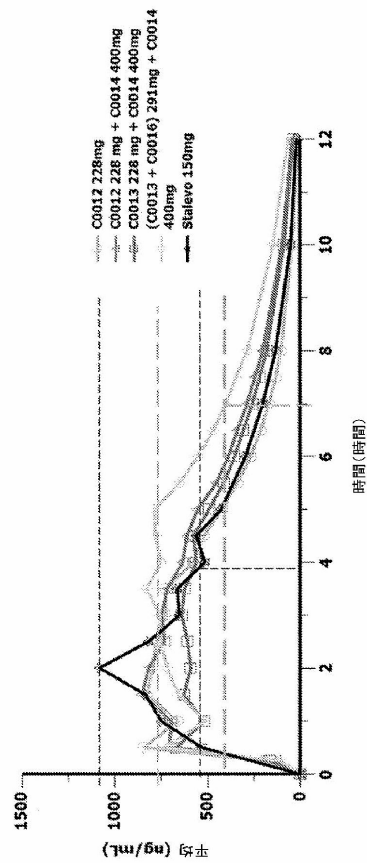


【図 5】

in vivoレボドパ血漿プロファイル

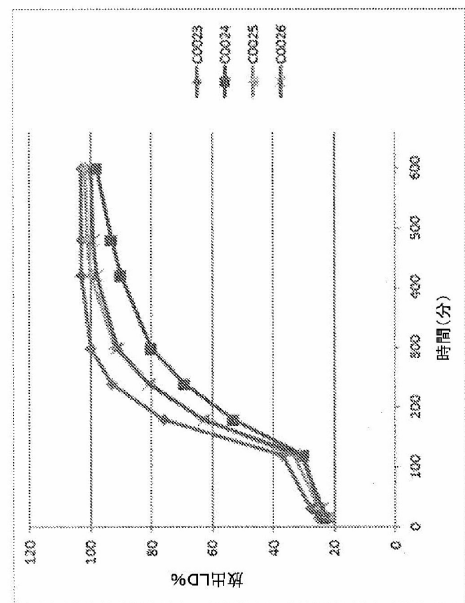
IPX203-B13-01 (N=12)

薬物=レボドパ



【図 6】

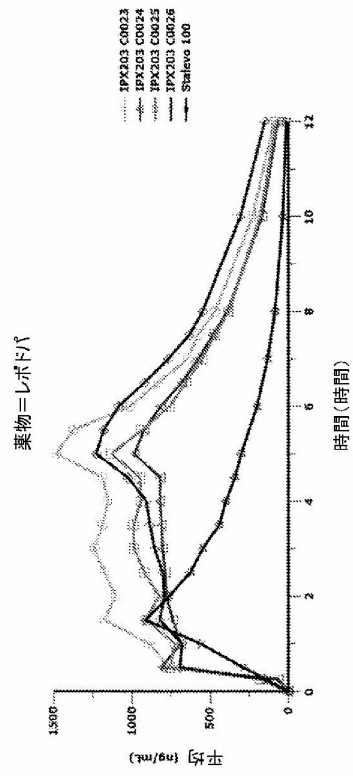
IPX203-C0023、-C0024、-C0025及び  
-C0026配合物のin vitro放出プロファイル



【図 7】

IPX203-B14-01 PK研究において試験した  
全配合物のin vivoレボドパ血漿プロファイル

平均プロファイル



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16

(74)代理人 100128668

弁理士 齋藤 正巳

(74)代理人 100134393

弁理士 木村 克彦

(74)代理人 100136799

弁理士 本田 亜希

(72)発明者 スー, アン

アメリカ合衆国 9 4 5 4 4 カリフォルニア, ヘイワード, ハントウッド アヴェニュー 3 0  
8 3 1, インパックス ラボラトリーズ, インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ドン, リャン, シー.

アメリカ合衆国 9 4 5 4 4 カリフォルニア, ヘイワード, ハントウッド アヴェニュー 3 0  
8 3 1, インパックス ラボラトリーズ, インコーポレイテッド気付

(72)発明者 デイン, エイミー

アメリカ合衆国 9 4 5 4 4 カリフォルニア, ヘイワード, ハントウッド アヴェニュー 3 0  
8 3 1, インパックス ラボラトリーズ, インコーポレイテッド気付

(72)発明者 グプタ, スニール

アメリカ合衆国 9 4 5 4 4 カリフォルニア, ヘイワード, ハントウッド アヴェニュー 3 0  
8 3 1, インパックス ラボラトリーズ, インコーポレイテッド気付

審査官 常見 優

(56)参考文献 国際公開第2012/136816(WO, A1)

特表2005-528430(JP, A)

特表2011-507956(JP, A)

国際公開第99/017745(WO, A1)

特表2011-518418(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)